เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเมอโรพีเนมในผู้ป่วยทารกขั้นวิกฤต

น.ส.วัลย์ลิกา ยนต์วิเศษ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

POPULATION PHARMACOKINETICS OF MEROPENEM IN CRITICALLY ILL INFANT PATIENTS

Miss Wanlika Yonwises

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Clinical Pharmacy
Department of Pharmacy Practice
FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
Chulalongkorn University
Academic Year 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเมอโรพีเนมในผู้ป่วยทารกขั้นวิกฤต
โดย	น.ส.วัลย์ลิกา ยนต์วิเศษ
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.วันชัย ตรียะประเสริฐ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	นายแพทย์นพดล วัชระชัยสุรพล แพทย์หญิงสุวพร อนุกูลเรืองกิตติ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.วันชัย ตรียะประเสริฐ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(นายแพทย์นพดล วัชระชัยสุรพล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(แพทย์หญิงสุวพร อนุกูลเรืองกิตติ์)

..... กรรมการ
(อาจารย์ เภสัชกรหญิงโชติรัตน์ นครานุรักษ์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

วัลย์ลิกา ยนต์วิเศษ : เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเมอโรพีเนมในผู้ป่วยทารกขั้นวิกฤต. (POPULATION PHARMACOKINETICS OF MEROPENEM IN CRITICALLY ILL INFANT PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. ภก. ดร.วันชัย ตรียะประเสริฐ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : นพ.นพดล วัชระชัยสุรพล,พญ.สุวพร อนุกูลเรืองกิตติ์

วัตถุประสงค์: เพื่อวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์และปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมอโรพีเนมในผู้ป่วยเด็กทารกขั้นวิกฤต

วิธีดำเนินการศึกษา: การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ในผู้ป่วยเด็กทารกขั้นวิกฤตอายุ 1 เดือน ถึง 2 ปี ที่ได้รับยาเมอโรพีเนมในการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างวันที่ 4 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 ถึง 4 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 จำนวน 35 ราย ข้อมูลระดับยาในรูปอิสระของเมอโรพีเนมในเลือด จำนวน 160 ตัวอย่าง ถูกวิเคราะห์ด้วยเครื่อง high-performance liquid chromatography with ultraviolet (HPLC-UV) และนำมาสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยใช้โปรแกรม nonlinear mixed-effects modeling (NONMEM) ทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองโดยการทดสอบภายในด้วยวิธี bootstrap analysis และวิเคราะห์กราฟ prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) เพื่อประเมินความถูกต้อง แม่นยำในการทำนายของแบบจำลองสุดท้าย

ผลการศึกษา: แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one-compartment model with first-order elimination มีความเหมาะสมกับการศึกษานี้ อัตราการกำจัดยาและปริมาตรการกระจายยาของประชากรมีค่าเท่ากับ 1.33 ลิตรต่อชั่วโมง และ 2.27 ลิตร ตามลำดับ ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดของยาเมอโรพีเนม คือ น้ำหนัก และอัตราการกำจัดของครีเอตินิน ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายของยาเมอโรพีเนม คือ น้ำหนัก ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตรากำจัดยาและปริมาตรการกระจายยาเปรียบเทียบระหว่างแบบจำลองพื้นฐานและแบบจำลองสุดท้าย พบว่า มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการประเมินแบบจำลอง พบว่า แบบจำลองสุดท้ายมีความถูกต้อง แม่นยำ และสามารถนำมาทำนายได้ดี

สรุปผลการศึกษา: การศึกษานี้ได้พัฒนาและทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเมอโรพีเนมในผู้ป่วยเด็กทารกขั้นวิกฤต โดยพบว่า น้ำหนัก และอัตราการกำจัดของครีเอตินิน เป็นปัจจัยร่วมที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาตร์ของยาเมอโรพีเนมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำมาเป็นแนวทางในการปรับขนาดยาเมอโรพีเนมให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายในกลุ่มประชากรผู้ป่วยเด็กทารกขั้นวิกฤตที่มีลักษณะประชากรใกล้เคียงกับการศึกษานี้

สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก	ลายมือชื่อนิสิต .....
ปีการศึกษา	2563	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

6176109133 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORD: population pharmacokinetics, pharmacokinetics, meropenem, carbapenems, critically ill, infants

Wanlika Yonwises : POPULATION PHARMACOKINETICS OF MEROPENEM IN CRITICALLY ILL INFANT PATIENTS. Advisor: Assoc. Prof. WANCHAI TREYAPRASERT, Ph.D. Co-advisor: NOPPADOL WACHARACHAISURAPOL, M.D., Suvaporn Anugulruengkitt, M.D.

Objectives: This study aimed to determine the population pharmacokinetic parameters of meropenem and evaluate the covariates affecting population pharmacokinetic parameters in critically ill infants.

Methods: A prospective study was conducted from February 2020 and February 2021 in thirty-five critically ill infant patients between the ages of 1 month to 2 years treated with meropenem at King Chulalongkorn Memorial Hospital in Thailand. A total of 160 free concentrations of meropenem were quantified using a validated high-performance liquid chromatography with ultraviolet (HPLC-UV) detection. Population pharmacokinetics of meropenem were analyzed by the non-linear mixed-effect modeling using NONMEM software. Internal validation methods, including bootstrapping and prediction-corrected visual predictive check (pcVPC), were applied to evaluate the robustness and predictive power of the final model.

Results: A one-compartment model with first-order elimination showed the best fit to the data. The population clearance (CL) and population volume of distribution (V_d) values were 1.33 L/h and 2.27 L, respectively. Weight and creatinine clearance (CRCL) were influential covariates for CL, while weight was the significant covariate for V_d of meropenem. From the base to the final model, the inter-individual variabilities in CL and the V_d were significantly reduced. The model evaluation results suggested robustness and good predictability of the final model.

Conclusions: A population pharmacokinetic model of meropenem in critically ill infant patients was developed and validated. CRCL and weight were identified as significant covariates. The population pharmacokinetic model could be used to recommend the dosage individualization of meropenem in institutions with similar patient population characteristics.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Field of Study:	Clinical Pharmacy	Student's Signature .....
Academic Year:	2020	Advisor's Signature .....
		Co-advisor's Signature .....
		Co-advisor's Signature .....

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลือและสนับสนุนจากหลายท่าน ผู้วิจัยขอขอบคุณอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ รศ. ภก. ดร.วันชัย ตรียะประเสริฐ เป็นอย่างยิ่ง ที่กรุณาให้ความรู้ คำแนะนำปรึกษา สนับสนุน ช่วยเหลือ และช่วยตรวจทาน แก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ จนงานวิจัยนี้สำเร็จโดยสมบูรณ์

ขอขอบคุณ อ. นพ.นพดล วัชระชัยสุรพล อ. พญ.สุวพร อนุกูลเรืองกิตติ์ ผศ. ภญ. ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล อ. ภญ.โชติรัตน์ นครานุรักษ์ และรศ. ภก. ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา ที่กรุณาให้คำแนะนำข้อเสนอแนะต่าง ๆ ช่วยเหลือและสนับสนุนการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณ นายแพทย์ธนกฤต พงพิทักษ์เมธา นายแพทย์สุรชัย เล็กสุวรรณกุล นางสาวภัสสรา ไม้มงคล และเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่เกี่ยวข้องทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือ ช่วยเหลือและสนับสนุนการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณอาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่อบรมให้ความรู้ในด้านต่าง ๆ ที่ได้นำมาใช้ในการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่สนับสนุนทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์ในการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณ ภญ.พัชราภรณ์ นัยโกวิทขจร ภญ.ลีนา เมฆลอย ที่ให้คำปรึกษา ข้อแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการทำวิจัยครั้งนี้

ท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบคุณบิดา มารดา ครอบครัว เพื่อนนิสิต และผู้ที่เกี่ยวข้องทุกท่านที่ให้กำลังใจ ให้คำแนะนำ และให้การสนับสนุนผู้วิจัย จนทำให้วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

วัลย์ลิกา ยนต์วิเศษ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ค

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... ง

กิตติกรรมประกาศ ..... จ

สารบัญ ..... ฉ

สารบัญตาราง ..... ซ

สารบัญรูปภาพ ..... ญ

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ ..... ฏ

บทที่ 1 บทนำ 1

ที่มาและความสำคัญของปัญหา 1

วัตถุประสงค์ของการวิจัย 4

คำจำกัดความในงานวิจัย 4

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการทำวิทยานิพนธ์ 5

บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 6

ผู้ป่วยวิกฤต 6

ข้อมูลยา meropenem 8

ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กวิกฤต 16

เภสัชจลนศาสตร์ประชากร 17

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็ก 22

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย 34

บทที่ 4 ผลการวิจัย 44

บทที่ 5 อภิปรายผล 97

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ 107
บรรณานุกรม 110
ภาคผนวก 117
ภาคผนวก ก การวิเคราะห์ตัวอย่างระดับยาในรูปอิสระของยา meropenem ด้วยเครื่อง HPLC-UV 118
ภาคผนวก ข แบบแผนการใช้ยา meropenem ที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต 121
ภาคผนวก ค แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย 124
ภาคผนวก ง เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม 131
ภาคผนวก จ เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม 141
ภาคผนวก ฉ เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในคน และเอกสารอนุญาตให้เข้าทำการวิจัย 144
ประวัติผู้เขียน 153

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แผนกำหนดการให้ยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป 10
ตารางที่ 2 แผนกำหนดการให้ยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 3 เดือน 10
ตารางที่ 3 แสดงปริมาตรและความเข้มข้นในการผสมยา meropenem 11
ตารางที่ 4 แผนกำหนดการให้ยา meropenem สำหรับผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง 12
ตารางที่ 5 แผนกำหนดการให้ยา meropenem สำหรับผู้ป่วยเด็กที่มีการทำงานของไตบกพร่อง 12
ตารางที่ 6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็ก ... 30
ตารางที่ 7 แบบจำลองทางสถิติที่ใช้วิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem .. 40
ตารางที่ 8 แบบจำลองที่ใช้ทดสอบ covariate model ตามลักษณะข้อมูลของปัจจัย 41
ตารางที่ 9 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย 45
ตารางที่ 10 ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ 46
ตารางที่ 11 ข้อมูลขนาดยา meropenem ที่ผู้ป่วยได้รับ 47
ตารางที่ 12 ข้อมูลการใช้ยา meropenem 48
ตารางที่ 13 ข้อมูลจำนวนตัวอย่างระดับยา meropenem ในเลือด 50
ตารางที่ 14 ความเข้มข้นของระดับยา meropenem ในเลือดที่เวลาต่าง ๆ 51
ตารางที่ 15 การวิเคราะห์หา base model ของแบบจำลองรูปแบบต่าง ๆ 54
ตารางที่ 16 ค่าพารามิเตอร์ของยา meropenem ที่ได้จาก base model 55
ตารางที่ 17 ปัจจัยที่ศึกษาตามลักษณะข้อมูลของปัจจัย 57
ตารางที่ 18 ความสัมพันธ์ร่วม (collinearity) ของปัจจัยต่าง ๆ 60
ตารางที่ 19 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 1 63
ตารางที่ 20 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 2 67
ตารางที่ 21 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 3 72

Chulalongkorn University

ตารางที่ 22 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 4 77
ตารางที่ 23 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 5 82
ตารางที่ 24 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise backward elimination ขั้นที่ 1 88
ตารางที่ 25 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise backward elimination ขั้นที่ 2 89
ตารางที่ 26 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ที่ได้จาก final model 91
ตารางที่ 27 ผลการทดสอบความถูกต้องของ final model ด้วยวิธี bootstrap analysis 95

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยา meropenem 8

ภาพที่ 2 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยา meropenem กับเวลา 51

ภาพที่ 3 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยา meropenem กับเวลาหลังได้รับยา 52

ภาพที่ 4 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยา meropenem กับเวลาหลังได้รับยาสเกลลอการิทึม 52

ภาพที่ 5 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration ของ base model 55

ภาพที่ 6 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration ของ base model 56

ภาพที่ 7 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED) 56

ภาพที่ 8 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ time after dose 56

ภาพที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า CL ของยา meropenem กับ continuous covariates 58

ภาพที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า CL ของยา meropenem กับ categorical covariates 58

ภาพที่ 11 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า V_d ของยา meropenem กับ continuous covariates 59

ภาพที่ 12 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า V_d ของยา meropenem กับ categorical covariates 59

ภาพที่ 13 กราฟ scatterplot matrix ของ continuous covariates 60

ภาพที่ 14 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration ของ final model 92

ภาพที่ 15 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration ของ final model 92

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาพที่ 16 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED) ของ final model 93

ภาพที่ 17 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ time after dose ของ final model 93

ภาพที่ 18 กราฟ prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) ของ final model 96

ภาพที่ 19 กราฟความเข้มข้นของยา meropenem 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ยาทุก 8 ชั่วโมง กับเวลา เปรียบเทียบระหว่างค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินิน 60, 120 และ 240 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร 105

ภาพที่ 20 กราฟระดับยา meropenem ขนาดยา 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ยาทุก 8 ชั่วโมง กับเวลา เปรียบเทียบระหว่างการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมง และ 3 ชั่วโมง ... 106

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
AGE	Age
AIC	Akaike information criterion
C	Concentration
CBC	Complete blood count
CHF	Congestive heart failure
CL	Clearance
C_{obs}	Observed concentration
COV	Covariate
C_{pred}	Predicted concentration
CRCL	Creatinine clearance
CV	Coefficient of variation
CWRES	Conditional weighted residuals
df	Degrees of freedom
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
GA	Gestational age
h	Hour
IIV	Inter-individual variability
IPRED	Individual predicted concentration
IV	Intravenous
IV_i	Individual value
kg	Kilogram
L	Liter
mg	Milligram
MIC	Minimum inhibitory concentration
min	Minute
ml	Milliliter
NONMEM	Nonlinear mixed effect model

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
OFV	Objective function value
PBP	penicillin-binding protein
PCA	Post conceptual age
pcVPC	Prediction-corrected visual predictive check
PELOD	Pediatric Logistic Organ Dysfunction
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
PRED	Population predicted concentration
PRISM	Pediatric Risk of Mortality
pSOFA	Pediatrics Sequential Organ Failure Assessment
PTA	Probability of target attainment
Q	Inter-compartmental
qSOFA	Quick Sequential Organ Failure Assessment
RSE	Relative standard error
RUV	Residual unexplained variability
Scr	Serum creatinine
SD	Standard deviation
SEPSK	Sepsis/septic shock
SEX	Sex
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
sqrt	Square root
TV	Typical value
VASD	Vasoactive drugs
VEN	Invasive mechanical ventilation
V_c	Central volume of distribution
V_d	Volume of distribution
V_p	Peripheral volume of distribution
WT	Weight
ΔOFV	Difference of the objective function value
χ^2	Chi-square

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
ε	Epsilon
η	ETA
ω^2	Omega squared
σ^2	Sigma squared
θ	Theta

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 1
บทนำ

ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะติดเชื้อและภาวะช็อกจากการติดเชื้อประมาณร้อยละ 30 ได้รับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต และมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 25 (1) โดยผู้ป่วยวิกฤตเป็นผู้ป่วยที่มีการดำเนินไปของโรคและเกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา รวมทั้งกระบวนการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายซึ่งนำไปสู่ความพิการหรือการเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว (2) การติดเชื้อเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยวิกฤตซึ่งพบว่า ผู้ป่วยวิกฤตมีการติดเชื้อร้อยละ 51 เชื้อส่วนใหญ่เป็นเชื้อแบคทีเรีย และผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะสูงถึงร้อยละ 71 (3) ในปัจจุบัน พบว่า ผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะตามแผนกำหนดการมาตรฐานที่แนะนำมีผลการรักษาที่ล้มเหลวร้อยละ 25 และนำไปสู่การเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อถึง 2 เท่า (4) ซึ่งการรักษาที่ล้มเหลวมีสาเหตุมาจากระดับยาไม่อยู่ในช่วงการรักษา เนื่องจากผู้ป่วยวิกฤตมีพยาธิสรีรวิทยาที่แตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป และในหอผู้ป่วยวิกฤตมีค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้ (minimum inhibitory concentration; MIC) ของเชื้อต่อยาสูงกว่าผู้ป่วยที่อยู่ในหอผู้ป่วยทั่วไป จึงเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยาสูง (5) ซึ่งการให้ยาปฏิชีวนะตามแผนกำหนดการมาตรฐานอาจจะไม่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤต โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยเด็กซึ่งมีพยาธิสรีรวิทยาที่แตกต่างจากผู้ใหญ่

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ผู้ป่วยเด็กเป็นผู้ป่วยตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 16 ปี (6, 7) ซึ่งเด็กมีสรีรวิทยาที่แตกต่างจากผู้ใหญ่ จึงส่งผลต่อเภสัชวิทยาของยาชนิดต่าง ๆ ที่เด็กได้รับ นอกจากนี้ในเด็กแต่ละช่วงอายุจะมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ที่แตกต่างกัน โดยการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาต่อเภสัชจลนศาสตร์ในเด็ก เช่น ในเด็กแรกเกิดและเด็กทารกจะมีปริมาณอัลบูมินในเลือดลดลง ซึ่งเป็นโปรตีนในร่างกายที่สำคัญที่จับกับยา ส่งผลให้ยาอยู่ในรูปอิสระเพิ่มขึ้น (8, 9) ปริมาณน้ำในร่างกายของเด็กจะลดลงเมื่ออายุเพิ่มขึ้น ซึ่งในเด็กแรกเกิดจะมีส่วนประกอบที่เป็นน้ำร้อยละ 80 และอายุ 1 ปี เด็กจะมีปริมาณน้ำในร่างกายลดลงเหลือร้อยละ 60 ซึ่งส่งผลต่อปริมาตรการกระจายของยาที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic drugs) (7) การกำจัดยาผ่านทางไตในทารกแรกเกิดมีการกรองที่โกลเมอรูลัสลดลง ส่วนในเด็กทารกมีการกรองที่โกลเมอรูลัสเพิ่มขึ้น และจะใกล้เคียงผู้ใหญ่เมื่ออายุ

ประมาณ 1 ปี เป็นต้น (8) ดังนั้น เด็กแต่ละช่วงอายุหรือแต่ละคนควรได้รับขนาดยาที่เหมาะสมกับสภาวะของตนเอง นอกจากนี้ในบางสภาวะ เช่น เด็กที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง และเด็กที่อยู่ในภาวะวิกฤต เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีสภาวะต่าง ๆ นี้ การให้ยาปฏิชีวนะตามแผนกำหนดการมาตรฐานอาจจะไม่เหมาะสม และส่งผลให้การรักษาล้มเหลว หรือเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาได้ (8, 9)

ปัญหาการรักษาที่สำคัญในผู้ป่วยเด็กที่อยู่ในภาวะวิกฤต คือ ภาวะติดเชื้อ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตมีภาวะติดเชื้อร้อยละ 65.4 ส่วนใหญ่เป็นเชื้อแบคทีเรียพบสูงถึงร้อยละ 55.1 และมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 25 และในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะติดเชื้อได้รับยาปฏิชีวนะสูงถึงร้อยละ 98 (1) เชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยวิกฤตพบได้หลายชนิดทั้งแบคทีเรียแกรมบวก และแบคทีเรียแกรมลบ เช่น *Acinetobacter* species, *Staphylococcus aureus* และ *Pseudomonas* species เป็นต้น โดยเชื้อแบคทีเรียที่แยกได้จากผู้ป่วยในหอวิกฤตจะมีค่า MIC ของเชื้อต่อยาสูงกว่าผู้ป่วยที่อยู่ในหอผู้ป่วยทั่วไป ทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยาสูง (5, 10) ดังนั้น การรักษาโดยใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญ ซึ่งยากลุ่ม beta-lactam เป็นยาปฏิชีวนะที่มีการใช้บ่อยในผู้ป่วยเด็กวิกฤต เช่น ยา meropenem ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม carbapenem ที่มี beta-lactam ring อยู่ในโครงสร้าง ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ และแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน เช่น Enterobacteriaceae, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa,* และ *Acinetobacter baumannii* เป็นต้น (11) ยากลุ่ม carbapenem เป็นยาที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ ผู้ป่วยภาวะวิกฤตมักมีการขยายตัวของหลอดเลือดจากกระบวนการอักเสบ เกิดการรั่วของของเหลวออกนอกเส้นเลือดไปอยู่ที่ช่องว่างระหว่างเซลล์ ส่งผลให้ปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution; V_d) เพิ่มมากขึ้น ทำให้ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดลดลง (12, 13) และในผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อ อาจมีภาวะ hyperdynamic ส่งผลให้เลือดออกจากหัวใจ (cardiac output) เพิ่มขึ้น และทำให้เลือดไปเลี้ยงที่ไตเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้ไตทำงานมากกว่าปกติและเกิดภาวะ augmented renal clearance ซึ่งทำให้ยาถูกขับออกจากร่างกายมากขึ้น ส่งผลให้ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดลดลงได้ เนื่องจากยา meropenem มีคุณสมบัติชอบน้ำ และขับออกทางไตเป็นหลัก (14, 15) ดังนั้น ผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับยากลุ่ม carbapenem ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดอาจต่ำกว่าช่วงของการรักษาได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีการทำงานของไตบกพร่องอาจทำให้ระดับยา meropenem สูงขึ้น เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษหรืออาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ ซึ่งในผู้ป่วยเด็กวิกฤตการให้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactam ตามแผนกำหนดการมาตรฐานที่แนะนำทำให้ระดับยาต่ำกว่าช่วงการรักษา

ร้อยละ 95 (16) ส่งผลให้การรักษาล้มเหลว เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อดื้อยาได้ ดังนั้น การประยุกต์ใช้ความรู้ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและเภสัชพลศาสตร์ของยาปฏิชีวนะ ทำให้สามารถปรับขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายได้ รวมทั้งมีประสิทธิภาพ ความปลอดภัยในการใช้ยา และลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเด็กจากการใช้ยาปฏิชีวนะ (17)

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กมีทั้งสิ้น 7 การศึกษา (18-24) มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก 4 การศึกษา ผู้ป่วยเด็กและเด็กทารก 1 การศึกษา ผู้ป่วยเด็กแรกเกิด 1 การศึกษา และผู้ป่วยเด็กเล็กวิกฤต 1 การศึกษา ผลการศึกษา พบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แต่ละการศึกษามีค่าแตกต่างกัน และการให้ยา meropenem ตามแผนกำหนดการมาตรฐานที่แนะนำ รักษาการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ในผู้ป่วยเด็ก ค่า probability of target attainment (PTA) ที่ได้ร้อยละ 60.7 (23) การศึกษาในผู้ป่วยเด็กเล็กวิกฤต พบว่า การให้ยา meropenem 20 ถึง 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง ซึ่งเป็นขนาดยาตามแผนกำหนดการมาตรฐานที่แนะนำมีความไม่เหมาะสม (19) ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ได้แก่ อายุ น้ำหนัก และค่าความสามารถของไตในการกำจัดครีเอตินิน (creatinine clearance) (18, 20, 21, 23, 24)

จากข้อมูลข้างต้นการรักษาภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กวิกฤตโดยการให้ยา meropenem ตามแผนกำหนดการมาตรฐานที่แนะนำส่งผลให้การรักษาล้มเหลว เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อดื้อยา รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษหรืออาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตซึ่งมีปัจจัยต่าง ๆ รวมทั้งพยาธิสรีรวิทยาที่เปลี่ยนแปลงไปที่ส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร สำหรับการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต พบว่า ยังไม่มีข้อมูล ดังนั้น ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem เพื่อวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ซึ่งทำให้สามารถปรับขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายได้ รวมทั้งมีประสิทธิภาพ ความปลอดภัยในการใช้ยา และลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตจากการใช้ยาปฏิชีวนะ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. วิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต
2. วิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต

คำจำกัดความในงานวิจัย

1. ผู้ป่วยวิกฤต หมายถึง ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีการดำเนินไปของโรคและเกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา รวมทั้งกระบวนการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายซึ่งนำไปสู่ความพิการหรือการเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว (2) หรือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย sepsis หรือ septic shock หรือผู้ป่วยที่มีคะแนน quick SOFA มากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนน ระหว่างที่ได้รับยา meropenem หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของหัวใจ ระหว่างที่ได้รับยา meropenem หรือผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน ระหว่างที่ได้รับยา meropenem
2. ผู้ป่วยเด็ก หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 16 ปี แบ่งเป็นกลุ่ม (6, 7) ดังนี้
    - neonates หมายถึง เด็กตั้งแต่แรกเกิด ถึง 1 เดือน
    - infants หมายถึง เด็กทารกอายุมากกว่า 1 เดือน ถึง 2 ปี
    - children หมายถึง เด็กอายุมากกว่า 2 ปี ถึง 12 ปี
    - adolescents หมายถึง เด็กวัยรุ่นอายุมากกว่า 12 ปี ถึง 16 ปี
3. ตัวแปรร่วม (covariate) หมายถึง ปัจจัยที่คาดว่ามีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก creatinine clearance การใช้เครื่องช่วยหายใจ ยาที่ใช้ร่วมกับยา meropenem และโรค/ภาวะร่วมของผู้ป่วย
4. ค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากร หมายถึง ค่าเฉลี่ยของค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (V_d) และค่าอัตราการกำจัดยา (CL) ซึ่งได้จากแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem
5. แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร หมายถึง สมการทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้อธิบายปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem
6. ความผันแปรระหว่างบุคคล (inter-individual variability) (25) หมายถึง ความผันแปรของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละราย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

7. ความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability) (25) หมายถึง ความผันแปรที่เกิดจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากความผันแปรระหว่างบุคคล ความผันแปรที่เกิดจากความผิดพลาดการวัดระดับยาในเลือด และความผิดพลาดที่เกิดจากความไม่เฉพาะเจาะจงของแบบจำลอง

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการทำวิทยานิพนธ์

ได้ข้อมูลแบบจำลองและค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร รวมทั้งปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต เพื่อใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย และเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยมากที่สุด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การวิจัยเรื่องเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเมอโรพีเนมในผู้ป่วยทารกขั้นวิกฤตมีแนวคิด ทฤษฎี เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องประกอบด้วยลำดับหัวข้อ ดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยวิกฤต
2. ข้อมูลยา meropenem
3. ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กวิกฤต
4. เภสัชจลนศาสตร์ประชากร
5. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็ก

ส่วนที่ 1
ผู้ป่วยวิกฤต

1.1 นิยามความหมาย

ผู้ป่วยวิกฤต หมายถึง ผู้ป่วยที่มีการดำเนินไปของโรคและเกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา รวมทั้งกระบวนการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายซึ่งนำไปสู่ความพิการหรือการเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว (2) โดยสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะวิกฤต (26) เช่น

- ผู้ป่วยที่มีภาวะระบบหัวใจและหลอดเลือดล้มเหลว
- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับล้มเหลว
- ผู้ป่วยที่มีระบบการทำงานของไตล้มเหลว เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน จากการศึกษาพบว่า มีอัตราการเสียชีวิตสูงร้อยละ 15 ถึง 80 (27)
- ผู้ป่วยที่มีภาวะระบบทางเดินหายใจล้มเหลวแบบเฉียบพลัน และได้รับการใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะระบบทางเดินหายใจล้มเหลวแบบเฉียบพลัน มีอัตราการเสียชีวิตสูงร้อยละ 40 ถึง 60 (28)
- ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) หรือการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมกับมีภาวะช็อกร่วมด้วย (septic shock)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.2 การประเมินภาวะวิกฤตเด็ก

การประเมินภาวะวิกฤตเด็ก สามารถประเมินได้จากแบบประเมินสำหรับภาวะวิกฤต เช่น Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score, Pediatrics Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA) score และ The Pediatric Index of Mortality (PIM) score เป็นต้น (29-31) สำหรับเครื่องมือที่นิยมใช้ คือ PRISM III score, pSOFA และ quick SOFA เป็นต้น

1.2.1 แบบประเมิน Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score

PRISM เป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินโอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (Pediatric Intensive Care Unit: PICU) นำมาใช้เป็นครั้งแรกโดย Pollack และคณะ ในปี ค.ศ.1988 (31) ต่อมาในปี ค.ศ. 1996 มีการพัฒนาและปรับปรุงเครื่องมือ PRISM ใหม่ โดย Pollack และคณะ ใช้ชื่อเครื่องมือว่า PRISM III (32) ซึ่งเครื่องมือ PRISM III ใช้ประเมินภาวะวิกฤต และโอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต จากการคำนวณคะแนนตามปัจจัยทางสรีระวิทยา และข้อมูลที่สืบค้นได้จากห้องปฏิบัติการ 17 ปัจจัย ใน 24 ชั่วโมงแรกที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต เช่น ระยะเวลาในการเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต โรคและภาวะร่วมอื่น ๆ ของผู้ป่วย การติดเชื้อระหว่างรับการรักษาในโรงพยาบาล และการใส่เครื่องช่วยหายใจ เป็นต้น นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์เป็นคะแนน โดยแบ่งเป็นคะแนนทางระบบประสาท และคะแนนที่ไม่ใช่ทางระบบประสาท ประเมินร่วมกับตัวแปรต่าง ๆ เช่น อายุ และการมีโรคมะเร็งร่วมด้วยหรือไม่ เป็นต้น วิเคราะห์ได้ค่าโอกาสความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งแสดงออกมาในรูปร้อยละ เครื่องมือ PRISM III มีค่าสหสัมพันธ์ภายใน เท่ากับ 0.5 ค่าแคปปาเฉลี่ยเท่ากับ 0.6 (33) และอัตราความถูกต้องเท่ากับร้อยละ 94.4 (32)

1.2.2 แบบประเมิน Pediatrics Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA) score

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) เป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินผู้ป่วยวิกฤตจากภาวะติดเชื้อร่วมกับการทำงานของอวัยวะล้มเหลว โดยประเมินจากการทำงานของระบบอวัยวะ 6 ระบบ ได้แก่ ระบบทางเดินหายใจ ระบบการแข็งตัวของเลือด ระบบการทำงานของตับ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบประสาทส่วนกลาง และระบบการทำงานของไต โดยแต่ละระบบ มีคะแนนประเมินตั้งแต่ 0 ถึง 4 คะแนน และคะแนนรวมในการประเมิน มีคะแนนตั้งแต่ 0 ถึง 24 คะแนน โดยการคำนวณคะแนน SOFA ได้มากกว่าหรือเท่ากับ 2 หรือมีคะแนนเพิ่มขึ้นตั้งแต่ 2 ขึ้นไป เมื่อเปรียบเทียบกับคะแนนที่ประเมินในช่วงแรก ร่วมกับมีอาการติดเชื้อร่วมด้วย แสดงว่าผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกของภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด และมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 10 (34) โดยแบบประเมิน SOFA score เป็นแบบประเมินที่ใช้ในผู้ใหญ่ จึงมีการนำแบบประเมิน SOFA และ quick SOFA มาปรับใช้ในผู้ป่วยเด็ก (pSOFA score) โดยการศึกษาของ Matics และ

คณะ (30) พบว่า การใช้ pSOFA score ประเมินอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเด็กวิกฤตที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด พบว่า มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 12.1 และในผู้ป่วยเด็กวิกฤตที่ติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมกับมีภาวะช็อกร่วมด้วย มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 32.3 (30) เมื่อเปรียบเทียบการทำนายอัตราการเสียชีวิตกับแบบประเมินอื่น ๆ พบว่า pSOFA มีลักษณะเหมือนกับแบบประเมิน Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) และ PELOD-2 และดีกว่าแบบประเมิน Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (30) การประเมิน SOFA score ต้องใช้ผลทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมทำให้เกิดความล่าช้าในการวินิจฉัยและการรักษา จึงมีการนำค่า quick SOFA มาประเมินผู้ป่วยในระยะแรก โดยค่า quick SOFA ประกอบด้วย alteration in mental status, ความดันโลหิต systolic blood pressure และอัตราการหายใจ (respiratory rate) การคำนวณคะแนนมี 2 ใน 3 ข้อ แสดงว่าผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกของภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด เครื่องมือ quick SOFA พบว่า มีความไวเท่ากับร้อยละ 60.7 และความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 69.1 (35)

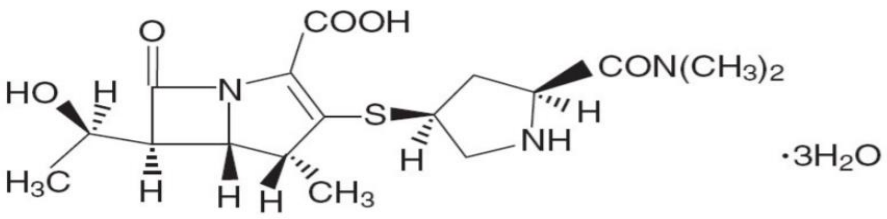
ส่วนที่ 2

ข้อมูลยา meropenem

2.1 ข้อมูลทั่วไป

2.1.1 คุณสมบัติทางเคมีและโครงสร้างของยา (36)

meropenem อยู่ในรูปของ trihydrate มีลักษณะเป็นผงสีขาวจนถึงสีเหลืองอ่อน มีชื่อทางเคมี คือ (4R,5S,6S)-3-[[(3S,5S)-5-(Dimethylcarbamoyl)-3-pyrrolidinyl]thio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid trihydrate มีสูตรเคมี คือ $C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ มีน้ำหนักโมเลกุล เท่ากับ 437.52 และโครงสร้างทางเคมี แสดงดังรูปภาพที่ 1



ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยา meropenem

(36)

2.1.2 กลไกการออกฤทธิ์ (11, 36)

ยา meropenem เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มคาร์บาพีเนม (carbapenem) ที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum) ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย มีกลไกการออกฤทธิ์โดยจับกับ penicillin-binding protein (PBP) ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย ซึ่งยา meropenem สามารถทนต่อการถูก hydrolysis โดย beta-lactamases ส่วนใหญ่ รวมทั้ง penicillinases และ cephalosporinases ที่สร้างขึ้นจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ ยกเว้น carbapenem hydrolyzing beta-lactamases

2.1.3 ข้อบ่งใช้ (36)

- ใช้รักษาโรคติดเชื้อที่ผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังแบบซับซ้อน (ใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้ป่วยเด็กอายุ 3 เดือนขึ้นไปเท่านั้น)
- ใช้รักษาโรคติดเชื้อในช่องท้องแบบซับซ้อน (ใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้ป่วยเด็ก)
- ใช้รักษาโรคติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรีย (ใช้ในผู้ป่วยเด็กอายุ 3 เดือนขึ้นไปเท่านั้น)

2.1.4 รูปแบบผลิตภัณฑ์ (36)

meropenem ได้รับการรับรองในรูปแบบยาผงชนิดละลายน้ำสำหรับหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ประกอบด้วยตัวยาในขนาด 500 มิลลิกรัม และ 1 กรัม

2.1.5 ขนาดและวิธีบริหารยา

<u>แผนกำหนดการให้ยา meropenem ในผู้ใหญ่</u> (36)

- รักษาโรคติดเชื้อที่ผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังแบบซับซ้อน

แนะนำขนาดยา 500 มิลลิกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 15 ถึง 30 นาที สำหรับการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* แนะนำขนาดยา 1 กรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง

- รักษาโรคติดเชื้อในช่องท้องแบบซับซ้อน

แนะนำขนาดยา 1 กรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 15 ถึง 30 นาที

- รักษาโรคติดเชื้อในผู้ใหญ่

แนะนำขนาดยา 1 กรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำทันที 3 ถึง 5 นาที

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

แผนกำหนดการให้ยา meropenem ในเด็ก (36)

แผนกำหนดการให้ยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กแบ่งตามช่วงอายุ โดยในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป บริหารยาโดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 15 ถึง 30 นาที (intravenous infusion) หรือบริหารยาโดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทันทีนาน 3 ถึง 5 นาที (intravenous bolus) แสดงดังตารางที่ 1 และในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 3 เดือน แผนกำหนดการให้ยา meropenem ขึ้นอยู่กับอายุครรภ์ (gestational age; GA) และอายุหลังคลอด (postnatal age; PNA) บริหารยาโดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำนานมากกว่า 30 นาที แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 แผนกำหนดการให้ยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป

ชนิดของการติดเชื้อ	**ขนาดยาที่แนะนำ (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)**	**ขนาดยาสูงสุดต่อครั้ง**	**ระยะเวลาการให้ยา**
ติดเชื้อที่ผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังแบบซับซ้อน	10	500 มิลลิกรัม	ทุก 8 ชั่วโมง
ติดเชื้อในช่องท้อง	20	1 กรัม	ทุก 8 ชั่วโมง
เยื่อหุ้มสมองอักเสบ	40	2 กรัม	ทุก 8 ชั่วโมง

ตารางที่ 2 แผนกำหนดการให้ยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 3 เดือน

อายุ	**ขนาดยาที่แนะนำ (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)**	**ระยะเวลาการให้ยา**
เด็กทารก GA < 32 สัปดาห์ และ PNA < 2 สัปดาห์	20	ทุก 12 ชั่วโมง
เด็กทารก GA < 32 สัปดาห์ และ PNA ≥ 2 สัปดาห์	20	ทุก 8 ชั่วโมง
เด็กทารก GA ≥ 32 สัปดาห์ และ PNA < 2 สัปดาห์	20	ทุก 8 ชั่วโมง
เด็กทารก GA ≥ 32 สัปดาห์ และ PNA ≥ 2 สัปดาห์	30	ทุก 8 ชั่วโมง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

