



การประเมินขนาดยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่
ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง: การศึกษาโดยวิธี Monte
Carlo simulation

Optimal antimicrobial dosing regimens in patients
receiving continuous ambulatory peritoneal
dialysis: A Monte Carlo simulation study

รศ.ดร.ภก. วีรชัย ไชยจามร

อ.ดร.ภญ. ธนียา เจริญเสวีรัตน์

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนงานวิจัยจากมหาวิทยาลัยสยาม
ปีการศึกษา 2563

การประเมินขนาดยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่
ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง: การศึกษาโดยวิธี Monte
Carlo simulation



รศ.ดร.ภก. วีรชัย ไชยจามร
อ.ดร.ภญ. ธนินยา เจริญเสวีรัตน์

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนงานวิจัยจากมหาวิทยาลัยสยาม
ปีการศึกษา 2563

**Optimal antimicrobial dosing regimens in patients
receiving continuous ambulatory peritoneal
dialysis: A Monte Carlo simulation study**



**Weerachai Chaijamorn
Taniya Charoensareerat**

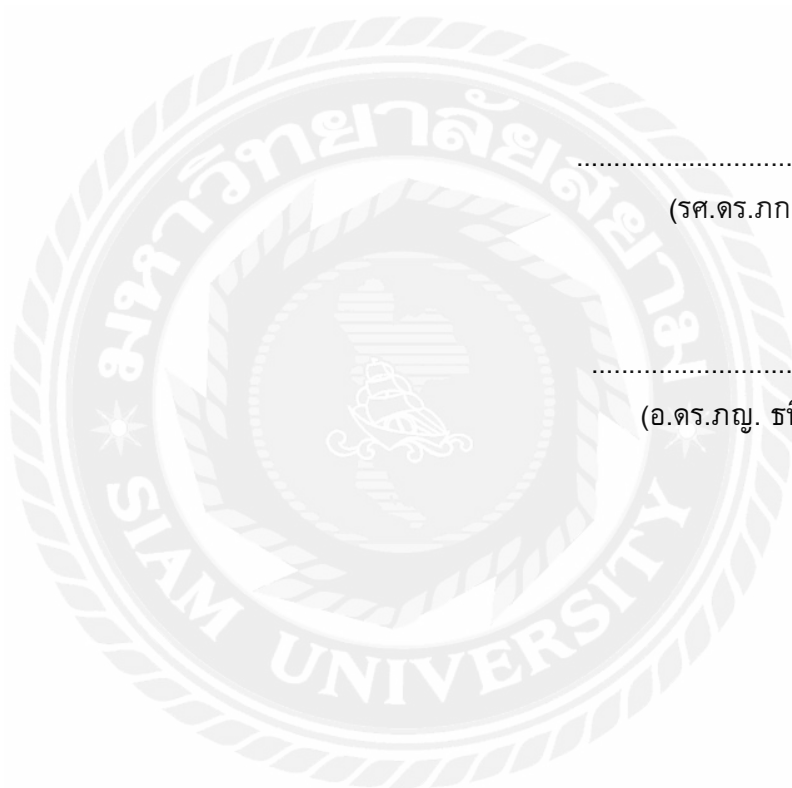
**This study was fully supported by Siam University
of Academic Year 2020**

รายงานการวิจัย

เรื่อง การประเมินขนาดยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไต
ทางช่องท้อง: การศึกษาโดยวิธี Monte Carlo simulation

.....
(รศ.ดร.ภก. วีรชัย ไชยจามร)
ผู้วิจัยหลัก

.....
(อ.ดร.ภญ. ธนินยา เจริญเสวีรัตน์)
ผู้วิจัยร่วม



บทคัดย่อ

การประเมินขนาดยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

วีรชัย ไชยจามร¹, ธนียา เจริญเสรีรัตน์¹

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

คำสำคัญ: การล้างไตทางช่องท้อง, vancomycin, ertapenem, ceftazidime, daptomycin, Monte Carlo simulation

ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง อาจมีภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย คือ เยื่อช่องท้องอักเสบ(Peritonitis) ซึ่งจำเป็นต้องได้รับยาต้านจุลชีพในการรักษาหรือการป้องกัน ดังนั้น การเลือกขนาดยาต้านจุลชีพให้เหมาะสมเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญสำหรับการรักษาเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ดีแก่ผู้ป่วย ในปัจจุบันจากแนวทางการรักษา International Society for Peritoneal dialysis Guidelines 2016 มีการแนะนำขนาดยาต้านจุลชีพในขนาดต่าง ๆ ซึ่งในการศึกษานี้มีการนำเทคนิค Monte Carlo simulation มากำหนดขนาดยาจากการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยอาศัยข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และเลือกใช้น้ำหนักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องจากการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์ก่อนหน้า และใช้ค่าเภสัชพลศาสตร์ คือ %T>MIC และ AUC/MIC ratio โดยให้มีระดับ AUC/MIC ratio ของยา vancomycin และ daptomycin มีค่ามากกว่า 400, ระดับ %T>MIC ของยา ceftazidime ต่อเชื้อ มีค่ามากกว่าเท่ากับ 50-70 % และระดับ %T>MIC ของยา ertapenem ต่อเชื้อมีค่ามากกว่าเท่ากับ 30-40 % ขนาดยาที่เหมาะสมต้องเข้าถึงเป้าหมายอย่างน้อยร้อยละ 90 จากจำนวนผู้ป่วยจำลองทั้งหมด และเป็นขนาดยาที่ต่ำที่สุด เมื่อนำขนาดยาที่ ISPD Guidelines แนะนำมาใส่ในแบบจำลองจะเห็นได้ว่าในบางขนาดยายังไม่ถึงเป้าหมายที่กำหนด และพบว่าขนาดยาที่เหมาะสมในรูปแบบ intermittent ของยา vancomycin คือ 12.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม(มก./กก.), ยา ertapenem คือ 250 มิลลิกรัม(มก.), ยา ceftazidime คือ 350 มก., ยา daptomycin คือ 1000 มก. ทุก 24 ชั่วโมง และพบว่าขนาดยาที่เหมาะสมในรูปแบบ continuous ของยา vancomycin คือ loading dose 30 มก./กก. maintenance dose 2 มก./กก., ยา ertapenem คือ loading dose 75 มิลลิกรัม/ลิตร (มก./ล.) maintenance dose 50 มก./ล., ยา ceftazidime คือ loading dose 75 มก./ล. maintenance dose 35 มก./ล., ยา daptomycin คือ loading dose 300 มก./ล. maintenance dose 135 มก./ล. อย่างไรก็ตามคำแนะนำที่ได้จำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกก่อนนำไปใช้ในทางปฏิบัติ

Abstract

Evaluation of antimicrobial dosing regimens in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis

Weerachai Chajjamorn¹, Taniya Charoensareerat¹

¹Faculty of Pharmacy, Siam University

Keywords: Peritoneal dialysis, vancomycin, ertapenem, ceftazidime, daptomycin, Monte Carlo simulation

Peritonitis is the most complication of the peritoneal dialysis patients so it needed to consider drug dosing adjustment for treating or preventing. Nowadays, International Society for Peritoneal dialysis Guidelines (ISPD 2016) recommended the different antimicrobial dosing regimens. Data were modeled by pharmacokinetic analyses, and Monte Carlo simulation was used to determine dosing regimens. Pharmacokinetic models were developed using published demographic/PK data in peritoneal dialysis patients with known variability. Body weight used in the models was extracted from published study. Pharmacodynamic of antimicrobial regimens were evaluated on the probability of target attainment (PTA) using $AUC_{24h}/MIC > 400$ for vancomycin and daptomycin, $\%T > MIC \geq 50 - 70\%$ for ceftazidime and $\%T > MIC \geq 30 - 40\%$ for ertapenem. Optimal regimens were defined from regimens that yielded a $PTA \geq 90\%$ with smallest total dose. When the ISPD guidelines dosing was utilized in the models, it is indicated that some dosing regimens is not reached the target. The optimal intermittent dosing regimen for vancomycin, ertapenem, ceftazidime and daptomycin was 12.5 mg/kg, 250 mg, 350 mg and 1000 mg every 24 hours, respectively. The optimal continuous dosing regimen for vancomycin, ertapenem, ceftazidime and daptomycin was 30 mg/kg loading dose followed by 2 mg/kg, 75 mg/L loading dose followed by 50 mg/L, 75 mg/L loading dose followed by 35 mg/L and 300 mg/L loading dose followed by 135 mg/L. However, Clinical validation of these recommendations is required.

กิตติกรรมประกาศ

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

นอกจากนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยามที่สนับสนุนงบประมาณในการทำการวิจัยครั้งนี้

วิรัช ไชยจามร
ธนิยา เจริญเสวีรัตน์



สารบัญ

| | หน้า |
|--|------|
| บทคัดย่อ | ก |
| Abstract | ข |
| กิตติกรรมประกาศ | ค |
| สารบัญ | ง |
| สารบัญตาราง | จ |
| สารบัญรูป | ฉ |
| สัญลักษณ์และคำย่อ | ญ |
| บทที่ | |
| 1 บทนำ | |
| 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา | 1 |
| 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย | 2 |
| 1.3 ขอบเขตของการวิจัย | 2 |
| 1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ | 2 |
| 2 ทบทวนวรรณกรรม | |
| 2.1 คำจำกัดความของโรคไตเรื้อรัง | 4 |
| 2.2 คำจำกัดความของการล้างไตทางช่องท้อง | 5 |
| 2.3 คำจำกัดความของภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ | 7 |
| 2.4 การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ของผู้ป่วยไตเรื้อรัง | 7 |
| 2.5 คุณสมบัติในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ | 11 |
| 2.6 ข้อมูลยา | 12 |
| 2.7 คำจำกัดความของขนาดยาที่เหมาะสม | 19 |
| 2.8 ขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบัน | 20 |
| 2.9 การศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา | 21 |
| 2.10 คำจำกัดความของผู้ป่วยจำลอง | 30 |
| 2.11 คำจำกัดความของ Monte Carlo simulation | 31 |
| 2.12 คำจำกัดความของ probability of target attainment | 31 |

สารบัญ (ต่อ)

| บทที่ | | หน้า |
|-------|--|------|
| 3 | วิธีดำเนินการวิจัย | |
| | 3.1 รูปแบบงานวิจัย | 33 |
| | 3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง | 33 |
| | 3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย | 33 |
| | 3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูลและแหล่งที่มาของข้อมูล | 34 |
| | 3.5 วิธีการดำเนินงาน | 34 |
| | 3.6 การวิเคราะห์และการแปลผลข้อมูล | 35 |
| | 3.7 ระยะเวลาในการทำวิจัย | 36 |
| 4 | ผลการวิจัย | |
| | 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำลอง | 37 |
| | 4.2 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา vancomycin ถึงเป้าหมายการรักษาในช่วง 120 ชั่วโมงแรกของการรักษา | 38 |
| | 4.3 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem ถึงเป้าหมายการรักษาในช่วง 120 ชั่วโมงแรกของการรักษา | 44 |
| | 4.4 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ceftazidime ถึงเป้าหมายการรักษาในช่วง 120 ชั่วโมงแรกของการรักษา | 53 |
| | 4.5 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา daptomycin ถึงเป้าหมายการรักษาในช่วง 120 ชั่วโมงแรกของการรักษา | 61 |
| 5 | วิจารณ์ผลการวิจัย | 66 |
| 6 | สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ | 69 |
| | เอกสารอ้างอิง | 70 |

สารบัญตาราง

| ตารางที่ | | หน้า |
|----------|--|------|
| 2.1 | การจำแนกระยะของโรคไตเรื้อรังและระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนตามระดับความรุนแรง โดยพิจารณาค่า eGFR และค่า ACR | 5 |
| 2.2 | ปริมาณการกระจายของยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease, ESRD) | 8 |
| 2.3 | อัตราส่วนยาในรูปอิสระของยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติและไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย | 9 |
| 2.4 | รูปแบบยา vancomycin ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย | 13 |
| 2.5 | รูปแบบยา ertapenem ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย | 15 |
| 2.6 | รูปแบบยา ceftazidime ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย | 17 |
| 2.7 | รูปแบบยา daptomycin ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย | 19 |
| 2.8 | ขนาดยา vancomycin ที่แนะนำในปัจจุบัน | 20 |
| 2.9 | ขนาดยา ertapenem ที่แนะนำในปัจจุบัน | 20 |
| 2.10 | ขนาดยา ceftazidime ที่แนะนำในปัจจุบัน | 20 |
| 2.11 | ขนาดยา daptomycin ที่แนะนำในปัจจุบัน | 21 |
| 2.12 | สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา vancomycin | 24 |
| 2.13 | สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา ertapenem | 27 |
| 2.14 | สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา ceftazidime | 28 |
| 2.15 | สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา daptomycin | 30 |
| 3.1 | ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin, ยา ertapenem, ยา ceftazidime และยา daptomycin ที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ | 35 |
| 4.1 | ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin, ยา ertapenem, ยา ceftazidime และยา daptomycin ที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ | 38 |
| 4.2 | ความน่าจะเป็นที่ระดับยา vancomycin (intermittent) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD | 40 |

สารบัญตาราง (ต่อ)

| ตารางที่ | | หน้า |
|----------|---|------|
| 4.3 | ความน่าจะเป็นที่ระดับยา vancomycin (continuous) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD | 41 |
| 4.4 | สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการทำ CAPD | 42 |
| 4.5 | ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem (intermittent) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 40) | 46 |
| 4.6 | ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem (continuous) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 40) | 47 |
| 4.7 | ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem (intermittent) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 100) | 48 |
| 4.8 | ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem (continuous) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 100) | 49 |
| 4.9 | สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการทำ CAPD (%T>MIC = 40) | 50 |
| 4.10 | สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการทำ CAPD (%T>MIC = 100) | 50 |
| 4.11 | ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ceftazidime (intermittent) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 60) | 54 |

สารบัญตาราง (ต่อ)

| ตารางที่ | | หน้า |
|----------|--|------|
| 4.12 | ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ceftazidime (intermittent) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 100) | 55 |
| 4.13 | ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ceftazidime (continuous) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 5,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 60) | 56 |
| 4.14 | ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ceftazidime (continuous) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 5,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 100) | 57 |
| 4.15 | สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการทำ CAPD (%T>MIC = 60) | 58 |
| 4.16 | สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการทำ CAPD (%T>MIC = 100) | 58 |
| 4.17 | ความน่าจะเป็นที่ระดับยา daptomycin (intermittent) จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 5,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD | 62 |
| 4.18 | ความน่าจะเป็นที่ระดับยา daptomycin (continuous) จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD | 63 |
| 4.19 | สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการทำ CAPD | 64 |

สารบัญรูป

| รูปที่ | | หน้า |
|--------|---|------|
| 2.1 | แสดงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (PK/PD parameters) ที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ | 11 |
| 2.2 | โครงสร้างยา vancomycin | 12 |
| 2.3 | โครงสร้างยา ertapenem | 14 |
| 2.4 | โครงสร้างยา ceftazidime | 15 |
| 2.5 | โครงสร้างยา daptomycin | 18 |
| 4.1 | แสดงค่า PTA ของยา vancomycin ในผู้ป่วยจำลอง ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD ในการให้ยาแบบ intermittent (A) และแบบ continuous (B) | 43 |
| 4.2 | แสดงค่า PTA ของยา ertapenem ในผู้ป่วยจำลอง ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ intermittent และ %T>MIC = 40 (A) continuous และ %T>MIC = 40 (B) intermittent และ %T>MIC = 100 (C) continuous และ %T>MIC = 100 (D) | 51 |
| 4.3 | แสดงค่า PTA ของยา ceftazidime ในผู้ป่วยจำลอง ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ intermittent และ %T>MIC = 60 (A) continuous และ %T>MIC = 60 (B) intermittent และ %T>MIC = 100 (C) continuous และ %T>MIC = 100 (D) | 59 |
| 4.4 | แสดงค่า PTA ของยา daptomycin ในผู้ป่วยจำลอง ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ intermittent (A) และแบบ continuous (B) | 65 |

สัญลักษณ์ และคำย่อ

| | |
|-----------------------------|--|
| α | = Alpha |
| $^{\circ}\text{C}$ | = องศาเซลเซียส |
| % | = เปอร์เซ็นต์ |
| %T>MIC | = Percent time above minimum inhibitory concentration |
| ACR | = Albumin creatinine ration |
| AER | = Albumin excretion rate |
| APD | = Automated Peritoneal Dialysis |
| AUC | = Area under the concentration time curve |
| AUC/MIC | = Area under the curve/ minimum inhibitory concentration |
| CAPD | = Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis |
| CCPD | = Continuous Cycle Peritoneal Dialysis |
| C_{max} | = The peak concentration level |
| $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ | = The peak concentration level/ minimum inhibitory concentration |
| C_{min} | = The trough concentration level |
| CYP | = Cytochrome P450 |
| eGFR | = Estimated glomerular filtration rate |
| ESRD | = End-stage renal disease, ESRD |
| g | = กรัม |
| GFR | = Glomerular filtration rate |
| h, hr | = ชั่วโมง |
| h^{-1} | = ต่อชั่วโมง |
| IP | = Intraperitoneal |
| IV | = Intravenous |
| Ka | = ค่าคงที่ของการกระจายตัวจากช่องท้องไปเลือด |
| Kd | = ค่าคงที่ของการกระจายตัวจากเลือดไปช่องท้อง |
| KDIGO | = Kidney Disease Improving Global Outcomes |
| K_{el} | = ค่าคงที่ของการกำจัดยา |
| kg | = กิโลกรัม |
| L | = ลิตร |

สัญลักษณ์ และคำย่อ (ต่อ)

| | |
|------------------|---|
| LD | = Loading dose |
| mcg | = ไมโครกรัม |
| MD | = Maintenance dose |
| mg | = มิลลิกรัม |
| MIC | = Minimum inhibitory concentration |
| min | = นาที |
| ml | = มิลลิลิตร |
| N | = จำนวนคน |
| PAE | = Post antibiotic effect |
| PBPs | = Penicillin-binding protein |
| PD | = Peritoneal Dialysis |
| Peak/MIC | = Peak/ minimum inhibitory concentration |
| pH | = ค่าความเป็นกรด-ด่าง |
| PK/PD parameters | = ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ |
| PTA | = Probability of target attainment |
| SD | = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน |
| T _{max} | = Time for peak plasma (blood) concentration |

บทที่ 1

บทนำ

1.1. ความเป็นมา และความสำคัญของปัญหา

ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง มีภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย คือ เยื่อช่องท้องอักเสบ (peritonitis) ซึ่งจำเป็นต้องได้รับยาต้านจุลชีพในการรักษาหรือการป้องกัน หากไม่ได้รับการจัดการที่เหมาะสม หรือระดับยาไม่เพียงพอต่อการกำจัดเชื้อจะส่งผลต่ออัตราการตายของผู้ป่วยได้ (1) ดังนั้นการเลือกขนาดยาต้านจุลชีพให้เหมาะสมเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญสำหรับการรักษาเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ดีแก่ผู้ป่วย จึงต้องคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ ได้แก่ ขอบเขตความสามารถในการฆ่าเชื้อของยา ร้อยละความไวของเชื้อต่อยา ความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถฆ่าเชื้อได้ และระดับของยาในบริเวณที่ติดเชื้อ ดังนั้นการเลือกใช้ขนาดยาที่เหมาะสมในการรักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อผลการรักษาทั้งทางจุลชีววิทยาและทางคลินิก

ในปัจจุบันจากแนวทางการรักษา International Society for Peritoneal Dialysis พ.ศ. 2559 (2) มีการแนะนำขนาดยาต้านจุลชีพจากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีอยู่อย่างจำกัด และยังมีการศึกษาที่ใช้คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพในการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมจำนวนไม่มากนัก ร่วมกับการที่ผู้ป่วยโรคไตมักจะมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไป เช่น ค่าปริมาตรการกระจายของยาในร่างกาย การจับกับโปรตีนของยา และการกำจัดยาทางไตที่ลดลงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ทำให้การกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความซับซ้อนมากยิ่งขึ้น

นอกจากนี้ประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยา vancomycin (3), ertapenem (4), ceftazidime (5) และ daptomycin (6) ขึ้นอยู่กับค่าทางเภสัชพลศาสตร์ กล่าวคือ ช่วงเวลาที่ยาามีระดับความเข้มข้นสูงกว่าความเข้มข้นของยาในระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ (% time above minimum inhibitory concentration, %T>MIC) หรือ พื้นที่ใต้กราฟเป็นอัตราส่วนของความเข้มข้นของยาเทียบกับความเข้มข้นของยาในระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ (area under the curve / minimum inhibitory concentration ratio, AUC/MIC ratio) ซึ่งขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของยาแต่ละชนิด รวมถึงการเลือกใช้ค่า MIC ที่ควรเลือกใช้ในการทำนายการเข้าถึงค่าเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์มีข้อมูลไม่ชัดเจน ดังนั้น

