

# ยาต้านแบคทีเรียที่น่าสนใจ

ภควดี พลังวชิรา พ.บ.\*

## บทคัดย่อ

เนื่องจากจุลชีพได้มีการพัฒนาภาวะดื้อยาอย่างต่อเนื่อง ปัจจุบันจึงมีการผลิตยาต้านจุลชีพชนิดใหม่เพิ่มขึ้น เช่น Quinupristin/dalfopristin, Linezolid, Daptomycin, Tigecycline, Retapamulin และกลุ่ม Quinolone เช่น Moxifloxacin และ Gatifloxacin ซึ่งมีประสิทธิภาพรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ดื้อยาหลายชนิด อย่างไรก็ตามทางเลือกในการรักษามีข้อจำกัด จึงจำเป็นต้องหายาต้านจุลชีพที่มีกลไกการทำงานแบบใหม่ เพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาโรค ได้แก่ Oritavancin และ Dalbavancin บทความนี้จะเน้นยาที่น่าสนใจที่ใช้รักษาอาการติดเชื้อบริเวณผิวหนังโดยกล่าวถึงกลไกการออกฤทธิ์ ข้อบ่งชี้ทางคลินิก ขนาดยา และข้อควรระวัง สิ่งเหล่านี้เป็นสิ่งที่แพทย์ควรทราบ เพื่อจะใช้อย่างถูกต้อง

**คำสำคัญ :** Quinupristin/dalfopristin, Linezolid, Daptomycin, Tigecycline, Retapamulin, Oritavancin, Dalbavancin, Moxifloxacin, Gatifloxacin

## Interesting Antibacterial Agents

Pakhawadee Palungwachira M.D.\*

## Abstract

At present, drug resistance has been developed among the microorganism. The effective antimicrobial agents such as Quinupristin/dalfopristin, Linezolid, Daptomycin, Tigecycline, Retapamulin and Quinolone group such as Moxifloxacin and Gatifloxacin are being produced to treat multidrug-resistant gram-positive infections. This is because treatment options are limited. It is therefore necessary to find antimicrobial agents with a new mechanism of action as an alternative treatment of the diseases such as Oritavancin and Dalbavancin. This article will focus on these drugs to treat skin infections, including mode of action, clinical indication, dosage regimens and contraindication. It is essential for the physicians to be aware of using these antibiotics and their indications, dosing and side-effect profiles.

**Keywords :** Quinupristin/dalfopristin, Linezolid, Daptomycin, Tigecycline, Retapamulin, Oritavancin, Dalbavancin, Moxifloxacin, Gatifloxacin

## บทนำ

เนื่องจากจุลชีพได้มีการพัฒนาภาวะดื้อยาเพิ่มขึ้น เช่น methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), drug-resistant pneumococci, vancomycin-resistance enterococci (VRE) และ vancomycin-intermediate-resistant S. aureus (VISA) จึงได้มีการผลิตยาต้านแบคทีเรียใหม่

หลายชนิดเพื่อใช้เป็นทางเลือกในการรักษา เช่น Quinupristin/dalfopristin, Linezolid, Daptomycin, Tigecycline, Retapamulin, Oritavancin, Dalbavancin และกลุ่ม Quinolone เช่น Moxifloxacin และ Gatifloxacin เพื่อรักษาการติดเชื้อที่มีและไม่มีภาวะแทรกซ้อน การรักษาภาวะติดเชื้อเป็นสิ่งที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไปรวมทั้งในห้องฉุกเฉิน แพทย์ควรมี

\* ภาควิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\* Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

ความรู้ในการใช้ยาต้านแบคทีเรียชนิดใหม่ทั้งข้อบ่งชี้ในการใช้ยา ขนาดยาและควรใช้เมื่อจำเป็นเพื่อลดอุบัติการณ์การดื้อยา

### ยาต้านแบคทีเรีย

ปัจจุบันพบว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกมีภาวะดื้อต่อยาเพิ่มขึ้น เช่น methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) และ drug-resistant pneumococci ถึงแม้ว่า vancomycin ซึ่งถือเป็นยาต้านแบคทีเรียแกรมบวกที่ดื้อต่อยาหลายชนิดตัวล่าสุด ก็เริ่มพบเชื้อดื้อยาแล้วได้แก่ vancomycin-resistance enterococci (VRE) ตั้งแต่ช่วงปลายทศวรรษที่ 1980 สำหรับ vancomycin-intermediate-resistant *S. aureus* (VISA) ก็เพิ่งเริ่มพบเชื้อดื้อยาเมื่อไม่นานมานี้

การติดเชื้อผิวหนังชนิดที่มีและไม่มีภาวะแทรกซ้อนพบได้บ่อยจากแบคทีเรียแกรมบวกทั้ง *S.aureus* และ *Streptococ-*

*cus pyogenes* การติดเชื้อผิวหนังชนิดที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน มีลักษณะอาการติดเชื้อทางผิวหนังไม่รุนแรง อยู่บริเวณเฉพาะที่ผิวหนัง เช่น abscess, impetigo, furuncle, cellulitis มักมีการตอบสนองต่อการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดทาหรือชนิดรับประทาน ส่วนการติดเชื้อผิวหนังที่มีภาวะแทรกซ้อนจะมีการติดเชื้อผิวหนังในชั้นลึกและต้องการการผ่าตัดรักษา หรืออาจพบโรคแทรกซ้อนอื่นร่วม เช่น การติดเชื้อของแผลผ่าตัด แผลเปื่อย หรือ แผลไฟไหม้ ฝีฝักบัว (carbunculosis) โรคไฟลามทุ่ง (erysipelas) และโรคแบคทีเรียกินเนื้อเยื่อ (necrotizing fasciitis)

ยาหลายตัวที่ผลิตขึ้นเพื่อใช้เป็นทางเลือกในการรักษา ได้แก่ Quinupristin/dalfopristin, Linezolid, Daptomycin, Tigecycline, Retapamulin, Oritavancin, Dalbavancin และกลุ่ม Quinolone เช่น Moxifloxacin และ Gatifloxacin (ตารางที่ 1)

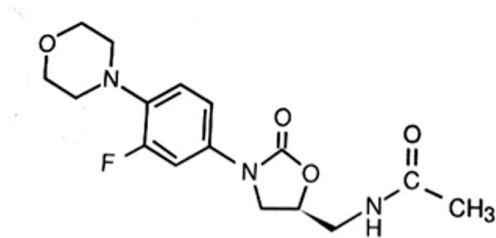
ตารางที่ 1 ยาปฏิชีวนะชนิดใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อผิวหนัง

ชื่อสามัญ	ชื่อการค้า	กลไกการออกฤทธิ์	ขนาดยา	การใช้ในการติดเชื้อผิวหนัง
Linezolid	Zyvox®	จับบริเวณ 23S ของ 50S ribosome subunit และยับยั้งการสร้าง initiation complex	400-600 มก ทางรับประทาน/ทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง 10-14 วัน	ทั่วไปที่ไม่มีผลแทรกซ้อน/ที่มีผลแทรกซ้อน
Quinupristin/ Dalfopristin	Synercid®	จับบริเวณตำแหน่งต่าง ๆ ของ 50S subunit และยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน	7.5 มก/กก ทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง อย่างน้อย 7 วัน	ที่มีผลแทรกซ้อน
Daptomycin	Cubicin®	รบกวนการทำงานของเยื่อหุ้มเซลล์แบคทีเรีย	4 มก/กก ทางหลอดเลือดดำทุก 24 ชั่วโมง 10-14 วัน	ที่มีผลแทรกซ้อน
Oritavancin	—	ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ peptidoglycan	1.5-3.0 มก/กก ทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง 3-7 วัน	ที่มีผลแทรกซ้อน
Dalbavancin	—	ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ peptidoglycan	500-1000 มก ทางหลอดเลือดดำสัปดาห์ละครั้ง	ที่มีผลแทรกซ้อน
Moxifloxacin	Avelox®	ยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase และ topoisomerase IV	400 มก รับประทาน/ทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง 7 วัน	ทั่วไปที่ไม่มีผลแทรกซ้อน
Gatifloxacin	Tequin®	ยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase และ topoisomerase IV	400 มก รับประทาน/ทางหลอดเลือดดำ 7-10 วัน	ทั่วไปที่ไม่มีผลแทรกซ้อน
Tigecycline	Tygasil®	ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน โดยยับยั้งบริเวณ 30S ribosomal subunit	เริ่ม 100 มก ตามด้วย 50 มก วันละสองครั้งทางหลอดเลือดดำแต่ละครั้งนาน 30-60 นาทีเป็นเวลา 5-14 วัน	ที่มีผลแทรกซ้อน
Retapamulin	Altanax®	ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน โดยทำปฏิกิริยาบริเวณ 50S ribosomal subunit	ทา วันละสองครั้ง 5 วัน	ทั่วไปที่ไม่มีผลแทรกซ้อน (Impetigo)

