

ยาใหม่ในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน

ทวิวงศ์ ตันตราชีวธร พ.บ., ว.ว.กุมารเวชศาสตร์, ป.สาขากุมารเวชศาสตร์โรคติดเชื้อ*

บทคัดย่อ

การปรับสูตรโครงสร้างที่ quinolone และ naphthyridone rings ทำให้ยา fluoroquinolones กลุ่มใหม่มีคุณสมบัติต่างๆ ดีขึ้น นอกจากจะออกฤทธิ์ได้ดีต่อเชื้อกรัมลบเหมือนยาในรุ่นก่อนแล้ว ยารุ่นใหม่ยังออกฤทธิ์ได้ดีต่อเชื้อกรัมบวก atypical pathogens และ anaerobes, มีการดูดซึมโดยการกินดีขึ้นและสามารถเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี จับกับโปรตีนต่ำ มีระยะครึ่งชีวิตยาวนาน และมีผลข้างเคียงน้อยลง สามารถบริหารยาเพียงวันละครั้งและใช้เวลาในการรักษาสั้นลง เป็นผลให้ผู้ป่วยได้รับความสะดวกและปลอดภัย ทำให้ยา fluoroquinolones รุ่นใหม่เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการเป็นยาตัวแรกสำหรับรักษาการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนล่างในชุมชน โดยเฉพาะการติดเชื้อ *S. pneumoniae*, หรือ *H. influenzae* ที่ดื้อยา

Abstract

New Fluoroquinolones

Taweewong Tantracheewathorn MD

Department of Pediatrics, BMA Medical College and Vajira Hospital

The structural modifications of basic quinolone and naphthyridone rings made the new fluoroquinolones. The new agents have greater activity against gram-positive cocci, atypical pathogens, and anaerobes while retaining much of the gram-negative activity of the earlier agents. They have better oral bioavailability and tissue penetration, lower protein binding, longer half-lives and less side effects. New fluoroquinolones can be used orally and once-daily for shorter duration, providing convenience, compliance, and safety advantages. These suggest that new fluoroquinolones are likely to become a first line option for the treatment of community-acquired lower respiratory tract infections, particularly in case of drug-resistant *S. pneumoniae*, or *H. influenzae*.

Key words : quinolones, fluoroquinolones, antibiotics

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

บทนำ

นับตั้งแต่ค้นพบ nalidixic acid โดยบังเอิญเมื่อ พ.ศ. 2505¹ ได้มีการพัฒนายาในกลุ่ม quinolones อย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้างขวางมากขึ้น เชื้อดื้อยาน้อยลง มีการดูดซึมและกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อและเข้าในเซลล์ดีขึ้น มีระยะครึ่งชีวิตยาวนาน เพื่อสามารถบริหารยารวันละครั้ง และมีผลข้างเคียงน้อยลง คุณลักษณะที่เปลี่ยนแปลงไปดังกล่าวทำให้ยา quinolones กลุ่มใหม่มีที่ใช้ทางคลินิกมากขึ้นและแตกต่างไปจากยารุ่นเก่า

สูตรโครงสร้าง^{1,2}

ยา quinolones ประกอบด้วยวงแหวน 2 วงติดกัน (8-membered heterocyclic aromatic compound) โดยมี N ที่ตำแหน่งที่ 1 เรียก “quinoline ring” ถ้าตำแหน่งที่ 8 เป็น N แทนที่ CH ก็จัดเป็น naphthyridine ring (เช่น nalidixic acid, enoxacin, trovafloxacin) การเติม ketone เข้าที่ตำแหน่งที่ 4 ทำให้เป็น quinolone group ยาในกลุ่มใหม่ทุกตัวจะเติม fluorine เข้าที่ตำแหน่งที่ 6 เรียกว่า “fluoroquinolones” ทำให้ยาออกฤทธิ์แรงขึ้นประมาณ 100 เท่า ยาเข้าเซลล์ได้ดีขึ้น และครอบคลุมเชื้อได้กว้างขวางมากขึ้นโดยเฉพาะเชื้อกรัมนลบและ *P. aeruginosa* สำหรับตำแหน่งที่ 3, 4 เป็น carboxyl และ carbonyl groups ซึ่งเป็นตำแหน่งคงที่เนื่องจากเป็นตำแหน่ง

ที่ยาออกฤทธิ์โดยจับกับ DNA gyrase ของเชื้อก่อโรค สำหรับตำแหน่งที่มักมีการเปลี่ยนแปลงในการปรับสูตรโครงสร้างของยา คือ ตำแหน่งที่ 1, 7 และ 8 สำหรับสูตรโครงสร้างแสดงดังรูปที่ 1

ตำแหน่งที่ 1 เป็น ethyl group การเติม cyclopropyl ที่ตำแหน่งนี้ (ciprofloxacin, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin) ทำให้ยาออกฤทธิ์แรงขึ้น และดูดซึมโดยการกินดีขึ้น

ตำแหน่งที่ 7 การเติม piperazinyl (norfloxacin, ciprofloxacin), methylpiperazinyl (ofloxacin, gatifloxacin) หรือ dimethylpiperazinyl (sparfloxacin) ทำให้ยาออกฤทธิ์ต่อเชื้อกรัมนลบดีขึ้น การเติม methyl บน piperazine ring ทำให้มีการดูดซึมดีขึ้น การเติม pyrrolidinyl ที่ตำแหน่ง 7 (clinafloxacin) ทำให้ยาออกฤทธิ์ต่อเชื้อกรัมนบวดีขึ้น และมีผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลางลดลง

ตำแหน่งที่ 8 การเติม halogen (F ใน sparfloxacin, sitafloxacin และ Cl ใน clinafloxacin) ทำให้ยาดูดซึมดีขึ้น และมีฤทธิ์ต่อ anaerobes แต่ทำให้ phototoxicity เพิ่มขึ้น^{2,3} การเติม methyl group ที่ตำแหน่งนี้ (gatifloxacin, moxifloxacin) ทำให้ยาจับกับ DNA gyrase และ topoisomerase IV ได้ดีขึ้น มีผลให้ยาออกฤทธิ์ต่อเชื้อกรัมนบว โดยเฉพาะ *S. pneumoniae* และ anaerobes ได้ดีขึ้น⁴

