



# ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา Carbapenem ขนานใหม่

เรียบเรียงโดย ศ.นพ.วิษณุ ธรรมลิขิตกุล (พ.บ., วว.โรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน)  
รหัสกิจกรรม 3-23-000-9986/1001

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อให้ทราบถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา doripenem ในการรักษาการติดเชื้อ

Carbapenem เป็นยาต้านจุลชีพประเภท beta-lactam ที่มีฤทธิ์กว้าง ยาในกลุ่มนี้มีจำหน่ายแล้วในประเทศไทย ได้แก่ imipenem, meropenem, ertapenem และ doripenem โดยยา doripenem เป็นยาขนานใหม่ที่มีใช้ในประเทศไทยตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ.2551 ยาในกลุ่มนี้มีจำหน่ายในประเทศอื่นหรืออยู่ระหว่างการวิจัยและพัฒนาอีกหลายขนาน เช่น biapenem, faropenem, tebipenem, panipenem บทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะยา doripenem

### ลักษณะทั่วไปของยา doripenem

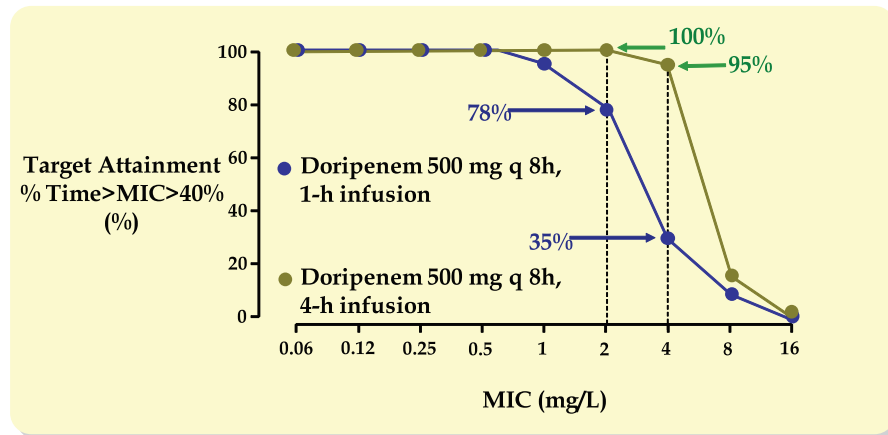
ยา doripenem เป็นยาในกลุ่ม carbapenem ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียหลายชนิดทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ รวมทั้ง *Pseudomonas aeruginosa* และแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ extended-spectrum-beta-lactamases (ESBLs)

ด้วย ยานี้มีฤทธิ์ต่อ *P. aeruginosa* แรงกว่ายา imipenem และ meropenem (ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม carbapenem ที่มีฤทธิ์ต่อ *P. aeruginosa* เช่นกัน) ประมาณ 2-4 เท่า ประมาณร้อยละ 30 ของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อยา imipenem และ meropenem ยังไวต่อยา doripenem และยานี้ชักนำให้เชื้อ *P. aeruginosa* ดื้อยาได้น้อยกว่ายา imipenem และ meropenem

ยา doripenem เป็นยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาดยาที่แนะนำคือ 500 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง โดยระยะเวลาของการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอาจเป็น 1 ชั่วโมงสำหรับรักษาการติดเชื้อทั่วไป และ 4 ชั่วโมงสำหรับรักษาการติดเชื้อที่อาจเกิดจากเชื้อดื้อยา เนื่องจากยา doripenem ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อก่อโรคในลักษณะ time-dependent กล่าวคือ การรักษาโรคติดเชื้อด้วยยานี้จะได้ผลดีหากระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงกว่า minimum inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อก่อโรคนานกว่าร้อยละ 40 ของช่วงเวลาก่อนให้ยาครั้งต่อไป การให้ยา doripenem ขนาด 500 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมงและ 4 ชั่วโมงมีระยะเวลาที่มีระดับยาในเลือดสูงกว่า 2 มก./ล. นานร้อยละ 78 และร้อยละ 100 ของช่วงเวลาก่อนให้ยาครั้งต่อไปตามลำดับ และการให้ยา doripenem ขนาด 500 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมงและ 4 ชั่วโมงมีระยะเวลาที่มีระดับยาสูงกว่า 4 มก./ล. นานร้อยละ 35 และร้อยละ 95 ของช่วงเวลาก่อนให้ยาครั้งต่อไปตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 1 ดังนั้นการให้ยานี้หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 4 ชั่วโมงจึงมีประโยชน์ในการรักษาโรคติดเชื้อที่อาจเกิดจากเชื้อดื้อยาได้

