



วารสารเภสัชศาสตร์

ปีที่ 1 ฉบับเดือนตุลาคม 2547 (หน้า 65-74)

บทความเต็มตัววิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



เภสัชเคมีของยาปฏิชีวนะกลุ่ม Macrolides

Pharmaceutical Chemistry of Antibiotics: Macrolides

ภญ.อ.ดร.คนาวรรณ พจนาคม

ภญ.ผศ.จันทนา บุรณะโอสถ

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0410-01

จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2547

วันที่หมดอายุ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์ของยาต้านแบคทีเรียกลุ่ม macrolides และทราบถึงยาใหม่ในกลุ่มนี้
2. เพื่อเข้าใจถึงหลักการออกแบบยาในกลุ่ม macrolides
3. เพื่อสามารถยกตัวอย่างชนิดของยาและประโยชน์ในการบำบัด

บทคัดย่อ

ยาต้านแบคทีเรียกลุ่ม macrolides นิยมใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ โครงสร้างหลักทางเคมี แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มหลัก ตามจำนวนคาร์บอนอะตอมในวงแหวน macrolides ได้แก่ 14 15 และ 16 อะตอม การสร้างอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์เป็นการดัดแปลงโครงสร้างทางเคมีเพื่อให้ได้ยาใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียกว้างขึ้นรวมถึงเชื้อที่ดื้อต่ออิริโทรมัยซิน มีเภสัชจลนพลศาสตร์ดีขึ้น ผลข้างเคียงของยาลดลง และระยะเวลาชีวิตยาวขึ้น

คำสำคัญ

macrolides ยาต้านแบคทีเรีย โครงสร้างทางเคมี การออกฤทธิ์ การออกแบบยา

เนื้อหา

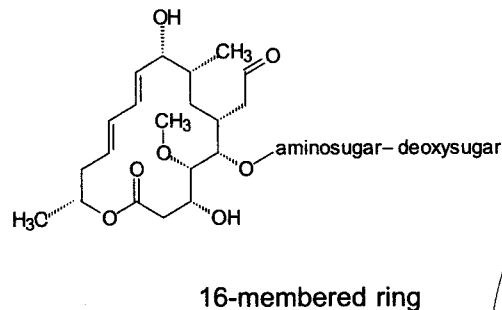
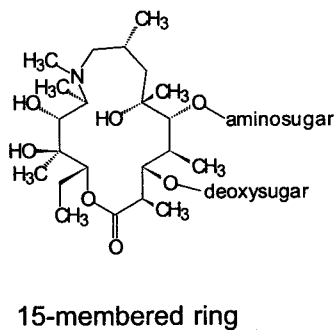
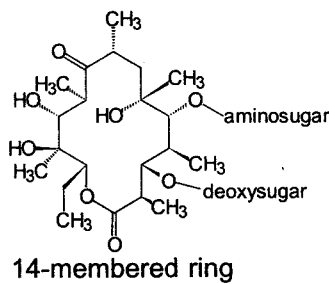
macrolides เป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียมานานกว่า 50 ปี สำหรับโรคติดเชื้อกลุ่ม pneumococci streptococci และ mycoplasma โดยมีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนล่าง และเป็น drug of choice สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อ Legionella และ Chlamydia

ยาตัวแรกที่ถูกจำหน่ายคืออิริโทรมัยซิน (erythromycin) ผลิตจากเชื้อ Streptomyces erythreus หลังจากนั้นมีการผลิตยาจากธรรมชาติและยาสังเคราะห์ขึ้นอีกมากมาย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ยามีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียกว้าง

ซ้น โดยเฉพาะให้ผลต่อเชื้อ *Haemophilus influenzae* มีการพัฒนาครงสร้างให้ไต้ยาที่มีเภสัชจลนพลศาสตร์ดีซ้นและการรักษาทางคลนศกษซ้น ในบทความน้กล่าวถึงเภสัชเคมีของยากลุ่ม macrolides การพัฒนายาใหม่และประโยชน์ในการบำบัด

