Antibiotics in the pipeline

จันทนา ห่วงสายทอง, แสง อุษยาพร, อภิโชติ โซ่เงิน

ใน ค.ศ. 2010 สมาคมโรคติดเชื้อสหรัฐอเมริกาได้ประกาศการรณรงค์ the 10 x '20 Initiative[1] เพื่อตอบสนองต่อสถานการณ์ การติดเชื้อจุลชีพดื้อยาหลายขนานที่มีอัตราเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง ซึ่งมีเป้าหมายในการพัฒนายาต้านจุลชีพชนิดใหม่ทั้งหมด 10 ชนิด ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยภายใน ค.ศ. 2020 โดยการพัฒนายาต้านจุลชีพชนิดใหม่นี้ มุ่งเน้นให้ออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียที่มีปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพที่มีอยู่เดิมเพิ่มขึ้น ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม ESCAPE ได้แก่ *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Clostridium difficile, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* และเชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม Enterobacteriaceae[2-3] และใน ค.ศ. 2013 ทางสมาคมโรคติดเชื้อสหรัฐอเมริกาได้รายงานความก้าวหน้าในการพัฒนายาต้านจุลชีพชนิดใหม่ โดยพบว่ามียาต้านจุลชีพเพียง 2 ชนิดที่ได้รับการอนุมัติโดย US FDA ตั้งแต่ ค.ศ. 2009 คือ telavancin และ ceftaroline fosamil นอกจากนี้ยังได้เน้นย้ำในเรื่องของความจำเป็นในการพัฒนายาต้านจุลชีพชนิดใหม่เพื่อรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ รวมถึงแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน (multidrug-resistant, MDR)[4]

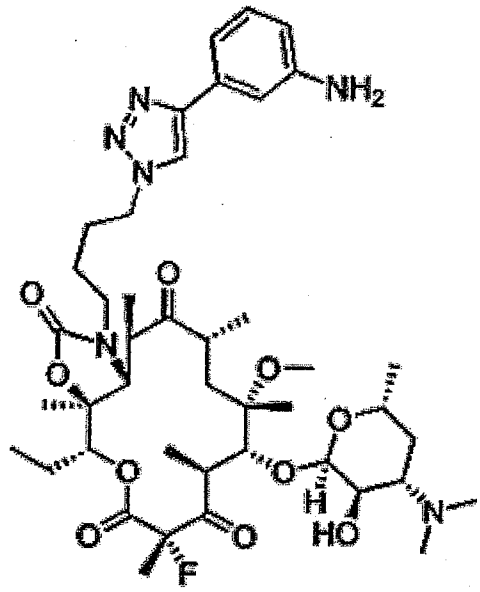
ในบทความนี้จึงขอกล่าวถึงยาต้านจุลชีพที่มีกลไกใหม่ที่อยู่ในการศึกษาระยะที่ 2 เป็นต้นมา ได้แก่ ยาในกลุ่ม fluoroketolides (solithromycin) และยาที่พยายามค้นหาเป้าหมายทางพันธุศาสตร์และเป้าหมายเชิงโมเลกุล ได้แก่ PDF inhibitors และ fatty acid biosynthesis I inhibitors

1. Fluoroketolides

1.1 ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและการออกฤทธิ์ (structure-activity relationship)

