

บทที่ 5

สรุปและอภิปรายผล

การวิเคราะห์หาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์โดยอาศัยกราฟการฆ่าเชื้อ ณ เวลาใด ๆ เพื่อประเมินฤทธิ์ของยาไทกิซัยคลินในการต้านเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม ศึกษาจากการนำตัวอย่างเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม ซึ่งคัดแยกได้จากผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลศิริราช มาทำการศึกษากากราฟการฆ่าเชื้อด้วยยาไทกิซัยคลินและนำข้อมูลที่ได้จากกราฟการฆ่าเชื้อมาวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม Scientist[®] สรุปผลการศึกษาเป็นข้อ ๆ ได้ดังนี้

1) ผลการคัดเลือกเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม ด้วยวิธี disc diffusion

พบว่า *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนมให้ผลทดสอบความไวเชื้อเป็น S (susceptible) ต่อยาไทกิซัยคลิน จำนวน 3 สายพันธุ์ ได้แก่ สายพันธุ์ KP No.1, CRKP Fox และ IF1526

2) ผลการหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (MIC)

เชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม สายพันธุ์ KP No.1, CRKP Fox และ IF1526 ให้ค่า MIC เท่ากับ 0.5, 0.5 และ 1 มก./มล. ตามลำดับ สอดคล้องกับการศึกษาของ Sader และคณะ^[5] โดยศึกษาความไวของเชื้อ *K. pneumoniae* ชนิด non-susceptible ต่อยาอิมีพิเนม พบว่า ค่า MIC ต่อยาไทกิซัยคลินมีค่าพิสัยเท่ากับ 0.12-4 มก./มล. และ สอดคล้องกับการศึกษาของ Pournaras และคณะ^[26] โดยศึกษาความไวของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ผลิตเอนไซม์คาร์บาพีนิเมส จำนวน 4 สายพันธุ์ พบว่า ค่า MIC ต่อยาไทกิซัยคลินมีค่าพิสัยเท่ากับ 0.12-2 มก./มล.

3) ผลการศึกษาหากราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา

ความเข้มข้นของยาไทกิซัยคลินที่ใช้ในการหากราฟการฆ่าเชื้อ มีค่าเท่ากับ 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 และ 64 มก./มล. ยาไทกิซัยคลินให้ฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (bacteriostatic) ที่ความเข้มข้นเท่ากับ 2 และ 4 มก./มล. และให้ฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (bactericidal) ที่ความเข้มข้นเท่ากับ 64 มก./มล.



4) ผลการวิเคราะห์หาอัตราคงที่ของการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียา (k_0)

แบบจำลองที่สร้างขึ้นจากรูปแบบสมการที่ 24 มีความเหมาะสมในการประเมินอัตราคงที่ของการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียา (k_0) ให้ค่า k_0 เท่ากับ 1.19 ชั่วโมง⁻¹ ค่าสถิติที่ได้จากแบบจำลอง คือ MSC เท่ากับ 9.87 และ r^2 เท่ากับ 0.99 แม้ว่ารูปกราฟที่สร้างขึ้นจากรูปแบบสมการที่ 21-23 และ 29-32 จะให้รูปกราฟที่สอดคล้องกับข้อมูลจริงได้ดีเช่นเดียวกับสมการที่ 24 แต่เมื่อพิจารณา ค่าสถิติที่วิเคราะห์ได้จากรูปแบบสมการที่ 24 ให้ค่า MSC และ r^2 สูงที่สุด และรูปแบบสมการแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์จากรูปแบบสมการที่ 24 มีความซับซ้อน น้อยกว่ารูปแบบสมการที่ 29 และ 32 ดังนั้น รูปแบบสมการที่ 24 จึงมีความเหมาะสมในการประเมิน อัตราคงที่ของการเจริญเติบโต ของเชื้อขณะที่ไม่มียา (k_0)

5) ผลการวิเคราะห์หาอัตราคงที่ของการฆ่าเชื้อสูงสุด (k_{max})