## Linezolid

Linezolid (ภาพที่ 1) เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม oxazolidinone ที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบติดเชื้อทั้งในและนอกโรงพยาบาล การติดเชื้อ *Enterococcus faecium* ที่ดื้อยา Vancomycin (*vancomycin-resistant Enterococcus faecium*, VREF) หรือ การติดเชื้อผิวหนังที่เกิดจากเชื้อกลุ่ม *staphylococcus* หรือ *streptococcus*<sup>2</sup>

ยากลุ่ม oxazolidinone เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มใหม่ที่ค้นพบครั้งแรกในปี 1987<sup>3</sup>



ภาพที่ 1 โครงสร้างของ Linezolid

## กลไกการออกฤทธิ์

### กลไกระดับเซลล์

ยากลุ่ม oxazolidinone ออกฤทธิ์โดยยับยั้งช่วงเริ่ม translation ของการสร้างโปรตีนของแบคทีเรีย (initiation complex formation)<sup>4</sup> โดยการจับกับส่วน 23S ของ 50S ribosome subunit กลไกนี้เป็นลักษณะเฉพาะของยากลุ่มนี้ ทำให้ลดการดื้อยาแบบข้ามกลุ่มได้<sup>4</sup>

### เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยาเมื่อเข้าสู่ระบบทางเดินอาหารในคนปกติเป็น 100% อาจรับประทานร่วมกับมื้ออาหารหรือไม่ก็ได้ อาหารอาจลดอัตราการดูดซึมยาเล็กน้อยและไม่ส่งผลต่อปริมาณการดูดซึมยาทั้งหมด ยา linezolid จับโปรตีน 31% และมีค่าครึ่งชีวิต 5-7 ชั่วโมง ที่ขนาดยา 600 มก รับประทาน ทุก 12 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของยาในพลาสมา เกิน MIC90 สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *staphylococci*, *streptococci*, *enterococci* ได้ 90% (Minimum inhibitory concentration; MIC คือ ความเข้มข้นของยาในระดับต่ำสุดในหลอดทดลอง ที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย) ยาถูกสลายโดยกระบวนการ oxidation ของ morpholine ring โดยไม่ผ่าน cytochrome P450 กลายเป็นสาร metabolite 2 ชนิดที่ไม่ออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคตับและโรคไตซึ่งมีความรุนแรงในระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางจะคล้ายกัน โดยในเด็กอายุมากกว่า 5 ปี ใช้ขนาดยา 10 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมง<sup>2</sup>

## ข้อบ่งชี้ทางคลินิก

ปัจจุบัน U.S.FDA แนะนำให้ใช้ linezolid รักษาอาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ในโรคปอดอักเสบซึ่งติดเชื้อทั้งในและนอกโรงพยาบาล การติดเชื้อโรคผิวหนังทั้งชนิดมีและไม่มีผลแทรกซ้อน และการติดเชื้อ VRE การศึกษาเปรียบเทียบในแง่ประสิทธิภาพระหว่าง linezolid กับการรักษามาตรฐานด้วยยาปฏิชีวนะในโรคติดเชื้อผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน โดยทำการศึกษาแบบสุ่มโดยปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง (double-blind, randomized) ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อผิวหนังชนิดไม่มีผลแทรกซ้อน (cellulitis, skin abscess, furuncles) 332 คน จากเชื้อ *staphylococcus* และ *streptococcus* โดยเทียบ linezolid 400 มก 2 ครั้งต่อวัน กับ clarithromycin 250 มก 2 ครั้งต่อวันเป็นระยะเวลา 7-14 วัน พบว่าผู้ป่วยรักษาหาย 91% ในกลุ่ม linezolid และ 93% ในกลุ่ม clarithromycin แสดงให้เห็นว่า linezolid มีประสิทธิภาพเทียบเท่า clarithromycin<sup>5</sup>

พบว่า linezolid มีประสิทธิภาพการรักษาเทียบเท่า vancomycin ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA ในผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน<sup>6,7</sup> สำหรับการติดเชื้อ VRE มีอัตราการรักษาได้ผลทางคลินิก 81%<sup>8</sup> แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย linezolid อาจเหนือกว่ายาปฏิชีวนะอื่นๆ ในผู้ป่วยติดเชื้อผิวหนังชนิดมีผลแทรกซ้อนซึ่งมีโรคเรื้อรังอื่นร่วม พบรายงานการดื้อต่อ linezolid ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E.faecium* บางราย<sup>9</sup>

### ขนาดยา

ขนาดยาที่แนะนำขึ้นกับความรุนแรงของการติดเชื้อบริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน การติดเชื้อแบบไม่มีผลแทรกซ้อนใช้ขนาด 400 มก ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 10-14 วัน สำหรับการติดเชื้อชนิดมีผลแทรกซ้อนใช้ขนาด 600 มก 2 ครั้งต่อวัน ทางหลอดเลือดดำหรือรับประทาน ไม่ต้องปรับขนาดยาเมื่อเปลี่ยนจากยาฉีดทางหลอดเลือดดำเป็นยารับประทาน<sup>4</sup> เพราะมีการดูดซึมยาเมื่อเข้าสู่ระบบทางเดินอาหารเกือบ 100%

### ข้อห้ามใช้/ข้อควรระวัง

โดยทั่วไปผู้ป่วยสามารถทนต่อยา linezolid ได้ในระดับดี ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ท้องเสีย(8.3%) ปวดศีรษะ (6.5%) และคลื่นไส้ (6.2%)<sup>10</sup> เนื่องจากยา linezolid ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ monoamine oxidase แบบเปลี่ยนแปลงได้ (reversible) และไม่เฉพาะเจาะจง มันอาจมีปฏิกิริยากับสาร serotonergic หรือสาร adrenergic<sup>11</sup> นอกจากนี้ยังทำให้เกิด pseudomembranous colitis เช่นเดียวกับยาปฏิชีวนะอื่นๆ ซึ่งเป็นผลมาจากการเจริญเติบโตที่มากเกินไปของเชื้อ *Clostridium difficile* และอาจเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้ (2%) ซึ่งขึ้นกับระยะเวลาของการรักษา ผลแทรกซ้อนเหล่านี้

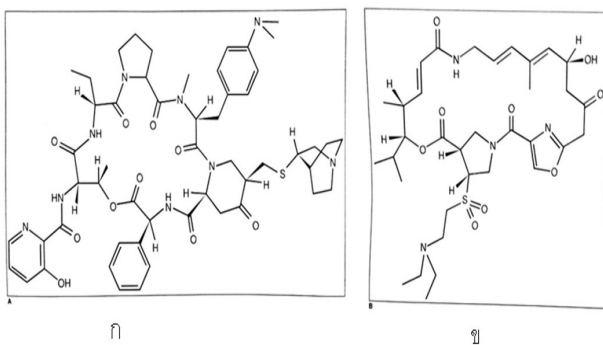
นี้พบเพียงชั่วคราว อย่างไรก็ตามทางผู้ผลิตแนะนำให้ติดตามผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำอยู่ก่อนและผู้ป่วยที่ได้รับยานานกว่า 2 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามยังไม่พบรายงานการเสียชีวิตจากภาวะเกล็ดเลือดต่ำ<sup>2</sup>

### ข้อสรุป

Linezolid เป็นยาในกลุ่ม oxazolidinone ตัวแรกที่ใช้รักษาการติดเชื้อผิวหนังชนิดมีและไม่มีผลแทรกซ้อนและการติดเชื้อผิวหนังจาก MRSA หรือ streptococcus species