จึงมีความสนใจทำการศึกษาความสัมพันธ์ของ %T>MIC, AUC/MIC ratio และค่า MIC ในระดับต่าง ๆ กับขนาดยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin เพื่อเลือกขนาดของยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ โดยทำการสร้างผู้ป่วยจำลองด้วยวิธี Monte Carlo simulation และทดสอบขนาดยาด้านจุลชีพที่เชื่อว่าสามารถนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยจริงได้อย่างเหมาะสมหรือไม่

1.2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1. เพื่อหาขนาดยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

1.2.2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์กับขนาดยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

1.2.3. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ คือ %T > MIC, AUC/MIC ratio และค่า MIC ในระดับต่าง ๆ กับขนาดยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

1.3. ขอบเขตของการวิจัย

ทำการศึกษาขนาดยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง โดยใช้ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสม จากข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่มีมาก่อนหน้านี้ โดยการสร้างผู้ป่วยจำลองด้วยวิธี Monte Carlo simulation

1.4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.4.1. เพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

1.4.2. ทราบความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์กับขนาดยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

1.4.3. ทราบความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์กับขนาดยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin คือ $\%T > MIC$, AUC/MIC ratio และค่า MIC ในระดับต่างๆกับขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยกลุ่มนี้

1.4.4. เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้ไปประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

การศึกษานาตาต่านจุลชีพที่เหมาะสมโดยใช้วิธี Monte Carlo simulation ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง ทางคณะผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

2.1 คำจำกัดความของโรคไตเรื้อรัง (7)

โรคไตเรื้อรัง (Chronic kidney disease) หมายถึง ภาวะที่มีความผิดปกติของไตในเชิงคุณภาพและ/หรือปริมาณ โดยจำกัดความของโรคไตเรื้อรังตามสมาคม Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ในปีพ.ศ. 2556 หมายถึง ความผิดปกติของไตนานติดต่อกันเกิน 3 เดือน และมีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งในสองข้อต่อไปนี้ (8, 9)

1. มีภาวะไตผิดปกติในเชิงคุณภาพอย่างใดอย่างหนึ่งเป็นเวลานานติดต่อกันเกิน 3 เดือน ทั้งนี้ผู้ป่วยอาจจะมี อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) ผิดปกติหรือไม่ก็ได้ โดยมีลักษณะตามข้อใด ข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - การตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะ โดยผลตรวจ albumin excretion rate (AER) ที่มากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ albumin creatinine ration (ACR) ที่มากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อกรัม
 - การตรวจพบความผิดปกติของ urine sediment
 - การตรวจพบความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์หรือผลตรวจที่เกี่ยวข้องกับภาวะความผิดปกติของท่อไต
 - การตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจชิ้นเนื้อไต
 - การตรวจพบความผิดปกติทางโครงสร้างจากภาพถ่ายรังสี
 - ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

2. มีค่า GFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ติดต่อกันเกิน 3 เดือน ตามคำแนะนำ KDIGO 2012 (10) การแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรังสามารถแบ่งตามลำดับขั้นของอัตราการกรองของไตและปริมาณอัลบูมินที่รั่วในปัสสาวะ ดังแสดงในตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 การจำแนกระยะของโรคไตเรื้อรังและระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนตามระดับ ความรุนแรง โดยพิจารณาค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) และค่า ACR (10)

| Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012 | | | | ปริมาณโปรตีนแอลบูมินในปัสสาวะ (ประเมินจากค่า ACR) | | |
|---|-----|----------------------------|---------|---|---|--|
| | | | | A1 | A2 | A3 |
| | | | | ปกติ ถึง เพิ่มขึ้นเล็กน้อย < 30 mg/g < 3 mg/mmol | เพิ่มขึ้น ปานกลาง 30 - 300 mg/g 3 - 30 mg/mmol | เพิ่มขึ้น มาก > 300 mg/g > 30 mg/mmol |
| ค่า eGFR (มด./นท/1.73 ม ²) | G1 | ปกติ หรือ สูง | ≥ 90 | ความเสี่ยงต่ำ* | ความเสี่ยง ปานกลาง | ความเสี่ยงสูง |
| | G2 | ลดลงเล็กน้อย | 60 - 89 | | ความเสี่ยงสูง | |
| | G3a | ลดลงเล็กน้อย ถึงปานกลาง | 45 - 59 | ความเสี่ยงปาน กลาง | ความเสี่ยงสูง | ความเสี่ยงสูงมาก |
| | G3b | ลดลงปานกลาง ถึงมาก | 30 - 44 | ความเสี่ยงสูง | ความเสี่ยง สูงมาก | |
| | G4 | ลดลงมาก | 15 - 29 | ความเสี่ยงสูงมาก | | |
| | G5 | ภาวะไตวาย | < 15 | | | |

2.2 คำจำกัดความของการล้างไตทางช่องท้อง (11)

การล้างไตทางช่องท้อง (Peritoneal Dialysis : PD) เป็นการฟอกเลือดโดยใช้เยื่อภายในช่องท้อง ของผู้ป่วยเป็นเยื่อตัวกรอง ทำหน้าที่กรอง ของเสีย น้ำ แลกเปลี่ยนเกลือแร่ต่างๆ และกรดต่างระหว่างเลือดผู้ป่วย ที่ผ่านเข้ามาในบริเวณหลอดเลือดที่ผนังช่องท้องกับน้ำยาล้างไต

2.2.1 หลักการทำงานของ การล้างไตทางช่องท้อง

อาศัยแรงโน้มถ่วงของโลกในการปล่อยน้ำยาเข้าและออกจากช่องท้อง เมื่อต่อกถุงน้ำยากับสายต่อท่อล้างไต แล้วยกขึ้นให้สูงระดับไหล่หรือสูงกว่า น้ำยาใหม่จากถุงจะไหลเข้าสู่ช่องท้อง เมื่อน้ำยาหมดถุงสามารถปลดสายออกจากท่อต่อล้างไต ทิ้งน้ำยาค้างไว้ในท้องเป็นเวลา 4-8 ชั่วโมง ระยะเวลาที่น้ำยาค้าง และปลดสายถุงน้ำออกนั้น ผู้ป่วยสามารถมีกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ

เมื่อครบ 4-8 ชั่วโมง น้ำยาล้างไตที่มีของเสียอยู่ จะถูกปล่อยออกจากช่องท้อง และถูกแทนที่ด้วยน้ำยาใหม่ที่เติมเข้าไป ซึ่งทั้งหมดนี้ เรียกว่า การเปลี่ยนน้ำยาล้างไตและการแลกเปลี่ยนของเสีย (exchange) การแลกเปลี่ยนน้ำยาจะทำวันละ 4-5 รอบ ขึ้นอยู่กับผู้ป่วยแต่ละราย

2.2.2 ประเภทของการล้างไตทางช่องท้อง

สามารถแบ่งการล้างไตทางช่องท้องได้ดังนี้

2.2.2.1. การล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis: APD) หรือบางครั้งเรียกว่า การล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยเครื่อง (continuous cycle peritoneal dialysis: CCPD) เป็นการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องควบคุม การเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไตแบบอัตโนมัติ ซึ่งจะทำในเวลากลางคืน ขณะที่ผู้ป่วยนอนหลับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะค้ำน้ำยาล้างไตไว้ในช่องท้อง หรือเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไต เพียงครั้งเดียว ระหว่างวัน

การล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ต้องการอิสระจากการ ล้างไตตอนกลางวัน และไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไตทุกๆ 4-8 ชั่วโมง จะทำให้โอกาส ติดเชื้อเข้าไปในช่องท้องลดลง อีกทั้งยังสามารถลดขั้นตอนการทำให้แห้งลง ช่วยลดภาระของ ผู้ดูแล แต่น้ำยาและอุปกรณ์ดังกล่าว ยังมีราคาแพงกว่าแบบที่ใช้กันอยู่ทั่วไปมาก และอาจไม่ เหมาะกับผู้ที่มีการไหลเข้าออกของน้ำยาจากช่องท้องไม่ดี ทำให้เครื่องหยุดทำงานบ่อย หรือใน ผู้ป่วยที่หลับยาก ตื่นง่าย เนื่องจากเครื่องทำงานขณะผู้ป่วยนอนหลับ

2.2.2.2 การล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis: CAPD) การล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเองเป็น การทำความสะอาดเลือดตลอด 24 ชั่วโมงทุกวัน โดยผู้ป่วยสามารถทำกิจวัตร เช่น เดินไปมาได้ ตามปกติ แม้ในขณะที่มีการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไต เพราะการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่อง ด้วยตนเองนี้ ใช้เพียงถุงน้ำยาล้างไตซึ่งแขวนบนเสาที่มีล้อ ในระหว่างการใส่ น้ำยาล้างไตเข้าไป ในช่องท้อง และสายที่เชื่อมต่อมายังสายท่อล้างไต

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไตวันละ 4 ครั้ง คือ เมื่อตื่นนอน ตอนเช้า ตอน กลางวัน ก่อนอาหารเย็น และก่อนนอน ซึ่งการเปลี่ยนน้ำยาล้างไตในแต่ละครั้งใช้เวลาประมาณ 30 นาที น้ำยาล้างไตจะค้ำอยู่ในช่องท้องในช่วงที่มีการแลกเปลี่ยนของเสียและในช่วงเวลา กลางคืน

ในขณะที่มีการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไต ผู้ป่วยสามารถทำกิจกรรมต่างๆ ที่ไม่เป็นข้อ ห้ามได้ เช่น ดูทีวี คุยโทรศัพท์ นั่งทำงานบนโต๊ะ หรืออ่านหนังสือ เป็นต้น การเปลี่ยนถ่ายน้ำยา ล้างไตสามารถทำได้ในบริเวณที่สะอาด ไม่ว่าจะเป็นที่บ้าน ที่ทำงาน หรือแม้แต่เวลาไป ท่องเที่ยว

2.3 คำจำกัดความของภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ (2)

ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ หมายถึง ภาวะที่มีการอักเสบของเยื่อช่องท้อง ซึ่งเป็นเยื่อบางปกคลุมผนังช่องท้องด้านในและคลุมอวัยวะในช่องท้องเกือบทั้งหมดเอาไว้ อาจเกิดขึ้นเฉพาะที่หรือทั่วช่องท้องก็ได้ และอาจมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ (มักเกิดร่วมกับการฉีกขาดหรือการทะลุของอวัยวะภายในช่องท้อง เช่น ที่พบในการบาดเจ็บของช่องท้อง หรือไส้ติ่งอักเสบ) หรืออาจเกิดจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่การติดเชื้อ เช่น เกิดจากของเหลวต่างๆ ที่ไม่ได้อยู่ในช่องท้องเกิดการรั่วไหลเข้าช่องท้อง โดยมีอาการและอาการแสดง ได้แก่ ท้องอืด ท้องบวมขึ้น มีไข้สูงหนาวสั่น หรือไข้สูงกว่า 38°C ไม่ถ่ายอุจจาระ ไม่ผายลม ปัสสาวะออกน้อยและมีสีขุ่น เบื่ออาหาร ใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว คลื่นไส้ อาเจียน หน้าท้องเกร็ง (abdominal guarding) กดเจ็บที่ท้อง (abdominal tenderness) อาการปวดท้อง (abdominal pain)

2.4 การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ของผู้ป่วยไตเรื้อรัง (7)

2.4.1 การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

2.4.1.1. Bioavailability (12) คำว่า bioavailability ในที่นี้หมายถึง ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายจากการบริหารยาในรูปแบบที่ไม่ใช่ทางหลอดเลือด การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีจำกัด โดยพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีปัญหาการดูดซึมยาจากทางระบบทางเดินอาหาร ส่งผลให้ bioavailability ลดลง ซึ่งเกิดจากอาการคลื่นไส้ อาเจียน ภาวะ diabetic gastroparesis และภาวะลำไส้บวม เป็นต้น นอกจากนี้การใช้ยาเพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อนในโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ การใช้ยาลดกรด เช่น sodium bicarbonate หรือ citrate ทำให้ pH ในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ลดการดูดซึมของยาที่อาศัยสภาวะความเป็นกรดในการดูดซึม รวมทั้งยาจับฟอสเฟตที่อาจไปรบกวนการดูดซึมของยาชนิดต่างๆ ได้นอกจากนี้กระบวนการ first-pass metabolism อาจลดลงจากภาวะ uremia ส่งผลให้ ระดับยาต้านจุลชีพชนิดรับประทานในเลือดสูงขึ้น เป็นต้น

2.4.1.2. การกระจายยา (distribution) ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution, V_d) ของยาส่วนใหญ่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะปานกลางถึงรุนแรง รวมถึงผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังร่วมกับเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (13) ดังแสดงในตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 ปริมาณการกระจายของยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease, ESRD) (13)

| ยา | ค่าปกติ (ลิตรต่อกิโลกรัม) | ผู้ป่วย ESRD (ลิตรต่อกิโลกรัม) | ร้อยละการ เปลี่ยนแปลงจาก ค่าปกติ (%) |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--|
| ค่า V_d เพิ่มขึ้น | | | |
| amikacin | 0.20 | 0.29 | 45 |
| cefazolin | 0.13 | 0.17 | 31 |
| cefoxitin | 0.16 | 0.26 | 63 |
| cefuroxime | 0.20 | 0.26 | 30 |
| dicloxacillin | 0.08 | 0.18 | 125 |
| erythromycin | 0.57 | 1.09 | 91 |
| gentamicin | 0.20 | 0.32 | 60 |
| vancomycin | 0.64 | 0.85 | 33 |
| ค่า V_d ลดลง | | | |
| chloramphenicol | 0.87 | 0.60 | -31 |
| ethambutol | 3.7 | 1.6 | -57 |

ปริมาณการกระจายยาที่เพิ่มขึ้นจากการที่ปริมาณยาในหลอดเลือดลดลง (14) อาจเกิดจากการจับกับโปรตีนของยาลดลง การจับกันระหว่างเนื้อเยื่อกับยาเพิ่มขึ้น หรือการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยา เช่น อัตราส่วนระหว่างน้ำทั้งหมดในร่างกายต่อน้ำหนักตัวรวม และสภาวะสารน้ำในร่างกาย โดยทั่วไปในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายปริมาณ albumin จะมีจำนวนลดลง ทำให้การจับกันระหว่าง albumin กับยากลุ่ม acidic drug ลดลง และเป็นเหตุให้ระดับยาในรูปอิสระเพิ่มสูงขึ้น ขณะที่ยากลุ่ม basic drug ซึ่งจับกับโปรตีน α_1 - acid glycoprotein ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าการกระจายตัวของยากลุ่มนี้หรือเปลี่ยนแปลงน้อยมาก (13, 14) ดังแสดงในตารางที่ 2.3

ตารางที่ 2.3 อัตราส่วนยาในรูปอิสระของยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติและไตเรื้อรัง ระยะสุดท้าย (13)

| ยา | ค่าปกติ | ผู้ป่วย ESRD | ร้อยละการเปลี่ยนแปลงจากค่าปกติ (%) |
|------------------|---------|--------------|------------------------------------|
| cefazolin | 16 | 29 | 81 |
| cefoxitin | 27 | 59 | 119 |
| ceftriaxone | 10 | 20 | 100 |
| dicloxacillin | 3 | 9 | 200 |
| doxycycline | 12 | 28 | 133 |
| sulfamethoxazole | 34 | 58 | 71 |

สำหรับยาที่มีความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดสูง อาจมีระดับยาในรูปอิสระมากขึ้น โดยเฉพาะภาวะ uremia เป็นผลให้ยาจับกับโปรตีนในเลือดลดลง ปริมาณยาในรูปอิสระจึงสามารถจับกับตัวรับได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามเมื่อยาในรูปอิสระที่เพิ่มมากขึ้น ยาจะถูกขจัดออกจากร่างกายมากขึ้นในทิศทางเดียวกันจากกระบวนการบำบัดทดแทนไตและการ metabolism ที่ตับ (12) นอกจากนี้การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา ทำให้ปริมาณการกระจายตัวของยาเปลี่ยนแปลงได้จากการแย่งจับที่โปรตีนในร่างกายชนิดเดียวกันของยาทั้งสองชนิด อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของปริมาณการกระจายตัวของยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดขึ้นนั้นไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกมากนัก (12, 13, 14)

2.4.1.3. การเมตาบอลิซึมและการขจัดยา (metabolism and elimination)

ยาด้านจุลชีพส่วนใหญ่ถูกขจัดผ่านทางตับและไต (12) ดังนั้นการทำงานของไตที่เปลี่ยนแปลงไปจึงส่งผลต่อการปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่า intrarenal และ hepatic metabolism (nonrenal clearance) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก และส่งผลต่อ systemic clearance ของยาบางชนิด (15, 16) ตัวอย่างเช่น พบการทำงานของระบบเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ได้แก่ 2C6, 2C11, 3C11, 3A1 และ 3A2 ลดลง เป็นต้น (14) โดยทั่วไปการลดลงของ nonrenal clearance ไปในทิศทางเดียวกันกับการลดลงของ renal clearance รวมทั้งการลดลงของ nonrenal clearance ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกมากกว่าผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน (13, 14) ขณะที่กระบวนการเมตาบอลิซึมอื่นๆ ที่เกิดขึ้นที่ตับ ได้แก่ glucuronidation, sulfated conjugation และ oxidation ไม่พบการเปลี่ยนแปลงจากภาวะ uremia (12)

สำหรับการกรองของไต และกระบวนการ tubular secretion ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีผลอย่างมากต่อกระบวนการขจัดยาในร่างกาย ในกรณียาที่ถูกขจัดยาผ่านทางกรกรองของไตเป็นหลักค่า systemic clearance ของยาจะลดลงสัมพันธ์กับอัตราการกรองที่ลดลง ปัจจัยที่มีผลต่อการขจัดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ได้แก่ สัดส่วนของยาที่ถูกขจัดทางไตในรูปแบบเดิม และการทำงานของไตในขณะนั้น (14)

2.4.2. การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพอาศัยการพิจารณาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ร่วมกับข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ของยา เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ลดหรือป้องกันการดื้อยาของเชื้อจุลชีพ โดยการประเมินศักยภาพในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพมักจะพิจารณาจาก MIC ซึ่งเป็นค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพในสภาพแวดล้อมแบบนอกร่างกาย (in vitro) เป็นหลัก และการประเมินประสิทธิภาพของยาจะใช้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยพารามิเตอร์ที่มีบทบาทสำคัญ คือ ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดกับเวลา (the peak concentration level, C_{max}) ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือด (the trough concentration level, C_{min}) และพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในเลือดกับเวลา (area under the concentration time curve, AUC) การประยุกต์รวมค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ดังกล่าวเข้ากับค่า MIC จะให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (PK/PD parameters) ที่สามารถนำมาใช้ในการแสดงถึงความสามารถและประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ พารามิเตอร์ทาง PK/PD (รูปที่ 1) (17-18) ได้แก่

1. Peak/MIC ratio ซึ่งคำนวณได้ดังสมการที่ 1

$$\text{Peak/MIC ratio} = C_{max}/\text{MIC}$$

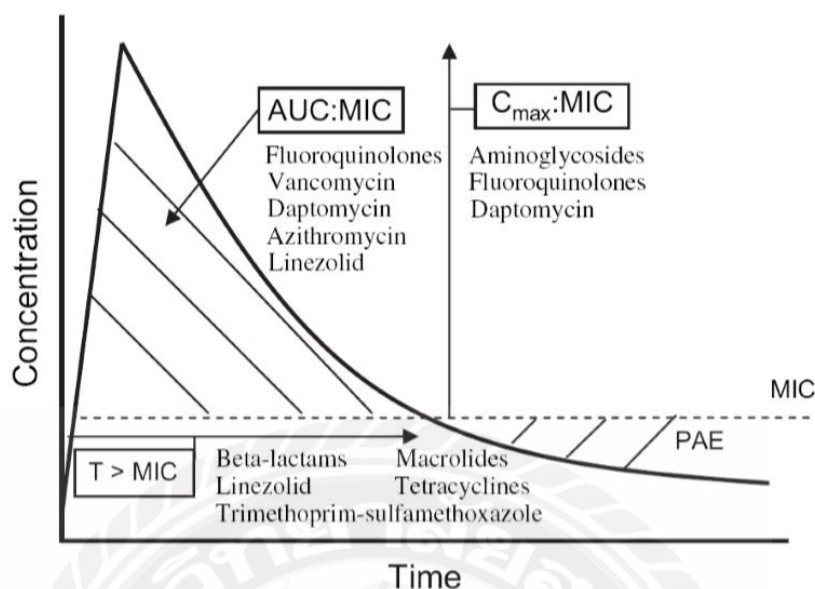
สมการที่ 1

2. $T > \text{MIC}$ คือ ช่วงเวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่สูงกว่าค่า MIC

3. 24h-AUC/MIC ratio ซึ่งคำนวณได้ดังสมการที่ 2

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

สมการที่ 2



รูปที่ 2.1 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (PK/PD parameters) ที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ (18)

2.5 คุณสมบัติในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ (7,19)

พารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่ใช้อธิบายถึงความสามารถในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ ได้แก่ time dependent bactericidal activity, concentration dependent bactericidal activity และ post antibiotic effect

