

SY3/1 UPDATE IN ANTIMICROBIAL AGENTS NEW COMING ANTIBACTERIALS IN THAILAND

Suwat Wimolwattanapun, M.D.

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital,
Mahidol University, Thailand.*

ในปี พ.ศ. 2544 ที่ผ่านมามียาต้านจุลชีพขนานใหม่ในกลุ่มต้านแบคทีเรียที่ออกฤทธิ์เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตในประเทศไทย กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข 3 รายการ ซึ่งมีแนวโน้มว่าจะได้รับอนุญาตให้จำหน่ายในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2545 ยาที่น่าสนใจมี 3 รายการ คือ

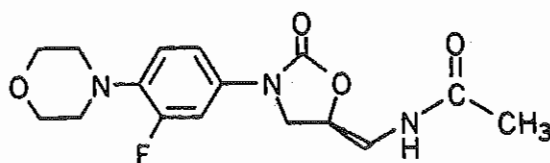
1. Linezolid (ZYVOX[®]) ของบริษัท Pharmacia
2. Quinupristin/dalfopristin (SYNERCID[®]) ของบริษัท Aventis Pharma
3. Telithromycin (Ketek[®]) ของบริษัท Aventis Pharma

ในที่นี้จะกล่าวถึงข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยาทั้ง 3 ขนาน โดยสังเขป

LINEZOLID

Linezolid เป็นยาขนานแรกของยาต้านจุลชีพกลุ่มใหม่ที่ไม่เคยมีใช้ในการแพทย์มาก่อน คือ กลุ่ม oxazolidinones

ยากลุ่มนี้ถูกสังเคราะห์ขึ้นโดยวิธีการทางเคมีและมีโครงสร้างเคมีแตกต่างไปจากยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นๆ ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างเคมีของ linezolid

ฤทธิ์ต้านจุลชีพ

Linezolid มีฤทธิ์เป็น bacteriostatic ต่อเชื้อในกลุ่ม enterococci และ staphylococci แต่มีฤทธิ์เป็น bacteri-cidal สำหรับเชื้อส่วนใหญ่ในกลุ่ม streptococci มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของเชื้อแบคทีเรียตั้งแต่ในขั้นต้นๆ (initial phase) โดยเข้าไปจับกับ binding site บน 23S ribosomal RNA ของ 50S ribosome subunit มีผลยับยั้งการสร้าง 70S ribosome-mRNA-fMet-tRNA initiation complex

ยานี้มีวงฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกเป็นหลัก เชื้อที่ไวต่อยา ได้แก่ staphylococci, streptococci, enterococci, เชื้อ gram-positive rods เช่น *Corynebacterium* spp. และ *Listeria monocytogenes*, gram-positive anaerobes เช่น *Cl. perfringens*, *Cl. difficile* และ peptostreptococcus spp.

เชื้อในกลุ่ม staphylococci ที่สำคัญ ที่ไวต่อยา ได้แก่ *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus* ซึ่งรวมถึงเชื้อในกลุ่ม methicillin-resistant และ glycopeptide-intermediate *S. aureus* (GISA) ด้วย

เชื้อ streptococci ที่สำคัญ ที่ไวต่อยา ได้แก่ *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. viridans* ซึ่งรวมถึงเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ดื้อต่อ penicillins ด้วย

ในกลุ่ม enterococci เชื้อที่สำคัญ ที่ไวต่อยา คือ *Enterococcus faecium* และ *E. faecalis* ซึ่งรวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อ vancomycin (VRE) ด้วย

สำหรับแบคทีเรียในกลุ่มแกรมลบส่วนใหญ่ โดยเฉพาะเชื้อในกลุ่ม enterobacteriaceae และ *Pseudomonas aeruginosa* ดื้อต่อยา ส่วนเชื้อ *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* และ *Legionella* spp. ไวต่อยาแต่ไม่ดื้อนัก

