

บทที่ 4

ผลการวิจัย

การวิจัยนี้ได้ศึกษาโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหาสมการที่ทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีที่สุดที่สามารถทำนายเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน ซึ่งได้แก่ ค่าขจัดยา (CL_{vanco}) และปริมาตรการกระจายตัว (V_d) จากระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด 2 ค่า คือ C_{peak} และ C_{trough} ที่ภาวะคงที่เปรียบเทียบกับสมการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้รับการตีพิมพ์ในปัจจุบัน [9, 23, 32, 44, 45] และสร้างโนโมแกรมแวนโคมัยซินจากสมการดังกล่าว

I. การสร้างสมการทำนายค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีค่าขจัดครีเอตินิน (คำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault) ตั้งแต่ 30 มิลลิลิตรต่อนาที และได้รับการเจาะวัดระดับยาในเลือดที่ภาวะคงที่ทั้ง C_{peak} และ C_{trough} ทั้งหมดจำนวน 51 ราย สุ่มจำแนกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 สำหรับสร้างสมการค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ (model group) มีจำนวน 36 ราย และกลุ่มที่ 2 สำหรับทดสอบสมการ (validation group) มีจำนวนผู้ป่วย 15 ราย ตรวจสอบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งได้แก่ อายุ น้ำหนักตัว ค่าซีรัมครีเอตินิน ค่าขจัดครีเอตินิน ค่าการขจัดยา และปริมาตรการกระจายยา ด้วยสถิติ Kolmogorov-Smirnov พบว่า อายุ น้ำหนักตัว ค่าซีรัมครีเอตินิน ค่าขจัดครีเอตินินมีการกระจายตัวปกติ ($P>0.05$) ดังนั้นจึงวิเคราะห์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยข้อมูลประชากรทั้งสองกลุ่มด้วยสถิติ student t-test ซึ่งพบว่าไม่ได้มีความแตกต่างทางลักษณะพื้นฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

ผู้ป่วยจำนวน 36 รายที่ถูกนำมาสร้างสมการมีอายุเฉลี่ย 55 ปี (อายุ 18-88 ปี) โดยมีน้ำหนักตัวเฉลี่ยเท่ากับ 54 กิโลกรัม และมีค่า SCr เฉลี่ยเท่ากับ 0.77 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับยาสูงสุดในเลือดที่ภาวะคงที่หลังบริหารยาเสร็จแล้ว 1 ชั่วโมงมีค่าอยู่ในช่วง 16.5-53.11 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยมีค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดเท่ากับ 32.0 ± 8.1 มิลลิกรัมต่อลิตร (median 31.2 mg/L range 16.5-56.1 mg/L) และมีค่าเฉลี่ยของระดับยาค่าสุดในเลือดที่เจาะวัดภายใน 30 นาทีก่อนให้ยามื้อถัดไปที่ภาวะคงที่เท่ากับ 18.1 ± 6.2 mg/L (median 18.5 mg/L range 7.2-35.2 mg/L) ในกลุ่มสร้างสมการผู้ป่วยส่วนใหญ่จำนวน 31 ราย (ร้อยละ 86) เข้าพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยทั่วไปในโรงพยาบาล สำหรับข้อบ่งชี้ของแวนโคมัยซินพบว่าการให้แวนโคมัยซินสำหรับ empiric therapy มากที่สุด (ร้อยละ 47) คิดเป็นผู้ป่วยจำนวน 17 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 19 รายที่ได้รับการยืนยันว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก สาเหตุของการติดเชื้อที่พบมากที่สุด คือ การติดเชื้อในกระแสเลือด รองลงมาคือ ภาวะการติดเชื้อบริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่อ และภาวะการติดเชื้อในระบบปัสสาวะตามลำดับ (ตารางที่ 4) ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่นำมาสร้างสมการและกลุ่มที่นำมาตรวจสอบความถูกต้องของสมการไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า P value มากกว่า 0.05

ตารางที่ 4 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มที่นำมาสร้างสมการและทดสอบสมการ

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	ผู้ป่วยในกลุ่มที่นำมาสร้างสมการ (n=36)	ผู้ป่วยในกลุ่มที่นำมาตรวจสอบสมการ (n=15)	P value*
อายุ (ปี) • Mean \pm SD • Median (min, max)	55 \pm 17 55 (18-88)	61 \pm 14 68 (36-75)	0.20
น้ำหนัก (กิโลกรัม) • Mean \pm SD • Median (min, max)	54.2 \pm 11.2 53.0 (31.1-79.5)	62.8 \pm 17.1 67.0 (32.0-95.0)	0.09
SCr (mg/dL) • Mean \pm SD • Median (min, max)	0.77 \pm 0.35 0.63 (0.31-1.92)	0.75 \pm 0.32 0.72 (0.20-1.53)	0.90
CL _{cr} (mL/min) • Mean \pm SD • Median (min, max)	84.2 \pm 34.4 83.6 (30.0-173.5)	103.4 \pm 70.23 79.2 (43.3-294.7)	0.37
Indication of vancomycin (จำนวนผู้ป่วยคน) • Sepsis • Urinary tract infection • CNS infection • Bone and joint infections • Intra-abdominal infection • Wound /SSTIs • Pneumonia • Empiric • Endocarditis	5 4 1 2 2 4 1 [#] 17 1	- 1 1 1 - 3 - 9 -	NA
จำแนกผู้ป่วยตามหอพักผู้ป่วย • ICU/non ICU	5/31	2/13	NA
ผู้ป่วย CA/non CA	8/28	7/8	NA

