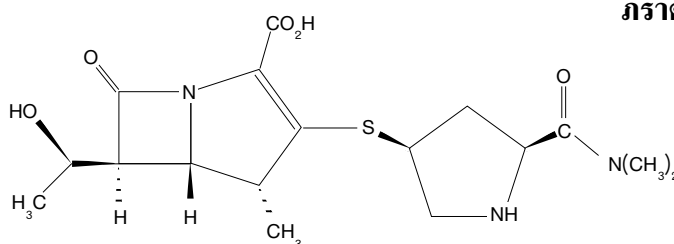


ยานำรู้

Meropenem

ภราดร ขว่งขึ้น ภ.บ.*



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้าง Meropenem

ยาด้านจุลชีพในกลุ่ม beta - lactam นอกเหนือจาก penicillin และ cephalosporins แล้ว ยังมีกลุ่มอื่นอีกทั้งที่ใช้เป็นยาแล้วและที่อยู่ระหว่างการศึกษา ที่ใช้เป็นยาแล้วได้แก่ carbapenems และ monobactam

ยาในกลุ่ม carbapenems มีสูตรโครงสร้างแตกต่างจากพวก penicillin และ cephalosporin ตรงที่มี methylene แทนที่ S ใน 5-member alpha-ring และมี double bond คล้าย cephalosporin ยาในกลุ่มนี้เป็นอนุพันธ์ของ thienamycin ซึ่งแยกได้จากเชื้อ *Streptomyces cattleya* ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ meropenem, imipenem (ใช้ร่วมกับ cilastatin), panipenem (ใช้ร่วมกับ betamipiro) และ biapenem ยาในกลุ่มนี้มักทนต่อการถูกทำลายโดย beta - lactamase แต่ยา imipenem และ panipenem จะถูกทำลายโดย beta - lactam ring โดยเอนไซม์ dipeptidase (dehydropeptidase - 1, DHP - 1) ที่ไตและเนื้อเยื่อ จึงทำการเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างเป็นอนุพันธ์ของ 1-beta methylcarbapenem ได้เป็น meropenem

และ biapenem ซึ่งทนต่อ DHP - 1

ลักษณะของยา (Product Description)

- classification carbapenem
- composition ส่วนประกอบทางเคมี meropenem 500 mg ใน 1 ขวด ประกอบด้วยผงยา meropenem trihydrate 570 mg เทียบเท่ากับ anhydrous meropenem 500 mg และ ประกอบด้วย sodium bicarbonate 104 mg

ส่วนประกอบทางเคมี meropenem 1,000 mg ใน 1 ขวด ประกอบด้วยผงยา meropenem trihydrate 1140 mg เทียบเท่ากับ anhydrous meropenem 1,000 mg และประกอบด้วย sodium bicarbonate 208 mg (sodium 90 mg = 3.9 mM)

- dosage form Injection (IV)
- shelf life 3 ปี นับจากวันที่ผลิต
- สูตรโครงสร้าง $C_{17}H_{25}N_3O_5$ ดังรูปที่ 1
- MW เท่ากับ 437.52
- pH ของสารละลายมีค่า 7.3 - 8.3

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา/กลไกการออกฤทธิ์

(Pharmacology)/(Mechanism)

เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenem ที่ใช้สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ซึ่งไม่ถูกทำลายโดยเอนไซม์ dehydropeptidase-1 (DHP-1) ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องใช้ร่วมกับยาด้านเอนไซม์ DHP-1 มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยรบกวนการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อ (inhibit cell wall synthesis) และมีฤทธิ์แรงต่อเชื้อก่อโรคเนื่องจากสามารถซึมผ่านผนังเซลล์ของแบคทีเรียได้ดีมาก มีความทนทานต่อเอนไซม์ serine betalactamase ทุกตัวและสามารถจับกับ penicillin binding proteins (PBPs) ได้ดีมาก ทั้ง PBP₂ และ PBP₃ มีส่วนช่วยเพิ่มความสามารถในการฆ่าเชื้อได้ดีขึ้น แล้วยังมีฤทธิ์กว้างต่อแบคทีเรียทั้งชนิด aerobic และ anaerobic ยังมี penetration sites หลายช่องทาง คือ OMP-D₂, OMP-C, OMP-E ช่วยเพิ่มโอกาสในการแพร่เข้าไปออกฤทธิ์ในเชื้อ