รูปที่ 1. ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา doripenem ในเลือดจากการได้รับยา doripenem 500 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมงและ 4 ชั่วโมง กับ minimum inhibitory concentration (MIC) ของยา doripenem ต่อเชื้อก่อโรค

## Pharmacodynamics of Doripenem 500 mg. as 1-h. and 4-h. IV Infusion



สารน้ำที่ใช้ผสมยา doripenem อาจเป็นน้ำเกลือปกติ (normal saline) ซึ่งยานี้สามารถคงทนอยู่ได้นาน 12 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้องและ 72 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส หรือ 5% dextrose water ซึ่งยานี้สามารถคงทนอยู่ได้นาน 4 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้องและ 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ความคงทนของยา doripenem ดังกล่าวมีระยะเวลานานกว่ายา imipenem หรือ meropenem จึงสามารถหยดยา doripenem เข้าหลอดเลือดดำนานถึง 4 ชั่วโมงได้

ยา doripenem มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1 ชั่วโมง การให้ยาในขนาด 500 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมงจะมีระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 23 มก./ล. ยานี้จับกับโปรตีนเพียงร้อยละ 8 และร้อยละ 95 ของยาถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจำเป็นต้องปรับขนาดของยา

### ประสิทธิภาพของยา doripenem

ยา doripenem ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาสำหรับรักษาการติดเชื้อหลายชนิด ดังนี้

#### 1. Complicated intra-abdominal infections (cIAI)

การศึกษาประสิทธิภาพของยา doripenem ขนาด 500 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมงทุก 8 ชั่วโมงในการรักษาผู้ใหญ่ที่มีการติดเชื้อในช่องท้องชนิดซับซ้อนเปรียบเทียบกับยา meropenem ขนาด 1,000 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง พบว่าผลการรักษาโดยรวมด้วยยา doripenem ไม่แตกต่างจากยา meropenem กล่าวคือ ร้อยละ 82-84 ของผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา โดยใช้ยา doripenem ในขนาดครึ่งหนึ่งของยา meropenem

#### 2. Complicated urinary tract infections (cUTI) และ pyelonephritis

การศึกษาประสิทธิภาพของยา doripenem ขนาด 500 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมงทุก 8 ชั่วโมงในการรักษาผู้ใหญ่ที่มีการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะส่วนบนหรือการติดเชื้อชนิดซับซ้อนเปรียบเทียบกับยา levofloxacin พบว่าผลการรักษาโดยรวมด้วยยา doripenem ไม่แตกต่างจากยา levofloxacin กล่าวคือ ร้อยละ 90-94 ของผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา โดยผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ต่อยยา levofloxacin และได้รับการรักษาด้วยยา levofloxacin จะมีผลการรักษาที่ดีกว่ายา doripenem

# Continuing Medical Education

## 3. Hospital-acquired pneumonia (HAP) และ ventilator-associated pneumonia (VAP)

การศึกษาประสิทธิผลของยา doripenem ขนาด 500 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมงทุก 8 ชั่วโมงในการรักษาผู้ใหญ่ที่เป็นปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลเปรียบเทียบกับยา piperacillin/tazobactam ขนาด 4.5 ก. ทุก 6 ชั่วโมง พบว่าผลการรักษาโดยรวมด้วยยา doripenem ไม่แตกต่างจากผลการรักษาด้วยยา piperacillin/tazobactam กล่าวคือ ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา

การศึกษาประสิทธิผลของยา doripenem ขนาด 500 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 4 ชั่วโมงทุก 8 ชั่วโมงในการรักษาผู้ใหญ่ที่เป็นปอดอักเสบติดเชื้อที่สัมพันธ์กับเครื่องช่วยหายใจเปรียบเทียบกับยา imipenem ขนาด 500 มก. ทุก 6 ชั่วโมง พบว่าผลการรักษาโดยรวมด้วยยา doripenem ไม่แตกต่างจากยา imipenem กล่าวคือ ร้อยละ 64-68 ของผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา

การวิเคราะห์ผลการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดจากเชื้อ *P. aeruginosa* พบว่าการรักษาด้วยยา doripenem ได้ผลมากกว่าการรักษาด้วยยาเปรียบเทียบ

การวิเคราะห์การใช้ทรัพยากรในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อที่สัมพันธ์กับเครื่องช่วยหายใจระหว่างการรักษาด้วยยา doripenem หรือยา imipenem พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา doripenem มีระยะเวลาที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจ ระยะเวลาที่อยู่ในหออภิบาล และระยะเวลาที่อยู่ในโรงพยาบาลสั้นกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา imipenem โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่เกิดจากการติดเชื้อ *P. aeruginosa*

### ความปลอดภัยของยา doripenem

ผลข้างเคียงโดยรวมของยา doripenem (ร้อยละ 24.6) ที่พบในผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 2 และ 3 ไม่แตกต่างจากผลข้างเคียงโดยรวมของยาอื่นในกลุ่มเปรียบเทียบ (ร้อยละ 21.7) ผลข้างเคียงที่รุนแรง (serious adverse events) ที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา doripenem (ร้อยละ 0.4) ก็ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นในกลุ่มเปรียบเทียบ (ร้อยละ 0.3) ผลข้างเคียงที่ทำให้ต้องหยุดการรักษาด้วยยา doripenem (ร้อยละ 1.2) ก็ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นในกลุ่มเปรียบเทียบ (ร้อยละ 1.9)

ผลข้างเคียงส่วนมากของยา doripenem เป็นอาการทั่วไป ไม่รุนแรง และหายได้เองภายหลังหยุดยา ส่วนการชักซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญของยาในกลุ่ม carbapenem มีอุบัติการณ์ของการชักในผู้ป่วยที่ได้รับยา doripenem (ร้อยละ 0.3) น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นในกลุ่มเปรียบเทียบ (ร้อยละ 1.3) ประมาณ 4 เท่าอย่างมีนัยสำคัญ การที่ยา doripenem ทำให้เกิดการชักได้น้อยกว่ายาชนิดอื่นในกลุ่ม carbapenem เนื่องจากยา doripenem จับกับ GABA A receptor ได้น้อยกว่ายาชนิดอื่น

### บทบาทของยา doripenem สำหรับรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยา

แม้ว่ายา doripenem มีประสิทธิภาพดีในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมลบรวมทั้ง *P. aeruginosa* แต่มีแบคทีเรียแกรมลบบางชนิดที่อาจไม่สามารถใช้ยา doripenem ในขนาดที่ใช้รักษาการติดเชื้อทั่วไปได้ เชื้อเหล่านี้ ได้แก่ *P. aeruginosa* ที่มี MIC ของยา doripenem สูง, *Acinetobacter* spp., carbapenemase-producing *K. pneumoniae* (KPC) ดังนั้นการรักษาการติดเชื้อเหล่านี้ด้วยยา doripenem อาจอาศัยวิธีการดังนี้

