

## NEW DRUGS

---

### **MOXIFLOXACIN : A NEW FLUOROQUINOLONE FOR RESPIRATORY TRACT INFECTIONS**

Suwat Wimolwattanapun

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand.*

#### **ABSTRACT**

Moxifloxacin, an 8-methoxyquinolone, is a new forth generation fluoroquinolone launched recently. Its activity against Gram-positive bacteria is obviously better than most of the older fluoroquinolones, while its activities against Gram-negative bacteria and atypical organisms such as mycoplasma, chlamydia and listeria remain high as other fluoroquinolones (MIC<sub>90</sub> for most respiratory pathogens 0.06-0.25 mg/L). The increased coverage of Gram-positive pathogens especially *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*, together with its excellent pharmacokinetic property (C<sub>max</sub> 2.5-5.0 mg/L, T<sub>max</sub> 1-4 h., T<sub>1/2</sub> 11.4-15.6 h. after 400 mg single oral dose) lending it to be used orally as single daily dose, make the drug valuable for ambulatory treatment of both upper and lower respiratory tract infections. Clinical studies of the drug on community-acquired pneumonia, acute exacerbation of chronic bronchitis and acute sinusitis have been convincing for its efficacy and safety. Furthermore, a recent study on acute exacerbation of chronic bronchitis demonstrated a more rapid resolution of fever and some respiratory symptoms achieved from moxifloxacin treatment compared to those achieved from macrolides. The recommended dose of the drug is 400 mg per oral once daily 5, 7 and 10 days for acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis and community-acquired pneumonia respectively.

**Key words :** moxifloxacin, fluoroquinolone, respiratory tract infection.

## บทนำ

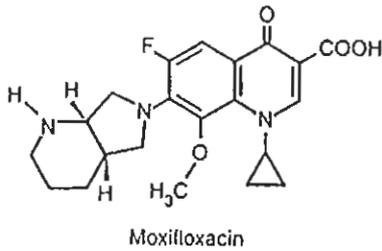
Fluoroquinolones เป็นกลุ่มยาต้านจุลชีพที่ได้มาจากการปรับเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีของ nalidixic acid ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา มียาในกลุ่ม fluoroquinolones ถูกผลิตออกมามากมาย เริ่มตั้งแต่ norfloxacin ซึ่งถูกจัดอยู่ใน fluoroquinolones รุ่นแรก และยังคงมีที่ใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและทางเดินอาหารมาจนปัจจุบัน ในเวลาต่อมา ยารุ่นที่ 2 รุ่นที่ 3 และรุ่นที่ 4 ซึ่งมีคุณสมบัติทั้งด้านเภสัชจลนศาสตร์และฤทธิ์ต้านจุลชีพดีขึ้น ก็ถูกผลิตตามออกมาเป็นระยะๆ ตัวอย่างเช่น ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, fleroxacin, temafloxacin, sparfloxacin, lomefloxacin, grepafloxacin, gatifloxacin, trovafloxacin เป็นต้น ยาเหล่านี้บางขนานก็ยังคงมีการใช้อยู่ แต่บางขนานถูกนำออกมาใช้ระยะหนึ่งก็ถูกถอนออกจากตลาดไปเนื่องจากฤทธิ์ข้างเคียงที่พบหลังยาออกสู่ท้องตลาด เช่น temafloxacin ถูกถอนออกจากตลาดไปเนื่องจากมีรายงานว่าทำให้เกิด temafloxacin syndrome<sup>1</sup> ซึ่งประกอบด้วยภาวะ hemolysis ที่รุนแรง ร่วมกับการล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะไต และทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้โดยกลไกที่ไม่ทราบแน่ชัด Trovafloxacin ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพและคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีมากก็ต้องถูกถอนออกจากตลาดไปเนื่องจากมีรายงานว่าทำให้เกิด hepatotoxicity และ eosinophilic hepatitis<sup>2</sup> ในผู้ป่วยหลายราย ยาในกลุ่ม fluoroquinolones ต่างๆ เหล่านี้ ส่วนใหญ่ยังมีจุดอ่อนในเรื่องฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมบวกที่ไม่ค่อยได้ผลดีนัก โดย

เฉพาะแบคทีเรียในกลุ่ม streptococci ทำให้ข้อบ่งใช้ของยาส่วนใหญ่จำกัดอยู่ในเรื่องของการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและทางเดินอาหารซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากแบคทีเรียแกรมลบที่ไวต่อยา สำหรับการติดเชื้อในทางเดินหายใจ ส่วนใหญ่จะจำกัดอยู่เฉพาะในกรณีที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมลบ เช่นใน acute exacerbation ของ chronic bronchitis หรือคาดว่าจะเกิดจากเชื้อพวก atypical organisms เช่น mycoplasma หรือ chlamydia เท่านั้น