### Quinupristin/Dalfopristin

Quinupristin/Dalfopristin (ภาพที่ 2) คือการรวมตัวกันของอนุพันธ์ pristinamycin กึ่งสังเคราะห์สองตัว โดยเป็นยาต้านแบคทีเรียในกลุ่ม streptogramin ทางหลอดเลือดตัวแรกทั้ง Quinupristin และ Dalfopristin มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียเมื่อใช้ร่วมกัน ผลการรักษามาจาก 5 การทดลองเปรียบเทียบและการใช้ในภาวะฉุกเฉินที่ได้รับอนุมัติจาก FDA ในผู้ป่วยที่ไม่มีทางเลือกการรักษาอื่น



ภาพที่ 2 โครงสร้าง Quinupristin (ก) และ Dalfopristin (ข)

### กลไกการออกฤทธิ์

#### กลไกระดับเซลล์

Quinupristin/Dalfopristin เข้าเซลล์แบคทีเรียโดยการแพร่และจับกับ 50S ribosome subunitหลายตำแหน่งทำให้หยุดยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรียชนิดไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้<sup>12</sup> โดย Dalfopristin ยับยั้งปฏิกิริยา catalyze จาก peptidyl transferase catalytic center บน 50S ribosome โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการจับของสารตั้งต้นบริเวณ P-site และ A-site บน ribosome นอกจากนี้ Quinupristin ยังออกฤทธิ์ยับยั้งการขยายความยาวของสายเปปไทด์ การใช้ร่วมกันจึงมีผลยับยั้งทั้งขั้นตอนแรกและขั้นตอนสุดท้ายในการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรีย<sup>13</sup>

#### เภสัชจลนศาสตร์

Quinupristin/Dalfopristin ถูกจัดออกจากเลือดอย่าง

รวดเร็วผ่านทางน้ำดีออกไปกับอุจจาระซึ่งการขจัดอาจลดลงเล็กน้อยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังชนิดรุนแรง อายุและเพศไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ Quinupristin มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1 ชั่วโมง Dalfopristin มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 30 นาที โดยหลังจากได้รับยาแล้ว ยาจจะมีผลต่อเชื้อ streptococci ยาวนานมากกว่า 7.4 ชั่วโมงโดยไม่คำนึงถึงความไวต่อยา penicillin<sup>14</sup> อนึ่ง Quinupristin/Dalfopristin ออกฤทธิ์ยับยั้งอัตราการเปลี่ยนแปลงรูปของสารตั้งต้นของ cytochrome P450 ในหลอดทดลอง

### ข้อบ่งชี้ทางคลินิก

FDA อนุมัติให้ใช้ Quinupristin/Dalfopristin ได้ในการติดเชื้อรุนแรงในกระแสเลือดจาก VREF และใช้รักษาการติดเชื้อผิวหนังชนิดมีผลแทรกซ้อนจาก methicillin-sensitive S.aureus (MSSA) หรือ S.pyogenes การติดเชื้อ VREF (vancomycin-resistant Enterococcus faecium) นั้นรักษายากและมีทางเลือกในการรักษาน้อย เชื้อเหล่านี้ทนต่อ ยาปฏิชีวนะ beta-lactam และ aminoglycoside การใช้ vancomycin อย่างเหมาะสม ช่วยลดการเกิดเชื้อดื้อยา แต่ก็ยังพบมีเชื้อดื้อยาอยู่ ในปี 1995 ยา Quinupristinได้รับอนุมัติให้ใช้ในภาวะฉุกเฉิน เพื่อรักษาการติดเชื้อ VREF เมื่อไม่มียาอื่นให้ใช้ ผู้ป่วยที่ได้รับยา Quinupristin/Dalfopristin มีอัตราการหาย 71%<sup>15</sup> และสามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยได้มากกว่ายาตัวอื่น<sup>16</sup> อีกหนึ่งการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดมีผลแทรกซ้อน Quinupristin/Dalfopristin พบอัตราการรักษาได้ผล 68% เทียบเท่าการใช้ vancomycin, oxacillin และ cefazolin<sup>17</sup> และเมื่อใช้รักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลพบว่ามีประสิทธิภาพผลเทียบเท่า vancomycin<sup>18</sup>

#### ขนาดยา

ในการติดเชื้อผิวหนังชนิดมีผลแทรกซ้อน ขนาดยาที่แนะนำคือ 7.5 มก/กก ทางหลอดเลือดดำ วันละ 2 ครั้ง ระยะเวลาอย่างน้อย 7 วัน ถ้ามีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดสามารถเพิ่มเป็นวันละ 3 ครั้ง ในผู้ป่วยโรคตับแนะนำให้ปรับขนาดยาเป็น 5 มก/กก และไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยโรคไต

#### ข้อห้ามใช้/ข้อควรระวัง

ประมาณ 63% ของผู้ที่ได้รับยา quinupristin/dalfopristin จะเกิดผลข้างเคียงอย่างน้อย 1 ชนิด การประเมินผลข้างเคียงนั้นยากเนื่องจากผู้ป่วยมักมีโรคประจำตัว ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ปวดและอักเสบบริเวณที่ฉีดยา (34.9-74%)<sup>17,19</sup> ผิวหนังฟ่อบาง บวม ภาวะเลือดออก ภาวะมีความไวต่อยา (hypersensitivity) ผิวไหม้ และหลอดเลือดดำอักเสบ ผล

ข้างเคียงเมื่อให้ยา quinupristin/dalfopristin ทางหลอดเลือดดำพบบ่อย (66.2%) เมื่อเปรียบเทียบกับ oxacillin, cefazolin หรือ vancomycin (28.4%)<sup>15</sup> อาจลดผลข้างเคียงด้วยการให้สารน้ำปริมาณมาก หรือการให้ยาทาง central line นอกจากนี้ยังพบอาการปวดกล้ามเนื้อและ/หรือปวดข้อระดับรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง<sup>20</sup> อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ (4.6%) อาเจียน ถ่ายเหลว (2.7%) และผื่น (2.5%)<sup>21</sup>

ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่พบบ่อย ได้แก่ เอนไซม์ hepatic transaminases และ bilirubin สูงขึ้น<sup>21</sup>

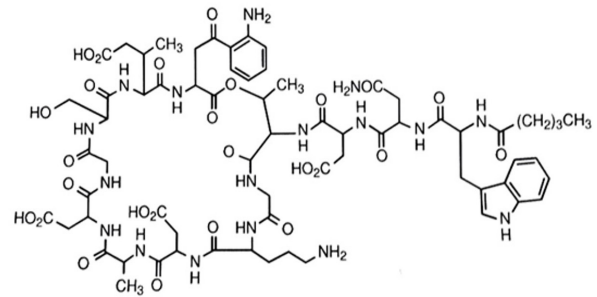
ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่แพ้ Streptogramins หรือใช้ร่วมกับยาที่ถูกเมตาบอลิซึมโดยระบบ cytochrome P450 3A4 (เช่น ยาด้าน HIV บางตัว, vinca alkaloids, benzodiazepines, immunosuppressives, corticosteroid และ calcium channel blockers) นอกจากนี้ควรระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาที่ทำให้ QT interval ยาว (astemizole, cisapride, disopyramide, lidocaine, quinidine และ terfenadine)<sup>21</sup> ระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับ cyclosporine<sup>22</sup> ในสหรัฐอเมริกาพบ VREF และ staphylococci ต่อยา quinupristin/dalfopristin ค่อนข้างน้อย<sup>23,24</sup>

### สรุป

Quinupristin/Dalfopristin เป็นยากลุ่ม Streptogramins ทางหลอดเลือดดำตัวแรก โดยใช้เป็นทางเลือกในการรักษาเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่คือยาหลายชนิดเนื่องจากมีศักยภาพ ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย โดยมีผลต้านเชื้อหลังการให้ยาอย่างยาวนาน มีอัตราต้อยาค่า ยามีศักยภาพในการรักษาการติดเชื้อแกรมบวกชนิดรุนแรง ก่อนใช้ยานี้ควรเปรียบเทียบกับระหว่างประสิทธิผลกับผลข้างเคียงของยา ความทนทานต่อการได้รับยา และปฏิกิริยากับสารอื่น ในผู้ป่วยหนักที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น และมีทางเลือกอื่นในการรักษาน้อย ควรพิจารณาใช้ยานี้เพื่อการรักษา

