



การศึกษาแบบแผนการให้ยาเมอโรปีเนม (Meropenem) ที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤติที่ติดเชื้อ
แบคทีเรียแกรมลบ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยวิธีจำลองมอนติคาร์โล



โดย
นางสาวณิชากัทร จัญญาพิทักษ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 2 ระดับปริญญามหาบัณฑิต

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2562

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

การศึกษาแบบแผนการให้ยาเมอโรพีเนม (Meropenem) ที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤติที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยวิธีจำลองมอนติคาร์โล



โดย
นางสาวณิชภัทร์ ธีัญญาพิทักษ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

THE OPTIMUM OF MEROPENEM DOSING REGIMENS USING MONTE CARLO
SIMULATION METHOD FOR CRITICALLY ILL PATIENTS WITH GRAM NEGATIVE
INFECTION AT PHRAMONGKUTKLAO HOSPITAL



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for Master of Pharmacy (CLINICAL PHARMACY)
Graduate School, Silpakorn University
Academic Year 2019
Copyright of Graduate School, Silpakorn University

หัวข้อ	การศึกษาแบบแผนการให้ยาเมโรเพนเอ็ม (Meropenem) ที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤติที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยวิธีจำลองมอนติคาร์โล
โดย	ณิชารัฏร์ ธัญญาพิทักษ์
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโท
อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก	รองศาสตราจารย์ ดร. มนัส พงศ์ชัยเดชา

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.จตุรนต์ นันทานิช)

พิจารณาเห็นชอบโดย

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นันทิ พรประภา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
(รองศาสตราจารย์ ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ ดร.วิชัย สันติมาลีวรกุล)

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก
(รองศาสตราจารย์ ดร.จิตติมา วัฒนวิจิตรกุล)

58351201 : เกสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโทบัณฑิต

คำสำคัญ : เมอร์โพีแนม/ผู้ป่วยวิกฤต/การจำลองมอนติคาร์โล

นางสาว ณิชากัทธ์ ธัญญาพิทักษ์: การศึกษาแบบแผนการให้ยาเมอร์โพีแนม (Meropenem) ที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยวิธีจำลองมอนติคาร์โล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : รองศาสตราจารย์ ดร. มนัส พงศ์ชัยเดชา

เมอร์โพีแนมถูกเลือกใช้ในการรักษาผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาหลายชนิด เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาที่มีผลต่อเภสัชจลนพลศาสตร์ต่อยา อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาขนาดยาเมอร์โพีแนมที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตไทยที่มีการทำงานของไตที่แตกต่างกัน ดังนั้นผู้วิจัยจึงเห็นว่าจำเป็นต้องทำการศึกษานขนาดยาเมอร์โพีแนมที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ โดยใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์ประชากรไทย และการกระจาย MIC ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ จากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ด้วยวิธีการจำลองมอนติคาร์โล

ผลการศึกษาพบว่าขนาดยา meropenem ที่มีการบริหารยา 3 ชั่วโมง และ continuous infusion มี PTA \geq ร้อยละ 90 สามารถได้ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ $\geq 40, 75$ และ $100\% fT > MIC$ ที่ MIC ของเชื้อสูงกว่าการบริหารยา 30 นาที ในการใช้ meropenem รักษาแบบครอบคลุม ทุกขนาดยา มีค่า CFR \geq ร้อยละ 90 สำหรับในการฆ่าเชื้อ *E. coli* มีเพียง continuous infusion เท่านั้นที่ได้ทุกค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ในการฆ่าเชื้อ *P. aeruginosa* แต่ไม่มีขนาดยา meropenem ใดเลย ที่ได้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 สำหรับ *K. pneumoniae* และ *A. baumannii* นอกจากนี้ การบริหารยา 3 ชั่วโมง มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยวิกฤตที่มีการทำงานของไตลดลงน้อยกว่า 50 ml/min

ดังนั้นการศึกษานี้สรุปได้ว่าการเพิ่มเวลาบริหารยา มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการให้ยาในขนาดทั่วไปของยา meropenem ต่อเชื้อที่มี MIC เท่ากับ $8 \mu\text{g/ml}$ ที่ค่าเป้าหมาย $40\% fT > MIC$ การให้ continuous infusion ถึงจะมีประสิทธิภาพสำหรับค่าเป้าหมาย $100\% fT > MIC$ ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจะสามารถใช้ได้ ใน MIC ที่สูงขึ้น สำหรับการรักษาแบบครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบการเพิ่มเวลาบริหารยา 3 ชั่วโมง หรือการให้ continuous infusion มีประสิทธิภาพสำหรับการติดเชื้อ *E. coli* และ *P. aeruginosa*

58351201 : Major (CLINICAL PHARMACY)

Keyword : MEROPENEM/CRITICALLY PATIENTS/MONTE CARLO SIMULATION

MISS NICHAPAT THUNYAPITUK : THE OPTIMUM OF MEROPENEM DOSING REGIMENS USING MONTE CARLO SIMULATION METHOD FOR CRITICALLY ILL PATIENTS WITH GRAM NEGATIVE INFECTION AT PHRAMONGKUTKLAO HOSPITAL THESIS ADVISOR : ASSOCIATE PROFESSOR MANAT PONGCHAIDECHA

Meropenem is usually used to treat critically ill patients with multi-drug resistance gram negative infection. However, a pathophysiological changing effects pharmacokinetics of meropenem. Lack of studies examined the optimum meropenem regimens in Thai critically ill patients who have different renal function. Hence, this study aims to determine the optimized meropenem dosing regimens in critically ill patients who infected with gram negative bacteria by using pharmacokinetics model of Thailand population and MIC distribution data at Phramongkutklao Hospital. Each meropenem regimen was simulated using the Monte Carlo technique.

This study found that a 3-hr prolong infusion and continuous infusion regimen for achieving 90% PTA was more effective to reach the target of 40%, 75% and 100% $fT > MIC$ with higher MICs than 0.5-hr infusion regimen. All meropenem regimens displayed $\geq 90\%$ CFR to against *Escherichia coli* at 40% and 75% $fT > MIC$. Only continuous infusion regimen against *P. aeruginosa* at all PKPD targets. Lack of regimens against *K. pneumoniae* and *A. baumannii*. In addition, a 3-hr prolong infusion effective for critically ill patient who reduced renal function less than 50 ml/min.

In conclusion, a prolonged infusion is more effective than a standard regimen against pathogen MIC 8 $\mu\text{g/ml}$ at 40% $fT > MIC$. Continuous infusion is useful for a maximum PKPD target. In critically ill patients with impaired renal function can use in higher MIC. The optimal meropenem regimen for empirical treatment should be prolonged infusion or continuous infusion for achieving a higher PKPD target against *E. coli* and *P. aeruginosa* infection.



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์นี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากกองทุนวิจัยและสร้างสรรค์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณหน่วยงานดังกล่าวที่ให้การสนับสนุนวิทยานิพนธ์สำเร็จลงด้วยดี

วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลงได้ด้วยดีด้วยความอนุเคราะห์ และการสนับสนุนช่วยเหลืออย่างดียิ่งจากบุคลากรหลายฝ่าย ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รศ.ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา และ รศ.ดร.วิชัย สันติมาลีวรกุล ที่กรุณาให้คำปรึกษา ตรวจสอบ และแนวทางการแก้ไขข้อบกพร่อง จนวิทยานิพนธ์สำเร็จลงด้วยดี

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.นัทที พรประภา ประธานพิจารณาหัวข้อวิทยานิพนธ์ และประธานการสอบวิทยานิพนธ์ และ ผศ.ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำแนะนำอันเป็นประโยชน์ยิ่งต่อการทำวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรมที่กรุณาให้คำแนะนำในการทำวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณ ดร.วิรุทธิ์ แซ่ลิ้ม ที่กรุณาให้ความรู้ คำแนะนำ และความช่วยเหลืออันเป็นประโยชน์อย่างยิ่ง ทั้งโปรแกรม Crystal Ball และคำแนะนำในการเขียนวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณ ผศ.พ.อ.หญิง สุดาลักษณ์ ธีธัญญหาร อาจารย์คณะเทคนิคการแพทย์ วิทยาลัยนครราชสีมา /ที่ปรึกษาแผนกจุลชีววิทยา กองพยาธิวิทยา รพ.พระมงกุฎเกล้า และพ.ท.หญิง พิราภรณ์ จันทนาวิวัฒน์ กองพยาธิวิทยา แผนกจุลชีววิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่ให้คำแนะนำ และความอนุเคราะห์ข้อมูลผลความไวของเชื้อ และข้อมูลทางจุลชีววิทยาที่เกี่ยวข้องกับวิทยานิพนธ์ ของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

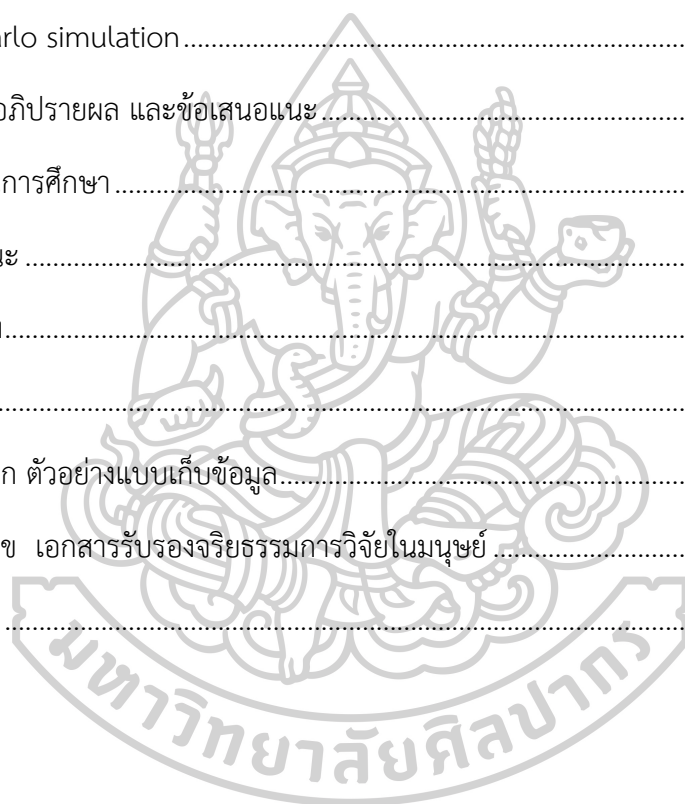
สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณ คุณพ่อ และคุณแม่ผู้เป็นกำลังใจ และการให้การสนับสนุนจนวิทยานิพนธ์สำเร็จลงด้วยดี

ณิชาภัทร์ ธีธัญญพิทักษ์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญ.....	ซ
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์การศึกษา.....	3
สมมติฐานการศึกษา.....	3
ขอบเขตการศึกษา.....	3
นิยามศัพท์.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการศึกษา.....	4
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	5
Gram-negative bacilli.....	5
Meropenem.....	7
Monte Carlo simulation.....	9
บทที่ 3 วิธีดำเนินการศึกษา.....	16
ลักษณะของประชากรที่ทำการศึกษา.....	16
ข้อมูลความไวของเชื้อต่อ meropenem.....	16
ขนาดยา meropenem.....	16

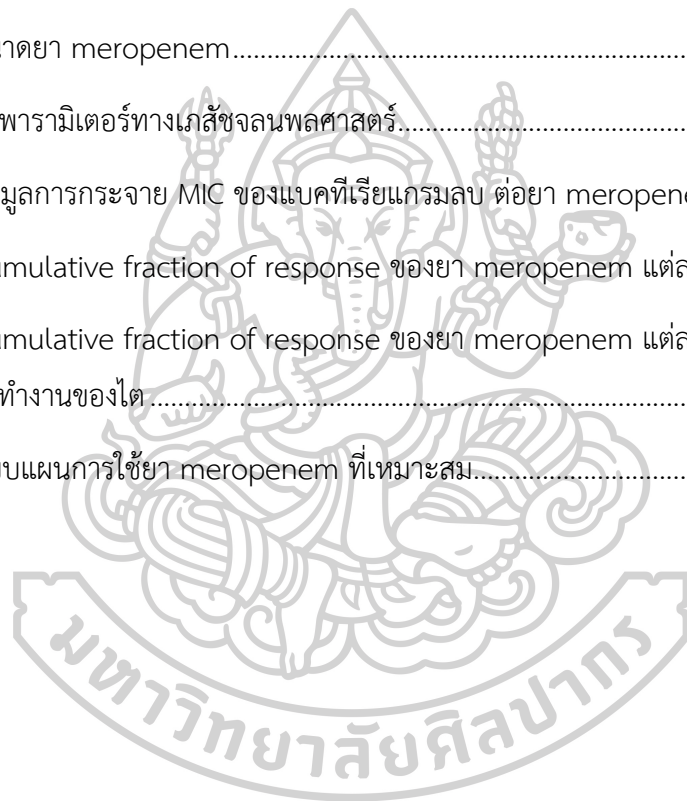
ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์.....	17
แบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์.....	17
Monte Carlo simulation.....	18
จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์.....	20
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	21
ลักษณะและข้อมูลผลความไวของเชื้อ.....	21
Monte Carlo simulation.....	22
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	40
ข้อจำกัดในการศึกษา.....	46
ข้อเสนอแนะ.....	47
รายการอ้างอิง.....	48
ภาคผนวก.....	53
ภาคผนวก ก ตัวอย่างแบบเก็บข้อมูล.....	54
ภาคผนวก ข เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์.....	55
ประวัติผู้เขียน.....	58



สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 การศึกษาในการหาความสัมพันธ์ของค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์	8
ตารางที่ 2 การศึกษาแบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของ meropenem.....	10
ตารางที่ 3 การศึกษาขนาดยาที่เหมาะสมของ meropenem ด้วยวิธีการจำลอง Monte Carlo ในผู้ป่วยวิกฤต.....	12
ตารางที่ 4 ขนาดยา meropenem.....	16
ตารางที่ 5 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์.....	17
ตารางที่ 6 ข้อมูลการกระจาย MIC ของแบคทีเรียแกรมลบ ต่อยา meropenem.....	21
ตารางที่ 7 Cumulative fraction of response ของยา meropenem แต่ละขนาด	35
ตารางที่ 8 Cumulative fraction of response ของยา meropenem แต่ละขนาด ในผู้ป่วยจำลองแต่ละช่วงการทำงานของไต.....	36
ตารางที่ 9 แบบแผนการใช้ยา meropenem ที่เหมาะสม.....	45



สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 40% $fT > MIC$	23
ภาพที่ 2 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 75% $fT > MIC$	23
ภาพที่ 3 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 100% $fT > MIC$	24
ภาพที่ 4 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 40% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 50-90 mL/min	25
ภาพที่ 5 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 75% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 50-90 mL/min	25
ภาพที่ 6 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 100% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 50-90 mL/min	26
ภาพที่ 7 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 40% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 30-50 mL/min	27
ภาพที่ 8 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 75% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 30-50 mL/min	27
ภาพที่ 9 ภาพที่ 9 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 100% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 30-50 mL/min	28

ภาพที่ 10 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 40% $fT>MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 15-30 mL/min29

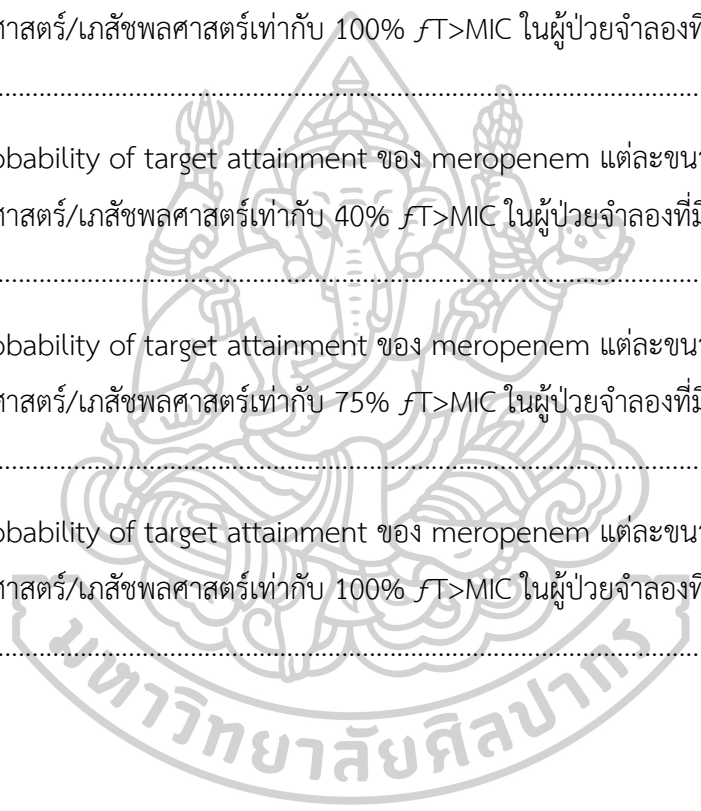
ภาพที่ 11 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 75% $fT>MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 15-30 mL/min29

ภาพที่ 12 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 100% $fT>MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 15-30 mL/min30

ภาพที่ 13 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 40% $fT>MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 15-30 mL/min31

ภาพที่ 14 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 75% $fT>MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 15-30 mL/min31

ภาพที่ 15 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 100% $fT>MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 15-30 mL/min32



บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

Enterobacteriaceae เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง เป็นเชื้อก่อโรคในมนุษย์ที่พบบมากที่สุด ทั้งการติดเชื้อจากชุมชน (community-acquired) และการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired) (1) เชื้อในกลุ่มนี้ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia mercrescens*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii* เป็นต้น (2) นอกจากนี้แบคทีเรียแกรมลบอื่น ๆ ซึ่งเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่สำคัญ คือ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* (3) การสร้างเอนไซม์ beta-lactamase เป็นกลไกการดื้อยาหลักของกลุ่ม Enterobacteriaceae เช่น extended-spectrum betalactamase (ESBL) ที่แพร่กระจายไปทั่วโลก พัฒนาการพบการสร้าง carbapenemase (4) ที่เพิ่มมากขึ้นซึ่งกลายเป็นปัญหาสำหรับการรักษาการติดเชื้อในโรงพยาบาล ส่งผลให้ตัวเลือกการใช้ยาปฏิชีวนะลดลง

Meropenem ถูกนำมาใช้เป็นตัวเลือกแรกในการรักษาสำหรับการติดเชื้อ ESBL รวมทั้ง Carbapenemase-resistance Enterobacteriaceae (CRE) โดยต้องใช้ขนาดยาสูง หรือเพิ่มระยะเวลาการบริหารยา ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่นที่เชื่อไวต่อยา เพื่อเพิ่มโอกาสความประสบความสำเร็จในการรักษาตามเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ (pharmacokinetic/pharmacodynamic target) (5)

คุณสมบัติทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของ meropenem พบว่ามีระดับยาเพียงพอสำหรับเชื้อที่ไวต่อ meropenem ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น เนื้อเยื่อช่องท้อง (intra-abdominal tissue) ของเหลวในร่างกาย (body fluid) ปัสสาวะ (urine) ปอด (lung) เนื้อเยื่อปอด (pleural tissue) เยื่อบุผิวปอด (epithelial lining fluid) และ alveolar cell (6) มีการจับกับโปรตีนในเลือดน้อยมากเพียง 2% ซึ่งสามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ meropenem ในเลือดกับเวลา โดยใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์ (pharmacokinetic model)

ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนพลศาสตร์ของ meropenem ได้แก่ อายุ น้ำหนัก การทำงานของไต การเจ็บป่วยระยะวิกฤต (critically illness) การติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) (7, 8)

คุณสมบัติทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในหลายการศึกษาในสัตว์ทดลอง แนะนำให้ใช้สัดส่วนของระยะเวลาที่ระดับยาสูงกว่าค่าความเข้มข้นยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ (% time > minimum inhibitory concentration, %T>MIC) มากกว่า 40 เปอร์เซ็นต์ (6) เป็นเป้าหมายในการทำนายประสิทธิภาพของการฆ่าเชื้อของยาในกลุ่ม carbapenems จากการศึกษา

ของ Katsube et al. (9) หาความสัมพันธ์ระหว่างประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยาในกลุ่ม carbapenems กับค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ได้แก่ $T > MIC$, สัดส่วนระหว่างความเข้มข้นสูงสุดในเลือดกับ MIC (C_{max}/MIC) และสัดส่วนของพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นกับเวลาเทียบกับ MIC (AUC/MIC) ในหนูที่ปอดติดเชื้อพบว่า $T > MIC$ เป็นพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ดีที่สุดในการทำนายประสิทธิภาพของยา carbapenems

ในผู้ป่วยวิกฤต จะมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาส่งผลต่อเภสัชจลนพลศาสตร์ของยา เช่น เพิ่มค่าการกระจายตัวของยา ในผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อในกระแสเลือด โดยเฉพาะภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (septic shock) ทำให้หลอดเลือดคลายตัว เพิ่มการผ่านของของเหลวออกนอกหลอดเลือด ซึ่งมีผลต่อยาปฏิชีวนะที่ละลายน้ำดี เช่น กลุ่ม β -lactams, carbapenems, glycopeptides เป็นต้น หรือ การเกิด augmented renal clearance คือ อัตราการขจัดของไตเพิ่มขึ้นจากค่าปกติ 10 เปอร์เซ็นต์ หรือมีค่า creatinine clearance (CrCl) มากกว่า 130 ml/min (10) ทำให้ความเข้มข้นของยาในเลือดต่ำกว่าปกติ ส่งผลให้เกิดการล้มเหลวในการรักษา ในทางกลับกัน ผู้ป่วยวิกฤตมักพบอัตราการขจัดของไตลดลงเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อการกำจัดการปฏิชีวนะที่ละลายน้ำลดลง (11) ดังนั้นจึงมีความจำเป็นในการศึกษาขนาดยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมกับข้อมูลความไวของเชื้อในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตที่แตกต่างกัน โดยหนึ่งในวิธีการหาขนาดยานิยมใช้วิธีการจำลอง Monte Carlo

