



รายงานการวิจัย

เรื่อง

การศึกษาขนาดยาต้านจุลชีพที่ใช้บ่อยในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยวิธี
Monte Carlo simulation ในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษา
ด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

A study of optimal dosing regimens of common antimicrobial drugs
used in intensive care units using Monte Carlo simulations in acute
kidney injury patients receiving continuous renal replacement therapy

ผศ.ดร.ภก. วีรชัย ไชยจามร

ผศ.นพ. ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

ผศ.ดร.ภญ. สุทธิพร ภัทรชยากุล

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนงานวิจัยจากมหาวิทยาลัยสยาม

การศึกษาขนาดยาต้านจุลชีพที่ใช้บ่อยในหอผู้ป่วย
วิกฤต โดยวิธี Monte Carlo simulation ในผู้ป่วยภาวะ
ไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัด
ทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

ผศ.ดร.ภก. วีรชัย ไชยจามร

ผศ.นพ. ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

ผศ.ดร.ภญ. สุทธิพร ภัทรชยากุล

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนงานวิจัยจากมหาวิทยาลัยสยาม

A study of optimal dosing regimens of common antimicrobial drugs used in intensive care units using Monte Carlo simulations in acute kidney injury patients receiving continuous renal replacement therapy

Weerachai Chaijamorn

Nattachai Srisawat

Sutthiporn Pattarachayakul

This study was fully supported by Siam University

บทคัดย่อ

การศึกษาขนาดยาต้านจุลชีพที่ใช้บ่อยในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยวิธี Monte Carlo simulation ในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

วีรชัย ไชยจามร¹, ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์², สุทธิพร ภัทรชยากุล³

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

²คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

³คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

คำสำคัญ: carbapenem, cefepime, ภาวะไตวายเฉียบพลัน, การบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง, Monte Carlo simulation

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาขนาดยาในกลุ่มคาร์บาเพนิมและยา cefepime ที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องของชาวเอเชียเปรียบเทียบกับชาวยุโรป โดยสร้างแบบจำลองด้วยข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ และจำลองผู้ป่วยโดยใช้เทคนิค Monte Carlo simulation กำหนดรูปแบบการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง 3 รูปแบบ คือ pre-dilution CVVH, post-dilution CVVH และ CVVHD การประเมินค่าทางเภสัชพลศาสตร์ คือ ช่วงเวลาอย่างน้อยร้อยละ 40 และ 70 ที่มีระดับยาในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือระดับยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ของยา meropenem, imipenem, doripenem และ cefepime และเชื้อ *Staphylococcus aureus* ของยา ertapenem (2 µg/mL) จำนวน 1 เท่า (%fT/MIC) และ 4 เท่า (%fT/4MIC) ในระยะ 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา โดยขนาดยาที่เหมาะสมต้องเป็นขนาดยาต่ำที่สุดและถึงเป้าหมายอย่างน้อยร้อยละ 90 ของผู้ป่วยจำลองทั้งหมด ผลการศึกษาพบว่า ความเข้มข้นจำนวน 1 เท่าของ MIC (%fT/MIC) ในกลุ่มผู้ป่วยเอเชียที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง ด้วยอัตราการไหลของ effluent ที่ 20 - 35 ม.ล./ก.ก./ชั่วโมง ตามขนาดยาที่แนะนำผ่านทุกขนาดยา และขนาดยาในกลุ่มผู้ป่วยชาวเอเชียและยุโรปไม่แตกต่างกัน โดยขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่สามารถเข้าถึงเป้าหมายของยา meropenem, imipenem, doripenem, ertapenem และ cefepime คือ 500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ที่ความเข้มข้นจำนวน 4 เท่าของ MIC (%fT/4MIC) ขนาดยาที่แนะนำหลายขนาดไม่ถึงเป้าหมาย ในผู้ป่วยชาวเอเชียขนาดยาที่ต่ำที่สุดและสามารถเข้าถึงเป้าหมายของยา meropenem ที่อัตราการไหลของ effluent ที่ 20 - 25 ม.ล./ก.ก./ชั่วโมง คือ ขนาดยาน้ำ 1.5 กรัมตามด้วย 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง หรือ ขนาดยาน้ำ 1 กรัม ตามด้วย 750 ม.ก. ทุก 8 ชั่วโมง ส่วนที่อัตราการไหลของ effluent 35 ม.ล./ก.ก./ชั่วโมง จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้น, ขนาดยา imipenem คือ 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง, ขนาดยา doripenem คือ 750 ม.ล. ทุก 8 ชั่วโมง, ขนาดยา ertapenem คือ 1 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง และ ขนาดยา cefepime ที่ 2 กรัม ตามด้วย 1.5-1.75 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง แต่จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาต่อวันในชาวยุโรป เพื่อให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตามขนาดยาที่ได้จำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมก่อนนำไปใช้ในทางปฏิบัติ

Abstract

A study of optimal dosing regimens of common antimicrobial drugs used in intensive care units using Monte Carlo simulations in acute kidney injury patients receiving continuous renal replacement therapy.

Weerachai Chaijamorn¹, Nattachai Srisawat², Sutthiporn Pattharachayakul³

¹Faculty of Pharmacy, Siam University

² Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, and King Chulalongkorn Memorial Hospital

³Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Songkhla

Keyword: Acute kidney injury, Carbapenems, Cefepime, Continuous renal replacement therapy, Monte Carlo simulation

This study aims to examine optimal dosage regimen of carbapenems and cefepime in acute kidney injury patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). The optimal dosage is also compared between Asian and western populations by creating the pharmacokinetic model and the Monte Carlo simulation technique. There are 3 types of renal replacement therapy: pre and post-dilution continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis modalities. Pharmacodynamic parameters were evaluated under the probability of attaining percent of duration of free drug concentrations to the minimum inhibitory concentration (MIC) at least 40% for meropenem, imipenem, doripenem and 70% for cefepime of *Pseudomonas aeruginosa* as well as of ertapenem for *Staphylococcus aureus* at 2 µg/mL at one (% fT/MIC) and four times (% fT/4MIC) at 48-hour first treatment. The most optimal regimens were defined as the smallest total daily dose and a probability target attainment (PTA) more than 90% of all simulated populations. Using 1 time of MIC in Asian populations with CRRT and effluent flow rate 20 – 35 mL/kg/hour, recommended dose of all regimens were achieved therapeutic range, which were similarity between Asian and western populations. The carbapenems and cefepime dosing regimens was 500 mg every 12 hours. At 4-time MIC, several recommended dosing regimens were not achieved. In Asian group, the most optimal dosing regimen of meropenem at effluent rate at 20 – 25 mL/kg/hour was 1.5 g loading dose then 1 g every 12 hours or 1 g loading dose then 750 mg every 8 hours. Moreover, imipenem 1 g every 8 hours, doripenem 750 mg every 8 hours, ertapenem 1 g every 24 hours, cefepime 2 g loading dose and 1.5-1.75 g every 8 hours were recommended. Clinical validations of the results should be conducted.

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงได้ตามความมุ่งหมาย ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม รศ. ดร. ภญ. เฉลิมศรี ภูมมางกูร ที่ช่วยให้คำปรึกษาแนะนำ ตลอดจนการให้ความรู้ที่เป็นประโยชน์ในการทำวิจัย ตลอดจนสนับสนุนการวิจัยนี้จนสำเร็จ

นอกจากนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยามที่สนับสนุนงบประมาณในการทำการวิจัยครั้งนี้

วิรัช ไชยจามร
ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์
สุทธิพร ภัทรชยากุล



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstract	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	ฉ
สารบัญรูป	ญ
สัญลักษณ์และคำย่อ	ต
บทที่	
1 บทนำ	
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์	2
1.3 ขอบเขตการวิจัย	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
2 เอกสารและทบทวนวรรณกรรม	
2.1 คำจำกัดความของภาวะไตวายเฉียบพลัน	4
2.2 คำจำกัดความของการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (Continuous renal replacement therapy, CRRT)	5
2.3 คำจำกัดความของภาวะไตวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (Sepsis-Induced Acute Kidney Injury)	7
2.4 คำจำกัดความของผู้ป่วยวิกฤติ (Critical ill patients)	9
2.5 การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน	10
2.6 คุณสมบัติในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ	13
2.7 ข้อมูลยา Carbapenem และ cefepime	14
2.8 คำจำกัดความของขนาดยาที่เหมาะสม	20
2.9 ขนาดยา Carbapenem และ cefepime ที่แนะนำในปัจจุบันในหนังสือคู่มือมาตรฐาน	20
2.10 คำจำกัดความของผู้ป่วยจำลอง	21
2.11 คำจำกัดความของ Monte Carlo	21
2.12 การศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา	22

สารบัญ (ต่อ)

บทที่		หน้า
3	วิธีดำเนินงานวิจัย	
	3.1 รูปแบบการวิจัย	27
	3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	27
	3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	27
	3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูลและแหล่งที่มาของข้อมูล	28
	3.5 วิธีการดำเนินงาน	31
	3.6 การวิเคราะห์และแปลผลข้อมูล	32
	3.7 ระยะเวลาในการทำวิจัย	32
4	ผลการวิจัยและการวิเคราะห์ข้อมูล	
	4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำลอง	33
	4.2 ขนาดยาที่เหมาะสมของยาในกลุ่ม carbapenem และ cefepime ด้วยวิธี Monte Carlo simulation	34
	4.3 ความน่าจะเป็นที่ระดับยาในกลุ่ม carbapenem ถึงเป้าหมายการรักษาในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษาด้วยรูปแบบการให้ยาแบบ continuous infusion	41
5	วิจารณ์ผลการวิจัย	49
6	บทสรุปและข้อเสนอแนะ	52
	เอกสารอ้างอิง	53
	ภาคผนวก	61
	ภาคผนวก ก	62
	ภาคผนวก ข	87

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
2.1	รูปแบบยา meropenem ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย	15
2.2	รูปแบบยา imipenem ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย	17
2.3	รูปแบบยา doripenem ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย	18
2.4	รูปแบบยา ertapenem ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย	18
2.5	วิธีบริหารยา meropenem และความคงตัวของยาภายหลังผสม	18
2.6	วิธีบริหารยา imipenem และความคงตัวของยาภายหลังผสม	19
2.7	วิธีบริหารยา doripenem และความคงตัวของยาภายหลังผสม	19
2.8	วิธีบริหารยา ertapenem และความคงตัวของยาภายหลังผสม	19
2.9	แสดงขนาดยา Carbapenem ที่แนะนำในปัจจุบันในหนังสือคู่มือมาตรฐาน	20
2.10	สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา	24
3.1	ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์	28
3.2	ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา imipenem ที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์	29
3.3	ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา doripenem ที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์	29
3.4	ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์	30
3.5	ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา cefepime ที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์	30
4.1	แสดงถึงการเปรียบเทียบ อัตราเร็วของค่าอัตราเร็วของการไหล, ค่าการขจัดยาออกจากเครื่องฟอกไต, ค่าการขจัดยาออกจากร่างกายทางช่องทางอื่นๆ และค่าครึ่งชีวิตของยา carbapenem ในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทุกรูปแบบ โดยกำหนด effluent rate ที่ 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	34
4.2	แสดงขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมในการยับยั้งเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> (MIC = 2 µg/mL) จากการทำ MCS	36
4.3	แสดงขนาดยา imipenem ที่เหมาะสมในการยับยั้งเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> (MIC = 2 µg/mL) จากการทำ MCS	37
4.4	แสดงขนาดยา doripenem ที่เหมาะสมในการยับยั้งเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> (MIC = 2 µg/mL) จากการทำ MCS	38

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่		หน้า
4.5	แสดงขนาดยา ertapenem ที่เหมาะสมในการยับยั้งเชื้อ <i>S. aureus</i> (MIC = 2 µg/mL) จากการทำให้ MCS	39
4.6	ตารางที่ 4.6 แสดงขนาดยา cefepime ที่เหมาะสมในการยับยั้งเชื้อ <i>P. aeruginosa</i> (MIC = 8 µg/mL) จากการทำให้ MCS	40
5.1	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	88
5.2	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	90
5.3	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	92
6.1	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา imipenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	94
6.2	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา imipenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	95
6.3	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา imipenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	96
7.1	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา doripenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	97
7.2	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา doripenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	98
7.3	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา doripenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	99

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่		หน้า
8.1	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>S. aureus</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 20 มิลลิลิตร ต่อกลไกกรัมต่อชั่วโมง	100
8.2	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>S. aureus</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 25 มิลลิลิตร ต่อกลไกกรัมต่อชั่วโมง	101
8.3	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>S. aureus</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 35 มิลลิลิตร ต่อกลไกกรัมต่อชั่วโมง	102
9.1	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 20 มิลลิลิตรต่อกลไกกรัมต่อชั่วโมง	103
9.2	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 25 มิลลิลิตรต่อกลไกกรัมต่อชั่วโมง	105
9.3	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 35 มิลลิลิตรต่อกลไกกรัมต่อชั่วโมง	107
10.1	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา imipenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 20 มิลลิลิตรต่อกลไกกรัมต่อชั่วโมง	109
10.2	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา imipenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 25 มิลลิลิตรต่อกลไกกรัมต่อชั่วโมง	110
10.3	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา imipenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 35 มิลลิลิตรต่อกลไกกรัมต่อชั่วโมง	111

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่		หน้า
11.1	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา doripenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	112
11.2	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา doripenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	113
11.3	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา doripenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>P.aeruginosa</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	114
12.1	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>S. aureus</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	115
12.2	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>S. aureus</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	116
12.3	แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ <i>S. aureus</i> ในผู้ป่วยจำลอง ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหลของ effluent 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	117

สารบัญญรูป

รูปที่		หน้า
2.1	ผลของภาวะ sepsis ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านจุลชีพ	11
2.2	ความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายน้ำและไขมันของยาต้านจุลชีพต่อเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยทั่วไปและผู้ป่วยวิกฤติ	11
4.1	แสดงค่า PTA ของยา meropenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ทำการศึกษารูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วยอัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชีย	ที่ 41
4.2	แสดงค่า PTA ของยา meropenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ทำการศึกษารูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วยอัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตก	ที่ 42
4.3	แสดงค่า PTA ของยา imipenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ทำการศึกษารูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วยอัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชีย	ที่ 43
4.4	แสดงค่า PTA ของยา imipenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ทำการศึกษารูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วยอัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตก	ที่ 44
4.5	แสดงค่า PTA ของยา doripenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ทำการศึกษารูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วยอัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชีย	ที่ 45
4.6	แสดงค่า PTA ของยา doripenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ทำการศึกษารูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วยอัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตก	ที่ 46
4.7	แสดงค่า PTA ของยา ertapenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ทำการศึกษารูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วยอัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชีย	ที่ 47
4.8	แสดงค่า PTA ของยา ertapenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ทำการศึกษารูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วยอัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตก	ที่ 48

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่		หน้า
5	แสดงค่า PTA ของยา meropenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	63 20
6	แสดงค่า PTA ของยา meropenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	64 20
7	แสดงค่า PTA ของยา meropenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตร ต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	65
8	แสดงค่า PTA ของยา meropenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	66
9	แสดงค่า PTA ของยา meropenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	67 20
10	แสดงค่า PTA ของยา meropenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	68 20
11	แสดงค่า PTA ของยา imipenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	69 20
12	แสดงค่า PTA ของยา imipenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	70 20
13	แสดงค่า PTA ของยา imipenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตร ต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	71

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่		หน้า
14	แสดงค่า PTA ของยา imipenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	72
15	แสดงค่า PTA ของยา imipenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	73
16	แสดงค่า PTA ของยา imipenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	74
17	แสดงค่า PTA ของยา doripenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	75
18	แสดงค่า PTA ของยา doripenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	76
19	แสดงค่า PTA ของยา doripenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตร ต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	77
20	แสดงค่า PTA ของยา doripenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	78
21	แสดงค่า PTA ของยา doripenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	79
22	แสดงค่า PTA ของยา doripenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	80

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่		หน้า
23	แสดงค่า PTA ของยา ertapenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	81
24	แสดงค่า PTA ของยา ertapenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	82
25	แสดงค่า PTA ของยา ertapenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตร ต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	83
26	แสดงค่า PTA ของยา ertapenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	84
27	แสดงค่า PTA ของยา ertapenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	85
28	แสดงค่า PTA ของยา ertapenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่ อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง	86

สัญลักษณ์ และคำย่อ

%	=	เปอร์เซ็นต์
%fT/MIC	=	กรัม
°C	=	องศาเซลเซียส
Cell/mm ³	=	เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร
CRRT	=	Continuous renal replacement therapy
CVVHD	=	Continuous venovenous hemodialysis
CVVHDF	=	Continuous venovenous hemodiafiltration
g/day	=	กรัมต่อวัน
GFR	=	Glomerular filtration
L/kg	=	ลิตรต่อกิโลกรัม
mg/dL	=	มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
mg/kg/hr	=	มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง
MIC	=	Minimum inhibitory concentration
PaCO ₂	=	Partial pressure of arterial carbondioxide
SIRS	=	Systemic Inflammatory Response Syndrome
Serum Cr	=	Serum creatinine

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและและความสำคัญของปัญหา

ยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenem และยา cefepime เป็นกลุ่มยาที่มีโครงสร้างทางเคมีที่เรียกว่าเบต้า-แลคแทม (beta-lactam) ปัจจุบันชนิดที่มีใช้ในประเทศไทยได้แก่ meropenem, imipenem, doripenem และ ertapenem รวมถึงยา cefepime ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะที่มีการออกฤทธิ์แบบวงกว้าง สามารถต้านเชื้อกรัมบวก กรัมนลบ และเชื้อที่เจริญเติบโตแบบไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobe) ได้ (1) นอกจากนี้ยังทนต่อเอนไซม์ beta-lactamase เกือบทุกชนิดที่สร้างจากเชื้อเพื่อทำลายยา โดยเฉพาะเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ซึ่งเป็นเชื้อดื้อยาที่พบบ่อยในผู้ป่วยวิกฤติ (2) ยากลุ่ม carbapenem และยา cefepime มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) ที่สำคัญคือ ยามีความชอบน้ำ (hydrophilic drug) มีค่าการกระจายตัวของยา (volume of distribution) อยู่ในช่วง 0.11 – 0.38 L/kg และ 16-20 L ตามลำดับ มีความสามารถในการจับกับโปรตีนในกระแสเลือด (protein binding) ต่ำ อยู่ในช่วง 2 – 21% และ 20% ตามลำดับ (3) ยกเว้นยา ertapenem ที่มีการจับกับโปรตีนในกระแสเลือดได้ค่อนข้างมาก อยู่ในช่วง 85 - 95% (4) และยากลุ่มนี้ถูกขจัดออกจากร่างกายทางไตเป็นส่วนใหญ่ จากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดังกล่าวแสดงให้เห็นว่ายาอาจถูกขับออกในกระบวนการรักษาด้วยวิธีการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy) ได้

ยากลุ่ม carbapenem และ ยา cefepime เป็นกลุ่มที่นำมาใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อในหอผู้ป่วยวิกฤติ โดยส่วนมากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีปัญหาภาวะไตวายเฉียบพลันและจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยวิธีการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง มีการศึกษาในรูปแบบ review article ของ Pea และคณะในปี 2007 และการศึกษาของ Heintz และคณะในปี 2009 พบว่าผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันจะมีปริมาตรการกระจายของยาปฏิชีวนะที่ละลายน้ำได้ดีเพิ่มสูงขึ้น และการจับกับโปรตีนเปลี่ยนแปลงไป โดยขนาดยาที่แนะนำในแนวทางการรักษาการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่าไม่สามารถเข้าถึงเป้าหมายการรักษาในทางเภสัชพลศาสตร์ สาเหตุส่วนหนึ่งเกิดจากยาถูกขับออกในกระบวนการรักษาด้วยวิธีการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องได้ (5,6)

อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวบ้างแล้วในกลุ่มชาวตะวันตก ร่วมกับการศึกษา pharmacokinetic parameter ของยากลุ่ม carbapenem และ

cefepime ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (4,7,8) แต่ยังไม่มีการศึกษาขนาดยาของกลุ่ม carbapenem และ cefepime ที่เหมาะสมในผู้ป่วยชาวเอเชีย ดังนั้นจึงสนใจทำการศึกษานาขนาดยาของกลุ่ม carbapenem และ cefepime ที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันในชาวเอเชียเปรียบเทียบกับชาวตะวันตกที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องโดยวิธี Monte Carlo simulation เพื่อหาขนาดยาที่ควรใช้ในผู้ป่วยชาวเอเชียให้มีประสิทธิภาพในการรักษาต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการทำวิจัย

1.2.1 เพื่อหาขนาดยาของยาในกลุ่ม carbapenem และ cefepime ที่เหมาะสมในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องของผู้ป่วยวิกฤตชาวเอเชียโดยใช้วิธี Monte Carlo simulation

1.2.2 เพื่อศึกษาเปรียบเทียบขนาดยาของยาในกลุ่ม carbapenem และ cefepime ที่เหมาะสมระหว่างผู้ป่วยชาวเอเชียและชาวตะวันตกที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

1.2.3 เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์กับขนาดยาในกลุ่ม carbapenem และ cefepime ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

1.3 ขอบเขตการวิจัย

ทำการศึกษานาขนาดยาในกลุ่ม carbapenem ได้แก่ ยา meropenem, imipenem, doripenem และ ertapenem รวมถึงยา cefepime ในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องโดยใช้ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์หาขนาดยาที่เหมาะสม (optimal dose) โดยอาศัยข้อมูลจากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีมาก่อนหน้านี้ในผู้ป่วยชาวตะวันตก และฐานข้อมูลผู้ป่วยวิกฤตชาวเอเชียจาก The Epidemiology and Prognostic Factors for Mortality in intensive Care Unit Patient with Acute Kidney Injury in Southeast Asia ด้วยวิธีการ Monte Carlo simulation จำลองผู้ป่วยจำนวน 5,000 คนในแต่ละ regimen ของยาที่มีการแนะนำให้ใช้ในเอกสารอ้างอิงต่างๆ และเปรียบเทียบขนาดยาที่เหมาะสมของยาแต่ละตัวระหว่างผู้ป่วยชาวตะวันตกและชาวเอเชีย

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.4.1 ทราบขนาดยาที่เหมาะสมของยาในกลุ่ม carbapenem และ cefepime ในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องในชาวเอเชียและชาวตะวันตก

1.4.2 ทราบถึงความแตกต่างของขนาดยาในกลุ่ม carbapenem และ cefepime ที่เหมาะสมในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องในชาวเอเชียและชาวตะวันตก เพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ทางคลินิกต่อไป

1.4.3 ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์กับขนาดยาในกลุ่ม carbapenem และ cefepime ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

บทที่ 2

เอกสารและทบทวนวรรณกรรม

การศึกษานาชาคาร์บาพีเนม (carbapenem) โดยวิธี Monte Carlo simulation ในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง คณะผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้องดังนี้

2.1 คำจำกัดความของภาวะไตวายเฉียบพลัน (9-11)

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury, AKI) คือภาวะที่ร่างกายสูญเสียความสามารถในการทำงานของไตอย่างเฉียบพลัน ทั้งความสามารถในการกรองของเสีย ส่งผลทำให้มีการคั่งของ nitrogenous waste product เช่น urea, creatinine และ uremic toxin ในร่างกายมากขึ้น รวมถึงมีการสูญเสียความสามารถในการควบคุมน้ำและเกลือแร่ของไต ซึ่งอาจก่อให้เกิดภาวะ volume overload, metabolic acidosis, hyperkalemia และ hypohyponatremia ได้

เกณฑ์การแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันตาม KDIGO criteria มีดังนี้

- | | |
|--|-----|
| 2.1.1 ผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันขั้นที่ 1 มีระดับของ creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้น 1.5 – 1.9 เท่าจากระดับปกติของผู้ป่วยหรือมีระดับของ creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่า หรือเท่ากับ 0.3 mg/dL (เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 26.5 mmol/L) ภายในระยะเวลา 48 ชั่วโมง หรือมีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 mL/kg/h เป็นระยะเวลา 6 – 12 ชั่วโมง | 1.5 |
| 2.1.2 ผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันขั้นที่ 2 มีระดับของ creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้น 2.0 – 2.9 เท่า จากระดับปกติของผู้ป่วย หรือมีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 mL/kg/h เป็นระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 12 ชั่วโมง | 2.0 |
| 2.1.3 ผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันขั้นที่ 3 มีระดับของ creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้น 3 เท่า จากระดับปกติของผู้ป่วยหรือมีระดับของ creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4.0 mg/dL (เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 353.6 mmol/L) ภายในระยะเวลา 48 ชั่วโมง หรือ ต้องเริ่มการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต หรือมีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.3 mL/kg/h เป็นระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 24 ชั่วโมง หรือไม่มีปัสสาวะเป็นระยะเวลามากกว่า หรือเท่ากับ 12 ชั่วโมง | 3.0 |

2.2 คำจำกัดความของการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy, CRRT) (12)

CRRT เป็นหนึ่งในวิธีการบำบัดหลักที่สำคัญสำหรับผู้ป่วยวิกฤตซึ่งมีภาวะไตวายเฉียบพลัน เป้าหมายของ CRRT คือ การทดแทนการทำงานที่สูญเสียไปของไตให้ดีที่สุดเท่าที่ทำได้ โดยการขจัดของเหลวออกจากร่างกายอย่างช้าๆ แต่ยังคงสามารถปรับสมดุลในร่างกายได้ แม้ผู้ป่วยจะอยู่ในภาวะไม่คงที่ เช่น ภาวะช็อกหรือภาวะน้ำเกินอย่างรุนแรง อีกทั้งยังเป็นวิธีการบำบัดที่สามารถปรับแผนการรักษาให้เข้ากับสภาพทางกายของผู้ป่วยได้อย่างรวดเร็วเหมาะสม เพื่อตอบสนองความต้องการในการขจัดของเหลวออกจากร่างกาย

2.2.1 หลักการทำงานของ CRRT ในการจัดการของเสีย

2.2.1.1 การแพร่ผ่าน (diffusion) คือวิธีการที่ใช้ในการขจัดของเสียที่มีโมเลกุลขนาดเล็กในระหว่างการฟอกเลือด โดยเลือดจะไหลผ่านท่อกลวงขนาดเล็กสวนทางกับการไหลของน้ำยาฟอกเลือดที่เรียกว่า dialysate solution วิธีการนี้ช่วยให้การขจัดของเสียมีประสิทธิภาพสูงสุด โมเลกุลของของเสียจะแพร่จากความเข้มข้นสูงในเลือดไปสู่ความเข้มข้นต่ำกว่าใน dialysate ตลอดกระบวนการฟอกเลือด

2.2.1.2 การพา (convection) หรืออาจเรียกว่า solvent drag ใช้ในการขจัดของเสียทั้งโมเลกุลขนาดเล็กและใหญ่ โดยอาศัยความแตกต่างของความดันระหว่างเลือดและสารน้ำทดแทน (substitution solution) ด้วยการพาของเสียทั้งโมเลกุลขนาดเล็กและขนาดใหญ่ เคลื่อนผ่านแผ่นกรอง ทำให้เกิดการขจัดของเสียออกจากเลือด โดยปริมาณของเสียที่ถูกขจัดออกจากเลือดจะขึ้นกับอัตราการไหลของสารน้ำทดแทน

2.2.2 หลักการทำงานของ CRRT ในการจัดการของเหลว

2.2.2.1 การกรองแบบ ultrafiltration อาศัยความดันของน้ำเลือดที่สูงกว่า (positive pressure) ในการผลักดันให้ของเหลวในน้ำเลือดเคลื่อนผ่านแผ่นกรองไปยังสารน้ำทดแทนที่อยู่อีกด้านหนึ่งของเยื่อซึ่งมีความดันต่ำกว่า (negative pressure) ระดับความดันที่แตกต่างกันส่งผลให้เกิดการขจัดของเหลวออกจากเลือดของผู้ป่วย อัตราของการกรองแบบ ultrafiltration ขึ้นอยู่กับความดันที่ให้ต่อทั้งภายในและภายนอกเส้นใยของตัวกรอง ในระหว่างการกรองแบบ ultrafiltration นั้น การขจัดของเสียโดยการนำพาอาจเกิดได้บ้างแต่มีปริมาณเพียงเล็กน้อย

2.2.2.2 การดูดซับ (adsorption) อาศัยแผ่นกรองในการดูดซับสาร โดยชนิดของแผ่นกรองมีผลต่อแนวโน้มและประสิทธิผลของการดูดซับ เมื่อใช้งานไปได้ระยะหนึ่งอาจทำให้เกิดการอุดตันของแผ่นกรองจนใช้งานต่อไปไม่ได้

2.2.3 ประเภทของการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (13)

2.2.3.1 Continuous venovenous hemofiltration (CVVH) คือเทคนิคที่มีการนำเลือดออกจากร่างกาย โดยใช้ venous system ผ่าน dialysis catheter อย่างต่อเนื่อง เข้าสู่ตัว

กรองที่มีประสิทธิภาพสูง (hemofilter) เพื่อขจัดน้ำออกจากร่างกายแล้วให้สารน้ำทดแทน (replacement fluid) โดยไม่ต้องใช้น้ำยา dialysate ในการรักษาและใช้หลักการพาด้วยน้ำในการกำจัดของเสียไปกับน้ำที่มีการขจัดออกผ่าน hemofilter

2.2.3.2 Continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) คือ การทำ hemodialysis อย่างต่อเนื่องโดยใช้ venous system ผ่านตัวกรอง hemodialyzer เพื่อกำจัดของเสียออกจากร่างกายโดยใช้หลักการแพร่ และมีการใส่น้ำยาฟอกเลือดไหลผ่านตัวกรองอีกฝั่งหนึ่งให้วิ่งสวนทางกับฝั่งเลือด ทำให้เกิดการแลกเปลี่ยนสารตามความเข้มข้นที่แตกต่างกัน

2.2.3.3 Continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) คือการรักษาโดยใช้หลักการร่วมกันของ hemodialysis และ hemofiltration เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดของเสียออกจากร่างกายและใช้น้ำยาฟอกเลือด ซึ่งการกำจัดของเสียออกจากร่างกายจะใช้ทั้งกระบวนการแพร่และการพาผ่านตัวกรองประสิทธิภาพสูงใน venous system

2.2.4. การคำนวณหา extracorporeal clearance จากกระบวนการทำ CRRT

วิธีที่นิยมใช้ในการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องวิธีหนึ่ง คือ CVVH ที่อาศัยหลักการพา โดยอาศัยแรงดันจากน้ำขับเคลื่อนสารผ่านตัวกรอง เป็นกลไกหลักในการขจัดของเสีย รวมถึงยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับโดยไม่ขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลยา (molecular weight) (14) ความสามารถของยาในการผ่านตัวกรองจากกลไกการพาเรียกว่า sieving coefficient (SC) โดยคำนวณได้ดังสมการที่ 1

$$SC = C_f / C_p = AUC_f / AUC_p \quad \text{สมการที่ 1}$$

โดย C_f = ความเข้มข้นของยาใน ultrafiltrate

C_p = ความเข้มข้นของยาในพลาสมา

AUC_f = พื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลาใน ultrafiltrate

AUC_p = พื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลาในพลาสมา

ในทางปฏิบัติสามารถคำนวณค่า SC ได้จากค่าความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดของยา (PB) ดังสมการที่ 2

$$SC = (1 - PB) \quad \text{สมการที่ 2}$$

อย่างไรก็ตามค่า PB อาจมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นกับสภาวะของผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยวิกฤต ผู้เชี่ยวชาญบางท่านจึงไม่แนะนำการคำนวณ SC เพื่อพิจารณาขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (14)

สำหรับการขจัดยาจากวิธี CVVH ชนิด post-dilution ($CL_{CVVH,post}$) สามารถคำนวณจากค่า ultrafiltration rate (Q_f) และค่า SC ดังสมการที่ 3

$$CL_{CVVH,post} = SC \times Q_f \quad \text{สมการที่ 3}$$

ขณะที่ CVVH ชนิด pre-dilution ($CL_{CVVH,pre}$) ขจัดยาได้ต่ำกว่าวิธีแรก เนื่องจากมีการเติมน้ำในระบบก่อนที่เลือดจะเข้าสู่ตัวกรอง ทำให้ความเข้มข้นของเลือดก่อนเข้าสู่ตัวกรองลดลง การ

ขจัดยาด้วยวิธีนี้สามารถคำนวณโดยอาศัย correction factor จาก blood flow (Q_b) และ predilution substitution rate (Q_{spre})

ตั้งสมการที่ 4

$$CL_{CVVH,pre} = SC \times Q_f \times Q_b / (Q_b + Q_{spre}) \quad \text{สมการที่ 4}$$

Continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) คือการหา saturation coefficient (S_d) โดยการดูความแตกต่างของความเข้มข้นระหว่างเลือดกับ dialysate ได้จากสมการที่ 5 ส่วนการหา clearance หาได้จากสมการที่ 6

$$S_d = C_d / C_p = AUC_d / AUC_p \quad \text{สมการที่ 5}$$

โดย C_d = ความเข้มข้นของยาใน dialysate

C_p = ความเข้มข้นของยาในพลาสมา

AUC_d = พื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลาใน dialysate

AUC_p = พื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลาในพลาสมา

$$CL_{HD} = S_d \times Q_d \quad \text{สมการที่ 6}$$

โดย Q_d = dialysate flow rate

2.3 คำจำกัดความของภาวะไตวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (Sepsis-Induced Acute Kidney Injury) (15)

ภาวะไตวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis-induced acute kidney injury) คือ ภาวะที่ไตมีความสามารถในการควบคุมสารน้ำลดลงโดยเกิดขึ้นจากการติดเชื้อในกระแสเลือด มักจะใช้เวลาในการเกิดอย่างรวดเร็วเป็นชั่วโมงหรือเป็นวัน

ภาวะการติดเชื้อในกระแสเลือดสามารถพบในหอผู้ป่วยวิกฤตได้มากกว่าร้อยละ 60 และร้อยละ 40 – 60 ของผู้ป่วยดังกล่าวจะเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามมา จากการศึกษาพบว่า การติดเชื้อในกระแสเลือดจะทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้โดยไม่จำเป็นต้องเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ (7) เนื่องจากในภาวะที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดจะเกิดการเพิ่มขึ้นของปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ ทำให้ปริมาณของเลือดที่ไปเลี้ยงไตไม่ได้ลดลงมากนัก แต่ได้มีภาวะการตอบสนองต่อการอักเสบ ทำให้เกิดการตีบของ afferent arteriole ของโกลเมอรูลัสด้วยสาเหตุดังกล่าวจึงทำให้ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดสามารถเกิดภาวะไตวายได้ตั้งแต่ในช่วงที่ผู้ป่วยยังมีความดันโลหิตอยู่ในค่าปกติ ในปัจจุบันการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นการรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) และการให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมและรวดเร็ว โดยการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลัน

จากการติดเชื้อในกระแสเลือดมีการรักษาที่คล้ายคลึงกับการรักษาการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยมีหลักการรักษา ดังนี้

2.3.1. การให้สารน้ำ แม้มีการค้นพบว่าสาเหตุของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อในกระแสเลือดไม่ได้เกิดจากการที่มีเลือดไปเลี้ยงที่ไตน้อย แต่อย่างไรก็ตามมีความจำเป็นในการให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยเมื่อผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำจากภาวะการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยควรพึงระวังไม่ให้สารน้ำที่มากเกินไป เพราะอาจทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อในกระแสเลือดได้ง่ายยิ่งขึ้น หลักการให้สารน้ำจะประกอบไปด้วย 4 ระยะ ได้แก่ Rescue, Optimization, Stabilization และ De-escalation กรณีผู้ป่วยมีอาการคงที่แล้วอาจมีการลดปริมาณน้ำในตัวผู้ป่วยด้วยการบำบัดทดแทนไต หรือ/และการให้ยาขับปัสสาวะ โดยสารน้ำที่สามารถให้ผู้ป่วย ได้แก่ สารน้ำประเภท colloid และ crystalloid โดยการให้สารน้ำประเภท colloid จะมีผลดีในเรื่องของคงอยู่ในกระแสเลือดได้นานกว่าและต้องการปริมาณสารน้ำที่น้อยกว่า crystalloid ลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำเกินของผู้ป่วย แต่มีปัญหาในเรื่องของราคาที่แพง ส่วนสารน้ำประเภท crystalloid ที่ใช้มากได้แก่ 0.9% normal saline (NSS) เนื่องจากมีราคาที่ถูกลงและมีความปลอดภัย ทั้งนี้การใช้ NSS ในปริมาณมากอาจเพิ่มความเป็นกรดในเลือดเนื่องจากเกิดการคั่งของ chloride จึงมีการใช้ Balanced solution เช่น PlasmaLyte หรือ Ringer's lactate แทน แต่ Ringer's lactate ยังคงจำกัดการใช้ในผู้ป่วยโรคตับที่ไม่สามารถเปลี่ยน lactate ให้เป็น acetate ได้

2.3.2. พิจารณาให้ vasopressor เนื่องจาก vasopressor ทำให้ efferent arteriole ที่โกลเมอรูลัสเกิดการบีบตัว ส่งผลให้ glomerular filtration rate (GFR) ของไตสูงขึ้น โดยตัวเลือกแรกที่ใช้คือ norepinephrine เนื่องจากการใช้ dopamine ในขนาดต่ำไม่ช่วยให้การทำงานของไตดีขึ้น และการใช้ dopamine ในขนาดที่สูงยังมีความเสี่ยงที่จะก่อให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้

2.3.3. พิจารณาให้ยาฆ่าเชื้อที่เหมาะสมอย่างรวดเร็ว ยังมีการศึกษาที่พบว่า การให้ยาฆ่าเชื้อล่าช้าทุก 1 ชั่วโมงของการให้ยา ทำให้อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยลดลงถึงร้อยละ 7.6 แต่มีข้อควรระวังในการให้ยาฆ่าเชื้อบางชนิดในภาวะไตวายเฉียบพลัน เนื่องจากตัวยา ฆ่าเชื้อบางชนิดเป็นพิษต่อไตหรือทำให้เกิดภาวะไตวายได้ เช่น ยา vancomycin มีรายงานว่า สามารถทำให้เกิดภาวะไตวายได้ ถึงแม้จะได้รับยาในระดับที่เหมาะสมในการรักษา Methicillin resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) คือ 15 – 20 mg/dL จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ nephrotoxic substance ที่ไม่มีความจำเป็นทุกชนิด

2.3.4. การควบคุมภาวะกรดต่างในเลือด หลักการแก้ไขภาวะความเป็นกรดในเลือดของผู้ป่วยควรแก้ไขไปตามสาเหตุ เช่น หากผู้ป่วยมีภาวะความเป็นกรดในเลือดสูง จากสาเหตุ lactic acidosis ควรแก้ไขโดยการทำให้เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อได้ดีขึ้น จะทำให้เกิดการใช้ออกซิเจนแบบ anaerobic respiration ส่งผลให้เกิด lactic acidosis ลดลง หากผู้ป่วยมีสาเหตุ