ยานี้มีค่า post-antibiotic effect สำหรับเชื้อ *S. aureus* 1.7-2.0 ชั่วโมง ใน in vitro model และ 3.6-3.9 ชั่วโมง ใน in vivo

เภสัชจลนศาสตร์

Linezolid ถูกดูดซึมในทางเดินอาหารได้ดีและรวดเร็ว มีค่า absolute oral bioavailability เกือบ 100% อาหารมีผลลดอัตราเร็วของการดูดซึมยาเล็กน้อย แต่ไม่มีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึม ให้ระดับยาสูงสุดในเลือดใน 1-2 ชั่วโมง โดยมีความเข้มข้นสูงสุดเป็น 14 mcg/mL เมื่อกินยาในขนาด 600 mg ครั้งเดียว และเป็น 20 mcg/mL ที่ steady state เมื่อกินยาในขนาดเดียวกัน ทุก 12 ชั่วโมง ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 31% กระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี และมีค่า volume of distribution ประมาณ 40-50 L

ยานี้ถูก oxidised ที่ morpholine ring ได้ inactive metabolites คือ aminoethoxyacetic acid metabolite และ hydroxyethyl glycine metabolite เมตาบอลิซึมของยาไม่ได้อาศัย cytochrome P450 system ยาส่วนใหญ่ คือ ประมาณ 80% ถูกขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งอยู่ในรูป

เต็มประมาณ 30% ส่วนน้อยถูกขับออกทางอุจจาระ Half-life ของยามีค่าประมาณ 4.5-5.5 ชั่วโมง

ประโยชน์ทางคลินิก

Linezolid ได้รับการศึกษายืนยันประสิทธิผลทางคลินิกในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อต่าง ๆ ที่ไวต่อยา เปรียบเทียบกับยาหลักสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อต่าง ๆ เช่น vancomycin, ceftriaxone, cefpodoxime proxetil, oxacillin, dicloxacillin, clarithromycin เป็นต้น มากพอสมควร และได้รับการอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนจำหน่ายแล้วในสหรัฐอเมริกาและสหราชอาณาจักร โดยมีข้อบ่งชี้สำหรับโรคต่าง ๆ ต่อไปนี้

1. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF) infections
2. Methicillin-resistant staphylococcus spp. (MRSS) infections
3. Nosocomial pneumonia ที่เกิดจากเชื้อ *S. aureus* ทั้งที่ไวและดื้อต่อ methicillin (methicillin-susceptible or methicillin-resistant *S. aureus*)
4. Community-acquired pneumonia ที่เกิดจากเชื้อ *S. pneumoniae* (penicillin-susceptible)
5. Skin and skin structure infections ที่เกิดจากเชื้อ streptococci, methicillin-susceptible และ methicillin-resistant *S. aureus* ทั้งชนิดที่เป็น uncomplicated และ complicated infections

ขนาดและวิธีใช้

- Linezolid มีในรูปสารละลายยาที่เจือจางไว้เรียบร้อยแล้วในภาชนะบรรจุเสร็จ สำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ และมีในรูปยาเม็ด และ powder for oral suspension สำหรับกิน
- ขนาดที่ใช้ คือ 600 mg ทุก 12 ชั่วโมง เท่ากันทั้งกินและฉีด สำหรับการรักษาติดเชื้อทั่วปวยณใน uncomplicated skin and skin structure infections ที่ไม่ได้เกิดจากเชื้อ methicillin-resistant *S. aureus* ที่อาจใช้ในขนาด 400 mg ทุก 12 ชั่วโมงได้ ระยะเวลาในการให้ยาโดยทั่วไป คือ 10-14 วัน ยกเว้นใน VREF infections ที่ควรให้นาน 14-28 วัน

ฤทธิ์แทรกแซงของยา

โดยทั่วไป linezolid จัดเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย ฤทธิ์แทรกแซงที่พบบ่อยตามลำดับคือ ท้องเดิน ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน นอนไม่หลับ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ท้องผูก ผื่นผิวหนัง มึนงง และ เป็นไข้

