

บทที่ 3

วิธีการดำเนินวิจัย

วัตถุประสงค์เพื่อ

1. หาสมการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินที่มีความแม่นยำที่สุด
2. สร้างโนโมแกรมแวนโคมัยซินจากสมการดังกล่าว

นิยามศัพท์เฉพาะการวิจัย

1. โนโมแกรมแวนโคมัยซิน หมายถึง โนโมแกรมที่มีการพัฒนาขึ้นมาโดยกำหนดเป้าหมายของค่า AUC_{24}/MIC เมื่อมีการให้ขนาดยาตามโนโมแกรมมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 400 [5] และมีระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่ก่อนให้ยามื้อถัดไปอยู่ในช่วง 10- 20 มิลลิกรัมต่อลิตร [55, 58, 62]
2. AUC_{24hr} หมายถึง สัดส่วนของขนาดยา (มิลลิกรัม) ที่ผู้ป่วยได้รับใน 24 ชั่วโมงต่อ $CL_{reference}$
3. ภาวะการติดเชื้อ [1, 5] หมายถึง การติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) การติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ (endocarditis) การติดเชื้อบริเวณกระดูก ไชกระดูก (osteomyelitis) การติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมอง (meningitis) ปอดอักเสบที่มีการติดเชื้อจากโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia) การติดเชื้อบริเวณเนื้อเยื่ออ่อนและผิวหนังชนิดซับซ้อน (complicated skin and soft-tissue infection)
4. ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตอย่างรวดเร็วหรือมีการทำงานของไตที่ไม่คงที่ หมายถึง ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายฉับพลัน [70] ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนไตภายใน 6 เดือน [19] ผู้ป่วยที่มีภาวะแผลไฟไหม้มากกว่าร้อยละ 30-40 ของพื้นที่ผิวของร่างกาย [10, 37] ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าซีรัมครีเอตินิน (SCr) มากกว่าร้อยละ 50 ภายในระยะเวลา 1 วัน [70]
5. ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายฉับพลัน [70] หมายถึง ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงอย่างฉับพลันภายในระยะเวลา 48 ชั่วโมง มี SCr เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 0.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรหรือมีระดับ SCr เพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 50 จากค่าตั้งต้น หรือมีปริมาณปัสสาวะลดลงน้อยกว่า 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมงเป็นเวลานานกว่า 6 ชั่วโมง
6. ค่าขจัดครีเอตินิน หมายถึง การประมาณการทำงานของไตโดยคำนวณจากสมการของ Cockcroft-Gault [9, 10]
7. ระดับยาสูงสุดในเลือด (peak concentration หรือ C_{peak}) คือ ระดับยาที่มีการตรวจวัดหลังจากที่บริหารยาเสร็จแล้ว 1 ชั่วโมง [9, 10]
8. ระดับยาต่ำสุดในเลือด (trough concentration หรือ C_{trough}) คือ ระดับยาที่มีการตรวจวัดภายใน 30 นาทีก่อนให้ยามื้อถัดไป [9, 10]

9. การเจาะวัดระดับยาที่ภาวะคงที่ หมายถึง ตรวจวัดระดับยาหลังจากให้ยาในขนาดและ dosing interval เดิมมานานกว่า 3 เท่าของค่าครึ่งชีวิตยา
10. $CL_{reference}$ คือ ค่าขจัดยาแวนโคมัยซินที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยสองตำแหน่ง
11. $V_d reference$ คือ ค่าปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินของผู้ป่วยในการศึกษาที่ได้จากการคำนวณ
12. Adjusted V_d คือ อัตราส่วนของปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินต่อน้ำหนักตัว
13. ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวปกติ (normal weight) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอัตราส่วนของน้ำหนักตัวจริงต่อด้วย ideal body weight (BW/IBW) มีค่าระหว่าง 0.8-1.3 [32]
14. ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อย (underweight weight) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอัตราส่วนของน้ำหนักตัวจริงต่อด้วย ideal body weight (BW/IBW) มีค่าน้อยกว่า 0.8 [32] หรือมี body mass index (BMI) น้อยกว่า 18.5 kg/m^2
15. ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน (obesity) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอัตราส่วนของน้ำหนักตัวจริงต่อด้วย ideal body weight (BW/IBW) มีค่ามากกว่า 1.3 [32]
16. การเกิดพิษต่อไต หมายถึง การมีค่า SCr เพิ่มขึ้นมากกว่า 0.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรหรือเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 จากค่าตั้งต้นหลังได้รับการรักษาด้วยแวนโคมัยซินเมื่อตรวจวัดระดับ SCr ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งในช่วงระยะเวลาการรักษา [59, 60]