Moxifloxacin เป็นยาขนานใหม่ในกลุ่ม fluoroquinolones รุ่นที่ 4 ที่มีแนวโน้มได้ผลดีสำหรับรักษาโรคติดเชื้อในทางเดินหายใจที่เกิดจากเชื้อแทบทุกชนิด ยาี้ถูกพัฒนาผลิตขึ้นโดยบริษัท Bayer AG ประเทศสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมัน ได้มาจากการปรับเปลี่ยนโครงสร้างพื้นฐานของ fluoroquinolone โดยการเติม cyclopropyl group เข้าไปในตำแหน่งที่ 1 เติม diazabicyclo group เข้าไปในตำแหน่งที่ 7 และเติม methoxy group เข้าไปในตำแหน่งที่ 8 ซึ่งทำให้มีผู้เรียกยาคอนี้ว่าเป็น 8-methoxy-quinolone เช่นเดียวกับยา gatifloxacin ที่ได้รับการพัฒนาผลิตขึ้นมาก่อนหน้านี้ การปรับเปลี่ยนโครงสร้างดังกล่าวทำให้ยานี้มีคุณสมบัติต่างๆ ดีขึ้นกว่ายาเก่าในกลุ่ม fluoroquinolones<sup>3</sup> เช่น มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียแกรมบวก และ anaerobes ต่างๆ ดีขึ้น มี half-life ที่นานขึ้น และมีฤทธิ์แทรกแซงโดยเฉพาะฤทธิ์ที่ทำให้เกิด photosensitivity และ drug interaction ต่างๆ น้อยลง เป็นต้น

Moxifloxacin มีชื่อทางเคมีว่า 1-cyclopropyl-7-[2,8-diazabicyclo

(4.3.0) nonane]-6-fluoro-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolene carboxylic acid ในรูปของเกลือ hydrochloride มีสูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ moxifloxacin

### ฤทธิ์ต้านจุลชีพ

#### กลไกการออกฤทธิ์<sup>4</sup>

Moxifloxacin มีกลไกการออกฤทธิ์ทำลายแบคทีเรียเหมือน fluoroquinolones ฆานานอื่นๆ คือเข้าไปจับกับเอนไซม์ DNA gyrase (topoisomerase II) และ topoisomerase IV ของแบคทีเรีย ทำให้เกิด drug-topoisomerase-DNA complex มีผลยับยั้งการสร้างสาย DNA ขึ้นใหม่ (DNA replication) และยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียขึ้นก่อน จากนั้นจึงเกิดการแตกสลายของสาย DNA (DNA breaks) ซึ่งมีผลทำให้แบคทีเรียถูกทำลายตามมา

#### In Vitro Activity<sup>5</sup>

จากการประมวลผลการศึกษาดูฤทธิ์ต้านจุลชีพของ moxifloxacin ใน *in vitro* model จากแหล่งต่างๆ พบว่า moxifloxacin มีฤทธิ์ต้านจุลชีพดีต่อแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ anaerobes รวมถึงเชื้อ atypical

pathogenic organisms ต่างๆ ที่เป็นสาเหตุสำคัญของ การติดเชื้อในทางเดินหายใจทั้ง ส่วนบนและส่วนล่าง โดยมีค่า MICs (minimal inhibitory concentrations) ที่ต่ำกว่าระดับยาในซีรัมและในเนื้อเยื่อต่างๆ ของทางเดินหายใจ ดังนี้

#### Gram-positive Bacteria

ในกลุ่มแบคทีเรียแกรมบวก เชื้อ *S. pneumoniae* ไวต่อ moxifloxacin โดยมีค่า MIC<sub>90</sub> อยู่ในช่วงระหว่าง 0.06-0.25 mg/L โดยเชื้อที่ไวต่อ penicillins หรือ macrolides จะไวต่อ moxifloxacin ที่ MIC<sub>90</sub> ต่ำกว่าเชื้อที่ดื้อต่อ penicillins หรือ macrolides. เชื้อ *S. pyogenes* ไวต่อยาโดยมีค่า MIC<sub>90</sub> เท่ากับ 0.25 mg/L ส่วนเชื้อ *S. aureus* มีค่า MIC<sub>90</sub> อยู่ในช่วงระหว่าง 0.12-2 mg/L

เมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่นบางขนาน ในกลุ่ม fluoroquinolones พบว่า moxifloxacin มีฤทธิ์ต้านเชื้อ *S. pneumoniae* ใกล้เคียงกับ trovafloxacin และดีกว่า ciprofloxacin, levofloxacin และ gatifloxacin เมื่อเทียบกับยากลุ่มอื่นที่นิยมใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อของทางเดินหายใจ สำหรับเชื้อ *S. pneumoniae* พบว่ากลุ่มที่เป็น penicillin-susceptible (PSSP) ไวต่อ amoxicillin, cefuroxime, clarithromycin และ azithromycin ดีกว่า moxifloxacin แต่เชื้อ *S. pneumoniae* ที่ดื้อต่อ penicillins (PISP และ PRSP) ความไวของเชื้อต่อยาจะกลับตรงกันข้าม คือไวต่อ moxifloxacin มากกว่ายาอื่นๆ ทั้งในกลุ่ม penicillins, cephalosprins และ macrolides (ตารางที่ 1)

นอกจากเชื้อ streptococci และ

staphylococci ที่ไวต่อยาแล้ว เชื้อแกรมบวกอื่น ๆ บางชนิด เช่น *C. diphtheriae*, *Gardnerella vaginalis*, *Listeria monocytogenes* ก็ไวต่อยานี้ที่ MIC<sub>90</sub> ต่ำกว่า 0.5 mg/L เช่นกัน<sup>6</sup>