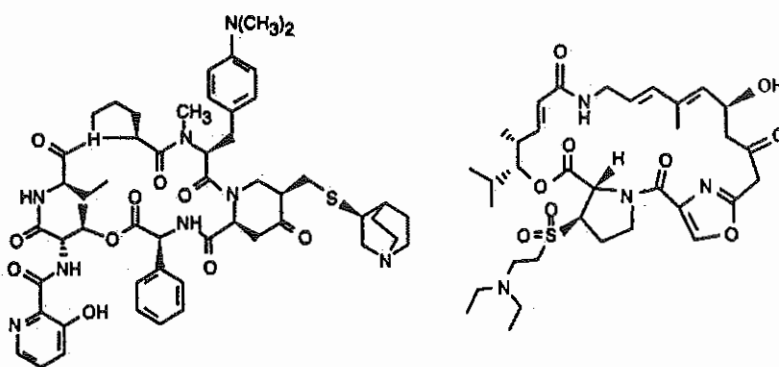
ข้อพึงระวังในการใช้ยา

เนื่องจากผลการศึกษาใน *in vitro* พบว่า linezolid มีฤทธิ์เป็น weak, nonselective monoamine oxidase inhibitor (MAOI) ดังนั้นจึงต้องระวังการเกิด interaction กับยาในกลุ่ม sympathomimetics เช่น pseudoephedrine และ phenylephrine และยาในกลุ่ม antidepressants โดยเฉพาะพวก serotonin reuptake inhibitors เช่น fluoxetine และควรหลีกเลี่ยงการกินอาหารที่มีปริมาณ tyramine สูงร่วมด้วย เพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงของการเกิดภาวะความดันเลือดสูง และภาวะ serotonin syndrome

ในผู้ป่วยที่ได้รับยานานกว่า 2 สัปดาห์ หรือในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ควรตรวจนับจำนวนเกล็ดเลือดเป็นระยะๆ เนื่องจากมีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะ thrombocytopenia ซึ่งขึ้นกับระยะเวลาของการให้ยาได้

QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN

Quinupristin/dalfopristin เป็น combination ของยาต้านจุลชีพในกลุ่ม streptogramins ซึ่งได้จากการนำยา pristinamycin ที่สังเคราะห์ขึ้นจากจุลชีพ *Streptomyces pristinaespiralis* มาสังเคราะห์ทางเคมีต่อสัดส่วนของ quinupristin และ dalfopristin ที่เหมาะสมที่สุดเพราะมีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อได้ดีที่สุด คือ 30:70 (w/w) ยาทั้งสองมีโครงสร้างเคมีดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 โครงสร้างเคมีของ quinupristin และ dalfopristin

ฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย

ทั้ง quinupristin และ dalfopristin ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรีย โดยมีตำแหน่งออกฤทธิ์อยู่ใน 50S ribosome เหมือนกัน แต่มีขั้นตอนการออกฤทธิ์ต่างกันเล็กน้อย

น้อย คือ dalbopristin ออกฤทธิ์ขัดขวางในขั้นตอนที่ aminoacyl-tRNA และ peptidyl-tRNA จะเข้าไปจับกับ ribosome ส่วน quinupristin ขัดขวางในขั้นตอนการเชื่อมต่อของ peptide side chain Combination ของยาทั้งสองทำให้ฤทธิ์ต้านจุลชีพของยาแรงขึ้นกว่าการใช้ยาแต่ละขนานตามลำพังได้ถึง 16 เท่า และทำให้มีผลเป็น bactericidal กับเชื้อหลายชนิดที่ไวต่อยา เช่น *S. aureus*, *S. epidermidis*, และ streptococci อย่างไรก็ดี ยานี้ยังคงมีฤทธิ์เป็นเพียง bacteriostatic สำหรับเชื้อบางชนิด เช่น *E. faecium*

