

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องประกอบด้วยข้อมูล 2 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลยาโทกิซัยคลิน

ส่วนที่ 2 แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์สำหรับยาต้านจุลชีพ

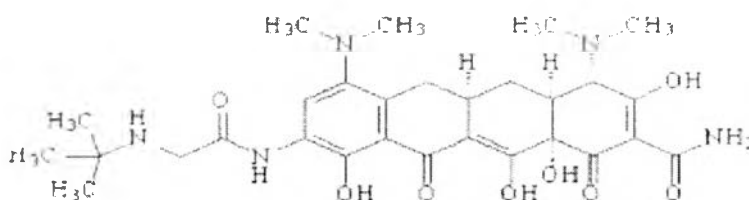
ส่วนที่ 1 ข้อมูลยาโทกิซัยคลิน^[9]

1.1 คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ

โทกิซัยคลินเป็นอนุพันธ์ของเตตราซัยคลิน (ไกลซิลซัยคลิน) มีสูตรโมเลกุลคือ $C_{29}H_{39}N_5O_3$ น้ำหนักโมเลกุล 585.65 สูตรเคมีของโทกิซัยคลินคือ(4S,4aS,5aR,12aS)-9-[2-(*tert*-butylamino)acetamido]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naphthacene-carboxamide สูตรโครงสร้างแสดงดังภาพที่ 1

ลักษณะผลิตภัณฑ์ เป็นผงยาหรือก้อนของผงยาสีส้มที่ถูกทำให้แห้งภายใต้ความเย็น ยาแต่ละขวดมีโทกิซัยคลิน 50 มิลลิกรัม ในรูปผงยาที่ถูกทำให้แห้งภายใต้ความเย็นสำหรับการให้ยา โดยวิธีหยดเข้าหลอดเลือดดำและแลคโตสโมโนไฮเดรต 100 มิลลิกรัม ผลิตภัณฑ์ปราศจากสารอนอม

ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยาโทกิซัยคลิน



1.2 กลไกการออกฤทธิ์

โทกิซัยคลิน เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม glycyclcycline ยับยั้งการสร้างโปรตีนในแบคทีเรีย โดยการจับกับหน่วยย่อย 30S ของไรโบโซมและกันไม่ให้โมเลกุลของ amino-acyl tRNA เข้าไปยัง A site ของไรโบโซม ดังนั้นจึงมีผลทำให้โมเลกุลของ amino acid ไม่สามารถเข้าจับกับสายของเปปไทด์ที่กำลังสร้างได้ โทกิซัยคลิน มีกลุ่ม glycyllamido จับอยู่กับตำแหน่งที่ 9 ของ minocycline การจับตัวในรูปแบบนี้ไม่พบในยาในกลุ่ม tetracycline ที่เกิดขึ้นในธรรมชาติหรือชนิดกึ่งสังเคราะห์ ซึ่งทำให้ยานี้มีคุณสมบัติบางอย่างต่อเชื้อจุลินทรีย์ที่ทำให้ฤทธิ์ทั้งในหลอดทดลองและในร่างกายสิ่งมีชีวิต เหนือกว่าอนุพันธ์ของ tetracycline ที่มีอยู่ในปัจจุบัน ดังนั้นโทกิซัยคลิน จึงแสดงฤทธิ์กว้างต่อแบคทีเรียก่อโรคทั้งในหลอดทดลองและในร่างกายสิ่งมีชีวิต

1.3 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

มีข้อบ่งใช้ในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดจากสายพันธุ์ของเชื้อจุลินทรีย์ที่ไวต่อยาในสภาวะต่าง ๆ ที่กำหนดไว้ด้านล่างสำหรับผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

การติดเชื้อของผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังที่มีภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากเชื้อ *E. coli*, *Enterococcus faecalis* (เฉพาะเชื้อที่ไวต่อ vancomycin เท่านั้น), *S. aureus* (ทั้งเชื้อที่ไวและดื้อต่อ methicillin), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* grp. (รวมทั้งเชื้อ *S. anginosus*, *S. intermedius*, และ *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes* และ *Bacteroides fragilis* การติดเชื้อในช่องท้องที่มีภาวะแทรกซ้อน

การติดเชื้อในช่องท้องที่มีภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากเชื้อ *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (เฉพาะเชื้อที่ไวต่อ vancomycin เท่านั้น), *S. aureus* (เฉพาะเชื้อที่ไวต่อ methicillin เท่านั้น), *S. anginosus* grp. (รวมทั้ง *S. anginosus*, *S. intermedius* และ *S. constellatus*), *B. fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens* และ *Peptostreptococcus micros*.

โรคปอดอักเสบในชุมชนที่เกิดจากเชื้อ *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* (เฉพาะเชื้อที่ไวต่อ methicillin เท่านั้น), *S. pneumoniae* (เฉพาะเชื้อที่ไวต่อ penicillin เท่านั้น) ซึ่งรวมถึงรายที่มีเชื้อแบคทีเรียในเลือดร่วมด้วย *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* และ *Legionella pneumophila*