การบริหารยา meropenem (36)

ละลายผงยา meropenem 500 มิลลิกรัม หรือ 1 กรัม ด้วยน้ำปราศจากเชื้อสำหรับใช้ฉีด (sterile water for injection) โดยมีความเข้มข้นและปริมาตรตามตารางที่ 3 และผสมให้เป็นเนื้อเดียวกันจนใส

ตารางที่ 3 แสดงปริมาตรและความเข้มข้นในการผสมยา meropenem

ขนาดยา meropenem	ปริมาตรตัวทำละลาย (มิลลิลิตร)	ปริมาตรความเข้มข้นเฉลี่ย (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)
500 มิลลิกรัม	10	50
1 กรัม	20	50

2.1.6 ความคงตัวและการเก็บรักษา (36)

- การบริหารยา meropenem แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันที โดยละลายผงยา meropenem ด้วยน้ำปราศจากเชื้อสำหรับใช้ฉีด และมีความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร หลังจากผงยาละลายแล้วสามารถเก็บไว้ได้ 3 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส หรือเก็บไว้ได้ 13 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิไม่เกิน 5 องศาเซลเซียส
- การบริหารยา meropenem แบบหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ โดยละลายผงยา meropenem ด้วยน้ำปราศจากเชื้อสำหรับใช้ฉีด และมีความเข้มข้น 1 ถึง 20 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และเจือจางด้วยสารละลาย 0.9% sodium chloride injection หลังจากผงยาละลายแล้วสามารถเก็บไว้ได้ 8 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส หรือเก็บไว้ได้ 15 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิไม่เกิน 5 องศาเซลเซียส

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.1.7 การใช้ยาในกลุ่มประชากรพิเศษ (36)

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

- ผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยมีค่า creatinine clearance น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 มิลลิลิตรต่อนาที ให้ปรับลดขนาดยา แสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แผนกำหนดการให้ยา meropenem สำหรับผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

creatinine clearance (มิลลิลิตรต่อนาที)	**ขนาดยา (ขึ้นกับชนิดการติดเชื้อ)**	**ระยะเวลาการให้ยา**
มากกว่า 50	ตามขนาดยาที่แนะนำ	ทุก 8 ชั่วโมง
26-50	ตามขนาดยาที่แนะนำ	ทุก 12 ชั่วโมง
10-25	ลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่งของขนาดที่แนะนำ	ทุก 12 ชั่วโมง
น้อยกว่า 10	ลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่งของขนาดที่แนะนำ	ทุก 24 ชั่วโมง

- ผู้ป่วยเด็กที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยมีค่า creatinine clearance น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ให้ปรับลดขนาดยา (37) แสดงดังตารางที่ 5 โดยค่า creatinine clearance ในเด็กคำนวณจากสมการ Bedside Schwartz (38) ดังนี้

$$CRCL = \frac{0.413 \times Height}{Scr}$$

เมื่อ CRCL (creatinine clearance) คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินิน (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร)

Height คือ ส่วนสูง (เซนติเมตร)

Scr (serum creatinine) คือ ระดับครีเอตินินในเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 5 แผนกำหนดการให้ยา meropenem สำหรับผู้ป่วยเด็กที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

creatinine clearance (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร)	**ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)**	**ระยะเวลาการให้ยา**
มากกว่า 50	ตามขนาดยาที่แนะนำ 20-40	ทุก 8 ชั่วโมง
30-50	20-40	ทุก 12 ชั่วโมง
10-29	10-20	ทุก 12 ชั่วโมง
น้อยกว่า 10	10-20	ทุก 24 ชั่วโมง

ผู้ป่วยสูงอายุ

การใช้ยา meropenem ในผู้ป่วยสูงอายุ พบว่า ประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างจากผู้ใหญ่ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ

ผู้ป่วยตั้งครรภ์และให้นมบุตร

ยา meropenem จัดอยู่ใน pregnancy category B และถูกขับออกทางน้ำนม ควรใช้ยา meropenem อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ให้นมบุตร

2.1.8 อาการไม่พึงประสงค์ (36)

2.1.8.1 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการใช้ยา meropenem คือ

- อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ ได้แก่ อาการอักเสบบริเวณที่ฉีดยา อาการแพ้บริเวณที่ฉีดยา หลอดเลือดดำอักเสบ ปวดบริเวณที่ฉีดยา และบวมบริเวณที่ฉีดยา
- อาการไม่พึงประสงค์ทั่วร่างกาย ได้แก่ ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ผื่น อาการคัน ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ท้องผูก ภาวะหยุดหายใจ และภาวะช็อก

2.1.8.2 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็กแรกเกิดและเด็กทารกอายุน้อยกว่า 3 เดือน ได้แก่ อาการชัก คลื่นไส้ และภาวะตัวเหลือง

2.1.8.3 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็กอายุ 3 เดือน ถึง 13 ปี ที่ติดเชื้อรุนแรง ได้แก่ ท้องเสีย ผื่น และคลื่นไส้อาเจียน

2.1.8.4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็กอายุ 3 เดือน ถึง 17 ปี ที่มีภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ได้แก่ ท้องเสีย ผื่น ภาวะติดเชื้อราในช่องปาก และลิ้นอักเสบ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.1.9 อันตรกิริยาระหว่างยา

- การใช้ยา meropenem ร่วมกับยา probenecid ส่งผลให้ระดับยา meropenem ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากยา probenecid แย่งการขับออกของยา meropenem ดังนั้น ไม่แนะนำให้ใช้ยา meropenem ร่วมกับยา probenecid
- การใช้ยา meropenem ร่วมกับยา valproic acid ส่งผลให้ระดับยา valproic acid ในเลือดลดลง ทำให้ผู้ป่วยเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดการชักได้ โดยกลไกการเกิดข้อมูลไม่ชัดเจน ดังนั้น ไม่แนะนำให้ใช้ยาสองชนิดนี้ร่วมกัน

2.1.10 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยา meropenem ในผู้ป่วยที่แพ้ยานี้ หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ในตำรับ รวมทั้งผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม carbapenem หรือเกิดอาการแพ้เฉียบพลันรุนแรง (anaphylactic reactions) ในกลุ่มยาปฏิชีวนะที่มีส่วนประกอบของ beta-lactam ring

2.2 ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ (36, 39)

2.2.1 การดูดซึมยา

ยา meropenem ไม่มีข้อมูลการดูดซึมยาในมนุษย์ โดยข้อมูลในสัตว์ทดลอง พบว่า ยา meropenem ในรูปแบบรับประทานไม่มีการดูดซึม (40)

2.2.2 การกระจายตัวของยา

ยา meropenem มีการกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดี รวมทั้งทางเดินปัสสาวะ ช่องท้อง กระดูก น้ำดี ปอด กล้ามเนื้อ และลิ้นหัวใจ ส่วนในเด็กแรกเกิดและเด็กทารกที่อายุน้อยกว่าเท่ากับ 3 เดือน ยา meropenem สามารถกระจายเข้าสู่ประสาทส่วนกลางได้ร้อยละ 70 ยา meropenem สามารถจับกับโปรตีนได้ต่ำ ร้อยละ 2 ปริมาตรการกระจายตัว (V_d) ของยา meropenem ในเด็กแรกเกิดและเด็กทารกที่อายุน้อยกว่าเท่ากับ 3 เดือน มีค่าเท่ากับ 0.47 ลิตรต่อกิโลกรัม ในผู้ป่วยเด็ก มีค่าปริมาตรการกระจายตัว เท่ากับ 0.3 ถึง 0.4 ลิตรต่อกิโลกรัม และในผู้ใหญ่ มีค่าปริมาตรการกระจายตัว เท่ากับ 15 ถึง 20 ลิตร

2.2.3 การเมตาบอลิซึม

ยา meropenem ส่วนใหญ่ไม่ผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึม และถูกขับออกในรูปไม่เปลี่ยนแปลง มีเพียงส่วนหนึ่งที่ถูกเมตาบอลิซึมและอยู่ในรูปที่ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.2.4 การกำจัดยา

ยา meropenem ถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นหลักร้อยละ 70 ผ่านทางไตโดยการกรอง (filtration) และขับออกทางท่อไต (active tubular secretion) (36, 40) ในรูปไม่เปลี่ยนแปลงภายใน 12 ชั่วโมง ผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมอยู่ในรูปที่ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ประมาณร้อยละ 28 และขับออกทางอุจจาระในรูปเดิมประมาณร้อยละ 2

ค่าครึ่งชีวิตของยา meropenem ในเด็กแรกเกิดและเด็กทารกที่อายุน้อยกว่าเท่ากับ 3 เดือน เท่ากับ 2.7 ชั่วโมง ในเด็กทารกและเด็กอายุ 3 เดือน ถึง 2 ปี เท่ากับ 1.5 ชั่วโมง และในเด็กอายุมากกว่า 2 ปีและผู้ใหญ่ เท่ากับ 1 ชั่วโมง แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ค่าครึ่งชีวิตของยา meropenem จะเพิ่มมากขึ้น เช่น ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะไตวายระยะสุดท้าย มีค่าครึ่งชีวิต เท่ากับ 13.7 ชั่วโมง เป็นต้น (41)

2.3 ข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ (36, 39)

ยา meropenem ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก แบคทีเรียแกรมลบ และแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจนหลายชนิด ดังนี้

แบคทีเรียแกรมบวก เช่น

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- Viridans group streptococci

แบคทีเรียแกรมลบ เช่น

- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Proteus mirabilis*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*

แบคทีเรียที่ไม่ต้องการออกซิเจน เช่น

- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Peptostreptococcus* species

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ยา meropenem มีความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแปรผันตรงกับระยะเวลาที่เชื้อสัมผัสกับยา (time dependent) ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยา meropenem ที่เป็นตัวบ่งชี้ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาและประสิทธิภาพในการรักษา คือ %*f*T > MIC ซึ่งเป็นค่าร้อยละของระยะเวลาที่ระดับยาในรูปอิสระอยู่เหนือค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ (minimum inhibitory concentration; MIC) (39) ซึ่งค่า MIC สามารถวิเคราะห์ได้จากผลทางห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยา หรือจากข้อมูลความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะในแต่ละพื้นที่ หรือจากข้อมูลที่รวบรวมโดยหน่วยงานที่น่าเชื่อถือ เช่น EUCAST และ CLSI เป็นต้น ซึ่งยา meropenem ควรมีค่า *f*T > MIC ประมาณร้อยละ 40 จึงจะทำให้เกิดผลการรักษาที่ดี (23, 39) และในผู้ป่วยวิกฤตต้องการค่า *f*T > MIC ร้อยละ 100 (42)

ส่วนที่ 3

ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กวิกฤต

ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กวิกฤต ไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน แต่มักเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรน้ำภายในร่างกาย หรือการทำงานของไตซึ่งใช้กำจัดยาเป็นหลัก สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กวิกฤต มีดังนี้

- อายุ มีผลต่อการทำงานของไต ซึ่งในเด็กทารกจะมีการไหลเวียนเลือดมาบริเวณไตลดลง และจะเพิ่มขึ้นตามอายุจนมีค่าใกล้เคียงผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 2 ปี ซึ่งค่าครีเอตินินจะเพิ่มสูงขึ้นตามอายุ (8, 9) ส่งผลต่ออัตราการกำจัดของยา การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem พบว่า อายุมีผลต่ออัตราการกำจัดยา (18, 24)
- เพศ จากการศึกษา พบว่า เพศชายมีแนวโน้มของอัตราการกำจัดยามากกว่าเพศหญิง (43) และเพศมีผลต่อปริมาตรการกระจายยา เนื่องจาก ปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกาย ปริมาณน้ำภายนอก และภายในเซลล์ และปริมาตรเลือดทั้งหมดในร่างกาย โดยเฉลี่ยในเพศชายมากกว่าเพศหญิง (44) สำหรับยา meropenem มีการศึกษาของ Parker และคณะ (24) ศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในเด็ก พบว่า เพศ เป็นปัจจัยที่ไม่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์
- น้ำหนัก ในผู้ป่วยวิกฤต น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นจากภาวะบวมน้ำ หรือจากการได้สารน้ำเพื่อช่วยชีวิต มีผลทำให้ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยากลุ่มที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ มีปริมาตรการกระจายตัวเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับยาในเลือดลดลง (45) การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem พบว่า น้ำหนักมีผลต่ออัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายยา (20, 21, 23, 24)
- การทำงานของไต ในผู้ป่วยวิกฤตบางรายอาจเกิดภาวะไตทำงานมากกว่าปกติ (augmented renal clearance) ซึ่งเกิดจากการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ การให้สารน้ำทดแทน และการให้ยากระตุ้นความดัน เมื่อไตทำงานมากขึ้น ส่งผลให้ยาที่กำจัดทางไตถูกกำจัดออกจากร่างกายมากขึ้น โดยเฉพาะยาที่ถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางไตเป็นหลัก ทำให้ระดับยาในเลือดลดลงได้ การให้ยาขนาดปกติ อาจไม่เพียงพอต่อการรักษา (46) นอกจากนี้ ผู้ป่วยวิกฤตที่มีระบบการทำงานของไตล้มเหลว เช่น ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) มักเกิดจากเลือดไปเลี้ยงบริเวณไตลดลง ส่งผลต่ออัตราการกำจัดยาปฏิชีวนะในกลุ่มที่ชอบน้ำและขับออกจากร่างกายผ่านทางไตเป็นหลัก ทำให้ยาถูกขับออกจากร่างกายน้อยลง ส่งผลให้ระดับยาในเลือดเพิ่มมากขึ้น (43, 47) การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ยา meropenem พบว่า การทำงานของไตมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (18, 20, 24)

- ยาที่ใช้ร่วมกับยา meropenem โดยในผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤต ส่วนใหญ่ได้รับยาหลายชนิด ซึ่งกลุ่มยาที่มีผลต่อระบบหมุนเวียนเลือด และยาที่มีผลต่อการทำงานของไต พบว่า มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มที่ชอบน้ำ (43) เช่น ยากระตุ้นความดันโลหิต ส่งผลให้การหมุนเวียนของเลือดไปที่ไตเพิ่มขึ้น ยาถูกขับออกทางไตมากขึ้น ทำให้ยาปฏิชีวนะกลุ่มที่มีคุณสมบัติชอบน้ำมีระดับยาในเลือดลดลงได้ (47)
- การใช้เครื่องช่วยหายใจ ในผู้ป่วยวิกฤต พบว่า ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาปฏิชีวนะกลุ่มที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ มีปริมาตรการกระจายตัวเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับยาในเลือดลดลงได้ (15, 43)
- โรคและภาวะร่วมของผู้ป่วย พบว่า โรคและภาวะร่วม เช่น โรคตับ ภาวะไหม้ของผิวหนัง ภาวะ systemic inflammatory response syndrome (SIRS) และภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) เป็นต้น ส่งผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้น ซึ่งทำให้ยาปฏิชีวนะกลุ่มที่มีคุณสมบัติชอบน้ำมีระดับยาในเลือดลดลงได้ (43, 47)

ส่วนที่ 4

เภสัชจลนศาสตร์ประชากร

เภสัชจลนศาสตร์ประชากร เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มประชากรเป้าหมาย โดยการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ เพื่อใช้ประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม NONMEM (nonlinear mixed effect model) โดยการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ สามารถอธิบายถึงปัจจัยที่สามารถอธิบายได้ (fixed effects) และปัจจัยที่ไม่สามารถอธิบายได้ (random effects) คือ ความผันแปรระหว่างบุคคล และความผันแปรจากสาเหตุอื่น (48)

4.1 การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ด้วยโปรแกรม NONMEM (49-51) มีขั้นตอนดังนี้

4.1.1 สร้าง base model ซึ่งเป็นแบบจำลองพื้นฐาน ประกอบด้วย

- แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (structural model) เป็นการวิเคราะห์หาแบบจำลองที่อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา โดยทดสอบใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบต่าง ๆ เช่น แบบหนึ่งห้อง (one compartment model) และแบบสองห้อง (two compartment model)

เป็นต้น ซึ่งค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ หรือเรียกว่า typical value ที่วิเคราะห์ได้ เช่น อัตราการกำจัดยา ปริมาตรการกระจายยา และค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา เป็นต้น วิเคราะห์ออกมาในรูปของ fixed-effect parameters หรือ THETA (θ)

- แบบจำลองทางสถิติ (statistical model) เป็นการวิเคราะห์ความผันแปรที่ไม่สามารถอธิบายได้ ประกอบด้วย

1. ความผันแปรระหว่างบุคคล (inter-individual variability; IIV) ซึ่งเป็นความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากปัจจัยต่าง ๆ ระหว่างบุคคล โดยอธิบายได้ดังสมการต่อไปนี้

individual value = average value ± inter-individual variability error

โดยค่าความผันแปรระหว่างบุคคลถูกวิเคราะห์ออกมาแสดงในรูปของ ETA (η) และความแปรปรวนแสดงในรูปของ omega squared (ω^2) โดยแบบจำลองที่ใช้อธิบาย ดังนี้

Additive model:

$$P_i = TV + \eta_i$$

Proportional model:

$$P_i = TV \times (1+\eta_i)$$

Exponential model:

$$P_i = TV \times EXP(\eta_i)$$

เมื่อ P_i คือ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยคนที่ i (individual parameter)

TV คือ ค่าเฉลี่ยของค่าเภสัชจลนศาสตร์ (typical value)

η_i คือ inter-individual variability หรือค่าความต่างระหว่างค่า P_i และ TV ของผู้ป่วยคนที่ i

2. ความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability; RUV) ซึ่งเป็นการวิเคราะห์หาแบบจำลองและค่าความผันแปรที่เกิดจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น ความผิดพลาดของการวัดระดับยาในเลือด เป็นต้น โดยอธิบายได้ดังสมการต่อไปนี้

observed value = predicted value ± residual variability error

โดยค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นถูกวิเคราะห์ออกมาแสดงในรูปของ EPSILON (ε) และความแปรปรวนแสดงในรูปของ sigma squared (σ^2) โดยแบบจำลองที่ใช้อธิบาย ดังนี้

Additive model:

$$C_{obs,\,ij} = C_{pred,\,ij} + \varepsilon_{ij}$$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Proportional model:

$$C_{obs,\,ij} = C_{pred,\,ij} \times (1 + \varepsilon_{ij})$$

Exponential model:

$$C_{obs,\,ij} = C_{pred,\,ij} \times \mathrm{Exp}(\varepsilon_{ij})$$

Combine model:

$$C_{obs,\,ij} = C_{pred,\,ij} \times (1+\varepsilon_{ij}) + (\varepsilon_{2ij})$$

เมื่อ $C_{obs,\,ij}$ คือ observed concentration ของผู้ป่วยคนที่ i ที่เวลา j

$C_{pred,\,ij}$ คือ individual predicted concentration ของผู้ป่วยคนที่ i ที่เวลา j

ε_{ij} คือ residual variability หรือ ค่าความแตกต่างระหว่าง observed concentration และ individual predicted concentration

การประเมินเลือก base model ที่เหมาะสม พิจารณาจากค่า OFV (objective function value) และ AIC (akaike information criterion) ที่มีค่าน้อยที่สุด

4.1.2 สร้าง covariate model (51, 52)

การสร้างแบบจำลองโดยนำปัจจัยต่าง ๆ (covariates) ที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เพิ่มเข้าสู่ base model โดยแต่ละปัจจัยจะถูกวิเคราะห์ด้วยวิธี stepwise method ด้วยแบบจำลองต่าง ๆ ตามลักษณะของข้อมูลดังนี้

- ปัจจัยที่เป็นตัวแปรกลุ่ม (categorical covariates)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Linear covariate model:

$$P_i = \theta_1 + (\theta_2 \times COV)$$

Proportional covariate model:

$$P_i = \theta_1 \times (1+\theta_2 \times COV)$$

Power covariate model:

$$P_i = \theta_1 \times COV^{\theta_2}$$

Exponential covariate model:

$$P_i = \theta_1 \times \mathrm{Exp}(\theta_2 \times COV)$$

เมื่อ P_i คือ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยคนที่ i (individual parameter)

θ_1 คือ typical value parameter เมื่อผู้ป่วยไม่ได้รับปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์

θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงของ individual parameter เมื่อผู้ป่วยได้รับปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์

COV คือ categorical covariates หรือปัจจัยที่เป็นตัวแปรกลุ่ม

- ปัจจัยที่เป็นตัวแปรตัวเนื่อง (continuous covariates)

Linear covariate model:

$$P_i = \theta_1 + (\theta_2 \times COV)$$

Linear centered covariate model:

$$P_i = \theta_1 + \theta_2 (COV - COV_{median})$$

Power covariate model:

$$P_i = \theta_1 \times COV^{\theta_2}$$

Power with normalized covariate model:

$$P_i = \theta_1 \times (COV/COV_{median})^{\theta_2}$$

Exponential covariate model:

$$P_i = \theta_1 \times \exp (\theta_2 \times COV)$$

Exponential with normalized covariate model:

$$P_i = \theta_1 \times \exp [\theta_2 \times (COV - COV_{median})]$$

เมื่อ P_i คือ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยคนที่ i (individual parameter)

θ_1 คือ ค่าเฉลี่ยของค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่ individual covariate เท่ากับมัธยฐาน

θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงของ individual parameter เมื่อ covariate เปลี่ยนไป 1 หน่วย

COV คือ continuous covariates หรือปัจจัยที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องของผู้ป่วยรายนั้น ๆ

COV_{median} คือ ค่ามัธยฐานของตัวแปรต่อเนื่อง

4.1.3 การวิเคราะห์ด้วยวิธี stepwise method มีขั้นตอน ดังนี้

- ขั้นตอน stepwise forward addition เป็นการเพิ่มปัจจัยครั้งละ 1 ปัจจัยเข้าสู่ base model ซึ่งการคัดเลือกปัจจัยดังกล่าว พิจารณาจากการลดลงของค่า OFV ของ covariate model เปรียบเทียบกับ base model ถ้าค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 (χ^2=3.84; p<0.05, degree of freedom = 1) ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการเลือกปัจจัยในแต่ละขั้นตอนจะพิจารณาจากความแตกต่างของค่า OFV ที่ลดลงมากที่สุดเป็นลำดับแรก จากนั้นปัจจัยอื่น ๆ จะถูก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

นำมาทดสอบต่อไป จนไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก ซึ่งเรียกแบบจำลองที่ประกอบด้วยปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติว่า full model

- ขั้นตอน stepwise backward elimination เป็นขั้นตอนนำปัจจัยออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย โดยคัดเลือกปัจจัยจากการเพิ่มขึ้นของค่า OFV ของ covariate model ที่นำปัจจัยนั้นออก ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64 (χ^2=6.64; p<0.01, degree of freedom =1) ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยดังกล่าวจะรวมเข้าสู่แบบจำลอง แต่ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64 ปัจจัยนั้นจะถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง ปัจจัยอื่น ๆ จะถูกนำมาทดสอบ จนไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีกจะได้แบบจำลองสุดท้ายเรียกว่า final model

4.1.4 ประเมินแบบจำลอง โดยพิจารณาจาก

- แบบจำลองที่ให้ค่า objective function value (OFV) น้อยที่สุด
- การวิเคราะห์จากกราฟ (graphical analysis) เพื่อพิจารณาความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) เช่น กราฟความสัมพันธ์ ระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration เป็นต้น ซึ่งพิจารณาจากลักษณะการกระจายตัวของข้อมูลที่เข้าใกล้เส้น identity line

4.1.5 การทดสอบแบบจำลอง (53, 54) เป็นการทดสอบความถูกต้อง และความแม่นยำของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สร้างขึ้น แบ่งเป็น 2 วิธี คือ

- การทดสอบภายใน (internal validation) เช่น วิธี bootstrap resampling, data splitting และ cross-validation เป็นต้น
- การทดสอบภายนอก (external validation) เป็นการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองโดยใช้ข้อมูลกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ข้อมูลที่ใช้ในการสร้างแบบจำลอง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ส่วนที่ 5

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็ก

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กมีทั้งสิ้น 13 การศึกษา (18-24, 55-60) มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กแรกเกิด 2 การศึกษา ผู้ป่วยเด็กแรกเกิดและเด็กทารกช่วงอายุน้อย 2 การศึกษา ผู้ป่วยเด็กทารกและเด็ก 2 การศึกษา ผู้ป่วยเด็ก 4 การศึกษา ผู้ป่วยเด็กเล็กวิกฤต 1 การศึกษา และผู้ป่วยเด็กวิกฤต 2 การศึกษา ผลการศึกษา พบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แต่ละการศึกษามีค่าแตกต่างกัน แสดงดังตารางที่ 6 ซึ่งมีรายละเอียด ดังนี้

การศึกษาแรก ศึกษาในปี ค.ศ.1995 โดย Parker และคณะ (24) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem รูปแบบการศึกษาเป็นแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในผู้ป่วยเด็กทารกและเด็ก จำนวน 65 ราย ช่วงอายุ 0.23 ถึง 12 ปี โดยแบบแผนกำหนดการให้ยา meropenem คือ 10, 20 และ 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาในเลือดของผู้ป่วย 4 ถึง 6 ตัวอย่างต่อผู้ป่วย 1 คน ทั้งหมดจำนวน 300 ตัวอย่าง ผลการศึกษาพบว่า ยา meropenem มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิด two-compartment model ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา คือ ค่าความสามารถของไตในการกำจัดครีเอตินิน อายุ และน้ำหนัก ปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา คือ น้ำหนัก สมการที่ได้จากแบบจำลอง คือ

$$CL\ (L/h) = 0.96 \times CRCL \times age$$

$$Q\ (L/h) = 8.6 \times WT/(WT + 14)$$

$$V_c\ (L) = 0.20 \times WT$$

$$V_p\ (L) = 0.12 \times WT + 1.0$$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เมื่อ CL (clearance) คือ อัตราการกำจัดยา

Q (intercompartment clearance) คือ อัตราการกำจัดยาระหว่างห้อง

V_c (volumes of distribution of the central compartments) คือ ปริมาตรการกระจายยาส่วนกลาง

V_p (volumes of distribution of the peripheral compartments) คือ ปริมาตรการกระจายยาส่วนปลาย

WT (weight) คือ น้ำหนัก

CRCL (creatinine clearance) คือ ค่าความสามารถของไตในการกำจัดครีเอตินิน

ในปี ค.ศ.1995 Blumer และคณะ (55) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem รูปแบบการศึกษาเป็นแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในผู้ป่วยเด็กทารกและเด็กจำนวน 73 ราย ช่วงอายุ 0.23 ถึง 12.3 ปี แบบแผนกำหนดการให้ยา meropenem คือ 10, 20 และ 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาในเลือดของผู้ป่วย โดยการเก็บตัวอย่างเลือดทันทีหลังจากเริ่มให้ยา และที่เวลา 30, 60, 120, 240, 360 และ 480 นาที หลังจากเริ่มให้ยา ผลการศึกษา พบว่า ปัจจัยด้านอายุและขนาดยา เป็นปัจจัยที่ไม่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษา คือ

$$CL\ (mL/min/kg) = 5.63 \pm 0.75$$

$$V_d\ (L/kg) = 0.43 \pm 0.06$$

เมื่อ V_d (volume of distribution) คือ ปริมาตรการกระจายยา

ในปี ค.ศ.2006 Du และคณะ (20) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็ก รูปแบบการศึกษาเป็นแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจากส่วนหนึ่งของการวิจัยทางคลินิก โดยเก็บข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากรจาก 3 การศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 99 ราย ช่วงอายุ 0.08 ถึง 17.3 ปี วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาในเลือดจำนวน 425 ตัวอย่าง แบบแผนกำหนดการให้ยา meropenem คือ 10, 20 และ 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 5 หรือ 30 นาที ผลการศึกษาพบว่า ยา meropenem มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิด two-compartment model ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา คือ น้ำหนัก และค่าความสามารถของไตในการกำจัดครีเอตินิน ปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา คือ น้ำหนัก สมการที่ได้จากแบบจำลอง คือ

$$CL\ (L/h) = 4.22 \times (CRCL/53.35)^{0.29} \times (WT/13.5)^{0.86}$$

$$Q\ (L/h) = 2.97$$

$$V_C\ (L) = 2.62 \times (WT/13.5)^{1.06}$$

$$V_P\ (L) = 2.50 \times (WT/13.5)^{0.30}$$

ในปี ค.ศ.2008 Bradley และคณะ (18) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กแรกเกิดจำนวน 22 ราย ช่วงอายุ 23 ถึง 41 สัปดาห์ วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาของผู้ป่วย 3 ตัวอย่างต่อผู้ป่วย 1 คน โดยการเก็บตัวอย่างเลือดแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มแรกเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 1 ถึง 2 ชั่วโมง, 4 ถึง 6 ชั่วโมง และ 10 ถึง 12 ชั่วโมง กลุ่มที่สองเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 2 ถึง 4 ชั่วโมง, 6 ถึง 8 ชั่วโมง และ 16 ถึง 24 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา meropenem 10 และ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง ผลการศึกษา พบว่า ยา meropenem มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิด one-compartment model ปัจจัยที่มีผลต่อ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ค่าอัตราการกำจัดยา คือ ระดับ serum creatinine (SCr) และ อายุหลังปฏิสนธิ (post conceptual age; PCA) สมการที่ได้จากแบบจำลอง คือ

$$CL\ (L/h/kg) = 0.041 + 0.040/SCr + 0.003 \times (PCA-35)$$

ในปี ค.ศ. 2009 van den Anker และคณะ (59) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem รูปแบบการศึกษาเป็นแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในผู้ป่วยเด็กแรกเกิด ช่วงอายุ 2 ถึง 28 วัน จำนวน 38 ราย โดยแบ่งเป็นเด็กคลอดก่อนกำหนดจำนวน 23 ราย และคลอดครบกำหนดจำนวน 15 ราย แบบแผนกำหนดการให้ยา meropenem คือ 10, 20 และ 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาในเลือดของผู้ป่วย โดยการเก็บตัวอย่างเลือดก่อนและหลังทันทีหลังจากเริ่มให้ยา และที่เวลา 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง ผลการศึกษา พบว่า ยา meropenem มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิด one-compartment model ค่าอัตราการกำจัดยาเท่ากับ 0.156 ลิตรต่อชั่วโมง และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาเท่ากับ 0.969 ลิตร ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา คือ น้ำหนัก และค่าความสามารถของไตในการกำจัดครีเอตินิน ปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา คือ ค่าความสามารถของไตในการกำจัดครีเอตินิน สมการที่ได้จากแบบจำลอง คือ

$$CL\ (L/h) = 0.0133 \times CRCL + 0.1088 \times WT - 0.261$$

$$V_d\ (L/kg) = 0.0278 \times CRCL + 0.147$$

ในปี ค.ศ.2010 Ikawa และคณะ (21) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กจำนวน 40 ราย ช่วงอายุ 0.2 ถึง 14.8 ปี วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาในเลือดจำนวน 229 ตัวอย่าง แบบแผนกำหนดการให้ยา meropenem คือ 10 ถึง 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมงบริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที ผลการศึกษาพบว่า ยา meropenem มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิด two-compartment model ปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาและค่าอัตราการกำจัดยา คือ น้ำหนัก โดยเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้นส่งผลให้ปริมาตรการกระจายตัวของยาและค่าอัตราการกำจัดยาเพิ่มขึ้น และผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 10 ถึง 30 กิโลกรัม การให้ยา meropenem ตามแผนกำหนดการมาตรฐานที่แนะนำ คือ 10 ถึง 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมงบริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที พบว่า ค่า PTA มากกว่าร้อยละ 80 ในเชื้อ *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* และ methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) ส่วนในเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* การให้ยา meropenem 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง ที่ 40%*f*T>MIC พบว่า ในผู้ป่วยน้ำหนักตัว 20 และ 10 กิโลกรัม มีค่า PTA เท่ากับร้อยละ 81.2 และ 75.5 ตามลำดับ สมการที่ได้จากแบบจำลอง คือ

CL (L/h) = 0.254 x WT

Q (L/h) = 1.65

V_c (L) = 0.272 x WT

V_p (L) = 0.228 x WT

ในปี ค.ศ.2011 Smith และคณะ (58) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กทารกอายุน้อยกว่า 91 วัน จำนวน 24 ราย แบบแผนกำหนดการให้ยา meropenem คือ 20 ถึง 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ถึง 12 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำ ผลการศึกษา พบว่า ยา meropenem มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิด one-compartment model ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา คือ ระดับ serum creatinine และ postmenstrual age (PMA) ปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา คือ ระดับ albumin สมการที่ได้จากแบบจำลอง คือ

$$CL\ (L/h/kg) = 0.12 \times [(0.5/SCr)^{0.27}] \times [(PMA/32.7)^{1.46}]$$

ในปี ค.ศ.2011 Ohata และคณะ (23) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กจำนวน 50 ราย ช่วงอายุ 29 วัน ถึง 16 ปี วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาของผู้ป่วย 2 ถึง 4 ตัวอย่างต่อผู้ป่วย 1 คน จำนวนทั้งหมด 116 ตัวอย่าง แบบแผนกำหนดการให้ยา meropenem คือ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที ผลการศึกษาพบว่า ยา meropenem มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิด two-compartment model ปัจจัยหลักที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาและค่าอัตราการกำจัดยา คือ น้ำหนัก ค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ CL เท่ากับ 0.428 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม, V_c เท่ากับ 0.287 ลิตรต่อกิโลกรัม, Q เท่ากับ 0.0452 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม และ V_p เท่ากับ 0.0537 ลิตรต่อกิโลกรัม สมการที่ได้จากแบบจำลอง คือ

CL (L/h/kg) = 0.428 x WT

Q (L/h/kg) = 0.452 x WT

V_c (L/kg) = 0.287 x WT

V_p (L/kg) = 0.0537 x WT

จากการศึกษานี้ การหาแบบแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมโดยการจำลองมอนติคาร์โล โดยการให้ยา meropenem ตามแผนกำหนดการมาตรฐานที่แนะนำ คือ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที มีประสิทธิภาพในการรักษาต่อเชื้อ *Escherichia coli* และ methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) ส่วนในเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* พบว่า ที่ 50%T>MIC การให้ยา meropenem ตามแผนกำหนดการมาตรฐานที่แนะนำ คือ 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมงบริหารยาทางหลอด

เลือดดำนาน 30 นาที มีค่า PTA ร้อยละ 60.7 และค่า PTA จะสูงขึ้นเมื่อบริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน ดังนั้น แบบแผนกำหนดการใช้ยา meropenem ที่เหมาะสม ขึ้นกับชนิดของเชื้อ ความไวของเชื้อต่อยา ขนาดยาและระยะเวลาการให้ยา โดยแนะนำการให้ยา meropenem 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมงบริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 4 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่มีค่า MIC สูง เช่น เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่มีค่า MIC มากกว่า 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ในปี ค.ศ.2016 Kongthavonsakul และคณะ (22) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อรุนแรง จำนวน 14 ราย ช่วงอายุ 4 ถึง 12 ปี วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาของผู้ป่วย 6 ตัวอย่างต่อผู้ป่วย 1 คน โดยการเก็บตัวอย่างเลือดทันทีก่อนและหลังให้ยา meropenem และที่เวลา 1, 3, 5 และ 7 ชั่วโมง หลังให้ยา meropenem แบบแผนกำหนดการให้ยา meropenem คือ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาโดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทันที ผลการศึกษาพบว่า ยา meropenem มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิด two-compartment model ไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาและค่าอัตราการกำจัดยา ค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ V_c เท่ากับ 1.93 ลิตร, V_p เท่ากับ 2.13 ลิตร, CL เท่ากับ 6.53 ลิตรต่อชั่วโมง และ Q เท่ากับ 6.19 ลิตรต่อชั่วโมง การหาแบบแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมโดยการจำลองมอนติคาร์โล ต่อเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ Enterobacteriaceae ที่ MIC ต่าง ๆ กำหนด 40%T≥MIC โดยการให้ยา meropenem ตามแผนกำหนดการมาตรฐานที่แนะนำ คือ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาโดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทันที และให้ยานาน 3 ชั่วโมง พบว่า MIC 1 มิลลิกรัมต่อลิตร มีค่า PTA เท่ากับร้อยละ 67.8 และ 100 ตามลำดับ และการให้ยา meropenem 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 3 ชั่วโมง พบว่า ที่ MIC 4 และ 8 มิลลิกรัมต่อลิตร มีค่า PTA เท่ากับร้อยละ 99.9 และ 76.5 ตามลำดับ ดังนั้น การให้ยา meropenem ขนาดเดิม และเพิ่มระยะเวลาการให้ยาสามารถเพิ่มค่า PTA ได้

ในปี ค.ศ.2017 Cies และคณะ (19) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กเล็กวิกฤต จำนวน 9 ราย ช่วงอายุ 1 ถึง 9 ปี วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาของผู้ป่วย 2 ตัวอย่างต่อผู้ป่วย 1 คน จำนวน 16 ตัวอย่าง แบบแผนกำหนดการให้ยา meropenem คือ 20 ถึง 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที ผลการศึกษาพบว่า ยา meropenem มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิด two-compartment model ค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ CL เท่ากับ 6.99 ± 2.5 มิลลิกรัมต่อนาทีต่อกิโลกรัม และ V_d เท่ากับ 0.78 ± 0.73 ลิตรต่อกิโลกรัม การหาแบบแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมโดยการจำลองมอนติคาร์โล พบว่า การให้ยา meropenem ตามแผนกำหนดการมาตรฐานในผู้ป่วยเด็ก ที่เชื้อ MIC มากกว่าเท่ากับ 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีความไม่เหมาะสม เช่น ที่ 40%T>MIC

