



การศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของขนาดยา meropenem ตามเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ใน
ผู้ป่วยวิกฤตภาวะพิษเหตุติดเชื้อ หรือภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ



โดย
นางสาวสุภาพร คชายั่งยืน

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2565

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร

การศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของขนาดยา meropenem ตามเภสัชจลนศาสตร์และเภสัช
พลศาสตร์ในผู้ป่วยวิกฤตภาวะพิษเหตุติดเชื้อ หรือภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ



โดย
นางสาวสุภาพร คชายังยืน

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต
มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2565
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร

CLINICAL OUTCOMES OF PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC
MEROPENEM DOSING IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH SEPSIS OR SEPTIC
SHOCK



By
MISS Supaporn KACHAYANGYUEN

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for Master of Pharmacy CLINICAL PHARMACY

Silpakorn University

Academic Year 2022

Copyright of Silpakorn University

หัวข้อ การศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของขนาดยา meropenem ตามเภสัช
จลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยวิกฤตภาวะพิษเหตุติดเชื้อ
หรือภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ

โดย นางสาวสุภาพร คชายั่งยืน

สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วีรยุทธ์ แซ่ลิ่ม

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ ดร. พรวัลย์ บุญเมือง

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

.....คุณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนวย)

พิจารณาเห็นชอบโดย

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. วสันต์ กาศดับ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วีรยุทธ์ แซ่ลิ่ม)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ ดร. พรวัลย์ บุญเมือง)

.....ผู้ทรงคุณวุฒิภายใน
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ปิยรัตน์ พิมพ์สี)

630820014 : เกสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโท

คำสำคัญ : เมอโรเพนิม, การติดเชื้อแบคทีเรีย, mSOFA score, ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ, ภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ

นางสาว สุภาพร คชยั้งยืน: การศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของขนาดยา meropenem ตามเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยวิกฤตภาวะพิษเหตุติดเชื้อ หรือภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วีรยุทธ์ แซ่ลิ้ม

การวิจัยที่รวดเร็วและการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วย ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) และภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ (septic shock) ช่วยลดอัตราการเสียชีวิต โดยยา meropenem เป็นยาที่ครอบคลุมเชื้อกว้างจึงมีการนำมาใช้ในผู้ป่วย sepsis และ septic shock ซึ่งขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมควรเป็นขนาดยาที่ได้เป้าหมายพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบคะแนน mSOFA score อัตราการตายที่ 14 และ 28 วัน และผลลัพธ์ทางคลินิกของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการกำหนดขนาดยา meropenem (prospective group) กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาตามแบบแผนปกติ (retrospective group) ในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ quasi-experimental study ณ โรงพยาบาลพระพุทธบาท เปรียบเทียบ retrospective group ที่ทำการศึกษา ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2561 จนถึง เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2564 กับ prospective group ที่ทำการศึกษา ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2565 จนถึง เดือนตุลาคม พ.ศ. 2565 ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษามีจำนวน 92 ราย ซึ่งแบ่งเป็น retrospective group 46 ราย และ prospective group 46 ราย ผลการศึกษาพบคะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง อัตราการตายที่ 14 ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้น ระยะเวลาการนอนในหอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาล ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ และ ระยะเวลาการใช้ยากระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม แต่พบอัตราการตายที่ 28 วันมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดย retrospective group และ prospective group มีอัตราการตายที่ 28 วัน ร้อยละ 39.1 และ 19.6 ตามลำดับ (p-value = 0.039) เมื่อทำการวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (Survival analysis) พบ prospective group มีอัตราการตายเป็น 0.204 เท่าของ retrospective group [Hazard ratio = 0.204, p-value = 0.003, 95% confidence interval (0.071,0.585) สรุปผลการศึกษา การได้รับขนาดยา meropenem ที่เหมาะสม ซึ่งเป็นขนาดยาที่ให้ค่าเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ตามเป้าหมาย สามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock

630820014 : Major CLINICAL PHARMACY

Keyword : meropenem, bacteria infection, mSOFA score, sepsis, septic shock

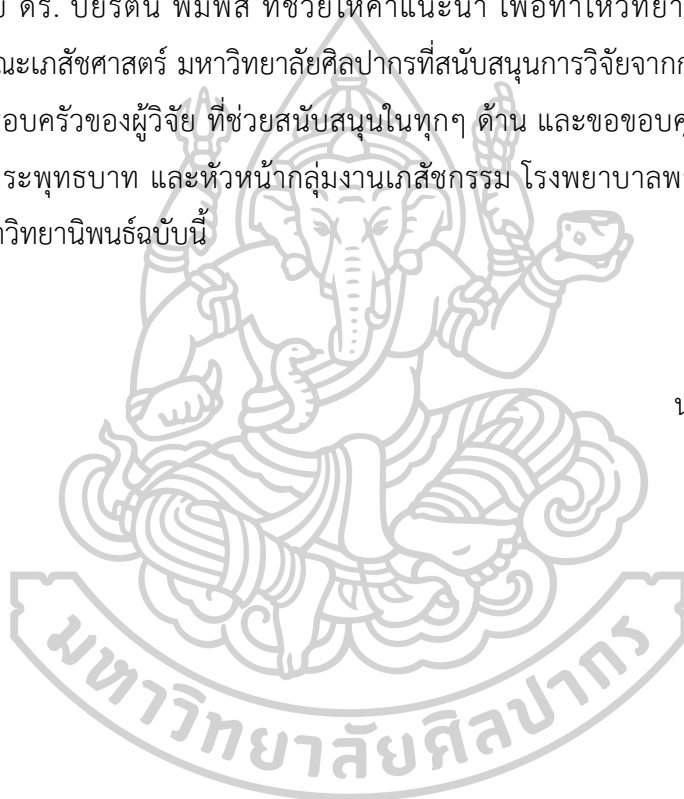
MISS Supaporn KACHAYANGYUEN : Clinical outcomes of pharmacokinetic and pharmacodynamic meropenem dosing in critically ill patients with sepsis or septic shock Thesis advisor : Assistant Professor Dr. Weerayut Saelim

Prompt diagnosis and appropriate treatment reduce mortality. Meropenem is used as empirical therapy in patients with sepsis and septic shock. The optimal dose of meropenem should be considered for target pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters. The objectives of this study was comparative delta mSOFA score, 14 and 28 day-mortality rate and clinical outcome between patients received pharmacokinetic/pharmacodynamic meropenem dosing group (prospective group) and patients received meropenem conventional dosing group (retrospective group). This quasi-experimental study was performed at Phra Phutthabat Hospital, this study was comparative study between retrospective group during January 2018 to November 2021 and prospective group during January 2022 until October 2022. A total 92 patients were enrolled (46 patients in the retrospective group and prospective group). Delta mSOFA score, 14 and 28 day-mortality rate, clinical outcome, ICU days, hospital days, ventilator days and vasopressor day were comparable between groups but the mortality rate was significantly different at 28 days. The 28 day-mortality rate of retrospective group and prospective group were 39.1% and 19.6% respectively. Survival analysis found that prospective group HR was 0.204 (p-value = 0.003, 95% confidence interval [0.071,0.585]). In conclusion, the optimal meropenem dosing were reduced mortality in patients with sepsis or septic shock that dose was provided target pharmacokinetic and pharmacodynamic.

กิตติกรรมประกาศ

ในการจัดทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สำเร็จได้ด้วยดี ต้องขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษา คือ เกสัชกร ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วีรยุทธ แซ่ลิ้ม และ เกสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.พรวลัย บุญเมือง สำหรับคำแนะนำความรู้ การคิดวิเคราะห์ และ คำแนะนำต่างๆ ตลอดจนเป็นกำลังใจ และแรงผลักดัน ทำให้เกิดงานวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ขอขอบพระคุณประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ คือ เกสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร.วสันต์ กาศีบ และขอขอบพระคุณกรรมการผู้ทรงคุณวุฒิภายในคือ เกสัชกร ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ปิยรัตน์ พิมพ์สี ที่ช่วยให้คำแนะนำ เพื่อให้วิทยานิพนธ์สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น ขอขอบคุณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากรที่สนับสนุนการวิจัยจากกองทุนวิจัย และสร้างสรรค์ ขอขอบคุณครอบครัวของผู้วิจัย ที่ช่วยสนับสนุนในทุกๆ ด้าน และขอขอบคุณ หัวหน้ากลุ่มการแพทย์ โรงพยาบาลพระพุทธบาท และหัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระพุทธบาท ที่อนุญาตให้ศึกษาข้อมูลทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

นางสาว สุภาพร คชายั่งยืน



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่ 1	1
บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์การศึกษา.....	3
1.3 สมมติฐานการศึกษา.....	4
1.4 นิยามศัพท์.....	4
1.5 ประโยชน์ที่ได้รับ.....	7
บทที่ 2	8
วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
2.1 การใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยวิกฤต.....	8
2.2 ความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้งเชื้อกับเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ พารามิเตอร์	12
2.3 Monte Carlo simulation	13
2.4 ยาต้านจุลชีพ meropenem.....	14
2.5 Etest	15
บทที่ 3	24

วิธีดำเนินการ.....	24
3.1 ขอบเขตการศึกษา.....	24
3.2 ลักษณะกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา.....	24
3.3 ขนาดกลุ่มตัวอย่าง.....	26
3.4 ขั้นตอนของการศึกษา.....	27
3.5 การเก็บข้อมูล และเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล.....	32
3.6 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล.....	32
3.7 จริยธรรมในการวิจัย.....	33
บทที่ 4.....	34
ผลการศึกษา.....	34
บทที่ 5.....	49
อภิปรายผล และสรุปผลการศึกษา.....	49
5.1 คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง.....	50
5.2 อัตราการตายที่ 14 และ 28 วัน.....	50
5.3 ผลลัพธ์ทางคลินิกอื่นๆ.....	51
5.4 การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์.....	52
สรุปผลการวิจัย.....	52
ข้อจำกัดของการศึกษา.....	53
รายการอ้างอิง.....	54
ภาคผนวก ก.....	60
ภาคผนวก ข.....	65
ภาคผนวก ค.....	67
ภาคผนวก ง.....	74
ภาคผนวก จ.....	79

ภาคผนวก ฉ..... 82

ประวัติผู้เขียน..... 85



สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 2.1 ลักษณะของยาต้านจุลชีพ	11
ตารางที่ 2.2 เกสซ์จนศาสตร์/เกสซ์พลศาสตร์ พารามิเตอร์	12
ตารางที่ 2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาขนาดยา meropenem ในผู้ป่วยวิกฤต	16
ตารางที่ 2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับ meropenem ตามขนาดที่แนะนำ	22
ตารางที่ 3.1 ค่าพารามิเตอร์ทางเกสซ์จนศาสตร์	27
ตารางที่ 3.2 การปรับขนาดยา meropenem ในช่วงการรักษาแบบ empirical therapy ตามการทำงานของไต	29
ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย	35
ตารางที่ 4.2 ข้อมูลความไวของเชื้อที่เป็นสาเหตุการก่อโรคใน retrospective group	37
ตารางที่ 4.3 ข้อมูลความไวของเชื้อที่เป็นสาเหตุการก่อโรคใน prospective group	39
ตารางที่ 4.4 ความเข้มข้นของสารในระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของจุลินทรีย์ของยา meropenem ใน retrospective group	41
ตารางที่ 4.5 ความเข้มข้นของสารในระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของจุลินทรีย์ของยา meropenem ใน prospective group	42
ตารางที่ 4.6 รายการยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษา	43
ตารางที่ 4.7 ขนาดยา ระยะเวลา และความเหมาะสมของการใช้ยา meropenem	44
ตารางที่ 4.8 ร้อยละของคะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2	45
ตารางที่ 4.9 ผลลัพธ์ทางคลินิก	46
ตารางที่ 4.10 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการตายที่ 14 วัน	47
ตารางที่ 4.11 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการตายที่ 28 วัน	47

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปภาพที่ 1 ผลของภาวะ sepsis ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านจุลชีพ..... 9

รูปภาพที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายน้ำและไขมันของยาต้านจุลชีพต่อ
เภสัชจลนศาสตร์..... 9

รูปภาพที่ 3 พยาธิสรีรวิทยา ของผู้ป่วยวิกฤตและผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา 10

รูปภาพที่ 4 กราฟ Cox proportional hazard ของอัตราการตายที่ 14 วัน..... 48

รูปภาพที่ 5 กราฟ Cox proportional hazard ของอัตราการตายที่ 28 วัน..... 48



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) และภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ (septic shock) มีอัตราการเสียชีวิตที่สูง ซึ่งพบเป็นสาเหตุการตายอันดับต้นๆในทั่วโลก โดยผู้ป่วย 25-30 % เสียชีวิตจากภาวะพิษเหตุติดเชื้อ และ 40-60% เสียชีวิตจาก septic shock[1] เกณฑ์การวินิจฉัยจาก The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic shock (sepsis-3) แนะนำให้คะแนน The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนน บ่งบอกว่าผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าติดตามรวมถึงการรักษาภาวะดังกล่าวอย่างรวดเร็ว เนื่องจากสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงกว่าร้อยละ 10[2] กรณีผู้ป่วยอยู่นอกหอผู้ป่วยวิกฤต (เช่น หอผู้ป่วยฉุกเฉินหรือหอผู้ป่วยทั่วไป) ซึ่งต้องการความรวดเร็วในการประเมิน สามารถใช้การประเมินตามเกณฑ์ quick SOFA โดยมีความสามารถพยากรณ์อัตราการเสียชีวิตได้ดีใกล้เคียงกับคะแนน SOFA แต่เกณฑ์ดังกล่าวไม่ได้ใช้ในการทดแทนการประเมินคะแนน SOFA แต่เป็นเกณฑ์เพิ่มเติมเพื่อช่วยในการประเมินผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด sepsis เบื้องต้น [3] การวัดคะแนน SOFA เป็นการประเมินผู้ป่วยตามระบบทั้งสิ้น 6 ระบบ อาจมีข้อจำกัดในส่วน of ระบบทางเดินหายใจและระบบการทำงานของตับ เนื่องจากสถานพยาบาลอาจไม่ได้ใช้ในการตรวจประจำวันเพื่อการประเมินผู้ป่วย จึงมีการนำคะแนน modified SOFA (mSOFA) มาใช้ โดยพบว่าคะแนน mSOFA สามารถทำนายการเสียชีวิตได้เช่นเดียวกับคะแนน SOFA [4] การศึกษาของ Gholipour และคณะ[5] ทำการเปรียบเทียบคะแนน mSOFA และ SOFA ในการทำนายอัตราการเสียชีวิตในหอผู้ป่วยวิกฤต พบว่าคะแนน mSOFA และ SOFA มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการวัดคะแนนแรกจับ, 24 ชั่วโมง และ 48 ชั่วโมง จึงกล่าวได้ว่าคะแนน mSOFA และ SOFA มีความแม่นยำ ความไว และความจำเพาะในการทำนายอัตราการเสียชีวิตสูง

เชื้อก่อโรคในผู้ป่วย sepsis และ septic shock มักพบเป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) พบการศึกษาของ Baharoon S และคณะ[6] ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย sepsis และ septic shock เพื่อหาสาเหตุของการเกิดโรคพบเกิดจากการติดเชื้อ nosocomial ร้อยละ 60 และ การติดเชื้อจากชุมชน (community infections) ร้อยละ 40 โดยตำแหน่งการติดเชื้อที่สำคัญได้แก่ ระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อในช่องท้อง เป็น

ต้น สำหรับในประเทศไทยพบเชื้อก่อโรคที่พบได้บ่อยคือ *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter baumannii*, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) และ *Enterococci*[7] โดยพบว่าในปัจจุบันเชื้อเหล่านี้มีพัฒนาการดื้อยามากขึ้นจากข้อมูลการดื้อยาในโรงพยาบาลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistance Surveillance, Thailand; NARST)[8] พบว่าเชื้อแกรมลบมีการดื้อต่อยาต้านจุลชีพในกลุ่ม beta-lactam ได้แก่ penicillin และ cephalosporin มากขึ้น ส่งผลให้ต้องใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenem มากขึ้น เนื่องจากสามารถครอบคลุมเชื้อได้กว้าง (broad spectrum) ในปัจจุบันมีการนำยา meropenem มาใช้ในการรักษาแบบคาดการณ์ (empirical therapy) ในผู้ป่วย sepsis และ septic shock[9] อย่างไรก็ตามปริมาณการใช้ยาในกลุ่มนี้ที่สูงขึ้นส่งผลให้มีการดื้อยาในกลุ่ม carbapenem ตามมาจึงจำเป็นต้องติดตามประสิทธิภาพการรักษาด้วยยา meropenem ในสถานการณ์เชื้อดื้อยาในปัจจุบัน รวมถึงปัจจัยอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ทางการรักษาด้วย

ผู้ป่วย sepsis และ septic shock หากได้รับการวินิจฉัยที่รวดเร็วและได้รับการรักษาที่เหมาะสมก็จะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตลงซึ่งยาที่เลือกใช้ควรเป็นยาที่ครอบคลุมเชื้อกว้างและมีขนาดยาที่เหมาะสม ซึ่งขนาดยาที่เหมาะสมของผู้ป่วยจะขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญ 2 ประการได้แก่ ปริมาณการกระจายยา (volume of distribution:Vd) และการกำจัดยาทางไต (renal clearance) รวมถึงภาวะดื้อยาของเชื้อ โดยพบว่าผู้ป่วยดังกล่าวมีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ได้แก่ ปริมาตรการกระจายของยาต้านจุลชีพที่ละลายน้ำได้ดีเพิ่มสูงขึ้น จากการรั่วของสารน้ำในหลอดเลือดไปยัง extracellular มากขึ้น การจับกับโปรตีนที่เปลี่ยนแปลงไป มีค่า creatinine clearance เพิ่มขึ้นในช่วงแรก และ systemic clearance ลดลงจากภาวะตับหรือไตวายในช่วงท้าย แต่อย่างไรก็ตามขนาดยามาตรฐานที่แนะนำเป็นขนาดยาที่ทำการศึกษเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยสุขภาพดี ดังนั้นขนาดยามาตรฐานจึงอาจทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับขนาดยาที่มากเกินไปหรือไม่ถึงเป้าหมายการรักษา[10]

Meropenem เป็นยาในกลุ่ม carbapenem ที่ครอบคลุมเชื้อกว้าง ซึ่งในปัจจุบันได้มีการนำมาใช้ในการรักษาแบบครอบคลุมเชื้อในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด และภาวะช็อคจากการติดเชื้อโดยยามีฤทธิ์ต้านเชื้อที่ดีเมื่อมีระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาอยู่เหนือค่า MIC ยาวนานขึ้น (time-dependence) ค่า PK/PD parameter จึงอยู่ในรูปร้อยละของระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาอยู่เหนือค่า MIC (the percentage of time above:% Time > MIC) และหาก % Time > MIC ประมาณร้อยละ 40 ยาจะมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ แต่สำหรับผู้ป่วยวิกฤตซึ่งมีการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันลดลงควรมี ค่า T>MIC ใกล้เคียง 100 % มากที่สุด[9] เพื่อแสดงให้เห็นว่าสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้มากที่สุด[10] ซึ่งการศึกษาความน่าจะเป็นของขนาดยาที่ทำให้ได้ค่าเป้าหมายพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยา เมื่อระดับยาเข้า

สู่สภาวะคงที่ นิยมใช้ Monte Carlo simulation โดยศึกษาผลลัพธ์จากค่า Probability of target attainment (PTA) และ Cumulative fraction of response (CFR) ซึ่งขนาดยาที่ต้องการจะต้องมีค่า PTA และ CFR ถึงค่าเป้าหมายที่กำหนด[11]

จากการศึกษาที่เกี่ยวข้องจะพบการศึกษาของสุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล และคณะ[12] ซึ่งได้ดำเนินการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด และภาวะช็อคจากการติดเชื้อ รวมถึงศึกษาขนาดยาที่เหมาะสมโดยใช้ Monte Carlo simulation ผลจากการศึกษาได้แนะนำขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมคือขนาด 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง การบริหารยา 4 ชั่วโมง ต่อมาณิชาภัทร์ รัชญาพิทักษ์[13] ได้นำข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของสุเทพมาศึกษาแบบแผนการให้ยาที่เหมาะสมซึ่งมีการแบ่งแยกตามค่าการทำงานของไต และเชื้อก่อโรค ซึ่งการศึกษาดังกล่าวดำเนินการโดยใช้แบบจำลอง Monte Carlo simulation นอกจากนี้มีการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกโดยให้ meropenem ขนาดยาสูง เปรียบเทียบกับขนาดยามาตรฐานในผู้ป่วยที่ sepsis และ septic shock จากการติดเชื้อของทศพล เลิศวัฒน์ชัย และคณะ[14] ซึ่งพบเพียงการศึกษาเดียวในประเทศไทย และยังไม่มีการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมซึ่งได้จากเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยวิกฤต อีกทั้งพบว่าภายในโรงพยาบาลพระพุทธบาทมีการใช้ยา meropenem ในปริมาณที่มาก ดังนั้นผู้วิจัยจึงเห็นว่า หากนำขนาดยาที่เหมาะสมซึ่งให้ค่า PTA และ CFR เป้าหมายมาใช้ในผู้ป่วย แล้วทำการวัดผลลัพธ์ทางคลินิกด้วยค่า mSOFA score จะให้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีและเหมาะสมต่อผู้ป่วย

1.2 วัตถุประสงค์การศึกษา

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อเปรียบเทียบคะแนน mSOFA score ของผู้ป่วยที่ได้รับการกำหนดขนาดยา meropenem กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาตามแบบแผนปกติ ในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock

เพื่อเปรียบเทียบอัตราการตายที่ 14 และ 28 วัน และผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับการกำหนดขนาดยา meropenem กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาตามแบบแผนปกติ ในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อเปรียบเทียบระยะเวลานอนโรงพยาบาล, ระยะเวลาการพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต, ระยะเวลาการใช้ยากระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด และระยะเวลาการใช้เครื่องกระตุ้นการหายใจ ของผู้ป่วยที่ได้รับการกำหนดขนาดยา meropenem กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาตามแบบแผนปกติ ในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock

1.3 สมมติฐานการศึกษา

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการกำหนดขนาดยา meropenem กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาตามแบบแผนปกติ ในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock มีค่าคะแนน mSOFA score แตกต่างกัน

1.4 นิยามศัพท์

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) หมายถึง การตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อที่ส่งผลให้การทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลว โดยประเมินจากแพทย์ผู้วินิจฉัยสงสัยการติดเชื้อ ร่วมกับการคัดกรองด้วย qSOFA โดยมีคะแนน ≥ 2 คะแนน หลังจากนั้นจึงประเมินด้วย SOFA score โดยมีคะแนน ≥ 2 คะแนน[15]

ภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ (septic shock) หมายถึง ภาวะที่มี sepsis ร่วมกับความดันโลหิตต่ำอย่างต่อเนื่องแม้ได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอแล้ว ยังจำเป็นต้องได้ยาช่วยกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด (vasopressors) เพื่อประคองค่าความดันโลหิตเฉลี่ย (mean arterial pressure; MAP) ให้มากกว่า หรือเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอท ร่วมกับมีระดับ serum lactate มากกว่า 2 มิลลิโมลต่อลิตร[16]

ผู้ป่วยวิกฤต (critical illness) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อและมีภาวะล้มเหลวหรือเสี่ยงต่อการเกิดความล้มเหลวของอวัยวะ หรือได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ sepsis หรือ septic shock และเป็นผู้ป่วย ณ หน่วยอภิบาล (ไอซียู) ซึ่งมีลักษณะตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์การคัดออก[17]

Minimum inhibitory concentration (MIC) หมายถึง เป็นความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ ซึ่งวัดด้วยวิธี E-test

Probability of target attainment (PTA) หมายถึง ความน่าจะเป็นของประชากรที่ได้ค่าตามเป้าหมายที่ต้องการ ณ MIC ที่กำหนด[11]

Cumulative fraction of response (CFR) หมายถึง ความน่าจะเป็นของประชากรที่ได้ตามค่าเป้าหมายเมื่อใช้ขนาดยานั้น ๆ[11]

ผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcomes) หมายถึง ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับผู้ป่วยประกอบด้วย อาการทางคลินิกที่ดีขึ้น (clinical improve) อัตราการเสียชีวิตที่ 14 และ 28 วัน ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล ระยะเวลาการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลาที่ใช้ยา vasopressors และระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (ทำการติดตามผู้ป่วยในวันที่ 1,3,5,7,14 และ 28 วัน) โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่วันแรกที่ผู้ป่วยได้รับ meropenem

อาการทางคลินิกดีขึ้น (clinical improve) หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการ และอาการแสดง

ทางคลินิกของการติดเชื้อที่ดีขึ้น อย่างน้อย 2 ข้อ (ติดตามผู้ป่วยในวันที่ 1,3,5 และ 7) 1) อุณหภูมิร่างกายอยู่ในช่วงปกติ < 38.3 องศาเซลเซียส[18] สัญญาณชีพของร่างกายคงที่ (MAP \geq 70[19] อัตราการเต้นของหัวใจ 60-100 ครั้งต่อนาที หรือ อัตราการหายใจ 12-20 ครั้งต่อนาที[20]) 2) เซลล์เม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วงปกติ < 11,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร หรือ ลดลงจากค่าตั้งต้นวันแรกร้อยละ 25[18] 3) ผู้ป่วยสามารถลดขนาดยา vasopressors จากขนาดยาที่เริ่มการรักษา และ ไม่ต้องได้รับเครื่องช่วยหายใจ

ยาช่วยกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด (vasopressors) หมายถึง ยา norepinephrine

กลุ่มที่ทำการศึกษาไปข้างหน้า (prospective group) คือ กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดหรือภาวะช็อคจากการติดเชื้อในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมที่ได้รับขนาดยาที่กำหนดในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2565 – 31 ตุลาคม 2565

กลุ่มที่ทำการศึกษาย้อนหลัง (retrospective group) คือ กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดหรือภาวะช็อคจากการติดเชื้อในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาตามแบบแผนปกติในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2561 – 30 พฤศจิกายน 2564

อัตราการเสียชีวิต (mortality) หมายถึง การเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดหรือภาวะช็อคจากการติดเชื้อ จากสาเหตุใดๆ ภายในระยะเวลา 14 และ 28 วัน นับจากวันที่ได้รับ นับจากวันที่ได้รับ meropenem

การวัดคะแนน mSOFA เป็นการประเมินผู้ป่วยตามระบบทั้งสิ้น 6 ระบบ ได้แก่ ระบบการหายใจ การแข็งตัวของเลือด การทำงานของตับ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบประสาทส่วนกลาง และการทำงานของไต โดย mSOFA score ต่างกับ SOFA score ในระบบการหายใจ ซึ่งจะวัดจากค่าสัดส่วน oxygen saturation /fraction of inspired oxygen (Spo₂/FiO₂) และระบบการทำงานของตับซึ่งวัดจากภาวะดีซ่าน (jaundice) คะแนนต่ำสุดของแต่ละระบบอยู่ที่ 0 คะแนน และคะแนนสูงสุดของแต่ละระบบอยู่ที่ 4 คะแนน คะแนนรวมอยู่ระหว่าง 0-24 คะแนน คะแนนสูงแสดงถึงความรุนแรงของภาวะเจ็บป่วย[4]

คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง (delta mSOFA score) หมายถึงคะแนน mSOFA วันที่ 2,4,7 และ 10 ลบกับ คะแนน mSOFA วันที่ 1 หากคะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลงเป็นไปในทางลบแสดงว่าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น แต่หากคะแนนไปในทางบวกแสดงว่าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่แย่ลง

ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล (length of stay) หมายถึง ระยะเวลา(วัน)ในการเข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาล นับจากวันที่เข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาลจนถึงวันที่

ผู้ป่วยถูกจำหน่ายตัวออกจากโรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนที่จะกลับบ้านได้ให้นับระยะเวลา(วัน)จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิต

ระยะเวลาการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (length of ICU) หมายถึง ระยะเวลา(วัน)ที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยเริ่มนับหลังจากผู้ป่วยผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย จนถึงวันที่สามารถย้ายออกไปยังหอผู้ป่วยธรรมดาได้ กรณีผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนที่จะย้ายออกจากหอผู้ป่วยวิกฤตให้นับระยะเวลา(วัน)จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิต

ระยะเวลาที่ได้รับยากระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด หมายถึง ระยะเวลา(วัน)ที่ผู้ป่วยได้รับยากระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดจนกระทั่งผู้ป่วยสามารถหยุดยาหดหลอดเลือดได้ กรณีผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนที่จะหยุดยากระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดให้นับระยะเวลา(วัน)จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิต

ระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ หมายถึง ระยะเวลา(วัน)ที่ผู้ป่วยได้รับยาเครื่องช่วยหายใจจนกระทั่งผู้ป่วยสามารถหย่าเครื่องช่วยหายใจได้ กรณีผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนที่จะหย่าเครื่องช่วยหายใจให้นับระยะเวลา(วัน)จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิต

การติดเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด (polymicrobial) หมายถึง การติดเชื้อแบคทีเรียซึ่งเป็นสาเหตุของโรคมมากกว่า 1 ชนิด

ความเหมาะสมของการใช้ยา meropenem ประกอบด้วย 4 ด้าน ได้แก่ 1) การใช้ยา meropenem ตรงตามผลความไวของการเพาะเชื้อ 2) การได้รับขนาดยา meropenem ขนาดสูง โทม 1-2 กรัม ในเวลา 30 นาที 3) การได้รับขนาดยาพุง 1-2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ใน 24-48 ชั่วโมงแรก และ 4) การได้รับขนาดยาตามการทำงานไตภายหลัง 48 ชั่วโมงแรก

De-escalation therapy หมายถึง การปรับเปลี่ยนการใช้ยาต้านจุลชีพให้มีขอบเขตการออกฤทธิ์แคบลง แต่ยังคงครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุตามผลการเพาะเชื้อและทดสอบความไวของยา

Escalation therapy หมายถึง การปรับเปลี่ยนการใช้ยาต้านจุลชีพให้มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างขึ้นตามผลการเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยา

1.5 ประโยชน์ที่ได้รับ

1. ผลการศึกษาสามารถนำมาใช้เพื่อกำหนดขนาดที่เหมาะสมในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock ในโรงพยาบาลพระพุทธบาท เพื่อให้เกิดความเหมาะสมตามเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละราย
2. ผู้ป่วยมีแนวโน้มผลลัพธ์ทางคลินิก และอัตราการตายที่ดีขึ้น
3. สามารถนำค่า PTA ที่ได้จากการศึกษา เป็นแบบแผน ประยุกต์กับค่า MIC distribution ในแต่ละสถานพยาบาล เพื่อนำมาคำนวณค่า CFR ที่เหมาะสมของสถานพยาบาลนั้นๆ



บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

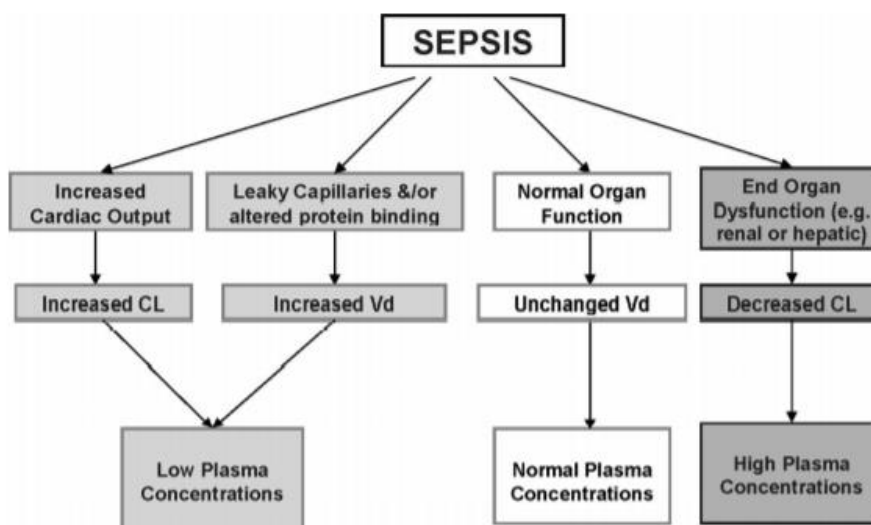
2.1 การใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยวิกฤต (antibiotic use in critical illness)

ผู้ป่วยวิกฤตหมายถึง ผู้ป่วยที่มีภาวะล้มเหลวหรือเสี่ยงต่อการเกิดความล้มเหลวของอวัยวะสำคัญของร่างกายตั้งแต่หนึ่งระบบขึ้นไป ได้แก่ ระบบหายใจ ระบบไหลเวียนโลหิต ซึ่งภาวะเหล่านี้ก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายได้อย่างรุนแรงและรวดเร็ว เป็นสิ่งที่คุกคามความปลอดภัยต่อชีวิตของผู้ป่วย จำเป็นต้องได้รับการเฝ้าระวังติดตามต่อเนื่องด้วยเครื่องมือติดตามสัญญาณชีพที่ละเอียดตลอดเวลา โดยมีวัตถุประสงค์ของการดูแลคือ ให้ผู้ป่วยภาวะวิกฤตรอดชีวิตและมีคุณภาพชีวิตที่ดี

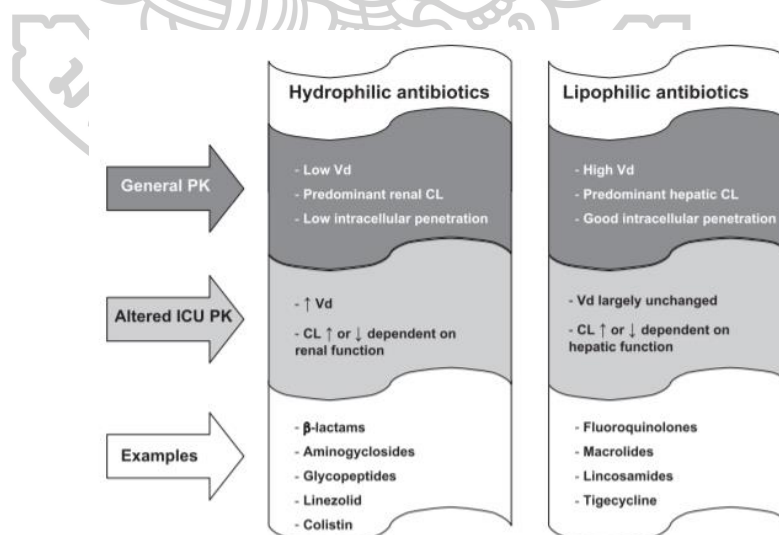
ผู้ป่วยวิกฤตมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรุนแรงเพิ่มขึ้น สาเหตุจากการใช้เครื่องมือแพทย์ที่รุกรานเข้าไปในร่างกาย, การรักษา และจากสภาพร่างกายที่อ่อนแอ การศึกษาพบความชุกของการติดเชื้อในผู้ป่วย ICU อยู่ที่ 40% ถึง 50% อัตราการตายที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้ออยู่ที่ 20% ถึง 30% ในขณะที่อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงอยู่ที่ประมาณ 30% ถึง 50%

ผู้ป่วยวิกฤตเหล่านี้มีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ ปัจจัยที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญ 2 ประการ ได้แก่ ปริมาณการกระจายยา (volume of distribution: Vd) และการกำจัดยาทางไต (renal clearance) [10] ในผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis โดยเฉพาะผู้ป่วยวิกฤต การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยภาวะ sepsis ได้แก่ ปริมาณการกระจายของยาด้านจุลชีพที่ละลายน้ำได้ดีเพิ่มสูงขึ้น จากการรั่วของสารน้ำในหลอดเลือดไปยัง extracellular มากขึ้น การจับกับโปรตีนที่เปลี่ยนแปลงไป และ systemic clearance ลดลงจากภาวะตับหรือไตวาย การตอบสนองต่อการอักเสบที่เกิดขึ้นในภาวะ sepsis ในช่วงแรก ส่งผลให้ระดับอัลบูมินในเลือดเพิ่มขึ้น เกิดการรั่วของสารน้ำและเกิด third space ร่างกายจึงมีการปรับตัวโดยมีการเพิ่มขึ้นของ cardiac output และเพิ่มค่า creatinine clearance และ drug clearance ในช่วงนี้ ขณะที่ภาวะ sepsis ในช่วงหลังเป็นผลมาจากการไม่สามารถควบคุม ภาวะ sepsis ที่เกิดขึ้นได้ จะเกิดภาวะตับหรือไตวายจากการขาดเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ นอกจากนั้นการที่เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อลดลงจากภาวะ sepsis อาจทำให้ปริมาณการกระจายยาลดลง ขณะที่มีการเพิ่มขึ้นของ capillary permeability, interstitial edema, การรักษาด้วยสารน้ำปริมาณมากในภาวะ sepsis

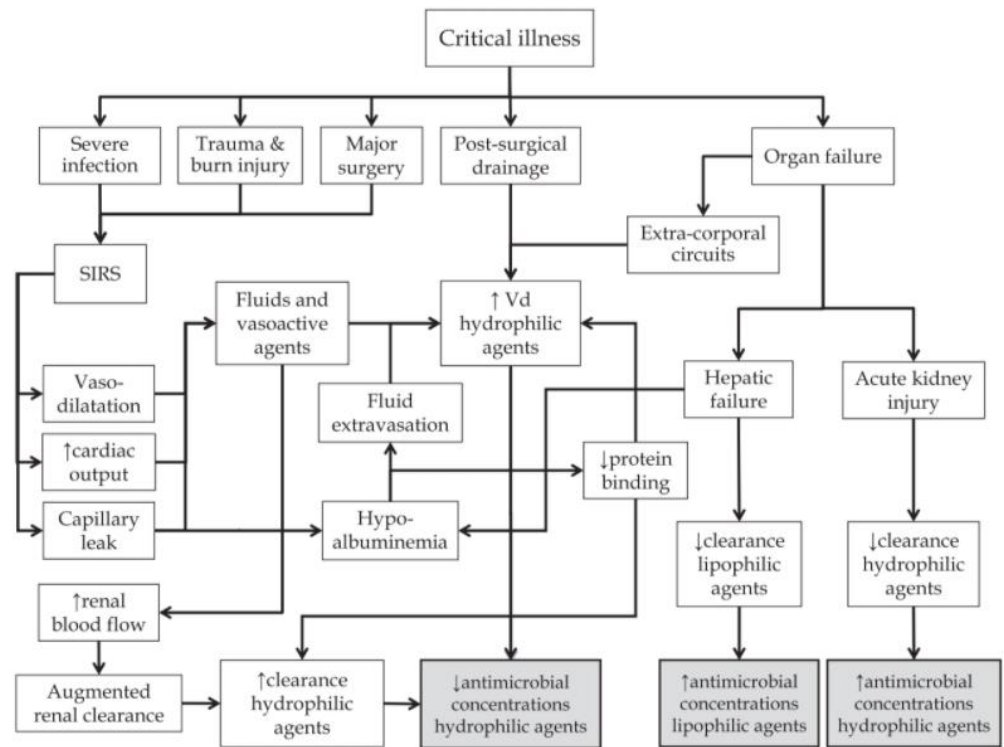
และ septic shock ส่งผลให้ปริมาตรการกระจายยาต้านจุลชีพที่ละลายน้ำได้ดีเพิ่มมากขึ้น โดยสามารถสรุปผลของภาวะ sepsis ต่อเภสัชจลนศาสตร์ได้ดังรูปที่ 1[21] และความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายน้ำและไขมันของยาต้านจุลชีพต่อเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยในหอผู้ป่วยทั่วไปกับผู้ป่วยวิกฤตแสดงในรูปที่ 2[21]



รูปภาพที่ 1 ผลของภาวะ sepsis ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านจุลชีพ[21]



รูปภาพที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายน้ำและไขมันของยาต้านจุลชีพต่อเภสัชจลนศาสตร์[21]



รูปภาพที่ 3 พยาธิสรีรวิทยาของผู้ป่วยวิกฤตและผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา [22]

การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยา ส่งผลให้ระดับยามีการเพิ่มขึ้นหรือลดลง ปัจจัยที่ทำให้ความเข้มข้นของยาด้านจุลชีพเพิ่มขึ้น คือ ภาวะตับล้มเหลว ภาวะไตล้มเหลว และภาวะของร่างกายที่มีการไหลเวียนเลือดลดลงซึ่งเป็นปัจจัยที่เกิดในภาวะช็อก ปัจจัยที่มีผลเพิ่ม Vd และ augmented renal clearance (ARC) ของยาที่ชอบน้ำซึ่งส่งผลให้ความเข้มข้นของยาลดลง ได้แก่ การอักเสบ ภาวะบวม น้ำ ภาวะหลังการผ่าตัด การไหลเวียนของเลือดที่เพิ่มมากขึ้น และการได้รับสารน้ำหรือสารที่กระตุ้นการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ การมีปริมาณอัลบูมินในเลือดต่ำเป็นผลจากภาวะตับล้มเหลว (เช่น ตับแข็ง) ส่งผลให้มียาในรูปแบบอิสระมากขึ้น อย่างไรก็ตามผู้ป่วยตับแข็งก็มักพบภาวะน้ำในช่องท้องเพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลให้มีการเพิ่ม Vd ของยาที่ชอบน้ำ นอกจากนี้ผู้ป่วยวิกฤตยังพบภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำเป็นผลจากการรั่วของสารน้ำออกนอกเส้นเลือด ซีรัมโปรตีนรั่วเข้าไปในช่องว่างระหว่างเซลล์ส่งผลเพิ่มภาวะบวม และเพิ่ม Vd ดังแสดงในรูปที่ 3 [22]

ความรู้เกี่ยวกับ MIC ต่อยาด้านจุลชีพจึงมีความสำคัญในการคำนวณขนาดยาที่ต้องการ โดย MIC เป็นปัจจัยสำคัญใน PK/PD target การติดเชื้อในผู้ป่วย ICU มักเกิดจากเชื้อมี MIC ที่สูงกว่าในหอผู้ป่วยอื่น พบว่า มีการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยวิกฤตกับผู้ป่วยรายอื่นพบว่า MIC ที่สามารถฆ่าเชื้อแกรมลบได้ 90 % อยู่ที่ 4-8 เท่า ซึ่งสูงกว่าในผู้ป่วยวิกฤต โดยการลดลงของความไวของยาต่อเชื้อ, ความรุนแรงของโรค และการเพิ่มการใช้ยาด้านจุลชีพส่งผลให้เกิดการ

ดื้อยาหลายขนานภายใน ICU สำหรับยาต้านจุลชีพที่มีลักษณะเป็น time dependent พบว่าความต้องการ PK/PD target สูงขึ้นเป็นสัดส่วนโดยตรงกับการเพิ่มของ MIC[10]

ลักษณะของยาต้านจุลชีพส่วนใหญ่เป็น time dependent และ concentration dependent การฆ่าเชื้อจะเกิดขึ้นเมื่อความเข้มข้นของยาอยู่เหนือ MIC ของเชื้อ ยาต้านจุลชีพที่มีลักษณะเป็น time dependent ความสามารถในการฆ่าเชื้อจะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาอยู่เหนือ MIC ($T > MIC$) ในอุดมคติระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาอยู่เหนือ MIC มากที่สุดที่เป็นไปได้ ($T > MIC$ ใกล้เคียง 100 % มากที่สุด) แสดงให้เห็นว่าสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้มากที่สุด เมื่อรักษาความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพไว้ที่ 4-5 เท่าของ MIC การทำให้ $T > MIC$ ที่ 100% จึงมีความสำคัญในผู้ป่วยวิกฤตซึ่งมีการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันลดลง สำหรับยาต้านจุลชีพที่มีลักษณะเป็น concentration dependent ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียจะขึ้นกับความเข้มข้นของยาที่สูงกว่า MIC ($> 8-10$ เท่า) [10]

ตารางที่ 2.1 ลักษณะของยาต้านจุลชีพ [10]

Time-dependent (with minimal or no PAE)	Concentration-dependent (with PAE)	Time-dependent, concentration enhanced (with PAE)
Penicillins	Aminoglycosodes	Clindamycin
Cephalosporins	Fluoroquinolones	Erythromycin
Vancomycin	Metronidazole	Linezolid
Monobactams	Azithromycin	Tetracyclines
Carbapenems		

เป้าหมายที่ดีที่สุดของยาต้านจุลชีพคือการลดจำนวนเชื้อจุลชีพโดยเร็วที่สุดและลดภาวะการอักเสบของร่างกาย จึงควรเริ่มการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมอย่างรวดเร็ว การให้ยาต้านจุลชีพในระหว่างที่มีการติดเชื้อหรือในผู้ป่วยวิกฤตโดยทั่วไปมักเกิดปัญหาเนื่องจากความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพเกิดการเปลี่ยนแปลง โดยมักพบความเข้มข้นต่ำกว่าระดับการรักษาโดยเฉพาะยาที่ชอบน้ำ สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการได้ยาเกินขนาดเป็นผลมาจากภาวะตับล้มเหลวหรือมีภาวะการทำงานของไตบกพร่องซึ่งไม่รวมการบำบัดทดแทนไต แต่จากข้อมูลของผู้ป่วยวิกฤตส่วนใหญ่มักได้รับยาที่ความเข้มข้นต่ำกว่าระดับการรักษาดังนั้นจึงควรมีการตรวจติดตามระดับยาในเลือดเพื่อใช้ในการเลือกขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วย ICU[10]