การดื้อยาชนิดปิด porin D₂ และชนิด efflux จะลด susceptibility แต่ยังใช้ได้ผลดีในการฆ่าเชื้อ การดื้อยาของเชื้อ Pseudomonas spp. พบ ร้อยละ 10

มีความคมทนต่อการทดสอบความไวซึ่งใช้วิธีที่ใช้กันทั่วไปในห้องปฏิบัติการ การทดสอบในห้องปฏิบัติการพบว่าการฆ่า meropenem ออกฤทธิ์เสริมกับยาด้านจุลชีพอื่นๆและพบว่ายาไม่มี post-antibiotic effect

มีฤทธิ์การฆ่าเชื้อได้กว้างทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ รวมทั้ง Pseudomonas aeruginosa แบคทีเรียชนิด aerobic และ anaerobic รวมทั้งเชื้อ

Bacteroides fragilis

เภสัชจลนศาสตร์

(Pharmacokinetic)

เมื่อให้ยา meropenem 500 mg และ 1 g หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาทีในคนปกติ ระดับยาสูงสุดในพลาสมาประมาณ 23 ไมโครกรัม/มล. และ 49 ไมโครกรัม/มล. ตามลำดับ

เมื่อฉีด meropenem 500 mg และ 1 g เข้าหลอดเลือดดำภายใน 5 นาทีในคนปกติจะได้ระดับยาในเลือดประมาณ 52 ไมโครกรัม/มล. และ 112 ไมโครกรัม/มล. ตามลำดับ

เมื่อให้ยาขนาด 500 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำระดับยาในพลาสมาจะลดลงเหลือ 1 ไมโครกรัม/มล.หลังจากฉีดยาแล้ว 6 ชั่วโมง

เมื่อฉีดยาทุก 8 ชั่วโมงในคนที่ไตทำงานปกติจะไม่มีการสะสมของยาเกิดขึ้น และมีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาประมาณ 1 ชั่วโมง (t_{1/2} ประมาณ 1 ชม.)

ค่า plasma protein binding ของ meropenem ประมาณร้อยละ 2

ยาที่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำประมาณร้อยละ 70 จะถูกพบในปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงมากกว่า 12 ชั่วโมง

จากการศึกษา In vitro ในตารางข้างล่าง meropenem จะค่อนข้างมี spectrum ที่กว้างมากและมีค่า MIC₉₀ ต่ำทำให้มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อที่ดี ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1

Type of organism of species (no. of strains)	MIC ₉₀ (mg/ml)			
	Meropenem	Imipenem	Ceftazidime	Piperracillin +Tazobactam
Gram-positive aerobes				
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	0.25	0.13	<16	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PS)	0.25	0.06	1	0.5

Type of organism of species (no.of strains)	MIC ₉₀ (mg/ml)			
	Meropenem	Imipenem	Ceftazidime	Piperracillin +Tazobactam
<i>S. pneumoniae</i> (PR)	1	0.5	32	0.5
<i>S. pyogenes</i>	<0.06	<0.06	0.25	0.5
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	2	>128	8
Gram-negative aerobes				
<i>Escherichia coli</i>	<0.06	0.5	0.5	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.06	1	1	16
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.25	1	64	128
<i>Proteus mirabilis</i>	0.25	4	0.25	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.13	4	0.25	0.5
<i>Neisseria meningitides</i>	0.03	0.13	0.13	0.06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	8	16	64
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> var. <i>anitratus</i>	2	2	64	Not tested
Anaerobes				
<i>Bacteroides fragilis</i>	0.5	1	<128	8
<i>Clostridium perfringens</i>	<0.06	0.25	16	1
<i>C. difficile</i>	2	8	128	16
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0.5	0.5	16	1

meropenem สามารถเข้าสู่ body fluids แล้วได้รับความเข้มข้นสูงสุดที่ 1 ชั่วโมง (0.5 ถึง 1.5 และ tissue รวมถึง cerebrospinal fluid ได้ดี เมื่อฉีด ชั่วโมง) ดังตารางที่ 2