โดยค่า MIC เท่ากับ 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร การให้ยา meropenem 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 0.5 ชั่วโมง พบว่า มีค่า PTA เท่ากับร้อยละ 69.5 และการบริหารยานาน 4 ชั่วโมง ทำให้ค่า PTA สูงขึ้นเป็นร้อยละ 87.4 และที่ 80%T>MIC โดยค่า MIC เท่ากับ 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร การให้ยา meropenem 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 0.5 ชั่วโมง พบว่า มีค่า PTA ต่ำ ร้อยละ 13.3 และการบริหารยานาน 4 ชั่วโมง ทำให้ค่า PTA สูงขึ้นเป็นร้อยละ 48.6 ซึ่งยังมีค่าต่ำ เป็นต้น ดังนั้น ในผู้ป่วยเด็กเล็กวิกฤตแบบแผนการให้ยา meropenem ขนาดสูง 120 และ 160 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน บริหารยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง พบว่า มีความเหมาะสมโดยมีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 ที่ 80%T>MIC โดยค่า MIC เท่ากับ 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ในปี ค.ศ.2018 Germovsek และคณะ (56) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กแรกเกิดและเด็กทารกช่วงอายุน้อย คือ ตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุน้อยกว่า 3 เดือน จำนวน 167 ราย รูปแบบการศึกษาเป็นแบบเก็บข้อมูลจากงานวิจัย NeoMero-1 และ NeoMero-2 วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาของผู้ป่วย 2.4 ตัวอย่างต่อผู้ป่วย 1 คน จำนวน 401 ตัวอย่าง แบบแผนกำหนดการให้ยา meropenem คือ 20 และ 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที ผลการศึกษาพบว่า ยา meropenem มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิด one-compartment model ค่าอัตราการกำจัดยาเท่ากับ 16.7 ลิตรต่อชั่วโมงต่อ 70 กิโลกรัม และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาเท่ากับ 38.6 ลิตรต่อ 70 กิโลกรัม ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา คือ ระดับ serum creatinine การหาแบบแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมโดยการจำลองมอนติคาร์โล พบว่า แบบแผนการให้ยา meropenem ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาที มีประสิทธิภาพในการรักษา (กำหนด 40%T≥MIC) โดยมีค่า %T>MIC มากกว่าร้อยละ 61 ในผู้ป่วยเด็กทารกแรกเกิดในช่วงที่มีภาวะ late-onset sepsis ที่ค่า MIC น้อยกว่าเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อลิตร แต่อย่างไรก็ตาม ขนาดยา meropenem 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม อาจมีความจำเป็นเมื่อค่า MIC ของเชื้อมีค่าสูงขึ้น

ในปี ค.ศ.2020 Rapp และคณะ (57) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กวิกฤตที่มีการทำงานของไตแตกต่างกัน จำนวน 40 ราย ช่วงอายุ 1.4 ถึง 187.2 เดือน รูปแบบการศึกษาเป็นแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาของผู้ป่วย จำนวน 121 ตัวอย่าง แบบแผนกำหนดการให้ยา meropenem คือ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 20 นาที หรือบริหารยาแบบ continuous infusion ผลการศึกษาพบว่า ยา meropenem มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิด two-compartment model ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา คือ ค่าความสามารถของไตใน

การกำจัดครีเอตินิน และการได้รับการบำบัดทดแทนไตชนิดต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy; CRRT) สมการที่ได้จากแบบจำลอง คือ

ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ CRRT; CL_{pop} (L/h) = $6.82 \times (WT/70)^{0.75} \times (eGFR/100)^{0.378}$

ผู้ป่วยที่ได้รับ CRRT; CL_{CRRT} (L/h) = $CL_{pop} \times 0.9$

Q (L/h) = $1 \times (WT/70)^{0.75}$

V_c (L) = $40.6 \times (WT/70)^{1}$

V_p (L) = $9.2 \times (WT/70)^{1}$

เมื่อ CL_{pop} คือ ค่ามัธยฐานของ population clearance

CL_{CRRT} คือ ค่า CL ของผู้ป่วยที่ได้รับ CRRT ในการรักษา

eGFR (estimated glomerular filtration rate) คือ อัตราการกรองของไต

ในปี ค.ศ.2020 Wang และคณะ (60) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem รูปแบบการศึกษาเป็นแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในผู้ป่วยเด็กทารกและเด็กวิกฤต จำนวน 57 ราย ช่วงอายุ 0.101 ถึง 14.4 ปี วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาของผู้ป่วยจำนวน 135 ตัวอย่าง แบบแผนกำหนดการให้ยา meropenem คือ 20 หรือ 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที หรือ 1 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่า ยา meropenem มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิด two-compartment model ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา คือ น้ำหนัก และค่าความสามารถของไตในการกำจัดครีเอตินิน ปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา คือ น้ำหนัก สมการที่ได้จากแบบจำลอง คือ

CL (L/h) = $4.79 \times (WT/11)^{0.365} \times (CRCL/155.6)^{0.317}$

Q (L/h) = 0.216

V_c (L) = $3.68 \times (WT/11)^{0.435}$

V_p (L) =1.67

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จากการศึกษานี้ การหาแบบแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมโดยการจำลองมอนติคาร์โล โดยการให้ยา meropenem ตามแผนกำหนดการมาตรฐานที่แนะนำ คือ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที ถึง 1 ชั่วโมง ที่ 70%*f*T>MIC พบว่า ที่ MIC เท่ากับ 1, 2 และ 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีค่า PTA เท่ากับร้อยละ 18.7, 5.8 และ 1.1 ตามลำดับ และที่ขนาดยา meropenem 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 4 ชั่วโมง ที่ 70%*f*T>MIC พบว่า ที่ MIC เท่ากับ 1 และ 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีค่า PTA เท่ากับร้อยละ 87.5 และ 68.6 ตามลำดับ และขนาดยา meropenem 110 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำแบบ continuous infusion ที่ 70%*f*T>MIC พบว่า ที่ MIC เท่ากับ 4 และ 8 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีค่า PTA เท่ากับร้อยละ 98.0 และ 73.3 ตามลำดับ

ดังนั้น ในผู้ป่วยเด็กวิกฤต แนะนำแบบแผนการให้ยา meropenem ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 4 ชั่วโมง ที่ MIC ของเชื้อน้อยกว่าเท่ากับ 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และแนะนำให้เพิ่มขนาดยา meropenem 110 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำแบบ continuous infusion ในเชื้อที่มีค่า MIC สูง (2 ถึง 8 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)

สรุปการทบทวนวรรณกรรม การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็ก พบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และสมการที่ได้จากแบบจำลองในแต่ละการศึกษามีค่าแตกต่างกัน โดยปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem เช่น อายุ น้ำหนัก และค่าความสามารถของไตในการกำจัดครีเอตินิน เป็นต้น การให้ยา meropenem ตามแผนกำหนดการมาตรฐานที่แนะนำในผู้ป่วยเด็กรักษาการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ 50%T>MIC ค่า PTA ที่ได้เพียงร้อยละ 60.7 (16) การศึกษาในผู้ป่วยเด็กเล็กวิกฤต พบว่า การให้ยา meropenem 20 ถึง 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง ซึ่งเป็นขนาดยาตามแผนกำหนดการมาตรฐานที่แนะนำมีความไม่เหมาะสม (17) และการศึกษาในผู้ป่วยเด็กวิกฤต (60) พบว่า การให้ยา meropenem ตามแผนกำหนดการมาตรฐานที่แนะนำ คือ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที ถึง 1 ชั่วโมง ที่ 70%*f*T>MIC พบว่า ที่ MIC เท่ากับ 1, 2 และ 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีค่า PTA เพียงร้อยละ 18.7, 5.8 และ 1.1 ตามลำดับ ในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตซึ่งมีปัจจัยต่าง ๆ รวมทั้งพยาธิสรีรวิทยาที่เปลี่ยนแปลงไปที่ส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร โดยปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัด และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาส่งผลต่อแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสม นอกจากนี้แผนกำหนดการใช้ยา meropenem ที่เหมาะสม ขึ้นกับการกำหนดค่า PTA, %T>MIC, ชนิดของเชื้อ และค่า MIC

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็ก

การศึกษา	กลุ่มการศึกษา	อายุ	ผลการศึกษา					
			แบบจำลอง	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์				ปัจจัยที่มีผล
				อัตราการกำจัดยา	ปริมาตรการกระจายยา	ความผันแปรระหว่างบุคคล (IIV)	ความผันแปรจากสาเหตุอื่น (RUV)	
Parker และคณะ ปี ค.ศ. 1995	ผู้ป่วยทารกแรกเกิดและเด็ก	2 เดือน ถึง 12 ปี	two-compartment model	- CL = 0.96 L/h - Q = 8.6 L/h	- V_c = 0.20 L - V_p = 0.12 L	- IIV of CL (%CV) = 41 - IIV of Q (%CV) = 39 - IIV of V_c (%CV) = 42 - IIV of V_p (%CV) = 42	RUV (σ^2) =0.21	- น้ำหนัก มีผลต่อ V_c, V_p และ Q - CRCL มีผลต่อ CL - อายุ มีผลต่อ CL
Blumer และคณะ ปี ค.ศ. 1995	ผู้ป่วยเด็กทารกและเด็ก	0.23 ถึง 12.3 ปี (mean = 4.0 ปี)	NA	- CL = 0.34 L/h/kg	- V_d = 0.43 L/kg	NA	NA	ไม่พบปัจจัยที่มีผล
Du และคณะ ปี ค.ศ. 2006	ผู้ป่วยเด็ก	0.08 ถึง 17.3 ปี (median = 3.17 ปี)	two-compartment model	- CL = 4.22 L/h - Q = 2.97 L/h	- V_c = 2.62 L - V_p = 2.50 L	- IIV of CL (%CV) = 30 - IIV of Q (%CV) = 30 - IIV of V_c (%CV) = 28 - IIV of V_p (%CV) = 48	- RUV (%CV) = 18 - RUV (SD) = 0.29 mg/L	- น้ำหนัก มีผลต่อ CL, V_c และ V_p - CRCL มีผลต่อ CL
Bradley และคณะ ปี ค.ศ. 2008	ผู้ป่วยเด็กแรกเกิด	น้อยกว่า 2 เดือน (median = 4 วัน)	one-compartment model	- CL = 0.041 L/h/kg	- V_d = 0.4 L/kg	- IIV of CL (%CV) = 14 - IIV of V_d (%CV) = 6	RUV (%CV) = 20	- SCr มีผลต่อ CL - PCA มีผลต่อ CL

ตารางที่ 6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็ก (ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มการศึกษา	อายุ	ผลการศึกษา					
			แบบจำลอง	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์				ปัจจัยที่มีผล
				อัตราการกำจัดยา	ปริมาตรการกระจายยา	ความผันแปรระหว่างบุคคล (IIV)	ความผันแปรจากสาเหตุอื่น (RUV)	
van den Anker และคณะ ปี ค.ศ. 2009	ผู้ป่วยเด็กแรกเกิด	2 ถึง 28 วัน	one-compartment model	- CL = 0.156 L/h	- V_d = 0.969 L	NA	NA	- น้ำหนัก มีผลต่อ CL - CRCL มีผลต่อ CL
Ikawa และคณะ ปี ค.ศ. 2010	ผู้ป่วยเด็ก	0.2 ถึง 14.8 ปี (mean = 6.6 ปี)	two-compartment model	- CL = 0.254 L/h - Q = 1.65 L/h	- V_c = 0.272 L - V_p = 0.228 L	- IIV of CL (%CV) = 38 - IIV of Q (%CV) = 104 - IIV of V_c (%CV) = 53.7 - IIV of V_p (%CV) = 49.5	- RUV (%CV) = 9.87 - RUV (SD) = 0.348 µg/ml	- น้ำหนัก มีผลต่อ CL, V_c และ V_p
Smith และคณะ ปี ค.ศ. 2011	ผู้ป่วยเด็กทารกช่วงอายุน้อย	น้อยกว่า 91 วัน (median = 21 วัน)	one-compartment model	- CL = 0.122 L/h/kg	- V_d = 0.460 L/kg	NA	NA	- SCr มีผลต่อ CL - postmenstrual age มีผลต่อ CL - albumin มีผลต่อ V_d

ตารางที่ 6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็ก (ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มการศึกษา	อายุ	ผลการศึกษา					
			แบบจำลอง	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์				ปัจจัยที่มีผล
				อัตราการกำจัดยา	ปริมาตรการกระจายยา	ความผันแปรระหว่างบุคคล (IIV)	ความผันแปรจากสาเหตุอื่น (RUV)	
Ohata และคณะ ปี ค.ศ. 2011	ผู้ป่วยเด็ก	29 วัน ถึง 16 ปี (mean = 3.1 ปี)	two-compartment model	- CL = 0.428 L/h/kg - Q = 0.0452 L/h/kg	- V_c = 0.287 L/kg - V_p = 0.0537 L/kg	- IIV of CL (%CV) = 15.2	- RUV (%CV) = 32.0	- น้ำหนัก มีผลต่อ CL, Q, V_c และ V_p
Kongthavonsakul และคณะ ปี ค.ศ. 2016	ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อแบบรุนแรง	4 ถึง 12 ปี (median = 6 ปี)	two-compartment model	- CL = 6.53 L/h - Q = 6.19 L/h	- V_c = 1.93 L - V_p = 2.13 L	η = assuming a mean of 0	- RUV (SD) = 0.16 mg/L	ไม่พบปัจจัยที่มีผล
Cies และคณะ ปี ค.ศ. 2017	ผู้ป่วยเด็กเล็กวิกฤต	1 ถึง 9 ปี (mean = 3.1 ปี)	two-compartment model	CL = 6.99 mL/min/kg	V_c = 0.57 L/kg	NA	NA	-
Germovsek และคณะ ปี ค.ศ. 2018	ผู้ป่วยเด็กแรกเกิดและเด็กทารกช่วงอายุน้อย	ตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุน้อยกว่า 3 เดือน (median = 13 days)	one-compartment model	CL = 16.7 L/h/70 kg	V_d = 38.6 L/70 kg	- IIV of CL (%CV) = 50.5 - IIV of V_d (%CV) = 39.1	- RUV (ε) = 0.679	- SCr มีผลต่อ CL

ตารางที่ 6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็ก (ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มการศึกษา	อายุ	ผลการศึกษา					
			แบบจำลอง	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์				ปัจจัยที่มีผล
				อัตราการกำจัดยา	ปริมาตรการกระจายยา	ความผันแปรระหว่างบุคคล (IIV)	ความผันแปรจากสาเหตุอื่น (RUV)	
Rapp และคณะ ปี ค.ศ. 2020	ผู้ป่วยเด็กวิกฤตที่มีการทำงานของไตแตกต่างกัน	1.4 ถึง 187.2 เดือน (median = 16.8 เดือน)	two-compartment model	- CL = 6.82 L/h/70 kg - Q = 0.75 L/h/70 kg	- V_c = 40.6 L/70 kg - V_p = 9.2 L/70 kg	- ω_{CL} = 0.4 - ω_{Vc} = 1	- RUV (ε) = 0.388	- CRCL มีผลต่อ CL - CRRT มีผลต่อ CL
Wang และคณะ ปี ค.ศ. 2020	ผู้ป่วยเด็กทารกและเด็กวิกฤต	0.101 ถึง 14.4 ปี (mean = 2.96 ปี)	two-compartment model	- CL = 4.79 L/h - Q = 0.216 L/h	- V_c = 3.68 L - V_p = 1.67 L	- IIV of CL (%CV) = 12.5 - IIV of V_c (%CV) = 43.4	- RUV (%CV) = 38.1	- น้ำหนัก มีผลต่อ CL และ V_c - CRCL มีผลต่อ CL

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective analytical study)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตอายุ 1 เดือน ถึง 2 ปี ที่ได้รับยา meropenem ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตอายุ 1 เดือน ถึง 2 ปี ที่ได้รับยา meropenem ในการรักษาระหว่างวันที่ 4 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 ถึงวันที่ 4 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และผ่านเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

จำนวนตัวอย่างในการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาตร์ประชากรขึ้นกับวัตถุประสงค์ของการศึกษา รูปแบบการศึกษา การวิเคราะห์ข้อมูล ปัจจัยร่วมที่ศึกษา จำนวนของขนาดยาที่เปลี่ยนแปลง จำนวนตัวอย่างต่อผู้ป่วย 1 ราย และต้องใช้ระดับยาในการวิเคราะห์ที่มากพอ (61, 62) การศึกษาก่อนหน้าใช้จำนวนระดับยา meropenem ของผู้ป่วย 2 ถึง 6 ตัวอย่างต่อผู้ป่วย 1 คน ทั้งหมดจำนวน 16 ถึง 425 ตัวอย่าง จากผู้ป่วย 9 ถึง 99 167 ราย (18-24, 55-60) และจากการดูข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยา meropenem ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย พบว่า มีผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตที่ได้รับยา meropenem ประมาณ 4 ถึง 5 คนต่อเดือน ซึ่งในการศึกษานี้คาดการณ์ว่าใช้ระยะเวลาในการเก็บข้อมูล 8 เดือน โดยข้อมูลจากการศึกษาของ Ohata และคณะ (23) วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาของผู้ป่วยจำนวน 50 ราย ข้อมูลระดับยาจำนวนทั้งหมด 116 ตัวอย่าง และการศึกษาของ Bradley และคณะ (18) วิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วยจำนวน 37 ราย โดยมีข้อมูลระดับยาจำนวนทั้งหมด 111 ตัวอย่าง พบว่า สามารถวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์และ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้ ดังนั้น การศึกษานี้จึงกำหนดตัวอย่างอย่างน้อย 200 ตัวอย่าง จากผู้ป่วย 40 ราย

เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

<u>เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย (inclusion criteria)</u>

1. ผู้ป่วยที่มีอายุ 1 เดือน ถึง 2 ปี
2. ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต หรือผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานอกหอผู้ป่วยวิกฤตและมีลักษณะต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ
   2.1 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย sepsis
   2.2 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย septic shock
   2.3 ผู้ป่วยที่มีคะแนน quick SOFA มากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนน ระหว่างที่ได้รับยา meropenem
   2.4 ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของหัวใจระหว่างที่ได้รับยา meropenem
   2.5 ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (invasive mechanical ventilation) ระหว่างที่ได้รับยา meropenem
3. ผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem เพื่อรักษาภาวะการติดเชื้อแบคทีเรีย

<u>เกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากการวิจัย (exclusion criteria)</u>

1. ผู้ป่วยที่แพ้ยา meropenem หรือ มีประวัติแพ้ยา หรือส่วนประกอบของยา meropenem
2. ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 3 กิโลกรัม
3. ผู้ป่วยที่คลอดก่อนกำหนด และอายุน้อยกว่า 2 เดือน (ถ้าผู้ป่วยอายุมากกว่า 2 เดือน คำนวณอายุจริงจาก corrected age)
4. ผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 50 ml/min/1.73 m^2
5. ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนไต
6. ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิด drug interaction กับยา meropenem ได้แก่ valproic acid และ probenecid
7. ผู้ปกครองของผู้ป่วยเด็กที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย หรือผู้ป่วยเด็กที่ไม่มีผู้ดูแลที่ชัดเจน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ขั้นตอนการดำเนินงาน

1. ระยะเตรียมการ

- ทบทวนวรรณกรรม
- ศึกษาและทดลองใช้โปรแกรมสำหรับวิเคราะห์ข้อมูล
- เลือกสถานที่เก็บข้อมูลและติดต่อประสานงานเพื่อเสนอข้อมูลในการทำวิจัย
- สร้างเครื่องมือเก็บข้อมูล
- เขียนโครงร่างงานวิจัย

2. เสนอโครงร่างงานวิจัย

เสนอโครงร่างงานวิจัยผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เพื่ออนุมัติการดำเนินงานวิจัย

3. ระยะดำเนินการ

- คัดเลือกผู้ป่วยโดยตรวจสอบรายชื่อผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยา meropenem ในการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยตรวจสอบข้อมูลจาก ASP team
- ผู้วิจัยหรือแพทย์ขอความยินยอมจากผู้ปกครองของผู้ป่วยเด็ก และแนะนำผู้วิจัยให้ผู้ปกครองของผู้ป่วยเด็ก สถานที่บริเวณหอผู้ป่วย เวลา 8.00 ถึง 20.00 น. โดยการเข้าถึงอาสาสมัคร ผู้วิจัยจะไม่เข้าถึงเวชระเบียนก่อนได้รับความยินยอมจากอาสาสมัคร
- พิจารณาข้อมูลผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย
- เก็บบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย
- เก็บข้อมูลพื้นฐาน และปัจจัยที่ต้องการศึกษา โดยบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ดังนี้

  - ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ ส่วนสูง น้ำหนักตัว วัน/เดือน/ปีเกิด และอายุ ในกรณีที่ผู้ป่วยอายุมากกว่าเท่ากับ 2 เดือน และมีประวัติคลอดก่อนกำหนดจะคำนวณอายุจริงจากอายุปรับ (corrected age)
  - ข้อมูลโรคพื้นฐาน ภาวะ/โรคร่วม ประวัติการแพ้ยา และการใช้เครื่องช่วยหายใจ
  - ค่าทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ serum creatinine, serum albumin, complete blood count (CBC) และ creatinine clearance โดยคำนวณจากสมการ Bedside Schwartz (38) ดังนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

$$CRCL = \frac{0.413 \times Height}{Scr}$$

เมื่อ CRCL (creatinine clearance) คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินิน (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร

Height คือ ส่วนสูง (เซนติเมตร)

Scr (serum creatinine) คือ ระดับครีเอตินินในเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)

- ปริมาณของเหลวที่ผู้ป่วยได้รับและขับออกจากร่างกาย
- ข้อมูลยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย ได้แก่

1. ยากระตุ้นการทำงานของหัวใจ ได้แก่ dopamine, dobutamine, epinephrine และ norepinephrine
2. ยาขับปัสสาวะ ได้แก่ furosemide, hydrochlorothiazide และ spironolactone
3. ยากลุ่ม NSAIDs
   - ข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์
   - เก็บข้อมูลการใช้ยา meropenem และการตรวจวัดระดับยาในเลือด ได้แก่ วันและเวลาที่ได้รับยา ขนาดยาที่ได้รับ ระยะเวลาในการให้ยา ขนาดยาล่าสุดก่อนการวัดระดับยาในเลือด วันที่เจาะวัดระดับยา และเวลาจริงที่เจาะวัดระดับยา
   - เก็บข้อมูลทางด้านจุลชีววิทยา ได้แก่ เชื้อแบคทีเรีย และตำแหน่งที่พบเชื้อ

- เก็บตัวอย่างจากผู้ป่วย โดยผู้ป่วยได้รับยา meropenem ตามแผนกำหนดการใช้ยามาตรฐานที่แนะนำ คือ 20 ถึง 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือขนาดยาตามที่แพทย์กำหนด ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยาทางหลอดเลือดดำ แบ่งได้ ดังนี้
  - ผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem 20 ถึง 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือขนาดยาตามที่แพทย์กำหนด ทุก 8 ชั่วโมง โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 0.5 หรือ 1 ชั่วโมง เจาะวัดระดับยาในเลือดโดยการเก็บตัวอย่างกำหนดให้ปริมาตรเลือดที่เก็บสัมพันธ์กับน้ำหนักของเด็ก คือ 3 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม โดยในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 3 กิโลกรัม ถึง น้อยกว่า 4 กิโลกรัม เก็บตัวอย่างครั้งละ 1.5 มิลลิลิตร ผู้ป่วยที่น้ำหนักมากกว่า 4 กิโลกรัมขึ้นไป เก็บตัวอย่างครั้งละ 2 มิลลิลิตร โดยแบ่งการเก็บตัวอย่างออกเป็น 5 ครั้งที่เวลา 0.5 หรือ 1, 2, 4, 6 และ 8 ชั่วโมง หลังเริ่มให้ยา meropenem dose ที่ 2 แล้ว
  - ผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem 20 ถึง 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือขนาดยาตามที่แพทย์กำหนด ทุก 8 ชั่วโมง โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 3 ชั่วโมง เจาะวัดระดับยา

ในเลือดโดยการเก็บตัวอย่างกำหนดให้ปริมาตรเลือดที่เก็บสัมพันธ์กับน้ำหนักของเด็ก คือ 3 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม โดยในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 3 กิโลกรัม ถึง น้อยกว่า 4 กิโลกรัม เก็บตัวอย่างครั้งละ 1.5 มิลลิลิตร ผู้ป่วยที่น้ำหนักมากกว่า 4 กิโลกรัมขึ้นไป เก็บตัวอย่างครั้งละ 2 มิลลิลิตร โดยแบ่งการเก็บตัวอย่างออกเป็น 5 ครั้งที่เวลา 2, 3, 4, 6 และ 8 ชั่วโมง หลังเริ่มให้ยา meropenem dose ที่ 2 แล้ว

- เก็บตัวอย่างโดยแพทย์หรือพยาบาลผู้เชี่ยวชาญ ในหลอดเก็บเลือดที่มีสาร EDTA ป้องกันการแข็งตัวของเลือด (EDTA tubes) (63) และส่งตัวอย่างไปที่ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย หลังจากเก็บตัวอย่างเลือด ภายใน 6 ชั่วโมง (63) เก็บตัวอย่างที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส เพื่อรอการวิเคราะห์ โดยเก็บตัวอย่างไม่เกิน 9 เดือน (64)

- ส่งตัวอย่างไปที่ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อวิเคราะห์ตัวอย่างระดับยาในรูปอิสระ (free concentration) ของยา meropenem ด้วยเครื่อง high-performance liquid chromatography with ultraviolet (HPLC-UV) (65) รายละเอียดแสดงในภาคผนวก ก
- นำข้อมูลระดับยา meropenem ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC-UV สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยใช้โปรแกรม NONMEM เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

4. การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่เกี่ยวข้อง

- **ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ศึกษา**

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ใช้สถิติเชิงพรรณนา โดยใช้โปรแกรม SPSS version 22 (SPSS Co., Ltd., Bangkok, Thailand)

- ข้อมูลเชิงคุณภาพ สถิติที่ใช้ คือ ความถี่ และร้อยละ
- ข้อมูลต่อเนื่อง สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวปกติ สถิติที่ใช้ คือ ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบเบ้ สถิติที่ใช้ คือ ค่ามัธยฐาน และค่าพิสัย

- **ข้อมูลในส่วนผลการศึกษา**

สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและปัจจัยที่เกี่ยวข้องโดยใช้ข้อมูลระดับยาในเลือด และวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม NONMEM และ PDx-POP ดังนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1. สร้างแบบจำลองพื้นฐาน (base model)

1.1 แบบจำลองทางโครงสร้าง (structural model) เป็นการวิเคราะห์หาแบบจำลองที่อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา โดยทดสอบใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ 1 ห้อง (one-compartment model) ใช้ชุดคำสั่ง ADVAN1 TRANS2 และแบบ 2 ห้อง (two-compartment model) ใช้ชุดคำสั่ง ADVAN3 TRANS4

1.2 แบบจำลองทางสถิติ (statistical model) เป็นการวิเคราะห์ความผันแปรที่ไม่สามารถอธิบายได้ แบ่งเป็น 2 แบบ ดังนี้

1.2.1 แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคล (inter-individual variability; IIV) ทดสอบด้วยแบบจำลอง 3 แบบ ดังนี้

Additive model: $P_i = TV + \eta_i$

Proportional model: $P_i = TV \times (1+\eta_i)$

Exponential model: $P_i = TV \times EXP(\eta_i)$

เมื่อ P_i คือ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยคนที่ i (individual parameter)

TV คือ typical value หรือ ค่าเฉลี่ยของค่าเภสัชจลนศาสตร์

η_i คือ inter-individual variability หรือ ค่าความต่างระหว่างค่า P_i และ TV ของผู้ป่วยคนที่ i

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.2.2 แบบจำลองความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability; RUV) ทดสอบด้วยแบบจำลอง 4 แบบ ดังนี้

Additive model: $Cobs_{,ij} = Cpred_{,ij} + \varepsilon_{ij}$

Proportional model: $Cobs_{,ij} = Cpred_{,ij} \times (1+ \varepsilon_{ij})$

Exponential model: $Cobs_{,ij} = Cpred_{,ij} \times Exp(\varepsilon_{ij})$

Combine model: $Cobs_{,ij} = Cpred_{,ij} \times (1+\varepsilon_{ij}) + (\varepsilon 2_{ij})$

เมื่อ $Cobs_{,ij}$ คือ observed concentration ของผู้ป่วยคนที่ i ที่เวลา j

$Cpred_{,ij}$ คือ individual predicted concentration ของผู้ป่วยคนที่ i ที่เวลา j

ε_{ij} คือ residual variability หรือ ค่าความแตกต่างระหว่าง observed concentration และ individual predicted concentration

แบบจำลองทางสถิติรวมทดสอบ 12 แบบจำลอง ดังแสดงในตารางที่ 7 การประเมินเลือก base model ที่เหมาะสม พิจารณาจากค่า OFV (objective function value) และ AIC (akaike information criterion) ที่มีค่าน้อยที่สุด

ตารางที่ 7 แบบจำลองทางสถิติที่ใช้วิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem

Inter-individual variability	Residual unexplained variability	Model
Additive model	Additive model	1
	Proportional model	2
	Exponential model	3
	Combine model	4
Proportional model	Additive model	5
	Proportional model	6
	Exponential model	7
	Combine model	8
Exponential model	Additive model	9
	Proportional model	10
	Exponential model	11
	Combine model	12

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2. สร้างแบบจำลองปัจจัยร่วม (covariate model) เป็นการสร้างแบบจำลองโดยนำปัจจัยต่าง ๆ (covariates) ที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ คัดเลือกปัจจัยในการทดสอบตามหลัก biological plausibility และ clinical relevance ดังนี้ clearance (CL) ทดสอบทั้งหมด 8 ปัจจัย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก อัตราการกำจัดของครีเอตินิน เพศ การใช้เครื่องช่วยหายใจ การได้รับยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจร่วมด้วย ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ และภาวะหัวใจล้มเหลว volume of distribution (V_d) ทดสอบทั้งหมด 6 ปัจจัย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก เพศ การใช้เครื่องช่วยหายใจ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ และภาวะหัวใจ

ล้มเหลว นำปัจจัยที่ศึกษาเพิ่มเข้าสู่ base model โดยแต่ละปัจจัยจะถูกวิเคราะห์ด้วยวิธี stepwise approach ทั้ง 2 ขั้นตอน ดังนี้

- ขั้นตอน stepwise forward addition เป็นการเพิ่มปัจจัยครั้งละ 1 ปัจจัยเข้าสู่ base model พิจารณาจากการลดลงของค่า OFV ของ covariate model เปรียบเทียบกับ base model ถ้าค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 (χ^2=3.84; p<0.05, df=1) ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ และนำปัจจัยอื่น ๆ มาทดสอบต่อไปจนไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก ซึ่งเรียกแบบจำลองที่ประกอบด้วยปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติว่า full model โดยทำการทดสอบตามลักษณะข้อมูลของปัจจัย ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แบบจำลองที่ใช้ทดสอบ covariate model ตามลักษณะข้อมูลของปัจจัย

ปัจจัยที่เป็นตัวแปรกลุ่ม (categorical covariates)	**ปัจจัยที่เป็นตัวแปรตัวเนื่อง (continuous covariates)**
- Linear covariate model - Proportional covariate model - Power covariate model - Exponential covariate model	- Linear covariate model - Linear centered covariate model - Power covariate model - Power with normalized covariate model - Exponential covariate model - Exponential with normalized covariate model

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

- ขั้นตอน stepwise backward elimination เป็นขั้นตอนนำปัจจัยออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย โดยคัดเลือกปัจจัยจากการเพิ่มขึ้นของค่า OFV ของ covariate model ที่นำปัจจัยนั้นออก ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64 (χ^2=6.64; p<0.01, df=1) ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยดังกล่าวจะรวมเข้าสู่แบบจำลอง แต่ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64 ปัจจัยนั้นจะถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง ปัจจัยอื่น ๆ จะถูกนำมาทดสอบจนไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก จะได้แบบจำลองสุดท้ายเรียกว่า final model

3. ประเมินแบบจำลองสุดท้าย โดยประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) โดยใช้การวิเคราะห์กราฟความสัมพันธ์ (graphical analysis) ระหว่าง population predicted concentration (PRED) และ individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration เพื่อพิจารณาความสอดคล้องสัมพันธ์กัน และกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ PRED และ time after dose เพื่อพิจารณาการกระจายตัวของ conditional weighted residuals
4. การทดสอบแบบจำลอง (model validations) เป็นการทดสอบความถูกต้อง และความแม่นยำของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สร้างขึ้น เพื่อหาค่าพารามิเตอร์และค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confident interval; 95%CI) โดยการทดสอบภายในด้วยวิธี bootstrap analysis ใช้การจำลองข้อมูล 1,000 ชุด เปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากประชากรเดิมในการศึกษา และวิเคราะห์กราฟ prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) เพื่อประเมินความถูกต้อง แม่นยำในการทำนายของแบบจำลองสุดท้าย

5. อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

6. นำเสนอผลการศึกษา

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
2. โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำหรับวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ
   - SPSS version 22.0 (SPSS Co., Ltd., Bangkok, Thailand)
   - NONMEM version 7.4.3 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD)
   - PDx-POP version 5.2.1 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD)

การขอพิจารณาจริยธรรม

การวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลในเด็ก ซึ่งผู้วิจัยได้ตระหนักถึงสิทธิของผู้ป่วย โดยต้องได้รับความยินยอมจากผู้ปกครอง โดยก่อนคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยจะอธิบายให้ผู้ปกครอง เข้าใจถึงรายละเอียดของโครงการวิจัย ซึ่งผู้ป่วยมีสิทธิที่จะเข้าร่วมการวิจัย หรือออกจากการวิจัยได้ตลอดเวลา และผู้วิจัยได้ยื่นขอรับการพิจารณาทางด้านจริยธรรมของการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อพิจารณาเห็นชอบ และจะดำเนินการวิจัยหลังจากโครงการวิจัยผ่านการพิจารณาจริยธรรม โดยการทำวิจัยครั้งนี้ ดำเนินการตามหลักจริยธรรม 3 ประการ ได้แก่ หลักความเคารพในบุคคล หลักคุณประโยชน์ ไม่ก่ออันตราย และหลักความยุติธรรม

1. หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)

ผู้วิจัยจะให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนกับผู้ปกครอง/ผู้แทนโดยชอบธรรมของผู้ป่วย และได้มีกระบวนขอความยินยอม และเปิดโอกาสให้มีการตัดสินใจโดยอิสระในการยินยอมเข้าร่วมการวิจัย รวมทั้งผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นความลับ และข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ การเสนอผลการวิจัยจะนำเสนอเป็นภาพรวม ข้อมูลใดที่สามารถระบุถึงตัวผู้เข้าร่วมการวิจัยได้จะไม่ปรากฏในรายงาน

2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)

ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะไม่ได้รับประโยชน์ใด ๆ จากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะเป็นประโยชน์ต่อส่วนรวม คือ ผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตที่มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียได้รับยาเมอโนพีเนมในขนาดที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเด็กไทยที่อยู่ในภาวะวิกฤต ทำให้ผู้ป่วยหายจากภาวะติดเชื้อ และมีความปลอดภัยจากการได้รับยา รวมทั้งสามารถลดเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาได้ ซึ่งเป็นประโยชน์มากต่อประชาชนทุกคน เนื่องจากปัจจุบันเชื้อแบคทีเรียดื้อยามีจำนวนมากขึ้น และเป็นปัญหาที่สำคัญ เนื่องจากการติดเชื้อดื้อยาทำให้คนเสียชีวิตจำนวนมาก ผู้เข้าร่วมการวิจัยอาจมีความเสี่ยงเกิดอาการข้างเคียงจากการได้รับยาเมอโรพีเนม เช่น ท้องเสีย ผื่น และคลื่นไส้อาเจียน เป็นต้น รวมทั้งความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด ซึ่งผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการรักษาทันที และมีสิทธิ์ถอนตัวออกจากการวิจัยได้ทันที โดยไม่ส่งผลกระทบต่อการรักษาแต่อย่างใด

3. หลักความยุติธรรม (Justice)

การทำวิจัยนี้เก็บข้อมูลโดยมีเกณฑ์การคัดเข้า และคัดออกที่ชัดเจน ไม่มีอคติ และไม่เลือกกลุ่มตัวอย่างที่ผู้ปกครองของผู้ป่วยเด็กที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย หรือผู้ป่วยเด็กที่ไม่มีผู้ดูแลที่ชัดเจน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 4
ผลการวิจัย

ผลการวิจัยประกอบด้วย 4 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย การใช้ยา meropenem และระดับยา meropenem ในเลือด

ส่วนที่ 2 การวิเคราะห์หา base model

ส่วนที่ 3 การวิเคราะห์หา covariate model

ส่วนที่ 4 Final model และการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลอง

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย การใช้ยา meropenem และระดับยา meropenem ในเลือด