1.4 ค่าจุดตัดความไวเชื้อ *K. pneumoniae* ของยาโทกิซัยคลิน

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ระบุค่าจุดตัดความไวเชื้อเมื่อทดสอบด้วยวิธี disc diffusion ดังแสดงในตารางที่ 1 องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) และ European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ระบุค่า MIC ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จุดตัดความไวของยาโทกิซัยคลินต่อเชื้อ *K. pneumoniae* ตามเกณฑ์ของ CLSI, US FDA และ EUCAST

| เชื้อจุลินทรีย์ | เส้นผ่านศูนย์กลาง (มม.) (CLSI ^[13]) | | | MIC (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) | | | |
|----------------------|--|-----------|------|---------------------------|------|------------------------|------|
| | | | | US FDA ^[14] | | EUCAST ^[15] | |
| | ไว | ไวปานกลาง | ดื้อ | ไว | ดื้อ | ไว | ดื้อ |
| <i>K. pneumoniae</i> | ≥19 | 15-18 | ≤14 | ≤2 | ≥8 | ≤1 | > 2 |

1.5 เกสัชจลนศาสตร์

ค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาโทกิซัยคลินในขนาดการให้ยาที่กำหนดหลังการให้ยาทางหลอดเลือดดำโดยการให้ยาแบบครั้งเดียวและการให้ยาแบบต่อเนื่องหลายครั้ง สรุปไว้ในตารางที่ 2

การดูดซึมยา

โทกิซัยคลินต้องให้ทางหลอดเลือดดำจึงให้ค่าชีวอนุเคราะห์ (bioavailability) 100%

การกระจายยา

การจับกับโปรตีนในพลาสมาของโทกิซัยคลินในหลอดทดลองมีค่าระหว่างประมาณ 71% ถึง 89% ที่ความเข้มข้นของยาที่พบได้ในการศึกษาทางคลินิก (0.1 ถึง 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในสัตว์ทดลองและในมนุษย์แสดงให้เห็นว่า โทกิซัยคลิน กระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อได้อย่างรวดเร็ว ในหนูขาวที่ได้รับ 14C-โทกิซัยคลิน ทั้งแบบให้ครั้งเดียวและหลายครั้ง พบว่าค่ากัมมันตรังสีกระจายตัวได้ดีในเนื้อเยื่อส่วนใหญ่ โดยพบได้มากที่สุดโดยรวมในกระดูกไขกระดูก ต่อมน้ำลาย ต่อมไทรอยด์ ม้าม และไต ในมนุษย์ ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ภาวะคงตัว (steady state) ของโทกิซัยคลินมีค่าประมาณ 500 ถึง 700 ลิตร (7 ถึง 9 ลิตร/กิโลกรัม) แสดงให้เห็นว่าโทกิซัยคลินกระจายตัวได้มากกว่าปริมาตรของพลาสมาและสามารถกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อของมนุษย์ได้

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ย (CV%) ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของโทกิซัยคลิน

| | การให้ยาเพียงครั้งเดียว 100 มก. | การให้ยาหลายครั้ง ^c 50 มก. ทุก ๆ 12 ชั่วโมง |
|---------------------------------------|------------------------------------|---|
| C _{max} (µg/mL) ^a | 1.45 (22%) | 0.87 (27%) |
| C _{max} (µg/mL) ^b | 0.90 (30%) | 0.63 (15%) |
| AUC (µg·h/mL) | 5.19 (36%) | - |
| AUC _{0-24h} (µg·h/mL) | - | 4.70 (36%) |
| C _{min} (µg/mL) | - | 0.13 (59%) |
| t _½ (h) | 27.1 (53%) | 42.4 (83%) |
| CL (L/h) | 21.8 (40%) | 23.8 (33%) |
| CL _r (mL/min) | 38.0 (82%) | 51.0 (58%) |
| V _{ss} (L) | 568 (43%) | 639 (48%) |

หมายเหตุ : a หดยานาน 30 นาที, b หดยานาน 60 นาที, c ขนาดยาเริ่มต้น 100 มก. ตามด้วยขนาด 50 มก. ทุก ๆ 12 ชั่วโมง

เมทาบอลิซึม

โทกิชัยคลินไม่ถูกเมตาบอไลซ์ในร่างกายมากนัก ในการศึกษาในหลอดทดลองโดยใช้ microsomes จากตับ ชี้นดับและเซลล์ตับของมนุษย์ พบว่ามีการสร้างเมตาบอไลต์ในปริมาณที่น้อยมาก ในอาสาสมัครผู้ชายที่มีสุขภาพดีที่ได้รับ 14C-โทกิชัยคลิน พบว่า ในปัสสาวะและอุจจาระมีโทกิชัยคลินที่เป็น 14C-labelled เป็นส่วนใหญ่ แต่ก็สามารถพบ glucuronide, N-acetyl metabolite และ โทกิชัยคลิน epimer ได้ด้วย (โดยพบสารเหล่านี้แต่ละชนิดในปริมาณไม่เกิน 10% ของขนาดที่ให้)

การกำจัดยา

การศึกษาปริมาณของกัมมันตรังสีรวมในอุจจาระและปัสสาวะหลังการให้ 14C-โทกิชัยคลิน แสดงให้เห็นว่า 59% ของขนาดยาที่ให้ถูกกำจัดออกทางน้ำดี/อุจจาระ และ 33% ถูกกำจัดออกมาในปัสสาวะ โดยรวมแล้ว วิธีหลักในการกำจัดโทกิชัยคลิน คือการขับออกทางน้ำดีในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง การกำจัดในรูปของ glucuronide และการกำจัดทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นวิธีรอง

1.6 ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ให้ยาทางหลอดเลือดดำในขนาดยาเริ่มต้น 100 มก. ตามด้วยขนาด 50 มก. ทุก ๆ 12 ชั่วโมง

