

ยานำรู้

Cefditoren Pivoxil

จันทิมา ศิริคณทวานนท์ ภ.บ.*

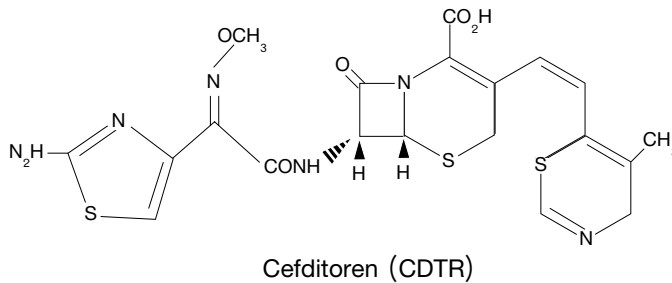
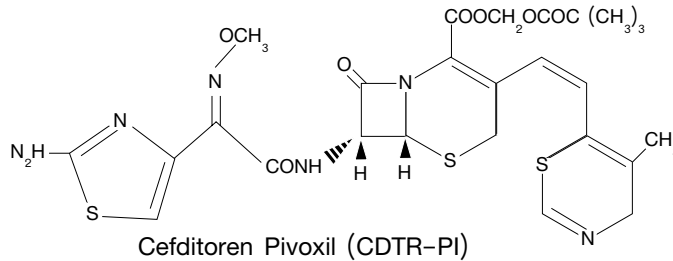
ชื่อสามัญ

Cefditoren pivoxil

ชื่อการค้า

Meiact®

สูตรโครงสร้าง



(-)-(6R,7R)-2,2-dimethylpropionyloxymethyl 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(Z)-2-(4-methylthiazol-5-yl)ethenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate.

ประเภทของยา

ยาปฏิชีวนะ กลุ่ม 3rd - generation
Cephalosporin

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียโดยขัดขวางการสังเคราะห์ peptidoglycan ที่เป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ โดยจับกับ Penicillin Binding Protein (PBPs)

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

ที่อยู่ cytoplasmic membrane โดยมีผลต่อเชื้อต่าง ๆ ดังนี้

● เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก

- *Streptococcus pneumoniae* ทั้งสายพันธุ์ที่ไวต่อ penicillin (PSSP) และดื้อต่อ penicillin (PRSP) (โดยมี MIC₉₀ 0.015- .03 mcg/L และ 0.5-2 mcg/L ตามลำดับ), *Streptococcus pyogenes*

- β-hemolytic streptococcus group A, B, C, G

- *Staphylococcus spp.* เช่น *Staphylococcus aureus* (MIC₉₀ 1 mcg/L) ยกเว้น *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อต่อ methicillin (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*

- ไม่มีผลต่อเชื้อกลุ่ม Enterococcus

● เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ

- *Haemophilus influenzae* และ *Moraxella catarrhalis* (ทั้งสายพันธุ์ที่ผลิตและไม่ผลิต enzyme β-lactamase)

- เชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* เช่น *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*

- เชื้อแกรมลบรูปกลม ได้แก่ *Neisseria meningitidis* และ *Neisseria gonorrhoeae* (รวมถึงสายพันธุ์ที่ผลิต enzyme β-lactamase)

- ผลต่อเชื้อ *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* และ *Proteus spp.* ยังไม่แน่นอน

- ไม่มีผลต่อเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa*

● เชื้อ anaerobes

พบว่ามีความไวต่อเชื้อ anaerobes แกรมบวก เช่น *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.* ฤทธิ์ต่อ *Clostridium spp.* ต่าง ๆ มีความแตกต่างกัน คือ ผลต่อ *Clostridium perfringens* มีความไวมาก แต่ขณะที่มีความดื้อต่อเชื้อ *Clostridium difficile* สำหรับผลต่อเชื้อ *Bacteroides spp.* พบว่ามีฤทธิ์ไม่แน่นอน

จากรายงานผลการศึกษาคความไวของเชื้อก่อโรคทางเดินหายใจในโรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลมหาราชเชียงใหม่ และโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ พบว่าได้ผลดังตารางที่ 1 และ 2

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

Cefditoren pivoxil เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูก

ตารางที่ 1 และ 2 In vitro activity ของ cephalosporins รุ่นที่ 3 รูปแบบรับประทาน ต่อเชื้อต่าง ๆ ในประเทศไทย ตารางที่ 1

Strain (No. of strains)	MIC ₉₀ (mg/L)				
	Cefditoren	Cefaclor	Amoxy-clav	Levofloxacin	Pen. Amp.
MSSA (35)	1	4	2	0.25	0.03
Beta Strep Gr A (30)	0.06	0.25	0.03	0.5	0.03
PSSP (53)	0.06	0.5	0.03	1	0.06
PRSP (63)	1	≥ 128	1	1	2
Amp-S H.influenzae (52)	0.25	2	0.5	0.12	0.5
Amp-R H.influenzae (36)	0.5	4	1	0.25	≥ 128
M. catarrhalis (25)	0.25	4	0.25	0.12	4