ครงสร้างทางเคมี

ครงสร้างหลักทางเคมีคือ macrocyclic lactone ring หรือวงแหวน macrolide (macrolide ring) และหมู่น้ำตาล aminosugar หรือ deoxy sugar ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 ครงสร้างหลักทางเคมีของ macrolides กลุ่มต่างๆ

macrolide อาจแบ่งกลุ่มยาได้ตามจำนวนคาร์บอนอะตอมในวงแหวน เช่น 12 14 15 หรือ 16 อะตอม ที่สำคัญคือ 14 15 และ 16 คาร์บอนอะตอม หรืออาจแบ่งตามจำนวนและชนิดของโมเลกุลน้ำตาล สารกึ่งสังเคราะห์แบ่งได้เป็น 3 กลุ่มตามการเปลี่ยนแปลงครงสร้างจากอิริโทรมัยซินเอ กลุ่มที่ 1 คือกลุ่มที่เปลี่ยนแปลงหมู่แทนที่ของวงแหวน macrolide เช่น roxithromycin clarithromycin และ flurithromycin กลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มที่เปลี่ยนแปลงครงสร้างส่วนวงแหวน เช่น azithromycin และกลุ่มที่ 3 คือ กลุ่มที่เปลี่ยนแปลงครงสร้างของน้ำตาล deoxy sugar เช่น C-3 α -L-cladinose หรือ ตำแหน่ง 4' ของน้ำตาล mycaminoside ได้แก่ สารกลุ่ม ketolides และ อนุพันธ์ใหม่ของ leucomycins

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

macrolides มีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรีย กลไกการออกฤทธิ์คือ ยาแทรกซึมผ่านผนังเซลล์ของแบคทีเรียและจับกับ 50S ribosome subunit จึงยับยั้งการเคลื่อนย้าย (translocation) ของ aminoacyl transfer-RNA ที่มีผลต่อการสังเคราะห์โปรตีน