#### Gram-negative Bacteria

เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในทางเดินหายใจที่พบบ่อยและไวต่อ moxifloxacin ที่สำคัญได้แก่ *H. influenzae* ทั้งชนิดที่ผลิตและไม่ผลิตเอนไซม์ betalactamases (MIC<sub>90</sub> 0.03–0.06 mg/L), *M. catarrhalis* (MIC<sub>90</sub> 0.012–0.06 mg/L), *K. pneumoniae* (MIC<sub>90</sub> 0.12–0.25 mg/L), *Bordetella* spp. (MIC<sub>90</sub> 0.016–0.06 mg/L) และ *H. parainfluenzae* (MIC<sub>90</sub> 0.03–0.25

mg/L)<sup>6</sup> เชื้อแบคทีเรียแกรมลบอื่น ๆ ที่ไวต่อยา ได้แก่ *E. coli*, *Neisseria*, *Proteus*, *Enterobacter* และ *Citrobacter* spp. นอกจากนี้เชื้อ *Salmonella*, *Shigella*, *V. cholera* และ *V. parahemolyticus* ก็ไวต่อยา moxifloxacin เช่นกัน<sup>7</sup>

เมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่นในกลุ่ม fluoroquinolones พบว่า moxifloxacin มีฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมลบดีกว่า ofloxacin ประมาณ 2 เท่า<sup>6</sup> แต่ใกล้เคียงกับ ciprofloxacin, levofloxacin และ gatifloxacin หรืออ่อนกว่ายาเหล่านี้เล็กน้อย เมื่อเปรียบเทียบกับ amoxicillin, co-amoxiclav, cefuroxime, clarithromycin และ azithromycin ยา moxifloxacin มีฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมลบส่วนใหญ่ดีกว่ายาเหล่านี้ทั้งหมด (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบค่า MIC<sub>90</sub> ของ moxifloxacin กับยาอื่นบางขนานต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในทางเดินหายใจ (ดัดแปลงจาก Ref. 5)

แบคทีเรีย	MIC <sub>90</sub> (mg/L)								
	Moxi.	Cip.	Levo.	Gati.	Azi.	Clari.	Amoxi.	Co-amox.	Cefu.
<i>S. pneumoniae</i>									
Pen S	0.06-0.25	1-2	1-2	0.5	0.06-0.12	0.03-0.25	0.03-0.06	0.03	0.06-0.25
Pen I	0.12-0.25	1-2	1-2	0.5	4-8	4-64	1-2	1	2-4
Pen R	0.12-0.25	1-2	1-2	0.5	> 64	32- >28	8	4	8-16
<i>S. pyogenes</i>	0.25	1-2	1	0.5	0.12-0.25	0.03	< 0.12	0.015	< 0.12
<i>S. aureus</i>									
MSSA	0.12	0.5-1	0.25	0.12	1-> 8	0.25->8	4	0.05-1	1-4
MRSA	2	32-128	16	4	> 128	> 64	> 64	> 128	> 128

Moxi. = moxifloxacin, Cip. = ciprofloxacin, Levo. = levofloxacin, Gati. = gatifloxacin, Azi. = azithromycin, Clari. = clarithromycin, Amoxi. = amoxicillin, Co-amox. = co-amoxiclav, Cefu. = cefuroxime, Pen S = penicillin sensitive, Pen I = penicillin intermediate, Pen R = penicillin resistant, MSSA = methicillin-sensitive *S. aureus*, MRSA = methicillin-resistant *S. aureus*.

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบค่า MIC<sub>90</sub> ของ moxifloxacin กับยาอื่นบางขนานต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (ดัดแปลงจาก Ref. 5)

แบคทีเรีย	MIC <sub>90</sub> (mg/L)								
	Moxi.	Cip.	Levo.	Clari.	Azi.	Clari.	Amoxi.	Co-amox.	Cefu.
<i>H. influenzae</i>									
Betalactamase +ve	0.03-0.06	0.015-0.03	0.03-0.47	< 0.03	1-2	8-16	8-128	1-2	2-4
Betalactamase -ve	0.03-0.06	0.015-0.03	0.03-0.32	< 0.03	1-2	18-24	1	1-2	2-8
<i>K. pneumoniae</i>	0.12-0.25	0.25	0.12-0.25	0.06-0.25	64	-	32-1024	8	8-16
<i>M. catarrhalis</i>									
Betalactamase +ve	0.012-0.06	0.015-0.06	0.06-0.094	< 0.03	< 0.06	< 0.06-0.38	> 16	0.38	3
Betalactamase -ve	0.012-0.06	0.015-0.06	0.06	< 0.03	< 0.06	0.06-4	0.25	0.38	2
<i>E. coli</i>	0.06-1	0.125-0.5	0.06-0.5	0.06	4-16	-	16-1024	4-16	4-16
<i>Neisseria spp.</i>	0.015	0.004	0.008	0.008	0.12-0.5	0.5-1	0.12- > 32	0.12-1	< 0.06-0.25
<i>P. aeruginosa</i>	8	0.15-4	0.5- > 4	> 4	-	-	2048	> 128	> 128
<i>Proteus spp.</i>	0.025	< 0.015-0.03	0.03- < 0.5	1	> 64	-	1-1024	< 0.5-8	1- > 32
<i>Enterobacter spp.</i>	0.06	0.03	0.06- < 0.5	1	32	-	> 128	8	> 16
<i>Serratia spp.</i>	4	1	2	4	64	-	32-2048	32-256	128- > 256
<i>Citrobacter spp.</i>	0.12	< 0.015	< 0.015	0.016-0.5	-	-	32-1024	16	2- > 32