Monte Carlo Simulation คือ การจำลองโดยใช้ชุดคำสั่งของโปรแกรม โดยการเพิ่มขนาดตัวอย่างของการศึกษาให้มีจำนวนมากขึ้น (1,000-10,000 ตัวอย่าง) และอาศัยหลักการสุ่มทางคณิตศาสตร์ เพื่อทำนายผลลัพธ์ของวิธีการรักษาที่แตกต่างกัน เช่น ขนาดยา ความถี่ในการบริหารยา หรือเป้าหมายของตัวชี้วัดการรักษาที่สูงขึ้น เป็นต้น โดยองค์ประกอบของ Monte Carlo simulation ประกอบด้วย 3 ส่วนหลัก คือ 1) แบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์ (pharmacokinetic model) 2) ความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (MIC) และ 3) ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ (pharmacokinetic/pharmacodynamic target) ของยาต้านจุลชีพ (12) ผลลัพธ์ที่ได้คือ Probability of target attainment (PTA) หมายถึง ความน่าจะเป็นของประชากรที่ได้ค่าตามเป้าหมายที่ต้องการ ณ MIC ที่กำหนด และ Cumulative fraction of response (CFR) หมายถึง ความน่าจะเป็นของประชากรที่ได้ตามค่าเป้าหมาย เมื่อใช้ขนาดยานั้น ๆ โดย PTA จะช่วยให้ทราบขนาดยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในกรณีที่ทราบ MIC ที่แน่นอนของเชื้อ หรือเป็นการรักษาแบบเฉพาะเจาะจง (documented therapy) ส่วน CFR จะช่วยให้ทราบขนาดยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในการรักษาแบบครอบคลุมเชื้อ (empiric therapy) (13)

จากที่กล่าวข้างต้นการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในผู้ป่วยวิกฤตมีการเปลี่ยนแปลงของระบบการทำงานของร่างกายที่มีผลต่อเภสัชจลนพลศาสตร์ต่อยา ข้อมูลทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของผู้ป่วยวิกฤต ข้อมูลความไวของเชื้อ และค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ จึงมีความสำคัญต่อการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม เพื่อเพิ่มการประสบความสำเร็จในการรักษา

ผู้วิจัยจึงเห็นว่าจำเป็นต้องทำการศึกษาขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมระหว่างการบริหารยา 1 และ 3 ชั่วโมง โดยใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์ประชากรไทย และการกระจาย

MIC ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ จากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เพื่อนำมาใช้ในผู้ป่วยวิกฤตชาวไทย ที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ด้วยยา meropenem ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

วัตถุประสงค์การศึกษา

วัตถุประสงค์การศึกษาหลัก

ศึกษาขนาดยา Meropenem ที่เหมาะสม โดยการใช้การจำลอง Monte Carlo ในผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วัตถุประสงค์การศึกษารอง

ศึกษาขนาดยา Meropenem ที่เหมาะสม โดยการใช้การจำลอง Monte Carlo ในผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ที่มีการทำงานของไตแตกต่างกัน

สมมติฐานการศึกษา

ขนาดยาที่เหมาะสมของ meropenem ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ คือ 1-2 กรัม ที่บริหารยา 3 ชั่วโมง ทุก 8 ชั่วโมง

ขอบเขตการศึกษา

การศึกษานี้เป็นงานวิจัยเชิงวิเคราะห์ (Analytical study) โดยอาศัยการสร้างแบบจำลอง Monte Carlo โดยลักษณะประชากรในการศึกษาจะมีพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์เหมือน การศึกษาของ สุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล และคณะ (14) ข้อมูลความไวของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบต่อยา meropenem ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ จากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นิยามศัพท์

1. **Probability of target attainment (PTA) (13)** หมายถึง ความน่าจะเป็นของประชากรที่ได้ค่าตามเป้าหมายที่ต้องการ ณ MIC ที่กำหนด
2. **Cumulative fraction of response (CFR) (13)** หมายถึง ความน่าจะเป็นของประชากรที่ได้ตามค่าเป้าหมาย เมื่อใช้ขนาดยานั้น ๆ ซึ่งสามารถคำนวณได้จากสมการ

$$n$$

$$\sum_{i=1} PTA_i \times F_i$$

$$i = 1$$

เมื่อ i คือ ลำดับที่ของ MIC และ F_i คือ สัดส่วนของ MIC ลำดับที่ i ในกลุ่มประชากรของเชื้อ

3. **Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation (15)** หมายถึง การประมาณค่าการทำงานของไต โดยใช้ serum creatinine (SCr), อายุ, เพศ, เชื้อชาติ และปรับด้วยพื้นที่ผิวของร่างกาย (Body surface area; BSA) (ml/min/1.73 m²) โดยคำนวณได้จากสมการ

$$MDRD\ CLCr = 175 \times Scr^{-1.154} \times age^{-0.203} \times 0.742 \text{ (if female)} \times 1.212 \text{ (if black)}$$

4. **เชื้อที่ไม่ซ้ำ** หมายถึง เชื้อที่คัดเลือกเฉพาะตัวอย่างที่ส่งครั้งแรก แต่ถ้าพบในคนไข้รายเดียวกัน ต้องไม่พบภายใน 30 วันหลังจากที่พบครั้งแรก

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการศึกษา

1. ทราบขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ
2. ทราบขนาดยา meropenem ที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ที่มีการทำงานของไตในระดับต่าง ๆ



บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

Gram-negative bacilli

Enterobacteriaceae เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง ที่เป็นเชื้อประจำถิ่นในลำไส้ และเป็นเชื้อก่อโรคในมนุษย์ที่พบมากที่สุด (1) เชื้อในกลุ่มนี้ ประกอบด้วย *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii* เป็นต้น (2) ตัวเลือกในการรักษาการติดเชื้อที่มีสาเหตุมาจาก enterobacteriaceae ได้แก่ ยาในกลุ่ม penicillins, cephalosporins, carbapenems, monobactams หรือ fluoroquinolone (16) นอกจากนี้ยังมีแบคทีเรียแกรมลบที่สำคัญชนิดอื่นอันเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาล เช่น *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* (3)

Carbapenem resistance Enterobacteriaceae (CRE) ตามคำจำกัดความของ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) คือ เชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อยา imipenem, meropenem, doripenem หรือ ertapenem หรือมีหลักฐานที่แสดงว่าเชือนั้นมีการสร้าง carbapenemase (4, 6, 17) โดยมีการจำแนก CRE ตามชนิดของการสร้างเอนไซม์ carbapenemase สามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ตามเกณฑ์ของ Amber และ Bush ได้แก่ 1) class A; serine β -lactamase พบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1990 จากเชื้อ *Serratia marcescens* และปี ค.ศ. 2001 จากเชื้อ *K. pneumoniae* ซึ่งส่วนใหญ่พบว่ามักมีการสร้างเอนไซม์ชนิด *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) และเชื้อ CRE ที่พบในสหรัฐอเมริกา 78.3% เกี่ยวข้องกับการสร้าง KPC 2) class B; metallo- β -lactamase (MBL) เช่น New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) พบครั้งแรกที่ประเทศอินเดีย ข้อมูลจาก 40 ประเทศ ในปี ค.ศ. 2012-2014 พบอุบัติการณ์ของ NDM ทั่วโลกต่ำ 0.5% แต่มีการแพร่กระจายไปประเทศต่าง ๆ สูงถึง 85%, Verona Integron-encoded metallo- β -lactamase (VIM) พบครั้งแรกในอิตาลี และกรีซ, imipenemase metallo- β -lactamase (IMP) มักพบในประเทศจีน ญี่ปุ่น และออสเตรเลีย และ 3) class D คือ oxacillinase (OXA) ซึ่ง OXA-48 มักจะพบใน Enterobacteriaceae โดยแยกได้จากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ตุรกี ในปี ค.ศ. 2001 จากหลายการศึกษาพบ CRE ที่สร้าง carbapenemase ชนิด OXA-48 มากที่สุดในสเปน

นอกจากการสร้างเอนไซม์ carbapenemase กลไกการดื้อยาที่มักพบในเชื้อแกรมลบ และกลุ่ม Enterobacteriaceae คือ efflux pump โดยมีรายงานในปี ค.ศ. 2013 พบที่ได้หวั่น ในปี ค.ศ. 2015 พบ *K. pneumoniae* ที่สหราชอาณาจักร และอิสราเอล ให้ผล intermediated ต่อ

imipenem โดยไม่มียีนสร้าง carbapenemase ในปี ค.ศ. 2016 พบที่สวีเดน (7) ในการศึกษาระบาดวิทยา 49 ประเทศในทวีปเอเชีย ระหว่างปี ค.ศ. 2000-2012 พบอัตราการติดต่อ imipenem และ meropenem 0.8% และ 1.0% ตามลำดับ โดยพบอัตราการติดต่อยา imipenem และ meropenem สูงสุดในอินเดีย 5.8% และตุรกี 2.6% ตามลำดับ พบ *K. pneumoniae* มีอัตราการติดต่อยาสูงสุด จากปี ค.ศ. 2000-2004 อัตราการติดต่อ imipenem และ meropenem 0.5% และ 0.3% เพิ่มขึ้นเป็น 1.9% และ 2.4% ในปี ค.ศ. 2009-2012 (8)

สำหรับการศึกษาความชุกในประเทศไทยของ ธีดาร์ตน์ เนติกุล และคณะ (18) จากการเก็บตัวอย่างจากโรงพยาบาลศิริราช ระหว่างปี ค.ศ. 2009-2011 มีความชุก 1.4% ซึ่ง CRE พบใน *K. pneumoniae*, *E. cloacae* และ *E. Coli* 19.4%, 9.8% และ 5.9% ตามลำดับ โดยพบอัตราการติดต่อยา imipenem meropenem และ doripenem 17.1% 28.2% และ 19.9% ตามลำดับ พบเชื้อ CRE ชนิดที่สร้าง carbapenemase KPC 1.7% และ IMP 2.2%

CRE เป็นสาเหตุของการติดเชื้อได้หลายชนิด เช่น การติดเชื้อในช่องท้อง, ปอดอักเสบจากเครื่องช่วยหายใจ, การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ, ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด และการติดเชื้อจากการสอดใส่เครื่องมือ ซึ่งผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CRE ทำให้มีอัตราการเสียชีวิตสูง 18-48% (19, 20) หรือทำให้มีระยะเวลาการรักษาตัวโรงพยาบาลนานขึ้นปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อคือ การได้รับยาต้านจุลชีพกลุ่ม fluoroquinolones, cephalosporins หรือ carbapenems มาก่อนการนอนรักษาอยู่ในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน ผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ หรือผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ (20)

P. aeruginosa

P. aeruginosa เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ติดเชื้อทางเดินหายใจเรื้อรัง ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ (immunocompromised host) และผู้ป่วยวิกฤต (21) กลไกการดื้อยาโดยธรรมชาติ (intrinsic resistance) ของ *P. aeruginosa* คือ การสร้างเอนไซม์ AmpC cephalosporinase สามารถทำลายยาปฏิชีวนะได้หลายในกลุ่ม เช่น penicillins และ third-generation cephalosporins การเปลี่ยนแปลงความสามารถในการผ่านเข้าสู่เซลล์ของยา (outer membrane permeability) ที่สำคัญ คือ OprD ลดจำนวนช่องเปิดบนผนังเซลล์ซึ่งมีผลต่อยา imipenem (22) และ efflux pump มีบทบาททั้งการดื้อยาโดยธรรมชาติ และการดื้อยาที่ได้รับมาภายหลัง (acquired resistance) มักพบชนิด MexAB-OprM ใน *P. aeruginosa* ทำให้ลดความไวของยาในกลุ่ม fluoroquinolones และ β -lactams รวมทั้ง meropenem ด้วย (21) สำหรับการดื้อยาที่ได้รับมาภายหลัง กลไกหลักคือ การสร้าง β -lactamase เช่น AmpC cephalosporinase, extended-spectrum β -lactamase (ESBLs), OXA และ MBLs (23)

A. baumannii

การติดเชื้อ *A. baumannii* ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยวิกฤตกลไกการดื้อยาหลักคือ การสร้างเอนไซม์ β -lactamase เอนไซม์ที่สำคัญคือ AmpC cephalosporinase เช่นเดียวกับ *P. aeruginosa* นอกจากนี้ยังพบการสร้าง OXA, IMP และ VIM ซึ่งทำให้ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems กลไกการดื้อยาอื่น คือ efflux pump ที่สำคัญคือ AdeABC เกี่ยวข้องกับการดื้อยาหลายชนิดทั้ง tigecycline, aminoglycosides การเปลี่ยนแปลง outer membrane protein เช่น CarO, OMP33-36 ทำให้ดื้อต่อยา imipenem เป็นต้น (24, 25)

อัตราการดื้อยาในประเทศไทยจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistance Surveillance Center Thailand; NARST) ปี ค.ศ. 2017 ของ *P. aeruginosa* ดื้อต่อยา imipenem 19.6% meropenem 19.4% ในขณะที่ *A. baumannii* ดื้อต่อยา imipenem 70.4% meropenem 69.8% (26)

Meropenem

Meropenem เป็นยาในกลุ่ม carbapenems ที่ออกฤทธิ์กว้างออกฤทธิ์โดยจับกับ penicillin binding proteins (PBPs) ทำให้ peptidoglycan ไม่สามารถเชื่อมต่อกันได้ (cross-linked) มีผลให้เกิดการขัดขวางการสร้างผนังเซลล์ ได้รับการรับรองขึ้นทะเบียนยาในสหรัฐอเมริกาเมื่อปี ค.ศ. 1996 (6)

ปัจจุบัน meropenem มีข้อบ่งใช้ขึ้นทะเบียน สำหรับรักษาการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมองจากเชื้อแบคทีเรีย (bacterial meningitis) การติดเชื้อในช่องท้องแบบซับซ้อน (complicated intra-abdominal infection) และการติดเชื้อผิวหนังและโครงสร้างของเนื้อเยื่อผิวหนังแบบซับซ้อน (complicated skin and skin structure infection) สำหรับการใช้ในทางคลินิก ได้แก่ โรคปอดบวมจากเชื้อจุลชีพในโรงพยาบาล (nosocomial pneumonia) การติดเชื้อในผู้ป่วยโรคซิสติกไฟโบรซิส (cystic fibrosis) ภาวะผู้ป่วยมีไขร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือดดำ (bacteremia associated with intravascular line) ภาวะเลือดมีแบคทีเรีย (septicemia) โรคลำไส้อักเสบ (diverticulitis) การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) เมลิออยโดสิส (melioidosis) นอร์คาร์เดียโอสิส (nocardiosis) การติดเชื้อ *P. aeruginosa* การติดเชื้อ *A. baumannii* และการติดเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ดื้อยา third หรือ fourth generation cephalosporins (17)

ข้อมูลทางเภสัชจลนพลศาสตร์การกระจายยาไปเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของ meropenem พบว่าหลังจากให้ meropenem 1 กรัม เป็นเวลา 30 นาที ความเข้มข้นสูงสุดในเนื้อเยื่อช่องท้อง (intra-abdominal tissue) ของเหลวในร่างกาย (body fluid) ปอด (lung) เยื่อเมือกของหลอดลม

(bronchial mucosal) เนื้อเยื่อปอด (pleural tissue) เยื่อบุผิวปอด (epithelial lining fluid) และ alveolar cell ภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากให้ยาเสร็จ พบว่าหลังจากให้ยา 1 กรัม เป็นเวลา 5 นาที ความเข้มข้นของยาในผิวหนังหลังจากให้ยาแล้ว 1 ชั่วโมง 110.7% (6) สามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ meropenem ในเลือดกับเวลา โดยใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์แบบหนึ่งส่วน (one – compartment model) แบบจำลองสองส่วน (two – compartment model) หรือแบบจำลองสามส่วน (three – compartment model) มีการจับกับโปรตีนในเลือดน้อยมากเพียง 2% ค่าการกระจายตัวของยา (volume of distribution) 12-20 ลิตร กำจัดยา (excretion) ผ่านทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นหลัก 70% ซึ่งการกำจัดของยามีความสัมพันธ์กับการทำงานของไต (Creatinine Clearance; CrCl) จึงมีความจำเป็นในการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต ค่าครึ่งชีวิต (elimination half-life) ในผู้ใหญ่ และเด็กอายุมากกว่า 2 ปี เท่ากับ 1 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจะมีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า 3.4-20 ชั่วโมง (27)

ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนพลศาสตร์ของ meropenem ได้แก่ อายุ น้ำหนัก การทำงานของไต การเจ็บป่วยระยะวิกฤต (critically illness) การติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) (7, 8)

จากหลายการศึกษาที่หาความสัมพันธ์ของค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์กับประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม carbapenems ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การศึกษาในการหาความสัมพันธ์ของค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

การศึกษา	วัตถุประสงค์	ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์	ผลการศึกษา
Katsube et al.(9)	หาความสัมพันธ์ระหว่างประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยากลับ carbapenems กับค่าชี้วัดทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในหนูที่ปอดติดเชื้อ	- $fT > MIC$ - สัดส่วนระหว่างความเข้มข้นสูงสุดในเลือดกับ MIC (C_{max}/MIC) - สัดส่วนของพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นกับเวลาเทียบกับ MIC (AUC/MIC)	$fT > MIC$ เป็นพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ดีที่สุดในการทำนายประสิทธิภาพของยา carbapenems
Li et al.(28)	ศึกษาความสัมพันธ์ของค่าชี้วัดทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์	- $fT > MIC$ - fC_{max}/MIC	$fT > MIC$ มากกว่า 54% เป็นค่าที่สามารถทำนายประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ

การศึกษา	วัตถุประสงค์	ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์	ผลการศึกษา
	พลศาสตร์ในการทำนายการตอบสนองทางคลินิกและประสิทธิภาพของการกำจัดเชื้อ ในผู้ป่วยติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ ส่วนล่างของ meropenem	- สัดส่วนระหว่างความเข้มข้นต่ำสุดในเลือด กับ MIC (fC_{min}/MIC) - $fAUC/MIC$	ของ meropenem ได้ อย่างมีนัยสำคัญ
Ariano et al.(8)	ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่าชี้วัดทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในการทำนายผลการตอบสนองทางคลินิก ของยา meropenem ในผู้ป่วย febrile neutropenia ที่มี bacteremia	- $fT > MIC$	- ค่าเฉลี่ยของ $\%fT > MIC = 83%$ มีการตอบสนองทางคลินิกแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ $\%fT > MIC = 59%$ - ในผู้ป่วยกลุ่มที่มี $\%fT > MIC$ มากกว่า 75% มีการตอบสนองทางคลินิก 80%

จาก The Clinical Laboratory standards Institute (CLSI) ปี ค.ศ. 2018 (29) กำหนดจุดตัดความไว (MIC breakpoint) ของ meropenem ต่อเชื้อ Enterobacteriaceae น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 $\mu g/ml$ *P.aeruginosa* และ *A. baumannii* น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 $\mu g/ml$ เช่นเดียวกับ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ปี 2018 (30) กำหนดจุดตัดความไวของ meropenem ต่อเชื้อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 $\mu g/ml$ ในขณะที่ Enterobacteriaceae กำหนดจุดตัดความไวต่อ meropenem ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 mg/L ซึ่ง $\%fT > MIC$ จะขึ้นอยู่กับขนาดยา วิธีบริหารยา และค่า MIC

Monte Carlo simulation

Monte Carlo simulation เป็นการจำลองโดยใช้ชุดคำสั่งของโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (Crystal Ball version 2000; Decisioneering Inc., Denver, CO) โดยการเพิ่มขนาดตัวอย่าง 1,000-10,000 ตัวอย่าง และอาศัยหลักการสุ่มของคณิตศาสตร์ ในการศึกษาความน่าจะเป็นของขนาดยาที่ทำให้ได้ค่าเป้าหมายพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยา meropenem เมื่อ

ระดับยาเข้าสู่สภาวะคงที่ (21) ในแต่ละขนาดยาที่ทำการศึกษาดูโดยองค์ประกอบของ Monte Carlo simulation ประกอบด้วย 3 ส่วนหลัก คือ

- 1) แบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์ (pharmacokinetic model) และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ ได้แก่ ค่าการกระจายของยา และค่าการกำจัดของยาซึ่งได้มาจากการศึกษาของสุเทพ จารูรัตน์ศิริกุล และคณะ (14)
- 2) ความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (MIC)
- 3) ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพ

ผลลัพธ์ที่ได้ คือ Probability of target attainment (PTA) หมายถึง ความน่าจะเป็นของประชากรที่ได้ค่าตามเป้าหมายที่ต้องการ ณ MIC ที่กำหนด และ Cumulative fraction of response (CFR) หมายถึง ความน่าจะเป็นของประชากรที่ได้ตามค่าเป้าหมาย เมื่อใช้ขนาดยานั้น ๆ PTA จะช่วยให้ทราบขนาดยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในกรณีที่ทราบ MIC ที่แน่นอนของเชื้อ หรือเป็นการรักษาแบบเฉพาะเจาะจง (documented therapy) ส่วน CFR จะช่วยให้ทราบขนาดยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในการรักษาแบบครอบคลุมเชื้อ (empiric therapy) (13)

การศึกษาหลายการศึกษาที่กล่าวถึงแบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของ meropenem ในผู้ป่วยไทย ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การศึกษาแบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของ meropenem

กลุ่มผู้ป่วย	การศึกษา	แบบจำลอง	ค่าพารามิเตอร์
Critically ill	Population pharmacokinetics and Monte Carlo Dosing Simulations of meropenem during the early phase of severe sepsis and septic shock in critically ill patients in intensive care units (14)	1-compartment model	CL, Vd, $t_{1/2}$
	Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia (31)	3-compartment model	k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} , ke, CL, Vd
	Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with febrile neutropenia and bacteraemia (32)	3-compartment model	k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} , ke, CL, Vd

กลุ่มผู้ป่วย	การศึกษา	แบบจำลอง	ค่าพารามิเตอร์
Sepsis	Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection (33)	1-compartment model	AUC_{0-8} , $t_{1/2}$, CL, V, k_{el} , C_{max} , C_{min}
Healthy volunteer	Comparison of pharmacodynamics of meropenem in healthy volunteers following administration by intermittent infusion or bolus injection (34)	1-compartment model	AUC_{0-8} , $t_{1/2}$, CL, V, k_{el} , C_{max} , C_{min}
Paediatric patient	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in children with severe infection (35)	2-compartment model	V_c , V_p , CL, CL_{dist}