2.2 ความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้งเชื้อกับเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ พารามิเตอร์ [17]

Minimum inhibitory concentration (MIC) เป็นความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ มีความสัมพันธ์กับระบบ AST (S,I หรือ R) โดยวิธีมาตรฐานที่ใช้ในการหาค่า MIC คือ broth microdilution (BMD) หรือ agar dilution ซึ่งไม่ใช่วิธีที่ใช้เป็นประจำทางห้องปฏิบัติการการวัด AST จึงเป็นวิธีหลัก ใช้บ่งบอกความสำเร็จในการให้ยา ซึ่งจะมีการเทียบเคียงความถูกต้องของวิธีการกับมาตรฐานเพื่อใช้ในการคาดการณ์ค่า MIC มีการอธิบายเกี่ยวกับปัจจัยที่ทำให้เกิดการดื้อยา ซึ่งชนิดของยาที่ได้รับเป็นปัจจัยหลัก ร่วมกับปัจจัยอื่นๆ และจากการที่ยาสามารถยับยั้งเชื้อได้แตกต่างกัน จึงมีการตั้งกฎ 90/60 ใน AST ซึ่งอธิบายไว้ว่า 90% ของการติดเชื้อใด ๆ มีแนวโน้มที่จะตอบสนองต่อยาต้านจุลชีพที่อยู่ในกลุ่ม "S" (susceptible) อย่างไรก็ตาม 60% ของการติดเชื้อใด ๆ อาจตอบสนองต่อยาต้านจุลชีพที่อยู่ในกลุ่ม "R" (resistance) กฎนี้ทำให้เราตอบคำถามได้ว่า ทำไมการเลือกยาที่ sensitive แต่เชื้อไม่ตอบสนองต่อยา หรือบางราย ทำไมการเลือกยาที่ resistance แต่การตอบสนองต่อยาดีขึ้น

ประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพยังสัมพันธ์กับ เภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ พารามิเตอร์ (pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter:PK/PD parameter) ซึ่งแบ่งเป็น 3 พารามิเตอร์ 1. เปอร์เซนต์ที่ระยะเวลาของยาในรูปแบบอิสระอยู่เหนือค่า MIC ($\%fT > MIC$) 2. อัตราส่วนความเข้มข้นสูงสุดของยาต่อ MIC ($C_{max}:MIC$) และ 3. อัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟในช่วง 24 ชั่วโมงแรกต่อ MIC โดยพารามิเตอร์ดังกล่าวมีความสำคัญในการกำหนดค่า เภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ เป้าหมาย(pharmacokinetic/pharmacodynamic target:PK/PD target) ซึ่งจะขึ้นอยู่กับขนาดยา, เภสัชจลนศาสตร์ของยา และ MIC ของเชื้อจุลชีพ มีการศึกษาที่เกี่ยวข้อง คือการศึกษาของ Dali พบว่าผลการรักษาของยา กลุ่ม beta-lactam สัมพันธ์กับ $\%fT > MIC$ ที่เพิ่มขึ้น การศึกษานี้แสดงให้เห็นความสำคัญของ MIC โดยให้ผลในเชิงบวกสำหรับเชื้อที่มีค่า $MIC \leq 2$ ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ดังนั้นความรู้เกี่ยวกับ MIC จึงเป็นแนวทางเพื่อให้เกิดความเข้าใจในเชื้อก่อโรค และความเป็นไปได้ในการบรรลุเป้าหมาย PK/PD target

ตารางที่ 2.2 เภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ พารามิเตอร์ [23]

Antibiotic Classification	PK/PD Index	Definition of PK/PD Index	Examples of Antibiotics
Time –dependent	T>MIC	Percentage time for which the concentration of a	Beta-lactams Carbapenems Lincosamides

Antibiotic Classification	PK/PD Index	Definition of PK/PD Index	Examples of Antibiotics
		drug remains more than the minimum inhibitory concentration(MIC) during a dosing interval	
Concentration-dependent	C_{max}/MIC	Ratio of the peak drug concentration to the MIC of the pathogen	Aminoglycosides
Concentration-dependent with time dependence	AUC_{0-24}/MIC	Ratio of the area under the concentration-time curve(AUC) during a 24-h period to the MIC of the pathogen	Fluoroquinolones Glycopeptides Tigecycline

ดังนั้น MIC จึงมีความสำคัญในการชี้แนะการรักษาสำหรับการติดเชื้อ โดยต้องมีการใช้ความรู้ทาง PK/PD parameter ซึ่งเกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพทางคลินิกของยาต้านจุลชีพ รวมถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งจะช่วยให้เพิ่มประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ และบรรลุผลลัพธ์ทาง AMS

2.3 Monte Carlo simulation[11]

Monte Carlo simulation เป็นการจำลองโดยใช้ชุดคำสั่งของโปรแกรมคอมพิวเตอร์ โดยการเพิ่มขนาดตัวอย่าง 1,000- 10,000 ตัวอย่าง และอาศัยหลักการสุ่มของคณิตศาสตร์ในการศึกษาความน่าจะเป็นของขนาดยาที่ทำให้ได้ค่าเป้าหมายพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยา เมื่อระดับยาเข้าสู่สภาวะคงที่ ในแต่ละขนาดยาที่ทำการศึกษาโดยองค์ประกอบของ Monte Carlo simulation ประกอบด้วย 3 ส่วนหลัก คือ

1) แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic model) และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ ค่าการกระจายของยา และค่าการกำจัดของยา

- 2) ความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (MIC)
- 3) ค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพ

ผลลัพธ์ที่ได้ คือ Probability of target attainment (PTA) หมายถึง ความน่าจะเป็นของประชากรที่ได้ค่าตามเป้าหมายที่ต้องการ ณ MIC ที่กำหนด และ Cumulative fraction of response (CFR) หมายถึง ความน่าจะเป็นของประชากรที่ได้ตามค่าเป้าหมาย เมื่อใช้ขนาดยานั้น ๆ PTA จะช่วยให้ทราบขนาดยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในกรณีที่ใช้ทราบ MIC ที่แน่นอนของเชื้อ หรือเป็นการรักษาแบบ เจาะเจาะจง (documented therapy) ส่วน CFR จะช่วยให้ทราบขนาดยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมใน การรักษาแบบครอบคลุมเชื้อ (empiric therapy) โดยค่า CFR สามารถคำนวณได้จากสมการ

$$CFR = \sum_{i=1}^n PTA_i \times F_i$$

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

2.4 ยาต้านจุลชีพ meropenem

Meropenem เป็นยาในกลุ่ม carbapenem เป็น bactericidal beta lactam antimicrobials มีประสิทธิภาพในการรักษา severe infection ที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมทั้งแกรมบวกและแกรมลบ ทั้งชนิดที่ใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน และสามารถทนต่อ enzyme β -lactamase ได้ดี[24] มีฤทธิ์ต้านเชื้อที่ดีเมื่อมีระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาอยู่เหนือค่า MIC ยาวนานขึ้น (time-dependence) ค่า PK/PD parameter จึงอยู่ในรูปร้อยละของระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาอยู่เหนือค่า MIC (the percentage of time above:% Time > MIC) หากค่า % Time > MIC ประมาณร้อยละ 20 ยาจะมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเชื้อ ในขณะที่ค่า % Time > MIC ประมาณร้อยละ 40 ยาจะมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ [9]

กลไกการออกฤทธิ์ ยับยั้งเอนไซม์ transpeptidases โดยจับกับ penicillin binding proteins (PBPs) ที่ทำหน้าที่ในการสังเคราะห์ผนังเซลล์ (cell wall synthesis) การออกฤทธิ์เป็นแบบ time dependent killing [25]

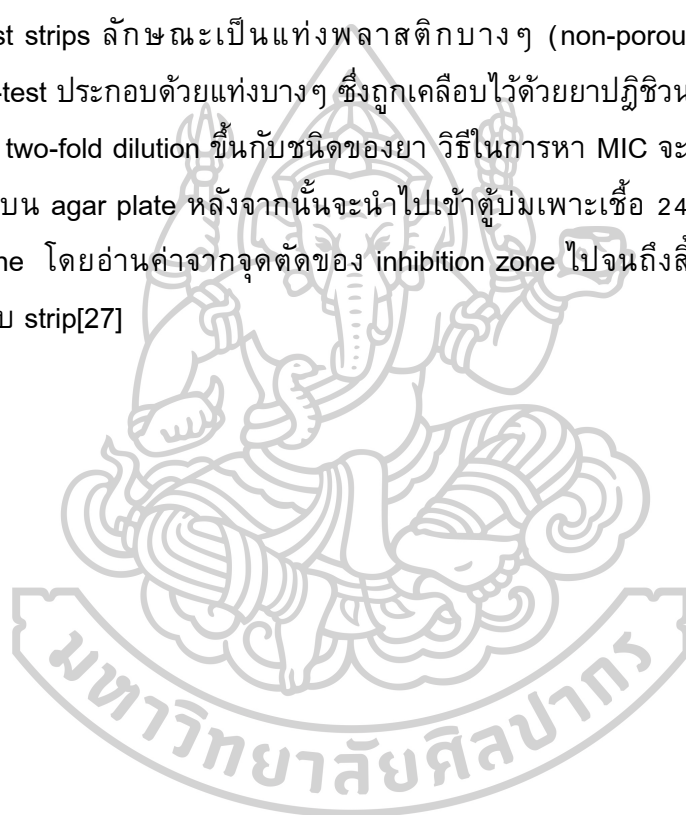
ยาดังกล่าวมีร้อยละการจับกับโปรตีนในเลือด (% protein binding) 2% มีปริมาตรการกระจาย (Volume of distribution:Vd) 0.26-0.46 ลิตร/กิโลกรัม ยากำจัดออกทางไตเป็นหลัก ประมาณ 70% มีค่าครึ่งชีวิตในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ 1 ชั่วโมง [25]

อาการไม่พึงประสงค์พบผลข้างเคียงน้อยโดยมากเป็นผลข้างเคียงที่พบโดยทั่วไป เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และผื่น [26]

2.5 Etest

E-test เป็นการทดสอบความไวของเชื้อ minimum inhibitory concentration (MIC) วิธีใหม่ซึ่งถือว่าเป็นวิธีการที่ไว ง่าย และได้มาตรฐานมี หลักการคล้ายกับการทำ disk diffusion คือ inoculum เชื้อลงบนผิวอาหารเลี้ยงเชื้อแข็ง (agar plate) แล้ววาง E-test strip ของยาแต่ละตัว ลงบน agar plate นั้น แทน disk ยา

E-test strips ลักษณะเป็นแท่งพลาสติกบาง ๆ (non-porous plastic strip) ซึ่งถูก calibrated E-test ประกอบด้วยแท่งบาง ๆ ซึ่งถูกเคลือบไว้ด้วยยาปฏิชีวนะที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ประมาณ 15 two-fold dilution ขึ้นกับชนิดของยา วิธีในการหา MIC จะทำการ swab เชื้อจาก Inoculum ลงบน agar plate หลังจากนั้นจะนำไปเข้าตู้บ่มเพาะเชื้อ 24 ชั่วโมง แล้วดูผลจาก inhibition zone โดยอ่านค่าจากจุดตัดของ inhibition zone ไปจนถึงสิ้นสุด zone แสดงเป็นตัวเลขบนแถบ strip[27]



ตารางที่ 2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาขนาดยา meropenem ในผู้ป่วยวิกฤต

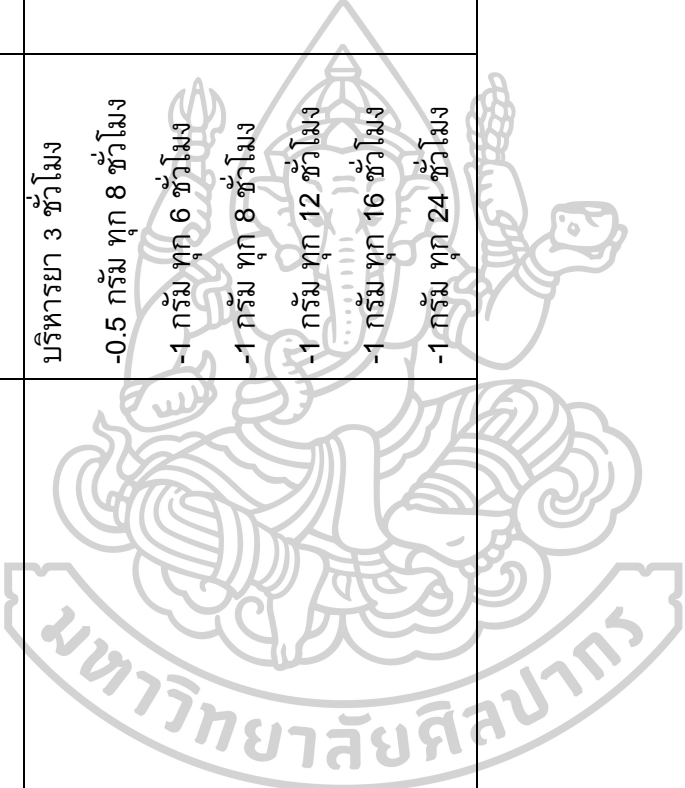
การศึกษา	วัตถุประสงค์	ขนาดยา	ค่าเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์	ผลการศึกษา
สุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล และคณะ (2015) [12]	ศึกษาขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมในผู้ป่วยไทย วิกฤต ที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดในช่วงต้น	บริหารยา 1 ชั่วโมง - 0.5 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 4 ชั่วโมง - 0.5 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง	40% และ 80% $fT > MIC$	ขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะติดเชื้อ คือ ขนาด 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยานาน 4 ชั่วโมง

การศึกษา	วัตถุประสงค์	ขนาดยา	ค่าเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์	ผลการศึกษา
<p>ฉินชากัทร์ รัญญาพิทักษ์ (2019) [28]</p>	<p>ศึกษาขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมโดยใช้ในการจำลอง Monte Carlo ในผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า *<i>P.aeruginosa</i>, <i>A.baumannii</i>, <i>Escherichia coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i></p>	<p>บริหารยา 30 นาที - 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง - 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง - 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง - 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง Continuous infusion - 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง - 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง Continuous infusion - 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง - 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง</p>	<p>40%, 75% และ 100% fT>MIC</p>	<p>ขนาดยา 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง ในผู้ป่วย CrCl < 50 ml/min เป็นขนาดยาที่ให้ PTA เป้าหมายที่มี MIC ไม่เกิน 1 µg/ml และขนาดยา 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง บริหารยา 6 ชั่วโมง ในผู้ป่วย CrCl > 50 ml/min เป็นขนาดยาที่ให้ PTA เป้าหมายที่มี MIC ไม่เกิน 2 µg/ml</p>

การศึกษา	วัตถุประสงค์	ขนาดยา	ค่าเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์	ผลการศึกษา
Ehmann et al. (2019) [29]	พัฒนารูปแบบขนาดยาที่เหมาะสมของ meropenem ในผู้ป่วยวิกฤต โดยใช้ความรู้ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ในการวิเคราะห์ที่	Short-term infusion(SI) 30 นาที - 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง (SI2) - 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง (SI3) - 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง (SI6) Prolong infusion(PI) 3 ชั่วโมง - 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง (PI2) - 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง (PI3)	100% $fT > MIC$	ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem คือ ค่าการประเมินอัตราการกรองของไต, น้ำหนัก และปริมาตรการกระจายตัวของอัลบูมิน ดังนั้นขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยจะขึ้นกับสภาวะการทำงานของไตและเชื้อก่อโรคที่พบ

การศึกษา	วัตถุประสงค์	ขนาดยา	คำเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์	ผลการศึกษา
Isla et al. (2016) [30]	ศึกษาขนาดยา meropenem ต่อเชื้อ <i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> ที่แยกได้จาก สเปน ยุโรป(รวม 4 ประเทศ คือ สหราชอาณาจักร เยอรมัน อิตาลี ฝรั่งเศส) และอเมริกา ระหว่างการบริหารยา 30 นาที และ 3 ชั่วโมงในผู้ป่วยวิกฤต ที่มีภาวะการทำงานของแต่ละตัวแตกต่างกัน	<ul style="list-style-type: none"> - 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง (PI6) Continuous infusion(CI) 24 ชั่วโมง - 3 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง (เริ่มต้นด้วย LD 0.5 กรัม 30 นาที)(CI3) - 6 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง (เริ่มต้นด้วย LD 1 กรัม 30 นาที)(CI6) - 0.5 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง - 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 30 นาที และ 3 ชั่วโมง 	40%,75% และ 100 % fT>MIC	ขนาดยา 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง ในผู้ป่วย CrCl 71 ml/min เป็นขนาดยาที่ให้ PTA เป้าหมายและขนาดยา 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง ในผู้ป่วย

การศึกษา	วัตถุประสงค์	ขนาดยา	ค่าเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์	ผลการศึกษา
	* <i>E.coli</i> และ <i>K.pneumoniae</i>			CrCl 100 ml/min เป็นขนาดยาที่ให้ PTA เป้าหมายที่มี MIC ไม่เกิน 2 µg/ml
Mathew et al. (2016) [31]	ศึกษาขนาดยาของ meropenem ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีค่าการ ทำงานของไตแตกต่างกัน ณ ประเทศอินเดียเปรียบเทียบ ระหว่าง การบริหารยา 3 ชั่วโมง และ 30 นาที	บริหารยา 30 นาที -1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง -0.5 กรัม ทุก 4 ชั่วโมง -1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง -1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง -2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง -2 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง	40% และ 100% $fT > MIC$	ขนาดยา 0.5 กรัม ทุก 4 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง, 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง และ 2 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมงในผู้ป่วย CrCl < 90 ml/min เป็นขนาดยาที่ให้ PTA เป้าหมายที่มี MIC ไม่เกิน 2 µg/ml
Grijalba et al. (2019) [32]	ประเมินขนาดยา meropenem ที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตที่มีการทำงานของไตแตกต่างกัน	บริหารยา 30 นาที -1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง -1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง	100% $fT > 4MIC$	ขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตที่ MIC ไม่เกิน 2 ที่มี CrCl ≥ 60 คือ ขนาดยา 1 กรัม ทุก 6-8 ชั่วโมง บริหาร

การศึกษา	วัตถุประสงค์	ขนาดยา	ค่าเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์	ผลการศึกษา
		บริหารยา 3 ชั่วโมง -0.5 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง -1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง -1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง -1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง -1 กรัม ทุก 16 ชั่วโมง -1 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง		ยา 3 ชั่วโมง และที่ CrCl < 60 ขนาดยาที่เหมาะสมคือขนาดยา 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 30 นาที

การตีพิมพ์	วัตถุประสงค์	ขนาดยา	ผลการศึกษา
และคณะ (2021) [34]	ขนาดสูง และ meropenem ขนาดมาตรฐาน สำหรับ empiric therapy ในผู้ป่วยวิกฤต MDR VAP (<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> และ <i>P.aeruginosa</i>)	2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหาร ยา 3 ชั่วโมง High dose: 3 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหาร ยา 3 ชั่วโมง	2 กลุ่ม กลุ่มที่ได้รับ meropenem 3 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง (11 คน) และ 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง (13 คน) พบว่า อัตราความสำเร็จของผลลัพธ์ทางการรักษาไม่มีความแตกต่างกัน ระหว่าง high dose และ Standard dose (54.5% vs. 38.5%, P=0.431), มีความแตกต่างกันของการลดลงของ clinical pulmonary infection score (CPIS) เปรียบเทียบระหว่าง high dose กับ standard dose, คะแนน SOFA score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม high dose

บทที่ 3

วิธีดำเนินการ

การศึกษานี้เป็นงานวิจัยกึ่งทดลอง (quasi-experimental study) โดยทำการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในกลุ่มที่ทำการศึกษาย้อนหลังผ่านทางเวชระเบียนออนไลน์ และกลุ่มที่ทำการศึกษาไปข้างหน้าเป็นกลุ่มที่ได้รับการกำหนดขนาดยา meropenem

3.1 ขอบเขตการศึกษา

ศึกษาผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ทำการศึกษาย้อนหลัง (retrospective group) เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา meropenem ตามแบบแผนปกติ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2561 – 30 พฤศจิกายน 2564 และ กลุ่มที่ทำการศึกษาไปข้างหน้า (prospective group) ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2565 – 31 ตุลาคม 2565 เป็นกลุ่มผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock ที่ได้รับการกำหนดขนาดยา meropenem ในหอผู้ป่วยวิกฤตโรงพยาบาลพระพุทธบาท

3.2 ลักษณะกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา

กลุ่มที่ทำการศึกษาย้อนหลัง (retrospective group) เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา meropenem จากการสั่งใช้ในเวชปฏิบัติ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2561 – 30 พฤศจิกายน 2564 และ กลุ่มที่ทำการศึกษาไปข้างหน้า (prospective group) ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2565 – 31 ตุลาคม 2565 เป็นกลุ่มผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock ที่ได้รับการกำหนดขนาดยา meropenem ในหอผู้ป่วยวิกฤตโรงพยาบาลพระพุทธบาท

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา (inclusion criteria) ดังนี้

- 1) ผู้ป่วยอายุ 18 ปี ขึ้นไป
- 2) ผู้ป่วยได้รับยา meropenem ในการรักษาแบบ empirical therapy หรือการรักษาแบบเฉพาะเจาะจง (definitive therapy)
- 3) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น sepsis หรือ septic shock โดยมีลักษณะ อาการหรืออาการแสดง ดังต่อไปนี้

- 1) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น sepsis หรือ มีคะแนนของ SOFA และ qSOFA \geq 2 คะแนน

- 2) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น septic shock หรือ ได้รับ vasopressors หรือ มีค่า mean arterial pressure (MAP) $<$ 65 มิลลิเมตรปรอท และ มีค่า serum lactate $>$ 2 มิลลิโมลต่อลิตร (18 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)

4) ผู้ป่วยเข้าพักรักษาตัวที่หอผู้ป่วยวิกฤต

5) ผู้ป่วยพบการติดเชื้ออย่างน้อย 1 จาก 4 ตำแหน่ง ตามการวินิจฉัยตำแหน่งการติดเชื้อจากแพทย์ (ไตแก่ ปอด ทางเดินปัสสาวะ ช่องท้อง และ เลือด) เกณฑ์วินิจฉัยการติดเชื้อตามตำแหน่งดังกล่าว ไตแก่

1) การติดเชื้อที่ปอด

โรคปอดอักเสบชุมชน (Community-acquired Pneumonia ; CAP) :

1. ภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบรอยโรคที่ปอด 2. เริ่มมีอาการน้อยกว่า 2 สัปดาห์ 3. มีอาการและอาการแสดง 3 ใน 5 ข้อ ต่อไปนี้ 1. ไข้ 2. ไอ 3. หอบเหนื่อย 4. อาการเจ็บหน้าอกเป็นมากขึ้น เวลาหายใจเข้าลึกหรือไอ 5. พบ consolidation หรือ crackles signs

โรคปอดอักเสบติดเชื้อที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล (Hospital Acquired Pneumonia; HAP) : พบการติดเชื้อในปอดร่วมกับมีภาวะหายใจล้มเหลว หรือ Septic shock หรือ เข้าเกณฑ์ 3 ใน 5 ข้อ ต่อไปนี้ 1. สับสน 2. Urea > 20 mg/dl 3. RR \geq 30 ครั้ง/นาที 4. ความดันโลหิต < 90 mmHg 5. อายุ \geq 65 ปี [35]

2) การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ Catheter-associated UTI (CAUTI)/ Non-Catheter-associated UTI (Non-CAUTI) มีเกณฑ์ในการพิจารณาดังต่อไปนี้ [36]

- ผู้ป่วยใส่สายสวนปัสสาวะ > 2 วันปฏิทิน หรือหลังถอดสายสวนปัสสาวะ ไม่เกิน 2 วันปฏิทิน (วันที่ใส่หรือถอดเครื่องช่วยหายใจให้นับเป็นวันที่ 1) / ผู้ป่วยไม่ได้ใส่สายสวนปัสสาวะหรือใส่สายสวนปัสสาวะไม่เกิน 2 วันปฏิทิน หรือหลังถอดสายสวนปัสสาวะ > 2 วันปฏิทิน

- มีอาการและอาการแสดงอย่างน้อย 1 ข้อ ต่อไปนี้ 1. มีไข้ (> 38 องศาเซลเซียส) 2. กดเจ็บบริเวณหัวเหน่า* 3. เจ็บหรือกดเจ็บบริเวณบั้นเอว* 4. กลั้นปัสสาวะไม่ได้** 5. ปัสสาวะบ่อย** 6. ปัสสาวะขุ่น**

- มีผลตรวจเพาะเชื้อในปัสสาวะ 2 อย่าง ดังต่อไปนี้ 1. พบเชื้อไม่เกิน 2 ชนิด 2. มีเชื้ออย่างน้อย 1 ชนิดที่มีปริมาณ $\geq 10^5$ โคโลนี/มล.

