

การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาทีโดโซลิด
ต่อเชื้อสแตปฟีโลค็อกคัส ออเรียส ชนิดดื้อต่อยาเมทิซิลลิน



นายธนวัฒน์ หนูนารถ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2559

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC MODELING OF TEDIZOLID
AGAINST METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Mr. Tanawat Nunart



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 2016

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาที่ไดโซลิด ต่อเชื้อสแตปไฟโลค็อกคัส ออเรียส ชนิดดื้อต่อยาเมทิซิลลิน

โดย

นายธนวัฒน์ หนูนารถ

สาขาวิชา

เภสัชกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

อาจารย์ ดร.ธนัชฐา ฉัตรสุวรรณ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ธิดิมา เพ็งสุภาพ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(อาจารย์ ดร.ธนัชฐา ฉัตรสุวรรณ)

..... กรรมการ

(อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.วิชัย สันติมาลีวรกุล)

ธนวัฒน์ หนูนารณ : การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาที่ไดโซลิด ต่อเชื้อสแต็ปฟีโลค็อกคัส ออเรียส ชนิดดื้อต่อยาเมทิซิลลิน (PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC MODELING OF TEDIZOLID AGAINST METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. ภก. ดร.วันชัย ตรียะประเสริฐ, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: อ. ดร.ธนัชชา ฉัตรสุวรรณ, 84 หน้า.

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์สำหรับประเมินฤทธิ์ทางห้องปฏิบัติการของยาที่ไดโซลิด ต่อเชื้อสแต็ปฟีโลค็อกคัส ออเรียส ชนิดดื้อต่อยาเมทิซิลลิน ที่แยกได้จากผู้ป่วย อาศัยข้อมูลจากกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา เชื้อสายพันธุ์ H5086 (MIC = 0.25 มก./มล.) นำมาสร้างกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา 2 ชุดการทดลอง ชุดที่ 1 ความเข้มข้นยาที่ไดโซลิด เท่ากับ 0.25 ถึง 16 เท่าของค่า MIC (0.0625 - 4 มก./มล.) ชุดที่ 2 ความเข้มข้นยาที่ไดโซลิดในพลาสมาหลังรับยาขนาด 200 มิลลิกรัม ที่ค่าความเข้มข้นต่ำสุด (รูปแบบฉีด) ค่าความเข้มข้นสูงสุด (รูปแบบรับประทาน) และค่าความเข้มข้นสูงสุด (รูปแบบฉีด) เท่ากับ 0.036, 0.2 และ 0.3 มก./มล. ตามลำดับ พบว่า ยาที่ไดโซลิดมีคุณสมบัติเป็นยาด้านจุลชีพออกฤทธิ์แบบยับยั้ง จำนวนเชื้อลดลงน้อยกว่า $3 \log_{10}$ CFU/ml ทุกความเข้มข้น และแสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อสูงสุดที่ความเข้มข้น 2 มก./มล. ($8 \times$ MIC) ซึ่งจำนวนเชื้อลดลง $1.8 \log_{10}$ CFU/mL ผลการสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ พบว่า ต้องเพิ่มตัวแปรในสมการพื้นฐาน คือ จำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{max}) และระยะเริ่มของการเพิ่มจำนวน (e^{-Zt}) ค่าพารามิเตอร์จากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่สอดคล้องเหมาะสมเมื่อความเข้มข้นยาที่ไดโซลิดเท่ากับ 0.25 และ 0.5 เท่าของค่า MIC มีดังนี้ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะมียาด้านจุลชีพ (k_g) เท่ากับ $2.25911 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยาด้านจุลชีพ (k_{max}) เท่ากับ $1.39235 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ จำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{max}) เท่ากับ 1.7091×10^{13} CFU/mL และความเข้มข้นยาที่ให้ผลครึ่งหนึ่งของผลต้านเชื้อสูงสุด (EC_{50}) เท่ากับ 0.87192 มก./มล. ส่วนค่าพารามิเตอร์จากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เมื่อความเข้มข้นยาที่ไดโซลิดเท่ากับ 1 ถึง 16 เท่าของค่า MIC มีดังนี้ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะมียาด้านจุลชีพ เท่ากับ $0.50243 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยาด้านจุลชีพ เท่ากับ $2.49175 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ ความเข้มข้นยาที่ให้ผลครึ่งหนึ่งของผลต้านเชื้อสูงสุด เท่ากับ 0.64258 มก./มล. และอัตราคงที่ระยะเพิ่มจำนวน (Z) เท่ากับ $0.15079 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$

ภาควิชา เภสัชกรรมปฏิบัติ

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2559

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5676205933 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS: TEDIZOLID, METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS, TIME-KILL

TANAWAT NUNART: PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC MODELING OF TEDIZOLID AGAINST METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*. ADVISOR: ASST. PROF.WANCHAI TREYAPRASERT, Ph.D., CO-ADVISOR: TANITTHA CHATSUWAN, Ph.D., 84 pp.

The purposes of this study were to develop the pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) model and evaluate the *in vitro* activities of tedizolid against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by time-kill curve. MRSA H5086 strain (MIC = 0.25 µg/mL), was conducted for two sets of time-kill experiments. The first set, the tested concentrations based on MIC including 0.25 to 16x MIC (0.0625 to 4 µg/mL). The second set, the tested concentrations based on serum concentrations after the doses of 200 mg including the minimum concentration (IV), the maximum concentration (oral) and the maximum concentration (IV) were 0.036, 0.2 and 0.3 µg/mL, respectively. Tedizolid displayed bacteriostatic activity at all concentrations with reduction in growth of $<3 \log_{10}$ CFU/mL. Tedizolid exhibited a maximum effect at concentration of 8x MIC (2 µg/mL) with 1.8 \log_{10} CFU/mL reduction from the initial inoculum at 12 h. The suitable PK/PD models to describe the antimicrobial activity of tedizolid included additional term of the maximum number of bacteria (N_{max}) and the exponential correction factor (e^{-zt}) into base model. At the concentrations from 0.25 to 0.5x MIC, the resulting PD parameters were the bacterial growth rate constant ($k_g = 2.25911 \text{ h}^{-1}$), the maximum killing rate constant ($k_{max} = 1.39235 \text{ h}^{-1}$), the maximum number of bacteria ($N_{max} = 1.7091 \times 10^{13}$ CFU/mL) and the concentration require for 50% of the maximum effect ($EC_{50} = 0.87192 \text{ µg/mL}$). At the concentrations from 1 to 16x MIC, the resulting PD parameters were the bacterial growth rate constant ($k_g = 0.50243 \text{ h}^{-1}$), the maximum killing rate constant ($k_{max} = 2.49175 \text{ h}^{-1}$), the concentration require for 50% of the maximum effect ($EC_{50} = 0.64258 \text{ µg/mL}$) and the adaption rate constant ($Z = 0.15079 \text{ h}^{-1}$).

Department: Pharmacy Practice

Field of Study: Clinical Pharmacy

Academic Year: 2016

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดีด้วยความช่วยเหลือและกรุณาเป็นอย่างยิ่งจากผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษีชกร ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และอาจารย์ ดร.ธนัชฐา ฉัตรสุวรรณ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่กรุณาให้คำปรึกษา ข้อเสนอแนะต่างๆ ในการดำเนินการวิจัยด้วยความเอาใจใส่ และให้กำลังใจผู้วิจัยตลอดมา รวมถึงการให้ความช่วยเหลือประสานงานการใช้ห้องปฏิบัติการและอุปกรณ์ต่างๆ ในการดำเนินการวิจัย ผู้วิจัยขอขอบพระคุณอาจารย์ทั้งสองท่านเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่าน ที่กรุณาให้คำแนะนำและปรับปรุงวิทยานิพนธ์ให้มีความครบถ้วนสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น และขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชา เกษีชกรรมปฏิบัติทุกท่านที่มอบโอกาสผู้วิจัยเข้ามาศึกษา เพื่อได้นำองค์ความรู้ต่างๆ ที่ได้รับ ปรึกษากับงานในหน้าที่ความรับผิดชอบให้เกิดประโยชน์แก่ส่วนรวมต่อไปในอนาคต

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ภาควิชาเกษีชกรรมปฏิบัติ คณะเกษตรศาสตร์ และเจ้าหน้าที่ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทุกท่าน ที่กรุณาอำนวยความสะดวกให้ความช่วยเหลือในการดำเนินงานวิจัย จนการวิจัยเสร็จสิ้นสมบูรณ์

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัยที่สนับสนุน ทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์สำหรับนิสิตในการดำเนินงานวิจัยนี้

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ เกษีชกรปัญญา อู่ประเสริฐ เกษีชกรหญิงรัชฎาภรณ์ เกตุกระราช เกษีชกรหญิงบุษราคัม หอมจำปา และเกษีชกรประจำกลุ่มงานเกษีชกรรม โรงพยาบาลปทุมธานี ทุกท่าน ที่สนับสนุนและกรุณาให้คำปรึกษาตลอดมา ทั้งในช่วงระยะเวลาการทำงานและระหว่างการลาศึกษาต่อ

ท้ายนี้ผู้วิจัยขอขอบคุณเพื่อนนิสิตเกษตรศาสตร์ร่วมรุ่น น้องนิสิตบัณฑิตศึกษา ภาควิชาจุลชีววิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อนนักศึกษาคณะเกษตรศาสตร์ รุ่น 20 มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และเพื่อนกลุ่ม JTT ทุกท่านที่เป็นหน่วยสนับสนุนและมอบมิตรภาพที่ดีให้แก่กันเสมอมา และขอขอบพระคุณบิดา มารดา สมาชิกในครอบครัว ซึ่งมีส่วนสำคัญยิ่งต่อการสนับสนุนการศึกษาครั้งนี้ในทุกๆ ด้านแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์	3
ขอบเขตการวิจัย	3
นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการจัดทำวิทยานิพนธ์	4
บทที่ 2 เอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	5
ข้อมูลทั่วไปของยา Tedizolid	5
กราฟการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ.....	13
แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์สำหรับยาต้านจุลชีพ.....	17
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	19
อุปกรณ์และสารเคมี	19
ระเบียบวิธีวิจัย	20
การวิเคราะห์ผลหรือสถิติที่ใช้ในการคำนวณ	25
ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	26
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	27

การคัดเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin	27
การหาค่า MIC ของเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin.....	28
การสร้างกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลาของยา tedizolid	29
การวิเคราะห์แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยา tedizolid	37
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย.....	61
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย	66
สรุปผลการวิจัย.....	66
การประยุกต์ใช้ทางคลินิก	68
ข้อจำกัดการวิจัย.....	69
ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยต่อไป.....	69
รายการอ้างอิง	71
ภาคผนวก.....	78
ภาคผนวก ก แบบบันทึกขอบเขตการยับยั้ง (Inhibition zone) ของเชื้อ.....	79
ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลค่าความเข้มข้นยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ	80
ภาคผนวก ค แบบบันทึกข้อมูลจำนวนเชื้อ	81
ภาคผนวก ง ใบรับรองโครงการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม (ภาษาไทย)	82
ภาคผนวก จ ใบรับรองโครงการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม (ภาษาอังกฤษ).....	83
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	84

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	ฤทธิ์ทางจุลชีววิทยาของยา tedizolid.....	6
ตารางที่ 2	ฤทธิ์ทางจุลชีววิทยาของยา tedizolid ต่อเชื้อกลุ่ม Staphylococci ที่ดื้อต่อยา linezolid.....	7
ตารางที่ 3	ขนาดและรูปแบบการบริหารยา tedizolid.....	8
ตารางที่ 4	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ยา tedizolid.....	9
ตารางที่ 5	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ของยา tedizolid จากการให้ยาในขนาดต่างๆ.....	11
ตารางที่ 6	จุดตัดความไวและค่า MIC ของยา tedizolid ต่อเชื้อ <i>S. aureus</i>	12
ตารางที่ 7	ผลการคัดเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin.....	28
ตารางที่ 8	ค่าความเข้มข้นยา tedizolid ต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ <i>S. aureus</i>	28
ตารางที่ 9	จำนวนเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin สายพันธุ์ H5086 (Log_{10} CFU/mL) ของการทดลองชุดที่ 1 ณ เวลาต่างๆ (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน).....	31
ตารางที่ 10	การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของจำนวนเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin สายพันธุ์ H5086 (Log_{10} CFU/mL) ที่เวลาต่างๆ เมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนเชื้อเริ่มต้นในแต่ละความเข้มข้นของยา tedizolid ของการทดลองชุดที่ 1.....	33
ตารางที่ 11	จำนวนเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin สายพันธุ์ H5086 (Log_{10} CFU/mL) ของการทดลองชุดที่ 2 ณ เวลาต่างๆ (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน).....	35
ตารางที่ 12	การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของจำนวนเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin สายพันธุ์ H5086 (Log_{10} CFU/mL) ที่เวลาต่างๆ เมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนเชื้อเริ่มต้นในแต่ละความเข้มข้นของยา tedizolid ของการทดลองชุดที่ 2.....	37
ตารางที่ 13	รูปสมการทางคณิตศาสตร์ที่นำมาใช้ในการวิเคราะห์สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์.....	38
ตารางที่ 14	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้ จากการวิเคราะห์หาอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0) จากรูปสมการที่ 1-16.....	40
ตารางที่ 15	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้ จากการวิเคราะห์หาอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด (k_{max}) เมื่อความเข้มข้นสารละลายยา tedizolid เป็น $16 \times \text{MIC}$	45

ตารางที่ 16 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยแบบจำลอง
เภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 1 -16..... 48

ตารางที่ 17 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้ จากการวิเคราะห์หาอัตราการฆ่า
เชื้อสูงสุด ที่สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18..... 54

ตารางที่ 18 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้ จากการวิเคราะห์ด้วย
แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18..... 55

ตารางที่ 19 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้ จากการวิเคราะห์ด้วย
แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 5-1..... 58



สารบัญภาพ

ภาพที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของ tedizolid phosphate โดยเอนไซม์ phosphatase เป็น tedizolid.....	5
ภาพที่ 2 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin สายพันธุ์ H5086 (Log_{10} CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ของการทดลองชุดที่ 1 ที่ระดับความเข้มข้นยา tedizolid ต่างๆ กัน (MIC = 0.25 มก./มล.).....	32
ภาพที่ 3 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin สายพันธุ์ H5086 (Log_{10} CFU/mL) กับเวลา(ชั่วโมง) ของการทดลองชุดที่ 2 ที่ระดับความเข้มข้นยา tedizolid เป็น 0.036, 0.2 และ 0.3 มก. /มก. (D1, D2 และ D3 ตามลำดับ).....	36
ภาพที่ 4 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ขณะไม่มียาต้านจุลชีพ สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 1-8.....	42
ภาพที่ 5 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ขณะไม่มียาต้านจุลชีพ สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 9-16.....	43
ภาพที่ 6 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 1-8 เมื่อความเข้มข้นสารละลายยา tedizolid เป็น $16 \times \text{MIC}$	46
ภาพที่ 7 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 9-16 เมื่อความเข้มข้นสารละลายยา tedizolid เป็น $16 \times \text{MIC}$	47
ภาพที่ 8 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 1 - 8.....	50
ภาพที่ 9 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 9 - 16	51
ภาพที่ 10 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ <i>S. aureus</i> ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 17.....	53

ภาพที่ 11 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18..... 54

ภาพที่ 12 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18 เมื่อความเข้มข้น tedizolid เป็น 0.25x MIC, 0.5x MIC, 1x MIC, 2x MIC, 4x MIC, 8x MIC และ 16x MIC 56

ภาพที่ 13 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18 เมื่อความเข้มข้น tedizolid เป็น 0.25x MIC และ 0.5x MIC..... 56

ภาพที่ 14 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18 เมื่อความเข้มข้น tedizolid เป็น 1x MIC, 2x MIC, 4x MIC, 8x MIC และ 16x MIC..... 57

ภาพที่ 15 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 5-1 เมื่อความเข้มข้น tedizolid เป็น 0.25x MIC 59

ภาพที่ 16 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 5-1 เมื่อความเข้มข้นสารละลายยา เป็น 0.5x MIC 59

ภาพที่ 17 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 5-1 เมื่อความเข้มข้นสารละลายยา เป็น 0.25x MIC และ 0.5x MIC..... 60

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัญหาการดื้อยาของเชื้อจุลชีพที่ทำให้เกิดโรคเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศไทยและของโลก มีแนวโน้มความรุนแรงเพิ่มมากขึ้น สาเหตุสำคัญมาจากการใช้ยาต้านจุลชีพที่มากขึ้น ทั้งเนื่องจากการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่จำเป็นและเกินความจำเป็น⁽¹⁻³⁾ จากรายงานศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ สถาบันวิทยาศาสตร์สาธารณสุข⁽⁴⁾ พบว่าเชื้อจุลชีพหลายชนิดมีอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพสูงขึ้น เช่น เชื้อ *Streptococcus pneumoniae* เชื้อ *Enterococcus faecium* ชนิดดื้อยา vancomycin เชื้อ *Acinetobacter baumannii* ชนิดดื้อยา imipenem เชื้อ *Staphylococcus aureus* ชนิดดื้อยา methicillin เชื้อ *Escherichia coli* และเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ชนิดดื้อยาในกลุ่ม carbapenems

เชื้อ *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) เป็นเชื้อแบคทีเรียกลุ่มแกรมบวกที่เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อหลายอย่าง เช่น ปอดอักเสบ ภาวะการติดเชื้อในเลือด การติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ การติดเชื้อที่ผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนัง เป็นเชื้อที่ก่อให้เกิดปัญหาในการรักษาเนื่องจากมีการดื้อยาอันดับแรกสูงขึ้น เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย รวมถึงเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา และถึงแม้มีการนำยา vancomycin มาใช้ในการรักษา แต่ยังพบอุบัติการณ์เชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อยา vancomycin ในเชื้อจุลชีพชนิดนี้เพิ่มขึ้น^(2, 5, 6) จึงได้มีการคิดค้นพัฒนายาต้านจุลชีพชนิดใหม่ขึ้น เพื่อที่จะนำมาใช้ในการรักษาภาวะการติดเชื้อจากเชื้อดื้อยาดังกล่าว คือ ยาต้านจุลชีพในกลุ่ม oxazolidinones โดยมียา linezolid เป็นยาต้านจุลชีพชนิดแรกในกลุ่มที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2000^(7, 8) แต่ต่อมามีรายงานพบการดื้อยา linezolid ของเชื้อ *S. aureus* เกิดขึ้น^(9, 10) โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะดื้อยา linezolid คือ การใช้ยาในขนาดที่ไม่เพียงพอต่อการรักษา การใช้ยาดื้อต่อกันเป็นระยะเวลานาน และลักษณะของการติดเชื้อ⁽⁹⁻¹¹⁾ นอกจากนี้ยา linezolid มีข้อพิจารณาในด้านความผันแปรด้านเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคล ความปลอดภัยของยา เนื่องจากยา linezolid มีคุณสมบัติเป็นตัวยับยั้ง monoamine oxidase และมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือกดการสร้างเลือดของไขกระดูก (myelosuppression) ด้วยเหตุนี้ทำให้มีการคิดค้นพัฒนายาต้านจุลชีพชนิดใหม่ คือ ยา tedizolid ขึ้นมา เพื่อต้องการให้มีประสิทธิภาพในการ

ต้านเชื้อจุลชีพที่ดีกว่ายา linezolid ผลข้างเคียงจากยาน้อยกว่า ซึ่งยา tedizolid ถือเป็นยาต้านจุลชีพทางเลือกหนึ่งที่มีความสำคัญ และมีแนวโน้มการใช้เพิ่มขึ้นในอนาคต

ยา tedizolid เป็นยาต้านจุลชีพชนิดที่ 2 ในกลุ่ม oxazolidinones ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2014 สำหรับรักษาการติดเชื้อของผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังชนิดเฉียบพลัน (acute bacterial skin and skin structure infections : ABSSSI) ที่มีสาเหตุจากเชื้อในกลุ่มแกรมบวกที่ไวต่อยา⁽¹²⁾ ออกฤทธิ์โดยการจับกับ 50s ribosomal subunit ยับยั้งการสร้างสารประกอบเชิงซ้อนซึ่งเป็นสารเริ่มต้นของ 70s ที่เป็นองค์ประกอบในกระบวนการเกิด translation ของเชื้อแบคทีเรีย⁽¹³⁾ เนื่องจากยา tedizolid มีกลไกการออกฤทธิ์ที่เฉพาะตัว และในปัจจุบันยังไม่พบรายงานการเกิดแพ้ยาข้ามกลุ่ม หรือการติดต่อยา tedizolid ทำให้ยา tedizolid ถือเป็นทางเลือกที่สำคัญในการรักษาการติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมบวกชนิดที่ติดต่อยาหลายชนิด โดยยา tedizolid มีฤทธิ์ต้านจุลชีพครอบคลุมเชื้อ *S. aureus* (ทั้งสายพันธุ์ที่ไวและติดต่อยา methicillin) เชื้อ *Streptococcus pyogenes* เชื้อ *Streptococcus agalactiae* เชื้อ *Enterococcus faecalis* และเชื้อในกลุ่ม coagulase-negative staphylococci⁽¹³⁻¹⁵⁾

ยา tedizolid ทำอยู่ในรูปของ tedizolid phosphate มีทั้งรูปแบบยาเม็ดรับประทานและยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาดยาตามข้อบ่งใช้ คือ 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ระยะเวลา 6 วัน⁽¹²⁾ ยา tedizolid รูปแบบรับประทานมีคุณสมบัติถูกดูดซึมได้ดี มีค่าชีวอนุเคราะห์ (bioavailability) ร้อยละ 91 มีการจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณร้อยละ 70-90 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยานี้ คือ ค่าระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา (Maximum plasma concentration; C_{max}) และค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นกับเวลา (Area under curve; AUC) มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับขนาดของยาตลอดช่วงขนาดที่ให้ผลการรักษา

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ใช้ในการประเมินฤทธิ์ของยา tedizolid โดยอาศัยค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาต้านจุลชีพในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (The minimum inhibitory concentration; MIC) มีทั้งหมด 3 ค่า คือ ค่า C_{max}/MIC ค่า $T > MIC$ และค่า AUC_{24h}/MIC ⁽¹⁶⁾

เนื่องจากค่า MIC ถูกกำหนดจากความเข้มข้นของยาที่คงที่ (Static concentration) ทำให้ไม่สามารถอธิบายถึงฤทธิ์การฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพที่มีการเปลี่ยนแปลงตามระยะเวลา ไม่มีข้อมูลอัตราการเติบโตของเชื้อ และอัตราการฆ่าเชื้อ ณ เวลาต่าง ๆ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ การใช้แบบจำลองทางเภสัช

จลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่อาศัยข้อมูลจากกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา (pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling based on time-kill curves) สามารถใช้อธิบายฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ อัตราการฆ่าเชื้อด้วยความเข้มข้นของระดับยาที่แตกต่างกัน ณ เวลาต่างๆ ได้มีการนำแบบจำลองดังกล่าวมาใช้เพื่ออธิบายฤทธิ์การฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพหลายชนิด เช่น ยา piperacillin⁽²⁰⁾ ยา azithromycin⁽²¹⁾

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยา tedizolid ที่อาศัยข้อมูลจากกราฟการฆ่าเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ดังนั้นการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาฤทธิ์ของยา tedizolid ในการต้านเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin โดยอาศัยข้อมูลจากกราฟการฆ่าเชื้อ และสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ เพื่ออธิบายฤทธิ์ทางห้องปฏิบัติการของยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin

วัตถุประสงค์

1. ศึกษาฤทธิ์ของยา tedizolid ในการต้านเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin โดยอาศัยกราฟการฆ่าเชื้อ (time-kill curves)
2. สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ เพื่ออธิบายฤทธิ์ของยา tedizolid ในการต้านเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin

ขอบเขตการวิจัย

ในการศึกษาครั้งนี้ทำการศึกษาเฉพาะในเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin โดยเป็นเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ที่แยกได้จากเลือดของผู้ป่วยที่ติดเชื้อสาเหตุในโรงพยาบาล และเพาะเก็บไว้ที่ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นียมศัพท์เฉพาะของงานวิจัย

1. กราฟการฆ่าเชื้อ

หมายถึง แผนภาพแสดงลักษณะการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพที่ระดับความเข้มข้นที่กำหนด ณ เวลาต่างๆ ในการศึกษานี้กำหนดให้ระดับความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพมีค่าคงที่ มีความเข้มข้นเริ่มต้นเป็นจำนวนเท่าของค่า MIC และตามค่าที่กำหนด

2. แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

หมายถึง สมการทางคณิตศาสตร์ที่สามารถทำนายฤทธิ์การต้านเชื้อของยาต้านจุลชีพ โดยการนำพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์มาใช้อธิบายฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลชีพและแสดงผลออกมาในรูปแบบของขนาดยาที่ให้และจำนวนเชื้อที่เปลี่ยนแปลง ณ เวลาต่าง ๆ

3. เชื้อ *Staphylococcus aureus* ชนิดดื้อยา methicillin

หมายถึง เชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อยา methicillin ในการศึกษานี้กำหนดให้เป็นเชื้อที่ผ่านการตรวจสอบด้วยวิธี Cefoxitin disk แล้วพบว่าการดื้อยา methicillin โดยเป็นเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อยา methicillin ที่แยกได้จากเลือดของผู้ป่วยที่ติดเชื้อสาเหตุในโรงพยาบาล และเพาะเก็บไว้ที่ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการจัดทำวิทยานิพนธ์

1. ทราบฤทธิ์ทางห้องปฏิบัติการของยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อยา methicillin
2. แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์จากกราฟการฆ่าเชื้อที่สร้างขึ้น มีความเหมาะสมสามารถใช้ในการใช้อธิบายฤทธิ์ของยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อยา methicillin เพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยา tedizolid ต่อไป

บทที่ 2

เอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง เรียงลำดับตามหัวข้อต่อไปนี้

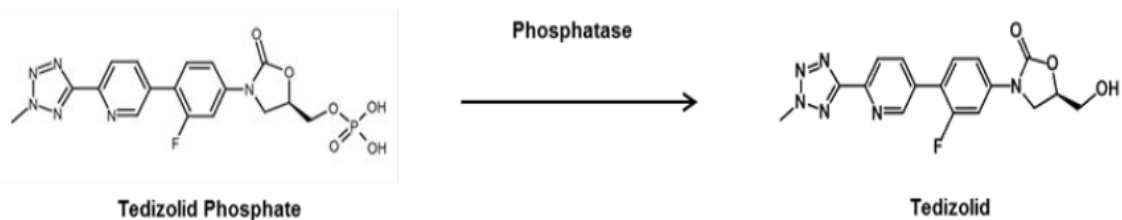
1. ข้อมูลทั่วไปของยา tedizolid
2. กราฟการฆ่าเชื้อของยาด้านจุลชีพ
3. แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์สำหรับยาด้านจุลชีพ

ข้อมูลทั่วไปของยา Tedizolid

1.1 คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ

ยา tedizolid เป็นยาด้านจุลชีพที่ได้จากการสังเคราะห์ มีโครงสร้างทางเคมีแตกต่างกับยาด้านจุลชีพกลุ่มอื่น เป็นยาด้านจุลชีพชนิดที่ 2 ในกลุ่มออกซาโซลิโดโนน (oxazolidinones) ชื่อทางเคมีของยา tedizolid คือ (5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-one สูตรทางเคมี (empirical formula) คือ $C_{17}H_{15}FN_6O_3$ น้ำหนักโมเลกุล 370.338 กรัม/โมล อยู่ในรูป phosphate prodrug โดยเมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ phosphatases เป็นรูปที่ออกฤทธิ์ คือ tedizolid^(13, 14, 22) แสดงดังภาพที่ 1

ภาพที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของ tedizolid phosphate โดยเอนไซม์ phosphatase เป็น tedizolid



