เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยเด็กชาวไทย

น.ส.ชนิกา ชูพันธ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2561

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

POPULATION PHARMACOKINETICS OF VANCOMYCIN IN THAI PEDIATRIC PATIENTS

Miss Chanika Chuphan

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Clinical Pharmacy
Department of Pharmacy Practice
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2018
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยเด็กชาวไทย
โดย	น.ส.ชนิกา ชูพันธ์
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงธันยวีร์ ภูธนกิจ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

.... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.วันชัย ตรียะประเสริฐ)

.... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล)

.... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงธันยวีร์ ภูธนกิจ)

.... กรรมการ
(อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ทัดตา ศรีบุญเรือง)

.... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.ปรีชา มนทกานติกุล)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ชนิกา ชูพันธ์ : เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยเด็กชาวไทย. (POPULATION PHARMACOKINETICS OF VANCOMYCIN IN THAI PEDIATRIC PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. ภญ. ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. พญ.ธันยวีร์ ภูธนกิจ

การศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์และหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยเด็กชาวไทย ค่าความเข้มข้นของยาแวนโคมัยซินในซีรั่มจำนวน 348 ตัวอย่าง จากผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 1 เดือน ถึง 18 ปี ที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2555-2560 จำนวน 212 คน วิเคราะห์ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ประชากรด้วยโปรแกรม NONMEM® โดยวิธี first-order conditional estimation with interaction ลักษณะทางเภสัชศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินอธิบายได้ด้วยแบบจำลองชนิดหนึ่งห้องที่มีการกำจัดยาแบบปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง ค่าเฉลี่ยอัตราการกำจัดยาแวนโคมัยซิน (CL) มีค่า 0.13 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม และค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายยา (Vd) มีค่า 0.88 ลิตร/กิโลกรัม ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชศาสตร์ได้แก่ น้ำหนัก (กิโลกรัม) และอัตราการกรองของไต (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) ดังแสดงในสมการ CL (ลิตร/ชั่วโมง) = 1.66*(น้ำหนัก/14)$^{0.75}$*(อัตราการกรองของไต/108.9) และ V (ลิตร) = 12.7*(น้ำหนัก/14) ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของ CL เท่ากับร้อยละ 34.8 ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของ V เท่ากับร้อยละ 39.6 และแบบจำลองสุดท้ายถูกตรวจสอบความสมเหตุสมผลด้วยวิธี bootstrap และ visual predictive check (VPC) ค่าพารามิเตอร์จากแบบจำลองสุดท้ายมีค่าใกล้เคียงกับค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการทำ bootstrap 1,000 ครั้ง และอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ผลการจำลองข้อมูลด้วยวิธี VPC 1,000 ครั้ง พบค่าความเข้มข้นของยาแวนโคมัยซินร้อยละ 6 ที่อยู่นอกช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 90 แสดงถึงความเหมาะสมของแบบจำลองดังกล่าวในการอธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซิน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก	ลายมือชื่อนิสิต ....
ปีการศึกษา	2561	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก ....
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม ....

5976102133 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORD: vancomycin, population pharmacokinetics, pediatrics

Chanika Chuphan : POPULATION PHARMACOKINETICS OF VANCOMYCIN IN THAI PEDIATRIC PATIENTS. Advisor: Asst. Prof. Thitima Wattanavijitkul, Ph.D. Co-advisor: Assoc. Prof. THANYAWEE PUTHANAKIT, M.D.

This retrospective study aimed to estimate vancomycin pharmacokinetic (PK) parameters, investigate factors influencing PK parameters. A total of 348 serum vancomycin concentrations were obtained in 212 pediatric patients, aged 1 month to 18 years, who were admitted at King Chulalongkorn Memorial Hospital between 2012 to 2017. In total, this study enrolled 212 pediatric patients with 348 serum vancomycin concentrations. Median of age was 3.5 years (range 1 month – 17.9 years). Population pharmacokinetic analysis was performed using NONMEM® program with first-order conditional estimation with interaction method. Vancomycin pharmacokinetics was adequately explained by one-compartment model with first-order elimination. Mean vancomycin clearance (CL) and volume of distribution (Vd) were 0.13±0.06 L/h/kg and 0.88±0.15 L/kg, respectively. Factors influencing PK parameters were weight (kg) and estimated glomerular filtration rate (eGFR; ml/min/1.73m^2) as shown in the following equations: CL (L/h) = 1.66*(weight/14)$^{0.75}$*(eGFR/108.9) and Vd (L) = 12.7*(weight/14). Interindividual variability of CL was 34.8% and Vd was 39.6%. The final model was validated using bootstrap and visual predictive check (VPC). The final PK estimates were close to PK parameters from 1,000-bootstrap replicates and within 95% confidence interval of bootstrap results. VPC (1,000 replicates) showed only 6% of vancomycin concentrations distributed outside 90% confidence interval. These results suggest that the model is appropriate to describe vancomycin pharmacokinetics.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Field of Study:	Clinical Pharmacy	Student's Signature ....
Academic Year:	2018	Advisor's Signature ....
		Co-advisor's Signature ....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลือและสนับสนุนจากหลายท่าน ผู้วิจัยขอขอบคุณ ผศ. ภญ. ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และ รศ. พญ. ธันยวีร์ ภูธนกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำและช่วยเหลือมาโดยตลอด

ขอขอบคุณ รศ. ภก. ดร.ปรีชา มนทกานติกุล, อาจารย์ ภญ. ดร.ทัดตา ศรีบุญเรือง และ รศ. ภก. ดร.วันชัย ตรียะประเสริฐ กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่านที่คำแนะนำให้การทำวิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ พญ.พิณทิพย์ สุชาติลิขิตวงศ์ อาจารย์ นพ.นพดล วัชระชัยสุรพล พี่ ๆ ทีมวิจัยหน่วยติดเชื้อ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ และเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่านที่ช่วยเหลือแนะนำการเก็บข้อมูลเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัยที่สนับสนุนทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์แก่งานวิจัยนี้

ขอบขอบคุณข้อมูลจากผู้ป่วยทุกท่าน ทุกข้อมูลล้วนเป็นประโยชน์ในงานวิจัยนี้และหวังว่าจะเป็นประโยชน์ในอนาคตจากการใช้ยา vancomycin ในอนาคต

ขอขอบคุณครอบครัวที่รัก เข้าใจและสนับสนุนการเรียนปริญญาโทของผู้วิจัยราบรื่นเสมอมา

ขอขอบคุณพี่ ๆ อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. วรุณรัตน์ สุกาญจนาเศรษฐ์ อาจรย์ เภสัชกรหญิง อภิญญา บุญเป็ง และเพื่อน ๆ ทุกท่านให้คำแนะนำและกำลังใจในการทำวิทยานิพนธ์มาโดยตลอด ไม่ว่าจะเป็น พัชราภรณ์ นัยโกวิทขจร (บิว) วิชญ์ภัทร ธรานนท์ (พีท) Kathy Moe San พรรณี ลีลาวัฒนชัย (พี่ผึ้ง) และเพื่อน ๆ ในชั้นปีทุกคน

สุดท้ายขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ อาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ทุกท่าน และห้องบัณฑิตศึกษาตลอดเวลา 3 ปี ที่ผู้วิจัยศึกษาอยู่ที่นี่เป็นช่วงเวลาที่มีความหมายและมีความทรงจำดี ๆ มากมาย

ชนิกา ชูพันธ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ค

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... ง

กิตติกรรมประกาศ ..... จ

สารบัญ ..... ฉ

สารบัญตาราง ..... ฌ

สารบัญรูปภาพ ..... ญ

บทที่ 1 บทนำ 1

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา 1

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย 3

1.3 สมมติฐานงานวิจัย 3

1.4 ขอบเขตการวิจัย 3

1.5 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย 3

บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 6

2.1 ข้อมูลทั่วไปและเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก 6

2.1.1 การดูดซึมยา 7

2.1.2 การกระจายยา 7

2.1.3 การขับยาออก 8

2.2 เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก 9

2.3 เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก 14

2.3.1 ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา 15

1) อายุ 15

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2) น้ำหนัก 16
3) น้ำหนักไร้ไขมัน 16
4) Serum creatinine 17
5) อัตราการกรองของไต 18
6) โรคมะเร็ง 18
7) ยา cyclosporine 19
8) ภาวะไตบกพร่อง 19
9) ภาวะอ้วน 19
10) การลดอุณหภูมิกาย 20
11) ภาวะไตกำจัดยามากเกินปกติ 20
12) ปัจจัยในกลุ่มประชากรอื่น ๆ 21
2.3.2 ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยา 21
1) น้ำหนัก 21
2) มวลน้ำหนักไร้ไขมัน 22
กรอบแนวคิดงานวิจัย (conceptual framework) 37
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย 38
3.1 รูปแบบการวิจัย 38
3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง 38
3.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย 38
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง 39
3.5 วิธีการดำเนินงานวิจัย 39
3.6 การวิเคราะห์ทางสถิติ 42
3.7 เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย 42
บทที่ 4 ผลการศึกษา 43

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย 43
4.2 การวิเคราะห์หา base model 49
4.3 การวิเคราะห์หา covariate model 55
4.3.1 Stepwise forward addition 57
4.3.2 Backward elimination 73
4.4 Model evaluation 74
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย 77
สรุปผลการวิจัย 84
ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ 85
ภาคผนวก 87
ภาคผนวก ก การประยุกต์ใช้แบบจำลองในทางปฏิบัติ 87
ภาคผนวก ข เอกสารรับรองจริยธรรมวิจัย 88
ภาคผนวก ค แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย 95
ภาคผนวก ง ชุดคำสั่ง NONMEM 97
บรรณานุกรม 103
ประวัติผู้เขียน 112

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 ขนาดยา vancomycin เริ่มต้นที่แนะนำในผู้ป่วยเด็กทั่วไป[61] 12

ตาราง 2 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กผิวขาว (Caucasian) 24

ตาราง 3 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กชาวเอเชีย........ 35

ตาราง 4 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (จำนวน 212 คน)........ 43

ตาราง 5 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและลักษณะทางคลินิก........ 45

ตาราง 7 ขนาดยา vancomycin ที่ใช้ในการรักษา........ 47

ตาราง 8 การประเมินหา statistical model ที่เหมาะสม........ 50

ตาราง 9 Output ที่ได้จากการประเมิน base model 51

ตาราง 10 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 1 ของ stepwise forward addition........ 57

ตาราง 11 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 2 ของ stepwise forward addition........ 60

ตาราง 12 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 3 ของ stepwise forward addition........ 63

ตาราง 13 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 4 ของ stepwise forward addition........ 66

ตาราง 14 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 5 ของ stepwise forward addition........ 68

ตาราง 15 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 6 ของ stepwise forward addition........ 71

ตาราง 16 ขั้นตอน backward elimination 73

ตาราง 17 ผลการวิเคราะห์ bootstrap (n=1000) 76

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปภาพ 1 โครงสร้างของยา vancomycin 6

รูปภาพ 2 กราฟความสัมพันธ์ของความเข้มข้นของระดับยา vancomycin ในเลือดในรูป log และเวลา 8

รูปภาพ 3 ความสัมพันธ์ของร้อยละอัตราการกรองของไตในผู้ใหญ่และอายุหลังคลอด 9

รูปภาพ 4 ความสัมพันธ์ของระดับความเข้มข้น vancomycin ในเลือด (มิลลิกรัมต่อลิตร) กับเวลาหลังได้รับยามื้อสุดท้าย (ชั่วโมง) 49

รูปภาพ 5 กราฟ basic goodness-of-fit ของ base model 51

รูปภาพ 6 ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนัก (กิโลกรัม) และอายุ (ปี) 56

รูปภาพ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ serum creatinine (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และอายุ (ปี) 56

รูปภาพ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนัก (กิโลกรัม) และอายุ (ปี) 56

รูปภาพ 9 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ serum creatinine (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และน้ำหนัก (กิโลกรัม) 57

รูปภาพ 10 กราฟ goodness-of-fit plots ของ final model 75

รูปภาพ 11 Visual predictive check ของ final model 76

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 1
บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่พบได้ประมาณร้อยละ 26 ของการติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* ในหอผู้ป่วยเด็กจากการสำรวจข้อมูลในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ[1] และเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพหนึ่งในห้าอันดับแรกของจากการประมาณการณ์ในโรงพยาบาลทุกระดับของประเทศ[2] องค์การอนามัยโลกรายงานข้อมูลผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA มีภาวะช็อกจากภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (septic shock) ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลภายหลังการติดเชื้อ และอัตราการเสียชีวิตทุกสาเหตุเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ[3]

ยา vancomycin เป็นยาในกลุ่ม glycopeptides รักษาการติดเชื้อ MRSA และการติดเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกในผู้ป่วยที่แพ้ยาหรือใช้ในกลุ่ม penicillins หรือ cephalosporins แล้วไม่ได้ผล[4, 5] จากรายงานความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพของโรงพยาบาล 61 แห่งในประเทศไทย พ.ศ.2560 พบเชื้อ MRSA และเชื้อแกรมบวกอื่น ๆ มีความไวต่อยา vancomycin เกินร้อยละ 90[6] ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์ที่สัมพันธ์กับฤทธิ์ของยา vancomycin ต่อเชื้อ MRSA ในผู้ใหญ่คือ อัตราส่วนของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา 24 ชั่วโมงต่อความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ (area under the concentration-time curve for 24 hours/minimum inhibitory concentration; AUC_{0-24}/MIC ratio) ควรมากกว่าหรือเท่ากับ 400 จึงได้ผลดีในการรักษา[7, 8] The Infectious Diseases Society of America (IDSA), the American Society of Health System Pharmacists (ASHP) แนะนำการติดตามระดับยาต่ำสุดในเลือด (trough concentration; C_{trough}) ระหว่าง 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร มีความสัมพันธ์กับการมี $AUC_{24}/MIC \geq 400$ ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC ไม่เกิน 1 มิลลิกรัมต่อลิตรในผู้ใหญ่[8-10] สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยเด็กยังมีข้อมูลจำกัด ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดถึง AUC_{0-24}/MIC เป้าหมายที่สัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของยา vancomycin ในปัจจุบันจึงใช้ค่าการอ้างอิงทางเภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์เช่นเดียวกับในผู้ใหญ่[9-12] อย่างไรก็ตาม การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบความสัมพันธ์ระหว่าง C_{trough} 6-10 มิลลิกรัมต่อลิตร และค่า $AUC_{24}/MIC \geq 400$ เพียงพอต่อการรักษาการติดเชื้อ MRSA ในผู้ป่วยเด็กทั่วไปที่มี MIC ไม่เกิน 1 มิลลิกรัมต่อลิตร กรณีค่า $MIC \geq 2$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

มิลลิกรัมต่อลิตร ต้องการ C_{trough} ที่มากกว่า 6-10 จึงจะมีค่า $AUC_{24}/MIC \geq 400$ ในขณะที่ผู้ป่วยเด็กที่มีการผ่าตัดโรคหัวใจและทรวงอก โรคมะเร็ง ผู้ป่วยวิกฤตและวัยรุ่น แนะนำให้มีการติดตาม C_{trough} 15-18 มิลลิกรัมต่อลิตร หรือออกแบบขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย[13]

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรเป็นการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ เพื่อนำมาใช้ประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ รวมทั้งค่าความผันแปรระหว่างบุคคลและค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นในกลุ่มประชากรเป้าหมาย ตลอดจนศึกษาปัจจัยต่าง ๆ เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก ที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา เพื่อใช้กำหนดขนาดยาที่เหมาะสมมากขึ้น[14] มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin โดยโปรแกรม NONMEM® ในผู้ป่วยทารกแรกเกิดจนถึงอายุ 21 ปี[15-41] พบว่า ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กสามารถอธิบายได้ด้วยแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบหนึ่งห้อง (one-compartment model)[16-18, 21-25, 27-30, 36, 38, 39] หรือแบบสองห้อง (two-compartment model)[15, 19, 20, 31, 37, 40] ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin มีความแตกต่างออกไปในแต่ละการศึกษา ในผู้ป่วยวัยทารกและทารกแรกเกิดมีค่ามัธยฐานของอัตราการกำจัดยาสูงกว่าในวัยผู้ใหญ่และปริมาตรการกระจายยาต่ำกว่าวัยผู้ใหญ่[42] ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก ได้แก่ อายุหลังคลอด (postnatal age)[4, 16, 20, 34] อายุครรภ์รวมอายุหลังคลอด (postmenstrual age)[22-24, 34, 35, 37, 39] อายุครรภ์ (gestational age)[15, 20] น้ำหนัก[19, 20, 27-29, 31-37, 39] มวลน้ำหนักไร้ไขมัน (fat-free mass; FFM)[38, 40] ระดับครีเอตินินในซีรัม (serum creatinine)[17, 20, 21, 25, 33-36, 39, 40] อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate)[27, 29, 39] โรคมะเร็งระบบเลือดและชนิดก้อน[28] อุณหภูมิกาย[31] ยาที่ได้รับร่วม ได้แก่ยา amoxicillin-clavulanic acid[24] cyclosporine [27] และ dopamine[15] และปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยา ได้แก่ น้ำหนัก[15-31, 36-40] FFM[38, 40] และการได้รับยา spironolactone[24]

จากการรวบรวมข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin มีความหลากหลาย และส่วนใหญ่ทำการศึกษาในผู้ป่วยผิวขาว (Caucasian)[15, 17-20, 22, 24-29, 31, 33-40] มีการศึกษาในผู้ป่วยชาวเอเชียจำนวน 5 การศึกษา ได้แก่ การศึกษาจากประเทศจีน[30] ญี่ปุ่น[16, 21] มาเลเซีย[23] และจอร์แดน[32] แม้ว่ามีการใช้ยา vancomycin รักษาการติดเชื้อทุกช่วงอายุของวัยเด็ก ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยเด็กในประเทศไทย และการศึกษาอื่น ๆ ยังไม่มีการนำสมการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

อัตราการกรองของไต (Full age spectrum)[43, 44] มาทดสอบการทำนายค่าพารามิเตอร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก ผู้วิจัยมีความสนใจศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กชาวไทย โดยการนำโปรแกรม NONMEM® มาสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่เหมาะสม หาค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin เพื่อใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยา vancomycin ที่เหมาะสม เพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา vancomycin ของผู้ป่วยเด็กชาวไทยต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก
2. หาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก

1.3 สมมติฐานงานวิจัย

1. ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและระดับยาที่เจาะ ณ เวลาต่าง ๆ ในผู้ป่วยเด็กอธิบายได้ด้วยแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบหนึ่งห้อง (one-compartment model) มีการกำจัดยาเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง (first order elimination)

2. ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กได้แก่ อายุ น้ำหนัก การทำงานของไต โรคมะเร็ง ยาที่ได้รับร่วม เช่น ยาปฏิชีวนะ, ยากระตุ้นการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ, ยาขับปัสสาวะ, ยากดภูมิคุ้มกัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.4 ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร วิเคราะห์ข้อมูลที่รวบรวมจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยา vancomycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ณ แผนกผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2555 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2560

1.5 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. ผู้ป่วยเด็ก หมายถึง ผู้ป่วยอายุระหว่าง 1 เดือนถึง 18 ปี
2. อายุ หมายถึง อายุของผู้ป่วยคำนวณจากวันเกิดจนถึงวันที่มีการเจาะวัดความเข้มข้นของ

ยา vancomycin ในเลือด

3. น้ำหนัก หมายถึง น้ำหนักของผู้ป่วยที่มีการบันทึกในเวชระเบียนในวันที่มีการเจาะวัดระดับยา vancomycin ในเลือด หากไม่มีข้อมูลให้ใช้น้ำหนักในวันที่มีการบันทึกข้อมูลที่ใกล้เคียงวันเจาะวัดระดับยามากที่สุด

4. ระดับ serum creatinine (SCr) หมายถึง ระดับ serum creatinine (หน่วย มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ที่บันทึกในเวชระเบียนหรือฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ณ วันที่มีการเจาะวัดระดับยา vancomycin หรือภายใน 5 วันก่อนวันที่มีเจาะวัดระดับยา

5. ค่า glomerular filtration rate (eGFR) หมายถึง อัตราการกรองของไตที่คำนวณจากสมการของ Schwartz และคณะ[45, 46] (หน่วย มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) เมื่อ

eGFR (มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร) = 0.413*(ส่วนสูง)/SCr

โดย ส่วนสูง หน่วยเซนติเมตร และ SCr คือค่า sereum creatinine หน่วยมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

6. Full age spectrum glomerular filtration rate (FAS-age eGFR) หมายถึง อัตราการกรองของไตเมื่อคำนวณจากสมการของ Plottel และคณะ[43, 44] (หน่วย มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) เมื่อ

FAS-age eGFR (มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร) = 107.3*Q/SCr

เมื่อ Q คือค่าคงที่ที่เพิ่มขึ้นจนกระทั่งอายุ 15 ปี ค่าคงที่ของเพศชายจะมีค่ามากกว่าเพศหญิง และ SCr คือค่า serum creatinine หน่วยมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

7. โรคมะเร็ง หมายถึง โรคมะเร็งทุกชนิดที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์และเป็นระบุไว้เป็นโรคร่วมของผู้ป่วย

8. ยาที่ได้รับร่วม หมายถึง ยาในรายการต่อไปนี้ที่ได้รับร่วมกับ vancomycin อย่างน้อย 48 ชั่วโมง จนถึงเวลาเจาะวัดความเข้มข้นของยา vancomycin ได้แก่

กลุ่มยาที่มีพิษต่อไต (nephrotoxic drugs) : acyclovir, amphotericin-B, colistin, aminoglycosides (gentamicin, amikacin), calcineurin inhibitors (cyclosporin, tacrolimus)

กลุ่มยาเบต้าแลคแทม (beta-lactam antibiotics) : piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam

กลุ่มยากระตุ้นหัวใจ (vasopressors) : epinephrine, norepinephrine, dopamine, dobutamine

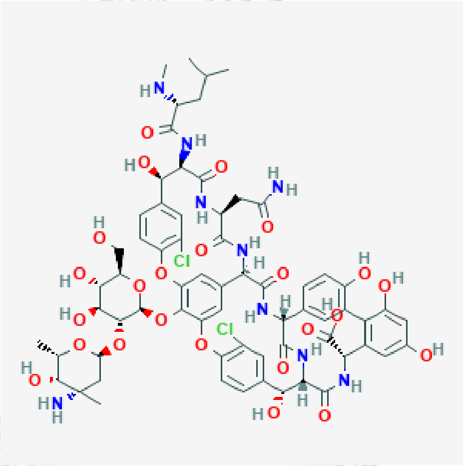
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 2
การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง พบเนื้อหาที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยนี้แบ่งเป็น 3 ส่วน ได้แก่

1. ข้อมูลทั่วไปและเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin
2. เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก
3. เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก

2.1 ข้อมูลทั่วไปและเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก



<u>รูปภาพ 1</u> โครงสร้างของยา vancomycin
(ที่มา https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/vancomycin#section=Top[47])

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Vancomycin (สูตรเคมี $C_{33}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$) มีมวลโมเลกุล 1,449.265 กรัม/โมล ยาละลายน้ำได้ดี เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม glycopeptides มีลักษณะโครงสร้าง tricyclic glycosylated nonribosomal peptide ตามรูปภาพ 1 ได้จากการหมักแบคทีเรีย *Amycolatopsis orientalis* ยามีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยยา vancomycin จับกับ D-anayl-D-alanine ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของกระบวนการสังเคราะห์ผนังเซลล์ ยับยั้งกระบวนการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ไวต่อยา vancomycin อาทิ *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp. และเป็นทางเลือกแรกในการรักษาการติดเชื้อ

methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) ที่มีค่า minimun inhibitory concentration (MIC) ไม่เกิน 1 มิลลิกรัมต่อลิตรในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่[10]

2.1.1 การดูดซึมยา

ยา vancomycin ไม่ถูกดูดซึมในทางเดินอาหาร[48] อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยบางรายที่รับยา vancomycin รูปแบบรับประทานเพื่อการรักษาภาวะ pseudomembranous colitis จากการติดเชื้อ *Clostridium difficile* มีการรายงานสัดส่วนการดูดซึมยาร้อยละ 16.8, 33.3, 54.5[49-51] ของยา vancomycin รูปแบบรับประทานในผู้ป่วยเบาหวาน[49] ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน[50] และมะเร็งลำไส้[51] ตามลำดับ Yamazaki และคณะมีสมมติฐานถึงการดูดซึมยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจเกิดจากการอักเสบของลำไส้ใหญ่หรือ mucosa บริเวณลำไส้เล็กถูกทำลายจากยาเคมีบำบัด ทำให้ยา vancomycin สามารถดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว[51]

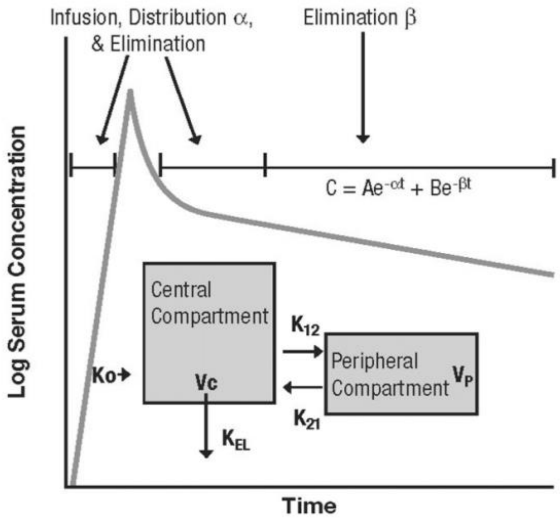
2.1.2 การกระจายยา

ลักษณะทางเภสัชศาสตร์ของ vancomycin ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ อธิบายได้ด้วยแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้งแบบ 1, 2 หรือ 3 ห้อง ขึ้นกับลักษณะการเก็บข้อมูลตัวอย่างระดับความเข้มข้นในเลือด[42, 52] รูปภาพ 2 แสดงแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin แบบสองห้อง (two compartment model) เมื่อให้หยดยาเข้าหลอดเลือดดำ โดย C คือค่าความเข้มข้นของระดับยาในเลือด, α และ β คือค่าคงที่ในรูป α-distribution และ β-elimination, Vc คือ ปริมาตรการกระจายยาของยาในส่วนกลาง (central compartment), Vp คือปริมาตรการกระจายยาส่วนรอบนอก (peripheral compartment), K_{12} และ K_{21} เป็นค่าคงตัวของอัตราการกระจายยาจากส่วนกลาง (ส่วนที่ 1) ไปยังส่วนรอบนอก (ส่วนที่ 2) และจากส่วนรอบนอกไปยังส่วนกลางตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิตการกระจายยา ($t_{1/2}$ α-distribution phase) vancomycin ในวัยผู้ใหญ่ประมาณ 30 นาที - 1 ชั่วโมง[52]

ยา vancomycin จับกับโปรตีนประมาณร้อยละ 10-50[52]

ยา vancomycin สามารถกระจายไปตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกายได้แตกต่างกัน ปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายของยาอาจขึ้นอยู่กับความรุนแรงโรคและการอักเสบของอวัยวะเป้าหมาย กรณีที่มีการอักเสบของเยื่อหุ้มสมอง สัดส่วนของการกระจายยา vancomycin ในเลือดต่อน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid; CSF) เพิ่มเป็น 0.36-0.48 จากสัดส่วน 0-0.18 ในสภาวะปกติ[7, 53]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



รูปภาพ 2 กราฟความสัมพันธ์ของความเข้มข้นของระดับยา vancomycin ในเลือดในรูป log และเวลา

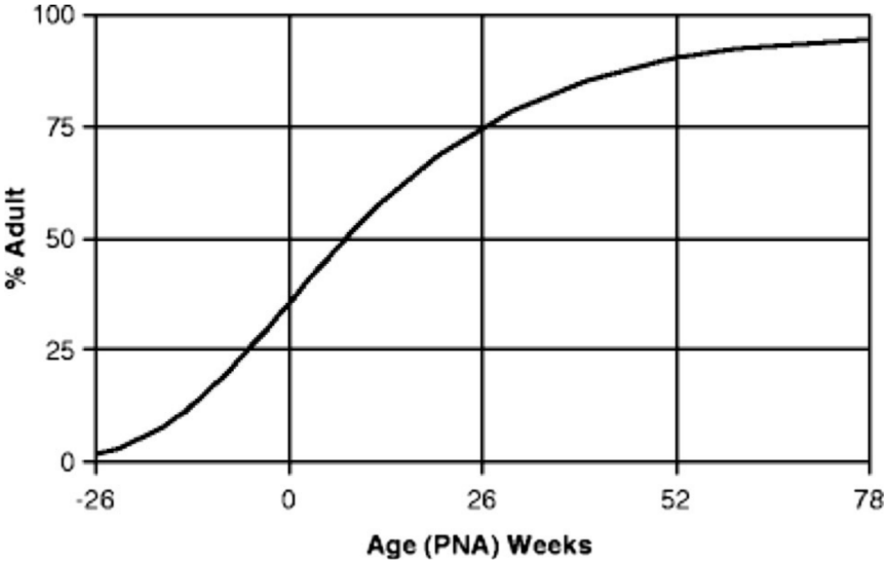
ในขณะที่การกระจายยาไปยัง epithelial lining fluid ในปอด เมื่อเทียบกับเลือดมีค่าเพียง 1:6 อย่างไรก็ตาม ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า การกระจายยา vancomycin ไปยังปอดมีค่าเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 52 เมื่อเทียบกับยาที่ได้รับ ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution: Vd) ของยา vancomycin ในเลือดวัยผู้ใหญ่ประมาณ 0.4-1 ลิตรต่อกิโลกรัม[9]

2.1.3 การขับยาออก

ยา vancomycin ไม่ผ่านกระบวนการแปรสภาพยาที่ตับ ยาจะถูกขับออกทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลงมากกว่าร้อยละ 80-100 ภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา[48, 54] แม้ Al-Kofide และคณะ [55] ตั้งสมมติฐานถึงการขับออกของยา vancomycin ผ่านตับในผู้ป่วยโรคมะเร็งในผู้ใหญ่ เนื่องจากประชากรกลุ่มนี้มีค่าอัตราการกำจัดยาเฉลี่ยในบางการศึกษาที่สูงกว่าประชากรกลุ่มอื่น ๆ อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อพิสูจน์สมมติฐานดังกล่าว ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$ β-elimination phase) ในวัยมีการทำงานของไตปกติ: 6-12 ชั่วโมง[52] และมีค่าเพิ่มขึ้นถึง 7.5 วัน ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะ end-stage renal disease[56]

2.2 เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก

การเจริญเติบโตของไตในผู้ป่วยเด็กมีผลต่อการขับออกของยา vancomycin โดยร่างกายจะเริ่มสร้างไตตั้งแต่มีอายุครรภ์ 5-6 สัปดาห์ จนถึงอายุครรภ์ 34-34 สัปดาห์ ในวัยทารกแรกเกิดค่า serum creatinine (SCr) ที่วัดได้จะสะท้อนให้เห็นถึงค่าของมารดา เนื่องจากมีการแลกเปลี่ยนของ SCr ระหว่างมารดาและทารกในครรภ์ ยาที่ถูกกำจัดทางไตเป็นหลักจะมีอัตราการกำจัดยาลดลงในวัยทารกแรกเกิดเมื่อเทียบกับช่วงวัยอื่น ๆ หลังจากนั้นอัตราการกรองของไตจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วใกล้เคียงวัยผู้ใหญ่จนถึงอายุ 1-2 ปี โดยมีสมมติฐานจากน้ำหนักของไตที่มีสัดส่วนมากกว่าต่อน้ำหนักตัว หรืออาจจะเกิดการเพิ่มขึ้นของหลอดเลือดฝอยที่ไตอย่างรวดเร็ว[57] ความสัมพันธ์ของร้อยละอัตราการกรองของไตในผู้ใหญ่และอายุหลังคลอด (สัปดาห์) ดังรูปภาพ 2[57, 58]



<u>รูปภาพ 3</u> ความสัมพันธ์ของร้อยละอัตราการกรองของไตในผู้ใหญ่และอายุหลังคลอด

สามารถสรุปค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยเด็กโดยย่อ ดังนี้

1) ค่าครึ่งชีวิตการกระจายยา ($t_{1/2}$ α-distribution phase) vancomycin ในวัยต่างๆ โดยประมาณ ดังนี้

ทารกแรกเกิด ถึง 2 เดือนที่พักรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต: ประมาณ 2.8-4 ชั่วโมง[15]

วัยเด็ก 2-12 ปี: 50 นาที[19]

วัยผู้ใหญ่: 30 นาที - 1 ชั่วโมง

ค่าครึ่งชีวิตของการกระจายยา vancomycin ในวัยทารกแรกเกิดมีค่ายาวนานกว่าวัยอื่น ๆ ในขณะที่วัยเด็ก 2-12 ปี และวัยผู้ใหญ่มีค่าครึ่งชีวิตของการกระจายยาใกล้เคียงกัน

2) ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution: Vd) ของยา vancomycin ในเลือด โดยประมาณ ดังนี้

วัยทารกแรกเกิดถึง 21 ปี: 0.56 (0.26-1.0) ลิตรต่อกิโลกรัม[16, 30, 33, 42]

วัยทารกแรกเกิดถึง 2 ปี: 0.7-0.8 ลิตรต่อกิโลกรัม[20]

วัยทารกแรกเกิดที่ได้รับ Extracorporeal life support (Extracorporeal Membrane Oxygenation; ECMO): 1.2±0.4 ลิตรต่อกิโลกรัม[59]

วัยเด็ก 2 ถึง 12 ปี: 0.63 ลิตรต่อกิโลกรัม[19]

วัยรุ่น 12 ถึง 18 ปี: 0.526 ลิตรต่อกิโลกรัม[29]

วัยผู้ใหญ่: 0.864 (0.4-2.1) ลิตรต่อกิโลกรัม[42]