*วิเคราะห์โดยใช้ student t-test

[#]co-infection with sepsis

2581035217

ตารางที่ 5 ผลเพาะเชื้อจากตัวอย่างส่งตรวจที่พบผลบวกและค่า MIC ของแบคทีเรียต่อยาแวนโคมัยซิน

Site	Pathogen	จำนวนผู้ป่วยที่พบการติดเชื้อ	MIC of vancomycin
Blood culture	- <i>Enterococcus</i> spp.	3	N/A
	- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	N/A
	- <i>Staphylococcus capitis</i>	3*	1.5
Urine culture	- <i>Enterococcus</i> spp.	3	N/A
	- <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1	N/A
Bile culture	- <i>Enterococcus</i> spp.	2	N/A
Wound culture	- <i>Enterococcus</i> spp.	4	N/A
	- <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	2	N/A
Tissue culture	- <i>Enterococcus</i> spp.	3	N/A
	- <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1	1.5
	-Coagulase-negative <i>staphylococcus</i>	3	N/A
	-Gram positive cocci (cluster)	1	N/A
Sputum culture	- <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1*	N/A

N/A: ไม่ได้ทำการตรวจหาค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรีย

*เป็นผู้ป่วยรายเดียวกันแต่มีการติดเชื้อ 2 ตำแหน่ง

สำหรับข้อมูลการส่งตัวอย่างสำหรับตรวจเพาะเชื้อพบว่าเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุการติดเชื้อส่วนใหญ่ที่พบ คือ *Enterococcus* spp. พบในผู้ป่วยจำนวน 15 รายจากผู้ป่วยทั้งหมดที่พบการติดเชื้อ รองลงมา คือ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ตัวอย่างส่วนใหญ่ไม่ได้รับการส่งตรวจหาค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรีย อย่างไรก็ตามสำหรับบางตัวอย่างที่พบเชื้อ MRSA เมื่อตรวจค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรีย MRSA ต่อยาแวนโคมัยซินพบว่ามีค่า MIC 1.5 มิลลิกรัมต่อลิตร (ตารางที่ 5)



2561035217

ตารางที่ 6 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ผู้ป่วยในกลุ่มที่นำมาสร้างสมการและทดสอบสมการ

ค่าเภสัชจลนศาสตร์	ผู้ป่วยในกลุ่มที่นำมาสร้างสมการ (n=36)	ผู้ป่วยในกลุ่มที่นำมาตรวจสอบสมการ (n=15)	P value*
CL _{vanco} (L/hr)			0.69
• Mean ± SD	4.34 ± 1.83	4.56 ± 2.00	
• Median (min, max)	3.75 (2.30-10.20)	3.90 (2.60-10.10)	
CL _{vanco} (ml/min)			0.69
• Mean ± SD	72.30 ± 30.60	76.10 ± 33.40	
• Median (min, max)	62.50 (38.30-170.00)	64.90 (43.10-168.70)	
V _d (L)			0.33
• Mean ± SD	44.40 ± 15.60	48.90 ± 13.30	
• Median (min, max)	43.30 (13.60-170.00)	49.40 (26.70-68.00)	
V _d (L/kg)			0.79
• Mean ± SD	0.84 ± 0.30	0.82 ± 0.26	
• Median (min, max)	0.82 (0.25-1.46)	0.79 (0.49-1.27)	

*วิเคราะห์โดยใช้ student t-test

จากค่าระดับยาในเลือดคำนวณหาค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินได้แก่ ค่าคงที่ของการขจัดยา (elimination rate constant, k_e), ค่าการขจัดยา (CL_{vanco}) และปริมาตรกระจายตัวยา (V_d) โดยการใช้ short infusion model ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 มีการขจัดยาแวนโคมัยซินเฉลี่ย (CL_{reference}) เท่ากับ 4.34 L/hr (median 3.75 L/hr range = 2.3-10.2 L/hr) ปริมาตรการกระจายตัวแวนโคมัยซินเฉลี่ย (V_{d reference}) เท่ากับ 44.4 L (median 43.3 L range = 13.6-170 L) โดยผู้ป่วยในกลุ่มสร้างสมการมีปริมาตรการกระจายตัวเฉลี่ยแวนโคมัยซินต่อน้ำหนักตัวเท่ากับ 0.84 ลิตรต่อกิโลกรัม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบค่าขจัดยาแวนโคมัยซินและปริมาตรการกระจายตัวยากับผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ 2 ซึ่งใช้ตรวจสอบสมการ (ตารางที่ 6)