### Atypical Organisms

Moxifloxacin ได้ผลดีต่อเชื้อ *Chlamydia pneumoniae*, *C. trachomatis*, *Legionella pneumophila* และ *Mycoplasma pneumoniae* โดยมีค่า MIC<sub>90</sub> ใกล้เคียงกับหรือต่ำกว่า fluoroquinolones อื่นๆ และต่ำกว่า clarithromycin และ azithromycin สำหรับเชื้อ *L. pneumophila* แต่สูงกว่ายาทั้งสองสำหรับเชื้อ *M. pneumoniae* (ตารางที่ 3) นอกจากนี้เชื้อ *M. hominis* และ *Ureaplasma urealyticum* ก็ไวต่อ moxifloxacin โดยมีค่า MIC<sub>90</sub> เท่ากับ 0.06 mg/L<sup>6</sup> และ 0.25 mg/L<sup>8</sup> ตามลำดับ

### Anaerobes

เนื่องจากเชื้อ anaerobes อาจเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโพรงไซนัส (sinusitis) และใน aspirated pneumonia ในผู้ป่วยบางรายได้ จึงมีการศึกษาฤทธิ์ของ moxifloxacin ต่อแบคทีเรียในกลุ่มนี้ด้วยการศึกษาพบว่า moxifloxacin มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียในกลุ่ม anaerobes ใกล้เคียงกับฤทธิ์ของ clindamycin, metronidazole และ imipenem ฤทธิ์ต้านเชื้อดังกล่าวดีกว่า ciprofloxacin, ofloxacin, cefoxitin และ cefotetan ประมาณ 16 เท่า<sup>9</sup> เชื้อที่ไวต่อยาได้แก่พวก peptostreptococci, propionibacterium, *Clostridium perfringens*, *C. difficile* รวมทั้ง *B. fragilis* โดยมีค่า MIC<sub>90</sub> อยู่ในช่วงระหว่าง 0.125-4 mg/L<sup>6</sup> สำหรับเชื้อ fusobacterium spp. มีทั้งรายงานที่ไวและดื้อต่อยา moxifloxacin<sup>9</sup>

### Mycobacterium Species

ฤทธิ์ของ moxifloxacin ต่อเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ดีกว่า ofloxacin และใกล้เคียงกับ sparfloxacin<sup>10</sup> คือมีค่า MIC<sub>90</sub> ต่อเชื้อดังกล่าวประมาณ 0.25 mg/L เชื้อ mycobacteria อื่นที่ไวต่อยาได้แก่ *M. avium-intracellulare* (MIC<sub>90</sub> 1.0-4.0 mg/L) และ *M. kansasii* (MIC<sub>90</sub> 0.06-0.125 mg/L) Moxifloxacin จึงเป็นยาที่มีแนวโน้มที่จะมีบทบาทในการรักษาวัณโรคที่ดื้อต่อยาอื่น และที่เกิดจาก atypical mycobacteria ต่อไปในอนาคตอีกขนานหนึ่ง

### เภสัชจลนศาสตร์<sup>11</sup>

#### การดูดซึม

Moxifloxacin ที่บริหารโดยการกินแบบ single dose มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบ linear ในช่วงขนาดยาระหว่าง 50 ถึง 800 mg ในคน absolute bioavailability มีค่าเท่ากับ 91.8%<sup>12</sup> เมื่อกินในขนาด 100 mg และเท่ากับ 86% เมื่อกินในขนาด 400 mg<sup>13</sup> ซึ่งสูงกว่า ciprofloxacin (ประมาณ 70%) แต่ต่ำกว่า levofloxacin (ประมาณ 99%) ระดับในพลาสมาขึ้นสูงสุด (Tmax) ภายใน 1-4 ชั่วโมง และมีค่า (Cmax) อยู่ระหว่าง 2.5-5.0 mg/L เมื่อกินในขนาด 400 mg

เมื่อบริหารยาแบบ multiple dose ค่า Tmax จะสั้นลงเป็น 0.79-1.63 ชั่วโมง โดยมีค่า AUC เมื่อกินในขนาด 400 mg วันละครั้ง อยู่ระหว่าง 33.9-47.9 mg/L.h.

**การกระจาย**

เฉลี่ยประมาณ 48% ของยาในพลาสมาจับกับโปรตีน ยามีการกระจายตัวดี เมื่อกินในขนาด 400 mg Volume of distribution มีค่าระหว่าง 2.50-3.65 L/kg ให้ระดับสูงสุดในน้ำลาย 3.63 mg/L ภายใน 1-4 ชั่วโมง เช่นเดียวกับในเลือด ระดับสูงสุดที่ได้สูงกว่าในเลือดเล็กน้อย (เฉลี่ยในเลือด 3.19 mg/L) ขณะที่ยามีระดับสูงสุดใน subcutaneous fluid 1.02 mg/L และใน skeletal muscle fluid 1.00 mg/L

จากการศึกษาระดับยาใน maxillary sinus พบว่าเมื่อให้กินยาในขนาด 400 mg วันละครั้งติดต่อกัน 5 วัน จะได้ระดับยาสูงสุดใน maxillary sinus เป็น 7.47 mg/kg