### Daptomycin

Daptomycin (ภาพที่ 3) เป็นยาปฏิชีวนะ lipopeptide ตัวใหม่ที่เกิดจากการหมักของเชื้อ Streptomyces roseosporus ใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรวมทั้ง MRSA และ VRE ได้เริ่มพัฒนายานี้ในต้นทศวรรษ 1980 ยา Daptomycin ถูกพัฒนาขึ้นเนื่องจากมีความกังวลเกี่ยวกับการเป็นพิษต่อระบบกระดูกและกล้ามเนื้อซึ่งไม่พบในการใช้ขนาดต่ำ แต่การทดลองถูกระงับเนื่องจากความล้มเหลวในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ S.aureus ที่เยื่อหุ้มหัวใจเมื่อไม่นานมานี้ จากความต้องการยาเพื่อรักษา vancomycin-resistant bacteria จึงได้พัฒนายานี้ฉีดทางหลอดเลือดดำ และขณะนี้ข้อมูลสนับสนุนในการทดลองระยะที่ 3<sup>25</sup>



ภาพที่ 3 โครงสร้าง Daptomycin

### กลไกการออกฤทธิ์

#### กลไกระดับเซลล์

กลไกการออกฤทธิ์ของ Daptomycin ไม่ทราบแน่ชัด ยาสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยรบกวนการทำงานของเยื่อหุ้มเซลล์แบคทีเรีย แต่ไม่ได้เข้าไปอยู่ใน cytoplasm กลไกการออกฤทธิ์เชื่อว่ายับยั้งการสังเคราะห์ lipoteichoic acid<sup>26,27</sup> และทำลายเยื่อหุ้มเซลล์แบคทีเรีย<sup>28,29</sup>

#### เภสัชจลนศาสตร์

เมื่อใช้ยา Daptomycin วันละ 1 ครั้งจะมีเภสัชจลนศาสตร์แบบเส้นตรง โดยมีการสะสมยาเพียงเล็กน้อย ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 8.5 ชั่วโมง<sup>30</sup> และสามารถจับกับโปรตีนได้สูงถึง 94% โดยพบการเปลี่ยนแปลงในหลอดเลือดเมื่อพบกับ serum หรือ albumin<sup>31,32</sup> ยา Daptomycin ถูกขจัดผ่านทางไต จึงต้องปรับขนาดยาตามความสามารถของไตในการกำจัด creatinine ออก เนื่องจากยา daptomycin มีกระบวนการเมตาบอลิซึมภายในตับค่อนข้างจำกัดทำให้ปฏิกิริยากับยาชนิดอื่นซึ่งถูกเมตาบอลิซึมโดยตับน้อยลงเช่นกัน

#### ข้อบ่งชี้ทางคลินิก

Daptomycin ได้รับอนุมัติให้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อผิวหนังชนิดมีผลแทรกซ้อนจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรวมทั้ง MRSA และ MSSA ในช่วงต้นของการทดลองระยะที่ 2 ได้เปรียบเทียบกับประสิทธิผลของยา Daptomycin กับวิธีการรักษาแบบดั้งเดิม เช่น beta-lactams, semisynthetic penicillins และ vancomycin เพื่อการรักษาการติดเชื้อผิวหนังและเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด<sup>33</sup> ในผู้ป่วยติดเชื้อผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน โดยใช้ยา Daptomycin 2 มก/กก ต่อวัน ได้ผลการรักษาหาย 29 ใน 30 คน เทียบกับวิธีการรักษาแบบดั้งเดิม ได้ผลการรักษาหาย 37 ใน 39 คน การทดลองระยะที่ 3 ใน 2 ศูนย์การวิจัยแบบพหุสถาบัน โดยมีผู้ป่วยติดเชื้อผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน 1079 คน ถูกสุ่มการรักษาด้วย Daptomycin 4 มก/กก วันละครั้ง หรือการรักษาแบบมาตรฐานด้วย semisynthetic penicillins หรือ vancomycin พบว่ามีอัตราการรักษาได้ผล

ทางคลินิก 89% ในกลุ่ม daptomycin และ มีอัตราการรักษาได้ผลทางคลินิก 88% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐานซึ่งเทียบเท่ากันทางสถิติ เป็นที่น่าสังเกตว่ากลุ่ม daptomycin ใช้ระยะเวลารักษาสั้นกว่า โดย 67% ในกลุ่ม daptomycin ใช้ระยะเวลารักษา 4-7 วัน ขณะที่ 67% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐานใช้ระยะเวลารักษา 8 วัน หรือมากกว่า<sup>25</sup>

#### ขนาดยา

ขนาดยา daptomycin แนะนำ ให้ใช้ 4 มก/กก ทางหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชั่วโมงเป็นระยะเวลา 7-14 วัน<sup>34</sup> เนื่องจากยา daptomycin ถูกขับออกทางไตและต้องปรับขนาดยาเมื่อความสามารถของไตในการกำจัด creatinine ออกน้อยกว่า 30 mL/min และในผู้ป่วยล้างไต hemodialysis หรือ CAPD (การล้างไตทางหน้าท้องแบบเคลื่อนที่และต่อเนื่อง Continuous ambulatory peritoneal dialysis) โดยให้ปรับขนาดยาเป็น 4 มก/กก ทางหลอดเลือดดำ ทุก 48 ชั่วโมงและควรให้ยาตามหลังการล้างไต (hemodialysis) ในวันนั้น<sup>35</sup>

#### ข้อห้ามใช้/ข้อควรระวัง

ผู้ป่วยสามารถทนต่อยา Daptomycin ได้ในระดับดี โดยมีผลข้างเคียงใกล้เคียงกับการรักษาโดยยามาตรฐาน ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ปวดศีรษะและท้องผูก (4%) โดยไม่ขึ้นกับขนาดยาและอาการมักเป็นชั่วคราว อวัยวะที่พบบ่อยคือกล้ามเนื้อลาย พบภาวะเป็นพิษต่อกล้ามเนื้อลายแบบแก้ไขได้ (เมื่อใช้ขนาดยาสูง 4 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมง)<sup>36</sup> กล้ามเนื้ออ่อนแรงชั่วคราวและปวดกล้ามเนื้อ ซึ่งอาการจะดีขึ้นหลังหยุดยาหนึ่งสัปดาห์

การตรวจติดตาม creatine phosphokinase (CPK) สามารถป้องกันภาวะเป็นพิษต่อกล้ามเนื้อลายได้ ไม่พบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจหรือกล้ามเนื้อเรียบเป็นพิษและการใช้ยานี้จะครั้งสามารถลดอุบัติการณ์ของภาวะเป็นพิษต่อกล้ามเนื้อได้

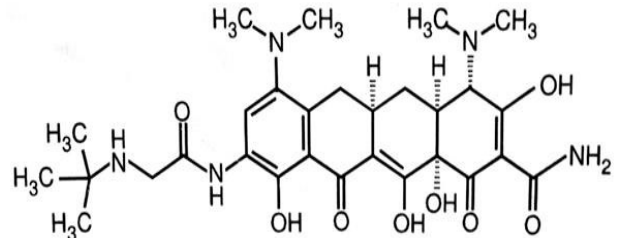
#### สรุป

เนื่องจากพบการดื้อต่อยาปฏิชีวนะแบบมาตรฐานเพิ่มขึ้น ยา Daptomycin อาจเป็นทางเลือกของยาปฏิชีวนะตัวใหม่เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดดื้อยาได้อย่างรวดเร็วโดยขึ้นกับความเข้มข้น ยาออกฤทธิ์กว้างขวาง และพบการดื้อยาน้อย<sup>37</sup>

### Tigecycline

Tigecycline (ภาพที่ 4) เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม glycyclines ที่ FDA อนุมัติให้ใช้ได้ตั้งแต่ มิถุนายน 2005 (พ.ศ. 2548)<sup>38</sup> สำหรับการรักษาการติดเชื้อผิวหนังชนิดมีผลแทรกซ้อนในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปจากเชื้อ *Escherichia coli*, *E.faecalis* (vancomycin-susceptible isolated),