1.2 รูปแบบยา

ยา tedizolid phosphate มี 2 รูปแบบ⁽¹²⁾ คือ

- รูปแบบยารับประทาน เป็นรูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์มขนาด 200 มิลลิกรัม/เม็ด
- รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 200 มิลลิกรัม/หลอด เป็นลักษณะผงแห้ง (lyophilized powder)

1.3 กลไกการออกฤทธิ์

ยา tedizolid มีกลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับยาในกลุ่มเดียวกันคือยา linezolid โดยยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรีย โดยจับที่ตำแหน่ง 23S ribosomal RNA ของ 50s subunit ของเชื้อแบคทีเรีย ป้องกันการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน 70s subunit ซึ่งเป็นสารเริ่มต้นที่เป็นองค์ประกอบสำคัญในกระบวนการเกิด translation ของเชื้อแบคทีเรีย^(10, 13, 14, 23) ซึ่งผลจากกลไกการออกฤทธิ์ที่มีลักษณะเฉพาะของยาในกลุ่มนี้ทำให้ไม่พบภาวะการดื้อยาข้ามกับยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่น (cross-resistance) และจากการศึกษาในห้องปฏิบัติการ พบว่า tedizolid มีคุณสมบัติเป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเชื้อจุลชีพ (Bacteriostatic) ต่อเชื้อกลุ่ม Enterococci กลุ่ม Streptococci และกลุ่ม Staphylococci

เนื่องจากข้อมูลการศึกษาการดื้อยา tedizolid ในเชื้อ *S. aureus* ยังมีจำกัด ปัจจุบันยังไม่พบการดื้อต่อยา tedizolid เกิดขึ้น แต่คาดว่ากลไกการดื้อยา tedizolid จะมีลักษณะเช่นเดียวกับกับยา linezolid ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกัน โดยเกิดจากการกลายพันธุ์มีการเปลี่ยนแปลงที่ peptidyltransferase region (domain V) ของ 23S ribosomal RNA⁽¹⁰⁾ หรือการส่งผ่านการดื้อยาโดยยีน cfr (chloramphenicol-florfenicol resistance)^(24, 25)

1.4 ฤทธิ์ทางจุลชีววิทยา

ยา tedizolid มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลชีพกลุ่มแกรมบวก (Gram-positive bacteria) ได้ดี⁽¹³⁻¹⁵⁾ เช่น เชื้อ *S. aureus* เชื้อ *Streptococcus pyogenes* และเชื้อ *Enterococcus faecalis* เป็นต้น **แสดงตารางที่ 1** นอกจากนี้จากการศึกษาของ Rodriguez และคณะ⁽²⁶⁾ พบว่า tedizolid ยังมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อกลุ่ม Staphylococci ชนิดที่ดื้อต่อยา linezolid ได้ดี **แสดงตารางที่ 2**

ค่า MIC สำหรับเชื้อ *S. aureus* มีค่าระหว่าง 0.125 - 0.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร มีการศึกษาพบว่า ร้อยละ 95 ของเชื้อ methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) และร้อยละ 72 ของเชื้อ methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) มีค่า MIC เป็น 0.25 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร หรือน้อยกว่า⁽²⁷⁾ สำหรับเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ชนิดที่ไวต่อยาเพนนิซิลิน มีค่า MIC ระหว่าง 0.125 - 0.25 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร⁽²⁸⁾

ตารางที่ 1 ฤทธิ์ทางจุลชีววิทยาของยา tedizolid

กลุ่มเชื้อ	เชื้อจุลชีพ
Aerobic and facultative anaerobic gram-positive	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus lugdenesis</i> <i>Enterococcus faecium</i>

กลุ่มเชื้อแบคทีเรีย	เชื้อจุลชีพ
Aerobic and facultative gram-positive	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA and MSSA) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus anginosus</i> group <i>Enterococcus faecalis</i>

ตารางที่ 2 ฤทธิ์ทางจุลชีววิทยาของยา tedizolid ต่อเชื้อกลุ่ม *Staphylococci* ที่ดื้อต่อยา linezolid

เชื้อจุลชีพ (จำนวน)	ยา	MIC (มคก. /มล.)	Resistant strain (%)
Coagulase-negative staphylococci (164)	Tedizolid	0.06 - 16	-
	Linezolid	8 - > 128	100
<i>S. aureus</i> (5)	Tedizolid	0.5	-
	Linezolid	8 - 16	100

1.5 ข้อบ่งใช้ ขนาดและรูปแบบการบริหารยา

ยา tedizolid ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2014 ข้อบ่งใช้สำหรับการติดเชื้อของผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังชนิดเฉียบพลัน (Acute bacterial skin and skin structure infections : ABSSSI) ที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อจุลชีพกลุ่มแกรมบวกที่ไวต่อยา⁽¹²⁾ คือ

- เชื้อ *Staphylococcus aureus* (ทั้งสายพันธุ์ที่ไวและดื้อต่อ methicillin: MSSA & MRSA)
- เชื้อ *Enterococcus faecalis*
- เชื้อ *Streptococcus pyogenes*
- เชื้อ *Streptococcus agalactiae*
- เชื้อกลุ่ม *Streptococcus anginosus* (ประกอบด้วยเชื้อ *Streptococcus anginosus* เชื้อ *Streptococcus intermedius* และเชื้อ *Streptococcus constellatus*)

ขนาดและรูปแบบการบริหารยา tedizolid ที่แนะนำสำหรับรักษาการติดเชื้อของผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังชนิดเฉียบพลัน ทั้งรูปแบบยาเม็ดรับประทานหรือรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

(12) **แสดงดังตารางที่ 3** และไม่ต้องปรับขนาดยาเมื่อเปลี่ยนแปลงรูปแบบยาจากยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นรูปแบบยาเม็ดรับประทาน

ตารางที่ 3 ขนาดและรูปแบบการบริหารยา *tedizolid*

ลักษณะการติดเชื้อ	ขนาดและรูปแบบการบริหารยา			ระยะเวลาการรักษา
	รูปแบบ	ขนาด	ความถี่	
การติดเชื้อของผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังชนิดเฉียบพลัน	ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	200 มก.	วันละ 1 ครั้ง	6 วัน
	รับประทาน	200 มก.	วันละ 1 ครั้ง	

1.6 ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก

จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา *tedizolid* แบบ randomized, double-blind, two multicenter, non-inferiority trials ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อของผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังชนิดซับซ้อนแบบเฉียบพลัน ผู้ป่วยรวมทั้ง 2 การศึกษา คือ ESTABLISH-1⁽²⁷⁾ และ ESTABLISH-2⁽²⁹⁾ จำนวนผู้ป่วยรวมทั้ง 1,315 คน ศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้ยา *tedizolid* ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 6 วัน เปรียบเทียบกับ ยา *linezolid* ขนาด 600 mg ทุก 12 ชั่วโมง วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 10 วัน

ในการศึกษา ESTABLISH-1⁽²⁷⁾ ผู้ป่วยจะได้รับยา *tedizolid* ในรูปแบบยารับประทาน ส่วนการศึกษา ESTABLISH-2⁽²⁹⁾ ผู้ป่วยได้รับยา *tedizolid* รูปแบบยารับประทานหลังจากที่ได้รับยา รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 วัน ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคือผู้ป่วยที่มีภาวะ cellulitis/erysipelas ภาวะ major cutaneous abscess หรือ แผลติดเชื้อ (wound infection) ในผู้ป่วยแผลติดเชื้อมีความจำเป็นต้องรับการรักษาที่ครอบคลุมเชื้อจุลชีพในกลุ่มแกรมลบ อาจได้รับยา *aztreonam* และ/หรือ ยา *metronidazole* เป็น adjunctive therapy ผู้ป่วยจะได้รับการประเมิน ลักษณะแผล ภาวะต่อม้ำเหลือง อุณหภูมิร่างกาย และจำนวนเม็ดเลือดขาว ผู้ป่วยต้องไม่มีขนาดแผลขยายใหญ่ขึ้น และอุณหภูมิร่างกายน้อยกว่า 37.6 องศาเซลเซียส ผลการศึกษาพบว่าการตอบสนองทางคลินิกทั้งการตอบสนองในระยะแรกและระยะหลังสิ้นสุดการรักษา ผลทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยที่ได้รับยา *tedizolid* ไม่ได้มีผลการตอบสนองแยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา *linezolid* โดยมีค่า absolute difference เป็น 0.1% (95% CI, -6.1 to 6.2%) ในการศึกษา ESTABLISH-1 และ 2.6% (95% CI, -3.0 to 8.2%) ในการศึกษา ESTABLISH-2

1.7 เกสัชจลนศาสตร์

การศึกษาเกสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tedizolid ทั้งรูปแบบยาเม็ดรับประทานและรูปแบบยาฉีดให้ทางหลอดเลือดดำ⁽³⁰⁾ พบว่า เมื่อให้ยา tedizolid ขนาด 200 มิลลิกรัม ความผันแปรทางเกสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคล (Interindividual variability) ไม่มีผลต่อประสิทธิภาพการรักษา ความปลอดภัย และผลข้างเคียงจากยา โดยเฉพาะสำหรับข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะการติดเชื้อของผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังชนิดเฉียบพลัน การเพิ่มขนาดยา tedizolid มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่ก่อให้เกิดประโยชน์เพิ่มต่อการรักษา นอกจากนี้ในประชากรกลุ่มพิเศษ คือ ผู้ที่น้ำหนักมาก ผู้สูงอายุ ผู้มีภาวะการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา tedizolid ในประชากรกลุ่มดังกล่าว ค่าพารามิเตอร์ทางเกสัชจลนศาสตร์ของยา tedizolid แสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ค่าพารามิเตอร์ทางเกสัชจลนศาสตร์ยา tedizolid

พารามิเตอร์ทาง เกสัชจลนศาสตร์	ค่าพารามิเตอร์		Interindividual variability/RV	
	Typical value	% SE	Magnitude	% SE
k_a (L/h)	1.99	13.0	194% CV	11.0
CL (L/h)	6.69	2.28		
Power term for the effect of IBW on CL	0.811	11.9	31.0% CV	8.7
V_c (L)	69.0	2.58		
Power term for the effect of IBW ON V_c	1.32	8.92	13.4% CV	33.1
Q (L/h)	0.959	10.3	NE	NE
V_p (L)	13.6	6.3	NE	NE
F	0.859	2.47	NE	NE
DUR (h)	1.62	8.9	NE	NE

k_a , first-order absorption rate constant; CL, Clearance; V_c , central volume; Q, intercompartmental CL; V_p , peripheral volume; F, absolute bioavailability; DUR, duration of zero-order absorption; IBW, ideal body weight; CV, coefficient of variation; NE, not estimated; RV, residual variability; SEM, standard error of the mean

1.7.1 การดูดซึมยา

ยา tedizolid phosphate หลังจากรับประทานแล้วดูดซึมได้ดี และมีการเปลี่ยนแปลงเป็น tedizolid อย่างรวดเร็ว ระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นยาสูงสุดในเลือดเป็น 1.2 และ 3.5 ชั่วโมง เมื่อได้ยาในรูปแบบรับประทาน และรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำตามลำดับ มีค่าชีวอนุเคราะห์ (F,

bioavailability) หลังจากได้รับยาในขนาด 200 มิลลิกรัม เท่ากับร้อยละ 91⁽³¹⁾ จึงไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบยาระหว่างยาฉีดและยารับประทาน สามารถรับประทานยา tedizolid ได้โดยไม่ต้องคำนึงถึงมื้ออาหาร โดยพบว่าค่า $(AUC_{0-\infty})$ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบเทียบระหว่างได้รับยาขณะท้องว่างและพร้อมอาหาร^(32, 33) ยา tedizolid

1.7.2 การกระจายยา

ยา tedizolid มีการจับกับโปรตีนในพลาสมาแบบไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของระดับยา (concentration-independent) ค่าการจับกับโปรตีนในพลาสมามีค่าประมาณร้อยละ 85-90⁽³⁴⁻³⁶⁾ ยา tedizolid กระจายเข้าสู่ interstitial space fluid ของเนื้อเยื่อไขมันและเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อลาย เป็นไปอย่างรวดเร็ว มีลักษณะเช่นเดียวกับการกระจายของยารูปอิมัลชันในพลาสมา โดยมีค่าอัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟของยาในรูปอิมัลชันระหว่างบริเวณเนื้อเยื่อต่อบริเวณพลาสมา ($fAUC_{tissue} / fAUC_{plasma}$) เท่ากับ 1.1 ± 0.2 สำหรับเนื้อเยื่อไขมัน และเท่ากับ 1.2 ± 0.2 สำหรับเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อ⁽³⁷⁾ ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจาย (V_d , volume of distribution) ของยา tedizolid ที่ภาวะคงตัวในผู้ใหญ่มีค่าประมาณ 80-120 ลิตร⁽³⁵⁾

1.7.3 การเปลี่ยนแปลงยา

ไม่พบยา tedizolid ในรูปแบบเมตาโบไลต์อื่นในร่างกายของมนุษย์ และพบว่ายา tedizolid ไม่ถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ cytochrome P450⁽³⁶⁾

1.7.4 การกำจัดยาออก

การกำจัดยา tedizolid ส่วนใหญ่เกิดภายใน 96 ชั่วโมง รูปแบบการกำจัดออกเป็นแบบกำจัดออกทางอื่นที่ไม่ใช่ไต (nonrenal clearance) พบ tedizolid ส่วนมากรูปไม่มีการจับรวมกับซัลเฟต โดยพบในอุจจาระประมาณร้อยละ 82 และในปัสสาวะประมาณร้อยละ 18 ค่าครึ่งชีวิตของยาในการกำจัดออกมีค่าประมาณ 12 ชั่วโมง⁽³⁶⁾

1.8 เกสซ์พลศาสตร์

จากการศึกษาของ Louie และคณะ⁽¹⁶⁾ ต่อกุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยา tedizolid โดยจำลองผลของการให้ยา tedizolid ในขนาด 10, 20, 36 และ 72 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/24 ชั่วโมง ที่มีเชื้อ *S. aureus* ทั้งสายพันธุ์ที่ไวและสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา methicillin พิจารณาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ 3 ค่า ประกอบด้วย ค่า fC_{max}/MIC , ค่า $fAUC_{24h}/MIC$ และค่า $fT > MIC$ พบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยา tedizolid ต่อเชื้อจุลินทรีย์มากกว่าค่าพารามิเตอร์อื่น คือ $fAUC_{24h}/MIC$ มากกว่า ค่า fC_{max}/MIC และค่า $fT > MIC$ โดยมีค่า r^2 เป็น 0.984, 0.757 และ 0.624 ตามลำดับ ซึ่งค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ซึ่งเป็นผลจากการให้ยา tedizolid ในขนาดต่างๆ แสดงดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ของยา tedizolid จากการให้ยาในขนาดต่างๆ

ขนาดยารวม (mg/kg/24 h)	รูปแบบการให้ยา	fC_{max}/MIC ratio ^a	$fAUC_{24h}/MIC$ ratio ^b	$fT > MIC$ (%) ^c
10	10 mg/kg q 24 h	2.62	13.19	21
	5 mg/kg q 12 h	1.29	12.82	20
	2.5 mg/kg q 6 h	0.64	12.26	0
20	20 mg/kg q 24 h	5.16	26.03	31
	10 mg/kg q 12 h	2.62	25.63	43
	5 mg/kg q 6 h	1.29	24.51	50
36	36 mg/kg q 24 h	9.29	46.88	39
	18 mg/kg q 12 h	4.65	46.14	60
	9 mg/kg q 6 h	2.32	44.12	87
72	72 mg/kg q 24 h	18.59	93.76	49
	36 mg/kg q 12 h	9.29	92.28	79
	18 mg/kg q 6 h	4.65	88.24	100

^a fC_{max}/MIC ratio, ค่าระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาหารด้วยค่าระดับความเข้มข้นยาต่ำสุดในการยับยั้งเชื้อ

^b $fAUC_{24h}/MIC$ ratio, ค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นกับเวลาของยาหารด้วยค่าระดับความเข้มข้นยาต่ำสุดในการยับยั้งเชื้อ

^c $fT > MIC$, ค่าร้อยละสะสม (cumulative percentage) ของระยะเวลาที่ค่าระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงกว่าค่าระดับความเข้มข้นยาต่ำสุดในการยับยั้งเชื้อ

1.9 อาการไม่พึงประสงค์

การศึกษาความปลอดภัยการให้ยา tedizolid จากการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2⁽³⁸⁾ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 69 มีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนั้นจัดอยู่ในระดับรุนแรงระดับเล็กน้อยและปานกลาง (ร้อยละ 72.3 และร้อยละ 24.6 ตามลำดับ) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยและสัมพันธ์กับการได้รับยา tedizolid ส่วนใหญ่เป็นอาการที่เกิดขึ้นกับระบบทางเดินอาหาร คือ อาการคลื่นไส้ (ร้อยละ 18.6) อาการอาเจียน (ร้อยละ 10.1) และ อาการท้องเสีย (ร้อยละ 8.5) ส่วนอาการอื่นที่พบได้บ่อย คือ อาการปวดศีรษะ (ร้อยละ 11.2) และไม่มีรายงานการเกิดพิษต่อระบบเลือด

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3⁽²⁷⁾ อาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยา tedizolid ที่เกิดขึ้นไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ linezolid (ร้อยละ 40.8 และร้อยละ 43.3) ความรุนแรงจัดอยู่ในระดับรุนแรงเล็กน้อยและปานกลาง อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นจากยา tedizolid คือ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร คือ อาการคลื่นไส้ อาการอาเจียน และท้องเสีย โดยพบว่าเกิดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tedizolid น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ linezolid (ร้อยละ 15.7 และร้อยละ 24.8 ตามลำดับ)

อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวข้างต้น พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 5 วัน เช่นเดียวกับยา linezolid ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่นที่พบในผู้ป่วยน้อยราย (น้อยกว่าร้อยละ 2) ได้แก่ ภาวะเลือดจาง หัวใจเต้นผิดจังหวะ การติดเชื้อราในปาก และความดันโลหิตสูง เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับยา linezolid แล้ว ยา tedizolid มีผลต่อการลดลงของเม็ดเลือดแดง เกร็ดเลือด และค่า absolute neutrophil count น้อยกว่า และไม่พบการเกิดการอักเสบของปลายประสาทในผู้ป่วยที่ได้รับยา tedizolid ปัจจุบันยังไม่พบว่ายา tedizolid เกิดอันตรกิริยากับยาอื่น^(12, 39)

2.0 ค่าจุดตัดความไวของยา tedizolid ต่อเชื้อ *Staphylococcus aureus*

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้ยอมรับค่าจุดตัดความไวของยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus*⁽¹²⁾ โดยระบุค่าจุดตัดความไวเมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion และค่า MIC เมื่อทดสอบด้วยวิธี dilution methods ตามเกณฑ์ของ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁽⁴⁰⁾ แสดงดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 จุดตัดความไวและค่า MIC ของยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus*

เชื้อจุลชีพ	เส้นผ่านศูนย์กลาง (มิลลิเมตร)			MIC (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)		
	S	I	R	S	I	R
<i>S. aureus</i> (MRSA & MSSA)	≥ 19	16 - 18	≤ 15	≤ 0.5	1	≥ 2

S= เชื้อมีความไวต่อยาต้านจุลชีพ (susceptible)

I= เชื้อมีความไวต่อยาต้านจุลชีพปานกลาง (intermediate)

R= เชื้อมีการดื้อต่อยา (resistant)

กราฟการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ

2.1 กราฟการฆ่าเชื้อ (time-kill curves)

การทดลองศึกษาฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพในห้องปฏิบัติการได้พัฒนาขึ้น เพื่อต้องการที่จะจำลองสภาวะการเกิดขึ้นในมนุษย์ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับ การทดลองศึกษาฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพในมนุษย์แล้ว การทดลองในห้องปฏิบัติการสามารถทำได้ง่าย มีต้นทุนที่ต่ำกว่า สามารถปรับเปลี่ยนสภาวะต่าง ๆ ช่วยลดการทดลองในสัตว์ทดลอง และลดขนาดตัวอย่างในการศึกษาทางคลินิก ซึ่งเป็นข้อดีทั้งในด้านจริยธรรมและทางด้านเศรษฐกิจ แต่มีข้อพิจารณาว่าลักษณะการเติบโตและการถูกฆ่าของเชื้อจุลชีพ ระหว่างสภาวะการในห้องปฏิบัติการกับในร่างกายมนุษย์ย่อมมีความแตกต่างกัน มีปัจจัยบางประการที่การทดลองในห้องปฏิบัติการจำลองสภาวะการเกิดขึ้นในมนุษย์ได้ยาก เช่น การติดเชื้อในร่างกายมนุษย์จะมีปัจจัยในด้านระบบภูมิคุ้มกันเข้ามาเกี่ยวข้องในการกำจัดเชื้อจุลชีพ นอกเหนือจากผลจากการได้รับยาไป เป็นต้น⁽¹⁷⁾

การศึกษาฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพในห้องปฏิบัติการจะเริ่มด้วยการเพาะเลี้ยงเชื้อให้สัมผัสกับยาต้านจุลชีพที่สนใจศึกษา จากนั้นประเมินจำนวนของเชื้อจุลชีพเมื่อเวลาผ่านไป (CFU/mL) นำมาสร้างเป็นกราฟการฆ่าเชื้อซึ่งเป็นอีกแนวทางหนึ่งในการศึกษาฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์^(41, 42) โดยกราฟการฆ่าเชื้อจะแสดงถึงลักษณะการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพที่ระดับความเข้มข้นที่กำหนด ณ เวลาต่างๆ ซึ่งจะให้ข้อมูล รูปแบบความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ จากผลของการฆ่าเชื้อและการเจริญเติบโตของเชื้อ ทั้งในด้านเวลาและด้านระดับความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพ นอกจากนี้กราฟการฆ่าเชื้อสามารถแสดงให้เห็นถึงการเปรียบเทียบผลการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ได้โดยตรง ซึ่งเป็นข้อดีกว่าการใช้ค่า MIC ในการประเมินฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ^(19, 42)

กราฟการฆ่าเชื้อที่ใช้การศึกษาฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพในห้องปฏิบัติการมาจากรูปแบบการทดลอง 2 รูปแบบหลัก คือ static systems และ dynamic systems โดยพิจารณาจากการเปลี่ยนถ่ายอาหารเลี้ยงเชื้อซึ่งมีความสัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพในระบบ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

2.1.1 Static systems

แบบจำลองรูปแบบนี้จะเป็นการจำลองสถานการณ์ระดับความเข้มข้นของยาอยู่ในสภาวะคงที่แล้ว หลังจากร่างกายได้รับยาในอัตราต่อเนื่องคงที่ ลักษณะสำคัญของกราฟการฆ่าเชื้อนี้จะได้ข้อมูลลักษณะการฆ่าเชื้อจากยาต้านเชื้อจุลชีพที่มีระดับความเข้มข้นคงที่ โดยมักจะกำหนดค่าความ

เข้มข้นของยาต้านจุลชีพเป็นจำนวนเท่าของค่า MIC ของยาต้านจุลชีพชนิดนั้น คือ กำหนดค่าความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพให้ครอบคลุมทั้งฤทธิ์การฆ่าเชื้อต่ำสุด (minimum bacterial inhibition) ฤทธิ์ที่มีประสิทธิภาพต่อการฆ่าเชื้อ (efficient bacterial killing) และฤทธิ์การฆ่าเชื้อสูงสุด (maximum bacterial killing) รูปแบบการทำให้ไม่ซับซ้อน ประกอบด้วยขวดเพาะเลี้ยงเชื้อ หรืออาจเป็นภาชนะอื่น ปริมาตร 10 - 125 มิลลิลิตร ภายในขวดเพาะเลี้ยงเชื้อบรรจุเชื้อจุลชีพ อาหารเลี้ยงเชื้อ และยาต้านจุลชีพ นำไปอบในตู้ควบคุมอุณหภูมิ 35- 37 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง หากการทดลองนานกว่า 24 ชั่วโมง อาจมีการเปลี่ยนถ่ายอาหารเลี้ยงเชื้อที่มียาต้านจุลชีพใหม่เข้าไป จากนั้นเก็บตัวอย่างตามระยะเวลาที่กำหนดไปประเมินจำนวนของเชื้อจุลชีพ นำข้อมูลจำนวนเชื้อที่เก็บได้ในแต่ละช่วงเวลาสร้างเป็นกราฟการฆ่าเชื้อต่อไป

2.1.2 Dynamic systems

แบบจำลอง dynamic systems นี้ถูกพัฒนาขึ้นเนื่องจากข้อจำกัดของ static systems ที่ไม่สามารถสะท้อนสภาวะการณ์ที่ระดับความเข้มข้นของยาเมื่อบริหารยาเข้าไปในร่างกายของมนุษย์แล้ว จะมีความผันแปรไม่คงที่ได้ ซึ่งเป็นข้อจำกัดความสามารถในการนำข้อมูลที่ได้จาก static systems ไปใช้ทำนายฤทธิ์หรือปรับเปลี่ยนรูปแบบการบริหารยา กราฟการฆ่าเชื้อจากแบบจำลอง dynamic systems ได้ข้อมูลลักษณะการฆ่าเชื้อจากยาต้านจุลชีพที่ระดับความเข้มข้นของยาไม่คงที่ จะมีความซับซ้อนกว่า static systems อาจมีการนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านจุลชีพเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย เพื่อจำลองสภาวะในร่างกายมนุษย์ที่ระดับความเข้มข้นของยามีการเปลี่ยนแปลงไม่คงที่หลังจากที่ได้รับยา รูปแบบการทดลองจะนำตัวเครื่องสูบลม (pumps) หรือ ตัวกรอง (dialyzers) มาใช้ในการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพในระบบ โดย dynamic systems แบ่งออกเป็น 3 ประเภท ตามรูปแบบลักษณะของการดำเนินการทดลองวิจัย คือ dilution methods, diffusion/dialysis methods และ hollow fiber systems

- Dilution methods

การทดลองวิธี dilution คือ การเจือจางความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพด้วยการเติมอาหารเลี้ยงเชื้อใหม่ที่ปราศจากยาเข้าไปในระบบ อาจเป็นการเติมอาหารเลี้ยงเชื้อใหม่อย่างต่อเนื่องไม่ได้ นำอาหารเลี้ยงเชื้อเดิมออก หรือด้วยการนำอาหารเลี้ยงเชื้อเดิมออกก่อนแล้วจึงใส่อาหารเลี้ยงเชื้อใหม่ที่ปราศจากยาเข้าไปในระบบก็ได้ รูปแบบการเจือจางความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพที่ซับซ้อนน้อยที่สุด คือ การเติมอาหารเลี้ยงเชื้อใหม่ในรูปแบบลำดับขั้น (stepwise fashion) อาจด้วยการควบคุมของ

มนุษย์หรือคอมพิวเตอร์ ในปี ค.ศ. 1996 Nolting และคณะ⁽²⁰⁾ ได้พัฒนาระบบการเจือจางแบบลำดับขั้น โดยนำอาหารเลี้ยงเชื้อที่มียาต้านจุลชีพอยู่ออกจากระบบเป็นช่วงระยะเวลาที่แน่นอน ด้วยเข็มฉีดยาที่ต่อกับ sterile filters จากนั้นใส่อาหารเลี้ยงเชื้อใหม่ที่ไม่มียาต้านจุลชีพเข้าไปในระบบแทน ถึงแม้การเติมอาหารเลี้ยงเชื้อในรูปแบบลำดับขั้นเป็นวิธีที่สะดวกที่สุด แต่การเจือจางอาหารเลี้ยงเชื้อแบบต่อเนื่องเป็นวิธีที่จำลองสภาวะการกำจัดยาในร่างกายของมนุษย์ได้ใกล้เคียงกว่า การทดลองโดยวิธี dilution methods นี้คล้ายกับรูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ one-compartment model ที่มีค่าคงที่ของการกำจัดยาออกแบบ first-order ส่วนยาต้านจุลชีพสามารถใส่เข้าไปอาหารเลี้ยงเชื้อได้โดยตรง หรือเจือจางไปกับอาหารเลี้ยงเชื้อเพื่อจำลองการให้ยาแบบการฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำภายในระยะเวลาสั้นๆ (IV bolus) หรือ การให้ยาแบบต่อเนื่องที่ละน้อย (IV continuous infusion)