หมายเหตุ * ต้องไม่เกิดจากสาเหตุอื่น ** ไม่ใช่อาการเหล่านี้ในการวินิจฉัยผู้ป่วย ที่ยังมีสายสวนปัสสาวะ

3) การติดเชื้อในช่องท้อง ใช้เกณฑ์ในการพิจารณาอย่างน้อย 1 ข้อ ต่อไปนี้ 1. พบฝีหรือ พบเชื้อขึ้นในช่องท้อง 2. ผู้ป่วยมีอาการหรืออาการแสดงอย่างน้อย 2 ข้อ ต่อไปนี้มีไข้ (>38 องศาเซลเซียส) 2. คลื่นไส้ 3. อาเจียน 4. เจ็บ หรือกดเจ็บ 5. รู้สึกเจ็บขณะกลืน หรือกลืนลำบาก ร่วมกับ พบเชื้อในช่องท้อง[37]

4) การติดเชื้อในเลือด มีอาการและอาการแสดงทั่วไปครบถ้วน ทั้ง 2 ข้อ ต่อไปนี้ 1. พบเชื้อที่เป็น Pathogen ในกระแสเลือด ≥ 1 specimen 2. เชื้อที่พบไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อในตำแหน่งอื่น หรือ มีอาการและอาการแสดงทั่วไปครบถ้วน ทั้ง 3 ข้อ ต่อไปนี้ 1. มีอาการข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ 1. ไข้ (> 38 องศาเซลเซียส) /หนาวสั่น/ ความดันโลหิตต่ำ 2. พบเชื้อที่เป็น common skin contaminant ขึ้นในเลือด ≥ 2 specimen 3. ไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อที่ตำแหน่งอื่นๆ ในร่างกาย[38]

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ได้แก่

- 1) ผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem น้อยกว่า 3 วัน
- 2) ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยา meropenem ภายใน 1 สัปดาห์ก่อนการคัดเลือก

3.3 ขนาดกลุ่มตัวอย่าง

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างจากประชากรใช้สูตรดังต่อไปนี้

$$n = 2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}|ES)^2$$

$$ES = \frac{|\mu_1 - \mu_2|}{\sigma}$$

n = ขนาดตัวอย่าง

$Z_{\alpha/2}$, Z_{β} = ระดับนัยสำคัญ

μ_1 = ค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่ 1

μ_2 = ค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่ 2

σ = standard deviation

กำหนด $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ (ระดับนัยสำคัญ 0.05) ค่า $Z_{1-\beta} = 0.84$ (อำนาจการทดสอบ 0.80) การลดลงของ delta mSOFA score ของผู้ป่วยที่ได้รับ Meropenem และรอดชีวิตจากภาวะติดเชื้อและภาวะช็อคจากการติดเชื้อเท่ากับ 1.85 , standard deviation เท่ากับ 2.961[18]

$$n = 2 \{[(1.96+0.84) \times 2.961] / 1.85\}^2$$

$$n = 41 \text{ คน}$$

$$\text{คำนวณ drop out } 10 \% \ n = (2 \times 41) / 0.9 = 92$$

จากการคำนวณ พบว่าใช้ขนาดตัวอย่างในแต่ละกลุ่มผู้ป่วยเท่ากับ 46 ราย รวมทั้ง 2 กลุ่ม คือ 92 ราย

3.4 ขั้นตอนของการศึกษา

วิธีดำเนินการวิจัย

กลุ่มควบคุม

ทำการศึกษาแบบย้อนหลังด้วยการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยผ่านทางเวชระเบียนออนไลน์ (electronic medical record) โดยมีขั้นตอนการดำเนินงาน ดังนี้

1. ขออนุญาตเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลพระพุทธบาท
2. ค้นหาข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดหรือภาวะช็อคจากการติดเชื้อ และได้รับยา meropenem ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2561 ถึง 30 พฤศจิกายน 2564

3. คัดเลือกผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกและเกณฑ์การคัดออก

4. ทบทวนข้อมูลจากเวชระเบียนออนไลน์

5. เก็บข้อมูลผู้ป่วยทุกรายตามแบบบันทึกที่กำหนดไว้

6. วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผล

กลุ่มทดลอง

ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าโดยมีขั้นตอนการศึกษา ดังนี้

1. ประชุมร่วมกับองค์กรแพทย์เพื่อเสนอแนวทางการใช้ยา meropenem ในผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดหรือภาวะช็อคจากการติดเชื้อ

2. กำหนดขนาดยา meropenem ในช่วงการรักษาแบบ empirical therapy ที่เหมาะสมโดยการทำ Monte Carlo simulation โดยใช้ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

2.1 ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดหรือภาวะช็อคจากการติดเชื้อในประชากรชาวไทย โดยนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของ meropenem อ้างอิงจากการศึกษาของสุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล และคณะ [12] ซึ่งเหมาะกับแบบจำลองหนึ่งส่วน (one-compartment model) ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์เป็นตามสมการดังนี้

$$CL(L/hr) = TVCL \times e^{n^1}$$

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

$$VL(L) = TVV \times e^{\theta^2}$$

CL = ค่าการขจัดของยา

TVCL = typical value of CL ค่าการขจัดยาของแต่ละบุคคล

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

V = ปริมาตรการกระจายยา

TVV = typical value of Vd ปริมาตรการกระจายยาของแต่ละบุคคล

θ_1 = interindividual random effect of CL

θ_2 = interindividual random effect of Vd

ตารางที่ 3.1 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

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

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

เนื่องจาก eGFR MDRD สามารถอธิบายการกำจัดของยา meropenem การศึกษาจะแบ่งการทำงานของไตออกเป็น >50, 30-50, 10-30 และ <10 ml/min

2.2 คำนวณระดับยา meropenem ใช้แบบจำลองหนึ่งส่วน (one compartment model) ซึ่งสมการความเข้มข้นของยาในพลาสมาแสดงดังนี้

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

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

CpD = ความเข้มข้นของยาระหว่างที่มีการให้ยา (mg)

Cpt = ความเข้มข้นของยาหลังการให้ยาเสร็จ (mg)

Ro = อัตราการให้ยา (infusion rate) (mg/hr)

CL = ค่าการขจัดของยา (L/hr)

- V = ปริมาตรการกระจายของยา (L)
 t_{inf} = เวลาหลังจากเริ่มยา (hr)
 τ = ระยะเวลาการบริหารยา (dosing interval) (hr)

2.3 สร้างข้อมูลระดับยาในพลาสมา โดยทำ Monte Carlo simulation จำลองชุดคำสั่งของโปรแกรมคอมพิวเตอร์จำนวน 10000 ตัวอย่างในการศึกษาความน่าจะเป็นของขนาดยา meropenem ที่ทำให้ได้ค่าเป้าหมายของขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาเมื่อระดับยาเข้าสู่สภาวะคงที่ ทุก 15 นาที โดยกำหนดการกระจายของค่าการขจัดยา (CL) ปริมาตรการกระจาย (Vd) และ ค่าการทำงานของไต (eGFR MDRD) แบบ Log normal distribution กำหนดค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์เท่ากับ 75% T>MIC ที่ MIC เป้าหมาย (MIC 0.125-32 $\mu\text{g/ml}$) ค่าขนาดยาที่ให้ PTA และ CFR เป้าหมาย $\geq 90\%$ เป็นค่าที่เหมาะสม

2.4 คำนวณค่า PTA ที่ MICs ต่างๆ และคำนวณค่า CFR โดยใช้สูตร ดังต่อไปนี้

$$CFR = \sum_{i=1}^n PTA_i \times F_i$$

เมื่อ PTA_i = ค่า PTA ที่ MICs ใดๆ

F_i = สัดส่วนของจำนวนกลุ่มตัวอย่างประชากรเชื้อที่ MICs ใดๆ

ค่า MIC หาได้จากวิธี Etest โดยค่าการกระจายของ MIC (MIC distribution) จะหาจากเชื้อ *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) และ *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) จำนวน 30 ตัวอย่าง

2.5 คัดเลือกขนาดยาที่เหมาะสมโดยเลือกขนาดยาและการบริหารยาต้านจุลชีพ โดยกำหนดค่าเป้าหมายทางเภสัชจลนพลศาสตร์เท่ากับ 75% T>MIC ที่มีค่า PTA หรือ CFR $\geq 90\%$ โดยขนาดยา empirical therapy ในช่วง maintenance dose จะคำนวณตามค่า eGFR MDRD ตามการศึกษาเภสัชจลนพลศาสตร์ของยา meropenem ของสุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล และคณะ[12] แสดงดังตารางที่ 3.2

ตารางที่ 3.2 การปรับขนาดยา meropenem ในช่วงการรักษาแบบ empirical therapy ตามการทำงานของไต

eGFR MDRD (ml/min/1.73m ²)	ขนาดยาที่ให้
>30	1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง
10-30	1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง
<10	1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง

eGFR MDRD (ml/min/1.73m ²)	ขนาดยาที่ให้
ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต	0.5 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง และ 0.5 กรัม หลังทำการบำบัดทดแทนไต

*ขนาดยาเริ่มต้น 1 กรัม 30 นาที ตามด้วย 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง บริหารยา 3 ชั่วโมง

**ขนาดยาที่แนะนำเป็นขนาดที่ MIC 2 µg/ml การนำขนาดยาดังกล่าวมาใช้จะต้องพิจารณาจากค่า MIC distribution ร่วมด้วย ซึ่งขนาดยาในช่วง empirical therapy ดังกล่าวจะนำมาใช้เป็นแนวทางปฏิบัติสำหรับหอผู้ป่วยวิกฤตและห้องฉุกเฉิน

หมายเหตุ กรณีติดตามผู้ป่วยแล้วมีอาการทางคลินิกดีขึ้นดังเกณฑ์ดังต่อไปนี้ จะทำการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต ตามขนาดยาปกติที่มีการแนะนำของ The Sanford guide to antimicrobial therapy [39] เกณฑ์การปรับขนาดยาได้แก่

1. อุณหภูมิร่างกายอยู่ในช่วงปกติ < 38.3 องศาเซลเซียส สัญญาณชีพคงที่
2. เซลล์เม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วงปกติ < 11,000 เซลล์ต่อมิลลิลิตร หรือ ลดลงจากค่าตั้งต้นวันแรกร้อยละ 25 [18]
3. ผู้ป่วยไม่ต้องได้รับยา vasopressor และ สามารถปรับลดค่าความเข้มข้นของออกซิเจนจากเครื่อง ventilator ได้

2.6 การคัดเลือกขนาดยาในช่วง Documented therapy จะพิจารณาจากเภสัชพลศาสตร์โดยหาค่า MIC ของเชื้อในผู้ป่วยแต่ละรายแล้วเลือกขนาดยาที่ให้ PTA ≥ ร้อยละ 90

3. นำอาสาสมัครเข้าสู่โครงการวิจัย โดยเภสัชกรค้นหาอาสาสมัครประชากรที่เป็นเป้าหมายจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวหอผู้ป่วยวิกฤตโรงพยาบาลพระพุทธบาทที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดหรือภาวะช็อคจากการติดเชื้อ และได้รับยา meropenem ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2565 – 31 ตุลาคม 2565 ทั้งนี้บุคลากรทางการแพทย์ที่ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการรักษา จะแจ้งให้อาสาสมัครหรือญาติทราบว่ามีโครงการวิจัย เพื่อให้อาสาสมัครหรือญาติมีสิทธิ์ตัดสินใจในการรับฟังการชี้แจงโครงการวิจัยจากผู้วิจัย

4. คัดเลือกอาสาสมัครตามเกณฑ์การคัดเลือกและเกณฑ์การคัดออก อาสาสมัครที่ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด จะนำเข้าสู่กระบวนการขอความยินยอม (inform consent) เภสัชกรผู้วิจัยจะเป็นผู้แจ้งแก้อาสาสมัคร/ญาติ หรือ ผู้แทนโดยชอบธรรมของอาสาสมัคร ถึงรายละเอียดของโครงการนี้ในเบื้องต้น หากอาสาสมัคร/ญาติ หรือ ผู้แทนโดยชอบธรรมของอาสาสมัคร มีความสนใจต่อการเข้าร่วมโครงการดังกล่าว เภสัชกรผู้วิจัยจะให้ข้อมูลทั้งในแง่ของกระบวนการประโยชน์รวมถึงความเสี่ยงต่ออาสาสมัคร และตอบข้อซักถามที่อาสาสมัครหรือญาติสงสัย พร้อมทั้งให้เอกสารชี้แจงข้อมูลเพิ่มเติมแก้อาสาสมัคร/ญาติ หรือ ผู้แทนโดยชอบธรรมของอาสาสมัคร เพื่อให้ใช้เวลาทำความเข้าใจปรึกษาครอบครัวก่อนการตัดสินใจ โดยอาสาสมัคร/

ญาติ หรือ ผู้แทนโดยชอบธรรมของอาสาสมัคร สามารถสอบถามข้อสงสัยได้ทุกกรณีจากผู้วิจัยหลักได้อย่างเต็มที่จนกว่าอาสาสมัคร/ญาติ หรือ ผู้แทนโดยชอบธรรมของอาสาสมัครจะพึงพอใจ โดยไม่มีการบังคับหรือโน้มน้าวใดๆ พร้อมทั้งมีการแจ้งให้ทราบถึงทางเลือกอื่นๆ หากอาสาสมัคร/ญาติ หรือ ผู้แทนโดยชอบธรรมของอาสาสมัครไม่ต้องการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ อย่างไรก็ตาม เกสซ์กรผู้วิจัยหลักที่ให้ข้อมูลไม่ใช่ที่บุคลากรทางการแพทย์ที่ร่วมรักษา ในกรณีที่อาสาสมัครใส่เครื่องช่วยหายใจ/ไม่สามารถตัดสินใจได้ในขณะนั้น ผู้วิจัยจะให้ญาติหรือผู้แทนโดยชอบธรรมของอาสาสมัคร สามารถลงนามและลงวันที่แสดงความยินยอมแทนอาสาสมัคร

สำหรับการปกป้องสิทธิและความปลอดภัยของอาสาสมัคร อาสาสมัครทุกราย จะได้รับการประเมินจากแพทย์ที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับการวิจัย ซึ่งได้บันทึกความเห็นเป็นลายลักษณ์อักษรแล้วว่า อาสาสมัครรายนั้นมีภาวะดังกล่าวดังที่ตรงกับเกณฑ์การคัดเลือกเข้าจริง อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่อาสาสมัครมีภาวะป่วยหนักเข้าขั้นวิกฤต หมดสติและไม่มีเวลาเพียงพอที่จะรอญาติ หรือ ผู้แทนโดยชอบธรรมของอาสาสมัครมาลงนาม โดยที่แพทย์ที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับการวิจัย ประเมินแล้วว่า อาสาสมัครมีจำเป็นต้องใช้การรักษาด้วยแบบแผนการใช้จ่ายดังกล่าว เพื่อช่วยชีวิตอาสาสมัคร อาสาสมัครรายนั้น สามารถรับการรักษาก่อนได้ หลังจากนั้นผู้วิจัยหลักจะติดต่อญาติ หรือ ผู้แทนโดยชอบธรรมของอาสาสมัคร เพื่อขอความยินยอมโดยเร็วที่สุด ดังนั้นโครงการวิจัยนี้ อาสาสมัคร/ญาติ หรือ ผู้แทนโดยชอบธรรมของอาสาสมัครจะต้องลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัยด้วยตนเอง ดังนั้นในเอกสารคำยินยอมจึงไม่มีส่วนของการลงนามสำหรับอาสาสมัคร/ญาติ หรือ ผู้แทนโดยชอบธรรมของอาสาสมัคร หรือ พยานที่เป็นบุคคลที่สามซึ่งไม่รู้หนังสือ เอกสารคำยินยอมที่สมบูรณ์ จะถูกจัดเก็บเข้าไว้ในแฟ้มของอาสาสมัคร ซึ่งผู้ควบคุมและผู้ตรวจสอบการวิจัยสามารถเข้าตรวจสอบเอกสารได้โดยละเอียด นอกจากนี้อาสาสมัคร/ญาติ หรือ ผู้แทนโดยชอบธรรมของอาสาสมัคร จะได้รับสำเนาหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัยที่ลงนามสมบูรณ์แล้ว 1 ฉบับ กรณีอาสาสมัครต้องการออกจากกรวิจัยสามารถกระทำได้โดยไม่มีผลต่อการรักษาต่อเนื่องในปัจจุบันและในอนาคต

5. เกสซ์กรผู้วิจัยแจ้งแนวทางการการใช้จ่าย meropenem ในช่วงการรักษาแบบ empirical therapy ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกให้กับบุคลากรทางการแพทย์และแนวทางการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตภายหลัง 24 ชั่วโมงแรกให้กับบุคลากรทางการแพทย์

6. แพทย์ผู้ทำการรักษาและผู้วิจัย ประเมินร่วมกันถึงความเหมาะสมที่ผู้ป่วยต้องได้รับยาในการรักษา เริ่มให้การรักษาผู้ป่วยตามขนาดยาที่กำหนด โดยการรักษาในช่วง Documented therapy จะมีการส่งเชื้อเพื่อหาค่า MIC เมื่อทราบชนิดของเชื้อและค่าความไวของเชื้อ เกสซ์กรจะร่วมกับแพทย์ผู้ทำการรักษาในการกำหนดชนิดของยาด้านจุลชีพและขนาดยาที่เหมาะสม โดยขนาดยาที่กำหนดจะมีการพิจารณาตามค่าการทำงานของไตร่วมด้วย (กรณีค่า

MIC \geq 8 μ g/ml แนะนำเพิ่มยา colistin แต่หากผล colistin resistant ให้พิจารณา เพิ่มยา tigecycline แทน)

7. เกสซ์กรผู้วิจัยทำการบันทึกข้อมูลอาสาสมัครตามแบบบันทึกข้อมูลที่กำหนดไว้
8. ติดตามผลการรักษา โดยติดตามผลลัพธ์ทางการรักษาในวันที่ 1,3,5,7,14 และ 28 รวมถึงติดตามการเสียชีวิตของอาสาสมัครจำนวน 2 ครั้ง คือวันที่ 14 และ 28 ภายหลังจากเข้าร่วมการวิจัย
9. วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผล

3.5 การเก็บข้อมูล และเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

1. การเก็บข้อมูล ใช้แบบบันทึกซึ่งประกอบไปด้วย 1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ตำแหน่งการติดเชื้อ เชื้อก่อโรค การประเมินความรุนแรงของโรคด้วยคะแนน SOFA และ APACHE II 2) ข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ 3) ข้อมูลขนาดและความเหมาะสมของการใช้ยา meropenem ที่ผู้ป่วยได้รับ และ 4) ข้อมูลผลลัพธ์ทางการรักษาของผู้ป่วย ได้แก่ delta mSOFA score (โดยคะแนน mSOFA ประเมินจาก SpO₂, FiO₂, serum creatinine (Scr), platelet count (PLT)) ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้น อัตราการเสียชีวิตที่ 14 และ 28 วัน ระยะเวลานอนในหอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลานอนในโรงพยาบาล ระยะเวลาที่ใช้ยา vasopressors และระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ

2. เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

- 2.1) เวชระเบียนผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์
- 2.2) แบบบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก ก)
- 2.3) โปรแกรมวิเคราะห์สถิติ SPSS version 27

3.6 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics version 27

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ตำแหน่งการติดเชื้อ เชื้อจุลชีพที่พบ ความไวของเชื้อสาเหตุ การได้รับยาต้านจุลชีพร่วม และ ผลลัพธ์ทางการรักษาของผู้ป่วย โดยรายงานเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน และค่าพิสัยควอไทล์
2. ใช้สถิติเชิงอนุมาน เพื่อทดสอบหาค่าความแตกต่างทางสถิติของผลลัพธ์ในการศึกษา โดยกำหนดนัยสำคัญสถิติ $\alpha = 0.05$

2.1 ข้อมูลเชิงลักษณะ วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test

2.2 ข้อมูลเชิงปริมาณ สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายแบบปกติ ดำเนินการวิเคราะห์โดยใช้ Independent t-test และสำหรับข้อมูลที่มีการกระจายแบบไม่ปกติ ดำเนินการวิเคราะห์โดยใช้ Mann-Whitney U test

2.3 การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (Survival analysis) โดยใช้ Kaplan- Meier estimator และ Cox proportional hazard model

3.7 จริยธรรมในการวิจัย

งานวิจัยได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาและรับรองการทำวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสระบุรี จังหวัดสระบุรี หมายเลขรับรอง EC045/2564



บทที่ 4

ผลการศึกษา

การศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock ในโรงพยาบาลพระพุทธบาท โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบคะแนน mSOFA score และ อัตราการตายที่ 14 และ 28 วัน รวมถึงผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับการกำหนดขนาดยา meropenem (prospective group) กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาตามแบบแผนปกติ (retrospective group)

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock ใน retrospective group และ prospective group จำนวนกลุ่มละ 46 คน จากการวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยเพศชาย อายุ โรคประจำตัว ประเภทของการติดเชื้อ ค่าการทำงานของไต ความรุนแรงของภาวะโรค septic shock แหล่งของการติดเชื้อ และ non-fermenter bacteria ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่รูปแบบการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ เชื้อก่อโรค (*E.coli*, *K.pneumonia* และ ESBL Enterobacteriaceae) ภาวะที่ไม่พบเชื้อ และ fermenter bacteria มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอายุเฉลี่ยของ retrospective group และ prospective group ได้แก่ 67 ปี และ 64 ปี ตามลำดับ จำนวนผู้ป่วยเพศชายได้แก่ 20 คน (ร้อยละ 43.5) และ 17 คน (ร้อยละ 37) ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาโรคประจำตัวของผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock ได้แก่ โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหัวใจล้มเหลว โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน โรคหลอดเลือดสมอง โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคแผลกระเพาะอาหาร โรคตับ โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรังระดับปานกลางถึงรุนแรง เนื้องอก และโรคเอดส์ โรคประจำตัวที่พบมากที่สุดของ retrospective group และ prospective group ได้แก่ โรคเบาหวานจำนวน 19 คน (ร้อยละ 41.3) และ 20 คน (ร้อยละ 43.5) ตามลำดับ

ค่าเฉลี่ยคะแนน APACHE II score ในวันแรกของ retrospective group และ prospective group ได้แก่ 19.2 คะแนน และ 16.8 คะแนน ตามลำดับ คะแนน SOFA score ในวันแรกของ retrospective group และ prospective group ได้แก่ 7.5 คะแนน และ 8 คะแนน ตามลำดับ ผู้ป่วยมีภาวะช็อกซึ่งจำเป็นต้องได้รับ norepinephrine ของ retrospective group และ prospective group ได้แก่ 31 คน (ร้อยละ 67.4) และ 29 คน (ร้อยละ 63)

เมื่อพิจารณาแหล่งของการติดเชื้อของ retrospective group พบแหล่งของการติดเชื้อ 3 อันดับแรก คือ การติดเชื้อทางเดินหายใจมากที่สุดจำนวน 18 คน (ร้อยละ 39.5) รองลงมาเป็นการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะจำนวน 15 คน (ร้อยละ 32.6) และการติดเชื้อในกระแสเลือดจำนวน 11 คน (ร้อยละ 23.9) ขณะที่ prospective group พบแหล่งของการติดเชื้อ 3 อันดับแรก โดย

พบการติดเชื้อทางเดินหายใจมากที่สุดเช่นเดียวกับ retrospective group จำนวน 26 คน (ร้อยละ 56.5) รองลงมาเป็นการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อในกระแสเลือดซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อจากแหล่งดังกล่าวเท่ากัน จำนวน 10 คน (ร้อยละ 21.7)

นอกจากนี้เมื่อพิจารณาผลเพาะเชื้อพบว่าเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุสำคัญคือเชื้อแบคทีเรียกรัมลอบ โดยเชื้อแบคทีเรียกรัมลอบที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรกใน retrospective group ได้แก่ *E.coli* จำนวน 19 คน (ร้อยละ 41.3) *K.pneumoniae* จำนวน 10 คน (ร้อยละ 21.7) และ *CR A.baumannii* จำนวน 7 คน (ร้อยละ 15.2) ขณะที่ prospective group พบเชื้อ *E.coli* มากที่สุดเช่นเดียวกันจำนวน 7 คน (ร้อยละ 15.2) รองลงมาคือ *A.baumannii* จำนวน 5 คน (ร้อยละ 10.9) และ *P.aeruginosa* จำนวน 4 คน (ร้อยละ 8.7) ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน; ราย (ร้อยละ)		p-value
	Retrospective group (จำนวน 46 ราย)	Prospective group (จำนวน 46 ราย)	
เพศชาย	20 (43.5)	17 (37)	0.524
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย(ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	67 (16.8)	64 (17.8)	0.446
โรคประจำตัว			
กล้ามเนื้อหัวใจตาย	3 (6.5)	9 (19.6)	0.063
ภาวะหัวใจล้มเหลว	5 (10.9)	10 (21.7)	0.158
โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน	1 (2.2)	0 (0)	1.000
โรคหลอดเลือดสมอง	6 (13)	4 (8.7)	0.503
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	4 (8.7)	5 (10.9)	1.000
โรคแผลกระเพาะอาหาร	5 (10.9)	6 (13)	0.748
โรคตับ	6 (13)	3 (6.5)	0.485
โรคเบาหวาน	19 (41.3)	20 (43.5)	0.833
โรคไตเรื้อรังระดับปานกลางถึงรุนแรง	2 (4.3)	4 (8.7)	0.677
เนื้องอก	2 (4.3)	0 (0)	0.495
โรคเอดส์	3 (6.5)	0 (0)	0.242
Community infection	9 (19.6)	6 (13)	0.397
Nosocomial infection	37 (80.4)	40 (87)	0.397

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน; ราย (ร้อยละ)		p-value
	Retrospective group (จำนวน 46 ราย)	Prospective group (จำนวน 46 ราย)	
Empirical therapy	17 (37)	46 (100)	<0.001*
Definitive therapy	46 (100)	20 (43.5)	<0.001*
Charlson comorbidity score , มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	4 (3, 6)	4 (2, 5)	0.128
eGFR MDRD (ml/min/1.73m ²), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	45.4 (22.3, 76.2)	49.2 (28.3, 61.2)	0.848
CrCl Cockcroft-Gault (ml/min/1.73m ²), ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	51.1 (33.6)	47.3 (28.2)	0.565
การใส่ท่อช่วยหายใจ	42 (91.3)	41 (89.1)	1.000
APACHE II score, ค่าเฉลี่ย (±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	19.2 (6.8)	16.8 (5.5)	0.057
APACHE II score, มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	20 (13.8, 23.0)	16 (12.5, 22.0)	0.080
SOFA score, มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	7.5 (6, 11)	8 (6, 11)	0.752
mSOFA, มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	8.5 (5.8, 12)	8 (6, 11)	0.538
Septic shock	31 (67.4)	29 (63)	0.662
ยาช่วยกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด			
norepinephrine	31 (67.4)	29 (63)	0.662
แหล่งของการติดเชื้อ			
ทางเดินหายใจ	18 (39.1)	26 (56.5)	0.095
ทางเดินปัสสาวะ	15 (32.6)	10 (21.7)	0.154
เลือด	11 (23.9)	10 (21.7)	0.804

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน; ราย (ร้อยละ)		p-value
	Retrospective group (จำนวน 46 ราย)	Prospective group (จำนวน 46 ราย)	
มากกว่า 1 แหล่ง	2 (4.3)	0 (0)	0.495
เชื้อก่อโรค			
<i>Escherichia coli</i>	19 (41.3)	7 (15.2)	0.005*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (21.7)	0 (0)	0.001*
ESBL Enterobacteriaceae	16 (34.8)	4 (8.7)	0.002*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (6.5)	4 (8.7)	1.000
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0)	5 (10.9)	0.056
CR <i>Acinetobacter baumannii</i>	7 (15.2)	1 (2.2)	0.059
<i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0)	1 (2.2)	1.000
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 (0)	1 (2.2)	1.000
Gram-negative pathogen	5 (10.9)	2 (4.4)	0.434
Polymicrobial	2 (4.3)	0 (0)	0.495
No growth	0 (0)	25 (54.3)	<0.001*
Fermenters	29 (63)	9 (17.3)	<0.001*
Non-fermenter	10 (21.7)	10 (19.2)	1.000

ผลความไวของเชื้อใน retrospective group จำนวน 30 ตัวอย่าง ซึ่งแสดงเชื้อที่เป็นสาเหตุก่อโรคที่พบมากในการศึกษา 4 isolates พบว่าเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* มีความไวต่อยา meropenem ร้อยละ 100, 100, 75 และ 83.3 ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 ข้อมูลความไวของเชื้อที่เป็นสาเหตุการก่อโรคใน retrospective group

Antibiotics	Pathogens (isolates)			
	<i>E.coli</i> (จำนวน 11 ตัวอย่าง)	<i>K.pneumoniae</i> (จำนวน 5 ตัวอย่าง)	<i>P.aeruginosa</i> (จำนวน 8 ตัวอย่าง)	<i>A.baumannii</i> (จำนวน 6 ตัวอย่าง)
Penicillin				
Ampicillin	0.0	0.0	NA	NA
Piperacillin/	100.0	100.0	100.0	83.3

Antibiotics	Pathogens (isolates)			
	<i>E.coli</i> (จำนวน 11 ตัวอย่าง)	<i>K.pneumoniae</i> (จำนวน 5 ตัวอย่าง)	<i>P.aeruginosa</i> (จำนวน 8 ตัวอย่าง)	<i>A.baumannii</i> (จำนวน 6 ตัวอย่าง)
Tazobactam				
Cephalosporins				
Ceftriaxone	45.5	100.0	0.0	0.0
Ceftazidime	54.5	100.0	87.5	83.3
Carbapenems				
Ertapenem	72.7	100.0	NA	NA
Meropenem	100.0	100.0	75	83.3
Aminoglycoside				
Amikacin	100.0	100.0	100.0	66.7
Gentamicin	54.5	100.0	87.5	83.3
Other				
Ciprofloxacin	54.5	100.0	87.5	83.3
Co-trimoxazole	54.5	100.0	0.0	66.7
Colistin	NA	NA	0.0	0.0
Tigecycline	NA	NA	NA	83.3

NA: not report

ผลความไวของเชื้อใน prospective group จำนวน 19 ตัวอย่าง ซึ่งแสดงเชื้อที่เป็นสาเหตุก่อโรคที่พบในการศึกษา 6 isolates พบว่าเชื้อ *E.coli*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *Klebsiella .oxytoca* และ *Klebsiella aerogenes* มีความไวต่อยา meropenem ร้อยละ 87.5, , 50, 40, 100 และ 100 ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลความไวของเชื้อที่เป็นสาเหตุการก่อโรคใน prospective group

Antibiotics	Pathogens (isolates)					
	<i>E.coli</i> (จำนวน 8 ตัวอย่าง)	<i>P.aeruginosa</i> (จำนวน 4 ตัวอย่าง)	<i>A.baumannii</i> (จำนวน 5 ตัวอย่าง)	<i>K.oxytoca</i> (จำนวน 1 ตัวอย่าง)	<i>K.aerogenes</i> (จำนวน 1 ตัวอย่าง)	
Penicillin	0.0	NA	NA	NA	NA	
Ampicillin	62.5	75	40.0	100.0	NA	
Piperacillin /Tazobactam						
Cephalosporins						
Ceftriaxone	25.0	0.0	20.0	100.0	0.0	
Ceftazidime	37.5	75	40.0	100.0	100.0	
Carbapenems						
Ertapenem	75.0	NA	NA	NA	100.0	
Meropenem	87.5	50	40.0	100.0	100.0	
Aminoglycoside						
Amikacin	87.5	75	40.0	100.0	100.0	
Gentamicin	62.5	75	40.0	100.0	100.0	
Other						
Ciprofloxacin	12.5	75	0.0	100.0	100.0	

Antibiotics	Pathogens (isolates)				
	<i>E.coli</i> (จำนวน 8 ตัวอย่าง)	<i>P.aeruginosa</i> (จำนวน 4 ตัวอย่าง)	<i>A.baumannii</i> (จำนวน 5 ตัวอย่าง)	<i>K.oxytoca</i> (จำนวน 1 ตัวอย่าง)	<i>K.aerogenes</i> (จำนวน 1 ตัวอย่าง)
Co-trimoxazole	62.5	0.0	40.0	100.0	100.0
Colistin	NA	25	80.0	NA	NA
Tigecycline	NA	NA	120.0	NA	NA

NA: not report

ผล MIC ของเชื้อใน retrospective group จำนวน 30 ตัวอย่าง พบว่า MIC₅₀ และ MIC₉₀ เท่ากับ 0.047 และ >32 mcg/ml ตามลำดับ แสดงถึง ตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.4 ความเข้มข้นของสารในระดบต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของจุลินทรีย์ของยา meropenem ใน retrospective group

MIC (mcg/ml)	0.016	0.023	0.032	0.047	0.19	0.38	0.5	>32	MIC ₅₀ (mcg/ml)	MIC ₉₀ (mcg/ml)
All isolate (จำนวน = 30)	7	1	5	3	6	2	2	4	0.047	>32
%	23.33	3.33	16.67	10	20	6.67	6.67	13.33		
<i>K. pneumoniae</i>	-	-	4	1	-	-	-	-	0.032	0.047
<i>E. coli</i>	7	1	1	2	-	-	-	-	0.016	0.047
<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	1	1	2	2	0.44	0.5
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	5	1	-	2	0.19	0.38

ผล MIC ของเชื้อใน prospective group จำนวน 19 ตัวอย่าง พบว่า MIC₅₀ และ MIC₉₀ เท่ากับ 0.38 และ >32 mcg/ml ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 ความเข้มข้นของสารในระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของจุลินทรีย์ของยา meropenem ใน prospective group

MIC (mcg/ml)	0.012	0.023	0.032	0.047	0.094	0.38	0.5	0.75	1.5	32	>32	MIC ₅₀ (mcg/ml)	MIC ₉₀ (mcg/ml)
All isolate (จำนวน = 19) %	1	1	4	1	2	1	1	1	1	1	5	0.38	>32
	5.26	5.26	21.05	5.26	10.53	5.26	5.26	5.26	5.26	5.26	26.32		
<i>E. coli</i>	1	1	3	1	-	1	1	-	-	-	1	0.047	>32
<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	1	1	-	1	-	1	2	32	>32
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-	2	>32	>32
<i>K. oxytoca</i>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	0.032	0.032
<i>K. aerogenes</i>	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	0.047	0.047

เมื่อพิจารณาการได้รับยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับ meropenem จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพอื่นร่วมใน retrospective group 10 คน (ร้อยละ 21.7) และ prospective group 5 คน (ร้อยละ 10.9) พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างของการใช้ยาต้านจุลชีพ แสดงดังตารางที่ 4.6

ตารางที่ 4.6 รายการยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษา

ยาต้านจุลชีพ	จำนวน; ราย (ร้อยละ)		p-value
	Retrospective group (จำนวน 46 ราย)	Prospective group (จำนวน 46 ราย)	
Meropenem เดี่ยว	36 (78.3)	41 (89.1)	0.158
ยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับ meropenem	10 (21.7)	5 (10.9)	0.158
Colistin	4 (8.7)	1 (2.2)	0.600
Amikacin	1 (2.2)	1 (2.2)	1.000
Cefazolin	1 (2.2)	0 (0)	1.000
Clindamycin	4 (8.7)	0 (0)	0.231
Vancomycin	1 (2.2)	3 (6.5)	0.077
Metronidazole	1 (2.2)	0 (0)	1.000

การบริหารยา meropenem ในวันแรกของ retrospective group และ prospective group เท่ากับ 3 กรัม และ 5 กรัม ตามลำดับ ขณะที่ขนาดยา meropenem ภายหลัง 24 ชั่วโมง จนถึงสิ้นสุดการรักษาของ retrospective group และ prospective group เท่ากับ 2.5 กรัม และ 4 กรัม ตามลำดับ โดยขนาดยาในวันแรกและภายหลัง 24 ชั่วโมง ของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา meropenem ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา meropenem ตามขนาดมาตรฐาน และ กลุ่มที่ได้รับขนาดยา meropenem ตามแนวทางการรักษา คือ 14 วันเท่ากัน

ความเหมาะสมของการได้รับยา meropenem ทั้ง 4 ด้าน ได้แก่ ตามความไวของเชื้อตามขนาดยาสูง โภทึม ตามขนาดยาพยุ่ง และตามความเหมาะสมของการทำงานของไตภายหลัง 24 ชั่วโมง ของ retrospective group และ prospective group เท่ากับ 1 คน (ร้อยละ 2.2) และ 40 คน (ร้อยละ 87) ซึ่งทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แสดงดังตารางที่ 4.7

ตารางที่ 4.7 ขนาดยา ระยะเวลา และความเหมาะสมของการใช้ยา meropenem

	Retrospective group (จำนวน 46 ราย)	Prospective group (จำนวน 46 ราย)	p-value
ขนาดยา meropenem (กรัม/วัน), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	2.5 (1.9, 3.0)	4 (3.5, 4.0)	<0.001*
ขนาดยา meropenem วันที่ 1 (กรัม/วัน), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	3 (2.0, 3.0)	5	<0.001*
ระยะเวลาที่ใช้ meropenem (วัน), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	14 (9.8, 14.0)	14 (7, 14)	0.540
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาตามความเหมาะสม, ราย(%)			
การใช้ยาตามความไวของเชื้อ	40 (87)	40 (87)	1.000
การได้รับยาขนาดสูงโถม*	1 (2.2)	46 (100)	<0.001*
การได้รับยาขนาดพุง**	30 (65.2)	46 (100)	<0.001*
การปรับขนาดยาตามทำงานของไตภายหลัง 24 ชั่วโมงแรก	46 (100)	46 (100)	1.000
การได้รับยา meropenem ตามความเหมาะสมทั้ง 4 ด้าน	1 (2.2)	40 (87)	<0.001*

*Retrospective group = ผู้ป่วยได้รับยา 1-2 กรัม, Prospective group = ผู้ป่วยได้รับยา 1 กรัม

** Retrospective group = ผู้ป่วยได้รับยา 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง, Prospective group = ผู้ป่วยได้รับยา 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง (ภายหลังขนาดสูงโถม ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก)

delta mSOFA score ในวันที่ 2 กับวันที่ 1 และวันที่ 4 กับวันที่ 1 ใน retrospective group และ prospective group เท่ากับ ร้อยละ 50 ทั้งสองกลุ่ม delta mSOFA score ในวันที่ 7 กับวันที่ 1 ใน retrospective group และ prospective group เท่ากับ ร้อยละ 51.2 และ 48.8 ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 4.8

ตารางที่ 4.8 ร้อยละของคะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2

คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง	Retrospective group	Prospective group	p-value
	ราย (ร้อยละ)		
คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง วันที่ 2 และ วันที่ $1 \leq -2$	8 (50)	8 (50)	1.000
คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง วันที่ 4 และ วันที่ $1 \leq -2$	18 (50)	18 (50)	0.932
คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง วันที่ 7 และ วันที่ $1 \leq -2$	22 (51.2)	21 (48.8)	0.680

ข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย retrospective group และ prospective group มีค่า delta mSOFA score ในวันที่ 2,4,7 และ 10 กับวันที่ 1 อัตราการตายที่ 14 วัน ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 3 5 และ 7 ระยะเวลาการนอนในหอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาล ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ และระยะเวลาการใช้ยากระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อัตราการตายที่ 28 วัน ของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อพิจารณาค่า delta mSOFA score ในวันที่ 2,4,7 และ 10 กับวันที่ 1 ใน retrospective group มีค่า delta mSOFA score เท่ากับ 0 -0.5 -2 และ -2 ตามลำดับ ขณะที่ prospective group มีค่า delta mSOFA score เท่ากับ 0 -1 -3 และ -4 ตามลำดับ

อัตราการตายที่ 14 และ 28 วัน ใน retrospective group เท่ากับ 12 คน(ร้อยละ 26.1) และ 18 คน (ร้อยละ 39.1) ตามลำดับ สำหรับ prospective group พบเท่ากับ 8 คน (ร้อยละ 17.4) และ 9 คน (ร้อยละ 19.6) ตามลำดับ

ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นของ retrospective group และ prospective group พบผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นมากที่สุดของทั้งสองกลุ่มที่ 7 วัน เท่ากับ 22 คน (ร้อยละ 47.8) และ 30 คน (ร้อยละ 65.2) ตามลำดับ ระยะเวลาในการนอนในหอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาล และระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจใน prospective group น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ retrospective group แสดงดังตารางที่ 4.9

ตารางที่ 4.9 ผลลัพธ์ทางคลินิก

	Retrospective group (จำนวน 46 ราย)	Prospective group (จำนวน 46 ราย)	p-value
คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง, มัชฐาน(พิสัยควอไทล์)			
คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง วันที่ 2 และวันที่ 1	0 (-1, 1)	0 (-1, 0)	0.261
คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง วันที่ 4 และวันที่ 1	-0.5 (-3, 1.3)	-1 (-3.5, 0)	0.190
คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง วันที่ 7 และวันที่ 1	-2 (-4, 1.5)	-3 (-5.8, 0)	0.131
คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง วันที่ 10 และวันที่ 1	-2 (-5.5, 0)	-4 (-7, 0)	0.418
อัตราการตายที่ 7 วัน, ราย(%)	6 (13)	4 (8.7)	0.503
อัตราการตายที่ 14 วัน, ราย(%)	12 (26.1)	8 (17.4)	0.312
อัตราการตายที่ 28 วัน, ราย(%)	18 (39.1)	9 (19.6)	0.039*
ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นวันที่ 3, ราย (%)	5 (10.9)	6 (13.0)	0.748
ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นวันที่ 5, ราย (%)	18 (39.1)	19 (41.3)	0.899
ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นวันที่ 7, ราย (%)	22 (47.8)	30 (65.2)	0.144
ระยะเวลา, วัน, มัชฐาน(พิสัยควอไทล์)			
การนอนในหอผู้ป่วยวิกฤต	13 (5.8, 22.5)	8 (5.0, 16.3)	0.100
การนอนในโรงพยาบาล	15.5 (10.8, 32)	14 (9.3, 23.3)	0.137
การใช้เครื่องช่วยหายใจ	9.5 (4, 15.3)	7 (4.0, 15.5)	0.630
การใช้ยากระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด	2 (0, 6)	2 (0, 3)	0.170

การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (Survival analysis) ด้วย Kaplan-Meier estimator พบอัตราการตายที่ 28 วัน/100 คน/เดือน ของ retrospective group และ prospective group เท่ากับ 0.018 และ 0.008 ตามลำดับ โดยทั้งสองกลุ่มมีอัตราการตายที่ 28 วัน/100 คน/เดือน เท่ากับ 0.013 สัมพันธ์กับการวิเคราะห์ด้วย Cox proportional hazard model ซึ่งพบผลของ intervention มีค่า Hazard ratio = 0.204, 95% confidence interval (0.071, 0.585), P-value

= 0.003 แสดงดังตารางที่ 4.11 ในส่วนของอัตราการตายที่ 14 วัน พบผลของ intervention มีค่า Hazard ratio = 0.566, 95% confidence interval (0.200, 1.596), P-value = 0.281 แสดงดังตารางที่ 4.10

ตารางที่ 4.10 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการตายที่ 14 วัน

ปัจจัย	HR (95% CI)	p-value
Intervention	0.566 (0.200, 1.596)	0.281
SOFA score		
0-2	Reference	-
3-5	0.318 (0.020, 5.110)	0.419
6-9	0.926 (0.110, 7.772)	0.944
≥ 10	1.428 (0.177, 11.524)	0.738
Fermenter	0.772 (0.275, 2.166)	0.623