วงฤทธิ์ของยาครอบคลุมเชื้อแกรมบวกเป็นหลัก ได้แก่ เชื้อ staphylococci ทั้งหมด ซึ่งรวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อ methicillin (methicillin-resistant staphylococcus spp.), เชื้อ streptococci เช่น *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* ซึ่งรวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อ penicillins และ erythromycin, เชื้อ *E. faecium* ซึ่งรวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อ glycopeptide, *Listeria monocytogenes* เป็นต้น อย่างไรก็ดี เชื้อแกรมบวกบางชนิดก็ไวต่อยา เช่น *E. faecalis*, *E. avium*, *S. bovis* เป็นต้น

สำหรับแบคทีเรียแกรมลบ เชื้อในกลุ่ม enterobacteriaceae, acinetobacter spp., non-fermenting bacilli และ anaerobic gram-negative bacteria ทั้งหมด ไวต่อยา แต่ก็มีแบคทีเรียแกรมลบบางชนิดที่ไวต่อยา เช่น *L. pneumophila*, *Legionella* spp., *M. catarrhalis*, *N. gonorrhea* และ *N. meningitidis* เป็นต้น สำหรับเชื้อ *H. influenzae* ไวต่อยาไม่ดื้อหรือไวต่อยา

Quinupristin/dalbopristin ยังได้ผลต่อเชื้อพวก atypical intracellular organisms ที่สำคัญทางคลินิก ได้แก่ เชื้อ *C. pneumoniae* และ *M. pneumoniae* แต่ฤทธิ์ต่อเชื้อทั้งสองอ่อนกว่าฤทธิ์ของ erythromycin ประมาณ 4 เท่า

ยานี้มี post-antibiotic effect ต่อเชื้อที่ไวต่อยา อยู่ในช่วง 4-10 ชั่วโมง ขึ้นกับชนิดของเชื้อ ขนาดยาที่ใช้ และรูปแบบของการทดลอง

เภสัชจลนศาสตร์

ยามีเฉพาะในรูปแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ เมื่อบริหารยาในขนาด 7.5 mg/kg ทุก 8 ชั่วโมง ได้ค่า peak serum concentration ที่ steady state ของ quinupristin 3 mcg/mL และของ dalbopristin 7 mcg/mL ยานี้มีการกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ดี ยกเว้นในระบบประสาทกลางที่ยาเข้าไปได้น้อย ค่า volume of distribution ของ quinupristin เท่ากับ 0.87 L/kg และของ dalbopristin เท่ากับ 0.71 L/kg ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 55-78% สำหรับ quinupristin และประมาณ 11-26% สำหรับ dalbopristin

ยาส่วนใหญ่ถูก metabolised ที่ตับ โดยที่ quinupristin ถูก metabolised โดยวิธี conjugation ได้ metabolites 2 ตัว คือ glutathione conjugate กับ cysteine conjugate ส่วน dalbopristin ถูก metabolised โดย hydrolysis ได้เป็น pristinamycin IIA เมตาบอลิซึมเหล่านี้เกิดขึ้นโดย non-enzymatic reactions ไม่ได้อาศัยเอนไซม์ cytochrome P450

Metabolites ต่างๆ เหล่านี้ ยังมีฤทธิ์ต้านจุลชีพซึ่งสามารถเสริมฤทธิ์ของ parent compounds ได้ด้วย

ยาและ metabolites ของยาส่วนใหญ่ถูกขับออกมาทางน้ำดี แล้วถูกขับออกจากร่างกายทางอุจจาระ (ประมาณ 75-80%) ที่เหลือถูกขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งประมาณ 35% ของ quinupristin อยู่ในรูปที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง

Quinupristin มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 0.85 ชั่วโมง ส่วน dalfopristin มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 0.7 ชั่วโมง แต่ถ้ารวม active metabolites ด้วย จะมีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้นเป็นประมาณ 3 ชั่วโมง และ 1 ชั่วโมง ตามลำดับ