ขอบเขตการวิจัย

การศึกษานี้ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปีที่สงสัยว่าติดเชื้อหรือมีการติดเชื้อแบคทีเรีย MRSA ได้รับการรักษาด้วย[63]แวนโคมัยซินและมีการเจาะวัดระดับยาที่ภาวะคงที่ 2 ค่า คือ C_{peak} และ C_{trough}

การขออนุมัติจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การวิจัยนี้ได้รับการพิจารณาเห็นชอบโดยสอดคล้องกับแนวปฏิบัติของเฮลซิงกิ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี



รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้แบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน คือ

- I. สร้างสมการทำนายค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน
- II. คัดเลือกสมการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความแม่นยำที่สุด
- III. สร้างโนโมแกรมแวนโคมัยซินโดยอาศัยสมการทำนายค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้ใกล้เคียงกับค่าจริงของผู้ป่วยมากที่สุดจากข้อ 2 โดยกำหนดเป้าหมายของโนโมแกรมให้มีค่า $AUC_{2d}/MIC \geq 400$ และมีระดับยาต่ำสุดในเลือดในช่วง 10-20 มิลลิกรัมต่อลิตร

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ กลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 18 ปีที่รักษาอยู่ในโรงพยาบาลรามาริบัติ ได้รับการรักษาด้วยแวนโคมัยซิน และได้รับการเจาะวัดระดับยาในเลือดที่ภาวะคงที่ (Steady state) 2 ค่า คือ C_{peak} และ C_{trough}

กลุ่มตัวอย่าง คือ กลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 18 ปี ได้รับการรักษาอยู่ในโรงพยาบาลรามาริบัติ ระหว่าง ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2555 ถึงมีนาคม 2556 ได้รับการรักษาด้วยแวนโคมัยซิน และได้รับการเจาะวัดระดับยาในเลือดที่ภาวะคงที่ (Steady state) 2 ค่า คือ C_{peak} และ C_{trough}

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปีได้รับการรักษาด้วยแวนโคมัยซินและไม่มีประวัติแพ้แวนโคมัยซิน
2. มีค่าขจัดครีเอตินินที่คำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault ตั้งแต่ 30 มิลลิลิตรต่อนาทีขึ้นไป
3. มีผลการตรวจวัดระดับยาในเลือดที่ภาวะคงที่ทั้ง C_{peak} และ C_{trough}

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตโดยการฟอกเลือดหรือการล้างไตทางช่องท้อง
2. ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตอย่างรวดเร็วหรือมีการทำงานของไตที่ไม่คงที่ หมายถึง ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายฉับพลัน [70] ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนไตภายใน 6 เดือน [19] ผู้ป่วยที่มีภาวะแผลไฟไหม้มากกว่าร้อยละ 30-40 ของพื้นที่ผิวของร่างกาย [10, 37] ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าซีรัมครีเอตินิน (SCr) มากกว่าร้อยละ 50 ภายในระยะเวลา 1 วัน [70]

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ในการวิจัยนี้จะแบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน คือ

I. สร้างสมการทำนายค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน

ในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจะมีค่าจัดกรีเอดินินซึ่งคำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault ตั้งแต่ 30 มิลลิตรต่อนาที และได้รับการเจาะวัดระดับยาแวนโคมัยซินของผู้ป่วย ทั้ง C_{peak} และ C_{trough} ที่ภาวะคงที่ ผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกจะถูกจำแนกออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่หนึ่งสำหรับหาสมการค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินโดยการวิเคราะห์ด้วย linear regression (model group) และกลุ่มที่สองสำหรับนำมาใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องของสมการเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วย (validation group) ด้วยสัดส่วน 2 ต่อ 1 โดยแบ่งตามอันตรภาคชั้น (stratified) ตามการทำงานของไต ได้แก่ กลุ่มที่มีค่าจัดกรีเอดินินระหว่าง 30-60 มิลลิตรต่อนาที 60-90 มิลลิตรต่อนาที และตั้งแต่ 90 มิลลิตรต่อนาทีขึ้นไป