การแบ่งกลุ่มของยา (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การแบ่งกลุ่มของยา quinolones^{5,6}

ยา รุ่นที่ 1	ยา รุ่นที่ 2	ยา รุ่นที่ 3	ยา รุ่นที่ 4
Cinoxacin*	<u>Ciprofloxacin</u>	<u>Gatifloxacin</u>	Clinafloxacin**
Nalidixic acid*	Enoxacin*	Grepafloxacin**	Gemifloxacin**
Oxolinic acid*	Fleroxacin*	<u>Levofloxacin</u>	<u>Moxifloxacin</u>
Pipemidic acid*	<u>Lomefloxacin</u>	Sparfloxacin*	Sitafloxacin**
Piromidic acid*	<u>Norfloxacin</u>	Temafloxacin**	Trovafloxacin**
	<u>Ofloxacin</u>	Tosulfloxacin**	
	<u>Pefloxacin</u>		

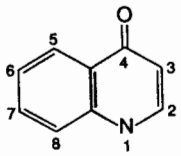
ยาที่ขีดเส้นใต้เป็นยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยในขณะนี้

* ไม่มีจำหน่ายแล้ว

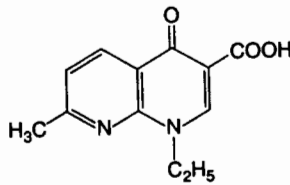
** ถูกถอนออกจากท้องตลาด สำหรับ trovafloxacin นั้นในสหรัฐอเมริกายังมีที่ใช้ใน severe CAP ที่ใช้ ยาตัวอื่นไม่ได้ผล ซึ่งมีที่ใช้น้อยมาก

+ เคยนำเข้าจำหน่ายในประเทศไทยช่วงสั้นๆ ขณะนี้ไม่ได้นำเข้า

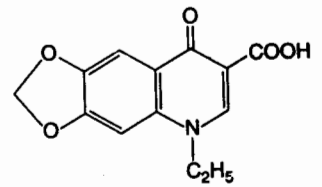
++ อยู่ระหว่างศึกษาวิจัย สำหรับ gemifloxacin (Factive®) นำมาใช้รักษาแล้ว แต่ยังไม่ได้นำเข้า