ตารางที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

CL_{vanco}

	อายุ	น้ำหนักตัว	SCr	$CL_{\text{Cr}}\text{-CG}$	$CL_{\text{Cr}}\text{-MDRD}_4$	CL_{vanco}
อายุ (r)	1	-0.04	0.11	-0.61	-0.31	-0.23
P value		0.80	0.52	<0.01	0.06	0.19
น้ำหนักตัว (r)		1	0.48	0.03	-0.43	0.12
P value			<0.01	0.88	<0.01	0.49
SCr (r)			1	-0.68	-0.83	-0.51
P value				<0.01	<0.01	<0.01
$CL_{\text{Cr}}\text{-CG}$ (r)				1	0.80	0.60
P value					<0.01	<0.01
$CL_{\text{Cr}}\text{-MDRD}_4$ (r)					1	0.40
P value						0.02
CL_{vanco} (r)						1
P value						

V_d

	อายุ	น้ำหนักตัว	V_d (L)	V_d (L/kg)
อายุ (r)	1	-0.04	0.40	0.40
P value		0.81	0.02	0.02
น้ำหนักตัว (r)		1	0.19	-0.34
P value			0.27	0.04
V_d (r)			1	0.84
P value				<0.01
V_d (L/kg) (r)				1
P value				

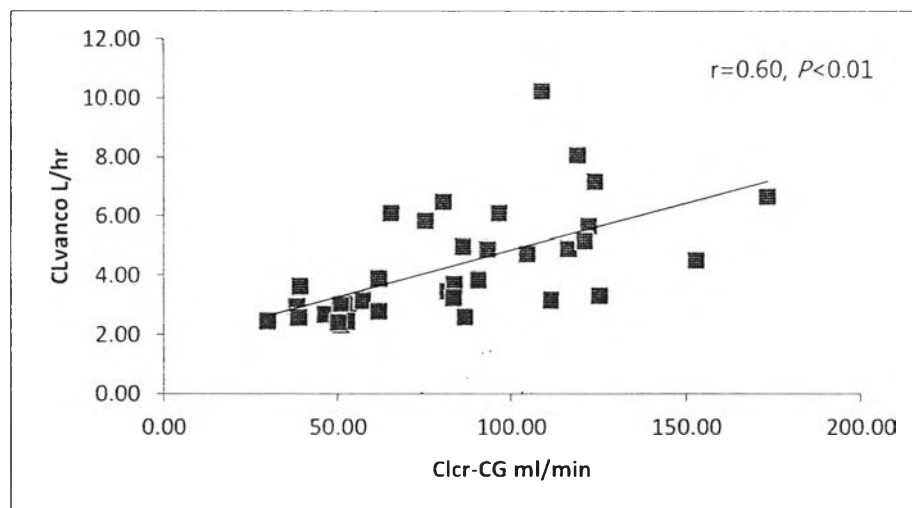
ศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ กับค่าเภสัชจลนศาสตร์ดังนี้ ค่าขจัดยาแวนโคมัยซิน (CL_{vanco}) กับอายุ น้ำหนักตัว ค่าซีรัมครีเอตินิน (SCr) ค่าขจัดครีเอตินินจาก Cockcroft-Gault ($CL_{\text{Cr}}\text{-CG}$) และจาก MDRD₄ ($CL_{\text{Cr}}\text{-MDRD}_4$) ปริมาตรการกระจายตัวยา (V_d) กับอายุ และน้ำหนักตัว ด้วยสถิติ pearson's correlation coefficient (r) ดังแสดงในตารางที่ 7 ผลการศึกษาพบว่า CL_{vanco} สัมพันธ์เชิงเส้นตรงในทิศทางเดียวกันกับปัจจัยน้ำหนักตัว, $CL_{\text{Cr}}\text{-CG}$, $CL_{\text{Cr}}\text{-MDRD}_4$ และ

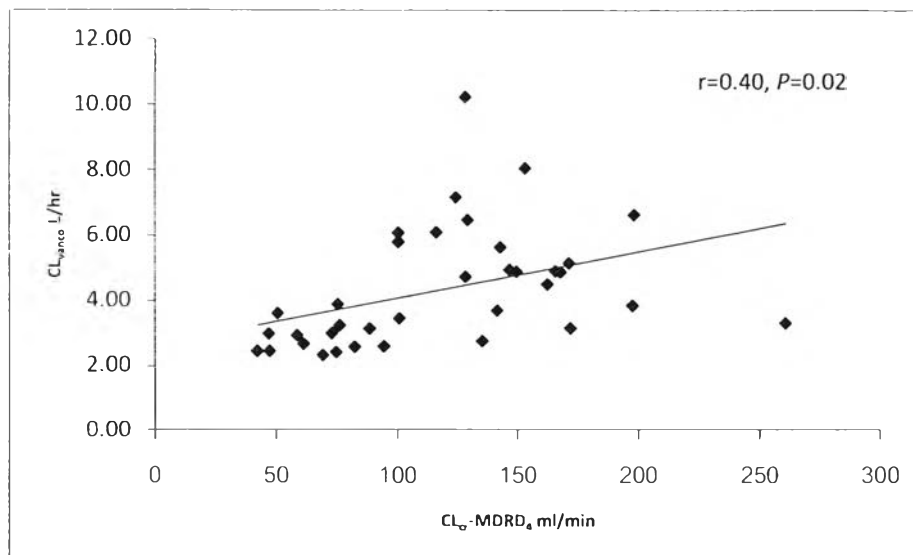
สัมพันธ์เชิงเส้นตรงในทิศทางข้ามกับปัจจัย อายุ และ SCr อย่างไรก็ตามพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับ CL_{vanco} อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ $CL_{\text{cr}}\text{-CG}$, $CL_{\text{cr}}\text{-MDRD}_4$ และ SCr โดยพบว่า CL_{vanco} สัมพันธ์กับค่า $CL_{\text{cr}}\text{-CG}$ โดยมี $r=0.60$, $P<0.01$ และกับค่า $CL_{\text{cr}}\text{-MDRD}_4$ โดยมี $r=0.40$, $P=0.02$ เมื่อมีทำงานของไตเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้ยามีการขจัดออกเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าหากผู้ป่วยมี SCr ที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้มีการขจัดยาลดลงโดยสัมพันธ์เชิงเส้นตรงในทิศทางข้าม โดยมี $r=-0.51$, $P<0.01$

สำหรับค่าปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินในการศึกษานี้พบว่าสัมพันธ์เชิงเส้นตรงอย่างมีนัยสำคัญกับปัจจัยอายุที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ($r=0.40$ $P=0.02$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับปัจจัยน้ำหนักตัว เมื่อปรับค่าปริมาตรการกระจายตัวด้วยน้ำหนักตัว (adjusted V_d หรือ V_d (L/kg)) ของผู้ป่วยพบว่า adjusted V_d สัมพันธ์เชิงเส้นตรงในทิศทางข้ามอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับน้ำหนักตัว ($P=0.04$) แต่อย่างไรก็ตาม r มีค่าไม่สูงมากนัก ($r=0.34$) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญจะแสดงในภาพที่ 10 และ 11

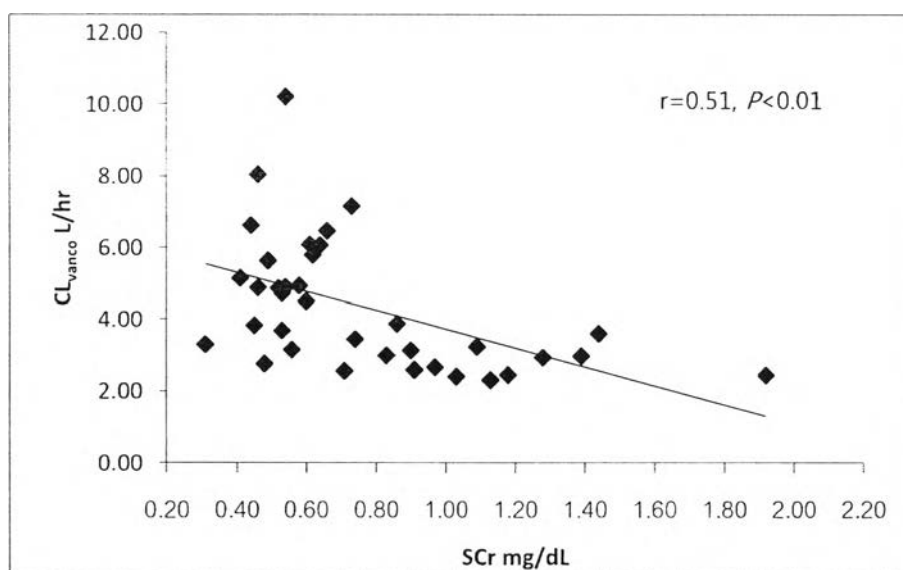
ภาพที่ 10 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าขจัดยาแวนโคมัยซินและปัจจัยต่างๆ

10.1 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าขจัดยาแวนโคมัยซิน และ $CL_{\text{cr}}\text{-CG}$



10.2 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าจัดยาแวนโคมัยซิน และ CL_{cr} -MDRD₄

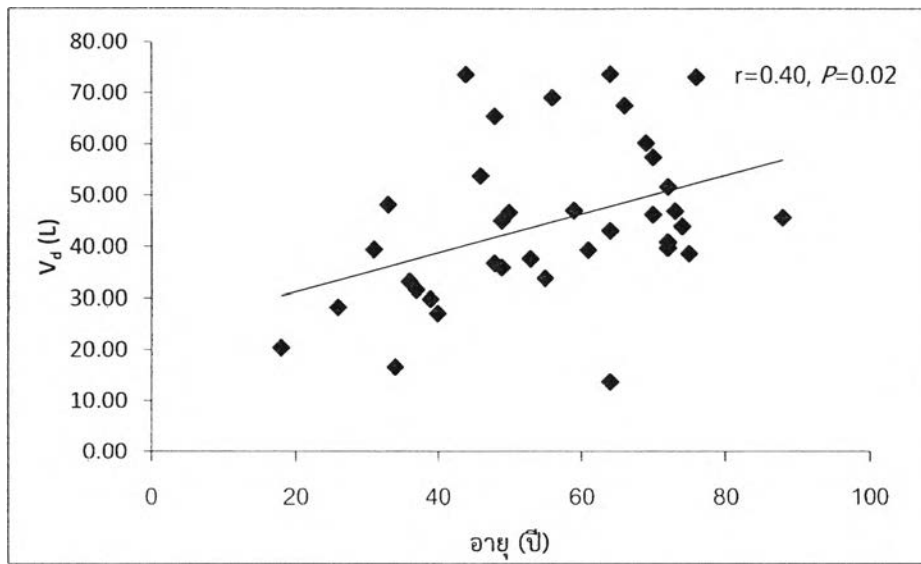
10.3 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าจัดยาแวนโคมัยซิน และ SCr