มาจาก respiratory acidosis การปรับเครื่องช่วยหายใจให้เหมาะสมจะช่วยลดภาวะเลือดเป็นกรดได้ และหากมีสาเหตุมาจาก hyperchloremic metabolic acidosis หรือเกิดการคั่งของ คลอไรด์ในกระแสเลือด การแก้ไขโดยการปรับเปลี่ยนสารน้ำ โดยการให้ balanced solution อื่นๆ ร่วมกับ NSS เพื่อลดปริมาณการใช้ NSS จะช่วยลดภาวะเลือดเป็นกรดได้ ไม่แนะนำการรักษาภาวะความเป็นกรดด้วยการให้ไบคาร์บอเนต หาก pH ในเลือดของผู้ป่วยยังไม่ต่ำกว่า 7.15 เนื่องจากการให้ไบคาร์บอเนตเป็นการให้โซเดียมเป็นจำนวนมาก อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะโซเดียมในเลือดสูง (hypernatremia) เกิดภาวะน้ำเกินตามมา (hypervolemia) และเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) เนื่องจากการเคลื่อนที่ของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ ทำให้ในเซลล์มีความเป็นกรดสูง (intracellular acidosis) และก่อให้เกิดความผิดปกติของการขนส่งออกซิเจนเข้าสู่เซลล์ (impaired oxygen delivery)

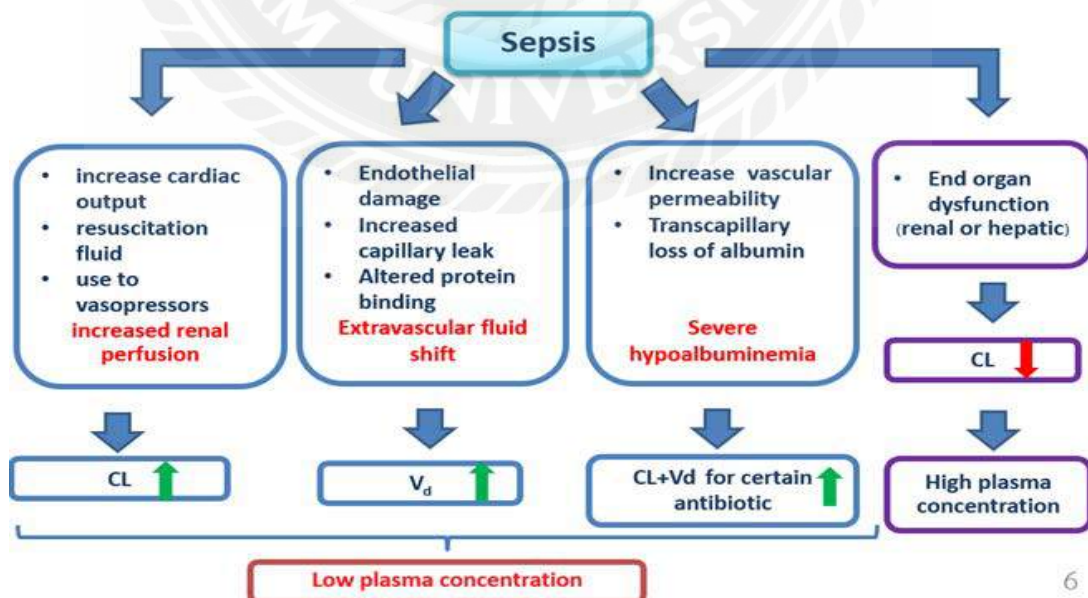
2.3.5. การบำบัดทดแทนไต มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายจากการติดเชื้อในกระแสเลือด คือ ไม่สามารถควบคุมความเป็นกรดในเลือดได้ (acidemia) มีความผิดปกติของเกลือแร่ (electrolyte abnormalities) มีภาวะน้ำเกิน (volume overload) โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะ uremia (pericarditis, encephalopathy) และภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปว่าการบำบัดทดแทนไตแบบ intermittent hemodialysis (IHD) หรือ continuous renal replacement therapy (CRRT) หรือ sustained/slow low-efficacy dialysis (SLED) แบบใดที่ดีกว่ากัน สำหรับผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำจนเกินไปจนไม่สามารถใช้วิธีการอื่นๆ ได้ ส่วนใหญ่จะมีความจำเป็นในการทำ CRRT ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีการกระจายยาที่เพิ่มมากขึ้น และมีการกำจัดยาออกตลอดเวลา ควรระมัดระวังในการปรับขนาดยาฆ่าเชื้อ โดยยาที่มีลักษณะเป็น interval dependence เช่น ยาในกลุ่ม beta-lactams และ azoles อาจต้องการปรับขนาดยา ส่วนยาที่มีลักษณะเป็น concentration dependence เช่น ยาในกลุ่ม fluoroquinolones, aminoglycosides, daptomycin และ amphotericin อาจจะต้องมีการให้ยาที่บ่อยมากขึ้น

2.4 คำจำกัดความของผู้ป่วยวิกฤติ (Critical ill patients) (15)

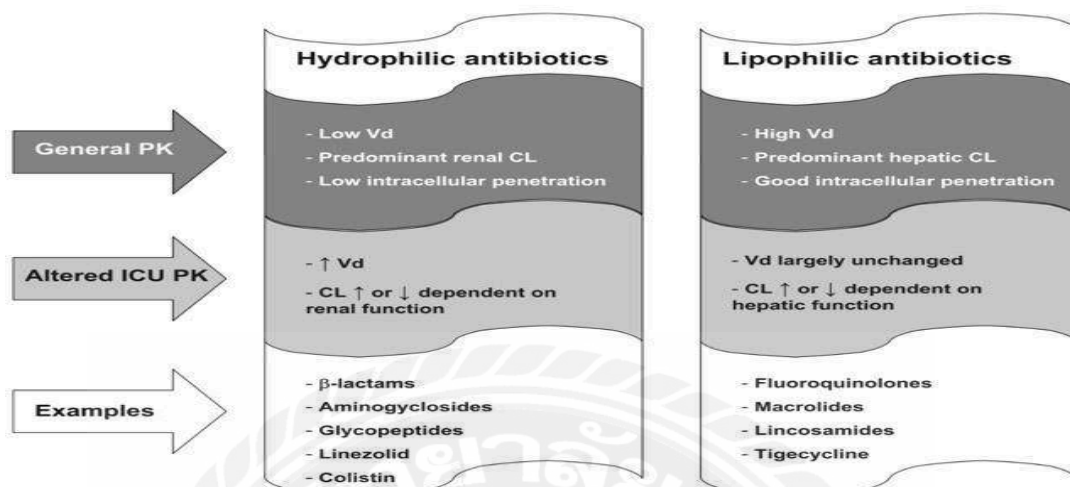
ผู้ป่วยวิกฤติ หมายถึง ผู้ป่วยที่มีภาวะล้มเหลวหรือเสี่ยงต่อการเกิดความล้มเหลวของอวัยวะสำคัญของร่างกายตั้งแต่หนึ่งระบบขึ้นไป ได้แก่ ระบบหายใจ ระบบไหลเวียนโลหิต ซึ่งภาวะเหล่านี้ก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายได้อย่างรุนแรงและรวดเร็ว เป็นสิ่งที่คุกคามความปลอดภัยต่อชีวิตของผู้ป่วย จำเป็นต้องได้รับการเฝ้าระวังติดตามต่อเนื่องด้วยเครื่องมือติดตามสัญญาณชีพที่ละเอียดตลอดเวลา โดยมีวัตถุประสงค์ของการดูแลคือ ให้ผู้ป่วยภาวะวิกฤติรอดชีวิตและมีคุณภาพชีวิตที่ดี

2.5 การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน (6, 16-17)

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน คือ ปริมาตรการกระจายยา และการขจัดยาทางไต ขณะที่กระบวนการเมแทบอลิซึมมีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก สาเหตุหลักของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคติดเชื้อ คือ ภาวะ sepsis โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤติ การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยภาวะ sepsis ได้แก่ ปริมาตรการกระจายของยาด้านจุลชีพที่ละลายน้ำได้ดีเพิ่มสูงขึ้น จากการรั่วของสารน้ำในหลอดเลือดไปยัง extracellular มากขึ้น การจับกับโปรตีนที่เปลี่ยนแปลงไป และ systemic clearance ลดลงจากภาวะตับหรือไตวาย การตอบสนองต่อการอักเสบที่เกิดขึ้นในภาวะ sepsis ในช่วงแรก ส่งผลให้ระดับอัลบูมินในเลือดเพิ่มขึ้น เกิดการรั่วของสารน้ำและเกิด third space ร่างกายจึงมีการปรับตัวโดยมีการเพิ่มขึ้นของ cardiac output และเพิ่มค่า creatinine clearance และ drug clearance ในขณะนี้ ขณะที่ภาวะ sepsis ในช่วงหลังเป็นผลมาจากการไม่สามารถควบคุมภาวะ sepsis ที่เกิดขึ้นได้ จะเกิดภาวะตับหรือไตวายจากการขาดเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ นอกจากนั้นการที่เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อลดลงจากภาวะ sepsis อาจทำให้ปริมาตรการกระจายยาลดลง ขณะที่มีการเพิ่มขึ้นของ capillary permeability, interstitial edema, การรักษาด้วยสารน้ำปริมาณมากในภาวะ sepsis และ septic shock ส่งผลให้ปริมาตรการกระจายยาด้านจุลชีพที่ละลายน้ำได้ดีเพิ่มมากขึ้น โดยสามารถสรุปผลของภาวะ sepsis ต่อเภสัชจลนศาสตร์ได้ดังรูปที่ 2.1 และความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายน้ำและไขมันของยาด้านจุลชีพต่อเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยในหอผู้ป่วยทั่วไปกับผู้ป่วยวิกฤติ แสดงในรูปที่ 2.2



รูปที่ 2.1 ผลของภาวะ sepsis ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านจุลชีพ (6)



รูปที่ 2.2 ความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายน้ำและไขมันของยาต้านจุลชีพต่อเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยทั่วไปและผู้ป่วยวิกฤติ (17)

นอกจากนั้นในผู้ป่วยวิกฤติที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันยังมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลกระทบต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา และ systemic clearance ได้แก่ การลดลงของเลือดไปเลี้ยงตับจากภาวะ shock-liver การใช้ยาบีบหลอดเลือด หรือภาวะ sepsis ที่ยังไม่สามารถควบคุมได้ โรคตับแข็ง หรือการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาจากการใช้ยากลุ่ม CYP inhibitor หรือ inducer เป็นต้น (8)

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน การกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพอาศัยการพิจารณาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ร่วมกับข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ของยา เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ลดหรือป้องกันการดื้อยาของเชื้อจุลชีพ โดยการประเมินประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพมักพิจารณาจากระดับยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพ (minimum inhibitory concentration; MIC) ในสภาพแวดล้อมแบบนอกร่างกาย (in vitro) เป็นหลัก และการประเมินประสิทธิภาพของยาจะใช้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยพารามิเตอร์ที่มีบทบาทสำคัญ คือ ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดกับเวลา (peak concentration level; C_{max}) ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือด (trough concentration level; C_{min}) และพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในเลือดกับเวลา (area under the concentration time curve; AUC) การประยุกต์รวมค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (PK/PD parameters) ที่สามารถนำมาใช้ในการแสดงถึงความสามารถและประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ พารามิเตอร์ทาง PK/PD (18,19) ได้แก่

1. Peak/MIC ratio คำนวณได้ดังสมการที่ 7

$$\text{Peak/MIC ratio} = C_{\max} / \text{MIC} \quad \text{สมการที่ 7}$$
2. $T > \text{MIC}$ คือ ช่วงเวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่สูงกว่าค่า MIC
3. 24 h - AUC/MIC ratio ซึ่งคำนวณได้ดังสมการที่ 8

$$24 \text{ h - AUC/MIC ratio} = \text{AUC}_{0-24} / \text{MIC} \quad \text{สมการที่ 8}$$

2.6 คุณสมบัติในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ (20)

พารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่ใช้อธิบายถึงความสามารถในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ ได้แก่ time dependent bactericidal activity และ concentration dependent bactericidal activity

2.6.1 Time dependent หรือ concentration dependent bactericidal activity หมายถึง ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพที่ไม่ได้แปรผันตามความเข้มข้นของยาที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัส เนื่องจากความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียจะถึงจุดอิ่มตัวที่ความเข้มข้นประมาณ 2 – 4 เท่าของ MIC ถ้าความเข้มข้นของยามากกว่า 2 – 4 เท่าของ MIC เชื้อแบคทีเรียจะไม่ถูกฆ่าด้วยอัตราเร็ว หรือปริมาณที่มากขึ้น ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยากลุ่มนี้จะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่แบคทีเรียสัมผัสกับยา ณ ความเข้มข้นของยาที่สูงกว่าค่า MIC ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มีคุณสมบัติดังกล่าว ได้แก่ ยากลุ่มเบต้าแลคแตมแมคโคไลด์ ยกเว้น อะซิโทรมัยซิน ไกลโคเปปไทด์ คลินดามัยซิน เป็นต้น

2.6.2 Concentration dependent bactericidal activity หมายถึง ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพแปรผันตามความเข้มข้นของยาที่สัมผัสกับเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งหมายความว่าความเข้มข้นของยายิ่งสูงกว่า MIC มากเท่าไร ยิ่งทำให้เชื้อแบคทีเรียถูกฆ่าในอัตราเร็วและปริมาณที่มากขึ้นเท่านั้น ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์ดังกล่าว ได้แก่ ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ ฟลูออโรควิโนโลน และ เมโทรนิดาโซล

ผลจากการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง พบความสัมพันธ์ระหว่างค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์กับประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพ โดยพบว่า ค่า $\%T > \text{MIC}$ เป็นค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ดีที่สุดในการทำนายผลของการฆ่าเชื้อแบคทีเรียทั้งกรณีบวกและกรณีลบของยากลุ่มเบต้าแลคแตม ซึ่งผลการศึกษาในสัตว์ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ พบว่ายานในกลุ่ม เพนนิซิลิน เซฟาโลสปอริน และ คาบาพีเนม จะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ดีที่สุดเมื่อค่า $\%T > \text{MIC}$ ของยาประมาณร้อยละ 25 – 43, 25 – 40 และ 20 ของระยะห่างการให้ยาตามลำดับ (2)

2.7 ข้อมูลยา carbapenem

2.7.1 คุณสมบัติ ข้อบ่งใช้และกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาในกลุ่ม carbapenam (9)

2.7.1.1 Meropenem เป็นยาปฏิชีวนะออกฤทธิ์ที่อยู่ในกว้างกลุ่ม carbapenems มีฤทธิ์ต้านเชื้อกรัมบวกและกรัมลบ และครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ใช้ในผู้ป่วยวิกฤติที่ติดเชื้อรุนแรง เช่น ติดเชื้อในช่องท้อง ติดเชื้อในกระแสเลือด ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนล่าง โดยยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์โดยจับกับ penicillin-binding proteins (PBPs) ทนต่อการทำลายจากเอนไซม์ beta-lactamase

2.7.1.2 Imipenem เป็นยาปฏิชีวนะออกฤทธิ์กว้างในกลุ่ม carbapenems มีฤทธิ์ต้านเชื้อกรัมบวกและกรัมลบ และครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ใช้ในผู้ป่วยวิกฤติที่ติดเชื้อรุนแรง เช่น ติดเชื้อในช่องท้อง ติดเชื้อในกระแสเลือด ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ และติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนล่าง โดยยาออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสังเคราะห์ mucopeptide ในผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย

2.7.1.3 Doripenem เป็นยาปฏิชีวนะออกฤทธิ์กว้างที่อยู่ในกลุ่ม carbapenems มีฤทธิ์ต้านเชื้อกรัมบวกและกรัมลบ และครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ใช้ในผู้ป่วยวิกฤติที่ติดเชื้อรุนแรง เช่น ติดเชื้อในช่องท้อง ติดเชื้อในกระแสเลือด ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ และติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนล่าง โดยยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์โดยจับกับ penicillin-binding proteins (PBPs) และมีประสิทธิภาพสูงในการจับ PBP โดยเฉพาะ PBP 2 และ PBP 3 ของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ PBP 2 ของเชื้อ *Escherichia coli*

2.7.1.4 Ertapenem เป็นยาปฏิชีวนะออกฤทธิ์กว้างในกลุ่ม carbapenems มีฤทธิ์ต้านเชื้อกรัมบวก กรัมลบและเชื้อแบบไม่ใช้ออกซิเจน ครอบคลุมเชื้อ *Staphylococcus aureus* แต่ไม่มีประสิทธิภาพในการฆ่า *Pseudomonas aeruginosa* ใช้ในผู้ป่วยวิกฤติที่ติดเชื้อ เช่น ติดเชื้อในช่องท้อง ติดเชื้อในอวัยวะสืบพันธุ์เพศหญิง ติดเชื้อที่ชั้นผิวหนัง ติดเชื้อปอดอักเสบในชุมชน และติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ โดยยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์สาร peptidoglycan ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของผนังเซลล์ในตัวแบคทีเรีย ส่งผลให้แบคทีเรียหยุดการเจริญเติบโตและตายลงในที่สุด

2.7.2 ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbapenam (9)

2.7.2.1 Meropenem มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญได้แก่ ยามีความชอบน้ำ โดยค่าการกระจายตัวของยาอยู่ในช่วง 0.26 – 0.46 ลิตรต่อกิโลกรัม ยาจับกับ

โปรตีนในกระแสเลือดได้น้อยกว่าร้อยละ 2 และถูกขจัดออกทางไตในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะร้อยละ 70

2.7.2.2 Imipenem มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญได้แก่ ยามีความชอบน้ำ มีค่าการกระจายตัวของยาอยู่ในช่วง 0.27 – 0.47 ลิตรต่อกิโลกรัม ยาจับกับโปรตีนในกระแสเลือดได้ร้อยละ 20 และยาถูกขจัดออกทางไตในรูปแบบเดิมทางปัสสาวะร้อยละ 70

2.7.2.3 Doripenem มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญได้แก่ ยามีความชอบน้ำ มีค่าการกระจายตัวของยาอยู่ในช่วง 0.29 – 0.34 ลิตรต่อกิโลกรัม ยาจับกับโปรตีนในกระแสเลือดได้ประมาณร้อยละ 8.1 และถูกขจัดออกทางไตในรูปแบบเดิมทางปัสสาวะร้อยละ 71

2.7.2.4 Ertapenem มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญได้แก่ ยามีความชอบน้ำ โดยค่าการกระจายตัวของยาอยู่ในช่วง 0.11 – 0.12 ลิตรต่อกิโลกรัม ยาจับกับโปรตีนในกระแสเลือดได้ร้อยละ 85 – 95 และถูกขจัดออกทางปัสสาวะร้อยละ 80

2.7.3 ข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ของยา carbapenem (14)







จากการศึกษาการให้ยาปฏิชีวนะในสัตว์ทดลอง พบว่าการให้ยาปฏิชีวนะขึ้นกับช่วงระยะเวลาการให้ยา (time dependent) โดยการให้ยาปฏิชีวนะในช่วงระยะเวลาร้อยละ 40 ของระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อไม่ต่างจากการให้ยาปฏิชีวนะในช่วงเวลาทั้งหมดของการให้ยา และคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของ meropenem เป็นแบบ time-dependent โดยมีพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องคือ ร้อยละของระดับยาในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือระดับยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อของช่วงระยะเวลาการให้ยาอย่างน้อยร้อยละ 40 ต่อระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ (%fT/MIC)




2.7.4 รูปแบบยา carbapenem ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (21)

ตารางที่ 2.1 รูปแบบยา meropenem ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย


ชื่อการค้า	บริษัท	ตัวยาสําคัญ	ความแรง	รูปภาพ
Enem [®]	MacroPhar Co Ltd	Meropenem trihydrate	500 mg	
			1000 mg	





ตารางที่ 2.1 รูปแบบยา meropenem ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (ต่อ)

ชื่อการค้า	บริษัท	ตัวยาสําคัญ	ความแรง	รูปภาพ
Meropenem [®]	Siam Bheasach	Meropenem trihydrate	500 mg	
			1000 mg	
Meronem [®]	AstraZeneca (Thailand)	Meropenem trihydrate	500 mg	
			1000 mg	
Monem [®]	Biolab	Meropenem trihydrate	500 mg	
			1000 mg	

Nemmed®	Millimed	Meropenem trihydrate	1000 mg	
Penem®	M&H Manufacturing	Meropenem trihydrate	500 mg	
Penem®	M&H Manufacturing	Meropenem trihydrate	1000 mg	

ตารางที่ 2.2 รูปแบบยา imipenem ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย


ชื่อการค้า	บริษัท	ตัวยาสําคัญ	ความแรง	รูปภาพ
Bacure®	Ranbaxy	Imipenem 500 mg cilastatin 500 mg	500 mg	
Bionam®	Biolab	Imipenem 500 mg cilastatin 500 mg	500 mg	
Cilapenem®	Jeil Pharm	Imipenem 500 mg cilastatin 500 mg	500 mg	
Minem®	Millimed	Imipenem 500 mg cilastatin 500 mg	500 mg	

Prepenem®	JW Pharmaceutical	Imipenem 500 mg cilastatin 500 mg	500 mg	
Sianem®	Siam Bheasach	Imipenem anhydrous 500 mg cilastatin 500 mg	500 mg	
Tienam®	MSD	Imipenem 500 mg cilastatin 500 mg	500 mg	
Yungjin®	Yungjin Pharm	Imipenem 500 mg cilastatin Na 500 mg	500 mg	

ตารางที่ 2.3 รูปแบบยา doripenem ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ชื่อการค้า	บริษัท	ตัวยาสำคัญ	ความแรง	รูปภาพ
DORIBAX®	Takeda	Doripenem	500 mg	

ตารางที่ 2.4 รูปแบบยา ertapenem ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ชื่อการค้า	บริษัท	ตัวยาสำคัญ	ความแรง	รูปภาพ
Invanz®	MSD	Ertapenem Na 1500 mg	1000 mg	

2.7.5 วิธีบริหารยาและความคงตัวของยา carbapenem (16)

ตารางที่ 2.5 วิธีบริหารยา meropenem และความคงตัวของยาภายหลังผสม

ชื่อยา/ ความแรง	การเก็บ ยาก่อน ผสม	ตัวทำละลาย		การ บริหาร ยา	สารละลาย ที่เข้ากันได้	ความคงตัวหลัง เจือจาง		
		ชนิด	ปริมาตร			ชนิด	2-8°C	25°C
Meropenem 1 g/vial	เก็บใน ตู้เย็น ห้าม แช่แข็ง	SWFI	20 mL (conc. 50 mg/mL)	IV push over 3-5 min IV drip in 30-60 min	NSS D5W DSS (Conc. 1-20 mg/mL)	NSS	48 hr	8 hr
						D5W	14 hr	3 hr
						DSS	14 hr	3 hr

ตารางที่ 2.6 วิธีบริหารยา imipenem และความคงตัวของยาภายหลังผสม

ชื่อยา/ ความแรง	การเก็บ ยาก่อน ผสม	ตัวทำละลาย		การ บริหาร ยา	สารละลาย ที่เข้ากันได้	ความคงตัวหลัง เจือจาง		
		ชนิด	ปริมาตร			ชนิด	2-8°C	25°C
Imipenem 500 mg/vial	เก็บที่ อุณหภูมิ ไม่เกิน 25 °C	SWFI	10 mL	IV drip in 40-60 min	NSS D5W (Conc. 5 mg/ml)	NSS	24 hr	4 hr
		D5W				D5W	24 hr	4 hr

ตารางที่ 2.7 วิธีบริหารยา doripenem และความคงตัวของยาภายหลังผสม

ชื่อยา/ ความแรง	การเก็บ ยาก่อน ผสม	ตัวทำละลาย		การ บริหาร ยา	สารละลาย ที่เข้ากันได้	ความคงตัวหลัง เจือจาง		
		ชนิด	ปริมาตร			ชนิด	2-8°C	25°C
Doripenem 500 mg/vial	อุณหภูมิ ห้อง	SWFI	10 mL (Conc. 50 mg/mL)	IV drip over 60 min	D5W NSS (Conc. 4.5 mg/mL)	D5W	24 hr	4 hr
		NSS				NSS	24 hr	8 hr

ตารางที่ 2.8 วิธีบริหารยา ertapenem และความคงตัวของยาภายหลังผสม

ชื่อยา/ ความแรง	การเก็บ ยาก่อน ผสม	ตัวทำละลาย		การ บริหาร ยา	สารละลาย ที่เข้ากันได้	ความคงตัวหลัง เจือจาง		
		ชนิด	ปริมาตร			ชนิด	2-8°C	25°C
Ertapenem 500 mg/vial	อุณหภูมิ ห้อง ไม่เกิน 25 °C	SWFI NSS	10 mL (Conc. 100 mg /mL)	IV drip over 30 min	NSS (Conc.20 mg/ml or less)	NSS	24 hr	6 hr

2.8 คำจำกัดความของขนาดยาที่เหมาะสม

ขนาดยาที่เหมาะสม (optimal dose) คือ ขนาดยาในกลุ่ม carbapenem ที่มีขนาด ยา ต่ำที่สุดที่ความเข้มข้นเพียงพอที่สามารถเข้าสู่อวัยวะที่ติดเชื้อเป็นขนาดยาที่มี ประสิทธิภาพ ในการรักษา โดยพิจารณาจากค่าทาง pharmacodynamic ของ ยาในกลุ่ม carbapenem คือ (%Time above MIC) มีระยะเวลาของความเข้มข้น ของยาใน รูปแบบอิสระที่เหนือ MIC อย่างน้อยร้อยละ 40 (29) ร่วมกับมีค่า PTA อย่าง น้อย ร้อย ละ 90 ใน ผู้ ป่วย จำ ล อ ง จาก การ ทำ Monte Carlo simulation (4)

2.9 ขนาดยาคาร์บาพีเนมที่แนะนำในปัจจุบันในหนังสือคู่มือมาตรฐาน (2, 29-31)

ตารางที่ 2.9 แสดงขนาดยาคาร์บาพีเนมที่แนะนำในปัจจุบันในหนังสือคู่มือมาตรฐาน

Carbapenems	หนังสือคู่มือ มาตรฐาน	Recommended doses in CRRT		
		CVVH Pre- dilution	CVVH Post- dilution	CVVHD
Meropenem	Sanford	1 g q 12 h		1 g q 12 h
		500 mg q 6 h		500 mg q 6 h
		2 g q 12 h		2 g q 12 h
	Micromedex	1 g q 12 h		1 g q 12 h

	Drug information Handbook	LD 1 g then 500 mg q 8 h 1 g q 12 h	LD 1 g then 250 mg q 6 h LD 1 g then 250 mg q 8 h 1 g q 8 h 1 g q 12 h
Imipenem	Sanford	250 mg q 6 h	
	Trotman RL (2005)	500 mg q 6 h 500 mg q 8 h	
	Drug information Handbook	LD 1 g then 500 mg q 8 h	LD 1 g then 500 mg q 6 h LD 1 g then 500 mg q 8 h

ตารางที่ 2.9 แสดงขนาดยา carbapenem ที่แนะนำในปัจจุบันในหนังสือคู่มือมาตรฐาน (ต่อ)

Carbapenems	หนังสือคู่มือมาตรฐาน	Recommended doses in CRRT		
		CVVH Pre-dilution	CVVH Post-dilution	CVVHD
Doripenem	Drug information Handbook	250 mg q 12 h		
	Hidaka 2010			
Ertapenem	Sanford			
	Drug information Handbook	1 g q 24 h		

2.10 คำจำกัดความของผู้ป่วยจำลอง (33)

ผู้ป่วยจำลอง คือ ผู้ป่วยที่ผู้ทำการวิจัยกำหนดค่าพารามิเตอร์ทาง pharmacokinetic จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้รับการตีพิมพ์ก่อนหน้านี้ โดยมีการกำหนด น้ำหนัก ค่าการกระจายตัวของยา ค่าการขจัดออกของยาที่ไม่ได้ผ่านไต ของผู้ป่วยวิกฤติที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันและได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง นำมาวิเคราะห์ด้วยวิธี Monte Carlo simulation เพื่อหาขนาดยา carbapenem ที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤติไตวาย

เขียนพลาซ่าที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

2.11 คำจำกัดความของ Monte Carlo (33-37)

Monte Carlo simulation คือโปรแกรมการสุ่มตัวอย่างซ้ำเพื่อสร้างข้อมูลจำลองด้วยการวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ ซึ่งสามารถใส่ข้อมูลค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ที่ต้องการหาในสมการเพื่อทำนายผลลัพธ์ ซึ่งในความเป็นจริงข้อมูลของค่าพารามิเตอร์จะมีหลายค่าเนื่องจากมีความแปรปรวนของข้อมูล ซึ่งความแปรปรวนของค่าพารามิเตอร์นี้ส่งผลให้เกิดความแปรปรวนของผลลัพธ์ การออกแบบเพื่อเพิ่มความแม่นยำและผลลัพธ์ที่ดี ทำได้โดยการรวบรวมข้อมูลเพิ่มมากขึ้น เพื่อกำหนดค่าความแปรปรวนของข้อมูลที่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ภายใต้เงื่อนไขต่างๆ หากทราบการกระจายค่าของค่าพารามิเตอร์ต่างๆ และมีสมการที่ใช้ในการสร้างโมเดล จะทำให้สามารถสร้างแบบจำลองของค่าพารามิเตอร์ และใส่ข้อมูลเหล่านี้ลงในสมการ เพื่อสร้างแบบจำลองการแจกแจงของผลลัพธ์ โดยแบบจำลองที่สร้างขึ้นมา สามารถปรับเปลี่ยนค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของข้อมูลจำลอง และเพื่อให้ได้คุณภาพของผลลัพธ์ที่ดี ปัจจุบันการใช้โปรแกรม Monte Carlo simulation นิยมใช้ในสถานการณ์ที่ทรัพยากรมีจำกัด หรือการรวบรวมข้อมูลโดยตรงที่ใช้ระยะเวลานาน หรือมีค่าใช้จ่ายที่สูงมาก หรือไม่สามารเก็บข้อมูลได้จริงในทางปฏิบัติ (35)

การศึกษานาชาดยาโดยการทําวิจัยในมนุษย์อาจมีข้อจำกัดหลายประการ (30) ดังนั้นการใช้ Monte Carlo simulation จึงเป็นวิธีที่มีประโยชน์และสามารถนำผลลัพธ์ไปใช้ได้ทางปฏิบัติเมื่อมีข้อมูลทาง pharmacokinetic และ pharmacodynamic ของยา ข้อมูลแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วย ข้อมูลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ และข้อมูลค่าเป้าหมายดัชนีทางเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพ (10) ผลลัพธ์ที่ได้จาก Monte Carlo simulation คือ probability of target attainment (PTA) และ cumulative fraction of response (CFR) (14) โดยค่า PTA จะช่วยให้ทราบขนาดยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในการรักษาแบบเฉพาะเจาะจง ในกรณี que ทราบ MIC ที่แท้จริงของเชื้อจุลินทรีย์ และค่า CFR จะช่วยให้ทราบขนาดยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในการรักษาแบบครอบคลุมเชื้อเบื้องต้น (empirical therapy) เมื่อทราบค่าการกระจายของ MIC (MIC distribution) (31)

2.12 การศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา carbapenem

จากการศึกษาของ Lucie Seyler และคณะ (7) ทำการศึกษาแบบ pharmacokinetic study ในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่ได้รับยา meropenem ขนาด 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมงและ

ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องจำนวน 22 ราย ทำการวัดระดับยาในกระแสเลือดหลังจากให้ยาในช่วง 48 ชั่วโมงของการรักษา พบว่าระดับยา meropenem ในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือ 4 เท่า MIC ไม่เพียงพอที่จะยับยั้งเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ได้ โดยได้ค่า PTA เท่ากับร้อยละ 81 ซึ่งต่ำกว่าค่าเป้าหมายที่ร้อยละ 90 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งไม่ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ ดังนั้นจึงต้องการขนาดยา meropenem ที่สูงขึ้นเพื่อให้ระดับยาถึงเป้าหมายการรักษา

จากการศึกษาของ Alexander R. Shaw และคณะ (28) ทำการศึกษาแบบ pharmacokinetic study ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องในเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยชาวตะวันตก เพื่อตรวจสอบอัตราการไหลของของเหลวจากการบำบัดทดแทนไต (effluent flow rate) ที่ส่งผลต่อความเข้มข้นของระดับยาที่เหมาะสมในกระแสเลือด โดยการจำลองผู้ป่วยด้วยวิธี Monte Carlo simulation จำนวน 5000 ราย ที่ได้รับยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ รวมถึงยา meropenem ที่เป็นยาในกลุ่ม carbapenem ซึ่งทำการคำนวณระดับยาในกระแสเลือดหลังจากให้ยาในช่วง 72 ชั่วโมงของการรักษา และใช้ effluent flow rate อยู่ที่ 20 และ 35 mL/kg/h ตามแนวทางการรักษา KDIGO guidelines พบว่า ระดับยา meropenem ในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือ 1 เท่า MIC ทั้ง effluent flow rate ที่ 20 และ 35 mL/kg/h นั้น เพียงพอที่จะยับยั้งเชื้อได้ โดยได้ค่า PTA มีค่ามากกว่าร้อยละ 90 ซึ่งถือว่าถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษาของ Mahesh N. Samtani และคณะ (36) ทำการศึกษาแบบ pharmacokinetic study ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องในเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยชาวตะวันตก เพื่อต้องการทราบถึงขนาดยา doripenem ที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤติที่ได้รับได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องในรูปแบบของ CVVH และ CVVHDF โดยการจำลองด้วยวิธี Monte Carlo simulation จำนวน 5000 ราย ทำการคำนวณระดับยาในกระแสเลือดหลังจากให้ยาในช่วง 12 ชั่วโมงของการรักษา พบว่า MIC ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 µg/mL ขนาดยาที่แนะนำใน mode CVVH ที่มี estimated CrCL \leq 30 mL/min และ mode CVVHDF ที่มี estimated CrCL \leq 5 mL/min คือ 250 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง และขนาดยาที่แนะนำใน mode CVVHDF ที่มี estimated CrCL 5 – 30 mL/min คือ 500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง โดยได้ค่า PTA เท่ากับร้อยละ 81

จากการศึกษาของ Douglas N. Fish และคณะ (33) ทำการศึกษาแบบ prospective open-label study ในผู้ป่วยวิกฤติที่ได้รับได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง ในรูปแบบ CVVH และ CVVHDF เพื่อดูประสิทธิภาพของยา imipenem ในการยับยั้งเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* พบว่า MIC ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 µg/mL ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับสามารถเข้าถึงเป้าหมายในการรักษาได้ โดยมียาในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือ MIC ที่มากกว่าร้อยละ 40 MIC ที่

เท่ากับ 8 µg/mL ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับไม่สามารถเข้าถึงเป้าหมายในการรักษาได้ โดยมียาในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือ MIC ร้อยละ 34

จากการศึกษาของ Rachel F. Eyler และคณะ (34) ทำการศึกษาแบบ pharmacokinetic study ในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยจำนวน 8 ราย เพื่อต้องการทราบถึงขนาดยา ertapenem ที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องในรูปแบบของ CVVH และ CVVHDF พบว่า MIC ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 µg/mL ขนาดยา 1 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยทั้ง 8 รายสามารถเข้าถึงเป้าหมายในการรักษาได้ โดยมียาในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือ MIC ที่มากกว่าร้อยละ 40 โดยได้ค่า PTA มีค่ามากกว่าร้อยละ 96 ซึ่งถือว่าถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 2.10 สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา carbapenem

การศึกษา	จำนวน	รูปแบบการศึกษา	ผลการศึกษา
Lucie Seyler และคณะ	22 ราย	prospective pharmacokinetic study	<ul style="list-style-type: none"> • ให้ยา meropenem ขนาด 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง • Total meropenem clearance เท่ากับ 88.7 มิลลิลิตรต่อนาที • ระดับยา meropenem ในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือ 4 เท่า MIC ไม่เพียงพอที่จะยับยั้งเชื้อได้ โดยค่า PTA เท่ากับร้อยละ 81 ซึ่งไม่ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ • การศึกษาได้แนะนำการกำหนดยาในขนาดสูงหรือเพิ่มเวลาในการหยดยาให้นานขึ้นเพื่อคงระดับยาในเลือดให้เพียงพอตลอดช่วงระยะเวลาในการให้ยา
Alexander R. Shaw และคณะ	5000 ราย	pharmacokinetic study	<ul style="list-style-type: none"> • ให้ยา meropenem ขนาด 2 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง , 1 กรัม LD 500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง , 1 กรัม LD 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง , 976 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง , 1063 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง , 625 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง , 686 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง

			<ul style="list-style-type: none"> • Non-renal meropenem clearance เท่ากับ 54.9 มิลลิลิตรต่อนาที • ระดับยา meopenem ในรูปแบบอิสระที่อยู่ในเนื้อเยื่อ 1 เท่า MIC ทั้ง effluent flow rate ที่ 20 และ 35 mL/kg/h นั้น เพียงพอที่จะยับยั้งเชื้อได้ โดยได้ค่า PTA มีค่ามากกว่าร้อยละ 90 ซึ่งถือว่าถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์
--	--	--	---

ตารางที่ 2.10 สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา carbapenem (ต่อ)

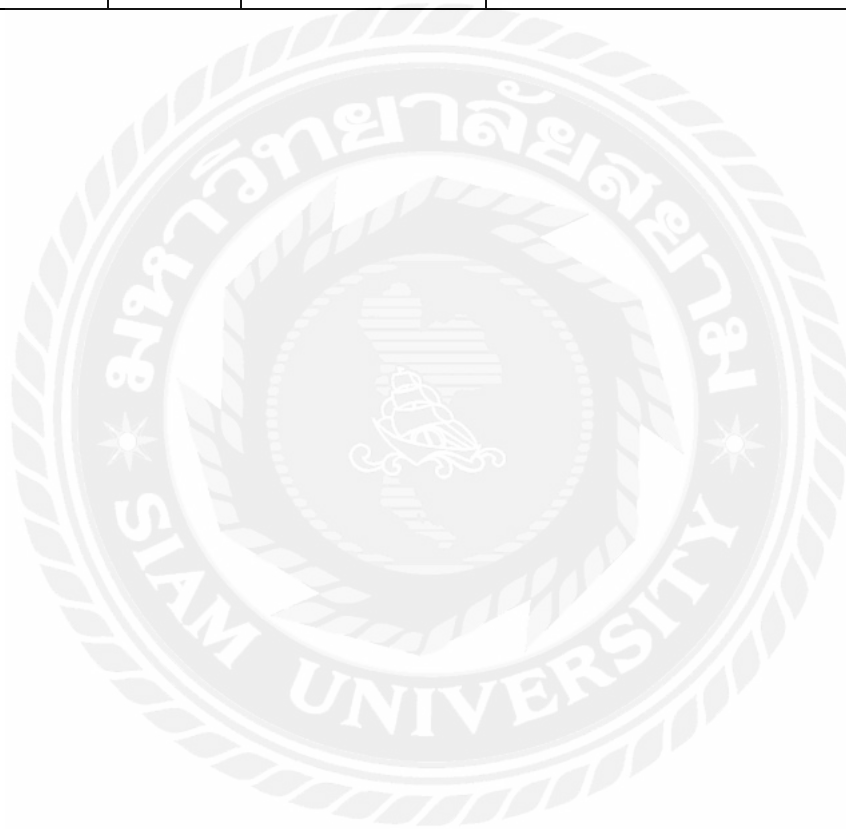
การศึกษา	จำนวน	รูปแบบการศึกษา	ผลการศึกษา
Mahesh N. Samtani และคณะ	5000 ราย	pharmacokinetic study	<ul style="list-style-type: none"> • ให้ยา doripenem ขนาด 500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง, 250 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง, 250 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง และ 365 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง • Non-renal doripenem clearance ใน CVVH และ CVVHD เท่ากับ 3.7 และ 4.7 ลิตรต่อชั่วโมง ตามลำดับ • MIC ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 mcg/mL ขนาดยาที่แนะนำใน mode CVVH ที่มี estimated CrCL \leq 30 mL/min และ mode CVVHDF ที่มี estimated CrCL \leq 5 mL/min คือ 250 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง และขนาดยาที่แนะนำใน mode CVVHDF ที่มี estimated CrCL 5 – 30 mL/min คือ 500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง โดยค่า PTA ที่ได้จากการศึกษามีค่ามากกว่าร้อยละ 90
Douglas N. Fish และคณะ	12 ราย	Prospective open-label study	ทำการศึกษาในผู้ป่วยวิกฤติที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องในรูปแบบ CVVH และ CVVHDF

