

ยาในกลุ่มควิโนโลน

สมศักดิ์ โล่ห์เลขา

หน่วยโรคติดเชื้อ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ยาในกลุ่มควิโนโลน เป็นยาต้านจุลชีพซึ่งแตกต่างกับยาที่ใช้กันทั่วไป เพราะยาในกลุ่มนี้ได้จากการสังเคราะห์ขึ้น ไม่ได้แยกมาจากเชื้อราเหมือนยาด้านจุลชีพอื่น ๆ ยาตัวแรกในกลุ่มนี้ก็คือ nalidixic acid ซึ่งออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมลบมากกว่ากรัมบวก ไม่มีผลต่อเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ในระยะต่อมาพบว่ายานี้มีประโยชน์ในการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและโรคท้องร่วงจากเชื้อซัลโมเนลลา ในหลอดทดลองพบเชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยานี้ได้ง่าย จึงไม่เป็นที่นิยมมากนัก หลังจากที่มี nalidixic acid ออกมาแล้ว ก็ได้มีการดัดแปลงสูตรโครงสร้างเรื่อยมาทำให้ประสิทธิภาพของยาดีขึ้นเนื่องจากมีความรู้เรื่องโครงสร้างของยาและการออกฤทธิ์มากขึ้น

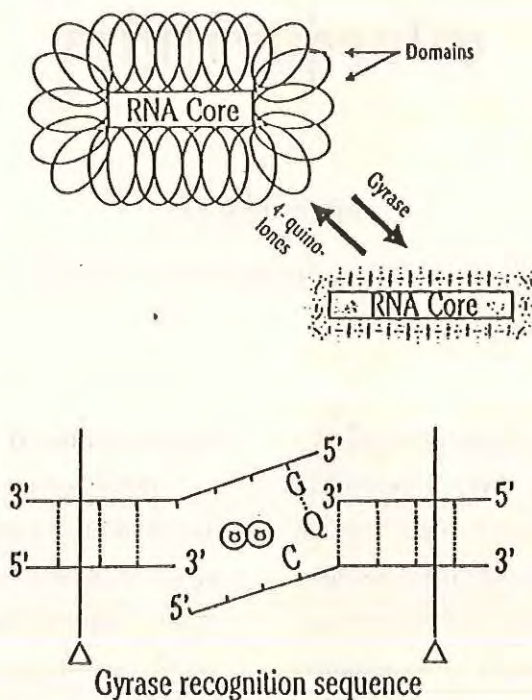
กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่มควิโนโลนออกฤทธิ์โดยยับยั้ง DNA gyrase ซึ่งมีความสำคัญในการแบ่งตัวของแบคทีเรียตามปกติแบคทีเรียมีโครโมโซมเดี่ยว ต่างจาก คนซึ่งมี 46 โครโมโซม โครโมโซมของแบคทีเรียประกอบด้วย double stranded DNA ยาวประมาณ 1,300 ไมครอน ซึ่งจะต้องบรรจุลงไปในแบคทีเรียซึ่งมีขนาดเพียง 1×2 ไมครอน เพราะฉะนั้นโครโมโซมจะต้องพับเป็นวง ๆ (domain) ประมาณ 65 วง ยึดอยู่บนแกน RNA แต่ละวงยาวประมาณ 20 ไมครอน ซึ่งแต่ละวงจะต้องพับต่อไปอีกประมาณ 400 พับเพื่อให้ DNA บรรจุลงในตัวแบคทีเรียได้ การที่โครโมโซมจะพับเพื่อให้ลดขนาดลงได้นั้นต้องอาศัย DNA gyrase (หรือ

Topoisomerase II)

DNA gyrase ของแบคทีเรียเช่น *E. coli* ประกอบด้วย 4 subunits มี 2 แอลฟาโมโนเมอร์ ขนาด 105,000 ดาลตัน และ 2 เบต้าโมโนเมอร์ ขนาด 95,000 ดาลตัน ยาควิโนโลนออกฤทธิ์ที่แอลฟาโมโนเมอร์ ขณะที่ novobiocin ออกฤทธิ์ที่เบต้าโมโนเมอร์ โครโมโซมของแบคทีเรียประกอบด้วย DNA ประมาณร้อยละ 70 RNA ประมาณร้อยละ 20 และโปรตีนร้อยละ 10 แต่ของคนนั้นประกอบด้วย DNA และ histone อย่างละเท่า ๆ กัน ในคนมีเยื่อหุ้มนิวเคลียส แต่แบคทีเรียไม่มี การที่ DNA gyrase ทำให้โครโมโซมของแบคทีเรียพับหดได้โดยในระยะแรกส่วนแอลฟาจะตัด double stranded DNA เป็นท่อน ๆ สลับข้างทุก 4 คู่ของเบส (รูปที่ 1) จากนั้นส่วนเบต้าของ DNA gyrase จะทำให้ DNA บิดพับ โดยอาศัยพลังงานจาก ATP hydrolysis เมื่อบิดพับแล้วส่วนแอลฟาของ DNA gyrase ก็จะไปเชื่อม DNA ที่ถูกตัดออกตอนแรกเข้าที่เดิม ยาควิโนโลนจะออกฤทธิ์ยับยั้งการเชื่อมปิดของ DNA DNA ที่เปิดอยู่นั้นจะกระตุ้นให้มี exonuclease มาทำลาย DNA ทำให้แบคทีเรียตาย

