



สำหรับคณะกรรมการบริการวิชาการ
รหัส 1015-1-000-002-09-2567
หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 1.5 หน่วยกิต
วันที่รับรองบทความ 12 กันยายน พ.ศ. 2567
วันที่หมดอายุ 11 กันยายน พ.ศ. 2568

เรื่อง

Omadacycline สำหรับการรักษาโรค community-acquired bacterial pneumonia

ผู้เขียน

อ.ภก.ธาราธิร์ ศรีจันทร์

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้เภสัชกรได้ทบทวนวิธีการรักษาโรค community-acquired bacterial pneumonia
2. เพื่อให้เภสัชกรได้รับข้อมูลของยาใหม่ omadacycline ทั้งด้านเภสัชวิทยาและเภสัชบำบัด

คำสำคัญ: โรคปอดบวม, แบคทีเรีย, ยาด้านแบคทีเรีย

Keywords: tetracyclines, aminomethylcyclines, omadacycline, community-acquired pneumonia

ชื่อเรื่อง

Omadacycline สำหรับการรักษาโรค community-acquired bacterial pneumonia

ชื่อผู้แต่ง

อ.ภก.ธาราธิร์ ศรีจันทร์

สาขา

เภสัชวิทยาและเภสัชศาสตร์ชีวภาพ

Omadacycline สำหรับการรักษาโรค community-acquired bacterial pneumonia

บทคัดย่อ

Omadacycline เป็นยาในกลุ่ม tetracyclines รุ่นที่ 3 ยาออกฤทธิ์ด้วยการขัดขวางกระบวนการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรีย ยาถูกพัฒนาต่อมาจากรุ่นที่ 2 ด้วยการเติม aminomethyl group ที่ตำแหน่ง C9 บน skeleton rings ทำให้สามารถต้านเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาได้มากขึ้น ยา omadacycline ให้ผลดีในการยับยั้งเชื้อ *Macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae*, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* และ *Vancomycin-resistant Enterococcus faecalis* ยาได้รับการอนุมัติสำหรับใช้รักษาโรค community-acquired bacterial pneumonia และ acute bacterial skin and skin structure infections ในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป ในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2018 ยาถูกผลิตออกมาทั้งในรูปแบบยาเม็ดสำหรับรับประทานและยาฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ยามีความถี่ในการใช้เพียงวันละ 1 ครั้ง และไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับและผู้ป่วยโรคไต เนื่องจากยา omadacycline มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุหลักของโรค community-acquired pneumonia รวมทั้งเชื้อ atypical bacteria ยาจึงเป็นตัวเลือกที่ดีสำหรับคนไข้ที่แพ้ยาในกลุ่ม beta-lactam antibiotics และ fluoroquinolones อย่างไรก็ตามยาไม่ปลอดภัยต่อคนไข้ที่กำลังตั้งครรภ์และหญิงที่ให้นมบุตร

คำสำคัญ: คำสำคัญ: โรคปอดบวม, แบคทีเรีย, ยาด้านแบคทีเรีย

Keywords: tetracyclines, aminomethylcyclines, omadacycline, community-acquired pneumonia

บทนำ

โรคปอดบวมชนิด community-acquired bacterial pneumonia เป็นปัญหาที่ค่อนข้างใหญ่ในประเทศที่กำลังพัฒนา โรคมีอันตรายถึงขั้นทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ สาเหตุของโรคมักเกิดจากการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* และ *Legionella pneumophila*^[1] สำหรับประเทศไทยเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* เป็นจุลชีพอีกชนิดหนึ่งที่ทำให้เกิดโรค bacterial pneumonia ค่อนข้างบ่อย ผู้สูงอายุและผู้ที่มีสุขภาพดีเป็นบุคคลที่จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงของโรคนี้อีกด้วย^[2]

วิธีวินิจฉัยโรควิธีหลักในปัจจุบันประกอบด้วย chest X-ray การตรวจจำนวน white blood cells การวัดระดับ oxygen ในกระแสเลือด และ microbial culture test ในห้องปฏิบัติการ อย่างไรก็ตามเมื่อ empirical therapy ให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร แนะนำให้จำแนกเชื้อแบคทีเรียด้วยวิธี multiplex PCR testing หรือ metagenomic PCR sequencing เพื่อทำให้การเลือกยามีประสิทธิภาพมากขึ้น^[3] สำหรับอาการ ผู้ป่วยมักเริ่มจากการไอ มีไข้ เจ็บคอ หัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ และเกิดภาวะ hypoxemia อาการที่เป็นอันตราย ตัวอย่างเช่น การหายใจลำบาก septic shock อวัยวะภายในล้มเหลว และการเสียชีวิตในท้ายที่สุด^[4]

