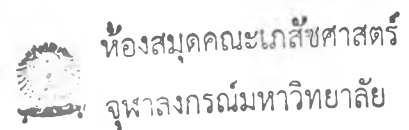


แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เพื่อประเมินฤทธิ์ต้านเชื้อในห้องปฏิบัติการ
ของยาไทกิซัยคลินต่อเชื้อเคล็บซิลลา นิวโมเนียอี ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม

นางสาวมัณฑนา ทะลี



ห้องสมุดคณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2556
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



5476217233

PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC MODELING TO EVALUATE
IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF TIGECYCLINE AGAINST
CARBAPENEM-RESISTANT *Klebsiella pneumoniae*

Miss Maimun Halee



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy
Department of Pharmacy Practice
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2013
Copyright of Chulalongkorn University

มัณฑุ หนะลี : แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เพื่อประเมินฤทธิ์ด้านเชื้อใน
ห้องปฏิบัติการ ของยาไทกิซัยคลินต่อเชื้อเคล็บซิลลา นิวโมเนียอี ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บา
พีเนม. (PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC MODELING TO EVALUATE
IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF TIGECYCLINE AGAINST
CARBAPENEM-RESISTANT *Klebsiella pneumoniae*) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
หลัก: ผศ. ภก. ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ. พญ.
พรพรรณ กุ้มานะชัย, 77 หน้า.

การสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เพื่อประเมินฤทธิ์ด้านเชื้อ
ในห้องปฏิบัติการของยาไทกิซัยคลินต่อเชื้อเคล็บซิลลา นิวโมเนียอี ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม
ใช้ข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ที่ได้จากกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลาในห้องปฏิบัติการ
แบบจำลองการติดเชื้อในห้องปฏิบัติการถูกนำมาใช้หากราฟการฆ่าเชื้อกับเวลาของ
ยาไทกิซัยคลินต่อเชื้อเคล็บซิลลา นิวโมเนียอี ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม ผลการหาค่า MIC ของเชื้อ
มีค่าเท่ากับ 1 มกค./มล. ความเข้มข้นของยาไทกิซัยคลินที่ใช้หากราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา
มีค่าเท่ากับ 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 และ 64 มกค./มล. ผลกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา พบว่า
ยาไทกิซัยคลินออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อการเจริญเติบโตของเชื้อ (bacteriostatic) ได้ในความเข้มข้น
2, 4, 8, 16, และ 32 มกค./มล. และออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (bactericidal) ที่ความเข้มข้นของ
ยาไทกิซัยคลินเท่ากับ 64 มกค./มล. รูปแบบสมการที่พัฒนาสร้างขึ้น จำนวน 16 รูปแบบ
ถูกนำมาใช้วิเคราะห์หาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์โดยโปรแกรม
Scientist® ผลการศึกษา พบว่า รูปแบบสมการแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์
แบบพื้นฐานไม่เหมาะที่จะอธิบายผลทางเภสัชพลศาสตร์ได้ รูปแบบที่เหมาะสมต้องเพิ่ม
ตัวแปรที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติม คือ จำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{max}) ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์
ที่ได้จากสมการแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ มีค่าดังนี้ อัตราคงที่ของการ
เจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียา (k_0) เท่ากับ $1.25 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ อัตราคงที่ของการฆ่าเชื้อสูงสุด
(k_{max}) เท่ากับ $2.00 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ ค่าความเข้มข้นของยาที่ให้ผลครึ่งหนึ่งของผลการด้านเชื้อสูงสุด
(EC_{50}) เท่ากับ 5.00 มกค./มล. และจำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{max}) เท่ากับ $40 \times 10^{13} \text{ CFU/mL}$
ค่าสถิติที่ได้จากแบบจำลอง มีค่าดังนี้ คือ Model Selection Criteria (MSC) = 0.96 และ
 $r^2 = 0.66$ ดังนั้น แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ได้จากกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา
จึงเป็นวิธีหนึ่งที่เหมาะสมสำหรับใช้ประเมินฤทธิ์ด้านเชื้อในห้องปฏิบัติการของยาไทกิซัยคลิน
ต่อเชื้อเคล็บซิลลา นิวโมเนียอีที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม

ภาควิชา เภสัชกรรมปฏิบัติ
สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก
ปีการศึกษา 2556

ลายมือชื่อนิสิต มัณฑุ หนะลี
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

5476217233 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS: PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC MODELING / TIGECYCLINE /
KLEBSIELLA PNEUMONIAE

MAIMUN HALEE: PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC MODELING TO
EVALUATE *IN VITRO* ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF TIGECYCLINE AGAINST
CARBAPENEM-RESISTANT *Klebsiella pneumoniae*. ADVISOR: ASST.
PROF. WANCHAI TEYAPRASERT, Ph.D., CO-ADVISOR: ASST. PROF. PORN PAN
KOOMANACHAI, M.D., 77 pp.