*S.aureus* (MSSA และ MRSA), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *S.pyogenes* และ *B.fragilis* นอกจากนี้ Tigecycline ยังใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียในช่องท้องที่มีผลแทรกซ้อนได้อีกด้วย



ภาพที่ 4 โครงสร้าง Tigecycline

### กลไกการออกฤทธิ์

#### กลไกระดับเซลล์

ยาปฏิชีวนะกลุ่ม Glycyclines เป็นอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ของ tetracycline ซึ่งมีส่วน glycylamido จับกับ D-ring บริเวณตำแหน่งที่ 9 ในโมเลกุลหลัก ยามีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยา Tetracycline<sup>39,40</sup> Tigecycline ออกฤทธิ์คล้าย Tetracycline คือ ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียโดยจับกับ 30S ribosomal subunit และป้องกันโมเลกุลของ amino-acyl transfer RNA เคลื่อนไปยังตำแหน่ง A site บน ribosome<sup>41</sup>

#### เภสัชจลนศาสตร์

ในคนปกติยา Tigecycline มีความเข้มข้นสูงสุดในเลือดแปรผันโดยตรงกับขนาดยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 12.5-300 มก 71%-89% ของยา Tigecycline จับกับโปรตีนในเลือด เมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำ ค่าความเข้มข้นของยาในเลือดจะลดลงอย่างรวดเร็วเนื่องจากการกระจายของยาไปยังเนื้อเยื่อภายในร่างกาย ค่าครึ่งชีวิตของยาหลังให้ยาขนาดแรก 100 มก คือ 27.1 ชั่วโมง และหลังจากให้ยาซ้ำขนาด 50 มก ทุก 12 ชั่วโมงมีค่าครึ่งชีวิตเป็น 42.4 ชั่วโมง<sup>41</sup> ยา Tigecycline ประมาณ 59% ขับออกทางน้ำดีและอุจจาระ และ 33% ขับออกทางปัสสาวะ โดย 22% ขับถ่ายทางปัสสาวะในรูป Tigecycline ที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

#### ข้อบ่งชี้ทางคลินิก

ยา Tigecycline ได้รับอนุมัติให้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อบริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดมีผลแทรกซ้อนและการติดเชื้อในช่องท้องชนิดมีผลแทรกซ้อน การใช้ Tigecycline ชนิดเดียวมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการใช้ยา Vancomycin ร่วมกับ Aztreonam ในการศึกษาระยะที่ 3 เปรียบเทียบโดยปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง (double-blind) ในผู้ป่วยติดเชื้อผิวหนังและ

เนื้อเยื่ออ่อนชนิดมีผลแทรกซ้อน 1116 คน โดยได้รับ Tigecycline (100 มก ตามด้วย 50 มก ทางหลอดเลือดดำ วันละ 2 ครั้ง) หรือ Vancomycin (1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ วันละครั้ง) ร่วมกับ Aztreonam (2 กรัม ทางหลอดเลือดดำ วันละ 2 ครั้ง) เป็นระยะเวลา 14 วัน ได้ผลการรักษาใกล้เคียงกันคือ 79.7% ในกลุ่ม Tigecycline เทียบกับ 81.9% ในกลุ่ม Vancomycin ร่วมกับ Aztreonam และมีผลข้างเคียงคล้ายคลึงกัน แต่จะมีอาการคลื่นไส้อาเจียนเพิ่มขึ้นในกลุ่ม Tigecycline และพบผื่นแพ้รวมทั้งระดับ hepatic aminotransferase (AST และ ALT) เพิ่มขึ้นในกลุ่ม Vancomycin-Aztreonam<sup>42</sup>

#### ขนาดยา

ขนาดยา Tigecycline ที่แนะนำ คือขนาดยาเริ่มต้น 100 มก ตามด้วย 50 มก ทุก 12 ชั่วโมงทางหลอดเลือดดำ โดยควรให้ยาแต่ละครั้งใช้เวลานาน 30-60 นาที ระยะเวลาในการรักษาอาการติดเชื้อบริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดมีผลแทรกซ้อนและการติดเชื้อในช่องท้องชนิดมีผลแทรกซ้อน นาน 5-14 วันในผู้ป่วยโรคตับชนิดรุนแรงน้อยถึงปานกลางไม่ต้องปรับขนาดยา แต่ในผู้ป่วยโรคตับชนิดรุนแรงมาก ควรเริ่มต้นให้ยาด้วยขนาด 100 มก ตามด้วย 25 มก ทุก 12 ชั่วโมง ในผู้ป่วยโรคไตหรือฟอกไต (hemodialysis) ไม่ต้องปรับขนาดยา ความปลอดภัยและประสิทธิผลของยานี้ไม่ได้ทำการทดสอบในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี<sup>41</sup>

#### ข้อห้ามใช้/ข้อควรระวัง

ในการทดลองระยะที่ 3 ในผู้ป่วย 1415 คน เกิดผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ (29.5%) อาเจียน (19.7%) โดยมักเกิดภายใน 2 วันแรกของการรักษา มีเพียง 1.3% ที่หยุดยาเพราะอาการคลื่นไส้ และ 1% หยุดยาเพราะอาการอาเจียน<sup>41</sup>

ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่พบ ได้แก่ prothrombin time และ partial thromboplastin time เพิ่มขึ้นโดยไม่พบอาการเลือดออก blood urea nitrogen เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีพิษต่อไต หรือ ค่า creatinine เพิ่มขึ้น และมีค่า bilirubin สูงในเลือดจากการทดลองระยะที่ 3 พบผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อมากกว่าในกลุ่ม Tigecycline (6.7%) เทียบกับยาอื่น (4.6%) ความสัมพันธ์ของผลลัพธ์เหล่านี้ไม่สามารถเปรียบเทียบกันได้ เนื่องจากมีความแตกต่างกันในข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มทดลอง

Glycylcyclines มีโครงสร้างเหมือนกับ Tetracycline อาจพบผลข้างเคียงเหมือนกัน เช่น ความไวต่อแสง pseudotumor cerebri และตับอ่อนอักเสบ ในผู้ที่มีความไวต่อยา Tetracycline หากใช้ยา Tigecycline ควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด การใช้ยาในผู้ป่วยตั้งครรภ์อาจพบมีอันตรายต่อทารกในครรภ์และอาจทำให้สีฟันของเด็กผิดปกติ

ไม่ควรใช้ยา Tigecycline ร่วมกับยา Amphotericin

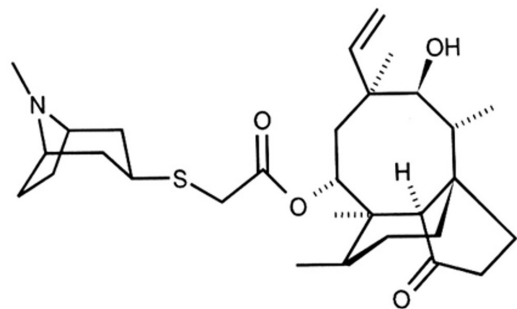
B หรือ Diltiazem และควรติดตามค่าการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่ใช้ยา Warfarin ร่วมกับ Tigecycline<sup>41</sup>

#### สรุป

การใช้ยา Tigecycline ตัวเดียวมีประสิทธิภาพเท่ากับการใช้ยา Vancomycin ร่วมกับ Aztreonam ในการรักษาอาการติดเชื้อทางผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนที่มีผลแทรกซ้อน ยาตัวนี้ใช้เป็นทางเลือกแทน beta-lactams และ fluoroquinolone ในการรักษาอาการติดเชื้อทางผิวหนังชนิดรุนแรง<sup>43</sup>

#### Retapamulin

Retapamulin (ภาพที่ 5) เป็นยาปฏิชีวนะชนิดที่เพิ่งหาที่ได้รับอนุมัติในเดือนเมษายน 2007 (พ.ศ.2550) สำหรับการรักษาโรคผิวหนังชนิดเป็นแผลพุพอง (impetigo) จากเชื้อแบคทีเรีย MSSA และ S.Pyogenes ยา Retapamulin เป็นอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ของสารประกอบ pleuromutilin ซึ่งสกัดได้จากการหมักของเชื้อรา Clitopilus passeckerianus<sup>44</sup>