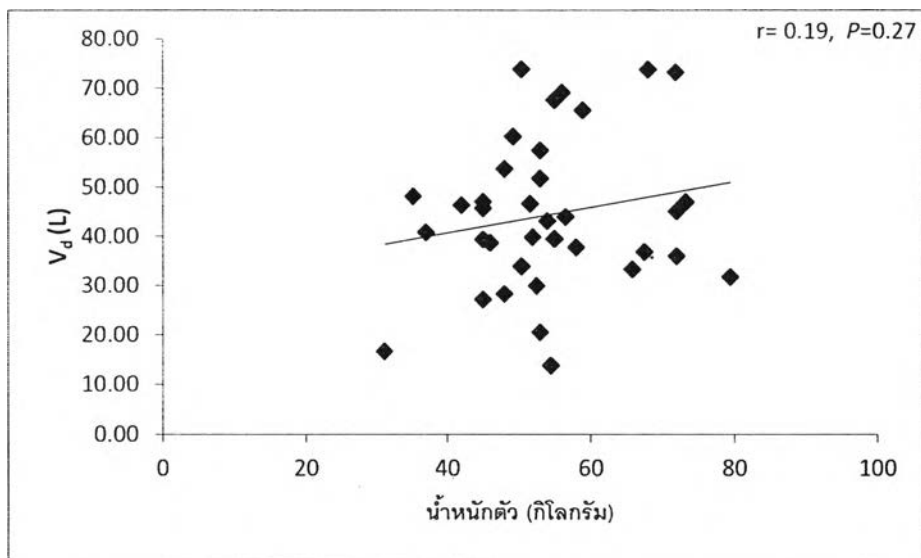
2581035217

ภาพที่ 11 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าปริมาตรการกระจายตัวและปัจจัยต่างๆ

11.1 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าปริมาตรการกระจายตัวและอายุ

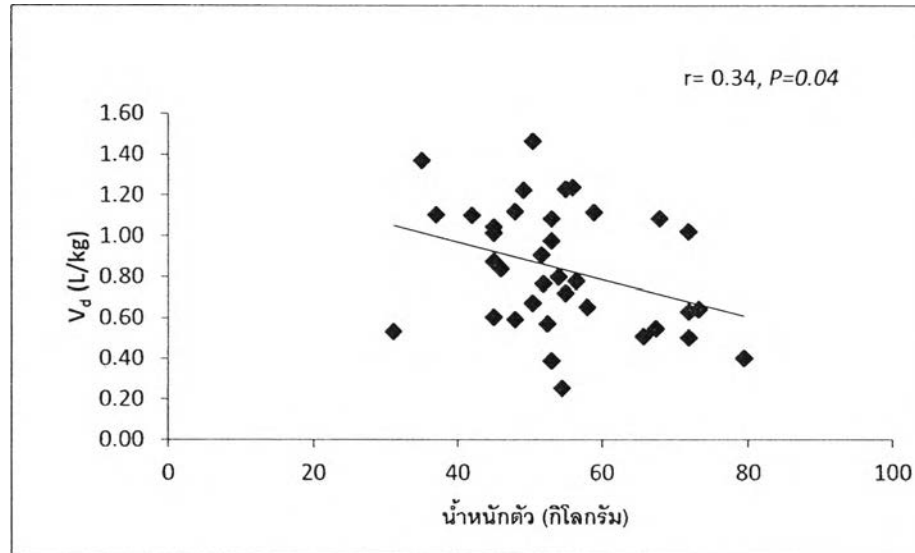


11.2 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าปริมาตรการกระจายตัวและน้ำหนักตัว



2561033217

11.3 ความสัมพันธ์ระหว่าง Adjusted V_d และน้ำหนักตัว



จากค่า pearson's correlation ที่ได้ ดังนั้นจึงศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินและปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อ pharmacokinetics ของยา ได้แก่ ค่าการขจัดยาแวนโคมัยซินและ CL_{cr} -CG ปริมาณการกระจายตัวของยากับอายุ และปริมาณการกระจายตัวของยากับน้ำหนักตัว โดยการวิเคราะห์ด้วยสมการความถดถอยอย่างง่าย (linear simple regression) ผลการศึกษาพบว่า CL_{vanco} (ml/min) = $0.529 \times CL_{cr}$ (ml/min) + 27.72 ($R^2 = 0.354, P < 0.01$) ดังนั้นจึงมีการเปลี่ยนข้อมูลค่า CL_{vanco} ให้อยู่ในรูป logarithmic (Ln) และเปลี่ยนข้อมูลค่าขจัดครีเอตินิน (CL_{cr}) ให้อยู่ในรูป logarithmic (Ln) และ $1/CL_{cr}$ เพื่อเพิ่มค่า R^2 และลดค่า residual error ที่ได้จากสมการ Linear regression (ตารางที่ 8) พบว่าสมการค่าขจัดยาแวนโคมัยซินที่อยู่ในรูปของ logarithmic (Ln) มีค่า R^2 มากที่สุด (R^2 เท่ากับ 0.45) $P < 0.05$ และมีค่า residual error ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับสมการถดถอยอย่างง่ายของค่าขจัดยาแวนโคมัยซิน (ภาพที่ 12)

