

THE USE OF PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS TO EVALUATE
THE RECOMMENDED DOSING REGIMENS OF CEFOPERAZONE-SULBACTAM IN
PATIENTS WITH HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA

Mrs.Narawadee Niamhun

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy Program in Pharmaceutical Care

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic year 2007

Copyright of Chulalongkorn University

การใช้เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์เพื่อประเมินขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ของ
เซโฟเพอราโซน-ซัลแบคแทมในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบที่ติดเชื้อในโรงพยาบาล

นางนราวดี เนียมหุ่น

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2550
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

501829

Thesis Title THE USE OF PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS
TO EVALUATE THE RECOMMENDED DOSING REGIMENS OF
CEFOPERAZONE-SULBACTAM IN PATIENTS WITH HOSPITAL-
ACQUIRED PNEUMONIA


By Mrs. Narawadee Niamhun

Field of Study Pharmaceutical Care

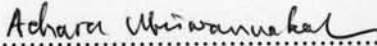
Thesis Advisor Associate Professor Daungchit Panomvana, Ph.D.

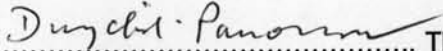
Thesis Co-advisor Associate Professor Pintip Pongpech, Ph.D.
Associate Professor Athavudh Deesomchok, M.D.

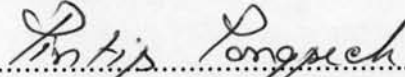
Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in
Partial Fulfillment of the Requirements for the Doctoral Degree

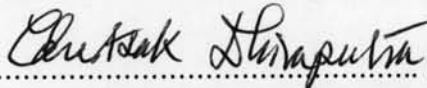

..... Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Pompen Pramyothin, Ph.D.)

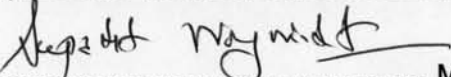
THESIS COMMITTEE


..... Chairman
(Associate Professor Achara Utiswannakul, M.Sc.)


..... Thesis Advisor
(Associate Professor Duangchit Panomvana, Ph.D.)


..... Thesis Co-advisor
(Associate Professor Pintip Pongpech, Ph.D.)


..... External Member
(Associate Professor Chertsak Dhiraputra, M.D.)

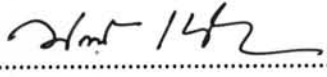

..... Member
(Assistant Professor Supakit Wongwiwatthananukit, Pharm.D., Ph.D.)

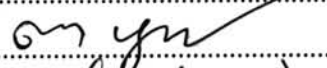
นรชาติ เนียมหุ่น : การใช้เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์เพื่อประเมินขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ของยาเซฟเพอราโซน-ซัลแบคแทมในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบที่ติดเชื่อในโรงพยาบาล

(THE USE OF PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS TO EVALUATE THE RECOMMENDED DOSING REGIMENS OF CEFOPERAZONE-SULBACTAM IN PATIENTS WITH HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA) อ. ที่ปรึกษา: รศ.ดร.ดวงจิตต์ พนมวัน ณ อยุธยา,

อ.ที่ปรึกษาร่วม: รศ.ดร.พิณทิพย์ พงษ์เพ็ชร, รศ.นพ. อรรถวุฒิ ดีสมโชค, 135 หน้า.

การศึกษาในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำความรู้ทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์มาใช้ในการประเมินขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ของยาเซฟเพอราโซน-ซัลแบคแทมในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบที่ติดเชื่อในโรงพยาบาล ดำเนินการศึกษาในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบที่ติดเชื่อในโรงพยาบาลที่ได้รับการรักษาด้วยยาเซฟเพอราโซน-ซัลแบคแทม (500/500 มิลลิกรัม) ในขนาดที่แนะนำให้ใช้จำนวน 32 ราย ในจำนวนนี้ผู้ป่วยได้รับยา 1 กรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง 8 ราย 2 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง 18 ราย และ 2 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง 6 ราย หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาอย่างน้อย 5 วันทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลาต่าง ๆ หลังการให้ยา และวัดความเข้มข้นของเซฟเพอราโซน และซัลแบคแทม โดยใช้วิธีไฮเพอฟอร์แมนซ์ลิซิด โครมาโตรกราฟีที่ได้พัฒนาและตรวจยืนยัน วิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง พบว่า ค่าการกระจายตัวของยา ค่าคงที่ของการกำจัดยา ค่าการกำจัดยาออกจากร่างกาย และค่าครึ่งชีวิตของยาเซฟเพอราโซน และ ซัลแบคแทม ในแต่ละขนาดไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ส่วนค่าเฉลี่ยของพื้นที่ใต้โค้งระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาของเซฟเพอราโซน และ ซัลแบคแทม ในแต่ละขนาดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ในการวิเคราะห์หาค่าระยะเวลาที่ระดับยาเซฟเพอราโซนทั้งหมดในกระแสเลือดสูงกว่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) ของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa* ใช้วิธีแบบจำลองมอนที คาร์โล (Monte Carlo simulation) จำนวน 5,000 ตัวอย่าง โดยกำหนดให้ขนาดยาที่ทำให้ได้ระดับยาในเลือดสูงกว่าค่า MIC มากกว่าร้อยละ 50 ของระยะเวลาในการให้ยา (50%Time above MIC) เป็นขนาดที่ยอมรับว่าจะก่อให้เกิดการตอบสนองต่อการรักษา และต้องมีสัดส่วนการตอบสนองสะสม (Cumulative Fraction Response, CFR) ไม่น้อยกว่าร้อยละ 90 ของประชากรเชื้อ จึงจะถือว่าเป็นขนาดยาที่เหมาะสมจะนำไปใช้เป็นการรักษาแบบครอบคลุม (empirical treatment) พบว่าในการจำลองโดยใช้ค่า MIC เชื้อ *A.baumannii* ยาเซฟเพอราโซน-ซัลแบคแทมในขนาด 2 กรัม ทุก 12 และ 8 ชั่วโมงเป็นขนาดยาที่ได้ค่า CFR สูงสุดคือ ร้อยละ 72.84 และ 72.86 ตามลำดับ ส่วนขนาด 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง มีค่า CFR ร้อยละ 52.58 สำหรับ *P.aeruginosa* ยาเซฟเพอราโซน-ซัลแบคแทมในขนาด 2 กรัม ทุก 12 และ 8 ชั่วโมงเป็นขนาดยาที่ได้ค่า CFR สูงสุดคือ ร้อยละ 77.78 และ 76.84 ตามลำดับ ขณะที่ขนาด 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง มีค่าร้อยละ 63.60 อย่างไรก็ตามไม่มียาในขนาดใดที่มีค่าสูงถึงร้อยละ 90 ดังนั้นในการใช้ยาเซฟเพอราโซน-ซัลแบคแทมเพื่อรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบที่ติดเชื่อในโรงพยาบาลเพื่อการรักษาแบบครอบคลุมนี้ อาจต้องพิจารณาให้ร่วมกับยาปฏิชีวนะตัวอื่น ๆ ในบางกรณีโดยเฉพาะในรายที่มีค่า MIC สูง ๆ ในการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาผู้ป่วยด้วยวิธีไคสแควร์ พบว่า ค่า CFR ที่เซฟเพอราโซนทั้งหมดในกระแสเลือดที่สูงกว่าร้อยละ 50 และอายุของผู้ป่วยที่ต่ำกว่า 60 ปี เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบที่รักษาด้วยยาเซฟเพอราโซน-ซัลแบคแทมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ($p=0.041$ (OR = 6.8) และ $p=0.01$ (OR=13.71) ตามลำดับ)

สาขาวิชา.....การบริบาลทางเภสัชกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต..... 

ปีการศึกษา..... 2550.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... 



4576976733 : MAJOR PHARMACEUTICAL CARE

KEY WORD: PHARMACOKINETICS / PHARMACODYNAMICS / CEFOPERAZONE /SULBACTAM / HOSPITAL-ACQUIRED PHEUMONIA / MONTE CARLO SIMULATION

NARAWADEE NIAMHUN: THE USE OF PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS TO EVALUATE THE RECOMMENDED DOSING REGIMENS OF CEFOPERAZONE-SULBACTAM IN PATIENTS WITH HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF DUANGCHIT PANOMVANA, PH.D., THESIS COADVISOR:ASSOC.PROF PINTIP PONGPECH, PH.D., ASSOC.PROF ATHAVUDH DEESOMCHOK, M.D., 135 pp.