			<ul style="list-style-type: none"> • ให้อยา imipenem ขนาด 500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมงและ 500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง • Non-renal imipenem clearance ใน mode CVVH และ mode CVVHD เท่ากับ 109.0 ± 24.0 และ 120.0 ± 32.0 มิลลิลิตรต่อนาที ตามลำดับ • MIC ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ $2 \mu\text{g/mL}$ พบว่าขนาดยาทั้งสองขนาดที่ผู้ป่วยได้รับสามารถเข้าถึงเป้าหมายในการรักษาได้ โดยมียาในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือ MIC ที่
--	--	--	--

ตารางที่ 2.10 สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา carbapenem (ต่อ)

การศึกษา	จำนวน	รูปแบบการศึกษา	ผลการศึกษา
			<p>มากกว่าร้อยละ 40</p> <ul style="list-style-type: none"> • MIC ที่เท่ากับ $8 \mu\text{g/mL}$ ยาทั้งสองขนาดไม่สามารถเข้าถึงเป้าหมายในการรักษาได้ โดยมียาในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือ MIC ร้อยละ 34
Rachel F. Eyer และคณะ	8 ราย	pharmacokinetic study	<ul style="list-style-type: none"> • ทำการศึกษาในผู้ป่วยวิกฤติที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องในรูปแบบ CVVHD และ CVVHDF (CVVHD/F) • ให้อยา ertanem ขนาด 500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง 500 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง 750 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง และ 1 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง • CLS (systemic unbound clearance) เท่ากับ 48 มิลลิลิตรต่อนาที • CLD (unbound, unbound distribution clearances) เท่ากับ 115 มิลลิลิตรต่อนาที

			<ul style="list-style-type: none">• CLdial (dialytic clearance of unbound ertapenem) เท่ากับ 36 มิลลิลิตรต่อนาที• MIC ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 µg/mL พบว่า ยา ertapenem ขนาด 1 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง โดยมียาในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือ MIC ที่มากกว่าร้อยละ 40 พบผู้ป่วยทั้ง 8 ราย สามารถเข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชศาสตร์ที่ตั้งไว้ โดยได้ค่า PTA มีค่ามากกว่าร้อยละ 96
--	--	--	--



บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบทดลอง (experimental research) ประเภทการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics study) เพื่อทำนายระดับยาในเลือดของผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยจำลองโดยใช้โปรแกรม Monte Carlo simulation และเปรียบเทียบขนาดยาที่เหมาะสมของกลุ่มยา carbapenem ในผู้ป่วยชาวเอเชียและชาวตะวันตก

3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

3.2.1 ประชากร คือ ผู้ป่วยภาวะวิกฤตจำลองไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

3.2.2 กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่ผู้ทำการวิจัยกำหนดค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ จากการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์ก่อนหน้านี้ โดยมีการกำหนดน้ำหนัก ค่าการกระจายของยา ค่าการขจัดออกของยาที่ไม่ได้ผ่านไต ของผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน และได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง นำมาวิเคราะห์ด้วยวิธี Monte Carlo simulation เพื่อหาขนาดยาในกลุ่ม carbapenem และ cefepime ที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง

3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

3.3.1 การรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยจากฐานข้อมูลและในงานวิจัยก่อนหน้านี้จะใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ Microsoft excel ในการบันทึกข้อมูลต่างๆ ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป คือน้ำหนัก และข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ non-renal clearance, volume of distribution,

half-life, elimination rate constant, free fraction และ seiving coefficient จากนั้นคำนวณระดับยาในเลือดของผู้ป่วย และประเมิน probability target attainment

3.3.2 โปรแกรมช่วยในการวิเคราะห์ขนาดของยากลุ่ม carbapenem และ cefepime ที่ใช้ในผู้ป่วยจำลองในวิธี Monte Carlo simulation ได้แก่ โปรแกรม Oracle crystal ball®

3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูลและแหล่งที่มาของข้อมูล

3.4.1 เก็บรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้รับการตีพิมพ์มาก่อนหน้านี้ ของผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องและได้รับยากลุ่ม carbapenem ได้แก่ ยา meropenem, imipenem, doripenem และ ertapenem รวมถึงยา cefepime

3.4.2 แหล่งที่มาของข้อมูล ฐานข้อมูลผู้ป่วยวิกฤตเชื้อชาติเอเชียจากการศึกษา The Epidemiology and Prognostic Factors for Mortality in Intensive Care Unit Patients with Acute Kidney Injury in Southeast Asia (38) และฐานข้อมูลผู้ป่วยวิกฤตเชื้อชาติตะวันตกจากการศึกษา Antibiotic Dosing in Continuous Renal Replacement Therapy (29) ซึ่งแสดงในตารางที่ 3.1 – 3.4

ตารางที่ 3.1 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (41-52)

Pharmacokinetic parameters Mean±SD (range limits)	CVVH		CVVHD	
	Asian	Western	Asian	Western
Weight (kg)	60.72±14.5 (≥40)	75.4±18.4 (≥40)	60.72±14.5 (≥40)	75.4±18.4 (≥40)
Vd (L/kg)	0.39±0.14 (0.08-1.07)			
CL _{NR} (mL/min)	56.77±45.47 (0-251.55)			
Free fraction	0.79±0.09 (0-1)			
SC or SA	0.965±0.179 (0.21-1)		0.85±0.23 (0.35-1)	

ตารางที่ 3.2 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา imipenem ที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (33, 54-59)

Pharmacokinetic parameters Mean±SD (range limits)	CVVH		CVVHD	
	Asian	Western	Asian	Western
Weight (kg)	60.72±14.5 (≥40)	75.4±18.4 (≥40)	60.72±14.5 (≥40)	75.4±18.4 (≥40)
Vd (L/kg)	0.36±0.12 (0.15-0.75)			
CL _{NR} (mL/min)	101.07± 28.42 (52.51-167.67)			
Free fraction	0.8±0.16 (0-1)			
SC or SA	1.00±0.20 (0-1)		0.705±0.14 (0-1)	

ตารางที่ 3.3 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา doripenem ที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (8, 60-63)

Pharmacokinetic parameters Mean±SD (range limits)	CVVH		CVVHD	
	Asian	Western	Asian	Western
Weight (kg)	60.72±14.5 (≥40)	75.4±18.4 (≥40)	60.72±14.5 (≥40)	75.4±18.4 (≥40)
Vd (L/kg)	0.47±0.26 (0.20-1.76)			
CL _{NR} (mL/min)	51.20±45.00 (34-183)			
Free fraction	0.92±0.18 (0-1)			
SC or SA	0.49±0.27 (0.089-0.67)		0.58±0.31 (0.064-1)	

ตารางที่ 3.4 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (4, 63-65)

Pharmacokinetic parameters Mean±SD (range limits)	CVVH		CVVHD	
	Asian	Western	Asian	Western
Weight (kg)	60.72±14.5 (≥40)	75.4±18.4 (≥40)	60.72±14.5 (≥40)	75.4±18.4 (≥40)
Vd (L/kg)	0.205±0.055 (0.13-0.34)			
CL _{NR} (mL/min)	51.2±45 (34-183)			
Free fraction	0.92±0.18 (0-1)			
SC or SA	0.21±0.06 (0-1)			

ตารางที่ 3.5 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา cefepime ที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (4, 63-65)

Pharmacokinetic parameters Mean±SD (range limits)	CVVH		CVVHD	
	Asian	Western	Asian	Western
Weight (kg)	60.72±14.5 (≥40)	75.4±18.4 (≥40)	60.72±14.5 (≥40)	75.4±18.4 (≥40)
Vd (L/kg)	0.5 ± 0.23 (0.21–1.11)			
CL _{NR} (mL/min)	24.33 ± 11.25 (13–44)			
Free fraction	0.79 ± 0.09 (0.72–0.85)			
SC or SA	0.79 ± 0.15 (0.47–0.92)			

3.5 วิธีการดำเนินงาน

3.5.1 จัดทำโครงการวิจัย

3.5.2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

3.5.3 สร้างสมการ pharmacokinetic model ในการคำนวณชนิด one compartment ซึ่งมีการขจัดยาแบบ first order เพื่อคำนวณหาระดับยาในเลือดจากพารามิเตอร์ของผู้ป่วยวิกฤตโดยใช้ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม carbapenem จากการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์มาก่อนหน้านี้ ในช่วงเวลา 48 ชั่วโมงของการให้ยาในรูปแบบการให้ยาต่างๆ

3.5.4 ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์จากงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป เช่น น้ำหนัก และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ non-renal clearance, volume of distribution, half-life, elimination rate constant, free fraction และ sieving coefficient จากงานวิจัยที่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม carbapenem และ cefepime ที่ได้รับการตีพิมพ์ก่อนหน้านี้ และจากฐานข้อมูลผู้ป่วยวิกฤตชาวเอเชีย The Epidemiology and Prognostic Factors for Mortality in intensive Care Unit Patient with Acute Kidney Injury in Southeast Asia (38) และจากฐานข้อมูลผู้ป่วยวิกฤตชาวตะวันตกจากการศึกษา Antibiotic Dosing in Continuous Renal Replacement Therapy (29)

3.5.5 บันทึกข้อมูลลงในโปรแกรม Microsoft Excel ในคอมพิวเตอร์

3.5.6 ทำการจำลองผู้ป่วยจำนวน 5000 คนในแต่ละ regimen ของขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง ด้วยโปรแกรม Oracle Crystal ball® โดยวิธีการ Monte Carlo simulation ซึ่งขนาดยาดังกล่าวมาจากเอกสารอ้างอิงต่างๆ เช่น การศึกษา หนังสือ บทความทางวิชาการ บทความวิจัย และเอกสารคำแนะนำขนาดยาที่ใช้ทางคลินิก เป็นต้น

3.5.7 กำหนดเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ คือ มีร้อยละของระดับยาในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือระดับยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้ออย่างน้อยร้อยละ 40 หรือ 70 ต่อระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ โดยมีระดับยาอย่างน้อย 1 หรือ 4 เท่าในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือระดับยาที่ต่ำที่สุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa*

3.5.8 ศึกษาปัจจัยด้านเภสัชพลศาสตร์ ที่มีผลกระทบต่อผู้ป่วยโดยทำการเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์

3.5.8.1 การกำหนด MIC เป็นจำนวน 1 และ 4 เท่าของค่า MIC

3.5.8.2 กำหนด effluent flow rate เป็น 20, 25 และ 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

3.5.9 ทำการวิเคราะห์ข้อมูลระดับยาในเลือดในแต่ละ regimen ของยาแต่ละชนิดเพื่อคำนวณหา probability target attainment (PTA) โดยนำข้อมูลที่ได้นำมาวิเคราะห์เพื่อหาขนาดยา carbapenem ที่เหมาะสมจากการพิจารณาค่าทางเภสัชพลศาสตร์ ได้แก่ ร้อยละของระดับยาในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือระดับยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อเป็นจำนวน 1 และ 4 เท่าของช่วงเวลาการให้ยาอย่างน้อยร้อยละ 40 หรือ 70 ต่อระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ และเป็นขนาดยาที่เข้าสู่เป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์อย่างน้อยร้อยละ 90 ของผู้ป่วยจำลองโดยเป็นขนาดยาที่ต่ำที่สุด

3.5.10 เปรียบเทียบหาขนาดยาที่เหมาะสมที่สามารถเข้าถึงเป้าหมายการรักษาในผู้ป่วยจำลองมากกว่าร้อยละ 90 จากผู้ป่วยจำลองทั้งหมดที่เป็นชาวเอเชียและชาวตะวันตก และต้องเป็นขนาดยาที่ต่ำที่สุด

3.5.11 อภิปรายและสรุปรายงานผลการวิจัย

3.5.12 เขียนรายงานวิจัย

3.5.13 นำเสนอผลการวิจัย

3.6 การวิเคราะห์และแปลผลข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลที่รวบรวมได้นั้น ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ในการอธิบายและวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วย เช่น สถิติที่ใช้ได้แก่ ร้อยละ (%) ค่าเฉลี่ย (\bar{x}) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยชาวเอเชียและชาวตะวันตก

3.7 ระยะเวลาในการทำการวิจัย

กันยายน 2560 – กันยายน 2561

บทที่ 4

ผลการวิจัยและการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำลอง

ผู้ป่วยจำลองในการศึกษานี้ คือ ผู้ป่วยที่ผู้ทำการวิจัยกำหนดค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้รับการตีพิมพ์ก่อนหน้านี้และมีการกำหนดน้ำหนักของผู้ป่วยซึ่งได้มาจากฐานข้อมูลผู้ป่วยจากการศึกษา The Epidemiology and Prognostic Factors for Mortality in Intensive Care Unit Patients with Acute Kidney Injury in Southeast Asia โดยนำข้อมูลผู้ป่วยจากประเทศไทย ฟิลิปปินส์ และลาวทั้งหมดจำนวน 7,194 คน มาวิเคราะห์และตัดข้อมูลบางส่วนออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีข้อมูลซ้ำกัน ผู้ป่วยที่ข้อมูลไม่ครบ ผู้ป่วยที่เกิดปี 1998 ขึ้นไป ผู้ป่วยที่มี actual body weight และ ideal body weight น้อยกว่า 40 กิโลกรัม จะเหลือจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 6,644 คน จะมีค่าเฉลี่ยน้ำหนักอยู่ที่ 60.09 กิโลกรัม และข้อมูลน้ำหนักผู้ป่วยชาวตะวันตกได้จากการศึกษาของ Shaw AR และคณะในปี 2005 ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 29,269 คน และมีค่าเฉลี่ยน้ำหนักอยู่ที่ 75.40 กิโลกรัม จากนั้นนำมาวิเคราะห์ด้วยวิธี Monte Carlo Analysis โดยผู้ป่วยจำลองในการทดลองนั้นควรมีค่าใกล้เคียงกับผู้ป่วยจริง ซึ่งจะทำให้ผลการวิเคราะห์ที่ได้ออกมา นั้น มีประสิทธิภาพและน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

เมื่อนำผลที่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยจำลองในการศึกษาเปรียบเทียบกับค่าเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องที่ได้รับการตีพิมพ์มาก่อนหน้าของยากลุ่ม carbapenem และยา cefepime โดยกำหนด effluent rate ที่ 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง พบว่าค่าการขจัดยาออกจากร่างกายทางช่องทางอื่นๆ และค่าครึ่งชีวิตของยามีค่าใกล้เคียงกัน ซึ่งจะเห็นได้ว่าค่าพารามิเตอร์ของผู้ป่วยจำลองการศึกษาของเรา มีความคล้ายกับผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันภาวะวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องที่ได้รวบรวมค่าพารามิเตอร์มาจากเอกสารที่ได้รับการตีพิมพ์มาก่อนหน้านี้ในทุกรูปแบบการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง แสดงผลดังตารางที่ 4.1 แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลที่แสดงในตารางที่ 4.1 นั้น ยังพบว่า อัตราเร็วของการไหล และค่าการขจัดยาออกจากเครื่องฟอกไตของยา ertapenem มีความแตกต่างกัน เนื่องจากข้อจำกัดของจำนวนผู้ป่วยและจำนวนข้อมูลจากการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์ก่อนหน้านี้

ตารางที่ 4.1 แสดงถึงการเปรียบเทียบค่าการขจัดยาออกจากร่างกายทางช่องทางอื่นๆ และค่าครึ่งชีวิตของยา carbapenem ในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทุกรูปแบบ โดยกำหนดอัตราการไหล 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง กับข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาที่ตีพิมพ์มาก่อนหน้านี้

Pharmacokinetic parameters		Meropenem	Doripenem	Imipenem	Ertapenem	Cefepime
CL _{NR} (mL/min)	MCS	14.53 – 95.99	36.43 – 98.13	74.91 – 122.87	8.31 – 12.47	13.00–43.99
	Publication study	22.80 – 48.40	40.25 – 106.13	85.00 – 133.00	8.10 – 13.90	13–44
T _{1/2} (hr)	MCS	2.21 – 8.63	2.46 – 9.74	1.78 – 4.12	8.58 – 14.34	2.46 – 9.74
	Publication study	4.41–8.33	4.20 – 11.60	1.47 – 4.27	6.30 – 7.1	4.20 – 11.60

4.2 ขนาดยาที่เหมาะสมของยา carbapenem และ cefepime ด้วยวิธี Monte Carlo simulation

จากการศึกษาพบว่าขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบันเพื่อใช้สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องที่ 1 เท่าของ MIC พบว่าทุกขนาดยาที่แนะนำสามารถเข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ แต่การศึกษาที่ 4 เท่าของ MIC นั้น พบว่าขนาดยาที่แนะนำส่วนใหญ่ไม่สามารถเข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ได้ ดังนั้นจึงทำการทดลองเพิ่มขนาดยา ซึ่งขนาดยาที่เหมาะสมที่สามารถเข้าถึงเป้าหมายที่กำหนดไว้ข้างต้นด้วยอัตราการไหลของ effluent rate ที่ 20 – 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง ตามคำแนะนำของ KDIGO เป็นดังนี้

4.2.1 ขนาดยาที่เหมาะสมของ meropenem โดยผลการศึกษาที่ 1 เท่าของ MIC พบว่าขนาดยาที่เหมาะสมในทุก effluent rate และ ทุก mode ทั้งในผู้ป่วยชาวเอเชียและชาวตะวันตกเป็นขนาดยาเดียวกันคือ 500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ซึ่งจะต่ำกว่าขนาดยาที่แนะนำและผลการศึกษาที่ 4 เท่าของ MIC มีขนาดยาที่เหมาะสมที่ effluent rate ที่ 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง คือ ขนาด 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง ถ้าเปลี่ยน mode ของ CRRT เป็น CVVHD และเพิ่ม effluent rate จำเป็นที่จะต้องเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับชาวตะวันตกพบว่าขนาดยาที่ใช้จะต้องเป็นขนาดยาที่สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยชาวเอเชีย

4.2.2 ขนาดยาที่เหมาะสมของ imipenem โดยผลการศึกษาที่ 1 เท่า ของ MIC พบว่าขนาดยาที่เหมาะสมในทุก effluent rate และ ทุก mode ทั้งในผู้ป่วยชาวเอเชียและชาวตะวันตกนั้นเป็นขนาดยาเดียวกันคือ 500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบัน คือ 250 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง จะเห็นว่า ขนาดยาที่ได้จากการศึกษาสามารถปรับการบริหารยาให้เป็นทุก 12 ชั่วโมงได้ ซึ่งจะสะดวกกว่าการบริหารทุก 8 ชั่วโมง และผลการศึกษาที่ 4 เท่า ของ MIC ขนาดยาที่เหมาะสมในทุก effluent rate และ ทุก mode ทั้งในผู้ป่วยชาวเอเชียและชาวตะวันตก คือ ขนาด 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ซึ่งจะเป็นขนาดที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำในปัจจุบัน

4.2.3 ขนาดยาที่เหมาะสมของ doripenem โดยผลการศึกษาที่ 1 เท่าของ MIC พบว่าขนาดยาที่เหมาะสม คือ 250 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เมื่อเพิ่ม effluent rate เป็น 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง และเปลี่ยนเป็น mode CVVHD จะต้องเพิ่มขนาดยาขึ้นเป็น 500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง และผลการศึกษาที่ 4 เท่าของ MIC ใน effluent rate ที่ 20 – 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

จะมีขนาดยาที่เหมาะสมคือ 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง เมื่อเพิ่ม effluent rate เป็น 35 มิลลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมงและเปลี่ยนเป็น mode CVVHD จะต้องเพิ่มขนาดยาขึ้นเป็น 750 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดยากับกลุ่มผู้ป่วยชาวตะวันตก พบว่าจะต้องใช้ขนาดยาที่เพิ่มสูงขึ้น ใน mode ของ CVVH แบบ pre-dilution และ mode CVVHD

4.2.4 ขนาดยาที่เหมาะสมของ ertapenem โดยผลการศึกษาที่ 1 เท่าของ MIC ขนาดยาที่เหมาะสมของผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียคือ 250 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง และผลการศึกษาที่ 4 เท่าของ MIC ขนาดยาที่เหมาะสมคือ 1 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดยาที่เหมาะสมในกลุ่มผู้ป่วยชาวตะวันตกพบว่า ที่ effluent rate ที่ 35 มิลลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง และใน mode ของ CVVH แบบ post-dilution และ mode CVVHD จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้น

4.2.5 ขนาดยาที่เหมาะสมของ cefepime โดยผลการศึกษาที่ 1 เท่าของ MIC ขนาดยาที่เหมาะสมของผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียคือ 500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง และผลการศึกษาที่ 4 เท่าของ MIC ขนาดยาที่เหมาะสมคือ 2 กรัม ตามด้วย 1.5-1.75 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดยาที่เหมาะสมในกลุ่มผู้ป่วยชาวตะวันตกพบว่า ที่ effluent rate ที่ 35 มิลลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้น โดยแสดงรายละเอียดของขนาดยาที่เหมาะสมของยาในกลุ่ม carbapenem และ cefepime แสดงในตารางที่ 4.2 – 4.6 ดังนี้

ตารางที่ 4.2 แสดงขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมในการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* (MIC = 2 µg/mL) จากการทำให้ MCS

Meropenem		Asian sized body weight			Western sized body weight		
		CVVH Pre- dilution	CVVH Post- dilution	CVVHD	CVVH Pre- dilution	CVVH Post- dilution	CVVHD
At 1 time MIC	20 mL/kg/h	500 mg q 12 h			500 mg q 12 h		
	25 mL/kg/h						
	35 mL/kg/h						
At 4 time MIC	20 mL/kg/h	1 g q 12 h		1 g q 12 h	LD 1500 mg then 500 mg q 8 h		
	25 mL/kg/h	1 g q 12 h	1500 mg then 500 mg q 8 h	1500 mg then 1 g q 12 h			
	35 mL/kg/h	LD 1 g then 750 mg q 8 h		LD 1 g then 750 mg q 8 h			

ตารางที่ 4.3 แสดงขนาดยา imipenem ที่เหมาะสมในการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* (MIC = 2 µg/mL) จากการทำให้ MCS

Imipenem		Asian sized body weight			Western sized body weight		
		CVVH Pre- dilution	CVVH Post- dilution	CVVHD	CVVH Pre- dilution	CVVH Post- dilution	CVVHD
At 1 time MIC	20 mL/kg/h	500 mg q 12 h			500 mg q 12 h		
	25 mL/kg/h						
	35 mL/kg/h						
At 4 time MIC	20 mL/kg/h	1 g q 8 h			1 g q 8 h		
	25 mL/kg/h						
	35 mL/kg/h						

ตารางที่ 4.4 แสดงขนาดยา doripenem ที่เหมาะสมในการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* (MIC = 2 µg/mL) จากการทำ MCS

Doripenem		Asian sized body weight			Western sized body weight		
		CVVH Pre- dilution	CVVH Post- dilution	CVVHD	CVVH Pre- dilution	CVVH Post- dilution	CVVHD
At 1 time MIC	20 mL/kg/h	250 mg q 12 h			250 mg q 12 h		
	25 mL/kg/h	250 mg q 12 h			500 mg q 12 h		
	35 mL/kg/h	250 mg q 12 h		500 mg q 12 h	250 mg q 12 h	500 mg q 12 h	
At 4 time MIC	20 mL/kg/h	1 g q 12 h			1 g q 12 h		
	25 mL/kg/h	1 g q 12 h			1 g q 12 h		750 mg q 8 h
	35 mL/kg/h	1 g q 12 h		750 mg q 8 h	1 g q 12 h		750 mg q 8 h

ตารางที่ 4.5 แสดงขนาดยา ertapenem ที่เหมาะสมในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* (MIC = 2 µg/mL) จากการทำ MCS

Ertapenem		Asian sized body weight			Western sized body weight		
		CVVH Pre- dilution	CVVH Post- dilution	CVVHD	CVVH Pre- dilution	CVVH Post- dilution	CVVHD
At 1 time MIC	20 mL/kg/h	250 mg q 24 h			250 mg q 24 h		
	25 mL/kg/h						
	35 mL/kg/h				250 mg q 24 h	500 mg q 24 h	
At 4 time MIC	20 mL/kg/h	1 g q 24 h			1 g q 24 h		
	25 mL/kg/h						
	35 mL/kg/h				1 g q 24 h	1500 mg q 24 h	

ตารางที่ 4.6 แสดงขนาดยา cefepime ที่เหมาะสมในการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* (MIC = 8 µg/mL) จากการทำ MCS

Meropenem		Asian sized body weight			Western sized body weight		
		CVVH Pre- dilution	CVVH Post- dilution	CVVHD	CVVH Pre- dilution	CVVH Post- dilution	CVVHD
At 1 time MIC	20 mL/kg/h	1 g then 500 mg q 12 h			1 g then 500 mg q 12 h		
	25 mL/kg/h						
	35 mL/kg/h						
At 4 time MIC	20 mL/kg/h	2 g then 1.5-1.75 g q 8 h			2 g then 1.5-1.75 g q 8 h		
	25 mL/kg/h						
	35 mL/kg/h	2 g then 1.75 g Q8H			2 g q 8 h		

4.3 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา carbapenem ถึงเป้าหมายการรักษาในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษาด้วยรูปแบบการให้ยาแบบ continuous infusion

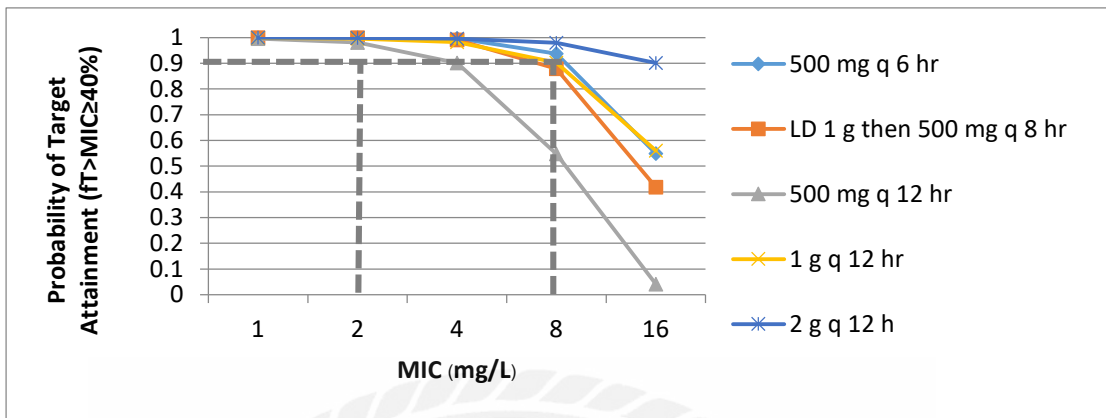
ความน่าจะเป็นของระดับยาในกลุ่ม carbapenem ที่ถึงเป้าหมายในการรักษา ซึ่งแสดงการเปรียบเทียบค่า PTA ในแต่ละรูปแบบของการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง ได้แก่ รูปแบบ CVVH แบบ pre-dilution และ post-dilution และรูปแบบ CVVHD ตาม effluent rate ที่ 20, 25 และ 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง โดยใช้ขนาดยาที่ได้มีการแนะนำในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง และจากการศึกษาพบว่า ขนาดยา carbapenem ที่ได้จากการศึกษามีแนวโน้มคล้าย ดังนั้นในบทนี้ขอยกตัวอย่างผลค่า PTA ของยา carbapenem ที่ทำการศึกษาในรูปแบบ CVVH post-dilution ในทุก effluent rate ที่ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ของผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียและชาวตะวันตก ในรูปที่ 4.1 – 4.8 (รายละเอียดทั้ง 3 รูปแบบ แสดงในภาคผนวก ก)

การแสดงผลสรุปค่า PTA ของยา meropenem, imipenem และ doripenem ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และผลสรุปค่า PTA ของยา ertapenem ในการ

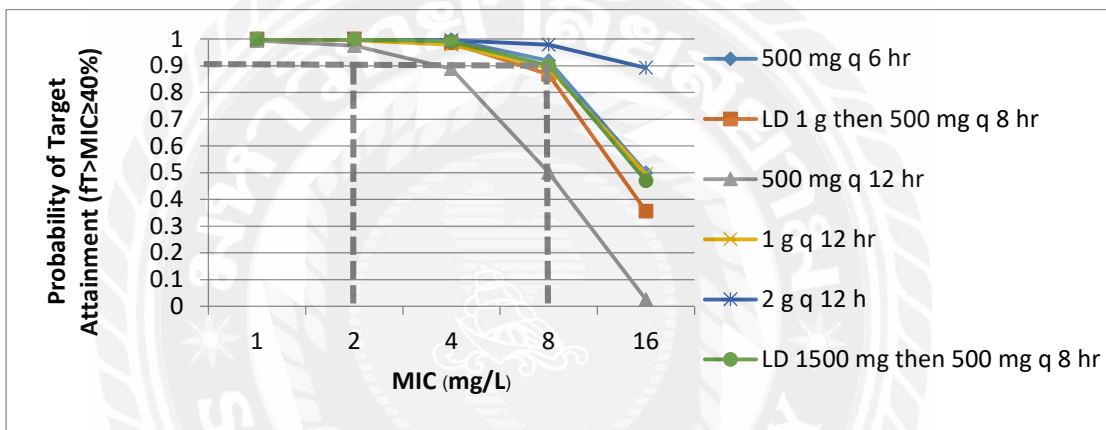
ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Staphylococcus aureus* ในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง โดยขนาดยา carbapenem ที่เหมาะสมประเมินจากร้อยละของช่วงเวลาอย่างน้อยร้อยละ 40 ที่มีระดับยาในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือระดับยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Staphylococcus aureus* ($2 \mu\text{g/mL}$) ที่จำนวน 1 เท่า (%fT/MIC) และ 4 เท่า (%fT/4MIC) ในระยะ 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา และขนาดยาต้องเข้าถึงเป้าหมายอย่างน้อยร้อยละ 90 จากผู้ป่วยจำลองทั้งหมด ร่วมกับต้องเป็นขนาดยาที่ต่ำที่สุด (รายละเอียดของค่า PTA แสดงในภาคผนวก ข)



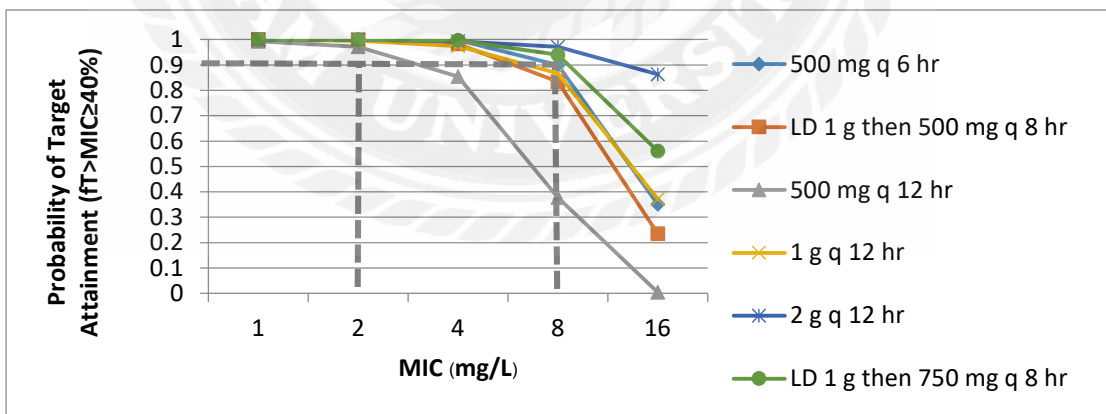
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

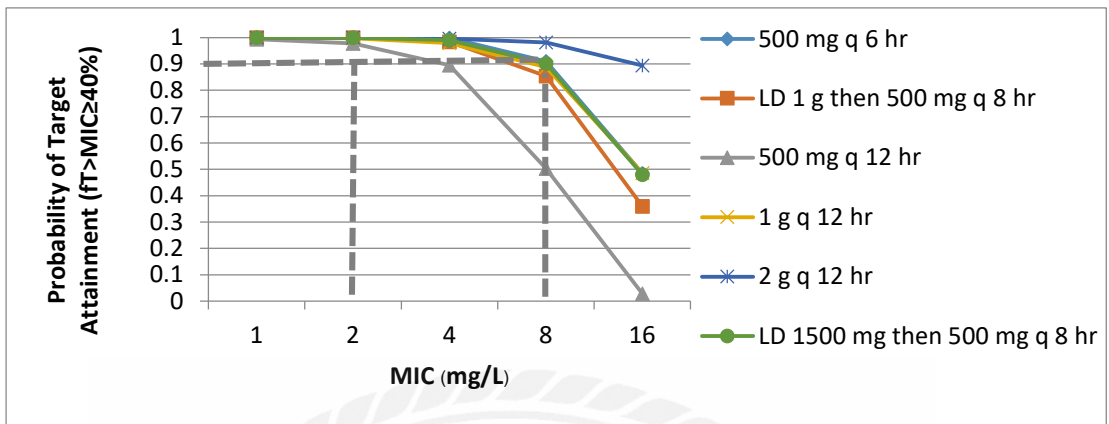


Effluent rate 35 mL/kg/hr

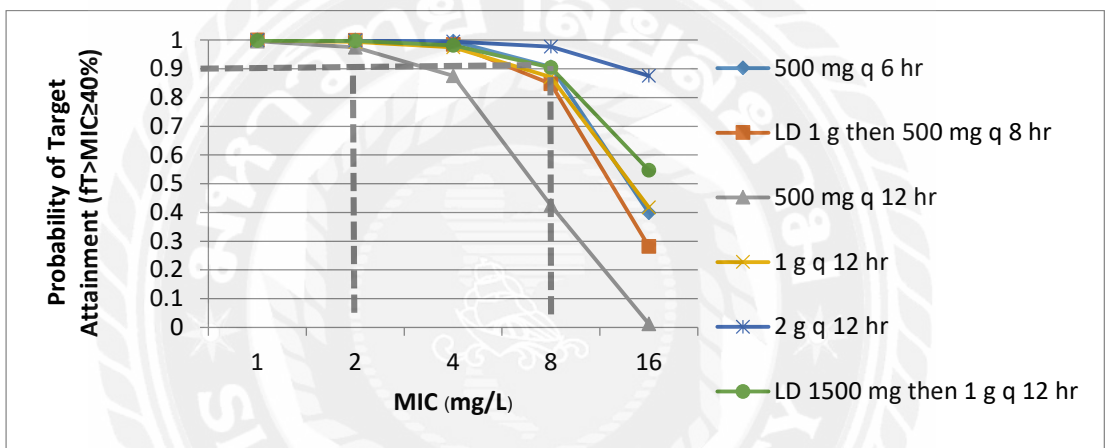


รูปที่ 4.1 แสดงค่า PTA ของยา meropenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ที่ทำการศึกษาในรูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วย effluent rate ที่ 20 – 35 mL/kg/hr ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชีย

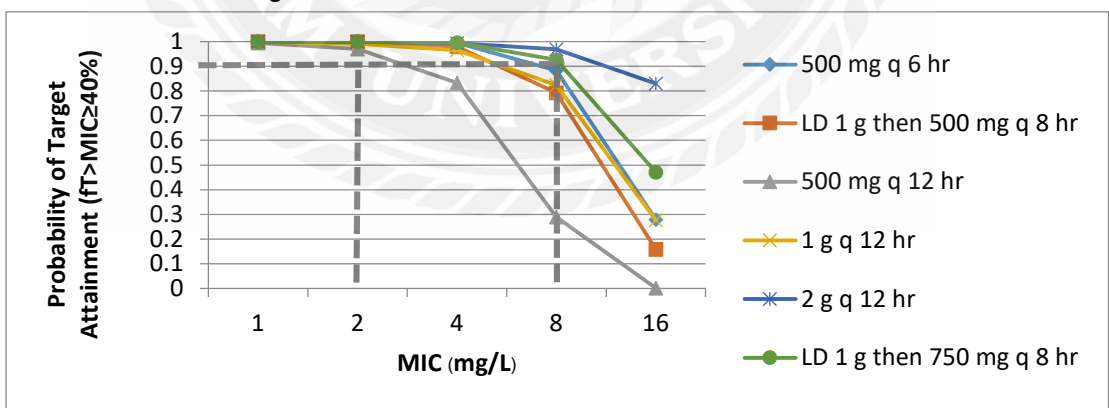
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

