

การตรวจติดตามระดับยา meropenem และการประเมินผลการรักษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กวิกฤต



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ ไม่สังกัดภาควิชา/เทียบเท่า

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2564

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF MEROPENEM AND CLINICAL CURE ASSESSMENT
IN CRITICALLY ILL PEDIATRIC PATIENTS: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medical Sciences

Common Course

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2021

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การตรวจติดตามระดับยา meropenem และการประเมิน ผลการรักษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กวิกฤต
โดย	น.ส.ภัสสรฯ ไม้มงคล
สาขาวิชา	วิทยาศาสตร์การแพทย์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์นพดล วัชรชัยสุรพล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ ดร. แพทย์หญิงสุพร อนุกุลเรืองกิตติ รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรวันชัย ตริยะประเสริฐ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตาม
หลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

	คณบดีคณะแพทยศาสตร์
	(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)	
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์	ประธานกรรมการ
	(ศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงวิไล ชินธเนศ)	
	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
	(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์นพดล วัชรชัยสุรพล)	
	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
	(อาจารย์ ดร. แพทย์หญิงสุพร อนุกุลเรืองกิตติ)	
	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
	(รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรวันชัย ตริยะประเสริฐ)	
	กรรมการ
	(รองศาสตราจารย์ ดร. วัชรวิ ลิมปณสิทธิกุล)	
	กรรมการ
	(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงปาจรีย์ จรรย์วิลาศกุล)	
	กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
	(รองศาสตราจารย์ ดร. ภก.วีรชัย ไชยจามร)	

ภัทสรดา ไหม้มงคล : การตรวจติดตามระดับยา meropenem และการประเมินผลการรักษาทางคลินิก
 ในผู้ป่วยเด็กวิกฤต. (THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF MEROPENEM AND CLINICAL
 CURE ASSESSMENT IN CRITICALLY ILL PEDIATRIC PATIENTS: A PROSPECTIVE
 OBSERVATIONAL STUDY) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. ดร. นพ.นพดล วัชรชัยสุรพล, อ.ที่ปรึกษาร่วม :
 อ. ดร. พญ.สุวพร อนุกุลเรืองกิตติ, รศ. ดร. ภก.วันชัย ตริยะประเสริฐ

การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบคือยาหลายขนาน (multidrug-resistant Gram-negative bacteria, MDR-GNB) ในโรงพยาบาลทำให้ผู้ป่วยวิกฤตมีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น นอกจากนี้เมื่อผู้ป่วยวิกฤตติดเชื้อในกระแสเลือดจะส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะซึ่งอาจทำให้ระดับยาในพลาสมาไม่เพียงพอต่อการรักษาโดยเฉพาะ ยา meropenem ซึ่งมักนิยมนำมาใช้รักษาการติดเชื้อ MDR-GNB ในโรงพยาบาล งานวิจัยนี้จึงทำการตรวจติดตามระดับยา meropenem ในผู้ป่วยวิกฤตเด็กเพื่อเปรียบเทียบระดับยา meropenem ในรูปอิสระที่ mid-dose (C_{mid} , fT ร้อยละ 50), trough (C_{trough} , fT ร้อยละ 100), เปรียบเทียบสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับยาเป็นไปตาม PK-PD targets (fT_{>MIC} ร้อยละ 50 และ 100) และผลการรักษาทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem ทางหลอดเลือดดำแบบหยดยืดเวลา (extended infusion, EI) กับแบบหยดยาระยะสั้น (intermittent bolus, IB) ซึ่งงานวิจัยนี้ศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 1 เดือนถึง 18 ปี หลังจากผู้ป่วยได้รับยา meropenem ทุก 8 ชั่วโมงด้วยวิธี EI หรือ IB จากข้อมูลการตรวจติดตามระดับยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กจำนวน 72 ราย ขนาดยา meropenem ที่ผู้ป่วยได้รับ คือ 120 และ 60 มก./กก./วัน ด้วยวิธี EI และ IB ตามลำดับ หลังจากวัดระดับยา meropenem ในพลาสมาผู้ป่วยและเปรียบเทียบ C_{mid} และ C_{trough} พบว่า C_{mid} ของการให้ยาแบบ EI และ IB เท่ากับ 17.3 มก./ล. (13.7-21.8) และ 3.4 มก./ล. (1.7-6.7) ($P<0.001$) ตามลำดับ C_{trough} ของการให้ยาแบบ EI และ IB เท่ากับ 2.3 มก./ล. (1.6-3.4) และ 0.8 มก./ล. (0.4-1.5) ($P=0.005$) ตามลำดับ นอกจากนี้สัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับยา meropenem เป็นไปตาม PK-PD targets ในกลุ่ม EI มีมากกว่ากลุ่ม IB จากผลการสำรวจแสดงให้เห็นว่าแบบแผนการให้ยา meropenem 20 มก./กก./ครั้ง ด้วยวิธี IB ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยวิกฤตเด็กเนื่องจากทำให้ระดับยาไม่เพียงพอต่อการรักษา ส่วนแบบแผนการให้ยา meropenem 40 มก./กก./ครั้ง ด้วยวิธี EI สามารถทำให้ C_{mid} , C_{trough} และ สัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับยาเป็นไปตาม PK-PD targets สูงกว่า

สาขาวิชา วิทยาศาสตร์การแพทย์

ปีการศึกษา 2564

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6174079630 : MAJOR MEDICAL SCIENCES

KEYWORD: Meropenem, Pediatric, Critically ill patients, Extended infusion, Therapeutic drug monitoring

Passara Maimongkol : THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF MEROPENEM AND CLINICAL CURE ASSESSMENT IN CRITICALLY ILL PEDIATRIC PATIENTS: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY. Advisor: Asst. Prof. NOPPADOL WACHARACHAISURAPOL, Ph.D. Co-advisor: SUVAPORN ANUGULRUENKITT, Ph.D., Assoc. Prof. WANCHAI TREYAPRASERT, Ph.D.

Hospital-acquired infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria (MDR-GNB) are the cause of high morbidity and mortality rate in intensive care units (ICUs). In addition, critical illnesses such as sepsis change the pharmacokinetics of antibiotics which plasma drug levels may be subtherapeutic. Meropenem is commonly used for nosocomial infections caused by MDR-GNB. Therefore, we aimed to compare the unbound plasma meropenem concentrations at mid-dosing intervals (C_{mid} , 50%fT), end-dosing intervals (C_{trough} , 100%fT), proportion of patients achieving 50%fT and 100%fT above MIC (50%fT_{>MIC} and 100%fT_{>MIC}), clinical outcomes between extended infusion (EI) and intermittent bolus (IB) administration in a therapeutic drug monitoring (TDM) program in children. A prospective observational study was conducted in children aged 1 month to 18 years receiving meropenem every 8 hours by either EI or IB. Meropenem C_{mid} , C_{trough} and proportion of patients achieving 50%fT_{>MIC} and 100%fT_{>MIC} were compared. TDM data from 72 patients with a median age (IQR) of 12 months (3-37) were used. Meropenem dose was 120 and 60 mg/kg/day in EI and IB groups, respectively. Geometric mean (95%CI) C_{mid} of EI versus IB was 17.3 mg/L (13.7-21.8) versus 3.4 mg/L (1.7-6.7) ($P<0.001$). Geometric mean (95% CI) C_{trough} of EI versus IB was 2.3 mg/L (1.6-3.4) versus 0.8 mg/L (0.4-1.5) ($P=0.005$). Greater proportions of patients achieving 50%fT_{>MIC} and 100%fT_{>MIC} were observed in the EI group. The results showed that a meropenem dose of 20 mg/kg/dose given by IB should not be used in critically ill children, even if they are not suspected of having a CNS infection. A dose of 40 mg/kg/dose given by EI resulted in higher C_{mid} , C_{trough} , and proportions of patients achieving 50%fT_{>MIC} and 100%fT_{>MIC}.

Field of Study: Medical Sciences

Academic Year: 2021

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ผู้วิจัยขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์นพดล วัชรชัยสุรพล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้โอกาสในการศึกษาต่อในระดับปริญญาโท หาบัณฑิตและได้ทำการวิจัยในห้องปฏิบัติการที่เพียงพอ พร้อมทั้งกรุณาให้คำแนะนำและช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องของวิทยานิพนธ์ ตลอดจนให้ความรู้และข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์วันชัย ตริยะประเสริฐ และ แพทย์หญิง สุวพร อนุกุลเรื่องกิตติ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมที่กรุณาให้ความรู้ คำแนะนำ ตลอดจนช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องวิทยานิพนธ์ในการศึกษาครั้งนี้ ขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านที่เป็นคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ที่ให้ความรู้และแก้ไขเนื้อหาในวิทยานิพนธ์เล่มนี้จนสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านในคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ประสาทวิชาความรู้ให้แก่ผู้วิจัยจนบรรลุวัตถุประสงค์ในการศึกษาวิจัยระดับปริญญาโทหาบัณฑิตในครั้งนี้ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่คอยให้คำปรึกษาและช่วยเหลือในด้านต่างๆตลอดจนคำแนะนำที่เป็นประโยชน์อย่างมากในการศึกษาวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่บัณฑิตศึกษา คณะแพทยศาสตร์ ที่กรุณาช่วยเหลือ ให้คำแนะนำตลอดจนดำเนินการด้านทะเบียนและประมวลผลการศึกษาดังแต่แรกเข้าศึกษากระทั่งสำเร็จการศึกษา

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณครอบครัวเป็นอย่างยิ่งที่ให้โอกาสทางการศึกษาที่มีคุณค่า รวมทั้งสนับสนุน ให้ความรักและเป็นกำลังใจจนสำเร็จการศึกษาในครั้งนี้

ภัสสรฯ ไหม้มงคล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	ฉ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	10
บทที่ 1 บทนำ.....	11
1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale).....	11
1.2. วัตถุประสงค์การวิจัย (Objectives)	12
1.3. สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis).....	12
1.4. กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework)	13
1.5. ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected Benefits and Application).....	14
1.6. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consideration).....	14
1.7. คำสำคัญ (Key words).....	14
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	15
2.1. ข้อมูลยา meropenem	15
2.2. ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยา beta-lactams ในผู้ป่วยวิกฤต.....	21

2.3. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับแผนกำหนดการใช้ยา meropenem จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ ประชากรในผู้ป่วยติดเชื้อ.....	23
2.4. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการตรวจติดตามระดับยาในผู้ป่วยติดเชื้อ	23
2.5. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเทคนิคที่สามารถใช้สำหรับตรวจวัดระดับยา meropenem	28
บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย.....	30
3.1. รูปแบบการวิจัย.....	30
3.2. ระเบียบวิธีดำเนินการวิจัย.....	30
3.3. การยินยอมเข้าร่วมโครงการ.....	31
3.4. ขั้นตอนการวิจัย.....	31
3.5. การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์.....	36
3.6. นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย.....	37
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	38
4.1 ข้อมูลการตรวจรับรองวิธีการวิเคราะห์ระดับยา meropenem	38
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (Patient demographics)	39
4.3. ผลเพาะเชื้อ (Microbiological data).....	41
4.4. ผลการตรวจระดับยา meropenem (Meropenem plasma concentration)	41
4.5. ผลของผู้ป่วยที่มีระดับยา meropenem ได้ค่าพารามิเตอร์ PK/PD ตามเป้าหมาย (PK/PD indices achievement)	42
4.6. ผลการรักษา (Clinical outcomes)	43
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล ข้อเสนอแนะ	45
ภาคผนวก.....	48
บรรณานุกรม	64
ประวัติผู้เขียน	71

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	การให้ยา meropenem ที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่และวัยรุ่น.....	16
ตารางที่ 2	การให้ยา meropenem ที่แนะนำสำหรับเด็กอายุ 3 เดือน ถึง 11 ปี.....	16
ตารางที่ 3	การให้ยา meropenem ที่แนะนำสำหรับเด็กอายุต่ำกว่า 3 เดือน ขึ้นอยู่กับอายุครรภ์ (gestational age, GA) และอายุหลังคลอด (postnatal age, PNA).....	17
ตารางที่ 4	การให้ยา meropenem ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยเด็กโรคไตซึ่งปรับแผนการให้ยาตามการทำงานของไต.....	17
ตารางที่ 5	ปัจจัยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยวิกฤต (29-34).....	21
ตารางที่ 6	การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ใหญ่.....	25
ตารางที่ 7	การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในเด็ก.....	26
ตารางที่ 8	งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับวิธีการตรวจวัดระดับยา meropenem.....	28
ตารางที่ 9	แสดงการแปลผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบต่อยา meropenem.....	36
ตารางที่ 10	การยืนยันสภาพเชิงเส้นของการวิเคราะห์ meropenem.....	38
ตารางที่ 11	การแสดงผลความแม่นยำและความเที่ยงของการวิเคราะห์ meropenem ในพลาสมาภายในวันเดียวและต่างวันกัน.....	38
ตารางที่ 12	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโดยแบ่งกลุ่มตามวิธีการบริหารยา meropenem.....	40
ตารางที่ 13	การเปรียบเทียบระดับยา meropenem ระหว่างผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ ARC กับผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC.....	42

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยา meropenem15

รูปที่ 2 โคจรมาโทแกรมของยา meropenem (MER) ในพลาสมา33

รูปที่ 3 การเปรียบเทียบระดับยา meropenem ระหว่างการบริหารยาด้วยวิธี EI และ IB ที่ mid-dosing intervals (C_{mid} , 50%fT) และ end-dosing intervals (C_{trough} , 100%fT).....42

รูปที่ 4 สัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับยา meropenem ได้ค่าพารามิเตอร์ PK-PD targets: (A) $fT_{>MIC}$ ร้อยละ 50; (B) $fT_{>MIC}$ ร้อยละ 100.....43



คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
ADR	Adverse drug reaction
ARC	Augmented renal clearance
CI	Continuous infusion
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
C_{mid}	Unbound plasma meropenem concentration at mid-dosing intervals
C_{trough}	Unbound plasma meropenem concentration at end-dosing intervals
CV	Coefficient of variation
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EI	Extended infusion
FDA	Food and drug administration
GA	Gestational age
HPLC-UV	High-Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet
IB	Intermittent bolus
LLOQ	Lower limit of quantification
LOS	Length of stay
MDR-GNB	Multidrug-resistant Gram negative bacteria
MIC	Minimum inhibitory concentration
PA	Postnatal age
PTA	Probability of target attainment
RRT	Renal replacement therapy
SIRS	Systemic inflammatory response
TDM	Therapeutic drug monitoring
50% $fT_{>MIC}$	Unbound drug concentration maintained above MIC of the known or suspected pathogen for at least 50% of dosing interval.
100% $fT_{>MIC}$	Unbound drug concentration maintained above MIC of the known or suspected pathogen throughout the entire dosing interval.

บทที่ 1 บทนำ

1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน (multidrug-resistant Gram-negative bacteria, MDR-GNB) ในโรงพยาบาลเป็นสาเหตุทำให้มีอัตราการเสียชีวิตสูงในผู้ป่วยวิกฤต (1) นอกจากนี้ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ของผู้ป่วยวิกฤตมีปัจจัยทางสรีรวิทยาที่เปลี่ยนแปลงไปซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะเช่น การกระจายของยาและการกำจัดยาที่เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในช่วง 2-3 วันแรกของอาการป่วย (2) ซึ่งมีผลกระทบต่อระดับยาในพลาสมา ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยวิกฤตได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะตามแผนการให้ยาปกติอาจจะทำให้ระดับยาปฏิชีวนะในพลาสมาไม่เพียงพอต่อการรักษาภาวะติดเชื้อถึงแม้ว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบจะไวต่อยาปฏิชีวนะ (3, 4) ดังนั้นแผนการให้ยามาตรฐานที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยติดเชื้อทั่วไปไม่สามารถใช้กับผู้ป่วยวิกฤตได้ นำไปสู่การกำหนดแผนการให้ยาปฏิชีวนะให้มีความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยวิกฤต (3) โดยอาศัยการพิจารณาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ร่วมกับข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ของยา (5, 6) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ลดหรือป้องกันการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย (4, 7)

ยา meropenem เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม carbapenems ซึ่งเป็นกลุ่มย่อยกลุ่มหนึ่งของ beta-lactams ออกฤทธิ์ครอบคลุมในการต้านเชื้อแบคทีเรียได้หลายชนิดทั้งแบคทีเรียแกรมบวก และแบคทีเรียแกรมลบ anaerobes มักใช้รักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย MDR-GNB ในโรงพยาบาล เช่น Enterobacteriales, *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* เป็นต้น (8, 9) ยา meropenem เป็นยาในกลุ่ม time – dependent bactericidal activity ซึ่งมีความสามารถในการฆ่าเชื้อขึ้นกับเวลาที่ระดับยาในรูปอิสระ (free drug concentration) มีค่ามากกว่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้ (minimum inhibitory concentration, MIC) (10) ซึ่งค่าพารามิเตอร์ PK-PD คือ $ft_{>MIC}$ สำหรับประเมินประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย โดย $ft_{>MIC}$ ที่ต้องการสำหรับยา meropenem ควรมีอย่างน้อยที่สุดร้อยละ 40 ของช่วงระยะเวลาการให้ยาซึ่งมีระดับยาในรูปอิสระอยู่เหนือต่อ MIC ($ft_{>MIC}$ ร้อยละ 40) จึงจะสามารถยับยั้งเชื้อจุลชีพได้ (11) จากการศึกษาการให้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactams ในผู้ป่วยวิกฤต พบว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับยาทางหลอดเลือดดำแบบหยดยืดเวลา (extended infusion, EI) โดยผู้ป่วยที่มีระดับยาเป็นไปตาม PK-PD targets ($ft_{>MIC}$ ร้อยละ 50 และ 100) สามารถเพิ่มผลลัพธ์ทางการรักษาได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบหยดยาระยะสั้น (intermittent bolus, IB) (4) และจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่โดยอาศัยแบบจำลองมอนติคาร์โล (Monte Carlo simulation) พบว่าการให้ยา meropenem แบบ extended infusion ส่งผลให้ความน่าจะเป็นที่ระดับยาเป็นไปตาม PK-PD targets (probability of target attainment, PTA) มีมากกว่าการให้ยาแบบ intermittent bolus โดยเฉพาะในภาวะที่เชื้อแบคทีเรียมีค่า MIC เพิ่มขึ้น (12-16) นอกจากนี้งานวิจัย meta-analysis (17) ยังพบว่าการให้ยา meropenem แบบ prolonged infusion (extended หรือ continuous infusion) มีส่วนทำให้ผลลัพธ์ในการรักษาผู้ป่วยดีขึ้นและอัตราการเสียชีวิตลดลง แต่อย่างไรก็ตามไม่ว่าจะเป็นแผนการให้ยาแบบใดก็ยังไม่สามารถยืนยันว่าจะเป็นแบบแผนการให้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายได้ เนื่องจากผู้ป่วยเด็กมีช่วงอายุหรือภาวะความ

เจ็บป่วยที่แตกต่างกันซึ่งส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา รวมถึงระดับยาที่แตกต่างกันด้วย อาจจะทำให้ระดับยาต่ำกว่าปกติ หรือระดับยาสูงผิดปกติ ดังนั้นการตรวจติดตามระดับยา (therapeutic drug monitoring, TDM) เป็นวิธีการที่แนะนำสำหรับใช้กำหนดรูปแบบการให้ยา beta-lactams ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยวิกฤตได้ (18-20) แต่การทำ TDM ยา meropenem กับกลุ่มผู้ป่วยเด็กวิกฤตยังไม่ค่อยพบในโรงพยาบาลส่วนใหญ่ ซึ่งการทำ TDM อาจจะเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการใช้กำหนดรูปแบบการให้ยา meropenem ที่มีความเหมาะสมกับผู้ป่วยเด็กในช่วงเริ่มต้นที่มีการรักษาด้วยยา meropenem ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงต้องการทำ TDM ยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กวิกฤตเพื่อเปรียบเทียบระดับยา meropenem ในรูปอิสระที่ mid-dosing intervals (C_{mid} , fT ร้อยละ 50) และ end-dosing interval (C_{trough} , fT ร้อยละ 100) ระหว่างการให้ยาแบบ extended infusion และ intermittent bolus รวมทั้งเปรียบเทียบสัดส่วนประชากรที่มีระดับยาเป็นไปตาม PK-PD targets ($fT_{>MIC}$ ร้อยละ 50 และ 100) และผลลัพธ์การรักษาทางคลินิกระหว่างการให้ยาทั้ง 2 แบบ

1.2. วัตถุประสงค์การวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์ (หลัก)

- พัฒนาวิธีการสำหรับตรวจวัดระดับยา meropenem ด้วยเทคนิค HPLC-UV
- เพื่อเปรียบเทียบระดับยา meropenem ที่ mid-dose และ trough จากการให้ยา meropenem ด้วยวิธี intermittent bolus และ extended infusion

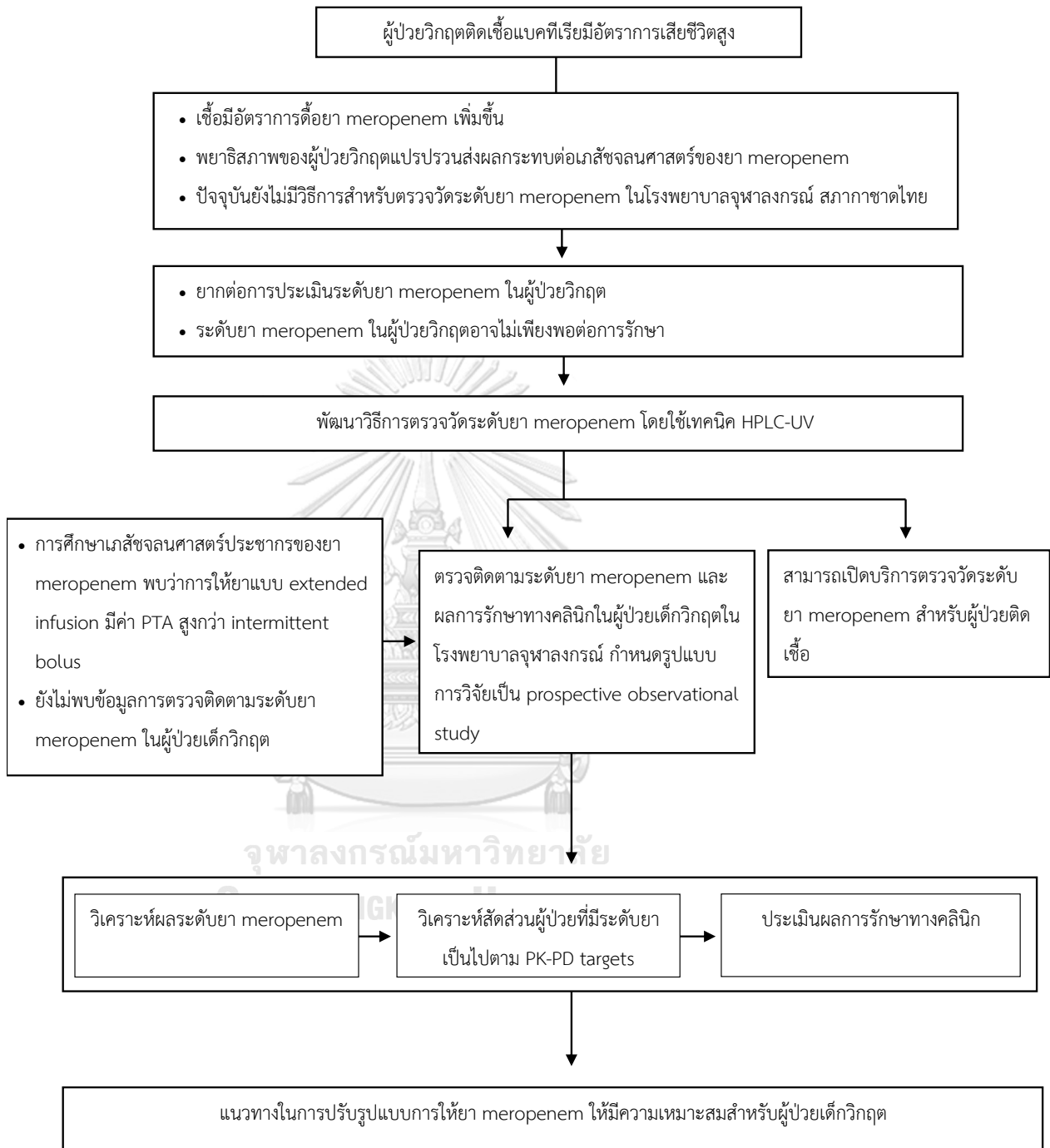
วัตถุประสงค์ (รอง)

- เพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับยาเป็น $fT_{>MIC}$ ร้อยละ 50 และ 100 จากการให้ยา meropenem ด้วยวิธี intermittent bolus และ extended infusion
- เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาด้วยวิธี intermittent bolus และ extended infusion

1.3. สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)

- วิธีการที่นำมาใช้ในการวัดระดับยา meropenem มีความแม่นยำสูง
- ระดับยา meropenem ของผู้ป่วยที่ได้ยาแบบ extended infusion สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ intermittent bolus
- สัดส่วนของผู้ป่วยจากการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ $fT_{>MIC}$ ที่ mid-dose และ trough ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ extended infusion มีมากกว่ากลุ่ม intermittent bolus
- สัดส่วนของผู้ป่วยที่รักษาได้ผล (positive clinical outcome) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ extended infusion มีมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ intermittent bolus

1.4. กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework)



1.5. ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected Benefits and Application)

- ได้วิธีการตรวจวัดระดับยา meropenem ที่มีความถูกต้องแม่นยำ และสามารถนำไปใช้ได้จริงในทางคลินิก
- ได้ข้อมูลระดับยาจากการให้ยา meropenem ด้วยขนาดและวิธีการบริหารยาที่แตกต่างกัน
- สามารถเป็นแนวทางในการปรับรูปแบบการให้ยา meropenem ให้มีความเหมาะสมต่อผู้ป่วยแต่ละราย
- สามารถเปิดเป็นบริการใช้สำหรับตรวจติดตามระดับยา meropenem ในผู้ป่วย เพื่อหารูปแบบการให้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