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยเด็กทารกขั้นวิกฤตอายุ 1 เดือน ถึง 2 ปี ที่ได้รับยา meropenem ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในการรักษาระหว่างวันที่ 4 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 ถึง 4 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 รวมระยะเวลา 1 ปี มีผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยา meropenem ทั้งหมด 361 คน เป็นผู้ป่วยเด็กที่อายุ 1 เดือน ถึง 2 ปี จำนวน 115 คน ผู้ป่วยไม่มี central line จำนวน 38 คน จึงไม่สามารถเก็บตัวอย่างได้ และเมื่อประเมินตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย พบว่า มีผู้ป่วยทั้งหมด 35 คน โดยมีข้อมูลระดับยา meropenem ทั้งหมด 160 ตัวอย่าง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้งหมด 35 คน แบ่งเป็นเพศหญิง 19 คน คิดเป็นร้อยละ 54.29 และเพศชาย 16 คน คิดเป็นร้อยละ 45.71 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต จำนวน 20 คน คิดเป็นร้อยละ 57.14 ส่วนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานอกหอผู้ป่วยวิกฤตเป็นผู้ป่วยที่มีลักษณะต่อไปนี้ 3 ลำดับแรก คือ ได้รับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของหัวใจจำนวน 8 คน ผู้ป่วยที่มีคะแนน quick SOFA มากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนน จำนวน 6 คน และผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน จำนวน 5 คน คิดเป็นร้อยละ 53.33, 40.00 และ 33.33 ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรค/ภาวะร่วม จำนวน 33 คน คิดเป็นร้อยละ 94.29 โดยโรค/ภาวะร่วมของผู้ป่วยที่พบมากที่สุด 3 ลำดับแรก คือ โรคหัวใจเรื้อรัง จำนวน 16 คน ภาวะชัก จำนวน 7 คน และภาวะน้ำเกิน ภาวะซีด และโรคระบบทางเดินหายใจเรื้อรัง จำนวน 5 คน คิดเป็นร้อยละ 47.06, 20.59 และ 14.71 ตามลำดับ สมดุลสาร

น้ำในร่างกาย พบสมดุลสารน้ำบวกจำนวน 22 คน คิดเป็นร้อยละ 62.86 และสมดุลสารน้ำลบจำนวน 13 คน คิดเป็นร้อยละ 37.14 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกรานจำนวน 19 คน คิดเป็นร้อยละ 54.29 ดังแสดงในตารางที่ 9 ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 0.68 ± 0.49 ปี (5.87 ± 6.00 เดือน) น้ำหนักเฉลี่ยเท่ากับ 6.28 ± 2.95 กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ยเท่ากับ 62.30 ± 11.10 เซนติเมตร ระดับครีเอตินินในซีรั่มมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.23 ± 0.07 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร การกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยใช้สูตรของ Bedside Schwartz มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 124.50 ± 47.60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ระดับอัลบูมินในซีรั่มมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.49 ± 0.45 กรัมต่อเดซิลิตร ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 9 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
เพศ (คน)		
- หญิง	19	54.29
ลักษณะของผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้า (คน)		
- ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต	20	57.14
- ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานอกหอผู้ป่วยวิกฤตและมีลักษณะต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ	15	42.86
1. ได้รับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของหัวใจ	8	53.33
2. ผู้ป่วยที่มีคะแนน quick SOFA มากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนน	6	40.00
3. ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน (invasive mechanical ventilation)	5	33.33
4. ได้รับการวินิจฉัย sepsis	3	20.00
5. ได้รับการวินิจฉัยภาวะช็อกจากการติดเชื้อ	2	13.33
โรค/ภาวะร่วมของผู้ป่วย (คน)		
- ไม่มีโรค/ภาวะร่วม	2	5.71
- มีโรค/ภาวะร่วม	33	94.29
1. โรคหัวใจเรื้อรัง	16	47.06
2. ภาวะชัก	7	20.59
3. ภาวะน้ำเกิน	5	14.71
4. ภาวะซีด	5	14.71
5. โรคระบบทางเดินหายใจเรื้อรัง	5	14.71

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
6. ภาวะหัวใจล้มเหลว	4	11.76
7. ภาวะขาดเอนไซม์จีซิกพีดี	3	8.82
8. กลุ่มอาการดาวน์	3	8.82
9. ภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย	3	8.82
10. ภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด	2	5.88
11. ภาวะเลือดออกในสมอง	2	5.88
12. ภาวะพร่องไทรอยด์	2	5.88
13. ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเรื้อรัง	2	5.88
14. ภาวะความดันเลือดในปอดสูง	2	5.88
15. โรคลมชัก	2	5.88
16. ภาวะร่วมอื่น ๆ	20	58.82
สมดุลสารน้ำในร่างกาย (คน)		
- สมดุลสารน้ำบวก	22	62.86
- สมดุลสารน้ำลบ	13	37.14
การใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน (คน)		
- ใช้	19	54.29
- ไม่ใช้	16	45.71

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 10 ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ข้อมูล	ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่ามัธยฐาน (พิสัย)
อายุ (ปี)	0.68 ± 0.49	0.62 (0.09-1.85)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	6.28 ± 2.95	5.70 (3.00-15.02)
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	62.30 ± 11.10	63.00 (45.00-90.00)
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ		
- ระดับครีเอตินินในซีรั่ม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	0.23 ± 0.07	0.24 (0.12-0.38)
- อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณ	124.50 ± 47.60	112.43 (63.54-239.20)

ข้อมูล	ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่ามัธยฐาน (พิสัย)
โดยใช้สูตรของ Bedside Schwartz (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร)		
- ระดับอัลบูมินในซีรั่ม (กรัมต่อเดซิลิตร)	3.49 ± 0.45	3.45 (2.80-4.60)

ข้อมูลขนาดยา meropenem ที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่า ผู้ป่วยได้รับยา meropenem มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 600.00 มิลลิกรัมต่อวัน (พิสัย 180.00 ถึง 1800.00 มิลลิกรัมต่อวัน) โดยได้รับยา meropenem วันละ 3 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำหนักเฉลี่ยของผู้ป่วย พบว่า ขนาดยา meropenem มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 118.88 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (พิสัย 59.15 ถึง 132.12 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ข้อมูลขนาดยา meropenem ที่ผู้ป่วยได้รับ

ข้อมูล	ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่ามัธยฐาน (พิสัย)
ขนาดยา meropenem (มิลลิกรัมต่อวัน)	696.00 ± 401.10	600.00 (180.00-1800.00)
ขนาดยา meropenem (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)	106.36 ± 25.60	118.88 (59.15-132.12)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ข้อมูลการใช้ยา meropenem พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา meropenem โดยหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำในระยะเวลา 3 ชั่วโมง จำนวน 27 คน คิดเป็นร้อยละ 77.14 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีข้อบ่งชี้การใช้ยา meropenem จำนวน 33 คน คิดเป็นร้อยละ 94.29 โดยข้อบ่งชี้ในการใช้ยา meropenem ที่พบมากที่สุด 3 ลำดับแรก คือ ปอดอักเสบจำนวน 10 คน ภาวะพิษเหตุติดเชื้อจำนวน 9 คน และภาวะช็อกจากการติดเชื้อจำนวน 8 คน คิดเป็นร้อยละ 30.30, 27.27 และ 24.24 ตามลำดับ ผู้ป่วยทุกคนมีข้อมูลทางจุลชีววิทยา โดยผลทางจุลชีววิทยาส่วนใหญ่ไม่พบเชื้อ จำนวน 34 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 97.14 เชื้อที่พบมากที่สุด 3 ลำดับแรก คือ *Acinetobacter baumannii* จำนวน 10 ครั้ง *Klebsiella pneumoniae* จำนวน 6 ครั้ง และ *Pseudomonas aeruginosa* จำนวน 4 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 28.57, 17.14 และ 11.43 ตามลำดับ โดยแหล่งที่มาของการตรวจเชื้อมากที่สุด 3 ลำดับแรก คือ กระแสเลือดจำนวน 31 ครั้ง ปัสสาวะจำนวน 20 ครั้ง และเสมหะจำนวน 19 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 88.57, 57.14 และ 54.29 ตามลำดับ มีผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem ร่วมกับยากลุ่ม

vasoactive drugs จำนวน 17 คน คิดเป็นร้อยละ 48.57 ซึ่งยาในกลุ่ม vasoactive drugs มีการใช้ยา dobutamine และ norepinephrine ร่วมด้วยมากที่สุดจำนวน 7 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 41.18 ระหว่างเก็บตัวอย่างไม่พบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยา meropenem ดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ข้อมูลการใช้ยา meropenem

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
ระยะเวลาในการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ (คน)		
- ระยะเวลา 1 ชั่วโมง	8	22.86
- ระยะเวลา 3 ชั่วโมง	27	77.14
ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา meropenem (คน)		
- empirical treatment	2	5.71
- diagnosis ระบุ	33	94.29
1. ปอดอักเสบ	10	30.30
2. ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ	9	27.27
3. ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ	8	24.24
4. ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือด	5	15.15
5. ภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด	5	15.15
6. การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ	4	12.12
7. เยื่อหุ้มสมองอักเสบ	2	6.06
มีข้อมูลทางจุลชีววิยา (คน)	35	100
1. เชื้อแบคทีเรีย (ครั้ง)		
1.1 No growth	34	97.14
1.2 *Acinetobacter baumannii*	10	28.57
1.3 *Klebsiella pneumoniae*	6	17.14
1.4 *Pseudomonas aeruginosa*	4	11.43
1.5 *Stenotrophomonas maltophilia*	3	8.57
1.6 *Serratia marcescens*	2	5.71
1.7 *Enterobacter cloacae*	1	2.86

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
2. แหล่งที่มาของการตรวจเชื้อ (ครั้ง)		
2.1 กระแสเลือด	31	88.57
2.2 ปัสสาวะ	20	57.14
2.3 เสมหะ	19	54.29
2.4 น้ำในช่องท้อง	7	20.00
2.5 สายสวนหลอดเลือด	6	17.14
2.6 น้ำไขสันหลัง	4	11.43
2.7 ของเหลวในร่างกาย	3	8.57
2.8 ทวารหนัก	2	5.71
2.9 แผล	1	2.86
2.10 น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด	1	2.86
การใช้ยากลุ่ม vasoactive drugs ร่วม		
- มีการใช้ยาร่วม	17	48.57
- Dobutamine	7	41.18
- Norepinephrine	7	41.18
- Epinephrine	4	23.53
- Dopamine	3	17.65

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ข้อมูลจำนวนตัวอย่างระดับยา meropenem ในเลือดทั้งหมด 160 ตัวอย่าง พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เก็บจำนวนตัวอย่างได้ 5 ตัวอย่างต่อคน จำนวน 33 คน คิดเป็นร้อยละ 94.29 และเก็บจำนวนตัวอย่างได้ 4 ตัวอย่างต่อคน จำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 5.71 จำนวนความเข้มข้นของระดับยา meropenem ในเลือดที่เวลา 1 ชั่วโมง มีจำนวน 7 ความเข้มข้น คิดเป็นร้อยละ 4.38 ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 2 ชั่วโมง มีจำนวน 33 ความเข้มข้น คิดเป็นร้อยละ 20.63 ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 3 ชั่วโมง มีจำนวน 27 ความเข้มข้น คิดเป็นร้อยละ 16.88 ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 4 ชั่วโมง มีจำนวน 34 ความเข้มข้น คิดเป็นร้อยละ 21.25 ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 6 ชั่วโมง มีจำนวน 31 ความเข้มข้น คิดเป็นร้อยละ 19.38 และความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 8 ชั่วโมง มีจำนวน 28 คิดเป็นร้อยละ 17.50 ดังแสดงในตารางที่ 13

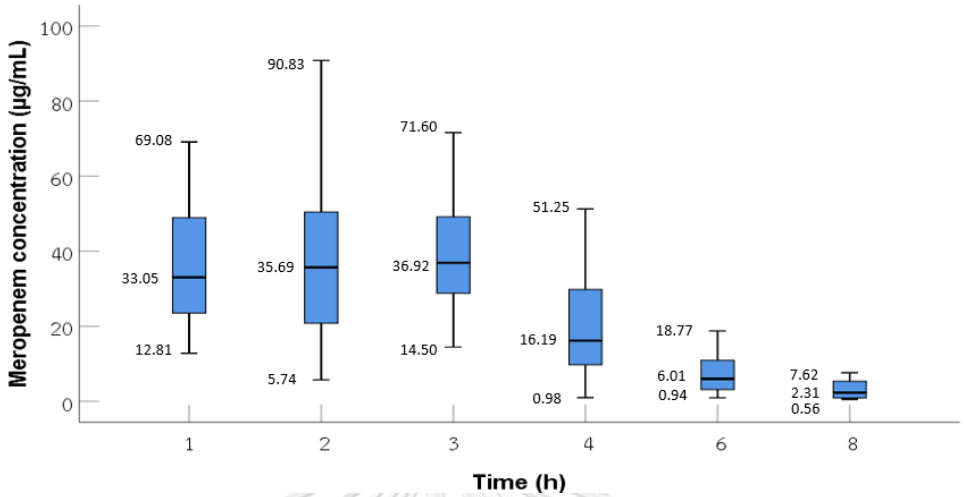
ตารางที่ 13 ข้อมูลจำนวนตัวอย่างระดับยา meropenem ในเลือด

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
จำนวนตัวอย่างที่เก็บต่อคน (คน)		
- เก็บ 5 ตัวอย่าง	33	94.29
- เก็บ 4 ตัวอย่าง	2	5.71
จำนวนความเข้มข้นของระดับยา meropenem ในเลือด (ความเข้มข้น)		
- ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 1 ชั่วโมง	7	4.38
- ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 2 ชั่วโมง	33	20.63
- ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 3 ชั่วโมง	27	16.88
- ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 4 ชั่วโมง	34	21.25
- ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 6 ชั่วโมง	31	19.38
- ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 8 ชั่วโมง	28	17.50

ข้อมูลความเข้มข้นของระดับยา meropenem ในเลือดที่เวลา 1 ชั่วโมง มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 33.05 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (พิสัย 12.81 ถึง 69.08 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 2 ชั่วโมง มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 35.69 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (พิสัย 5.74 ถึง 90.83 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 3 ชั่วโมง มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 36.92 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (พิสัย 14.50 ถึง 71.60 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 4 ชั่วโมง มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 16.19 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (พิสัย 0.98 ถึง 51.25 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 6 ชั่วโมง มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 6.01 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (พิสัย 0.94 ถึง 18.77 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) และความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 8 ชั่วโมง มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 2.31 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (พิสัย 0.56 ถึง 7.62 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ดังแสดงในตารางที่ 14 และความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยา meropenem ในเลือด กับเวลา แสดงในภาพที่ 2 โดยความเข้มข้นของระดับยาที่วัดได้อยู่ในช่วง 0.56 ถึง 90.83 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

การวัดระดับยา meropenem ในเลือดแบ่งตามระยะเวลาในการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ โดยแบ่งการเก็บตัวอย่างออกเป็น 5 ครั้งที่เวลา 1 หรือ 3, 2, 4, 6 และ 8 ชั่วโมง ตามลำดับ

ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยา meropenem ในเลือด กับเวลาที่เจาะวัดระดับยาหลังบริหารยาแสดงในภาพที่ 3 และ 4

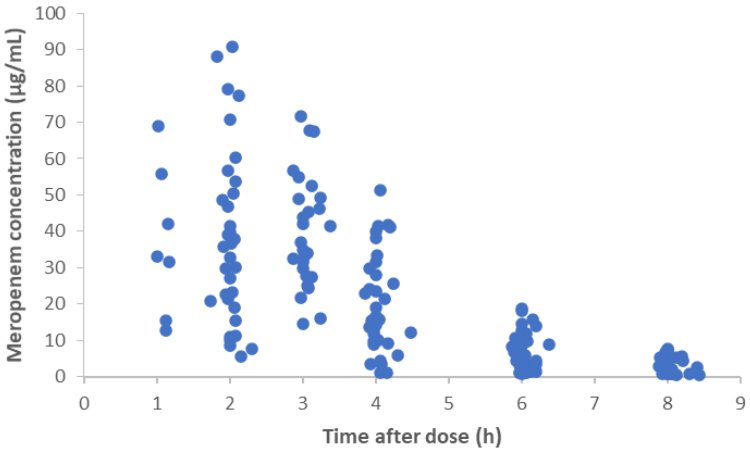


ภาพที่ 2 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยา meropenem กับเวลา

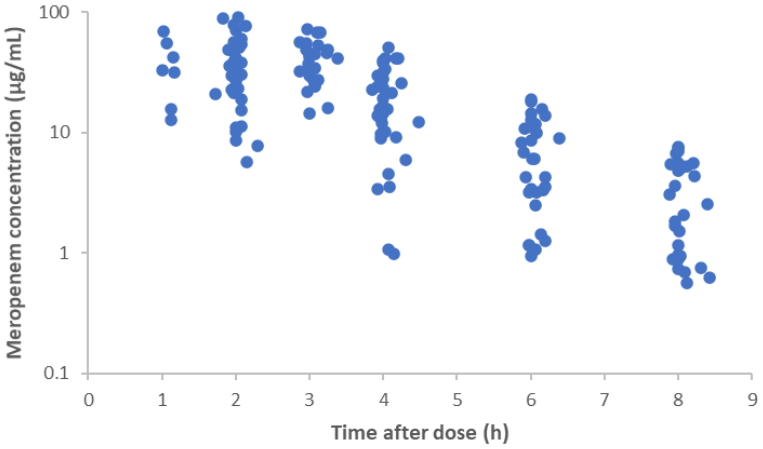
ตารางที่ 14 ความเข้มข้นของระดับยา meropenem ในเลือดที่เวลาต่าง ๆ

ความเข้มข้นของระดับยา meropenem ในเลือด (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)	**ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน**	**ค่ามัธยฐาน (พิสัย)**
ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 1 ชั่วโมง	37.11 ± 20.40	33.05 (12.81 - 69.08)
ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 2 ชั่วโมง	37.88 ± 23.90	35.69 (5.74 - 90.83)
ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 3 ชั่วโมง	39.92 ± 15.33	36.92 (14.50 - 71.60)
ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 4 ชั่วโมง	20.13 ± 13.58	16.19 (0.98 - 51.25)
ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 6 ชั่วโมง	7.10 ± 5.37	6.01 (0.94 - 18.77)
ความเข้มข้นของระดับยาที่เวลา 8 ชั่วโมง	3.19 ± 2.41	2.31 (0.56 - 7.62)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



ภาพที่ 3 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยา meropenem กับเวลาหลังได้รับยา



ภาพที่ 4 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยา meropenem กับเวลาหลังได้รับยา สเกลลอการิทึม

ส่วนที่ 2 การวิเคราะห์หา base model

ข้อมูลความเข้มข้นของระดับยา meropenem ในเลือดทั้งหมด 160 ตัวอย่าง จากผู้ป่วย 35 คน สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem โดยใช้โปรแกรม NONMEM และ PDx-POP วิเคราะห์หาแบบจำลองทางโครงสร้าง (structural model) ทดสอบใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ 1 ห้อง (one-compartment model) ใช้ชุดคำสั่ง ADVAN1 TRANS2 และแบบ 2 ห้อง (two-compartment model) ใช้ชุดคำสั่ง ADVAN3 TRANS4 ในส่วนของแบบจำลองทางสถิติ (statistical model) แบ่งเป็นความผันแปรระหว่างบุคคล (inter-individual variability) ทดสอบด้วยแบบจำลอง 3 แบบ คือ additive model, proportional model และ exponential model ความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability) ทดสอบด้วยแบบจำลอง 4 แบบ คือ additive model, proportional model, exponential model และ combine model ประเมินเลือก base model ที่เหมาะสม โดยพิจารณาจากค่า OFV และ AIC ที่มีค่าน้อยที่สุด

ผลการทดสอบ พบว่า แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ที่เหมาะสม คือ แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one-compartment model with first-order elimination โดยแบบจำลองที่อธิบายความผันแปรระหว่างบุคคล คือ exponential model และแบบจำลองที่อธิบายความผันแปรจากสาเหตุอื่น คือ combined model เป็นแบบจำลองที่เหมาะสมที่สุด เนื่องจากเป็นแบบจำลองที่มีค่า OFV และ AIC น้อยที่สุด คือ 776.767 และ 788.767 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 15 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ประเมินได้มีความเหมาะสมโดยร้อยละ relative standard error (%RSE) มีค่าน้อยที่สุด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ที่ได้จาก base model พบว่า อัตราการกำจัดยา (clearance; CL) เท่ากับ 1.47 ลิตรต่อชั่วโมง (95%CI: 1.16-1.78) ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution; V_d) เท่ากับ 2.58 ลิตร (95%CI: 2.09-3.07) ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลแสดงในรูปร้อยละของ coefficient of variation (%CV) โดย ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตรากำจัดยา เท่ากับร้อยละ 59.2 ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายยา เท่ากับร้อยละ 48.6 และความผันแปรจากสาเหตุอื่นมีค่า CV เท่ากับร้อยละ 27.13 และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) เท่ากับ 0.474 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ดังแสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 15 การวิเคราะห์หา base model ของแบบจำลองรูปแบบต่าง ๆ

Compartment	IIV model	RUV model	OFV	AIC
1-compartment	Additive	Additive	NA	NA
		Proportional	795.423	805.423
		Exponential	795.423	805.423
		Combine	787.779	799.779
	Proportional	Additive	NA	NA
		Proportional	795.423	805.423
		Exponential	795.423	805.423
		Combine	NA	NA
	Exponential	Additive	914.636	924.636
		Proportional	786.512	796.512
		Exponential	786.512	796.512
		Combine	**776.767**	**788.767**
2-compartment	Additive	Additive*	923.565	941.565
		Proportional*	766.110	784.11
		Exponential*	766.108	784.108
		Combine	815.672	835.672
	Proportional	Additive*	931.208	949.208
		Proportional*	766.109	784.109
		Exponential*	766.109	784.109
		Combine*	765.500	785.5
	Exponential	Additive	899.993	917.993
		Proportional*	764.476	782.476
		Exponential*	764.476	782.476
		Combine*	756.731	776.731

IIV คือ inter-individual variability model, RUV คือ residual unexplained variability model

OFV คือ objective function value, AIC คือ akaike information criterion

NA คือ not available (ไม่สามารถประเมินได้)

* คือ ค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิต (95%CI cross ZERO)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

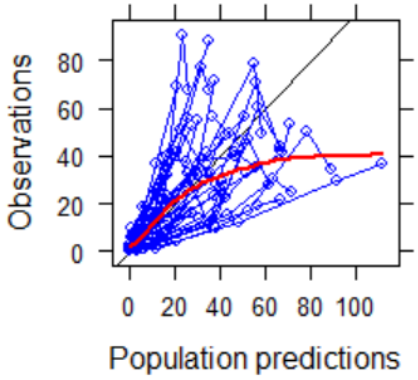
ตารางที่ 16 ค่าพารามิเตอร์ของยา meropenem ที่ได้จาก base model

Parameters	Estimates value	%RSE	95%CI
CL (L/h)	1.47	10.7	1.16-1.78
V_d (L)	2.58	9.61	2.09-3.07
IIV of CL (%CV)	59.2	24.0	43.13-71.83
IIV of V_d (%CV)	48.6	31.9	29.77-61.89
RUV (%CV)	27.13	23.4	20.07-32.71
RUV (SD)	0.474	38.3	0.237-0.628

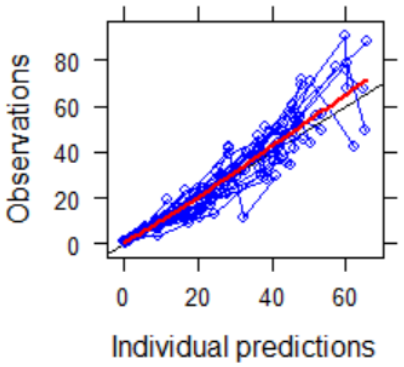
หมายเหตุ

- relative standard error (%RSE) = (standard error/estimate parameter) x100
- 95% confident interval (95%CI) = parameter estimate ± (1.96 x standard error)
- % coefficient of variation (%CV) = sqrt(estimate parameter) x 100
- standard deviation (SD) = sqrt(estimate parameter)

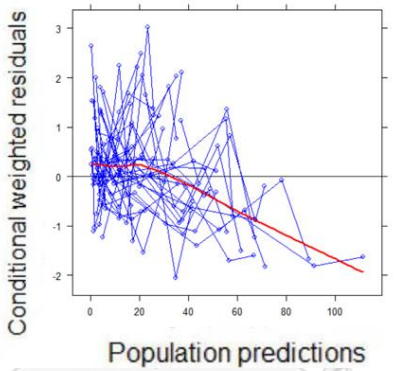
ผลการประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ของ base model โดยใช้การวิเคราะห์กราฟความสัมพันธ์ (graphical analysis) ระหว่าง population predicted concentration (PRED) และ individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration เพื่อพิจารณาความสอดคล้องสัมพันธ์กัน พบว่า มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันและมีแนวโน้มเข้าใกล้ identity line ดังแสดงในภาพที่ 5 และ 6 ตามลำดับ กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ PRED และ time after dose เพื่อพิจารณาการกระจายตัวของ conditional weighted residuals พบว่า ข้อมูลส่วนใหญ่มีค่าอยู่ในช่วง ±2 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (±3) (66) ดังแสดงในภาพที่ 7 และ 8 ตามลำดับ



ภาพที่ 5 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration ของ base model

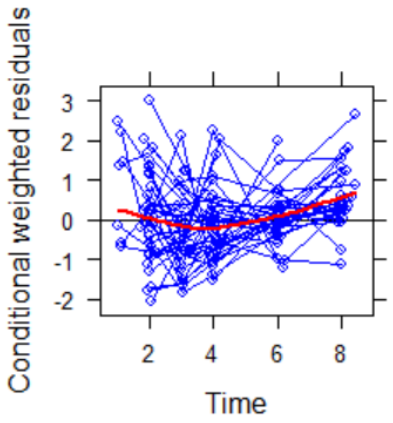


ภาพที่ 6 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration ของ base model



ภาพที่ 7 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



ภาพที่ 8 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ time after dose

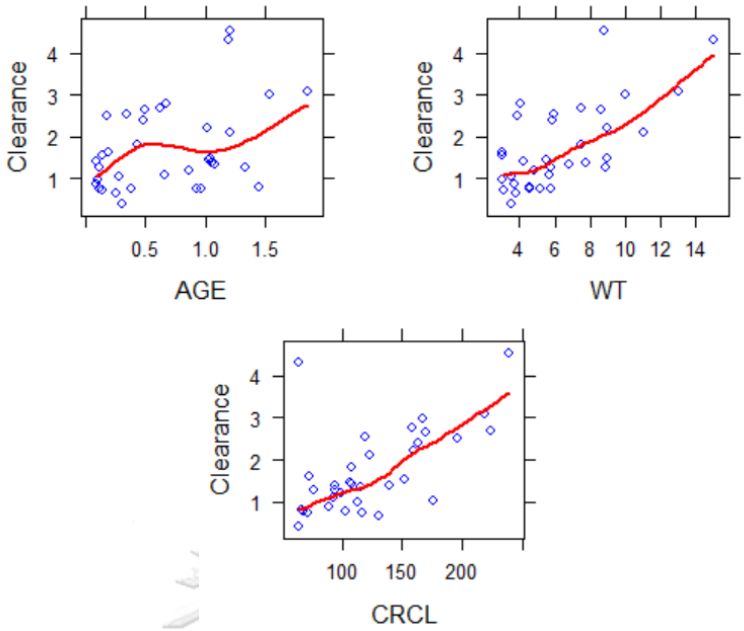
ส่วนที่ 3 การวิเคราะห์หา covariate model

การวิเคราะห์หา covariate model โดยนำปัจจัยต่าง ๆ (covariates) ที่คาดว่ามีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยแบ่งตามลักษณะข้อมูลของปัจจัย ดังแสดงในตารางที่ 17 คัดเลือกปัจจัยในการทดสอบตามหลัก biological plausibility และ clinical relevance ดังนี้ clearance (CL) ทดสอบทั้งหมด 8 ปัจจัย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก อัตราการกำจัดของครีเอตินิน เพศ การใช้เครื่องช่วยหายใจ การได้รับยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจร่วมด้วย ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ และภาวะหัวใจล้มเหลว volume of distribution (V_d) ทดสอบทั้งหมด 6 ปัจจัย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก เพศ การใช้เครื่องช่วยหายใจ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ และภาวะหัวใจล้มเหลว ความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ที่ได้จาก base model ได้แก่ CL กับปัจจัยที่เป็น continuous covariates และ categorical covariates แสดงดังภาพที่ 9 และ 10 ตามลำดับ V_d กับปัจจัยที่เป็น continuous covariates และ categorical covariates แสดงดังภาพที่ 11 และ 12 ตามลำดับ โดยปัจจัยต่าง ๆ ได้นำมาทดสอบประเมินความสัมพันธ์ร่วม (collinearity) พบว่า อายุและน้ำหนัก เป็นปัจจัยที่มี collinearity ต่อกัน ($r = 0.7334$, p-value < 0.05) ดังแสดงในภาพที่ 13 และตารางที่ 18

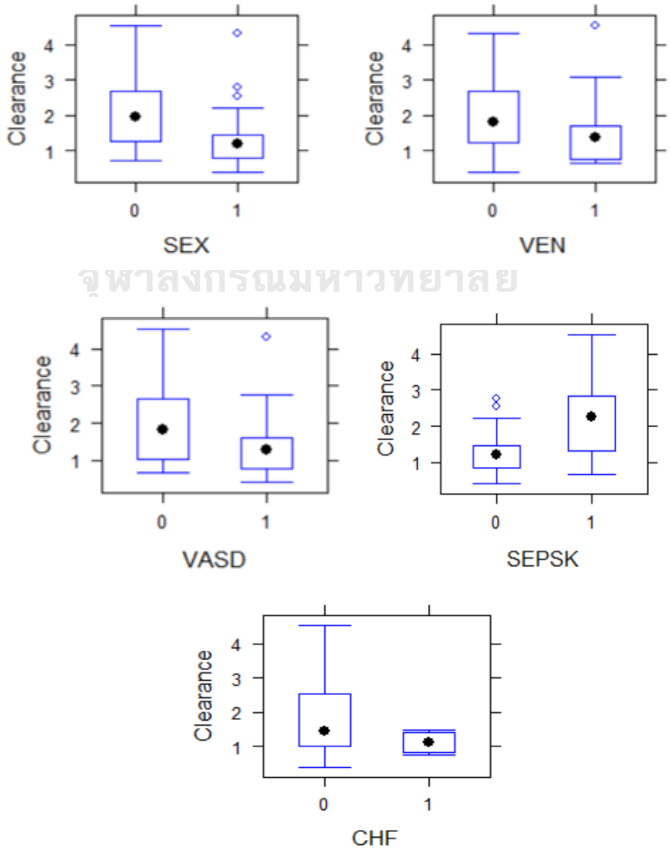
ตารางที่ 17 ปัจจัยที่ศึกษาตามลักษณะข้อมูลของปัจจัย

ลักษณะข้อมูลของปัจจัย	
ปัจจัยที่เป็นตัวแปรกลุ่ม	**ปัจจัยที่เป็นตัวแปรตัวเนื่อง**
1. เพศ (SEX) 2. การใช้เครื่องช่วยหายใจ (VEN) 3. การได้รับยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจร่วมด้วย (VASD) 4. โรค/ภาวะร่วม ได้แก่ - ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (SEPSK) - ภาวะหัวใจล้มเหลว (CHF)	- อายุ (AGE) - น้ำหนัก (WT) - อัตราการกำจัดของครีเอตินิน (CRCL)

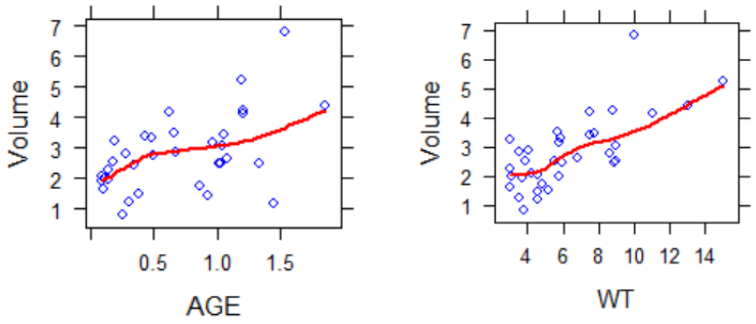
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



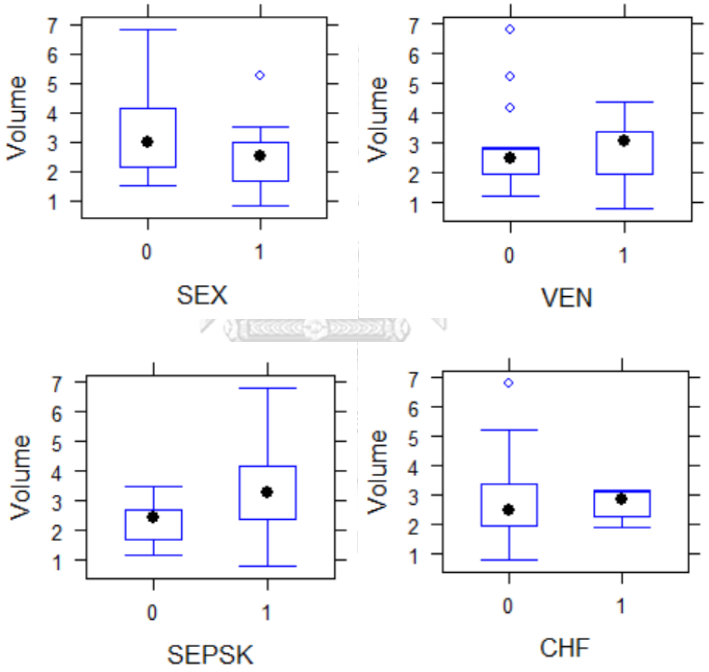
ภาพที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า CL ของยา meropenem กับ continuous covariates



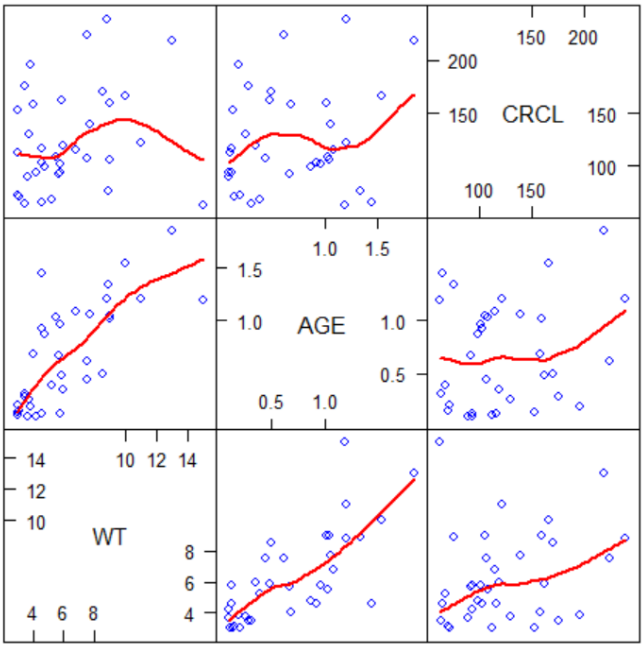
ภาพที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า CL ของยา meropenem กับ categorical covariates



ภาพที่ 11 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า V_d ของยา meropenem กับ continuous covariates



ภาพที่ 12 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า V_d ของยา meropenem กับ categorical covariates



ภาพที่ 13 กราฟ scatterplot matrix ของ continuous covariates

ตารางที่ 18 ความสัมพันธ์ร่วม (collinearity) ของปัจจัยต่าง ๆ

	AGE	WT	CRCL	SEX	VEN	VASD	SEPSK	CHF
AGE	1							
WT	0.733433	1						
CRCL	0.192159	0.246451	1					
SEX	0.057788	-0.16496	-0.29073	1				
VEN	0.100094	-0.08166	-0.01096	-0.03618	1			
VASD	-0.2025	-0.08716	-0.5363	-0.07895	0.151316	1		
SEPSK	0.082101	0.33125	0.462927	-0.42434	0.151316	-0.15132	1	
CHF	0.083619	0.004092	-0.16116	0.149366	-0.0309	0.211172	-0.14937	1

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

วิเคราะห์หา covariate model โดยนำปัจจัยที่ศึกษาเพิ่มเข้าสู่ base model โดยแต่ละปัจจัยถูกวิเคราะห์ด้วยวิธี stepwise approach ทั้ง 2 ขั้นตอน ดังนี้

1. **ขั้นตอน stepwise forward addition**

เป็นการเพิ่มปัจจัยครั้งละ 1 ปัจจัยเข้าสู่ base model พิจารณาจากการลดลงของค่า OFV ของ covariate model เปรียบเทียบกับ base model ถ้าค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 (χ^2=3.84; p<0.05, df=1) ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ และนำปัจจัยอื่น ๆ มาทดสอบต่อไปจนไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก

ผลการวิเคราะห์หา covariate model ในขั้นตอน stepwise forward addition ขั้นที่ 1 พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา มี 5 ปัจจัย คือ อายุ น้ำหนัก อัตราการกำจัดของครีเอตินิน

