

บทความวิชาการเพื่อการศึกษานอกระบบทางเภสัชศาสตร์

พลาโซมิซิน ยาปฏิชีวนะใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน

Plazomicin: A New Antibiotics Agent for Complicated Urinary Tract Infections

ดร.ภญ.อภิัญญา บุญแข็ง*, ปญญาพร บุญธรรม, ธัญชนก พลลาภ, พิตตา จตุเกน

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

*ติดต่อผู้พิมพ์: apinya.bo@up.ac.th

สหสภทความ 1011-1-000-004-12-2566

จำนวนหน่วยกิต 3 หน่วยกิต

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากศึกษาบทความวิชาการนี้แล้ว ผู้อ่าน

- มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยา plazomicin ในด้านกลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ อาการไม่พึงประสงค์ และข้อห้ามใช้หรือข้อควรระวัง
- อธิบายข้อดีและข้อจำกัดของยา รวมไปถึงหลักการใช้ยา plazomicin ในทางคลินิก

บทคัดย่อ

Plazomicin จัดเป็นยาในกลุ่ม aminoglycosides ชนิดใหม่ที่มีการพัฒนาโครงสร้างทางเคมีให้สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาหลายขนาน (multi-drug-resistant organisms) รวมไปถึงเชื้อดื้อยา carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* ได้ ยาได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2561 สำหรับใช้รักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อนรวมถึงกรวยไตอักเสบที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* และ *Enterobacter cloacae* ที่ไวต่อยา โดยแนะนำให้ใช้ในขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที จากการศึกษาทางคลินิกพบว่ายา plazomicin มีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน รวมถึงกรวยไตอักเสบที่ไม่ดื้อกว่ายา levofloxacin และ meropenem สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ เช่น ภาวะไตเสื่อมชั่วคราว การได้ยินลดลง พิษต่อไต เป็นต้น

คำสำคัญ: plazomicin, พลาโซมิซิน, ยาปฏิชีวนะ, ยาต้านจุลชีพ, การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ, กรวยไตอักเสบ

บทนำ

การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infections) คือ โรคที่เกิดจากอวัยวะในระบบทางเดินปัสสาวะเกิดการอักเสบจากการติดเชื้อซึ่งส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เช่น *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* เป็นต้น ส่งผลให้มีอาการแสดง เช่น ปัสสาวะแสบขัด ปัสสาวะบ่อย กลั้นปัสสาวะไม่อยู่ เป็นต้น โดยในกลุ่มที่มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน (complicated urinary tract infections) ซึ่งเป็นการติดเชื้อในกลุ่มที่มีความผิดปกติทางกายวิภาคและการทำงานที่เกี่ยวข้องภายในทางเดินปัสสาวะ ทำให้เชื้อที่เป็นสาเหตุเป็นเชื้อที่ถูกต้องยากและดื้อยาได้สูง ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมีอาการไข้หนาวสั่น ปวดบั้นเอวร่วมด้วย สำหรับการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะทำได้โดยใช้ยาปฏิชีวนะ โดยหลักการเลือกใช้ในการรักษานั้น ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง เช่น ความรุนแรงของโรค สภาพของผู้ป่วย เชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุ และสถานการณ์เชื้อดื้อยาในแต่ละพื้นที่ เป็นต้น โดยยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactam agents, fluoroquinolones และ aminoglycosides จัดเป็นยาหลักสำหรับรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อนรวมถึงกรวยไตอักเสบในประเทศไทย เนื่องจากยาดังกล่าวออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อก่อโรคและมีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา แต่อย่างไรก็ตาม ปัญหาเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะที่มีแนวโน้มมากขึ้นในปัจจุบัน อาจส่งผลให้การรักษาด้วยยาหลักข้างต้นมีประสิทธิภาพลดลง จนอาจไม่สามารถใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อให้หายได้ ดังนั้น จึงจำเป็นต้องมีการพัฒนายาใหม่ที่มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อดื้อยาหลายขนานเพิ่มมากขึ้น

บทความนี้มีเนื้อหาเกี่ยวกับยา plazomicin ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycosides ชนิดใหม่ที่มีการพัฒนาโครงสร้างทางเคมีให้สามารถฆ่าเชื้อดื้อยาได้หลายชนิด รวมไปถึง carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* ซึ่งเป็นเชื้อดื้อยาที่พบมากขึ้นในประเทศไทย ดังนั้น plazomicin จึงจัดเป็นยาทางเลือกหนึ่งที่สามารถใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อนที่มีสาเหตุมาจากเชื้อดื้อยาได้