ค่าปริมาตรการกระจายยา vancomycin ในผู้ป่วยผู้ใหญ่มีค่าสูงกว่าวัยเด็กเล็กน้อย ในขณะที่วัยทารกแรกเกิดที่ได้รับการรักษาด้วย ECMO จะมีปริมาตรการกระจายยาเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับวัยเดียวกัน

3) ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}\ \beta$-elimination phase) ในวัยต่าง ๆ โดยประมาณ ดังนี้

วัยทารกแรกเกิด – 2 เดือน ที่พักรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต: 3.5-9.6 ชั่วโมง[60]

วัยทารกแรกเกิด – 2 เดือน ที่พักรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต[15]

- อายุครรภ์ ≤32 สัปดาห์ ไม่ได้รับยา dopamine: 17.9 ชั่วโมง และได้รับยา dopamine: 33.7 ชั่วโมง
- อายุครรภ์ >32 สัปดาห์ ไม่ได้รับยา dopamine: 13.4 ชั่วโมง และได้รับยา dopamine: 23.2 ชั่วโมง

วัยเด็ก 2-12 ปี: 3.5-5.63 ชั่วโมง[19]

วัยรุ่น 12-18 ปี: 4.4 ชั่วโมง[29]

สามารถสรุปได้ว่า ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา vancomycin ในวัยรุ่นมีค่าน้อยกว่าวัยอื่น ๆ, ค่าครึ่งชีวิตของกำจัดยาในวัยเด็กมีค่าน้อยกว่าวัยผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตปกติเล็กน้อย ในขณะที่

วัยทารกแรกเกิดมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาค่อนข้างยาวนานกว่าวัยอื่น ๆ อีกทั้งค่าครึ่งชีวิตในวัยนี้แปรผกผันกับอายุครรภ์ และค่าครึ่งชีวิตจะยาวนานขึ้นหากได้รับยา dopamine

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ ซึ่งสามารถคำนวณหาค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา vancomycin โดยประมาณ ดังนี้ เด็กอายุ 1-17 ปี ที่มีภาวะไตขจัดยาเกินปกติ 3.4 ชั่วโมง เด็กแรกเกิด – 19 ปี ที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ 5.7 ชั่วโมง และเด็กที่มีภาวะอ้วนอาจมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา vancomycin เพิ่มขึ้นร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับผู้ที่มีน้ำหนักปกติ[35]

4) อัตราการกำจัดยา vancomycin (vancomycin clearance; CL) โดยประมาณในผู้ป่วยวัยเด็ก ดังนี้

วัยทารกแรกเกิด ถึง 2 ปี: 0.05-0.09 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม[20]

วัยเด็ก 2 ถึง 12 ปี: 0.08-0.16 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม[19, 30]

วัยรุ่น 12 ถึง 18 ปี: 0.07-0.1 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม[29]

อัตราการกำจัดยา vancomycin ในวัยเด็กมีค่าสูงกว่าในวัยผู้ใหญ่เล็กน้อย

Vancomycin มีความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียขึ้นกับความเข้มข้นของยา[7, 52] การศึกษาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์ที่สัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยา vancomycin ต่อเชื้อ *S.aureus* ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างอายุระหว่าง 32-93 ปี จำนวน 108 ราย พบว่า อัตราส่วนของพื้นที่กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นระหว่างยากับเวลา 24 ชั่วโมงต่อความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ (area under the concentration-time curve for 24-hour/minimum inhibitory concentration; AUC_{24}/MIC ratio) ที่มีค่า ≥400 มีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกและความสามารถในการยับยั้งเชื้อ *S.aureus* ของยาอย่างมีนัยสำคัญ และอัตราส่วนของ AUC_{24}/MIC ควรมีค่า ≥400 สำหรับเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC ไม่เกิน 1 มิลลิกรัมต่อลิตร[7, 8] ในปี 2009 American Society of Health System Pharmacists (ASHP) และ Infectious Disease Society of America (IDSA) แนะนำ trough concentration มากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร เพื่อหลีกเลี่ยงการดื้อยาและแนะนำ trough concentration อยู่ในช่วง 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร ที่สัมพันธ์กับ AUC_{24}/MIC≥400 ที่ติดเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC ไม่เกิน 1 มิลลิกรัมต่อลิตรในผู้ใหญ่[9]

ในผู้ป่วยเด็ก เนื่องจากข้อมูลประสิทธิภาพการรักษาของยา vancomycin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ค่อนข้างจำกัด IDSA (2011) จึงแนะนำขนาดยา vancomycin ไม่น้อยกว่า 60 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน สำหรับเป้าหมาย AUC_{24}/MIC≥400 ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA ใน ที่มีค่า MIC ไม่เกิน 1 มิลลิกรัมต่อลิตร เช่นเดียวกับในผู้ใหญ่ สำหรับการติดตาม trough concentration ที่สัมพันธ์กับประสิทธิภาพการรักษา ยังมีข้อมูลจำกัดในผู้ป่วยเด็ก IDSA จึงแนะนำ trough concentration ≥15 มิลลิกรัมต่อลิตร ในการรักษา MRSA สำหรับการติดเชื้อในเลือด เยื่อบุหัวใจ การอักเสบของกระดูกและไขกระดูก เยื่อหุ้มสมอง ผิวหนังหรือเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังที่รุนแรง[4]

<u>ตาราง 1</u> ขนาดยา vancomycin เริ่มต้นที่แนะนำในผู้ป่วยเด็กทั่วไป[61]

<table>
<tr><th>ช่วงวัย</th><th>ขนาดยา</th><th>การบริหารยา</th></tr>
<tr><td rowspan="2">วัยทารกที่คลอดก่อนกำหนด</td><td>15 - 45 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน</td><td>ทุก 6-36 ชั่วโมง</td></tr>
<tr><td colspan="2">ขนาดยาขึ้นกับอายุและน้ำหนัก โดยมีการติดตามระดับยา vancomycin ในเลือด และระดับ serum creatinine อย่างใกล้ชิด</td></tr>
<tr><td>วัยทารกแรกเกิดอายุไม่เกิน 1 สัปดาห์</td><td>20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (เริ่มต้นด้วยขนาดยา 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)</td><td>ทุก 12 ชั่วโมง</td></tr>
<tr><td>วัยทารกแรกเกิดอายุ 2-4 สัปดาห์</td><td>30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (เริ่มต้นด้วยขนาดยา 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วย 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)</td><td>ทุก 8 ชั่วโมง</td></tr>
<tr><td>วัยทารกตั้งแต่ 1 เดือนขึ้นไป</td><td>40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน</td><td>ทุก 6 ชั่วโมง</td></tr>
</table>

da Silva Alves และคณะ[62] รวบรวมข้อมูลโดยวิธี meta-analysis ในผู้ป่วยเด็ก ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980-2017 จำนวน 20 การศึกษาที่มีข้อมูลการใช้ยา vancomycin ในช่วง 40-120 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน พบว่า ขนาดยา vancomycin ไม่น้อยกว่า 60 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เพียงพอการมีค่า AUC/MIC >400 หรือมีระดับ trough concentration ระหว่าง 10-20 มิลลิกรัมต่อลิตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ในขณะที่ 4 การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์แนะนำขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็กระหว่าง 60-98 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ซึ่งขนาดที่แนะนำในการศึกษาของ da Silva Alves และคณะ มีค่าสูงกว่าขนาดยาเริ่มในตารางที่ 1

Tkachuk และคณะ[13] ศึกษางานปริทัศน์แบบทั้งระบบ (systematic review) ถึง trough concentration ที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็ก พบว่า ในผู้ป่วยเด็กทั่วไป trough concentration ระหว่าง 6-10 มิลลิกรัมต่อลิตร สัมพันธ์กับค่า $AUC_{24}/MIC \geq 400$ ที่มีค่า MIC ของเชื้อ MRSA ไม่เกิน 2 มิลลิกรัมต่อลิตร หากค่า $MIC \geq 2$ มิลลิกรัมต่อลิตร trough concentration ควรจะมีค่ามากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษแสดงความสัมพันธ์ของ trough concentration และค่า $AUC_{24}/MIC \geq 400$ ดังนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอก trough concentration 18.4 มิลลิกรัมต่อลิตร สัมพันธ์กับค่า $AUC_{24}/MIC > 400$ ที่มีค่า MIC <2 มิลลิกรัมต่อลิตร[63] ในขณะที่ผู้ป่วยเด็กที่เข้ารักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต, ผู้ป่วยเด็กที่มีโรคมะเร็ง ยังไม่มีข้อสรุปถึง trough concentration ที่สัมพันธ์ต่อค่า $AUC_{24}/MIC \geq 400$[13]

Ploessl และคณะ[11] ศึกษาความสัมพันธ์ของ trough concentration และค่า AUC/MIC ในผู้ป่วยเด็ก 3 เดือนถึง 18 ปี 40 คน ที่ได้รับยา vancomycin เฉลี่ย 58±13.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันจากการติดเชื้อ *S.aureus* มีค่าเฉลี่ยระดับ trough concentration เท่ากับ 11±5.5 มิลลิกรัมต่อลิตร และมีค่าเฉลี่ยของ AUC/MIC ratio 534±373 พบว่า ไม่มีความสัมพันธ์ของระดับ trough concentration กับค่า AUC/MIC>400 ($r^2=0.082$, $p=0.07$)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Krish และคณะ[12] ศึกษาย้อนหลังถึงผลลัพธ์ทางคลินิกที่ติดเชื้อ *S.aureus* ในผู้ป่วยเด็ก พบว่า ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลและระยะเวลาในการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่มีค่า AUC/MIC<400 และกลุ่มที่มีค่า $AUC_{24}/MIC \geq 400$ อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวมีกลุ่มตัวอย่างเพียงกลุ่มละ 13 ถึง 16 คน วิเคราะห์ผลโดยรวมการติดเชื้อในกลุ่มที่ไวต่อ methicillin (methicillin-sensitive *S.aureus*: MSSA) และ MRSA ยังคงต้องการการศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป

จากข้อมูลข้างต้นตั้งแต่ปี ค.ศ.2011 เป็นต้นมา ค่าเภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์ของยา vancomycin ใช้การอ้างอิงจากผู้ใหญ่ ขนาดยา vancomycin ที่แนะนำมีความหลากหลาย ระดับ

trough concentration สำหรับติดตามประสิทธิภาพในการรักษา และผลลัพธ์การรักษาที่สัมพันธ์ต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์ของยา vancomycin ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

2.3 เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก

เภสัชจลนศาสตร์ประชากร หมายถึง การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มประชากรที่สนใจ เพื่อหาความผันแปร (variability) ของระดับความเข้มข้นของยาในแต่ละบุคคลเมื่อได้รับขนาดยามาตรฐาน และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ใช้อธิบายในกลุ่มประชากรดังกล่าว[64] การหาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรมีหลากหลายวิธี ได้แก่ วิธี two-stage approach และ non-linear mixed effect modeling ผู้วิจัยใช้วิธี Non-linear mixed effect modeling ซึ่งวิธีนี้มีข้อดีคือ มีความแม่นยำ ใช้วิเคราะห์ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์อย่างแพร่หลาย สามารถวิเคราะห์ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของแต่ละบุคคลที่มีความกระจัดกระจาย (sparse data) มีข้อดีเหนือกว่าการวิเคราะห์ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์แบบดั้งเดิม[65] ผู้วิจัยใช้โปรแกรม NONMEM® ซึ่งโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่สร้างขึ้นโดยมหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย ซานฟรานซิสโก โดยจุดประสงค์ คือ เพื่อนำมาใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร โดยใช้หลักการของ mixed-effects model เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่จะคำนึงถึงที่สามารถอธิบายได้ (fixed effect) คือ ปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วย เช่น อายุ น้ำหนัก ยาที่ได้รับร่วมกัน ฯลฯ ที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และผลกระทบจากปัจจัยที่ไม่สามารถอธิบายได้ (random effect) ซึ่งประกอบด้วยความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability effect) และความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual variability effect)[66]

จากการทบทวนวรรณกรรมพบ ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและระดับยาที่เจาะ ณ เวลาต่าง ๆ ในผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่อธิบายได้ด้วยแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบหนึ่งห้อง (one-compartment model) มีการกำจัดยาเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง (first order elimination)[16-18, 21-25, 27-30, 36, 38, 39] หรืออธิบายได้ด้วยแบบจำลองสองห้อง (two-compartment model)[15, 19, 20, 31, 37, 40] การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กช่วงปี ค.ศ. 1994-2019 ที่ใช้โปรแกรม Nonlinear-mixed effects modeling (NONMEM®) พบจำนวน 19 การศึกษา ในผู้ป่วยเด็กที่มีช่วงอายุ 1 เดือนขึ้นไป[16, 19-21, 26-40] สรุปปัจจัยที่มีผลค่าพารามิเตอร์ทางเภสัช

จลนศาสตร์ของผู้ป่วยเด็กทั้งในชาวผิวขาว (Caucasian) และชาวเอเชีย รวมถึงทฤษฎีที่สนับสนุน มีรายละเอียดดังนี้

2.3.1 ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา

1) อายุ

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของเด็กวัยทารกจนถึงวัยรุ่น(15, 16, 20-24, 30) จำนวน 19 การศึกษา พบปัจจัยด้านอายุมีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา vancomycin 7 การศึกษา (ร้อยละ 37) โดยแต่ละการศึกษาอาจพบผลของอายุต่อค่าอัตราการกำจัดยาในนิยามอายุที่แตกต่างกัน ได้แก่ อายุครรภ์ (gestation age; GA)(20), อายุหลังคลอด (postnatal age; PNA)(16, 30, 33-35), อายุครรภ์รวมอายุหลังคลอด (postmenstrual age; PMA)(21, 37, 39)

Capparelli และคณะ (2001)(20) ในผู้ป่วยวัยทารกอายุน้อยกว่า 2 ปี พบว่า ผู้ป่วยเด็กที่มี GA≤28 สัปดาห์ มีค่าอัตราการกำจัดยา vancomycin ที่น้อยกว่าวัยทารกที่ GA>28 สัปดาห์ โดยมีข้อสรุปอ้างอิงตาม Stewart และ Hampton (1987)(67) ว่า อายุครรภ์สัมพันธ์กับการกำจัดยา เนื่องจากในทารกคลอดก่อนกำหนดมีอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate) ลดลง และจะเพิ่มขึ้นเมื่ออายุครรภ์มากกว่า 34 สัปดาห์ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Seay และคณะ (1994)(15) ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในทารกแรกเกิด พบว่า อายุครรภ์ ≤32 สัปดาห์ เป็นปัจจัยที่มีผลลดค่าอัตราการกำจัดยา vancomycin

Moffet และคณะ (2019)(39) ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้เด็กที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจที่มีค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 0.3 ปี พบปัจจัยการคำนวณอายุในรูปแบบของอายุครรภ์รวมอายุหลังคลอด (PMA) มีนัยสำคัญต่ออัตราการกำจัดยา vancomycin เหนือกว่าการคำนวณอายุหลังคลอดในหน่วยปี เช่นเดียวกับ Kloproggre และคณะ (2019)(37) ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยเด็กตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 21 ปี โดยมีสมมติฐานจาก Anderson และคณะ (2007)(22) ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในทารกแรกเกิดที่คลอดก่อนกำหนดในประเทศนิวซีแลนด์และสงสัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) พบผลของอายุครรภ์รวมอายุหลังคลอด (PMA) สัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยา vancomycin ในรูปแบบเส้นโค้งรูปตัว S (sigmoidal curve) โดยสันนิษฐานน่าจะเกิดจากการพัฒนาของอัตราการกรองของไตตั้งแต่ในครรภ์มารดาจนถึงอายุหลังคลอด 1-2 ปี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Capparelli และคณะ (2001)[20] ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยวัยทารกอายุน้อยกว่า 2 ปี พบว่า อายุหลังคลอด (PNA) ที่เพิ่มขึ้นมีผลเพิ่มการกำจัดยา vancomycin เช่นเดียวกับการศึกษาของ Le และคณะ (2013, 2014, 2015)[33-35] พบ natural logarithm ของอายุหลังคลอดในหน่วยวัน[33-35] สัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยา vancomycin ในรูปแบบสมการยกกำลัง (power model) และ Liu และคณะ (2017)[30] พบอายุหลังคลอดในหน่วยสัปดาห์[30] ที่ศึกษาในผู้ป่วยเด็กชาวจีน ช่วงอายุระหว่าง 0-10 ปี สัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยา vancomycin ในรูปแบบ sigmoidal curve โดยมีสมมติฐานถึงอายุที่เพิ่มมากขึ้น มีผลเพิ่มการทำงานของไต ทำให้กำจัดยาได้มากขึ้น

อย่างไรก็ตาม หลายการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กที่ไม่พบปัจจัยด้านอายุที่สามารถอธิบายความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยา vancomycin

2) น้ำหนัก

จาก 19 การศึกษา พบปัจจัยด้านน้ำหนักมีผลต่อการกำจัดยา vancomycin 14 การศึกษา[19, 20, 27-30, 32-35, 37, 39] ส่วนใหญ่เป็นความสัมพันธ์ในรูปแบบ allometric scaling หรือการคำนวณเทียบกับผู้ใหญ่หนัก 70 กิโลกรัม โดยน้ำหนักที่เพิ่มมากขึ้นสัมพันธ์กับค่าอัตราการกำจัดยา vancomycin ที่เพิ่มมากขึ้น เนื่องจากการเจริญเติบโตของไตและการทำงานของไตที่พัฒนาสมบูรณ์มากขึ้น ในขณะที่การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ของ Lo และคณะ[23] พบปัจจัยด้านน้ำหนักทารกแรกเกิดต่ำกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 10 เมื่อเทียบกับทารกปกติที่มีอายุในครรภ์เท่ากัน (small age of gestational age) มีผลลดค่าอัตราการกำจัดยา โดยอาจเกิดจากการทำงานของไตยังไม่สมบูรณ์

3) น้ำหนักไร้ไขมัน

Moffett และคณะ (2019)[38, 40] พบผลจากการคำนวณมวลน้ำหนักไร้ไขมันหรือ fat-free mass (FFM) เป็นปัจจัยที่มีผลอัตราการกำจัดยา vancomycin มากกว่าน้ำหนักตัว โดยศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 70 กิโลกรัม และผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต สมมติฐานเนื่องจาก vancomycin ละลายได้ดีในน้ำมากกว่าไขมัน FFM จะสามารถความสัมพันธ์ของ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

การกำจัดยาได้มากกกว่าน้ำหนักรวมไขมัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการบำบัดทดแทนไต ซึ่งมีการแลกเปลี่ยนเลือดและสารน้ำมากกว่าสภาวะปกติ

4) Serum creatinine

ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านค่า serum creatinine (SCr) และอัตราการกำจัดยา vancomycin มีลักษณะแปรผกผัน โดยค่า SCr ที่เพิ่มขึ้นจะมีผลลดอัตราการกำจัดยา vancomycin ในแต่ละการศึกษาจะพบความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกัน แม้ว่ามีรูปแบบสมการที่แตกต่างกันดังนี้ Le และคณะ (2013, 2014, 2015)[33-35], Kloproggre และคณะ (2019)[37], Moffett และคณะ (2019)[38] พบความสัมพันธ์ในรูปแบบสมการเลขยกกำลัง (power model) ส่วน Avedissian และคณะ (2017), Moffet และคณะ (2019)[40] พบความสัมพันธ์ในรูปแบบสมการ exponential

ด้านการศึกษาในเด็กแรกเกิด Capparelli และคณะ (2001)[20], Kimura และคณะ (2004)[21] Oudin และคณะ (2011)[25] ซึ่งศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยวัยทารกแรกเกิดจนถึงวัยทารกอายุน้อยกว่า 2 ปี ทั้ง 3 การศึกษาพบว่า ปัจจัยของค่า serum creatinine (SCr) แปรผกผันกับค่าอัตราการกำจัดยา vancomycin โดยมีสมมติฐานของทารกที่มีอายุหลังปฏิสนธิ (PCA) น้อยกว่า 34 สัปดาห์ จะมีค่าอัตราการกำจัดยา vancomycin น้อยกว่าทารกที่มีอายุหลังปฏิสนธิ ≥34 สัปดาห์[21] เนื่องจากวัยทารกในช่วงอายุดังกล่าวมีการพัฒนาของการทำงานของไตสัมพันธ์กับ serum creatinine โดยยาต้านจุลชีพจะมีค่าอัตราการกำจัดยาที่เพิ่มมากขึ้นในช่วงอายุหลังปฏิสนธิ 33-36 สัปดาห์ รวมถึงอาจจะมีปัจจัยด้านผลของค่า serum creatinine จากมารดาที่ยังคงมีอยู่ในวัยทารกแรกเกิด[68]

อย่างไรก็ตาม ในหลายการศึกษาไม่พบนัยสำคัญของปัจจัยค่า SCr ต่ออัตราการกำจัดยา vancomycin อาทิ Liu และคณะ (2017)[30] ที่ศึกษาในเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กชาวจีนอายุระหว่าง 1 วัน - 10 ปี โดยมีข้อสมมติฐานถึงค่า SCr อาจจะไม่มีนัยสำคัญในการทำนายอัตราการกำจัดยา vancomycin เนื่องจากไม่ใช่ตัวแทนที่แสดงการทำงานของไตได้ดีนักเมื่อเปรียบเทียบกับค่า serum cystatin C หรือค่าอัตราการกรองไตจากสมการอื่น ๆ

5) อัตราการกรองของไต

Zhao และคณะ (2014)[27] ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยโรคมะเร็งระบบเลือดอายุน้อยกว่า 18 ปี, Lanke และคณะ (2017)[29] ศึกษาในผู้ป่วยวัยรุ่นอายุ 12-18 ปี และ Moffett และคณะ (2019)[39] ศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ พบว่า ค่าอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) ที่คำนวณจากสมการของ Schwartz และคณะ[45] แปรผันโดยตรงกับค่าอัตราการกำจัดยา vancomycin ในรูปแบบสมการ power model ในขณะที่การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กอายุ 0-10 ปี ของ Liu และคณะ (2017)[30] กลับไม่พบปัจจัยของ creatinine clearance เมื่อคำนวณโดยสมการ Cockcroft and Gault โดยมีสมมติฐานอาจเกิดจากสมการ Cockcroft and Gault นั้นไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยวัยทารกแรกเกิดหรือผู้ที่มีมวลกล้ามเนื้อน้อย

KDIGO 2012[69] แนะนำการประเมินอัตราการกรองของไตโดยสมการ bedside Schwartz estimating glomerular filtration (eGFR) ที่มีการพัฒนาสมการจากผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 1-17.1 ปี ในปี ค.ศ.2009[45] ขณะเดียวกันสมการประเมินอัตราการกรองของไต full age scpectrum estimating glomerular filtration (FAS-eGFR) จาก Pottle และคณะ[43] เป็นทางอีกหนึ่งในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ยังไม่การทดสอบปัจจัยสมการ FAS-eGFR ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

6) โรคมะเร็ง

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อนและมะเร็งระบบเลือดของ Guihaumou และคณะ (2016)[28] ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อนมีค่าเฉลี่ยการกำจัดยา vancomycin (0.199 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม) มากกว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งระบบโลหิต (0.147 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม) และมากกว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งระบบโลหิตที่ได้รับยา cyclosporin (0.110 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม) เช่นเดียวกับ Zhao และคณะ (2014)[27] ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยโรคมะเร็งระบบโลหิต ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.216 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัมโดยมี 3 สมมติฐานที่เกี่ยวข้องดังนี้ 1) การมีก้อนมะเร็งทำให้เพิ่มการกระจายยา หรือ 2) เนื่องจากภาวะ febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีการทำงานของไตกำจัดมากกว่า

ปกติ (augmented renal clearance)[70] และ 3) สมมติฐานด้านการมีมะเร็งชนิดก้อนจะเพิ่มความเข้มข้นของ cytokine ทำให้เพิ่มการขับออกหรือลดการดูดซึมกลับของยา vancomycin บริเวณท่อไต[71] อย่างไรก็ตามสมมติฐานทั้งหมดยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด

7) ยา cyclosporine

Guihaumou และคณะ (2010)[28] ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อนและมะเร็งระบบเลือด พบว่าการได้รับยา cyclosporine เพื่อกดการทำงานของไขกระดูกในผู้ป่วยมะเร็งระบบเลือด มีผลลดอัตราการกำจัดของยา vancomycin สันนิษฐานว่า เกิดจากยา cyclosporine ก่อให้พิษต่อไต ทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งระบบเลือดมีค่าระดับ serum creatinine สูงขึ้นแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อน

8) ภาวะไตบกพร่อง

Le และคณะ (2014)[34] ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยเด็กอายุ 3 เดือน ถึง 21 ปี ที่มีภาวะไตบกพร่อง (SCr ≥0.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่มีการทำงานของไตบกพร่องมีอัตราการกำจัดยาลดลงประมาณร้อยละ 27 ของอัตราการกำจัดยาในกลุ่มที่มีการทำงานปกติ (SCr<0.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) สมมติฐานที่เกี่ยวข้องเกิดภาวะ hypoperfusion เลือดไปมายังไตลดลง จึงขับยาได้น้อยลง Le และคณะ แนะนำติดตามระดับยา vancomycin อย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยกลุ่มนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

9) ภาวะอ้วน

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 3 เดือน ถึง 21 ปี ที่มี BMI ≥85th percentile จากกราฟการเจริญเติบโต โดย Le และคณะ (2015)[35] พบค่าเฉลี่ยการกำจัดยา vancomycin ในเด็กที่มีภาวะอ้วน (0.111 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.003) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนักปกติ (0.121 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม) โดยผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนมีค่าเฉลี่ยการกำจัดยาลดลงร้อยละ 9 เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการกำจัดยา vancomycin ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักปกติ

10) การลดอุณหภูมิกาย

Zane และคณะ (2017)[31] ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กอายุ 1 ถึง 17 ปี ที่ได้รับการลดอุณหภูมิกายภายหลังการช่วยชีวิตจากภาวะหัวใจหยุดเต้น ผลการศึกษาพบว่า เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยเด็กที่มีการทำงานของไต 90 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร และน้ำหนัก 70 กิโลกรัม ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการลดอุณหภูมิกาย (hypothermia) ด้วยอุณหภูมิ 27.6-38.4 องศาเซลเซียส มีอัตราการกำจัดยา vancomycin ลดลง (0.0568 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม) ประมาณร้อยละ 9.3 ของกลุ่มผู้ป่วยเด็กอุณหภูมิกายปกติ (33.1-38.8 องศาเซลเซียส) (0.0626 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม) อุณหภูมิกายที่ลดลงมีผลลดค่าอัตราการกำจัดยา vancomycin โดยอาจเกิดจากสาเหตุของการลดอุณหภูมิกายทำให้ลดปริมาณเลือดที่กรองผ่านไต ยา vancomycin จึงขับออกได้ลดลง Zane และคณะจึงแนะนำให้มีการลดขนาดยา vancomycin ลงในผู้ป่วยที่ได้รับการลดอุณหภูมิกายและติดตามระดับ vancomycin ในเลือดอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

11) ภาวะไตกำจัดยามากเกินปกติ

Avedissian และคณะ (2017)[36] ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กอายุ 1 ถึง 17 ปี ที่เข้ารักษาเป็นผู้ป่วยวิกฤตและมีภาวะไตกำจัดยามากเกินปกติ (Augmented renal clearance; ARC) เทียบกับผู้ป่วยเด็กที่มีการทำงานของไตปกติ โดยวิธี FOCEI-Bayesian estimation พบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม ARC มีอัตราการกำจัดยา vancomycin (0.128 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม) มากกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ (0.118 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม) ร้อยละ 8.5 และเมื่อเปรียบเทียบการได้ขนาดยา vancomycin ปริมาณ 45 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันในผู้ป่วยสองกลุ่ม พบว่า ร้อยละ 79 ของผู้ป่วยกลุ่ม ARC มีค่า vancomycin trough concentration ต่ำกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยการทำงานของไตปกติ (ร้อยละ 53)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

12) ปัจจัยในกลุ่มประชากรอื่น ๆ

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin โดยโปรแกรม NONMEM® มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มีโรค cystic fibrosis[26] ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต[40] ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ[39] ผลการศึกษาดังนี้

Stockmann และคณะ (2013)[26] ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กโรค cystic fibrosis จำนวน 67 คน มีค่ามัธยฐานอายุเท่ากับ 13.9 ปี พบว่า น้ำหนักเป็นเพียงปัจจัยเดียวที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา vancomycin และปริมตารการกระจายยา vancomycin ในผู้ป่วยโรคดังกล่าว

Moffet และคณะ (2019)[39] ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 19 ปี ที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ พบว่า น้ำหนัก อัตราการกรองไตที่คำนวณโดย Schwartz และอายุ PMA (สัปดาห์) แปรผันตามอัตราการกำจัดยา vancomycin และน้ำหนักแปรผันตามค่าปริมาตรการกระจายยา vancomycin

Moffet และคณะ (2019)[40] ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 19 ปี ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี continuous venous–venous hemodiafiltration (CVVHDF) พบปัจจัยที่มีต่ออัตราการกำจัดยา vancomycin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ มวลน้ำหนักไร้ไขมันแปรผันตรงกับอัตราการกำจัดยา vancomycin ส่วนระดับ serum creatinine, ระดับ blood urea nitrogen (BUN), ultrafiltration fluid rate (มิลลิลิตรต่อชั่วโมง) และ dialysate flow rate (มิลลิลิตรต่อชั่วโมง) แปรผกผันกับอัตราการกำจัดยา vancomycin และมวลน้ำหนักไร้ไขมันแปรผันตามอัตราการกำจัดยาของ vancomycin ระหว่างห้อง (intercompartment clearance), ปริมาตรการกระจายยาส่วนกลาง (volume of distribution at central) และปริมาตรการกระจายยาส่วนปลาย (volume of distribution at peripheral)

2.3.2 ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยา

1) น้ำหนัก

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรทั้ง 19 การศึกษาโดยโปรแกรม NONMEM®[16, 19-21, 26-40] พบปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายของยา vancomycin โดยมีสมการอธิบายที่แตกต่างกันไป รวมถึงการใช้วิธี allometric scaling[22, 23, 25, 30] จะสามารถอธิบายความสัมพันธ์ของค่าที่ได้ตาม

ทฤษฎี เทียบเคียงกับค่าน้ำหนักในผู้ใหญ่ และอาจไม่พบปัจจัยน้ำหนักต่อปริมาตรการกระจายยาในบางการศึกษาที่มีการวัด vancomycin peak concentration ในปริมาณน้อย[26, 34]

2) มวลน้ำหนักไร้ไขมัน

Fat-free mass หรือน้ำหนักไร้ไขมัน แปรผันตามปริมาตรการกระจายยา vancomycin ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนักไม่ต่ำกว่า 70 กิโลกรัม และในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตของ Moffet และคณะ (2019)[38, 40] FFM โดยวิธี allometric scaling มีนัยสำคัญทางสถิติมากกว่าการใช้น้ำหนักในการหาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยา vancomycin ในผู้ป่วยทั้งสอง 2 กลุ่ม

ยา vancomycin เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (10-20 มิลลิกรัมต่อลิตร) ใช้เป็นทางเลือกแรกในการรักษาการติดเชื้อแกรมบวกและเชื้อ MRSA ในผู้ป่วยเด็ก[10] เนื่องจากในผู้ป่วยเด็กยังไม่มีข้อมูลถึงค่าเภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์ของยา vancomycin ที่สัมพันธ์กับประสิทธิภาพการรักษาอย่างแน่ชัด รวมถึงผลการศึกษาวิเคราะห์อภิมานถึงการเพิ่มขึ้นของค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ MRSA ที่ไวต่อยา vancomycin มีการเพิ่มขึ้นจาก 1 มิลลิกรัมต่อลิตร เป็น 1.23 มิลลิกรัมต่อลิตร[72] ค่าเภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์เป้าหมายของยา vancomycin อ้างอิงจากข้อมูลในวัยใหญ่ ขนาดยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กประชากรพิเศษ เช่น โรคมะเร็ง ภาวะอ้วน ไตกำจัดยาเกินปกติ การลดอุณหภูมิกาย มีจำกัด มีปัจจัยร่วมที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin มีความหลากหลาย ยังไม่มีการศึกษาใดที่นำสมการอัตราการกรองของไต full age spectrum มาทดสอบปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยเด็ก ข้อมูลการศึกษาในชาวเอเชียส่วนใหญ่มีการศึกษาในวัยทารกแรกเกิดและกลุ่มตัวอย่างที่มีค่ามัธยฐานระหว่าง 0-3 ปี ข้อมูลช่วงอายุระหว่าง 3-18 ปี ยังมีจำกัด ผู้วิจัยมีความสนใจศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กชาวไทย โดยสนใจศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ได้แก่ อายุ, น้ำหนัก, ระดับ serum creatinine, อัตราการกรองของไต, โรคมะเร็ง และยาที่ได้รับร่วม เช่น ยาที่มีพิษต่อไต, ยากระตุ้นการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ, ยาปฏิชีวนะ เพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยเด็กชาวไทยโดยโปรแกรม NONMEM® มาสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่เหมาะสม หาค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และปัจจัยที่มีผลต่อ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin เพื่อใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยา vancomycin ที่เหมาะสม เพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา vancomycin ของผู้ป่วยเด็กชาวไทยต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

<u>ตาราง 2</u> การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กผิวขาว (Caucasian)

<table>
<tr><th>ผู้แต่ง,
ประเทศที่
ทำการศึกษา</th><th colspan="2">ข้อมูลประชากร
อายุเฉลี่ย
น้ำหนักเฉลี่ย</th><th colspan="2">ขนาดยาที่ได้รับและ
การเก็บตัวอย่างเลือด</th><th>ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์
([x,y] ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)</th></tr>
<tr><td rowspan="4">1. Wrishko และคณะ[14]
แคนาดา
(2000)</td><td colspan="2">ผู้ป่วยเด็ก 2-12 ปี

อายุเฉลี่ย: 6.9±3 ปี (พิสัย 2.5-11 ปี)

น้ำหนักเฉลี่ย: 21.2±6.8 kg</td><td colspan="2">จำนวน 6 คน
ระดับยาในเลือด: 60 ตัวอย่าง

