

แอสทรีโอนัม

ศุภมาส โกมทอง

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Aztreonam

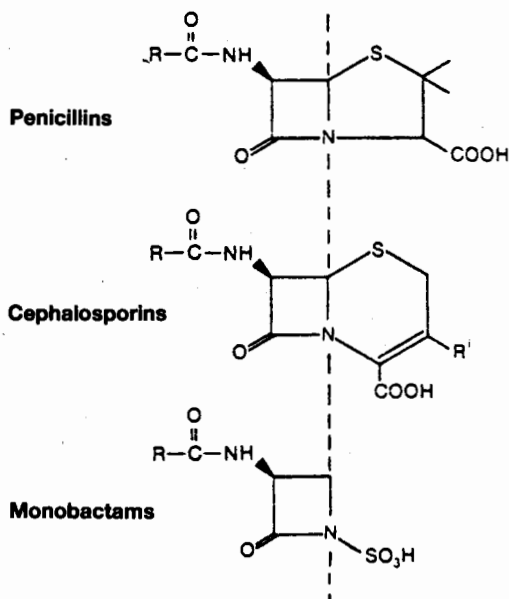
Suleemas Komthong B.Sc. (Pharm) M.S.

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Aztreonam is the first member of a new class of beta-lactam antibiotics, the monobactams. Aztreonam is selectively active against gram-negative aerobic bacteria and inactive against gram-positive or anaerobic organism. In addition, it is highly resistant to enzymatic hydrolysis by beta-lactamase. Aztreonam must be administered intravenously or intramuscularly when used to treat systemic infections. In clinical trials in human, aztreonam was found to be effective in complicated infections of the urinary tract, in lower respiratory tract infections and in obstetric and gynecological, intra-abdominal, bone and joint infections, uncomplicated gonorrhoea and septicemia. The elimination half-life of aztreonam is approximately two hours with normal renal function. It is eliminated primarily in the urine in unchanged form. Aztreonam has generally been well tolerated. The common side effect is a reaction at the injection site.

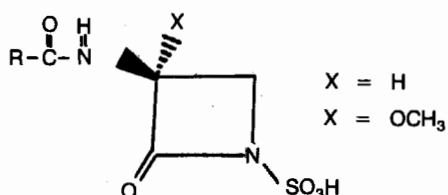
Aztreonam เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม monobactams ซึ่งเป็น beta-lactam antibiotics กลุ่มใหม่อีกกลุ่มหนึ่งเช่นเดียวกับ penicillins และ cephalosporins (รูปที่ 1) Aztreonam ได้รับการค้นคว้าและผลิตโดยบริษัท Squibb มีชื่อทางการค้าว่า Azactam

Monobactams สกัดครั้งแรกเมื่อต้นปี ค.ศ. 1979 จากแบคทีเรีย *Chromobacterium violaceum*⁽²⁾ natural monobactams มีสูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 2 แต่เนื่องจาก natural monobactams มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียต่ำมาก⁽³⁾ จึงไม่นำมาใช้ทางการแพทย์ และต่อมาได้มีการสังเคราะห์

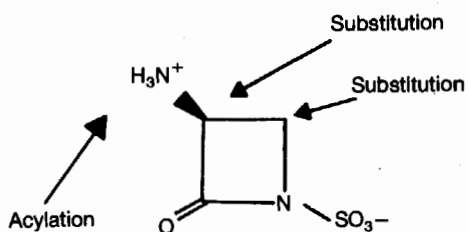


รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของ beta-lactam antibiotics (1)

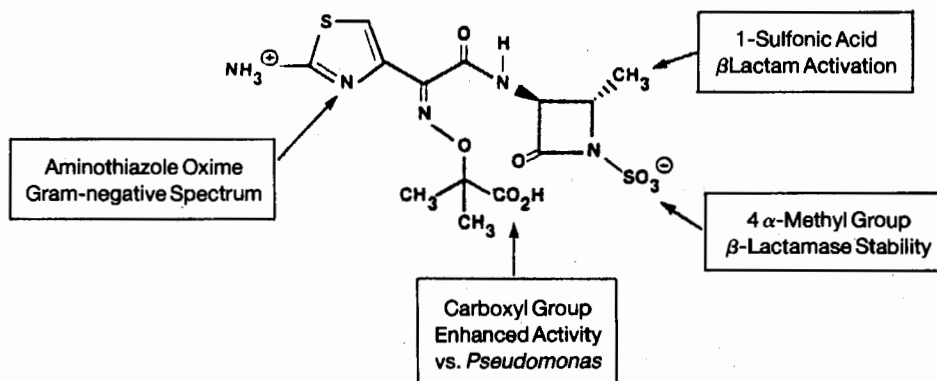
monobactam nucleus คือ 3-aminomonobactamic acid (รูปที่ 3) ขึ้นมา ซึ่งทำให้มีอนุพันธ์ของ monobactams เกิดขึ้นมากมาย⁽⁴⁻⁶⁾ ตัวแรกที่น่ามาใช้ในการแพทย์ได้แก่ aztreonam ~X~



