

แผนกำหนดการใช้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต โดยใช้การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร และ

การจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

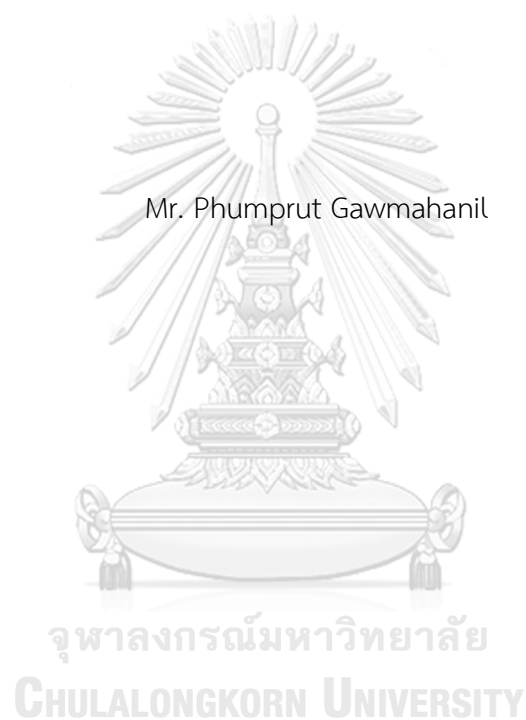
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2560

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

VANCOMYCIN DOSAGE REGIMEN IN CRITICALLY ILL PATIENTS USING
POPULATION PHARMACOKINETICS ANALYSIS AND
PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS SIMULATION

Mr. Phumprut Gawmahani



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2017

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

แผนกำหนดการใช้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต โดยใช้
การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร และการจำลอง
เภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

โดย

นายภูมิปรัชญ์ แก้วมหานิล

สาขาวิชา

เภสัชกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สุกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สุราทิพย์ พิชญไพบูลย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.จิตติมา วัฒนวิจิตรกุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.วิชัย สันติมาลีวรกุล)

ภูมิปรัชญ์ แก้วมหานิล : แผนกำหนดการใช้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต โดยใช้การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร และการจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ (VANCOMYCIN DOSAGE REGIMEN IN CRITICALLY ILL PATIENTS USING POPULATION PHARMACOKINETICS ANALYSIS AND PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS SIMULATION) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. ภก. ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ, 195 หน้า.

วัตถุประสงค์: เพื่อวิเคราะห์หาค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และประเมินหาแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมของยาแวนโคมัยซิน ในผู้ป่วยวิกฤต โดยใช้การจำลองค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

วิธีดำเนินการศึกษา: เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง ระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2559 ในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการตรวจวัดระดับยาแวนโคมัยซินจากงานประจำ ใช้โปรแกรม nonlinear mixed effect model (NONMEM) วิเคราะห์หาค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซิน และประเมินหาแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมของยาแวนโคมัยซิน โดยใช้การจำลองมอนติคาร์โล คำนวณหาค่า probability of target attainment (PTA) และ cumulative fraction of response (CFR) มีเป้าหมายของค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ คือ ค่า $AUC_{24h}/MIC \geq 400$

ผลการศึกษา: ข้อมูลระดับยาทั้งหมด 398 ตัวอย่าง ถูกนำมาสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซิน พบว่าอัตราการกำจัดของครีเอตินิน การมีโรคเบาหวาน และการมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อร่วม มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา พบว่าปัจจัยที่มีผล คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม และเพศ ค่าเฉลี่ยของอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายตัวของยาของแวนโคมัยซินที่ได้จากแบบจำลองสุดท้าย เท่ากับ 3.63 ลิตร/ชม. และ 106.8 ลิตร ตามลำดับ จากข้อมูลที่จำลองได้พบว่าแผนกำหนดการใช้ยาแบบเริ่มต้นที่เหมาะสม คือ loading dose 20 มก./กก. ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 20 มก./กก./วัน และ loading dose 25 มก./กก. ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 25 มก./กก./วัน ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA และ *Enterococcus* spp ที่มีค่า $MIC \leq 1$ มก./ลิตร ตามลำดับ ส่วนแผนกำหนดการใช้ยาแบบพุงที่เหมาะสม คือ การหยดยาแบบเป็นระยะ 20 และ 25 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA และ *Enterococcus* spp ตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน < 60 มล./นาที แนะนำให้ใช้ขนาด 20 มก./กก./วัน และผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน ≥ 60 มล./นาที แนะนำให้ใช้ขนาด 25 ถึง 30 มก./กก./วัน ตามลำดับ

สรุปผลการศึกษา: เภสัชจลนศาสตร์ประชากร และการจำลองค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เป็นวิธีการที่สามารถประเมินหาแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมของยาแวนโคมัยซิน ในผู้ป่วยวิกฤตได้ การศึกษานี้แนะนำให้ใช้ช่วงขนาดยา 20 ถึง 25 มก./กก./วัน ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA และ *Enterococcus* spp

ภาควิชา เภสัชกรรมปฏิบัติลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิกลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาหลัก

ปีการศึกษา 2560

5876123233 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS: VANCOMYCIN / POPULATION PHARMACOKINETICS / PK/PD INDEX / MONTE CARLO SIMULATION
 PHUMPRUT GAWMAHANIL: VANCOMYCIN DOSAGE REGIMEN IN CRITICALLY ILL PATIENTS USING
 POPULATION PHARMACOKINETICS ANALYSIS AND PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS
 SIMULATION. ADVISOR: ASST. PROF. WANCHAI TREYAPRASERT, Ph.D., 195 pp.

Objectives: The aims of this study were to determine population pharmacokinetic parameters of vancomycin and to evaluate the appropriate vancomycin dosage regimens in critically ill patients by PK/PD index simulation.

Methods: The retrospective analytical study was conducted from January 2014 to December 2016 in critically ill patients undergoing routine therapeutic drug monitoring of vancomycin. Population pharmacokinetic modeling was analyzed using nonlinear mixed effect model (NONMEM) program. Monte-Carlo Simulation based on the target of PK/PD index ($AUC_{24h}/MIC \geq 400$) was conducted to calculate the probability of target attainment (PTA) and the cumulative fraction of response (CFR) of vancomycin dosage regimens.

Results: Population pharmacokinetic modeling was performed using the data from 398 plasma concentration samples. Creatinine clearance, comorbidity with diabetes mellitus and sepsis with unknown sources were found significantly influence CL whereas V of vancomycin showed significant dependence on patient serum creatinine and gender. The estimated mean values from the final model were $CL=3.63$ L/h and $V=106.8$ L. The simulation data showed that the appropriate initial dosing was 20 mg/kg of loading dose then 20 mg/kg/day of continuous infusion and 25 mg/kg of loading dose then 25 mg/kg/day of continuous infusion for treatment of MRSA and *Enterococcus* spp infection with a MIC of ≤ 1 mg/L, respectively. The appropriate maintenance dose for MRSA and *Enterococcus* spp were 20 and 25 mg/kg/day divided 6 to 24 h of intermittent infusion, respectively. The recommended maintenance dose should be administrated stratified by renal function as follows; 20 mg/kg/day for patient with $CrCl < 60$ ml/min, 25 to 30 mg/kg/day for patient with $CrCl \geq 60$ ml/min, respectively.

Conclusions: The population pharmacokinetics and PK/PD analysis based on Monte Carlo simulation procedures could be used to create vancomycin dosage regimen in critically ill patients. In this study, the doses ranged from 20 to 25 mg/kg/day were recommended to treat *Enterococcus* spp and MRSA infection.

Department: Pharmacy Practice

Student's Signature

Field of Study: Clinical Pharmacy

Advisor's Signature

Academic Year: 2017

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ. ภก. ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่
กรุณาให้คำแนะนำ และช่วยเหลือเป็นอย่างดีในการจัดทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้

ขอขอบพระคุณ คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่านที่กรุณาให้คำแนะนำ ตรวจสอบ
และแก้ไขวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณ คณบดีคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ที่
อนุเคราะห์ให้เข้าทำการวิจัยได้ในครั้งนี้

ขอขอบพระคุณ อ. นพ.ประวัฒน์ จันทฤทธิ์ ภาณุ.นันทพร เล็กพิทยา ภาณุ.พาขวัญ ปุณณ
ปุรต และภาณุ.ศุภศิลา สระเอี่ยม รวมถึงเจ้าหน้าที่ของคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดลที่เกี่ยวข้องทุกท่าน ที่กรุณาช่วยประสานงาน อำนวยความสะดวก รวมถึง
ช่วยเหลือจัดหาสถานที่ อุปกรณ์ และเอกสาร ระหว่างดำเนินการวิจัย

ขอขอบพระคุณ บัณฑิตวิทยาลัย ที่สนับสนุนทุนอุดหนุนในการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณ ภาณุ.วรุณรัตน์ สุกาญจนาเศรษฐ์ ที่ให้คำปรึกษา และขอแนะนำเป็น
อย่างดีตลอดการทำวิจัย

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ คุณพ่อ คุณแม่ น้องชาย และผู้ที่เกี่ยวข้องทุกท่านที่คอย
ให้คำแนะนำ และให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยโดยตลอด จนสามารถทำวิทยานิพนธ์นี้ได้สำเร็จได้ด้วยดี

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ฉ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	๗
บทที่ 1 บทนำ	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	3
คำจำกัดความในงานวิจัย	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	5
ผู้ป่วยวิกฤต.....	5
ข้อมูลยาแวนโคมัยซิน	7
ปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต	16
เภสัชจลนศาสตร์ประชากร	20
การจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์.....	27
งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และการหาแผนกำหนดการใช้ยาโดยการ จำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ของยาแวนโคมัยซิน.....	29
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	37
ประชากรเป้าหมาย.....	37

กลุ่มตัวอย่าง	37
จำนวนตัวอย่าง.....	38
ขั้นตอนดำเนินการวิจัย	38
บทที่ 4 ผลการวิจัย	46
ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย การใช้ยาแวนโคมัยซิน และระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด ...	46
ส่วนที่ 2 การวิเคราะห์หา base model.....	54
ส่วนที่ 3 การวิเคราะห์หา covariate model	58
ส่วนที่ 4 แบบจำลองสุดท้าย (final model) และการทดสอบความถูกต้อง	85
ส่วนที่ 5 การจำลองโดยวิธีมอนติคาร์โล	93
ส่วนที่ 6 การวิเคราะห์แผนกำหนดการใช้ยาแวนโคมัยซินที่เหมาะสม	95
บทที่ 5 อภิปรายผล.....	141
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	151
รายการอ้างอิง	154
ภาคผนวก.....	161
ภาคผนวก ก	162
ภาคผนวก ข	166
ภาคผนวก ค	167
ภาคผนวก ง.....	168
ภาคผนวก จ	181
ภาคผนวก ฉ	192
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	195

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1	ความสัมพันธ์ของคะแนน APACHE II กับอัตราการตาย (mortality rate).....	6
ตารางที่ 2	เชื้อแบคทีเรียที่สามารถใช้ยาแวนโคมัยซินในการรักษาได้.....	7
ตารางที่ 3	อันตรกิริยาระหว่างยาของยาแวนโคมัยซิน	14
ตารางที่ 4	ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ใช้เป็นเป้าหมายในการรักษา.....	28
ตารางที่ 5	แผนกำหนดการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะบาดเจ็บ.....	36
ตารางที่ 6	base model ที่ใช้วิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซิน	40
ตารางที่ 7	แบบจำลองที่ต้องการศึกษาแยกตามลักษณะข้อมูลของปัจจัยที่ต้องการศึกษา.....	41
ตารางที่ 8	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	47
ตารางที่ 9	รายการยาที่ใช้ร่วมกับยาแวนโคมัยซิน.....	49
ตารางที่ 10	ข้อมูลการใช้ยาแวนโคมัยซิน	50
ตารางที่ 11	ข้อมูลระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด	52
ตารางที่ 12	ตัวแปรของ base model.....	55
ตารางที่ 13	ปัจจัยที่นำมาศึกษาตามลักษณะข้อมูล	58
ตารางที่ 14	ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัตยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1	61
ตารางที่ 15	ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัตยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 2	68
ตารางที่ 16	ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัตยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 3	69
ตารางที่ 17	ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1.....	72
ตารางที่ 18	ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 2.....	79

ตารางที่ 19 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ที่ เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 3.....	81
ตารางที่ 20 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา ที่นำออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย.....	83
ตารางที่ 21 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ที่ นำออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย.....	83
ตารางที่ 22 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ที่ นำออกจากแบบจำลองต่อทีละ 1 ปัจจัย หลังจากปัจจัยภาวะเบาหวานถูกกำจัดออกจาก แบบจำลอง.....	84
ตารางที่ 23 ค่าตัวแปรของแบบจำลองสุดท้าย.....	87
ตารางที่ 24 ผลการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองสุดท้ายโดยใช้วิธี bootstrap	91
ตารางที่ 25 ผลการทดสอบอคติ และความเที่ยงของแบบจำลองสุดท้าย	92
ตารางที่ 26 ค่าเฉลี่ยของอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ได้จากผู้ป่วยที่ ศึกษาและผู้ป่วยที่ได้จากการจำลองโดยวิธีมอนติคาร์โล	94
ตารางที่ 27 จำนวนความถี่ และสัดส่วนของเชื้อ <i>Enterococcus</i> spp และเชื้อ MRSA ตามค่า MIC.....	95
ตารางที่ 28 การศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต	143
ตารางที่ 29 แผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมกรณีที่ทราบค่า MIC ของเชื้อก่อโรค.....	148
ตารางที่ 30 แผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมกรณีที่ทราบชนิดของเชื้อก่อโรค	150

สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาแวนโคมัยซินกับเวลาที่เจาะวัดหลังบริหารยา	53
ภาพที่ 2 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration (DV) จาก base model.....	56
ภาพที่ 3 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration (DV) base model	56
ภาพที่ 4 กราฟความสัมพันธ์ของ conditional weighted residual (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED) base model	57
ภาพที่ 5 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration (DV) จากแบบจำลองสุดท้าย	88
ภาพที่ 6 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration (DV) จากแบบจำลองสุดท้าย	89
ภาพที่ 7 กราฟความสัมพันธ์ของ conditional weighted residual (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED) จากแบบจำลองสุดท้าย	89
ภาพที่ 8 ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) จนครบ 24 ชั่วโมง กับค่า MIC ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา.....	96
ภาพที่ 9 ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) จนครบ 24 ชั่วโมง กับค่า MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault < 30 มิลลิลิตรต่อนาที.....	98
ภาพที่ 10 ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) จนครบ 24 ชั่วโมง กับค่า MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที.....	100

ภาพที่ 11 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) จนครบ 24 ชั่วโมง กับค่า MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที.....	102
ภาพที่ 12 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา.....	104
ภาพที่ 13 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน < 30 มิลลิลิตรต่อนาที.....	108
ภาพที่ 14 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที.....	112
ภาพที่ 15 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที.....	116
ภาพที่ 16 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาแบบพุง (MD) โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา.....	119
ภาพที่ 17 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาแบบพุง (MD) โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน < 30 มิลลิลิตรต่อนาที.....	120
ภาพที่ 18 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาแบบพุง (MD) โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที.....	121
ภาพที่ 19 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาแบบพุง (MD) โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที.....	122

ภาพที่ 20 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยุดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) จนครบ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา 124

ภาพที่ 21 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยุดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) จนครบ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน (CrCl) < 30, 30 ถึง < 60 และ ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที..... 125

ภาพที่ 22 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยุดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา 128

ภาพที่ 23 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยุดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน (CrCl) < 30, 30 ถึง < 60 และ ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที..... 133

ภาพที่ 24 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาแบบพุ่ง (MD) โดยการหยุดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา 138

ภาพที่ 25 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาแบบพุ่ง (MD) โดยการหยุดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน (CrCl) < 30, 30 ถึง < 60 และ ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที 140

ภาพที่ 26 ผลการวิเคราะห์ความสอดคล้องพอดีเปรียบเทียบระหว่าง base model กับแบบจำลองสุดท้าย 145

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

สัญลักษณ์และคำย่อ

AIC

APACHE II

AUC_{24h}

CI

CFR

CL

CLSI

C_{max}

CMIA

CrCl

COV

CV

CWRES

DV

EUCAST

FOCEI

II

IIV

IPRED

LD

MD

MIC

MPE

MPMO-III

MRSA

MSE

NONMEM

OFV

PDT

คำอธิบาย

Akaike information criterion

Acute physiology and chronic health evaluation II

The 24 hour area under the concentration-time curve

Continuous infusion

Cumulative fraction of response

Clearance

Clinical and laboratory standards institute

Maximum serum concentration

Chemiluminescent microparticle Immunoassay

Creatinine Clearance

Covariate

Coefficient of variation

Conditional weighted residual

Dependent value or Observed concentration

European committee on antimicrobial susceptibility testing

First-order conditional estimation method with interaction

intermittent infusion

Inter-individual variability

Individual predicted concentration

Loading dose

maintenance dose

Minimal inhibitory concentration

Mean prediction error

Mortality probability model 0-III

Methicillin resistance *Staphylococcus aureus*

Mean square error

Nonlinear mixed effect model program

Objective function value

Pharmacodynamics target

สัญลักษณ์และคำย่อ

คำอธิบาย

PK/PD index	pharmacokinetics/pharmacodynamics index
PRED	Population predicted concentration
PTA	Probability of target attainment
RMSE	Root mean square error
RNA	Ribonucleic acid
RSE	Relative standard error
RV	Residual variability
SAPS	Simplified acute physiology score
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SOFA	Sequential organ failure assessment
sqrt	Square root
TRISS	Trauma and injury severity score
TV	Typical value
%T>MIC	Percentage of time above minimal inhibitory concentration
V	Volume of distribution
χ^2	Chi square
95% CI	95% confident interval

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ผู้ป่วยวิกฤตเป็นผู้ป่วยที่มีการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ เปลี่ยนแปลงไป ซึ่งอาจนำไปสู่ความพิการ หรือการเสียชีวิตในเวลาอันรวดเร็ว ปัญหาการรักษาผู้ป่วยวิกฤตที่สำคัญ คือ ภาวะติดเชื้อ โดยภาวะดังกล่าวเป็นได้ทั้งสาเหตุ และภาวะแทรกซ้อน [1-3] จากการศึกษาย้อนหลัง พบผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะมีสูงถึงร้อยละ 60 ถึง 70 [4-9] ดังนั้นการรักษาโดยใช้ยาปฏิชีวนะจึงเป็นสิ่งสำคัญ และพบได้บ่อยในผู้ป่วยวิกฤต แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบันกลับพบว่าผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะตามแผนกำหนดการใช้ยามาตรฐานที่แนะนำ ร้อยละ 25 มีผลการรักษาที่ล้มเหลว และนำไปสู่การเสียชีวิตที่สูงกว่าผู้ป่วยทั่วไปถึง 2 เท่า [9] สำหรับสาเหตุหลักนั้นพบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับยาที่ไม่อยู่ในช่วงของการรักษา [1, 5] และค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาปฏิชีวนะที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียได้ (minimal inhibitory concentration: MIC) ของเชื้อแบคทีเรียที่แยกได้จากผู้ป่วยวิกฤตซึ่งมักสูงกว่าที่แยกได้จากผู้ป่วยโดยทั่วไป [5, 10] ส่วนเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยวิกฤตนั้นพบได้หลายชนิด แต่เชื้อแบคทีเรียที่มักก่อให้เกิดปัญหาในการรักษา คือ เชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ โดยเชื้อ Methicillin resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) ถือเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกซึ่งดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่พบบ่อยถึงร้อยละ 70 ในผู้ป่วยวิกฤต [2] สำหรับในปัจจุบันยาลำดับแรกๆ ที่แนะนำสำหรับใช้รักษาภาวะติดเชื้อ MRSA คือ ยาแวนโคมัยซิน [2, 11-13]

ยาแวนโคมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มไกลโคเพปไทด์ (glycopeptides) ใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกหลายชนิดรวมถึงเชื้อ MRSA ยาแวนโคมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะที่มีขนาดโมเลกุลค่อนข้างใหญ่ จึงดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้น้อย ดังนั้นโดยทั่วไปจึงต้องบริหารยาโดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ การกำจัดยาแวนโคมัยซินส่วนมากกำจัดออกทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง ยาแวนโคมัยซินเป็นยาชนิดหนึ่งที่มีช่วงการรักษาแคบ [7] โดยช่วงการรักษาที่พบว่าสัมพันธ์กับผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพ คือ การมีระดับยาต่ำสุดในเลือดอยู่ระหว่าง 15 ถึง 20 มิลลิกรัมต่อลิตร [11, 14-20] หากระดับยาต่ำสุดในเลือดไม่อยู่ในช่วงที่แนะนำ จะต้องมีการติดตามตรวจวัดระดับยาในเลือด เพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสม ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายมีคุณลักษณะที่แตกต่างกัน เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก ยาที่ใช้ร่วมกับยาแวนโคมัยซิน และระดับครีเอตินินในซีรัม (serum creatinine)

เป็นต้น ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา เช่น ปริมาณการกระจายตัวของยา และอัตราการกำจัดยา เป็นต้น

ปัจจุบันจึงมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetics) ในกลุ่มประชากรต่าง ๆ มากขึ้น โดยการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ เพื่อนำมาใช้ในการประมาณค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ค่าความผันแปรระหว่างบุคคล และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น ๆ ในกลุ่มประชากรเป้าหมาย รวมทั้งศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยทางเภสัชจลนศาสตร์ การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์นั้นสามารถใช้ข้อมูลจากระดับยาที่ได้จากงานประจำทางคลินิกซึ่งมีการตรวจวัดระดับยาในเลือด [2, 4, 5, 7, 8] ประโยชน์ของศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร คือ สามารถใช้คำนวณขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย และใช้สำหรับการหาแผนกำหนดการให้ยาที่เหมาะสมเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยได้

มีการนำค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ (pharmacokinetics/pharmacodynamics index: PK/PD index) สำหรับยาปฏิชีวนะ ได้แก่ ค่า C_{max}/MIC ค่า $\%T > MIC$ และค่า AUC_{24h}/MIC ซึ่งเป็นค่าที่มีสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการรักษา มาใช้เป็นเป้าหมายในการเลือกแผนกำหนดการให้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยได้ [2, 4, 5, 8, 14-16, 18] สำหรับค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่เหมาะสมสำหรับยาแวนโคไมซิน คือ ค่า AUC_{24h}/MIC ซึ่งหมายถึง ค่าอัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาปฏิชีวนะกับระยะเวลาเท่ากับ 24 ชั่วโมงหลังบริหารยา (AUC_{24h}) ต่อค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาปฏิชีวนะที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียได้ (MIC) โดยเป้าหมายของ AUC_{24h}/MIC สำหรับยาแวนโคไมซินควรมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 400 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร [5, 9, 14-16, 21] วิธีหาแผนกำหนดการให้ยาแวนโคไมซินที่เหมาะสมนั้นสามารถทำได้โดยใช้การจำลองค่าโดยวิธีมอนติคาร์โล (Monte Carlo simulation) เพื่อประเมินหา ค่า AUC_{24h}/MIC แล้วนำไปวิเคราะห์หาค่าสัดส่วนสะสมความน่าจะเป็น และโอกาสความสำเร็จในการรักษา เพื่อใช้เป็นแนวทางในการเลือกแผนกำหนดการให้ยาที่เหมาะสมที่สุด

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคไมซินในกลุ่มผู้ป่วยต่าง ๆ ที่ผ่านมาในหลายประเทศ เช่น จีน ญี่ปุ่น เกาหลี สเปน ออสเตรเลีย เบลเยียม และฝรั่งเศส เป็นต้น [1, 2, 22-26] พบว่ามีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคไมซิน มีความแตกต่างกันออกไป สำหรับการศึกษที่ทำในประชากรชาวนานาชาติพบว่าการศึกษายังมีน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤต ซึ่งมีปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากร นอกจากนี้การวิเคราะห์หาแผนกำหนดการ

ใช้ยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตโดยใช้ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เป็นสิ่งที่สำคัญ ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาแผนกำหนดการใช้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต โดยการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร และการจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อวิเคราะห์หาค่าเฉลี่ยของค่าอัตราการกำจัดยา และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาของยาแวนโคมัยซิน ในผู้ป่วยวิกฤต
2. เพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาของยาแวนโคมัยซิน ในผู้ป่วยวิกฤต
3. เพื่อวิเคราะห์หาแผนกำหนดการใช้ยาแวนโคมัยซิน ที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤต โดยใช้ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective analytical study) จากเวชระเบียน และฐานข้อมูลของผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับยาแวนโคมัยซินในการรักษา และมีผลตรวจวัดระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด ณ โรงพยาบาลรามาริบัติ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2559 รวมทั้งสิ้นเป็นเวลาทั้งหมด 3 ปี โดยเก็บข้อมูลหลังจากได้รับอนุมัติการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนเรียบร้อยแล้ว (ภาคผนวก ฉ)

คำจำกัดความในงานวิจัย

1. ผู้ป่วยวิกฤต หมายถึง ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต หรือกึ่งวิกฤต หรือมีคะแนน APACHE II มากกว่าหรือเท่ากับ 15 คะแนน ระหว่างที่ได้รับยาแวนโคมัยซิน หรือได้รับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของหัวใจ ติดต่อกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมงระหว่างที่ได้รับยาแวนโคมัยซิน หรือใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน (invasive mechanical ventilation) ติดต่อกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมงระหว่างที่ได้รับยาแวนโคมัยซิน หรือถูกวินิจฉัยว่ามีภาวะล้มเหลวของอวัยวะอย่างน้อย 1 ระบบระหว่างที่ได้รับยาแวนโคมัยซิน
2. ตัวแปรร่วม (covariate) หมายถึง ปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต ได้แก่ อายุ น้ำหนัก เพศ การให้สารน้ำเพื่อช่วยชีวิต การใช้อุปกรณ์ช่วยรักษาภายนอกร่างกาย โรค ภาวะร่วมของผู้ป่วย ระดับความรุนแรงของภาวะวิกฤต ยาที่ใช้ร่วมกับยา

แวนโคมัยซิน การทำงานของระบบอวัยวะที่ล้มเหลว เช่น ระบบหัวใจ ระบบไต ระบบตับ และ หลอดเลือด ระบบทางเดินหายใจ เป็นต้น

3. แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร หมายถึง สมการทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้อธิบายปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซิน

4. ค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากร หมายถึง ค่าเฉลี่ยของค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (V) และค่าอัตราการกำจัดยา (CL) ซึ่งได้จากแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซิน

5. ความผันแปรระหว่างบุคคล (inter-individual variability) หมายถึง ความผันของค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละราย

6. ความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual variability) หมายถึง ความผันแปรที่เกิดจากสาเหตุอื่น ๆ นอกเหนือจากความผันแปรระหว่างบุคคล ความผันแปรที่เกิดจากความผิดพลาดทางการวัด ความเข้มข้นของระดับยาในเลือด และความผิดพลาดที่เกิดจากความไม่เฉพาะเจาะจงของแบบจำลอง

7. การจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ หมายถึง การจำลองค่า AUC_{24h}/MIC โดยใช้วิธีมอนติคาร์โล

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤตชาวไทย ซึ่งสามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยาแวนโคมัยซินที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงได้แผนกำหนดการใช้ยาแวนโคมัยซินที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤต ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสม และปลอดภัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาที่เกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และหาแผนกำหนดการใช้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต โดยใช้ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ดังนั้นเอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องของงานวิจัยครั้งนี้ประกอบไปด้วยหัวข้อดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยวิกฤต
2. ข้อมูลยาแวนโคมัยซิน
3. ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต
4. เภสัชจลนศาสตร์ประชากร
5. การจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์
6. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และการหาแผนกำหนดการใช้

ยาโดยการจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ของยาแวนโคมัยซิน

ผู้ป่วยวิกฤต

นิยามความหมาย

โดยทั่วไปหมายถึงผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ซึ่งอาจนำไปสู่ความพิการ หรือการเสียชีวิตในเวลาอันรวดเร็ว สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะวิกฤต [27] เช่น การติดเชื้อรุนแรง ภาวะบาดเจ็บ การผ่าตัด ความผิดปกติทางด้านเมแทบอลิซึม และการทำงานของระบบอวัยวะที่ล้มเหลว ได้แก่ ระบบหัวใจ และหลอดเลือด ระบบทางเดินหายใจ ระบบไต และระบบตับ เป็นต้น

การประเมินภาวะวิกฤต

การประเมินภาวะวิกฤตสามารถประเมินได้จากแบบประเมินสำหรับภาวะวิกฤต เช่น Trauma and Injury Severity Score (TRISS), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Mortality Probability Model 0-III (MPM0-III), Simplified Acute Physiology Score (SAPS) และ Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) เป็นต้น [28, 29] สำหรับเครื่องมือที่นิยม และใช้กันอย่างแพร่หลาย เช่น APACHE II และ SOFA เป็นต้น

แบบประเมิน APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)

[28]

แบบประเมินนี้เป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมิน และจัดกลุ่มผู้ป่วยตามความรุนแรงของโรค ประเมิน APACHE II ได้รับการคิด และนำมาใช้เป็นครั้งแรกโดย Knaus และคณะในปี ค.ศ.1985 [28] เพื่อประเมินภาวะวิกฤต และความรุนแรงของอาการป่วยในผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต รวมถึงใช้ประเมินโอกาสที่จะเสียชีวิต ดังแสดงในตารางที่ 1 นอกจากนี้ยังสามารถใช้ประเมินความจำเป็นสำหรับการดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด โดยทั่วไปแล้วแบบประเมิน APACHE II จะใช้ในเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 15 ปี สำหรับคะแนน APACHE II นั้นสามารถประเมินให้คะแนนโดยอาศัยค่าทางคลินิก เช่น อุณหภูมิร่างกาย อัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจ ความดันโลหิต ระดับโซเดียมในซีรัม และโพแทสเซียมในซีรัม เป็นต้น นำมาให้คะแนนน้อยตามความรุนแรง ดังแสดงในภาคผนวก ข หากมีค่าที่ต่างจากค่าปกติมากก็จะได้คะแนนเพิ่มขึ้น ค่าคะแนน APACHE II มีคะแนนอยู่ระหว่าง 0 ถึง 71 คะแนน

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ของคะแนน APACHE II กับอัตราการตาย (mortality rate)

ช่วงคะแนน APACHE II	อัตราการตาย (ร้อยละ)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

แบบประเมิน SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [30]

แบบประเมินนี้ใช้ประเมินภาวะวิกฤตจากการทำงานของอวัยวะล้มเหลว และความรุนแรงของภาวะวิกฤตของผู้ป่วยที่รักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ ประเมินจากการทำงานของระบบอวัยวะที่ล้มเหลว 6 ระบบ คือ ระบบการหายใจ ระบบการแข็งตัวของเลือด ระบบการทำงานของตับ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบประสาท และระบบการทำงานของไต ประเมินระดับความรุนแรงใน

แต่ละระบบ แบ่งเป็น 5 ระดับคะแนน ตั้งแต่ 0 ถึง 4 คะแนน มีคะแนนรวมทั้งหมดเมื่อทำการประเมินเสร็จสิ้น 0 ถึง 24 คะแนน โดย รายละเอียดเพิ่มเติม ดังแสดงในภาคผนวก ค

เมื่อเปรียบเทียบความสามารถในการทำนายอัตราการตายของแบบประเมิน APACHE II พบว่ามีความไวเท่ากับร้อยละ 58.5 ความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 99.6 และอัตราความถูกต้องเท่ากับร้อยละ 91.1 และเมื่อเปรียบเทียบกับแบบประเมินชนิดอื่น ๆ พบว่ามีความไว และอัตราความถูกต้องของ APACHE II นั้นสูงกว่าแบบประเมิน TRISS (ร้อยละ 58.5 เทียบกับร้อยละ 52.4 และร้อยละ 91.1 เทียบกับร้อยละ 86.0 ตามลำดับ) และมีความจำเพาะสูงกว่าทั้งแบบประเมิน SOFA และ TRISS (ร้อยละ 99.6 เทียบกับร้อยละ 97.1 และร้อยละ 94.8 ตามลำดับ) [31]

ข้อมูลยาแวนโคมัยซิน

ข้อมูลทั่วไป และกลไกการออกฤทธิ์

ยาแวนโคมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มไตรโซคลิกไกลโคเพปไทด์ สามารถละลายได้ดีในน้ำ มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) แกรมบวกทั้งที่ใช้ และไม่ใช้ออกซิเจนในการดำรงชีวิต ดังที่แสดงใน ตารางที่ 2 [32] ออกฤทธิ์ผ่าน 3 กลไก คือ ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ เปลี่ยนแปลงความสามารถของเยื่อหุ้มเซลล์ และรบกวนการสร้างสารพันธุกรรม (RNA) ของเชื้อ ยาแวนโคมัยซินสามารถใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียได้ [7, 12, 13]

ตารางที่ 2 เชื้อแบคทีเรียที่สามารถใช้ยาแวนโคมัยซินในการรักษาได้

<i>Clostridium difficile</i>	<i>Streptococcus acidominimus</i>
<i>Clostridium spp</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus anginosus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Enterococcus spp</i>	<i>Streptococcus constellatus</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Streptococcus equinus</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus group C</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA, MSSA)	<i>Streptococcus group G</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	<i>Streptococcus milleri</i>

ตารางที่ 2 เชื้อแบคทีเรียที่สามารถใช้ยาแวนโคมัยซินในการรักษาได้ [33] (ต่อ)

<i>Staphylococcus cohnii</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Streptococcus oralis</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Streptococcus parasanguis</i>
<i>Staphylococcus hyicus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus intermedius</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Staphylococcus simulans</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Staphylococcus warneri</i>	<i>Streptococcus viridans</i> group
<i>Staphylococcus xylois</i>	

ข้อบ่งใช้ และแผนกำหนดการใช้ยา [7, 12, 13]

1. การให้ยาในผู้ใหญ่

1.1. รักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในเลือดที่สัมพันธ์กับการใช้สายสวนในหลอดเลือดเมื่อเชื้อก่อโรค คือ เชื้อ MRSA เชื้อ ampicillin resistant *Enterococcus faecalis* และเชื้อ ampicillin resistant *Enterococcus faecium*

แนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซิน 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม บริหารทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง

1.2. รักษาภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย

แนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซิน 30 ถึง 45 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำ แบ่งให้ทุก 8 ถึง 12 ชั่วโมง หากพบว่าเชื้อก่อโรค คือ เชื้อ MRSA แนะนำให้ใช้ยา 15 ถึง 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม บริหารยาทางหลอดเลือดดำ ให้ทุก 8 ถึง 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ หรือ 4 ถึง 6 สัปดาห์ หากมีหนองร่วมด้วยสามารถพิจารณาให้ยา loading dose 25 ถึง 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

1.3. รักษาภาวะท้องเสียจากการติดเชื้อ *Clostridium difficile*

แนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซิน 125 มิลลิกรัม บริหารยาโดยการรับประทาน วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน หรือ 14 วัน กรณีที่ติดเชื้อรุนแรง หากมีการติดเชื้อที่ซับซ้อนสามารถให้ 500 มิลลิกรัม บริหารยาโดยการรับประทาน วันละ 4 ครั้ง ร่วมกับยาเมโทรนิดาโซล (metronidazole)

1.4. รักษาภาวะติดเชื้อบริเวณผิวหนัง และ/หรือใต้ผิวหนังจากเชื้อ MRSA

แนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซิน 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำ แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง

1.5. รักษาภาวะติดเชื้อบริเวณเยื่อปอดหัวใจ

กรณีที่รุนแรงแนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซิน loading dose 25 ถึง 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม บริหารยาทางหลอดเลือดดำ และให้ 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม บริหารยาทางหลอดเลือดดำให้ทุก 12 ชั่วโมง หรือ 15 ถึง 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม บริหารยาทางหลอดเลือดดำให้ทุก 8 ถึง 12 ชั่วโมง หรือ 2 กรัมต่อวัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำ แบ่งให้ทุก 6 ถึง 12 ชั่วโมง กรณีเป็นลิ่มโลหะ ให้ใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ

1.6. รักษาภาวะติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจส่วนล่าง

แนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซิน 2 กรัมต่อวัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำ แบ่งให้ทุก 6 ถึง 12 ชั่วโมง กรณีปอดติดเชื้อในโรงพยาบาลแนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซิน 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม บริหารยาทางหลอดเลือดดำ ให้ทุก 8 ถึง 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 7 วัน หากเป็นการติดเชื้อที่รุนแรงควรพิจารณาให้ loading dose 25 ถึง 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม บริหารยาทางหลอดเลือดดำ

1.7. รักษาภาวะติดเชื้อบริเวณเยื่อปอดของท้องที่สัมพันธ์กับการล้างช่องท้องถาวร

แนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซิน 15 ถึง 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในการล้างท้อง 1 ครั้ง ทุก 5 ถึง 7 วัน ในผู้ป่วยที่มีปัสสาวะออกน้อยกว่า 100 มิลลิลิตรต่อวัน สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถปัสสาวะได้แนะนำให้เพิ่มขนาดยาอีกร้อยละ 25 กรณีที่มีการติดเชื้อซ้ำแนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซิน ผสมในน้ำยาล้างไตให้ได้ความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อลิตร

1.8. รักษาภาวะลำไส้อักเสบจากการติดเชื้อ *Staphylococcus* spp

แนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซิน 500 ถึง 2000 มิลลิกรัมต่อวัน บริหารยาโดยการรับประทาน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 7 ถึง 10 วัน

1.9. รักษาภาวะติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อ *Staphylococcus* spp และเชื้อ MRSA

แนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซิน 15 ถึง 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม บริหารยาทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ถึง 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 7 ถึง 14 วัน (กรณีติดเชื้อที่ผิวหนัง และเนื้อเยื่ออ่อน) 4 ถึง 6 สัปดาห์ (กรณีติดเชื้อในกระแสเลือด) 6 สัปดาห์ (กรณีติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ) 7 ถึง 21 วัน (กรณีติดเชื้อที่ปอด) มากกว่า 8 สัปดาห์ (กรณีติดเชื้อที่กระดูก) และ 3 ถึง 4 สัปดาห์ (กรณีติดเชื้อภายในข้อต่อ) กรณีที่ติดเชื้อรุนแรงควรให้ยา loading dose 25 ถึง 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม บริหารยาทางหลอดเลือดดำ หรือ 2 กรัมต่อวัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำ แบ่งให้ทุก 6 ถึง 12 ชั่วโมง

2. การให้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

แนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซินขนาดเริ่มต้น 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม จากนั้นปรับขนาดยาให้เหมาะสมโดยการเจาะวัดระดับยา สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด และมีน้ำหนักน้อยกว่า 70 กิโลกรัม ให้ใช้ยาแวนโคมัยซิน loading dose 1000 มิลลิกรัม แล้วตามด้วย 500 มิลลิกรัม กรณีน้ำหนักเท่ากับ 70 ถึง 100 กิโลกรัม ให้ใช้ยาแวนโคมัยซิน loading dose 1250 มิลลิกรัม แล้วตามด้วย 750 มิลลิกรัม และกรณีน้ำหนักมากกว่า 100 กิโลกรัม ให้ใช้ยาแวนโคมัยซิน loading dose 1500 มิลลิกรัม แล้วตามด้วย 1000 มิลลิกรัม

3. การให้ยาในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมาก หรืออ้วน

แนะนำให้ใช้น้ำหนักตัวจริงคำนวณขนาดยาเริ่มต้น จากนั้นปรับขนาดยาให้เหมาะสมโดยการเจาะวัดระดับยา

4. การให้ยาในผู้ป่วยที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำ

แนะนำให้ใช้เพิ่มขนาดยาจากปกติร้อยละ 33 จากนั้นปรับขนาดยาให้เหมาะสมโดยเจาะวัดระดับยา

การบริหารยา [7, 12, 13]

1. การบริหารยาทางหลอดเลือดดำ

ละลายผงยาแวนโคมัยซิน 500 มิลลิกรัม ด้วยน้ำปราศจากเชื้อสำหรับใช้ฉีด (sterile water for injection) 10 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้ความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร หลังจากผงยาละลายแล้วสามารถเก็บไว้ได้ 96 ชั่วโมง ในอุณหภูมิตู้เย็น ความเข้มข้นสูงสุดในการบริหารยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ คือ 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร หรือ 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร กรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องจำกัดน้ำ สารน้ำที่ใช้สำหรับผสมเพื่อหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ ได้แก่ สารละลายเด็กซ์โทรสร้อยละ 5 ในน้ำ (5% dextrose in water) สารละลายเด็กซ์โทรสร้อยละ 5 ใน นอร์มัลซาลิน (5% dextrose in normal saline) สารละลายแลคเตทริงเกอร์ (lactated ringer 's solution) สารละลายเด็กซ์โทรสร้อยละ 5 ในแลคเตทริงเกอร์ (5% dextrose in lactated ringer 's solution) และ สารละลายนอร์มัลซาลิน (normal saline) อัตราในการบริหารยาสูงสุด คือ 10 มิลลิกรัมต่อนาที หรือไม่ควรบริหารยาน้อยกว่า 60 นาที

2. การบริหารยาทางการรับประทาน

สามารถละลายยาแวนโคมัยซินได้ในลักษณะเดียวกับการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ แล้วผสมกับน้ำที่ใช้สำหรับดื่มเพื่อบริหารยาโดยการรับประทาน หรือทางสายยาง

เภสัชพลศาสตร์ของยา

เภสัชพลศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินสามารถประเมินได้จากค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรียที่ต้องการรักษา ซึ่งสามารถวิเคราะห์ได้โดยตรงจากผลทางห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยา หรือจากข้อมูลความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ (antibiograms) ในแต่ละพื้นที่ หรือจากข้อมูลที่รวบรวมโดยหน่วยงานที่น่าเชื่อถือ เช่น ข้อมูลจาก European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) และ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ซึ่งเป็นหน่วยงานของอเมริกา เป็นต้น [14] นอกจากนี้ค่า MIC ยังถูกกำหนดให้เป็นเกณฑ์บ่งบอกความไวของเชื้อ หรือที่เรียกว่าค่าจุดพักทางคลินิก (clinical breakpoints) ยกตัวอย่าง เช่น ค่าจุดพักทางคลินิกของเชื้อ *Staphylococcus aureus* ต่อยาแวนโคมัยซินตามเกณฑ์ของ EUCAST ฉบับที่ 6.0 [32] กำหนดไว้ที่ค่า MIC เท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่งหมายความว่า หากพบเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่มีค่า

MIC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อลิตร จะถือว่ามีความไวต่อยาแวนโคมัยซิน แต่หากพบว่ามีค่า MIC ที่มากกว่า 2 จะถือว่าเชื้อที่พบนั้นมีการดื้อต่อยาแวนโคมัยซิน เป็นต้น

สำหรับข้อมูลลักษณะการกระจายตัวค่า MIC นั้นเป็นข้อมูลของค่าเภสัชพลศาสตร์ที่มีลักษณะแผนแตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่ และช่วงเวลา ดังนั้นข้อมูลดังกล่าวจึงสามารถใช้อธิบายความสามารถของผลการฆ่าเชื้อของยาปฏิชีวนะในแต่ละพื้นที่ และช่วงเวลาที่แตกต่างกันออกไปได้ ข้อมูลการกระจายตัวของค่า MIC นั้นจะลักษณะที่จำเพาะ ซึ่งหาได้จาก 3 แหล่ง คือ

1. ข้อมูลจากโรงพยาบาลที่ทำการรักษาโดยตรง
2. ข้อมูลจากการศึกษาทางด้านจุลชีววิทยา
3. ข้อมูลที่ได้จากการรวบรวมในระดับประเทศ หรือทวีป เช่น EUCAST เป็นต้น

เภสัชจลนศาสตร์ของยา [7, 12, 13]

1. การดูดซึมยา

ยาแวนโคมัยซินไม่สามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้ ดังนั้นจึงทำให้ต้องบริหารยาแวนโคมัยซินทางหลอดเลือดสำหรับการรักษาภาวะติดเชื้อในระบบหมุนเวียนภายในร่างกาย ยาแวนโคมัยซินมีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ที่น้อยกว่าร้อยละ 5 แต่จะเพิ่มมากขึ้นหากมีภาวะท้องเสียจากการติดเชื้อ *Clostridium difficile* และลำไส้ใหญ่อักเสบและ/หรือมีการทำงานของไตที่บกพร่องระดับรุนแรงซึ่งอาจทำให้พบระดับยาในเลือดที่เพิ่มขึ้นได้หลังจากให้โดยการรับประทานเพื่อรักษาภาวะดังกล่าว

2. การกระจายตัวของยา

ยาแวนโคมัยซินสามารถกระจายตัวสู่น้ำเยื่อต่าง ๆ ได้ค่อนข้างมากหลังจากการบริหารยาทางหลอดเลือดดำซึ่งรวมไปถึงเยื่อหุ้มหัวใจ เยื่อหุ้มปอด ช่องท้อง และน้ำไขข้อ มียาปริมาณเล็กน้อยที่สามารถผ่านเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ สำหรับการกระจายเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางนั้นค่อนข้างน้อยหากไม่มีการอักเสบร่วมด้วย ยกเว้นในกรณีที่มีระดับยาในกระแสเลือดสูงพอ แต่อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์ของระดับยาในระบบประสาทส่วนกลางกับประสิทธิภาพในการรักษาภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบของยาแวนโคมัยซินนั้นยังไม่ค่อยชัดเจนมากนัก นอกจากนี้ยาแวนโคมัยซินยังสามารถผ่านรก และเข้าสู่ตัวทารกผ่านทางสายสะดือได้ รวมถึงสามารถกระจายตัวเข้าสู่น้ำนมของมารดาได้หลังจากการบริหารยาผ่านทางหลอดเลือดดำ ยาแวนโคมัยซินสามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้ในระดับปานกลาง (ร้อยละ

30 ถึง 60) และสามารถลดลงได้ถึงร้อยละ 10 ถึง 29 ในผู้ที่มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) เช่น ผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย และผู้ป่วยที่มี ภาวะไหม้ของผิวหนัง (burn) ในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดียาแวนโคมัยซินจะมีค่าปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 0.2 ถึง 1.25 ลิตรต่อกิโลกรัม

3. เมแทบอลิซึม

ยาแวนโคมัยซินเป็นยาที่ไม่ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึม

4. การกำจัดยา

กรณี que บริหารยาโดยการรับประทานยาแวนโคมัยซินจะขับออกทางอุจจาระเป็นหลัก และกรณี que บริหารยาผ่านทางหลอดเลือดดำ ร้อยละ 75 ถึง 90 จะขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงโดยผ่านกระบวนการกรองที่ไต มีเพียงปริมาณเล็กน้อยเท่านั้นที่ขับออกทางน้ำดี สำหรับการรักษาด้วยไตทดแทน พบว่าการฟอกเลือดสามารถกำจัดยาแวนโคมัยซินได้เพิ่มมากขึ้น แต่สำหรับการล้างช่องท้องถาวรสามารถกำจัดยาแวนโคมัยซินได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น

ค่าครึ่งชีวิตของยาแวนโคมัยซินในเด็กแรกเกิดคลอตามกำหนดที่มีอายุไม่เกิน 1 เดือนเท่ากับ 6.7 ชั่วโมง ในเด็กทารกแรกคลอดที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 1 เดือนแต่น้อยกว่า 1 ปีเท่ากับ 4.1 ชั่วโมง ในเด็กอายุ 2.5 ถึง 11 ปี เท่ากับ 5.6 ชั่วโมง ในผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตปกติเท่ากับ 4 ถึง 7 ชั่วโมง แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงจะมีค่าครึ่งชีวิตของยาที่เพิ่มขึ้น เช่น ผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดของครีเอตินินเท่ากับ 10 ถึง 60 มิลลิลิตรต่อนาทีจะเท่ากับ 32.3 ชั่วโมง (พิสัยเท่ากับ 10.1 ถึง 75.1 ชั่วโมง) ผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดของครีเอตินินน้อยกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาทีจะเท่ากับ 146.7 ชั่วโมง (พิสัยเท่ากับ 44.1 ถึง 406.4 ชั่วโมง) เป็นต้น ค่าครึ่งชีวิตของยาแวนโคมัยซินในผู้สูงอายุ ค่าครึ่งชีวิตของยาแวนโคมัยซินจะลดลงโดยเฉลี่ยเท่ากับ 12.1 ชั่วโมง สำหรับในผู้ป่วยที่มีภาวะไหม้ของผิวหนังค่าครึ่งชีวิตของยาแวนโคมัยซินโดยเฉลี่ยจะเท่ากับ 4 ชั่วโมง

อาการไม่พึงประสงค์ [9-11]

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ โปแทสเซียมในซีรัมต่ำ (ร้อยละ 13) ปวดท้อง (ร้อยละ 15) ท้องเสีย (ร้อยละ 9) คลื่นไส้ (ร้อยละ 17) และอาเจียน (ร้อยละ 9)

อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ได้แก่ หัวใจหยุดทำงาน ความดันโลหิตต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิลต่ำ ภาวะแกรนูโลไซตส์น้อย ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะแอนาฟีแล็กซิส กลุ่มอาการภูมิแพ้ไว เกินต่อยา พิษต่อหู และพิษต่อไต (ร้อยละ 5)

อันตรกิริยาระหว่างยา [7, 12, 13]

อันตรกิริยาระหว่างยาของยาแวนโคมัยซิน ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อันตรกิริยาระหว่างยาของยาแวนโคมัยซิน

ยาที่เกิดอันตรกิริยากับ ยาแวนโคมัยซิน	ความรุนแรง	ผลของอันตรกิริยา
ยามิกากาซิน (amikacin)	major	อาจทำให้เกิดพิษต่อหู และ/หรือพิษต่อไต
ยาเจนตามัยซิน (gentamycin)	major	อาจทำให้เกิดพิษต่อไต
ยาโทบรามัยซิน (tobramycin)	major	อาจทำให้เกิดพิษต่อหู และ/หรือพิษต่อไต
วัคซีนอหิวาตกโรค (cholera vaccine)	major	ลดการสร้างภูมิคุ้มกันของวัคซีน อหิวาตกโรค
ยาราร์ฟาริน (warfarin)	moderate	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก
ยาซัคซินิลโคลีน (succinylcholine)	moderate	เพิ่มฤทธิ์ในการหย่อนประสาทกล้ามเนื้อ
ยาราคูโรเนียม (rapacuronium)	moderate	เพิ่มฤทธิ์ในการหย่อนประสาทกล้ามเนื้อ
ยาโทรสเปียม (trospium)	moderate	เพิ่มระดับยาโทรสเปียม และ/หรือยาแวน โคมัยซิน

หมายเหตุ-

major หมายถึง อันตรกิริยานั้นทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายต่อชีวิต และ/หรือ ต้องการรักษาด้วยยา เพื่อป้องกัน หรือลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

moderate หมายถึง อันตรกิริยานั้นทำให้เกิดการกำเริบของภาวะบางอย่างในผู้ป่วย และ/หรือ ต้องเปลี่ยนแปลง การรักษา

ประสิทธิภาพของยา และช่วงในการรักษา

1. การติดตามระดับยา

สำหรับยาแวนโคมัยซินปัจจุบันสำหรับการติดตามประสิทธิผล และความปลอดภัยในการ รักษาแนะนำให้ติดตามจากระดับยาต่ำสุดในเลือด จากการศึกษาของ Geraci และคณะ ในปี ค.ศ.1983

[33] ได้แนะนำไว้ว่าระดับยาแวนโคมัยซินในเลือดควรมีระดับต่ำสุด เท่ากับ 5 ถึง 10 มิลลิกรัมต่อลิตร และระดับยาสูงสุด เท่ากับ 30 ถึง 40 มิลลิกรัมต่อลิตร เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพ แต่อย่างไรก็ตามค่าที่กำหนดนี้ไม่ได้มาจากการศึกษาทางคลินิก อีกทั้งการติดเชื้อ MRSA สามารถพบได้หลายอวัยวะ และมีแนวโน้มของค่า MIC ที่เพิ่มสูงขึ้นอีกด้วย ทำให้การกำหนดเป้าหมายโดยใช้ระดับยาต่ำสุด และระดับยาสูงสุดดังกล่าวอาจไม่เพียงพอต่อการรักษาที่มีประสิทธิภาพได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยวิกฤต ต่อมาในปี ค.ศ.2006 Jeffres และคณะ [19] ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของระดับยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อ MRSA พบว่าเมื่อเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต กับผู้ป่วยที่เสียชีวิต ค่าเฉลี่ยระดับยาแวนโคมัยซินต่ำสุดของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (เท่ากับ 13.6 และ 13.9 มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ, p-value = 0.866) แต่ในผู้ป่วยที่มีระดับยาแวนโคมัยซินต่ำสุด เท่ากับ 15 ถึง 20 มิลลิกรัมต่อลิตร พบว่าอัตราการตายที่ค่อนข้างน้อย ดังนั้นในปัจจุบันระดับยาต่ำสุดในเลือดที่แนะนำ คือ 15 ถึง 20 มิลลิกรัมต่อลิตร สำหรับระดับยาที่มากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตร จากการวิจัยของ Hanrahan และคณะ [34] พบว่าทำให้เกิดพิษต่อไตได้เพิ่มขึ้น (ระดับยาต่ำสุดของยาแวนโคมัยซินที่เท่ากับ 25, 30 และ มากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อลิตร ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตเพิ่มขึ้นได้ร้อยละ 33.1, 41.5 และ 47.9 ตามลำดับ)

2. ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาแวนโคมัยซิน

ยาแวนโคมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยขึ้นกับทั้ง ความเข้มข้น และระยะเวลาของยาที่สัมผัสกับเชื้อ ซึ่งค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง คือ ค่า $\%T > MIC$ และค่า AUC_{24h}/MIC

2.1. ค่า $\%T > MIC$ จากการวิจัยของ Moise-Border และคณะ [20] ซึ่งศึกษาความสอดคล้องของค่า $\%T > MIC$ ต่อการตอบสนองทางคลินิก และทางจุลชีววิทยา พบว่าค่าดังกล่าวไม่มีความสอดคล้องกับผลการตอบสนองทางคลินิก และทางจุลชีววิทยา โดยผู้ป่วยที่มีผลการรักษาที่ดี กับกลุ่มที่มีผลการรักษาที่ล้มเหลว ต่างมีค่า $\%T > MIC$ เท่ากับร้อยละ 100 เหมือนกันทั้ง 2 กลุ่ม ดังนั้นค่าดังกล่าวจึงอาจไม่เหมาะสมต่อการบ่งชี้ประสิทธิภาพของยาแวนโคมัยซิน

2.2. ค่า AUC_{24h}/MIC นอกจากค่า $\%T > MIC$ แล้ว Moise-Border และคณะ [20] ยังได้ศึกษา ค่า AUC_{24h}/MIC ซึ่งพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ให้ผลการรักษาที่ดี และกลุ่มที่ให้ผลการรักษาที่ล้มเหลว (ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 655 และ 378 ตามลำดับ, p-value = 0.0029) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีค่า AUC_{24h}/MIC ที่มากกว่า 400 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร ยังใช้จำนวนวันในการรักษาน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีก (ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 10 วัน และ 30 วัน

ตามลำดับ, p -value = 0.0402) แต่อย่างไรก็ตามค่า AUC24h/MIC ไม่ควรสูงเกินกว่า 600 มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร โดยผลจากการศึกษาของ Suzuki และคณะ [35] พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า AUC24h/MIC มากกว่า 600 มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร สามารถเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตมากกว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าอยู่ระหว่าง 400 ถึง 600 มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร ดังนั้นปัจจุบันนอกจากค่าระดับยาต่ำสุดแล้ว ค่า AUC24h/MIC จึงเป็นอีกค่าที่มีความสำคัญต่อประสิทธิผลการรักษา แต่มีข้อเสีย คือ การประเมินค่าที่ต้องใช้การคำนวณที่ยุ่งยาก และไม่นิยมในทางปฏิบัติ

ปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต

ปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤตนั้นมักเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรน้ำภายในร่างกาย หรือการทำงานของไตซึ่งใช้กำจัดยาเป็นหลัก สำหรับปัจจัยที่พบว่ามีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤตมี ดังนี้

1. ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา

1.1. อายุ

อายุที่เพิ่มขึ้นมีผลต่อการทำงานของไต โดยผู้ที่มีอายุเพิ่มขึ้นจะมีการทำงานของไตที่ลดลงจึงทำให้มีผลต่ออัตราการกำจัดยาของยาแวนโคมัยซิน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยวิกฤต [36, 37] สำหรับการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ศึกษาความสัมพันธ์ของอายุกับค่าเภสัชจลนศาสตร์โดยพบว่าอายุนั้นมีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา [5]

1.2. น้ำหนัก

น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยวิกฤตมีผลทำให้ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาแวนโคมัยซินเพิ่มขึ้น ทั้งนี้เนื่องมาจากภาวะบวมน้ำ หรือจากการได้สารน้ำเพื่อช่วยชีวิต ส่วนผลต่อค่าอัตราการกำจัดยานั้นอาจต้องพิจารณา ร่วมกับการทำงานของไตผู้ป่วย ดังนั้นหากใช้ยาในผู้ป่วยวิกฤตที่มีน้ำหนักมาก หรืออ้วน อาจพิจารณาการให้ขนาดยาที่สูงขึ้น [3, 38, 39] สำหรับการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่าน้ำหนักมีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัว และอัตราการกำจัดยา [1, 4, 6, 25, 40]

1.3. เพศ

จากการศึกษาทางด้านคลินิกพบว่า เพศหญิงมีแนวโน้มของอัตราการกำจัดยาที่น้อยกว่าเพศชาย [36] สำหรับการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ Mangin และคณะ [25] ซึ่งทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย post-sternotomy mediastinitis ที่มีภาวะวิกฤตร่วม พบว่าเพศมีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาแวนโคมัยซิน

1.4. การทำงานของระบบอวัยวะที่ล้มเหลว

1.4.1. ระบบหัวใจ และหลอดเลือด

การทำงานของระบบหัวใจ และหลอดเลือดที่ล้มเหลวส่งผลให้มีการบีบตัวของหัวใจลดลง ส่งผลให้ยาแวนโคมัยซินซึ่งสามารถละลายในน้ำได้ดีมีอัตราการกำจัดลดลง แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางรายในระยะแรกร่างกายอาจมีการปรับตัว โดยเพิ่มปริมาณเลือดไปเลี้ยงที่ไต ดังนั้นจึงสามารถพบอัตราการกำจัดยาที่เพิ่มขึ้นได้ นอกจากนี้แล้วหากผู้ป่วยมีภาวะช็อกร่วมกับภาวะพิษเหตุติดเชื้อ จะส่งผลให้ยาถูกลำเลียงไปที่บริเวณอวัยวะเป้าหมายลดลง และทำให้การรักษาล้มเหลวได้ [14, 16, 26, 36, 41-43]

1.4.2. ระบบไต (renal system)

การทำงานที่ล้มเหลวของระบบไตในผู้ป่วยวิกฤต เช่น ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) มักเกิดจากเลือดที่ไปยังบริเวณไตลดลง ทำให้อัตราการกำจัดยาแวนโคมัยซินลดลง ส่งผลให้มีระดับยาในกระแสเลือดเพิ่มมากขึ้น นอกจากระดับยาที่เพิ่มขึ้นแล้วยังมีการเพิ่มขึ้นของเสียภายในร่างกายอีกด้วย สำหรับของเสียที่เพิ่มขึ้นนั้นจะแย่งจับกับโปรตีนในกระแสเลือดแข่งกับยา ส่งผลให้มีปริมาณยาในรูปอิสระเพิ่มขึ้น นอกจากนี้แล้วในผู้ป่วยวิกฤตบางรายยังสามารถพบภาวะไตทำงานมากกว่าปกติ (augmented renal clearance) โดยภาวะดังกล่าวจะทำให้ระดับยาของผู้ป่วยลดลง [14, 16, 26, 36, 41-43] มีการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากรหลายการศึกษาที่พบว่าระดับครีเอตินินในซีรัม และอัตราการกำจัดของครีเอตินิน (creatinine clearance) มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต สำหรับอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินนั้นได้จากการประเมินโดยสูตรของ Cockcroft-Gault และ Levey รวมถึงการประเมินด้วยการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงนั้น [1, 2, 4-7, 23, 24, 26, 40, 44]

1.4.3. ระบบตับ (hepatic system)

การทำงานที่ล้มเหลวของระบบตับโดยทั่วไปจะมีผลต่อยาแวนโคมัยซินเนื่องจากการสร้างอัลบูมินที่ลดลง ส่งผลให้มีปริมาณยาในรูปอิสระเพิ่มขึ้น ซึ่งยาบางชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อผู้ป่วยได้ เนื่องจากยาแวนโคมัยซินสามารถจับกับอัลบูมินได้ในระดับปานกลาง [14, 16, 26, 36, 41-43] มีการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่า ระดับอัลบูมินในซีรัม (serum albumin) มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยาแวนโคมัยซิน [5]

1.5. การใช้อุปกรณ์ช่วยรักษาภายนอกร่างกาย

สำหรับผลต่ออัตราการกำจัดการยาแวนโคมัยซิน การใช้เครื่องช่วยฟอกเลือด เครื่องช่วยหายใจ และเครื่องพยุงการทำงานของหัวใจ และปอด สามารถทำให้อัตราการกำจัดการยาเพิ่มขึ้นได้ ซึ่งจะขึ้นกับชนิดของเยื่อที่ใช้กรอง และรูปแบบการใช้อุปกรณ์แต่ละชนิด [42, 45, 46]

1.6. ระดับความรุนแรงของภาวะวิกฤต

ระดับความรุนแรงของภาวะวิกฤตสามารถบ่งบอกถึงระดับการทำงานของอวัยวะที่ล้มเหลวได้ตั้งนั้นเป็นอีกปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าเภสัชจลนศาสตร์ได้ จากการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่าคะแนน APACHE II และคะแนน SAPS ที่ประเมินได้หลังจากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตภายใน 24 ชั่วโมง มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ โดยเฉพาะค่าอัตราการกำจัดการยาแวนโคมัยซิน แต่อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบว่าไม่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ [5, 25]

1.7. ยาที่ใช้ร่วมกับยาแวนโคมัยซิน

ยาร่วมที่มีผลต่อระบบหมุนเวียนของเลือด และการกำจัดน้ำออกจากร่างกาย เช่น กลุ่มยาขับปัสสาวะ กลุ่มยาที่ช่วยในการบีบตัวของหัวใจ รวมถึงกลุ่มยาที่มีผลต่อการทำงานของไต พบว่ามีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินซึ่งสามารถละลายได้ดีในน้ำได้ [36] จากการศึกษาของ Medellin-Garibay และคณะ [6] พบว่ายาฟูโรซีไมด์ มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดการยาแวนโคมัยซิน

1.8. โรค และภาวะร่วมของผู้ป่วย

โรคร่วมที่มีผลต่อระบบหมุนเวียนเลือด เช่น โรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมาน โรคเบาหวาน รวมถึงภาวะสูญเสียของเหลวช่องว่างที่สาม (third space loss) และภาวะช็อคกลุ่ม เช่น ภาวะเลือดออกในช่องท้อง ภาวะขาดเลือด การผ่าตัด และภาวะไหม้ของผิวหนัง สามารถทำให้อัตราการกำจัดการยา เพิ่มขึ้น หรือลดลงได้ [1, 9, 14-16, 26, 41-43]

2. ปัจจัยที่มีผลค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา

2.1. อายุ

อายุที่เพิ่มขึ้นมีผลต่อการทำงานของไต จึงทำให้มีผลต่อทั้งค่าปริมาตรการกระจายตัว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยวิกฤต [37] สำหรับการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ศึกษาความสัมพันธ์ของอายุกับค่าเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรชาวไทย พบว่าอายุนั้นมีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา [44]

2.2. น้ำหนัก

น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยวิกฤตมีผลทำให้ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาแวนโคมัยซินเพิ่มขึ้น ทั้งนี้เนื่องมาจากภาวะบวมน้ำ หรือจากการได้สารน้ำเพื่อช่วยชีวิต ส่วนผลต่อค่าอัตราการกำจัดยานั้นอาจต้องพิจารณา ร่วมกับการทำงานของไตผู้ป่วย ดังนั้นหากใช้ยาในผู้ป่วยวิกฤตที่มีน้ำหนักมาก หรืออ้วน อาจพิจารณาการให้ในขนาดยาที่สูงขึ้น [3, 38, 39] สำหรับการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่าน้ำหนักมีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัว และอัตราการกำจัดยา [1, 4, 6, 25, 26, 40]

2.3. เพศ

เพศมีผลกับปริมาตรการกระจายตัว โดยพบว่าเพศชายมีปริมาตรการกระจายตัวของยาที่มากกว่าเพศหญิง [36]

2.4. การทำงานของระบบอวัยวะที่ล้มเหลว

2.4.1. ระบบหัวใจ และหลอดเลือด (cardiovascular system)

การทำงานของระบบหัวใจ และหลอดเลือดที่ล้มเหลวส่งผลให้มีการบีบตัวของหัวใจลดลง นอกจากนี้ในผู้ป่วยวิกฤตยังอาจเกิดการรั่วซึมของสารน้ำออกนอกเส้นเลือด (capillary leakage) เพิ่มมากขึ้น ทำให้ยาแวนโคมัยซินซึ่งสามารถละลายในน้ำมีปริมาตรการกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้น [14, 16, 26, 36, 41-43]

2.4.2. ระบบทางเดินหายใจ (respiratory system)

พบว่าส่วนมากจะมีผลต่อการรักษาความผิดปกติที่ปอดในผู้ป่วยวิกฤต โดยจะทำให้การกระจายตัวของยาไปที่บริเวณปอดลดลง ส่งผลให้ระดับยาที่บริเวณอวัยวะเป้าหมายลดลง และเกิดการรักษาล้มเหลวได้ [14, 16, 26, 36, 41-43]

2.5. การให้สารน้ำเพื่อช่วยชีวิต (fluid resuscitation)

ในภาวะช็อกผู้ป่วยจะได้รับสารน้ำในปริมาณมากเพื่อเพิ่มการไหลเวียนของเลือด และการขนส่งออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อช่วยปลาย ซึ่งหากให้ในปริมาณที่มากจะส่งผลให้ยาแวนโคมัยซินซึ่งมีคุณสมบัติละลายในน้ำได้ดีอาจมีปริมาตรการกระจายตัวของยาที่เพิ่มขึ้นได้ [9, 14, 15]

2.6. การใช้อุปกรณ์ช่วยรักษาภายนอกร่างกาย (extracorporeal interventions)

การใช้เครื่องช่วยฟอกเลือด เครื่องช่วยหายใจ และเครื่องพองการทำงานของหัวใจ และปอด (extra corporeal membrane oxygenation) ในผู้ป่วยวิกฤต พบว่าอาจส่งผลให้ยาที่ละลายได้ดีในน้ำมีปริมาตรการกระจายตัวของยาที่เพิ่มขึ้น โดยที่เพิ่มขึ้นขึ้นอยู่กับความสามารถของอุปกรณ์แต่ละชนิด [42, 45, 46]

2.7. โรค และภาวะร่วมของผู้ป่วย

โรคร่วมที่มีผลต่อระบบหมุนเวียนเลือด เช่น โรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมาน โรคเบาหวาน รวมถึงภาวะสูญเสียของเหลวช่องว่างที่สาม (third space loss) และอวัยวะปกคลุม เช่น ภาวะเลือดออกในช่องท้อง ภาวะบาดเจ็บ การผ่าตัด และภาวะไหม้ของผิวหนัง อาจทำให้ปริมาตรการกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้น หรือลดลงได้ [1, 9, 14-16, 26, 41-43]

เภสัชจลนศาสตร์ประชากร

เภสัชจลนศาสตร์ประชากร หมายถึง การศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาชนิดใดชนิดหนึ่งในกลุ่มประชากรที่สนใจ เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้อธิบายกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรดังกล่าว ปัจจุบันวิธีที่นิยมที่สุด คือ nonlinear mixed effect model โดยใช้โปรแกรมทางคอมพิวเตอร์ที่เรียกว่า NONMEM โปรแกรมดังกล่าวถูกพัฒนาขึ้นโดย NONMEM project group ของมหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย ซานฟรานซิสโก ใช้ภาษา FORTRAN 77 ในการสั่งการเพื่อวิเคราะห์ข้อมูล ข้อดีของการใช้โปรแกรมดังกล่าว คือ สามารถวิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้ค่าระดับยาในเลือดที่ตรวจวัดได้ในภาวะที่แตกต่างกัน หรือในผู้ป่วยที่ต่างกันมาวิเคราะห์รวมกันได้ และสามารถอธิบายถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องทั้งที่อธิบายได้ (fixed effects) และไม่สามารถอธิบายได้ (random effects) ได้แก่ inter-individual variability และ residual variability [47, 48]

แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

1. Base model

เป็นแบบจำลองพื้นฐานในการหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากร base model ดังกล่าว ประกอบไปด้วย 2 ส่วน คือ

1.1. Structural model

แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสม โดยใช้อธิบายความสัมพันธ์ของระดับยาในเลือด และเวลาที่เปลี่ยนแปลงไป ทดสอบโดยใช้แบบจำลองชนิดต่าง ๆ เช่น แบบจำลอง 1 ห้อง และ 2 ห้อง หรือ อัตราการกำจัดยาอันดับศูนย์ (zero-order) เป็นต้น โดยค่าเภสัชจลนศาสตร์ เช่น ค่าอัตราการกำจัดยา ปริมาตรการกระจายตัวของยา จะเป็น ค่าเฉลี่ยของค่าเภสัชจลนศาสตร์ หรือเรียกว่า typical value ที่ถูกวิเคราะห์ออกมาในรูปของ fixed-effect parameters หรือ Theta (θ) [47-51]

1.2. Statistical model

เป็นแบบจำลองที่ใช้อธิบายผลที่ไม่สามารถอธิบายได้ (random effects) [47-51]

- Inter-individual variability เป็นความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้นจากความหลากหลายของปัจจัยต่าง ๆ ระหว่างบุคคล สามารถอธิบายได้ดังสมการต่อไปนี้

$$\text{Individual value} = \text{Average value} \pm \text{Inter-individual variability error}$$

ค่า inter-individual variability ที่ได้จะถูกวิเคราะห์ออกมาในรูปของ Eta (η) และมีความแปรปรวนแสดงในรูปของ Omega (ω) ใช้แบบจำลองที่ใช้อธิบายแบ่งเป็น 3 ประเภท ดังต่อไปนี้

Additive (constant variance)	: $IV_i = TV + \eta_i$
Proportional (constant coefficient of variation)	: $IV_i = TV \times (1 + \eta_i)$
Exponential (constant CV, log normal distribution)	: $IV_i = TV \times \text{EXP}(\eta_i)$ หรือ : $\ln(IV_i) = \ln(TV) + \eta_i$

เมื่อ IV_i คือ ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยคนที่ i (individual value), TV คือ typical value หรือค่าเฉลี่ยของค่าเภสัชจลนศาสตร์ และ η_i คือ ค่าความต่างระหว่างค่า IV_i และ TV หรือที่เรียกว่า inter-individual variability ของผู้ป่วยคนที่ i

- Residual variability เป็นความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้นจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น จากความแตกต่างของวิธีการวิเคราะห์ระดับยา จากการเจาะวัด เป็นต้น สามารถอธิบายได้ดังสมการต่อไปนี้

$$\text{Observed value} = \text{Predicted value} \pm \text{Residual variability error}$$

Residual variability ที่ได้จะถูกวิเคราะห์ออกมาในรูปของ Epsilon (ϵ) และมีความแปรปรวนแสดงในรูปของ Sigma (σ) ใช้แบบจำลองที่ใช้อธิบายแบ่งเป็น 4 ประเภท ดังต่อไปนี้

Homoscedastic (additive, หรือ constant variance) : $Y_{,ij} = F_{,ij} + \epsilon_{,ij}$

Heteroscedastic (proportional, หรือ constant CV) : $Y_{,ij} = F_{,ij} \times (1 + \epsilon_{,ij})$

Exponential (approximates constant CV) : $Y_{,ij} = F_{,ij} \times \text{EXP}(\epsilon_{,ij})$ หรือ

$$: \ln(Y_{,ij}) = \ln(F_{,ij}) + \epsilon_{,ij}$$

Combination Additive and Proportional : $Y_{,ij} = F_{,ij} \times (1 + \epsilon_{1,ij}) + \epsilon_{2,ij}$ หรือ

$$: Y_{,ij} = F_{,ij} + (F_{,ij} \times \epsilon_{1,ij}) + \epsilon_{2,ij}$$

เมื่อ $Y_{,ij}$ คือ observed concentration ของคนที่ i ณ เวลาที่ j , $F_{,ij}$ คือ individual predicted concentration ของคนที่ i ณ เวลาที่ j และ $\epsilon_{,ij}$ คือ ค่าความต่างระหว่าง $Y_{,ij}$ และ $F_{,ij}$ หรือที่เรียกว่า residual variability

การประเมินเลือก base model ที่เหมาะสมจะพิจารณาจากค่า OFV (objective function value) และ AIC (Akaike Information Criterion) ที่น้อยที่สุด [51]

2. Covariate model

เป็นแบบจำลองที่ได้จากการนำ base model มาหาปัจจัย (covariate) เช่น อายุ น้ำหนัก ค่าทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ โรคร่วม หรือความหลากหลายทางพันธุกรรม เป็นต้น ที่คาดว่าจะมีผลกับตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยใช้วิธี stepwise approach สำหรับแบบจำลองที่นำมาพิจารณาหา covariate model นั้นจะแยกตามลักษณะข้อมูลของปัจจัย ดังต่อไปนี้ [47-51]

2.1. แบบจำลองสำหรับปัจจัยที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง (continuous covariates)

Linear Additive

$$: TV = \theta_1 + (\theta_2 \times \text{COV})$$

Linear centered model (Centered around population median)

$$: TV = \theta_1 + \theta_2 \times (COV - COV_{median})$$

Power model

$$: TV = \theta_1 \times (COV)^{\theta_2}$$

Power model with normalized covariate (Normalized by population median)

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

Exponential model

$$: TV = \theta_1 \times \text{EXP}(\theta_2 \times COV)$$

Exponential model with normalized covariate

$$: TV = \theta_1 \times \text{EXP}[\theta_2 \times (COV - COV_{median})]$$

เมื่อ θ_1 คือ typical value หรือค่าเฉลี่ยของค่าเภสัชจลนศาสตร์ เมื่อไม่ได้รับปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงไปของแต่ละบุคคลเมื่อได้รับปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ และ COV คือปัจจัยที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง เช่น อายุ น้ำหนัก เป็นต้น

2.2. แบบจำลองสำหรับปัจจัยที่เป็นข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical covariates)

Linear model

$$: TV = \theta_1 + (\theta_2 \times COV)$$

Linear Proportional model

$$: TV = \theta_1 \times (1 + \theta_2 \times COV)$$

Power model

$$: TV = \theta_1 \times COV^{\theta_2}$$

Exponential model

$$: TV = \theta_1 \times \text{EXP} (\theta_2 \times \text{COV})$$

เมื่อ θ_1 คือ typical value หรือค่าเฉลี่ยของค่าเกสัชจลนศาสตร์ เมื่อไม่ได้รับปัจจัยที่มีผลต่อค่าเกสัชจลนศาสตร์นั้น θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงไปของแต่ละบุคคลเมื่อได้รับปัจจัยที่มีผลต่อค่าเกสัชจลนศาสตร์ และ COV คือ covariates ที่มีลักษณะข้อมูลเป็นแบบกลุ่ม (categorical data) เช่น 0 เมื่อเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการฟอกไต หรือ 1 เมื่อเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไต เป็นต้น

การวิเคราะห์หา covariate model

Stepwise approach เป็นวิธีการที่ใช้ในการวิเคราะห์หา covariate model ประกอบไปด้วย 2 ขั้นตอน [47-51] ดังนี้

1. ขั้นตอนการเติมไปข้างหน้า (forward addition) เป็นขั้นตอนแรกในการหา covariate model ที่เหมาะสม เป็นการเพิ่มปัจจัยที่ต้องการศึกษาทีละ 1 ปัจจัยเข้าไปใน base model ปัจจัยที่ผ่านเกณฑ์จะถูกนำเข้ามาใช้ในแบบจำลองรูปแบบเต็ม (full model) สำหรับเกณฑ์ในการประเมินเพื่อคัดปัจจัยที่มีผลนั้นจะประเมินจากค่า OFV ของ covariate model ที่ลดลงมากที่สุดอันดับแรกตามเกณฑ์ ทางสถิติที่ต้องการศึกษา เช่น ลดลงอย่างน้อยเท่ากับ 3.84 ($\chi^2 = 3.84$, degree of freedom = 1, p-value = 0.05) โดยจะถือว่าปัจจัยนั้นมีผลต่อค่าเกสัชจลนศาสตร์ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05 หลังจากนั้นให้นำปัจจัยอื่น ๆ ทดสอบต่อไปจนไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

2. ขั้นตอนการกำจัดย้อนหลัง (backward elimination) เป็นขั้นตอนหลังการนำปัจจัยออกจากแบบจำลองรูปแบบเต็ม ทีละ 1 ปัจจัย หากปัจจัยใดนำออกแล้วทำให้มีค่า OFV เพิ่มขึ้นอย่างน้อยเท่ากับเกณฑ์ทางสถิติที่ต้องการศึกษา เช่น 6.64 ($\chi^2 = 6.64$, degree of freedom = 1, p-value = 0.01) หรือ 7.88 ($\chi^2 = 7.88$, degree of freedom = 1, p-value = 0.005) ขึ้นอยู่กับแต่ละการศึกษา โดยจะถือว่าปัจจัยนั้นมีผลต่อค่าเกสัชจลนศาสตร์ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.01 และ 0.005 ตามลำดับ และจะยังคงอยู่ในแบบจำลองต่อไปแต่หากน้อยกว่าจะถูกตัดออก จากนั้นให้ทำการทดสอบต่อไปจนครบทุกปัจจัยที่อยู่ในแบบจำลองรูปแบบเต็ม แบบจำลองสุดท้าย (full model) ที่ได้จากขั้นตอนนี้จะเรียกว่าแบบจำลองสุดท้าย

สำหรับการเพิ่มขึ้นของค่า OFV ในขั้นตอนการกำจัดย้อนหลังนั้น จะต้องเป็นค่าที่มีระดับนัยสำคัญทางสถิติ ที่น้อยกว่าในขั้นตอนการเติมไปข้างหน้า

การประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit)

เป็นการประเมินความสอดคล้องของค่าระดับยาที่ได้จากการทำนายของแบบจำลองที่สร้างขึ้น กับค่าระดับยาที่วัดได้จริงโดยการพล็อตกราฟ แบ่งออกเป็น 2 รูปแบบ คือ

1. การพล็อตกราฟระหว่างค่าระดับยาที่ได้จากการทำนายโดยแบบจำลอง เปรียบเทียบกับค่าระดับยาที่วัดได้จริง เพื่อประเมินความสอดคล้องสัมพันธ์กันของค่าทั้ง 2 ค่า ซึ่งสามารถพิจารณาได้จากการกระจายตัวของข้อมูลที่เข้าใกล้ identity line (เส้นสมการ $y = x$ เมื่อ y คือ ค่าระดับยาที่ได้จากการทำนายโดยแบบจำลอง และ x คือ ค่าระดับยาที่วัดได้จริง) [47]

2. การพล็อตกราฟระหว่างค่าระดับยาที่ได้จากการทำนายโดยแบบจำลอง กับ ค่า conditional weighted residuals เพื่อประเมินความถูกต้องในการทำนาย ซึ่งสามารถพิจารณาจากค่าที่ไม่ควรเกิน ± 3 [47]

การทดสอบแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

การทดสอบแบบจำลอง เป็นการทดสอบความถูกต้อง และความแม่นยำของแบบจำลอง โดยใช้ข้อมูลจากกลุ่มการทดสอบ (validation group) ซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท คือ [47-51]

1. การทดสอบภายใน (Internal validation) ทำได้ 3 วิธี ดังนี้

1.1. Cross-validation เป็นการแบ่งจำนวนข้อมูลที่มี เป็น k กลุ่ม กลุ่มละเท่า ๆ กันโดย 1 กลุ่มจะถูกแบ่งออกมาเป็นกลุ่มใช้ทดสอบแบบจำลอง จำนวนครั้งในการทดสอบจะเท่ากับจำนวนกลุ่มที่แบ่ง มักใช้ในกรณีที่มีจำนวนข้อมูลน้อย ๆ

1.2. Bootstrap resampling technique เป็นการสร้างกลุ่มตัวอย่างขึ้นมาใหม่ โดยการสุ่มเลือกมาจากตัวอย่างทั้งหมดแล้วนำมาใช้ทดสอบแบบจำลอง โดยมักจะทำการสร้างกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ทดสอบจำนวน 50 ถึง 2000 ตัวอย่าง

1.3. Split-sample method เป็นการแบ่งกลุ่มข้อมูลที่ใช้สร้างแบบจำลองออกเป็น 2 กลุ่ม แต่ใช้เพียง 1 กลุ่มในการทดสอบแบบจำลอง

2. การทดสอบภายนอก (External validation) เป็นการทดสอบแบบจำลองโดยใช้ข้อมูลกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ข้อมูลที่ใช้ในการสร้างแบบจำลอง

สำหรับวิธีที่ใช้ประเมินแบบจำลองมี 2 วิธี ดังนี้

1. Mean prediction error (MPE) เป็นค่าที่ใช้ประเมินอคติของแบบจำลอง คำนวณได้จากสมการ [53] ดังนี้

$$MPE = \frac{1}{N} \times \sum (\text{prediction concentration} - \text{observed concentration})$$

เมื่อ N คือ จำนวนข้อมูลทั้งหมด, prediction concentration คือ ค่าระดับยาที่ได้จากการทำนายโดยแบบจำลอง และ observed concentration คือ ค่าระดับยาที่วัดได้จริง

2. Mean square error (MSE) หรือ Root mean square error (RMSE) เป็นค่าที่ใช้ประเมินความเที่ยงของแบบจำลอง คำนวณได้จากสมการ [53] ดังนี้

$$MSE = \frac{1}{N} \times \sum (\text{prediction concentration} - \text{observed concentration})^2$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \times \sum (\text{prediction concentration} - \text{observed concentration})^2}$$

เมื่อ N คือ จำนวนข้อมูลทั้งหมด, prediction concentration คือ ค่าระดับยาที่ได้จากการทำนายโดยแบบจำลอง และ observed concentration คือ ค่าระดับยาที่วัดได้จริง

การคำนวณช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval) ของค่า MPE และค่า MSE สามารถคำนวณได้จากสมการ [52] ดังต่อไปนี้

$$95\% \text{ CI} = \bar{x} \pm t_{0.05(N-1)} SE_{\bar{x}}$$

เมื่อ \bar{x} คือ ค่า MPE หรือค่า MSE $t_{0.975(N-1)}$ คือ ค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 95 (percentile 95th) ของการแจกแจงแบบที (t-distribution) ที่ degrees of freedom เท่ากับ N - 1 เมื่อ N คือ จำนวนข้อมูลทั้งหมด ซึ่งในการวิจัยนี้จะเท่ากับ 1.96 (N > 120) และ $SE_{\bar{x}}$ คือ ค่า standard error ของค่า MPE หรือค่า RMSE สามารถคำนวณได้จากสมการดังต่อไปนี้ [52]

$$SE_{\bar{x}} = \frac{\sqrt{\sum (\text{prediction concentration} - \text{MPE, MSE หรือ RMSE})^2}}{N}$$

การจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

การจำลองโดยวิธีมอนติคาร์โลเพื่อหาแผนกำหนดการใช้ยา

การหาแผนกำหนดการใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มนั้น สามารถทำได้โดยใช้วิธีมอนติคาร์โลจำลองค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร แล้วนำมาคำนวณให้อยู่ในรูปของค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่เหมาะสมกับยาปฏิชีวนะชนิดนั้น ๆ เพื่อเปรียบเทียบกับเป้าหมายในการรักษาของยาปฏิชีวนะ (pharmacodynamics target: PDT) แต่ละชนิด ก่อนประเมินความเหมาะสม และเลือกแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมที่สุด

การจำลองโดยวิธีมอนติคาร์โล

การจำลองโดยวิธีมอนติคาร์โล เป็นกระบวนการทางสถิติที่ใช้จำลองข้อมูล โดยจะใช้สร้างชุดข้อมูลของค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่มีอยู่จำนวนน้อยให้เพิ่มมากขึ้นตามจำนวนที่ต้องการ การจำลองข้อมูลดังกล่าวมีวัตถุประสงค์เพื่ออธิบายลักษณะภาพรวมของเหตุการณ์ที่อาจพบได้เมื่อนำไปใช้กับผู้ป่วยที่มีจำนวนมากขึ้น ปัจจุบันพบว่า การจำลองโดยวิธีมอนติคาร์โลนั้นสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้อย่างหลากหลายโดยเฉพาะอย่างยิ่งการเลือกใช้แผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมต่อการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะของเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างไปจากผู้ป่วยทั่วไป วิธีการจำลองโดยวิธีมอนติคาร์โลนั้นจะอาศัยหลักการสุ่มตามลักษณะการกระจายตัว และลักษณะตัวแทนของข้อมูล เช่น ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือความถี่ของข้อมูล ของค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากร [1, 32, 34, 39, 44]

เป้าหมายในการรักษาตามดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

เป้าหมายของการรักษา หรือเรียกอีกอย่างว่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ เป็นค่าที่มีสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการรักษาซึ่งนำมาใช้เป็นเป้าหมายในการเลือกขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วย ดังที่แสดงในตารางที่ 4 [9, 14-16, 21]

ตารางที่ 4 ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ใช้เป็นเป้าหมายในการรักษา

ยาปฏิชีวนะ	ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์	เป้าหมายที่ใช้ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย	เป้าหมายในการรักษา ^b (สำหรับผู้ป่วยวิกฤต)
กลุ่มยาเพนิซิลิน	%T>MIC	≥ 40-50	≥ 40-50 (70-100)
กลุ่มยาเซฟาโลสปอริน	%T>MIC	≥ 40-70	45-100 หรือ 95-100 %T>4-5xMIC (70-100)
กลุ่มยาคาร์บาเพเนม	%T>MIC	≥ 40	≥ 50-75 หรือ 100 %T>4-5xMIC (70-100)
กลุ่มยาโมโนแบคแทม	%T>MIC	≥ 50	(70-100)
ยาแวนโคไมซิน	AUC _{24h} /MIC	86-460	400-600 (≥ 400)
ยาโคลิสติน	AUC _{24h} /MIC	7-65	ไม่มีข้อมูล
กลุ่มยาอะมิโนไกลโคไซด์	AUC _{24h} /MIC	80-160	50-100
	C _{max} /MIC	8-10	≥ 8-10 (≥ 10)
กลุ่มยาฟลูออโรควิโนโลน	AUC _{24h} /MIC	30-200 หรือ > 125 ^a	35-250 (> 125)
	C _{max} /MIC	≥ 8	≥ 8
ยาแดปโตไมซิน	AUC _{24h} /MIC	388-537	> 666
	C _{max} /MIC	59-94	ไม่มีข้อมูล

หมายเหตุ-

a หมายถึง เป้าหมายในการรักษาสำหรับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ,

b หมายถึง เป้าหมายที่ให้ผลทั้งผลลัพธ์ทางด้านคลินิกที่หาย (clinical cure) และชีววิทยาที่หาย (biological cure)

การประเมินแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสม

หลังจากจำลองข้อมูล และคำนวณค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ แล้วการเลือกแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมนั้น สามารถทำได้โดยการประเมินดังนี้

1. Probability of target attainment (PTA) คือ ความน่าจะเป็นที่ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์จากการจำลองจะถึงตามค่าเป้าหมายในการรักษาในแต่ละค่า MIC ของ

เชื้อแบคทีเรียที่สนใจ โดยค่า MIC ที่นำมาพิจารณานั้นจะพิจารณาจากค่า MIC ที่พบในข้อมูลการกระจายตัวซึ่งสามารถหาได้จาก 3 แหล่งคือ จากโรงพยาบาลที่ทำการวิจัยโดยตรง จากการศึกษาทางด้านจุลชีววิทยา หรือจากการรวบรวมในระดับประเทศ หรือทวีป เช่น EUCAST เป็นต้น [2, 53, 54]

2. Cumulative fraction of response (CFR) คือ สัดส่วนสะสมของ PDT ที่เจาะจงต่อเชื้อในแต่ละแบบแผนการให้ยา ซึ่งใช้ประเมินโอกาสที่ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์จากการจำลองจะถึงตามค่า PTA สำหรับทุก ๆ ค่าของ MIC สามารถคำนวณได้จากสมการดังนี้

$$CFR = \sum (PTA_i \times F_i)$$

เมื่อ PTA_i คือ ค่าความน่าจะเป็นที่ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่จำลองได้จะถึงตามค่า PDT ในแต่ละค่า MIC, F_i คือ สัดส่วนของจำนวนเชื้อแบคทีเรียที่พบในแต่ละค่า MIC และ i คือ ลำดับของค่า MIC ที่พบในข้อมูลการกระจายตัวของเชื้อแต่ละชนิดจากค่าน้อยไปมาก [53]

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และการหาแผนกำหนดการใช้ยาโดยการจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ของยาแวนโคมัยซิน

จากการสืบค้นข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 ถึง 2016 พบการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต จำนวน 19 การศึกษา เป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยไตทดแทนชนิดต่าง ๆ 7 การศึกษา การศึกษาในผู้ใหญ่ 6 การศึกษา การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไหม้ของผิวหนัง 1 การศึกษา การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะบาดเจ็บ 1 การศึกษา เป็นการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก 2 การศึกษา และเป็นการศึกษาผลการรักษาด้วยการใช้เครื่องพุงการทำงานของหัวใจ และปอด 2 การศึกษา

สำหรับการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยชาวไทยพบทั้งหมด 3 การศึกษา สำหรับการศึกษาที่รวบรวมไว้ในการศึกษาในครั้งนี้มีทั้งหมด 9 การศึกษา คือ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤตผู้ใหญ่ ผู้ป่วยที่มีภาวะไหม้ของผิวหนัง และภาวะบาดเจ็บรวม 8 การศึกษา และการศึกษาในประชากรชาวไทยทั่วไปอีก 1 การศึกษา

การศึกษาแรกศึกษาในปี ค.ศ. 2006 Llopis-Salvia และคณะ [4] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤตชาวสเปน มีอายุอยู่ในช่วง 18 ถึง 77 ปี ศึกษาโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ใช้จำนวนผู้ป่วยสำหรับสร้างแบบจำลองจำนวน 30 ราย และระดับยาจำนวน 234

ตัวอย่าง ทดสอบแบบจำลองโดยการทดสอบภายนอก ใช้จำนวนผู้ป่วย 20 ราย และระดับยาจำนวน 103 ตัวอย่าง พบว่ายาวานโคมัยซินในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตมีลักษณะแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ 2 ห้อง ค่าเฉลี่ยในประชากรของค่าอัตราการกำจัดยาเท่ากับ 57.6 มิลลิลิตรต่อนาที่ (เมื่อคิดจากค่าเฉลี่ยน้ำหนักเท่ากับ 75 กิโลกรัม) ค่าอัตราการกำจัดยาระหว่างห้องเท่ากับ 7.48 ลิตรต่อชั่วโมง ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาในห้องกลางเท่ากับ 0.41 ลิตรต่อกิโลกรัม และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาในห้องรอบข้างเท่ากับ 1.32 ลิตรต่อกิโลกรัม ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา ได้แก่ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่ได้จากการคำนวณโดยสมการของ Cockcroft-Gault และน้ำหนัก สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาทั้งห้องกลาง และห้องรอบข้าง คือ น้ำหนัก โดยแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ได้มีดังนี้

$$CL \text{ (ลิตรต่อชั่วโมง)} = 0.034 \times CrCl + 0.015 \times TBW$$

โดยที่ CrCl คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่ได้จากการคำนวณโดยสมการของ Cockcroft-Gault (มิลลิลิตรต่อนาที่) และ TBW คือ น้ำหนักอายุ (กิโลกรัม)

$$Vc \text{ (ลิตรต่อกิโลกรัม)} = 0.414 \times TBW$$

$$Vp \text{ (ลิตรต่อกิโลกรัม)} = 1.32 \times TBW$$

โดยที่ TBW คือ น้ำหนักอายุ (กิโลกรัม)

สำหรับการศึกษานี้ศึกษาเฉพาะทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ไม่ได้ศึกษาเพื่อหาแผน กำหนดการใช้ยาแวนโคมัยซินที่เหมาะสมต่อจากนั้น

ปี ค.ศ.2007 Fernández de Gatta M และคณะ [5] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤตชาวสเปน มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 59.3 ± 16.9 ปี ศึกษาโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ใช้จำนวนผู้ป่วยสำหรับสร้างแบบจำลองจำนวน 46 ราย และระดับยาจำนวน 233 ตัวอย่าง ไม่ได้ทำการทดสอบแบบจำลอง พบว่ายาวานโคมัยซินในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตมีลักษณะแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ 1 ห้อง พบว่าค่ากลางของอัตราการกำจัดยาเท่ากับ 0.72 มิลลิลิตรต่อนาที่ต่อกิโลกรัม ค่ากลางของปริมาตรการกระจายตัวของยาเท่ากับ 0.98 ลิตรต่อกิโลกรัม ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา ได้แก่ อายุ คะแนน APACHE II ระดับอัลบูมินในซีรัม อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่ได้จากการคำนวณโดยสมการของ Levey และอัตราการกำจัดของครีเอตินินโดยการวัด สำหรับแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ได้มี 2 แบบจำลอง คือ

$$\text{CL (มิลลิลิตรต่อนาที่ต่อกิโลกรัม)} = 0.66 - 0.016 \times \text{AGE} - 0.006 \times \text{ApII} + 0.38 \times \text{Ab} + 0.562 \times \text{CrCl}_m \text{ และ}$$

$$\text{CL (มิลลิลิตรต่อนาที่ต่อกิโลกรัม)} = 0.872 - 0.015 \times \text{AGE} - 0.007 \times \text{ApII} + 0.234 \times \text{Ab} + 0.346 \times \text{CrCl}_e$$

โดยที่ AGE คือ อายุ (ปี) ApII คือ คะแนน APACHE II Ab คือ ระดับอัลบูมินในซีรัม (กรัมต่อเดซิลิตร) CrCl_e คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่ได้จากการคำนวณโดยสมการของ Levey (มิลลิลิตรต่อนาที่ต่อกิโลกรัม) และ CrCl_m คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินโดยการวัด (มิลลิลิตรต่อนาที่ต่อกิโลกรัม)

นอกจากนี้ยังได้หาแผนกำหนดการใช้ยาแวนโคมัยซินที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตโดยมีเป้าหมายในการรักษา คือ ค่า AUC/MIC ที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 400 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร จำลองค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยวิธีมอนติคาร์โลทั้งหมด 10000 ชุดข้อมูล ผลพบว่าการใช้ยาแวนโคมัยซินในการรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Staphylococcus* spp ที่ไวต่อยากลุ่มไกลโคเพปไทด์ ต้องใช้ขนาดยาต่อวันสูงถึง 3000 มิลลิกรัม ถึงจะมีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 70 หากใช้ขนาดยาสูงสุดตามแนวทางมาตรฐานที่แนะนำ คือ 2000 มิลลิกรัมต่อวัน มีเพียง 3 เชื้อเท่านั้น ที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 70 ได้แก่ เชื้อ *Staphylococcus aureus* (ร้อยละ 78) เชื้อ *Streptococcus pneumoniae* (ร้อยละ 97.5) และเชื้อ *Enterococcus faecium* (ร้อยละ 82) นอกจากนี้สำหรับเชื้อกลุ่ม *Staphylococcus* spp ที่ไวต่อยากลุ่มไกลโคเพปไทด์ในระดับปานกลาง (GISA) อาจต้องใช้ขนาดยาต่อวันสูงถึง 5000 มิลลิกรัม ถึงจะมีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 70

ปี ค.ศ.2010 Revilla และคณะ [2] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤตชาวสเปน ใช้ผู้ป่วยที่มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 61.1 ± 16.3 ปี และเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตศึกษาโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ใช้จำนวนผู้ป่วยสำหรับสร้างแบบจำลองจำนวน 191 ราย และระดับยาจำนวน 596 ตัวอย่าง ทำการทดสอบแบบจำลองโดยการทดสอบภายนอก ใช้จำนวนผู้ป่วย 46 ราย และระดับยาจำนวน 73 ตัวอย่าง พบว่ายาแวนโคมัยซินในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตมีลักษณะแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ 1 ห้องจาก base model พบว่าค่าอัตราการกำจัดยาเฉลี่ยเท่ากับ 1.1 มิลลิลิตรต่อนาที่ต่อกิโลกรัมค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาเฉลี่ยเท่ากับ 3.17 ลิตรต่อกิโลกรัม ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา ได้แก่ อัตราการกำจัดของครีเอตินินโดยการวัด 24 ชั่วโมง และอายุ สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ได้แก่ ระดับครีเอตินินในซีรัม สำหรับแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ได้คือ

$$\text{CL (มิลลิลิตรต่อนาที่ต่อกิโลกรัม)} = 0.67 \times \text{CrCl} + \text{AGE}^{-0.24}$$

โดยที่ CrCl คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินโดยการวัด 24 ชั่วโมง (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อกิโลกรัม) และ AGE คือ อายุ (ปี)

$$V \text{ (ลิตรต่อกิโลกรัม)} = 0.82 \times 2.49^A$$

โดยที่ A เท่ากับ 0 เมื่อระดับครีเอตินินในซีรัมน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และ เท่ากับ 0 เมื่อระดับครีเอตินินในซีรัมมากกว่า 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

นอกจากนี้ยังได้หาแผนกำหนดการใช้ยาแวนโคมัยซินที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตโดยมีเป้าหมายในการรักษา คือ ค่า AUC/MIC ที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 400 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร จำลองค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยวิธีมอนติคาร์โลทั้งหมด 10000 ชุดข้อมูล ข้อมูลของค่า MIC ได้จากฐานข้อมูลของ EUCAST พบว่าการใช้ยาแวนโคมัยซิน 2000 มิลลิกรัมต่อวันตามที่แนะนำสำหรับรักษาการติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดของครีเอตินินน้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาที และอายุมากกว่า 65 ปี มีค่า CFR เท่ากับร้อยละ 95.5 และเท่ากับร้อยละ 33.4 กรณีที่มีอัตราการกำจัดของครีเอตินินมากกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาที และอายุน้อยกว่า 65 ปี สำหรับเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่ไวต่อยาแวนโคมัยซินในระดับปานกลาง (VISA) มีค่า CFR เท่ากับร้อยละ 23.9 และร้อยละ 0.2 เท่านั้น ดังนั้นจึงอาจจำเป็นต้องให้ขนาดยาที่มากกว่า 2000 มิลลิกรัมต่อวันในการรักษา

การศึกษาต่อมาในปีเดียวกันของ Dolton และคณะ [1] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยที่มีภาวะไหม้ของผิวหนังมากกว่าร้อยละ 10 ของพื้นที่ผิวทั้งหมด ชาวออสเตรเลีย ศึกษาแบบย้อนหลังเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าว ใช้ผู้ป่วยที่มีภาวะไหม้ของผิวหนังจำนวน 37 ราย อายุเฉลี่ยเท่ากับ 34 ปี (พิสัย 15 ถึง 88 ปี) จำนวนระดับยาที่วิเคราะห์เฉลี่ย 4 ตัวอย่างต่อราย และผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าวจำนวน 33 ราย อายุเฉลี่ยเท่ากับ 72 ปี (พิสัย 38 ถึง 95 ปี) จำนวนระดับยาที่วิเคราะห์เฉลี่ย 2 ตัวอย่างต่อราย พบว่ายาแวนโคมัยซินในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตมีลักษณะแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ 2 ห้อง ทำการทดสอบแบบจำลองโดยการทดสอบภายในโดยวิธี bootstrap จำนวน 1000 ครั้ง พบว่าอัตรา การกำจัดยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยที่มีภาวะไหม้ของผิวหนังสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ย 5.9 ± 3.1 ลิตรต่อชั่วโมง เทียบกับ 3.4 ± 1.8 ลิตรต่อชั่วโมง, $p\text{-value} < 0.001$) สำหรับค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาพบว่าไม่แตกต่างกัน ส่งผลให้ผู้ป่วยที่มีภาวะไหม้ของผิวหนังนั้นมีระดับยาต่ำสุดที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย (ค่ากลาง 6.4 มิลลิกรัมต่อลิตร เทียบกับ 9.2

มิลลิกรัมต่อลิตร, p -value = 0.004). ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา ได้แก่ อัตราการกำจัดของ ครีเอตินิน สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาห้องกลาง ได้แก่ น้ำหนัก และ ภาวะไหม้ของผิวหนัง แต่สำหรับค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาห้องรอบข้างมีเพียง น้ำหนัก เท่านั้น ที่มีผล แบบจำลอง ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ได้คือ

$$CL \text{ (ลิตรต่อชั่วโมง)} = 4.7 \times (CLCR/6.53) \times \text{EXP} (0.57 + \text{BOVCL})$$

โดยที่ CrCl คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่ได้จากการคำนวณโดยสมการของ Cockcroft-Gault (มิลลิลิตรต่อนาที)

$$V_c \text{ (ลิตร)} = (68.4 \times \text{WT}/70 - 33.1 \times \text{BURN}) \times \text{EXP} (0.43 + \text{BOWVc})$$

$$V_p \text{ (ลิตร)} = 73 \times \text{WT}/70 \times \text{EXP} (1.31)$$

โดยที่ WT คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม) และ BURN คือ การมี/ไม่มีภาวะไหม้ของผิวหนัง

ปี ค.ศ.2011 Roberts และคณะ [3] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซิน ในผู้ป่วยวิกฤตชาวเบลเยียมที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 58.1 ± 14.8 ปี ศึกษาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง ใช้ผู้ป่วยสำหรับการสร้างแบบจำลองจำนวน 206 ราย และระดับยา จำนวน 579 ตัวอย่าง ทดสอบแบบจำลองโดยการทดสอบภายใน ใช้วิธี bootstrap จำลองข้อมูล จำนวน 1000 ครั้ง พบว่ายาแวนโคมัยซินในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตมีลักษณะแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ 1 ห้อง จาก base model พบว่าค่าอัตราการกำจัดยาเฉลี่ยเท่ากับ 4.6 ลิตรต่อ ชั่วโมง ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาเฉลี่ยเท่ากับ 1.5 ลิตรต่อกิโลกรัม ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา ได้แก่ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง สำหรับ ปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ได้แก่ น้ำหนัก สำหรับแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ได้คือ

$$CL \text{ (ลิตรต่อชั่วโมง)} = \text{THETA} (CL) \times \text{CrCl}/100$$

โดยที่ CrCl คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (มิลลิลิตรต่อ นาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร)

$$V \text{ (ลิตรต่อกิโลกรัม)} = \text{THETA} (V) \times \text{TBW}$$

โดยที่ TBW คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม)

จากการจำลองข้อมูลเพื่อหาแผนกำหนดการให้ยาแวนโคมัยซิน โดยมีเป้าหมายคือระดับยาต่ำสุดไม่ควรต่ำกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตร พบว่าการให้ยา loading dose 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมสามารถทำ

ให้ระดับยาต่ำสุดถึงตามเป้าหมายในการรักษาเร็วขึ้น แต่อย่างไรก็ตามต้องพิจารณาค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินินร่วมด้วย หากค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินินลดลงอาจจำเป็นต้องใช้ขนาดที่สูงขึ้น

การศึกษาต่อมาในปีเดียวกันเป็นการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคไมซินในชาวไทยการศึกษาแรกโดย Purwonugroho และคณะ [44] เก็บข้อมูลย้อนหลัง ใช้ผู้ป่วยสำหรับการสร้างแบบจำลองจำนวน 212 ราย ซึ่งมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 66.62 ± 18.38 ปี และใช้ระดับยาจำนวน 391 ตัวอย่าง ทดสอบแบบจำลองโดยการทดสอบภายนอก ใช้ผู้ป่วย 34 ราย และระดับยาจำนวน 68 ตัวอย่าง พบว่ายาแวนโคไมซินในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตมีลักษณะแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ 2 ห้อง จาก base model พบว่าค่าอัตราการกำจัดยาเฉลี่ยเท่ากับ 1.56 ลิตรต่อชั่วโมง ค่าอัตราการกำจัดยาระหว่างห้องเฉลี่ยเท่ากับ 6.95 ลิตรต่อชั่วโมง ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาห้องกลาง และห้องรอบข้างเฉลี่ยเท่ากับ 0.63 และ 0.77 ลิตรต่อกิโลกรัม ตามลำดับ ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่ได้จากการคำนวณโดยสมการของ Cockcroft-Gault และปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ห้องกลาง คือ อายุ สำหรับแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ได้คือ

$$CL \text{ (ลิตรต่อชั่วโมง)} = 0.044 \times CrCl$$

โดยที่ CrCl คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่ได้จากการคำนวณโดยสมการของ Cockcroft-Gault (มิลลิลิตรต่อนาที)

$$Vc \text{ (ลิตร)} = 0.542 \times AGE$$

โดยที่ AGE คือ อายุ (ปี)

ปี ค.ศ.2014 Katip และคณะ [8] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคไมซินในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกร่วมกับพิษเหตุติดเชื้อชาวไทย จำนวน 12 ราย ซึ่งมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 57.25 ± 18.75 ปี (พิสัย 26 ถึง 86 ปี) ใช้ระดับยาโดยการเก็บข้อมูลไปข้างหน้าจำนวน 13 ตัวอย่างต่อราย พบว่ายาแวนโคไมซินมีลักษณะแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ 2 ห้อง จาก base model พบว่าค่าอัตราการกำจัดยาเฉลี่ยเท่ากับ 3.34 ± 1.39 ลิตรต่อชั่วโมง ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาห้องกลาง เฉลี่ยเท่ากับ 0.14 ± 1.4 ลิตรต่อกิโลกรัม จากการทดสอบปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากรไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา สำหรับการหาแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้กำหนดเป้าหมายในการรักษา คือ ค่า AUC/MIC ที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 400 และ 450 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร จำลองค่าเภสัช

จลนศาสตร์ประชากรโดยวิธีมอนติคาร์โลทั้งหมด 10000 ชุดข้อมูล พบว่าสำหรับการรักษาการติดเชื้อกลุ่ม *Staphylococcus* spp. ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.125 และ 0.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร การให้ยาแวนโคมัยซิน loading dose 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วย 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง มีค่า PTA ที่มากกว่าร้อยละ 90 แต่กรณีนี้ที่เชื้อมีค่า MIC เท่ากับ 1 และ 1.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร การให้ยาต่อหลังจากให้ยาต่อขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 6, 8 และ 12 ชั่วโมง และ ทุก 6 และ 8 ชั่วโมง จะมีค่า PTA ที่มากกว่าร้อยละ 90

ปี ค.ศ.2015 Dedkaew และคณะ [7] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤตชาวไทย ใช้ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต และกึ่งวิกฤต มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 65.7 ± 17.6 ปี ใช้จำนวนตัวอย่างในการสร้างแบบจำลองจำนวน 138 ราย (เป็นผู้ป่วยที่เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน 134 ราย และเก็บข้อมูลไปข้างหน้าโดยเจาะระดับยาแบบถี่ 4 ราย) และใช้ระดับยาจำนวน 299 ตัวอย่าง พบว่ายาแวนโคมัยซินในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตมีลักษณะแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ 2 ห้อง มีค่าอัตราการกำจัดยาเฉลี่ยเท่ากับ 3.39 ลิตรต่อชั่วโมง ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาห้องกลาง และห้องรอบข้างเฉลี่ยเท่ากับ 24.92 และ 24.6 ลิตร ตามลำดับ จากปัจจัยที่ทำการศึกษา 3 ปัจจัย ได้แก่ อายุ เพศ และ อัตราการกำจัดของครีเอตินิน พบอัตราการกำจัดของครีเอตินิน เท่านั้นที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา แบบจำลองที่ได้คือ

$$CL \text{ (ลิตรต่อชั่วโมง)} = 0.27 \times CrCl^{0.63}$$

โดยที่ CrCl คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่ได้จากการคำนวณโดยสมการของ Cockcroft-Gault (มิลลิลิตรต่อนาที)

ปี ค.ศ.2016 Medellin-Garibay และคณะ [6] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยที่มีภาวะบาดเจ็บชาวสเปน มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 74.3 ± 14 ปี เก็บข้อมูลย้อนหลัง ใช้ผู้ป่วยสำหรับการสร้างแบบจำลองจำนวน 118 ราย และระดับยาจำนวน 392 ตัวอย่าง ทำการทดสอบแบบจำลองโดยการทดสอบภายนอก ใช้ผู้ป่วย 40 ราย และระดับยาจำนวน 119 ตัวอย่าง พบว่ายาแวนโคมัยซินในกลุ่มดังกล่าวมีลักษณะแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ 2 ห้องจาก มีค่าอัตราการกำจัดยาเฉลี่ยเท่ากับ 2.2 ลิตรต่อชั่วโมง ค่าอัตราการกำจัดยาระหว่างห้องเฉลี่ยเท่ากับ 0.75 ลิตรต่อชั่วโมง ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาห้องกลาง และห้องรอบข้างเฉลี่ยเท่ากับ 57.6 และ 155 ลิตร ตามลำดับ ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา ได้แก่ อัตราการกำจัด

ของครีเอตินินโดยการวัด 24 ชั่วโมง และอายุ สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาได้แก่ ระดับครีเอตินินในซีรัม สำหรับแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ได้คือ

$$CL \text{ (ลิตรต่อชั่วโมง)} = 0.49 \times CrCl \text{ หรือ}$$

$$CL \text{ (ลิตรต่อชั่วโมง)} = 0.34 \times CrCl \text{ (กรณีที่มีการใช้ยาฟูโรซีไมด์ร่วมด้วย)}$$

โดยที่ CrCl คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่ได้จากการคำนวณโดยสมการของ Cockcroft-Gault (มิลลิลิตรต่อนาที)

$$Vc \text{ (ลิตรต่อกิโลกรัม)} = 0.74 \times TBW \text{ (กรณีที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี) หรือ}$$

$$Vc \text{ (ลิตรต่อกิโลกรัม)} = 1.07 \times TBW \text{ (กรณีที่อายุมากกว่า 65 ปี)}$$

$$Vp \text{ (ลิตรต่อกิโลกรัม)} = 5.86 \times TBW$$

โดยที่ TBW คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม)

ทำการหาแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะบาดเจ็บโดยมีเป้าหมายคือค่า AUC/MIC ที่มีค่ามากกว่า 400 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร และระดับยาต่ำสุดอยู่ระหว่าง 15 ถึง 20 มิลลิกรัมต่อลิตร จำลองค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากรทั้งหมด 200 ชุดข้อมูล สามารถสร้างแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แผนกำหนดการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะบาดเจ็บ

กรณีที่ไม่ได้รับยาฟูโรซีไมด์ร่วม		กรณีที่ได้รับยาฟูโรซีไมด์ร่วม	
อัตราการกำจัด ครีเอตินิน (มิลลิลิตรต่อนาที)	ขนาดยา (มิลลิกรัม)/ ระยะห่างการให้ยา (ชั่วโมง)	อัตราการกำจัด ครีเอตินิน (มิลลิลิตรต่อนาที)	ขนาดยา (มิลลิกรัม)/ ระยะห่างการให้ยา (ชั่วโมง)
น้อยกว่า 25	750/24	น้อยกว่า 20	500/24
26-35	1000/24	20-35	750/24
36-54	500/12	36-54	1000/24
55-84	750/12	55-84	1500/24
85-110	1000/12	85-110	750/12
111-130	1250/12	111-150	1000/12
มากกว่า 130	1500/12	มากกว่า 150	1250/12