ขนาดยา: 51±15 mg/kg/day

ระดับยาที่เจาะวัด: สภาวะคงที่: ที่เวลา 0.5 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 ชั่วโมงหลังเริ่มให้ยา</td><td>น้ำหนัก[x,y]</td></tr>
<tr><td colspan="5">ผลการศึกษา</td></tr>
<tr><td colspan="3">ค่าพารามิเตอร์และ Base model</td><td colspan="2">Covariate model</td></tr>
<tr><td colspan="3">Final: CL = 0.10 L/h/kg
V1 = 0.36 L/kg
V2 = 0.29 L/kg
Vss = 0.65 L/kg
Q = 2.43 L/h
วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์ : Two compartment linear model (ADVAN3, TRANS4)
<u>Structural model</u>
Two compartment model
<u>Statistical model</u>
IIV : exponential model
RUV : exponential model</td><td colspan="2">CL (L/h) = 0.1*WT

IIV: 15.6% for CL
11.7% for Vss based on IIV V1, V2
RUV: exponential model 7%</td></tr>
<tr><th>ผู้แต่ง,
ประเทศที่
ทำการศึกษา</th><th colspan="2">ข้อมูลประชากร
อายุเฉลี่ย
น้ำหนักเฉลี่ย</th><th colspan="2">ขนาดยาที่ได้รับและ
การเก็บตัวอย่างเลือด</th><th>ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์
([x,y] ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)</th></tr>
<tr><td>2. Capparelli และคณะ[15]
สหรัฐอเมริกา
(2001)</td><td colspan="2">ทารกอายุ ≤2 ปี
ประชากร: ชาวสหรัฐอเมริกา

PNA[a]: 27 วัน (พิสัยระหว่างคลอไทล์ 15-74 วัน)

น้ำหนัก[a]: 2 กิโลกรัม (พิสัยระหว่างคลอไทล์ 1.04-3.6 กิโลกรัม)</td><td colspan="2">จำนวน 374 คน
ระดับยาในเลือด: 1103 ตัวอย่าง

ขนาดยา: 15-30 mg/kg/day

ระดับยาที่เจาะวัด: ไม่ระบุสภาวะ: Cpeak (หลังหยุดให้ยา 1 ชั่วโมง) หรือ Ctrough (ก่อนให้ยามื้อถัดไป 30 นาที)</td><td>อายุ[x]
น้ำหนัก[y]
GA[x]
Serum creatinine[x]
Apgar score in 5 minutes (หาก PNA<60 วัน)
การได้รับ ECMO</td></tr>
</table>

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

<u>ตาราง 2</u> การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กผิวขาว (Caucasian) (ต่อ)

ผู้แต่ง, ประเทศที่ ทำการศึกษา	ผลการศึกษา	
	ค่าพารามิเตอร์และ Base model	Covariate model
2. Capparelli และคณะ[15] สหรัฐอเมริกา (2001) (ต่อ)	Final model: CL = 0.066 L/h/kg Vss = 0.79 L/kg วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์ : Open two-compartment model (ADVAN3, TRANS3 subroutine) <u>Structural model</u> Two compartment model <u>Statistical model</u> IIV : exponential model RUV : combined model (proportional-additive model)	CL (L/h) = WT*(0.028/SCr + 0.000127*AGE + 0.0123*GA28) + 0.006 เมื่อ GA≤28 weeks = 0, GA>28 weeks = 1 Vss (L) = 0.793(WT) + 0.01 Vc (L) = 0.666*Vss Q (L/h) = 0.0334*WT IIV: 32% for CL 16% for Vss RUV: proportional model 14% additive model 3.4 mcg/ml

ผู้แต่ง, ประเทศที่ ทำการศึกษา	ข้อมูลประชากร อายุเฉลี่ย น้ำหนักเฉลี่ย	ขนาดยาที่ได้รับและ การเก็บตัวอย่างเลือด	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ (x,y ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทาง สถิติ)
3. Le และ คณะ[7] สหรัฐอเมริกา (2013)	เด็ก ≥3 เดือนถึง 21 ปี อายุ[a]: 6.6 ปี (พิสัยระหว่างคลอไทล์ 2.2-13.4 ปี) น้ำหนัก[a]: 22.8 กิโลกรัม (พิสัยระหว่างคลอไทล์ 12.6-46 กิโลกรัม) ระดับ serum creatinine[a]: 0.4 mg/dL (พิสัยระหว่างคลอไทล์ 0.3-0.6 mg/dL)	จำนวน 702 คน ระดับยาในเลือด: 1,660 ตัวอย่าง ขนาดยาที่ได้รับ: 45±12 mg/kg/day ระดับยาที่เจาะวัด: สภาวะคงที่: Ctrough (ก่อนได้ยาขนาดที่ 3)	อายุ[x] ช่วงอายุ (age groups) น้ำหนัก[x,y] SCr[x] Study site Nephrotoxic drugs ICU admission Chemotherapeutic drugs ภาวะ neutropenia

	ผลการศึกษา	
	ค่าพารามิเตอร์และ Base model	Covariate model
3. Le และคณะ[7] (ต่อ)	Final CL = 0.121 L/h/kg (2.764 L/h) Final V = 0.636 L/kg วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์: First-order conditional estimation method (FOCE-I) with a posteriori Bayesian analysis <u>Structural model</u> One compartment model <u>Statistical model</u> IIV : exponential model RUV : proportional model	$CL (L/h) = 0.248*(WT)^{0.75}*(0.48/SCr)^{0.361}*(\ln(age)/7.8)^{0.995}$ Vd (L) = 0.636*WT IIV: exponential model 35% for CL 18% for Vd RUV: proportional model 29%

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

<u>ตาราง 2</u> การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กผิวขาว (Caucasian) (ต่อ)

ผู้แต่ง, ประเทศที่ ทำการศึกษา	ข้อมูลประชากร อายุเฉลี่ย น้ำหนักเฉลี่ย	ขนาดยาที่ได้รับและ การเก็บตัวอย่างเลือด	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ ([x,y] ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)
4. Stockmann และคณะ[21] สหรัฐอเมริกา (2013)	เด็กที่ป่วยโรค cystic fibrosis (<18 ปี) อายุ[a]: 13.9 ปี (พิสัยระหว่างคลอไทล์ 8-17 ปี) น้ำหนัก[a]: 41.2 กิโลกรัม (พิสัยระหว่างคลอไทล์ 25.5-56.8 กิโลกรัม)	จำนวน 67 คน ระดับยาในเลือด: 486 ตัวอย่าง ขนาดยา: 30-80 mg/kg/day ระดับยาที่เจาะวัด: สภาวะคงที่: Cpeak (หลังหยุดให้ยา 30 นาที) หรือ Ctrough (ก่อนให้ยามื้อถัดไป)	อายุ น้ำหนัก ความสูง SCr
	ผลการศึกษา		
	ค่าพารามิเตอร์และ Base model	Covariate model	
	Base model: CL = 2.7 L/h Base model: Vd = 44.8 L วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์: FOCE-I <u>Structural model</u> One compartment model <u>Statistical model</u> IIV : exponential model RUV : combined model (proportional-additive model)	CL = 5.57 L/h/70 kg = 0.079 L/h/kg Vd = 44.1 L/70 kg = 0.63 L/kg IIV: exponential model 26.9% for CL 39.9% for Vd RUV: proportional model 0.08% additive model 12.3 mg/L	
ผู้แต่ง, ประเทศที่ ทำการศึกษา	ข้อมูลประชากร อายุเฉลี่ย น้ำหนักเฉลี่ย	ขนาดยาที่ได้รับและ การเก็บตัวอย่างเลือด	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ ([x,y] ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)
5. Le และคณะ สหรัฐอเมริกา (2014)	ผู้ป่วยเด็ก ≥3 เดือน – 21 ปี ที่การทำงานของไตลดลง (SCr ≥0.9 mg/dL) อายุ: 13±6 ปี น้ำหนัก กลุ่ม control: 50±25 กิโลกรัม, SCr 0.6±0.2 mg/dL น้ำหนัก กลุ่ม case : 52±26 กิโลกรัม, SCr 1.3±0.5 mg/dL	จำนวน 126 คน ระดับยาในเลือด: 319 ตัวอย่าง ขนาดยา กลุ่ม control: 42±13 mg/kg/day, กลุ่ม case: 38±14 mg/kg/day ระดับยาที่เจาะวัด: ≥48 ชั่วโมงหลังเริ่มยา: ข้อมูลจาก routine monitoring ทั้ง Cpeak (2%) และ Ctrough (98%)	อายุ[x], น้ำหนัก[x], เพศ SCr[x] ยาที่มีผลต่อไต: aminoglycosides, meropenem, vasopressors

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตาราง 2 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กผิวขาว (Caucasian) (ต่อ)

ผู้แต่ง, ประเทศที่ทำการศึกษา	ผลการศึกษา	
	ค่าพารามิเตอร์และ Base model	Covariate model
5. Le และคณะ สหรัฐอเมริกา (2014) (ต่อ)	กลุ่ม control CL = 1.0 L/h/kg กลุ่ม case CL = 0.731 L/h/kg วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์: FOCE-I with Bayesian individual parameter estimates Structural model One compartment model Statistical model IIV: exponential model RUV: proportional model	$CL(L/h) = 0.235*WT^{0.75}*(0.64/SCr)^{0.497}*(ln(Age (days))/8.6)^{1.19}$ V (L) = N/A IIV: exponential model 39% for CL RUV: proportional model 28%

ผู้แต่ง, ประเทศที่ทำการศึกษา	ข้อมูลประชากร อายุเฉลี่ย น้ำหนักเฉลี่ย	ขนาดยาที่ได้รับและการเก็บตัวอย่างเลือด	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ ([x,y] ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)
6. Zhao และคณะ[22] ฝรั่งเศส (2014)	ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งระบบเลือด อายุ: 6.8±4.8 ปี (พิสัย 0.3-17.7 ปี) น้ำหนัก: 25.7±15.5 กิโลกรัม (พิสัย 5.6-71 กิโลกรัม)	จำนวน 70 คน ระดับยาในเลือด: 98 ตัวอย่าง ขนาดยา: 40-60 mg/kg/day ระดับยาที่เจาะวัด: สภาวะคงที่: Cpeak (หลังหยุดให้ยา 1 ชั่วโมง) หรือ Ctrough (ก่อนให้ยามื้อถัดไป 30 นาที)	น้ำหนัก[x,y] อายุ Creatinine clearance[x] (Schwartz equation) SCr ประเภทของโรคมะเร็งระบบเลือด (leukemia หรือ lymphoma)

	ผลการศึกษา	
	ค่าพารามิเตอร์และ Base model	Covariate model
	Final model: CL = 0.216 L/h/kg Vd = 5.89 L/kg วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์: FOCE-I method Structural model One compartment with first order elimination Statistical model IIV: exponential model RUV: combined (proportional-additive) model	$CL (L/h) = 4.37*(WT/20.2)^{0.677}*(CrCL/191)^{1.03}$ $Vd (L) = 119*(WT/20.2)^{0.838}$ IIV: exponential model 34.8% for CL 77% for Vd RUV: proportional model 5.3% additive model 1.17 mg/L

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

<u>ตาราง 2</u> การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กผิวขาว (Caucasian) (ต่อ)

<table>
<tr><th>ผู้แต่ง,
ประเทศที่
ทำการศึกษา</th><th>ข้อมูลประชากร
อายุเฉลี่ย
น้ำหนักเฉลี่ย</th><th colspan="2">ขนาดยาที่ได้รับและ
การเก็บตัวอย่างเลือด</th><th>ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์
([x,y] ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทาง
สถิติ)</th></tr>
<tr><td rowspan="4">7. Le และ
คณะ
สหรัฐอเมริกา
(2015)</td><td>ผู้ป่วยเด็กโรคอ้วน (BMI ≥85^{th} percentile) อายุ ≥3 เดือน – 21 ปี

อายุ[a] (ทุกคน): 10.1 ปี (พิสัยคลอไทล์ 4.7-14.9) กลุ่ม control[a]: 10.2 ปี (พิสัยคลอไทล์ 4.5–14.8 ปี), กลุ่ม case[a]: 10 ปี (พิสัยคลอไทล์ 4.8–15.2 ปี)

น้ำหนัก[a] กลุ่ม control: 31.3 กิโลกรัม (พิสัยคลอไทล์ 16.8–47.1), กลุ่ม case 44.0 กิโลกรัม (พิสัยคลอไทล์ 23.4–78.1)</td><td colspan="2">จำนวน 174 คน (87 pairs)
ระดับยาในเลือด: 389 ตัวอย่าง

ขนาดยา กลุ่ม control: 47.4±13.0 mg/kg/day, กลุ่ม case: 41.9±12.0 mg/kg/day

ระดับยาที่เจาะวัด: ≥48 ชั่วโมงหลังเริ่มยา: ข้อมูลจาก routine monitoring</td><td>น้ำหนัก
Ideal body weight
lean body weight
allometric weight
BMI
BSA</td></tr>
<tr><td colspan="4">ผลการศึกษา</td></tr>
<tr><td colspan="2">ค่าพารามิเตอร์และ Base model</td><td colspan="2">Covariate model</td></tr>
<tr><td colspan="2">final model, case: CL = 0.11 L/h/kg
final model, control: CL = 0.12 L/h/kg
final model, Vd = 0.574 L/kg

วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์:
FOCE-I with POSTHOC Bayesian analysis
<u>Structural model</u>
One compartment model
<u>Statistical model</u>
IIV: exponential model
RUV: proportional model</td><td colspan="2">CL (L/h) = $0.286*WT^{0.75}*(0.4/SCr)^{0.290}$
$*(ln(Age\ (days))/8.3)^{0.755}$
V (L) = 0.574*WT

IIV: exponential model
30% for CL
29% for Vd
RUV: proportional model 24%</td></tr>
<tr><th>ผู้แต่ง,
ประเทศที่
ทำการศึกษา</th><th>ข้อมูลประชากร
อายุเฉลี่ย
น้ำหนักเฉลี่ย</th><th colspan="2">ขนาดยาที่ได้รับและ
การเก็บตัวอย่างเลือด</th><th>ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์
([x,y] ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทาง
สถิติ)</th></tr>
<tr><td>8. Abdel
และคณะ[27]
จอร์แดน
(2016)</td><td>ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง อายุ 3-13 ปี

อายุเฉลี่ย: 6±2.46 ปี

น้ำหนักเฉลี่ย: 19.6±6.95 กิโลกรัม</td><td colspan="2">จำนวน 94 คน
ระดับยาในเลือด: 120 ตัวอย่าง

ขนาดยา: 40-120 mg/kg/day

ระดับยาที่เจาะวัด: Cpeak และ Ctrough</td><td>เพศ
อายุ
น้ำหนัก[x,y]
การเข้ารักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต
ยาที่มีพิษต่อไต
ยาเคมีบำบัด</td></tr>
</table>

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตาราง 2 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กผิวขาว (Caucasian) (ต่อ)

ผู้แต่ง, ประเทศที่ทำการศึกษา	ผลการศึกษา: ค่าพารามิเตอร์และ Base model	ผลการศึกษา: Covariate model
8. Abdel และคณะ[27] จอร์แดน (2016) (ต่อ)	Final CL = 0.181 L/h/kg Final Vd = 0.663 L/kg วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์: FOCEI method Structural model One compartment model Statistical model IIV : exponential model RUV : additive model	CL (L/h) = 0.381*$(WT)^{0.75}$ Vd (L) = 0.663*(WT) IIV: exponential model 44.0% for CL ไม่มีข้อมูล for Vd RUV: additive model 33%

ผู้แต่ง, ประเทศที่ทำการศึกษา	ข้อมูลประชากร อายุเฉลี่ย น้ำหนักเฉลี่ย	ขนาดยาที่ได้รับและการเก็บตัวอย่างเลือด	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ (^{x,y} ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)
9. Guihaumou และคณะ[23] ฝรั่งเศส (2016)	ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ febrile neutropenia ในโรคมะเร็ง ผู้ป่วยมะเร็งระบบเลือด อายุเฉลี่ย: 9.1±5.7 ปี น้ำหนักเฉลี่ย: 31.6±18.6 กิโลกรัม ผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อน อายุเฉลี่ย: 7.1±5.4 ปี น้ำหนักเฉลี่ย: 25±16.4 กิโลกรัม	จำนวน 121 คน ระดับยาในเลือด: 301 ตัวอย่าง ขนาดยา: 30-60 mg/kg/day ระดับยาที่เจาะวัด: สภาวะคงที่ (อย่างน้อย 24 ชั่วโมงหลังได้ยาขนาดโถม)	อายุ, น้ำหนัก^{x}, เพศ SCr, ชนิดของโรคมะเร็ง^{x} ยาที่ได้รับร่วม ได้แก่ Aminoglycoside, Cyclosporine (CsA)^{x}, Acyclovir, Foscavir, Liposomal amphotericin B

ผู้แต่ง, ประเทศที่ทำการศึกษา	ผลการศึกษา: ค่าพารามิเตอร์และ Base model	ผลการศึกษา: Covariate model
9. Guihaumou และคณะ[23] ฝรั่งเศส (2016)	Final CL: Hematologic malignancy without CsA = 0.066 L/h/kg (4.66 L/h/70 kg) Hematologic malignancy with CsA = 0.050 L/h/kg (3.49 L/h/70kg) Solid malignancy = 0.071 L/h/kg (4.97 L/h/70 kg) Final Vd = 1.1 L/kg วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์: FOCE-I method Structural model One compartment model Statistical model IIV : exponential model RUV : combined (proportional-additive) model	CL (L/h) = θ_{CL}*$(WT/70)^{0.75}$ θCL, hemato without CsA = 4.66 θCL, hemato with CsA = 3.49 θCL, solid = 4.97 Vd (L) = 34.8 IIV: exponential model 18.8% for CL 41.2% for Vd RUV: proportional model 30.1% additive model 39.9 mg/L

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

<u>ตาราง 2</u> การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กผิวขาว (Caucasian) (ต่อ)

ผู้แต่ง, ประเทศที่ทำการศึกษา	ข้อมูลประชากร อายุเฉลี่ย น้ำหนักเฉลี่ย	ขนาดยาที่ได้รับและการเก็บตัวอย่างเลือด	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ (^{x,y} ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)
10. Lanke และคณะ[(24)] สหรัฐอเมริกา (2017)	วัยรุ่นอายุ 12-18 ปี อายุ[a]: 15.6 ปี (พิสัยคลอไทล์ 14-17.5 ปี) น้ำหนัก[a]: 58.9 กิโลกรัม (พิสัยคลอไทล์ 45.8-72.2 กิโลกรัม)	จำนวน 463 คน ระดับยาในเลือด: 1,107 ตัวอย่าง ขนาดยาเฉลี่ย: 48 mg/kg/day (พิสัย 38-60 mg/kg/day) ระดับยาที่เจาะวัด: สภาวะคงที่: Cpeak (หลังหยุดให้ยา 30 นาที), Ctrough (ก่อนให้ยามื้อถัดไป 30 นาที)	น้ำหนัก^{x,y} Creatinine clearance^{x} (Schwartz equation)
	ผลการศึกษา		
	ค่าพารามิเตอร์และ Base model	Covariate model	
	Base model: CL = 4.75 L/h, V = 35.4 L Final model: CL = (4.85 L/h), V = 31 L วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์: FOCE-I method <u>Structural model</u> One compartment model <u>Statistical model</u> IIV: exponential model RUV: combined (proportional-additive) model	CL (L/h) = $4.85*(WT/58.9)^{0.84}*(CrCL/108.1)^{0.78}$ Vd (L) = $31*(WT/58.9)^{0.52}$ IIV: exponential model 27.9% for CL 24.9% for Vd RUV: proportional model 37.1% additive model 20.7%	
ผู้แต่ง, ประเทศที่ทำการศึกษา	ข้อมูลประชากร อายุเฉลี่ย น้ำหนักเฉลี่ย	ขนาดยาที่ได้รับและการเก็บตัวอย่างเลือด	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ (^{x,y} ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)
11. Zane และคณะ[(26)] สหรัฐอเมริกา (2017)	ผู้ป่วยเด็ก 1 เดือน – 17 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิกาย อายุ[a] กลุ่ม hypothermia: 3.6 ปี (พิสัยคลอไทล์ 0.3 – 17.6), กลุ่ม normothermia: 1.9 ปี (พิสัยคลอไทล์ 0.1-17.5) น้ำหนัก[a] กลุ่ม Hypothermia: 16.4 กิโลกรัม (พิสัยคลอไทล์ 7-88.3), กลุ่ม Normothermia: 23 กิโลกรัม (พิสัยคลอไทล์ 3.8-77.5)	จำนวน 52 คน ระดับยาในเลือด: 154 ตัวอย่าง ขนาดยา กลุ่ม hypothermia: 10 mg/kg (พิสัยคลอไทล์ 5–20), กลุ่ม normothermia: 10 mg/kg (พิสัยคลอไทล์ 10–20) ระดับยาที่เจาะวัด: ไม่มีข้อมูล	น้ำหนัก^{x,y} GFR^{x} อุณหภูมิกาย^{x}

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

<u>ตารางที่ 2</u> การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กผิวขาว (Caucasian) (ต่อ)

ผู้แต่ง, ประเทศที่ ทำการศึกษา	ผลการศึกษา	
	ค่าพารามิเตอร์และ Base model	Covariate model
11. Zane และคณะ[26] สหรัฐอเมริกา (2017) (ต่อ)	Final กลุ่ม hypothermia: CL = 0.0568 L/h/kg Final กลุ่ม normothermia: CL = 0.0626 L/h/kg (แทน GFR=90, WT=70) Q=0.121 L/h/kg, V1=0.181 L/kg, V2=0.507 L/kg วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์: FOCE-I method <u>Structural model</u> Two compartment model <u>Statistical model</u> IIV: exponential model RUV: proportional model	CL (L/h) = $4.48*(WT/70)^{0.75}*(GFR/90)^{1.01}*(temp/37)^{1.96}$ V1 (L) = $12.7*(WT/70)^{1}$ Q (L/hr) = $8.49*(WT/70)^{0.75}$ V2 (L) = $35.5*(WT/70)^{1}$ IIV: exponential model 49.7% for CL 136% for V1, 71% for Q, 32.6% for V2 RUV: proportional model 20.9%

ผู้แต่ง, ประเทศที่ ทำการศึกษา	ข้อมูลประชากร อายุเฉลี่ย น้ำหนักเฉลี่ย	ขนาดยาที่ได้รับและ การเก็บตัวอย่างเลือด	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ ([x,y] ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)
12. Avedissian และคณะ สหรัฐอเมริกา (2017)	ผู้ป่วยเด็ก 1 – 17 ปี ที่มีภาวะ augmented renal clearance (ARC) อายุ[a]: 9.8 ปี (พิสัยคลอไทล์ 3.2-14) น้ำหนัก[a] กลุ่ม ARC: 41.8 กิโลกรัม (พิสัยคลอไทล์ 25.8–53.9), กลุ่ม non-ARC: 26.4 กิโลกรัม (พิสัยคลอไทล์ 14.6–50.0)	จำนวน 250 คน ระดับยาในเลือด: 658 ตัวอย่าง ขนาดยา 45 mg/kg (พิสัยคลอไทล์ 40–58.6) ระดับยาที่เจาะวัด: สภาวะคงที่: Cpeak (หลังหยุดให้ยา 0-2 ชั่วโมง), Ctrough (ก่อนให้ยามื้อถัดไป 0-2 ชั่วโมง)	อายุ (วัน) เพศ น้ำหนัก[x,y] ยาที่มีพิษต่อไต การทำงานของไต (SCr[x], modified Schwartz & Cockcroft-Gault)

	ผลการศึกษา	
	ค่าพารามิเตอร์และ Base model	Covariate model
	กลุ่ม ARC: final CL = 0.128 L/h/kg กลุ่ม non-ARC: final CL = 0.118 L/h/kg Final V = 0.624 L/kg วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์: FOCE-I with Bayesian estimation method <u>Structural model</u> One compartment model <u>Statistical model</u> IIV: exponential model RUV: additive model	CL (L/hr) = $0.118 * WT * (e^{-1.13 * [SCr - 0.40]})$ Vd (L) = 0.624 * WT IIV: exponential model 37.8% for CL 34.9% for V RUV: proportional model 21% additive model 2.96 mg/L

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

<u>ตารางที่ 2</u> การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กผิวขาว (Caucasian) (ต่อ)

ผู้แต่ง, ประเทศที่ ทำการศึกษา	ข้อมูลประชากร อายุเฉลี่ย น้ำหนักเฉลี่ย	ขนาดยาที่ได้รับและ การเก็บตัวอย่างเลือด	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ ([x,y] ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)
13. Moffett และคณะ สหรัฐอเมริกา (2019)	เด็กอายุ 1 วัน ถึง <19 ปี ที่มีน้ำหนัก ≥70 กิโลกรัม อายุ[a]: 15.9 ปี (พิสัยคลอไทล์ 9.3-18.9) น้ำหนัก: 91.8 ±20.6 กิโลกรัม Fat-free mass (FFM): 57.9±10.0 กิโลกรัม	จำนวน 196 คน ระดับยาในเลือด: 555 ตัวอย่าง ขนาดยา (คำนวณตามน้ำหนัก) 13.3 ± 2.2 mg/kg/dose, (คำนวณตาม FFM) 20.9 ± 3.8 mg/kg/dose ระดับยาที่เจาะวัด: routine therapeutic drug monitoring	น้ำหนัก FFM[x,y] SCr[x]
	ผลการศึกษา		
	ค่าพารามิเตอร์และ Base model	ค่าพารามิเตอร์และ Base model	
	Final CL = 0.162 L/h/kg Final V = 1.46 L/kg วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์: FOCE-I <u>Structural model</u> One compartment model <u>Statistical model</u> IIV: exponential model RUV: proportional model	$CL (L/h) = 18.6*(FFM/70)^{0.75}*0.582^{(SCr/0.67)}$ V (L) = 102*(FFM/70) IIV: exponential model 32.6% for CL 40.5% for V RUV: proportional model 21.7%	
ผู้แต่ง, ประเทศที่ ทำการศึกษา	ข้อมูลประชากร อายุเฉลี่ย น้ำหนักเฉลี่ย	ขนาดยาที่ได้รับและ การเก็บตัวอย่างเลือด	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ ([x,y] ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)
14. Moffett และคณะ สหรัฐอเมริกา (2019)	เด็กอายุ 1 วัน ถึง <19 ปี ที่ได้รับ continuous renal replacement therapy อายุ[a]: 4.9 ปี (พิสัยคลอไทล์ 1.0–14.5) น้ำหนัก: 31 ± 25.8 กิโลกรัม FFM: 21.9 ± 16.7 กิโลกรัม	จำนวน 138 คน ระดับยาในเลือด: ไม่มีข้อมูล: จำนวนครั้งการเจาะวัด[a] 6 ครั้งต่อ 1 คน (พิสัยคลอไทล์ 2-12) ขนาดยา (คำนวณตามน้ำหนัก) 14.3 ± 1.6 mg/kg/dose, (คำนวณตาม FFM) 19.5 ± 3.0 mg/kg/dose ระดับยาที่เจาะวัด: routine therapeutic drug monitoring	อายุ PMA น้ำหนัก FFM[x,y] SCr[x] BUN Dialysate flow rate (DILYSTE; ml/h) Pre-filter dilution flow rate (ml/h) Ultrafiltration fluid rate (CRRTUT; ml/h) Blood flow rate (ml/h)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

<u>ตารางที่ 2</u> การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กผิวขาว (Caucasian) (ต่อ)

ผู้แต่ง, ประเทศที่ ทำการศึกษา	ผลการศึกษา	
	ค่าพารามิเตอร์และ Base model	Covariate model
14. Moffett และคณะ สหรัฐอเมริกา (2019) (ต่อ)	Final CL = 0.0612 L/h/kg (1.9 L/h) Final Vcentral = 1.16 L/kg Final Q = 0.0177 L/h/kg (0.38 L/h) Final Vperipheral = 7.87 L/kg วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์: FOCE-I with Laplacian <u>Structural model</u> Two compartment model <u>Statistical model</u> IIV: exponential model RUV: proportional model	$CL (L/h) = 2.24 *(FFM/70)^{0.75} * 0.535^{LN(SCr/0.56)}$ $*0.92^{LN(BUN/30)} * 1.88^{(CRRTUF/500)*1.12\text{^}(DILYSTE/600)}$ Vcentral (L) = 81 *(FFM/70) $Q (L/h) = 0.93*(FFM/70)^{0.75}$ Vperipheral (L) = 550 *(FFM/70) IIV: exponential model 32.2% for CL 37.5% for Vcentral Vperipheral -, Q - RUV: proportional model 20.5%

ผู้แต่ง, ประเทศที่ ทำการศึกษา	ข้อมูลประชากร อายุเฉลี่ย น้ำหนักเฉลี่ย	ขนาดยาที่ได้รับและ การเก็บตัวอย่างเลือด	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ (^{x,y} ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทาง สถิติ)
15. Moffett และคณะ สหรัฐอเมริกา (2019)	เด็กอายุ 1 วัน ถึง <19 ปี ที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ อายุ[a]: 0.31 ปี (พิสัยคลอไทล์ 0.07–0.77 ปี) PMA[a]: 54.6 สัปดาห์ (พิสัยคลอไทล์ 42.6-76.9) น้ำหนัก[a]: 4.8 กิโลกรัม (พิสัยคลอไทล์ 3.4–7.4 กิโลกรัม)	จำนวน 261 คน ระดับยาในเลือด: 578 ตัวอย่าง ขนาดยา 14.5 ± 1.7 mg/kg/dose ระดับยาที่เจาะวัด: routine therapeutic drug monitoring	น้ำหนัก^{x,y}, PMA^{x} SCr CrCL by Schwartz^{x} Open sternum Cardiopulmonary bypass Urine output over the previous 12 hours Postoperative day

	ผลการศึกษา	
	ค่าพารามิเตอร์และ Base model	Covariate model
	Final CL = 0.111 L/h/kg (0.53 L/h) Final V = 0.908 L/kg (4.36 L) วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์: FOCE-I <u>Structural model</u> One compartment model <u>Statistical model</u> IIV: exponential model RUV: proportional model	$CL (L/h) = 7.86*(WT/70)^{0.75}*(CrCL/84)^{0.9}$ $*(1/[1+(PMA/50)^{-0.285}])$ V (L) = 63.6*(WT/70) IIV: exponential model 17.4% for CL 25.5% for V RUV: proportional model 19.9%

ตารางที่ 2 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กผิวขาว (Caucasian) (ต่อ)

<table>
<tr><th>ผู้แต่ง,
ประเทศที่
ทำการศึกษา</th><th>ข้อมูลประชากร
อายุเฉลี่ย
น้ำหนักเฉลี่ย</th><th colspan="2">ขนาดยาที่ได้รับและ
การเก็บตัวอย่างเลือด</th><th>ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์
(x,y ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทาง
สถิติ)</th></tr>
<tr><td rowspan="4">16.
Kloprogge
และคณะ[24]
อังกฤษ
(2019)</td><td>เด็กอายุ 1 วัน - 21 ปี

อายุเฉลี่ย: 5.1 ปี (พิสัย 1 วัน–18.8 ปี)

น้ำหนักเฉลี่ย: 19 กิโลกรัม (พิสัย 0.742–95 กิโลกรัม)</td><td colspan="2">จำนวน 616 คน
ระดับยาในเลือด: 4,137 ตัวอย่าง

ขนาดยาเฉลี่ย: ไม่มีข้อมูล
ระดับยาที่เจาะวัด: ≥48 ชั่วโมง:
Cpeak (หลังเริ่มให้ยา >1.5 ชั่วโมง),
Ctrough (หลังเริ่มให้ยา 1.5-48 ชั่วโมง)</td><td>PMA^{x} (weeks)
น้ำหนัก^{x,y}
$Creatinine^{x}$ (mcmol/L)</td></tr>
<tr><td colspan="4">ผลการศึกษา</td></tr>
<tr><td colspan="2">ค่าพารามิเตอร์และ Base model</td><td colspan="2">Covariate model</td></tr>
<tr><td colspan="2">Final CL = 0.111 L/h/kg (2.11 L/h)
Q = 0.055 L/kg
Vcentral = 0.57 L/kg
Vperipheral = 0.54 L/kg

วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์: FOCEI method
<u>Structural model</u>
Two compartment model
<u>Statistical model</u>
IIV: exponential model
RUV: additive model</td><td colspan="2">CL (L/h) = 4.84 $*(WT/70)^{0.632}$ $*(SCr/39)^{-0.692}*$ $[PMA^{3.52}/(PMA^{3.52} + 50.2^{3.52})]$
SCr mcmol/L, PMA weeks
Q (L/h) = $3.85*(WT/70)^{0.75}$
Vc (L) = 39.9*(WT/70)
Vp (L) = 37.8*(WT/70)

IIV: exponential model
50.4% for CL
232% for Vc
RUV: additive model</td></tr>
</table>

หมายเหตุ ^{a} ค่ามัธยฐาน, ^{x} ปัจจัยที่มีผลต่อ vancomycin clearance, ^{y} ปัจจัยที่มีผลต่อ Vd

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

<u>ตาราง 3</u> การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กชาวเอเชีย