ยากลุ่ม fluoroketolides คือ solithromycin (CEM-101) (รูปที่ 1) เป็นยาในกลุ่ม ketolides ซึ่งเป็น macrolide กลุ่มใหม่ที่มีการดัดแปลงโครงสร้างโดยเอา cladinose ที่ตำแหน่ง 3 ออก แล้วเติมหมู่คีโตนเข้าแทนที่ และตำแหน่ง 11 และ 12 มีหมู่แทนที่เป็นวงแหวน carbamate เพื่อเพิ่มความชอบจับต่อไรโบโซมของเชื้อแบคทีเรีย โดย solithromycin จับกับ 23S RNA นิวคลีโอไทด์ในตำแหน่งที่ 2 และ 4 ของ 50S ไรโบโซม ซึ่งตำแหน่งการจับดังกล่าวเป็นตำแหน่งเดียวกับ telithromycin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม ketolides เช่นเดียวกัน แต่เนื่องจากการมีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 เป็นฟลูออรีนทำให้สามารถจับกับตำแหน่งอื่นของไรโบโซมเพิ่มขึ้น[5] จึงทำให้ solithromycin มีความสามารถในการต้านเชื้อบางชนิดที่ดื้อต่อ telithromycin ได้ จากการพัฒนาโครงสร้างดังกล่าวเมื่อเปรียบเทียบกับยาเดิมในกลุ่ม macrolides ได้แก่ telithromycin และ azithromycin[6] พบว่า solithromycin มีความสามารถในการยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนได้เหนือกว่ายาทั้ง 2 ชนิด นอกจากนี้การมีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 เป็นฟลูออรีนทำให้ solithromycin สามารถทนกรดได้ดีขึ้น

และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานขึ้น เมื่อเทียบกับยาอื่นในกลุ่มเดียวกัน



รูปที่ 1. แสดงโครงสร้างของ solithromycin (CEM-101)

ดังนั้นจากการพัฒนายานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อให้มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียกว้างและสูงขึ้น โดยเฉพาะเชื้อที่ดื้อต่อ macrolides อื่นๆ สามารถทนต่อกรดได้ดี และมีระยะครึ่งชีวิตยาวสามารถบริหารยาน้อยครั้ง

1.2 เภสัชวิทยาและจุลชีววิทยา (pharmacology and microbiology)

1.2.1 เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics)

คุณสมบัติของยาในกลุ่ม fluoroketolides มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียได้ดีทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก เช่น *Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes* และ *Corynebacterium* spp. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เช่น *Haemophilus influenzae, Shigella* spp., *Campylobacter jejuni* เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งพาออกซิเจน ได้แก่ *Clostridium difficile, Clostridium* spp., *Bacteroides fragilis* เป็นต้น รวมถึง atypical pathogens บางชนิด เช่น *Mycoplasma* spp. นอกจากนี้ solithromycin พัฒนาขึ้นมาเพื่อให้สามารถต้านเชื้อที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม macrolides และ lincosamides (macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLS_B)-resistant bacteria) ได้ ซึ่งเชื้อกลุ่มดังกล่าวนี้เป็นปัญหาสำคัญต่อการติดเชื้อปอดอักเสบในชุมชน และการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน กลไกการดื้อยาของเชื้อกลุ่ม MLS_B ในเชื้อแบคทีเรียทรงกลมแกรมบวกเป็นผลมาจาก 2 กลไกหลัก คือ การสร้าง pump ที่ขับยาออกจากเซลล์ (efflux pumps) ชนิด MSR (A) ทำให้สามารถขับยาออกได้มากขึ้น หรือการเปลี่ยนแปลงการจับกับไรโบโซมเป้าหมายโดยผ่านกระบวนการ methylation [ERM (A) และ ERM (C)] solithromycin เพิ่มความสามารถในการต้านเชื้อกลุ่มนี้โดยการเพิ่มความสามารถในการชอบจับกับไรโบโซมของแบคทีเรียกับตำแหน่ง 11, 12-carbamate-butyl-[1,2,3]-triazolyl-aminophenyl ของโครงสร้างยา

จากข้อมูล in vitro เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความเข้มข้นต่ำสุดของ solithromycin ที่สามารถยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน 50S (IC50S) ของเชื้อ *S. pneumoniae, S. aureus* และ *H. influenzae*[7] เท่ากับ 7.5,

