



วารสาร ไทยโกกซ์นิเพนซ์

ปีที่ 2 ฉบับเดือนกรกฎาคม 2548 (หน้า 155-166)

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์



## เภสัชเคมีของยาปฏิชีวนะกลุ่ม Carbapenems

### Pharmaceutical Chemistry of Antibiotics : Carbapenems

ภญ.ผศ.จันคนา บุรณะโอสถ

ภญ.ผศ.ดร.คนาวรรณ พจนาคคม

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0507-02

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2548

วันที่หมดอายุ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2550

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. สามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของยากลุ่ม carbapenems
2. สามารถอธิบายหลักการออกแบบยากลุ่ม carbapenems

#### บทคัดย่อ

carbapenems เป็นยาต้านแบคทีเรียกลุ่ม  $\beta$ -lactams ที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมทั้งแกรมลบและแกรมบวก ให้ผลการรักษาที่ดีต่อเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยา  $\beta$ -lactams ชนิดอื่นๆ carbapenems ที่ใช้ในปัจจุบัณอยู่ในรูปยาฉีด สำหรับการรักษาอาการติดเชื้ออย่างรุนแรงภายในโรงพยาบาล carbapenems รุ่นใหม่มีการพัฒนาโครงสร้างทางเคมีให้ยามีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียดีขึ้น มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียกว้างขึ้น ซึ่งประสิทธิภาพที่ดีขึ้น และจำนวนครั้งในการบริหารยาลดลง และในอนาคตจะมียาในรูปแบบรับประทานซึ่งอยู่ในรูปบรรพเภสัชของเอสเทอร์ (ester prodrug) สำหรับการรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ

#### คำสำคัญ

carbapenems ยาต้านแบคทีเรีย การออกแบบยา ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับการออกฤทธิ์

#### บทนำ

ยากลุ่ม carbapenems เป็นยาต้านแบคทีเรียที่สังเคราะห์กลุ่ม  $\beta$ -lactams ชนิดฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) ครอบคลุมทั้งแกรมลบและแกรมบวกทั้งชนิดที่ใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน และสามารถทนต่อเอ็นไซม์  $\beta$ -lactamase ได้ดี carbapenems เริ่มนำมาใช้ทางคลินิกประมาณ ค.ศ. 1980 สำหรับการติดเชื้ออย่างรุนแรงภายในโรงพยาบาล imipenem เป็นยาชนิดแรกที่ถูกจำหน่ายในรูปของยาฉีด

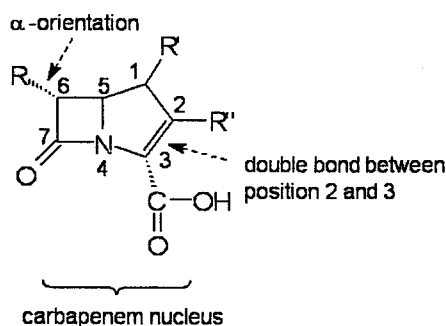
Imipenem ไม่คงตัวเพราะเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสกับเอนไซม์ renal dehydropeptidase-I (renal DHP-I) ซึ่งหลังจากเซลล์ที่บริชบอร์ดอร์ (brush border) ของไต ดังนั้นการบริหารยาต้องให้ร่วมกับ dehydropeptidase-I inhibitors (DHP-I inhibitors) เช่น cilastatin ยาที่กำหนดจึงอยู่ในรูปยาฉีดผสม

Imipenem มีฤทธิ์ทำให้เกิดอาการชัก (seizures) ได้สูงในผู้ป่วยระบบประสาทส่วนกลางผิดปกติ โดยทฤษฎีที่ใช้อธิบายโดยทั่วไปคือ imipenem ด้านฤทธิ์ของ  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) ที่ GABA-receptor และการใช้ยา imipenem ร่วมกับ cilastatin ก่อให้เกิดฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ 2 ประการ ประการแรกคือ ความเป็นพิษต่อเนื้อเยื่อเส้นประสาท (neurotoxicity) ทำให้เกิดอาการชักเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยระบบประสาทส่วนกลางผิดปกติหรือระบบไตผิดปกติ imipenem-cilastatin จึงมีข้อห้ามใช้กับผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) และประการที่สองคือความเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหาร อาการที่พบบ่อย เช่น คลื่นไส้และอาเจียน เมื่อบริหารยาอย่างรวดเร็วหรือได้รับยาในขนาดสูง<sup>1</sup>

จากสูตรโครงสร้างที่สามารถทนต่อเอนไซม์  $\beta$ -lactamase ดีกว่า  $\beta$ -lactams กลุ่มอื่นๆ เช่น เพนิซิลลิน (penicillins) ทำให้ยาในกลุ่ม carbapenems ได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งในบทความนี้กล่าวถึงเภสัชเคมีของยาในกลุ่ม carbapenems การพัฒนายาใหม่เพื่อให้ยามีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียกว้างขึ้น มีความคงตัวต่อเอนไซม์ renal DHP-I ดีขึ้น และเพื่อลดผลข้างเคียงดังกล่าวข้างต้น

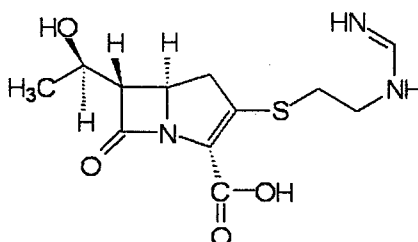
### โครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่ม carbapenems

โครงสร้างหลักทางเคมีของ carbapenems เป็น bicyclic system ประกอบด้วยวงแหวน  $\beta$ -lactam เชื่อมต่อกับวงแหวน 2-pyrroline เรียกรวมว่าวงแหวน carbapenem ซึ่งที่ตำแหน่ง 1 เป็น methylene carbon ( $-\text{CH}_2$ ) และมีพันธะคู่อยู่ระหว่างตำแหน่งที่ 2 และ 3 นอกจากนี้ตำแหน่งที่ 6 มีหมู่แทนที่เป็น aliphatic chain สายสั้น ๆ และมีการจัดเรียงตัวต่อกับวงแหวน carbapenem แบบ  $\alpha$ -orientation ตำแหน่งที่ 3 เป็นหมู่คาร์บอกซิล และมีหมู่แทนที่ต่างๆ ที่ตำแหน่งที่ 1 และ 2 ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างหลักทางเคมีของยาในกลุ่ม carbapenems

### การออกแบบและการพัฒนายาในกลุ่ม carbapenems

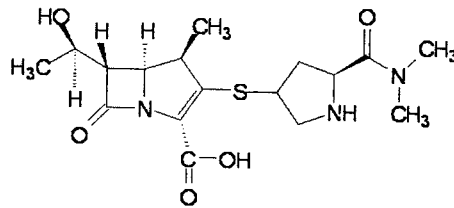


รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของยา imipenem

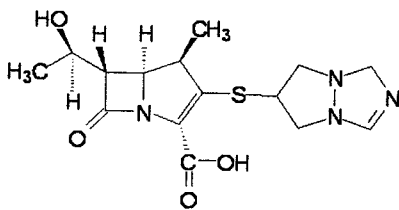
จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์ของ imipenem พบว่าการเติมหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 6 ด้วยหมู่ไฮดรอกซีเอทิล (1-hydroxyethyl) ที่เป็น aliphatic chain สายสั้น ๆ และมีการจัดเรียงตัวต่อกับวงแหวน carbapenem แบบ  $\alpha$ -orientation ทำให้ยาทนต่อเอ็นไซม์  $\beta$ -lactamase ทั้งชนิด plasmid-mediated และ chromosomal  $\beta$ -lactamases ทำให้ยานี้ใช้ได้ผลดีต่อแบคทีเรียที่ดื้อยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactam ยามีขอบเขตการออกฤทธิ์ที่กว้างทั้งแบคทีเรียแกรมลบ (รวมถึง Enterobacteriaceae) และแกรมบวกทั้งชนิดที่ใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน แต่ไม่มีผลต่อ *Pseudomonas aeruginosa* ยา imipenem ถูกไฮโดรไลส์ด้วยเอ็นไซม์ renal DHP-I ของมนุษย์ ดังนั้นการบริหารยาต้องให้ร่วมกับ DHP-I inhibitors เช่น cilastatin<sup>1</sup>

อนุพันธ์ใหม่ๆ ในกลุ่มนี้ได้รับการพัฒนาขึ้นเพื่อให้มีข้อดีที่เหนือกว่า imipenem ในด้านที่สามารถทนต่อเอ็นไซม์ renal DHP-I และทนต่อเอ็นไซม์ metallo- $\beta$ -lactamase (carbapenemase) เพื่อให้มีฤทธิ์ที่ดีขึ้นต่อเชื้อ *Staphylococcus pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาเพนิซิลลิน (PRSP; penicillin-resistant *S. pneumoniae*) รวมถึงแบคทีเรียแกรมลบที่ผลิต Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBLs) และ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อ imipenem และพัฒนาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ให้ดีขึ้น เช่น เพิ่มระยะเวลาในการออกฤทธิ์ หรือเพิ่มชีวประสิทธิผลหลังจากให้ยาทางปาก

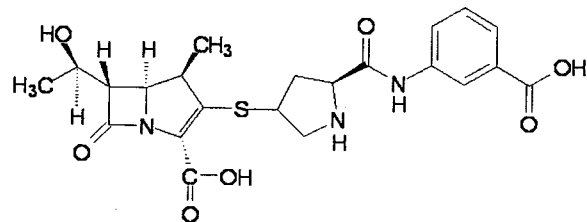
การพัฒนา carbapenems ให้สามารถทนต่อเอ็นไซม์ renal DHP-I ได้นั้นพบว่าการเติมหมู่เมทิลที่ตำแหน่งที่ 1 ซึ่งมีการจัดเรียงตัวแบบ  $\beta$ -orientation ทำให้ยาสามารถทนต่อเอ็นไซม์ renal DHP-I ได้ดีขึ้น จึงสามารถบริหารยาโดยลำพังได้โดยไม่ต้องใช้ร่วมกับ cilastatin และมีฤทธิ์ที่ดีขึ้นต่อแบคทีเรียแกรมลบ อนุพันธ์ที่มีโครงสร้างลักษณะนี้เรียกว่า 1 $\beta$ -methyl-carbapenem อนุพันธ์ใหม่ que พัฒนาขึ้นจนถึงปัจจุบันมีโครงสร้างหลักเป็น 1 $\beta$ -methyl-carbapenem ทุกตัวซึ่งแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ ชนิดฉีด และชนิดรับประทาน