รูปที่ 2 แสดงสูตรโครงสร้างของ natural monobactam



รูปที่ 3 แสดงสูตรโครงสร้างของ monobactam nucleus (3-aminomonobactamic acid)



รูปที่ 4 แสดงสูตรโครงสร้างของ aztreonam

คุณสมบัติทางเคมี

Aztreonam ซึ่งมีชื่อทางเคมีว่า (Z)-2-[[[(2-amino-4-thiazolyl)-[(2S,3S)-2-methyl-4-oxo-1-sulfo-3-azetidiny] carbamoyl] methylene]-amino] oxy]-2-methylpropionic acid มีสูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 4 คือ ประกอบด้วย monocyclic beta-lactam ring ซึ่ง nitrogen ตำแหน่งที่ 1 จะมี sulfonic acid เชื่อมอยู่ ส่วนตำแหน่งที่ 3 และ 4 ของ monobactam nucleus จะมี aminothiazolyl oxime และ methyl group ตามลำดับ ซึ่ง side chain เหล่านี้จะเป็นตัวที่ทำให้ยานี้มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียได้ดียิ่งขึ้น และมีความทนต่อเอนไซม์ beta-lactamase ด้วย⁽¹⁾

กลไกการออกฤทธิ์

Aztreonam มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกับ beta-lactam antibiotics อื่น ๆ คือ ไปยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย โดย monobactam นี้จะไปจับกับ penicillin-binding protein 3⁽⁷⁾ จึงมีผลไปยับยั้งการแบ่งตัวของแบคทีเรีย และทำให้แบคทีเรียตายในที่สุด (bactericidal)

วงฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย

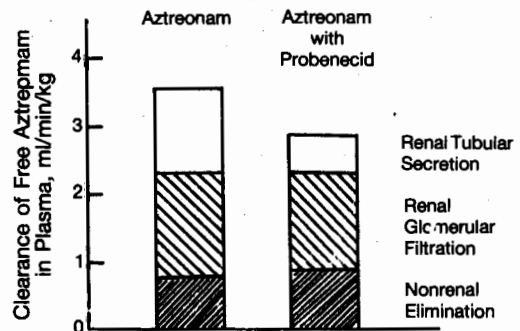
Aztreonam ออกฤทธิ์ได้ดีต่อแบคทีเรียแกรมลบ พวก aerobes เช่น *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, indole-positive *Proteus*, *Neisseria gonorrhoea* (ทั้งที่ให้และไม่ให้ penicillinase), *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* เป็นต้น แต่จะไม่ได้ผลต่อแบคทีเรียแกรมบวก และพวก anaerobes⁽⁸⁻¹¹⁾ ขอบเขตการออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียของ aztreonam จะคล้ายกับ ยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycosides แต่จะเท่าๆ กัน หรือเหนือกว่า cephalosporins รุ่นที่ 3⁽¹²⁾

จากการศึกษาฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของ aztreonam เปรียบเทียบกับ cephalosporins รุ่นที่ 3 และยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น ๆ⁽⁸⁾ พบว่า aztreonam จะออกฤทธิ์ต่อ enterobacteriaceae ได้ดีพอๆ กับ cefotaxime และ ceftazidime แต่ฤทธิ์จะแรงกว่า cefoperazone, cefoxitin, gentamicin, tobramycin และ piperacillin สำหรับเชื้อ *P. aeruginosa*, aztreonam จะออกฤทธิ์ได้ดีพอๆ กับ cefoperazone แต่ฤทธิ์แรงกว่า cefotaxime, moxalactam และ ceftizoxime แต่จะด้อยกว่า ceftazidime และ imipenem

เภสัชจลนศาสตร์

Aztreonam ถูกดูดซึมในทางเดินอาหารน้อยมาก (น้อยกว่าร้อยละ 1) แต่จะถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ⁽¹³⁾ ซึ่งถ้าให้ในขนาด 1 กรัม จะให้ความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุดประมาณ 46-66 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ใน 1 ชั่วโมง ยาจะกระจายไปทั่วร่างกาย รวมทั้งน้ำไขสันหลัง ในกรณีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบด้วย⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ นอกจากนี้ aztreonam ยังผ่านรกและถูกขับออกมามีน้ำนมได้ แต่เนื่องจาก aztreonam มีค่า bioavailability ต่ำ จึงไม่มีผลต่อทารก