วิธีการรักษาหลักในปัจจุบันคือการรักษาด้วยยาต้านแบคทีเรีย และมียาหลายกลุ่มที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้สำหรับโรคนี้อีกด้วย ตัวอย่างเช่น penicillins (amoxicillin & piperacillin), fluoroquinolones (levofloxacin & moxifloxacin), macrolides (azithromycin), tetracyclines, cephalosporins, carbapenems และ glycopeptide antibiotics การเลือกยาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคและเชื้อแบคทีเรียที่พบว่าเป็นสาเหตุหลักในท้องถิ่น สำหรับผู้ป่วยนอกที่อาการไม่รุนแรงและไม่มีความเสี่ยงต่อเชื้อ MRSA หรือ *P. aeruginosa* แนะนำให้ใช้ amoxicillin หรือ doxycycline ถ้าผู้ป่วยมีโรคชนิดอื่นที่มีความเสี่ยงร่วมด้วยแนะนำให้ใช้ amoxicillin-clavulanate + doxycycline หรือ moxifloxacin^[5] สำหรับผู้ป่วยที่ต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาล แนะนำให้ใช้ยาสูตรผสมที่ต้านเชื้อแบคทีเรียได้หลายชนิดและครอบคลุม atypical bacteria ดังตัวอย่างในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงสูตรยาที่แนะนำสำหรับการรักษาผู้ป่วย community-acquired bacterial pneumonia ที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล^[5]

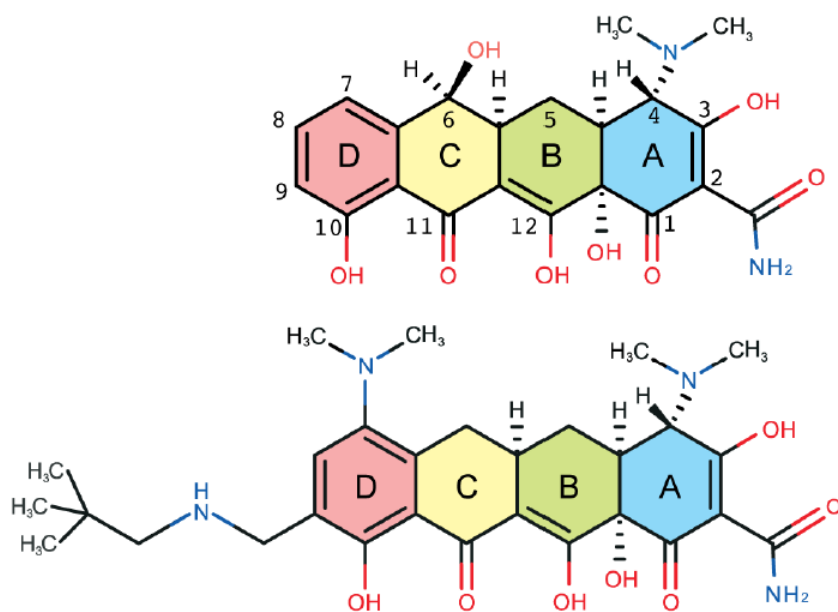
ชนิดของแบคทีเรีย	สูตรยาด้านแบคทีเรีย
Common bacteria (assumed <i>S. pneumoniae</i>)	Beta-lactam antibiotic + Fluoroquinolone/ Macrolide
<i>Methicillin-resistant S. aureus</i>	Beta-lactam antibiotic + Fluoroquinolone/ Macrolide + vancomycin
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin-tazobactam+ Fluoroquinolone/ Macrolide + imipenem

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นว่ายาในกลุ่ม tetracyclines มีความสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดบวม

ที่ไม่จำเป็นต้องนอนโรงพยาบาล ยาด้านแบคทีเรียกลุ่มนี้เป็นยาที่ใช้รักษาโรคมามากหลายสิบปี (ตั้งแต่ ค.ศ. 1950s) และได้รับการพัฒนาต่อมาเรื่อย ๆ ยารุ่นที่ 1 (first generation) คือยา tetracycline ยาในรุ่นที่ 2 ได้แก่ doxycycline และ minocycline ส่วนรุ่นที่ 3 ประกอบด้วย tigecycline, omadacycline, eravacycline และ sarecycline^[6] แต่บทความนี้จะนำเสนอข้อมูลของยา omadacycline เท่านั้น เพื่อให้ผู้อ่านได้รับข้อมูลอย่างละเอียดในด้านต่าง ๆ ดังจะกล่าวต่อไป อย่างไรก็ตามยาดังกล่าวนี้ยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทย ณ เดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2024