1.6. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consideration)

งานวิจัยนี้ตระหนักถึงจริยธรรมในคน 3 ข้อ ดังนี้

- หลักความเคารพในบุคคล: ผู้วิจัยจะให้ข้อมูลเกี่ยวกับงานวิจัยอย่างครบถ้วน ได้แก่ วัตถุประสงค์ของงานวิจัย วิธีการทดลอง และความเสี่ยงจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอม เข้าร่วมในการวิจัย รวมทั้งผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นความลับไม่เปิดเผยข้อมูลแก่สาธารณชน ผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี ผู้วิจัยจะขอความยินยอมจากผู้แทนโดยชอบธรรม และเด็กอายุเกิน 7 ปี จะต้องให้ assent ร่วมกับความยินยอมของผู้แทนโดยชอบธรรม หากเด็กไม่สามารถให้ความยินยอมในขณะนั้น อาจขอยกเว้นโดยขอความยินยอมจากผู้แทนโดยชอบธรรมอย่างเดียว
- หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย: ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงใด ๆ จากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาจากงานวิจัยนี้สามารถนำไปเป็นข้อมูลในการปรับแผนการให้ยา meropenem ให้มีความเหมาะสม เพื่อเพิ่มผลลัพธ์ทางการรักษาให้กับผู้ป่วยเด็กวิกฤตได้
- หลักความยุติธรรม: การคัดเลือกผู้ป่วยมีเกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกอย่างชัดเจน ไม่มีอคติ และไม่เลือกกลุ่มตัวอย่างที่ผู้ปกครองเด็กที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย หรือผู้ป่วยที่ไม่มีผู้ดูแลที่ชัดเจน

1.7. คำสำคัญ (Key words)

Meropenem, Therapeutic drug monitoring, Extended infusion, Intermittent bolus, Critically ill, Pediatric

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

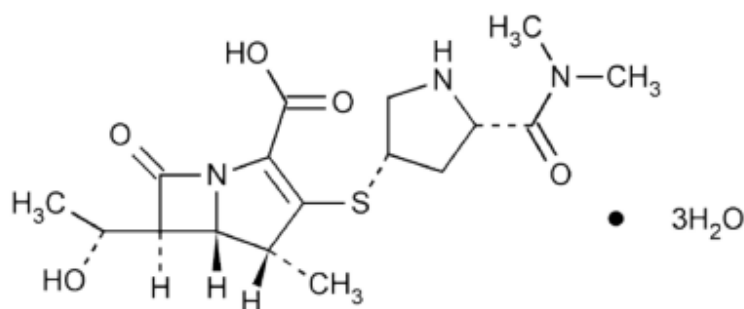
งานวิจัยเรื่อง การตรวจติดตามระดับยา meropenem และการประเมินผลการรักษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กวิกฤต มีเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ดังต่อไปนี้

- 2.1 ข้อมูลยา meropenem
- 2.2 ปัจจัยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยวิกฤต
- 2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับแผนการให้ยา meropenem จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยติดเชื้อ
- 2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการตรวจติดตามระดับยาในผู้ป่วยติดเชื้อ
- 2.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเทคนิคที่สามารถใช้สำหรับตรวจวัดระดับยา meropenem

2.1. ข้อมูลยา meropenem

2.1.1. ข้อมูลทั่วไป

2.1.1.1. คุณสมบัติทางเคมีและโครงสร้างของยา(8)



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยา meropenem

ยา meropenem อยู่ในรูปของ meropenem trihydrate มีลักษณะเป็นผงสีขาวถึงสีเหลืองอ่อน สูตรเคมีคือ $C_{17}H_{31}N_3O_8S \cdot H_2O$ มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 437.51 กรัม/โมล เป็นยาผงชนิดละลายน้ำสำหรับหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ประกอบด้วยตัวยาขนาด 500 มิลลิกรัม หรือ 1 กรัม

2.1.1.2. ข้อบ่งชี้ (8)

ใช้รักษาอาการติดเชื้อทั้งในเด็ก ผู้ใหญ่ และผู้สูงอายุ ดังนี้

- ปอดอักเสบติดเชื้อรุนแรง
- ระบบทางเดินหายใจติดเชื้อในผู้ป่วยโรคซิสติกไฟโบรซิส (Cystic Fibrosis)
- ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อน
- ติดเชื้อในช่องท้องชนิดซับซ้อน

- ติดเชื้อที่ผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังแบบซับซ้อน
- เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย

2.1.1.3. ขนาดและวิธีการบริหารยา meropenem (8, 21)

ขนาดยา meropenem ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยแต่ละช่วงอายุ ดังแสดงในตารางที่ 1 - 4

ตารางที่ 1 การให้ยา meropenem ที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่และวัยรุ่น

ชนิดของการติดเชื้อ	ขนาดยาที่แนะนำ (ให้ยาทุก 8 ชั่วโมง)
1. ปอดอักเสบติดเชื้อรุนแรง 2. ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อน 3. ติดเชื้อระยะคลอดและหลังคลอด 4. ติดเชื้อที่ผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังแบบซับซ้อน	0.5 - 1 กรัม
5. ติดเชื้อจากภาวะระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ (<i>febrile neutropenia</i>)	1 กรัม
6. ระบบทางเดินหายใจติดเชื้อในผู้ป่วย โรคซิสติก ไฟโบรซิส (Cystic Fibrosis) 7. เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย	2 กรัม

ตารางที่ 2 การให้ยา meropenem ที่แนะนำสำหรับเด็กอายุ 3 เดือน ถึง 11 ปี

ชนิดของการติดเชื้อ	ขนาดยาที่แนะนำ (ให้ยาทุก 8 ชั่วโมง)
1. ปอดอักเสบติดเชื้อรุนแรง 2. ติดเชื้อในช่องท้องชนิดซับซ้อน 3. ติดเชื้อที่ผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังแบบซับซ้อน	10 - 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม*
4. ระบบทางเดินหายใจติดเชื้อในผู้ป่วย โรคซิสติก ไฟโบรซิส (Cystic Fibrosis) 5. เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย 6. ติดเชื้อจากภาวะระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ (<i>febrile neutropenia</i>)	40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม*

*ไม่เกินขนาดยาสูงสุดในผู้ใหญ่

ตารางที่ 3 การให้ยา meropenem ที่แนะนำสำหรับเด็กอายุต่ำกว่า 3 เดือน ขึ้นอยู่กับอายุครรภ์ (gestational age, GA) และอายุหลังคลอด (postnatal age, PNA)

อายุ	แผนกำหนดการให้ยาที่แนะนำ
1. ทารกอายุ GA < 32 สัปดาห์ และ PNA < 2 สัปดาห์	20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง
2. ทารกอายุ GA < 32 สัปดาห์ และ PNA ≥ 2 สัปดาห์	20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม
3. ทารกอายุ GA ≥ 32 สัปดาห์ และ PNA < 2 สัปดาห์	ทุก 8 ชั่วโมง
4. ทารกอายุ GA ≥ 32 สัปดาห์ และ PNA ≥ 2 สัปดาห์	30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง

ตารางที่ 4 การให้ยา meropenem ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยเด็กโรคไตซึ่งปรับแผนการให้ยาตามการทำงานของไต

ค่าอัตราการกรองของไต (มิลลิลิตร/นาที่/1.73ตารางเมตร)	แผนกำหนดการให้ยาที่แนะนำ
> 50	ขนาดยาปกติ ทุก 8 ชั่วโมง
30 - 50	ขนาดยาปกติ ทุก 12 ชั่วโมง
10 - 29	ร้อยละ 50 ของขนาดยาปกติ ทุก 12 ชั่วโมง
< 10	ร้อยละ 50 ของขนาดยาปกติ ทุก 24 ชั่วโมง

2.1.1.4. ข้อห้ามใช้ (8)

ห้ามใช้ยา meropenem กับผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา หรือผู้ป่วยที่มีอาการแพ้รุนแรง (anaphylactic reaction) หลังจากได้รับยาในกลุ่ม beta-lactams ชนิดอื่น เช่น penicillins หรือ cephalosporins

2.1.1.5. การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (8)

- การให้ยา meropenem ร่วมกับยา probenecid ทำให้ระดับยา meropenem ในเลือดเพิ่มขึ้นและอยู่ในร่างกายนานขึ้น เนื่องจากยา probenecid จะยับยั้งการกำจัดยา meropenem ทางไต จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน

- การใช้ยา meropenem ร่วมกับยา valproic acid ทำให้ระดับยา valproic acid ในเลือดลดลง ส่งผลให้ผู้ป่วยรักษาโรคลมชักอาจไม่ได้ผลลัพธ์ในการรักษาโรคลมชักเท่าที่ควร จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน

2.1.1.6. อาการไม่พึงประสงค์ (22)

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ เช่น

- อาการแพ้ซึ่งมักจะเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาในกลุ่ม penicilins
- อาการชัก ส่วนใหญ่มักจะเกิดในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง หรือมีการติดเชื้อแบคทีเรียที่เยื่อหุ้มสมอง นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการชักเพิ่มขึ้นได้เมื่อมีการใช้ยา meropenem ร่วมกับยา valproic acid
- อาการท้องเสียมีตั้งแต่อาการไม่รุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตจากภาวะลำไส้ใหญ่อักเสบ เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยด้วยยาปฏิชีวนะจะทำให้เสียสมดุลภายในลำไส้ใหญ่ก่อให้เกิดเชื้อ *Clostridium difficile* เพิ่มขึ้นซึ่งเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการท้องร่วงได้
- อาจเกิดการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียต่อยา meropenem เพิ่มขึ้น
- ภาวะเกล็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคไต

2.1.1.7. ความคงตัวและการเก็บรักษา (8)

- การเตรียมยา meropenem สำหรับฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำแบบระยะสั้น (bolus injection) โดยละลายยา meropenem กับน้ำปราศจากเชื้อให้มีความเข้มข้นเท่ากับ 50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร สารละลายนี้มีความคงตัวนาน 3 ชั่วโมง เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสขึ้นไป และจะมีความคงตัวนาน 12 ชั่วโมง หากเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส
- การเตรียมยา meropenem สำหรับฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ โดยละลายกับ 0.9% sodium chloride หรือ 5% dextrose ให้มีความเข้มข้น 1-20 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ยา meropenem ที่ละลายด้วย 0.9% sodium chloride มีความคงตัวนาน 3 ชั่วโมง เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสขึ้นไป และจะมีความคงตัวนาน 24 ชั่วโมง หากเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ส่วนยา meropenem ที่ละลายด้วย 5% dextrose เมื่อผสมแล้วควรใช้ทันที

2.1.2. ข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์(8)

2.1.2.1. เภสัชพลศาสตร์ของยา meropenem

Mechanism of action

ยา meropenem มีกลไกการออกฤทธิ์ที่สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์โดยสามารถจับกับโปรตีน penicillin-binding protein (PBPs) ของเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญในการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย ทำให้เชื้อแบคทีเรียไม่สามารถเจริญต่อไปได้ นอกจากนี้ยา meropenem มีความเสถียรค่อนข้างสูง สามารถทนต่อเอนไซม์ beta-lactamase ของแบคทีเรียได้ดี (23) ทำให้ยา meropenem มักนิยมนำมารักษาผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบคือยา เช่น

เชื้อแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม Enterobacteriales เช่น

- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Escherichia coli*
- *Proteus vulgaris*
- *Klebsiella pneumoniae*

เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ไม่ใช่กลุ่ม Enterobacteriales เช่น

- *Acinetobacter baumannii*
- *Acinetobacter calcoaceticus complex*
- *Burkholderia cepacia complex*
- *Pseudomonas aeruginosa*

PK-PD index

ยา meropenem ออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กััระยะเวลาที่ยาสัมผัสเชื้อ (time – dependent bactericidal activity) และค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพการฆ่าเชื้อ คือ $ft_{>MIC}$ ซึ่งเป็นค่าร้อยละของระยะเวลาที่ความเข้มข้นยาในรูปอิสระอยู่เหนือค่า MIC โดยยา meropenem ควรมี $ft_{>MIC}$ อย่างน้อยร้อยละ 40-50 เนื่องจากสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียและลดปริมาณเชื้อได้ (24) มีงานวิจัยพบว่าผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อจากการใส่เครื่องช่วยหายใจร้อยละ 80 มีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นเมื่อ $ft_{>MIC}$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 48 ขึ้นไป (25) และจากการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก cystic fibrosis พบว่ายา meropenem $ft_{>MIC}$ มากกว่าร้อยละ 65 มีความเกี่ยวข้องกับการทำให้สมรรถภาพปอดของผู้ป่วยทำงานได้ดีขึ้น โดยทำให้ปริมาตรของอากาศที่เข้าออกปอด (FEV_1) เพิ่มขึ้นซึ่งมีค่าเฉลี่ยร้อยละ 28.5

เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ยา meropenem $ft_{>MIC}$ น้อยกว่าร้อยละ 65 พบว่ามีค่าเฉลี่ย FEV_1 เพียงร้อยละ 7.8 เท่านั้น (26) สำหรับผู้ป่วยวิกฤต $ft_{>MIC}$ ร้อยละ 100 เป็น PK-PD targets ที่จำเป็นเพื่อที่จะให้ยา meropenem สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด และลดโอกาสเกิดการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย รวมทั้งสามารถเพิ่มผลลัพธ์การรักษาทางคลินิก (27)

2.1.2.2. เกสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem (8, 11)

- การดูดซึมยา

ยา meropenem เป็นยาที่ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำโดยตรงจึงไม่ผ่านกระบวนการดูดซึมยา

- การกระจายยา

ยา meropenem สามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้ประมาณร้อยละ 2 และกระจายตัวไปเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดีรวมทั้ง ไชสันหลัง, ปอด, หัวใจ, กล้ามเนื้อ, ผิวหนัง, น้ำดี และลำไส้ใหญ่ ภายในระยะเวลา 1 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาด้วยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ การกระจายยาเปลี่ยนไปตามอายุ ยิ่งเด็กอายุมากขึ้นค่าการกระจายยาก็จะยิ่งลดลง เนื่องจากน้ำนอกเซลล์ (extracellular water) ลดลง เช่น น้ำนอกเซลล์ในเด็กแรกเกิดคิดเป็นร้อยละ 70 ของน้ำหนักตัว แต่เมื่อเด็กอายุ 1 ปี น้ำนอกเซลล์ลดลงเหลือร้อยละ 62.2 ส่งผลให้การกระจายยาลดลง ซึ่งค่าเฉลี่ยปริมาณการกระจายยา meropenem ในเด็กมีค่าเท่ากับ 0.4 ลิตร/กิโลกรัม

- การเปลี่ยนแปลงยา

ยา meropenem เปลี่ยนแปลงอยู่ในรูปสารที่ไม่สามารถออกฤทธิ์ (inactive metabolite) ทำให้ไม่ส่งผลต่อเกสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem

- การกำจัดยา

ยา meropenem ถูกกำจัดทางไต โดยร้อยละ 70 ของขนาดยาที่ได้รับ จะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูป unchanged ภายใน 12 ชั่วโมง ร้อยละ 28 ของขนาดยาจะผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาเป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive form) และอีกร้อยละ 2 ถูกขับออกมากับอุจจาระ ในเด็กอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไปและผู้ใหญ่มีค่าครึ่งชีวิตของยา meropenem ประมาณ 1 ชั่วโมง ส่วนเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี จะมีค่าครึ่งชีวิตของยา meropenem ประมาณ 1.5 ชั่วโมง เนื่องจากไตยังทำงานได้ไม่เต็มที่

การปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยไตและตับทำงานผิดปกติ

ยา meropenem ถูกกำจัดทางไตเป็นหลัก หากไตของผู้ป่วยมีความบกพร่อง หรือไตทำงานมากกว่าปกติจะส่งผลต่อระดับยาที่ผู้ป่วยได้รับ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องได้รับการ

ปรับรูปแบบการให้ยาที่เหมาะสมต่อการทำงานของไต เช่น หากผู้ป่วยมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 51 มิลลิกรัม/นาที่ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับขนาดยาลดลงจากขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยไตทำงานปกติ หรือผู้ป่วยฟอกไตควรได้รับขนาดยาเพิ่มขึ้น (11) แต่สำหรับผู้ป่วยโรคตับไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา เนื่องจากเมื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างไตทำงานปกติกับผู้ป่วยโรคตับหลังจากได้รับยา meropenem พบว่าไม่แตกต่างกัน (28)

2.2. ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยา beta-lactams ในผู้ป่วยวิกฤต

การใช้ยา beta-lactams ในผู้ป่วยวิกฤตมักจะล้มเหลวในการรักษา เนื่องจากสภาวะความเจ็บป่วยต่างๆที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยวิกฤตส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม beta-lactams (ตารางที่ 5) มีผลทำให้ระดับยาไม่เพียงพอในการรักษาอาการติดเชื้อ สภาวะความเจ็บป่วยในผู้ป่วยวิกฤต เช่น sepsis หรือ septic shock ทำให้เกิดการอักเสบไปทั่วร่างกาย (systemic inflammatory response, SIRS) นำไปสู่การเกิด third spacing ผู้ป่วยจะมีความดันต่ำลง ทำให้ต้องได้รับสารน้ำทดแทนซึ่งส่งผลทำให้มีการกระจายยาเพิ่มขึ้น อีกทั้งผู้ป่วยที่มีการใช้ ECMO หรือ RRT ทำให้เพิ่มการกระจายยาได้เช่นกัน รวมไปถึงผู้ป่วยวิกฤตร้อยละ 40-50 มักเกิดภาวะระดับโปรตีนอัลบูมินต่ำ (hypoalbuminaemia) โดยมีค่าน้อยกว่าเท่ากับ 25 กรัม/เดซิลิตร ซึ่งอาจเกิดจากผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งหรือมีภาวะ SIRS ทำให้มีการผลิตโปรตีนอัลบูมินลดลง เมื่อระดับโปรตีนอัลบูมินต่ำส่งผลทำให้ยาอยู่ในรูปอิสระมากขึ้นทำให้เพิ่มการกระจายยา โดยส่วนใหญ่มักจะส่งผลกระทบกับยาที่สามารถจับกับโปรตีนได้สูง (มากกว่าร้อยละ 85 ถึง 90) เช่น ertapenem และ ceftriaxone เป็นต้น ทำให้ยาเหล่านี้มีการกระจายยาเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 62.4 และร้อยละ 32 ตามลำดับ ซึ่งยากถูกกำจัดทางไตเร็วขึ้น แต่สำหรับยา meropenem มีความสามารถในการจับกับโปรตีนได้เพียงร้อยละ 2 เท่านั้น ดังนั้นการเกิดภาวะ hypoalbuminaemia จึงไม่ได้มีผลกระทบกับการกระจายยาของยา meropenem นอกจากนี้ผู้ป่วยวิกฤตอาจมีภาวะไตทำงานมากกว่าปกติ เกิดการกรองของไตมากขึ้น หากผู้ป่วยได้รับยา beta-lactams อยู่ในช่วงเวลานี้ ยาก็จะถูกกำจัดออกทางไตเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นยังมีการกระจายยาและการกำจัดยาเพิ่มขึ้นก็ยิ่งทำให้ระดับยา beta-lactams ต่ำ

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยวิกฤต (29-34)

ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะ	ผลกระทบ
1. ระดับโปรตีนอัลบูมินต่ำทำให้ปริมาณยาอยู่ในรูปอิสระเพิ่มขึ้น 2. เส้นเลือดฝอยเกิดการรั่วไหล 3. การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ	เพิ่มการกระจายยา
4. ไตทำงานบกพร่อง	ลดการกำจัดยา
5. ไตมีภาวะทำงานมากกว่าปกติ (มีค่า eGFR มากกว่า 130 มล./นาที่/1.73 ตรม.)	เพิ่มการกำจัดยา

ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะ	ผลกระทบ
6. ผู้ป่วยใช้เครื่องพยุงการทำงานของปอดและหัวใจ (ECMO) หรือมีการบำบัดทดแทนไต (RRT)	เพิ่มการกระจายยา

ECMO, Extracorporeal membrane oxygenation; eGFR, Estimated glomerular filtration rate; RRT, Renal replacement therapy

การเกิดภาวะไตทำงานมากกว่าปกติ (augmented renal clearance, ARC) ในเด็ก

การเกิดภาวะ ARC เป็นการเพิ่มการกำจัดยาออกทางไตมากกว่าปกติซึ่งจะมีผลกระทบต่อยาที่มีคุณสมบัติละลายในน้ำได้ (hydrophilic agent) อย่างยาในกลุ่ม glycopeptides และ beta-lactams เป็นต้น ส่วนใหญ่ภาวะ ARC มักจะถูกกล่าวถึงในผู้ใหญ่มากกว่าในเด็ก แต่จริงๆ แล้วภาวะนี้ก็เกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยเด็กเช่นกัน โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็กวิกฤต มีงานวิจัยพบว่าผู้ป่วยเด็กวิกฤตร้อยละ 59 เกิดภาวะ ARC ขณะรักษาตัวอยู่ในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤต (35) ทั้งในผู้ใหญ่และเด็กมีอัตราการกรองของไตที่เพิ่มขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีภาวะความเจ็บป่วยดังต่อไปนี้ เช่น sepsis หรือ septic shock, febrile neutropenia, โรคเบาหวาน, โรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว, โรคอ้วน, โรค cystic fibrosis, การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ และโรคมะเร็ง เป็นต้น ซึ่งภาวะความเจ็บป่วยเหล่านี้มักจะทำให้ผู้ป่วยวิกฤตเกิดภาวะ SIRS มีการปล่อยสารช็อนำการอักเสบไปทั่วร่างกาย และเหนี่ยวนำทำให้หลอดเลือดขยายตัว เพิ่ม cardiac output ส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงที่ไต (renal blood flow) เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ผู้ป่วยวิกฤตโรคหลอดเลือดหัวใจที่จำเป็นต้องได้รับสารน้ำทดแทนและยากกลุ่ม vasopressor/inotropes ก็ทำให้ผู้ป่วยมี renal blood flow เพิ่มขึ้นได้เช่นกัน ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ renal blood flow ทำให้ยา beta-lactams ถูกกำจัดออกไปเร็วขึ้น (36) สำหรับค่านิยามของ ARC ของผู้ป่วยวิกฤตทั้งในผู้ใหญ่และเด็กยังขาดค่านิยามที่เป็นที่ยอมรับโดยทั่วกัน หลายงานวิจัยกำหนดค่า eGFR cutoff สำหรับ ARC ในผู้ป่วยวิกฤตไว้แตกต่างกันไป อย่างในผู้ใหญ่ใช้ค่า creatinine clearance (CrCL) แทนการใช้ eGFR ซึ่งมีการกำหนดค่า cutoff ของ CrCL สำหรับ ARC แตกต่างกันในแต่ละงานวิจัยโดยมีตั้งแต่ค่า CrCL มากกว่า 120 มล./นาที่/1.73 ตรม. ถึง 160 มล./นาที่/1.73 ตรม. แต่ cutoff ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายคือ CrCL มากกว่า 130 มล./นาที่/1.73 ตรม. (37) สำหรับในเด็กมีการกำหนดค่า eGFR cutoff สำหรับ ARC มากกว่าเท่ากับ 160 มล./นาที่/1.73 ตรม. ซึ่งเป็นค่า cutoff ที่ไม่คำนึงถึงอายุของเด็ก อย่างไรก็ตามค่า eGFR cutoff ที่เหมาะสมสำหรับการประเมินภาวะ ARC ในเด็กควรคำนึงถึงอายุของเด็กร่วมด้วย เนื่องจากเด็กอายุตั้งแต่ 1 เดือน ถึง 2 ปี ไตยังทำงานได้ไม่เต็มที่และยังคงมีการพัฒนาของไตอย่างต่อเนื่องทำให้การกำจัดยาทางไตผันผวนได้ ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดในการกำหนด ARC cutoff ที่มีความจำเพาะกับอายุของเด็ก แต่งานวิจัยในเด็กส่วนใหญ่นิยามให้ค่า eGFR มากกว่าเท่ากับ 130 มล./นาที่/1.73 ตรม. เป็นผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ ARC (38) ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงนิยามให้ผู้ป่วยเด็กวิกฤตเกิดภาวะ ARC ก็ต่อเมื่อมีค่า eGFR มากกว่าเท่ากับ 130 มล./นาที่/1.73 ตรม.

