

ขนาดยาฆ่าแบกแทมในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* โดยใช้แบบจำลองมอนติคาร์โล

ฐิติณัฏฐ์ เต็ดแก้ว* ภูริ เจริญสุข* พีรพัฒน์ ทรัพย์พฤทธิกุล* วีรยุทธ์ แซ่ลิ่ม**
วรพิสิฐ ธีราทร* ณิชกานต์ ศุภกิจวนิชกุล*

บทคัดย่อ

บทนำ : *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ปัจจุบันพบรายงานการดื้อยาเพิ่มมากขึ้น โดยมีคำแนะนำให้ใช้ยาฆ่าแบกแทมในขนาดสูง แต่การศึกษาในผู้ป่วยเด็กมีจำกัด จึงต้องมีการประยุกต์ใช้ความรู้ทางเภสัชจลนศาสตร์มากำหนดขนาดยา

วัตถุประสงค์การวิจัย : เพื่อศึกษาค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฆ่าแบกแทมในผู้ป่วยเด็กอายุ 1 ถึง 12 ปี ที่มีการติดเชื้อ *A. baumannii* และนำมากำหนดขนาดยาที่เหมาะสมโดยใช้แบบจำลองมอนติคาร์โล

วิธีดำเนินการวิจัย : ทบทวนวรรณกรรม เกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ และการให้ยาฆ่าแบกแทมในผู้ป่วยเด็ก นำค่าตัวแปรที่ได้มากำหนดขนาดยาโดยใช้แบบจำลองมอนติคาร์โล และคำนวณค่าร้อยละของเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงกว่าระดับยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ (MIC) อย่างน้อยร้อยละ 60 แล้วนำมาคิดความน่าจะเป็นที่ระดับยาจะถึงเป้าหมายโดยให้มีความมากกว่าร้อยละ 80

ผลการวิจัย : ที่ค่า MIC น้อยกว่า 2 มก.ต่อลิตร ขนาดยาที่แนะนำคือ 25-200 มก. ต่อ กก. ทุก 4 ชม. และ 150-200 มก. ต่อ กก. ทุก 6 ชม. สำหรับค่า MIC ระหว่าง 4-8 ต่อลิตร ขนาดยา คือ 150-200 มก. ต่อ กก. ทุก 4 ชม. และที่ค่า MIC 16 มก.ต่อลิตร ขนาดยา คือ 200 มก.ต่อ กก. ทุก 4 ชั่วโมง

สรุปผล : ขนาดยาที่ได้เป็นแนวทางในการรักษาการติดเชื้อ *A. baumannii* ในผู้ป่วยเด็กที่ทำให้ได้ระดับยาถึงดัชนีเป้าหมายมากกว่าร้อยละ 80 ที่ MIC ค่าต่าง ๆ แต่ควรนำไปใช้ด้วยความระมัดระวังและมีการติดตามอาการทางคลินิกอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ : ฆ่าแบกแทม ผู้ป่วยเด็ก *Acinetobacter baumannii* แบบจำลองมอนติคาร์โล เภสัชจลนศาสตร์

* สาขาการบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

** สาขาบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

ผู้นิพนธ์ประสานงาน : ฐิติณัฏฐ์ เต็ดแก้ว, E-mail: thinat08@tu.ac.th

The dose of sulbactam in pediatric patients with *Acinetobacter baumannii* infection using Monte Carlo simulation

Thitinat Dedkaew* Phuri Charoensuk* Pheeraphat Sarppreuttikun* Weerayuth Saelim**
Worapisit Thirathorn* Nichakarn Supakitwanichakul*

Abstract

Background: *Acinetobacter baumannii* is a Gram-negative bacterium that has been reported to be increasingly resistant to antibiotics. With recommendations for high dosage sulbactam therapy. However, there are few studies on appropriate dosing in pediatric patients. Therefore, pharmacokinetic principles need to be applied to determine the correct dosages.

Objectives: To investigate the pharmacokinetic variables of sulbactam in pediatric patients aged 1 to 12 years with *A. baumannii* infection and use these data to determine the appropriate dosage using the Monte Carlo simulation.

Methods: Conducted a systematic literature review on pharmacokinetics and dosing regimens of sulbactam in pediatric patients, determined the dosing regimens with identified variables using the Monte Carlo simulation, and calculating the percentage of time the drug concentration exceeded the minimum inhibitory concentration (MIC) by at least 60% and determining the probability of achieving the target drug level by setting it above 80%.

Results: For MIC values of less than 2 mg/L, the recommended dose was 25-200 mg/kg every 4 hours and 150-200 mg/kg every 6 hours. For MIC values between 4-8 mg/L, the proper dose was 150-200 mg/kg every 4 hours, and for an MIC value of 16 mg/L, the appropriate dose was 200 mg/kg every 4 hours.

