



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

ชื่อเรื่อง	ยาในกลุ่ม Tetracyclines ตัวใหม่ (Novel Tetracyclines)
รหัส	1003-1-000-003-06-2565
จำนวน	3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง	28 มิถุนายน 2565
วันที่หมดอายุ	27 มิถุนายน 2566
ชื่อ-นามสกุล ผู้เขียน	รองศาสตราจารย์ ภญ.ปจวรีศรี ศรีอุทธา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

วัตถุประสงค์ เพื่อให้เภสัชกร

1. ทบทวนความรู้เกี่ยวกับยาเดิมในกลุ่ม tetracyclines
2. มีความรู้เกี่ยวกับยาใหม่ในกลุ่ม tetracyclines
3. สามารถเปรียบเทียบ eravacycline, omadacycline กับ tigecycline ได้

บทคัดย่อ

Tetracyclines เป็นกลุ่มยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างจึงมีการใช้อย่างแพร่หลาย ส่งผลให้เชื้อเกิดการดื้อต่อยาในกลุ่มนี้มากขึ้น tigecycline เป็นยาชนิดแรกที่ได้รับการพัฒนา สามารถใช้ในเชื้อที่ดื้อยาได้ อย่างไรก็ตาม ยายังมีข้อจำกัดทั้งด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และถูกแนะนำในกรณีใช้ยาอื่น ๆ ไม่ได้ผล จึงได้มีการพัฒนายาใหม่ ได้แก่ omadacycline และ eravacycline ซึ่งยาทั้งสองชนิดนี้สามารถใช้กับเชื้อที่ดื้อยาในกลุ่ม tetracyclines ได้เช่นเดียวกับ tigecycline และจากการศึกษาทางคลินิกพบว่ายามีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่ด้อยกว่ายามาตรฐานที่ใช้เปรียบเทียบ omadacycline และ eravacycline มีข้อแตกต่างหลายประการ เช่น ด้านข้อบ่งใช้ รูปแบบยา การแปรสภาพยา เป็นต้น ในบทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลยาชนิดใหม่ และทบทวนเกี่ยวกับข้อมูลยาเดิม เพื่อให้เภสัชกรมีความรู้เพิ่มเติมเกี่ยวกับยาใหม่ในกลุ่ม tetracyclines

คำสำคัญ

eravacycline, omadacycline, tigecycline

บทนำ

Tetracyclines เป็นกลุ่มยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum antibiotics) สามารถใช้ในโรคที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก แบคทีเรียแกรมลบ โปรโตซัว และโรคที่มีการติดเชื้อภายในเซลล์ ยาในกลุ่ม tetracyclines จึงมีหลายข้อบ่งใช้ และใช้อย่างแพร่หลาย ส่งผลให้เชื้อเกิดการดื้อต่อยาในกลุ่มนี้มากขึ้น ดังนั้นจึงมีการพัฒนายามาตามลำดับจากยาชนิดแรก ได้แก่ chlortetracycline, oxytetracycline,

tetracycline, demeclocycline; ยารุ่นที่สอง ได้แก่ doxycycline, minocycline; มาจนถึงรุ่นที่สามในปัจจุบัน ได้แก่ tigecycline, omadacycline, eravacycline และ sarecycline¹

การพัฒนาต้านจุลชีพ (antimicrobial agents) ในปัจจุบัน ได้พัฒนาตามความจำเป็นเร่งด่วนของเชื้อที่เป็นปัญหาสำคัญ ได้แก่ Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales (ESBL-E), multidrug-resistance *Pseudomonas aeruginosa* และ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) การพัฒนายามีหลายกลยุทธ์ เช่น สังเคราะห์ยาชนิดใหม่, นำยาเก่ามาปรับโครงสร้างใหม่ หรือการนำยาเก่ามาให้ร่วมกับ β lactamase inhibitors ชนิดใหม่ เป็นต้น อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้อยากลุ่ม β -lactams ได้ มีทางเลือกที่ค่อนข้างจำกัด ดังนั้นยาตัวใหม่ในกลุ่ม tetracyclines จึงเป็นอีกทางเลือกของการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แม้ว่าในขณะนี้ tigecycline เป็นยาในรูปแบบที่ให้ทางหลอดเลือดดำที่มีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ต่อเชื้อได้ดี แต่มีข้อจำกัดด้านความปลอดภัย เนื่องจากมีคำเตือนจากองค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration, US FDA) เรื่องอัตราการตายที่มากกว่ายาที่ใช้เปรียบเทียบในการศึกษา² ในบทความนี้ขอกล่าวถึงรายละเอียดของยาที่ถูกพัฒนาขึ้นมาใหม่ แต่ยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย (สืบค้นวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2565) ได้แก่ omadacycline, eravacycline และสำหรับยาที่มีใช้ในประเทศไทยปัจจุบัน คือ tigecycline ซึ่งจะทบทวนถึงบางประเด็นหลักที่สำคัญ ส่วน sarecycline จะไม่ได้กล่าวถึงในบทความนี้ เนื่องจากเป็นยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์แคบ จึงมีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาสิวเท่านั้น

เคมีของยาและกลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่ม tetracyclines มีลักษณะโครงสร้างเป็นวง 4 วง เป็นแกนกลาง (tetracycline core) โดยยาแต่ละชนิดมี functional group รอบ ๆ แกนกลางแตกต่างกันออกไป ยารุ่นใหม่ซึ่งเป็นอนุพันธ์จึงมีโครงสร้างที่คล้ายกับหรือแตกต่างไปจากโครงสร้างเดิม (สามารถดูโครงสร้างของยาได้จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1) โครงสร้างดังกล่าวแบ่งย่อยออกได้เป็น : glycylycylcline (tigecycline); aminomethylcycline (omadacycline); fluorocycline (eravacycline); และ 7-[(methoxy-(methyl)-amino)-methyl]methyl derivative (sarecycline)¹

ในแบคทีเรียแกรมลบ ตัวอย่างเช่น *Escherichia coli* มีเมมเบรนสองชั้น ได้แก่ เมมเบรนชั้นใน (cytoplasmic หรือ inner membrane) และเมมเบรนชั้นนอก (outer membrane) ยาในกลุ่ม tetracyclines เข้าสู่เซลล์โดยกระบวนการ passive diffusion เป็นการแพร่ผ่านรู (porin channels) ตัวอย่างเช่น OmpF และ OmpC ที่อยู่บริเวณเมมเบรนชั้นนอก โดยการผ่าน porin นี้ยาจะอยู่ในรูป magnesium-tetracycline coordination complex ซึ่งจะแยกตัวให้ tetracycline อิสระ ก่อนที่จะซึมผ่าน lipid bilayer ของเมมเบรนชั้นใน นอกจากนี้ในแบคทีเรียแกรมบวก พบว่ายาเข้าสู่เซลล์โดยกระบวนการที่อาศัยพลังงาน (active transport) ซึ่งต้องการ ATP และ Mg^{2+} เป็น cofactor^{2, 3}

ยากลุ่ม tetracyclines ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง elongation phase ของการสร้างโปรตีน โดยการจับที่ตำแหน่ง 30s ribosomal subunit ของเชื้อแบคทีเรีย ด้วยความชอบจับที่สูง (high affinity) แต่เป็นแบบผันกลับได้ (reversible) ดังนั้นยากลุ่มนี้จึงมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (bacteriostatic activity) แต่อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า tigecycline มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (bactericidal activity) ได้^{2, 4, 5} โดยพบว่าเมื่อศึกษาในสัตว์ทดลอง (mouse model) tigecycline มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ซึ่งข้อมูลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่า ผลในหลอดทดลอง (in vitro) อาจไม่ได้ทำนายผลที่เกิดขึ้นในสิ่งที่มีชีวิต (in vivo)⁶

การดื้อยากลุ่ม tetracyclines

กลไกการดื้อยากลุ่ม tetracyclines มี 4 กลไก ได้แก่ efflux pump, ribosomal protection proteins (RPPs), drug degradation และ rRNA mutations แต่กลไกการดื้อยาที่พบบ่อย คือ efflux pump และ RPPs^{2, 3} นอกจากนี้เชื้อแบคทีเรียแกรมลบบาง species อาจดื้อยากลุ่ม tetracyclines ตามธรรมชาติ เนื่องจากบริเวณเมมเบรนชั้นนอกประกอบด้วย lipopolysaccharide ชนิดที่ทำให้ยาไม่สามารถเข้าได้⁶

สำหรับกลไกการดื้อยาผ่าน efflux pump ของแบคทีเรียแกรมลบถูกกำกับโดยยีน *tet* โดยเฉพาะ *tetA* ที่เป็นสาเหตุของการดื้อยา tetracycline, minocycline และ doxycycline ขณะที่การดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกมาจากยีน *tetK* และ *tetL* นอกจากนี้การดื้อยาผ่านกลไก RPPs ของแบคทีเรียทั้งแกรมลบและแกรมบวก ส่วนใหญ่เกิดเนื่องจากการมียีน *tetO* และ *tetM*

ในส่วนของการดื้อยาผ่านกลไกที่พบบ่อย เช่น การสลายตัวยา (drug degradation) ถูกกำกับโดยยีน *tetX* และ *tet37* โดยการสร้างเอนไซม์ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ Magnesium-tetracycline coordination complexes ทำให้ลดความสามารถในการจับกับ ribosome หรือกลไก rRNA mutations ซึ่งพบการเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่ง 1058 (G1058C) ใน Helix 34 ของเชื้อแบคทีเรีย ผลทำให้ยาเข้าจับกับ ribosome ได้ลดลง ในตารางที่ 1 แสดงยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อของยา tetracycline

ตารางที่ 1 กลไกการดื้อยา tetracycline และยีนดื้อยาที่เกี่ยวข้อง³

Tetracycline resistance mechanism	Tetracycline resistance gene	
	Gram-positive bacteria	Gram-negative bacteria
Efflux pump	<i>tetK, tetL, tetV, tetZ, tetAP, tet33, tet38, tet40, tet45, otrB, otrC, tcr3</i>	<i>tetA, tetB, tetD, tetE, tetG, tetH, tetI, tetJ, tetK, tetL, tetY, tet30, tet31, tet34, tet35, tet39, tet41, tet42</i>
Ribosomal protection protein	<i>tetM, tetO, tetP, tetS, tetT, tetW, tetZ, tetB(P), tet32, tet36, otrA</i>	<i>tetM, tetO, tetQ, tetS, tet36, tet44</i>
Drug degradation		<i>tetX, tet34, tet37</i>
rRNA mutations	G1058C	A926T, G927T, A928C

หมายเหตุ : ตัวหนาแสดงยีนกำกับการดื้อยาที่พบได้บ่อย

Tigecycline

Tigecycline เป็น semisynthetic derivative ของ minocycline ที่ถูกพัฒนาภายหลังยาในกลุ่มเก่าหยุดพัฒนามานานมากกว่าสามสิบปี โดยเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม glycyclines (subclass ใหม่ของกลุ่ม tetracyclines) แม้ว่าโครงสร้างคล้ายกับ minocycline แต่การเพิ่ม N, N, dimethylglyclamido group ในตำแหน่งที่ 9 ของ minocycline molecule จะเพิ่มความชอบจับ (affinity) ต่อ ribosome ถึง 5 เท่า เมื่อเทียบกับ minocycline และ tetracycline ทำให้ยามีขอบเขตการออกฤทธิ์ที่กว้างและลดการดื้อยาเมื่อเทียบกับยาอื่น ๆ ในกลุ่ม¹ ในประเทศไทยมีจำหน่ายหลายชื่อการค้า ตัวอย่างเช่น Tygacil®, Bacticil®, Imatig®, Tigeline® เป็นต้น⁷

ข้อบ่งใช้ยาที่ได้รับการรับรองจาก US FDA ในปี ค.ศ. 2005 และองค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (European Medicine Agency, EMA) ในปี ค.ศ. 2006 ได้แก่ รักษาโรคติดเชื้อในช่องท้องที่มีภาวะซับซ้อน (complicated intra-abdominal infections, cIAI), การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนแบบซับซ้อน (complicated skin and soft tissue infections, cSSTIs) ซึ่งไม่รวมถึงผู้ป่วยเบาหวานที่มีการติดเชื้อที่เท้า (diabetes foot infection) และในปี ค.ศ. 2008 ได้รับการรับรองจาก US FDA ในข้อบ่งใช้ โรคปอดอักเสบในชุมชนจากการติดเชื้อแบคทีเรีย (Community-Acquired Bacterial Pneumonia, CABP) ปัจจุบันมีหลักฐานที่บ่งชี้ว่า tigecycline อาจมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อ *Clostridium difficile* ชนิดรุนแรงได้⁸

Tigecycline มีขอบเขตการออกฤทธิ์ที่กว้าง และมีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกหรือแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาได้ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ anaerobes อีกด้วย tigecycline ถูกพัฒนาเพื่อให้ต้านแบคทีเรียที่ดื้อยาด้วยกลไกหลักได้ เช่น tetracycline-specific efflux pump (เช่น *tetA*) และ ribosomal protection (เช่น *tetM*) โดยการเติมกลุ่ม glyclamido ที่ตำแหน่งที่ 9 ของ minocycline (ดูโครงสร้างประกอบได้จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1)¹ tigecycline มีฤทธิ์ที่ดีต่อ CRE, MRSA, vancomycin-resistant enterococci (VRE), ESBL-E และ penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* นอกจากนี้ยังพบว่ายามีฤทธิ์ที่ดีมากต่อเชื้อ *Stenotrophomonas maltophilia*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* และ *Neisseria gonorrhoeae* อย่างไรก็ตามเชื้อบางชนิดมีการดื้อยาตามธรรมชาติ (intrinsic resistance) เช่น *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., และ *Morganella* spp. เป็นต้น และปัจจุบันพบว่ามีเชื้อที่ดื้อยาหลังจากได้รับยาไปแล้ว (acquired resistance) หลายชนิด เช่น *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., และ *Bacteroides fragilis*⁸

ด้านเภสัชจลนศาสตร์ tigecycline มีการกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดีมาก โดยมีค่าปริมาตรการกระจายสูงประมาณ 7-9 ลิตร/กิโลกรัม และมีค่าการจับกับโปรตีนร้อยละ 71-89 จากการศึกษาพบว่า อัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อต่อความเข้มข้นของยาในซีรัมในถุงน้ำดี, ปอด และลำไส้พบว่ามีค่าสูงกว่าระดับยาในซีรัมเป็น 38 เท่า, 8.6 เท่า, 2.1 เท่า ตามลำดับ ในขณะที่ระดับยาในกระดูกและ

synovial fluid มีค่าต่ำกว่าระดับยาในซีรัม โดยมีอัตราส่วนเป็น 0.35 เท่า และ 0.58 เท่าตามลำดับ นอกจากนี้อัตราส่วนของความเข้มข้น tigecycline ในเนื้อเยื่ออ่อนและเนื้อเยื่อผิวหนังมีค่าสูงกว่าในซีรัม หลังจากให้การรักษาไป 1-6 วัน tigecycline มีการจัดส่วนใหญ่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงและเมแทบอลิท์ทางอุจจาระและน้ำดีร้อยละ 59 และมีการขับออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 22 ยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวประมาณ 27-42 ชั่วโมง^{8,9}

Tigecycline มีเพียงรูปแบบเดียว คือ ชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ครั้งแรกเป็นขนาดโถม (loading dose) 100 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ระยะเวลาในการรักษาสำหรับ cSSTI หรือ cIAI และ CABP คือ 5-14 และ 7-14 วัน ตามลำดับ⁸

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยโดยเฉพาะในผู้ใหญ่อายุ 18 ถึง 50 ปี และมักพบในเพศหญิง ได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหาร (ได้แก่ คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเสีย) มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ อีก ได้แก่ ทำให้การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ขึ้นกับขนาดยา¹⁰, pancreatitis, เพิ่มเอนไซม์ตับ, thrombophlebitis และ Steven-Johnson syndrome เป็นต้น⁸ แต่อย่างไรก็ตาม ในปี ค.ศ. 2010 US FDA ได้มีคำเตือนเกี่ยวกับการใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรงและ sepsis โดยยาเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตทุกสาเหตุ (all-cause mortality)¹¹ โดยจากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อถักของการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials, RCTs) จำนวน 13 การศึกษา (มีผู้ติดเชื้อจำนวน 7,434 คน) พบว่า tigecycline เพิ่มอัตราการเสียชีวิต (risk difference [RD], 0.7%; 95% confidence interval [CI], 0.1%-1.2%; $P = .01$) และอัตราไม่หายจากโรค (RD, 2.9%; 95% CI, 0.6%-5.2%; $P = .01$) เมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านจุลชีพที่เป็นกลุ่มควบคุม¹² นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อถักอีก 1 การศึกษา ซึ่งเป็น RCTs จำนวน 15 การศึกษา (มีผู้ติดเชื้อจำนวน 7,689 คน) พบว่า tigecycline มีประสิทธิภาพด้านผลลัพธ์ความสำเร็จของการรักษา (clinical treatment success) ดีกว่าตัวยาเปรียบเทียบ เมื่อวิเคราะห์ในกลุ่ม clinically evaluable population, odds ratio [OR] = 0.83, 95% confidence interval [CI] = (0.73, 0.96), $P=0.01$; และในกลุ่ม clinically modified intent-to-treat (mITT) population, OR = 0.81, 95% CI = (0.72, 0.92), $P=0.001$ นอกจากนี้ ไม่มีความแตกต่างในด้านการกำจัดเชื้อ (microbiological treatment success) และอัตราการกำจัดเชื้อในกลุ่ม tigecycline ต่ำกว่าตัวยาเปรียบเทียบ เมื่อวิเคราะห์ในกลุ่ม microbiologically evaluable population, OR = 0.94, 95% CI = (0.77, 1.16), $P=0.56$; และในกลุ่ม microbiological mITT populations, OR = 0.91, 95% CI = (0.74, 1.11), $P=0.35$ ในการศึกษาเหล่านี้ยังพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และการตายจากทุกสาเหตุสูงกว่าในกลุ่มของ tigecycline ดังนั้น tigecycline จึงถูกใช้กรณีไม่สามารถใช้ยาอื่นได้^{12, 13} หรือใช้ในกรณีมีการติดเชื้อ MDR ซึ่งต้องให้ร่วมกับยาอื่นๆ และเนื่องจากยามีปริมาตรการกระจายตัวสูง ทำให้มีระดับยาในพลาสมาน้อยจึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังในกรณีสงสัยว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (bacteraemia)

Omadacycline

Omadacycline เป็นยาใหม่ใน กลุ่ม aminomethylcyclines ที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง โดยยา มีประสิทธิภาพในการครอบคลุมเชื้อทั้งแกรมบวก เช่น *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, β -hemolytic streptococci รวมถึงเชื้อแกรมลบ เช่น วงศ์ Enterobacteriales ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter* spp., และ *Enterobacter cloacae* รวมถึง *Hemophilus influenzae* และ *Moraxella catarrhalis* เป็นต้น omadacycline ยังมีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาหลายชนิด ได้แก่ MRSA, VRE, extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*, และ penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*¹⁴ นอกจากนี้ยายังครอบคลุม atypical bacteria และ anaerobes ได้ เช่น *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium* spp., *Bacteroides* spp. เป็นต้น แต่ยาไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อ *Morganella*, *Proteus*, *Providencia* หรือ *Pseudomonas* species เช่นเดียวกับยาตัวอื่น ๆ ในกลุ่ม tetracyclines¹⁵

Omadacycline มีฤทธิ์ต่อเชื้อที่ดื้อต่อยากลุ่ม tetracyclines ด้วยกลไกที่พบบ่อย ได้แก่ efflux pump และ ribosomal protection และมีฤทธิ์ต่อ drug resistant strains ที่ดื้อต่อยาที่ใช้รักษา acute bacterial skin and skin structure infections เช่น β lactams, glycopeptides, macrolides และ fluoroquinolone^{16, 17}

Omadacycline มีสองรูปแบบ คือ รับประทานและแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทั้งสองรูปแบบ ได้รับการรับรองจาก US FDA ในปี ค.ศ. 2018 ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคปอดอักเสบติดเชื้อในชุมชนจาก แบคทีเรียและการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อชนิดเฉียบพลัน (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSTIs โดยในปี ค.ศ. 2013 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้เปลี่ยนคำเรียก ใหม่จาก cSSTIs มาเป็น ABSSTIs) นอกจากนี้ omadacycline ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาในข้อบ่งใช้ สำหรับ uncomplicated Urinary Tract Infection (uUTI) และยานี้ยังไม่มี การขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

ในโครงสร้างทางเคมีของยา ตำแหน่ง C9 ของ tetracycline D ring (core 6-member ring) มีกลุ่ม alkylaminomethyl เป็น side chain ซึ่งเพิ่มฤทธิ์ต่อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาด้วยกลไก efflux และ RPPs (คุณภาพโครงสร้างทางเคมีประกอบได้จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 17)¹⁷ Omadacycline มีลักษณะการออกฤทธิ์เป็นแบบ time-dependent ซึ่งค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, PK/PD) ที่ใช้ทำนายประสิทธิภาพของยา คือ $fAUC_{0-24}/MIC$ ratio (อัตราส่วนของพื้นที่ใต้เส้นโค้งยาอิสระ/ความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียได้) ข้อมูลในหลอดทดลองพบว่า omadacycline มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ streptococci, *Moraxella catarrhalis*, และ *Hemophilus influenzae* ในขณะที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเชื้อ enterococci,

Staphylococcus aureus และ *Escherichia coli* นอกจากนี้ ยังมี postantibiotic effect (PAE) คล้ายกับ tigecycline ยกเว้นเชื้อ enterococci ที่ tigecycline มีฤทธิ์ยาวกว่า¹⁸

ด้านเภสัชจลนศาสตร์ ในรูปแบบยารับประทาน ขนาด 300 มิลลิกรัม ยามีค่า bioavailability ร้อยละ 34.5 การรับประทานอาหารร่วมกับยา omadacycline ทำให้ทั้งค่า AUC และความเข้มข้นสูงสุดของยา (Cmax) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 41–61) โดยเฉพาะเมื่อรับประทานร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง รวมถึงผลิตภัณฑ์นม ดังนั้นมีข้อเสนอแนะให้นำรับประทานยาก่อนอาหารอย่างน้อย 4 ชั่วโมง และในช่วงหลังรับประทานยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง ห้ามรับประทานอาหารหรือเครื่องดื่มยกเว้นน้ำเปล่า และสามารถรับประทานยานี้ก่อนนอนได้^{14, 19} ยาจับกับพลาสมาโปรตีนได้น้อย (ร้อยละ 21) มีค่าปริมาตรการกระจายของยามาก (190 ลิตร) ข้อมูลการกระจายยาเข้าสู่ปอด (lung penetration) พบว่า อัตราส่วนของค่าเฉลี่ย AUC_{0-24h} ใน epithelial lining fluid (ELF) และ alveolar cells (AC) ต่อ AUC_{0-24h} ของยาอิสระใน plasma มีค่า 1.84 และ 32.2 เท่า ตามลำดับ²⁰ omadacycline มีค่าการกำจัดยาทั้งหมด (CL_T) ค่อนข้างต่ำ มีค่าเท่ากับ 10 ลิตร/ชั่วโมง ทำให้ยามีค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ยาว 16-17 ชั่วโมง สามารถบริหารยาวันละหนึ่งครั้งได้ omadacycline ถูกขับออกทางอุจจาระในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 81.1 และทางปัสสาวะร้อยละ 14.4 นอกจากนี้ omadacycline มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาน้อย เนื่องจากไม่ใช่สารตั้งต้น ตัวยับยั้ง หรือ ตัวเหนี่ยวนำของ cytochrome-metabolizing enzymes หรือ organic anion transporters (OATs)^{16, 21}

ด้านประสิทธิศกัทางารรักษา ในฐานข้อมูล Pubmed มีการศึกษาทางคลินิกที่เป็นแบบ Randomized controlled trial (RCT) จำนวน 13 การศึกษา (สืบค้นวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2565) และมีการศึกษา phase III ที่สำคัญ 3 การศึกษา ได้แก่ การศึกษาสำหรับข้อบ่งใช้ ABSSSIs (OASIS-1 และ OASIS-2)^{22, 23} และการศึกษาในข้อบ่งใช้ CABP (OPTIC trial)²⁴

OASIS-1 และ OASIS-2 เป็นการศึกษาที่มีความคล้ายคลึงกัน โดยเปรียบเทียบกับ linezolid เช่นเดียวกัน ระยะเวลาในการให้ยา คือ 7-14 วัน แตกต่างที่ OASIS-1 เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิศกัและความปลอดภัยของรูปแบบยาฉีดแล้วเปลี่ยนเป็นยารับประทาน ส่วน OASIS-2 เป็นการศึกษาเปรียบเทียบเฉพาะรูปแบบรับประทาน ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) ผู้วิจัยได้ตั้งตามข้อกำหนดของ US FDA คือ Early clinical response (ECR) หมายถึง ขนาดพื้นที่ของรอยโรคลดลงร้อยละ 20 ขึ้นไป เมื่อเทียบกับ baseline และผู้ป่วยต้องไม่ได้รับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นเพื่อช่วยในการรักษา นอกจากนี้ยังกำหนดตาม EMA โดยผลลัพธ์หลัก ได้แก่ การตอบสนองทางคลินิกที่ posttreatment evaluation (PTE) ซึ่งวัดหลังจากให้การรักษาไปแล้ว 7-14 วัน จากผลการศึกษาสรุปว่า omadacycline มีประสิทธิศกัและความปลอดภัยไม่ด้อยไปกว่ายา linezolid ข้อมูลสรุปของการศึกษาแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลการศึกษา Phase III ที่สำคัญของ Omadacycline^{21 22-24}

ชื่อการศึกษา	ข้อบ่งใช้ที่ศึกษา	ขนาด (ทุกการศึกษาที่มีระยะเวลาการให้ยา 7-14 วัน)	Early Clinical response ในกลุ่ม mITT/ITT ^a	Difference, (95% CI)	Clinical response at PTE ในกลุ่ม mITT/ITT ^b	Difference, (95% CI)	Clinical response วัดที่ PTE ในกลุ่ม CE ^b	Difference, (95% CI)
OASIS-1 N=655	ABSSSIs	ยาศึกษา OMC: 100 mg IV q12h for 2 doses, then 100 mg IV q24h for 2 days Optional at >3 days: transition to 300 mg PO q24h ^c	84.8%	-0.7%; (-6.3 to 4.9)	86.1%	2.5%; (-3.2 to 8.2)	96.3%	2.8%; (-1.0 to 6.9)
		ยาเปรียบเทียบ LZD: 6600 mg IV q12h Optional at >3 days: transition to 600 mg PO q12h ^c	85.5%		83.6%		93.5%	
OASIS-2 N=735	ABSSSIs	ยาศึกษา OMC: 450 mg PO q24h for 2 doses, then 300 mg PO q24h ^c	87.3%	5.1%; (-0.2 to 10.5)	83.9%	3.4%; (-2.3 to 9.1)	97.9%	2.4%; (-0.5 to 5.8)
		ยาเปรียบเทียบ LZD: 600 mg PO q12h ^c	82.2%		80.5%		95.5%	
OPTIC N=774	CABP (PSI risk II, III or IV)	ยาศึกษา OMC: 100 mg IV q12h x2 doses, then 100 mg IV q24h ^c	81.1%	-1.6%; (-7.1 to 3.8)	87.6%	2.5%; (-2.4 to 7.4)	92.9%	2.5%; (-1.7 to 6.8)
		ยาเปรียบเทียบ MOX: 400 mg IV q24h ^c	82.7%		85.1%		90.4%	

คำย่อ/หมายเหตุ : CE, clinically evaluable หมายถึง ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดที่เข้าสู่กระบวนการสุ่มและได้รับยาหลังจากการสุ่มจนครบระยะเวลาในการศึกษา และได้เข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์ผลการศึกษา; mITT, modified intention-to-treat หมายถึง ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดที่ได้เข้าสู่กระบวนการสุ่มให้ได้รับยาชนิดใดชนิดหนึ่ง และได้รับยาหลังจากการสุ่ม; Microbiological intent-to-treat (micro-ITT) population หมายถึง ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดที่ได้เข้าสู่กระบวนการสุ่ม และมีผลการเพาะเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรค cIAI และยาที่ใช้ในการศึกษา มีอย่างน้อย 1 ตัวที่สามารถออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียชนิดนั้นได้ในการศึกษาในระดับ in vitro ;
ITT, intention-to-treat; IV, intravenously; LZD, linezolid; MOX, moxifloxacin; OMC, omadacycline; PTE, posttreatment evaluation; PSI, Pneumonia severity index.
^aEarly clinical response (ECR) วัดผลการตอบสนองเริ่มแรก โดยขนาดพื้นที่ติดเชื้อลดลงอย่างน้อยร้อยละ 20 ภายใน 48-72 ชม. หลังจากได้รับยาในขนานแรก ในกลุ่ม mITT population (OASIS-1 and OASIS-2) และการประสบความสำเร็จทางคลินิก (clinical success) วัดที่ 72 -120 ชม. หลังยาขนาดแรกในกลุ่ม ITT population (OPTIC) ซึ่งเป็นผลลัพธ์หลักตามข้อกำหนดของ USFDA
^b หมายถึง การตอบสนองที่ 7-14 วัน หลังยาขนาดสุดท้าย (OASIS-1 และ OASIS-2) และวันที่ 5 -10 วัน หลังยาขนาดสุดท้าย (OPTIC) ในประชากรกลุ่ม mITT และ CE ซึ่งเป็นผลลัพธ์หลักตามข้อกำหนดของ EMA
^c สามารถเปลี่ยนเป็นยารับประทาน (OMC 300 mg ทุกวัน, LZD 600 mg ทุก 12 ชั่วโมง, หรือ MOX 400 mg ทุกวัน) ภายหลังจากให้ยาฉีดอย่างน้อย 3 วัน

OPTIC trial เป็นการประเมินประสิทธิผลทางคลินิกและความปลอดภัยในการใช้ยา omadacycline ในผู้ป่วย CABP เทียบกับยา moxifloxacin โดยใช้ยาในรูปแบบฉีดจากนั้นเปลี่ยนเป็นยารับประทาน ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) ผู้วิจัยได้ตั้งตามข้อกำหนดของ US FDA คือ Early clinical response (ECR) หมายถึง การประสบความสำเร็จทางคลินิก (clinical success) วัดที่ 72 -120 ชม. หลังยาขนาดแรกในกลุ่ม ITT population นอกจากนี้ยังกำหนดตาม EMA โดยผลลัพธ์หลัก ได้แก่ การตอบสนองทางคลินิกโดยผู้วิจัยประเมินในการประเมินหลังการรักษา (5 ถึง 10 วันหลังจากยาขนาดสุดท้าย) ในกลุ่มประชากร intention-to-treat และ clinical per-protocol population จากผลการศึกษาค้นพบว่า omadacycline ให้ผลไม่ด้อยกว่า moxifloxacin ที่เป็น empirical monotherapy สำหรับผู้ป่วย non-ICU hospitalized ที่ติดเชื้อ CABP โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นอาการท้องเสียที่ omadacycline เกิดน้อยกว่า

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และข้อควรระวังเป็นเช่นเดียวกับยาในกลุ่ม tetracyclines โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในช่วงแรกของการรักษา ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย การเกิด photosensitivity อย่างไรก็ตาม ในการศึกษา OPTIC trial พบการเสียชีวิตในผู้ที่ได้รับ CABP ในกลุ่มที่ได้รับยา omadacycline ร้อยละ 2 (8 คน) ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา moxifloxacin ที่มีการเสียชีวิตร้อยละ 1 (4 คน)²¹ ยังไม่มีคำอธิบายเกี่ยวกับผลดังกล่าว จึงมีข้อแนะนำในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเสียชีวิตต้องติดตามอย่างใกล้ชิด¹⁷

จากผลการศึกษา OASIS-1 และ OASIS-2 แนะนำให้ใช้ omadacycline เป็น empirical treatment หากต้องการให้ครอบคลุม MRSA ก่อนที่จะมีผลเพาะเชื้อ ในผู้ป่วยที่มีแผลขนาดใหญ่ ส่วน CABP ในสถานการณ์จริงไม่มีการเพาะเชื้อ การรักษาทำโดยให้ empiric treatment ซึ่งแต่ละที่ดูตามเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยและความไวต่อยาต้านจุลชีพในสถานะนั้น ๆ ประกอบ เนื่องจาก omadacycline เป็นยาที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้างมาก อาจพิจารณาเลือกใช้กรณีผู้ป่วย CABP ที่มีผลเพาะเชื้อเป็นเชื้อดื้อยาที่ไวต่อ omadacycline และแพทย์ต้องการเปลี่ยนเป็นยาในรูปแบบรับประทาน ทำให้ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ ลดค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาล แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากเป็นยาใหม่ยังต้องการข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพิ่มเติม และ omadacycline ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาในข้อบ่งใช้การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ

Eravacycline

Eravacycline เป็นยาสังเคราะห์ในกลุ่ม fluorocyclines ตัวแรก ซึ่งโครงสร้างของ eravacycline³ พัฒนามาจาก tigecycline โดยมีการดัดแปลงโครงสร้างบริเวณ tetracycline core (D ring) ด้วยการแทนที่ตำแหน่ง C9 ด้วยหมู่ pyrrolidin-acetamido (โครงสร้างยาสามารถดูได้จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1) ¹ ทำให้มีความเป็นขั้วมากขึ้น สามารถเพิ่มการออกฤทธิ์ไปยังเชื้อแบคทีเรีย โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้เพิ่มขึ้น นอกจากนี้มีการแทนที่ด้วยโมเลกุลของ fluorine ในตำแหน่งที่ C7 ทำให้การออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะเชื้อที่มีการดื้อยาหลายชนิด (multidrug-resistant microorganism)² และพบว่า eravacycline มี affinity สูงกว่า tetracycline 10 เท่า ในขณะที่ tigecycline มี affinity สูงกว่า tetracycline

5 เท่า ข้อบ่งใช้ของยาที่รับรองแล้ว ได้แก่ การรักษาโรคติดเชื้อในช่องท้องที่มีภาวะซับซ้อน ซึ่งได้รับการรับรองโดย US FDA ในวันที่ 27 สิงหาคม ค.ศ. 2018²⁵ และได้รับการรับรองโดย EMA ในเดือนกันยายน ปี 2018²⁶

Eravacycline มีลักษณะการออกฤทธิ์เป็นแบบ time-dependent โดยค่า PK/PD ที่ใช้ทำนายประสิทธิผลของยา คือ $fAUC_{0-24}/MIC$ ratio^{25, 27} eravacycline มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง ยับยั้งได้ทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ อีกทั้งยังสามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียที่ติดต่อยาได้ ได้แก่ extended-spectrum β -lactamases (ESBL) producing bacteria, CRE, MRSA, VRE และ *Acinetobacter baumannii* แต่ไม่ครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Burkholderia cenocepacia* นอกจากนี้ใน anaerobic bacteria^{28, 29} พบว่า eravacycline มีค่า MIC50 ที่ต่ำ ต่อเชื้อ *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* และ *Clostridium perfringens*^{2, 30} จากข้อมูลในหลอดทดลอง พบว่า eravacycline มีค่า MIC90 สำหรับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ แบคทีเรียแกรมบวก และ anaerobe หลายชนิด (เช่น *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus* spp., MRSA เป็นต้น) ต่ำกว่า tigecycline 2 เท่า และพบว่า eravacycline ยังมีฤทธิ์ที่ติดต่อยาในกลุ่มอื่น ๆ เช่น *Staphylococcus aureus* ที่ติดต่อยากลุ่ม quinolone ในขณะที่ tigecycline มีฤทธิ์ลดลง³⁰

ด้านเภสัชจลนศาสตร์ eravacycline มีเพียงรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เนื่องจากรูปแบบรับประทานมีค่า bioavailability ต่ำ (ร้อยละ 28) ยาจับกับพลาสมาโปรตีนได้ร้อยละ 71.4-82.5 ยามีค่าปริมาตรการกระจาย (Vd) สูงคล้ายกับ tigecycline โดยมีค่า Vd เท่ากับ 321 ลิตร จากการศึกษาใน phase 1 พบว่า ค่า AUC_{0-12} สำหรับ ELF และ AM มีค่า 4.93 และ 39.53 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ตามลำดับ เมื่อเทียบกับ plasma $fAUC_{0-12}$ ซึ่งมีค่าเท่ากับ $0.77 \pm 0.14 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ซึ่งแสดงให้เห็นว่ายามีการกระจายตัวเข้าสู่ปอดได้ดี และใน ELF และ AM มีความเข้มข้นสูงกว่ายาอิสระในพลาสมาถึง 6 และ 50 เท่า ตามลำดับ³⁰ eravacycline ถูกแปรสภาพผ่าน 2 กลไกหลัก ได้แก่ CYP3A4 และ flavin-containing mono-oxygenase-mediated oxidation ดังนั้นยาจึงมีโอกาสเกิดปฏิกิริยากับยาอื่น ๆ ที่ใช้ร่วม eravacycline มีการขับออกทางอุจจาระเป็นหลัก และมีการขับออกทางไตบ้างเล็กน้อย ยามีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 20 ชั่วโมง^{2, 30} ข้อดีของการขับออกทางไตน้อยทำให้ไม่ต้องปรับขนาดในผู้ป่วยโรคไต ทำให้ไม่ต้องกังวลเรื่องการปรับขนาดยาในภาวะ augmented renal clearance ที่มักพบในผู้ป่วยหนัก³⁰

ด้านประสิทธิภาพทางการรักษา พบว่าในฐานข้อมูล Pubmed มีการศึกษาทางคลินิกที่เป็นแบบ RCT จำนวน 6 การศึกษา (สืบค้นวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2565) ในบทความนี้ขอก้าวถึงการศึกษที่สำคัญ จำนวน 2 การศึกษา ได้แก่ การศึกษาชื่อ IGNITE 1³¹ และ IGNITE 4³² นอกจากนี้ยังมีการศึกษาชื่อ IGNITE 2 และ IGNITE 3 ที่ศึกษาในโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน (complicated urinary tract infection) ซึ่งการศึกษาดังกล่าวพิสูจน์ไม่ได้ว่า eravacycline ไม่ด้อยกว่ายาที่ใช้เปรียบเทียบ²

IGNITE 1 เป็นการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ eravacycline เปรียบเทียบกับยา ertapenem ในการรักษาผู้ป่วย cIAI ผลลัพธ์หลัก คือ การตอบสนองทางคลินิกที่ test-of-

cure (TOC) ซึ่งประเมินหลังจากได้รับยาครั้งแรก 25-31 วัน ในกลุ่ม microbiological intent-to-treat (micro-ITT) population จากผลการศึกษา พบว่า eravacycline ให้ผลการตอบสนองทางคลินิกไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยา ertapenem อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่เข้าสู่อการศึกษานี้ มีค่าเฉลี่ยของคะแนน acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II ต่ำ ในทั้งสองกลุ่มที่ได้รับยา ซึ่งหมายถึงโรคไม่อยู่ในระดับที่รุนแรง ซึ่งค่าดังกล่าวทำนายอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลเพียงร้อยละ 0-5 นอกจากนี้แม้ในเชื้อก่อโรคที่พบบ่อย ยาฆ่าเชื้อโรคหายากก็ตาม แต่ในเชื้อที่เป็นปัญหาทางการรักษาที่สำคัญ เช่น CRE มีจำนวนน้อยทำให้ผลการศึกษาดังกล่าวอาจไม่ได้ยืนยันประโยชน์ของยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง หรือติดเชื้อที่ดื้อยาจริงในการศึกษาพบว่าผู้ที่ได้รับ eravacycline มีผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ ertapenem อาการดังกล่าว ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน โลหิตจาง มีไข้ ท้องเสีย และหลอดเลือดอักเสบ ส่วนผู้ที่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง รวมถึงกรณีที่ต้องได้รับการช่วยชีวิตหรือมีอาการรุนแรงถึงแก่ชีวิตไม่มีความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม

IGNITE 4 เป็นการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ eravacycline เปรียบเทียบกับ meropenem ใน cIAI โดยมีการวัดผลลัพธ์หลักเช่นเดียวกับ IGNITE 1 แตกต่างที่ IGNITE 4 กำหนด noninferior margin เท่ากับร้อยละ -12.5 ตามข้อกำหนดของ EMA จากการศึกษาพบว่า eravacycline มีประสิทธิผลไม่ด้อยกว่า meropenem ดังแสดงในตารางที่ 3 แต่อย่างไรก็ตามลักษณะประชากรที่ศึกษาเป็นเช่นเดียวกับ IGNITE1 คือ มีค่าเฉลี่ยของคะแนน APACHE II ต่ำ และในส่วนของเชื้อดื้อยา เช่น CRE พบเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับ meropenem ทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบผลได้ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลักที่พบในกลุ่มที่ได้ eravacycline ได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับ eravacycline ยังเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีด เช่น infusion site phlebitis และ infusion site thrombosis ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ meropenem โดยมีข้อมูลสรุปการศึกษาที่กล่าวมา แสดงในตารางที่ 3

จากการที่ eravacycline มีข้อมูลในหลอดทดลองว่ามีฤทธิ์ที่แรงต่อเชื้อที่เป็นปัญหาต่อการรักษาในปัจจุบันและมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่สนับสนุนประสิทธิผลและความปลอดภัยที่ไม่ด้อยกว่ายามาตรฐานที่ใช้เปรียบเทียบ แต่เนื่องจากเป็นยาใหม่และในการศึกษาทางคลินิกยังมีจำนวนผู้ติดเชื้อดื้อยาน้อย ดังนั้นยังต้องการข้อมูลด้านประสิทธิผลในกลุ่มผู้ติดเชื้อดื้อยาเพิ่มเติม ซึ่งในอนาคตอาจทำให้ eravacycline มีบทบาทในการเป็น empiric therapy ใน cIAI

ข้อควรระวังในการใช้ยา

Tigecycline, omadacycline และ eravacycline มีอาการไม่พึงประสงค์ที่คล้ายกับ tetracyclines ทั้งกลุ่ม (tetracycline class adverse reaction) ได้แก่ อาการในระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดหรือไม่สบายท้อง โดยพบว่า tigecycline พบอาการคลื่นไส้ อาเจียนมากที่สุด (ร้อยละ 25) ส่วน eravacycline และ omadacycline พบอาการน้อยกว่า (น้อยกว่าร้อยละ 10) แต่อาการที่พบเป็นแบบน้อยถึงปานกลางและไม่มีผลต่อการหยุดใช้ยา นอกจากนี้ eravacycline พบอาการ infusion site

reactions/phlebitis ค่อนข้างมาก (ร้อยละ 8) อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ได้แก่ มีความไวต่อแสง ยับยั้งการเจริญของกระดูกหากได้รับระหว่างตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 2 และ 3 ควรงดให้นมบุตรระหว่างที่ได้รับกลุ่ม tetracyclines ในการรักษาและงดอีก 4 วันหลังได้รับยาขนาดสุดท้าย^{14, 21, 33} ยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ tigecycline, omadacycline และ eravacycline ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี อย่างไรก็ตามดีเช่นเดียวกับยาในกลุ่ม tetracyclines ที่ทำให้สีฟันเปลี่ยนอย่างถาวรในเด็กทารก หรือในเด็กที่อายุต่ำกว่า 8 ปี แต่มียาบางชนิดในกลุ่ม เช่น doxycycline สามารถใช้ในเด็กที่อายุต่ำกว่า 8 ปีในบางกรณี³⁴

ตารางที่ 3 สรุปข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของ eravacycline^{2, 3, 31, 32}

ชื่อการศึกษา	ข้อบ่งใช้	ขนาดยา (ระยะเวลาการรักษา 4-14 วัน)	ผลลัพธ์หลัก	ผลการศึกษา	สรุปผลการศึกษา
IGNITE 1 N=541	cIAI	ERV: 1 mg/kg IV ทุก 12 ชม. ETP: 1 g IV ทุก 24 ชม.	การตอบสนองทางคลินิกที่ TOC*	<ul style="list-style-type: none"> ERV 87.0% ETP 88.8% 95% CI (-7.4 to 3.8) 	ERV ให้ผลการตอบสนองทางคลินิกไม่ด้อยไปกว่า ETP
IGNITE 2 N=980	cUTI	ERV: 1.5 mg IV q24 ชม. แล้วเปลี่ยนเป็นยารับประทานขนาด 200 mg q 12 ชม. LEV: 750 mg IV q24 ชม. แล้วเปลี่ยนเป็นยารับประทานจนครบ 7 วัน (IV อย่างน้อย 3 วัน)	Responder outcome in PTV	<ul style="list-style-type: none"> ERV 60.4% LEV 66.9% 95% CI (-14.1% to 1.2%) 	ERV พิสูจน์ไม่ได้ว่าด้อยกว่า LEV
IGNITE 3 N=1205	cUTI	ERV: 1.5 mg IV ทุก 24 ชม. ETP: 1 g IV ทุก 24 ชม. (IV อย่างน้อย 5 วัน จากนั้นเปลี่ยนเป็นยารับประทาน LEV ได้)	Clinical cure and micro success at EOT	<ul style="list-style-type: none"> ERV 84.8% ETP 94.8% 95% CI (-14.1% to 6.0%) 	ERV พิสูจน์ไม่ได้ว่าด้อยกว่า ETP
IGNITE 4 N= 500	cIAI	ERV: 1 mg/kg IV ทุก 12 ชม. MER: 1 g IV 8 ชม.	การตอบสนองทางคลินิกที่ TOC*	<ul style="list-style-type: none"> ERV 90.8% MER 91.2% 95% CI (-6.3 to 5.3) 	ERV ให้ผลการตอบสนองทางคลินิกไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยา MER

หมายเหตุ/คำย่อ : cIAI, complicated intra-abdominal infection; cUTI, complicated urinary tract infection; EOT, end of therapy ; ERV, eravacycline; ETP, ertapenem; LEV, levofloxacin; MER, meropenem; PTV, posttherapy visit (6-8 วันหลังการรักษา); TOC, test of cure (ประเมินหลังจากได้รับยาครั้งแรก 25-31 วัน); Noninferiority threshold = -10% (IGNITE 1), -12.5% (IGNITE4)

ยาในกลุ่ม tetracyclines มีความเสี่ยงในการเกิดท้องเสียจากเชื้อ *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD) ต่ำกว่ายาต้านจุลชีพกลุ่มอื่น เนื่องจากทั้ง tigecycline, omadacycline และ eravacycline มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *Clostridium difficile* (MIC₉₀ = 0.25, 0.5 และ 0.13 ตามลำดับ) ดังนั้นยากลุ่มนี้อาจนำไปใช้กับผู้ที่เคยมีประวัติเป็น CDAD หรือมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *Clostridium difficile* ^{2, 17}

ในตารางที่ 4 สรุปข้อมูลเปรียบเทียบยาทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ tigecycline, eravacycline และ omadacacline

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบยา Tigecycline, Eravacycline และ Omadacycline ^{2, 3, 17}

	Tigecycline	Eravacycline	Omadacycline
Drug class	Glycylcycline	Flurocycline	Aminomethylcycline
Indications	cIAI, cSSSI, CABP	cIAI	CABP, ABSSSIs
MRSA activity	Yes	Yes	Yes
VRE activity	Yes	Yes	Yes
Enterobacterales			
ESBL	Yes	Yes	Yes
AmpC	Yes	Yes	Yes
CRE	Yes	Yes	Yes
NDM	Yes	Yes	?
Acinetobacter sp (include CRAB)	Yes	Yes	Yes
Anaerobe activity	Yes	Yes	Yes
Atypical	Yes	Yes	Yes
Pseudomonas activity	No	No	No
Adult dosing	100mg x1, then 50mg BID	1mg/kg BID	Loading dose (IV): 200 mg IV once or 100 mg IV q12h for 2 doses • Loading dose (po): 450 mg po once daily for 2 days • Maintenance dose (IV): 100 mg IV once daily • Maintenance dose (po): 300 mg po once daily
Vd	639 L	321 L	190 L

	Tigecycline	Eravacycline	Omadacycline
Metabolism	Hepatic via glucuronidation, N-acetylation, and epimerization	CYP3A4 primarily and FMO-mediated oxidation	None
Elimination	Feces 59% unchanged drug Urine 33%	Feces 47% Urine 34%	IV: urine (27% unchanged drug) Oral: feces (81.1±2.3%), urine (14.4±2.3%)
Half-life (hrs)	27-42	20	16
Renal adjust:	No	No	No
Hepatic adjust:	Child Pugh C	Child Pugh C	No
Primary elimination route:	Biliary/fecal	Fecal	Fecal
Formulations available (route)	IV solution	IV solution	Oral: tablet IV solution
FDA boxed warning:	Higher all-cause mortality than comparators Boxed Warning: Treatment-related mortality	None	None
Major drug-drug interactions:	Warfarin, oral contraceptives	Strong CYP3A inducers & inhibitors; warfarin	Divalent cations, warfarin

คำย่อ/หมายเหตุ : cIAI, complicated intra-abdominal infection; cSSSI, complicated skin and skin structure infection; CABP, Community-Acquired Bacterial Pneumonia ; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*; ESBL, extended spectrum beta-lactamase; CRE, carbapenem-resistant Enterobacterales; NDM, New Delhi metallo- beta-lactamase; CRAB, carbapenem-resistant *A. baumannii*

สรุป

แม้ในปัจจุบันนี้ omadacycline และ eravacycline ยังไม่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย แต่จากข้อมูลการศึกษาในหลอดทดลองยามีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อที่กว้าง และประสิทธิภาพดีมากต่อเชื้อดื้อยาที่เป็นปัญหาในปัจจุบัน แม้จากศึกษาทางคลินิกพบว่ายาทั้งสองชนิดมีประสิทธิศักร์และความปลอดภัยในข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรองที่ไม่ด้อยกว่ายามาตรฐาน แต่ในการศึกษามีผู้ป่วยที่พบเชื้อดื้อยาจำนวนน้อย ดังนั้นจึงต้องการข้อมูลด้านประสิทธิศักร์และความปลอดภัยในกลุ่มนี้เพิ่มเติม ในอนาคตยาทั้งสองชนิดน่าจะมีบทบาทในการรักษา โรคติดเชื้อจากแบคทีเรียที่ดื้อยา เช่น ESBL, CRE, MRSA ฯลฯ หรือเป็นทางเลือกในผู้ที่แพ้ยากลุ่ม β lactam และอาจเป็นยาที่ใช้แทน ยากลุ่ม carbapenems เพื่อเป็นการสงวนการใช้ยา และไม่ให้เกิดการดื้อยามากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Rusu A, Buta EL. The Development of Third-Generation Tetracycline Antibiotics and New Perspectives. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):1-30.
2. Heaney M, Mahoney MV, Gallagher JC. Eravacycline: The Tetracyclines Strike Back. *Ann Pharmacother*. 2019;53(11):1124-35.
3. Zhanel GG, Cheung D, Adam H, Zelenitsky S, Golden A, Schweizer F, et al. Review of Eravacycline, a Novel Fluorocycline Antibacterial Agent. *Drugs*. 2016;76(5):567-88.
4. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2001;65(2):232-60.
5. Peterson LR. A review of tigecycline--the first glycylcycline. *Inter J Antimicrob Agents*. 2008;32 Suppl 4:S215-22.
6. Grossman TH. Tetracycline Antibiotics and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(4):a025387-a.
7. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ข้อมูลยาและผลิตภัณฑ์สมุนไพร [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงาน; 2565 [สืบค้น 18 มีนาคม 2565]. เข้าถึงได้จาก: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_info/index?brand=&name=&rctype=&drugno=&per_page=18225.
8. Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, Gholami M, Kouhsari E, Sholeh M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021:1-20.
9. Greer ND. Tigecycline (Tygacil): the first in the glycylcycline class of antibiotics. *Proc*. 2006;19(2):155-61.
10. Cui N, Cai H, Li Z, Lu Y, Wang G, Lu A. Tigecycline-induced coagulopathy: a literature review. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(6):1408-13.
11. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning 2010 [cited 2022 May 14]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-increased-risk-death-iv-antibacterial-tygacil-tigecycline>.
12. Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1699-709.

13. Shen F, Han Q, Xie D, Fang M, Zeng H, Deng Y. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of severe infectious diseases: an updated meta-analysis of RCTs. *Inter J Infect Dis.* 2015;39:25-33.
14. Watkins RR, Deresinski S. Omadacycline: A Novel Tetracycline Derivative With Oral and Intravenous Formulations. *Clin Infect Dis.* 2019;69(5):890-6.
15. Rodvold KA, Burgos RM, Tan X, Pai MP. Omadacycline: A Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(4):409-25.
16. Markham A, Keam SJ. Omadacycline: First Global Approval. *Drugs.* 2018;78(18):1931-7.
17. Zhanel GG, Esquivel J, Zelenitsky S, Lawrence CK, Adam HJ, Golden A, et al. Omadacycline: A Novel Oral and Intravenous Aminomethylcycline Antibiotic Agent. *Drugs.* 2020;80(3):285-313.
18. Baker DE. Omadacycline. *Hosp Pharm.* 2019;54(2):80-7.
19. NUZYRA [Prescribing Information]. Paratek Pharmaceuticals, Inc. 2022. [cited 2022 May 15]. Available from: <https://www.nuzyra.com>.
20. Rodvold KA, Pai MP. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral and Intravenous Omadacycline. *Clin Infect Dis.* 2019;69(Suppl 1):S16-s22.
21. Dougherty JA, Sucher AJ, Chahine EB, Shihadeh KC. Omadacycline: A New Tetracycline Antibiotic. *Ann Pharmacother.* 2019;53(5):486-500.
22. O'Riordan W, Cardenas C, Shin E, Sirbu A, Garrity-Ryan L, Das AF, et al. Once-daily oral omadacycline versus twice-daily oral linezolid for acute bacterial skin and skin structure infections (OASIS-2): a phase 3, double-blind, multicentre, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(10):1080-90.
23. Abrahamian FM, Sakoulas G, Tzanis E, Manley A, Steenbergen J, Das AF, et al. Omadacycline for Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Clin Infect Dis.* 2019;69(Suppl 1):S23-s32.
24. Stets R, Popescu M, Gonong JR, Mitha I, Nseir W, Madej A, et al. Omadacycline for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *NEJM.* 2019;380(6):517-27.
25. FDA Approved Drug Products. XERAVA (eravacycline) for injection, for intravenous use [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 12]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211109lbl.pdf.

26. European medicines agency. XERAVA (eravacycline) [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xerava-epar-product-information_en.pdf.
27. US Food and Drug Administration. Eravacycline—injection products. FDA-identified interpretive criteria. [Internet] 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm618563.htm>.
28. Goldstein EJC, Citron DM, Tyrrell KL. In vitro activity of eravacycline and comparator antimicrobials against 143 recent strains of *Bacteroides* and *Parabacteroides* species. *Anaerobe*. 2018;52:122-4.
29. Snyderman DR, McDermott LA, Jacobus NV, Kerstein K, Grossman TH, Sutcliffe JA. Evaluation of the In Vitro Activity of Eravacycline against a Broad Spectrum of Recent Clinical Anaerobic Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(5):e02206-17.
30. Lee YR, Burton CE. Eravacycline, a newly approved fluorocycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(10):1787-94.
31. Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, Lee P, Marsh A, Tsai L, et al. Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated With Eravacycline (IGNITE 1) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2017;152(3):224-32.
32. Solomkin JS, Gardovskis J, Lawrence K, Montravers P, Sway A, Evans D, et al. IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. *Clin Infect Dis*. 2019;69(6):921-9.
33. Scott LJ. Eravacycline: A Review in Complicated Intra-Abdominal Infections. *Drugs*. 2019;79(3):315-24.
34. American Academy of Pediatrics. [Antimicrobial agents and related therapy.] In: Kimberlin DW BR, Lynnfield RD, Sawyer MN, eds. *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021[page 866]. 2021.