2.3. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับแผนกำหนดการใช้ยา meropenem จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยติดเชื้อ

ผู้ป่วยวิกฤตมีความเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป ทำให้ส่งผลกระทบต่อระดับยาที่ได้รับ ดังนั้นรูปแบบการให้ยา meropenem ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยทั่วไปอาจไม่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยวิกฤต ซึ่งการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยการจำลองมอนติคาร์โล เพื่อประเมินความน่าจะเป็นของการให้ยา รูปแบบต่างๆ ว่าการให้ยาแบบใดมีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อ หรือมีความน่าจะเป็นที่จะทำให้ได้ PK-PD target ได้แก่ $fT_{>MIC}$ ร้อยละ 40-100 งานวิจัยนี้จึงรวบรวมวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับรูปแบบการให้ยา meropenem จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ดังตารางที่ 6 และ 7

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem จากกลุ่มผู้ป่วยขนาดเล็กผ่านแบบจำลองมอนติคาร์โลในผู้ใหญ่และเด็ก งานวิจัยส่วนใหญ่ระบุว่าแผนกำหนดการให้ยาโดยการบริหารยาแบบ extended infusion ทำให้ได้ค่า PTA มากกว่าการบริหารยาแบบ intermittent bolus แสดงให้เห็นว่าจากการทำแบบจำลองการให้ยาแบบ extended infusion มีความเป็นไปได้ที่จะมีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อได้สูงกว่าการให้ยาแบบ intermittent bolus

2.4. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการตรวจติดตามระดับยาในผู้ป่วยติดเชื้อ

ผู้ป่วยวิกฤตมีความแปรปรวนทางพยาธิสภาพที่ส่งผลกระทบต่อระดับยา ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยาตามรูปแบบการให้ยาต่างๆ ยากที่จะคาดการณ์ได้ว่ารูปแบบการให้ยาที่ผู้ป่วยได้รับนั้นส่งผลให้ระดับยาเพียงพอต่อการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียหรือไม่ ดังนั้นการตรวจติดตามระดับยาหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาอาจเป็นประโยชน์ในการรักษา ซึ่งงานวิจัยนี้ได้รวบรวมวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการตรวจติดตามระดับยาในผู้ป่วยวิกฤต เพื่ออธิบายถึงการเพิ่มประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อจากการตรวจติดตามระดับยาในผู้ป่วย

ในปี ค.ศ. 2010 Jason A. Roberts และคณะ (5) ใช้วิธีการตรวจติดตามระดับยาในกลุ่ม beta – lactam ในผู้ป่วยวิกฤต จำนวน 236 ราย หลังจากได้รับยาตามมาตรฐาน เพื่อปรับรูปแบบการให้ยาสำหรับผู้ป่วยมีระดับยาดำกว่า $fT_{>4-5 \times MIC}$ ร้อยละ 100 หรือระดับยาสูงกว่า $fT_{>10 \times MIC}$ ร้อยละ 100 จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 25.8 ที่ไม่ต้องปรับยาและผู้ป่วยร้อยละ 74.2 ที่ต้องได้รับการปรับรูปแบบการให้ยา โดยร้อยละ 50.4 ต้องปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น เพิ่มความถี่การให้ยา หรือเปลี่ยนการให้ยาเป็นแบบ extended infusion ส่วนอีกร้อยละ 23.7 ต้องปรับขนาดยาลดลง หรือลดความถี่ในการให้ยา หลังจากผู้ป่วยได้รับการปรับขนาดยาได้ประเมินผลการรักษาทางคลินิก พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 87.3 รักษาได้ผล

ในปี ค.ศ. 2012 Bhavik M. Patel และคณะ (39) ตรวจติดตามระดับยาในกลุ่ม beta – lactam ในผู้ป่วยติดเชื้อจากแผลไฟไหม้ จำนวน 50 ราย หลังจากได้รับยาตามมาตรฐาน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 60 มีระดับยาดำกว่าค่า MIC ของเชื้อ ผู้ป่วยร้อยละ 22 ระดับยาเป็น $fT_{>MIC}$ ร้อยละ 100 และผู้ป่วยร้อยละ 18 มีระดับยาเป็น $fT_{>4 \times MIC}$ ร้อยละ 100 เมื่อประเมินผลการรักษาทางคลินิก พบว่าผู้ป่วยทุกรายรักษาได้ผล แต่ผู้ป่วยที่มีระดับยาเป็น $fT_{>MIC}$ ร้อยละ 100 ใช้ระยะเวลาในการรักษาสั้นกว่าผู้ป่วยที่ระดับยาดำกว่าค่า MIC งานวิจัยนี้แสดงให้เห็น

เห็นว่าผู้ป่วยติดเชื้อจากแผลไฟไหม้มีความเสี่ยงที่รูปแบบการให้ยาที่ผู้ป่วยได้รับจะรักษาไม่ได้ผล ซึ่งอาจจะทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะนานขึ้น

ในปี ค.ศ. 2014 Jan J. De Waele และคณะ (40) ตรวจสอบติดตามระดับยา piperacillin และ meropenem ในผู้ป่วยวิกฤต จำนวน 41 ราย โดยผู้ป่วยร้อยละ 68.3 ได้รับยา piperacillin ขนาด 4 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง และผู้ป่วยร้อยละ 31.7 ได้รับยา meropenem ขนาด 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง โดยให้ยาแบบ extended infusion พบว่า ร้อยละ 71 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา piperacillin มีระดับยาที่ $ft_{>MIC}$ ร้อยละ 100 และยา meropenem มีผู้ป่วยร้อยละ 46 ที่มีระดับยาที่ $ft_{>MIC}$ ร้อยละ 100 หลังจากปรับขนาดยา พบว่ายา ทั้ง 2 ชนิดมีอัตราการใช้ $ft_{>MIC}$ ร้อยละ 100 สูงขึ้น จากการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่าการตรวจติดตามระดับยา สามารถใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยาเพื่อเพิ่ม PK-PD target attainment ในผู้ป่วยวิกฤตได้

ในปี ค.ศ. 2018 Joan Antoni Scoenenberger- Arnaiz และคณะ (41) ตรวจสอบติดตามระดับยาในผู้ป่วยวิกฤต จำนวน 124 ราย หลังจากได้รับยา piperacillin และ meropenem โดยบริหารยาแบบหยดยา ต่อเนื่อง (continuous intravenous infusion) พบว่า ร้อยละ 58.6 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา piperacillin และ ร้อยละ 69.7 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem มีระดับยาเพียงพอต่อการรักษา แต่ก็ยังมีสัดส่วนผู้ป่วยที่การรักษาด้วยวิธีการดังกล่าวส่งผลให้ระดับยาไม่เพียงพอต่อการรักษา ดังนั้นการตรวจติดตามระดับยาจึงเป็นประโยชน์ต่อการปรับการให้ยาอย่างเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายได้

จากการทบทวนวรรณกรรม การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem จากกลุ่มผู้ป่วย ขนาดเล็กผ่านแบบจำลองมอนติคาร์โลในผู้ใหญ่และเด็กเพื่อหาแผนกำหนดยาที่เหมาะสม งานวิจัยส่วนใหญ่ระบุว่าแผนกำหนดการให้ยาแบบ extended infusion ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อ แบคทีเรียได้ดีกว่า intermittent bolus แต่ข้อมูลการตรวจติดตามระดับยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กวิกฤตยังมีค่อนข้างน้อย ทำให้ไม่ทราบแน่ชัดว่าแผนกำหนดยาที่ได้จากแบบจำลองต่างๆ นั้น เมื่อนำมาใช้กับกลุ่มผู้ป่วยเด็กวิกฤตขนาดใหญ่ในโรงพยาบาลจะสามารถทำให้ระดับยาเพียงพอในการยับยั้งเชื้อและได้ผลในการรักษาหรือไม่ ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการตรวจติดตามระดับยาในผู้ป่วย พบว่ามีหลายงานวิจัยที่ใช้วิธีการตรวจติดตามระดับยาสำหรับเป็นแนวทางในการปรับรูปแบบการให้ยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้ออย่างได้ผล ดังนั้นการตรวจติดตามระดับยาในผู้ป่วยเด็กวิกฤตอาจจะเป็นประโยชน์ในการประเมินผลทางการรักษาหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาในรูปแบบต่างๆ เพื่อสามารถปรับรูปแบบการให้ยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายได้

ตารางที่ 6 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ใหญ่

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา	อายุ	แบบแผนการให้ยา	วิธีบริหารยา	ผลการศึกษาจากการทำแบบจำลองมอนติคาร์โล
Jaratanasirikul S. และคณะ ปี ค.ศ. 2011 (13)	ผู้ป่วยวิกฤต จำนวน 8 ราย	18 ถึง 76 ปี	1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง	Intermittent bolus Extended infusion	<ul style="list-style-type: none"> PTA ของ 40%$f_{T_{>MIC}}$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 76 เมื่อใช้มีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล. PTA ของ 40%$f_{T_{>MIC}}$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 99 เมื่อใช้มีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล.
Ulldemolins M. และคณะ ปี ค.ศ. 2015 (16)	ผู้ป่วยพอกเลือด ชนิดต่อเนื่อง (CRRT) จำนวน 24 ราย	50 ถึง 81 ปี	500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	Intermittent bolus Extended infusion	<ul style="list-style-type: none"> PTA ของ 100%$f_{T_{>MIC}}$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 74 เมื่อใช้มีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล. ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ anuria PTA ของ 100%$f_{T_{>MIC}}$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 86 เมื่อใช้มีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล. ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ anuria
Mathew SK. และคณะ ปี ค.ศ. 2016 (42)	ผู้ป่วยวิกฤต จำนวน 35 ราย		1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง	Intermittent bolus Extended infusion	<ul style="list-style-type: none"> PTA ของ 100%$f_{T_{>MIC}}$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 25 เมื่อใช้มีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล. PTA ของ 100%$f_{T_{>MIC}}$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 35 เมื่อใช้มีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล.

ตารางที่ 7 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในเด็ก

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา	อายุ	แบบแผนการให้ยา	วิธีบริหารยา	ผลการศึกษาจากการทำแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์
Ohata Y. และคณะ ปี ค.ศ. 2011 (15)	ผู้ป่วยเด็กจำนวน 50 ราย	29 วัน ถึง 16 ปี	40 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	Intermittent bolus Extended infusion	<ul style="list-style-type: none"> PTA ของ 50%$f_{T_{>MIC}}$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 0 เมื่อเชื่อมมีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล. PTA ของ 50%$f_{T_{>MIC}}$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 100 เมื่อเชื่อมมีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล.
Kongthavonsakul K. และคณะ ปี ค.ศ. 2016 (14)	ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อ จำนวน 14 ราย	4 ถึง 12 ปี	20 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	Intermittent bolus Extended infusion	<ul style="list-style-type: none"> PTA ของ 40%$f_{T_{>MIC}}$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 16 เมื่อเชื่อมมีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล. PTA ของ 40%$f_{T_{>MIC}}$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 100 เมื่อเชื่อมมีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล.
Pettit RS. และคณะ ปี ค.ศ. 2016 (43)	ผู้ป่วยเด็ก โรคติดเชื้อ ไทโบริซิส จำนวน 30 ราย	6 ถึง 17 ปี	40 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	Intermittent bolus Extended infusion	<ul style="list-style-type: none"> PTA ของ 40%$f_{T_{>MIC}}$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 40 เมื่อเชื่อมมีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล. PTA ของ 40%$f_{T_{>MIC}}$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 100 เมื่อเชื่อมมีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล.
Cies JJ. และคณะ ปี ค.ศ. 2017 (12)	ผู้ป่วยเด็กวิกฤต จำนวน 9 ราย	1 ถึง 9 ปี	20 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	Intermittent bolus Extended infusion	<ul style="list-style-type: none"> PTA ของ 40%$f_{T_{>MIC}}$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 49 เมื่อเชื่อมมีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล. PTA ของ 40%$f_{T_{>MIC}}$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 79 เมื่อเชื่อมมีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล.

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา	อายุ	แบบแผนการให้ยา	วิธีบริหารยา	ผลการศึกษาจากการทำแบบจำลองมอนติคาร์โล
			30 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	Intermittent bolus	<ul style="list-style-type: none"> PTA ของ 40%FT_{>MIC} มีค่าเท่ากับร้อยละ 62 เมื่อเชื่อมมีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล.
			40 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	Extended infusion	<ul style="list-style-type: none"> PTA ของ 40%FT_{>MIC} มีค่าเท่ากับร้อยละ 85 เมื่อเชื่อมมีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล.
			40 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	Intermittent bolus	<ul style="list-style-type: none"> PTA ของ 40%FT_{>MIC} มีค่าเท่ากับร้อยละ 70 เมื่อเชื่อมมีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล.
				Extended infusion	<ul style="list-style-type: none"> PTA ของ 40%FT_{>MIC} มีค่าเท่ากับร้อยละ 87 เมื่อเชื่อมมีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ล.

2.5. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเทคนิคที่สามารถใช้สำหรับตรวจวัดระดับยา meropenem

การตรวจวัดระดับยาด้วยวิธีการที่เหมาะสมจำเป็นต่อการนำไปใช้ในการตรวจติดตามระดับยาในผู้ป่วยเพื่อสามารถปรับรูปแบบการให้ยาได้ถูกต้อง และแม่นยำต่อการรักษา ตามหลักการวิธีสำหรับวัดระดับยาในชีวิตจริงควรใช้ระยะเวลาอย่างรวดเร็วในการเตรียมตัวอย่าง และวัดระดับยา เนื่องจากยากลุ่ม beta-lactam มักเสียความคงตัวได้ง่าย ดังนั้นวิธีการสำหรับวัดระดับยากลุ่มนี้ควรทำได้ง่าย และสะดวกรวดเร็ว (ดังตารางที่ 8)

ตารางที่ 8 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับวิธีการตรวจวัดระดับยา meropenem

การศึกษา	เทคนิคที่ใช้	การเตรียมตัวอย่าง	เวลาที่ใช้วัดระดับยา (นาที)
Kurihara Y. และคณะ ปี ค.ศ. 2008 (44)	HPLC (UV 300 nm)	เจือจางตัวอย่างด้วย mobile phase จากนั้นกรองตัวอย่างด้วยวิธี ultrafiltration	9
Ohmori T. และคณะ ปี ค.ศ. 2011 (45)	LC – MS/MS	เตรียมตัวอย่างด้วยวิธี solid phase extraction (SPE)	4
Briscoe SE. และคณะ ปี ค.ศ. 2012 (46)	HPLC (UV 304 nm)	กรองตัวอย่างด้วยวิธี ultrafiltration และรักษาความคงตัวด้วย stabilizer	7
Cazorla-Reyes R. และคณะ ปี ค.ศ. 2014 (47)	UHPLC – MS/MS	ตกตะกอนโปรตีนด้วย acetonitrile นำส่วนใสเจือจางด้วยน้ำ	6

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า เทคนิค HPLC และ LC – MS/MS ใช้เวลาในการวัดระดับยาในพลาสมาใกล้เคียงกัน และสามารถวัดระดับยาได้อย่างรวดเร็ว สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการตรวจติดตามระดับยาในผู้ป่วยได้ แต่มีหลายงานวิจัยแนะนำให้ใช้เทคนิค liquid chromatography ควบคู่กับ tandem mass spectrometric (LC - MS/MS) ในการวัดระดับยากลุ่ม beta – lactams เนื่องจากมีความจำเพาะต่อการวัดระดับยา แต่เทคนิคนี้มีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง และมีความซับซ้อนในการใช้งานมากกว่า HPLC (48) จึงทำให้นักวิจัยนี้เลือกใช้เทคนิค HPLC สำหรับพัฒนาวิธีการตรวจวัดระดับยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กวิกฤต

ในปัจจุบันยังไม่พบวิธีการวัดระดับยา meropenem ที่สะดวก รวดเร็วที่จะสามารถทราบผลระดับยา meropenem ได้ทันทีหรือภายในไม่กี่ชั่วโมง ดังนั้นเทคนิค HPLC จึงเป็นวิธีที่เหมาะสมที่สุดซึ่งงานวิจัยนี้ได้มีการพัฒนาวิธีวิเคราะห์ให้สามารถทราบผลระดับยา meropenem ได้ภายในหนึ่งวันขึ้นอยู่กับปริมาณตัวอย่างที่ส่งตรวจ นอกจากนี้กว่าจะทราบผลระดับยาก่อนข้างใช้เวลานานซึ่งอาจจะมีผลต่อความคงตัวของยา meropenem ได้ เมื่ออยู่ในสถานะที่ไม่เหมาะสม อีกทั้งระยะเวลาในการรักษาความคงตัวของยา meropenem ในเลือดกับพลาสมายังแตกต่างกันอีกด้วย จากงานวิจัยที่มีการทดสอบความคงตัวของยา meropenem พบว่าที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส สามารถช่วยรักษาความคงตัวของยา meropenem ในเลือดได้ไม่เกิน 8 ชั่วโมง แต่

เมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้อง ความคงตัวของยา meropenem เหลือเพียงไม่เกิน 4 ชั่วโมงเท่านั้น ส่วนในพลาสมา เมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้อง ยา meropenem คงตัวอยู่ได้ไม่เกิน 4 ชั่วโมง และสภาวะที่เหมาะสมในการเก็บระยะยาว คือ -80 องศาเซลเซียส ซึ่งสามารถรักษาความคงตัวของยา meropenem ได้นานถึง 9 เดือน (49) จากงานวิจัยแสดงให้เห็นว่าอุณหภูมิมีอิทธิพลต่อความคงตัวของยา meropenem เป็นอย่างมาก ดังนั้นในอนาคต เมื่อต้องเปิดบริการวัดระดับยา meropenem ต้องมีการควบคุมอุณหภูมิในการเก็บให้มีความเหมาะสมหลังจากมีเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยและจนกว่าจะนำตัวอย่างมาวิเคราะห์



บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย

3.1. รูปแบบการวิจัย

การศึกษาเชิงสังเกตแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (Prospective observational study)

3.2. ระเบียบวิธีดำเนินการวิจัย

3.2.1. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยเด็กวิกฤตอายุ 1 เดือน ถึง 18 ปี ได้รับยา meropenem ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยเด็กวิกฤตผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมวิจัย อายุ 1 เดือน ถึง 18 ปี ได้รับยา meropenem ระหว่างเดือนพฤศจิกายน 2563 ถึง เดือนกันยายน 2564 ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ขนาดตัวอย่าง

จากงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ extended infusion และ intermittent bolus มีระดับยา beta-lactams มากกว่าค่า MIC คิดเป็นร้อยละ 82 และ 29 ตามลำดับ (50) งานวิจัยนี้จึงสันนิษฐานว่าสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem แบบ extended infusion และ intermittent bolus ซึ่งมีระดับยา meropenem มากกว่าค่า MIC คิดเป็น 3:1 โดยกำหนดให้ระดับความเชื่อมั่นเท่ากับร้อยละ 90 และความคลาดเคลื่อนเท่ากับร้อยละ 5 ดังนั้นขนาดตัวอย่างทั้งหมดได้แก่ผู้ป่วยวิกฤตเด็กจำนวน 72 ราย โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem แบบ extended infusion จำนวน 54 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem แบบ intermittent bolus จำนวน 18 ราย

3.2.2. เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย

- ผู้ป่วยเด็กวิกฤตอายุ 1 เดือน ถึง 18 ปี
- ผู้ป่วยติดเชื่อได้รับการรักษาด้วยยา meropenem
- ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 3 กิโลกรัม ขึ้นไป
- ผู้ป่วยที่มีสายสวนหลอดเลือด

3.2.3. เกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากกรวิจัย

- ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่สามารถเกิด drug interaction กับยา meropenem ได้แก่ ยา valproic acid, probenecid, amifampridine, dienogest, digoxin และ balsalaside
- ผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม penicillin
- ผู้ปกครองของผู้ป่วยเด็กไม่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย หรือผู้ป่วยเด็กที่ไม่มีผู้ดูแลชัดเจน
- ผู้ป่วยที่มีค่า GFR ต่ำกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตรม.

- ผู้ป่วยที่ใช้หรือมีแผนว่าจะใช้เครื่องพองการทำงานของปอดและหัวใจ (ECMO) หรือมีการบำบัดทดแทนไต (RRT)

3.3. การยินยอมเข้าร่วมโครงการ

เมื่อทราบประวัติและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์คัดเลือกแล้ว จึงได้ดำเนินการขอความยินยอมจากผู้ป่วยและผู้แทนโดยชอบธรรม พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัย (information sheet) และเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (informed consent form) ที่ผ่านการรับรองโดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยแล้ว และดำเนินการตามขบวนการดังต่อไปนี้

3.3.1. การให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย

ผู้วิจัยจะชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอน และรายละเอียดของโครงการวิจัยให้ผู้ป่วยและผู้แทนโดยชอบธรรมได้รับทราบอย่างครบถ้วน รวมถึงสิทธิในการเลือกจะยินยอมหรือปฏิเสธเข้าร่วมโครงการวิจัย หรือสิทธิในการถอนตัวได้ตลอดเวลา ผู้วิจัยจะให้ข้อมูลที่เป็นความจริงด้วยภาษาที่เข้าใจง่าย ชัดเจน ปราศจากการบังคับ ช่มชู้หรือโน้มน้าวจิตใจ เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยและผู้แทนโดยชอบธรรมมีความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในโครงการวิจัย

3.3.2. การให้เวลาผู้ป่วยทำความเข้าใจและตัดสินใจ

ผู้วิจัยจะเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยและผู้แทนโดยชอบธรรมได้ซักถามและทำความเข้าใจในรายละเอียดของกระบวนการวิจัยทุกขั้นตอน รวมถึงข้อสงสัยอย่างครบถ้วน และให้เวลาผู้ป่วยและผู้แทนโดยชอบธรรมได้ศึกษาเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

3.3.3. การแสดงความยินยอมโดยความสมัครใจ

ผู้ป่วยและผู้แทนโดยชอบธรรมลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

3.4. ขั้นตอนการวิจัย

3.4.1. เลือกลุ่มผู้ป่วยเด็กวิกฤตอายุตั้งแต่ 1 เดือน ถึง 18 ปี ที่ได้รับการรักษา ณ โรงพยาบาล

จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตามเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยและเกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาวิจัย

3.4.2. ส่งเอกสารข้อมูลคำชี้แจง/อธิบายสำหรับเด็กและผู้ปกครองที่เข้าร่วมการวิจัย และเอกสารใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed consent)

3.4.3. การเก็บข้อมูล

- เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ, อายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, serum creatinine, การให้ยา vasopressor/inotropes และการให้ยา concomitant anti-GNB

- เก็บข้อมูลการให้ยาของผู้ป่วยแต่ละคน ได้แก่ วัน เวลาที่ได้รับยา ขนาดยาที่ได้รับ ระยะห่างในการให้ยาแต่ละวัน รูปแบบการบริหารยา และเวลาที่เจาะวัดระดับยา
 - เก็บข้อมูลทางจุลชีววิทยา ได้แก่ ผลเพาะเชื้อแบคทีเรีย, ผลความไวต่อยาปฏิชีวนะ และค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรียต่อยา meropenem
 - เก็บข้อมูลผลการรักษาทางคลินิก ได้แก่ อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยภายในระยะเวลา 30 วัน และจำนวนวันที่ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาลหลังจากได้รับการรักษาด้วยยา meropenem
- 3.4.4. หลังจากผู้ป่วยได้รับยา meropenem หลัง dose ที่ 3 ขึ้นไป ผู้วิจัยจะเก็บตัวอย่างเลือด 2 ตัวอย่าง (ตัวอย่างละ 3 มิลลิลิตร) โดยเก็บที่ 4 (mid-dose) และ 8 (trough) ชั่วโมง ใส่ในหลอด EDTA
- 3.4.5. เก็บตัวอย่างทันทีที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส หลังจากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่อง centrifuge 4,500 รอบ/นาที เป็นเวลา 10 นาที อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากเก็บตัวอย่าง (สำหรับตัวอย่างใดที่ไม่สามารถนำไปปั่นเหวี่ยงได้ภายใน 1 ชั่วโมง ตัวอย่างดังกล่าวจะถูกเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ไม่เกิน 8 ชั่วโมง) และเก็บพลาสมาไว้ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำมาวิเคราะห์ซึ่งระยะเวลาการเก็บไม่เกิน 9 เดือน (49) เพื่อรักษาความคงตัวของยา meropenem ในพลาสมา
- 3.4.6. ตรวจวัดระดับยา meropenem ในพลาสมา โดยอาศัยเทคนิค HPLC (46) โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

สารเคมี

1. Meropenem trihydrate [Sigma, USA]
2. Ampicillin sodium (internal standard) [Sigma, USA]
3. Acetonitrile (HPLC grade) [Merck, Germany]
4. Sodium dihydrogen orthophosphate [Kemaus, Australia]
5. orthophosphoric acid 85% (H₃PO₄) [Ajax Finechem, Australia]
6. 2-(N Morpholino)ethanesulphonic acid (MES) [Sigma, USA]
7. MES sodium salt [Sigma, USA]

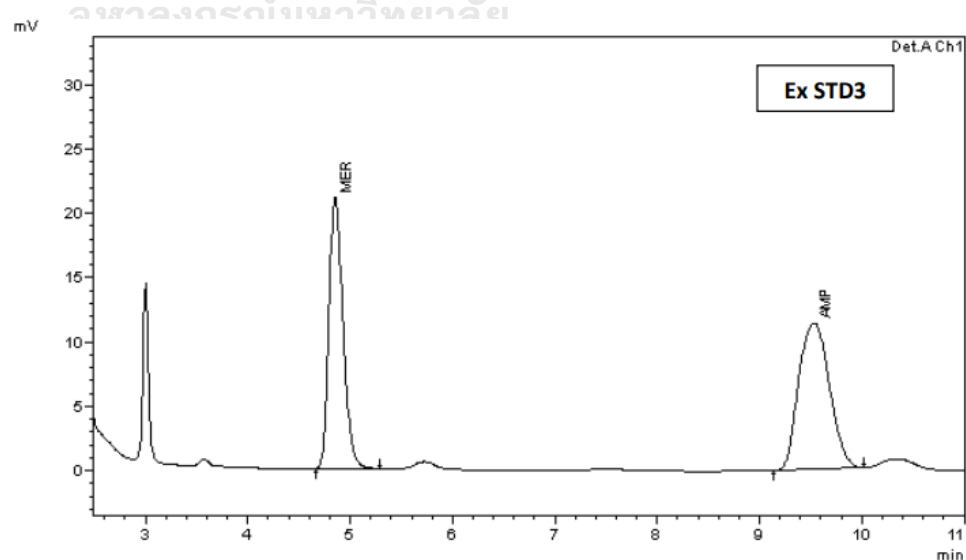
วัสดุอุปกรณ์

1. High performance liquid chromatography
2. C18 5 µm 250×4.6 mm Luna column
3. Durapore 0.45 µm HVLP filter (Millipore, Australia)

4. Amicon Ultra-0.5 mL 30,000 molecular weight cut-off centrifugal filter
[Millipore, Ireland]
5. Centrifuge
6. pH meter
7. Glass vial
8. Pipette
9. Vortex mixer
10. Volumetric flask
11. Ethylenediamine tetra acetic acid (ETDA) tube