Plazomicin

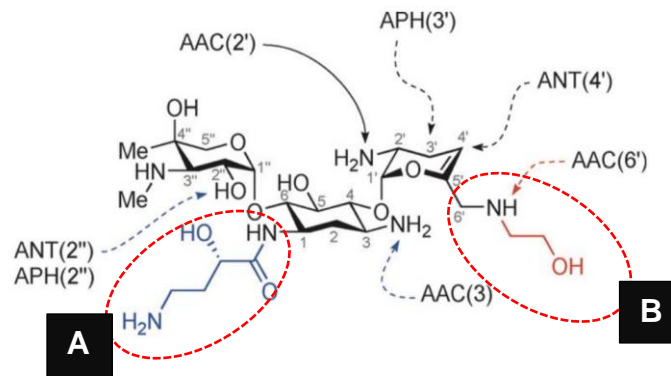
Plazomicin มีชื่อทางการค้าว่า Zemdri[®] ผลิตโดยบริษัท Achaogen ยาได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2561 สำหรับรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อนรวมถึงกรวยไตอักเสบในผู้ที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป⁽¹⁾ สำหรับรายละเอียดข้อมูลยา มีดังนี้

การพัฒนาโครงสร้างทางเคมีและกลไกการออกฤทธิ์

Plazomicin จัดเป็น semi-synthetic aminoglycoside ซึ่งพัฒนาและสังเคราะห์มาจากยา sisomicin โดยยามีลักษณะโครงสร้างทางเคมีแตกต่างจาก aminoglycosides (AMGs) แบบดั้งเดิมใน 3 จุดหลัก ซึ่งส่งผลป้องกันไม่ให้ออกฤทธิ์ทำลายโดย aminoglycoside-modifying enzymes (AMEs)^(2, 3) ดังนี้

1. **ไม่มีหมู่ hydroxyl groups** ที่บริเวณ N-1 ซึ่งเป็นหมู่ที่พบในยา AMGs ดั้งเดิม เช่น amikacin, gentamicin และ tobramycin โดยหมู่ hydroxyl groups เหล่านี้ เป็นจุดที่ทำให้ยามีความไวต่อการจับของ AMEs ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สร้างจากเชื้อดื้อยา มีฤทธิ์ทำลายโครงสร้างยาส่งผลให้ยาไม่สามารถฆ่าเชื้อได้

2. การเพิ่มโครงสร้างสาย amikacin-derived hydroxy aminobutyric acid (HABA) (รูปที่ 1) ที่บริเวณ N-1 ซึ่งจะไปขัดขวางการปรับเปลี่ยนโครงสร้างยาโดยเอนไซม์ Aminoglycosides acetyltransferase (AAC), Aminoglycosides adenylyltransferase (ANT) และ Aminoglycosides phosphotransferase (APH) ซึ่งเป็นเอนไซม์ AMEs ที่สร้างจากเชื้อดื้อยา มีผลทำลายยาในกลุ่ม aminoglycosides
3. การเพิ่มโครงสร้างสาย unsaturated hydroxyethyl group (รูปที่ 1) ขัดขวางการปรับเปลี่ยนตำแหน่ง 6'-N ของเอนไซม์ AAC



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างทางเคมี plazomicin โดย A คือหมู่ hydroxy aminobutyric acid (HABA) และ B คือหมู่ hydroxyethyl

นอกจากนี้ การที่ยา plazomicin มีสาย hydroxyethyl group และการแทนที่ด้วย HABA ที่ตำแหน่ง N-1 จะช่วยป้องกันการทำลายของ hydrolytic enzymes จำนวนมากได้ ซึ่งส่งผลให้สามารถใช้ในการรักษาการติดเชื้อ *Enterobacteriaceae* ดื้อยาได้ ทั้งกรณีที่เกิดจากการดื้อยาในกลุ่ม aminoglycosides ด้วยกันเอง แบคทีเรียที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ที่สร้างเอนไซม์ carbapenemases แบคทีเรียที่ดื้อต่อยา Colistin (polymyxin B) และ ESBL-producing bacteria^(2, 4)