ในส่วนของการศึกษาที่นำวิธีการจำลอง Monte Carlo เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมของ meropenem ในขนาดยา และการบริหารยาที่แตกต่างกัน เปรียบเทียบภายใต้ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์ที่กำหนด ในผู้ป่วยวิกฤต ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การศึกษาขนาดยาที่เหมาะสมของ meropenem ด้วยวิธีการจำลอง Monte Carlo ในผู้ป่วยวิกฤต

การศึกษา	วัตถุประสงค์	ขนาดยา	ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์	ผลการศึกษา
Mathew et al. (7)	ศึกษาขนาดยาของ meropenem ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีค่าการทำงานของไตแตกต่างกัน ประเภทอินเดียเปรียบเทียบกับ การบริหารยา 3 ชั่วโมง และ 30 นาที	ขนาดยา บริหารยา 30 นาที - 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง - 0.5 กรัม ทุก 4 ชั่วโมง - 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง - 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 2 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง	40% $fT > MIC$	ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีค่าการทำงานของไต มากกว่า 90 mL/min - ขนาดยาของ meropenem ทุกขนาดที่ให้ค่า PTA มากกว่า 90% สำหรับเชื้อที่มี MIC ≥ 2 mg/L - หากเชื้อมีค่า MIC เพิ่มมากขึ้น ขนาดยาที่มีการบริหารยา 3 ชั่วโมง และเพิ่มความถี่ของการให้ยา จะให้ค่า PTA สูงกว่า ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลง จะสามารถใช้ได้กับเชื้อที่มีค่า MIC ที่สูงขึ้น เช่น CrCl 30-59 mL/min ทุกขนาดยาที่ให้ค่า PTA มากกว่า 90% ที่ MIC ≥ 16 mg/L
Isla et al. (5)	ศึกษาขนาดยาของ meropenem ต่อเชื้อ <i>E. coli</i> และ	Meropenem - 0.5 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง	100% $fT > MIC$ 40%, 75% และ 100 % $fT > MIC$	- ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่อง (30-59 mL/min) หากเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 16 mg/L พบว่าเฉพาะขนาดยา meropenem 2 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมงเท่านั้น ที่ให้ค่า PTA มากกว่า 90 PTA - ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไต CrCl มากกว่า 71 mL/min ที่ MIC เท่ากับ 2 mg/L ทุกขนาดยาของ meropenem จะทำให้มีค่า PTA

การศึกษา	วัตถุประสงค์	ขนาดยา	ค่าเป้าหมายทางเภสัชศาสตร์/เภสัชพิษศาสตร์	ผลการศึกษา
	<p><i>K. pneumoniae</i> ที่แยกได้จาก สเปน ยุโรป (รวม 4 ประเทศ คือ สหราชอาณาจักร เยอรมัน อิตาลี ฝรั่งเศส) และอเมริกา ระหว่างการบริหารยา 30 นาที และ 3 ชั่วโมง ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะการทำงานของไตแตกต่างกัน</p>	<p>ขนาดยา - 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 30 นาที และ 3 ชั่วโมง</p>		<p>มากกว่า 90% ในขณะที่ MIC ของเชื้อเพิ่มมากขึ้น ต้องบริหารยานาน 3 ชั่วโมง เพื่อให้ PTA มากกว่า 90%</p> <ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยที่มี CrCl น้อยกว่า 35 ml/min ทุกขนาดยาสามารถใช้สำหรับฆ่าเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 8 mg/l CFR - ทุกขนาดยาสามารถครอบคลุมเชื้อ <i>E. coli</i> ที่ค่าเป้าหมาย 40%, 75% และ 100% $fT > MIC$ ที่ทำให้ค่า CFR มากกว่า 90% ยกเว้น 0.5 กรัมบริหารยา 30 นาที ในผู้ป่วยที่ CrCl 100 ml/min - ขนาดยาที่ครอบคลุมเชื้อของ <i>K. pneumoniae</i> ที่ค่าเป้าหมาย 40% $fT > MIC$ ที่ทำให้ค่า CFR มากกว่า 90% คือ 1 กรัม บริหารยา 3 ชั่วโมง ทุก 8 ชั่วโมง ยกเว้นสายพันธุ์จากยุโรป ต้องใช้ยา meropenem 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ที่ทำให้ค่า CFR มากกว่า 90% ที่ค่าเป้าหมาย 75% และ 100% $fT > MIC$ การบริหารยา 3 ชั่วโมง ให้ CFR สูงกว่าซึ่งขึ้นอยู่กับแต่ละพื้นที่
สุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล	ศึกษาขนาดยา meropenem ที่เหมาะสม	บริหารยา 1 ชั่วโมง - 0.5 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง	40% และ 80% $fT > MIC$	<ul style="list-style-type: none"> - ค่าเป้าหมายที่ 40% $fT > MIC$ ทุกขนาดยาที่บริหาร 1 ชั่วโมง มีค่า PTA มากกว่า 90% ที่ MIC เท่ากับ 2 µg/ml ในขณะที่บริหารยา 4

การศึกษา	วัตถุประสงค์	ขนาดยา	ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์	ผลการศึกษา
และคณะ (14)	ในผู้ป่วยไทยวิกฤต ที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดในช่วงต้น (early sepsis)	<ul style="list-style-type: none"> - 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 4 ชั่วโมง - 0.5 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง 	จลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์	<p>ชั่วโมง พบว่า PTA มากกว่า 90% ที่ MIC เท่ากับ 4 µg/ml ในการรักษา early sepsis หรือภาวะช็อกเซ็ปติก (septic shock)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ค่าเป้าหมายที่ 80% fT>MIC การบริหารยา 4 ชั่วโมง ที่ทำให้ PTA มากกว่า 90% สำหรับเชื้อที่มี MIC สูงสุดที่ 2 µg/ml
ภัทรชัย กิริตสิน และคณะ (36)	ศึกษาขนาดยาของกลุ่ม carbapenems ที่เหมาะสม ต่อเชื้อ <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> และ <i>A. baumannii</i> ที่แยกได้จาก 5 ประเทศในแถบเอเชีย-แปซิฟิก ได้แก่ นิวซีแลนด์ ฟิลิปปินส์ สิงคโปร์ ไทย และเวียดนาม	<ul style="list-style-type: none"> - Meropenem 0.5, 1 และ 2 กรัม ทุก 8 ชม. บริหารยา 0.5 และ 3 ชั่วโมง - Imipenem 0.5 กรัม ทุก 6 และ 8 ชั่วโมง, 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 0.5 และ 3 ชั่วโมง - Doripenem 0.5, 1 และ 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 0.5 และ 4 ชั่วโมง 	40% fT>MIC	<ul style="list-style-type: none"> - <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ทุกขนาดยาของ carbapenems สามารถครอบคลุมเชื้อได้ คือตั้งแต่ 500 มิลลิกรัม บริหารยาอย่างน้อย 0.5 ชั่วโมง ทุก 8 ชั่วโมง ทำให้ค่า CFR >90% - <i>P. aeruginosa</i> ขนาดยาที่เหมาะสม คือ meropenem 2 กรัม บริหารยา 3 ชั่วโมงทุก 8 ชั่วโมง และ doripenem 2 กรัม บริหารยา ตั้งแต่ 1 ชั่วโมงขึ้นไป ทุก 8 ชั่วโมง - <i>A. baumannii</i> ไม่พบขนาดยาที่เหมาะสมของ carbapenems ที่ทำให้ CFR มากกว่า 90%

การศึกษา	วัตถุประสงค์	ขนาดยา	ค่าเป้าหมายทางเภสัชศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์	ผลการศึกษา
พรพรรณ ภูมานะชัย และคณะ (37)	ศึกษาขนาดยาที่เหมาะสม กลุ่ม cephalosporins และ carbapenems สำหรับเชื้อ <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ณ โรงพยาบาลศิริราช	Cephalosporins: ceftazidime และ ceftipime Carbapenems: meropenem, imipenem และ doripenem	40% $fT > MIC$	<ul style="list-style-type: none"> - <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> กลุ่ม cephalosporins มีเฉพาะ ceftazidime และ ceftipime 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง ที่มีค่า CFR มากกว่า 90% ในขณะที่กลุ่ม carbapenems ทุกขนาดมีค่า CFR มากกว่า 95% - <i>P. aeruginosa</i> มีเพียง doripenem 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 4 ชั่วโมงเท่านั้น ที่ให้ค่า CFR มากกว่า 90% - <i>A. baumannii</i> ไม่มีขนาดยาดูแลเลยที่เหมาะสมในการฆ่าเชื้อได้

บทที่ 3

วิธีดำเนินการศึกษา

การศึกษานี้เป็นงานวิจัยเชิงวิเคราะห์ (Analytical study) โดยอาศัยการสร้างแบบจำลอง Monte Carlo โดยลักษณะประชากรในการศึกษาจะมีพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์เหมือน การศึกษาของ สุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล และคณะ (14) ข้อมูลความไวของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบต่อยา meropenem ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ จากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ลักษณะของประชากรที่ทำการศึกษา

เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่ไม่ซ้ำตามคำนิยามที่ได้กำหนดไว้ ในช่วง 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2560 ถึงสิ้นสุด 30 เมษายน พ.ศ. 2561 ซึ่งได้ทำหนังสือขออนุญาตผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าในการเก็บรวบรวมข้อมูลผลความไวของเชื้อ

ข้อมูลความไวของเชื้อต่อ meropenem

ข้อมูลผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบต่อ meropenem โดยวิธีการ broth micro-dilution (Sensititre™, Thermo Scientific) ตามมาตรฐานของ CLSI ปี 2018 (29)

ขนาดยา meropenem

ขนาดยา meropenem ที่ใช้ในแบบจำลองตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ขนาดยา meropenem

Regimens	ขนาดยา	ระยะเวลาการบริหารยา
1	1 กรัม / ครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง	30 นาที
2	1 กรัม / ครั้ง ทุก 6 ชั่วโมง	30 นาที
3	2 กรัม / ครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง	30 นาที
4	1 กรัม / ครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง	3 ชั่วโมง
5	1 กรัม / ครั้ง ทุก 6 ชั่วโมง	3 ชั่วโมง
6	2 กรัม / ครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง	3 ชั่วโมง
7*	1 กรัม / ครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง (3 กรัม / วัน)	8 ชั่วโมง continuous infusion
8*	1 กรัม / ครั้ง ทุก 6 ชั่วโมง (4 กรัม / วัน)	6 ชั่วโมง continuous infusion
9*	2 กรัม / ครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง (6 กรัม / วัน)	8 ชั่วโมง continuous infusion

* สำหรับ regimen ที่ 7-9 มีการให้ loading dose 1 หรือ 2 กรัม 15 นาที หลังจาก 6 หรือ 8 ชั่วโมง จึงเริ่มการให้ยาแบบ continuous infusion

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

กำหนดค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ สัดส่วนของระยะเวลาที่ระดับยาในรูปีอิสระสูงกว่าค่าความเข้มข้นยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ ($\%fT > MIC$) ≥ 40 , 75 และ 100 (5, 8)

แบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของ meropenem ของผู้ป่วยไทยวิกฤตในการศึกษา นี้อ้างอิงจากการศึกษาของสุเทพ จารุรัตนศิริกุล และคณะ (14) ซึ่งเหมาะกับแบบจำลองหนึ่งส่วน (one-compartment model) ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์เป็นไปตามสมการดังนี้

$$CL \text{ (L/hr)} = TVCL \times e^{\eta_1}$$

$$TVCL = \theta_1 + \theta_2 \times MDRD \text{ CL}_{Cr}$$

$$V \text{ (L)} = TVV \times e^{\eta_2}$$

CL = ค่าการขจัดของยา

TVCL = typical value of CL ค่าการขจัดยาของแต่ละบุคคล

MDRD CL_{Cr} = การประมาณค่าการทำงานของไตโดยใช้ Modification of Diet in Renal Disease equation (ml/min)

V = ปริมาตรการกระจายของยา

TVV = typical value of Vd ปริมาตรการกระจายยาของแต่ละบุคคล

η_1 = interindividual random effect of CL

η_2 = interindividual random effect of Vd

ตารางที่ 5 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์	Estimate (%RSE)	Interindividual variability (%)	SD
ค่าการขจัดยา (Clearance; CL) (L/hr)	7.82 (22.1%)	64	5.18
θ_1	3.01 (47.5%)	48	4.29
θ_2	0.07 (32.9%)		
ปริมาตรการกระจาย (Volume of distribution; V) (L)	23.7 (12.6%)	35	8.96
ค่าครึ่งชีวิต (elimination half-life; $t_{1/2}$) (hr)	2.54 (68.1%)		

θ = shape parameters, RSE = relative standard error, SD = standard deviation

โดย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) คำนวณได้จาก

$$\%RSE = (\text{Standard error (SE)/estimate}) \times 100$$

$$SE = SD \div \sqrt{n}$$

n คือ ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

estimate คือ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์

เนื่องจากในการศึกษานี้พบว่า มีเพียง MDRD CL_{Cr} เท่านั้น ที่สามารถอธิบายการกำจัดของยา meropenem และลดค่าความแปรปรวนระหว่างบุคคล (interindividual variability; IIV) จาก 64% เหลือ 48% (14) โดยแบ่งค่าการทำงานของไตออกเป็น > 50, 30-50, 15-30 และ <15 mL/min (27) ดังสมการ

$$\text{MDRD CL}_{Cr} = 175 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.742 (\text{if female}) \times 1.212 (\text{if black})$$

Monte Carlo simulation

Monte Carlo simulation เป็นการจำลองโดยใช้ชุดคำสั่งของโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (Oracle Crystal Ball Classroom Faculty Edition-Oracle 1-Click Crystal Ball 201, Thailand) โดยการเพิ่มขนาดตัวอย่าง 10,000 ตัวอย่าง ในการศึกษาความน่าจะเป็นของขนาดยา meropenem ที่ทำให้ได้ค่าเป้าหมายพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ เมื่อระดับยาเข้าสู่สภาวะคงที่ โดยกำหนดการกระจายของค่าการขจัดยา (CL) ปริมาตรการกระจาย (V) และค่าการทำงานของไต (MDRD CL_{Cr})

6.1. การคำนวณความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด ณ เวลาที่กำหนด

เนื่องจากความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของยาในเลือด และเวลา จากการศึกษาของ สุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล และคณะ เหมาะสมกับแบบจำลองหนึ่งส่วน (one-compartment) ดังนั้นในการคำนวณความเข้มข้นของยาในพลาสมา ณ เวลาที่กำหนด (C(t)) ในผู้ป่วยแต่ละรายที่ใช้ยาแต่ละขนาด สามารถคำนวณโดยใช้สมการ

6.1.1. สมการคำนวณความเข้มข้นของยาในพลาสมาสำหรับ regimen 1-6

สมการให้ยามื้อแรก

$$CpD = (R_0/CL) \times (1 - e^{-(CL/V)(t_{inf})})$$

$$Cpt = (R_0/CL) \times (1 - e^{-(CL/V)(t_{inf})}) \times e^{-(CL/V)(\tau - t_{inf})}$$

CpD = ความเข้มข้นของยาระหว่างที่มีการให้ยา (mg)

C_{pt}	= ความเข้มข้นของยาหลังการให้ยาเสร็จ (mg)
R_0	= อัตราการให้ยา (infusion rate) (mg/hr)
CL	= ค่าการขจัดของยา (L/hr)
V	= ปริมาตรการกระจายของยา (L)
t_{inf}	= เวลาหลังจากเริ่มยา (hr)
τ	= ระยะเวลาการบริหารยา (dosing interval) (hr)

สมการคำนวณความเข้มข้นของยาในพลาสมาเมื่อถึงภาวะคงที่ (steady state)

$$C_{pD_n} = (R_0/CL) \times (1 - e^{-n(CL/V)(t_{inf})}) \times (1 / 1 - e^{-(CL/V)(\tau)})$$

$$C_{pt_n} = (R_0/CL) \times (1 - e^{-n(CL/V)(t_{inf})}) \times (1 / 1 - e^{-(CL/V)(\tau)}) \times e^{-(CL/V)(\tau - t_{inf})}$$

C_{pD_n} = ความเข้มข้นของยาระหว่างที่มีการให้ยาของครั้งที่ n (mg)

C_{pt_n} = ความเข้มข้นของยาหลังการให้ยาเสร็จของครั้งที่ n (mg)

n = จำนวนครั้งของการให้ยา

6.1.2. สำหรับ regimen 7-9

สมการการให้ยาแบบ loading dose

$$C_{pD} = (R_0/CL) \times (1 - e^{-(CL/V)(t)})$$

$$C_{pt} = (R_0/CL) \times (1 - e^{-(CL/V)(t)}) \times e^{-(CL/V)(\tau - t_{inf})}$$

ซึ่ง $C(t)$ จะถูกคำนวณทุก 15 นาทีหลังจากที่ให้ยา ส่วนเวลาที่ใช้ในการบริหารยาของ meropenem และพาราไมเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ตามช่วง MDRD CL_{Cr} ได้แก่ > 50, 30-50, 15- 30 และ <15 ml/min (27) จะถูกกำหนดให้มีการกระจายแบบ log normal distribution

6.2. การคำนวณ %fT>MIC

เมื่อทราบความเข้มข้นของยาในเลือด ณ เวลา และ MIC ที่กำหนด 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 $\mu\text{g/ml}$ (5, 7, 14) คำนวณโดย

$$\%fT>MIC = \text{จำนวน } C(t) \geq \text{MIC ที่กำหนด} \times 100 / \text{จำนวน } C(t) \text{ ทั้งหมด}$$

6.3. การคำนวณ PTA และ CFR

PTA จะถูกคำนวณสำหรับยาแต่ละขนาดที่ทำการศึกษา โดย MIC ที่กำหนดในการศึกษานี้ คือ 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 $\mu\text{g/ml}$ และกำหนดค่าเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ คือ $\%fT > \text{MIC} \geq 40, 75$ และ 100 ตามลำดับ

เมื่อแบ่ง $\%fT > \text{MIC}$ ตามช่วง MDRD CL_{cr} ได้แก่ $> 50, 30-50, 15-30$ และ $< 15 \text{ ml/min}$ (27) จะใช้ข้อมูลตามที่ได้แบ่งกลุ่ม และพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ ได้แก่ CL ($7.82 \pm 5.18 \text{ L/hr}$) และ Vd ($23.7 \pm 8.96 \text{ L}$) (14) และคำนวณโดย

$$\text{PTA} = \text{จำนวน } \%fT > \text{MIC} \geq 40 \times 100 / \text{จำนวนทั้งหมด}$$

$$\text{PTA} = \text{จำนวน } \%fT > \text{MIC} \geq 75 \times 100 / \text{จำนวนทั้งหมด}$$

$$\text{PTA} = \text{จำนวน } \%fT > \text{MIC} \geq 100 \times 100 / \text{จำนวนทั้งหมด}$$

ส่วนวิธีการคำนวณ CFR นั้น ต้องทราบทั้งร้อยละของ PTA จากการให้ meropenem แต่ละขนาด และการกระจาย MIC ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ซึ่งได้กล่าวไว้แล้วใน “นิยามศัพท์” โดยขนาดยาที่เหมาะสมนั้นต้องเป็นขนาดยาที่ได้ PTA หรือ CFR \geq ร้อยละ 90

จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การศึกษานี้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร เอกสารรับรองเลขที่ 13/2561 และคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมการแพทย์ทหารบก วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า เลขที่ IRBRTA 2263/2561 ว่าสอดคล้องกับแนวทางจริยธรรมสากล ได้แก่ ปฏิญญาเฮลซิงกิ รายงานเบลมอนต์ แนวทางจริยธรรมสากลสำหรับการวิจัยในมนุษย์ของสภาองค์การสากลด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ (CIOMS) และแนวทางการปฏิบัติการวิจัยที่ดี (ICH GCP) ตามภาคผนวก ข

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ลักษณะและข้อมูลผลความไวของเชื้อ

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลแบคทีเรียแกรมลบที่ไม่ซ้ำของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตามคำนิยามที่กำหนดไว้ในช่วง 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2560 ถึง 30 เมษายน พ.ศ. 2561 พบว่าจำนวนเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ 389 isolates ซึ่งทั้งหมดแยกได้จากเลือด โดยส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม Enterobacteriaceae ร้อยละ 79.4 รองลงมาคือ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* คิดเป็นร้อยละ 11.3 และ 9.3 ตามลำดับ

จากการศึกษาการกระจาย MIC ของแบคทีเรียแกรมลบ พบว่ากลุ่ม Enterobacteriaceae ส่วนใหญ่มี MIC ≤ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ โดยมีความไวต่อยา meropenem คิดเป็นร้อยละ 92.5 ซึ่งเชื้อที่พบมากในกลุ่มนี้คือ *E. coli* และ *K. pneumoniae* มีผลความไวต่อ meropenem ร้อยละ 99.4 และ 74.4 ตามลำดับ สำหรับ *P. aeruginosa* ส่วนใหญ่พบ MIC ≤ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ ร้อยละ 54.6 ที่ MIC เท่ากับ 1, 2, 4 $\mu\text{g/ml}$ พบอย่างละร้อยละ 11.4 มีผลความไวต่อ meropenem ร้อยละ 77.3 ในขณะที่ *A. baumannii* ส่วนใหญ่พบ MIC > 8 $\mu\text{g/ml}$ ร้อยละ 80.6 ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ข้อมูลการกระจาย MIC ของแบคทีเรียแกรมลบ ต่อยา meropenem

Organism	Isolates	MIC ₅₀ ¹ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ² ($\mu\text{g/ml}$)	MIC range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC breakpoint ($\mu\text{g/ml}$) ³			% Susceptibility
					S	I	R	
Enterobacteriaceae					≤ 1	2	≥ 4	
<i>E. coli</i>	175	≤ 0.5	≤ 0.5	$\leq 0.5 - >8$				99.4
<i>K. pneumoniae</i>	82	≤ 0.5	>8	$\leq 0.5 - >8$				74.4
<i>Enterobacter spp.</i>	15	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5				100
<i>Serratia mercescens</i>	5	≤ 0.5	1	$\leq 0.5 - 1$				100
<i>Proteus spp.</i>	12	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5				100
<i>Providencia spp.</i>	2	≤ 0.5	1	$\leq 0.5 - 1$				100
<i>Citrobacter spp.</i>	5	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5				100
<i>Salmonella spp.</i>	12	≤ 0.5	0.8	$\leq 0.5 - >8$				91.6
<i>Morganella spp.</i>	1	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5				100
<i>P. aeruginosa</i>	44	≤ 0.5	4	$\leq 0.5 - >8$	≤ 2	4	≥ 8	77.3
<i>A. baumannii</i>	36	>8	>8	$\leq 0.5 - >8$	≤ 2	4	≥ 8	19.4