1.7 อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องเข้ารับการรักษาร้อยละที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทกิชัยคลิน คือ อาการคลื่นไส้ 26.4% (16.9% ไม่รุนแรง; 8.1% ปานกลาง; 1.3% รุนแรง) และ อาเจียน 18.1% (11.0% ไม่รุนแรง; 6.1% ปานกลาง; 1.0% รุนแรง) โดยปกติแล้ว อาการคลื่นไส้ หรืออาเจียนเกิดขึ้นในระยะต้นของการรักษา (วันที่ 1-2) การต้องหยุดใช้ยาโทกิชัยคลินพบว่าเกิดบ่อยที่สุดจากอาการคลื่นไส้ (1.1%) และ อาเจียน (1.1%)

ส่วนที่ 2 แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์สำหรับยาด้านจุลชีพ

2.1 แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์โดยอาศัยค่าความเข้มข้นของยาด้านจุลชีพต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (Pharmacokinetic/Pharmacodynamic base on minimum inhibitory concentration; PK/PD base on MIC)^[16-18]

แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์โดยอาศัยค่าความเข้มข้นของยาด้านจุลชีพต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (PK/PD base on minimum inhibitory concentration; PK/PD base on MIC) เป็นวิธีการหาค่าความเข้มข้นของยาด้านจุลชีพที่ต่ำที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อจุลชีพจำนวน 1×10^5 - 5×10^5 CFU/ml (colony forming unit/milliliter ; CFU/ml) หลังจากสัมผัสยาและบ่มเชื้อนาน 16-20 ชั่วโมง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ใช้บ่งชี้



ถึงความสำเร็จในการรักษาทางคลินิกและการฆ่าเชื้อ คือ time above MIC (T>MIC) maximum concentration above MIC (C_{max}/MIC) และ area under the curve above MIC (AUC/MIC)

แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์โดยอาศัยค่าความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ ยังมีข้อจำกัด เนื่องจาก ค่า MIC เป็นค่าที่บอกถึงฤทธิ์การฆ่าเชื้อซึ่งถูกกำหนดจากความเข้มข้นของยาที่คงที่ จึงอาจไม่ได้สะท้อนผลการฆ่าเชื้อในร่างกาย ขณะที่ความเข้มข้นของยาในร่างกายอาจเปลี่ยนแปลงตามขนาดยาได้ นอกจากนี้ค่า MIC ยังถูกนำมาเป็นค่าเกณฑ์เสมือนว่า เป็นความเข้มข้นที่อาจฆ่าเชื้อได้ทั้งหมดหรือไม่อาจฆ่าเชื้อได้เลย จึงทำให้ไม่มีความแตกต่างในการฆ่าเชื้อระหว่างความเข้มข้นของยาที่ต่ำกว่าหรือสูงกว่าค่า MIC อีกทั้งยังไม่ได้ให้ข้อมูลอัตราการเติบโตของเชื้อและอัตราการฆ่าเชื้อ ณ เวลาต่าง ๆ

2.2 แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์โดยอาศัยกราฟการฆ่าเชื้อ (PK/PD base on time-kill curve)^[16-18]

แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์โดยอาศัยกราฟการฆ่าเชื้อ (PK/PD base on time-kill curve) เป็นแบบจำลองที่แสดงผลในรูปของกราฟการฆ่าเชื้อ ณ เวลาต่าง ๆ โดยกำหนดความเข้มข้นของยาเป็นจำนวนเท่าของ MIC ให้ครอบคลุมฤทธิ์การยับยั้งเชื้อต่ำสุด (minimum inhibition) ฤทธิ์ที่มีประสิทธิภาพต่อการฆ่าเชื้อ (efficient bacterial killing) และ ฤทธิ์การฆ่าเชื้อสูงสุด (maximum bacterial killing) แล้วนำข้อมูลมาสร้างสมการเพื่อประเมินฤทธิ์ของยา

สมการทางคณิตศาสตร์ที่ใช้สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์โดยอาศัยกราฟการฆ่าเชื้อ พัฒนามาจากสมการ E_{max} model ซึ่งสามารถนำไปใช้อธิบายฤทธิ์การต้านเชื้อของยาด้านจุลชีพ โดยมีรูปแบบสมการแสดงดังนี้

$$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 - \left(\frac{k_{max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot N \quad \text{สมการที่ 1}$$

โดยที่ dN/dt คือ จำนวนเชื้อที่เปลี่ยนแปลงในรูปฟังก์ชันของเวลา k_0 คือ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่สัมผัสยาด้านจุลชีพ k_{max} คือ อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด C คือ ระดับยาในกระแสเลือด EC_{50} คือ ความเข้มข้นของยาที่ให้ผลฆ่าเชื้อร้อยละ 50 และ N คือจำนวนเชื้อ

2.2.1 แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยากุ่มเบต้าแลคแทม

สมการทางคณิตศาสตร์ที่ใช้กันทั่วไปในแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในการอธิบายการเปลี่ยนแปลงจำนวนเชื้อแบคทีเรียในรูปของ ความเข้มข้นของยากับเวลาสำหรับยากุ่มเบต้าแลคแทม^[19-23] รูปแบบสมการแสดงเป็นดังนี้

$$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 - \left(\frac{k_{max} \cdot C^h}{EC_{50} + C^h} \right) \right] \cdot N \quad \text{สมการที่ 2}$$