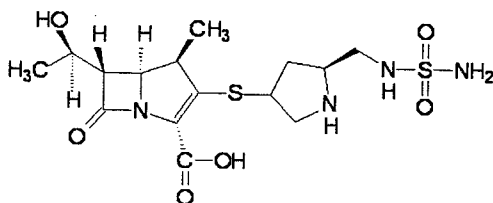
meropenem



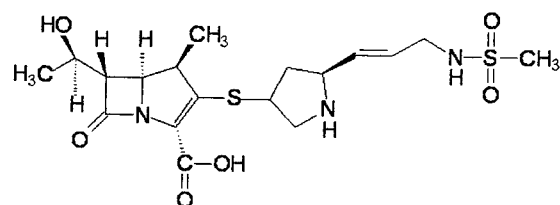
biapenem



ertapenem



doripenem



DA-1131

รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่ม 1 $\beta$ -methyl-carbapenem ชนิดฉีด

### 1β-methylcarbapenem ชนิดฉีด

1β-methylcarbapenem ชนิดฉีดที่นำมาใช้เป็นยาและกำลังพัฒนาเป็นยามีดังนี้ (รูปที่ 3)

Meropenem เป็นอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ที่มีการพัฒนาโดยมีหมู่เมทิลที่ตำแหน่งที่ 1 ซึ่งมีการจัดเรียงตัวแบบ β-orientation ซึ่งทำให้ทนต่อเอ็นไซม์ renal DHP-I ได้ดีขึ้น รวมถึงมีฤทธิ์ที่ดีขึ้นต่อแบคทีเรียแกรมลบ และการมีตำแหน่งที่ 6 เป็นหมู่ไฮดรอกซีเอทิลซึ่งจัดเรียงตัวแบบ β-orientation ทำให้ทนต่อเอ็นไซม์ β-lactamase และ carbapenemase ได้ นอกจากนี้หมู่เบสิกเอมีน (basic amine) ที่ตำแหน่ง 2 มีการดัดแปลงจาก imipenem ให้อยู่ในรูปวงแหวน pyrrolidine ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น non-nucleophilic base ทำให้ลดการเกิด intermolecular aminolysis ซึ่งส่งผลให้ไม่เกิดการแตกออกของวงแหวน β-lactam ยาจึงมีความคงตัวทางเคมีมากขึ้น และสามารถเกิดเป็นไอออนสองประจุ (zwitterions) ระหว่างหมู่คาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ได้ ทำให้ยาสามารถเข้าสู่เซลล์ของแบคทีเรียโดยผ่านทาง porin ได้ดีขึ้น ส่งผลให้ meropenem มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียแกรมลบและแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจนได้มากขึ้นโดยเฉพาะฤทธิ์ต่อ *P. aeruginosa* นอกจากนี้ยานี้ไม่กระตุ้นให้แบคทีเรียสร้างเอ็นไซม์ β-lactamase<sup>2</sup> และการเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่งนี้ เชื่อว่าทำให้ฤทธิ์ในการเกิดการชักลดลง แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอน

Biapenem จัดเป็น second generation carbapenem ที่มีคุณสมบัติทางเคมีและการออกฤทธิ์ต่อเชื้อจุลินทรีย์คล้ายกับ meropenem เนื่องจากตำแหน่งที่ 6 มีหมู่ไฮดรอกซีเอทิลซึ่งมีการจัดเรียงตัวแบบ α-orientation เหมือนกัน แต่ biapenem มีการดัดแปลงหมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ให้เป็นวงแหวน pyrazolidine เชื่อมกับวงแหวน triazole ซึ่งสามารถเกิดเป็นไอออนสองประจุระหว่างหมู่คาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ได้ดี ทำให้มีขอบเขตการออกฤทธิ์ครอบคลุมแบคทีเรียแกรมลบทั้งชนิดที่ใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน และแกรมบวกทั้งชนิดที่ใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน ยานี้มีความคงตัวต่อเอ็นไซม์ renal DHP-I β-lactamase และ carbapenemase ได้ดีกว่า imipenem และ meropenem และสามารถกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ดี ส่งผลให้ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่า imipenem และ meropenem สามารถบริหารยาเพียงวันละ 2 ครั้ง ยานี้จำหน่ายที่ประเทศญี่ปุ่นในปี ค.ศ. 2002 และอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกที่ประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>3</sup>

Ertapenem เป็นยาตัวใหม่ของกลุ่ม 1β-methylcarbapenem ที่ได้รับการรับรองที่สหรัฐอเมริกา และยุโรป ในปี ค.ศ. 2001 และ 2002 ตามลำดับ ภายใต้ชื่อการค้า Invanz<sup>®</sup> ยา ertapenem มีข้อดีเหนือกว่ายาอื่นในกลุ่มนี้คือ ออกฤทธิ์กว้างครอบคลุมแบคทีเรียแกรมลบที่ผลิต ESBLs นอกจากนี้ยังสามารถบริหารยาโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้เพียงวันละครั้ง เนื่องจากที่ตำแหน่ง 2 มีหมู่เบนโซเอท (benzoate) ต่อกับหมู่เบสิกเอมีนที่อยู่ในรูปวงแหวน pyrrolidine ส่งผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงประจุของโมเลกุลทั้งหมด ยานี้จับกับพลาสมาโปรตีนได้ถึงร้อยละ 94 และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่ายา imipenem meropenem และ biapenem นอกจากนี้ ertapenem มีความคงตัวต่อปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสโดยเอ็นไซม์ renal DHP-I และ β-lactamase รวมถึง penicillinase หรือ cephalosporinase และไม่กระตุ้นให้แบคทีเรียสร้างเอ็นไซม์ β-lactamase จึงใช้ยานี้สำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาหลายชนิด อย่างไรก็ตาม ertapenem ให้ผลดื้อต่อ *P. aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp.<sup>1,4,5,6</sup> ผลการศึกษาฤทธิ์ทำให้เกิดอาการชัก พบว่ายานี้ทำให้เกิดอาการชักต่ำกว่า meropenem และ imipenem<sup>1</sup>