พบว่า 15-mer ยับยั้ง

การอ

รูปที่ 2

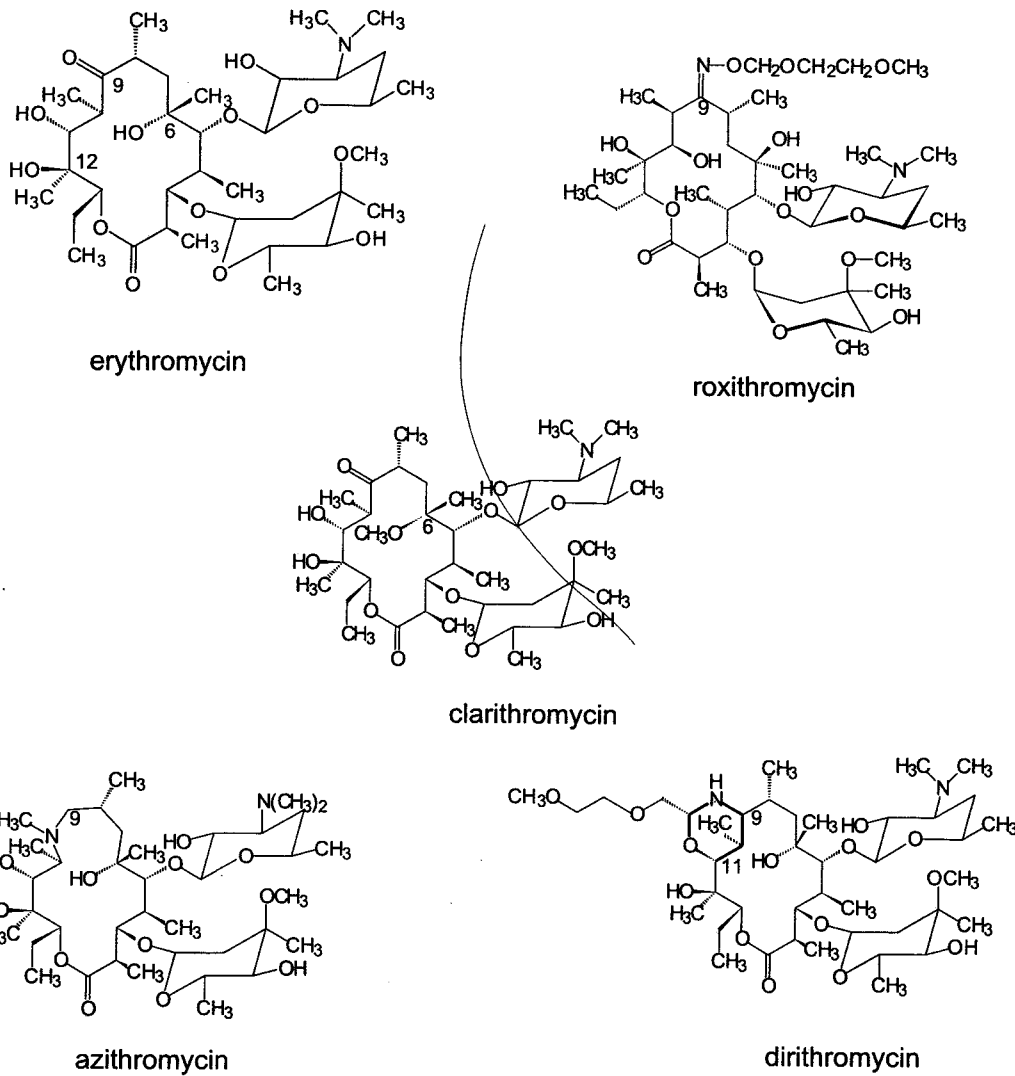
มีหมู่ค้ำแห (pKa

และ
ใน

มีรายงานการศึกษาการจับของยากับ 50S ribosome subunit ในระดับอะตอม โดยใช้ high resolution x-ray พบว่า macrolides จับที่ polypeptide exit tunnel เพื่อยับยั้งการยืด (elongation) ของสายพอลิเพปไทด์ โดย 14- และ 15-membered-ring macrolides จะยับยั้งการสังเคราะห์ m-RNA-directed peptide ส่วน 16-membered-ring macrolides ยับยั้งการสังเคราะห์ polyphenylalanine และการสร้างพันธะเพปไทด์ (peptide bond)¹

ศาล

การออกแบบและการพัฒนายากลุ่ม macrolides



คำ
เป็น
หว
ส่วน
X-L-
ins'

รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ macrolides กลุ่มต่างๆ

ซล
sfer-

erythromycin A เป็น macrolides ชนิดแรกที่น่าสนใจ โครงสร้างเป็น 14-membered ring ในวงแหวน มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 9 และมีหมู่น้ำตาล deoxy sugar ชนิด cladinose และ aminosugar ชนิด desosamine ที่ตำแหน่งที่ 3 และ 5 ตามลำดับ ให้ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียที่เรียกว่า รมบวค คุณสมบัติทางเคมีกายภาพคือ มีรสขม ฤทธิ์เป็นด่าง (pKa = 8) และไม่คงตัวในกรด (pH ต่ำกว่า 4) ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา acid-catalyzed ketal formation ระหว่างหมู่

คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 9 กับหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง 6 และ 12 ทำให้ได้สารที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียลดลงและเกิดอาการไม่พึงประสงค์คือระคายเคืองกระเพาะอาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดเกร็งท้อง (gastro intestinal cramp) จากการกระตุ้น motilin receptor บนเยื่อทางเดินอาหาร ดังนั้นจึงมีการพัฒนาตำรับยาเพื่อแก้ไขปัญหาคาผลข้างเคียงดังกล่าว ได้แก่ การทำให้อยู่ในรูป enteric coated capsule และการทำให้อยู่ในรูปแบบ pro drug ซึ่งทำได้ 2 รูปแบบ แบบแรกคือ การทำให้หมู่ dimethyl amino ของ desosamine อยู่ในรูปเกลือ เช่น อยู่ในรูป glucoheptonate และ lactobionate ซึ่งใช้เป็นยาฉีดได้ และในรูปเกลือ stearate สำหรับเป็นยารับประทาน แบบที่ 2 ได้แก่การทำให้หมู่ไฮดรอกซีตำแหน่งที่ 2 ของ desosamine อยู่ในรูปเอสเทอร์ เช่น ในรูปเอสเทอร์ ethylsuccinate รวมถึงในรูป estolate ซึ่งเป็นทั้งเกลือของ N-laurylsulfate และเอสเทอร์ของ propionyl ต่อมาการพัฒนาที่ยากยิ่งสังเคราะห์ของอิริโทรมัยซินจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อลดผลข้างเคียง มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดีขึ้นและกว้างขึ้น เภสัชจลนศาสตร์ดีขึ้น และให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น ดังตัวอย่างยาต่อไปนี้²