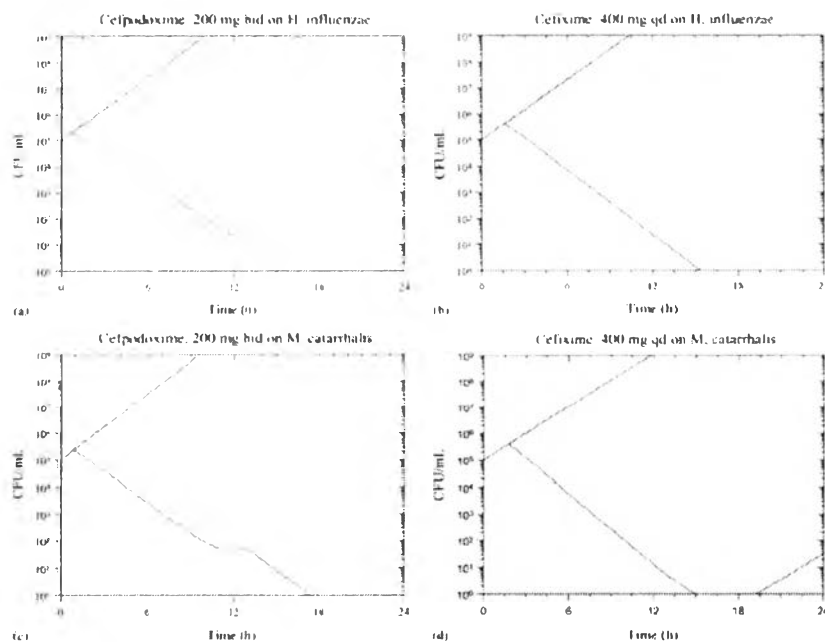
โดยที่ dN/dt คือ จำนวนเชื้อที่เปลี่ยนแปลงในรูปฟังก์ชันของเวลา k_0 คือ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่สัมผัสยาต้านจุลชีพ k_{max} คือ อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด EC_{50} คือ ความเข้มข้นของยาที่ให้ผลฆ่าเชื้อร้อยละ 50 C คือ ระดับยาในกระแสเลือด N คือ จำนวนเชื้อ และ h คือ hill/shape factor

นอกจากนี้ อาจนำพจน์ $(1-e^{-z})$ เข้ามาเกี่ยวข้องกับในสมการ กรณีที่เชื้อเจริญเติบโตช้าในระยะแรก ($t=0$) ยังไม่เข้าสู่ระยะ log phase โดย z คือ ค่าคงที่สำหรับการปรับเข้าสู่ log phase (มีค่าระหว่าง 1-5) ปรับเปลี่ยนไปตามชนิดของเชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิด

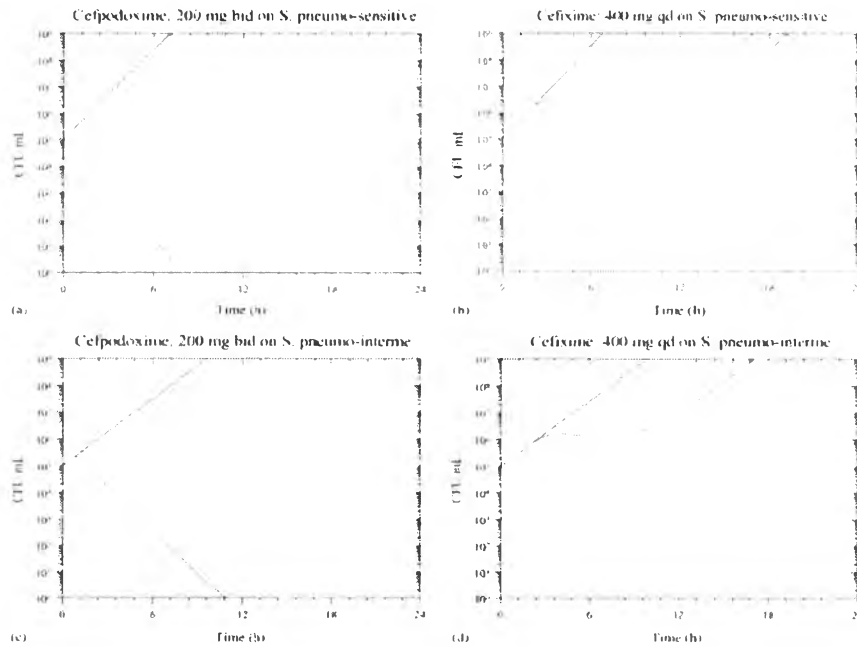
แบบจำลองนี้ถูกนำมาใช้ในการเปรียบเทียบฤทธิ์ของยา Cefpodoxime และ Cefixime^[22] ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย 4 ชนิด ได้แก่ *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* และ *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-sensitive และ penicillin-intermediate) แสดงเป็นกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา ด้วยขนาดยาและวิธีการบริหารยาที่แตกต่างกัน ได้แก่ Cefpodoxime 200 มิลลิกรัม (มก.) วันละ 2 ครั้ง และ Cefixime 400 มก. วันละ 1 ครั้ง ดังแสดงในภาพที่ 2 และ 3

ผลการจำลองการฆ่าเชื้อ พบว่า การให้ Cefpodoxime 200 มก. อาจจะเป็นวิธีการบริหารยาที่ดีที่สุด สำหรับการต้านเชื้อ *M. catarrhalis* และ *S. pneumoniae* (penicillin-sensitive และ penicillin-intermediate) ส่วนการให้ Cefixime 400 มก. วันละ 1 ครั้ง และ Cefpodoxime 200 มก. สำหรับการต้านเชื้อ *H. influenzae* อาจให้ผลการต้านเชื้อไม่แตกต่างกัน