ถ้าเราเพิ่มระดับของยาควิโนโลนจะพบว่ายาจะเปลี่ยนจากยับยั้งการเจริญของเชื้อกลายเป็นฆ่าเชื้อได้ แต่ถ้าเราเพิ่มระดับของยาต่อไปอีกจะพบว่าเชื้อแบคทีเรียจะถูกยับยั้งแต่ไม่ตายทั้งหมด กลายเป็น bacteristatic เนื่องจากระดับยาที่สูงขึ้นจะไปยับยั้งการสร้าง RNA ทำให้ฤทธิ์ของยาลดลง ยาไรแฟม

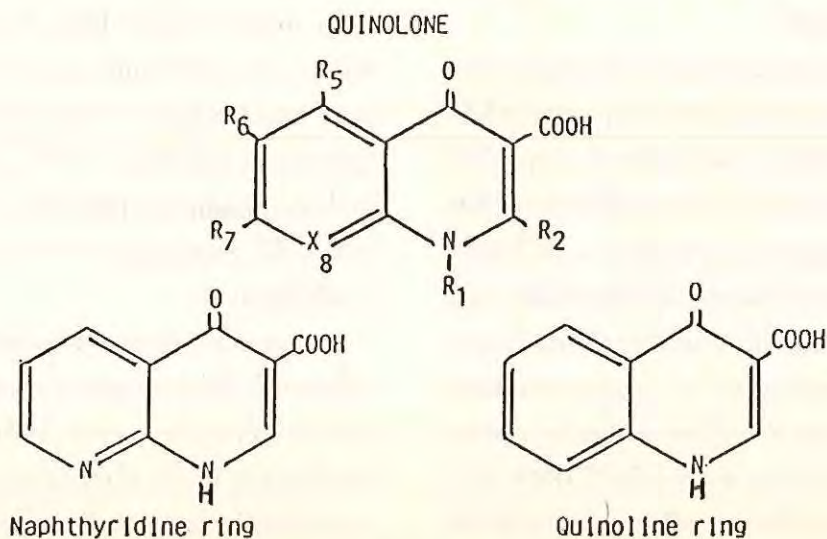


รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาควิโนโลน

พิซิน ซึ่งออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้าง RNA และยาคลอแรมเฟนิคอลซึ่งออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้างโปรตีน ถ้าให้ร่วมกับยาในกลุ่มควิโนโลน จะทำให้ฤทธิ์ของยาควิโนโลนน้อยลง

สูตรโครงสร้างและการออกฤทธิ์

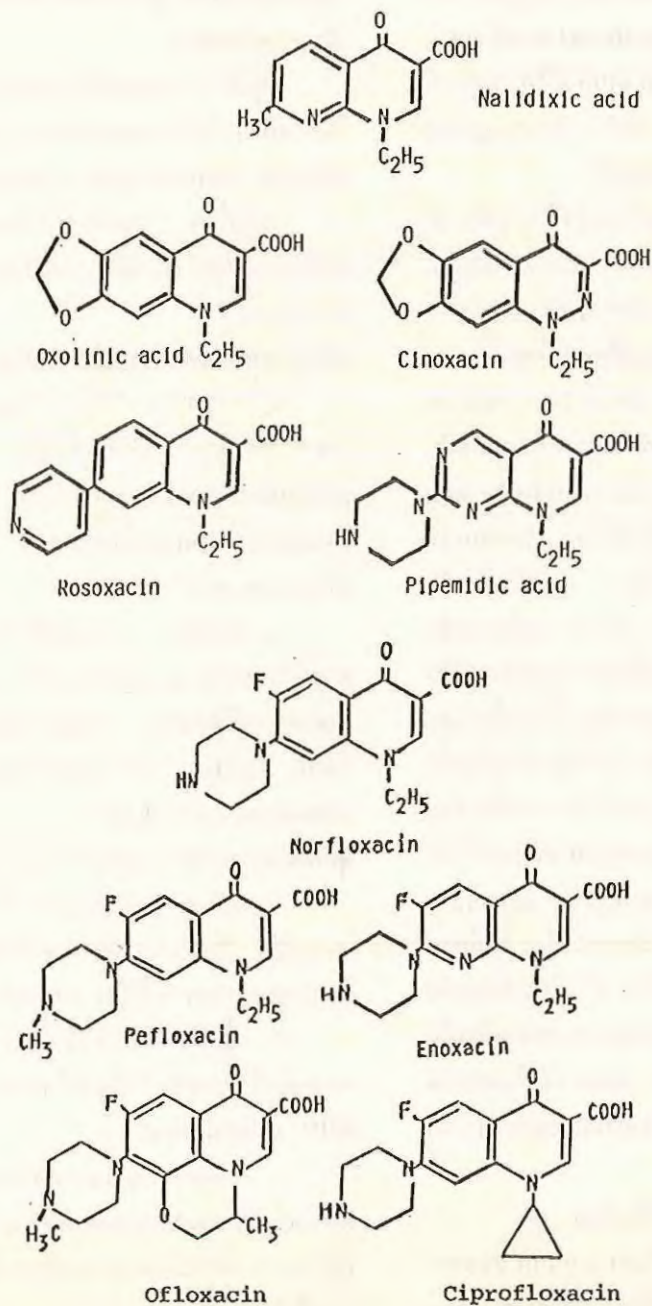
ยาในกลุ่มควิโนโลนออกฤทธิ์โดยการยับยั้งแอลฟาโมโนเมอร์ของ DNA gyrase ทำให้โครโมโซมของแบคทีเรียขาดเล็กลงไม่ได้ สูตรโครงสร้างของยาในกลุ่มนี้แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างหลักของยาที่ขัดขวางการทำงานของ DNA gyrase