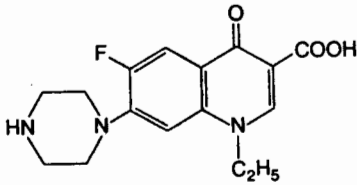
4-Quinolone



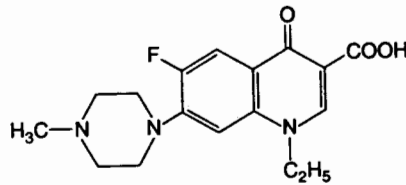
Nalidixic acid



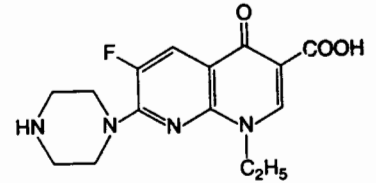
Oxolinic acid



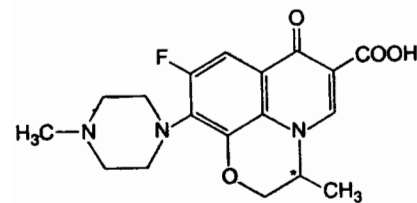
Norfloxacin



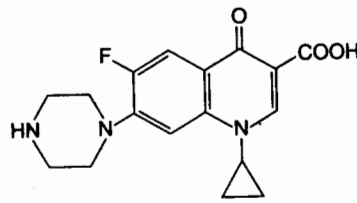
Pefloxacin



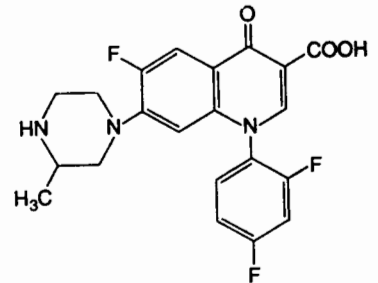
Enoxacin



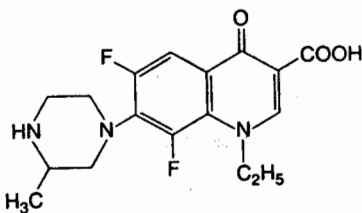
Ofloxacin/levofloxacin



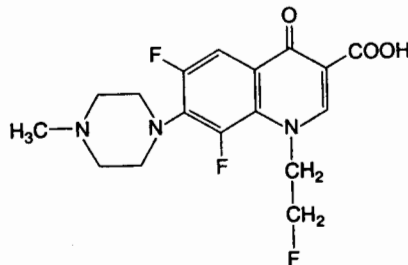
Ciprofloxacin



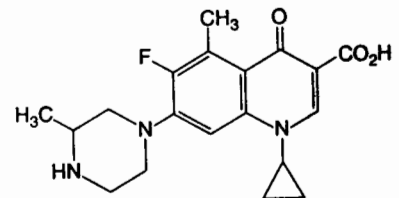
Temafloxacin



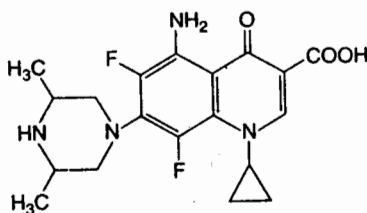
Lomefloxacin



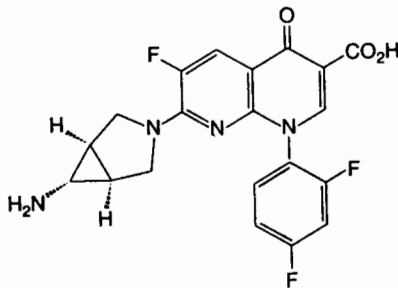
Fleroxacin



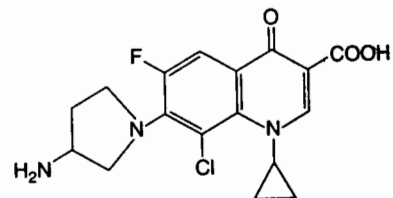
Grepafloxacin



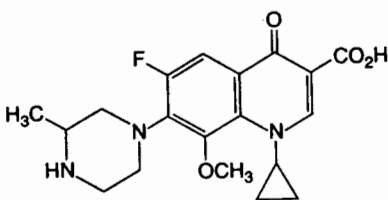
Sparfloxacin



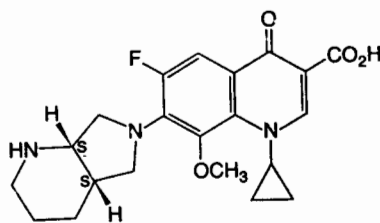
Trovafloxacin



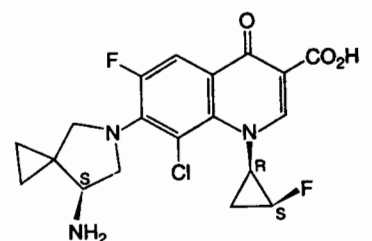
Clinafloxacin



Gatifloxacin



Moxifloxacin



Sitafloxacin

รุ่นที่ 1 ออกฤทธิ์แคบ มีผลต่อเชื้อกรัมลบบางตัวโดยเฉพาะต่อ enterobacteriaceae มักใช้รักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน แต่เนื่องจากมีข้อเสียหลายประการ ได้แก่ การออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแคบ การดูดซึมไม่ดี ทำให้ระดับยาในเลือดต่ำ ขามีการกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อน้อย ออกฤทธิ์เพียงยับยั้งเชื้อ (bacteriostatic drug) อีกทั้งยังมีปัญหาเชื้อดื้อยา และมียาพิษต่อระบบประสาทมาก ทำให้ไม่ค่อยมีที่ใช้ทางคลินิก ปัจจุบันยาในกลุ่มนี้ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยแล้ว

รุ่นที่ 2 ยาตัวแรกในกลุ่มนี้คือ norfloxacin การเติม fluorine ที่ตำแหน่งที่ 6 และการแทนที่กลุ่ม methyl ที่ตำแหน่งที่ 7 ของ nalidixic acid ด้วย piperazine group ทำให้ยาออกฤทธิ์แรงขึ้นและครอบคลุมเชื้อได้กว้างขึ้น มีผลต่อเชื้อกรัมบวกและกรัมลบ โดยเฉพาะ *P. aeruginosa*^{7,8} การปรับสูตรโครงสร้างทำให้ยามีคุณสมบัติดีขึ้น โดยรวมยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ดีต่อเชื้อกรัมลบทั้งทรงกลมและทรงแท่ง (โดยเฉพาะ ciprofloxacin มีฤทธิ์แรงที่สุดต่อเชื้อกรัมลบและ *P. aeruginosa*) ออกฤทธิ์ได้ดีพอควรต่อเชื้อ *S. aureus* แต่ไม่ดีต่อเชื้อ streptococci, *S. pneumoniae* และ enterococci มีฤทธิ์ปานกลางต่อ mycoplasma, chlamydia, legionella และ mycobacteria ไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อ anaerobes ดังแสดงในตารางที่ 2^{1,9-14} ทำให้ยาในรุ่นนี้เหมาะต่อการรักษาการติดเชื้อในทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ และระบบสืบพันธุ์ แต่ไม่เหมาะสำหรับโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจและผิวหนัง ยกเว้นในกรณีสงสัยว่าเป็นการติดเชื้อกรัมลบหรือติดเชื้อในโรงพยาบาล^{8,15}

รุ่นที่ 3 ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกรัมบวกดีขึ้น เช่น streptococci, *S. pneumoniae* ทั้งที่ไวและดื้อต่อยา penicillin, *S. epidermidis*, *S. aureus* แต่ไม่ดีต่อ MRSA, ciprofloxacin-resistant *S. aureus* (CRSA) และ enterococci^{4,16} ฤทธิ์ต่อเชื้อกรัมลบใกล้เคียงกันหรือด้อยกว่ายาในรุ่นที่ 2 เล็กน้อย ออกฤทธิ์ต่อ anaerobes น้อยมากหรือไม่มี ออกฤทธิ์ดีขึ้นต่อ mycoplasma, chlamydia, legionella และ mycobacteria

สำหรับ levofloxacin เป็น L-isomer ของ ofloxacin มีความแรงเฉลี่ย 2-4 เท่าของ ofloxacin มีฤทธิ์ดีขึ้นต่อเชื้อกรัมบวก แต่ MIC₉₀ ต่อ *S. pneumoniae* ทั้งที่ไวและดื้อต่อยา penicillin ยังสูง (1-2 มก/มล) เมื่อเทียบกับ sparfloxacin และ gatifloxacin (MIC₉₀ 0.5 มก/มล) และยาในรุ่นที่ 4 คือ moxifloxacin (MIC₉₀ 0.12-0.25 มก/มล)⁹⁻¹⁴ และ gemifloxacin (MIC₉₀ 0.03-0.06 มก/มล)¹⁷⁻¹⁹ โดยรวมยาในรุ่นนี้มีที่ใช้ทางคลินิกเพิ่มขึ้น คือ community-acquired pneumonia, acute exacerbation of chronic bronchitis ไซนัสอักเสบเฉียบพลัน และการติดเชื้อของเนื้อเยื่อ และผิวหนังที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน^{16,20,21}

รุ่นที่ 4 ออกฤทธิ์ต่อเชื้อกรัมบวกดีขึ้น โดยเฉพาะต่อ *S. pneumoniae* ทั้งที่ไวและดื้อต่อ penicillin, streptococci, *S. aureus* แต่ไม่ดีต่อ MRSA, CRSA และ enterococci โดยเฉพาะ vancomycin resistant enterococci (VRE) มีฤทธิ์ดีขึ้นมากต่อ anaerobes ฤทธิ์ต่อเชื้อกรัมลบใกล้เคียงกับยาในรุ่นที่ 2 และ 3 (แต่ผลต่อ *P. aeruginosa* ใกล้เคียงหรือด้อยกว่ายาในรุ่น 2 โดยเฉพาะต่อ ciprofloxacin) ฤทธิ์ต่อ atypical pathogens ต่างๆ ใกล้เคียงกับยาในรุ่น 3 ไม่มีฤทธิ์ต่อ nocardia และ treponemes^{4,5}