การเตรียมสถานะเครื่อง High performance liquid chromatography

เฟสเคลื่อนที่ : acetonitrile (13%) + 50mM phosphate buffer pH 2.4 (87%)
 อัตราการไหล : 1.3 มิลลิลิตร/นาที
 เวลาในการวิเคราะห์ : 4.7 นาที (standard), 8.9 นาที (Internal standard)
 (รูปที่ 2)
 ปริมาตรฉีด : 30 ไมโครลิตร
 อุณหภูมิคอลัมน์ : 33 องศาเซลเซียส
 อุณหภูมิ Auto-sampler : 4 องศาเซลเซียส
 UV detection : 304 นาโนเมตร (standard), 250 นาโนเมตร (Internal standard)



รูปที่ 2 โครมาโทแกรมของยา meropenem (MER) ในพลาสมา

การเตรียมสารละลาย

1. การเตรียมสารละลายมาตรฐานเข้มข้น (Stock standard solution)
ชั่งยา Meropenem trihydrate หนัก 1 มิลลิกรัม ละลายในน้ำ ปริมาตร 1 มิลลิลิตร
2. การเตรียมสารละลายมาตรฐานภายใน (Internal standard solution)
ชั่งยา Ampicillin sodium หนัก 1 มิลลิกรัม ละลายในน้ำ ปริมาตร 1 มิลลิลิตร
3. การเตรียมสารละลาย 0.1 M MES buffer (pH 6.6)
ชั่ง MES หนัก 5.58 กรัม และ MES salt หนัก 15.50 กรัม ใส่ขวดกำหนดปริมาตร
ขนาด 100 มิลลิลิตร จากนั้นเติมน้ำ (deionised water) และปรับปริมาตรให้ถึงขีด
กำหนดปริมาตร
4. การเตรียมเฟสเคลื่อนที่ (Mobile phase)
ชั่ง sodium dihydrogen orthophosphate หนัก 7.8 กรัม ละลายในน้ำ
(deionised water) ปริมาตร 1,000 มิลลิลิตร ปรับ pH ให้ได้ 2.4 ด้วย
orthophosphoric acid จากนั้นนำเฟสเคลื่อนที่ไปกรองผ่าน durapore 0.45 μm
HVLV filter และกำจัดฟองอากาศด้วยเครื่อง sonicator ก่อนนำใส่ขวด duran ขนาด
1,000 มิลลิลิตร

การเตรียมตัวอย่าง unknown ก่อนฉีดเข้าเครื่อง HPLC

นำพลาสมา unknown ปริมาตร 400 ไมโครลิตร บีเปิดใส่ตัวกรอง Amicon Ultra-0.5 mL 30,000 MW cut-off centrifugal filter นำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่อง centrifuge ด้วยความเร็ว 15,600 g เป็นเวลา 30 นาที บีเปิดส่วนใส ปริมาตร 200 ไมโครลิตร ใส่ใน vial จากนั้นบีเปิด ampicillin sodium (internal standard) ปริมาตร 10 ไมโครลิตร และ 1.0 M MES buffer (pH 6.6) ปริมาตร 10 ไมโครลิตร ผสมให้เข้ากันด้วยเครื่อง vortex ประมาณ 30 วินาที ก่อนนำไปฉีดเข้าเครื่อง HPLC ปริมาตร 30 ไมโครลิตร

การประเมินความน่าเชื่อถือของวิธีวิเคราะห์ (Method validation)

เพื่อเป็นการยืนยันผลของข้อมูลที่ได้ว่ามีความถูกต้อง น่าเชื่อถือ วิธีการประเมินความน่าเชื่อถือปฏิบัติตาม FDA Guideline 2018

การศึกษาความน่าเชื่อถือของการวิเคราะห์ระดับยา meropenem มีดังต่อไปนี้

1. สภาพคัดเลือก (Selectivity)
เพื่อยืนยันความจำเพาะของวิธีวิเคราะห์ว่าสามารถวิเคราะห์ตัวยาที่ต้องการแม้จะ
ร่วมกับสารอื่นๆที่มีในตัวอย่าง ทำในช่วงปรับเปลี่ยนวิธีวิเคราะห์
2. สภาพไวของการวิเคราะห์ (Sensitivity)

เพื่อยืนยันสภาพความไวของวิธีวิเคราะห์ของ LLOQ โดยทำการตรวจวิเคราะห์ค่า LLOQ ซ้ำ 5 ครั้ง ความเข้มข้นต้องอยู่ในช่วงร้อยละ 80-120 ของค่า LLOQ ที่แท้จริง (%bias) และ %CV ไม่เกินร้อยละ 20

3. สภาพเชิงเส้น (Linearity/Standard calibration curve)

เตรียม calibration curve โดยเตรียมสารละลาย meropenem ให้มีความเข้มข้น 7 ความเข้มข้นดังต่อไปนี้ 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 25.0 และ 50.0 มก./ล. (46) เติมลงใน blank แล้วทำการวิเคราะห์ เพื่อหาสมการเชิงเส้น ที่มีค่า R^2 ต้องไม่ต่ำกว่า 0.9950 ทำซ้ำอย่างน้อย 3 ชุด %CV ของ slope และ R^2 ไม่เกิน 15 และ accuracy ของแต่ละจุดอยู่ในช่วงร้อยละ 85-115 ยกเว้นจุดแรก (LLOQ) อยู่ในช่วงร้อยละ 80-120

4. ความแม่นยำและความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์ (Accuracy & Precision)

เตรียมสารมาตรฐาน 3 ความเข้มข้น ในช่วง standard curve (low, medium และ high) เติมลงใน blank เพื่อตรวจวัด โดยทำซ้ำอย่างน้อย ความเข้มข้นละ 5 ครั้ง และทำการวิเคราะห์ เช่นนี้ 3 วัน แต่ละวันต้องได้ค่าเฉลี่ยของแต่ละความเข้มข้น อยู่ในช่วงร้อยละ 85-115 (intra-day accuracy) %CV ของแต่ละความเข้มข้นไม่เกิน ร้อยละ 15 (intra-day precision) และผลของแต่ละความเข้มข้นของทั้ง 3 วัน จะเป็น inter-day precision ซึ่ง %CV ของแต่ละความเข้มข้นไม่เกินร้อยละ 15

การประเมิน PK-PD target attainment ในผู้ป่วย

หลังจากตรวจวัดระดับยา meropenem ในผู้ป่วยแต่ละราย ระดับยาจากทุกตัวอย่าง จะถูกนำมาเทียบกับค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรีย เพื่อวิเคราะห์สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับยา อยู่เหนือค่า MIC ที่เป็นไปตาม PK-PD targets ที่ $fT_{>MIC}$ ร้อยละ 50 และ 100 แต่เนื่องจาก งานวิจัยนี้ไม่มีค่า MIC ที่แท้จริงของผู้ป่วยที่ขึ้นเชื้อ อีกทั้งผู้ป่วยร้อยละ 62.5 ตรวจไม่พบเชื้อ แบคทีเรียแกรมลบ ดังนั้นระดับยา meropenem จากทุกตัวอย่างจะถูกนำมาเทียบกับค่า MIC มาตรฐานที่ได้จาก CLSI 2021 โดยค่า MIC breakpoints ของยา meropenem มีค่า เท่ากับ 1, 2, 4, 8, และ 16 มก./ล. ซึ่งเชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิดจะมีค่า MIC ที่ไวและดีต่อ ยา meropenem ที่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แสดงการแปลผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบต่อยา meropenem

เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ	ค่า MIC (มก./ล.)		
	S	I	R
Enterobacterales	≤ 1	2	≥ 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 2	4	≥ 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	4	≥ 8
<i>Burkholderia cepacian</i> complex	≤ 4	8	≥ 16

S = sensitive, I = intermediate, R = resistant

3.4.7. วิเคราะห์ผล

3.4.8. สรุปผล

3.5. การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์

- ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น อายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, ค่า eGFR และระยะเวลาในการใช้ยา meropenem แสดงผลเป็นค่ามัธยฐานและวัดความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย median test ส่วนเพศ, การประเมิน BMI (z-scores), ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมขณะใช้ยา meropenem, ผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC, ผู้ป่วยที่ใช้ยา vasopressor/inotropes และผู้ป่วยที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะอื่นๆในการรักษา GNB ร่วมกับยา meropenem จะถูกแสดงผลเป็นร้อยละของจำนวนผู้ป่วย และวัดความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Pearson's Chi square หรือ Fisher's exact test
- Unpaired t-test สำหรับการวัดความแตกต่างระหว่างระดับยา meropenem ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ extended infusion และผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ intermittent bolus
- Pearson's Chi square หรือ Fisher's exact test สำหรับการวัดความแตกต่างของสัดส่วนของผู้ป่วยระหว่างผู้ป่วยที่ได้ยาแบบ extended infusion และ intermittent bolus ที่ $ft_{>MIC}$ ร้อยละ 50 หรือ 100 โดยค่า MIC ที่ใช้เป็นค่า MIC มาตรฐานจาก CLSI 2021 และวัดความแตกต่างอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยภายใน 30 วัน หลังจากได้รับยา meropenem รวมไปถึงใช้วัดความแตกต่างจำนวนวันที่ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาลหลังจากได้รับยา meropenem
- โปรแกรมที่ใช้วิเคราะห์ทางสถิติ คือ Stata version 15.1 (Stata Corp, College Station, TX, USA) และ SPSS Statistics V22

3.6. นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย

3.6.1. ผู้ป่วยวิกฤต หมายถึง ผู้ป่วยที่มีภาวะล้มเหลวหรือเสี่ยงต่อการล้มเหลวของการทำงานของอวัยวะสำคัญของร่างกาย ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา นำไปสู่ความพิการ หรือเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว

(51)

3.6.2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน (multidrug-resistant Gram-negative bacteria, MDR-GNB) คือ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาปฏิชีวนะอย่างน้อย 3 กลุ่ม

3.6.3. ผู้ป่วยเด็ก หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอายุ 1 เดือน ถึง ไม่เกิน 18 ปี

3.6.4. ผลการรักษาทางคลินิก (Clinical outcomes) ได้แก่

- 30 day-mortality คือ อัตราการเสียชีวิต ภายใน 30 วัน หลังจากได้รับยา meropenem
- Length of stay (LOS) คือ จำนวนวันที่ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาลหลังจากได้รับยา meropenem

3.6.5. วิธีการบริหารยา ได้แก่

- Intermittent bolus (IB) หมายถึง การบริหารยาทางหลอดเลือดดำแบบหยดระยะสั้น (นาน 30 – 60 นาที)
- Extended infusion (EI) หมายถึง การบริหารยาทางหลอดเลือดดำแบบหยดยืดเวลา (นาน 3 ชั่วโมง)

3.6.6. Estimate glomerular filtration rate (eGFR) หมายถึง อัตราการกรองของไต โดยคำนวณจากสมการ Schwartz formula ดังนี้ (52)

$$eGFR = 0.413 \times L/S_{Cr}$$

โดยกำหนดให้

eGFR คือ อัตราการกรองของไต หน่วยเป็น มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร

L คือ ส่วนสูง หน่วยเป็น เซนติเมตร

S_{Cr} คือ ระดับ serum creatinine หน่วยเป็น มิลลิกรัม/เดซิลิตร

3.6.7. Augmented renal clearance (ARC) หมายถึง ภาวะการทำงานของไตเพิ่มมากขึ้นเกินปกติ โดยมีค่า $eGFR \geq 130$ มล/นาที/1.73 ตรม.(38)

บทที่ 4 ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลการตรวจรับรองวิธีการวิเคราะห์ระดับยา meropenem

การตรวจรับรองวิธีวิเคราะห์ จากเส้นกราฟเทียบมาตรฐาน ความเข้มข้น 7 ความเข้มข้นดังต่อไปนี้ 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 25.0 และ 50.0 มก./ล. จากผลการยืนยันสภาพเชิงเส้นของการวิเคราะห์ยา meropenem ทำซ้ำอย่างน้อย 3 ชุด พบว่า %CV ของ slope และ R^2 ไม่เกินร้อยละ 15 ดังตารางที่ 10 และจากการตรวจสอบความแม่นยำและความเที่ยงในการวิเคราะห์ภายในวันเดียวกัน (intra-day) และการวิเคราะห์ต่างวันกัน (inter-day) โดยใช้ความเข้มข้น 3 ความเข้มข้นซึ่งอยู่ในช่วงความเข้มข้นของเส้นกราฟเทียบมาตรฐานครอบคลุมที่ระดับความเข้มข้นต่ำ กลาง และสูง โดยกำหนดให้มีค่าเท่ากับ 1.5, 20 และ 40 มก./ล. ตามลำดับ ผลการตรวจสอบพบว่าแต่ละความเข้มข้น มีความแม่นยำอยู่ในช่วงร้อยละ 85-115 และ %CV ของแต่ละความเข้มข้นไม่เกินร้อยละ 15 ดังตารางที่ 11

ตารางที่ 10 การยืนยันสภาพเชิงเส้นของการวิเคราะห์ meropenem

พารามิเตอร์ของการเทียบมาตรฐานสมการเชิงเส้น $PAR = a + b \cdot Conc.$	ช่วงความเข้มข้น 0.5 – 50 มก./ล. (n = 3)
ค่าเฉลี่ยสโลป (b) \pm SD (%CV)	3.214 \pm 0.044 (1.36)
ค่าเฉลี่ย a \pm SD	0.018 \pm 0.020
(R^2) (%CV)	0.999 (0.02)

ตารางที่ 11 การแสดงผลความแม่นยำและความเที่ยงของการวิเคราะห์ meropenem ในพลาสมา ภายในวันเดียว และต่างวันกัน

การวิเคราะห์	ความเข้มข้นที่เติม (มก./ล.)	ความแม่นยำ (%nominal)	ความเที่ยง (%CV)
ภายในวันเดียวกัน	1.5	107.55	1.32
	20	108.45	3.33
	40	108.15	2.03
ต่างวันกัน	1.5	108.01	1.50
	20	107.46	2.36
	40	107.07	1.95

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (Patient demographics)

ในงานวิจัยนี้ได้เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยวิกฤตเด็กทั้งหมดจำนวน 72 ราย ประกอบไปด้วยผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยา meropenem ขนาด 40 มก./กก./ครั้ง (ช่วงขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ 38-40 มก./กก./ครั้ง) ทุก 8 ชั่วโมง ให้อาบบแบบ EI จำนวน 54 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem ขนาด 20 มก./กก./ครั้ง (ช่วงขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ 20-21 มก./กก./ครั้ง) ทุก 8 ชั่วโมง ให้อาบบแบบ IB จำนวน 18 ราย โดยอายุมัธยฐานของผู้ป่วยมีค่าเท่ากับ 12 เดือน (IQR, 3 – 37 เดือน) ร้อยละ 97.2 ของผู้ป่วยมีโรครวมซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยโรคหัวใจคิดเป็นร้อยละ 44.4 ส่วนใหญ่ผู้ป่วยร้อยละ 55 จะได้รับยา meropenem สำหรับรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด เมื่อเริ่มต้นที่มีการสั่งจ่ายยา meropenem พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 69 ราย (ร้อยละ 95.8) มีการให้ยา meropenem เป็นยา รักษาเบื้องต้น (empirical treatment) และผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 4.2) ได้ยา meropenem เป็นยา รักษาตามผลเพาะเชื้อที่ไวกับยา meropenem (targeted treatment) ผู้ป่วยที่ได้ยาเป็น empirical treatment ประกอบไปด้วยผู้ป่วยที่ได้ยาแบบ EI จำนวน 53 ราย และผู้ป่วยที่ได้ยาแบบ IB จำนวน 16 ราย หลังจากรู้ผลเพาะเชื้อมีผู้ป่วย 24 ราย (EI, n = 21 ราย; IB, n = 3 ราย) มีการให้ยา meropenem อย่างต่อเนื่องเป็น targeted treatment ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยถูกแบ่งตามวิธีการบริหารยา meropenem ดังตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโดยแบ่งกลุ่มตามวิธีการบริหารยา meropenem

	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 72 ราย	Extended infusion 54 ราย	Intermittent bolus 18 ราย	P-value ^a
อายุ (เดือน)	12 (3–37)	12 (4–36)	11 (3–40)	0.68
เพศหญิง	40 (55.6)	29 (53.7)	11 (61.1)	0.58
น้ำหนัก (กก.)	7.6 (4.4–14.8)	8.8 (4.8–15.0)	5.2 (3.6–14.2)	0.41
ความสูง (ซม.)	68.0 (54.8–97.0)	69.8 (56.3–92.3)	60.5 (53.5–99.0)	0.41
การประเมิน BMI (z-scores)				
น้ำหนักปกติ (-2SD to +2SD)	41 (56.9)	33 (61.1)	8 (44.4)	0.22
น้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ (< -2SD)	22 (30.6)	15 (27.8)	7 (38.9)	0.38
น้ำหนักเกินกว่าเกณฑ์ (> +2SD)	9 (12.5)	6 (11.1)	3 (16.7)	0.68
ค่า eGFR (มล/นาที/1.73 ตรม.)	123.1 (94.1–159.2)	127.9 (99.7–161.9)	119.0 (86.8–157.4)	0.79
ผู้ป่วยได้รับยา vasopressors/inotropes	42 (58.3)	30 (55.6)	12 (66.7)	0.41
ผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC	33 (45.8)	26 (48.1)	7 (38.9)	0.50
ผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC และได้รับยา vasopressors/inotropes	13 (18.1)	9 (16.7)	4 (22.2)	0.73
ข้อบ่งใช้ในการใช้ยา meropenem				
ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด	55 (76.4)	41 (75.9)	14 (77.8)	0.87
ปอดอักเสบติดเชื้อจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ	11 (15.3)	10 (18.5)	1 (5.6)	0.27
อื่นๆ	6 (8.3)	3 (5.6)	3 (16.7)	0.16
ระยะเวลาที่มีการใช้ยา meropenem (วัน)	11 (7–16)	12 (7–16)	11 (8–16)	0.89
โรคร่วม ^c	70 (97.2)	52 (96.3)	18 (100)	0.41
โรคหัวใจ	32 (44.4)	18 (33.3)	14 (77.8)	<0.01
ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกัน	9 (12.5)	8 (14.8)	1 (5.6)	0.43
โรคมะเร็ง	8 (11.1)	8 (14.8)	0	0.19
โรคตับ	5 (6.9)	5 (9.3)	0	0.32
อื่นๆ	22 (30.6)	18 (33.3)	4 (22.2)	0.56
ผู้ป่วยที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะร่วมในการรักษา GNB	29 (40.3)	23 (42.6)	6 (33.3)	0.49
Colistin	12 (16.7)	9 (16.7)	3 (16.7)	0.99
Amikacin	11 (15.3)	9 (16.7)	2 (11.1)	0.72
Sulbactam	7 (9.7)	5 (9.3)	2 (11.1)	0.99
Ceftazidime	6 (8.3)	5 (9.3)	1 (5.6)	0.99
อื่นๆ	8 (11.1)	8 (14.8)	0	0.19

ARC, augmented renal clearance (eGFR \geq 130 มล/นาที/1.73 ตรม.); BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate;

GNB, Gram-negative bacteria; SD, standard deviation.

ข้อมูลของผู้ป่วยแสดงเป็นค่ามัธยฐาน (IQR) หรือ จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)

^a P-Value ได้จาก median test สำหรับวิเคราะห์ค่ามัธยฐาน; Pearson's Chi-squared test หรือ Fisher's exact test สำหรับวิเคราะห์สัดส่วนประชากร

^b อื่นๆ เช่น ติดเชื้อที่ผิวหนัง, ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ, และติดเชื้อภายในช่องท้อง

^c ผู้ป่วยบางรายมีโรคร่วมมากกว่า 1 โรค

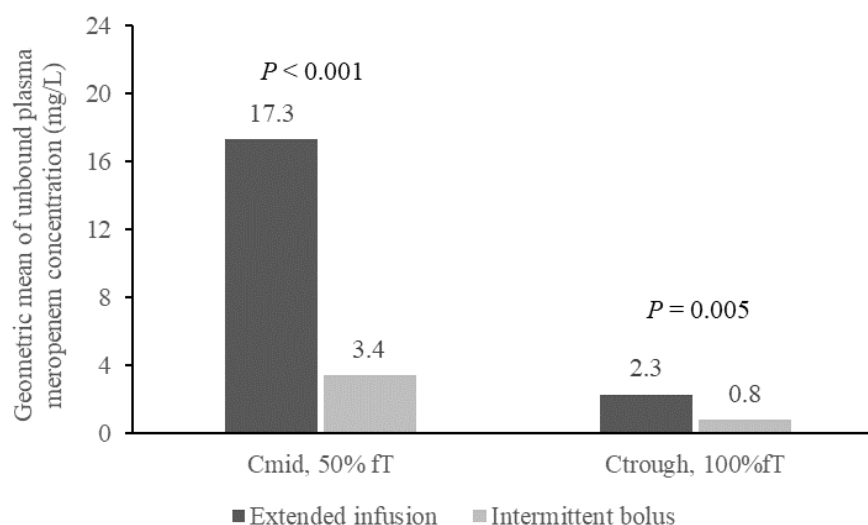
4.3. ผลเพาะเชื้อ (Microbiological data)

จากผู้ป่วยทั้งหมด 72 ราย พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 27 ราย (ร้อยละ 37.5) (ผู้ป่วยในกลุ่ม EI จำนวน 22 ราย และผู้ป่วยในกลุ่ม IB จำนวน 5 ราย) ติดเชื้อ Gram-negative bacteria (GNB) โดยผู้ป่วยติดเชื้อ GNB ในกระแสเลือดจำนวน 12 ราย (ติดเชื้อ Enterobacterales 8 ราย (ร้อยละ 29.6) และ GNB ชนิดอื่นๆ 4 ราย (ร้อยละ 14.8)) ผู้ป่วยที่ปอดอักเสบติดเชื้อจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ (ventilator associated pneumonia, VAP) จำนวน 11 ราย (ติดเชื้อ *A. baumannii* 4 ราย (ร้อยละ 14.8), Enterobacterales 4 ราย (ร้อยละ 14.8), *P. aeruginosa* 1 ราย (ร้อยละ 3.7) และผู้ป่วยที่ติดเชื้อ GNB ชนิดอื่นๆ 2 ราย (ร้อยละ 7.4)) และผู้ป่วยที่ติดเชื้อบริเวณอื่นๆ เช่น ทางเดินปัสสาวะ, ผิวหนัง และในช่องท้องมีจำนวน 4 ราย (ติดเชื้อ Enterobacterales 3 ราย (ร้อยละ 11.1) และ GNB ชนิดอื่นๆ 1 ราย (ร้อยละ 3.7)) จากผลเพาะเชื้อพบว่ามีผู้ป่วยที่ขึ้นเชื้อก่อนให้ยา meropenem คิดเป็นร้อยละ 59.1 (13/22) ในกลุ่ม EI และร้อยละ 60 (3/5) ในกลุ่ม IB หลังจากนั้นตรวจผลเพาะเชื้อซ้ำหลังจากผู้ป่วยได้รับยา meropenem ไปแล้วเป็นเวลา 3-7 วัน พบว่าอัตราการกำจัดเชื้อของผู้ป่วยในกลุ่ม EI เท่ากับร้อยละ 53.8 (7/13) และในกลุ่ม IB เท่ากับร้อยละ 33.3 (1/3) ($P = 0.54$)

4.4. ผลการตรวจระดับยา meropenem (Meropenem plasma concentration)

จากการตรวจระดับยา meropenem ในพลาสมา 72 ตัวอย่าง ที่ชั่วโมงที่ 4 (mid-dose, C_{mid}) ประกอบไปด้วยกลุ่ม EI จำนวน 54 ตัวอย่าง และกลุ่ม IB จำนวน 18 ตัวอย่าง และตรวจระดับยาในพลาสมา 69 ตัวอย่าง ที่ชั่วโมงที่ 8 (trough, C_{trough}) ประกอบไปด้วยกลุ่ม EI จำนวน 51 ตัวอย่าง และกลุ่ม IB จำนวน 18 ตัวอย่าง พบว่า ค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (geometric mean) ของระดับยา meropenem จากการให้ยาแบบ EI สูงกว่า IB โดย C_{mid} มีค่าเท่ากับ 17.3 มก./ล. (95% CI, 13.7–21.8 มก./ล.) และ 3.4 มก./ล. (95% CI, 1.7–6.7 มก./ล.) ตามลำดับ ($P < 0.001$) และ C_{trough} มีค่าเท่ากับ 2.3 มก./ล. (95% CI, 1.6–3.4 มก./ล.) และ 0.8 มก./ล. (95% CI, 0.4–1.5 มก./ล.) ตามลำดับ ($P = 0.005$) ดังรูปที่ 3

นอกจากนี้จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต (53) พบว่าการทำงานของไตที่มากเกินปกติ (augmented renal clearance, ARC) เป็นตัวแปรสำคัญที่ส่งผลต่อระดับยา meropenem งานวิจัยนี้จึงได้เปรียบเทียบระดับยา meropenem ระหว่างผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ ARC กับผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC พบว่าที่ mid-dose ผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC จะมีระดับยา meropenem ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ ARC ทั้งการบริหารยาแบบ EI และ IB แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 13)



รูปที่ 3 การเปรียบเทียบระดับยา meropenem ระหว่างการบริหารยาด้วยวิธี EI และ IB ที่ mid-dosing intervals (C_{mid}, 50%fT) และ end-dosing intervals (C_{trough}, 100%fT)

ตารางที่ 13 การเปรียบเทียบระดับยา meropenem ระหว่างผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ ARC กับผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC

	ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ ARC	ผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC	P-value ^a
	GM (95% CI)	GM (95% CI)	
EI	จำนวน 28 ราย	จำนวน 26 ราย	
C _{mid} (มก./ล.)	19.9 (13.5–29.5)	14.8 (11.4–19.1)	0.20
C _{trough} (มก./ล.)	3.5 (2.0–6.1)	1.6 (1.0–2.6)	0.04
IB	จำนวน 11 ราย	จำนวน 7 ราย	
C _{mid} (มก./ล.)	4.9 (2.6–9.2)	1.9 (0.4–9.6)	0.14
C _{trough} (มก./ล.)	0.8 (0.4–1.6)	0.9 (0.2–4.2)	0.85

ARC, augmented renal clearance (eGFR \geq 130 มล./นาที/1.73 ตร.ม.); CI, confidence interval; C_{mid}, unbound plasma meropenem concentrations at mid-dosing intervals; C_{trough}, unbound plasma meropenem concentrations at end-dosing intervals; EI, extended infusion; GM, geometric mean; IB, intermittent bolus.