2.5.1. Time dependent หรือ concentration independent bactericidal activity

หมายถึง ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพที่ไม่ได้แปรผันตามความเข้มข้นของยาที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัสเนื่องจากความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียจะถึงจุดอิ่มตัวที่ความเข้มข้นประมาณ 2- 4 เท่าของ MIC ถ้าความเข้มข้นของยามากกว่า 2- 4 เท่าของ MIC เชื้อแบคทีเรียจะไม่ถูกฆ่าด้วยอัตราเร็วหรือปริมาณที่มากขึ้น ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยากลุ่มนี้จะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่แบคทีเรียสัมผัสกับยา ณ ความเข้มข้นของยาที่สูงกว่าค่า MIC ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มีคุณสมบัติดังกล่าวได้แก่ ยาในกลุ่ม β -lactam, macrolide (ยกเว้น azithromycin), glycopeptide (เช่น vancomycin), clindamycin เป็นต้น

2.5.2. Concentration dependent bactericidal activity

หมายถึง ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพที่แปรผันตามความเข้มข้นของยาที่สัมผัสกับเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งหมายความว่าความเข้มข้นของยายิ่งสูงกว่า MIC

มากเท่าไร จะยิ่งทำให้เชื้อแบคทีเรียถูกฆ่าด้วยอัตราเร็วที่เร็วยิ่งขึ้นและในปริมาณที่มากขึ้น ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มีรายงานว่ามีความสมบัติดังกล่าว ได้แก่ ยาในกลุ่ม aminoglycoside, fluoroquinolone และ metronidazole

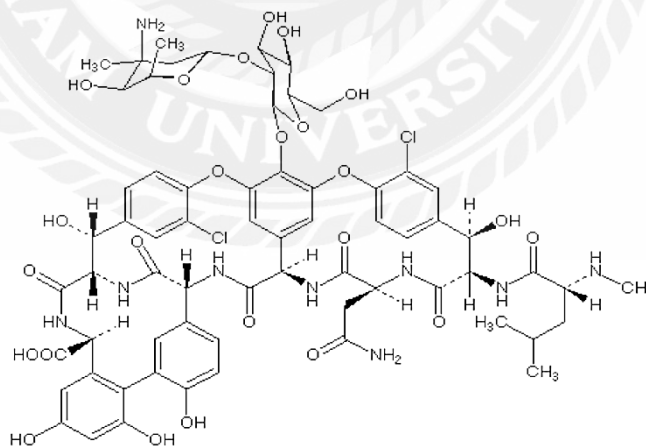
2.5.3. Post antibiotic effect (PAE)

หมายถึง ความสามารถของยาต้านจุลชีพในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียภายหลังจากที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัสกับยาในระดับความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้อยู่ระยะหนึ่ง และเมื่อความเข้มข้นของยาลดลงจนต่ำมากหรือไม่มียาเหลืออยู่อีก แต่เชื้อแบคทีเรียยังคงถูกยับยั้งต่อไปอีกระยะหนึ่ง ระยะเวลาดังกล่าวเรียกว่า PAE โดยทั่วไปยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียโดยกลไกการยับยั้งการสร้าง DNA หรือโปรตีน เช่น ยากลุ่ม aminoglycoside หรือ fluoroquinolone มักจะมี PAE ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบค่อนข้างยาว ส่วนยาต้านจุลชีพที่มีการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ เช่น ยากลุ่ม β -lactams (ยกเว้นยากลุ่ม carbapenem) มักจะไม่มี PAE ต่อเชื้อแกรมลบ แต่จะมี PAE ต่อเชื้อ staphylococci ซึ่งเป็นเชื้อแกรมบวก

2.6 ข้อมูลยา

2.6.1. Vancomycin (3)

2.6.1.1. โครงสร้างยา vancomycin



รูปที่ 2.2 โครงสร้างยา vancomycin

2.6.1.2. กลไกการออกฤทธิ์ของยา vancomycin

ยา vancomycin มีโครงสร้างทางเคมีแบบ glycopeptide โดยยาจะไปยับยั้งการสร้างสาร peptidoglycan ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของผนังเซลล์ของแบคทีเรีย ส่งผลให้หยุดการแพร่พันธุ์และตายลงในที่สุด

2.6.1.3. คุณสมบัติและข้อบ่งใช้ของยา vancomycin

ยา vancomycin เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่ม glycopeptides มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียชนิดแกรมบวก ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อชนิดต่าง ๆ เช่น โรคติดเชื้อทางระบบทางเดินหายใจและผิวหนัง, โรคท้องเสียจากเชื้อ clostridium difficile เป็นต้น โดยรูปแบบยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยแสดงดังตาราง 2.4

2.6.1.4. ข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ของยา vancomycin

ยา vancomycin มีคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์เป็นแบบ concentration dependent bactericidal activity ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยากลุ่มนี้จะแปรผันตามความเข้มข้นของยาที่สัมผัสกับเชื้อแบคทีเรีย โดยมีพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องคือ AUC/MIC ratio จากการศึกษาของ Connors KP. และคณะ (20) ในปี ค.ศ. 2013 พบว่าระดับ AUC/MIC ratio ของยาต่อเชื้อควรมีค่ามากกว่า 400 เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันเชื้อดื้อยาในอนาคตได้

2.6.1.5. ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ที่สำคัญได้แก่ ยามีค่าการกระจายตัว 0.4-1 ลิตรต่อกิโลกรัม, ค่าครึ่งชีวิตของยาอยู่ที่ 5-11 ชั่วโมง สามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้ร้อยละ 50 และถูกกำจัดออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 80-90

ตารางที่ 2.4 รูปแบบยา vancomycin ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

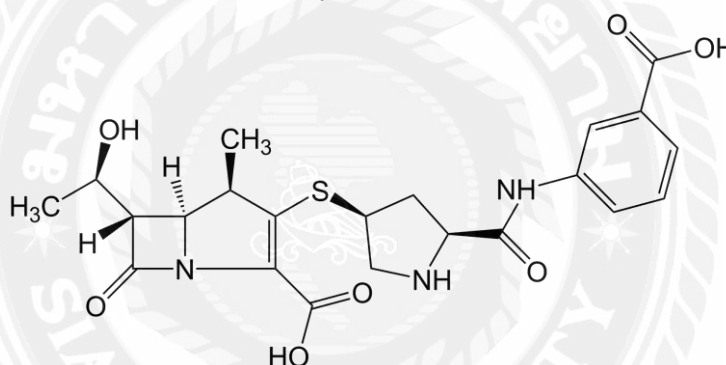
| ชื่อการค้า | ตัวยาสําคัญ | ความแรง | รูปภาพ |
|---|-------------|---------|---|
| Edicin® | vancomycin | 500 mg |  |
| Sterile powder Vancomycin Hydrochloride Hospira® | vancomycin | 500 mg |  |
| | | 1 g |  |

ตารางที่ 2.4 รูปแบบยา vancomycin ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (ต่อ)

| ชื่อการค้า | ตัวยาสำคัญ | ความแรง | รูปภาพ |
|---------------------------|------------|---------|---|
| Vancin-S inj [®] | vancomycin | 500 mg |  |
| | | 1 g |  |

2.6.2. Ertapenem (4)

2.6.2.1. โครงสร้างยา ertapenem



รูปที่ 2.3 โครงสร้างยา ertapenem

2.6.2.2. กลไกการออกฤทธิ์ของยา ertapenem

ยา ertapenem เป็นยากลุ่ม carbapenems ตัวยาคะยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย โดยตัวยาคะเข้าจับกับเอนไซม์โปรตีนที่จำเป็นในการสังเคราะห์ผนังเซลล์ ซึ่งมีชื่อเรียกว่า penicillin-binding protein (PBPs) ส่งผลให้แบคทีเรียหยุดการเจริญเติบโตและตายลงในที่สุด

2.6.2.3. คุณสมบัติและข้อบ่งชี้ของยา ertapenem

ยา ertapenem เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenems มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียทั้งชนิดแอกโรบิกและแอกโรบิก รวมถึง anaerobes ด้วย ซึ่งมีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคติดเชื้อชนิดต่าง ๆ เช่น โรคติดเชื้อทางระบบทางเดินหายใจ และระบบทางเดินปัสสาวะและผิวหนัง โดยรูปแบบยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยแสดงดังตาราง 2.5

2.6.2.4. ข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ของยา ertapenem

ยา ertapenem มีคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์เป็นแบบ time dependent bactericidal activity ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยากลุ่มนี้จะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่แบคทีเรียสัมผัสกับยา ณ ความเข้มข้นของยาที่สูงกว่าค่า MIC โดยมีพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้อง คือ %T>MIC จากการศึกษานี้ของ Connors KP. และคณะ (20) ในปี ค.ศ. 2013 พบว่า %T>MIC ของยาต่อเชื้อควรมีค่ามากกว่าเท่ากับ 30-40% เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ

2.6.2.5. ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem

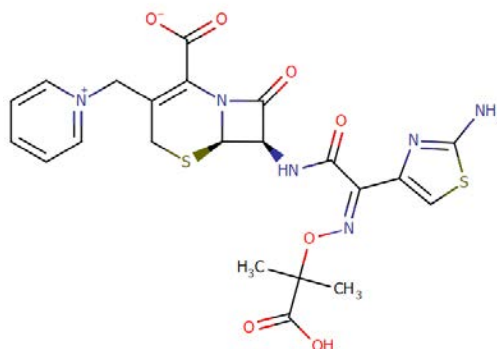
คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ที่สำคัญได้แก่ ยามีค่าการกระจายตัว 0.12 ลิตรต่อกิโลกรัม, ค่าครึ่งชีวิตของยาอยู่ที่ 4 ชั่วโมง สามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้ร้อยละ 85 ที่ความเข้มข้น 300 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (มคก./มล.) และร้อยละ 95 ที่ความเข้มข้น <100 มคก./มล. และถูกกำจัดออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 80 และถูกกำจัดออกทางอุจจาระร้อยละ 10

ตารางที่ 2.5 รูปแบบยา ertapenem ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

| ชื่อการค้า | ตัวยาสำคัญ | ความแรง | รูปภาพ |
|------------|------------|----------|---|
| Invanz® | Ertapenem | 1 g/vial |  |

2.6.3 Ceftazidime (5)

2.6.3.1. โครงสร้างยา ceftazidime



รูปที่ 2.4 โครงสร้างยา ceftazidime

2.6.3.2. กลไกการออกฤทธิ์ของยา ceftazidime

ยา ceftazidime เป็นยาในกลุ่ม cephalosporins (Third-generation) ออกฤทธิ์โดยจับกับโปรตีน penicillin-binding protein (PBPs) ซึ่งจะยับยั้งกระบวนการ transpeptidation ในขั้นตอนสุดท้าย ซึ่งเป็นขั้นตอนสุดท้ายของกระบวนการสังเคราะห์ peptidoglycan ในการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย นอกจากนี้ยา ceftazidime ยังสามารถยับยั้งกระบวนการชีวสังเคราะห์และยับยั้งการประกอบโครงสร้างผนังเซลล์ นำไปสู่การตายของแบคทีเรีย

2.6.3.3. คุณสมบัติและข้อบ่งใช้ของยา ceftazidime

ยา ceftazidime เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่ม cephalosporins (Third-generation) มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียได้กว้าง (broad-spectrum) ทั้งชนิดแกรมบวกและแกรมลบ รวมถึงสามารถฆ่าเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคที่สำคัญและมีอุบัติการณ์การดื้อยาในโรงพยาบาล และมีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อชนิดต่างๆ เช่น โรคติดเชื้อทางระบบทางเดินหายใจ, ระบบทางเดินปัสสาวะและผิวหนัง โดยรูปแบบยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยแสดงดังตาราง 2.6

2.6.3.4. ข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ของยา ceftazidime

ยา ceftazidime มีคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์เป็นแบบ time dependent bactericidal activity ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยากลุ่มนี้จะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่แบคทีเรียสัมผัสกับยา ณ ความเข้มข้นของยาที่สูงกว่าค่า MIC โดยมีพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องคือ $\%T > MIC$ จากการศึกษาของ Connors KP. และคณะ (20) ในปี ค.ศ. 2013 พบว่า $\%T > MIC$ ของยาต่อเชื้อควรมีค่ามากกว่าเท่ากับ 50-70% เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ

2.6.3.5. ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ceftazidime

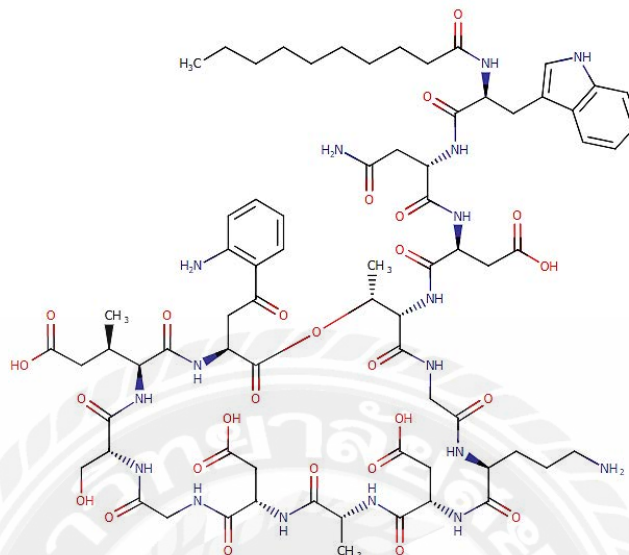
คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ceftazidime ที่สำคัญได้แก่ ยามีค่าการกระจายตัว 0.2 ลิตรต่อกิโลกรัม (ล./กก.), ค่าครึ่งชีวิตของยาอยู่ที่ 1-2 ชั่วโมง สามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้ร้อยละ 17 และถูกกำจัดออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 80-90

ตารางที่ 2.6 รูปแบบยา ceftazidime ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

| ชื่อการค้า | ตัวยาสําคัญ | ความแรง | รูปภาพ |
|-------------------------|-------------|---------|---|
| Cef-4 [®] | ceftazidime | 500 mg |  |
| | | 1 g |  |
| | | 1 g |  |
| Cef-Dime [®] | ceftazidime | 1 g |  |
| Zedim [®] | ceftazidime | 1 g |  |
| Zeftam M H [®] | ceftazidime | 1 g |  |

2.6.4. Daptomycin (6)

2.6.4.1. โครงสร้างยา daptomycin



รูปที่ 2.5 โครงสร้างยา daptomycin

2.6.4.2. กลไกการออกฤทธิ์ของยา daptomycin

ยา daptomycin ออกฤทธิ์โดยที่ตัวยาคจะเข้าร่วมตัวกับเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรีย ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์แตกและมีรอยรั่ว ส่งผลกระทบต่อกระบวนการสังเคราะห์สารโปรตีนของสารพันธุกรรมทั้งดีเอ็นเอ (DNA) และอาร์เอ็นเอ (RNA) ส่งผลทำให้แบคทีเรียหยุดการเจริญเติบโต ขาดคุณสมบัติในการแพร่พันธุ์ และตายลงในที่สุด กลไกที่กล่าวมา จะเกิดกับแบคทีเรียชนิดแกรมบวกที่ตอบสนองต่อยา daptomycin เท่านั้น

2.6.4.3. คุณสมบัติและข้อบ่งใช้ของยา daptomycin

ยา daptomycin เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่ม cyclic lipopeptides มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียชนิดแกรมบวก ซึ่งใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อทางผิวหนังเป็นส่วนใหญ่ โดยรูปแบบยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยแสดงดังตาราง 2.7

2.6.4.4. ข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ของยา daptomycin

ยา daptomycin มีคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์เป็นแบบ concentration dependent bactericidal activity ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยากลุ่มนี้จะแปรผันตามความเข้มข้นของยาที่สัมผัสกับเชื้อแบคทีเรีย โดยมีพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องคือ AUC/MIC ratio จากการศึกษาของ Connors KP. และคณะ (20) ในปี ค.ศ. 2013 พบว่าระดับ AUC/MIC ratio ของยาต่อเชื้อควรมีค่ามากกว่า 400 เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันเชื้อดื้อยาในอนาคตได้

2.6.4.5. ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา daptomycin

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา daptomycin ที่สำคัญได้แก่ ยามีค่าการกระจายตัว 0.1 ลิตรต่อกิโลกรัม, ค่าครึ่งชีวิตของยาอยู่ที่ 8-9 ชั่วโมง สามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้ร้อยละ 90 ถึง 93; ร้อยละ 84 ถึง 88 ในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance (CrCl) <30 มิลลิลิตรต่อนาที (มล./น.) และถูกกำจัดออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 78 และทางอุจจาระร้อยละ 6

ตารางที่ 2.7 รูปแบบยา daptomycin ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

| ชื่อการค้า | ตัวยาสําคัญ | ความแรง | รูปภาพ |
|------------|-------------|-------------|---|
| Cubicin® | daptomycin | 500 mg/vial |  |
| Cubicin®RF | daptomycin | 500mg/vial |  |

2.7 คำจำกัดความของขนาดยาที่เหมาะสม

ขนาดยาที่เหมาะสม (optimal dose) คือ ขนาดยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ที่มีความเข้มข้นเพียงพอที่ทำให้ระดับยาในเลือดเข้าถึงเป้าหมายการรักษา โดยพิจารณาจากค่าเภสัชพลศาสตร์ของยา vancomycin , ertapenem , ceftazidime และ daptomycin คือ $AUC/MIC > 400$, $\% T > MIC \geq 40$, $\% T > MIC \geq 60$, $AUC/MIC > 400$ ตามลำดับ โดยจากการศึกษาจะศึกษาค่าทางเภสัชพลศาสตร์ของยาแต่ละตัวร่วมกับขนาดยาที่เข้าสู่เป้าหมาย (probability of target attainment, PTA) ที่เป็นขนาดยาต่ำสุดที่ให้ผลการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 90 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (21)

2.8 ขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบัน (2)

2.8.1 ขนาดยา vancomycin ที่แนะนำในปัจจุบัน

ตารางที่ 2.8 ขนาดยา vancomycin ที่แนะนำในปัจจุบัน

| Vancomycin | Intermittent | Continuous | |
|--|--|--------------|------------------|
| | | Loading dose | Maintenance dose |
| ISPD peritonitis recommendations: 2016 update | 15–30 mg/kg every 5–7 days | 30 mg/kg | 1.5 mg/kg/bag |
| Micromedex [®] | 15–30 mg/kg in 1 exchange every 5–7 days | - | - |

2.8.2 ขนาดยา ertapenem ที่แนะนำในปัจจุบัน

ตารางที่ 2.9 ขนาดยา ertapenem ที่แนะนำในปัจจุบัน

| Ertapenem | Dosing |
|--|-----------------|
| ISPD peritonitis recommendations: 2016 update | IV 500 mg daily |
| Micromedex [®] | - |

2.8.3 ขนาดยา ceftazidime ที่แนะนำในปัจจุบัน

ตารางที่ 2.10 ขนาดยา ceftazidime ที่แนะนำในปัจจุบัน

| Ceftazidime | Intermittent | Continuous | |
|-------------|--------------|--------------|------------------|
| | | Loading dose | Maintenance dose |

| | | | |
|--|-------------------------|----------|----------|
| ISPD peritonitis recommendations: 2016 update | 1,000–1,500 mg daily | 500 mg/L | 125 mg/L |
| Micromedex® | - | - | - |

2.8.4 ขนาดยา daptomycin ที่แนะนำในปัจจุบัน

ตารางที่ 2.11 ขนาดยา daptomycin ที่แนะนำในปัจจุบัน

| Daptomycin | Intermittent | Continuous | |
|--|--------------|--------------|------------------|
| | | Loading dose | Maintenance dose |
| ISPD peritonitis recommendations: 2016 update | - | 100 mg/L | 20 mg/L |
| Micromedex® | - | - | - |

2.9 การศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา

2.9.1 การศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา vancomycin

จากการศึกษาของ Blevins RD. และคณะ (3) ในปี ค.ศ. 1984 ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 4 คน อายุเฉลี่ย 63.3 ± 25.6 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 65.8 ± 4.7 กิโลกรัม (กก.) โดยได้รับยา vancomycin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (มก./กก.) แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ มากกว่า 30 นาที จากนั้นทำการวัดระดับยาในเลือดพบว่ามีค่า C_{min} เท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร (มก./ล.) และเชื้อ *S. aureus* ที่นำมาศึกษาพบว่ามีค่า MIC เท่ากับ 0.63-3.12 มก./ล. และเชื้อ *S. epidermidis* มีค่า MIC เท่ากับ 1.56-3.12 มก./ล. โดยผู้ป่วยมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้ K_e เท่ากับ 0.018 ± 0.006 ต่อชั่วโมง, V_d เท่ากับ 0.36 ± 0.08 ล./กก., Cl เท่ากับ 5.0675 ± 0.930 มล./นาที จึงสรุปได้ว่า ขนาดยา vancomycin 10 - 20 มก./กก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ มากกว่า 30 นาที เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่อง