¹MIC₅₀ = เปอร์เซ็นต์ของ MIC ลำดับที่ 50, ²MIC₉₀ = เปอร์เซ็นต์ของ MIC ลำดับที่ 90

³MIC breakpoint จุดตัดความไวของเชื้อต่อ meropenem ตาม CLSI ปี ค.ศ. 2018 (29)

Monte Carlo simulation

1. ลักษณะของผู้ป่วยจำลอง

ผู้ป่วยจำลองในการศึกษานี้การจำลองด้วยวิธี Monte Carlo กำหนดผู้ป่วยจำลองจำนวน อย่างละ 10,000 ราย ในแต่ละขนาดยา และตามช่วงค่าการำงานของไต $CL_{Cr} > 50$, 30-50, 15- 30 และ <15 ml/min

2. พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ ได้แก่ CL และ V ซึ่งกำหนดให้มีการกระจายแบบ log normal distribution

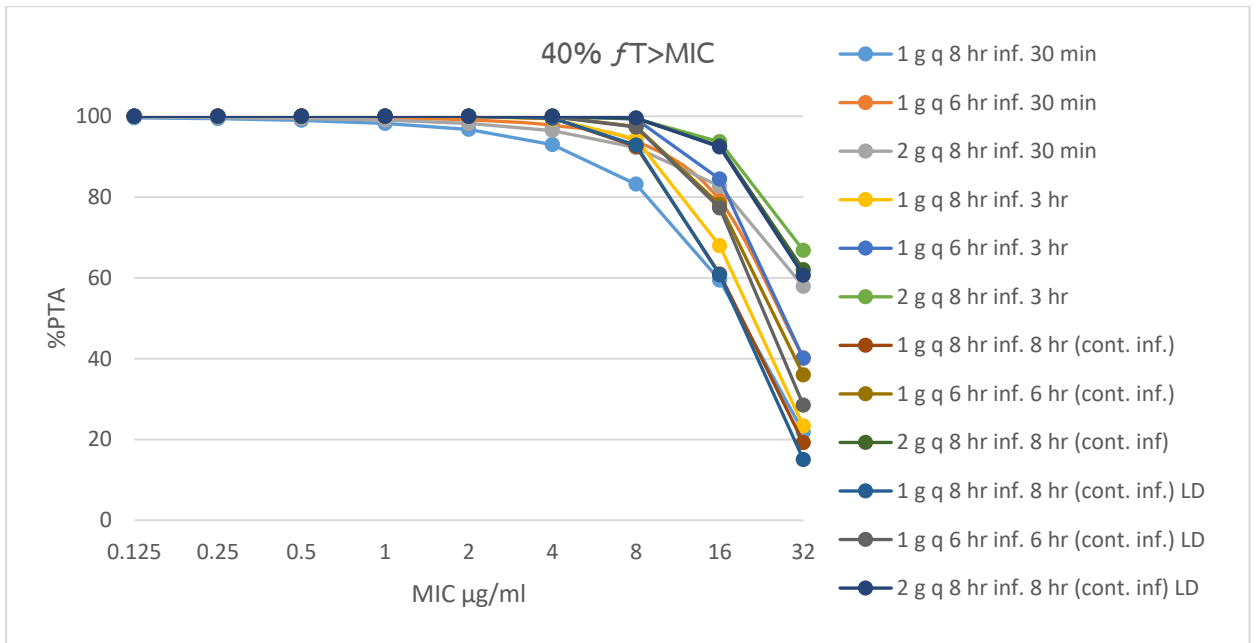
3. Probability of target attainment

3.1 PTA ของยา meropenem แต่ละขนาด

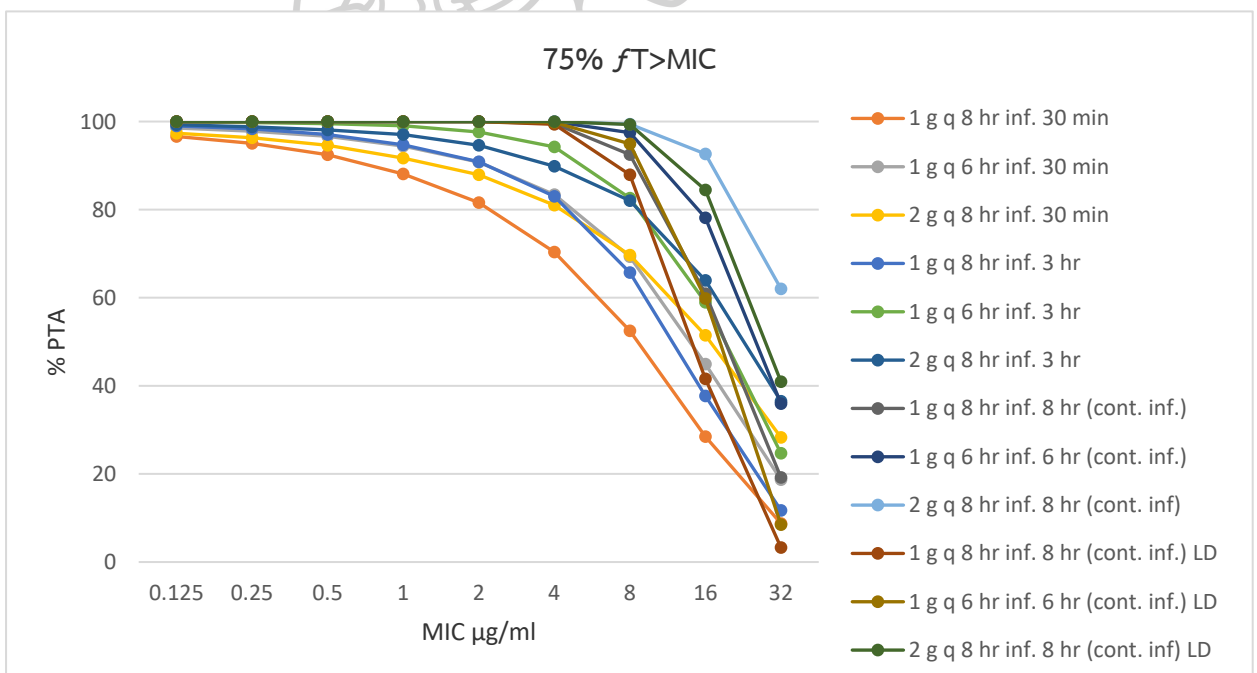
ทุกขนาดยาของ meropenem ที่มี PTA \geq ร้อยละ 90 สามารถได้ค่าเป้าหมายทาง เภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ≥ 40 , 75 และ 100% $fT > MIC$ ที่ MIC ของเชื้อ เท่ากับ 4, 0.5 และ 0.125 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ

สำหรับขนาดยา meropenem ที่บริหารยา 3 ชั่วโมง และให้ยาแบบ continuous infusion ที่มี PTA \geq ร้อยละ 90 สามารถได้ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัช พลศาสตร์ ที่ค่า MIC ของเชื้อสูงกว่าการบริหารยา 30 นาที และไม่มีขยาดยาใดเลยที่ได้ PTA \geq ร้อยละ 90 สำหรับเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 32 $\mu\text{g/ml}$

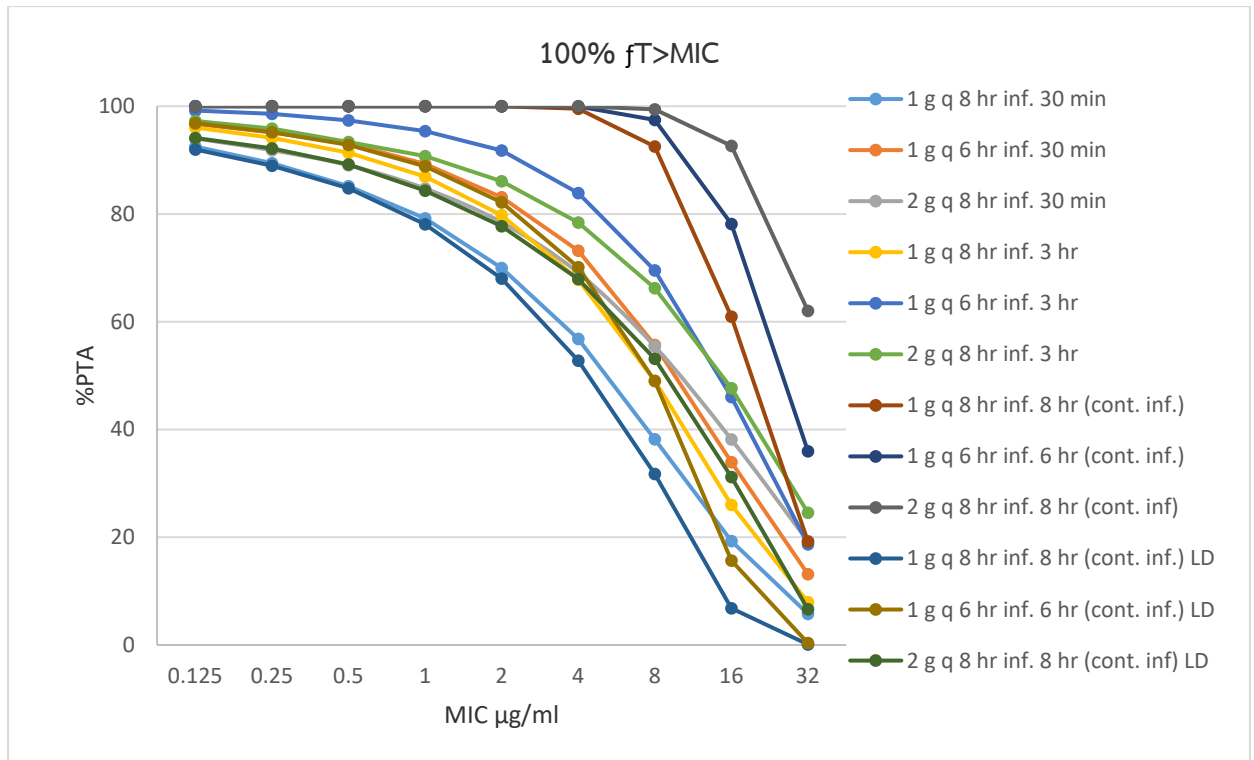
การให้ loading dose ทำให้ PTA \geq ร้อยละ 90 ภายใน 24 ชั่วโมง ที่ค่าเป้าหมาย 40, 75 และ 100% $fT > MIC$ สำหรับเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 8, 4 และ 0.125 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 1, 2 และ 3



ภาพที่ 1 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 40% $fT > MIC$



ภาพที่ 2 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 75% $fT > MIC$



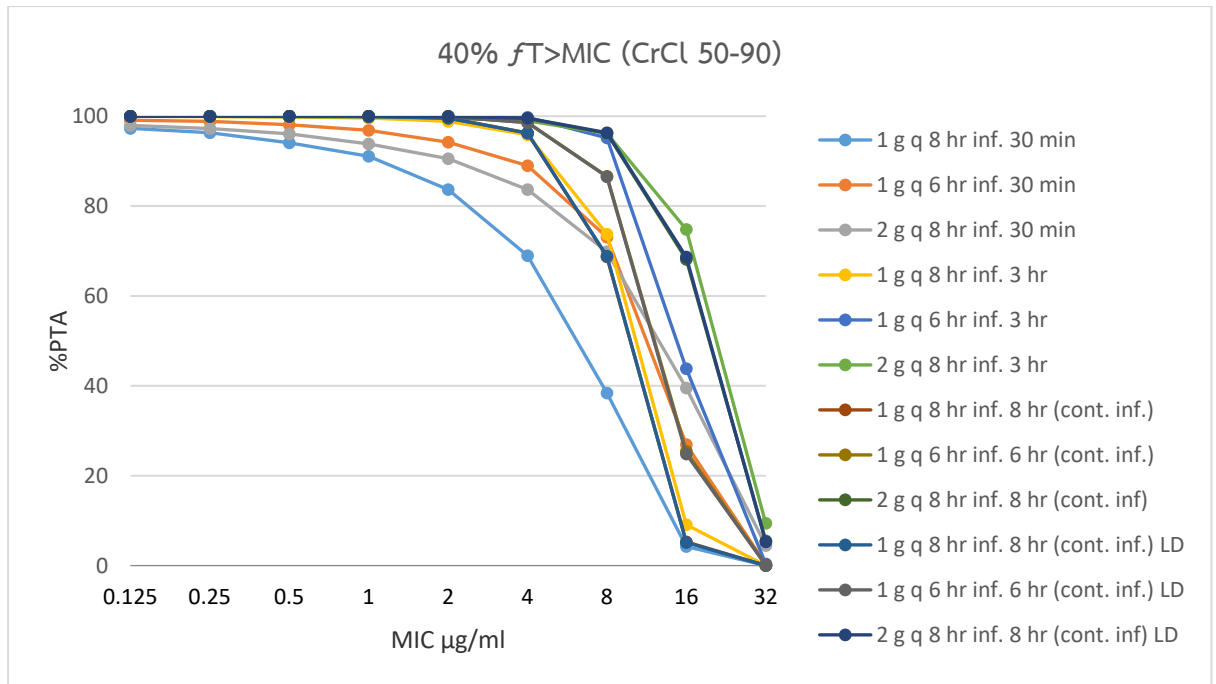
ภาพที่ 3 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 100% $fT > MIC$

3.2. PTA ของ meropenem ในผู้ป่วยจำลองที่มีการทำงานของไตแตกต่างกัน

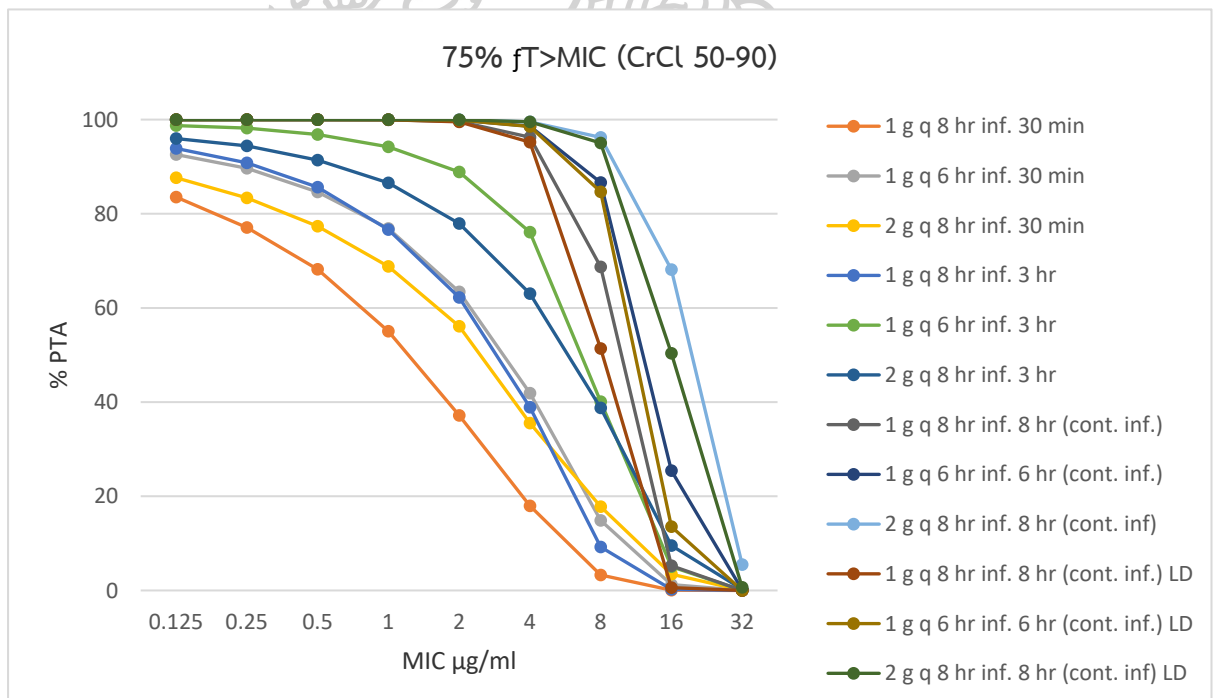
3.2.1. ผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 50-90 ml/min

ขนาดยาของ meropenem ทุกขนาดที่มี PTA \geq ร้อยละ 90 สามารถได้ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ เท่ากับ 40% $fT > MIC$ ที่ MIC ของเชื้อเท่ากับ 1 $\mu\text{g/ml}$ สำหรับค่าเป้าหมายที่ 75% $fT > MIC$ ขนาดยา meropenem ที่มี PTA \geq ร้อยละ 90 ต้องเพิ่มความถี่เป็นการให้ยาทุก 6 ชั่วโมง หรือบริหารยานาน 3 ชั่วโมง ในขณะที่ค่าเป้าหมายเท่ากับ 100% $fT > MIC$ มีเพียงการให้ยาทุก 6 ชั่วโมง บริหารยานาน 3 ชั่วโมง และ continuous infusion เท่านั้น ที่ทำให้ค่า PTA \geq ร้อยละ 90

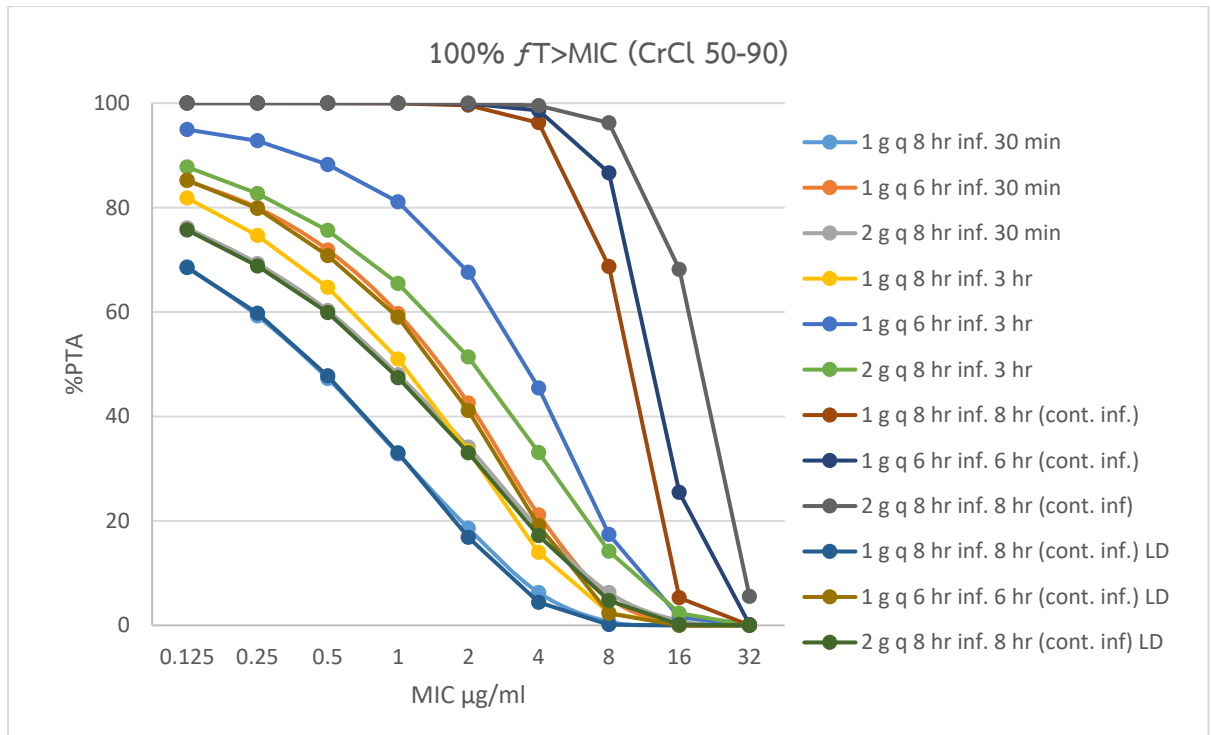
การให้ loading dose ทำให้ PTA \geq ร้อยละ 90 ภายใน 24 ชั่วโมง ที่ค่าเป้าหมาย 40% และ 75% $fT > MIC$ สำหรับเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 4 $\mu\text{g/ml}$ สำหรับที่ 100% $fT > MIC$ ไม่มีขนาดยา meropenem ที่มี PTA \geq ร้อยละ 90 ดังแสดงในภาพที่ 4, 5 และ 6



ภาพที่ 4 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 40% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 50-90 mL/min



ภาพที่ 5 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 75% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 50-90 mL/min