ตารางที่ 2

Strain (No. of strains)	MIC ₉₀ (mg/L)				
	Cefditoren	Cefpodoxime	Cefixime	Cefdinir	Cefuroxime
MSSA (35)	1	4	16	0.5	2
Beta Strep Gr A (30)	0.06	0.03	0.25	0.03	0.03
PSSP (53)	0.06	0.12	0.5	0.25	0.12
PRSP (63)	1	4	32	8	8
Amp-S H.influenzae (52)	0.25	0.5	0.5	0.5	1
Amp-R H.influenzae (36)	0.5	0.5	0.5	1	2
M. catarrhalis (25)	0.25	1	0.5	0.5	4

hydrolysed โดย esterase เปลี่ยนเป็น cefditoren ระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดจะขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ ยาจับกับโปรตีน (protein binding) ร้อยละ 88 ความสามารถในการซึมเข้าในเนื้อเยื่อต่าง ๆ พบว่าจากการทดลองรับประทานยาขนาด 400 มิลลิกรัม single dose พบว่ายาสสามารถซึมเข้าใน skin blister fluid ร้อยละ 56±15 ของปริมาณยาในกระแสเลือด และรับประทานยาในขนาด 200 มิลลิกรัมจะพบปริมาณยาใน tonsillar tissue ร้อยละ 12±3 ของปริมาณยาในกระแสเลือด และสำหรับ sinus tissue พบปริมาณยาร้อยละ 8-36 โดยแปรผันตามขนาดยาที่ได้รับ

การรับประทานยาพร้อมอาหารจะทำให้การดูดซึมของยาดีกว่าการรับประทานก่อนอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาหารที่มีไขมันสูง (สามารถเพิ่มปริมาณยาในกระแสเลือดได้เฉลี่ยร้อยละ 50)

ระยะเวลาการออกฤทธิ์

เมื่อรับประทานยาในขนาด 100 มิลลิกรัม จะให้ระดับยาสูงสุดในกระแสเลือด (Tmax) ที่เวลา 1.4 ชั่วโมง และขนาด 200 มิลลิกรัม จะให้ระดับยาสูงสุดในกระแสเลือดที่เวลา 2 ชั่วโมง

ช่วงระยะเวลาการออกฤทธิ์

ยาขนาด 100 มิลลิกรัม มีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา (half-life) 0.8 ชั่วโมง และ 200 มิลลิกรัม มี

ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา 2 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง จะมีค่าครึ่งชีวิตที่นานขึ้นเนื่องจากยาถูกขจัดออกลดลง

การเปลี่ยนแปลงยาและการขับถ่าย

ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงระหว่างการดูดซึมเป็น cefditoren และ pivalate ซึ่ง cefditoren ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และถูกขับออกทางปัสสาวะและน้ำดี ในรูปเดิม สำหรับ pivalate จะถูก conjugated กับ carnitine และขับออกทางปัสสาวะ (ร้อยละ 99) ในรูป pivaloylcarnitine ดังนั้นในระหว่างการรับประทานยา ระดับ carnitine ในร่างกายจะลดลงและจะกลับเข้าสู่ระดับปกติภายใน 7 - 10 วัน หลังจากหยุดยา

ข้อบ่งใช้

ใช้ในการรักษาการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ได้แก่ คอหอยและกล่องเสียงอักเสบ (pharyngolaryngitis) ต่อมทอลซิลอักเสบ (tonsillitis) รวมทั้งหูชั้นกลางอักเสบ (otitis media) และไซนัสอักเสบ (sinusitis)

การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนกลาง ได้แก่ ภาวะกำเริบเฉียบพลันของหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (acute exacerbation of chronic bronchitis : AECB) ปอดอักเสบจากการติดเชื้อในชุมชน (community-acquired pneumonia: CAP)

การติดเชื้อที่ผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังที่เกิดจากเชื้อ *S.aureus S.pyogenes* รวมทั้ง *pepto-streptococcus spp.*

การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ได้แก่ ไตและกรวยไตอักเสบ (pyelonephritis) กระเพาะปัสสาวะอักเสบ (cystitis)

ขนาดและวิธีใช้

(จากบริษัทยาตามที่ยื่นทะเบียนกับองค์การอาหารและยา ประเทศไทย)

ผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี รับประทาน 100 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร ในกรณีที่เป็นการติดเชื้อรุนแรง สามารถรับประทาน 200 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร

ผู้ที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

- Clcr 30-49 ml/min/1.73m² ให้ยาได้สูงสุดไม่เกินครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

- Clcr น้อยกว่า 30 ml/min ให้ยาได้สูงสุด 200 มิลลิกรัม วันละครั้ง

ควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาพร้อมอาหาร เพื่อให้มีการดูดซึมยาที่สูงที่สุด

ข้อควรระวัง

ควรระมัดระวังการใช้ในผู้ที่มีประวัติการแพ้ยาในกลุ่ม penicillins โดยเฉพาะปฏิกิริยาแพ้แบบ IgE-mediated reactions (เช่น anaphylaxis, urticaria เป็นต้น)