จากการศึกษาของ Cardone KE. และคณะ (22) ในปี ค.ศ. 2013 ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทาง

ช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ จำนวน 10 คน อายุเฉลี่ย 47.4 ± 9.9 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 74.8 ± 10.4 กก. โดยได้รับยา vancomycin ขนาด 15 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ จากนั้นทำการวัดระดับยาในเลือด พบว่าผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดต่ำสุดมากกว่า 20 มก./ล. และมีค่า PTA มากกว่า 90% ของเป้าหมาย AUC/MIC ratio มากกว่า 400 สำหรับค่า MIC น้อยกว่า 2 มก./ล. โดยผู้ป่วยมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้ K_d เท่ากับ 0.15 ± 0.1 ต่อชั่วโมง, K_a เท่ากับ 0.57 ± 0.26 ต่อชั่วโมง, K_e เท่ากับ 0.016 ต่อชั่วโมง และ V_d เท่ากับ 0.195 ล./กก. จึงสรุปได้ว่า ขนาดยา vancomycin 15 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ

จากการศึกษาของ Harford AM. และคณะ (23) ในปี ค.ศ. 1986 ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 5 คน อายุเฉลี่ย 40.4 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 66.9 กก. โดยได้รับยา vancomycin ขนาด 1 กรัม (ก.) แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ มากกว่า 30 นาที จากนั้นทำการวัดระดับยาในเลือดพบว่ามีความเท่ากับ 34 มคก./มล. และค่า Peritoneal concentration เท่ากับ 25 มคก./มล. โดยผู้ป่วยมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้ K_e เท่ากับ 0.0075 ± 0.004 ต่อชั่วโมง, V_d เท่ากับ 0.67 ± 0.26 ล./กก., CI เท่ากับ 4.75 ± 1.55 มล./นาที จึงสรุปได้ว่า ขนาดยา vancomycin ขนาด 1 ก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ มากกว่า 30 นาที เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง

จากการศึกษาของ Magera BE. และคณะ (24) ในปี ค.ศ. 1983 ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วย peritonitis ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 4 คน อายุเฉลี่ย 68 ปี โดยได้รับยา vancomycin ขนาด 1 ก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ มากกว่า 30 นาที จากนั้นทำการวัดระดับยาในเลือด พบว่ามีระดับยาในเลือดมากกว่า 4 มคก./มล. และมีค่า MIC เท่ากับ 0.63-3.12 มก./ล. ต่อเชื้อ *S. aureus* และค่า MIC เท่ากับ 1.56-3.12 มก./ล. ต่อเชื้อ *S. Epidermidis* โดยผู้ป่วยมีค่า V_d เท่ากับ 1.07 ± 0.377 ล./กก. จึงสรุปได้ว่า ขนาดยา vancomycin ขนาด 1 ก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ มากกว่า 30 นาที เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย peritonitis ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง

จากการศึกษาของ Morse GD. และคณะ (25) ในปี ค.ศ. 1986 ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 8 คน โดยได้รับยา vancomycin ขนาด 30 มก./กก. ทางช่องท้อง จากนั้นทำการวัดระดับยาในเลือดที่ 1 ชั่วโมงพบว่ามีความเท่ากับ 8.8 ± 6 มคก./มล., ที่ 6 ชั่วโมง มีความเท่ากับ 30.4 ± 7 มคก./มล. และที่ 168 ชั่วโมง พบว่ามีความเท่ากับ 7.0 ± 1.2 มคก./มล. โดยการให้ยาแบบนี้ทำให้ระดับยาถึงเป้าหมายการรักษา โดยผู้ป่วยมีค่า V_d เท่ากับ

0.56±0.28 ล./กก. จึงสรุปได้ว่า ขนาดยา vancomycin 30 มก./กก. ทางช่องท้อง เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง

จากการศึกษาของ Morse GD. และคณะ (26) ในปี ค.ศ. 1987 ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วย peritonitis ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 10 คน อายุเฉลี่ย 49±18 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 73±13 กก. โดยได้รับยา vancomycin ขนาด 30 มก./กก./2 ล. ทางช่องท้อง ให้น้ำละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 3 สัปดาห์ จากนั้นทำการวัดระดับยาในเลือดที่ 1 ชั่วโมงพบว่ามีความเท่ากับ 19±8 มคก./มล., ที่ 6 ชั่วโมง มีความเท่ากับ 37±8 มคก./มล. และที่ 168 ชั่วโมง พบว่ามีความเท่ากับ 10±4 มคก./มล. โดยการให้ยาแบบนี้ทำให้ระดับยาถึงเป้าหมายการรักษา โดยผู้ป่วยมีความ V_d เท่ากับ 1.2±0.3 ล./กก. จึงสรุปได้ว่าขนาดยา vancomycin ขนาด 30 มก./กก./2 ล. ทางช่องท้อง ให้น้ำละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 3 สัปดาห์ เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย peritonitis ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง

จากการศึกษาของ Pauls BM. และคณะ (27) ในปี ค.ศ. 2011 ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 10 คน อายุเฉลี่ย 56±14 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 65±5 กิโลกรัม โดยได้รับยา vancomycin ขนาด 2 ก. ทุก 5-7 วัน จากนั้นทำการวัดระดับยาในเลือดพบว่ามีความเท่ากับ 39.6±7.6 มคก./มล. และค่า Peritoneal concentration เท่ากับ 9.5±7.3 มคก./มล. โดยผู้ป่วยมีความทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้ K_a เท่ากับ 0.24±0.11 ต่อชั่วโมง, K_d เท่ากับ 0.01±0.005 ต่อชั่วโมง, K_e เท่ากับ 0.005±0.007 ต่อชั่วโมง, V_d เท่ากับ 0.64±0.17 ล./กก., Cl เท่ากับ 3.67±3.33 มล./นาที่ จึงสรุปได้ว่า ขนาดยา vancomycin ขนาด 2 ก. ทุก 5-7 วัน เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง

จากการศึกษาของ Whitby M. และคณะ (28) ในปี ค.ศ. 1987 ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วย peritonitis ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 6 คน อายุเฉลี่ย 55.67 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 64.67 กก. โดยได้รับยา vancomycin ขนาด 25 มก./กก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ มากกว่า 60 นาที จากนั้นทำการวัดระดับยาในเลือด พบว่ามีความเฉลี่ยของระดับยาในเลือดสูงสุดเท่ากับ 56.8±4.7 มก./ล. โดยผู้ป่วยมีความทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้ K_e เท่ากับ 0.006 ต่อชั่วโมง และ V_d เท่ากับ 1.1 ล./กก. จึงสรุปได้ว่า ขนาดยา vancomycin 25 มก./กก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ มากกว่า 60 นาที เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย peritonitis ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง

ตารางที่ 2.12 สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา vancomycin

| ผู้วิจัย | ผลการศึกษา |
|-----------------------|---|
| Blevins RD. และคณะ | <ul style="list-style-type: none"> ● การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ● ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 4 คน ● ยา vancomycin ขนาด 10 มก./กก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ มากกว่า 30 นาที ● ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วย K_e เท่ากับ 0.018 ± 0.006 ต่อชั่วโมง, V_d เท่ากับ 0.36 ± 0.08 ล./กก., Cl เท่ากับ 5.0675 ± 0.930 มล./นาที ● ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยา vancomycin ขนาด 10 - 20 มก./กก. |
| Cardone KE. และคณะ | <ul style="list-style-type: none"> ● การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ● ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ จำนวน 10 คน ● ยา vancomycin ขนาด 15 มก./กก. ให้ทางหลอดเลือดดำ ● ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วย K_d เท่ากับ 0.15 ± 0.1 ต่อชั่วโมง, K_a เท่ากับ 0.57 ± 0.26 ต่อชั่วโมง, K_e เท่ากับ 0.016 ต่อชั่วโมง และ V_d เท่ากับ 0.195 ล./กก. ● ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยา vancomycin ขนาด 15 มก./กก. |

ตารางที่ 2.12 สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา vancomycin (ต่อ)

| ผู้วิจัย | ผลการศึกษา |
|-----------------------|--|
| Harford AM. และคณะ | <ul style="list-style-type: none"> ● การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ● ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 5 คน ● ยา vancomycin ขนาด 1 ก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ มากกว่า 30 นาที ● ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วย K_e เท่ากับ 0.0075 ± 0.004 ต่อชั่วโมง, V_d เท่ากับ 0.67 ± 0.26 ล./กก., CI เท่ากับ 4.75 ± 1.55 มล./นาที ● ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยา vancomycin ขนาด 1 ก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ มากกว่า 30 นาที |
| Magera BE. และคณะ | <ul style="list-style-type: none"> ● การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ● ผู้ป่วย peritonitis ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 4 คน ● ยา vancomycin ขนาด 1 ก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ มากกว่า 30 นาที ● ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง V_d เท่ากับ 1.07 ± 0.38 ล./กก., CI เท่ากับ 4.25 ± 0.45 มล./นาที ● ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยา vancomycin ขนาด 1 ก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำมากกว่า 30 นาที |
| Pauls BM. และคณะ | <ul style="list-style-type: none"> ● การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ● ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 10 คน ● ยา vancomycin ขนาด 2 ก. ทุก 5-7 วัน ● ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง K_a เท่ากับ 0.24 ± 0.11 ต่อชั่วโมง, K_d เท่ากับ 0.01 ± 0.005 ต่อชั่วโมง, K_e เท่ากับ 0.005 ± 0.007 ต่อชั่วโมง, V_d เท่ากับ 0.64 ± 0.17 ล./กก., CI เท่ากับ 3.67 ± 3.33 มล./นาที ● ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยา vancomycin ขนาด 2 ก. ทุก 5-7 วัน |

ตารางที่ 2.12 สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา vancomycin (ต่อ)

| ผู้วิจัย | ผลการศึกษา |
|------------------|---|
| Whitby M. และคณะ | <ul style="list-style-type: none"> ● การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ● ผู้ป่วย peritonitis ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 6 คน ● ยา vancomycin ขนาด 25 มก./กก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ มากกว่า 60 นาที ● ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง คือ K_e เท่ากับ 0.006 ต่อชั่วโมง และ V_d เท่ากับ 1.1 ล./กก. ● ขนาดยาที่แนะนำ คือ ขนาดยา vancomycin 25 มก./กก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ มากกว่า 60 นาที |

2.9.2 การศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา ertapenem

จากการศึกษาของ Cardone KE. และคณะ (4) ในปี ค.ศ. 2011 ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 7 คน อายุเฉลี่ย 55.14 ± 17.28 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 92.03 ± 20.64 กก. โดยได้รับยา ertapenem ขนาด 500 มก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ 30 นาที ทุก 24 ชั่วโมง จากนั้นทำการวัดระดับยาในเลือดพบว่ามีความสัมพันธ์ $AUC_{peritoneal}/AUC_{serum}$ ratio เท่ากับ 1.039 และมีค่า PTA มากกว่า 90% ของเป้าหมาย $\%T > MIC$ มากกว่าเท่ากับ 40 สำหรับค่า MIC น้อยกว่าเท่ากับ 2 มก./ล. โดยผู้ป่วยมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้ K_d เท่ากับ 0.082 ต่อชั่วโมง, K_a เท่ากับ 0.16 ต่อชั่วโมง, K_e เท่ากับ 0.086 ต่อชั่วโมง และ V_d เท่ากับ 0.03 ล./กก. จึงสรุปได้ว่า ขนาดยา ertapenem 500 mg IV infused 30 นาที เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่อง

ตารางที่ 2.13 สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา ertapenem

| ผู้วิจัย | ผลการศึกษา |
|---------------------------------|--|
| Cardone KE. และคณะ (2011) | <ul style="list-style-type: none"> ● การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ● ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 7 คน ● ยา ertapenem ขนาด 500 มก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ 30 นาที ทุก 24 ชั่วโมง ● ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง คือ K_d เท่ากับ 0.082 ต่อชั่วโมง, K_a เท่ากับ 0.16 ต่อชั่วโมง, K_e เท่ากับ 0.086 ต่อชั่วโมง และ V_d เท่ากับ 0.03 ล./กก. ● ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยา ertapenem 500 mg IV infused 30 นาที |

2.9.3. การศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา ceftazidime

จากการศึกษาของ Cardone KE. และคณะ (5) ในปี ค.ศ. 2013 ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา ceftazidime ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเองอย่างน้อย 2 เดือน จำนวน 10 คน อายุเฉลี่ย 48.2 ± 14.2 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 91.3 ± 21.4 กิโลกรัม โดยได้รับยา ceftazidime ขนาด 1 ก. ทุก 24 ชม. ทางช่องท้อง, 1 ก. ทุก 48 ชม. ทางช่องท้อง, 1.5 ก. ทุก 24 ชม. ทางช่องท้อง, 1.5 ก. ทุก 48 ชม. ทางช่องท้อง, 2 ก. ทุก 24 ชม. ทางช่องท้อง, 2 ก. ทุก 48 ชม. ทางช่องท้อง ผสมลงไปในน้ำยาล้างไต ปริมาตร 2 ลิตร บริหารยาให้ผู้ป่วยห่างกัน 6, 4, 6 และ 8 ชั่วโมง ตามลำดับ จากนั้นทำการวัดระดับยาในเลือด พบว่าขนาดยา ยา ceftazidime ขนาด 1.5 – 2 ก. ทุก 24 ชม. ทางหลอดเลือดดำ, 1.5 – 2 ก. ทุก 48 ชม. ทางหลอดเลือดดำ ทำให้เกิดค่า PTA มากกว่า 90% ของเป้าหมาย $\%T > MIC$ เท่ากับ 60% สำหรับค่า $MIC \leq 8$ มก./ล. โดยผู้ป่วยมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้ K_a เท่ากับ 0.227 ± 0.0548 ต่อชั่วโมง, K_d เท่ากับ 0.111 ± 0.132 ต่อชั่วโมง, K_e เท่ากับ 0.05 ต่อชั่วโมง, V_d เท่ากับ 0.083 ล./กก., CI เท่ากับ 6.32 มล./นาที จึงสรุปได้ว่า ขนาดยา ceftazidime 1.5 – 2 ก. ทุก 24 ชม. ทางหลอดเลือดดำ, 1.5 – 2 ก. ทุก 48 ชม. ทางหลอดเลือดดำ เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเองอย่างน้อย 2 เดือน

จากการศึกษาของ Demotes-Mainard F. และคณะ (29) ในปี ค.ศ. 1993 ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา ceftazidime ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเองจำนวน 8 คน อายุเฉลี่ย 57 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 66.75 ± 14.05 กก. โดยได้รับยา ceftazidime ขนาด 1 ก. แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำ 10-15 นาที และได้รับ

ยา ceftazidime ขนาด 1 ก. ทางช่องท้อง จากนั้นทำการวัดระดับยาในเลือด พบว่าการให้ยาทางช่องท้องทำให้มีระดับยาในเลือดสูงขึ้นเร็วกว่าการให้ยาแบบหยดทางหลอดเลือดดำ ซึ่งมีระดับยาในเลือดสูงสุดเท่ากับ 24.5 ± 5.2 มก./ล. ที่ 4 ชม. โดยผู้ป่วยมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้ K_e เท่ากับ 0.029 ± 0.006 ต่อชั่วโมง และ V_d เท่ากับ 0.376 ± 0.092 ล./กก. จึงสรุปได้ว่า ขนาดยา ceftazidime ขนาด 1 ก. ทางช่องท้อง เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง

จากการศึกษาของ Grabe DW. และคณะ (31) ในปี ค.ศ. 1999 ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา ceftazidime ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 10 คน อายุเฉลี่ย 48.2 ± 14.2 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 91.3 กก. โดยได้รับยา ceftazidime ขนาด 15 มก./กก. ทางช่องท้อง ทุก 6 ชั่วโมง จากนั้นทำการวัดระดับยาในเลือดได้เท่ากับ 24 ± 6 มก./มล. และวัดระดับยาใน dialysate ได้เท่ากับ 18 ± 7 มก./มล. โดยผู้ป่วยมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้ K_e เท่ากับ 0.034 ± 0.007 ต่อชั่วโมง และ V_d เท่ากับ 0.341 ± 0.074 ล./กก. จึงสรุปได้ว่า ขนาดยา ceftazidime ขนาด 15 มก./กก. ทางช่องท้อง ทุก 6 ชม. เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง

จากการศึกษาของ Kim K. และคณะ (32) ในปี ค.ศ. 2011 ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา ceftazidime ในผู้ป่วย intraperitoneal infection ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ จำนวน 11 คน อายุเฉลี่ย 49.1 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 55.4 กิโลกรัม โดยได้รับยา ceftazidime ขนาด 20 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง ทางช่องท้อง จากนั้นทำการวัดระดับยาในเลือด พบว่ายา ceftazidime ขนาด 20 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง ทางช่องท้อง นั้นเพียงพอต่อการรักษาเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 8 มก./ล. โดยผู้ป่วยมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้ K_e เท่ากับ 0.036 ต่อชั่วโมง, V_d เท่ากับ 0.16 ล./กก., CI เท่ากับ 5.32 มล./นาที จึงสรุปได้ว่า ขนาดยา ceftazidime 20 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง ทางช่องท้อง เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย intraperitoneal infection ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ

ตารางที่ 2.14 สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา ceftazidime

| ผู้วิจัย | ผลการศึกษา |
|-----------------------|--|
| Cardone KE. และคณะ | <ul style="list-style-type: none"> ● การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ● ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง อย่างน้อย 2 เดือน จำนวน 10 คน ● ยา ceftazidime ขนาด 1 ก. ทุก 24 ชม. ทางช่องท้อง, 1 ก. ทุก 48 ชม. ทางช่องท้อง, 1.5 ก. ทุก 24 ชม. ทางช่องท้อง, |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>1.5 ก. ทุก 48 ชม. ทางช่องท้อง, 2 ก. ทุก 24 ชม. ทางช่องท้อง, 2 ก. ทุก 48 ชม. ทางช่องท้อง</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง คือ K_a เท่ากับ 0.227 ± 0.0548 ต่อชั่วโมง, K_d เท่ากับ 0.111 ± 0.132 ต่อชั่วโมง, K_e เท่ากับ 0.05 ต่อชั่วโมง, V_d เท่ากับ 0.083 ล./กก., CI เท่ากับ 6.32 มล./นาที ● ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยา ceftazidime ขนาด 1.5 – 2 ก. ทุก 24 ชม. ทางหลอดเลือดดำ, 1.5 – 2 ก. ทุก 48 ชม. ทางหลอดเลือดดำ |
| Demotes-Mainard F. และคณะ | <ul style="list-style-type: none"> ● การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ● ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 8 คน ● ยา ceftazidime ขนาด 1 ก. ทุก 24 ชม. ทางช่องท้อง, 1 ก. ทุก 48 ชม. ทางช่องท้อง, 1.5 ก. ทุก 24 ชม. ทางช่องท้อง, 1.5 ก. ทุก 48 ชม. ทางช่องท้อง, 2 ก. ทุก 24 ชม. ทางช่องท้อง, 2 ก. ทุก 48 ชม. ทางช่องท้อง ● ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง คือ K_e เท่ากับ 0.029 ± 0.006 ต่อชั่วโมง และ V_d เท่ากับ 0.376 ± 0.092 ล./กก. ● ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยา ceftazidime ขนาด 1 ก. ทางช่องท้อง |
| Grabe DW. และคณะ | <ul style="list-style-type: none"> ● การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ● ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 10 คน ● ยา ceftazidime ขนาด 15 มก./กก. ทางช่องท้อง ทุก 6 ชั่วโมง ● ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง คือ K_e เท่ากับ 0.034 ± 0.007 ต่อชั่วโมง และ V_d เท่ากับ 0.341 ± 0.074 ล./กก. ● ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยา ceftazidime ขนาด 15 มก./กก. ทางช่องท้อง ทุก 6 ชม. |

| | |
|---------------|---|
| Kim K. และคณะ | <ul style="list-style-type: none"> ● การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ● ผู้ป่วย intraperitoneal infection ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ จำนวน 11 คน ● ยา ceftazidime ขนาด 20 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง ทางช่องท้อง ● ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง คือ K_e เท่ากับ 0.036 ต่อชั่วโมง, V_d เท่ากับ 0.16 ล./กก., Cl เท่ากับ 5.32 มล./นาที ● ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยา ceftazidime ขนาด 20 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง ทางช่องท้อง |
|---------------|---|

2.9.4 การศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา daptomycin

จากการศึกษาของ Cardone KE. และคณะ (6) ในปี ค.ศ. 2011 ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา daptomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 3 คน อายุเฉลี่ย 58.5 ± 15.1 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 88.5 ± 16.9 กก. โดยได้รับยา daptomycin ขนาด 4 กับ 6 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 48 ชั่วโมง จากนั้นทำการวัดระดับยาในเลือด พบว่าการให้ยาทั้ง 2 ขนาด มีระดับยาในเลือดต่ำสุดใกล้เคียงกันคือ มากกว่า 24.3 มก./ล. โดยผู้ป่วยมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้ K_d เท่ากับ 0.12 ± 0.11 ต่อชั่วโมง, K_a เท่ากับ 0.0077 ± 0.0025 ต่อชั่วโมง, K_e เท่ากับ 0.003 ต่อชั่วโมง และ V_d เท่ากับ 0.07 ล./กก. จึงสรุปได้ว่า ขนาดยา daptomycin 4 กับ 6 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 48 ชั่วโมง เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่อง