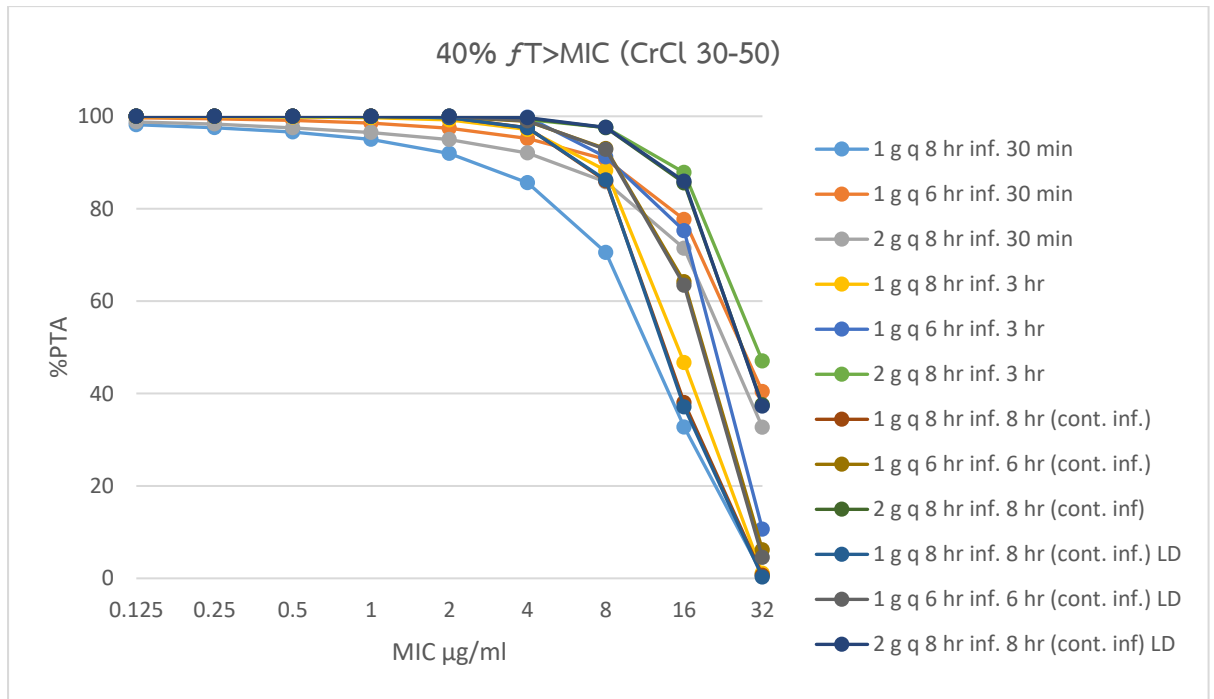


ภาพที่ 6 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 100% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 50-90 ml/min

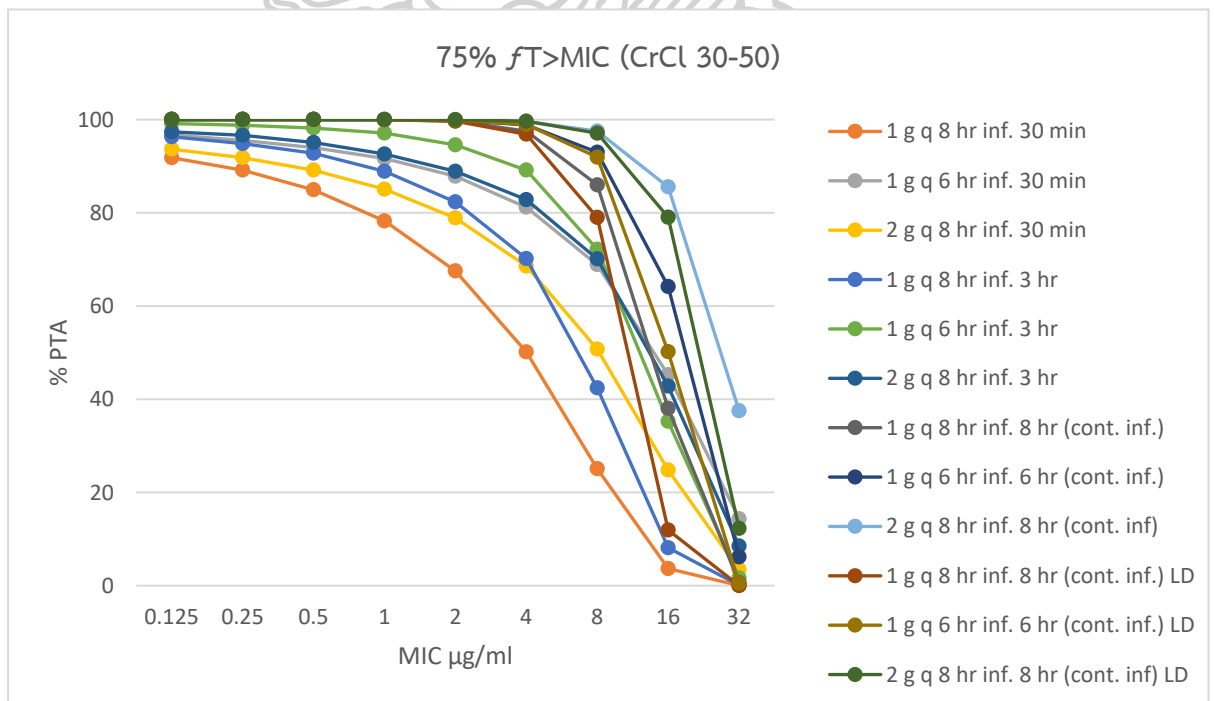
3.2.2. ผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 30-50 ml/min

ขนาดยาของ meropenem ทุกขนาดที่มี PTA \geq ร้อยละ 90 สามารถได้ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 40% และ 75% $fT > MIC$ ที่ MIC ของเชื้อเท่ากับ 1 และ 0.125 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ ในขณะที่ค่าเป้าหมายเท่ากับ 100% $fT > MIC$ มีเพียงการให้ยาทุก 6 ชั่วโมง หรือบริหารยานาน 3 ชั่วโมง หรือ continuous infusion เท่านั้น ที่ทำให้ค่า PTA \geq ร้อยละ 90

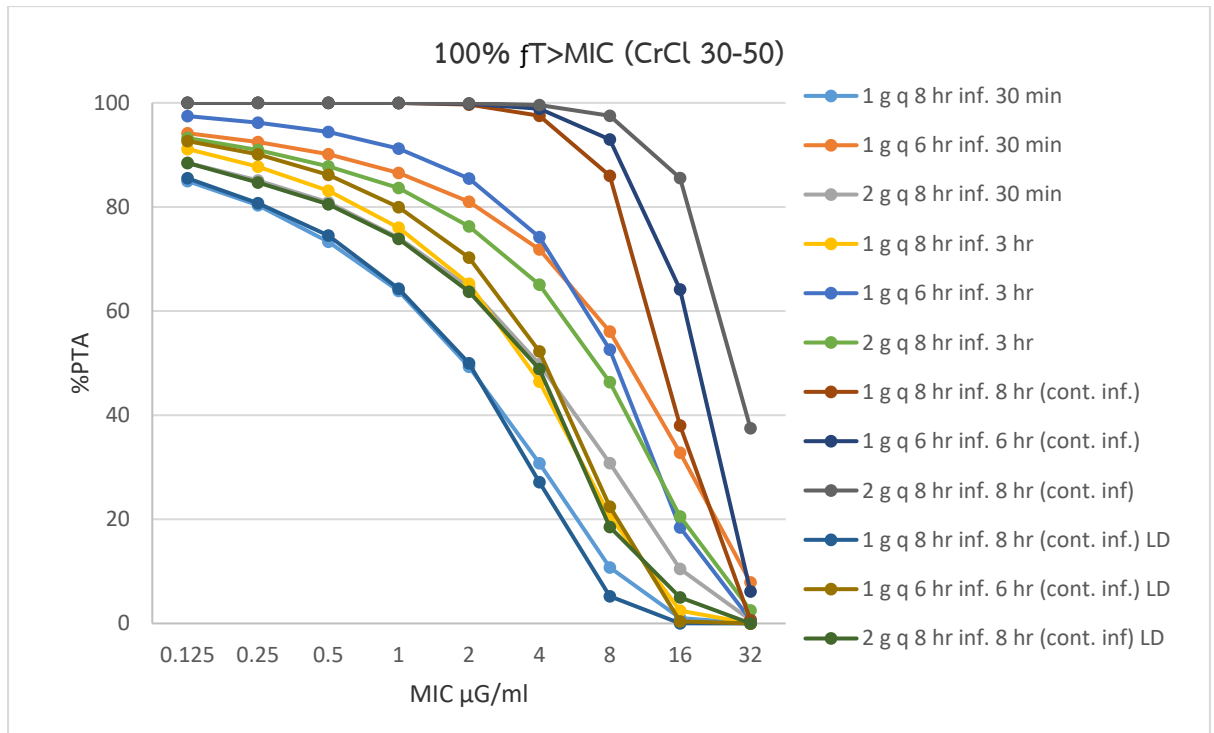
การให้ loading dose ทำให้ PTA \geq ร้อยละ 90 ภายใน 24 ชั่วโมง ที่ค่าเป้าหมาย 40% และ 75% $fT > MIC$ สำหรับเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 4 $\mu\text{g/ml}$ สำหรับที่ 100% $fT > MIC$ มีเพียง meropenem ที่ให้ทุก 6 ชั่วโมงเท่านั้น ที่มี PTA \geq ร้อยละ 90 สามารถใช้สำหรับเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 0.25 $\mu\text{g/ml}$ ดังแสดงในภาพที่ 7, 8 และ 9



ภาพที่ 7 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 40% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 30-50 mL/min



ภาพที่ 8 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 75% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 30-50 mL/min

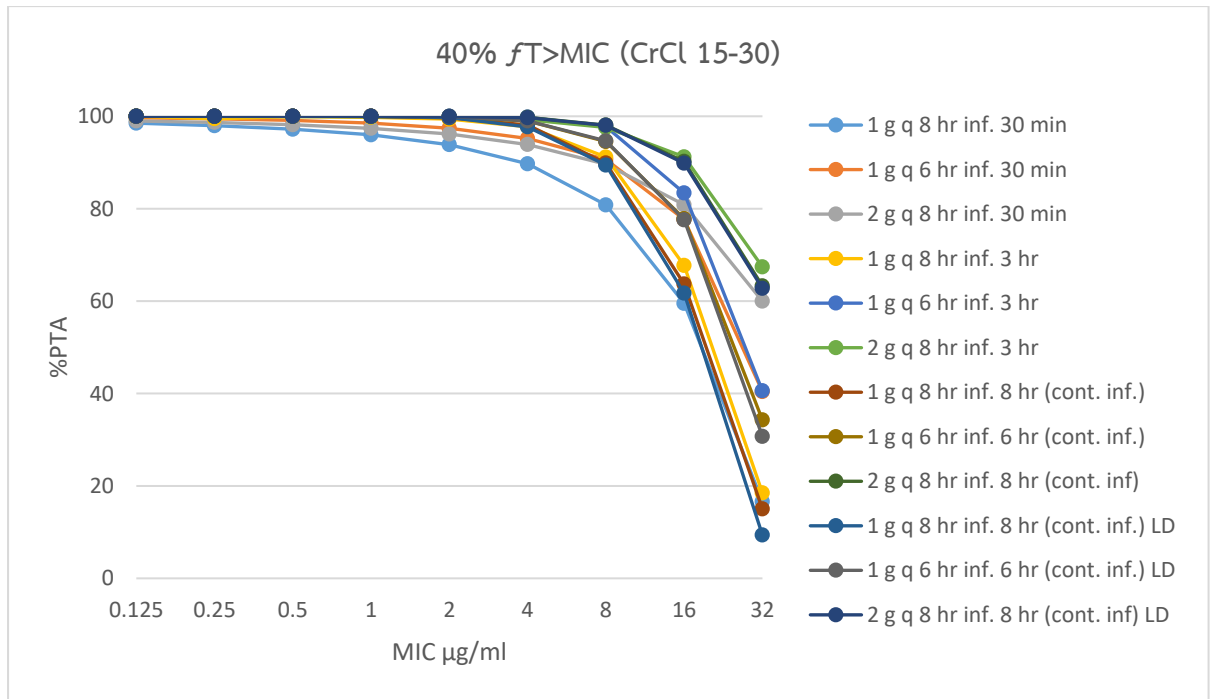


ภาพที่ 9 ภาพที่ 9 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 100% $fT>MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 30-50 ml/min

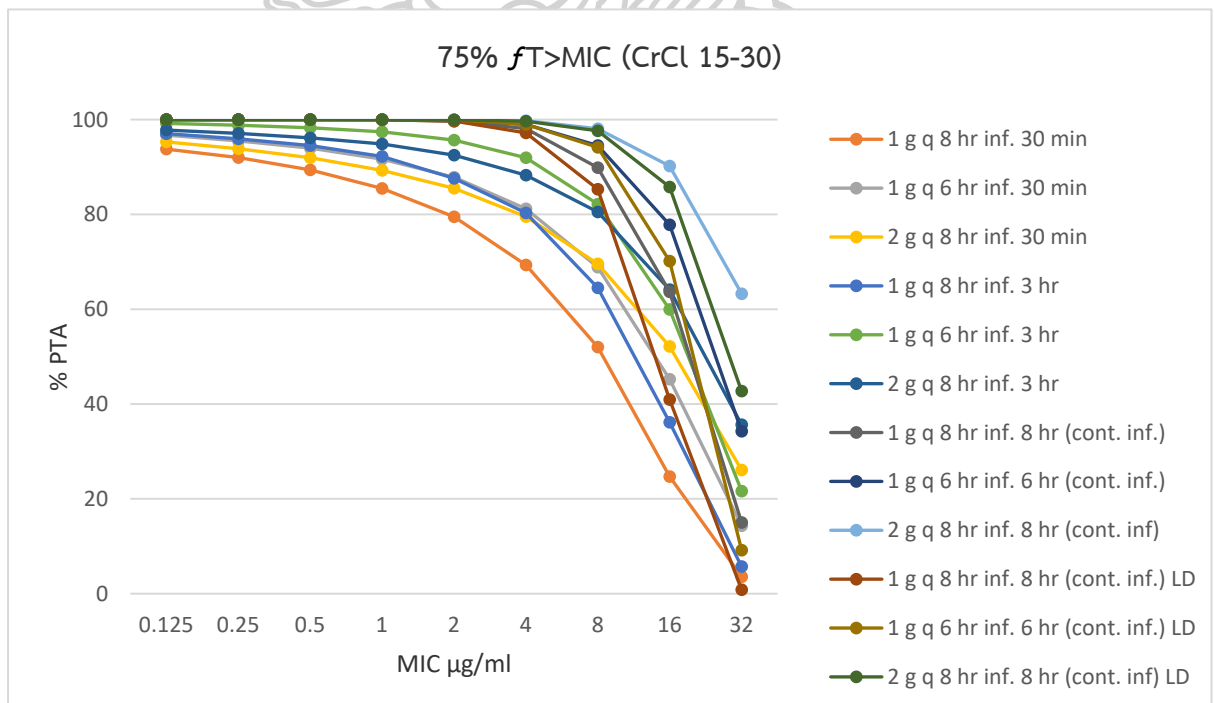
3.2.3. ผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 15-30 ml/min

ขนาดยาของ meropenem ทุกขนาดที่มี PTA \geq ร้อยละ 90 สามารถได้ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 40% และ 75% $fT>MIC$ ที่ MIC ของเชื้อเท่ากับ 2 และ 0.25 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ ในขณะที่ค่าเป้าหมายเท่ากับ 100% $fT>MIC$ ทุกขนาดยาของ meropenem มีค่า PTA \geq ร้อยละ 90 ของเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 0.125 $\mu\text{g/ml}$ ยกเว้น 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 30 นาที

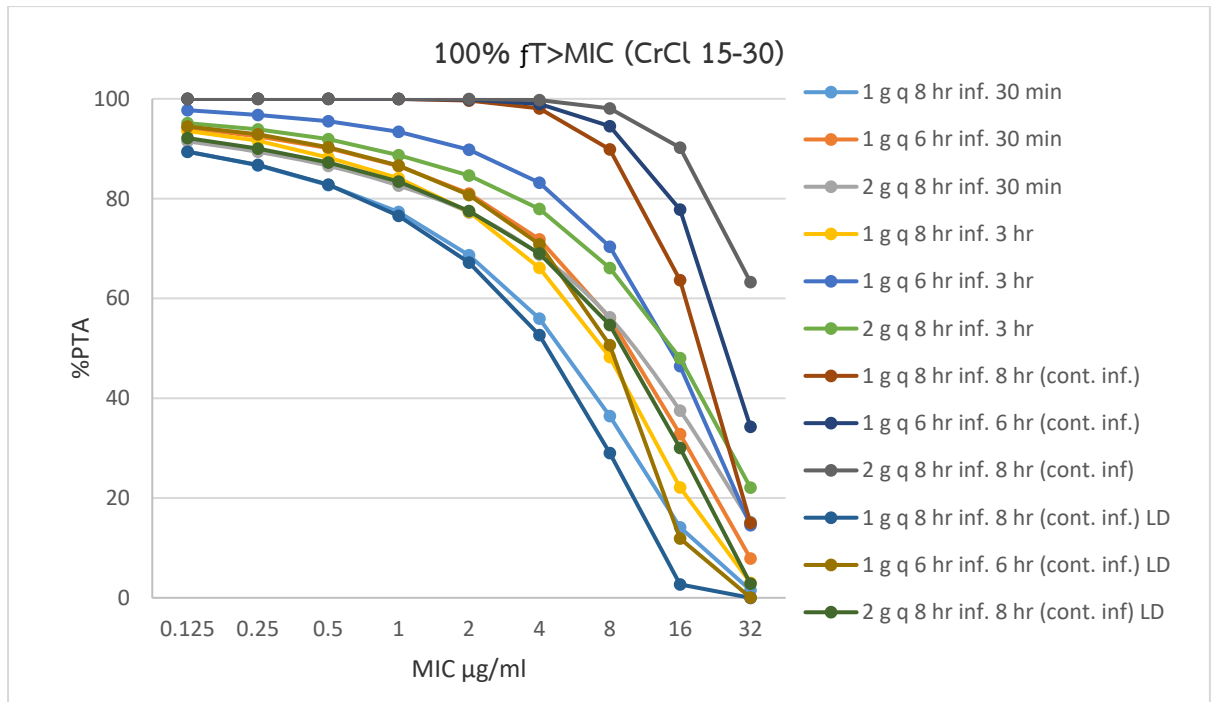
การให้ loading dose ทำให้ PTA \geq ร้อยละ 90 ภายใน 24 ชั่วโมง ที่ค่าเป้าหมาย 40% และ 75% $fT>MIC$ สำหรับเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 4 $\mu\text{g/ml}$ สำหรับที่ 100% $fT>MIC$ การ loading meropenem 1 หรือ 2 กรัม ที่มี PTA \geq ร้อยละ 90 สามารถใช้สำหรับเชื้อที่มี MIC ไม่เกิน 0.25 $\mu\text{g/ml}$ ดังแสดงในภาพที่ 10, 11 และ 12



ภาพที่ 10 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 40% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 15-30 mL/min



ภาพที่ 11 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 75% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 15-30 mL/min

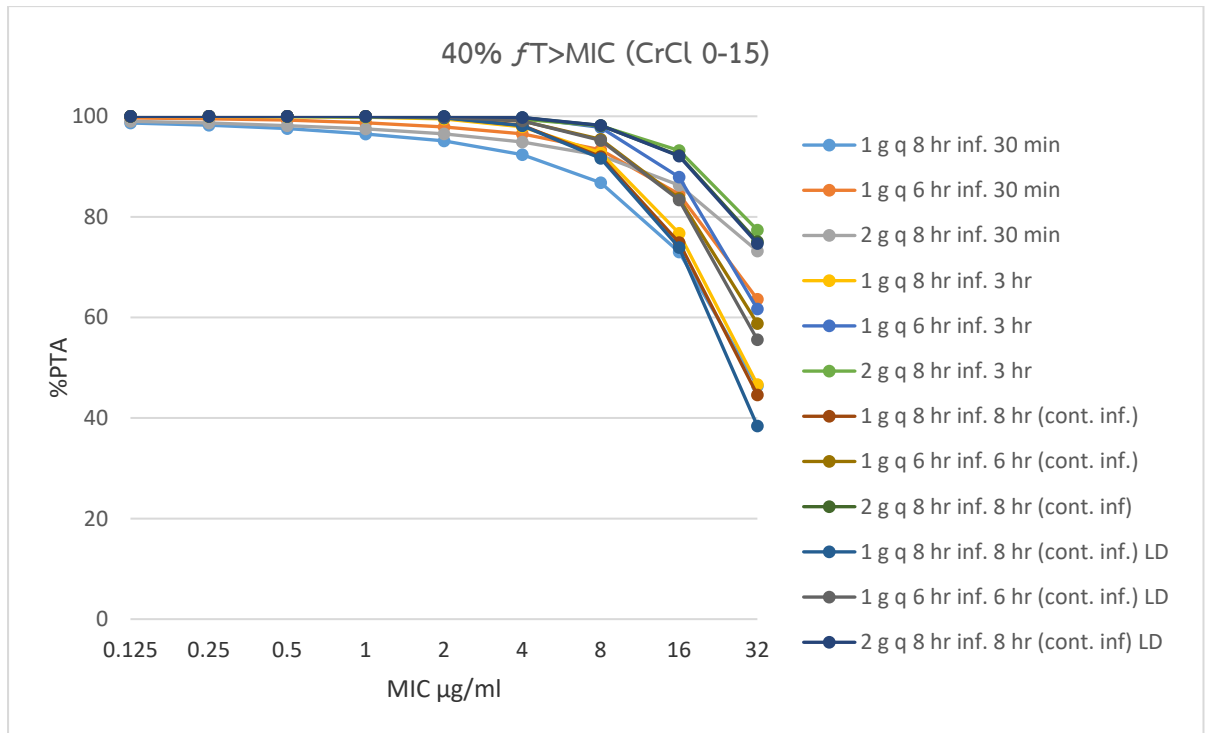


ภาพที่ 12 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 100% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 15-30 mL/min