ผู้แต่ง, ประเทศที่ ทำการศึกษา	ข้อมูลประชากร อายุเฉลี่ย น้ำหนักเฉลี่ย	ขนาดยาที่ได้รับและ การเก็บตัวอย่างเลือด	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ ([x,y] ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)
17. Yasuhara และคณะ[11] ญี่ปุ่น (1998)	เด็กที่ติดเชื้อ MRSA (ประชากรเป้าหมาย: ≤15 ปี) อายุ: 2.37±3.48 ปี (พิสัย 0.05-15 ปี) น้ำหนัก: 9.49±10.8 กิโลกรัม (พิสัย 0.5-48 กิโลกรัม)	จำนวน 49 คน ระดับยาในเลือด: 181 ตัวอย่าง ขนาดยา: 30-60 mg/kg/day ระดับยาที่เจาะวัด: ระดับยาจากการทำงาน	เพศ, อายุ[x] น้ำหนัก[y] SCr, BUN, glutamic oxalacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase, alkaline phosphatase, total bilirubin
	ผลการศึกษา		
	ค่าพารามิเตอร์และ Base model		Covariate model
	CL = 0.112 L/h/kg Vd = 0.522 L/kg วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์ FOCE-I (ADVAN1, TRANS1) <u>Structural model</u> One compartment model <u>Statistical model</u> IIV : exponential model RUV : exponential model		อายุ ≤1 ปี ; CL (L/kg/h) = 0.119 + 0.0619(AGE - 1) อายุ >1 ปี ; CL (L/kg/h) = 0.119 + 0.00508(1 - AGE) Vd = 0.522*WT IIV: 39.6% for CL 18.8% for Vd RUV: 34.6%
ผู้แต่ง, ประเทศที่ ทำการศึกษา	ข้อมูลประชากร อายุเฉลี่ย น้ำหนักเฉลี่ย	ขนาดยาที่ได้รับและ การเก็บตัวอย่างเลือด	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ ([x,y] ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)
18. Kimura และคณะ[16] ญี่ปุ่น (2004)	ทารกในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุ ≤2 ปี อายุ: พิสัย 3-71 วัน PCA: 25.1 – 48.4 สัปดาห์ น้ำหนัก: พิสัย 0.458-5.2 กิโลกรัม ระดับ serum creatinine: พิสัย 0.2 – 0.9 mg/dL	จำนวน 19 คน ระดับยาในเลือด: 88 ตัวอย่าง ขนาดยา: 15-45 mg/kg/day ระดับยาที่เจาะวัด: สภาวะคงที่: Cpeak (หลังหยุดให้ยา 2-3 ชั่วโมง) หรือ Ctrough (ก่อนให้ยามื้อถัดไป 30 นาที)	PMA[a] PNA น้ำหนัก[a,b] Serum creatinine[a]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

<u>ตาราง 3</u> การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในชาวเอเชีย (ต่อ)

<table>
<tr><td rowspan="2">ผู้แต่ง,
ประเทศที่
ทำการศึกษา</td><td colspan="4">ผลการศึกษา</td></tr>
<tr><td colspan="2">ค่าพารามิเตอร์และ Base model</td><td colspan="2">Covariate model</td></tr>
<tr><td>18. Kimura
และคณะ
ญี่ปุ่น
(2004)
(ต่อ)</td><td colspan="2">CL = 0.0229-0.02 L/h/kg
Vd = 0.66 L/kg
วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์:
One-compartment open model with first-order elimination (ADVAN1, TRANS3)
<u>Structural model</u>
One compartment model
<u>Statistical model</u>
IIV : proportional model
RUV : additive model</td><td colspan="2">PMA <34 weeks ;
CL (L/h) = 0.025*WT/SCr
PMA ≥34 weeks ;
CL (L/h) = 0.0323*WT/SCr
Vd (L) = 0.66*WT

IIV: proportional model
22.9% for CL
20.8% for Vd
RUV: additive model 3.22 mg/L</td></tr>
<tr><td>ผู้แต่ง,
ประเทศที่
ทำการศึกษา</td><td>ข้อมูลประชากร
อายุเฉลี่ย
น้ำหนักเฉลี่ย</td><td colspan="2">ขนาดยาที่ได้รับและ
การเก็บตัวอย่างเลือด</td><td>ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์
(^{x,y} ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">19. Liu และคณะ[25]
จีน
(2017)</td><td>อายุ ≤10 ปี

PNA: 124.3 สัปดาห์ (พิสัย 1.29-521.4 สัปดาห์)

น้ำหนัก: 10.36 kg (พิสัย 1.4-33.5 kg)</td><td colspan="2">จำนวน 54 ราย
ระดับยาในเลือด: 128 ตัวอย่าง

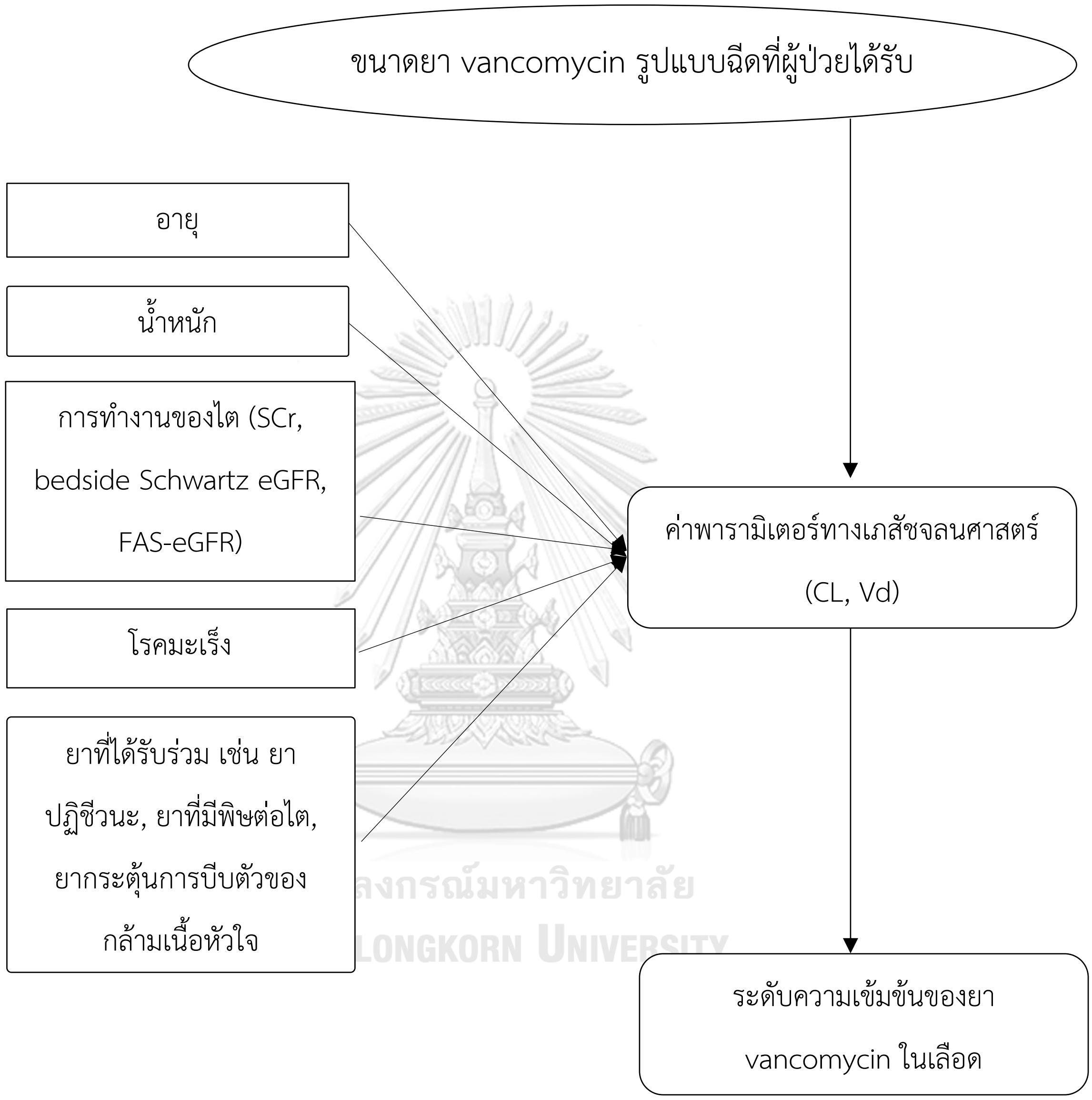
ขนาดยา: ไม่มีข้อมูล
ระดับยาที่เจาะวัด: สภาวะคงที่: Cpeak (หลังหยุดให้ยา 1 ชั่วโมง) หรือ Ctrough (ก่อนให้ยามื้อถัดไป 30 นาที)</td><td>เพศ
PNA^{x}
น้ำหนัก^{x,y}
SCr
creatinine clearance (Cockcroft-Gault equations)</td></tr>
<tr><td colspan="4">ผลการศึกษา</td></tr>
<tr><td colspan="2">ค่าพารามิเตอร์และ Base model</td><td colspan="2">Covariate model</td></tr>
<tr><td colspan="2">Base estimate: CL = 1.23 L/h, Vd = 6.02 L
Final estimate
CL = 0.168 L/h/kg
Vd = 0.78 L/kg
วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์: FOCE-I method
<u>Structural model</u>
One compartment model
<u>Statistical model</u>
IIV : exponential model
RUV : combined (proportional-additive) model</td><td colspan="2">$CL (L/kg) = 11.75 * [PNA^{0.4672}/(PNA^{0.4672} + 33.3^{0.4672})] * (WT/70)^{0.75}$
V (L) = 54.49 * (WT/70)

IIV: exponential model
36.2% for CL
67.11% for Vd
RUV: proportional model 32.15%
Additive model 0.62%</td></tr>
</table>

หมายเหตุ ^{x} ปัจจัยที่มีผลต่อ vancomycin clearance, ^{y} ปัจจัยที่มีผลต่อ Vd

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

กรอบแนวคิดงานวิจัย (conceptual framework)



บทที่ 3
ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์เก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective analytical study) ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยที่ได้รับ vancomycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ และปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin

3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร

ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยยา vancomycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่มีอายุระหว่าง 1 เดือนถึง 18 ปี

ประชากรตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่มีอายุระหว่าง 1 เดือนถึง 18 ปี ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่มีอายุระหว่าง 1 เดือนถึง 18 ปีที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าการศึกษา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

3.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย

1. เกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย (inclusion criteria)

1.1 ผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 1 เดือนถึง 18 ปี

1.2 ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยา vancomycin ในเลือด

2. เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการวิจัย (Exclusion criteria)

2.1. ผู้ป่วยที่มีระดับยา vancomycin ระหว่างการฟอกไต บำบัดทดแทนไต หรือโรคไตเรื้อรังระดับที่ 5 (eGFR <15 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร)

2.2 ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลสมบูรณ์เพียงพอในการวิเคราะห์ผล

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก โดยศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดและปริมาตรการกระจายตัวของยา จำนวนอย่างน้อย 6 ปัจจัย อายุ, น้ำหนัก, ระดับ serum creatinine, อัตราการกรองของไต (GFR), โรคมะเร็ง และยาที่ได้รับร่วม เช่น ยาปฏิชีวนะ, ยากระตุ้นการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ, ยาขับปัสสาวะ, ยากดภูมิคุ้มกัน เนื่องการกำหนดขนาดตัวอย่างในการหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชศาสตร์ยังไม่มีการกำหนดขนาดตัวอย่างที่แน่นอน(73)

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ผ่านมาพบว่า ใน 17 การศึกษาที่เกี่ยวข้องมีค่ามัธยฐานของขนาดตัวอย่างผู้ป่วยและจำนวนตัวอย่างระดับยาเท่ากับ 70 ราย (ช่วงระหว่าง 6-463 ราย) และ 280 ตัวอย่าง (60-1,107 ตัวอย่าง) ตามลำดับ(15-31) การกำหนดขนาดตัวอย่างอ้างอิงจากการศึกษาของ Tam และคณะ (2006)(74) แนะนำการสร้างแบบจำลองควรสร้างจากตัวอย่างจำนวนอย่างน้อย 50 ราย เพื่อให้ได้ผลการทำนายทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แม่นยำ

ข้อมูลเบื้องต้นของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างปี พ.ศ. 2555-2560 มีผู้ป่วยเด็กได้รับการวัดระดับยา vancomycin ประมาณเดือนละ 2-3 ราย งานวิจัยนี้ศึกษาข้อมูลย้อนหลังกลุ่มตัวอย่างอายุระหว่าง 1 เดือนถึง 18 ปี โดยแบ่งช่วงอายุของกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 3 ช่วงอายุ ได้แก่ ช่วงอายุ 1 เดือนถึง 2 ปี ช่วงอายุตั้งแต่ 2 ปีถึง 12 ปี และช่วงอายุ 12 ปีถึง 18 ปี กำหนดจำนวนตัวอย่างอย่างน้อย 50 คนต่อช่วงอายุ การศึกษานี้จึงเก็บจำนวนตัวอย่างรวมอย่างน้อย 150 ราย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3.5 วิธีการดำเนินงานวิจัย

1. เสนอโครงร่างการวิจัยต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อได้รับการพิจารณาและรับรองให้การดำเนินการวิจัย

2. เก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยในและฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ซึ่งประกอบด้วย

- ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัวอื่น ๆ ยาที่ได้รับร่วม อาทิ ยาปฏิชีวนะ, ยากระตุ้นการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ, ยาขับปัสสาวะ, ยากดภูมิคุ้มกัน

- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับ serum creatinine, การยืนยันผลการติดเชื้อ , ค่า minimum inhibitory concentration (MIC)

- ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับยา vancomycin ได้แก่ ขนาดยาที่ได้รับในแต่ละครั้ง ระยะห่างของการให้ยา เวลาการให้ยา วันที่เริ่มใช้ยา วันที่หยุดยา และผลระดับ vancomycin ในเลือด

3. สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้โปรแกรม NONMEM® version 7.3.0 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD) ประมาณค่าพารามิเตอร์ด้วยวิธี first-order conditional estimation method with interaction (FOCEI) โดยมีขั้นตอนดังนี้

3.1 สร้างแบบจำลองเบื้องต้น (base model) ประกอบด้วย

3.1.1 แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (structural model) อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยา vancomycin ในเลือดกับเวลา โดยทดสอบจากแบบจำลอง one compartment model และ two compartment model

3.1.2 แบบจำลองทางสถิติ (statistical model) เป็นการวิเคราะห์ผันแปรอื่น ๆ ที่ไม่สามารถอธิบายได้ ประกอบด้วย

1) แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability model) ทดสอบด้วยแบบจำลอง 3 แบบ ได้แก่ additive model, proportional model, exponential model ดังนี้

additive model : $CL_i = TVCL + \eta$

proportional model : $CL_i = TVCL \times (1+\eta)$

exponential model ; $CL_i = TVCL \times \exp(\eta)$

เมื่อ CL_i คือ individual clearance, TVCL คือ typical value clearance (average value) ค่าเฉลี่ยของการกำจัดยา และ η คือ interindividual variability

2) แบบจำลองความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability หรือ intra-individual variability) ทดสอบด้วยแบบจำลองต่าง ๆ ได้แก่ additive model, proportional model, exponential model และ combined model (additive model และ proportional model)

additive model ; $C_{obs,\, ij} = C_{pred,\, ij} + \varepsilon_{ij}$

proportional model ; $C_{obs,\, ij} = C_{pred,\, ij} \times (1+\varepsilon_{ij})$

exponential model ; $C_{obs,\, ij} = C_{pred,\, ij} \times \mathrm{Exp}(\varepsilon_{ij})$

combined model ; $C_{obs, ij} = C_{pred, ij} \times (1+\varepsilon_{ij}) + (\varepsilon_{2ij})$

เมื่อ $C_{pred, ij}$ คือ individual predicted concentration ของผู้คนที่ i ที่เวลา j, $C_{obs, ij}$ คือ individual observed concentration และ ε คือ residual variability

3.2 การสร้าง covariate model โดยนำปัจจัยต่าง ๆ ที่ต้องการศึกษา ได้แก่ อายุ น้ำหนัก การทำงานของไต โรคมะเร็ง และยาที่สนใจศึกษา มาสร้างแบบจำลองโดยใช้วิธี stepwise forward addition และ stepwise backward elimination

3.2.1 วิธี stepwise forward addition เป็นการเพิ่มปัจจัยครั้งละ 1 ปัจจัยเข้าสู่ base model โดยพิจารณาจากการลดลงของค่า objective function value (OFV) หากลดลงอย่างน้อย 3.84 (chi square=3.84; $p<0.05$, df=1) ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ จากนั้นปัจจัยอื่น ๆ จะถูกนำมาทดสอบต่อไป จนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก จะได้แบบจำลองที่เรียกว่า full model

3.2.2 วิธี stepwise backward elimination เป็นการกำจัดปัจจัยออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย หากค่า OFV เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 10.83 (chi square=10.83; $p<0.001$, df=1) ปัจจัยนั้นจะถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง ปัจจัยอื่น ๆ จะถูกนำมาทดสอบ จนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แบบจำลองสุดท้ายเรียกว่า final model

4. การประเมินแบบจำลอง สามารถพิจารณาจากองค์ประกอบต่าง ๆ ดังนี้

- ค่าความแตกต่างของ OFV และ Akaike Information Criterion (AIC)

- ความเหมาะสมและความแม่นยำของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ทำนายได้จากแบบจำลอง พิจารณาจากค่าร้อยละของ relative standard error (%RSE) ของค่าพารามิเตอร์, ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลและความผันแปรจากสาเหตุอื่น

- การวิเคราะห์กราฟความสัมพันธ์ (graphical analysis) เพื่อพิจารณาความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่วัดได้จริง (observed concentration) กับความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่ทำนายได้จากแบบจำลอง (population predicted concentration; PRED และ individual predicted concentration; IPRED) ให้มีลักษณะไปในทิศทางเดียวกัน และพิจารณากราฟความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual (CWRES) กับ PRED และกราฟระหว่างค่า CWRES กับเวลาที่เจาะวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดหลังให้ยามื้อสุดท้าย (time after dose)

จุฬาลงกรณ์
CHULALONGKORN UNIVERSITY

5. ทดสอบแบบจำลอง (model validation) ของ final model ด้วยวิธี bootstrap โดยสุ่มตัวอย่างทั้งหมด 1,000 กลุ่ม โดยใช้ final model เพื่อหาค่าพารามิเตอร์จากกลุ่มตัวอย่าง และคำนวณค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เพื่อเปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์จากกลุ่มที่ศึกษา (original data set)

6. รวบรวมผลการวิจัย

7. วิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย

8. สรุปผลการวิจัย

3.6 การวิเคราะห์ทางสถิติ

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยวิเคราะห์โดยโปรแกรม SPSS version 22.0 (SPSS. Co., Ltd, Bangkok Thailand) แสดงผลโดยสถิติเชิงพรรณนาในรูปของค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในข้อมูลที่มีการแจกแจกแบบปกติ หรือในรูปค่ามัธยฐานในข้อมูลที่การแจกแจงไม่ปกติ

2. การสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อพารามิเตอร์ วิเคราะห์โดยโปรแกรม NONMEM version 7.3.0 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD)

3.7 เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

2. โปรแกรม SPSS version 22.0 (SPSS. Co., Ltd, Bangkok Thailand)

3. โปรแกรม NONMEM version 7.4.3 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD)

4. โปรแกรม PDx-Pop version 5.2.1 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD)

5. โปรแกรม Xpose

6. โปรแกรม R

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 4
ผลการศึกษา

ผลการศึกษาประกอบด้วยข้อมูล 4 ส่วน

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ส่วนที่ 2 การวิเคราะห์หา base model

ส่วนที่ 3 การวิเคราะห์หา covariate และ final model

ส่วนที่ 4 Model evaluation

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ทางหลอดเลือดดำ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 อายุระหว่าง 1 เดือน ถึง 18 ปี มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าจำนวน 212 คน มีการวัดระดับยา vancomycin ในเลือดจำนวน 348 ตัวอย่าง โดยมีผู้ป่วยจำนวน 62 ราย ถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากมีการวัดระดับยา vancomycin ระหว่างการบำบัดทดแทนไตหรือโรคไตเรื้อรังระดับ 5 และผู้ป่วยจำนวน 28 ราย มีข้อมูลไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ผล

ตาราง 4 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (จำนวน 212 คน)

ข้อมูลทั่วไป (N=212)	ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่ามัธยฐาน (พิสัยคลอไทล์)	ค่าสูงสุด – ค่าต่ำสุด
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	119 (43.7)		
อายุ (ปี)	5.8 ± 5.6	3.5 (0.9 - 10.9)	0.1 - 17.9
อายุ (ปี)			
0.1 – 2 ปี, จำนวน (ร้อยละ)	87 (41.1)		
2.1 – 12 ปี, จำนวน (ร้อยละ)	80 (37.7)		
12.1 – 18 ปี, จำนวน (ร้อยละ)	45 (21.2)		
น้ำหนัก (kg)	21.5 ± 19.5	14.0 (7.2 - 30.4)	2.4 – 131
ส่วนสูง (cm)	101.9 ± 38.2	95.5 (65 - 136)	45 – 174
พื้นที่ผิวของร่างกาย (m^2)	0.76 ± 0.47	0.62 (0.35 - 1.08)	0.18 – 2.44

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ข้อมูลทั่วไป (N=212)	ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่ามัธยฐาน (พิสัยคลอไทล์)	ค่าสูงสุด – ค่าต่ำสุด
Body mass index (kg/m^2)	16.9 ± 4.6	16.0 (14.2 – 18.5)	8.6 – 49.3
Serum creatinine (mg/dL)	0.49 ± 0.43	0.38 (0.25 - 0.59)	0.1 – 3.0
Schwartz eGFR[a] (ml/min/1.73 m^2)	117.6 ± 63.7	108.9 (70.9 - 151.3)	15.5 – 359.3
Schwartz eGFR[a] (ml/min/1.73 m^2)			
≥130, จำนวน (ร้อยละ)	82 (38.7)		
90 – 129, จำนวน (ร้อยละ)	55 (25.9)		
60 – 89, จำนวน (ร้อยละ)	35 (16.5)		
30 - 59, จำนวน (ร้อยละ)	31 (14.6)		
15 - 29, จำนวน (ร้อยละ)	9 (4.2)		
FAS-age eGFR (ml/min/1.73 m^2)	115.5 ± 61.1	111.1 (69.7 – 146.9)	18.65 – 333.2
CrCL (ml/min)	54.9 ± 53.1	37.7 (19.0 – 77.9)	1.7 – 434.4

[a]คำนวณจากสมการประเมินอัตราการกรองของไตโดย Schwartz และคณะ 2009[45]

[b]ผู้ป่วยอายุระหว่าง 1 เดือน – 17 ปี คำนวณโดยจาก BSA และสมการ Schwartz (2009)[45] และผู้ป่วย 17.1-18 ปี คำนวณโดยสมการ Cockcroft-Gault[75]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมดแบ่งเป็นเพศชายจำนวน 119 ราย (ร้อยละ 56.1) และเพศหญิง 93 ราย (ร้อยละ 43.7) อายุของของผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 3.5 ปี ค่ามัธยฐานของน้ำหนักเท่ากับ 14.0 กิโลกรัม ค่ามัธยฐานของ serum creatinine เท่ากับ 0.38 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ผู้ป่วยจำนวน 39 คน (ร้อยละ 18.4) มีภาวะน้ำหนักเกิน (BMI ≥97th เปอร์เซ็นไทล์ของเจริญเติบโตปกติในอายุระหว่าง 0.1-2 ปี และ BMI≥85th เปอร์เซ็นไทล์ของการเจริญเติบโตปกติในระหว่างอายุ 2-18 ปี) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวจำนวน 185 คน (ร้อยละ 87.3) โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด 3 ลำดับแรก ได้แก่ โรคมะเร็ง, โรคหัวใจ และโรคทางเดินอาหารผิดปกติ ผู้ป่วยได้รับยาร่วมดังนี้ กลุ่มยาที่มีพิษต่อไต (nephrotoxic drugs) 54 ราย (ร้อยละ 25.5) ยากระตุ้นการทำงานของหัวใจ 52 ราย (ร้อละ 24.5) และยากลุ่ม beta-lactams 15 ราย (ร้อยละ 7.1) ดังแสดงในตาราง 5

ข้อบ่งใช้ยา vancomycin ในผู้ป่วยส่วนใหญ่คือ การรักษาครอบคลุมเชื้อวงกว้าง (empirical therapy) จำนวน 126 ราย (ร้อยละ 59.4) มีรายงานผลการเพาะเชื้อผู้ป่วยจำนวน 86 ราย (ร้อยละ 40.1) ในจำนวนนี้เชื้อที่พบส่วนใหญ่คือ coagulase-negative *Staphylococci* (CoNS), *Enterococcus sp.* และ methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) จากผลการเพาะเชื้อทั้งหมด รายงานค่า MIC ระหว่าง 0.19 ถึง 4 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยมีค่า MIC ของ vancomycin ต่อเชื้อ MRSA จำนวน 3 ราย ดังนี้ ค่า MIC จากตัวอย่างเลือด 2 ตัวอย่าง มีค่าเท่ากับ 2, 1.5 มิลลิกรัมต่อลิตร และค่า MIC จากตัวอย่างแผล 1 ตัวอย่าง เท่ากับ 0.38 มิลลิกรัมต่อลิตร

ตาราง 5 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและลักษณะทางคลินิก

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
โรคประจำตัว	
ไม่มีโรคประจำตัว	27 (12.7)
มีโรคประจำตัว	83 (39.2)
โรคมะเร็ง	
มะเร็งระบบโลหิต	62 (29.2)
มะเร็งชนิดก้อน	21 (9.9)
โรคหัวใจเรื้อรัง/หัวใจผิดปกติแต่กำเนิด	24 (11.3)
โรคระบบทางเดินอาหารผิดปกติ	15 (ร้อยละ 7.1)
โรคปอดเรื้อรัง	11 (ร้อยละ 5.2)
โรคลมชัก	10 (ร้อยละ 4.7)
โรคท่อน้ำดีอุดตันแต่กำเนิด	10 (ร้อยละ 4.7)
โรคตับเรื้อรัง	8 (ร้อยละ 3.8)
ความผิดปกติของร่างกายแต่กำเนิด	8 (ร้อยละ 3.8)
ระบบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง	6 (ร้อยละ 2.8)
อื่น ๆ	10 (ร้อยละ 4.7)
ยาที่ใช้ร่วม	
Vasopressors	52 (24.5)
Beta-lactams (piperacillin/tazobactam,	
Cefoperazone/sulbactam)	19 (9.0)
Amphotericin B	17 (8.0)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
Colistin	15 (7.1)
Calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus)	11 (5.2)
Acyclovir	9 (4.2)
Aminoglycosides (amikacin, gentamicin)	8 (3.8)
ข้อบ่งใช้	
Empirical therapy	127 (59.9)
Target treatment	
Bacteremia	42 (19.8)
Urinary tract infection	13 (6.1)
Meningitis	9 (4.2)
Skin and soft tissue infection	7 (3.3)
Intra-abdominal infection	6 (2.8)
Pneumonia	5 (2.4)
Endocarditis/ Myocarditis	3 (1.4)
เชื้อที่ตรวจพบ	
CoNS	37 (17.4)
Enterococcus spp.	23 (10.8)
MRSA	12 (5.7)
Streptococcus sp.	7 (3.3)
Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)	1 (0.5)
อื่น ๆ	5 (2.4)
Vancomycin MIC distribution	
รายงานผล MIC	27 (12.7)
≤1 mg/L	12 (5.7)
1-2 mg/L	9 (4.2)
>2 mg/L	6 (2.8)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ขนาดยา vancomycin ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันโดยเฉลี่ยเท่ากับ 52.3±17.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (9.74-107.53 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) โดยผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้เพื่อครอบคลุมเชื้อวงกว้างมีค่าเฉลี่ยขนาดยา vancomycin เท่ากับ 50.4±17.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (9.7-107.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) และในผู้ป่วยที่มีผลเพาะเชื้อไวต่อยา vancomycin มีค่าเฉลี่ยขนาดยาเท่ากับ 55.1±17.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (15-100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) ค่ามัธยฐานระดับความเข้มข้นของยาในเลือดหลังเสร็จสิ้นการหยดยา (peak concentration) และก่อนให้ยามื้อถัดไป (trough concentration) เท่ากับ 35.3 (พิสัยคลอไทล์ 20.2-44.3) และ 11.7 (พิสัยคลอไทล์ 7.1-18.4) มิลลิกรัมต่อลิตร

ตาราง 6 ขนาดยา vancomycin ที่ใช้ในการรักษา

การใช้ยา vancomycin	จำนวน (ร้อยละ)
ระยะเวลาการรักษาด้วยยา vancomycin	
Empirical therapy	เฉลี่ย 9.2 ± 9.1 วัน (มัธยฐาน 7.1 (3.4-12.8))
Target therapy	เฉลี่ย 12.6 ± 7.3 วัน (มัธยฐาน 10.5 (7.6-15))
ขนาดยา vancomycin เริ่มต้น (มิลลิกรัมต่อวัน)	720 (380-1432)
ขนาดยา vancomycin เริ่มต้น (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)	52.4 (39.3-60.0)
บริหารยาเริ่มต้นทุก	
6 ชั่วโมง	88 (41.5)
8 ชั่วโมง	96 (45.3)
12 ชั่วโมง	18 (8.5)
18 ชั่วโมง	2 (0.9)
24 ชั่วโมง	8 (3.8)
Vancomycin concentrations (mg/L)	348 concentrations
Peak concentrations[a] (mg/L)	13 concentrations (3.7)
Trough concentrations[b] (mg/L)	335 concentrations (96.3)
ระยะเวลาเจาะเลือดหลังจากได้รับยามื้อสุดท้าย (time after dose)	
1 – 4 ชั่วโมง	18 (5.2)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

การใช้ยา vancomycin	จำนวน (ร้อยละ)
4.01 – 8 ชั่วโมง	238 (68.4)
8.01 – 12 ชั่วโมง	52 (14.9)
12.01 – 30 ชั่วโมง	34 (9.8)
มากกว่า 30 ชั่วโมง	6 (1.7)
ความเข้มข้นของระดับ vancomycin trough concentrations (N=355)	
≤8 mg/L	103 (30.7)
8.01-10 mg/L	32 (9.6)
10.01-15 mg/L	83 (24.8)
15.01-20 mg/L	46 (13.7)
≥20.1 mg/L	71 (21.2)

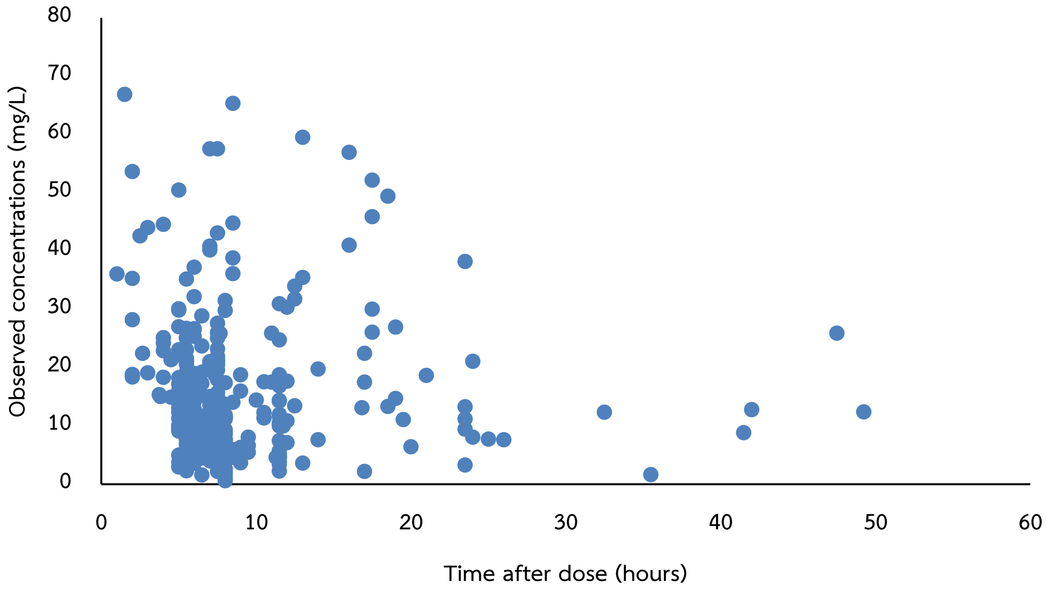
[a]peak concentration คือ ระดับยา vancomycin เมื่อเจาะวัดหลังจากเสร็จสิ้นการหยดยาภายใน 1-2 ชั่วโมง

[b]trough concentration คือ ระดับยา vancomycin เมื่อเจาะวัดก่อนได้รับมื้อถัดไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.2 การวิเคราะห์หา base model

ผู้วิจัยนำข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมด 212 ราย ที่มีความเข้มข้นของระดับยาในเลือดจำนวน 348 ตัวอย่าง วิเคราะห์สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้โปรแกรม NONMEM® version 7.3.0 ประมาณค่าพารามิเตอร์ด้วยวิธี first-order conditional estimation method with interaction (FOCEI) สร้าง base model โดยทดสอบ structural model จากแบบจำลอง one compartment model (ADVAN1, TRANS2) และ two compartment model (ADVAN3, TRANS4) โดยผลการทดสอบพบว่า ข้อมูลมีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment model โดยประเมินจากผลการประมาณค่าพารามิเตอร์ ค่า Akaike information criterion (AIC) และความคงที่ของโมเดล ความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของยา vancomycin ในเลือดและเวลาหลังได้รับยามื้อสุดท้าย ดังรูปภาพ 3



<u>รูปภาพ 4</u> ความสัมพันธ์ของระดับความเข้มข้น vancomycin ในเลือด (มิลลิกรัมต่อลิตร) กับเวลาหลังได้รับยามื้อสุดท้าย (ชั่วโมง)

แบบจำลองทางสถิติ (statistical model) เป็นการวิเคราะห์ผันแปรอื่น ๆ ที่ไม่สามารถอธิบายได้ ประกอบด้วย interindividual variability model (IIV) โดยทดสอบแบบจำลอง 3 รูปแบบได้ additive, proportional, exponential model และ residual variability model (RUV) ทดสอบแบบจำลอง 4 รูปแบบ คือ additive, proportional, exponential และ combined (additive-proportional) model

ตาราง 7 การประเมินหา statistical model ที่เหมาะสม

IIV model	RUV model	OFV	AIC	Parameters estimated
Additive, Proportional	Additive Proportional Exponential Combined	N/A	N/A	N/A
Exponential	Additive	2019.5	2029.5	CL = 1.68 L/h V = 21.9 L
	Proportional	2007.887	2017.89	CL = 1.68 L/h V = 20.7 L
	Exponential	2007.887	2017.89	CL = 1.68 L/h V = 20.7 L
	Combined	1989.960	2001.96	CL = 1.68 L/h V = 20.8 L

IIV; interindividual variability, RUV; residual unexplained variability, OFV; Objective function value,
AIC; Akaike information criterion, N/A; not applicable