ประโยชน์ทางคลินิก

ยานี้ได้รับการรับรองและขึ้นทะเบียนยาในสหรัฐอเมริกาและยุโรปแล้ว ข้อบ่งใช้ที่เหมาะสมสำหรับยานี้คือโรคติดเชื้อรุนแรงที่เกิดจากเชื้อกรัมบวกที่ดื้อต่อยาส่วนใหญ่ (multiple drug-resistant gram-positive bacteria) เช่น vancomycin-resistant *E. faecium* (VREF) infections, methicillin-resistant staphylococcal infections และ nosocomial pneumonia ที่เกิดจากเชื้อกรัมบวกที่ดื้อต่อยาอื่นรวมทั้ง *S. pneumoniae* ที่ดื้อต่อทั้ง penicillins และ erythromycin

ขนาดและวิธีใช้

ยามีในรูป powder for injection ซึ่งสารละลายที่ใช้สำหรับการละลายยา ให้ใช้ 5% D/W หรือ sterile water for injection ส่วนการเจือจางยา ให้ใช้ ได้เฉพาะ 5% D/W ห้ามใช้ saline solution เพราะจะเกิด drug incompatibility ขึ้นได้ ปริมาตรของสารละลายที่ใช้ไม่ควรน้อยกว่า 250 mL และความเข้มข้นของยาไม่ควรเกิน 2 mg/mL

ขนาดยาที่ใช้โดยทั่วไป คือ 7.5 mg/kg หยดเข้าหลอดเลือดดำให้หมดภายในเวลาไม่น้อยกว่า 60 นาที ให้ทุก 8 ชั่วโมง สำหรับ VREF infections และทุก 12 ชั่วโมง สำหรับการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้ออื่นๆ ที่ไวต่อยา

ฤทธิ์แทรกแซงของยา

Local venous reactions ของหลอดเลือดดำตำแหน่งที่หย่า เป็นฤทธิ์แทรกแซงที่พบได้บ่อย ทำให้เกิดอาการ ปวด บวม แสบร้อนและการอักเสบของหลอดเลือดดำ (thrombophlebitis) ฤทธิ์แทรกแซงนี้สามารถหลีกเลี่ยงหรือลดลงได้หาก Infuse ยาเข้าทาง central venous line แทน peripheral vein และ flush infusion line ด้วย 5% D/W หลังบริหารยาหมดแล้ว

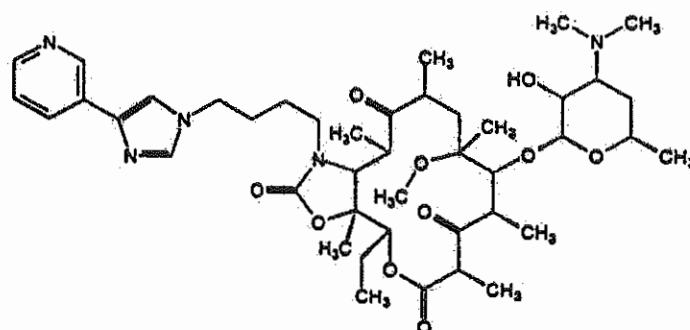
ฤทธิ์แทรกแซงอื่นๆ ที่พบได้ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ผื่นผิวหนัง คัน ปวดศีรษะ ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ และความผิดปกติของการทำงานของตับเป็นต้น สำหรับอาการปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ ที่เกิดจากยา เข้าใจว่าอาจเกิดจากการสะสมของ metabolites ในข้อและกล้ามเนื้อ ซึ่งอาจแก้ไขหรือบรรเทาได้โดยลดความถี่ของการหย่า จากทุก 8 ชั่วโมง เป็นทุก 12 ชั่วโมง