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับยาแวนโคมัยซินในการรักษา ณ โรงพยาบาลรามารามธิบดี

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับยาแวนโคมัยซินในการรักษา ณ โรงพยาบาลรามารามธิบดี และได้รับการติดตามตรวจวัดระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2559 และผ่านเกณฑ์คัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์คัดเข้าร่วมการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต หรือกึ่งวิกฤต เป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง หรือผู้ป่วยที่มีลักษณะต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ
 - 2.1. คะแนน APACHE II มากกว่าหรือเท่ากับ 15 คะแนน ระหว่างที่ได้รับยาแวนโคมัยซิน
 - 2.2. ได้รับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของหัวใจ ติดต่อกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมงระหว่างที่ได้รับยาแวนโคมัยซิน
 - 2.3. ใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน (invasive mechanical ventilation) ติดต่อกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมงระหว่างที่ได้รับยาแวนโคมัยซิน
 - 2.4. ถูกวินิจฉัยว่ามีภาวะล้มเหลวของอวัยวะอย่างน้อย 1 ระบบ ระหว่างได้รับยาแวนโคมัยซิน
3. ผู้ป่วยที่ได้รับยาแวนโคมัยซิน เพื่อรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย
4. ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจวัดระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด

เกณฑ์คัดออกจากการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ฟอกเลือด ผู้ป่วยที่ล้างช่องท้องถาวร และผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนไต
2. ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลวิธีการให้ยา หรือเวลาที่ให้ยา หรือเวลาที่เจาะวัดระดับยาแวนโคมัยซิน
3. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

จำนวนตัวอย่าง

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากร เพื่อวิเคราะห์หาค่าเฉลี่ยทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และสร้างแบบจำลอง ซึ่งต้องใช้ระดับยาแวนโคมัยซินในการวิเคราะห์หาแบบจำลอง ปัจจุบันยังไม่มีข้อกำหนด หรือสูตรที่ใช้ในการคำนวณที่ชัดเจน แต่จำเป็นที่ต้องใช้จำนวนระดับยาในการวิเคราะห์ที่มากพอ ซึ่งเมื่ออ้างอิงจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับยาแวนโคมัยซินก่อนหน้านี้ ใช้จำนวนระดับยาแวนโคมัยซินในการสร้างแบบจำลองทั้งหมด 233 ถึง 579 ตัวอย่าง [1-8, 44] ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงใช้จำนวนระดับยาแวนโคมัยซินในการสร้างแบบจำลองทั้งหมดอย่างน้อย 233 ตัวอย่าง โดยใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยที่ได้รับยาแวนโคมัยซินในการรักษา และได้รับการติดตามตรวจวัดระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2559

ขั้นตอนดำเนินการวิจัย

การวิจัยในครั้งนี้แบ่งขั้นตอนในการดำเนินการวิจัยออกเป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

- ขั้นตอนที่ 1 วางแผน และเตรียมความพร้อมก่อนการวิจัย
- ขั้นตอนที่ 2 ขอบจริยธรรมในการวิจัย
- ขั้นตอนที่ 3 ดำเนินการวิจัย
- ขั้นตอนที่ 4 วิเคราะห์ข้อมูล และสรุปผลการวิจัย

ขั้นตอนที่ 1 วางแผน และเตรียมความพร้อมก่อนการวิจัย

1. ศึกษาทฤษฎี และรายละเอียดข้อมูลในหัวข้อดังต่อไปนี้ ผู้ป่วยวิกฤต ยาแวนโคมัยซิน เภสัชจลนศาสตร์ประชากร การจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์
2. ศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และการหาแผนกำหนดการใช้ยา โดยการจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ของยาแวนโคมัยซิน
3. ศึกษาและเรียนรู้วิธีใช้โปรแกรมสำหรับวิเคราะห์ข้อมูล
4. ศึกษาสำรวจ และคัดเลือกสถานพยาบาลที่มีความเหมาะสมในการเก็บข้อมูล โดยจากการพิจารณาของผู้วิจัยพบว่า คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เป็นสถานที่ที่เหมาะสมสำหรับการเก็บข้อมูลในการทำวิจัยในครั้งนี้ เนื่องจากมีความพร้อมทั้งทางด้านบุคลากรซึ่งมีความเชี่ยวชาญทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ และโรคติดเชื้อ รวมถึงมีข้อมูลจำเป็นที่ต้องใช้ในการศึกษาครบถ้วน

ขั้นตอนที่ 2 ขออนุญาตในการทำวิจัย

ยื่นโครงการวิจัยต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เพื่อรับรองให้ดำเนินการวิจัย และเก็บข้อมูลได้

ขั้นตอนที่ 3 ดำเนินการวิจัย

1. การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างในการวิจัย โดยสืบค้นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซิน และรายละเอียดของประวัติการรักษาจากฐานข้อมูลของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามาธิบดี

2. การเก็บข้อมูล

2.1. บันทึกข้อมูลพื้นฐาน และปัจจัยที่ต้องการศึกษาจากประวัติการรักษาของผู้ป่วยลงในแบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย ดังนี้

- เพศ อายุ และน้ำหนักที่บันทึกในเวชระเบียน หรือฐานข้อมูลของโรงพยาบาลรามาธิบดี

- ความรุนแรงของภาวะวิกฤต ได้แก่ คะแนน APACHE II และคะแนน SOFA โดยประเมินจากปัจจัยตามแบบประเมิน ที่บันทึกในเวชระเบียน หรือฐานข้อมูลของโรงพยาบาลรามาธิบดี วันที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซิน หรือก่อนหน้าไม่เกิน 3 วัน

- รายละเอียดของการใช้เครื่องช่วยหายใจ ที่บันทึกในเวชระเบียน หรือฐานข้อมูลของโรงพยาบาลรามาธิบดี ระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซิน

- รายละเอียดภาวะร่วม และโรคพื้นฐาน ระดับครีเอตินินในซีรัม ระดับอัลบูมินในซีรัม รายละเอียดปริมาณน้ำที่ผู้ป่วยได้รับ หรือขับออกจากร่างกาย ที่บันทึกในเวชระเบียน หรือฐานข้อมูลของโรงพยาบาลรามาธิบดี ระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซิน

- รายละเอียดของยาที่ใช้ร่วม ที่บันทึกในเวชระเบียน หรือฐานข้อมูลของโรงพยาบาลรามาธิบดี ระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซิน เช่น ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของหัวใจ ได้แก่ ยาโดปามีน (dopamine), ยาโดบูทามีน (dobutamine), ยาอีพิเนฟริน (epinephrine) หรือยานอร์อีพิเนฟริน (norepinephrine) เป็นต้น ยาขับปัสสาวะ เช่น ยาฟูโรซีไมด์ (furosemide) ยากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ทั้งชนิดให้ทางหลอดเลือด และชนิดรับประทาน เป็นต้น

2.2. บันทึกข้อมูลการใช้ยา และการตรวจวัดระดับยาในเลือด ได้แก่ วัน เวลาที่ได้รับยา เวลาเจาะวัดระดับยา ขนาดยาในแต่ละวัน ระยะห่างในการให้ยา ขนาดยาครั้งล่าสุดก่อนการตรวจวัดระดับยาในเลือด และผลระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด

2.3. บันทึกค่า MIC และชื่อของเชื้อแบคทีเรีย

2.4. คำนวณอัตราการทำจัดของครีเอตินินจากระดับครีเอตินินในซีรัม ณ วันที่เจาะวัดระดับยา หรือก่อนหน้านั้น โดยสูตรของ Cockcroft-Gault ดังนี้

$$\text{อัตราการทำจัดของครีเอตินิน} = \frac{(140 - \text{อายุ}) \times \text{น้ำหนัก}}{72 \times \text{ระดับครีเอตินินในซีรัม}} \times 0.85 \text{ กรณีที่เป็นเพศหญิง}$$

3. การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรเพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ และปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์

3.1. กรอกข้อมูลลงในโปรแกรมสำเร็จรูป และเขียนชุดคำสั่ง เพื่อใช้วิเคราะห์โดยโปรแกรม NONMEM และ PDx-POP [47, 51]

3.2. วิเคราะห์ base model โดยโปรแกรม NONMEM และ PDx-POP ประมาณค่าเภสัชจลนศาสตร์โดยวิธี first-order conditional estimation method with interaction (FOCEI) ทั้งหมด 24 แบบจำลอง คือ แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิด 1 ห้อง (1-compartment model) ใช้ชุดคำสั่ง ADVAN1 TRANS2 และ 2 ห้อง (2-compartment model) ใช้ชุดคำสั่ง ADVAN3 TRANS4 [47, 51] อย่างละ 12 แบบจำลอง ดังที่แสดงในตารางที่ 6 แล้วเลือกแบบจำลองที่เหมาะสมที่สุด

ตารางที่ 6 base model ที่ใช้วิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซิน

		inter-individual variability		
		Additive model	Proportional model	Exponential model
residual error	Additive model	แบบจำลองที่ 1	แบบจำลองที่ 5	แบบจำลองที่ 9
	Proportional model	แบบจำลองที่ 2	แบบจำลองที่ 6	แบบจำลองที่ 10
	Exponential model	แบบจำลองที่ 3	แบบจำลองที่ 7	แบบจำลองที่ 11
	Combination Additive and Proportional model	แบบจำลองที่ 4	แบบจำลองที่ 8	แบบจำลองที่ 12

3.3. นำชุดคำสั่งที่สามารถวิเคราะห์ base model ที่เหมาะสมที่สุด มาวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซิน ในขั้นตอนวิเคราะห์ covariate model ต่อไป

3.4. ประเมินความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ต้องการศึกษากับค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่วิเคราะห์ได้จาก base model เบื้องต้น โดยการพล็อตกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง inter-individual variability ของค่าเภสัชจลนศาสตร์ กับปัจจัยที่ต้องการศึกษา

3.5. นำปัจจัยที่ต้องการศึกษา เช่น อายุ น้ำหนัก เพศ การให้สารน้ำเพื่อช่วยชีวิต การใช้ อุปกรณ์ช่วยรักษาภายนอกร่างกาย โรค ภาวะร่วมของผู้ป่วย ระดับความรุนแรงของภาวะวิกฤต ยาที่ใช้ร่วมกับยาแวนโคมัยซิน การทำงานของระบบอวัยวะที่ล้มเหลว เช่น ระบบหัวใจ ระบบไต ระบบตับ และหลอดเลือด ระบบทางเดินหายใจ เป็นต้นมาวิเคราะห์โดยใช้ stepwise method ทดสอบทีละแบบจำลองตามลักษณะข้อมูลของปัจจัยนั้น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 7 จนครบทั้ง 2 ขั้นตอนของ stepwise method และได้แบบจำลองสุดท้ายที่เหมาะสมของค่าพารามิเตอร์การกระจายตัวของยา และค่าอัตราการกำจัดยา กรณีที่ไม่มีข้อมูล (Missing data) จะกำหนดรหัสในการวิเคราะห์เป็น “.”

ตารางที่ 7 แบบจำลองที่ต้องการศึกษาแยกตามลักษณะข้อมูลของปัจจัยที่ต้องการศึกษา

ลักษณะข้อมูลของปัจจัย	
ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous covariates)	ข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical covariates)
<ul style="list-style-type: none"> - Linear Additive - Linear centered model - Power model - Power model with normalized covariate - Exponential model - Exponential model with normalized covariate 	<ul style="list-style-type: none"> - Linear model - Proportional model - Power model - Exponential model

3.6. การประเมินความสอดคล้องพอดีของแบบจำลองสุดท้าย โดยพล็อตกราฟระหว่างค่าระดับยาที่ได้จากการทำนายโดยแบบจำลอง (PRED และ IPRED) กับค่าระดับยาที่วัดได้จริง (DV) ดังนี้ PRED เทียบกับ DV และ IPRED เทียบกับ DV และพล็อตกราฟระหว่างค่าระดับยาที่ได้จากการทำนายโดยแบบจำลอง (PRED) กับค่า conditional weighted residual (CWRES)

3.7. ทดสอบแบบจำลองสุดท้ายโดยใช้การทดสอบภายใน (internal validation) โดยวิธี bootstrap จำนวน 1000 ชุด คำนวณค่า MPE, RMSE และ MSE รวมถึงค่าร้อยละความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval)

4. การหาแผนกำหนดการใช้ยาแวนโคมัยซินที่เหมาะสม

4.1. จำลองชุดข้อมูลปริมาตรการกระจายตัวของยา และอัตราการกำจัดยาของยา แวนโคมัยซิน จำนวนอย่างละ 10000 ชุด ด้วยโปรแกรม Crystal Ball โดยวิธีมอนติคาร์โล ซึ่งใช้ลักษณะการกระจายตัวของค่าอัตราการกำจัดยา ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ได้จากแบบจำลองสุดท้าย

4.2. นำชุดข้อมูลที่จำลองได้จากข้อ 4.1. มาพล็อตกราฟระหว่างความเข้มข้นของระดับยา และเวลา 24 ชั่วโมงตามแผนกำหนดการให้ยาที่ต้องการศึกษา แล้วคำนวณหาค่า AUC_{24h} โดยใช้กฎสี่เหลี่ยมคางหมู (trapezoidal rule) สำหรับแผนกำหนดการให้ยาแวนโคมัยซินที่ต้องการศึกษามีดังต่อไปนี้

4.2.1. การให้ยาเริ่มต้นด้วย loading dose ขนาด 15, 20, 25, 30 และ 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (continuous infusion) ขนาด 20, 25, 30 หรือ 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน จนครบ 24 ชั่วโมง (คำนวณจากน้ำหนักมาตรฐาน 60 กิโลกรัม)

คำนวณจากสมการดังต่อไปนี้

$$C_A = (LD/1) \times (1 - \text{EXP}(-k_e \times \text{Time}_A)) / CL$$

$$C_B = C_{B1} + C_{B2} \quad \text{โดยที่} \quad C_{B1} = C_{\text{peak LD}} \times \text{EXP}(-k_e \times (\text{Time}_B - \text{Time}_{\text{peakLD}}))$$

$$C_{B2} = (CID/24) \times (1 - \text{EXP}(-k_e \times (\text{Time}_B - 1))) / CL$$

เมื่อ C_A คือ ความเข้มข้นของยาขณะกำลังให้ loading dose (LD) ที่เวลา A, C_B คือ ความเข้มข้นรวมของยาหลังจากให้ loading dose เสร็จแล้ว และกำลังให้ขนาดยาโดยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (continuous infusion dose; CID) ที่เวลา B, C_{B1} คือ ความเข้มข้นของยาหลังจากให้ loading dose เสร็จแล้ว ที่เวลา B, C_{B2} คือ ความเข้มข้นของยาขณะกำลังให้ขนาดยาโดยการหยดยาอย่างต่อเนื่องที่เวลา B, $C_{\text{peak LD}}$ คือ ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดเมื่อให้ยาแบบ loading dose, Elimination constant, $k_e = CL/V_d$

4.2.2. การให้ยาเริ่มต้นด้วย loading dose ขนาด 15, 20, 25, 30 และ 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมงแล้วตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (intermittent infusion) ขนาด 20, 25, 30 หรือ 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง แบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง

คำนวณจากสมการดังต่อไปนี้

$$C_A = (LD/1) \times (1 - \text{EXP}(-k_e \times \text{Time}_A)) / CL$$

$$C_B = C_{\text{peakLD}} \times \text{EXP}(-k_e \times (\text{Time}_B - \text{Time}_{\text{peakLD}}))$$

$$C_C = C_{C1} + C_{C2} \quad \text{โดยที่} \quad C_{C1} = C_{\text{peakLD}} \times \text{EXP}(-k_e \times (\text{Time}_C - \text{Time}_{\text{peakLD}}))$$

$$C_{C2} = (\text{IID}/1) \times (1 - \text{EXP}(-k_e \times (\text{Time}_C - T_{\text{interval}}))) / \text{CL}$$

$$C_D = C_{\text{peakIID1}} \times \text{EXP}(-k_e \times (\text{Time}_D - \text{Time}_{\text{peakIID1}}))$$

เมื่อ C_A คือ ความเข้มข้นของยาขณะกำลังให้ loading dose (LD) ที่เวลา A, C_B คือ ความเข้มข้นของยาหลังจากให้ loading dose เสร็จแล้วที่เวลา B, C_C คือ ความเข้มข้นรวมของยาหลังจากให้ loading dose เสร็จแล้ว และกำลังให้ขนาดยาโดยการหยดยาแบบเป็นระยะ (intermittent infusion dose; IID) ที่เวลา B, C_{C1} คือ ความเข้มข้นของยาหลังจากให้ loading dose เสร็จแล้วที่เวลา C, C_{C2} คือ ความเข้มข้นของยาขณะกำลังให้ขนาดยาโดยการหยดยาแบบเป็นระยะที่เวลา C, C_D คือ ความเข้มข้นรวมของยาหลังจากให้ ขนาดยาโดยการหยดยาแบบเป็นระยะครั้งที่ 1 เสร็จแล้วที่เวลา D, C_{peakLD} คือ ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดเมื่อให้ยาแบบ loading dose, C_{peakIID1} คือ ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดเมื่อให้ยาหยดยาแบบ, Elimination constant, $k_e = \text{CL}/\text{Vd}$

4.2.3. การให้ยาด้วยขนาดยาแบบพุง (maintenance dose) โดยการหยดยาแบบเป็นระยะ ขนาด 20, 25, 30 หรือ 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง แบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง

คำนวณจากสมการดังต่อไปนี้

$$C_{\text{peak}} = (\text{MD}/1) \times (1 - \text{EXP}(-k_e \times 1)) / (\text{CL} \times (1 - \text{EXP}(-k_e \times 12)))$$

$$C_A = C_{\text{peak}} \times \text{EXP}(-k_e \times (\text{Time}_A - \text{Time}_{\text{peak}}))$$

$$C_{\text{trough}} = C_{\text{peak}} \times \text{EXP}(-k_e \times (\text{Time}_{\text{trough}} - \text{Time}_{\text{peak}}))$$

เมื่อ C_{peak} คือ ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดหลังจากบริหารยา, C_{trough} คือ ระดับความเข้มข้นของยาล่าสุดหลังจากบริหารยา, C_A คือ ระดับความเข้มข้นของยาที่เวลา A หลังจากบริหารยา, Elimination constant, $k_e = \text{CL}/\text{Vd}$

4.3. คำนวณหาค่า AUC_{24h}/MIC, PTA และ CFR

ขั้นตอนที่ 4 วิเคราะห์ข้อมูล และสรุปผลการวิจัย

วิเคราะห์ผลของข้อมูลที่ได้จากการศึกษา สรุปผล และอภิปรายผล พร้อมทั้งระบุข้อเสนอแนะ

ค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรียที่ใช้ศึกษา

ค่า MIC ที่ใช้วิเคราะห์หาแผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสม ใช้ข้อมูลเชื้อแบคทีเรียที่แยกได้จากผู้ป่วยซึ่งเข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต หรือกึ่งวิกฤต หรือผ่านเกณฑ์การคัดเลือก และเป็นเชื้อแบคทีเรียที่สามารถใช้ยาแวนโคมัยซินในการรักษาได้ รวบรวมตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2559

การวิเคราะห์ระดับยา

การวิเคราะห์ระดับยาแวนโคมัยซินที่ใช้วิธี chemiluminescent microparticle Immunoassay (CMIA) ด้วยระบบ ARCHITECT i (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, U.S.A.) มีช่วงในการวิเคราะห์ระดับยาแวนโคมัยซินระหว่าง 0.24 ถึง 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ผลของการวิเคราะห์ความแม่นยำโดยใช้ระดับยาในช่วง 5.7 ถึง 70.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่ามีค่า coefficient of variation น้อยกว่าร้อยละ 10 [55, 56]

สถิติที่ใช้ทดสอบ

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ใช้สถิติเชิงพรรณนา โดยโปรแกรม SPSS version 22.0 [59]
 - 1.1. กรณีข้อมูลเชิงลักษณะ สถิติที่ใช้ คือ ความถี่ และร้อยละ
 - 1.2. กรณีข้อมูลต่อเนื่อง สถิติที่ใช้ คือ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบปกติ หรือ ค่ามัธยฐาน และค่าพิสัย สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบเบ้
2. ค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซิน ใช้วิธี Nonlinear mixed-effects model วิเคราะห์โดยโปรแกรม NONMEM และ PDx-POP [47, 48, 51]
 - 2.1. การวิเคราะห์ base model เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากร สถิติที่ใช้ คือ ค่า OFV และ AIC โดยจะเลือก base model ที่มีค่า OFV และ AIC ที่น้อยที่สุด
 - 2.2. การวิเคราะห์ covariate model เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากร โดยใช้ Stepwise method
 - 2.2.1. ขั้นตอนการเติมไปข้างหน้า สถิติที่ใช้ คือ Δ OFV ที่ลดลงมากกว่า 3.84 จากแบบจำลองเบื้องต้น ($\chi^2 = 3.84$, degree of freedom = 1, p-value = 0.05)
 - 2.2.2. ขั้นตอนการกำจัดย้อนหลัง สถิติที่ใช้ คือ Δ OFV ที่เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64 จากแบบจำลองสุดท้าย ($\chi^2 = 6.64$, degree of freedom = 1, p-value = 0.01)

2.2.3. การประเมินความสอดคล้องพอดี

- พล็อตกราฟระหว่างค่าระดับยาที่ได้จากการทำนายโดยแบบจำลองเปรียบเทียบ (PRED และ IPRED) กับค่าระดับยาที่วัดได้จริง (DV) ได้แก่ PRED กับ DV และ IPRED กับ DV พิจารณาจากการกระจายตัวของข้อมูลที่เข้าใกล้ identity line
- พล็อตกราฟระหว่างค่าระดับยาที่ได้จากการทำนายโดยแบบจำลอง (PRED) กับ ค่า conditional weighted residual (CWRES) พิจารณาจากค่า weight residuals ที่ไม่ควรเกิน ± 3

2.2.4. การทดสอบแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ใช้การทดสอบภายใน (internal validation) โดยวิธี bootstrap จำนวน 1000 ชุด เพื่อหาค่า MPE, RMSE และ MSE และหาค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval)

เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

1. แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ก)
2. แบบประเมินคะแนน APACHE II (ภาคผนวก ข)
3. แบบประเมินคะแนน SOFA (ภาคผนวก ค)
4. โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำหรับวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ได้แก่
 - SPSS version 22.0 (SPSS. Co.,Ltd., Bangkok Thailand)
 - NONMEM version 7.3.1 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD)
 - PDx-POP version 5.1 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD)
 - Crystal Ball version 11.1.2.4 (Oracle Corporation, USA)

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

ผู้วิจัยได้ยื่นขอรับการพิจารณาทางด้านจริยธรรมของการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล โดยการทำวิจัยครั้งนี้ดำเนินการตามหลักจริยธรรมในคำประกาศเฮลซิงกิ และยึดหลัก 3 ประการ [57] คือ การเคารพในตัวบุคคล การให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย และความยุติธรรม

บทที่ 4 ผลการวิจัย

ผลการวิจัยประกอบไปด้วย 6 ส่วนดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย การใช้ยาแวนโคมัยซิน และระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด
2. การวิเคราะห์หา base model
3. การวิเคราะห์หา covariate model
4. แบบจำลองสุดท้าย และการทดสอบความถูกต้องแบบจำลองสุดท้าย
5. การจำลองโดยวิธีมอนติคาร์โล
6. การวิเคราะห์แผนกำหนดการใช้ยาแวนโคมัยซินที่เหมาะสม

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย การใช้ยาแวนโคมัยซิน และระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด

ผลการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซิน และการตรวจวัดระดับยาแวนโคมัยซินในเลือดจากฐานข้อมูลของฝ่ายเภสัชกรรม และเวชระเบียน โรงพยาบาลรามธิบดี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2559 พบผู้ป่วยที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 171 คน มีข้อมูลระดับยาทั้งหมด 398 ตัวอย่าง

ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย 171 คน ดังแสดงในตารางที่ 8 พบว่าเป็นผู้ป่วยได้รับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต หรือกึ่งวิกฤตจำนวน 22 คน คิดเป็นร้อยละ 12.86 เป็นผู้ป่วยที่มีคะแนน APACHE II อย่างน้อย 15 คะแนน จำนวน 50 คน คิดเป็นร้อยละ 29.24 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของหัวใจจำนวน 56 คน คิดเป็นร้อยละ 32.75 เป็นผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกรานจำนวน 31 คน คิดเป็นร้อยละ 18.13 และเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะล้มเหลวของอวัยวะอย่างน้อย 1 ระบบ จำนวน 12 คน คิดเป็นร้อยละ 7.02 ผู้ป่วยเพศชาย 100 คน คิดเป็นร้อยละ 58.48 และเพศหญิงจำนวน 71 คน คิดเป็นร้อยละ 41.52 อายุมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 62.2 ± 17.96 ปี น้ำหนักมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 56 กิโลกรัม (พิสัย 29 ถึง 125.7 กิโลกรัม) คะแนน APACHE II จากผู้ป่วยที่สามารถประเมินคะแนน APACHE II ได้จำนวน 50 คน (ร้อยละ 29.24) มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 20 คะแนน (พิสัย 16 ถึง 22 คะแนน) คะแนน SOFA จากผู้ป่วยที่สามารถประเมินคะแนน SOFA ได้จำนวน 15 คน (ร้อยละ 8.77) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 12.4 ± 1.64 คะแนน ระดับครีเอตินินในซีรัมมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 0.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (พิสัย 0.19 ถึง 12.07 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยใช้สูตรของ Crockcroft-Gault มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 67.7

มิลลิลิตรต่อนาที่ (พิสัย 3.67 ถึง 405.7 มิลลิลิตรต่อนาที่) ระดับอัลบูมินในซีรัม มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 3.82 กรัมต่อเดซิลิตร (พิสัย 3 ถึง 4.46 กรัมต่อเดซิลิตร) สมดุลของน้ำในร่างกาย (fluid balance) พบสมดุลสารน้ำบวก (positive fluid balance) จำนวน 101 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 25.38 และสมดุลสารน้ำลบ (negative fluid balance) จำนวน 297 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 74.62 ผู้ป่วยที่ไม่มีโรค/ภาวะร่วมจำนวน 31 คน คิดเป็นร้อยละ 18.13 และมีโรค/ภาวะร่วมจำนวน 140 คน คิดเป็นร้อยละ 81.87 ซึ่งโรค/ภาวะร่วมที่พบมากที่สุด 3 ลำดับแรก คือ ความดันโลหิตสูง จำนวน 59 คน เบาหวาน จำนวน 38 คน และไขมันในเลือดสูง จำนวน 34 คน คิดเป็นร้อยละ 42.14, 27.14 และ 24.29 ตามลำดับ พบจำนวนการใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน 158 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 39.7 และไม่ใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน 240 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 60.3

ตารางที่ 8 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป (171 คน)	จำนวน (ร้อยละ)
ลักษณะของผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดเข้า (คน)	
1. ได้รับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต หรือกึ่งวิกฤต	22 (12.86)
2. มีคะแนน APACHE II \geq 15 คะแนน	50 (29.24)
3. ได้รับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของหัวใจ	56 (32.75)
4. ใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน	31 (18.13)
5. ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะล้มเหลวของอวัยวะอย่างน้อย 1 ระบบ	12 (7.02)
เพศ (คน)	
1. ชาย	100 (58.48)
2. หญิง	71 (41.52)
อายุ (ปี)	62.20 \pm 17.96 ^a
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	56 (29, 125.7) ^a
ความรุนแรงของภาวะวิกฤต (คะแนน)	
1. คะแนน APACHE II ^b	20 (16 - 22) ^a
2. คะแนน SOFA ^c	12.4 \pm 1.64 ^a

ตารางที่ 8 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป (171 คน)	จำนวน (ร้อยละ)
ผลทางห้องปฏิบัติการ ^d	
1. ระดับครีเอตินินในซีรัม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	0.9 (0.19 - 12.07) ^a
2. อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยใช้สูตรของ Crockcroft-Gault (มิลลิลิตรต่อนาที)	67.7 (3.67 - 405.7) ^a
3. ระดับอัลบูมินในซีรัม (กรัมต่อเดซิลิตร)	3.82 (3 - 4.46) ^a
สมดุลของน้ำในร่างกาย (ครั้ง) ^d	
1. สมดุลสารน้ำบวก	101 (25.38)
2. สมดุลสารน้ำลบ	297 (74.62)
โรค/ภาวะร่วมของผู้ป่วย (คน)	
1. ไม่มีโรค/ภาวะร่วม	31 (18.13)
2. มีโรค/ภาวะร่วม	140 (81.87)
– ความดันโลหิตสูง	59 (42.14)
– เบาหวาน	38 (27.14)
– ไชมันในเลือดสูง	34 (24.29)
– ภาวะไตบกพร่อง	24 (17.14)
– ภาวะทางหลอดเลือดสมอง	22 (15.71)
– มะเร็ง	18 (12.86)
– ภาวะหลอดเลือดขา และปอดอุดตัน	13 (2.29)
– ภาวะตับอักเสบจากไวรัสตับ บี	11 (7.86)
– หอบหืด หรือถุงลมโป่งพอง	10 (7.14)
– เก๊าต์	9 (6.43)
– กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด	9 (6.43)
– HIV	8 (5.71)
– ภาวะโลหิตจาง	8 (5.71)
– วัณโรคปอด	7 (5.00)
– ภาวะหลงลืม (Dementia หรือ Delirium)	6 (4.29)
– หัวใจเต้นผิดจังหวะ	5 (3.57)
– ต่อมลูกหมากโต	5 (3.57)

ตารางที่ 8 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป (171 คน)	จำนวน (ร้อยละ)
- หัวใจล้มเหลว	5 (3.57)
- ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติ	5 (3.57)
- ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน	5 (3.57)
- ลมชัก	5 (3.57)
- ภาวะตับแข็ง	4 (2.86)
การใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน (ครั้ง) ^d	
1. ใช้	158 (39.7)
2. ไม่ใช้	240 (60.3)

หมายเหตุ-

a หมายถึง ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ ค่ามัธยฐาน (พิสัย)

b ใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยที่สามารถประเมินคะแนน APACHE II ได้ จำนวน 50 คน

c ใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยที่สามารถประเมินคะแนน SOFA ได้ จำนวน 15 คน

d ใช้ข้อมูลในวันที่ตรวจวัดระดับยา หรือล่าสุดก่อนหน้าหากไม่มีข้อมูลในวันที่ตรวจวัดระดับยา

ในตารางที่ 9 จากการตรวจวัดระดับยาแวนโคมัยซินในเลือดจำนวน 398 ครั้ง พบว่าไม่มีการใช้ยาร่วมกับยาแวนโคมัยซินจำนวน 62 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 15.58 และมีรายการยาที่ใช้ร่วมกับยาแวนโคมัยซินบ่อยที่สุด 3 ลำดับแรก คือ ยาโดปามีน จำนวน 280 ครั้ง ยาฟูโรซีไมด์ จำนวน 272 ครั้ง และยานอร์อีพิเนพริน จำนวน 29 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 70.35, 68.34 และ 7.29 ตามลำดับ

ตารางที่ 9 รายการยาที่ใช้ร่วมกับยาแวนโคมัยซิน

รายการยาที่ใช้ร่วม ^a	จำนวนครั้ง (ร้อยละ)
1. ไม่มีการใช้ยาร่วม	62 (15.58)
2. มีการใช้ยาร่วม	
- ยาโดปามีน	280 (70.35)
- ยาฟูโรซีไมด์	272 (68.34)
- ยานอร์อีพิเนพริน	29 (7.29)
- ยาไอบูโพรเฟน	18 (4.52)
- ยาเจนตามัยซิน	17 (4.27)
- ยาโดบูทามีน	7 (1.76)

ตารางที่ 9 รายการยาที่ใช้ร่วมกับยาแวนโคมัยซิน (ต่อ)

รายการยาที่ใช้ร่วม ^a	จำนวนครั้ง (ร้อยละ)
- ยาอีพิเนพริน	7 (1.76)
- ยาอะมิกาซิน	3 (0.75)
- ยาไดโคลฟีแนค	1 (0.25)

หมายเหตุ-

a เฉพาะรายการยาที่คาดว่าจะอาจเป็นปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ซึ่งหมายถึง ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของหัวใจ ได้แก่ ยาโดปามีน ยาโดบูทามีน ยาอีพิเนพริน และยานอร์อีพิเนพริน ยาขับปัสสาวะ ได้แก่ ยาฟูโรซีไมด์ ยากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ ได้แก่ ยาอะมิกาซิน และยาเจนตามัยซิน ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์ ได้แก่ ยาไดโคลฟีแนค และยาไอบูโพรเฟน ใช้ข้อมูลในวันที่ตรวจวัดระดับยา หรือล่าสุดก่อนหน้านั้นหากไม่มีข้อมูลในวันที่ตรวจวัดระดับยา

ข้อมูลการใช้ยาแวนโคมัยซินแสดงในตารางที่ 10 พบว่าขนาดยาแวนโคมัยซินต่อวันที่ใช้มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 30.3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (พิสัย 6.39 ถึง 87.53 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาในการรักษามีค่ามัธยฐานเท่ากับ 3 วัน (พิสัย 1 ถึง 53 วัน) เป็นการให้ยาก่อนทราบเชื้อที่เป็นสาเหตุ (empirical therapy) จำนวน 123 คน คิดเป็นร้อยละ 71.93 และให้ยาหลังจากทราบเชื้อที่เป็นสาเหตุ (documented therapy) จำนวน 48 คน คิดเป็นร้อยละ 28.07 ซึ่งผู้ป่วยที่ทราบเชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อมากที่สุด 3 ลำดับแรก คือ เชื้อ *Enterococcus* spp พบในผู้ป่วยจำนวน 23 คน คิดเป็นร้อยละ 47.92 เชื้อ MRSA พบในผู้ป่วยจำนวน 17 คน คิดเป็น ร้อยละ 35.42 และลำดับที่ 3 ได้แก่ เชื้อ *Enterococcus faecium* และเชื้อ *Staphylococcus capitis* พบในผู้ป่วยเชื้อละ 2 คน คิดเป็นร้อยละ 4.17 สำหรับระบบอวัยวะที่คาดว่าแหล่งติดเชื้อหลัก 3 ลำดับแรก คือ กระแสเลือด พบในผู้ป่วย 42 คน ระบบประสาทส่วนกลาง พบในผู้ป่วย 38 คน ผิวหนัง และเนื้อเยื่ออ่อน พบในผู้ป่วย 29 คน คิดเป็นร้อยละ 24.56, 22.22 และ 16.96 ตามลำดับ การเจาะวัดระดับยาส่วนมากเป็นการเจาะก่อนถึงสภาวะคงตัว (Steady state)

ตารางที่ 10 ข้อมูลการใช้ยาแวนโคมัยซิน

ข้อมูลการใช้ยาแวนโคมัยซิน (171 คน)	จำนวน (ร้อยละ)
ขนาดยาต่อวัน (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)	30.3 (6.39 - 87.53) ^a
ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา (วัน)	3 (1 - 53) ^a
ลักษณะของการให้ยา (คน)	
1. การให้ยาก่อนทราบเชื้อที่เป็นสาเหตุ	123 (71.93)

ตารางที่ 10 ข้อมูลการใช้ยาแวนโคมัยซิน (ต่อ)

2. การให้ยาหลังจากทราบเชื้อที่เป็นสาเหตุ	48 (28.07)
– <i>Enterococcus</i> spp	23 (47.92)
– MRSA	17 (35.42)
– <i>Enterococcus faecium</i>	2 (4.17)
– <i>Staphylococcus capitis</i>	2 (4.17)
– <i>Staphylococcus hominis</i>	1 (2.08)
– <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (2.08)
– <i>Bacillus cereus</i>	1 (2.08)
– <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (2.08)
ระบบอวัยวะที่คาดว่าเป็นแหล่งติดเชื้อหลัก	
– กระแสเลือด	42 (24.56)
– ระบบประสาทส่วนกลาง	38 (22.22)
– ผิวหนัง และเนื้อเยื่ออ่อน	29 (16.96)
– ระบบทางเดินปัสสาวะ	27 (15.79)
– ภายในช่องท้อง	12 (7.02)
– ปอด	9 (5.26)
– ระบบน้ำดี	6 (3.51)
– กระแสเลือด ร่วมกับภาวะช็อก	3 (1.75)
– กระดูก	2 (1.17)
– ตา	2 (1.17)
– โพรงงมูก	1 (0.58)

หมายเหตุ-

a ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ ค่ามัธยฐาน (พิสัย)

จากข้อมูลระดับยาแวนโคมัยซินทั้งหมด 398 ตัวอย่าง ดังแสดงในตารางที่ 11 พบว่าจำนวนระดับยาที่เจาะวัดต่อคนมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 2 ตัวอย่างต่อคน (พิสัย 1 ถึง 14 ตัวอย่างต่อคน) ส่วนมากเป็นระดับยาต่ำสุดพบจำนวน 294 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 73.87 ซึ่งความเข้มข้นของระดับยาต่ำสุดมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 16.27 มิลลิกรัมต่อลิตร (พิสัย 2.52 ถึง 63.94 มิลลิกรัมต่อลิตร) รองลงมา คือ ระดับยาที่เจาะวัดระหว่างช่วงการให้ยาจำนวน 88 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 22.11 ซึ่งความเข้มข้นของระดับยาระหว่างช่วงการให้ยามีค่ามัธยฐานเท่ากับ 16.60 มิลลิกรัมต่อลิตร (พิสัย

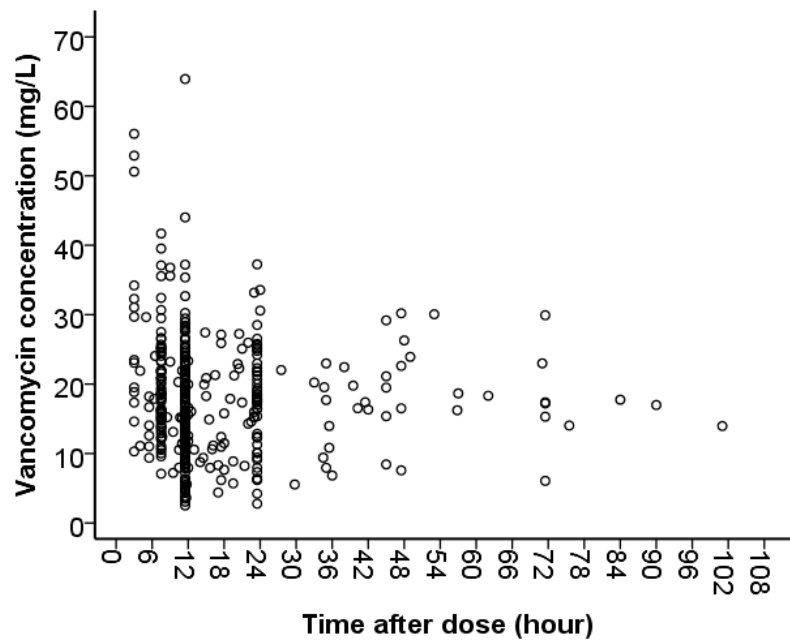
3.50 ถึง 37.21 มิลลิกรัมต่อลิตร) และส่วนที่เหลือ คือ ระดับยาสูงสุดจำนวน 16 ตัวอย่าง คิดเป็น ร้อยละ 4.02 ซึ่งความเข้มข้นของระดับยาสูงสุดมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 27.93 ± 14.41 มิลลิกรัมต่อลิตร ระยะเวลาที่เจาะระดับยาแวนโคมัยซินในเลือดหลังบริหารยามีค่ามัธยฐานเท่ากับ 11.50 ชั่วโมง (พิสัย 3 ถึง 101 ชั่วโมง) สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาแวนโคมัยซิน กับเวลาที่เจาะ วัตหลังบริหารยา ดังแสดงในภาพที่ 1

ตารางที่ 11 ข้อมูลระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด

ระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด	จำนวน (ร้อยละ)
จำนวนระดับยาที่เจาะวัดต่อคน (ตัวอย่าง)	2 (1 - 14) ^a
จำนวนระดับยาที่เจาะวัด (ตัวอย่าง)	
1. ระดับยาดำสุด (Trough concentration) ความเข้มข้นของระดับยาดำสุด (มิลลิกรัมต่อลิตร)	294 (73.87) 16.27 (2.52 - 63.94) ^a
2. ระดับยาที่เจาะวัดระหว่างช่วงการให้ยา (Beta phase Concentration) ความเข้มข้นของระดับยาระหว่างช่วงการให้ยา (มิลลิกรัมต่อลิตร)	88 (22.11) 16.60 (3.50 - 37.21) ^a 16 (4.02)
3. ระดับยาสูงสุด (Peak concentration) ความเข้มข้นของระดับยาสูงสุด (มิลลิกรัมต่อลิตร)	27.93 \pm 14.41 ^a
ระยะเวลาที่เจาะระดับยาแวนโคมัยซินในเลือดหลังบริหารยา (ชั่วโมง)	11.50 (3 - 101)

หมายเหตุ-

a ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ ค่ามัธยฐาน (พิสัย),



ภาพที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาแวนโคไมน์กับเวลาที่เจาะวัดหลังบริหารยา



ส่วนที่ 2 การวิเคราะห์หา base model

นำข้อมูลระดับยาแวนโคมัยซินทั้งหมด 398 ตัวอย่าง จากผู้ป่วยจำนวน 171 คน มาสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยใช้โปรแกรม NONMEM version 7.3.1 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD) วิเคราะห์หาแบบจำลองที่เหมาะสม ใช้วิธี The first-order conditional estimation method with interaction (FOCE INTERACTION) ในการประมาณค่า โดยในส่วนของ structural model ใช้แบบจำลองชนิด 1 และ 2 ห้อง (one, two compartment model) ในการทดสอบ สำหรับ statistical model ความแปรผันระหว่างบุคคล (inter-individual variability) ใช้ 3 แบบจำลองในการทดสอบ ได้แก่ additive model, proportional model และ exponential model และความแปรผันจากสาเหตุอื่น ๆ (residual variability) ใช้ 4 แบบจำลองในการทดสอบ ได้แก่ additive model, proportional model, exponential model และ combination (additive-proportional) model

ผลการทดสอบ พบว่าแบบจำลองที่สามารถใช้ประเมินค่าเภสัชจลนศาสตร์ได้อย่างเหมาะสม คือ แบบจำลองที่มีแบบจำลองของความแปรผันระหว่างบุคคล (IIV model) เป็น exponential model และมีแบบจำลองความแปรผันจากสาเหตุอื่น ๆ (RV model) เป็น additive model เนื่องจากค่า AIC และค่า %RSE ของอัตราการจัดยา และปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ประเมินได้มีค่าน้อยที่สุด นอกจากนี้ยังพบว่าทุกตัวแปรที่ประเมินได้มีนัยสำคัญทางสถิติ (ไม่มี 95% CI ของตัวแปรพร้อมศูนย์) โดยพบว่ามีค่า OFV เท่ากับ 1962.163 มีอัตราการจัดยา เท่ากับ 3.04 ลิตรต่อชั่วโมง (95% CI: 2.64, 3.44) มีค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา เท่ากับ 112 ลิตร (95% CI: 96.5, 128) มีค่าความแปรผันระหว่างบุคคลของอัตราการจัดยา เท่ากับร้อยละ 73.8 (95% CI: 62.28, 83.67) ค่าความแปรผันระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายตัวของยา เท่ากับร้อยละ 35.9 (95% CI: 19.47, 46.9) และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของความแปรผันจากสาเหตุอื่น ๆ เท่ากับ 4.12 มิลลิกรัมต่อลิตร (95% CI: 3.65, 4.55) ดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ตัวแปรของ base model

ค่าเกณฑ์จลนศาสตร์	Estimates value	Standard error	%RSE	95% CI
อัตราการกำจัดยา (ลิตรต่อชั่วโมง)	3.04	0.2	6.64	2.64, 3.44
ปริมาตรการกระจายตัวของยา (ลิตร)	112.00	7.93	7.08	96.5, 127.54
ความแปรผันระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา (%CV)	0.544 (73.8)	0.08	14.6	0.388, 0.7 (62.28, 83.67)
ความแปรผันระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายตัวของยา (%CV)	0.129 (35.9)	0.05	36	0.0379, 0.22 (19.47, 46.9)
ความแปรผันจากสาเหตุอื่น ๆ (SD)	17 (4.12)	1.87	11	13.3, 20.7 (3.65, 4.55)

หมายเหตุ-

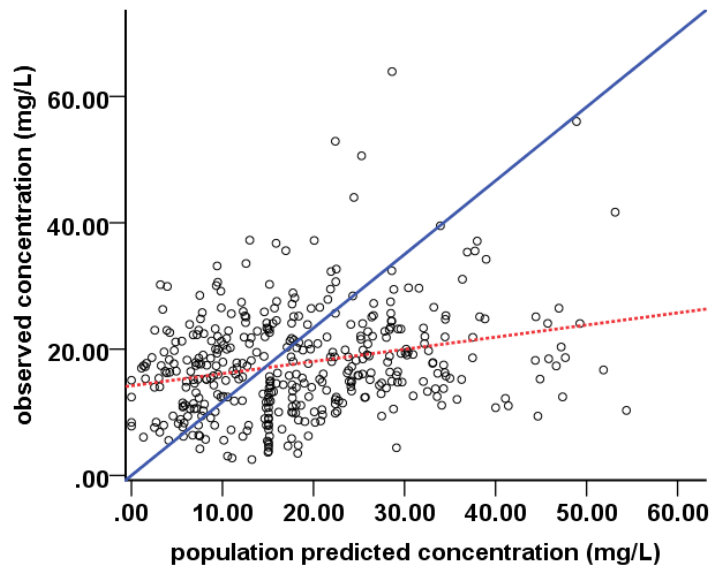
% relative standard error (%RSE) = (standard error/estimate value) x 100,

95% confident interval (95% CI) = estimate value \pm (1.96 x standard error),

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

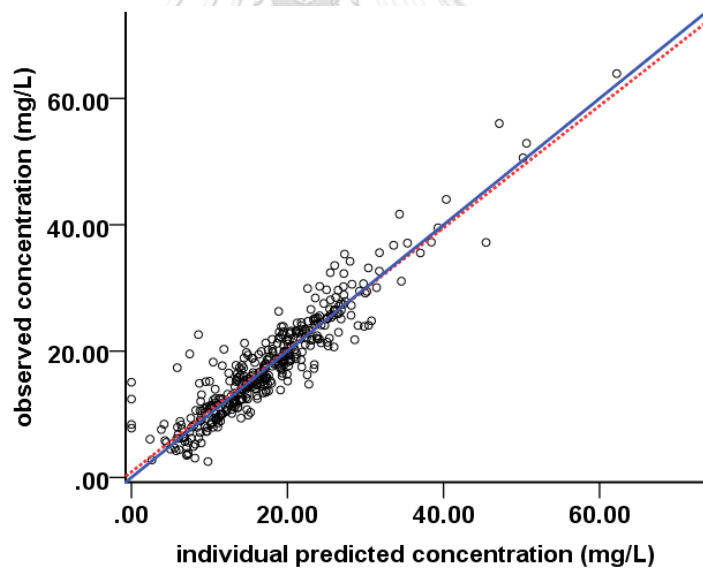
standard deviation (SD) = sqrt (estimate value)

การประเมินความสอดคล้องพอดีของระดับยาแวนโคมัยซินที่ทำนายได้จาก base model โดยการพล็อตกราฟระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration (DV) และ individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration (DV) พบว่าความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกัน และมีแนวโน้มเข้าใกล้เส้น identity line ดังภาพที่ 2 และ 3 นอกจากนี้ความสัมพันธ์ของ conditional weighted residual (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED) พบว่าส่วนมากมีค่าที่อยู่ระหว่าง ± 3 [47] ซึ่งถือว่ายอมรับได้ ดังที่แสดงในภาพที่ 4



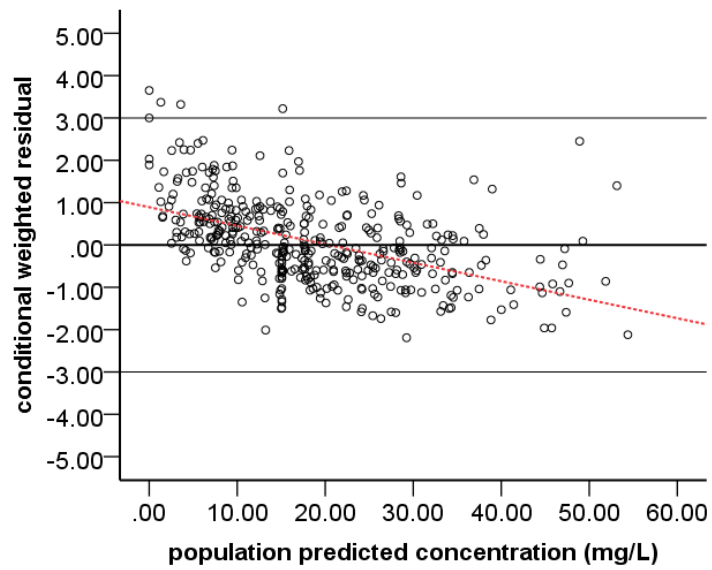
ภาพที่ 2 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration (DV) จาก base model

(เมื่อ — คือ identity line, - - - คือ เส้นแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง PRED กับ DV)



ภาพที่ 3 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration (DV) base model

(เมื่อ — คือ identity line, - - - คือ เส้นแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง IPRED กับ DV)



ภาพที่ 4 กราฟความสัมพันธ์ของ conditional weighted residual (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED) base model
(เมื่อ ----- คือ เส้นแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง CWRES กับ PRED)



ส่วนที่ 3 การวิเคราะห์หา covariate model

ปัจจัยที่คาดว่าจะอาจมีผลต่ออัตราการกำจัตยา และปริมาตรการกระจายตัวของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต ถูกนำมาศึกษา และวิเคราะห์ตามลักษณะข้อมูลของปัจจัย ดังแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 ปัจจัยที่นำมาศึกษาตามลักษณะข้อมูล

ลักษณะข้อมูลของปัจจัย	
ข้อมูลต่อเนื่อง	ข้อมูลเชิงลักษณะ
1. อายุ	1. เพศ
2. น้ำหนัก	2. ภาวะร่วม และโรคพื้นฐาน ได้แก่
3. ระดับครีเอตินินในซีรัม	- เบาหวาน
4. ระดับอัลบูมินในซีรัม	- หัวใจเต้นผิดจังหวะ
5. อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault	- หัวใจล้มเหลว
6. ระดับความรุนแรงของภาวะวิกฤต	- ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน
- คะแนน APACHE II	- ภาวะตับแข็ง
- คะแนน SOFA	- ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ
	- ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ และมีภาวะช็อก
	3. สมดุลของสารน้ำในร่างกาย
	4. การใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน
	5. ยาที่ใช้ร่วมกับยาแวนโคมัยซิน
	- ยาโดปามีน
	- ยาโดบูทามีน
	- ยาอีพินเฟริน
	- ยานอร์อีพินเฟริน
	- ยาฟูโนซีไมด์
	- ยาอะมิกาซิน
	- ยาเจนตามัยซิน
	- ยาไดโคลฟีแนค
	- ยาไอบูโพรเฟน

การวิเคราะห์หา covariate model ใช้วิธี stepwise ในการทดสอบ แบ่งเป็น 2 ขั้นตอน คือ ขั้นตอนการเติมไปข้างหน้า (forward addition) และขั้นตอนการกำจัดย้อนหลัง (backward elimination)

1. ขั้นตอนการเติมไปข้างหน้า (forward addition)

เป็นขั้นตอนที่เพิ่มปัจจัยที่ต้องการศึกษาทีละ 1 ปัจจัยเข้าไปใน base model สำหรับเกณฑ์ในการพิจารณาปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ประเมินจากการมีแบบจำลองที่มีค่า OFV ลดลงอย่างน้อยเท่ากับ 3.84 เมื่อเทียบกับค่า OFV ของ base model ($\chi^2 = 3.84$, degree of freedom = 1, p-value = 0.05) โดยในแต่ละขั้นตอนหากปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติมีแบบจำลองที่มีค่า OFV ลดลงอย่างน้อยเท่ากับ 3.84 มากกว่า 1 แบบจำลอง จะเลือกแบบจำลองที่มีค่า OFV ลดลงจาก base model มากที่สุดเป็นอันดับแรก และนำปัจจัยอื่น ๆ ที่เหลือนำไปทดสอบในขั้นตอนต่อไป จนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก

1.1. ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา

ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1 ดังแสดงในตารางที่ 14 พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ เพศ อายุ น้ำหนัก ระดับครีเอตินินในซีรัม อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault ภาวะเบาหวาน และภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ สำหรับแบบจำลองที่มีค่า OFV ลดลงจาก base model มากที่สุดเป็นอันดับแรก คือ แบบ power with normalized covariate model ของอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault ลดลงเท่ากับ 183.717 เนื่องจาก power with normalized covariate model มีค่า %RSE ของตัวแปรที่น้อย และง่ายต่อการนำไปใช้มากกว่าแบบ power model สำหรับปัจจัย เพศ อายุ น้ำหนัก และระดับครีเอตินินในซีรัม ไม่ได้ถูกนำมาวิเคราะห์ต่อในขั้นตอนวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 2 เนื่องจากแต่ละปัจจัยดังกล่าวถูกใช้คำนวณอยู่ในสูตรของ Cockcroft-Gault

ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 2 ดังแสดงในตารางที่ 15 พบปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ภาวะเบาหวาน และภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ สำหรับแบบจำลองที่มีค่า OFV ลดลงจาก base model มากที่สุดเป็นอันดับแรก คือ แบบ proportional model ของภาวะเบาหวาน ลดลงเท่ากับ 8.758 เนื่องจาก proportional model มีค่า %RSE ของตัวแปรที่น้อย และง่ายต่อการนำไปใช้มากกว่าแบบ exponential model

ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 3 ดังแสดงในตารางที่ 16 พบปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ การมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ สำหรับแบบจำลองที่มีค่า OFV ลดลงจาก base model มากที่สุดเป็นอันดับแรกคือ แบบ proportional model ของภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ ลดลงเท่ากับ 7.645 เนื่องจาก proportional model มีค่า %RSE ของตัวแปรที่น้อย และง่ายต่อการนำไปใช้มากกว่าแบบ exponential model

สรุปผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่เติมเข้าไปข้างหน้า พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤตมีทั้งหมด 3 ปัจจัย คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault ภาวะเบาหวาน และภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ ทำให้ได้ full model สำหรับนำไปวิเคราะห์ในขั้นตอนการกำจัดย้อนหลัง ดังนี้

$$CL (L/h) = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times [1 + (\theta_4 \times DM)] \times [1 + (\theta_5 \times SEPS)]$$

เมื่อ	CL	คือ อัตราการกำจัดยาของยาแวนโคมัยซิน (ลิตรต่อชั่วโมง)
	CRCL	คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault (มิลลิลิตรต่อนาที)
	DM	คือ ภาวะเบาหวาน
	SEPS	คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ
	θ_1	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CL ของยาแวนโคมัยซิน หรือ θ_{CL}
	θ_3	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CRCL ของยาแวนโคมัยซิน หรือ θ_{CRCL}
	θ_4	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ DM ของยาแวนโคมัยซิน หรือ θ_{DM}
	θ_5	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ SEPS ของยาแวนโคมัยซิน หรือ θ_{SEPS}