ถ้าตำแหน่งที่ X8 เป็น N จะเป็น naphthyridine ring แต่ถ้าตำแหน่งนั้นเป็น CH ก็จะเป็น quinoline ring ยาตั้งเดิมที่เป็นสารพวก naphthyridine ได้แก่ nalidixic acid ส่วนยาตั้งเดิมของสารพวก quinoline คือ oxolinic acid ข้อแตกต่าง

ของ 2 กลุ่มนี้ก็คือ ยาพวก naphthyridine มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ดีกว่า แต่ฤทธิ์ต่อแบคทีเรียด้อยกว่ายาพวก quinoline สูตรโครงสร้างของยาในกลุ่มควิโนโลนแสดงไว้ในรูปที่ 3



รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างของยาในกลุ่มควิโนโลน

ที่ตำแหน่ง 1 นั้น ยาทุกตัวมักจะมีคาร์บอน 2 อะตอม ส่วนใหญ่เป็น ethyl group ยกเว้น ciprofloxacin ซึ่งมีคาร์บอน 3 อะตอมแต่เรียงเป็นวง ณ ตำแหน่ง 2 ได้มีผู้เปลี่ยนจากคาร์บอนเป็นไนโตรเจน เช่นในยา cinoxacin ทำให้การดูดซึมดีขึ้นแต่ฤทธิ์ต่อแบคทีเรียลดลง ตำแหน่งที่ 3 และ 4 เป็นตำแหน่งที่สำคัญ โดยตำแหน่งที่ 3 มี carboxyl ส่วนตำแหน่งที่ 4 มี ketone group อยู่ ยาทุกตัวมีโครงสร้างนี้เหมือนกันหมดเพราะเป็นที่เกาะกับ DNA gyrase ดังนั้นจึงไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้

ได้มีผู้พยายามดัดแปลงตำแหน่งที่ 5 แต่ไม่ทำให้คุณสมบัติดีขึ้นจึงมักกลไ่ว่ายงเดิม การเติม fluorine ลงในตำแหน่งที่ 6 ทำให้ฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้นอย่างมาก ยาออกฤทธิ์กว้างขวางขึ้นและมีฤทธิ์ต่อ *Pseudomonas aeruginosa* ด้วย การใช้ chlorine, bromine หรือ iodine แทนไม่ช่วยทำให้ฤทธิ์ของยาดีขึ้นเหมือนการเติม fluorine เนื่องจากรัศมีอะตอมของ fluorine มีขนาดใกล้เคียงกับ hydrogen มากได้มีการทดลองเปลี่ยนแปลงตำแหน่งที่ 7 เช่นเติม aromatic side chain เข้าไป ตัวอย่างเช่น rosoxacin ทำให้มีอาการข้างเคียงทางสมองมาก ต่อมาผู้พบว่า การเติม piperazine ring ซึ่งมีไนโตรเจน 2 อะตอมเข้าไปจะได้ผลดีที่สุด ทำให้ยาผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียได้ดี โดยไม่ทำให้มีอาการข้างเคียงสูงขึ้น นอกจากนี้ยังมีผู้เติม methyl (CH_3) เข้าไปที่ piperazine ring ทำให้มีคุณสมบัติเป็น lipophilic มากขึ้น ละลายในไขมันดีขึ้น ตำแหน่งที่ 8 ได้มีการทดลองโดยเติม fluorine เข้าไป ทำให้ฤทธิ์ต่อกรัมบวกและแอนแอโรบสูงขึ้น เช่นใน CI-934 หรือเติมออกซิเจนโดยเติม oxazine ring เข้าไปเช่นใน ofloxacin ทำให้ฤทธิ์ต่อกรัมบวกและแอนแอโรบดีขึ้น

การแบ่งชนิดของยาในกลุ่มควิโนโลน

การแบ่งตามคุณสมบัติทางชีววิทยา อาศัยฤทธิ์ของยาต่อเชื้อแบคทีเรียและการเปลี่ยนแปลงในร่างกายมนุษย์ อาจแบ่งได้เป็น 4 กลุ่ม คือ

กลุ่มที่ 1 : ออกฤทธิ์ต่อเชื้อ Enterobacteriaceae อย่างเดียว และถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายได้แก่ nalidixic acid, oxolinic acid, pipemidic acid, flumequine, cinoxacin

กลุ่มที่ 2 : ออกฤทธิ์เฉพาะเชื้อ Enterobacteriaceae แต่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย ยังไม่มีตัวอย่างในกลุ่มนี้

กลุ่มที่ 3 : ออกฤทธิ์กว้างขวางและถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย ได้แก่ rosoxacin, pefloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, amifloxacin, enoxacin

กลุ่มที่ 4 : ออกฤทธิ์กว้างขวาง และไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายหรือเปลี่ยนแปลงน้อยมากได้แก่ ofloxacin