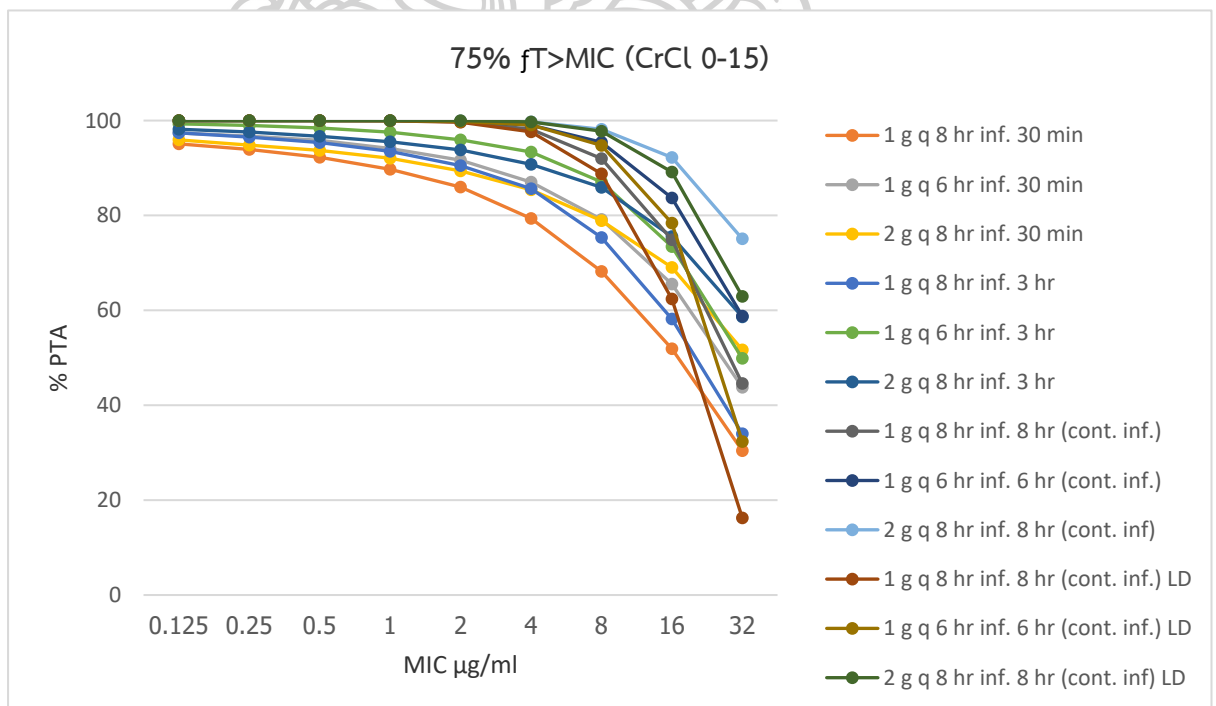
3.2.4. ผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 0-15 mL/min

ขนาดยาของ meropenem ทุกขนาดที่มี PTA \geq ร้อยละ 90 สามารถได้ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 40%, 75% และ 100% $fT > MIC$ ที่ MIC ของเชื้อเท่ากับ 4, 0.5 และ 0.25 $\mu\text{g/ml}$

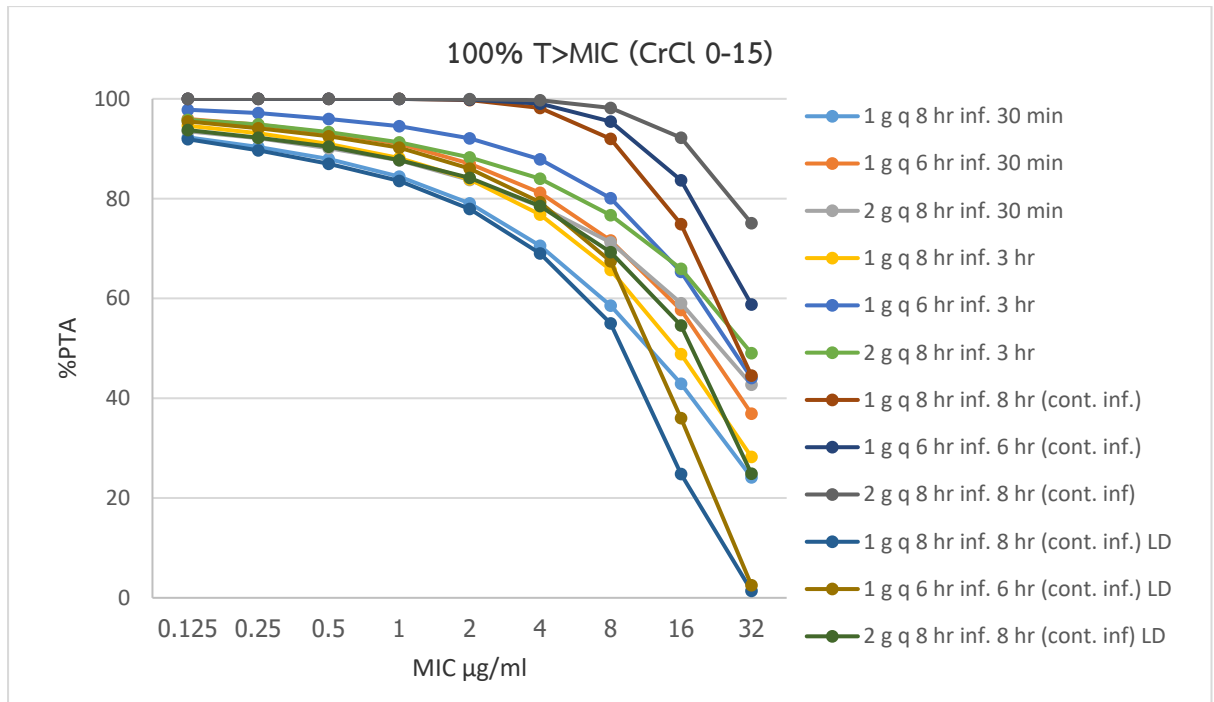
การให้ loading dose ทำให้ PTA \geq ร้อยละ 90 ภายใน 24 ชั่วโมง ที่ค่าเป้าหมาย 40% และ 75% $fT > MIC$ สำหรับเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 4 $\mu\text{g/ml}$ สำหรับที่ 100% $fT > MIC$ การ loading meropenem 1 หรือ 2 กรัม ที่มี PTA \geq ร้อยละ 90 สามารถใช้สำหรับเชื้อที่มี MIC ไม่เกิน 0.5 $\mu\text{g/ml}$ ดังแสดงในภาพที่ 13, 14 และ 15



ภาพที่ 13 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 40% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 15-30 mL/min



ภาพที่ 14 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 75% $fT > MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 15-30 mL/min



ภาพที่ 15 Probability of target attainment ของ meropenem แต่ละขนาด ที่ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เท่ากับ 100% $fT>MIC$ ในผู้ป่วยจำลองที่มี CL_{Cr} 15-30 ml/min

4. Cumulative fraction of response

4.1. CFR ของยา meropenem แต่ละขนาด

จากข้อมูลการกระจาย MIC ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ และค่า PTA ที่นำมาใช้ในการคำนวณ CFR พบว่าขนาดยา meropenem ที่มีค่า CFR \geq ร้อยละ 90 สามารถใช้ในการฆ่าเชื้อ *E. coli* ได้ทุกขนาด เพื่อให้ได้ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 40 และ 75% $fT>MIC$ แต่หากต้องการ 100% $fT>MIC$ ต้องใช้ขนาดยา meropenem 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง บริหารยา 30 นาที หรือทุกขนาดยาบริหารยา 3 ชั่วโมง หรือ continuous infusion เช่นเดียวกับ *P. aeruginosa* ที่ค่าเป้าหมาย 40% $fT>MIC$ ที่ได้ CFR \geq ร้อยละ 90 ในขณะที่ 75 และ 100% $fT>MIC$ มีเฉพาะขนาดยา meropenem ที่ให้ continuous infusion เท่านั้นที่ได้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 แต่ไม่มีขนาดยา meropenem ใดเลย ที่ได้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 สำหรับ *K. pneumoniae* และ *A. baumannii* ดังตารางที่ 7

4.2. CFR ของยา meropenem ในผู้ป่วยจำลองที่มีการทำงานของไตแตกต่างกัน

ขนาดยา meropenem ที่มี CFR \geq ร้อยละ 90 ในผู้ป่วยจำลองที่มีค่าการทำงานของไต CL_{Cr} 50-90, 30-50, 15-30 และ 0-15 mL/min ตามค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ 40, 75 และ 100% $fT > MIC$

สำหรับผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} 50-90 mL/min ในการครอบคลุมเชื้อ *E. coli* ทุกขนาดยาของ meropenem ให้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 ที่ค่าเป้าหมาย 40% $fT > MIC$ เท่านั้น การบริหารยา 3 ชั่วโมง ต้องใช้ขนาดยา meropenem มากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัมต่อวันขึ้นไป ถึงจะทำให้ CFR \geq ร้อยละ 90 ที่ค่าเป้าหมาย 75% $fT > MIC$ การบริหารยาแบบ continuous infusion ทำให้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 ได้ที่ค่าเป้าหมาย 75% และ 100% $fT > MIC$ ในส่วนของการครอบคลุมเชื้อ *P. aeruginosa* ต้องใช้ขนาดยา meropenem 4 กรัม/วัน ขึ้นไป บริหารยาอย่างน้อย 3 ชั่วโมง หรือ continuous infusion ที่ทำให้ได้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 ที่ค่าเป้าหมาย 40% $fT > MIC$ มีเพียงการให้ยา มากกว่า 4 กรัม/วัน และบริหารยาแบบ continuous infusion เท่านั้น หากต้องการที่ค่าเป้าหมาย 75% และ 100% $fT > MIC$

ผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} 30-50 mL/min ทุกขนาดยาของ meropenem สามารถครอบคลุมเชื้อ *E. coli* โดยให้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 ที่ค่าเป้าหมาย 40% $fT > MIC$ การบริหารยา 30 นาที มีเพียงการให้ meropenem 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมงเท่านั้น ที่ยังคงทำให้ CFR \geq ร้อยละ 90 นอกจากนี้ทุกขนาดยาของ meropenem ที่มีการบริหารยา 3 ชั่วโมง ให้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 ที่ค่าเป้าหมาย 75% $fT > MIC$ และการให้ยาแบบ continuous infusion ทำให้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 ได้ทุกค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ในการครอบคลุมเชื้อ *P. aeruginosa* การบริหารยา 3 ชั่วโมง ยังพอทำให้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 ที่ค่าเป้าหมาย 40% $fT > MIC$ แต่ที่ค่าเป้าหมาย 75% และ 100% $fT > MIC$ มีเฉพาะการบริหารยาแบบ continuous infusion เท่านั้น ที่ทำให้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90

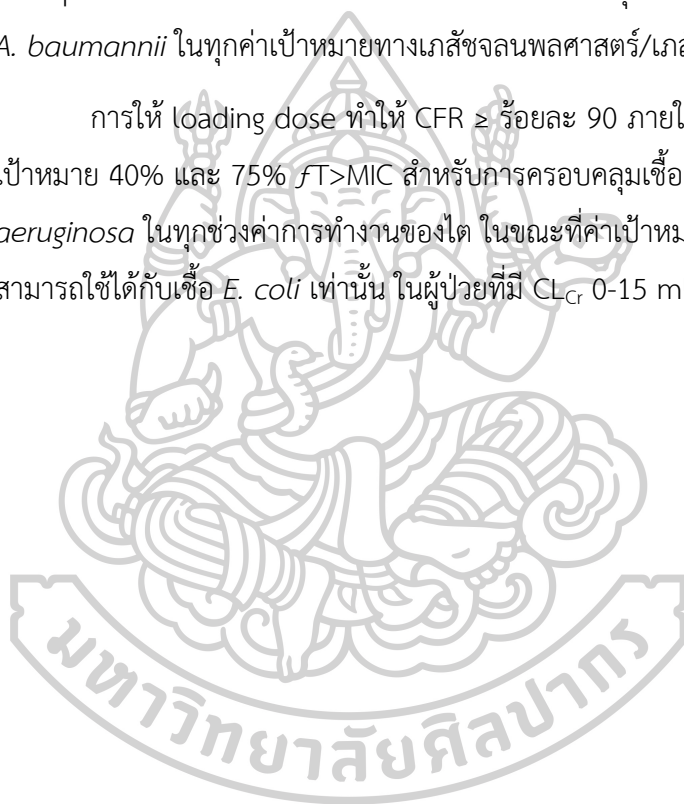
ผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} 15-30 mL/min ในการครอบคลุมเชื้อ *E. coli* และ *P. aeruginosa* สามารถใช้ขนาดยา meropenem ได้เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} 30-50 mL/min แต่ขนาดยา meropenem 6 กรัม/วัน บริหารยา 30 นาที หรือ 3 ชั่วโมง ที่ทำให้ CFR \geq ร้อยละ 90 ที่ค่าเป้าหมาย 75 และ 100% $fT > MIC$ ในการครอบคลุมเชื้อ *E. coli*

ผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} 0-15 mL/min สำหรับการครอบคลุมเชื้อ *E. coli* ทุกขนาดยาของ meropenem ให้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 ที่ค่าเป้าหมาย 40 และ 75% $fT > MIC$

การเพิ่มความถี่ในการให้ยาเป็นทุก 6 ชั่วโมง หรือการบริหารยา 3 ชั่วโมง หรือ continuous infusion จะทำให้ CFR \geq ร้อยละ 90 ที่ค่าเป้าหมายที่ 100% $fT > MIC$ ที่เป็นส่วนของ *P. aeruginosa* ขนาดยา meropenem ที่บริหารยา 3 ชั่วโมง หรือ continuous infusion ที่มีค่า CFR \geq ร้อยละ 90 ที่ค่าเป้าหมาย 40% $fT > MIC$ ในขณะที่ 75 และที่ค่าเป้าหมาย 100% $fT > MIC$ มีเฉพาะขนาดยา meropenem ที่ให้ continuous infusion เท่านั้นที่ได้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90

ผู้ป่วยทุกช่วงการทำงานของไตที่กล่าวในข้างต้น ไม่มีขนาดยาใดเลยของ meropenem ที่ได้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 ในการครอบคลุมเชื้อ *K. pneumoniae* และ *A. baumannii* ในทุกค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

การให้ loading dose ทำให้ CFR \geq ร้อยละ 90 ภายใน 24 ชั่วโมง ที่ค่าเป้าหมาย 40% และ 75% $fT > MIC$ สำหรับการครอบคลุมเชื้อ *E. coli* และ *P. aeruginosa* ในทุกช่วงค่าการทำงานของไต ในขณะที่ค่าเป้าหมาย 100% $fT > MIC$ สามารถใช้ได้กับเชื้อ *E. coli* เท่านั้น ในผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} 0-15 ml/min ดังตารางที่ 8



ตารางที่ 7 Cumulative fraction of response ของยา meropenem แต่ละขนาด

ขนาดยาที่ใช้	$fT > MIC \geq 40\%$						$fT > MIC \geq 75\%$						$fT > MIC \geq 100\%$					
	EC	KP	PA	AB	EN	EN	EC	KP	PA	AB	EN	EN	EC	KP	PA	AB	EN	
1 g q 8 hr inf. 30 min	98.41	75.99	88.65	19.25	92.23	92.23	91.88	70.77	78.91	17.98	86.05	86.05	84.62	65.07	70.73	16.56	79.21	
1 g q 6 hr inf. 30 min	99.27	76.69	90.33	19.41	93.05	93.05	96.05	74.10	84.81	18.79	90.00	90.00	92.51	71.28	79.95	18.10	86.65	
2 g q 8 hr inf. 30 min	98.86	76.36	89.76	19.33	92.66	92.66	94.03	72.52	82.80	18.39	88.09	88.09	88.48	68.15	76.22	17.31	82.86	
1 g q 8 hr inf. 3 hr	99.42	76.82	90.74	19.44	93.19	93.19	96.45	74.40	84.94	18.87	90.37	90.37	90.79	69.91	77.60	17.76	85.02	
1 g q 6 hr inf. 3 hr	99.43	76.83	90.94	19.44	93.20	93.20	98.96	76.42	89.22	19.35	92.75	92.75	96.78	74.66	85.49	18.93	90.68	
2 g q 8 hr inf. 3 hr	99.43	76.83	90.94	19.44	93.20	93.20	97.54	75.29	87.37	19.08	91.41	91.41	92.81	71.56	81.44	18.16	86.94	
1 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.)	99.43	76.83	90.73	19.44	93.20	93.20	99.43	76.83	90.68	19.44	93.20	93.20	99.43	76.83	90.68	19.44	93.20	
1 g q 6 hr inf. 6 hr (cont. inf.)	99.43	76.83	90.89	19.44	93.20	93.20	99.43	76.83	90.84	19.44	93.20	93.20	99.43	76.83	90.84	19.44	93.20	
2 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.)	99.43	76.83	90.95	19.44	93.20	93.20	99.43	76.83	90.90	19.44	93.20	93.20	99.43	76.83	90.90	19.44	93.20	
1 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.) LD	99.43	76.83	90.74	19.44	93.20	93.20	99.43	76.83	90.56	19.44	93.20	93.20	84.20	64.71	69.55	16.48	78.80	
1 g q 6 hr inf. 6 hr (cont. inf.) LD	99.43	76.83	90.89	19.44	93.20	93.20	99.43	76.83	90.77	19.44	93.20	93.20	92.23	71.05	79.14	18.05	86.38	
2 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.) LD	99.43	76.83	90.95	19.44	93.20	93.20	99.43	76.83	90.89	19.44	93.20	93.20	88.63	68.25	76.00	17.34	83.00	

EC = *E. coli*, KP = *K. pneumoniae*, PA = *P. aeruginosa*, AB = *A. baumannii*, EN = All Enterobacteriaceae, LD = loading dose

ตารางที่ 8 Cumulative fraction of response ของยา meropenem แต่ละขนาด ในผู้ป่วยจำลองแต่ละช่วงการทำงานของไต

CrCl (mL/min)	ขนาดยาที่ใช้	$fT > MIC \geq 40\%$						$fT > MIC \geq 75\%$						$fT > MIC \geq 100\%$					
		EC	KP	PA	AB	EN	EN	EC	KP	PA	AB	EN	EN	EC	KP	PA	AB	EN	
50-90	1 g q 8 hr inf. 30 min	93.52	72.04	79.95	18.30	87.59	63.20	67.67	51.65	49.80	13.26	63.20	46.81	35.60	32.33	9.19	43.66		
	1 g q 6 hr inf. 30 min	97.54	75.29	87.06	19.08	91.41	78.65	84.07	64.51	67.21	16.46	78.65	71.31	54.49	53.34	13.97	66.63		
	2 g q 8 hr inf. 30 min	95.52	73.69	84.51	18.68	89.49	71.85	76.82	58.92	60.84	15.04	71.85	59.79	45.67	44.46	11.72	55.85		
	1 g q 8 hr inf. 3 hr	99.24	76.66	89.62	19.41	93.02	79.57	85.07	65.24	67.14	16.66	79.57	64.17	48.94	46.51	12.58	59.92		
	1 g q 6 hr inf. 3 hr	99.43	76.83	90.82	19.44	93.20	90.17	96.26	74.21	83.19	18.83	90.17	87.64	67.28	70.58	17.16	82.01		
	2 g q 8 hr inf. 3 hr	99.33	76.74	90.63	19.43	93.11	85.03	90.81	69.89	76.59	17.77	85.03	75.07	57.51	58.60	14.70	70.19		
	1 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.)	99.42	76.81	89.76	19.44	93.19	93.19	99.42	76.81	89.71	19.44	93.19	99.42	76.81	89.71	19.44	93.19		
	1 g q 6 hr inf. 6 hr (cont. inf.)	99.43	76.83	90.48	19.44	93.20	93.20	99.43	76.83	90.43	19.44	93.20	99.43	76.83	90.43	19.44	93.20		
	2 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.)	99.43	76.83	90.82	19.44	93.20	93.20	99.43	76.83	90.77	19.44	93.20	99.43	76.83	90.77	19.44	93.20		
	1 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.) LD	99.43	76.82	89.77	19.44	93.20	93.20	99.43	76.82	89.20	19.44	93.20	47.31	35.93	32.21	9.28	44.11		
	1 g q 6 hr inf. 6 hr (cont. inf.) LD	99.43	76.83	90.48	19.44	93.20	93.20	99.43	76.83	90.38	19.44	93.20	70.25	53.66	52.21	13.76	65.63		
	2 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.) LD	99.43	76.83	90.82	19.44	93.20	93.20	99.43	76.83	90.74	19.44	93.20	59.39	45.34	43.85	11.64	55.47		

ตารางที่ 8 Cumulative fraction of response ของยา meropenem แต่ละขนาด ในผู้ป่วยจำลองแต่ละช่วงการทำงานของไต (ต่อ)

CrCl (mL/min)	ขนาดยาที่ใช้	$fT > MIC \geq 40\%$						$fT > MIC \geq 75\%$						$fT > MIC \geq 100\%$					
		EC	KP	PA	AB	EN	EC	KP	PA	AB	EN	EC	KP	PA	AB	EN			
30-50	1 g q 8 hr inf. 30 min	96.01	74.09	85.30	18.78	89.97	84.36	64.82	69.15	16.51	78.95	72.78	55.74	56.59	14.25	68.05			
	1 g q 6 hr inf. 30 min	98.54	76.10	89.25	19.27	92.36	93.43	72.06	82.46	18.28	87.53	89.58	69.03	77.65	17.53	83.91			
	2 g q 8 hr inf. 30 min	96.92	74.84	87.39	18.96	90.84	88.60	68.25	76.21	17.34	82.98	80.34	61.74	66.23	15.73	75.19			
	1 g q 8 hr inf. 3 hr	99.26	76.68	90.15	19.41	93.04	92.20	71.02	78.99	18.04	86.35	82.57	63.43	67.15	16.16	77.27			
	1 g q 6 hr inf. 3 hr	99.43	76.83	90.73	19.44	93.20	97.61	75.34	87.11	19.09	91.47	93.83	72.32	81.20	18.36	87.89			
	2 g q 8 hr inf. 3 hr	99.35	76.76	90.73	19.43	93.13	94.50	72.89	83.48	18.49	88.54	87.26	67.18	74.51	17.07	81.71			
	1 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.)	99.43	76.82	90.32	19.44	93.20	99.43	76.82	90.27	19.44	93.20	99.43	76.82	90.27	19.44	93.20			
	1 g q 6 hr inf. 6 hr (cont. inf.)	99.43	76.83	90.65	19.44	93.20	99.43	76.83	90.60	19.44	93.20	99.43	76.83	90.60	19.44	93.20			
	2 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.)	99.43	76.83	90.85	19.44	93.20	99.43	76.83	90.79	19.44	93.20	99.43	76.83	90.79	19.44	93.20			
	1 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.) LD	99.43	76.82	90.32	19.44	93.20	99.43	76.82	90.03	19.44	93.20	73.99	56.66	56.85	14.49	69.17			
	1 g q 6 hr inf. 6 hr (cont. inf.) LD	99.43	76.83	90.68	19.44	93.20	99.43	76.83	90.59	19.44	93.20	85.61	65.82	70.52	16.76	80.13			
	2 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.) LD	99.43	76.83	90.87	19.44	93.20	99.43	76.83	90.80	19.44	93.20	79.97	61.45	65.53	15.65	74.84			

ตารางที่ 8 Cumulative fraction of response ของยา meropenem แต่ละขนาด ในผู้ป่วยจำลองแต่ละช่วงการทำงานของไต (ต่อ)