ข้อมูลของแสดงเป็นค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (95% CI)

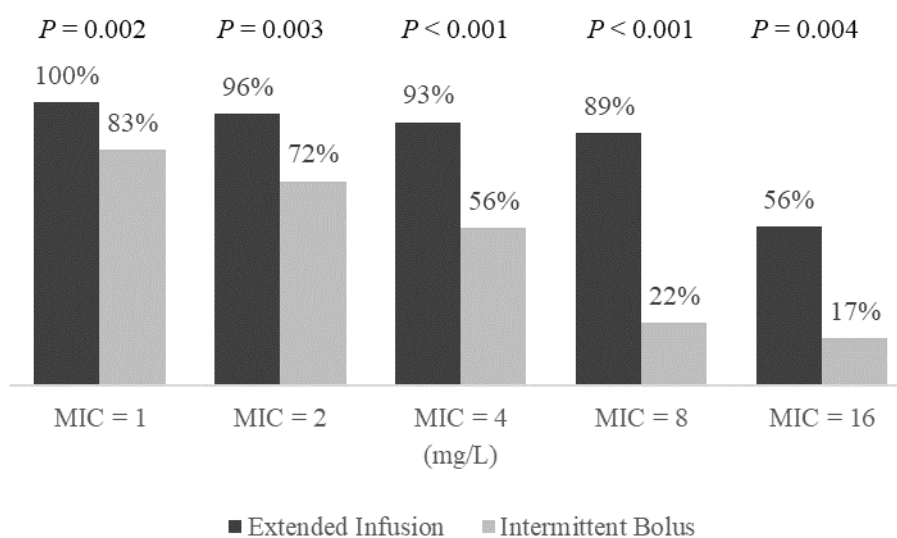
^a P-value ใช้ two-sample independent t-test ในการวิเคราะห์

4.5. ผลของผู้ป่วยที่มีระดับยา meropenem ได้ค่าพารามิเตอร์ PK/PD ตามเป้าหมาย (PK/PD indices achievement)

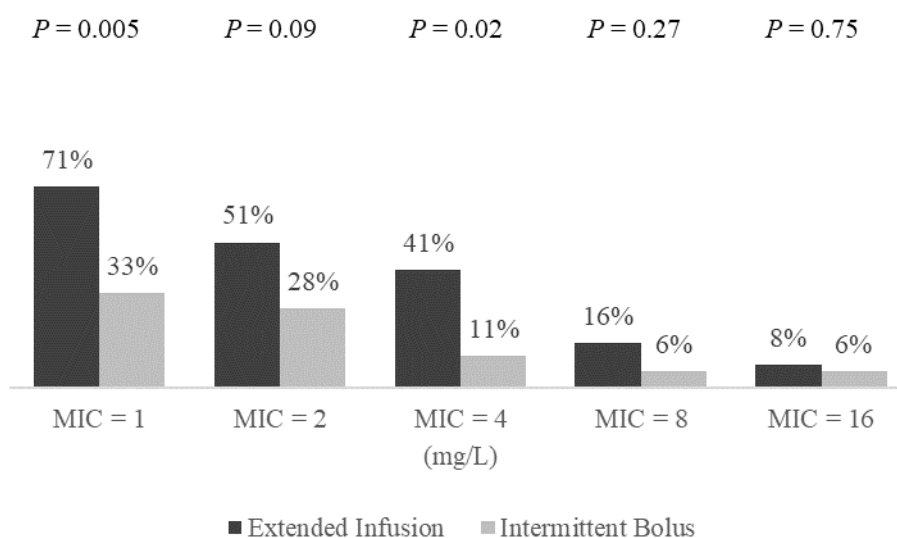
การศึกษานี้ได้วิเคราะห์ระดับยาจากผู้ป่วย 72 ราย ร่วมกับค่า MIC มาตรฐานจาก CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 2021 เพื่อประเมินสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับยาเป็นไปตาม PK-PD targets ที่กำหนด โดยค่า MIC breakpoints ของยา meropenem มีค่าเท่ากับ 1, 2, 4, 8, และ 16 มก./ล. จากการ

ประเมิน PK-PD target เท่ากับ $fT_{>MIC}$ ร้อยละ 50 พบว่าการให้ยาแบบ EI มีสัดส่วนผู้ป่วยมากกว่าการให้ยาแบบ IB อย่างมีนัยสำคัญในทุกค่า MIC breakpoints (รูปที่ 4) ส่วน PK-PD target เท่ากับ $fT_{>MIC}$ ร้อยละ 100 พบว่าการให้ยาแบบ EI มีสัดส่วนผู้ป่วยสูงกว่าการให้ยาแบบ IB อย่างมีนัยสำคัญได้แก่ MIC เท่ากับ 1 และ 4 มก./ล.

(A)



(B)



รูปที่ 4 สัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับยา meropenem ได้ค่าพารามิเตอร์ PK-PD targets: (A) $fT_{>MIC}$ ร้อยละ 50; (B) $fT_{>MIC}$ ร้อยละ 100

4.6. ผลการรักษา (Clinical outcomes)

ค่ามัธยฐานจำนวนวันที่ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาล (length of stay, LOS) หลังจากได้รับยา meropenem พบว่าค่า LOS ทั้งการให้ยาแบบ EI และ IB มีค่าเท่ากับ 25 วัน (IQR, 12 – 46 วัน) และ 29 วัน

(IQR, 10 – 56 วัน) ตามลำดับ ($P = 0.94$) และจากการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ อาการทางสมอง หรืออาการชัก ที่อาจจะพบได้ในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับยา meropenem พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีอาการดังกล่าวขณะใช้ยา meropenem อีกทั้งการสำรวจอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน หลังจากผู้ป่วยได้รับยา meropenem พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาแบบ EI มีผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.7 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ IB ซึ่งมีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.7 ($P = 0.10$) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อ MDR-GNB มีทั้งหมด 2 ราย ประกอบไปด้วยกลุ่ม EI 1 ราย และ IB 1 ราย ซึ่งสาเหตุการเสียชีวิตคือปอดอักเสบติดเชื้อจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ โดยติดเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ *P.aeruginosa* และ *K. pneumoniae* ตามลำดับ



บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาระดับยา meropenem ที่ mid-dose และ trough ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ EI และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ IB ผลการวิจัยพบว่าการให้ยา meropenem ขนาดยา 40 มก./กก./ครั้ง ด้วยวิธี EI ทำให้ระดับยา meropenem ที่ mid-dose และ trough สูงกว่าการให้ยา meropenem ขนาดยา 20 มก./กก./ครั้ง ด้วยวิธี IB รวมไปถึงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับยาเป็นไปตาม PK-PD targets ในกลุ่ม EI มีมากกว่ากลุ่ม IB ถึงแม้ว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบจะไวต่อยา meropenem ($MIC \leq 2$ มก./ล.) การให้ยาแบบ IB ก็ไม่สามารถทำให้ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยมีระดับยาเข้าถึง PK-PD target ที่ $FT_{>MIC}$ ร้อยละ 50 ได้

ยา meropenem เป็นยา beta-lactams ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม carbapenem สามารถออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อจุลชีพได้หลายชนิด มักใช้รักษาผู้ป่วยวิกฤตติดเชื้อในโรงพยาบาลโดยเฉพาะเชื้อ MDR-GNB เช่น Enterobacteriales, *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* (54) PK-PD targets ของยา meropenem ที่ต้องการคือ $FT_{>MIC}$ ร้อยละ 40-50 เพื่อให้ยา meropenem สามารถกำจัดเชื้อแบคทีเรียได้ อย่างไรก็ตาม $FT_{>MIC}$ ร้อยละ 100 เป็น PK-PD targets ที่จำเป็นสำหรับผู้ป่วยวิกฤตเพื่อที่จะให้ยา meropenem สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุดและลดโอกาสเกิดการื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย รวมทั้งสามารถเพิ่มผลลัพธ์การรักษาทางคลินิก (5, 55-57)

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยเด็กพบว่า การให้ยา meropenem ขนาด 20 มก./กก./ครั้ง ด้วยวิธี IB ทุก 8 ชั่วโมง มีค่า PTA ของ $FT_{>MIC}$ ร้อยละ 50 เท่ากับร้อยละ 50 แต่จะมีค่า PTA เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 80 เมื่อมีการให้ยา meropenem ขนาด 40 มก./กก./ครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง ด้วยวิธี EI เมื่อเชื้อ *P. aeruginosa* มีค่า MIC เท่ากับ 2 มก./ล. (15) นอกจากนี้การศึกษาของ Cies JJ. และคณะพบว่าเมื่อ MIC มีค่าเท่ากับ 2 มก./ล. การให้ยา meropenem ขนาด 20 มก./กก. ด้วยวิธี IB ทุก 8 ชั่วโมง ได้ค่า PTA ของ $FT_{>MIC}$ ร้อยละ 80 เท่ากับร้อยละ 16 แต่ค่า PTA จะเพิ่มเป็นร้อยละ 68.6 ก็ต่อเมื่อมีการให้ยา meropenem ขนาด 40 มก./กก. ด้วยวิธี EI ทุก 8 ชั่วโมง จากการศึกษานี้พบว่า การให้ยา meropenem ขนาด 40 มก./กก. ด้วยวิธี EI ทุก 8 ชั่วโมง มีระดับยา C_{mid} เฉลี่ยเท่ากับ 17.3 มก./ล. และ meropenem ขนาด 20 มก./กก. ด้วยวิธี IB ทุก 8 ชั่วโมง มีระดับยา C_{mid} เฉลี่ยเท่ากับ 3.4 มก./ล. จากผลระดับยาจะเห็นได้ว่าการให้ขนาดยาที่สูงควบคู่กับการให้ยาแบบ EI ทำให้ระดับยา meropenem สูงกว่าการให้ยาแบบปกติและยังครอบคลุมค่า MIC ของเชื้อไม่เกิน 8 มก./ล. แม้ว่าจะงานวิจัยนี้จะไม่มีการเปรียบเทียบขนาดเดียวกันระหว่างกลุ่มจึงไม่สามารถเปรียบเทียบวิธีการให้ยาได้โดยตรง ซึ่งในงานวิจัยการให้ยาในกลุ่ม EI มีขนาดยาเป็น 2 เท่าของกลุ่ม IB แต่ในกลุ่ม EI มีระดับยาเกิน 2 เท่าของกลุ่ม IB แสดงให้เห็นว่าไม่เพียงแต่ขนาดยาที่มีอิทธิพลต่อระดับยาแต่วิธีการให้ยาก็ส่งผลกับระดับในผู้ป่วยด้วยเช่นกัน และจากการเปรียบเทียบสัดส่วนผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่มีระดับยาเป็นไปตาม PK-PD target พบว่าให้ผลวิจัยที่คล้ายคลึงกับการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยเด็ก เช่นเมื่อ MIC มีค่าเท่ากับ 2 มก./ล. พบว่าสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับยาเป็น $FT_{>MIC}$ ร้อยละ 100 สำหรับกลุ่ม IB และ EI ค่อนข้างต่ำ โดยมีค่าเท่ากับร้อยละ 28

และ 51 ตามลำดับ (รูปที่ 4B) ดังนั้นการเพิ่มขนาดยา meropenem เช่น 160 มก./กก./วัน ควบคู่กับการบริหารยาแบบหยดอย่างต่อเนื่อง (continuous infusion, CI) อาจจะสามารถเพิ่มค่า PTA ของ $ft_{>MIC}$ ร้อยละ 80-100 โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤตได้ (12, 58)

ผู้ป่วยวิกฤตมีพยาธิสภาพที่เปลี่ยนแปลงไปซึ่งเกิดในช่วงที่ผู้ป่วยมีภาวะ sepsis หรือ septic shock ซึ่งส่งผลกระทบต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม beta-lactams ได้แก่ ปริมาณการกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้น และไตอาจจะมีภาวะการกำจัดยาที่เพิ่มขึ้นจนเกิด augmented renal clearance (ARC) ทำให้ระดับยาในกลุ่ม beta-lactams ต่ำไม่เพียงพอต่อการรักษา (2, 59-61) จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กทารกวิกฤต พบว่า eGFR เป็นตัวแปรสำคัญที่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem โดยผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ ARC จะมีระดับยา meropenem ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ ARC (53) ซึ่งงานวิจัยนี้ให้ผลที่คล้ายคลึงกัน โดยผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ ARC จะมีระดับยา meropenem ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ ARC แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากขนาดตัวอย่างของงานวิจัยไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดความแตกต่างได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC ก็ควรถูกพิจารณาให้มีการเพิ่มขนาดยา meropenem และ/หรือเพิ่มความถี่ในการให้ยา และจากงานวิจัยได้เก็บข้อมูลการใช้ยา vasopressors/inotropes ซึ่งมีอิทธิพลที่อาจส่งผลกระทบต่อภาวะ ARC จากข้อมูลพบว่าผู้ป่วย ARC ในกลุ่ม IB มีการใช้ยา vasopressor/inotropes ไม่แตกต่างกับผู้ป่วย ARC กลุ่ม EI

ในผู้ป่วยวิกฤตมีความเจ็บป่วยที่ส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของยาซึ่งทำให้อายุที่คาดการณ์ระดับยาที่เหมาะสมในผู้ป่วย ในขณะที่เดียวกันเชื้อ MDR-GNB ก็มีแนวโน้มที่จะดื้อยาในกลุ่ม carbapenem เพิ่มขึ้น ดังนั้นการตรวจติดตามระดับยา meropenem อาจจะเป็นประโยชน์ในการช่วยรักษาผู้ป่วยแต่ละรายได้ ซึ่งมีการศึกษา randomized control trial (RCT) ในผู้ใหญ่ พบว่าการตรวจติดตามระดับยา beta-lactams สามารถใช้เป็นวิธีการในการปรับแผนการให้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยได้ (40, 62) เพราะฉะนั้นการตรวจติดตามระดับยา meropenem ก็ควรถูกนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยเด็กเช่นกัน

ถึงแม้ว่าการศึกษาส่วนใหญ่รายงานว่า การให้ยา meropenem แบบ prolong infusion (EI หรือ CI) จะทำให้ค่า PTA มากกว่าการให้ยาแบบ IB (12, 15, 63) แต่ความแตกต่างของผลลัพธ์ในการรักษาทางคลินิกระหว่าง 2 กลุ่มยังเป็นที่ยังงัดแย้ง อย่างไรก็ตามบางงานวิจัยทั้งในผู้ใหญ่และเด็กตรวจสอบได้ว่าการให้ยา beta-lactams แบบ prolong infusion มีส่วนเกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ที่ดีขึ้นในการรักษาทางคลินิกและอัตราการเสียชีวิตลดลง (64, 65) และจากการศึกษา RCT ในเด็ก พบว่าการให้ยา meropenem แบบ prolong infusion ทำให้ผลลัพธ์ในการรักษาทางคลินิกของผู้ป่วยดีขึ้น อัตราการเสียชีวิตลดลง และระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจสั้นลง (66) งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วันหลังจากผู้ป่วยได้รับยา meropenem ด้วยวิธี EI จะต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาด้วยวิธี IB แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากขนาดตัวอย่างของงานวิจัยนี้ไม่มากพอที่จะเปรียบเทียบความแตกต่างได้

จากข้อมูลการตรวจรับรองวิธีการวิเคราะห์ระดับยา meropenem แสดงให้เห็นว่างานวิจัยนี้ได้พัฒนาวิธีการสำหรับตรวจวัดระดับยา meropenem ด้วยเทคนิค HPLC-UV ที่มีความถูกต้องและแม่นยำสูงในการวิเคราะห์ระดับยา meropenem อีกทั้งขั้นตอนในการเตรียมตัวอย่างไม่ยุ่งยากและซับซ้อน ช่วยประหยัดเวลาในการวิเคราะห์ระดับยา ซึ่งสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในทางคลินิกได้ในอนาคตโดยเปิดเป็นบริการตรวจวัดระดับยา meropenem สำหรับแพทย์ที่ต้องการทราบระดับยา meropenem ในผู้ป่วยเพื่อที่จะใช้เป็นแนวทางในการปรับแผนการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย และอย่างไรในงานวิจัยนี้ได้ใช้ประโยชน์จากวิธีการตรวจวัดระดับยา meropenem ในการประเมินระดับยาในผู้ป่วยเด็กวิกฤตจากการให้ยาในรูปแบบต่างๆ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าถึงแม้เชื้อจะไวต่อยา meropenem แต่สำหรับผู้ป่วยบางรายก็ไม่สามารถมีระดับยาที่เพียงพอต่อการรักษาได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem ขนาด 20 มก./กก./ครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง ด้วยวิธี IB ดังนั้นการตรวจติดตามระดับยา meropenem ในผู้ป่วยวิกฤตอาจจะเพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีระดับยาเป็นไปตาม PK-PD targets แต่อย่างไรก็ตามข้อจำกัดในงานวิจัยนี้คือ ไม่มีข้อมูลที่เปรียบเทียบระดับยา meropenem จากการให้ยา meropenem ขนาดยาเดียวกันที่บริหารยาด้วยวิธี EI เทียบกับ IB ดังนั้นจึงไม่สามารถแสดงผลความแตกต่างของระดับยาจากการบริหารยาทั้ง 2 แบบได้โดยตรง และการวิเคราะห์การให้ยา meropenem ในผู้ป่วยแต่ละรายให้มีความถูกต้องและแม่นยำ ต้องอาศัยทั้งระดับยาและข้อมูลจุลชีววิทยาของผู้ป่วย แต่การศึกษานี้ไม่มีค่า MIC ที่แท้จริงของผู้ป่วยที่ขึ้นเชื้อ ทำให้ยากต่อการประเมินว่าผู้ป่วยแต่ละรายที่ขึ้นเชื้อมีระดับยาเป็นไปตาม PK-PD targets แล้วหรือไม่ อีกทั้งงานวิจัยนี้ยังไม่มีความสามารถเพียงพอที่จะวัดความแตกต่างของผลลัพธ์การรักษาทางคลินิกระหว่างการให้แบบ EI และ IB เนื่องจากขนาดกลุ่มตัวอย่างอาจจะไม่เพียงพอที่จะเปรียบเทียบความแตกต่างได้

การตรวจติดตามระดับยาเป็นวิธีการที่แนะนำสำหรับการกำหนดแบบแผนการให้ยา beta-lactams ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤต แต่ในปัจจุบันสถานพยาบาลส่วนใหญ่ยังไม่ค่อยมีการตรวจติดตามระดับยา meropenem ซึ่งเป็นหนึ่งในยาที่มีบทบาทสำคัญมากในการป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อ โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งจากงานวิจัยนี้ยืนยันได้ว่า การตรวจติดตามระดับยา meropenem ในผู้ป่วยเด็กนั้นเป็นวิธีการที่มีประสิทธิภาพที่สุดในการใช้เป็นแนวทางสำหรับกำหนดรูปแบบการให้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยได้

จากงานวิจัยสรุปได้ว่า แบบแผนการให้ยา meropenem ขนาด 20 มก./กก./ครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง ด้วยวิธี IB ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยวิกฤตเด็ก โดยเฉพาะช่วง empirical treatment เนื่องจากแบบแผนการให้ยานี้ทำให้ระดับยาไม่เพียงพอต่อการรักษา ดังนั้นแนะนำให้ใช้แบบแผนการให้ยา meropenem ขนาดยา 40 มก./กก./ครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง ด้วยวิธี EI เนื่องจากทำให้การรักษาสามารถครอบคลุมต่อเชื้อดื้อยาได้ ($MIC \leq 8$ มก./ล.) แต่อย่างไรก็ตามควรทำการตรวจติดตามระดับยาควบคู่กับการหาค่า MIC เพื่อใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยา และ/หรือวิธีการให้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

ภาคผนวก

I. เอกสารรับรองโครงการวิจัยจากคณะกรรมการการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



COA No. 1136/2021

IRB No. 417/63

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD

Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

1873 Rama 4 Road, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand, Tel 662-256-4455

Certificate of Approval

(COA No. 1136/2021)

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

Study Title : Therapeutic Drug Monitoring of Meropenem and Clinical Cure Assessment in Critically Ill Pediatric Patients: a Prospective Observational Study

Study Code : -

Principal Investigator : Miss Passara Maimongkolbvb

Affiliation of PI : M.Sc. Medical Sciences Program,
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

Review Method : Full board

Meeting Dated : August 17, 2021

Document Reviewed :

1. Research Proposal Version 2.0 Date 22/06/2020
2. Protocol Synopsis Version 1.0 Date 15/04//2020
3. Information sheet for parents or legal representatives Version 3.0 Date 26/07/2020
4. Informed Consent Form for for parents or legal representatives Version 2.0 Date 22/06/2020

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



5. Information sheet for for child volunteers over 12 - 18 years old Version 3.0 Date 26/07/2020
6. Informed Consent form for volunteering children over 12-18 years old Version 2.0 Date 22/06/2020
7. Information sheet for research project participants aged 7-12 years Version 2.0 Date 22/06/2020
8. Informed Consent form for volunteers aged 7-12 years Version 2.0 Date 22/06/2020
9. Case Record Form VERSION 1.0 DATE 15/04/2020
10. Budget Version 1.0 Date 15/04//2020
11. Curriculum Vitae and GCP Training
 - Miss Passara Maimongkol
 - Noppadol Wacharachaisurapol, M.D.
 - Assoc.Prof. Wanchai Treyaprasert, Ph.D.
 - Suvaporn Anugulruengkitt, M.D., Ph.D.
12. Progress Report

Signature
 (Associate Professor Unnop Jaisamrarn MD, MHS)
 Vice-Chairman, Acting Chairman
 The Institutional Review Board

Signature
 (Associate Professor Supeecha Wittayalerpanya)
 Member and Assistant Secretary, Acting Secretary
 The Institutional Review Board

Date of Approval : August 13, 2021 (First Extension)
 Approval Expire Date : August 12, 2022

II. ผลงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ

International Journal of Infectious Diseases 120 (2022) 96–102



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Therapeutic drug monitoring of meropenem and pharmacokinetic-pharmacodynamic target assessment in critically ill pediatric patients from a prospective observational study

Passara Maimongkol¹, Wanlika Yonwises², Suvaporn Anugulruengkitt^{3,4}, Jiratchaya Sophonphan⁵, Wanchai Treyprasert², Noppadol Wacharachaisurapol^{1,*}

¹ Clinical Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Research Unit, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

² Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

³ Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

⁴ Center of Excellence for Pediatric Infectious Diseases and Vaccines, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

⁵ The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration (HIV-NAT), Bangkok, Thailand

ARTICLE INFO

Article history:
Received 24 March 2022
Revised 20 April 2022
Accepted 21 April 2022

Keywords:
Meropenem
Pediatric
Critically ill patients
Extended infusion
Therapeutic drug monitoring

ABSTRACT

Objectives: To compare the unbound plasma meropenem concentrations at mid-dosing intervals (C_{mid} , 50% $fT_{>MIC}$), end-dosing intervals (C_{trough} , 100% fT), and proportions of patients achieving 50% fT and 100% fT above minimum inhibitory concentration (MIC) (50% $fT_{>MIC}$ and 100% $fT_{>MIC}$) between extended infusion (EI) and intermittent bolus (IB) administration in a therapeutic drug monitoring (TDM) program in children.

Methods: A prospective observational study was conducted in children aged 1 month to 18 years receiving meropenem every 8 hours by either EI or IB. Meropenem C_{mid} , C_{trough} , and proportions of patients achieving 50% $fT_{>MIC}$ and 100% $fT_{>MIC}$ were compared.

Results: TDM data from 72 patients with a median age (interquartile range [IQR]) of 12 months (3–37) were used. Meropenem dose was 120 and 60 mg/kg/day in EI and IB groups, respectively. Geometric mean (95% confidence interval [CI]) C_{mid} of EI versus IB was 17.3 mg/L (13.7–21.8) versus 3.4 mg/L (1.7–6.7) ($P < 0.001$). Geometric mean (95% CI) C_{trough} of EI versus IB was 2.3 mg/L (1.6–3.4) versus 0.8 mg/L (0.4–1.5) ($P = 0.005$). Greater proportions of patients achieving 50% $fT_{>MIC}$ and 100% $fT_{>MIC}$ were observed in the EI group.

Conclusions: A meropenem dose of 20 mg/kg/dose given by IB should not be used in critically ill children, even if they are not suspected of having a central nervous system infection. A dose of 40 mg/kg/dose given by EI resulted in higher C_{mid} , C_{trough} , and proportions of patients achieving 50% $fT_{>MIC}$ and 100% $fT_{>MIC}$.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

1. Introduction

Hospital-acquired infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria (MDR-GNB), including *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and Enterobacterales, are the cause of high morbidity and mortality rate in intensive care units

* Corresponding author: Noppadol Wacharachaisurapol, B.Sc. (Pharm), M.D., Ph.D., Clinical Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Research Unit, Department of Pharmacology, the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, 1873 Rama IV Road, Pathumwan, Bangkok, Thailand, 10330. Phone: +6622564481.
E-mail address: Noppadol.W@chula.ac.th (N. Wacharachaisurapol).