Conclusions: The identified dosages provide guidelines for the treatment of *Acinetobacter baumannii* in pediatric patients, achieving a drug level index greater than 80% at various MIC values. However, it should be used with caution and close clinical monitoring.

Keywords: sulbactam, pediatric patients, *Acinetobacter baumannii*, Monte Carlo simulation, pharmacokinetics

* Pharmaceutical Care Department, Faculty of Pharmacy, Thammasat University

** Pharmaceutical Care Department, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

Corresponding Author: Thitinat Dedkaew, E-mail: thinat08@tu.ac.th

บทนำ

เชื้อ *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (Gram-negative bacteria) รูปทรงกลมรี (Coccobacillus) ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดหนึ่งที่เป็นเชื้อฉวยโอกาสและเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะหลายชนิด โดยเฉพาะดื้อต่อยาปฏิชีวนะในกลุ่มคาร์บาพีเนม (Carbapenems) เรียกว่า Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB)¹ จากข้อมูลสรุปความไวของยาของเชื้อจุลชีพแต่ละชนิด (Antibiogram) ที่รวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลในเครือข่ายของ ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistant Surveillance Center, Thailand, NARST) ปี พ.ศ. 2562 พบว่าการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii* นั้นเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและทวีความรุนแรงขึ้น การคิดค้นยาปฏิชีวนะชนิดใหม่อาจจะเป็นผลดีในระยะยาว แต่ใช้ระยะเวลานาน และลงทุนมาก หรือการนำยาปฏิชีวนะที่มีอยู่เดิมมาเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโมเลกุลที่ถึงแม้จะใช้ระยะเวลาน้อยกว่า แต่ก็อาจไม่ทันต่อการกลายพันธุ์และดื้อยา จึงมีการนำยาปฏิชีวนะตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปมาใช้ร่วมกันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและมีหลักฐานรองรับ

จากแนวทางของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งสหรัฐอเมริกา (Infectious Diseases Society of America, IDSA Guideline) ปี ค.ศ. 2023 ได้มีการแนะนำให้รักษา CRAB โดยใช้ยาแอมพิซิลลิน (Ampicillin) และซัลแบกแทม (Sulbactam) ในขนาดสูง โดยที่ยา Sulbactam เป็นยาในกลุ่มยาปฏิชีวนะที่ใช้ต่อต้านแบคทีเรียชนิดที่ผลิตเอนไซม์ที่สามารถทำลายโครงสร้างบีตาแลกแทมของยาปฏิชีวนะ (β – lactamase inhibitor antibiotics) ออกฤทธิ์โดยอาศัยกลไกในการไปยับยั้งการจับของยากับเอนไซม์ β – lactamase

แบบแข่งขัน (Competitive inhibitor) ทำให้ยาปฏิชีวนะในกลุ่มที่มีโครงสร้างเป็นบีตาแลกแทม (β – lactam) ซึ่งเป็นโครงสร้างที่จำเป็นในการออกฤทธิ์ อีกชนิดไม่ถูกเอนไซม์ β – lactamase ทำลาย และทำให้สามารถออกฤทธิ์ในการกำจัดเชื้อได้ มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น นอกจากนั้น Sulbactam ยังจับกับโครงสร้างที่เป็นโปรตีนและเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อที่เรียกว่า penicillin binding protein (PBP) โดยที่ Sulbactam จะไปจับที่ PBP1 และ PBP3 โดยใน ส่วน PBP3 นั้นเป็นส่วนที่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของเชื้อได้ยาก จึงเป็นจุดสำคัญที่ทำให้ Sulbactam สามารถทนต่อการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii* ได้² โดยที่ขนาดยาที่ IDSA guideline ปี ค.ศ. 2023 แนะนำในผู้ใหญ่คือ Sulbactam 6-9 กรัมต่อวัน และจากการศึกษาของ Chen และคณะ ที่ทำการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อนุমান (Meta-analysis) พบว่าเมื่อทำการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย (Sub-group analysis) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ได้รับยา Sulbactam ในขนาด 9–12 กรัมมีอัตราการหายทางคลินิกสูงกว่ายาปฏิชีวนะอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁰ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Liu และคณะ ที่ได้ทำการศึกษาแบบ Meta-analysis ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Sulbactam เพื่อรักษาการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยาหลายชนิด พบว่ามี 18 การศึกษา จำนวนผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 1,835 รายมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นหลังจากได้รับยา Sulbactam ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 6 กรัมต่อวัน¹³ ส่วนผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด (Sepsis) ที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต Ye และคณะ ได้ทำการศึกษาถึงการให้ยา Cefoperazone/Sulbactam (ในอัตราส่วน 1:1) ในขนาด 50

มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 1 ชั่วโมงทุก 12 ชั่วโมง เป็นขนาดที่เหมาะสม¹⁶