อย่างไรก็ตามพบว่าอายุสัมพันธ์กับ adjust V_d อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่าปริมาณการกระจายตัวของยาและน้ำหนักตัว

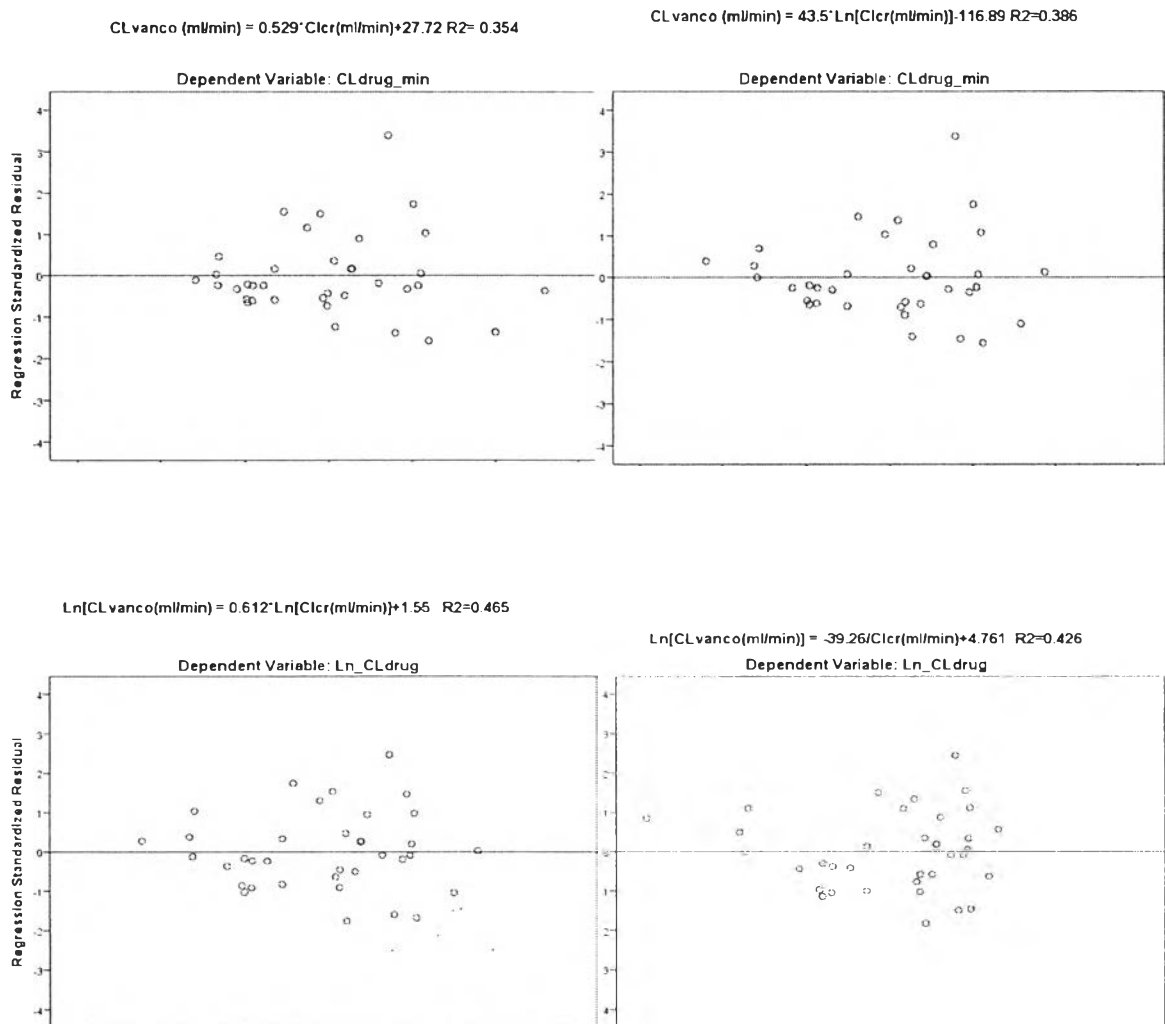
ตารางที่ 8 การวิเคราะห์ความถดถอยอย่างง่ายและค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (Coefficient of Determination)

สมการค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน	R ²	P value
ค่าขจัดยาแวนโคมัยซิน (CL _{vanco})		
1. CL _{vanco} (mL/min) = 0.529xCL _{cr} (mL/min) + 27.72	0.35	<0.01
2. CL _{vanco} (mL/min) = 43.5xLn[CL _{cr} (mL/min)] - 116.89	0.39	<0.01
3. Ln[CL _{vanco} (mL/min)] = 0.612xLn [CL _{cr} (mL/min)] + 1.55	0.45	<0.01
4. Ln[CL _{vanco} (mL/min)] = -39.26/CL _{cr} (mL/min) + 4.761	0.42	<0.01

จากผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินและปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ด้วยวิธีการถดถอย (regression) เพื่อทำนายค่า CL_{vanco} จาก CL_{cr}-CG จึงสร้างสมการถดถอยอย่างง่าย (simple linear regression) ประเมินค่า R² และ P value ผลการศึกษาพบว่าสมการค่าขจัดยาแวนโคมัยซินจากสมการที่ 3 มีค่า R² สูงสุด (R²=0.45, P<0.01) จึงเลือกใช้สมการที่ 3 เพื่อเปรียบเทียบกับสมการอื่นต่อไป

ส่วนการสร้างสมการเพื่อทำนายค่าปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินนั้น เนื่องจากไม่มีปัจจัยใดที่มีค่า r สูงกว่า 0.5 ผู้วิจัยจึงมิได้สร้างสมการถดถอยเพื่อทำนายค่า V_d ดังนั้นจึงเลือกใช้ค่าปริมาตรการกระจายตัวจากค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยจากกลุ่มที่ 1 ซึ่งเท่ากับ 0.84 ลิตรต่อกิโลกรัม (ตารางที่ 6) มาคำนวณหาค่าคาดการณ์ของ CL_{vanco} และ V_d ของผู้ป่วยแต่ละรายในกลุ่มที่ 2 (n=15) เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของสมการค่าเภสัชจลนศาสตร์เปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณได้จริงของผู้ป่วยแต่ละรายจากระดับยาในเลือด 2 ตำแหน่ง

ภาพที่ 12 ความแปรปรวนของความคลาดเคลื่อน (error) และค่าคาดการณ์ของการขจัดยา
แต่ละวิธี



2581035217

II. การคัดเลือกสมการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความแม่นยำที่สุด

จากข้อมูลผู้ป่วย 36 ราย สร้างสมการทำนายค่าเภสัชจลนศาสตร์ด้วย

$$\ln [CL_{\text{vanco}} (\text{mL/min})] = 0.612 \times \ln [CL_{\text{cr}} (\text{mL/min})] + 1.55$$

$$V_d = 0.84 \text{ L/kg}$$

ศึกษาเปรียบเทียบ bias และ precision ในการคำนวณหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 (validation group, n=15) โดยเปรียบเทียบสมการจากวิธีต่างๆ ซึ่งได้แก่ การศึกษาของ Birt [44], Ducharme [32], Burton [45], Revised burton [45] และ Ambrose [9, 23] โดยการหา ME และ RMSE ผลการตรวจสอบความถูกต้องของสมการพบว่าสมการที่พัฒนาโดยใช้ข้อมูลของผู้ป่วยในการศึกษานี้ให้ bias น้อยสุดและมี precision ดีสุด เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีอื่น โดยมีค่า ME (95% CI) ของ CL_{vanco} เท่ากับ 0.02 (-0.39, 0.43) ลิตรต่อชั่วโมง (%PE=0.53, $P=0.91$) และมีค่า RMSE เท่ากับ 0.72 ลิตรต่อชั่วโมง วิธีที่ให้ค่า bias ตีรองลงมา คือ Revised burton [45] และ Birt [44] ตามลำดับ สำหรับปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินพบว่าการคำนวณโดยใช้ค่าเฉลี่ยของค่าปริมาตรการกระจายตัวให้ผลดีสุดในการทำนาย bias และ precision โดยมีค่า ME (95% CI) เท่ากับ 3.87 (-4.31, 12.04) ลิตร (%PE=2.84, $P=0.33$) และมีค่า RMSE 14.77 ลิตร (ตารางที่ 9)



ตารางที่ 9 Bias และ precision ของค่าการขจัดยาและปริมาตรการกระจายตัวของยาแต่ละวิธี

9.1 CL_{Vanco} (L/hr)

Method	ME	±	SD	95% CI	%PE	P value	MAE	RMSE
				(lower, upper)				
Ducharme [32]	0.98	±	1.31	(0.26, 1.71)	13.47	0.01*	1.13	1.60
Birt [44]	0.42	±	1.17	(-0.23, 1.08)	2.42	0.18	0.88	1.21
Burton [45]	-1.38	±	1.30	(-2.10, -0.66)	-78.26	0.00*	1.84	1.87
Revise Burton [45]	0.40	±	1.64	(-0.51, 1.31)	-4.94	0.36	1.22	1.63
Ambrose [9, 23]	1.64	±	2.43	(0.30, 2.99)	16.04	0.02*	1.82	2.86
Current study	0.02	±	0.74	(-0.39, 0.43)	0.53	0.91	0.55	0.72

9.2 V_d (L)

Method	ME	±	SD	95% CI	%PE	P value	MAE	RMSE
				(lower, upper)				
Ducharme [32]	-5.55	±	13.43	(-12.99, 1.89)	-18.28	0.13	11.82	14.11
Birt [44]	-14.97	±	12.49	(-21.89, -8.05)	-51.14	0.00*	15.88	19.23
Burton [45]	-19.37	±	12.00	(-26.13, -12.60)	-73.65	0.00*	19.37	22.68
Revise Burton [45]	-4.55	±	12.22	(-12.05, 2.96)	-15.60	0.22	11.88	13.86
Ambrose [9, 23]	-9.61	±	13.55	(-16.42, -2.81)	-24.48	0.01*	12.14	15.28
Current study	3.87	±	14.76	(-4.31, 12.04)	2.84	0.33	12.89	14.77