ภาพที่ 5 โครงสร้าง Retapamulin

#### กลไกการออกฤทธิ์

##### กลไกระดับเซลล์

Retapamulin ออกฤทธิ์แบบเฉพาะเจาะจงยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรียโดยจับกับ 50S ribosomal subunit L3 protein ยับยั้งการเคลื่อนย้าย peptidyl ขัดขวางการทำปฏิกิริยาตรงตำแหน่ง P-site และยับยั้งการสังเคราะห์ 50s ribosomal subunit<sup>45</sup>

##### เภสัชจลนศาสตร์

หลังทา Retapamulin ที่ผิวหนังปกติและผิวหนังถลอกพบการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายได้น้อย การศึกษาในผู้ใหญ่สุขภาพดี ทาขี้ผึ้ง 1% Retapamulin วันละครั้งบนผิวหนังปกติ (800 ซม<sup>2</sup>) และผิวหนังถลอก (200 ซม<sup>2</sup>) และพันปิดไว้ เป็นระยะเวลา 7 วัน พบความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด 3.5 นาโนกรัม/ซีซี (1.2-7.8 นาโนกรัม/ซีซี) ในผิวหนังปกติและ 9.0 นาโนกรัม/ซีซี (6.7-12.8 นาโนกรัม/ซีซี) ในผิวหนังถลอก เมื่อวันที่ 7 ยา

Retapamulin จับกับโปรตีนในเลือด 94% โดยไม่ขึ้นกับความเข้มข้น กระบวนการเมตาบอลิซึมหลักของ Retapamulin เกิดขึ้นในตับโดยอาศัย cytochrome P450 3A4 การกระจายของยาและการกำจัดยาในมนุษย์ไม่ได้มีการศึกษาเนื่องจากพบการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายน้อย<sup>46</sup>

**ข้อบ่งชี้ทางคลินิก**

Retapamulin ชนิดขี้ผึ้งทา มีข้อบ่งชี้ในการทาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ (ใช้ได้ถึง 100 ซม<sup>2</sup>) และผู้ป่วยเด็กอายุ 9 เดือนขึ้นไป (2% พื้นที่ผิวร่างกาย) เพื่อรักษาการติดเชื้อผิวหนังชนิดแผลพุพองจาก MSSA และ S.pyogenes<sup>44</sup>

มีการศึกษา Retapamulin ชนิดขี้ผึ้งทา ในงานวิจัยแบบพหุสถาบันแบบสุ่มโดยปกปิดข้อมูลทั้งสองด้าน โดยเทียบกับยาหลอก (randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group) ในกลุ่มผู้ใหญ่และเด็ก (อายุ 9 เดือนขึ้นไป) ให้ผู้ป่วยทา Retapamulin วันละ 2 ครั้ง 5 วันเพื่อรักษาการติดเชื้อผิวหนังชนิดแผลพุพอง จากการศึกษาในผู้ป่วย 210 คน มี 164 คน (78%) อายุต่ำกว่า 13 ปี ผลของการรักษาหายทางคลินิกคือแผลแห้ง ไม่มีสะเก็ดหรือแดง หรือ แผลดีขึ้นโดยไม่ต้องใช้ยาปฏิชีวนะอีก หลังการรักษา 2 วัน พบอัตราการรักษาหายในกลุ่ม Retapamulin คือ 85.6% (119 จาก 139 คน) เทียบกับกลุ่มยาหลอก คือ 52.1% (37 จาก 71 คน) และเมื่อติดตามการรักษาที่ 9 วัน ก็พบแนวโน้มคล้ายกันคือ อัตราการรักษาหายในกลุ่ม Retapamulin 75.5% (105 จาก 139 คน) เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก 39.4% (28 จาก 71 คน)<sup>47</sup>

**ขนาดยา**

แนะนำให้ทายาบาง ๆ บนรอยโรคในผู้ใหญ่สามารถทาได้ถึง 100 ซม<sup>2</sup> และในเด็กอายุตั้งแต่ 9 เดือนขึ้นไป ทาได้ 2% ของพื้นที่ผิวทั่วร่างกายโดยทาวาวันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5 วัน Retapamulin มีการจำหน่ายในรูปแบบขี้ผึ้ง 1% ในหลอดขนาด 5, 10, 15 กรัม

เพื่อลดอุบัติการณ์เชื้อดื้อยา และคงประสิทธิผลของยา ควรจำกัดการใช้ยาในการรักษาหรือป้องกันการติดเชื้อที่คาดว่าเกิดจากแบคทีเรียเท่านั้น<sup>44</sup>

**ข้อห้ามใช้/ข้อควรระวัง**

Retapamulin ชนิดขี้ผึ้งทาได้จัดแบ่งกลุ่มยาตามระดับความปลอดภัยต่อมารดาและทารกในครรภ์ในกลุ่ม pregnancy category B แต่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ เมื่อได้รับผลดีมากกว่าผลเสียโดยต้องอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์

การศึกษาในสัตว์ พบว่ายา Retapamulin ไม่มีผลก่อมะเร็ง ไม่พบความเป็นพิษต่อหน่วยพันธุกรรม ไม่มีผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ทั้งในหนูทดลองตัวผู้หรือตัวเมีย

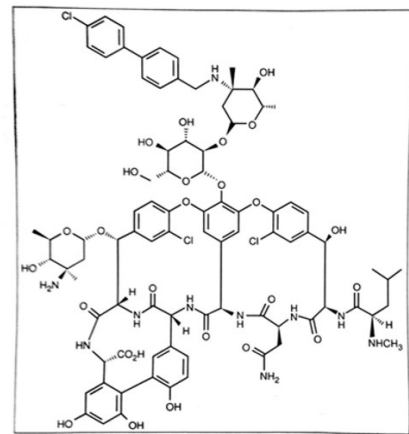
การศึกษาด้านความปลอดภัยของยา Retapamulin ใน

ผู้ใหญ่และเด็ก 2,115 คน ซึ่งใช้ยาน้อยวันละ 1 ครั้ง ถึงวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน พบผลข้างเคียงของยา Retapamulin 5.5% (116 จาก 2,115) โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อยคืออาการระคายเคือง (1.4%) การทดสอบความปลอดภัยไม่ได้ทำในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 9 เดือน<sup>44</sup>

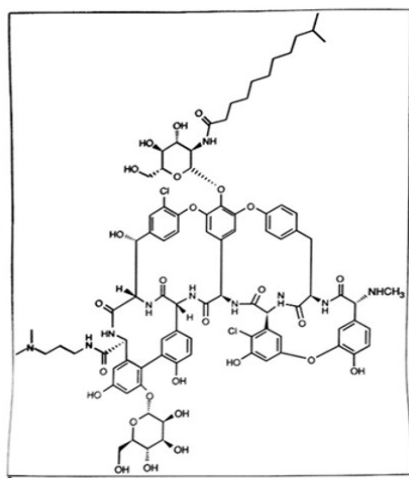
ยาทาชนิดนี้ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายน้อย ไม่ต้องปรับขนาดเมื่อใช้ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 เช่น ketoconazole จากการศึกษาในหลอดทดลองเกี่ยวกับการยับยั้ง P450 และการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายพบว่า ยา Retapamulin ไม่มีผลต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมของสารตั้งต้น P450 ชนิดอื่น<sup>44</sup>

**การพัฒนาวยาปฏิชีวนะ**

Oritavancin (ภาพที่ 6ก) และ Dalbavancin (ภาพที่ 6ข) เป็นยาปฏิชีวนะ glycopeptide กิ่งสังเคราะห์ใหม่ 2 ตัวอยู่ในกลุ่มเดียวกับ Vancomycin ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ (peptidoglycan) ของแบคทีเรีย ยาทัง 2 ชนิดนี้กำลังอยู่ในขั้นตอนสุดท้ายของการพัฒนา



(ก)



(ข)

ภาพที่ 6 โครงสร้าง Oritavancin (ก) และ Dalbavancin (ข)