ที่ผ่านมา Sulbactam ในประเทศไทย มีจำหน่ายอยู่ในรูปแบบที่ไปผสมกับยาตัวอื่น เช่น แอมพิซิลลิน (Ampicillin) หรือ เซฟเพอราโซน (Cefoperazone) แต่ในปัจจุบันมีการผลิตและจำหน่าย Sulbactam ในรูปแบบยาเดี่ยว จึงส่งผลให้มีการสั่งใช้ยา Sulbactam ร่วมกับยาชนิดอื่น เช่น Colistin เพิ่มมากขึ้น เพื่อรักษาการติดเชื้อดื้อยาหรือเชื้อฉวยโอกาสในโรงพยาบาล ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤตเด็ก (Pediatric Intensive Care Unit: PICU) และเภสัชกรได้รับคำถามเกี่ยวกับขนาดการใช้ยาบ่อยครั้ง รวมถึงแนวทางการใช้ยา Sulbactam ในผู้ป่วยเด็กที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤตเด็ก (Pediatric Intensive Care Unit: PICU) นั้นไม่ชัดเจน ยังคงต้องใช้ข้อมูลที่มีเพียงเล็กน้อย ร่วมกับความเห็นของทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและวัดความสำเร็จของการรักษาโดยใช้การตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วย รวมถึงการทำการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์และการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมของยา Sulbactam ในผู้ป่วยเด็กซึ่งเป็นกลุ่มเปราะบาง และอยู่ในภาวะวิกฤตินั้นเป็นสิ่งที่ต้องได้รับการพิจารณาจริยธรรมอย่างระมัดระวัง

ทีมผู้วิจัยจึงเล็งเห็นว่าการนำเทคโนโลยีแบบจำลองมอนติคาร์โล (Monte Carlo simulation) มาทดแทนการทำการศึกษาจริงในผู้ป่วยเด็กเพื่อกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมจะสามารถนำไปพัฒนาเพื่อให้การรักษาผู้ป่วยเด็กมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น ซึ่งการจำลองมอนติคาร์โลนี้เป็นเทคนิคทางคณิตศาสตร์ที่คาดการณ์ผลลัพธ์ที่เป็นไปได้ของเหตุการณ์ที่ไม่แน่นอน โดยเป็นการวิเคราะห์

ข้อมูลในอดีตและคาดการณ์ช่วงของผลลัพธ์ในอนาคตตามปัจจัยต่าง ๆ

ซึ่งการศึกษาเพื่อแนะนำขนาดยาโดยใช้วิธีทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) ที่ศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาตัวที่ต้องการศึกษา เพื่อให้ได้พารามิเตอร์ที่จำเป็นแล้วนำมาจำลองโดยใช้แบบจำลองมอนติคาร์โล โดยกำหนดค่าเป้าหมายแล้วนำมาใช้เป็นขนาดยาแนะนำนั้น ในปัจจุบันมีการศึกษาในประเทศไทยหลายการศึกษา^{8,9,11,14}

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic parameters) ของยา Sulbactam ในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 1 ถึง 12 ปี และกำหนดขนาดยา Sulbactam ที่เหมาะสมจากค่าตัวแปรเภสัชจลนศาสตร์ดังกล่าว โดยใช้แบบจำลองมอนติคาร์โล

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) ของการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ปฏิกิริยาของยา Sulbactam ในผู้ป่วยเด็กเพื่อให้ได้ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic parameters) ขนาดยา และความถี่ของการให้ยา โดยใช้ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ PubMed, Scopus และ Cochrane library ตั้งแต่เดือนมกราคม ปี ค.ศ. 1984 ถึงเดือนกันยายน ค.ศ. 2023 ด้วยคำค้นหา หรือ medical subject heading (MeSH) “Sulbactam”, “pediatrics” และ “pharmacokinetics” ได้เป็น “Sulbactam and pediatric and pharmacokinetics” โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกการศึกษาดังนี้

เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยเด็กอายุ 1-12 ปีที่มีการติดเชื้อ *A. baumannii* และได้รับการบริหารยา Sulbactam แบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทั้งในรูปแบบยาเดี่ยวและเป็นยาสูตรผสมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น เพื่อรวบรวมค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งประกอบด้วยค่าปริมาตรการกระจาย (Volume of Distribution: Vd) ค่าคงที่ของอัตราการกำจัดยา (Elimination rate constant: Ke) ค่าครึ่งชีวิต (Half-life, $t_{1/2}$) และค่าการกำจัดยาออกจากร่างกาย (Clearance: CL) แล้วนำข้อมูลดังกล่าวที่ได้มาคำนวณหาค่าเฉลี่ยเลขคณิตรวม (Combined mean) ซึ่งตัวแปรที่นำมากำหนดเป็นขนาดยา Sulbactam สำหรับผู้ป่วยเด็กโดยใช้แบบจำลองมอนติคาร์โล ได้แก่ น้ำหนัก (Body weight: BW) ค่าการกำจัดยา (Clearance: CL) และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (Volume of distribution: Vd)