40 และ 125 นก./มล. (ng/mL) ตามลำดับ โดยเมื่อพิจารณาค่า IC50S ต่อเชื้อ *S. aureus* ในกลุ่มที่ไวต่อ methicillin (methicillin sensitive *S. aureus,* MSSA) และกลุ่มที่ดื้อต่อ methicillin (methicillin *S. aureus* resistant, MRSA) พบว่า solithromycin มีค่า IC50S ต่อเชื้อทั้ง 2 กลุ่มได้ 40 และ 55 นก./มล. ตามลำดับ ซึ่งเหนือกว่า telithromycin จากค่า IC50S ของ solithromycin สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อทั้ง 3 ชนิดได้ร้อยละ 75 ซึ่งใกล้เคียงกับ telithromycin แต่ดีกว่า azithromycin และ clarithromycin และเมื่อเปรียบเทียบความสามารถในการต้านเชื้อกลุ่ม *Staphylococcus* spp. และ *Enterococcus* spp. กับยาต้านจุลชีพหลายชนิด ได้แก่ telithromycin, erythromycin, clarithromycin, azithromycin, clindamycin, quinupristin/dalfopristin (Q/D), amoxicillin/clavulanic acid, cefdinir, levofloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT), oxacillin, vancomycin, ampicillin และ linezolid[8] พบว่า solithromycin สามารถต้านเชื้อ *S. aureus* โดยมีความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (minimum inhibitory concentration, MIC) ได้ร้อยละ 50 (MIC_{50}) เท่ากับ 0.12 มคก./มล ซึ่งประสิทธิภาพในการต้านเชื้อ *S. aureus* ของ solithromycin ดีกว่า telithromycin (MIC_{50} = 0.25 มคก./มล.) เป็นสองเท่า โดย solithromycin มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อทั้งในกลุ่ม MSSA มี MIC_{50} เท่ากับ 0.06 มคก./มล. และความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ร้อยละ 90 (MIC_{90}) เท่ากับ 0.12 มคก./มล. และกลุ่ม MRSA มี MIC_{50} เท่ากับ 0.12 มคก./มล. และ MIC_{90} มากกว่า 16 มคก./มล. สำหรับเชื้อ *E. faecium* และ *E. faecalis* solithromycin มี MIC_{50} เท่ากับ 1 มคก./มล. และ 0.25 มคก./มล. ตามลำดับ เมื่อพิจารณาเฉพาะเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม macrolides (macrolide-resistant *Streptococcus pneumonia*) จากผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อปอดอักเสบในชุมชน[9] โดยซีโรทัยพ์ของเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม macrolide ในการศึกษานี้โดยส่วนใหญ่ คือ 19A and 35B พบว่า solithromycin มี MIC_{50} และ MIC_{90} ต่อเชื้อดังกล่าว เท่ากับ 0.06 และ 0.25 มคก./มล. ตามลำดับ

สำหรับประสิทธิภาพในการต้านเชื้อกลุ่ม atypical pathogens มีข้อมูลสนับสนุนความสามารถในการต้านเชื้อของ solithromycin ต่อเชื้อ *Mycoplasma genitalium* ทั้งชนิดที่ดื้อและไม่ดื้อต่อยากลุ่ม macrolide[10] พบว่า solithromycin สามารถต้านเชื้อ *M. genitalium* ได้เหนือกว่ายาอื่นในกลุ่ม macrolides doxycycline และยาในกลุ่ม fluoroquinolones นอกจากนี้ยังพบว่า solithromycin สามารถต้านเชื้อ *Legionella pneumophila*[11] โดยมี MIC_{50} น้อยกว่า 0.015 มคก./มล. และ MIC_{90} เท่ากับ 0.031 มคก./มล. ซึ่งแสดงถึงประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อ *L. pneumophila* ของ solithromycin ที่เหนือกว่า azithromycin (MIC_{50} และ MIC_{90}, 0.125 และ 1 มคก./มล. ตามลำดับ) ถึง 8-32 เท่า

1.2.2 เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)[12,13]

จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ solithromycin[12] ทั้งในรูปแบบการได้รับยา 1 ครั้ง และการได้รับยาต่อเนื่อง พบว่าอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา โดยหลังจากผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับ solithromycin 400 มก. 1 ครั้ง จะพบว่ามีระดับยาสูงสุดที่เวลา (T_{max}) 1.5-6 ชั่วโมง ระดับยาสูงสุด (C_{max}) 0.0223-19.647 มคก./มล. ค่าพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาต่อเวลาที่เวลาเริ่มต้นถึงเวลาใด ๆที่ต้องการ (AUC0-t) 0.0402-28.599 มคก.•ชั่วโมง/มล. และเมื่อติดตามระดับยาหลังจากได้รับยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 7 วัน พบว่าค่าระดับยาสูงสุด (C_{max}) ที่ระยะเวลาที่ระดับยาคงที่ (steady-state, ss) 0.248-1.50 มคก./มล. และ AUC 2.310-18.41

มคก.•ชั่วโมง/มล. จากการศึกษานี้ไม่พบผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ต้องหยุดการศึกษาจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบระดับยาในเลือดกับสารน้ำที่เยื่อบุถุงลม (epithelial lining fluid, ELF) และแมคโครเฟจในถุงลม (alveolar macrophages, AM) ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับประทาน solithromycin 400 มก. วันละครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 5 วัน[13] พบว่าระดับยาเฉลี่ยใน ELF (1.02-7.58 มก./ล.) และ AM (25.9-101.7 มก./ล.) มีค่าสูงกว่าระดับยาในเลือด (0.086-0.730 มก./ล.) เช่นเดียวกันกับค่าพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาใน ELF และ AM ต่อเวลาที่ 0-24 ชั่วโมง (AUC0-24) เมื่อคิดจากค่าเฉลี่ยความเข้มข้นที่ตำแหน่งดังกล่าว มีค่า 80.3 และ 1,498 มคก.•ชั่วโมง/ล. ตามลำดับ จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่า หลังจากได้รับยาจนถึงระยะเวลาที่ระดับยาคงที่ solithromycin จะมีระดับยาเฉลี่ยและ AUC0-24 ที่ ELF และ AM ซึ่งสูงกว่าในเลือด 2.4-28.6 และ 44-515 เท่า

1.3 การศึกษาทางคลินิก (clinical study)

สำหรับการศึกษาทางคลินิกของ solithromycin นั้น มีการศึกษาการใช้ยานี้สำหรับการติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์[14] และการติดเชื้อปอดอักเสบในชุมชน[15] ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 นอกจากการศึกษาสำหรับข้อบ่งใช้ที่ได้กล่าวมานี้ ยังมีการศึกษาสำหรับฤทธิ์ต้านการอักเสบของ solitromycin ที่อาจเป็นประโยชน์ในโรคต่าง ๆ เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ซึ่งขณะนี้ยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาก่อนการศึกษาทางคลินิก (pre-clinic)

การศึกษาของ Hook EW และคณะ[14] ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ solithromycin ในขนาด 1,200 และ 1,000 มก. ครั้งเดียว ในการรักษาโรคหนองในชนิดไม่ซับซ้อน (uncomplicated gonorrhea) จากผู้ที่มีการติดเชื้อ *N. gonorrhoeae* เพียงชนิดเดียว และผู้ที่มีการติดเชื้อ *Chlamydia trachomatis, M. genitalium* ร่วมด้วย พบว่า หลังจากติดตามที่ 1 สัปดาห์หลังการได้รับยา ทั้งกลุ่มผู้ที่ได้รับ solithromycin ในขนาด 1,200 มก. และ 1,000 มก. สามารถกำจัดเชื้อ *N. gonorrhoeae* ได้ร้อยละ 100 ทั้งการติดเชื้อในบริเวณอวัยวะเพศ ช่องปากและลำคอ และทวารหนัก แต่ในผู้ที่มีการติดเชื้อ *C. trachomatis, M. genitalium* ร่วมด้วย ยังคงพบผู้ที่มีการติดเชื้อ *C. trachomatis* ร้อยละ 82 และผู้ที่มีการติดเชื้อ *M. genitalium* ร้อยละ 70