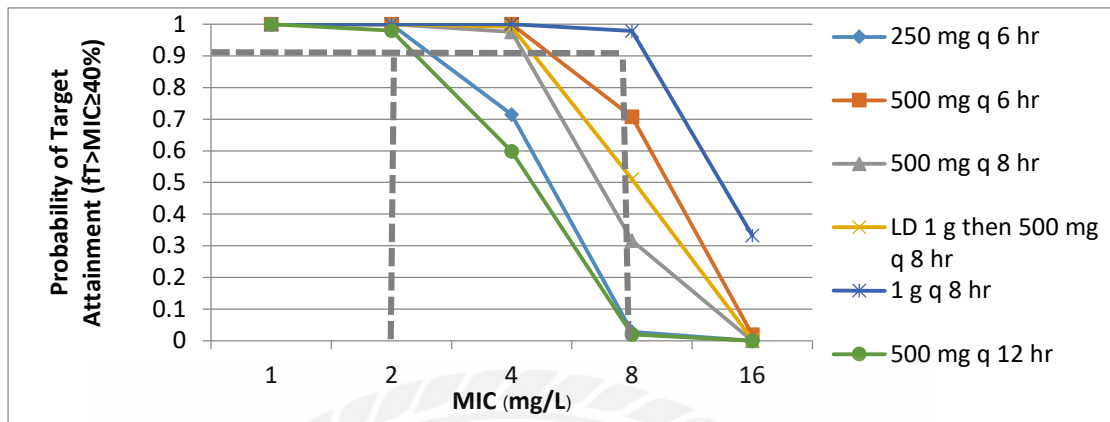


Effluent rate 35 mL/kg/hr

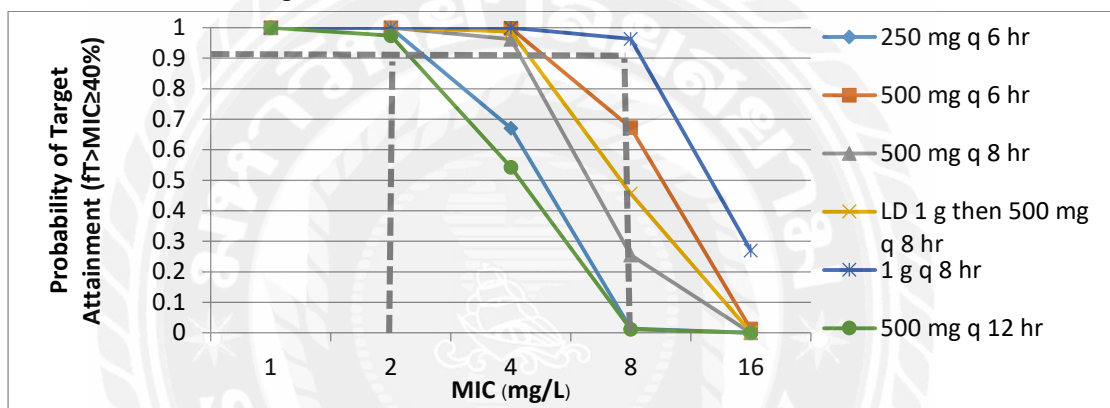


รูปที่ 4.2 แสดงค่า PTA ของยา meropenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ที่ทำการศึกษาในรูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วย effluent rate ที่ 20 – 35 mL/kg/hr ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตก

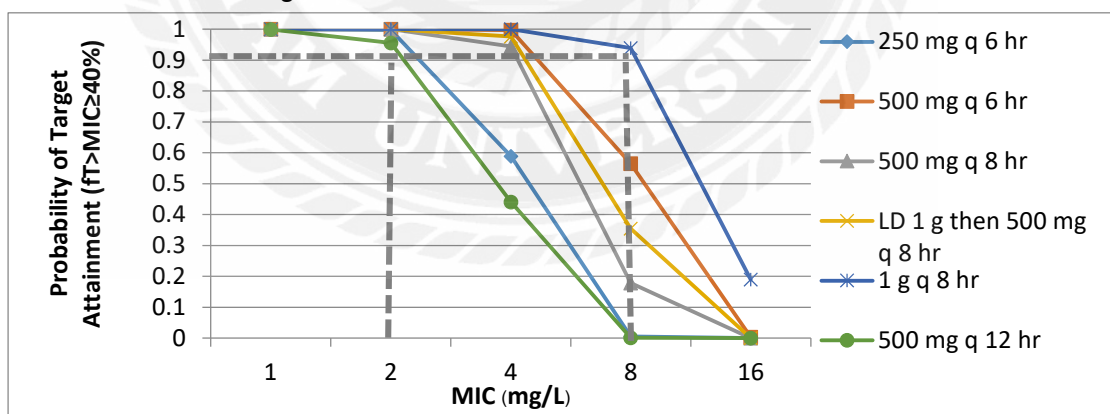
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

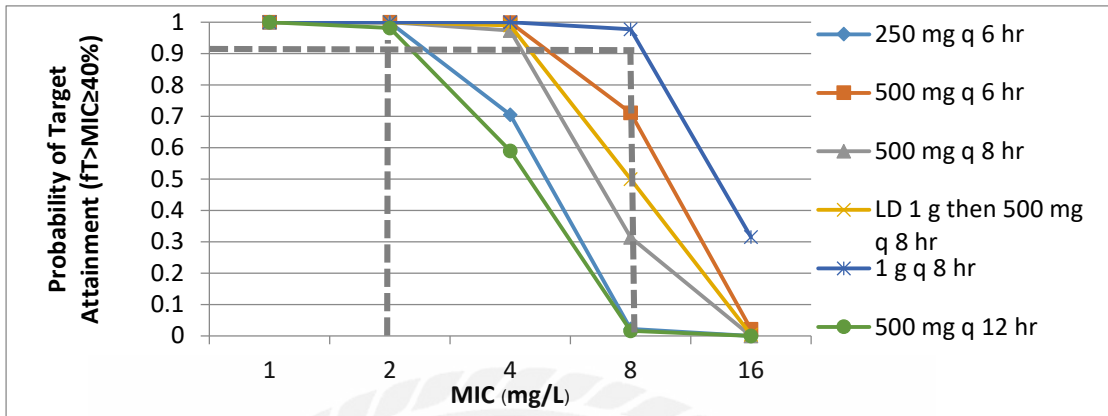


Effluent rate 35 mL/kg/hr

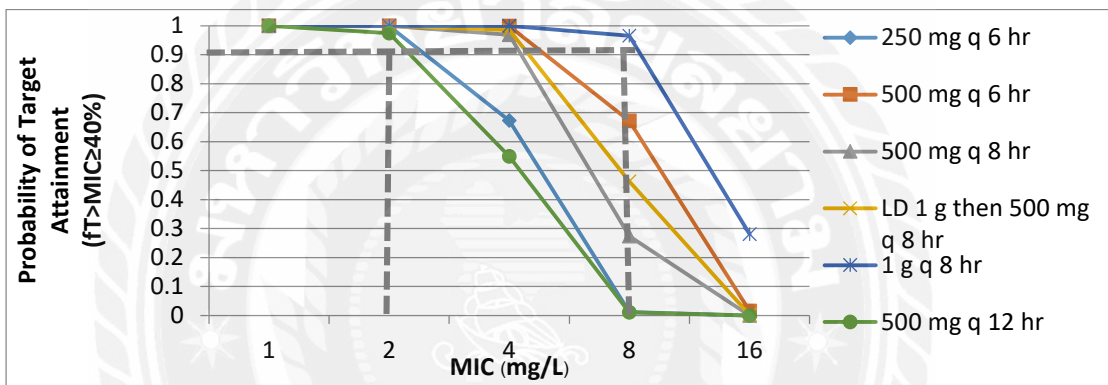


รูปที่ 4.3 แสดงค่า PTA ของยา imipenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ที่ทำการศึกษาใน รูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วย effluent rate ที่ 20 – 35 mL/kg/hr ในผู้ป่วยวิกฤติชาว เอเชีย

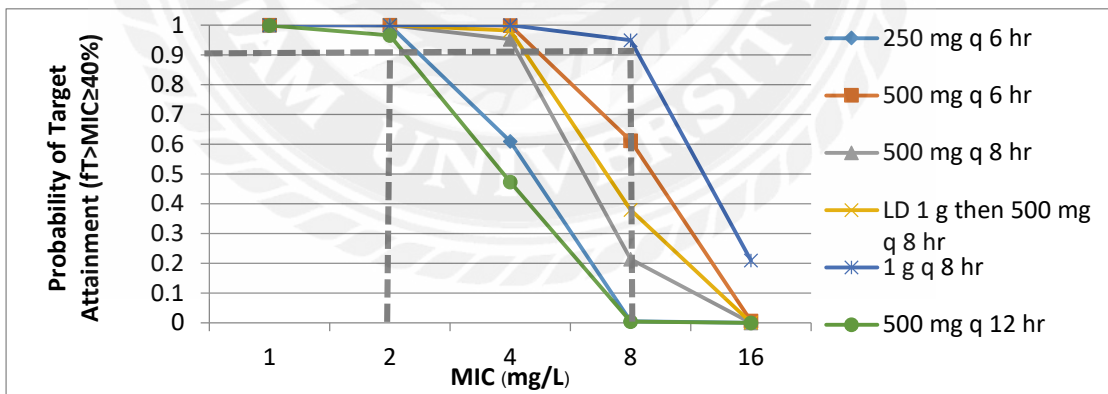
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

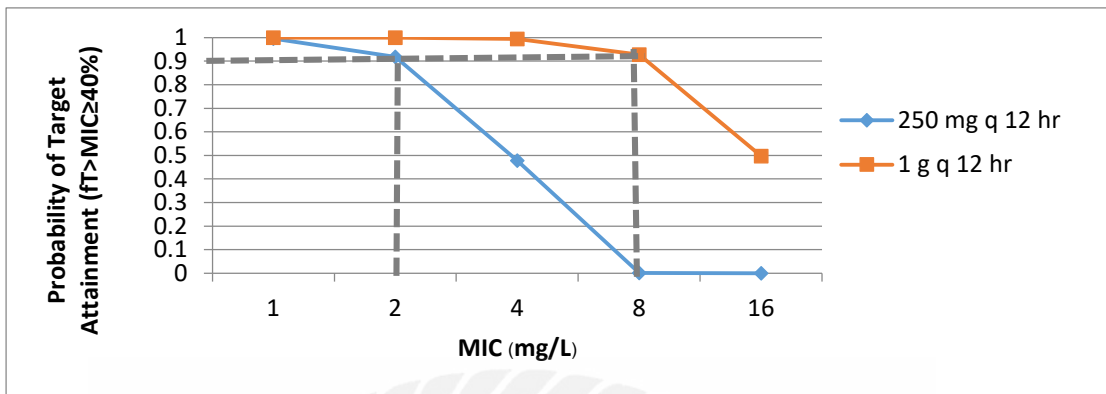


Effluent rate 35 mL/kg/hr

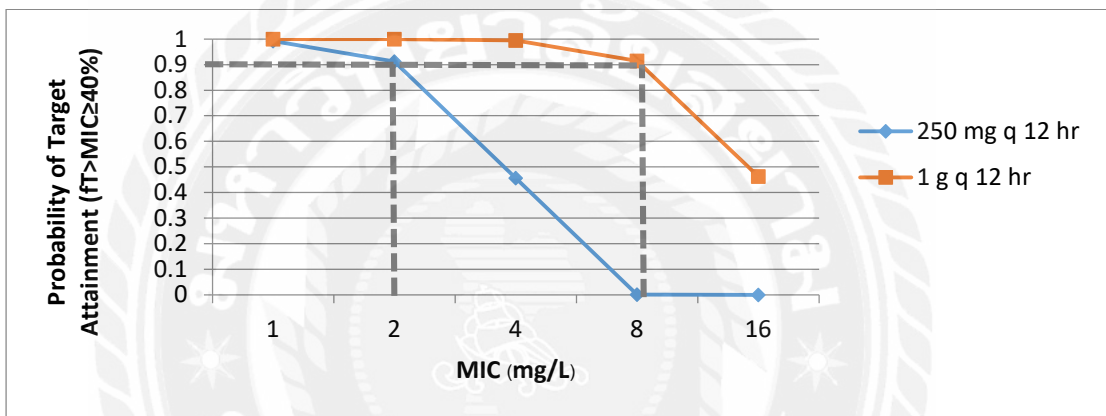


รูปที่ 4.4 แสดงค่า PTA ของยา imipenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ที่ทำการศึกษาในรูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วย effluent rate ที่ 20 – 35 mL/kg/hr ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตก

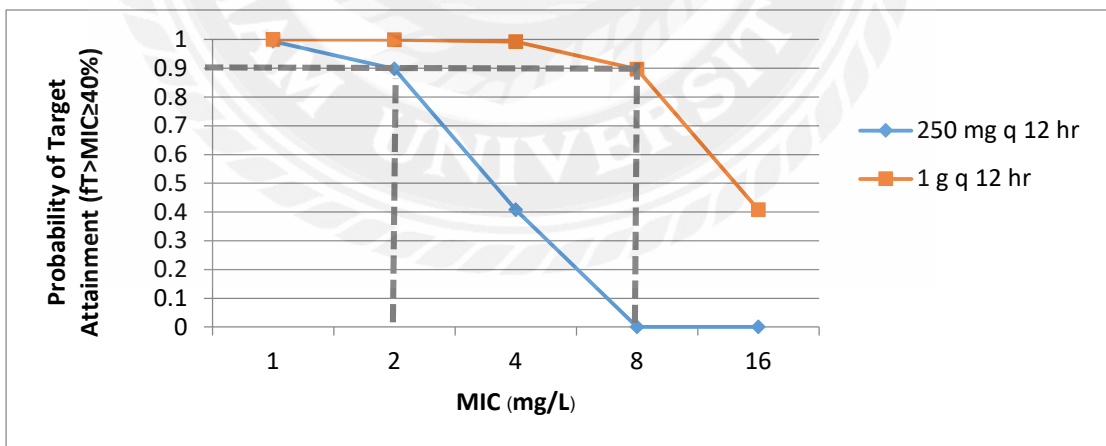
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

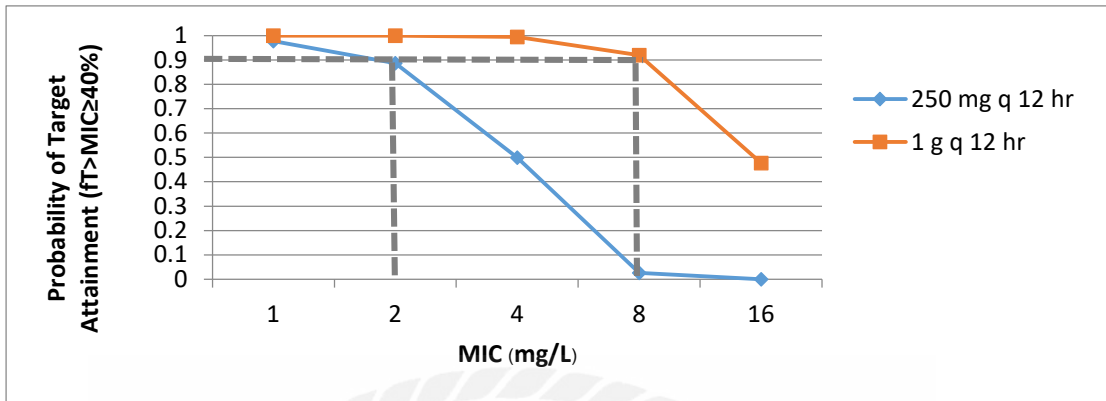


Effluent rate 35 mL/kg/hr

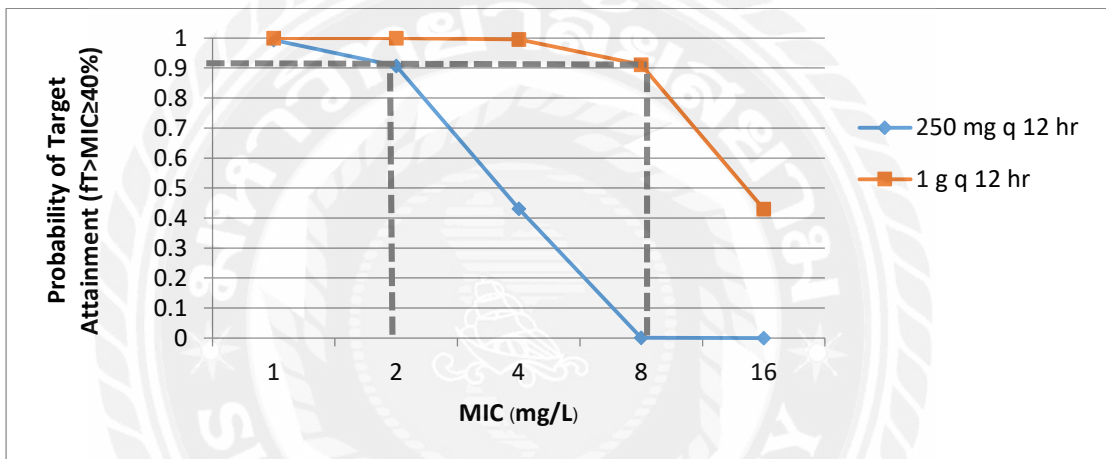


รูปที่ 4.5 แสดงค่า PTA ของยา doripenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ที่ทำการศึกษาในรูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วย effluent rate ที่ 20 – 35 mL/kg/hr ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชีย

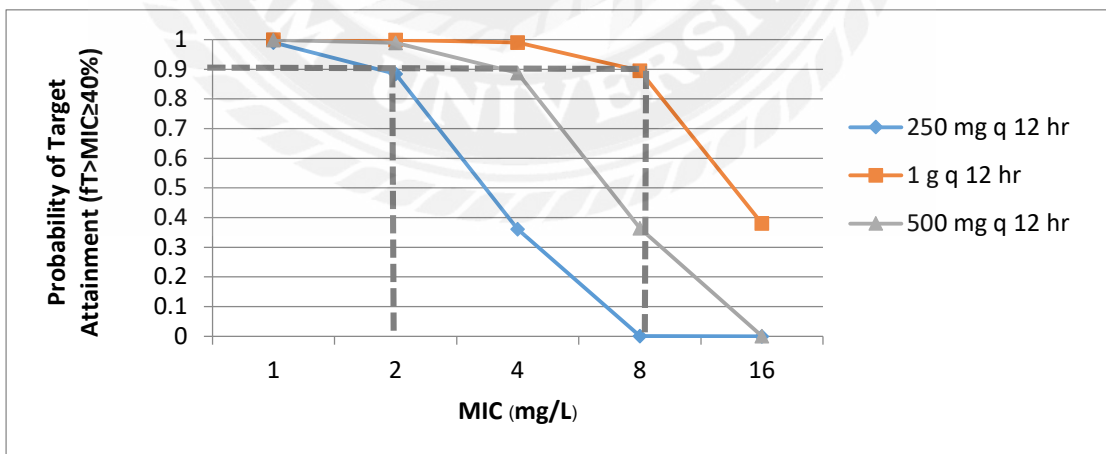
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

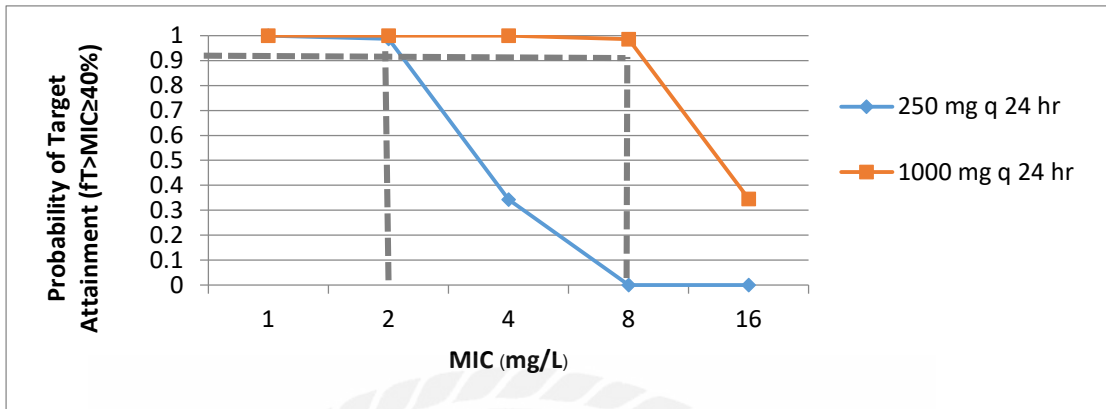


Effluent rate 35 mL/kg/hr

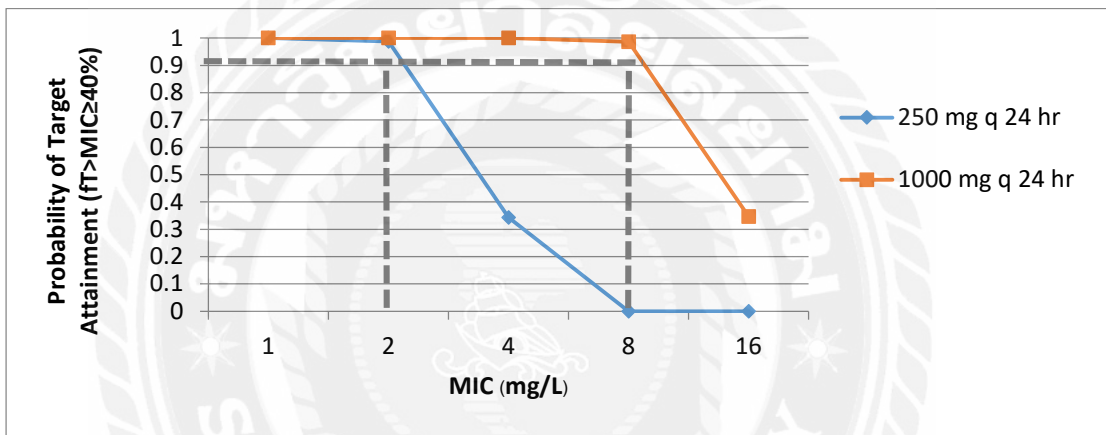


รูปที่ 4.6 แสดงค่า PTA ของยา doripenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ที่ทำการศึกษาในรูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วย effluent rate ที่ 20 – 35 mL/kg/hr ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตก

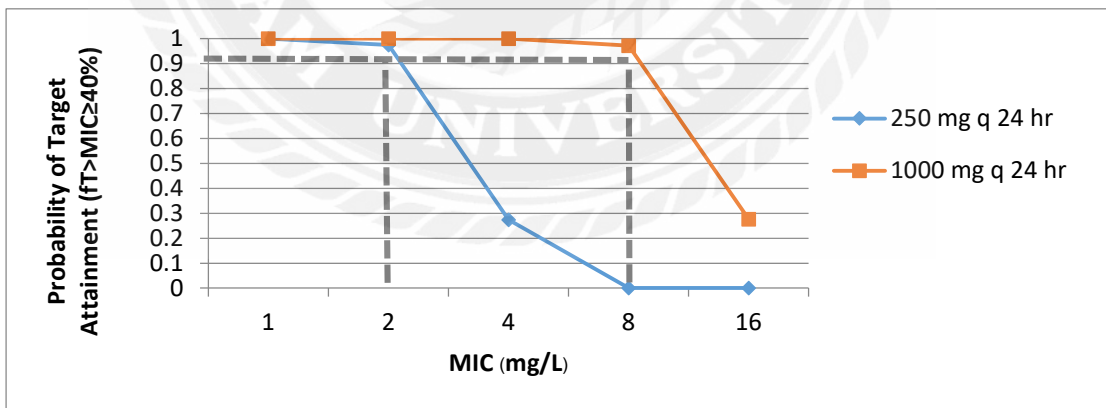
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

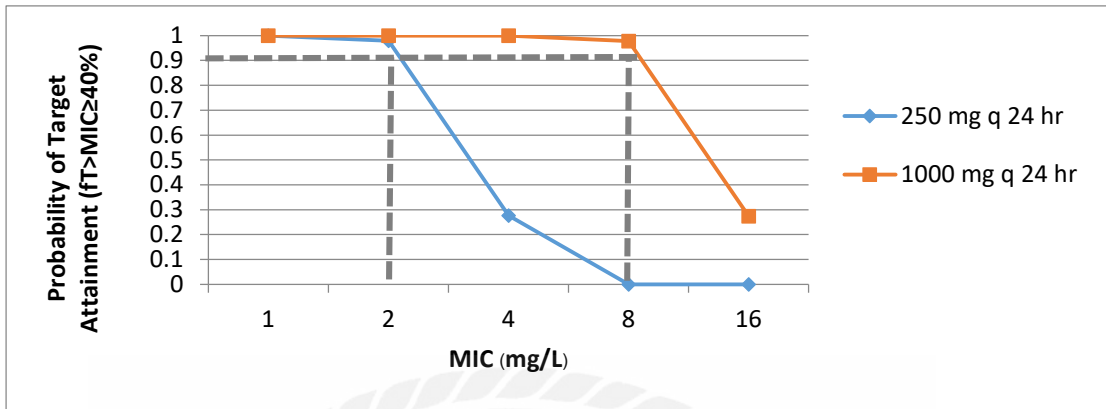


Effluent rate 35 mL/kg/hr

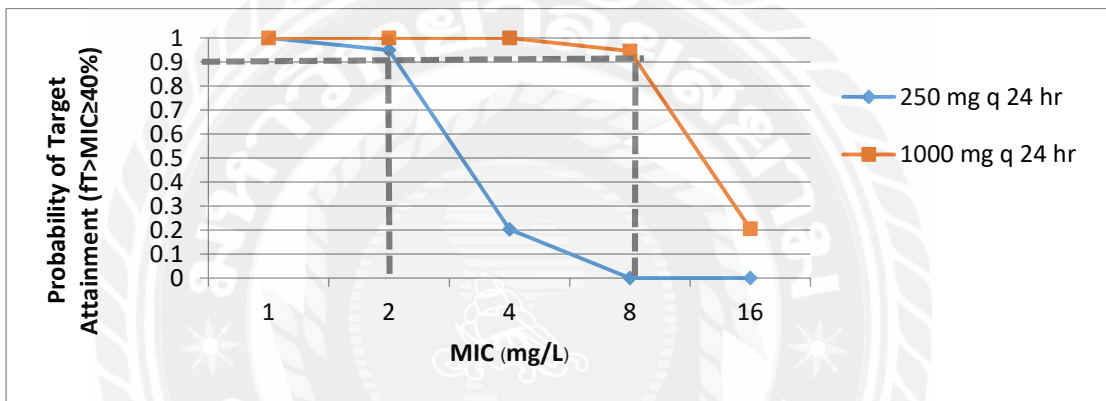


รูปที่ 4.7 แสดงค่า PTA ของยา ertapenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ที่ทำการศึกษาในรูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วย effluent rate ที่ 20 – 35 mL/kg/hr ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชีย

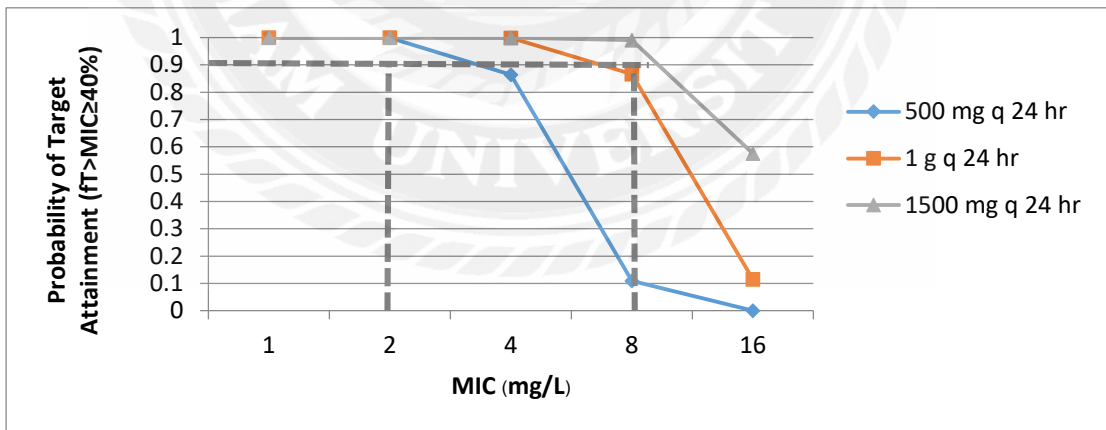
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr



Effluent rate 35 mL/kg/hr



รูปที่ 4.8 แสดงค่า PTA ของยา ertapenem ที่ 1 เท่า และ 4 เท่าของ MIC ที่ทำการศึกษาในรูปแบบ CVVH แบบ post-dilution ด้วย effluent rate ที่ 20 – 35 mL/kg/hr ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตก

บทที่ 5

วิจารณ์ผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่นำเทคนิค Monte Carlo simulation มากำหนดขนาด carbapenem ที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤตในกลุ่มชาวเอเชียที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง จากการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยใช้ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการตีพิมพ์มาก่อนหน้านี้ และเลือกใช้น้ำหนักของผู้ป่วยเอเชียที่มีภาวะวิกฤตจำนวน 6,000 คน จากฐานข้อมูลของการศึกษาเรื่อง The Epidemiology and Prognostic Factors for Mortality in Intensive Care Unit Patients with Acute Kidney Injury in Southeast Asia และเลือกใช้น้ำหนักของผู้ป่วยตะวันตกที่มีภาวะวิกฤตจำนวน 6,000 คน จากฐานข้อมูลของการศึกษา และข้อมูลน้ำหนักผู้ป่วยชาวตะวันตกจากการศึกษาของ Shaw AR และคณะในปี 2005 ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 29,269 คน และมีค่าเฉลี่ยน้ำหนักอยู่ที่ 75.40 กิโลกรัม มาทำนายระดับยา carbapenem ในกระแสเลือด ดังนั้นการศึกษานี้จึงนำมาใช้เพื่อหาขนาดยาในกลุ่ม carbapenem และ cefepime ที่เหมาะสมสำหรับกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตชาวเอเชียได้ โดยขนาดยา carbapenem และ cefepime ที่เหมาะสมประเมินจากร้อยละของช่วงเวลาอย่างน้อยร้อยละ 40 หรือ 70 ที่มีระดับยาในรูปแบบอิสระที่อยู่เหนือระดับยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Staphylococcus aureus* (2 µg/mL หรือ 8 µg/mL) ที่จำนวน 1 เท่า (%fT/MIC) และ 4 เท่า (%fT/4MIC) ในระยะ 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา และขนาดยาต้องเข้าถึงเป้าหมายอย่างน้อยร้อยละ 90 จากผู้ป่วยจำลองทั้งหมด รวมทั้งต้องเป็นขนาดยาที่ต่ำที่สุด

จากการศึกษาเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมของ carbapenem และ cefepime ในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตชาวเอเชียที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องพบว่าที่ 1 เท่า (%fT/MIC) ทุกขนาดยาที่แนะนำสามารถเข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ แต่การศึกษาที่ 4 เท่า (%fT/4MIC) นั้น พบว่าขนาดยาที่แนะนำส่วนใหญ่ไม่สามารถเข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ได้ ดังนั้นจึงทำการทดลองเพิ่มขนาดยา ซึ่งขนาดยาที่เหมาะสมที่สามารถเข้าถึงเป้าหมายที่กำหนดไว้ข้างต้นด้วยอัตราการไหลของ effluent ที่ 20 – 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมงตามคำแนะนำของ KDIGO ของยาแต่ละตัวเป็นดังนี้

ขนาดยาที่เหมาะสมของ meropenem โดยผลการศึกษาที่ 1 เท่าของ MIC พบว่าขนาดยาที่เหมาะสมในทุก effluent rate และ ทุก mode ทั้งในผู้ป่วยชาวเอเชียและชาวตะวันตกเป็นขนาดยาเดียวกันคือ 500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ซึ่งจะต่ำกว่าขนาดยาที่แนะนำและผลการศึกษาที่ 4 เท่าของ MIC มีขนาดยาที่เหมาะสมที่ effluent rate ที่ 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมงคือ ขนาด 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง ถ้าเปลี่ยน mode ของ CRRT เป็น CVVHD และเพิ่ม effluent rate จำเป็นที่จะต้องเพิ่ม

ขนาดยาให้สูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับชาวตะวันตกพบว่าขนาดยาที่ใช้จะต้องเป็นขนาดยาที่สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยชาวเอเชีย

ขนาดยาที่เหมาะสมของ imipenem โดยผลการศึกษาที่ 1 เท่า ของ MIC พบว่าขนาดยาที่เหมาะสมในทุก effluent rate และ ทุก mode ทั้งในผู้ป่วยชาวเอเชียและชาวตะวันตกนั้นเป็นขนาดยาเดียวกันคือ 500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบันคือ 250 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง จะเห็นว่า ขนาดยาที่ได้จากการศึกษาสามารถปรับการบริหารยาให้เป็นทุก 12 ชั่วโมงได้ ซึ่งจะสะดวกกว่าการบริหารทุก 8 ชั่วโมง และผลการศึกษาที่ 4 เท่า ของ MIC ขนาดยาที่เหมาะสมในทุก effluent rate และ ทุก mode ทั้งในผู้ป่วยชาวเอเชียและชาวตะวันตกคือ ขนาด 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ซึ่งจะเป็นขนาดที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำในปัจจุบัน

ขนาดยาที่เหมาะสมของ doripenem โดยผลการศึกษาที่ 1 เท่าของ MIC พบว่าขนาดยาที่เหมาะสมคือ 250 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เมื่อเพิ่ม effluent rate เป็น 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง และเปลี่ยนเป็น mode CVVHD จะต้องเพิ่มขนาดยาขึ้นเป็น 500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง และผลการศึกษาที่ 4 เท่าของ MIC ใน effluent rate ที่ 20 – 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง จะมีขนาดยาที่เหมาะสมคือ 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง เมื่อเพิ่ม effluent rate เป็น 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง และเปลี่ยนเป็น mode CVVHD จะต้องเพิ่มขนาดยาขึ้นเป็น 750 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดยากับกลุ่มผู้ป่วยชาวตะวันตก พบว่าจำเป็นต้องใช้ขนาดยาที่เพิ่มสูงขึ้น ใน mode ของ CVVH แบบ pre-dilution และ mode CVVHD

ขนาดยาที่เหมาะสมของ ertapenem โดยผลการศึกษาที่ 1 เท่าของ MIC ขนาดยาที่เหมาะสมของผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชีย คือ 250 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง และผลการศึกษาที่ 4 เท่าของ MIC ขนาดยาที่เหมาะสมคือ 1 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดยาที่เหมาะสมในกลุ่มผู้ป่วยชาวตะวันตกพบว่า ที่ effluent rate ที่ 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง และใน mode ของ CVVH แบบ post-dilution และ mode CVVHD จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้น

ขนาดยาที่เหมาะสมของ cefepime โดยผลการศึกษาที่ 1 เท่าของ MIC ขนาดยาที่เหมาะสมของผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียคือ 500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง และผลการศึกษาที่ 4 เท่าของ MIC ขนาดยาที่เหมาะสมคือ 2 กรัม ตามด้วย 1.5-1.75 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดยาที่เหมาะสมในกลุ่มผู้ป่วยชาวตะวันตกพบว่า ที่ effluent rate ที่ 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้น

จากการเปรียบเทียบระหว่างขนาดยาที่เหมาะสมจากการศึกษากับขนาดยาแนะนำจากเอกสารอ้างอิงในปัจจุบันพบว่าขนาดยาที่ได้จากการศึกษาที่ 1 เท่า (%fT/MIC) เป็นขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาแนะนำในปัจจุบัน สำหรับที่ 4 เท่า (%fT/4MIC) ผลจากการศึกษามีความสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าของ Seyler คือขนาดยาแนะนำในปัจจุบันไม่สามารถเข้าถึงเป้าหมายการรักษาได้ และจากการศึกษาพบว่าจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้นจึงจะสามารถถึงเป้าหมายการรักษา (2) และปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับยาในเลือดได้แก่ effluent rate, รูปแบบของการบำบัดทดแทนไต, น้ำหนักตัวของผู้ป่วย และระดับของ MIC โดยจะกล่าวตามลำดับคือ effluent rate (อัตราการไหลของน้ำยาฟอกเลือด) ของ CRRT ตามคำแนะนำของ KDIGO นั้นอยู่ที่ 20 – 25 mL/kg/h อย่างไรก็ตามยังคงมีการใช้

อัตราการไหลที่ 35 mL/kg/h ในโรงพยาบาลบางแห่ง เมื่อทำการบำบัดทดแทนด้วย effluent rate ที่สูงขึ้น จะเพิ่มการขจัดออกมากขึ้นและเร็วขึ้น ส่งผลให้ระดับยาในกระแสเลือดลดลงและผู้ป่วยมีโอกาสไม่เข้าถึงเป้าหมายการรักษาได้ จึงจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาเพื่อให้เข้าถึงเป้าหมายการรักษาทางเภสัชพลศาสตร์ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Alexander R. Shaw และคณะ พบว่า effluent rate ที่เพิ่มสูงขึ้นนั้น ส่งผลทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงเป้าหมายการรักษาทางเภสัชพลศาสตร์ได้ (65) หรือการเปลี่ยนรูปแบบการบำบัดทดแทนไตจาก CVVH ไปเป็น CVVHD นั้น จะทำให้มีการขจัดยาออกเพิ่มมากขึ้นส่งผลให้ระดับยาในเลือดลดลง สอดคล้องกับการศึกษาของ Samtani MN และคณะ ที่พบว่าการเปลี่ยน mode จาก CVVH เป็น CVVHD จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยา (36) อีกทั้งน้ำหนักตัวของผู้ป่วยส่งผลต่อค่า Volume of distribution V_d ซึ่ง V_d มีหน่วยเป็น L/kg จากสมการ $clearance = K_e \times V_d$ นั้น จะเห็นได้ว่าหากน้ำหนักมีการเพิ่มขึ้น ทำให้ค่า V_d เพิ่มสูงขึ้น เมื่อค่า V_d สูงขึ้นส่งผลทำให้ clearance มีการขจัดออกเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นจึงจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาในผู้ป่วยชาวตะวันตกซึ่งมีน้ำหนักเฉลี่ยสูงกว่า และการคำนวณ effluent rate ซึ่งมีหน่วยเป็น mL/kg/h ส่งผลทำให้น้ำหนักที่เพิ่มสูงขึ้น จะมีอัตราการไหลของน้ำยาฟอกเลือดเพิ่มขึ้น ระดับยาในกระแสเลือดจะลดลง จึงจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้น สอดคล้องกับผลการศึกษาของเราว่าขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียส่วนใหญ่เป็นขนาดยาที่มีแนวโน้มต่ำกว่าผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกเนื่องจากน้ำหนักตัวของชาวเอเชียนั้นต่ำกว่าผู้ป่วยชาวตะวันตก เมื่อนำผลที่ได้จากการวิเคราะห์ของผู้ป่วยจำลองในการศึกษาแล้วนำมาเปรียบเทียบกับค่าครึ่งชีวิตของยาในกลุ่ม carbapenem และยา cefepime พบว่ามีค่าการขจัดของยาผ่านทางเครื่องฟอกไตและค่าการขจัดของยาผ่านทางช่องทางอื่น ๆ ของผู้ป่วยจำลองในการศึกษาที่ได้มาจากทุกรูปแบบของการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องนั้น มีความใกล้เคียงกับค่าพารามิเตอร์ของผู้ป่วยวิกฤติที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องจากการรวบรวมจากเอกสารที่ได้รับการตีพิมพ์ก่อนหน้านี้ในทุกรูปแบบของการบำบัดทดแทนไต ดังนั้นการนำเทคนิค Monte Carlo simulation มาใช้ในการวิเคราะห์หาขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤติที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องนั้นเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพ และสามารถหาขนาดยาที่ได้จากการศึกษาไปใช้กับผู้ป่วยจริงได้ และจะเห็นได้ว่าขนาดยาที่เหมาะสมของยาในกลุ่ม carbapenem ที่ 1 เท่า ($\%fT/MIC$) เป็นขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาแนะนำในปัจจุบันที่ยังมีประสิทธิภาพในการรักษา ดังนั้นการหาขนาดยาที่ได้จากการศึกษาไปใช้จะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยาลดลง อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาทางคลินิกเพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาเหล่านี้ก่อนนำขนาดยาที่แนะนำในการศึกษานี้ไปใช้กับผู้ป่วยจริงในเวชปฏิบัติ