ยา plazomicin มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแบบ bactericidal และมีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกับยาปฏิชีวนะกลุ่ม AMGs ชนิดอื่น โดยยาจะทำการยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน โดยจับกับไรโบโซม 30s ภายในเซลล์แบคทีเรียและรบกวนการสร้างโปรตีน 3 วิธี คือ 1) ยับยั้งการจับกันของไรโบโซมเป็นคอมเพล็กซ์ 2) ทำให้เกิดการอ่านรหัสของ mRNA ผิดพลาดได้ ทำให้เกิดรหัสของเปปไทด์ที่ผิดจากเดิม ได้โปรตีนที่ไม่ทำงานและ 3) ยับยั้งการ translocation ไม่ให้เกิดเป็นเปปไทด์สายยาว โดยประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของ plazomicin จะขึ้นกับความเข้มข้นของยา (concentration-dependent bactericidal activity) และพบว่ายาามี postantibiotic effect (PAE) ในการยับยั้งเชื้อ *Enterobacteriaceae* อยู่ในช่วงระหว่าง 0.2 - 2.6 ชั่วโมง⁽¹⁾

Spectrum of activity

ยา plazomicin มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้ดี โดยฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่ได้รับการทดสอบทั้งในหลอดทดลอง (*in vitro*) และมีการศึกษาทางคลินิก มีดังนี้

Gram negative bacteria

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter cloacae*

สำหรับฤทธิ์ในการฆ่าเชื้ออื่นๆ ที่ได้รับการทดสอบในหลอดทดลอง แต่ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกรับรอง มีดังนี้

- *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia stuartii*
- *Serratia marcescens*

อย่างไรก็ตาม ยา plazomicin ไม่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ *Streptococci* spp. (รวมถึง *Streptococcus pneumoniae*), Enterococci (including *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*), anaerobes, *Stenotrophomonas maltophilia* และ *Acinetobacter* spp. สำหรับฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* นั้น ยังไม่ชัดเจน

Plazomicin ไม่ถูกยับยั้งโดย AMEs ส่งผลให้ยาสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยา AMGs ชนิดดั้งเดิมได้ นอกจากนี้ ยายังออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ Enterobacteriaceae ดื้อยาที่สร้าง β -lactamases ได้หลากหลายชนิด ได้แก่ เชื้อดื้อยาที่สร้าง Extended-spectrum β -lactamases (TEM, SHV, CTX-M, AmpC), serine carbapenemases (KPC-2, KPC-3) และ oxacillinase (OXA-48)

ข้อบ่งใช้

ยาได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา เมื่อวันที่ 25 มิถุนายน พ.ศ. 2561 สำหรับรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อนรวมถึงกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน ในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* หรือ *Enterobacter cloacae* ที่ไวต่อยา⁽¹⁾

เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดเชื้อดื้อยา ควรพิจารณาให้ plazomicin สำหรับผู้ที่ได้รับการยืนยันหรือใช้ในผู้ที่คาดว่าจะติดเชื้อที่ไวต่อยาเท่านั้น หรือในกรณีที่ไม่มีข้อมูลดังกล่าวให้ใช้ข้อมูลระบาดวิทยาและความไวของเชื้อ ในแต่ละพื้นที่ประกอบการพิจารณาการรักษาแบบ empirical therapy

ขนาดและการบริหารยา

ในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ แนะนำให้ใช้ Plazomicin 15 mg/kg วันละครั้ง บริหารโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เวลาอย่างน้อย 30 นาที เป็นระยะเวลา 4 ถึง 7 วันขึ้นกับความรุนแรงของโรค หลังจากนั้นให้ปรับเปลี่ยนเป็นยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานชนิดอื่น โดยรวมระยะเวลาในการรักษาด้วยยาฉีดและรับประทานอยู่ในช่วง 7-10 วัน⁽¹⁾

สำหรับน้ำหนักที่ใช้ในการคำนวณขนาดยา ให้ใช้น้ำหนักจริงหรือ total body weight (TBW) แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะน้ำหนักเกินหรืออ้วนที่มีค่า TBW มากกว่าหรือเท่ากับ ideal body weight (IBW) มากกว่าร้อยละ 25 ให้ใช้ adjusted body weight (ABW) ในการคำนวณขนาดยา โดยสูตรในการคำนวณ ABW ดังนี้

$$\text{Adjusted body weight (ABW)} = \text{IBW} + 0.4 \times [\text{TBW} - \text{IBW}]$$

การปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง⁽¹⁾

ตารางที่ 1 การปรับขนาดยา plazomicin ในผู้ป่วยไตวายบกพร่อง

Creatinine clearance (mL/min) ^a	ขนาดยา ^b
60-89	15 mg/kg q24h
30 - 59	10 mg/kg q24h
15 -29	10 mg/kg q48h
<15	ยังไม่มีข้อมูลการศึกษา
Hemodialysis	ยังไม่มีข้อมูลการศึกษา

^aCrCl คำนวณตามสูตร Cockcroft-Gault โดยใช้ total body weight (TBW) สำหรับผู้ที่ TBW ≥ IBW 25% ให้ใช้ Ideal Body Weight (IBW) ในการคำนวณ CrCl

^bการคำนวณขนาดยาให้ใช้ TBW แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมี TBW ≥ IBW 25% ให้คำนวณโดยใช้ TBW และทำการ adjusted body weight ดังนี้ adjusted body weight = IBW + 0.4 × [TBW - IBW]

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

ยา plazomicin มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์แบบเป็นเส้นตรง (linear pharmacokinetics) มีการจับกับโปรตีนในเลือดต่ำประมาณร้อยละ 20 มีค่าปริมาตรกระจายยา (volume of distribution, Vd) เฉลี่ย 17.9 ลิตร ในอาสาสมัครสุขภาพดี และค่า Vd จะเพิ่มขึ้นในในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะเป็น 30.8 ลิตร ยาขับออกทางไตเป็นหลักโดยไม่ผ่านการเมตาบอลิซึมที่ตับ โดยขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลงถึงร้อยละ 97.5 และมีค่าครึ่งชีวิตในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติอยู่ที่ 3.5 ชั่วโมง⁽¹⁾

ประสิทธิภาพของยา plazomicin ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียสัมพันธ์กับค่า area under the plasma concentration-time curve to the minimum inhibitory concentration หรือ AUC/MIC ratio จากการศึกษานินทอลอดทดลอง (in vitro pharmacokinetic model of infection) พบว่าค่า AUC/MIC ในช่วง 30-60 สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้อย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าการเพิ่มค่า AUC/MIC เป้าหมายให้มากกว่า 130 สามารถป้องกันการดื้อยาได้ (suppression of resistance)⁽⁵⁾

ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ

ยา plazomicin ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อน รวมถึงกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน โดยอาศัยข้อมูลจาก 2 การศึกษาหลัก ดังนี้

Study P2-01⁽⁶⁾ เป็นการศึกษาทางคลินิกขั้นที่ 2 (phase II clinical trial) ชนิด randomized, double blind, multicenter trial มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการใช้ยา plazomicin กับ levofloxacin ในการรักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อน รวมถึงกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน ซึ่งในช่วงแรกผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อนรวมถึงกรวยไตอักเสบที่มีอายุระหว่าง 18 – 85 ปี น้ำหนักน้อยกว่า 100 กิโลกรัม และมีการทำการของไตปกติ (creatinine clearance มากกว่า 60 mL/min) จะถูกคัดเข้ามาในการศึกษา และจะถูกสุ่มในอัตราส่วน 1:1:1 ให้ได้รับยา plazomicin 10 mg/kg ฉีดวันละครั้ง หรือ 15 mg/kg ฉีดวันละครั้ง หรือ levofloxacin 750 mg ฉีดวันละครั้ง เป็นระยะเวลา 5 วัน หลังจากนั้นในช่วงหลังของการศึกษาจะคงจำนวนอาสาสมัครที่ได้รับ plazomicin 10 mg/kg ไว้ และทำการสุ่มให้ยา plazomicin เฉพาะในขนาด 15 mg/kg วันละครั้ง ทำให้อัตราส่วนสุดท้ายระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา plazomicin ต่อ levofloxacin เป็น 2:1 สำหรับผลลัพธ์หลักของการศึกษาคืออัตราการกำจัดเชื้อจุลชีพ (microbiological eradication) ซึ่งหมายถึงการที่ปริมาณเชื้อก่อโรคลดลงน้อยกว่า 10^4 CFU/mL หลังให้การรักษารั้งสุดท้ายไป 5 และ 12 วัน ผลการศึกษาพบว่ายา plazomicin 15 mg/kg/day มีอัตราการกำจัดเชื้อที่มากกว่า levofloxacin เล็กน้อย และทั้งสองกลุ่มพบอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ในอัตราที่ใกล้เคียงกัน สำหรับรายละเอียดผลการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงผลลัพธ์การรักษาของยา plazomicin เปรียบเทียบกับ levofloxacin⁽⁶⁾