ตารางที่ 2.15 สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา daptomycin

| ผู้วิจัย | ผลวิจัย |
|--------------------|--|
| Cardone KE. และคณะ | <ul style="list-style-type: none"> ● การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ● ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง จำนวน 3 คน ● ยา daptomycin ขนาด 4 กับ 6 mg/kg ทุก 48 ชั่วโมง ● ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง คือ K_d เท่ากับ 0.12 ± 0.11 ต่อชั่วโมง, K_a เท่ากับ 0.0077 ± 0.0025 ต่อชั่วโมง, K_e เท่ากับ 0.003 ต่อชั่วโมง และ V_d เท่ากับ 0.07 ล./กก. |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยา daptomycin 4 กับ 6 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 48 ชั่วโมง |
|--|--|

2.10 คำจำกัดความผู้ป่วยจำลอง

ผู้ป่วยจำลอง (stimulated patient) (34) หมายถึง ผู้ป่วยที่ผู้ทำการวิจัยได้กำหนดค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ จากการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์ก่อนหน้านี้ และมีการกำหนดน้ำหนักของผู้ป่วยแล้วนำมาสร้างด้วยวิธี Monte Carlo

2.11 คำจำกัดความ Monte Carlo Simulation

Monte Carlo simulation (35, 36) หมายถึง การใช้เทคนิคทางคณิตศาสตร์มาใช้ในการจำลองชุดข้อมูลโดยทราบการแจกแจงของข้อมูลด้วยหลักการของ simple random variable ซึ่งการจำลองข้อมูลให้เพิ่มความถี่หรือจำนวนของผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่เกิดขึ้น เพื่อให้เกิดความน่าเชื่อถือและพิจารณาโอกาสความเป็นไปได้ในการเกิดผลลัพธ์ที่มุ่งหวังไว้

ในการศึกษานี้จะเป็นการจำลองผู้ป่วยโดยใช้ Monte Carlo simulation จะช่วยให้สามารถหาผลลัพธ์ของการศึกษาโดยที่ไม่ต้องทำการทดลองในมนุษย์ และลดปัญหาการใช้สมการทางคณิตศาสตร์ที่ยุ่งยากซับซ้อน ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้จาก Monte Carlo simulation ในการศึกษาขนาดยาด้านจุลชีพที่เหมาะสม คือ probability of target attainment (PTA) โดย PTA จะช่วยให้ทราบขนาดยาด้านจุลชีพที่เหมาะสม ในกรณีที่ทราบ %T>MIC และ AUC₂₄/MIC ที่เหมาะสมของยาต่อเชื้อจุลชีพ

2.12 คำจำกัดความของ probability of target attainment

Probability of target attainment (PTA) หมายถึงความเป็นไปได้ในการเข้าถึงเป้าหมายที่มุ่งหวัง ในการศึกษานี้หมายถึงการเข้าถึงค่าทางเภสัชพลศาสตร์ของยาด้านจุลชีพ โดยมีเป้าหมายดังนี้ มีระดับ AUC/MIC ratio ของยา vancomycin และ daptomycin มีค่ามากกว่า 400, ระดับ %T > MIC ของยา ceftazidime ต่อเชื้อมีค่ามากกว่าเท่ากับ 60% และระดับ %T > MIC ของยา ertapenem ต่อเชื้อมีค่ามากกว่าเท่ากับ 40% โดยค่า PTA สามารถคำนวณได้จากจำนวนผู้ป่วยจำลองที่เข้าถึงค่าเภสัชพลศาสตร์ที่กล่าวไว้ข้างต้นที่เกิดขึ้นของยาแต่ละชนิดหารด้วยจำนวนผู้ป่วยจำลองทั้งหมดในแต่ละขนาดยาที่ทำการศึกษา โดยในการศึกษานี้จะทำการจำลองผู้ป่วยครั้งละ 10,000 รายต่อหนึ่งขนาดยาที่ทำการทดสอบ

สำหรับ %T/MIC คำนวณมาจากร้อยละของระดับยาที่ทำการจำลองในผู้ป่วยแต่ละรายที่มากกว่าค่า minimum inhibitory concentration (MIC) ของยาและเชื้อก่อโรคแต่ละชนิดเทียบกับจำนวนระดับยาในผู้ป่วยจำลองทั้งหมด ส่วน AUC/MIC ratio คำนวณมาจากพื้นที่ใต้กราฟด้วย trapezoidal rule ของระดับยาในผู้ป่วยจำลองแต่ละรายหารด้วยค่า MIC ของยาและเชื้อก่อโรคแต่ละชนิด



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบงานวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยรูปแบบ simulation (simulation research) ประเภทการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic study)

3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

3.2.1. ประชากร คือ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำลองที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง

3.2.2. กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำลองที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง และได้รับยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin

3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

3.3.1. รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป เช่น น้ำหนัก (37) และรวบรวมค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin เช่น volume of distribution, elimination rate constant

3.3.2. โปรแกรมช่วยในการวิเคราะห์ขนาดของยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ที่ใช้ในผู้ป่วยจำลองโดยวิธี Monte Carlo simulation ด้วยโปรแกรม Oracle Crystal Ball[®]

3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูลและแหล่งที่มาของข้อมูล

3.4.1. เก็บรวบรวมข้อมูลน้ำหนัก ขนาดยา และข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของ ยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง

3.4.2. แหล่งที่มาของข้อมูล คือ ข้อมูลน้ำหนัก จากการศึกษาของ A.S.-M. Choy et al. (37) และการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ของยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin จากการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์ก่อนหน้า

3.5 วิธีการดำเนินงาน

3.5.1. สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic model) โดยใช้โมเดลทางคณิตศาสตร์ (mathematical model) ชนิด two compartment model ซึ่งประกอบไปด้วย 2 compartment คือ peritoneal space และ central compartment โดยมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่จำเป็นต้องใช้ใน model คือ ค่า K_e , K_a , K_d และ V_d เพื่อคำนวณหาขนาดยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง

3.5.2. ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูล ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป เช่น น้ำหนัก จาก A.S.-M. Choy et al. (37) และรวบรวมข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาจำนวน 28 ตัว ตามที่ ISPD guidelines แนะนำ จากการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์ก่อนหน้า ซึ่งใช้ keyword ในการค้นหา คือ antimicrobial agents in ISPD guideline, peritoneal dialysis และ peritonitis โดยค้นหาจากฐานข้อมูลต่างๆ เช่น pubmed พบว่ามีการศึกษาของยา vancomycin จำนวน 8 การศึกษา มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 52 คน, ยา ertapenem จำนวน 1 การศึกษา มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 7 คน, ยา ceftazidime จำนวน 4 การศึกษา มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 39 คน และยา daptomycin จำนวน 1 การศึกษา มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 8 คน ที่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสามารถนำมาคำนวณใน model ดังตารางที่ 3.1

3.5.3. นำข้อมูลที่ได้จากข้อ 5.2 มาสร้างผู้ป่วยจำลองและนำขนาดยาที่แนะนำใน ISPD guideline กับที่ design ขึ้นมาเอง แล้วนำมาวิเคราะห์ข้อมูลในโปรแกรมที่ชื่อว่า Oracle Crystal Ball[®] โดยจะวิเคราะห์ยา 1 dose กับผู้ป่วยจำนวน 10,000 คน (38) แล้วเปลี่ยน dose ในการวิเคราะห์แบบนี้ไปเรื่อยๆ จนกระทั่งได้ target ที่ต้องการ

ตารางที่ 3.1 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์

| Pharmacokinetic | Values (Mean±SD) | | | |
|--------------------|--------------------|---------------|---------------|----------------|
| | Vancomycin | Ertapenem | Ceftazidime | Daptomycin |
| K_d (h^{-1}) | 0.013 ± 0.005 | 0.16 ± 0.074 | 0.227±0.0548 | 0.12 ± 0.11 |
| K_a (h^{-1}) | 0.267 ± 0.12 | 0.082 ± 0.053 | 0.111±0.132 | 0.0077 ± 0.003 |
| K_e (h^{-1}) | 0.0071 ± 0.0061 | 0.0863 | 0.0335±0.0114 | 0.049 ± 0.001 |
| V_d (L/Kg) | 0.9 ± 0.3383 | 0.03 | 0.0713 ± 0.01 | 0.0713 ± 0.01 |
| N | 34 | 7 | 39 | 8 |

3.5.4. เป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ที่ต้องการ คือ %T > MIC และ AUC/MIC ratio โดยให้มีระดับ AUC/MIC ratio ของยา vancomycin และ daptomycin มีค่ามากกว่า 400 (39-42), ระดับ %T > MIC ของยา ceftazidime ต่อเชื้อมีค่ามากกว่าเท่ากับ 60% (43) และระดับ %T > MIC ของยา ertapenem ต่อเชื้อมีค่ามากกว่าเท่ากับ 40% (43) โดยข้อมูลเหล่านี้ ได้มาจากการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้ ซึ่งเป็น target ที่ใช้ในการฆ่าเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพ

3.5.5. หาขนาดยาที่เหมาะสมของยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ซึ่งเป็นขนาดยาล่าสุดที่ให้ผลการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 90 ของจำนวนผู้ป่วย จำลองทั้งหมด

3.5.6. ศึกษาปัจจัยทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่มีผลกระทบต่อผู้ป่วย โดยทำการเปลี่ยนแปลงวิธีการบริหารยา ได้แก่ กำหนด dosing regimen เป็นแบบ intermittent (1 exchange daily) และ continuous (all exchanges)

3.6 การวิเคราะห์และการแปลผลข้อมูล

3.6.1. สร้างผู้ป่วยจำลองจำนวน 10,000 คน ด้วยโปรแกรม Oracle Crystal Ball[®] เนื่องจากเป็นโปรแกรมที่ใช้ในการทำนายและประเมินความเสี่ยงที่มีความสะดวกโดยการเขียนโมเดลและแสดงผลผ่านทาง Microsoft Excel และใช้งานง่ายเนื่องจากไม่จำเป็นต้องใช้การเขียน code หรือ special modeling language ร่วมกับมีการนำโปรแกรมนี้มาใช้ในทางสาย

วิทยาศาสตร์การแพทย์อย่างแพร่หลาย โดย Oracle Crystal Ball[®] ใช้วิธี Monte Carlo simulation โดยกำหนด probability density function ของข้อมูลแบบ lognormal distribution ซึ่งน้ำหนักของผู้ป่วยได้มาจากการศึกษาของ A.S.-M. Choy et al. (37) และค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ได้มาจากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง และได้รับยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin

3.6.2. วิเคราะห์ข้อมูล โดยนำข้อมูลที่นำมาทำการทดสอบหาขนาดยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ที่เหมาะสมจากการพิจารณาค่าเภสัชพลศาสตร์ ได้แก่ %T > MIC และ AUC/MIC ratio โดยให้มีระดับ AUC/MIC ratio ของยา vancomycin และ daptomycin มีค่ามากกว่า 400 (39-42), ระดับ %T > MIC ของยา ceftazidime ต่อเชื่อมีค่ามากกว่าเท่ากับ 60% (43) และระดับ %T > MIC ของยา ertapenem ต่อเชื่อมีค่ามากกว่าเท่ากับ 40% (43) ในการศึกษานี้จะศึกษา %T > MIC และ AUC/MIC ratio ร่วมกับค่าขนาดยาที่เข้าสู่เป้าหมาย ซึ่งเป็นขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ให้ผลการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 90 ของจำนวนผู้ป่วยจำลองทั้งหมด

3.7 ระยะเวลาในการทำวิจัย

ระยะเวลาในการทำวิจัย: ตั้งแต่วันที่ 10 กรกฎาคม 2563 ถึงวันที่ 1 มกราคม 2564

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำลอง

ผู้ป่วยจำลองในการศึกษานี้ คือ ผู้ป่วยที่ผู้วิจัยกำหนดค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้รับการตีพิมพ์ก่อนหน้านี้ และกำหนดน้ำหนักของผู้ป่วยจากการศึกษาของ A.S.-M. Choy et al. ในปี 2015 (37) โดยในการศึกษานี้มี average body weight เท่ากับ 60.0 ± 12.0 กิโลกรัม จากผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องจำนวน 444 คน จากนั้นนำมาวิเคราะห์ด้วยวิธี Monte Carlo simulation

เมื่อนำผลที่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยจำลองในการศึกษาจากการกำหนด probability density function ในรูปแบบ lognormal distribution ของทุกตัวแปร เปรียบเทียบกับค่าเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาในผู้ป่วยจริงที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องที่ได้รับการตีพิมพ์มาก่อนหน้าของยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin พบว่าข้อมูลของน้ำหนักผู้ป่วย, ค่าการกระจายตัวของยาที่เข้าสู่อวัยวะต่างๆ (V_d), ค่าคงที่ของการกำจัดยา (K_{el}), ค่าคงที่ของการกระจายตัวจากช่องท้องไปเลือด (K_a) และค่าคงที่ของการกระจายตัวจากเลือดไปช่องท้อง (K_d) มีค่าใกล้เคียงกัน ซึ่งจะเห็นได้ว่าค่าพารามิเตอร์ของผู้ป่วยจำลองในการศึกษาของเรา มีความคล้ายกับผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องที่ได้รับการตีพิมพ์มาก่อนหน้าของยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin แสดงผลดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์

| Pharmacokinetic | Values (Mean \pm SD) | | | |
|-----------------|------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| | Vancomycin | Ertapenem | Ceftazidime | Daptomycin |
| Kd (h-1) | 0.013 \pm 0.005 | 0.16 \pm 0.074 | 0.227 \pm 0.0548 | 0.12 \pm 0.11 |
| Ka (h-1) | 0.267 \pm 0.12 | 0.082 \pm 0.053 | 0.111 \pm 0.132 | 0.0077 \pm 0.003 |
| Ke (h-1) | 0.0071 \pm 0.0061 | 0.0863 | 0.0335 \pm 0.0114 | 0.049 \pm 0.001 |
| Vd (L/Kg) | 0.9 \pm 0.3383 | 0.03 | 0.0713 \pm 0.01 | 0.0713 \pm 0.01 |
| N | 34 | 7 | 39 | 8 |

4.2 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา vancomycin ถึงเป้าหมายการรักษาในช่วง 120 ชั่วโมงแรกของการรักษา

4. 2.1. การรักษาแบบ **intermittent** ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง จากการศึกษาพบว่าขนาดยา vancomycin ที่เหมาะสมที่ทำให้ถึงเป้าหมายของการรักษา ในรูปแบบ intermittent โดยมีเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์คือ AUC/MIC ratio มีค่ามากกว่า 400 ในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.25 ขนาดยาที่เหมาะสม คือ 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา vancomycin ในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ดังตารางที่ 4.2 และในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 1 ขนาดยาที่เหมาะสม คือ 540 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา vancomycin ในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ดังตารางที่ 4.2

4.2.2. การรักษาแบบ continuous ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

จากการศึกษาพบว่าขนาดยา vancomycin ที่เหมาะสมที่ทำให้ถึงเป้าหมายของการรักษา ในรูปแบบ continuous โดยมีเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์คือ AUC/MIC ratio มีค่ามากกว่า 400 ในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.25 ขนาดยาที่เหมาะสม คือ loading dose 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามด้วย maintenance dose 1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา vancomycin ในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ดังตารางที่ 4.4 และในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 1 ขนาดยาที่เหมาะสม คือ loading dose 300 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามด้วย maintenance dose 195 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา vancomycin ในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ดังตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.4 ได้สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการทำ CAPD ทั้งในรูปแบบการบริหารยาแบบ intermittent และ continuous และรูปที่ 4.1 แสดงค่า PTA ของยา vancomycin ในผู้ป่วยจำลอง ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ intermittent และแบบ continuous เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงค่า MIC ของเชื้อ

ตารางที่ 4.2 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา vancomycin (intermittent) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD

| Dosage regimens | Probability of target attainment over 120 hours, | | | | |
|------------------|--|--------------|--------------|--------------|--------------------|
| | 0.25 | 0.5 | 1 | 1.5 | AUC/MIC \geq 400 |
| | MIC (mg/L) | | | | |
| 30 mg/kg* | 11.8 | 0.96 | 0.02 | 0 | |
| 100 mg/kg | 77.04 | 35.38 | 6.63 | 1.52 | |
| 150 mg/kg | 92.15 | 61.83 | 19.70 | 6.24 | |
| 200 mg/kg | 96.94 | 78.24 | 36.38 | 15.63 | |
| 300 mg/kg | 99.42 | 92.77 | 62.83 | 36.12 | |
| 500 mg/kg | 99.98 | 98.81 | 87.47 | 68.03 | |
| 540 mg/kg | 99.99 | 99.22 | 89.45 | 77.92 | |
| 800 mg/kg | 100.00 | 99.87 | 96.90 | 88.53 | |
| 850 mg/kg | 100.00 | 99.19 | 97.73 | 90.67 | |

ตัวหนา หมายถึง ขนาดยาที่ดีที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ในแต่ละค่า MIC

*หมายถึงขนาดยาที่ ISPD guideline แนะนำ

ตารางที่ 4.3 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา vancomycin (continuous) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD

| Dosage regimens | Probability of target attainment over 120 hours, AUC/MIC \geq 400 | | | | |
|--------------------------------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 0.25 | 0.5 | 1 | 1.5 | MIC (mg/L) |
| LD 30 mg/kg MD 1.5 mg/kg/bag* | 0.05 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| LD 40 mg/kg MD 5 mg/kg/bag | 1.16 | 0.03 | 0 | 0 | 0 |
| LD 100 mg/kg MD 50 mg/kg/bag | 90.26 | 58.52 | 19.26 | 6.60 | 6.60 |
| LD 200 mg/kg MD 50 mg/kg/bag | 92.67 | 58.9 | 23.69 | 6.96 | 6.96 |
| LD 200 mg/kg MD 100 mg/kg/bag | 99.16 | 91.05 | 59.72 | 34.76 | 34.76 |
| LD 200 mg/kg MD 190 mg/kg/bag | 99.9 | 98.68 | 87.39 | 70.91 | 70.91 |
| LD 300 mg/kg MD 195 mg/kg/bag | 99.98 | 99.17 | 89.78 | 73.43 | 73.43 |
| LD 300 mg/kg MD 300 mg/kg/bag | 100.00 | 99.89 | 97.09 | 89.71 | 89.71 |
| LD 350 mg/kg MD 300 mg/kg/bag | 99.99 | 99.80 | 97.37 | 89.96 | 89.96 |

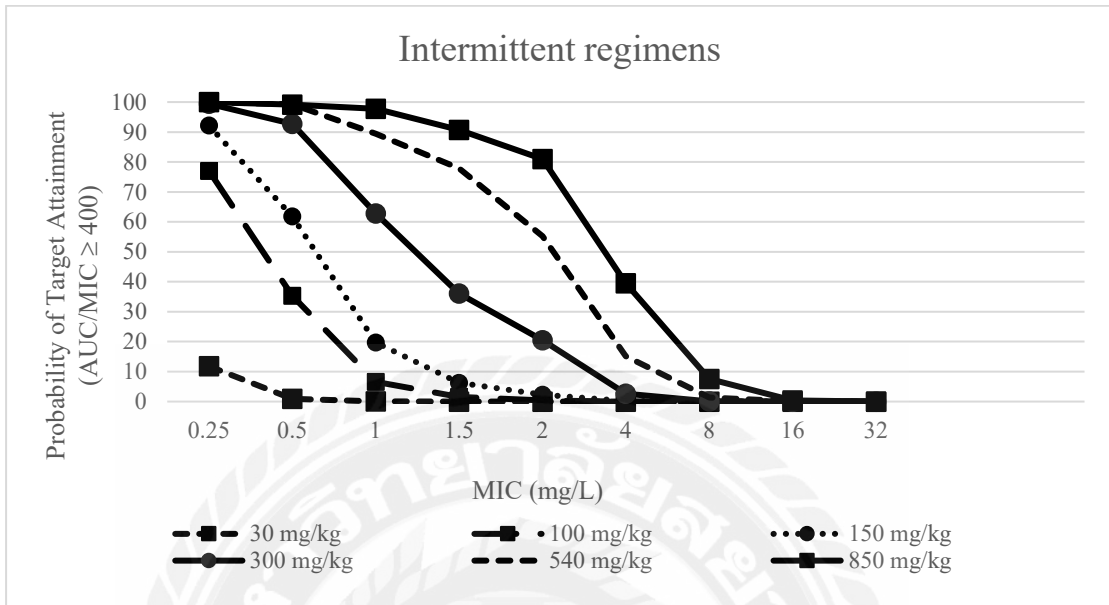
ตัวหนา หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ในแต่ละค่า MIC