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่มีการใช้แบบจำลอง Monte Carlo simulation เพื่อหาขนาดยา carbapenem และยา cefepime ที่เหมาะสมในการใช้รักษาการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Staphylococcus aureus* ในผู้ป่วยวิกฤตชาวเอเชียที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ยังมีการเปรียบเทียบขนาดยาที่เหมาะสมระหว่างผู้ป่วยวิกฤตชาวเอเชียและชาวตะวันตกที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง โดยการใช้แบบจำลอง Monte Carlo simulation มาใช้ในการจำลองผู้ป่วย ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้มีการนำข้อมูลทาง pharmacokinetic และข้อมูลอื่น ๆ จากการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์ก่อนหน้ามาใช้ในการทำแบบจำลอง ทำให้สามารถใช้ทำนายความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะในกระแสเลือดของผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องได้อย่างมีประสิทธิภาพ ผลการศึกษาพบว่าขนาดยาที่เหมาะสมจากการศึกษาของยาในกลุ่ม carbapenem และ ยา cefepime ที่ 1 เท่า ($\%fT/MIC$) เป็นขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาแนะนำในปัจจุบัน ซึ่งการนำขนาดยาที่ได้จากการศึกษาไปใช้จะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยาลดลง และขนาดยาที่ได้จากการศึกษานี้ยังสามารถนำไปใช้ในการเลือกขนาดยาที่เหมาะสมใน clinical setting ต่าง ๆ ได้ โดยการเลือกขนาดยาที่จะนำไปใช้ขึ้นอยู่กับ MIC ของเชื้อในแต่ละ clinical setting หากเลือกขนาดยาที่ได้จากการศึกษาที่มีขนาดต่ำกว่าขนาดยาในเอกสารอ้างอิงก็จะสามารถลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ในขณะที่ยังมีประสิทธิภาพในการรักษา แต่การนำขนาดยาที่ได้จากการศึกษานี้ไปใช้ยังคงควรจำกัดการใช้เฉพาะในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตที่มีค่าพารามิเตอร์ใกล้เคียงกับค่าพารามิเตอร์ที่นำมาใช้ในการศึกษา อีกทั้งยังจำเป็นต้องมีการตรวจสอบรวมถึงศึกษาถึงประสิทธิภาพการรักษาทางคลินิกจริงต่อไปก่อนที่จะนำขนาดยาที่แนะนำในการศึกษานี้ไปใช้ในผู้ป่วยจริงต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Mc GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Mendham NA, Welsh OH, et al. AHFS Drug information 2016. Vol.2. United States of America: American Society of Health system. 2016:199-231
2. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent J-L, et al. Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Critical Care*. 2011;15(3):R137.
3. Mouton JW, Touzw DJ, Horrevorts AM, VinksAA. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems. *Clin pharmacokinet*. 2000;39(3):185-201.
4. Eyler RF, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis or hemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother*. 2014;58(3):1320-1326.
5. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(12):997-1038.
6. Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy*. 2009 ;29(5):562-577.
7. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis*. 2017;41(8):1159-1166.
8. Vossen MG, Wenisch JM, Maier-Salamon A, Fritsch A, Saria K. Doripenem treatment during continuous renal replacement therapy. *Antimicrob agent Chemother*. 2015;60(3):1687-1694.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

9. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;2:7-9.
10. ดาราพร รุ่งพราย. Delaying Progression of Chronic Kidney Disease. ใน: ดาราพร รุ่งพราย, ศยามล สุขขา, วีรชัย ไชยจามร, อุษณีย์ วนรรम्मณี ,กมลวรรณ อ่อนละมัย, พิรดา วงษ์พิรา บรรณาธิการ. คู่มือการดูแลผู้ป่วยโรคไตสำหรับเภสัชกร. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ประชาชน; 2558. หน้า 105-126.
11. Kuitunen A, Vento A, Ylinen RS, Pettil V. Acute renal failure after cardiac surgery evaluation of the RIFLE classification. *Ann thorac surg.* 2006; 81:542-546.
12. การบำบัดทดแทนการทำงานของไตอย่างต่อเนื่อง (CRRT) [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 10 ธันวาคม 2560]. เข้าถึงได้จาก http://www.baxter.co.th/th/healthcare_professionals/CRRT/#CRRT_1.
13. Naka T, Shinozaki M, Shinozaki. Continuous renal replacement therapy. *Kidney and Dialysis.* 2000;48:617-621.
14. Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:645-651.
15. สดุดี พีรพรธนา. หลักการและรูปแบบของการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง. ใน: อนุรักษ์ ศรีสวัสดิ์, สดุดี พีรพรธนา, ขจร ตีรณธนากุล, เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์, เกரியง ตั้งสง่า, สมชาย เอี่ยมอ่อง, บรรณาธิการ. Textbook of CRRT continuous renal replacement therapy. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: เก็ทซ์ แอนด์ เจอน์ส พับลิเคชัน; 2560. หน้า 79-94.
16. Pea F, viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critical ill patients: A review of pathophysiology conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1009-1034.
17. Robert J, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patients. *Crit Care Med.* 2009;37(3):840-851.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

18. A PK/PD approach to antibiotic therapy, RxKinetics, Plattsburg, MO.
[cited : 2017 June 20]. Available from:
http://www.rxkinetic.com/antibiotic_pk_pd.html.
19. Bergman SJ, Speil C, Short M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antibiotic use in high-risk populations. *Infect Dis Clin N Am*. 2007;21:821-46.
20. สุทธิพร ภัทรชยากุล. Application of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles in rational antimicrobial use. *Advances in pharmaceutical care and pharmacotherapeutics*. กรุงเทพฯ: สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2546:79-90.
21. Kian CH, Cai LY, Leize A, Tamolang SEV, Romano MB, Licatan BK, et al. MIMS drug reference Thailand. 147th ed. Bangkok: TIMS (Thailand). 2017; 200-203.
22. Meropenem (Rx) [Internet]. [cited 2017 Sept 14] .Available from:
<http://reference.medscape.com/drug/merrem-ivmeropenem342565#1020>.
23. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of anti-infective dosing. *Clin Ther*. 2016;38(9):1930-47.
24. DeRyke CD, Kuti JL and Nicolau DP. Pharmacodynamic target attainment of six β -Lactams and two fluoroquinolones against *pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter baumannii*, *escherichia coli*, and *klebsiella* species collected from united states Intensive care units in 2004. *Pharmacotherapy*. 2007;27(3):333-42.
25. The sanford guide to antimicrobial therapy, 39th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy. 2009.
26. Micromedex healthcare series [internet database]. Greenwood village, CO: Thomson reuters (healthcare). Lnc. [cite 2017 Sep 20]. Available from:
<http://www.thomsonhc.hcs/librarian>.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

27. Lacy CF. Drug Information Handbook International. 23th ed. Ohio, USA: Lexi-com; 2014-2015.
28. Hidaka S. Doripenem pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous hemodiafiltration (CHDF). *Yakugaku Zasshi*. 2010;130(1): 87-94.
29. Shaw AR, Chaijamorn W, Mueller BA. We underdose antibiotics in patients on CRRT. *Seminars Dial*. 2016;29:278-280.
30. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(2):227-231.
31. 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.
32. Bonate PL. A brief introduction to monte carlo simulation. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(1):15-22.
33. Eko Setiawan. Determination of vancomycin dosing for "MIC Creep" methicillin-resistant staphylococcus aureus(MRSA) infected-critically ill population with monte carlo simulation [Thesis]. Bangkok: Mahidol University; 2013.
34. Monte Carlo Simulation [Internet]. [cite 2017 Sep 14]. Available from:http://www.tpa.or.th/writer/read_this_book_topic.php?bookID3223&r.
35. Monte Carlo Simulation [Internet]. [cited 2017 Sep 14]. Available from: <http://blog.minitab.com/blog/adventures-in-statistics-2/understanding-monte-carlo-simulation-with-an-example>.
36. Samtani MN, Vaccaro N, Cirillo I, Matzke GR, Redman R and Nandy P. Doripenem dosing recommendations for critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *ISRN Pharmacology*. 2012;1-4.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

37. Fish DN, Teitelbaum I, Abraham E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(6):2421-2428.
38. Srirawat N. The epidemiology and prognostic factors for mortality in intensive care unit patients with acute kidney injury in south east asia [database on the internet].2015. [cited 2017 Sep 5]. Available from: <https://www.theisn.org/programs/isn-programs/item/2645-clinical-research-the-epidemiology-and-prognostic-factors-for-mortality-in-intensive-care-unit-patients-with-acute-kidney-injury-in-south-east-asia>.
39. Thalhammer F, Schenk P, Burgmann H, et al. Single-dose pharmacokinetics of meropenem during continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrobial Agents Chemother.* 1998;42:2417-2420.
40. Krueguer WA, Schroeder TH, Hutchison M, et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure treated by continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:2421-2424.
41. Patel JB, Cockerill FR, Bradford PA, Eliopoulos GM, Hindler JA, Jenkins SG, et al. ECLIPSE timate access M100S performance standards for antimicrobial susceptibility testing. *CLSI.* 2015;26:34-5.
42. Giles LJ, Jennings AC, Thomson AH, Creed G, Beale RJ, McLuckie A. pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit Care Med.* 2000;28:632-637.
43. Ververs TFT, Van DA, Vinks S, et al. Pharmacokinetics and dosing regimen of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 2000;28:3412-3416.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

44. Krueger WA, Neeser G, Schuster H, et al. Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration. *Pharmacology*. 2003;49:280-286.
45. Robatel C, Decosterd LA, Biollaz J, Exkert P, Schaller MD, Buclin Y. Pharmacokinetics and dosage adaptation of meropenem during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *J Clin Pharmacol*. 2003;43:1329-1340.
46. Isla A , Gascón AR , Maynar J, Arzuaga A, Toral D, Pedraz JL. Cefepime and continuous renal replacement therapy (CRRT): in vitro permeability of two CRRT membranes and pharmacokinetics in four critically ill patients. *Clin Ther*. 2005;27:599-608.
48. Langgartner J , Vasold A , Glück T , Reng M , Kees F . Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy . *Intensive Care Med*. 2008;34:1091–1096.
49. Meyer MM, Munar MY, Kohlhepp SJ, Bryant RE. Meropenem pharmacokinetics in a patient with multiorgan failure from meningococemia undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kid Dis*. 1999;33:790-795.
50. Kawano S, Matsumoto K, Hara R, Kuroda Y, Ikawa K, Morikawa N, et al. Pharmacokinetics and dosing estimation of meropenem in Japanese patients receiving continuous venovenous hemodialysis. *J Infect Chemother*. 2015;21:476-478.
51. Bilgrami I , Roberts JA , Wallis SC , Thomas J , Davis J , Fowler S , Goldrick PB and Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis receiving high-volume continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;2974–2978.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

52. Beumier M, Casu GS, Hites M, Seyler L, Cotton F, Vincent JL, et al. β -lactam antibiotic concentrations during continuous renal replacement therapy. *Critical Care*. 2014;18:R105.
53. Mueller BA, Scarim SK, Macias WL. Comparison of imipenem pharmacokinetics in patients with acute or chronic renal failure treated with continuous hemofiltration. *Am J Kidney Dis*. 1993;21(2):172-9.
54. Hashimoto S, Honda M, Yamaguchi M, Sekimoto M, Tanaka Y. Pharmacokinetics of imipenem and cilastatin during continuous venovenous hemodialysis in patients who are critically ill. *Asaio J*. 1997;43(1):84-88.
55. Keller E, Fecht H, Böhler J, Schollmeyer P. Single-dose kinetics of imipenem/cilastatin during continuous arteriovenous haemofiltration in intensive care patients. *Nephrology Dial Transplantation*. 1989;4(7): 640-645.
56. Boucher BA, Hudson JQ, Hill DM, Swanson JM, Wood GC, Laizure SC, et al. Pharmacokinetics of imipenem/cilastatin burn intensive care unit patients undergoing high-dose continuous venovenous hemofiltration. *Pharmacotherapy*. 2016;36(12):1229-1237.
57. Verpooten GA, Verbist L, Buntinx AP, Entwistle LA, Jones KH, De Broe ME. The pharmacokinetics of imipenem (thienamycin-formamidine) and the renal dehydropeptidase inhibitor cilastatin sodium in normal subjects and patients with renal failure. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;18(2):183-193.
58. Konishi K, Suzuki H, Saruta T, Hayashi M, Deguchi N, Tazaki H, et al. Removal of imipenem and cilastatin by hemodialysis in patients with end-stage renal failure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(8):1616-1620.
59. Vos MC, Vincent HH, Yzerman EP. Clearance of imipenem/cilastatin in acute renal failure patients treated by continuous hemodiafiltration (CAVHD). *Intensive Care Med*. 1992;18(5):282-285.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

60. Tanoue K, Nishi K, Kadowaki D, Hirata S. Removal of doripenem during hemodialysis and the optimum dosing regimen for patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2011;15(3):327-33.
61. Roberts JA, Udy AA, Bulitta JB, Stuart J, Jarrett P, Starr T, et al. Doripenem population pharmacokinetics and dosing requirements for critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(9):2508-16.
62. Cirillo I, Vaccaro N, Balis D, Redman R, Matzke GR. Influence of continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodiafiltration on the disposition of doripenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(3):1187-93.
63. Tamme K, Oselin K, Kipper K, Low K, Standing JF, Metsvaht T, et al. Pharmacokinetics of doripenem during high volume hemodiafiltration in patients with septic shock. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(4):438-446.
64. Liebchen U, Kratzer A, Wicha SG, Kees F, Kloft C, Kees MG. Unbound fraction of ertapenem in intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(11):3108-3111.
65. Burkhardt O, Hafer C, Langhoff A. Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing extended daily dialysis . *Nephrology dial transplantation.* 2009;24(1):267-271.
66. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294(7):813-818.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก กราฟแสดงค่า **Probability of Target Attainment**
ของยา **Carbapenem**

ภาคผนวก ข ตารางแสดงค่า **Probability of Target Attainment**
ของยา **Carbapenem**



The logo of Siam University is a circular emblem. It features a central shield with a crown on top, surrounded by a wreath. The shield is set against a background of a sunburst. The entire emblem is enclosed within a circular border containing the university's name in Thai script at the top and "SIAM UNIVERSITY" in English at the bottom.

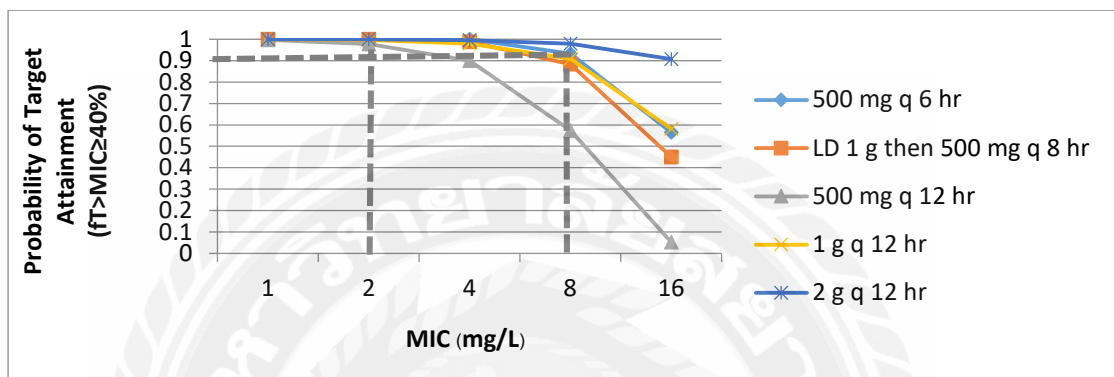
ภาคผนวก ก

กราฟแสดงค่า Probability of Target Attainment ของยา Carbapenem

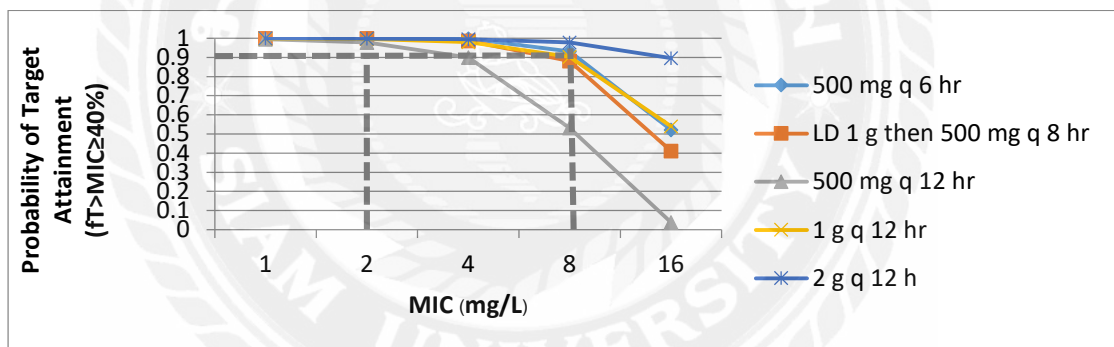
ภาคผนวก ก

กราฟแสดงค่า Probability of Target Attainment ของยา carbapenem

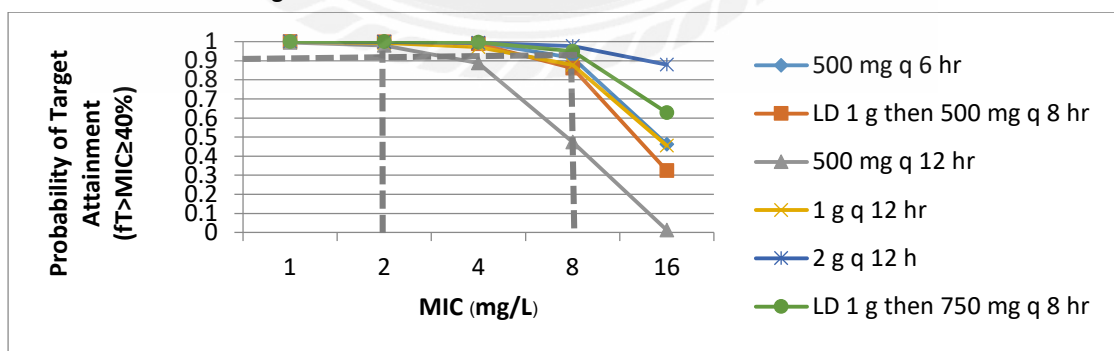
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

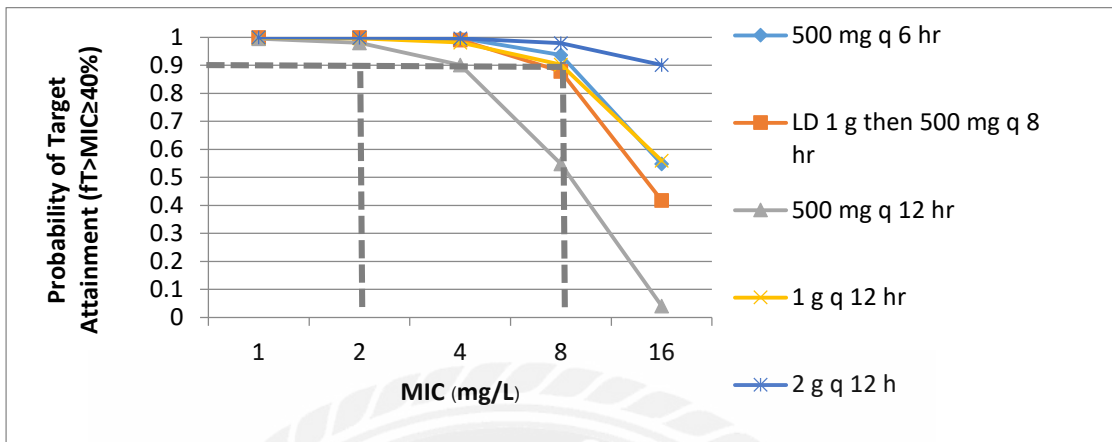


Effluent rate 35 mL/kg/hr

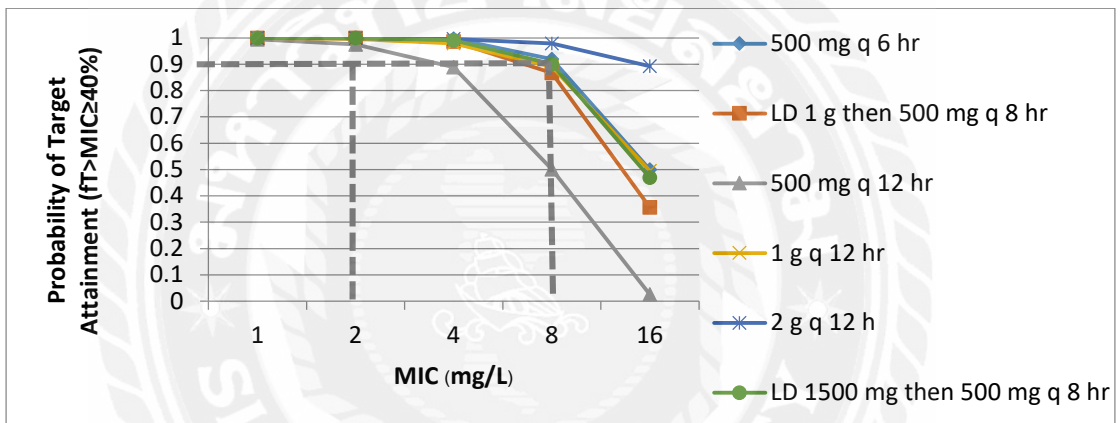


รูปที่ 5 แสดงค่า PTA ของยา meropenem ในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

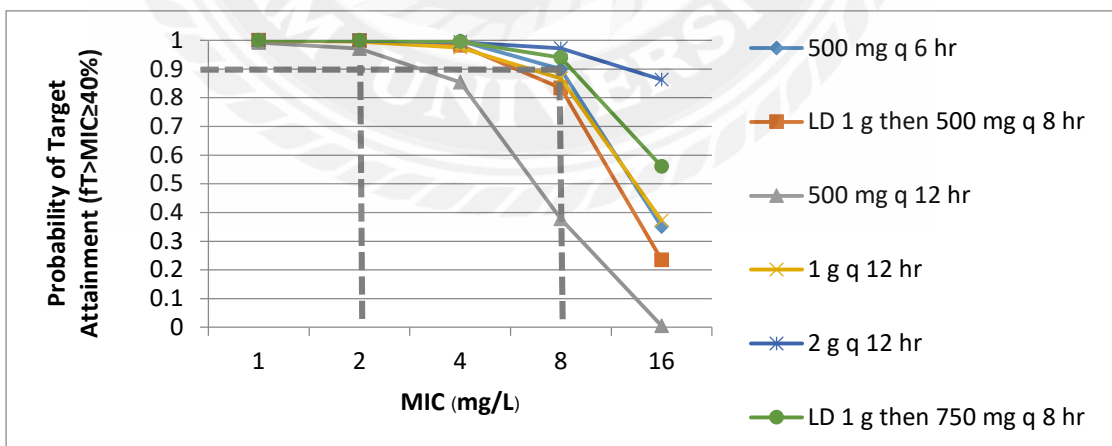
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

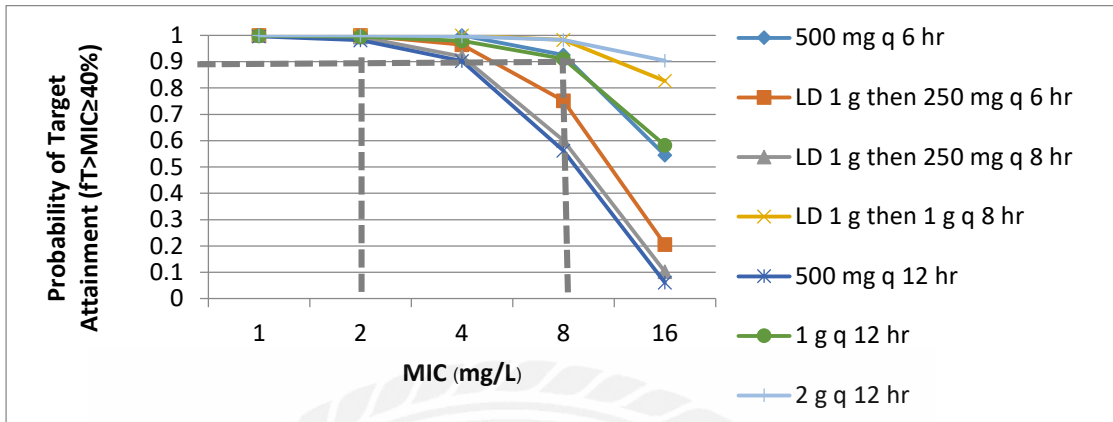


Effluent rate 35 mL/kg/hr

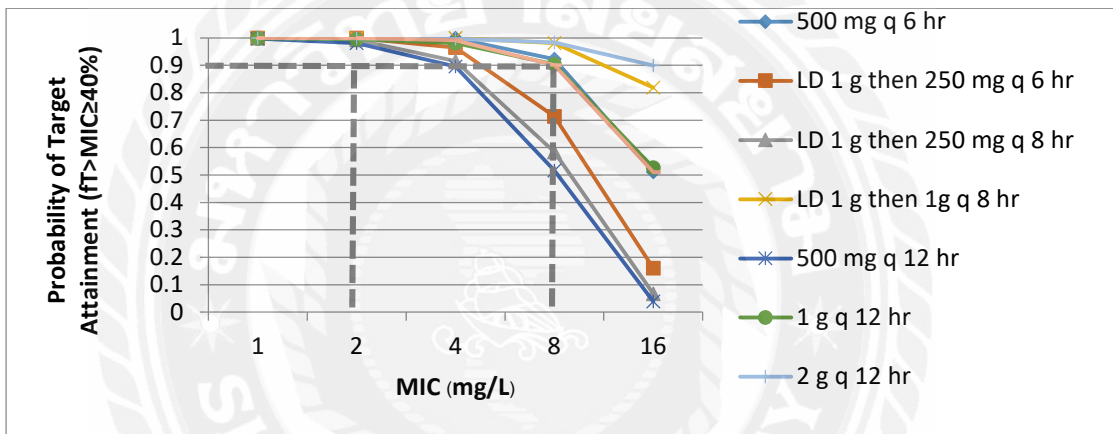


รูปที่ 6 แสดงค่า PTA ของยา meropenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

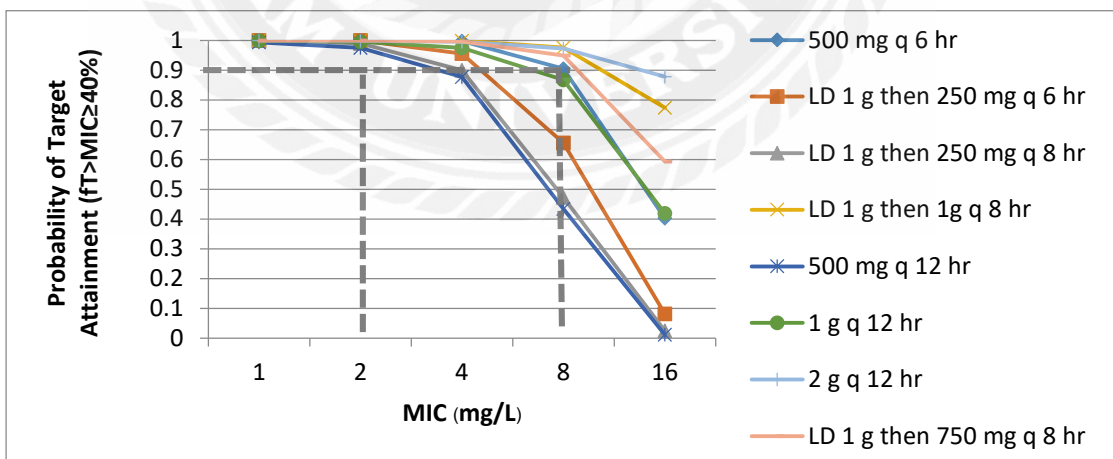
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

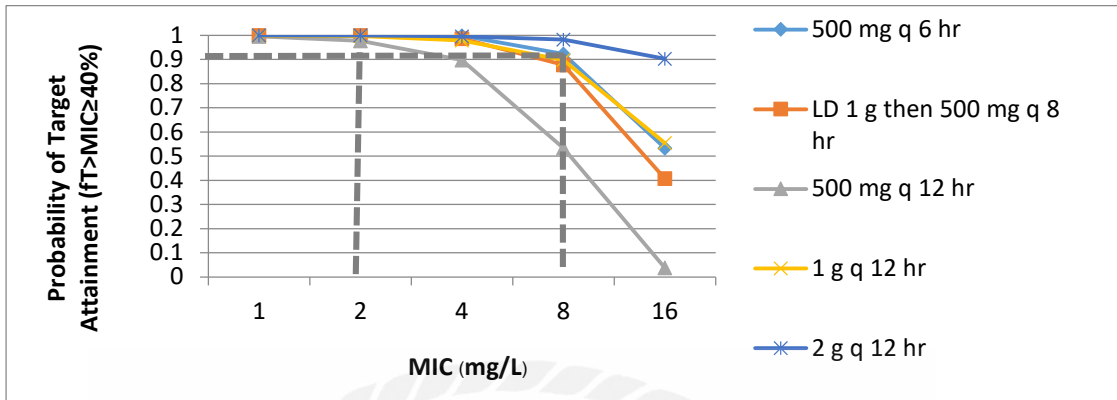


Effluent rate 35 mL/kg/hr

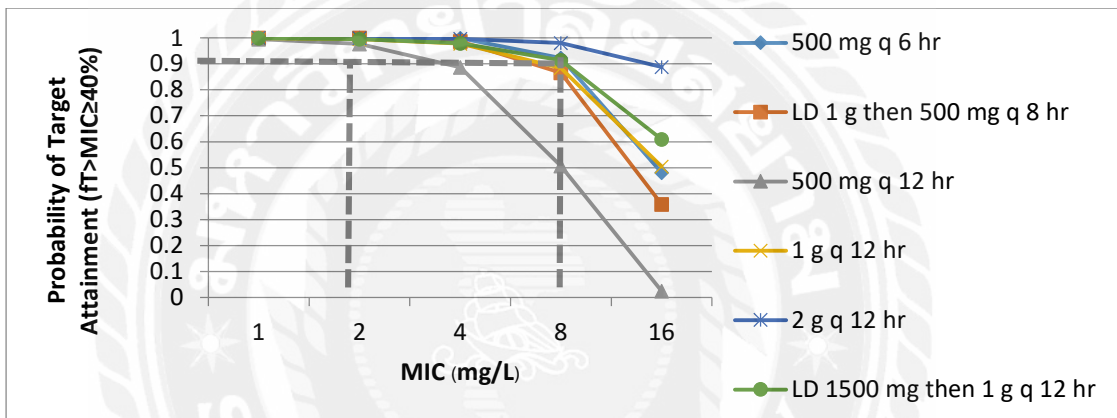


รูปที่ 7 แสดงค่า PTA ของยา meropenem ในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

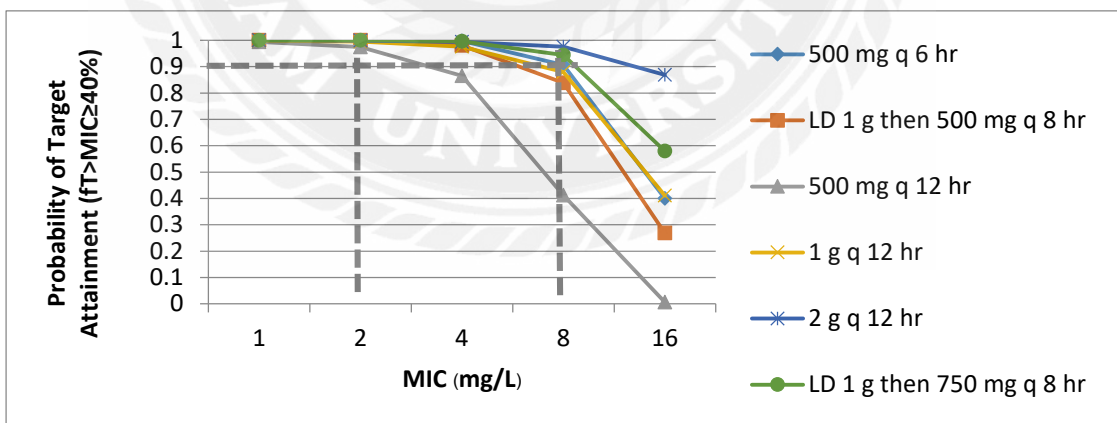
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

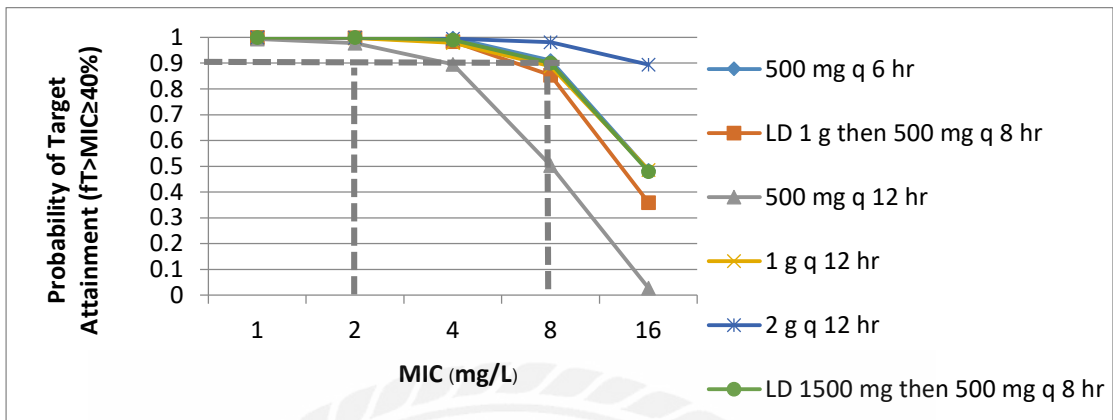


Effluent rate 35 mL/kg/hr

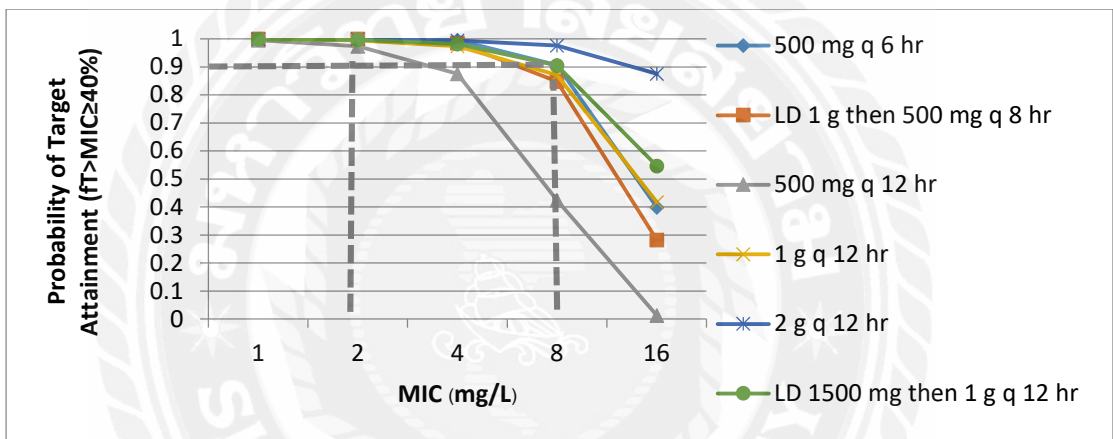


รูปที่ 8 แสดงค่า PTA ของยา meropenem ในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

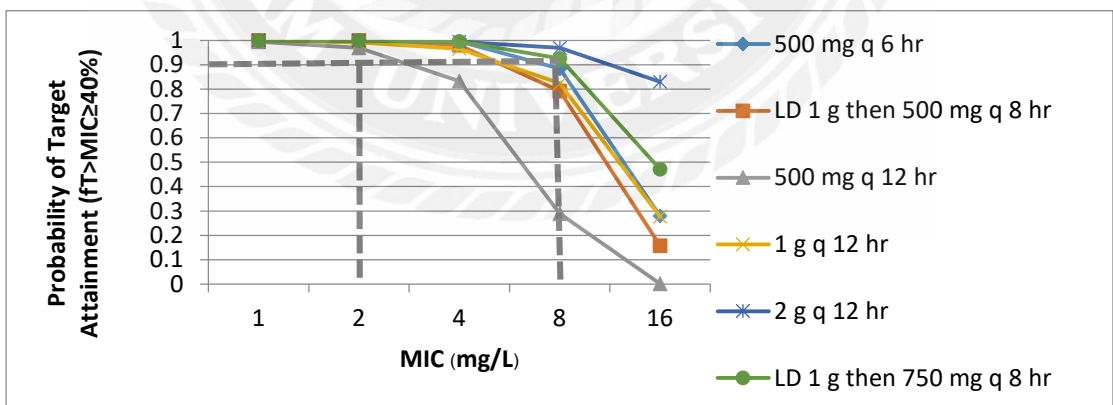
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

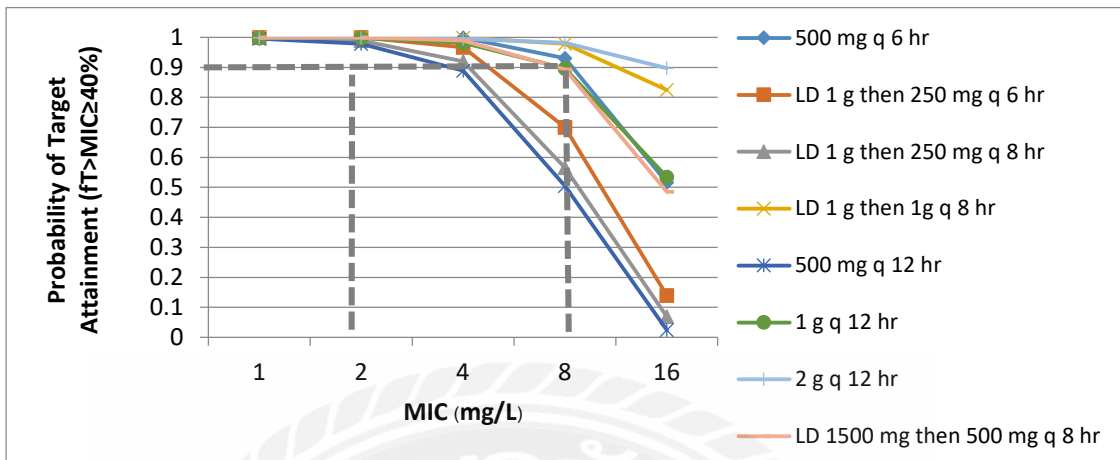


Effluent rate 35 mL/kg/hr

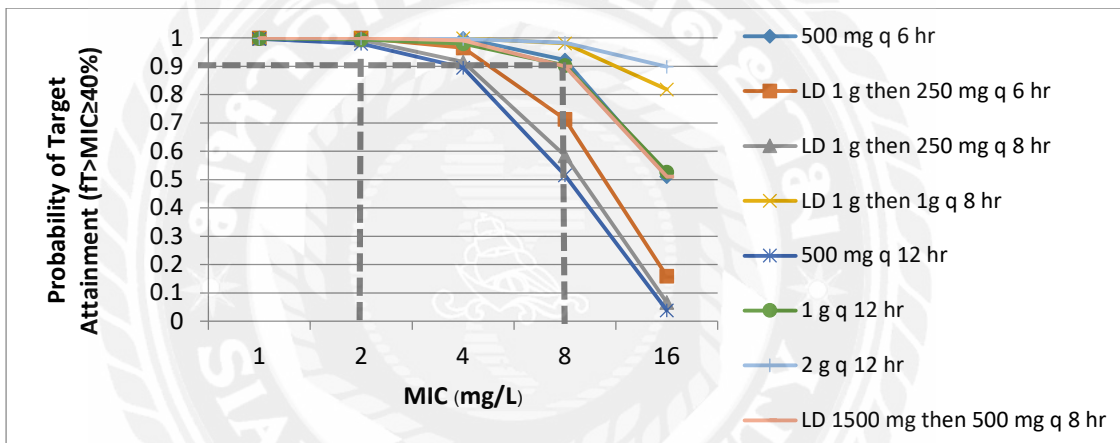


รูปที่ 9 แสดงค่า PTA ของยา meropenem ในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