ที่ได้รับน้ำนมจากมารดาที่ได้รับการรักษาด้วยยานี้ aztreonam จับกับพลาสมาโปรตีนได้ประมาณร้อยละ 56-60 และถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายได้น้อยมาก ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกจากร่างกายทางไต โดยวิธี glomerular filtration (ประมาณร้อยละ 40) และ tubular secretion (ประมาณร้อยละ 40)^(13,17) ส่วนที่เหลือจะถูกขับออกทางอื่น ๆ (nonrenal clearance) การให้ probenecid ร่วมกับ aztreonam จะไปลด tubular secretion ของ aztreonam ลงประมาณร้อยละ 50 โดยไม่ไปเปลี่ยนแปลง glomerular filtration และการขับออกทางอื่น ๆ (รูปที่ 5)⁽¹⁷⁾ ยานี้มีครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 2 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตนี้จะยาวนานขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ และผู้ป่วยโรคตับแข็งเนื่องจากแอลกอฮอล์⁽¹⁸⁻²⁰⁾



รูปที่ 5 ผลของ probenecid ต่อการขับถ่ายของ aztreonam ในคนปกติ

ประโยชน์ในการรักษา

Aztreonam ใช้รักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบที่ไวต่อยา โดยอาจให้เดี่ยวๆ ในกรณีที่ทราบเชื้อที่เป็นสาเหตุอย่างแน่ชัด หรืออาจให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่น⁽²¹⁾ เพื่อให้ง่ายต่อ

ด้านแบคทีเรียกว้างขึ้น ในกรณีที่มีการติดเชื้อทั้ง กรัมนบวกและกรัมนลบ และ/หรือมีเชื้อ anaerobes ร่วมด้วย หรือเพื่อเสริมฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรีย ซึ่งจะมีประโยชน์ในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดิน ปัสสาวะ (urinary tract infections) เช่น pyelonephritis, cystitis และ asymptomatic bacteriuria⁽²²⁻²⁴⁾ จากการศึกษาเปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะ กลุ่มอื่น พบว่า aztreonam ใช้รักษาโรคติดเชื้อ ทางเดินปัสสาวะได้ดีเท่า ๆ กัน หรือเหนือกว่า cefamandole^(25,26) และมีประสิทธิภาพคล้ายกับ aminoglycosides ในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดิน ปัสสาวะอย่างรุนแรง^(27,28)

Aztreonam ยังใช้รักษาโรคติดเชื้อทางเดิน หายใจส่วนล่าง (lower respiratory tract infections) เช่น pneumonia^(24,29-31) และจากการศึกษา เปรียบเทียบกับ tobramycin พบว่า aztreonam มีประสิทธิภาพเหนือกว่า^(32,33) นอกจากนี้ยังใช้ ในการรักษาโรคติดเชื้อในช่องท้อง (intra-abdominal infections)^(24,34), โรคติดเชื้อในสตรี (obstetric and gynecological infections)^(24,35,36), โรค ติดเชื้อของกระดูกและข้อต่าง ๆ (bone and joint infections)^(24,37), โรคหนองในชนิดเฉียบพลัน (acute uncomplicated gonorrhoea)^(24,38,46) และ โลหิตเป็นพิษ (septicemia)⁽²⁴⁾

อาการข้างเคียง

โดยทั่วไปผู้ป่วยจะทนต่อยาได้ดี^(8,24) อาการ ข้างเคียงที่เกิดจากยาพบน้อย ที่พบบ่อยได้แก่ อาการเจ็บปวด และอักเสบตรงตำแหน่งที่ฉีดยา (ร้อยละ 1.7) ผื่นแดงบริเวณผิวหนัง (ร้อยละ 1.8) คลื่นไส้อาเจียน (ร้อยละ 0.6) ท้องเสีย (ร้อยละ 0.8) นอกจากนี้อาจพบ superinfection ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจาก group D streptococci (ร้อยละ 9.7) สำหรับ aztreonam นี้พบว่าไม่ทำให้

เกิดการแพ้ยาข้ามกลุ่มกับ beta-lactam antibiotics ตัวอื่น ๆ ⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Aztreonam มีเฉพาะรูปของยาฉีดเท่านั้น โดยอาจฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือเข้ากล้ามเนื้อ ก็ได้ ขนาดบรรจุหลอดละ 500 มิลลิกรัม และ 1 กรัม ส่วนขนาดยาที่ให้ขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อ, ความรุนแรงของโรค และสถานะของผู้ป่วยด้วย ดังแสดงในตารางที่ 1 แต่ขนาดของยาที่ให้จะต้อง ไม่เกิน 8 กรัมต่อวัน