แบบจำลองมอนติคาร์โลเป็นแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่มีความไม่แน่นอนของเหตุการณ์นำมาใช้คาดการณ์ขนาดยา Sulbactam โดยกำหนดเป็นความน่าจะเป็นของเหตุการณ์ที่ระดับยา Sulbactam มากกว่าค่าความเข้มข้นของยาต่ำที่สุดที่ยังสามารถยับยั้งเชื้อได้ (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) หรือ Probability of Target Attainment (PTA) ซึ่งยา Sulbactam มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อ ขึ้นกับระยะเวลาที่ระดับยาในรูปอิสระอยู่เหนือค่า MIC ในรอบ 24 ชั่วโมง ($\pi > MIC$) โดยกำหนดให้มีค่ามากกว่าร้อยละ 50 เป็นดัชนีเป้าหมายของเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics: PK/PD) ที่ต้องการ³ โดยใช้สมการ⁴

$$\%fT > MIC = \ln\left(\frac{Dose \times f}{Vd \times MIC}\right) \times \frac{Vd}{CL} \times \frac{100}{DI}$$

(Dose = ขนาดยา, f = ความถี่ของการบริหารยา, DI = ช่วงเวลาระหว่างการได้รับยา)

การศึกษานี้ใช้ Crystal Ball Classroom Edition Oracle 1- Click, Thailand ซึ่งเป็นซอฟต์แวร์คอมพิวเตอร์ที่ใช้สำหรับจำลองเชิงคาดการณ์หรือพยากรณ์สถานการณ์ผ่านการจำลองมอนติคาร์โล โดยนำค่า BW, CL และ Vd ในผู้ป่วยจำลอง 10,000 รายมาแทนค่าในสมการข้างต้น โดยใช้แบบจำลองแบบแบ่ง 1 ส่วน (One compartmental model) แล้วนำค่า $\%fT > MIC$ ที่คำนวณได้มาเทียบกับค่าเป้าหมาย นั่นคือ $\%fT > MIC > 60\%$ เพื่อคำนวณค่า %PTA ในแต่ละรูปแบบการให้ยา โดยกำหนดเป้าหมายให้ %PTA มีค่ามากกว่าร้อยละ 80 แล้วสรุปเป็นขนาดที่เหมาะสมที่ค่า MIC ต่าง ๆ ของเชื้อ *A. baumannii*

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

การวิจัยครั้งนี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จาก The Human Research Ethics Committee of Thammasat University (Science), HREC-TUSc เลขที่ 008/2567 ลงวันที่ 30 มกราคม พ.ศ. 2567

วิธีเก็บรวบรวมข้อมูล

ผลจากการสืบค้นการศึกษาอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ด้วยคำค้นหาที่กำหนด พบการศึกษาทั้งหมดจำนวน 98 การศึกษา โดยมีการแบ่งเป็นฐานข้อมูล PubMed จำนวน 45 การศึกษาฐานข้อมูล Scopus จำนวน 51 และการศึกษาฐานข้อมูล Cochrane library จำนวน 2 การศึกษา

หลังจากคัดเลือกการศึกษา เริ่มตั้งแต่การคัดเลือกการศึกษาที่ซ้ำซ้อนกันจาก แต่ละฐานข้อมูลออก พบการศึกษาที่ไม่ซ้ำกันทั้งหมดจำนวน 98 การศึกษา หลังจากนั้นคัดเลือกการศึกษาที่ซ้ำออกจากแต่ละฐานข้อมูลแล้วนำมาพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเลือก (เกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออก)

จากชื่อเรื่องและบทคัดย่อของแต่ละการศึกษา จำนวน 68 การศึกษา จากนั้นนำมาคัดเลือกอีกครั้ง โดยอ่านการศึกษาฉบับเต็ม จำนวน 36 การศึกษาพบว่ามีการศึกษาที่ไม่ผ่านเกณฑ์ คัดเข้าจำนวน 33 การศึกษา ดังนั้นจึงมีการศึกษาที่นำมาใช้ในแบบจำลองมอนติคาร์โลจำนวน 3 การศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบการศึกษาที่ตรงตามเกณฑ์คัดเลือกทางการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับยา Sulbactam ในผู้ป่วยเด็กที่มีการตีพิมพ์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1986 ถึง ค.ศ. 2022 จากประเทศสวีเดน แลนด์สหรัฐอเมริกา และญี่ปุ่น จำนวน 3 การศึกษา โดยมีขนาดตัวอย่างรวมทั้งหมด 93 ราย มีค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) ของค่าการกำจัดออก (CL) เท่ากับ 5.740 ± 1.257 mL/min/kg ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (Vd) เท่ากับ 0.371 ± 0.085 L/kg และน้ำหนักของผู้ป่วย (BW) เท่ากับ 27.136 ± 16.080 kg ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