ภาพที่ 2 กราฟจำลองการฆ่าเชื้อของยา Cefpodoxime 200 มก. วันละ 2 ครั้ง ในการต้านเชื้อ *H. influenzae* (a) *M. catarrhalis* (c) และ Cefixime 400 มก. วันละ 1 ครั้ง ในการต้านเชื้อ *H. influenzae* (b) *M. catarrhalis* (d)



ภาพที่ 3 กราฟจำลองการฆ่าเชื้อของยา Cefpodoxime 200 มก. วันละ 2 ครั้ง ในการต้านเชื้อ *S. pneumoniae* penicillin-sensitive (a) *S. pneumoniae* penicillin-intermediate (c) และ Cefixime 400 มก. วันละ 1 ครั้ง ในการต้านเชื้อ *S. pneumoniae* penicillin-sensitive (b) *S. pneumoniae* penicillin-intermediate (d)



นอกจากนี้ยังมีการนำสมการดังกล่าวมาใช้ในแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เพื่อจำลองการฆ่าเชื้อของยากุ่มเบต้าแลคแทมอีกหลายชนิด เช่น Piperacillin^[19] Cefaclor^[21] Ceftazidime^[24] Meropenem^[24] และ Tazobactam^[20]

2.2.2 แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยากุ่มฟลูออโรควิโนโลน

สมการทางคณิตศาสตร์ที่ใช้ในแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เพื่ออธิบายการเปลี่ยนแปลงจำนวนเชื้อแบคทีเรียในรูปของความเข้มข้นของยากับเวลาสำหรับยากุ่มฟลูออโรควิโนโลน อาจมีความซับซ้อนและแตกต่างไปจากยากุ่มเบต้าแลคแทม รูปแบบการต้านเชื้อแบ่งเป็น 2 ระยะ คือ อัตราการฆ่าเชื้อเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วในระยะแรกและเมื่อเชื้อเริ่มต้อยจะทำให้อัตราการฆ่าเชื้อลดต่ำลงในระยะหลัง^[25] รูปแบบสมการแสดงเป็นดังนี้

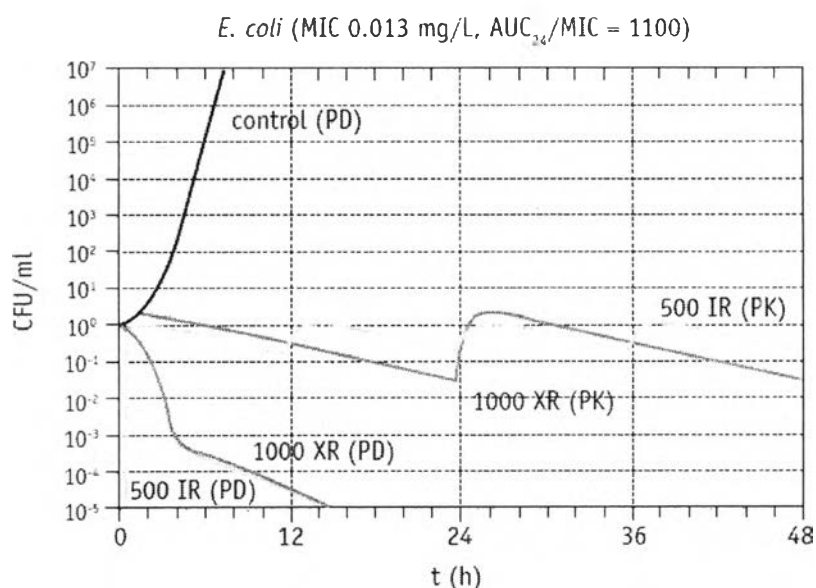
$$\frac{dN}{dt} = \left(k - \frac{\left(k_1 \cdot \left(1 - \frac{C_r}{IC_{50} + C_r} \right) + k_2 \right) \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \cdot N \cdot (1 - e^{-t})$$

สมการที่ 3

dN/dt คือ จำนวนเชื้อที่เปลี่ยนแปลงในรูปฟังก์ชันของเวลา k คือ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่สัมผัสยาต้านจุลชีพ k_1 คือ อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดในระยะแรก k_2 คือ อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดในระยะหลัง C_r คือ ระดับยาในกระแสเลือดที่ทำให้เชื้อเกิดการดื้อยา C คือ ระดับยาในกระแสเลือด EC_{50} คือ ความเข้มข้นของยาที่ให้ผลฆ่าเชื้อร้อยละ 50 IC_{50} คือ ความเข้มข้นของยาที่ทำให้เชื้อดื้อยาร้อยละ 50 และ z คือ ค่าคงที่สำหรับการปรับเข้าสู่ log phase

แบบจำลองนี้ถูกนำมาใช้ในการเปรียบเทียบฤทธิ์ของยา Ciprofloxacin ในการต้านเชื้อ *Escherichia coli* แสดงเป็นกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา ด้วยขนาดยาและวิธีการบริหารยาที่แตกต่างกัน ได้แก่ Ciprofloxacin 500 มก. IR วันละ 2 ครั้ง และ Ciprofloxacin 1000 มก. XR วันละ 1 ครั้ง ดังแสดงในภาพที่ 4

ภาพที่ 4 กราฟจำลองการฆ่าเชื้อของยา Ciprofloxacin 500 มก. IR วันละ 2 ครั้ง และ Ciprofloxacin 1000 มก. XR วันละ 1 ครั้ง