สำหรับที่ใช้ทางคลินิกจะเหมือนกับยาในรุ่นที่ 3 โดยเฉพาะการติดเชื้อดื้อยาต่างๆ ที่ยาอื่นไม่ได้ผล หรือต้องใช้ยา 2 ขนานร่วมกันในการรักษา เช่น การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนล่าง ซึ่งเชื้อสาเหตุอาจเป็น *S. pneumoniae* ซึ่งดื้อต่อยา penicillin, macrolides และยาอื่น ๆ (DRSP), *H. influenzae* และ *M. catarrhalis* ที่สร้างเอนไซม์ β -lactamase หรือเชื้อ atypical pathogens ต่างๆ ซึ่งการรักษาด้วย fluoroquinolones รุ่นใหม่เพียงขนานเดียวโดยการให้ทางหลอดเลือดดำหรือรับประทานก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่ง²²⁻²⁴ ยาในรุ่นนี้แม้ในหลอดทดลองพบว่า มีฤทธิ์ต่อเชื้อ anaerobes แต่ยังไม่มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกน้อย^{11,22} สรุปการออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อของยา fluoroquinolones กลุ่มต่างๆ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบการออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อของยา fluoroquinolones กลุ่มต่างๆ^{1,9-14}

	ยา รุ่นที่ 1	ยา รุ่นที่ 2	ยา รุ่นที่ 3	ยา รุ่นที่ 4
เชื้อกรัมบวก	0	+	+++	++++
เชื้อกรัมลบ	++	+++	+++	+++
anaerobes	0	0	0+	++
mycoplasma, chlamydia	0	+	++	+++
วัณโรค	0	++	+++	+++

กลไกในการออกฤทธิ์และการดื้อยา²⁵⁻²⁷

ยาออกฤทธิ์โดยจับกับ DNA-DNA gyrase complex หรือ DNA-topoisomerase IV complex ขั้วยัง DNA replication ของเชื้อก่อโรค สำหรับเอ็นไซม์เป้าหมาย คือ DNA gyrase (topoisomerase II) ประกอบด้วย 2 Gyr A และ 2 Gyr B subunits และ topoisomerase IV ประกอบด้วย 2 Par C (Glr A) และ 2 Par E (Glr B) subunits การ mutations ที่ยีนที่ควบคุมเอ็นไซม์ดังกล่าว (โดยเฉพาะ Gyr A และ Par C) เป็นกลไกสำคัญในการดื้อยา ยาในรุ่นเก่าออกฤทธิ์ที่ DNA gyrase มากกว่า topoisomerase IV สำหรับเชื้อกรัมลบ และออกฤทธิ์ที่ topoisomerase IV มากกว่าที่ DNA gyrase สำหรับเชื้อกรัมบวก ส่วนยารุ่นใหม่โดยเฉพาะ methoxyfluoroquinolones ออกฤทธิ์ได้ดีทั้ง 2 ตำแหน่งเป้าหมาย ทำให้ยารุ่นใหม่นอกจากจะออกฤทธิ์ดีขึ้นแล้ว ยังมีปัญหาการดื้อยาน้อยลง เพราะแม้มี mutation ที่เอ็นไซม์เป้าหมายแรก แต่ยายังสามารถออกฤทธิ์ที่เอ็นไซม์เป้าหมายที่ 2

อีกกลไกหนึ่งในการดื้อยา คือ การ mutation ของยีนที่ควบคุม active efflux pump (เช่น Nor A สำหรับ *S. aureus* หรือ Pmr A สำหรับ *S. pneumoniae*) ซึ่งจะขับยาออกจากเซลล์ พบว่ามีผลมากต่อ MIC ของยารุ่นเก่า แต่มีผลน้อยต่อ MIC ของยารุ่นใหม่^{26,27} นอกจากนี้การ mutation ของ Omp F ที่ outer membrane มีผลให้ยาผ่านเข้าเซลล์ลดลง ซึ่งยังทำให้เชื้อมีการดื้อยาอื่นๆ ด้วย เช่น chloramphenicol, tetracycline²⁶

เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์

การรับประทานยา fluoroquinolones รุ่นใหม่พร้อมอาหารทำให้ Cmax (maximal serum concentration) ลดลงเล็กน้อย และ tmax (time to maximal concentration) เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์อื่นๆของยา ยารุ่นใหม่ส่วนมากดูดซึมโดยการกินได้มากกว่า 80% โดยมีระดับยาสูงสุดใน 1-2 ชั่วโมง ระดับยาในเลือดไม่สูงมาก เนื่องจากยามีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) สูง และเข้าสู่เซลล์ได้มาก ทำให้ระดับยาในเซลล์สูงกว่านอกเซลล์หลายเท่า ระดับยาในต่อมลูกหมาก อุจจาระ น้ำดี เนื้อเยื่อปอด macrophage และ neutrophil สูงเป็น 0.9-2.3, 100-1000, 2-20, 1.6-6 และ 2-100 เท่าของในซีรัมตามลำดับ¹ สำหรับค่าเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาแสดงในตารางที่ 3

ยาในรุ่นใหม่มีระยะครึ่งชีวิตยาวนาน และมีระยะ post antibiotic effect (PAE) นาน 1-6 ชั่วโมง ทำให้สามารถบริหารยวันละ 1 ครั้ง เนื่องจากยา fluoroquinolones มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบบพึ่งความเข้มข้น (concentration dependent bactericidal effect) การให้ยวันละครั้ง ทำให้ระดับยาสูงและยาออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น^{4,22} และเพื่อให้ได้ผลการรักษาสูงสุด ควรให้อัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของยาสูงสุด (Cmax) ต่อ MIC (minimal inhibitory concentration) ของเชื้อก่อโรคเกิน 10 เท่าขึ้นไป โดย AUC (area under the inhibitory curve,

ตารางที่ 3 เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา fluoroquinolones^{4,8,28,29}

	Bioavailability (%)	Cmax (mg/L)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC (mg/h/L)	V _D (L/kg)	Renal excretion (%)	Protein binding (%)
Norfloxacin	50	1.5	1.5	3.3	5.4	-	27	15
Ofloxacin	> 95	4.0	1.4	5.0	29.0	1.02	73	8-30
Ciprofloxacin	70	2.5	1.1	3.3	9.9	3.6	29	35
Levofloxacin	99	5.2	1.3	7.4	47.7	1.09	> 80	47-52
Sparfloxacin	92	1.6	2.7	17.6	32.3	3.9	30-40	40
Gatifloxacin	96	4.2	2	8.4	32.4	1.8	> 80	20
Moxifloxacin	89	3.1	1.5	12	34.6	3.5	20	48
Trovaflaxacin	87.6	2.2	1.4	12.2	30.4	1.1	6	70