This study used pharmacokinetics/pharmacodynamics to evaluate the recommended cefoperazone/sulbactam regimens for the empirical treatment patients with hospital-acquired pneumonia (HAP). Thirty- two of HAP patients who treated with cefoperazone/sulbactam (500/500mg): 1 g every 12 h (n=8), 2 g every 12 h (n=18), and 2 g every 8 h (n=6), blood samples were collected after the fifth dose and concentrations of cefoperazone and sulbactam were determined by a validated High – Performance Liquid Chromatography assay. The mean pharmacokinetic parameters of cefoperazone and sulbactam: volume of distribution (Vd), elimination rate of constant (Ke), total clearance of cefoperazone (CL) and elimination half life (T1/2), presented not significantly difference between dosage regimens (p>0.05), but there were significantly differences in area under the concentration-time curve (AUC) (p<0.05). A 5,000-subjects Monte Carlo simulation was used to model the percent time of total drug concentration above the MIC (%T>MIC) for cefoperazone/sulbactam regimens against *Acinetobacter baumannii* , and *Pseudomonas aeruginosa*. The cumulative fraction of response (CFR) were determined for bactericidal target at >50% of total cefoperazone concentration time above MIC. The 90% of cumulative fraction response (CFR) was considered the optimal empirical regimen. For *A. baumannii*, cefoperazone/sulbactam 2 g q 8 h and 2 g q 12 h displayed highest CFR (72.84, and 72.76%, respectively), while cefoperazone/sulbactam 1 g q 12 h provided a lower CFR (52.58%). For *P.aeruginosa*, cefoperazone/sulbactam 2 g q 8h and 2 g q 12 h also displayed highest CFR (77.78, and 76.84%, respectively), and cefoperazone/sulbactam 1 g q 12 h provided a lower CFR (63.60%). Although the regimens 2 g q 12 h and 2 g q 8 h of cefoperazon/sulbactam had a high bactericidal CFR, there could not be achieved the target at 90%CFR. Thus the use of combination therapy with cefoperazone/sulbactam to treat these pathogens in the hospital should be justified. Using chi-squares analyses, we found that CFR of the 50%T>MIC and the ages of the patients which were less than 60 years were the significant variables associated to the clinical response of hospital-acquired pneumonia patients treated by cefoperazone/sulbactam (p=0.041 (OR=6.8), and p=0.01 (OR=13.71), respectively).

Field of studyPharmaceutical Care.....Student's signature.....*N. Niamhun*
Academic year.....2007..... Advisor's signature.....*Duangchit Panomvana*
Co-advisor's signature.....*Pintip Pongpech*
Assoc. Prof. Athavudh Deesomchok

ACKNOWLEDGEMENTS

The work for this thesis has been accomplished under the supervision of Associate Professor Dr. Duangchit Panomvana, Department of Pharmaceutical Care, Chulalongkorn University, Associate Professor Dr. Pintip Pongpech, Department of Microbiology, Chulalongkorn University, and Associate Professor Dr. Athavudh Deesomchok, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University.

First and foremost I greatly thank Associate Professor Dr. Duangchit Panomvana and Associate Professor Dr. Pintip Pongpech for their continuous support, advice and guidance during this thesis, and for reading and constructive commenting on the text of this thesis.

My warmest thank also goes to Associate Professor Dr. Athavudh Deesomchok for making it possible for me to study with the patients at Maharaj Nakorn Chiang Mai hospital, and for his support in enrollment and evaluation of the hospital-acquired pneumonia patient outcomes.

I am very thankful to Mrs. Manatsanan Boonchu and the whole microbiology laboratory team of the Maharaj Nakorn Chiang Mai hospital who collected the organism samples and helped me to determine the MIC of organisms.

I am very happy to thank all of Ph.D. students in Pharmaceutical Care Program, Chulalongkorn University, who made the time of my Ph.D. work unforgettable.

Finally, I am also very happy to thank my family, whom I love for being my biggest supporter in every way, while pretending to understand what I have been doing with my life for the past 5 years.