ตารางที่ 1 แสดงขนาดยาโดยทั่ว ๆ ไปและระยะเวลา ที่ให้ซึ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค (8)

ชนิดของโรคติดเชื้อ	ขนาดยา (กรัม)	ระยะเวลาที่ให้ (ชั่วโมง) (duration)
Urinary tract infection	0.5 - 1	8 - 12
Moderately severe systemic infections	1 - 2	8 - 12
Severe systemic or life - threatening infections	2	6 - 8

สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ เช่นในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance อยู่ระหว่าง 10 - 30 มิลลิลิตรต่อนาที หลังจากให้ loading dose 1-2 กรัม ก็ควรตามด้วยขนาดยาที่ลดลง ครั้งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ

สรุป

Aztreonam เป็น monobactam ตัวแรก ที่เข้าสู่ตลาด แต่ยังไม่ได้ถูกนำมาใช้ในประเทสไทย Aztreonam ออกฤทธิ์ได้ดีเฉพาะแบคทีเรียกรัมนลบ ชนิด aerobes aztreonam ที่ให้โดยการฉีดมี ประโยชน์ในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบต่าง ๆ โดยอาจให้ยาตัวเดียว หรือให้ร่วมกับยาปฏิชีวนะ

ตัวอื่น aztreonam นี้ไม่ทำให้เกิดการแพ้ยาข้ามกลุ่มกับ beta-lactam antibiotics อื่น ๆ จึงอาจใช้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิด anaphylaxis จากการแพ้ยาเหล่านั้น นอกจากนี้ aztreonam ซึ่งขอบเขตการออกฤทธิ์คล้ายกับ aminoglycosides แต่จะไม่ทำให้เกิดพิษต่อไต จึงอาจนำมาใช้แทนยาในกลุ่ม aminoglycosides ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตผิดปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Sykes RB, Bonner DP Aztreonam: The first monobactam. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 2 A): 2-10.
2. Sykes RB, Cimarusti CM, Bonner DP, et al Monocyclic beta-lactam antibiotics produced by bacteria. *Nature* 1981; 291: 489-91.
3. Sykes RB, Bonner DP, Bush K, et al Monobactams-monocyclic betalactam antibiotics produced by bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8: 81-8.
4. Breuer H, Treuner UD, Denzel T, et al Monocyclic beta-lactam antibiotics. Activity relationships with alpha-acyl amino derivatives. In: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (abstr 878). Washington: American Society for Microbiology, 1981..
5. Cimarusti CM, Sykes RB, Applegate HA, et al Monobactams, monocyclic beta-lactam antibiotics derived from bacteria. The derivation of SQ 26,776. In: Neu HC, ed. New beta-lactam antibiotics: a review from chemistry to clinical efficacy of the new cephalosporins. Philadelphia: College of Physicians of Philadelphia, 1982; 35-44.
6. Koster WH, Cimarusti CM, Sykes RB Monobactams. In: Morin RB, Gorman M, eds. The chemistry and biology of beta-lactam antibiotics, vol 3. New York: Academic Press, 1982; 339-75.
7. Georgopapadakou NH, Smith SA, Sykes RB Mode of action of aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 950-6.
8. Brogden RN, Heel RC Aztreonam-a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Med Prog* 1986; 8: 19-24.
9. Neu HC, Labthavikul P Antibacterial activity of a monocyclic beta-lactam SQ 26,776. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8(suppl E): 111-22.
10. Norrby R, Friberg K, Holm SE In vitro antibacterial activity of SQ 26,776. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8 (suppl E): 69-76.
11. Sykes RB, Bonner DP, Bush, K, et al Aztreonam (SQ 26,776) a synthetic monobactam specifically active against aerobic gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8 (suppl E): 85-92.
12. Wise R, Andrew JM, Hancox J SQ 26,776, a novel B-lactam: an in vitro comparison with other antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8 (suppl E): 39-47.
13. Swabb EA Review of the clinical pharmacology of the monobactam antibiotic aztreonam. *Am J Med* 1983; 78 (suppl 2A): 11-8.
14. Duma RJ, Smith SM, Berry AJ, Baggett JW, Swabb EA, Platt TB Study of the pharmacology of aztreonam in human cerebrospinal fluid. In: Spitz KH, Karrer K, eds. Proceedings of the 13 th International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1983.
15. Greenman R, Arcey S, Dickinson G, Mokhbat J, Sabath L, Friedhoff L Penetration of aztreonam (SQ 26,776) into human cerebrospinal fluid in the presence of meningeal inflammation. In: Program and Abstracts of the Twenty-third Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (abstr 410). Washington: Society for Microbiology, 1983.
16. Wise R, Dyas A, Hegarty A, Andrews JM Pharmacokinetics and tissue penetration of aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 969-71.
17. Swabb EA, Sugerman AA, Frantz M, Platt TB, Stern M Renal handling of the monobactam aztreonam in healthy subjects. *Clin Pharmacol ther* 1983; 33: 609-14.
18. Leroy A, Fillastre JP, Humbert G, Morin JP Pharmacokinetics of aztreonam (SQ 26,776) in subjects with normal and impaired renal function. In: Program and Abstracts of the Twenty-third Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (abstr 405). Washington: American Society for Microbiology, 1983.
19. Macleod CM, Bartley EA, Payne JA, Devlin RG Aztreonam handling in cirrhosis. In: Spitz KH, Karrer K, eds. Proceeding of the 13 th International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1983.
20. Mihindu JCL, Scheld WM, Bolton ND, Spyker DA, Swabb EA, Bolton WK: Pharmacokinetics of aztreonam in patients with various degrees of renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 252-61.
21. Allan JD, Moellering RC Jr Antimicrobial Combinations in the therapy of infections due to gram-negative bacilli. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 2A): 65-76.
22. Childs S Aztreonam in the treatment of urinary tract infection. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 2A): 44-6.
23. Greenberg RN, et al Treatment of serious gram-negative infections with aztreonam. *J Infect Dis* 1984; 150: 623-30.
24. Henry SA, Bendush CB Aztreonam: Worldwide overview of the treatment of pateints with gram-negative infections. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 2A): 57-64.
25. Giamarellou H, et al Aztreonam versus cefamandole in the treatment of urinary tract infections. *Chemioterapia* 1984; 3: 127.