คำย่อ AUC, area under the curve; Cmax, maximal serum concentration; tmax, time to maximal concentration; t_{1/2}, half-life; V_D, volume of distribution

AUC/MIC) ≥ 125 สำหรับเชื้อกรัมลบ และ AUIC ≥ 30 สำหรับเชื้อกรัมบวก^{4,5,30,31}

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์^{4,5,32}

ผลข้างเคียงที่พบในยาในกลุ่มนี้ (class-effect adverse drug reaction) บางอย่างสัมพันธ์กับสูตรโครงสร้างของยา เช่น ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ผิวหนัง crystalluria เป็นต้น บางอย่างไม่สัมพันธ์กัน เช่น ผลต่อระบบทางเดินอาหาร กระดู และข้อ เป็นต้น สำหรับผลข้างเคียงที่พบได้แก่

1. ระบบทางเดินอาหาร พบบ่อยที่สุด ร้อยละ 2-20 ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง ท้องเสีย การรับรสเสียไป โดยพบใน fleroxacin, grepafloxacin, trovafloxacin, sparfloxacin และ pefloxacin

2. ระบบประสาทส่วนกลาง พบร้อยละ 1-2 ได้แก่ วิงเวียน ชิม ปวดศีรษะ อารมณ์เปลี่ยนแปลง นอนไม่หลับ acute organic psychosis, delirium, เดินเซ สับสน การมองเห็นผิดปกติ ส่วนอาการชักพบได้น้อย มักพบในผู้ป่วยที่มีโรคทางระบบประสาทและสมองอยู่ก่อนแล้ว หรือผู้ป่วยที่ได้รับยา theophylline หรือ NSAIDs โดยเฉพาะ fenbufen³³ มักพบจาก fleroxacin, trovafloxacin, grepafloxacin, norfloxacin และ sparfloxacin

3. ตับ พบได้ตั้งแต่มีค่าเอนไซม์สูงขึ้นเล็กน้อย โดยไม่มีอาการหรืออาการแสดงอะไร cholestatic jaundice จนถึงตับวาย โดยเฉพาะ trovafloxacin มีรายงานการเกิดพิษต่อตับอย่างรุนแรง ทำให้มีการจำกัดการใช้ยานี้เฉพาะในการติดเชื้อรุนแรงเท่านั้น³⁴

4. ผิวหนัง พบร้อยละ 0.5-3 ได้แก่ ผื่นคัน ลมพิษ จนถึง exfoliative อย่างรุนแรง จากยา lomefloxacin, fleroxacin, sparfloxacin, enoxacin, pefloxacin มักเกิดจาก phototoxicity ในระหว่างใช้ต้องหลีกเลี่ยง UV light แสงแดด สำหรับ sparfloxacin มีปัญหาในระหว่างได้รับยาเนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตยาว มีรายงานการเกิด phototoxicity รุนแรงจาก clinafloxacin และถูกถอนออกจากตลาดแล้ว³⁵ นอกจากนี้อาจเป็นจาก photoallergic reaction แต่พบได้น้อยมาก

5. หัวใจ พิษต่อหัวใจที่สำคัญ คือ QTc interval ยาวขึ้น และอาจเกิด ventricular tachycardia ตามมา (torsade de pointes) สำหรับ sparfloxacin มีรายงานพบ severe cardiac events ในผู้ป่วย 7 รายที่ได้รับยานี้³⁶ ในปี พ.ศ. 2543 มีรายงาน cardiac arrhythmia จาก grepafloxacin ทำให้ยาถูกถอนออก

จากท้องตลาด⁵ สำหรับ gatifloxacin และ moxifloxacin มีรายงานของ QTc prolongation เช่นกัน จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาซึ่งทำให้ระยะ QTc ยาวขึ้นเช่น sotalolol, amiodarone, cisapride เป็นต้น

6. กล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ พบประมาณร้อยละ 1 และอาการหายไประยะหนึ่งมีรายงาน effusion และ arthralgia ในผู้ป่วยที่ได้รับยา quinolones แต่ไม่มีรายงานใดที่พบว่า ยา มีผลต่อ linear growth ของเด็ก และยังไม่มีการพิสูจน์ที่แน่ชัดของ quinolone induced arthropathy⁴ นอกจากนี้ยังมีรายงานความสัมพันธ์กับการอักเสบของเอ็นและการฉีกขาดของ Achilles tendon ซึ่งส่วนมากพบในผู้ป่วยซึ่งได้รับยา pefloxacin

7. ไต พบไม่บ่อย ได้แก่ crystalluria ปัสสาวะเป็นเลือด interstitial nephritis ไตวาย โดยเฉพาะผู้ป่วยอายุเกิน 65 ปีขึ้นไป

ในปี พ.ศ. 2535 มีการถอนยา temafloxacin จากท้องตลาด เนื่องจากมีรายงานการเกิด temafloxacin syndrome³⁷ ในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ในอัตรา 1 : 3,500 ผู้ป่วยจะมีอาการหลายระบบ ได้แก่ ชีตจากเม็ดเลือดแดงแตก ตับวาย ไตวาย เกร็ดเลือดต่ำ coagulopathy นอกจากนี้ก็มีรายงานการเกิด eosinophilic pneumonitis จากยา tosufloxacin ซึ่งขณะนั้นยานี้ก็ถูกถอนออกจากตลาดแล้วเช่นกัน⁵

ปฏิกิริยาระหว่างยา⁴

การดูดซึมของยา fluoroquinolones ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อบริหารร่วมกับสารที่ประกอบด้วย multivalent cation เช่น อะลูมิเนียม แมกนีเซียม เหล็ก สังกะสี ยกเว้นแคลเซียม จึงควรให้ยา 2 ชั่วโมงก่อน หรือ 4 ชั่วโมงหลังจากให้สารเหล่านี้ ยา fluoroquinolones บางตัว เช่น enoxacin, ciprofloxacin, clinafloxacin และ grepafloxacin มีผลยับยั้ง cytochrome P450 1 A2 isozyme ซึ่งควบคุมเมตาบอลิซึมของอนุพันธ์ methylxanthines รวมทั้ง theophylline จึงไม่ควรให้ร่วมกัน ในขณะที่บางตัวไม่มีผล เช่น levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin และ trovafloxacin สำหรับปฏิกิริยากับยากลุ่มต่างๆ ของ fluoroquinolones ตัวใหม่แสดงในตารางที่ 4^{4,27,38}