*หมายถึงขนาดยาที่ ISPD guideline แนะนำ

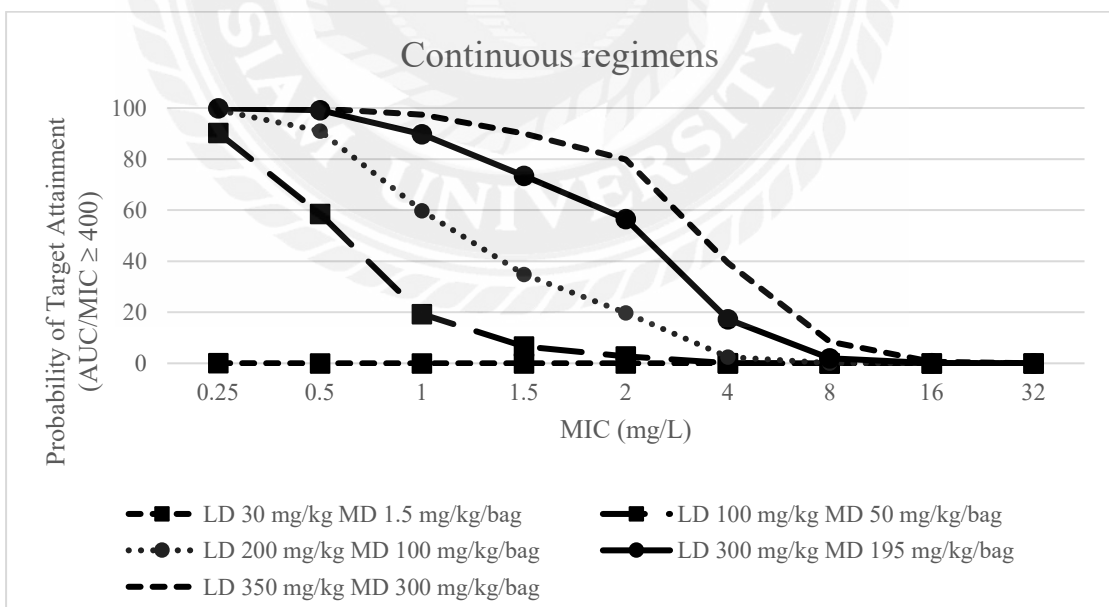
ตารางที่ 4.4 สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วย
 จำลองที่ได้รับการทำ CAPD

| Actual MIC (mg/L) | Intermittent regimens | Continuous regimens |
|-------------------|-----------------------|-------------------------------|
| MIC = 0.25 | 150 mg/kg daily | LD 100 mg/kg MD 50 mg/kg/bag |
| MIC = 0.5 | 300 mg/kg daily | LD 200 mg/kg MD 100 mg/kg/bag |
| MIC = 1 | 540 mg/kg daily | LD 300 mg/kg MD 195 mg/kg/bag |
| MIC = 1.5 | 850 mg/kg daily | LD 350 mg/kg MD 300 mg/kg/bag |

A. Vancomycin intermittent dosing regimens



B. Vancomycin continuous dosing regimens



รูปที่ 4.1 ค่า PTA ของยา vancomycin ในผู้ป่วยจำลอง ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ intermittent (A) และแบบ continuous (B)

4.3 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem ถึงเป้าหมายการรักษาในช่วง 120 ชั่วโมงแรกของการรักษา

4.3.1. การรักษารูปแบบ intermittent ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

จากการศึกษาพบว่าขนาดยา ertapenem ที่เหมาะสมที่ทำให้ถึงเป้าหมายของการรักษาในรูปแบบ intermittent โดยมีเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์คือ $\%T > MIC$ มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 40 ในการยับยั้งเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.25 ขนาดยาที่เหมาะสมคือ 50 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา ertapenem ในการยับยั้งเชื้อ *Enterobacteriaceae* ดังตารางที่ 4.5 และมีเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์คือ $\%T > MIC$ มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 100 ในการยับยั้งเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.5 ขนาดยาที่เหมาะสมคือ 90 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา ertapenem ในการยับยั้งเชื้อ *Enterobacteriaceae* ดังตารางที่ 4.5

สำหรับเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์คือ $\%T > MIC$ มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 100 ในการยับยั้งเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.25 ขนาดยาที่เหมาะสมคือ 2000 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา ertapenem ในการยับยั้งเชื้อ *Enterobacteriaceae* ดังตารางที่ 4.6 และมีเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์คือ $\%T > MIC$ มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 100 ในการยับยั้งเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.5 ขนาดยาที่เหมาะสมคือ 2500 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา ertapenem ในการยับยั้งเชื้อ *Enterobacteriaceae* ดังตารางที่ 4.6

4.3.2. การรักษารูปแบบ continuous ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

จากการศึกษาพบว่าขนาดยา ertapenem ที่เหมาะสมที่ทำให้ถึงเป้าหมายของการรักษาในรูปแบบ continuous โดยมีเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์คือ $\%T > MIC = 40$ มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 40 ในการยับยั้งเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.25 และ 0.5 ขนาดยาที่เหมาะสมคือ loading dose 70 มิลลิกรัม/ลิตร ตามด้วย maintenance dose 35 มิลลิกรัม/ลิตร โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา ertapenem ในการยับยั้งเชื้อ *Enterobacteriaceae* ดังตารางที่ 4.7

สำหรับเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์คือ $\%T > MIC$ มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 100 ในการยับยั้งเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.25 ขนาดยาที่เหมาะสมคือ loading dose 500 มิลลิกรัม/ลิตร ตามด้วย maintenance dose 25 มิลลิกรัม/ลิตร และในการยับยั้งเชื้อ

Enterobacteriaceae ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.5 ขนาดยาที่เหมาะสม คือ loading dose 1000 มิลลิกรัม/ลิตร ตามด้วย maintenance dose 350 มิลลิกรัม/ลิตร โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา ertapenem ในการยับยั้งเชื้อ *Enterobacteriaceae* ดังตารางที่ 4.8

ตารางที่ 4.9-4.10 ได้สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการทำ CAPD ทั้งในรูปแบบการบริหารยาแบบ intermittent และ continuous และรูปที่ 4.2 แสดงค่า PTA ของยา ertapenem ในผู้ป่วยจำลอง ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ intermittent และแบบ continuous เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงค่า MIC ของเชื้อ และใช้เป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ที่ต่างกัน สองเป้าหมาย



ตารางที่ 4.5 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem (intermittent) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 40)

| Dosage regimens (mg/L) | Probability of target attainment over 120 hours | | |
|---------------------------|---|--------------|--------------|
| | 0.25 | 0.5 | MIC (mg/L) |
| | | | 1 |
| | | | 2 |
| 50 | 92.8 | 51.29 | 4.32 |
| 62.5 | 96.41 | 70.71 | 13.38 |
| 75 | 98.18 | 82.4 | 25.1 |
| 90 | 98.96 | 90.21 | 42.35 |
| 100 | 99.23 | 93.04 | 52.83 |
| 125 | 99.67 | 96.22 | 71.22 |
| 250 | 99.96 | 99.68 | 96.67 |
| 375 | 99.95 | 99.82 | 98.98 |
| 400 | 99.99 | 99.95 | 99.1 |
| 500* | 99.99 | 99.93 | 99.57 |
| 750 | 99.99 | 99.98 | 99.88 |
| 1000 | 100 | 99.98 | 99.94 |

ตัวหนา หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

** หมายถึง ขนาดยาที่ ISPD guideline แนะนำ

ตารางที่ 4.6 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem (continuous) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 40)

| Dosage regimens (mg/L) | Probability of target attainment over 120 hours | | |
|---------------------------|---|--------------|--------------|
| | 0.25 | 0.5 | 1 |
| LD70, MD35 | 99.85 | 96.03 | 68.96 |
| LD70, MD50 | 99.98 | 99.15 | 87.24 |
| LD100, MD50 | 99.97 | 99.3 | 87.85 |
| LD125, MD50 | 99.99 | 99.06 | 88.55 |
| LD250, MD25 | 99.31 | 88.56 | 43.68 |
| LD250, MD50 | 99.97 | 99.09 | 88.4 |
| LD250, MD100 | 100 | 99.98 | 99.22 |
| LD250, MD120 | 100 | 100 | 99.79 |
| LD250, MD125 | 100 | 100 | 99.7 |
| LD250, MD150 | 100 | 100 | 99.93 |

ตัวหนา หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

**หมายถึงขนาดยาที่ ISPD guideline แนะนำ

ตารางที่ 4.7 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem (intermittent) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 100)

| Dosage regimens (mg/L) | Probability of target attainment over 120 hours | | |
|---------------------------|---|--------------|--------------|
| | 0.25 | 0.5 | MIC (mg/L) |
| 1000 | 89.81 | 79.68 | 60.5 |
| 2000 | 94.77 | 89.43 | 78.81 |
| 2250 | 94.94 | 89.89 | 80.88 |
| 2500 | 95.21 | 91.07 | 82.11 |
| 5000 | 97.75 | 95.82 | 91.54 |
| 7500 | 98.49 | 97.07 | 94.17 |
| 8000 | 98.49 | 97.22 | 94.41 |
| 10000 | 98.69 | 97.8 | 95.76 |

ตัวหนา หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

**หมายถึงขนาดยาที่ ISPD guideline แนะนำ

ตารางที่ 4.8 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ertapenem (continuous) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 100)

| Dosage regimens (mg/L) | Probability of target attainment over 120 hours | | |
|---------------------------|---|--------------|--------------|
| | 0.25 | 0.5 | 1 |
| LD500, MD25 | 97.94 | 75.35 | 22.53 |
| LD500, MD100 | 99.01 | 83.09 | 34.15 |
| LD500, MD150 | 99.12 | 83.49 | 35.68 |
| LD500, MD200 | 99.16 | 83.94 | 34.88 |
| LD500, MD400 | 99.04 | 83.11 | 35.05 |
| LD1000, MD350 | 99.99 | 99.02 | 82.85 |
| LD1000, MD500 | 100 | 98.94 | 82.91 |
| LD2000, MD1500 | 100 | 99.98 | 98.93 |
| LD2500, MD2000 | 100 | 100 | 99.76 |

ตัวหนา หมายถึง ขนาดยาที่ดีที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

** หมายถึง ขนาดยาที่ ISPD guideline แนะนำ

ตารางที่ 4.9 สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วย
จำลองที่ได้รับการทำ CAPD (%T>MIC = 40)*

| MIC (mg/L) | Intermittent regimens | Continuous regimens |
|------------|-----------------------|--------------------------|
| 0.25 | 50 mg/L | LD 70 mg/L, MD 35 mg/L |
| 0.5 | 90 mg/L | LD 70 mg/L, MD 35 mg/L |
| 1 | 250 mg/L | LD 250 mg/L, MD 100 mg/L |
| 2 | 375 mg/L | LD 250 mg/L, MD 120 mg/L |

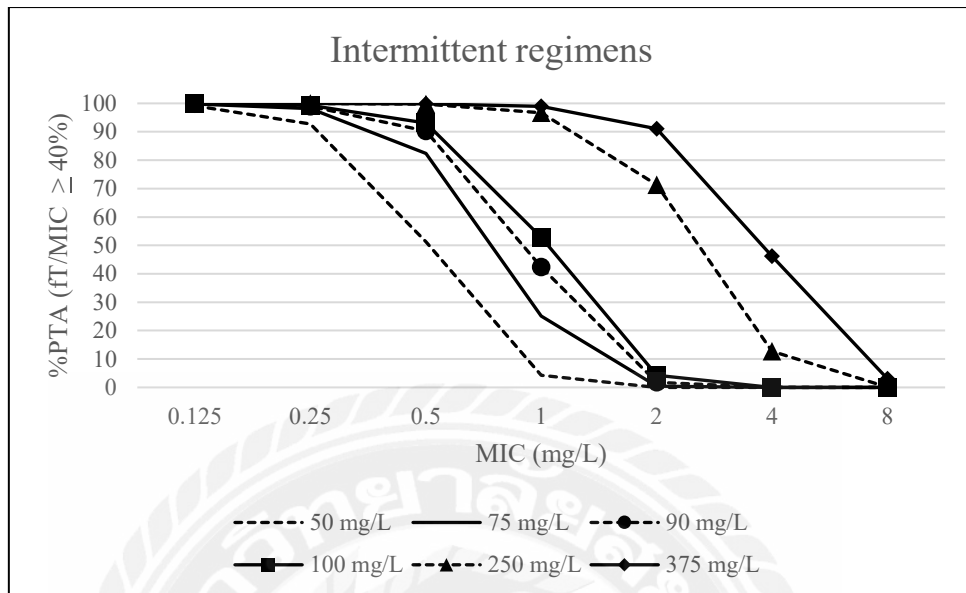
* Susceptible breakpoint for Enterobacterales: ≤ 0.5 mg/L

ตารางที่ 4.10 สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วย
จำลองที่ได้รับการทำ CAPD (%T>MIC = 100)*

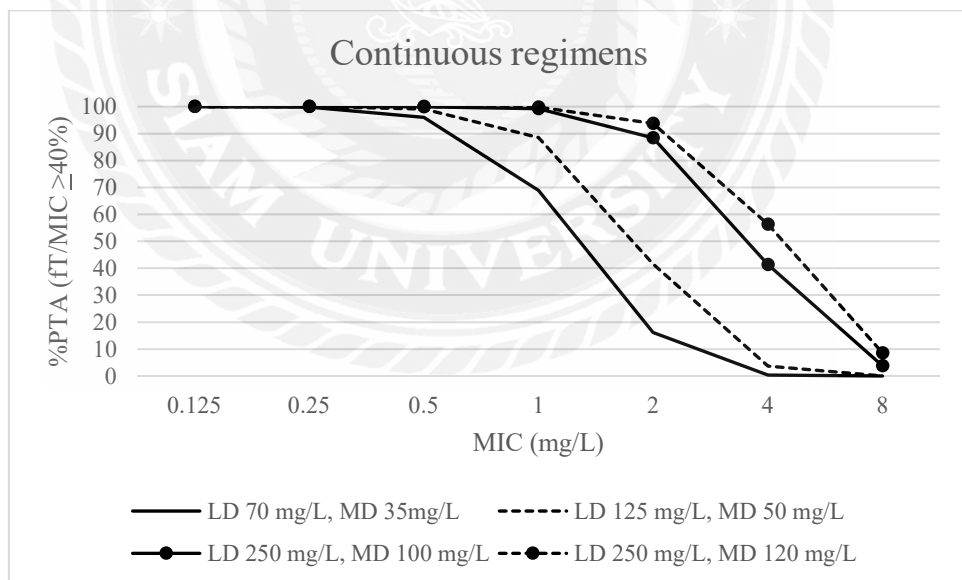
| MIC (mg/L) | Intermittent regimens | Continuous regimens |
|------------|-----------------------|----------------------------|
| 0.25 | 2000 mg/L | LD 500 mg/L, MD 25 mg/L |
| 0.5 | 2500 mg/L | LD 1000 mg/L, MD 350 mg/L |
| 1 | 5000 mg/L | LD 2000 mg/L, MD 1500 mg/L |
| 2 | 10000 mg/L | LD 2500 mg/L, MD 2000 mg/L |

* Susceptible breakpoint for Enterobacterales: ≤ 0.5 mg/L

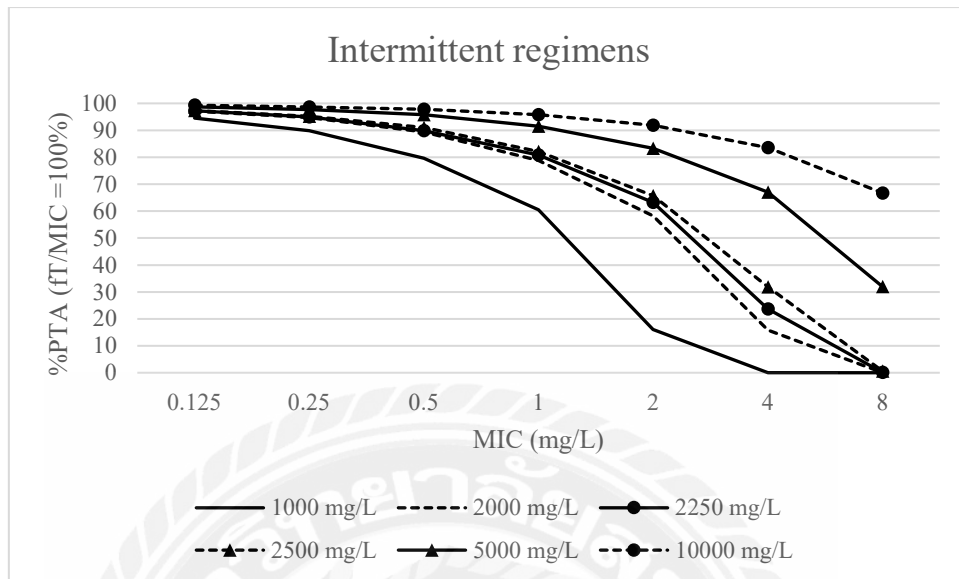
A. Ertapenem intermittent dosing regimens ในรูปแบบ intermittent และ %T>MIC = 40



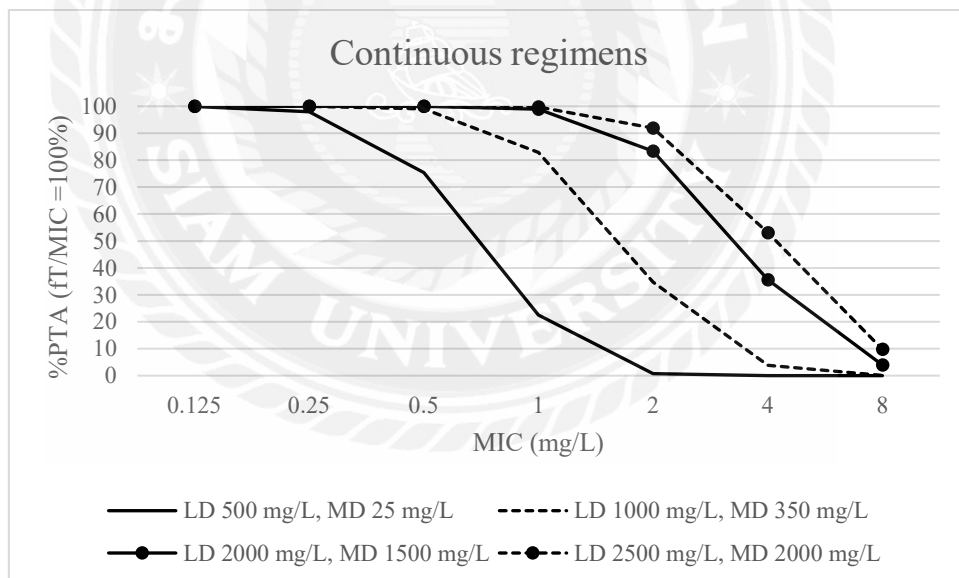
B. Ertapenem continuous dosing regimens ในรูปแบบ continuous และ %T>MIC = 40



C. Ertapenem intermittent dosing regimens ในรูปแบบ intermittent และ %T>MIC = 100



D. Ertapenem continuous dosing regimens ในรูปแบบ continuous และ %T>MIC = 100



รูปที่ 4.2 แสดงค่า PTA ของยา ertapenem ในผู้ป่วยจำลอง ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ intermittent และ %T>MIC = 40 (A) continuous และ %T>MIC = 40 (B) intermittent และ %T>MIC = 100 (C) continuous และ %T>MIC = 100 (D)

4.4 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ceftazidime ถึงเป้าหมายการรักษาในช่วง 120 ชั่วโมงแรกของการรักษา

4.4.1. การรักษารูปแบบ intermittent ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

จากการศึกษาพบว่าขนาดยา ceftazidime ที่เหมาะสมที่ทำให้ถึงเป้าหมายของการรักษา ในรูปแบบ intermittent โดยมีเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์คือ $\%T > MIC$ มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 60 ในการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 8 ขนาดยาที่เหมาะสม คือ 1000 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง ดังตารางที่ 4.11 และมีเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์คือ $\%T > MIC$ มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 100 ในการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 8 ขนาดยาที่เหมาะสม คือ 2,000 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา ceftazidime ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย ดังตารางที่ 4.12

4.4.2. การรักษารูปแบบ continuous ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

จากการศึกษาพบว่าขนาดยา ceftazidime ที่เหมาะสมที่ทำให้ถึงเป้าหมายของการรักษา ในรูปแบบ continuous โดยมีเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์คือ $\%T > MIC$ มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 60 ในการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 8 ขนาดยาที่เหมาะสม คือ loading dose 1,000 มิลลิกรัม/ลิตร ตามด้วย maintenance dose 450 มิลลิกรัม/ลิตร และมีเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์คือ $\%T > MIC$ มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 100 ในการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 8 ขนาดยาที่เหมาะสม คือ loading dose 15,000 มิลลิกรัม/ลิตร ตามด้วย maintenance dose 5,000 มิลลิกรัม/ลิตร โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา ceftazidime ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย ดังตารางที่ 4.13 และ 4.14 ตามลำดับ