roxithromycin เป็นอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ของ erythromycin A ซึ่งดัดแปลงหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 9 เป็นหมู่ ethyl - oxime ทำให้ทนกรดได้ดีกว่า และระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น แต่ต่ำกว่ายาใหม่ตัวอื่นๆ

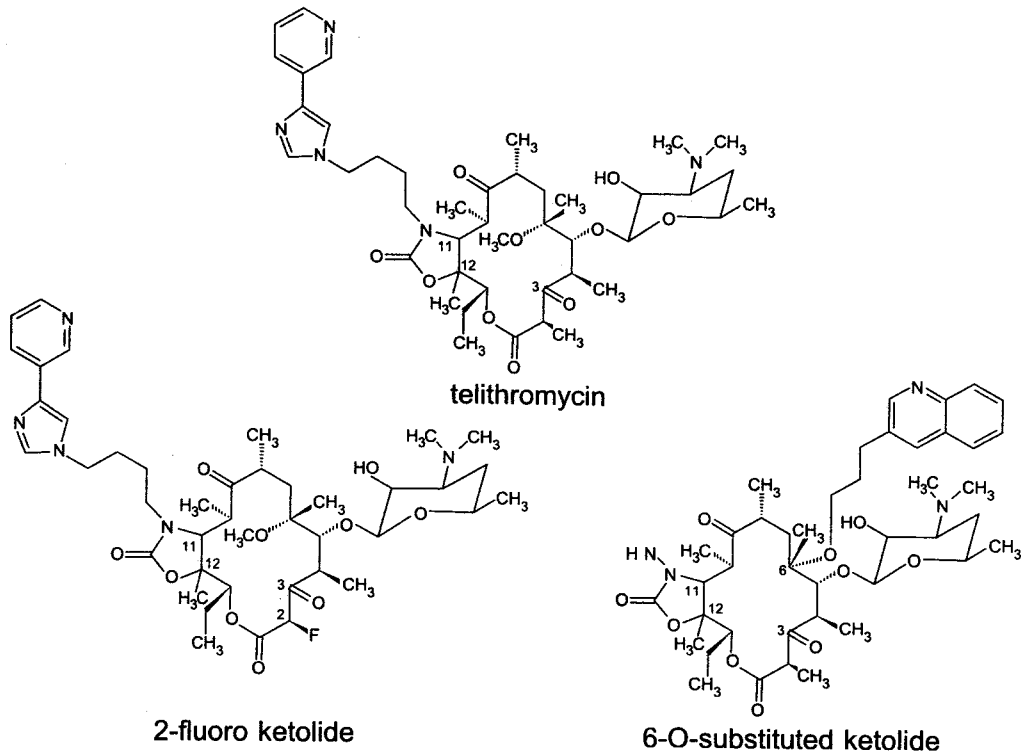
clarithromycin เปลี่ยนหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง 6 เป็นหมู่เมทอกซี ทนต่อกรดดีมากกว่าอิริโทรมัยซิน 100 เท่า และให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น สามารถบริหารยาเพียงวันละ 2 ครั้ง ออกฤทธิ์ต้านเชื้อ mycoplasma และ chlamydiae ดีกว่าอิริโทรมัยซิน

dirithromycin แทนที่อะตอมของออกซิเจนในหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 9 ด้วยอะตอมของไนโตรเจน และสร้างวงแหวน tetrahydrooxazine กับอะตอมของออกซิเจนที่ตำแหน่ง 11 ทำให้ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตยาวมากสามารถรับประทานวันละครั้ง

azithromycin เป็น macrolide ที่มีวงแหวน 15 อะตอม หรือ azalide เป็นยาที่เติมอะตอมของไนโตรเจนในวงแหวน macrolide ที่ตำแหน่งที่ 9 และเติมหมู่เมทิล (methyl group) ที่อะตอมของไนโตรเจนทำให้ยามีคุณสมบัติเป็นด่างเพิ่มขึ้น ยานี้มีฤทธิ์ต้านเชื้อ *H. influenzae* มากกว่าอิริโทรมัยซิน 2-8 เท่า ทนกรดได้ดีกว่า มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดีและแตกตัวน้อยจึงกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ดี ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น สามารถรับประทานเพียงครั้งเดียวต่อวัน