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

จากการประเมิน statistical model พบว่า แบบจำลองที่สามารถอธิบายความผันแปรระหว่างระหว่างบุคคลและความผันแปรจากสาเหตุอื่น ๆ ที่เหมาะสมคือ exponential และ combined proportional-additive model ตามลำดับ โดยประเมินจากค่า OFV ที่มีค่าต่ำสุด, กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง vancomycin observations และ population predictions มีเส้นแนวโน้มใกล้เคียงกับ identity line, กราฟความสัมพันธ์ของ individual weighted residuals และ

individual-predicted concentrations มีค่าต่ำใกล้เคียง 0 และกราฟสัมพันธ์ของ conditional weighted residual (CWRES) และเวลา อยู่ในช่วง ±3 ดังแสดงในรูปภาพ 5

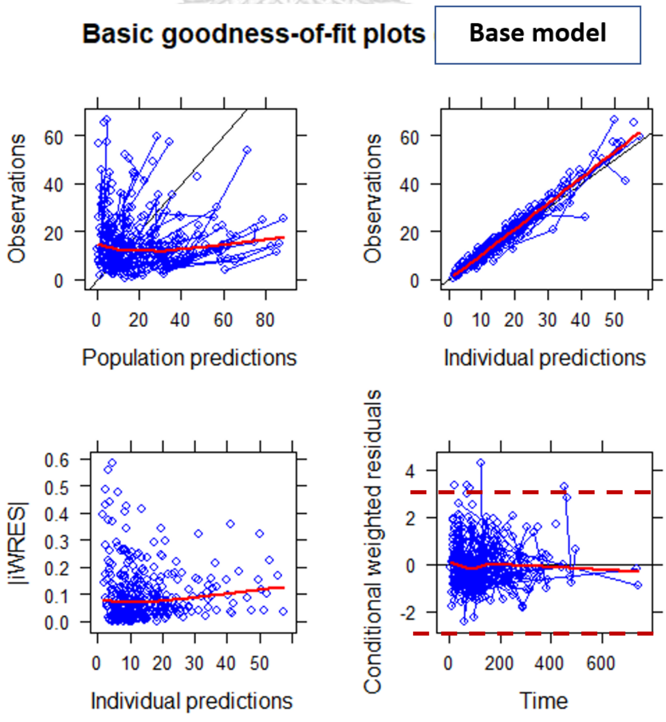
ตาราง 8 Output ที่ได้จากการประเมิน base model

	Parameter estimated	%Relative standard error	95% Confidence interval	
CL (L/h)	1.68	8.69	1.39 - 1.97	
Vd (L)	20.8	27.3	9.69 – 31.9	
IIV, CL	1.09	16.2	0.743 - 1.44	%CV=104
IIV, Vd	0.811	34.8	0.258 - 1.36	%CV=90.1
RUV additive	2.38	35.9	0.706 – 4.05	SD=1.54
RUV proportional	0.0361	21.1	0.0211 – 0.511	%CV=19.0

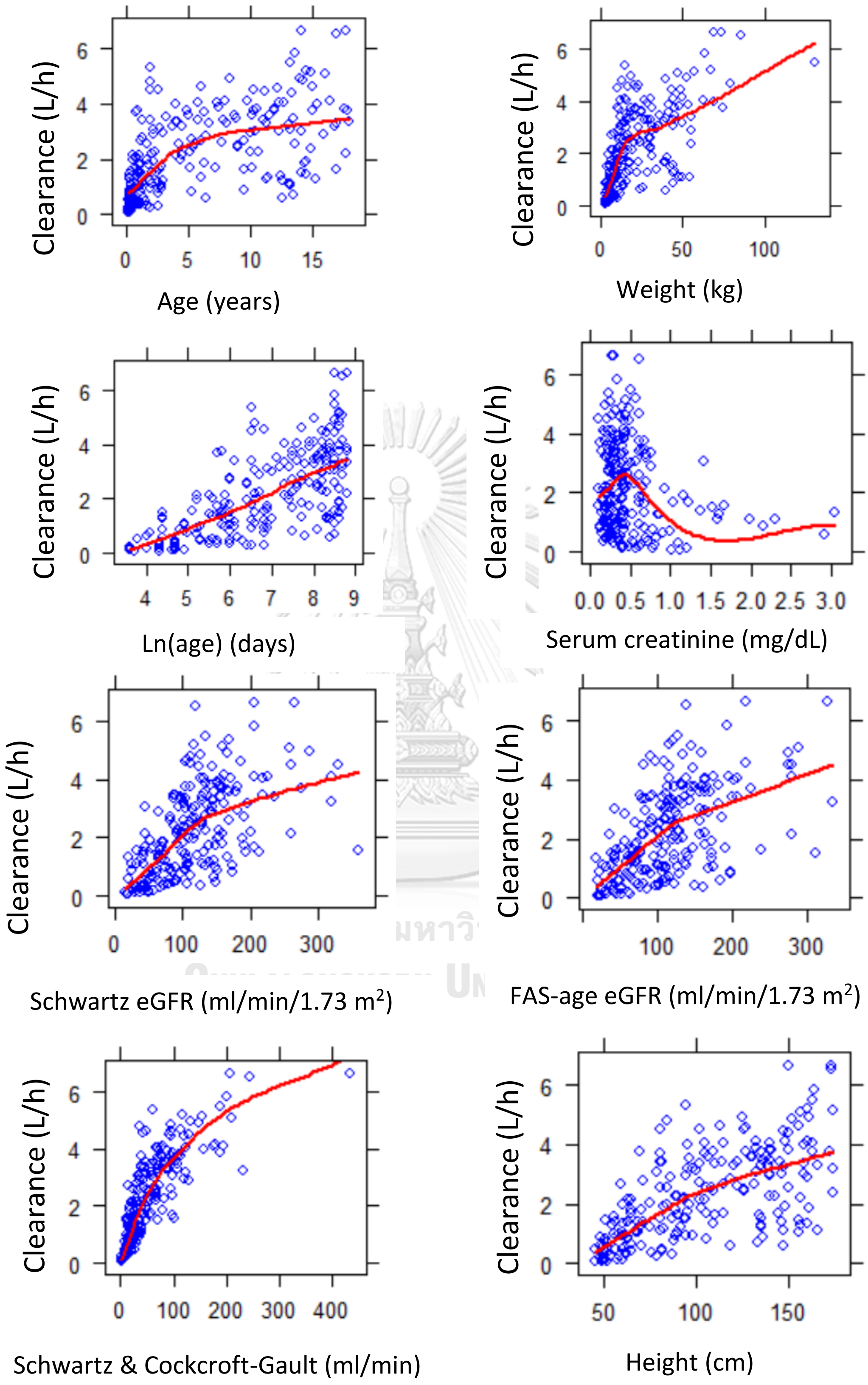
%Relative standard error คำนวณจาก standard error/parameter estimated x100%

95%Confidence interval คำนวณจาก parameter estimated ±1.96(standard error)

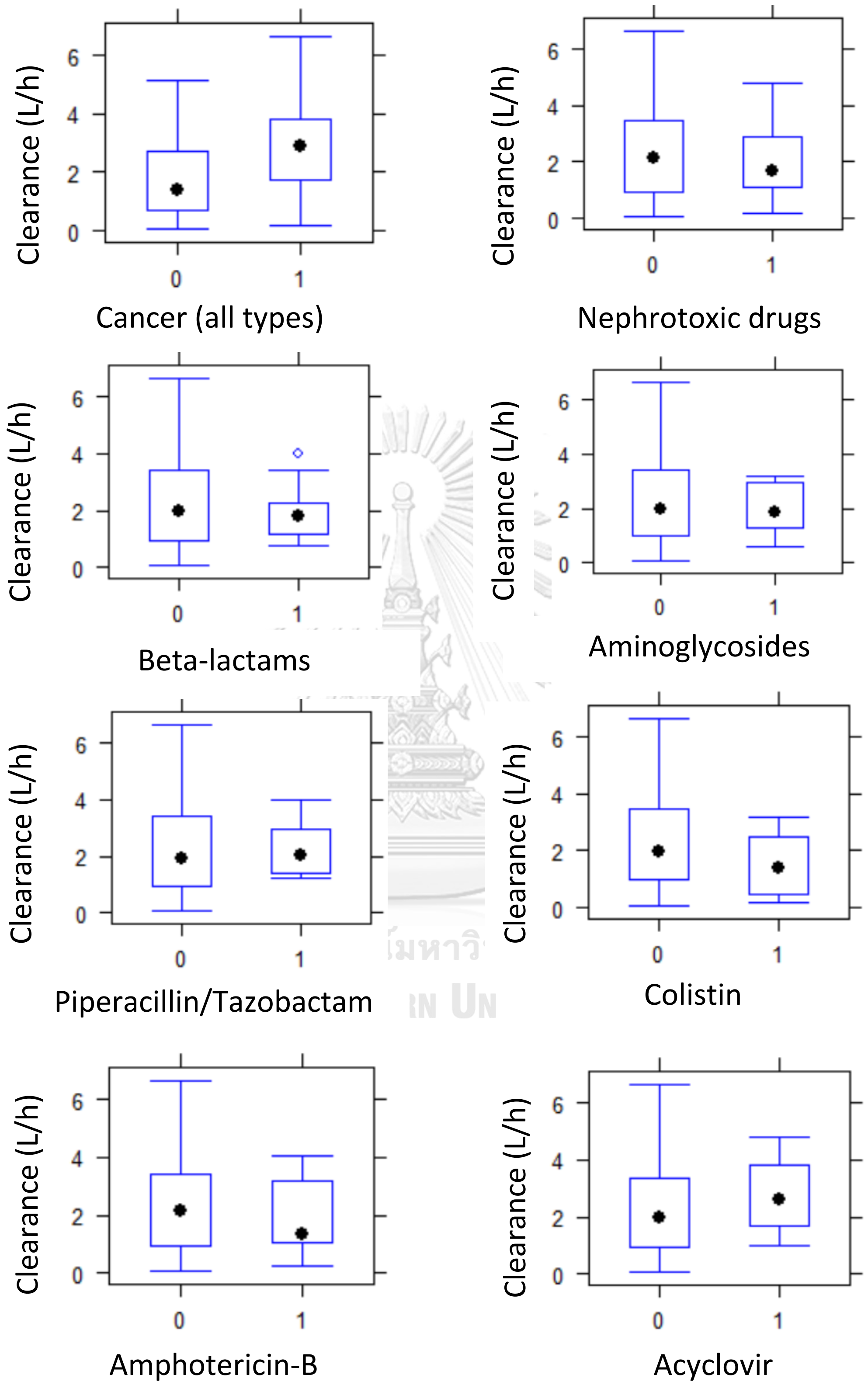
%CV; coefficient of variation คำนวณจาก standard deviation/parameter estimated x100%



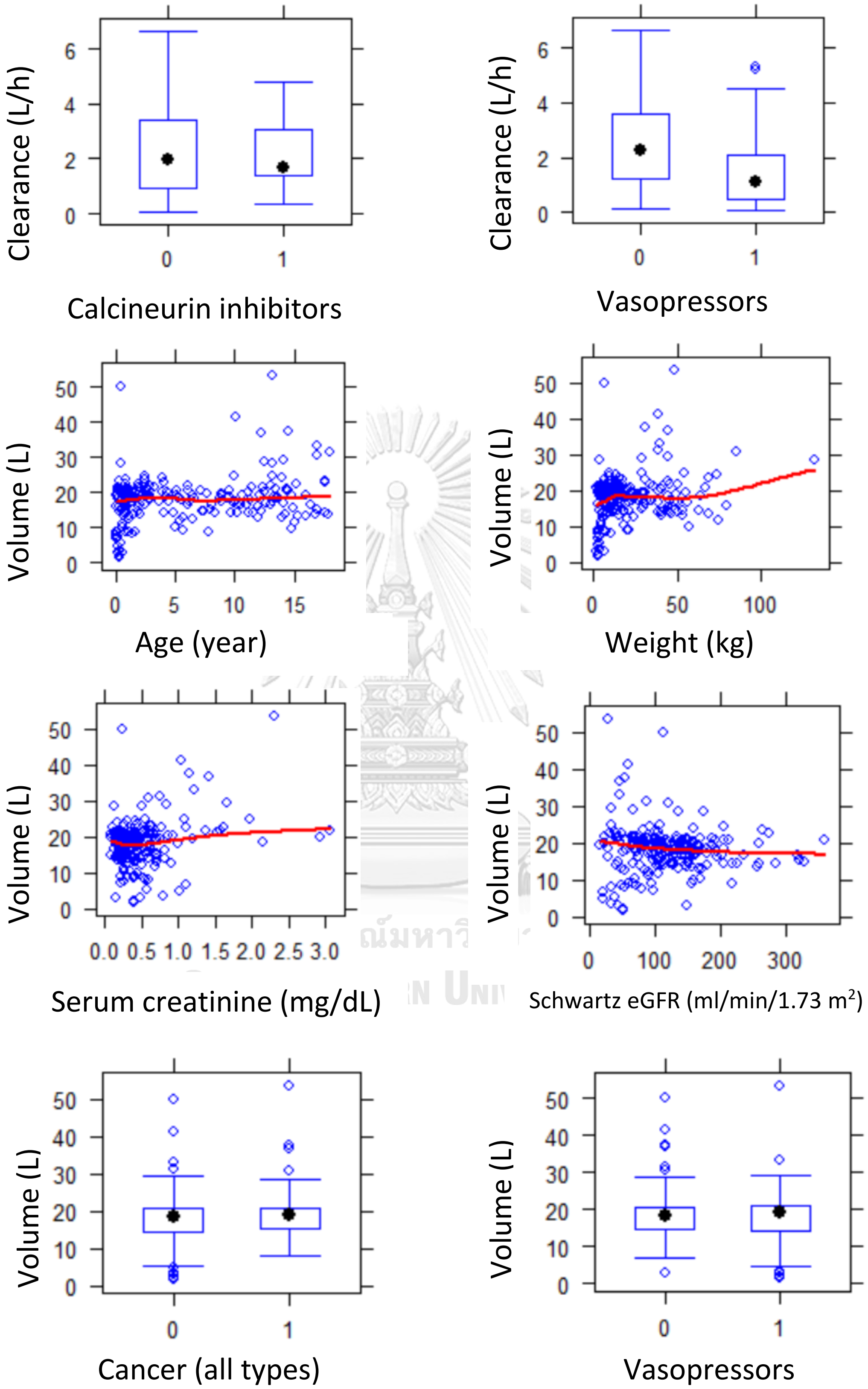
รูปภาพ 5 กราฟ basic goodness-of-fit ของ base model



กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยา vancomycin ของ base model และตัวแปรข้อมูลแบบต่อเนื่อง



กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยา vancomycin ของ base model และตัวแปรข้อมูลกลุ่ม เมื่อ 0 หมายถึง ไม่มีปัจจัย และ 1 หมายถึง มีปัจจัยร่วม



กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยา หรือปริมาตรการกระจายยา vancomycin ของ base model และตัวแปรข้อมูลต่อเนื่องหรือข้อมูลแบบกลุ่ม เมื่อ 0 หมายถึง ไม่มีปัจจัย และ 1 หมายถึง มีปัจจัยร่วม

4.3 การวิเคราะห์หา covariate model

Covariate model จะวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในงานวิจัยนี้คือ ค่า clearance และ volume of distribution โดยเพิ่มปัจจัยครั้งละ 1 ปัจจัยเข้าสู่ base model โดยพิจารณาจากการลดลงของค่า OFV หากลดลงอย่างน้อย 3.84 ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ จากนั้นปัจจัยอื่น ๆ จะถูกนำมาทดสอบต่อไปจนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก ปัจจัยข้อมูลเชิงปริมาณ (continuous covariates) ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ระดับ serum creatinine อัตราการกรองของไต และปัจจัยข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) ได้แก่ ยาร่วมในกลุ่ม nephrotoxic drugs (acyclovir, aminoglycosides, amphotericin-B, colistin, cyclosporine, calcineurin inhibitors) และยาร่วมในกลุ่ม beta-lactams (piperacillin/tazobactam, cefoperazone/ sulbactam)

โดยการทำงานของไตจะทดสอบด้วยสมการต่าง ๆ ดังนี้

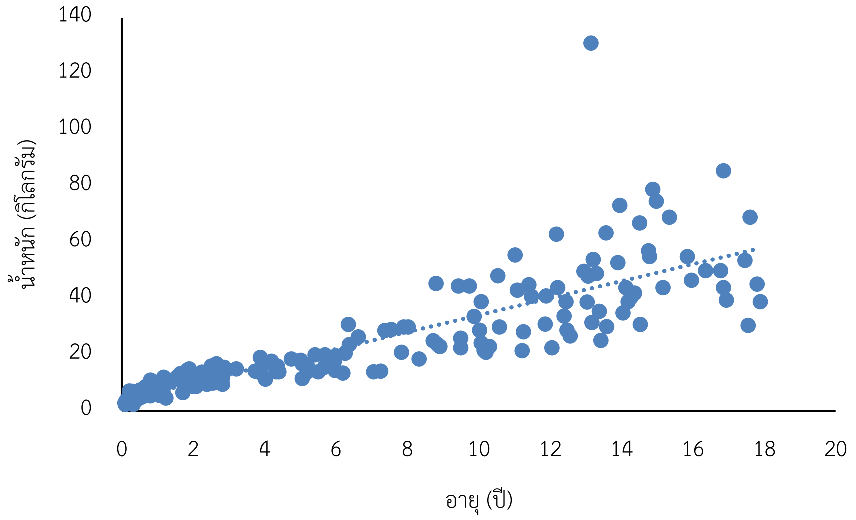
eGFR คือ อัตราการกรองของไตเมื่อคำนวณจากสมการ bedside Schwartz และคณะ[45] หน่วย ml/min/1.73 m^2

FAS-age eGFR คือ อัตราการกรองของไตเมื่อคำนวณจากสมการของ Pottel และคณะ[43] หน่วย ml/min/1.73 m^2

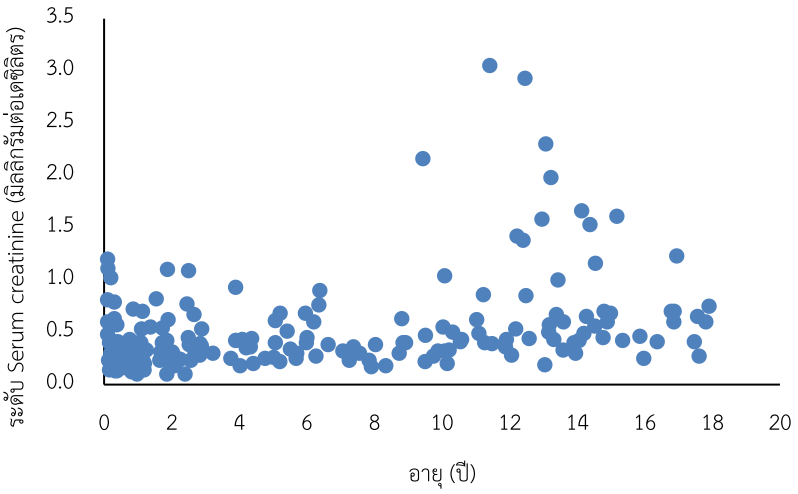
CrCL คือ อัตราการกรองของไตเมื่อคำนวณจากสมการ bedside Schwartz และค่า BSA ในผู้ป่วย 1 เดือน ถึง 17 ปี และคำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 17 ปี หน่วย ml/min[75]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

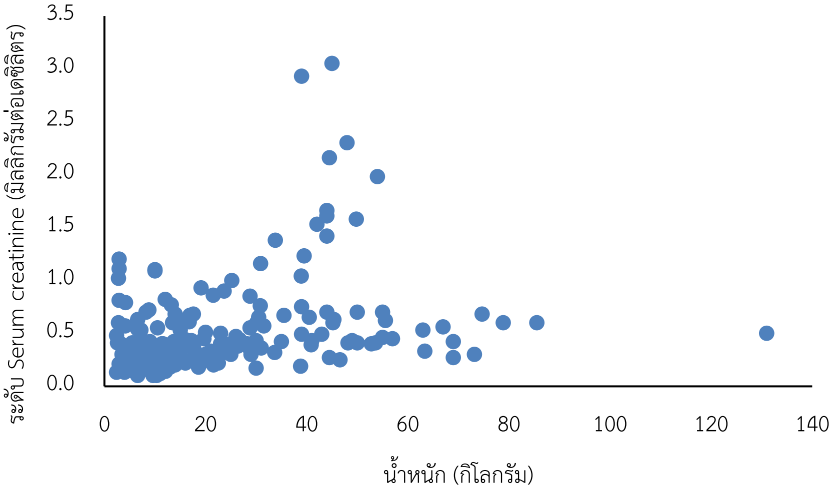
หากปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์มีความสัมพันธ์ร่วมเส้นตรง (collinearity) ต่อกัน ผู้วิจัยจะเลือกปัจจัยเพียงปัจจัยเดียวในการวิเคราะห์ขั้น covariate model ดังแสดงในรูปภาพที่ 5 จะเห็นได้ว่า ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ น้ำหนักและอายุมีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกัน เมื่อเปรียบเทียบกับความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักและระดับ SCr (รูปภาพที่ 6) และความสัมพันธ์ระหว่างอายุและระดับ SCr (รูปภาพที่ 7) อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์ของน้ำหนักและอายุในผู้ป่วยบางรายอาจไม่เป็นในทิศทางเดียวกันกับผู้ป่วยส่วนใหญ่ ผู้วิจัยจึงทดสอบทั้ง 2 ปัจจัยในขั้นตอน stepwise forward addition



<u>รูปภาพ 6</u> ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนัก (กิโลกรัม) และอายุ (ปี)



<u>รูปภาพ 7</u> ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ serum creatinine (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และอายุ (ปี)



รูปภาพ 9 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ serum creatinine (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และน้ำหนัก

4.3.1 Stepwise forward addition

เป็นการเพิ่มปัจจัยครั้งละ 1 ปัจจัยเข้าสู่ base model โดยพิจารณาจากการลดลงของค่า objective function value (OFV) หากลดลงอย่างน้อย 3.84 (chi square=3.84; $p<0.05$, df=1) ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ จากนั้นปัจจัยอื่น ๆ จะถูกนำมาทดสอบต่อไป ตามตารางที่ 10

ตาราง 9 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 1 ของ stepwise forward addition

Model	OFV	ΔOFV	Note
Stepwise forward 1: CL = θ_1 Vd = θ_2	1989.960		
CL; Covariate model – Age (years)			
Lin: CL = $\theta_1 + \theta_3(\text{age}-3.5)$	1879.293	-110.667	unstable
Pow: CL = $\theta_1 * (\text{age}/3.5)^{\theta_3}$	1843.998	-145.962	unstable
Expo: CL = $\theta_1 * \exp[\theta_3 * (\text{age}/3.5)]$	1921.102	-68.858	unstable
CL; Covariate model – Ln(age) (days)			
Lin: CL = $\theta_1 + \theta_3(\ln(\text{age})-7.1)$	N/A		
Pow: CL = $\theta_1 * (\ln(\text{age})/7.1)^{\theta_3}$	1989.960	0	
Expo: CL = $\theta_1 * \exp[\theta_3 * (\ln(\text{age})/7.1)]$	1843.055	-146.905	unstable
CL; Covariate model – Weight (kg)			

Model	OFV	ΔOFV	Note
Lin: $CL = \theta_1 + \theta_3(\text{weight}-14)$	1875.908	-114.052	unstable
Pow: $CL = \theta_1 * (\text{weight}/14)^{\theta_3}$	1850.447	-139.513	unstable
Pow: $\mathbf{CL = \theta_1 * (weight/14)^{0.75}}$	**1849.091**	**-140.869***	**included**
Expo: $CL = \theta_1 * \exp[\theta_3 * (\text{weight}/14)]$	N/A		
CL; Covariate model – Serum creatinine; SCr (mg/dL)			
Lin: $CL = \theta_1 + \theta_3(\text{SCr}-0.38)$	1982.619	-7.341	unstable
Pow: $CL = \theta_1 * (\text{SCr}/0.38)^{\theta_3}$	1980.761	-9.199*	
Expo: $CL = \theta_1 * \exp[\theta_3 * (\text{SCr}/0.38)]$	1974.409	-15.551	unstable
CL; Covariate model – eGFR (ml/min/1.73 m^2)			
Lin: $CL = \theta_1 + \theta_3(\text{eGFR}-108.9)$	N/A		
Pow: $CL = \theta_1 * (\text{eGFR}/108.9)^{\theta_3}$	1852.365	-137.595	unstable
Expo: $CL = \theta_1 * \exp[\theta_3 * (\text{eGFR}/108.9)]$	1901.052	-88.908	unstable
CL; Covariate model – FAS-age eGFR (ml/min/1.73 m^2)			
Lin: $CL = \theta_1 + \theta_3(\text{FAS}-111.1)$	N/A		
Pow: $CL = \theta_1 * (\text{FAS}/111.1)^{\theta_3}$	1885.821	-104.139	unstable
Expo: $CL = \theta_1 * \exp[\theta_3 * (\text{FAS}/111.1)]$	1919.176	-70.784	unstable
CL; Covariate model – CrCL (ml/min)			
Lin: $CL = \theta_1 + \theta_3(\text{CrCL}-37.7)$	N/A		
Pow: $CL = \theta_1 * (\text{CrCL}/37.7)^{\theta_3}$	1989.960	0	
Expo: $CL = \theta_1 * \exp[\theta_3 * (\text{CrCL}/37.7)]$	1989.960	0	
CL; Covariate model– Cancer			
Prop: $CL = \theta_1 * (1 + \theta_3[\text{cancer}])$	1989.960	0	
CL; Covariate model – Concomitant drugs			
Prop: $CL = \theta_1 * (1 + \theta_3[\text{aminoglycosides}])$	1989.960	0	
Prop: $CL = \theta_1 * (1 + \theta_3[\text{Piperacillin/tazobactam}])$	N/A		
Prop: $CL = \theta_1 * (1 + \theta_3[\text{colistin}])$	1986.888	-3.072	
Prop: $CL = \theta_1 * (1 + \theta_3[\text{amphotericin-B}])$	1989.960	0	
Prop: $CL = \theta_1 * (1 + \theta_3[\text{acyclovir}])$	1989.960	0	
Prop: $CL = \theta_1 * (1 + \theta_3[\text{calcineurin inhibitors}])$	1989.960	0	
Prop: $CL = \theta_1 * (1 + \theta_3[\text{nephrotoxic drugs}])$	1989.960	0	
Prop: $CL = \theta_1 * (1 + \theta_3[\text{beta-lactam}])$	1989.960	0	

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Model	OFV	ΔOFV	Note
Prop: $CL = \theta_1 * (1 + \theta_3[vasopressor])$	1968.048	-21.912	unstable
Vd; Covariate model – Age (years)			
Lin: $Vd = \theta_2 + \theta_3(age-3.5)$	1965.025	-24.935*	
Pow: $Vd = \theta_2 * (age/3.5)^{\theta_3}$	1961.157	-28.803	unstable
Expo: $Vd = \theta_2 * exp[\theta_3*(age/3.5)]$	1969.208	-20.752*	
Vd; Covariate model – Ln(age) (days)			
Lin: $Vd = \theta_2 + \theta_3(ln(age)-7.1)$	1989.960	0	
Pow: $Vd = \theta_2 * (ln(age)/7.1)^{\theta_3}$	1989.960	0	
Expo: $Vd = \theta_2 * exp[\theta_3*(ln(age)/7.1)]$	1989.960	0	
Vd; Covariate model – Weight (kg)			
Lin: $Vd = \theta_2 + \theta_3(weight-14)$	1959.887	-30.073	unstable
Pow: $Vd = \theta_2 * (weight /14)^{\theta_3}$	N/A		
Pow: $Vd = \theta_2 * (weigh/14)$	1947.602	-42.358*	
Expo: $Vd = \theta_2 * exp[\theta_3*(weight /14)]$	1973.639	-16.321*	
Vd; Covariate model – serum creatinine; SCr (mg/dL)			
Lin: $Vd = \theta_2 + \theta_3(SCr-0.38)$	1986.003	-3.957*	
Pow: $Vd = \theta_2 * (SCr/0.38)^{\theta_3}$	1989.960	0	
Expo: $Vd = \theta_2*exp[\theta_3*(SCr/0.38)]$	1985.304	-4.656*	
Vd; Covariate model – eGFR (ml/min/1.73 m^2)			
Lin: $Vd = \theta_2 + \theta_3(eGFR-108.9)$	1989.960	0	
Pow: $Vd = \theta_2 * (eGFR/108.9)^{\theta_3}$	1984.955	-5.005*	
Expo: $Vd = \theta_2*exp[\theta_3*(eGFR/108.9)]$	1983.338	-6.622	unstable
Vd; Covariate model – FAS-age eGFR (ml/min/1.73 m^2)			
Lin: $Vd = \theta_2 + \theta_3(FAS-111.1)$	N/A		
Pow: $Vd = \theta_2 * (FAS/111.1)^{\theta_3}$	1988.746	-1.214	unstable
Expo: $Vd = \theta_2*exp[\theta_3*(FAS/111.1)]$	1989.960	0	
Vd; Covariate model – CrCL (ml/min)			
Lin: $Vd = \theta_2 + \theta_3(CrCL-37.7)$	1989.960	0	
Pow: $Vd = \theta_2 * (CrCL/37.7)^{\theta_3}$	1955.358	-34.602	unstable
Expo: $Vd = \theta_2*exp[\theta_3*(CrCL/37.7)]$	1966.963	-22.997	unstable
V; Covariate model– Cancer			

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Model	OFV	ΔOFV	Note
Prop: Vd = θ_2 * (1 + θ_3[cancer])	N/A		
Vd; Covariate model – Concomitant drugs			
Prop: Vd = θ_2 * (1 + θ_3[aminoglycosides])	1989.960	0	
Prop: Vd = θ_2 * (1 + θ_3[piperacillin/tazobactam])	1982.685	-7.275*	
Prop: Vd = θ_2 * (1 + θ_3[colistin])	1989.960	0	
Prop: Vd = θ_2 * (1 + θ_3[amphotericin-B])	1989.960	0	
Prop: Vd = θ_1 * (1 + θ_3[acyclovir])	N/A		
Prop: Vd = θ_2 * (1 + θ_3[calcineurin inhibitors])	N/A		
Prop: Vd = θ_1 * (1 + θ_3[nephrotoxic drugs])	1989.960	0	
Prop: Vd = θ_1 * (1 + θ_3[beta-lactam])	1989.960	0	
Prop: Vd = θ_1 * (1 + θ_3[vasopressor])	1986.260	-3.7	

* chi square=3.84; p<0.05, df=1

Unstable หมายถึง เมื่อนำปัจจัยดังกล่าวเพิ่มในโมเดล ทำให้โมเดลไม่คงที่

N/A (not applicable) ไม่สามารถนำปัจจัยดังกล่าวเพิ่มในโมเดลได้

เมื่อพิจารณาจากผล stepwise forward addition 1 พบว่า น้ำหนักยกกำลังด้วย 0.75 ต่อค่า clearance เป็นปัจจัยที่สามารถลดค่า OFV ได้มากที่สุดจาก base model (OFV ลดลง 140.869) ผู้วิจัยจึงเลือกน้ำหนักใส่ใน model เป็นปัจจัยแรกและนำ model นี้วิเคราะห์ในขั้นถัดไป (ตารางที่ 11)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตาราง 10 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 2 ของ stepwise forward addition

Model	OFV	ΔOFV	Note
Stepwise forward 2: CL = θ_1 * (weight/14)$^{0.75}$ Vd = θ_2	1849.091		
CL; Covariate model – Age (years)			
Lin: CL = [θ_1*(weight/14)$^{0.75}$] + θ_3(age-3.5)	1840.806	-8.285*	
Pow: CL = [θ_1*(weight/14)$^{0.75}$] * (age/3.5)$^{\theta_3}$	1847.688	-1.403	unstable
Expo: CL = [θ_1*(weight/14)$^{0.75}$] * exp[θ_3*(age/3.5)]	1849.091	0	
CL; Covariate model – Ln(age) (days)			
Lin: CL = [θ_1*(weight/14)$^{0.75}$] + θ_3(ln(age)-7.1)	1827.059	-22.032*	