โครงสร้างทางเคมีของ omadacycline

Omacycline เป็นยาที่อยู่ในกลุ่มย่อยที่เรียกว่า aminomethylcyclines ยาถูกพัฒนาต่อมาจากโครงสร้างหลักของ tetracyclines ด้วยการเติม dimethylamino group และ aminomethyl group ที่ตำแหน่ง C7 และ C9 บน skeleton rings ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 1 และผลการทดลองพบว่า dimethylamino group ทำให้ omadacycline ไม่ถูกขับออกจากเซลล์แบคทีเรียโดย tetracycline-specific efflux pump ส่วน aminomethyl group ทำให้ยาผ่านด่านของโปรตีนที่ทำหน้าที่ป้องกัน bacterial ribosome^[7] ดังนั้น omadacycline จึงสามารถต้านเชื้อแบคทีเรียที่เคยดื้อยารุ่นเก่าในกลุ่มนี้ได้



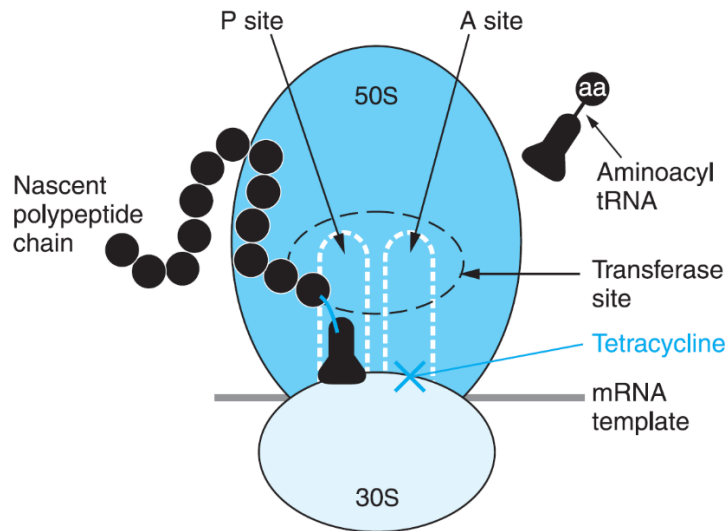
รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างทางเคมีของยา tetracycline (บน) เปรียบเทียบกับ omadacycline (ล่าง)^[7]

Omacycline มีสูตรเคมีคือ $C_{29}H_{40}N_4O_7$ มีขนาดโมเลกุลเท่ากับ 557 g/mol มีลักษณะเป็นผงผลึก สีเหลือง ละลายน้ำได้เล็กน้อย omadacycline ได้รับการจดสิทธิบัตรโดยบริษัท Paratek Pharmaceuticals, Inc. ในประเทศสหรัฐอเมริกา ในเดือนสิงหาคม ค.ศ. 2017^[8]

เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics)

ยา omadacycline มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกับยาชนิดอื่นในกลุ่ม tetracyclines กล่าวคือยาจะจับกับ 30S ribosomal subunit แล้วขัดขวาง tRNA ไม่ให้เข้ามาจับที่ A site ของไรโบโซม ทำให้ไม่สามารถ

นำ amino acids เข้ามาเชื่อมเป็นสาย polypeptide ให้สมบูรณ์ การสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรียจึงสิ้นสุดลง^[9] ดังแสดงในรูปที่ 2 ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพ



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม tetracyclines^[9]