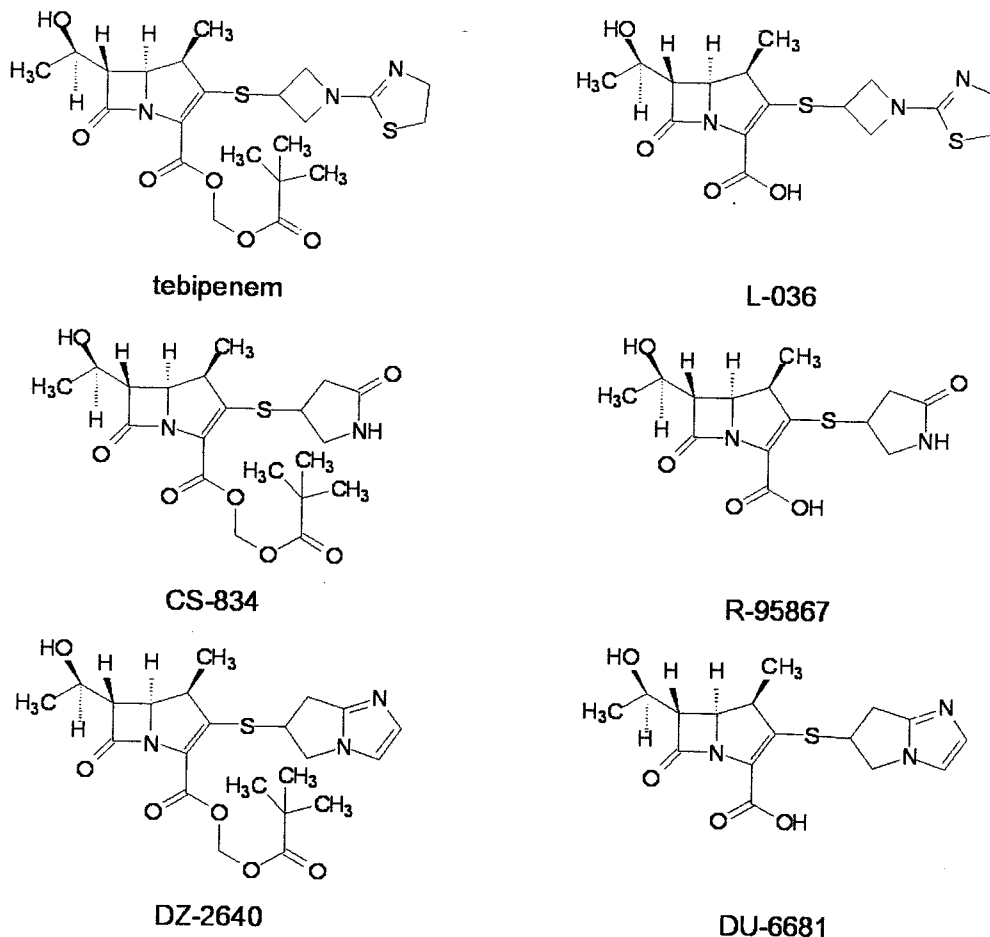
อนุพันธ์ใหม่ที่ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิก เช่น ยา doripenem หรือ S-4661 (รูปที่ 3) ซึ่งพัฒนาโดยบริษัท Shionogi ยานี้เป็นยาฉีดตัวใหม่ที่มีการดัดแปลงหมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ให้เป็นวงแหวน pyrrolidine ที่เชื่อมต่อกับหมู่ sulfamoylaminomethyl ซึ่งมีคุณสมบัติค่อนข้างมีขั้ว ทำให้ยามีฤทธิ์กว้างครอบคลุมแบคทีเรียแกรมลบ รวมถึงเชื้อ PRSP และ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อ imipenem ด้วย ยานี้พัฒนาสำหรับการติดเชื้อที่รุนแรงซึ่งเกิดจากเชื้อที่ดื้อยาหลายชนิด ขณะนี้อยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในประเทศญี่ปุ่น<sup>7-9</sup> นอกจากนี้ยังมียา DA-1131 (รูปที่ 3) ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ doripenem โดยที่ตำแหน่ง 2 มีหมู่ methanesulfonylamino

1-propenyl ที่เชื่อมต่อกับวงแหวน pyrrolidine ยานี้มีฤทธิ์กว้างครอบคลุมแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ และอยู่ในระหว่างการศึกษาด้านคลินิกในระยะที่ 1<sup>10-11</sup>

### 1 $\beta$ -methylcarbapenem ชนิดรับประทาน

ยาที่ใช้ปัจจุบันอยู่ในเฉพาะรูปแบบยาฉีด ดังนั้นจึงมีการพัฒนาอนุพันธ์ใหม่ เพื่อให้ได้ยาที่สามารถรับประทานได้ โดยดัดแปลงหมู่คาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ให้อยู่ในรูปแบบกรดไขมันของเอสเทอร์ที่มีคุณสมบัติที่ชอบไขมัน หลังจากรับประทานแล้วจะถูกไฮโดรไลสโดยเอ็นไซม์เอสเทอร์เลสที่ลำไส้ได้เป็นสารที่ออกฤทธิ์ ตัวอย่างยาในรูปแบบรับประทานที่กำลังพัฒนาและน่าสนใจมีดังนี้ (รูปที่ 4)