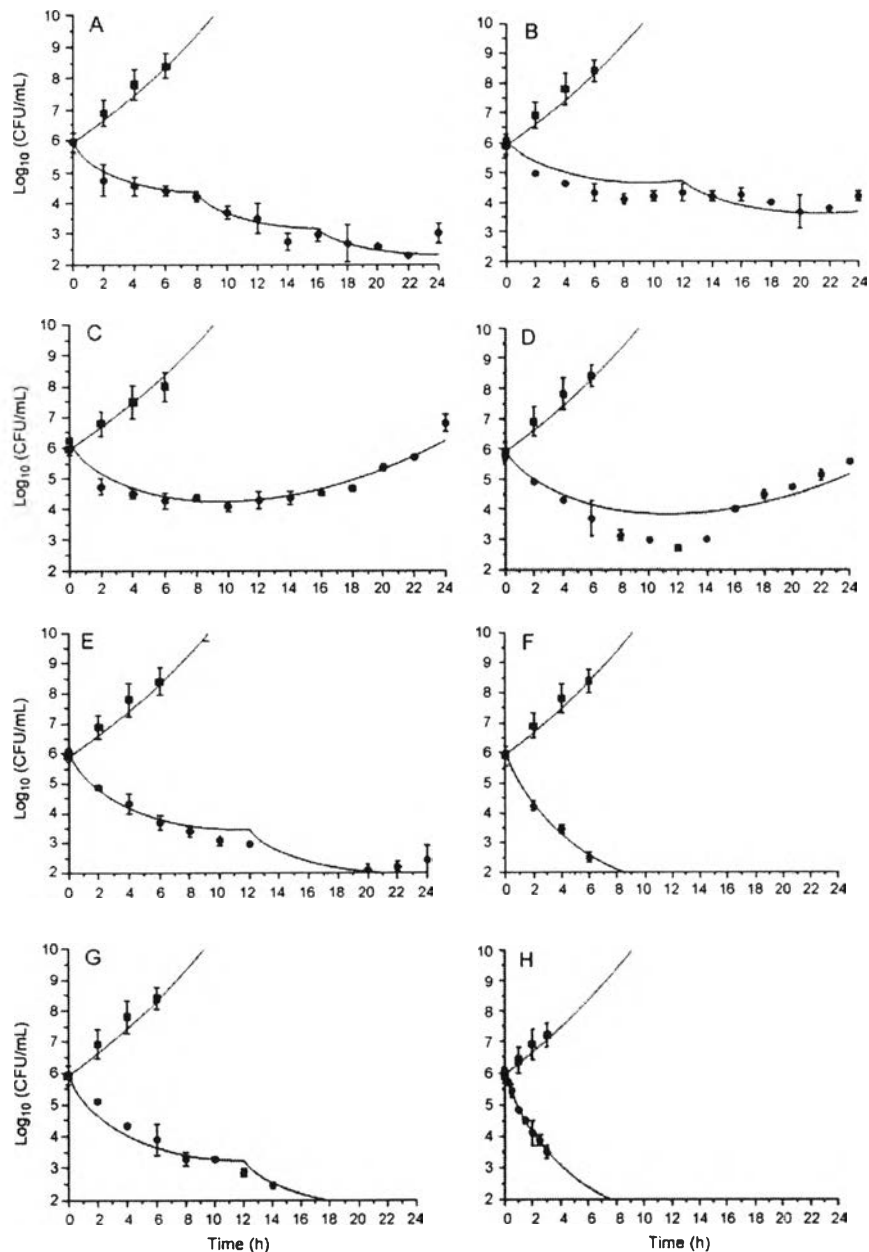


นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบฤทธิ์ของยา Levofloxacin^[11] และ Gatifloxacin^[11] ในการต้านเชื้อ *S. pneumoniae* โดยรูปแบบสมการที่ใช้ในแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์คล้ายคลึงกับรูปแบบสมการของยากลุ่มเบต้าแลคแทม แสดงเป็นกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา ด้วยขนาดยาและวิธีการบริหารยาที่แตกต่างกัน ดังแสดงในภาพที่ 5 และ 6



1788632146

ภาพที่ 5 กราฟจำลองการฆ่าเชื้อของยา Levofloxacin ดังนี้ (A) 167 มก. ทุก ๆ 8 ชั่วโมง (B) 250 มก. ทุก ๆ 12 ชั่วโมง (C) 250 มก. ทุก ๆ 24 ชั่วโมง (D) 500 มก. ทุก ๆ 24 ชั่วโมง (E) 375 มก. ทุก ๆ 12 ชั่วโมง (F) 750 มก. ทุก ๆ 24 ชั่วโมง (G) 500 มก. ทุก ๆ 12 ชั่วโมง และ (H) 1000 มก. ทุก ๆ 24 ชั่วโมง