กลุ่มยา	MITT (%; 95%CI)	ME (%; 95%CI)
Plazomicin 10 mg/kg/day	50.0 (21.1 - 78.9)	85.7 (42.1 – 99.6)
Plazomicin 15 mg/kg/day	60.8 (46.1 - 74.2)	88.6 (73.3 – 96.8)
Levofloxacin	58.6 (38.9 - 76.5)	81.0 (58.1 – 94.6)

MITT, modified intention to treat population; ME, microbiological evaluable population

EPIC trial⁽⁷⁾ เป็นการศึกษาทางคลินิกขั้นที่ 3 (phase III clinical trial) ชนิด randomized, double blind, multicenter, non-inferiority trial มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ plazomicin เทียบกับ meropenem ในการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อนรวมถึงกรวยไตอักเสบ เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มประชากรของการศึกษานี้คล้ายคลึงกับ Study P2-01 แต่จะดำเนินการคัดเลือกกลุ่มผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องเข้าร่วมการศึกษาด้วย ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจะได้รับการสุ่มให้ได้รับยา plazomicin 15 mg/kg ทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง หรือ meropenem 1 gm ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง จากนั้นจะสามารถปรับเปลี่ยนเป็นยาชนิดรับประทานได้หลังได้รับยาดังกล่าวไปแล้ว 4-7 วัน การประเมินประสิทธิภาพของยาดำเนินการประเมินในกลุ่ม microbiological modified intent-to-treat (mMITT) population ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษาและได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง และมีผลเพาะเชื้อไวต่อยา plazomicin หรือ meropenem สำหรับผลลัพธ์หลักของการศึกษานี้ คืออัตราการหายจากโรคซึ่งเป็นผลลัพธ์รวม (composite cure) ระหว่างการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure) และการกำจัดเชื้อจุลชีพ (microbiological eradication) ในวันที่ 5 และวันที่ 15 -19 หลังจากเริ่มการรักษา โดยการรักษาหายทางคลินิก

หมายถึงอาการและอาการแสดงของโรคติดเชื้อดีขึ้นจากเดิม ความรุนแรงของโรคลดลง ไม่มีอาการแทรกซ้อนใหม่หรือผู้ป่วยกลับไปเป็นปกติ โดยที่ไม่ต้องใช้ยาปฏิชีวนะตัวอื่นในการรักษาเพิ่มเติม สำหรับการกำจัดเชื้อจุลชีพประเมนได้จากการลดลงของเชื้อที่เป็นสาเหตุ จากค่าเริ่มต้นที่ $\geq 10^5$ CFU/mL จนมีค่า $< 10^4$ CFU/mL ผลการศึกษาพบว่า plazomicin มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า meropenem ในการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน โดยมีรายละเอียดผลลัพธ์การศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 3

ผลการศึกษาข้างต้นสามารถสะท้อนถึงประสิทธิภาพของ plazomicin ที่สามารถรักษาโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อนได้ไม่ด้อยกว่ายามาตรฐาน เช่น meropenem หรือ levofloxacin นอกจากนี้ ผลการศึกษายังช่วยยืนยันประสิทธิภาพทางคลินิกของยา plazomicin ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียตัวยาลายขนานได้ เนื่องจากเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่ในการศึกษาเป็นเชื้อตัวยาลาย โดยเป็นเชื้อที่ตัวยากลุ่ม fluoroquinolone ร้อยละ 37.6 ตัวยากลุ่ม aminoglycosides ร้อยละ 27 เชื้อตัวยานิวคลีอิด extended-spectrum β -lactamase (ESBL) ร้อยละ 26.5 เชื้อตัวยาคาร์บาเพนเอ็ม resis tant Enterobacteriaceae (CRE) ร้อยละ 4.8 และเป็นเชื้อตัวยาลายชนิด (multi-drug resistant isolates) ร้อยละ 29.1 ซึ่งการให้ยา plazomicin สามารถกำจัดเชื้อเหล่านี้ได้ โดยมี microbiologic eradication rate ที่ 5 วันหลังให้ยาสูงถึงร้อยละ 98.4