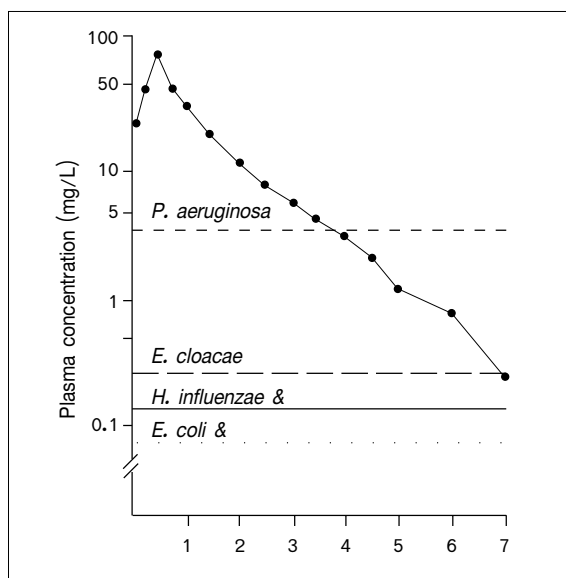
ตารางที่ 2

Merpenem Concentrations in Selective Tissue (Highest Concentrations Reported)				
Tissue	I.V. Dose (g)	Number of Samples	Mean(ug/ml or ug/(g)*	Rang(ug/ml or ug/(g)
Endometrium	0.5	7	4.2	1.7-10.2
Myometrium	0.5	15	3.8	0.4-8.1
Ovary0.5	8	2.8	0.8-4.8	
Cervix	0.5	2	7.0	5.4-8.5
Fallopian tube	0.5	9	1.7	0.3-3.4

Merpenem Concentrations in Selective Tissue (Highest Concentrations Reported)

Tissue	I.V. Dose (g)	Number of Samples	Mean(ug/ml or ug/(g))*	Rang(ug/ml or ug/(g))
Skin 0.5	22	3.3	0.5–12.6	
Skin 1.0	10	5.3	1.3–16.7	
Colon 1.0	2	2.6	2.5–2.7	
Bile 1.0	7	14.6 (3h)	4.0–25.7	
Gall bladder	1.0	1	–	3.9
Interstitial fluid	1.0	5	26.3	20.9–37.4
Peritoneal fluid	1.0	9	30.2	7.4–54.6
Lung 1.0	2	4.8(2h)	1.4–8.2	
Bronchial mucosa	1.0	7	4.5	1.3–11.1
Muscle	1.0	2	6.1(2h)	5.3–6.9
Fascia	1.0	9	8.8	1.5–20
Heart valves	1.0	7	9.7	6.4–12.1
Myocardium	1.0	10	15.5	5.2–25.5
CSF (inflamed)	20 mg/kg**	8	1.1(2h)	0.2–2.8
	40 mg/kg***	5	3.3(3h)	0.9–6.5
CSF (uninflamed)	1.0	4	0.2(2h)	0.1–0.3

- * at 1 hour unless otherwise noted
- ** in pediatric patients of age 5 months to 8 years
- *** in pediatric patients of age 1 months to 15 years

รูปที่ 2


จากกราฟข้างต้นพบว่า pharmacokinetic profile ของยา meropenem มีค่า MIC ในเชื้อ gram negative ที่ต่ำจึงทำให้ time above MIC มีค่ามาก ดังนั้นการให้ต่อวันของ meropenem จึงน้อยกว่า ดังตัวอย่างในเชื้อ P.aeruginosa มี time above MIC ประมาณ 3.8 ชั่วโมง ซึ่งจากการศึกษาพบว่า ยาในกลุ่ม Carbapenem จะมีประสิทธิภาพเมื่อ time above MIC มีค่าอย่างน้อยร้อยละ 40 ของระยะเวลาการให้ยา ดังนั้นจึงให้ meropenem ทุก 8 ชั่วโมงได้

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ meropenem ในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปีพบว่าคล้ายกับผู้ใหญ่ โดยมีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาประมาณ 1.5 - 2.3 ชั่วโมง และเภสัชจลนศาสตร์จะเป็นเส้นตรงเมื่อขนาดยาอยู่ในช่วง 10 - 40 mg/kg