## Oritavancin

Oritavancin ต่างจาก vancomycin โดยออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ enterococci, S.pneumoniae และ staphylococci รวมทั้ง MRSA<sup>37,48,49</sup> จากการทดลองในกระต่ายพบว่า Oritavancin สามารถรักษาโรคเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบจากเชื้อ MRSA<sup>50</sup> โดยมีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า vancomycin คือมากกว่า 10 วันจึงใช้ระยะเวลาในการรักษาลดลง<sup>51</sup> มีการวิจัยยาในระยะที่ 3 เปรียบเทียบระหว่างการให้ oritavancin ทางหลอดเลือดดำ (1.5 มก/กก หรือ 3 มก/กก วันละครั้ง) ตามด้วยยาหลอก เทียบกับการให้ vancomycin ทางหลอดเลือดดำ (15 มก/กก วันละครั้ง) ตามด้วยการรับประทาน cephalexin ในผู้ป่วยติดเชื้อผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดมีผลแทรกซ้อน พบว่าประสิทธิผลใกล้เคียงกัน ใน 2 กลุ่ม โดยอัตราการรักษาหายในกลุ่ม oritavancin คือ 76% และอัตราการรักษาหายในกลุ่ม vancomycin/cephalexin คือ 80% ระยะเวลาการรักษาของกลุ่ม oritavancin คือ 5.7 วัน (ได้รับยา 1.5 มก/กก วันละครั้ง) และ 5.3 วัน (ได้รับยา 3 มก/กก วันละครั้ง) เทียบกับกลุ่ม vancomycin/cephalexin ซึ่งใช้เวลา 11.5 วัน<sup>52</sup>

ยา Oritavancin เริ่มใช้ในเดือนกุมภาพันธ์ ปี 2008 (พ.ศ. 2551) เพื่อรักษาการติดเชื้อผิวหนังที่มีผลแทรกซ้อน<sup>53</sup>

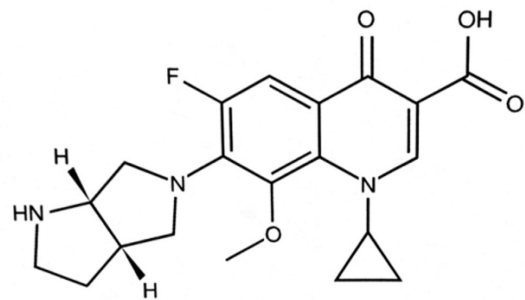
## Dalbavancin

Dalbavancin ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกในหลอดทดลอง<sup>54</sup> จากการทดลองในหนูพบว่า Dalbavancin สามารถรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อ penicillin-resistant pneumococci<sup>24</sup> ในการวิจัยระยะที่ 1 อาสาสมัครได้รับยา Dalbavancin ทางหลอดเลือดดำในขนาด 70 มก ถึง 360 มก<sup>54</sup> ในงานวิจัยอื่น ได้รับยา 70 มก/วัน 7 วัน พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยา Dalbavancin ได้ในระดับดี ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 10 วัน<sup>54</sup> จึงสามารถใช้ยารักษาเพียงสัปดาห์ละครั้งในการฆ่าเชื้อ staphylococcus มีรายงานการวิจัยระยะที่ 2 ในผู้ป่วยติดเชื้อผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน 62 คน โดยใช้ 2 สูตรยา สูตรแรกใช้ dalbavancin เทียบกับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบมาตรฐาน พบอัตราการรักษาหาย 94.1% ในกลุ่มที่ได้รับยา dalbavancin สูตรแรก 2 ครั้ง ห่างกัน 1 สัปดาห์ เทียบกับ 76.2% ในกลุ่มยาปฏิชีวนะมาตรฐาน (วันละครั้ง 7-21 วัน) และ สูตรที่สอง ในกลุ่มที่ได้รับยา dalbavancin ครั้งเดียว ได้ผล 64.3%<sup>55</sup>

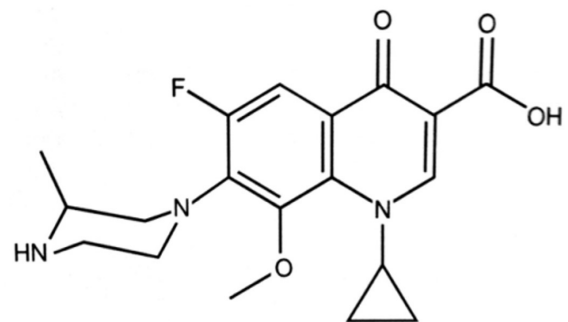
## ข้อบ่งชี้ใหม่ของยา Quinolones

FDA ได้เพิ่มข้อบ่งชี้ใหม่ของยาปฏิชีวนะ fluoroquinolone ใหม่ 2 ตัว ได้แก่ Moxifloxacin (ภาพที่ 7) ในเดือนเมษายน

2001 (พ.ศ. 2544) และ Gatifloxacin (ภาพที่ 8) ในเดือนตุลาคม 2002 (พ.ศ. 2545) ในการใช้รักษาการติดเชื้อผิวหนังแบบไม่มีผลแทรกซ้อน มีงานศึกษาวิจัยสนับสนุนข้อบ่งชี้ใหม่ ในการทดลองใน 1 งานวิจัยแบบพหุสถาบัน โดยผู้ป่วยโรคติดเชื้อผิวหนังแบบไม่มีผลแทรกซ้อน 410 คน ได้รับยา Gatifloxacin 400 มก รับประทานวันละครั้ง มีอัตราการรักษาหาย 91%<sup>56</sup> เทียบกับกลุ่มควบคุม ที่ได้รับยา Levofloxacin 500 มก รับประทานวันละครั้ง มีอัตราการรักษาหาย 84% อีกหนึ่งการทดลองเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา Moxifloxacin กับ Cephalexin ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อผิวหนังแบบไม่มีผลแทรกซ้อน<sup>57</sup> กลุ่มที่ได้รับยา Moxifloxacin (400 มก วันละครั้ง) มีอัตราการรักษาหาย 90% ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา Cephalexin (500 มก วันละ 3 ครั้ง) มีอัตราการรักษาหาย 91% โดยทั้งสองกลุ่มได้รับยานาน 7 วัน งานวิจัยทดลองอื่นๆ ก็สนับสนุนผลการทดลองนี้เช่นกัน<sup>58</sup>



ภาพที่ 7 โครงสร้าง Moxifloxacin



ภาพที่ 8 โครงสร้าง Gatifloxacin

## สรุป

การติดเชื้อบริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนพบได้บ่อยในห้องฉุกเฉิน การติดเชื้อ MRSA และเชื้อดื้อยาอื่นพบบ่อยมากขึ้น แพทย์ควรระวังในการใช้ยาต้านจุลชีพ ควรทราบข้อบ่งชี้ในการใช้ยา ขนาดยา และผลข้างเคียงของยา และควรใช้ยาต้านจุลชีพเมื่อจำเป็นเท่านั้น เพื่อลดรูปแบบของการดื้อยา