ลำดับที่	การศึกษา	จำนวนผู้ป่วย	อายุ (ปี)	CL (mL/min/kg) [mean $\pm$ SD]	Vd (L/kg) [mean $\pm$ SD]	BW (kg) [mean $\pm$ SD]
1	Schaad et al. ⁵	7	7.6 $\pm$ 3.8	6.63 $\pm$ 2.39	0.31 $\pm$ 0.15	31.9 $\pm$ 19.5
		6	8.4 $\pm$ 3.5	5.97 $\pm$ 1.04	0.385 $\pm$ 0.083	27.3 $\pm$ 10.2
2	Nahata et al. ⁶	9	1 - 6	5.1 $\pm$ 2.24	0.34 $\pm$ 0.16	N/A
		8	6.1 - 10	5.17 $\pm$ 1.73	0.34 $\pm$ 0.1	
		9	10.1 - 12	4.6 $\pm$ 1.09	0.35 $\pm$ 0.1	
3	Onita et al. ⁷	54	2 - 11	5.98 $\pm$ 0.39	0.39 $\pm$ 0.037	26.5 $\pm$ 16.3
	Combined mean*			5.740 $\pm$ 1.257	5.740 $\pm$ 1.257	27.136 $\pm$ 16.080

$$\text{ค่าเฉลี่ยเลขคณิตรวม } \bar{X} = \frac{n_1 \bar{X}_1 + n_2 \bar{X}_2 + \dots + n_k \bar{X}_k}{n_1 + n_2 + \dots + n_k} = \frac{\sum_{i=1}^k n_i \bar{X}_i}{\sum_{i=1}^k n_i}$$

ซึ่งขนาดยา Sulbactam ที่ใช้ในการจำลองในการศึกษานี้เท่ากับ 10-200 mg/kg บริหารยาทุก 4, 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง ที่ MIC เท่ากับ 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 16 และ 32 mcg/dL โดยมีดัชนีเป้าหมายของเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (PK/PD index) ที่ต้องการ คือมากกว่า 60% $fT > MIC$ ที่ค่าต่าง ๆ ดังกล่าว

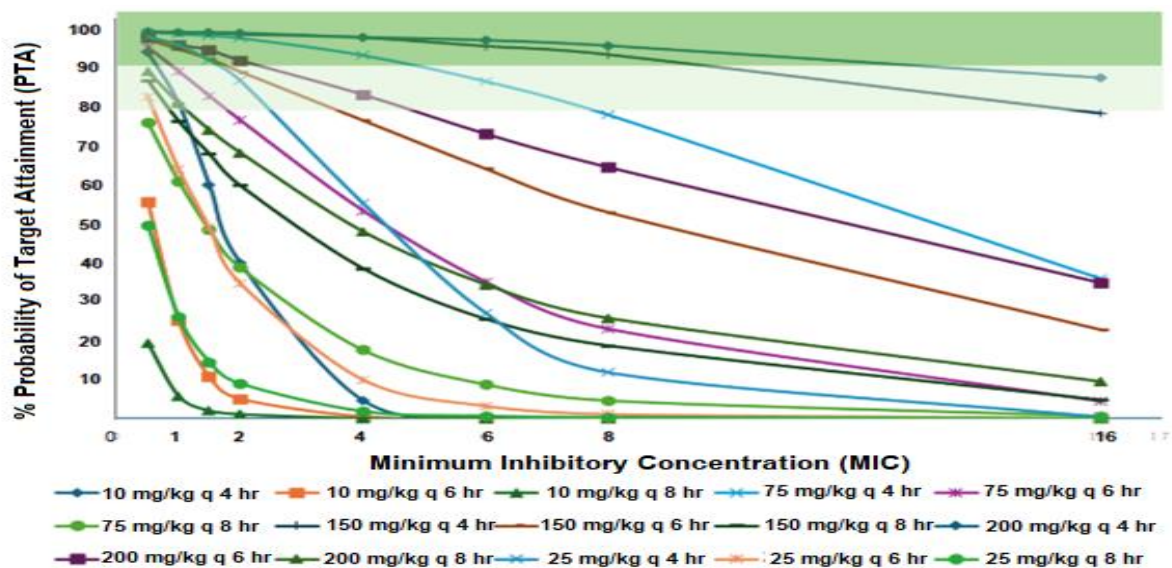
ผลการวิจัย

พบว่ารูปแบบการให้ยาทุก 4, 6 และ 8 ชั่วโมง ของขนาดยา 10-200 mg/kg ใน MIC 0.5-16 mg/L นั้น มีค่าร้อยละของเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงกว่าค่า MIC (% $fT > MIC$) มากกว่า 60 และร้อยละความน่าจะเป็นที่จะได้ดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ (%PTA) จาก