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ในผู้ป่วยโรคตับไม่พบความเปลี่ยนแปลงของเภสัชจลนศาสตร์ของ meropenem

ข้อบ่งใช้

(Indication)

สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในผู้ใหญ่และเด็ก (มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือนขึ้นไป) ซึ่งเกิดจากเชื้อที่ไวต่อยานี้ได้แก่ Pneumonias, Nosocomial Pneumonias, Urinary Tract Infection, Intra - abdominal Infection, Gynecological Infection, Skin and Soft Tissue Infection, Meningitis, Septicemia

ในกลุ่ม serious infection due to

Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLs) ยาในกลุ่ม Carbapenem เป็น drugs of choice ซึ่งสามารถลดอัตราการตาย ยาในกลุ่มนี้ที่ใช้ส่วนมากมี 2 ตัวคือ meropenem กับ imipenem ซึ่งผลการรักษาใกล้เคียงกันแต่ค่า MIC ของ meropenem จะต่ำกว่า imipenem เล็กน้อย ดังตารางที่ 3

ในกรณีที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ อาจใช้ยานี้ขนานเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาตัวอื่นเช่น ยาด้านเชื้อรา ยาด้านเชื้อไวรัส

การรักษาโรคติดเชื้อหลายชนิดที่เกิดร่วมกัน โดยอาจใช้ยานี้ขนานเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นก็ได้

ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยานี้กับเด็กที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ (neutropenia) หรือภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

ขนาดและวิธีใช้

Pneumonia 500 mg q 8 hrs.

Urinary tract infection 500 mg q 8 hrs.

Gynecological infection 500 mg q 8 hrs.

Skin and skin structure infection 500 mg q 8 hrs.

Febrile neutropenia 1 g q 8 hrs.

Septicemia 1 g q 8 hrs.

Intra - abdominal infection 1 g q 8 hrs.

Hospital -acquired pneumonia 1g q 8 hrs.

Meningitis 2 g q 8 hrs.

ตารางที่ 3 Treatment recommendations for infection caused by organism producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLs)

Type of infection	First-line therapy	Second-line therapy
Bacteremia	Carbapenem (imipenem or meropenem)	Ciprofloxacin
Nosocomial pneumonia	Carbapenem (imipenem or meropenem)	Ciprofloxacin
Intra-abdominal infection	Carbapenem (imipenem or meropenem)	Ciprofloxacin
Urinary tract infection	Ciprofloxacin	Amoxycillin-clavulanate
Meningitis	Meropenem	Addition of polymyxin B

ควรระวังการใช้ meropenem ขนานเดียว ในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง จาก *Pseudomonas aeruginosa* ที่มีอาการรุนแรง

การลดขนาดในผู้ป่วยภาวะไตบกพร่องที่มีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 51 ml/min ดังตารางที่ 4

ยาถูกขจัดโดยวิธี hemodialysis ถ้าจำเป็นต้องรักษาอย่างต่อเนื่องควรให้ยา 1 dose ภายหลังการทำ hemodialysis เพื่อคงระดับยาในพลาสมาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา

ยังไม่มีประสบการณ์การใช้ในผู้ป่วย peritoneal dialysis

ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

ผู้สูงอายุไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาถ้าการทำงานของไตปกติ หรือค่า creatinine clearance มากกว่า 50 ml/min

เด็กอายุมากกว่า 3 เดือน ถึง 12 ปี ควรใช้ขนาด 10-40 mg/kg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง (มากที่สุด 2 g ทุก 8 ชม.) ขึ้นอยู่กับชนิด ความรุนแรงของเชื้อ ความไวของเชื้อ และ ภาวะของผู้ป่วย ในเด็กที่น้ำหนักมากกว่า 50 กิโลกรัม ควรใช้ขนาดของผู้ใหญ่ 1 g ทุก 8 ชม. ใน intra-abdominal infections และ 2 g ทุก 8 ชม. ใน meningitis

ยังไม่มีประสบการณ์การใช้ยาในเด็กที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

การรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ควรให้ขนาด 40 mg/kg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง

ตารางที่ 4

Creatinine Clearance (ml/min)	ขนาดยา	ความถี่
26 - 50	500 mg, 1 g, 2 g	ทุก 12 hrs.
10 - 25	250 mg, 500 mg, 1 g	ทุก 12 hrs.
< 10	250 mg, 500 mg, 1 g	ทุก 24 hrs.