- นำข้อมูลพื้นฐานและระดับยาในเลือดของผู้ป่วยมาคำนวณหาค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์โดยใช้ short infusion model ซึ่งได้แก่ ค่าคงที่การขจัดยา (k_e) ค่าขจัดยา (CL_{vanco}) และปริมาตรการกระจายตัว (V_d) ของผู้ป่วยทุกราย ดังสมการ

$$k_e (hr^{-1}) = \frac{[\ln(C_{peak} - C_{trough})]}{t_{trough} - t_{peak}} \quad (1)$$

$$CL_{vanco} (L/hr) = \frac{D}{t_{inf} \times C_{trough}} \times \frac{(1 - e^{-k_e \times t_{inf}}) \times e^{-k_e \times (t_{trough} - t_{inf})}}{1 - e^{-k_e \times t}} \quad (2)$$

$$V_d (L) = \frac{CL_{vanco} (L/hr)}{k_e (hr^{-1})} \quad (3)$$

- C_{peak} หมายถึง ระดับยาสูงสุดที่ภาวะคงที่ซึ่งวัดระดับยาหลังจากบริหารยาเสร็จแล้ว 1 ชั่วโมง
- C_{trough} หมายถึง ระดับยาล่าสุดที่ภาวะคงที่ซึ่งวัดระดับยาภายใน 30 นาทีก่อนให้ยามื้อถัดไป
- t_{trough} หมายถึง ช่วงเวลาที่เจาะวัดระดับยาล่าสุดในเลือดตั้งแต่เวลาที่เริ่มให้ยาจนถึงเวลาก่อนหรือภายใน 30 นาทีก่อนให้ยามื้อถัดไป
- t_{peak} หมายถึง ช่วงเวลาที่เจาะวัดระดับยาสูงสุดในเลือดหลังจากบริหารยาเสร็จแล้ว 1 ชั่วโมง
- t_{inf} หมายถึง ระยะเวลาในการบริหารยา
- k_e หมายถึง elimination rate constant
- T หมายถึง ช่วงระยะในการให้ยา

- ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้แก่ CL_{vanco} และ V_d ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 (model group) จะถูกนำมาหาความสัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆ โดยการวิเคราะห์ค่าสหสัมพันธ์ (pearson's correlation coefficient, r)

CL_{vanco} จะถูกนำมาหาความสัมพันธ์กับอายุ น้ำหนักตัว ค่าซีรุ่มครีเอตินิน ค่าขจัดครีเอตินินที่คำนวณจาก Cockcroft-Gault ($CL_{\text{Cr}}\text{-CG}$) และจาก MDRD₄ ($CL_{\text{Cr}}\text{-MDRD}_4$) ดังสมการ 4 และ 5 ตามลำดับ

V_d จะถูกนำมาหาความสัมพันธ์กับปัจจัยอายุ น้ำหนักตัว

Cockcroft-Gault equation

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{age}) \times BW}{72 \times SCr} \times (0.85 \text{ if female}) \quad (4)$$

Abbreviated MDRD equation (MDRD₄)

$$Cl_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (SCr)^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.1210 \text{ if African - American}) \quad (5)$$

- ปัจจัยที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับค่าเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r > 0.5$, $P < 0.05$) จะถูกนำมาสร้างสมการค่าเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้วิธี linear regression เลือกสมการที่ดีที่สุดโดยพิจารณาจากค่าประสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (coefficient of determination หรือ R^2) ที่มีค่าสูงสุด

II. คัดเลือกสมการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความแม่นยำที่สุด

นำสมการที่สร้างจากข้อมูลของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (model group) และสมการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินที่คำนวณจาก C_{peak} และ C_{trough} ที่มีรายงานในปัจจุบัน ได้แก่ วิธีของ Ducharme [32], Burton [45], Revised burton [45], Birt [44] รวมทั้งวิธีของ Ambrose [9, 23] มาทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 (validation group) ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการคำนวณด้วยสมการต่างๆ จะเรียกว่า ค่าคาดการณ์ (prediction values) จะถูกนำมาเปรียบเทียบกับค่าที่คำนวณจาก C_{peak} และ C_{trough} ของคนไข้โดยตรงหรือเรียกว่า ค่าอ้างอิง (reference values) โดยใช้สมการ 1-3 เปรียบเทียบความถูกต้องของสมการโดยหา bias และ precision จากค่า mean error (ME) และ root mean squared error (RMSE) ตามลำดับ [71] สมการที่ได้จากวิธีที่ให้ค่า ME และ RMSE น้อยที่สุด และมี P value มากกว่า 0.05 จะเป็นสมการที่สามารถทำนายระดับยาได้แม่นยำที่สุด และคำนวณหาค่า %Predictive error (%PE) ที่เป็นผลต่างระหว่างค่า pharmacokinetics ที่ได้จากผู้ป่วยและค่าที่ได้จากการคาดการณ์ซึ่งค่า %PE, ME และ RMSE คำนวณดังสมการ 6-9



การคำนวณใช้สูตรดังต่อไปนี้

$$\%prediction\ error = \left\{ \frac{(predicted\ value) - (reference\ value)}{(predicted\ value)} \right\} \times 100 \quad (6)$$

$$ME = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^n (predicted\ value - reference\ value) \quad (7)$$

$$RMSE = \sqrt{MSE} ; MSE = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^n (predicted\ value - reference\ value)^2 \quad (8)$$

$$MAE = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^n |(predicted\ value - reference\ value)| \quad (9)$$

ตารางที่ 3 สมการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินจาก C_{peak} และ C_{trough}

วิธีการศึกษา	ปริมาตรการกระจายตัว [V_d]	ค่าการขจัดยา [CL_{vanco}]
Ambrose [9, 23]	$V_d (L) = 0.17age + 0.22BW + 15$	$CL (mL/min) = CL_{cr} (mL/min)$
Burton [45]	$V_d (L/kg) = 0.47$	$CL (mL/min/kg) = 0.0075 \times CL_{cr} (mL/min) + 0.04$
Revised burton [45]	$V_d (L/kg) = 0.706$	$CL (L/hr) = 0.048 \times CL_{cr} (mL/min)$
Birt [44]	$V_d (L/kg) = 0.54$	$CL (mL/min) = 0.674 \times CL_{cr} (mL/min) + 13.45$
Ducharme [32]	$V_d (L/kg) = 0.69$	$CL (mL/min) = 0.711 \times CL_{cr} (mL/min) + 18.9$

III. สร้างโนโมแกรมแวนโคมัยซิน

นำสมการที่มีความแม่นยำมากที่สุดจากขั้นตอน 2 ไปสร้างโนโมแกรม

ขนาดยาในโนโมแกรมคำนวณโดยนำค่าที่ได้ไปคำนวณหาขนาดยาต่อวัน (มิลลิกรัมต่อวัน)

- กำหนดให้ค่าเภสัชจลนพลศาสตร์ของแวนโคมัยซิน คือ $AUC_{24}/MIC \geq 400$ โดยค่า MIC หมายถึง ค่า MIC ของเชื้อ MRSA ในที่นี้กำหนดให้มีค่าเท่ากับ 1 และ 1.5 มิลลิกรัมต่อลิตร และกำหนดมีค่าคาดการณ์ของระดับยาต่ำสุดในเลือด (predicted trough concentration) ในช่วง 10-20 มิลลิกรัมต่อลิตร

การคำนวณตามสมการดังต่อไปนี้

$$AUC_{24} = \frac{\text{vancomycin daily dose (mg) in 24 hr}}{\text{vancomycin clearance (L/hr)}} \quad (10)$$

$$\frac{AUC_{24}}{MIC} = \frac{AUC \text{ 24 hr}}{\text{bacterial MIC}} \quad (11)$$

$$C_{ss, \text{trough}} (\text{mg/L}) = \frac{D}{t_{inf} \times CL_{\text{vanco}}} \times \frac{(1 - e^{-k_e \times t_{inf}}) \times e^{-k_e \times t}}{1 - e^{-k_e \times \tau}} \quad (12)$$