- Diffusion/dialysis methods

ลักษณะสำคัญของการทดลองวิธี diffusion/dialysis methods จะประกอบไปด้วย 2 ส่วน คือ central compartment และ peripheral compartment โดยแยกจากกันด้วยเยื่อกรอง เช่นเดียวกันกับวิธี dilution systems ยาต้านจุลชีพจะใส่ไว้ในส่วน central compartment อาหารเลี้ยงเชื้อถูกดูดผ่านไปยังส่วน central compartment เพื่อลดความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพลง ยาต้านจุลชีพจะสามารถแพร่ผ่านเยื่อกรองไปยังส่วน peripheral compartment ซึ่งภายในมีเชื้อจุลชีพบรรจุอยู่ได้ การแลกเปลี่ยนของยา สารอาหาร และของเสีย เกิดขึ้นระหว่าง 2 ส่วนด้วยกระบวนการ bidirectional dialysis แต่เชื้อจุลชีพจะถูกจำกัดอยู่ในเฉพาะส่วนของ peripheral compartment เนื่องจากขนาดของเชื้อไม่สามารถผ่านเยื่อกรองได้

- Hollow fiber systems

ระบบจะประกอบด้วยมัดของท่อกลวงขนาดเล็ก ๆ ทำหน้าที่เหมือนเส้นเลือดของระบบร่างกายมนุษย์ มีอัตราส่วนของพื้นที่ผิวสัมผัสต่อปริมาตรสูง ทำให้เกิดความสมดุลของระดับความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพระหว่าง central และ peripheral compartment ได้อย่างรวดเร็ว ท่อกลวงเล็ก ๆ ดังกล่าวอาจผลิตมาจาก polysulfone, polypropylene หรือ polyethylene มีคุณสมบัติที่สำคัญคือเป็นเยื่อเลือกผ่าน (Semipermeable membrane) ให้ยาต้านจุลชีพ สารอาหาร และของเสีย สามารถแพร่ผ่านได้ ยกเว้นเชื้อจุลชีพ การทดลองทำได้โดยผ่านอาหารเลี้ยงเชื้อเข้าไปในระบบตามท่อกลวงซึ่งเปรียบเสมือน central compartment ด้วยอัตราและปริมาตรที่สัมพันธ์กับค่าคงที่การกำจัดยา ส่วนเชื้อจุลชีพจะเพาะเลี้ยงอยู่ภายนอกท่อ ความแตกต่างของความเข้มข้น

ระหว่างภายในและภายนอกท่อทำให้เกิดการแพร่ผ่านของยาต้านจุลชีพออกไปภายนอกที่มีเชื้อจุลชีพอยู่ เช่นเดียวกับอาหารเลี้ยงเชื้อที่อยู่ภายนอกท่อก็จะถูกทดแทนด้วยอาหารเลี้ยงเชื้อใหม่ที่แพร่ผ่านออกไปนั่นเอง เนื่องจากระบบ hollow fiber เป็นระบบปิด ปัจจัยรบกวน การปนเปื้อนมีน้อย ทำให้สามารถขยายระยะเวลาในการทดลองได้นานกว่าการทดลองรูปแบบอื่น และสามารถทดลองได้กับเชื้อจุลชีพที่มีความรุนแรงมากได้อีกด้วย

2.2 การศึกษาฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพด้วยกราฟการฆ่าเชื้อ

การศึกษาของ Nolting และคณะ⁽²⁰⁾ เป็นการศึกษาฤทธิ์ต้านจุลชีพทางห้องปฏิบัติการของยา piperacillin ต่อเชื้อ *E. coli* โดยแบ่งชุดการทดลองเป็น 2 ชุด ชุดที่ 1 สำหรับการสร้างกราฟการฆ่าเชื้อ static systems กำหนดค่าระดับความเข้มข้นของยา piperacillin เป็นค่าคงที่ ชุดที่ 2 สำหรับการสร้างกราฟการฆ่าเชื้อ dynamic systems แบบ one-compartment ซึ่งมีรูปแบบการทดลองเช่นเดียวกับ static systems แต่นำข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยา piperacillin คือ ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยามาใช้ในแบบจำลอง ทำการจำลองสถานการณ์ด้วยการเจือจางความเข้มข้นยาทีละขั้น คือ ทุก 15 นาที จะนำอาหารเลี้ยงเชื้อที่อยู่ในขวดเลี้ยงเชื้อออก จากนั้นใส่อาหารเลี้ยงเชื้อใหม่ที่ปราศจากตัวยาในปริมาณเท่ากันเข้าไปทดแทน โดยป้องกันการเกิดการเจือจางของเชื้อด้วยการผ่านตัวกรองที่เชื้อไม่สามารถผ่านได้ นอกจากนี้มีการจำลองผลของการให้ยาตามช่วงเวลาในร่างกายด้วยการใส่สารละลายยาลงไปในขวดเลี้ยงเชื้อตามช่วงระยะเวลาที่กำหนด ซึ่งต่อมามีผู้ศึกษาได้ใช้รูปแบบการศึกษาการสร้างกราฟการฆ่าเชื้อลักษณะเดียวกันนี้ ศึกษาผลทางห้องปฏิบัติการต่อเชื้อ *E. coli* ของยา piperacillin-tazobactam⁽⁴³⁾

การศึกษาของ de la Pena A และคณะ⁽⁴⁴⁾ ศึกษาฤทธิ์ต้านจุลชีพทางห้องปฏิบัติการของยา cefaclor ต่อเชื้อแบคทีเรียจำนวน 4 ชนิด คือ เชื้อ *E. coli*, เชื้อ *M. catarrhalis*, เชื้อ *H. influenzae* และเชื้อ *S. pneumoniae* เปรียบเทียบผลระหว่างการให้ยา cefaclor ในขนาดและรูปแบบยาที่แตกต่างกัน คือ ยา cefaclor ขนาด 500 มิลลิกรัม รูปแบบปลดปล่อยทันที (immediate release; IR) วันละ 3 ครั้ง เปรียบเทียบกับ cefaclor ขนาด 500 มิลลิกรัม และ 750 มิลลิกรัม รูปแบบควบคุมการปลดปล่อย (modified release; MR) วันละ 2 ครั้ง และวันละ 3 ครั้ง มีการทดลองสร้างกราฟการฆ่าเชื้อ dynamic systems แบบ one-compartment ในรูปแบบการทดลองเดียวกับการศึกษาในยา piperacillin⁽²⁰⁾ และ piperacillin-tazobactam⁽⁴³⁾

การศึกษาของ Palmer และคณะ⁽⁴⁵⁾ ศึกษาเปรียบเทียบฤทธิ์ต้านจุลชีพของยา cefepime, ยา ceftazidime, ยา cefotaxime และยา ceftriaxone ต่อเชื้อ *S. aureus* เชื้อ *Enterobacter aerogenes* และเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ β -lactamase ทดลองโดยการสร้างกราฟการฆ่าเชื้อ dynamic systems รูปแบบ two-compartment แบ่งเป็นส่วน peripheral compartment และ central compartment ใช้คุณสมบัติการแพร่ของยาต้านจุลชีพผ่านเยื่อกรอง ส่วน peripheral compartment เป็น hollow glass T-tube ภายในมีเชื้อจุลชีพอยู่ มีเยื่อกรอง polysulfone กั้นระหว่างสองส่วนไม่ให้เชื้อจุลชีพแพร่ผ่าน ให้เฉพาะตัวยาและสารอาหารสามารถแพร่ผ่านได้เท่านั้น ยาต้านจุลชีพจะถูกนำไปใส่ใน central compartment และมีตัวดูดซับโหนดิเต็มอาหารเลี้ยงเชื้อที่ปราศจากยาออกไปเจือจางระดับความเข้มข้นของยา เพื่อจำลองสถานการณ์ที่ยาต้านจุลชีพถูกกำจัดออกไปในร่างกายมนุษย์

การศึกษาของ Singh และคณะ⁽⁴⁶⁾ ศึกษาฤทธิ์ต้านจุลชีพทางห้องปฏิบัติการของยา linezolid ร่วมกับยา vancomycin ต่อเชื้อ Methicillin-Resistant *S. aureus* (MRSA) โดยการสร้างกราฟการฆ่าเชื้อแบบ static systems เปรียบเทียบลักษณะการฆ่าเชื้อ MRSA 5 สายพันธุ์ของทั้งยา linezolid ยา vancomycin และยา linezolid –vancomycin ร่วมกัน กำหนดค่าระดับความเข้มข้นของยาเป็นค่าคงที่เป็นจำนวนเท่าของค่า MIC จากนั้นเก็บตัวอย่างตามระยะเวลาที่กำหนดไว้ไปนับจำนวนเชื้อ นำข้อมูลจำนวนเชื้อที่เก็บได้ในแต่ละช่วงเวลาสร้างเป็นกราฟการฆ่าเชื้อ เพื่อประเมินผลว่ายา vancomycin และ linezolid มีฤทธิ์เสริมกันในการต้านฤทธิ์เชื้อ MRSA หรือไม่ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Jacqueline และคณะ⁽⁴⁷⁾ ที่ใช้รูปแบบการทดลองเดียวกันศึกษาฤทธิ์ทางห้องปฏิบัติการของยา linezolid ร่วมกับยา vancomycin เปรียบเทียบผลจากการใช้ยา linezolid ร่วมกับยา rifampicin ในการต้านเชื้อ MRSA

แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์สำหรับยาต้านจุลชีพ^(17-19, 42)

แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์โดยอาศัยกราฟการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ เป็นแบบจำลองที่นำข้อมูลจากกราฟการฆ่าเชื้อมาสร้างสมการทางคณิตศาสตร์ เพื่อใช้อธิบายและประเมินฤทธิ์การฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ

สมการทางคณิตศาสตร์ที่ใช้ในการสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์โดยอาศัยกราฟการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพนั้น พัฒนาจากสมการ E_{max} model ซึ่งสามารถไปใช้อธิบายฤทธิ์การฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพได้ โดย E_{max} model มีรูปแบบสมการทางคณิตศาสตร์แสดงดังนี้

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

โดยที่ dN/dt คือ จำนวนเชื้อที่เปลี่ยนแปลงในรูปฟังก์ชันของเวลา

k_0 คือ ค่าคงที่ของอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อ

k_{max} คือ ค่าคงที่ของอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด (The maximum kill rate constant)

C คือ ระดับความเข้มข้นของยา

EC_{50} คือ ระดับความเข้มข้นของยาที่ให้ผลฆ่าเชื้อร้อยละ 50 ของผลการฆ่าเชื้อสูงสุด (Concentration at half-maximum effect)

N คือ จำนวนเชื้อแบคทีเรีย

สมการพื้นฐาน E_{max} model ข้างต้น ได้นำไปใช้ในการสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพหลายชนิด เช่น ยา cefaclor⁽²⁰⁾, ciprofloxacin⁽²¹⁾ และ azithromycin⁽²²⁾ เป็นต้น

จากการศึกษาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพโดยอาศัยกราฟการฆ่าเชื้อ พบว่าแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์จะประกอบด้วยพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่แตกต่างกัน โดยพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์หลักที่ใช้ในแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ประกอบด้วย 3 พารามิเตอร์ ได้แก่

- ค่าคงที่ของอัตราการเติบโตของเชื้อขณะไม่มียาต้านจุลชีพ (The bacterial growth rate constant; k_0)

- ค่าคงที่ของอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด (The maximum kill rate constant; k_{max})

- ค่าระดับความเข้มข้นของยาที่ให้ผลฆ่าเชื้อร้อยละ 50 ของผลการฆ่าเชื้อสูงสุด

(Concentration at half-maximum effect; EC_{50})

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

อุปกรณ์และสารเคมี

1.1 อุปกรณ์

- ภาชนะเลี้ยงเชื้อขนาด 24 หลุม (Tissue culture plate 24 well)
(Corning Incorporated, USA)
- ภาชนะเลี้ยงเชื้อขนาด 96 หลุม (Tissue culture plate 96 well)
(Corning Incorporated, USA)
- ขวดเลี้ยงเชื้อขนาด 75 cm² (Tissue culture flask)
(Corning Incorporated, USA)
- จานเพาะเชื้อขนาด 16x90 mm (Sterile petri dish)
(Greiner Bio-One, Germany)
- เครื่องแก้ว (Glassware)
(Pyrex, USA)
- ปิเปตต์อัตโนมัติ (Automatic pipette)
- ปิเปตต์อัตโนมัติชนิดหลายช่อง (Multichannel automatic pipette)
- เครื่องผสมสารละลาย (Vortex mixer)
- เครื่องชั่งวิเคราะห์ (Analytical balance)
- หม้อนึ่งความดันสูง (Autoclave)
- ตู้ปลอดเชื้อ (Laminar air flow cabinet)
- ตู้บ่มเพาะเชื้อแบบเขย่า (Constant temperature incubator shaker)
- ตู้บ่มเพาะเชื้อ (Incubator)

1.2 สารเคมี

- ผงยาทีโดโซลิด (Tedizolid powder)⁽⁴⁸⁾
(MedChem Express, USA)
- ผงอาหารเลี้ยงเชื้อ Mueller-Hinton Agar
(Oxoid Ltd, UK)
- ผงอาหารเลี้ยงเชื้อ Cation-adjusted Mueller-Hinton broth

(Fluka, Switzerland)

- น้ำเกลือปราศจากเชื้อ (sterile saline solution 0.9%)

(Pharma Innova, Thailand)

- น้ำกลั่นปราศจากเชื้อ (Sterile water)

(Pharma Innova, Thailand)

ระเบียบวิธีวิจัย

2.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง ศึกษาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์ เพื่อประเมินฤทธิ์ของยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin

2.2 ขอบเขตการวิจัย

ในการศึกษาครั้งนี้ทำการศึกษาเฉพาะในเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin โดยเป็นเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ที่แยกได้จากเลือดของผู้ป่วยที่ติดเชื้อสาเหตุในโรงพยาบาล และเพาะเก็บไว้ที่ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.3 ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

ระยะเวลา 12 เดือน ตั้งแต่ เดือน ธันวาคม 2557 ถึง เดือน พฤศจิกายน 2558

2.4 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าสู่งานวิจัย

- เชื้อ *S. aureus* ที่ให้ผลการทดสอบด้วยวิธี disk diffusion โดยใช้ Cefoxitin disk แล้ว พบว่าเป็นเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin

- เชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ที่ให้ผลการทดสอบค่า MIC โดยวิธี modified broth macrodilution method แล้ว พบว่าเชื้อมีความไว (susceptible) ต่อยา tedizolid

2.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

ขั้นเตรียมการก่อนเริ่มการวิจัย

1) ทบทวนวรรณกรรม เอกสาร ข้อมูลต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์โดยอาศัยกราฟการฆ่าเชื้อ และข้อมูลของยา tedizolid

2) สํารวจข้อมูลเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ที่มีการเพาะเชื้อเก็บไว้ที่ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3) กำหนดเกณฑ์การคัดเลือกเชื้อเข้าสู่งานวิจัย

4) จัดเตรียมเครื่องมือ แบบบันทึกที่ใช้ในการวิจัย

แบบบันทึกขอบเขตการยับยั้งของเชื้อ (เอกสารประกอบภาคผนวก ก)

แบบบันทึกข้อมูลค่าความเข้มข้นยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (เอกสารประกอบภาคผนวก ข)

แบบบันทึกข้อมูลจำนวนเชื้อ (สำหรับกราฟการฆ่าเชื้อ) (เอกสารประกอบภาคผนวก ค)

ขั้นตอนงานวิจัย

1) คัดเลือกเชื้อ *S. aureus* ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ เข้าสู่งานวิจัย

นำเชื้อ *S. aureus* ที่แยกได้จากเลือดของผู้ป่วยที่ติดเชื้อสาเหตุในโรงพยาบาลทำการทดสอบคัดเลือกด้วยวิธี disk diffusion ด้วย cefoxitin disk ขนาด 30 ไมโครกรัม ร่วมกับเชื้อแบคทีเรียสายพันธุ์มาตรฐาน คือ เชื้อ *S. aureus* ATCC 25923 บันทึกในแบบบันทึกขอบเขตการยับยั้ง (Inhibition zone) ของเชื้อ *S. aureus* (เอกสารประกอบภาคผนวก ก) โดยขั้นตอนการคัดเลือกเชื้อด้วยวิธี disk diffusion มีรายละเอียดดังนี้

- เตรียมสารละลายเชื้อ *S. aureus* ด้วยวิธี Direct colony suspension (DCS) คือ การนำโคโลนีเดี่ยว ๆ ของเชื้อที่เพาะจากอาหารเลี้ยงเชื้อไม่เกิน 16-24 ชั่วโมง ใส่ใน sterile saline solution 0.9% จากนั้นปรับให้มีความขุ่นเท่ากับ 0.5 McFarland standard ซึ่งเทียบเท่ากับปริมาณเชื้อจำนวน 1.5×10^8 CFU/mL

- นำไม้ปั่นสำลีปราศจากเชื้อ จุ่มลงในสารละลายเชื้อที่ปรับความขุ่นแล้วข้างต้น จากนั้นหมุนไม้ปั่นสำลีหลาย ๆ ครั้ง เพื่อให้สารละลายเชื้อซึมทั่วไม้ปั่นสำลี และไม้ปั่นสำลีกับผิวด้านในของหลอดแล้วหมุนเพื่อให้ไม้ปั่นสำลีเปียกพอหมาด

- ป้ายสารละลายเชื้อลงบนจานเพาะเลี้ยงเชื้อที่มีอาหารเลี้ยงเชื้อ Mueller Hinton Agar; MHA เป็นแนว 3 ระบาย เพื่อให้เชื้อกระจายทั่วผิวของอาหารเลี้ยงเชื้ออย่างสม่ำเสมอ แล้วป้ายรอบขอบด้านในของจานเพาะเชื้ออีกครั้งหนึ่ง ทิ้งให้ผิวหน้าของอาหารเลี้ยงเชื้อแห้ง (ไม่เกิน 10 นาที)

- นำแผ่นยา cefoxitin ขนาด 30 ไมโครกรัม ออกมาจากตู้เย็นวางไว้ที่อุณหภูมิห้อง 1 ชั่วโมง ก่อนเปิดใช้ วางแผ่นยาลงบนจานเพาะเลี้ยงเชื้อด้วยปากคีบที่ทำให้ปราศจากเชื้อ (จุ่มปลายปากคีบในสารละลายแอลกอฮอล์แล้วลนกับเปลวไฟและปล่อยให้เย็น) กดแผ่นยาด้วยปากคีบเบา ๆ ให้แผ่นยาติดกับผิวหน้าของอาหารเลี้ยงเชื้อ

- นำจานเพาะเลี้ยงเชื้อไปบ่มเพาะเชื้อที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยวางจานเพาะเลี้ยงเชื้อคว่ำลง

- อ่านแปลผลด้วยการพิจารณาจากขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางขอบเขตการยับยั้ง (Inhibition zone) เชื้อ *S. aureus* โดยให้แสงส่องผ่านจานเพาะเลี้ยงเชื้อ (transmitted light) หากพบว่าเส้นผ่านศูนย์กลางขอบเขตการยับยั้งมีขนาด ≤ 21 มิลลิเมตร จะเป็นเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (*mecA* positive) และหากเส้นผ่านศูนย์กลางขอบเขตการยับยั้งมีขนาด ≥ 22 มิลลิเมตร จะไม่เป็นเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (*mecA* negative)

2) หาค่าความเข้มข้นของยาดำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (MIC)

นำเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin สายพันธุ์ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้างานวิจัย จำนวน 4 สายพันธุ์ มาหาค่า MIC ด้วยวิธี modified broth macrodilution method⁽²¹⁾ ทำการทดลองหาค่า MIC ซ้ำ 2 ครั้ง ร่วมกับเชื้อแบคทีเรียสายพันธุ์มาตรฐาน คือ เชื้อ *S. aureus* ATCC 29213⁽⁴⁰⁾ บันทึกในแบบบันทึกข้อมูลค่าความเข้มข้นยาดำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (เอกสารประกอบภาคผนวก ข) โดยขั้นตอนการหาค่าความเข้มข้นของยาดำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ มีรายละเอียดดังนี้

- เตรียมสารละลายเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ด้วยวิธี DCS ปรับให้สารละลายเชื้อมีความขุ่นเท่ากับ 0.5 McFarland standard ซึ่งเทียบเท่ากับปริมาณเชื้อจำนวน 1.5×10^8 CFU/mL

- นำสารละลายเชื้อที่ได้เตรียมให้มีเชื้อจำนวน 5×10^5 CFU/mL ด้วยการนำสารละลายเชื้อที่ปรับความขุ่นแล้วข้างต้น ปริมาตร 100 ไมโครลิตร ใส่ลงในอาหารเลี้ยงเชื้อเหลว Cation-Adjusted Muller-Hinton Broth; CAMHB จำนวน 30 มิลลิลิตร ผสมสารละลายเชื้อและอาหารเลี้ยงเชื้อเหลวเข้ากันด้วยเครื่องผสมสารละลาย

- เตรียมสารละลายยา tedizolid ความเข้มข้น 16 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดเหลว CAMHB โดยนำผงยา tedizolid น้ำหนัก 1 มิลลิกรัม ละลายด้วย Dimethyl sulfoxide (DMSO) ปริมาตร 200 ไมโครลิตร จากนั้นนำสารละลายยาข้างต้น จำนวน 32 ไมโครลิตร ใส่ในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดเหลว CAMHB ปริมาตร 9,968 ไมโครลิตร ผสมสารละลายยาและอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดเหลวเข้าด้วยกันด้วยเครื่องผสมสารละลาย

- นำธาตุหลุมเลี้ยงเชื้อขนาด 24 หลุม (แบ่งเป็น 2 ส่วน ส่วนละ 12 หลุม) เติมหาอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดเหลว CAMHB ปริมาตร 1 มิลลิลิตร ในหลุมเลี้ยงเชื้อที่ 2-11 และปริมาตร 2 มิลลิลิตร ในหลุมเลี้ยงเชื้อที่ 12

- นำสารละลายยา tedizolid ความเข้มข้น 16 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ปริมาตร 2 มิลลิลิตร ที่เตรียมไว้ข้างต้น ใส่ในหลุมเลี้ยงเชื้อหลุมที่ 1 จากนั้นเจือจางให้สารละลายยา tedizolid แต่ละหลุมมีความเข้มข้นลดลงทีละครึ่งตามลำดับ (2-fold serial dilution) คือ ให้หลุมเลี้ยงเชื้อที่ 1-10 มีความเข้มข้นสารละลายยา tedizolid เป็น 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625, 0.031 และ 0.015 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ

- เติมหาสารละลายเชื้อ *S. aureus* ที่เตรียมไว้ ปริมาตร 1 มิลลิลิตร ใส่ในหลุมเลี้ยงเชื้อหลุมที่ 1-11 โดยกำหนดให้หลุมเลี้ยงเชื้อที่ 11 เป็นชุดควบคุมผลบวก (positive control) คือ มีเชื้อแบคทีเรียแต่ไม่มีสารละลายยา tedizolid ส่วนหลุมเลี้ยงเชื้อที่ 12 กำหนดให้เป็นชุดควบคุมผลลบ (negative control) คือ ไม่มีเชื้อแบคทีเรียและไม่มีสารละลายยา tedizolid

- นำธาตุเลี้ยงเชื้อไปบ่มเพาะเชื้อที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 16-20 ชั่วโมง

- อ่านแปลผลโดยการตรวจสอบความขุ่นของเชื้อทดสอบในธาตุหลุมเลี้ยงเชื้อด้วยตาเปล่า เปรียบเทียบกับชุดควบคุม ค่า MIC คือ ค่าระดับความเข้มข้นของยา tedizolid ต่ำที่สุด ในหลุมเพาะเชื้อที่ไม่เกิดความขุ่นขึ้น เมื่อพิจารณาจากระดับความเข้มข้นของยาที่ต่ำที่สุด โดยค่า MIC ต่อยา tedizolid ของเชื้อสายพันธุ์มาตรฐาน *S. aureus* ATCC 29213 ในการทดลองนั้น จะต้องมีค่าระหว่าง 0.25 - 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

3) สร้างกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา (Time-kill curves)

การสร้างกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลาในการศึกษานี้ จะใช้เชื้อ *S. aureus* ชนิดคือต่อยา methicillin ที่ได้ผ่านการประเมินค่า MIC ต่อยา tedizolid ตามวิธีการข้างต้นมา 1 สายพันธุ์ (จากจำนวน 4 สายพันธุ์) ที่มีค่า MIC สูงสุด และต้องเป็นเชื้อที่มีความไว (susceptible) ต่อยา tedizolid คือ มีค่า MIC ไม่เกิน 0.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร^(12, 49) จากนั้นสร้างกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลารูปแบบ static systems ทำการทดลองซ้ำ 3 ครั้ง โดยขั้นตอนสร้างกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลามีรายละเอียดดังนี้

- เตรียมสารละลายเชื้อ *S. aureus* ชนิดคือต่อยา methicillin ที่มีค่า MIC สูงสุดต่อยา tedizolid แต่ไม่เกิน 0.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ด้วยวิธี DCS ที่ปรับให้มีความขุ่นเท่ากับ 0.5 McFarland standard ซึ่งเทียบเท่ากับปริมาณเชื้อจำนวน 1.5×10^8 CFU/mL

- นำขวดเพาะเลี้ยงเชื้อขนาดปริมาตร 75 มิลลิลิตร (vented-cap tissue culture flask) บรรจุ CAMHB ปริมาตร 30 มิลลิลิตร เติมสารละลายเชื้อที่ปรับความขุ่นแล้วข้างต้น ปริมาตร 100 ไมโครลิตร เพื่อปรับให้มีปริมาณเชื้อในขวดเพาะเลี้ยงเชื้อขวดละ 5×10^5 CFU/mL จากนั้นนำขวดเพาะเลี้ยงเชื้อไปอบในตู้บ่มเพาะเชื้อแบบเขย่าเป็นระยะเวลา 2 ชั่วโมง เพื่อให้เชื้อเจริญเติบโตเข้าสู่ระยะ Logarithmic phase ก่อน

- เติมสารละลายยา tedizolid ตามความเข้มข้นที่กำหนดไว้ ลงในขวดเพาะเลี้ยงเชื้อ โดยแบ่งการทดลองเป็น 2 ชุด ชุดแรก มีค่าระดับความเข้มข้นของยา tedizolid เป็นจำนวนเท่าของค่า MIC เพื่อให้ครอบคลุมฤทธิ์การยับยั้งเชื้อต่ำสุด (minimum inhibition) ได้แก่ $0.25 \times \text{MIC}$, $0.5 \times \text{MIC}$, $1 \times \text{MIC}$ ฤทธิ์ที่มีประสิทธิภาพต่อการฆ่าเชื้อ (efficient bacterial killing) ได้แก่ $2 \times \text{MIC}$, $4 \times \text{MIC}$ และฤทธิ์การฆ่าเชื้อสูงสุด (maximum bacterial killing) ได้แก่ $8 \times \text{MIC}$, $16 \times \text{MIC}$ และชุดที่ 2 กำหนดค่าความเข้มข้นยา tedizolid เป็น 0.036 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร เพื่อจำลองค่าระดับความเข้มข้นยาต่ำสุดของยา tedizolid รูปแบบรับประทาน ค่าความเข้มข้น 0.2 และ 0.3 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร เพื่อจำลองค่าระดับความเข้มข้นยาสูงสุดของยา tedizolid รูปแบบรับประทานและรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำตามลำดับ หลังจากได้รับยา tedizolid ในขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ที่สภาวะคงที่ในรูปยาอิสระในพลาสมา^(50, 51) (ค่าการจับกับโปรตีนในพลาสมาของยา tedizolid ร้อยละ 90)⁽³⁴⁻³⁶⁾ โดยชุดการทดลองแต่ละชุดนั้นกำหนดให้มีชุดควบคุม คือ ขวดเพาะเลี้ยงเชื้อที่มีสารละลายเชื้อ แต่ไม่มีสารละลายยา tedizolid