แบบจำลองมอนติคาร์โล โดยกำหนดให้แกน X เป็นค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อได้ (MIC) และแกน Y เป็นค่าร้อยละความน่าจะเป็นที่จะได้ดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ต้องการนั้นคือมากกว่าร้อยละ 90 (ดังภาพที่ 1) โดยที่เมื่อมีการเพิ่มขนาดยา และ/หรือลดช่วงเวลาระหว่างการบริหารยา

จะทำให้ค่าร้อยละความน่าจะเป็นที่จะได้ %PTA ตามเป้าหมายเพิ่มขึ้นในแต่ละค่า MIC ใดๆ

นอกจากนี้ยังพบว่าค่า MIC ที่เพิ่มขึ้น จะทำให้ร้อยละของความน่าจะเป็นที่จะได้ %PTA ตามเป้าหมายลดลงในทุกรูปแบบของการให้ยา



ภาพที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง %Probability Target of Attainment (PTA) และ Minimum Inhibitory Concentration (MIC) ที่ค่าต่าง ๆ ในแต่ละรูปแบบการให้ยา

อภิปรายผล

การศึกษาในครั้งนี้ได้ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา Sulbactam ทั้งในรูปแบบยาเดี่ยวและยาผสมกับยาปฏิชีวนะตัวอื่น ซึ่งพบว่ายาในรูปแบบยาผสมนั้นตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละตัวไม่เกี่ยวข้องกัน จึงสามารถนำค่าตัวแปรจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา Sulbactam ในรูปแบบที่ผสมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่นมาใช้ได้ แต่อย่างไรก็ตามการรายงานผลทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) ของยาใน

รูปแบบผสมกันนั้นไม่สามารถบอกได้ว่าผลทางเภสัชพลศาสตร์ของยาแต่ละชนิดเป็นอย่างไร

จากลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา sulbactam เป็นแบบแบ่ง 2 ส่วน (2-Compartmental pharmacokinetics)^{12,15} แต่การศึกษาในครั้งนี้ใช้สมการในแบบจำลองมอนติคาร์โลแบบแบ่ง 1 ส่วน (1-Compartmental pharmacokinetics) ดังนั้น %PTA ที่คำนวณได้อาจมีค่าสูงกว่าความเป็นจริง เนื่องจากการกระจายตัวแบ่ง 2 ส่วนจะทำให้ความเข้มข้นในส่วนกลาง (Central compartment) ลดลง

แต่อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถหาขนาดความแตกต่างของความเข้มข้นระหว่างการกระจายตัวของยาแบบแบ่ง 1 ส่วน และ 2 ส่วนได้ เพราะฉะนั้น เพื่อให้ได้ค่าความเข้มข้นของยาจากการกระจายตัวแบบแบ่ง 2 ส่วน จึงต้องทราบตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับสมการที่จะนำไปใช้ในโปรแกรมเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความจำเพาะ

จากรายงานสถิติการสั่งใช้ยา sulbactam ในรูปแบบยาเดี่ยวของแพทย์ในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ จำนวน 4 ราย ที่มีอายุระหว่าง 2-12 ปี¹⁷ มีน้ำหนักตัวระหว่าง 8.9-53.6 kg พบว่ามีการสั่งใช้ยาในขนาด 10 mg/kg ทุก 12 ชั่วโมง, 75 mg/kg ทุก 6 ชั่วโมง และ 200 mg/kg ทุก 6 ชั่วโมง ซึ่งไม่สามารถนำมาเป็นตัวแทนของข้อมูลปฐมภูมิ (Primary data) ในการจำลองโดยใช้แบบจำลองมอนติคาร์โลสำหรับกำหนดรูปแบบการให้ยาที่บรรลุดัชนีที่เป็นเป้าหมายได้ เนื่องจากขาดข้อมูลที่เป็นตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ ค่าการกำจัดยา (CL) และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (Vd)

จากค่า $\%FT > MIC$ ที่คำนวณได้ในแต่ละรูปแบบการให้ยา เมื่อนำไปใช้ในผู้ป่วยจริงอาจได้ผลแตกต่างจากการศึกษานี้ได้ เนื่องจากมีตัวแปรที่ส่งผลให้เกิดความไม่แน่นอน (Uncertainty) ของผลลัพธ์ที่ได้คือ น้ำหนักของผู้ป่วย (BW) ค่าการกำจัดยา (CL) และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (Vd) ดังนั้นการนำไปใช้ในผู้ป่วยจริง จึงต้องพิจารณาค่าดังกล่าวให้อยู่ในช่วงของการศึกษาในครั้งนี้ ได้แก่อายุตั้งแต่ 1-12 ปี น้ำหนักอยู่ในช่วง 11-43 kg รวมทั้งต้องมีการติดตามอาการทางคลินิกอย่างใกล้ชิด