เพศ และภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยา มี 3 ปัจจัย คือ อายุ น้ำหนัก และภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยปัจจัยน้ำหนักที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยา รูปแบบสมการ exponential และ exponential with normalized covariate มีค่า OFV ลดลงจาก base model มากที่สุดเท่ากัน คือ 21.172 โดยเลือกรูปแบบสมการ exponential with normalized covariate เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่ covariate model เป็นลำดับที่ 1 เนื่องจากค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ประเมินได้มีความเหมาะสม โดยร้อยละ relative standard error (%RSE) มีค่าน้อยที่สุด ดังแสดงในตารางที่ 19 และจากการทดสอบ collinearity พบว่า อายุและน้ำหนัก เป็นปัจจัยที่มี collinearity ต่อกัน เมื่อเปรียบเทียบผลต่างค่า OFV ของน้ำหนักมีค่าลดลงมากกว่าอายุ ดังนั้น ปัจจัยด้านอายุของปริมาตรการกระจายยาจึงถูกตัดออกหลังจากขั้นนี้เป็นต้นไป

ผลการวิเคราะห์ในขั้นที่ 2 พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา มี 4 ปัจจัย คือ อายุ น้ำหนัก อัตราการกำจัดของครีเอตินิน และภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยปัจจัยน้ำหนักที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา รูปแบบสมการ exponential และ exponential with normalized covariate มีค่า OFV ลดลงจาก covariate model ที่ได้จากขั้นที่ 1 มากที่สุดเท่ากัน คือ 23.918 โดยเลือกรูปแบบสมการ exponential with normalized covariate เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่ covariate model เป็นลำดับที่ 2 เนื่องจากค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ประเมินได้มีความเหมาะสม โดย %RSE มีค่าน้อยที่สุด ดังแสดงในตารางที่ 20 และจากการทดสอบ collinearity พบว่า อายุและน้ำหนัก เป็นปัจจัยที่มี collinearity ต่อกัน เมื่อเปรียบเทียบผลต่างค่า OFV ของน้ำหนักมีค่าลดลงมากกว่าอายุ ดังนั้น ปัจจัยด้านอายุของอัตราการกำจัดยาจึงถูกตัดออกหลังจากขั้นนี้เป็นต้นไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ผลการวิเคราะห์ในขั้นที่ 3 พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินิน เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยปัจจัยอัตราการกำจัดของครีเอตินินในรูปแบบสมการ linear centered เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่ covariate model เป็นลำดับที่ 3 เนื่องจากค่า OFV ลดลงจาก covariate model ที่ได้จากขั้นที่ 2 มากที่สุด เท่ากับ 18.285 ดังแสดงในตารางที่ 21

ผลการวิเคราะห์ในขั้นที่ 4 พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา คือ การใช้เครื่องช่วยหายใจ เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยปัจจัยการใช้เครื่องช่วยหายใจในรูปแบบสมการ proportional เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่ covariate model เป็นลำดับที่ 4 เนื่องจากค่า OFV ลดลงจาก covariate model ที่ได้จากขั้นที่ 3 มากที่สุด เท่ากับ 4.313 ดังแสดงในตารางที่ 22

ผลการวิเคราะห์ในขั้นที่ 5 ไม่พบปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงไม่มีปัจจัยใดที่นำเข้าสู่ covariate model ดังแสดงในตารางที่ 23

สรุปการวิเคราะห์หา covariate model ในขั้นตอน stepwise forward addition ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา มี 3 ปัจจัย คือ น้ำหนัก อัตราการกำจัดของครีเอตินิน และการใช้เครื่องช่วยหายใจ เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยา มี 1 ปัจจัย คือ น้ำหนัก เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ จึงได้ full model ที่นำไปวิเคราะห์ต่อในขั้นตอน stepwise backward elimination ดังนี้

$$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43) \times (1 + \theta_6 \times VEN)$$

$$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT - 5.70))$$

เมื่อ

CL	คือ อัตราการกำจัดยา (ลิตรต่อชั่วโมง)
V_d	คือ ปริมาตรการกระจายยา (ลิตร)
WT	คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม)
CRCL	คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินิน (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร)
VEN	คือ การใช้เครื่องช่วยหายใจ
θ_1	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CL ของยา meropenem หรือ θ_{CL}
θ_2	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ V_d ของยา meropenem หรือ θ_{Vd}
θ_3	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ WT ของ V_d หรือ $\theta_{WT, Vd}$
θ_4	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ WT ของ CL หรือ $\theta_{WT, CL}$
θ_5	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CRCL หรือ θ_{CRCL}
θ_6	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ VEN หรือ θ_{VEN}

ตารางที่ 19 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 1

Model		OFV	Δ OFV	p-value
Base model:	$CL = \theta_1$ $V_d = \theta_2$	776.767	-	-
Covariate model-AGE:				
Linear:	$CL = \theta_1 + (\theta_3 \times AGE)$	771.338	-5.429	< 0.05
Power:	$CL = \theta_1 \times AGE^{\theta_3}$	771.462	-5.305	< 0.05
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times AGE)$	771.349	-5.418	< 0.05
Linear centered:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times (AGE-0.62)$	771.338	-5.429	< 0.05
Power with normalized covariate:	$CL = \theta_1 \times (AGE/0.62)^{\theta_3}$	771.462	-5.305	< 0.05
Exponential with normalized covariate:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times (AGE- 0.62))$	771.349	-5.418	< 0.05
Covariate model-WT:				
Linear:	$CL = \theta_1 + (\theta_3 \times WT)$	759.394[a]	-17.373	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times WT^{\theta_3}$	759.796	-16.971	< 0.05
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times WT)$	758.256	-18.511	< 0.05
Linear centered:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times (WT-5.70)$	759.394	-17.373	< 0.05
Power with normalized covariate:	$CL = \theta_1 \times (WT/5.70)^{\theta_3}$	759.796	-16.971	< 0.05
Exponential with normalized covariate:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times (WT- 5.70))$	758.256	-18.511	< 0.05
Covariate model-CRCL:				
Linear:	$CL = \theta_1 + (\theta_3 \times CRCL)$	761.906[a]	-14.861	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times CRCL^{\theta_3}$	763.130[a]	-13.637	NS
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times CRCL)$	759.851	-16.916	< 0.05
Linear centered:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times (CRCL-112.43)$	761.906	-14.861	< 0.05
Power with normalized covariate:	$CL = \theta_1 \times (CRCL/112.43)^{\theta_3}$	762.089	-14.678	< 0.05

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 19 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 1 (ต่อ)

Model		OFV	Δ OFV	p-value
Exponential with normalized covariate:				
	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times (CRCL-112.43))$	759.851	-16.916	< 0.05
Covariate model-SEX:				
Linear:	$CL = \theta_1 + (\theta_3 \times SEX)$	772.469[b]	-4.298	< 0.05
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1+\theta_3 \times SEX)$	772.469[b]	-4.298	< 0.05
Power:	$CL = \theta_1 \times SEX^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times SEX)$	772.469[b]	-4.298	< 0.05
Covariate model-VEN:				
Linear:	$CL = \theta_1 + (\theta_3 \times VEN)$	774.790[a]	-1.977	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1+\theta_3 \times VEN)$	774.790[a]	-1.977	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times VEN^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times VEN)$	774.791[a]	-1.976	NS
Covariate model-VASD:				
Linear:	$CL = \theta_1 + (\theta_3 \times VASD)$	773.969[a]	-2.798	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1+\theta_3 \times VASD)$	773.969[b]	-2.798	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times VASD^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times VASD)$	773.969[a]	-2.798	NS
Covariate model-SEPSK:				
Linear:	$CL = \theta_1 + (\theta_3 \times SEPSK)$	770.420	-6.347	< 0.05
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1+\theta_3 \times SEPSK)$	770.420	-6.347	< 0.05
Power:	$CL = \theta_1 \times SEPSK^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times SEPSK)$	770.420	-6.347	< 0.05
Covariate model-CHF:				
Linear:	$CL = \theta_1 + (\theta_3 \times CHF)$	775.276[a]	-1.491	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1+\theta_3 \times CHF)$	775.276[b]	-1.491	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times CHF^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times CHF)$	775.276[a]	-1.491	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 19 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 1 (ต่อ)

Model		OFV	Δ OFV	p-value
Covariate model-AGE:				
Linear:	$V_d = \theta_2 + (\theta_3 \times AGE)$	768.708	-8.059	< 0.05
Power:	$V_d = \theta_2 \times AGE^{\theta_3}$	769.229	-7.538	< 0.05
Exponential:	$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times AGE)$	768.773	-7.994	< 0.05
Linear centered:	$V_d = \theta_2 + \theta_3 \times (AGE-0.62)$	768.708	-8.059	< 0.05
Power with normalized covariate:	$V_d = \theta_2 \times (AGE/0.62)^{\theta_3}$	769.229	-7.538	< 0.05
Exponential with normalized covariate:	$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (AGE- 0.62))$	768.773	-7.994	< 0.05
Covariate model-WT:				
Linear:	$V_d = \theta_2 + (\theta_3 \times WT)$	756.189[a]	-20.578	NS
Power:	$V_d = \theta_2 \times WT^{\theta_3}$	756.761	-20.006	< 0.05
Exponential:	$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times WT)$	755.595	-21.172	< 0.05
Linear centered:	$V_d = \theta_2 + \theta_3 \times (WT-5.70)$	756.189	-20.578	< 0.05
Power with normalized covariate:	$V_d = \theta_2 \times (WT/5.70)^{\theta_3}$	756.761	-20.006	< 0.05
Exponential with normalized covariate:	**$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70))$**	**755.595**	**-21.172**	**< 0.05**
Covariate model-SEX:				
Linear:	$V_d = \theta_2 + (\theta_3 \times SEX)$	772.985[b]	-3.782	NS
Proportional:	$V_d = \theta_2 \times (1+\theta_3 \times SEX)$	772.985[b]	-3.782	NS
Power:	$V_d = \theta_2 \times SEX^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times SEX)$	772.985[b]	-3.782	NS

ตารางที่ 19 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 1 (ต่อ)

Model		OFV	Δ OFV	p-value
Covariate model-VEN:				
Linear:	$V_d = \theta_2 + (\theta_3 \times VEN)$	776.765[a]	-0.002	NS
Proportional:	$V_d = \theta_2 \times (1+\theta_3 \times VEN)$	776.765[a]	-0.002	NS
Power:	$V_d = \theta_2 \times VEN^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times VEN)$	776.765[a]	-0.002	NS
Covariate model-SEPSK:				
Linear:	$V_d = \theta_2 + (\theta_3 \times SEPSK)$	770.075	-6.692	< 0.05
Proportional:	$V_d = \theta_2 \times (1+\theta_3 \times SEPSK)$	770.075	-6.692	< 0.05
Power:	$V_d = \theta_2 \times SEPSK^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times SEPSK)$	770.075	-6.692	< 0.05
Covariate model-CHF:				
Linear:	$V_d = \theta_2 + (\theta_3 \times CHF)$	776.725[a]	-0.042	NS
Proportional:	$V_d = \theta_2 \times (1+\theta_3 \times CHF)$	776.725[a]	-0.042	NS
Power:	$V_d = \theta_2 \times CHF^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times CHF)$	776.725[a]	-0.042	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

หมายเหตุ

Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV เมื่อเปรียบเทียบกับ base model

p-value < 0.05 คือ ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเปรียบเทียบกับ base model

NS คือ not significant (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ)

NA คือ not available (ไม่สามารถประเมินได้)

[a] คือ ค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิต (95%CI cross ZERO)

[b] คือ ค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้มีค่าติดลบ

AGE คือ อายุ (ปี), WT คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม), CRCL คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Bedside Schwartz (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร), SEX คือ เพศ (เพศชาย=0, เพศหญิง=1), VEN คือ การใช้เครื่องช่วยหายใจ (ไม่ใช้ VEN=0, ใช้ VEN=1), VASD คือ การได้รับยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจร่วมด้วย (ไม่ได้รับ VASD=0, ได้รับ VASD=1), SEPSK คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (ไม่มี SEPSK=0, มี SEPSK=1), CHF คือ ภาวะหัวใจล้มเหลว (ไม่มี CHF=0, มี CHF=1)

ตารางที่ 20 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 2

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Reference model: $CL = \theta_1$ $V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70))$	755.595	-	-
Covariate model-AGE:			
Linear: $CL = \theta_1 + (\theta_4 \times AGE)$	748.535	-7.060	< 0.05
Power: $CL = \theta_1 \times AGE^{\theta_4}$	748.784	-6.811	< 0.05
Exponential: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times AGE)$	748.545	-7.050	< 0.05
Linear centered: $CL = \theta_1 + \theta_4 \times (AGE-0.62)$	748.535	-7.060	< 0.05
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (AGE/0.62)^{\theta_4}$	748.784	-6.811	< 0.05
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (AGE- 0.62))$	752.126[a]	-3.469	NS
Covariate model-WT:			
Linear: $CL = \theta_1 + (\theta_4 \times WT)$	733.621[a]	-21.974	NS
Power: $CL = \theta_1 \times WT^{\theta_4}$	733.862	-21.733	< 0.05
Exponential: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times WT)$	731.677	-23.918	< 0.05
Linear centered: $CL = \theta_1 + \theta_4 \times (WT-5.70)$	733.621	-21.974	< 0.05
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (WT/5.70)^{\theta_4}$	733.862	-21.733	< 0.05
Exponential with normalized covariate: **$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT- 5.70))$**	**731.677**	**-23.918**	**< 0.05**
Covariate model-CRCL:			
Linear: $CL = \theta_1 + (\theta_4 \times CRCL)$	742.050[a]	-13.545	NS
Power: $CL = \theta_1 \times CRCL^{\theta_4}$	743.047[c]	-12.548	NS
Exponential: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times CRCL)$	740.057	-15.538	< 0.05
Linear centered: $CL = \theta_1 + \theta_4 \times (CRCL-112.43)$	742.050	-15.538	< 0.05

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 20 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 2 (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (CRCL/112.43)^{\theta_4}$	742.311	-13.284	< 0.05
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (CRCL-112.43))$	740.057	-15.538	< 0.05
Covariate model-SEX:			
Linear: $CL = \theta_1 + (\theta_4 \times SEX)$	751.803[a]	-3.792	NS
Proportional: $CL = \theta_1 \times (1+\theta_4 \times SEX)$	753.921[b]	-1.674	NS
Power: $CL = \theta_1 \times SEX^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times SEX)$	751.803[a]	-3.792	NS
Covariate model-VEN:			
Linear: $CL = \theta_1 + (\theta_4 \times VEN)$	756.913[a]	+1.318	NS
Proportional: $CL = \theta_1 \times (1+\theta_4 \times VEN)$	756.913[a]	+1.318	NS
Power: $CL = \theta_1 \times VEN^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times VEN)$	753.696[a]	-1.899	NS
Covariate model-VASD:			
Linear: $CL = \theta_1 + (\theta_4 \times VASD)$	752.732[a]	-2.863	NS
Proportional: $CL = \theta_1 \times (1+\theta_4 \times VASD)$	752.732[b]	-2.863	NS
Power: $CL = \theta_1 \times VASD^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times VASD)$	752.732[a]	-2.863	NS
Covariate model-SEPSK:			
Linear: $CL = \theta_1 + (\theta_4 \times SEPSK)$	749.186	-6.409	< 0.05
Proportional: $CL = \theta_1 \times (1+\theta_4 \times SEPSK)$	749.186	-6.409	< 0.05
Power: $CL = \theta_1 \times SEPSK^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times SEPSK)$	752.454[a]	-3.141	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 20 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 2 (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Covariate model-CHF:			
Linear: $CL = \theta_1 + (\theta_4 \times CHF)$	754.266[a]	-1.329	NS
Proportional: $CL = \theta_1 \times (1+\theta_4 \times CHF)$	757.082[a]	+1.487	NS
Power: $CL = \theta_1 \times CHF^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times CHF)$	755.570[a]	-0.025	NS
Covariate model-SEX:			
Linear:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_4 \times SEX)$	751.915[a]	-3.680	NS
Proportional:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_4 \times SEX)$	752.595[b]	-3.000	NS
Power:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times SEX^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_4 \times SEX)$	752.595[a]	-3.000	NS
Covariate model-VEN:			
Linear:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_4 \times VEN)$	755.422[a]	-0.173	NS
Proportional:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_4 \times VEN)$	755.446[a]	-0.149	NS
Power:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times VEN^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_4 \times VEN)$	755.446[a]	-0.149	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 20 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 2 (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Covariate model-SEPSK:			
Linear:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_4 \times SEPSK)$	753.481[a]	-2.114	NS
Proportional:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_4 \times SEPSK)$	752.807[a]	-2.788	NS
Power:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times SEPSK^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_4 \times SEPSK)$	752.807[a]	-2.788	NS
Covariate model-CHF:			
Linear:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_4 \times CHF)$	755.483[a]	-0.112	NS
Proportional:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_4 \times CHF)$	755.526[a]	-0.069	NS
Power:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times CHF^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_4 \times CHF)$	758.456[a]	+2.861	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
UNIVERSITY

หมายเหตุ

Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV เมื่อเปรียบเทียบกับ base model

p-value < 0.05 คือ ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเปรียบเทียบกับ base model

NS คือ not significant (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ)

NA คือ not available (ไม่สามารถประเมินได้)

[a] คือ ค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิต (95%CI cross ZERO)

[b] คือ ค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้มีค่าติดลบ

[c] คือ ค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้มีบางพารามิเตอร์ที่ค่าไม่ออก

AGE คือ อายุ (ปี), WT คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม), CRCL คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Bedside Schwartz (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร), SEX คือ เพศ (เพศชาย=0, เพศหญิง=1), VEN คือ การใช้เครื่องช่วยหายใจ (ไม่ใช้ VEN=0, ใช้ VEN=1), VASD คือ การได้รับยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจร่วมด้วย (ไม่ได้รับ VASD=0, ได้รับ VASD=1), SEPSK คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (ไม่มี SEPSK=0, มี SEPSK=1), CHF คือ ภาวะหัวใจล้มเหลว (ไม่มี CHF=0, มี CHF=1)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 21 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 3

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Reference model: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70))$ $V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT - 5.70))$	731.677	-	-
Covariate model-CRCL:			
Linear:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + (\theta_5 \times CRCL)$	713.026[c]	-18.651	NS
Power:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times CRCL^{\theta_5}$	715.876[a]	-15.801	NS
Exponential:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times \exp(\theta_5 \times CRCL)$	714.858	-16.819	< 0.05
Linear centered:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43)$	**713.392**	**-18.285**	**< 0.05**
Power with normalized covariate:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times (CRCL/112.43)^{\theta_5}$	715.876	-15.801	< 0.05
Exponential with normalized covariate:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times \exp(\theta_5 \times (CRCL - 112.43))$	714.858	-16.819	< 0.05
Covariate model-SEX:			
Linear:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + (\theta_5 \times SEX)$	728.360[a]	-3.317	NS
Proportional:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times (1 + \theta_5 \times SEX)$	728.715[a]	-2.962	NS
Power:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times SEX^{\theta_5}$	NA	-	-
Exponential:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times \exp(\theta_5 \times SEX)$	728.715[a]	-2.962	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 21 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 3 (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Covariate model-VEN:			
Linear:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + (\theta_5 \times VEN)$	729.856[a]	-1.821	NS
Proportional:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times (1+\theta_5 \times VEN)$	729.534[a]	-2.143	NS
Power:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times VEN^{\theta_5}$	NA	-	-
Exponential:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times \exp(\theta_5 \times VEN)$	729.534[a]	-2.143	NS
Covariate model-VASD:			
Linear:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + (\theta_5 \times VASD)$	729.117[a]	-2.56	NS
Proportional:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times (1+\theta_5 \times VASD)$	728.619[b]	-3.058	NS
Power:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times VASD^{\theta_5}$	NA	-	-
Exponential:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times \exp(\theta_5 \times VASD)$	728.619[a]	-3.058	NS
Covariate model-SEPSK:			
Linear:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + (\theta_5 \times SEPSK)$	729.032[a]	-2.645	NS
Proportional:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times (1+\theta_5 \times SEPSK)$	728.965[a]	-2.712	NS
Power:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times SEPSK^{\theta_5}$	NA	-	-
Exponential:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times \exp(\theta_5 \times SEPSK)$	728.965[a]	-2.712	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 21 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 3 (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Covariate model-CHF:			
Linear:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + (\theta_5 \times CHF)$	729.658[b]	-2.019	NS
Proportional:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times (1+\theta_5 \times CHF)$	733.007[a]	+1.33	NS
Power:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times CHF^{\theta_5}$	NA	-	-
Exponential:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times \exp(\theta_5 \times CHF)$	729.229[b]	-2.448	NS
Covariate model-SEX:			
Linear:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_5 \times SEX)$	728.344[a]	-3.333	NS
Proportional:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_5 \times SEX)$	729.034[b]	-2.643	NS
Power:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times SEX^{\theta_5}$	NA	-	-
Exponential:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_5 \times SEX)$	729.034[a]	-2.643	NS
Covariate model-VEN:			
Linear:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_5 \times VEN)$	731.254[a]	-0.423	NS
Proportional:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_5 \times VEN)$	731.343[a]	-0.334	NS
Power:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times VEN^{\theta_5}$	NA	-	-
Exponential:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_5 \times VEN)$	731.343[a]	-0.334	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 21 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 3 (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Covariate model-SEPSK:			
Linear:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_5 \times SEPSK)$	730.434[a]	-1.243	NS
Proportional:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_5 \times SEPSK)$	729.709[a]	-1.968	NS
Power:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times SEPSK^{\theta_5}$	NA	-	-
Exponential:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_5 \times SEPSK)$	729.709[a]	-1.968	NS
Covariate model-CHF:			
Linear:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_5 \times CHF)$	731.473[a]	-0.204	NS
Proportional:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_5 \times CHF)$	731.543[a]	-0.134	NS
Power:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times CHF^{\theta_5}$	NA	-	-
Exponential:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_5 \times CHF)$	735.502[a]	+3.825	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

หมายเหตุ

Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV เมื่อเปรียบเทียบกับ base model

p-value < 0.05 คือ ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเปรียบเทียบกับ base model

NS คือ not significant (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ)

NA คือ not available (ไม่สามารถประเมินได้)

[a] คือ ค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิต (95%CI cross ZERO)

[b] คือ ค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้มีค่าติดลบ

[c] คือ ค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้มีบางพารามิเตอร์ที่ค่าไม่ออก

WT คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม), CRCL คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Bedside Schwartz (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร), SEX คือ เพศ (เพศชาย=0, เพศหญิง=1), VEN คือ การใช้เครื่องช่วยหายใจ (ไม่ใช้ VEN=0, ใช้ VEN=1), VASD คือ การได้รับยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจร่วมด้วย (ไม่ได้รับ VASD=0, ได้รับ VASD=1), SEPSK คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (ไม่มี SEPSK=0, มี SEPSK=1), CHF คือ ภาวะหัวใจล้มเหลว (ไม่มี CHF=0, มี CHF=1)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 22 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 4

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Reference model: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43)$ $V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70))$	713.392	-	-
Covariate model-SEX: Linear: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) + (\theta_6 \times SEX)$	709.235[a]	-4.157	NS
Proportional: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times (1+\theta_6 \times SEX)$	713.372[a]	-0.02	NS
Power: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times SEX^{\theta_6}$	726.450[c]	+13.058	NS
Exponential: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times \exp(\theta_6 \times SEX)$	713.372[a]	-0.02	NS
Covariate model-VEN: Linear: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) + (\theta_6 \times VEN)$	712.969[a]	-0.423	NS
Proportional: **$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times (1+\theta_6 \times VEN)$**	**709.079[b]**	**-4.313**	**< 0.05**
Power: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times VEN^{\theta_6}$	728.300[c]	+14.908	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 22 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 4 (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Exponential: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43) \times \exp(\theta_6 \times VEN)$	709.079[a]	-4.313	NS
Covariate model-VASD: Linear: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43) + (\theta_6 \times VASD)$	713.271[a]	-0.121	NS
Proportional: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43) \times (1+\theta_6 \times VASD)$	713.303[a]	-0.089	NS
Power: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43) \times VASD^{\theta_6}$	NA	-	-
Exponential: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43) \times \exp(\theta_6 \times VASD)$	713.303[a]	-0.089	NS
Covariate model-SEPSK: Linear: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43) + (\theta_6 \times SEPSK)$	713.073[a]	-0.319	NS
Proportional: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43) \times (1+\theta_6 \times SEPSK)$	712.527[a]	-0.865	NS
Power: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43) \times SEPSK^{\theta_6}$	725.0581[c]	+11.6661	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 22 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 4 (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Exponential: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times \exp(\theta_6 \times SEPSK)$	712.527[a]	-0.865	NS
Covariate model-CHF: Linear: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) + (\theta_6 \times CHF)$	712.167[a]	-1.225	NS
Proportional: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times (1+\theta_6 \times CHF)$	713.189[a]	-0.203	NS
Power: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times CHF^{\theta_6}$	730.949a[c]	+17.557	NS
Exponential: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times \exp(\theta_6 \times CHF)$	713.189[a]	-0.203	NS
Covariate model-SEX: Linear: $V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_6 \times SEX)$	710.425[a]	-2.967	NS
Proportional: $V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_6 \times SEX)$	710.763[a]	-2.629	NS
Power: $V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times SEX^{\theta_6}$	NA	-	-
Exponential: $V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_6 \times SEX)$	710.763[a]	-2.629	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 22 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 4 (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Covariate model-VEN:			
Linear:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_6 \times VEN)$	713.098[a]	-0.294	NS
Proportional:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_6 \times VEN)$	713.084[a]	-0.308	NS
Power:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times VEN^{\theta_6}$	NA	-	-
Exponential:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_6 \times VEN)$	713.084[a]	-0.308	NS
Covariate model-SEPSK:			
Linear:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_6 \times SEPSK)$	711.910[a]	-1.482	NS
Proportional:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_6 \times SEPSK)$	711.060[a]	-2.332	NS
Power:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times SEPSK^{\theta_6}$	NA	-	-
Exponential:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_6 \times SEPSK)$	711.060[a]	-2.332	NS
Covariate model-CHF:			
Linear:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_6 \times CHF)$	713.222[a]	-0.17	NS
Proportional:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_6 \times CHF)$	713.271[a]	-0.121	NS
Power:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times CHF^{\theta_6}$	NA	-	-
Exponential:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_6 \times CHF)$	713.271[a]	-0.121	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

หมายเหตุ

Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV เมื่อเปรียบเทียบกับ base model

p-value < 0.05 คือ ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเปรียบเทียบกับ base model

NS คือ not significant (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ)

NA คือ not available (ไม่สามารถประเมินได้)

[a] คือ ค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิต (95%CI cross ZERO)

[b] คือ ค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้มีค่าติดลบ

[c] คือ ค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้มีบางพารามิเตอร์ที่ค่าไม่ออก

WT คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม), CRCL คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Bedside Schwartz (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร), SEX คือ เพศ (เพศชาย=0, เพศหญิง=1), VEN คือ การใช้เครื่องช่วยหายใจ (ไม่ใช้ VEN=0, ใช้ VEN=1), VASD คือ การได้รับยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจร่วมด้วย (ไม่ได้รับ VASD=0, ได้รับ VASD=1), SEPSK คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (ไม่มี SEPSK=0, มี SEPSK=1), CHF คือ ภาวะหัวใจล้มเหลว (ไม่มี CHF=0, มี CHF=1)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 23 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 5

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Reference model: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times (1+\theta_6 \times VEN)$ $V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70))$	709.079[b]	-	-
Covariate model-SEX: Linear: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times (1+\theta_6 \times VEN) + (\theta_7 \times SEX)$	706.846[a]	-2.233	NS
Proportional: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times (1+\theta_6 \times VEN) \times (1+\theta_7 \times SEX)$	708.820[a]	-0.259	NS
Power: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times (1+\theta_6 \times VEN) \times SEX^{\theta_7}$	724.002[c]	+14.923	NS
Exponential: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times (1+\theta_6 \times VEN) \times \exp(\theta_7 \times SEX)$	708.820[a]	-0.259	NS
Covariate model-VASD: Linear: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times (1+\theta_6 \times VEN) + (\theta_7 \times VASD)$	NA	-	-
Proportional: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times (1+\theta_6 \times VEN) \times (1+\theta_7 \times VASD)$	709.004[a]	-0.075	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 23 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 5 (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Power: CL = θ_1 x exp(θ_4 x (WT- 5.70)) + θ_5 x (CRCL-112.43) x (1+θ_6 x VEN) x VASD$^{\theta_7}$	NA	-	-
Exponential: CL = θ_1 x exp(θ_4 x (WT- 5.70)) + θ_5 x (CRCL-112.43) x (1+θ_7 x VEN) x exp(θ_7 x VASD)	709.004[a]	-0.075	NS
Covariate model-SEPSK: Linear: CL = θ_1 x exp(θ_4 x (WT- 5.70)) + θ_5 x (CRCL-112.43) x (1+θ_6 x VEN) + (θ_7 x SEPSK)	704.984[a]	-0.001	NS
Proportional: CL = θ_1 x exp(θ_4 x (WT- 5.70)) + θ_5 x (CRCL-112.43) x (1+θ_6 x VEN) x (1+θ_7 x SEPSK)	704.731[a]	-0.254	NS
Power: CL = θ_1 x exp(θ_4 x (WT- 5.70)) + θ_5 x (CRCL-112.43) x (1+θ_6 x VEN) x SEPSK$^{\theta_7}$	722.910[c]	+17.925	NS
Exponential: CL = θ_1 x exp(θ_4 x (WT- 5.70)) + θ_5 x (CRCL-112.43) x (1+θ_6 x VEN) x exp(θ_7 x SEPSK)	704.731[a]	-0.254	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 23 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 5 (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Covariate model-CHF:			
Linear:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43) \times (1+\theta_6 \times VEN) + (\theta_7 \times CHF)$	708.418[a]	-0.661	NS
Proportional:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43) \times (1+\theta_6 \times VEN) \times (1+\theta_7 \times CHF)$	709.049[a]	-0.030	NS
Power:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43) \times (1+\theta_6 \times VEN) \times CHF^{\theta_7}$	728.781[c]	+19.702	NS
Exponential:			
$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43) \times (1+\theta_6 x VEN) \times \exp(\theta_7 \times CHF)$	709.852[b]	0.773	NS
Covariate model-SEX:			
Linear:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_7 \times SEX)$	705.798[a]	-3.281	NS
Proportional:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_7 \times SEX)$	706.250[b]	-2.829	NS
Power:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times SEX^{\theta_7}$	NA	-	-
Exponential:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_7 \times SEX)$	706.250[a]	-2.829	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 23 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 5 (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Covariate model-VEN:			
Linear:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_7 \times VEN)$	708.757[a]	-0.322	NS
Proportional:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_7 \times VEN)$	713.170[a]	+4.091	NS
Power:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times VEN^{\theta_7}$	NA	-	-
Exponential:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_7 \times VEN)$	708.788[a]	-0.291	NS
Covariate model-SEPSK:			
Linear:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_7 \times SEPSK)$	703.759a	-1.226	NS
Proportional:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_7 \times SEPSK)$	703.056a	-1.929	NS
Power:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times SEPSK^{\theta_7}$	NA	-	-
Exponential:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_7 \times SEPSK)$	703.056a	-1.929	NS
Covariate model-CHF:			
Linear:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) + (\theta_7 \times CHF)$	708.968[a]	-0.111	NS
Proportional:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times (1+\theta_7 \times CHF)$	708.990[a]	-0.089	NS
Power:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times CHF^{\theta_7}$	NA	-	-
Exponential:			
$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70)) \times \exp(\theta_7 \times CHF)$	708.990[a]	-0.089	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

หมายเหตุ

Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV เมื่อเปรียบเทียบกับ base model

p-value < 0.05 คือ ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเปรียบเทียบกับ base model

NS คือ not significant (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ)

NA คือ not available (ไม่สามารถประเมินได้)

[a] คือ ค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิต (95%CI cross ZERO)

[b] คือ ค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้มีค่าติดลบ

[c] คือ ค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้มีบางพารามิเตอร์ที่ค่าไม่ออก

WT คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม), CRCL คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Bedside Schwartz (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร), SEX คือ เพศ (เพศชาย=0, เพศหญิง=1), VEN คือ การใช้เครื่องช่วยหายใจ (ไม่ใช้ VEN=0, ใช้ VEN=1), VASD คือ การได้รับยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจร่วมด้วย (ไม่ได้รับ VASD=0, ได้รับ VASD=1), SEPSK คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (ไม่มี SEPSK=0, มี SEPSK=1), CHF คือ ภาวะหัวใจล้มเหลว (ไม่มี CHF=0, มี CHF=1)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2. ขั้นตอน stepwise backward elimination

นำปัจจัยออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย โดยคัดเลือกปัจจัยจากการเพิ่มขึ้นของค่า OFV ของ covariate model ที่นำปัจจัยนั้นออก ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64 (χ^2=6.64; p<0.01, df=1) ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยดังกล่าวจะรวมเข้าสู่แบบจำลอง แต่ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64 ปัจจัยนั้นจะถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง ปัจจัยอื่น ๆ จะถูกนำมาทดสอบจนไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีกจะได้แบบจำลองสุดท้ายเรียกว่า final model

ผลการวิเคราะห์หา covariate model ในขั้นตอน stepwise backward elimination ขั้นที่ 1 พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา มี 2 ปัจจัย คือ น้ำหนัก และอัตราการกำจัดของครีเอตินิน เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า OFV เพิ่มขึ้น 49.108 และ 20.455 (ค่า OFV เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64, p < 0.01) ตามลำดับ ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยา มี 1 ปัจจัย คือ น้ำหนัก เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า OFV เพิ่มขึ้น 27.119 (ค่า OFV เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64, p < 0.01) ปัจจัยดังกล่าวจึงไม่ถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง และเมื่อนำปัจจัยการใช้เครื่องช่วยหายใจออกจากแบบจำลอง พบว่า ค่า OFV เพิ่มขึ้นเพียง 4.313 (ค่า OFV เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64, p > 0.01) ดังนั้น การใช้เครื่องช่วยหายใจจึงเป็นปัจจัยที่ถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง ดังแสดงในตารางที่ 24

ผลการวิเคราะห์หา covariate model ในขั้นตอน stepwise backward elimination ขั้นที่ 2 พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา มี 2 ปัจจัย คือ น้ำหนัก และอัตราการกำจัดของครีเอตินิน เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า OFV เพิ่มขึ้น 45.798 และ 18.285 (ค่า OFV เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64, p < 0.01) ตามลำดับ ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยา มี 1 ปัจจัย คือ น้ำหนัก เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า OFV เพิ่มขึ้น 27.168 (ค่า OFV เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64, p < 0.01) ดังนั้น จึงไม่มีปัจจัยใดถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง ดังแสดงในตารางที่ 25

สรุปการวิเคราะห์หา covariate model ในขั้นตอน stepwise backward elimination พบปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดของยา meropenem 2 ปัจจัย คือ น้ำหนัก และอัตราการกำจัดของครีเอตินิน เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ และปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายของยา meropenem 1 ปัจจัย คือ น้ำหนัก เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 24 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise backward elimination ขั้นที่ 1

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Full model: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43) \times (1+\theta_6 \times VEN)$ $V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70))$	709.079	-	-
CL; นำ covariate WT ออก $CL = \theta_1 + \theta_4 \times (CRCL-112.43) \times (1+\theta_5 \times VEN)$ $V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70))$	758.187	+49.108	< 0.01
CL; นำ covariate CRCL ออก $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) \times (1+\theta_5 \times VEN)$ $V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70))$	729.534	+20.455	< 0.01
CL; นำ covariate VEN ออก $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL-112.43)$ $V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT-5.70))$	713.392	+4.313	NS
V_d; นำ covariate WT ออก $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times (WT - 5.70)) + \theta_4 \times (CRCL-112.43) \times (1+\theta_5 \times VEN)$ $V_d = \theta_2$	736.198	+27.119	< 0.01

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หมายเหตุ

Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV เมื่อเปรียบเทียบกับ full model

p-value < 0.01 คือ ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 6.64 เมื่อเปรียบเทียบกับ full model

NS คือ not significant (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ)

WT คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม), CRCL คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินิน (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร), VEN คือ การใช้เครื่องช่วยหายใจ (ไม่ใช้ VEN=0, ใช้ VEN=1)

ตารางที่ 25 ผลการวิเคราะห์ covariate model ของ stepwise backward elimination ขั้นที่ 2

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Full model: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43)$ $V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT - 5.70))$	713.392	-	-
CL; นำ covariate WT ออก $CL = \theta_1 + \theta_4 \times (CRCL - 112.43)$ $V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT - 5.70))$	759.190	+45.798	< 0.01
CL; นำ covariate CRCL ออก $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70))$ $V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT - 5.70))$	731.677	+18.285	< 0.01
V_d; นำ covariate WT ออก $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times (WT - 5.70)) + \theta_4 \times (CRCL - 112.43)$ $V_d = \theta_2$	740.560	+27.168	< 0.01

หมายเหตุ

Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV เมื่อเปรียบเทียบกับ full model

p-value < 0.01 คือ ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 6.64 เมื่อเปรียบเทียบกับ full model

NS คือ not significant (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ)

WT คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม), CRCL คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินิน (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ส่วนที่ 4 Final model และการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลอง

แบบจำลองสุดท้าย (final model) ที่ได้จากการวิเคราะห์ covariate model ด้วยวิธี stepwise approach พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดของยา meropenem คือ น้ำหนัก และอัตราการกำจัดของครีเอตินิน และปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายของยา meropenem คือ น้ำหนัก ดังสมการต่อไปนี้

$$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (WT - 5.70)) + \theta_5 \times (CRCL - 112.43)$$

$$V_d = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (WT - 5.70))$$

เมื่อ

CL	คือ อัตราการกำจัดยา (ลิตรต่อชั่วโมง)
V_d	คือ ปริมาตรการกระจายยา (ลิตร)
WT	คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม)
CRCL	คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินิน (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร)
θ_1	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CL ของยา meropenem หรือ θ_{CL}
θ_2	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ V_d ของยา meropenem หรือ θ_{Vd}
θ_3	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ WT ของ V_d หรือ $\theta_{WT, Vd}$
θ_4	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ WT ของ CL หรือ $\theta_{WT, CL}$
θ_5	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CRCL หรือ $\theta_{CRCL, CL}$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Final model มีค่า OFV เท่ากับ 713.392 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ที่ได้จาก final model พบว่า อัตราการกำจัดยาเท่ากับ 1.33 ลิตรต่อชั่วโมง (95%CI: 1.16-1.50) ปริมาตรการกระจายตัวของยา เท่ากับ 2.27 ลิตร (95%CI: 1.92-2.62) ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดของยา meropenem คือ น้ำหนัก และอัตราการกำจัดของครีเอตินิน มีค่าพารามิเตอร์ เท่ากับ 0.126 และ 0.00850 ตามลำดับ ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายของยา meropenem คือ น้ำหนัก มีค่าพารามิเตอร์ เท่ากับ 0.139 ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลแสดงในรูปร้อยละของ coefficient of variation (%CV) โดย ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตรากำจัดยาเท่ากับร้อยละ 28.95 ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายยา เท่ากับร้อยละ 28.02 และความผันแปรจากสาเหตุอื่นมีค่า CV เท่ากับร้อยละ 28.0 และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) เท่ากับ 0.463 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยค่าพารามิเตอร์จาก final

model ทั้งหมดอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ดังแสดงในตารางที่ 26 เมื่อนำค่าพารามิเตอร์ทั้งหมดแทนค่าใน final model จะได้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ดังสมการต่อไปนี้

$$CL = 1.33 \times \exp(0.126 \times (WT - 5.70)) + 0.0085 \times (CRCL - 112.43)$$

$$V_d = 2.27 \times \exp(0.139 \times (WT - 5.70))$$

เมื่อ CL คือ อัตราการกำจัดยา (ลิตรต่อชั่วโมง)

V_d คือ ปริมาตรการกระจายยา (ลิตร)

WT คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม)

CRCL คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินิน (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร)

ตารางที่ 26 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ที่ได้จาก final model

Parameters	Estimates value	%RSE	95%CI
CL (L/h)	1.33	6.69	1.16-1.50
V_d (L)	2.27	7.93	1.92-2.62
$\theta_{WT, CL}$	0.126	16.60	0.0850-0.167
$\theta_{CRCL, CL}$	0.00850	23.50	0.00458-0.0124
$\theta_{WT, Vd}$	0.139	14.70	0.0990-0.179
IIV of CL (%CV)	28.95	36.40	15.49-37.95
IIV of V_d (%CV)	28.02	41.0	12.41-37.68
RUV (%CV)	28.0	23.1	20.71-33.76
RUV (SD)	0.463	35.0	0.259-0.601

หมายเหตุ

relative standard error (%RSE) = (standard error/estimate parameter)x100

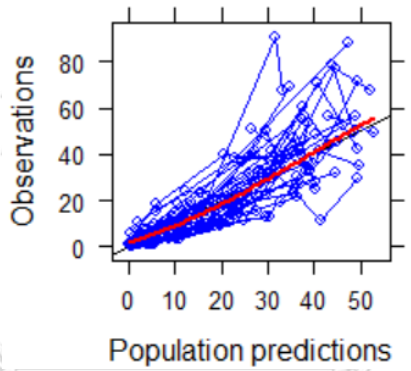
95% confident interval (95%CI) = parameter estimate ± (1.96 x standard error)

% coefficient of variation (%CV) = sqrt(estimate parameter) x 100

standard deviation (SD) = sqrt(estimate parameter)

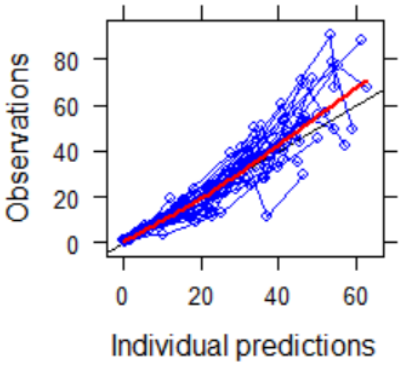
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เมื่อประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ของระดับยา meropenem ในเลือดที่ทำนายได้จาก final model โดยใช้การวิเคราะห์กราฟความสัมพันธ์ (graphical analysis) ระหว่าง population predicted concentration (PRED) และ individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration เพื่อพิจารณาความสอดคล้องสัมพันธ์กัน พบว่า มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกัน และมีแนวโน้มเข้าใกล้ identity line ดังแสดงในภาพที่ 14 และ 15 ตามลำดับ กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ PRED และ time after dose เพื่อพิจารณาการกระจายตัวของ conditional weighted residuals พบว่าข้อมูลส่วนใหญ่มีค่าอยู่ในช่วง ±2 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (±3) (66) ดังแสดงในภาพที่ 16 และ 17 ตามลำดับ

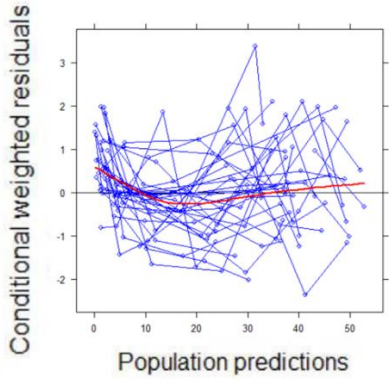


ภาพที่ 14 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration ของ final model

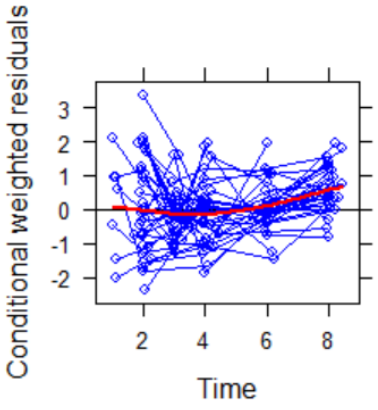
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chui



ภาพที่ 15 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration ของ final model



ภาพที่ 16 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED) ของ final model



ภาพที่ 17 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ time after dose ของ final model

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

การทดสอบความถูกต้องของแบบจำลอง

นำ final model มาทดสอบความถูกต้อง โดยการทดสอบภายในด้วยวิธี bootstrap analysis ใช้การจำลองข้อมูลใหม่จำนวน 1,000 ชุด เพื่อหาค่าพารามิเตอร์และค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากประชากรเดิมในการศึกษา

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem จากการทดสอบด้วยวิธี bootstrap analysis พบว่า อัตราการกำจัดยาเท่ากับ 1.33 ลิตรต่อชั่วโมง (95%CI: 1.16-1.52) ปริมาตรการกระจายยา เท่ากับ 2.28 ลิตร (95%CI: 1.93-2.67) ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดของยา meropenem คือ น้ำหนัก และอัตราการกำจัดของครีเอตินิน มีค่าพารามิเตอร์ เท่ากับ 0.121 และ 0.00867 ตามลำดับ ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายของยา meropenem คือ น้ำหนัก มีค่าพารามิเตอร์ เท่ากับ 0.141 ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลแสดงในรูปร้อยละของ coefficient of variation (%CV) โดย ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตรากำจัดยา เท่ากับร้อยละ 27.62 ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายยา เท่ากับร้อยละ 31.30 และความผันแปรจากสาเหตุอื่นมีค่า CV เท่ากับร้อยละ 27.97 และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) เท่ากับ 0.457 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยค่าพารามิเตอร์จากการทดสอบด้วยวิธี bootstrap analysis ทั้งหมดอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ดังแสดงในตารางที่ 27

เมื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก final model และค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากวิธี bootstrap analysis พบว่า ค่าพารามิเตอร์มีค่าใกล้เคียงกัน และมีค่าอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ซึ่งแสดงถึงความถูกต้องของ final model ดังแสดงในตารางที่ 27 โดยอัตราความสำเร็จ (success rate) ในการทดสอบด้วยวิธี bootstrap analysis อยู่ที่ร้อยละ 99.9 และประเมินความถูกต้องของ final model จากกราฟ prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) จำลองข้อมูล 1,000 ชุด พบว่า ระดับยาส่วนใหญ่อยู่ในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 มีเพียงร้อยละ 5.23 ที่ระดับยาอยู่นอกช่วง ดังแสดงในภาพที่ 18

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 27 ผลการทดสอบความถูกต้องของ final model ด้วยวิธี bootstrap analysis

Parameters	Final model		Bootstrap analysis	
	Estimates value	95%CI[a]	Estimates value	95%CI[b]
CL (L/hr)	1.33	1.16-1.50	1.33	1.16-1.52
V_d (L)	2.27	1.92-2.62	2.28	1.93-2.67
$\theta_{WT, CL}$	0.126	0.0850-0.167	0.121	0.0577-0.162
$\theta_{CRCL, CL}$	0.00850	0.00458-0.0124	0.00867	0.00442-0.0132
$\theta_{WT, Vd}$	0.139	0.0990-0.179	0.141	0.0999-0.196
IIV of CL (%CV)	28.95	15.49-37.95	27.62	16.46-38.47
IIV of V_d (%CV)	28.02	12.41-37.68	31.30	12.00-37.82
RUV (%CV)	28.0	20.71-33.76	27.97	20.88-34.64
RUV (SD)	0.463	0.259-0.601	0.457	0.0985-0.834

หมายเหตุ

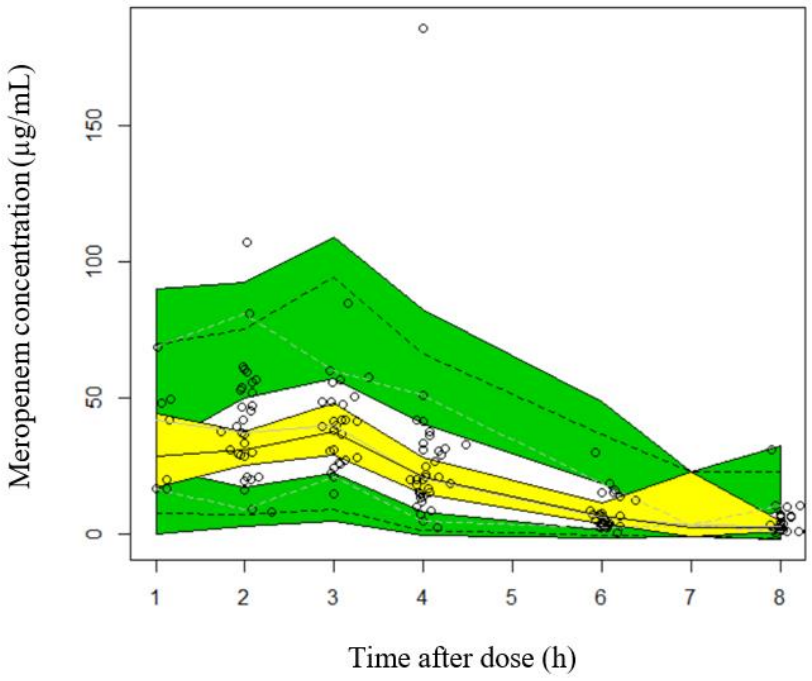
[a] คำนวณจาก parameter estimate ± (1.96 x standard error)

[b] ค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 2.5 และ 97.5 ของ parameter estimate จากวิธี bootstrap analysis จำนวน 1,000 ชุด

% coefficient of variation (%CV) = sqrt(estimate parameter) x 100

standard deviation (SD) = sqrt(estimate parameter)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



ภาพที่ 18 กราฟ prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) ของ final model เมื่อ —— คือ 50th percentiles ของ observed data

----- คือ 5th-95th percentiles ของ observed data

แถบสีเหลือง คือ 50th percentile ของข้อมูล predicted data ในช่วงของความเชื่อมั่นร้อยละ 95

แถบสีเขียว คือ 5th และ 95th percentiles ของข้อมูล predicted data ในช่วงของความเชื่อมั่นร้อยละ 95

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 5
อภิปรายผล

ยา meropenem เป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต เนื่องจาก เด็กแต่ละช่วงอายุมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ที่แตกต่างกัน และผู้ป่วยวิกฤตเป็นผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยา รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ (2) ซึ่งทำให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เปลี่ยนแปลงไปและส่งผลต่อระดับความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะทำให้ระดับยาไม่อยู่ในช่วงการรักษา (5, 47) ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เพิ่มความเสี่ยงในการดื้อยา และการรักษาที่ล้มเหลวได้ ดังนั้น การนำความรู้ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรมาประยุกต์ใช้ สามารถใช้เป็นแนวทางปรับขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วย รวมทั้งมีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในการใช้ยา (17) การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์และปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กทารกขั้นวิกฤต โดยรูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตที่ได้รับยา meropenem ในการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย นำข้อมูลที่ได้มาศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem โดยใช้โปรแกรม nonlinear mixed-effects modeling (NONMEM) และ PDx-POP

ข้อมูลผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์มีจำนวน 35 คน ซึ่งมีจำนวนน้อยกว่าที่คาดการณ์ไว้ เนื่องจากการเก็บตัวอย่างจากผู้ป่วยตามเดิมที่กำหนด คือ เก็บตัวอย่าง 5 ครั้ง โดยเก็บตัวอย่างจาก peripheral line และ central line โดยพยาบาลหรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ แต่เมื่อโครงการวิจัยได้ผ่านการตรวจสอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะกรรมการมีมติให้เก็บตัวอย่างเลือดจากเส้นเดิมที่คาไว้เท่านั้น (central line) ซึ่งเมื่อเก็บข้อมูลจริงจึงไม่สามารถเก็บตัวอย่างจาก peripheral line ของผู้ป่วยได้ ดังนั้น ในผู้ป่วยเด็กที่ไม่มี central line จึงไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ และถูกคัดออก จำนวน 38 คน นอกจากนี้ด้วยสถานการณ์ COVID-19 ระบาดในช่วงเก็บข้อมูล จึงส่งผลให้ผู้ป่วยมีจำนวนลดลง ซึ่งทางผู้วิจัยได้เพิ่มระยะเวลาในการเก็บข้อมูลจากเดิม 8 เดือน ปรับเพิ่มเป็น 12 เดือน พบว่า จำนวนผู้ป่วยยังไม่ครบตามจำนวนที่กำหนด และด้วยระยะเวลาจำกัด ผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์จึงมีจำนวนเพียง 35 คน

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 19 คน คิดเป็นร้อยละ 54.29 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต จำนวน 20 คน คิดเป็นร้อยละ 57.14 ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 0.68 ± 0.49 ปี น้ำหนักเฉลี่ยเท่ากับ 6.28 ± 2.95 กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ยเท่ากับ 62.30 ± 11.10 เซนติเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่า ระดับครีเอตินินในซีรั่มมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.23 ± 0.07 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร การกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยใช้สูตรของ Bedside Schwartz มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 124.50 ± 47.60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ข้อมูลการใช้ยา meropenem พบว่า ขนาดยา meropenem ที่ผู้ป่วยได้รับ มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 600.00 มิลลิกรัมต่อวัน (พิสัย 180.00 ถึง 1800.00 มิลลิกรัมต่อวัน) และเมื่อเปรียบเทียบกับน้ำหนักเฉลี่ยของผู้ป่วย พบว่า ขนาดยา meropenem ที่ผู้ป่วยได้รับ มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 118.88 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (พิสัย 59.15 ถึง 132.12 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) ซึ่งมีขนาดยาใกล้เคียงแผนกำหนดการมาตรฐานที่แนะนำในเด็ก คือ ขนาดยา 30 ถึง 120 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (36) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา meropenem โดยหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำในระยะเวลา 3 ชั่วโมง จำนวน 27 คน คิดเป็นร้อยละ 77.14 ข้อมูลจำนวนตัวอย่างระดับยา meropenem ในเลือดทั้งหมด 160 ตัวอย่าง พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เก็บจำนวนตัวอย่างได้ 5 ตัวอย่างต่อคน จำนวน 33 คน คิดเป็นร้อยละ 94.29 ซึ่งจำนวนการเก็บตัวอย่างอยู่ในช่วงของการศึกษาก่อนหน้า คือ เก็บจำนวนตัวอย่าง 2 ถึง 6 ตัวอย่างต่อคน (18, 19, 22, 23)

การวิเคราะห์ตัวอย่างระดับยาในรูปอิสระ (free concentration) ของยา meropenem ด้วยเครื่อง HPLC-UV (65) ที่ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย พบว่า การประเมินความน่าเชื่อถือของวิธีวิเคราะห์ (method validation) มีความน่าเชื่อถือ และเป็นไปตาม FDA Guideline (67) รายละเอียดแสดงในภาคผนวก ก โดยข้อมูลระดับความเข้มข้นของยา meropenem อยู่ในช่วง 0.56 ถึง 90.83 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

เมื่อนำข้อมูลระดับความเข้มข้นของยา meropenem มาวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร พบว่า การวิเคราะห์หา base model ที่เหมาะสมกับข้อมูลระดับยา meropenem ในงานวิจัยนี้ คือ แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one-compartment model with first-order elimination โดยสอดคล้องกับ 4 การศึกษา (18, 56, 58, 59) ซึ่งเป็นการศึกษาในเด็กทารกแรกเกิด (neonatal) เด็กทารก (infant) และเด็ก (children or pediatric) สำหรับแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ 2 ห้อง (two-compartment model) พบในการศึกษาก่อนหน้า (19-24, 57, 60) ซึ่งเป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรเด็กทารก เด็กเล็ก (young children) และเด็กรวมกัน โดยมีอายุอยู่ในช่วง 0 ถึง 17.3 ปี และการศึกษาส่วนใหญ่อายุมีค่าเฉลี่ยหรือค่ามัธยฐาน มากกว่า 2 ปี ซึ่งมีอายุมากกว่าอายุของเด็กในงานวิจัยนี้ ดังแสดงในตารางที่ 6

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กทารกขั้นวิกฤตที่ได้จากการศึกษานี้ พบว่า อัตราการกำจัดยา (CL) เท่ากับ 1.33 ลิตรต่อชั่วโมง หรือเมื่อเปรียบเทียบกับน้ำหนักมัธยฐานของผู้ป่วย พบว่า ค่า CL มีค่าเท่ากับ 0.23 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับ 3 การศึกษา คือ การศึกษาของ Parker และคณะ (24) ซึ่งเป็นการศึกษาเภสัช

จลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กทารกและเด็กช่วงอายุ 0.23 ถึง 12 ปี ค่า CL เท่ากับ 0.96 ลิตรต่อชั่วโมง การศึกษาของ Blumer และคณะ (55) เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กทารกและเด็กช่วงอายุ 0.23 ถึง 12.3 ปี ค่า CL เท่ากับ 0.34 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม และการศึกษาของ Smith และคณะ (58) เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กทารกอายุน้อยกว่า 91 วัน ค่า CL เท่ากับ 0.12 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ดังแสดงในตารางที่ 6

ค่า CL ของการศึกษานี้มีค่าต่ำกว่า 4 การศึกษา คือ การศึกษาของ Du และคณะ (20) มีค่า CL เท่ากับ 4.22 ลิตรต่อชั่วโมง การศึกษาของ Ohata และคณะ (23) มีค่า CL เท่ากับ 0.428 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม การศึกษาของ Kongthavonsakul และคณะ (22) มีค่า CL เท่ากับ 6.53 ลิตรต่อชั่วโมง และการศึกษาของ Cies และคณะ (19) มีค่า CL เท่ากับ 0.42 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม เมื่อพิจารณาอายุในกลุ่มประชากรของทั้ง 4 การศึกษา พบว่า ค่าเฉลี่ยหรือค่ามัธยฐานของอายุผู้ป่วยมากกว่า 3 ปี ขึ้นไป ซึ่งมากกว่าค่ามัธยฐาน (เท่ากับ 0.62 ปี) ของการศึกษานี้ ดังแสดงในตารางที่ 6 ผลดังกล่าวส่งผลต่อค่า CL เนื่องจาก ค่า CL ของยา meropenem จะมีค่ามากขึ้นตามช่วงอายุ และใกล้เคียงผู้ใหญ่ในเด็กที่อายุ 12 ปีขึ้นไป (36, 55, 58) เนื่องจาก การทำงานของไตมีค่ามากขึ้นตามอายุ ซึ่งไตของเด็กทารกที่อายุน้อยกว่า 2 ปี อยู่ในช่วงพัฒนาและเจริญเติบโต ส่งผลให้ไตยังไม่สามารถทำงานได้อย่างเต็มที่ (68) นอกจากนี้ยังพบว่า ในงานวิจัยนี้เป็นผู้ป่วยวิกฤตที่เป็นโรคหัวใจเรื้อรัง (จำนวน 16 คน คิดเป็นร้อยละ 47.06) และมีภาวะหัวใจล้มเหลว (จำนวน 4 คน คิดเป็นร้อยละ 11.76) อาจมีผลต่อค่า CL ที่ลดลง เนื่องจากการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดที่ล้มเหลวส่งผลให้มีการบีบตัวของหัวใจลดลง (69) และในเด็กที่เป็นโรคหัวใจเรื้อรัง พบว่า มีผลต่อการทำงานของไตที่ลดลง (70)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ค่า CL ของงานวิจัยมีค่ามากกว่าค่า CL ของการศึกษา 4 การศึกษา คือ การศึกษาของ Bradley และคณะ (18) เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กแรกเกิด มีค่า CL เท่ากับ 0.041 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม การศึกษาของ Ikawa และคณะ (21) เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กชาวญี่ปุ่น มีค่า CL เท่ากับ 0.254 ลิตรต่อชั่วโมง การศึกษาของ Germovsek และคณะ (56) เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กแรกเกิดและเด็กทารกช่วงอายุน้อย (young infants) มีค่า CL เท่ากับ 0.24 ลิตรต่อชั่วโมง และการศึกษาของ Rapp และคณะ (57) เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กวิกฤตที่มีการทำงานของไตแตกต่างกัน มีค่า CL เท่ากับ 0.097 ลิตรต่อชั่วโมง ดังแสดงในตารางที่ 6 เมื่อพิจารณาช่วงอายุ พบว่ามี 2 การศึกษา (18, 56) ที่ศึกษาในผู้ป่วยเด็กแรกเกิดและเด็กทารกที่อายุน้อย ซึ่งค่าปกติของ CL ของยา meropenem ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 3 เดือน มีค่า CL เท่ากับ 0.119 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม

(36) ส่วนงานวิจัยนี้มีช่วงอายุ 0.09 ถึง 1.85 ปี (ค่ามัธยฐาน เท่ากับ 0.62 ปี) จึงมีค่า CL มากกว่า 2 การศึกษาข้างต้น เนื่องจาก การทำงานของไตจะลดลงในเด็กแรกเกิด และพัฒนาเพิ่มมากขึ้นตามอายุ โดยไตทำงานได้อย่างเต็มที่ในเด็กที่อายุ 2 ปีขึ้นไป (68) นอกจากนี้ การศึกษานี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยวิกฤตซึ่งได้รับยาบีบหลอดเลือด (vasopressors) ยากระตุ้นหัวใจ (inotropes) หรือยาขับปัสสาวะ ซึ่งมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มที่ชอบน้ำ (43) ทำให้ค่า CL ของยา meropenem สูงขึ้น โดยยา meropenem ละลายในน้ำได้ดี และขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก ร้อยละ 70 (36) ดังนั้น การได้รับยาดังกล่าว ส่งผลให้การหมุนเวียนของเลือดไปที่ไตเพิ่มขึ้น ยาถูกขับออกทางไตมากขึ้น ทำให้ระดับยาในเลือดลดลงได้ (71) และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Rapp และคณะ (57) ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยเด็กวิกฤตเช่นเดียวกัน และเป็นผู้ป่วยวิกฤตที่อายุน้อยกว่า 1 ปี ร้อยละ 45 อายุมีค่ามัธยฐาน เท่ากับ 1.40 ปี ซึ่งอยู่ในช่วงอายุของการศึกษานี้ พบว่า ค่า CL ที่ได้จากการศึกษานี้ มีค่ามากกว่าค่า CL ของการศึกษาของ Rapp และคณะ (57) เนื่องจาก การศึกษานี้ผู้ป่วยวิกฤตมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ช็อกจากการติดเชื้อร่วมด้วย ซึ่งทำให้เกิดภาวะ hyperdynamic ส่งผลให้เลือดออกจากหัวใจ (cardiac output) เพิ่มขึ้น และทำให้เลือดไปเลี้ยงที่ไตเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้ไตทำงานมากกว่าปกติและเกิดภาวะ augmented renal clearance ซึ่งค่าการทำงานของไตพิจารณาจากค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินิน (creatinine clearance) มีค่าอยู่ในช่วง 63.54 ถึง 239.20 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ทำให้ค่า CL ของยา meropenem สูงขึ้น (43, 71) ส่วนการศึกษาของ Rapp และคณะ (57) มีผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ช็อกจากการติดเชื้อ เช่นเดียวกันแต่มีภาวะไตล้มเหลวร่วมด้วย ร้อยละ 34 ซึ่งการทำงานของไตบกพร่องส่งผลให้ค่า CL ของยาลดลงได้ (71)

ปริมาตรกระจายยา (V_d) ที่ได้จากการศึกษานี้ มีค่าเท่ากับ 2.27 ลิตร หรือเมื่อเปรียบเทียบกับน้ำหนักมัธยฐานของผู้ป่วย พบว่า ค่า V_d มีค่าเท่ากับ 0.40 ลิตรต่อกิโลกรัม ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับ 3 การศึกษา คือ การศึกษาของ Blumer และคณะ (55) V_d มีค่าเท่ากับ 0.43 ลิตรต่อกิโลกรัม การศึกษาของ Bradley และคณะ (18) V_d มีค่าเท่ากับ 0.40 ลิตรต่อกิโลกรัม และการศึกษาของ Smith และคณะ (58) V_d มีค่าเท่ากับ 0.468 ลิตรต่อกิโลกรัม ค่า V_d ของงานวิจัยนี้มีค่ามากกว่าค่า V_d ของการศึกษา 4 การศึกษาก่อนหน้า (21-23, 56) คือ การศึกษาของ Ikawa และคณะ (21) และ Ohata และคณะ (23) เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กทารก และเด็ก มีค่า V_d เท่ากับ 0.012 และ 0.019 ลิตรต่อกิโลกรัม ตามลำดับ การศึกษาของ Germovsek และคณะ (56) เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กแรกเกิดและเด็กทารกช่วงอายุน้อย คือ ตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุน้อยกว่า 3 เดือน มีค่า V_d เท่ากับ 0.259 ลิตรต่อกิโลกรัม และการศึกษาของ Kongthavonsakul และคณะ (22) เป็นการศึกษาในผู้ป่วยเด็กชาวไทยที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรง มีค่า V_d เท่ากับ 0.097 ลิตรต่อกิโลกรัม ดังแสดงในตารางที่ 6 โดยค่า V_d ของยามีการเปลี่ยนแปลงตามช่วงอายุของเด็ก เนื่องจาก ปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกาย

(total body water) ของเด็ก มีปริมาณลดลงเมื่อเด็กมีอายุเพิ่มขึ้น ซึ่งในเด็กทารกแรกเกิดมีปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกายมากที่สุด (ร้อยละ 70) และในเด็กทารกที่อายุ 1 ปี มีปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกายลดลง (ร้อยละ 61.2) (8) รวมทั้งการศึกษานี้ศึกษาในผู้ป่วยวิกฤต และมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ช็อกจากการติดเชื้อร่วมด้วย ซึ่งผู้ป่วยวิกฤติหรือผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกจะได้รับสารน้ำในปริมาณมากเพื่อเพิ่มการไหลเวียนของเลือด และการขนส่งออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อส่วนปลาย ซึ่งส่งผลให้ยา meropenem ที่มีคุณสมบัติละลายในน้ำได้ดี (36) มีปริมาตรการกระจายของยาเพิ่มขึ้น นอกจากนี้การมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ช็อกจากการติดเชื้อ ส่งผลให้เกิดการรั่วของน้ำออกนอกเส้นเลือด ทำให้ปริมาตรการกระจายของยาเพิ่มขึ้น (43, 47) และในการศึกษานี้มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีภาวะน้ำเกิน ภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ภาวะหัวใจล้มเหลว และภาวะแผลไหม้ของผิวหนังร่วมด้วย ซึ่งภาวะดังกล่าวส่งผลให้ปริมาตรการกระจายของยาเพิ่มขึ้น (43, 69)

การวิเคราะห์หา covariate โดยคัดเลือกปัจจัยในการทดสอบตามหลัก biological plausibility และ clinical relevance ดังนี้ CL ทดสอบทั้งหมด 8 ปัจจัย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก อัตราการกำจัดของครีเอตินิน เพศ การใช้เครื่องช่วยหายใจ การได้รับยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจร่วมด้วย ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ และภาวะหัวใจล้มเหลว V_d ทดสอบทั้งหมด 6 ปัจจัย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก เพศ การใช้เครื่องช่วยหายใจ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ และภาวะหัวใจล้มเหลว ผลการวิเคราะห์ พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อค่า CL ของยา meropenem มี 2 ปัจจัย คือ น้ำหนัก และอัตราการกำจัดของครีเอตินิน ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยปัจจัยด้านน้ำหนักมีผลต่อค่า CL สอดคล้องกับการศึกษาของ Parker และคณะ (24), Du และคณะ (20), Ikawa และคณะ (21), Ohata และคณะ (23) และ Wang และคณะ (60) ซึ่งปัจจัยด้านน้ำหนักเป็นปัจจัยที่มีผลต่อค่า CL เนื่องจาก ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักตัวกับอายุของผู้ป่วย โดยในการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้นตามอายุ ซึ่งสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่มากขึ้นตามช่วงอายุของเด็ก (68) ส่วนปัจจัยด้านอัตราการกำจัดของครีเอตินิน สอดคล้องกับการศึกษาของ Parker และคณะ (24), Du และคณะ (20), Wang และคณะ (60) และ Rapp และคณะ (57) โดยยา meropenem เป็นยาที่ขับออกทางไตเป็นหลัก ร้อยละ 70 (36) ซึ่งในผู้ป่วยวิกฤตที่มีการทำงานของไตบกพร่องส่งผลให้ค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินินของผู้ป่วยลดลง หรือผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อร่วมด้วย อาจเกิดการเปลี่ยนแปลงของ pathophysiology ในร่างกายที่เปลี่ยนไป เช่น มีการสูบฉีดเลือดจากหัวใจเพิ่มขึ้นทำให้เลือดไปเลี้ยงที่ไตเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้ไตทำงานมากกว่าปกติและเกิดภาวะ augmented renal clearance ทำให้ค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินินของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นได้ ซึ่งส่งผลต่อค่า CL ของยา meropenem และมีผลต่อระดับยา meropenem ปัจจัยที่มีผลต่อค่า V_d ของยา meropenem คือ น้ำหนัก เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Parker และคณะ (24), Du และคณะ (20), Ikawa และคณะ

(21), Ohata และคณะ (23) และ Wang และคณะ (60) เนื่องจากการคำนวณปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกายของเด็ก มีการคำนวณเป็นสัดส่วนเทียบกับน้ำหนักตัวของเด็ก ซึ่งปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกายของเด็กมีผลต่อค่า V_d ของยา และมีการเปลี่ยนแปลงตามช่วงอายุ (8)

ผลของการทดสอบปัจจัยอายุ จากการวิเคราะห์หา covariate model ในขั้นตอน stepwise forward addition ขั้นที่ 1 พบว่า อายุเป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่มีผลต่อค่า CL และค่า V_d ของยา meropenem ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Parker และคณะ (24), Bradley และคณะ (18) และ Germovsek และคณะ (56) พบว่า อายุเป็นปัจจัยที่มีผลต่อค่า CL โดยอายุมีผลต่อการทำงานของไต ซึ่งในเด็กทารกมีการไหลเวียนเลือดมาบริเวณไตลดลง และเพิ่มขึ้นตามอายุจนมีค่าใกล้เคียงผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 2 ปี ซึ่งค่าครีเอตินินจะเพิ่มสูงขึ้นตามอายุ (8, 9) ส่งผลต่ออัตราการกำจัดของยา แต่อย่างไรก็ตามจากการทดสอบ collinearity พบว่า อายุและน้ำหนัก เป็นปัจจัยที่มี collinearity ต่อกัน (r = 0.7334) ดังแสดงในตารางที่ 18 เมื่อเปรียบเทียบผลต่างค่า OFV ของน้ำหนัก พบว่ามีค่าลดลงมากกว่าอายุ ดังนั้น ปัจจัยด้านอายุของค่า CL และ V_d จึงถูกตัดออกหลังจากขั้นนี้เป็นต้นไป เพื่อป้องกันการเกิด collinearity ซึ่งจากการศึกษาของ Du และคณะ (20), Kongthavonsakul และคณะ (22), Cies และคณะ (19), Rapp และคณะ (57) และ Wang และคณะ (60) พบว่า อายุ เป็นปัจจัยที่ไม่มีผลต่อค่า CL และ V_d

ผลของการทดสอบปัจจัยเพศ จากการวิเคราะห์หา covariate model ในขั้นตอน stepwise forward addition ขั้นที่ 1 พบว่า เพศเป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่มีผลต่อค่า CL ของยา meropenem และตั้งแต่ขั้นตอน stepwise forward addition ขั้นที่ 2 เป็นต้นไป ไม่พบว่าเพศเป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Parker และคณะ (24) และการศึกษาของ Smith และคณะ (58) โดยพบว่า เพศเป็นปัจจัยที่ไม่มีผลต่อค่า CL เช่นเดียวกัน

ผลของการทดสอบปัจจัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ จากการวิเคราะห์หา covariate model ในขั้นตอน stepwise forward addition ขั้นที่ 1 พบว่า ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่มีผลต่อค่า CL และค่า V_d ของยา meropenem ซึ่งผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อมีการเปลี่ยนแปลงทาง pathophysiology ของร่างกาย เช่น การรั่วของน้ำออกนอกเส้นเลือด (leaky capillaries) ส่งผลให้ค่า V_d ของยา meropenem เพิ่มขึ้น ทำให้ระดับยาในเลือดลดลง และการเกิดภาวะ augmented renal clearance ส่งผลให้ค่า CL ของยา meropenem เพิ่มขึ้น ทำให้ระดับยาในเลือดลดลง และการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลว ส่งผลให้ค่า CL ของยา meropenem ลดลง ทำให้ระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้น (47) แต่อย่างไรก็ตาม ตั้งแต่ขั้นตอน stepwise forward addition ขั้นที่ 2 และ 3 เป็นต้นไป ไม่พบว่าภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อเป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่มีผลต่อค่า CL และค่า V_d ของยา meropenem อีก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Rapp และคณะ

(57) ซึ่งพบว่า ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อเป็นปัจจัยที่ไม่มีผลต่อค่า CL และค่า V_d อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน

ผลของการทดสอบปัจจัยการใช้เครื่องช่วยหายใจ จากการวิเคราะห์หา covariate model ในขั้นตอน stepwise forward addition ขั้นที่ 4 พบว่า การใช้เครื่องช่วยหายใจ เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่มีผลต่อค่า CL ของยา meropenem ซึ่งการใช้เครื่องช่วยหายใจส่งผลให้เลือดออกจากหัวใจลดลง ทำให้เลือดไปเลี้ยงที่ไตลดลง ส่งผลต่อค่า CL ของยาลดลงได้ (72) แต่อย่างไรก็ตาม ในขั้นตอน stepwise backward elimination ขั้นที่ 1 เมื่อนำปัจจัยการใช้เครื่องช่วยหายใจออกจากแบบจำลอง พบว่า ค่า OFV เพิ่มขึ้นเพียง 4.313 (ค่า OFV เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64, $p>0.01$) ดังนั้น การใช้เครื่องช่วยหายใจจึงเป็นปัจจัยที่ถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง

ผลของการทดสอบปัจจัยการได้รับยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจร่วมด้วย และภาวะหัวใจล้มเหลว พบว่า ทั้งสองปัจจัยไม่มีผลต่อค่า CL และ V_d ของยา meropenem ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Rapp และคณะ (57) ซึ่งพบว่า การได้รับยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจร่วมด้วย เป็นปัจจัยที่ไม่มีผลต่อค่า CL และค่า V_d เช่นเดียวกัน