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic modeling to evaluate *in vitro* antimicrobial activity of tigecycline against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) used *in vitro* pharmacodynamic data from the time-kill curve. The bacterial time-kill curve of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* was determined by *in vitro* infection models. The determined MIC value was 1 µg/mL. The tigecycline concentrations used in the time-kill study were 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 and 64 µg/mL. The results from time-kill curve found that tigecycline exhibited bacteriostatic effect at the concentration of 2, 4, 8, 16, and 32 µg/mL and bactericidal effect at the concentration of 64 µg/mL. Sixteen different PK/PD models were fitted to the time-kill curve data using software Scientist[®]. Results showed that a simple PK/PD model was not sufficient to describe the pharmacodynamics effects. Appropriate model that gave good curve fits included saturation of the number of bacteria (N_{max}) as additional term. The determined pharmacodynamic parameters were the bacterial growth rate constant in the absence of antibiotic (k_0) = 1.25 h⁻¹, the maximum killing rate constant (k_{max}) = 2.00 h⁻¹, the concentration of antibiotic necessary to produce 50% of maximum effect (EC_{50}) = 5.00 µg/mL and saturation of the number of bacteria (N_{max}) = 40x10¹³ CFU/mL. The criteria for goodness of fit of the best model were model selection criteria (MSC) = 0.96 and coefficient of determination (r^2) = 0.66. Therefore, PK/PD model approach based on time-kill curve could be an appropriate method to evaluate *in vitro* antimicrobial activity of tigecycline against CRKP.

Department: Pharmacy Practice

Field of Study: Clinical Pharmacy

Academic Year: 2013

Student's Signature Maimun Halee

Advisor's Signature Wanchai

Co-Advisor's Signature Winn

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ อาจารย์ที่ปรึกษา
วิทยานิพนธ์ที่กรุณาให้คำแนะนำและให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดีในการจัดทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้

ขอขอบพระคุณกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่าน ที่กรุณาให้คำแนะนำและตรวจแก้
วิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงพรพรรณ กุ้มานะชัย อาจารย์ที่ปรึกษา
วิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือและประสานงานจัดหาตัวอย่างเชื้อ อุปลกรณ์
ห้องปฏิบัติการ และขอขอบพระคุณ คุณดวงดาว เววา หัวหน้าเทคนิคการแพทย์ เทคนิคการแพทย์
และเจ้าหน้าที่ทุกท่านในห้องปฏิบัติการอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อและเวชศาสตร์เขตร้อน ภาควิชา
อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ที่มีส่วนช่วยเหลือและให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี
ตลอดการดำเนินการวิจัย

ขอขอบคุณบริษัทไฟเซอร์ ประเทศไทย ที่ได้เอื้อเฟื้อแผ่นยาไทกิชัยคลิน และบริษัทไฟเซอร์
ประเทศสหรัฐอเมริกา ที่ได้เอื้อเฟื้อผงยาไทกิชัยคลินเพื่อใช้ในการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย ที่ทำให้การศึกษาวิจัยครั้งนี้ ได้รับการสนับสนุนทุนจาก
ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช

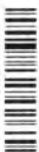
ท้ายสุดผู้วิจัยขอขอบพระคุณคุณพ่อ คุณแม่ ครอบครัว เพื่อนๆ และผู้ที่เกี่ยวข้องทุกท่านที่
คอยให้คำแนะนำ และให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยโดยตลอด จนการทำวิทยานิพนธ์นี้สำเร็จได้ด้วยดี



1786632146

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญภาพ.....	ณ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
ส่วนที่ 1 ข้อมูลยาโทกิซัยคลิน.....	4
ส่วนที่ 2 แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์สำหรับยาต้านจุลชีพ.....	7
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	16
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	27
บทที่ 5 สรุปและอภิปรายผล.....	68
รายการอ้างอิง.....	71
ภาคผนวก.....	74
ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของเชื้อแบคทีเรีย.....	75
ภาคผนวก ข แบบบันทึกจำนวนเชื้อแบคทีเรีย ณ เวลาใดๆ (time-kill curve).....	76
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	77



สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 จุดตัดความไวของยาโทกัยคลินต่อเชื้อ <i>K. pneumoniae</i> ตามเกณฑ์ของ CLSI, US FDA และ EUCAST	5
ตารางที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ย (CV%) ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของโทกัยคลิน	6
ตารางที่ 3 เชื้อแบคทีเรีย สายพันธุ์ ชนิดสิ่งส่งตรวจ และขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone	27
ตารางที่ 4 เชื้อแบคทีเรีย สายพันธุ์ ชนิดของสิ่งส่งตรวจ และค่า MIC (มคก./มล.)	28
ตารางที่ 5 จำนวนเชื้อแบคทีเรีย (10^6 CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ของชุดควบคุม (control) ความเข้มข้นของสารละลายโทกัยคลิน 0.25, 0.5 และ 1 มคก./มล. (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)...	
ตารางที่ 6 จำนวนเชื้อแบคทีเรีย(CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่ความเข้มข้นของสารละลายยาโทกัยคลิน 2 และ 4 มคก./มล. (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	
ตารางที่ 7 จำนวนเชื้อแบคทีเรีย (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่ความเข้มข้นของสารละลายยาโทกัยคลิน 8, 16, 32 และ 64 มคก./มล. (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	
ตารางที่ 8 รูปแบบของสมการที่ใช้หาค่า k_0	37
ตารางที่ 9 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้ในแบบจำลองจากสมการที่ 17-32 ..	39
ตารางที่ 10 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้ในแบบจำลองจากสมการที่ 1-16 ..	48
ตารางที่ 11 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้จากสมการแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์	58



สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยาโทกิซัยคลิน.....	4
ภาพที่ 2 กราฟจำลองการฆ่าเชื้อของยา Cefpodoxime 200 มก. วันละ 2 ครั้ง ในการต้านเชื้อ <i>H. influenzae</i> (a) <i>M. catarrhalis</i> (c) และ Cefixime 400 มก. วันละ 1 ครั้ง ในการต้านเชื้อ <i>H. influenzae</i> (b) <i>M. catarrhalis</i> (d).....	9
ภาพที่ 3 กราฟจำลองการฆ่าเชื้อของยา Cefpodoxime 200 มก. วันละ 2 ครั้ง ในการต้านเชื้อ <i>S. pneumoniae</i> penicillin-sensitive (a) <i>S. pneumoniae</i> penicillin-intermediate (c) และ Cefixime 400 มก. วันละ 1 ครั้ง ในการต้านเชื้อ <i>S. pneumoniae</i> penicillin-sensitive (b) <i>S. pneumoniae</i> penicillin-intermediate (d)....	10
ภาพที่ 4 กราฟจำลองการฆ่าเชื้อของยา Ciprofloxacin 500 มก. IR วันละ 2 ครั้ง และ Ciprofloxacin 1000 มก. XR วันละ 1 ครั้ง.....	11
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.....	12
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.....	13
ภาพที่ 7 กราฟจำลองการฆ่าเชื้อของยา Azithromycin ขนาด 500 มก. วันละ 1 ครั้ง ในการต้านเชื้อ <i>S. pneumoniae</i> ทั้งสายพันธุ์ penicillin-sensitive และ penicillin-intermediate <i>M. catarrhalis</i> และ <i>H. influenzae</i>	14
ภาพที่ 8 กราฟจำลองการฆ่าเชื้อของยา Tobramycin ในการต้านเชื้อ <i>P. aeruginosa</i> แสดงเป็นกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลาด้วยความเข้มข้นของยาเป็นจำนวนเท่าของค่า MIC.....	15
ภาพที่ 9 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อแบคทีเรีย (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ความเข้มข้นของสารละลายโทกิซัยคลิน 0.25, 0.5 และ 1 มก./มล.....	31
ภาพที่ 10 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อแบคทีเรีย (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ความเข้มข้นของสารละลายโทกิซัยคลิน 2 และ 4 มก./มล.....	33
ภาพที่ 11 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อแบคทีเรีย (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ความเข้มข้นของสารละลายโทกิซัยคลิน 8, 16, 32 และ 64 มก./มล.....	35
ภาพที่ 12 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อแบคทีเรีย (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่ความเข้มข้นของสารละลายโทกิซัยคลิน 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 และ 64 มก./มล.....	36
ภาพที่ 13 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 17.....	40
ภาพที่ 14 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 18.....	40
ภาพที่ 15 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 19.....	41
ภาพที่ 16 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 20.....	41
ภาพที่ 17 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 21.....	42
ภาพที่ 18 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 22.....	42
ภาพที่ 19 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 23.....	43
ภาพที่ 20 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 24.....	43
ภาพที่ 21 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 25.....	44
ภาพที่ 22 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 26.....	44



ภาพที่ 59 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 15.....	66
ภาพที่ 60 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 16.....	66