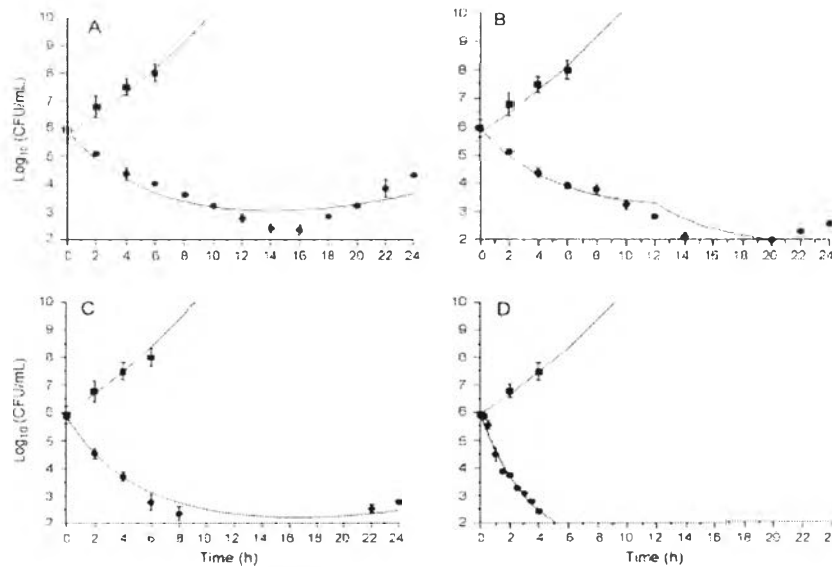


ผลการจำลองการฆ่าเชื้อ พบว่า การให้ Levofloxacin 1000 มก. ทุก ๆ 24 ชั่วโมง น่าจะเป็นวิธีการบริหารยาที่ดีที่สุดในการต้านเชื้อ *S. pneumoniae* นอกจากนี้การให้ Levofloxacin 500 มก. ทุก ๆ 12 ชั่วโมง หรือ 750 มก. ทุก ๆ 24 ชั่วโมง อาจเป็นทางเลือกอื่น ๆ สำหรับการบริหารยาชนิดนี้



1786532146

ภาพที่ 6 กราฟจำลองการฆ่าเชื้อของยา Gatifloxacin ดังนี้ (A) 50 มก. ทุก ๆ 24 ชั่วโมง (B) 50 มก. ทุก ๆ 12 ชั่วโมง (C) 100 มก. ทุก ๆ 24 ชั่วโมง และ (D) 200 มก. ทุก ๆ 24 ชั่วโมง



ผลการจำลองการฆ่าเชื้อ พบว่า การให้ Gatifloxacin 200 มก. ทุก ๆ 24 ชั่วโมง อาจจะจะเป็นวิธีการบริหารยาที่ดีที่สุดในการต้านเชื้อ *S. pneumoniae*

2.2.3 แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยากุ่มแมคโครไลด์

สมการทางคณิตศาสตร์ที่ใช้ในแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ เพื่ออธิบายการเปลี่ยนแปลงจำนวนเชื้อแบคทีเรียในรูปของความเข้มข้นของยากับเวลาสำหรับยากุ่มแมคโครไลด์ อาจมีความซับซ้อนและแตกต่างไปจากยากุ่มเบต้าแลคแทมและกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนปรับเปลี่ยนไปตามสภาวะต่าง ๆ รูปแบบสมการแสดงเป็นดังนี้

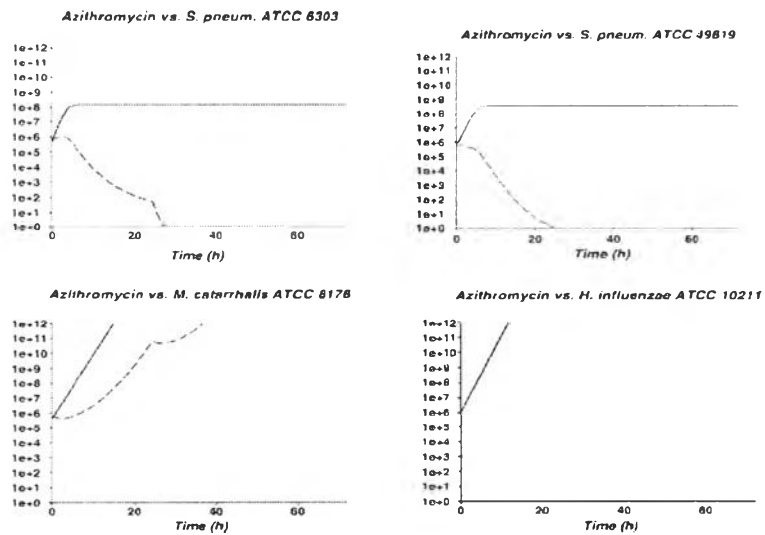
$$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left(\frac{k_{\max} C}{EC_{50} + C} \right) \right] (1 - \exp^{-z}) N \quad \text{สมการที่ 4}$$

dN/dt คือ จำนวนเชื้อที่เปลี่ยนแปลงในรูปฟังก์ชันของเวลา k_0 คือ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่สัมผัสยาต้านจุลชีพ k_{\max} คือ อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด EC_{50} คือ ความเข้มข้นของยาที่ให้ผลฆ่าเชื้อร้อยละ 50 C คือ ระดับยาในกระแสเลือด N คือ จำนวนเชื้อ N_{\max} คือ จำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด และ z คือ ค่าคงที่สำหรับการปรับเข้าสู่ log phase

โดย correction factor ที่นำเข้ามาในสมการแตกต่างไปตามชนิดของเชื้อแบคทีเรียและสภาวะต่าง ๆ ดังนี้ $(1 - e^{-z})$ ใช้เมื่อเชื้อเจริญเติบโตเข้ายังไม่เข้าสู่ระยะ log phase ซึ่งอาจมีผลในระยะที่เชื้อเจริญ หรือระยะที่เชื้อถูกฆ่าหรืออาจมีผลต่อทั้งสองระยะ และ $(1 - N/N_{\max})$ ใช้เมื่อต้องการพิจารณาผลของพื้นที่และอาหารเลี้ยงเชื้อที่จำกัดในหลอดทดลอง