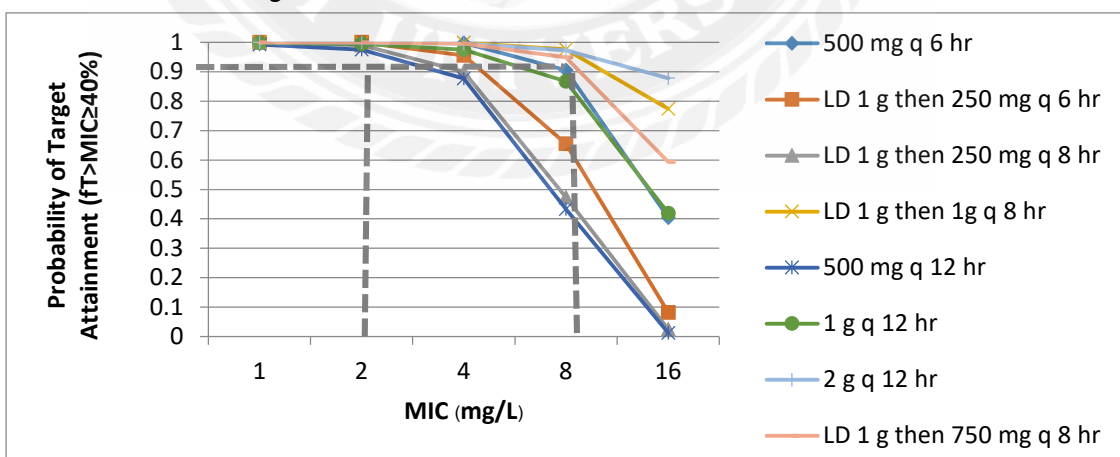
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

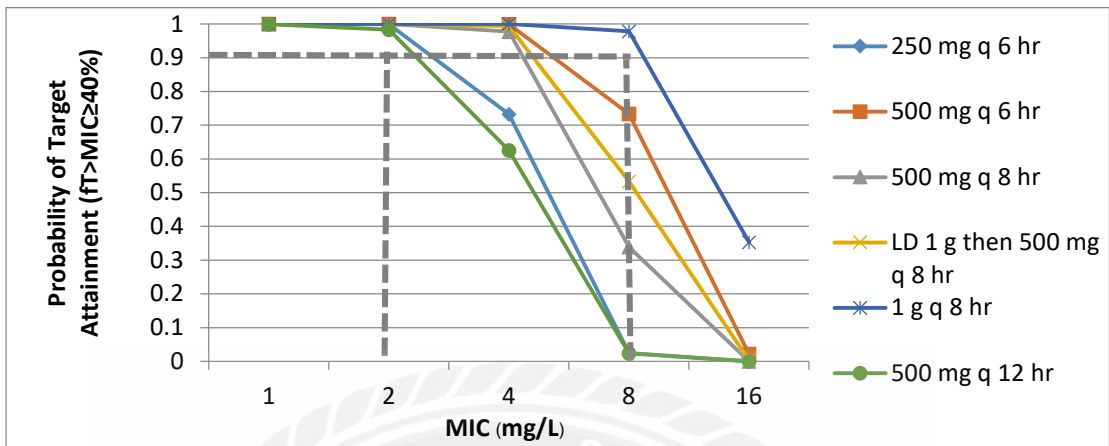


Effluent rate 35 mL/kg/hr

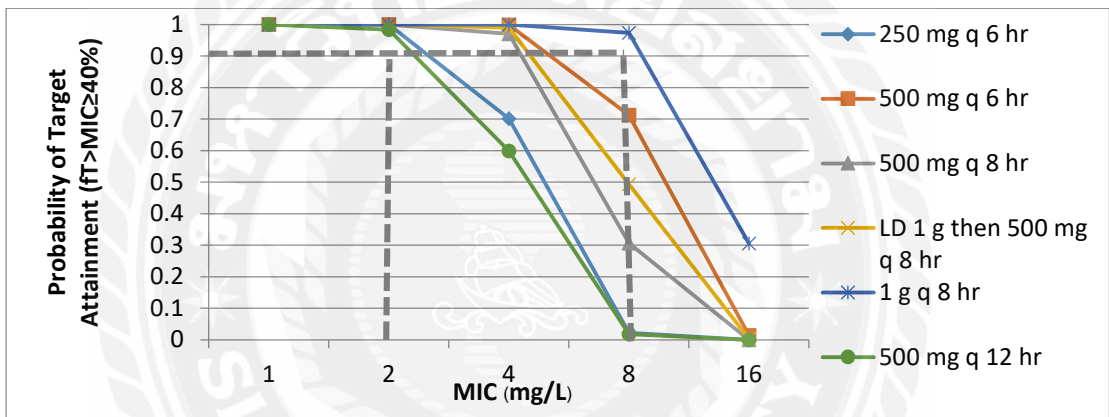


รูปที่ 10 แสดงค่า PTA ของยา meropenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

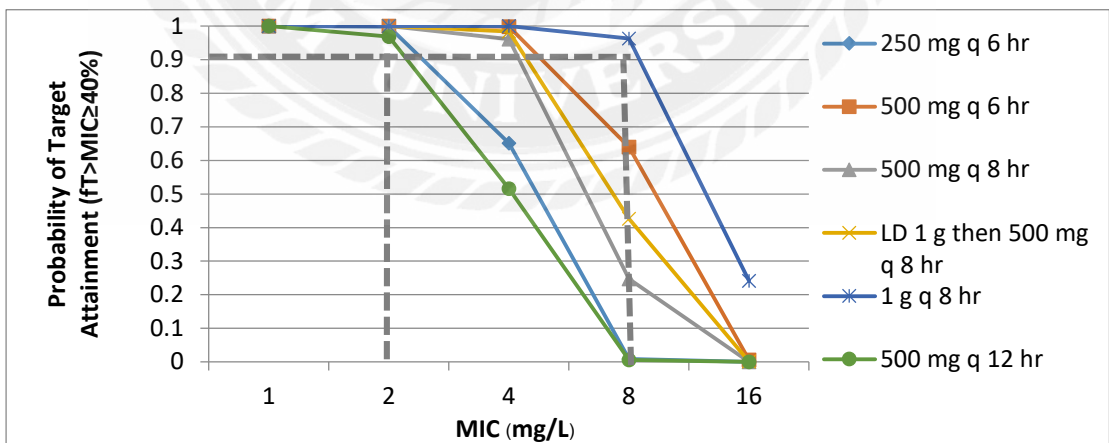
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25mL/kg/hr

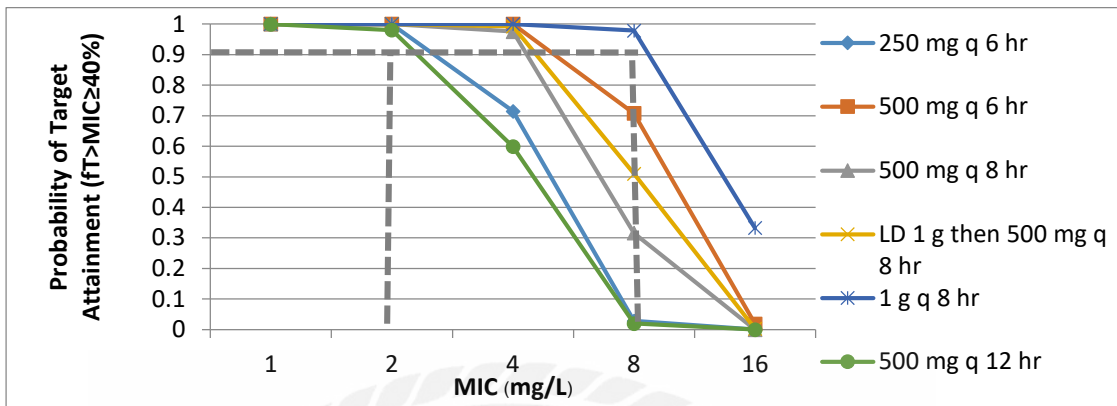


Effluent rate 35mL/kg/hr

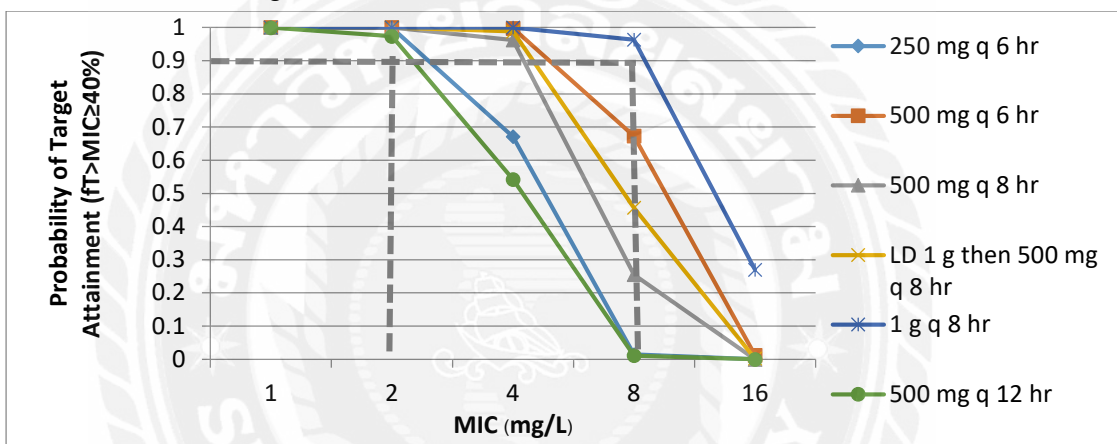


รูปที่ 11 แสดงค่า PTA ของยา imipenem ในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

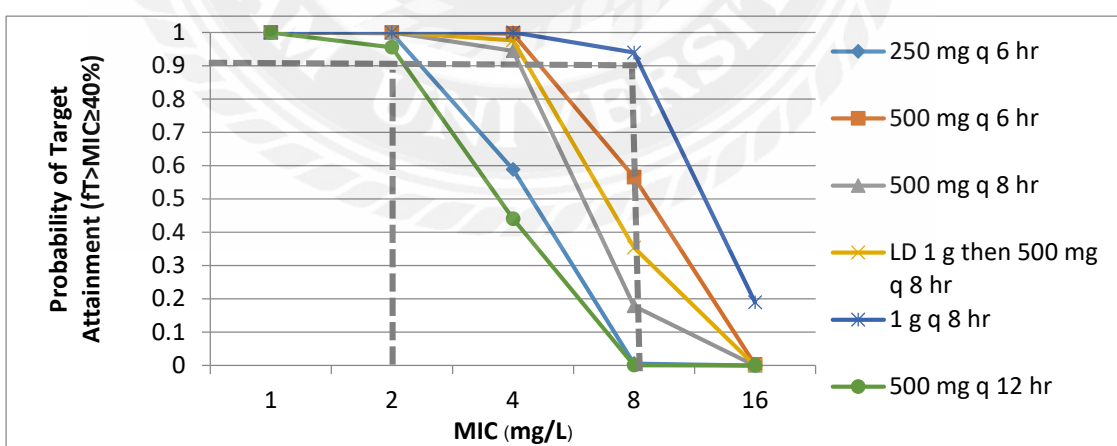
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

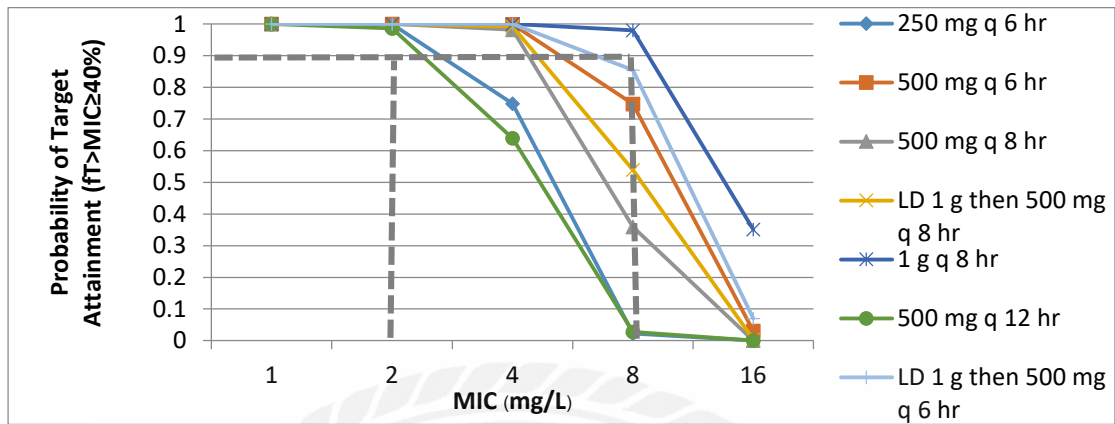


Effluent rate 35 mL/kg/hr

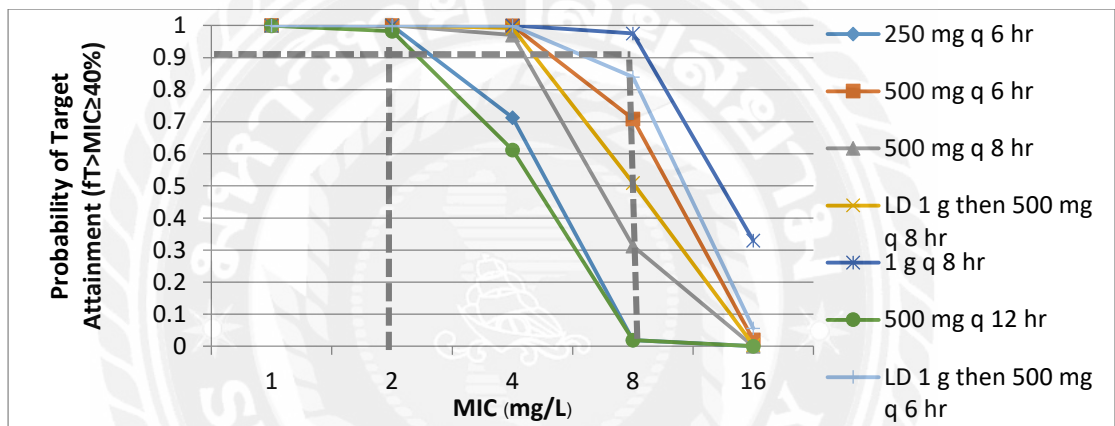


รูปที่ 12 แสดงค่า PTA ของยา imipenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

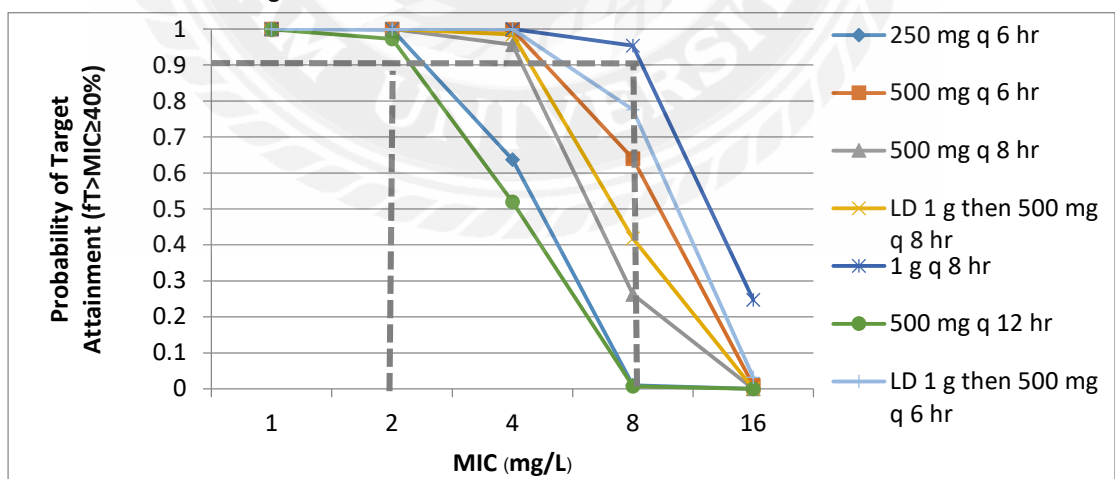
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

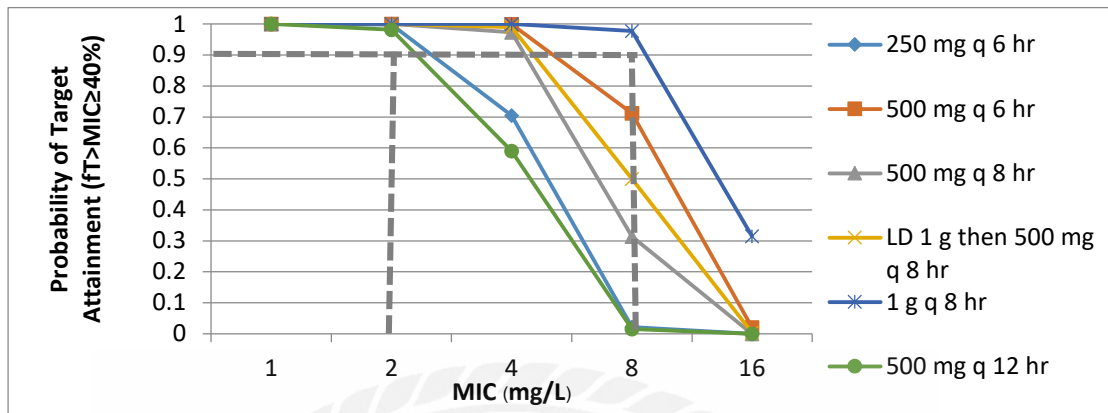


Effluent rate 35 mL/kg/hr

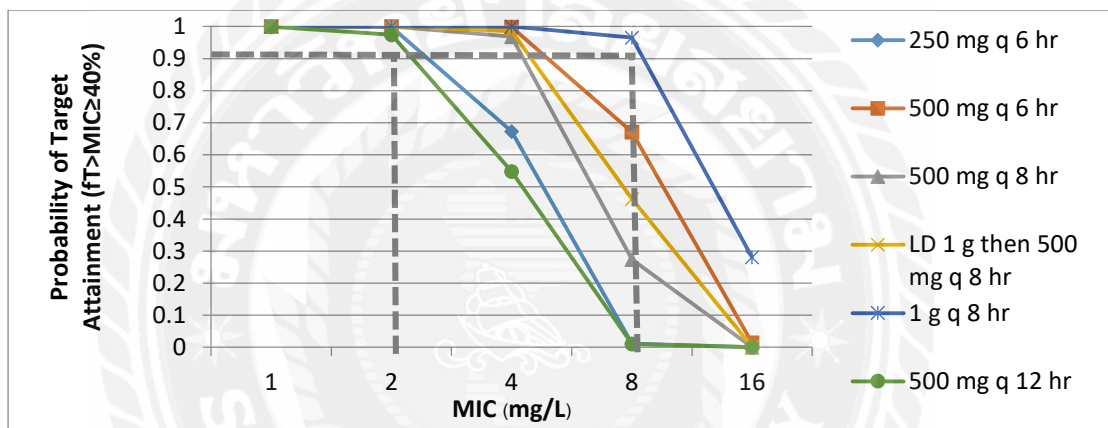


รูปที่ 13 แสดงค่า PTA ของยา imipenem ในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

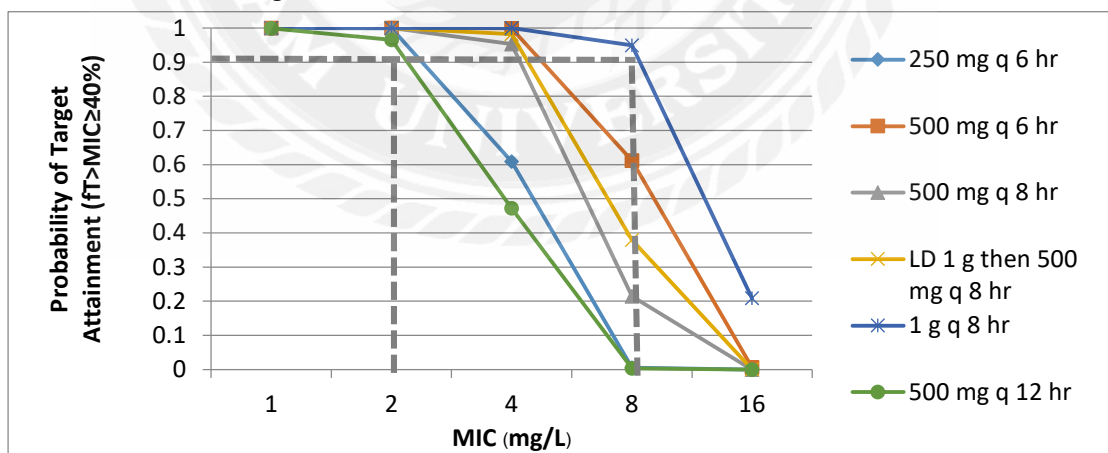
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

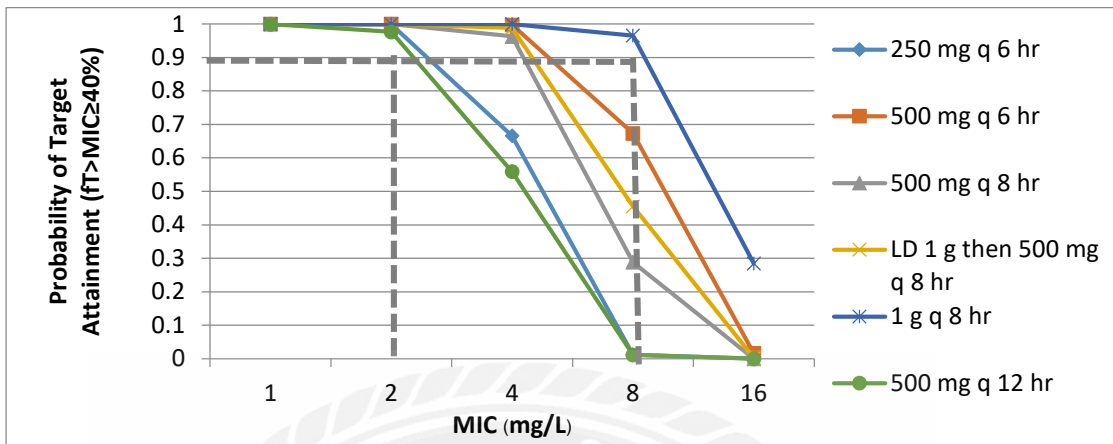


Effluent rate 35 mL/kg/hr

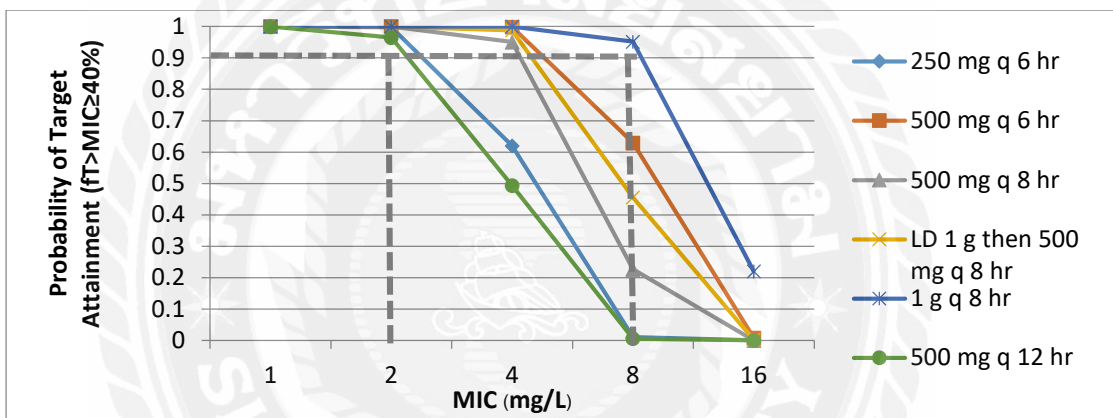


รูปที่ 14 แสดงค่า PTA ของยา imipenem ในการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

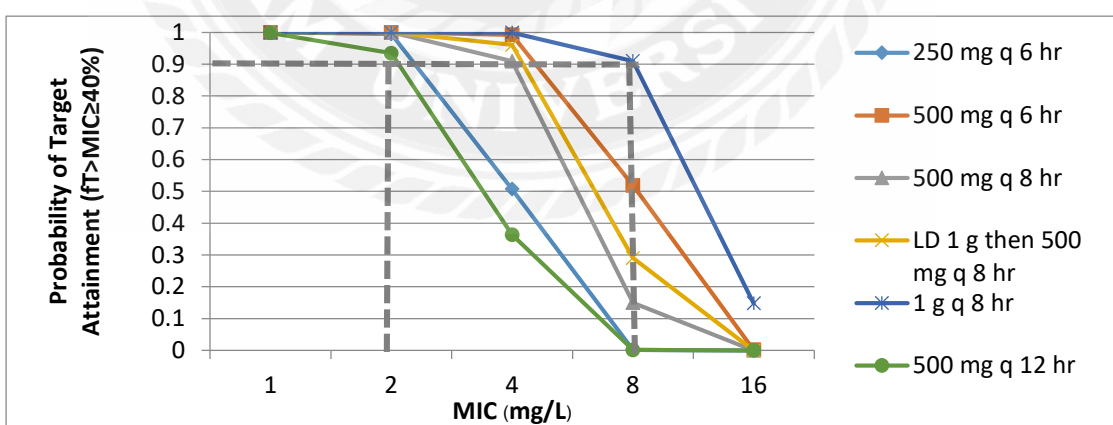
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

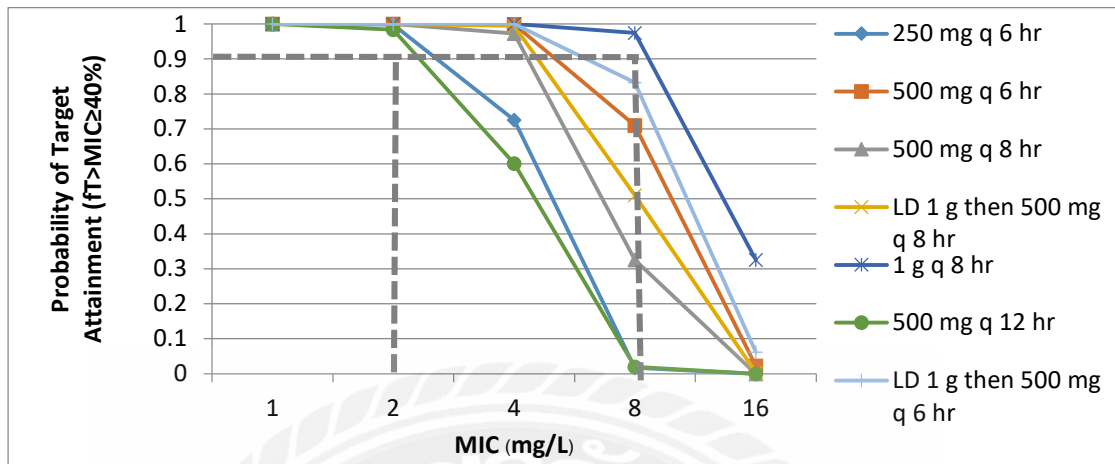


Effluent rate 35 mL/kg/hr

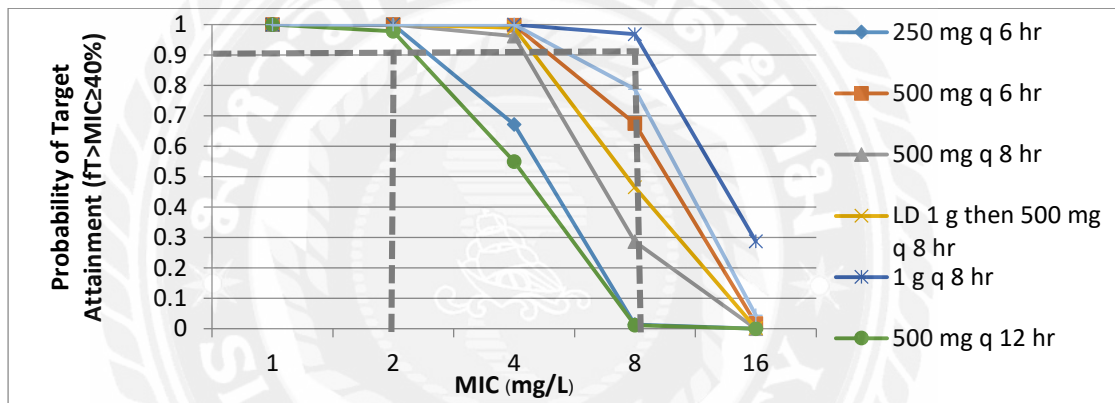


รูปที่ 15 แสดงค่า PTA ของยา imipenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

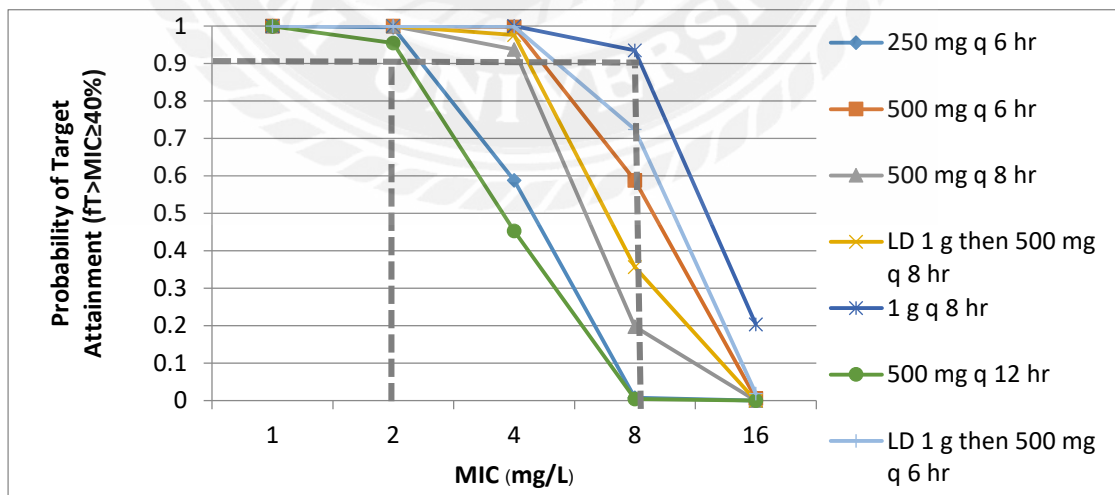
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

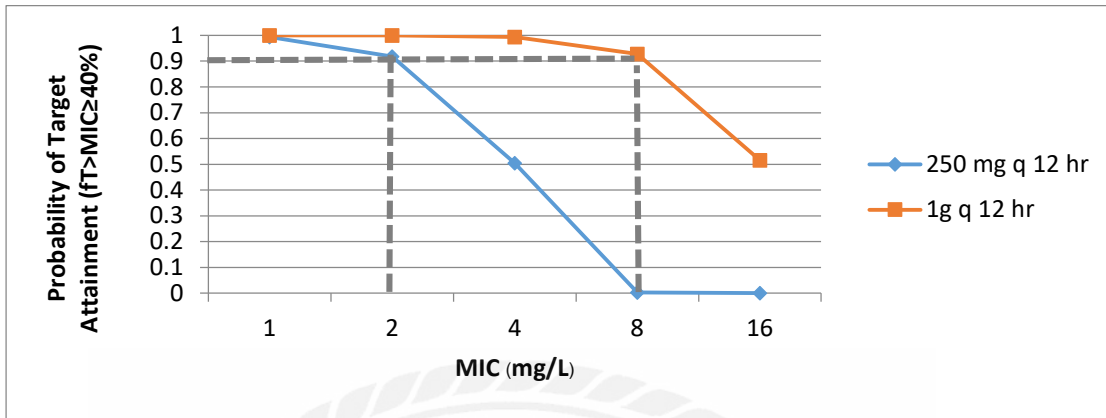


Effluent rate 35 mL/kg/hr

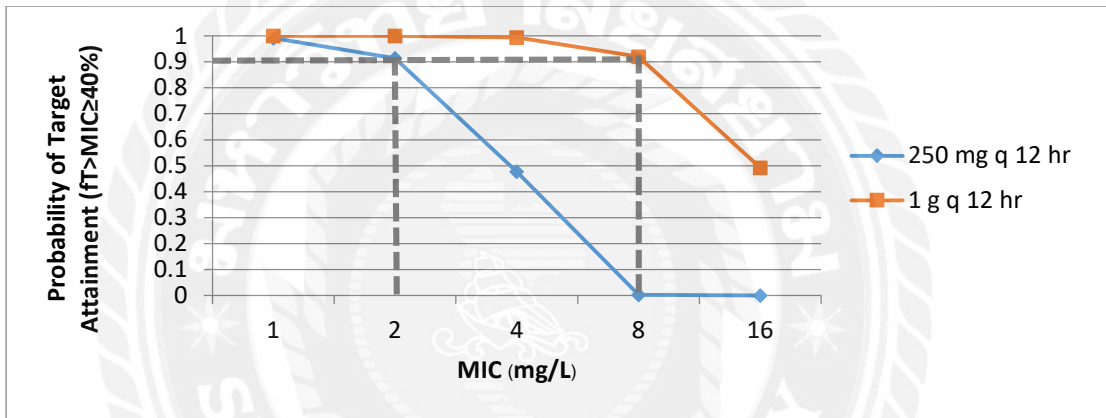


รูปที่ 16 แสดงค่า PTA ของยา imipenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

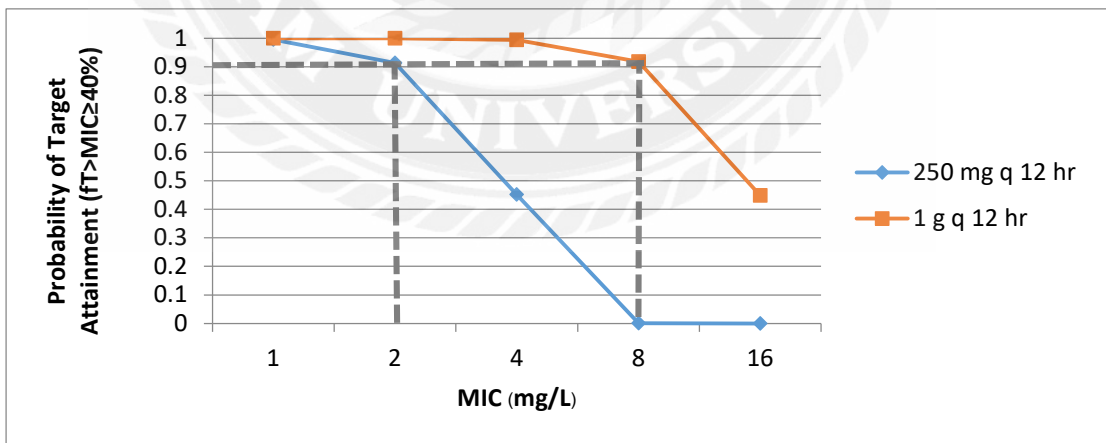
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

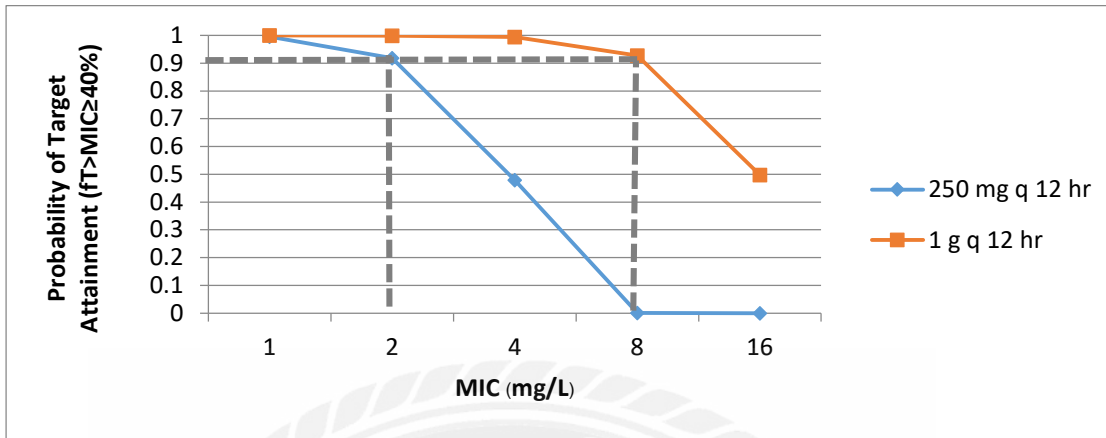


Effluent rate 35 mL/kg/hr

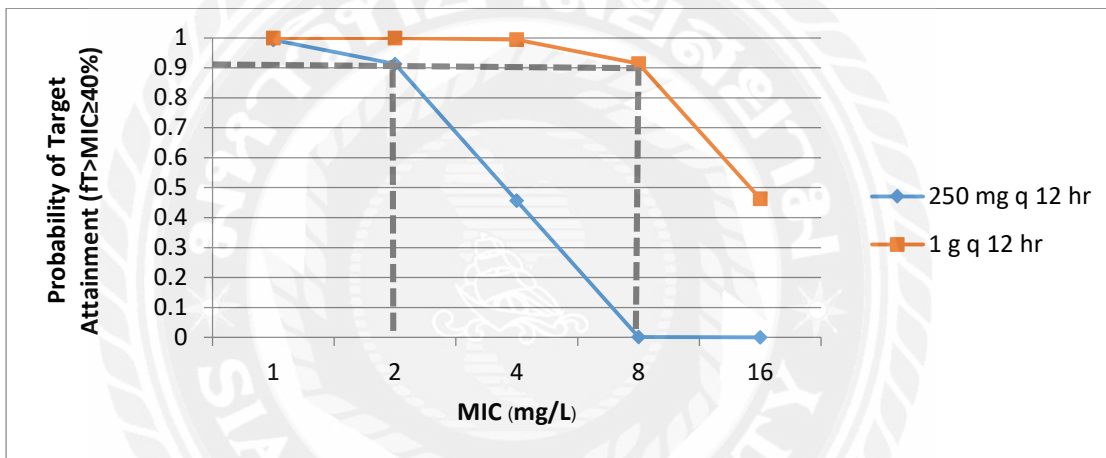


รูปที่ 17 แสดงค่า PTA ของยา doripenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