การใช้ยา fluoroquinolones รุ่นใหม่ในทางคลินิก

เนื่องจากยาที่มีคุณสมบัติที่ดีขึ้น ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อก่อโรคกว้างขึ้น โดยเฉพาะต่อเชื้อกรัมบวกรวมทั้งเชื้อดื้อยาต่างๆ ทำให้ยารุ่นใหม่มีที่ใช้ทางคลินิกเพิ่มขึ้น สำหรับที่ใช้ที่เหมาะสมของยารุ่นใหม่ที่มีการศึกษาวิจัย ได้แก่

ตารางที่ 4 ปฏิกริยาระหว่างยาต่างๆ กับ fluoroquinolones ตัวใหม่

	Levofloxacin	Gatifloxacin	Moxifloxacin
ยาลดกรด	+	+	+
Cimetidine, Ranitidine	-	-	-
วิตามิน/เกลือแร่	+	+	+
Calcium, นม	-	-	-
Theophylline	-	-	-
NSAIDs	+	-	-
Warfarin	-	-	-
Digoxin	-	-	-
Probenecid	-	+	-
ยาที่ prolong QTc interval	+	+	+

1. การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ

ปอดอักเสบติดเชื้อในชุมชน (community-acquired pneumonia) ตั้งแต่อาการน้อยจนถึงรุนแรงมีการใช้ levofloxacin 500 mg วันละครั้งนาน 7-14 วัน พบอัตราการหายร้อยละ 87-96 อัตราการกำจัดเชื้อก่อโรคร้อยละ 87-100 อัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 1.9-2.8 พบว่าการเพิ่มขนาดยาเป็น 1,000 mg ต่อวันไม่เปลี่ยนแปลงผลการรักษา และสามารถเปลี่ยนจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำเป็นการรับประทานโดยไม่ต้องปรับเปลี่ยนขนาดยา เนื่องจากยา มีการดูดซึมดีมาก^{20,39-41} การศึกษาการใช้ยา gatifloxacin 400 mg วันละครั้งเป็นเวลา 7-14 วัน พบอัตราการหายและอัตราการกำจัดเชื้อร้อยละ 95-97 และ 98 ตามลำดับ^{21,23,42,43} สำหรับปอดบวมจาก atypical pathogens มีอัตราการหายร้อยละ 90 การศึกษาการใช้ยา moxifloxacin 400 mg รับประทานวันละครั้งนาน 10 วัน มีอัตราการหายและอัตราการกำจัดเชื้อร้อยละ 94-97 และ 95 ตามลำดับ^{44,45}

การกำเริบของหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (acute exacerbations of chronic bronchitis) การศึกษาการใช้ยา fluoroquinolones ตัวใหม่ๆ ในการรักษาพบว่าได้ผลดีเท่ากับหรือดีกว่ายาที่ใช้เปรียบเทียบ การศึกษาการใช้ยา levofloxacin (250-500 mg นาน 7-10 วัน)^{46,47}, gatifloxacin (400 mg วันละครั้ง นาน 5-7 วัน)^{21,48} และยา moxifloxacin (400 mg, วันละครั้ง นาน 5 วัน)^{49,50} พบอัตราการหาย : อัตราการกำจัดเชื้อก่อโรคร้อยละ 92-94.6 : 77-97, 89 : 90-100 และ 89-95 : 92-100 ตามลำดับ

ไซนัสอักเสบเฉียบพลัน (acute sinusitis) มีการ

ศึกษาการใช้ levofloxacin (500 mg, วันละครั้ง นาน 10-14 วัน)^{51,52} gatifloxacin (400 mg วันละครั้ง นาน 10 วัน)^{21,53} และ moxifloxacin (400 mg วันละครั้ง นาน 7 วัน)⁵⁴ มีอัตราการหาย : อัตราการกำจัดเชื้อก่อโรคร้อยละ 88.3-96 : 88.6-92, 93 : 89-97 และ 97 : 95 ตามลำดับ

2. การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ

มีการศึกษาการใช้ยา levofloxacin (250 mg วันละครั้ง นาน 10 วัน)⁵⁵ และ gatifloxacin (400 mg วันละครั้ง นาน 7-10 วัน)²¹ ในการรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะที่มีภาวะแทรกซ้อน รวมทั้ง acute pyelonephritis พบอัตราการหาย : อัตราการกำจัดเชื้อก่อโรคร้อยละ 92.9 : 95.3 และ 93 : 88-90 ตามลำดับ

3. การติดเชื้อที่ผิวหนังและชั้นใต้ผิวหนังที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน

การศึกษาการใช้ยา levofloxacin (500 mg วันละครั้ง นาน 7-10 วัน)⁵⁶⁻⁵⁸ พบอัตราการหาย : อัตราการกำจัดเชื้อก่อโรคร้อยละ 96.1-97.8 : 93.2-97.5 มีการศึกษาเปรียบเทียบกับ gatifloxacin (400 mg วันละครั้ง นาน 7-10 วัน)^{21,58} พบอัตราการหาย : อัตราการกำจัดเชื้อก่อโรคของ levofloxacin และ gatifloxacin เท่ากับร้อยละ 84 : 92 และ 91 : 92 ตามลำดับ มีการศึกษาการใช้ moxifloxacin (400 mg วันละครั้ง นาน 7 วัน) เปรียบเทียบกับ cephalexin (500 mg วันละ 3 ครั้ง นาน 7 วัน) พบอัตราการหายร้อยละ 90 และ 91 ตามลำดับ โดยมีอัตราการกำจัดเชื้อ *S. aureus* ร้อยละ 92 และ 93 *Streptococcus* spp. ร้อยละ 90 และ 82 ตามลำดับ⁵⁹