Model		OFV	ΔOFV	Note
Pow: Expo:	CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (ln(age)/7.1)^{\theta_3}$ CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * exp[\theta_3*(ln(age)/7.1)]$	1841.215 1844.467	-7.876 -4.624*	unstable
CL; Covariate model – serum creatinine; SCr (mg/dL)				
Lin: Pow: Expo:	CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] + \theta_3(SCr-0.38)$ CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (SCr/0.38)^{\theta_3}$ CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * exp[\theta_3*(SCr/0.38)]$	1849.091 1725.061 1741.098	0 -124.030* -107.993	 unstable
CL; Covariate model – eGFR (ml/min/1.73m^2)				
Lin: Pow: **Pow:** Expo:	CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] + \theta_3(eGFR-108.9)$ CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (eGFR/108.9)^{\theta_3}$ **CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (eGFR/108.9)^1$** CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * exp[\theta_3*(eGFR/108.9)]$	N/A 1659.474 **1659.781** 1731.150	 -189.617* **-189.310*** -117.941	 unstable
CL; Covariate model – FAS-age eGFR (ml/min/1.73m^2)				
Lin: Pow: Expo:	CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] + \theta_3(FAS-111.1)$ CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (FAS/111.1)^{\theta_3}$ CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] *exp[\theta_3*(FAS/111.1)]$	N/A 1695.687 1753.779	 -153.404* -95.312	 unstable
CL; Covariate model – CrCL (ml/min)				
Lin: Pow: Expo:	CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] + \theta_3(CrCL-37.7)$ CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (CrCL/37.7)^{\theta_3}$ CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] *exp[\theta_3*(CrCL/37.7)]$	1819.803 1831.082 1849.091	-29.288 -18.009 0	unstable unstable NS
CL; Covariate model– Cancer				
Prop:	CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (1 + \theta_3[cancer])$	1849.091	0	NS
CL; Covariate model – Concomittant drugs				
Prop: Prop:	CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (1 + \theta_3[aminoglycosides])$ CL = $[\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (1 + \theta_3[Piperacillin/tazobactam])$	1849.091 1849.091	0 0	NS NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Model		OFV	ΔOFV	Note
Prop:	$CL = [\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (1 + \theta_3[colistin])$	1849.091	0	
Prop:	$CL = [\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (1 + \theta_3[amphotericin\text{-}B])$	1849.091	0	
Prop:	$CL = [\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (1 + \theta_3[acyclovir])$	1849.091	0	
Prop:	$CL = [\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (1 + \theta_3[calcineurin\ inhibitors])$	1849.091	0	
Prop:	$CL = [\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (1 + \theta_3[nephrotoxic\ drugs])$	1849.091	0	
Prop:	$CL = [\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (1 + \theta_3[beta\text{-}lactam])$	1849.091	0	
Prop:	$CL = [\theta_1*(weight/14)^{0.75}] * (1 + \theta_3[vasopressor])$	1849.091	0	
Vd; Covariate model – Age (years)				
Lin:	$Vd = \theta_2 + \theta_3(age-3.5)$	1797.539	-51.552*	
Pow:	$Vd = \theta_2 * (age/3.5)^{\theta_3}$	1798.381	-50.710*	
Expo:	$Vd = \theta_2 * exp[\theta_3*(age/3.5)]$	1802.489	-46.602*	
Vd; Covariate model – Ln(age) (days)				
Lin:	$Vd = \theta_2 + \theta_3(ln(age)-7.1)$	1810.722	-38.369	unstable
Pow:	$Vd = \theta_2 * (ln(age)/7.1)^{\theta_3}$	1800.998	-48.093*	
Expo:	$Vd = \theta_2 * exp[\theta_3*(ln(age)/7.1)]$	1849.091	0	
Vd; Covariate model – weight (kg)				
Lin:	$Vd = \theta_2 + \theta_3(weight-14)$	1854.194	+5.103	unstable
Pow:	$Vd = \theta_2 * (weight /14)^{\theta_3}$	1787.553	-61.538	unstable
Pow:	$Vd = \theta_2 * (weight /14)$	1791.448	-57.643*	
Expo:	$Vd = \theta_2 * exp[\theta_3*(weight /14)]$	1811.202	-37.889*	
Vd; Covariate model– Cancer				
Prop:	$Vd = \theta_2 * (1 + \theta_3[cancer])$	1843.319	-5.772*	
Vd; Covariate model – Concomitant drugs				
Prop:	$Vd = \theta_2 * (1 + \theta_3[aminoglycosides])$	1849.091	0	
Prop:	$Vd = \theta_2 * (1 + \theta_3[piperacillin/tazobactam])$	1849.091	0	
Prop:	$Vd = \theta_2 * (1 + \theta_3[colistin])$	1849.091	0	

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Model		OFV	ΔOFV	Note
Prop:	Vd = θ_2 * (1 + θ_3[amphotericin-B])	1849.091	0	
Prop:	Vd = θ_1 * (1 + θ_3[acyclovir])	1849.091	0	
Prop:	Vd = θ_2 * (1 + θ_3[calcineurin inhibitors])	1849.091	0	
Prop:	Vd = θ_2 * (1 + θ_3[nephrotoxic drugs])	1849.091	0	
Prop:	Vd = θ_2 * (1 + θ_3[beta-lactam])	1843.914	-5.177	unstable
Prop:	Vd = θ_2 * (1 + θ_3[vasopressor])	1845.833	-3.258	

* chi square=3.84; p<0.05, df=1

Unstable หมายถึง เมื่อนำปัจจัยดังกล่าวเพิ่มในโมเดล ทำให้โมเดลไม่คงที่

N/A (not applicable) ไม่สามารถนำปัจจัยดังกล่าวเพิ่มในโมเดลได้

หลังเพิ่มปัจจัยน้ำหนักในโมเดลและพิจารณาจากผล stepwise forward addition 2 พบว่าอัตราการกรองของไตจากการคำนวณสมการ Schwartz เป็นปัจจัยที่สามารถลดค่า OFV ได้มากที่สุด (OFV ลดลง 189.617) โดยผลเลขชี้กำลัง (θ_3) เท่ากับ 0.96 เมื่อพิจารณาจากผลเลขชี้กำลัง พบว่า มีค่าใกล้เคียง 1 ผู้วิจัยจึงเลือกรูปแบบสมการที่มีเลขชี้กำลังเท่ากับ 1 เนื่องจากง่ายต่อการประยุกต์ใช้ และค่า OFV ที่ลดลงไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากสมการเดิม (OFV ลดลง 189.310) อัตราการกรองของไตจึงเพิ่มเข้ามาใน model และวิเคราะห์ใน stepwise forward addition 3

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตาราง 11 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 3 ของ stepwise forward addition

Model		OFV	ΔOFV	Note
Stepwise forward 3:	CL = [θ_1*(weight/14)$^{0.75}$] * (eGFR/108.9) Vd = θ_2	1659.781		
CL; Covariate model – Age (years)				
Lin:	CL = [θ_1*(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] + θ_3(age-3.5)	1564.260	-95.521	unstable
Pow:	CL = [θ_1*(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] * (age/3.5)$^{\theta_3}$	1659.781	0	
Expo:	CL = [θ_1*(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] * exp[θ_3*(age/3.5)]	1654.990	-4.791*	
CL; Covariate model – Ln(age) (days)				

Model		OFV	ΔOFV	Note
Lin:	CL = [θ_1*(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] + θ_3(ln(age)-7.1)	1659.781	0	
Pow:	CL = [θ_1*(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] * (ln(age)/7.1)$^{\theta_3}$	1659.781	0	
Expo:	CL = [θ_1*(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] * exp[θ_3*(ln(age)/7.1)]	1654.983	4.798*	
CL; Covariate model– Cancer				
Prop:	CL = [θ_1*(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] * (1 + θ_3[cancer])	N/A		
CL; Covariate model – Concomitant drugs				
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] * (1 + θ_3[aminoglycosides])	1659.781	0	
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] * (1 + θ_3[Piperacillin/tazobactam])	1659.781	0	
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] * (1 + θ_3[colistin])	1659.781	0	
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] * (1 + θ_3[amphotericin-B])	1659.781	0	
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] * (1 + θ_3[acyclovir])	1659.781	0	
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] * (1 + θ_3[calcineurin inhibitors])	1659.781	0	
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] * (1 + θ_3[Nephrotoxic drugs])	1659.781	0	
Prop:	CL = [θ_1*(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] * (1 + θ_3[beta-lactam])	1659.781	0	
Prop:	CL = [θ_1*(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9)] * (1 + θ_3[vasopressor])	1659.781	0	
Vd; Covariate model – Age (years)				
Lin:	Vd = θ_2 + θ_3(age-3.5)	1659.781	0	

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Model	OFV	ΔOFV	Note
Pow: $Vd = \theta_2 * (age/3.5)^{\theta_3}$	1659.781	0	NS
Expo: $Vd = \theta_2 * \exp[\theta_3 * (age/3.5)]$	1659.781	0	NS
Vd; Covariate model – Ln(age) (days)			
Lin: $Vd = \theta_2 + \theta_3(\ln(age)-7.1)$	1567.207	-92.574*	
Pow: $Vd = \theta_2 * (\ln(age)/7.1)^{\theta_3}$	1569.851	-89.930	unstable
Expo: $Vd = \theta_2 * \exp[\theta_3 * (\ln(age)/7.1)]$	1572.123	-87.658*	
Vd; Covariate model – weight (kg)			
Lin: $Vd = \theta_2 + \theta_3(weight-14)$	1549.581	-107.691*	
Pow: $Vd = \theta_2 * (weight/14)^{\theta_3}$	1548.710	-111.509*	
Pow: $Vd = \theta_2 * (weight/14)^{1}$	**1550.272**	**-109.509***	
Expo: $Vd = \theta_2 * \exp[\theta_3 * (weight/14)]$	1583.930	-75.851*	
Vd; Covariate model – eGFR (ml/min/1.73m^2)			
Lin: $Vd = \theta_2 + \theta_3(eGFR-108.9)$	1643.158	-16.623*	
Pow: $Vd = \theta_2 * (eGFR/108.9)^{\theta_3}$	1645.423	-14.358	unstable
Expo: $Vd = \theta_2 * \exp[\theta_3 * (eGFR/108.9)]$	1640.940	-18.841	unstable
Vd; Covariate model– Cancer			
Prop: $Vd = \theta_2 * (1 + \theta_3[cancer])$	1645.179	-14.602	unstable
Vd; Covariate model – Concomitant drugs			
Prop: $Vd = \theta_2 * (1 + \theta_3[aminoglycosides])$	1659.781	0	
Prop: $Vd = \theta_2 * (1 + \theta_3[Piperacillin/tazobactam])$	1659.781	0	
Prop: $Vd = \theta_2 * (1 + \theta_3[colistin])$	1659.781	0	
Prop: $Vd = \theta_2 * (1 + \theta_3[amphotericin\text{-}B])$	1659.781	0	
Prop: $Vd = \theta_2 * (1 + \theta_3[acyclovir])$	1659.781	0	
Prop: $Vd = \theta_2 * (1 + \theta_3[calcineurin\ inhibitors])$	1659.781	0	
Prop: $Vd = \theta_2 * (1 + \theta_3[nephrotoxic\ drugs])$	1659.781	0	
Prop: $Vd = \theta_2 * (1 + \theta_3[beta\text{-}lactam])$	1659.781	0	
Prop: $Vd = \theta_2 * (1 + \theta_3[vasopressor])$	1653.465	-6.316	unstable

* chi square=3.84; p<0.05, df=1

Unstable หมายถึง เมื่อนำปัจจัยดังกล่าวเพิ่มในโมเดล ทำให้โมเดลไม่คงที่

N/A (not applicable) ไม่สามารถนำปัจจัยดังกล่าวเพิ่มในโมเดลได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ในการวิเคราะห์ stepwise forward addition 3 ผลน้ำหนักต่อปริมาตรการกระจายยาในรูปแบบ power model สามารถลดค่า OFV ได้มากที่สุด (ลดลง 111.509) ผลเลขชี้กำลัง (θ_3) เท่ากับ 0.92 เมื่อพิจารณาจากผลเลขชี้กำลัง พบว่า มีค่าใกล้เคียง 1 ผู้วิจัยจึงเลือกรูปแบบสมการที่มีเลขชี้กำลังเท่ากับ 1 เนื่องจากง่ายต่อการประยุกต์ใช้และค่า OFV ที่ลดลงไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากสมการเดิม (OFV ลดลง 109.509) ผู้วิจัยจะใช้สมการดังกล่าววิเคราะห์ตัวแปร stepwise addition ในขั้นตอนถัดไป

<u>ตาราง 12</u> ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 4 ของ stepwise forward addition

Model	OFV	ΔOFV	p-value
Stepwise forward 4: CL = θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9) Vd = θ_2 * (weight/14)	1550.272		
CL; Covariate model – Age (years)			
Lin: CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9)] + θ_3(age-3.5)	1547.367	-2.905	
Pow: CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9)] + (age/3.5)$^{\theta_3}$	1544.191	-6.081*	
Expo: CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9)] * exp[θ_5*(age/3.5)]	1550.272	0	
CL; Covariate model – Ln(age) (days)			
Lin: CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9)] + θ_3(ln(age)-7.1)	1547.744	-2.528	
Pow: CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9)] + (ln(age)/7.1)$^{\theta_3}$	1543.134	-7.138*	
Expo: CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9)] * exp[θ_5*(ln(age)/7.1)]	1543.986	-6.286*	
CL; Covariate model– Cancer			
Prop: CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9)] * (1 + θ_3[cancer])	1550.272	0	
CL; Covariate model – Concomitant drugs			

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Model	OFV	ΔOFV	p-value
Prop: $CL = [\theta_1 * (weight/14)^{0.75} * (eGFR/108.9)] * (1 + \theta_3[aminoglycosides])$	1550.272	0	
Prop: $CL = [\theta_1 * (weight/14)^{0.75} * (eGFR/108.9)] * (1 + \theta_3[Piperacillin/tazobactam])$	1550.272	0	
Prop: $CL = [\theta_1 * (weight/14)^{0.75} * (eGFR/108.9)] * (1 + \theta_3[colistin])$	1550.272	0	
Prop: $CL = [\theta_1 * (weight/14)^{0.75} * (eGFR/108.9)] * (1 + \theta_3[amphotericin\text{-}B])$	1550.272	0	
Prop: $CL = [\theta_1 * (weight/14)^{0.75} * (eGFR/108.9)] * (1 + \theta_3[acyclovir])$	N/A		
Prop: $CL = [\theta_1 * (weight/14)^{0.75} * (eGFR/108.9)] * (1 + \theta_3[calcineurin\ inhibitors])$	1550.272	0	
Prop: $CL = [\theta_1 * (weight/14)^{0.75} * (eGFR/108.9)] * (1 + \theta_3[nephrotoxic\ drugs])$	1550.272	0	
Prop: $CL = [\theta_1 * (weight/14)^{0.75} * (eGFR/108.9)] * (1 + \theta_3[beta\text{-}lactam])$	1550.272	0	
Prop: $\mathbf{CL = [\theta_1 * (weight/14)^{0.75} * (eGFR/108.9)] * (1 + \theta_3[vasopressor])}$	**1540.840**	**-9.432***	
Vd; Covariate model – Age (years)			
Lin: $Vd = \theta_2 * (weight/14) + \theta_3(age-3.5)$	1550.272	0	
Pow: $Vd = \theta_2 * (weight/14) * (age/3.5)^{\theta_3}$	1548.464	-1.808	
Expo: $Vd = \theta_2 * (weight/14) * exp[\theta_3 * (age/3.5)]$	1550.272	0	
V; Covariate model – ln(age) (days)			
Lin: $Vd = \theta_2 (weight/14) + \theta_3(ln(age)-7.1)$	N/A		
Pow: $Vd = \theta_2 (weight/14) + (ln(age)/7.1)^{\theta_3}$	N/A		
Expo: $Vd = \theta_2 (weight/14) * exp[\theta_3 * (ln(age)/7.1)]$	1550.272	0	
Vd; Covariate model– Cancer			
Prop: $Vd = \theta_2 * (weight/14) * (1 + \theta_3[cancer])$	1550.272	0	
V; Covariate model – Concomitant drugs			
Prop: $Vd = \theta_2 * (weight/14) * (1 + \theta_3[aminoglycosides])$	1550.272	0	

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Model		OFV	ΔOFV	p-value
Prop:	Vd = θ_2 * (weight/14) * (1 + θ_3[Piperacillin/tazobactam])	1550.272	0	
Prop:	Vd = θ_2 * (weight/14) * (1 + θ_3[colistin])	1550.272	0	
Prop:	Vd = θ_2 * (weight/14) * (1 + θ_3[amphotericin-B])	1550.272	0	
Prop:	Vd = θ_2 * (weight/14) * (1 + θ_3[acyclovir])	1546.803	-3.469	
Prop:	Vd = θ_2 * (weight/14) * (1 + θ_3[calcineurin inhibitors])	1550.272	0	
Prop:	Vd = θ_2 * (weight/14) * (1 + θ_3[nephrotoxic drugs])	N/A		
Prop:	Vd = θ_2 * (weight/14) * (1 + θ_3[beta-lactam])	1550.272	0	
Prop:	Vd = θ_2 * (weight/14) * (1 + θ_3[vasopressor])	N/A		

* chi square=3.84; p<0.05, df=1

N/A (not applicable) ไม่สามารถนำปัจจัยดังกล่าวเพิ่มในโมเดลได้

การได้รับกลุ่มยากระตุ้นความดันโลหิต (vasopressor) สามารถลด OFV ได้มากที่สุด (OFV ลดลง 9.432) ในขั้นตอน stepwise forward addition ขั้นที่ 4 จึงนำมาวิเคราะห์ในขั้นตอนถัดไป

<u>ตาราง 13</u> ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 5 ของ stepwise forward addition

Model		OFV	ΔOFV	p-value
Stepwise forward 5:	CL = θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor]) Vd = θ_2 * (weight/14)	1540.840		
CL; Covariate model – Age (years)				
Lin:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor])] + θ_4(age-3.5)	N/A		
Pow:	**CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor])] * (age/3.5)$^{\theta_4}$**	**1536.661**	**-4.179***	
Expo:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor])] * exp[θ_4*(age/3.5)]	1540.840	0	

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Model		OFV	ΔOFV	p-value
CL; Covariate model – Ln(Age) (days)				
Lin:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor])] + θ_4(ln(age)-7.1)	N/A		
Pow:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor])] * (ln(age)/7.1)$^{\theta_4}$	1536.444	-4.480*	
Expo:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor])] * exp[θ_4*(ln(age)/7.1)]	1540.840	0	
CL; Covariate model– Cancer				
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor])] * (1 + θ_4[cancer])	1540.840	0	
CL; Covariate model – Concomitant drugs				
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor])] * (1 + θ_4[aminoglycosides])	1540.840	0	
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor])] * (1 + θ_4[Piperacillin/tazobactam])	1540.840	0	
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor])] * (1 + θ_4[colistin])	1540.840	0	
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor])] * (1 + θ_4[amphotericin-B])	1540.840	0	
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor])] * (1 + θ_4[acyclovir])	1540.840	0	
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor])] * (1 + θ_4[calcineurin inhibitors])	1540.840	0	
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor])] * (1 + θ_4[nephrotoxic drugs])	1540.840	0	
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor])] * (1 + θ_4[beta-lactams])	1540.840	0	

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Model		OFV	ΔOFV	p-value
Vd; Covariate model – Age (years)				
Lin:	Vd = [θ_2 * (weight/14)] + θ_4(age-3.5)	N/A		
Pow:	Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (age/3.5)$^{\theta_4}$	1540.840	0	
Expo:	Vd = [θ_2 * (weight/14)] * exp[θ_4 *(age/3.5)]	1540.840	0	
Vd; Covariate model – ln(age) (days)				
Lin:	Vd = [θ_2 * (weight/14)] + θ_4(ln(age)-7.1)	1540.840	0	
Pow:	Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (ln(age)/7.1)$^{\theta_4}$	N/A		
Expo:	Vd = [θ_2 * (weight/14)] * exp[θ_4 *(ln(age)/7.1)]	1540.840	0	
Vd; Covariate model – Concomitant drugs				
Prop:	Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_4[aminoglycosides])	1540.840	0	
Prop:	Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_4[Piperacillin/tazobactam])	1540.840	0	
Prop:	Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_4[colistin])	1540.840	0	
Prop:	Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_4[amphotericin-B])	N/A		
Prop:	Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_4[acyclovir])	1540.840	0	
Prop:	Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_4[calcineurin inhibitors])	1540.840	0	
Prop:	Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_4[nephrotoxic drugs])	1540.840	0	
Prop:	Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_4[beta-lactams])	N/A		
Prop:	Vd [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_4[vasopressors])	N/A		

* chi square=3.84; p<0.05, df=1

N/A (not applicable) ไม่สามารถนำปัจจัยดังกล่าวเพิ่มในโมเดลได้

จาก stepwise forward addition ในขั้นที่ 5 อายุเมื่อคำนวณในหน่วยวัน สามารถลด OFV มากที่สุด (OFV ลดลง 4.48) ในทางปฏิบัติการคำนวณอายุในหน่วยวัน มีความซับซ้อนกว่าการคำนวณอายุหน่วยปี (OFV ลดลง 4.179) และค่า OFV ที่ลดลงไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ผู้วิจัยจึงเลือกอายุ (ปี) วิเคราะห์ในขั้นตอนต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตาราง 14 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 6 ของ stepwise forward addition

Model		OFV	ΔOFV	p-value
Stepwise forward 6:	CL = θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor]) * (age/3.5)$^{\theta_4}$ Vd = θ_2 * (weight/14)	1536.661		
CL; Covariate model– Cancer				
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor]) *(age/3.5)$^{\theta_4}$] * (1 + θ_5[cancer])	N/A		
CL; Covariate model – Concomitant drugs				
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor]) *(age/3.5)$^{\theta_4}$] * (1 + θ_5[aminoglycosides])	1536.661	0	NS
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor]) *(age/3.5)$^{\theta_4}$] * (1 + θ_5[Piperacillin/tazobactam])	1536.661	0	NS
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor]) *(age/3.5)$^{\theta_4}$] * (1 + θ_5[colistin])	1536.661	0	NS
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor]) *(age/3.5)$^{\theta_4}$] * (1 + θ_5[amphotericin-B])	N/A		
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor]) *(age/3.5)$^{\theta_4}$] * (1 + θ_5[acyclovir])	1536.661	0	NS
Prop:	CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor]) *(age/3.5)$^{\theta_4}$] * (1 + θ_5[calcineurin inhibitors])	1536.661	0	NS

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Model	OFV	ΔOFV	p-value
Prop: CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor]) *(age/3.5)$^{\theta_4}$] * (1 + θ_5[nephrotoxic drugs])	N/A		
Prop: CL = [θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor]) *(age/3.5)$^{\theta_4}$] * (1 + θ_5[beta-lactams])	1536.661	0	NS
Vd; Covariate model – Age (years)			
Lin: Vd = [θ_2 * (weight/14)] + θ_5(age-3.5)	1536.661	0	NS
Pow: Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (age/3.5)$^{\theta_5}$	N/A		
Expo: Vd = [θ_2 * (weight/14)] * exp[θ_5 *(age/3.5)]	N/A		
Vd; Covariate model – Concomitant drugs			
Prop: Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_5[aminoglycosides])	1536.661	0	
Prop: Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_5[Piperacillin/tazobactam])	1536.661	0	
Prop: Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_5[colistin])	1536.661	0	
Prop: Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_5[amphotericin-B])	N/A		
Prop: Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_5[acyclovir])	1536.661	0	
Prop: Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_5[calcineurin inhibitors])	1536.661	0	
Prop: Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_5[nephrotoxic drugs])	1536.661	0	
Prop: Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_5[beta-lactams])	N/A		
Prop: Vd = [θ_2 * (weight/14)] * (1 + θ_5[vasopressors])	N/A		

* chi square=3.84; p<0.05, df=1

N/A (not applicable) ไม่สามารถนำปัจจัยดังกล่าวเพิ่มในโมเดลได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หลังเสร็จสิ้นขั้นตอน stepwise forward addition ขั้นตอนที่ 6 แล้ว พบว่า ไม่มีปัจจัยใดสามารถลดค่า OFV ได้อย่างมีนัยสำคัญ ผล full model ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin มีรายละเอียดดังนี้

Vancomycin clearance (ลิตร/ชั่วโมง) = 1.75*(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) * (0.843[vasopressor]) * (age/3.5)$^{0.0376}$ และ vancomycin volume (ลิตร) = 12.7*(weight/14) ผู้วิจัยจะนำมา full model วิเคราะห์ในขั้นตอน backward elimination ต่อไป

4.3.2 Backward elimination

เป็นการกำจัดปัจจัยออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย หากค่า OFV เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 10.83 (chi square=10.83; p<0.001, df=1) ปัจจัยนั้นจะถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง จนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แบบจำลองสุดท้ายเรียกว่า final model

<u>ตาราง 15</u> ขั้นตอน backward elimination

Model	OFV	ΔOFV	Note
Full model: CL = θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1+θ_3[vasopressor]) *(age/3.5)$^{\theta_4}$ Vd = θ_2 *(weight/14)	1536.661	-	-
นำ อายุ ออกจาก model CL = θ_1 * (weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9) * (1 + θ_3[vasopressor]) Vd = θ_2 * (weight/14)	1540.840	+4.179	Removed
นำ vasopressor ออกจาก model CL = θ_1 * (weight/14)$^{0.75}$ * (eGFR/108.9) *(age/3.5)$^{\theta_3}$ Vd = θ_2 * (weight/14)	1544.191	+7.530	Removed
นำ eGFR ออกจาก model CL = θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(1+θ_3[vasopressor]) *(age/3.5)$^{\theta_4}$ Vd = θ_2 *(weight/14)	1745.355	+208.694	Retained*
นำ น้ำหนัก ออกจาก model (Vd) CL = θ_1 *(weight/14)$^{0.75}$ *(eGFR/108.9) *(1 + θ_3[vasopressor]) *(age/3.5)$^{\theta_4}$ Vd = θ_2	1593.953	+57.292	Retained*

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Model	OFV	ΔOFV	Note
นำ น้ำหนัก ออกจาก model (CL) CL = θ_1 *(eGFR/108.9) *(1+θ_3[vasopressor]) *(age/3.5)$^{\theta_4}$ V = θ_2 *(weight/14)	1654.615	+117.954	Retained*

* chi square=10.83; p<0.001, df=1

เมื่อวิเคราะห์ backward elimination ปัจจัยที่คงอยู่ในโมเดลคือ eGFR และน้ำหนัก ดังนั้น final model คือ vancomycin clearance (L/h) = 1.66*(weight/14)$^{0.75}$*(eGFR/108.9) และ vancomycin volume of distribution (L) = 12.7*(weight/14)

4.4 Model evaluation

การประเมิน final model จะประเมิน 3 วิธี

1. การประเมินจากกราฟ (graphical analysis) เพื่อพิจารณาความสอดคล้องพอดี (goodness-of-fit) ของ final model โดยเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่าง observation concentrations และ population-predicted concentrations, individual-predicted concentrations ข้อมูลควรกระจายรอบ line of identity และเส้นแนวโน้มของข้อมูล (เส้นทึบสีแดง) ควรใกล้เคียงกับ line of identity

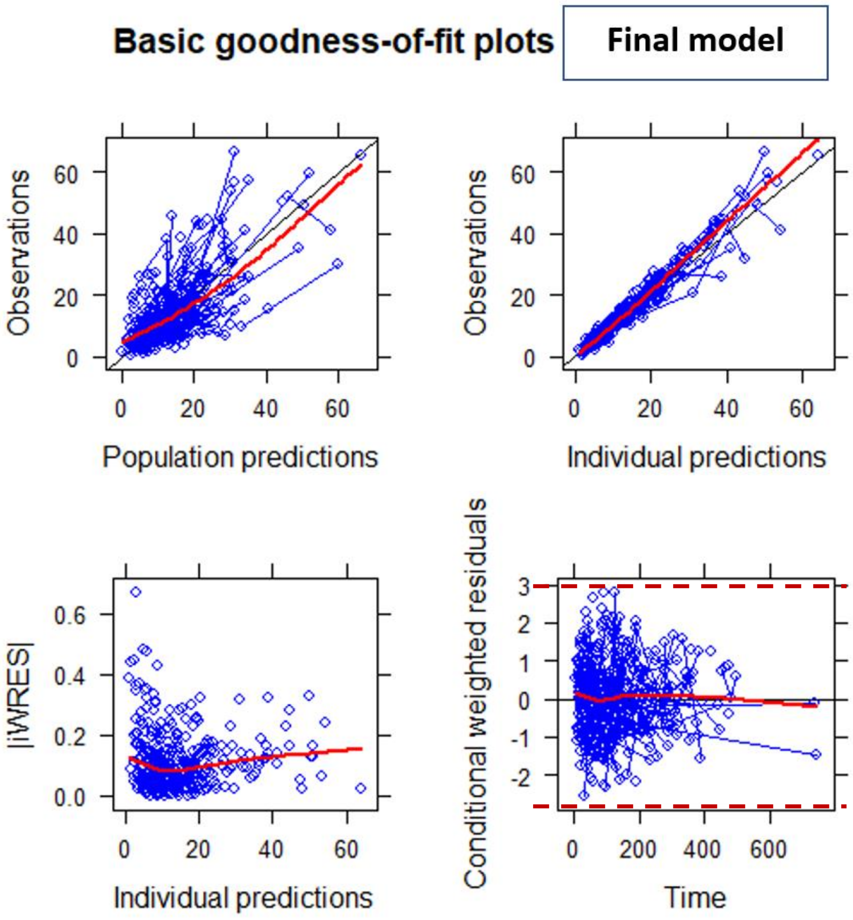
กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง individual weighted residuals และ individual-predicted concentrations ควรมีค่าต่ำ ใกล้เคียงศูนย์ ความสัมพันธ์ระหว่าง conventional-weighted residuals และเวลา (time) ควรอยู่ในช่วง ±3 จะถือว่า model นั้นสามารถนำไปใช้ได้ ดังแสดงเปรียบเทียบในรูปที่ 10

2. การประเมินจาก bootstrap analysis โดยสุ่มตัวอย่างทั้งหมด 1,000 กลุ่ม แบบใส่คืนจากข้อมูลที่มีอยู่เดิม เพื่อหาค่าพารามิเตอร์จากกลุ่มตัวอย่าง และคำนวณค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 จากนั้นจึงเปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ของ final model จากกลุ่มที่ศึกษา (original data set) ต้องอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ของข้อมูลที่ได้จากการทำ bootstrap analysis ดังตารางที่ 17

3. การประเมิน visual predictive check ของ final model โดยจำลองข้อมูล 1000 ตัวอย่าง หาก vancomycin observed concentrations ไม่เกินร้อยละ 10 อยู่นอกช่วงข้อมูล 10th

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

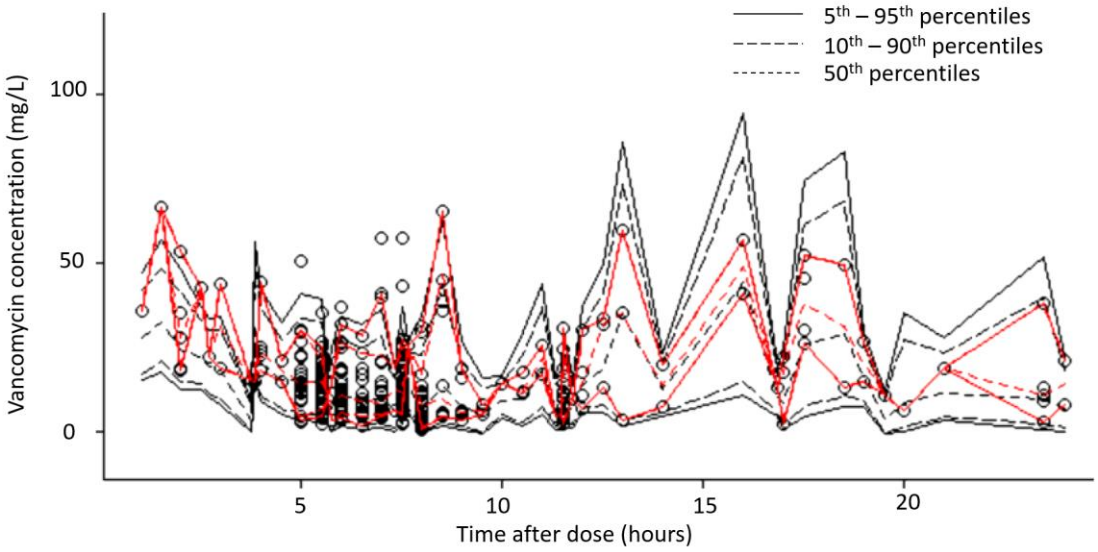
- 90^{th} เปอร์เซนไทล์ จะถือว่า โมเดลดังกล่าวสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้ ซึ่ง final model มีร้อยละ 6.0 ของ observed concentrations ที่อยู่นอกช่วง 10^{th} - 90^{th} เปอร์เซนไทล์ ดังรูปที่ 11



รูปภาพ 10 กราฟ goodness-of-fit plots ของ final model
โดยเส้นสีแดงคือ เส้นแนวโน้มของข้อมูล เส้นสีดำคือ identity line

ตาราง 16 ผลการวิเคราะห์ bootstrap (n=1000)

Vancomycin parameters	Final model estimates	Bootstrap (n=1000)	
	Mean (%RSE)	Mean (%RSE)	95% CI
CL (L/h) = θ_1 x $(\text{weight}/14)^{0.75}$ x (eGFR/108.9)			
θ_1	1.66 (4.0)	1.65 (4.2%)	1.52 – 1.79
V (L) = θ_2 x (weight/14)			
θ_2	12.7 (11.1)	12.5 (12.4)	9.65 – 15.5
Interindividual variability			
CL (%CV)	34.8	34.8	29.4 – 39.6
V (%CV)	39.6	37.1	14.5 – 50.4
Residual variability			
Additive (SD)	1.4	1.4	0.94 – 1.81
Proportional error (%CV)	17.8	17.9	14.2 – 21.5



รูปภาพ 11 Visual predictive check ของ final model

แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง vancomycin observed concentrations (mg/L) และเวลาหลังได้ยามื้อสุดท้าย (time after dose) (ชั่วโมง)

บทที่ 5
อภิปรายผลการวิจัย

ยา vancomycin เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (10-20 มิลลิกรัมต่อลิตร) ใช้เป็นทางเลือกแรกในการรักษาการติดเชื้อแกรมบวกและเชื้อ MRSA ในผู้ป่วยเด็ก[10] เนื่องจากในผู้ป่วยเด็กยังไม่มีข้อมูลถึงค่าเภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์ของยา vancomycin ที่สัมพันธ์กับประสิทธิภาพการรักษาอย่างแน่ชัด รวมถึงผลการศึกษาวิเคราะห์อภิมานถึงการเพิ่มขึ้นของค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ MRSA ที่ไวต่อยา vancomycin มีการเพิ่มขึ้นจาก 1 มิลลิกรัมต่อลิตร เป็น 1.23 มิลลิกรัมต่อลิตร[72] จึงต้องคำนึงประสิทธิภาพของการใช้ยา vancomycin ในการรักษาการติดเชื้อรุนแรง การทำนายค่าพารามิเตอร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กเพื่อคำนวณขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีความสำคัญ โดยเฉพาะในโรงพยาบาลที่ไม่สามารถตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยา vancomycin ภายในโรงพยาบาลได้ แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์สามารถประมาณค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ รวมถึงประมาณค่าความแปรผันระหว่างบุคคลและความผันแปรจากสาเหตุอื่น ผู้วิจัยจึงเก็บข้อมูลความเข้มข้นของระดับยา vancomycin ย้อนหลังจากข้อมูลการปฏิบัติงานประจำในแผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างปี พ.ศ. 2555 (ปีแรกที่มีการตรวจวัดความเข้มข้น vancomycin) ถึง พ.ศ. 2560 มาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Non-linear mixed effect modeling (NONMEM®) เพื่อทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยเด็กชาวไทย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ผู้ป่วยเด็กที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้ามีจำนวน 212 คน อายุระหว่าง 1 เดือน ถึง 18 ปี ค่ามัธยฐานอายุเท่ากับ 3.5 ปี (พิสัยคลอไทล์ 0.9-10.9 ปี) ค่ามัธยฐานน้ำหนักเท่ากับ 14 กิโลกรัม (พิสัยคลอไทล์ 7.2-30.4 กิโลกรัม) ค่ามัธยฐานระดับ SCr เท่ากับ 0.38 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (พิสัยคลอไทล์ 0.25-0.59 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ผู้ป่วยได้รับขนาดยา vancomycin เริ่มต้นเท่ากับ 54.9 (พิสัยคลอไทล์ 39.3-60.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) ซึ่งอยู่ในช่วงการรักษา 40-60 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน มีการตรวจวัดระดับความเข้มข้นของ vancomycin ในเลือดจำนวน 348 ตัวอย่าง วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม NONMEM® ใช้วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์ด้วยวิธี first-order conditional estimation method with interaction (FOCEI) การวิเคราะห์แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (structural model) อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยา vancomycin ในเลือด