Tebipenem หรือ L-084 เป็นบรรพเภสัชของสารที่ออกฤทธิ์ L-036 โดยเป็นเอสเทอร์ของหมู่ pivaloyloxymethyl ที่ตำแหน่ง 3 และมีการดัดแปลงหมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ให้เป็นวงแหวน azetidione ที่เชื่อมต่อกับวงแหวน thiazolidine ที่ตำแหน่งไนโตรเจน ยานี้มีฤทธิ์ดีต่อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อทางเดินหายใจจากเชื้อภายนอกโรงพยาบาล (community-acquired respiratory tract infection, CARTI) โดยเฉพาะเชื้อ PRSP รวมถึงเชื้อ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* และ *Haemophilus influenzae* ที่ดื้อต่อยาเพนิซิลลิน แต่ tebipenem ไม่มีผลต่อเชื้อ *Enterococcus* spp. และ *Pseudomonas* spp. หลังจากให้ยานี้แล้วจะถูกดูดซึมและมีชีวประสิทธิผลที่ดีสามารถกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อปอดได้อย่างรวดเร็ว ขณะนี้ยา tebipenem อยู่ในระหว่างการศึกษาด้านคลินิกในระยะที่ 2 สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจ ที่ประเทศญี่ปุ่น<sup>12-13</sup>



รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของอนุพันธ์ 1 $\beta$ -methylcarbapenems ชนิดรับประทานและรูปที่ออกฤทธิ์

CS-834 เป็นบรรพเภสัชของเอสเทอร์ของสารที่ออกฤทธิ์ R-95867 อยู่ในระหว่างการศึกษากทางคลินิกระยะที่ 2 สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจที่ประเทศญี่ปุ่น และประเทศในทวีปยุโรป โครงสร้างทางเคมีของยามมีการดัดแปลงคาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ให้เป็นเอสเทอร์ของหมู่ pivaloyloxymethyl เช่นเดียวกับ tebipenem และดัดแปลงหมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ให้เป็นวงแหวน pyrrolidone หลังจากให้ยานี้ทางปากจะมีชีวประสิทธิผลที่ดีและถูกไฮโดรไลสได้เป็นสาร R-95867 ซึ่งมีฤทธิ์ต่อเชื้อ PRSP และเชื้อที่ผลิต ESBL รวมถึงเชื้อส่วนใหญ่ที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อทางเดินหายใจ ยกเว้นเชื้อ *Enterococcus* spp. และ *Pseudomonas* spp.<sup>14-17</sup>

DZ-2640 เป็นบรรพเภสัชของเอสเทอร์ของสาร DU-6681 ที่มีการดัดแปลงที่ตำแหน่ง 3 เช่นเดียวกับ tebipenem และ CS-834 นอกจากนี้มีการดัดแปลงหมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ให้เป็นวงแหวน dihydropyrrolimidazole หลังจากให้ยา DU-6681 แล้วจะถูกดูดซึมและมีชีวประสิทธิผลที่ดีและถูกไฮโดรไลสได้เป็นสาร DZ-2640 ซึ่งมีฤทธิ์ต่อเชื้อ *S. pneumoniae*, *H. influenzae* และ *Moraxella catarrhalis* ซึ่งเป็นสาเหตุของโรค CARTI ที่ดีกว่า R-95867<sup>18-19</sup>

### ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์

โครงสร้างของยาในกลุ่ม carbapenems มีส่วนวงแหวน  $\beta$ -lactam ที่ใช้จับกับ penicillin binding proteins (PBPs) ชนิดต่าง ๆ ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของแบคทีเรีย ทำให้แบคทีเรียมีผนังไม่สมบูรณ์ จึงไม่สามารถทนต่อแรงดันออสโมติกระหว่างภายในและภายนอกเซลล์ เซลล์จึงตาย carbapenems แต่ละชนิดมีความสามารถในการจับกับ PBPs แต่ละชนิดแตกต่างกัน เช่น ertapenem จับกับ PBP 1a 1b 2 3 4 และ 5 โดยเฉพาะ PBP2 และ PBP3 ของ *Escherichia coli* โดย ertapenem จับกับ PBP3 ได้ดีกว่า imipenem จึงออกฤทธิ์ต่อเชื้อนี้ได้ดีกว่า imipenem หรือ meropenem จับกับ PBP1 PBP2 และ PBP4 ของ *Staphylococcus aureus* ได้ดีแต่จับกับ PBP3 ของเชื้อนี้ไม่ดี ในขณะที่ meropenem สามารถจับกับ PBP2 และ PBP3 ของ *P. aeruginosa* ได้ดีกว่า imipenem จึงมีฤทธิ์ต่อเชื้อนี้มากกว่า

หมู่ไฮดรอกซีเอทิลที่ตำแหน่ง 6 ซึ่งต่อแบบ  $\alpha$ -orientation กับวงแหวน  $\beta$ -lactam และพันธะคู่ระหว่างตำแหน่งที่ 2 และ 3 รวมถึงหมู่แทนที่ตำแหน่ง 2 มีความสำคัญต่อขอบเขตการออกฤทธิ์ที่กว้างของยาในกลุ่มนี้ และทำให้ยากดตัวต่อเอ็นไซม์  $\beta$ -lactamase จากการดัดแปลงโครงสร้างที่ตำแหน่ง 2 พบว่าการที่ยามีหมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ที่มีคุณสมบัติเป็น non-nucleophilic base เช่น ในยา biapenem, ertapenem และ tebipenem เป็นต้น ส่งผลให้มีความคงตัวทางเคมีเพิ่มขึ้น เนื่องจากเกิด intermolecular aminolysis ได้น้อยลง และถ้าเติมหมู่เบสิกเอมีนที่สามารถเกิดไอออนสองประจุระหว่างหมู่คาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ได้ดี จะส่งผลต่อขอบเขตการออกฤทธิ์ที่กว้างของยาในกลุ่มนี้ ทั้งนี้รวมถึงหมู่แทนที่ซึ่งมีขั้วที่ตำแหน่ง 2 เช่นยา doripenem จะทำให้มีฤทธิ์ที่ต่อเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดีเยี่ยม