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์การรักษาของยา plazomicin เปรียบเทียบกับ meropenem⁽⁵⁾

Analysis visit	Plazomicin (n=191) n (%)	Meropenem (n=197) n (%)	Difference (95% CI)
Day 5			
- Composite cure	168 (88.0)	180 (91.4)	-3.4 (-10.0 to 3.1)
- Clinical cure	171 (89.5)	182 (92.4)	-2.9 (-9.1 to 3.3)
- Microbiologic eradication	188 (98.4)	193 (98.0)	0.5 (-3.1 to 4.1)
TOC[#]			
- Composite cure	156 (81.7)	138 (70.1)	11.6 (2.7 to 20.3)
- Clinical cure	170 (89.0)	178 (90.4)	-1.4 (-7.9 to 5.2)
- Microbiologic eradication	171 (89.5)	147 (74.6)	14.9 (7.0 to 22.7)

[#]Test of cure (TOC) คือการติดตาม ณ วันที่ 15-19 หลังจกเริ่มการรักษา

ข้อมูลด้านความปลอดภัย

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้ออกคำเตือน (US Boxed warning) เกี่ยวกับความปลอดภัยของการใช้ยา plazomicin ดังนี้

ความเป็นพิษต่อไต (Nephrotoxicity)

ภาวะแทรกซ้อนทางไตเป็นอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม AMGs รวมถึง plazomicin โดยจากการรายงานการศึกษาทางคลินิกพบว่าอาสาสมัครที่ใช้ยา plazomicin เกิดภาวะพิษต่อไต เช่น ไตวายเฉียบพลัน ไตวายเรื้อรัง

หรือมีค่า serum creatinine (Scr) เพิ่มขึ้นจากค่าปกติ ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 3.6 โดยส่วนใหญ่ค่า Scr ที่เพิ่มขึ้นหลังใช้ plazomicin มักเพิ่มขึ้นไม่เกิน 1 mg/dL จากค่าพื้นฐาน และมักจะกลับมาปกติได้หลังหยุดยา และพบว่าสัมพันธ์กับระดับยา plazomicin ต่ำสุดมากกว่า 3 mg/L ดังนั้น จึงควรทำการติดตามการทำงานของไตระหว่างการให้ยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต เช่น กลุ่มผู้สูงอายุ กลุ่มที่ได้รับยาที่มีพิษต่อไตหลายชนิด กลุ่มผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง เป็นต้น

ความเป็นพิษต่อหู (Ototoxicity)

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ เช่น การสูญเสียการได้ยิน (hearing loss) หูอื้อหรือมีเสียงในหู (tinnitus) และ/หรือ เวียนศีรษะ (vertigo) ซึ่งอาการข้างต้นอาจเกิดขึ้นอย่างฉับพลันและไม่สามารถพลิกกลับเป็นปกติได้ถึงแม้จะหยุดยา ดังนั้น จึงควรทำการเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ต่อหูที่อาจเกิดขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง ได้แก่ กลุ่มผู้ที่มีประวัติคนในครอบครัวสูญเสียการได้ยิน กลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูงหรือใช้ยาดัดต่อกันเป็นระยะเวลานาน เป็นต้น

Neuromuscular blockade

อาจทำให้เกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรงในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ neuromuscular disorders หรือในกลุ่มที่อยู่ระหว่างการรับยาหย่อนกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking agents)

ความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์ (Fetal harm)

เมื่อบริหารยากลับ AMGs ในหญิงตั้งครรภ์พบว่ายาสามารถผ่านรกไปยังทารกในครรภ์ได้ โดยยา AMGs ชนิดดั้งเดิม เช่น streptomycin พบรายงานว่าก่อให้เกิด bilateral congenital deafness ต่อทารกในครรภ์แบบถาวรได้ ถึงแม้จะยังไม่มียารายงานเกี่ยวกับยา plazomicin แต่ควรระมัดระวังการให้ยาในหญิงตั้งครรภ์และควรแจ้งข้อมูลความเสี่ยงนี้ให้ผู้ป่วยทราบ

Clostridium difficile-Associated Diarrhea (CDAD)