แบ่งตามฤทธิ์ของยาและโครงสร้าง

1. ยารุ่นเก่า : ได้แก่ยารุ่นแรก ๆ ซึ่งมีฤทธิ์ต่อเชื้อกรัมลบ ไม่มีผลต่อเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และกรัมบวก ได้แก่ nalidixic acid, rosoxacin, pipemidic acid, oxolinic acid, piromidic acid

2. ยารุ่นใหม่ : ออกฤทธิ์กว้างขวางมีฤทธิ์ต่อ *Pseudomonas aeruginosa* ด้วย นอกจากนี้ทุกตัวมี fluorine อยู่ที่ตำแหน่ง 6 จัดอยู่ในกลุ่ม fluoroquinolone ได้แก่ norfloxacin, pefloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin

จุดเด่นของยาในกลุ่มฟลูโอโรควิโนโลน

1. ระดับยาที่ยับยั้งและฆ่าเชื้อแบคทีเรียอยู่ในเกณฑ์ต่ำ ซึ่งระดับยาในร่างกายสามารถขึ้นถึงได้โดยง่าย ยาออกฤทธิ์เป็น bactericidal

2. เชื้อส่วนใหญ่ไม่มี inoculum effect การเพิ่มจำนวนเชื้อไม่ได้ทำให้ระดับ MIC หรือ MBC เปลี่ยนแปลงมาก

3. มี postantibiotic effect ต่อเชื้อ Staphylococci, Enterobacteriaceae และ *Pseudomonas* อยู่ได้นาน เมื่อระดับยาลดลงแล้วฤทธิ์ของยายังมีอยู่ไม่หมดไปทันที

4. ไม่มีการดื้อยาโดย plasmid

5. ไม่เปลี่ยนแปลงเชื้อ normal flora ใน
แง่ของ Streptococci และแอนแอโรบ

6. อัตราการเกิดการกลายพันธุ์ พบน้อย
ประมาณ 10^{-11}

7. เชื้อที่ดื้อต่อมิโนกลัยโคไซด์และยาเบต้า
แลคแตมไม่ดื้อต่อยานี้ และยานี้ไม่ทำให้เกิดการดื้อต่อ
เบต้าแลคแตมหรือมิโนกลัยโคไซด์

8. ถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้โดยการรับประทาน
ไม่จำเป็นต้องฉีดยา

9. อัตราการแพ้ยาอยู่ในเกณฑ์ต่ำ
ตัวอย่างยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน

1. Norfloxacin ยานี้เดิมสังเคราะห์โดย
บริษัท Kyorin ประเทศญี่ปุ่น เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม
ฟลูออโรควิโนโลน ยานี้ออกฤทธิ์ดีต่อเชื้อกรัมลบ
จากเชื้อที่ทดสอบที่โรงพยาบาลรามารับดี พบว่า
MIC₉₀ ของเชื้อ *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*,
Proteus, *Aeromonas*, *Salmonella*, *Shigella*,
Vibrio spp. ล้วนต่ำกว่า 0.5 มก./ล. ทั้งสิ้น ส่วนเชื้อ
Pseudomonas aeruginosa, *Acinetobacter spp.*,
Staphylococcus ผลอยู่ในเกณฑ์ปานกลาง ใช้ได้
สำหรับในทางเดินปัสสาวะ เชื้อ Streptococcus
ไวต่อยานี้ในระดับสูง ใช้ได้เฉพาะในทางเดินปัสสาวะ
ส่วนเชื้อแอนแอโรบใช้ไม่ได้ผล ข้อบ่งใช้ของยานี้ที่
สำคัญมี 3 ประการ คือ

การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ : ในกรณีที่มี
การติดเชื้อในกระเพาะปัสสาวะ หรือที่ไม่มีอาการ
แทรกซ้อน พบว่าขนาด 200-400 มก. ให้เข้า-เย็น
เป็นเวลา 3-7 วัน ได้ผลประมาณ 75-100% ถ้าศึกษา
ในท้องถิ่นที่ไม่มีปัญหาเรื่องเชื้อดื้อต่อ SMX/TMP
แล้ว จะพบว่าผลที่ได้ใกล้เคียงกับ SMX/TMP
ยกเว้น norfloxacin มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า
ในรายที่เป็นเรื้อรังหรือมีโรคแทรกซ้อนผลก็ยังอยู่ใน
เกณฑ์ดี ระยะการรักษาอาจต้องให้นาน 10-14 วัน
เชื้อที่ได้ผลนี้รวมทั้ง *Staphylococcus* และ *Pse-*
udomonas ด้วย

การติดเชื้อหนองใน : การศึกษาโดยใช้

norfloxacin ขนาด 400, 600 หรือ 800 มก.
รับประทานครั้งเดียวในรายติดเชื้อหนองในที่ไม่มี
โรคแทรกซ้อนได้ผลเกินกว่าร้อยละ 96 ทุกขนาด
แต่ขนาดที่แนะนำให้ใช้คือ 800 มก. รับประทาน
ครั้งเดียว เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีว่าถ้าใช้ขนาด
ต่ำอาจสร้างปัญหาเชื้อดื้อยาในอนาคตได้ นอกจากนี้
นี้ผู้ป่วยอาจลดขนาดยาเอง

การติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร : เนื่องจาก
เชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคอุจจาระร่วงทุก
ตัวไวต่อยานี้ และยาออกมาในอุจจาระถึงร้อยละ 30
ระดับยาในอุจจาระสูงพอที่จะกำจัดเชื้อได้ จากการ
ศึกษาที่โรงพยาบาลบำราศนราดูรพบว่า เชื้อ
Shigella, *Vibrio cholera*, *Vibrio*
parahemolyticus, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *E.*
coli ถูกกำจัดออกจากอุจจาระหมดภายใน 48 ชั่วโมง
ข้อดีของยานี้ ก็คือไม่มีผลต่อเชื้อแอนแอโรบ และ
Streptococci ที่เป็น normal flora ในอุจจาระ
ขนาดที่ใช้ในการศึกษาคือ 15-20 มก./กก./วัน หรือ
400 มก. วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 3 วัน ในผู้ใหญ่อาจ
ลดยาลงเหลือเพียง 1-2 วันก็มักจะเพียงพอในรายที่
อาการไม่ดีขึ้นมักเกิดจากสาเหตุที่ไม่ใช่จากเชื้อ
แบคทีเรีย เช่น การขาด lactase การมี bile acid
กระตุ้นลำไส้ เป็นต้น

ที่ใช้อื่น ๆ ในประเทศญี่ปุ่นได้มีการใช้ยานี้
รักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจ พบว่าโรคหุ้้นาหวก
ได้ผลเฉลี่ยประมาณร้อยละ 86 โรคไซนัสอักเสบ
ได้ผลประมาณร้อยละ 82 หลอดลมอักเสบได้ผล
ประมาณร้อยละ 74 เนื่องจากผลต่อ *Streptococcus*
pneumoniae ไม่ดีนัก จึงไม่นิยมที่จะนำมาใช้ในโรค
ระบบทางเดินหายใจ

ยานี้มีค่าครึ่งชีวิต ในคนปกติประมาณ 3-4
ชั่วโมง ถูกดูดซึมได้ประมาณร้อยละ 70-80 รวมกับ
โปรตีนประมาณร้อยละ 15 ยาออกมาในอุจจาระ
ประมาณร้อยละ 20-30 ยานี้ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย
ได้ metabolites 6 ชนิด ประมาณร้อยละ 40-50
ของขนาดที่รับประทานถูกขับออกมาในปัสสาวะ

ในจำนวนนี้ประมาณร้อยละ 10 อยู่ในรูปของ metabolites ระดับยาสูงสุดในเลือดหากรับประทาน 200 และ 400 มก. จะได้ 1 และ 2 มก./ล. ตามลำดับ ระดับยาในปัสสาวะในขนาด 400 มก. จะสูงกว่า 50 มก./ล. นานกว่า 12 ชั่วโมง ระดับยาในเนื้อเยื่อใกล้เคียงกับในเลือด ยาถูกขับออกทางไตโดย tubular secretion เพราะฉะนั้นการให้ probenecid จะช่วยให้ระดับยาสูงขึ้น ระดับยาในน้ำดีใกล้เคียงกับในเลือด ในผู้ป่วยที่ภาวะไตวายจะมีค่าครึ่งชีวิต ยาวขึ้น ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย หาก creatinine clearance เกิน 10 มล./นาที่ ไม่ต้องลดขนาด แต่ถ้าต่ำกว่า 10 มล./นาที่ ควรลดขนาดครึ่งหนึ่งหรือให้ยารวันละครั้ง

อาการข้างเคียงของยาที่อาจพบได้คือ คลื่นไส้ อาเจียน ง่วงนอน มีหนังศีรษะและผื่นที่ผิวหนัง อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่รุนแรงจนต้องหยุดยา ส่วนใหญ่อาการจะหายไปเอง ในสัตว์ทดลองยาในกลุ่มนี้อาจไปเกาะที่กระดูกอ่อนที่กำลังเติบโตได้แต่ต้องใช้ขนาดสูงมาก

ในเด็กและหญิงมีครรภ์ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง ควรให้ช่วงสั้น ๆ เพราะยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยเพียงพอ

2. Ofloxacin ยานี้มีแต่ชนิดรับประทานเช่นเดียวกับ norfloxacin ขนาดเม็ดละ 100 มก. ยาออกฤทธิ์กว้างขวางโดยได้ผลต่อเชื้อกรัมบวก กรัมนลบ แอนแอโรบ Chlamydia, Mycoplasma และ Mycobacterium เชื้อที่ไวปานกลางได้แก่ Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Bacteroides fragilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens โดยทั่วไปแล้ว MIC ของยานี้ต่ำกว่าหรือเท่ากับ norfloxacin แต่ออกฤทธิ์กว้างกว่าและฆ่าเชื้อเร็วกว่า

ยานี้ถูกดูดซึมจากลำไส้ได้มากกว่าร้อยละ 90 ยาส่วนใหญ่ (90%) ถูกขับออกทางปัสสาวะ ยานี้ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายน้อยมาก มีเพียงร้อยละ 2 เท่านั้นที่ขับออกมาในรูปที่ถูกเปลี่ยนแปลงแล้ว ยาออกมาน้อยในอุจจาระ ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6 ชั่วโมง

ระดับยาในเลือดขึ้นสูงสุดประมาณ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ขนาด 100 และ 200 มก. จะให้ความเข้มข้นของยาในเลือดประมาณ 1 และ 2 มก./ล. ตามลำดับ ยารวมกับโปรตีนเพียงร้อยละ 5-10 เท่านั้น ยาถูกขับออกมาในปัสสาวะด้วยความเข้มข้นสูงกว่า 50 มก./ล. ตลอด 12 ชั่วโมงแรก