CONTENTS

	Page
Thai Abstract	iv
English Abstract.....	v
Acknowledgement.....	vi
Contents.....	vii
List of Tables.....	ix
List of Figures.....	xii
List of Abbreviations.....	xiv
Chapter	
I. Introduction.....	1
1.1 Rational of study.....	1
1.2 Purposes of study.....	5
1.3 Scope of study.....	5
1.4 Operational definition.....	5
II. Literature review.....	7
2.1 Hospital-acquired pneumonia.....	7
2.1.1 Definition and diagnostic strategies.....	7
2.1.2 Etiology and epidemiology.....	8
2.1.3 Antibiotic treatment of hospital-acquired pneumonia.....	8
2.1.4 Evaluation of response therapy.....	10
2.2 Cefoperazone/sulbactam characteristics.....	11
2.2.1 Description.....	11
2.2.2 Antibacterial activity.....	11
2.2.3 Susceptibility test.....	12
2.2.4 Pharmacokinetics.....	13
2.2.5 Therapeutic use	14
2.2.6 Dosage and administration.....	14
2.3 The importance of appropriate antibiotic dosing: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations.....	15
2.3.1 Pharmacokinetic principle.....	15
2.3.2 Pharmacodynamics.....	21
2.3.3 The Pharmacodynamics of β -lactam antibiotics.....	28

Chapter	Page
III. Material and Methods.....	36
3.1 Materials.....	36
3.2 Determining probability of target attainment of cefoperazone- sulbactam in HAP patients: Using Monte Carlo simulation.....	37
3.2.1 Subjects.....	37
3.2.2 Drug administration and sample collection.....	37
3.2.3 Determination of plasma cefoperazone and sulbactam.....	38
3.2.4 Pharmacokinetic analysis.....	43
3.2.5 Determination of MICs distribution.....	44
3.2.6 Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis: Monte Carlo Simulation.....	45
3.2.7 Statistical analysis.....	46
3.3 Identify factors associated with clinical outcome of treatment hospital-acquired pneumonia with cefoperazone-sulbactam.....	46
3.3.1 Subject.....	46
3.3.2 Patients and data collection.....	47
3.3.3 Clinical outcome assessment.....	47
3.3.4 Statistical analysis.....	48
IV. Results and Discussion.....	49
4.1 Development of the HPLC method.....	49
4.2 Assay validation of cefoperazone and sulbactam in plasma.....	49
4.3 Plasma cefoperazone and sulbactam concentration.....	64
4.4 Pharmacokinetics analysis.....	79
4.5 Determination of MIC.....	87
4.6 Monte Carlo simulations.....	92
4.7 Clinical outcome.....	106
V. Conclusions.....	112
VI. Reference.....	116
VII. Appendices.....	125
Appendix A. Informed consent form.....	126
Appendix B. Clinical Pulmonary Infection Score Calculation (CPIS score)....	130
Appendix C Patient record form.....	131
VIII. Vita.....	135

List of Tables

Table		Page
Table 1	Susceptibility Range of cefoperazone/sulbactam.....	12
Table 2	Lower limit of quantification of analysis method for determination of cefoperazone in plasma.....	52
Table 3	Lower limit of quantification of analysis method for determination of sulbactam in plasma.....	52
Table 4	Linearity of analytical method for determination of cefoperazone in plasma....	53
Table 5	Linearity of analytical method for determination of sulbactam in plasma.....	54
Table 6	Accuracy of analytical method for determination of cefoperazone and sulbactam in plasma.....	55
Table 7	Within-run precision of analytical method for determination of cefoperazone and sulbactam in plasma.....	56
Table 8	Between-run precision of analytical method for determination of cefoperazone and sulbactam in plasma.....	57
Table 9	Recovery of extraction of analytical method for determination of cefoperazone and sulbactam in plasma.....	58
Table 10	Short-term room temperature stability of analytical method for determination of cefoperazone and sulbactam in plasma.....	60
Table 11	Long-term stability of analytical method for determination of cefoperazone and sulbactam in plasma.....	61
Table 12	Freeze-Thaw stability of Analytical method for determination of cefoperazone and sulbactam in plasma.....	62
Table 13	Post-preparative stability of analytical method for determination of cefoperazone and sulbactam in plasma.....	63
Table 14	Demographics of HAP patients following cefoperazone/sulbactam (500/500 mg) 1g I.V. every 12 hours.....	65
Table 15	Demographics of HAP patients following cefoperazone/sulbactam (500/500 mg) 2 g I.V. q 12 h.....	66
Table 16	Demographics of HAP patients following cefoperazone/sulbactam (500/500 mg) 2g I.V. q 8 h.....	67
Table 17	Plasma cefoperazone concentrations ($\mu\text{g/ml}$) of HAP patients following cefoperazone/sulbactam (500/500 mg) 1g I.V. every 12 hour.....	68
Table 18	Plasma cefoperazone concentrations ($\mu\text{g/ml}$) of HAP patients following cefoperazone/sulbactam (500/500 mg) 2 g I.V. every 12 hour.....	69