ข้อพึงระวังในการใช้ยา

Quinupristin/dalfopristin มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) การให้ยาอื่นที่ถูก metabolised โดยเอนไซม์นี้ร่วมด้วย จึงต้องระมัดระวังการเกิดพิษจากยาและปรับขนาดยาให้เหมาะสม ตัวอย่างยาที่อาจเกิด interaction กับ quinupristin/dalfopristin ได้แก่ terfenadine, astemizole, indinavir, ritonavir, nevirapine, cyclosporine, midazolam, diazepam, carbamazepine, calcium channel blockers เช่น nifedipine, ยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors เช่น lovastatin, cisapride, corticosteroids, lidocaine, quinidine, disopyramide เป็นต้น

TELITHROMYCIN

Telithromycin เป็นยาใหม่ในกลุ่ม macrolides มีโครงสร้างเคมีเป็น macrocyclic lactone ring ที่มีสมาชิกในวงแหวนอยู่ 14 ตัว (14-membered ring) เช่นเดียวกับ erythromycin ยานี้ อาจเรียกเป็นยาในกลุ่ม ketolides เนื่องจากมี 3-keto group แทนที่ L-cladinose moiety บนตำแหน่งที่ 3 ของโมเลกุล นอกจากนี้ยังมี methoxy group แทนที่ hydroxyl group ของ erythromycin ที่ตำแหน่งที่ 6 และมี carbamate side chain ที่ C-atom ตำแหน่งที่ 11 และ 12 ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 โครงสร้างเคมีของ telithromycin

ฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย

ยานี้มีฤทธิ์และกลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับยาอื่นๆ ในกลุ่ม macrolides มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรีย โดยมีตำแหน่งออกฤทธิ์อยู่ที่ 50S ribosome แต่สามารถจับกับ ribosome ได้แน่นกว่า erythromycin และ clarithromycin เป็น 10 และ 6 เท่า

ตามลำดับและมีฤทธิ์เป็น bactericidal สำหรับเชื้อหลายชนิด เช่น *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae* และ *C. pneumoniae*

วงฤทธิ์ของยาครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกพวก streptococci เช่น *S. pyogenes* และ *S. pneumoniae* รวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อ penicillins และ erythromycin ด้วย, staphylococci เช่น *S. aureus* ที่ไวต่อ methicillin สำหรับเชื้อพวก methicillin-resistant staphylococci ส่วนใหญ่ดื้อต่อยา ฤทธิ์ต้านเชื้อแกรมบวกเหล่านี้ส่วนใหญ่แรงกว่า erythromycin และ azithromycin

สำหรับเชื้อแกรมลบ เชื้อที่ไวต่อยา ได้แก่ *H. influenzae* ซึ่งมีฤทธิ์ใกล้เคียงกับ azithromycin แต่ถ้านี้ดื้อต่อ cefuroxime แล้ว ก็มักจะดื้อต่อ telithromycin ด้วย เชื้อแกรมลบอื่นที่ไวต่อยาที่สำคัญ คือ *Moraxella catarrhalis* ซึ่งมีฤทธิ์ใกล้เคียงกับ azithromycin, clarithromycin และ levofloxacin

นอกจากนี้ เชื้อในกลุ่ม atypical microorganisms ส่วนใหญ่ก็ไวต่อยานี้ ได้แก่ mycoplasma ทั้งหลาย (ยกเว้น *M. hominis*), *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* เป็นต้น

ยานี้มี post-antibiotic effects ที่ถือว่ามีความสำคัญทางคลินิกสำหรับเชื้อส่วนใหญ่ที่ไวต่อยามีค่าอยู่ในช่วงระหว่าง 0.8-7 ชั่วโมง เมื่อใช้ยาในระดับความเข้มข้นเป็น 4 เท่าของค่า MIC (minimal inhibitory concentration)