- เก็บตัวอย่างอาหารเลี้ยงเชื้อ 20 ไมโครลิตร ที่เวลา 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง

- นับจำนวนเชื้อตัวอย่างที่เวลาต่าง ๆ ด้วยวิธี adapted droplet-plate method⁽²¹⁾ โดยนำตัวอย่างอาหารเลี้ยงเชื้อปริมาตร 20 ไมโครลิตร ลงในหลุมเลี้ยงเชื้อหลุมที่ 1 (dilution 1) ที่มี sterile saline solution 0.9% ปริมาตร 180 ไมโครลิตร จากนั้นเจือจางให้ความเข้มข้นสารละลายเชื้อลดลงทีละ 10 เท่า (serial 10-fold dilution) จนถึงหลุมที่ 8 (dilution 8) ดูดสารละลายในหลุมทิ้งไป 20 ไมโครลิตร แบ่งพื้นที่จานเพาะเลี้ยงเชื้อที่มีอาหารเลี้ยงเชื้อ Mueller Hinton Agar; MHA เป็น 4 ส่วนเท่ากัน หยดสารละลายเชื้อที่เจือจางแล้วแต่ละความเข้มข้น จำนวน 5 หยด หยดละ 10 ไมโครลิตร บนจานเพาะเชื้อแต่ละส่วน นำจานเพาะเลี้ยงเชื้อไปบ่มที่อุณหภูมิ 35-37 องศาเซลเซียส ระยะเวลา 16-18 ชั่วโมง โดยวางจานเพาะเลี้ยงเชื้อคว่ำลง อ่านและบันทึกผลจำนวนเชื้อในแบบบันทึก เมื่อครบเวลาที่กำหนด (เอกสารประกอบภาคผนวก ค)

- นำข้อมูลจำนวนเชื้อ เวลาและระดับความเข้มข้นยา tedizolid สร้างกราฟการฆ่าเชื้อ ณ เวลาใด ๆ

4) สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ จากกราฟการฆ่าเชื้อ

5) อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การวิเคราะห์ผลหรือสถิติที่ใช้ในการคำนวณ

3.1 ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไปของเชื้อที่ศึกษา ได้แก่ จำนวนเชื้อที่แยกได้, ค่า MIC, จำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin กับเวลาใดที่แต่ละความเข้มข้นของยา tedizolid แสดงผลในรูปสถิติเชิงพรรณนา

3.2 แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ยา tedizolid จากกราฟการฆ่าเชื้อ

ข้อมูลการทดลองที่ได้จากกราฟการฆ่าเชื้อจะนำมาวิเคราะห์สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์อธิบายการเปลี่ยนแปลงจำนวนเชื้อแบคทีเรียในรูปของความเข้มข้นของยากับเวลา ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Scientist® (Micromath, Salt Lake City, UT, USA) โดยรูปแบบสมการพัฒนาจากสมการ E_{max} model ดังแสดง

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

3.3 เกณฑ์การประเมินสมการแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

การประเมินสมการแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ จะใช้เกณฑ์การประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit) ของรูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองที่สอดคล้องกับข้อมูลร่วมกับค่าสถิติที่ได้จากโปรแกรม Scientist® ได้แก่ ค่า model selection criteria (MSC) และค่า R-squared (r^2) ระหว่างค่าที่คำนวณได้จากแบบจำลองที่สร้างขึ้นและค่าจริง โดยแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ให้ค่า MSC และ r^2 สูงกว่า จะเป็นแบบจำลองที่เหมาะสมที่ใช้ในการประเมินฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองยกเว้นการพิจารณาจริยธรรมโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคน จากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อวันที่ 29 ธันวาคม พ.ศ. 2557 (เอกสารประกอบภาคผนวก ง และภาคผนวก จ)



บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการวิจัยประกอบด้วยข้อมูล 4 ส่วน คือ

1. การคัดเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin
2. การหาค่า MIC ของเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin
3. การสร้างกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลาของยา tedizolid
4. การวิเคราะห์แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยา tedizolid
 - การวิเคราะห์อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียาต้านจุลชีพ
 - การวิเคราะห์อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด
 - การวิเคราะห์สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

การคัดเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin

การคัดเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ด้วยวิธี disk diffusion โดยใช้ cefoxitin disk⁽⁴⁰⁾ นำเชื้อ 4 สายพันธุ์ ได้แก่ H0340, H5086, H6023 และ H7515 ซึ่งเป็นเชื้อ *S. aureus* สายพันธุ์ที่แยกได้จากเลือดของผู้ป่วยที่ติดเชื้อสาเหตุในโรงพยาบาล มาทำการทดสอบความไวต่อแผ่นยา cefoxitin โดยใช้เกณฑ์พิจารณาจากขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางขอบเขตการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ต่อ cefoxitin disk ถ้ามีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง ≤ 21 มิลลิเมตร จะจัดเป็นเชื้อ *S. aureus* ที่ดื้อต่อยา methicillin (*mecA* positive) และถ้ามีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางขอบเขตการยับยั้งเชื้อ ≥ 22 มิลลิเมตร จะจัดเป็นเชื้อ *S. aureus* ที่ไม่ดื้อต่อยา methicillin (*mecA* negative) โดยมีเชื้อสายพันธุ์มาตรฐาน *S. aureus* ATCC 25923 มาใช้ควบคุมผลทดสอบร่วมด้วย ซึ่งจะต้องมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางขอบเขตการยับยั้ง อยู่ระหว่าง 23 - 29 มิลลิเมตร (*mecA* negative)

ผลการคัดเชื้อด้วยวิธี disk diffusion ด้วย cefoxitin disk พบว่า เชื้อ *S. aureus* ที่แยกได้จากผู้ป่วยทั้ง 4 สายพันธุ์ มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางขอบเขตการยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ต่อ Cefoxitin disk ≤ 21 มิลลิเมตร ซึ่งแปลผลได้ว่า เชื้อ *S. aureus* ที่แยกจากผู้ป่วยทั้ง 4 สายพันธุ์นั้น เป็นเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (*mecA* positive) และเชื้อ *S. aureus* ATCC 25923 มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางขอบเขตการยับยั้งเท่ากับ 28 มิลลิเมตร ซึ่งมีค่าอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด (*mecA* negative) **แสดงดังตารางที่ 7**

ตารางที่ 7 ผลการคัดเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin

สายพันธุ์เชื้อ <i>S. aureus</i>	ขนาดเสณผวนศูนย์กลางขอบเขตการยับยั้ง (มิลลิเมตร)	การแปลผล
ATCC 25923	28	negative
H0340	13	positive
H5086	18	positive
H6023	6	positive
H7515	6	positive

การหาค่า MIC ของเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin

เชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ทั้ง 4 สายพันธุ์ข้างต้น ที่ผ่านการคัดเข้างานวิจัย มาหาค่า MIC ต่อยา tedizolid ทำซ้ำ 2 ครั้ง ด้วยวิธี modified broth macrodilution method ร่วมกับเชื้อสายพันธุ์มาตรฐาน คือ เชื้อ *S. aureus* ATCC 29213 ซึ่งค่า MIC ต่อยา tedizolid จะต้อง มีค่าระหว่าง 0.25 - 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และกรณีที่มีค่า MIC ในแต่ละครั้งมีค่าไม่เท่ากัน จะทำการ หาค่า MIC ซ้ำเป็นครั้งที่ 3

ผลการหาค่า MIC พบว่า เชื้อสายพันธุ์ H5086 มีค่า MIC สูงสุด คือ 0.25 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร เชื้อสายพันธุ์ H0340 และ H6023 มีค่า MIC รองลงมาคือ 0.125 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ เชื้อสายพันธุ์ H7515 มีการหาค่า MIC มีค่าต่ำสุดคือ 0.0625 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (ทำซ้ำ 3 ครั้ง) และเชื้อ *S. aureus* ATCC 29213 มีค่า MIC เท่ากับ 0.25 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (ทำซ้ำ 3 ครั้ง) ซึ่ง อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน **แสดงดังตารางที่ 8**

ตารางที่ 8 ค่าความเข้มข้นยา tedizolid ต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ *S. aureus*

ชนิดสายพันธุ์เชื้อ <i>S. aureus</i>	ค่าความเข้มข้นยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)		
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3
ATCC 29213	0.25	0.25	0.25
H0340	0.125	0.125	-
H5086	0.25	0.25	-
H6023	0.125	0.125	-
H7515	0.125	0.0625	0.0625

การสร้างกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลาของยา tedizolid

กราฟการฆ่าเชื้อกับเวลาของยา tedizolid โดยใช้เชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ซึ่งมีค่า MIC สูงสุด คือสายพันธุ์ H5086 (ค่า MIC เท่ากับ 0.25 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) มาหาจำนวนเชื้อ *S. aureus* (CFU/mL) ที่สัมผัสกับยา tedizolid ความเข้มข้นต่างๆ กัน เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง แบ่งการทดลองเป็น 2 ชุด โดยชุดการทดลองแต่ละชุดมีชุดควบคุม (control) คือ มีสารละลายเชื้อแต่ไม่มีสารละลายยา tedizolid ทำการสร้างกราฟการฆ่าเชื้อไปพร้อมกัน ทำการทดลองแต่ละชุดการทดลองซ้ำ 3 ครั้ง

ชุดที่ 1 กำหนดค่าระดับความเข้มข้นของยา tedizolid เป็นจำนวนเท่าของค่า MIC ได้แก่ 0.25x MIC, 0.5x MIC, 1x MIC, 2x MIC, 4x MIC, 8x MIC และ 16x MIC ค่าความเข้มข้นของสารละลายยา tedizolid ที่ใช้ในการศึกษาสร้างกราฟการฆ่าเชื้อเท่ากับ 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 และ 4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ ผลการศึกษาจำนวนเชื้อกับเวลา และกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา **แสดงดังตารางที่ 9 และภาพที่ 2** พบว่าปริมาณเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin เริ่มต้นที่ชั่วโมงที่ 0 ของทั้งชุดทดลองและชุดควบคุม มีปริมาณที่ใกล้เคียงกัน (ค่าประมาณ 5.5 \log_{10} CFU/mL)

ผลการฆ่าเชื้อของยา tedizolid ที่ช่วงความเข้มข้นของสารละลายยา tedizolid ครอบคลุมฤทธิ์การยับยั้งเชื้อต่ำสุด (0.25x MIC, 0.5x MIC และ 1x MIC) พบว่า ที่ความเข้มข้นเท่ากับ 0.25x MIC และ 0.5x MIC ยา tedizolid แสดงผลการยับยั้งจำนวนเชื้อได้ในช่วงระยะเวลา 4 และ 6 ชั่วโมง ตามลำดับ หลังจากนั้นเชื้อมีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว (rapid regrowth) โดยเฉพาะที่ความเข้มข้น 0.25x MIC พบว่าระหว่างชั่วโมงที่ 4 ถึง 12 เชื้อมีการเจริญเติบโตเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว จากเชื้อจำนวน 6.6077 \log_{10} CFU/mL เพิ่มเป็น 12.24179 \log_{10} CFU/mL แสดงลักษณะการเจริญเติบโตแบบทวีคูณ (Exponential growth) เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณเชื้อเริ่มต้น จะเห็นว่าปริมาณเชื้อเพิ่มขึ้น 1.1 และ 7.3 \log_{10} CFU/mL ในชั่วโมงที่ 4 และ 12 ตามลำดับ (**แสดงดังตารางที่ 10**) ในขณะที่ความเข้มข้นเท่ากับ 1x MIC ยา tedizolid แสดงผลการยับยั้งเชื้อได้เป็นระยะเวลา 8 ชั่วโมง จากนั้นเชื้อเริ่มมีการเจริญเติบโตอย่างช้า (slowly regrowth) เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณเชื้อเริ่มต้น พบว่าเชื้อมีปริมาณเพิ่มขึ้น 1.1 \log_{10} CFU/mL และ 3.4 \log_{10} CFU/mL ในชั่วโมงที่ 8 และ 24 ตามลำดับ (**แสดงดังตารางที่ 10**)

ผลการฆ่าเชื้อของยา tedizolid ที่ช่วงความเข้มข้นของสารละลายยา tedizolid ครอบคลุมฤทธิ์ที่มีประสิทธิผลต่อการฆ่าเชื้อ (2x MIC และ 4x MIC) พบว่าที่ความเข้มข้น 2x MIC แสดงผลการยับยั้งเชื้อได้เป็นระยะเวลา 12 ชั่วโมง หลังจากนั้นเชื้อมีการเจริญเติบโตเพิ่มจำนวน 2.7 \log_{10} CFU/mL ในชั่วโมงที่ 24 เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบกับปริมาณเชื้อเริ่มต้น สำหรับที่ความเข้มข้น 4x MIC ยา tedizolid แสดงผลการยับยั้งเชื้อตั้งแต่ชั่วโมงที่ 4 พบว่าเชื้อมีปริมาณลดลง -0.3

\log_{10} CFU/mL ในชั่วโมงที่ 4 และเชื้อมีปริมาณเพิ่มขึ้น $0.3 \log_{10}$ CFU/mL ในชั่วโมงที่ 24 (แสดงดังตารางที่ 10)

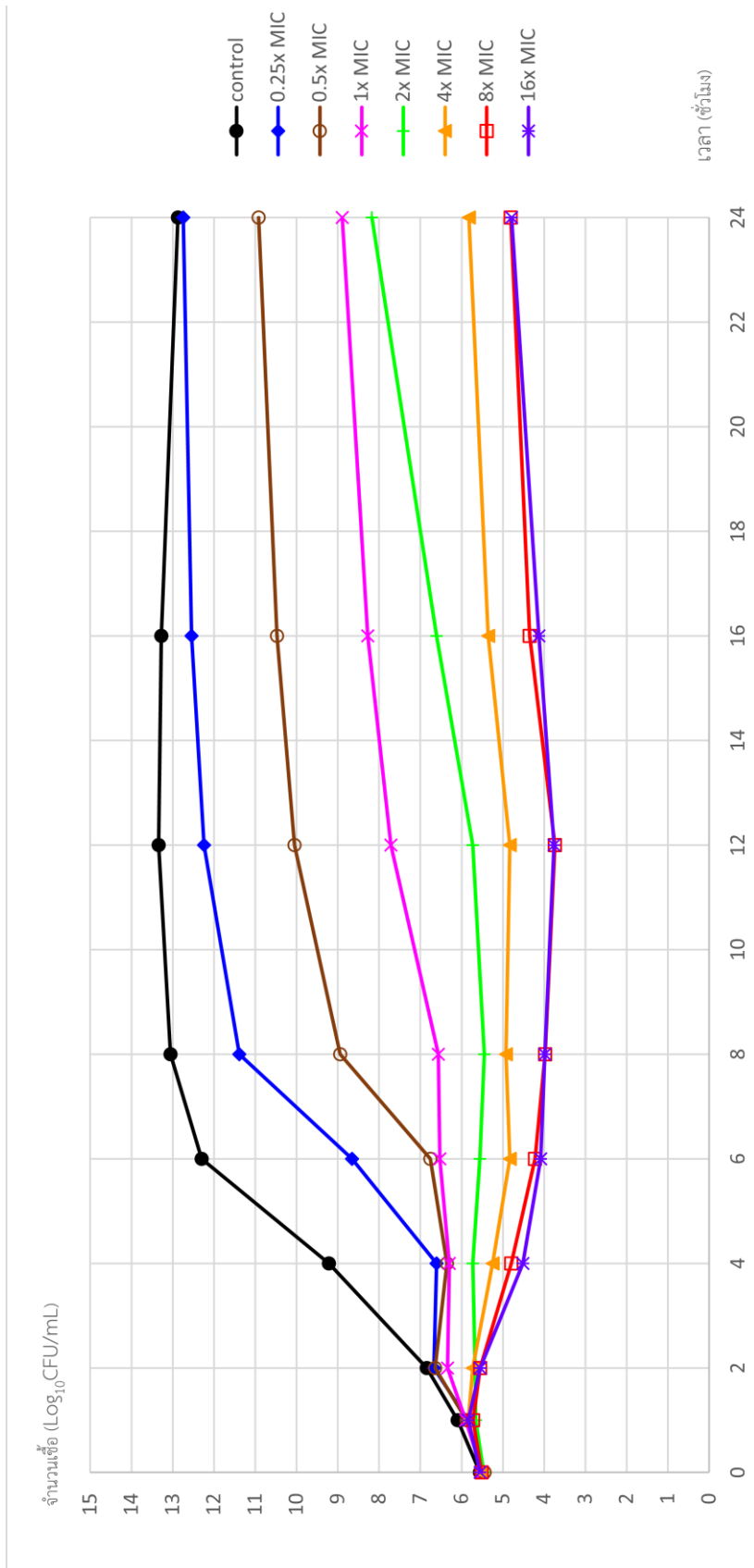
ผลการฆ่าเชื้อของยา tedizolid ที่ช่วงความเข้มข้นของสารละลายยา tedizolid ครอบคลุมฤทธิ์การฆ่าเชื้อสูงสุด (8x MIC และ 16x MIC) พบว่าที่ความเข้มข้น 8x MIC และ 16x MIC แสดงผลการยับยั้งเชื้อตั้งแต่ชั่วโมงที่ 4 จนถึงชั่วโมงที่ 24 เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบกับปริมาณเชื้อเริ่มต้นพบว่าเชื้อเริ่มมีปริมาณลดลง $-0.7 \log_{10}$ CFU/mL และ $-1.0 \log_{10}$ CFU/mL ในชั่วโมงที่ 4 ตามลำดับ และปริมาณเชื้อ *S. aureus* ลดลงสูงสุด $-1.8 \log_{10}$ CFU/mL ที่ชั่วโมงที่ 12 (แสดงดังตารางที่ 10)



ตารางที่ 9 จำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดต่ออยา methicillin สายพันธุ์ H5086 (Log_{10} CFU/mL) ของการทดลองชุดที่ 1 ณ เวลาต่างๆ (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

เวลา (ชั่วโมง)	ชุดควบคุม (Control) n=3	0.25x MIC (0.0625 มคก./มล.) n=3	0.5x MIC (0.125 มคก./มล.) n=3	1x MIC (0.25 มคก./มล.) n=3	2x MIC (0.5 มคก./มล.) n=3	4x MIC (1 มคก./มล.) n=3	8x MIC (2 มคก./มล.) n=3	16x MIC (4 มคก./มล.) n=3
0	5.55881 \pm 0.17234	5.53109 \pm 0.07826	5.44129 \pm 0.12311	5.49452 \pm 0.11604	5.46097 \pm 0.25375	5.54370 \pm 0.17743	5.51364 \pm 0.07996	5.54846 \pm 0.18258
1	6.09595 \pm 0.19688	5.84363 \pm 0.27785	5.88250 \pm 0.30148	5.89947 \pm 0.21020	5.66165 \pm 0.26189	5.83931 \pm 0.29969	5.72521 \pm 0.30782	5.83861 \pm 0.17505
2	6.84217 \pm 0.25088	6.67156 \pm 0.36229	6.64099 \pm 0.42098	6.34078 \pm 0.28838	5.67158 \pm 0.14733	5.73229 \pm 0.27583	5.55329 \pm 0.36063	5.55389 \pm 0.19725
4	9.21777 \pm 0.50984	6.60774 \pm 0.04455	6.35325 \pm 0.10765	6.30066 \pm 0.16658	5.73103 \pm 0.17703	5.24720 \pm 0.21985	4.79423 \pm 0.37117	4.51686 \pm 0.45489
6	12.30030 \pm 0.17081	8.65709 \pm 0.24796	6.75500 \pm 0.43705	6.52839 \pm 0.19771	5.56055 \pm 0.10164	4.83102 \pm 0.06919	4.22229 \pm 0.57305	4.08490 \pm 0.45578
8	13.05487 \pm 0.12243	11.38619 \pm 0.44969	8.94266 \pm 0.57894	6.56711 \pm 0.37513	5.44862 \pm 0.21812	4.92348 \pm 0.05743	3.97579 \pm 0.58770	3.98661 \pm 0.41976
12	13.34254 \pm 0.23606	12.24179 \pm 0.88740	10.04753 \pm 1.20751	7.71160 \pm 0.26749	5.72794 \pm 0.04836	4.83004 \pm 0.33656	3.74060 \pm 0.05596	3.75997 \pm 0.06818
16	13.27467 \pm 0.09451	12.54264 \pm 0.21745	10.47647 \pm 0.68443	8.27639 \pm 0.35859	6.60505 \pm 0.14990	5.35979 \pm 0.36523	4.35153 \pm 0.17935	4.12738 \pm 0.30277
24	12.87799 \pm 0.22992	12.74883 \pm 0.26580	10.91700 \pm 0.67038	8.89306 \pm 0.21244	8.17100 \pm 0.06336	5.82697 \pm 0.200452388	4.81345 \pm 0.04666	4.78839 \pm 0.14658

ภาพที่ 2 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ลายพันธุ์ H5086 (Log_{10} CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ของการทดลองชุดที่ 1 ที่ระดับความเข้มข้นยา tedizolid ต่างๆ กัน (MIC = 0.25 มคก./มล.)



ตารางที่ 10 การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin สายพันธุ์ H5086 (\log_{10} CFU/mL) ที่เวลาต่างๆ เมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนเชื้อเริ่มต้นในแต่ละความเข้มข้นของยา tedizolid ของการทดลองชุดที่ 1

ความเข้มข้น ยา tedizolid (MIC=0.25 $\mu\text{g/mL}$)	การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของจำนวนเชื้อ (\log_{10} CFU/mL)							
	ชั่วโมงที่							
	1	2	4	6	8	12	16	24
0.25x MIC	0.3	1.1	1.1	3.1	5.9	6.7	7.0	7.2
0.5x MIC	0.4	1.2	0.9	1.3	3.5	4.6	5.0	5.5
1x MIC	0.4	0.8	0.8	1.0	1.1	2.2	2.8	3.4
2x MIC	0.2	0.2	0.3	0.1	0.0	0.3	1.1	2.7
4x MIC	0.3	0.2	-0.3	-0.7	-0.6	-0.7	-0.2	0.3
8x MIC	0.2	0.0	-0.7	-1.3	-1.5	-1.8	-1.2	-0.7
16x MIC	0.3	0.0	-1.0	-1.5	-1.6	-1.8	-1.4	-0.8
Growth control	0.5	1.3	3.7	6.7	7.5	7.8	7.7	7.3

ชุดที่ 2 กำหนดค่าระดับความเข้มข้นของสารละลายยา tedizolid เป็น 0.036, 0.2 และ 0.3 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร เพื่อจำลองค่าระดับความเข้มข้นยาต่ำสุดและค่าระดับความเข้มข้นยาสูงสุดของยา tedizolid ที่สภาวะคงที่ในรูปยาอิสระในพลาสมา (free drug) หลังจากผู้ป่วยได้รับยา tedizolid ในขนาด 200 มิลลิกรัม ด้วยการรับประทาน และการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง (ค่าการจับกับโปรตีนในพลาสมาของยา tedizolid เป็นร้อยละ 90^(50, 51)) ผลการศึกษาจำนวนเชื้อกับเวลา และกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา **แสดงดังตารางที่ 11 และภาพที่ 6** พบว่า ปริมาณเชื้อ *S. aureus* เริ่มต้นที่ชั่วโมงที่ 0 ของชุดการทดลองและชุดควบคุม มีปริมาณที่ใกล้เคียงกัน (ประมาณ 5.4 \log_{10} CFU/mL)

ผลการฆ่าเชื้อของยา tedizolid เมื่อความเข้มข้นเป็น 0.036 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (D1) พบว่า ไม่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ ลักษณะการเจริญเติบโตของเชื้อเป็นแบบทวีคูณระหว่างชั่วโมงที่ 1 ถึงชั่วโมงที่ 8 ปริมาณเชื้อเพิ่มขึ้นจาก 5.510 \log_{10} CFU/mL เป็น 12.477 \log_{10} CFU/mL (**แสดงดังตารางที่ 11**) และลักษณะเจริญเติบโตของเชื้อเป็นแบบคงที่ หลังจากชั่วโมงที่ 8 จนถึงชั่วโมงที่ 24 โดยมีปริมาณเชื้อที่ชั่วโมงที่ 24 เท่ากับ 12.710 \log_{10} CFU/mL ซึ่งใกล้เคียงกับปริมาณเชื้อของชุดควบคุม (12.788 \log_{10} CFU/mL)

ความเข้มข้น 0.2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (D2) แสดงผลการยับยั้งเชื้อได้เป็นระยะเวลา 6 ชั่วโมง หลังจากนั้นเชื้อมีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว (แสดงตั้งแผนภาพที่ 6) เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณเชื้อเริ่มต้น (แสดงตั้งตารางที่ 12) พบว่าเชื้อมีจำนวนปริมาณเพิ่มขึ้น $2.6 \log_{10}\text{CFU/mL}$ และ $4.4 \log_{10}\text{CFU/mL}$ ในชั่วโมงที่ 8 และ 24 ตามลำดับ

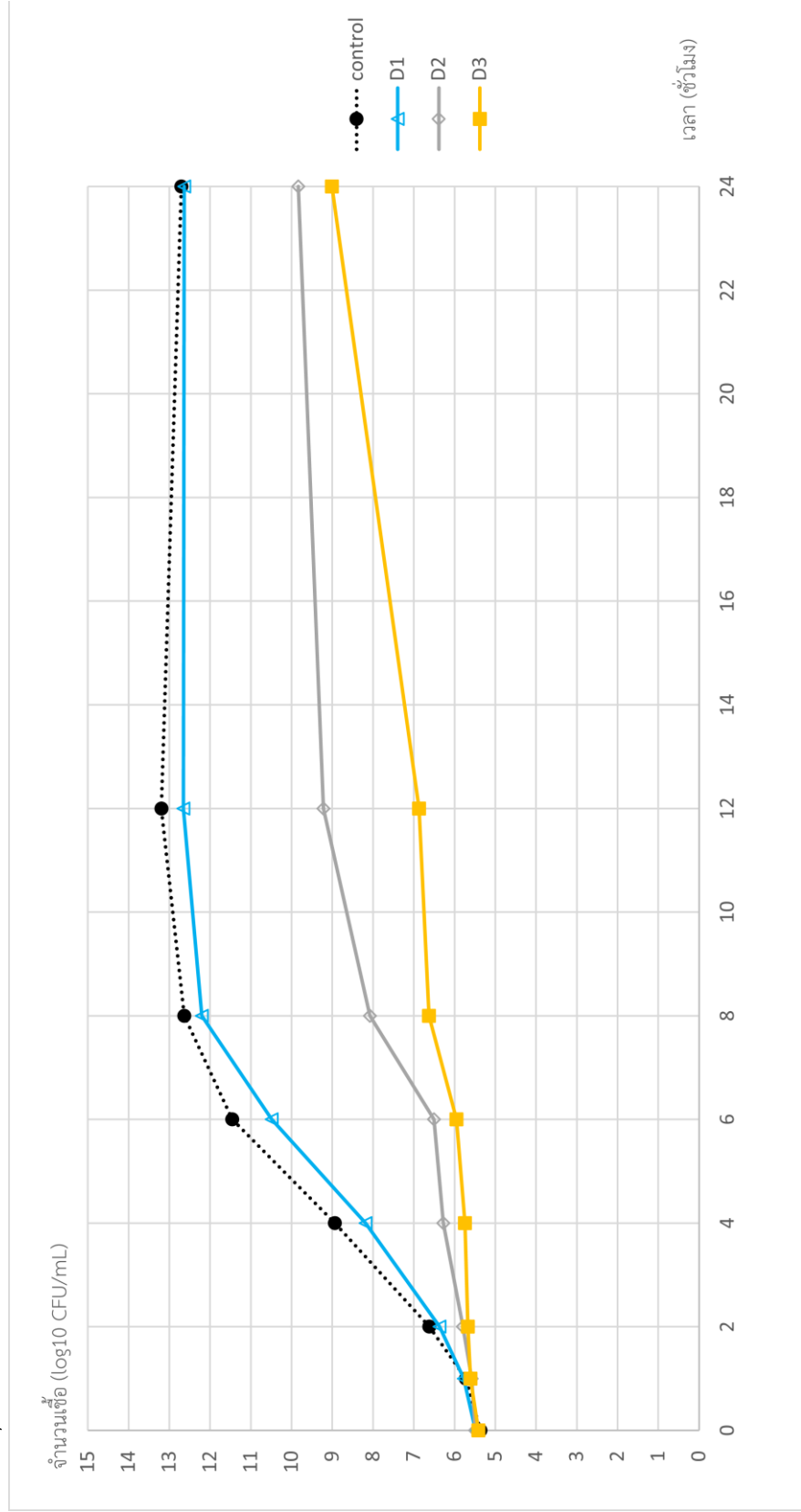
ความเข้มข้น 0.3 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (D3) แสดงผลการยับยั้งเชื้อได้เป็นระยะเวลา 6 ชั่วโมง หลังจากนั้นเชื้อเริ่มมีการเจริญเติบโตอย่างช้าๆ (แสดงตั้งแผนภาพที่ 6) เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณเชื้อเริ่มต้น พบว่าเชื้อมีจำนวนปริมาณเพิ่มขึ้น $1.3 \log_{10}\text{CFU/mL}$ และ $1.4 \log_{10}\text{CFU/mL}$ ในชั่วโมงที่ 8 และ 12 ตามลำดับ (แสดงตั้งตารางที่ 12)