สรุปและข้อเสนอแนะ

สรุป

รูปแบบการให้ยา Sulbactam ในการรักษา การติดเชื้อ *A. baumannii* ในผู้ป่วยเด็กที่มีค่า MIC 0.5-16 mg/L โดยผ่านการจำลองด้วยแบบจำลองมอนติคาร์โล และใช้ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์แบบแบ่ง 1 ส่วน พบว่า หากต้องการ $\%PTA > 80\%$ ที่ค่า MIC 0.5-2 mg/L ขนาดยาที่เป็นไปตามเป้าหมาย ($\%FT > MIC > 60\%$) คือขนาด 25-200 mg/kg ทุก 4 ชั่วโมง และ 150-200 mg/kg ทุก 6 ชั่วโมง ที่ค่า MIC 4-8 mg/L ขนาดยาที่เป็นไปตามเป้าหมาย คือขนาด 150-200 mg/kg ทุก 4 ชั่วโมง และที่ค่า MIC 16 mg/L ขนาดยาที่เป็นไปตามเป้าหมาย คือขนาด 200 mg/kg ทุก 4 ชั่วโมง

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากจำนวนการศึกษาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อ *A. baumannii* ได้รับยา Sulbactam ทั้งในรูปแบบยาเดี่ยวและยาผสมมีจำนวนจำกัด การได้มาซึ่งขนาดยาโดยใช้แบบจำลองมอนติคาร์โล จึงเป็นเพียงแนวทางในการกำหนดขนาดยาเพื่อได้ผลการรักษาที่เป็นไปตามดัชนีเป้าหมาย จะเห็นได้ว่าเพื่อให้ได้ $\%PTA > 80\%$ ที่ค่า MIC 0.5-2 mg/L ขนาดยาตามเป้าหมาย ($\%FT > MIC > 60\%$) ที่ได้ค่อนข้างกว้าง (25-200 mg/kg ทุก 4 ชั่วโมง) ทั้งนี้เป็นขนาดยาที่ครอบคลุมถึงการให้ยา Sulbactam ในรูปแบบเดี่ยวและตามความรุนแรงของอาการทางคลินิกของผู้ป่วย ดังนั้นจึงควรนำไปใช้อย่างระมัดระวังโดยเฉพาะการเลือกใช้ขนาดยาให้เหมาะสมกับความรุนแรงของการติดเชื้อ การมียาปฏิชีวนะตัวอื่นที่เสริม

ฤทธิ์การฆ่าเชื้อ ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กตามการศึกษา
นี้ คือ มีช่วงอายุ 1-12 ปี และน้ำหนักอยู่ในช่วง
11-43 kg ร่วมกับการติดตามอาการทางคลินิก
อย่างใกล้ชิด และนอกจากนี้ ยา Sulbactam
ถูกกำจัดทางไตเป็นหลัก ดังจะเห็นได้จากผล
คุณค่าเฉลี่ยของค่าการกำจัดยากับค่าเฉลี่ย
น้ำหนักผู้ป่วยจากทั้ง 3 การศึกษาที่นำมาใช้ มี
ค่าสูงกว่า 150 mL/min ซึ่งการขจัดยาทางไตใน
อัตราที่สูงของ Sulbactam ส่วนหนึ่งอาจเป็น
จากกระบวนการขับสารจากกระแสเลือดเข้าสู่
ท่อไต (Tubular secretion) ซึ่งสอดคล้องกับ
การศึกษาในผู้ใหญ่¹⁸ ดังนั้นค่าการทำงานของ
ไตจึงเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญในการกำหนด
ขนาดยาเพื่อให้ระดับยาถึงเป้าหมาย และ
ยังควรคำนึงถึงการเกิดอันตรกิริยาที่รบกวน
กระบวนการ tubular secretion ของ Sulbactam
ที่อาจส่งผลกระทบต่อความเข้มข้นของ Sulbactam
และเป้าหมาย %fT>MIC ที่ต้องการ ดังนั้น
เพื่อให้เป็นไปตามแนวเวชปฏิบัติจึงควร
ทำการศึกษาเภสัชพลศาสตร์ของการให้ยา
Sulbactam ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น เช่น
Colistin หรือ Cefoperazone