26. Webb DE, Wyle FA Randomised comparative study of aztreonam and cefamandole in the treatment of urinary tract infection. *Curr Ther Res* 1984; 36: 113.
27. Frimodt-Moller PC, Madsen PO A comparative study of aztreonam and tobramycin in treatment of complicated urinary tract infections. Paper presented at the 13 th International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1983.
28. Sattler FR, et al Aztreonam compared with gentamicin for treatment of serious urinary tract infections. *Lancet* 1984; 1: 1315.
29. Gobernado M, et al Efficacy of aztreonam in the treatment of gram-negative pneumonia and sepsis. Paper presented at the 13 th International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1983.
30. Prigogine T, et al Clinical evaluation of aztreonam in the therapy of serious gram-negative lower respiratory tract infections. Abstract 3rd Congress of European Society of Pneumology, Basel, 1984.
31. Greenberg RN, Reilly PM, Luppen KL, Bollinger M, McMillian R Aztreonam therapy for gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 2A): 31-3.
32. Nolen TM, et al Comparison of aztreonam and tobramycin in the treatment of lower respiratory tract infections caused by gram-negative bacilli. *Rev Inf Dis* 1985; (suppl 4): S 666-74.
33. Schentag JJ, et al Treatment with aztreonam or tobramycin in critical care patients with nosocomial gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 2A): 34-41.
34. Henry SA Overall clinical experience with aztreonam in the treatment of intra-abdominal infections. *Rev Inf Dis* 1985; 7 (suppl 4): 769-73.
35. Gibbs RS, Blanco JD A comparison of aztreonam plus clindamycin with gentamicin plus clindamycin in the treatment of endometritis after cesarean section. Paper presented at the 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1983.
36. Pastorek JG, Cole C, Aldridge KE, Crapanzano JC Aztreonam plus clindamycin as therapy for pelvic infections in women. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 2A): 47-50.
37. Pribyl C, et al Aztreonam in the treatment of serious orthopedic infection. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 2A): 51-6.
38. Miller LK, et al Effectiveness of aztreonam, a new monobactam antibiotic, against penicillin-resistant gonococci. (correspondence). *J Infect Dis* 1983; 148: 612.
39. Adkinson NF Jr, Swabb EA, Sugerman AA Immunology of the monobactam aztreonam. *Antimicrob Agents chemother* 1984; 25: 93-7.
40. Saxon A, Hassner A, Swabb EA, et al Lack of cross-reactivity between the monobactam, aztreonam, and penicillin in penicillin allergic subjects. *J Infect Dis* 1984; 149: 16-22.
41. Saxon A, Swabb EA, Adkinson NF Jr Investigation into the immunologic cross-reactivity of aztreonam with other beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 1985; 78 (suppl 2A): 19-26.