ตารางที่ 14 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดการยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P value
Base model: CL = θ_1	1962.163	-	-
Covariate model-AGE:			
Linear: CL = $\theta_1 + \theta_3 \times \text{AGE}$	1922.648	-39.515	< 0.05
Power: CL = $\theta_1 \times \text{AGE}^{\theta_3}$	1933.329 ^a	-28.834	< 0.05
Exponential: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_3 \times \text{AGE})$	1925.719	-36.444	< 0.05
Linear centered: CL = $\theta_1 + \theta_3 \times (\text{AGE}-64)$	1922.647	-39.516	< 0.05
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (\text{AGE}/64)^{\theta_3}$	1933.329	-28.834	< 0.05
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_3 \times (\text{AGE}-64))$	1925.719	-36.444	< 0.05
Covariate model-TBW:			
Linear: CL = $\theta_1 + \theta_3 \times \text{TBW}$	1953.992 ^a	-8.171	< 0.05
Power: CL = $\theta_1 \times \text{TBW}^{\theta_3}$	1954.196 ^a	-7.967	< 0.05
Exponential: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_3 \times \text{TBW})$	1953.880	-8.283	< 0.05
Linear centered: CL = $\theta_1 + \theta_3 \times (\text{TBW}-56)$	1953.992	-8.171	< 0.05
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (\text{TBW}/56)^{\theta_3}$	1954.196	-7.967	< 0.05
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_3 \times (\text{TBW}-56))$	1953.880	-8.283	< 0.05
Covariate model-SCR:			
Linear: CL = $\theta_1 + \theta_3 \times \text{SCR}$	NA	-	-
Power: CL = $\theta_1 \times \text{SCR}^{\theta_3}$	1865.094	-97.069	< 0.05
Exponential: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_3 \times \text{SCR})$	1873.521	-88.642	< 0.05
Linear centered: CL = $\theta_1 + \theta_3 \times (\text{SCR}-0.9)$	NA	-	-
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3}$	1865.094	-97.069	< 0.05
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_3 \times (\text{SCR}-0.9))$	1873.521	-88.642	< 0.05

ตารางที่ 14 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1 (ต่อ)

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P value
Base model: CL = θ_1	1962.163	-	-
Covariate model-CRCL:			
Linear: CL = $\theta_1 + \theta_3 \times \text{CRCL}$	1783.256	-178.907	< 0.05
Power: CL = $\theta_1 \times \text{CRCL}^{\theta_3}$	1778.446	-183.717	< 0.05
Exponential: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_3 \times \text{CRCL})$	1852.873 ^a	-109.29	< 0.05
Linear centered: CL = $\theta_1 + \theta_3 \times (\text{CRCL}-67.7)$	1783.256	-178.907	< 0.05
Power with normalized covariate: * CL = $\theta_1 \times (\text{CRCL}/67.7)^{\theta_3}$	1778.446	-183.717	< 0.05
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_3 \times (\text{CRCL}-67.7))$	1852.873 ^a	-109.29	< 0.05
Covariate model-APA:			
Linear: CL = $\theta_1 + \theta_3 \times \text{APA}$	1962.109 ^a	-0.054	NS
Power: CL = $\theta_1 \times \text{APA}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_3 \times \text{APA})$	1962.109 ^a	-0.054	NS
Linear centered: CL = $\theta_1 + \theta_3 \times (\text{APA}-20)$	1962.109 ^a	-0.054	NS
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (\text{APA}/20)^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_3 \times (\text{APA}-20))$	1962.109 ^a	-0.054	NS
Covariate model-SOFA:			
Linear: CL = $\theta_1 + \theta_3 \times \text{SOFA}$	1962.144 ^a	-0.019	NS
Power: CL = $\theta_1 \times \text{SOFA}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_3 \times \text{SOFA})$	1962.144 ^a	-0.019	NS
Linear centered: CL = $\theta_1 + \theta_3 \times (\text{SOFA}-12)$	1962.144 ^a	-0.019	NS
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (\text{SOFA}/12)^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_3 \times (\text{SOFA}-12))$	1962.144 ^a	-0.019	NS

ตารางที่ 14 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1 (ต่อ)

แบบจำลอง		OFV	Δ OFV	P value
Base model:	$CL = \theta_1$	1962.163	-	-
Covariate model-ALB:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times ALB$	1960.155 ^a	-2.008	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times ALB^{\theta_3}$	1960.102 ^a	-2.061	NS
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times ALB)$	1960.217 ^a	-1.946	NS
Linear centered:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times (ALB-3.82)$	1960.155 ^a	-2.008	NS
Power with normalized covariate:				
	$CL = \theta_1 \times (ALB/3.82)^{\theta_3}$	1960.102 ^a	-2.061	NS
Exponential with normalized covariate:				
	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times (ALB-3.82))$	1960.217 ^a	-1.946	NS
Covariate model-SEX:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times SEX$	1948.334	-13.829	< 0.05
Power:	$CL = \theta_1 \times SEX^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times SEX)$	1948.334	-13.829	< 0.05
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1+\theta_3 \times SEX)$	1948.334	-13.829	< 0.05
Covariate model-AF:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times AF$	1960.455 ^a	-1.708	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times AF^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times AF)$	1960.455 ^a	-1.708	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1+\theta_3 \times AF)$	1960.455 ^a	-1.708	NS
Covariate model-UGIB:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times UGIB$	1974.14 ^a	+11.977	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times UGIB^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times UGIB)$	1974.14 ^a	+11.977	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1+\theta_3 \times UGIB)$	1974.14 ^a	+11.977	NS
Covariate model-CIRRO:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times CIRRO$	1962 ^a	-0.163	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times CIRRO^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times CIRRO)$	1962 ^a	-0.163	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1+\theta_3 \times CIRRO)$	1962 ^a	-0.163	NS

ตารางที่ 14 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1 (ต่อ)

แบบจำลอง		OFV	Δ OFV	P value
Base model:	$CL = \theta_1$	1962.163	-	-
Covariate model-SEPS:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times SEPS$	1956.007	-6.156	< 0.05
Power:	$CL = \theta_1 \times SEPS^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times SEPS)$	1956.007	-6.156	< 0.05
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_3 \times SEPS)$	1956.007	-6.156	< 0.05
Covariate model-SEPT_SK:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times SEPT_SK$	1962.153 ^a	-0.01	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times SEPT_SK^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times SEPT_SK)$	1962.153 ^a	-0.01	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_3 \times SEPT_SK)$	1962.153 ^a	-0.01	NS
Covariate model-DM:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times DM$	1943.978	-18.185	< 0.05
Power:	$CL = \theta_1 \times DM^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times DM)$	1943.978	-18.185	< 0.05
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_3 \times DM)$	1943.978	-18.185	< 0.05
Covariate model-VEN:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times VEN$	1961.815 ^a	-0.348	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times VEN^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times VEN)$	1961.815 ^a	-0.348	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_3 \times VEN)$	1961.815 ^a	-0.348	NS
Covariate model-DOP:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times DOP$	1960.883 ^a	-1.28	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times DOP^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times DOP)$	1960.883 ^a	-1.28	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_3 \times DOP)$	1960.883 ^a	-1.28	NS

ตารางที่ 14 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1 (ต่อ)

แบบจำลอง		OFV	Δ OFV	P value
Base model:	$CL = \theta_1$	1962.163	-	-
Covariate model-DOB:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times DOB$	1961.835 ^a	-0.328	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times DOB^{\theta_3}$	NA ^b	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times DOB)$	1961.835 ^a	-0.328	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_3 \times DOB)$	1961.835 ^a	-0.328	NS
Covariate model-EPI:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times EPI$	1959.025	-3.138	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times EPI^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times EPI)$	1959.025 ^a	-3.138	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_3 \times EPI)$	1959.025	-3.138	NS
Covariate model-NEPI:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times NEPI$	1962.16 ^a	-0.003	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times NEPI^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times NEPI)$	1962.16 ^a	-0.003	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_3 \times NEPI)$	1962.16 ^a	-0.003	NS
Covariate model-FUR:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times FUR$	1962.163	0	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times FUR^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times FUR)$	1962.163	0	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_3 \times FUR)$	1962.163	0	NS
Covariate model-GENT:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times GENT$	1960.893 ^a	-1.27	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times GENT^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times GENT)$	1960.893 ^a	-1.27	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_3 \times GENT)$	1960.893 ^a	-1.27	NS

ตารางที่ 14 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1 (ต่อ)

แบบจำลอง		OFV	Δ OFV	P value
Base model:	$CL = \theta_1$	1962.163	-	-
Covariate model-AMIK:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times \text{AMIK}$	1961.865 ^a	-0.298	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times \text{AMIK}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times \text{AMIK})$	1961.865 ^a	-0.298	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_3 \times \text{AMIK})$	1961.865 ^a	-0.298	NS
Covariate model-DICL:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times \text{DICL}$	1960.867 ^a	-1.296	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times \text{DICL}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times \text{DICL})$	1960.867 ^a	-1.296	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_3 \times \text{DICL})$	1960.867 ^a	-1.296	NS
Covariate model-IBU:				
Linear:	$CL = \theta_1 + \theta_3 \times \text{IBU}$	1960.83 ^a	-1.333	NS
Power:	$CL = \theta_1 \times \text{IBU}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_3 \times \text{IBU})$	1960.83 ^a	-1.333	NS
Proportional:	$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_3 \times \text{IBU})$	1960.83 ^a	-1.333	NS

หมายเหตุ-

P value < 0.05 หมายถึง แบบจำลองมีค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเทียบกับค่า OFV ของ base model, Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV,

NS คือ not significant,

NA คือ Not Available (ไม่สามารถประเมินค่าได้),

a ค่า Theta(3) ที่ประเมินได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI of Theta(3) cross ZERO),

SEX คือ เพศ (เพศชาย=0, เพศหญิง=1), AGE คือ อายุ (ปี), TBW คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม), SCR คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร), CRCL คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault (มิลลิตรต่อนาที), DM คือ ภาวะเบาหวาน (ไม่มี DM=0, มี DM=1), AF คือ หัวใจเต้นผิดจังหวะ (ไม่มี AF=0, มี AF=1), HF คือ หัวใจล้มเหลว (ไม่มี HF=0, มี HF=1), UGIB คือ ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (ไม่มี UGIB=0, มี UGIB=1), CIRRO คือ ภาวะตับแข็ง (ไม่มี CIRRO=0, มี CIRRO=1), SEPS คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ (ไม่มี SEPS=0, มี SEPS=1), SEPT_SK คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ และมีภาวะช็อก (ไม่มี SEPT_SK=0, มี SEPT_SK=1), VEN คือ การใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน (ไม่ใช้ VEN=0, ใช้ VEN=1), APA คือ คะแนน APACHE II (คะแนน), SOFA คือ คะแนน SOFA (คะแนน), DOP คือ ยาโดปามีน (ไม่ใช้ DOP=0, ใช้ DOP=1), DOB คือ ยาโดบูทามีน (ไม่ใช้ DOB=0, ใช้ DOB=1), EPI คือ ยาอีพิเนฟริน (ไม่ใช้ EPI=0, ใช้ EPI=1), NEPI คือ ยานอร์อีพิเนฟริน (ไม่ใช้ NEPI=0, ใช้ NEPI=1), FUR คือ ยาฟูโรซีไมด์ (ไม่ใช้ FUR=0, ใช้ FUR=1), AMK คือ ยาอะมิกาซิน (ไม่ใช้ AMK=0, ใช้ AMK=1), GEN คือ ยาเจนตามัยซิน (ไม่ใช้ GEN=0, ใช้ GEN=1), DICL คือ ยาไดโคลฟีแนค (ไม่ใช้ DICL = 0, ใช้ DICL = 1), IBU คือ ยาไอบูโพรเฟน (ไม่ใช้ IBU=0, ใช้ IBU=1),

* คือ แบบจำลองที่ถูกเลือกเข้าสู่ขั้นตอนต่อไป

ตารางที่ 15 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 2

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P value
Base model: $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3}$	1778.446	-	-
Covariate model-DM:			
Linear: $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} + \theta_4 \times DM$	NA	-	-
Power: $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times DM^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential: $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times \exp(\theta_4 \times DM)$	1769.688	-8.758	< 0.05
Proportional: * $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times (1 + \theta_4 \times DM)$	1769.688	-8.758	< 0.05
Covariate model-SEPS:			
Linear: $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} + \theta_4 \times SEPS$	1776.228	-2.218	NS
Power: $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times SEPS^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential: $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times \exp(\theta_4 \times SEPS)$	1772.178	-6.268	< 0.05
Proportional: $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times (1 + \theta_4 \times SEPS)$	1772.178	-6.268	< 0.05

หมายเหตุ-

P value < 0.05 หมายถึง แบบจำลองมีค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเทียบกับค่า OFV ของ base model, Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV,

NS คือ not significant,

NA คือ Not Available (ไม่สามารถประเมินค่าได้)

CRCL คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault (มิลลิกรัมต่อนาที), DM คือ ภาวะเบาหวาน (ไม่มี DM=0, มี DM=1), SEPS คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ (ไม่มี SEPS=0, มี SEPS=1)

* คือ แบบจำลองที่ถูกเลือกเข้าสู่ขั้นตอนต่อไป

ตารางที่ 16 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 3

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P value
Base model: $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times (1+\theta_4 \times DM)$	1769.688	-	-
Covariate model-SEPS: Linear: $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times (1+\theta_4 \times DM) + \theta_5 \times SEPS$ Power: $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times (1+\theta_4 \times DM) \times SEPS^{\theta_5}$ Exponential: $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times (1+\theta_4 \times DM) \times \exp(\theta_5 \times SEPS)$ Proportional: * $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times (1+\theta_4 \times DM) \times (1+\theta_5 \times SEPS)$	1765.916 NA 1762.043 1762.043	-3.772 - -7.645 -7.645	NS - < 0.05 < 0.05

หมายเหตุ-

P value < 0.05 หมายถึง แบบจำลองมีค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเทียบกับค่า OFV ของ base model, Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV,

NS คือ not significant,

NA คือ Not Available (ไม่สามารถประเมินค่าได้)

CRCL คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault (มิลลิลิตรต่อนาที), DM คือ ภาวะเบาหวาน (ไม่มี DM=0, มี DM=1), SEPS คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ (ไม่มี SEPS=0, มี SEPS=1)

* คือ แบบจำลองที่ถูกเลือกเข้าสู่ขั้นตอนต่อไป

1.2. ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา

ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1 ดังแสดงในตารางที่ 17 พบปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ เพศ ระดับครีเอตินินในซีรัม คะแนน APACHE II คะแนน SOFA ภาวะเบาหวาน ภาวะตับแข็ง และภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน สำหรับแบบจำลองที่มีการลดลงของค่า OFV มากที่สุดจาก base model เป็นอันดับแรก คือ แบบ power with normalized covariate model ของระดับครีเอตินินในซีรัม ลดลงเท่ากับ 32.512 เนื่องจาก power with normalized covariate model มีค่า %RSE ของตัวแปรที่น้อย และง่ายต่อการนำไปใช้มากกว่าแบบ power model

ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 2 ดังแสดงในตารางที่ 18 พบปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ เพศ ภาวะเบาหวาน ภาวะตับแข็ง และภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน สำหรับแบบจำลองที่มีค่า OFV ลดลงจาก base model มากที่สุดเป็นอันดับแรก คือ แบบ proportional model ของเพศ ลดลงเท่ากับ 13.407 เนื่องจาก proportional model มีค่า %RSE ของตัวแปรที่น้อย และง่ายต่อการนำไปใช้มากกว่าแบบ exponential model

ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 3 ดังแสดงในตารางที่ 19 พบปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ภาวะเบาหวาน เพียงปัจจัยเดียว สำหรับแบบจำลองที่มีค่า OFV ลดลงจาก base model มากที่สุดเป็นอันดับแรก คือ แบบ proportional model ลดลงเท่ากับ 5.467 เนื่องจาก proportional model มีค่า %RSE ของตัวแปรที่น้อย และง่ายต่อการนำไปใช้มากกว่าแบบ exponential model สำหรับภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน ถึงแม้มีค่า OFV ที่ลดลงมากกว่าภาวะเบาหวาน แต่พบว่าไม่มีบางตัวแปรที่ประเมินได้จากแบบจำลองนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (เนื่องจากมี 95% CI ของตัวแปรคร่อมศูนย์) จึงทำให้แบบจำลองที่ได้ยังไม่เหมาะสมต่อการนำไปใช้

สรุปผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่เติมเข้าไปข้างหน้า พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤตมีทั้งหมด 3 ปัจจัย คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม เพศ และภาวะเบาหวาน ทำให้ได้ full model สำหรับนำไปวิเคราะห์ในขั้นตอนการกำจัดย้อนหลัง ดังนี้

$$V(L) = \theta_2 \times [(SCR/0.9)^{\theta_3}] \times [1 + (\theta_4 \times SEX)] \times [1 + (\theta_5 \times DM)]$$

เมื่อ	V	คือ ปริมาณการกระจายตัวของยาแวนโคมัยซิน (ลิตร)
	SCR	คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)
	SEX	คือ เพศ
	DM	คือ ภาวะเบาหวาน
	θ_2	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ V ของยาแวนโคมัยซิน หรือ θ_V
	θ_3	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ SCR ของยาแวนโคมัยซิน หรือ θ_{SCR}
	θ_4	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ SEX ของยาแวนโคมัยซิน หรือ θ_{SEX}
	θ_5	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ DM ของยาแวนโคมัยซิน หรือ θ_{DM}



ตารางที่ 17 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P value
Base model: $V = \theta_2$	1962.163	-	-
Covariate model-AGE:			
Linear: $V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{AGE}$	1962.011 ^a	-0.152	NS
Power: $V = \theta_2 \times \text{AGE}^{\theta_3}$	1962.079 ^a	-0.084	NS
Exponential: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{AGE})$	1962.018 ^a	-0.145	NS
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_3 \times (\text{AGE}-64)$	1962.011 ^a	-0.152	NS
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (\text{AGE}/64)^{\theta_3}$	1962.079 ^a	-0.084	NS
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (\text{AGE}-64))$	1962.018 ^a	-0.145	NS
Covariate model-TBW:			
Linear: $V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{TBW}$	1962.143 ^a	-0.02	NS
Power: $V = \theta_2 \times \text{TBW}^{\theta_3}$	1962.157 ^a	-0.006	NS
Exponential: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{TBW})$	1962.146 ^a	-0.017	NS
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_3 \times (\text{TBW}-56)$	1962.143 ^a	-0.02	NS
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (\text{TBW}/56)^{\theta_3}$	1962.157 ^a	-0.006	NS
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (\text{TBW}-56))$	1962.146 ^a	-0.017	NS
Covariate model-SCR:			
Linear: $V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{SCR}$	1950.344	-11.819	< 0.05
Power: $V = \theta_2 \times \text{SCR}^{\theta_3}$	1929.651	-32.512	< 0.05
Exponential: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{SCR})$	1944.140	-18.023	< 0.05
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_3 \times (\text{SCR}-0.9)$	1950.344	-11.819	< 0.05
Power with normalized covariate: * $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3}$	1929.651	-32.512	< 0.05
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (\text{SCR}-0.9))$	1944.140	-18.023	< 0.05

ตารางที่ 17 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1 (ต่อ)

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P value
Base model: $V = \theta_2$	1962.163	-	-
Covariate model-ALB:			
Linear: $V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{ALB}$	1961.476 ^a	-0.687	NS
Power: $V = \theta_2 \times \text{ALB}^{\theta_3}$	1961.486 ^a	-0.677	NS
Exponential: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{ALB})$	1961.473 ^a	-0.69	NS
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_3 \times (\text{ALB}-3.82)$	NA	-	-
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (\text{ALB}/3.83)^{\theta_3}$	1961.486 ^a	-0.677	NS
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (\text{ALB}-3.82))$	1961.473 ^a	-0.69	NS
Covariate model-APA:			
Linear: $V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{APA}$	1958.262	3.901	< 0.05
Power: $V = \theta_2 \times \text{APA}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{APA})$	1958.226	3.937	< 0.05
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_3 \times (\text{APA}-3.82)$	1958.262	3.901	< 0.05
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (\text{APA}/3.82)^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (\text{APA}-3.82))$	1958.226	3.937	< 0.05
Covariate model-SOFA:			
Linear: $V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{SOFA}$	1958.213	-3.95	< 0.05
Power: $V = \theta_2 \times \text{SOFA}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{SOFA})$	1958.039	-4.124	< 0.05
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_3 \times (\text{SOFA}-12)$	1958.213	-3.95	< 0.05
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (\text{SOFA}/12)^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times (\text{SOFA}-12))$	1958.039	-4.124	< 0.05

ตารางที่ 17 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1 (ต่อ)

แบบจำลอง		OFV	Δ OFV	P value
Base model:	$V = \theta_2$	1962.163	-	-
Covariate model-SEX:				
Linear:	$V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{SEX}$	1955.347	-6.816	< 0.05
Power:	$V = \theta_2 \times \text{SEX}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{SEX})$	1955.347	-6.816	< 0.05
Proportional:	$V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{SEX})$	1955.347	-6.816	< 0.05
Covariate model-FLU_B:				
Linear:	$V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{FLU_B}$	1959.615 ^a	-2.548	NS
Power:	$V = \theta_2 \times \text{FLU_B}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{FLU_B})$	1959.615 ^a	-2.548	NS
Proportional:	$V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{FLU_B})$	1959.615 ^a	-2.548	NS
Covariate model-DM:				
Linear:	$V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{DM}$	1951.845	-10.318	< 0.05
Power:	$V = \theta_2 \times \text{DM}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{DM})$	1951.845	-10.318	< 0.05
Proportional:	$V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{DM})$	1951.845	-10.318	< 0.05
Covariate model-AF:				
Linear:	$V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{AF}$	1962.009 ^a	-0.154	NS
Power:	$V = \theta_2 \times \text{AF}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{AF})$	1962.009 ^a	-0.154	NS
Proportional:	$V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{AF})$	1962.009 ^a	-0.154	NS
Covariate model-HF:				
Linear:	$V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{HF}$	1961.852 ^a	-0.311	NS
Power:	$V = \theta_2 \times \text{HF}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{HF})$	1961.852 ^a	-0.311	NS
Proportional:	$V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{HF})$	1961.852 ^a	-0.311	NS

ตารางที่ 17 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1 (ต่อ)

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P value
Base model: $V = \theta_2$	1962.163	-	-
Covariate model-UGIB:			
Linear: $V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{UGIB}$	1948.469	-13.694	< 0.05
Exponential: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{UGIB})$	NA	-	-
Power: $V = \theta_2 \times \text{UGIB}^{\theta_3}$	1948.469	-13.694	< 0.05
Proportional: $V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{UGIB})$	1948.469	-13.694	< 0.05
Covariate model-CIRRO:			
Linear: $V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{CIRRO}$	1949.637	-12.526	< 0.05
Exponential: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{CIRRO})$	NA	-	-
Power: $V = \theta_2 \times \text{CIRRO}^{\theta_3}$	1949.637	-12.526	< 0.05
Proportional: $V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{CIRRO})$	1949.637	-12.526	< 0.05
Covariate model-SEPS:			
Linear: $V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{SEPS}$	1961.458 ^a	-0.705	NS
Power: $V = \theta_2 \times \text{SEPS}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{SEPS})$	1961.458 ^a	-0.705	NS
Proportional: $V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{SEPS})$	1961.458 ^a	-0.705	NS
Covariate model-SEPT_SK:			
Linear: $V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{SEPT_SK}$	NA	-	-
Power: $V = \theta_2 \times \text{SEPT_SK}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{SEPT_SK})$	1962.08 ^a	-0.083	NS
Proportional: $V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{SEPT_SK})$	1962.08 ^a	-0.083	NS
Covariate model-VEN:			
Linear: $V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{VEN}$	1960.349 ^a	-1.814	NS
Power: $V = \theta_2 \times \text{VEN}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{VEN})$	1960.349 ^a	-1.814	NS
Proportional: $V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{VEN})$	1960.349 ^a	-1.814	NS

ตารางที่ 17 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1 (ต่อ)

แบบจำลอง		OFV	Δ OFV	P value
Base model:	$V = \theta_2$	1962.163	-	-
Covariate model-DOP:				
Linear:	$V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{DOP}$	1961.77 ^a	-0.393	NS
Power:	$V = \theta_2 \times \text{DOP}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{DOP})$	1961.77 ^a	-0.393	NS
Proportional:	$V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{DOP})$	1961.77 ^a	-0.393	NS
Covariate model-DOB:				
Linear:	$V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{DOB}$	NA	-	-
Power:	$V = \theta_2 \times \text{DOB}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{DOB})$	1962.146 ^a	-0.017	NS
Proportional:	$V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{DOB})$	1962.146 ^a	-0.017	NS
Covariate model-EPI:				
Linear:	$V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{EPI}$	1962.163 ^a	0	NS
Power:	$V = \theta_2 \times \text{EPI}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{EPI})$	1962.163 ^a	0	NS
Proportional:	$V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{EPI})$	1962.163 ^a	0	NS
Covariate model-NEPI:				
Linear:	$V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{NEPI}$	1961.404 ^a	-0.759	NS
Power:	$V = \theta_2 \times \text{NEPI}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{NEPI})$	1961.404 ^a	-0.759	NS
Proportional:	$V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{NEPI})$	1961.404 ^a	-0.759	NS
Covariate model-FUR:				
Linear:	$V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{FUR}$	1962.104 ^a	-0.059	NS
Power:	$V = \theta_2 \times \text{FUR}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential:	$V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{FUR})$	1962.104 ^a	-0.059	NS
Proportional:	$V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{FUR})$	1962.104 ^a	-0.059	NS

ตารางที่ 17 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1 (ต่อ)

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P value
Base model: $V = \theta_2$	1962.163	-	-
Covariate model-GENT:			
Linear: $V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{GENT}$	NA	-	-
Power: $V = \theta_2 \times \text{GENT}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{GENT})$	NA	-	-
Proportional: $V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{GENT})$	NA	-	-
Covariate model-AMIK:			
Linear: $V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{AMIK}$	1959.924 ^a	-2.239	NS
Power: $V = \theta_2 \times \text{AMIK}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{AMIK})$	1959.924 ^a	-2.239	NS
Proportional: $V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{AMIK})$	1959.924 ^a	-2.239	NS
Covariate model-DICL:			
Linear: $V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{DICL}$	1962.163 ^a	0	NS
Power: $V = \theta_2 \times \text{DICL}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{DICL})$	1962.163 ^a	0	NS
Proportional: $V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{DICL})$	1962.163 ^a	0	NS
Covariate model-IBU:			
Linear: $V = \theta_2 + \theta_3 \times \text{IBU}$	1960.49 ^a	-1.673	NS
Power: $V = \theta_2 \times \text{IBU}^{\theta_3}$	NA	-	-
Exponential: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_3 \times \text{IBU})$	1960.49 ^a	-1.673	NS
Proportional: $V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times \text{IBU})$	1960.49 ^a	-1.673	NS

หมายเหตุ-

P value < 0.05 หมายถึง แบบจำลองมีค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเทียบกับค่า OFV ของ base model, Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV,

NS คือ not significant,

NA คือ Not Available (ไม่สามารถประเมินค่าได้),

a ค่า Theta(3) ที่ประเมินได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI of Theta(3) cross ZERO)

SEX คือ เพศ (เพศชาย=0, เพศหญิง=1), AGE คือ อายุ (ปี), TBW คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม), SCR คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร), DM คือ ภาวะเบาหวาน (ไม่มี DM=0, มี DM=1), AF คือ หัวใจเต้นผิดจังหวะ (ไม่มี AF=0, มี AF=1), HF คือ หัวใจล้มเหลว (ไม่มี HF=0, มี HF=1), UGIB คือ ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (ไม่มี UGIB=0, มี UGIB=1), CIRRO คือ ภาวะตับแข็ง (ไม่มี CIRRO=0, มี CIRRO=1), SEPS คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ (ไม่มี SEPS=0, มี SEPS=1), SEPT_SK คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อและมีภาวะช็อก (ไม่มี SEPT_SK=0, มี SEPT_SK=1), VEN คือ การใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน (ไม่ใช้ VEN=0, ใช้ VEN=1), APA คือ คะแนน APACHE II (คะแนน), SOFA คือ คะแนน SOFA (คะแนน), DOP คือ ยาโดปามีน (ไม่ใช้ DOP=0, ใช้ DOP=1), DOB คือ ยาโดบูทามีน (ไม่ใช้ DOB=0, ใช้ DOB=1), EPI คือ ยาอีพิเนฟริน (ไม่ใช้ EPI=0, ใช้ EPI=1), NEPI คือ ยานอร์อีพิเนฟริน (ไม่ใช้ NEPI=0, ใช้ NEPI=1), FUR คือ ยาฟูโรซีไมด์ (ไม่ใช้ FUR=0, ใช้ FUR=1), AMK คือ ยาอะมิกาซิน (ไม่ใช้ AMK=0, ใช้ AMK=1), GEN คือ ยาเจนตามัยซิน (ไม่ใช้ GEN=0, ใช้ GEN=1), DICL คือ ยาไดโคลฟีแนค (ไม่ใช้ DICL = 0, ใช้ DICL = 1), IBU คือ ยาไอบูโพรเฟน (ไม่ใช้ IBU=0, ใช้ IBU=1)

* คือ แบบจำลองที่ถูกเลือกเข้าสู่ขั้นตอนต่อไป

ตารางที่ 18 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 2

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P value
Base model: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3}$	1929.651	-	-
Covariate model-APA:			
Linear: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} + \theta_4 \times \text{APA}$	1928.579 ^a	-1.072	NS
Power: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times \text{APA}^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times \exp(\theta_4 \times \text{APA})$	1928.592 ^a	-1.059	NS
Linear centered: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} + \theta_4 \times (\text{APA}-3.82)$	1928.254 ^a	-1.397	NS
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times (\text{APA}/3.82)^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times \exp(\theta_4 \times (\text{APA}-3.82))$	1928.592 ^a	-1.059	NS
Covariate model-SOFA:			
Linear: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} + \theta_4 \times \text{SOFA}$	1928.972 ^a	-0.679	NS
Power: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times \text{SOFA}^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times \exp(\theta_4 \times \text{SOFA})$	1929.367 ^a	-0.284	NS
Linear centered: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} + \theta_4 \times (\text{SOFA}-12)$	1928.707 ^a	-0.944	NS
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times (\text{SOFA}/12)^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times \exp(\theta_4 \times (\text{SOFA}-12))$	1929.367 ^a	-0.284	NS
Covariate model-SEX:			
Linear: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} + \theta_4 \times \text{SEX}$	1920.461	-9.19	< 0.05
Power: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times \text{SEX}^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times \exp(\theta_4 \times \text{SEX})$	1916.244	-13.407	< 0.05
Proportional: * $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times (1+\theta_4 \times \text{SEX})$	1916.244	-13.407	< 0.05
Covariate model-DM:			
Linear: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} + \theta_4 \times \text{DM}$	1923.881	-5.77	< 0.05
Power: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times \text{DM}^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times \exp(\theta_4 \times \text{DM})$	1922.188	-7.463	< 0.05
Proportional: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times (1+\theta_4 \times \text{DM})$	1922.188	-7.463	< 0.05

ตารางที่ 18 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 2 (ต่อ)

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P value
Base model: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3}$	1929.651	-	-
Covariate model-CIRRO:			
Linear: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} + \theta_4 \times \text{CIRRO}$	1925.718 ^a	-3.933	< 0.05
Power: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times \text{CIRRO}^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times \exp(\theta_4 \times \text{CIRRO})$	1926.367 ^a	-3.284	NS
Proportional: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times (1 + \theta_4 \times \text{CIRRO})$	1926.367 ^a	-3.284	NS
Covariate model-UGIB:			
Linear: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} + \theta_4 \times \text{UGIB}$	1920.132	-9.519	< 0.05
Power: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times \text{UGIB}^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times \exp(\theta_4 \times \text{UGIB})$	1919.913	-9.738	< 0.05
Proportional: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times (1 + \theta_4 \times \text{UGIB})$	1919.913	-9.738	< 0.05

หมายเหตุ-

P value < 0.05 หมายถึง แบบจำลองมีค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเทียบกับค่า OFV ของ base model, Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV,

NS คือ not significant,

NA คือ Not Available (ไม่สามารถประเมินค่าได้),

a ค่า Theta(4) ที่ประเมินได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI of Theta(4) cross ZERO)

SCR คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร), SEX คือ เพศ (เพศชาย=0, เพศหญิง=1), DM คือ ภาวะเบาหวาน (ไม่มี DM=0, มี DM=1), UGIB คือ ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (ไม่มี UGIB=0, มี UGIB=1), CIRRO คือ ภาวะตับแข็ง (ไม่มี CIRRO=0, มี CIRRO=1), APA คือ คะแนน APACHE II (คะแนน), SOFA คือ คะแนน SOFA (คะแนน)

* คือ แบบจำลองที่ถูกเลือกเข้าสู่ขั้นตอนต่อไป

ตารางที่ 19 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 3

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P value
Base model: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times (1 + \theta_4 \times \text{SEX})$	1916.244	-	-
Covariate model-DM:			
Linear: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times (1 + \theta_4 \times \text{SEX}) + \theta_5 \times \text{DM}$	1912.199	-4.045	< 0.05
Power: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times (1 + \theta_4 \times \text{SEX}) \times \text{DM}^{\theta_5}$	NA	-	-
Exponential:			
$V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times (1 + \theta_4 \times \text{SEX}) \times \exp(\theta_5 \times \text{DM})$	1910.777	-5.467	< 0.05
Proportional: *			
$V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times (1 + \theta_4 \times \text{SEX}) \times (1 + \theta_5 \times \text{DM})$	1910.777	-5.467	< 0.05
Covariate model-UGIB:			
Linear: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times (1 + \theta_4 \times \text{SEX}) + \theta_5 \times \text{UGIB}$	1905.689 ^a	-10.555	< 0.05
Power: $V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times (1 + \theta_4 \times \text{SEX}) \times \text{UGIB}^{\theta_5}$	NA	-	-
Exponential:			
$V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times (1 + \theta_4 \times \text{SEX}) \times \exp(\theta_5 \times \text{UGIB})$	1905.58 ^a	-10.664	< 0.05
Proportional:			
$V = \theta_2 \times (\text{SCR}/0.9)^{\theta_3} \times (1 + \theta_4 \times \text{SEX}) \times (1 + \theta_5 \times \text{UGIB})$	1905.58 ^a	-10.664	< 0.05

หมายเหตุ-

P value < 0.05 หมายถึง แบบจำลองมีค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเทียบกับค่า OFV ของ base model, Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV,

NS คือ not significant,

NA คือ Not Available (ไม่สามารถประเมินค่าได้),

a ค่า Omega(2) ที่ประเมินได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI of Omega(2) cross ZERO)

SCR คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร), SEX คือ เพศ (เพศชาย=0, เพศหญิง=1), DM คือ ภาวะเบาหวาน (ไม่มี DM=0, มี DM=1), UGIB คือ ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (ไม่มี UGIB=0, มี UGIB=1)

* คือ แบบจำลองที่ถูกเลือกเข้าสู่ขั้นตอนต่อไป

2. ขั้นตอนการกำจัดย้อนหลัง (backward elimination)

เป็นขั้นตอนที่นำปัจจัยที่ต้องการศึกษาออกทีละ 1 ปัจจัยจาก full model สำหรับเกณฑ์ในการพิจารณาปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ประเมินจากค่า OFV ที่เพิ่มขึ้นอย่างน้อยเท่ากับ 6.64 เมื่อเทียบกับค่า OFV ของ full model ($\chi^2 = 6.64$, degree of freedom = 1, p-value = 0.01) สำหรับปัจจัยที่มีค่า OFV เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64 (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) จะถูกกำจัดออก หากในแต่ละขั้นตอนพบปัจจัยที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติมากกว่า 1 ปัจจัย ให้เลือกกำจัดปัจจัยที่มีค่า OFV เพิ่มขึ้นจาก full model น้อยที่สุดออกก่อน และทดสอบปัจจัยที่เหลืออยู่ในขั้นตอนต่อไป จนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก

2.1. ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา

ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่นำออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย ดังแสดงในตารางที่ 20 พบว่าทั้ง 3 ปัจจัย คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault ภาวะเบาหวาน และภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า OFV เพิ่มขึ้นเท่ากับ 173.94, 10.135 และ 7.645 ตามลำดับ ดังนั้นจึงไม่มีปัจจัยใดถูกกำจัดออก

2.2. ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา

ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่นำออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย ดังแสดงในตารางที่ 21 พบว่าปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม และเพศ โดยมีค่า OFV เพิ่มขึ้นเท่ากับ 36.322 และ 11.411 ตามลำดับ ทำให้ทั้ง 2 ปัจจัยไม่ถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง ส่วนภาวะเบาหวาน ซึ่งมีค่า OFV เพิ่มขึ้นเท่ากับ 5.467 (เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64) จึงเป็นปัจจัยที่ถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง

หลังจากภาวะเบาหวานถูกกำจัดออกจากแบบจำลองแล้ว ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัย 2 ปัจจัย คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม และเพศที่นำออกจากแบบจำลองทีละ 1 ปัจจัย ดังแสดงในตารางที่ 22 พบว่าทั้ง 2 ปัจจัย มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า OFV เพิ่มขึ้นเท่ากับ 39.103 และ 13.407 ตามลำดับ ทำให้ทั้ง 2 ปัจจัยไม่ถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง

สรุปได้ว่าในส่วนของขั้นตอนการกำจัดย้อนหลัง ปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาแวนโคมัยซิน ในผู้ป่วยวิกฤตอย่างมีนัยสำคัญ คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม และเพศ

ตารางที่ 20 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัตยา ที่นำออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P value
Full model: $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times (1+\theta_4 \times DM) \times (1+\theta_5 \times SEPS)$	1762.043	-	-
นำปัจจัย CRCL ออก: $CL = \theta_1 \times (1+\theta_3 \times DM) \times (1+\theta_4 \times SEPS)$	1935.981	+173.938	< 0.01
นำปัจจัย DM ออก: $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times (1+\theta_4 \times SEPS)$	1772.178	+10.135	< 0.01
นำปัจจัย SEPS ออก: $CL = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times (1+\theta_4 \times DM)$	1769.688	+7.645	< 0.01

หมายเหตุ-

P value < 0.01 หมายถึง แบบจำลองมีค่า OFV เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 6.64 เมื่อเทียบกับค่า OFV ของ full model, Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV,

CRCL คือ อัตราการกำจัตของครีเอตินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault (มิลลิลิตรต่อนาที), DM คือ ภาวะเบาหวาน (ไม่มี DM=0, มี DM=1), SEPS คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ (ไม่มี SEPS=0, มี SEPS=1)

ตารางที่ 21 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรกระจายตัวของยา ที่นำออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P value
Full model: $V = \theta_2 \times (SCR/0.9)^{\theta_3} \times (1+\theta_4 \times SEX) \times (1+\theta_5 \times DM)$	1910.777	-	-
นำปัจจัย SCR ออก: $V = \theta_2 \times (1+\theta_3 \times SEX) \times (1+\theta_4 \times DM)$	1947.099	+36.322	< 0.01
นำปัจจัย SEX ออก: $V = \theta_2 \times (SCR/0.9)^{\theta_3} \times (1+\theta_4 \times DM)$	1922.188	+11.411	< 0.01
นำปัจจัย DM ออก: $V = \theta_2 \times (SCR/0.9)^{\theta_3} \times (1+\theta_4 \times SEX)$	1916.244	+5.467	NS

หมายเหตุ-

P value < 0.01 หมายถึง แบบจำลองมีค่า OFV เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 6.64 เมื่อเทียบกับค่า OFV ของ full model, Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV, NS คือ not significant, SCR คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร), SEX คือ เพศ (เพศชาย=0, เพศหญิง=1), DM คือ ภาวะเบาหวาน (ไม่มี DM=0, มี DM=1)

ตารางที่ 22 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ที่นำออกจากแบบจำลองต่อที่ละ 1 ปัจจัย หลังจากปัจจัยภาวะเบาหวานถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P value
Full model: $V = \theta_2 \times (SCR/0.9)^{\theta_3} \times (1 + \theta_4 \times SEX)$	1916.244	-	-
นำปัจจัย SCR ออก: $V = \theta_2 \times (1 + \theta_3 \times SEX)$	1955.347	+39.103	< 0.01
นำปัจจัย SEX ออก: $V = \theta_2 \times (SCR/0.9)^{\theta_3}$	1929.651	+13.407	< 0.01

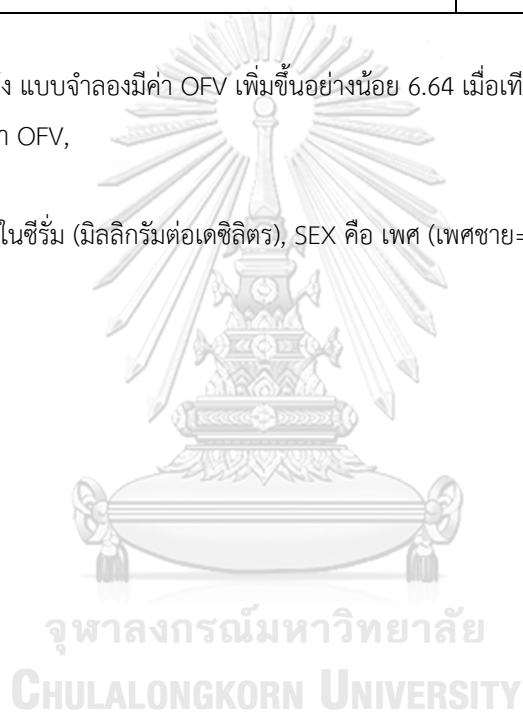
หมายเหตุ-

P value < 0.01 หมายถึง แบบจำลองมีค่า OFV เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 6.64 เมื่อเทียบกับค่า OFV ของ full model,

Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV,

NS คือ not significant,

SCR คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร), SEX คือ เพศ (เพศชาย=0, เพศหญิง=1)



ส่วนที่ 4 แบบจำลองสุดท้าย (final model) และการทดสอบความถูกต้อง

1. แบบจำลองสุดท้าย

แบบจำลองสุดท้ายที่ได้จากผลการวิเคราะห์หา covariate model ด้วยวิธี stepwise พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault ภาวะเบาหวาน และภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายตัวของยา คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม และเพศ

สมการแบบจำลองสุดท้าย แสดงดังต่อไปนี้

$$CL (L/h) = \theta_1 \times (CRCL/67.7)^{\theta_3} \times [1 + (\theta_4 \times DM)] \times [1 + (\theta_5 \times SEPS)]$$

$$V (L) = \theta_2 \times [(SCR/0.9)^{\theta_6}] \times [1 + (\theta_7 \times SEX)]$$

เมื่อ	CL	คือ อัตราการกำจัดยาของยาแวนโคมัยซิน (ลิตรต่อชั่วโมง)
	V	คือ ปริมาตรการกระจายตัวของยาแวนโคมัยซิน (ลิตร)
	CRCL	คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault (มิลลิลิตรต่อนาที)
	DM	คือ ภาวะเบาหวาน
	SEPS	คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ
	SCR	คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)
	SEX	คือ เพศ
	θ_1	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CL ของยาแวนโคมัยซิน หรือ θ_{CL}
	θ_2	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ V ของยาแวนโคมัยซิน หรือ θ_V
	θ_3	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CRCL ของยาแวนโคมัยซิน หรือ θ_{CRCL}
	θ_4	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ DM ของยาแวนโคมัยซิน หรือ θ_{DM}
	θ_5	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ SEPS ของยาแวนโคมัยซิน หรือ θ_{SEPS}
	θ_6	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ SCR ของยาแวนโคมัยซิน หรือ θ_{SCR}
	θ_7	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ SEX ของยาแวนโคมัยซิน หรือ θ_{SEX}

ตัวแปรของแบบจำลองสุดท้าย พบว่ามีค่าพารามิเตอร์ของอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายตัวของยาแวนโคมัยซิน มีค่าเท่ากับ 3.63 ลิตรต่อชั่วโมง และ 118 ลิตร ตามลำดับ ปัจจัยที่มีผล ได้แก่ อัตราการกำจัดของครีเอตินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault ภาวะเบาหวาน ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ ระดับครีเอตินินในซีรัม และเพศ มีค่าพารามิเตอร์เท่ากับ 0.768, -0.243, -0.225, -0.209 และ -0.237 ตามลำดับ ค่าความแปรผันระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายตัวของยามีค่าเท่ากับร้อยละ 32.9 และ 29.1 ตามลำดับ สำหรับค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของความแปรผันจากสาเหตุอื่น ๆ มีค่าเท่ากับ 3.97 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยทุกค่าที่ประเมินได้พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 23 เมื่อแทนค่าพารามิเตอร์ทั้งหมดลงในสมการแบบจำลองสุดท้ายจะได้สมการที่สามารถนำไปใช้ในการคำนวณดังนี้

$$CL \text{ (L/h)} = 3.63 \times (CRCL/67.7)^{0.768} \times [1 + (-0.243 \times DM)] \times [1 + (-0.225 \times SEPS)]$$

$$V \text{ (L)} = 118 \times [(SCR/0.9)^{-0.209}] \times [1 + (-0.237 \times SEX)]$$

เมื่อ	CL	คือ อัตราการกำจัดยาของยาแวนโคมัยซิน (ลิตรต่อชั่วโมง)
	V	คือ ปริมาตรการกระจายตัวของยาแวนโคมัยซิน (ลิตร)
	CRCL	คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault (มิลลิลิตรต่อนาที)
	DM	คือ ภาวะเบาหวาน หากมีภาวะเบาหวานร่วม = 1, หากไม่มีภาวะเบาหวานร่วม = 0
	SEPS	คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ หากมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อร่วม = 1, หากไม่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อร่วม = 0
	SCR	คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)
	SEX	คือ เพศ หากเป็นเพศหญิง = 1 หากเป็นเพศชาย = 0

ตารางที่ 23 ค่าตัวแปรของแบบจำลองสุดท้าย

ค่าเกณฑ์จลนศาสตร์	Estimates value	Standard error	%RSE	95% CI
ค่าพารามิเตอร์ของอัตราการกำจัดยา: θ_{CL} (ลิตรต่อชั่วโมง)	3.63	0.156	4.3	3.32, 3.94
ค่าพารามิเตอร์ของปริมาตรการกระจายตัวของยา: θ_V (ลิตร)	118	9.995	8.47	98.4, 138
ค่าพารามิเตอร์ของ CRCL: θ_{CRCL}	0.768	0.055	7.14	0.661, 0.875
ค่าพารามิเตอร์ของ DM: θ_{DM}	-0.243	-0.064	26.2	-0.368, -0.118
ค่าพารามิเตอร์ของ SEPS: θ_{SEPS}	-0.225	-0.065	28.8	-0.352, -0.098
ค่าพารามิเตอร์ของ SCR: θ_{SCR}	-0.209	-0.075	36.1	-0.357, -0.061
ค่าพารามิเตอร์ของ SEX: θ_{SEX}	-0.237	-0.084	35.6	-0.402, -0.072
ความแปรผันระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา (%CV)	0.108 (32.9)	0.02	18.3	0.0692, 0.147 (26.3, 38.34)
ความแปรผันระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายตัวของยา (%CV)	0.0848 (29.12)	0.042	49.2	0.00307, 0.167 (5.54, 40.87)
ความแปรผันจากสาเหตุอื่น ๆ (SD)	15.8 (3.97)	1.675	10.6	12.5, 19.1 (3.54, 4.37)

หมายเหตุ-

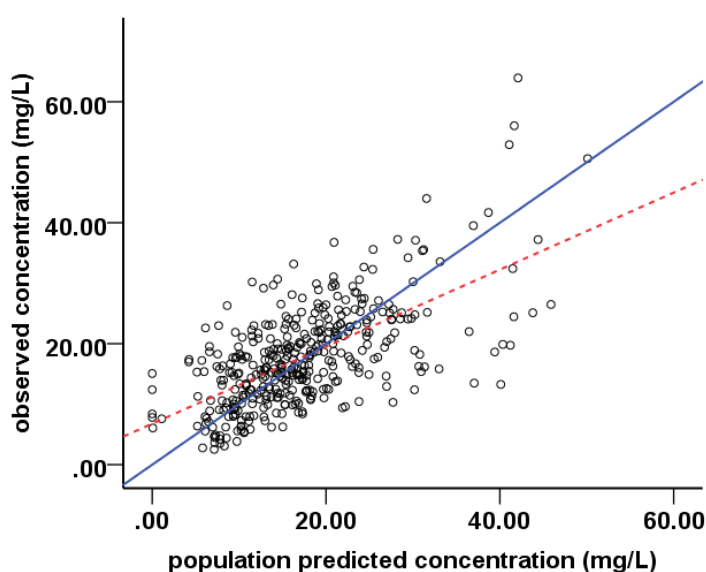
% relative standard error (%RSE) = (standard error/estimate value) x 100,

95% confident interval (95% CI) = estimate value \pm (1.96 x standard error),

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

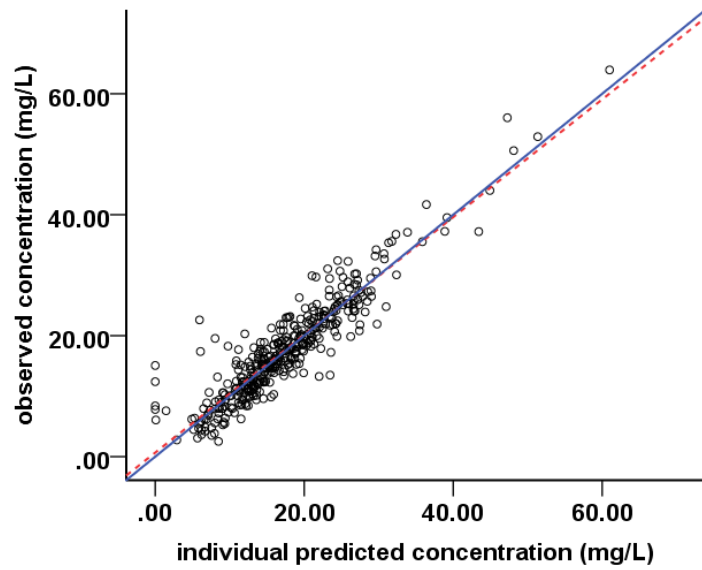
standard deviation (SD) = sqrt (estimate value)

การประเมินความสอดคล้องพอดีของระดับยาแวนโคไมซ์ซินที่ทำนายได้จากแบบจำลองสุดท้าย เมื่อทำการพล็อตกราฟระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration (DV) และ individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration (DV) พบความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกัน และมีแนวโน้มเข้าใกล้เส้น identity line มากขึ้น ดังแสดงในภาพที่ 5 และ 6 นอกจากนี้ความสัมพันธ์ของ conditional weighted residual (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED) พบว่าทั้งหมดมีค่าที่อยู่ระหว่าง ± 3 [47] ซึ่งถือว่ายอมรับได้ ดังแสดงในภาพที่ 7

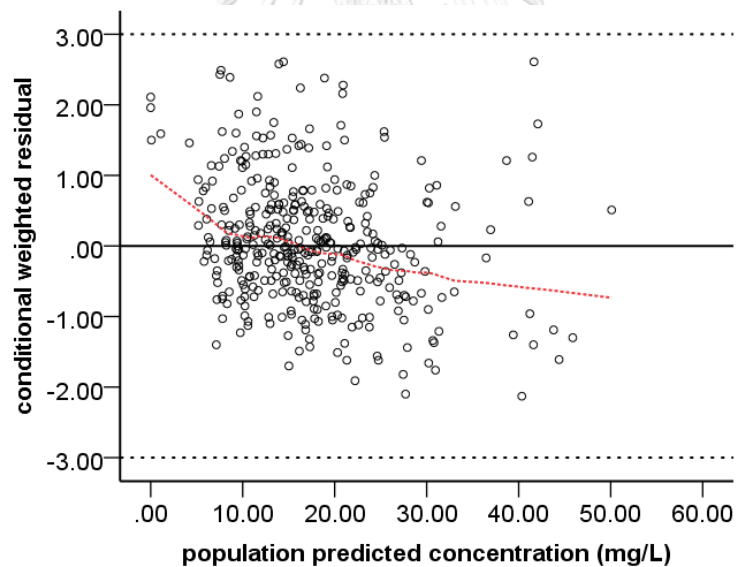


ภาพที่ 5 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration (DV) จากแบบจำลองสุดท้าย

(เมื่อ — คือ identity line, - - - คือ เส้นแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง PRED กับ DV)



ภาพที่ 6 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration (DV) จากแบบจำลองสุดท้าย
(เมื่อ — คือ identity line, - - - คือ เส้นแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง IPRED กับ DV)



ภาพที่ 7 กราฟความสัมพันธ์ของ conditional weighted residual (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED) จากแบบจำลองสุดท้าย
(เมื่อ - - - คือ เส้นแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง CWRES กับ PRED)

2. การทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองสุดท้าย

นำแบบจำลองสุดท้ายมาทดสอบความถูกต้องโดยใช้วิธี bootstrap ทำการสุ่มตัวอย่างใหม่ทั้งหมด 1000 กลุ่มตัวอย่าง ใช้แบบจำลองสุดท้ายในการหาค่าพารามิเตอร์ และค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของกลุ่มตัวอย่างใหม่ทั้งหมดที่ได้จากวิธี bootstrap เพื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้

ค่าตัวแปรของกลุ่มตัวอย่างใหม่ที่สุ่มโดยใช้วิธี bootstrap ดังแสดงในตารางที่ 24 พบว่ามีอัตราความสำเร็จ (rate of successful) ของการทดสอบเท่ากับร้อยละ 86.4 มีค่าพารามิเตอร์ของอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายตัวของยาแวนโคมัยซินเท่ากับ 3.59 ลิตรต่อชั่วโมง และ 120.8 ลิตร ตามลำดับ ค่าพารามิเตอร์ของปัจจัยที่มีผล ได้แก่ อัตราการกำจัดของครีเอตินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault ภาวะเบาหวาน ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ ระดับครีเอตินินในซีรัม และเพศ เท่ากับ 0.749, -0.212, -0.189, -0.218 และ -0.26 ตามลำดับ ค่าความแปรผันระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา เท่ากับร้อยละ 45.16 ค่าความแปรผันระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายตัวของยา เท่ากับร้อยละ 22.36 และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของความแปรผันจากสาเหตุอื่น ๆ เท่ากับ 4.025 มิลลิกรัมต่อลิตร เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ของแบบจำลองสุดท้ายที่ได้จากกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ พบว่ามีค่าใกล้เคียงกัน และค่าพารามิเตอร์ของแบบจำลองสุดท้ายที่ได้จากกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ มีค่าอยู่ในช่วงค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของกลุ่มตัวอย่างใหม่ที่สุ่มโดยใช้วิธี bootstrap ซึ่งผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าแบบจำลองสุดท้ายที่ได้มีความถูกต้อง

ตารางที่ 24 ผลการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองสุดท้ายโดยใช้วิธี bootstrap

ค่าสถิติศาสตร์	Final model		Bootstrap	
	Estimates value	95% CI ^a	ค่าเฉลี่ย	95% CI ^b
อัตราการกำจัดยา: θ_{CL} (ลิตรต่อชั่วโมง)	3.63	3.32, 3.94	3.59	3.31, 3.94
θ_{CRCL}	0.768	0.661, 0.875	0.749	0.573, 0.8890
θ_{DM}	-0.243	-0.368, -0.118	-0.212	-0.379, -0.0630
θ_{SEPS}	-0.225	-0.352, -0.098	-0.189	-0.343, -0.0788
ปริมาตรการกระจายตัวของยา: θ_V (ลิตร)	118	98.4, 138	120.8	98.4, 143
θ_{SCR}	-0.209	-0.357, -0.061	-0.218	-0.472, -0.0449
θ_{SEX}	-0.237	-0.402, -0.072	-0.26	-0.425 -0.0715
ความแปรผันระหว่างบุคคล ของอัตราการกำจัดยา (%CV)	0.108 (32.9)	0.0692, 0.147 (26.3, 38.34)	0.204 (45.16)	0.0669, 0.156 (25.86, 39.49)
ความแปรผันระหว่างบุคคล ของปริมาตรการกระจายตัว ของยา (%CV)	0.0848 (29.1)	0.00307, 0.167 (5.54, 40.87)	0.05 (22.36)	0.000005, 0.17 (0.22, 41.23)
ความแปรผันจากสาเหตุอื่น ๆ (SD)	15.8 (3.97)	12.5, 19.1 (3.54, 4.37)	16.2 (4.025)	10.7, 21.9 (3.27, 4.68)

หมายเหตุ-

a คำนวณจาก estimate value \pm (1.96 x standard error)

b ค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 2.5 และ 97.5 ของ estimate value จากวิธี bootstrap จำนวน 1000 ครั้ง