Table	Page
Table 19 Plasma cefoperazone concentrations ($\mu\text{g/ml}$) of HAP patients following cefoperazone/sulbactam (500/500 mg) 2 g I.V. every 8 hour.....	70
Table 20 Plasma sulbactam concentrations ($\mu\text{g/ml}$) of HAP patients following cefoperazone/sulbactam (500/500 mg) 1 g I.V. every 12 hour.....	70
Table 21 Plasma sulbactam concentrations ($\mu\text{g/ml}$) of HAP patients following cefoperazone/sulbactam (500/500 mg) 2 g I.V. every 12 hour.....	71
Table 22 Plasma sulbactam concentrations ($\mu\text{g/ml}$) of HAP patients following cefoperazone/sulbactam (500/500 mg) 2g I.V. every 8 hour.....	72
Table 23 Pharmacokinetic parameter and variability for cefoperazone/sulbactam (500/500mg) 1g I.V. q 12 h.....	81
Table 24 Pharmacokinetic parameter and variability for cefoperazone/sulbactam (500/500mg) 2 g I.V. q 12 h.....	82
Table 25 Pharmacokinetic parameter and variability for cefoperazone/sulbactam (500/500mg) 2 g I.V. q 8 h.....	83
Table 26 Summary of pharmacokinetic parameter and variability for cefoperazone and sulbactam used in Monte Carlo simulation.....	84
Table 27 Cefoperazone pharmacokinetic parameters from published studies.....	85
Table 28 Sulbactam pharmacokinetic parameters from published studies.....	86
Table 29 Antibiotic susceptibility against <i>A.baumannii</i> and <i>P.aeruginosa</i> pulmonary isolates from Maharaj Nakorn Chiang Mai hospital. (Disk test method).....	88
Table 30 MIC distribution for cefoperazone/sulbactam against <i>A.baumannii</i> and <i>P.aeruginosa</i> pulmonary isolates from Maharaj Nakorn Chiang Mai hospital. (E-test method).....	90
Table 31 Cumulative fraction of response for recommended cefoperazone/sulbactam dosage regimens against <i>A.baumannii</i> and <i>P.aeruginosa</i>	95
Table 32 Cumulative fraction of response for alternative cefoperazone/sulbactam dosage regimens against <i>A.baumannii</i> and <i>P.aeruginosa</i>	96
Table 33 Cumulative fraction of response for recommended cefoperazone/sulbactam dosage regimens against <i>A.baumannii</i> and <i>P.aeruginosa</i> : Using MIC susceptible distribution.....	98

Table	Page
Table 34 Cumulative fraction of response for recommended cefoperazone/sulbactam dosage regimens against <i>A.baumannii</i> and <i>P.aeruginosa</i> (freeT>MIC).....	101
Table 35 Cumulative fraction of response for alternative cefoperazone/sulbactam dosage regimens against <i>A.baumannii</i> and <i>P.aeruginosa</i> . (%fT>MIC).....	103
Table 36 Cumulative fraction of response for alternative cefoperazone/sulbactam dosage regimens against <i>A.baumannii</i> and <i>P.aeruginosa</i> (%fT>MIC) : Using MIC susceptible.....	104
Table 37 Patient demographic for 28 cases of <i>A.buamanni</i> and <i>P.aeruginosa</i> hospital-acquied pneumonia.....	107
Table 38 Antibiotic pharmacokinetic parameters and pharmacodynamic indices in patients with <i>A.baumannii</i> and <i>P.aeruginosa</i> hospital acquired pneumonia	109
Table 39 Univariate analysis of factor associated with clinical response in patients with <i>A.baumannii</i> and <i>P.aeruginosa</i> hospital acquired pneumonia.	111