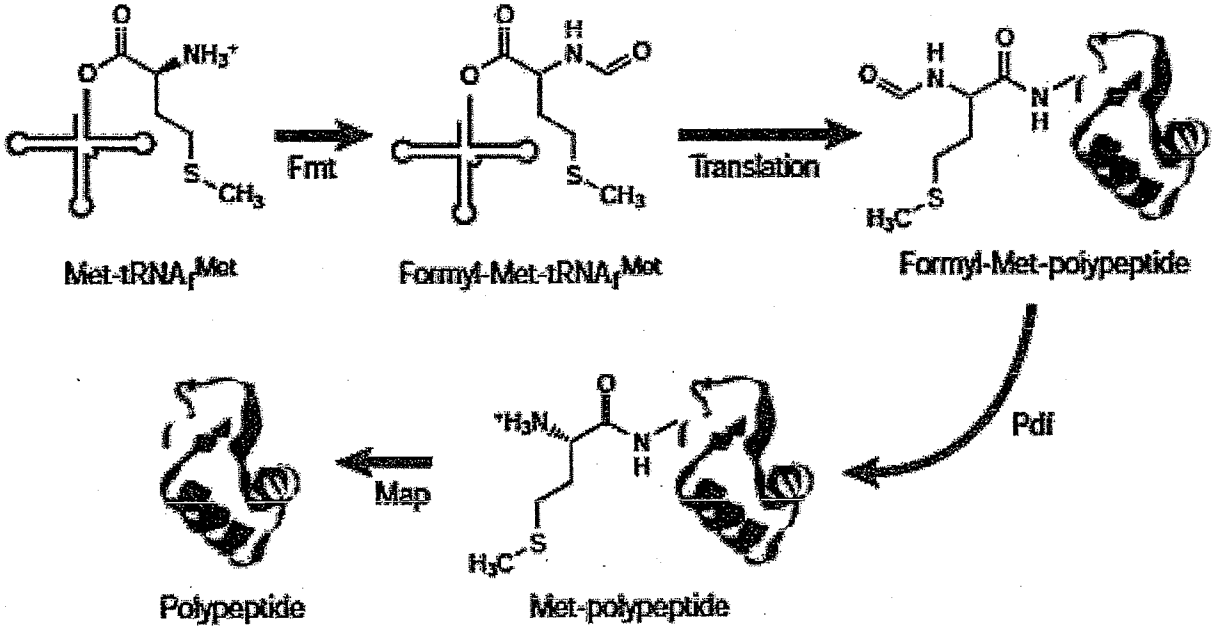
การศึกษาของ Oldach และคณะ[15] ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ solithromycin ในการรักษาการติดเชื้อปอดอักเสบในชุมชนที่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก โดยเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ solithromycin ขนาด 800 มก. ในวันแรก ตามด้วยขนาด 400 มก. ในวันที่ 2-5 กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ levofloxacin ขนาด 750 มก. เป็นเวลา 5 วัน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 84.6 ในกลุ่มที่ได้รับ solithromycin และผู้ป่วยร้อยละ 86.6 ในกลุ่มที่ได้รับ levofloxacin มีอาการทางคลินิกดีขึ้นในวันที่ 4-11 หลังจากได้รับยาครั้งสุดท้าย ผู้ป่วยร้อยละ 77.8 ในกลุ่มที่ได้รับ solithromycin และผู้ป่วยร้อยละ 71.4 ในกลุ่มที่ได้รับ levo-floxacin สามารถกำจัดเชื้อได้หลังจากได้รับยาทั้ง 2 ชนิดจนครบ