ตารางที่ 5 ขนาดและวิธีการบริหารยา levofloxacin (Cravit®)²⁰

ข้อบ่งชี้	รับประทาน (mg)	ทางหลอดเลือดดำ (mg)	ระยะเวลา (วัน)
US recommendations			
Acute sinusitis	500, OD	500, OD	10-14
AECB	500, OD	500, OD	7
CAP	500, OD	500, OD	7-14
Complicated UTIs หรือ pyelonephritis	250, OD	250, OD	10
Uncomplicated SSTIs	500, OD	500, OD	7-10
European recommendations			
Acute sinusitis	500, OD		10-14
AECB	250-500, OD		7-10
CAP	500, OD or BID	500, OD or BID	7-14
Complicated UTIs หรือ pyelonephritis	250, OD	250, OD	7-10
SSTIs	250 or 500, OD or BID	500, BID	7-14

คำย่อ AECB, acute exacerbations of chronic bronchitis; BID, twice daily; CAP, community-acquired pneumonia; OD, once daily; SSTIs, skin and soft tissue infections; UTIs, urinary tract infections

ตารางที่ 6 ขนาดและวิธีการบริหารยา gatifloxacin (Tequin®)²¹ และ moxifloxacin (Avelox®)¹³

ข้อบ่งชี้	Gatifloxacin	Moxifloxacin
Acute sinusitis	400 mg, OD (10 วัน)	400 mg, OD (7 วัน)
AECB	400 mg, OD (5-7 วัน)	400 mg, OD (5 วัน)
CAP	400 mg, OD (7-14 วัน)	400 mg, OD (10 วัน)

ยารุ่นใหม่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ใช้ในเด็กยกเว้นในรายที่จำเป็นจริงๆ และไม่แนะนำให้เลือกใช้ สำหรับขนาดและวิธีการบริหารยาแสดงดังตารางที่ 5 และ 6

สรุป

การปรับสูตรโครงสร้าง ทำให้อายา fluoroquinolones รุ่นใหม่ๆ มีคุณสมบัติดีขึ้น ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกว้างขึ้น คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ ดีขึ้น มีการดูดซึมโดยการกินที่ดี ยาเข้าสู่เซลล์และเนื้อเยื่อได้ดีขึ้น ระยะครึ่งชีวิตยาวขึ้นสามารถบริหารยาวันละครั้ง สามารถเปลี่ยนจากรูปยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำมาเป็นรับประทานโดยไม่ต้องปรับขนาดยา และมีผลข้างเคียงน้อยลง แต่เนื่องจากการนำยามาใช้

มากเกินไปอาจก่อปัญหาเชื้อดื้อยาได้ ประกอบกับยามีราคาแพง จึงควรใช้ในกรณีจำเป็นและเหมาะสม เช่น ปอดอักเสบในชุมชนจากเชื้อดื้อยา หรือ atypical pathogens ต่างๆ การให้ยากุ่มใหม่นี้โดยการรับประทาน หรือทางหลอดเลือดดำเพียงขนานเดียวเป็นอีกทางเลือกหนึ่งจากเดิมซึ่งต้องใช้ยา 2 ขนาน ส่วนข้อบ่งชี้อื่นๆ ควรใช้เมื่อรักษาด้วยยามาตรฐานแล้วไม่ได้ผล

เอกสารอ้างอิง

- Hooper DC. Quinolones. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:404-23.
- Domagala JM. Structure-activity and structure-side effect relationships for the quinolone antibacterials. J Antimicrob Chemother 1994;33:685-706.
- Appelbaum PC, Hunter PA. The fluoroquinolones antibacterials : past, present and future perspectives. J Antimicrob Agents 2000;16:5-15.
- O'Donnell JA, Gelone SP. Fluoroquinolones. Infect Dis Clin North Am 2000;14:489-513.

5. Owens RC, Ambrose PG. Clinical use of the fluoroquinolones. *Med Clin North Am* 2000;84: 1447-69.
6. นลินี อัสวโกศล. การใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่มควิโนโลนอย่างเหมาะสม. ใน: สมบัติ ลีลาสุภาศรี, สถาพร ปิติวิเชียรเลิศ, กิตติ ตระกูลสุน, ธนะพันธ์ พิบูลย์บรรณกิจ, บรรณาธิการ. *Current practice in common infection diseases*. กรุงเทพฯ : สวิชาญการพิมพ์, 2543:63-72.
7. Crumpling GC. Aspects of chemistry in the development of the 4-quinolone antibacterial agents. *Rev Infect Dis* 1988;10:52-60.
8. Suh B, Lorber B. Quinolones. *Med Clin North Am* 1995;79:869-95.
9. Bauernfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:639-51.
10. Brueggemann AB, Kugler KC, Doern GV. In vitro activity of BAY 12-8039, a novel 8-methoxy quinolone, compared to activities of six fluoroquinolones against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1594-7.
11. Applebaum PC. Quinolones activity against anaerobes. *Drugs* 1999;58(Suppl 2):60-4.
12. Krasemann C, Meyer J, Tillotson G. Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin. *Clin infect Dis* 2001;32(Suppl 1):51-63.
13. Barman JA, Wiseman LR. Moxifloxacin. *Drugs* 1999;57:363-74.
14. Ednie LM, Jacobs MR, Applebaum PC. Activities of gatifloxacin compared to those of seven other agents against anaerobic organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2459-62.
15. Bonafede ME, Blumer JL. Role of newer broad spectrum beta-lactam and fluoroquinolone antibiotics. *Adv Pediatr Infect Dis* 1996;12:71-108.
16. Goa KL, Bryson HM, Markham A. Sparfloxacin. *Drugs* 1997;53:700-25.
17. Garcia-Garrote F, Cercenado F, Martin-Pedroriejo J, Cuevas O, Bouza. Comparative in vitro activities of the new quinolone, gemifloxacin (SB-265805) with other fluoroquinolones against respiratory tract pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2001;47: 681-4.
18. Gonullu N, Aktas Z, Salciolu M, Bal C. Comparative in vitro activities of five quinolone antibiotics, including gemifloxacin, against clinical isolates. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:499-503.
19. Waller TM, Andrews JM, Jevons G, Wise R. The in vitro activity of BMS-284756, a new des-fluorinated quinolons. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:177-84.
20. Langtry PD, Lamb HM. Levofloxacin : its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs* 1998;56:487-515.
21. Perry CM, Barman JA, Lamb HM. Gatifloxacin. *Drugs* 1999;58:683-98.
22. Blondeau JM. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones. *Clin Ther* 1999;21:3-40.
23. Sullivan G, McElroy AD, Honsinger RW, McAdoo M, Harrison BJ, Plouffe JF, et al. Treating community-acquired pneumonia with once-daily gatifloxacin VS once-daily levofloxacin. *J Respir Dis* 1999; 20(suppl 11):49-59.
24. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA. Practice guideline for the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31:347-82.
25. Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials : focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2001; 32(Suppl 1):9-15.
26. Garau J. Update on cross-resistance of fluoroquinolones. *Int J Clin Pract* 2000;(Suppl 115):94-8.
27. Hooper DC. Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 2):24-8.
28. Fish DN, North DS. Gatifloxacin, and advanced 8-methoxy fluoroquinolone. *Pharmacotherapy* 2001;