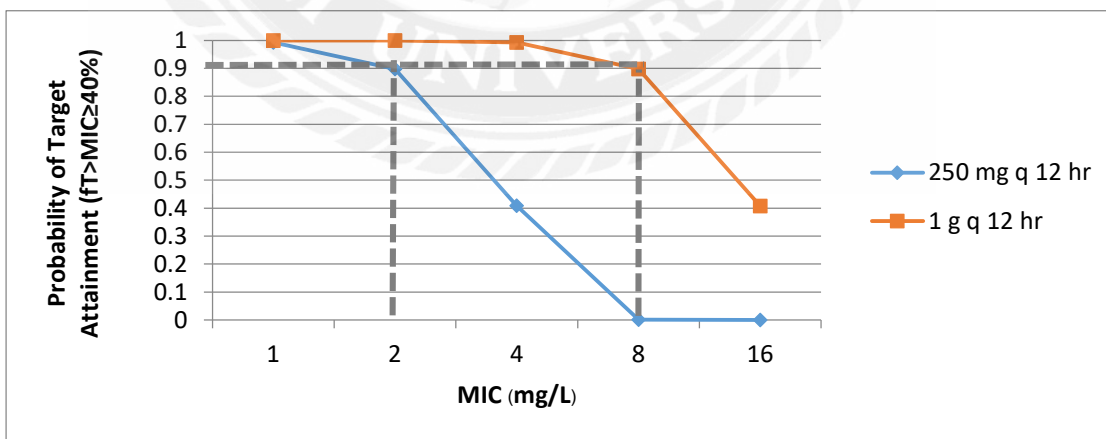
Effluent rate 20 mL/kg/hr



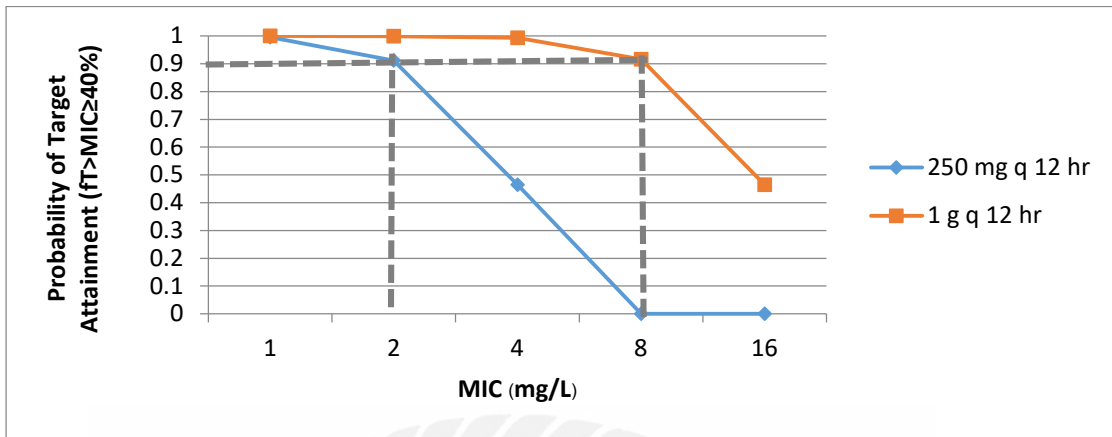
Effluent rate 25 mL/kg/hr



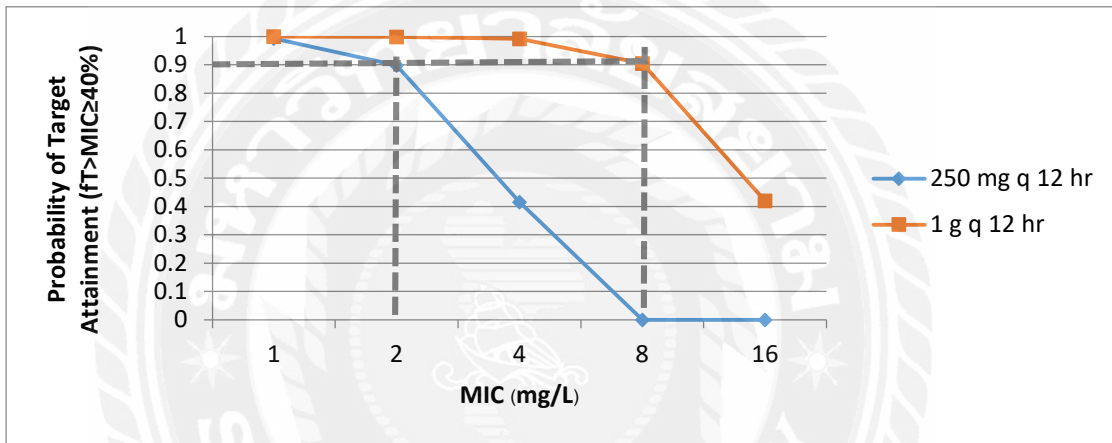
Effluent rate 35 mL/kg/hr



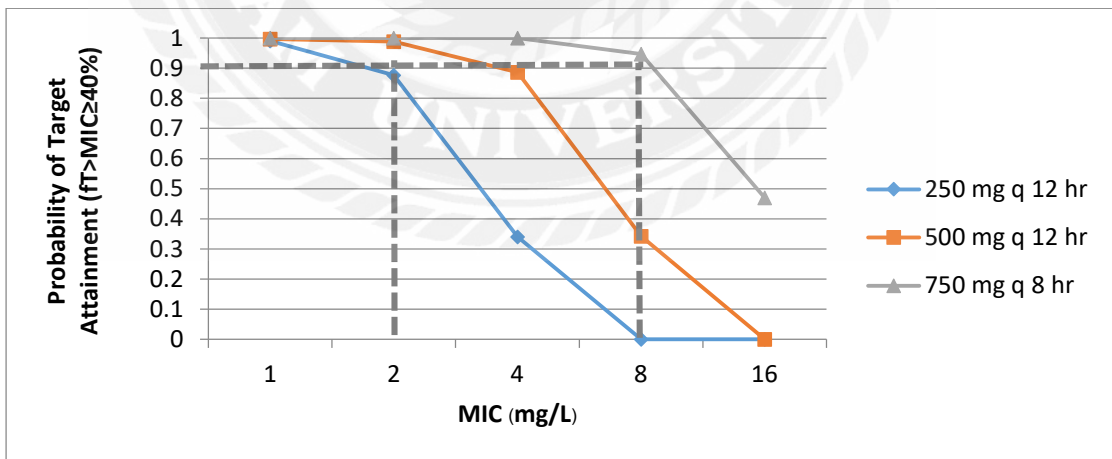
รูปที่ 18 แสดงค่า PTA ของ doripenem ในการทำบำบัดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

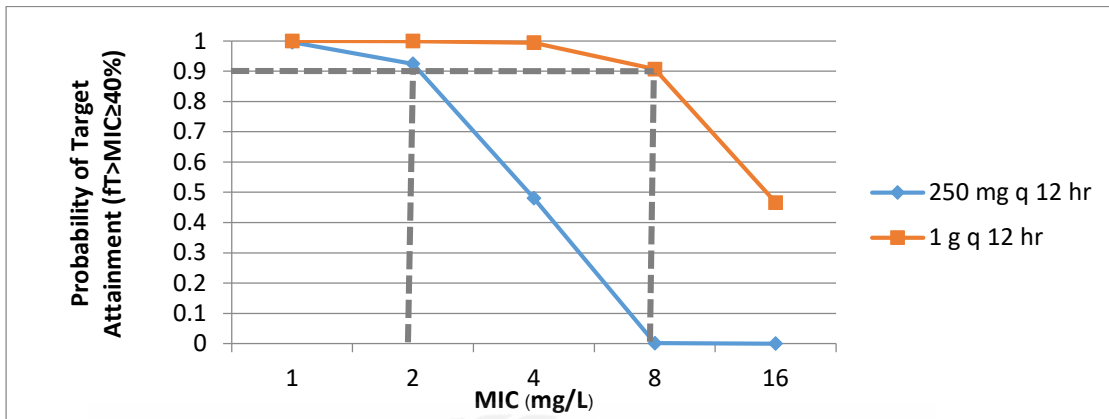


Effluent rate 35 mL/kg/hr

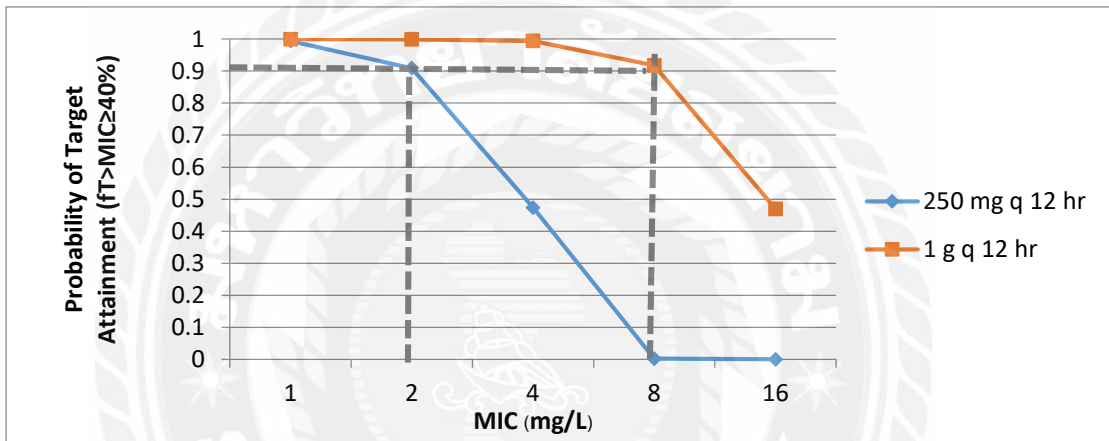


รูปที่ 19 แสดงค่า PTA ของ doripenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

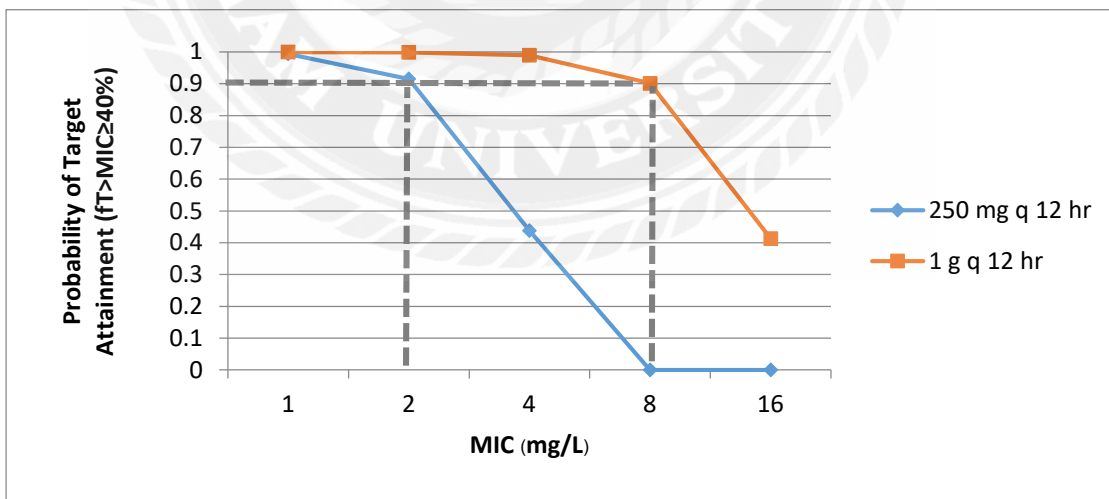
Effluent rate 20 mL/kg/hr



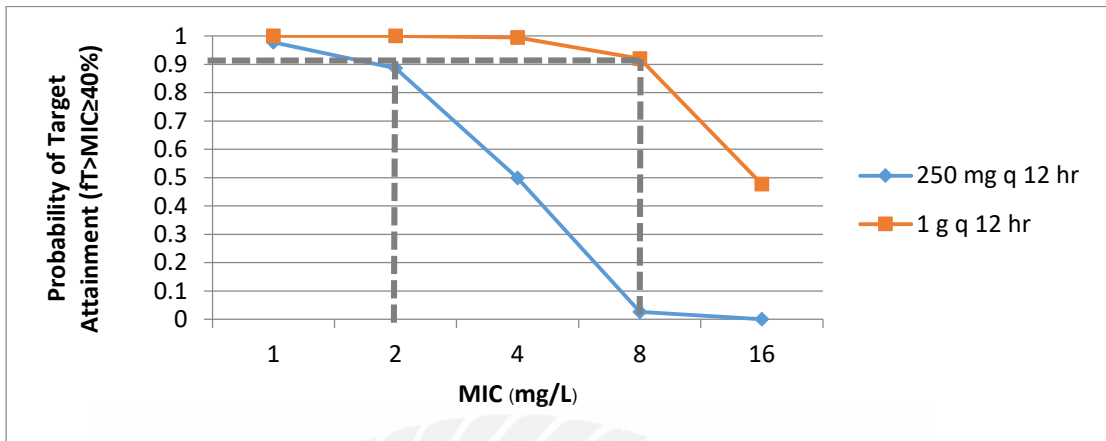
Effluent rate 25 mL/kg/hr



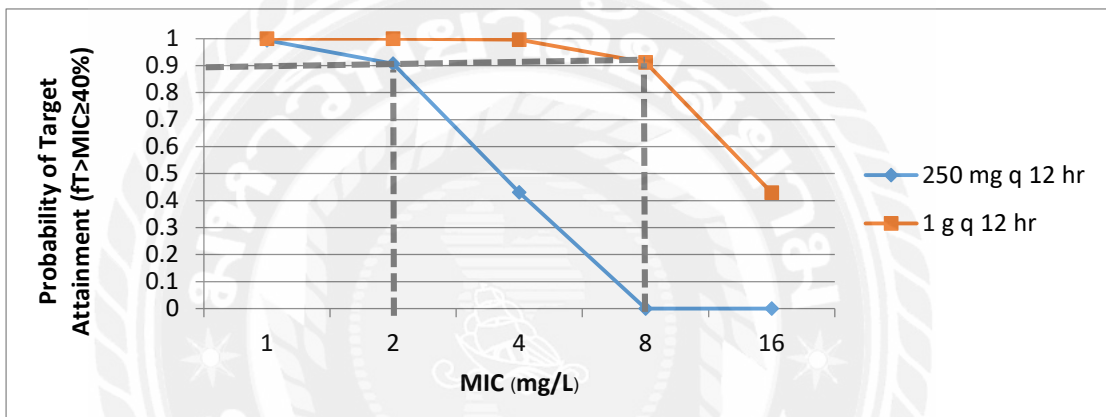
Effluent rate 35 mL/kg/hr



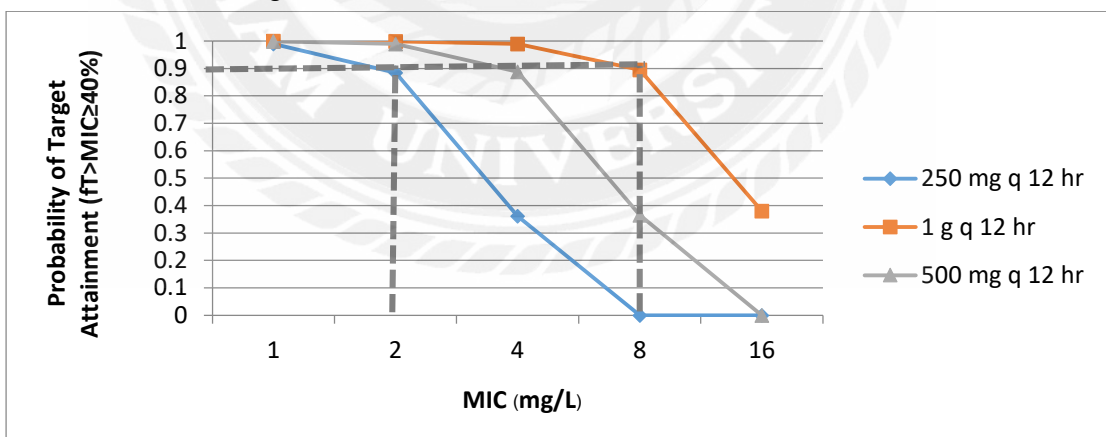
รูปที่ 20 แสดงค่า PTA ของ doripenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

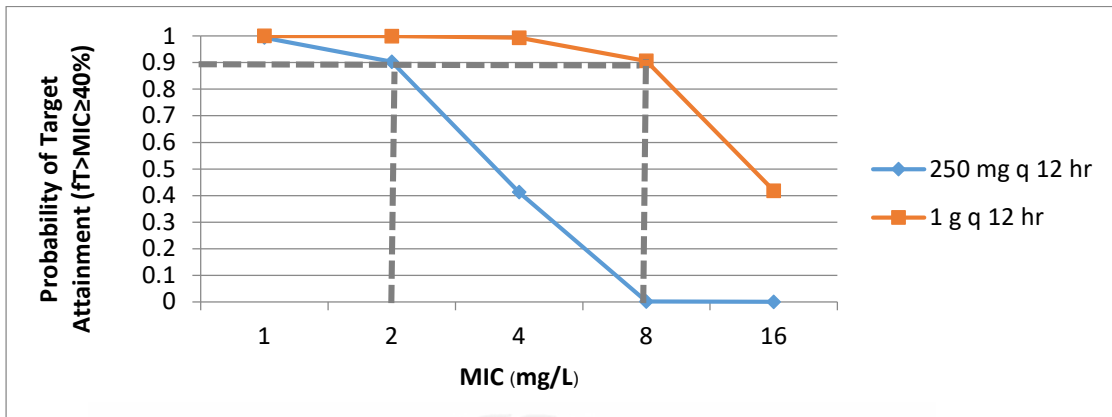


Effluent rate 35 mL/kg/hr

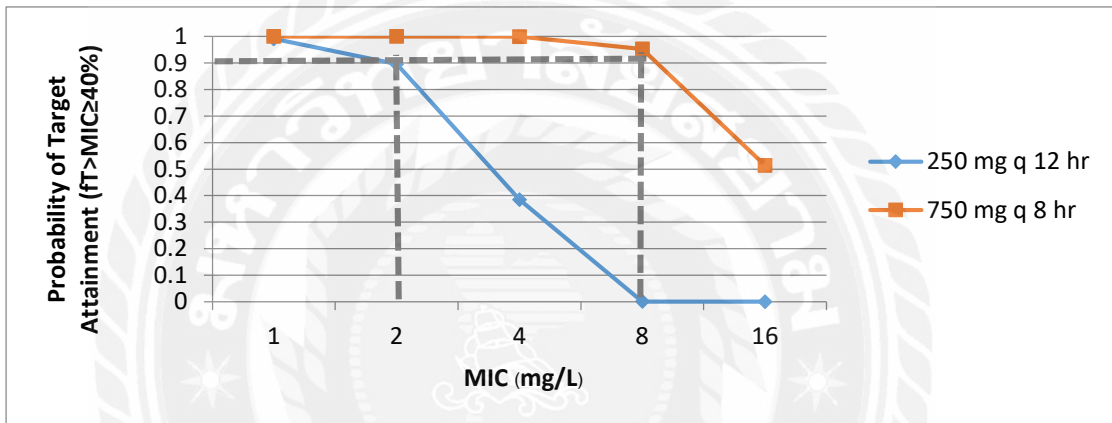


รูปที่ 21 แสดงค่า PTA ของ doripenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

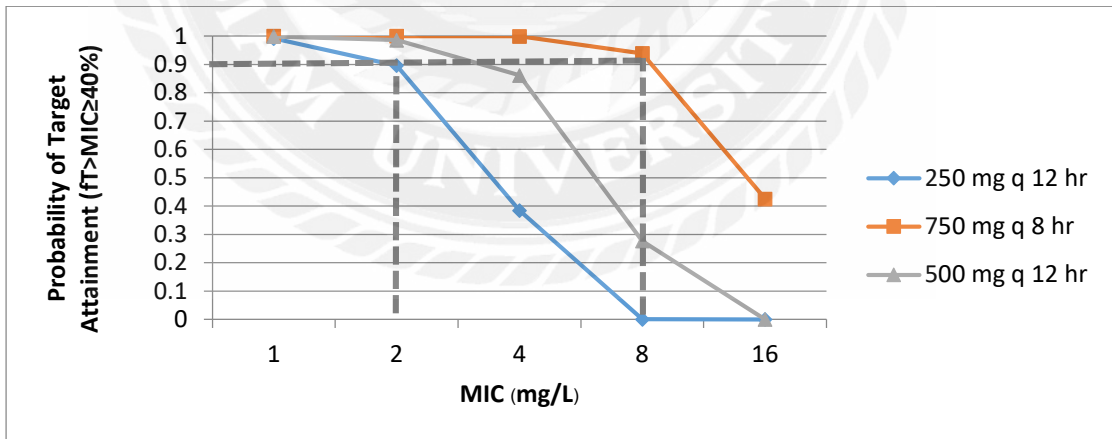
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

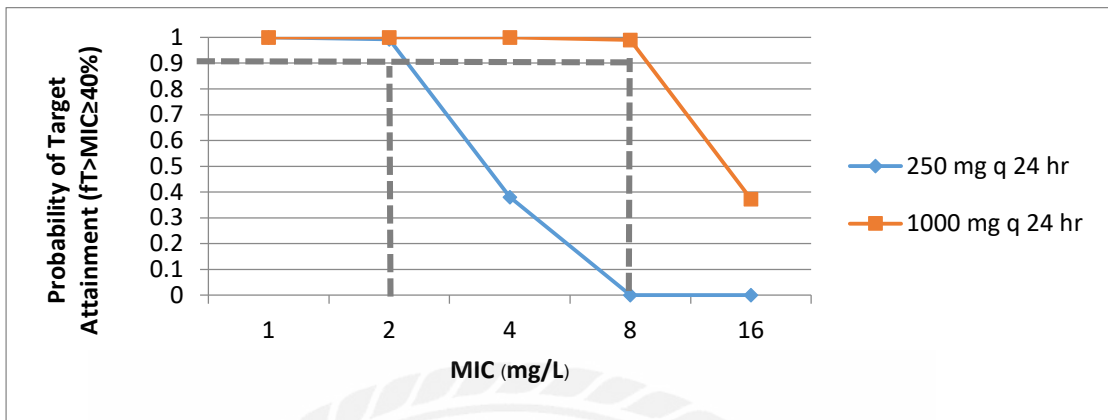


Effluent rate 35 mL/kg/hr

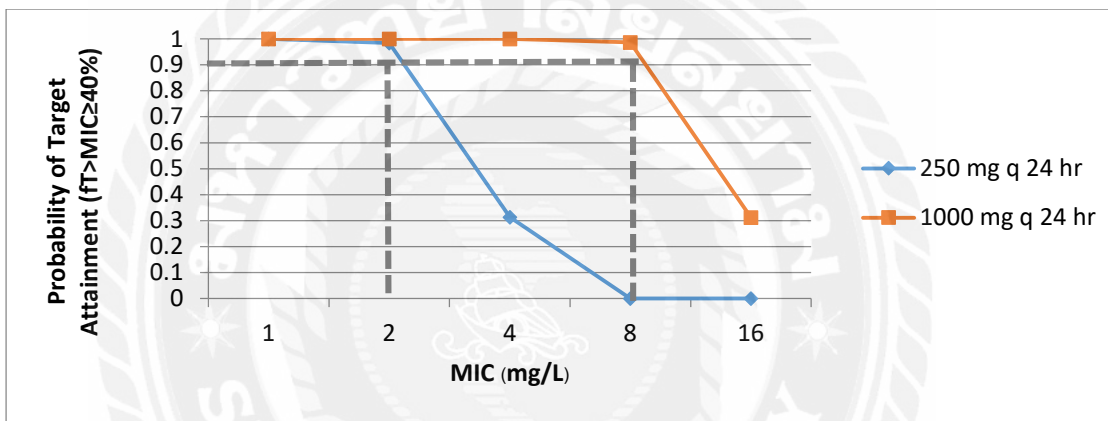


รูปที่ 22 แสดงค่า PTA ของ doripenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

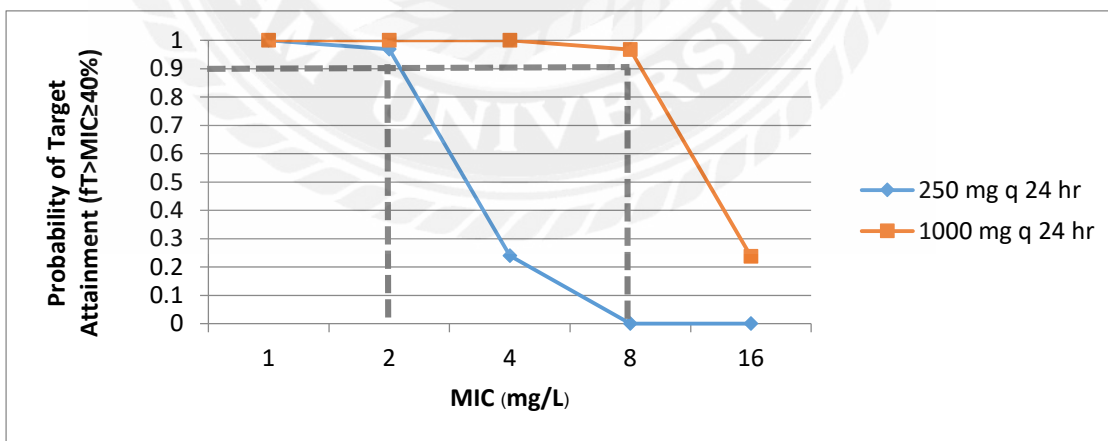
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

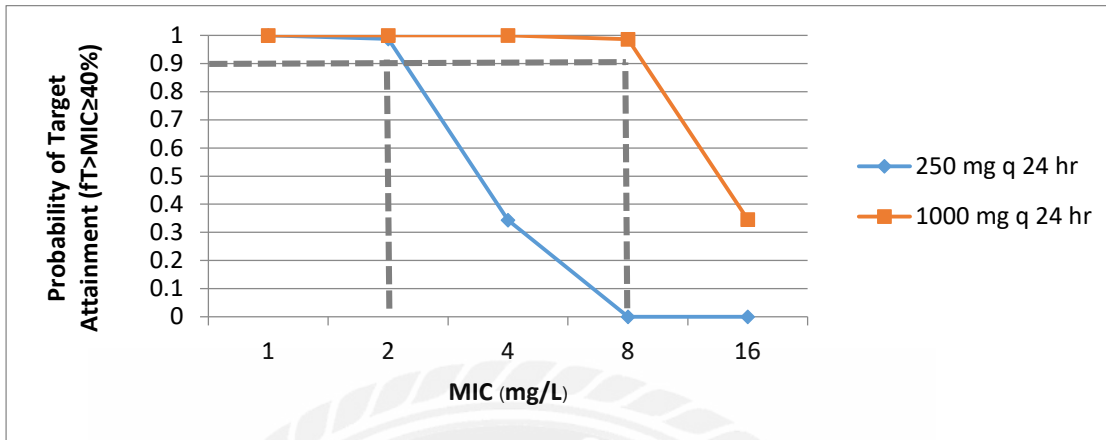


Effluent rate 35 mL/kg/hr

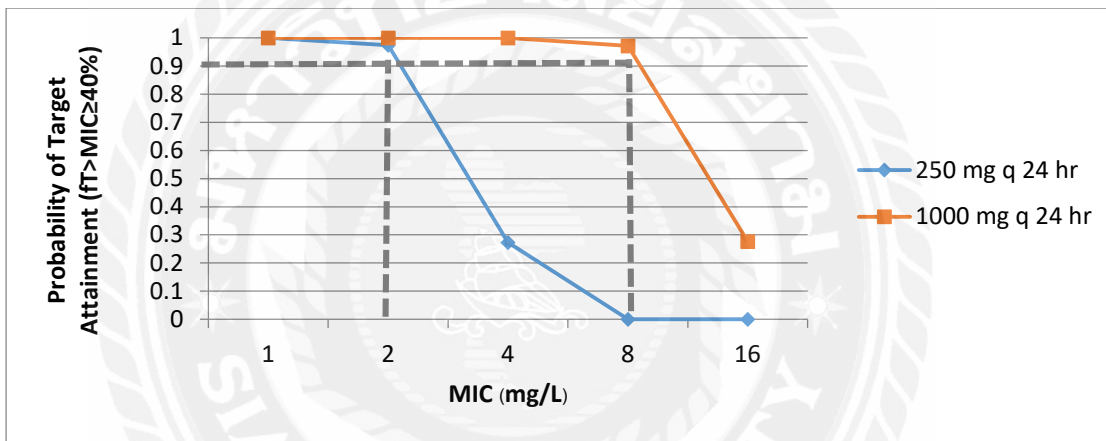


รูปที่ 23 แสดงค่า PTA ของ ertapenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

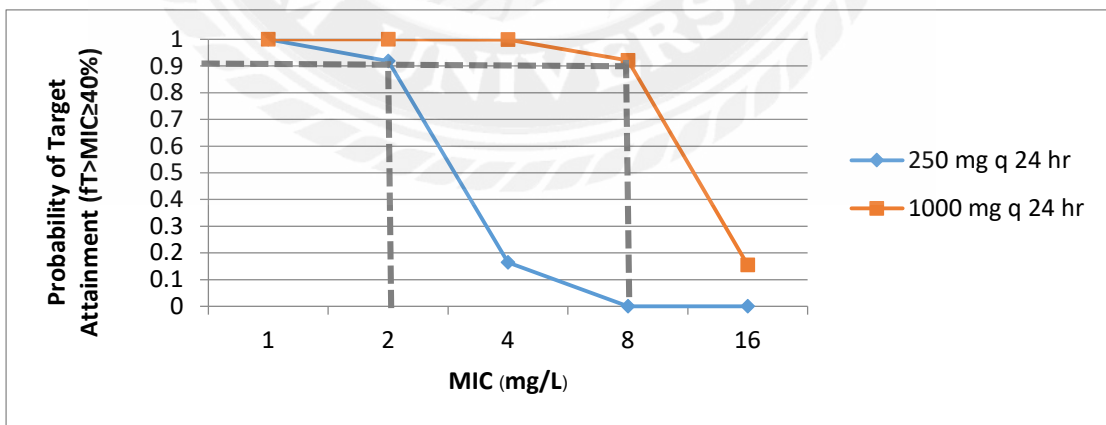
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

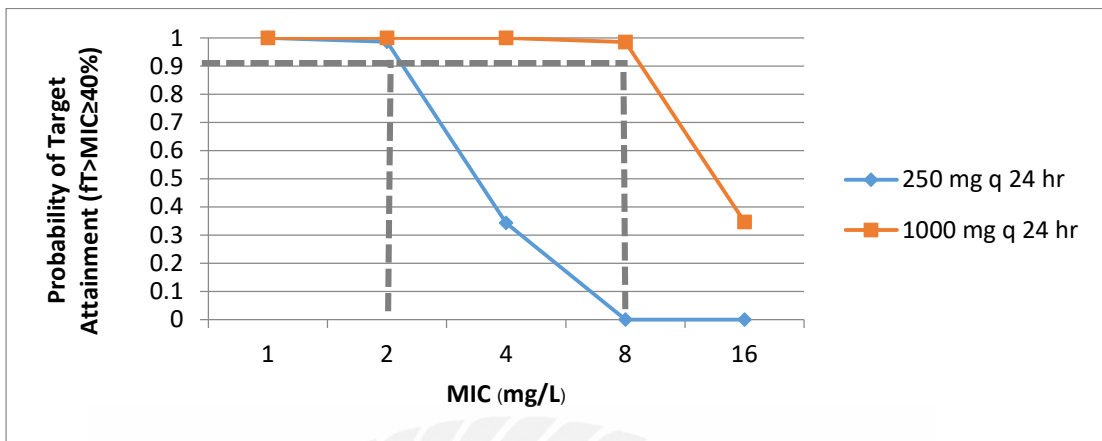


Effluent rate 35 mL/kg/hr

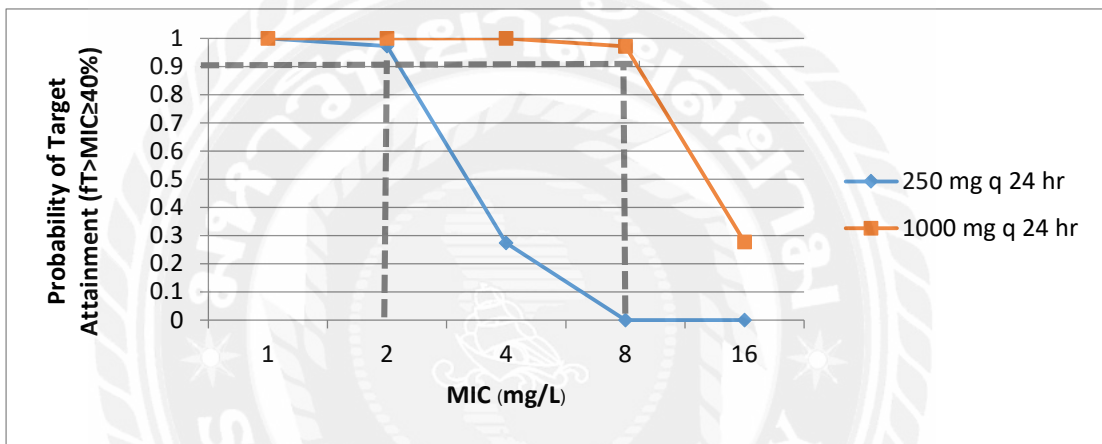


รูปที่ 24 แสดงค่า PTA ของ ertapenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤตชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

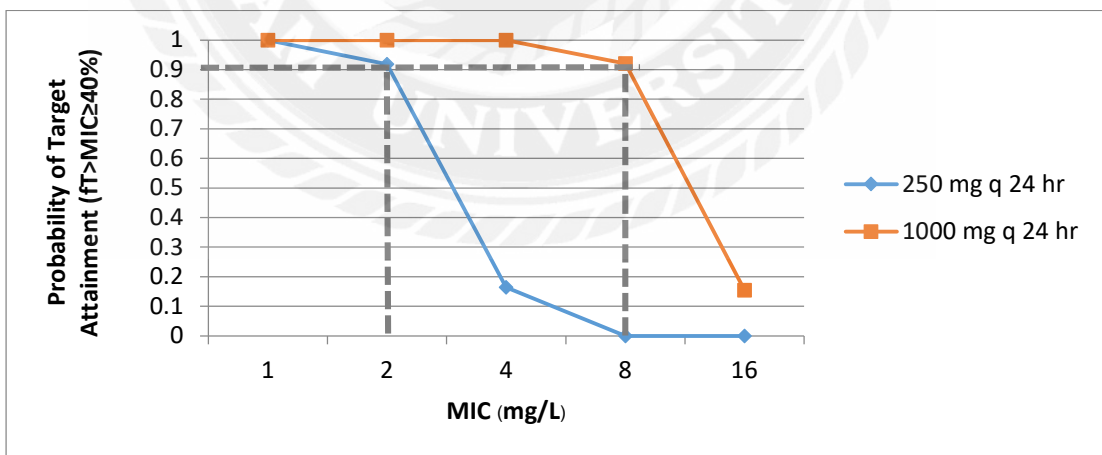
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

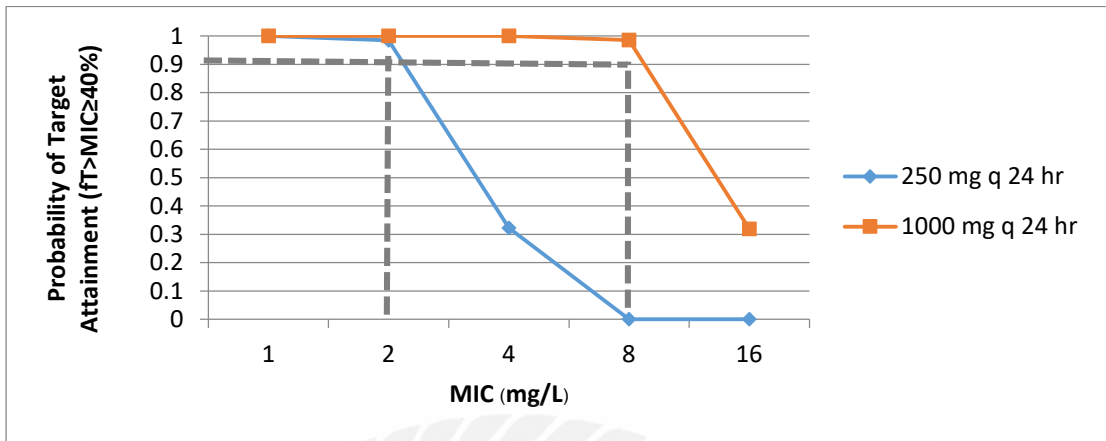


Effluent rate 35 mL/kg/hr

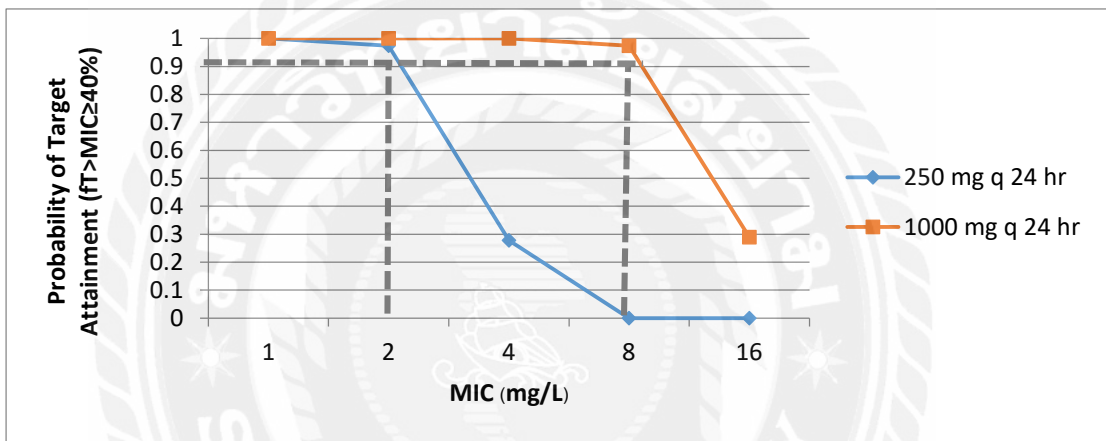


รูปที่ 25 แสดงค่า PTA ของ ertapenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวเอเชียที่อัตราการไหล 20-35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