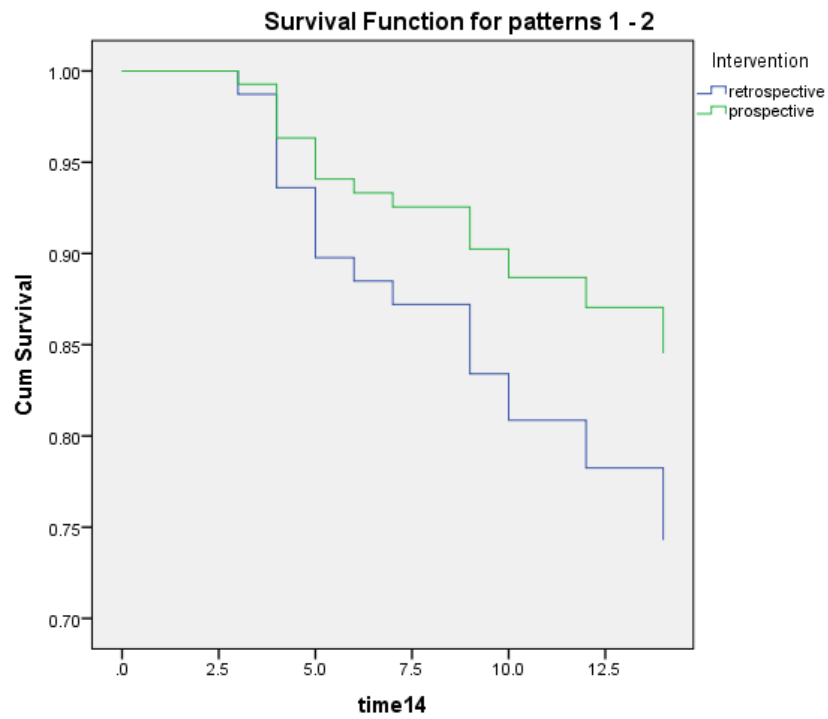
HR = Hazard ratio, 95% CI = 95% confidence interval

ตารางที่ 4.11 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการตายที่ 28 วัน

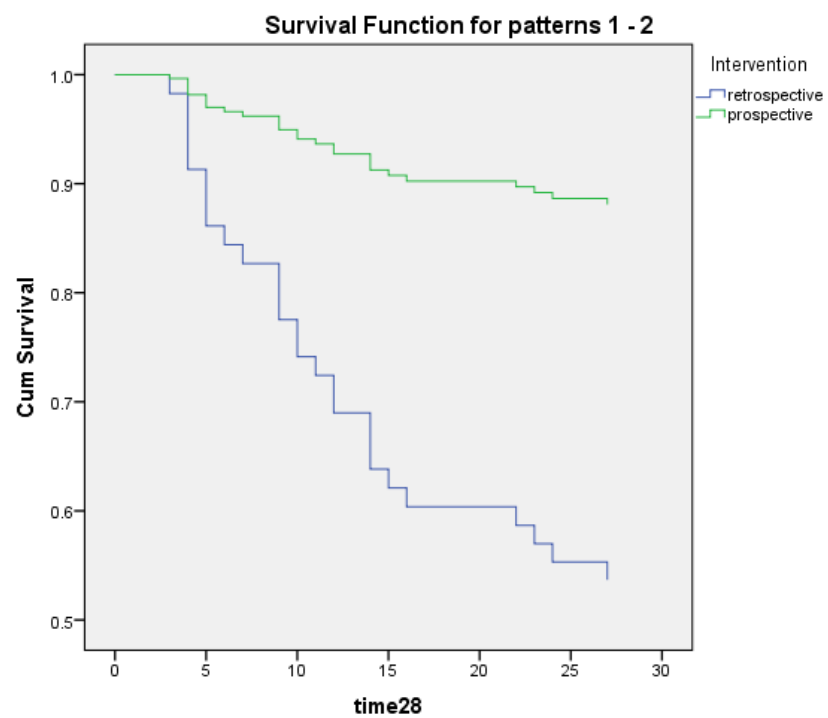
ปัจจัย	HR (95% CI)	p-value
Intervention	0.204 (0.071, 0.585)	0.003
SOFA score		
0-2	Reference	-
3-5	0.212 (0.013, 3.498)	0.278
6-9	1.881 (0.238, 14.833)	0.549
≥ 10	1.642 (0.210, 12.859)	0.637
Fermenter	0.355 (0.129, 0.976)	0.045
CRAB	4.298 (0.814, 22.703)	0.086

HR = Hazard ratio, 95% CI = 95% confidence interval, CRAB = Carbapenem-resistant

Acinetobacter baumannii



รูปภาพที่ 4 กราฟ Cox proportional hazard ของอัตราการตายที่ 14 วัน



รูปภาพที่ 5 กราฟ Cox proportional hazard ของอัตราการตายที่ 28 วัน

บทที่ 5

อภิปรายผล และสรุปผลการศึกษา

การศึกษาแบบ quasi-experimental study ในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดจำนวน 92 ราย ซึ่งแบ่งเป็น retrospective group 46 ราย และ prospective group 46 ราย พบว่า delta mSOFA score อัตราการตายที่ 14 ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้น ระยะเวลาการนอนในหอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาล ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ และ ระยะเวลาการใช้ยากระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดไม่พบความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม แต่พบอัตราการตายที่ 28 วันมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับความเหมาะสมของการได้รับยา meropenem ขนาดสูง โดม และ ขนาดพุง มีความแตกต่างกันส่งผลให้ความเหมาะสมของการได้รับยา meropenem ทั้ง 4 ด้านดังแสดงในตารางมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้พบความแตกต่างของรูปแบบการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ โดย retrospective group พบเชื้อขึ้นทุกราย การรักษาจึงเป็นแบบ definitive ร้อยละ 100 แต่ prospective group ส่วนมากไม่พบเชื้อ พบการรักษาแบบ definitive ร้อยละ 43.5 ซึ่งมีการปรับขนาดยา meropenem ตาม MIC 13 ราย และไม่ปรับตาม MIC 6 ราย ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปรับขนาดตาม MIC 5 รายพบ MIC ≥ 32 ซึ่งแนะนำให้เพิ่มยา colistin หรือ tigecycline ขึ้นกับผลความไวของเชื้อ อีก 1 รายพบว่าผู้ป่วยสามารถลดขนาดยา meropenem ลง เนื่องจาก MIC ต่ำแต่ผู้ป่วยมีภาวะไข้ หนาวสั่น แพทย์จึงยืนยันให้ยาขนาดสูงต่อ รูปแบบการรักษาดังกล่าวสัมพันธ์กับเชื้อก่อโรค โดย retrospective group ไม่พบเชื้อภายหลังการเพาะเชื้อมากถึงร้อยละ 54.3 อาจเป็นผลจากสถานการณ์ COVID 19 ซึ่งทำให้การส่งผลเพาะเชื้อทางเสมหะล่าช้าเนื่องจากต้องรอผล RT-PCR (Real Time PCR) ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับยา meropenem ในการรักษา empirical therapy ประมาณ 4-5 dose ส่งผลให้จำนวนเชื้อที่พบในทางเดินหายใจลดลง

การศึกษานี้ retrospective group พบเชื้อที่เป็นสาเหตุการก่อโรคหลัก ได้แก่ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. Aeruginosa* และ *A. baumannii* โดยพบว่ายา meropenem มีความไวต่อเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae* แต่ดื้อต่อเชื้อ *A. baumannii* และ *P. aeruginosa* ขณะที่ prospective group พบเชื้อที่เป็นสาเหตุการก่อโรคหลัก ได้แก่ *E. coli*, *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* โดยพบว่า meropenem มีความไวต่อเชื้อ *E. coli* ลดลง และมีแนวโน้มดื้อต่อเชื้อ *A. baumannii* และ *P. aeruginosa* มากขึ้นซึ่งสอดคล้องกับความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (antibiogram) ในโรงพยาบาล ซึ่งมี % susceptibility ในปี 2561 ของ meropenem ต่อเชื้อ *A. baumannii* และ *P. Aeruginosa* เท่ากับ 29 และ 87 ตามลำดับ ในปี 2564 % susceptibility ของ meropenem

ต่อเชื้อ *A. baumannii* และ *P. aeruginosa* เท่ากับ 22 และ 77 ตามลำดับ ซึ่งน้อยลงเมื่อเทียบกับปีก่อน สอดคล้องกับค่า MIC ที่มีแนวโน้มสูงขึ้นในกลุ่มที่ prospective เมื่อพิจารณาชนิดของเชื้อแบคทีเรียใน retrospective group พบ fermenter (ร้อยละ 63) มากกว่า non-fermenter (ร้อยละ 21.7) แต่ prospective group พบ non-fermenter (ร้อยละ 19.2) มากกว่า fermenter (ร้อยละ 17.3) เนื่องจาก prospective group ส่วนใหญ่ไม่พบเชื้อจึงเกิดความแตกต่างของเชื้อ fermenter ที่พบ แต่พบเชื้อ non-fermenter ใกล้เคียงกัน

5.1 คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง

การศึกษามีการใช้ delta mSOFA score มาใช้เป็นผลการศึกษาหลักเนื่องจากการศึกษาก่อนหน้าของคณะผู้จัดทำ[40] พบคะแนน mSOFA เป็นเครื่องมือในการประเมินและวัดผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock โดย delta mSOFA score ในทางลบมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาที่ซึ่งพบว่า delta mSOFA score ของวันที่ 2, 4, 7 และ 10 กับวันที่ 1 ใน prospective group มีแนวโน้มเป็นลบมากกว่า retrospective group แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

5.2 อัตราการตายที่ 14 และ 28 วัน

การศึกษานี้พบ ผู้ป่วยมีอัตราการตายที่ 14 วัน ใน prospective group กับ retrospective group ไม่แตกต่างกัน แต่พบ อัตราการตายที่ 28 วัน แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจาก prospective group ได้รับยา meropenem ในการรักษาแบบ empirical ใน 24 ชั่วโมงแรก 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง การบริหารยา 3 ชั่วโมง ซึ่งคาดว่าเป็นขนาดยาที่ให้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock สอดคล้องกับการศึกษาของ Guohua และคณะ[41] พบว่าขนาดยา meropenem 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง การบริหารยา 3 ชั่วโมง และ ขนาด 4 กรัมต่อวัน การบริหารยา 3 ชั่วโมง ในหอผู้ป่วยวิกฤตเป็นขนาดยา empirical ที่ให้ค่า probability of target attainment (PTA) สูงกว่าขนาดยาอื่น และการศึกษาของ Chung และคณะ[42] ซึ่งพบว่าขนาดยา 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง การบริหารยา 3 ชั่วโมง เป็นขนาดที่ถึงเป้าหมาย 100% $fT > MIC$ ที่เหมาะสมในคนไข้วิกฤต โดยผลของอัตราการตายที่ 28 วัน สอดคล้องกับการศึกษาของ ทศพล เลิศวัฒน์ชัย และคณะ[18] ซึ่งทำการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับ meropenem ขนาดมาตรฐานเปรียบเทียบกับ meropenem ขนาดสูง 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง มีแนวโน้มอัตราการตายทั้ง 14 และ 28 วัน ที่ต่ำกว่าในกลุ่มที่ได้ยาขนาดสูงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยาดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูง ซึ่งมีค่าคะแนน mSOFA แกร็บมากกว่าหรือเท่ากับ 7 โดยการศึกษาดังกล่าวมีค่า APACHE II score และค่า SOFA score ใกล้เคียงกับการศึกษาที่

5.3 ผลลัพธ์ทางคลินิกอื่น ๆ

เมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นวันที่ 3,5 และ 7 พบว่า prospective group มีแนวโน้มสูงกว่า retrospective group อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติสอดคล้องกับการศึกษาของ Nabeela และคณะ[33] ซึ่งพบกลุ่มที่ได้ meropenem 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง การบริหารยา 3 ชั่วโมง (extended infusion meropenem; EIM) มีการตอบสนองทางคลินิกสูงกว่ากลุ่มที่ได้ meropenem 500 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง การบริหารยา 30 min (intermittent infusion meropenem; IIM) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการศึกษาดังกล่าวใช้ขนาดยา meropenem สูงสุดเพียง 3 กรัมต่อวันซึ่งน้อยกว่าการศึกษานี้ที่ขนาดยาสูงสุดเป็น 4 กรัมต่อวัน ดังนั้นขนาดยาที่สูงถึงเป้าหมายซึ่งขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละรายและการบริหารยาที่เหมาะสม ส่งผลต่อการตอบสนองทางคลินิกที่ดีของผู้ป่วย ในส่วนของผลลัพธ์ระยะเวลาวัน พบว่าระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ และระยะเวลาการนอนในหอผู้ป่วยวิกฤตใน prospective group มีแนวโน้มต่ำกว่า retrospective group อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ ทศพล เลิศวิวัฒน์ชัย และคณะ[18] ซึ่งพบว่าระยะเวลาการนอนในหอผู้ป่วยวิกฤตของกลุ่มที่ได้ meropenem ขนาดสูง มีแนวโน้มต่ำกว่าขนาดมาตรฐาน

ในการศึกษานี้พบ ความเหมาะสมของการได้รับยา meropenem ทั้ง 4 ด้าน ของ retrospective group ร้อยละ 2.2 ซึ่งขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับในวันแรกอาจไม่เหมาะสม เนื่องจากพบเพียงร้อยละ 2.2 ที่ผู้ป่วยได้รับยาขนาดโหลด (loading dose) และพบการปรับขนาดยาตามการทำงานของไตตั้งแต่วันแรก ทำให้ขนาดยาอาจไม่เพียงพอ โดยขนาดยาวันแรกของการรักษา ควรได้รับขนาดยาสูงโดยไม่คำนึงถึงการทำงานของไตขนาดยาเริ่มต้นของยา meropenem ที่แนะนำผู้ป่วย sepsis คือ ขนาดสูงโหลด 1-2 กรัม ตามด้วย 1-2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง[43] ในขณะที่ prospective group ซึ่งมีเภสัชกรให้คำแนะนำเรื่องขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock เพื่อให้ได้รับขนาดยาเพียงพอต่อการรักษา พบความเหมาะสมของการได้รับยา meropenem ทั้ง 4 ด้าน เท่ากับ ร้อยละ 87 ในส่วนของระยะเวลาการได้รับยาของทั้ง 2 กลุ่มมีค่ามัธยฐานที่ 14 วัน ซึ่งยาวนานกว่าการศึกษานี้ จากแนวทางการรักษาผู้ป่วย sepsis และ septic shock ของ Martínez และคณะ[44] และ Dugar และคณะ[45] แนะนำระยะเวลาของการใช้ยาต้านจุลชีพควรให้ระยะเวลาที่ 7-10 วันหรือสั้นกว่าขึ้นกับชนิดของการติดเชื้อ ทั้งนี้หากให้ยาเป็นระยะเวลานานอาจเกิดภาวะดื้อยาต้านจุลชีพ

เมื่อพิจารณาความเหมาะสมของการได้รับยา meropenem กับอัตราการตาย พบ prospective group มีอัตราการตายที่ต่ำกว่า retrospective group ทั้งที่ 14 และ 28 วัน สอดคล้องกับการศึกษาของ Oshima และคณะ[46] พบกลุ่มที่ได้รับปฏิชีวนะเหมาะสมมีอัตราการตายร้อยละ 17.5 ซึ่งต่ำกว่า กลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะไม่เหมาะสมมีอัตราการตายร้อยละ 36.8

โดยความเหมาะสมของการได้รับยาปฏิชีวนะในการศึกษาดังกล่าวคือความเหมาะสมตามผลความไวของเชื้อและขนาดยาซึ่งเหมือนกับศึกษาของผู้วิจัย

5.4 การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์

การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (Survival analysis) ที่อัตราการตายที่ 28 วัน prospective group มีอัตราการตาย น้อยกว่า retrospective group อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ prospective group มีอัตราการตายเป็น 0.204 เท่าของ retrospective group โดยมีค่า Hazard ratio ของปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ได้แก่ SOFA score เพิ่มขึ้นตามคะแนนที่มากขึ้น สอดคล้องกับการศึกษา Nabeela และคณะ[33] ซึ่งพบ Hazard ratio ของ SOFA score เท่ากับ 1.170 กลุ่มที่มีค่า SOFA score สูงจึงส่งผลต่ออัตราการตายที่สูงกว่า, Hazard ratio ของ fermenter เท่ากับ 0.355 เชื้อกลุ่ม fermenter ได้แก่ *E.coli* และ *Klebsiella* โดยเชื้อที่พบส่วนใหญ่เป็น ESBL Enterobacteriaceae ซึ่งยา meropenem สามารถครอบคลุมเชื้อดังกล่าวส่งผลให้อัตราการตายในกลุ่ม fermenter ต่ำกว่ากลุ่ม non-fermenter ซึ่งเป็นเชื้อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* ที่พบการดื้อยามากขึ้นและดื้อต่อ meropenem สอดคล้องกับการศึกษาของ Harris PNA และคณะ [47] ศึกษาผลของการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBL พบอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ meropenem น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ piperacillin/tazobactam และ Hazard ratio ของ CRAB เท่ากับ 4.298 การติดเชื้อ CRAB จึงเพิ่มอัตราการตายซึ่งเป็นผลจากยา meropenem ไม่สามารถครอบคลุมเชื้อดังกล่าว โดย The Infectious Diseases Society of America (IDSA) [48] ไม่แนะนำการใช้ polymyxin กับ meropenem ร่วมกันในกรณีการติดเชื้อ CRAB ซึ่งมี MIC > 8 เนื่องจากการศึกษา [49] ที่พบว่าการใช้ colistin กับ meropenem ร่วมกัน ให้ผลของอัตราการตายที่ 28 วันไม่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงอาจใช้ยาปฏิชีวนะตัวอื่นร่วมกัน เช่น colistin กับ sulbactam หรือ tigecycline กับ sulbactam ในกรณีการติดเชื้อดังกล่าว

การวิเคราะห์ Survival analysis ที่อัตราการตายที่ 14 วันพบว่า prospective group และ retrospective group ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเนื่องจากอัตราการตายที่ 14 วันของ Retrospective group และ Prospective group เท่ากับ ร้อยละ 26.1 และ ร้อยละ 17.4 ซึ่งค่อนข้างน้อย อาจพิจารณาเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา โดยปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์มีแนวโน้มเช่นเดียวกับการวิเคราะห์ที่อัตราการตายที่ 28 วัน

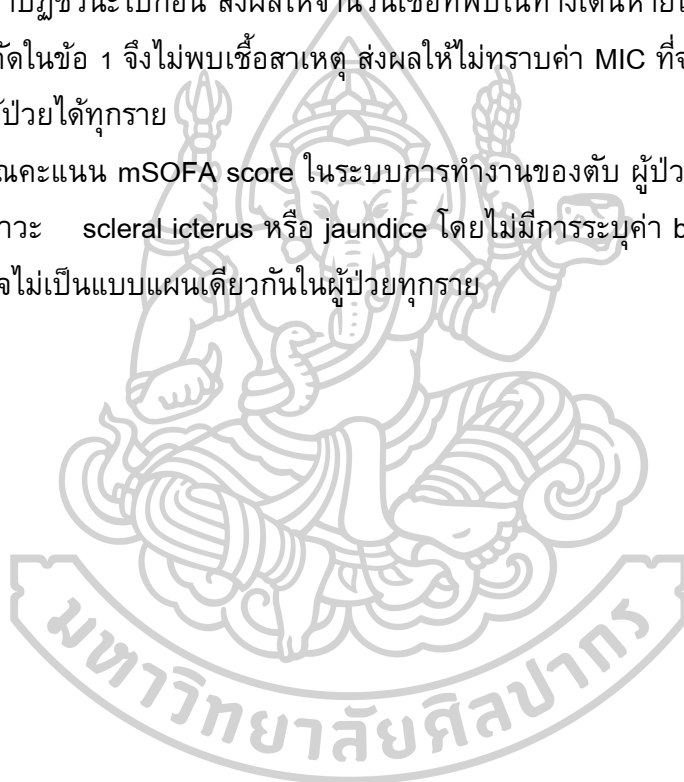
สรุปผลการวิจัย

การศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา meropenem ตามเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา

meropenem ขนาดมาตรฐาน มีผลลัพธ์ทางคลินิกซึ่งประเมินจากการ delta mSOFA score และ อัตราการตายที่ 14 ไม่แตกต่างกัน แต่พบอัตราการตายที่ 28 วันมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการได้รับขนาดยา meropenem ที่เหมาะสม ซึ่งเป็นขนาดยาที่ให้ค่าเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ตามเป้าหมาย สามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock

ข้อจำกัดของการศึกษา

1. เนื่องจากสถานการณ์ covid 19 ต้องทำการตรวจ RT-PCR การส่งเสมหะเพาะเชื้อจึงล่าช้า และมีการให้ยาปฏิชีวนะไปก่อน ส่งผลให้จำนวนเชื้อที่พบในทางเดินหายใจลดลง
2. จากข้อจำกัดในข้อ 1 จึงไม่พบเชื้อสาเหตุ ส่งผลให้ไม่ทราบค่า MIC ที่จะนำมาเลือกขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยได้ทุกราย
3. การคำนวณคะแนน mSOFA score ในระบบการทำงานของตับ ผู้ป่วยจะมีคะแนนเท่ากับ 3 เมื่อพบว่ามีภาวะ scleral icterus หรือ jaundice โดยไม่มีการระบุค่า bilirubin ที่พบทำให้การคิดคะแนนอาจไม่เป็นแบบแผนเดียวกันในผู้ป่วยทุกราย



รายการอ้างอิง

1. Cecconi, M., et al., *Sepsis and septic shock*. The Lancet, 2018. **392**(10141): p. 75-87.
2. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. Jama, 2016. **315**(8): p. 801.
3. Plevin, R. and R. Callcut, *Update in sepsis guidelines: what is really new?* Trauma Surg Acute Care Open, 2017. **2**(1): p. e000088.
4. Grissom CK, B.S., Kuttler KG, Boltax JP, Jones J, Jephson AR et al. , *A modified sequential organ failure assessment score for critical care triage*. Disaster Med Public Health Prep, 2010. **4**: p. 277-84.
5. Gholipour Baradari, A., et al., *Comparison of Proposed Modified and Original Sequential Organ Failure Assessment Scores in Predicting ICU Mortality: A Prospective, Observational, Follow-Up Study*. Scientifica (Cairo), 2016. **2016**: p. 7379325.
6. Baharoon, S., et al., *Community- versus nosocomial-acquired severe sepsis and septic shock in patients admitted to a tertiary intensive care in Saudi Arabia, etiology and outcome*. J Infect Public Health, 2015. **8**(5): p. 418-24.
7. นิตยา อินทรวัดนา, ม.ว., โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลและสถานการณการตื้อยา. J Med Health Sci, 2015. **22**.
8. สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข, ศ.น., สถานการณ์เชื้อตื้อยาด้านจุลชีพปี 2000-2019. 2000-2019.
9. Zhanel GG, W.R., Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. *Drugs. 2007;67(7):1027-52., Comparative review of the carbapenems*. Drugs, 2007. **67**: p. 1027-52.
10. Stewart, S.D. and S. Allen, *Antibiotic use in critical illness*. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 2019. **29**(3): p. 227-238.
11. Mouton, J.W., et al., *Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2005. **55**(5): p. 601-607.
12. Jaruratanasirikul, S., et al., *Population pharmacokinetics and Monte Carlo*