- การเพิ่มขนาดของยา doripenem: การศึกษาในห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลองพบว่า การใช้ยา doripenem ขนาด 1 ก. และ 2 ก. หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 4 ชั่วโมง มีฤทธิ์ยับยั้งและรักษาสัตว์ทดลองที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่มี MIC ของยา doripenem 4-16 มก./ล. และเชื้อ KPC ที่มี MIC ของยา doripenem 4-8 มก./ล. ได้ การให้ยา doripenem ขนาด 1 ก. หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 4 ชั่วโมงในอาสาสมัครปกติและผู้ป่วยที่เป็นปอดอักเสบติดเชื้อพบว่าอาสาสมัครและผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี ดังนั้นการรักษาการติดเชื้อ *P. aeruginosa* หรือ KPC ที่มี MIC ของยา doripenem ไม่สูงมาก อาจใช้ยา doripenem ขนาดที่สูงขึ้นได้
- การใช้ยา doripenem ร่วมกับยาชนิดอื่น: การทดสอบฤทธิ์ของยา doripenem ร่วมกับยาชนิดอื่น (เช่น colistin, levofloxacin, amikacin) ต่อเชื้อ *Acinetobacter* spp., KPC ที่ดื้อต่อยา doripenem พบว่า ยา doripenem มี

ฤทธิ์เสริมกับยาที่ใช้ร่วมด้วยและสามารถทำลายเชื้อก่อโรคเหล่านั้นได้ ดังนั้นการใช้ยา doripenem ร่วมกับยาชนิดอื่นอาจมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อจากเชื้อดังกล่าวได้ แต่คงต้องรอผลการทดลองใช้ยา doripenem ร่วมกับยาชนิดอื่นในการรักษาโรคติดเชื้อคือยาอย่างเป็นระบบในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นก่อนที่จะนำวิธีการนี้มาใช้รักษาผู้ป่วย

## ฤทธิ์ของยา doripenem ต่อเชื้อก่อโรคที่แยกได้จากผู้ป่วยชาวไทย

ข้อมูลผลการทดสอบฤทธิ์ของยา doripenem ต่อเชื้อก่อโรคที่แยกได้จากผู้ป่วยชาวไทยมีดังนี้


- การเฝ้าระวังความไวของเชื้อก่อโรคในเครือข่ายของบริษัท Janssen-Cilag แสดงว่าร้อยละ 94 ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้าง ESBLs ทุกสายพันธุ์ และ *P. aeruginosa* จะไวต่อยา doripenem และมีเพียงร้อยละ 38 ของเชื้อ *Acinetobacter* spp. ที่ไวต่อยา doripenem
- การทดสอบความไวของเชื้อ *P. aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp. ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่รับไว้รักษาที่โรงพยาบาลศิริราชพบว่า *P. aeruginosa* ร้อยละ 84 ไวต่อยา doripenem และร้อยละ 64 ไวต่อยา meropenem ส่วนความไวของเชื้อ *Acinetobacter* spp. ต่อยา doripenem และยา meropenem ไม่แตกต่างกัน กล่าวคือเชื้อร้อยละ 24 เท่านั้นที่ไวต่อยา doripenem และยา meropenem
- การทดสอบความไวของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ที่แยกได้จากผู้ป่วยชาวไทยพบว่า MIC<sub>50</sub> และ MIC<sub>90</sub> ของยา doripenem ต่อเชื้อดังกล่าวคือ 0.5–0.75 มก./ล. และ 1–1.5 มก./ล. ตามลำดับ ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone diameter คือ 24–36 มม. ซึ่งแสดงว่าเชื้อ *B. pseudomallei* ทุกสายพันธุ์ไวต่อยา doripenem
- การทดสอบความไวของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp. ที่แยกได้จากผู้ป่วยชาวไทยที่เป็นปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลพบว่า MIC<sub>90</sub> ของยา doripenem ต่อเชื้อ *K. pneumoniae* ต่ำกว่ายา imipenem 8 เท่า MIC<sub>90</sub> ของยา doripenem ต่อเชื้อ *P. aeruginosa* ต่ำกว่ายา imipenem/meropenem

2 เท่า และ MIC<sub>90</sub> ของยา doripenem ต่อเชื้อ *Acinetobacter* spp. ต่ำกว่ายา imipenem/meropenem 1 เท่า

## ประสิทธิผลการรักษาผู้ป่วยชาวไทยด้วยยา doripenem

การวิจัยทางคลินิกระยะที่ 4 ของการใช้ยา doripenem รักษาการติดเชื้อในช่องท้อง การติดเชื้อที่ระบบปัสสาวะ และปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลในผู้ป่วยที่รับไว้รักษาที่โรงพยาบาล 15 แห่งในประเทศไทย ทั้งโรงพยาบาลในกรุงเทพฯ และต่างจังหวัด จำนวน 300 รายระหว่างเดือนกรกฎาคม–ธันวาคม พ.ศ.2552 การวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วย 63 รายพบว่า ร้อยละ 52 เป็นผู้ป่วยชาย มีอายุเฉลี่ย 64 ปี ผู้ป่วยเป็นปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลร้อยละ 46 ติดเชื้อที่ระบบปัสสาวะร้อยละ 44 และติดเชื้อในช่องท้องร้อยละ 10 ผู้ป่วยร้อยละ 87 มีภาวะ sepsis ร่วมด้วย เชื้อก่อโรค ได้แก่ *K. pneumoniae* (ร้อยละ 33), *E. coli* (ร้อยละ 30), *P. aeruginosa* (ร้อยละ 16) และ *Acinetobacter* spp. (ร้อยละ 16) เชื้อก่อโรคร้อยละ 82 ไวต่อยา doripenem ผู้ป่วยส่วนมากได้รับยา doripenem ขนาด 500 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมง ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับยา doripenem คือ 9.3 วัน ร้อยละ 64–79 ของผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา ยา doripenem กำจัดเชื้อก่อโรคให้หมดไปได้ร้อยละ 68 และผู้ป่วยร้อยละ 16 มีผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงจากการรักษา

## สรุป

ยา doripenem เป็นยาชนิดใหม่ในกลุ่ม carbapenem ยานี้มีฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต่อ *P. aeruginosa* แรงกว่ายา imipenem และ meropenem ข้อบ่งใช้ของยา doripenem คือ การติดเชื้อในช่องท้อง การติดเชื้อที่ระบบปัสสาวะ และปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาล ขนาดของยา doripenem คือ 500 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมงหรือ 4 ชั่วโมง ทุก 8 ชั่วโมง 

### เอกสารแนะนำให้อ่านเพิ่มเติม

Mandell L. Doripenem: a new carbapenem in the treatment of nosocomial infection. Clin Infect Dis 2009;49 (Suppl 1):S1–3.

## คำถามสำหรับบทความ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Carbapenem ขนานใหม่

ศ.นพ.วิษณุ ธรรมลิขิตกุล (พ.บ., ว.โรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน)

1. ยากลุ่ม carbapenem ขนานใดที่มีฤทธิ์ต่อ *Pseudomonas aeruginosa* แรงที่สุด
  - ก. Ertapenem
  - ข. Imipenem
  - ค. Meropenem
  - ง. Doripenem
  - จ. ถูกทุกข้อ
2. ยากลุ่ม carbapenem ขนานใดที่ไม่มีฤทธิ์ต่อ *Pseudomonas aeruginosa*
  - ก. Ertapenem
  - ข. Imipenem
  - ค. Meropenem
  - ง. Doripenem
  - จ. ถูกทุกข้อ
3. แบคทีเรียที่เริ่มล้มต้อไปนี้มักไวต่อยา doripenem ยกเว้นข้อใด
  - ก. ESBL-producing *E. coli*
  - ข. ESBL-producing *K. pneumoniae*
  - ค. *B. pseudomallei*
  - ง. Carbapenamase-Producing *K. pneumoniae* (KPC)
  - จ. ถูกทุกข้อ
4. ยา doripenem มีข้อบ่งใช้ใดในการรักษาการติดเชื้อ
  - ก. Complicated intra-abdominal infections
  - ข. Complicated urinary tract infections
  - ค. Ventilator-associated pneumonia
  - ง. ถูกทุกข้อ
  - จ. ไม่มีข้อถูก
5. ยากลุ่ม carbapenem ขนานใดที่ชักนำให้ผู้ป่วยเกิดการชักได้น้อยที่สุด
  - ก. Ertapenem
  - ข. Imipenem
  - ค. Meropenem
  - ง. Doripenem
  - จ. ถูกทุกข้อ