แบบจำลองที่สร้างขึ้นจากรูปแบบสมการที่ 5 มีความเหมาะสมในการประเมินอัตราคงที่ของการฆ่าเชื้อสูงสุด (k_{max}) ให้ค่า k_0 เท่ากับ 1.19 ชั่วโมง⁻¹ และ ค่า k_{max} เท่ากับ 1.98 ชั่วโมง⁻¹ ค่าสถิติที่ได้จากแบบจำลอง คือ MSC เท่ากับ 10.17 และ r^2 เท่ากับ 0.99 แม้ว่ารูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลอง จากรูปแบบสมการที่ 6-8 และ 13-16 จะให้รูปกราฟที่สอดคล้องกับข้อมูลจริงได้ดีเช่นเดียวกับสมการที่ 5 แต่เมื่อพิจารณาค่าสถิติที่วิเคราะห์ได้จากรูปแบบสมการที่ 5 ให้ค่า MSC และ r^2 สูงที่สุด และ รูปแบบสมการแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์จากรูปแบบสมการที่ 5 มีความซับซ้อนน้อยกว่ารูปแบบสมการที่ 13 ดังนั้น รูปแบบสมการที่ 5 จึงมีความเหมาะสมในการ ประเมินอัตราคงที่ของการฆ่าเชื้อสูงสุด (k_{max})

6) ผลการวิเคราะห์แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่สร้างขึ้นจากรูปแบบสมการที่ 5

$$\frac{dN}{dt} = \left[k_0 \left(1 - \frac{N}{N_{max}} \right) - \left(\frac{k_{max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot N \quad \text{รูปแบบสมการที่ 5}$$

มีความเหมาะสมในการประเมินฤทธิ์ยาโทกซิคคลินทุกความเข้มข้น เนื่องจากมีรูปกราฟที่สอดคล้องกับข้อมูล และให้ค่า MSC สูงที่สุด (0.96) โดยมีค่า k_0 เท่ากับ 1.25 ชั่วโมง⁻¹ ค่า k_{max} เท่ากับ 2.00 ชั่วโมง⁻¹ ค่า EC_{50} เท่ากับ 5.00 มก./มล. และ ค่า N_{max} เท่ากับ 40×10^{13} CFU/mL เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบกับ รูปแบบสมการที่ 1 (สมการพื้นฐาน) พบว่ามีการเพิ่มปัจจัยจำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด ($1 - N/N_{max}$) เข้าไปในสมการ ทำให้รูปกราฟมีความสอดคล้องกับข้อมูลดีขึ้น และให้ค่า MSC เพิ่มขึ้นด้วย แสดงให้เห็นว่าพื้นที่และอาหารเลี้ยงเชื้อที่จำกัดในหลอดทดลองมีผลต่อการเจริญเติบโตของเชื้อและการฆ่าเชื้อ เมื่อเปรียบเทียบกับรูปแบบสมการที่ 6-8 และ 13-16 ที่เพิ่มปัจจัยอัตราคงที่ระยะเพิ่มจำนวน ($1 - e^{-zt}$) และเพิ่ม hill factor (h) เข้าไปในสมการที่ 5 ตามลำดับ ไม่ได้ทำให้ได้รูปกราฟที่มีความสอดคล้องกับข้อมูลดีขึ้น และให้ค่า MSC เพิ่มขึ้น



ข้อเสนอแนะ

การวิจัยนี้ได้กราฟการฆ่าเชื้อของยาไทกิซัยคลินกับเวลาต่อเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม และได้สมการแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ที่ใช้อธิบายฤทธิ์การฆ่าเชื้อสายพันธุ์ IF1526 ซึ่งมีค่า MIC เท่ากับ 1 มคก./มล. อาจไม่สามารถนำมาใช้อธิบายฤทธิ์การฆ่าเชื้อสายพันธุ์ชนิดอื่นที่มีค่า MIC ไม่เท่ากับ 1 มคก./มล. จึงแนะนำให้มีการทำศึกษาเพิ่มในเชื้อสายพันธุ์ชนิดอื่นที่มีค่า MIC แตกต่างไป