ขณะที่ระดับในเลือดเป็น 3.80 mg/L

จากการศึกษาระดับของยาในเนื้อเยื่อของปอด พบว่าระดับใน bronchial mucosa และใน epithelial lining cell สูงกว่าในพลาสมาประมาณ 2 และ 6.6-7.4 เท่าตามลำดับ ในช่วง 3-24 ชั่วโมงหลังได้รับยา ซึ่งเป็นสัดส่วนที่ใกล้เคียงกับยา fluoroquinolones ชนิดอื่นๆ ส่วนระดับยา moxifloxacin ใน alveolar macrophage พบว่าสูงกว่าในพลาสมา 18.8 เท่าที่ 3 ชั่วโมง หลังกินยา และสูงถึง 89.4 เท่าที่ 12 ชั่วโมง หลังกินยา ระดับของยาในเนื้อเยื่อของปอดดังกล่าวสูงกว่าค่า MIC<sub>90</sub> ของยาต่อเชื้อส่วนใหญ่ที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในทางเดินหายใจมาก (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบค่า MIC<sub>90</sub> ของ moxifloxacin กับยาอื่นบางขนานต่อเชื้อ atypical pathogens (ดัดแปลงจาก Ref. 5)

Organism	MIC <sub>90</sub> (mg/L)								
	Moxi.	Cip.	Levo.	Gati.	Azi.	Clari.	Amoxi.	Co-amox.	Cefu.
<i>C. pneumoniae</i>	0.03-1	1-2	0.25-0.5	0.06-0.25	0.25	0.03	-	-	-
<i>C. trachomatis</i>	0.03-0.125	2	0.25-0.5	0.06-0.25	0.12	-	-	-	-
<i>M. pneumoniae</i>	0.06-0.12	0.78-8	-	0.05-0.13	0.002	0.008-0.03	-	-	-
<i>L. pneumophila</i>	0.015	0.12	0.03	0.016-0.03	0.25	0.03-0.06	-	-	-

ตารางที่ 4 ระดับในเลือดและในเนื้อเยื่อปอดของ moxifloxacin เมื่อกินยาในขนาด 400 mg กับค่า MIC<sub>90</sub> ของเชื้อก่อโรคติดเชื้อทางเดินหายใจที่พบบ่อย (ดัดแปลงจาก Ref. 14)

ระดับในพลาสมา (mg/L)		ระดับในเนื้อเยื่อปอด			MIC <sub>90</sub> (mg/L)		
Peak	Trough	Bronchial Mucosa (mg/kg)	Alveolar Macrophage (mg/L)	Epithelial Lining Cell (mg/L)	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
2.5-5.0	0.5	5.5	113.6	24.4	0.125-0.5	0.031-0.063	0.125

### การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย

ยาบางส่วนถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ metabolites หลักที่ได้มี 2 ชนิด คือ N-sulfate (sulfo compound, M1) และ acyl-glucuronide (M2) ซึ่งไม่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ สัดส่วนของ M2 : M1 มีค่าประมาณ 2.5-6 เท่า M1 จับกับโปรตีนในเลือดประมาณ 90% ขณะที่ M2 จับกับโปรตีนในเลือดประมาณ 10%

### การขับถ่าย

สัดส่วนของยาที่ถูกขับออกทางปัสสาวะเมื่อให้กินแบบ single dose มีค่าอยู่ในช่วงประมาณ 19.5-25.7% ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ Half-life ของ moxifloxacin มีค่าอยู่ในช่วงระหว่าง 11.4-15.6 ชั่วโมง เมื่อให้กินยาแบบ single dose และมีค่าใกล้เคียงกันนี้เมื่อให้แบบ multiple dose (12.0-16.9 ชั่วโมง)

เมื่อให้กินยาแบบ multiple dose ประมาณ 22% ของยาในรูปเดิม 18% ของยาในรูป glucuronide (M2) และ 3.5% ในรูป sulfo compound (M1) ถูกขับออกทางไต และประมาณ 12% ของยาในรูปเดิม และ 27% ของ sulfo compound (M1) ถูกขับออกทางน้ำดี

### CLINICAL STUDY

การศึกษาทางคลินิกของยา moxifloxacin ยังมีไม่มากนัก และมุ่งเน้นศึกษาประโยชน์ของยาในการรักษาโรคติดเชื้อในทางเดินหายใจเป็นสำคัญ ได้แก่ ใน community-acquired pneumonia, acute exacerbation ของ chronic bronchitis และ

acute sinusitis ตัวอย่างการศึกษาทางคลินิกมีดังนี้

#### 1. Community-acquired Pneumonia

Springsklee M<sup>14</sup> ได้รวบรวมผลการศึกษาการใช้ moxifloxacin ในการรักษา community-acquired pneumonia ที่ผ่านมา 4 รายงานซึ่งทำในประเทศต่างๆ มากกว่า 30 ประเทศ เปรียบเทียบกับ clarithromycin กินขนาด 500 mg วันละ 2 ครั้ง และ amoxicillin กิน 1 g วันละ 3 ครั้ง นาน 10 วัน พบว่า moxifloxacin ขนาด 400 mg กินวันละครั้ง ติดต่อกัน 10 วัน ให้อัตราการหายของโรคในผู้ป่วย (clinical success rate) 94.4% เปรียบเทียบกับ 92.9% ในกลุ่มที่ได้รับ clarithromycin หรือ amoxicillin และมีอัตราการกำจัดเชื้อ (bacteriological response rate) เฉลี่ย 93% สำหรับเชื้อ *S. pneumoniae* และ 98% สำหรับเชื้อ *H. influenzae* ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ clarithromycin และ amoxicillin (88% และ 82% ตามลำดับ)