กับเวลา โดยทดสอบจากแบบจำลอง one compartment model และ two compartment model ผลการวิเคราะห์แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (structural model) ที่เหมาะสมกับข้อมูลยา vancomycin ในงานวิจัยนี้คือ แบบจำลองหนึ่งห้อง (one-compartment model) และการกำจัดยาแบบปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง (first order elimination) เช่นเดียวกับการศึกษาจากตัวอย่างระดับยา vancomycin จากการปฏิบัติประจำที่ผ่านมา[21, 27-30, 32-36, 38, 39] แตกต่างจากการศึกษาของ Wrishko และคณะ[19] ซึ่งวิเคราะห์ข้อมูลแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในเด็กเป็นแบบจำลอง 2 ห้อง โดยเจาะวัดระดับความเข้มข้นของยา vancomycin ณ เวลา 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 ชั่วโมง หลังได้ยามื้อสุดท้าย หรือการศึกษาที่มีความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่เวลาหลังเสร็จสิ้นการหยดยาจำนวนมากเพียงพอ[20, 37] จึงสามารถวิเคราะห์ผลช่วงการกระจายยาได้

แบบจำลองทางสถิติ (statistical model) ประกอบด้วย แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability model) และแบบจำลองความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability หรือ intraindividual variability) แบบจำลองที่สามารถอธิบายความแปรผันระหว่างบุคคลและอธิบายความผันแปรจากสาเหตุอื่นที่เหมาะสมคือ exponential model และ combined (proportional-additive) model เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้า[20, 26-30] แตกต่างจากการศึกษาของ Le และคณะ[33-35], Moffett และคณะ[38-40] และการศึกษาอื่น ๆ[16, 19, 21, 32, 37] เนื่องจากข้อมูลผลความเข้มข้น หรือวิธีวิเคราะห์ระดับความเข้มข้นของยา vancomycin ที่แตกต่างจากแต่ละการศึกษา อาจทำให้แบบจำลองความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability) มีลักษณะแบบจำลองความแปรผันจากสาเหตุอื่นที่แตกต่างกันได้เช่นกัน

อัตราการกำจัดยา vancomycin ที่ได้จาก base model เท่ากับ 1.68 ลิตร/ชั่วโมง หรือ 0.12 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม มีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาในอดีต (0.066-0.12 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม)[19, 26, 29, 30] และปริมาตรการกระจายยา vancomycin เท่ากับ 20.8 ลิตร หรือ 1.48 ลิตร/กิโลกรัม ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Lanke และคณะ (0.6 ลิตร/กิโลกรัม)[29] และ Wrishko และคณะ (1.1 ลิตร/กิโลกรัม)[19]

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin จาก final model อาจไม่สามารถเปรียบเทียบโดยตรงกับการศึกษาอื่น ๆ เนื่องจากจากความแตกต่างของกลุ่มประชากรและลักษณะของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ ผู้วิจัยสรุปและเปรียบเทียบกับการศึกษาที่มีกลุ่มประชากรที่มี

ลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มประชากรในงานวิจัยนี้มากที่สุด คือ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยเด็กทั่วไปอายุตั้งแต่ 1 เดือนถึง 21 ปี และมีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ 1 ห้อง โดยค่าเฉลี่ยอัตราการกำจัดยา vancomycin ในงานวิจัยนี้เท่ากับ 0.13±0.06 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ค่าความผันแปรระหว่างบุคคล (IIV) ของอัตราการกำจัดยาเท่ากับร้อยละ 34.8 ค่าเฉลี่ยอัตราการกำจัดยา vancomycin ในงานวิจัยนี้มีค่าเท่ากับใกล้เคียงกับการศึกษาของผู้ป่วยเด็กชาวเอเชีย (ญี่ปุ่น, จีน) 0.11-0.17 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม(16, 30) และใกล้เคียงกับการศึกษาในผู้ป่วยเด็กชาวคอเคเซียน 0.12 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม(33) อย่างไรก็ตาม จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ความแตกต่างของค่าเฉี่ยการกำจัดยา vancomycin อาจมีสาเหตุมาจากความแตกต่างของกลุ่มประชากร อาทิ อัตราการกำจัดยา vancomycin ลดลง หากผู้ป่วยมีภาวะน้ำหนักเกิน(35) การทำงานของไตลดลง(34) หรือได้รับการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิกาย(31) และอัตราการกำจัดยา vancomycin เพิ่มขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีภาวะไตกำจัดยามากกว่าปกติ (augmented renal clearance)(36)

ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายยา vancomycin ของงานวิจัยนี้เท่ากับ 0.88±0.15 ลิตร/กิโลกรัม และค่าความแปรผันระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายเท่ากับร้อยละ 39.6 ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายยาสูงกว่าปริมาตรการกระจายยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กจากการทบทวนวรรณกรรมที่มีแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบ 1 ห้องเล็กน้อย (0.52-0.78 ลิตรต่อกิโลกรัม)(16, 21, 30, 32, 33, 35, 36) อาจเนื่องมาจากพิสัยน้ำหนักของผู้ป่วยในการศึกษานี้มีช่วงกว้างระหว่าง 2.4 ถึง 131 กิโลกรัม จึงเป็นสาเหตุของค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายของ vancomycin มีค่าสูงเมื่อเทียบกับค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของ Yasuhara และคณะ เท่ากับร้อยละ 18.8 (พิสัยน้ำหนัก 0.5 – 48 กิโลกรัม)(16) และร้อยละ 20.8 ของ Kimura และคณะ (พิสัยน้ำหนัก 0.71 – 52 กิโลกรัม)(21)

จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin เมื่อนำปัจจัยด้านอายุ น้ำหนัก การทำงานของไต โรคมะเร็งและยาร่วม พบปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 2 ปัจจัย ได้แก่ น้ำหนัก และอัตราการกรองของไตเมื่อคำนวณโดยสูตร bedside Schwartz(45, 46) (หน่วย มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ1.73 ตารางเมตร) มีผลต่ออัตราการกำจัดยา vancomycin และน้ำหนัก (หน่วย กิโลกรัม) มีผลต่อปริมาตรการกระจายยา vancomycin สามารถเขียนความสัมพันธ์ของสมการได้ดังนี้ อัตราการกำจัดยา vancomycin (ลิตรต่อชั่วโมง) =

1.66*(น้ำหนัก/14)$^{0.75}$*(eGFR/108.9) และปริมาตรการกระจายยา (ลิตร) = 12.7*(weight/14) หรือ 0.91*(weight) จากแบบจำลองแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้ น้ำหนักแปรผันตามอัตราการกำจัดยา vancomycin ในลักษณะเส้นโค้ง อัตราการกรองของไตเมื่อคำนวณจากสมการ bedside Schwartz แปรผันตามอัตราการกำจัดยา vancomycin เป็นเส้นตรง น้ำหนักและอัตราการกรองของไตที่เพิ่มขึ้นจะเพิ่มอัตราการกำจัดยาเช่นเดียวกัน โดยน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น 1 กิโลกรัมจากค่ามัธยฐาน 14 กิโลกรัม และอัตราการกรองของไตที่เพิ่มขึ้น 1 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร จากค่ามัธยฐาน 108.9 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร จะเพิ่มอัตราการกำจัดยา 0.1 ลิตร/ชั่วโมง ความสัมพันธ์ของน้ำหนักและอัตราการกรองของไตเมื่อคำนวณจากสมการ bedside Schwartz แปรผันตามอัตรากำจัดยา vancomycin พบเช่นเดียวกับการศึกษาของ Zhao และคณะ (2014)[27] Lanke และคณะ (2017)[29], Zane และคณะ (2017)[31] และ Moffett และคณะ (2019)[39] เนื่องจาก vancomycin ถูกขับออกในรูปไม่เปลี่ยนแปลงทางไตเป็นหลัก[52] การทำงานของไตจึงเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยา vancomycin ในการทดสอบปัจจัยด้านการทำงานของไตจาก 3 ตัวแปร ได้แก่ ระดับ SCr, อัตราการกรองของไตโดยสมการ Schwartz, อัตราการกรองของไต full age spectrum พบว่า ตัวแปรอัตราการกรองของไตโดยสมการ Schwartz สามารถลดค่า OFV ได้มากที่สุดในขั้นตอน stepwise forward addition ขั้นที่ 2 เนื่องจาก SCr เพียงค่าเดียวไม่สัมพันธ์กับอัตราการกรองของไต เมื่อเทียบสมการที่ประกอบด้วยระดับ SCr และส่วนสูง[45] โดย SCr มีข้อจำกัดในผู้ป่วยเด็กที่มีมวลกล้ามเนื้อน้อย ส่วนสูงจึงเป็นตัวแทนของมวลกล้ามเนื้อในผู้ป่วยเด็กได้ดีกว่า

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Schwartz และคณะ เริ่มพัฒนาสมการประเมินการทำงานของไตในเด็กตั้งแต่ ค.ศ. 1976[76] ประกอบด้วยค่าคงที่ ส่วนสูง และค่า SCr ในปี ค.ศ. 2009 Schwartz และคณะ[45] ได้พัฒนาสมการคำนวณอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังในจำนวน 349 คน ช่วงอายุระหว่าง 1-17 ปี พบว่า สมการประเมินอัตราการกรองไต หน่วย มิลลิตร/นาที/1.73 ตร.ม. จากสูตร 0.413*(ส่วนสูง (เซนติเมตร))/SCr (mg/dL) สามารถคำนวณง่ายในทางปฏิบัติและมีความแม่นยำมากที่สุดเมื่อเทียบกับการใช้ SCr หรือ blood urea nitrogen หรือ cycstatin C เพียงค่าเดียว โดยสมการคำนวณอัตราการกรองของไตจากส่วนสูงและค่า SCr มีสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient) เท่ากับร้อยละ 65 เมื่อเทียบกับอัตราการกรองที่ได้จากการวัด plasma iohexol ซึ่งเป็นการวัดอัตราการ

กรองของไตโดยมาตรฐาน และ KDIGO 2012 ยังแนะนำการใช้สมการของ Schwartz และคณะ ในการประเมินการทำงานของไตในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง[69] ในขณะที่อัตราการกรองไตจากสมการ FAS eGFR มีรายงานความแม่นยำในผู้ป่วยเด็ก ทำนายอัตราการกรองของไตจากวัยเด็กสู่วัยรุ่น จากวัยรุ่นสู่วัยผู้ใหญ่ได้ต่อเนื่องมากกว่าสมการ bedside Schwartz จากการทดสอบในขั้นตอน stepwise forward ขั้นที่ 2 พบว่า FAS-age eGFR สามารถลด OFV รองลงมาจากสมการ Schwartz อาจเป็นเพราะข้อมูลจากงานวิจัยนี้มีผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 2 ปี จำนวน 85 ราย (ร้อยละ 40.1) และสมการ FAS-age eGFR มีความถูกต้องและในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 2 ถึง 40 ปี[43] ทำให้อัตราการกรองของไตจากสมการ FAS-eGFR เหมาะสมกับข้อมูลน้อยกว่าสมการที่พัฒนาโดย Schwartz และคณะ สมการ FAS eGFR สามารถคำนวณจากค่าคงที่โดยขึ้นกับอายุหรือส่วนสูง แต่เนื่องจากสมการ FAS ไม่สามารถประมาณค่าอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยเด็กที่มีส่วนสูงต่ำกว่า 75 เซนติเมตรได้ ผู้วิจัยจึงใช้การคำนวณ FAS eGFR ในงานวิจัยนี้จากอายุของผู้ป่วยเท่านั้น

ปัจจัยน้ำหนักมีผลต่อปริมาตรการกระจายยา vancomycin เช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ[16, 20, 21, 26, 27, 29-33, 35-37, 39] แตกต่างจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนัก ≥70 กิโลกรัม[38] และผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต[40] ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายยาในผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนัก ≥70 กิโลกรัม เมื่อคำนวณจากปัจจัยน้ำหนักไร้ไขมัน (fat-free mass; FFM) เท่ากับ 1.46 ลิตร/กิโลกรัม ผลการศึกษาของ Moffet และคณะ พบว่า ปัจจัยค่าน้ำหนักไร้ไขมัน (fat-free mass) สามารถอธิบายความเหมาะสมของ base model ด้วยวิธี allometric scaling ได้ดีกว่าการใช้ปัจจัยน้ำหนักรวมไขมัน โดยน้ำหนักไร้ไขมันคือ มวลน้ำหนักของกระดูก น้ำ และอื่น ๆ โดยไม่รวมมวลไขมัน เนื่องจากยา vancomycin ละลายได้ดีในน้ำ ในผู้ป่วยที่มีการแลกเปลี่ยนสารน้ำจำนวนมาก เช่น การบำบัดทดแทนไต ปัจจัยค่าน้ำหนักไร้ไขมันจะอธิบายความสัมพันธ์ของค่าพารามิเตอร์ได้อย่างมีนัยสำคัญกว่าน้ำหนักรวมไขมัน อย่างไรก็ตาม ในการศึกษานี้ไม่ได้ทดสอบปัจจัยน้ำหนักไร้ไขมันและจากการทบทวนวรรณกรรมของการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ที่ผ่านมา ยังไม่พบการทดสอบปัจจัยน้ำหนักไร้ไขมันนอกเหนือจากการศึกษาของ Moffet และคณะ (2019)[38, 40] สมมติฐานข้างต้นยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของอายุและอัตราการกำจัดยา vancomycin ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ[16, 20, 21, 30, 33-35, 37, 39] ที่พบปัจจัยอายุสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยา vancomycin

อาทิ อายุครรภ์ (gestational age; GA)[20], อายุครรภ์รวมอายุหลังคลอดหน่วยสัปดาห์ (post menstrual age; PMA)[21, 37, 39], อายุหลังคลอดหน่วยสัปดาห์ (postnatal age; PNA)[30] หรือลอการิทึมธรรมชาติ (natural logarithm) ของอายุในหน่วยวัน[33-35] ข้อมูลของผู้ป่วยในการศึกษานี้มีข้อจำกัดในการคำนวณ PMA เนื่องจากไม่มีบันทึกวันแรกที่มีประจำเดือนครั้งสุดท้ายของมารดา (last menstrual period) หรือ GA ในเวชระเบียนผู้ป่วยส่วนใหญ่ และการคำนวณ PMA นั้นซับซ้อนในทางปฏิบัติ ในการสร้างแบบจำลอง base model พบความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยา vancomycin เชิงบวกและอายุ (ปี) ในลักษณะเส้นโค้ง และความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างอัตราการกำจัดยาและลอการิทึมธรรมชาติของอายุ (วัน) ในลักษณะเส้นตรง ในขั้นตอนการหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ปัจจัยตัวแปรอายุมีผลต่ออัตราการกำจัดยาใน full model อย่างไรก็ตาม ในขั้นตอนของ final model ไม่พบผลของอายุต่ออัตราการกำจัดยา vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการทบทวนวรรณกรรมมีข้อสรุปโดยสังเขป จาก 3 การศึกษาของ Le และคณะ[33-35] นอกเหนือจากน้ำหนักและระดับ SCr ผลของอายุต่อค่าอัตราการกำจัดยา vancomycin นั้นเป็นตัวแทนของการเจริญเติบโตของร่างกายในผู้ป่วยเด็ก ในขณะที่ผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา vancomycin ในงานวิจัยนี้ อัตราการกรองของไตโดยสมการ bedside Schwartz นั้นคำนวณจากส่วนสูงและค่า SCr โดยส่วนสูงอาจเป็นอีกหนึ่งตัวแทนของการเจริญเติบโต นอกเหนือจากอายุได้เช่นกัน สมมติฐานดังกล่าวยังคงต้องการการศึกษาต่อไป

Augmented renal clearance (ARC) หรือภาวะไตกำจัดยาเกินปกติในผู้ป่วยเด็ก หมายถึงภาวะที่ผู้ป่วยเด็กอัตราการกรองของไตเกินปกติ (hyperfiltration) แม้ยังไม่เกณฑ์ ARC ที่ชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ สามารถนิยามผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไต ≥130 หรือ ≥160 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร เป็นผู้ที่มีภาวะไตกำจัดยาเกินปกติและนำสู่ผลการรักษาที่ต่ำกว่าเป้าหมาย[77] ปัจจัยเสี่ยงที่พบภาวะ ARC ในผู้ป่วยเด็ก[77] ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บ (trauma), แผลไหม้ (burn), พิษเหตุติดเชื้อ (sepsis), ภาวะ febrile neutropenia[70], โรคมะเร็ง, ผู้ป่วยอาการหนักหรือรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต (critically ill)[78] จากผลการประเมินอัตราการกรองของไตโดยสมการ bedside Schwartz ผู้ป่วย 42 ราย (ร้อยละ 19.8) มีอัตราการกรองของไต ≥130-159 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร และผู้ป่วย 40 ราย (ร้อยละ 18.9) มีอัตราการกรองของไต ≥160 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ซึ่งสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว ในจำนวนผู้ป่วย 82 รายที่มีภาวะ ARC ผู้ป่วยจำนวน

40 คน (ร้อยละ 48.8) มีโรคมะเร็งและผู้ป่วยจำนวน 33 คน (ร้อยละ 40.2) เข้ารักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต การทำนายขนาดยา vancomycin ในผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC อาจต้องเพิ่มขนาดยาจากขนาดยามาตรฐานของผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ เช่นเดียวกับรายงานผลการรักษาต่ำกว่าเป้าหมายในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาขนาดมาตรฐาน (standard dose) กลุ่ม beta-lactams (piperacillin/tazobactam, meropenem, cefotaxime) และผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยากลุ่ม aminoglycosides[77]

จากการประเมินแบบจำลอง พบว่า ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาที่วัดได้จริง (observation concentrations) และความเข้มข้นของระดับยาที่ได้จากการทำนายโดยแบบจำลอง (population-predicted concentrations, individual-predicted concentrations) มีเส้นแนวโน้มของข้อมูลใกล้เคียงกับ identity line และการกระจายของ conditional weighted residuals (CWRES) อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (±3), ผลการเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก final model และจากการจำลองข้อมูล bootstrap 1,000 ชุด มีค่าใกล้เคียงกัน ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก final model อยู่ในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และร้อยละ 6.0 ของค่าความเข้มข้นของระดับยาที่วัดได้จริง ตกนอกช่วง 90^{th} เปอร์เซ็นไทล์ไม่เกินร้อยละ 10 จากการทดสอบ visual predictive check แสดงว่า แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin นี้ สามารถประยุกต์ใช้ได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 6
สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กชาวไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin และปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กชาวไทย โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยอายุระหว่าง 1 เดือน ถึง 18 ปี ที่ได้รับยา vancomycin รูปแบบหยดทางหลอดเลือดดำ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กรุงเทพมหานคร ระหว่างปี พ.ศ.2555 ถึง พ.ศ.2560 จำนวน 212 คน ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้ามีค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 3.5 ปี (พิสัยคลอไทล์ 0.9-10.9), น้ำหนักเท่ากับ 14 กิโลกรัม (พิสัยคลอไทล์ 7.2-30.4), ระดับ serum creatinine เท่ากับ 0.38 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (พิสัยคลอไทล์ 0.25-0.59) และอัตราการกรองของไตเท่ากับ 108.9 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร (พิสัยคลอไทล์ 70.9-151.3)

จากข้อมูลระดับความเข้มข้นของยา vancomycin จำนวน 348 ตัวอย่าง วิเคราะห์ข้อมูลโปรแกรม NONMEM® version 7.4.3 ด้วยวิธี first-order conditional estimation with interaction แบบจำลองที่เหมาะสมกับข้อมูลคือ แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบ one compartment model, แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคลเป็นแบบ exponential model และ proportional-additive model อธิบายความผันแปรจากสาเหตุอื่น โดยมีค่าเฉลี่ยอัตราการกำจัดยา vancomycin เท่ากับ 0.13±0.06 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม และค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 0.88±0.15 ลิตร/กิโลกรัม ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา (CL) และปริมาตรการกระจายยา (V) อธิบายดังสมการ CL (ลิตร/ชั่วโมง) = 1.66*(น้ำหนัก/14)$^{0.75}$*(อัตราการกรองของไต/108.9) เมื่ออัตราการกรองของไต (มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) คำนวณจากสูตร 0.413*ส่วนสูง/ระดับ serum creatinine และ V (ลิตร/กิโลกรัม) = 12.7*(น้ำหนัก/14) ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดเท่ากับร้อยละ 34.8, ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายยาเท่ากับร้อยละ 39.6 และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น ๆ เท่ากับร้อยละ 17.8 และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.4 เมื่อประเมินความสอดคล้องพอดีของแบบจำลองค่าพารามิเตอร์ของยา vancomycin ที่วิเคราะห์ได้ พบว่า ความสัมพันธ์ของค่าความเข้มข้นที่ทำนายได้มีค่าใกล้เคียงกับค่าความเข้มข้นของยา vancomycin ที่นำมาวิเคราะห์ และการกระจายของค่า conditional weighted

residuals อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (±3) ผลการวิเคราะห์ความสมบูรณ์ของแบบจำลอง (internal validity) ด้วยวิธี bootstrap จากข้อมูล 1,000 ชุด พบว่า ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจนศาสตร์ประชากรมีค่าใกล้เคียงกับผลการวิเคราะห์ bootstrap และอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก bootstrap ด้านผลการวิเคราะห์ visual predictive check พบว่า ค่าความเข้มข้นของยา vancomycin ร้อยละ 6.0 อยู่นอกช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 90 จากการจำลองข้อมูล 1,000 ชุด ซึ่งน้อยกว่าร้อยละ 10 จึงถือว่า แบบจำลองนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้

แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา vancomycin ดังกล่าว เหมาะสมที่จะใช้อธิบายค่าพารามิเตอร์ของเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin และปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยชาวไทยที่มีอายุระหว่าง 1 เดือนถึง 17.9 ปี มีน้ำหนักระหว่าง 2.4-131 กิโลกรัม อัตราการกรองไตระหว่าง 15.5-359.3 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร เพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม และเพิ่มประสิทธิผลในการรักษาการติดเชื้อแกรมบวกในผู้ป่วยที่มีลักษณะเดียวกันต่อไป

ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

อย่างไรก็ตาม งานวิจัยยังมีข้อจำกัดต่าง ๆ ดังนี้

1. เนื่องจากข้อมูลระดับความเข้มข้นของ vancomycin ส่วนใหญ่ที่นำมาวิเคราะห์นั้น เป็นระดับยาต่ำสุดก่อนได้รับยามื้อถัดไป (trough concentrations) จำนวน 335 ตัวอย่าง (ร้อยละ 96.3) ในขณะที่ระดับความเข้มข้นหลังเสร็จสิ้นการหยดยา (peak concentrations) มีเพียง 13 ตัวอย่าง (ร้อยละ 3.7) เท่านั้น ไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ผลในช่วงการกระจายยา (distribution phase)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2. งานวิจัยเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากการข้อมูลเวชระเบียน ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลทางคลินิกและปัจจัยด้านอื่น ๆ ให้ครบถ้วน อาทิ ผล MIC ของเชื้อที่ไวต่อยา vancomycin การเข้ารักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต การประเมินภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ควรมีการวิเคราะห์แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรแบบไปข้างหน้าเพื่อความสมบูรณ์ของข้อมูลยิ่งขึ้น

3. แบบจำลองสุดท้ายไม่สามารถนำไปทำรายค่าพารามิเตอร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยที่มีการบำบัดทดแทนไต การทำงานของไตน้อยกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระดับ 5 หรือผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 1 เดือน

4. งานวิจัยนี้ขาดการทดสอบความสมบูรณ์ภายนอกของแบบจำลอง (external validation) และขาดการกำหนดแบบแผนการใช้ยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก เนื่องจากข้อจำกัดด้านจำนวน

กลุ่มตัวอย่างไม่เพียงพอในการทดสอบแบบจำลอง ข้อจำกัดด้านระยะเวลา รวมถึงผลความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ MRSA มีน้อย (ร้อยละ 1.4) ผู้วิจัยจึงไม่ได้วิเคราะห์แบบแผนกำหนดการใช้ยา vancomycin ในกลุ่มประชากรนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก การประยุกต์ใช้แบบจำลองในทางปฏิบัติ

<u>ตัวอย่าง</u> ผู้ป่วยเด็กอายุ 15 ปี น้ำหนัก 44 กิโลกรัม ส่วนสูง 156 เซนติเมตร มีระดับ serum creatinine เท่ากับ 0.9 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผลความไวของเชื้อพบว่า ติดเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC ของยา vancomycin ต่อเชื้อ MRSA เท่ากับ 1 มิลลิกรัม/ลิตร ในการรักษาแพทย์ต้องการขนาดยา vancomycin เพื่อได้เป้าหมายการรักษา AUC_{24}/MIC อย่างน้อย 400 ในผู้ป่วยรายนี้ต้องการขนาดยา vancomycin เท่าไรต่อวัน

วิธีทำ สูตรการคำนวณ $AUC_{24}/MIC = \dfrac{\dfrac{\text{total vancomycin dose per day (mg)}}{\text{vancomycin CL (L/h)}}}{\text{MIC}}$

จากสูตร final model ในการวิจัยนี้

vancomycin clearance; CL (L/h) $= 1.66*(weight/14)^{0.75}*(eGFR/108.9)$

eGFR (ml/min/1.73 m^2) = 0.413*ส่วนสูง/ระดับ serum creatinine

สิ่งที่ทราบจากข้อมูล น้ำหนัก 44 กิโลกรัม สูง 156 เซนติเมตร ระดับ serum creatinine 0.9 มิลลิกรัม/ลิตร สามารถคำนวณ CL ดังนี้

CL (L/h) $= 1.66 *(44/14)^{0.75} *(0.413*156/0.9) = 2.58$ L/h

แทนค่าในสูตรคำนวณ AUC_{24}/MIC โดย AUC_{24}/MIC ที่ต้องการเท่ากับ 450

$$450 = \dfrac{\dfrac{\text{total vancomycin dose per day (mg)}}{2.58\ \text{L/h}}}{1\ \text{mg/L}}$$

Total vancomycin dose per day = 1161 มิลลิกรัม

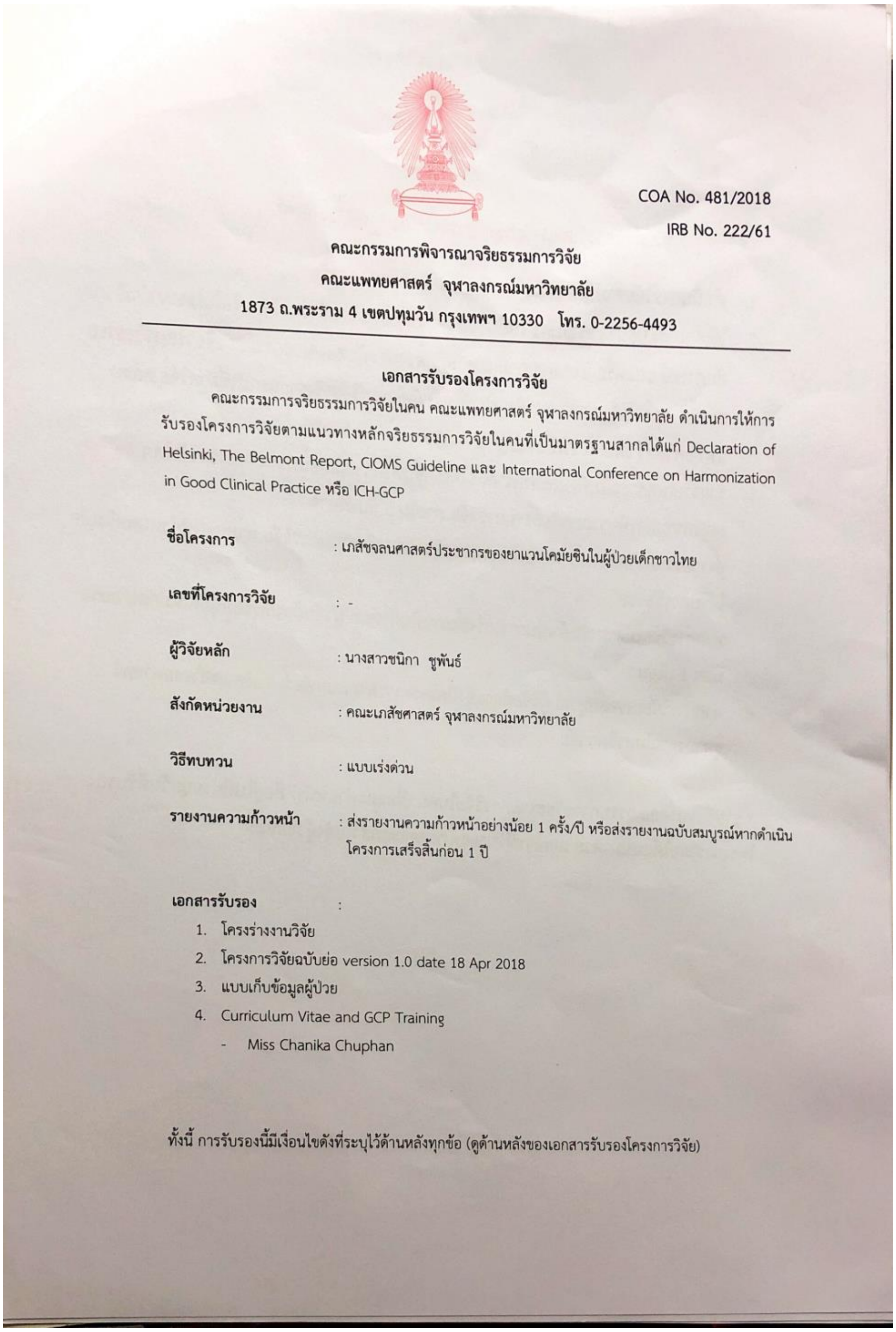
ผู้ป่วยต้องการขนาดยาประมาณ 1160 มิลลิกรัม/วัน

ขนาดยาทุก 8 ชั่วโมง = 1161 มิลลิกรัม/ 8 ชั่วโมง = 145.1 มิลลิกรัม

หากต้องการบริหารยา vancomycin ทุก 8 ชั่วโมง ผู้ป่วยควรได้รับยาประมาณ 150 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง

ภาคผนวก ข เอกสารรับรองจริยธรรมวิจัย

1) โครงการวิจัยจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมวิจัยในมนุษย์จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ฉบับภาษาไทย



COA No. 481/2018

IRB No. 222/61

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1873 ถ.พระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4493

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยเด็กชาวไทย

เลขที่โครงการวิจัย : -

ผู้วิจัยหลัก : นางสาวชนิกา ชูพันธ์

สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีทบทวน : แบบเร่งด่วน

รายงานความก้าวหน้า : ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี

เอกสารรับรอง :

1. โครงร่างงานวิจัย
2. โครงการวิจัยฉบับย่อ version 1.0 date 18 Apr 2018
3. แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย
4. Curriculum Vitae and GCP Training
   - Miss Chanika Chuphan

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

- Assist.Prof. Thitima Wattanavijitkul, Ph.D.
- Assoc.Prof. Thanyawee Puthanakit, M.D.

ลงนาม ....

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ อภิชัย วสุรัตน์)
รองประธานปฏิบัติหน้าที่แทนประธาน
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

ลงนาม..

(รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา)
กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการปฏิบัติหน้าที่แทนเลขานุการ
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

วันที่รับรอง : 22 พฤษภาคม 2561

วันหมดอายุ : 21 พฤษภาคม 2562

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

นักวิจัยทุกท่านที่ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยต้องปฏิบัติดังต่อไปนี้

1. ดำเนินการวิจัยตามที่ระบุไว้ในโครงร่างการวิจัยอย่างเคร่งครัด
2. ใช้เอกสารแนะนำอาสาสมัคร ใบยินยอม (และเอกสารเชิญเข้าร่วมวิจัยหรือใบโฆษณาถ้ามี) แบบสัมภาษณ์ และหรือ แบบสอบถาม เฉพาะที่มีตราประทับของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมเท่านั้น และส่งสำเนาเอกสารดังกล่าวที่ใช้กับผู้เข้าร่วมวิจัยจริงรายแรกมาที่ฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ เพื่อเก็บไว้เป็นหลักฐาน
3. รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกิดขึ้นหรือการเปลี่ยนแปลงกิจกรรมวิจัยใดๆ ต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย ภายใน 5 วันทำการ
4. ส่งรายงานความก้าวหน้าต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย ตามเวลาที่กำหนดหรือเมื่อได้รับการร้องขอ
5. หากการวิจัยไม่สามารถดำเนินการเสร็จสิ้นภายในกำหนด ผู้วิจัยต้องยื่นขออนุมัติใหม่ก่อน อย่างน้อย 1 เดือน
6. หากการวิจัยเสร็จสมบูรณ์ ผู้วิจัยต้องแจ้งปิดโครงการตามแบบฟอร์มของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

* รายชื่อของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน (ชื่อและตำแหน่ง) ที่อยู่ในที่ประชุมวันที่รับรองโครงการวิจัยได้แนบมาด้วย เอกสารที่รับรองทั้งหมดจะถูกส่งไปยังผู้วิจัยหลัก

2) เอกสารรับรองโครงการวิจัยจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมวิจัยในมนุษย์คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ฉบับภาษาอังกฤษ

COA No. 481/2018

IRB No. 222/61

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD

Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

1873 Rama 4 Road, Patumwan, Bangkok 10330, Thailand, Tel 662-256-4493

Certificate of Approval

The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, has approved the following study which is to be carried out in compliance with the International guidelines for human research protection as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline and International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

Study Title : Population pharmacokinetics of vancomycin in Thai pediatric patients

Study Code : -

Principal Investigator : Miss Chanika Chuphan

Affiliation of PI : Faculty of Pharmaecutical Sciences, Chulalongkorn University.