นอกจากนี้การแทนที่ของหมู่เมทิลที่ตำแหน่ง 1 แบบ  $\beta$ -orientation ทำให้ยากมีความคงตัวไม่ถูกทำลายด้วยเอ็นไซม์ renal DHP-I ซึ่งมีข้อดีคือไม่จำเป็นต้องใช้ร่วมกับ cilastatin รวมถึงมีฤทธิ์ที่ดีขึ้นต่อแบคทีเรียแกรมลบ และการมีหมู่เบนโซเอทต่อกับหมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงประจุของโมเลกุลทั้งหมด ซึ่งส่งผลให้ยากจับกับพลาสมาโปรตีนได้มากกว่า 90% และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวขึ้น ทำให้บริหารยาเพียงวันละครั้ง รวมถึงการพัฒนาดัดแปลงหมู่คาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ให้อยู่ในรูปบรรพเภสัชของเอสเทอร์ซึ่งมีคุณสมบัติที่ขบไขมัน เช่น หมู่ pivaloyloxymethyl ทำให้สามารถบริหารยาทางปากได้ และมีชีวประสิทธิผลที่ดี

### ข้อบ่งใช้

ยาในกลุ่ม carbapenems ใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบ (รวมถึง Enterobacteriaceae) และแกรมบวกทั้งชนิดที่ใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน โดยมีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อแบบซับซ้อนของระบบ

ต่างๆ เช่น โรคปอดอักเสบจากเชื้อภายนอกโรงพยาบาล (complicated community-acquired pneumonia, CAP) การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน (complicated skin and skin structure infections, CSSSI) ช่องท้อง (complicated intra-abdominal infections, CIAI) และเชิงกราน (pelvis)<sup>1-2</sup>

Meropenem, biapenem และ ertapenem ใช้สำหรับผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบ โดยไม่ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการชัก ซึ่งเป็นข้อห้ามใช้ของ imipenem

Ertapenem มีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่า meropenem และ biapenem สามารถบริหารยาทางหลอดเลือดดำหรือกล้ามเนื้อ วันละ 1 ครั้ง ertapenem ยังไม่ระบุให้ใช้กับผู้ป่วยอายุต่ำกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี เนื่องจากยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความทนต่อยา (tolerability)<sup>1</sup>

### ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์และการแพ้ยา

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปจากการฉีด เช่น ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ช่องคลอดอักเสบ บริเวณที่ฉีดอาจมีการปวด หลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis) หรือหลอดเลือดดำอักเสบมีลิ่มเลือด (thrombophlebitis) ลำไส้อักเสบ ที่เรียกว่า pseudomembranous colitis และการแพ้ยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactam เช่น คัน ผื่นแพ้ อาการชักพบได้เมื่อให้ยา imipenem ร่วมกับ cilastatin ส่วนยาในกลุ่ม carbapenems ชนิดอื่น พบว่าทำให้ชักน้อยมาก

### สรุป

ยาในกลุ่ม carbapenems ได้รับการพัฒนาให้มีโครงสร้างเป็น  $1\beta$ -methylcarbapenems ทำให้สามารถบริหารยาในรูปยาเม็ดได้ จึงลดปัญหาการเกิดอาการชักในผู้ป่วย การดัดแปลงโครงสร้างทางเคมีทำให้การบริหารยาในรูปยาฉีดมีชีวประสิทธิผลที่ดี สามารถฉีดเพียงวันละ 1-2 ครั้ง และออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียได้กว้างขึ้น carbapenems ชนิดรับประทานอยู่ในระหว่างการพัฒนาในรูปเอสเทอร์โพรดรัก เพื่อใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจจากเชื้อภายนอกโรงพยาบาล นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาโครงสร้างให้มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียได้กว้างขึ้น รวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อยา  $\beta$ -lactam กลุ่มอื่นๆ

### เอกสารอ้างอิง

1. Curran MP, Simpson D, and Perry CM. Ertapenem: A review of its use in the management of bacterial infections. *Drug* 2003 ; 63 (17) :1855-78.
2. Matsumoto T, and Muratani T. Newer carbapenems for urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2004 : 24S :S35-S38.
3. Perry CM, and Ibbotson T. Biapenem. *Drug* 2002 ; 62(15) :2221-34.
4. Shah PM, and Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003 ; 52:538-42.
5. Livermore DM, Sefton AM, and Scott GM. Properties and potential of ertapenem. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003 ; 52 : 331-44.
6. Livermore DM, Oakton KJ, Carter W, et al. Activity of ertapenem (MK-0826) versus *Enterobacteriaceae* with potent  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2001 ; 45(10) :2831-37.
7. Tsuji M, Ishii Y, Ohno A, et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1998 ; 42(1) : 94-9.