Omadacycline มีการออกฤทธิ์เป็นแบบ time-dependent inhibition (ฤทธิ์ของยาขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงกว่าค่าต่ำสุดที่ออกฤทธิ์ได้) โดยทั่วไปยาให้ผลแบบ bacteriostatic effect แต่ยาอาจทำให้เกิด bactericidal effect กับเชื้อแบคทีเรียบางชนิด ยา omadacycline มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียได้หลายกลุ่ม และจัดเป็น broad spectrum antibiotic ซึ่งงานวิจัยพบว่ายามีฤทธิ์ยับยั้งทั้ง aerobic bacteria ทั้ง gram-positive และ gram-negative bacteria (ทั้งกลุ่มที่มีรูปกลม รูปแท่ง และ atypical bacteria)^[10] และ anaerobic pathogens ตัวอย่างเช่น *Clostridioides difficile*^[11] ข้อมูลเพิ่มเติมแสดงในตารางที่ 2 อย่างไรก็ตาม omadacycline แทบไม่มีฤทธิ์ต้าน *Pseudomonas* spp. ตัวอย่างเช่น *P. aeruginosa* และ *Proteus* spp. ตัวอย่างเช่น *P. Mirabilis*^[12]

การศึกษาด้านความปลอดภัย (safety study)

ยา omadacycline มีความปลอดภัยในระดับที่ยอมรับได้ งานวิจัยอย่างน้อย 3 ชิ้นผ่านการทดสอบในขั้น phase 1 clinical trial ยา omadacycline ไม่มีผลต่อค่า corrected QT interval จากการทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 61 คน โดยให้ยาในขนาด 100 mg (intravenous injection) และใช้ moxifloxacin ขนาด 400 mg (oral route) เป็นตัวเปรียบเทียบ และบันทึก electrocardiogram ผลพบว่า ยา omadacycline ไม่ทำให้เกิด QT prolongation แต่ยา moxifloxacin ทำให้เกิด QT prolongation อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม omadacycline ขนาด 100 mg ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น 17 ครั้งต่อนาที ที่เวลา 35 นาทีหลังจากการได้รับยา^[13]

ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างเชื้อแบคทีเรียที่ไวต่อยา omadacycline^[10,11]

Gram-positive bacteria	Gram-negative bacteria	Atypical bacteria
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Macrolide-resistant <i>S. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i>	

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

ยา omadacycline ของบริษัทต้นแบบ (Paratek Pharmaceuticals, Inc.) มีชื่อการค้าว่า Nuzyra ตัวยาสำคัญในเภสัชภัณฑ์จะอยู่ในรูป omadacycline tosylate โดย omadacycline ปริมาณ 100 mg เทียบเท่า omadacycline tosylate ปริมาณ 131 mg และเภสัชภัณฑ์ถูกผลิตมาทั้งในรูปแบบยาเม็ดสำหรับรับประทานและยาฉีดปราศจากเชื้อจูลซีพ

Omadacycline ถูกดูดซึมไม่ค่อยดีในทางเดินอาหาร ค่า Cmax ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับ Tmax มีค่าประมาณ 3 ชั่วโมง absolute bioavailability มีค่าประมาณ 35% ข้อมูลเพิ่มเติมแสดงในตารางที่ 3 ซึ่งเป็นผลจากการทดลองในอาสาสมัครสุขภาพดี อายุ 18-50 ปี^[14] ยา omadacycline มีการกระจายตัวสูงในร่างกายมนุษย์และสามารถกระจายตัวได้ดีใน alveolar cells ค่า volume of distribution ประมาณ 2.7 L/kg ยาจับกับ plasma protein ประมาณ 20% ยาไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีโดยเอนไซม์ cytochrome P450 และยังไม่พบว่า omadacycline มีผลกระทบต่อการทำงานของ CYP 3A4 ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกจากร่างกายในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง โดยขับออกมากับอุจจาระมากกว่า 70% และขับออกมากับปัสสาวะน้อยกว่า 30%^[15] ยามีค่า elimination half-life ประมาณ 17 ชั่วโมง จึงแนะนำให้ใช้ยาวันละ 1 ครั้ง

ตารางที่ 3 แสดงค่า pharmacokinetic parameters ของยา omadacycline ในรูป solution for injection และ phase 3 tablet^[14]

พารามิเตอร์	ขนาดและวิธีการบริหารยา	
	100 mg IV infusion over 30 min	300 mg oral administration
C _{max} (mcg/mL)	18±0.7	0.5±0.1
T _{max} (h)	0.5	3.0
AUC _∞ (mcg·h/mL)	10.0±1.5	10.3±2.5
Elimination half-life (h)	16.8±1.6	16.8±1.7

การศึกษาด้านประสิทธิภาพในการรักษา (studies of treatment efficacy)

การทดสอบประสิทธิภาพของยา omadacycline ในคลินิกขั้นที่ 2 ได้เสร็จสิ้นแล้วสำหรับการรักษาโรค skin infections และ bacterial pneumonia ส่วนงานวิจัยเพื่อทดสอบผลในการรักษาโรค urinary tract infection นั้นยังไม่มีผลการตีพิมพ์เป็นบทความ ณ เดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2024