*statistically significance, $P < 0.05$

MAE: mean absolute error

III. การสร้างโนโมแกรมแวนโคมัยซิน

พัฒนาโนโมแกรมแวนโคมัยซินโดยกำหนดให้มีเป้าหมายของการรักษาโดยมีค่า AUC_{24}/MIC มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 400 เมื่อ $MIC = 1$ และ 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมี C_{trough} 10-20 มิลลิกรัมต่อลิตร (ตารางที่ 10) โดยใช้ค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ ค่าขจัดยาที่ได้จากสมการที่มีข้อมูลค่าขจัดยาแวนโคมัยซินและค่าขจัดครีเอตินินในรูป logarithmic (Ln) ซึ่งให้ ME และ RMSE มีค่าน้อยที่สุดและมี $P > 0.05$ สำหรับปริมาตรการกระจายตัวยาค่าปริมาตรการกระจายตัวเฉลี่ยที่คำนวณได้จากค่าปริมาตรการกระจายตัวของผู้ป่วยในการศึกษานี้เช่นเดียวกับการศึกษาเกี่ยวกับค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่มีก่อนหน้า [10, 14, 23, 32, 44] ในการคำนวณหาขนาดยาตามโนโมแกรม

สมการค่าเภสัชจลนศาสตร์แวนโคมัยซินที่ใช้ในการคำนวณหาขนาดยาตามโนโมแกรม

$$\ln [CL_{\text{vanco}} (\text{ml/min})] = 0.612 \times \ln [CL_{\text{cr}} (\text{ml/min})] + 1.55$$

$$V_d = 0.84 \text{ L/kg}$$

ตารางที่ 10 โนโมแกรมที่พัฒนาขึ้นแสดงขนาดและความถี่ในการให้ยาที่เหมาะสมในการให้ยา
แวนโคมัยซินเพื่อให้ได้ $AUC_{24}/MIC \geq 400$

10.1 MIC = 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

Wt (kg)	CL _{cr} (ml/min)						
	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥90
30-39	750 mg q 12 hr	500 mg q 8 hr	500 mg q 8 hr	500 mg q 8 hr	500 mg q 6 hr	500 mg q 6 hr	500 mg q 6 hr
40-49	750 mg q 12 hr	750 mg q 12 hr	500 mg q 8 hr	500 mg q 8 hr	500 mg q 6 hr	750 mg q 8 hr	750 mg q 8 hr
50-59	750 mg q 12 hr	750 mg q 12 hr	500 mg q 8 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr	750 mg q 8 hr	750 mg q 8 hr
60-69	1500 mg q 24 hr	750 mg q 12 hr	750 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr	1250 mg q 12 hr	1250 mg q 12 hr
70-79	1500 mg q 24 hr	1500 mg q 24 hr	1750 mg q 24 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr	1250 mg q 12 hr	1250 mg q 12 hr
80-89	1500 mg q 24 hr	1500 mg q 24 hr	1750 mg q 24 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr	1250 mg q 12 hr	1250 mg q 12 hr
90-99	1500 mg q 24 hr	1500 mg q 24 hr	1750 mg q 24 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr	1250 mg q 12 hr	1250 mg q 12 hr

Infusion time 2 hr



2581035217

ตารางที่ 10 โนโมแกรมที่พัฒนาขึ้นแสดงขนาดและความถี่ในการให้ยาที่เหมาะสมในการให้ยา
แวนโคมัยซินเพื่อให้ได้ $AUC_{24}/MIC \geq 400$ (ต่อ)

10.2 MIC = 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

Wt (kg)	CL _{cr} (ml/min)						
	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥90
30-39	800 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr	750 mg q 8 hr	750 mg q 8 hr	900 mg q 8 hr	900 mg q 8 hr	1000 mg q 8 hr
40-49	800 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr	1100 mg q 12 hr	750 mg q 8 hr	900 mg q 8 hr	900 mg q 8 hr	1000 mg q 8 hr
50-59	800 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr	1100 mg q 12 hr	1250 mg q 12 hr	1250 mg q 12 hr	1500 mg q 12 hr	1000 mg q 8 hr
60-69	1750 mg q 24 hr	1500 mg q 18 hr	1100 mg q 12 hr	1250 mg q 12 hr	1250 mg q 12 hr	1500 mg q 12 hr	1000 mg q 8 hr
70-79	1750 mg q 24 hr	1500 mg q 18 hr	1750 mg q 18 hr	1200 mg q 12 hr	1250 mg q 12 hr	1500 mg q 12 hr	1500 mg q 12 hr
80-89	1750 mg q 24 hr	1500 mg q 18 hr	1750 mg q 18 hr	1750 mg q 18 hr	1900 mg q 18 hr	2000 mg q 18 hr	1500 mg q 12 hr
90-99	1750 mg q 24 hr	1800 mg q 24 hr	1750 mg q 18 hr	1750 mg q 18 hr	1900 mg q 18 hr	2000 mg q 18 hr	1500 mg q 12 hr

Infusion time = 2 hr