การใช้ยาในผู้สูงอายุ เนื่องจากหน้าที่การทำงานต่าง ๆ ในร่างกายของผู้สูงอายุโดยทั่วไปจะลดลง จึงควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวัง แต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้สูงอายุที่มีการทำงานของไตปกติ

การใช้ยาในระหว่างการตั้งครรภ์ ยาี้ถูกจัดอยู่ใน pregnancy category B ยังไม่มีรายงานความปลอดภัยของการใช้ยานี้ในระหว่างการตั้งครรภ์

การใช้ยาในเด็กเล็ก ยังไม่มีรายงานความปลอดภัยของการใช้ยานี้ในทารกที่คลอดก่อนกำหนด ทารกแรกเกิด ทารกที่เลี้ยงด้วยน้ำนมมารดา และเด็กเล็ก

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ในกรณีเล็กน้อยถึงปานกลาง ยังไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ในกรณีรุนแรงไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ควรปรับขนาดยาตามภาวะการทำงานของไต ควรระมัดระวังการเกิด antibiotic associated colitis / pseudomembranous colitis

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ที่มีประวัติแพ้ยานี้ หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ของยา ผู้ที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม cephalosporins ผู้ที่มีภาวะ carnitine deficiency ผู้ที่แพ้นมวัว (เนื่องจากยานี้มีส่วนผสมของ sodium caseinate ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดการแพ้ในผู้ที่แพ้โปรตีนในนมวัวได้)

อาการอันไม่พึงประสงค์

อาการที่พบบ่อย (มากกว่าร้อยละ 10) : ท้องเดิน (ร้อยละ 11-14)

อาการที่พบได้ปานกลาง (ร้อยละ 1-10) : คลื่นไส้ (ร้อยละ 4-6) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 2) ปวดท้อง (ร้อยละ 2) อาหารไม่ย่อย (ร้อยละ 1-2) อาเจียน (ร้อยละ 1) ระดับกลูโคสในกระแสเลือดสูงขึ้น (ร้อยละ 1) ระดับ hematocrit ในกระแสเลือดสูงขึ้น (ร้อยละ 2) Hematuria (ร้อยละ 3) พบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ (ร้อยละ 2) Vaginal monilliasis (ร้อยละ 3-6)

อาการที่พบได้น้อย (น้อยกว่าร้อยละ 1) : ปฏิกิริยาภูมิแพ้ (Allergic reaction) ผื่นคัน Pseudomembranous colitis ระดับ BUN เพิ่มขึ้น ค่า coagulation time สูงขึ้น Thrombocytopenia

ปฏิกิริยาระหว่างยากับยาอื่น

- การรับประทานยาร่วมกับยา probenecid จะมีผลต่อการขับออกของยา cefditoren ลดลง ทำให้ระดับยา cefditoren เพิ่มขึ้นและมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานขึ้น

- การรับประทานยาร่วมกับยากลุ่มยาลดกรด (antacid) ที่มีส่วนผสมของ magesium หรือ aluminium hydroxide หรือยากลุ่ม H2 receptor antagonists เช่น cimetidine, ranitidine, famotidine จะมีผลทำให้การดูดซึมยา cefditoren ลดลง ทำให้ประสิทธิภาพการรักษาลดลง ในกรณีที่จำเป็นต้องรับประทานยาลดกรด ควรรับประทานห่างกันอย่างน้อย 2 ชั่วโมง

- การรับประทานยาร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง จะมีผลเพิ่มการดูดซึมยาและทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น

รูปแบบของยาและการเก็บรักษา

ยาเม็ดรูปรี่สีขาว เก็บรักษาที่อุณหภูมิห้อง (ต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส) อายุของยา 3 ปี

บรรณานุกรม

- Lacy CF, Amstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook. 11th ed. Ohio : Lexi-comp Inc, 2003-2004:255-6.
- Fun LW. MIMS Annual Thailand. 15th ed. Bangna : Medimedia Asia, 2003:487-9.
- Darkes MJM, Plosker GL. Cefditoren pivoxil. Drugs 2002;62:319-38.
- Tatro DS. A to z drug facts. 4th ed. Missouri : Facts&Comparisons, 2003:216-7.
- Shargel L, Mutnick AH, Souney PF, Swanson LN. Comprehensive pharmacy review. 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2004:831-3.
- Cefditoren Pivoxil. Available from : URL: <http://www.mdconsult.com>
- Balbisi EA. Cefditoren : a new aminothiazolyl cephalosporin. Pharmacotherapy 2002;22: 1278-93.
- Clark CL, Nagai K, Dewasse BE, et al. Activity of cefditoren against respiratory pathogens. J Antimicrob Chemother 2002;50:33-41.
- Goldman MP, Long J, Rehm SJ. New antimicrobial agents. The Cleveland Clinic Foundation, 2002.
- Silverman HM, editor. พิสิฐ วงศ์วัฒน์ แปล. ยา-The Pill Book. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ : หมอชาวบ้าน; 2547:370-377.
- นลินี อัสวโกตี, พรรณทิพย์ ฉายากุล, วรพจน์ ตันติศิริวัฒน์. An Update on Clinical Uses of Oral Cephalosporins. เอกสารประกอบการประชุม symposium ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย, 2003.