CrCl (mL/min)	ขนาดยาที่ใช้	$fT > MIC \geq 40\%$						$fT > MIC \geq 75\%$						$fT > MIC \geq 100\%$					
		EC	KP	PA	AB	EN	EC	KP	PA	AB	EN	EC	KP	PA	AB	EN			
15-30	1 g q 8 hr inf. 30 min	96.62	74.59	86.67	18.90	90.55	88.84	68.44	76.57	17.38	83.21	82.18	63.20	68.89	16.08	76.93			
	1 g q 6 hr inf. 30 min	98.54	76.10	89.25	19.27	92.36	93.43	72.06	82.46	18.28	87.53	89.58	69.03	77.65	17.53	83.91			
	2 g q 8 hr inf. 30 min	97.60	75.37	88.29	19.09	91.47	91.41	70.50	80.65	17.88	85.64	86.04	66.29	74.48	16.84	80.58			
	1 g q 8 hr inf. 3 hr	99.36	76.76	90.37	19.43	93.13	93.96	72.46	82.59	18.38	88.03	87.69	67.53	75.09	17.16	82.12			
	1 g q 6 hr inf. 3 hr	99.43	76.83	90.89	19.44	93.20	97.69	75.43	87.86	19.11	91.55	94.95	73.25	83.97	18.57	88.96			
	2 g q 8 hr inf. 3 hr	99.37	76.78	90.74	19.43	93.15	95.59	73.78	85.60	18.70	89.58	91.36	70.44	80.20	17.87	85.58			
	1 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.)	99.43	76.82	90.47	19.44	93.20	99.43	76.82	90.42	19.44	93.20	99.43	76.82	90.42	19.44	93.20			
	1 g q 6 hr inf. 6 hr (cont. inf.)	99.43	76.83	90.70	19.44	93.20	99.43	76.83	90.65	19.44	93.20	99.43	76.83	90.65	19.44	93.20			
	2 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.)	99.43	76.83	90.88	19.44	93.20	99.43	76.83	90.83	19.44	93.20	99.43	76.83	90.83	19.44	93.20			
	1 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.) LD	99.43	76.82	90.42	19.44	93.20	99.43	76.82	90.22	19.44	93.20	82.28	63.25	68.16	16.10	77.01			
	1 g q 6 hr inf. 6 hr (cont. inf.) LD	99.43	76.83	90.72	19.44	93.20	99.43	76.83	90.65	19.44	93.20	89.74	69.14	77.48	17.56	84.05			
	2 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.) LD	99.43	76.83	90.87	19.44	93.20	99.43	76.83	90.81	19.44	93.20	86.69	66.78	74.96	16.96	81.19			

ตารางที่ 8 Cumulative fraction of response ของยา meropenem แต่ละขนาด ในผู้ป่วยจำลองแต่ละช่วงการทำงานของไต (ต่อ)

CrCl (mL/min)	ขนาดยาที่ใช้	fT>MIC ≥ 40%					fT>MIC ≥ 75%					fT>MIC ≥ 100%				
		EC	KP	PA	AB	EN	EC	KP	PA	AB	EN	EC	KP	PA	AB	EN
0-15	1 g q 8 hr inf. 30 min	96.99	74.89	87.51	18.97	90.90	91.69	70.72	80.86	17.94	85.91	87.42	67.36	75.90	17.10	81.88
	1 g q 6 hr inf. 30 min	98.66	76.20	89.60	19.29	92.47	95.28	73.54	85.08	18.64	89.29	92.61	71.43	81.91	18.12	86.77
	2 g q 8 hr inf. 30 min	97.57	75.36	88.51	19.08	91.45	93.18	71.91	83.25	18.23	87.31	89.57	69.08	79.17	17.52	83.91
	1 g q 8 hr inf. 3 hr	99.34	76.75	90.42	19.43	93.12	94.80	73.15	84.38	18.54	88.83	90.40	69.70	79.38	17.68	84.69
	1 g q 6 hr inf. 3 hr	99.43	76.83	90.88	19.44	93.20	97.87	75.57	88.27	19.14	91.72	95.41	73.65	85.36	18.66	89.41
	2 g q 8 hr inf. 3 hr	99.36	76.77	90.76	19.43	93.14	96.12	74.22	86.52	18.80	90.09	92.78	71.59	82.60	18.15	86.94
	1 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.)	99.43	76.82	90.54	19.44	93.20	99.43	76.82	90.49	19.44	93.20	99.43	76.82	90.49	19.44	93.20
	1 g q 6 hr inf. 6 hr (cont. inf.)	99.43	76.83	90.73	19.44	93.20	99.43	76.83	90.68	19.44	93.20	99.43	76.83	90.68	19.44	93.20
	2 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.)	99.43	76.83	90.88	19.44	93.20	99.43	76.83	90.83	19.44	93.20	99.43	76.83	90.83	19.44	93.20
	1 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.) LD	99.43	76.82	90.51	19.44	93.20	99.43	76.82	90.34	19.44	93.20	86.45	66.61	74.89	16.91	80.97
	1 g q 6 hr inf. 6 hr (cont. inf.) LD	99.43	76.82	90.72	19.44	93.20	99.43	76.82	90.66	19.44	93.20	91.95	70.91	81.02	17.99	86.14
	2 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.) LD	99.43	76.83	90.89	19.44	93.20	99.43	76.83	90.82	19.44	93.20	89.86	69.31	79.34	17.58	84.19

EC = *E. coli*, KP = *K. pneumoniae*, PA = *P. aeruginosa*, AB = *A. baumannii*, EN = All Enterobacteriaceae, LD = loading dose

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นงานวิจัยเชิงวิเคราะห์ (Analytical study) เพื่อการศึกษาขนาดยา meropenem ที่เหมาะสม สำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยใช้วิธี Monte Carlo Simulation โดยลักษณะของผู้ป่วยจำลองในการศึกษานี้จะมีพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์เหมือนการศึกษาของ สุเทพ จารุรัตนศิริกุล และคณะ (14) ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ $fT > MIC \geq 40, 75$ และ 100% และข้อมูลความไวของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบต่อยา meropenem ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เป็นปัจจัยที่ใช้ในการศึกษาขนาดยา meropenem ที่เหมาะสม ผลการจำลองได้ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยจำนวน 10,000 ราย ของยา meropenem ในแต่ละขนาด และระดับยาในเลือดของผู้ป่วยจำลองที่มีค่าการทำงานของไตที่แตกต่างกัน

ข้อมูลความไวของแบคทีเรียแกรมลบต่อ meropenem ทั้งหมด 389 isolates แยกได้จากเลือด ดังนั้นเชื้อที่แยกได้เป็นเชื้อก่อโรคจริง ที่ไม่ได้มาจากการปนเปื้อน หรือการสร้างอาณานิคมของเชื้อ (colonization) เชื้อแบคทีเรียแกรมลบส่วนใหญ่ที่พบคือกลุ่ม Enterobacteriaceae รองลงมาคือ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* พบร้อยละ 79.4, 11.3 และ 9.3 ตามลำดับ โดยในกลุ่ม Enterobacteriaceae เชื้อที่พบมากที่สุดคือ *E. coli* รองลงมาคือ *K. pneumoniae* มีความไวต่อ meropenem ร้อยละ 99.4 และ 74.4 ตามลำดับ ซึ่งร้อยละ 23.2 ของ *K. pneumoniae* มี MIC > 8 µg/ml ซึ่งผลความไวต่อ meropenem ของ *E. coli* สอดคล้องกับข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (NARST) (26) ปี ค.ศ. 2017 คือร้อยละ 97.6 แตกต่างจาก *K. pneumoniae* ข้อมูลจาก NARST รายงานผลความไวต่อ meropenem ร้อยละ 89.9 ซึ่งข้อมูลความไวของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าน้อยกว่าในระดับประเทศ สำหรับ *P. aeruginosa* มีความไวต่อ meropenem ร้อยละ 77.3 ซึ่งผลความไวมีความใกล้เคียงกับข้อมูลของ NARST คือ ร้อยละ 80.6 ในขณะที่ *A. baumannii* มีผลความไวต่อ meropenem เพียงแค่ร้อยละ 19.4 น้อยกว่าในระดับประเทศที่มีความไวต่อ meropenem ร้อยละ 30.2 ซึ่งจากผลความไว meropenem น่าจะยังมีประสิทธิภาพสำหรับรักษาการติดเชื้อ *E. coli* ในส่วน *K. pneumoniae* และ *P. aeruginosa* อาจต้องใช้อย่างระมัดระวัง แต่อาจพิจารณาขนาดสูงขึ้นสำหรับ *A. baumannii*

เช่นเดียวกับการศึกษาของภัทรชัย กิรติสิน และคณะ (38) ในการสำรวจผลความไวของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบต่อกลุ่มยา carbapenems จากผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล 20 แห่ง ในแถบเอเชีย-แปซิฟิก รวม 5 ประเทศ ได้แก่ นิวซีแลนด์ ฟิลิปปินส์ สิงคโปร์ เวียดนาม และไทย ในปี ค.ศ. 2010 ผลการศึกษาพบว่าในภาพรวมทั้ง 5 ประเทศ ข้อมูลผลการทดสอบความไวของ *P. aeruginosa* ที่ไม่ไว

ต่อยากลุ่ม carbapenems คิดเป็นร้อยละ 29.8 โดย imipenem ร้อยละ 27.7 meropenem ร้อยละ 21.6 และ doripenem ร้อยละ 24.6 ซึ่งพบการดื้อยาในเวียดนามสูงสุด ร้อยละ 46.7 ในขณะที่ประเทศไทยพบการดื้อยาต่อ carbapenems ร้อยละ 28.7 ในส่วนของเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae มีความไวต่อกลุ่ม carbapenems ร้อยละ 97.2 ซึ่งประเทศไทยมีอัตราการดื้อยาดำสุดเพียง ร้อยละ 0.4 อัตราความชุกของ *A. baumannii* ที่ไม่ไวต่อกลุ่ม carbapenem ของประเทศไทย เวียดนาม และสิงคโปร์ ร้อยละ 76.3, 89.5 และ 90.5 ตามลำดับ โดยผลข้อมูลความไวของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในการศึกษาของภัทรชัย และคณะ สอดคล้องกับข้อมูลความไวในการศึกษานี้

จากการศึกษาของธิดารัตน์ เนติกุล และคณะ (18) ศึกษาความชุกของเชื้อ CRE ในโรงพยาบาลศิริราชระหว่างปี ค.ศ. 2009-2011 ตามคำจำกัดความของ CDC ที่พบว่าเชื้อต่อกลุ่ม carbapenems อย่างน้อย 1 ตัว พบใน *K. pneumoniae* มากกว่า *E. coli* ร้อยละ 19.9 และ 9.4 ตามลำดับ ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกับในการศึกษานี้พบเชื้อที่ไม่ไวต่อ meropenem ร้อยละ 25.6 และ 0.6 ตามลำดับ กล่าวคือในการศึกษานี้พบ *K. pneumoniae* มีการดื้อยาต่อ meropenem มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับเชื้อ *E. coli* กับการศึกษาของธิดารัตน์ และคณะ ในการศึกษานี้มีอัตราการดื้อยาที่น้อยกว่า ในขณะที่ *K. pneumoniae* พบการดื้อยามากกว่า

จากการศึกษาของ Agarwal และคณะ (39) ศึกษาความชุกของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิด non-lactose fermenting ที่ดื้อต่อกลุ่ม carbapenems ระหว่างปี ค.ศ. 2015-2016 ในผู้ป่วยที่รักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ ของโรงพยาบาลตติยภูมิ ณ ประเทศอินเดีย พบว่า *A. baumannii* และ *P. aeruginosa* มีอัตราการดื้อยาต่อ meropenem ร้อยละ 95.2 และ 56 ตามลำดับ ซึ่งในการศึกษานี้พบมีการดื้อต่อ meropenem น้อยกว่าอย่างชัดเจน คือ ร้อยละ 80.6 และ 22.7 ตามลำดับ

การศึกษาของปิยทิพย์ ชันตยาภรณ์ และคณะ (40) ศึกษาความชุกของ *P. aeruginosa* MDR ที่ดื้อต่อกลุ่ม carbapenem (CR-MDR) และข้อมูลผลการทดสอบความไวของเชื้อ ระหว่างปี ค.ศ. 2007-2009 ในโรงพยาบาลตติยภูมิ 8 แห่ง ในประเทศไทย พบว่า *P. aeruginosa* MDR จำนวน 261 isolates มีอัตราการดื้อยาต่อ meropenem มากที่สุดในยากลุ่ม carbapenems ร้อยละ 65.5 โดยทุกโรงพยาบาลมีอัตราการดื้อยามากกว่าร้อยละ 50 ซึ่งอัตราการดื้อยาของ *P. aeruginosa* CR-MDR ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยสูงกว่าโรงพยาบาลศูนย์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากที่กล่าวมาข้างต้นข้อมูลความไวของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับแต่ละพื้นที่ นอกจากนี้ขนาดของโรงพยาบาลก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่ออัตราการดื้อยา ซึ่งมีผลต่อการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมของโรงพยาบาลนั้น ๆ

ผลการศึกษากำหนดขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมจากการทำ Monte Carlo simulation ของการศึกษานี้พบว่า ทุกขนาดยาของ meropenem ที่ให้ PTA \geq ร้อยละ 90 ของค่า

เป้าหมาย 40% $fT > MIC$ สำหรับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่มี MIC เท่ากับ 4 $\mu\text{g/ml}$ โดยการเพิ่มการบริหารยา 3 ชั่วโมง ทำให้ถึงค่าเป้าหมายที่ MIC ได้สูงขึ้น เท่ากับ 8 $\mu\text{g/ml}$ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Isla et al.(5)

นอกจากนี้ที่ค่าเป้าหมาย 75% $fT > MIC$ ซึ่งมาจากการศึกษาของ Ariano et al. (8) ที่พบว่าผู้ป่วย febrile neutropenia จะมีการตอบสนองทางคลินิกสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ในการศึกษาที่เชื้อที่มี MIC เท่ากับ 4 $\mu\text{g/ml}$ ต้องใช้ขนาดยา meropenem 1 กรัม บริหารยา 3 ชั่วโมง ทุก 6 ชั่วโมง ในขณะที่ MIC เท่ากับ 8 $\mu\text{g/ml}$ มีเพียงการให้แบบ continuous infusion เท่านั้นที่ทำให้ถึงค่าเป้าหมายและ PTA \geq ร้อยละ 90 ส่วนการให้ขนาดยาทั่วไปของ meropenem (บริหารยา 30 นาที) ใช้ได้กับเชื้อที่มี MIC \leq 0.5 $\mu\text{g/ml}$

การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาในผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อในกระแสเลือด หรือภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (septic shock) ทำให้มีการเพิ่มการผ่านของของเหลวออกนอกหลอดเลือด จากการเกิด capillary leakage และการให้ยาในกลุ่ม vasodilators ส่งผลให้การกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้น ซึ่งมีผลต่อยาปฏิชีวนะที่ละลายน้ำดี เช่น กลุ่ม aminoglycosides, penicillins, cephalsporins, carbapenems, glycopeptides เป็นต้น นอกจากนี้การให้สารน้ำทดแทน เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการเพิ่มการกระจายตัวของยา การเกิด augmented renal clearance (ARC) คือ อัตราการขจัดของไตเพิ่มขึ้นจากค่าปกติ 10 เปอร์เซ็นต์ หรือมีค่า creatinine clearance (CrCl) มากกว่า 130 ml/min (10) ในทางกลับกัน ผู้ป่วยวิกฤตมักพบอัตราการขจัดของไตลดลงเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อการกำจัดยาปฏิชีวนะที่ละลายน้ำลดลง (11)

ดังนั้นผู้ป่วยวิกฤตจำเป็นต้องมีการให้ loading dose และขนาดยาที่สูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป ทั้งยังต้องการค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์สูงสุดที่ 100% $fT > MIC$ ในการศึกษาพบว่าที่ steady state การให้แบบ continuous infusion ที่มีค่า PTA \geq ร้อยละ 90 ในเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 8 $\mu\text{g/ml}$ ในขณะที่การบริหารยา 3 ชั่วโมง ทุก 6 ชั่วโมง ให้ค่า PTA \geq ร้อยละ 90 สำหรับเชื้อที่มี MIC ไม่เกิน 2 $\mu\text{g/ml}$

เนื่องจาก meropenem กำจัดออกผ่านทางไตเป็นหลัก และมีความสัมพันธ์กับการทำงานของไต โดยแบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของประชากรไทยที่นำมาใช้ในการศึกษานี้ มีเพียง MDRD CL_{Cr} เท่านั้น ที่สามารถอธิบายการกำจัดของยา meropenem ผลการศึกษาของผู้ป่วยจำลองที่มีการทำงานของไตแตกต่างกันพบว่า ผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} 50-90 ml/min ต้องใช้ขนาดยา meropenem 1 กรัม บริหารยา 3 ชั่วโมง ทุก 6 ชั่วโมง ถึงจะได้ PTA \geq ร้อยละ 90 ของเชื้อที่มี MIC 4 $\mu\text{g/ml}$ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี $CL_{Cr} < 50$ ml/min การบริหารยาทั่วไป (30 นาที) สามารถทำให้ PTA \geq ร้อยละ 90 ที่ค่าเป้าหมาย 40% $fT > MIC$ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงจะสามารถใช้ได้กับเชื้อที่มี MIC สูงขึ้น (MIC สูงสุด 16 $\mu\text{g/ml}$) ยกตัวอย่างเช่น ที่ค่าเป้าหมาย 75% $fT > MIC$

การให้ยา meropenem 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} 50-90 ml/min จะให้ PTA \geq ร้อยละ 90 ในเชื้อที่มี MIC 0.25 μ g/ml เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} 0-15 ml/min สามารถใช้ได้กับเชื้อที่มี MIC 1 μ g/ml ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} 50-90 ml/min จะต้องใช้ขนาดยา 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง ถึงจะได้ PTA \geq ร้อยละ 90 สำหรับเชื้อที่มี MIC 1 μ g/ml จากที่กล่าวในข้างต้นในผู้ป่วยวิกฤตมักพบการทำงานของไตที่ผิดปกติ อาจเกิด ARC หรือ AKI และควรกำหนดค่าเป้าหมายที่ 100% $fT > MIC$ ซึ่งในกรณีนี้ผู้ป่วยมี $CL_{Cr} < 90$ ml/min หากใช้รักษาการติดเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 4 μ g/ml การให้แบบ continuous infusion ทำให้ PTA \geq ร้อยละ 90 และขนาดยา meropenem ที่มี PTA \geq ร้อยละ 90 สำหรับผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} 50-90 ml/min คือ 1 กรัม บริหารยา 3 ชั่วโมง ทุก 6 ชั่วโมง สำหรับเชื้อที่มี MIC ไม่เกิน 0.25 μ g/ml ในขณะที่การศึกษาของ Isla et al.(5) ผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} 71 ml/min ที่ค่าเป้าหมาย 40%, 75% และ 100% $fT > MIC$ ขนาด meropenem ที่มีประสิทธิภาพ (PTA \geq ร้อยละ 90) ที่บริหารยา 3 ชั่วโมง ทุก 8 ชั่วโมง ในเชื้อที่มี MIC ไม่เกิน 8, 4 และ 1 μ g/ml ตามลำดับ และการศึกษาของ Mathew et al.(7) ในผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} 60-89.9 ml/min ที่ค่าเป้าหมาย 40% การบริหารยา 3 ชั่วโมง สามารถใช้กับเชื้อที่มี MIC \leq 8 μ g/ml และที่ 100% $fT > MIC$ การให้ meropenem 0.5 กรัม บริหารยา 3 ชั่วโมง ทุก 4 ชั่วโมง ทำให้ PTA \geq ร้อยละ 90 สำหรับเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 4 μ g/ml ซึ่งความแตกต่างของผลการศึกษาขึ้นอยู่กับการเลือกแบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์และพารามิเตอร์ที่เลือกใช้

สำหรับขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมในการใช้รักษาแบบครอบคลุมการติดเชื้อ *E. coli* โดยในขนาดยาทั่วไปของ meropenem คือ 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 30 นาที มี CFR \geq ร้อยละ 90 ที่ค่าเป้าหมาย 40% และ 75% $fT > MIC$ หากในผู้ป่วยวิกฤตที่ต้องการค่าเป้าหมายที่ 100% $fT > MIC$ การเพิ่มความถี่ของการให้ยาเป็นทุก 6 ชั่วโมง หรือเพิ่มการบริหารยา 3 ชั่วโมง จะทำให้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 แต่ไม่มีขนาดยา meropenem ใดเลย ที่ได้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 สำหรับในการครอบคลุมเชื้อ *K. pneumoniae* และ *A. baumannii* ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทุกขนาดยาของ meropenem สามารถใช้ในการครอบคลุม *E. coli* และ *K. pneumoniae* ได้ เนื่องจากในการศึกษานี้ผลความไวต่อ meropenem ของ *K. pneumoniae* ร้อยละ 74.4 ซึ่งแตกต่างจากหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มีความไวต่อ meropenem มากกว่าร้อยละ 95 ก็จะทำให้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 ด้วย (5, 36, 37, 41) ในขณะที่ *P. aeruginosa* ที่ค่าเป้าหมาย 40% $fT > MIC$ ขนาดยาที่ได้ CFR \geq ร้อยละ 90 ต้องให้ยาทุก 6 ชั่วโมง หรือบริหารยา 3 ชั่วโมง ในขณะที่ 75 และ 100% $fT > MIC$ มีเฉพาะขนาดยา meropenem ที่ให้ continuous infusion เท่านั้นที่ได้ค่า CFR \geq ร้อยละ 90 ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าการบริหารยา 3 ชั่วโมง ทำให้ CFR \geq ร้อยละ 90 ที่ค่าเป้าหมาย 40% $fT > MIC$ โดยลักษณะของ *P. aeruginosa* มีผลความไวต่อ meropenem ร้อยละ 68-90 (36, 41)