(Tacconelli et al., 2014). In addition, critical illnesses such as sepsis alter the pharmacokinetics of antibiotics, including increased volume of distribution and increased drug clearance, especially in the first few days of illnesses (Roberts and Lipman, 2009). Subsequently, plasma drug levels may be subtherapeutic when given by standard-dose regimens, even in susceptible strains of Gram-negative bacteria (Chongcharoenyanon et al., 2021; Kumar, 2010; Roberts et al., 2014).

Meropenem is a broad-spectrum antibiotic commonly used for nosocomial infections caused by MDR-GNB (Bassetti et al., 2019). The desired pharmacokinetic (PK)-pharmacodynamic (PD) index of meropenem is the unbound plasma meropenem con-

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.04.052>

1201-9712/© 2022 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

centrations above the minimum inhibitory concentration (MIC) ($fT_{>MIC}$) at least 40% of the time between dosing intervals (40% $fT_{>MIC}$) (Nicolau, 2008). In more severe infections, 100% $fT_{>MIC}$ may be required. A recently published randomized controlled trial (RCT) comparing intermittent bolus (IB) with extended infusion (EI) of piperacillin found that the EI group had better antibiotic exposure (Chongcharoenyanon et al., 2021). Population PKs with dose simulation studies of meropenem in both adults and children demonstrated a greater probability of target attainment (PTA) by EI administration compared with IB administration, especially for bacteria with increased MICs (Cies et al., 2017; Jaruratanasirikul et al., 2011; Kongthavonsakul et al., 2016; Ohata et al., 2011; Ujldemolins et al., 2015). Furthermore, a meta-analysis in 2018 demonstrated that prolonged infusion (extended or continuous infusion) is associated with a more significant clinical improvement and lower mortality (Yu et al., 2018). Therapeutic drug monitoring (TDM) has been recommended as a tool to improve the dose optimization of beta-lactams, including meropenem, in critically ill patients (de With et al., 2016; Mabilat et al., 2020; Muller et al., 2018). However, TDM for beta-lactams is not routinely available at most institutions, especially for children. The best approach to maximize efficacy would be to optimize initial dosing combined with TDM. The primary objective of this study was to compare the unbound plasma meropenem concentrations at the mid-dosing intervals (C_{mid} , 50% fT) and end-dosing intervals (C_{trough} , 100% fT) between EI and IB administration in critically ill pediatric patients. Secondary objectives were to compare the proportions of patients who achieved targeted PK-PD indices and clinical outcomes, including length of hospital stay (LOS) and 30-day mortality rate.

2. Materials and methods

2.1. Study design and settings

This prospective observational study was conducted at the King Chulalongkorn Memorial Hospital, a tertiary care university hospital in Bangkok, Thailand. Eligibility criteria for enrollment included (1) age one month to 18 years, (2) receiving ≥ 3 doses of meropenem intravenous injection for suspected or proven MDR-GNB infections, and (3) being available for a vascular catheter for blood collection. Patients with a bodyweight of < 3 kg, having a history of meropenem allergy, receiving another medication that could potentially cause drug interaction with meropenem such as probenecid and sodium valproate, and those receiving renal replacement therapy or extracorporeal membrane oxygenation were excluded. Patient data were collected, including demographic data (age, sex, body weight, height, serum creatinine, and comorbidity), microbiology data, meropenem dosing regimen, concomitant anti-GNB antibiotics, the use of vasopressors/inotropes, potential adverse drug reaction related to high meropenem concentration (encephalopathy or seizure) (Schoenenberger-Arnaiz et al., 2020), and clinical outcomes (LOS and 30-day mortality).

This study was approved by the Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University (IRB no. 417/63). The clinical trial registry number was TCTR20200901002 (<http://www.clinicaltrials.in.th>). Written informed consent was obtained from parents, and written informed assent was obtained from patients aged ≥ 7 years if appropriate before study enrollment.

2.2. Meropenem dosing and administration

Meropenem dosing ultimately depended on primary physician judgment. However, the most frequently prescribed meropenem doses at our institution were 20 and 40 mg/kg/dose given intra-

venously every 8 hours by either IB (0.5 to 1-hour infusion) or EI (3-hour infusion) administration.

2.3. Blood sampling

After ≥ 3 doses of meropenem were given, blood samples (3 mL of whole blood/sample in an ethylenediaminetetraacetic acid tube) were collected at 4 hours (C_{mid}) and 8 hours (C_{trough}) after starting meropenem administration. Blood samples were centrifuged at 4°C, 4500 rpm for 10 minutes within 1 hour after collection. The plasma samples were stored at -80°C until analysis.

2.4. Meropenem determination

Meropenem concentrations were measured at the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Research Unit, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, using validated high-performance liquid chromatography with the ultraviolet detection (HPLC-UV) method, as previously described with some modifications (Briscoe et al., 2012). In brief, 500 μ L of plasma sample was placed into an Amicon Ultra-0.5 mL 30,000 molecular weight cutoff centrifugal filter device and centrifuged for 30 minutes at 15,600 g, 4°C. An aliquot of 200 μ L ultrafiltrate was transferred to an autosampler vial and vortex mixed for 30 seconds with 10 μ L of ampicillin sodium (internal standard) and 10 μ L of 1.0 M 2-(N-morpholino)ethanesulfonic acid buffer (pH 6.6) before proceeding with the chromatographic analysis. The chromatographic separations were performed at ambient temperature (33°C) on a Luna 5 μ L C18, liquid chromatography column 250 \times 4.6 mm using a 1.3 mL/min flow rate for 11 minutes and 30 μ L injection volume. The peak of interest was detected by UV absorbance at the wavelengths of 304 nm for meropenem and 250 nm for ampicillin. A linear range of 0.5–50 mg/L meropenem (lower limit of detection = 0.5 mg/L) could be quantified with appropriate accuracy and precision. Regression coefficients were > 0.999 for all analytes. The intra- and inter-day accuracy and precision for meropenem quality control samples were conducted. The results were all within the acceptable range of variation and deviation ($< 15\%$).

2.5. Definitions

PK-PD indices included 50% $fT_{>MIC}$ and 100% $fT_{>MIC}$. A 50% $fT_{>MIC}$ was defined as an unbound plasma meropenem concentration maintained above the MIC at the mid-dosing interval ($C_{mid} > MIC$). A 100% $fT_{>MIC}$ was defined as an unbound plasma meropenem concentration maintained above the MIC at the end of a dosing interval ($C_{trough} > MIC$) (Roberts et al., 2014). Cutoff MICs for Enterobacterales, *P. aeruginosa*, and *A. baumannii* recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2021) (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2021) were used as surrogate MICs. Empirical treatment was defined as a meropenem-prescribing indication according to the clinical syndromes and before knowing microbiological data. Targeted treatment was defined as a meropenem-prescribing indication according to the known microbiological result of MDR-GNB. MDR-GNB was defined as the Gram-negatives resistant to at least three classes of antibiotics usually used for their treatment. Clinical outcomes included LOS and 30-day mortality. LOS was defined as the number of days from the first day of meropenem initiation to the discharge date. Furthermore, 30-day mortality was defined as death from any cause occurring within 30 days after meropenem initiation. Patients who were discharged before 30 days were considered alive. Regarding the fact that there is a lack of consensus about the augmented renal clearance (ARC) definition adapted to age-specific glomerular filtration rate (GFR) reference values for pediatric patients (Dhont et al., 2020), ARC was de-

defined as an estimated GFR (eGFR) of ≥ 130 mL/min/1.73 m², which is the most commonly used definition reported in pediatric studies (Rhoney et al., 2021). The eGFR was calculated using the modified Schwartz equation: $eGFR = k \times \text{height/serum creatinine}$, $k = 0.413$ (Schwartz et al., 2009).

2.6. Sample size and statistical analysis

On the basis of a previous study on adults (Dulhunty et al., 2013), the proportion of participants in the EI and IB groups who had plasma beta-lactam concentrations that exceeded the MIC was 82% and 29%, respectively. Using 90% power for a two-sided significance level of 5% and a ratio of 3:1 regarding meropenem is more likely to be prescribed by EI in our institution; 54 participants were enrolled in the EI groups and 18 participants were enrolled in the IB groups.

Data analysis was performed using Stata version 15.1 (Stata-Corp, College Station, Texas). Patient demographic data were summarized using median with interquartile ranges (IQR) for continuous variables and counts with percentages for categorical variables. The primary outcomes (meropenem C_{mid} and C_{trough}) were presented as the geometric means with 95% confidence intervals (CIs) and compared between groups using the two-sample independent *t*-test. Recently, (Yonwises et al., 2021) conducted a population PK study of meropenem in infants and found that ARC was a significant covariate on plasma meropenem concentrations. Therefore, we compared meropenem C_{mid} and C_{trough} between patients with or without ARC in both EI and IB groups. The proportions of patients who achieved targeted PK-PD indices and 30-day mortality were compared between groups using the chi-square test or Fisher's exact test. LOS was compared between groups using the Wilcoxon rank-sum test. All *P*-values reported are two-sided. Statistical significance was defined as $P < 0.05$.

3. Results

3.1. Patient demographics

From November 2020 to September 2021, 72 pediatric patients were enrolled in this study (EI, $n = 54$; IB, $n = 18$). The median age was 12 months (IQR 3–37 months). A total of 70 (97.2%) patients had comorbidities; chronic cardiac disease was the most common (44.4%). All patients in the EI group received meropenem 40 mg/kg/dose (range 38–40) every 8 hours, and all patients in the IB group received meropenem 20 mg/kg/dose (range 20–21) every 8 hours. Meropenem was initially prescribed as empirical treatment for 69 (95.8%) patients and targeted treatment for 3 (4.2%) patients. Of the patients with meropenem empirical treatment (EI, $n = 53$; IB, $n = 16$), 24 patients (EI, $n = 21$; IB, $n = 3$) continued using meropenem as a targeted treatment after known microbiological data. Patient demographics classified according to meropenem administration methods are summarized in Table 1.

3.2. Meropenem plasma concentrations

There were 72 samples of plasma meropenem C_{mid} (EI, $n = 54$; IB = 18) and 69 samples of plasma meropenem C_{trough} (EI, $n = 51$; IB = 18). The geometric mean of unbound plasma meropenem C_{mid} was significantly higher in the EI group compared with the IB group, 17.3 mg/L (95% CI, 13.7–21.8 mg/L) versus 3.4 mg/L (95% CI, 1.7–6.7 mg/L), respectively ($P < 0.001$). The geometric mean of unbound plasma meropenem C_{trough} was significantly higher in the EI group compared with the IB group, 2.3 mg/L (95% CI, 1.6–3.4 mg/L) versus 0.8 mg/L (95% CI, 0.4–1.5 mg/L), respectively ($P = 0.005$) (Figure 1). Regarding ARC status, the geometric mean of unbound plasma meropenem C_{mid} was lower in patients with

ARC than those without ARC in both EI and IB groups (Table 2) but without a statistically significant difference.

3.3. Microbiological data

Of the 72 included patients, Gram-negative bacteria were isolated from 27 (37.5%) (22 from the EI group and five from the IB group) patients with bloodstream infections (Enterobacterales = 8, 29.6%; other GNB = 4, 14.8%), ventilator-associated pneumonia (*A. baumannii* = 4, 14.8%; Enterobacterales = 4, 14.8%; *P. aeruginosa* = 1, 3.7%; other GNB = 2, 7.4%), and other infections (Enterobacterales = 3, 11.1%; other GNB = 1, 3.7%). Among culture-positive patients, 59.1% (13 of 22) in the EI group and 60% (3 of 5) in the IB group were repeated culture 3–7 days after meropenem initiation. The microbiological eradication rate was 53.8% (7 of 13) in the EI group versus 33.3% (1 of 3) in the IB group, $P = 0.54$.

3.4. PK-PD indices achievement

Cutoff MICs of 1, 2, 4, and 8 mg/L recommended by CLSI 2021 and one extra MIC of 16 mg/L were used for PK-PD indices achievement evaluation. For the PK-PD index of 50% $fT_{>MIC}$, the EI group had a higher proportion of patients achieving the target than the IB group in all MIC breakpoints (Figure 2A). For the PK-PD index of 100% $fT_{>MIC}$, the EI group had a higher proportion of patients achieving the target than the IB group only with the MIC < 1 mg/L (71% vs 33%, $P = 0.005$) and MIC < 4 mg/L (41% vs 11%, $P = 0.02$) (Figure 2B).

3.5. Clinical outcomes

The median LOS was 25 days (IQR, 12–46 days) in the EI group versus 29 days (IQR, 10–56 days) in the IB group ($P = 0.94$). There were no patients who developed encephalopathy or seizure during the period they received meropenem in both groups. The 30-day mortality rate was 3.7% (2 of 54) in the EI group versus 16.7% (3 of 18) in the IB group ($P = 0.10$). One fatality case from each group was related to MDR-GNB infection.

4. Discussion

Our study explored the unbound plasma meropenem C_{mid} and C_{trough} in pediatric patients receiving meropenem by EI or IB administration methods. The findings revealed that the EI administration method in line with a higher dose of meropenem resulted in significantly higher unbound plasma meropenem C_{mid} and C_{trough} . Accordingly, the proportion of patients achieving PK-PD indices was also greater. Even with a MIC cutoff of ≤ 2 mg/L (susceptible breakpoint for *P. aeruginosa* and *A. baumannii*), using a usual dose of meropenem of 20 mg/kg given by IB administration method every 8 hours could not achieve a target of 50% $fT_{>MIC}$ in almost 30% of patients.

Meropenem, a carbapenem antibiotic, is a broad-spectrum antibiotic used for the treatment of nosocomial infections caused by MDR-GNB, including Enterobacterales, *P. aeruginosa*, and *A. baumannii*, especially in patients with severe or life-threatening diseases (Zhanet al., 2007). Meropenem requires 40–50% $fT_{>MIC}$ as a PK-PD target to ensure bactericidal activity. However, a target of 100% $fT_{>MIC}$ may be necessary for critically ill patients to ascertain maximal bactericidal activity, minimize the emergence of antimicrobial resistance, and improve clinical outcomes (Abdul-Aziz et al., 2020; Li et al., 2007; Roberts et al., 2010; Tam et al., 2002).

Meropenem pediatric dose recommendation from the package insert is 10–30 mg/kg/dose intravenously every 8 hours to treat

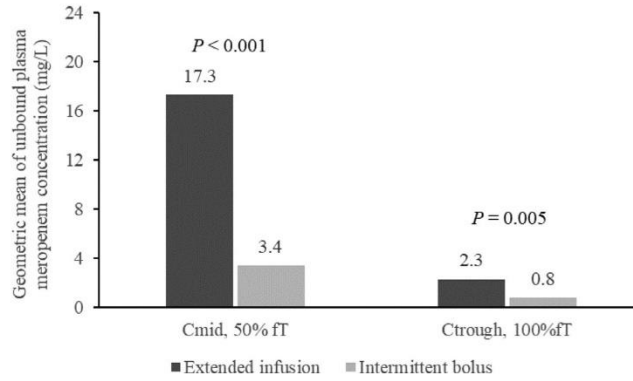


Figure 1. Geometric mean of unbound plasma meropenem concentrations at mid-dosing intervals (C_{mid}, 50% fT) and end-dosing intervals (C_{tough}, 100% fT) between treatment groups.

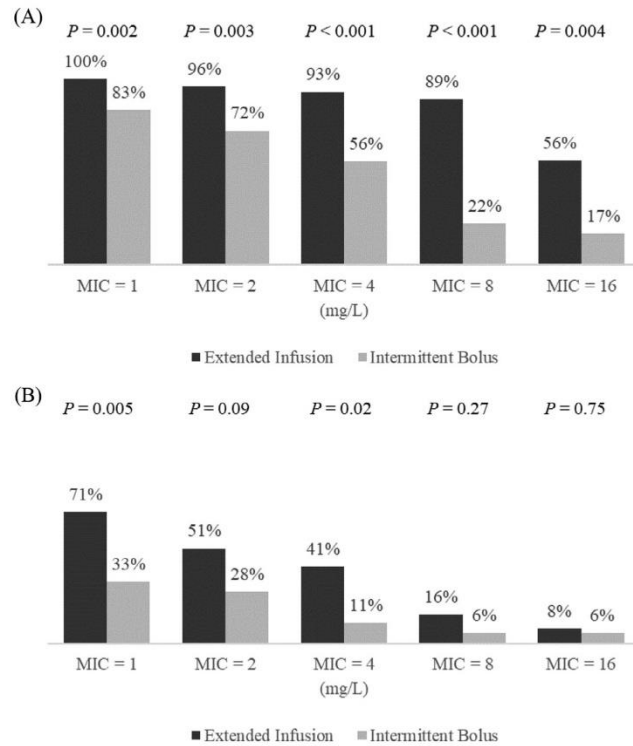


Figure 2. Proportions of patients achieving pharmacokinetic-pharmacodynamic indices by using surrogate MICs: (A) 50% fT-MIC; (B) 100% fT-MIC.

Table 1
Patient demographics classified according to meropenem administration methods.

	Total (N = 72)	Extended infusion (N = 54)	Intermittent bolus (N = 18)	P-value ^a
Age (months)	12 (3–37)	12 (4–36)	11 (3–40)	0.68
Female	40 (55.6)	29 (53.7)	11 (61.1)	0.58
Weight (kg)	7.6 (4.4–14.8)	8.8 (4.8–15.0)	5.2 (3.6–14.2)	0.41
Height (cm)	68.0 (54.8–97.0)	69.8 (56.3–92.3)	60.5 (53.5–99.0)	0.41
BMI for age and sex (z-scores)				
Normal (-2SD to +2SD)	41 (56.9)	33 (61.1)	8 (44.4)	0.22
Underweight (< -2SD)	22 (30.6)	15 (27.8)	7 (38.9)	0.38
Overweight (> +2SD)	9 (12.5)	6 (11.1)	3 (16.7)	0.68
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)	123.1 (94.1–159.2)	127.9 (99.7–161.9)	119.0 (86.8–157.4)	0.79
Received vasopressors/inotropes	42 (58.3)	30 (55.6)	12 (66.7)	0.41
Patients with ARC	33 (45.8)	26 (48.1)	7 (38.9)	0.50
Patients with ARC received vasopressors/inotropes	13 (18.1)	9 (16.7)	4 (22.2)	0.73
Meropenem indication				
Sepsis/CRBSI/CLABSI	55 (76.4)	41 (75.9)	14 (77.8)	0.87
Ventilator-associated pneumonia	11 (15.3)	10 (18.5)	1 (5.6)	0.27
Others ^b	6 (8.3)	3 (5.6)	3 (16.7)	0.16
Overall meropenem duration (day)	11 (7–16)	12 (7–16)	11 (8–16)	0.89
Co-morbidity ^c	70 (97.2)	52 (96.3)	18 (100)	0.41
Chronic cardiac disease	32 (44.4)	18 (33.3)	14 (77.8)	<0.01
Receiving immunosuppressive agent	9 (12.5)	8 (14.8)	1 (5.6)	0.43
Malignancy	8 (11.1)	8 (14.8)	0	0.19
Chronic liver disease	5 (6.9)	5 (9.3)	0	0.32
Others	22 (30.6)	18 (33.3)	4 (22.2)	0.56
Received concomitant anti-GNB antibiotics	29 (40.3)	23 (42.6)	6 (33.3)	0.49
Colistin	12 (16.7)	9 (16.7)	3 (16.7)	0.99
Amikacin	11 (15.3)	9 (16.7)	2 (11.1)	0.72
Sulbactam	7 (9.7)	5 (9.3)	2 (11.1)	0.99
Cefazidime	6 (8.3)	5 (9.3)	1 (5.6)	0.99
Others	8 (11.1)	8 (14.8)	0	0.19

Data are shown as median (IQR) or n (%).

^a P-value of median test for median; Pearson's chi-square test or Fisher's exact test for proportions.

^b Others included skin and soft-tissue infection, urinary tract infection, and intra-abdominal infection.

^c Some patients have more than one comorbidity. ARC = augmented renal clearance (eGFR \geq 130 mL/min/1.73 m²); BMI = body mass index; CLABSI = central line-associated bloodstream infection; CRBSI = catheter-related bloodstream infection; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GNB = Gram-negative bacteria; SD = standard deviation.

Table 2
Comparisons of unbound plasma meropenem concentrations classified by patients without and with augmented renal clearance.

	Patients without ARC GM (95% CI)	Patients with ARC GM (95% CI)	P-value ^a
EI	N = 28	N = 26	
C _{mid} (mg/L)	19.9 (13.5–29.5)	14.8 (11.4–19.1)	0.20
C _{rough} (mg/L)	3.5 (2.0–6.1)	1.6 (1.0–2.6)	0.04
IB	N = 11	N = 7	
C _{mid} (mg/L)	4.9 (2.6–9.2)	1.9 (0.4–9.6)	0.14
C _{rough} (mg/L)	0.8 (0.4–1.6)	0.9 (0.2–4.2)	0.85

Data are shown as geometric mean (95% CI).

^a P-value of two-sample independent t-test. ARC = augmented renal clearance (eGFR \geq 130 mL/min/1.73 m²); CI = confidence interval; C_{mid} = unbound plasma meropenem concentrations at mid-dosing intervals; C_{rough} = unbound plasma meropenem concentrations at end-dosing intervals; EI = extended infusion; GM = geometric mean; IB = intermittent bolus.

nonmeningitis diseases (United States Food and Drug Administration, 2016). However, treatment guidelines for MDR-GNB in children suggest higher doses (Hsu and Tamma, 2014). For MDR-GNB with meropenem MICs of \leq 2 mg/L, a meropenem dose of 40 mg/kg/dose intravenously every 8 hours is recommended. For MDR-GNB with meropenem MICs of 4–8 mg/L, the 3-hour EI strategy of meropenem 40 mg/kg/dose should be applied to achieve the PK-PD target. Meropenem should also be prescribed in combination with other anti-GNB antibiotics to treat carbapenem-nonsusceptible strains (MICs breakpoint of $>$ 1 mg/L for Enterobacterales; MIC breakpoint of $>$ 2 mg/L for *P. aeruginosa* and *A. baumannii*). Meropenem might not be effective for treating MDR-GNB with meropenem MICs of $>$ 8 mg/L.

A population PK study in children showed that the PTA for achieving 50% $fT_{>MIC}$ was only 50% using a meropenem dose of 20 mg/kg IB every 8 hours when the meropenem MIC was 2 mg/L. However, the PTA was improved to 80% by using a meropenem dose of 40 mg/kg administered by the EI method every 8 hours (Ohata et al., 2011). The current study revealed the same direction but with a higher proportion of patients achieving the PK-PD target (Figure 2A). For a stricter PK-PD target of 80% $fT_{>MIC}$ when meropenem MIC is 2 mg/L, the PTA of using a meropenem dose of 20 mg/kg IB every 8 hours was only 16%. The PTA was improved to 68.6% by using a meropenem dose of 40 mg/kg 4-hour infusion every 8 hours (Cies et al., 2017). The proportion of our patients achieving 100% $fT_{>MIC}$ when meropenem MIC is 2 mg/L was low as 28% in the IB group and 51% in the EI group (Figure 2B), similar to Cies et al. results. A higher dose of meropenem, such as 160 mg/kg/day administered by continuous infusion, should be considered to improve a PTA for 80%–100% $fT_{>MIC}$, especially in severely critically ill patients (Cies et al., 2017; Cojutti et al., 2015).

Several pathophysiological changes occur during critical illnesses such as sepsis and septic shock. These conditions frequently result in increased volume of distribution and occurrence of ARC, especially in the first few days, and cause insufficient hydrophilic antibiotic concentrations, including meropenem (Avedissian et al., 2017; Blot et al., 2014; Gonçalves-Pereira and Póvoa, 2011; Roberts and Lipman, 2009; Udy et al., 2013). A population PK study in critically ill infants found that eGFR was a significant covariate that impacts the clearance of meropenem; infants with ARC had lower plasma meropenem levels (Yonwises et al., 2021). Our study findings also showed a similar trend. Patients with ARC had lower plasma meropenem concentrations than those without ARC, although it was not a statistically significant difference.

Therefore, besides meropenem dose reduction in patients with impaired kidney function recommended in the package insert, a higher dose should be recommended in patients with ARC. However, there is a lack of consensus about ARC thresholds adapted to age-specific GFR reference values for the pediatric population (Dhont et al., *Pediatr Nephrol* 2020). Therefore, we selected the most commonly used definition reported in pediatric studies, 130 ml/min/1.73 m² (Rhoney et al., *Pharmacotherapy* 2021).

In critically ill patients, multiple factors that may influence PK parameters are frequently present at the same time, making the prediction of appropriate antibiotic concentrations extremely difficult. Simultaneously, MDR-GNB has been developing carbapenem resistance over time. Therefore, meropenem TDM should be used to facilitate individualized patient care. In addition, the benefit of TDM-based dose adaptation of beta-lactam antibiotics was proved in adult RCT studies (De Waele et al., 2014; Sime et al., 2015). Therefore, meropenem TDM should also be implemented in critically ill pediatric patients.

Although many studies reported that prolonged infusion (extended or continuous infusion) of meropenem could improve the PK-PD target achievement compared with IB (Cies et al., 2017; Ohata et al., 2011; Zhou et al., 2021), the clinical outcomes among different administration methods remain controversial. However, some studies from both adults and children demonstrated a potential benefit of prolonged infusion on patient treatment outcomes. In adults, meta-analyses showed that prolonged infusion of beta-lactams was associated with a greater clinical improvement and lower mortality (Roberts et al., 2016; Vardakas et al., 2018). In pediatric patients, one RCT explored the clinical outcomes using prolonged infusion versus IB administration of meropenem to treat neonates with Gram-negative late-onset sepsis. It was found that prolonged infusion was associated with more significant clinical improvement, microbiologic eradication, lower mortality, and shorter duration of respiratory support (Shabaan et al., 2017). The current study showed a lower 30-day mortality rate using a higher dose of meropenem with EI administration but without a statistically significant difference (3.7% in the EI group versus 16.7% in the IB group [$P = 0.1$]). This nonstatistically significant result was probably because of the lack of the necessary power to evaluate clinical outcomes as they are not the study's primary outcome.