จากการศึกษาผลของยาในผู้ป่วย complicated skin และ skin structure infections ของ Noel และคณะ ในปี 2007-2008 พบว่า มีอาสาสมัครประมาณ 100 คนได้รับยา omadacycline ขนาด 100 mg IV วันละ 1 ครั้ง หรือ placebo (ผู้ป่วยสามารถเปลี่ยนไปใช้ยาได้ในวันที่ 2) และคนไข้ประมาณ 100 คนได้รับยา linezolid ขนาด 600 mg IV วันละ 2 ครั้ง หรือ placebo (ผู้ป่วยสามารถเปลี่ยนไปใช้ยาได้ในวันที่ 2) โดยผู้ป่วยที่ได้รับ linezolid หรือ placebo จะได้รับยา aztreonam เพิ่มเติมถ้าตรวจพบว่าโรคของผู้ป่วยเกิดจาก gram-negative bacteria ผลปรากฏว่า omadacycline มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค skin infections เนื่องจากเชื้อ *S. aureus* และ MRSA เหนือกว่ายา linezolid เล็กน้อย ประมาณ 97.4% ต่อ 93.1% และมีแนวโน้มว่า omadacycline ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์น้อยกว่า linezolid^[16]

จากการศึกษาผลของยา omadacycline ในการรักษาโรค severe pneumonia ของ Wang ในปี 2021 ถึง 2022 พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 16 คน ในวันที่ยังไม่ได้พิสูจน์เชื้อแบคทีเรียผู้ป่วยได้รับ empirical antibiotic therapy แต่อาการของผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ดีขึ้น อาการที่น่ากังวลประกอบด้วย การหายใจลำบาก septic shock (~40%) และ pulmonary embolism (~40%) ผู้ป่วยทุกรายมีระดับ neutrophils, C-reactive protein และ procalcitonin เพิ่มขึ้น หลังจากการวินิจฉัยโรคด้วยเทคนิค metagenomic next-generation sequencing และพบว่าโรคเกิดจากการติดเชื้อ *Chlamydia psittaci* คนไข้ทุกคนได้รับการ

รักษาต่อด้วยยา beta-lactam antibiotic + omadacycline และได้รับ mechanical ventilation ผลพบว่า คนไข้จำนวน 14 คนหายขาดจากโรค (87.5%) และมีผู้เสียชีวิตจำนวน 2 คนอันเนื่องมาจากการติดเชื้อ multidrug-resistant bacteria และภาวะไตวาย^[17]

ข้อบ่งใช้ในทางคลินิก (clinical indications)

Omadacycline ได้รับการอนุมัติให้ใช้รักษาโรค community-acquired bacterial pneumonia และ acute bacterial skin and skin structure infections ในผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2018 ^[15]

จากงานวิจัยเพื่อทดสอบประสิทธิภาพของยา omadacycline เปรียบเทียบกับ moxifloxacin ในผู้ป่วย community-acquired bacterial pneumonia ที่เกิดจากการติดเชื้อ *S. pneumoniae*, *Macrolide-resistant S. aureus*, *MSSA*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae* และ *L. pneumophila* เป็นต้น จำนวน 660 คน อาสาสมัครถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มที่มีสัดส่วนของการติดเชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิดใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยกลุ่มแรกได้รับยา omadacycline ขนาด 100 mg IV จำนวน 2 ครั้งห่างกัน 12 ชั่วโมง ใน 24 ชั่วโมงแรก หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับยาวันละครั้ง เมื่อเวลาผ่านไปประมาณ 72 ชั่วโมงผู้ป่วยสามารถเปลี่ยนไปใช้ยารับประทาน ขนาด 300 mg ผู้ป่วยกลุ่มหลังได้รับยา moxifloxacin ขนาด 400 mg IV ทุก 24 ชั่วโมง เมื่อเวลาผ่านไปประมาณ 72 ชั่วโมงผู้ป่วยสามารถเปลี่ยนไปใช้ยารับประทานขนาด 400 mg ทั้ง 2 กลุ่มใช้เวลาในการรักษา 7-14 วัน ผลการวิจัยพบว่า omadacycline มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคไม่ด้อยกว่า moxifloxacin โดยอัตราการประสบความสำเร็จในการรักษา (คำนวณเฉพาะคนไข้ที่ได้รับยาบ้างแล้วเท่านั้น) ในกลุ่ม omadacycline และ moxifloxacin มีค่าเท่ากับ 92.5% และ 90.5% ตามลำดับ^[18]