เภสัชจลนศาสตร์

ยาถูกดูดซึมในทางเดินอาหาร มีค่า oral bioavailability ประมาณ 57% อาหารไม่มีผลขัดขวางการดูดซึมยาในภาวะ steady state เมื่อกินยาในขนาด 800 mg วันละครั้ง ระดับยาในเลือดขึ้นถึงระดับสูงสุด คือ 1.84-2.27 mg/L ใน 1-2 ชั่วโมง ยากระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อของทางเดินหายใจได้ดี ให้ระดับในทอนซิลเป็น 3-13 เท่า ใน bronchopulmonary epithelial lining fluid เป็น 4.8-14.4 เท่า ใน bronchial mucosa เป็น 2.1-12.1 เท่า และใน alveolar macrophage เป็น 37.2-2,159.6 เท่า ของระดับในพลาสมา ในเซลล์เยื่อหุ้มชั้นกลาง โปร่งโซนัส น้ำลาย ยา ก็เข้าไปได้ดี ยานี้แทรกซึมเข้าภายในเซลล์เม็ดเลือดขาวได้มากโดยเฉพาะใน polymorphonuclear neutrophil ซึ่งอาจมีระดับยาสูงกว่าในพลาสมาได้ถึง 300 เท่า

ประมาณ 70% ของยาถูก metabolised ในร่างกาย โดย 33% ถูก metabolised ก่อนเข้าสู่กระแสเลือด (presystemic) เอนไซม์หลักที่ใช้ในการ metabolise ยาที่สำคัญ คือ CYP3A4 การใช้ยาอื่นที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์นี้ร่วมด้วย เช่น ketoconazole, itraconazole จึงมีผลเพิ่มระดับยา telithromycin ในเลือดได้

ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางอุจจาระ ส่วนน้อยขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งประมาณ 13% อยู่ในรูปเดิม การกำจัดยาเกิดในลักษณะเป็น biphasic มีค่า initial half-life ประมาณ 2 ชั่วโมง และ terminal half-life ประมาณ 11-13 ชั่วโมง เมื่อให้ยาแบบ single dose เมื่อให้ยาแบบ multiple dose ค่า terminal half-life จะเป็น 9.81 ชั่วโมง ที่ steady state

ประโยชน์ทางคลินิก

จากการศึกษาทางคลินิก พบว่ายานี้รักษาโรคติดเชื้อของทางเดินหายใจต่าง ๆ ได้ผลดีมาก กว่า 70% เมื่อเทียบกับยามาตรฐานอื่นๆ ในการรักษา เช่น amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, cefuroxime, clarithromycin เป็นต้น ก็พบว่าให้ผลในการรักษาที่ทัดเทียมกัน

ยานี้ได้รับการยอมรับและอนุมัติให้ใช้ในการรักษา community-acquired respiratory tract infections ในบางประเทศในยุโรปแล้ว แต่ยังไม่ได้รับการอนุมัติให้จำหน่ายในสหรัฐอเมริกา ข้อบ่งใช้ของยานี้ ได้แก่

1. Mildly to moderately severe community-acquired pneumonia
2. Acute exacerbation of chronic bronchitis
3. Acute sinusitis
4. Tonsillitis/pharyngitis ที่เกิดจากเชื้อ group A beta-hemolytic streptococci ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม betalactams ได้

ขนาดและวิธีใช้

ยามีในรูปแบบ oral tablet เม็ดละ 400 mg ขนาดที่แนะนำให้ใช้คือ 800 mg (2 เม็ด) กินวันละ 1 ครั้ง ติดต่อกันนาน 5 วัน สำหรับ tonsillitis, pharyngitis, acute sinusitis และ acute exacerbation of chronic bronchitis และนาน 7-10 วัน สำหรับ community-acquired pneumonia

