

บทที่ 1

บทนำ

Klebsiella pneumoniae เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ พบได้ทั่วไปในธรรมชาติและในลำไส้คน จัดเป็นเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคปอดบวม โลหิตเป็นพิษ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ แผลติดเชื้อ ช่องท้องอักเสบ โรคอุจจาระร่วง และการติดเชื้อในโรงพยาบาลของระบบทางเดินปัสสาวะ ปัจจุบันมีรายงานของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ตื้อยากลุ่มคาร์บาเพนิมเพิ่มขึ้นทั่วโลก^[1] เริ่มมีรายงานการพบเชื้อ *K. pneumoniae* ตื้อยากลุ่มคาร์บาเพนิมในปี พ.ศ. 2544 เป็นครั้งแรกจากผู้ป่วยในโรงพยาบาลทางเหนือของรัฐคาโรไลนาสหรัฐอเมริกาจึงเรียกชื่อเอนไซม์นี้ว่า *Klebsiella pneumoniae* producing carbapenemase (KPC) โดยเชื้อสร้างเอนไซม์ carbapenemase มาทำลายยา จึงสามารถต้านฤทธิ์ของยากลุ่มคาร์บาเพนิมได้^[2] ทำให้เหลือยาด้านจุลชีพที่ยังไวต่อเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ตื้อยากลุ่มคาร์บาเพนิมเพียงไม่กี่ชนิด ได้แก่ ไทกิซัยคลิน โคลิสติน ฟอสโฟมัยซิน และ ไรแฟมพิน^[3]

ไทกิซัยคลิน (tigecycline) เป็นยาด้านจุลชีพในกลุ่มไกลซิลซัยคลิน (glycylcycline)^[4] มีฤทธิ์ต้านเชื้อดื้อยาหลายชนิดในหลอดทดลองรวมถึงมีฤทธิ์ต้านเชื้อ *K. pneumoniae* ดังรายงานผลการศึกษาจากการเก็บตัวอย่างเชื้อในประเทศสหรัฐอเมริกา^[5] ระหว่างปี 2005-2009 พบว่าเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาอิมิพีเนม จำนวน 164 ไอโซเลต มีความไวต่อไทกิซัยคลิน โดยมีค่าความเข้มข้นของยาด้านจุลชีพต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (minimal inhibitory concentration; MIC) MIC₅₀ และ MIC₉₀ เป็น 0.5 และ 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (มกก./มล.) ตามลำดับ สอดคล้องกับอีกหนึ่งรายงานผลการศึกษาจากการเก็บตัวอย่างเชื้อในโครงการ SENTRY เพื่อเฝ้าระวังการใช้ยาด้านจุลชีพ^[6] ระหว่างปี 2000-2005 พบว่า เชื้อกลุ่ม *K. pneumoniae* ที่ผลิตเอนไซม์ KPC จำนวน 60 สายพันธุ์ (isolates) มีความไวต่อไทกิซัยคลิน โดยมีค่า MIC₅₀ และ MIC₉₀ เป็น 1 และ 2 มกก./มล. ตามลำดับ

แม้ว่าข้อมูลจากการศึกษาในหลอดทดลองจะแสดงว่าไทกิซัยคลินมีความไวต่อเชื้อกลุ่มดังกล่าว แต่ข้อมูลการศึกษาในทางคลินิกยังมีอยู่อย่างจำกัด ดังรายงานผลการศึกษาแบบย้อนหลัง^[7] เก็บข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี 2006-2008 เป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *K. pneumoniae* เพียงชนิดเดียวและได้รับการรักษาด้วยไทกิซัยคลินเป็นยาเดี่ยวและยาร่วม โดยเคยได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มคาร์บาเพนิม (เมโรเพนิม หรือ อิมิพีเนม) มาก่อน พบว่า ผลการตอบสนองที่หายจากการติดเชื้อ (cure or improvement) ต่อการรักษาด้วยยาเดี่ยวและยาร่วม เป็น 3 ใน 4 ราย และ 5 ใน 7 ราย ตามลำดับ ในขณะที่รายงานผลการศึกษาแบบย้อนหลังแบบ case-control (retrospective case-control study) และการศึกษาไปข้างหน้า^[8] ในปี 2009 พบว่า ค่ามัธยฐานของค่า MIC ต่อไทกิซัยคลินเป็น 4.1 (พิสัย : 0.5-4.8 มกก./มล.) ซึ่งมีค่าสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับเกณฑ์การกำหนดความไวโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา^[9] สหรัฐอเมริกา สำหรับเชื้อสกุลเอนเทอโรแบคทีเรียต่อไทกิซัยคลินที่เชื้อต้องมีค่า MIC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 มกก./มล. และมากกว่าหรือเท่ากับ 8 มกก./มล. จึงจะถือว่าเชื้อมีความไวและดื้อต่อไทกิซัยคลิน ตามลำดับ



1786632146

ปัจจุบันจึงมีการนำแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์มาเป็นเครื่องมือสำคัญในการกำหนดขนาดยา แบบแผนการให้ยา และประเมินฤทธิ์การต้านเชื้อของยาต้านจุลชีพช่วยในการตัดสินใจในการเลือกให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม^[10-12] การศึกษาวิจัยครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ เพื่อประเมินฤทธิ์ของยาโทกซิซิลลินในการต้านเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนมในห้องทดลอง

วัตถุประสงค์

สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์โดยอาศัยกราฟฆ่าเชื้อ ณ เวลาใด ๆ เพื่อประเมินฤทธิ์ของยาโทกซิซิลลินในการต้านเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม

สมมติฐานการวิจัย

แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์โดยอาศัยกราฟฆ่าเชื้อ สามารถใช้ประเมินฤทธิ์โทกซิซิลลินในการต้านเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนมในห้องปฏิบัติการได้

ขอบเขตงานวิจัย

ทำการวิจัยโดยศึกษาเฉพาะเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม ซึ่งแยกได้จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยใน โรงพยาบาลศิริราช

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้สมการแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ใช้ประเมินฤทธิ์ยาโทกซิซิลลิน
2. สมการแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ได้สามารถนำไปใช้ทำนายฤทธิ์ของยาโทกซิซิลลินในการต้านเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม

คำจำกัดความที่ใช้ในงานวิจัย

1. เชื้อกลุ่ม *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม
หมายถึง เชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม ในการศึกษาครั้งนี้ กำหนดให้เป็นเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม ซึ่งผ่านการตรวจสอบการดื้อยาด้วยวิธี disc diffusion เมื่อเทียบกับเชื้อที่ไม่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม
2. แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์
หมายถึง สมการทางคณิตศาสตร์ที่สามารถทำนายฤทธิ์การต้านเชื้อของยาต้านจุลชีพ โดยการนำพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์มาใช้อธิบายฤทธิ์

การต้านเชื้อ แสดงผลออกมารูปของขนาดยาที่ให้และความสัมพันธ์ของจำนวนเชื้อที่เปลี่ยนแปลง ณ เวลาต่าง ๆ

3. แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์

หมายถึง สมการทางคณิตศาสตร์ที่ใช้อธิบายการเปลี่ยนแปลง ของความเข้มข้นของยา ในเลือดกับเวลา โดยการวิเคราะห์ในเชิงปริมาณของตัวอย่างเลือดที่เก็บในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน