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

standard deviation (SD) = sqrt (estimate value)

ผลการทดสอบอคติ และความเที่ยงของแบบจำลองสุดท้าย ดังแสดงในตารางที่ 25 พบว่าไม่มีอคติในการทำนาย เนื่องจากค่า mean prediction error (MPE) ที่คำนวณได้ เท่ากับ -0.21 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI: -2.12, 1.70) และพบว่าไม่มีความเที่ยงในการทำนาย เนื่องจากค่า mean square error (MSE) ที่คำนวณได้ เท่ากับ 10.69 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI: 9.67, 11.72) และค่า root mean square error (RMSE) ที่คำนวณได้ เท่ากับ 3.27 มิลลิกรัมต่อลิตร (95% CI: 1.67, 4.87) โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 25 ผลการทดสอบอคติ และความเที่ยงของแบบจำลองสุดท้าย

ค่าที่ใช้ทดสอบ	ค่าเฉลี่ย	Standard error	95% CI
mean prediction error (MPE)	-0.21	1.91	-2.12, 1.70
mean square error (MSE)	10.69	1.03	9.67, 11.72
root mean square error (RMSE)	3.27	1.6	1.67, 4.87

หมายเหตุ-

95% confident interval (95% CI) = estimate value \pm (1.96 x standard error)

ส่วนที่ 5 การจำลองโดยวิธีมอนติคาร์โล

การจำลองชุดข้อมูลของค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่ต้องการศึกษา ใช้วิธีมอนติคาร์โล โดยโปรแกรม Crystal Ball version 11.1.2.4 (Oracle Corporation., USA) จำลองค่าอัตราการกำจัดยา และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาแวนโคมัยซิน ที่ได้จากแบบจำลองสุดท้ายจำนวนอย่างละ 10000 ชุด ใช้ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และลักษณะการกระจายตัวของข้อมูลแบบล็อกปกติ (lognormal distribution) เป็นข้อกำหนดในการจำลองข้อมูล พบว่าค่าเฉลี่ยของอัตราการกำจัดยาของผู้ป่วยที่ศึกษา เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยของอัตราการกำจัดยาของผู้ป่วยที่ได้จากการจำลองจากวิธีมอนติคาร์โลมีค่าที่ใกล้เคียงกัน ดังนี้ กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษามีค่าอัตราการกำจัดยา เท่ากับ 3.63 ± 2.38 ลิตรต่อชั่วโมง เทียบกับค่าที่จำลองได้ 3.64 ± 2.37 ลิตรต่อชั่วโมง ซึ่งเมื่อแบ่งผู้ป่วยตามอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault < 30 , 30 ถึง < 60 และ ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่าค่าอัตราการกำจัดยาเท่ากับ 1.08 ± 0.42 , 2.09 ± 0.83 และ 5.15 ± 2.05 ลิตรต่อชั่วโมง เทียบกับค่าที่จำลองได้ 1.07 ± 0.41 , 2.07 ± 0.82 และ 5.13 ± 2.05 ลิตรต่อชั่วโมง ตามลำดับ สำหรับค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายตัวของยาของผู้ป่วยที่ศึกษา เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายตัวของยาของผู้ป่วยที่ได้จากการจำลองจากวิธีมอนติคาร์โลมีค่าที่ใกล้เคียงกัน ดังนี้ กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษามีค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา เท่ากับ 106.88 ± 22.13 ลิตร เทียบกับค่าที่จำลองได้ 106.93 ± 22.3 ลิตร ซึ่งเมื่อแบ่งผู้ป่วยตามอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault < 30 , 30 ถึง < 60 และ ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่าค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาเท่ากับ 87.28 ± 16.23 , 99.96 ± 20.5 และ 116.42 ± 18.93 ลิตร เทียบกับค่าที่จำลองได้ 87.3 ± 16.1 , 99.73 ± 20.46 และ 116.35 ± 18.96 ลิตร ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 26

ตารางที่ 26 ค่าเฉลี่ยของอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ได้จากผู้ป่วยที่ศึกษา และผู้ป่วยที่ได้จากการจำลองโดยวิธีมอนติคาร์โล

กลุ่มที่ศึกษา ^a	ค่าจากการศึกษา		ค่าจากการจำลอง	
	ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (n = จำนวนตัวอย่าง)		ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (n = จำนวนตัวอย่าง)	
	ค่าอัตราการกำจัดยา (ลิตรต่อชั่วโมง)	ปริมาตรการกระจายตัวของยา (ลิตร)	ค่าอัตราการกำจัดยา (ลิตรต่อชั่วโมง)	ปริมาตรการกระจายตัวของยา (ลิตร)
ผู้ป่วยทั้งหมด	3.63 \pm 2.38 (n=398)	106.88 \pm 22.13 (n=398)	3.64 \pm 2.37 (n=10000)	106.93 \pm 22.3 (n=10000)
CrCl (ml/min):				
• < 30	1.08 \pm 0.42 (n=75)	87.28 \pm 16.23 (n=75)	1.07 \pm 0.41 (n=10000)	87.3 \pm 16.1 (n=10000)
• 30 ถึง <60	2.09 \pm 0.83 (n=98)	99.96 \pm 20.5 (n=98)	2.07 \pm 0.82 (n=10000)	99.73 \pm 20.46 (n=10000)
• \geq 60	5.15 \pm 2.05 (n=225)	116.42 \pm 18.93 (n=225)	5.13 \pm 2.05 (n=10000)	116.35 \pm 18.96 (n=10000)

หมายเหตุ-

a กลุ่มที่ศึกษา หมายถึง ผู้ป่วยวิกฤตทั้งหมดในการศึกษานี้ และกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตที่แบ่งตามระดับค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินิน (CrCl) ที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault มี 3 ระดับ คือ < 30, 30 ถึง < 60 และ \geq 60 มิลลิลิตรต่อนาที

ส่วนที่ 6 การวิเคราะห์แผนกำหนดการให้ยาแวนโคมัยซินที่เหมาะสม

สำหรับการวิเคราะห์แผนกำหนดการให้ยาแวนโคมัยซิน ใช้การคำนวณหาค่า probability of target attainment (PTA) และค่า cumulative fraction of response (CFR) เพื่อนำมาเปรียบเทียบหาแผนกำหนดการให้ยาที่เหมาะสม

1. ผลค่า Probability of target attainment (PTA)

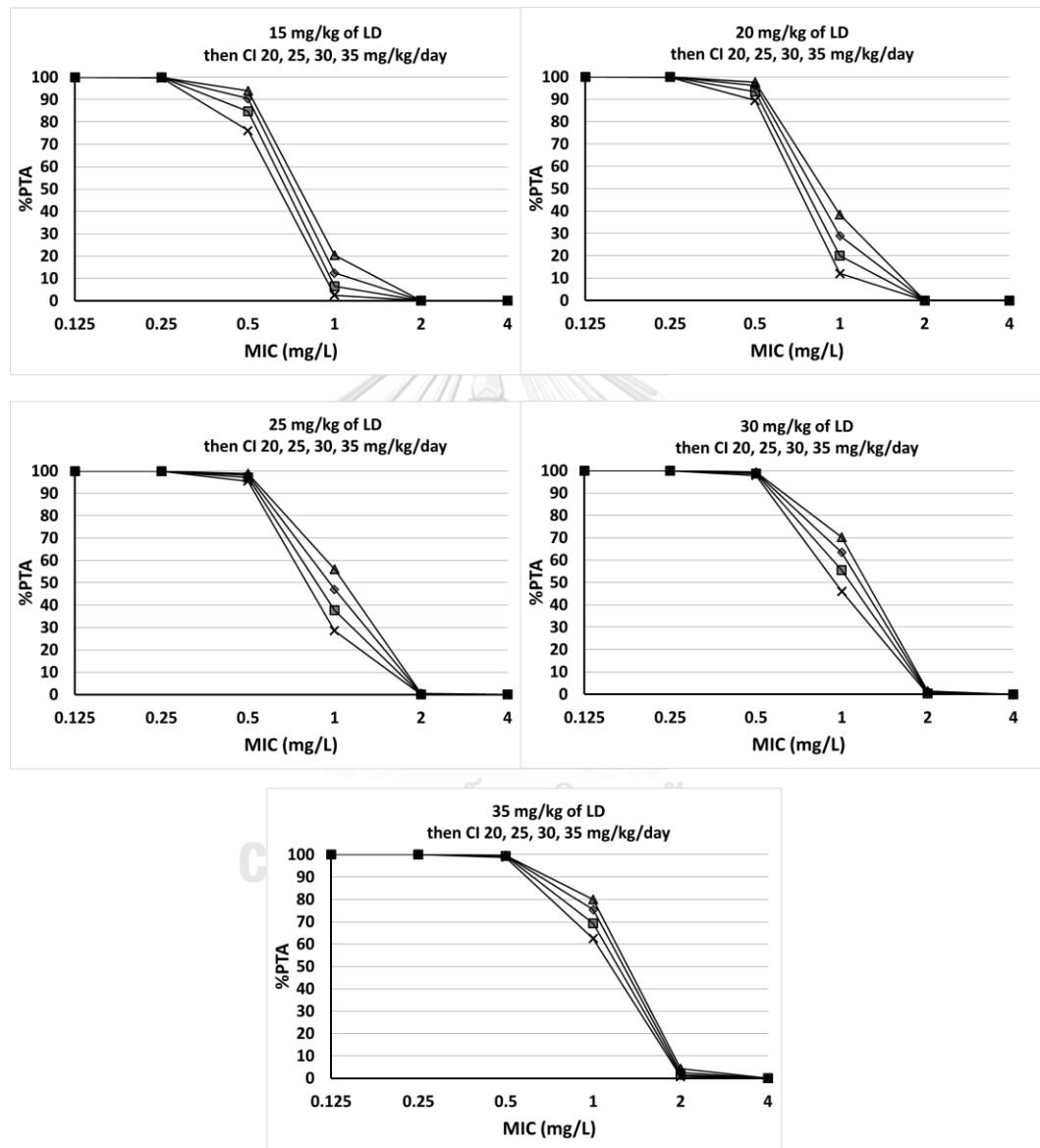
ค่า PTA หมายถึง สัดส่วนความน่าจะเป็นของผู้ป่วยที่มีค่า AUC_{24h}/MIC \geq 400 มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร ในผู้ป่วยจำนวน 10000 คน ซึ่งได้จากการจำลองโดยวิธีมอนติคาร์โล และใช้ค่า MIC ช่วงระหว่าง 0.125 ถึง 4 มิลลิกรัมต่อลิตร ของเชื้อ *Enterococcus* spp และเชื้อ MRSA ซึ่งพบมากที่สุด 2 อันดับแรกในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตในการศึกษานี้ ดังแสดงในตารางที่ 27

ตารางที่ 27 จำนวนความถี่ และสัดส่วนของเชื้อ *Enterococcus* spp และเชื้อ MRSA ตามค่า MIC

เชื้อแบคทีเรีย	สิ่งส่งตรวจ	จำนวนความถี่ และสัดส่วนของเชื้อที่พบ ในแต่ละค่า MIC (mg/L)					
		0.125	0.25	0.5	1	2	4
<i>Enterococcus</i> spp	เลือด	0	7	6	0	0	1
	ปัสสาวะ	0	2	4	1	0	0
	รวม	0	9	10	1	0	1
	สัดส่วน	0	0.42	0.47	0.04	0	0.04
MRSA	เลือด	3	1	5	1	0	0
	หนอง	2	3	1	0	0	0
	รวม	5	4	6	1	0	0
	สัดส่วน	0.31	0.25	0.37	0.06	0	0

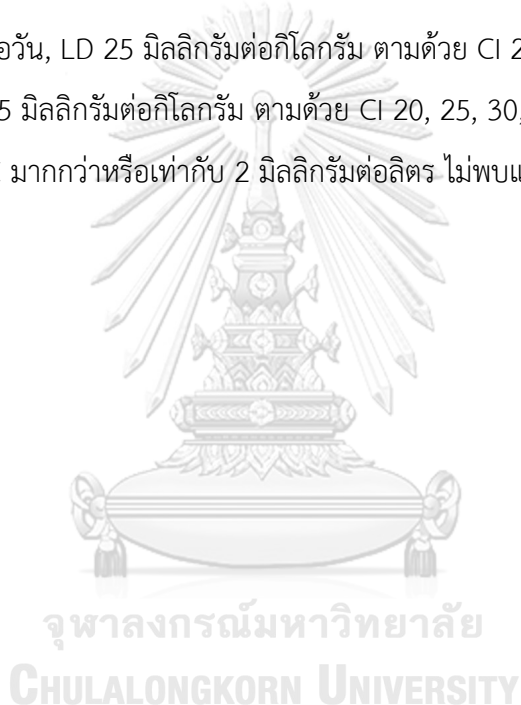
ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) ขนาด 15, 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน จนครบ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา ดังแสดงในภาพที่ 8 และภาคผนวก ง พบว่า เชื้อที่มีค่า MIC 0.125 ถึง 0.25 มิลลิกรัมต่อลิตร ทุกแผนกำหนดการให้ยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 ส่วนเชื้อที่มีค่า MIC 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ การให้ยาเริ่มต้นด้วย LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

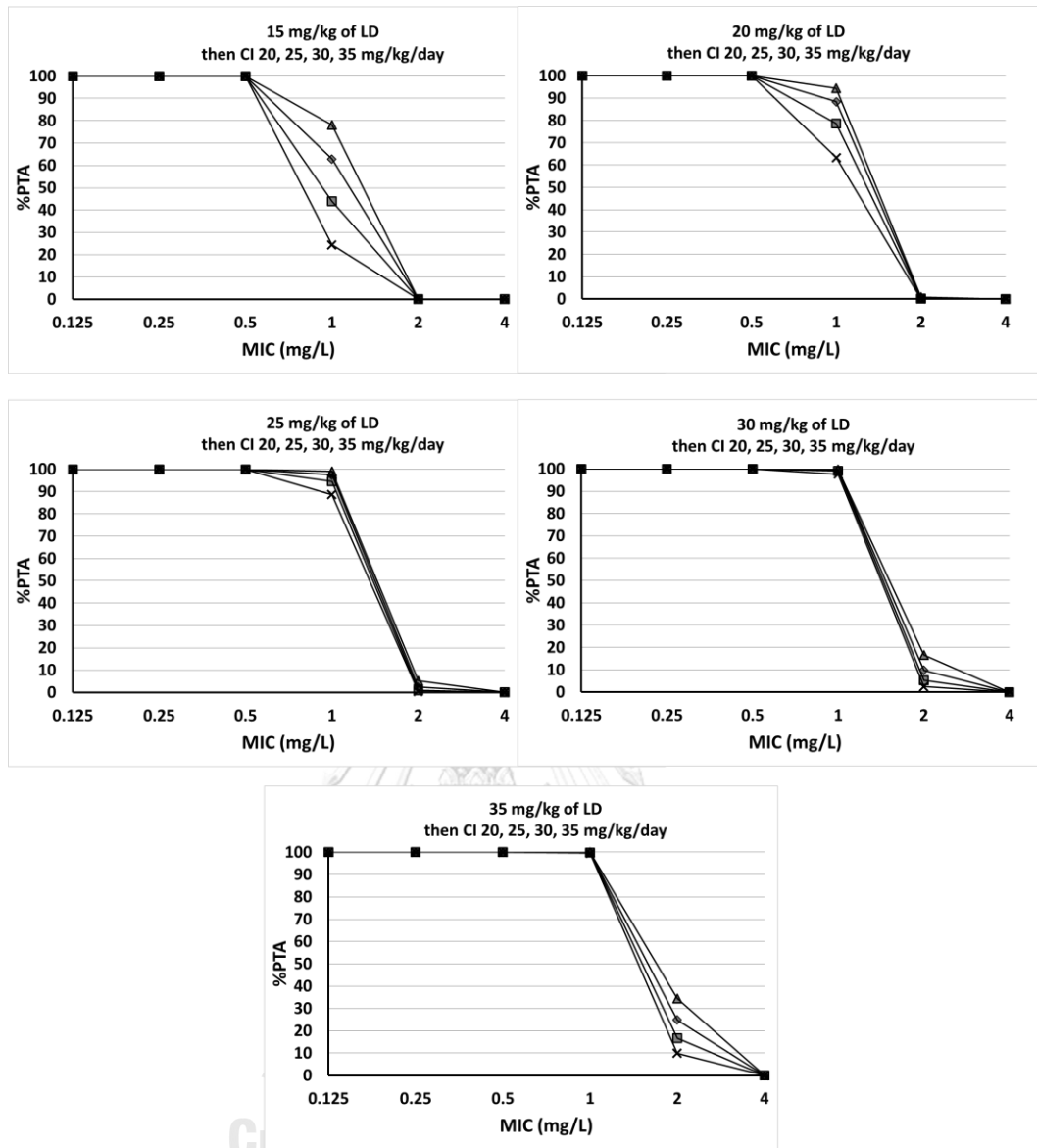
ตามด้วย CI 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน, LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และ LD 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน สำหรับเชื้อที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร ไม่พบแผนกำหนดการใช้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90



ภาพที่ 8 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) จนครบ 24 ชั่วโมง กับค่า MIC ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา (เมื่อ \times คือ CI 20 mg/kg/day, \blacksquare คือ 25 mg/kg/day, \blacklozenge คือ 30 mg/kg/day และ \blacktriangle คือ 35 mg/kg/day)

ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) ขนาด 15, 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน จนครบ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault < 30 มิลลิลิตรต่อนาที ดังแสดงในภาพที่ 9 และภาคผนวก ง พบว่า เชื้อที่มีค่า MIC 0.125 ถึง 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร ทุกแผนกำหนดการให้ยา มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 ส่วนเชื้อที่มีค่า MIC 1 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ การให้ยาเริ่มต้นด้วย LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน, LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และ LD 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน สำหรับเชื้อที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ไม่พบแผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90

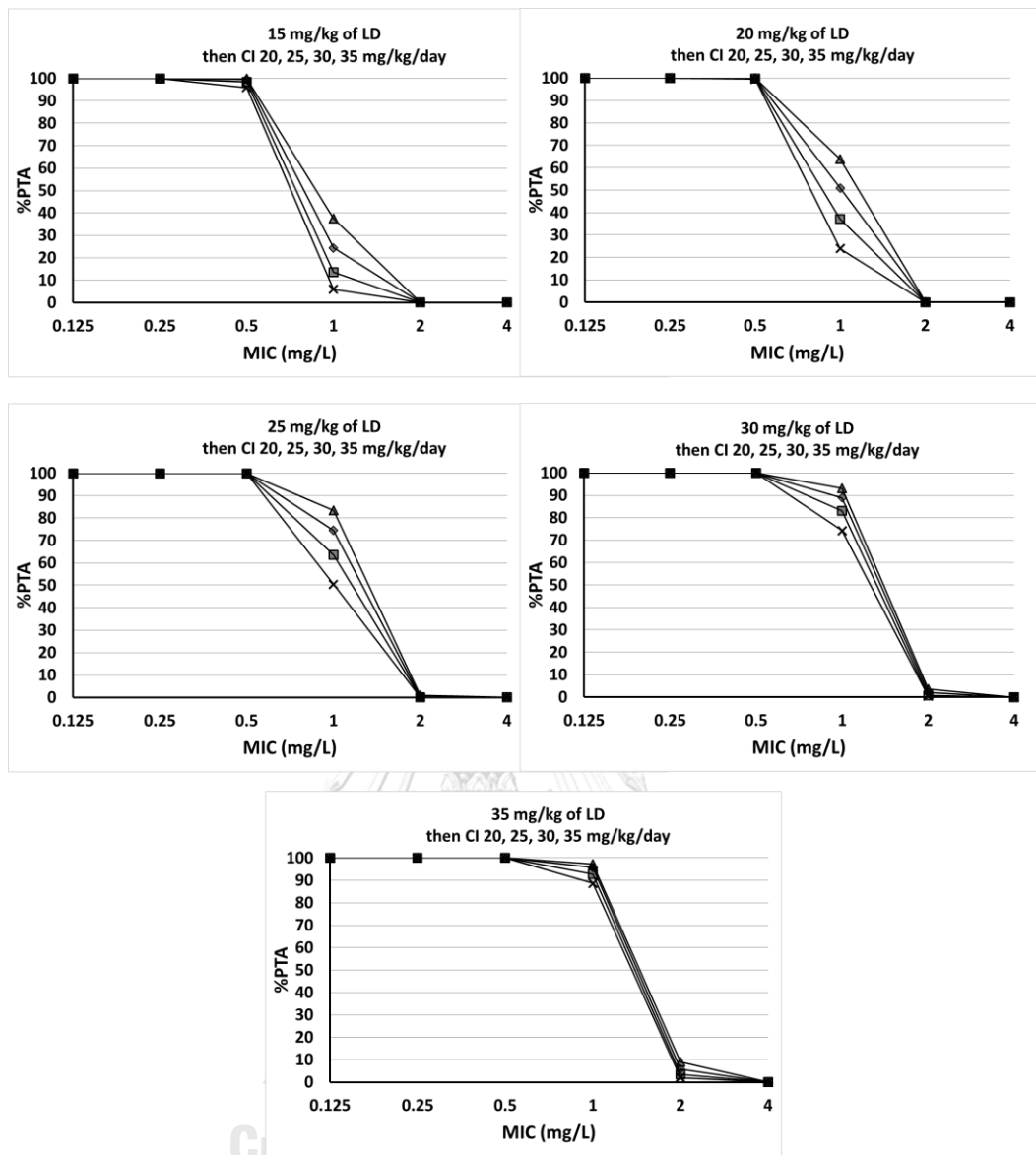




ภาพที่ 9 ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) จนครบ 24 ชั่วโมง กับค่า MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault < 30 มิลลิลิตรต่อนาที (เมื่อ \times คือ CI 20 mg/kg/day, \square คือ 25 mg/kg/day, \diamond คือ 30 mg/kg/day และ \blacktriangle คือ 35 mg/kg/day)

ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) ขนาด 15, 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน จนครบ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที ดังแสดงในภาพที่ 10 และภาคผนวก ง พบว่า เชื้อที่มีค่า MIC 0.125 ถึง 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร ทุกแผนกำหนดการให้ยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 ส่วนเชื้อที่มีค่า MIC 1 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ การให้ยาเริ่มต้นด้วย LD 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และ LD 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน สำหรับเชื้อที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ไม่พบแผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90

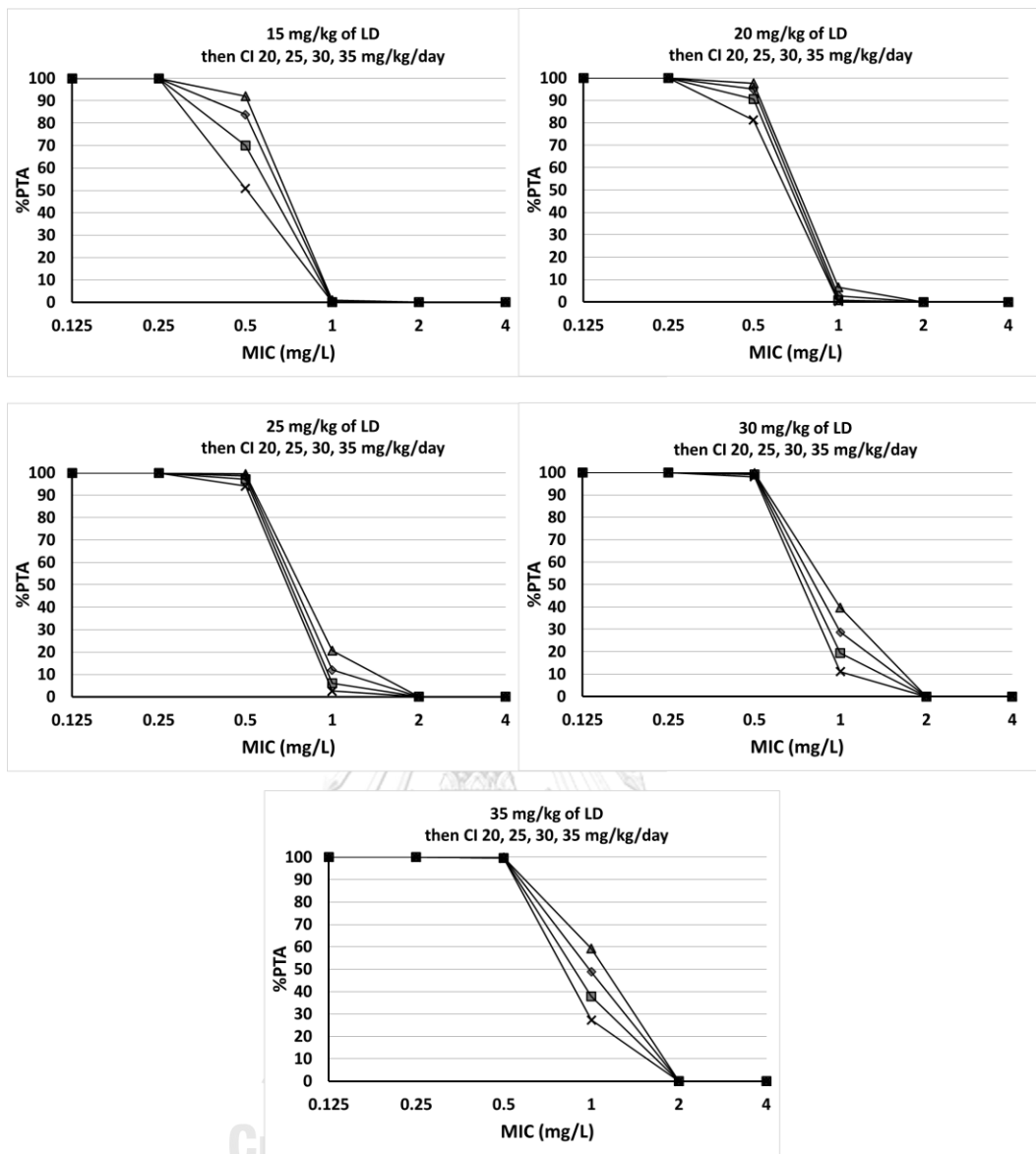




ภาพที่ 10 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) จนครบ 24 ชั่วโมง กับค่า MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที (เมื่อ \times คือ CI 20 mg/kg/day, \square คือ 25 mg/kg/day, \diamond คือ 30 mg/kg/day และ \triangle คือ 35 mg/kg/day)

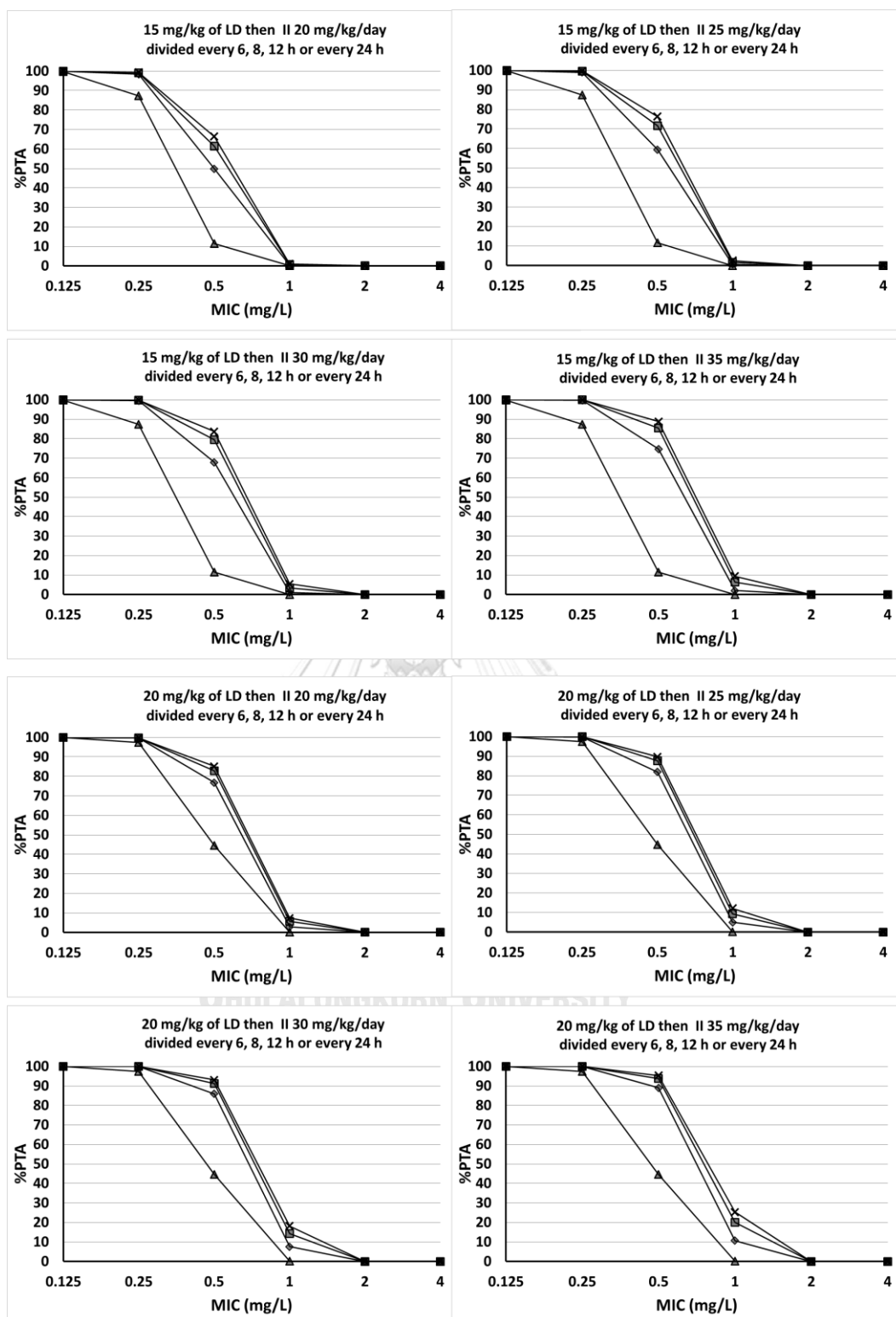
ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) ขนาด 15, 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน จนครบ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault \geq 60 มิลลิลิตรต่อนาที ดังแสดงในภาพที่ 11 และภาคผนวก ง พบว่า เชื้อที่มีค่า MIC 0.125 ถึง 0.25 มิลลิกรัมต่อลิตร ทุกแผนกำหนดการให้ยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 ส่วนเชื้อที่มีค่า MIC 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ การให้ยาเริ่มต้นด้วย LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน, LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และ LD 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน สำหรับเชื้อที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร ไม่พบแผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90





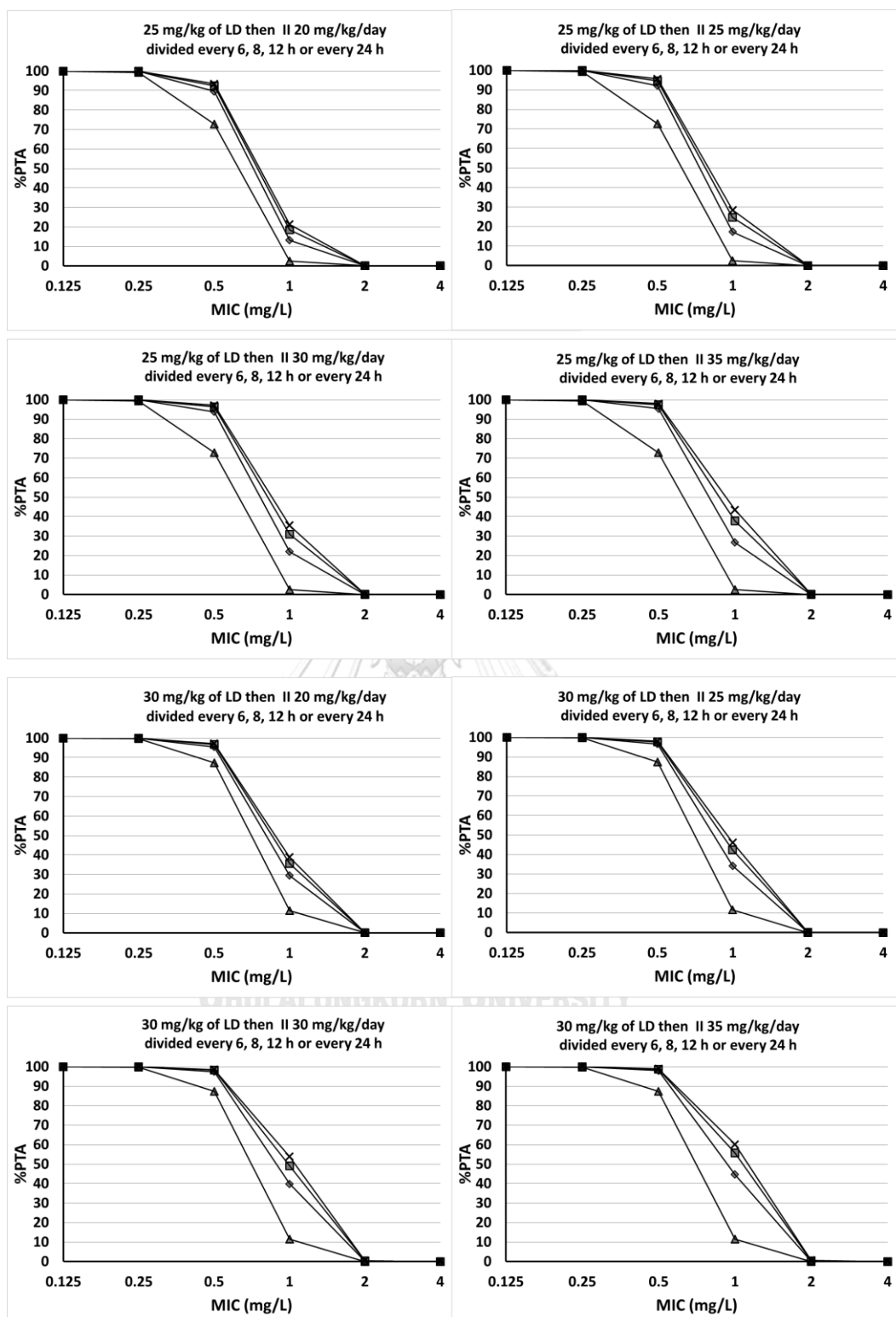
ภาพที่ 11 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) จนครบ 24 ชั่วโมง กับค่า MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที (เมื่อ \times คือ CI 20 mg/kg/day, \square คือ 25 mg/kg/day, \diamond คือ 30 mg/kg/day และ \blacktriangle คือ 35 mg/kg/day)

ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้อยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) 15, 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา ดังแสดงในภาพที่ 12 และภาคผนวก ง พบว่า เชื้อที่มีค่า MIC 0.125 มิลลิกรัมต่อลิตร ทุกแผนกำหนดการใช้อยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 และเชื้อที่มีค่า MIC 0.25 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการใช้อยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ การใช้อยาเริ่มต้นด้วย LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง และ LD 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ส่วนเชื้อที่มีค่า MIC 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการใช้อยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ การใช้อยาเริ่มต้นด้วย LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง, LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง, LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง และ LD 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง สำหรับเชื้อที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร ไม่พบแผนกำหนดการใช้อยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90



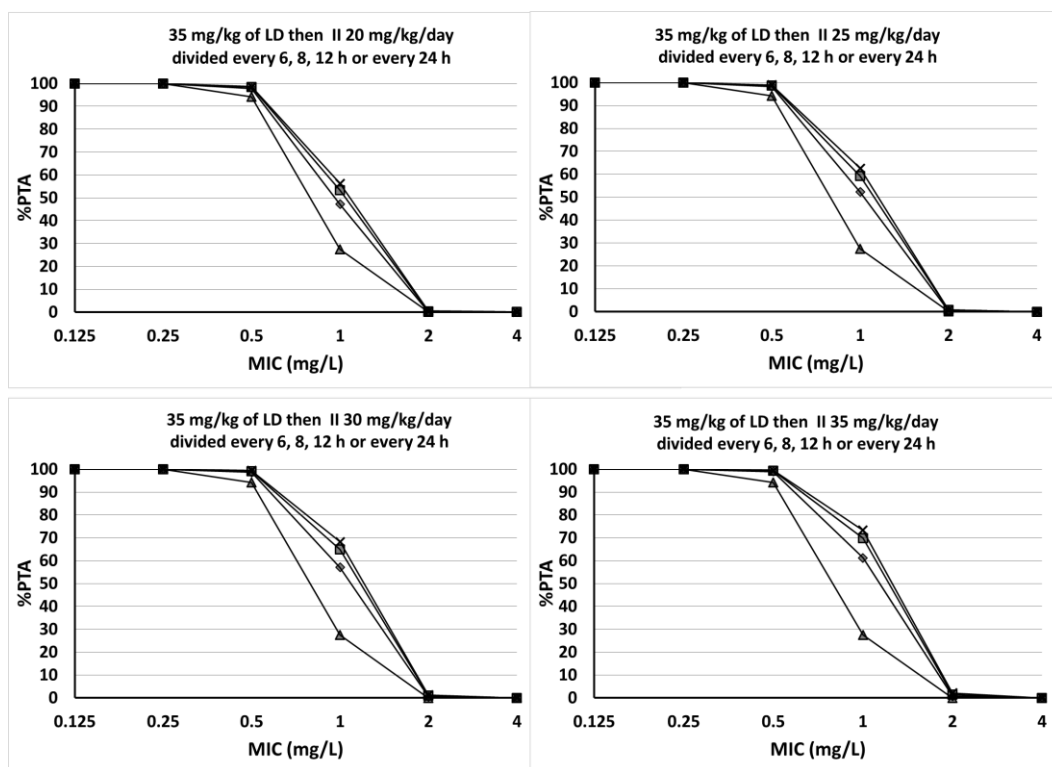
ภาพที่ 12 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา

(เมื่อ \times คือ div every 6 h, \square คือ div every 8 h, \diamond คือ div every 12 h และ \blacktriangle คือ every 24 h)



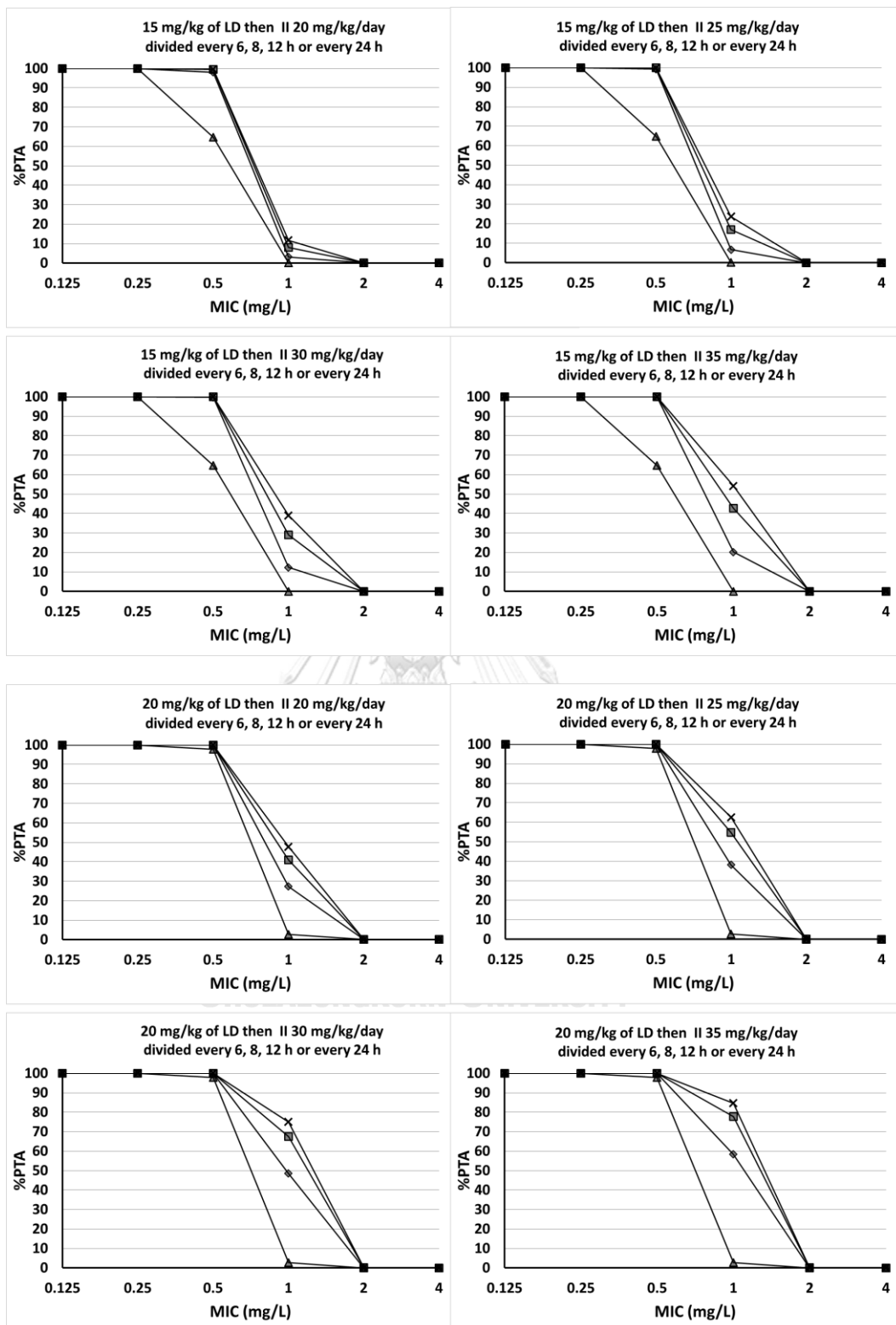
ภาพที่ 12 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา (ต่อ)

(เมื่อ \times คือ div every 6 h, \square คือ div every 8 h, \diamond คือ div every 12 h และ \blacktriangle คือ every 24 h)



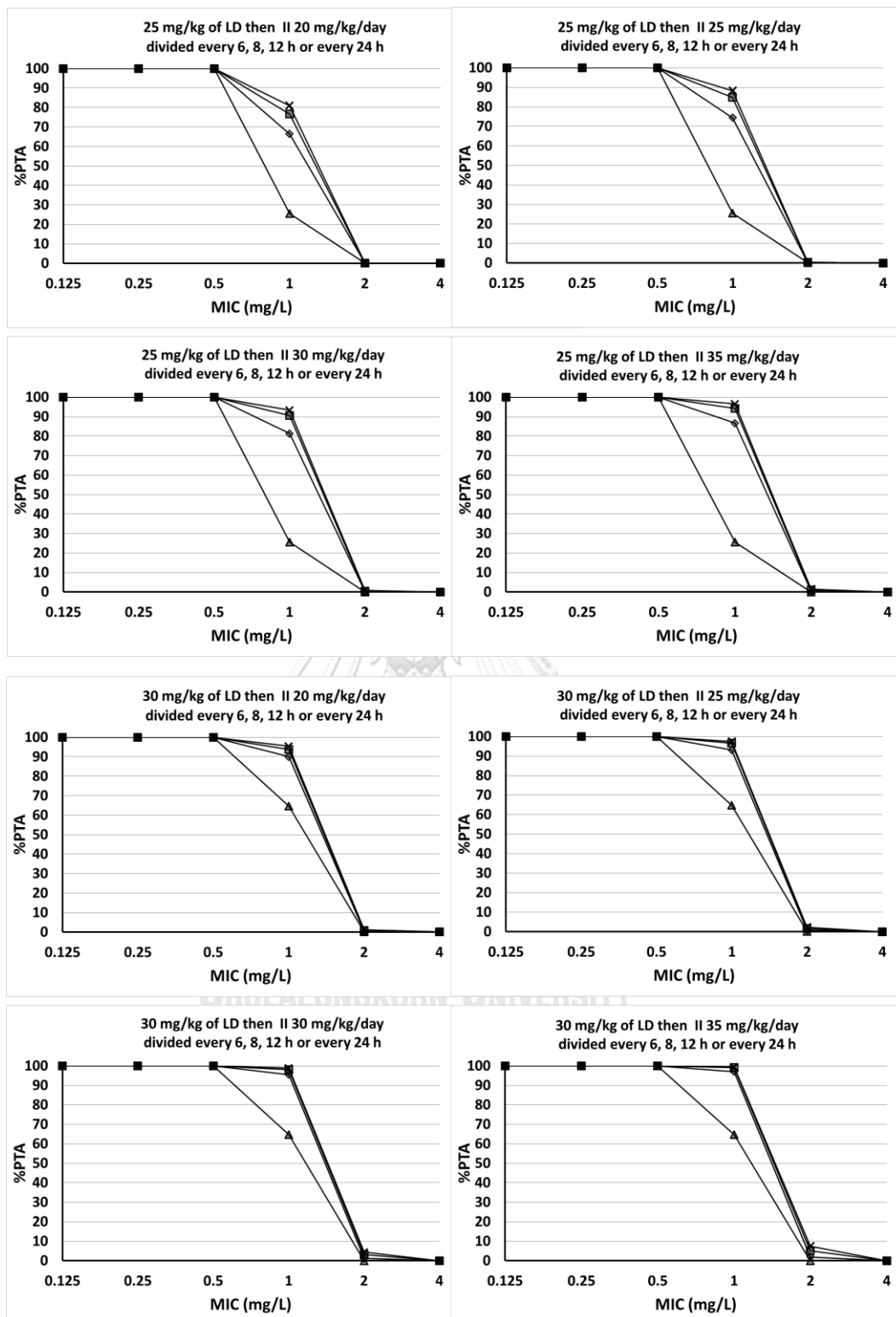
ภาพที่ 12 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา (ต่อ)
(เมื่อ x คือ div every 6 h, ■ คือ div every 8 h, ◆ คือ div every 8 h และ ▲ คือ every 24 h)

ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) 15, 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault < 30 มิลลิตรต่อนาที ดังแสดงในภาพที่ 13 และภาคผนวก ง พบว่า เชื้อที่มีค่า MIC 0.125 ถึง 0.25 มิลลิกรัมต่อลิตร ทุกแผนกำหนดการให้ยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 และเชื้อที่มีค่า MIC 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการให้ยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ การให้ยาเริ่มต้นด้วย LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง และ LD 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ส่วนเชื้อที่มีค่า MIC 1 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการให้ยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ การให้ยาเริ่มต้นด้วย LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง , LD 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง และ LD 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง สำหรับเชื้อที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ไม่พบแผนกำหนดการให้ยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90

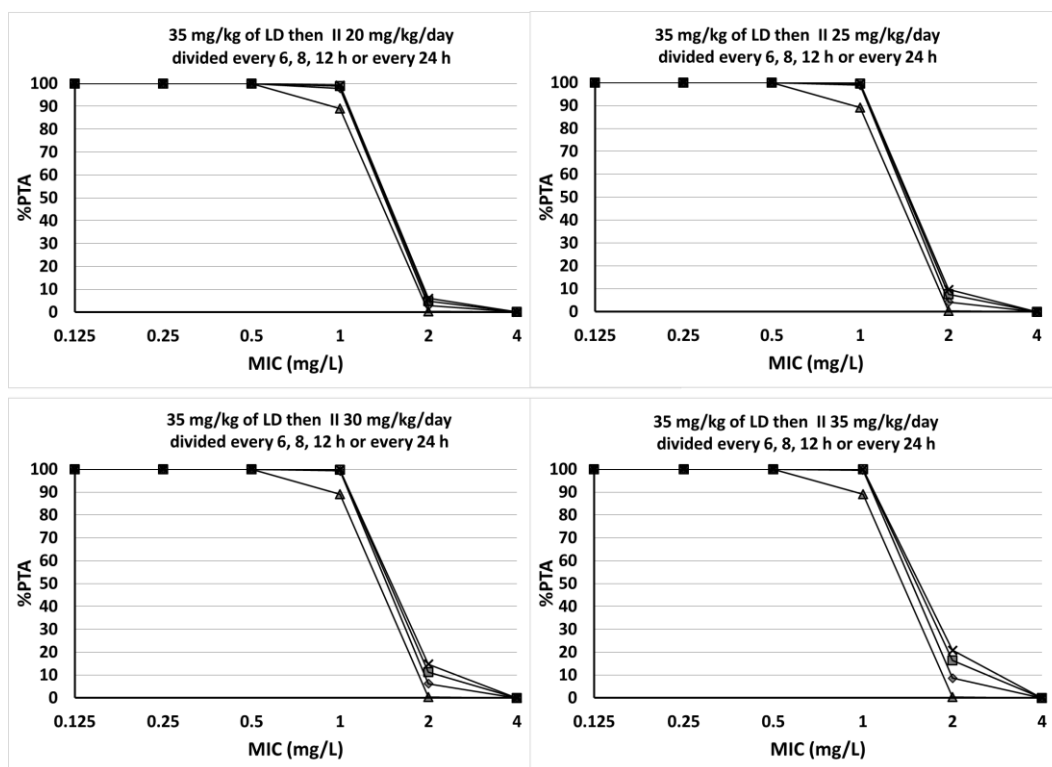


ภาพที่ 13 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน < 30 มิลลิลิตรต่อนาที

(เมื่อ \times คือ div every 6 h, \square คือ div every 8 h, \diamond คือ div every 8 h และ \blacktriangle คือ every 24 h)



ภาพที่ 13 ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน < 30 มิลลิลิตรต่อนาที (ต่อ)

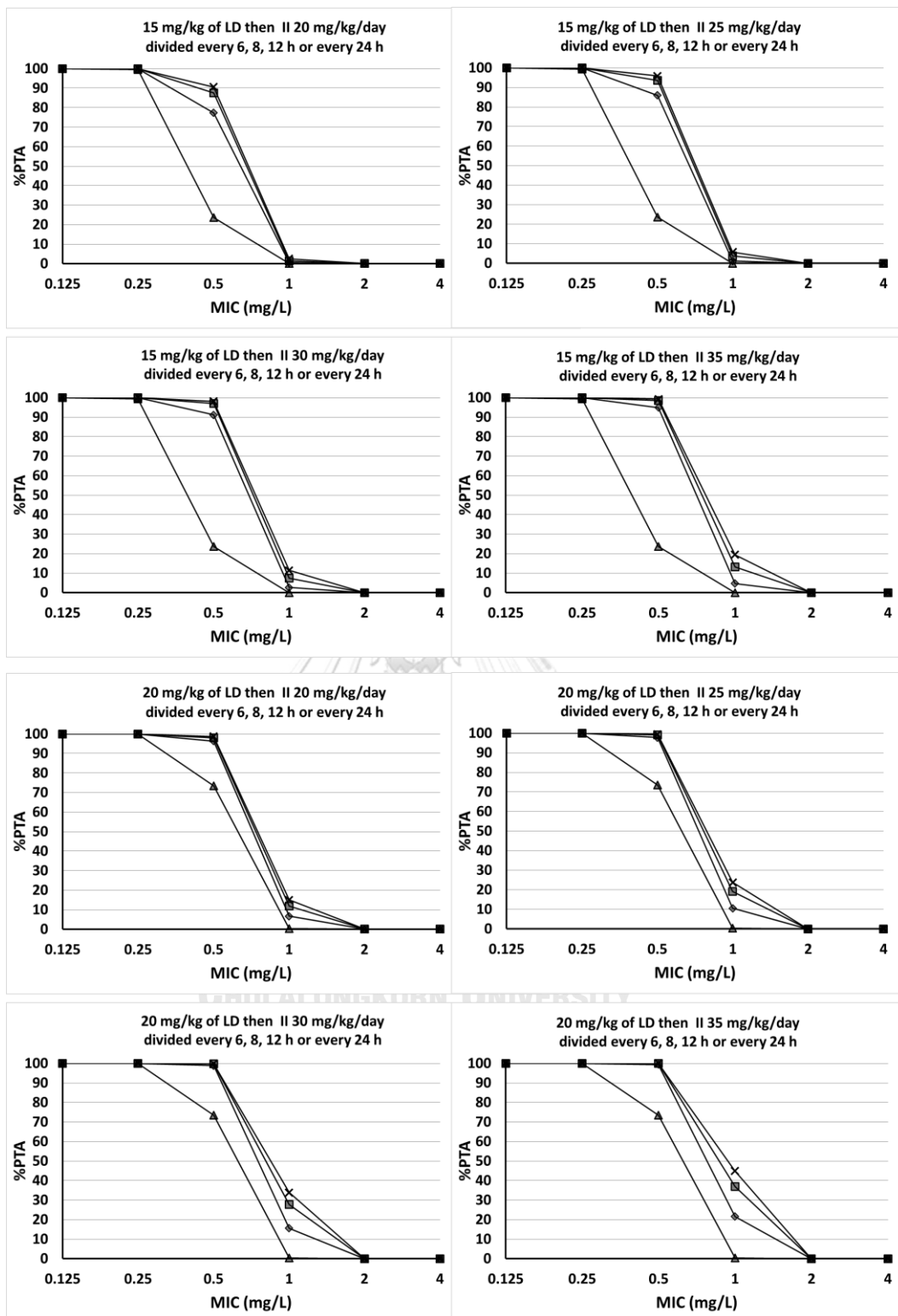


(เมื่อ x คือ div every 6 h, □ คือ div every 8 h, ◇ คือ div every 8 h และ ▲ คือ every 24 h)

ภาพที่ 13 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน < 30 มิลลิลิตรต่อนาที (ต่อ)

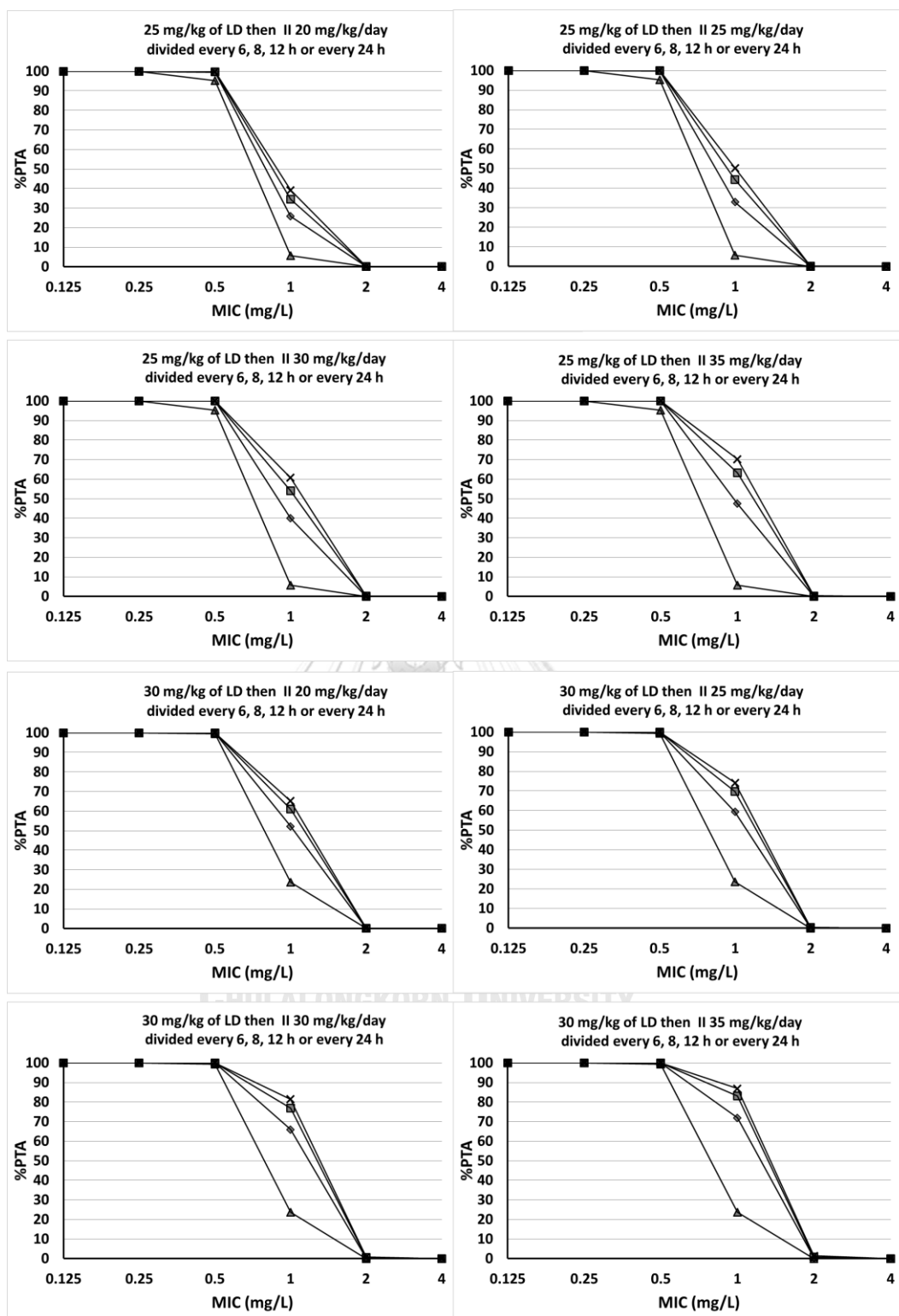
(เมื่อ x คือ div every 6 h, □ คือ div every 8 h, ◇ คือ div every 8 h และ ▲ คือ every 24 h)

ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) 15, 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault 30 ถึง < 60 มิลลิกรัมต่อนาที ดังแสดงในภาพที่ 14 และภาคผนวก ง พบว่า เชื้อที่มีค่า MIC 0.125 ถึง 0.25 มิลลิกรัมต่อลิตร ทุกแผนกำหนดการให้ยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 และเชื้อที่มีค่า MIC 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ การให้ยาเริ่มต้นด้วย LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง, LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง, LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง และ LD 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ส่วนเชื้อที่มีค่า MIC 1 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ การให้ยาเริ่มต้นด้วย LD 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง สำหรับเชื้อที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ไม่พบแผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90



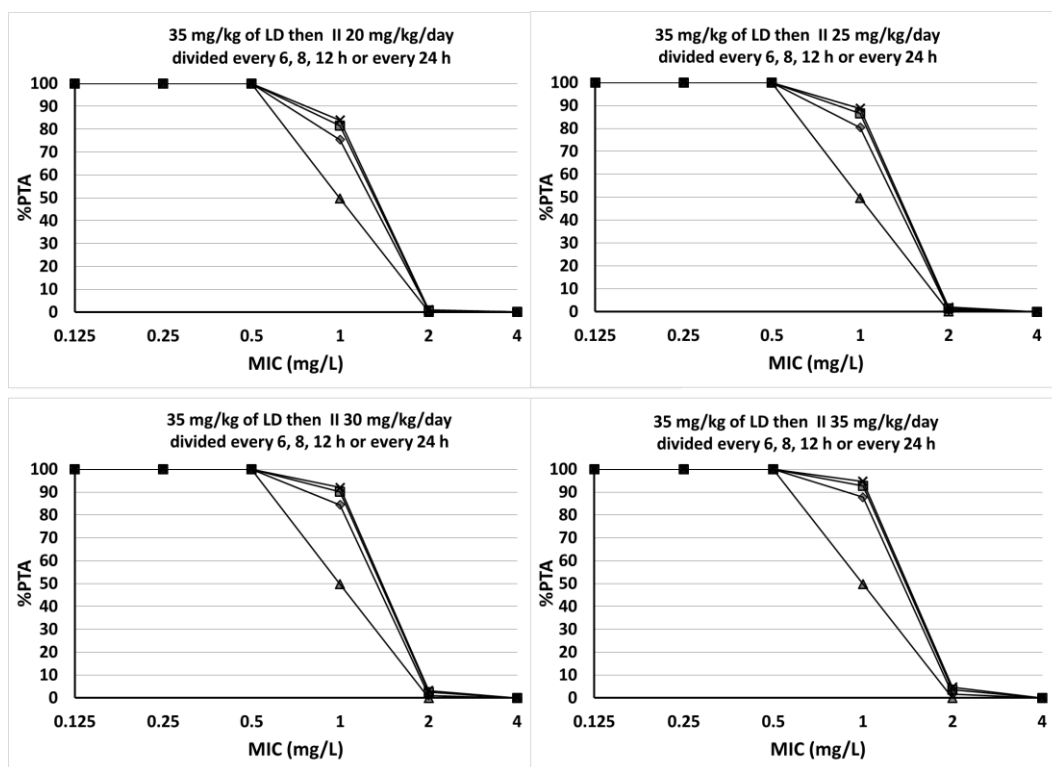
ภาพที่ 14 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที

(เมื่อ \times คือ div every 6 h, \square คือ div every 8 h, \diamond คือ div every 8 h และ \blacktriangle คือ every 24 h)



ภาพที่ 14 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน 30 ถึง < 30 มิลลิลิตรต่อนาที (ต่อ)

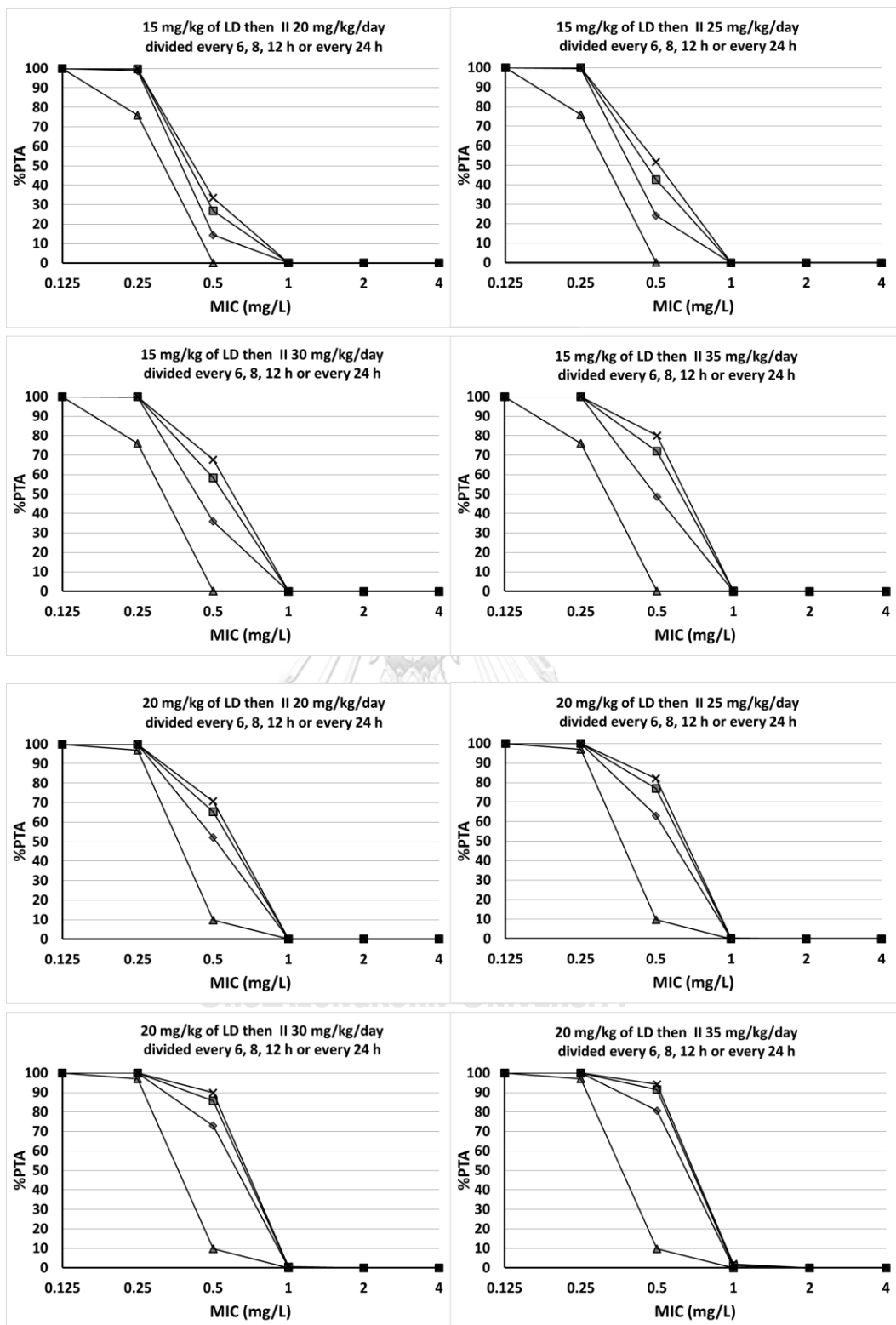
(เมื่อ x คือ div every 6 h, ■ คือ div every 8 h, ◆ คือ div every 8 h และ ▲ คือ every 24 h)



ภาพที่ 14 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน 30 ถึง < 30 มิลลิลิตรต่อนาที (ต่อ)

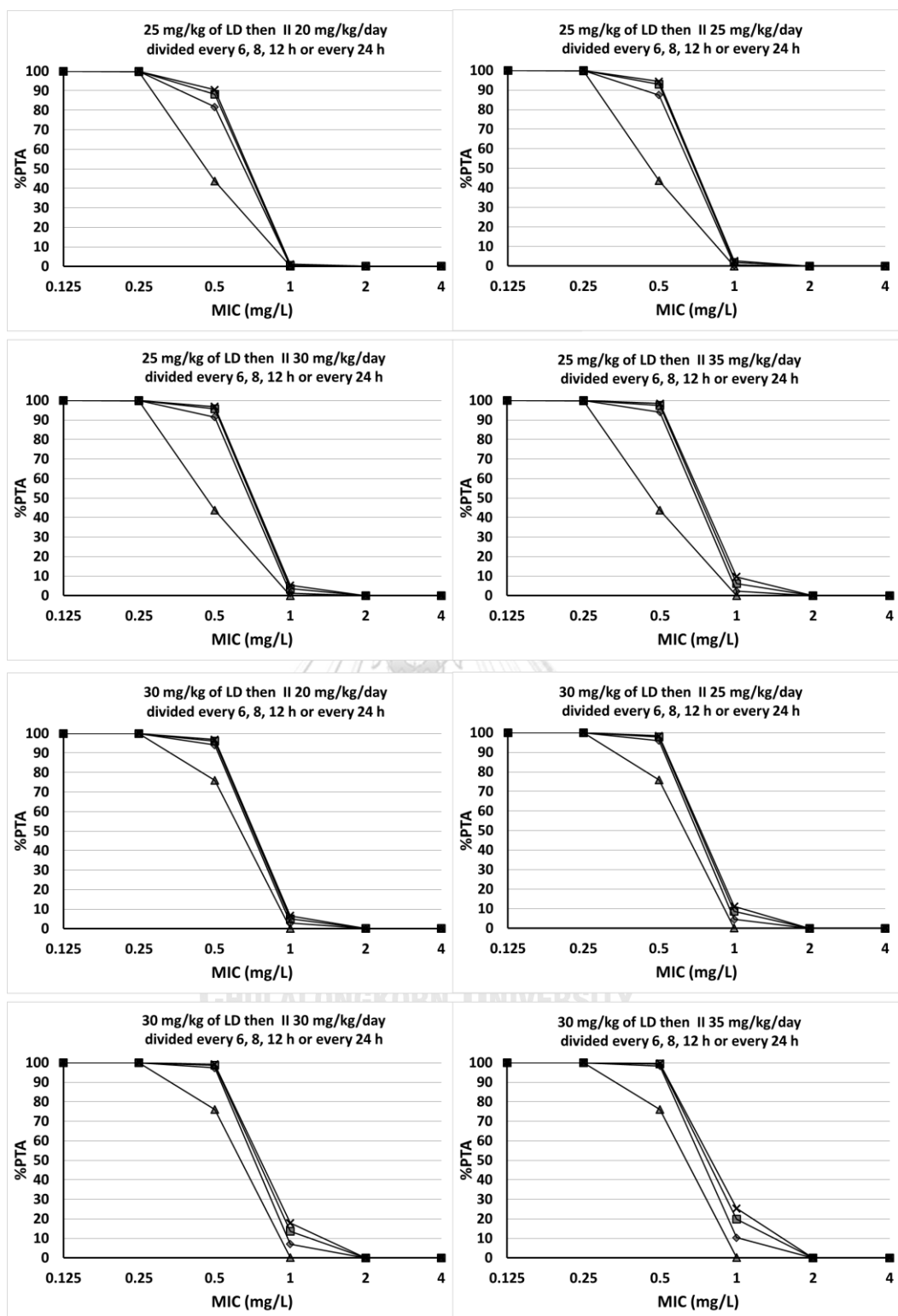
(เมื่อ x คือ div every 6 h, □ คือ div every 8 h, ◇ คือ div every 12 h และ ▲ คือ every 24 h)

ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) 15, 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault \geq 60 มิลลิลิตรต่อนาที ดังแสดงในภาพที่ 15 และภาคผนวก ง พบว่า เชื้อที่มีค่า MIC 0.125 มิลลิกรัมต่อลิตร ทุกแผนกำหนดการให้ยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 และเชื้อที่มีค่า MIC 0.25 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ การให้ยาเริ่มต้นด้วย LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง และ LD 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ส่วนเชื้อที่มีค่า MIC 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ การให้ยาเริ่มต้นด้วย LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง, LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง, LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง, LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง และ LD 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง สำหรับเชื้อที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร ไม่พบแผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90



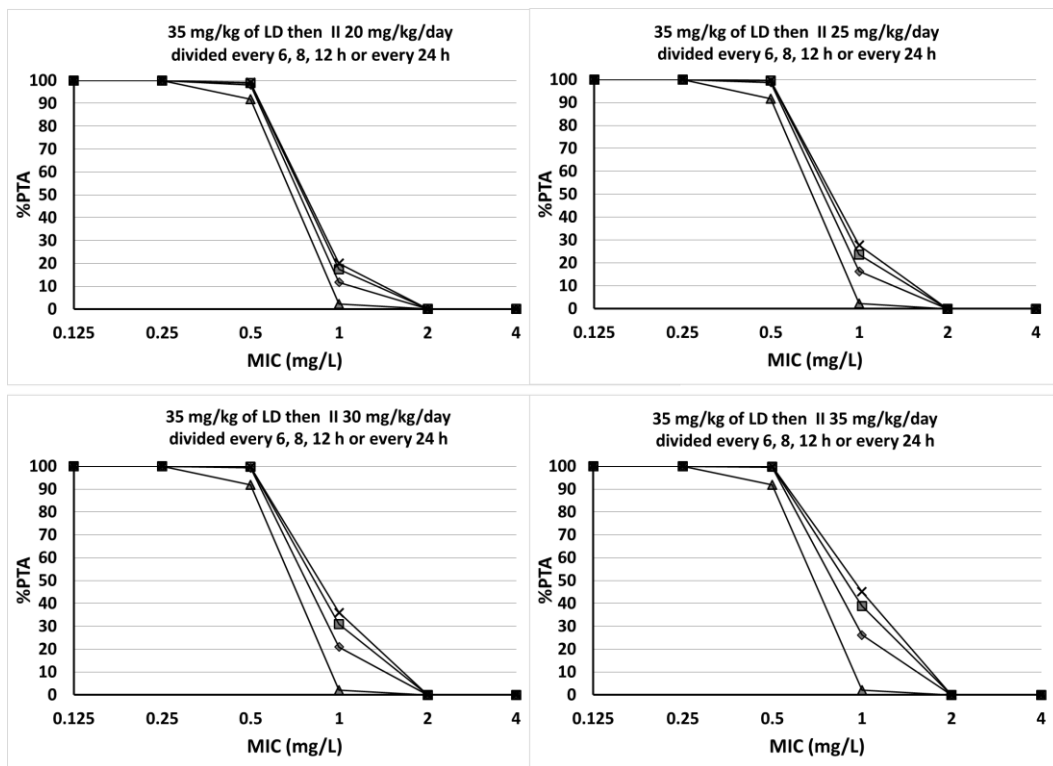
ภาพที่ 15 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที

(เมื่อ \times คือ div every 6 h, \square คือ div every 8 h, \diamond คือ div every 8 h และ \blacktriangle คือ every 24 h)



ภาพที่ 15 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที (ต่อ)

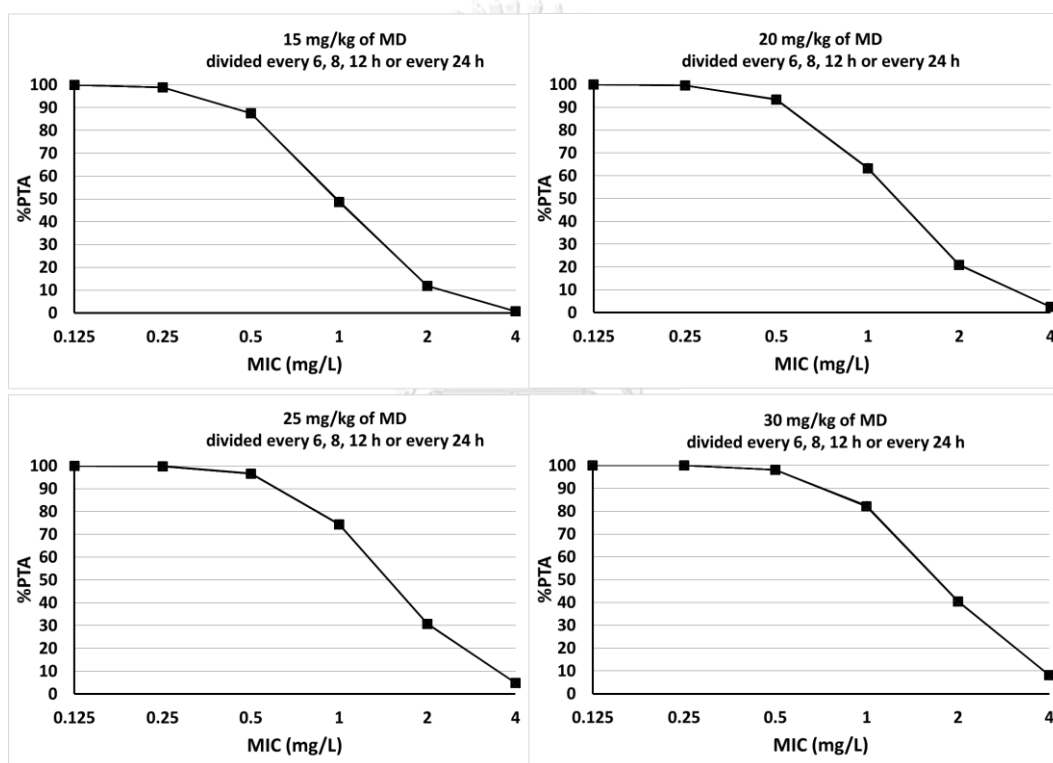
(เมื่อ \times คือ div every 6 h, \square คือ div every 8 h, \diamond คือ div every 8 h และ \blacktriangle คือ every 24 h)



ภาพที่ 15 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที (ต่อ)

(เมื่อ \times คือ div every 6 h, \blacksquare คือ div every 8 h, \blacklozenge คือ div every 12 h และ \blacktriangle คือ every 24 h)

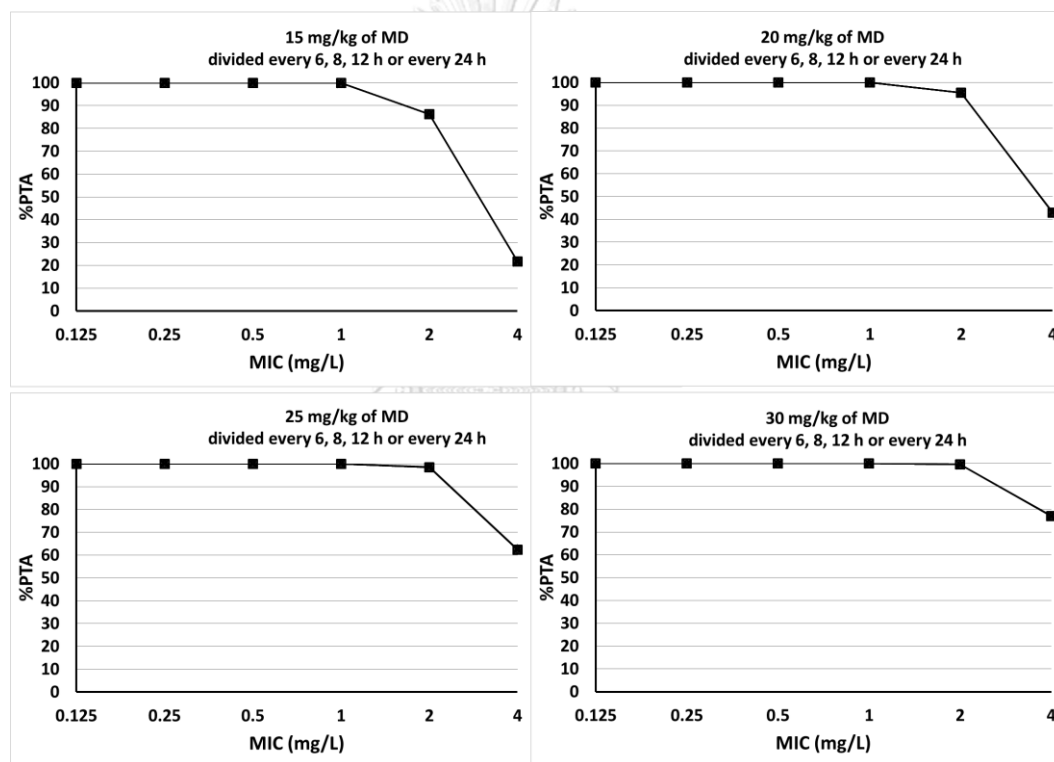
ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาแบบพุง (MD) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา ดังแสดงในภาพที่ 16 และภาคผนวก ง พบว่า เชื้อที่มีค่า MIC 0.125 ถึง 0.25 มิลลิกรัมต่อลิตร ทุกแผนกำหนดการให้ยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 ส่วนเชื้อที่มีค่า MIC 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ MD 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง สำหรับเชื้อที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร ไม่พบแผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90



ภาพที่ 16 ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาแบบพุง (MD) โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา

(เมื่อ \times คือ div every 6 h, \square คือ div every 8 h, \diamond คือ div every 8 h และ \blacktriangle คือ every 24 h)

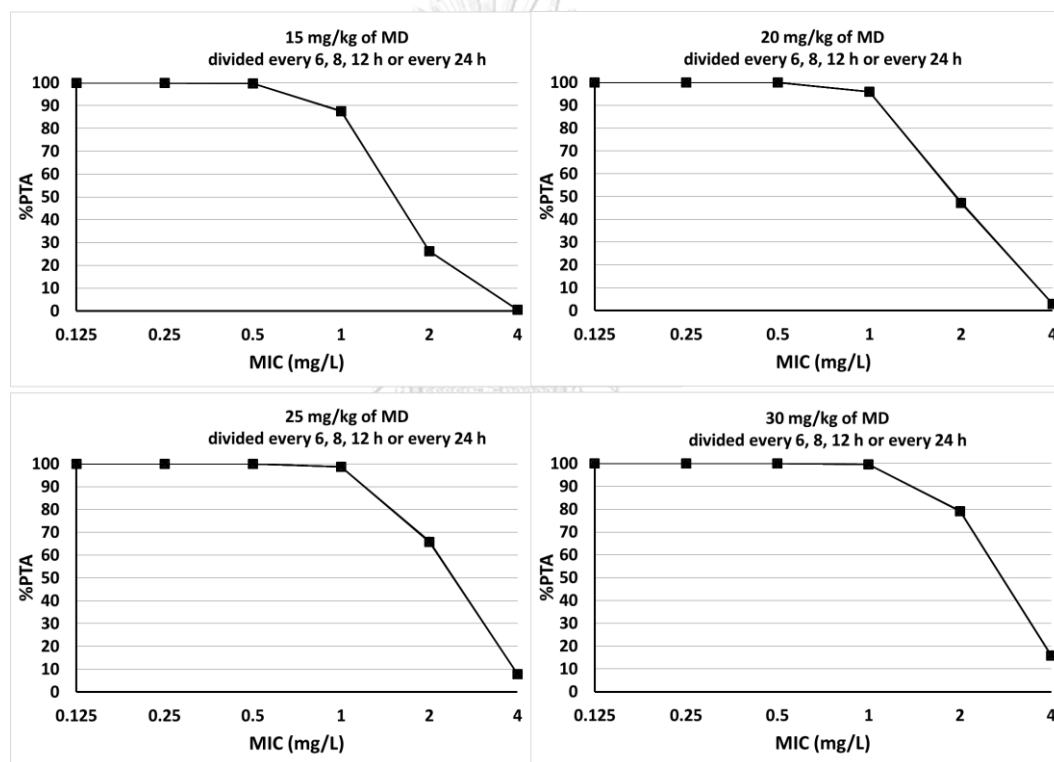
ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาแบบพุง (MD) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault < 30 มิลลิลิตรต่อนาที ดังแสดงในภาพที่ 17 และภาคผนวก ง พบว่า เชื้อที่มีค่า MIC 0.125 ถึง 1 มิลลิกรัมต่อลิตร ทุกแผนกำหนดการใช้ยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 ส่วนเชื้อที่มีค่า MIC 2 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการใช้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ MD 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง สำหรับเชื้อที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 4 มิลลิกรัมต่อลิตร ไม่พบแผนกำหนดการใช้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90



ภาพที่ 17 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาแบบพุง (MD) โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน < 30 มิลลิลิตรต่อนาที

(เมื่อ \times คือ div every 6 h, \blacksquare คือ div every 8 h, \blacklozenge คือ div every 12 h และ \blacktriangle คือ every 24 h)

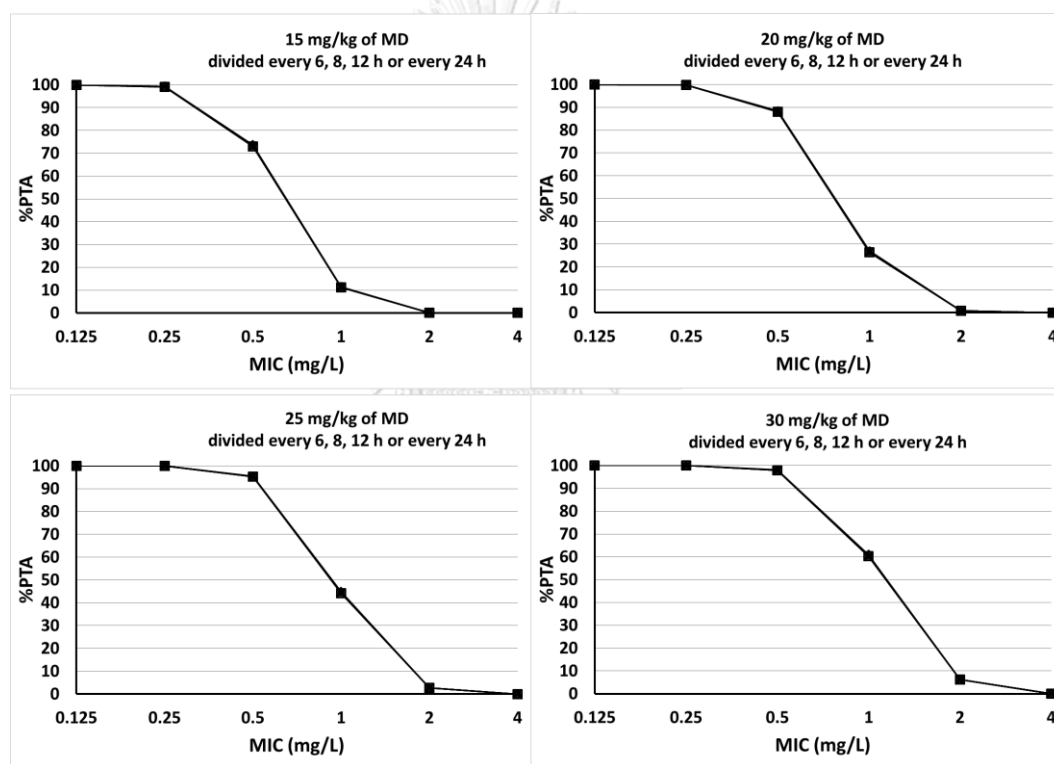
ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาแบบพุง (MD) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที ดังแสดงในภาพที่ 18 และภาคผนวก ง พบว่า เชื้อที่มีค่า MIC 0.125 ถึง 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร ทุกแผนกำหนดการให้ยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 ส่วนเชื้อที่มีค่า MIC 1 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ MD 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง สำหรับเชื้อที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ไม่พบแผนกำหนดการให้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90



ภาพที่ 18 ค่า PTA ของแผนกำหนดการให้ยาแบบพุง (MD) โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที

(เมื่อ \times คือ div every 6 h, \square คือ div every 8 h, \diamond คือ div every 12 h และ \blacktriangle คือ every 24 h)

ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาแบบพุง (MD) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที ดังแสดงในภาพที่ 19 และภาคผนวก ง พบว่า เชื้อที่มีค่า MIC 0.125 ถึง 0.25 มิลลิกรัมต่อลิตร ทุกแผนกำหนดการใช้ยามีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 ส่วนเชื้อที่มีค่า MIC 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร แผนกำหนดการใช้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90 คือ MD 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง สำหรับเชื้อที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร ไม่พบแผนกำหนดการใช้ยาที่มีค่า PTA มากกว่าร้อยละ 9



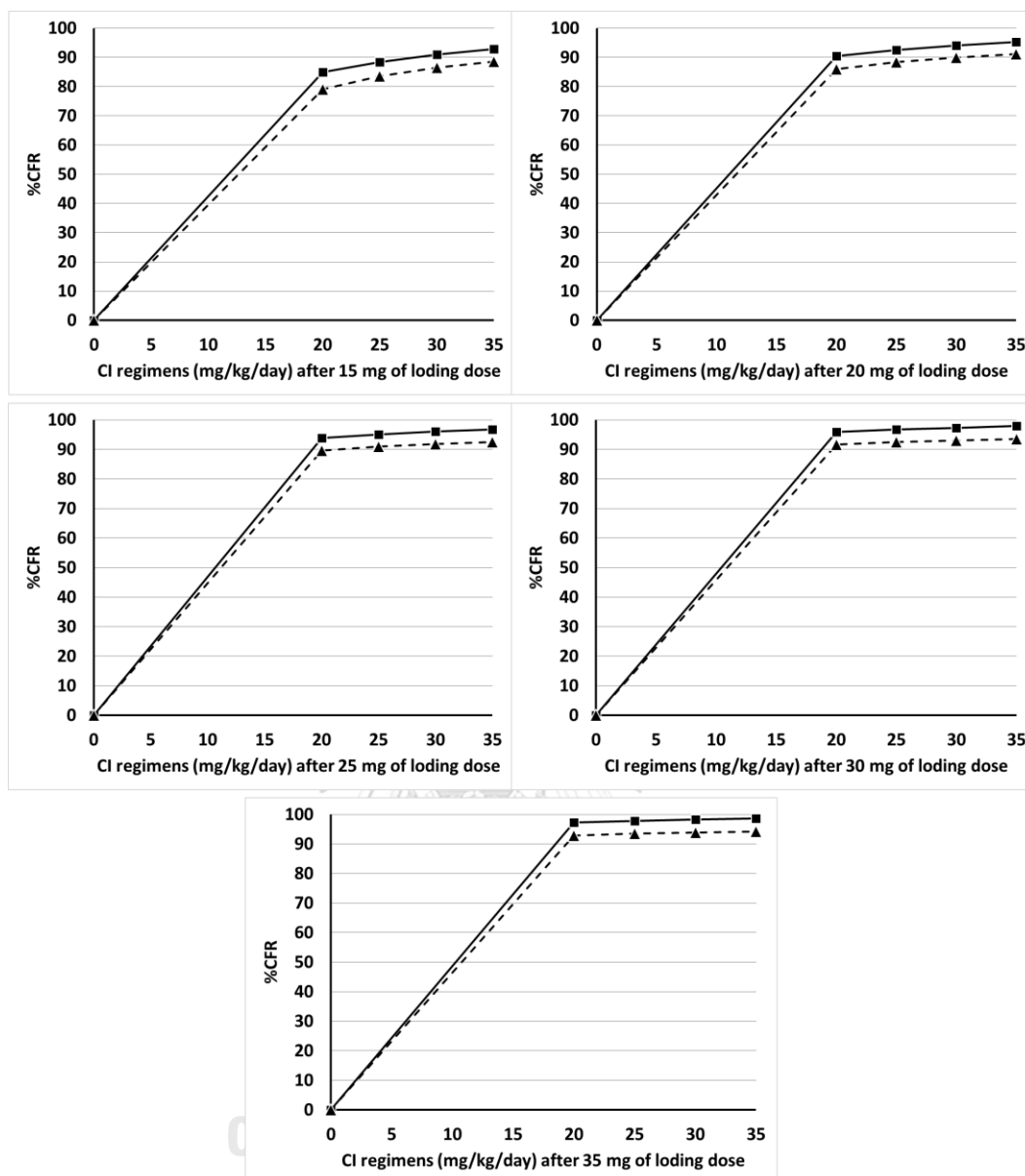
ภาพที่ 19 ค่า PTA ของแผนกำหนดการใช้ยาแบบพุง (MD) โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง กับ MIC ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที

(เมื่อ \times คือ div every 6 h, \square คือ div every 8 h, \diamond คือ div every 12 h และ \triangle คือ every 24 h)

2. ผลค่า cumulative fraction of response (CFR)

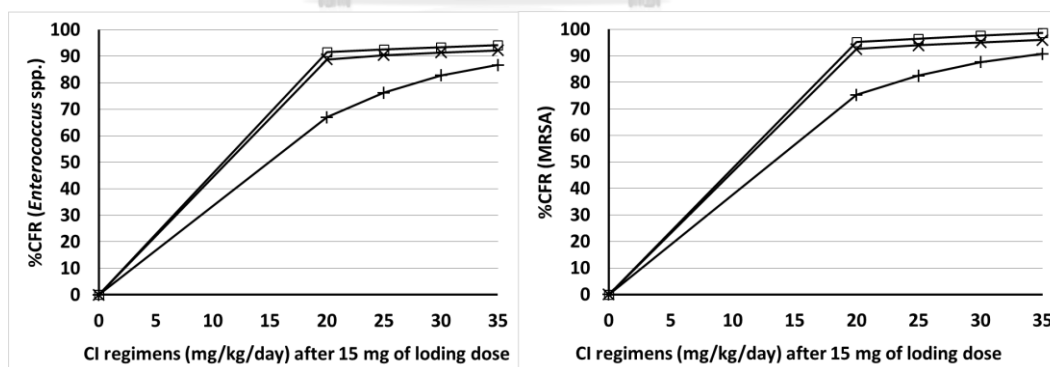
ค่า CFR หมายถึง สัดส่วนสะสมของ PDT ที่เจาะจงต่อเชื้อในแต่ละแผนกำหนดการใช้ยา สามารถคำนวณได้จากสมการ $CFR = \sum (PTAi \times Fi)$ ในการศึกษาครั้งนี้ PTAi เป็นความน่าจะเป็นที่เชื้อแต่ละชนิดมีค่า AUC24h/MIC ≥ 400 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร ในแต่ละค่า MIC ส่วน Fi เป็นสัดส่วนของจำนวนเชื้อแต่ละชนิดที่พบในแต่ละค่า MIC ดังแสดงในตารางที่ 27

ผลการวิเคราะห์ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย LD 15, 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วย CI 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน จนครบ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา ดังแสดงในภาพที่ 20 และภาคผนวก จ พบว่า มีแผนกำหนดการใช้ยาที่ค่า CFR มากกว่าร้อยละ 90 คือ การใช้ยาเริ่มต้นด้วย LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน, LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และ LD 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ในเชื้อ *Enterococcus* spp และการใช้ยาเริ่มต้นด้วย LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน, LD 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ในเชื้อ MRSA



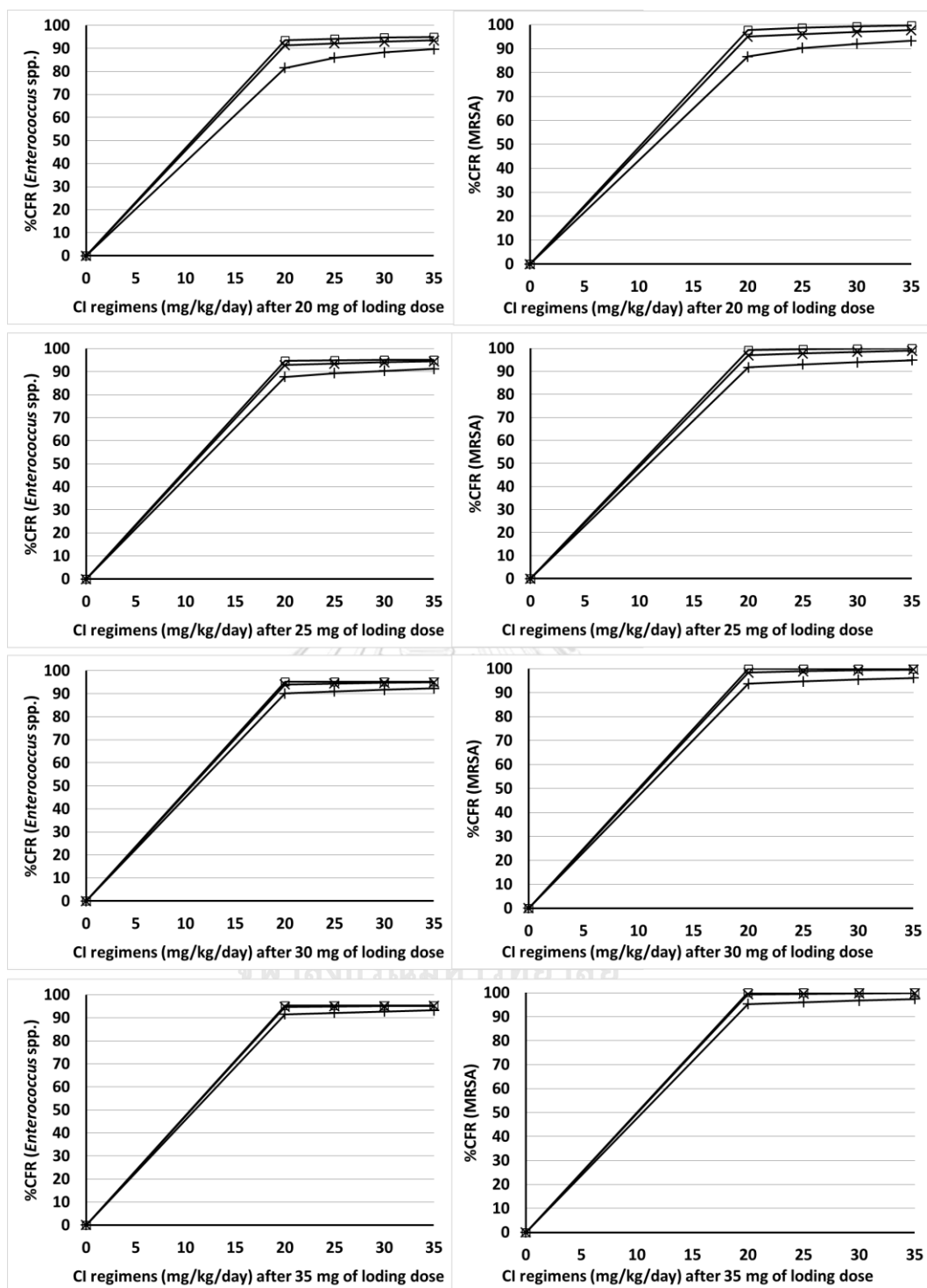
ภาพที่ 20 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) จนครบ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา (เมื่อ \blacksquare คือ เชื้อ MRSA และ \blacktriangle คือ เชื้อ *Enterococcus* spp)

ผลการวิเคราะห์ค่า CFR ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย LD 15, 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วย CI 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน จนครบ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault < 30, 30 ถึง < 60, ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที ในแต่ละเชื้อ ดังแสดงในภาพที่ 21 และภาคผนวก จ กลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน < 30 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่า ทุกแผนกำหนดการให้ยามีค่า CFR มากกว่าร้อยละ 90 ในเชื้อ *Enterococcus* spp และ MRSA กลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่า มีแผนกำหนดการให้ยามีค่า CFR มากกว่าร้อยละ 90 คือ การให้ยาเริ่มต้นด้วย LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน, LD 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ในเชื้อ *Enterococcus* spp และทุกแผนกำหนดการให้ยาในเชื้อ MRSA กลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่า มีแผนกำหนดการให้ยามีค่า CFR มากกว่าร้อยละ 90 คือ การให้ยาเริ่มต้นด้วย LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน, LD 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ในเชื้อ *Enterococcus* spp และการให้ยาเริ่มต้นด้วย LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน, LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน, LD 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย CI 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ในเชื้อ MRSA



ภาพที่ 21 ค่า CFR ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) จนครบ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน (CrCl) < 30, 30 ถึง < 60 และ ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที

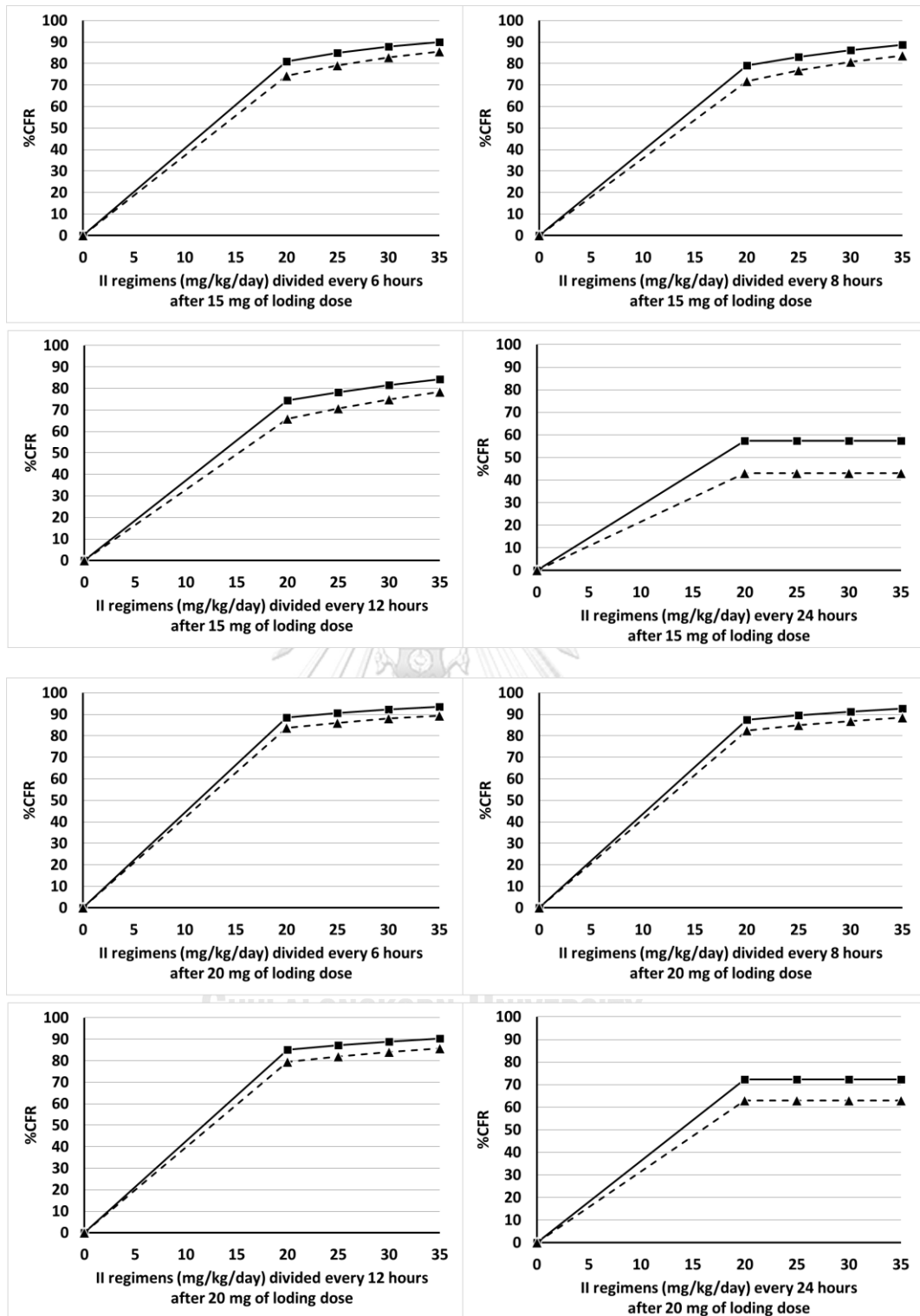
(เมื่อ \square คือ CrCl < 30 ml/min, \times คือ CrCl 30 ถึง < 60 ml/min และ $+$ คือ CrCl ≥ 60 ml/min)



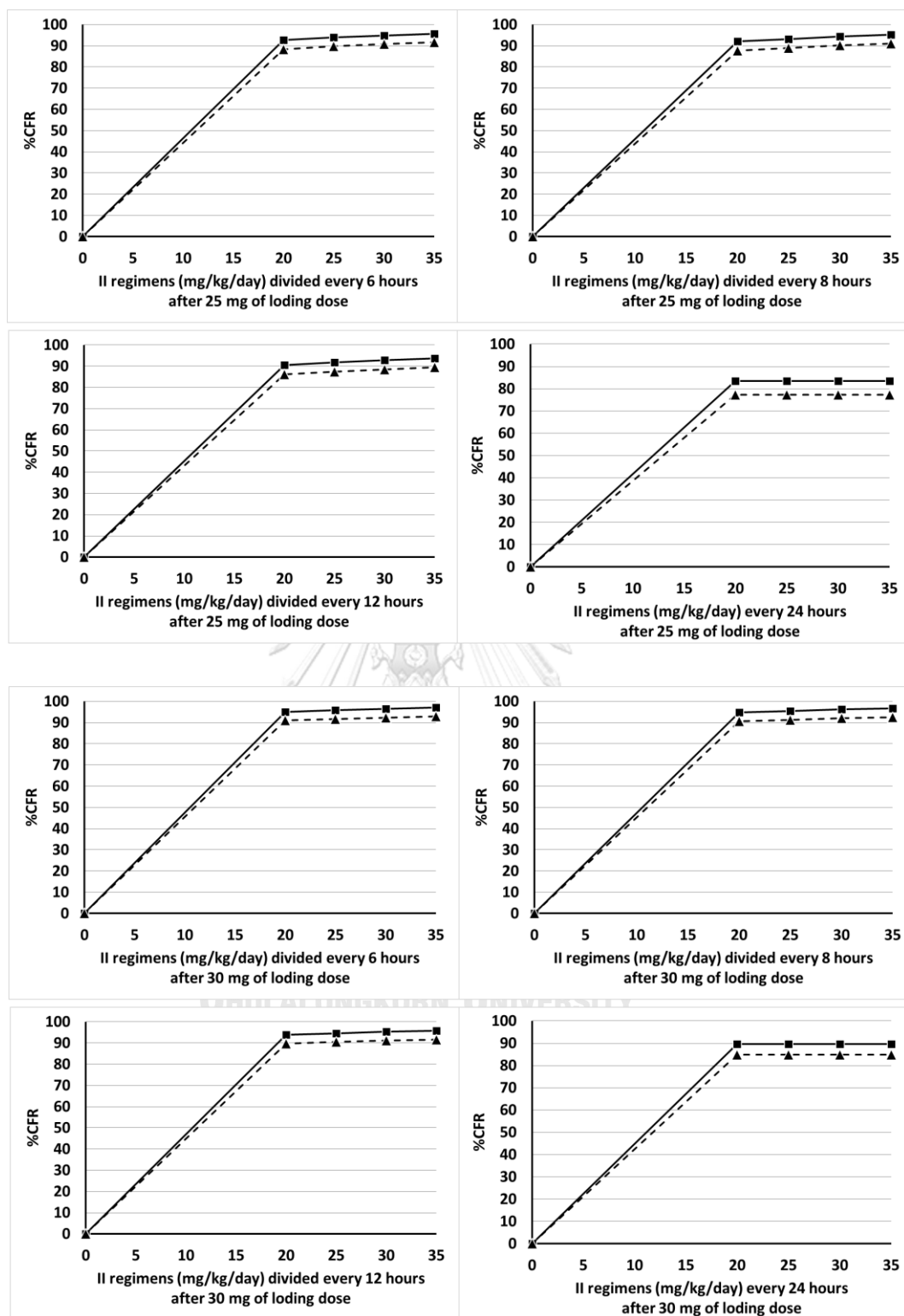
ภาพที่ 21 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) จนครบ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน ($CrCl$) < 30 , 30 ถึง < 60 และ ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที (ต่อ)

(เมื่อ \square คือ $CrCl < 30\text{ mL/min}$, \times คือ $CrCl 30\text{ ถึง } < 60\text{ mL/min}$ และ \triangle คือ $CrCl \geq 60\text{ mL/min}$)

ผลการวิเคราะห์ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) 15, 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา ดังแสดงในภาพที่ 22 และภาคผนวก จ พบว่า มีแผนกำหนดการใช้ยาที่ค่า CFR มากกว่าร้อยละ 90 คือ การใช้ยาเริ่มต้นด้วย LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง, LD 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง, LD 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง ในเชื้อ *Enterococcus* spp และการใช้ยาเริ่มต้นด้วย LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง, LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง, LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง, LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในเชื้อ MRSA

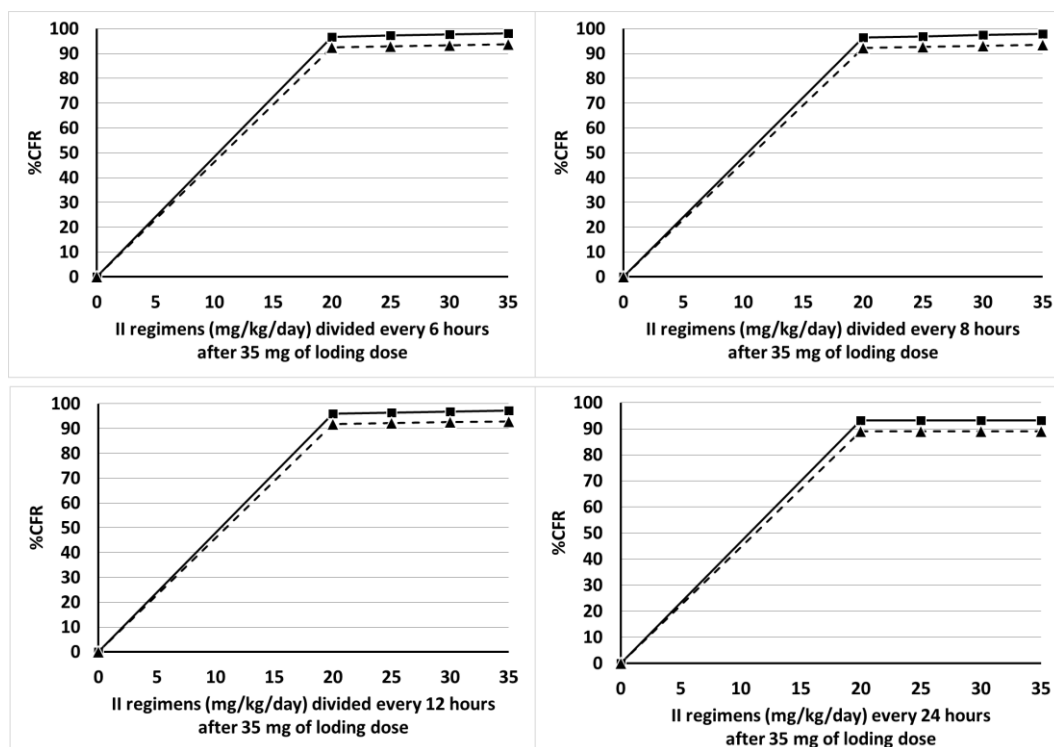


ภาพที่ 22 ค่า CFR ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา (เมื่อ \blacksquare คือ เชื้อ MRSA และ \blacktriangle คือ เชื้อ *Enterococcus* spp)



ภาพที่ 22 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา (ต่อ)

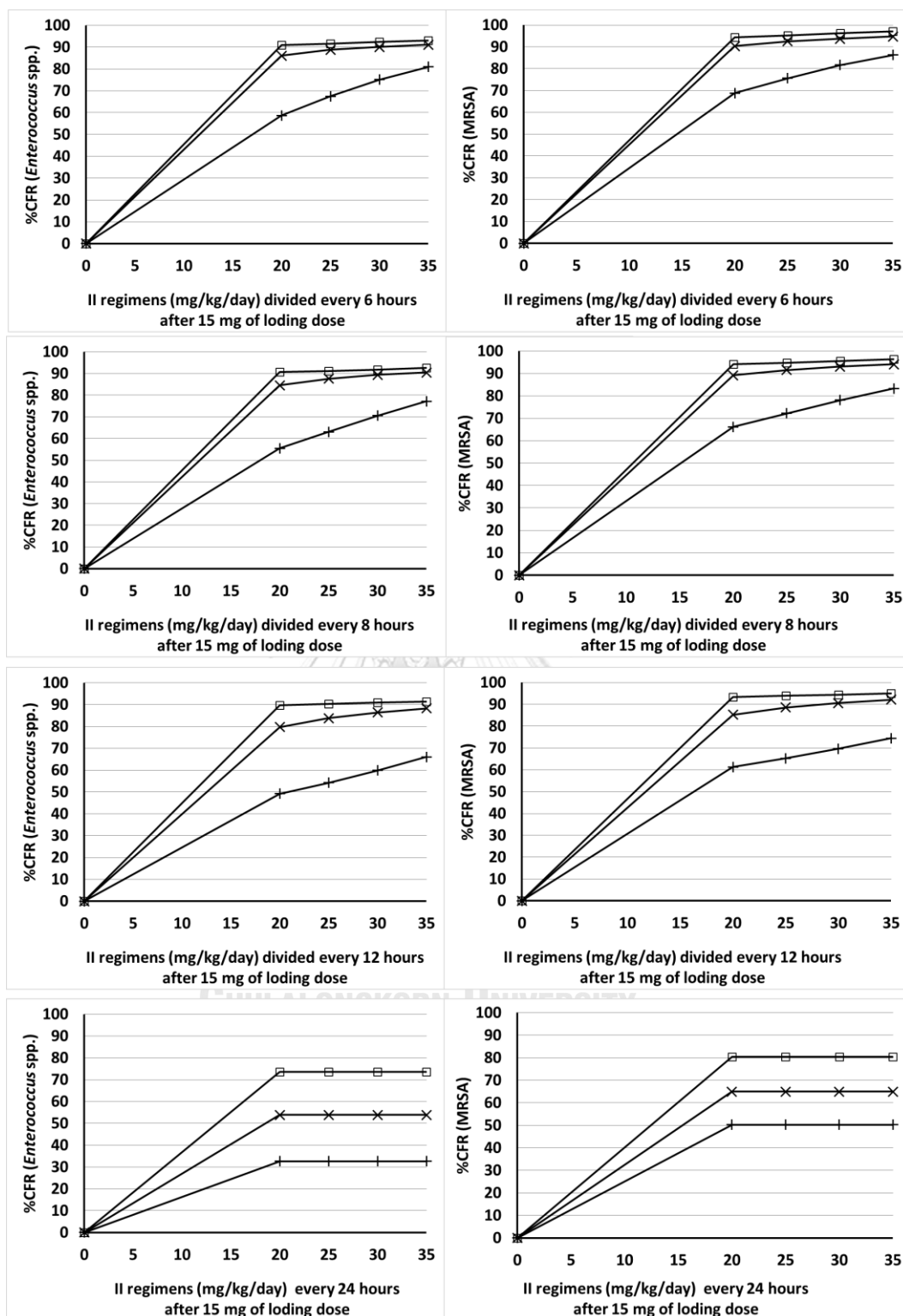
(เมื่อ $\text{—}\blacksquare\text{—}$ คือ เชื้อ MRSA และ $\text{---}\blacktriangle\text{---}$ คือ เชื้อ *Enterococcus* spp)



ภาพที่ 22 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา (ต่อ)
(เมื่อ —■— คือ เชื้อ MRSA และ —▲— คือ เชื้อ *Enterococcus* spp)