**เอกสารอ้างอิง**

1. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Reduced susceptibility of staphylococcus aureus to vancomycin–Japan, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:624-6.
  2. Zyvox [package insert]. Kalamazoo, MI. Pharmacia & Upjohn Company; 2000.
  3. Slee AM, Woumola MA, McRiply RJ, Zajac I, Zawada MJ, Bartholomew PT, et al. Oxazolidinones, a new class of synthetic antibacterial agents: in vitro and in vivo activities of DuP 105 and DuP 721. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1791-7.
  4. Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1759-67.
  5. Perry Cm, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 2001;61:525-51.
  6. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2002;34:1481-90.
  7. Batts DH. Linezolid—a new option for treating gram-positive infection. *Oncology (Williston Park)* 2000;14(8 Suppl 6):23-9.
  8. Wilson SE, Solomkin JS, Le V, Cammarata SK, Bruss JB. A severity score for complicated skin and soft tissue infections derived from phase III studies of linezolid. *Am J Surg* 2003;185:369-75.
  9. Auckland C, Teare L, Cooke F, Kaufmann ME, Warner M, Jones G, et al. Linezolid-resistant enterococci: report of the first isolates in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:743-6.
  10. Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000;59:815-27.
  11. Barrett JF. Linezolid Pharmacia Crop. *Curr Opin Investig Drugs* 2000;1:181-7.
  12. Bryson HM, Spencer CM. Quinupristin-dalfopristin. *Drugs* 1996;52:406-15.
  13. Shariati A, Dadashi M, Chegini Z, van Belkum A, Mirzaii M, Khoramrooz SS, et al. The global prevalence of daptomycin, tigecycline, quinupristin/dalfopristin, and linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci strains: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:56.
  14. Lamb HM, Figgitt DP, Faulds D. Quinupristin/dalfopristin: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 1999;58:1061-97.
  15. Landman D, Quale JM. Management of infections due to resistant enterococci: a review of therapeutic option. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:161-70.
  16. Linden PK, Pasculle AW, McDevitt D, Kramer DJ. Effect of quinupristin/dalfopristin on the outcome of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteraemia: comparison with a control cohort. *J Antimicrob Chemother* 1997;39 Suppl A:145-51.
  17. Nichols RL, Graham DR, Barriere SL, Rodgers A, Wilson SE, Zervos M, et al. Treatment of hospitalized patients with complicated gram-positive skin and skin structure infection: two randomized, multicenter studies of quinupristin/dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin. Synercid Skin and skin structure infection Group. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:263-73.
  18. Fagon J, Patrick H, Haas DW, Torres A, Gibert C, Cheadle WG, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):753-62.
  19. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, Blumberg EA, Bompart F, Talbot GH. The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Synercid Emergency-Use Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:251-61.
  20. Olsen KM, Rebeck JA, Rupp ME. Arthralgias and myalgias related to quinupristin-dalfopristin administration. *Clin Infect Dis* 2001;32:e83-6.
-

21. Rubinstein E, Prokocimer P, Talbot GH. Safety and tolerability of quinupristin/dalfopristin: administration guideline. *J Antimicrob Chemother* 1999;44 Suppl A:37-46.
22. Stamatakis MK, Richards JG. Interaction between quinupristin/dalfopristin and cyclosporine. *Ann Pharmacother* 1997;31:576-8.
23. Eliopoulos GM. Quinupristin-dalfopristin and linezolid: evidence and opinion. *Clin Infect Dis* 2003;36:473-81.
24. Abbanat D, Macielag M, Bush K. Novel antibacterial agents for the treatment of serious gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:379-99.
25. Wesson KM, Lerner DS, Silverberg NB, Weinberg JM. Linezolid, quinupristin/dalfopristin, and daptomycin in dermatology. *Clin Dermatol* 2003;21:64-70.
26. Boaretti M, Canepari P, Lleò MM, Satta G. The activity of daptomycin on *Enterococcus faecium* protoplasts: indirect evidence supporting a novel mode of action on lipoteichoic acid synthesis. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:227-35.
27. Canepari P, Boaretti M, Lleò MM, Satta G. Lipoteichoic acid as a new target for activity of antibiotics: mode of action of daptomycin (LY146-032). *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1220-6.
28. Heidary M, Khosravi AD, Khoshnood S, Nasiri MJ, Soleimani S, Goudarzi M. Daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1-11.
29. Allen NE, Alborn WE Jr, Hobbs JN Jr. Inhibition of membrane potential-dependent amino acid transport by daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2639-42.
30. Woodworth JR, Nyhart EH Jr, Brier GL, Wolny JD, Black HR. Single-dose pharmacokinetics and antibacterial activity of daptomycin, a new lipopeptide antibiotic, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:318-25.
31. Garrison MW, Vance-Bryan K, Larson TA, Toscano JP, Rotschafer JC. Assessment of effects of protein binding on daptomycin and vancomycin killing of *Staphylococcus aureus* by using an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1925-31.
32. Rybak MJ, Bailey EM, Lamp KC, Kaatz GW. Pharmacokinetics and bactericidal rates of daptomycin and vancomycin in intravenous drug abusers being treated for gram-positive endocarditis and bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1109-14.
33. Stephenson J. Researchers describe latest strategies to combat antibiotic-resistant microbes. *JAMA* 2001;285:2317-8.
34. Strahilevitz J, Rubinstein E. Novel agents for resistant gram-positive infections—a review. *Int J Infect Dis* 2002;6 Suppl 1:S38-46.
35. Cubicin [package insert]. Lexington, MA: Cubist Pharmaceuticals; 2003.
36. Hanberger H, Nilsson LE, Maller R, Isaksson B. Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus* demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Ca<sup>2+</sup> and albumin on these drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1710-6.
37. Flüh G, Seifert H, Kaasch AJ. Oritavancin: an update. *Future Microbiol* 2018;13:727-9.
38. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Priority drug and biologic approvals in calendar year 2005 [Internet]. [cited 2008 Oct 2]. Available from: [www.fda.gov/cder/rdmt/internetpriority05htm](http://www.fda.gov/cder/rdmt/internetpriority05htm)
39. Cui N, Cai H, Li Z, Lu Y, Wang G, Lu A. Tigecycline-induced coagulopathy: a literature review. *Int J Clin Pharm* 2019;41:1408-13.
40. Bergeron J, Ammirati M, Danley D, James L, Norcia M, Retsema J, et al. Glycylcyclines bind to the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade Tet(M)- and Tet(O)-mediated ribosomal protection. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2226-8.

41. Tigecycline [package insert]. Madison, NJ; Wyeth Pharmaceuticals; 2008.
  42. Eillis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartoris N, Rose G, Loh E; Tigecycline 300 cSSSI Study Group; Tigecycline 305 cSSSI Study Group. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 5: S341-53.
  43. Fraise AP. Tigecycline: the answer to beta-lactam and fluoroquinolone resistance? *J Infect* 2006;53:293-300.
  44. Altabax [package insert]. Research Triangle Park, NC. GlaxoSmithKline; 2007.
  45. Meydan S, Marks J, Klepacki D, Sharma V, Baranov PV, Firth AE, et al. Retapamulin-assisted ribosome profiling reveals the alternative bacterial proteome. *Mol Cell* 2019;74:481-93.e6.
  46. Abramivits W, Gupta A, Gover M. Altabax (retapamulin ointment), 1%. *Skinmed* 2007;6:239-40.
  47. Oranje AP, Chosidow O, Sacchidanand S, Todd G, Singh K, Scangarella N, et al. Topical retapamulin ointment, 1%, versus sodium fusidate ointment, 2%, for impetigo: a randomized, observer-blinded, noninferiority study. *Dermatology* 2007;215: 331-40.
  48. Barrett JF. Oritavancin. *Eli Lilly & Co. Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:1039-44.
  49. Mercier RC, Stumpo C, Rybak MJ. Effect of growth phase and pH on the in vitro activities of a new glycopeptide, oritavancin (LY333328), against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:19-24.
  50. Kaatz GW, Seo SM, Aeschlimann JR, Houlihan HH, Mercier RC, Rybak MJ. Efficacy of LY333328 against experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:981-3.
  51. Woodford N. Novel agents for the treatment of resistant gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:117-37.
  52. Wasilewski MM, Disch D, McGill J, Harris HW, O'Riordan WD, Zeckel ML. Equivalence of shorter course therapy with oritavancin vs. vancomycin/cephalexin in complicated skin/skin structure infections. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 Dec 16-19; Chicago, IL, USA. Paper 16-19.
  53. Targanta Therapeutics. Press release. Targanta submits oritavancin new drug application. Cambridge, MA [Internet]. [cited 2008 Feb 11]. Available from: <http://en.newspeg.com/Targanta-submits-oritavancin-new-drug-application-4801102.html>
  54. Bouza E, Valerio M, Soriano A, Morata L, Carus EG, Rodríguez-González C, et al. Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51:571-7.
  55. Tarshis GA, Miskin BM, Jones TM, Champlin J, Wingert KJ, Breen JD, et al. Once-daily oral gatifloxacin versus oral levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infection: double-blind, multicenter, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2358-62.
  56. Parish LC, Routh HB, Miskin B, Fidelholtz J, Werschler P, Heyd A, et al. Moxifloxacin versus cephalexin in the treatment of uncomplicated skin infections. *Int J Clin Pract* 2000;54:497-503.
  57. Muijsers RB, Jarvis B. Moxifloxacin in uncomplicated skin and skin structure infections. *Drugs* 2002;62:967-73.
-