2. Peptide deformylase inhibitors

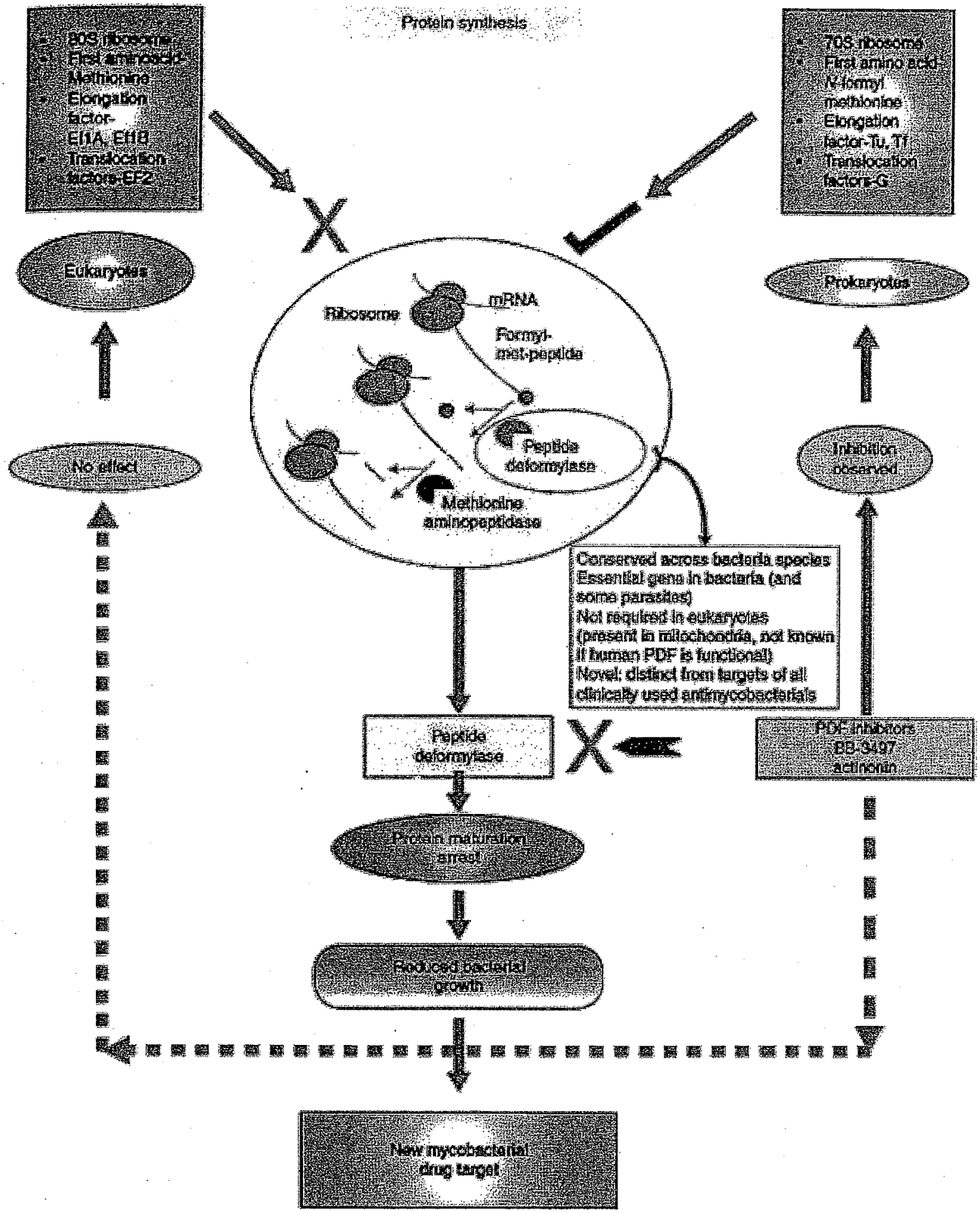
เป็นยากลุ่มหนึ่งจากการพยายามที่จะหายากลุ่มใหม่โดยค้นหาเป้าหมายจากวิธีการทางพันธุศาสตร์โมเลกุล โดยมุ่งเป้าหมายไปที่เอนไซม์ peptide deformylase ในกระบวนการสังเคราะห์โปรตีน

2.1 ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและการออกฤทธิ์ (structure-activity relationship)