Fogarty C และคณะ<sup>15</sup> ได้ศึกษาในผู้ป่วย community-acquired pneumonia จำนวน 382 คน แบบผู้ป่วยนอก จากสถานพยาบาล 51 แห่ง เปรียบเทียบระหว่าง moxifloxacin 400 mg ต่อวัน กับ clarithromycin 500 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน พบว่า อัตราการหายของโรคทั้ง 2 กลุ่มเท่ากัน คือ 95% ในขณะที่อัตราการกำจัดเชื้อเมื่อสิ้นสุดการรักษา ซึ่งรวมทั้งการตรวจโดยวิธีทาง serology และโดยการเพาะเชื้อ เป็น 97% สำหรับกลุ่มที่ได้ moxifloxacin และ 96% สำหรับกลุ่มที่ได้ clarithromycin

## 2. Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis (AECB)

Church D<sup>16</sup> ได้รวบรวมผลการศึกษาทางคลินิกใน phase 2 และ 3 ในกลุ่มผู้ป่วยรวมมากกว่า 2,000 ราย เปรียบเทียบระหว่าง moxifloxacin 400 mg กินวันละครั้ง 5 วัน, moxifloxacin 400 mg วันละครั้ง 10 วัน, cefuroxime 250 mg กินวันละ 2 ครั้ง 10 วัน และ clarithromycin 500 mg กินวันละ 2 ครั้ง 7-10 วัน พบว่าอัตราการหายของโรคเป็น 89, 92, 87 และ 89% ตามลำดับ ส่วนอัตราการกำจัดเชื้อเป็น 87, 91, 85 และ 77% ตามลำดับ

Chodosh S และคณะ<sup>17</sup> ศึกษาในเวลาต่อมาในผู้ป่วย AECB 491 คน จากสถานพยาบาล 56 แห่งในสหรัฐอเมริกา เปรียบเทียบระหว่าง moxifloxacin 400 mg วันละครั้ง 5 วัน, moxifloxacin 400 mg วันละครั้ง 10 วัน และ clarithromycin 500 mg วันละ 2 ครั้ง 10 วัน พบว่าอัตราการหายของโรคเป็น 89, 91 และ 91% ตามลำดับ ในขณะที่อัตราการกำจัดเชื้อเป็น 94, 95 และ 91% ตามลำดับ

Lorenz J และคณะ<sup>18</sup> ศึกษาในผู้ป่วย AECB 332 รายในเยอรมัน เปรียบเทียบ moxifloxacin วันละครั้ง กับ roxithromycin วันละ 2 ครั้ง, clarithromycin วันละ 2 ครั้ง และ azithromycin วันละครั้ง ระยะเวลาเฉลี่ยของการให้ยาในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มเป็น 7.1, 8.9, 8.8 และ 3.3 วันตามลำดับ พบว่าการตอบสนองทางคลินิกในผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มซึ่งประเมินโดยแพทย์ มีอัตราใกล้เคียงกัน (เฉลี่ย 96%) แต่อาการบางอย่างของผู้ป่วยซึ่งประเมินโดยผู้ป่วยเอง ได้แก่ อาการ

ไข้ อาการเจ็บหน้าอก อาการไอเจ็บ (painful cough) และลักษณะสีเสมหะ ในกลุ่มที่ได้รับ moxifloxacin ดีขึ้นเร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับ macrolides ทั้ง 3 ชนิด

## 3. Acute Sinusitis

Hampel B<sup>19</sup> รวมผลการศึกษาทางคลินิกในทวีปอเมริกาเหนือและยุโรป ใน phase 3 ซึ่งศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง moxifloxacin 400 mg วันละครั้ง 7 หรือ 10 วัน กับ cefuroxime 250 mg วันละ 2 ครั้ง 10 วัน ในผู้ป่วย rhinosinusitis พบว่าอัตราการหายของโรคในผู้ป่วยเป็น 92.6 และ 92.8% ตามลำดับ ขณะที่อัตราการกำจัดเชื้อเป็น 95.6% ในกลุ่มที่ได้รับ moxifloxacin นาน 7 วัน, 98% ในกลุ่มที่ได้รับ moxifloxacin นาน 10 วัน และ 87.7% ในกลุ่มที่ได้รับ cefuroxime 10 วัน

Siegert R และคณะ<sup>20</sup> ศึกษาในระยะต่อมา การศึกษาเป็นแบบ prospective, randomized, double-blinded ในสถานพยาบาล 60 แห่ง ในอิสราเอล และประเทศในยุโรปอีก 6 ประเทศ ในผู้ป่วย acute sinusitis 493 คน เปรียบเทียบระหว่าง moxifloxacin 400 mg วันละครั้ง 7 วัน กับ cefuroxime 250 mg วันละ 2 ครั้ง 10 วัน พบว่าอัตราการหายของโรคในผู้ป่วยเป็น 96.7 และ 90.7% และอัตราการกำจัดเชื้อเป็น 94.5 และ 83.5% ตามลำดับ โดยอัตราดังกล่าวแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## ฤทธิ์แทรกแซงของยา<sup>1,21</sup>

ยาในกลุ่ม fluoroquinolones จัดเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย ใกล้เคียงกับยา