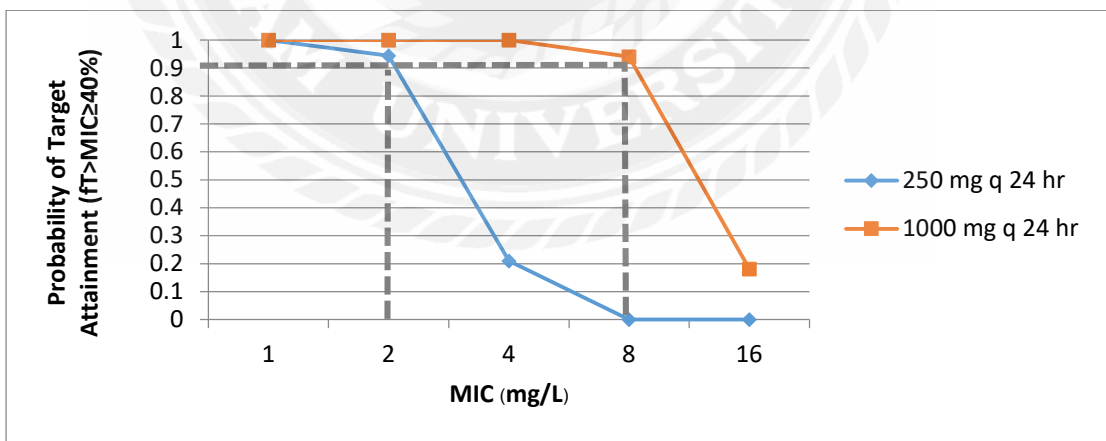
Effluent rate 20 mL/kg/hr



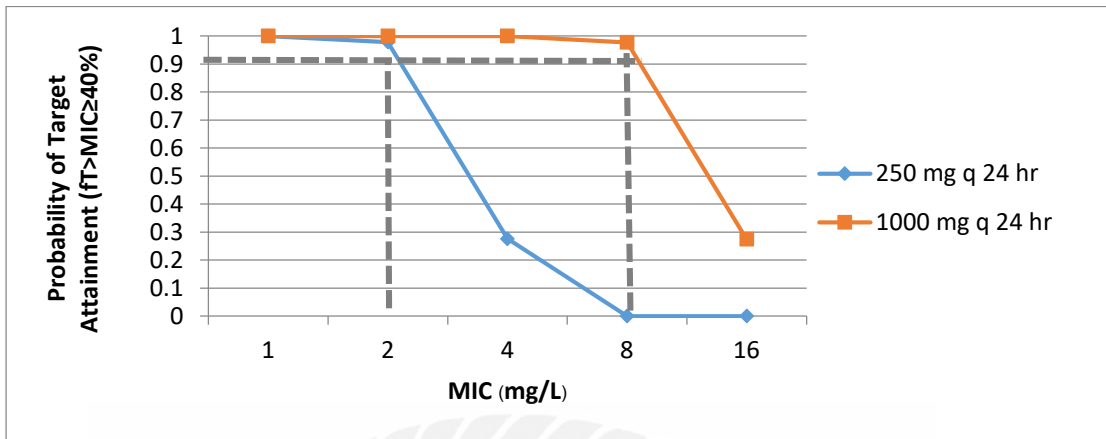
Effluent rate 25 mL/kg/hr



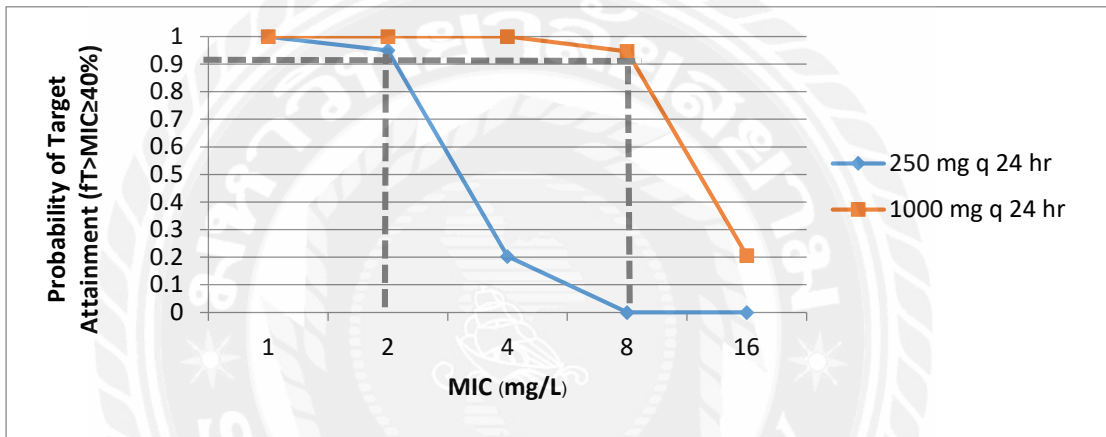
Effluent rate 35 mL/kg/hr



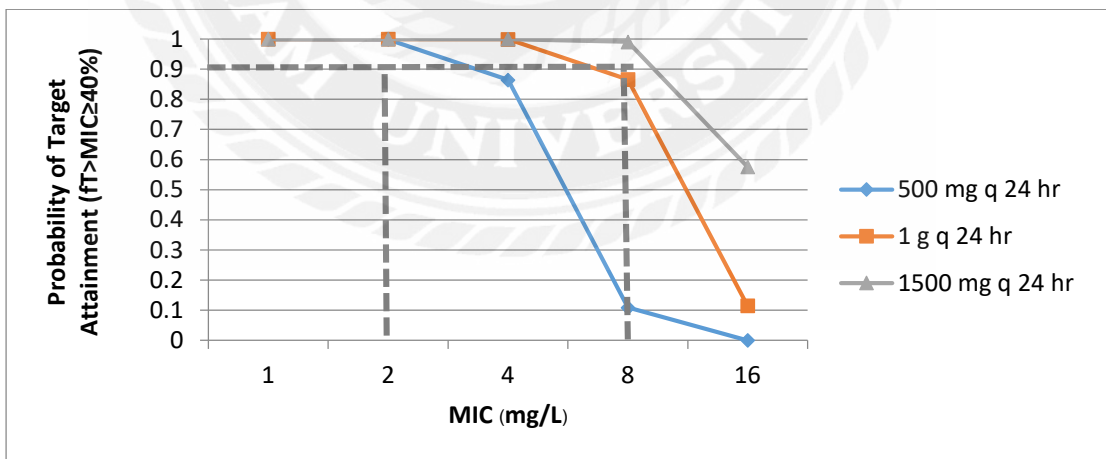
รูปที่ 26 แสดงค่า PTA ของ ertapenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH pre-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr

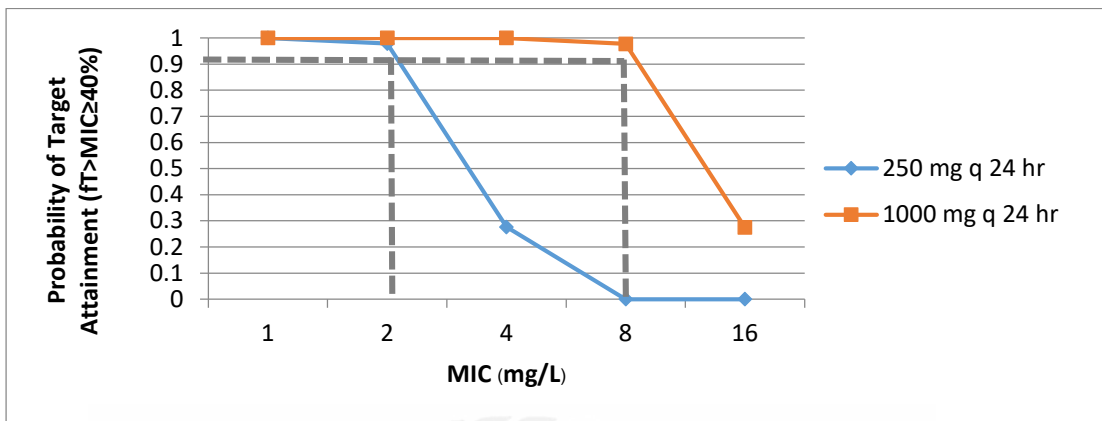


Effluent rate 35 mL/kg/hr

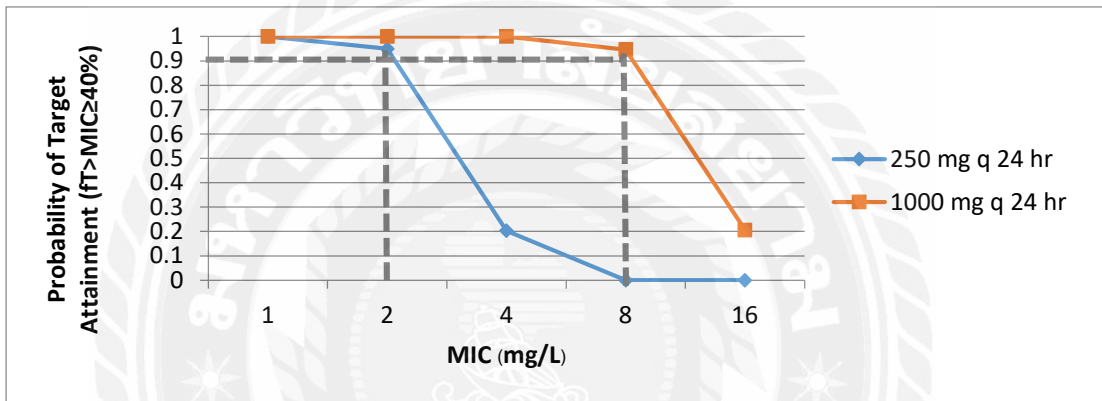


รูปที่ 27 แสดงค่า PTA ของ ertapenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVH post-dilution ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

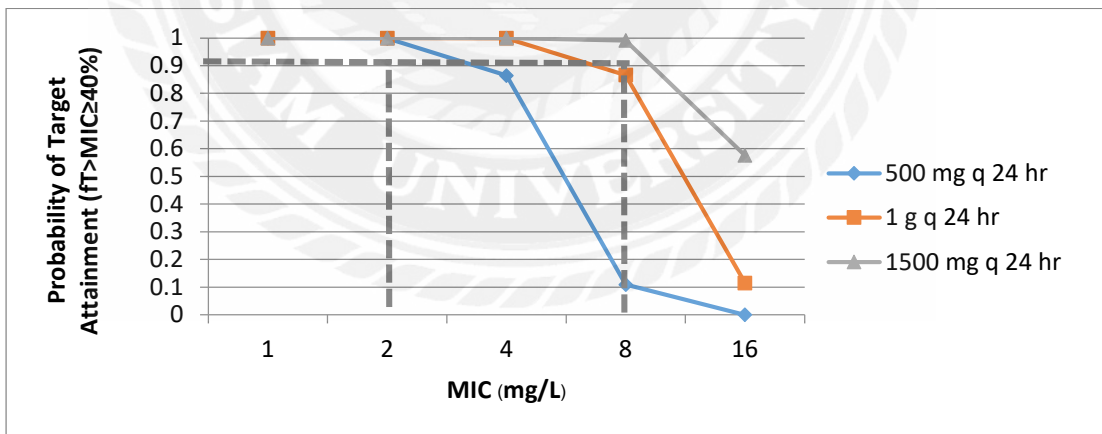
Effluent rate 20 mL/kg/hr



Effluent rate 25 mL/kg/hr



Effluent rate 35 mL/kg/hr



รูปที่ 28 แสดงค่า PTA ของ ertapenem ในการทำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง รูปแบบ CVVHD ในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกในผู้ป่วยวิกฤติชาวตะวันตกที่อัตราการไหล 20 – 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

ภาคผนวก ข

ตารางแสดงค่า Probability of Target Attainment ของยา Carbapenem



ภาคผนวก ข

ตารางแสดงค่า Probability of Target Attainment ของยา Carbapenem

ตารางที่ 5.1 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหล 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Meropenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	99.98%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 250 mg q 6 h	99.94%	99.92%	99.94%	99.86%	99.94%	99.94%
LD 1 g then 500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
500 mg q 8 h	99.84%	99.94%	99.92%	99.90%	99.96%	99.88%
LD 1 g then 250 mg q 8 h	99.26%	99.36%	99.26%	98.92%	99.36%	98.92%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	99.98%	100.00%	99.96%	99.92%	99.96%	99.90%
LD 1 g then 750 mg q 8 h	99.98%	99.96%	99.96%	99.94%	99.98%	100.00%
LD 1 g then 1 g q 8 h	99.96%	99.98%	99.98%	99.98%	100.00%	99.98%
LD 1500 mg then 500 mg q 8 h	99.98%	99.96%	99.94%	99.98%	99.98%	99.94%
LD 1500 mg then 1 g q 8 h	100.00%	99.98%	99.98%	100.00%	100.00%	100.00%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 5.1 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหล 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง (ต่อ)

Meropenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
LD 2 g then 500 mg q 8 h	99.96%	99.98%	100.00%	100.00%	99.96%	99.96%
LD 2 g then 1 g q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
500 mg q 12 h*	97.76%	97.74%	98.08%	97.80%	98.18%	97.90%
1 g q 12 h	99.62%	99.66%	99.64%	99.72%	99.52%	99.80%
1500 mg q 12 h	99.88%	99.82%	99.88%	99.86%	99.84%	99.92%
2 g q 12 h	99.86%	99.96%	99.88%	99.90%	99.96%	99.84%
LD 1 g then 500 mg q 12 h	98.70%	98.56%	98.74%	98.42%	98.58%	98.72%
LD 1 g then 1 g q 12 h	99.72%	99.62%	99.52%	99.72%	99.54%	99.54%
LD 1500 mg then 500 mg q 12 h	99.00%	99.82%	98.26%	98.72%	99.06 %	99.08%
LD 1500 mg then 1 g q 12 h	99.78%	99.66%	99.60%	99.60%	99.66%	99.46%
LD 2 g then 500 mg q 12 h	99.18%	99.00%	98.98%	99.12%	99.08%	99.14%
LD 2 g then 1 g q 12 h	99.78%	99.58%	99.64%	99.68%	99.84%	99.64%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 5.2 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหล 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Meropenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	99.98%
LD 1 g then 250 mg q 6 h	99.96%	99.98%	99.98%	99.96%	100.00%	99.96%
LD 1 g then 500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	99.98%	100.00%	100.00%	100.0%
500 mg q 8 h	99.92%	99.94%	99.94%	99.88%	99.86%	99.92%
LD 1 g then 250 mg q 8 h	99.30%	99.54%	99.04%	99.22%	99.30%	99.02%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	99.98%	100.00%	99.98%	99.96%	99.94%	99.92%
LD 1 g then 750 mg q 8 h	100.00%	99.98%	100.00%	99.98%	100.00%	99.98%
LD 1 g then 1 g q 8 h	100.00%	100.00%	99.98%	100.00%	99.98%	99.98%
LD 1500 mg then 500 mg q 8 h	99.94%	99.92%	99.94%	99.92%	99.98%	99.94%
LD 1500 mg then 1 g q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	99.96%
LD 2 g then 500 mg q 8 h	99.90%	99.92%	100.00%	99.94%	99.98%	99.98%
LD 2 g then 1 g q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.0%
500 mg q 12 h*	97.90%	97.70%	97.52%	97.42%	98.02%	97.72%
1 g q 12 h	99.70%	99.50%	99.60%	99.40%	99.44%	99.68%
1500 mg q 12 h	99.70%	99.76%	99.74%	99.76%	99.88%	99.66%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 5.2 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหล 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง (ต่อ)

Meropenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
2 g q 12 h	99.84%	99.90%	99.84%	99.86%	99.88%	99.86%
LD 1 g then 500 mg q 12 h	98.36%	98.68%	98.36%	98.16%	98.28%	98.62%
LD 1 g then 1 g q 12 h	99.66%	99.48%	99.54%	99.26%	99.44%	99.38%
LD 1500 mg then 500 mg q 12 h	98.76%	98.66%	99.00%	98.62%	98.68%	98.78%
LD 1500 mg then 1 g q 12 h	99.76%	99.54%	99.68%	99.64%	99.74%	99.46%
LD 2 g then 500 mg q 12 h	98.90%	98.98%	99.10%	98.98%	99.08%	98.50%
LD 2 g then 1 g q 12 h	99.74%	99.64%	99.72%	99.62%	99.62%	99.70%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 5.3 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหล 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Meropenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	99.98%	100.00%	99.98%
750 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 250 mg q 6 h	99.92%	99.96%	99.88%	99.84%	99.98%	99.92%
LD 1 g then 500 mg q 6 h	99.88%	100.00%	99.92%	100.00%	99.94%	100.00%
500 mg q 8 h	99.92%	99.94%	99.92%	99.76%	99.90%	99.80%
LD 1 g then 250 mg q 8 h	99.12%	98.86%	98.72%	98.74%	99.02%	99.02%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	99.88%	99.96%	99.92%	99.92%	99.94%	99.90%
LD 1 g then 750 mg q 8 h	99.98%	100.00%	99.98%	99.98%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 1 g q 8 h	99.98%	100.00%	100.00%	99.98%	99.94%	100.00%
LD 1500 mg then 500 mg q 8 h	99.90%	99.92%	99.94%	99.90%	99.98%	99.90%
LD 1500 mg then 1 g q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	99.96%
LD 2 g then 500 mg q 8 h	100.00%	99.96%	99.98%	99.96%	99.96%	99.96%
LD 2 g then 1 g q 8 h	100.00%	100.00%	99.98%	99.98%	100.00%	100.00 %
500 mg q 12 h*	97.92%	97.46%	97.12%	96.94%	97.46%	96.78%
1 g q 12 h	99.32%	99.54%	99.60%	99.12%	99.52%	99.30%
1500 mg q 12 h	99.72%	99.76 %	99.74%	99.66%	99.78%	99.70%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 5.3 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหล 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง (ต่อ)

Meropenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
2 g q 12 h	99.84 %	99.84 %	99.88 %	99.84 %	99.88 %	99.86 %
LD 750 mg then 250 mg q 12 h	94.04%	93.00 %	92.64%	91.86 %	93.28%	92.02%
LD 1 g then 500 mg q 12 h	98.34%	98.40%	98.32%	97.42%	98.38%	97.96%
LD 1 g then 1 g q 12 h	99.50%	99.50%	99.52%	99.04%	99.56%	99.24%
LD 1500 mg then 500 mg q 12 h	98.50%	98.54%	98.32%	98.44%	98.44%	98.40%
LD 1500 mg then 1 g q 12 h	99.60%	99.52%	99.50%	99.28%	99.60%	99.48%
LD 2 g then 500 mg q 12 h	99.04%	98.66%	98.14%	98.52%	98.60%	98.52%
LD 2 g then 1 g q 12 h	99.80%	99.72%	99.50%	99.54%	99.70%	99.64%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 6.1 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา imipenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหล 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Imipenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 6 h	99.94%	99.86%	99.90%	99.86%	99.94%	99.88%
500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
750 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 250 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1500 mg then 500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 2 g then 500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
500 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
750 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
1 g q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 750 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1500 mg then 750 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
500 mg q 12 h*	98.30 %	98.18 %	98.02 %	97.66 %	98.60 %	98.34 %

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 6.2 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา imipenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหล 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Imipenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
250 mg q 6 h	99.94%	99.82%	99.90%	99.76%	99.90%	99.94%
500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
750 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 250 mg q 6 h	100.00%	99.98%	100.00%	99.98%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1500 mg then 500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 2 g then 500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
500 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
750 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
1 g q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 750 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1500 mg then 750 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 2 g then 750 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
500 mg q 12 h*	98.38%	97.40%	97.36%	96.50%	98.28%	97.80%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 6.3 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา imipenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหล 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Imipenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
250 mg q 6 h	99.84%	99.88%	99.74%	99.50%	99.82%	99.68%
500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
750 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 250 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	99.94%	100.00%	99.98%
LD 1 g then 500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1500 mg then 500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 2 g then 500 mg q 6 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
500 mg q 8 h	99.98%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
750 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
1 g q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 750 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1500 mg then 750 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 2 g then 750 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
500 mg q 12 h*	96.86%	96.56%	95.48%	93.46%	97.22%	95.48%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 7.1 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา doripenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหล 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Doripenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
750 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
1 g q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1500 mg then 500 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
250 mg q 12 h*	91.76%	92.40%	91.86%	91.30%	91.16%	90.30%
500mg q 12 h	99.46%	99.28%	99.36%	99.34%	99.20%	99.26%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 7.2 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา doripenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหล 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Doripenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
750 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
1 g q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	100.00 %	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1500 mg then 500 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
250 mg q 12 h*	91.38%	90.90%	91.26%	90.72%	89.86%	89.62%
500 mg q 12 h	99.48%	99.28%	99.34%	99.24%	99.18%	99.14%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 7.3 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา doripenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหล 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Doripenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
750 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
1 g q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1500 mg then 500 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 2000 mg then 500 mg q 8 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
250 mg q 12 h*	91.36%	89.98%	89.78%	88.46%	87.72%	86.88%
500 mg q 12 h*	99.50%	99.22%	99.02%	98.94%	98.86%	98.66%
750 mg q 12 h	99.78%	99.22%	99.86%	99.06%	99.72%	98.56%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 8.1 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *S. aureus* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหล 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Ertapenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 12 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
250 mg q 24 h*	99.24%	98.44%	98.72%	97.24%	98.72%	97.24%
500 mg q 24 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
750 mg q 24 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
1 g q 24 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
1 g then 500 mg q 24 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
1 g then 750 mg q 24 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 8.2 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *S. aureus* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหล 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Ertapenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 12 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
250 mg q 24 h*	98.34%	97.38%	97.36%	94.98%	97.36%	94.98%
500 mg q 24 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
750 mg q 24 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
1 g q 24 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 500 mg q 24 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 750 mg q 24 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 8.3 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *S. aureus* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/MIC ด้วยอัตราการไหล 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Ertapenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 12 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
250 mg q 24 h*	96.80%	94.40%	91.84%	87.08%	91.84%	87.08%
500 mg q 24 h*	100.00%	100.00%	99.98%	99.88%	99.98%	99.88%
750 mg q 24 h	100.00%	100.00%	100.00%	99.98%	100.00%	100.00%
1 g q 24 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 500 mg q 24 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
LD 1 g then 750 mg q 24 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
1500 mg q 24 h	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 9.1 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหล 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Meropenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/4MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 6 h	93.16%	92.36%	93.72%	91.02%	92.62%	93.06%
LD 1 g then 250 mg q 6 h	75.30%	72.40%	74.12%	70.18%	74.76%	69.96%
LD 1 g then 500 mg q 6 h	95.14%	94.94%	95.22%	94.66%	95.64%	94.06%
500 mg q 8 h	83.58%	82.50%	82.58%	81.36%	84.30%	81.02%
LD 1 g then 250 mg q 8 h	60.18%	57.70%	58.62%	55.12%	60.08%	56.56%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	88.22%	87.80%	87.92%	85.38%	88.30%	87.70%
LD 1 g then 750 mg q 8 h	95.68%	95.94%	95.58%	95.00%	96.22%	95.20%
LD 1 g then 1 g q 8 h	98.08%	98.26%	98.10%	97.76%	98.32%	97.90%
LD 1500 mg then 500 mg q 8 h*	90.88%	90.28%	90.34%	90.10%	91.20%	89.36%
LD 1500 mg then 1 g q 8 h	98.40%	98.64%	98.88%	98.58%	98.54%	98.30%
LD 2 g then 500 mg q 8 h	92.16%	91.78%	92.30%	91.76%	92.22%	91.44%
LD 2 g then 1 g q 8 h	98.70%	98.86%	99.00%	98.56%	98.74%	98.74%
500 mg q 12 h	57.36%	53.28%	54.82%	50.28%	56.26%	50.50%
1 g q 12 h*	90.76%	89.74%	90.26%	88.84%	91.12%	89.68%
1500 mg q 12 h	96.70%	96.66%	95.88%	95.50%	96.40%	96.36%
2 g q 12 h	97.84%	98.30%	97.94%	98.12%	98.26%	98.20%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 9.1 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหล 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง (ต่อ)

Meropenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/4MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
LD 1 g then 500 mg q 12 h	72.18%	70.12%	70.52%	67.42%	71.58%	68.90%
LD 1500 mg then 1 g q 12 h	92.32%	92.34%	92.18%	91.18%	92.40%	91.54%
LD 2 g then 500 mg q 12 h	82.42%	80.80%	80.24%	78.34%	81.92%	79.82%
LD 2 g then 1 g q 12 h	94.08%	93.36%	93.50%	92.36%	93.30%	92.82%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 9.2 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหล 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Meropenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/4MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 6 h	93.06%	92.24%	91.94%	90.68%	92.24%	91.18%
LD 1 g then 250 mg q 6 h	72.16%	68.48%	69.16%	65.94%	71.34%	69.44%
LD 1 g then 500 mg q 6 h	95.00%	94.34%	95.00%	94.30%	94.78%	93.74%
500 mg q 8 h	81.58%	81.40%	80.66%	77.24%	82.32%	78.74%
LD 1 g then 250 mg q 8 h	59.22%	54.76%	55.40%	47.76%	58.38%	50.78%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	88.20%	86.60%	86.72%	84.80%	86.94%	84.66%
LD 1 g then 750 mg q 8 h	95.40%	95.08%	95.20%	95.00%	95.10%	94.46%
LD 1 g then 1 g q 8 h	97.94%	98.14%	97.50%	97.60%	98.04%	97.74%
LD 1500 mg then 500 mg q 8 h*	90.42%	89.60%	90.04%	88.14%	89.98%	87.70%
LD 1500 mg then 1 g q 8 h	98.46%	98.60%	98.08%	98.22%	98.66%	98.10%
LD 2 g then 500 mg q 8 h	92.30%	91.80%	91.56%	89.98%	91.88%	89.94%
LD 2 g then 1 g q 8 h	98.96%	98.64%	98.94%	98.52%	98.84%	98.60%
500 mg q 12 h	53.20%	50.64%	50.10%	42.44%	51.58%	48.28%
1 g q 12 h*	90.22%	88.38%	89.12%	87.12%	90.32%	87.60%
1500 mg q 12 h	95.22%	95.86%	95.54%	95.18%	95.52%	95.34%
2 g q 12 h	97.88%	98.00%	97.90%	97.64%	98.32%	97.40%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 9.2 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหล 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง (ต่อ)

Meropenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/4MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
2 g q 12 h	97.88%	98.00%	97.90%	97.64%	98.32%	97.40%
LD 1 g then 500 mg q 12 h	69.56%	66.32%	67.14%	61.74%	67.86%	65.94%
LD 1 g then 1 g q 12 h	90.46%	88.68%	88.88%	87.18%	89.08%	87.46%
LD 1500 mg then 500 mg q 12 h	77.40%	73.62%	73.42%	70.28%	75.04%	71.14%
LD 1500 mg then 1 g q 12 h*	92.24%	91.40%	91.60%	90.50%	91.94%	90.16%
LD 2 g then 500 mg q 12 h	79.92%	77.98%	78.98%	75.28%	80.34%	76.52%
LD 2 g then 1 g q 12 h	93.60%	93.26%	92.22%	91.98%	93.08%	91.34%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 9.3 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหล 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Meropenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/4MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 6 h	91.42%	90.66%	89.96%	88.34%	90.54%	89.28%
750 mg q 6 h	98.28%	98.52%	98.04%	97.42%	98.20%	97.68%
LD 1 g then 250 mg q 6 h	67.52%	63.90%	62.14%	54.76%	65.52%	59.36%
LD 1 g then 500 mg q 6 h	93.96%	94.56%	93.28%	92.04%	94.00%	91.40%
500 mg q 8 h	78.52%	76.70%	74.46%	68.94%	78.24%	72.34%
LD 1 g then 250 mg q 8 h	51.10%	45.18%	41.38%	33.88%	47.30%	38.94%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	86.04%	83.84%	83.34%	79.24%	84.10%	80.22%
LD 1 g then 750 mg q 8 h*	95.02%	94.40%	94.00%	92.64%	94.88%	93.14%
LD 1 g then 1 g q 8 h	97.54%	97.78%	96.84%	96.62%	97.58%	96.50%
LD 1500 mg then 500 mg q 8 h	88.88%	88.04%	87.40%	83.38%	87.50%	84.82%
LD 1500 mg then 1 g q 8 h	98.46%	98.00%	98.14%	97.54%	98.02%	97.26%
LD 2 g then 500 mg q 8 h	90.88%	89.98%	89.56%	86.70%	90.10%	86.20%
LD 2 g then 1 g q 8 h	98.36%	98.16%	98.24%	97.98%	98.72%	97.98%
500 mg q 12 h	47.40%	41.18%	37.72%	28.90%	43.36%	34.14%
1 g q 12 h	87.74%	87.98%	86.68%	82.40%	86.76%	82.18%
1500 mg q 12 h	95.10%	94.64%	94.76%	93.66%	95.00%	93.02%
2 g q 12 h	97.62%	97.54%	97.20%	96.90%	97.28%	96.28%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 9.3 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา meropenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหล 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง (ต่อ)

Meropenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/4MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
LD 750 mg then 250 mg q 12 h	18.92%	13.46%	11.60%	6.66%	15.70%	10.78%
LD 1 g then 500 mg q 12 h	65.36%	60.32%	58.32%	48.36%	60.66%	54.40%
LD 1 g then 1 g q 12 h	88.46%	86.94%	85.64%	82.02%	87.36%	84.06%
LD 1500 mg then 500 mg q 12 h	71.68%	69.06%	66.62%	60.16%	69.74%	64.88%
LD 1500 mg then 1 g q 12 h	91.14%	89.74%	88.68%	86.38 %	90.08%	88.28%
LD 2 g then 500 mg q 12 h	77.06%	74.98%	72.10%	67.02 %	74.64%	69.76%
LD 2 g then 1 g q 12 h	92.64%	91.86%	90.90%	89.16 %	91.52%	90.74%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 10.1 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา imipenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหล 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Imipenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/4MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
250 mg q 6 h	2.48%	2.20%	2.84%	1.18%	2.26%	1.72%
500 mg q 6 h	73.36%	71.16%	70.76%	67.34%	74.80%	70.96%
750 mg q 6 h	98.60%	97.86%	98.26%	97.20%	97.98%	97.92%
LD 1 g then 500 mg q 6 h	85.12%	82.78%	83.34%	79.70%	85.48%	83.26%
LD 1500 mg then 500 mg q 6 h	89.80%	88.12%	89.20%	86.24%	89.70%	89.50%
LD 2 g then 500 mg q 6 h	93.04%	91.00%	91.24%	90.18%	92.58%	91.34%
500 mg q 8 h	33.88%	31.40%	31.62%	28.82%	35.90%	32.52%
750 mg q 8 h	83.86%	81.96%	82.08%	80.18%	84.56%	83.94%
1 g q 8 h*	97.80%	97.74%	97.84%	96.54%	97.98%	97.44%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	53.30%	49.98%	51.04%	45.54%	53.96%	51.00%
LD 1 g then 750 mg q 8 h	88.56%	86.66%	86.96%	84.36%	89.48%	88.38%
LD 1500 mg then 750 mg q 8 h	92.94%	90.96%	91.52%	90.38%	92.50%	92.20%
LD 2 g then 750 mg q 8 h	95.12%	94.50%	94.06%	92.68%	95.92%	94.10%
500 mg q 12 h	2.38%	1.56%	2.02%	1.16%	2.74%	2.00%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 10.2 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา imipenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหล 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Imipenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/4MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
250 mg q 6 h	2.18%	1.16%	1.42%	1.06%	1.90%	1.38%
500 mg q 6 h	71.22%	67.08%	67.28%	62.96%	70.90%	67.46%
750 mg q 6 h	98.04%	97.28%	97.42%	96.08%	97.68%	97.06%
LD 1 g then 500 mg q 6 h	82.76%	79.46%	79.24%	75.86%	83.92%	78.68%
LD 1500 mg then 500 mg q 6 h	88.38%	86.78%	87.10%	82.42%	88.22%	86.44%
LD 2 g then 500 mg q 6 h	91.88%	89.80%	89.18%	86.10%	91.92%	88.96%
500 mg q 8 h	30.58%	27.40%	25.50%	22.66%	31.24%	28.68%
750 mg q 8 h	81.16%	79.98%	79.12%	74.78%	82.16%	79.14%
1 g q 8 h*	97.32%	96.52%	96.36%	95.18%	97.52%	96.84%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	49.26%	46.20%	45.66%	39.74%	50.98%	46.58%
LD 1 g then 750 mg q 8 h	86.48%	84.78%	83.96%	81.28%	87.12%	84.78%
LD 1500 mg then 750 mg q 8 h	90.84%	90.22%	89.12%	87.32%	91.70%	89.04%
LD 2 g then 750 mg q 8 h	94.18%	93.34%	93.10%	90.60%	94.32%	92.36%
500 mg q 12 h	1.76%	1.02%	1.12%	0.60%	1.96%	1.18%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 10.3 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา imipenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหล 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Imipenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/4MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
250 mg q 6 h	0.88%	0.52%	0.58%	0.20%	0.96%	0.80%
500 mg q 6 h	63.98%	61.22%	56.54%	51.90%	63.92%	58.84%
750 mg q 6 h	97.08%	96.34%	94.98%	93.00%	96.52%	96.22%
LD 1 g then 500 mg q 6 h	76.86%	74.48%	71.44%	65.88%	77.54%	72.42%
LD 1500 mg then 500 mg q 6 h	85.52%	82.96%	80.28%	75.18%	84.34%	80.78%
LD 2 g then 500 mg q 6 h	87.94%	84.96%	83.94%	78.62%	87.98%	84.08%
500 mg q 8 h	24.74%	21.42%	17.88%	15.00%	26.26%	19.72%
750 mg q 8 h	76.84%	73.84%	71.34%	65.56%	76.24%	69.78%
1 g q 8 h*	96.26%	94.96%	93.92%	91.00%	95.34%	93.54%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	42.64%	37.96%	35.44%	29.02%	41.80%	35.68%
LD 1 g then 750 mg q 8 h	82.54%	80.18%	77.28%	70.84%	81.46%	77.34%
LD 1500 mg then 750 mg q 8 h	88.84%	85.96%	84.52%	79.66%	87.32%	84.32%
LD 2 g then 1 g q 8 h	98.68%	98.28%	96.90%	96.46%	98.62%	97.48%
500 mg q 12 h	0.60%	0.38%	0.42 %	0.16%	0.74%	0.42%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 11.1 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา doripenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหล 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Doripenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/4MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 8 h	82.24%	82.58%	82.28%	81.42%	81.72%	78.90%
750 mg q 8 h	96.40%	96.48%	96.48%	96.62%	96.12%	95.50%
1 g q 8 h	99.62%	99.42%	99.38%	99.34%	99.40%	99.46%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	89.50%	89.20%	89.52%	88.68%	89.04%	87.50%
LD 1500 mg then 500 mg q 8 h	92.66%	93.24%	92.34%	92.04%	91.18%	90.26%
250 mg q 12 h	0.24%	0.16%	0.14%	0.10%	0.04%	0.10%
1 g q 12 h*	92.76%	90.66%	92.74%	92.00%	91.64%	90.64%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 11.2 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา doripenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหล 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Doripenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/4MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 8 h	81.20%	81.38%	82.02%	79.82%	78.52%	76.40%
750 mg q 8 h*	96.96%	95.96%	96.14%	95.92%	95.52%	95.30%
1 g q 8 h	99.62%	99.46%	99.26%	99.28%	99.34%	99.04%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	89.08%	88.98%	88.36%	87.20%	87.08%	85.88%
LD 1500 mg then 500 mg q 8 h	91.70%	91.32%	91.96%	91.62%	90.98%	88.76%
LD 2000 mg then 500 mg q 8 h	93.82%	92.88%	93.94%	93.42%	92.50%	91.80%
250 mg q 12 h	0.24%	0.16%	0.12%	0.06%	0.00%	0.02%
1 g q 12 h*	91.94%	91.76%	91.40%	91.14%	90.52%	89.32%
LD 1500 mg then 1 g q 12 h	94.14%	94.42%	93.64%	92.92%	93.38%	92.84%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 11.3 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา doripenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *P.aeruginosa* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหล 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Doripenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/4MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 8 h	81.74%	80.02%	79.28%	75.20%	76.08%	72.32%
750 mg q 8 h*	96.12%	95.32%	95.58%	95.34%	94.64%	93.46%
1 g q 8 h	99.34%	99.46%	99.14%	99.06%	99.14%	98.98%
LD 1 g then 500 mg q 8 h	87.76%	87.20%	85.94%	85.10%	84.58%	82.82%
LD 1500 mg then 500 mg q 8 h	91.08%	90.76%	90.56%	90.06%	89.02%	87.50%
LD 2000 mg then 500 mg q 8 h	93.06%	92.64%	93.26%	91.76%	91.24%	89.86%
250 mg q 12 h	0.10%	0.00%	0.06%	0.00%	0.00%	0.00%
1 g q 12 h*	91.76%	90.16%	89.72%	89.54%	88.46%	86.06%
LD 1500 mg then 1 g q 12 h	93.34%	94.36%	92.72%	91.54%	92.44%	91.30%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 12.1 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *S. aureus* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหล 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Ertapenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/4MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 12 h	97.68%	96.86%	96.90%	94.50%	96.90%	94.50%
250 mg q 24 h	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
500 mg q 24 h	37.10%	32.64%	34.54%	28.24%	34.54%	28.24%
750 mg q 24 h	87.06%	83.32%	83.00%	79.72%	83.00%	79.72%
1 g q 24 h*	98.98%	98.54%	98.60%	97.74%	98.60%	97.74%
LD 1 g then 500 mg q 24 h	89.62%	85.70%	86.58%	81.30%	86.58%	81.30%
LD 1 g then 750 mg q 24 h	97.16%	95.60%	95.48%	93.12%	95.48%	93.12%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 12.2 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *S. aureus* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหล 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Ertapenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/4MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 12 h	96.36%	95.12%	95.02%	91.38%	95.02%	91.38%
250 mg q 24 h	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
500 mg q 24 h	33.12%	27.30%	27.94%	20.38%	27.94%	20.38%
750 mg q 24 h	83.92%	80.26%	79.16%	72.58%	79.16%	72.58%
1 g q 24 h*	98.64%	97.42%	97.20%	94.62%	97.20%	94.62%
LD 1 g then 500 mg q 24 h	85.32%	81.16%	80.68%	73.72%	80.68%	73.72%
LD 1 g then 750 mg q 24 h	94.48%	93.36%	92.58%	88.88%	92.58%	88.88%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 12.3 แสดงความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อ *S. aureus* ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 5000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องทั้ง 3 รูปแบบ ที่ 40%fT/4MIC ด้วยอัตราการไหล 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

Ertapenem						
Dosage regimens	Probability of Target Attainment (40%fT/4MIC)					
	Pre - dilution CVVH		Post - dilution CVVH		CVVHD	
	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight	Asian weight	Western weight
500 mg q 12 h	93.60%	91.36%	89.14%	84.58%	89.14%	84.58%
250 mg q 24 h	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
500 mg q 24 h	24.00%	19.72%	16.54%	10.90%	16.54%	10.90%
750 mg q 24 h	76.52%	70.20%	65.68%	57.34%	65.68%	57.34%
1 g q 24 h*	96.78%	94.04%	92.10%	86.60%	92.10%	86.60%
LD 1 g then 500 mg q 24 h	77.14%	70.38%	67.84%	66.90%	67.84%	66.90%
LD 1 g then 750 mg q 24 h	90.84%	87.24%	84.30%	77.08%	84.30%	77.08%
1500 mg q 24 h*	100%	99.90%	99.66%	99.08%	99.66%	99.08%

*หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์