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตที่แตกต่างกันโดยแบ่งเป็น CL_{Cr} 50-90, 30-50, 15-30 และ 0-15 ml/min ในการศึกษานี้พบว่าขนาดยา meropenem ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาครอบคลุมการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (CFR \geq ร้อยละ 90) ไม่แตกต่างกัน กล่าวคือ การใช้ขนาดยาทั่วไปของ meropenem มีประสิทธิภาพในการครอบคลุมเชื้อ *E. coli* ได้ แต่สำหรับผู้ป่วยวิกฤตที่ต้องการค่าเป้าหมาย 100% $fT > MIC$ และมีค่าการทำงานของไตอยู่ในช่วง 50-90 ml/min การให้แบบ continuous infusion ถึงจะได้ CFR \geq ร้อยละ 90 หากการทำงานของไตลดลง การบริหารยา 3 ชั่วโมง สามารถทำให้ CFR \geq ร้อยละ 90 ในผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} 0-15 ml/min ในทำนองเดียวกันกับ *P. aeruginosa* การให้ meropenem ขนาดสูง หรือเพิ่มความถี่ในการให้ยา ร่วมกับเพิ่มเวลาการบริหารยา ถึงจะให้ CFR \geq ร้อยละ 90 ในทางกลับกัน ไม่มีขนาดยาใดเลยของ meropenem ที่สามารถครอบคลุมเชื้อ *K. pneumoniae* และ *A. baumannii* ได้ ที่ทุกค่าเป้าหมาย

สำหรับการให้ loading dose ในการให้ยา meropenem แบบ continuous infusion ในการศึกษานี้เป็นการบริหารยา 15 นาทีในครั้งแรก โดยการให้ยาครั้งถัดไปจะเป็นการให้ยาในอีก 6-8 ชั่วโมง ทำให้มีโอกาสที่ระดับยาก่อนจะได้รับยาครั้งถัดไปลดลงต่ำกว่า MIC ซึ่งมีผลต่อค่า PTA จาก การศึกษานี้พบว่าที่ค่าเป้าหมาย 40% และ 75% $fT > MIC$ ที่มี PTA \geq ร้อยละ 90 สำหรับเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 4 $\mu\text{g/ml}$ และสามารถใช้ในการครอบคลุมเชื้อ *E. coli* และ *P. aeruginosa* ได้ในทุก ช่วงการทำงานของไต หากเริ่มการให้ยา continuous infusion พร้อมกับการให้ loading dose อาจสามารถใช้ได้กับเชื้อที่มีค่า MIC ที่สูงขึ้นได้

ทั้งนี้ในการบริหารยาต้องพิจารณาถึงความคงตัวของยา meropenem ซึ่งจากการศึกษาของ สุเทพ จารุรัตนศิริกุล และคณะ(42) พบว่าที่อุณหภูมิห้อง 32-37 องศาเซลเซียส หลังจาก 2, 4, 6 และ 8 ชั่วโมง ความเข้มข้นของ meropenem ลดลง 3.14%, 5.86%, 8.03% และ 11.85% ตามลำดับ ดังนั้น meropenem จึงไม่ควรบริหารยานาน 6 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้องในประเทศเขตร้อน ดังนั้น อาจมีความเป็นไปได้ในการให้ยาแบบ continuous infusion โดยบริหารยา meropenem 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง บริหารยานาน 6 ชั่วโมง

แบบแผนการให้ยา meropenem ที่แนะนำโดยคำนึงถึงการนำไปใช้จริงในทางคลินิกของ ผู้ป่วยวิกฤตที่ค่าเป้าหมาย 100% $fT > MIC$ สำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบแบบเฉาะเจาะจง และการรักษาแบบครอบคลุม ซึ่งอาจมีขนาดสูงกว่าที่แนะนำให้ปรับตามค่าการทำงานของไตสำหรับ ผู้ป่วยทั่วไป ขนาดยาที่แนะนำจะมีประโยชน์ในช่วงแรกของภาวะ sepsis หรือ septic shock หลังจากผู้ป่วยพ้นภาวะดังกล่าวอาจทบทวนขนาดยาตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วย และติดตาม ผลข้างเคียงจากการให้ยา ขนาดยา meropenem ที่ได้จากการศึกษานี้สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แบบแผนการให้ยา meropenem ที่เหมาะสม

ขนาดยาที่ให้		Documented treatment				Empirical treatment			
		CL _{Cr} (mL/min)				CL _{Cr} (mL/min)			
		50-90	30-50	15-30	0-15	50-90	30-50	15-30	0-15
1	1 g q 8 hr inf. 30 min								
2	1 g q 6 hr inf. 30 min								
3	2 g q 8 hr inf. 30 min								
4	1 g q 8 hr inf. 3 hr								✓ ³
5	1 g q 6 hr inf. 3 hr		✓ ¹	✓ ¹	✓ ²		✓ ³	✓ ³	
6	2 g q 8 hr inf. 3 hr								
7	1 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.)								
8	1 g q 6 hr inf. 6 hr (cont. inf.)	✓ ²				✓ ^{3,4}	✓ ⁴	✓ ⁴	✓ ⁴
9	2 g q 8 hr inf. 8 hr (cont. inf.)								

¹ สำหรับเชื้อที่มี MIC ไม่เกิน 1 µg/ml² สำหรับเชื้อที่มี MIC ไม่เกิน 2 µg/ml³ สำหรับการติดเชื้อ *E. coli*⁴ สำหรับการติดเชื้อ *P. aeruginosa*

ดังนั้นการศึกษานี้สรุปได้ว่าการเพิ่มเวลาบริหารยา มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการให้ยาในขนาดทั่วไปของยา meropenem ต่อเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 8 µg/ml ที่ค่าเป้าหมาย 40% $fT > MIC$ หากเพิ่มค่าเป้าหมายที่ 100% $fT > MIC$ ขนาดยาที่เหมาะสม คือ meropenem 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง บริหารยานาน 3 ชั่วโมง มีประสิทธิภาพในการรักษาเชื้อที่มี MIC เท่ากับ 2 µg/ml ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจะสามารถใช้ได้ ใน MIC ที่สูงขึ้น ขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยวิกฤตที่มี CL_{Cr} > 50 mL/min ควรใช้ meropenem 4 กรัม/วัน continuous infusion ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} < 50 mL/min ควรใช้ meropenem 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง บริหารยานาน 3 ชั่วโมง

ขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมสำหรับการรักษาแบบครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ คือ 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง บริหารยานาน 3 ชั่วโมง สำหรับการติดเชื้อ *E. coli* การให้ meropenem 4 กรัม/วัน continuous infusion เหมาะกับการครอบคลุมเชื้อ *P. aeruginosa* สำหรับผู้ป่วยที่มี CL_{Cr} < 50 mL/min สำหรับผู้ป่วยวิกฤตที่มี CL_{Cr} > 50 mL/min ควรใช้ meropenem 4 กรัม/วัน continuous infusion ซึ่งจากสมมติฐานการศึกษาในข้างต้น คือขนาดยาที่เหมาะสมของ meropenem ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ คือ 1-2 กรัม ที่บริหารยา 3 ชั่วโมง ทุก 8 ชั่วโมง

แต่จากผลการศึกษาพบว่าการใช้ขนาดยา meropenem ดังกล่าวเหมาะสมกับที่ค่าเป้าหมาย 40% $fT>MIC$ ซึ่งอาจไม่เพียงพอกับผู้ป่วยวิกฤตที่ต้องการค่าเป้าหมายที่ 100% $fT>MIC$

ข้อจำกัดในการศึกษา

1. ขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมขึ้นอยู่กับการกระจายของ MIC ดังนั้นหากการกระจายของ MIC มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมอาจมีการเปลี่ยนแปลงได้
2. การศึกษานี้เก็บข้อมูลการกระจายของ MIC จากโรงพยาบาลเพียงแห่งเดียวในประเทศไทย ดังนั้นขนาดยา meropenem ที่ได้จากการศึกษาอาจไม่สามารถนำไปใช้ได้กับผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบทุกรายในประเทศไทย
3. การทดสอบความไวของเชื้อด้วยเครื่อง Sensititre™ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กำหนดการทดสอบในช่วง MIC 0.5 – 8 µg/ml จุดประสงค์เพื่อใช้ในการหาจุดตัดความไวของเชื้อ ตามมาตรฐานของ CLSI ซึ่งขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมที่ได้จากการศึกษานี้ อาจไม่สามารถนำไปใช้สำหรับเชื้อที่มี MIC อยู่นอกช่วงดังกล่าว โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่มี MIC > 8 µg/ml
4. แบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์ที่ศึกษาโดย สุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล และคณะ ที่นำมาใช้ในการศึกษานี้ ทำการศึกษาจากผู้ป่วยวิกฤต ซึ่งในการนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้อาจใช้ได้เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตเท่านั้น การนำไปใช้กับผู้ป่วยกลุ่มอื่นอาจมีผลต่อขนาดยา meropenem ที่เหมาะสม
5. เนื่องจากค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ที่ศึกษาโดย สุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล และคณะ ที่นำมาใช้ในการศึกษานี้ จำนวนผู้ป่วยที่นำเข้ามาในการศึกษานี้มีจำนวนน้อย จึงทำให้ค่าพารามิเตอร์มีความแปรปรวนอยู่ไม่น้อย จึงอาจมีผลต่อการทำนายขนาดยาที่เหมาะสมของ meropenem ได้
6. ในการศึกษาขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมจากงานวิจัยนี้อาจมีความแตกต่างกับผลการศึกษาอื่น เนื่องจากการเลือกใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์ และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์
7. การให้ loading dose ก่อนการให้ยาแบบ continuous infusion ในการศึกษาครั้งนี้ จำลองการบริหารยา 15 นาที แล้วจึงเริ่ม continuous infusion อีก 6 หรือ 8 ชั่วโมงถัดไป อาจทำให้ขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมต่างจากการเริ่ม continuous infusion พร้อมกับการให้ loading dose

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการติดตามข้อมูลความไวของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบของโรงพยาบาลอย่างใกล้ชิด เนื่องจาก MIC ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบต่อ meropenem โดยเฉพาะ *K. pneumoniae* ที่มี MIC สูงกว่าเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae ซึ่งมีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาของ meropenem
2. เพื่อนำผลการศึกษาจากงานวิจัยนี้ไปประยุกต์ใช้ได้มากขึ้น อาจทำการศึกษาเพิ่มเติมผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ
3. ในการศึกษาครั้งต่อไป อาจเพิ่มเติมการศึกษาขนาดยาที่เหมาะสมของยาชนิดอื่นในกลุ่ม carbapenem ที่นำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เช่น doripenem และ biapenem เป็นต้น



รายการอ้างอิง

1. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends Mol Med. 2012;18(5):263-72.
2. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. Am J Infect Control. 2006;34(5 Suppl 1):S20-8; discussion S64-73.
3. Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, McNulty CAM, Enoch DA, Otter JA, et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2018;73(suppl_3):iii2-iii78.
4. Centers for Disease Control and Prevention. FAQs about Choosing and Implementing a CRE Definition 2015 [cited 2017 24 Dec]. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/definition.html>.
5. Isla A, Canut A, Arribas J, Asin-Prieto E, Rodriguez-Gascon A. Meropenem dosing requirements against Enterobacteriaceae in critically ill patients: influence of renal function, geographical area and presence of extended-spectrum beta-lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016;35(3):511-9.
6. Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. Clin Infect Dis. 2008;47 Suppl 1:S32-40.
7. Mathew SK, Mathew BS, Neely MN, Naik GS, Prabha R, Jacob GG, et al. A nonparametric pharmacokinetic approach to determine the optimal dosing regimen for 30-minute and 3-hour meropenem infusions in critically ill patients. Ther Drug Monit. 2016;38(5):593-9.
8. Ariano RE, Nyhlen A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GK, Zelenitsky SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. Ann Pharmacother. 2005;39(1):32-8.
9. Katsube T, Yamano Y, Yano Y. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation for in vivo bactericidal effect in murine infection model. J Pharm Sci. 2008;97(4):1606-14.

10. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;77:3-11.
11. Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest.* 2012;141(5):1327-36.
12. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2011;66(2):227-31.
13. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2005;55(5):601-7.
14. Jaruratanasirikul S, Thengyai S, Wongpoowarak W, Wattanavijitkul T, Tangkitwanitjaroen K, Sukarnjanaset W, et al. Population pharmacokinetics and Monte Carlo dosing simulations of meropenem during the early phase of severe sepsis and septic shock in critically ill patients in intensive care units. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2015;59(6):2995-3001.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter.,* 2012;Suppl 2013 (1):19-62.
16. Delgado-Valverde M, Sojo-Dorado J, Pascual A, Rodriguez-Bano J. Clinical management of infections caused by multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Ther Adv Infect Dis.* 2013;1(2):49-69.
17. แสง อุษยาพร, พุทธิรัตน์ ชันอาษา, โอบาริก อະสุพล. Antimicrobial Pharmacotherapy of Carbapenem. *คู่มือเภสัชกร: การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม.* 2 ed. กรุงเทพมหานคร: บริษัทประชาชน จำกัด; 2558. p. 139-66.
18. Netikul T, Kiratisin P. Genetic Characterization of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and the Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* ST340 at a University Hospital in Thailand. *PLoS One.* 2015;10(9):e0139116.
19. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(2):ofv050.

20. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci (Basel)*. 2017;6(1).
21. Cabot G, Zamorano L, Moya B, Juan C, Navas A, Blazquez J, et al. Evolution of *Pseudomonas aeruginosa* Antimicrobial Resistance and Fitness under Low and High Mutation Rates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(3):1767-78.
22. Hancock RE. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis*. 1998;27 Suppl 1:S93-9.
23. Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* - a phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 9):1133-48.
24. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2006;43 Suppl 2:S49-56.
25. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:55.
26. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center Thailand. Antibiograms 2017 [cited 2018 11 Jun]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms/2017/9/Jan-Sep2017-ALL.pdf>.
27. MICROMEDEX® [Database on the internet]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare); c2018. DRUGDEX® System, Meropenem. [cited 24 Feb 2018]. Available from: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/1A8CA4/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/BAEE5E/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=meropenem&UserSearchTerm=meropenem&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#.
28. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(5):1725-30.
29. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 28 th ed. Wayne, PA2018.

30. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters 2018 [24 Feb 2018]. Version 8.0:[Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf].
31. Jaruratanasirikul S, Kositpantawong N, Jullangkoon M, Aeinlang N, Wongpoowarak W. Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2013;96(10):1283-9.
32. Jaruratanasirikul S, Limapichat T, Jullangkoon M, Aeinlang N, Ingviya N, Wongpoowarak W. Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with febrile neutropenia and bacteraemia. *International journal of antimicrobial agents*. 2011;38(3):231-6.
33. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(4):1337-9.
34. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in healthy volunteers following administration by intermittent infusion or bolus injection. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;52(3):518-21.
35. Kongthavonsakul K, Lucksiri A, Eakanunkul S, Roongjang S, Issarangoon Na Ayuthaya S, Oberdorfer P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in children with severe infection. *International journal of antimicrobial agents*. 2016;48(2):151-7.
36. Kiratisin P, Keel RA, Nicolau DP. Pharmacodynamic profiling of doripenem, imipenem and meropenem against prevalent Gram-negative organisms in the Asia-Pacific region. *International journal of antimicrobial agents*. 2013;41(1):47-51.
37. Koomanachai P, Yungyuen T, Disthaporn P, Kiratisin P, Nicolau DP. Application of Pharmacodynamic Profiling for the Selection of Optimal beta-lactam Regimens in a Large University Hospital. *Int J Infect Dis*. 2016;46:22-6.

38. Kiratisin P, Chongthaleong A, Tan TY, Lagamayo E, Roberts S, Garcia J, et al. Comparative in vitro activity of carbapenems against major Gram-negative pathogens: results of Asia-Pacific surveillance from the COMPACT II study. *International journal of antimicrobial agents*. 2012;39(4):311-6.
39. Agarwal S, Kakati B, Khanduri S, Gupta S. Emergence of Carbapenem Resistant Non-Fermenting Gram-Negative Bacilli Isolated in an ICU of a Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(1):DC04-DC7.
40. Khuntayaporn P, Montakantikul P, Mootsikapun P, Thamlikitkul V, Chomnawang MT. Prevalence and genotypic relatedness of carbapenem resistance among multidrug-resistant *P. aeruginosa* in tertiary hospitals across Thailand. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2012;11:25.
41. Koomanachai P, Bulik CC, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic modeling of intravenous antibiotics against gram-negative bacteria collected in the United States. *Clin Ther*. 2010;32(4):766-79.
42. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Stability of meropenem in normal saline solution after storage at room temperature. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34(3):627-9.





ภาคผนวก

ภาคผนวก ก
ตัวอย่างแบบเก็บข้อมูล

Patient code Age.....Sex male female

Specimen sputum ward med ICU Request date.....
 pus sur ICU Report date
 CSF cvt ICU/ CCU
 blood med
 urine sur
 bronchial lavage orthopedics
 peritoneal fluid other.....
 pericardial fluid
 joint fluid
 other.....

1. Pathogen MIC ต่อ meropenem (mg/L)
2. Pathogen MIC ต่อ meropenem (mg/L)
3. Pathogen MIC ต่อ meropenem (mg/L)

	1	2	3		1	2	3		1	2	3
Ampicillin				Gentamicin				Fusidic acid			
Penicillin				Amikacin				Fosfomycin			
Oxacillin				Netilmicin				Linezolid			
Cephalothin				Nalidixic acid				Teicoplanin			
Cefuroxime				Ciprofloxacin				Vancomycin			
Cefoxitin				Levofloxacin				Colistin			
cefotaxime				Norfloxacin				Tigecycline			
Ceftriaxone				Sitafloxacin				Minocycline			
Ceftazidime				Ertapenem				Doripenem			
Cefepime				Imipenem				Erythromycin			
Cefpirome				Meropenem							
Amoxicillin/clavulanate				Trimethoprim/sulfametoxazole							
Ampicillin/sulbactam				Chloramphenicol							
Cefoperazone/sulbactam				Tetracycline							
Piperacillin/tazobactam				Clindamycin							

S = Sense, I = Intermediate, R = Resistance





คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
 วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000
 โทรศัพท์ 034 - 255800, 034 - 218770 โทรสาร 034 - 255801

เอกสารรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

เอกสารรับรองเลขที่.....13 / 2561.....

ชื่อโครงการ การศึกษาขนาดยาเมโรเพนเอ็ม (Meropenem) ที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤติที่ติดเชื้อ
 แบคทีเรียแกรมลบ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยวิธีจำลองมอนติคาร์โล

เลขที่โครงการ/รหัส ID27 / 2561.....

ชื่อหัวหน้าโครงการ นางสาวณิชาภัทร์ ธัญญาพิทักษ์

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณาเห็นชอบโดยสอดคล้องกับ
 แนวปฏิบัติยาเฮลซิงกิ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์
 มหาวิทยาลัยศิลปากร

ลงนาม

ประธานกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.ประเสริฐ อัครมงคลพร)

ลงนาม

คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร (เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.ชนะเศรษฐ์ จ้าวหิรัญพัฒน์)

วันที่รับรอง วัน.....26...../เดือน.....กันยายน.....ปี...2561....

วันที่หมดอายุ วัน.....25...../เดือน.....กันยายน.....ปี...2562....



คณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก
317/5 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ที่ IRBRTA...2263.../2561

รหัสโครงการ: Q028h/61_Exp

ชื่อโครงการวิจัย : การศึกษานาเคยาเมอโรเพนเอ็ม (Meropenem) ที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤติที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยวิธีจำลองมอนติคาร์โล
[The prediction of Meropenem dosing regimen using Monte carlo simulation method for critically ill patients with gram negative infection at Phramongkutklao Hospital]

เลขที่โครงการวิจัย : -

ชื่อผู้วิจัยหลัก: นางสาว นิชาภัทร ธัญญาพิทักษ์

สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

สถานที่ทำการวิจัย: โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

เอกสารรับรอง :

- (1) แบบรายงานการส่งโครงร่างการวิจัยเพื่อพิจารณา ฉบับที่ 1 วันที่ 21 สิงหาคม 2561
- (2) โครงร่างการวิจัย ฉบับที่ 3 วันที่ 11 ธันวาคม 2561
- (3) แบบเก็บข้อมูล ฉบับที่ 1 วันที่ 21 สิงหาคม 2561
- (4) ประวัติผู้วิจัย น.ส.นิชาภัทร ธัญญาพิทักษ์ ฉบับที่ 1 วันที่ 21 สิงหาคม 2561
- (5) ประวัติที่ปรึกษา รศ.ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา ฉบับที่ 1 วันที่ 21 สิงหาคม 2561
- (6) ประวัติที่ปรึกษา รศ.ดร.วิชัย สันติมาสิริกุล ฉบับที่ 1 วันที่ 21 สิงหาคม 2561
- (7) ประวัติที่ปรึกษา ดร.วิรุทธิ์ แซ่ลิ้ม ฉบับที่ 1 วันที่ 21 สิงหาคม 2561
- (8) ประวัติที่ปรึกษา พ.อ.หญิง สุดาลักษณ์ ธัญญาหาร ฉบับที่ 1 วันที่ 21 สิงหาคม 2561
- (9) ประวัติที่ปรึกษา พ.ท.หญิง พิศารณณ์ จันทนาวิวัฒน์ ฉบับที่ 1 วันที่ 21 สิงหาคม 2561

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบกว่าสอดคล้องกับแนวทางจริยธรรมสากล ได้แก่ ปฏิญญาเฮลซิงกิ รายงาน Belmont แนวทางจริยธรรมสากลสำหรับการวิจัยในมนุษย์ของสภาองค์การสากลด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ (CIOMS) และแนวทางการปฏิบัติการวิจัยที่ดี (ICH GCP)

วันที่รับรองด้านจริยธรรมของโครงร่างการวิจัย: 18 ธันวาคม 2561

วันสิ้นสุดการรับรอง: 17 ธันวาคม 2562

ความถี่ของการส่งรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย: 1 ปี

พันเอก

(สุธี/ พานิชกุล)

ประธานคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย
กรมแพทย์ทหารบก

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ณิชาภัทร์ ธัญญาพิทักษ์
วัน เดือน ปี เกิด	3 ธันวาคม 2532
สถานที่เกิด	พิษณุโลก
วุฒิการศึกษา	เกสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
ที่อยู่ปัจจุบัน	3/1 หมู่ 11 ต.หนองอ้อ อ.บ้านโป่ง จ.ราชบุรี 70110