จากงานวิจัยเพื่อทดสอบประสิทธิภาพของยา omadacycline เปรียบเทียบกับ linezolid ในผู้ป่วย acute bacterial skin and skin-structure infections ที่เกิดจากเชื้อ *S. aureus*, *MRSA*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* และ *Enterococcus faecalis* เป็นต้น จำนวน 627 คน อาสาสมัครถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มที่มีสัดส่วนของการติดเชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิดใกล้เคียงกัน กลุ่มที่ 1 ได้รับยา omadacycline ขนาด 100 mg IV จำนวน 2 ครั้งห่างกัน 12 ชั่วโมง หลังจากนั้นได้รับยาขนาด 100 mg ทุก 24 ชั่วโมง หลังจาก 72 ชั่วโมงผู้ป่วยสามารถเปลี่ยนไปใช้ยาในรูปแบบรับประทานได้ กลุ่มที่ 2 ได้รับยา linezolid ขนาด 600 mg IV ทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน หลังจากนั้นผู้ป่วยสามารถเปลี่ยนไปใช้ยาในรูปแบบรับประทานได้ ระยะเวลาการรักษา 7-14 วัน ผลปรากฏว่า omadacycline ให้ผลการรักษาในระยะแรกไม่ด้อยไปกว่า linezolid และในทำนองเดียวกัน อัตราการรักษาหายหลังหยุดยา (โดยนับคนไข้ทั้งหมดไม่ว่าจะได้เริ่มใช้ยาหรือไม่ก็ตาม) ในกลุ่ม omadacycline (86.1%) ไม่ด้อยกว่ากลุ่ม linezolid (83.6%) และพบว่ายาทั้ง 2 ชนิดทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในคนไข้ใกล้เคียงกัน^[19]

วิธีการบริหารยา (drug administration)

สำหรับการรักษาโรค community-acquired bacterial pneumonia ในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปมีข้อแนะนำดังนี้ ในวันแรกให้ยา omadacycline ขนาด 100 mg แบบ IV infusion นาน 30 นาที จำนวน 2 ครั้งในระยะเวลาห่างกัน 12 ชั่วโมง หลังจากนั้นให้ยาเม็ดชนิดรับประทานขนาด 300 mg วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 7-14 วัน^[15] หลังจากการใช้ยาควรติดตามสัญญาณชีพ อาการไอ ปริมาณเสมหะ การเจ็บในทรวงอก การหายใจลำบาก และปริมาณออกซิเจนในกระแสเลือด^[20]

ในช่วงต้นปี ค.ศ. 2024 ยา omadacycline (Nuzyra) ในรูปแบบยาฉีดขนาด 100 mg/vial มีราคาประมาณ 460 ดอลลาร์สหรัฐ ส่วนยาเม็ดขนาด 150 mg จำนวน 6 เม็ดต่อแผง มีราคาประมาณ 1,600 ดอลลาร์สหรัฐ ยา omadacycline จะหมดสิทธิบัตรในเดือนสิงหาคม ค.ศ. 2037

อาการข้างเคียง (side effects)

อาการข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ การคลื่นไส้ อาเจียน เวียนหัว และท้องเสีย คนส่วนใหญ่ทนต่ออาการเหล่านี้ได้^[21] อย่างไรก็ตามยา omadacycline สามารถเพิ่มระดับ alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase แต่พบน้อย^[16]

อาการไม่พึงประสงค์ (adverse effects)

Omadacycline มีผลต่อกระดูกและฟันเหมือนกับยาในกลุ่ม tetracyclines รุ่นเก่า ซึ่งสามารถทำให้ฟันเปลี่ยนจากสีขาวไปเป็นสีเทาถึงสีน้ำตาลได้ (enamel hypoplasia) มากไปกว่านั้นยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของกระดูกแบบ reversible โดยเฉพาะกรณีที่ใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน ยา omadacycline ทำให้เกิดผื่นแพ้ยาประมาณ 4.5% แต่ยังไม่พบว่ายาทำให้เกิด photosensitivity^[18,19]