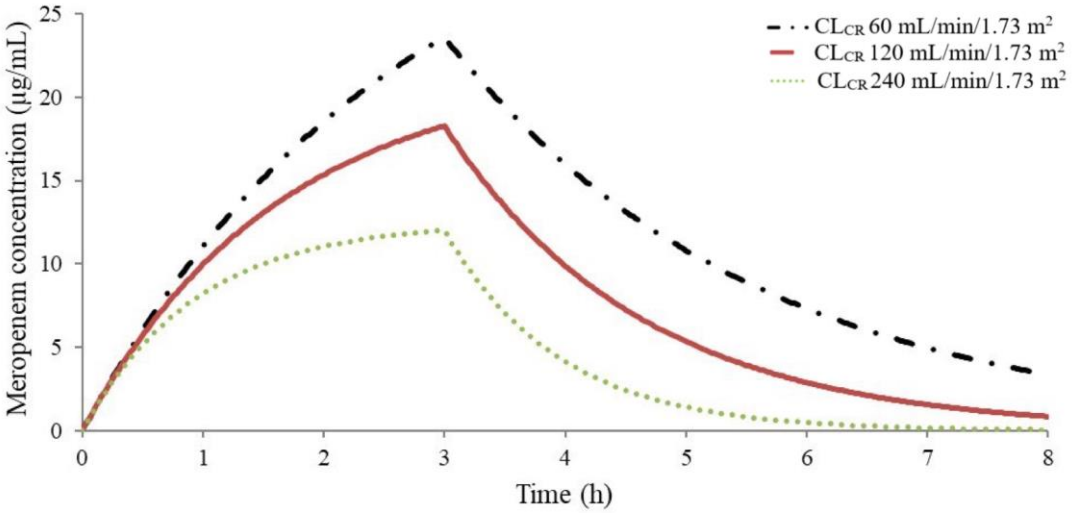
การทดสอบ final model โดยใช้การวิเคราะห์กราฟความสัมพันธ์ (graphical analysis) ระหว่าง population predicted concentration (PRED) และ individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration เพื่อพิจารณาความสอดคล้องสัมพันธ์กัน พบว่า มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกัน และมีแนวโน้มเข้าใกล้ identity line เมื่อเปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ระหว่าง base model และ final model พบว่า กราฟของ final model มีแนวโน้มเข้าใกล้ identity line มากขึ้น ดังแสดงในภาพที่ 18 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ PRED และ time after dose เพื่อพิจารณาการกระจายตัวของ conditional weighted residuals พบว่า ข้อมูลส่วนใหญ่มีค่าอยู่ในช่วง ±2 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (±3) (66) เมื่อเปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ที่ได้ระหว่าง base model (ภาพที่ 5 ถึง 8) และ final model (ภาพที่ 14 ถึง 17) พบว่า กราฟที่ได้จาก final model มีแนวโน้มที่ดีขึ้น โดยมีแนวโน้มเข้าใกล้ identity line และเข้าใกล้ศูนย์มากขึ้น

ผลการทดสอบความถูกต้องของ final model โดยการทดสอบภายในด้วยวิธี bootstrap analysis ใช้การจำลองข้อมูลใหม่จำนวน 1,000 ชุด เพื่อหาค่าพารามิเตอร์และค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากประชากรเดิมในการศึกษา เมื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก final model และค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากวิธี bootstrap analysis พบว่าค่าพารามิเตอร์มีค่าใกล้เคียงกัน และมีค่าอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ซึ่งแสดงถึงความถูกต้องของ final model โดยอัตราความสำเร็จ (success rate) ในการทดสอบด้วยวิธี bootstrap analysis อยู่ที่ร้อยละ 99.9 นอกจากนี้ เมื่อประเมินความถูกต้องของ final model จากกราฟ

prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) จำลองข้อมูล 1,000 ชุด พบว่า ระดับยาส่วนใหญ่อยู่ในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 มีเพียงร้อยละ 5.23 ที่ระดับยาอยู่นอกช่วง ซึ่งเกณฑ์การประเมินระดับยาอยู่นอกช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ต้องไม่เกินร้อยละ 10 (73) แสดงให้เห็นว่า final model มีความถูกต้อง

ผลการพิจารณาค่าความผันแปรระหว่างบุคคลแสดงในรูปร้อยละของ coefficient of variation (%CV) เปรียบเทียบระหว่าง base model และ final model พบว่า ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตรากำจัดยามีค่าร้อยละ 59.2 และ 28.95 ตามลำดับ ซึ่งลดลงร้อยละ 51.1 ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายยามีค่าร้อยละ 48.6 และ 28.02 ตามลำดับ ซึ่งลดลงร้อยละ 42.35 และความผันแปรจากสาเหตุอื่นเปรียบเทียบระหว่าง base model และ final model พบว่า ความผันแปรจากสาเหตุอื่นมีค่า CV เท่ากับร้อยละ 27.13 และ 28.0 ตามลำดับ ซึ่งเพิ่มขึ้นร้อยละ 3.21 และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) เท่ากับ 0.474 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ 0.463 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ซึ่งลดลงร้อยละ 2.32 ผลดังกล่าว แสดงให้เห็นว่า เมื่อนำปัจจัยร่วมทั้ง 2 ปัจจัย คือ น้ำหนัก และค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินินเข้ามาใน final model ทำให้ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลลดลงมาก และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นมีค่า CV เพิ่มขึ้นเล็กน้อย และค่า SD ลดลงเพียงเล็กน้อย ซึ่งอาจเกิดจากความแปรปรวนในผู้ป่วยแต่ละคน เวลาในการให้ยา เวลาในการเก็บตัวอย่าง และความคลาดเคลื่อนในการวิเคราะห์ระดับยา เป็นต้น

เมื่อนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ได้จากการศึกษานี้ มาสร้างกราฟระหว่างความเข้มข้นของระดับยา meropenem กับ เวลา ที่ขนาดยา meropenem 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ยาทุก 8 ชั่วโมง โดยหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 3 ชั่วโมง เปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตแตกต่างกัน คือ ค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินินเท่ากับ 60, 120 และ 240 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร พบว่า ค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินินลดลง (60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) ส่งผลให้ระดับความเข้มข้นของยา meropenem เพิ่มขึ้น และถ้าค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินินเพิ่มขึ้นสูงขึ้น (240 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) ส่งผลให้ระดับความเข้มข้นของยา meropenem ลดลง ดังแสดงในภาพที่ 19



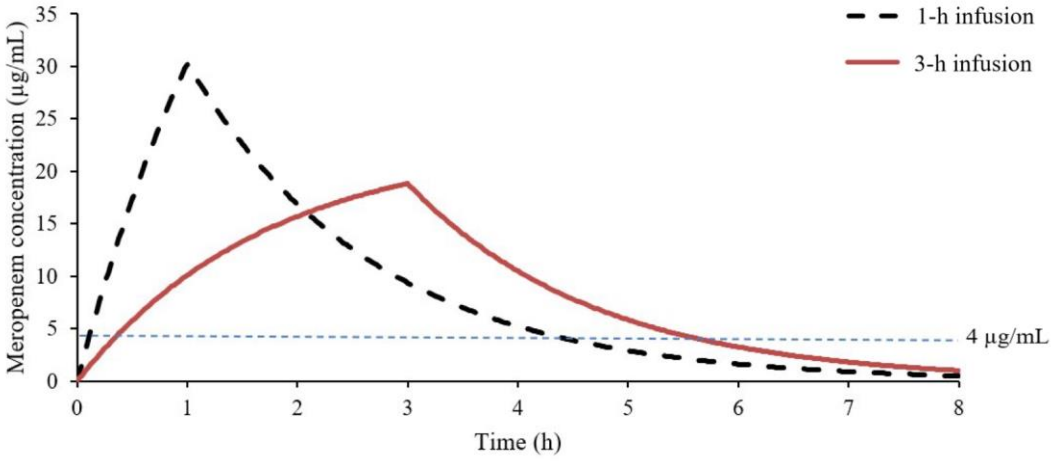
ภาพที่ 19 กราฟความเข้มข้นของยา meropenem 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ยาทุก 8 ชั่วโมง กับเวลา เปรียบเทียบระหว่างค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินิน 60, 120 และ 240 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร

ผลจากการนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ได้จากการศึกษานี้ คือ ค่า CL และ V_d มาจำลองหาแบบแผนการใช้ยา meropenem ที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต โดยยา meropenem มีความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแปรผันตรงกับระยะเวลาที่เชื้อสัมผัสกับยา (time dependent) ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยา meropenem ที่เป็นตัวบ่งชี้ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาและประสิทธิภาพในการรักษา คือ %*f*T > MIC ซึ่งเป็นค่าร้อยละของระยะเวลาที่ระดับยาอยู่เหนือค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ (minimum inhibitory concentration; MIC) ซึ่งยา meropenem ควรมีค่า %*f*T > MIC ประมาณร้อยละ 40 ขึ้นไป จึงจะทำให้เกิดผลการรักษาที่ดี (39) โดยยา meropenem ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด เช่น *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Klebsiella pneumoniae* เป็นต้น

เมื่อนำขนาดยา meropenem และช่วงน้ำหนักของผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตที่ได้จากการศึกษานี้มาทำนายค่า %*f*T > MIC โดยขนาดยา meropenem ที่ใช้ คือ 20, 30 และ 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตช่วงน้ำหนัก 3 ถึง 15 กิโลกรัม (คำนวณจากน้ำหนัก 3, 5, 8, 10, 12 และ 15 กิโลกรัม) หยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 1 และ 3 ชั่วโมง ที่ MIC เท่ากับ 1, 2, 4, 8 และ 16 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ผลการวิเคราะห์ พบว่า ขนาดยา meropenem 60 mg มีประสิทธิภาพในการรักษาโดยค่า %*f*T > MIC มีค่ามากกว่าร้อยละ 40 ที่ MIC 1, 2 และ 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และเมื่อเชื้อมีค่า MIC สูงขึ้น เท่ากับ 8 และ 16 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่า ต้องเพิ่มขนาดยาเป็น

100 และ 200 มิลลิกรัม ตามลำดับ เพื่อให้ประสิทธิภาพในการรักษา (%*f*T > MIC มีค่ามากกว่าร้อยละ 40) แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยวิกฤตอาจต้องการประสิทธิภาพในการรักษาสูง โดยค่า %*f*T > MIC มีค่ามากกว่าร้อยละ 80 ซึ่งการใช้ขนาดยา meropenem 200 มิลลิกรัม พบว่า มีประสิทธิภาพในการรักษาไม่เพียงพอในเชื้อที่มีค่า MIC เท่ากับ 16 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ดังแสดงในภาคผนวก ข

จากการวิเคราะห์ระยะเวลาในการให้ยา meropenem 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เปรียบเทียบการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำนาน 1 และ 3 ชั่วโมง พบว่า การหยดยาเข้าหลอดเลือดดำนาน 3 ชั่วโมง มีประสิทธิภาพในการรักษามากกว่าการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมง เนื่องจากระยะเวลาของระดับยาอยู่เหนือค่า MIC ได้นานกว่าการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ 1 ชั่วโมง ดังแสดงในภาพที่ 20 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Yu และคณะ (74) เป็นการศึกษาแบบ meta-analysis วิเคราะห์การบริหารยา meropenem เปรียบเทียบระหว่าง bolus infusion กับ prolonged infusion ผลการศึกษา พบว่า การบริหารยา meropenem แบบ prolonged infusion มีผลทำให้อัตราความสำเร็จในการรักษาทางคลินิกสูงมากกว่า และ อัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าการให้ยาแบบ bolus infusion โดยการให้ยาแบบ prolonged infusion แนะนำในผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรง (severe infection) หรือผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยา



ภาพที่ 20 กราฟระดับยา meropenem ขนาดยา 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ยาทุก 8 ชั่วโมง กับเวลา เปรียบเทียบระหว่างการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมง และ 3 ชั่วโมง

บทที่ 6
สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective analytical study) โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยเด็กทารกที่ได้รับยา meropenem ในการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างวันที่ 4 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 ถึง วันที่ 4 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 พบว่า มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกและสามารถเก็บข้อมูลได้ทั้งหมด 35 คน อายุเฉลี่ย 0.68 ± 0.49 ปี น้ำหนักเฉลี่ยเท่ากับ 6.28 ± 2.95 กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ยเท่ากับ 62.30 ± 11.10 เซนติเมตร ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่า ระดับครีเอตินินในซีรั่มมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.23 ± 0.07 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร การกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยใช้สูตรของ Bedside Schwartz มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 124.50 ± 47.60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ขนาดยา meropenem ที่ผู้ป่วยได้รับมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 600.00 มิลลิกรัมต่อวัน (พิสัย 180.00 ถึง 1800.00 มิลลิกรัมต่อวัน) โดยได้รับยา meropenem วันละ 3 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำหนักเฉลี่ยของผู้ป่วย พบว่า ขนาดยา meropenem มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 118.88 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (พิสัย 59.15 ถึง 132.12 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) ข้อมูลระดับยาในรูปอิสระ (free concentration) ของยา meropenem ทั้งหมด 160 ตัวอย่าง ถูกนำมาวิเคราะห์หาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่เหมาะสม คือ แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one-compartment model with first-order elimination โดยแบบจำลองที่อธิบายความผันแปรระหว่างบุคคล (inter-individual variability) คือ exponential model และแบบจำลองที่อธิบายความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability) คือ combined model เป็นแบบจำลองที่เหมาะสมที่สุด ผลการวิเคราะห์ final model พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดของยา meropenem คือ น้ำหนักตัว และอัตราการกำจัดของครีเอตินิน ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายของยา meropenem คือ น้ำหนักตัว โดยอธิบายความสัมพันธ์ได้ ดังสมการ $CL = 1.33 \times \exp(0.126 \times (WT - 5.70)) + 0.0085 \times (CRCL - 112.43)$ และ $V_d = 2.27 \times \exp(0.139 \times (WT - 5.70))$ โดยแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ที่วิเคราะห์ได้จากการศึกษานี้สามารถนำมาทำนายค่าอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายของยา meropenem ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยเด็กทารกขั้นวิกฤตเพื่อเป็นแนวทางในการปรับขนาด

ยา meropenem ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากที่สุด โดยขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมพิจารณาถึงน้ำหนักและอัตราการกำจัดของครีเอตินินของผู้ป่วย รวมถึงค่า MIC ของเชื้อ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ข้อเสนอแนะและข้อจำกัด

1. ข้อมูลแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ที่ได้จากการศึกษานี้ สามารถนำไปใช้วิเคราะห์หาแบบแผนการใช้ยา meropenem ที่เหมาะสม โดยใช้ PK/PD Monte Carlo simulation ในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตได้ต่อไป
2. เนื่องด้วยช่วงเก็บข้อมูลเกิดสถานการณ์ COVID-19 ระบาดถึง 3 ครั้ง และข้อจำกัดเรื่องเวลามีผลทำให้ผู้ป่วยมีจำนวนลดลง จำนวนตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูลน้อยกว่าที่กำหนด ในการศึกษาต่อไปควรเพิ่มจำนวนตัวอย่างให้มากขึ้น
3. การศึกษานี้ทดสอบแบบจำลองสุดท้ายด้วยวิธี bootstrap re-sampling ซึ่งเป็นการทดสอบภายใน เนื่องจากจำนวนตัวอย่างไม่เพียงพอ ดังนั้น ในการศึกษาต่อไปแนะนำให้ใช้ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้นำไปทดสอบความถูกต้องและความแม่นยำของแบบจำลองโดยการทดสอบภายนอกต่อไป เพื่อให้แบบจำลองที่ได้มีความน่าเชื่อมากขึ้น
4. การศึกษานี้เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต ซึ่งมีน้ำหนักตัวน้อย จึงเป็นข้อจำกัดในการเก็บจำนวนตัวอย่างและปริมาตรเลือดที่เก็บได้ต่อหนึ่งคน
5. การศึกษานี้ทดสอบปัจจัยร่วมทั้งหมด 8 ปัจจัย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก อัตราการกำจัดของครีเอตินิน การใช้เครื่องช่วยหายใจ การได้รับยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจร่วมด้วย ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ/ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ และภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต เช่น ภาวะบวมน้ำ ภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ภาวะไหม้ของผิวหนัง ระดับอัลบูมินในเลือด และระดับความรุนแรงของภาวะวิกฤต เป็นต้น นำมาศึกษาเพิ่มเติมเมื่อมีจำนวนตัวอย่างเพิ่มขึ้นต่อไป
6. การศึกษานี้ไม่ได้ประเมินประสิทธิภาพของขนาดยา meropenem ที่ผู้ป่วยได้รับรวมทั้งค่า MIC ของเชื้อในผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้น การศึกษาต่อไปควรเก็บข้อมูลดังกล่าวเพื่อประเมินผลทางคลินิกร่วมด้วย

บรรณานุกรม

1. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(10):1147-57.

2. Frost P, Wise MP. Recognition and early management of the critically ill ward patient. Br J Hosp Med (Lond). 2007;68(10):M180-3.

3. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. Jama. 2009;302(21):2323-9.

4. Alvarez-Lerma F, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. Drugs. 2012;72(4):447-70.

5. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. Lancet Infect Dis. 2014;14(6):498-509.

6. Food and Drug Administration. General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services. [cited 29 May 2019]. Available from: https://www.fda.gov/media/90358/download.

7. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics. 2014;19(4):262-76.

8. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(3):395-404.

9. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. Pharmaceutics. 2011;3(1):53-72.

10. Rhomberg PR, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility pattern comparisons among intensive care unit and general ward Gram-negative isolates from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program (USA). Diagn Microbiol Infect Dis. 2006;56(1):57-62.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

11. Ayalew K, Nambiar S, Yasinskaya Y, Jantausch BA. Carbapenems in pediatrics. Ther Drug Monit. 2003;25(5):593-9.

12. 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.

13. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. Crit Care Clin. 2011;27(1):19-34.

14. Bilbao-Meseguer I, Rodriguez-Gascon A, Barrasa H, Isla A, Solinis MA. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. Clin Pharmacokinet. 2018;57(9):1107-21.

15. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Crit Care Med. 2009;37(3):840-51; quiz 59.

16. Cies JJ, Moore WS, 2nd, Enache A, Chopra A. beta-lactam Therapeutic Drug Management in the PICU. Crit Care Med. 2018;46(2):272-9.

17. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA. Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. Int J Antimicrob Agents. 2014;43(3):223-30.

18. Bradley JS, Sauberan JB, Ambrose PG, Bhavnani SM, Rasmussen MR, Capparelli EV. Meropenem pharmacokinetics, pharmacodynamics, and Monte Carlo simulation in the neonate. Pediatr Infect Dis J. 2008;27(9):794-9.

19. Cies JJ, Moore WS, 2nd, Enache A, Chopra A. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target Attainment of Meropenem in Critically Ill Young Children. J Pediatr Pharmacol Ther. 2017;22(4):276-85.

20. Du X, Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in pediatric patients. J Clin Pharmacol. 2006;46(1):69-75.

21. Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Miki M, Kobayashi M. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in Japanese pediatric patients. J Infect Chemother. 2010;16(2):139-43.

22. Kongthavonsakul K, Lucksiri A, Eakanunkul S, Roongjang S, na Ayuthaya SI,

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Oberdorfer P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in children with severe infection. International journal of antimicrobial agents. 2016;48(2):151-7.

23. Ohata Y, Tomita Y, Nakayama M, Kozuki T, Sunakawa K, Tanigawara Y. Optimal dosage regimen of meropenem for pediatric patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic consideration. Drug metabolism and pharmacokinetics. 2011:1107040202-.

24. Parker EM, Hutchison M, Blumer JL. The pharmacokinetics of meropenem in infants and children: A population analysis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1995;36(suppl_A):63-71.

25. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. Ann Pharmacother. 2004;38(10):1702-6.

26. Mayr VD, Dunser MW, Greil V, Jochberger S, Luckner G, Ulmer H, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. Crit Care. 2006;10(6):R154.

27. Maxwell RA, Bell CM. Acute Kidney Injury in the Critically Ill. Surg Clin North Am. 2017;97(6):1399-418.

28. Vincent JL, Akca S, De Mendonca A, Haji-Michael P, Sprung C, Moreno R, et al. The epidemiology of acute respiratory failure in critically ill patients(*). Chest. 2002;121(5):1602-9.

29. Marcin JP, Pollack MM. Review of the methodologies and applications of scoring systems in neonatal and pediatric intensive care. Pediatr Crit Care Med. 2000;1(1):20-7.

30. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. JAMA Pediatrics. 2017;171(10):e172352-e.

31. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. Crit Care Med. 1988;16(11):1110-6.

32. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. Crit Care Med. 1996;24(5):743-52.

33. van Keulen JG, Polderman KH, Gemke RJ. Reliability of PRISM and PIM scores in paediatric intensive care. Arch Dis Child. 2005;90(2):211-4.

34. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Jama. 2016;315(8):801-10.

35. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. Intensive Care Med. 2018;44(2):179-88.

36. MERREM® IV [Internet]. 2016 [cited 12 May 2019]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/050706s037lbl.pdf.

37. Aronoff G, Bennett WM, Berns JS, Brier ME, Kasbekar N, Mueller BA, et al. Drug prescribing in renal failure: Dosing Guidelines for Adults and Children. 5th ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2007. 61 p.

38. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(11):1832-43.

39. Nicolau DP. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Meropenem. Clinical Infectious Diseases. 2008;47(Supplement_1):S32-S40.

40. Moon YS, Chung KC, Gill MA. Pharmacokinetics of meropenem in animals, healthy volunteers, and patients. Clinical infectious diseases. 1997;24(Supplement_2):S249-S55.

41. Thalhammer F, Horl WH. Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy. Clin Pharmacokinet. 2000;39(4):271-9.

42. Masich AM, Heavner MS, Gonzales JP, Claeys KC. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Considerations of Beta-Lactam Antibiotics in Adult Critically Ill Patients. Curr Infect Dis Rep. 2018;20(5):9.

43. 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.

44. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet. 2009;48(3):143-57.

45. Alobaid AS, Hites M, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. Int J Antimicrob Agents. 2016;47(4):259-68.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

46. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. Curr Opin Pharmacol. 2015;24:1-6.

47. 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.

48. Bonate PL. A brief introduction to Monte Carlo simulation. Clin Pharmacokinet. 2001;40(1):15-22.

49. Nielsen EI, Friberg LE. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antibacterial drugs. Pharmacol Rev. 2013;65(3):1053-90.

50. Wahlby U. Methodological Studies on Covariate Model Building in Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis: Acta Universitatis Upsaliensis; 2002.

51. Gastonguay, M.R. MI-210: essentials of population PKPD modeling and simulation Metrum Institute Faculty [Internet]. Metrum Institute Faculty, 2012 [cited 30 May 2019]. Available from: http://www2.cde.org.tw/action/uploadfile/2012/0327/marc.pdf.

52. Ribbing J, Nyberg J, Caster O, Jonsson EN. The lasso--a novel method for predictive covariate model building in nonlinear mixed effects models. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2007;34(4):485-517.

53. Bonate PL, Steimer J-L. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation: Springer; 2011.

54. Ette EI, Williams PJ, Kim YH, Lane JR, Liu MJ, Capparelli EV. Model appropriateness and population pharmacokinetic modeling. J Clin Pharmacol. 2003;43(6):610-23.

55. Blumer JL, Reed MD, Kearns GL, Jacobs RF, Gooch WM, 3rd, Yogev R, et al. Sequential, single-dose pharmacokinetic evaluation of meropenem in hospitalized infants and children. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1995;39(8):1721-5.

56. Germovsek E, Lutsar I, Kipper K, Karlsson MO, Planche T, Chazallon C, et al. Plasma and CSF pharmacokinetics of meropenem in neonates and young infants: results from the NeoMero studies. J Antimicrob Chemother. 2018;73(7):1908-16.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

57. Rapp M, Urien S, Foissac F, Béranger A, Bouazza N, Benaboud S, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill children with different renal functions. Eur J Clin Pharmacol. 2020;76(1):61-71.

58. Smith PB, Cohen-Wolkowiez M, Castro LM, Poindexter B, Bidegain M, Weitkamp JH, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in plasma and cerebrospinal fluid of infants with suspected or complicated intra-abdominal infections. Pediatr Infect Dis J. 2011;30(10):844-9.

59. van den Anker JN, Pokorna P, Kinzig-Schippers M, Martinkova J, de Groot R, Drusano GL, et al. Meropenem pharmacokinetics in the newborn. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(9):3871-9.

60. Wang Z-M, Chen X-Y, Bi J, Wang M-Y, Xu B-P, Tang B-H, et al. Reappraisal of the Optimal Dose of Meropenem in Critically Ill Infants and Children: a Developmental Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2020;64(8):e00760-20.

61. Aarons L, Ogungbenro K. Optimal design of pharmacokinetic studies. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010;106(3):250-5.

62. De Cock RF, Piana C, Krekels EH, Danhof M, Allegaert K, Knibbe CA. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. Eur J Clin Pharmacol. 2011;67 Suppl 1:5-16.

63. Mortensen JS, Jensen BP, Zhang M, Doogue M. Short communication: Pre-analytical stability of piperacillin, tazobactam, meropenem and ceftazidime in plasma and whole blood using LC-MS/MS. Ther Drug Monit. 2019.

64. Pinder N, Brenner T, Swoboda S, Weigand MA, Hoppe-Tichy T. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics - Influence of sample stability on the analysis of piperacillin, meropenem, ceftazidime and flucloxacillin by HPLC-UV. J Pharm Biomed Anal. 2017;143:86-93.

65. Briscoe SE, McWhinney BC, Lipman J, Roberts JA, Ungerer JP. A method for determining the free (unbound) concentration of ten beta-lactam antibiotics in human plasma using high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2012;907:178-84.

66. Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. NONMEM User's Guide. San francisco:

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Regents of the University of California, 2011.

67. Food and Drug Administration. Bioanalytical method validation guidance for industry [Internet]. 2018 [cited 20 July 2019]. Available from: https://www.fda.gov/media/70858/download.

68. Rodieux F, Wilbaux M, van den Anker JN, Pfister M. Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children. Clinical pharmacokinetics. 2015;54(12):1183-204.

69. Thakkar N, Salerno S, Hornik CP, Gonzalez D. Clinical Pharmacology Studies in Critically Ill Children. Pharm Res. 2017;34(1):7-24.

70. Zheng J, Yao Y, Han L, Xiao Y. Renal function and injury in infants and young children with congenital heart disease. Pediatr Nephrol. 2013;28(1):99-104.

71. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. Clin Pharmacokinet. 2005;44(10):1009-34.

72. Berry AJ. Respiratory support and renal function. Anesthesiology. 1981;55(6):655-67.

73. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. Aaps j. 2011;13(2):143-51.

74. Yu Z, Pang X, Wu X, Shan C, Jiang S. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis. PLoS One. 2018;13(7):e0201667.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก
การวิเคราะห์ตัวอย่างระดับยาในรูปอิสระของยา meropenem ด้วยเครื่อง HPLC-UV

การวิเคราะห์ตัวอย่างระดับยาในรูปอิสระ (free concentration) ของยา meropenem ด้วยเครื่อง HPLC-UV ที่ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย การเตรียมตัวอย่างเพื่อให้ได้ระดับยาในรูปอิสระก่อนฉีดเข้าเครื่อง HPLC-UV โดยการนำพลาสมา ปริมาตร 400 ไมโครลิตร ปิเปตใส่ตัวกรอง Amicon Ultra-0.5 mL 30,000 molecular weight cut-offs centrifugal filter นำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่อง centrifuge ด้วยความเร็ว 15,000 g เป็นเวลา 30 นาที ปิเปตส่วนใส ปริมาตร 200 ไมโครลิตร ใส่ใน vial จากนั้นปิเปต ampicillin sodium (internal standard) ปริมาตร 10 ไมโครลิตร และ 1.0 M MES buffer (pH 6.6) ปริมาตร 10 ไมโครลิตร ผสมให้เข้ากันโดยใช้เครื่อง vortex 30 วินาที ก่อนนำไปฉีดเข้าเครื่อง HPLC-UV ปริมาตร 35 ไมโครลิตร (65) ประเมินความน่าเชื่อถือของวิธีวิเคราะห์ (method validation) ตาม FDA Guideline (67) ดังนี้

- Selectivity ความสามารถของวิธีวิเคราะห์ในการจำแนกสารที่ต้องการวิเคราะห์ออกจากสารอื่น ๆ ที่มีในตัวอย่าง โดยประเมินในช่วงปรับเปลี่ยนวิธีวิเคราะห์
- Sensitivity ความไวของวิธีวิเคราะห์ของความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือดที่สามารถหาปริมาณได้ (lower limit of quantitation; LLOQ) โดยการตรวจวิเคราะห์ค่า LLOQ ซ้ำไม่น้อยกว่า 5 ครั้ง และความเข้มข้นอยู่ในช่วงร้อยละ 80 ถึง 120 ของค่า LLOQ ที่แท้จริง (% bias) และค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (coefficient of variation; CV) ไม่เกินร้อยละ 20
- Linearity หรือ standard calibration curve โดยการเตรียม calibration curve จากสารละลาย meropenem ให้มีความเข้มข้น 7 ความเข้มข้น ดังต่อไปนี้ 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 25.0 และ 50 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร เติมลงใน blank และวิเคราะห์หาสมการเชิงเส้นที่มีค่า r^2 ไม่ต่ำกว่า 0.9950 และทำซ้ำอย่างน้อย 3 ชุด โดยค่า %CV ของ slope และ r^2 ไม่เกินร้อยละ 15 และ accuracy ของแต่ละจุดอยู่ในช่วงร้อยละ 85 ถึง 115 ยกเว้น LLOQ อยู่ในช่วงร้อยละ 80 ถึง 120
- Accuracy และ precision โดยการเตรียมสารมาตรฐาน 3 ความเข้มข้นในช่วง standard curve (low, medium และ high) เติมลงใน blank เพื่อตรวจวัด โดยทำซ้ำอย่างน้อยความเข้มข้นละ 5 ครั้ง และทำการวิเคราะห์ 3 วัน แต่ละวันต้องได้ค่าเฉลี่ยของแต่ละความเข้มข้น (intra-day accuracy) อยู่ในช่วงร้อยละ 85 ถึง 115 และ %CV ของแต่ละความเข้มข้นไม่

เกินร้อยละ 15 (intra-day precision) โดยผลของแต่ละความเข้มข้นของทั้ง 3 วัน จะเป็น inter-day accuracy and precision

- Recovery เพื่อหาประสิทธิภาพของการเตรียมตัวอย่าง หรือร้อยละของการคืนกลับ โดยการเติมสารมาตรฐานอย่างน้อย 3 ความเข้มข้น (low, med และ high) ลงในน้ำ หรือ mobile phase และเติมลงใน blank โดยทำซ้ำอย่างน้อยความเข้มข้นละ 3 ครั้ง และคำนวณ %recovery โดยเทียบความเข้มข้นของการเติมลงใน blank plasma กับการเติมลงในน้ำ ควรมีค่ามากกว่าร้อยละ 75

ผลการประเมินความน่าเชื่อถือของวิธีวิเคราะห์ (method validation) เป็นไปตาม FDA Guideline ดังนี้

ค่าความไว (sensitivity) ของวิธีวิเคราะห์ LLOQ ของ inter-day อยู่ในช่วงร้อยละ 97.66 ถึง 100.98 ซึ่งอยู่ในช่วงความเข้มข้นที่กำหนด คือ ร้อยละ 80 ถึง 120 ของค่า LLOQ ที่แท้จริง (%bias) และค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (coefficient of variation; CV) ของ inter-day น้อยกว่าร้อยละ 3.81 อยู่ในช่วงที่กำหนด คือ ไม่เกินร้อยละ 20 ความเป็นเส้นตรง (linearity) หรือ standard calibration curve มีค่า r^2 ของ inter-day 1, 2 และ 3 เท่ากับ 0.9995, 0.9998 และ 0.9999 ตามลำดับ อยู่ในช่วงที่กำหนด คือ ไม่ต่ำกว่า 0.9950 ค่าความถูกต้อง (accuracy) ของ intra-day อยู่ในช่วงร้อยละ 105.71 ถึง 109.49 อยู่ในช่วงความเข้มข้นที่กำหนด คือ ร้อยละ 85 ถึง 115 และค่าความแม่นยำ (precision) ของ intra-day โดยพิจารณาจากค่า CV พบว่า มีค่าเท่ากับร้อยละ 1.32, 3.33 และ 2.03 ซึ่งอยู่ในช่วงที่กำหนด คือ ไม่เกินร้อยละ 15 ค่าความถูกต้องของ inter-day อยู่ในช่วงร้อยละ 107.05 ถึง 107.99 อยู่ในช่วงความเข้มข้นที่กำหนด คือ ร้อยละ 85 ถึง 115 และค่าความแม่นยำของ inter-day โดยพิจารณาจากค่า CV พบว่า มีค่าเท่ากับร้อยละ 1.24, 1.97 และ 1.79 ซึ่งอยู่ในช่วงที่กำหนด คือ ไม่เกินร้อยละ 15

การวิเคราะห์พบความเข้มข้นของระดับยา meropenem ที่มีความเข้มข้นต่ำกว่าค่าต่ำสุดของยาในเลือดที่สามารถหาปริมาณได้ (LLOQ) คือ 0.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร 2 ตัวอย่าง ซึ่งมีความเข้มข้นของระดับยา meropenem เท่ากับ 0.14 และ 0.25 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยไม่นำข้อมูลของความเข้มข้นที่ต่ำกว่า LLOQ ทั้ง 2 ตัวอย่างมาวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร เนื่องจากความเข้มข้นต่ำกว่า standard ที่มีความถูกต้อง แม่นยำ และมีความไว ซึ่งผลความเข้มข้นที่ได้อาจมีความไม่น่าเชื่อถือ ความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดที่สามารถหาปริมาณได้ คือ 50 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยตัวอย่างที่เก็บที่เวลา 1 หรือ 3, 2 และ 4 ชั่วโมง ได้เจือจาง (dilute) 2 เท่า หรือ 5 เท่า เพื่อให้ผลของความเข้มข้นอยู่ในช่วงความเข้มข้นที่กำหนด คือ 0.5 ถึง 50 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ดังนั้น ข้อมูลระดับความเข้มข้นของยา meropenem ที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด อยู่ในช่วงความเข้มข้นที่กำหนดที่มีความน่าเชื่อถือของวิธีวิเคราะห์ และเป็นไปตาม FDA Guideline โดยความเข้มข้นอยู่ในช่วง 0.56 ถึง 90.83 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก ข
แบบแผนการใช้ยา meropenem ที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต

เมื่อนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ได้จากการศึกษานี้ คือ ค่า CL และ V_d มาจำลองหาแบบแผนการใช้ยา meropenem ที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต โดยกำหนด %*f*T > MIC ประมาณร้อยละ 40 ขึ้นไป จึงจะทำให้เกิดผลการรักษาที่ดี เมื่อนำขนาดยา meropenem และช่วงน้ำหนักของผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตที่ได้จากการศึกษานี้มาทำนายค่า %*f*T > MIC โดยขนาดยา meropenem ที่ใช้ คือ 20, 30 และ 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ยาทุก 8 ชั่วโมง ในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตช่วงน้ำหนัก 3 ถึง 15 กิโลกรัม (คำนวณจากน้ำหนัก 3, 5, 8, 10, 12 และ 15 กิโลกรัม) หยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 1 และ 3 ชั่วโมง ที่ MIC เท่ากับ 1, 2, 4, 8 และ 16 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ผลการวิเคราะห์ พบว่า ขนาดยา meropenem 60 mg มีประสิทธิภาพในการรักษาโดยค่า %*f*T > MIC มีค่ามากกว่าร้อยละ 40 ที่ MIC 1, 2 และ 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และเมื่อเชื้อมีค่า MIC สูงขึ้น เท่ากับ 8 และ 16 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่าต้องเพิ่มขนาดยาเป็น 100 และ 200 มิลลิกรัม ตามลำดับ เพื่อให้ประสิทธิภาพในการรักษา (%*f*T > MIC มีค่ามากกว่าร้อยละ 40) แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยวิกฤตอาจต้องการประสิทธิภาพในการรักษาสูง โดยค่า %*f*T > MIC มีค่ามากกว่าร้อยละ 80 ซึ่งการใช้ขนาดยา meropenem 200 มิลลิกรัม พบว่า มีประสิทธิภาพในการรักษาไม่เพียงพอในเชื้อที่มีค่า MIC เท่ากับ 16 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร แสดงดังตาราง โดยการนำแบบแผนการใช้ยา meropenem ในตารางไปใช้ เช่น

- ผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตน้ำหนัก 3 กิโลกรัม ได้รับยา meropenem ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ยาทุก 8 ชั่วโมง หยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมง ดังนั้น ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับยา meropenem 60 มิลลิกรัม เมื่อทราบเชื้อและค่า MIC ของเชื้อ เช่น ผู้ป่วยติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* มีค่า MIC เท่ากับ 8 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และเมื่อดูแบบแผนการใช้ยา meropenem ในตาราง พบว่า ที่ขนาดยา meropenem 60 มิลลิกรัม แบ่งให้ยาทุก 8 ชั่วโมง หยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมง ที่ค่า MIC เท่ากับ 8 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีค่า %*f*T > MIC เท่ากับร้อยละ 28 ซึ่งประสิทธิภาพในการรักษาต่ำ เนื่องจากค่า %*f*T > MIC น้อยกว่าร้อยละ 40 ดังนั้น ในผู้ป่วยรายนี้แนะนำให้เปลี่ยนขนาดยา meropenem เป็น 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (120 มิลลิกรัม) แบ่งให้ยาทุก 8 ชั่วโมง หยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมง จากในตารางที่ค่า MIC เท่ากับ 8 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่า %*f*T > MIC เท่ากับร้อยละ 46 ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษา

- ผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตน้ำหนัก 5 กิโลกรัม ได้รับยา meropenem ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ยาทุก 8 ชั่วโมง หยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมง เมื่อคำนวณขนาดยา meropenem ที่ผู้ป่วยได้รับ เท่ากับ 100 มิลลิกรัม เมื่อทราบเชื้อและค่า MIC ของเชื้อ เช่น ผู้ป่วยติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* มีค่า MIC เท่ากับ 16 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และเมื่อดูแบบแผนการใช้ยา meropenem ในตาราง พบว่า ที่ขนาดยา meropenem 100 มิลลิกรัม แบ่งให้ยาทุก 8 ชั่วโมง หยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมง ที่ค่า MIC เท่ากับ 16 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีค่า %*f*T > MIC เท่ากับร้อยละ 24 ซึ่งประสิทธิภาพในการรักษาต่ำ เนื่องจากค่า %*f*T > MIC น้อยกว่าร้อยละ 40 ดังนั้น ในผู้ป่วยรายนี้แนะนำให้เปลี่ยนขนาดยา meropenem เป็น 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (200 มิลลิกรัม) แบ่งให้ยาทุก 8 ชั่วโมง หยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 3 ชั่วโมง จากในตารางที่ค่า MIC เท่ากับ 16 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่า %*f*T > MIC เท่ากับร้อยละ 45 ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษา

แบบแผนการใช้ยา meropenem ที่แนะนำในการศึกษานี้ สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการให้ยา meropenem ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตที่มีลักษณะใกล้เคียงกับการศึกษานี้ แต่อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังในการใช้ เนื่องจาก แบบแผนการใช้ยา meropenem ที่แนะนำในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตนี้วิเคราะห์จากค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการศึกษานี้ ซึ่งผู้ป่วยมีจำนวนน้อย และการศึกษานี้ไม่ได้ประเมินประสิทธิภาพของขนาดยา meropenem ที่ผู้ป่วยได้รับ รวมทั้งค่า MIC ของเชื้อในผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้น การศึกษาต่อไปควรเก็บข้อมูลดังกล่าวเพื่อประเมินผลทางคลินิกร่วมด้วย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตาราง ค่า %*f*T > MIC ที่ MIC เท่ากับ 1, 2, 4, 8 และ 16 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามขนาดยา meropenem โดยหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 1 และ 3 ชั่วโมง

Weight-based dosing q 8 h (mg per dose)	%*f* $T_{>MIC}$									
	MIC 1 (µg/mL)		MIC 2 (µg/mL)		MIC 4 (µg/mL)		MIC 8 (µg/mL)		MIC 16 (µg/mL)	
	Infuse (h)		Infuse (h)		Infuse (h)		Infuse (h)		Infuse (h)	
	1	3	1	3	1	3	1	3	1	3
60	77	86	61	69	46	50	28	21	9	0
90	85	94	70	79	55	61	38	40	21	0
100	88	96	73	82	57	65	41	45	24	0
120	91	100	77	86	61	69	46	50	28	21
150	96	100	81	90	67	74	51	57	35	33
160	98	100	83	92	68	75	52	58	36	36
200	100	100	88	96	73	82	57	65	41	45
240	100	100	91	100	77	86	61	69	46	50
300	100	100	96	100	81	90	67	74	51	57
320	100	100	98	100	83	92	68	75	52	58
360	100	100	100	100	85	94	70	79	55	61
400	100	100	100	100	88	96	73	82	57	65
450	100	100	100	100	90	99	75	84	60	67
480	100	100	100	100	91	100	77	86	61	69
600	100	100	100	100	96	100	81	90	67	74

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก ค

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

รหัสวิจัย 11 - [_ _]

วัน/เดือน/ปี ที่เก็บข้อมูล...../...../.....