- dosing simulations of meropenem during the early phase of severe sepsis and septic shock in critically ill patients in intensive care units. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2015. 59(6): p. 2995-3001.*
13. ฉัญญาพิทักษ์, ณ., การศึกษาแบบแผนการให้ meropenem ที่เหมาะสมผู้ป่วยวิกฤติที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า, in คณะเภสัชศาสตร์. 2562, มหาวิทยาลัยศิลปากร.
 14. Lertwattanachai, T., et al., *Clinical outcomes of empirical high-dose meropenem in critically ill patients with sepsis and septic shock: a randomized controlled trial. Journal of Intensive Care, 2020. 8(1).*
 15. Napolitano, L.M., *Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. Surg Infect (Larchmt), 2018. 19(2): p. 117-125.*
 16. Napolitano, L.M., *Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. Surgical Infections, 2018. 19(2): p. 117-125.*
 17. Editorial, L.W., *Minimum inhibitory concentration-guided antimicrobial therapy—the Achilles heel in the antimicrobial stewardship agenda. . South African Medical Journal, 2018: p. 108(9).*
 18. Lertwattanachai, T., et al., *Clinical outcomes of empirical high-dose meropenem in critically ill patients with sepsis and septic shock: a randomized controlled trial. J Intensive Care, 2020. 8: p. 26.*
 19. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 2016. 315(8): p. 801-10.*
 20. Sapa A, M.A., Bhandari P, *Vita; Sign Asswssment. 2022, StatPearls Publishing.*
 21. Roberts, J.A. and J. Lipman, *Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Critical Care Medicine, 2009. 37(3): p. 840-851.*
 22. Roberts, J.A. and J. Lipman, *Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Crit Care Med, 2009. 37(3): p. 840-51; quiz 859.*
 23. Varghese, J.M., J.A. Roberts, and J. Lipman, *Antimicrobial Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Issues in the Critically Ill with Severe Sepsis and Septic Shock. Critical Care Clinics, 2011. 27(1): p. 19-34.*
 24. El-Gamal, M.I., et al., *Recent updates of carbapenem antibiotics. European Journal of Medicinal Chemistry, 2017. 131: p. 185-195.*
 25. 2008;9(1):23-37., N.D.C.a.p.c.o.a.E.o.o.p., *Carbapenems: a potent class of*

- antibiotics*. Expert opinion on pharmacotherapy, 2008. **9**: p. 23-37.
26. Lacy C, A.L., Lipsy RJ, Lance LL. Drug Information Handbook 2017: Lexi-comp; 2017:682,771,1049,1302., *Drug Information Handbook* 2017.
 27. Sader, H.S., *E-test*. Sao Paulo Medical Journal, 1994. **112**(4): p. 635-638.
 28. ธีัญญาพิทักษ์, ณ., การศึกษาแบบแผนการให้ *meropenem* ที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤติที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยวิธีจำลองมอนติคาร์โล. 2562, มหาวิทยาลัยศิลปากร: นครปฐม.
 29. Ehmann, L., et al., *Development of a dosing algorithm for meropenem in critically ill patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis*. Int J Antimicrob Agents, 2019. **54**(3): p. 309-317.
 30. Isla, A., et al., *Meropenem dosing requirements against Enterobacteriaceae in critically ill patients: influence of renal function, geographical area and presence of extended-spectrum β -lactamases*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2016. **35**(3): p. 511-519.
 31. Mathew, S.K., et al., *A nonparametric pharmacokinetic approach to determine the optimal dosing regimen for 30-minute and 3-hour meropenem infusions in critically ill patients*. Therapeutic drug monitoring, 2016. **38**(5): p. 593-599.
 32. Idoate Grijalba, A.I., et al., *Evaluation of a non-parametric modelling for meropenem in critically ill patients using Monte Carlo simulation*. Eur J Clin Pharmacol, 2019. **75**(10): p. 1405-1414.
 33. Ahmed, N., et al., *Evaluation of Meropenem Extended Versus Intermittent Infusion Dosing Protocol in Critically Ill Patients*. J Intensive Care Med, 2020. **35**(8): p. 763-771.
 34. Monajati, M., et al., *Clinical Effectiveness of a High Dose Versus the Standard Dose of Meropenem in Ventilator-associated Pneumonia Caused by Multidrugresistant Bacteria: A Randomized, Single-blind Clinical Trial*. Infect Disord Drug Targets, 2021. **21**(2): p. 274-283.
 35. Metlay, J.P., et al., *Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America*. Am J Respir Crit Care Med,

2019. **200**(7): p. e45-e67.
36. Control, C.f.D. and Prevention, *Urinary tract infection (catheter-associated urinary tract infection [CAUTI] and non-catheter-associated urinary tract infection [UTI]) and other urinary system infection [USI]) events*. Device-associated Module CAUTI, 2015.
 37. Control, C.f.D. and Prevention, *CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections*. Device-associated Module BSI: p. 21-22.
 38. Control, C.f.D. and Prevention, *Bloodstream infection event (central line-associated bloodstream infection and non-central line-associated bloodstream infection)*. Device-associated Module BSI, 2017: p. 1-38.
 39. Gilbert DN, C.H., Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia A. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2016: Antimicrobial therapy; 2016:217., *The Sanford guide to antimicrobial therapy* Antimicrobial therapy. 2016.
 40. สุภาพร คชายังยืน, พ.บ., วิชัย สันติมาลีวรกุล, วีรยุทธ แซ่ลิ่ม, ผลลัพธ์ทางคลินิกและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับยา meropenem รักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อหรือภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ. Thai bulletin of pharmaceutical sciences, 2023. **18**: p. 71-86.
 41. Guohua An, C.B.C., Nan Wu, Roger L. Nation, Kenan Gu, Demet Nalbant, Natalia Jimenez-Truque, *Evaluation of Empirical Dosing Regimens for Meropenem in intensive Care Unit Patients Using Population Pharmacokinetic Modelling and Target Attainment Analysis*. Antimicrob Agents Chemother, 2023. **67**(1-14).
 42. Eun Kyoung Chung, S.C.C., Megan R. Fleming, Daniel P. Healy, Michael B. Kays, *Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meropenem in Non-Obese, Obese, and Morbidly Obese Patients*. Contemp Clin Trials Commun, 2019. **10**.
 43. Shahrami, B., et al., *Antibiotic therapy in sepsis: No next time for a second chance!* J Clin Pharm Ther, 2021. **46**(4): p. 872-876.
 44. Martinez, M.L., et al., *An approach to antibiotic treatment in patients with sepsis*. J Thorac Dis, 2020. **12**(3): p. 1007-1021.
 45. Dugar, S., C. Choudhary, and A. Duggal, *Sepsis and septic shock: Guideline-based management*. Cleve Clin J Med, 2020. **87**(1): p. 53-64.
 46. Oshima, T., et al., *Empiric Antibiotic Therapy for Severe Sepsis and Septic Shock*.

- Surg Infect (Larchmt), 2016. **17**(2): p. 210-6.
47. Harris, P.N.A., et al., *Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2018. **320**(10): p. 984-994.
48. Pranita D. Tamma*, S.L.A., Robert A. Bonomo, Amy J. Mathers, David van Duin, Cornelius J. Clancy, *IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Version 2.0*.
49. Paul, M., et al., *Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial*. Lancet Infect Dis, 2018. **18**(4): p. 391-400.





ภาคผนวก ก

เลขที่แบบเก็บข้อมูล

แบบเก็บข้อมูล

--	--	--	--

เรื่อง การศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของการได้รับ meropenem ในขนาดยาที่กำหนดตามค่าการ
ทำงานของไต ในผู้ป่วยติดเชื้อ หรือภาวะช็อคจากการติดเชื้อ

ส่วน ก ข้อมูลทั่วไป

1. เพศ 1. ชาย 2. หญิง
2. อายุ.....ปี Body weight kg Height
..... cm
3. โรคร่วมอื่นๆ
- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 1. Myocardial infarction | <input type="checkbox"/> 2. Congestive heart failure |
| <input type="checkbox"/> 3. Peripheral vascular disease | <input type="checkbox"/> 4. Cerebrovascular disease |
| <input type="checkbox"/> 5. Dementia | <input type="checkbox"/> 6. Chronic obstructive disease |
| <input type="checkbox"/> 7. Connective tissue disease | <input type="checkbox"/> 8. Ulcer disease |
| <input type="checkbox"/> 9. Mild liver disease | <input type="checkbox"/> 10. Diabetes mellitus |
| <input type="checkbox"/> 11. Hemiplegia | <input type="checkbox"/> 12. Moderate/severe renal disease |
| <input type="checkbox"/> 13. Diabetes with end-stage organ damage | <input type="checkbox"/> 14. Any tumor |
| <input type="checkbox"/> 15. Leukemia | <input type="checkbox"/> 16. Lymphoma |
| <input type="checkbox"/> 17. Moderate/severe liver disease | <input type="checkbox"/> 18. Metastatic solid tumor |
| <input type="checkbox"/> 19. AIDS | <input type="checkbox"/> 20. อื่นๆ |
4. Bacteria species
- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 1. Escherichia coli | <input type="checkbox"/> 2. Klebsiella pneumoniae |
| <input type="checkbox"/> 3. Pseudomonas aeruginosa | <input type="checkbox"/> 4. Acinetobacter baumannii |
| <input type="checkbox"/> 5. Gram-positive pathogen | <input type="checkbox"/> 6. Gram-negative pathogen |
| <input type="checkbox"/> 7. Polymicrobial | <input type="checkbox"/> 8. อื่นๆ ระบุ |
-
5. Specimens
- Sterile site blood pleural fluid peritoneal fluid pericardial fluid bone
 joint fluid cerebrospinal fluid (CSF) internal body sites other.....
- Non-sterile site sputum pus urine other.....

6. Antibiotic susceptibility

Antibiotic agents	SIR category	Antibiotic agents	SIR category
Ampicillin		Amikacin	
Piperacillin/Tazobactam		Gentamicin	
Ceftriaxone		Colistin	
Ceftazidime		Tigecycline	
Ertapenem		Ciprofloxacin	
Meropenem		Co-trimoxazole	

7. ค่าความเข้มข้นต่ำสุด (MIC) of meropenem mcg/dl

8. Apache II scoreคะแนน

ส่วน ข ข้อมูลด้านการรักษา

1. Modified Sequential Organ Failure Assessment (mSOFA) Score

Organ System	0	1	2	3	4
Respiratory SpO ₂ /FiO ₂	>400	≤ 400	≤ 315	≤ 235	≤ 150
Liver	No scleral icterus or jaundice			scleral icterus or jaundice	
Cardiovascular ,hypotension mcg/kg/min	No hypertension	MAP<70mmHg	dopamine≤ 5 or dobutamine any dose	dopamine>5 epinephrine≤ 0.1 norepinephrine≤ 0.1	dopamine>15 epinephrine>0.1 norepinephrine>0.1
CNS,Glasgow Coma Score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal, Serum creatinine mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
*Coagulation plateletsx10 ³ /μL	>150	≤150	≤100	≤50	≤20

*Coagulation คัดตามค่า Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score

Organ system	delta mSOFA	Day of treatment															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21	28
Respiratory score																	
Liver score																	
Cardiovascular score																	
CNS score																	
Renal score																	
Coagulation score																	

2. ผลทางห้องปฏิบัติการ

	Day of treatment						
	1	3	5	7	14	28	
Temperature (°C)							
RR (breaths/min)							
PR (beats/min)							
BP (mmHg)							
MAP (mmHg)							
Mechanical ventilator							
SpO2							
Urine output (ml/day)							
Fluid balance (ml/day)							
WBC ($\times 10^3$ cells/ μ L)							
Scr (mg/dL)							
eGFR (ml/min/1.73m ²)							
Hemodialysis							
Total bilirubin (mg/dL)							

3. ขนาดยา meropenem และการปรับยาตามค่าการทำงานของไต

Day	MDRD CL _{Cr} (ml/min/1.73m ²)	Meropenem dose	Note
1			1 st dose order time..... receive time.....
2			
3			
4			
5			
6			
7			

4. ความเหมาะสมในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ

 Inappropriate antibiotic therapy Appropriate antibiotic therapy

5. การรักษาภายหลังทราบผลเพาะเชื้อ

 De-escalation therapy Escalation therapy Continuation therapy Combination therapy

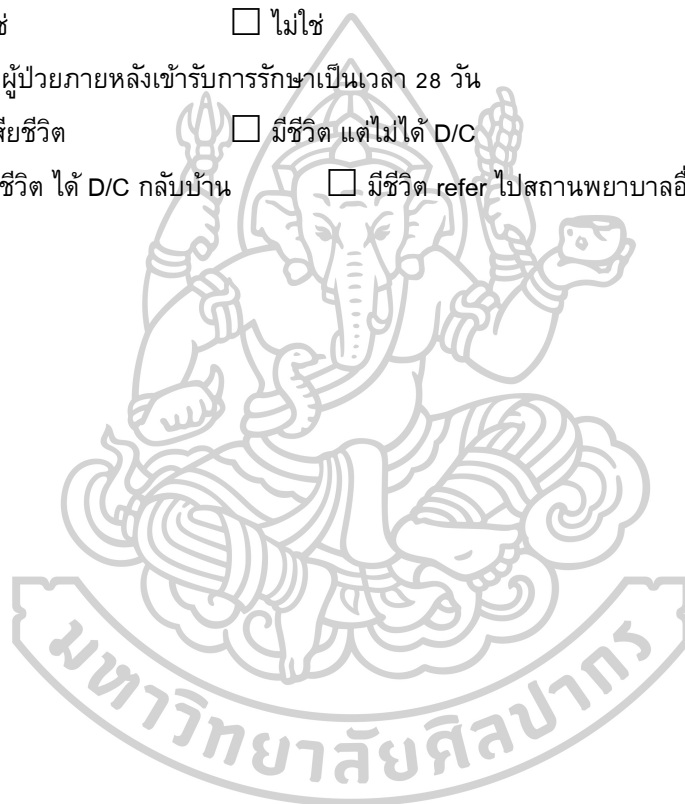
6. ผลลัพธ์ทางคลินิก

Clinical outcomes	Date/month/year																		
	Day of treatment																		
Clinical improvement	<input type="checkbox"/> Clinical improvement																		
Clinical failure	<input type="checkbox"/> Change antibiotic therapy																		
	<input type="checkbox"/> Addition antibiotic therapy																		

7. ระยะเวลาที่รักษาตัวใน ICU วัน

8. ระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาล วัน

9. ระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจวัน
10. ระยะเวลาที่ใช้ยากระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดวัน
11. การตาย
- รอดชีวิต
- เสียชีวิต
- สาเหตุการเสียชีวิต
- จำนวนวันภายหลังเข้ารับการรักษาจนกระทั่งเสียชีวิต วัน
12. การเสียชีวิตภายหลังเข้ารับการรักษาเป็นเวลา 14 วัน
- ใช่ ไม่ใช่
13. สถานะของผู้ป่วยภายหลังเข้ารับการรักษาเป็นเวลา 28 วัน
- เสียชีวิต มีชีวิต แต่ไม่ได้ D/C
- มีชีวิต ได้ D/C กลับบ้าน มีชีวิต refer ไปสถานพยาบาลอื่น



ภาคผนวก ข

หนังสือยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ

(Informed Consent Form)

ชื่อโครงการ การศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของขนาดยา meropenem ตามเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยวิกฤตภาวะพิษเหตุติดเชื้อ หรือภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ

ชื่อผู้วิจัย เกษัชรหญิงสุภาพร คชายังยืน

*ชื่อผู้เข้าร่วมการวิจัย.....

อายุ.....เลขที่เวชระเบียน.....

คำยินยอมของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ได้ทราบ รายละเอียดของโครงการวิจัยตลอดจนประโยชน์ และข้อเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นต่อข้าพเจ้าจากผู้วิจัย แล้วอย่างชัดเจน ไม่มีสิ่งใดปิดบังซ่อนเร้นและยินยอมให้ทำการวิจัยในโครงการที่มีชื่อข้างต้น และข้าพเจ้ารู้ว่าถ้ามีปัญหาหรือข้อสงสัยเกิดขึ้น ข้าพเจ้าสามารถสอบถามผู้วิจัยได้ และข้าพเจ้า สามารถไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลกระทบต่อการรักษาที่ข้าพเจ้าพึงได้รับ นอกจากนี้ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะใน รูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้อง กระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ลงชื่อ.....(ผู้เข้าร่วมการวิจัย)

.....(พยาน)

.....(พยาน)

วันที่.....

คำอธิบายของผู้วิจัย

ข้าพเจ้าได้อธิบายรายละเอียดของโครงการตลอดจนประโยชน์ของการวิจัย รวมทั้งข้อ เสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยทราบอย่างชัดเจนโดยไม่มีสิ่งใดปิดบังซ่อนเร้น

ลงชื่อ.....(ผู้วิจัย)

วันที่.....

หมายเหตุ: กรณีผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ให้ผู้วิจัยอ่านข้อความในหนังสือยินยอมฯนี้ให้แก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยฟังจนเข้าใจ ดีแล้ว และให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยลงนามหรือพิมพ์ลายนิ้วมือรับทราบในการให้ความยินยอมดังกล่าวข้างต้นไว้ด้วย

*ผู้เข้าร่วมการวิจัย หมายถึง ผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัย

หนังสือยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ

สำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยที่ไม่สามารถแสดงความยินยอมได้ด้วยตนเอง

ชื่อโครงการ การศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของขนาดยา meropenem ตามเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยวิกฤตภาวะพิษเหตุติดเชื้อ หรือภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ

ชื่อผู้วิจัย เภสัชกรหญิงสุภาพร คชายังยืน

*ชื่อผู้เข้าร่วมการวิจัย.....

อายุ.....เลขที่เวชระเบียน.....

คำยินยอมของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ซึ่งเป็นผู้มีอำนาจกระทำการแทน นาย/นาง/นางสาว.....ในฐานะ.....ได้ทราบรายละเอียดของโครงการวิจัยตลอดจนประโยชน์และข้อเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นต่อผู้เข้าร่วมการวิจัยจากผู้วิจัยแล้วอย่างชัดเจน ไม่มีสิ่งใดปิดบังซ่อนเร้นและยินยอมให้ทำการวิจัยในโครงการที่มีข้อข้างต้น และข้าพเจ้ารู้ว่าถ้ามีปัญหาหรือข้อสงสัยเกิดขึ้น ข้าพเจ้าสามารถสอบถามผู้วิจัยได้ และข้าพเจ้าสามารถไม่ให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลกระทบต่อการรักษาที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับ นอกจากนี้ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปแบบที่เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวผู้เข้าร่วมการวิจัยต่อหน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้องกระทำได้อย่างเฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ลงชื่อ.....(ผู้มีอำนาจกระทำการแทน)

.....(พยาน)

.....(พยาน)

วันที่.....

คำอธิบายของผู้วิจัย

ข้าพเจ้าได้อธิบายรายละเอียดของโครงการตลอดจนประโยชน์ของการวิจัย รวมทั้งข้อเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยให้ผู้มีอำนาจกระทำการแทนทราบอย่างชัดเจนโดยไม่มีสิ่งใดปิดบังซ่อนเร้น

ลงชื่อ.....(ผู้วิจัย)

วันที่.....