ตารางที่ 4.15-4.16 ได้สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการทำ CAPD ทั้งในรูปแบบการบริหารยาแบบ intermittent และ continuous และรูปที่ 4.3 แสดงค่า PTA ของยา ceftazidime ในผู้ป่วยจำลอง ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ intermittent และแบบ continuous เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงค่า MIC ของเชื้อ และใช้เป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ที่ต่างกัน สองเป้าหมาย

ตารางที่ 4.11 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ceftazidime (intermittent) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 60)

| Dosage regimens (mg/L) | Probability of target attainment over 120 hours MIC (mg/L) | | | |
|---------------------------|---|--------------|--------------|--------------|
| | 4 | 8 | 16 | 32 |
| 250 | 82.14 | 66.47 | 38.15 | 11.25 |
| 375 | 87.31 | 76.62 | 55.32 | 25.6 |
| 500 | 90.06 | 82.12 | 65.83 | 38.5 |
| 625 | 92.15 | 85.84 | 72.96 | 48.52 |
| 750 | 93.15 | 87.6 | 76.9 | 55.44 |
| 1000* | 94.45 | 90.04 | 81.89 | 65.25 |
| 1500* | 96.14 | 93.4 | 88.04 | 76.33 |
| 2000 | 96.56 | 94.4 | 90.02 | 81.92 |
| 5000 | 98.31 | 97.22 | 95.46 | 91.95 |

ตัวหนา หมายถึง ขนาดยาที่ดีที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

*หมายถึงขนาดยาที่ ISPD guideline แนะนำ

ตารางที่ 4.12 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ceftazidime (intermittent) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 100)

| Dosage regimens (mg/L) | Probability of target attainment over 120 hours MIC (mg/L) | | | |
|---------------------------|---|--------------|--------------|--------------|
| | 4 | 8 | 16 | 32 |
| 5000 | 87.59 | 83.62 | 77.09 | 57.23 |
| 6000 | 88.64 | 85.09 | 79.75 | 65.53 |
| 7500 | 89.79 | 86.62 | 81.81 | 72.01 |
| 8000 | 89.9 | 86.66 | 82.42 | 73.49 |
| 9000 | 89.89 | 86.86 | 82.79 | 76 |
| 10000 | 91.04 | 88.41 | 84.89 | 77.98 |
| 20000 | 92.28 | 90.14 | 87.37 | 83.45 |
| 25000 | 93.17 | 91.55 | 88.87 | 85.2 |
| 30000 | 93.54 | 91.56 | 89.26 | 85.89 |
| 35000 | 94.13 | 92.47 | 90.26 | 86.95 |
| 50000 | 94.48 | 93.17 | 91.54 | 89.08 |
| 70000 | 95.36 | 94.05 | 92.62 | 90.54 |

ตัวหนา หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

*หมายถึงขนาดยาที่ ISPD guideline แนะนำ

ตารางที่ 4.13 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ceftazidime (continuous) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 60)

| Dosage regimens | Probability of target attainment over 120 hours | | | |
|-----------------------|---|--------------|--------------|--------------|
| | 4 | 8 | 16 | 32 |
| LD500, MD125* | 83.76 | 69.27 | 49.01 | 26.84 |
| LD500, MD175 | 88.83 | 77.21 | 59.57 | 37.39 |
| LD500, MD200 | 90.71 | 80.22 | 64.16 | 42.37 |
| LD500, MD250 | 93.18 | 84.09 | 69.34 | 49.4 |
| LD1000, MD250 | 93.19 | 84.52 | 70.19 | 49.74 |
| LD1000, MD450 | 96.4 | 91.16 | 82.24 | 67.15 |
| LD1000, MD500 | 96.81 | 92.23 | 83.5 | 68.9 |
| LD1500, MD750 | 98.45 | 95.72 | 89.78 | 78.78 |
| LD1500, MD850 | 98.58 | 96.46 | 91.46 | 81.41 |
| LD1500, MD1000 | 98.85 | 96.95 | 92.2 | 83.06 |
| LD2000, MD1500 | 99.47 | 98.46 | 95.54 | 89.49 |
| LD3000, MD1750 | 99.63 | 98.75 | 96.23 | 90.55 |

ตัวหนา หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

*หมายถึงขนาดยาที่ ISPD guideline แนะนำ

ตารางที่ 4.14 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา ceftriaxone (continuous) จะเข้าถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ CAPD (%T>MIC = 100)

| Dosage regimens | Probability of target attainment over 120 hours | | |
|-------------------------|---|--------------|--------------|
| | 4 | 8 | 16 |
| LD5000, MD3000 | 86.41 | 73.01 | 55.3 |
| LD7500, MD2500 | 90.58 | 79.94 | 64.64 |
| LD15000, MD5000 | 96.5 | 91.12 | 81.41 |
| LD20000, MD5000 | 97.83 | 94.25 | 86.45 |
| LD20000, MD10000 | 97.89 | 94.06 | 86.05 |
| LD30000, MD15000 | 99 | 96.86 | 91.71 |
| LD60000, MD25000 | 99.79 | 99 | 96.74 |

ตัวหนา หมายถึง ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

*หมายถึงขนาดยาที่ ISPD guideline แนะนำ

ตารางที่ 4.15 สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วย
จำลองที่ได้รับการทำ CAPD (%T>MIC = 60)*

| MIC (mg/L) | Intermittent regimens | Continuous regimens |
|------------|-----------------------|----------------------------|
| 4 | 500 mg/L | LD 500 mg/L, MD 200 mg/L |
| 8 | 1000 mg/L | LD 1000 mg/L, MD 450 mg/L |
| 16 | 2000 mg/L | LD 1500 mg/L, MD 850 mg/L |
| 32 | 5000 mg/L | LD 3000 mg/L, MD 1750 mg/L |

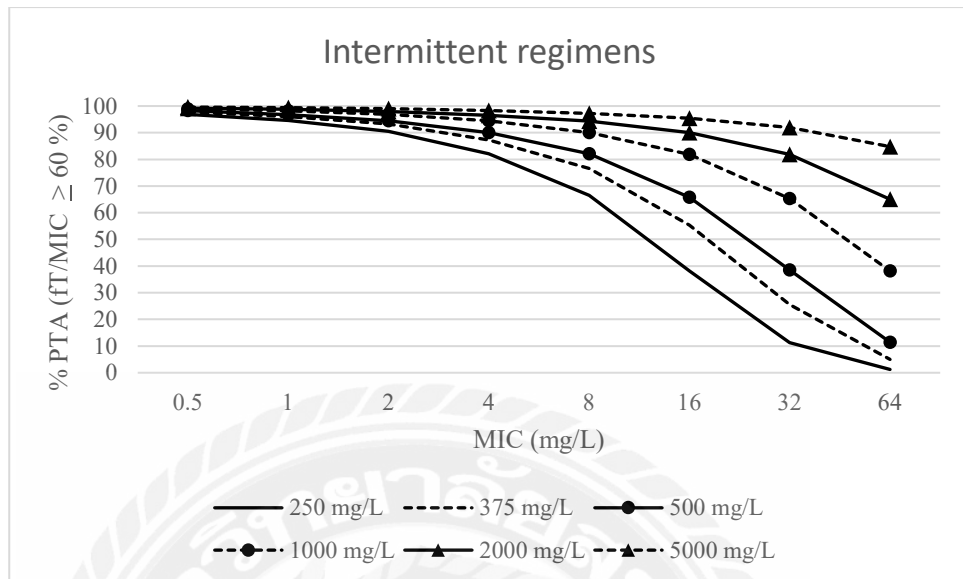
* Susceptible breakpoint for Enterobacterales: ≤ 0.5 mg/L

ตารางที่ 4.16 สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วย
จำลองที่ได้รับการทำ CAPD (%T>MIC = 100)*

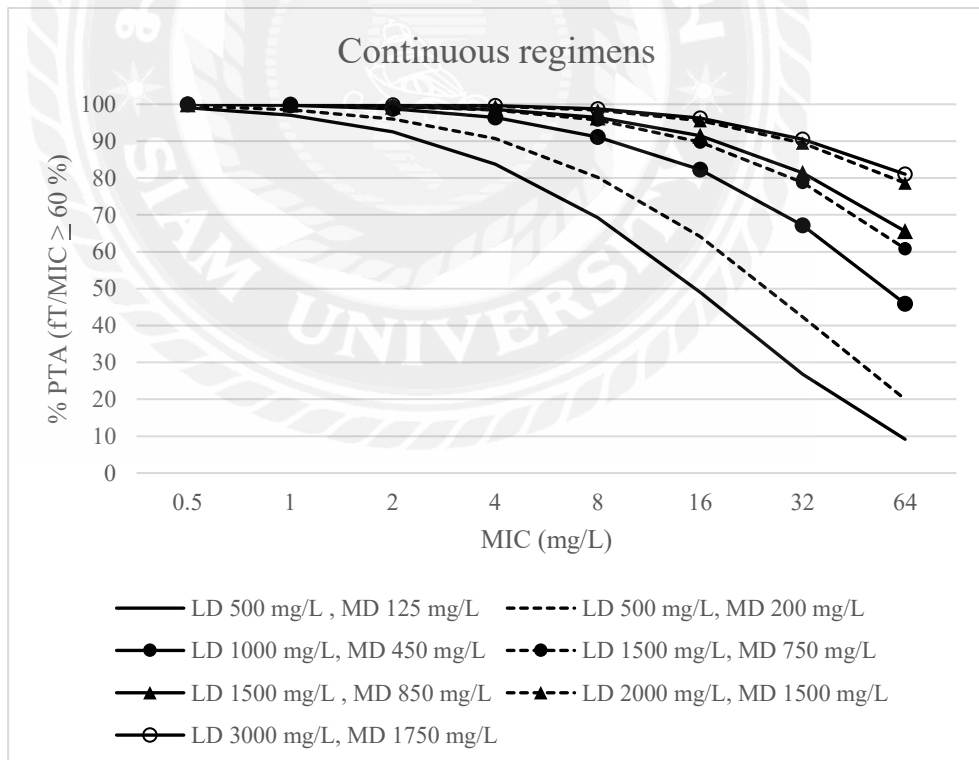
| MIC (mg/L) | Intermittent regimens | Continuous regimens |
|------------|-----------------------|------------------------------|
| 4 | 10000 mg/L | LD 7500 mg/L, MD 2500 mg/L |
| 8 | 20000 mg/L | LD 15000 mg/L, MD 5000 mg/L |
| 16 | 35000 mg/L | LD 30000 mg/L, MD 15000 mg/L |
| 32 | 70000 mg/L | LD 60000 mg/L, MD 25000 mg/L |

* Susceptible breakpoint for Enterobacterales: ≤ 0.5 mg/L

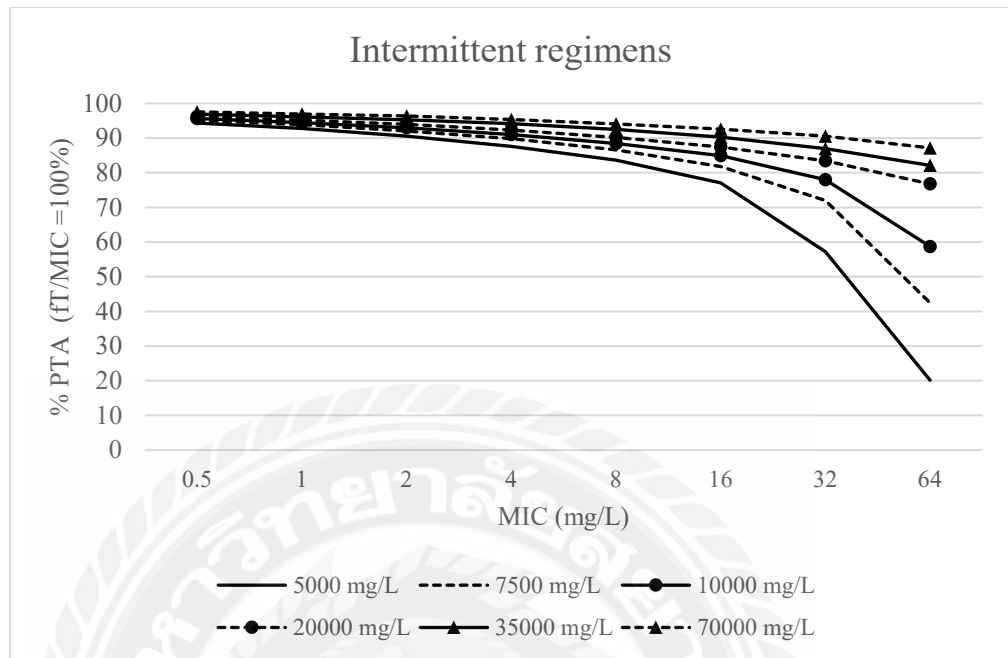
A. Ceftazidime intermittent dosing regimens ในรูปแบบ intermittent และ %T>MIC = 60



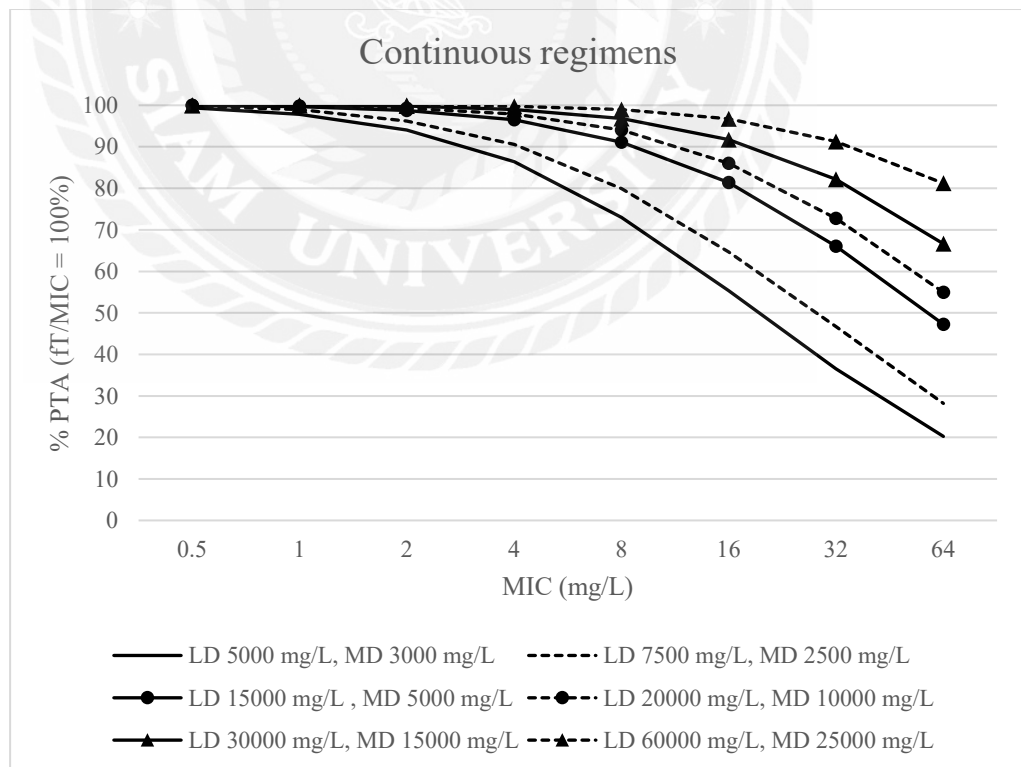
B. Ceftazidime continuous dosing regimens ในรูปแบบ intermittent และ %T>MIC = 60



C. Ceftazidime continuous dosing regimens ในรูปแบบ intermittent และ %T>MIC = 100



D. Ceftazidime continuous dosing regimens ในรูปแบบ intermittent และ %T>MIC = 100



รูปที่ 4.3 ค่า PTA ของยา ceftazidime ในผู้ป่วยจำลอง ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ intermittent และ %T>MIC = 60 (A) continuous และ %T>MIC = 60 (B) intermittent และ %T>MIC = 100 (C) continuous และ %T>MIC = 100 (D)

4.5 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา daptomycin ถึงเป้าหมายการรักษาในช่วง 120 ชั่วโมงแรกของการรักษา

4.5.1. การรักษารูปแบบ intermittent ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

จากการศึกษาพบว่าขนาดยา daptomycin ที่เหมาะสมที่ทำให้ถึงเป้าหมายของการรักษา ในรูปแบบ intermittent โดยมีเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์คือ AUC/MIC ratio มีค่ามากกว่า 400 ในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.25 ขนาดยาที่เหมาะสม คือ 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา daptomycin ในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ดังตารางที่ 4.17 และในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.5 ขนาดยาที่เหมาะสม คือ 7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา daptomycin ในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ดังตารางที่ 4.17

4.5.2. การรักษารูปแบบ continuous ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

จากการศึกษาพบว่าขนาดยา daptomycin ที่เหมาะสมที่ทำให้ถึงเป้าหมายของการรักษา ในรูปแบบ continuous โดยมีเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์คือ AUC/MIC ratio มีค่ามากกว่า 400 ในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.25 ขนาดยาที่เหมาะสม คือ loading dose 100 มิลลิกรัม/ลิตร ตามด้วย maintenance dose 30 มิลลิกรัม/ลิตร โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา daptomycin ในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ดังตารางที่ 4.9 และในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 0.5 ขนาดยาที่เหมาะสม คือ loading dose 100 มิลลิกรัม/ลิตร ตามด้วย maintenance dose 70 มิลลิกรัม/ลิตร โดยแสดงผลสรุปค่า PTA ซึ่งเป็นผลของยา daptomycin ในการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ดังตารางที่ 4.18

ตารางที่ 4.19 ได้สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ในผู้ป่วยจำลองที่ได้รับการทำ CAPD ทั้งในรูปแบบการบริหารยาแบบ intermittent และ continuous และรูปที่ 4.4 แสดงค่า PTA ของยา daptomycin ในผู้ป่วยจำลอง ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ intermittent และแบบ continuous เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงค่า MIC ของเชื้อ

ตารางที่ 4.17 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา daptomycin (intermittent) จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องทุกรูปแบบ CAPD

| Dosage regimens | Probability of target attainment over 120 hours | |
|-----------------|---|--------------|
| | | MIC (mg/L) |
| | 0.25 | 0.5 |
| 3 MKD | 84.55 | 46.97 |
| 4 MKD* | 92.55 | 66.3 |
| 5 MKD* | 96.07 | 77.31 |
| 6 MKD* | 97.98 | 84.71 |
| 7 MKD* | 98.68 | 89.52 |
| 10 MKD* | 99.61 | 95.75 |
| 14 MKD | 99.91 | 98.62 |
| 14.5 MKD | 99.89 | 98.72 |
| | | 1 |
| | | 6.47 |
| | | 18.94 |
| | | 33.87 |
| | | 47.4 |
| | | 59.31 |
| | | 77.56 |
| | | 89.62 |
| | | 90.4 |

ตัวหนา หมายถึง ขนาดยาที่ดีที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

*หมายถึงขนาดยาที่ ISPD guideline แนะนำ

ตารางที่ 4.18 ความน่าจะเป็นที่ระดับยา daptomycin (continuous) จะถึงเป้าหมายในการต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยจำลอง จำนวน 10,000 คน ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องทั้งในรูปแบบ CAPD

| Dosage regimens | Probability of target attainment over 120 hours | |
|-------------------------------------|---|--------------|
| | | MIC (mg/L) |
| | 0.25 | 0.5 |
| LD 50 mg/L then MD 20 mg/L | 75.82 | 37.05 |
| LD 100 mg/L then MD 20 mg/L* | 81.51 | 44.75 |
| LD 100 mg/L then MD 30 mg/L | 90.69 | 64.58 |
| LD 100 mg/L then MD 70 mg/L | 98.83 | 91.25 |
| LD 140 mg/L then MD 125 mg/L | 99.83 | 98.14 |
| LD 140 mg/L then MD 130 mg/L | 99.9 | 98.42 |
| LD 140 mg/L then MD 132.5 mg/L | 99.89 | 98.62 |

ตัวหนา หมายถึง ขนาดยาที่ดีที่สุดที่ทำให้ถึงเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์

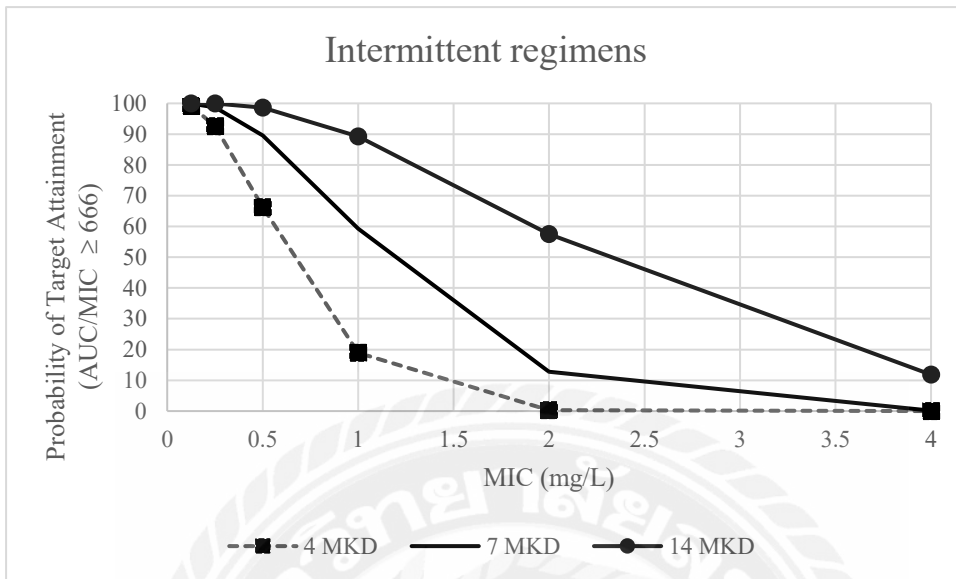
*หมายถึงขนาดยาที่ ISPD guideline แนะนำ

ตารางที่ 4.19 สรุปขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วย
 จำลองที่ได้รับการทำ CAPD