ตารางที่ 11 จำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดคือต่อยา methicillin สายพันธุ์ H5086 (Log_{10} CFU/mL) ของการทดลองชุดที่ 2 ณ เวลาต่างๆ (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

เวลา (ชั่วโมง)	ชุดควบคุม (Control) n=3	D1 (0.036 มคก./มล.) n=3	D2 (0.2 มคก./มล.) n=3	D3 (0.3 มคก./มล.) n=3
0	5.36679±0.44893	5.48504±0.18094	5.41281±0.23073	5.41281±0.15647
1	5.72080±0.23067	5.77055±0.14050	5.61023±0.33665	5.61023±0.23222
2	6.62194±0.50414	6.36772±0.55333	5.67288±0.21355	5.67288±0.34413
4	8.93938±0.71139	8.18218±0.40240	5.74516±0.23958	5.74516±0.38289
6	11.45638±1.06290	10.49178±0.48042	5.95678±0.16612	5.95678±0.30478
8	12.63385±0.62715	12.20541±0.64445	6.63014±0.15876	6.63014±0.39340
12	13.19759±0.13511	12.65649±0.36437	6.87237±0.44063	6.87237±0.09191
24	12.70719±0.34816	12.63387±0.34950	9.00712±0.27331	9.00712±0.53074

ภาพที่ 3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อยา methicillin สายพันธุ์ H5086 (Log_{10} CFU/mL) กับเวลา(ชั่วโมง) ของการทดลองชุดที่ 2 ที่ระดับความเข้มข้นยา tedizolid เป็น 0.036, 0.2 และ 0.3 มก. /มก. (D1, D2 และ D3 ตามลำดับ)



ตารางที่ 12 การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin สายพันธุ์ H5086 (\log_{10} CFU/mL) ที่เวลาต่างๆ เมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนเชื้อเริ่มต้นในแต่ละความเข้มข้นของยา tedizolid ของการทดลองชุดที่ 2

ความเข้มข้น ยา tedizolid ($\mu\text{g/mL}$)	การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของจำนวนเชื้อ (\log_{10} CFU/mL)						
	ชั่วโมงที่						
	1	2	4	6	8	12	24
0.036	0.3	0.9	2.7	5.0	6.7	7.2	7.1
0.2	0.1	0.3	0.8	1.0	2.6	3.7	4.3
0.3	0.2	0.3	0.3	0.5	1.2	1.5	3.6
Growth control	0.4	1.3	3.6	6.0	7.2	7.8	7.3

การวิเคราะห์แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยา tedizolid

จากการศึกษารูปแบบการฆ่าเชื้อของยา tedizolid ด้วยวิธีการสร้างกราฟการฆ่าเชื้อ ทำให้ทราบข้อมูลจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ที่เวลาต่างๆ เมื่อความเข้มข้นเริ่มต้นของสารละลายยา tedizolid แตกต่างกันไป ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ทั้งหมดจะนำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบเพื่อสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ อธิบายการเปลี่ยนแปลงจำนวนเชื้อแบคทีเรียในรูปของความเข้มข้นของยากับเวลา ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Scientist® (Micromath, Salt Lake City, UT, USA) โดยมีรายละเอียดดังนี้

สมการทางคณิตศาสตร์ที่นำมาใช้ในการสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์อาศัยข้อมูลจากกราฟการฆ่าเชื้อ พัฒนาจากสมการ E_{max} model โดยการปรับรูปสมการด้วยการนำปัจจัยต่างๆ ที่คาดว่าจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนเชื้อแบคทีเรีย เช่น ระยะเวลาการเข้าสู่ระยะแบ่งตัวทวีคูณ การเจริญเติบโตของเชื้อที่อาจถูกจำกัดด้วยปริมาณอาหารเลี้ยงเชื้อ เพื่อหาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่มีความสอดคล้องเหมาะสมที่สุดต่อไป ซึ่งจากการนำปัจจัยต่างๆ มาร่วมพิจารณา ได้รูปสมการทางคณิตศาสตร์ทั้งหมด 16 สมการ แสดงดังตารางที่ 13

ตารางที่ 13 รูปสมการทางคณิตศาสตร์ที่นำมาใช้ในการวิเคราะห์สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/
เภสัชพลศาสตร์

สมการที่	รูปสมการ
1	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 - \left(\frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot N$
2	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 - \left(\frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$
3	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 \cdot (1 - e^{-zt}) - \left(\frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot N$
4	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 - \left(\frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \cdot (1 - e^{-zt}) \right] \cdot N$
5	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left(\frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot N$
6	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left(\frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$
7	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) \cdot (1 - e^{-zt}) - \left(\frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot N$
8	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left(\frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \cdot (1 - e^{-zt}) \right] \cdot N$
9	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 - \left(\frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \right] \cdot N$
10	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 - \left(\frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$
11	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 \cdot (1 - e^{-zt}) - \left(\frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \right] \cdot N$
12	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 - \left(\frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \cdot (1 - e^{-zt}) \right] \cdot N$
13	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left(\frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \right] \cdot N$

สมการที่	รูปสมการ
14	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left(\frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$
15	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 \cdot (1 - e^{-zt}) \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left(\frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \right] \cdot N$
16	$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left(\frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$

โดยที่ dN/dt คือ จำนวนเชื้อที่เปลี่ยนแปลงในรูปฟังก์ชันของเวลา

k_0 คือ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียาต้านจุลชีพ (the bacterial growth rate constant)

k_{\max} คือ อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด (the maximum kill rate constant)

C คือ ระดับความเข้มข้นของยา (the antibiotic concentration)

EC_{50} คือ ระดับความเข้มข้นของยาที่ให้ผลฆ่าเชื้อร้อยละ 50 ของผลการฆ่าเชื้อสูงสุด (Concentration at half-maximum effect)

N คือ จำนวนเชื้อแบคทีเรีย (the number of bacteria)

N_{\max} คือ จำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (the maximum number of bacteria)

Z คือ อัตราคงที่ระยะเพิ่มจำนวน (the adaptation rate constant)

h คือ Hill factor

การวิเคราะห์สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เพื่อประเมินฤทธิ์ยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin จะนำข้อมูลที่ได้จากการสร้างกราฟการฆ่าเชื้อชุดที่ 1 ซึ่งมีค่าความเข้มข้นของยา tedizolid เป็นจำนวนเท่าของค่า MIC ได้แก่ 0.25x MIC, 0.5x MIC, 1x MIC, 2x MIC, 4x MIC, 8x MIC และ 16x MIC (0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 และ 4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ) รวมถึงข้อมูลของชุดควบคุม วิเคราะห์ร่วมกับรูปสมการที่ 1-16 ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Scientist® เพื่อหาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่มีความสอดคล้องเหมาะสมที่สุดในการประเมินฤทธิ์ของยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin

ผลการวิเคราะห์หาอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0)

การวิเคราะห์หาอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0) จะนำข้อมูลจากกราฟการฆ่าเชื้อของชุดควบคุม (control) ไม่มีการเติมสารละลายยา tedizolid ซึ่งเชื้อ *S. aureus* มีการเจริญเติบโตได้อย่างอิสระ ผลการวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0), อัตราคงที่ระยะเพิ่มจำนวน (Z), จำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{max}) และค่าสถิติ ได้แก่ ค่า model selection criteria (MSC) และ ค่า R-squared (r^2) ที่ได้จากโปรแกรม Scientist® แสดงดังตารางที่ 14 และรูปกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดคือต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ขณะไม่มียาต้านจุลชีพ ที่สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 1-16 แสดงดังภาพที่ 4 และ 5

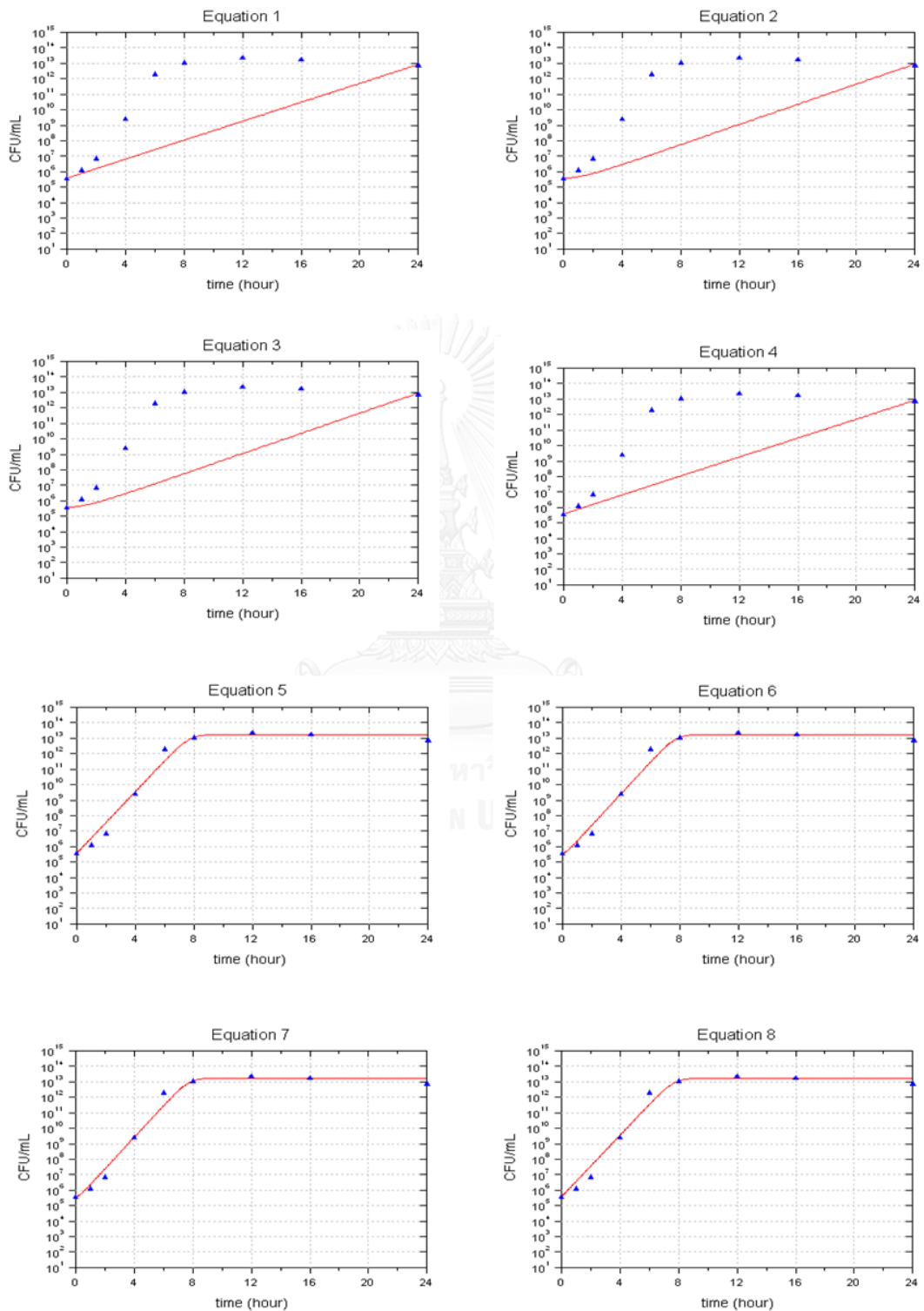
ตารางที่ 14 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้ จากการวิเคราะห์หาอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0) จากรูปสมการที่ 1-16

แบบจำลอง	k_0 (ชั่วโมง ⁻¹)	Z (ชั่วโมง ⁻¹)	N_{max} (10^{13} CFU/mL)	MSC	r^2
1	0.704	-	-	-0.687	0.059
2	0.751	0.718	-	-0.910	0.058
3	0.751	0.718	-	-0.910	0.058
4	0.704	-	-	-0.687	0.059
5	2.288	-	1.70910	1.170	0.882
6	2.558	1.189	1.72188	0.944	0.882
7	2.558	1.189	1.72188	0.944	0.882
8	2.288	-	1.70910	1.170	0.882
9	0.704	-	-	-0.687	0.059
10	0.751	0.718	-	-0.910	0.058
11	0.751	0.718	-	-0.910	0.058
12	0.704	-	-	-0.687	0.059
13	2.288	-	1.70910	1.170	0.882
14	2.558	1.189	1.72188	0.944	0.882

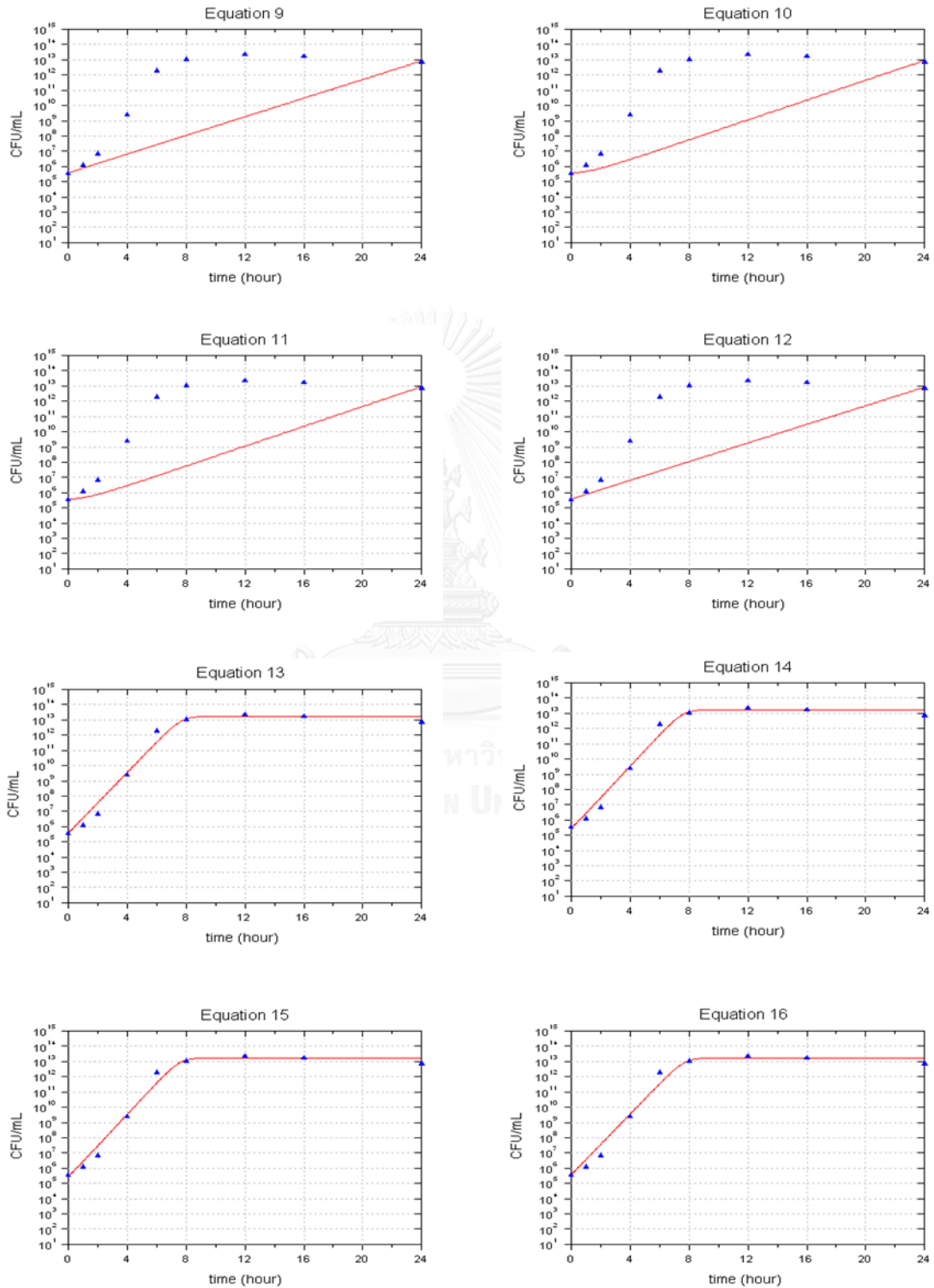
แบบ จำลอง	k_0 (ชั่วโมง ⁻¹)	Z (ชั่วโมง ⁻¹)	N_{max} (10 ¹³ CFU/mL)	MSC	r^2
15	2.558	1.189	1.72188	0.944	0.882
16	2.288	-	1.70910	1.170	0.882



ภาพที่ 4 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ขณะไม่มียาต้านจุลชีพ สร้างจากแบบจำลองเกาส์ชลอนศาสตร์/เกาส์ซพลศาสตร์ที่ 1-8



ภาพที่ 5 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ขณะไม่มียาต้านจุลชีพ สร้างจากแบบจำลองเกล็ดชงคณิตศาสตร์/เกล็ดชงพลศาสตร์ที่ 9-16



ผลการประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit) เมื่อพิจารณาจากภาพที่ 4 และ 5 ซึ่งเป็นกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองที่ 1-16 เห็นว่าแบบจำลองที่ 5, 6, 7, 8, 13, 14, 15 และ 16 ให้อารมณ์แบบลักษณะกราฟที่มีความสอดคล้องกับข้อมูลที่ได้จากการทดลองสร้างกราฟการฆ่าเชื้อ ในขณะที่แบบจำลองอื่นนั้นรูปกราฟที่สร้างขึ้นไม่มีความสอดคล้องกับข้อมูลจริง และเมื่อพิจารณาค่าสถิติตามตารางที่ 14 ที่วิเคราะห์ได้จากแบบจำลองที่ 5, 6, 7, 8, 13, 14, 15 และ 16 พบว่าแบบจำลองที่ให้ค่า MSC (1.170) และค่า r^2 (0.882) สูงสุด คือ แบบจำลองที่ 5, 8, 13 และ 16 ซึ่งแบบจำลองทั้ง 4 ใช้รูปสมการที่ใช้ในการวิเคราะห์หาอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0) ดังแสดงตามสมการที่ 17

$$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) \right] \cdot N \quad \text{สมการที่ 17}$$

ค่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0) เท่ากับ 2.288 ชั่วโมง⁻¹ และค่าจำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{\max}) เท่ากับ 1.709×10^{13} CFU/mL

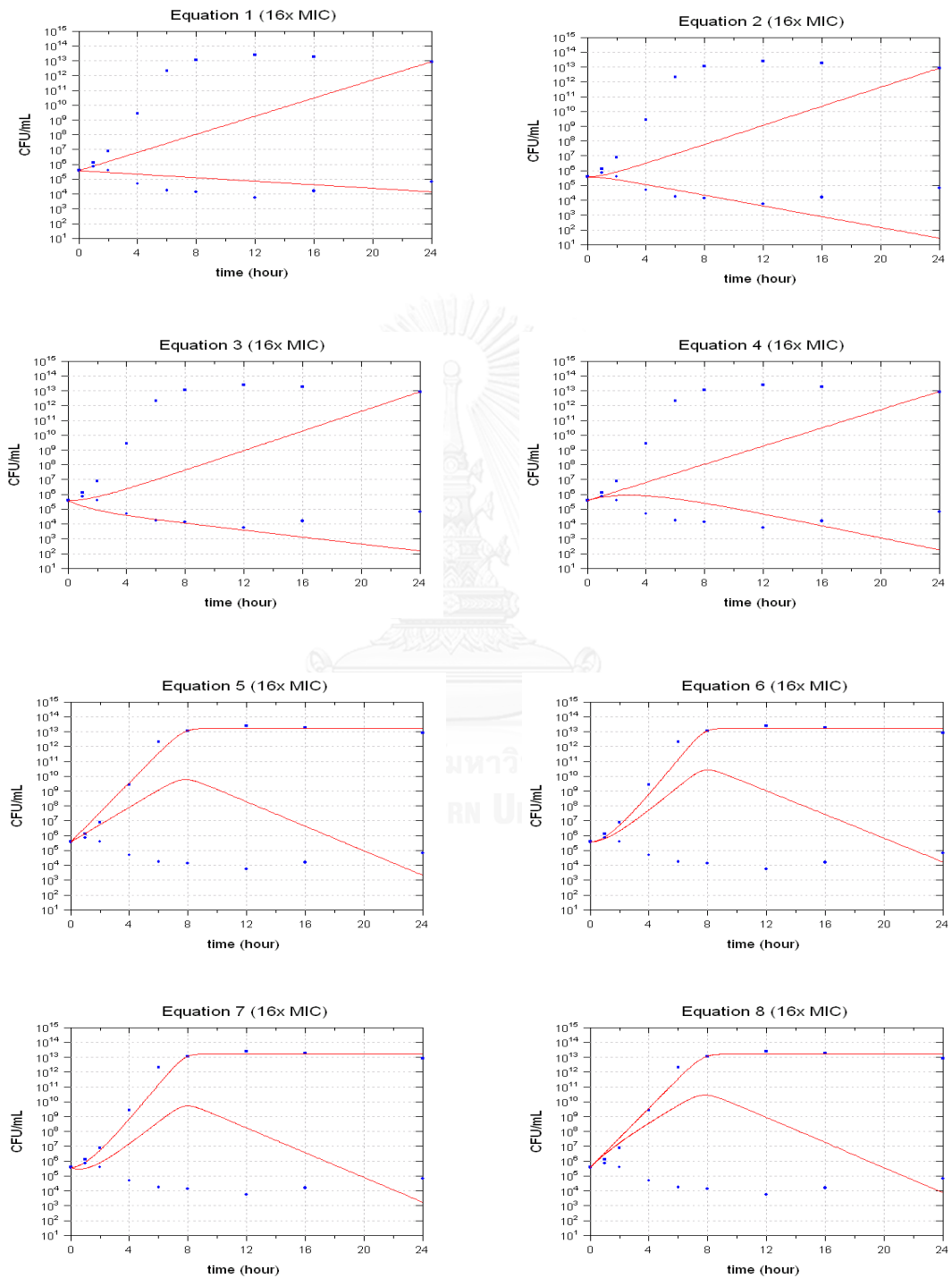
ผลการวิเคราะห์หาอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยา tedizolid (k_{\max})

การวิเคราะห์หาอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยา tedizolid (k_{\max}) จะนำข้อมูลจากกราฟการฆ่าเชื้อของชุดควบคุม และชุดทดลองที่มีการเติมสารละลายยา tedizolid ที่ระดับความเข้มข้นสูงสุดที่ใช้ คือ ที่ระดับความเข้มข้น 16x MIC (4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) มาวิเคราะห์ร่วมกัน ผลการวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0), อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยาด้านจุลชีพ (k_{\max}), ค่าความเข้มข้นของยาที่ให้ผลครึ่งหนึ่งของผลการต้านเชื้อสูงสุด (EC_{50}), อัตราคงที่ระยะเพิ่มจำนวน (Z), จำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{\max}), Hill factor (h) และค่าสถิติ ได้แก่ ค่า model selection criteria (MSC) และ ค่า R-squared (r^2) ที่ได้จากโปรแกรม Scientist[®] ที่ความเข้มข้นของยา tedizolid เป็น 16x MIC แสดงดังตารางที่ 14 และรูปกราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดคือต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 1-16 แสดงดังภาพที่ 6 และ 7

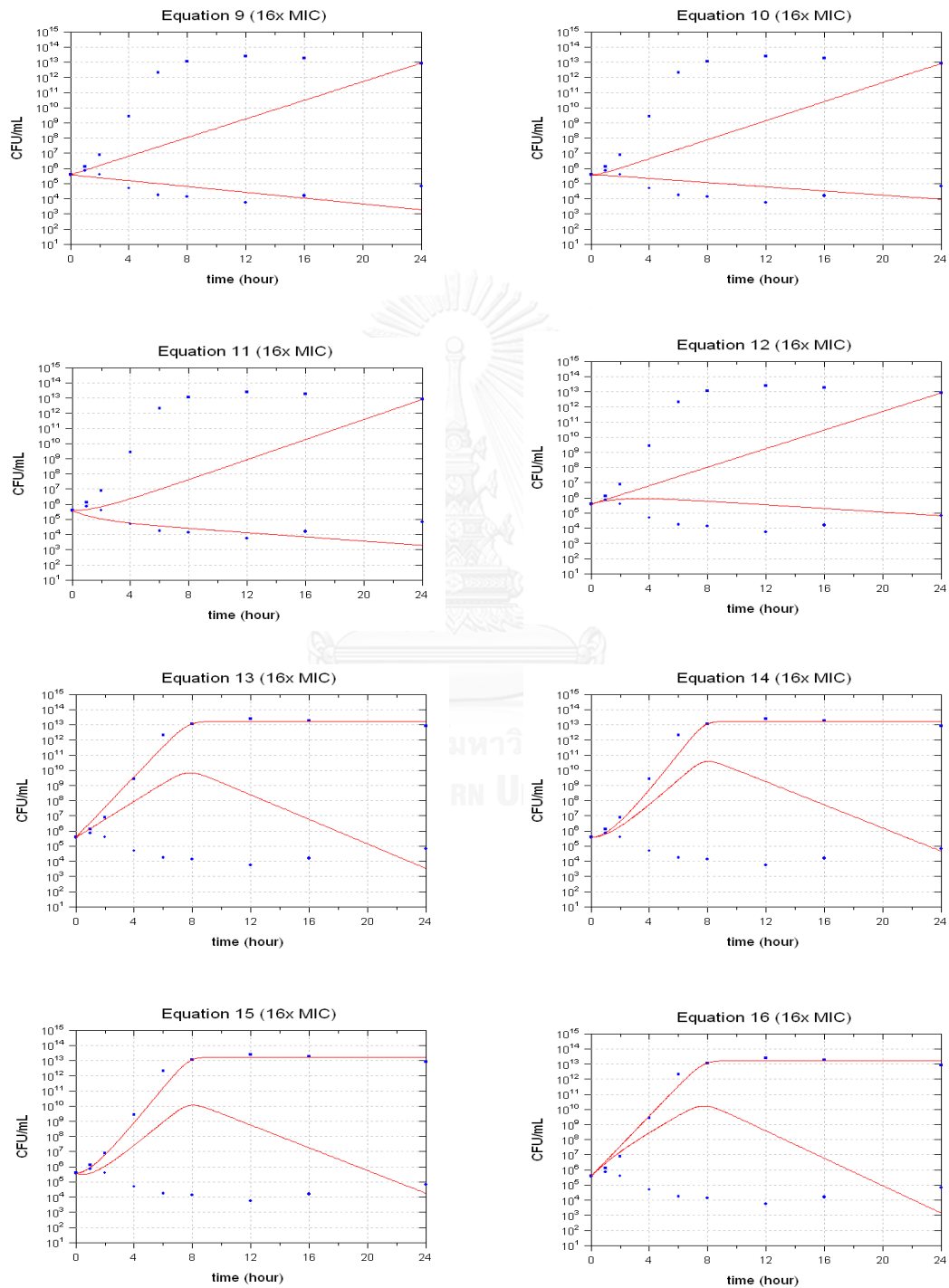
ตารางที่ 15 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้ จากการวิเคราะห์หาอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด (k_{max}) เมื่อความเข้มข้นสารละลายยา tedizolid เป็น 16x MIC