ฤทธิ์แทรกแซงของยา

ฤทธิ์แทรกแซงที่พบบ่อยที่สุด คือ ท้องเดิน ซึ่งพบบ่อยกว่ายาอื่นที่ใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบ แต่มักมีอาการไม่รุนแรง ฤทธิ์แทรกแซงที่พบบ่อยรองลงมาตามลำดับ คือ คลื่นไส้ มีนงง และอาเจียน นอกจากนี้อาจทำให้เกิด dyspepsia, ความรู้สึกในการรับรสผิดปกติ และความผิดปกติของการทำงานของตับ เป็นต้น ยังไม่มีรายงานว่ายานี้ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจ หรือทำให้เกิดความผิดปกติของ QT interval

ข้อพึงระวังในการใช้ยา

Telithromycin มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ได้เช่นเดียวกับ erythromycin การใช้ยานี้ร่วมกับยาอื่นที่ถูก metabolised ด้วยเอนไซม์นี้ เช่น cisapride, simvastatin, midazolam เป็นต้น จึงต้องระวังการเกิดพิษและปรับขนาดยาให้เหมาะสม

RECENTLY APPROVED ANTIMICROBIALS IN THAILAND

นอกจากยา 3 ชนิดที่กล่าวข้างต้น ในช่วง 1-2 ปีก่อนหน้านี้ ยังมียาใหม่อีกกลุ่มหนึ่งที่ น่าสนใจ และเพิ่งได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อไม่นานมานี้ ยาดังกล่าวได้แก่ กลุ่ม fourth generation quinolones ซึ่งที่สำคัญคือพวก 8-methoxyquinolones ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้ แก่ moxifloxacin และ gatifloxacin

ยาในกลุ่มนี้โดยเฉพาะ moxifloxacin มีวงฤทธิ์ต้านจุลชีพครอบคลุมเชื้อบางชนิดที่ยาใน กลุ่ม fluoroquinolones รุ่นก่อน ๆ ใช้ไม่ได้ผล คือ ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม streptococci เช่น *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* และเชื้อในกลุ่ม anaerobes บางชนิดได้ด้วย เมื่อผนวกกับวง ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียกรัมลบต่าง ๆ และเชื้อในกลุ่ม atypical microorganisms เช่น mycoplasma, chlamydia ที่ยาในกลุ่ม fluoroquinolones ทั้งหลายได้ผลดีอยู่แล้ว จึงทำให้ยาในกลุ่ม 8-methoxyquinolones มีข้อบ่งใช้ทางคลินิกพิเศษเพิ่มขึ้นมา คือนำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อในทางเดิน หายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่างได้ด้วย

สำหรับข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยา moxifloxacin นี้ผู้เขียนได้เคยรวบรวมไว้แล้วในวาร สารเภสัชวิทยา ฉบับเดือนมกราคม-เมษายน 2544

เอกสารอ้างอิง

1. American Society of Health-System Pharmacists. Linezolid. AHFS Drug Information 2001. Maryland : American Society of Health-System Pharmacists Inc.; 2001 : 835-7.
2. American Society of Health-System Pharmacists. Quinupristin and dalfopristin. AHFS Drug Information 2001. Maryland : American Society of Health-System Pharmacists Inc.; 2001 : 468-9.
3. Aventis Pharma. Quinupristin-dalfopristin scientific monograph. Adis International, 2000.
4. Balfour JAB, Figgitt DP. Telithromycin. Drug 2001, 61 : 815-29.
5. Carbon C. Ketolides : An innovative solution to an evolving world of respiratory pathogens. Clin Microbiol Infect 2001, 7 (suppl. 3) : 1-38.
6. Chambers HF. Linezolid. In : Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York : McGraw Hill, 2001 : pp.1260-1.
7. Chambers HF. Quinupristin and dalfopristin. In : Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York : McGraw Hill, 2001 : pp. 1258-60.
8. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinones antibiotics. Lancet 2001, 358 : 1975-82.
9. Perry CM, Jarvir B. Linezolid; A review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs 2001, 61:525-51.
10. Wimolwattanapun S. Moxifloxacin: A new fluoroquinolone for respiratory tract infections. Thai J Pharmacol 2001,23:49-60.