ในกลุ่ม betalactams และ macrolides ฤทธิ์ข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้ที่พบบ่อย ได้แก่ ฤทธิ์ข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ฤทธิ์ต่อระบบประสาทกลาง เช่น มึนงง ปวดศีรษะ ชัก และฤทธิ์ข้างเคียงทางผิวหนัง เช่น photosensitivity เป็นต้น จากการรวบรวมข้อมูลการใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolones ที่ผ่านมาพบว่ายาแต่ละขนานมีแนวโน้มทำให้เกิดฤทธิ์ข้างเคียงชนิดที่รุนแรงต่างๆ มากน้อยแตกต่างกัน ซึ่งส่วนหนึ่งอธิบายได้จากโครงสร้างทางเคมีที่ต่างกัน เช่น phototoxicity พบได้บ่อยจากยา fleroxacin, sparfloxacin และยาที่มี chlorine เกาะอยู่ที่ตำแหน่งที่ 8 ในโครงสร้าง เช่น clinafloxacin, sitafloxacin ฤทธิ์ข้างเคียงต่อระบบประสาทกลางที่รุนแรง เช่น ประสาทหลอน ชัก และอาการผิดปกติทางจิต และพิษต่อดับ พบจากยา trovafloxacin ได้บ่อยกว่ายาอื่น Photocarcinogenicity มีรายงานว่าเกิดได้จากยา lomefloxacin และความผิดปกติของหัวใจ เช่น prolongation of QTc interval และ torsade de pointes พบจากยา grepafloxacin<sup>22</sup> และ sparfloxacin ได้บ่อยกว่ายาอื่น ๆ เป็นต้น

สำหรับยา moxifloxacin ฤทธิ์ข้างเคียงที่พบบ่อยซึ่งรวบรวมได้จากรายงานการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมา ได้แก่ คลื่นไส้ (7-8%), ท้องเดิน (5.7%), มึนงง (2.9%), ปวดศีรษะ (2%) และระดับเอนไซม์ตับในเลือดสูงขึ้น (1-2%) ซึ่งอุบัติการณ์ของการเกิดฤทธิ์ข้างเคียงต่างๆ เหล่านี้ ไม่ได้แตกต่างจากยาอื่นทั่วไป ยกเว้นอาการคลื่นไส้ที่พบได้บ่อยกว่ายาอื่นอย่างชัดเจน สำหรับ

ฤทธิ์ข้างเคียงอื่นๆ ข้อมูลที่รวบรวมได้จนถึงปัจจุบัน มีดังนี้

**Phototoxicity:** จากการศึกษาโดยการทดลองกระตุ้นผิวหนังด้วยแสง UVA ในอาสาสมัครที่ได้รับยา moxifloxacin พบว่าผลไม่ได้แตกต่างจากอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก และจากการศึกษาในผู้ป่วย 4,300 รายที่ได้รับยา พบอุบัติการณ์ของการเกิด phototoxicity ซึ่งเป็นเพียง mild sunburn เพียง 2 ราย (<0.05%)<sup>1</sup>

**Cardiovascular effects:** จากการใช้ยาในผู้ป่วยมากกว่า 1 ล้านคนที่ผ่านมา มีรายงานการเกิด torsade de pointes เพียง 1 ราย ซึ่งยังไม่สามารถระบุได้แน่ชัดว่าเกิดจากยาจริง เนื่องจากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ของการเกิดภาวะนี้ร่วมด้วยหลายอย่าง<sup>22</sup>

สำหรับฤทธิ์ข้างเคียงอื่นที่รุนแรง เช่น อาการชัก อาการผิดปกติทางจิต การเปลี่ยนแปลงของอารมณ์และของสมอง ตับวาย หรือ tendon rupture ยังไม่เคยมีรายงานการเกิดจากยา moxifloxacin

### ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยา<sup>1</sup>

#### อาหาร

พบว่าอาหารมีผลทำให้การดูดซึมของยา moxifloxacin ช้าลงบ้าง ยาขึ้นถึงระดับสูงสุดในเลือด (Tmax) ช้าลงจากเฉลี่ย 1.5 ชั่วโมง เป็น 3.5 ชั่วโมง แต่ปริมาณการดูดซึมยาลดลงเพียงเล็กน้อย ค่า Cmax ลดลงจากเฉลี่ย 1.24 mg/L เป็น 1.04 mg/L ซึ่งไม่มีความสำคัญทางคลินิก

#### Cation-containing Antacids

ยาลดกรดที่มี Al<sup>3+</sup>, Ca<sup>2+</sup> หรือ Mg<sup>2+</sup>

เป็นองค์ประกอบอยู่มีผลขัดขวางการดูดซึมยา moxifloxacin ได้ เช่นเดียวกับที่เกิดกับ fluoroquinolones ขนานอื่นๆ มีผลลด oral bioavailability ของยา ทำให้ค่า Cmax และ AUC ของยาลดลงได้ประมาณ 40% และ 45% ตามลำดับ หากจำเป็นต้องให้ยาลดกรดดังกล่าวร่วมด้วย จึงควรให้กิน moxifloxacin ก่อนอย่างน้อย 2 ชั่วโมง หรือหลังอย่างน้อย 4 ชั่วโมง

#### Iron-containing Drug

มีรายงานว่า ferrous sulfate ลด Cmax ของ moxifloxacin จาก 2.9 mg/L ลงเหลือ 1.2 mg/L และ AUC ลดจาก 34.0 mg/L.h. เหลือ 20.7 mg/L.h. เมื่อให้ยาทั้งสองร่วมกัน