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

เพศ: ☐ ชาย ☐ หญิง

วัน/เดือน/ปีเกิด ...../...../..... อายุ..... ปี (นับอายุจากวันเกิดจนถึง ณ วันที่เจาะวัดระดับยา)

น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร (ณ วันที่เจาะวัดระดับยา)

วัน/เดือน/ปี ที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ...../...../..... Ward.....

2. เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย

เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion criteria)	**ไม่ใช่**	**ใช่**
1. ผู้ป่วยที่มีอายุ 1 เดือน ถึง 2 ปี	☐	☐
2. ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต	☐	☐
หรือผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานอกหอผู้ป่วยวิกฤตและมีลักษณะต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ	☐	☐
2.1 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย sepsis	☐	☐
2.2 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย septic shock	☐	☐
2.3 ผู้ป่วยที่มีคะแนน quick SOFA มากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนน ระหว่างที่ได้รับยา meropenem	☐	☐
2.4 ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของหัวใจระหว่างที่ได้รับยา meropenem	☐	☐
2.5 ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน (invasive mechanical ventilation) ระหว่างที่ได้รับยา	☐	☐
3. ผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem เพื่อรักษาภาวะการติดเชื้อแบคทีเรีย	☐	☐
เกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากการวิจัย (Exclusion criteria)	**ไม่ใช่**	**ใช่**
1. ผู้ป่วยที่แพ้ยา meropenem หรือ มีประวัติแพ้ยา หรือส่วนประกอบของยา meropenem	☐	☐
2. ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 3 กิโลกรัม	☐	☐
3. ผู้ป่วยที่คลอดก่อนกำหนด	☐	☐
4. ผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 50 ml/min/1.73 m^2	☐	☐
5. ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนไต	☐	☐
6. ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิด drug interaction กับ ยา meropenem ได้แก่ valproic acid และ probenecid	☐	☐
7. ผู้ปกครองของผู้ป่วยเด็กที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย หรือผู้ป่วยเด็กที่ไม่มีผู้ดูแลที่ชัดเจน	☐	☐

รหัสวิจัย 11 - [_ _]

3. ข้อมูลผู้ป่วย

ประวัติแพ้ยา

☐ ไม่มี

☐ มี ระบุ ยา.....

อาการ.....

วินิจฉัย (เลือกได้มากกว่า 1 ตัวเลือก)

☐ Bacteremia

☐ Sepsis

☐ Septic shock

☐ Urinary tract infection

☐ Skin/soft tissue infection

☐ Lower respiratory tract infection

☐ อื่น ๆ ระบุ .....

ภาวะ/โรคร่วมของผู้ป่วย

☐ ไม่มี

☐ มี

ระบุ ☐ Chronic pulmonary disease ☐ Chronic cardiac disease

☐ Thalassemia ☐ Immunodeficiency

☐ Malignancy ☐ Liver cirrhosis

☐ Bed ridden ☐ Mental retardation

☐ อื่น ๆ ระบุ .....

การใช้เครื่องช่วยหายใจ

☐ ไม่ใช้ ☐ ใช้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รหัสวิจัย 11 - [_ _]

การประเมิน quick SOFA score

☐ ไม่ประเมิน

☐ ประเมิน ระบุข้อมูลดังตาราง

Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) Score			
Parameter	**Definition**	**Score**	
		0	**1**
Respiratory rate	< 2 years	≤ 34	>34
Altered mentation Glasgow coma scale			
- GCS main model	GCS_15	15	<15
- GCS 13 model	GCS_13	13-15	<13
- GCS 14 model	GCS_14	14-15	<14
systolic blood pressure	< 2 years	≥ 75	<75
คะแนนรวม			

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

คะแนน quick SOFA score

☐ น้อยกว่า 2 คะแนน

☐ มากกว่าเท่ากับ 2 คะแนน ** (ผู้ป่วยวิกฤตเข้าเกณฑ์คัดเข้างานวิจัย)

ลงชื่อผู้ประเมิน

.....

(.....)

ว. .....

รหัสวิจัย 11 - [_ _]

3. ข้อมูลทางด้านจุลชีววิทยา (microbiological)

☐ ไม่มี

☐ มี

ระบุ เชื้อแบคทีเรีย: ☐ *Pseudomonas aeruginosa*

☐ *Acinetobacter baumannii*

☐ *Enterobacter cloacae*

☐ *Klebsiella pneumoniae*

☐ อื่น ๆ ระบุ .....

.....

Source: ☐ Blood ☐ Urine ☐ Sputum ☐ CSF ☐ Bile

☐ Tip-catheter ☐ Pus/wound ☐ Peritoneal fluid ☐ Body fluid

☐ อื่น ๆ ระบุ .....

ค่า MIC: ..... mg/L

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รหัสวิจัย 11 - [_ _]

4. ข้อมูลการได้รับยาของผู้ป่วย

ผู้ป่วยได้รับยา meropenem เริ่มวัน/เดือน/ปี: ...../...../25..... เวลา.....

Indication:

☐ Bacteremia ☐ Septic shock
☐ Sepsis ☐ Febrile neutropenia
☐ Pneumonia ☐ Cellulitis
☐ Meningitis ☐ Myocarditis
☐ Endocarditis
☐ อื่น ๆ ระบุ .....

ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ (ขนาดยาและเวลาที่ให้ยาจริงตามใบ MAR ของพยาบาล)

ผู้ป่วยได้รับยา meropenem ขนาด..... มิลลิกรัม ทุก..... ชั่วโมง หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน.....ชั่วโมง เวลาที่ให้ยา meropenem ..... (dose ที่ 1)

ผู้ป่วยได้รับยา meropenem ขนาด..... มิลลิกรัม ทุก..... ชั่วโมง หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน.....ชั่วโมง เวลาที่ให้ยา meropenem ..... (dose ที่ 2)

ผู้ป่วยได้รับยา meropenem ขนาด..... มิลลิกรัม ทุก..... ชั่วโมง หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน.....ชั่วโมง เวลาที่ให้ยา meropenem ..... (dose ที่.....)

***** ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเจาะวัดระดับยา***** ผู้ป่วยได้รับยา meropenem ขนาด..... มิลลิกรัม ทุก ..... ชั่วโมง หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน.....ชั่วโมง เวลาที่ให้ยา meropenem ..... (dose ที่.....)

ยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

- ยากระตุ้นการทำงานของหัวใจ
  ☐ ไม่มี
  ☐ มี ระบุ ☐ dopamine ☐ dobutamine ☐ epinephrine ☐ norepinephrine
- ยาขับปัสสาวะ
  ☐ ไม่มี
  ☐ มี ระบุ ☐ furosemide ☐ spironolactone
- ยากลุ่ม NSAID
  ☐ ไม่มี
  ☐ มี ระบุ

รหัสวิจัย 11 - [_ _]

5. ข้อมูลการเจาะวัดระดับยาในเลือด

- เก็บตัวอย่างเลือดหลังเริ่มให้ยา meropenem dose ที่ 2 เป็นต้นไป ใส่ใน EDTA tube และนำแช่กระติกน้ำแข็งควบคุมอุณหภูมิ 0-4 องศาเซลเซียส เพื่อนำส่งทันที โดยแบ่งตามน้ำหนักตัวผู้ป่วยและขนาดการให้ยา ดังนี้

☐ ผู้ป่วยที่มี***น้ำหนัก 3 กิโลกรัม ถึง น้อยกว่า 4 กิโลกรัม*** เก็บตัวอย่างครั้งละ **1.5 มิลลิลิตร**

☐ ผู้ป่วยที่***น้ำหนักมากกว่า 4 กิโลกรัมขึ้นไป*** เก็บตัวอย่างครั้งละ **2 มิลลิลิตร**

ผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem 20 ถึง 40 mg/kg หรือขนาดยาตามที่แพทย์กำหนด ทุก 8 ชั่วโมง IV drip in 0.5 h or 1 h					
จุดที่เก็บตัวอย่าง (เวลาหลังจากเริ่มให้ยา)	วัน/เดือน/ปี	กำหนดเวลาเก็บตัวอย่าง	เวลาที่เก็บจริง	ชื่อผู้เก็บตัวอย่าง	หมายเหตุ
1 **(0.5 หรือ 1 h)**	___/___/25___	__ __ . __ __	__ __ . __ __		
2 **(2 h)**	___/___/25___	__ __ . __ __	__ __ . __ __		
3 **(4 h)**	___/___/25___	__ __ . __ __	__ __ . __ __		
4 **(6 h)**	___/___/25___	__ __ . __ __	__ __ . __ __		
5 **(8 h)*** ****เจาะก่อนให้ยา dose ถัดไป***	___/___/25___	__ __ . __ __	__ __ . __ __		
ผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem 20 ถึง 40 mg/kg หรือขนาดยาตามที่แพทย์กำหนด ทุก 8 ชั่วโมง IV drip in 3 h					
จุดที่เก็บตัวอย่าง (เวลาหลังจากเริ่มให้ยา)	วัน/เดือน/ปี	กำหนดเวลาเก็บตัวอย่าง	เวลาที่เก็บจริง	ชื่อผู้เก็บตัวอย่าง	หมายเหตุ
1 **(2 h)**	___/___/25___	__ __ . __ __	__ __ . __ __		
2 **(3 h)**	___/___/25___	__ __ . __ __	__ __ . __ __		
3 **(4 h)**	___/___/25___	__ __ . __ __	__ __ . __ __		
4 **(6 h)**	___/___/25___	__ __ . __ __	__ __ . __ __		
5 **(8 h)*** ****เจาะก่อนให้ยา dose ถัดไป***	___/___/25___	__ __ . __ __	__ __ . __ __		

****ระดับยา meropenem** ..... **mg/L** วัน/เดือน/ปี ที่รายงานผล ...../...../25....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รหัสวิจัย 11 - [_ _]

6. ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ

(ภายใน 3 วัน ก่อนเริ่มยา meropenem หากตรวจหลายครั้งให้บันทึกครั้งล่าสุดก่อนได้รับยา)

ค่าทางห้องปฏิบัติการ	ผลทางห้องปฏิบัติการ	วัน/เดือน/ปี ที่ตรวจ
Serum creatinine	_____mg/dL	___/___/25___
Serum albumin	_____g/dL	___/___/25___
Complete blood count		
- Hb	_____ g/dL	___/___/25___
- Hct	_____ %	___/___/25___
- WBC count	_____ cell/µL	___/___/25___
- Neutrophil	_____ %	___/___/25___
- Lymphocyte	_____ %	___/___/25___
- Monocyte	_____ %	___/___/25___
- Platelet	_____x10^3/µL	___/___/25___

7. ปริมาณของเหลวที่ผู้ป่วยได้รับและขับออกจากร่างกาย (ณ วันที่เจาะวัดระดับยา)

วัน/เดือน/ปี	เวลา	Intake	Output
___/___/25___	____ . ____		

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

☐ ไม่มี

☐ มี ระบุ อาการ.....

วัน/เดือน/ปี ที่เกิดอาการ ___/___/25___

ภาคผนวก ง

เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม

ชื่อโครงการวิจัย

เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเมอโรพีเนมในผู้ป่วยทารกขั้นวิกฤต

ผู้สนับสนุนการวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ นางสาววัลย์ลิกา ยนต์วิเศษ

ที่อยู่ที่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย:

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หมายเลขโทรศัพท์ที่ทำงาน: 02-218-8403

หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง: 093-593-6295

ผู้วิจัยร่วม (ทุกท่าน)

1. ชื่อ รศ. ภก. ดร.วันชัย ตรียะประเสริฐ
   ที่อยู่ที่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย:
   สังกัด ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
   หมายเลขโทรศัพท์ที่ทำงาน: 02-218-8404
   หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง: 061-415-9451
2. ชื่อ อ. นพ.นพดล วัชระชัยสุรพล
   ที่อยู่ที่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย:
   สังกัด ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
   โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
   หมายเลขโทรศัพท์ที่ทำงาน: 02-256-4481

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง: 081-807-1467

3. ชื่อ อ. พญ.สุวพร อนุกูลเรืองกิตติ์

ที่อยู่ที่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย:

สังกัด สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

หมายเลขโทรศัพท์ที่ทำงาน: 02-256-4930

หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง: 089-481-8922

4. ชื่อ นายแพทย์ธนกฤต พงพิทักษ์เมธา

ที่อยู่ที่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย:

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

หมายเลขโทรศัพท์ที่ทำงาน: 02-256-4481

หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง: 082-063-1444

5. ชื่อ นายแพทย์สุรชัย เล็กสุวรรณกุล

ที่อยู่ที่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย:

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

หมายเลขโทรศัพท์ที่ทำงาน: 02-256-4481

หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง: 089-787-3430

6. ชื่อ นางสาวภัสสรา ไม้มงคล

ที่อยู่ที่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย:

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หมายเลขโทรศัพท์ที่ทำงาน: 02-256-4481

หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง: 081-7398992

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เรียน ผู้แทนโดยชอบธรรมของผู้ป่วยทุกท่าน

ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากเป็นผู้ที่มีภาวะติดเชื้อ และได้รับการรักษาด้วยยาเมอโรพีเนมซึ่งเป็นยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย อายุระหว่าง 1 เดือน ถึง 2 ปี ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจให้ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม ท่านสามารถสอบถามจากผู้วิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะให้ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

<u>เหตุผลความเป็นมา</u>

ปัญหาที่สำคัญของผู้ป่วยในภาวะวิกฤต คือ ภาวะติดเชื้อซึ่งเชื้อส่วนใหญ่เป็นเชื้อแบคทีเรีย ยาเมอโรพีเนม เป็นยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียชนิดหนึ่งที่ใช้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งในปัจจุบัน พบว่าผู้ป่วยเด็กวิกฤตที่ได้รับการรักษาด้วยยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียในขนาดปกติ ส่วนใหญ่ไม่หายจากภาวะติดเชื้อ และนำไปสู่การเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อถึง 2 เท่า ซึ่งการรักษาที่ล้มเหลว มีสาเหตุมาจากระดับยาไม่อยู่ในช่วงที่ยาสามารถฆ่าเชื้อได้ เนื่องจากผู้ป่วยวิกฤตมีการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายที่แตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป รวมทั้งในหอผู้ป่วยวิกฤตจะมีเชื้อที่ดื้อต่อยาสูงกว่าในหอผู้ป่วยทั่วไป ดังนั้นผู้ป่วยจึงเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยาสูง ซึ่งการรักษาด้วยยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียในขนาดปกติ ไม่สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กซึ่งมีการทำงานของอวัยวะแตกต่างไปจากผู้ใหญ่ และในเด็กแต่ละช่วงอายุจะมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ที่แตกต่างกัน ซึ่งส่งผลต่อความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาได้ รวมทั้งการกำจัดยาออกจากร่างกาย ซึ่งในเด็กวิกฤตยาอาจถูกกำจัดออกน้อยกว่าผู้ใหญ่ ทำให้ยาสะสมในร่างกาย และอาจจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ซึ่งเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้ ดังนั้น การเจาะเลือดวัดระดับยาและนำไปทดสอบเพื่อหาขนาดการใช้

ยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็กวิกฤตทารกจึงมีความสำคัญ ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่เหมาะสม หายจากภาวะติดเชื้อ และมีความปลอดภัยในการใช้ยา

<u>วัตถุประสงค์ของการศึกษา</u>

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ หาค่าพารามิเตอร์และปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเมอโรพีเนมในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 40 คน

<u>วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย</u>

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะให้ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะเริ่มเข้าถึงข้อมูลในเวชระเบียนของท่านเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยนี้เท่านั้น เพื่อทำการเก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐาน รวมถึงข้อมูลผลการตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และข้อมูลการได้รับยาเมอโรพีเนมของท่านซึ่งเป็นการรักษาตามแนวทางมาตรฐาน เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ผู้วิจัยจะขออนุญาตเจาะเลือดโดยเจาะจากเส้นเดิมที่คาไว้ จำนวน 5 ครั้ง ที่เวลา 0.5 หรือ 1 หรือ 3 ชั่วโมง และที่เวลา 2, 4, 6 และ 8 ชั่วโมง ปริมาตรเลือดที่เจาะสัมพันธ์กับน้ำหนักของผู้ป่วยเด็ก โดยถ้าผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านมีน้ำหนัก 3 กิโลกรัม ถึง น้อยกว่า 4 กิโลกรัม เจาะเลือดครั้งละ 1.5 ซีซี รวมปริมาตรเลือดที่เจาะ 7.5 ซีซี (1.5 ช้อนชา) และผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 4 กิโลกรัมขึ้นไป เจาะเลือดครั้งละ 2 ซีซี รวมปริมาตรเลือดที่เจาะ 10 ซีซี (2 ช้อนชา) โดยใช้เวลาเจาะในแต่ละครั้ง ไม่เกิน 5 นาที ซึ่งเจาะโดยแพทย์ หรือพยาบาลผู้เชี่ยวชาญที่ดูแลผู้ป่วย รวมทั้งประเมินผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 1 ถึง 3 วัน และพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 5 ครั้ง

<u>ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย</u>

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านระหว่างที่เข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่นหรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน

หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยาเมอโรพีเนมที่ท่านได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านได้รับในระหว่างที่ผู้ป่วยอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

มีข้อมูลที่แสดงว่ายาเมอโรพีเนมอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียง เช่น ท้องเสีย ผื่น และคลื่นไส้อาเจียน เป็นต้น รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ท่านควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของผู้ป่วยในระหว่างที่ผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ขอให้ท่านแจ้งแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของผู้ป่วย และให้การ

รักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใด ๆ จากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะเป็นประโยชน์ต่อส่วนรวม คือ ผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤตที่มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย ได้รับยาเมอโนพีเนมในขนาดที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเด็กไทยที่อยู่ในภาวะวิกฤต ทำให้ผู้ป่วยหายจากภาวะติดเชื้อ และมีความปลอดภัยจากการได้รับยา รวมทั้งสามารถลดเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาได้ ซึ่งเป็นประโยชน์มากต่อประชาชนทุกคน เนื่องจากปัจจุบันเชื้อแบคทีเรียดื้อยามีจำนวนมากขึ้นและเป็นปัญหาที่สำคัญ เนื่องจากการติดเชื้อดื้อยาทำให้คนเสียชีวิตจำนวนมาก

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของผู้ป่วยได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาผู้ป่วยก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในโครงการวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่นัดหมายให้มาพบ

<u>อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย</u>

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากผู้ป่วยปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นางสาววัลย์ลิกา ยนต์วิเศษ หมายเลขโทรศัพท์ 093-593-6295 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

<u>ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย</u>

ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านจะได้รับยาเมอโรพีเนมในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

<u>ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย</u>

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย รวมทั้งหมดจำนวน 500 บาท

<u>การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย</u>

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของผู้ป่วย หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ผู้ป่วยไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ผู้ป่วยรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ผู้ป่วยแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ผู้ป่วยต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

<u>การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร</u>

ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านจะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของผู้ป่วยจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของผู้ป่วย

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของผู้ป่วยในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของผู้ป่วยให้แก่แพทย์ผู้รักษาผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ นางสาววัลย์ลิกา ยนต์วิเศษ สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของผู้ป่วยอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมใน

โครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

<u>การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ</u>

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยจะทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย

<u>สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย</u>

ในฐานะที่ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อผู้ป่วยรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ผู้ป่วยอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้ป่วยเด็กในปกครองของท่านสามารถถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ต่อการรักษาพยาบาลที่ควรจะได้รับตามมาตรฐาน หรือสูญเสียผลประโยชน์ใด ๆ
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่

10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ตึกอานันทมหิดลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 หมายเลขโทรศัพท์/โทรสาร 0-2256-4493 ในเวลาราชการ หรือ e-mail : medchulairb@chula.ac.th

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก จ

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม

การวิจัยเรื่อง เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเมอโรพีเนมในผู้ป่วยทารกขั้นวิกฤต

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ..... .....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....(ชื่อ-นามสกุล ผู้แทนโดยชอบธรรม/ผู้ปกครอง) ที่อยู่.....

ซึ่งมีความสัมพันธ์เป็น .....ของ ด.ช./ด.ญ. .....

(ชื่อ-นามสกุล ของผู้เข้าร่วมการวิจัย) ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... แล้วข้าพเจ้ายินยอมให้ ด.ช./ด.ญ.....

..... (ชื่อ-นามสกุล ของผู้เข้าร่วมวิจัย) เข้าร่วมในโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ชื่อโครงการวิจัย เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเมอโรพีเนมในผู้ป่วยทารกขั้นวิกฤต

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนามและ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมในการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับการอธิบาย จากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยและแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมการวิจัยมีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยทั้งหมดจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ที่ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมการวิจัย สงสัยด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมการวิจัยพอใจ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยได้รับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาล โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสมัครใจเข้าร่วมการวิจัยนี้ ภายใต้เงื่อนไขที่ระบุไว้ในเอกสารข้อมูลสำหรับกลุ่มประชากรตัวอย่างหรือผู้มีส่วนร่วมในการวิจัย โดยข้าพเจ้ายินยอมให้ผู้วิจัยสามารถเข้าถึงข้อมูลในเวชระเบียนเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยนี้เท่านั้น เพื่อทำการเก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐาน รวมถึงข้อมูลผลการตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และหลังจากผู้ป่วยได้รับยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ข้าพเจ้ายินยอมให้ผู้วิจัยเจาะเลือดจากเส้นเดิมที่คาไว้ จำนวน 5 ครั้ง ที่เวลา 0.5 หรือ 1 หรือ 3 ชั่วโมง และที่เวลา 2, 4, 6 และ 8 ชั่วโมง ปริมาตรเลือดที่เจาะสัมพันธ์กับน้ำหนักของผู้ป่วยเด็ก โดยถ้าผู้ป่วยเด็กในปกครองของข้าพเจ้ามีน้ำหนัก 3 กิโลกรัม ถึง น้อยกว่า 4

กิโลกรัม เจาะเลือดครั้งละ 1.5 ซีซี รวมปริมาตรเลือดที่เจาะ 7.5 ซีซี (1.5 ช้อนชา) และถ้าผู้ป่วยเด็กมีน้ำหนักมากกว่า 4 กิโลกรัมขึ้นไป เจาะเลือดครั้งละ 2 ซีซี รวมปริมาตรเลือดที่เจาะ 10 ซีซี (2 ช้อนชา) ใช้เวลาเจาะในแต่ละครั้ง ไม่เกิน 5 นาที ซึ่งเจาะโดยแพทย์ หรือพยาบาลผู้เชี่ยวชาญที่ดูแลผู้ป่วย และเมื่อเสร็จสิ้นการวิจัยแล้ว เลือดของผู้ป่วยจะถูกทำลายตามวิธีมาตรฐานทันที ผู้เข้าร่วมการวิจัยแต่ละท่าน ใช้เวลาอยู่ในการวิจัยทั้งหมด 1 ถึง 3 วัน

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวของผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่น ในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา อาจจะได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมการวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้ข้าพเจ้าได้ให้ความยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมการวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมการวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวผู้เข้าร่วมการวิจัย

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมการวิจัยมีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมการวิจัยและสามารถยกเลิกการให้สิทธิ์ในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมการวิจัยได้โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อของผู้เข้าร่วมการวิจัย จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้น และมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีให้ ด.ช./ด.ญ. ..... (ชื่อ-นามสกุล ของผู้เข้าร่วมวิจัย) เข้าร่วมในโครงการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารใบยินยอมนี้

..... ลงนามผู้แทนโดยชอบธรรม/ผู้ปกครอง

(.....) ชื่อผู้แทนโดยชอบธรรม/ผู้ปกครอง ตัวบรรจง

.....ความสัมพันธ์ของผู้แทนโดยชอบธรรม/ผู้ปกครองกับผู้เข้าร่วมการวิจัย

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย อาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้แทนโดยชอบธรรม/ผู้ปกครองของผู้เข้าร่วมการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ฉ
เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในคน และเอกสารอนุญาตให้เข้าทำการวิจัย

COA No. 1191/2019

IRB No. 565/62

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD

Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

1873 Rama 4 Road, Patumwan, Bangkok 10330, Thailand, Tel 662-256-4493

Certificate of Approval

The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, has approved the following study in compliance with the International guidelines for human research protection as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline and International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

Study Title : POPULATION PHARMACOKINETICS OF MEROPENEM IN CRITICALLY ILL INFANT PATIENTS.

Study Code : -

Principal Investigator : Miss Wanlika Yonwises

Affiliation of PI : Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.

Review Method : Full board

Continuing Report : At least once annually or submit the final report if finished.

Document Reviewed :

1. Research Proposal VERSION 2.0 DATE 01/10/19
2. Protocol Synopsis VERSION 1.0 DATE 28/08/19
3. Information sheet for legal representatives Version 3.0 Date 28/10/19
4. Consent to participate in the program for legal representatives Version 2.0 Date 01/10/19
5. Patient information record form Version 2.0 Date 01/10/19
6. Budget Version 1.0 Date 28/08/19

Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)

7. Curriculum Vitae and GCP Training
   - Miss Wanlike Yonwises
   - Assoc.Prof. Wanchai Treyaprasert, Ph.D.
   - Suvaporn Anugulruengkitt, M.D.
   - Noppadol Wacharachaisurapol, BSc (Pharm), M.D.
   - Miss Passara Maimongkol
   - Surachai Leksuwankun, M.D.
   - Thanakit Pongpitakmetha, M.D.

Signature ..... Signature .....

(Emeritus Professor Tada Sueblinvong MD) (Associate Professor Onanong Kulaputana MD, PhD)

Chairperson Member and Assistant Secretary, Acting Secretary

The Institutional Review Board The Institutional Review Board

Date of Approval : October 29, 2019

Approval Expire Date : October 28, 2020

Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)

COA No. 1191/2019

IRB No. 565/62

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1873 ถ.พระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4493

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเมอโรพีเนมในผู้ป่วยทารกขั้นวิกฤต

เลขที่โครงการวิจัย : -

ผู้วิจัยหลัก : นางสาววัลย์ลิกา ยนต์วิเศษ

สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีทบทวน : คณะกรรมการเต็มชุด

รายงานความก้าวหน้า : ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนิน โครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี

เอกสารรับรอง :

1. โครงร่างการวิจัย VERSION 2.0 DATE 01/10/19
2. โครงการวิจัยฉบับย่อ VERSION 1.0 DATE 28/08/19
3. เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม Version 3.0 Date 28/10/19
4. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม Version 2.0 Date 01/10/19
5. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย Version 2.0 Date 01/10/19
6. งบประมาณ Version 1.0 Date 28/08/19

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

7. Curriculum Vitae and GCP Training
   - Miss Wanlika Yonwises
   - Assoc.Prof. Wanchai Treyaprasert, Ph.D.
   - Suvaporn Anugulruengkitt, M.D.
   - Noppadol Wacharachaisurapol, BSc (Pharm), M.D.
   - Miss Passara Maimongkol
   - Surachai Leksuwankun, M.D.
   - Thanakit Pongpitakmetha, M.D.

ลงนาม .....
(ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงธาดา สืบหลินวงศ์)
ประธาน
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

ลงนาม.....
(รองศาสตราจารย์ ดร.พญ.อรอนงค์ กุละพัฒน์)
กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการปฏิบัติหน้าที่แทนเลขานุการ
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

วันที่รับรอง : 29 ตุลาคม 2562
วันหมดอายุ : 28 ตุลาคม 2563

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

เอกสารต่ออายุจริยธรรมงานวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COA No. 1283/2020

IRB No. 565/62

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD

Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

1873 Rama 4 Road, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand, Tel 662-256-4455

Certificate of Approval

The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, has approved the following study in compliance with the International guidelines for human research protection as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline and International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

Study Title : POPULATION PHARMACOKINETICS OF MEROPENEM IN CRITICALLY ILL INFANT PATIENTS.

Study Code : -

Principal Investigator : Miss Wanlika Yonwises

Affiliation of PI : Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.

Review Method : Full board

Meeting Dated : October 15, 2020

Document Reviewed :

1. Research Proposal VERSION 2.0 DATE 01/10/19
2. Protocol Synopsis VERSION 1.0 DATE 28/08/19
3. Information sheet for legal representatives Version 3.0 Date 28/10/19
4. Consent to participate in the program for legal representatives Version 2.0 Date 01/10/19
5. Patient information record form Version 2.0 Date 01/10/19
6. Budget Version 1.0 Date 28/08/19

Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)

7. Curriculum Vitae and GCP Training
   - Miss Wanlike Yonwises
   - Assoc.Prof. Wanchai Treyaprasert, Ph.D.
   - Suvaporn Anugulruengkitt, M.D.
   - Noppadol Wacharachaisurapol, BSc (Pharm), M.D.
   - Miss Passara Maimongkol
   - Surachai Leksuwankun, M.D.
   - Thanakit Pongpitakmetha, M.D.
8. Progress Report

Signature .....
(Emeritus Professor Tada Sueblinvong MD)
Chairperson
The Institutional Review Board

Signature .....
(Assistant Professor Patou Tantbirojn MD)
Member and Assistant Secretary, Acting Secretary
The Institutional Review Board

Date of Approval : October 29, 2020 (First Extension)
Approval Expire Date : October 28, 2021

Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)

COA No. 1283/2020

IRB No. 565/62

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1873 ถ.พระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4493

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเมอโรพีเนมในผู้ป่วยทารกชั้นวิกฤต

เลขที่โครงการวิจัย : -

ผู้วิจัยหลัก : นางสาววัลย์ลิกา ยนต์วิเศษ

สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีทบทวน : คณะกรรมการเต็มชุด

วันประชุม : 15 ตุลาคม 2563

เอกสารที่ได้รับการทบทวน :

1. โครงร่างการวิจัย VERSION 2.0 DATE 01/10/19
2. โครงการวิจัยฉบับย่อ VERSION 1.0 DATE 28/08/19
3. เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม Version 3.0 Date 28/10/19
4. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม Version 2.0 Date 01/10/19
5. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย Version 2.0 Date 01/10/19
6. งบประมาณ Version 1.0 Date 28/08/19

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

7. Curriculum Vitae and GCP Training
   - Miss Wanlika Yonwises
   - Assoc.Prof. Wanchai Treyaprasert, Ph.D.
   - Suvaporn Anugulruengkitt, M.D.
   - Noppadol Wacharachaisurapol, BSc (Pharm), M.D.
   - Miss Passara Maimongkol
   - Surachai Leksuwankun, M.D.
   - Thanakit Pongpitakmetha, M.D.
8. Progress Report

ลงนาม .....
(ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงธาดา สืบหลินวงศ์)
ประธาน
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

ลงนาม.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรู ตัณฑ์ไพโรจน์)
กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการปฏิบัติหน้าที่แทน
เลขานุการคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

วันที่รับรอง : 29 ตุลาคม 2563 (First Extension)
วันหมดอายุ : 28 ตุลาคม 2564

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

เอกสารอนุญาตให้เข้าทำการวิจัย

สภากาชาดไทย
The Thai Red Cross Society

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
1873 ถนนพระรามที่ 4
แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน
กรุงเทพมหานคร 10330

28 มกราคม 2563

เรื่อง ยินดีให้ เภสัชกรหญิง วัลย์ลิกา ยนต์วิเศษ เข้ามาเก็บข้อมูลการวิจัย
เรียน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
อ้างถึง โครงการวิจัย เรื่อง เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเมอโรพีเนมในผู้ป่วยทารกขั้นวิกฤต

ตามโครงการวิจัยที่อ้างถึง แจ้งว่า เภสัชกรหญิง วัลย์ลิกา ยนต์วิเศษ สังกัด คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ขออนุมัติทำวิจัยในรพ.จุฬาลงกรณ์ เรื่อง เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเมอโรพีเนมในผู้ป่วยทารกขั้นวิกฤต ดังรายละเอียดแจ้งแล้วนั้น

รพ.จุฬาลงกรณ์ พิจารณาแล้ว **ไม่ขัดข้อง** ยินดีให้ดำเนินการตามที่ขอมา โดยติดต่อประสานงานได้ที่ ฝ่ายการพยาบาล โทรศัพท์ 02-256-4360 **(ขอให้ผู้วิจัยจัดหาผู้เจาะเลือดที่ PICU ด้วย)** กลุ่มงานเภสัชกรรม โทรศัพท์ 02-256-4000 ต่อ 3246 ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ โทรศัพท์ 02-256-4951 ฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ โทรศัพท์ 02-256-4000 ต่อ 92089-90 อนึ่ง สำหรับบุคคลภายนอกรพ.จุฬาลงกรณ์หรือคณะแพทยศาสตร์ ก่อนเข้าเก็บข้อมูลขอให้นำบัตรนิสิต/นักศึกษา หรือบัตรประชาชนพร้อมหนังสือฉบับนี้มาติดต่อ ขอรับบัตรประจำตัวผู้เก็บข้อมูล ณ กลุ่มธุรการประสานงาน ตึกอำนวยการ ชั้นล่าง (ห้องหมายเลข 5) โดยให้ติดบัตรประจำตัวผู้เก็บข้อมูลตลอดเวลาที่เข้ามาทำการเก็บข้อมูลภายในรพ.จุฬาลงกรณ์ กรณีเป็นบุคลากรของรพ.จุฬาลงกรณ์ หรือคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โปรดคล้องบัตรประจำตัวเจ้าหน้าที่ตลอดที่ทำการเก็บข้อมูล

จึงเรียนมาเพื่อทราบ

ขอแสดงความนับถือ

(รองศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์จิรุตม์ ศรีรัตนบัลล์)
รองผู้อำนวยการฯ ฝ่ายการแพทย์และวิจัย
ปฏิบัติการแทน ผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้ตรวจสอบ.....

ติดต่อประสานงาน: น.ส.สุภาวดี ศรีสำราญ งานสนับสนุนศูนย์ความเป็นเลิศและงานวิจัย โทรศัพท์ : 02-256-4645
E-mail : excellence.cu@gmail.com

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาววัลย์ลิกา ยนต์วิเศษ
วัน เดือน ปี เกิด	11 พฤศจิกายน 2530
สถานที่เกิด	นครสวรรค์
วุฒิการศึกษา	เภสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ที่อยู่ปัจจุบัน	163/28 ถนนมาตุลี ตำบลปากน้ำโพ อำเภอเมืองนครสวรรค์ จังหวัดนครสวรรค์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University