แบบจำลอง	k_0 (ชั่วโมง ⁻¹)	k_{max} (ชั่วโมง ⁻¹)	EC ₅₀ (มคก./มล.)	Z (ชั่วโมง ⁻¹)	N _{max} (10 ¹³ CFU/mL)	h	MSC	r ²
1	0.70490	0.98641	0.68692	-	-	-	-0.50091	0.05920
2	0.74084	1.39560	0.81685	0.84204	-	-	-0.61228	0.05896
3	0.76135	1.19185	0.62767	0.55954	-	-	-0.61243	0.05882
4	0.70639	1.36135	0.62780	0.32425	-	-	-0.61223	0.05901
5	2.29887	1.10345	0.64368	-	1.71958	-	1.46786	0.88245
6	2.78681	1.05335	0.59035	0.70484	1.71158	-	1.35079	0.88175
7	2.72926	1.10837	0.62118	0.77282	1.72914	-	1.35047	0.88171
8	2.30235	1.10866	0.57224	0.55498	1.70292	-	1.35658	0.88243
9	0.70638	1.22817	0.62511	-	-	0.60574	-0.61223	0.05901
10	0.72297	1.36407	0.58851	1.57393	-	0.31478	-0.72326	0.05909
11	0.76121	1.45809	0.62489	0.54119	-	0.29197	-0.72357	0.05879
12	0.70372	1.39882	0.62618	0.52788	-	0.22318	-0.72310	0.05924
13	2.30235	1.12933	0.61201	-	1.70721	0.82248	1.35674	0.88245
14	2.84216	1.09547	0.65669	0.64260	1.70397	0.77394	1.23887	0.88165
15	2.67592	0.97126	0.61645	0.86593	1.72933	1.10120	1.23989	0.88177
16	2.30209	1.13680	0.56150	0.59072	1.70974	1.21394	1.24569	0.88246

ภาพที่ 6 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเอกลักษณ์จลนศาสตร์/เอกลักษณ์พลศาสตร์ที่ 1-8 เมื่อความเข้มข้นสารละลายยา tedizolid เป็น 16x MIC



ภาพที่ 7 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 9-16 เมื่อความเข้มข้นสารละลายยา tedizolid เป็น 16x MIC



ผลการประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit) เมื่อพิจารณาจากภาพที่ 6 และ 7 ซึ่งเป็นกราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับ เวลา (ชั่วโมง) ที่สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 1-16 เมื่อความเข้มข้นยา tedizolid เป็น $16 \times \text{MIC}$ พบว่า ไม่มีแบบจำลองใดที่ให้อารมณ์แบบลักษณะกราฟที่มีความสอดคล้องกับ ข้อมูลที่ได้จากการทดลองสร้างกราฟการฆ่าเชื้อ ทำให้ไม่มีแบบจำลองใดที่มีความเหมาะสมในการ วิเคราะห์หาอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด (k_{\max})

ผลการวิเคราะห์สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

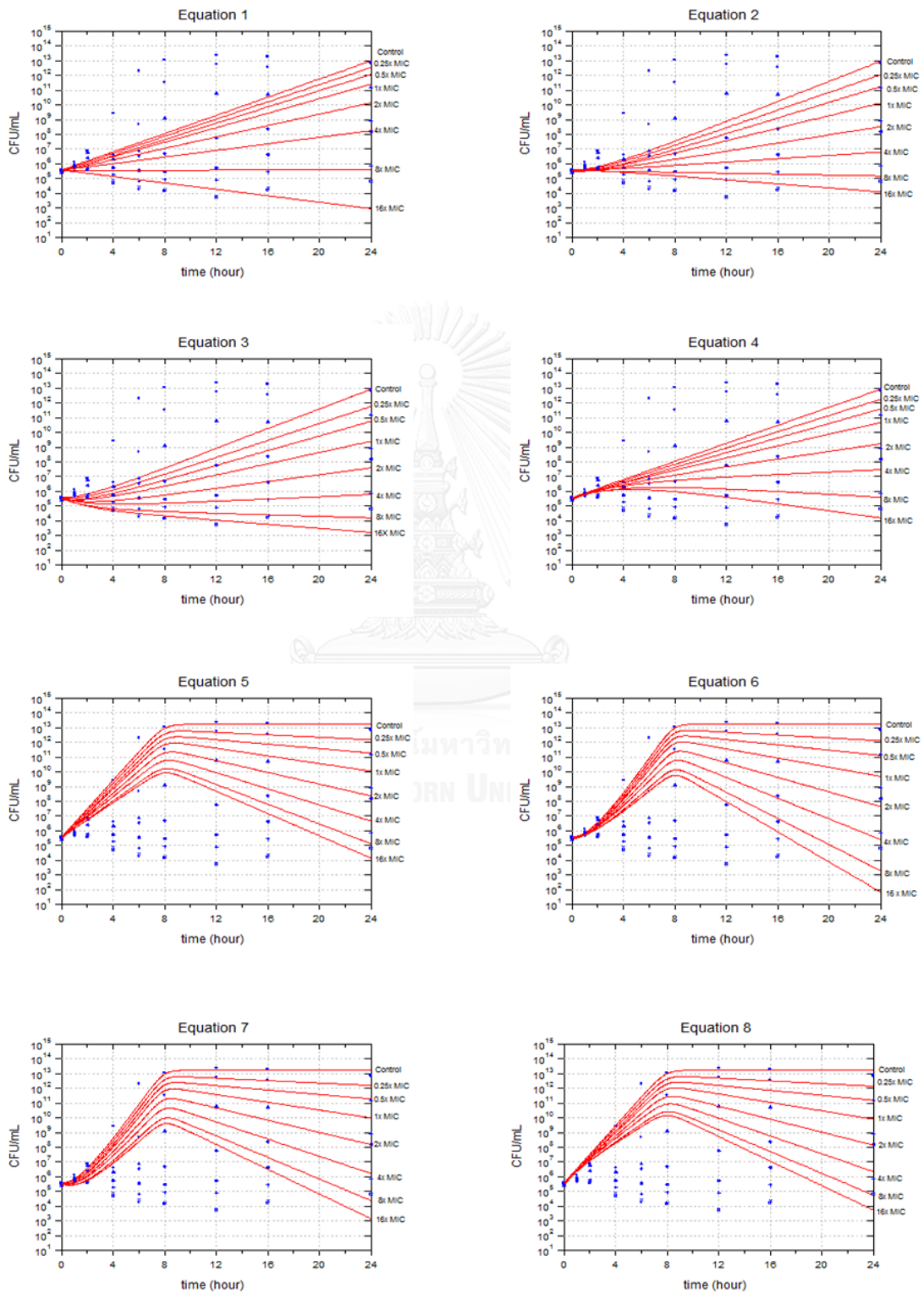
การวิเคราะห์สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เพื่อประเมินฤทธิ์ยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin นำข้อมูลที่ได้จากการสร้างกราฟการฆ่าเชื้อ ชุดที่ 1 จากทุกชุดความเข้มข้นของสารละลายยา tedizolid และข้อมูลของชุดควบคุม วิเคราะห์ตาม รูปสมการที่ 1-16 ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Scientist® ผลการวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัช พลศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ ผลการวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ อัตราคงที่ ของการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0), อัตราคงที่ของการฆ่าเชื้อสูงสุดของยาด้านจุล ชีพ (k_{\max}), ค่าความเข้มข้นของยาที่ให้ผลครึ่งหนึ่งของผลการต้านเชื้อสูงสุด (EC_{50}), อัตราคงที่ระยะ เพิ่มจำนวน (Z), จำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{\max}), Hill factor (h) และค่าสถิติ ได้แก่ ค่า model selection criteria (MSC) และ ค่า R-squared (r^2) ที่ได้จากโปรแกรม Scientist® แสดงดังตารางที่ 16 และรูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 1 -16 แสดงดังภาพที่ 8 และ 9

ตารางที่ 16 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยแบบจำลอง เภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 1 -16

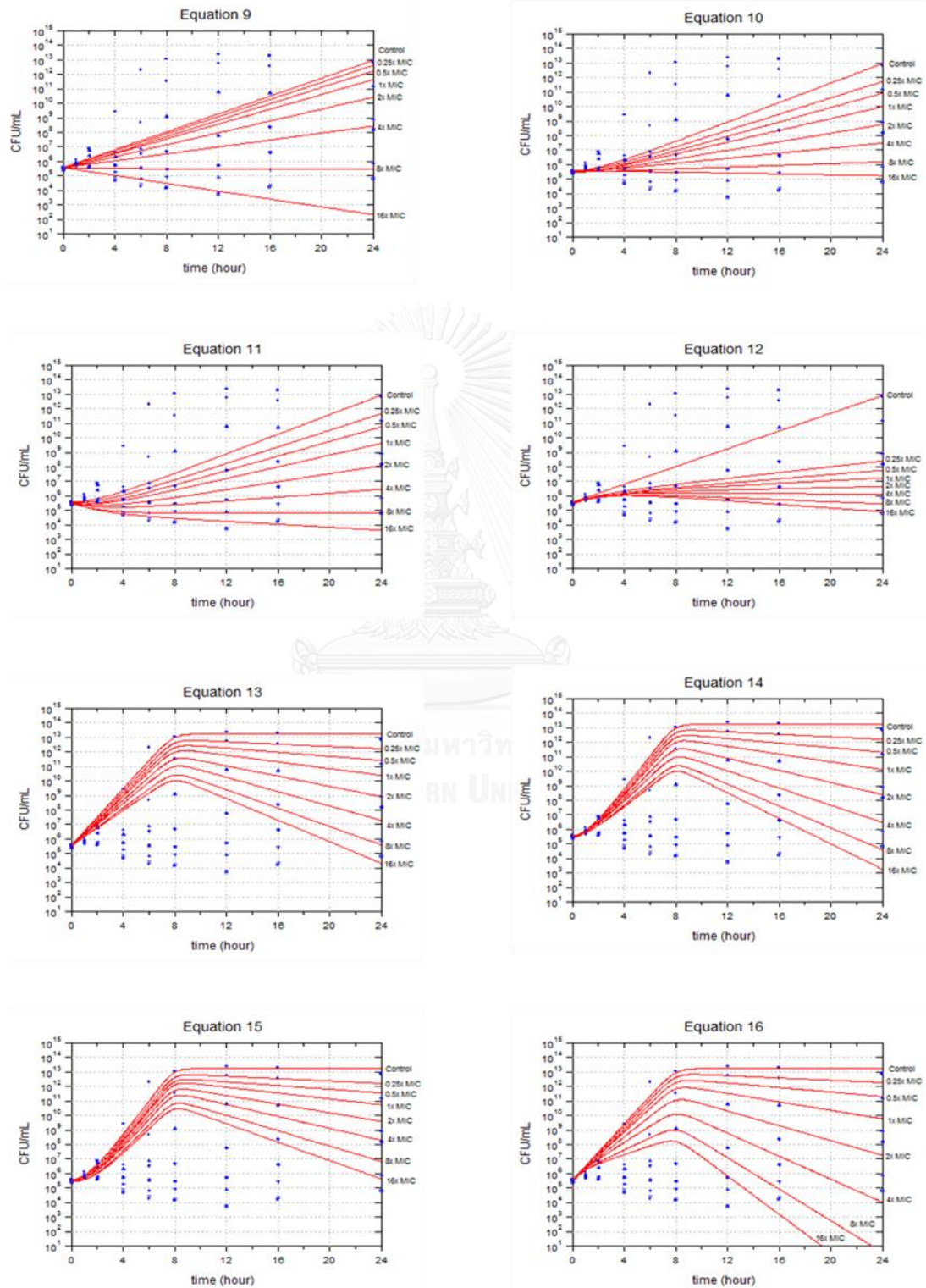
แบบ จำลอง	k_0 (ชั่วโมง ⁻¹)	k_{\max} (ชั่วโมง ⁻¹)	EC_{50} (มคก./มล.)	Z (ชั่วโมง ⁻¹)	N_{\max} (10^{13} CFU/mL)	h	MSC	r^2
1	0.71175	1.53567	2.38243	-	-	-	-0.07997	0.07798
2	0.78435	1.10494	0.69205	0.42896	-	-	-0.12227	0.06449
3	0.77385	1.06222	0.54842	0.48259	-	-	-0.12707	0.05999
4	0.71045	1.44853	2.53631	1.71789	-	-	-0.10588	0.07970
5	2.22243	1.00058	0.58795	-	1.72011	-	1.71491	0.85100

แบบ จำลอง	k_0 (ชั่วโมง ⁻¹)	k_{max} (ชั่วโมง ⁻¹)	EC_{50} (มคก./มล.)	Z (ชั่วโมง ⁻¹)	N_{max} (10 ¹³ CFU/mL)	h	MSC	r^2
6	2.84758	1.39128	0.71855	0.57986	1.74961	-	1.65558	0.84623
7	2.79247	1.13416	0.68682	0.61377	1.71175	-	1.68681	0.85095
8	2.24293	1.10315	0.58625	0.82046	1.74623	-	1.66581	0.84779
9	0.70854	1.64562	2.55610	-	-	1.09300	-0.10392	0.08150
10	0.77208	1.00805	0.71447	0.50001	-	0.80536	-0.15563	0.05925
11	0.77730	1.10433	0.74264	0.46414	-	0.85465	-0.15623	0.05869
12	0.70452	1.44651	1.00029	0.42692	-	0.25807	-0.16023	0.05492
13	2.24140	1.07575	0.86939	-	1.76100	0.88911	1.67579	0.84930
14	2.63467	1.21939	0.77947	0.82742	1.74083	0.95797	1.63184	0.84685
15	2.74288	1.00968	1.17372	0.67915	1.70970	0.78244	1.62709	0.84612
16	2.21765	1.90860	1.08373	1.23074	1.71427	1.05221	1.65600	0.85050

ภาพที่ 8 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 1 - 8



ภาพที่ 9 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเกล็ดชงคณิตศาสตร์/เกล็ดชงพลศาสตร์ที่ 9 - 16



ผลการประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit) เมื่อพิจารณาจากภาพที่ 8 และ 9 ซึ่งเป็นกราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับ เวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 1 - 16 พบว่า ไม่มีแบบจำลองใดให้รูปแบบลักษณะกราฟที่สอดคล้องกับข้อมูลที่ได้จากการทดลอง ทำให้ไม่มีแบบจำลองที่มีความเหมาะสมในการประเมินฤทธิ์ยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin

จากผลการวิจัยข้างต้นที่ไม่สามารถสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่มีความเหมาะสมในการประเมินฤทธิ์ยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ได้ จึงจำเป็นต้องมีการพัฒนาหารูปสมการที่สามารถสร้างรูปกราฟที่มีความสอดคล้องเหมาะสมกับข้อมูลที่ได้จากกราฟการฆ่าเชื้อมากที่สุด ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ทำการพัฒนารูปสมการใหม่ โดยมีรายละเอียดดังนี้

การพัฒนารูปสมการสำหรับวิเคราะห์หาอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0)

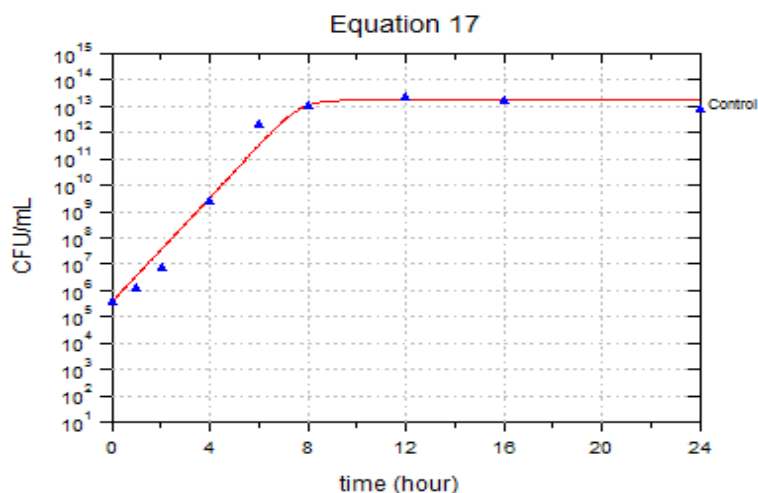
เมื่อพิจารณาผลการวิเคราะห์หาค่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่มียาต้านจุลชีพข้างต้น ซึ่งผลปรากฏว่าแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่มีความสอดคล้องเหมาะสมมากที่สุด คือแบบจำลองที่ 5, 8, 13 และ 16 ซึ่งใช้รูปสมการเดียวกันในการวิเคราะห์ แสดงดังสมการที่ 17 ดังนั้น กำหนดให้สมการที่ 17 เป็นสมการสำหรับข้อมูลชุดควบคุม (control) เพื่อจำลองลักษณะการเจริญเติบโตของเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ขณะไม่มียา tedizolid

$$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) \right] \cdot N$$

สมการที่ 17

เมื่อทำการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Scientist® พบว่า แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 17 ให้ค่า MSC เท่ากับ 1.1170 และค่า r^2 เท่ากับ 0.882 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0) เท่ากับ 2.288 ชั่วโมง⁻¹ และจำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{\max}) เท่ากับ 1.709×10^{13} CFU/mL

ภาพที่ 10 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 17



การพัฒนาารูปสมการสำหรับการวิเคราะห์หาอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด (k_{max})

ผลการวิเคราะห์หาอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดตามแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 1 – 16 นั้น พบว่าไม่มีแบบจำลองใดที่มีความสอดคล้องเหมาะสม จึงได้พัฒนาารูปสมการใหม่ที่สามารถนำมาใช้ในการวิเคราะห์หาอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยา tedizolid ได้ โดยการเพิ่มตัวแปรที่เกี่ยวข้อง คือ ระยะเริ่มของการเพิ่มจำนวน (exponential correction factor; e^{-zt}) เข้าไปในสมการพื้นฐาน และปรับเปลี่ยนรูปสมการจากค่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0) เป็นค่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะสัมผัสยาต้านจุลชีพ (k_g) ได้เป็นสมการที่ 18 มีรูปสมการดังแสดง

$$\frac{dN}{dt} = \left[k_g - \left(\frac{k_{max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \cdot (e^{-zt}) \right] \cdot N \quad \text{สมการที่ 18}$$

นำข้อมูลจากกราฟการฆ่าเชื้อที่ความเข้มข้นสารละลายยา tedizolid เป็น 16x MIC มาวิเคราะห์ โดยใช้สมการที่ 18 และ ข้อมูลชุดควบคุม (control) ใช้สมการที่ 17 โดยกำหนดค่าพารามิเตอร์ คือ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0) และจำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{max}) มีค่าเท่ากับ 2.28793 ชั่วโมง⁻¹ และ 1.7091x10¹³ CFU/mL ตามลำดับ

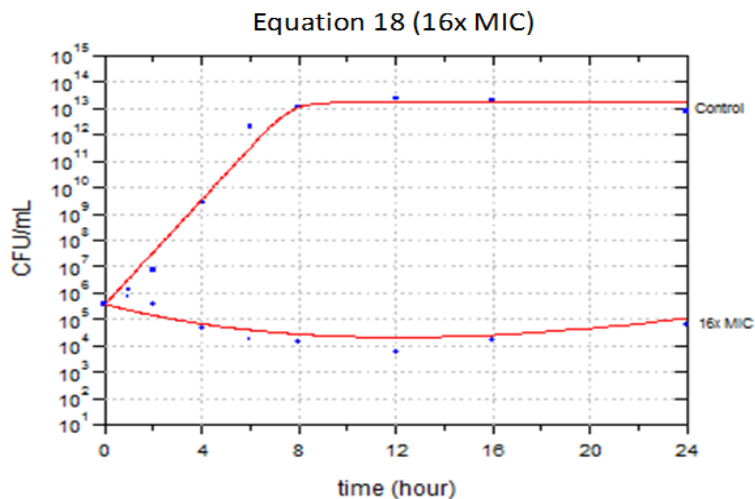
ผลการวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะสัมผัสยาต้านจุลชีพ (k_g), อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยาต้านจุลชีพ (k_{max}), ค่าความเข้มข้นของ

ยาที่ให้ผลครึ่งหนึ่งของผลการต้านเชื้อสูงสุด (EC_{50}), อัตราคงที่ระยะเพิ่มจำนวน (Z) และค่าสถิติ ได้แก่ ค่า model selection criteria (MSC) และ ค่า R-squared (r^2) แสดงดังตารางที่ 17 และรูปกราฟ แสดงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดต่อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18 แสดงดังภาพที่ 11

ตารางที่ 17 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้ จากการวิเคราะห์หาอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด ที่สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18

แบบจำลอง	k_s (ชั่วโมง ⁻¹)	k_{max} (ชั่วโมง ⁻¹)	EC_{50} (มคก./ มล.)	Z (ชั่วโมง ⁻¹)	MSC	r^2
18	0.45083	1.15622	0.62932	0.06575	1.46670	0.88231

ภาพที่ 11 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดต่อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18



ผลการประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit) เมื่อพิจารณาจากภาพที่ 11 ซึ่งเป็นกราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดต่อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18 ให้รูปแบบลักษณะกราฟที่มีความสอดคล้องกับข้อมูลที่ได้จากการทดลองสร้างกราฟการฆ่าเชื้อ เมื่อความเข้มข้นของสารละลายยา tedizolid เป็น 16x MIC และเมื่อพิจารณาค่าสถิติตามตารางที่ 16 พบว่า แบบจำลองที่ 18 ให้ค่า MSC เป็น 1.46670 และค่า r^2 เป็น 0.88231 ค่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะมียาต้านจุล

ซีพ (k_g) เท่ากับ 0.45083 ชั่วโมง⁻¹ ค่าอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยาต้านจุลชีพ (k_{max}) เท่ากับ 1.15622 ชั่วโมง⁻¹ ค่า EC_{50} เท่ากับ 0.62932 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และค่าอัตราคงที่ระยะเพิ่มจำนวน (Z) เท่ากับ 0.06575 ชั่วโมง⁻¹

การพัฒนาอุปสมการสำหรับการวิเคราะห์สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์

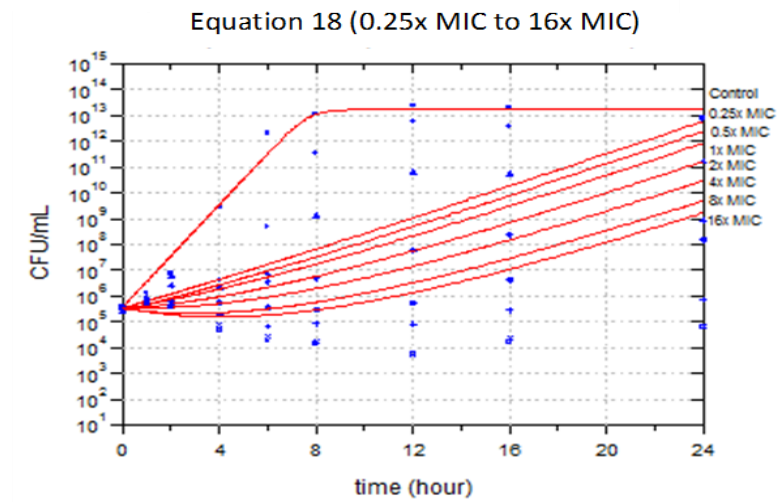
นำสมการที่ 18 วิเคราะห์ร่วมกับสมการที่ 17 โดยใช้ข้อมูลการสร้างกราฟการฆ่าเชื้อชุดที่ 1 จากทุกความเข้มข้นของสารละลายยา tedizolid และข้อมูลชุดควบคุม สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เพื่อประเมินฤทธิ์ยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin กำหนดให้ ค่าพารามิเตอร์เภสัชพลศาสตร์ คือ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0) และจำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{max}) มีค่าเท่ากับ 2.28793 ชั่วโมง⁻¹ และ 1.7091×10^{13} CFU/mL ตามลำดับ

ผลการวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะสัมผัสยาต้านจุลชีพ (k_g), อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยาต้านจุลชีพ (k_{max}), ค่าความเข้มข้นของยาที่ให้ผลครึ่งหนึ่งของผลการต้านเชื้อสูงสุด (EC_{50}), อัตราคงที่ระยะเพิ่มจำนวน (Z) และค่าสถิติ ได้แก่ ค่า model selection criteria (MSC) และ ค่า R-squared (r^2) ที่ได้จากโปรแกรม Scientist® แสดงดังตารางที่ 18 และรูปกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ แสดงดังภาพที่ 12-14

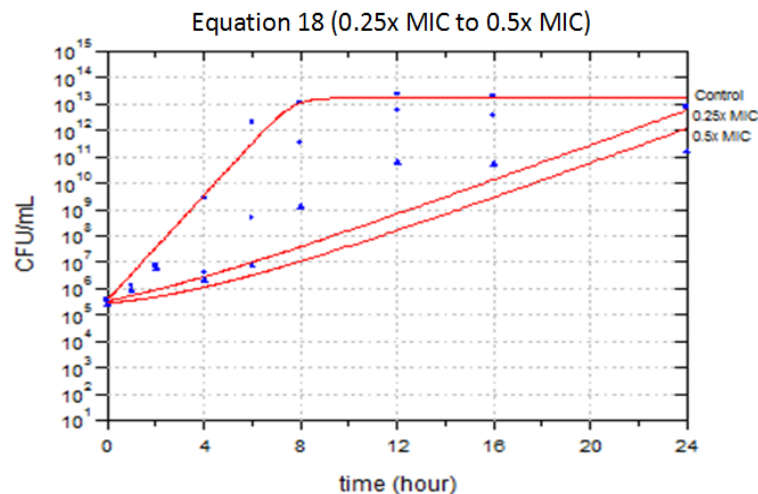
ตารางที่ 18 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้ จากการวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18

แบบจำลอง	ความเข้มข้น (x MIC) (มคก./มล.)	k_g (ชั่วโมง ⁻¹)	k_{max} (ชั่วโมง ⁻¹)	EC_{50} (มคก./มล.)	Z (ชั่วโมง ⁻¹)	MSC	r^2
18	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16	0.72953	1.42931	0.73090	0.12627	1.68507	0.84649
	0.25, 0.5	0.77079	2.50566	0.400349	0.18233	1.37825	0.85002
	1, 2, 4, 8, 16	0.50243	2.49175	0.64258	0.15079	1.92106	0.88231

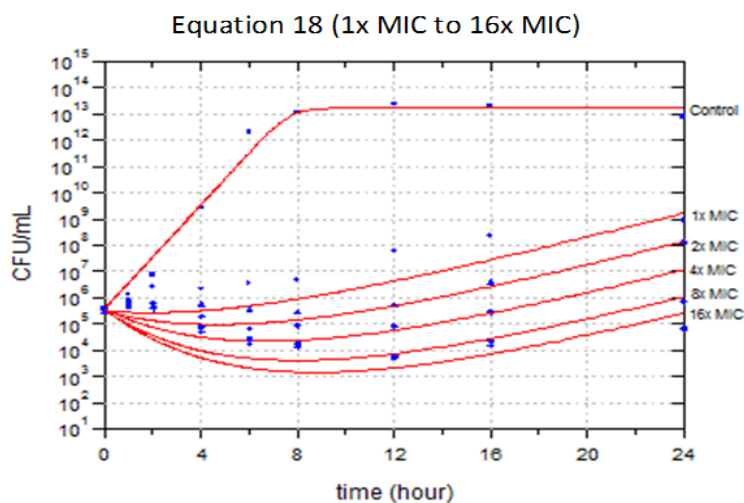
ภาพที่ 12 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเกาส์เซียน/เกาส์เซียนพลศาสตร์ที่ 18 เมื่อความเข้มข้น tedizolid เป็น 0.25x MIC, 0.5x MIC, 1x MIC, 2x MIC, 4x MIC, 8x MIC และ 16x MIC