LIST OF FIGURES

Figure	Page
Figure 1 Determination of terminal half-life by NCA.....	21
Figure 2 PTA vs. MIC profile and derivation of the PKPD breakpoint.....	27
Figure 3 Calculation of the PTA expectation value based on the PTA vs. MIC profile and the expected MIC distribution.....	28
Figure 4 The characteristic chromatograms of Cefoperazone/sulbactam.....	50
Figure 5 The characteristic chromatograms of Sulbactam.....	51
Figure 6 Plasma concentrations vs. time profiles of HAP patients following cefoperazone/sulbactam (500 mg/500 mg) 1g I.V. every 12 h.....	73
Figure 7 Plasma concentrations vs. time profiles of HAP patients following cefoperazone/sulbactam (500 mg/500 mg) 2g I.V. every 12 h.....	74
Figure 8 Plasma concentrations vs. time profiles of HAP patients following cefoperazone/sulbactam (500 mg/500 mg) 2g I.V. every 8 h.....	75
Figure 9 Mean plasma concentrations vs. time profiles of HAP patients following cefoperazone/sulbactam (500 mg/500 mg) 1g I.V. every 12 h.....	76
Figure10 Mean plasma concentrations vs. time profiles of HAP patients following cefoperazone/sulbactam (500 mg/500 mg) 2g I.V. every 12 h.....	77
Figure11 Mean plasma concentrations vs. time profiles of HAP patients following cefoperazone-sulbactam (500 mg/500 mg) 2g I.V. every 8 h.....	78
Figure12 The susceptibility of <i>A.baumannii</i> isolates to various antibiotics.....	88
Figure13 The susceptibility of <i>P.aeruginosa</i> isolates to various antibiotics.....	89
Figure14 Cefoperazone/sulbactam MIC distribution for <i>A.baumannii</i> at Maharaj Nakorn Chiang Mai hospital.....	91
Figure15 Cefoperazone/sulbactam MIC distribution for <i>P.aeruginosa</i> at Maharaj Nakorn Chiang Mai hospital.....	92
Figure 16 Target attainment rate for 50% time above the minimum inhibitory concentration (MIC) for each cefoperazone/sulbactam dosage regimen at each MIC.....	93
Figure17 Probability of target attainment at various %T>MIC for recommended cefoperazone/sulbactam dosage regimens against <i>A.baumannii</i> (A) and <i>P.aeruginosa</i> (B).....	94
Figure18 Probability of target attainment at various %T>MIC for alternative cefoperazone/sulbactam dosage regimens against <i>A.baumannii</i> (A) and <i>P.aeruginosa</i> (B).....	97

Figure	Page
Figure 19 Probability of target attainment at various %T>MIC for recommended Cefoperazoen/subactam dosage regimen against A.baumannii (A) and P.aeruginosa (B).....	99
Figure 20 Probability of target attainment at various %fT>MIC for recommended Cefoperazoen/subactam dosage regimen against A.baumannii (A) and P.aeruginosa (B).....	102
Figure 21 Probability of target attainment at various %fT>MIC for alternative Cefoperazoen/subactam dosage regimen against A.baumannii (A) and P.aeruginosa (B).....	105
Figure 22 Efficacy of cefoperazone/sulbactam in the treatment of nosocomial pneumonia (A) clinical outcome (B) microbiological outcome.....	108

LIST OF ABBREVIATIONS

$^{\circ}\text{C}$	=	degree Celsius
μg	=	microgram
mg	=	milligram
g	=	gram
kg	=	kilogram
dL	=	deciliter
min	=	minute
h	=	hour
U	=	unit
M	=	molar
nm	=	nanometer
AUC_{0-t}	=	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last of collecting the sample
$\text{AUC}_{0-\infty}$	=	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to Infinity
C_{max}	=	peak plasma concentration
CL	=	Clearance
K_e	=	elimination rate constant
$T_{1/2}$	=	elimination half-life
V_d	=	volume of distribution
S.D.	=	standard deviation
C.V.	=	coefficient of variation
PTA	=	probability of target attainment
CFR	=	cumulative of fraction response
MIC	=	minimum inhibitory concentration