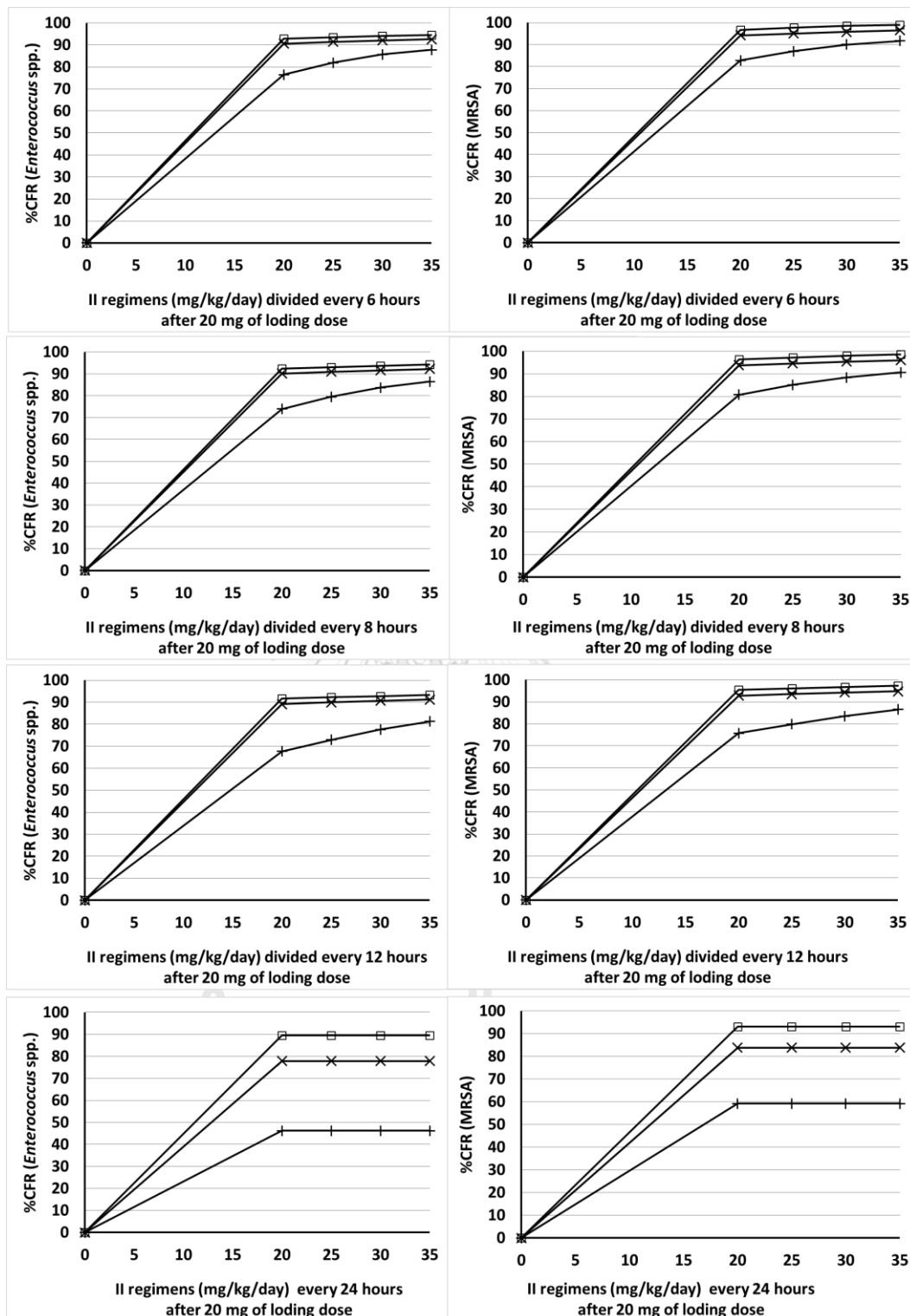
ผลการวิเคราะห์ค่า CFR ของแผนกำหนดการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) 15, 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault < 30, 30 ถึง < 60, ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที ในแต่ละเชื้อ ดังแสดงในภาพที่ 23 และภาคผนวก จ กลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน < 30 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่า แผนกำหนดการให้ยามีค่า CFR มากกว่าร้อยละ 90 คือ การให้ยาที่เริ่มต้นด้วย LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง, LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในเชื้อ *Enterococcus* spp และการให้ยาที่เริ่มต้นด้วย LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 25 ชั่วโมง ในเชื้อ MRSA กลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่า มีแผนกำหนดการให้ยามีค่า CFR มากกว่าร้อยละ 90 คือ การให้ยาเริ่มต้นด้วย LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง, LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง, LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง, LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในเชื้อ *Enterococcus* spp และการให้ยาเริ่มต้นด้วย LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง, LD 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน

แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในเชื้อ MRSA กลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่า มีแผนกำหนดการใช้ยามีค่า CFR มากกว่าร้อยละ 90 คือ การใช้ยาเริ่มต้นด้วย LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง, LD 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง, LD 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง, LD 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง ในเชื้อ *Enterococcus* spp และการใช้ยาเริ่มต้นด้วย LD 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง, LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง, LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8 ชั่วโมง, LD 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12 ชั่วโมง, LD 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย II 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในเชื้อ MRSA



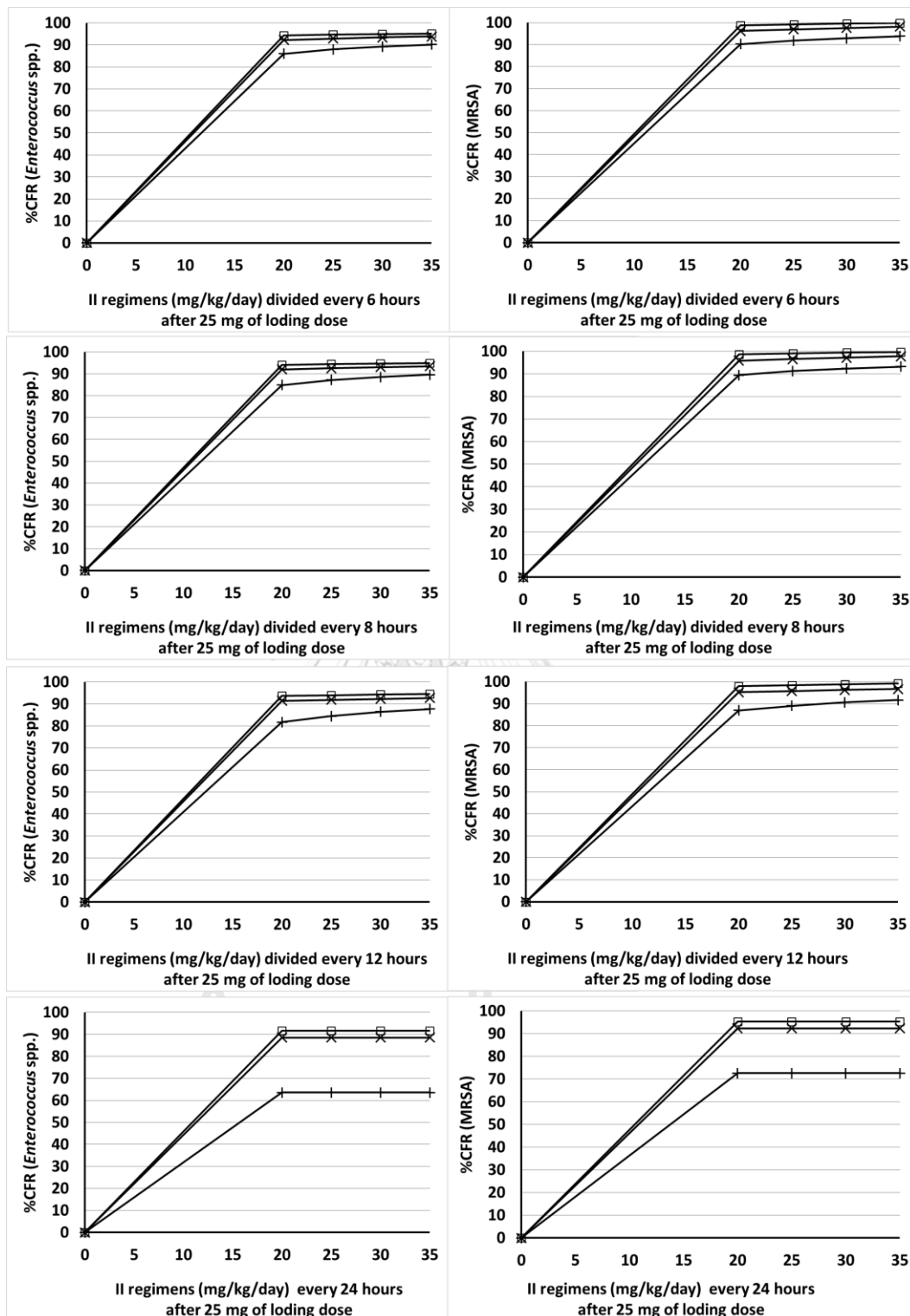
ภาพที่ 23 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน ($CrCl$) < 30 , 30 ถึง < 60 และ ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที

(เมื่อ \blacksquare คือ $CrCl < 30\text{ mL/min}$, \times คือ $CrCl 30$ ถึง $< 60\text{ mL/min}$ และ $+$ คือ $CrCl \geq 60\text{ mL/min}$)



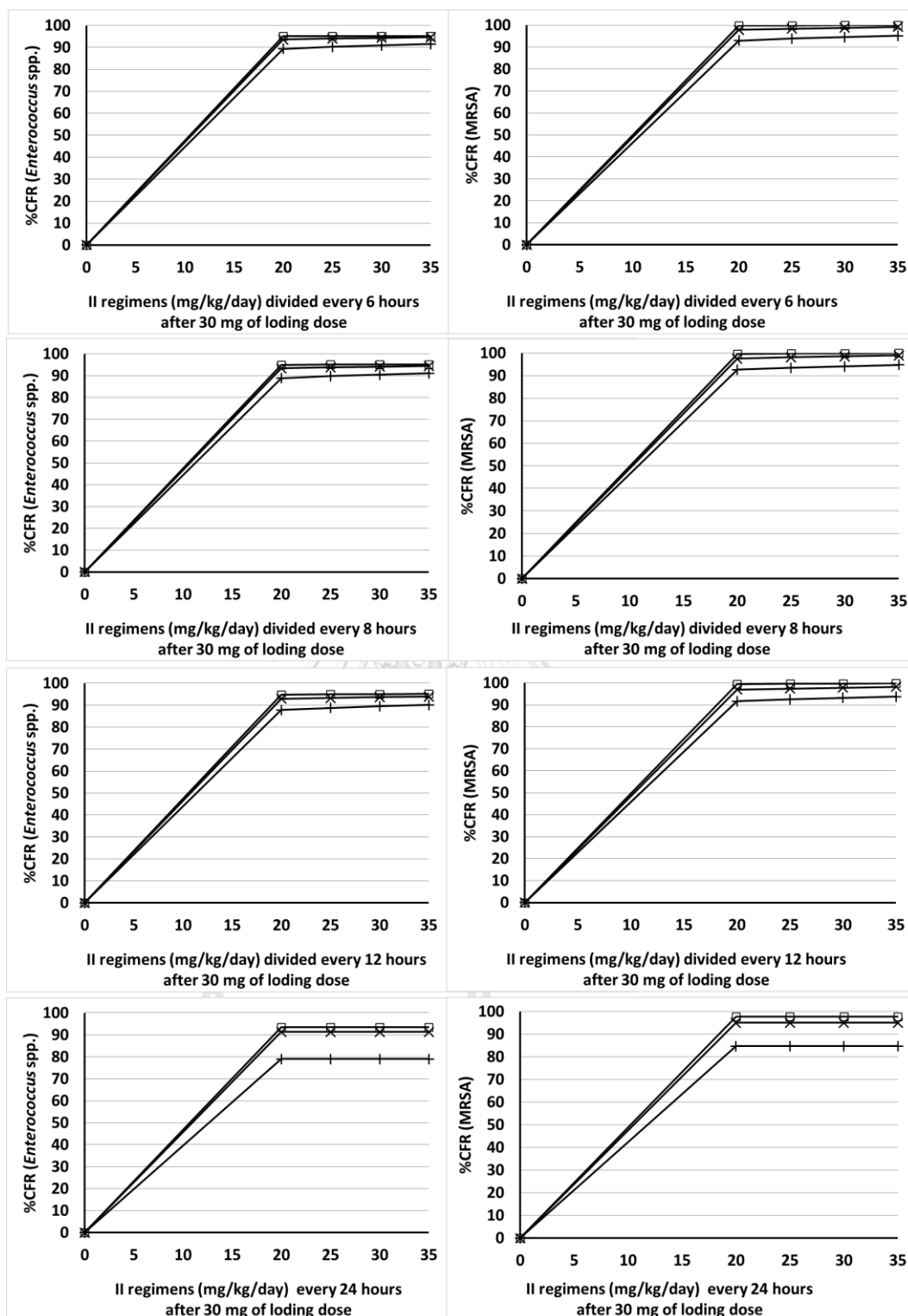
ภาพที่ 23 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน (CrCl) < 30, 30 ถึง < 60 และ ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที (ต่อ)

(เมื่อ \blacksquare คือ CrCl < 30 ml/min, \times คือ CrCl 30 ถึง < 60 ml/min และ $+$ คือ CrCl ≥ 60 ml/min)



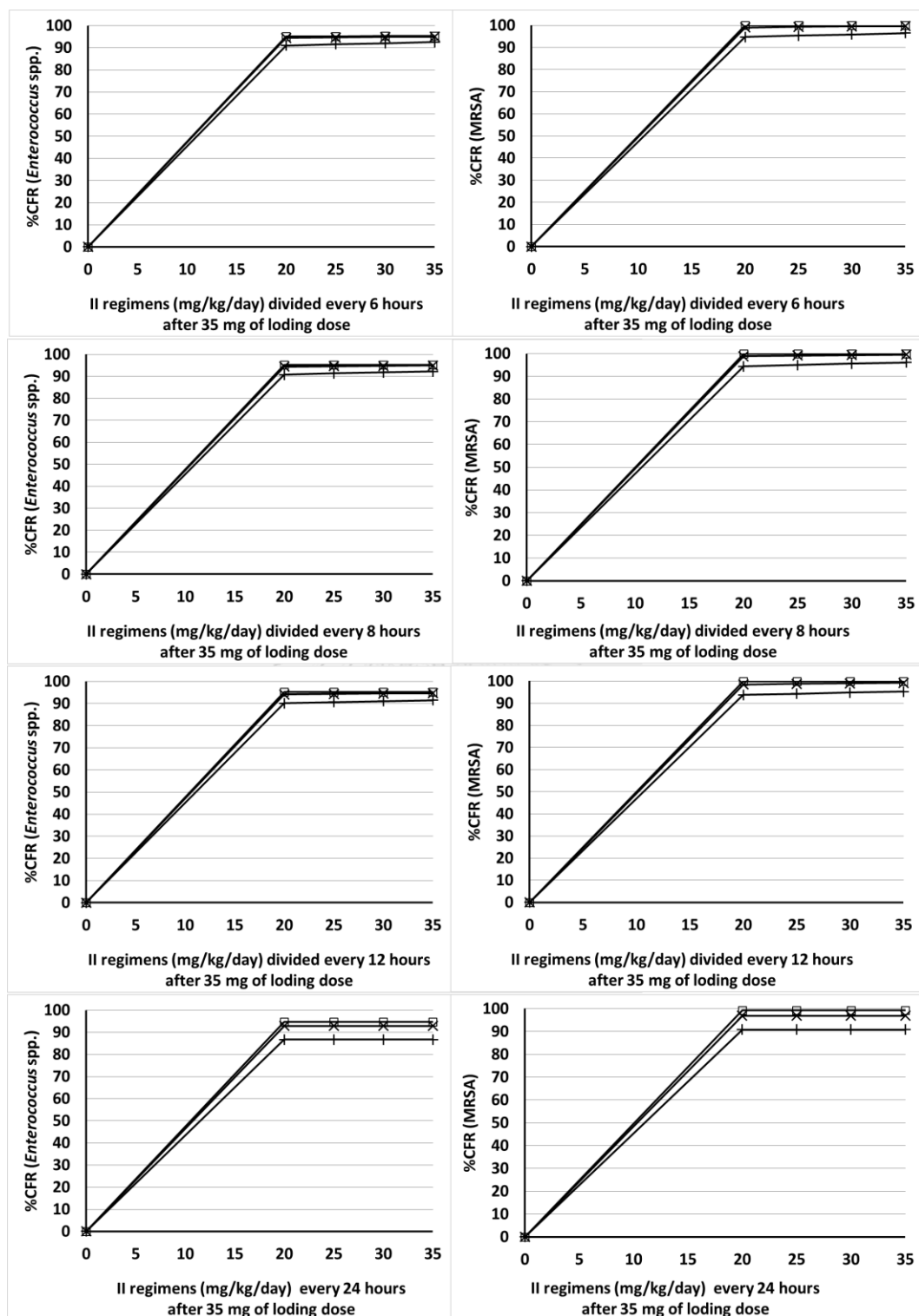
ภาพที่ 23 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน (CrCl) < 30, 30 ถึง < 60 และ ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที (ต่อ)

(เมื่อ \blacksquare คือ CrCl < 30 ml/min, \times คือ CrCl 30 ถึง < 60 ml/min และ \blacktriangle คือ CrCl ≥ 60 ml/min)



ภาพที่ 23 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน (CrCl) < 30, 30 ถึง < 60 และ ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที (ต่อ)

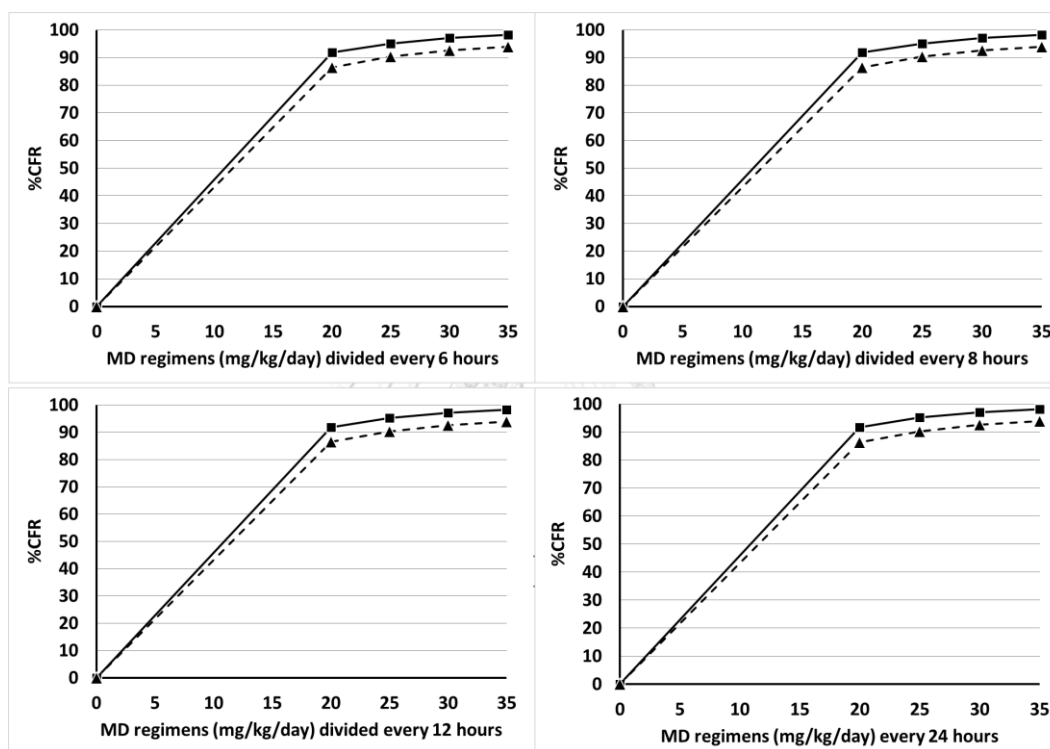
(เมื่อ \blacksquare คือ CrCl < 30 ml/min, \times คือ CrCl 30 ถึง < 60 ml/min และ $+$ คือ CrCl ≥ 60 ml/min)



ภาพที่ 23 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาที่เริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน (CrCl) < 30, 30 ถึง < 60 และ ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที (ต่อ)

(เมื่อ \blacksquare คือ $CrCl < 30\text{ mL/min}$, \times คือ $CrCl 30\text{ ถึง } < 60\text{ mL/min}$ และ $+$ คือ $CrCl \geq 60\text{ mL/min}$)

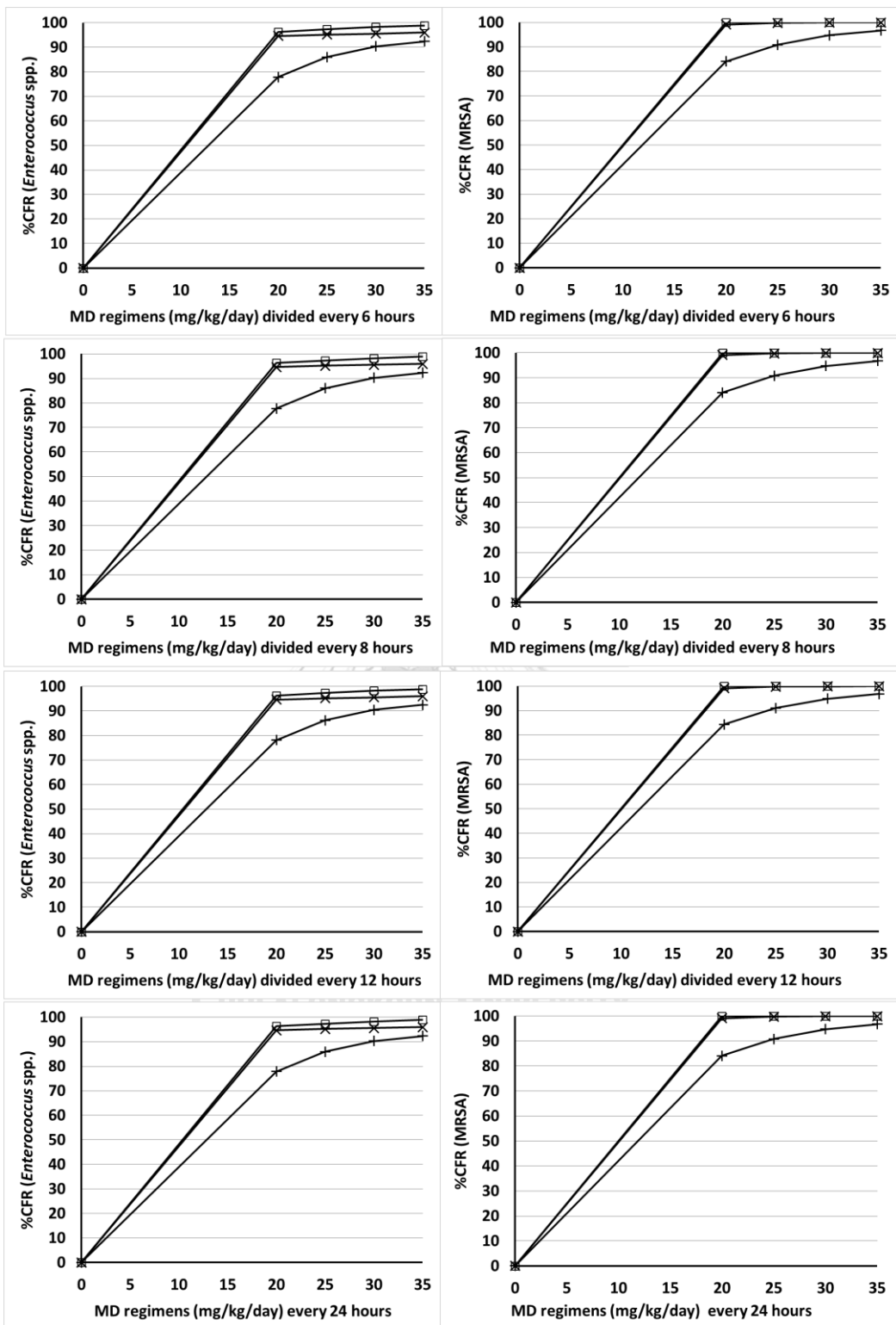
ผลการวิเคราะห์ค่า CFR ของแผนกำหนดการให้ยาแบบพยาง (MD) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา ดังแสดงในภาพที่ 24 และภาคผนวก จ พบว่า มีแผนกำหนดการให้ยาที่ค่า CFR มากกว่าร้อยละ 90 คือ MD 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในเชื้อ *Enterococcus* spp และทุกแผนกำหนดการให้ยา ในเชื้อ MRSA



ภาพที่ 24 ค่า CFR ของแผนกำหนดการให้ยาแบบพยาง (MD) โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา

(เมื่อ \blacksquare คือ เชื้อ MRSA และ \blacktriangle คือ เชื้อ *Enterococcus* spp)

ผลการวิเคราะห์ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาแบบพยาง (MD) ขนาด 20, 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault < 30, 30 ถึง < 60, ≥ 60 มิลลิตรต่อนาที ในแต่ละเชื้อ ดังแสดงในภาพที่ 25 และภาคผนวก จ กลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน < 30 มิลลิตรต่อนาที พบว่า ทุกแผนกำหนดการใช้ยามีค่า CFR มากกว่าร้อยละ 90 ในเชื้อ *Enterococcus* spp และ MRSA กลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน 30 ถึง < 60 มิลลิตรต่อนาที พบว่า ทุกแผนกำหนดการใช้ยามีค่า CFR มากกว่าร้อยละ 90 ในเชื้อ *Enterococcus* spp และ MRSA กลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน ≥ 60 มิลลิตรต่อนาที พบว่า มีแผนกำหนดการใช้ยามีค่า CFR มากกว่าร้อยละ 90 คือ MD 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในเชื้อ *Enterococcus* spp และ MD 25, 30, 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่ละขนาดแบ่งให้ทุก 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง ในเชื้อ MRSA



ภาพที่ 25 ค่า CFR ของแผนกำหนดการใช้ยาแบบพยุง (MD) โดยการหยดยาแบบเป็นระยะนาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน (CrCl) < 30, 30 ถึง < 60 และ ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที (เมื่อ \square คือ CrCl < 30 ml/min, \times คือ CrCl 30 ถึง < 60 ml/min และ $+$ คือ CrCl ≥ 60 ml/min)

บทที่ 5

อภิปรายผล

เมื่อเปรียบเทียบกับผลของการศึกษาอื่นก่อนหน้านี้ จำนวน 8 การศึกษา [1-8] ตามเอกสารอ้างอิง ดังแสดงในตารางที่ 28 พบว่าผลการวิเคราะห์แบบจำลองในการศึกษานี้เป็นแบบจำลองชนิด 1 ห้อง ซึ่งสอดคล้องกับ 3 การศึกษา [2, 3, 5] เนื่องจากมีลักษณะข้อมูลของระดับยาแวนโคมัยซินกับเวลาที่ใช้วิเคราะห์คล้ายกัน กล่าวคือข้อมูลมีลักษณะที่เบาบาง (sparse) และส่วนมากเป็นข้อมูลของการเจาะวัดระดับยาที่ระดับต่ำสุด (trough concentration) ส่วนอีก 5 การศึกษา [1, 4, 6-8] พบว่า แบบจำลองชนิด 2 ห้อง มีความเหมาะสมมากกว่าแบบจำลองชนิด 1 ห้อง เนื่องจากข้อมูลที่นำมาใช้วิเคราะห์ในการศึกษาเหล่านั้นมีลักษณะที่หนาแน่น (dense) หรือมีบางการศึกษา [4, 6] ถึงแม้จะใช้ข้อมูลมีลักษณะที่เบาบางแต่มีข้อมูลของระดับยาสูงสุด (peak concentration) มากพอจึงสามารถวิเคราะห์แบบจำลองชนิด 2 ห้องได้

อัตราการกำจัดยาที่วิเคราะห์ได้ในการศึกษานี้ พบว่ามีค่าใกล้เคียงกับ 3 การศึกษา [5, 7, 8] เนื่องจากลักษณะการทำงานของไตของผู้ป่วยที่คล้ายกัน และมีค่าน้อยกว่าค่าที่ได้จาก 2 การศึกษาในผู้ป่วยวิกฤตของ Revilla และคณะ [2] และ Roberts และคณะ [3] ปัจจัยที่พบว่ามีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยาในการศึกษานี้ มี 3 ปัจจัยคือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault การมีโรคเบาหวาน และการมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อร่วม สำหรับปัจจัยอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยาแวนโคมัยซิน พบว่าสอดคล้องกับ 6 การศึกษา [1, 2, 4-7] เนื่องจากยาแวนโคมัยซินถูกกำจัดออกผ่านทางไตเป็นหลัก ดังนั้นอัตราการกำจัดของครีเอตินินซึ่งใช้บ่งบอกการทำงานของไตจึงมีผลอัตราการกำจัดยาแวนโคมัยซิน โดยอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้ค่าอัตราการกำจัดยาแวนโคมัยซินเพิ่มขึ้นตาม ถึงแม้ว่าปัจจัยการมีโรคเบาหวานร่วมพบว่าจะไม่สอดคล้องกับ 8 การศึกษา [1-8] แต่มีข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกก่อนหน้านี้ [58, 59] ที่สอดคล้องกับการศึกษานี้ โดยพบว่าในผู้ป่วยวิกฤตมักมีปัญหาละอุน้ำตาลสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ และมักเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นการมีโรคเบาหวานร่วมจึงทำให้ค่าอัตราการกำจัดยาแวนโคมัยซินลดลง สำหรับปัจจัยการมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อร่วม พบว่าไม่สอดคล้องกับ 8 การศึกษา [1-8] เช่นกัน อย่างไรก็ตามมีข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกก่อนหน้านี้ [60, 61] ที่สอดคล้องกับการศึกษานี้ โดยพบว่าในผู้ป่วย

วิกฤตมักเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นการมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ ร่วมจึงทำให้ค่าอัตราการกำจัดยาแวนโคมัยซิน ลดลงได้

ปริมาณการกระจายตัวของยาที่ได้ในการศึกษานี้ พบว่ามีค่าใกล้เคียงกับค่าที่ได้จาก 2 การศึกษาในผู้ป่วยวิกฤตของ Fernández de Gatta M และคณะ [5] และ Roberts และคณะ [3] ปัจจัยที่พบว่ามีผลต่อค่าปริมาณการกระจายตัวของยาในการศึกษานี้ มี 2 ปัจจัยคือ ระดับครีเอตินิน ในซีรัม และเพศ สำหรับปัจจัยระดับครีเอตินินในซีรัมที่มีผลต่อค่าปริมาณการกระจายตัวของยา ในการศึกษาของ Revilla และคณะ [2] ได้อธิบายว่าการเพิ่มของระดับครีเอตินินในซีรัมน่าจะสัมพันธ์กับ ภาวะวิกฤต โดยผู้ป่วยวิกฤตที่มีระดับครีเอตินินในซีรัมที่มากกว่า 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะมีค่า ปริมาณการกระจายตัวของยามากกว่าผู้ป่วยวิกฤตที่ระดับครีเอตินินในซีรัมที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ประมาณ 2 เท่า ซึ่งผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในซีรัมมากกว่า 1 มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร ส่วนมากจะมีภาวะสมดุลง่าย มีคะแนน APACHE II ที่สูง อายุมาก มีระดับอัลบูมินในซีรัม ต่ำ และมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อร่วมกับภาวะช็อก แม้ปัจจัยเรื่องเพศ พบว่าไม่ สอดคล้องกับ 8 การศึกษา [1-8] แต่มีข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกก่อนหน้านี้ [36] ที่สอดคล้องกับ การศึกษานี้ โดยพบว่าผู้ป่วยเพศชายมีปริมาณการกระจายตัวของยาที่มากกว่าเพศหญิง เนื่องจาก น้ำหนักเฉลี่ย หรือปริมาตรร่างกายที่มากกว่าเพศหญิง

ตารางที่ 28 การศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ประเภทของยาแวนโคไมซินในผู้ป่วยวิกฤต

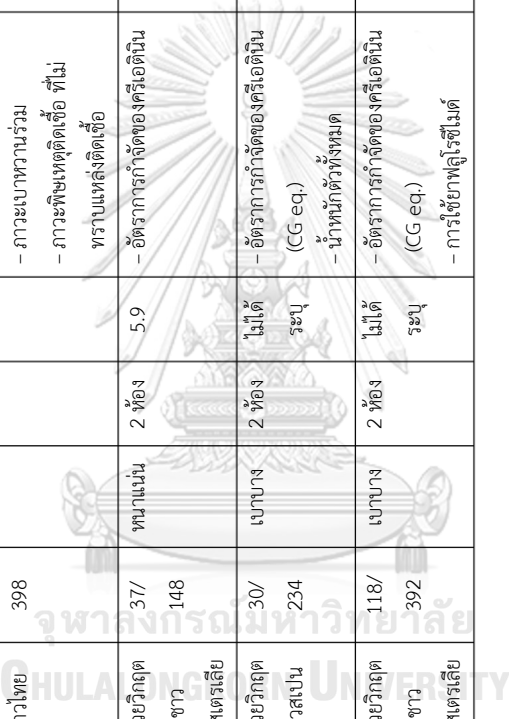
ผู้แต่ง	ผู้ป่วยในการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย/ตัวอย่าง	ลักษณะข้อมูล	แบบจำลอง	ผลการศึกษา				เอกสารอ้างอิง
					CL (L/h)	ปัจจัยที่มีผลต่อ CL	V (L)	ปัจจัยที่มีผลต่อ V	
การศึกษานี้	ผู้ป่วยวิกฤตชาวไทย	171/ 398	บางส่วน	1 ห้อง	3.63	อัตราการกำจัดของครึ่งชีวิต - ภาวะเบาหวานร่วม - ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ	112	- ระดับครึ่งชีวิตในในซีรัม - เพศ	-
Revilla N, et al.	ผู้ป่วยวิกฤตชาวสเปน	191/ 596	บางส่วน	1 ห้อง	3.96	อัตราการกำจัดของครึ่งชีวิต - อายุ	190.2	- ระดับครึ่งชีวิตในในซีรัม	[2]
Roberts JA, et al.	ผู้ป่วยวิกฤตชาวเบลเยียม	206/ 579	บางส่วน	1 ห้อง	4.6	อัตราการกำจัดของครึ่งชีวิต	90	- นำหนักตัวทั้งหมด	[3]
Fernandez de Gatta M, et al.	ผู้ป่วยวิกฤตชาวสเปน	46/ 233	บางส่วน	1 ห้อง	3.6	อัตราการกำจัดของครึ่งชีวิต - อายุ - ระดับอัลบูมินในซีรัม - คะแนน APACHE II	100.8	- ไม่ได้ระบุ	[5]
Dedkeaw T, et al.	ผู้ป่วยวิกฤตชาวไทย	138/ 299	บางส่วนร่วมกับหนแน่น	2 ห้อง	3.39	อัตราการกำจัดของครึ่งชีวิต	59.51 (V1+V2)	- ไม่ได้ระบุ	[7]
Katip W, et al.	ผู้ป่วยวิกฤตชาวไทย	12/ 156	หนแน่น	2 ห้อง	3.34	ไม่ได้ระบุ	ไม่ได้ระบุ	- ไม่ได้ระบุ	[8]

ตารางที่ 28 การศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์เปรียบเทียบของยาแวนโดมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต (ต่อ)

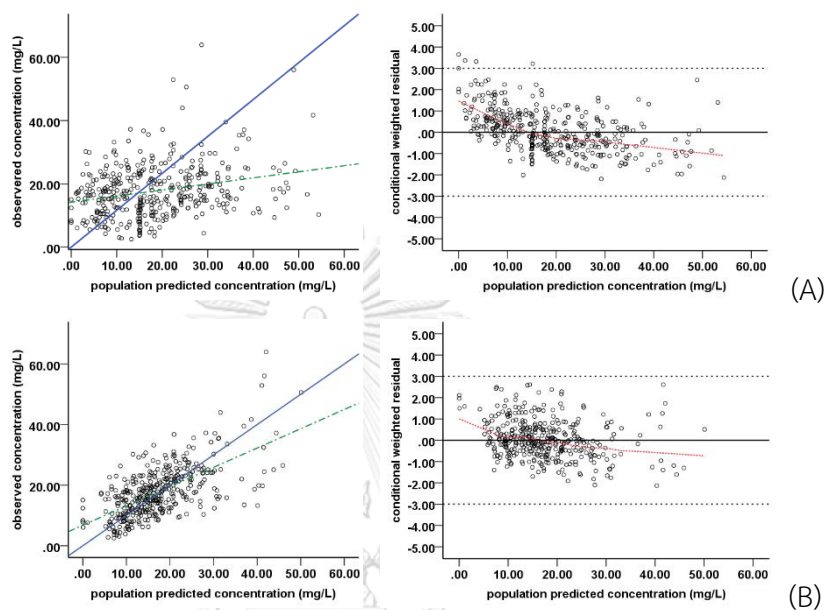
ผู้แต่ง	ผู้ป่วยในการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย/ตัวอย่าง	ลักษณะข้อมูล	ผลการศึกษา					เอกสารอ้างอิง
				แบบจำลอง	CL (L/h)	ปัจจัยที่มีผลต่อ CL	V (L)	ปัจจัยที่มีผลต่อ V	
การศึกษานี้	ผู้ป่วยวิกฤตชาวไทย	171/ 398	เบาบาง	1 ห้อง	3.63	- อัตราการกำจัดของคีโรเดนิน - ภาวะเบาหวานร่วม - ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ	112	- ระดับคีโรเดนินในซีรัม - เพาต	-
Dolton M, et al.	ผู้ป่วยวิกฤตชาวออสเตรเลีย	37/ 148	หนาแน่น	2 ห้อง	5.9	- อัตราการกำจัดของคีโรเดนิน	162 (V1+V2)	- นำหนักตัวทั้งหมด - ภาวะไหม้ของผิวหนัง	[1]
Llopis-Salvia P, et al.	ผู้ป่วยวิกฤตชาวสเปน	30/ 234	เบาบาง	2 ห้อง	ไม่ได้ระบุ	- อัตราการกำจัดของคีโรเดนิน (CG eq) - นำหนักตัวทั้งหมด	ไม่ได้ระบุ	- นำหนักตัวทั้งหมด	[4]
Medellin-Garibay SE, et al.	ผู้ป่วยวิกฤตชาวออสเตรเลีย	118/ 392	เบาบาง	2 ห้อง	ไม่ได้ระบุ	- อัตราการกำจัดของคีโรเดนิน (CG eq) - การใช้ยาฟลูโรซีไมด์	ไม่ได้ระบุ	- นำหนักตัวทั้งหมด - อายุ	[6]

หมายเหตุ-

CL คือ อัตราการกำจัดยา (ลิตรต่อชั่วโมง), V คือ ปริมาตรการกระจายตัวของยา (ลิตร)



การวิเคราะห์ความสอดคล้องพอดีเมื่อเปรียบเทียบผลที่ได้จากระหว่าง base model กับแบบจำลองสุดท้าย ดังแสดงในภาพที่ 26 พบว่ากราฟที่ได้จากแบบจำลองสุดท้ายมีแนวโน้มที่ดีขึ้น แสดงให้เห็นว่าการนำปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา และปริมาณการกระจายตัวของยา มาทำการวิเคราะห์ร่วมด้วยจะทำให้ได้แบบจำลองที่ดีขึ้น



ภาพที่ 26 ผลการวิเคราะห์ความสอดคล้องพอดีเปรียบเทียบระหว่าง base model กับแบบจำลองสุดท้าย (เมื่อ — คือ identity line, - - - คือ เส้นแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง PRED กับ DV, - - - คือ เส้นแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง CWRES กับ PRED, A คือ กราฟของผลจาก base model, B คือ กราฟของผลจากแบบจำลองสุดท้าย)

ผลการทดสอบแบบจำลองสุดท้ายโดยใช้วิธี bootstrap พบว่าทุกค่าพารามิเตอร์ที่ประเมินได้อยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ซึ่งบ่งบอกถึงความถูกต้องของแบบจำลองสุดท้ายที่ได้ ส่วนการทดสอบอคติ และความเที่ยงของแบบจำลอง พบว่าแบบจำลองที่ได้ปราศจากอคติในการทำนาย แต่ไม่มีความเที่ยงในการทำนาย สอดคล้องกับผลที่ได้จากการศึกษาของ Llopis-Salvia และคณะ [4]

ผลของค่า AUC_{24h} ที่ได้จากการศึกษานี้ พบว่า ค่า AUC_{24h} ในทุกกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามขนาดยารวมที่ได้รับใน 24 ชั่วโมง โดยรูปแบบแผนกำหนดการใช้ยาจะมีผลต่อขนาดยารวมที่ได้รับใน 24 ชั่วโมง กล่าวคือ แผนกำหนดการใช้ยาแบบเริ่มต้นทั้ง 2 รูปแบบ คือ การเริ่มด้วย loading dose แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง กับตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ เมื่อให้ขนาดยาที่เท่ากัน พบว่าการให้ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง จะให้ค่า AUC_{24h} ที่มากกว่า

เนื่องจากมีขนาดยารวมที่ได้รับใน 24 ชั่วโมงมากกว่า ส่วนกรณีแผนกำหนดการให้ยาแบบพุ่งที่มีขนาดยารวมต่อวันเท่ากัน พบว่าความถี่ในการบริหารยา ไม่มีผลต่อยารวมที่ได้รับใน 24 ชั่วโมง

กรณีที่ทราบค่า MIC ของเชื้อก่อโรค ผลการวิเคราะห์แผนกำหนดการให้ยา พบว่าแบบแผนที่เหมาะสม (ค่า PTA มากกว่าร้อยละ 90) แสดงในตารางที่ 29 กรณีเชื้อที่มีค่า MIC 0.125 ถึง 0.25 มิลลิกรัมต่อลิตร แบบแผนที่เหมาะสมคือ การเริ่มด้วย loading dose 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 12 ชั่วโมง ส่วนแผนกำหนดการให้ยาแบบพุ่งที่เหมาะสม คือ ให้ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง กรณีที่เชื้อที่มีค่า MIC 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร ให้เริ่มด้วย loading dose 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ส่วนแผนกำหนดการให้ยาแบบพุ่งที่เหมาะสมคือ ให้ 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง เมื่อพิจารณาตามการทำงานของไต กรณีที่เชื้อมีค่า MIC 0.125 มิลลิกรัมต่อลิตร ทุกราย (CrCl < 30, 30 ถึง < 60 และ ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที) ให้เริ่มด้วย loading dose 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง ส่วนแผนกำหนดการให้ยาแบบพุ่งที่เหมาะสมคือ ให้ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง กรณีที่เชื้อมีค่า MIC 0.25 มิลลิกรัมต่อลิตร ผู้ที่มี CrCl < 60 มิลลิลิตรต่อนาที ให้เริ่มด้วย loading dose 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง ส่วนแผนกำหนดการให้ยาแบบพุ่งที่เหมาะสมคือ ให้ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง ผู้ที่มี CrCl ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที ให้เริ่มด้วย loading dose 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 12 ชั่วโมง ส่วนแผนกำหนดการให้ยาแบบพุ่งที่เหมาะสมคือ ให้ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง กรณีที่เชื้อมี MIC 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร ผู้ที่มี CrCl < 60 มิลลิลิตรต่อนาที ให้เริ่มด้วย loading dose 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 12 ชั่วโมง (CrCl < 30 มิลลิลิตรต่อนาที) และทุก 6 ชั่วโมง (CrCl 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที) และผู้ที่มี CrCl ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที ให้เริ่มด้วย loading dose 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตาม

ด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ส่วนแผนกำหนดการให้ยาแบบพุงที่เหมาะสมคือ ให้ 20 และ 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง ในผู้ที่มี CrCl < 60 และ ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที ตามลำดับ กรณีที่เชื้อมี MIC 1 มิลลิกรัมต่อลิตร ผู้ที่มี CrCl < 30 มิลลิลิตรต่อนาที ให้เริ่มด้วย loading dose 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 12 ชั่วโมง ผู้ที่มี CrCl 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที ให้เริ่มด้วย loading dose 35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ส่วนแผนกำหนดการให้ยาแบบพุงที่เหมาะสมคือ ให้ 20 และ 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง ในผู้ที่มี CrCl < 30 และ 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที ตามลำดับ สำหรับกรณีที่เชื้อมี MIC 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ในผู้ที่มี CrCl < 30 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่าแผนกำหนดการให้ยาแบบพุง แนะนำให้ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง

ตัวอย่างการนำตารางที่ 29 ไปประยุกต์ใช้ในการใช้งาน เช่น หากเชื้อก่อโรคเป็นเชื้อ MRSA มีค่า MIC เท่ากับ 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร ต้องการเริ่มให้ยาแวนโคมัยซินในการรักษา แต่ไม่ทราบค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault ให้เลือกใช้แผนกำหนดการให้ยาแบบเริ่มต้น ในคอลัมน์ผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา คือ เริ่มด้วย loading dose ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่องขนาด 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นต้น กรณีที่ทราบค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault เช่น มีค่าเท่ากับ 34 มิลลิลิตรต่อนาที ให้เลือกใช้แผนกำหนดการให้ยาแบบเริ่มต้น ในคอลัมน์ CrCl 30 to < 60 ml/min คือ เริ่มด้วย loading dose ขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่องขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่องขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง เป็นต้น สำหรับกรณีที่ต้องการใช้แผนกำหนดการให้ยาแบบพุง ให้พิจารณาเลือกใช้แผนกำหนดการให้ยาตามค่า MIC และการทำงานของไต ดังแสดงในตาราง เช่น หากเชื้อก่อโรคเป็นเชื้อ MRSA มีค่า MIC เท่ากับ 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร และผู้ป่วยมีค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault เท่ากับ 67 มิลลิลิตรต่อนาที ให้เลือกใช้แผนกำหนดการให้ยาแบบพุง ในคอลัมน์ CrCl ≥ 60 ml/min คือ ให้ด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง

ตารางที่ 29 แผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมกรณีที่ทราบค่า MIC ของเชื้อก่อโรค

1. แผนกำหนดการใช้ยาแบบเริ่มต้น								
MIC (mg/L)	CrCl <30 ml/min		CrCl 30 to <60 ml/min		CrCl ≥ 60 ml/min		ผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา	
	LD	following regimen	LD	following regimen	LD	following regimen	LD	following regimen
0.125	15	20 CI	15	20 CI	15	20 CI	15	20 CI
		20 II div q 6-24 h		20 II div q 6-24 h		20 II div q 6-24 h		20 II div q 6-24 h
0.25	15	20 CI	15	20 CI	15	20 CI	15	20 CI
		20 II div q 6-24 h		20 II div q 6-24 h		II 20 div q 6-12 h		20 II div q 6-12 h
0.5	15	20 CI	15	20 CI	20	30 CI	20	25 CI
		20 II div q 6-12 h		20 II div q 6 h				
1	30	20 CI	35	25 CI				
		20 II div q 6-12 h						
2								
4								
2. แผนกำหนดการใช้ยาแบบพยาง								
0.125	20 II div q 6-24 h		20 II div q 6-24 h		20 II div q 6-24 h		20 II div q 6-24 h	
0.25	20 II div q 6-24 h		20 II div q 6-24 h		20 II div q 6-24 h		20 II div q 6-24 h	
0.5	20 II div q 6-24 h		20 II div q 6-24 h		30 II div q 6-24 h		25 II div q 6-24 h	
1	20 II div q 6-24 h		25 II div q 6-24 h					
2	20 II div q 6-24 h							
4								

หมายเหตุ-

MIC หมายถึง minimum inhibitory concentration (มิลลิกรัมต่อลิตร), CrCl หมายถึง อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault (มิลลิลิตรต่อนาที), LD หมายถึง loading dose (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง, CI หมายถึง การหยดยาอย่างต่อเนื่อง (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) จนครบ 24 ชั่วโมง, II หมายถึง การหยดยาแบบเป็นระยะ (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง

ตารางที่ 30 แสดงแผนกำหนดการใช้ยาแวนโคไมซินในผู้ป่วยวิกฤตที่เหมาะสม (ค่า CFR มากกว่าร้อยละ 90) กรณีติดเชื้อ *Enterococcus* spp คือ การเริ่มด้วย loading dose 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ส่วนแผนกำหนดการใช้ยาแบบพยางที่เหมาะสมคือ ให้ 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง กรณีติดเชื้อ MRSA คือ การเริ่มด้วย loading dose 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ส่วนแผนกำหนดการใช้ยาแบบพยางที่เหมาะสมคือ ให้ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง เมื่อพิจารณาตามการทำงานของไต

กรณีที่เกิดเชื้อ *Enterococcus* spp ให้เริ่มด้วย loading dose 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 8 ชั่วโมง (ในผู้ที่มี CrCl < 30 มิลลิลิตรต่อนาที) และทุก 8 ชั่วโมง (ในผู้ที่มี CrCl 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที) สำหรับผู้ที่มี CrCl ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที ให้เริ่มด้วย loading dose 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ส่วนแผนกำหนดการให้ยาแบบพยางค์ที่เหมาะสม คือ ให้ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 8 ถึง 24 ชั่วโมง (ในผู้ที่มี CrCl < 30 มิลลิลิตรต่อนาที) ให้ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 8 ถึง 24 ชั่วโมง (ในผู้ที่มี CrCl < 30 ถึง 60 มิลลิลิตรต่อนาที) และ ให้ 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง (ในผู้ที่มี CrCl ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที) กรณีที่เกิดเชื้อ MRSA ให้เริ่มด้วย loading dose 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 12 ชั่วโมง (ในผู้ที่มี CrCl < 30 มิลลิลิตรต่อนาที) และแบ่งให้ทุก 6 ถึง 8 ชั่วโมง (ในผู้ที่มี CrCl 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที) สำหรับผู้ที่มี CrCl ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที ให้เริ่มด้วย loading dose 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ส่วนแผนกำหนดการให้ยาแบบพยางค์ที่เหมาะสม คือ ให้ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 8 ถึง 24 ชั่วโมง (ในผู้ที่มี CrCl < 30 มิลลิลิตรต่อนาที) ให้ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง (ในผู้ที่มี CrCl < 30 ถึง 60 มิลลิลิตรต่อนาที) และ ให้ 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง (ในผู้ที่มี CrCl ≥ 60 มิลลิลิตรต่อนาที)

ตัวอย่างการนำตารางที่ 30 ไปประยุกต์ใช้ในการใช้งาน เช่น หากเชื้อก่อโรคเป็นเชื้อ MRSA ต้องการเริ่มให้ยาแวนโคไมซินในการรักษา แต่ไม่ทราบค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault ให้เลือกใช้แผนกำหนดการให้ยาแบบเริ่มต้น ในคอลัมน์ผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา คือ เริ่มด้วย loading dose ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่องขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นต้น กรณีทราบค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault เช่น มีค่าเท่ากับ 24 มิลลิลิตรต่อนาที ให้เลือกใช้แผนกำหนดการให้ยาแบบเริ่มต้น ในคอลัมน์ CrCl < 30 ml/min คือ เริ่มด้วย loading dose ขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่องขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือให้เริ่มด้วย loading dose ขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 12 ชั่วโมง เป็นต้น สำหรับกรณีที่ต้องการใช้

แผนกำหนดการใช้ยาแบบพยางค์ ให้พิจารณาเลือกใช้แผนกำหนดการใช้ยาตามชนิดของเชื้อก่อโรค และการทำงานของไต ดังแสดงในตาราง เช่น หากเชื้อก่อโรคเป็นเชื้อ MRSA และผู้ป่วยมีค่าอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault เท่ากับ 67 มิลลิลิตรต่อนาที ให้เลือกใช้แผนกำหนดการใช้ยาแบบพยางค์ ในคอลัมน์ CrCl \geq 60 ml/min คือ ให้ด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง

ตารางที่ 30 แผนกำหนดการใช้ยาที่เหมาะสมกรณีที่ทราบชนิดของเชื้อก่อโรค

1. แผนกำหนดการใช้ยาแบบเริ่มต้น								
เชื้อก่อโรค	CrCl <30 ml/min		CrCl 30 to <60 ml/min		CrCl \geq 60 ml/min		ผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา	
	LD	following regimen	LD	following regimen	LD	following regimen	LD	following regimen
<i>Enterococcus</i> spp	15	20 CI	20	20 CI	25	30 CI	25	25 CI
		20 II div q 6-8h		20 II div q8h				
MRSA	15	20 CI	15	20 CI	20	25 CI	20	20 CI
		20 II div q 6-12h		20 II div q 6-8h				
2. แผนกำหนดการใช้ยาแบบพยางค์								
<i>Enterococcus</i> spp	20 II div q 8-24 h		20 II div q 6-24 h		30 II div q 6-24 h		25 II div q 6-24 h	
MRSA	20 II div q 8-24 h		20 II div q 6-24 h		25 II div q 6-24 h		20 II div q 6-24 h	

หมายเหตุ-

MRSA คือ methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, CrCl หมายถึง อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault (มิลลิลิตรต่อนาที), LD หมายถึง loading dose (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง, CI หมายถึง การหยดยาอย่างต่อเนื่อง (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) จนครบ 24 ชั่วโมง, II หมายถึง การหยดยาแบบเป็นระยะ (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อวิเคราะห์หาค่าเฉลี่ย และปัจจัยที่มีผลต่อของค่าอัตราการกำจัดยา (CL) และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาของยาแวนโคมัยซิน (V) ในผู้ป่วยวิกฤต รวมทั้งวิเคราะห์หาแผนกำหนดการให้ยาแวนโคมัยซิน ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวโดยใช้ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ โดยใช้ข้อมูลมีระดับยาแวนโคมัยซินจากการปฏิบัติงานประจำทางคลินิก โดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง พบผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดกรองจำนวน 171 คน อายุเฉลี่ย 62.2 ± 17.96 ปี ค่ามัธยฐานของน้ำหนัก 56 กิโลกรัม (พิสัย 29, 125.7 กิโลกรัม) ค่ามัธยฐานของอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยใช้สูตรของ Cockcroft-Gault 67.7 มิลลิลิตรต่อนาที (พิสัย 3.67, 405.7 มิลลิลิตรต่อนาที) ส่วนมากใช้ยาแวนโคมัยซินในการรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ขนาดยาที่ได้รับ 30.3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (พิสัย 6.39, 87.53 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) สำหรับการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากร เพื่อหาค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา และค่าอัตราการกำจัดยา รวมถึงปัจจัยที่มีผลต่อตัวแปรทั้ง 2 ใช้ข้อมูลระดับยาแวนโคมัยซิน และเวลาทั้งหมด 398 ตัวอย่าง ส่วนมากเป็นระดับยาที่เจาะวัดก่อนได้รับยาครั้งต่อไป (ระดับยาต่ำสุด)

จากการศึกษาแบบจำลองที่เหมาะสม คือ แบบจำลองชนิด 1 ห้อง จากแบบจำลองสุดท้าย พบว่ามีค่าอัตราการกำจัดยา 3.63 ลิตรต่อชั่วโมง และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา 106.8 ลิตร (1.76 ลิตรต่อกิโลกรัม)

ปัจจัยที่พบว่ามีผลต่อค่าอัตราการกำจัดของยา คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินิน คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault การมีโรคเบาหวาน และการมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อร่วม มีแบบจำลองที่ใช้ทำนาย คือ ค่า CL (ลิตรต่อชั่วโมง) $= 3.63 \times (CRCL/67.7)^{0.768} \times [1 + (-0.243 \times DM)] \times [1 + (-0.225 \times SEPS)]$ เมื่อ CRCL คือ อัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault (มิลลิลิตรต่อนาที) DM คือ การมีภาวะเบาหวาน (มี DM=1, ไม่มี DM=0) และ SEPS คือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่ไม่ทราบแหล่งติดเชื้อ (มี SEPS=1, ไม่มี SEPS=0) สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาของผู้ป่วยวิกฤตในการศึกษานี้ คือ ระดับ ครีเอตินินในซีรัม และเพศ มีแบบจำลองที่ใช้ทำนาย คือ ค่า V (ลิตร) $= 118 \times [(SCR/0.9)^{-0.209}] \times [1 + (-$

0.237 × SEX)] เมื่อ SCR คือ ระดับครีเอตินินในซีรัม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) SEX คือ เพศ (เพศชาย =0, เพศหญิง =1)

แผนกำหนดการใช้ยาแบบเริ่มต้นที่เหมาะสมในการรักษาการติดเชื้อ MRSA และ *Enterococcus spp* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.125, 0.25, 0.5 หรือ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร คือ loading dose 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และ loading dose 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ตามลำดับ

ส่วนแผนกำหนดการใช้ยาแบบพุงที่เหมาะสมในการรักษาการติดเชื้อ MRSA และ *Enterococcus spp* คือ การหยดยาแบบเป็นระยะ 20 และ 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ถึง 24 ชั่วโมง ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน น้อยกว่า 60 มิลลิตรต่อนาที่ แนะนำให้ใช้ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดของครีเอตินิน มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิตรต่อนาที่ แนะนำให้ใช้ 25 ถึง 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA และ *Enterococcus spp* ตามลำดับ

ข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจากการศึกษาเป็นการศึกษาที่เก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลจากการปฏิบัติงานประจำทางคลินิก ทำให้มีข้อจำกัดของข้อมูลของปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ เช่น การคำนวณคะแนน APACHE II และ SOFA ที่ไม่สามารถคำนวณได้ทุกราย ดังนั้นในการศึกษาครั้งต่อไปควรทำการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าเพื่อเก็บข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ที่มีความสมบูรณ์ และครบถ้วนมากขึ้น
2. ขั้นตอนการวิเคราะห์หา covariate model ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา และปัจจัยที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาแยกกัน อาจได้ผลที่แตกต่างจากการวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลทั้งค่าอัตราการกำจัดยา และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาพร้อมกัน
3. การศึกษามีข้อจำกัดในการทดสอบแบบจำลองสุดท้ายโดยวิธี bootstrap re-sampling ซึ่งเป็นการทดสอบภายใน เนื่องจากมีข้อมูลที่ไม่เพียงพอสำหรับนำมาทดสอบด้วยวิธีการทดสอบภายนอกได้
4. จากการศึกษาสามารถนำแผนกำหนดการใช้ยาที่ได้ไปใช้ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA และ *Enterococcus spp* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.125 ถึง 1 มิลลิกรัมต่อลิตร และควรเลือกใช้ใน

ผู้ป่วยที่มีลักษณะใกล้เคียงกับผู้ป่วยในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามควรมีการติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิด เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาทางด้านผลลัพธ์ทางคลินิกที่ชัดเจน



รายการอ้างอิง

1. Dolton M, Xu H, Cheong E, Maitz P, Kennedy P, Gottlieb T, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries. *Burns*. 2010;36(4):469-76.
2. Revilla N, Martin-Suarez A, Perez MP, Gonzalez FM, Fernández de Gatta M. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(2):201-12.
3. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2704-9.
4. Llopis-Salvia P, Jimenez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(5):447-54.
5. Fernández de Gatta M, Revilla N, Calvo MV, Dominguez-Gil A, Sanchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(2):279-85.
6. Medellin-Garibay SE, Ortiz-Martin B, Rueda-Naharro A, Garcia B, Romano-Moreno S, Barcia E. Pharmacokinetics of vancomycin and dosing recommendations for trauma patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(2):471-9.
7. Dedkaew T, Cressey TR, Punyawoddho B, Lucksiri A. Pharmacokinetics of vancomycin in critically ill patients in Thailand. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2015;7(9):232-7.
8. Katip W, Jaruratanasirikul S, Pattharachayakul S, Wongpoowarak W, Jitsurong A. Initial dosage regimen of vancomycin for septic shock patients: a pharmacokinetic study and Monte Carlo simulation. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(11):1209-19.
9. Alvarez-Lerma F, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs*. 2012;72(4):447-70.