ภาพที่ 13 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเกาส์เซียน/เกาส์เซียนพลศาสตร์ที่ 18 เมื่อความเข้มข้น tedizolid เป็น 0.25x MIC และ 0.5x MIC



ภาพที่ 14 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18 เมื่อความเข้มข้น tedizolid เป็น 1x MIC, 2x MIC, 4x MIC, 8x MIC และ 16x MIC



ผลการประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit) เมื่อพิจารณาจากภาพที่ 12, 13 และ 14 ซึ่งเป็นกราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18 พบว่า ภาพที่ 14 ซึ่งเป็นกราฟที่สร้างจากชุดข้อมูลที่ระดับความเข้มข้นยา tedizolid เป็น 1x MIC, 2x MIC, 4x MIC, 8x MIC และ 16x MIC ให้รูปแบบลักษณะกราฟที่มีความสอดคล้องกับข้อมูลที่ได้จากการทดลองสร้างกราฟการฆ่าเชื้อมากที่สุด แสดงว่าแบบจำลองที่ 18 เป็นแบบจำลองที่มีความเหมาะสมในการใช้ประเมินฤทธิ์ tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin เมื่อระดับความเข้มข้น tedizolid เป็น 1x MIC, 2x MIC, 4x MIC, 8x MIC และ 16x MIC โดยให้ค่า MSC เท่ากับ 1.92106 และค่า r^2 เท่ากับ 0.88231 ค่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะมียาต้านจุลชีพ (k_0) เท่ากับ 0.50243 ชั่วโมง⁻¹ ค่าอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยาต้านจุลชีพ (k_{max}) เท่ากับ 2.49175 ชั่วโมง⁻¹ ค่าความเข้มข้นของยาที่ให้ผลครึ่งหนึ่งของผลการต้านเชื้อสูงสุด (EC_{50}) เท่ากับ 0.64258 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และค่าอัตราคงที่ระยะเพิ่มจำนวน (Z) เท่ากับ 0.15079 ชั่วโมง⁻¹

เนื่องจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18 ไม่สามารถใช้ประเมินฤทธิ์ยา tedizolid ที่ระดับความเข้มข้นเป็น 0.25x MIC และ 0.5x MIC ได้ ผู้วิจัยจึงนำรูปแบบสมการที่ 5 ปรับรูปแบบการใหม่จาก ค่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0) เป็นค่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะสัมผัสยาต้านจุลชีพ (k_0) ได้เป็นสมการที่ 5-1 มีรูปแบบการดังแสดง

$$\frac{dN}{dt} = \left[k_g \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left(\frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot N \quad \text{สมการที่ 5-1}$$

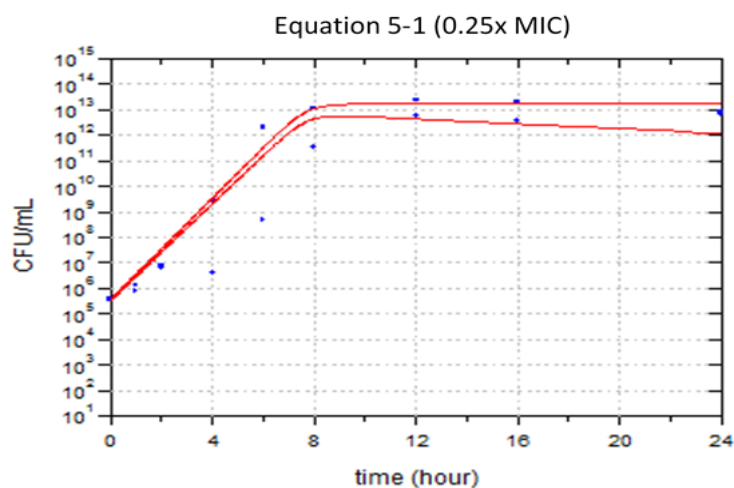
นำรูปสมการที่ 5-1 วิเคราะห์ร่วมกับสมการที่ 17 ซึ่งเป็นรูปสมการสำหรับข้อมูลชุดควบคุม โดยนำข้อมูลจากกราฟการฆ่าเชื้อที่ความเข้มข้นสารละลายยา tedizolid เป็น 0.25x MIC และ 0.5x MIC มาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Scientist® อีกครั้ง สร้างเป็นแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ 5-1 และกำหนดให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ คือ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียาต้านจุลชีพ (k_g) และจำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{\max}) มีค่าเท่ากับ 2.28793 ชั่วโมง⁻¹ และ 1.7091×10^{13} CFU/mL ตามลำดับ

ผลการวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะสัมผัสยาต้านจุลชีพ (k_g), อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยาต้านจุลชีพ (k_{\max}), ค่าความเข้มข้นของยาที่ให้ผลครึ่งหนึ่งของผลการต้านเชื้อสูงสุด (EC_{50}) และค่าสถิติ ได้แก่ ค่า model selection criteria (MSC) และ ค่า R-squared (r^2) ที่ได้จากโปรแกรม Scientist® แสดงดังตารางที่ 19 และรูปภาพแสดงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ 5-1 แสดงดังภาพที่ 15 – 17

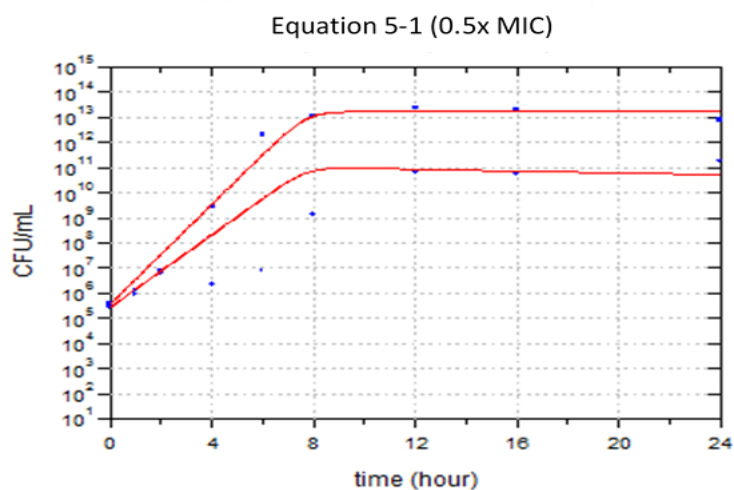
ตารางที่ 19 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้ จากการวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 5-1

แบบจำลอง	ความเข้มข้น (x MIC) (มคก./มล.)	k_g (ชั่วโมง ⁻¹)	k_{\max} (ชั่วโมง ⁻¹)	EC_{50} (มคก./มล.)	MSC	r^2
5-1	0.25	2.29390	2.35564	1.29400	1.22833	0.85259
	0.5	1.70458	0.80440	2.28459	1.57533	0.88230
	0.25, 0.5	2.25911	1.39235	0.87192	1.46925	0.85954

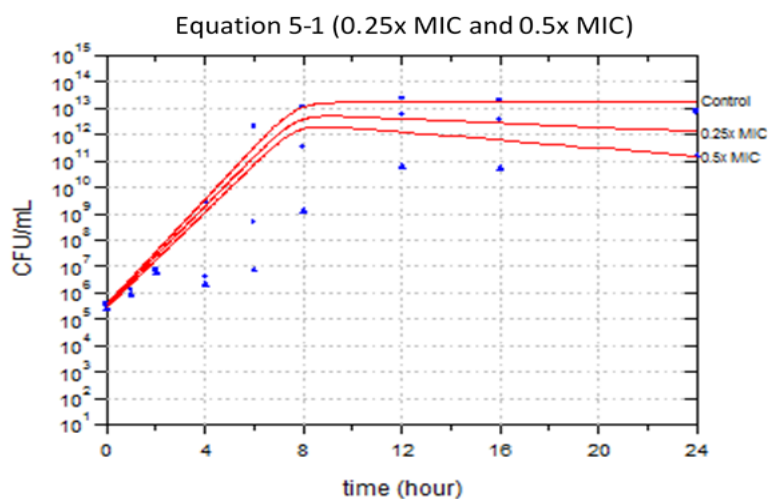
ภาพที่ 15 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่สร้างจากแบบจำลองเกล็ดชลอนศาสตร์/เกล็ดชพลศาสตร์ที่ 5-1 เมื่อความเข้มข้น tedizolid เป็น $0.25 \times \text{MIC}$



ภาพที่ 16 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่สร้างจากแบบจำลองเกล็ดชลอนศาสตร์/เกล็ดชพลศาสตร์ที่ 5-1 เมื่อความเข้มข้น สารละลายยา เป็น $0.5 \times \text{MIC}$



ภาพที่ 17 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 5-1 เมื่อความเข้มข้นสารละลายยา เป็น 0.25x MIC และ 0.5x MIC



ผลการประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit) เมื่อพิจารณาจากภาพที่ 15, 16 และ 17 ซึ่งเป็นกราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่สร้างจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 5-1 พบว่า ภาพที่ 17 ซึ่งเป็นกราฟที่สร้างจากชุดข้อมูลที่ระดับความเข้มข้นยา tedizolid เป็น 0.25x MIC และ 0.5x MIC ให้รูปแบบลักษณะกราฟที่มีความสอดคล้องกับข้อมูลที่ได้จากการทดลองสร้างกราฟการฆ่าเชื้อ แสดงว่าแบบจำลองที่ 5-1 เป็นแบบจำลองที่มีความเหมาะสมในการใช้ประเมินฤทธิ์ tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin เมื่อระดับความเข้มข้น tedizolid เป็น 0.25x MIC และ 0.5x MIC โดยให้ค่า MSC เท่ากับ 1.46925 และค่า r^2 เท่ากับ 0.85954 ค่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะมียาด้านจุลชีพ (k_d) เท่ากับ 2.25911 ชั่วโมง⁻¹ ค่าอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยาด้านจุลชีพ (k_{max}) เท่ากับ 1.39235 ชั่วโมง⁻¹ และค่าความเข้มข้นของยาที่ให้ผลครึ่งหนึ่งของผลการต้านเชื้อสูงสุด (EC_{50}) เท่ากับ 0.87192 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาฤทธิ์ต้านจุลชีพทางห้องปฏิบัติการของยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ที่แยกได้จากเลือดผู้ป่วยในประเทศไทย จากผลการศึกษาพบว่า ยา tedizolid แสดงคุณสมบัติต้านจุลชีพที่ดีต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin โดยเชื้อ *S. aureus* ที่แยกจากเลือดของผู้ป่วยทั้ง 4 สายพันธุ์มีความไวต่อยา tedizolid โดยมีค่า MIC ตั้งแต่ 0.0625 ถึง 0.25 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร สอดคล้องกับการรายงานค่า MIC ก่อนหน้า^(27, 52-54)

รูปแบบการสร้างกราฟการฆ่าเชื้อสำหรับการศึกษานี้เป็นแบบ static time-kill curves ซึ่งเป็นการจำลองสถานการณ์ระดับความเข้มข้นของยาอยู่ในสภาวะคงที่แล้ว (steady-state concentrations) หลังจากร่างกายได้รับยาในอัตราต่อเนื่องคงที่ (constant-rate infusion)⁽⁴²⁾ เพื่อศึกษาฤทธิ์ในการต้านจุลชีพของยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin และได้คัดเลือกสายพันธุ์ H5086 เข้าการศึกษาเนื่องจากมีค่า MIC สูงสุด (MIC = 0.25 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)

เมื่อพิจารณาผลการศึกษารูปกราฟการฆ่าเชื้อของยา tedizolid ในชุดการทดลองที่ 1 **แสดงดังภาพที่ 2** ที่ระดับความเข้มข้นของยา tedizolid เท่ากับ 8x MIC (2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และ 16x MIC (4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ลักษณะการลดลงของปริมาณเชื้อ ณ เวลาต่างๆ ตลอดการศึกษาเป็นไปได้ในลักษณะเดียวกันและมีจำนวนที่ใกล้เคียงกัน แสดงว่า ที่ระดับความเข้มข้น 8x MIC (2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) นั้น ยา tedizolid ได้แสดงฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อสูงสุด (maximum killing effect) แล้ว เนื่องจากถึงแม้ว่าระดับความเข้มข้นของสารละลายยา tedizolid เพิ่มขึ้นเป็น 16x MIC รูปแบบลักษณะการเจริญเติบโตและปริมาณเชื้อไม่มีความแตกต่างกันตลอดช่วงเวลา 24 ชั่วโมงของการศึกษา โดยทั้งความเข้มข้น 8x MIC และ 16x MIC ปริมาณเชื้อลดลงสูงสุด 1.8 log₁₀ CFU/mL ที่ชั่วโมงที่ 12 เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณเชื้อเริ่มต้น นอกจากนี้ที่ชั่วโมงที่ 24 พบว่า ที่ระดับความเข้มข้น 8x MIC และ 16x MIC เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณเชื้อเริ่มต้นที่ชั่วโมงที่ 0 แล้วปริมาณเชื้อ *S. aureus* ลดลง 0.7 และ 0.8 log₁₀ CFU/mL ตามลำดับ (**แสดงดังตารางที่ 9**) ซึ่งปริมาณเชื้อที่ลดลงนั้น ลดลงน้อยกว่า 3 log₁₀ CFU/mL แสดงให้เห็นว่า ยา tedizolid ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม oxazolidinones เช่นเดียวกับยา linezolid^(47, 55) มีคุณสมบัติเป็นยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ยับยั้ง (Bacteriostatic activity)⁽⁵⁶⁾ ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ฤทธิ์ดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษา *In vivo* ของ Keel และคณะที่ศึกษาฤทธิ์ของยา tedizolid ในหนูทดลอง⁽⁵⁷⁾

ความเข้มข้นของยา tedizolid เท่ากับ 8x MIC (2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ซึ่งแสดงฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อสูงสุด (maximum killing effect) ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (MIC =

0.25 มก./มล.) สอดคล้องกับการศึกษาของ Schmidt และคณะ⁽⁵⁸⁾ ซึ่งศึกษากราฟการฆ่าเชื้อของยาในกลุ่ม oxazolidinones 2 ชนิด คือ ยา linezolid (MIC = 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และยา RWJ-416457 (MIC = 0.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ที่ระดับความเข้มข้น 0.25x MIC, 0.5x MIC, 1x MIC, 2x MIC, 4x MIC, 8x MIC และ 16x MIC ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin พบว่า ที่ระดับความเข้มข้นเท่ากับ 8x MIC ของยา linezolid (8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และยา RWJ-416457 (4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ยาทั้งสองชนิดแสดงฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อสูงสุด (maximum killing effect) เช่นกัน ผลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่า ยา linezolid ต้องใช้ความเข้มข้นมากกว่า 2 เท่า ของค่าระดับความเข้มข้นของ RWJ-416457 จึงแสดงฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อสูงสุดเหมือนกัน และเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบกับยา tedizolid (2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ในการศึกษาแล้ว เห็นได้ว่า ค่าระดับความเข้มข้นที่แสดงฤทธิ์การฆ่าเชื้อสูงสุดของยา linezolid มีค่ามากกว่าความเข้มข้นของยา tedizolid 4 เท่า ซึ่งสอดคล้องกับค่า MIC ของยา linezolid (1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ที่มีค่ามากกว่าค่า MIC ของยา tedizolid (1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) 4 เท่า เช่นเดียวกัน แสดงให้เห็นว่ายา tedizolid มีความแรงของยา (potency) มากกว่ายา linezolid ฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลชีพจึงเพิ่มขึ้นตามความแรง

ลักษณะกราฟการฆ่าเชื้อของยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ในชุดการทดลองที่ 2 เมื่อค่าระดับความเข้มข้นของยา tedizolid เท่ากับ 0.036 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (D1) ซึ่งจำลองค่าระดับความเข้มข้นยาต่ำสุดในรูปยาอิสระในพลาสมา^(50, 51) พบว่า ยา tedizolid ไม่แสดงฤทธิ์การยับยั้งเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin เชื้อมีการเจริญเติบโตเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วจนมีปริมาณใกล้เคียงกับชุดควบคุม ผลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าถ้าระดับความเข้มข้นยา tedizolid ในกระแสเลือดอยู่ที่ระดับความเข้มข้นต่ำสุด หรือมีค่าต่ำกว่า 0.036 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ยา tedizolid ไม่สามารถแสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ได้ แต่เมื่อระดับความเข้มข้นของยา tedizolid เท่ากับ 0.2 และ 0.3 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (D2 และ D3) ซึ่งจำลองค่าความเข้มข้นยาสูงสุดในรูปยาอิสระในพลาสมา หลังจากรับยาขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ด้วยวิธีรับประทานและการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ตามลำดับ^(50, 51) พบว่า ยาสามารถแสดงคุณสมบัติในการยับยั้งการเจริญเติบโตเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ได้ดี ถึงแม้ที่ระดับความเข้มข้น 0.2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (D2) ซึ่งมีค่าระดับความเข้มข้นของยา tedizolid ต่ำกว่าค่า MIC (0.25 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ยา tedizolid ยังคงสามารถแสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้เป็นระยะเวลาถึง 6 ชั่วโมง และเมื่อพิจารณาผลการศึกษาร่างกราฟการฆ่าเชื้อในชุดการทดลองที่ 1 ที่ระดับความเข้มข้นยา tedizolid เท่ากับ 0.25x MIC (0.0625 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และ 0.5x MIC (0.125 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ซึ่งมีค่าระดับความเข้มข้นน้อยกว่าค่า MIC เช่นเดียวกัน พบว่า ยา tedizolid ยังคงสามารถแสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อได้ประมาณ 4 และ 6 ชั่วโมง ตามลำดับ ผลจากการศึกษาร่างกราฟการฆ่าเชื้อของยา tedizolid เมื่อระดับความเข้มข้นยาน้อยกว่าค่า MIC

แสดงให้เห็นว่า ยา tedizolid สามารถแสดงคุณสมบัติการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ได้ แม้ว่ามีค่าระดับความเข้มข้นยาที่ต่ำกว่าค่า MIC (subinhibitory MIC effect; SME) ซึ่งพบคุณสมบัตินี้ในยา linezolid⁽⁵⁹⁾ ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม oxazolidinones เช่นเดียวกัน เป็นข้อพิจารณาต่อไปได้ว่ายา tedizolid ที่ระดับความเข้มข้นต่ำกว่าค่า MIC อาจมีผลลดการสร้างสารพิษ (toxin) ชนิดต่างๆ ที่สร้างจากเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin เช่น Panton-Valentine leucocidin (PVL) ในลักษณะเดียวกับยา linezolid⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Sahre M และคณะ⁽³⁴⁾ พบว่ายา tedizolid มีการกระจายยาจากพลาสมาเข้าสู่บริเวณเนื้อเยื่อได้ดี โดยมีค่าอัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟของยาในรูปอิสระระหว่างบริเวณเนื้อเยื่อต่อบริเวณพลาสมา ($fAUC_{tissue}/fAUC_{plasma}$) เท่ากับ 1.1 ± 0.2 สำหรับเนื้อเยื่อไขมัน และเท่ากับ 1.2 ± 0.2 สำหรับเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อ โดยมีค่าระดับความเข้มข้นยาสูงสุดในรูปอิสระบริเวณเนื้อเยื่อไขมัน เนื้อเยื่อกล้ามเนื้อใกล้เคียงกับบริเวณพลาสมา (0.66, 0.74 และ 0.69 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ) ซึ่งเห็นได้ว่าระดับยาในรูปอิสระมีความใกล้เคียงกับค่า MIC ของเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin^(27, 52-54) ดังนั้นจึงมีข้อพิจารณาหากนำยา tedizolid ไปใช้ในข้อบ่งใช้ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด นอกจากนั้นการศึกษา Housman และคณะ⁽³⁵⁾ ศึกษาลักษณะการกระจายยาไปยังปอด พบว่า ยา tedizolid มีลักษณะการกระจายยาไปยังบริเวณภายนอกและภายในเซลล์ปอดได้ดีและมีการสะสมของยาอยู่บริเวณของเหลวที่เซลล์เยื่อหุ้มปอด (epithelial lining fluid; ELF) และเซลล์เม็ดเลือดขาวขนาดใหญ่ที่ปอด (alveolar macrophages; AM) โดยมีค่าอัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นยากับเวลา (AUC_{0-24}) บริเวณ ELF และ AM ต่อพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นยาในรูปอิสระกับเวลาบริเวณพลาสมา ($fAUC_{0-24}$) มีค่าเท่ากับ 41 และ 20 ตามลำดับ ทำให้มีแนวโน้มว่ายา tedizolid อาจจะสามารถรักษาภาวะการติดเชื้อบริเวณปอดได้

การศึกษาวิเคราะห์สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยา tedizolid โดยการใช้โปรแกรม SCIENTIST® อาศัยข้อมูลจากกราฟการฆ่าเชื้อเพื่ออธิบายฤทธิ์ยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่สร้างขึ้นพัฒนารูปสมการจากสมการพื้นฐาน E_{max} model ผลการวิเคราะห์พบว่า รูปสมการพื้นฐานไม่สามารถอธิบายฤทธิ์ของยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin จำเป็นต้องเพิ่มค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องในสมการพื้นฐาน คือ จำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{max}) และระยะเริ่มของการเพิ่มจำนวน (the exponential correction factor; e^{-zt})

การศึกษาพัฒนาสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ พบว่า ต้องกำหนดให้สมการที่ 17 เป็นรูปสมการสำหรับวิเคราะห์หาอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียาด้านจุลชีพ (k_0) แล้วนำรูปสมการที่ 17 วิเคราะห์ร่วมกับรูปสมการอื่นที่เหมาะสมในการสร้างแบบจำลองประเมินฤทธิ์ยา tedizolid ต่อไป ซึ่งรูปสมการอื่นกำหนดให้มีค่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะสัมผัสยา

ด้านจุลชีพ (k_0) ในรูปสมการ ทำให้สามารถสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่มีความเหมาะสมต่อการอธิบายฤทธิ์ยา tedizolid ได้ เมื่อพิจารณาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 5-1 ซึ่งเป็นแบบจำลองที่มีความเหมาะสมในการประเมินฤทธิ์ยา tedizolid ที่ระดับความเข้มข้นเท่ากับ $0.25 \times \text{MIC}$ และ $0.5 \times \text{MIC}$ เห็นว่า ค่าพารามิเตอร์จำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด ($N_{\max} = 1.709 \times 10^{13}$ CFU/mL) เข้ามาเกี่ยวข้องในรูปสมการของแบบจำลอง เช่นเดียวกับแบบจำลองที่ 17 ที่ใช้วิเคราะห์อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่มียา tedizolid ซึ่งค่าพารามิเตอร์จำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุดนั้น แสดงว่า ลักษณะการเจริญเติบโตของเชื้อ *S. aureus* ในการศึกษาครั้งนี้ปัจจัยด้านความอิ่มตัวของการเจริญของเชื้อ (saturation of growth) เข้ามาเกี่ยวข้อง เนื่องจากลักษณะการเติบโตของเชื้อจุลชีพในห้องปฏิบัติการ ขนาดพื้นที่ และปริมาณอาหารเลี้ยงเชื้อ มีอย่างจำกัดทำให้เมื่อถึงระยะเวลาหนึ่งลักษณะการเจริญเติบโตของเชื้อมีลักษณะคงที่ นอกจากนี้ผลจากการศึกษาพัฒนาสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 5-1 พบว่า อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะมียาต้านจุลชีพ ($k_0 = 2.25911$ ชั่วโมง⁻¹) มีค่าน้อยกว่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อที่ไม่มียาด้านจุลชีพ ($k_0 = 2.288$ ชั่วโมง⁻¹) แสดงว่า ถึงแม้ระดับความเข้มข้นของยา tedizolid น้อยกว่าค่า MIC ยา tedizolid ยังคงสามารถแสดงผลการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *S. aureus* ชนิดต่อต่อยา methicillin ได้ ทำให้ค่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะมียาด้านจุลชีพและอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อที่ไม่มียาด้านจุลชีพมีความแตกต่างกัน สอดคล้องกับผลการศึกษาจากการสร้างกราฟการฆ่าเชื้อของยา tedizolid เมื่อระดับความเข้มข้นยาน้อยกว่าค่า MIC

แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18 ซึ่งเป็นแบบจำลองที่มีความเหมาะสมในการประเมินฤทธิ์ยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดต่อต่อยา methicillin ที่ระดับความเข้มข้น $1 \times \text{MIC}$ ถึง $16 \times \text{MIC}$ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะสัมผัสยาด้านจุลชีพ (k_0) เท่ากับ 0.50243 ชั่วโมง⁻¹ โดยแบบจำลองที่ 18 มีการเพิ่มค่าพารามิเตอร์เภสัชพลศาสตร์ระยะเริ่มของการเพิ่มจำนวน (the exponential correction factor; e^{-Zt}) ในรูปสมการ เพื่อเป็นการอธิบายลักษณะการออกฤทธิ์ของยา tedizolid ที่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อในทันทีที่ได้รับยา เนื่องจากลักษณะกลไกการออกฤทธิ์ยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* เป็นการเข้าไปจับกับ 23S ribosomal RNA ของ 50S subunit ป้องกันไม่ให้เกิดการสร้างสารประกอบเชิงซ้อน 70S subunit ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญในกระบวนการ translation ซึ่งเป็นกระบวนการในระยะเริ่มต้นของการสังเคราะห์โปรตีนของเชื้อ^(13, 14) ทำให้เชื้อส่วนหนึ่งที่เจริญพันธุ์ในช่วงดังกล่าวสามารถเจริญเติบโตเพิ่มจำนวนต่อไปได้ การเห็นผลยับยั้งเชื้อของยา tedizolid จนกระทั่งทำให้ปริมาณเชื้อลดลงจึงต้องใช้เวลาหนึ่งหลังจากที่ได้รับยาไป (delay onset of killing) โดยค่าพารามิเตอร์อัตราคงที่ระยะเพิ่มจำนวน (Z) เท่ากับ 0.15079 ชั่วโมง⁻¹ สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้⁽⁵⁸⁾ ที่พบว่าทั้งยา linezolid

และยา RWJ-416457 เริ่มออกฤทธิ์หลังจากได้รับยาไประยะเวลาหนึ่ง โดยมีค่าเท่ากับ 0.50 ± 0.049 ชั่วโมง⁻¹

ค่าพารามิเตอร์เภสัชพลศาสตร์ที่ได้จากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ คือ ค่า EC_{50} ซึ่งได้จากการศึกษากราฟการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพและกราฟฆ่าเชื้อสูงสุดของยาด้านจุลชีพ ค่า EC_{50} สามารถนำมาใช้อธิบายความแรงของยาด้านจุลชีพได้ดีกว่าค่า MIC โดยจากการศึกษา Schmidt และคณะ⁽⁵⁸⁾ ซึ่งให้เห็นว่ายา RWJ-416457 ($EC_{50} = 0.41$ ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) มีความแรงมากกว่ายา linezolid ($EC_{50} = 1.39$ ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ประมาณ 3.4 เท่า สำหรับการศึกษานี้ พบว่า แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ในการประเมินฤทธิ์ยา tedizolid ที่ระดับความเข้มข้น $16 \times MIC$ และที่ระดับความเข้มข้น $0.25 \times MIC$ มีค่า EC_{50} เท่ากับ 0.63 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ 1.29 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าที่ระดับความเข้มข้น $16 \times MIC$ ยา tedizolid มีความแรงมากกว่า ที่ระดับความเข้มข้น $0.25 \times MIC$ ประมาณ 2 เท่า ซึ่งสอดคล้องกับการประเมินฤทธิ์ยา tedizolid ที่ครอบคลุมฤทธิ์ที่มีประสิทธิภาพต่อการฆ่าเชื้อ ($1 \times MIC$ ถึง $16 \times MIC$) มีค่า EC_{50} เท่ากับ 0.64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร มีความแรงมากกว่าฤทธิ์ยา tedizolid ที่ครอบคลุมฤทธิ์การยับยั้งเชื้อต่ำสุด ($0.25 \times MIC$ และ $0.5 \times MIC$) มีค่า EC_{50} 0.87192 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย

สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์จากการสร้างกราฟการฆ่าเชื้อ เพื่อประเมินฤทธิ์ของยา tedizolid ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ซึ่งเป็นเชื้อที่แยกได้จากเลือดของผู้ป่วยที่ติดเชื้อสาเหตุในโรงพยาบาล และเพาะเก็บไว้ที่ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย นำข้อมูลจากการสร้างกราฟการฆ่าเชื้อสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ โดยใช้โปรแกรม SCIENTIS® ในการวิเคราะห์หาแบบจำลองที่มีความเหมาะสมที่สุดต่อการประเมินฤทธิ์ยา tedizolid สรุปผลการวิจัยได้ดังนี้

การคัดเชื้อ *S. aureus* เข้าสู่งานวิจัยด้วยวิธี disk diffusion

เชื้อ *S. aureus* ทั้ง 4 สายพันธุ์ (H0340, H5086, H6023 และ H7515) เป็นเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin (mecA positive) โดยมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางขอบเขตการยับยั้งเชื้อต่อ Cefoxitin disk ≤ 21 มิลลิเมตร

การหาค่า MIC ของเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin

เชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin ทั้ง 4 สายพันธุ์ มีความไวต่อยา tedizolid (MIC ≤ 0.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) โดยเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin สายพันธุ์ H5086 มีค่า MIC ต่อยา tedizolid สูงสุด คือ 0.25 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

การสร้างกราฟการฆ่าเชื้อ

การสร้างกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลาของยา tedizolid ศึกษาในเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin สายพันธุ์ H5086 พบว่า ยา tedizolid แสดงคุณสมบัติทางห้องปฏิบัติการเป็นยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ยับยั้ง (bacteriostatic activity) ต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อต่อยา methicillin โดยมีปริมาณเชื้อลดลงสูงสุด $1.8 \log_{10}$ CFU/mL และแสดงฤทธิ์สูงสุดที่ระดับความเข้มข้น tedizolid เป็น $8 \times$ MIC (2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)

การวิเคราะห์แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

- อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0)

แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 17 เป็นแบบจำลองที่เหมาะสมที่สุดในการวิเคราะห์หาอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะไม่มียาต้านจุลชีพ โดยให้ค่า MSC เท่ากับ 1.1170 และค่า r^2 เท่ากับ 0.882 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อ

ขณะที่ไม่มียาต้านจุลชีพ (k_0) เท่ากับ $2.288 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ และจำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{\max}) เท่ากับ $1.709 \times 10^{13} \text{ CFU/mL}$ มีรูปสมการดังแสดง

$$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) \right] \cdot N$$

- อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยา tedizolid (k_{\max})

แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ 18 เป็นแบบจำลองที่เหมาะสมที่สุดในการวิเคราะห์หาอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด โดยให้ค่า MSC เท่ากับ 1.46670 และค่า r^2 เท่ากับ 0.88231 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ ค่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะมียาต้านจุลชีพ (k_0) เท่ากับ $0.45083 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ ค่าอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยาต้านจุลชีพ (k_{\max}) เท่ากับ $1.15622 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ ค่า EC_{50} เท่ากับ 0.62932 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และค่าอัตราคงที่ระยะเพิ่มจำนวน (Z) เท่ากับ $0.06575 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ มีรูปสมการดังแสดง

$$\frac{dN}{dt} = \left[k_g - \left(\frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \cdot (e^{-Zt}) \right] \cdot N$$

- แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์

ที่ระดับความเข้มข้นยา tedizolid เท่ากับ $0.25 \times \text{MIC}$ และ $0.5 \times \text{MIC}$ แบบจำลองที่ 5-1 เป็นแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่เหมาะสมที่สุดในการประเมินฤทธิ์ยา tedizolid ให้ค่า MSC เท่ากับ 1.46925 และค่า r^2 เท่ากับ 0.85954 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ ค่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะมียาต้านจุลชีพ (k_0) เท่ากับ $2.25911 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ จำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด (N_{\max}) เท่ากับ $1.709 \times 10^{13} \text{ CFU/mL}$ ค่าอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยาต้านจุลชีพ (k_{\max}) เท่ากับ $1.39235 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ และ ค่าความเข้มข้นของยาที่ให้ผลครึ่งหนึ่งของผลการต้านเชื้อสูงสุด (EC_{50}) เท่ากับ 0.87192 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร มีรูปสมการดังแสดง

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

ที่ระดับความเข้มข้นยา tedizolid เท่ากับ 1x MIC, 2x MIC, 4x MIC, 8x MIC และ 16x MIC แบบจำลองที่ 18 เป็นแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่เหมาะสมที่สุดในการประเมินฤทธิ์ยา tedizolid ให้ค่า MSC เท่ากับ 1.92106 และค่า r^2 เท่ากับ 0.88231 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ ค่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อขณะมียาต้านจุลชีพ (k_g) เท่ากับ $0.50243 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ ค่าอัตราการฆ่าเชื้อสูงสุดของยาต้านจุลชีพ (k_{\max}) เท่ากับ $2.49175 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ ค่าความเข้มข้นของยาที่ให้ผลครึ่งหนึ่งของผลการต้านเชื้อสูงสุด (EC_{50}) เท่ากับ 0.64258 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และค่าระยะเพิ่มจำนวน (Z) เท่ากับ $0.15079 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ มีรูปสมการดังแสดง

$$\frac{dN}{dt} = \left[k_g - \left(\frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \cdot (e^{-zt}) \right] \cdot N$$

การประยุกต์ใช้ทางคลินิก

1) ข้อมูลผลการศึกษาร่างกราฟการฆ่าเชื้อ ชุดที่ 1 และชุดที่ 2 บอกลักษณะการฆ่าเชื้อที่ครอบคลุมระดับความเข้มข้นยา tedizolid ตั้งแต่ 0.0625 - 4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (0.25x MIC - 16x MIC) และระดับความเข้มข้นยา tedizolid ที่สภาวะคงที่ในรูปยาอิสระในพลาสมา (free drug) หลังจากผู้ป่วยได้รับยา tedizolid ในขนาด 200 มิลลิกรัม ด้วยการรับประทาน และการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง ดังนั้นถ้าทราบข้อมูลระดับความเข้มข้นของยาในเลือด หลังจากได้รับยา tedizolid ด้วย dosage regimen อื่นๆ เราสามารถจะทำนายได้ว่าลักษณะการฆ่าเชื้อที่ระดับความเข้มข้นยาดังกล่าวว่าจะเป็นอย่างไร

2) ข้อมูลจากการศึกษาร่างกราฟการฆ่าเชื้อในชุดการทดลองที่ 2 ซึ่งจำลองค่าความเข้มข้นยาในรูปยาอิสระในพลาสมา (ระดับคงที่) อาจต้องคำนึงถึงค่าการจับกับโปรตีนในพลาสมาของยา tedizolid ที่สูงถึงร้อยละ 70 - 90 ผลของการจับกันระหว่างยากับโปรตีนในพลาสมานั้นอาจทำหน้าที่เสมือนเป็นที่กักเก็บยา (drug reservoir) ในพลาสมา ซึ่งสอดคล้องกับค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาของยา tedizolid ที่มีค่าประมาณ 12 ชั่วโมง อีกทั้งคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tedizolid ที่มีการกระจายยาไปยังเนื้อเยื่อไขมัน และกล้ามเนื้อได้ดี⁽³⁴⁾ ทำให้การบริหารยา tedizolid ทางคลินิกในขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถรักษาภาวะติดเชื้อทางผิวหนังเนื่องจากเชื้อ *S. aureus* ชนิดต่อยา methicillin ได้ ปัจจัยหนึ่งที่ต้องนำมาพิจารณาคือระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายซึ่งเข้ามาเกี่ยวข้องกับการกำจัดเชื้อนอกเหนือผลที่มาจากยาต้านจุลชีพที่ได้รับ แต่อย่างไรก็

ตามมีข้อควรพิจารณาในประเด็นการติดเชื้อในกระแสเลือด เนื่องจากค่าระดับความเข้มข้นในเลือดของยา tedizolid ในรูปอิสระมีค่าใกล้เคียงกับค่า MIC ของเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อยา methicillin

3) แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ และค่าพารามิเตอร์ต่างๆที่ได้จากสมการแบบจำลองเช่น EC_{50} , k_{max} , kg และ N_{max} เป็นต้น เมื่อทราบค่าระดับความเข้มข้นของยา เราสามารถแทนค่าระดับความเข้มข้นของยาดังกล่าว ลงในโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Scientist® เพื่อจำลองกราฟการฆ่าเชื้อได้

ข้อจำกัดการวิจัย

1) การวิจัยนี้ดำเนินการวิจัยเฉพาะในเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อยา methicillin ที่มีความไวต่อยา tedizolid เท่านั้น ดังนั้นข้อพิจารณาถึงฤทธิ์ของยา tedizolid ที่มีต่อเชื้อ *S. aureus* ชนิดดื้อยา methicillin ที่ดื้อปานกลางหรือดื้อยา tedizolid ซึ่งยา tedizolid อาจแสดงฤทธิ์การต้านจุลชีพไม่เป็นไปในลักษณะเดียวกันกับการศึกษาวิจัยนี้ มีผลให้ค่าสถิติและค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่วิเคราะห์ได้จากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์แตกต่างไปจากผลการวิจัย

2) เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการทดลองศึกษาฤทธิ์ของยาด้านจุลชีพในห้องปฏิบัติการ ดังนั้นจึงมีข้อพิจารณาว่า ลักษณะการเติบโตของเชื้อจุลชีพและการถูกฆ่าโดยยาด้านจุลชีพย่อมมีความแตกต่างกันระหว่างสภาวะการณ์ในห้องปฏิบัติการและในร่างกายมนุษย์ มีปัจจัยบางประการที่การวิจัยทดลองในห้องปฏิบัติการจำลองสภาวะที่เกิดในร่างกายมนุษย์ได้ยาก เช่น การติดเชื้อในร่างกายมนุษย์นั้นจะมีปัจจัยในด้านระบบภูมิคุ้มกันเข้ามาเกี่ยวข้องในการกำจัดเชื้อจุลชีพนอกเหนือจากผลของยาด้านจุลชีพที่ได้รับ หรือในทางกลับกันที่สภาวะในห้องปฏิบัติการอาจมีผลโดยตรงต่อลักษณะการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพ เช่น ช่วงต้นของการทดลองที่มีอาหารเลี้ยงเชื้อปริมาณมากทำให้อัตราการเจริญเติบโตของเชื้อเป็นไปอย่างรวดเร็วกว่าอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อจริงในร่างกายมนุษย์ ปริมาณของเสียที่เป็นผลผลิตจากการเจริญเติบโตของเชื้อ รวมถึงปริมาณอาหารเลี้ยงเชื้อที่ลดน้อยลง อาจมีผลกระทบต่ออัตราการเจริญเติบโตของเชื้อในช่วงท้ายของการศึกษา เป็นต้น จึงเป็นข้อพิจารณาสำคัญในการนำผลการวิจัยไปประยุกต์ใช้ต่อไป

ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยต่อไป

1) การนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการศึกษาทดลองในมนุษย์ เช่น ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half-life) มาพิจารณาในการดำเนินการวิจัยสร้างกราฟการฆ่าเชื้อรูปแบบ Dynamic systems เพื่อจำลองสภาวะในร่างกายมนุษย์ที่ระดับความเข้มข้นของยามีการเปลี่ยนแปลงไม่คงที่หลังจากที่ได้รับยา

2) พิจารณาเพิ่มจำนวนชนิด หรือสายพันธุ์ของแบคทีเรียที่ใช้ในการศึกษาวิจัย เพื่อให้ได้ข้อมูลลักษณะการออกฤทธิ์ของยา tedizolid ต่อเชื้อชนิดต่างๆ ได้ครอบคลุมมากขึ้น เนื่องจากเชื้อแต่ละชนิด หรือแต่ละสายพันธุ์นั้น มีความสามารถในการต้านฤทธิ์ยา รวมถึงการปรับตัวให้เข้ากับสภาวะแวดล้อมที่แตกต่างกัน



รายการอ้างอิง

1. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012;54(5):621-9.
2. Fridkin S, Edwards J, Courval J, Hill H, Tenover F, Lawton R. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Ann Intern Med*. 2001;135(3):175-83.
3. Centers for Disease Control. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1997;46:624-35.
4. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center (NARST). Result of antimicrobial resistance surveillance 2012. 2012 [cited 2015 August 17]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiotrend.pdf>.
5. Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51 Suppl 3:13-21.
6. Lulitanond A, Damna T, Chanawong A, Sribenjalu P, Charoensri N, Sungkiri S, et al. Current update on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin and chlorhexidine in Srinagarind Hospital. *J Med Tech Phy Ther*. 2012;24(1):22-8.
7. Schito G. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(1):3-8.
8. Vara Prasad JV. New oxazolidinones. *Curr Opin Microbiol*. 2007;10(5):454-60.
9. Wilson P, Andrews J, Charlesworth R, Walesby R, Singer M, Farrell D. Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(1):186-8.
10. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*. 2001;358(9277):207-8.

11. Stein M, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Kohelet D, Schwartz O, Agmon O, et al. An outbreak of new, nonmultidrug-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain (sccmec type iiiA variant-1) in the neonatal intensive care unit transmitted by a staff member. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(6):557-9.
12. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Sivextro to treat skin infections 2014 [updated 06/23/2014; cited 2014 June 20]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm402174.htm>.
13. Kanafani ZA, Corey GR. Tedizolid (TR-701): a new oxazolidinone with enhanced potency. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(4):515-22.
14. Im WB, Choi SH, Park JY, Choi SH, Finn J, Yoon SH. Discovery of torezolid as a novel 5-hydroxymethyl-oxazolidinone antibacterial agent. *Eur J Med Chem*. 2011;46(4):1027-39.
15. Sahm DF, Deane J, Bien PA, Locke JB, Zuill DE, Shaw KJ, et al. Results of the surveillance of tedizolid activity and resistance (STAR) program: in vitro susceptibility of gram-positive pathogens collected in 2011 and 2012 from the United States and Europe. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;81(2):112-8.
16. Louie A, Liu W, Kulawy R, Drusano GL. In vivo pharmacodynamics of torezolid phosphate (TR-701), a new oxazolidinone antibiotic, against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in a mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3453-60.
17. Nielsen EI, Friberg LE. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antibacterial drugs. *Pharmacol Rev*. 2013;65(3):1053-90.
18. Derendorf H, Lesko L, Chaikin P, Colburn W, Lee P, Miller R. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug research and development. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(12):1399-418.
19. Muller M, de la Pena A, Derendorf H. Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: kill curves versus MIC. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(2):369-77.
20. Nolting A, Dalla Costa T, Rand K, Derendorf H. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antibiotic effect of piperacillin in vitro. *Pharm Res*. 1996;13(1):91-6.

21. Treyaprasert W, Schmidt S, Rand KH, Suvanakoot U, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of in vitro activity of azithromycin against four different bacterial strains. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(3):263-70.
22. Bae SK, Yang SH, Shin KN, Rhee JK, Yoo M, Lee MG. Pharmacokinetics of DA-7218, a new oxazolidinone, and its active metabolite, DA-7157, after intravenous and oral administration of DA-7218 and DA-7157 to rats. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59(7):955-63.
23. Fung HB, Kirschenbaum HL, Ojofeitimi BO. Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent. *Clin Ther*. 2001;23(3):356-91.
24. Long KS, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Vester B. The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to phenicols, lincosamides, oxazolidinones, pleuromutilins, and streptogramin A antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(7):2500-5.
25. Morales G, Picazo JJ, Baos E, Candell FJ, Arribi A, Pelaez B, et al. Resistance to linezolid is mediated by the cfr gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):821-5.
26. Rodriguez-Avial I, Culebras E, Betriu C, Morales G, Pena I, Picazo JJ. In vitro activity of tedizolid (TR-700) against linezolid-resistant staphylococci. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(1):167-9.
27. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* 2013;309(6):559-69.
28. Choi S, Im W, Bartizal K. Activity of tedizolid phosphate (TR-701) in murine models of infection with penicillin-resistant and penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4713-7.
29. Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):696-705.

30. Flanagan S, Passarell J, Lu Q, Fiedler-Kelly J, Ludwig E, Prokocimer P. Tedizolid population pharmacokinetics, exposure response, and target attainment. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(11):6462-70.
31. Flanagan S, Fang E, Muñoz KA, Minassian SL, Prokocimer PG. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of tedizolid. *Pharmacotherapy*. 2014;34(9):891-900.
32. Muñoz K, Bien P, Prokocimer P, Bethune C, editors. Effect of food on the pharmacokinetics of torezolid (TR-700) in healthy adult subjects. Poster presented at the 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2009 May 16–19; Helsinki, Finland.
33. Flanagan SD, Bien PA, Muñoz KA, Minassian SL, Prokocimer PG. Pharmacokinetics of tedizolid following oral administration: single and multiple dose, effect of food, and comparison of two solid forms of the prodrug. *Pharmacotherapy*. 2014;34(3):240-50.
34. Sahre M, Sabarinath S, Grant M, Seubert C, Deanda C, Prokocimer P, et al. Skin and soft tissue concentrations of tedizolid (formerly torezolid), a novel oxazolidinone, following a single oral dose in healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40(1):51-4.
35. Housman ST, Pope JS, Russomanno J, Salerno E, Shore E, Kuti JL, et al. Pulmonary disposition of tedizolid following administration of once-daily oral 200-milligram tedizolid phosphate in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(5):2627-34.
36. Ong V, Flanagan S, Fang E, Dreskin HJ, Locke JB, Bartizal K, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(8):1275-84.
37. Sahre M, Sabarinath S, Grant M, Seubert C, DeAnda C, Prokocimer P, et al. Skin and soft tissue concentrations of tedizolid (formerly torezolid), a novel oxazolidinone, following a single oral dose in healthy volunteers. *Int Arab J Antimicrob Agents*. 2012;40(1):51-4.
38. Prokocimer P, Bien P, Surber J, Mehra P, DeAnda C, Bulitta JB, et al. Phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging study evaluating the safety, tolerability,

population pharmacokinetics, and efficacy of oral torezolid phosphate in patients with complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):583-92.

39. Flanagan S, Bartizal K, Minassian SL, Fang E, Prokocimer P. In vitro, in vivo, and clinical studies of tedizolid to assess the potential for peripheral or central monoamine oxidase interactions. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):3060-6.

40. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 24th informational supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: CLSI; 2014.

41. Schuck E, Derendorf H. Pharmacokinetic pharmacodynamic evaluation of anti-infective agents. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005;3(3):361-73.

42. Schmidt S, Schuck E, Kumar V, Burkhardt, H D. Integration of pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation in the development of new anti-infective agents - minimum inhibitory concentration versus time-kill curves. *Expert opinion Drug Discov.* 2007;2(6):849-60.

43. Dalla Costa T, Nolting A, Rand K, Derendorf H. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the in vitro antiinfective effect of piperacillin-tazobactam combinations. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997;35(10):426-33.

44. de la Pena A, Grabe A, Rand K, Rehak E, Gross J, Thyroff-Friesinger U. PK-PD modelling of the effect of cefaclor on four different bacterial strains. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23(3):218-25.

45. Palmer S, Kang S, Cappelletty D, Rybak M. Bactericidal killing activities of cefepime, ceftazidime, cefotaxime, and ceftriaxone against *Staphylococcus aureus* and beta-lactamase-producing strains of *Enterobacter aerogenes* and *Klebsiella pneumoniae* in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(8):1764-71.

46. Singh SR, Bacon AE, Young DC, Couch KA. In vitro 24-hour time-kill studies of vancomycin and linezolid in combination versus methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(10):4495-7.

47. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, Miegville AF, Donnio PY, Bugnon D, et al. In vitro activity of linezolid alone and in combination with gentamicin,

vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods. J Antimicrob Chemother. 2003;51(4):857-64.

48. MedChem Express. Tedizolid: Certificate of Analysis 2014 [cited 2014 November 13]. Available from: http://www.medchemexpress.com/product_pdf/HY-14855/Tedizolid-CoA-HY-14855-05507-2014.pdf.

49. Bien PA, Locke JB, Zuill DE, Sahm DF, editors. Longitudinal comparison of the in vitro activities of tedizolid and linezolid against *Staphylococcus aureus* clinical isolates from Europe (2009-2013). Poster presented at the 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2014 May 13-15; Barcelona, Spain.

50. Prokocimer P, Bien P, Muñoz K, Bohn J, Wright R, editors. Human pharmacokinetics of the prodrug TR-701 and TR-700, its active moiety, after multiple oral doses of TR-701, a novel oxazolidinone. Poster presented at the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2008 October 25-28, 2008; Washington DC.

51. Bien P, Prokocimer P, Muñoz K, Bethune C, editors. Absolute bioavailability of TR-701 FA and pharmacokinetics after single and multiple dose intravenous administration in healthy adult subjects. Poster presented at the 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2010 September 12-15; Boston, MA.

52. Yum JH, Choi SH, Yong D, Chong Y, Im WB, Rhee DK, et al. Comparative in vitro activities of torezolid (DA-7157) against clinical isolates of aerobic and anaerobic bacteria in South Korea. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(12):5381-6.

53. Betriu C, Morales G, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López-Fabal F, et al. Comparative Activities of TR-700 (Torezolid) against *Staphylococcal* Blood Isolates Collected in Spain. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(5):2212-5.

54. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Woodford N. Activity of oxazolidinone TR-700 against linezolid-susceptible and -resistant staphylococci and enterococci. J Antimicrob Chemother. 2009;63:713-5.

55. Bowker KE, Wootton M, Holt HA, MacGowan AP. In vitro activity of linezolid against Gram-positive isolates causing infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. J Antimicrob Chemother. 2002;49:573-84.

56. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents NCCLS document M62A. 1999.
57. Keel RA, Tessier PR, Crandon JL, Nicolau DP. Comparative efficacies of human simulated exposures of tedizolid and linezolid against *Staphylococcus aureus* in the murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(8):4403-7.
58. Schmidt S, Sabarinath SN, Barbour A, Abbanat D, Manitpisitku P, Sha S, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the in vitro activities of oxazolidinone antimicrobial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(12):5039-45.
59. Otto MP, Martin E, Badiou C, Lebrun S, Bes M, Vandenesch F, et al. Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on virulence factor expression by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2013;68(7):1524-32.
60. Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, Bes M, Benito Y, Reverdy ME, et al. Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing panton-valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(4):1515-9.
61. Bernardo K, Pakulat N, Fleer S, Schnaith A, Utermöhlen O, Krut O, et al. Subinhibitory concentrations of linezolid reduce *Staphylococcus aureus* virulence factor expression. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(2):546-55.

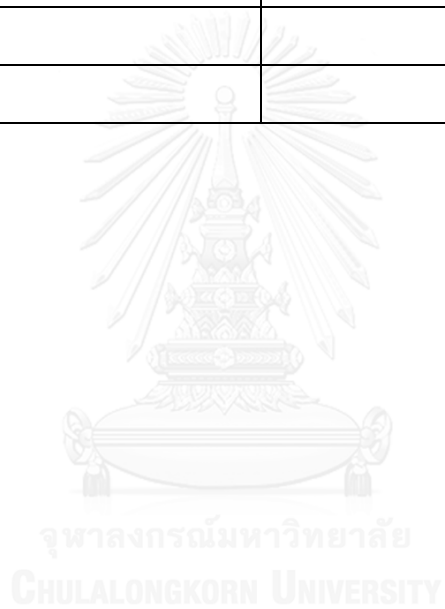


ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก
แบบบันทึกขอบเขตการยับยั้ง (Inhibition zone) ของเชื้อ

สายพันธุ์	แหล่งที่คัดแยก	ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางขอบเขตการยับยั้ง (มิลลิเมตร)



ภาคผนวก ข
แบบบันทึกข้อมูลค่าความเข้มข้นยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ

สายพันธุ์	ค่าความเข้มข้นยา TZD ต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (minimum inhibitory concentration: MIC)		
	ชุดที่ 1	ชุดที่ 2	ชุดที่ 3

ภาคผนวก ค
แบบบันทึกข้อมูลจำนวนเชื้อ

time	dilution	D1		D2		D3		D4		D5		D6		Control	
		a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
	0														
	-1														
	-2														
	-3														
	-4														
	-5														
	-6														
	-7														
	-8														
	-9														

ภาคผนวก ง

ใบรับรองโครงการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม (ภาษาไทย)



COE No. 019/2014

IRB No. 606/57

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
1873 ถนนพรหม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4455 ต่อ 14, 15

เอกสารรับรองการยกเว้นพิจารณาจริยธรรมโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดำเนินการให้การรับรองการยกเว้นพิจารณาจริยธรรมโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากล ได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP และ 45CFR 46.101(b)


ชื่อโครงการ : การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาที่โดโซลิต 10
เชื่อมต่อนักฝึกใจคอก็คือ ออเรียส ชนิดที่ต่อสถานะที่มีชีวิต


ผู้วิจัยหลัก : นายธนวิวัฒน์ ทุมมาภ

สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารรับรอง :

1. โครงการวิจัย ฉบับที่ 1.0 วันที่ 1 ธันวาคม 2557
2. โครงการวิจัยฉบับย่อ ฉบับที่ 1.0 วันที่ 1 ธันวาคม 2557
3. ประวัติผู้วิจัย ฉบับที่ 1.0 วันที่ 1 ธันวาคม 2557

ลงนาม 
(ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงระภา สืบหมั่นงาม)
ประธาน
คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

ลงนาม 
(รองศาสตราจารย์ดร.แพทย์หญิงอรอนงค์ กุระพิพัฒน์)
กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการปฏิบัติหน้าที่แทนเลขานุการ
คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

วันที่รับรองการยกเว้นพิจารณาจริยธรรม : 29 ธันวาคม 2557

- หมายเหตุ
1. ไม่ต้องส่งรายงานความก้าวหน้า
 2. ส่งรายงานปิดโครงการเมื่อสิ้นสุดการศึกษา

ภาคผนวก จ

ใบรับรองโครงการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม (ภาษาอังกฤษ)



COE No. 019/2014
IRB No. 606/57

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University
1873 Rama 4 Road, Patumwan, Bangkok 10330, Thailand, Tel 662-256-4455 ext 14, 15

Certificate of Exemption

The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, has exempted the following study which is to be carried out in compliance with the International guidelines for human research protection as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline, International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP) and 45CFR 46.101(b)

Study Title : PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC MODELING OF TEDIZOLID AGAINSTS METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Principal Investigator : Mr. Tanawat Nuanart

Study Center : Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University

Document Reviewed :

1. Protocol Version 1.0 Date December 1, 2014
2. Protocol synopsis Version 1.0 Date December 1, 2014
3. Principle Investigator's CV December 1, 2014

<p>Signature: </p> <p>(Emeritus Professor Tada Sueblinwong MD) Chairperson The Institutional Review Board</p>	<p>Signature: </p> <p>(Associate Professor Ananong Kulaputana MD, PhD) Member and Assistant Secretary, Acting Secretary The Institutional Review Board</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Date of Exemption : December 29, 2014

Note 1. No Continuing review required
2. Submit notification of final report when finish

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นายธนวัฒน์ หนูนารถ รหัสนิต 5676205933 เกิดเมื่อวันที่ 7 ตุลาคม พ.ศ. 2523 สำเร็จการศึกษาระดับมัธยมศึกษา จากโรงเรียนบูรณะรำลึก จังหวัดตรัง สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี เกษศาสตร์บัณฑิต สาขาวิชาบริหารเภสัชกิจ จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ในปี พ.ศ. 2546 สำเร็จการศึกษาระดับบริหารธุรกิจมหาบัณฑิต จากคณะพาณิชยศาสตร์และการบัญชี มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ในปี พ.ศ. 2552 และเข้าศึกษาต่อหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปี พ.ศ.2556 ปัจจุบันดำรงตำแหน่งเภสัชกรชำนาญการ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลปทุมธานี จังหวัดปทุมธานี