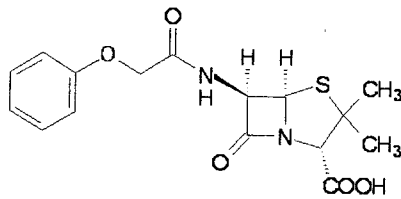
8. Mushtaq S, Ge Yigong, and Livermore D. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* spp. with characterized  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2004 ; 48(4) :1313-19.
9. Ge Y, Wikler MA, Sahm DF, et al. *In vitro* antibacterial activities of doripenem, a new carbapenem. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2004 ; 48(4) :1384-96.
10. Kim SH, Shim J, Kim WB, et al. Pharmacokinetics of a new carbapenem, DA-1131, after intravenous administration to rats with uranyl nitrate induced acute renal failure. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1998 ; 42(5) :1217-21.
11. Park SW, We JS, Kim GW, et al. Stability of new carbapenem DA-1131 to renal dipeptidase (Dehydropeptidase I). *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2002 ; 46(2) : 575-77.
12. Hikida M, Itahashi K, Igarashi A, et al. *In vitro* antibacterial activity of LJC 11,036, an active metabolite of L-084, a new oral carbapenem antibiotic with potent antipneumococcal activity. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1999 ; 43(8) :2010-16.
13. Miyazaki S, Hosoyama T, Furuya N, et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of L-084, a novel oral carbapenem, against causative organisms of respiratory tract infections. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2001 ; 45(1) :203-7.
14. Fukuoka T, Ohaya S, Utsui Y, et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of CS-834, a novel oral carbapenem. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1997 ; 41(12) : 2652-63.
15. Kobayashi K, Fukuhara H, Kawamoto I, et al. Crystal and molecular structure of a  $1\beta$ -methylcarbapenem antibiotic, CS-834. *Anal. Sci.* 2000 ; 16:555-6.
16. Fukuoka T, Kawada H, Kitayama A, et al. Efficacy of CS-834 against experimental pneumonia caused by penicillin-susceptible and -resistant *Streptococcus pneumoniae* in mice. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1998 ; 42(1) : 23-7.
17. Kato N, Tanaka, K, Kato H, et al. *In vitro* activity of R-95867, the active metabolite of a new oral carbapenem, CS-834, against anaerobeic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000 ; 45 : 357-61.
18. Okuda J, Otsuki M, Oh T, and Nishimo T. *In vitro* activity of DU-6681a, an active for of the new oral carbapenem compound DZ-2640, in comparison with that of R-95867, faropenem and oral cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000 ; 46 :101-8.
19. Tanaka M, Kato K, Hokusui H, et al. Pharmacokinetics and safety of ascending single doses of DZ-2640, a new oral carbapenem antibiotics, administered to healthy Japanese subjects. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2000 ; 44(3) : 578-82.



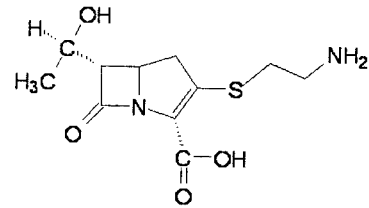
## คำถาม

## 1. โครงสร้างใดเป็นโครงสร้างของ carbapenems

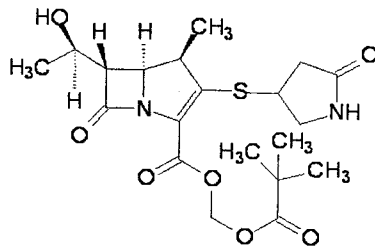
1.



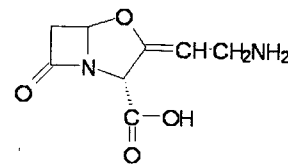
2.



3.



4.



5. ข้อ 2 และ 3

## 2. ข้อใดคือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาในกลุ่ม carbapenems

1. ยับยั้งการสังเคราะห์ mycolic acid
2. ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์
3. ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน
4. ยับยั้งการสังเคราะห์ ergosterol
5. ยับยั้งการสังเคราะห์โฟเลท

## 3. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม carbapenems

1. จับกับ DNA gyrase
2. จับกับ dihydrofolate reductase
3. จับกับ 30S ribosome subunit
4. จับกับ 50S ribosome subunit
5. จับกับ penicillin binding proteins

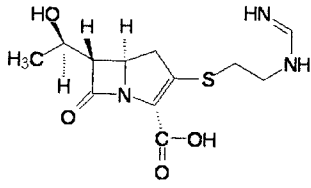
## 4. โครงสร้างส่วนใดของยาในกลุ่ม carbapenems ที่ทำให้ยามีความคงตัวทางเคมีเพิ่มขึ้น

1. หมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ที่มีคุณสมบัติเป็น non-nucleophilic base
2. หมู่ไฮดรอกซีเอทิลที่ตำแหน่ง 6 ซึ่งต่อแบบ  $\alpha$ -orientation กับวงแหวน  $\beta$ -lactam
3. พันธะคู่ระหว่างตำแหน่งที่ 2 และ 3
4. หมู่เมทิลที่ตำแหน่ง 1 แบบ  $\beta$ -orientation
5. หมู่คาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ที่ดัดแปลงให้อยู่ในรูปเอสเทอร์โพตรัก

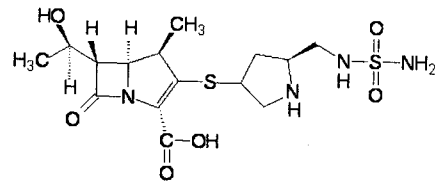
5. โครงสร้างส่วนใดของยาในกลุ่ม carbapenems ที่ทำให้ยามีความคงตัวไม่ถูกทำลายด้วยเอนไซม์  $\beta$ -lactamase
  1. หมู่ไฮดรอกซีเอทิลที่ตำแหน่ง 6 ซึ่งต่อแบบ  $\alpha$ -orientation กับวงแหวน  $\beta$ -lactam
  2. พันธะคู่ระหว่างตำแหน่งที่ 2 และ 3
  3. หมู่เมทิลที่ตำแหน่ง 1 แบบ  $\beta$ -orientation
  4. ข้อ 1 และ 2
  5. ข้อ 1 2 และ 3
  