Omadacycline เกิดอันตรกิริยากับอาหารและยากลุ่ม antacids ถ้ารับประทานพร้อม ๆ กัน ยา omadacycline จะถูกดูดซึมน้อยลง^[15] ในทางตรงกันข้ามถ้าผู้ป่วยได้รับยา verapamil ก่อนการรับประทาน omadacycline ปริมาณยา omadacycline ในกระแสเลือดจะเพิ่มสูงขึ้น^[22] นอกจากนี้ยายังมีผลลดการทำงานของ prothrombin ถ้าจำเป็นต้องใช้ยา omadacycline และ anticoagulant drug ในเวลาเดียวกัน ควรพิจารณาขนาดของยาด้านการเกิดลิ่มเลือด

ข้อควรระวังในการใช้ยา

Omadacycline อาจทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นเล็กน้อยและเกิดขึ้นแบบชั่วคราว ซึ่งน่าจะเกิดจากการที่ยามีฤทธิ์ยับยั้ง M-2 muscarinic acetylcholine receptor^[23] แต่อาการมักไม่รุนแรงถึงขั้นที่ก่อให้เกิด

อันตราย^[13] อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีภาวะ tachycardia อยู่แล้ว ควรได้รับการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ (อาการเจ็บเค้นหน้าอกและภาวะหัวใจล้มเหลว) เป็นพิเศษ

ข้อห้ามใช้ (contraindications)

ห้ามใช้ยา omadacycline กับหญิงตั้งครรภ์ หญิงที่กำลังให้นมบุตร (ต้องหยุดยาก่อนอย่างน้อย 4 วัน ถึงจะให้นมได้) เด็กที่มีอายุต่ำกว่า 8 ปี และผู้ที่เคยแพ้ยาในกลุ่ม tetracyclines^[15,24]

สรุป

ยา omadacycline ถูกดัดแปลงโครงสร้างทางเคมีให้สามารถต้านเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาอันเนื่องมาจาก tetracycline-specific efflux pump และ ribosomal protection protein ยาจัดอยู่ในกลุ่ม broad-spectrum antibiotics มีฤทธิ์ต้านทั้ง gram-positive และ gram-negative bacteria ทั้งรูปกลม รูปแท่ง และ atypical bacteria^[11] ยาถูกดูดซึมไม่ค่อยดีในทางเดินอาหาร แต่ยามี elimination half-life ค่อนข้างยาว ยา omadacycline มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค community-acquired pneumonia ไม่ด้อยไปกว่ายา moxifloxacin^[20] ยา omadacycline มีข้อดีคือไม่เกิด cross-hypersensitivity กับยาในกลุ่ม beta-lactam antibiotics ยาไม่รบกวนการทำงานของ CYP 3A4 และไม่ทำให้เกิด QT prolongation แต่มีข้อเสียตรงที่ยาสามารถเปลี่ยนสีของฟันในช่วงที่ฟันกำลังเจริญเติบโต ดังนั้นยาจึงไม่ปลอดภัยสำหรับคนไข้ที่มีอายุต่ำกว่า 8 ปี

เอกสารอ้างอิง

- [1] A. Torres, C. Cilloniz, M. S. Niederman, *et al.*, "Pneumonia," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 7, doi:10.1038/s41572-021-00259-0, 2021.
- [2] J. Poovieng, B. Sakboonyarat and W. Nasomsong, "Bacterial etiology and mortality rate in community-acquired pneumonia, healthcare-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia in Thai university hospital," *Sci Rep*, vol. 1, doi: 10.1038/s41598-022-12904-z, 2022.
- [3] I. Martin-Loeches, A. Torres, N. Blin, *et al.*, "ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia," *Eur Respir J*, vol. 61, doi: 10.1183/13993003.00735-2022, 2023.
- [4] National Heart Lung and Blood Institute, "Pneumonia," National Institutes of Health, March 2022. [Online]. Available: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/pneumonia>. [Accessed March 2024].
- [5] J. P. Metlay, G. W. Waterer, A. C. Long, *et al.*, "Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 200, doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST, 2019.
- [6] D. Y. Kim and E. McElvania, "Review of Novel Third-Generation Tetracyclines: Eravacycline, Omadacycline, and Sarecycline," *Clin. Microbiol. Newsl.*, vol. 45, pp. 61-67, 2023.
- [7] C. G. Heidrich, S. Mitova, A. Schedlbauer, *et al.*, "The Novel Aminomethylcycline Omadacycline Has High Specificity for the Primary Tetracycline-Binding Site on the Bacterial Ribosome," *Antibiotics*, vol. 4, doi: 10.3390/antibiotics5040032, 2016.
- [8] Pharmacompass, "Omadacycline Tosylate," [Online]. Available: <https://www.pharmacompass.com/patent-expiry-expiration/omadacycline-tosylate>. [Accessed March 2024].