สำหรับการศึกษาการให้ยา moxifloxacin ร่วมกับยาในกลุ่ม H<sub>2</sub>-receptor antagonists โดยเฉพาะ ranitidine หรือร่วมกับ theophylline และ warfarin ไม่พบว่ามีปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาเหล่านี้กับยา moxifloxacin

#### ข้อบ่งใช้และขนาดยา

ยานี้มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อในทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่างในผู้ใหญ่ ขนาดยาที่ใช้คือ 400 mg กินวันละครั้งนาน 5 วัน สำหรับ acute exacerbation ของ chronic bronchitis, นาน 7 วัน สำหรับ acute sinusitis และนาน 10 วัน สำหรับ community-acquired pneumonia

ในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่ไตทำหน้าที่ได้ไม่ดี หรือผู้ป่วยที่ตับเสียหายที่ไม่มากนัก ให้ยาได้ในขนาดปกติ คือ 400 mg วันละครั้ง

ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในเด็กและวัยรุ่น เนื่องจากมีรายงานว่ายาในกลุ่ม fluoroquinolones มีฤทธิ์ข้างเคียงที่ทำให้เกิดความผิดปกติของกระดูกอ่อน (chondropathy) ในสัตว์ทดลองได้

ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยานี้หรือยาอื่นในกลุ่ม fluoroquinolones ในหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร

#### REFERENCES

1. Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Safety* 1999; 21 : 407-21.
2. Ball P. Fluoroquinolone safety and tolerability. In : Mandell L, ed. *First international moxifloxacin symposium*. Berlin : Springer, 1999: 138-43.
3. Tillotson GS, Blondeau JM. Structure-activity-function evaluation of the fluoroquinolones. In: Adam D, Finch R, eds. *Moxifloxacin in practice, vol. 2*. Oxford : Maxim Medical, 1999 : 91-101.
4. Drlica K. Mechanism of fluoroquinolone action and resistance. In : Mandell L, ed. *First international moxifloxacin symposium*. Berlin : Springer, 1999 : 75-83.
5. Blondeau JM. A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on 5 new respiratory quinolones. *JAC* 1999; 43 (Suppl B) : 1-11.
6. Blondeau JM, Felmingham D. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin against community respiratory tract pathogens. *Clin Drug Invest* 1999; 18 : 57-78.
7. Flemingham D, et al. In vitro activity of moxifloxacin (BAY 12-8039), a novel 8-methoxyquinolone, compared with ofloxacin and other antibiotics. In : Adam D, Finch R, eds. *Moxifloxacin in practice, vol. 1*. Oxford: Maxim Medical, 1999 : 27-38.

8. Bebear CM. Preclinical microbiology-atypical organisms. In : Mandell L, ed. *First international moxifloxacin symposium*. Berlin : Springer, 1999 : 31-35.
9. Goldstein E. In vitro activity of moxifloxacin (Bay 12-8039), an 8-methoxyquinolone, compared to other fluoroquinolones against anaerobic bacteria. In : Mandell L, ed. *First international moxifloxacin symposium*. Berlin : Springer, 1999 : 43-48.
10. Gillespie SH. Preclinical microbiology-mycobacteria. In : Mandell L, ed. *First international moxifloxacin symposium*. Berlin : Springer, 1999 : 37-42.
11. Wise R. A review of the clinical pharmacology of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, and its potential relation to therapeutic efficacy. *Clin Drug Invest* 1999; 17 : 365-87.
12. Ballow C, Lettieri J, Agarwal V, Lin P, Stass H, Sullivan JT. Absolute bioavailability of moxifloxacin. *Clin Ther* 1999, 21 : 513-22.
13. Stass H, Kubitz D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *JAC* 1999, 43 (Suppl B) : 83-90.
14. Springsklee M. Clinical needs in the millennium-pneumonia-the role of moxifloxacin. In : Mandell L, ed. *First international moxifloxacin symposium*. Berlin : Springer, 1999 : 154-58.
15. Fogarty C, Grossman C, Williams J, Haverstock D, Church D. Efficacy and safety of moxifloxacin vs clarithromycin for community-acquired pneumonia. *Infect Med* 1999 , 16 : 748-63.
16. Church D. Clinical needs in the millennium-acute exacerbation of chronic bronchitis-the role of moxifloxacin. In : Mandell L, ed. *First international moxifloxacin symposium*. Berlin: Springer, 1999 : 165-68.
17. Chodosh S, De Abate A, Haverstock D, Aneiro L, Church D. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Resp Med* 2000, 94 : 18-27.
18. Lorenz J, Thate-Waschke I-M, Mast O, Kubin R, et al. Treatment outcomes in acute exacerbation of chronic bronchitis : comparison of macrolides and moxifloxacin from the patient perspective. *J Inter Med Res* 2001. 29 : 74-86.
19. Hampel B. Clinical needs in the millennium-rhinosinusitis-the role of moxifloxacin. In : Mandell L, ed. *First international moxifloxacin symposium*. Berlin : Springer, 1999 : 174-77.
20. Siegert R, et al. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (Bay 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Resp Med* 2000, 94 : 337-44.
21. Ball P. Fluoroquinolone safety and tolerability. In : Mandell L, ed. *First international moxifloxacin symposium*. Berlin : Springer, 1999 : 138-43.
22. Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation : a not so-unexpected class effect. *JAC* 2000, 45 : 557-59.