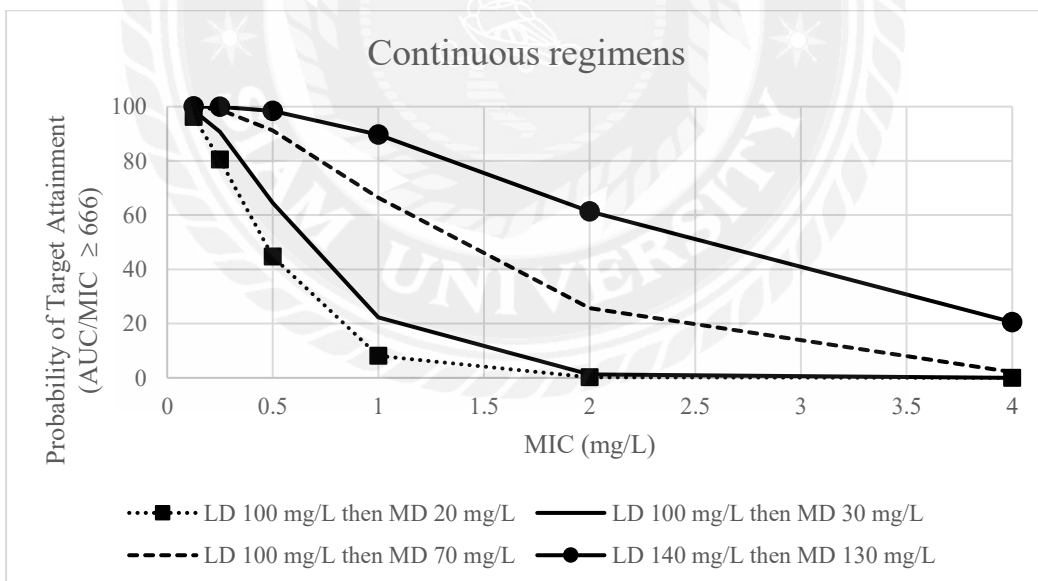
| MIC (mg/L) | Intermittent regimens | Continuous regimens |
|------------|-----------------------|------------------------------|
| 0.25 | 4 mg/kg daily | LD 100 mg/L then MD 30 mg/L |
| 0.5 | 7 mg/kg daily | LD 100 mg/L then MD 70 mg/L |
| 1 | 14 mg/kg daily | LD 140 mg/L then MD 130 mg/L |



A. Daptomycin intermittent dosing regimens



B. Daptomycin continuous dosing regimens



รูปที่ 4.4 ค่า PTA ของยา daptomycin ในผู้ป่วยจำลอง ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในรูปแบบ intermittent (A) และแบบ continuous (B)

บทที่ 5

วิจารณ์ผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่นำเทคนิค Monte Carlo Simulation มากำหนดขนาดยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องและมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบร่วมด้วย โดยอาศัยข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จากการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์ก่อนหน้านี้ และได้นำค่าน้ำหนักของผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องชาวเอเชียมาจากการศึกษา A.S.-M. Choy et al. ในปี 2015 (37) มาทำนายระดับยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ในเลือด โดยขนาดยา vancomycin และ daptomycin ที่เหมาะสมประเมินจากระดับ $AUC_{24h}/MIC > 400$, ขนาดยา ertapenem ที่เหมาะสมประเมินจากระดับ $40\%T/MIC$ และขนาดยา ceftazidime ที่เหมาะสมประเมินจากระดับ $60\%T/MIC$ ใน 120 ชั่วโมงแรกของการรักษา ซึ่งขนาดยาที่เหมาะสมต้องเป็นขนาดยาที่ต่ำที่สุดร่วมกับเข้าถึงเป้าหมายการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 90 จากจำนวนผู้ป่วยจำลองกลุ่มละ 10,000 รายต่อขนาดยา 1 ขนาดยาในทุกขนาดยาที่ทำการศึกษา

เมื่อนำผลที่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยจำลองในการศึกษาเปรียบเทียบกับค่าเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องที่ได้รับการตีพิมพ์มาก่อนหน้าของ ยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin พบว่าข้อมูลของน้ำหนักผู้ป่วย, ค่าการกระจายตัวของยาที่เข้าสู่อวัยวะต่างๆ (V_d), ค่าคงที่ของการกำจัดยา (K_{el}), ค่าคงที่ของการกระจายตัวจากช่องท้องไปเลือด (K_a) และค่าคงที่ของการกระจายตัวจากเลือดไปช่องท้อง (K_d) มีค่าใกล้เคียงกัน ซึ่งจะเห็นได้ว่าค่าพารามิเตอร์ของผู้ป่วยจำลองในการศึกษาของเรามีความคล้ายกับผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องที่ได้รับการตีพิมพ์มาก่อนหน้าของยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin

เมื่อนำค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยทั้งหมดมาทำการหาระดับยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ในเลือด พบว่าขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายการรักษาในการบริหารยาแบบ intermittent ของยา vancomycin สำหรับเชื้อที่มีค่า $MIC = 0.5 \text{ mg/L}$, ertapenem สำหรับเชื้อที่มีค่า $MIC = 0.5 \text{ mg/L}$ และ $T/MIC = 40\%$, ceftazidime สำหรับเชื้อที่มีค่า $MIC = 8 \text{ mg/L}$ และ $T/MIC = 60\%$ และ daptomycin สำหรับเชื้อที่มีค่า $MIC = 0.5 \text{ mg/L}$ คือ 300 มก./กก., 90 มก., 1000 มก. และ 7 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง ตามลำดับ และขนาดยาที่

เหมาะสมของการให้ยาในรูปแบบ continuous ของยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin คือ loading dose 200 มก./กก. maintenance dose 100 มก./กก., loading dose 70 มก./ล. maintenance dose 35 มก./ล., loading dose 1000 มก./ล. maintenance dose 450 มก./ล. และ loading dose 100 มก./ล. maintenance dose 70 มก./ล. ตามลำดับ

โดยในการศึกษานี้จะนำขนาดยาที่ ISPD guideline แนะนำมาคำนวณหาระดับยา ซึ่งพบว่าขนาดยา vancomycin ที่เข้าถึงเป้าหมายในการรักษาทั้งในรูปแบบ continuous และแบบ intermittent มีขนาดยาที่สูงกว่าคำแนะนำของ ISPD guideline มาก และสูงกว่าขนาดยาแนะนำที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติทั่วไป นอกจากนี้ ISPD guideline ได้ระบุไว้ว่ารูปแบบการให้ยาของ vancomycin ทั้ง intermittent และ continuous มี efficacy เท่ากัน ซึ่งจากผลการศึกษาพบว่า การให้ยาแบบ continuous ทำให้ระดับยาในเลือดคงที่มากกว่า แต่เนื่องจากขนาดยา vancomycin ที่ได้จากการศึกษานี้สูงกว่าขนาดยาที่ใช้ในการรักษาภาวะการติดเชื้อทั่วไปในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ จึงไม่แนะนำการใช้ยา vancomycin ในการรักษาภาวะ peritonitis ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

สำหรับยา ertapenem ในการบริหารยาทางช่องท้องเพื่อรักษาภาวะ peritonitis ยังไม่มีคำแนะนำเรื่องขนาดยาใน ISPD guideline จากผลการศึกษาพบว่า ขนาดยาที่เข้าถึงเป้าหมายการรักษาเท่ากับ 90 มิลลิกรัม วันละครั้งในการบริหารยารูปแบบ intermittent ขณะที่การบริหารยาแบบ continuous เท่ากับ loading dose 70 มก./ล. maintenance dose 35 มก./ล. เมื่อพิจารณาขนาดยาที่สามารถให้ได้สูงสุดในการรักษาในรูปแบบการให้ยาทางหลอดเลือดดำเท่ากับ 1 กรัมต่อวัน ดังนั้นในการรักษา peritonitis ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง สามารถพิจารณาเลือกให้ยาในขนาดข้างต้นในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ ในกรณีที่เชื้อก่อโรคมียาค่า MIC ไม่เกิน 0.5 mg/L และมีเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์คือ $T/MIC = 40\%$ ให้บริหารยา ertapenem ในรูปแบบ continuous เนื่องจากสามารถทำให้ทำนายระดับยาในเลือดได้ดีกว่าการให้ยารูปแบบ intermittent

ขณะที่ขนาดยา ceftazidime จากการศึกษานี้ในรูปแบบ intermittent เท่ากับ 1000 มก. ทุก 24 ชั่วโมง และในรูปแบบ continuous เท่ากับ loading dose 1000 มก./ล. ตามด้วย maintenance dose 450 มก./ล. โดยที่ขนาดยาแนะนำในรูปแบบ intermittent อยู่ในช่วงเดียวกับคำแนะนำขนาดยาใน ISPD guideline อย่างไรก็ตามขนาดยาในการบริหารยาวิธี continuous จะสูงกว่าคำแนะนำของ ISPD มาก เมื่อพิจารณาจากขนาดยาสูงสุดของยา ceftazidime ที่สามารถให้ได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติที่เท่ากับ 12 กรัมต่อวัน ขนาดยา รวมที่เข้าถึงเป้าหมายการรักษาในการบริหารยา ceftazidime ในรูปแบบ continuous เท่ากับ 2,350 มก./วัน ซึ่งยังคงต่ำกว่าขนาดยาสูงสุดที่ให้ได้ ดังนั้นจึงแนะนำขนาดยาในการศึกษานี้ใน

การรักษาภาวะ peritonitis ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องทั้งรูปแบบ intermittent และ continuous

จากผลการศึกษาของขนาดยา daptomycin พบว่าขนาดยาที่ทำให้ถึงเป้าหมายการรักษาทั้งการให้รูปแบบ intermittent และ continuous เท่ากับ 7 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง และ loading dose 100 มก./ล. maintenance dose 70 มก./ล. ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าขนาดยาจากการบริหารยาทั้งสองรูปแบบสามารถให้ได้จริง เนื่องจากขนาดยารวมในแต่ละวิธีการบริหารยาไม่เกินขนาดยาสูงสุดของยา daptomycin กล่าวคือ 12 มก./กก. ดังนั้นจึงแนะนำขนาดยา daptomycin ทั้งการบริหารยาในรูปแบบ intermittent และ continuous ในการรักษา peritonitis ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง



บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่นำเทคนิค Monte Carlo simulation มากำหนดขนาดยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin เพื่อเป็นประโยชน์และเป็นทางเลือกในการแนะนำขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องและมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบร่วมด้วย เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ใช้ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์มากำหนดขนาดยา vancomycin, ertapenem, ceftazidime และ daptomycin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยได้นำคำแนะนำของผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องชาวเอเชียมาจากการศึกษา A.S.-M. Choy et al. ในปี 2015 (37) เพื่อมาใช้ในการหาขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว อีกทั้งยังนำเทคนิค Monte Carlo simulation มาสร้างผู้ป่วยจำลองโดยใช้ค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้มาจากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีการตีพิมพ์ก่อนหน้านี้ เพื่อให้ผู้ป่วยจำลองที่ได้มีลักษณะใกล้เคียงกับผู้ป่วยจริง โดยในการศึกษานี้จะแนะนำขนาดยาที่ ISPD guideline แนะนำมาประเมินระดับยาและขนาดยาที่เหมาะสม พบว่าขนาดยา ertapenem, ceftazidime และ daptomycin สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องได้ ถึงแม้ในบางชนิดของการบริหารยาอาจเป็นขนาดยาที่สูงกว่า ISPD guideline แนะนำแต่ยังไม่มากกว่าขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในการรักษาการติดเชื้อทั่วไปในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ แต่อย่างไรก็ตามก็มีขนาดยาของ vancomycin ทั้งในรูปแบบ การบริหารยาแบบ intermittent และ continuous มีขนาดสูงกว่าขนาดยาแนะนำในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติมาก ซึ่งอาจจะทำให้เกิดพิษจากยาได้

ดังนั้น ข้อเสนอสรุปจากผลการศึกษาจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา vancomycin ทั้งในรูปแบบ intermittent และ continuous เนื่องจากขนาดยาแนะนำที่ได้จากการศึกษานี้เป็นขนาดยาที่สูงเกินกว่าขนาดยาสูงสุดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ อาจส่งผลให้เกิดพิษต่อไต ระบบการไตยีนและการทรงตัวได้ (44) และการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัด คือ ผู้ป่วยที่สามารถใช้ขนาดยาที่แนะนำตามการศึกษานี้ได้ ควรเป็นผู้ป่วยที่มีค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่ใกล้เคียงกับผู้ป่วยจำลองในการศึกษานี้ และคำแนะนำที่ได้จำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกก่อนนำไปใช้ในทางปฏิบัติ

เอกสารอ้างอิง

1. Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA. Peritoneal Dialysis–Associated Peritonitis Rates and Outcomes in a National Cohort Are Not Improving in the Post-Millennium (2000 – 2007). *Perit Dial Int.* 2011;31:639-50.
2. David W, Teitelbaum I, Salzer W, Douglas N, Goffin E, Piraino B, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Peritoneal Dialysis International [Internet].* 2016 [cited 2018 Oct 10];36:481–508. Available from: <http://www.pdiconnect.com/content/36/5/481.full.pdf+html>.
3. Blevins RD, Halstenson CE, Salem NG, Matzke GR. Pharmacokinetics of Vancomycin in Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1984;25:603-6.
4. Cardone KE, Grabe DW, Kulawy RW, Daoui R, Roglieri J, Meola S, et al. Ertapenem Pharmacokinetics and Pharmacodynamics during Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;56:725-30.
5. Cardone KE, Grabe DW, Zasowski EJ, Lodise TP. Reevaluation of Ceftazidime Dosing Recommendations in Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;58:19-26.
6. Cardone KE, Lodise TP, Patel N, Hoy CD, Meola S, Manley HJ, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Daptomycin during Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1081–8.
7. วีรชัย ไชยจามร. คุณสมบัติในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ. In: *Antimicrobial Dosing Concepts in Patients with Reduced Kidney Function.* คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม; 2017.
8. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (2 Suppl 2): S1-246.

9. เกรียง ตั้งสง่า. แนวทางการรักษาโรคไตเรื้อรังด้วยยาและโภชนาบำบัด. ใน สมชาย เอี่ยมอ่อง, เกรียง ตั้งสง่า, เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ บรรณาธิการ. โรคไต กลไกพยาธิสรีรวิทยา การรักษา. พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพฯ เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชัน, 2550: หน้า 191-218.
10. National Kidney F. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):850-86.
11. Sharif A, Akers A, Tomson C, Prosser D, Jennings D, Pizzasegola F, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis [Internet]. 2013 [cited 2018 Oct 10]. Available from: <https://www.kidneyresearchuk.org/healthinformation/continuous-ambulatory-peritoneal-dialysis>.
12. Livornese LL, Slavin D, Gilbert B, Robbins P, Santoro J. Use of antibacterial agents in renal failure. *Infect Dis Clin N Am.* 2004; 18: 551-79.
13. Matzke GR, Frye RF. Drug therapy individualization for patients with renal insufficiency. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2008: 833-44.
14. 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): 562-77.
15. Matzke GR, Comstock TJ. Influence of renal function and dialysis on drug disposition. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, eds. *Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 187–212.
16. Nolin TD. Altered nonrenal drug clearance in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008; 17: 555–9.
17. A PK/PD approach to antibiotic therapy, RxKinetics, Plattsburg, MO. [cited 2008 Jun]. Available from: http://www.rxkinetics.com/antibiotic_pk_pd.html

18. Bergman SJ, Speil C, Short M, Koirala J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antibiotic use in high-risk populations. *Infect Dis Clin N Am.* 2007; 21: 821–46.
19. สุทธิพร ภัทรชยากุล . Application of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles in rational antimicrobial use. ใน *สัปดาห์ จุฬารัชมณฑล, เนติ สุขสมบุรณ์ บรรณาธิการ. Advances in pharmaceutical care and pharmacotherapeutics.* กรุงเทพฯ: สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2546: 79-90.
20. Connors KP, Kuti JL, Nicolau DP. Optimizing antibiotic pharmacodynamics for clinical practice. *Pharm Anal Acta.* 2013;4:1-8.
21. Turnidge J, Paterson DL. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(3): 391-408.
22. Cardone KE, Chen WZ, Grabe DW, Batzold A, Manley HJ, Lodise TP. Evaluation of the pharmacodynamic profile of commonly used intravenous vancomycin dosing schemes in patients on automated peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:1873–6.
23. Harford AM, Sica DA, Tartaglione, Polk RE, Dalton HP, Poynor W. Vancomycin Pharmacokinetics in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients with Peritonitis. *Nephron.* 1986;43:217-22.
24. Magera BE, Arroyo JC, Rosansky SJ, Postic B. Vancomycin Pharmacokinetics in Patients with Peritonitis on Peritoneal Dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983;23(5):710-4.
25. Morse GD, Farolino D, Apicella M, Walshe J. Comparative Study of Intraperitoneal and Intravenous Vancomycin Pharmacokinetics during Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1986;31:173-7.
26. Morse GD, Nairn DK, Walshe JJ. Once Weekly Intraperitoneal Therapy for Gram-Positive Peritonitis. *Am J Kid Dis.* 1987;10:300-5.

27. Pauls BM, Almiñana MA, Casabó Alós VG. Vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with peritonitis. *Eur J Pharm Sci.* 2011 Jul 17;43(4):212-6.
28. Whitby M, Edwards R, Aston E, Finch RG. Pharmacokinetics of single dose intravenous vancomycin in CAPD peritonitis. *J Antimicrob Chemother.* 1987 Mar;19(3):351-7.
29. Demotes-mainard F, Vinçon G, Ragnaud JM, Morlat P, Bannwarth B, Dangoumau J. Pharmacokinetics of Intravenous and Intraperitoneal Ceftazidime in Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis. *J Clin Pharmacol.* 1993;33:475-9.
30. Dumler F, Gottschling L, Umstead G, Wilson JM. Intermittent Intraperitoneal Ceftazidime Dosing in End-Stage Renal Disease. *ASAIO Journal.* 1998:411-4.
31. Grabe DW, Bailie GR, Eisele G, Frye RF. Pharmacokinetics of Intermittent Intraperitoneal Ceftazidime. *Am J Kid Dis.* 1999;33:111-7.
32. Kim K, Hwang YH, Ro H, Oh YK, Kim MG, Yu KS, et al. Pharmacokinetic Profiles of Ceftazidime after Intravenous Administration in Patients Undergoing Automated Peritoneal Dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;55:2523-7.
33. Stea S, Bachelor T, Cooper M, Souza P, Koenig K, Bolton WK. Disposition and Bioavailability of Ceftazidime After Intraperitoneal Administration in Patients Receiving Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:2399-402.
34. Minitab Inc. เข้าใจแบบจำลองมอนติคาร์โลผ่านตัวอย่าง (Understanding Monte Carlo Simulation with an Example [Internet]. [cited 2018 Oct 9]. Available from: http://www.tpa.or.th/writer/read_this_book_topic.php?bookID=3223&r.
35. Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(2):227–31.

36. ไกรฤกษ์ พิทักษ์สันตโยธิน. การทำนายขนาดยาแวนโคมัยซินที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* โดยวิธีการจำลองมอนติคาร์โล ณ โรงพยาบาลเจ้าพระยาบรมราช. มหาวิทยาลัยศิลปากร; 2014.
37. Choy AS-M, Chow K-M, Kwan BC-H, Cheng PM-S, Kwong VW-K, Pang W-F, et al. Weight change during the first year of peritoneal dialysis: Risk factors and prognostic implications. *Hong Kong J Nephrol.* 2015;17:28-35.
38. Mundform DJ, Schaffer J, Kim M-J, Shaw D, Thongteeraparp A, Supawan P. Number of Replications Required in Monte Carlo Simulation Studies: A Synthesis of Four Studies. *J Mod Appl Stat Methods.* 2011;10(1):19–28.
39. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 2398-402.39.
40. Giuliano C, Haase K, Hall R. Use of vancomycin pharmacokinetic–pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8: 95-106.
41. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43: 925-42.
42. Cosgrove SE, Carroll KC, Perl TM. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 539-45.
43. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol.* 2004 Apr;2(4):289-300.
44. US Food and Drug Administration. Cubicin. *Prescr Inf.* 2018;1-64.