- [9] L. L. Brunton, K. L. Parker, D. K. Blumenthal, *et al.*, "Protein Synthesis Inhibitors and Miscellaneous Antibacterial Agents," in *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*, London, McGraw-Hill, 2008, pp. 762-783.
- [10] A. B. Macone, B. K. Caruso, R. G. Leahy, *et al.*, "In vitro and in vivo antibacterial activities of omadacycline, a novel aminomethylcycline," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 2, pp. 1127-1135, 2014.
- [11] J. A. Karlowsky, J. Steenbergen and G. G. Zhanel, "Microbiology and Preclinical Review of Omadacycline," *Clin Infect Dis*, vol. 69, doi: 10.1093/cid/ciz395, 2019.
- [12] M. A. Pfaller, M. D. Huband, D. Shortridge, *et al.*, "Surveillance of Omadacycline Activity Tested against Clinical Isolates from the United States and Europe: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2016 to 2018," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 64, doi: 10.1128/AAC.02488-19, 2020.
- [13] B. Darpo, H. Xue, S. K. Tanaka, *et al.*, "Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Crossover Study of the Effects of Omadacycline on QT/QTc Intervals in Healthy Subjects," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 63, doi: 10.1128/AAC.00922-19, 2019.
- [14] H. Sun, L. Ting, S. Machineni, *et al.*, "Randomized, Open-Label Study of the Pharmacokinetics and Safety of Oral and Intravenous Administration of Omadacycline to Healthy Subjects," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 60, pp. 7431-7435, 2016.
- [15] Paratek Pharmaceuticals, "Nuzyra (omadacycline) Highlights of Prescribing Information," October 2018. [Online]. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209816_209817lbl.pdf. [Accessed March 2024].
- [16] G. J. Noel, M. P. Draper, H. Hait, *et al.*, "A Randomized, Evaluator-Blind, Phase 2 Study Comparing the Safety and Efficacy of Omadacycline to Those of Linezolid for Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 56, pp. 5650-5654, 2012.

- [17] D.-X. Wang, L.-X. Xiao, X.-Y. Deng, *et al.*, "Omadacycline for the treatment of severe pneumonia caused by *Chlamydia psittaci* complicated with acute respiratory distress syndrome during the COVID-19 pandemic," *Front. Med*, vol. 10, doi: 10.3389/fmed.2023.1207534, 2023.
- [18] A. Torresa, L. Garrity-Ryan, C. Kirsch, *et al.*, "Omadacycline vs moxifloxacin in adults with community-acquired bacterial pneumonia," *Int J Infect Dis*, vol. 104, pp. 501-509, 2021.
- [19] W. O'Riordan, S. Green, S. Overcash, *et al.*, "Omadacycline for Acute Bacterial Skin and Skin-Structure Infections," *N Engl J Med*, vol. 380, pp. 528-538, 2019.
- [20] R. Stets, M. Popescu, J. R. Gonong, *et al.*, "Omadacycline for Community-Acquired Bacterial Pneumonia," *N Engl J Med*, vol. 380, pp. 517-527, 2019.
- [21] L. A. Bundrant, E. Tzani, L. Garrity-Ryan, *et al.*, "Safety and Pharmacokinetics of the Aminomethylcycline Antibiotic Omadacycline Administered to Healthy Subjects in Oral Multiple-Dose Regimens," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 62, doi: 10.1128/AAC.01487-17, 2018 .
- [22] T. L. Hunt, E. Tzani, S. Bai, *et al.*, "The Effect of Verapamil, a P-gp Inhibitor, on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Omadacycline in Healthy Adults: A Phase I, Open-Label, Single-Sequence Study," *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, vol. 46, pp. 85-92, 2021.
- [23] S. K. Tanaka and S. Villano, "In Vitro and In Vivo Assessments of Cardiovascular Effects with Omadacycline," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 60, pp. 5247-5253, 2016.
- [24] S. Opal, T. M. File, T. Poll, *et al.*, "An Integrated Safety Summary of Omadacycline, a Novel Aminomethylcycline Antibiotic," *Clin Infect Dis*, vol. 69, doi: 10.1093/cid/ciz398, 2019.