AUC_{24} หมายถึง Area under the concentration time curve ที่เวลา 24 ชั่วโมง

MIC หมายถึง Minimal inhibitory concentration ของเชื้อ MRSA

D หมายถึง ขนาดยาแวนโคมัยซิน (มิลลิกรัม)

CL_{vanco} หมายถึง ค่าการขจัดยาแวนโคมัยซิน (L/hr)

$C_{ss, \text{trough}}$ หมายถึง ระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ต้องการที่ภาวะคงที่

t_{inf} หมายถึง ระยะเวลาในการบริหารยา

t หมายถึง เวลาตั้งแต่หยุดให้ยาจนถึงเวลาที่เจาะวัดระดับยา

k_e หมายถึง ค่าคงที่ของการขจัดยา (Elimination rate constant)

τ หมายถึง ช่วงระยะในการให้ยา (Dosing interval)

วิธีการตรวจวิเคราะห์ระดับแวนโคมัยซินในเลือด

ตรวจวัดระดับยาของแวนโคมัยซินโดยห้องปฏิบัติการทดลองของโรงพยาบาลรามาริบัติ โดยมีการตรวจโดยใช้ Clotted blood ปริมาณ 5 มิลลิลิตร ด้วยวิธี fluorescence polarization immunoassay (FPIA) ด้วยเครื่อง AxSym[®] ซึ่งกำหนดค่าความไวของการวิเคราะห์ที่ 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีค่า coefficient of variation เท่ากับร้อยละ 4.25, 2.61 และ 3.49 ที่ระดับยาในเลือดที่ 7, 35 และ 75 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

ใช้แบบบันทึกข้อมูลเพื่อการวิเคราะห์ผลของการให้ขนาดยาตามโนโมแกรม ซึ่งประกอบด้วย

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เลขประจำตัวผู้ป่วย (HN) เพศ อายุ วันเดือนปีเกิด น้ำหนักตัว ส่วนสูง โรคประจำตัว
2. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ผลการตรวจค่าการทำงานของไต (ระดับ BUN และ SCr) ก่อน ระหว่างและหลังจากที่ได้รับยาแวนโคมัยซิน ผลตรวจการติดเชื้อแบคทีเรีย



3. ข้อมูลเกี่ยวกับแวนโคมัยซิน ได้แก่ ข้อบ่งใช้ ขนาดการให้ยาในแต่ละวัน เวลาในการให้ยา ช่วงเวลาในการให้ยา เวลาที่ใช้ในการบริหารยา เวลาที่มีการเจาะวัดระดับยาในเลือด ระดับยาในเลือดของแวนโคมัยซิน ช่วงระยะเวลาที่ได้ระดับยาตามเป้าหมาย
4. ข้อมูลเกี่ยวกับยาอื่นที่ใช้ร่วมในการรักษา

สถิติที่ใช้และการวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยคอมพิวเตอร์โดยใช้โปรแกรม SPSS version 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY) ดังนี้

- ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับผู้ป่วย ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และข้อมูลการใช้ยาแวนโคมัยซิน เช่น ข้อบ่งใช้ ขนาดการให้ยาในแต่ละวัน เวลาในการให้ยาใช้สถิติเชิงพรรณนา
- ทดสอบการแจกแจงของข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะพื้นฐานซึ่งได้แก่ อายุ น้ำหนักตัว ซีรัมครีเอตินิน (SCr (mg/dL)) และ CL_{Cr-CG} (ml/min) โดยใช้สถิติ Kolmogorov-Smirnov ข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) จะมีการวิเคราะห์โดยการใช้ student t-test สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวเป็นปกติหรือใช้ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลที่ไม่ได้มีการกระจายตัวแบบปกติ
- ค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการศึกษาซึ่งได้แก่ CL_{vanco} , V_d จะถูกนำมาคำนวณหา % PE, mean error (ME) และ root mean square error (RMSE) [70] และนำมาคำนวณหา 95% CIs เพื่อประเมินค่าแตกต่างระหว่างค่าพารามิเตอร์ที่คำนวณได้จากผู้ป่วยและค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการคาดการณ์โดยวิธีต่างๆ [9, 23, 32, 44, 45] โดยการกำหนดค่า $P < 0.05$