This study had several strengths. First, a validated plasma meropenem determination method was established successfully and will soon be implemented into clinical practice. Second, the study's findings underscored that even with susceptible pathogens, plasma meropenem levels potentially be subtherapeutic. Third, the results also confirmed that critically ill pediatric patients with increased renal function were more likely to have lower plasma meropenem levels. Finally, without a TDM approach, it is possible that PK-PD indices will not be obtained.

There were a number of limitations to this study. First, data comparing plasma meropenem levels using the same dose of meropenem given by EI versus IB methods were not available. Therefore, the direct effect of the different administration methods on drug levels could not be demonstrated. Second, the individualized PK-PD indices achievement could not be made owing to the unavailable MIC data of the individuals. Performing the MIC testing in line with TDM should be encouraged to ensure adequate drug exposure. Third, the study was designed to examine meropenem levels using various administration methods in a natural clinical setting. Thus, the benefit of EI on clinical outcomes was an exploratory analysis with insufficient power to detect any difference between different administration methods. A comparative study with a larger number of study participants is required.

In conclusion, a meropenem dose of 20 mg/kg/dose given intravenously every 8 hours by IB should not be used in critically ill children even if they are not suspected of having a central nervous

system infection regarding potential subtherapeutic levels. A high dose of meropenem of 40 mg/kg/dose given intravenously every 8 hours by EI could cover resistant organisms with the MICs of ≤ 8 mg/L. TDM should also be performed to ensure meropenem dose optimization.

Declaration of competing interests

The authors have no competing interests to declare.

Funding

This research was supported by the internal grant of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Research Unit, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

Ethical approval

This study was approved by the Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University (IRB no. 417/63).

Acknowledgments

The authors would like to thank pediatric infectious diseases fellows, physicians, and nurses from all pediatric wards at the King Chulalongkorn Memorial Hospital for their support.

Author Contributions

PM: conception and design of the study (led), acquisition of data (led), analysis and interpretation of the data (supported), drafting the article (led), revising the article (supported), final approval of the version to be submitted (supported).

WY: acquisition of data (supported), revising the article (supported), final approval of the version to be submitted (supported).

SA: conception and design of the study (supported), revising the article (supported), final approval of the version to be submitted (supported).

JS: analysis and interpretation of the data (led), drafting the article (supported), revising the article (supported), final approval of the version to be submitted (supported).

WT: conception and design of the study (supported), revising the article (supported), final approval of the version to be submitted (supported).

NW: conception and design of the study (led), acquisition of data (supported), analysis and interpretation of the data (supported), drafting the article (led), revising the article (led), final approval of the version to be submitted (led).

References

- Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper. *Intensive Care Med* 2020;46:1127–53.
- Avedissian SN, Bradley E, Zhang D, Bradley JS, Nazer LH, Tran TM, et al. Augmented renal clearance using population-based pharmacokinetic modeling in critically ill pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18:e388–94.
- Bassetti M, Peghin M, Vena A, Giacobbe DR. Treatment of infections due to MDR Gram-negative bacteria. *Front Med (Lausanne)* 2019;6:74.
- Blot SL, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient—concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;77:3–11.
- Briscoe SE, McWhinney BC, Lipman J, Roberts JA, Ungerer JP. A method for determining the free (unbound) concentration of ten beta-lactam antibiotics in human plasma using high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012;907:178–84.
- Chongcharoenyanon T, Wacharachaisurapol N, Anugulruengkitt S, Maimongkol P, Anunsittichai O, Sophonphan J, et al. Comparison of piperacillin plasma concentrations in a prospective randomised trial of extended infusion versus intermittent bolus of piperacillin/tazobactam in paediatric patients. *Int J Infect Dis* 2021;108:102–8.

- Cies JJ, Moore 2nd WS, Enache A, Chopra A. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of meropenem in critically ill young children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017;22:276–85.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 31st ed. Pennsylvania: CLSI; 2021. CLSI supplement M100.
- Cojutti P, Maximova N, Pea F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous-infusion meropenem in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5535–41.
- De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2014;40:380–7.
- de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR, Eckmanns T, et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection* 2016;44:395–439.
- Dhont E, Van Der Heggen T, De Jaeger A, Vande Walle J, De Paep P, De Cock PA. Augmented renal clearance in pediatric intensive care: are we undertreating our sickest patients? *Pediatr Nephrol* 2020;35:25–39.
- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56:236–44.
- Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care* 2011;15:R206.
- Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis* 2014;58:1439–48.
- Jaruratanasirikul S, Limapichat T, Jullangkoon M, Aeinlang N, Ingviya N, Wongpoowarak W. Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with febrile neutropenia and bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:231–6.
- Kongthavonakul K, Luckstiri A, Eakamankul S, Roongjang S, Issarangoon Na Ayuthaya S, Oberdorfer P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in children with severe infection. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48:151–7.
- Kumar A. Early antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:336–44.
- Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1725–30.
- Mabilat C, Gros MF, Nicolau D, Mouton JW, Textoris J, Roberts JA, et al. Diagnostic and medical needs for therapeutic drug monitoring of antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:791–7.
- Muller AE, Huttner B, Huttner A. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams and other antibiotics in the intensive care unit: which agents, which patients and which infections? *Drugs* 2018;78:439–51.
- Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis* 2008;47(Suppl. 1):S32–40.
- Ohata Y, Tomita Y, Nakayama M, Kozuki T, Sunakawa K, Tanigawara Y. Optimal dosage regimen of meropenem for pediatric patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations. *Drug Metab Pharmacokinet* 2011;26:523–31.
- Rhoney DH, Metzger SA, Nelson NR. Scoping review of augmented renal clearance in critically ill pediatric patients. *Pharmacotherapy* 2021;41:851–63.
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus intermittent β -lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:681–91.
- Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37:840–51 quiz 59.
- Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014;58:1072–83.
- Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:332–9.
- Schoenenberger-Arnaiz JA, Ahmad-Diaz F, Miralbes-Torner M, Aragones-Eroles A, Cano-Marron M, Palomar-Martinez M. Usefulness of therapeutic drug monitoring of piperacillin and meropenem in routine clinical practice: a prospective cohort study in critically ill patients. *Eur J Hosp Pharm* 2020;27:e30–e35.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:679–87.
- Shabaan AE, Nour I, Elsayed Eldeglia H, Nasef N, Shouman B, Abdel-Hady H. Conventional versus prolonged infusion of meropenem in neonates with Gram-negative late-onset sepsis: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:358–63.
- Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, et al. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2369–75.
- Taconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl. 1):1–55.
- Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Rybak MJ, Drusano GL. Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:425–8.
- Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med* 2013;39:2070–82.
- Ulldemolins M, Soy D, Llauro-Serra M, Vaquer S, Castro P, Rodríguez AH, et al. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5520–5528.
- United States Food and Drug Administration. Merrem IV, 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/050706s037lbl.pdf. (accessed 1 February 2022).
- Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 2018;18:108–20.
- Yonwises W, Wacharachaisurapol N, Anugluengkitt S, Maimongkol P, Treypaprasert W. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill infant patients. *Int J Infect Dis* 2021;111:58–64.
- Yu Z, Pang X, Wu X, Shan C, Jiang S. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2018;13.
- Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007;67:1027–52.
- Zhou P, Zhang Y, Wang Z, Ying Y, Xing Y, Tong X, et al. Extended or continuous infusion of carbapenems in children with severe infections: a systematic review and narrative synthesis. *Antibiotics (Basel)* 2021;10.

III. ผลงานตีพิมพ์บทความวิจัยอื่นๆที่ใช้วิธีการตรวจวัดระดับยา meropenem ที่พัฒนาขึ้นมาจากการศึกษาวิจัยนี้

International Journal of Infectious Diseases 111 (2021) 58–64



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill infant patients [☆]



Wanlika Yonwises ^a, Noppadol Wacharachaisurapol ^b, Suvaporn Anugulruengkitt ^{c,d}, Passara Maimongkol ^b, Wanchai Treyaprasert ^{a,*}

^aDepartment of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

^bClinical Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Research Unit, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

^cDivision of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

^dCenter of Excellence for Pediatric Infectious Diseases and Vaccines, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

ARTICLE INFO

Article history:
Received 6 July 2021
Revised 8 August 2021
Accepted 12 August 2021

Keywords:
Meropenem
Population pharmacokinetics
Critically ill
Infants

ABSTRACT

Background: Population pharmacokinetic analysis in critically ill infants remains a challenge for lack of information.

Objectives: To determine the population pharmacokinetic parameters of meropenem and evaluate the covariates affecting population pharmacokinetic parameters.

Methods: A prospective study was conducted on 35 patients. A total of 160 blood samples were collected and determined free of drug concentrations of meropenem. Population pharmacokinetic data were analyzed using NONMEM software. Internal validation methods, including bootstrapping and prediction-corrected visual predictive checks, were applied to evaluate the robustness and predictive power of the final model.

Results: A one-compartment model with first-order elimination showed the best fit to the data.

The typical clearance (CL) values and volume of distribution (V_d) were 1.33 L/h and 2.27 L, respectively. Weight and creatinine clearance were influential covariates for CL, while weight was a significant covariate for V_d of meropenem. The model evaluation results suggested robustness and good predictability of the final model. The standard dosage regimens of meropenem achieved 40% $fT_{>MIC}$ but not enough if a more aggressive target of 80% $fT_{>MIC}$ at MIC value of $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ is desired.

Conclusions: This population pharmacokinetic model could be used for suggesting individualized meropenem dosage regimens in critically ill infants.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introduction

The development of infections in critically ill patients is a dramatic problem since mortality and morbidity rates remain high. Antimicrobial therapy may not always be practical because pathophysiological changes associated with the course of the disease and treatment interventions may often alter drug pharmacokinetics (PK) (Mattioli et al., 2016). Moreover, the intrinsic physicochemical properties of hydrophilic antimicrobials such as meropenem

have to be considered at a much higher risk of inter-individual PK variations (Pea et al., 2005).

Meropenem is commonly administered for the treatment of severe infections in critically ill patients. Meropenem has a time-dependent bacterial killing characteristic, which means the free-drug concentration above the minimum inhibitory concentration (MIC) at least 40% of the time of the dosing interval (40% $fT_{>MIC}$) is associated with optimal activity (Braune et al., 2018). Understanding the PK of meropenem in the specific population is vital for establishing an effective dosage regimen. Previous studies also suggest that the PK of meropenem in critically ill patients differs from healthy volunteers (Binder et al., 2013, Cies et al., 2017). Pathophysiological changes in critically ill patients have a profound effect on both volume of distribution (V_d) and clear-

[☆] Running title: Meropenem Population PK in Infants

* Corresponding author: Wanchai Treyaprasert, Ph.D., Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, 254 Phayathai Road, Pathumwan, Bangkok, Thailand, 10330. Telephone: +66 2218 8408
E-mail address: twanchai@chula.ac.th (W. Treyaprasert).

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.031>

1201-9712/© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

ance (CL) of meropenem (Blot et al., 2014). Thus, developing a meropenem population PK model in critically ill patients may be considered a rational approach to optimize individual dosing regimens (Crandon et al., 2011, Wang et al., 2020). Data from the development population PK of meropenem in critically ill infants are limited (Cies et al., 2017, Kongthavonsakul et al., 2016, Wang et al., 2020). To our knowledge, a population PK analysis in critically ill infants has never been reported.

Considering the high PK variability in critically ill patients and the lack of population PK information on meropenem in such patients, a population PK model of meropenem in Thai critically ill infants were performed in this study. This study aimed to determine the population PK parameters of meropenem and evaluate the covariates affecting population PK parameters in critically ill infants.

Materials and Methods

Patients and data collection

A prospective, open-label, population pharmacokinetic study was conducted in the pediatric intensive care unit between February 2020 and February 2021 at King Chulalongkorn Memorial Hospital, a tertiary care teaching hospital in Thailand. This protocol was approved by the Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University (IRB no. 565/62). It was given the Thai Clinical Trials Registry, registration number TCTR20191106001 (<https://www.thaiclinicaltrials.org>). Written informed consent was obtained from the parents of the infants before participating in the study.

The inclusion criteria were aged one month to two years, receiving meropenem therapy and admitted to the pediatric intensive care unit (PICU); for patients admitted outside the PICU their criteria were as follows: (i) diagnosed with sepsis or septic shock (ii) had quick SOFA scores ≥ 2 (Schlapbach et al., 2018) (iii) receiving the vasopressor drug, and (iv) using invasive mechanical ventilation. Patients were excluded from the study if they met one of the following criteria: (i) known or suspected hypersensitivity to meropenem (ii) weight $< 3,000$ g (iii) preterm birth history (iv) estimated creatinine clearance (CL_{CR}) < 50 mL/min/1.73 m² (v) receiving renal replacement therapy or kidney transplant (vi) receiving extracorporeal membrane oxygenation and (vii) receiving co-administration of valproic acid, probenecid, and ceftriaxone.

Data collection from critically ill infants included patient demographic characteristics (gender, age, weight, and height), diagnosis, comorbidities, the dosage of meropenem, concomitant medications (e.g., inotropic drug and diuretic drug), biochemistry (e.g., serum creatinine), presence of invasive mechanical ventilation and other factors.

Dosing regimen and blood sampling

Meropenem (Mapenem™; Siam Pharmaceutical Co., Ltd., Bangkok, Thailand) was administered as an intravenous infusion over 1 or 3 h at 20–40 mg/kg/dose every 8 h. Blood samples were collected at a steady-state after administration of the second dose of meropenem.

Blood samples were drawn from a central venous catheter at 1 (1-h infusion regimen only), 2, 3 (3-h infusion regimen only), 4, 6, and 8 h post-dose, resulting in a total of five blood samples per patient. All blood samples were collected into heparinized tubes and centrifuged at 4,000 rpm for ten minutes. The serum was separated and stored at -80 °C until analysis.

Meropenem concentration determination

The free drug concentrations of meropenem were quantified using a validated high-performance liquid chromatography with ultraviolet (HPLC-UV) detector (Shimadzu, Kyoto, Japan) (Briscoe et al., 2012) at the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University. The chromatographic separation was performed with a Luna 5 μ m C18, LC Column 250 \times 4.6 mm (Phenomenex, California, United States of America). The UV detection of standard and internal standard were performed at 304 nm and 250 nm, respectively; 400 μ L of the plasma samples was subjected to ultrafiltration using an Amicon Ultra-0.5 mL centrifugal filter device with 30,000 molecular weight cut-offs (Millipore, Cork, Ireland). The device was centrifuged for 30 min at 15,600 \times g. An aliquot (200 L) of the ultrafiltrate was then transferred to an autosampler vial and vortex mixed for 30 s with 10 μ L of ampicillin sodium and 10 μ L of 1.0 M MES buffer (pH 6.6) before proceeding with the chromatographic analysis. The standard curve for the meropenem bioassay ranged from 0.5 to 50 μ g/mL, and the regression coefficients (r^2) were 0.999. The assays' accuracy and precision were evaluated by calculating the lower limit of quantification (LLOQ) using quality control samples at low, medium, and high concentrations of the calibration ranges. All results met the bioanalysis acceptance criteria of the US Food and Drugs Administration.

Population PK analysis

The population PK of meropenem was analyzed by non-linear mixed-effect modeling using NONMEM version 7.4.3 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA). The NONMEM runs were executed with PDX-Pop version 5.2.1 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA). The usual first-order conditional estimation with interaction (FOCE-I) method was used throughout. One- and two-compartment models with first-order elimination were evaluated as the base structural model. The interindividual variability in the PK parameters was evaluated using additive, proportional, and exponential error models. Additive, proportional, exponential, and combined proportional and additive error models were used to access the residual variability.

Model discrimination was performed by the objective function value (OFV) and the Akaike information criterion (AIC).

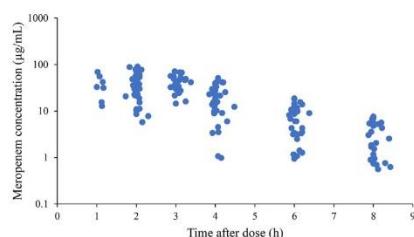
Covariate analysis was performed after the selection of the base model. For covariate screening, potential covariates were selected based on physiological plausibility and prior knowledge. The influence of each covariate was first screened using a scatterplot of a parameter versus covariates. Subsequently, direct covariate testing was conducted using the stepwise method to establish the full and final model.

The covariates considered for testing included sex, age, body weight (WT), CL_{CR} estimated with the Bedside Schwartz equation (Schwartz and Work, 2009), use of mechanical ventilation, use of vasoactive medications, sepsis or septic shock, and congestive heart failure. The continuous covariates (such as age, WT, and CL_{CR}) were centered on their median values and were tested via linear, power, and exponential models. The categorical covariates (such as sex, use of mechanical ventilation, use of vasoactive medications, sepsis or septic shock, and congestive heart failure) were also examined with linear, proportional, power, and exponential models. During the covariate model-building process, stepwise forward inclusion and backward elimination approaches were employed. Reductions in the OFV of at least 3.84 ($p < 0.05$) and of greater than 6.64 ($p < 0.01$) were required for a covariate to be considered significant in the forward inclusion and backward elimination steps, respectively.

Table 1
Demographic characteristics of the study patients.

Characteristics	Value ^a
Female (%)	19 (54.29)
Age (months)	7.53 (1.13–22.50)
Weight (kg)	5.70 (3.00–15.02)
Creatinine clearance (mL/min/1.73 m ²)	112.43 (63.54–239.20)
Sepsis or septic shock (%)	16 (45.71)
Congestive heart failure (%)	4 (11.76)
The use of vasoactive medications (%)	17 (48.57)
The use mechanical ventilation (%)	19 (54.29)

^a Data are expressed as median (interquartile range) or n(%).

**Figure 1.** Meropenem concentrations (unbound) of critically ill infant patients.

Model Evaluation

Visual evaluation methods (goodness-of-fit plots) were applied to evaluate the performance of both the base and final models. The precision of the parameter estimates was expressed as relative standard error (RSE, %) and confidence intervals (CI). The RSE were directly computed by NONMEM, and a value $< 30\%$ for fixed effects and $< 50\%$ for random effects were considered acceptable (Alvarez et al., 2021). A nonparametric bootstrap method was used to verify the robustness of standard approximations for parameter uncertainty of the final model. One thousand bootstrap data sets were generated by resampling from the original data set. Median parameter values and the 2.5th–97.5th percentile from bootstrap estimates were compared with the final model estimates. A prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) was also performed by simulating 1,000 patients to evaluate the predictive performance of the final model. Visual checks were performed by overlaying the observed data points with the 95%CI of the simulated 5th, 50th, and 95th percentile curves.

Results

Patient characteristics and clinical data

A total of 35 critically ill infant patients (16 males and 19 females) were included in the study. Of these patients, the median age was 7.53 months (range 1.13–22.50 months), median WT was 5.70 kg (range 3.00–15.02 kg), and the median CL_{CR} was 112.43 mL/min/1.73 m² (range 63.54–239.20 mL/min/1.73 m²). Seventeen patients (48.57%) received vasoactive medications, and 19 patients (54.29%) received mechanical ventilation. The demographics of patients are shown in Table 1.

Population PK model

The free meropenem concentration-time profile is shown in Figure 1. A one-compartment model best described the data with first-order elimination as demonstrated by an OFV of 776.767 and AIC of 788.767 versus an OFV of 815.672 and AIC of 835.672 for the

Table 2
Summary of the covariate models development.

Process	OFV	Δ OFV ^a
Stepwise forward addition		
Structure model		
WT impact on CL	731.677	-23.918
WT impact on V _d	755.595	-21.172
CL _{CR} impact on CL	713.392	-18.285
VEN impact on CL	709.079	-4.313
Stepwise backward elimination		
Full model		
WT impact on CL	759.190	+45.798
WT impact on V _d	740.560	+27.168
CL _{CR} impact on CL	731.677	+18.285

^a Δ OFV represents changed value of OFV in the model compared with the value in the model with addition or elimination of covariate.

comparison between a one-compartment and two-compartment model, respectively. Interindividual variability was modeled using an exponential model. Residual variability was described with a combined proportional and additive error model.

Gender (SEX), age, WT, CL_{CR}, sepsis or septic shock (SEPSK), congestive heart failure (CHF), vasoactive medications (VASD), and mechanical ventilation (VEN) were selected as candidates for the covariate to use in the covariate model. The examined covariates, SEX, SEPSK, CHF, and VASD, did not show significant covariate effects ($p > 0.05$) on any of the PK parameters. When age and WT were incorporated into the basic model for each PK parameter, all of them markedly improved the fit (decrease of OFV greater than 3.84, $p < 0.05$). Because of the high collinearity ($r = 0.733$) between age and WT, only WT that produced the most significant decrease of OFV was added on each of the PK parameters to avoid a collinearity effect (Du et al., 2006).

The resultant full model included CL_{CR}, WT, and VEN as covariates for CL, WT for V_d. During the backward elimination process to find the final model, it was found that VEN could be excluded from the full model without causing a significant increase of the OFV (4.313, $p > 0.01$). The model building process is summarized in Table 2.

The population parameter estimates of the final model for CL and V_d were 1.33 L/h and 2.27 L, respectively. The effect of covariates on meropenem CL and V_d were included as shown in equations (1) and (2).

$$CL = 1.33 \times \exp(0.126 \times (WT - 5.70)) + 0.0085 \times (CL_{CR} - 112.43) \quad (1)$$

$$V_d = 2.27 \times \exp(0.139 \times (WT - 5.70)) \quad (2)$$

Where CL is clearance (L/h), V_d is the value of the volume of distribution (L). In the formula, WT and CL_{CR} represent body weight and creatinine clearance, respectively.

After incorporating significant covariates in the final model, interindividual variability concerning the basic model was reduced from 59.2% to 28.95% as CV for CL and from 48.6% to 28.02% as CV for V_d, respectively.

Model evaluation

Model diagnostics showed acceptable goodness-of-fit for the final model of meropenem.

It was observed that the scatterplots of PRED and IPRED versus observed concentration symmetric, distributed around the identity line (Figure 2A and B). Besides, the scatterplot of the population predicted concentration (PRED) and time after dose versus conditional weighted residuals (CWRES), demonstrated a good distribution of the point around the zero lines. Most of the points were within the range of -2 and 2, indicating that the model was significantly well fitted (Figure 2C and D). Bootstrap analysis was per-

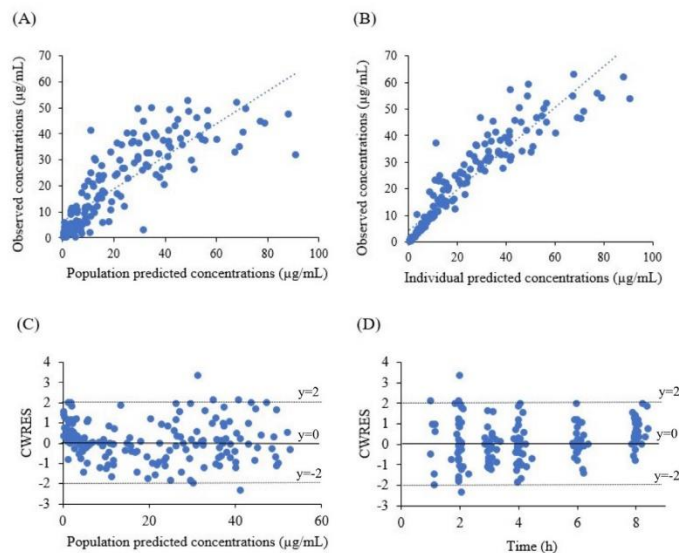


Figure 2. The goodness-of-fit plots of the final model. (A) observed versus population predicted concentrations; (B) observed versus individual predicted concentrations; (C) conditional weighted residuals (CWRES) versus population predicted concentrations; (D) conditional weighted residuals (CWRES) versus time.

Table 3
Population PK parameter estimates of base model, final model, and bootstrap analysis.

Parameters	Base model Estimate (RSE, %), 95% CI	Final model Estimate (RSE, %), 95% CI	Bootstrap Median (Range ^a)
CL (L/hr)	1.47 (10.7), 1.16–1.78	1.33 (6.69), 1.16–1.50	1.33 (1.16–1.52)
V _d (L)	2.58 (9.61), 2.09–3.07	2.27 (7.93), 1.92–2.62	2.28 (1.93–2.67)
$\theta_{WT, CL}$	-	0.126 (14.7), 0.0850–0.167	0.121 (0.0577–0.162)
$\theta_{CLR, CL}$	-	0.00850 (16.6), 0.00458–0.0124	0.00867 (0.00442–0.0132)
$\theta_{WT, Vd}$	-	0.139 (23.5), 0.0990–0.179	0.141 (0.0999–0.196)
Interindividual variability			
CL (CV, %)	59.2, (24.0), 43.13–71.83	28.95, (36.4), 15.49–37.95	27.62 (16.46–38.47)
V _d (CV, %)	48.6, (31.9), 29.77–61.89	28.02, (41.0), 12.41–37.68	31.30 (12.00–37.82)
Residual variability			
proportional (CV, %)	27.13, (23.4), 20.07–32.71	28.0, (23.1), 20.71–33.76	27.97 (20.88–34.64)
additive (µg/mL)	0.474, (38.3), 0.237–0.628	0.463, (35.0), 0.259–0.601	0.457 (0.0985–0.834)

CL, clearance; V_d, volume of distribution; WT, weight;
CL_{CR}, creatinine clearance (mL/min/1.73 m²); CV, coefficient of variation;
RSE, relative standard error; CI, confident interval
^a (2.5th–97.5th percentiles) of 1,000 bootstrap.

formed to assess the accuracy and robustness of the estimation parameters from the final model. The 1,000 bootstrap data set was generated by resampling with a success rate of 99.9%. The result of the bootstrap analysis is shown in Table 3. The median values of parameter estimates from the bootstrap were close to the population estimates in the final model. The significance of covari-

ates was further verified by the results showing that all parameters' 95% CI did not include null. The symmetric 95% CI of the final model was also consistent with the 2.5th–97.5th percentile of bootstrap estimates, indicating the accuracy and robustness of the proposed model. The result of the pcVPC is shown in Figure 3. As seen in

Table 4
Dosage regimens and % $fT_{>MIC}$ for meropenem in critically ill patients in this study.