ภาคผนวก ค

Probability of target attainment (PTA) ของขนาดยา

ตาราง probability of target attainment (PTA) ของขนาดยาตามค่า MIC ของเชื้อ

ขนาดยาที่ให้	75%T>MIC										100%T>MIC									
	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32		
1g then 1g q 6 hr inf 3 hr	99.65	99.39	98.85	97.78	95.76	90.76	78.03	49.41	9.95	96.73	95.24	92.87	88.91	81.71	69.65	48.51	14.60	0		
1g then 1g q 8 hr inf 3 hr	98.12	97.13	95.31	92.29	86.58	76.86	58.01	26.75	2.85	91.71	88.38	84.12	77.50	67.38	52.42	30.40	6.64	0		
1g then 1g q 12 hr inf 3 hr	90.90	87.23	82.21	75.03	64.30	48.78	27.45	7.35	0.30	78.69	72.64	65.12	55.10	42.86	27.53	11.77	1.62	0		
1g then 1g q 24 hr inf 3 hr	56.98	49.62	40.91	30.80	20.03	10.49	3.21	0.26	0	39.72	32.26	24.52	16.85	10.05	4.50	1.10	0.10	0		
2g then 1g q 6 hr inf 3 hr	99.78	99.61	99.26	98.68	96.92	92.86	82.51	59	24.30	97.85	96.77	95.33	92.99	89.18	82.52	69.37	45.76	0		
2g then 1g q 8 hr inf 3 hr	98.25	97.38	96.11	93.41	88.49	81.13	65.03	39.12	12.08	93.84	91.71	88.33	84.02	77.38	65.49	46.62	24.39	0		

ขนาดยาที่ให้	75%T>MIC											100%T>MIC										
	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32				
hr																						
2g then 1g q 12 hr inf 3 hr	91.71	88.36	84.75	78.66	70.59	57.68	38.98	18.84	3.53	82.53	78.06	72.24	63.20	51.38	36.67	21.86	8.84	0				
2g then 1g q 24 hr inf 3 hr	61.93	55.73	48.81	40.40	30.38	20.58	11.06	3.25	0.32	45.72	39.09	32.14	24.66	17.41	10.52	4.68	1.15	0				
2g then 2g q 8 hr inf 3 hr	99.06	98.51	97.44	95.44	92.36	86.95	76.86	57.58	26.11	93.95	91.77	88.78	84.21	77.55	67.34	52.02	29.78	0				

ตาราง probability of target attainment (PTA) ของขนาดยาที่ eGFR MDRD 0-10 ml/min/1.73m² ตามค่า MIC ของเชื้อ

ขนาดยาที่ให้	75%T>MIC												100%T>MIC											
	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32						
1g q 6 hr inf 3 hr	100	100	100	100	99.99	99.98	99.96	99.48	95.73	100	100	99.99	99.98	99.98	99.95	99.78	98.67	0						
1g q 8 hr inf 3 hr	100	100	100	100	99.99	99.99	99.69	98	88.95	100	100	99.99	99.99	99.89	99.67	98.87	95.81	0						
1g q 12 hr inf 3 hr	99.98	99.95	99.93	99.87	99.72	99.19	97.61	90.92	68.87	99.91	99.85	99.75	99.51	98.83	97.62	94.11	83.54	0						
1g q 24 hr inf 3 hr	99.27	98.90	98.25	96.70	94.05	88.50	76.84	54.31	20.97	97.99	96.72	95.07	91.89	86.58	78.13	62.96	37.40	0						
2g q 8 hr inf 3 hr	100	100	100	99.99	99.99	99.97	99.94	99.69	98.23	99.99	99.99	99.99	99.97	99.94	99.88	99.69	98.90	0						
2g q 6 hr inf 3 hr	100	100	100	100	100	99.99	99.99	99.94	99.60	100	100	100	99.99	99.99	99.98	99.93	99.79	0						
3g q 8 hr inf 3 hr	100	100	100	100	100	99.99	99.97	99.88	99.35	100	100	99.99	99.99	99.97	99.94	99.86	99.51	0						

ตาราง probability of target attainment (PTA) ของขนาดยาที่ eGFR MDRD 30-50 ml/min/1.73m² ตามค่า MIC ของเชื้อ

ขนาดยาที่ให้	75%T>MIC												100%T>MIC											
	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32						
1g q 6 hr inf 3 hr	99.99	99.99	99.90	99.37	97.06	84.49	21.87	0.01	0	99.36	98.31	95.82	89.05	71.04	35.91	3.05	0	0						
1g q 8 hr inf 3 hr	98.88	97.36	93.51	83.78	62.76	24.80	0.42	0	0	88.83	80.46	66.51	45.43	20.56	3.06	0.01	0	0						
1g q 12 hr inf 3 hr	74.80	61.92	43.66	22.83	6.78	0.17	0	0	0	39.05	24.60	12.48	4.06	0.45	0	0	0	0						
1g q 24 hr inf 3 hr	4.48	1.69	0.37	1	0	0	0	0	0	0.50	0.07	0	0	0	0	0	0	0						
2g q 8 hr inf 3 hr	99.59	99.06	97.68	93.45	84.23	63.62	25.24	0.55	0	93.97	89.61	80.86	67.24	46.52	20.71	3.14	0.04	0						
2g q 6 hr inf 3 hr	99.99	99.98	99.97	99.88	99.43	97.12	84.55	22.15	0.01	99.82	99.40	98.48	95.97	88.64	70.95	35.33	3.01	0						
3g q 8 hr inf 3 hr	99.70	99.29	98.44	96.28	90.59	77.54	49.47	8.18	0.01	95.82	92.52	86.24	75.93	58.82	35.40	11.43	0.6	0						

ตาราง probability of target attainment (PTA) ของขนาดยาที่ eGFR MDRD 50-70 ml/min/1.73m² ตามค่า MIC ของเชื้อ

ขนาดยาที่ให้	75%T>MIC												100%T>MIC											
	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32						
1g q 6 hr inf 3 hr	99.75	99.26	97.22	90.33	69.22	21.42	0	0	0	91.80	83.41	68.20	44.29	16.81	0.96	0	0	0						
1g q 8 hr inf 3 hr	87.87	77.74	60.33	35.34	10.18	0.19	0	0	0	50.99	33.88	16.99	5.73	0.71	0	0	0	0						
1g q 12 hr inf 3 hr	28.35	15.61	6.39	1.13	0.01	0	0	0	0	6.03	2.04	0.44	0	0	0	0	0	0						
1g q 24 hr inf 3 hr	0.08	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
1.5g q 6 hr inf 3 hr	99.82	99.51	98.34	95.01	84.31	53.20	2.99	0	0	94.37	88.87	77.92	59.05	33.14	7.19	0.06	0	0						
2g q 8 hr inf 3 hr	93.66	87.36	77.46	60.42	35.84	11.08	0.15	0	0	65.31	51.50	34.70	18.09	5.60	0.53	0	0	0						
2g q 6 hr inf 3 hr	99.94	99.76	99.15	97.13	90.16	69.77	20.92	0.01	0	95.91	91.58	83.23	68.38	44.26	16.27	0.98	0	0						
3g q 8 hr inf 3 hr	95.42	91.17	84.07	70.59	50.60	23.73	3.99	0	0	71.30	59.39	43.94	26.40	12.02	2.60	0.06	0	0						

ภาคผนวก ง

Cumulative fraction of response (CFR) ของยา meropenem ในโรงพยาบาลพระพุทธบาท

ตารางแสดง Cumulative fraction of response (CFR) ของยา meropenem ของเชื้อ 30 ตัวอย่าง ใน รพ.พระพุทธบาท

ขนาดยาที่ให้	75%T>MIC	100%T>MIC	75%T>4MIC	100%T>4MIC
1g then 1g q 6 hr inf 3 hr	87.71	84.13	87.00	80.97
1g then 1g q 8 hr inf 3 hr	85.58	80.41	83.28	74.59
1g then 1g q 12 hr inf 3 hr	79.75	70.44	73.44	60.55
1g then 1g q 24 hr inf 3 hr	53.71	39.42	41.46	27.82
2g then 1g q 6 hr inf 3 hr	89.74	85.03	89.25	83.15
2g then 1g q 8 hr inf 3 hr	86.92	82.01	84.95	77.96
2g then 1g q 12 hr inf 3 hr	81.35	74.09	75.58	65.09
2g then 1g q 24 hr inf 3 hr	57.58	43.76	47.07	33.49
2g then 2g q 8 hr inf 3 hr	89.37	82.24	88.03	78.15

ตารางแสดง Cumulative fraction of response (CFR) ของยา meropenem แต่ละขนาดในผู้ป่วยจำลองแต่ละช่วงขนาดการทำงาน
ของไต

eGFR MDRD (ml/min/1.73m ²)	ขนาดยาที่ให้	ค่า CFR			
		75%T>MIC	100%T>MIC	75%T>4MIC	100%T>4MIC
0-10	1g q 6 hr inf 3 hr	99.43	86.67	99.43	86.66
	1g q 8 hr inf 3 hr	98.53	86.67	98.53	86.65
	1g q 12 hr inf 3 hr	95.84	86.31	95.79	86.42
	1g q 24 hr inf 3 hr	88.93	85.00	87.90	82.71
	2g q 8 hr inf 3 hr	99.76	86.66	99.76	86.65
10-30	2g q 6 hr inf 3 hr	86.67	86.67	99.95	86.66
	3g q 8 hr inf 3 hr	99.91	86.67	99.91	86.66
	1g q 6 hr inf 3 hr	87.59	86.65	87.59	86.51
	1g q 8 hr inf 3 hr	86.73	85.98	86.51	84.69

eGFR MDRD (ml/min/1.73m ²)	ขนาดยาที่ได้รับ	ค่า CFR			
		75%T>MIC	100%T>MIC	75%T>4MIC	100%T>4MIC
	1g q 12 hr inf 3 hr	85.51	81.29	81.85	72.02
	1g q 24 hr inf 3 hr	60.54	39.59	43.18	23.85
	2g q 8 hr inf 3 hr	89.65	86.48	89.57	85.75
	2g q 6 hr inf 3 hr	86.67	86.66	95.04	86.62
	3g q 8 hr inf 3 hr	93.66	86.53	93.61	86.07
	1g q 6 hr inf 3 hr	86.65	85.66	86.28	81.63
	1g q 8 hr inf 3 hr	85.48	77.87	79.59	62.50
	1g q 12 hr inf 3 hr	69.35	43.81	48.85	24.79
30-50	1g q 24 hr inf 3 hr	10.14	2.07	3.35	0.45
	2g q 8 hr inf 3 hr	86.22	82.20	83.83	72.01
	2g q 6 hr inf 3 hr	86.66	86.26	86.60	84.77

eGFR MDRD (ml/min/1.73m ²)	ขนาดยาที่ได้รับ	ค่า CFR			
		75%T>MIC	100%T>MIC	75%T>4MIC	100%T>4MIC
	3g q 8 hr inf 3 hr	86.38	83.21	84.98	75.91
	1g q 6 hr inf 3 hr	86.26	79.46	82.04	63.48
	1g q 8 hr inf 3 hr	76.73	52.69	58.81	31.63
	1g q 12 hr inf 3 hr	36.25	12.74	18.16	4.35
50-70	1g q 24 hr inf 3 hr	0.71	0.06	0.00	0.00
	2g q 8 hr inf 3 hr	60.31	61.96	69.46	42.52
	2g q 6 hr inf 3 hr	86.25	82.85	85.20	73.14
	3g q 8 hr inf 3 hr	82.89	66.22	74.02	48.27
	1g q 6 hr inf 3 hr	83.50	64.18	70.65	42.44
70-90	1g q 8 hr inf 3 hr	59.21	27.75	37.16	11.98
	1g q 12 hr inf 3 hr	14.14	2.65	4.69	0.47

eGFR MDRD (ml/min/1.73m ²)	ขนาดยาที่ให้	ค่า CFR			
		75%T>MIC	100%T>MIC	75%T>4MIC	100%T>4MIC
	1g q 24 hr inf 3 hr	0.04	0.00	0.00	0.00
	2g q 8 hr inf 3 hr	68.36	37.63	49.03	19.92
	2g q 6 hr inf 3 hr	85.34	73.08	79.11	53.92

*** ใช้ Column 75% T>MIC ที่ค่า CFR >90 เพื่อกำหนด dose ยา และพิจารณาเลือก Dose ที่ใช้อย่างน้อยที่สุด/การบริหารยาตามถ้อย
 สุต

ภาคผนวก จ

ตารางแสดงการปรับขนาดยาใหม่ช่วงการรักษาแบบ Definitive therapy
 ตารางแสดง probability of target attainment (PTA) ของขนาดยา meropenem ตามค่าการทำงานของไตและ MIC ของเชื้อ

eGFR MDRD (ml/min/1.73m ²)	ขนาดยาที่ให้	75%T>MIC																			
		0.016	0.023	0.032	0.047	0.125	0.19	0.25	0.38	0.5	1	2	4	8	16	32					
0-10	1g q 6 hr inf 3 hr	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99.99	99.98	99.96	99.48	95.73	
	1g q 8 hr inf 3 hr	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99.99	99.99	99.69	98	88.95	
	1g q 12 hr inf 3 hr	100	100	100	100	99.98	99.97	100	99.95	99.93	99.87	99.72	99.19	97.61	90.92	68.87					
10-30	1g q 24 hr inf 3 hr	99.82	99.76	99.71	99.66	99.27	99.05	99.95	98.54	98.25	96.70	94.05	88.50	76.84	54.31	20.97					
	2g q 8 hr inf 3 hr	100	100	100	100	100	100	98.90	100	100	99.99	99.99	99.97	99.94	99.69	98.23					
	2g q 6 hr inf 3 hr	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99.99	99.94	99.60					
	3g q 8 hr inf 3 hr	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99.99	99.97	99.35					
	1g q 6 hr inf 3 hr	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99.99	99.94	99.67	95.69	62.03	6.96					
	1g q 8 hr inf 3 hr	100	100	100	100	99.99	99.97	99.95	99.96	99.87	99.47	98.31	93.20	70.68	22.45	0.63					
	1g q 12 hr inf 3 hr	99.78	99.70	99.59	99.46	98.68	98.06	97.55	96.26	95	89.20	77.76	54.53	18.96	1.43	0					
	1g q 24 hr inf 3 hr	85.30	82.86	79.94	76.10	63.82	57.19	52.20	44.09	38.53	23.81	10.58	2.35	0.14	0	0					
	2g q 8 hr inf 3 hr	100	100	100	100	99.99	99.98	99.98	99.98	99.90	99.80	99.40	98.08	92.74	70.38	22.48					

eGFR MDRD (ml/min/1.73m ²)	ขนาดยาที่ให้	75%T>MIC															
		0.016	0.023	0.032	0.047	0.125	0.19	0.25	0.38	0.5	1	2	4	8	16	32	
70-90	3g q 8 hr inf 3 hr	99.42	99.06	98.72	98.22	99.94	93.35	99.76	87.59	84.07	97.13	90.16	69.77	20.92	0.01	0	
	1g q 6 hr inf 3 hr	99.83	99.69	99.49	99.15	97.06	95.10	93.09	87.80	82.73	60.31	25.61	0.26	0	0	0	
	1g q 8 hr inf 3 hr	89.78	86.78	83.35	78.35	60.48	50.33	42.30	30.64	23.03	6.98	0.47	0	0	0	0	
	1g q 12 hr inf 3 hr	31.26	25.85	21.19	16.46	6.28	3.63	2.19	0.83	0.43	0.01	0	0	0	0	0	
	1g q 24 hr inf 3 hr	0.16	0.05	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	2g q 8 hr inf 3 hr	93.59	91.85	89.57	86.72	74.87	67.58	61.21	51.25	43.84	23.52	7.11	0.49	0	0	0	
	2g q 6 hr inf 3 hr	99.95	99.83	100	99.64	98.75	97.93	97	94.66	92.47	82.79	60.85	25.65	0.32	0	0	
	3g q 8 hr inf 3 hr	95.08	93.75	92.04	89.40	79.46	73.26	67.81	59.23	52.60	33.15	15.06	3.14	0	0	0	

***กรณีค่า MIC \geq 8 μ g/ml แนะนำให้ add colistin แต่หากผล colistin resistant ให้พิจารณา add tigecycline แทน

ภาคผนวก จ

Meropenem protocol

Standard treatment for R/O Septic shock

Meropenem Protocol รพ.พระพุทธบาท

Date	Order for one day	Order for continue	Progress note
	<input type="checkbox"/> Admit ward ถ้า Intubation ให้ Admit ICU เวลา น. <input type="checkbox"/> Severe sepsis / Septic shock ให้ Admit Intermediate Ward <input type="checkbox"/> O ₂ cannula 5 lit/min <input type="checkbox"/> CBC, Bun, Cr, E'lyte ทุก day 1,3,5,7,14,21,28 <input type="checkbox"/> LFT day 1 <input type="checkbox"/> DTX Stat keep 80-180 mg% <input type="checkbox"/> H/C x 2 specimen <input type="checkbox"/> UA, Urine C/S <input type="checkbox"/> Sputum G/S, C/S <input type="checkbox"/> Lactate และ repeat อีก 4 ชม <input type="checkbox"/> CXR Portable <input type="checkbox"/> 0.9% NSS 1000 ml IV Load 1500 ml/1 hr. <input type="checkbox"/> หลัง Load ครบ 1500 ml ถ้า BP<90/60 mmHg ให้ Load อีก 1000 ml/1 hr., ถ้า BP>90/60 mmHg ให้ปรับ rate IV เป็น 120 ml/hr. และ Levophed (8:250) IV drip keep BP>90/60, ถ้า BP>90/60 mmHg ปรับยาตาม Criteria <input type="checkbox"/> Observe V/S ทุก 30 min Until stable ทุก 2 hr. keep MAP ≥65 <input type="checkbox"/> Retained Foley' s catheter	Record V/S, I/ O <u>Medication</u> <input type="checkbox"/> Omeprazole (20) 1x 2 ac <input type="checkbox"/> Paracetamol (500) 1 tab pm ทุก 6 hr. Day 1** (24 ชั่วโมงแรก) <input type="checkbox"/> Meropenem 1 g IV stat drip in 30 min. then 1 g IV q 6 hr. drip in 3 hr. ** แนวทางการบริหารยาสำหรับ meropenem day 1 ให้ 1 g in 30 min แล้วให้ dose 2 ต่อทันที Day 2-3 (Renal dose adjustment***) - eGFR >30 ml/min/1.73m ² <input type="checkbox"/> Meropenem 1 g IV q 6 hr. drip in 3 hr. - eGFR 10 – 30 ml/min/1.73m ² <input type="checkbox"/> Meropenem 1 g IV q 8 hr. drip in 3 hr. - eGFR <10 ml/min/1.73m ² <input type="checkbox"/> Meropenem 1 g IV q 12 hr. drip in 3 hr. - HD <input type="checkbox"/> Meropenem 500 mg IV OD drip in 3 hr. (และให้อีก 500 mg after HD) Day 4 - notify ขนาดยาโดยเภสัชกร	<u>Criteria of R/O Septic shock</u> 1. Source of infection 2. qSOFA score <input type="checkbox"/> Altered mental status (Glasgow Coma Score น้อยกว่า 15 คะแนน) <input type="checkbox"/> SBP ≤100 mmHg <input type="checkbox"/> RR ≥22 /min. เกณฑ์ qSOFA ≥ 2 > พิจารณา SOFA SCORE (กรณี IPD) เกณฑ์ SOFA SCORE ≥ 2 (ตามเอกสารแนบ) 3. MAP <65 mmHg ภายหลังจากได้รับสารน้ำเพียงพอ 4. Lactate >2 mmol/L * IV ประเมินตาม Underlying ผู้ป่วย ** ATB พิจารณาตามความเหมาะสม *** dose ยา d2-3 ปรับตามค่า eGFR ของ meropenem protocol

ชื่อ อายุ ปี
 HN AN หอผู้ป่วย เตียง

Standard treatment for R/O Sepsis
Meropenem Protocol รพ.พระพุทธบาท

Date	Order for one day	Order for continue	Progress note
	<input type="checkbox"/> Admit ward ถ้า Intubation ให้ Admit ICU เวลาน. <input type="checkbox"/> O2 cannula 5 lit/ min <input type="checkbox"/> CBC, Bun, Cr, E'lyte ทุก day 1,3,5,7,14,21,28 <input type="checkbox"/> LFT day1 <input type="checkbox"/> DTX Stat keep 80-180 mg% <input type="checkbox"/> H/C x 2 specimen <input type="checkbox"/> UA, Urine C/S <input type="checkbox"/> Sputum G/S, C/S <input type="checkbox"/> CXR Portable <input type="checkbox"/> 0.9% NSS 1000 ml iv drip 120 ml/hr. <input type="checkbox"/> Record vital sign ทุก 1 ชม. Until stable	- Record V/S, I/O <u>Medication</u> <input type="checkbox"/> Omeprazole (20) 1 x 2 ac <input type="checkbox"/> Paracetamol (500) 1 tab x pm ทุก 6 hr. <u>Day 1**(24 ชั่วโมงแรก)</u> <input type="checkbox"/> Meropenem 1 g IV stat <u>drip in 30 min.</u> then 1 g q 6 hr. drip in 3 hr. ** แนวทางการบริหารยาสำหรับ meropenem day 1 ให้ 1 g in 30 min แล้วให้ dose 2 ต่อทันที <u>Day 2-3 (Renal dose adjustment***)</u> - eGFR >30 ml/min/1.73m ² <input type="checkbox"/> Meropenem 1 g IV q 6 hr. drip in 3 hr. - eGFR 10 – 30 ml/min/1.73m ² <input type="checkbox"/> Meropenem 1 g IV ทุก 8 hr. drip in 3 hr. - eGFR <10 ml/min/1.73m ² <input type="checkbox"/> Meropenem 1 g IV q 12 hr. drip in 3 hr. - HD <input type="checkbox"/> Meropenem 500 mg IV OD drip in 3 hr. (และให้อีก 500 mg after HD) <u>Day 4</u> - notify ขนาดยาโดยเภสัชกร	Criteria of R/O Sepsis 1. Source of infection 2. qSOFA <input type="checkbox"/> Altered mental status (Glasgow Coma Score น้อยกว่า 15 คะแนน) <input type="checkbox"/> SBP ≤100 mmHg <input type="checkbox"/> RR ≥22 /min เกณฑ์ qSOFA ≥ 2 > พิจารณา SOFA SCORE (กรณี IPD) เกณฑ์ SOFA SCORE ≥2 (ตามเอกสาร แนบ) * IV ประเมินตาม Underlying ผู้ป่วย ** ATB พิจารณาตามความเหมาะสม *** dose ยา d2-3 ปรับตามค่า eGFR ของ meropenem protocol)

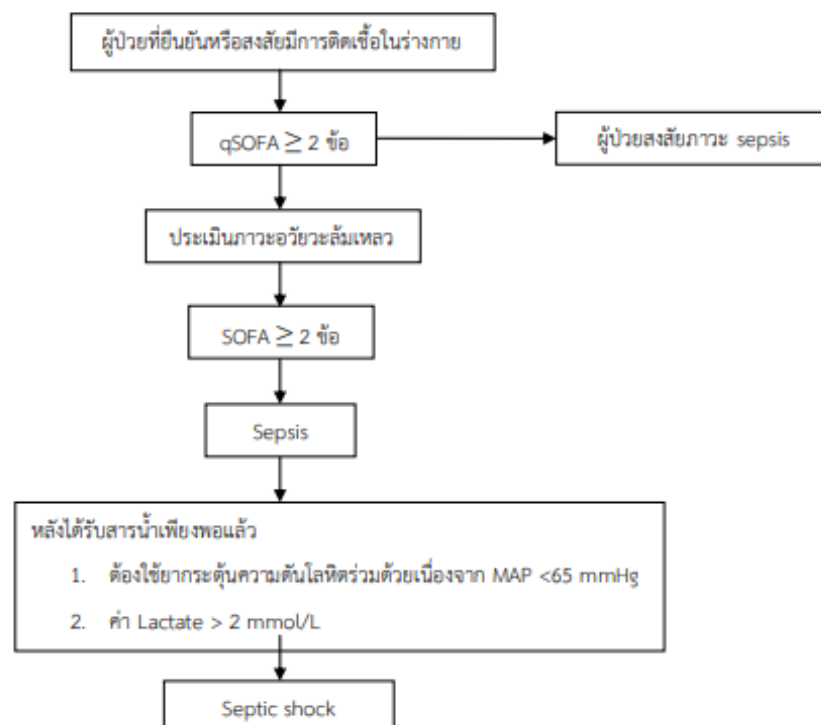
ชื่อ อายุ ปี

HN AN ท่อผู้ป่วย เต็ม

ตาราง The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score

ระบบ	ระดับคะแนน				
	0	1	2	3	4
ระบบหายใจ PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) การแข็งตัวของเลือด: เกิร์ต เลือด (ไม่โครลิตร) การทำงานของตับ: บิลิรูบิน (มก./ ตล.)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 ร่วมกับการ ช่วยหายใจ	< 100 ร่วมกับ การช่วยหายใจ
ระบบไหลเวียนเลือด (mmHg)	MAP ≥ 70	MAP < 70	Dopamine < 5 หรือ Dobutamine ขนาดใดก็ได้	Dopamine 5.1-15 หรือ Epinephrine ≤ 0.1 หรือ Norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 หรือ Epinephrine > 0.1 หรือ Norepinephrine > 0.1
ระบบประสาท: ระดับความรู้สึกตัว (Glasgow coma score: GCS)	15	13-14	10-12	6-9	< 6
การทำงานของไต: ครีเอตินิน (มก./ตล.) และปริมาณปัสสาวะ (มล./วัน)		1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	> 5.0 < 200

แนวทางการประเมินผู้ป่วยเพื่อการวินิจฉัยภาวะ Sepsis และ Septic shock



ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	สุภาพร คชาลัยยืน
วัน เดือน ปี เกิด	24 ตุลาคม 2531
สถานที่เกิด	กรุงเทพฯ
วุฒิการศึกษา	ปริญญาตรี เกษศาสตร์บัณฑิต มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ที่อยู่ปัจจุบัน	199 หมู่ 3 ตำบลท่าศาลา อำเภอเมืองลพบุรี จังหวัดลพบุรี 15000