แบบจำลองนี้ถูกนำมาใช้ในการเปรียบเทียบฤทธิ์ของยา Azithromycin^[10] ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย 4 ชนิด ได้แก่ *H. influenzae*, *M. catarrhalis* และ *S. pneumoniae* (penicillin-sensitive และ penicillin-intermediate) แสดงเป็นกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา ด้วยขนาดยา 500 มก. วันละ 1 ครั้ง ดังแสดงในภาพที่ 7

ภาพที่ 7 กราฟจำลองการฆ่าเชื้อของยา Azithromycin ขนาด 500 มก. วันละ 1 ครั้ง ในการต้านเชื้อ *S. pneumoniae* ทั้งสายพันธุ์ penicillin-sensitive และ penicillin-intermediate *M. catarrhalis* และ *H. influenzae*



ผลการจำลองการฆ่าเชื้อ พบว่า การให้ Azithromycin 500 มก. อาจจะต้านเชื้อ *S. pneumoniae* ทั้งสายพันธุ์ penicillin-sensitive และ penicillin-intermediate ได้ดีกว่าการต้านเชื้อ *M. catarrhalis* และ *H. influenzae*

2.2.4 แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยากุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์

สมการทางคณิตศาสตร์ที่ใช้ในแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เพื่ออธิบายการเปลี่ยนแปลงจำนวนเชื้อแบคทีเรียในรูปของความเข้มข้นของยากับเวลาสำหรับยากุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ อาจมีความคล้ายคลึงกับยากุ่มแมคโครไลด์ และอาจปรับเปลี่ยนไปตามสภาวะต่าง ๆ รูปแบบสมการทั่วไปแสดงเป็นดังนี้

$$\frac{dN}{dt} = \left\{ \lambda \cdot \left(1 - \frac{N}{N_{max}} \right) - \varepsilon \cdot \frac{C^{\gamma}}{C^{\gamma} + EC_{50}^{\gamma}} \right\} \cdot N \quad \text{สมการที่ 5}$$

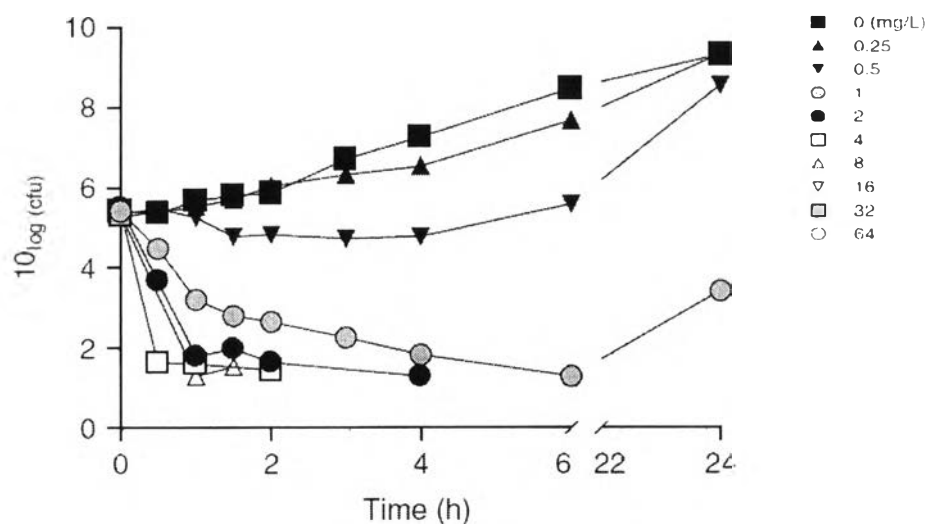
dN/dt คือ จำนวนเชื้อที่เปลี่ยนแปลงในรูปฟังก์ชันของเวลา λ คือ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่สัมผัสยาต้านจุลชีพ ε คือ อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด C คือ ระดับยา



ในกระแสเลือด EC_{50} คือ ความเข้มข้นของยาที่ให้ผลฆ่าเชื้อร้อยละ 50 N คือ จำนวนเชื้อ N_{max} คือ จำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด และ γ คือ hill/shape factor

แบบจำลองนี้ถูกนำมาใช้ในการศึกษาฤทธิ์ของยา Tobramycin^[24] ในการต้านเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* แสดงเป็นกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลาด้วยความเข้มข้นของยาเป็นจำนวนเท่าของค่า MIC ดังแสดงในภาพที่ 7

ภาพที่ 8 กราฟจำลองการฆ่าเชื้อของยา Tobramycin ในการต้านเชื้อ *P. aeruginosa* แสดงเป็นกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลาด้วยความเข้มข้นของยาเป็นจำนวนเท่าของค่า MIC



2.2.5 พารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง

จากการศึกษาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาด้านจุลชีพ โดยอาศัยกราฟการฆ่าเชื้อ ณ เวลาใด ๆ พบว่าแบบจำลองของยาแต่ละกลุ่มมีพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่แตกต่างกัน พารามิเตอร์หลักที่ใช้ในแบบจำลอง ได้แก่ ค่าคงที่ของอัตราการเจริญของเชื้อจุลชีพขณะที่ไม่ได้สัมผัสกับยาด้านจุลชีพ (growth rate constant of the bacteria; k_0) ค่าคงที่ของอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด (the maximum kill rate constant; k_{max}) และ ค่าความเข้มข้นของยาที่ให้ผลครึ่งหนึ่งของผลการต้านเชื้อสูงสุด (EC_{50}) นอกจากนี้ ยังมีพารามิเตอร์อื่นๆ เช่น ค่าคงที่ในการปรับตัวเข้าสู่ log phase (z) และจำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{max})