- 21:35-59.
29. Schentag JJ, Gilliland KK, Paladino JA. What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories?. Clin Infect Dis 2001;32 (Suppl 1):39-46.
 30. Lacy MK, Lu W, Xu X. Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin and ampicillin against *S. pneumoniae* in an in vitro model of infection. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:672-7.
 31. Aminimanizani A, Beringer P, Jelliffe R. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials. Clin Pharmacokinet 2001;40:169-87.
 32. Mandell LA, Ball P, Tillotson G. Antimicrobial safety and tolerability : differences and dilemmas. Clin Infect Dis 2001;32(Suppl 1):72-9.
 33. Akahane K, Kimura Y, Tsutomi Y, Hayakawa I. Possible intermolecular interaction between quinolones and biphenylacetic acid inhibits gamma-aminobutyric acid receptor sites. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2323-9.
 34. Bertino JJ, Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. Clin Ther 2000;22:798-817.
 35. Ball P. Future of the fluoroquinolones. Semin Respir Infect 2001;16:215-24.
 36. Jaillon P, Morganroth J, Brampt I, Talbot G. Overview of electrocardiographic and cardiovascular safety data for sparfloxacin. J Antimicrob Chemother 1996;37(suppl A):161-7.
 37. Blum MD, Graham DJ, McClosky CA. Temafloxacin syndrome : review of 95 cases. Clin Infect Dis 1994; 18:946-50.
 38. Stass H, Kubitz D. Profile of moxifloxacin drug interactions. Clin Infect Dis 2001;32(Suppl 1): 47-50.
 39. File JTM, Segreti J, Dunbar L. A multicenter, randomised study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1965-72.
 40. Fogarty CM, Greenberg RN, Dunbar L, Player R, Marrie TJ, Kojak CM, et al. Effectiveness of levofloxacin for adult community-acquired pneumonia caused by macrolide-resistant *S. pneumoniae* : integrated results from four open-label, multicenter, clinical trials. Clin Ther 2001;23:425-39.
 41. Norrby RS, Petermann W, Willcox PA, Vetter N, Salewski E. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. Scand J Infect Dis 1998;30:397-404.
 42. Forgy C, Dowell ME, Ellison WT. Treating community-acquired pneumonia in hospitalized patients : gatifloxacin VS ceftriaxone / clarithromycin. J Respir Dis 1999;20(Suppl A):60-9.
 43. Dresser LD, Niederman MS, Paladino JA. Cost-effectiveness of gatifloxacin VS ceftriaxone with a macrolide for the treatment of community-acquired pneumonia. Chest 2001;119:1439-48.
 44. Fogarty CM, Grossman C, Williams J, Haverstock D, Church D. Efficacy and safety of moxifloxacin VS clarithromycin for the treatment of community-acquired pneumonia. Infect Med 1999;16:748-63.
 45. Talan DA. Clinical perspectives on new antimicrobials : focus on fluoroquinolones. Clin Infect Dis 2001;32 (Suppl 1):64-71.
 46. DeAbate CA, Russell M, MuElvaine P. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. Respir Care 1997;2:206-13.
 47. Habib MP, Gentry LO, Rodriguez - Gomez G. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Infect Dis Clin Pract 1998;7:101-9.
 48. Gotfried MH, DeAbate CA, Fogarty C, Mathew CP, Sokol WN. Comparison of 5-day, short course gatifloxacin therapy with 7-day gatifloxacin therapy and 10-day clarithromycin therapy for acute

exacerbation of chronic bronchitis. Clin Ther 2001; 23: 97-107.

49. Wilson R, Kubin R, Ballin I. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1999;44:501-13.
50. Chodosh S, DeAbate A, Haverstock D, Aneiro L, Church D. Short course moxifloxacin therapy for treatment of chronic bronchitis. Respir Med 2000; 94:18-27.
51. Sydnor TA, Kopp EJ, Anthony KE. Open-label assessment of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;80:357-62.
52. Adelglass J, DeAbate A, McElvaine P, Fowler CL, Campbell T, LoCocco J. Comparison of the effectiveness of levofloxacin and amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute sinusitis in adults. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;120:320-7.
53. Casillas JL, Rico G, Rodriguez-Parda D, Mascareno A, Rangel-Frausto S. Multicenter evaluation of the efficacy and safety of gatifloxacin in Mexican adult outpatients with respiratory tract infections. Adv Ther 2000;17:263-71.
54. Siegert R, Gehanno P, Nikolaidis P. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. Respir Med 2000; 94:337-44.
55. Klimberg IW, CoxII CE, Fowler CL. A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. Urology 1998;51:610-5.
56. Nichols RL, Smith JW, Gentry LO. Multicenter, randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections. South Med J 1997;90:1193-200.
57. Nicodeme AC, Robledo JA, Jasovich A. A multicenter double blind, randomized study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections. Int J Clin Pract 1998; 52:169-74.
58. Tarshis GA, Miskin BM, Jones TM, Champlin J, Wingert KJ, Breen JD, et al. Once-daily oral gatifloxacin versus oral levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: double blind, multicenter, randomized study. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2358-62.
59. Parish LC, Routh HB, Miskin B, Fidelholtz J, Werschler P, Heyd A, et al. Moxifloxacin versus cephalexin in the treatment of uncomplicated skin infections. Int J Clin Pract 2000;54:497-503.