Weight- based dosing q 8 h (mg per dose)	% $fT_{>MIC}$									
	MIC 1 ($\mu\text{g/mL}$)		MIC 2 ($\mu\text{g/mL}$)		MIC 4 ($\mu\text{g/mL}$)		MIC 8 ($\mu\text{g/mL}$)		MIC 16 ($\mu\text{g/mL}$)	
	Infuse (h)		Infuse (h)		Infuse (h)		Infuse (h)		Infuse (h)	
	1	3	1	3	1	3	1	3	1	3
60	77	86	61	69	46	50	28	21	9	0
90	85	94	70	79	55	61	38	40	21	0
100	88	96	73	82	57	65	41	45	24	0
120	91	100	77	86	61	69	46	50	28	21
150	96	100	81	90	67	74	51	57	35	33
160	98	100	83	92	68	75	52	58	36	36
200	100	100	88	96	73	82	57	65	41	45
240	100	100	91	100	77	86	61	69	46	50
300	100	100	96	100	81	90	67	74	51	57
320	100	100	98	100	83	92	68	75	52	58
360	100	100	100	100	85	94	70	79	55	61
400	100	100	100	100	88	96	73	82	57	65
450	100	100	100	100	90	99	75	84	60	67
480	100	100	100	100	91	100	77	86	61	69
600	100	100	100	100	96	100	81	90	67	74

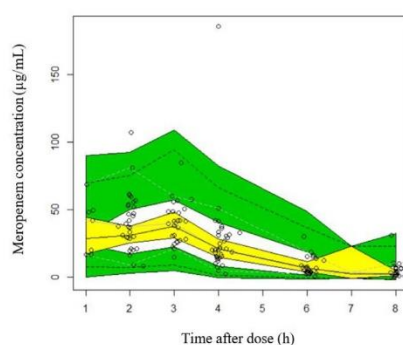


Figure 3. Prediction-corrected visual predictive check ($n = 1,000$ simulations) of the final model. The solid lines represent the 5th, 50th, and 95th percentiles of the observed concentrations; the 3 shaded areas represent the 90% confidence intervals for corresponding percentiles.

Figure 3, less than 10% (5.23%) of observed data points fall outside a 90% prediction interval.

It was demonstrated that the model and parameter estimates adequately described the observed data. Furthermore, the pcVPC with the final covariate model confirmed the model's goodness-of-fit to the observed data.

The calculated results of % $fT_{>MIC}$ for meropenem in critically ill infants were conducted. The prediction of % $fT_{>MIC}$ for various meropenem regimens against the MICs of 1 $\mu\text{g/mL}$, 2 $\mu\text{g/mL}$, 4 $\mu\text{g/mL}$, 8 $\mu\text{g/mL}$, and 16 $\mu\text{g/mL}$ are shown in Table 4.

Discussion

In the present study, a one-compartment PK model with first-order elimination was appropriate to describe PK data, consistent with previous studies (Bradley et al., 2008, Germovsek et al., 2018, Smith et al., 2011, van den Anker et al., 2009). In the final model, CL of meropenem was influenced by CL_{CR} and WT. The most significant covariate of meropenem apparent CL was CL_{CR} . This finding is consistent with previous studies (Du et al., 2006, Parker et al., 1995, Wang et al., 2020). The explanation is that

meropenem is a hydrophilic drug and is eliminated by glomerular filtration (Nicolau, 2008). The effect of altered kidney function on meropenem plasma concentration is demonstrated from the simulation (Figure 4B), as shown in the discussion. At the same meropenem dose administered, patients with impaired kidney function had a higher meropenem level, while patients with augmented kidney clearance had a lower meropenem level. WT was also a significant covariate for meropenem CL and could be explained by the correlation between WT and the age of patients. In this study, patients with greater WT indicated older age and were more likely to have a mature kidney function comparing patients with lesser WT.

In agreement with several previous studies (Du et al., 2006, Ikawa et al., 2010, Ohata et al., 2011, Parker et al., 1995, Wang et al., 2020), we found that there was a relationship between V_d of meropenem and WT. The mean of the estimated CL and V_d values were 1.33 L/h and 2.27 L, respectively. The median estimated weight-normalized CL and V_d were 0.23 L/h/kg and 0.4 L/kg, respectively. They were similar to the values reported previously (Blumer et al., 1995, Parker et al., 1995, Smith et al., 2011). The estimated CL in this study was lower than in several other studies (Cies et al., 2017, Kongthavonsakul et al., 2016, Wang et al., 2020) when stratified according to age and WT. Kongthavonsakul and colleagues (Kongthavonsakul et al., 2016) reported that the mean value of CL was 6.53 L/h in 14 children (aged 4.5 to 11.8 years). Cies et al. (Cies et al., 2017) suggested the median CL was 0.42 L/h/kg in nine critically ill young children (aged one to nine years). Wang et al. (Wang et al., 2020) reported that the median CL was 0.43 L/h/kg in 57 critically ill infants and children (aged 0.101 to 14.4 years). A trend of increased CL was observed with the increasing age of the patients due to impaired kidney function during the first two years of life due to normal growth and development (Rodieux et al., 2015). Our study investigated data in critically ill infant patients with congenital heart disease 47.06% and congestive heart failure 11.76%. Congenital heart disease can be associated with renal injury and dysfunction (Zheng et al., 2013).

The estimated V_d of 0.4 L/kg in this investigation seems comparable to the values reported in previous studies (Blumer et al., 1995, Bradley et al., 2008, Smith et al., 2011). The estimated V_d differs from the value of V_d in the previous populations, including neonates, young infants, infants, and children (Germovsek et al., 2018, Ikawa et al., 2010, Kongthavonsakul et al., 2016, Ohata et al., 2011). The data from the Ikawa et al. (Ikawa et al., 2010) and Ohata et al. (Ohata et al., 2011) studies were collected from in-

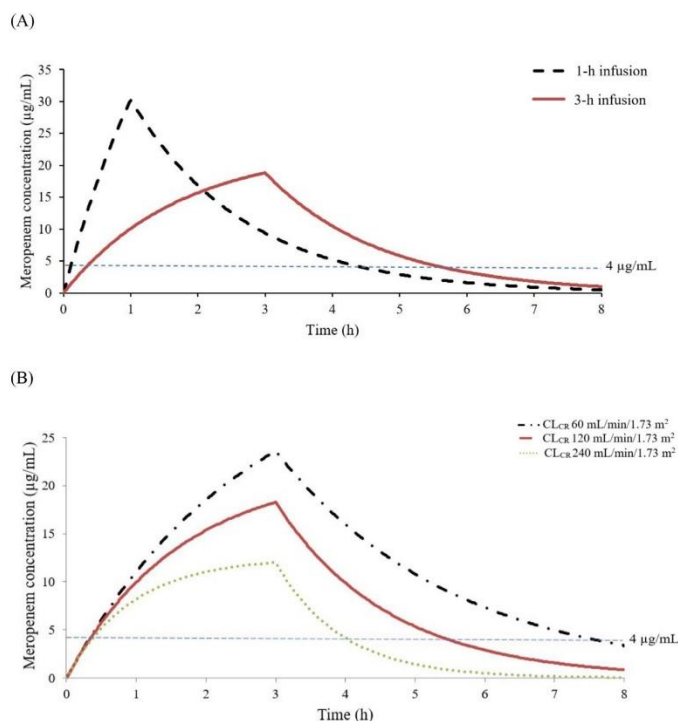


Figure 4. Simulated concentration profiles of meropenem for critically ill infant patients receiving 40 mg/kg q 8 h (A) patients with normal renal function administered as intravenous 1 h and 3 h infusion (B) patients with abnormal renal function administered as an intravenous 3 h infusion.

fants and children and suggest the V_d are 0.012 L/kg and 0.019 L/kg, respectively. Germovsek et al. (Germovsek et al., 2018) suggested the value of V_d was 0.259 L/kg in neonates and young infants. Kongthavonsakul et al. (Kongthavonsakul et al., 2016) investigated children with a severe infection and reported the value of V_d was 0.097 L/kg. The V_d of drugs changes in children as they age. These age-related changes are due to changes in the total body water spaces such that extracellular water decreases during development, from 70% total body weight in newborns to 61.2% in 1-year-old infants (Batchelor and Marriott, 2015). Our data suggest a larger V_d estimate for meropenem than previously mentioned because this study collected data in critically ill patients with sepsis and septic shock who sustain capillary leakage out of the blood and who receive intravenous fluids (Blot et al., 2014).

The population PK model developed in this study has helped establish dosage regimens of meropenem administered over 1-h and 3-h infusions. Based on the current population analysis results, we simulated the concentration–time curves for critically ill infants (Figure 4). The results suggest that the time of free drug concentrations above the MIC should be prolonged by 3-h infusion administration, as shown in Figure 4A. Figure 4B shows the effects of CL_{CR} on the typical population PK profiles of meropenem for each type of patient and under the same dosing schedule used in the current study. It is found that CL_{CR} has a much more significant impact on plasma disposition of meropenem in patients with renal insufficiency ($CL_{CR} < 60$ mL/min/1.73 m²) and augmented renal clearance ($CL_{CR} > 130$ mL/min/1.73 m²).

The results of % $fT_{>MIC}$ at various MIC values, calculated as various regimens, are summarized in Table 4. Meropenem dosage regimens as weight-based dosing included 20, 30, and 40 mg/kg every 8 h as a 1-h and 3-h infusion in patients with the weight of 3, 5, 8, 10, 12, and 15 kg, as a weight range of 3 to 15 kg was seen in this population. It was found that a dose of 60 mg appears adequate to achieve 40% $fT_{>MIC}$ at MIC values of 1 µg/mL, 2 µg/mL, and 4 µg/mL. If the MICs were to increase to 8 and 16 µg/mL, it would be necessary to increase the dose to 100 mg and 200 mg to achieve the target % $fT_{>MIC}$ value of > 40, respectively. For a more aggressive target of 80% $fT_{>MIC}$, a dose of 200 mg would not be enough to treat patients with MIC of 16 µg/mL. Yu et al. (Yu et al., 2018) suggest that the extended infusion can prolong the % $fT_{>MIC}$ and improve antibacterial activity. 24-h continuous infusion regimens may be necessary to achieve 80% $fT_{>MIC}$. Based on these findings, we believe that a dose of 60 mg can provide appropriate pharmacodynamic exposure of 40% $fT_{>MIC}$ for Gram-negative organisms up to breakpoint for *Pseudomonas aeruginosa* of 4 µg/mL. However, confirmation with a clinical investigation in critically ill infants is warranted.

Our study is, to our knowledge, the first report on the population PK of meropenem in critically ill infants aged one month to two years. Population PK and pharmacodynamic exposure are directly analyzed from free drug concentrations. This study has some

limitations. The final model of meropenem was only internally validated; external validation was not implemented due to the limited number of patients. In addition, the efficacy and safety of simulated meropenem dose regimens were not evaluated in the current study.

Conclusions

A population PK model of meropenem in critically ill infants was developed and validated. It was found that the clearance of meropenem was correlated with creatinine clearance and body weight, whereas the volume of distribution was correlated with body weight. This population PK model could be used for suggesting individualized meropenem dosage regimens in critically ill infants.

Funding

This research is funded by Chulalongkorn University (grant number CU_GR_15_15_33_04).

Ethical approval

This protocol was approved by the Institutional Review Board of Faculty of Medicine, Chulalongkorn University (IRB no. 565/62).

Declaration of interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

The authors would like to thank Thanakit Pongpitakmetha, MD and Surachai Leksuwankun, MD, and the PICU team (physicians and nurses), for their support. We also thank the Clinical Research Laboratory of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, and the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Research Unit of the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University for blood sample preparation and analysis.

References

- Alvarez JC, Moine P, Davido B, Etting I, Annane D, Larabi IA, et al. Population pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in Covid-19 patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77(3):389–97.
- Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79(3):395–404.
- Binder L, Schwörer H, Hoppe S, Streit F, Neumann S, Beckmann A, et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with severe infections. *Ther Drug Monit* 2013;35(1):63–70.
- Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient—concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Advanced drug delivery reviews* 2014;77:3–11.
- Blumer JL, Reed MD, Kearns GL, Jacobs RF, Gooch 3rd WM, Yogev R, et al. Sequential, single-dose pharmacokinetic evaluation of meropenem in hospitalized infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(8):1721–5.
- Bradley JS, Sauberman JB, Ambrose PG, Bhavnani SM, Rasmussen MR, Capparelli EV. Meropenem pharmacokinetics, pharmacodynamics, and Monte Carlo simulation in the neonate. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(9):794–9.
- Braune S, König C, Roberts JA, Nierhaus A, Steinmetz O, Baehr M, et al. Pharmacokinetics of meropenem in septic patients on sustained low-efficiency dialysis: a population pharmacokinetic study. *Crit Care* 2018;22(1):25.
- Briscoe SE, McWhinney BC, Lipman J, Roberts JA, Ungerer JP. A method for determining the free (unbound) concentration of ten beta-lactam antibiotics in human plasma using high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012;907:178–84.
- Cies JJ, Moore WS, 2nd Enache A, Chopra A. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target Attainment of Meropenem in Critically Ill Young Children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017;22(4):276–85.
- Crandon JL, Ariano RE, Zelenitsky SA, Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP. Optimization of meropenem dosage in the critically ill population based on renal function. *Intensive care medicine* 2011;37(4):632–8.
- Du X, Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in pediatric patients. *J Clin Pharmacol* 2006;46(1):69–75.
- Germovsek E, Lutsar I, Kipper K, Karlsson MO, Planche T, Chazallon C, et al. Plasma and CSF pharmacokinetics of meropenem in neonates and young infants: results from the NeoMero studies. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(7):1908–16.
- Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Miki M, Kobayashi M. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in Japanese pediatric patients. *J Infect Chemother* 2010;16(2):139–43.
- Kongthavongsakul K, Lucksiri A, Eakanunkul S, Roongjant S, Issaranggoon Na Ayuthaya S, Oberdorfer P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in children with severe infection. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48(2):151–7.
- Mattioli F, Fucile C, Del Bono V, Marini V, Parisini A, Molin A, et al. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of meropenem in critically ill patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72(7):839–48.
- Nicolau DP. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Meropenem. *Clinical Infectious Diseases* 2008;47(Supplement_1):S32–40.
- Ohata Y, Tomita Y, Nakayama M, Kozuki T, Sunakawa K, Tanigawara Y. Optimal dosage regimen of meropenem for pediatric patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations. *Drug Metab Pharmacokin* 2011;26(5):523–31.
- Parker EM, Hutchison M, Blumer JL. The pharmacokinetics of meropenem in infants and children: a population analysis. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:63–71 Suppl A.
- Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(10):1009–34.
- Rodieux F, Wilbaux M, van den Anker JN, Pfister M. Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children. *Clinical pharmacokinetics* 2015;54(12):1183–204.
- Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2018;44(2):179–88.
- Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(11):1832–43.
- Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, Castro LM, Poindexter B, Bidegain M, Weirkamp JH, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in plasma and cerebrospinal fluid of infants with suspected or complicated intra-abdominal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(10):844–9.
- van den Anker JN, Pokorna P, Kinzig-Schippers M, Martinkova J, de Groot R, Drusano GL, et al. Meropenem pharmacokinetics in the newborn. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(9):3871–9.
- Wang ZM, Chen XY, Bi J, Wang MY, Xu BP, Tang BH, et al. Reappraisal of the Optimal Dose of Meropenem in Critically Ill Infants and Children: a Developmental Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64(8).
- Yu Z, Pang X, Wu X, Shan C, Jiang S. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(7).
- Zheng J, Yao Y, Han L, Xiao Y. Renal function and injury in infants and young children with congenital heart disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28(1):99–104.

บรรณานุกรม

1. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20 Suppl 1:1-55.
2. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Critical care medicine*. 2009;37(3):840-51; quiz 59.
3. Kumar A. Early antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(5):336-44.
4. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(8):1072-83.
5. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(4):332-9.
6. Lonsdale DO, Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Antibacterial therapeutic drug monitoring in cerebrospinal fluid: difficulty in achieving adequate drug concentrations. *J Neurosurg*. 2013;118(2):297-301.
7. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(12):4920-7.
8. Datapharm. Meronem IV 500 mg & 1g 2019 [cited 1 Aug 2019] [Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6731/smpc>]
9. Bassetti M, Peghin M, Vena A, Giacobbe DR. Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria. *Frontiers in medicine*. 2019;6:74.
10. Lu C, Zhang Y, Chen M, Zhong P, Chen Y, Yu J, et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization of Meropenem in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Patients with Meningitis after Neurosurgery. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(11):6619-25.
11. Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47 Suppl 1:S32-40.

12. Cies JJ, Moore WS, 2nd, Enache A, Chopra A. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target Attainment of Meropenem in Critically Ill Young Children. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017;22(4):276-85.
13. Jaruratanasirikul S, Limapichat T, Jullangkoon M, Aeinlang N, Ingviya N, Wongpoowarak W. Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with febrile neutropenia and bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(3):231-6.
14. Kongthavonsakul K, Lucksiri A, Eakanunkul S, Roongjang S, Issarangoon Na Ayuthaya S, Oberdorfer P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in children with severe infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(2):151-7.
15. Ohata Y, Tomita Y, Nakayama M, Kozuki T, Sunakawa K, Tanigawara Y. Optimal dosage regimen of meropenem for pediatric patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations. *Drug metabolism and pharmacokinetics.* 2011;26(5):523-31.
16. Ulldemolins M, Soy D, Llaurodo-Serra M, Vaquer S, Castro P, Rodriguez AH, et al. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2015;59(9):5520-8.
17. Yu Z, Pang X, Wu X, Shan C, Jiang S. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis. *PloS one.* 2018;13(7):e0201667.
18. de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR, Eckmanns T, et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection.* 2016;44(3):395-439.
19. Mabilat C, Gros MF, Nicolau D, Mouton JW, Textoris J, Roberts JA, et al. Diagnostic and medical needs for therapeutic drug monitoring of antibiotics. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2020;39(5):791-7.
20. Muller AE, Huttner B, Huttner A. Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactams and Other Antibiotics in the Intensive Care Unit: Which Agents, Which Patients and Which Infections? *Drugs.* 2018;78(4):439-51.
21. Pfizer Inc. MERREM IV. 1996 [cited 10 Aug 2019] [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/050706s037lbl.pdf].
22. Linden P. Safety Profile of Meropenem. *Drug Safety.* 2007;30(8):657-68.
23. Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2003;52(4):538-42.
24. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev*

Microbiol. 2004;2(4):289-300.

25. Crandon JL, Luyt CE, Aubry A, Chastre J, Nicolau DP. Pharmacodynamics of carbapenems for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: associations with clinical outcome and recurrence. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(9):2534-7.
26. Kuti JL, Pettit RS, Neu N, Cies JJ, Lapin C, Muhlebach MS, et al. Meropenem time above the MIC exposure is predictive of response in cystic fibrosis children with acute pulmonary exacerbations. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2018;91(3):294-7.
27. Huttner A, Harbarth S, Hope WW, Lipman J, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of the β -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(12):3178-83.
28. Thyrum PT, Yeh C, Birmingham B, Lasseret K. Pharmacokinetics of meropenem in patients with liver disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;24 Suppl 2:S184-90.
29. Udy AA, Roberts JA, De Waele JJ, Paterson DL, Lipman J. What's behind the failure of emerging antibiotics in the critically ill? Understanding the impact of altered pharmacokinetics and augmented renal clearance. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(6):455-7.
30. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest*. 2012;142(1):30-9.
31. T. Kielstein J, Burkhardt O. Dosing of Antibiotics in Critically Ill Patients Undergoing Renal Replacement Therapy. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2011;12(12):2015-9.
32. Jamal JA, Economou CJ, Lipman J, Roberts JA. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(5):460-71.
33. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care*. 2012;27(6):741 e9-18.
34. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Critical care medicine*. 2009;37(7):2268-82.
35. Van Der Heggen T, Dhont E, Peperstraete H, Delanghe JR, Vande Walle J, De Paepe P, et al. Augmented renal clearance: a common condition in critically ill children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2019;34(6):1099-106.
36. Udy AA, Jarrett P, Stuart J, Lassig-Smith M, Starr T, Dunlop R, et al. Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds. *Critical care (London, England)*. 2014;18(6):657.
37. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís M. Augmented Renal

- Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clinical pharmacokinetics*. 2018;57(9):1107-21.
38. Rhoney DH, Metzger SA, Nelson NR. Scoping review of augmented renal clearance in critically ill pediatric patients. *Pharmacotherapy*. 2021;41(10):851-63.
39. Patel BM, Paratz J, See NC, Muller MJ, Rudd M, Paterson D, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients--a one-year prospective study. *Ther Drug Monit*. 2012;34(2):160-4.
40. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive care medicine*. 2014;40(3):380-7.
41. Schoenenberger-Arnaiz J, Diaz F, Torner M, Aragones A, Marron S, Palomar M. Usefulness of therapeutic drug monitoring of piperacillin and meropenem in routine clinical practice: a prospective cohort study in critically ill patients. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2019.
42. Mathew SK, Mathew BS, Neely MN, Naik GS, Prabha R, Jacob GG, et al. A Nonparametric Pharmacokinetic Approach to Determine the Optimal Dosing Regimen for 30-Minute and 3-Hour Meropenem Infusions in Critically Ill Patients. *Ther Drug Monit*. 2016;38(5):593-9.
43. Pettit RS, Neu N, Cies JJ, Lapin C, Muhlebach MS, Novak KJ, et al. Population pharmacokinetics of meropenem administered as a prolonged infusion in children with cystic fibrosis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(1):189-95.
44. Kurihara Y, Kizu J, Hori S. Simple and rapid determination of serum carbapenem concentrations by high-performance liquid chromatography. *J Infect Chemother*. 2008;14(1):30-4.
45. Ohmori T, Suzuki A, Niwa T, Ushikoshi H, Shirai K, Yoshida S, et al. Simultaneous determination of eight beta-lactam antibiotics in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2011;879(15-16):1038-42.
46. Briscoe SE, McWhinney BC, Lipman J, Roberts JA, Ungerer JP. A method for determining the free (unbound) concentration of ten beta-lactam antibiotics in human plasma using high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2012;907:178-84.
47. Cazorla-Reyes R, Romero-Gonzalez R, Frenich AG, Rodriguez Maresca MA, Martinez Vidal JL. Simultaneous analysis of antibiotics in biological samples by ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2014;89:203-12.
48. Leung KS, Fong BM. LC-MS/MS in the routine clinical laboratory: has its time come? *Anal Bioanal Chem*. 2014;406(9-10):2289-301.
49. Pinder N, Brenner T, Swoboda S, Weigand MA, Hoppe-Tichy T. Therapeutic drug monitoring

of beta-lactam antibiotics - Influence of sample stability on the analysis of piperacillin, meropenem, ceftazidime and flucloxacillin by HPLC-UV. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2017;143:86-93.

50. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(2):236-44.

51. Frost P, Wise MP. Recognition and early management of the critically ill ward patient. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2007;68(10):M180-3.

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

53. Yonwises W, Wacharachaisurapol N, Anugulruengkitt S, Maimongkol P, Treyaprasert W. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill infant patients. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2021;111:58-64.

54. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*. 2007;67(7):1027-52.

55. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(5):1725-30.

56. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper(). *Intensive care medicine*. 2020;46(6):1127-53.

57. Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Rybak MJ, Drusano GL. Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2002;50(3):425-8.

58. Cojutti P, Maximova N, Pea F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous-infusion meropenem in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(9):5535-41.

59. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Critical care (London, England)*. 2011;15(5):R206.

60. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014;77:3-11.

61. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive care medicine*. 2013;39(12):2070-82.

62. Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, et al. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(8):2369-75.
63. Zhou P, Zhang Y, Wang Z, Ying Y, Xing Y, Tong X, et al. Extended or Continuous Infusion of Carbapenems in Children with Severe Infections: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2021;10(9).
64. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(6):681-91.
65. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):108-20.
66. Shabaan AE, Nour I, Elsayed Eldeglia H, Nasef N, Shouman B, Abdel-Hady H. Conventional Versus Prolonged Infusion of Meropenem in Neonates With Gram-negative Late-onset Sepsis: A Randomized Controlled Trial. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017;36(4):358-63.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาว ภัศรา ไม้มงคล
วัน เดือน ปี เกิด	5 ตุลาคม 2538
สถานที่เกิด	ประเทศไทย
วุฒิการศึกษา	สำเร็จการศึกษาในระดับวิทยาศาสตร์บัณฑิต สาขาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีพุทธศักราช 2560 และกำลังศึกษาอยู่ในระดับ วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์ แขนงวิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	38/2 หมู่ที่ 5 ตำบลท่าข้าม อำเภอสามพราน จังหวัดนครปฐม รหัสไปรษณีย์ 73110
ผลงานตีพิมพ์	<p>- Chongcharoenyanon T, Wacharachaisurapol N, Anugulruengkitt S, Maimongkol P, Anunsittichai O, Sophonphan J, Chatsuwan T, Puthanakit T. Comparison of piperacillin plasma concentrations in a prospective randomised trial of extended infusion versus intermittent bolus of piperacillin/tazobactam in paediatric patients. <i>Int J Infect Dis.</i> 2021 Jul;108:102-108. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.044. Epub 2021 May 21. PMID: 34029707.</p> <p>- Yonwises W, Wacharachaisurapol N, Anugulruengkitt S, Maimongkol P, Treyaprasert W. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill infant patients. <i>Int J Infect Dis.</i> 2021 Oct;111:58-64. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.031. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34419581.</p> <p>- Passara Maimongkol , Wanlika Yonwises , Suvaporn Anugulruengkitt , Jiratchaya Sophonphan , Wanchai Treyaprasert , Noppadol Wacharachaisurapol , Therapeutic drug monitoring of meropenem and pharmacokinetic-pharmacodynamic target assessment in critically ill pediatric patients from a prospective observational study, <i>International Journal of Infectious Diseases</i> (2022), doi: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.04.052</p>