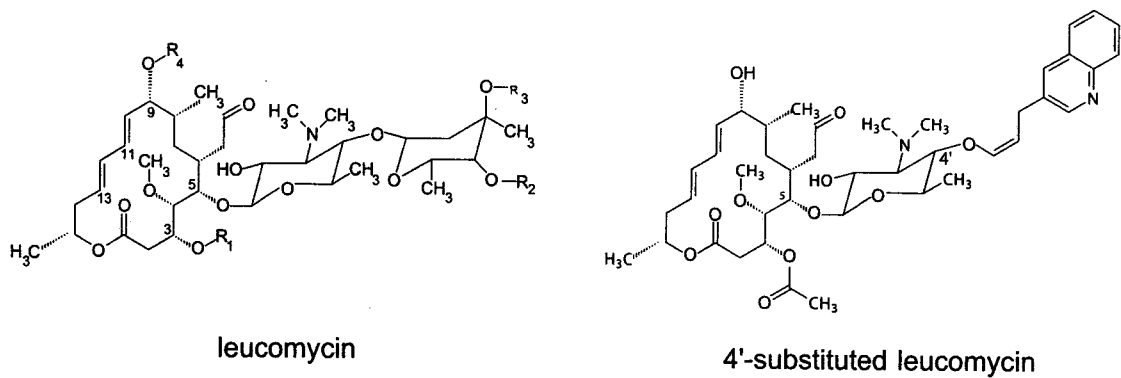
clarithromycin dirithromycin และ azithromycin จึงให้ผลดีกว่าอิริโทรมัยซิน คือระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น ผลข้างเคียงลดลง และประสิทธิภาพต่อเชื้อดีขึ้น

ketolides เป็น macrolide กลุ่มใหม่ที่มีการดัดแปลงโครงสร้างโดยเอา cladinose ที่ตำแหน่ง 3 ออก แล้วเติมหมู่คีโตนเข้าแทนที่ และตำแหน่ง 11 และ 12 มีหมู่แทนที่เป็นวงแหวน carbamate ทำให้ได้ยาที่มีข้อเด่นคือให้ผลดีต่อเชื้อที่ดื้อต่อ macrolides อื่นๆ โดยเฉพาะกับเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาหลายๆ ตัว มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียกว้างและสูงขึ้น ทนต่อกรดได้ดี และมีระยะครึ่งชีวิตยาว สามารถรับประทานวันละครั้ง ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ telithromycin ซึ่งวางจำหน่ายในยุโรปและอเมริกา นอกจากนี้มีการพัฒนายาในกลุ่มนี้เพื่อให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นโดยเปลี่ยนหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 เป็นฟลูออรีน หรือเติมหมู่แทนที่ที่อะตอมของออกซิเจนที่ตำแหน่ง 6^{3,4} (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของอนุพันธ์ ketolides

macrolides กลุ่ม 16-membered-ring หรือ อนุพันธ์ของ leucomycins มีพันธะคู่ในวงแหวน การพัฒนา macrolides รุ่นใหม่อาศัยคุณสมบัติของ 16-membered-ring ที่มีข้อเด่นกว่า 14-membered-ring ในแง่ของการทนต่อกรด และผลต่อแบคทีเรียบางชนิดดีกว่า นำมาดัดแปลงโครงสร้างโดยเอาน้ำตาล mycarose ที่ตำแหน่ง 5 ออก และเติมหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 4' ของน้ำตาล mycaminos (รูปที่ 4) พบว่าอนุพันธ์ที่ได้มีอันตรกิริยาในการจับกับไรโบโซมมากขึ้น และความคงตัวต่อกรดดีขึ้น⁵



ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์

จากการพัฒนาโครงสร้างทางเคมีพบว่าวงแหวน macrolide มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ถ้าวงแหวนแตกฤทธิ์ต้านเชื้อหมดไป โครงสร้างส่วนน้ำตาล aminosugar เป็นหมู่ที่จับกับไรโบโซมของแบคทีเรีย ถ้าตัดออกจะไม่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย และการตัด tertiary amine ของ desoamine sugar ใน 14- และ 15-membered-ring หรือ mycaminos sugar ของ 16-membered-ring ทำให้ฤทธิ์ลดลงหรือหมดไป

การเปลี่ยนหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง 6 หรือหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 9 ทำให้ทนต่อกรดมากขึ้นและลดอาการปวดเกร็งท้อง การเติมอะตอมของไนโตรเจนในวงแหวนที่ตำแหน่งที่ 9 ทำให้ได้วงแหวน 15 อะตอม มีผลทำให้ทนกรดได้ดี มีฤทธิ์ต้านเชื้อเพิ่มขึ้น และ ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น การเปลี่ยนหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 3 เป็นหมู่คีโตน และที่ตำแหน่ง 11 และ 12 มีหมู่แทนที่เป็นวงแหวน carbamate ทำให้มีฤทธิ์ที่กว้างขึ้นและแรงขึ้น และใช้กับเชื้อที่ดื้อต่อยาได้

ยาใหม่ในกลุ่มนี้มีข้อเด่นคือให้ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น ระดับยาในเซลล์กำจัดเชื้อ (macrophages) สูงเหนือระดับ MIC ของเชื้อ ยาใหม่ในกลุ่มนี้จึงจัดเป็น tissue and cell-directed antibiotics เหมาะสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อจาก atypical mycobacteria และการมีระยะครึ่งชีวิตยาวขึ้น ทำให้บริหารยาเพียงวันละ 1 ถึง 2 ครั้งเท่านั้น

ข้อบ่งใช้

macrolides ให้ผลสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและลบ กรั่มบวก ได้แก่ *Streptococcus pyogenes* *S. pneumoniae* *Staphylococcus aureus* *Listeria monocytogenes* และ เชื้อกลุ่ม enterococci กรั่มลบ ได้แก่ *Neisseria gonorrhoeae* *N. meningitidis* *Moraxella catarrhalis* *Legionella pneumophila* และ *H. influenzae*

macrolides ยังให้ผลดีสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อกลุ่มอื่นได้แก่ *Mycoplasma pneumoniae* *Chlamydia trachomatis* *Mycobacterium avium complex* และ *Helicobacter pylori*

macrolides มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน เช่น คอหอยอักเสบ ไซนัสอักเสบ หูน้ำหนวก และการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง การรักษาการติดเชื้อของผิวหนังหรือโครงสร้างของผิวหนัง จากเชื้อ streptococci *S. aureus* (MSSA) และ *H. influenzae*

ketolides ให้ผลดีต่อเชื้อที่ดื้อต่อ macrolides อื่นๆ โดยเฉพาะกับเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาหลายๆ ตัว นอกจากนี้มีผลต่อเชื้อ *H. influenzae* *M. catarrhalis* *S. pyogenes* *S. aureus* รวมถึง atypical pathogens บางชนิด เช่น *C. pneumoniae* *L. pneumophila* และ *Mycoplasma spp.* เหมาะสำหรับการรักษาโรค community-acquired pneumonia

macrolides ไม่ให้ผลในการรักษาโรคติดเชื้อ *S. aureus* ที่ดื้อต่อ methicillin (MRSA) *Pseudomonas aeruginosa* *Bacteriodes fragilis* enterococci และ เชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae

สรุป

การพัฒนา ยาใหม่ในกลุ่ม macrolides ทำให้ยามีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาดีขึ้น ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียดีขึ้นและกว้างขึ้น ยาสามารถเข้าสู่เนื้อเยื่อดีขึ้น ผลข้างเคียงของยาลดลง นอกจากนี้การบริหารยาเพียงวันละ 1-2 ครั้ง ทำให้คนไข้ยอมรับยาได้ดี และน่าจะเป็นผลทำให้การดื้อยาลดลง