การบริหารยา

การฉีด meropenem เข้าหลอดเลือดดำซ้ำนานกว่า 5 นาที (IV bolus) หรือหยดเข้าหลอดเลือดดำภายในเวลา 15 - 30 นาที การฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ประมาณ 3 - 5 นาที) ควรผสมในน้ำกลั่นสำหรับฉีด (10 ml ต่อยา 500 mg) ซึ่งจะให้ความเข้มข้นประมาณ 50 mg/ml ได้สารละลายใสไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน

ในสตรีตั้งครรภ์ Category B

ในสตรีให้นมบุตร

สามารถพบ meropenem ได้ในน้ำนมสัตว์ทดลองเล็กน้อย

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ยา probenecid จะทำให้การขับออกทางไตของยา meropenem ลดลง ซึ่งจะเพิ่ม elimination half-life (ร้อยละ 38)

วิธีการเก็บรักษา

(Storage and Stability)

- เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30°C
- สารละลายที่ผสมแล้วจะยังคงมีประสิทธิภาพที่อุณหภูมิห้อง (25°C) หรืออุณหภูมิตู้เย็น (4°C) ดังตารางที่ 5

ไม่ควรเก็บสารละลาย ด้วยการแช่แข็ง

อาการอันไม่พึงประสงค์

(Side Effect)

ปฏิกิริยาเฉพาะบริเวณที่ฉีด การอักเสบ (ร้อยละ 3.0) thrombophlebitis (ร้อยละ 1.2) ปวดบริเวณที่ฉีด (ร้อยละ 0.4)

ตารางที่ 5

สารผสม	ความคงตัวนาน (ชม.) ที่อุณหภูมิ	
	15 - 25°C	4°C
Water for Injection	8	48
NSS	8	48
D-5-W	3	14
D-5-1/4S	3	14
D-5-S	3	14
5%Glucose and 0.15%KCl	3	14
2.5 หรือ 10% Manital IV Infusion	3	14
10%Glucose	2	8
5%Glucose and 0.02% Na ₂ CO ₃ IV Infusion	2	8

ผิวหนัง ผื่น(ร้อยละ 1.7) คัน ลมพิษ

ระบบทางเดินอาหาร ปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียน (ร้อยละ 3.9) ท้องเดิน(ร้อยละ 5.0) Pseudomembranous colitis

ระบบเลือด ภาวะเกล็ดเลือดต่ำชั่วคราว เม็ดเลือดขาวต่ำ eosinophil เพิ่ม Coomb's test ให้ผลบวก partial thromboplastin time ลดลง

ระดับ bilirubin, transaminases alkaline phosphatase และ lactic dehydrogenase ในซีรัมเพิ่มขึ้นชั่วคราว

ระบบประสาทส่วนกลาง ปวดศีรษะ(ร้อยละ 2.8) ชัก ซา

อื่น ๆ การติดเชื้อรา (candidiasis) ที่ช่องปาก และช่องคลอด

จากการศึกษาการชักในผู้ป่วยพบว่า meropenem พบประมาณร้อยละ 0.38 (n=3911) และ imipenem+cilastatin พบประมาณร้อยละ 0.43 (n=1154)

ข้อห้ามใช้

(Contraindication)

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยานี้

เอกสารอ้างอิง

อโนชา อุทัยพัฒน์, นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์, เกสัช-วิทยา เล่ม 2, ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, ถนนศรีอยุธยา กรุงเทพฯ : 68-74.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1995)36,Suppl.A,207-223

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/uspdi/203525.html>

<http://hsc.virginia.edu/cmc/pedpharm/v4n7.htm>

<http://nursepdr.com/members/database/ndrhtml/meropenem.html>

<http://home.intekom.com/pharm/zeneca/meronem.html>

<http://pharmacynetworkgroup.com/c/merrem-i-v-pharmacology.htm>