References

1. Wu HJ, Xiao ZG, Lv XJ, Huang HT, Liao C, Hui C-Y, et al. Drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: from molecular mechanisms to potential therapeutics (Review). Exp Ther Med. 2023;25(5):209. doi: 10.3892/etm.2023.11908.
2. Principe L, Di Bella S, Conti J, Perilli M, Piccirilli A, Mussini C, et al. *Acinetobacter baumannii* resistance to sulbactam/durlobactam: a systematic review. Antibiotics (Basel). 2022;11(12):1793. doi: 10.3390/antibiotics11121793.
3. O'Donnell JP, Bhavnani SM. The Pharmacokinetics/Pharmacodynamic relationship of Durlobactam in combination with Sulbactam in Vitro and in Vivo infection Model Systems Versus *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus Complex. Clin Infect Dis. 2023;76Suppl2: S202-9. doi: 10.1093/cid/ciad096.
4. Wang X, Xiong L, Yu W, Huang C, Ji J, Ying C, et al. Evaluation of piperacillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam and cefoperazone/sulbactam dosages in gram-negative bacterial bloodstream infections by Monte Carlo simulation. Antibiotics (Basel). 2023;12(2):363. doi: 10.3390/antibiotics12020363.
5. Schaad UB, Guenin K, Straehl P. Single-dose pharmacokinetics of intravenous sulbactam in pediatric patients. Rev Infect Dis. 1986;8 Suppl 5:S512-7. doi: 10.1093/chlinids/8.supplement_5.s512.
6. Nahata MC, Vashi VI, Swanson RN, Messing MA, Chung M. Pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(5):1225-9. doi: 10.1128/AAC.43.5.1225.
7. Onita T, Ikawa K, Ishihara N, Tamaki H, Yano T, Naora K, et al. Pharmacodynamic evaluation of Ampicillin-sulbactam in pediatric patients using plasma and urine data. Pediatric Infect Dis J. 2022;41(5):411-6. doi: 10.1097/INF.0000000000003496.
8. Chaijamorn W, Charoensareerat T, Srisawat N, Pattharachayakul S, Boonpeng A. Cefepime dosing regimens

- in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a Monte Carlo simulation study. *J Intensive Care*. 2018;6:61. doi: 10.1186/s40560-018-0030-8.
9. Charoensareerat T, Chaijamorn W, Kerdnimit P, Kosumwisaisakul N, Teeranaew P, Rungkitwattanakul D, et al. Optimal meropenem dosing regimens in patients undergoing continuous renal replacement therapy: systematic review and Monte Carlo simulations. *Blood Purif*. 2023;52(6):503-15. doi: 10.1159/000529694.
 10. Chen H, Liu Q, Chen Z, Li C. Efficacy of sulbactam for the treatment of *Acinetobacter baumannii* complex infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother*. 2017;23(5):278-85. doi: 10.1016/j.jiac.2017.01.005.
 11. Jaruratanasirikul S, Nitchot W, Wongpoowarak W, Samaeng M, Nawakitranngsan M. Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations of sulbactam to optimize dosage regimens in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Pharm Sci*. 2019;136:104940. doi: 10.1016/j.ejps.2019.05.018.
 12. Jaruratanasirikul S, Wongpoowarak W, Wattanavijitkul T, Sukarnjanaset W, Samaeng M, Nawakitranngsan M, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics modeling to optimize dosage regimens of sulbactam in critically ill patients with severe sepsis caused by *acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60(12):7236-44. doi: 10.1128/AAC.01669-16.
 13. Liu J, Shu Y, Zhu F, Feng B, Zhang Z, Liu L, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021; 24:136-47. doi: 10.1016/j.jgar.2020.08.021.
 14. Rungkitwattanakul D, Charoensareerat T, Kerdnimit P, Kosumwisaisakul N, Teeranaew P, Boonpeng A, et al. Imipenem dosing recommendations for patients undergoing continuous renal replacement therapy: systematic review and Monte Carlo simulations. *Ren Replace Ther*. 2021;7(61):1-11. doi: 10.1186/s41100-021-00380-6.
 15. Setiawan E, Cotta MO, Abdul-Aziz MH, Widjanarko D, Sosilya H, Lukas DL, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of Ampicillin and Sulbactam in Hospitalised adult patients. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(4):573-86. doi: 10.1007/s40262-023-01219-5.
 16. Ye L, Cheng L, Kong L, Zhao X, Xie G, He J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of cefoperazone/sulbactam for the treatment of pediatric sepsis by Monte Carlo simulation. *Anal Methods*. 2022;14(11):1148-54. doi: 10.1039/d1ay01385h.
 17. e-Phis System, Thammasat University Hospital. Statistics report on the

prescription of Sulbactam as a single drug by physicians in pediatric patients at Thammasat University Hospital from January 2023 to October 2023. Pathum Thani: Thammasat University Hospital; 2023. (in Thai).

18. Zhu S, Zhang J, Lv Z, Zhu P, Oo C, Yu M, et al. Prediction of tissue exposures of Meropenem, Colistin, and Sulbactam in pediatrics using physiologically based pharmacokinetic modeling. Clin Pharmacokinet. 2022;61(10):1427-41. doi: 10.1007/s40262-022-01161-y.