ข้อบ่งใช้ของ ofloxacin มีดังนี้

การติดเชื้อในระบบปัสสาวะ: การติดเชื้อที่ไม่มีโรคแทรกใช้ขนาด 100 มก. วันละ 2 ครั้ง ได้ผลกว่าร้อยละ 90 ในการติดเชื้อเรื้อรังหรือมีโรคแทรกใช้ขนาดสูงขึ้นเป็น 200 มก. วันละ 2 ครั้ง ในรายที่เป็นเฉียบพลันผลจะดีกว่าพวกที่เป็นเรื้อรัง

การติดเชื้อหนองใน : จากการศึกษานในประเทศไทยพบว่าขนาด 200 มก. หรือ 400 มก. รับประทานครั้งเดียวได้ผลทุกราย

ส่วนโรคหนองในเทียมต้องใช้ยานาน 1 สัปดาห์ ได้ผลประมาณร้อยละ 85

การติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร : การกำจัดเชื้อแบคทีเรียในอุจจาระได้ผลปานกลางเนื่องจากยานี้ออกมาในอุจจาระน้อย

การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ : ได้ผลประมาณร้อยละ 80 โรคหุ้้น้ำหนักและไซนัสอักเสบได้ผลประมาณร้อยละ 70

การติดเชื้อในระบบน้ำดี : ได้ผลประมาณร้อยละ 70

อาการข้างเคียงของยา ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ผื่น มีหนังนอนไม่หลับ แต่อาการเหล่านี้พบน้อยมาก ในระยะหลังนี้มีรายงานเกี่ยวกับอาการทางระบบประสาท เช่น ชัก ประสาทหลอน โรคจิต ซึ่งพบได้ประมาณ 3 ใน 200,000 ราย

ไม่ควรใช้ในผู้ที่มิประวัติโรคชัก ในเด็กที่กำลังเติบโตเนื่องจากในสัตว์ถ้าใช้ขนาดสูงมีผลต่อกระดูกอ่อน และไม่ควรใช้ในหญิงมีครรภ์หรือให้นมบุตร

ผู้ป่วยที่มีโรคไตพิการหาก creatinine clearance เท่ากับ 10-30 มล./นาที่ ให้ยาทุก 24 ชั่วโมง ถ้า clearance ต่ำกว่า 10 มล./นาที่ ให้ขนาดปกติ

ครั้งแรก ต่อไปให้เพียงครั้งหนึ่งทุก 24 ชั่วโมง

3. Ciprofloxacin ยานี้มีทั้งชนิดฉีดและรับประทาน มี MIC ต่อเชื้อกรัมนลบต่ำกว่ายาตัวอื่น ๆ (ตารางที่ 1) ได้ผลต่อเชื้อ Enterobacteriaceae, Enteric pathogen และเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลมีฤทธิ์ต่อเชื้อกรัมนบวก ฆ่าเชื้อได้เร็ว ได้ผลต่อ Chlamydia, Legionella spp., Brucella, Mycoplasma และ M. tuberculosis ด้วย

ยาถูกดูดซึมได้ประมาณร้อยละ 70-80 มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 4 ชั่วโมง ระดับยาในเลือดเมื่อให้รับประทานด้วยขนาด 250 มก. มีค่าประมาณ 1 มก./ล. ขนาด 500 มก.ให้ความเข้มข้นในเลือดประมาณ 2 มก./ล. ยาถูกขับออกมาทางอุจจาระประมาณร้อยละ 20-30 รวมกับโปรตีนประมาณร้อยละ 20-40 ยาถูกเปลี่ยนแปลงได้น้อยในร่างกาย ประมาณร้อยละ 30-40 ของขนาดที่ให้จะถูกขับออกมาในปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง การขับถ่ายยาทางปัสสาวะส่วนใหญ่จะออกมาภายใน 24 ชั่วโมงแรก หากให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดจะมียาออกมาในปัสสาวะมากขึ้นเป็นร้อยละ 75

ระดับของยาในน้ำลาย น้ำหลังต่าง ๆ ผิวหนังมีค่าประมาณ 30-60% ของระดับในเลือด ความเข้มข้นในน้ำไขสันหลังประมาณ 2-19% ของความเข้มข้นในเลือด ระดับของยาในน้ำดี ในน้ำต่อมลูกหมาก ในกระดุก สูงกว่าในเลือด

Ciprofloxacin มีที่ใช้ดังต่อไปนี้

การติดเชื้อในระบบปัสสาวะ : ได้ผลดีในรายที่เป็นฉับพลันโดยใช้ขนาด 250 มก.วันละ 2 ครั้ง (ได้ผลมากกว่าร้อยละ 95) ในรายที่เป็นเรื้อรังได้ผลประมาณร้อยละ 61-95

โรคหนองใน : ได้ผลดีทั้งขนาด 250 มก. และ 500 มก. รับประทานครั้งเดียว

โรคแผลริมอ่อน : ขนาด 500 มก.ครั้งเดียว หรือ 2 ครั้ง เข้า-เย็น

การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ : ได้ผลประมาณร้อยละ 60-90 ขนาดที่ใช้คือ 250-500 มก. เข้าเย็น หรือใช้ฉีด 100-200 มก. ทุก 12 ชั่วโมง