CDAD เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถพบได้จากการใช้ยาปฏิชีวนะเกือบทุกชนิด เนื่องจากการใช้ยาปฏิชีวนะจะไปฆ่าเชื้อประจำถิ่น (normal flora) บริเวณลำไส้ และส่งผลให้เชื้อ Clostridium difficile เจริญเติบโตมากขึ้น โดยเชื้อจะสร้าง toxins A และ toxin B ที่ก่อให้เกิดอาการของ CDAD โดยความรุนแรงอาจมีตั้งแต่ท้องเสียเล็กน้อยไปจนถึง fatal colitis

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่สามารถพบได้ เช่น ปวดหัว คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และสับสนมึนงง

รูปแบบที่มีจำหน่ายและความคงตัวของยา

Plazomicin เป็นยาฉีดปราศจากเชื้อ โดยใน 1 vial ประกอบด้วยตัวยา plazomicin 500 mg (Zemdri® injection 500 mg/10 mL preservative free) โดยยายังไม่มีการนำเข้าและจัดจำหน่ายในประเทศไทย

การเตรียมสารละลายสำหรับฉีดจะต้องทำการผสมยากับสารน้ำที่เข้ากันได้ ได้แก่ 0.9% sodium chloride injection หรือ lactated Ringer's injection ให้ได้ความเข้มข้น 2.5 ถึง 45 mg/mL จากนั้นนำสารละลายหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 30 นาที โดยสารละลายที่ผสมแล้วจะมีความคงตัวที่อุณหภูมิห้องเป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง

สรุป

Plazomicin เป็นยาแก๊งสังเคราะห์ ที่พัฒนามาจากยา sisomicin ที่เป็นอนุพันธ์ของ aminoglycoside ธรรมชาติ plazomicin อยู่ในรูปแบบฉีดสำหรับบริหารทางหลอดเลือดดำ มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน รวมถึงกรวยไตอักเสบ โดยยาสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียดื้อยา ได้แก่ MDR *Enterobacteriaceae* ซึ่งประกอบไปด้วยเชื้อ ESBLs CRE และ AMEs ได้ โดยขนาดยาที่แนะนำเท่ากับ 15 mg/kg ทุก 24 ชั่วโมง บริหารโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที และควรพิจารณาปรับลดขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ยา plazomicin มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่ายา meropenem และ levofloxacin ซึ่งเป็นยามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อนรวมถึงกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ ได้แก่ การเกิดพิษต่อหู พิษต่อไต กล้ามเนื้ออ่อนแรง ต้องทำการติดตามอย่างใกล้ชิด

จากสถานการณ์เชื้อแบคทีเรียดื้อยาในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ในประเทศไทยที่เพิ่มมากขึ้น การใช้ plazomicin จึงอาจเป็นอีกทางเลือกในการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อนที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพในการรักษาหรือฆ่าเชื้อแบคทีเรียดื้อยาบางชนิด เช่น CRE รวมไปถึงการใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่นเพื่อเสริมฤทธิ์ฆ่าเชื้อดื้อยา ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่เพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Plazomicin injection (Zemdri) [package insert]. South San Francisco (CA): Achaogen Inc; 2018. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210303orig1s000lbl.pdf.
2. Alfieri A, Di Franco S, Donatiello V, Maffei V, Fittipaldi C, Fiore M, et al. Plazomicin against multidrug-resistant bacteria: a scoping review. *Life (Basel)*. 2022;12(12).
3. Clark JA, Burgess DS. Plazomicin: a new aminoglycoside in the fight against antimicrobial resistance. *Ther Adv Infect Dis*. 2020;7:2049936120952604.
4. Castanheira M, Davis AP, Mendes RE, Serio AW, Krause KM, Flamm RK. In Vitro activity of plazomicin against gram-negative and gram-positive isolates collected from U.S. hospitals and comparative activities of aminoglycosides against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and isolates carrying carbapenemase genes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(8).
5. Noel AR, Attwood M, Bowker KE, Kim A, Krause KM, MacGowan AP. Pharmacodynamics of plazomicin and a comparator aminoglycoside, amikacin, studied in an in vitro pharmacokinetic model of infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(5):626-32.
6. Connolly LE, Riddle V, Cebrik D, Armstrong ES, Miller LG. A multicenter, randomized, double-blind, phase 2 study of the efficacy and safety of plazomicin compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(4).
7. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, Krause KM, Keepers TR, et al. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. *N Engl J Med*. 2019;380(8):729-40.