6. โครงสร้างส่วนใดของยาในกลุ่ม carbapenems ที่ทำให้ยามีความคงตัวไม่ถูกทำลายด้วยเอนไซม์ renal DHP-I
  1. หมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ที่มีคุณสมบัติเป็น non-nucleophilic base
  2. หมู่ไฮดรอกซีเอทิลที่ตำแหน่ง 6 ซึ่งต่อแบบ  $\alpha$ -orientation กับวงแหวน  $\beta$ -lactam
  3. พันธะคู่ระหว่างตำแหน่งที่ 2 และ 3
  4. หมู่เมทิลที่ตำแหน่ง 1 แบบ  $\beta$ -orientation
  5. หมู่อาร์บอกลิลที่ตำแหน่ง 3 ที่ดัดแปลงให้อยู่ในรูปเอสเทอร์โพรดรัก
  
7. โครงสร้างส่วนใดของยาในกลุ่ม carbapenems ที่ทำให้สามารถบริหารยาด้วยการรับประทานได้
  1. หมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ที่มีคุณสมบัติเป็น non-nucleophilic base
  2. หมู่ไฮดรอกซีเอทิลที่ตำแหน่ง 6 ซึ่งต่อแบบ  $\alpha$ -orientation กับวงแหวน  $\beta$ -lactam
  3. พันธะคู่ระหว่างตำแหน่งที่ 2 และ 3
  4. หมู่เมทิลที่ตำแหน่ง 1 แบบ  $\beta$ -orientation
  5. หมู่อาร์บอกลิลที่ตำแหน่ง 3 ที่ดัดแปลงให้อยู่ในรูปเอสเทอร์โพรดรัก
  
8. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ carbapenems ในรูปเอสเทอร์โพรดรัก
  1. มีความคงตัวต่อความชื้นและความร้อนดีกว่ายาที่ไม่ได้อยู่ในรูปเอสเทอร์ จึงเก็บได้นานกว่า
  2. มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียแรงกว่ายาที่ไม่ได้อยู่ในรูปเอสเทอร์
  3. ในร่างกายเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสกับเอนไซม์เอสเทอร์เลสที่ลำไส้ได้สารที่ออกฤทธิ์
  4. มีค่าครึ่งชีวิตนานกว่ายาที่ไม่ได้อยู่ในรูปเอสเทอร์
  5. เกิดฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน น้อยกว่า ยาที่ไม่ได้อยู่ในรูปเอสเทอร์

9. Carbapenems ชนิดใดมีฤทธิ์ต้านเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ดีที่สุด

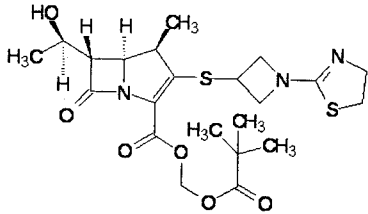
1.



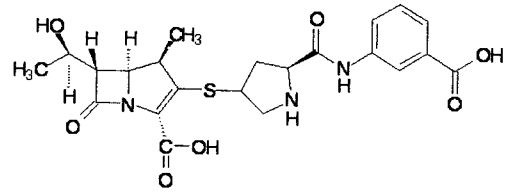
2.



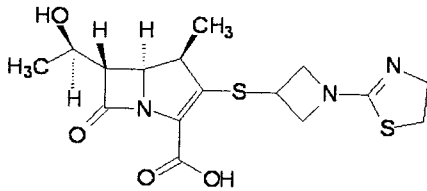
3.



4.

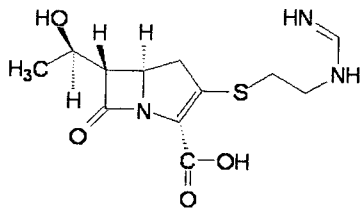


5.

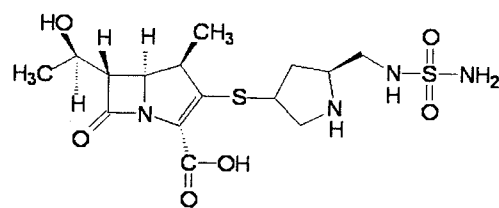


10. Carbapenems ชนิดใดสามารถบริหารยาด้วยการฉีดเพียงวันละ 1 ครั้ง

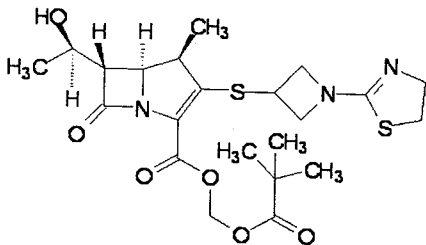
1.



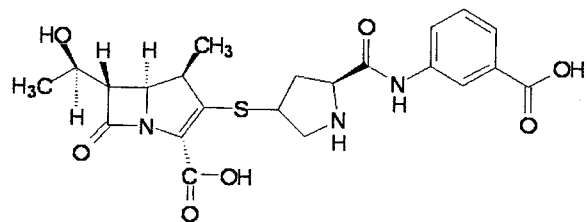
2.



3.



4.



5.