ผลที่ได้ขึ้นอยู่กับเชื้อที่เป็นสาเหตุ ในกลุ่มที่เป็น H. influenzae, Klebsiella, Branhamella, Streptococcus pneumoniae และ Enterobacteria อื่น ๆ ได้ผลดีมากกว่าร้อยละ 90 ยาใช้ได้ผลกับเชื้อ Staphylococcus และ Streptococcus ประมาณร้อยละ 70 สำหรับ Pseudomonas aeruginosa ได้ผลประมาณ 50%

การติดเชื้อที่ผิวหนัง : ใช้ได้ผลดีกำจัดเชื้อได้กว่าร้อยละ 95

การติดเชื้อที่กระดูกและข้อ : ใช้ขนาดสูงคือ 500-1,000 มก.วันละ 2 ครั้ง ได้ผลมากกว่าร้อยละ 90

การติดเชื้อในทางเดินอาหาร : เชื้อในลำไส้ที่ทำให้เกิดโรคอุจจาระร่วงส่วนใหญ่ไวต่อยานี้ที่ระดับต่ำ (ตารางที่ 1) จึงมีผู้ลองใช้ขนาด 500 มก. วันละ 2 ครั้ง 5 วัน ปรากฏว่าได้ผลดี ข้อมูลเบื้องต้นบ่งว่ายานี้อาจกำจัด Salmonella ได้

การติดเชื้อในท่อน้ำดี : ยานี้มีระดับในน้ำดีสูง สามารถกำจัดเชื้อที่ทำให้เกิดการอักเสบในท่อน้ำดีได้ประมาณร้อยละ 80

จากการศึกษาผู้ป่วยในต่างประเทศจำนวน 4287 ราย พบอาการข้างเคียง 187 ราย (4.4%) ส่วนใหญ่เป็นอาการของระบบทางเดินอาหาร (2.8%) เช่นคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ท้องอืด เบื่ออาหาร อาการที่พบบรองลงมาคือผลต่อ ระบบประสาท (0.6%) ได้แก่ มึนศีรษะ ปวดศีรษะ ตาพร่า นอกจากนี้ก็มีผื่นขึ้น ผู้ป่วยบางรายมี SGOT/SGPT สูงขึ้นเล็กน้อย

4. Pefloxacin ยานี้มีทั้งชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดและรับประทาน มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อคล้าย norfloxacin มี MIC₉₀ สูงกว่า norfloxacin เล็กน้อย แต่อย่างไรก็ตามระดับยาที่ใช้ฆ่าเชื้อยังอยู่ต่ำกว่าระดับยาในเลือดมาก

การรับประทาน pefloxacin ในขนาด 200 มก. ให้ความเข้มข้นของยาในเลือด 1.5 มก./ล. ถ้าให้ 400 มก. จะได้ระดับยา 3.6 มก./ล. ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่ายาอื่น คือประมาณ 8-10 ชม. หากให้

ตารางที่ 1 In vitro activity of quinolones (MIC₉₀)

Species	Number	Norfloxacin (mg/l)	Ofloxacin (mg/l)	Ciprofloxacin (mg/l)
<i>Escherichia coli</i>	113	0.125	0.125	0.016
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	105	0.25	0.25	0.063
<i>Klebsiella oxytoca</i>	104	0.125	0.125	0.031
<i>Enterobacter</i>	42	0.125	0.125	0.031
<i>Proteus mirabilis</i>	62	0.125	0.25	0.063
<i>Proteus vulgaris</i>	41	0.125	0.25	0.063
<i>Proteus morganii</i>	79	0.063	0.125	0.031
<i>Pasteurella maltocida</i>	7	0.063	0.031	0.008
<i>Aeromonas hydrophila</i>	16	0.03	0.015	0.015
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	52	0.06	0.015	0.015
<i>Salmonella spp.</i>	65	0.125	0.125	0.03
<i>Shigella spp.</i>	49	0.25	0.125	0.06
<i>Vibrio cholera</i>	28	0.015	0.03	0.015
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	46	0.25	0.5	0.125
<i>Serratia marcescens</i>	111	4.0	1.0	1.0
<i>Providencia spp.</i>	37	4.0	4.0	2.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	157	1.0	2.0	0.25
<i>Acinetobacter</i>	68	4.0	0.25	0.25
<i>Streptococcus faecalis</i>	176	4.0	2.0	1.0
<i>Staphylococcus</i>	94	1.0	0.5	0.5

ยาทุก 12 ชั่วโมงระดับยาจะสูงขึ้นจนถึงวันที่ 4 แล้วจึงจะคงที่ ยาถูกดูดซึมได้ประมาณร้อยละ 83 และถูกขับออกมาในปัสสาวะประมาณ 50-60% ประมาณครึ่งหนึ่งอยู่ในรูปของ metabolites ยานี้รวมกับโปรตีนประมาณร้อยละ 25 ยาบางส่วนถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายเป็น norfloxacin ความเข้มข้นของยาใน น้ำไขสันหลังมีค่าประมาณร้อยละ 30 ของความเข้มข้นของยาในเลือด