Review Method : Expedited

Continuing Report : At least once annually or submit the final report if finished.

Document Reviewed :

1. Research Proposal
2. Protocol Synopsis version 1.0 date 18 Apr 2018
3. Case Record Form
4. Curriculum Vitae and GCP Training
    - Miss Chanika Chuphan

Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)

- Assist.Prof. Thitima Wattanavijitkul, Ph.D.
- Assoc.Prof. Thanyawee Puthanakit, M.D.

Signature ....A. Vasuratna....	Signature ....Supeecha....
(Assistant Professor Apichai Vasuratna MD)	(Associate Professor Supeecha Wittayalertpanya)
Vice-Chairman, Acting Chairman	Member and Assistant Secretary, Acting Secretary
The Institutional Review Board	The Institutional Review Board

Date of Approval : May 22, 2018

Approval Expire Date : May 21, 2019

Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)

All approved investigators must comply with the following conditions:

1. Strictly conduct the research as required by the protocol;
2. Use only the information sheet, consent form (and recruitment materials, if any), interview outlines and/or questionnaires bearing the Institutional Review Board's seal of approval ; and return one copy of such documents of the first subject recruited to the Institutional Review Board (IRB) for the record;
3. Report to the Institutional Review Board any serious adverse event or any changes in the research activity within five working days;
4. Provide reports to the Institutional Review Board concerning the progress of the research upon the specified period of time or when requested;
5. If the study cannot be finished within the expire date of the approval certificate, the investigator is obliged to reapply for approval at least one month before the date of expiration.
6. If the research project is completed, the researcher must be form the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

* A list of the Institutional Review Board members (names and positions) present at the meeting of Institutional Review Board on the date of approval of this study has been attached. All approved documents will be forwarded to the principal investigator.

3) เอกสารอนุมัติเก็บข้อมูล ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร

สภากาชาดไทย
The Thai Red Cross Society

ที่ จพ.นก. 3638 / 2561

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
1873 ถนนพระรามที่ 4
แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน
กรุงเทพฯ 10330

4 กรกฎาคม 2561

เรื่อง ยินดีให้นิสิตเข้าทำวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เรียน **คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

อ้างถึง หนังสือที่ ศธ 0512.14 บศ.151/2561 ลงวันที่ 30 มีนาคม 2561

ตามหนังสือที่อ้างถึง คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แจ้งว่า **นางสาวชนิกา ชูพันธ์** นิสิตหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ชั้นปีที่ 2 ได้จัดทำโครงร่างวิทยานิพนธ์เรื่อง "เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยเด็กชาวไทย" และในการนี้ ได้ขออนุญาตให้นิสิตเข้ามาเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ และผลทางห้องปฏิบัติการ โดยจะดำเนินการศึกษาในผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ดังรายละเอียดแจ้งแล้ว นั้น

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พิจารณาแล้ว **ไม่ขัดข้อง** ยินดีให้ดำเนินการตามที่ขอมาโดยติดต่อประสานงานได้ที่ ฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ โทรศัพท์ 0-2256-4000 ต่อ 92089 ฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ โทรศัพท์ 0-2256-4661 ศูนย์ห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ฯ โทรศัพท์ 0-2256-4000 ต่อ 3573 อนึ่ง ก่อนเข้าเก็บข้อมูล ขอให้นำบัตรประจำตัวนิสิตหรือบัตรประจำตัวประชาชน พร้อมหนังสือฉบับนี้ มาติดต่อขอรับบัตรประจำตัวผู้เก็บข้อมูล ณ กลุ่มธุรการประสานงาน ฝ่ายเลขานุการ ตึกธนาคารกรุงเทพ ชั้นล่าง (ห้องเลขที่ 105)

จึงเรียนมาเพื่อทราบ

ขอแสดงความนับถือ

(ศาสตราจารย์นายแพทย์สุเทพ กลชาญวิทย์)
รองผู้อำนวยการฯ ฝ่ายการแพทย์และวิจัย
ปฏิบัติการแทน ผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

งานเลขานุการกิจ ฝ่ายเลขานุการ
ติดต่อประสานงาน : เบญจพร กระจ่างพจน์ โทรศัพท์ : 0-2256-4999 ต่อ 603 โทรสาร : 0-2256-4588

ภาคผนวก ค แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย

Case Report Form **PID** [___][___][___]

Part 1 : Eligibility Checklist

Initial _ _ HN : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ DOB : _ _ / _ _ / 25_ _ SEX : ☐ M ☐ F

AN : _ _ _ _ _ _ _ _ _ AGE : _ _ yr _ _ mo Vancomycin level : ☐ Y ☐ N

Admission date : _ _ / _ _ / 25_ _ D/C : _ _ / _ _ / 25_ _ Outcome : ☐ Survived ☐ Died ☐ Refer

Ht : _ _ _ cm Wt : _ _ . _ kg Scr : _ . _ _ mg/dL on date : _ _ / _ _ / 25_ _ eGFR _ _ _ mL/min/1.73m^2

RRT : ☐ Y ☐ N If Y, RRT type : ☐ HD ☐ PD ☐ CVVH ☐ CVVHD ☐ Oth : ....

Check to confirm patient meets each criterion	Y	N
Age 1 month to 18 years	☐	☐
NO PD, HD / GFR not less than 15 mL/min per 1.73 m^2	☐	☐
Data sufficiency	☐	☐

Part 2 : Clinical data

Underlying disease : ☐ Y (Check all that apply) ☐ N

☐ Chronic pulmonary disease ☐ Thalassemia ☐ Immunodeficiency ☐ Malignancy

☐ Chronic cardiac disease ☐ Liver cirrhosis ☐ Bed ridden ☐ Mental retardation

☐ Oth..

If cancer is diagnosed, please specify

- Solid malignancy ☐ Y ☐ N
  - ☐ Neuroblastoma ☐ Ewing sarcoma ☐ Nephroblastoma
  - ☐ Osteosarcoma ☐ Medulloblastoma ☐ Hepatoblastoma
  - ☐ Rhabdomyosarcoma ☐ Oth...
- Hematologic malignancy ☐ Y ☐ N
  - ☐ Acute lymphoblastic leukemia ☐ Juvenile myelomonocytic leukemia
  - ☐ Acute myeloblastic leukemia ☐ lymphoma
  - ☐ Oth...

Principle diagnosis (ICD10) : _ - _ _ _

Part 3 : Microbiological data : Availability ☐ Y ☐ N

Bacterial species isolated : ☐ *S. aureus* ☐ MRSA ☐ Coagulase negative Staphylococci ☐ *Streptococcus spp.*

☐ *E. faecium* ☐ *E. faecalis* ☐ *S .pneumoniae* ☐ Oth : ....

Source : ☐ Blood ☐ CSF ☐ Bile ☐ Urine ☐ Sputum ☐ Tip-catheter ☐ Pus/wound

☐ Peritoneal fluid ☐ Body fluid ☐ Oth : ....

MIC : _ . _ _ mg/L

Part 4 : Vancomycin treatment

Indication : ☐ Empirical treatment ☐ Bacteremia ☐ Osteomyelitis ☐ Pneumonia ☐ Febrile neutropenia

☐ Meningitis ☐ Endocarditis ☐ Myocarditis ☐ Cellulitis ☐ Other ....

Vancomycin start date : _ _ / _ _ / 25_ _ stop date : _ _ / _ _ / 25_ _

Vancomycin DOSE

Dose date _ _ / _ _ / _ _ time _ _ : _ _ IV _ _ _ _ mg infuse _ . _ hr Q _ _ h

....

Dose ....

....

Date complete: _ _ / _ _ /2561 V1-7/7/61

Case Report Form **PID** [___][___][___]

Vancomycin DOSE (cont.)

Dose date __ __ / __ __ / __ __ time __ __ : __ __ IV __ __ __ __ mg infuse __ . __ hr Q __ __ h

....

Dose ....

....

Dose ....

....

Dose ....

....

Vancomycin LEVELS

» Sampling date: __ __ / __ __ / __ __ time __ __ : __ __ ☐ actual ☐ estimate ☐ N/A **Level** : __ __ . __ __ mg/L

Note : ....

ICU : ☐ N ☐ Y Septic shock : ☐ N ☐ Y SCr __ . __ __ mg/dL on date : __ __ / __ __ / __ __

Other meds : ☐ None ☐ Yes ☐ Amoxi/Clav ☐ Meropenem ☐ PIP/Tazo ☐ Amikacin ☐ Furosemide

☐ Spironolactone ☐ Dopamine ☐ Cyclosporine ☐ Methotrexate ☐ Tacrolimus ☐ Oths.................................

Note (ยาร่วม) : ....

» Sampling date: __ __ / __ __ / __ __ time __ __ : __ __ ☐ actual ☐ estimate ☐ N/A **Level** : __ __ . __ __ mg/L

Note : ....

ICU : ☐ N ☐ Y Septic shock : ☐ N ☐ Y SCr __ . __ __ mg/dL on date : __ __ / __ __ / __ __

Other meds : ☐ None ☐ Yes ☐ Amoxi/Clav ☐ Meropenem ☐ PIP/Tazo ☐ Amikacin ☐ Furosemide

☐ Spironolactone ☐ Dopamine ☐ Cyclosporine ☐ Methotrexate ☐ Tacrolimus ☐ Oths.................................

Note (ยาร่วม) : ....

» Sampling date: __ __ / __ __ / __ __ time __ __ : __ __ ☐ actual ☐ estimate ☐ N/A **Level** : __ __ . __ __ mg/L

Note : ....

ICU : ☐ N ☐ Y Septic shock : ☐ N ☐ Y SCr __ . __ __ mg/dL on date : __ __ / __ __ / __ __

Other meds : ☐ None ☐ Yes ☐ Amoxi/Clav ☐ Meropenem ☐ PIP/Tazo ☐ Amikacin ☐ Furosemide

☐ Spironolactone ☐ Dopamine ☐ Cyclosporine ☐ Methotrexate ☐ Tacrolimus ☐ Oths.................................

Note (ยาร่วม) : ....

» Sampling date: __ __ / __ __ / __ __ time __ __ : __ __ ☐ actual ☐ estimate ☐ N/A **Level** : __ __ . __ __ mg/L

Note : ....

ICU : ☐ N ☐ Y Septic shock : ☐ N ☐ Y SCr __ . __ __ mg/dL on date : __ __ / __ __ / __ __

Other meds : ☐ None ☐ Yes ☐ Amoxi/Clav ☐ Meropenem ☐ PIP/Tazo ☐ Amikacin ☐ Furosemide

☐ Spironolactone ☐ Dopamine ☐ Cyclosporine ☐ Methotrexate ☐ Tacrolimus ☐ Oths.................................

Note (ยาร่วม) : ....

ภาคผนวก ง ชุดคำสั่ง NONMEM

1) Control file ของ base model

```
;Model Desc:  base model IIVexponential RUVcombined

$PROB RUN# RUVcom
$INPUT C ID PATIENT TIME AMT ADDL II RATE TAD DV MDV EVID SEX AGE WT SCR HT BSA
GFR1 GFR2 AGFR1 AGFR2 CRCL1 CRCL2 FAS1 AFAS1 DOL LNDOL CA SOLIDCA HEMATOCA PIP
AMIKACIN SPI ACYCLOVIR AMPHO COLISTIN SULPER AMG VASO CALC NEPHR BETA
$DATA NEW.csv IGNORE=C
$SUBROUTINES ADVAN1 TRANS2
$PK
   TVCL=THETA(1)
   CL=TVCL*EXP(ETA(1))
   TVV=THETA(2)
   V=TVV*EXP(ETA(2))
   S1=V

$ERROR
 IPRE=F
 W1= 1
 W2= F
 IRES= DV-IPRE
 IWRE=IRES/(W1+W2)
   Y = F + W1*ERR(1) + W2*ERR(2)

$EST METHOD=1 INTERACTION PRINT=5 MAX=9999 SIG=3    MSFO=RUVcom.msf
$THETA
  (0, 1) ;[CL]
  (0, 4) ;[V]
$OMEGA
  0.04 ;[P] omega(1,1)
  0.04 ;[P] omega(2,2)
$SIGMA
```

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

```
  0.04 ;[A] sigma(1,1)
  0.04 ;[P] sigma(2,2)
$COV
$TABLE ID CL V ETA1 ETA2 PRED RES WRES IPRE IWRE CPRED CWRES PATIENT TIME AMT ADDL II RATE TAD
DV MDV EVID SEX AGE WT SCR HT BSA GFR1 GFR2 AGFR1 AGFR2 CRCL1 CRCL2 FAS1 AFAS1 DOL LNDOL CA
SOLIDCA HEMATOCA PIP
AMIKACIN SPI ACYCLOVIR AMPHO COLISTIN SULPER AMG VASO CALC NEPHR BETA ONEHEADER NOPRINT
FILE=RUVcom.tab
$TABLE ID TIME CL V ONEHEADER NOPRINT FILE=PATABRUVcom
$TABLE ID AGE WT SCR HT BSA GFR1 GFR2 AGFR1 AGFR2 CRCL1 CRCL2 FAS1 AFAS1 DOL LNDOL
ONEHEADER NOPRINT FILE=COTABRUVcom
$TABLE ID CA SOLIDCA HEMATOCA PIP AMIKACIN SPI ACYCLOVIR AMPHO COLISTIN SULPER AMG VASO CALC
NEPHR BETA ONEHEADER NOPRINT FILE=CATABRUVcom
$TABLE ID PRED RES WRES IPRE IWRE CPRED CWRES ONEHEADER NOPRINT FILE=SDTABRUVcom
$TABLE ID CL V FIRSTONLY NOAPPEND NOPRINT FILE=RUVcom.par
$TABLE ID ETA1 ETA2  FIRSTONLY NOAPPEND NOPRINT FILE=RUVcom.eta
```

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2) Control file ของ full model

```
;Model Desc: Full model

$PROB RUN# 14-fullmodel
$INPUT C ID PATIENT TIME AMT ADDL II RATE TAD DV MDV EVID SEX AGE WT SCR HT BSA
GFR1 GFR2 AGFR1 AGFR2 CRCL1 CRCL2 FAS1 AFAS1 DOL LNDOL CA SOLIDCA HEMATOCA PIP
AMIKACIN SPI ACYCLOVIR AMPHO COLISTIN SULPER AMG VASO CALC NEPHR BETA
$DATA NEW.csv IGNORE=C
$SUBROUTINES ADVAN1 TRANS2
$PK
  TVCL=THETA(1)*((WT/14)**0.75)*(GFR1/108.9)*(1+(THETA(3)*VASO))*((AGE/3.5)**THETA(4))
  CL=TVCL*EXP(ETA(1))
  TVV=(THETA(2)*(WT/14))
  V=TVV*EXP(ETA(2))
  S1=V

$ERROR
 IPRE=F
 W1= 1
 W2= F
 IRES= DV-IPRE
 IWRE=IRES/(W1+W2)
  Y = F + W1*ERR(1) + W2*ERR(2)

$EST METHOD=1 INTERACTION PRINT=5 MAX=9999 SIG=3    MSFO=14-fullmodel.msf
$THETA
  (0, 1) ;[CL]
  (0, 4) ;[V]
  0.1 ;theta(3) VAso on CL
  0.1 ;theta(4) Age on CL
$OMEGA
  0.04 ;[P] omega(1,1)
  0.04 ;[P] omega(2,2)
```

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

```
$SIGMA
 0.04 ;[A] sigma(1,1)
 0.04 ;[P] sigma(2,2)
$COV
$TABLE ID ETA1 ETA2 PRED RES WRES IPRE IWRE CPRED CWRES PATIENT TIME AMT ADDL II RATE TAD DV
MDV EVID SEX AGE WT SCR HT BSA GFR1 GFR2 AGFR1 AGFR2 CRCL1 CRCL2 FAS1 AFAS1 DOL LNDOL CA
SOLIDCA HEMATOCA PIP
AMIKACIN SPI ACYCLOVIR AMPHO COLISTIN SULPER AMG VASO CALC NEPHR BETA ONEHEADER NOPRINT
FILE=14-fullmodel.tab
$TABLE ID TIME CL V ONEHEADER NOPRINT FILE=PATAB14-fullmodel
$TABLE ID AGE WT SCR HT BSA GFR1 GFR2 AGFR1 AGFR2 CRCL1 CRCL2 FAS1 AFAS1 DOL LNDOL
ONEHEADER NOPRINT FILE=COTAB14-fullmodel
$TABLE ID CA SOLIDCA HEMATOCA PIP AMIKACIN SPI ACYCLOVIR AMPHO COLISTIN SULPER AMG VASO CALC
NEPHR BETA ONEHEADER NOPRINT FILE=CATAB14-fullmodel
$TABLE ID PRED RES WRES IPRE IWRE CPRED CWRES ONEHEADER NOPRINT FILE=SDTAB14-fullmodel
$TABLE ID CL V FIRSTONLY NOAPPEND NOPRINT FILE=14-fullmodel.par
$TABLE ID ETA1 ETA2  FIRSTONLY NOAPPEND NOPRINT FILE=14-fullmodel.eta
```

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

3) Control file ของ final model

```
;Model Desc: Final model

$PROB RUN# 14-final
$INPUT C ID PATIENT TIME AMT ADDL II RATE TAD DV MDV EVID SEX AGE WT SCR HT BSA
GFR1 GFR2 AGFR1 AGFR2 CRCL1 CRCL2 FAS1 AFAS1 DOL LNDOL CA SOLIDCA HEMATOCA PIP
AMIKACIN SPI ACYCLOVIR AMPHO COLISTIN SULPER AMG VASO CALC NEPHR BETA
$DATA NEW.csv IGNORE=C
$SUBROUTINES ADVAN1 TRANS2
$PK
   TVCL=THETA(1)*((WT/14)**0.75)*(GFR1/108.9)
   CL=TVCL*EXP(ETA(1))
   TVV=(THETA(2)*(WT/14))
   V=TVV*EXP(ETA(2))
   S1=V

$ERROR
 IPRE=F
 W1= 1
 W2= F
 IRES= DV-IPRE
 IWRE=IRES/(W1+W2)
   Y = F + W1*ERR(1) + W2*ERR(2)

$EST METHOD=1 INTERACTION PRINT=5 MAX=9999 SIG=3    MSFO=14-final.msf
$THETA
  (0, 1) ;[CL]
  (0, 4) ;[V]

$OMEGA
  0.04 ;[P] omega(1,1)
  0.04 ;[P] omega(2,2)
$SIGMA
  0.04 ;[A] sigma(1,1)
  0.04 ;[P] sigma(2,2)
```

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

```
$COV
$TABLE ID CL V ETA1 ETA2 PRED RES WRES IPRE IWRE CPRED CWRES PATIENT TIME AMT ADDL II RATE TAD DV MDV
EVID SEX AGE WT SCR HT BSA GFR1 GFR2 AGFR1 AGFR2 CRCL1 CRCL2 FAS1 AFAS1 DOL LNDOL CA SOLIDCA
HEMATOCA PIP
AMIKACIN SPI ACYCLOVIR AMPHO COLISTIN SULPER AMG VASO CALC NEPHR BETA ONEHEADER NOPRINT FILE=14-
final.tab
$TABLE ID TIME CL V ONEHEADER NOPRINT FILE=PATAB14-final
$TABLE ID AGE WT SCR HT BSA GFR1 GFR2 AGFR1 AGFR2 CRCL1 CRCL2 FAS1 AFAS1 DOL LNDOL ONEHEADER
NOPRINT FILE=COTAB14-final
$TABLE ID CA SOLIDCA HEMATOCA PIP AMIKACIN SPI ACYCLOVIR AMPHO COLISTIN SULPER AMG VASO CALC NEPHR
BETA ONEHEADER NOPRINT FILE=CATAB14-final
$TABLE ID PRED RES WRES IPRE IWRE CPRED CWRES ONEHEADER NOPRINT FILE=SDTAB14-final
$TABLE ID CL V FIRSTONLY NOAPPEND NOPRINT FILE=14-final.par
$TABLE ID ETA1 ETA2  FIRSTONLY NOAPPEND NOPRINT FILE=14-final.eta
```

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บรรณานุกรม

1. Phokhaphan P, Tingpej P, Apisarnthanarak A, Kondo S. Prevalence and antibiotic susceptibility of methicillin resistance *Staphylococcus aureus*, collected at Thammasat university hospital, Thailand, August 2012-July 2015. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2017;48(2):351-9.

2. ภาณุมาศ ภูมาศ, ตวงรัตน์ โพธะ, วิษณุ ธรรมลิขิตกุล, อาทร ริ้วไพทูลย์, ภูษิต ประคองสาย, สุพล ลิมวัฒนานนท์. ผลกระทบด้านสุขภาพและเศรษฐศาสตร์จากการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย : การศึกษาเบื้องต้น. วารสารวิจัยกระทรวงสาธารณสุข. 2555;6(3):352-60.

3. World Health Organization. Antimicrobial resistance global report on surveillance 2014. France: WHO Press; 2014.

4. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis. 2011;52(3):e18-55.

5. Bauer LA. Applied clinical pharmacokinetics. 3th ed. New York: McGrawHill education; 2014.

6. National Antimicrobial Resistance Surveillance center Thailand. Percentage of susceptible organisms isolated from all specimen: 61 hospital Jan-Jun 2017 [online].2017 [cited 2017 Dec 9]. Available from: http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms/2017/6/Jan-Jun2017-All.pdf.

7. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinet. 2004;43(13):925-42.

8. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. Clin Infect Dis. 2011;52(8):975-81.

9. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 2009;66(1):82-98.

10. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. Clin Infect Dis. 2011;52(3):285-92.

11. Ploessl C, White C, Manasco K. Correlation of a vancomycin pharmacokinetic model and trough serum concentrations in pediatric patients. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(10):e244-7.

12. Kishk OA, Lardieri AB, Heil EL, Morgan JA. Vancomycin AUC/MIC and corresponding troughs in a pediatric population. J Pediatr Pharmacol Ther. 2017;22(1):41-7.

13. Tkachuk S, Collins K, Ensom MHH. The relationship between vancomycin trough concentrations and AUC/MIC ratios in pediatric patients: a qualitative systematic review. Paediatr Drugs. 2018;20(2):153-64.

14. Yukawa E. Population-based investigations of drug relative clearance using nonlinear mixed-effect modelling from information generated during the routine clinical care of patients. J Clin Pharm Ther. 1999;24(2):103-13.

15. Seay RE, Brundage RC, Jensen PD, Schilling CG, Edgren BE. Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. Clin Pharmacol Ther. 1994;56(2):169-75.

16. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. Ther Drug Monit. 1998;20(6):612-8.

17. Grimsley C, Thomson AH. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;81(3):F221-7.

18. de Hoog M, Schoemaker RC, Mouton JW, van den Anker JN. Vancomycin population pharmacokinetics in neonates. Clin Pharmacol Ther. 2000;67(4):360-7.

19. Wrishko RE, Levine M, Khoo D, Abbott P, Hamilton D. Vancomycin pharmacokinetics and Bayesian estimation in pediatric patients. Ther Drug Monit. 2000;22(5):522-31.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

20. Capparelli EV, Lane JR, Romanowski GL, McFeely EJ, Murray W, Sousa P, et al. The influences of renal function and maturation on vancomycin elimination in newborns and infants. J Clin Pharmacol. 2001;41(9):927-34.

21. Kimura T, Sunakawa K, Matsuura N, Kubo H, Shimada S, Yago K. Population pharmacokinetics of arbekacin, vancomycin, and panipenem in neonates. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(4):1159-67.

22. Anderson BJ, Allegaert K, Van den Anker JN, Cossey V, Holford NH. Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance. Br J Clin Pharmacol. 2007;63(1):75-84.

23. Lo YL, van Hasselt JG, Heng SC, Lim CT, Lee TC, Charles BG. Population pharmacokinetics of vancomycin in premature Malaysian neonates: identification of predictors for dosing determination. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(6):2626-32.

24. Marques-Minana MR, Saadeddin A, Peris JE. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in neonates. A new proposal of initial dosage guideline. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(5):713-20.

25. Oudin C, Vialet R, Boulamery A, Martin C, Simon N. Vancomycin prescription in neonates and young infants: toward a simplified dosage. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011;96(5):F365-70.

26. Stockmann C, Sherwin CM, Zobell JT, Lubsch L, Young DC, Olson J, et al. Population pharmacokinetics of intermittent vancomycin in children with cystic fibrosis. Pharmacotherapy. 2013;33(12):1288-96.

27. Zhao W, Zhang D, Fakhoury M, Fahd M, Duquesne F, Storme T, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of vancomycin in children with malignant hematological disease. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(6):3191-9.

28. Guilhaumou R, Marsot A, Dupouey J, Galambrun C, Boulamery A, Coze C, et al. Pediatric patients with solid or hematological tumor disease: vancomycin population pharmacokinetics and dosage optimization. Ther Drug Monit. 2016;38(5):559-66.

29. Lanke S, Yu T, Rower JE, Balch AH, Korgenski EK, Sherwin CM. AUC-guided vancomycin dosing in adolescent patients with suspected sepsis. J Clin Pharmacol. 2017;57(1):77-84.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

30. Liu T, Deng C, Cheng D, Zhou T, Lu H, Wei W, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Chinese pediatric patients. Int J Clin Pharmacol Ther. 2017;55(6):509-16.

31. Zane NR, Reedy MD, Gastonguay MR, Himebauch AS, Ramsey EZ, Topjian AA, et al. A population pharmacokinetic analysis to study the effect of therapeutic hypothermia on vancomycin disposition in children resuscitated from cardiac arrest. Pediatr Crit Care Med. 2017;18(7):e290-e7.

32. Abdel HO, Al Omar S, Nazer LH, Mubarak S, Le J. Vancomycin pharmacokinetics and predicted dosage requirements in pediatric cancer patients. J Oncol Pharm Pract. 2016;22(3):448-53.

33. Le J, Bradley JS, Murray W, Romanowski GL, Tran TT, Nguyen N, et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(4):e155-63.

34. Le J, Vaida F, Nguyen E, Adler-Shohet FC, Romanowski G, Kim J, et al. Population-based pharmacokinetic modeling of vancomycin in children with renal insufficiency. J Pharmacol Clin Toxicol. 2014;2(1):1017-26.

35. Le J, Capparelli EV, Wahid U, Wu YS, Romanowski GL, Tran TM, et al. Bayesian estimation of vancomycin pharmacokinetics in obese children: Matched case-control study. Clin Ther. 2015;37(6):1340-51.

36. Avedissian SN, Bradley E, Zhang D, Bradley JS, Nazer LH, Tran TM, et al. Augmented renal clearance using population-based pharmacokinetic modeling in critically ill pediatric patients. Pediatr Crit Care Med. 2017;18(9):e388-e94.

37. Kloprogge F, Hill LF, Booth J, Klein N, Irwin AD, Dixon G, et al. Revising pediatric vancomycin dosing accounting for nephrotoxicity in a pharmacokinetic-pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(5).

38. Moffett BS, Ivaturi V, Morris J, Akcan Arikan A, Dutta A. Population pharmacokinetic assessment of vancomycin dosing in the large pediatric patient. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(4).

39. Moffett BS, Resendiz K, Morris J, Akcan-Arikan A, Checchia PA. Population pharmacokinetics of vancomycin in the pediatric cardiac surgical population. J Pediatr Pharmacol Ther. 2019;24(2):107-16.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

40. Moffett BS, Morris J, Munoz F, Arikan AA. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in pediatric continuous renal replacement therapy. Eur J Clin Pharmacol. 2019.

41. Le J, Ny P, Capparelli E, Lane J, Ngu B, Muus R, et al. Pharmacodynamic characteristics of nephrotoxicity associated with vancomycin use in children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2015;4(4):e109-16.

42. Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses. Clin Pharmacokinet. 2012;51(1):1-13.

43. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(5):798-806.

44. Pottel H, Hoste L, Martens F. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. Pediatr Nephrol. 2012;27(6):973-9.

45. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol. 2009;20(3):629-37.

46. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(11):1832-43.

47. U.S. National Library of medicine. Vancomycin 2017 [updated 2017 Dec 30; cited 2018 Jan 5]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/vancomycin#section=Top.

48. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. Clin Pharmacokinet. 1986;11(4):257-82.

49. Hirata S, Matoba M, Izumi S, Furukubo T, Ota M, Fujita M, et al. Elevated serum vancomycin concentrations after oral administration in a hemodialysis patient with pseudomembranous colitis. Rinsho yakuri. 2003;34(3):87-90.

50. Yamazaki S, Nakamura H, Yamagata S, Miura G, Hattori N, Shinozaki K, et al. Unexpected serum level of vancomycin after oral administration in a patient with severe colitis and renal insufficiency. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009;47(11):701-6.

51. Yamazaki S, Suzuki T, Suzuki T, Takatsuka H, Ishikawa M, Hattori N, et al. An extremely high bioavailability of orally administered vancomycin in a patient with severe colitis and renal insufficiency. J Infect Chemother. 2017;23(12):848-51.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

52. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. Clinical Infectious Diseases. 2006;42(Supplement_1):S35-S9.

53. Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44(5):1356-8.

54. Kirby WM, Divelbiss CL. Vancomycin; clinical and laboratory studies. Antibiot Annu. 1956:107-17.

55. Al-Kofide H, Zaghloul I, Al-Naim L. Pharmacokinetics of vancomycin in adult cancer patients. J Oncol Pharm Pract. 2010;16(4):245-50.

56. Lexi-drugs online. Vancomycin: Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2019 [Available from: https://online.lexi.com.

57. Rodieux F, Wilbaux M, van den Anker JN, Pfister M. Effect of kidney function on drug kinetics and dosing in neonates, infants, and children. Clin Pharmacokinet. 2015;54(12):1183-204.

58. Goyal VK. Changes with age in the human kidney. Exp Gerontol. 1982;17(5):321-31.

59. Cies JJ, Moore WS, 2nd, Nichols K, Knoderer CA, Carella DM, Chopra A. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of vancomycin in neonates on extracorporeal life support. Pediatr Crit Care Med. 2017;18(10):977-85.

60. Schaible DH, Rocci ML, Jr., Alpert GA, Campos JM, Paul MH, Polin RA, et al. Vancomycin pharmacokinetics in infants: relationships to indices of maturation. Pediatr Infect Dis. 1986;5(3):304-8.

61. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics. Vancomycin. In depth answers [database on the Internet] 2018 [cited 2018 March 1]. Available from: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.

62. da Silva Alves GC, da Silva SD, Frade VP, Rodrigues D, Baldoni AO, de Castro WV, et al. Determining the optimal vancomycin daily dose for pediatrics: a meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73(11):1341-53.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

63. Benefield EC, Hagemann TM, Allen HC, Farmer K, Burton ME, Chavez-Bueno S, et al. Vancomycin dosing and pharmacokinetics in postoperative pediatric cardiothoracic surgery patients. J Pediatr Pharmacol Ther. 2016;21(1):66-74.

64. Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. Br J Clin Pharmacol. 1991;32(6):669-70.

65. Food and Drug Administration. Guidance for industry population pharmacokinetics [Internet] 1999 [cited 2018 Jan 29]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/UCM072137.pdf.

66. Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to population pharmacokinetic pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models. New Jersey: John Wiley & Sons; 2014.

67. Stewart CF, Hampton EM. Effect of maturation on drug disposition in pediatric patients. Clin Pharm. 1987;6(7):548-64.

68. Guignard JP, Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? Pediatrics. 1999;103(4):e49.

69. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Supp. 2013;3(1):1-150.

70. Hirai K, Ihara S, Kinae A, Ikegaya K, Suzuki M, Hirano K, et al. Augmented renal clearance in pediatric patients with febrile neutropenia associated with vancomycin clearance. Ther Drug Monit. 2016;38(3):393-7.

71. Shimada I, Iwata C, Taga S, Teramachi H, Nomura M, Miyamoto K, et al. Enhanced renal clearance of vancomycin in rats with carcinogen-induced osteosarcoma. Anticancer Res. 2012;32(3):823-9.

72. Diaz R, Afreixo V, Ramalheira E, Rodrigues C, Gago B. Evaluation of vancomycin MIC creep in methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections-a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2018;24(2):97-104.

73. Aarons L, Ogungbenro K. Optimal design of pharmacokinetic studies. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010;106(3):250-5.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

74. Tam VH, Kabbara S, Yeh RF, Leary RH. Impact of sample size on the performance of multiple-model pharmacokinetic simulations. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(11):3950-2.

75. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.

76. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics. 1976;58(2):259-63.

77. Dhont E, Van Der Heggen T, De Jaeger A, Vande Walle J, De Paepe P, De Cock PA. Augmented renal clearance in pediatric intensive care: are we undertreating our sickest patients? Pediatr Nephrol. 2018.

78. Van Der Heggen T, Dhont E, Peperstraete H, Delanghe JR, Vande Walle J, De Paepe P, et al. Augmented renal clearance: a common condition in critically ill children. Pediatr Nephrol. 2019;34(6):1099-106.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวชนิกา ชูพันธ์
วัน เดือน ปี เกิด	11 ธันวาคม 2530
สถานที่เกิด	จังหวัดกระบี่
วุฒิการศึกษา	ปริญญาตรีเภสัชศาสตรบัณฑิต จากมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา ในปี พ.ศ.2554 เริ่มทำงานที่โรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี เมื่อในปี พ.ศ.2555 และบรรจุรับราชการตำแหน่งเภสัชกรปฏิบัติการในปี พ.ศ.2558 ประจำแผนกจ่ายยาผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี
ที่อยู่ปัจจุบัน	21/36 หมู่ 8 ต.หนองปลาไหล อ.บางละมุง จ.ชลบุรี 20150 E-mail: chanikachuphan@gmail.com

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY