



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

เรื่อง: ยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนม: สรุปประเด็น
สำคัญด้านโครงสร้างทางเคมี

รหัส:

จำนวน: หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง:

วันที่หมดอายุ:

เรียบเรียงโดย: อาจารย์ ภก.ภูริต ธนะรังษฤษฎ์

บทคัดย่อ

คาร์บาพีเนม (carbapenems) เป็นหนึ่งในกลุ่มยาปฏิชีวนะที่มี β -lactam ring อยู่ในโครงสร้างหลัก (β -lactam antimicrobial agents) ซึ่งมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยออกฤทธิ์ได้กว้างครอบคลุมทั้งเชื้อแกรมบวกและแกรมลบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับเชื้อแบคทีเรียดื้อยาบางชนิด ในการพัฒนายากลุ่มนี้เริ่มมาจากการค้นพบ olivanic acid ซึ่งเป็นสารธรรมชาติที่ได้จากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก และมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ β -lactamase จนกระทั่งนำมาสู่การค้นพบ thienamycin ที่ถือว่าเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนมตัวแรกที่มีประสิทธิภาพ แต่ยังมีข้อจำกัดบางประการในแง่ของความคงตัว ซึ่งมีสาเหตุมาจากโครงสร้างทางเคมี ด้วยเหตุนี้จึงเป็นที่มาของการพัฒนาและการค้นพบยาอื่นๆ ตามมาในภายหลัง จนกระทั่งได้ยาที่มีประสิทธิภาพดี มีความคงตัวดี และมีความปลอดภัยมากขึ้น ทั้งนี้ยาแต่ละตัวมีทั้งข้อดีและข้อจำกัดที่แตกต่างกัน ซึ่งสามารถใช้ความรู้ทางด้านเคมีของยามาประกอบการอธิบายได้อย่างสมเหตุสมผล

วัตถุประสงค์

1. มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการค้นพบและพัฒนายาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนม
2. มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนม
3. มีความรู้ความเข้าใจและสามารถบ่งบอกถึงข้อดี-ข้อจำกัดของยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนมแต่ละตัว

คำสำคัญ: คาร์บาพีเนม, โครงสร้างเคมี, ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับการออกฤทธิ์

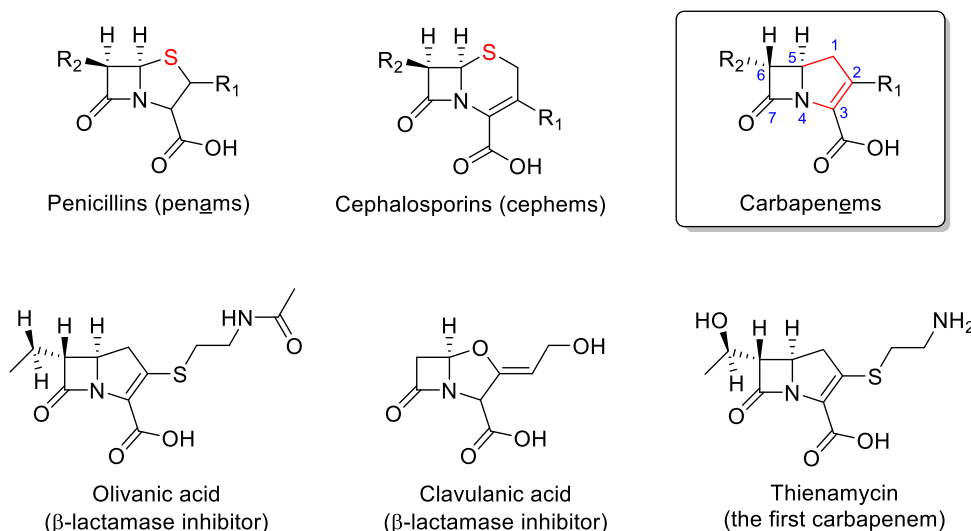
Keyword: Carbapenems, chemical structure, structure-activity relationship

บทนำ

คาร์บาพีเนม (carbapenems) เป็นกลุ่มยาปฏิชีวนะที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ครอบคลุมทั้งแกรมบวกและแกรมลบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับเชื้อแบคทีเรียดื้อยาบางชนิด มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียโดยจับกับ penicillin binding proteins (PBPs)^(1,2) จุดเริ่มต้นของการพัฒนายาในกลุ่มนี้เริ่มมาจากการค้นพบ olivanic acid ซึ่งเป็นสารธรรมชาติที่ได้จากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกชนิดหนึ่ง มีโครงสร้างหลักที่เรียกว่า “carbapenem backbone” และเป็นสารตัวแรกที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ β -lactamase ที่เชื้อแบคทีเรียสร้างขึ้นและเป็นสาเหตุหนึ่งของการดื้อยา แต่เนื่องจาก olivanic acid มีปัญหาในด้านความคงตัว จึงได้มีการพัฒนาต่อจนกระทั่งค้นพบ clavulanic acid และ thienamycin⁽¹⁾ ซึ่งการค้นพบ thienamycin ถือว่าเป็นจุดเริ่มต้นที่สำคัญในการพัฒนายาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนมต่อมาจนกระทั่งได้ยาที่มีประสิทธิภาพดีจนถึงปัจจุบัน

การค้นพบยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนม

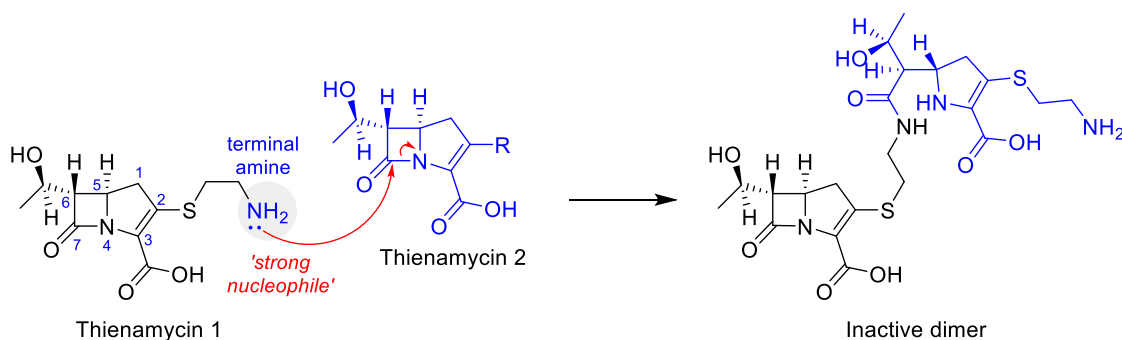
ในปีค.ศ. 1976 ได้มีการค้นพบ olivanic acid ซึ่งเป็นสารธรรมชาติที่ได้จากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก *Streptomyces clavuligerus* โดยโครงสร้างทางเคมีของ olivanic acid มีคุณลักษณะของ carbapenem backbone หรือที่เรียกว่า “carbapenem nucleus” คือ ประกอบด้วย β -lactam ring ที่เชื่อมต่อกับ 5-membered ring (4:5 fused ring lactam) เช่นเดียวกับยาปฏิชีวนะกลุ่มเพนิซิลลิน (penicillins หรือ penams) แต่พันธะระหว่างตำแหน่ง C-2 และ C-3 ของ carbapenems จะเป็นพันธะคู่ และ C-1 ถูกแทนที่ด้วยคาร์บอนหรือ methylene ($-\text{CH}_2-$) moiety ในขณะที่โครงสร้างหลักของยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporins หรือ cephems จะเป็น 6-membered ring ที่เชื่อมต่อกับ β -lactam ring^(1,3) (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 โครงสร้างหลักของยาในกลุ่ม penicillins, cephalosporins และ carbapenems (แถวบน) และโครงสร้างทางเคมีของ olivanic acid, clavulanic acid และ thienamycin (แถวล่าง)^(1,3)

อย่างไรก็ตามพบว่า olivanic acid มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ β -lactamase เท่านั้น ประกอบกับปัญหาด้านความคงตัวของเคมี (chemical instability) และการแพร่ผ่านเข้าสู่เซลล์ของเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ดีนัก ต่อมาจึงได้มีการพัฒนาจนกระทั่งค้นพบ clavulanic acid ซึ่งเป็นอีกหนึ่งผลิตภัณฑ์จากเชื้อแบคทีเรีย *S. clavuligerus* และถือเป็น β -lactamase inhibitor ตัวแรกที่มีประสิทธิภาพและใช้ในทางคลินิกมาจนถึงปัจจุบัน นอกจากนี้ได้มีการค้นพบ thienamycin ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเชื้อแบคทีเรีย *S. cattleya* (รูปที่ 1) สามารถออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียได้กว้าง (broad-spectrum antibacterial activity) ด้วยเหตุนี้ thienamycin จึงถือเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาเพนิมตัวแรกที่ได้มีการค้นพบและถูกใช้เป็นสารต้นแบบเพื่อการพัฒนาตัวอื่นๆ ในกลุ่มตามมาในภายหลัง⁽¹⁾

Thienamycin มี carbapenem nucleus เป็นโครงสร้างหลัก ออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียได้ครอบคลุมทั้งแกรมบวกและแกรมลบ รวมถึง *Pseudomonas aeruginosa* มีความเป็นพิษต่ำ และทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ β -lactamase ได้ดี แม้ว่า thienamycin จะมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ดี แต่ยังคงมีข้อจำกัดในแง่ของความไม่คงตัวของเคมีเมื่ออยู่ในสารละลายที่เป็นด่าง ($\text{pH} > 8$) อีกทั้งตัวยายังไม่ถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร⁽¹⁾ ความไม่คงตัวของเคมีเป็นเหตุมาจากโครงสร้างของ thienamycin ที่ตำแหน่ง C-1 ของ 5-membered ring ในโครงสร้างหลักที่เป็น methylene group หรือคาร์บอน (เปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม penicillins ที่เป็น sulfur ในตำแหน่งเดียวกัน) เนื่องจากคาร์บอน (C) มีขนาดอะตอมที่เล็กกว่า S ประมาณครึ่งหนึ่ง ทำให้โครงสร้างของวงดังกล่าวมีความเครียด (ring strain) สูง ประกอบกับการมีพันธะคู่ระหว่างตำแหน่ง C-2 กับ C-3 และ sulfur ที่เชื่อมต่อกับ C-2 มีคุณสมบัติเป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน (electron withdrawing group) ส่งผลให้ β -lactam ring ของ thienamycin มีความว่องไวต่อการเกิดปฏิกิริยา (reactive) ทำให้การเปิดออกของ β -lactam ring เกิดขึ้นได้ง่ายโดยปฏิกิริยา hydrolysis ยิ่งไปกว่านั้นโครงสร้างของ thienamycin มีหมู่ terminal amine ($-\text{NH}_2$) เป็นหมู่แทนที่ (side chain) บริเวณตำแหน่ง C-2 ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น nucleophile ก็สามารถเข้าทำปฏิกิริยากับ carbon carbonyl ($-\text{C}=\text{O}$) ที่ β -lactam ring ของ thienamycin อีกโมเลกุลหนึ่งได้ ผ่านปฏิกิริยา intermolecular aminolysis ได้เป็น inactive dimer เป็นเหตุให้ตัวยาสู้ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย^(3,4) (รูปที่ 2)

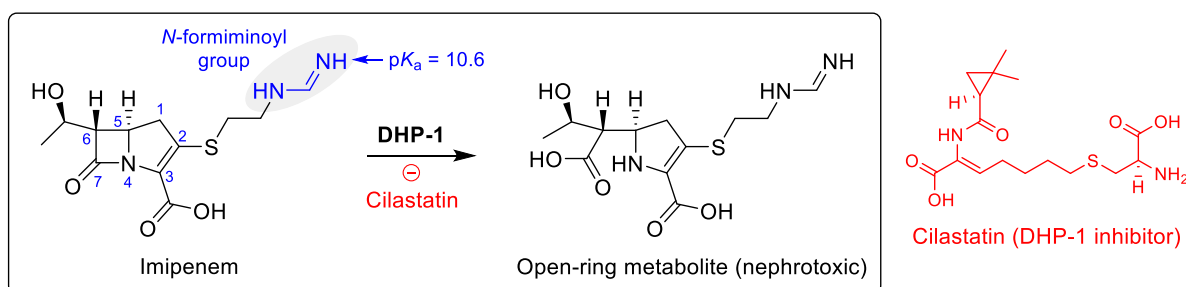


รูปที่ 2 กลไกการเกิดปฏิกิริยา intermolecular aminolysis ระหว่าง thienamycin 2 โมเลกุล⁽³⁾

การพัฒนายาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาเพนิม

1. Imipenem

จากปัญหาความไม่คงตัวที่พบใน thienamycin นำมาสู่การดัดแปลงโครงสร้างส่วน terminal amine ไปเป็น *N*-formiminoyl moiety ที่มีความเป็น nucleophile ลดลง จึงเป็นที่มาของการพัฒนาและค้นพบ imipenem ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาเพนิมกึ่งสังเคราะห์ (semisynthetic carbapenem) ตัวแรก⁽³⁾ และผ่านการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1987⁽²⁾ imipenem เป็นยาที่มีประสิทธิภาพ ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ทั้งแกรมบวก และสามารถแพร่ผ่าน porins ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้ดี ครอบคลุม *P. aeruginosa* รวมถึงเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobes) มีความทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ β -lactamase แต่ยังมีข้อจำกัดคือไม่สามารถให้ได้ด้วยวิธีรับประทาน เนื่องจาก imipenem กว่าร้อยละ 80 – 90⁽⁵⁾ ถูกทำลายได้ง่ายด้วยเอนไซม์ dehydropeptidase-I (DHP-1) ที่ brush border cells บริเวณท่อไต ผ่านการเกิดปฏิกิริยา hydrolysis ที่ β -lactam ring ได้เป็น open-ring metabolite ซึ่งมีความเป็นพิษต่อไต (nephrotoxic metabolite) เช่นเดียวกับกรณีของ thienamycin ด้วยเหตุนี้จึงมีการใช้ cilastatin ที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DHP-1 (DHP-1 inhibitor) ควบคู่กับ imipenem ในสัดส่วน 1:1 เพื่อป้องกันไม่ให้ imipenem ถูกทำลายและสามารถออกฤทธิ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ^(3,5,6) (รูปที่ 3)

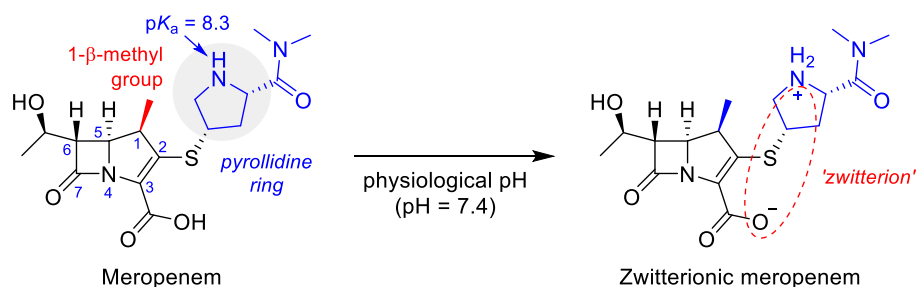


รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของ imipenem ซึ่งถูกทำลายได้ด้วยเอนไซม์ DHP-1 จึงต้องมีการใช้ cilastatin ที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวควบคู่กัน^(3,5)

นอกจากปัญหาต่างๆ ดังที่กล่าวมาข้างต้น มีรายงานว่า imipenem สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดอาการชักได้จากกลไกการยับยั้ง GABA_A receptor ในสมอง ซึ่งข้อมูลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ความชอบจับ (affinity) ของโมเลกุลยาต่อ GABA_A receptor สัมพันธ์กับความเป็นด่างของหมู่แทนที่บริเวณ C-2 กล่าวคือ หากหมู่แทนที่นั้นมีความเป็นด่างมาก มีแนวโน้มที่จะกระตุ้นให้เกิดอาการชักและเป็นพิษต่อระบบประสาท (neurotoxicity) ได้มาก^(6,7) ซึ่งหมู่ *N*-formiminoyl ในโครงสร้างของ imipenem มีความเป็นด่างมากที่สุดในกลุ่ม (pK_a = 10.6)⁽⁸⁾ ดังแสดงในรูปที่ 3 ด้วยเหตุนี้ imipenem จึงมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับระบบประสาทส่วนกลาง รวมถึงผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis)

2. Meropenem

สืบเนื่องจากปัญหาสำคัญที่พบใน imipenem คือ ตัวยาถูกทำลายด้วยเอนไซม์ DHP-1 ได้ง่าย ส่งผลให้ชีวประสิทธิผล (bioavailability) มีค่าน้อย จึงได้มีการพัฒนาโครงสร้างยาเพื่อให้มีความทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ดังกล่าวโดยการเติมหมู่ methyl ($-CH_3$) ที่ C-1 ของโครงสร้างหลักและมีการจัดเรียงตัวเป็นแบบ β -orientation^(1,3) (รูปที่ 4) จึงเป็นที่มาของการค้นพบ meropenem และผ่านการรับรองจาก US FDA ในปีค.ศ. 1996⁽²⁾ สามารถให้เป็นยาเดี่ยวได้โดยไม่ต้องใช้ cilastatin ร่วมด้วย ทั้งนี้หลักการดัดแปลงโครงสร้างหลักโดยการเติมหมู่ 1- β -methyl ได้ถูกนำมาใช้ในการพัฒนาอนุพันธ์ใหม่ๆ คือ 1- β -methyl-carbapenems จนถึงปัจจุบัน



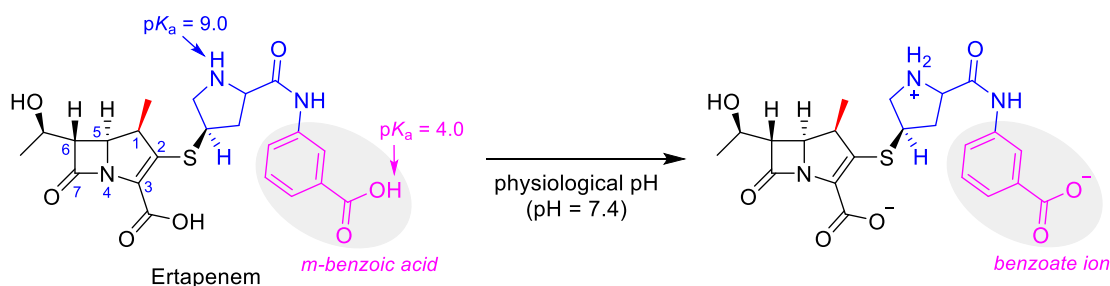
รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของ meropenem และการเกิด zwitterion ในโมเลกุล⁽¹⁾

Meropenem เป็นยาปฏิชีวนะสังเคราะห์ในรูปแบบยาฉีดที่มีประสิทธิภาพ โดยออกฤทธิ์ได้เทียบเคียงกับ imipenem แต่มีข้อดีเหนือกว่าในแง่ของประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ยังครอบคลุม *P. aeruginosa*⁽²⁾ มีความคงตัวที่ดีเนื่องจากการดัดแปลงหมู่แทนที่ (side chain) ที่ตำแหน่ง C-2 ไปเป็น pyrrolidine ring ที่มีความเป็นด่างลดลง ($pK_a = 8.3$)⁽⁸⁾ และมีคุณสมบัติเป็น non-nucleophile base ทำให้สามารถลดการเกิดปฏิกิริยา intermolecular aminolysis ได้ ในขณะที่เดียวกันโครงสร้างยาสามารถเกิด zwitterion ขึ้นในสภาวะ physiological pH ที่ carboxylic acid group ($-COO^-$) ตำแหน่ง C-3 และที่ N ของ pyrrolidine ring ($-NH_2^+$) ดังแสดงในรูปที่ 4 ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่ดีและจำเป็นต่อการแพร่ผ่าน porins ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ⁽⁹⁾ ส่วนในด้านความปลอดภัยพบว่า meropenem มีอุบัติการณ์ความเสี่ยงต่อการเกิดอาการชักได้น้อยกว่า imipenem⁽³⁾ ซึ่งคาดว่าเป็นผลมาจากความแตกต่างที่ลดลงของหมู่แทนที่ในตำแหน่ง C-2 ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น⁽⁶⁾

3. Ertapenem

Ertapenem เป็นยาปฏิชีวนะสังเคราะห์ในรูปแบบยาฉีดที่จัดอยู่ในกลุ่มอนุพันธ์ของ 1- β -methyl-carbapenems เช่นเดียวกับ meropenem จึงมีความทนต่อการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ DHP-1 ได้ดี แม้ว่า ertapenem จะออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้กว้างและครอบคลุมทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ แต่ข้อจำกัดของ ertapenem คือ ไม่สามารถใช้กับ *P. aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* ได้ เหมือนกับ imipenem และ meropenem ด้วยเหตุผลอันเนื่องมาจากโครงสร้างของหมู่แทนที่ในตำแหน่ง

C-2 (รูปที่ 5) พบว่า ertapenem มีหมู่แทนที่ขนาดใหญ่ ส่งผลให้น้ำหนักโมเลกุลและการละลายในไขมัน (lipophilicity) เพิ่มสูงขึ้น โดยโครงสร้างส่วน *m*-benzoic acid ที่เพิ่มเข้ามานั้นจะอยู่ในรูปที่แตกตัว (ionized form) ในสภาวะ physiological pH ซึ่งเป็นส่วนที่ทำให้ประจุโดยรวมของทั้งโครงสร้างมีความเป็นลบจาก benzoate ion^(2,4,10) ดังนั้น ertapenem จะไม่มีคุณสมบัติเป็น zwitterion เหมือนกับยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนมตัวอื่นๆ ซึ่งการเป็น zwitterion เป็นหนึ่งในคุณสมบัติสำคัญที่โมเลกุลของยาจะสามารถแพร่ผ่าน porins ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *P. aeruginosa* นอกจากนี้การที่ตัวยามีความชอบน้ำ (hydrophilic) และมีโมเลกุลขนาดเล็ก ก็เป็นคุณสมบัติที่จำเป็นและสำคัญต่อการแพร่ผ่าน porins ของ *P. aeruginosa* ด้วยเช่นกัน⁽⁹⁾

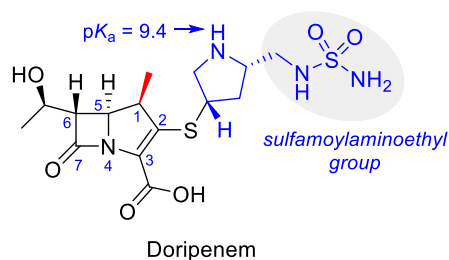


รูปที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของ ertapenem และการเกิดประจุลบของ benzoate ion ที่ส่งผลกระทบต่อ การแพร่ผ่าน porins ของ *P. aeruginosa*⁽²⁾

แม้ว่าการมีหมู่ *m*-benzoic acid ในโครงสร้างของ ertapenem จะส่งผลกระทบทำให้ตัวยาไม่สามารถออกฤทธิ์ครอบคลุม *P. aeruginosa* ได้ แต่การเกิดประจุลบของ benzoate ion นั้นมีข้อดีคือทำให้ ertapenem มีอัตราการจับกับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein binding) สูงถึงประมาณร้อยละ 94 จึงมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ยาวนาน และสามารถบริหารยาเพียงวันละ 1 ครั้งได้^(2,4)

4. Doripenem

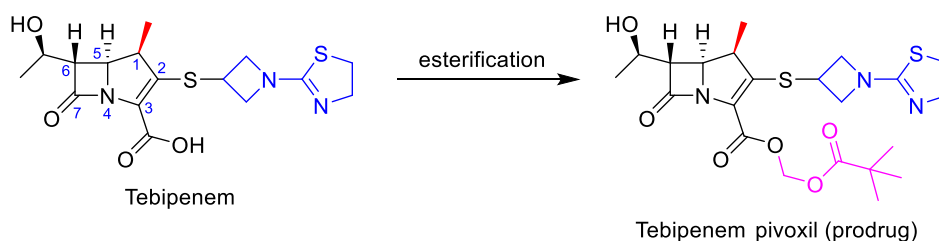
Doripenem เป็นยาปฏิชีวนะสังเคราะห์ในรูปแบบยาฉีดที่จัดอยู่ในกลุ่มอนุพันธ์ของ 1- β -methyl-carbapenems ที่ผ่านการรับรองจาก US FDA เมื่อปีค.ศ. 2007⁽¹¹⁾ ซึ่ง doripenem มีประสิทธิภาพครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียได้เทียบเคียงกับ meropenem แต่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *P. aeruginosa* ได้ดีกว่า⁽³⁾ นอกจากนี้ยังพบว่า doripenem มีความทนต่อการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ β -lactamase ได้มากที่สุดในกลุ่ม โดยที่อัตราการเกิดปฏิกิริยา hydrolysis ของ doripenem เกิดขึ้นได้ช้ากว่า imipenem ประมาณ 2 – 150 เท่า⁽¹⁾ หมู่แทนที่ในตำแหน่ง C-2 ของ doripenem คือ sulfamoylaminoethyl group (รูปที่ 6) ซึ่งเป็นหมู่ที่ค่อนข้างมีขั้ว ส่งผลให้ยาออกฤทธิ์ได้กว้างโดยเฉพาะอย่างยิ่งกับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ⁽²⁾ ดังที่กล่าวไว้แล้วข้างต้นว่าคุณสมบัติความมีขั้วหรือความชอบน้ำของโมเลกุลยาที่มีความจำเป็นและสำคัญต่อการแพร่ผ่าน porins เพื่อเข้าไปจับกับ PBPs ในเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ



รูปที่ 6 โครงสร้างทางเคมีของ doripenem⁽¹⁾

5. Tebipenem

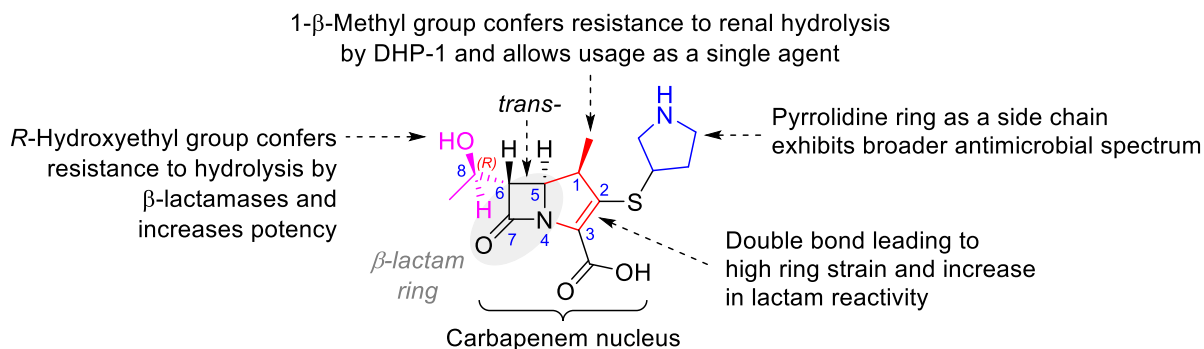
Tebipenem เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนมตัวแรกที่ถูกพัฒนาขึ้นให้อยู่ในรูปแบบของยารับประทาน โดยมีการดัดแปลงโครงสร้างของ carboxylic acid group ในตำแหน่ง C-3 ไปเป็นหมู่ pivaloyloxymethyl ester คือ tebipenem pivoxil (รูปที่ 7) ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น prodrug และสามารถถูกปลดปล่อยตัวยาได้ผ่านการเกิดปฏิกิริยา hydrolysis โดยเอนไซม์ esterase ที่บริเวณลำไส้เล็ก^(2,10) tebipenem ยังคงมีโครงสร้างหลักเป็นอนุพันธ์ของ 1- β -methyl-carbapenems ที่มีความทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ DHP-1 โดยในปีค.ศ. 2022 tebipenem pivoxil อยู่ในขั้นของการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ซึ่งผลการศึกษาพบว่า tebipenem pivoxil hydrobromide ให้ประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน (complicated urinary tract infection) และโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน (acute pyelonephritis) ได้ไม่ด้อยไปกว่า ertapenem รวมทั้งมีข้อมูลด้านความปลอดภัยที่คล้ายคลึงกัน⁽¹²⁾



รูปที่ 7 โครงสร้างทางเคมีของ tebipenem และการดัดแปลงโครงสร้างไปเป็น tebipenem pivoxil⁽¹⁰⁾

ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีที่จำเป็นต่อการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม

จากการค้นพบและพัฒนายาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนมตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ทำให้ทราบถึงลักษณะของโครงสร้างทางเคมีที่จำเป็นต่อการออกฤทธิ์ รวมถึงข้อดีและข้อจำกัดต่างๆ ของโครงสร้างแต่ละแบบ ซึ่งสามารถสรุปได้ดังนี้ (รูปที่ 8)



รูปที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาเพนิม^(1,4,10)

1. β -lactam ring ในโครงสร้างหลักมีความจำเป็นต่อการออกฤทธิ์ ซึ่งจะจับกับ PBP's แบบไม่ผันกลับ (irreversible) ส่งผลให้เชื้อแบคทีเรียไม่สามารถสร้างสารกลุ่ม peptidoglycans ที่เป็นองค์ประกอบสำคัญของผนังเซลล์ได้ แต่จากการที่ตำแหน่ง C-1 ของ 5-membered ring ในโครงสร้างหลักเป็น methylene group ($-\text{CH}_2-$) ประกอบกับการมีพันธะคู่ระหว่างตำแหน่ง C-2 กับ C-3 รวมทั้ง sulfur ที่เชื่อมต่อกับ C-2 มีคุณสมบัติเป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน (electron withdrawing group) ทำให้ β -lactam ring ค่อนข้างว่องไวต่อการเกิดปฏิกิริยา hydrolysis เนื่องจากภายในวงเกิดความเครียด (ring strain) สูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีเอนไซม์ β -lactamase เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จึงสามารถทำให้ β -lactam ring ถูกเปิดออกได้ง่ายและสูญเสียฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย

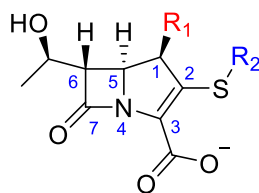
2. Hydroxyethyl group ที่ตำแหน่ง C-6 ทำให้โครงสร้างยามีความทนต่อการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ β -lactamase รวมทั้งหมู่ hydroxyl group ($-\text{OH}$) ตำแหน่ง C-8 ของโครงสร้างส่วนดังกล่าวควรมีการจัดเรียงตัวในลักษณะ R -configuration จะทำให้ได้สารที่มีความแรง (potency) ที่ดี

3. การจัดเรียงตัวของ H บน β -lactam ring ที่ตำแหน่ง C-5 และ C-6 ควรอยู่ในลักษณะของ $trans$ -configuration จะทำให้โครงสร้างยามีความทนต่อการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ β -lactamase

4. หมู่ methyl ($-\text{CH}_3$) ตำแหน่ง C-1 ที่มีการจัดเรียงตัวเป็นแบบ β -orientation (1- β -methyl group) ทำให้โครงสร้างยามีความทนต่อการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ DHP-1 ที่ brush border cells บริเวณท่อไต ทำให้สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวได้โดยไม่ต้องใช้ cilastatin ที่มีคุณสมบัติเป็น DHP-1 inhibitor ร่วมด้วย

5. Pyrrolidine ring ซึ่งพบเป็นหมู่แทนที่หรือ side chain ตำแหน่ง C-2 ในโครงสร้างของ meropenem, ertapenem และ doripenem ช่วยเพิ่มความคงตัวและความสามารถในการออกฤทธิ์ (spectrum) ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียได้หลากหลายชนิดมากขึ้น^(1,3,4,10)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลคุณสมบัติต่างๆ ของยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีแนมที่ผ่านการรับรองและใช้ในทางคลินิก^(2,6,11)



	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
ปีค.ศ.ที่ US FDA รับรอง	1987	1996	2001	2007
โครงสร้าง R ₁	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
โครงสร้าง R ₂				
การเกิด zwitterion	✓	✓	✗	✓
ความทนต่อเอนไซม์ DHP-1	✗	✓	✓	✓
Protein binding (%)	20	2	92 – 95	8.9
Half-life (h)	1	1	3.8	0.93
MIC ₅₀ (mg/L)				
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	32	16	8	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	0.5	0.03	≤ 0.06	0.06
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	≤ 0.5	0.03	≤ 0.06	0.03
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0.5	> 8	0.5
<i>Acinetobacter</i> spp.	0.25	0.25	4	0.25
IC ₅₀ (mM) GABA _A receptor	0.5	27.6	ไม่มีข้อมูล	50.0

หมายเหตุ: โครงสร้างทางเคมีที่แสดง คือ เมื่อยาอยู่ในสภาวะความเป็นกรด-ด่างในร่างกาย (physiological pH = 7.4)

MIC₅₀ = minimum inhibitory concentration of 50% isolates; MR = methicillin-resistant; ESBL = extended-spectrum β -lactamase; IC₅₀ = half-maximal (50%) inhibitory concentration

บทสรุป

ยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีแนม เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ครอบคลุมทั้งเชื้อแกรมบวกและแกรมลบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับเชื้อแบคทีเรียที่เรียกว่ามีการสร้างเอนไซม์ β -lactamase ในโครงสร้างหลักของยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วย β -lactam ring ซึ่งจำเป็นต่อการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย จากการพัฒนาและค้นพบยาในกลุ่มนี้ทำให้ทราบถึงข้อดีและข้อจำกัดของยาแต่ละตัวซึ่งมีความสัมพันธ์กับโครงสร้างทางเคมีของยา นอกจาก β -lactam ring แล้ว ส่วนอื่นๆ ของโครงสร้างที่

มีความสำคัญ ได้แก่ 1- β -methyl group ที่ปรากฏในโครงสร้างของยาทุกตัว (ยกเว้น imipenem) ทำให้ยา มีความทนต่อการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ DHP-1 การมี pyrrolidine ring ที่เป็นหมู่แทนที่ของตำแหน่ง C-2 มีคุณสมบัติเป็นด่างที่ทำให้โครงสร้างยาเกิด zwitterion ขึ้นคู่กับหมู่ carboxylic acid ตำแหน่ง C-3 ทำให้ ยาสามารถแพร่ผ่าน porins ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้ดี อีกทั้งคุณสมบัติความเป็นด่างที่ลดลงของ pyrrolidine ring สัมพันธ์กับโอกาสเหนี่ยวนำให้เกิดอาการชัก (seizure-induced) ที่ลดลงเช่นกัน นอกจากนี้ได้มีการพัฒนาและค้นพบ tebipenem pivoxil (prodrug) ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาเพนิม ตัวแรกที่อยู่ในรูปยารับประทานอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, present, and future. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;55(11):4943-60.
2. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs.* 2007;67(7):1027-52.
3. Gentry EJ. Antibiotics and antimicrobial agents. In: Lemke TL, Williams DA, Roche VF, Zito SW, editors. *Foye's principles of medicinal chemistry.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 1073-124.
4. Patrick GL. Antibacterial agents. In: Patrick GL, editor. *An introduction to medicinal chemistry.* 5th ed. London: Oxford University Press; 2013. p. 413-67.
5. Bush K. Other β -lactam antibiotics. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, editors. *Antibiotic and chemotherapy.* 9th ed. China: W.B. Saunders; 2010. p. 226-44.
6. Dalhoff A, Janjic N, Echols R. Redefining penems. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(7):1085-95.
7. Sunagawa M, Matsumura H, Sumita Y, Nouda H. Structural features resulting in convulsive activity of carbapenem compounds: Effect of C-2 side chain. *J. Antibiot.* 1995;48(5):408-16.
8. Cabrera-Reina A, Martínez-Piernas AB, Bertakis Y, Xekoukoulotakis NP, Agüera A, Sánchez Pérez JA. TiO_2 photocatalysis under natural solar radiation for the degradation of the carbapenem antibiotics imipenem and meropenem in aqueous solutions at pilot plant scale. *Water Res.* 2019;166:115037.
9. Hubschwerlen C. β -Lactam antibiotics. In: Taylor JB, Triggler DJ, editors. *Comprehensive medicinal chemistry II.* Vol. 7. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 479-518.
10. El-Gamal MI, Brahim I, Hisham N, Aladdin R, Mohammed H, Bahaaeldin A. Recent updates of carbapenem antibiotics. *Eur J Med Chem.* 2017;131:185-95.

11. Hilar O, Ezzo DC, Jodlowski TZ. Doripenem (Doribax), a new carbapenem antibacterial agent. *P T*. 2008;33(3):134-80.
12. Eckburg PB, Muir L, Critchley IA, Walpole S, Kwak H, Phelan A-M, et al. Oral tebipenem pivoxil hydrobromide in complicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2022;386:1327-38.