10. 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.
11. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285-92.
12. McEvoy GK. AHFS : Drug information 2012. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2012.
13. Ambrose PA, Winter ME. Vancomycin. In: Winter ME, editor. Basic clinical pharmacokinetics. 5 th. ed. United States: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010. p. 459-87.
14. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Hope WW, Roberts JA. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance development. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):136-53.
15. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:50-7.
16. Wong G, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC Infect Dis*. 2014;14:288.
17. พิมลรัตน์ ชนาภิวัดน์, ปรีชา มณฑาทิกุล. Vancomycin : Trough vs AUC. ใน: บุชบา จินดาวิจักษ์ณ์, ธนรัตน์ สรวลเสนห์, บรรณาธิการ. *Advances in pharmacotherapeutics and pharmacy practice*. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ประชาชน; 2558.
18. สุทธิพร ภัทรชยากุล, ณัฐาศิริ ฐานะวุฒม์, โปยม วงศ์ภูวรักษ์, มาลี โรจน์พิบูลสถิตย์, สุชาดา สุรพันธุ์, ฐิติมา ต้วงเงิน. *Trends in infectious disease pharmacotherapy 2014*. กรุงเทพมหานคร: ประชาชน; 2557.
19. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, McKinnon PS, Ritchie DJ, Micek ST, et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

- health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest*. 2006;130(4):947-55.
20. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):925-42.
21. 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.
22. Kim AJ, Lee JY, Choi SA, Shin WG. Comparison of the pharmacokinetics of vancomycin in neurosurgical and non-neurosurgical patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(4):381-7.
23. Deng C, Liu T, Zhou T, Lu H, Cheng D, Zhong X, et al. Initial dosage regimens of vancomycin for Chinese adult patients based on population pharmacokinetic analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(5):407-15.
24. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit*. 1998;20(2):139-48.
25. Mangin O, Urien S, Mainardi JL, Fagon JY, Faisy C. Vancomycin pharmacokinetic and pharmacodynamic models for critically ill patients with post-sternotomy mediastinitis. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(9):849-61.
26. Roberts JA. Using PK/PD to optimize antibiotic dosing for critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(12):2070-9.
27. Frost P, Wise MP. Recognition and early management of the critically ill ward patient. *Br J Hosp Med*. 2007;68:M180-3.
28. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
29. Salluh JI, Soares M. ICU severity of illness scores: APACHE, SAPS and MPM. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(5):557-65.

30. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*. 2001;286(14):1754-8.
31. Hwang SY, Lee JH, Lee YH, Hong CK, Sung AJ, Choi YC. Comparison of the Sequential Organ Failure Assessment, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring system, and Trauma and Injury Severity Score method for predicting the outcomes of intensive care unit trauma patients. *Am J Emerg Med*. 2012;30(5):749-53.
32. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing : EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. [Internet]. 2016 [cited 2016 Feb 16]. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.xls
33. Geraci JE, Hermans PE. Vancomycin. *Mayo Clin Proc*. 1983;58(2):88-91.
34. Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, Dulhunty JM, Lipman J, Whitehouse T, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2527-36.
35. Suzuki Y, Kawasaki K, Sato Y, Tokimatsu I, Itoh H, Hiramatsu K, et al. Is peak concentration needed in therapeutic drug monitoring of vancomycin? A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus pneumonia. *Chemotherapy*. 2012;58(4):308-12.
36. 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.
37. Bourguignon L, Cazaubon Y, Debeurme G, Loue C, Ducher M, Goutelle S. Pharmacokinetics of Vancomycin in Elderly Patients Aged over 80 Years. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4563-7.
38. 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.

39. Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(6):1305-10.
40. Buelga DS, del Mar Fernandez de Gatta M, Herrera EV, Dominguez-Gil A, Garcia MJ. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(12):4934-41.
41. Giachetto GA, Telechea HM, Speranza N, Oyarzun M, Nanni L, Menchaca A. Vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(6):e250-4.
42. Pallotta KE, Manley HJ. Vancomycin use in patients requiring hemodialysis: a literature review. *Semin Dial.* 2008;21(1):63-70.
43. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(4):472-8.
44. Purwonugroho TA, Chulavatnatol S, Preechagoon Y, Chindavijak B, Malathum K, Bunuparadah P. Population pharmacokinetics of vancomycin in Thai patients. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:1-8.
45. Moore JN, Healy JR, Thoma BN, Peahota MM, Ahamadi M, Schmidt L, et al. A Population Pharmacokinetic Model for Vancomycin in Adult Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2016;5(9):495-502.
46. Park SJ, Yang JH, Park HJ, In YW, Lee YM, Cho YH, et al. Trough Concentrations of Vancomycin in Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. *PLoS One.* 2015;10(11):e0141016.
47. Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. *NONMEM Users Guide.* San Francisco: Regents of the University of California; 2011.
48. Bonate PL. A brief introduction to Monte Carlo simulation. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(1):15-22.
49. Bonate PL. *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation.* New York: Springer; 2011.

50. Marc RG. MI-210: Essentials of Population PKPD Modeling and Simulation. [Internet]. 2012 [cited 2016 Oct 29]. Available from: <http://www2.cde.org.tw/action/uploadfile/2012/0327/marc.pdf>
51. Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. NONMEM users guide part V introductory guide. [Internet]. 2013 [cited 2016 Oct 29]. Available from: https://nonmem.iconplc.com/nonmem730/Latest_User_Documents/guides/V.pdf.
52. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1981;9(4):503-12.
53. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(5):601-7.
54. Le J, Bradley JS, Murray W, Romanowski GL, Tran TT, Nguyen N, et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(4):e155-63.
55. U.S. Food and Drug Administration. 510(k) substantial equivalence determination decision summary assay only template [Internet]. 2002 [cited 2017 Jan 19]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K072036.pdf
56. Abbott. ARCHITECT i1000SR. [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 19]. Available from: <https://www.corelaboratory.abbott/us/en/offerings/brands/architect/architect-i1000SR>
57. พิเชฐ สัมปทานกุล. หลักการทำวิจัย สู่ความสำเร็จในการปฏิบัติ. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: ศูนย์วิทยาการวิจัยแพทยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2555.
58. Patschan D, Muller GA. Acute Kidney Injury in Diabetes Mellitus. *Int J Nephrol.* 2016;2016:1-7.
59. Sykes E, Cosgrove JF. Acute renal failure and the critically ill surgical patient. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89(1):22-9.
60. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(6):588-95.

61. Majumdar A. Sepsis-induced acute kidney injury. Indian J Crit Care Med. 2010;14(1):14-21.





ภาคผนวก ก

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย

รหัสวิจัย คะแนน APACHE II ก่อนให้ยาแวนโคมัยซิน คะแนนเพศ ชาย หญิงอายุ ปีน้ำหนัก . กิโลกรัม

รายละเอียดของการฟอกเลือด

การได้/ไม่ได้รับการฟอกเลือด

 ไม่ได้ ได้ รายละเอียด ฟอกเลือด (HD) ครั้งต่อสัปดาห์

SEX

ชาย=0, หญิง=1

AGE

TBW

HD

ภาวะ/โรคร่วมของผู้ป่วย

รายละเอียดของการใช้เครื่องช่วยหายใจ

 ไม่ได้ ได้ รายละเอียด

เชื้อแบคทีเรีย (ค่า MIC)

การให้การรักษาด้วยยาแวนโคไมซิน

รหัสวิจัย

DATE	TIME	AMT	II	T inf	DV	SCR	CRCL	VEN	CAT	DIU	ALB

DATE (วันที่ให้ยา MM/DD/YYYY) TIME (เวลาที่ให้ยา HH:MM) AMT (ขนาดยา mg) II (ระยะห่างการให้ยา hr) T inf (ระยะเวลาการ drip ยา hr) DV (ระดับยา mg/L) SCR (serum creatinine mg/dl) CRCL (creatinine clearance ml/min) VEN (การใช้/ไม่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ไม่ใช้=0, ใช้=1) CAT (การใช้/ไม่ได้รับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของหัวใจ ไม่ใช้=0, ใช้=1) DIU (ขนาดของยาปฏิชีวนะ mg/day)

ภาคผนวก ข

แบบประเมินคะแนน APACHE II

รหัสวิจัย

Physiologic Variable	High Abnormal Range					Low Abnormal Range				Points
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Rectal Temperature - °C	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9	
Mean arterial pressure (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49	
Ventricular HR	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39	
Respiratory rate	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5	
A-a DO ₂ or PaO ₂ (mmHg)	≥500	350-499	200-349		<200					
a. FiO ₂ ≥0.5: A-a DO ₂						PO ₂ >70	PO ₂ 61-70	PO ₂ 55-60	PO ₂ <55	
b. FiO ₂ <0.5: PaO ₂										
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15	
Serum HCO ₃ (mEq/L)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15	
Serum Na (mEq/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110	

Physiologic Variable	High Abnormal Range					Low Abnormal Range				Points
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Serum K (mEq/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5	
Serum Cr (mg/dL) (x2 if acute)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hct (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20	
WBC (x10 ³ /mL)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1	
Glasgow coma score Score = 15 - actual GCS										
A. Total Acute Physiologic Score (sum of 12 above points)										
B. Age points (years) ≤44 = 0; 45-54 = 2; 55-64 = 3; 65-74 = 5; ≥75 = 6										
C. Chronic Health Points (see below)										
Total APACHE II Score (add together the points from A+B+C)										

Chronic Health Points: If the patient has a history of severe organ system insufficiency or immunocompromised as defined below, assign points as follows:
5 points for nonoperative or emergency postoperative patients
2 points for elective postoperative patients

ที่มา: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985 Oct;13(10):818-29

ภาคผนวก ค

แบบประเมินคะแนน SOFA

รหัสวิจัย

1. PaO₂/FIO₂, mmHg (kPa)	score	2. CNS; Glasgow coma scale	score
≥ 400 (53.3)	0	15	0
< 400 (53.3)	1	13–14	1
< 300 (40)	2	10–12	2
< 200 (26.7) with respiratory support	3	6–9	3
< 100 (13.3) with respiratory support	4	< 6	4
รายละเอียด		รายละเอียด	
3. Coagulation; Platelets, ×10³/mCL	score	4. Liver; Bilirubin, mg/dL (mcmo/L)	score
≥ 150	0	< 1.2 (20)	0
< 150	1	1.2-1.9 (20-32)	1
< 100	2	2.0-5.9 (33-101)	2
< 50	3	6.0-11.9 (102-204)	3
< 20	4	> 12.0 (204)	4
รายละเอียด		รายละเอียด	
5. Cardiovascular Catecholamine doses (mcg/kg/min) at least 1 hour.	score	6. Renal; Creatinine, mg/dL (mcmo/L)	score
MAP ≥ 70 mm Hg	0	< 1.2 (110)	0
MAP < 70 mm Hg	1	1.2-1.9 (110-170)	1
Dopamine < 5 or Dobutamine (any dose)	2	2.0-3.4 (171-299)	2
Dopamine 5.1-15 or Epinephrine ≤0.1 or Norepinephrine ≤0.1	3	3.5-4.9 (300-440) OR Urine output, <500 mL/d	3
Dopamine >15 or Epinephrine >0.1 or Norepinephrine >0.1	4	>5.0 (440) OR Urine output, <200 mL/d	4
รายละเอียด		รายละเอียด	
คะแนนรวม			

ภาคผนวก ง

ผลการวิเคราะห์ค่า PTA (%)

1. ค่า PTA สำหรับการให้ยาเริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) จนครบ 24 ชั่วโมง

แผนกำหนดการใช้ยา	MIC (mg/L)					
	0.125	0.25	0.5	1	2	4
ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา						
LD 15 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	99.65	76.11	2.54	0	0
LD 15 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	99.84	84.83	6.42	0	0
LD 15 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	99.93	90.42	12.4	0	0
LD 15 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	99.99	94.04	20.44	0	0
LD 20 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	99.89	89.46	12.12	0	0
LD 20 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	99.99	93.46	20	0	0
LD 20 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	99.99	96.07	29.01	0.02	0
LD 20 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	97.55	38.47	0.07	0
LD 25 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	99.99	95.46	28.52	0.02	0
LD 25 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	97.2	37.67	0.08	0
LD 25 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	98.2	47.07	0.18	0
LD 25 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	98.73	56.12	0.44	0
LD 30 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	100	97.91	46.1	0.19	0
LD 30 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	98.62	55.47	0.46	0
LD 30 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	99.05	63.44	0.84	0
LD 30 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	99.43	70.16	1.51	0
LD 35 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	100	98.86	62.54	0.84	0
LD 35 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	99.33	69.31	1.52	0
LD 35 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	99.55	75.4	2.52	0
LD 35 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	99.74	80	4.23	0
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินีนที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault < 30 มิลลิลิตรต่อนาที						
LD 15 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	100	99.94	24.47	0.01	0
LD 15 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	99.99	43.92	0.01	0
LD 15 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	100	62.89	0.01	0
LD 15 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	100	78.21	0.12	0
LD 20 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	100	100	63.44	0.01	0
LD 20 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	100	78.63	0.12	0
LD 20 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	100	88.4	0.31	0
LD 20 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	100	94.38	0.91	0
LD 25 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	100	100	88.61	0.31	0
LD 25 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	100	94.51	0.96	0
LD 25 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	100	97.53	2.4	0
LD 25 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	100	99.01	5.2	0

แผนกำหนดการให้ยา (ต่อ)	MIC (mg/L)					
	0.125	0.25	0.5	1	2	4
LD 30 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	100	100	97.66	2.48	0
LD 30 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	100	99.05	5.36	0
LD 30 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	100	99.63	9.79	0
LD 30 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	100	99.86	16.52	0
LD 35 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	100	100	99.63	9.94	0
LD 35 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	100	99.86	16.79	0
LD 35 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	100	99.94	24.82	0.01
LD 35 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	100	99.98	34.39	0.01
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault 30 ถึง < 60 มิลลิตรต่อนาที						
LD 15 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	100	95.95	5.89	0	0
LD 15 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	98.5	13.54	0	0
LD 15 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	99.53	24.41	0	0
LD 15 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	99.88	37.48	0	0
LD 20 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	100	99.49	24.01	0	0
LD 20 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	99.87	37.1	0	0
LD 20 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	99.99	50.97	0.03	0
LD 20 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	100	63.91	0.13	0
LD 25 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	100	99.98	50.46	0.02	0
LD 25 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	100	63.47	0.13	0
LD 25 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	100	74.56	0.39	0
LD 25 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	100	83.39	0.87	0
LD 30 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	100	100	74.23	0.38	0
LD 30 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	100	83.03	0.87	0
LD 30 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	100	88.93	1.98	0
LD 30 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	100	93.04	3.56	0
LD 35 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	100	100	88.66	1.96	0
LD 35 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	100	92.76	3.55	0
LD 35 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	100	95.75	5.84	0
LD 35 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	100	97.39	9.08	0
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault ≥ 60 มิลลิตรต่อนาที						
LD 15 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	99.92	50.8	0.01	0	0
LD 15 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	99.98	70.04	0.05	0	0
LD 15 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	99.98	83.86	0.24	0	0
LD 15 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	92.03	1.04	0	0
LD 20 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	99.98	81.29	0.24	0	0
LD 20 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	99.99	90.5	0.88	0	0
LD 20 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	95.01	2.85	0	0
LD 20 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	97.67	6.62	0	0

แผนกำหนดการใช้ยา (ต่อ)	MIC (mg/L)					
	0.125	0.25	0.5	1	2	4
LD 25 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	100	94.05	2.56	0	0
LD 25 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	97.03	5.97	0	0
LD 25 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	98.58	11.96	0	0
LD 25 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	99.44	20.55	0	0
LD 30 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	100	98.13	11.07	0	0
LD 30 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	99.18	19.32	0	0
LD 30 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	99.65	28.71	0	0
LD 30 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	99.8	39.73	0	0
LD 35 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	100	100	99.55	27.36	0	0
LD 35 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	100	100	99.72	37.87	0	0
LD 35 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	100	100	99.87	48.84	0.01	0
LD 35 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	100	100	99.94	59.22	0.02	0

2. ค่า PTA สำหรับการให้ยาเริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา

แผนกำหนดการใช้ยา	MIC (mg/L)					
	0.125	0.25	0.5	1	2	4
ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา						
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.34	66.44	1	0	0
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.06	61.5	0.7	0	0
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	98.34	49.81	0.26	0	0
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	99.77	87.38	11.53	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.7	76.37	2.48	0	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.55	71.58	1.6	0	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	98.96	59.35	0.56	0	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	99.77	87.38	11.53	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.84	83.69	5.38	0	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.76	79.38	3.24	0	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.44	67.8	1.05	0	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	99.77	87.38	11.53	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.91	88.75	9.39	0	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.89	85.46	6.31	0	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.68	74.69	2.03	0	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	99.77	87.38	11.53	0	0	0
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.81	85.11	7.27	0	0
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.77	82.77	5.68	0	0
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.62	76.84	2.88	0	0
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	99.99	97.33	44.6	0.19	0	0

แผนกำหนดการใช้ยา (ต่อ)	MIC (mg/L)					
	0.125	0.25	0.5	1	2	4
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.91	89.68	12.06	0	0
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.88	87.66	9.18	0	0
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.76	81.82	4.97	0	0
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	99.99	97.33	44.6	0.19	0	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.99	93.07	18.14	0	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.95	91.25	14.2	0	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.86	85.91	7.57	0	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	99.99	97.33	44.6	0.19	0	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.99	95.29	25.26	0	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.99	93.78	19.94	0	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.91	89.03	10.62	0	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	99.99	97.33	44.6	0.19	0	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.98	93.51	21.37	0	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.94	92.51	18.39	0	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.88	89.6	13.17	0	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.25	72.74	2.55	0	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.99	95.62	28.45	0.02	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.99	94.51	24.74	0	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.93	92.1	17.27	0	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.25	72.74	2.55	0	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	97.09	35.49	0.05	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.99	96.33	30.88	0.03	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.99	93.81	21.98	0	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.25	72.74	2.55	0	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	97.98	43.43	0.11	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	97.45	37.79	0.07	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.99	95.39	26.69	0.01	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.25	72.74	2.55	0	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.99	97.18	38.89	0.1	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.99	96.74	35.52	0.06	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.99	95.46	29.44	0.02	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.77	87.38	11.53	0	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	98.02	46.17	0.18	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	97.6	42.43	0.12	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.99	96.58	34.16	0.04	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.77	87.38	11.53	0	0

แผนกำหนดการใช้ยา (ต่อ)	MIC (mg/L)					
	0.125	0.25	0.5	1	2	4
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	98.56	53.81	0.37	0
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	98.27	49.15	0.24	0
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	97.43	39.8	0.1	0
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.77	87.38	11.53	0	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	98.96	60.14	0.65	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	98.71	55.75	0.43	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	97.94	44.66	0.14	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.77	87.38	11.53	0	0
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	98.59	56.31	0.47	0
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	98.36	53.38	0.39	0.00
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	97.89	47.16	0.2	0
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.94	94.11	27.52	0.02	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	98.94	62.59	0.82	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	98.74	59.12	0.65	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	98.34	52.21	0.35	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.94	94.11	27.52	0.02	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.33	68.22	1.28	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.13	64.99	0.94	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	98.66	57.04	0.48	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.94	94.11	27.52	0.02	0
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.52	73.27	2.07	0
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.41	69.84	1.48	0
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	98.92	61.21	0.75	0
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.94	94.11	27.52	0.02	0
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault < 30 มิลลิตรต่อนาที						
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.71	11.7	0	0
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.52	8.1	0	0
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	98.11	3.18	0	0
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	64.69	0.02	0	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.93	23.67	0.01	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.86	17.07	0	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	99.27	6.64	0	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	64.69	0.02	0	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.99	39.01	0.01	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.95	28.9	0.01	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	99.71	12.25	0	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	64.69	0.02	0	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	54.21	0.01	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.99	42.73	0.01	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	99.89	20.19	0.01	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	64.69	0.02	0	0

แผนกำหนดการใช้ยา (ต่อ)	MIC (mg/L)					
	0.125	0.25	0.5	1	2	4
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	47.71	0.01	0
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.99	40.98	0.01	0
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	99.95	27.34	0.01	0
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	97.74	2.69	0	0
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	62.61	0.01	0
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	54.64	0.01	0
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	99.99	38.11	0.01	0
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	97.74	2.69	0	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	74.96	0.08	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	67.53	0.03	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	48.47	0.01	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	97.74	2.69	0	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	84.58	0.22	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	77.81	0.12	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	58.3	0.01	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	97.74	2.69	0	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	80.97	0.14	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	76.61	0.09	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	66.45	0.02	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	99.94	25.55	0.01	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	88.3	0.31	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	84.79	0.22	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	74.39	0.08	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	99.94	25.55	0.01	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	93.27	0.71	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	90.46	0.43	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	81.35	0.14	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	99.94	25.55	0.01	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	96.46	1.51	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	94.21	0.89	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	86.6	0.24	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	99.94	25.55	0.01	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	95.39	1.07	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	93.72	0.78	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	90	0.38	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	100	64.69	0.02	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	97.47	2.35	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	96.54	1.53	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	93.08	0.65	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	100	64.69	0.02	0

แผนกำหนดการใช้ยา (ต่อ)	MIC (mg/L)					
	0.125	0.25	0.5	1	2	4
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	98.87	4.39	0
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	98.04	3.08	0
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	95.51	1.12	0
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	100	64.69	0.02	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	99.46	7.47	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	99	5.14	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	96.98	1.86	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	100	64.69	0.02	0
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	99.2	6.06	0
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	98.96	4.86	0
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	97.89	2.92	0
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	100	89.13	0.35	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	99.63	9.71	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	99.48	7.66	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	98.85	4.26	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	100	89.13	0.35	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	99.83	14.75	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	99.69	11.31	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	99.21	6.2	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	100	89.13	0.35	0
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	99.91	20.84	0.01
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	99.86	16.38	0
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	99.54	8.67	0
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	100	89.13	0.35	0
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที						
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	90.61	2.49	0	0
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	87.49	1.48	0	0
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	77.35	0.5	0	0
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.4	23.64	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	95.87	5.71	0	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	93.5	3.65	0	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	85.93	1.15	0	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.4	23.64	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	98.05	11.37	0	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	96.91	7.44	0	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	91.19	2.67	0	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.4	23.64	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.26	19.43	0	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	98.51	13.26	0	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	94.91	4.69	0	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.4	23.64	0	0	0

แผนกำหนดการใช้ยา (ต่อ)	MIC (mg/L)					
	0.125	0.25	0.5	1	2	4
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	98.7	14.99	0	0
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	98.06	11.93	0	0
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	96.32	6.67	0	0
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	73.41	0.38	0	0
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.48	23.77	0	0
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.18	19.07	0	0
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	97.78	10.49	0	0
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	73.41	0.38	0	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.83	33.89	0	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.65	27.68	0	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	98.81	15.56	0	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	73.41	0.38	0	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.98	44.84	0.02	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.88	36.8	0	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	99.38	21.54	0	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	73.41	0.38	0	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.89	39.17	0	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.8	34.58	0	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	99.54	25.84	0	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	95.31	5.72	0	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.98	50.22	0.02	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.96	44.28	0.01	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	99.8	32.8	0	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	95.31	5.72	0	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	60.64	0.06	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.99	54.1	0.04	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	99.91	39.89	0	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	95.31	5.72	0	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	70.2	0.27	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	63.23	0.13	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	99.98	47.46	0.02	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	95.31	5.72	0	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	65.17	0.14	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	60.97	0.09	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	99.98	52.22	0.03	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	99.4	23.64	0	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	74.04	0.37	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	69.61	0.26	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	99.99	59.26	0.05	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	99.4	23.64	0	0

แผนกำหนดการใช้ยา (ต่อ)	MIC (mg/L)					
	0.125	0.25	0.5	1	2	4
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	81.37	0.73	0
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	76.83	0.48	0
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	65.95	0.15	0
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	99.4	23.64	0	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	86.86	1.34	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	83	0.87	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	71.89	0.32	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	99.4	23.64	0	0
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	83.96	1.05	0
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	81.62	0.77	0
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	75.43	0.45	0
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	99.98	49.67	0.02	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	88.65	1.94	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	86.5	1.32	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	80.37	0.68	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	99.98	49.67	0.02	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	91.97	3.14	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	90.04	2.38	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	84.43	1.07	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	99.98	49.67	0.02	0
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	94.69	4.69	0
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	92.75	3.51	0
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	87.76	1.67	0
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	99.98	49.67	0.02	0
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault ≥ 60 มิลลิกรัมต่อนาที						
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.72	33.52	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.66	26.75	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	98.79	14.34	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	99.97	75.91	0.18	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.92	51.65	0.01	0	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.87	42.55	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.62	24.2	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	99.97	75.91	0.18	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.98	67.67	0.03	0	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.97	58.21	0.02	0	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.8	35.87	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	99.97	75.91	0.18	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.98	80.05	0.14	0	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.98	71.98	0.05	0	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.92	48.63	0	0	0
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	99.97	75.91	0.18	0	0	0

แผนกำหนดการใช้ยา (ต่อ)	MIC (mg/L)					
	0.125	0.25	0.5	1	2	4
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.98	70.69	0.06	0	0
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.96	65.32	0.02	0	0
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.9	52.09	0.01	0	0
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	97.02	9.71	0	0	0
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.98	82.07	0.24	0	0
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.98	77	0.13	0	0
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.96	63.04	0.02	0	0
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	97.02	9.71	0	0	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.99	89.81	0.65	0	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.99	85.64	0.34	0	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.98	72.86	0.1	0	0
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	97.02	9.71	0	0	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	94.11	1.94	0	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	91.43	0.93	0	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.98	80.64	0.2	0	0
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	97.02	9.71	0	0	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.99	90.5	1.08	0	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.99	88.15	0.62	0	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.98	81.72	0.24	0	0
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.71	43.64	0	0	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	94.4	2.57	0	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	92.82	1.77	0	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.99	87.45	0.49	0	0
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.71	43.64	0	0	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	96.84	5.18	0	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	95.59	3.47	0	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.99	91.49	1.27	0	0
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.71	43.64	0	0	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	98.37	9.58	0	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	97.48	6.17	0	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	94.04	2.25	0	0
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.71	43.64	0	0	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	96.9	6.53	0	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	96.17	5.01	0	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	94.05	2.82	0	0
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.97	75.91	0.18	0	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	98.38	11.18	0	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	97.78	8.7	0	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	95.95	4.51	0	0
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.97	75.91	0.18	0	0

แผนกำหนดการใช้ยา (ต่อ)	MIC (mg/L)					
	0.125	0.25	0.5	1	2	4
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.11	17.82	0	0
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	98.64	13.62	0	0
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	97.34	7.04	0	0
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.97	75.91	0.18	0	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.6	25.26	0	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.35	19.86	0	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	98.25	10.32	0	0
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.97	75.91	0.18	0	0
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.14	19.99	0	0
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	98.79	17.33	0	0
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	98.09	11.68	0	0
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.99	91.73	2.14	0	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.57	27.66	0	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.44	23.54	0	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	98.74	16.31	0	0
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.99	91.73	2.14	0	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.7	36	0	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.67	30.81	0	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	99.25	20.93	0	0
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.99	91.73	2.14	0	0
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.86	45.11	0	0
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.79	38.81	0	0
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	99.56	26.19	0	0
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.99	91.73	2.14	0	0

3. ค่า PTA สำหรับการให้ยาแบบพวยง (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยุดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง

แผนกำหนดการใช้ยา (ต่อ)	MIC (mg/L)					
	0.125	0.25	0.5	1	2	4
ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา						
MD 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	99.99	98.85	87.45	48.62	11.82	0.85
MD 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	99.99	98.85	87.45	48.62	11.82	0.85
MD 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	99.99	98.89	87.62	48.98	11.89	0.85
MD 20 mg/kg/day (every 24 hr)	99.99	98.87	87.45	48.63	11.82	0.85
MD 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.62	93.39	63.18	20.95	2.53
MD 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.62	93.39	63.18	20.95	2.53
MD 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.65	93.56	63.5	21.07	2.55
MD 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.62	93.4	63.18	20.95	2.53

แผนกำหนดการใช้ยา (ต่อ)	MIC (mg/L)					
	0.125	0.25	0.5	1	2	4
MD 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.87	96.6	74.27	30.66	4.79
MD 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.87	96.6	74.27	30.66	4.79
MD 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.88	96.73	74.51	30.93	4.86
MD 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.87	96.6	74.27	30.67	4.79
MD 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.97	98.1	82.16	40.44	8.05
MD 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.97	98.1	82.16	40.44	8.05
MD 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.97	98.2	82.51	40.62	8.12
MD 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.97	98.1	82.16	40.44	8.05
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault < 30 มิลลิกรัมต่อนาที						
MD 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	99.87	86.19	21.66
MD 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	99.87	86.19	21.66
MD 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	99.87	86.35	21.71
MD 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	100	99.87	86.19	21.66
MD 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	99.98	95.5	42.94
MD 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	99.98	95.5	42.94
MD 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	99.99	95.54	43.11
MD 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	100	99.98	95.5	42.94
MD 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	100	98.58	62.45
MD 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	100	98.58	62.45
MD 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	100	98.64	62.68
MD 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	100	100	98.58	62.45
MD 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	100	99.6	76.89
MD 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	100	99.6	76.89
MD 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	100	99.62	77.08
MD 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	100	100	99.6	76.89
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault 30 ถึง < 60 มิลลิกรัมต่อนาที						
MD 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	99.82	87.52	26.08	0.57
MD 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	99.82	87.52	26.08	0.57
MD 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	99.82	87.73	26.2	0.57
MD 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	99.82	87.52	26.08	0.57
MD 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	95.88	47.26	2.9
MD 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	95.88	47.26	2.9
MD 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	95.99	47.56	2.94
MD 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	100	95.88	47.26	2.9
MD 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	98.74	65.82	7.8
MD 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	98.74	65.82	7.8
MD 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	98.78	66.13	7.9
MD 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	100	98.74	65.82	7.8

แผนกำหนดการใช้ยา (ต่อ)	MIC (mg/L)					
	0.125	0.25	0.5	1	2	4
MD 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	100	100	99.59	79.07	15.88
MD 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	100	100	99.59	79.07	15.88
MD 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	100	100	99.6	79.27	16.07
MD 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	100	100	99.59	79.08	15.88
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault ≥ 60 มิลลิตรต่อนาที						
MD 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.17	72.97	11.27	0.14	0
MD 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.17	72.97	11.27	0.14	0
MD 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.24	73.64	11.49	0.14	0
MD 20 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.2	72.98	11.29	0.14	0
MD 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.89	87.95	26.56	0.79	0
MD 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.89	87.95	26.56	0.79	0
MD 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.89	88.42	27.06	0.82	0
MD 25 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.89	87.95	26.56	0.79	0
MD 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.98	95.21	44.29	2.62	0
MD 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.98	95.21	44.29	2.62	0
MD 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.99	95.42	44.88	2.66	0
MD 30 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.98	95.24	44.29	2.62	0
MD 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	100	99.99	97.89	60.21	6.15	0.02
MD 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	100	99.99	97.9	60.21	6.15	0.02
MD 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	100	99.99	98.08	60.95	6.22	0.02
MD 35 mg/kg/day (every 24 hr)	100	99.99	97.91	60.24	6.15	0.02



ภาคผนวก จ

ผลการวิเคราะห์ค่า CFR (%)

1. ค่า PTA สำหรับการให้ยาเริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยุดยาอย่างต่อเนื่อง (CI) จนครบ 24 ชั่วโมง

แผนกำหนดการใช้ยา	<i>Enterococcus</i> spp	MRSA
ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา		
LD 15 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	79.07	84.86
LD 15 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	83.49	88.42
LD 15 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	86.47	90.92
LD 15 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	88.61	92.79
LD 20 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	85.99	90.53
LD 20 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	88.31	92.55
LD 20 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	89.98	94.09
LD 20 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	91.14	95.24
LD 25 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	89.67	93.83
LD 25 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	90.94	95.05
LD 25 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	91.86	96.02
LD 25 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	92.54	96.78
LD 30 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	91.68	95.85
LD 30 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	92.46	96.70
LD 30 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	93.04	97.36
LD 30 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	93.55	97.92
LD 35 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	92.91	97.23
LD 35 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	93.46	97.83
LD 35 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	93.85	98.29
LD 35 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	94.16	98.65
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault < 30 มิลลิตรต่อนาที		
LD 15 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	91.61	95.26
LD 15 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	92.56	96.49
LD 15 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	93.47	97.68
LD 15 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	94.20	98.64
LD 20 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	93.50	97.72
LD 20 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	94.22	98.66
LD 20 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	94.69	99.28
LD 20 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	94.97	99.65
LD 25 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	94.70	99.29
LD 25 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	94.98	99.66
LD 25 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	95.12	99.85
LD 25 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	95.19	99.94
LD 30 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	95.13	99.85
LD 30 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	95.19	99.94
LD 30 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	95.22	99.98
LD 30 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	95.23	99.99

แผนกำหนดการใช้ยา	<i>Enterococcus</i> spp	MRSA
LD 35 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	95.22	99.98
LD 35 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	95.23	99.99
LD 35 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	95.24	100.00
LD 35 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	95.24	100.00
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที		
LD 15 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	88.83	92.60
LD 15 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	90.41	94.03
LD 15 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	91.41	95.10
LD 15 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	92.20	96.05
LD 20 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	91.38	95.06
LD 20 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	92.18	96.02
LD 20 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	92.90	96.93
LD 20 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	93.52	97.74
LD 25 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	92.87	96.90
LD 25 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	93.50	97.72
LD 25 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	94.03	98.41
LD 25 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	94.45	98.96
LD 30 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	94.01	98.39
LD 30 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	94.43	98.94
LD 30 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	94.71	99.31
LD 30 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	94.91	99.57
LD 35 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	94.70	99.29
LD 35 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	94.89	99.55
LD 35 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	95.04	99.73
LD 35 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	95.11	99.84
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault \geq 60 มิลลิลิตรต่อนาที		
LD 15 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	67.01	75.28
LD 15 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	76.20	82.51
LD 15 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	82.79	87.71
LD 15 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	86.73	90.83
LD 20 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	81.57	86.74
LD 20 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	85.99	90.24
LD 20 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	88.24	92.06
LD 20 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	89.68	93.29
LD 25 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	87.76	91.68
LD 25 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	89.35	93.01
LD 25 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	90.37	93.97
LD 25 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	91.19	94.82
LD 30 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	90.11	93.74
LD 30 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	91.01	94.65
LD 30 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	91.68	95.41
LD 30 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	92.27	96.16
LD 35 mg/kg then CI 20 mg/kg/day	91.56	95.29
LD 35 mg/kg then CI 25 mg/kg/day	92.15	96.01
LD 35 mg/kg then CI 30 mg/kg/day	92.74	96.75
LD 35 mg/kg then CI 35 mg/kg/day	93.27	97.43

2. ค่า PTA สำหรับการให้ยาเริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา

แผนกำหนดการใช้ยา	<i>Enterococcus spp</i>	MRSA
ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา		
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	74.26	81.06
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	71.77	79.12
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	65.88	74.53
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	42.94	57.35
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	79.21	84.97
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	76.83	83.08
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	70.70	78.28
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	42.94	57.35
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	82.90	87.93
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	80.71	86.16
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	74.95	81.60
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	42.94	57.35
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	85.53	90.10
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	83.81	88.66
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	78.38	84.31
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	42.94	57.35
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	83.65	88.57
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	82.44	87.59
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	79.42	85.15
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	62.96	72.32
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	86.10	90.61
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	84.99	89.67
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	81.95	87.18
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	62.96	72.32
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	88.04	92.28
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	86.96	91.34
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	84.07	88.90
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	62.96	72.32
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	89.43	93.56
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	88.46	92.66
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	85.72	90.28
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	62.96	72.32
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	88.39	92.65
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	87.76	92.08
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	86.10	90.64
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	77.30	83.50
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	89.74	93.88
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	89.04	93.24
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	87.51	91.85
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	77.30	83.50

แผนกำหนดการใช้ยา	<i>Enterococcus</i> spp	MRSA
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	90.78	94.88
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	90.19	94.30
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	88.57	92.80
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	77.30	83.50
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	91.58	95.71
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	91.06	95.16
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	89.55	93.69
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	77.30	83.50
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	90.98	95.12
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	90.61	94.75
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	89.71	93.89
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	84.92	89.68
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	91.73	95.89
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	91.35	95.50
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	90.47	94.60
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	84.92	89.68
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	92.35	96.57
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	91.99	96.17
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	91.15	95.27
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	84.92	89.68
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	92.84	97.12
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	92.52	96.75
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	91.62	95.77
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	84.92	89.68
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	92.49	96.74
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	92.24	96.47
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	91.72	95.91
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	88.96	93.25
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	92.95	97.26
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	92.69	96.97
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	92.17	96.39
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	88.96	93.25
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	93.41	97.76
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	93.16	97.49
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	92.55	96.81
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	88.96	93.25
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	93.74	98.15
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	93.52	97.89
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	92.88	97.17
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	88.96	93.25
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault < 30 มิลลิตรต่อนาที		
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	90.90	94.37
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	90.63	94.08
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	89.73	93.24
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	73.66	80.51

แผนกำหนดการใช้ยา	<i>Enterococcus</i> spp	MRSA
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	91.57	95.20
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	91.22	94.76
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	90.44	93.89
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	73.66	80.51
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	92.33	96.18
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	91.83	95.54
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	90.92	94.41
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	73.66	80.51
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	93.06	97.14
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	92.51	96.42
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	91.39	94.97
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	73.66	80.51
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	92.75	96.73
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	92.42	96.31
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	91.75	95.44
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	89.53	93.07
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	93.46	97.66
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	93.08	97.17
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	92.29	96.13
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	89.53	93.07
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	94.05	98.44
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	93.69	97.97
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	92.78	96.78
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	89.53	93.07
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	94.50	99.04
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	94.18	98.61
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	93.25	97.39
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	89.53	93.07
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	94.33	98.81
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	94.12	98.54
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	93.64	97.90
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	91.66	95.32
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	94.68	99.27
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	94.51	99.05
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	94.02	98.40
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	91.66	95.32
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	94.92	99.58
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	94.78	99.40
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	94.35	98.83
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	91.66	95.32
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	95.07	99.78
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	94.96	99.64
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	94.60	99.16
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	91.66	95.32

แผนกำหนดการใช้ยา	<i>Enterococcus</i> spp	MRSA
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	95.02	99.71
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	94.94	99.61
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	94.76	99.38
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	93.56	97.79
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	95.12	99.84
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	95.07	99.78
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	94.91	99.57
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	93.56	97.79
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	95.18	99.93
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	95.14	99.88
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	95.02	99.72
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	93.56	97.79
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	95.21	99.97
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	95.19	99.94
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	95.09	99.81
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	93.56	97.79
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	95.20	99.95
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	95.19	99.94
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	95.14	99.87
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	94.72	99.32
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	95.22	99.98
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	95.21	99.97
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	95.18	99.93
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	94.72	99.32
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	95.23	99.99
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	95.22	99.98
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	95.20	99.95
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	94.72	99.32
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	95.23	99.99
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	95.23	99.99
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	95.22	99.97
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	94.72	99.32
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที		
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	86.12	90.38
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	84.59	89.15
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	79.71	85.29
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	53.86	64.97
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	88.78	92.56
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	87.55	91.54
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	83.83	88.55
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	53.86	64.97
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	90.09	93.73
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	89.36	93.06
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	86.41	90.61
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	53.86	64.97

แผนกำหนดการใช้ยา	<i>Enterococcus</i> spp	MRSA
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	91.05	94.69
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	90.40	94.02
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	88.28	92.13
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	53.86	64.97
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	90.57	94.20
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	90.12	93.77
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	89.04	92.79
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	77.83	83.80
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	91.36	95.04
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	90.99	94.63
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	89.92	93.57
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	77.83	83.80
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	92.01	95.80
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	91.63	95.35
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	90.65	94.28
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	77.83	83.80
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	92.60	96.55
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	92.17	96.01
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	91.21	94.86
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	77.83	83.80
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	92.29	96.16
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	92.03	95.84
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	91.49	95.19
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	88.52	92.35
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	92.86	96.88
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	92.57	96.50
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	91.94	95.73
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	88.52	92.35
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	93.36	97.54
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	93.05	97.13
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	92.33	96.21
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	88.52	92.35
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	93.82	98.14
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	93.49	97.70
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	92.73	96.71
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	88.52	92.35
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	93.58	97.82
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	93.38	97.56
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	92.95	97.01
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	91.32	95.00
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	94.00	98.38
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	93.79	98.10
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	93.29	97.45
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	91.32	95.00

แผนกำหนดการใช้ยา	<i>Enterococcus</i> spp	MRSA
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	94.35	98.84
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	94.13	98.55
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	93.62	97.87
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	91.32	95.00
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	94.61	99.18
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	94.43	98.94
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	93.90	98.24
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	91.32	95.00
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	94.47	99.00
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	94.36	98.85
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	94.07	98.46
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	92.83	96.85
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	94.70	99.29
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	94.60	99.16
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	94.30	98.77
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	92.83	96.85
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	94.86	99.50
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	94.76	99.38
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	94.50	99.03
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	92.83	96.85
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	94.99	99.67
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	94.89	99.55
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	94.66	99.24
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	92.83	96.85
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault ≥ 60 มิลลิตรต่อนาที		
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	58.70	68.75
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	55.45	66.20
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	49.17	61.33
LD 15 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	32.62	50.29
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	67.42	75.60
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	63.06	72.17
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	54.22	65.23
LD 15 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	32.62	50.29
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	75.07	81.62
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	70.56	78.07
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	59.85	69.65
LD 15 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	32.62	50.29
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	80.97	86.27
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	77.13	83.24
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	65.98	74.47
LD 15 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	32.62	50.29
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	76.51	82.76
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	73.95	80.74
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	67.62	75.76
LD 20 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	46.20	59.15

แผนกำหนดการใช้ยา	<i>Enterococcus</i> spp	MRSA
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	81.94	87.04
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	79.52	85.13
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	72.86	79.88
LD 20 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	46.20	59.15
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	85.65	89.97
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	83.65	88.38
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	77.55	83.57
LD 20 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	46.20	59.15
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	87.76	91.66
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	86.44	90.59
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	81.26	86.50
LD 20 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	46.20	59.15
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	86.00	90.25
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	84.86	89.34
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	81.77	86.91
LD 25 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	63.51	72.54
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	87.93	91.81
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	87.14	91.17
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	84.52	89.07
LD 25 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	63.51	72.54
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	89.22	92.89
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	88.54	92.31
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	86.48	90.64
LD 25 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	63.51	72.54
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	90.16	93.74
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	89.57	93.19
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	87.75	91.66
LD 25 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	63.51	72.54
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	89.31	93.00
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	88.89	92.63
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	87.78	91.70
LD 30 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	79.00	84.72
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	90.24	93.84
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	89.83	93.46
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	88.76	92.51
LD 30 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	79.00	84.72
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	90.90	94.53
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	90.48	94.09
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	89.54	93.19
LD 30 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	79.00	84.72
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	91.49	95.18
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	91.11	94.75
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	90.13	93.74
LD 30 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	79.00	84.72

แผนกำหนดการใช้ยา	<i>Enterococcus</i> spp	MRSA
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	91.02	94.68
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	90.73	94.38
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	90.12	93.76
LD 35 mg/kg then II 20 mg/kg/day (every 24 hr)	86.64	90.78
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	91.59	95.32
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	91.33	95.01
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	90.65	94.30
LD 35 mg/kg then II 25 mg/kg/day (every 24 hr)	86.64	90.78
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	92.05	95.89
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	91.79	95.55
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	91.12	94.78
LD 35 mg/kg then II 30 mg/kg/day (every 24 hr)	86.64	90.78
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	92.56	96.52
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	92.22	96.10
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	91.51	95.22
LD 35 mg/kg then II 35 mg/kg/day (every 24 hr)	86.64	90.78



3. ค่า PTA สำหรับการให้ยาเริ่มต้นด้วย loading dose (LD) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาแบบเป็นระยะ (II) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง

แผนกำหนดการใช้ยา	<i>Enterococcus</i> spp	MRSA
ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษา		
MD 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	86.36	91.79
MD 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	86.36	91.79
MD 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	86.48	91.89
MD 20 mg/kg/day (every 24 hr)	86.37	91.80
MD 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	90.29	95.13
MD 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	90.29	95.13
MD 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	90.40	95.22
MD 25 mg/kg/day (every 24 hr)	90.30	95.13
MD 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	92.57	97.08
MD 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	92.57	97.08
MD 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	92.65	97.15
MD 30 mg/kg/day (every 24 hr)	92.57	97.08
MD 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	93.85	98.17
MD 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	93.85	98.17
MD 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	93.92	98.22
MD 35 mg/kg/day (every 24 hr)	93.85	98.17
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Crockcroft-Gault < 30 มิลลิตรต่อนาที		
MD 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	96.26	99.99
MD 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	96.26	99.99
MD 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	96.27	99.99
MD 20 mg/kg/day (every 24 hr)	96.26	99.99

แผนกำหนดการใช้ยา	<i>Enterococcus</i> spp	MRSA
MD 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	97.28	100.00
MD 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	97.28	100.00
MD 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	97.29	100.00
MD 25 mg/kg/day (every 24 hr)	97.28	100.00
MD 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	98.21	100.00
MD 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	98.21	100.00
MD 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	98.22	100.00
MD 30 mg/kg/day (every 24 hr)	98.21	100.00
MD 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	98.90	100.00
MD 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	98.90	100.00
MD 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	98.91	100.00
MD 35 mg/kg/day (every 24 hr)	98.90	100.00
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault 30 ถึง < 60 มิลลิลิตรต่อนาที		
MD 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	94.59	99.15
MD 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	94.59	99.15
MD 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	94.60	99.17
MD 20 mg/kg/day (every 24 hr)	94.59	99.15
MD 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	95.18	99.74
MD 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	95.18	99.74
MD 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	95.19	99.75
MD 25 mg/kg/day (every 24 hr)	95.18	99.74
MD 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	95.55	99.92
MD 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	95.55	99.92
MD 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	95.56	99.92
MD 30 mg/kg/day (every 24 hr)	95.55	99.92
MD 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	95.97	99.97
MD 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	95.97	99.97
MD 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	95.98	99.98
MD 35 mg/kg/day (every 24 hr)	95.97	99.97
ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการกำจัดของครีเอตินินที่คำนวณโดยสูตรของ Cockcroft-Gault \geq 60 มิลลิลิตรต่อนาที		
MD 20 mg/kg/day (divided every 6 hr)	77.79	84.11
MD 20 mg/kg/day (divided every 8 hr)	77.79	84.11
MD 20 mg/kg/day (divided every 12 hr)	78.15	84.39
MD 20 mg/kg/day (every 24 hr)	77.80	84.12
MD 25 mg/kg/day (divided every 6 hr)	85.96	90.86
MD 25 mg/kg/day (divided every 8 hr)	85.96	90.86
MD 25 mg/kg/day (divided every 12 hr)	86.20	91.07
MD 25 mg/kg/day (every 24 hr)	85.96	90.86
MD 30 mg/kg/day (divided every 6 hr)	90.30	94.72
MD 30 mg/kg/day (divided every 8 hr)	90.30	94.72
MD 30 mg/kg/day (divided every 12 hr)	90.43	94.84
MD 30 mg/kg/day (every 24 hr)	90.31	94.73
MD 35 mg/kg/day (divided every 6 hr)	92.34	96.72
MD 35 mg/kg/day (divided every 8 hr)	92.34	96.72
MD 35 mg/kg/day (divided every 12 hr)	92.46	96.84
MD 35 mg/kg/day (every 24 hr)	92.35	96.73

ภาคผนวก ฉ

เอกสารรับทางด้านจริยธรรมของการวิจัยในมนุษย์ และเอกสารอนุญาตให้เข้าทำการวิจัย

	<p>คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ๒๗๐ ถนนพระราม ๖ แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กทม. ๑๐๔๐๐ โทร. (๐๒) ๒๑๑-๑๐๐๐</p> <p>Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University. 270 Rama VI Road, Ratchathewi, Bangkok 10400, Thailand Tel. (662) 201-1000</p>
<p>เอกสารรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล</p>	
เลขที่ ๒๕๖๐/๒๒๔	
ชื่อโครงการ	แผนกำหนดการใช้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต โดยใช้การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร และการจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์
เลขที่โครงการ/รหัส	ID ๐๓ - ๖๐ - ๕๒ ย
ชื่อหัวหน้าโครงการ	นายภูมิปรัชญ์ แก้วมหานิล
ที่ทำงาน	คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
<p>ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณาเห็นชอบโดยสอดคล้องกับแนวปฏิบัติ เอลซิงกิ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี</p>	
<p>ลงนาม ประธานกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน</p>	<p> (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ชูศักดิ์ โอภาศเจริญ)</p>
<p>วันที่รับรอง ระยะเวลาในการศึกษา</p>	<p>๑๓ มีนาคม ๒๕๖๐ ๔ เดือน</p>



คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
๒๗๐ ถนนพระราม ๖ แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กทม. ๑๐๔๐๐
โทร. (๐๒) ๒๐๑-๑๐๐๐

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University.
270 Rama VI Road, Ratchathewi, Bangkok 10400, Thailand
Tel. (662) 201-1000

Documentary Proof of Ethical Clearance
Committee on Human Rights Related to Research Involving Human Subjects
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

No MURA2017/224

Title of Project	Vancomycin Dosage Regimen in Critically Ill Patients Using Population Pharmacokinetics Analysis and Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics Simulation
Protocol Number	ID 03 – 60 – 52
Principal Investigator	Mr Phumprut Gawmahani
Official Address	Faculty of Pharmaceutical Sciences Chulalongkorn University

The aforementioned project has been reviewed and approved by the Committee on Human Rights Related to Research Involving Human Subjects, based on the Declaration of Helsinki.

Signature of Chairman
Committee on Human Rights Related to
Research Involving Human Subjects



 Asst. Prof. Chusak Okascharoen, M.D.

Date of Approval	March 13, 2017
Duration of Study	4 Months



สำนักงานวิจัย วิชาการและนวัตกรรม
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
๒๗๐ ถนนพระราม ๖ ราชเทวี กรุงเทพฯ ๑๐๔๐๐
โทรศัพท์และโทรสาร ๐๒ ๒๐๑๑๗๐๑

ที่ ศธ ๐๕๑๗.๐๖๑๗/ ๑๑๖๐

วันที่ ๕ พฤษภาคม ๒๕๖๐

เรื่อง อนุญาตให้เก็บข้อมูลเพื่อประกอบการทำวิทยานิพนธ์

เรียน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

อ้างถึง หนังสือคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ ศธ ๐๕๑๒.๑๔/๐๐๕๒๘ ลงวันที่ ๒๘ กุมภาพันธ์ ๒๕๖๐

ตามหนังสือที่อ้างถึงแจ้งว่า นายภูมิปรัชญ์ แก้วมหานิล นิสิตหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก ชั้นปีที่ ๒ มีความประสงค์ขออนุญาตเข้าเก็บรวบรวมข้อมูลการทำวิจัยเพื่อเสนอเป็นวิทยานิพนธ์ เรื่อง “แผนกำหนดการใช้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต โดยใช้การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร และการจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์” โดยมี ผศ. ภก. ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ความละเอียดแจ้งแล้ว นั้น

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี พิจารณาแล้วไม่ขัดข้อง ยินดีให้เข้าเก็บรวบรวมข้อมูลและสามารถติดต่อขอข้อมูลได้ที่ งานนโยบายและสารสนเทศ โทรศัพท์ ๐๒-๒๐๑-๑๒๖๖

จึงเรียนมาเพื่อทราบ

ขอแสดงความนับถือ

(ศ. นพ.บุญส่ง องค์กรพัฒน์กุล)

รองคณบดีฝ่ายวิจัย ปฏิบัติหน้าที่แทน

คณบดีคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มุ่งเรียนรู้ คู่คุณธรรม ใฝ่คุณภาพ ร่วมสานภารกิจ คิดนอกกรอบ รับผิดชอบต่อสังคม

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นายภูมิปรัชญ์ แก้วมหานิล เกิดเมื่อวันที่ 23 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2529

จบการศึกษาปริญญาตรีเกสัชศาสตร์บัณฑิต (บริหารเภสัชศาสตร์) เกียรตินิยมอันดับ 1
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เมื่อวันที่ 2 มีนาคม พ.ศ. 2553

ปี พ.ศ. 2553 - 2555 ปฏิบัติงานในตำแหน่ง เภสัชกรงานบริหารเภสัชกรรม และผู้ป่วย
ใน โรงพยาบาลเชียงใหม่ราม จังหวัดเชียงใหม่

ปี พ.ศ. 2555 จนถึงปัจจุบัน ปฏิบัติงานในตำแหน่ง เภสัชกรปฏิบัติการ กลุ่มงานเภสัช
กรรม โรงพยาบาลลาดกระบังกรุงเทพมหานคร จังหวัดกรุงเทพมหานคร