Pefloxacin ใช้สำหรับการติดเชื้อที่รุนแรง เพราะว่าใช้ฉีดเข้าหลอดเลือดได้ ขนาดที่ใช้คือ 400 มก. ทุก 12 ชั่วโมง โดยละลายใน 5% กลูโคส 250 มล. ให้ในเวลา 1 ชั่วโมง ห้ามให้ผสมกับ NaCl และไม่ควรให้ถูกแสงยานี้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อในระบบปัสสาวะ, ใน หู คอ จมูก, ในเลือด, ใน

ไขสันหลัง, ในกระดูกและข้อ, และการติดเชื้อหลังผ่าตัด

ผลข้างเคียงของ pefloxacin มีเช่น คลื่นไส้ อาเจียน ผื่นขึ้น ปวดกล้ามเนื้อและข้อ ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ เกสิดเลือดดำ ในสุนัข มีรายงานว่ายายาทำให้เกิดต่อกระดูกได้

5. Enoxacin ยานี้คล้าย norfloxacin เพียงแต่มีไนโตรเจน ในตำแหน่งที่ 8 แทนคาร์บอนเป็น naphthyridine แทนที่จะเป็น quinoline ข้อควรระวังในการใช้ยาในกลุ่มควิโนโลน

1. ไม่ควรใช้ในหญิงมีครรภ์เพราะยังไม่มีความรู้เรื่องความปลอดภัย

2. ไม่ควรใช้ในเด็กที่ยังเจริญเติบโตเพราะยาในกลุ่มควิโนโลนสามารถไปเกาะที่กระดูกอ่อนซึ่ง

กำลังเจริญ ทำให้มีการทำลายของข้อในสัตว์ทดลองได้ แต่ขนาดที่ทำให้เกิดอันตรายดังกล่าวมักจะสูงกว่าขนาดที่ใช้โดยทั่วไป เพราะฉะนั้นถ้าจำเป็นต้องใช้ยานี้ในเด็ก ควรให้ขนาดที่ไม่สูงเกินไปและพยายามให้ในระยะเวลาสั้น ๆ

3. ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มควิโนโลน

4. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงควรลดขนาดของยา หาก creatinine clearance อยู่ระหว่าง 5-30 มล./นาที ควรให้ยาลดครึ่ง หรือลดยาลงครึ่งหนึ่ง แต่ถ้าไตไม่ทำงานเลยไม่ควรให้ยาพวกนี้

5. ในรายที่เป็นโรคทางระบบประสาท เช่น ชัก ประสาทหลอน ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้

สรุป ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน ที่ออกใหม่นี้มีฤทธิ์กว้างขวางขึ้น ออกฤทธิ์โดยการฆ่าเชื้อได้ผลดีต่อเชื้อกรัมลบรวมทั้ง *Pseudomonas aeruginosa* นอกจากนี้ยาดังกล่าวยังมีผลต่อเชื้อกรัมบวก *Chlamydia*, *Mycoplasma* และ *Mycobacterium* ด้วย ที่ใช้ของยาในกลุ่มนี้ทั้ง norfloxacin และ ofloxacin จะเน้นหนักในโรคหนองใน โรคติดเชื้อในระบบปัสสาวะ และโรคอุจจาระร่วง ส่วนยาดังกล่าวใช้รักษาโรคติดเชื้อที่ได้รับในโรงพยาบาลที่เกิดจากเชื้อกรัมลบ ทั้งที่เป็น systemic และ localized infection

บรรณานุกรม

Norfloxacin

1. Holmes B, Brogden RN, Richards DM. Norfloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drug 1985;30 : 482-513.

2. Bergan T, Bamberg P. Asean Symposium on Quinolones in the Treatment of Gonorrhoea. Hong Kong : Science Press, 1986.
3. Lolekha S, Patanacharoen S. Efficacy of norfloxacin in acute diarrhoea. Ramathibodi Med J 1986;9 : 57-60.

Ofloxacin

1. Mitsuhashi S, Daikos Gk. Ofloxacin : a new quinolone antibacterial agent. Proceedings of a workshop held at the 14th International Congress of Chemotherapy. Kyoto 1985, Tokyo : University of Tokyo Press, 1986.
2. Ishigami J. Ofloxacin broad spectrum antibacterial agent. Collection of Reprints from Recent Advances in Chemotherapy. Proceedings of the 14th International Congress of Chemotherapy. Kyoto 1985, Tokyo : University of Tokyo Press, 1986.

Ciprofloxacin

1. Neu HC, Reeves DS. Ciprofloxacin : pharmacokinetics and clinical experience. Eur J Clin Microbiol 1986;5 : 177-261.
2. Neu HC, Weuta H. Proceedings of the 1st International Ciprofloxacin Workshop. Leverkusen 1985. Amsterdam : Elsevier Science Publishers B.V. 1986.
3. Ciprofloxacin Product Monograph. New Zealand, ADIS Press, 1986.
4. Daikos GK, Mashimo K. Ciprofloxacin : antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical evaluation. Proceedings of a workshop held at the 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto 1985. Tokyo:University of Tokyo Press, 1986.

Pefloxacin

1. Wise R, Leigh DA. Pefloxacin-a laboratory and clinical evaluation of a new quinolone. J Antimicrob Chemother 1986 ; 17 Suppl B : 1-118.

Enoxacin

1. Phillips I, Reeves D, Lavis D. Enoxacin in antibiotic therapy : a look forward. J Antimicrob Chemother 1984; 14 Suppl C : 1-96.
2. Collee JG. DNA-ylrase inhibitors : the present and the future. Research and Clinical Forums 1985;7 : 1-124.