Peptide deformylase (PDF) เป็นเอนไซม์ชนิดที่มีโลหะเป็น active site (metalloenzyme) ที่ถูกสงวนไว้และจำเป็นสำหรับแบคทีเรียในการเจริญเติบโต ซึ่งทำหน้าที่ในการเร่งปฏิกิริยา deformylation โดยการเอาหมู่ N-formyl group จาก N-terminal methionine ในกระบวนการ translation ของการสร้างโปรตีน ซึ่งโดยปกติแล้วกระบวนการการสร้างโปรตีน ของเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและเซลล์แบคทีเรีย จะเริ่มต้นด้วยกรดอะมิโน methionine ซึ่งต่อมากรดอะมิโนชนิดนี้จะถูกตัดออกด้วยเอนไซม์ methionine amino peptidase แต่ในเซลล์ของแบคทีเรียจะมีความแตกต่างที่สำคัญ คือ ไรโบโซมจะจับกับ N-formyl methionine transfer RNA ($tRNA^{fMet}$) ซึ่งปลายสาย N-terminal ของเปปไทด์ทุกชนิดของเซลล์แบคทีเรียจะเริ่มต้นด้วยหมู่ formyl methionine และจำเป็นต้องอาศัยเอนไซม์ PDF ในการตัดหมู่ formyl group ออกจากปลายสายเพื่อให้เกิดการสังเคราะห์โปรตีนที่สมบูรณ์ (รูปที่ 2) ดังนั้นการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว ทำให้หมู่ formyl ไม่ถูกตัดออกโดยเอนไซม์ deformylase จึงเป็นการยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน ส่งผลให้แบคทีเรียไม่สามารถเจริญเติบโตได้ (รูปที่ 3)[16-17]

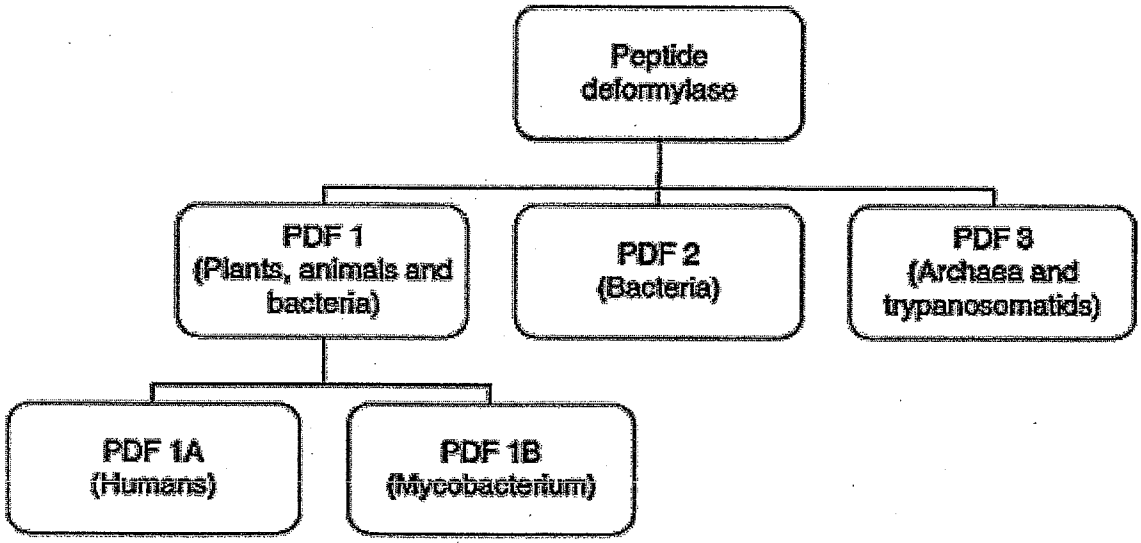


รูปที่ 2. แสดงหน้าที่การทำงานของเอนไซม์ peptide deformylase ในกระบวนการ translation ของการสังเคราะห์โปรตีน Fmt: formylmethionine transformylase, tRNAfMet: N-formyl methionine transfer RNA, Pdf: peptide deformylase, Map: methionine aminopeptidase[4]



รูปที่ 3. แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ peptide deformylase inhibitors ต่อเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย *Mycobacterium tuberculosis*[19]

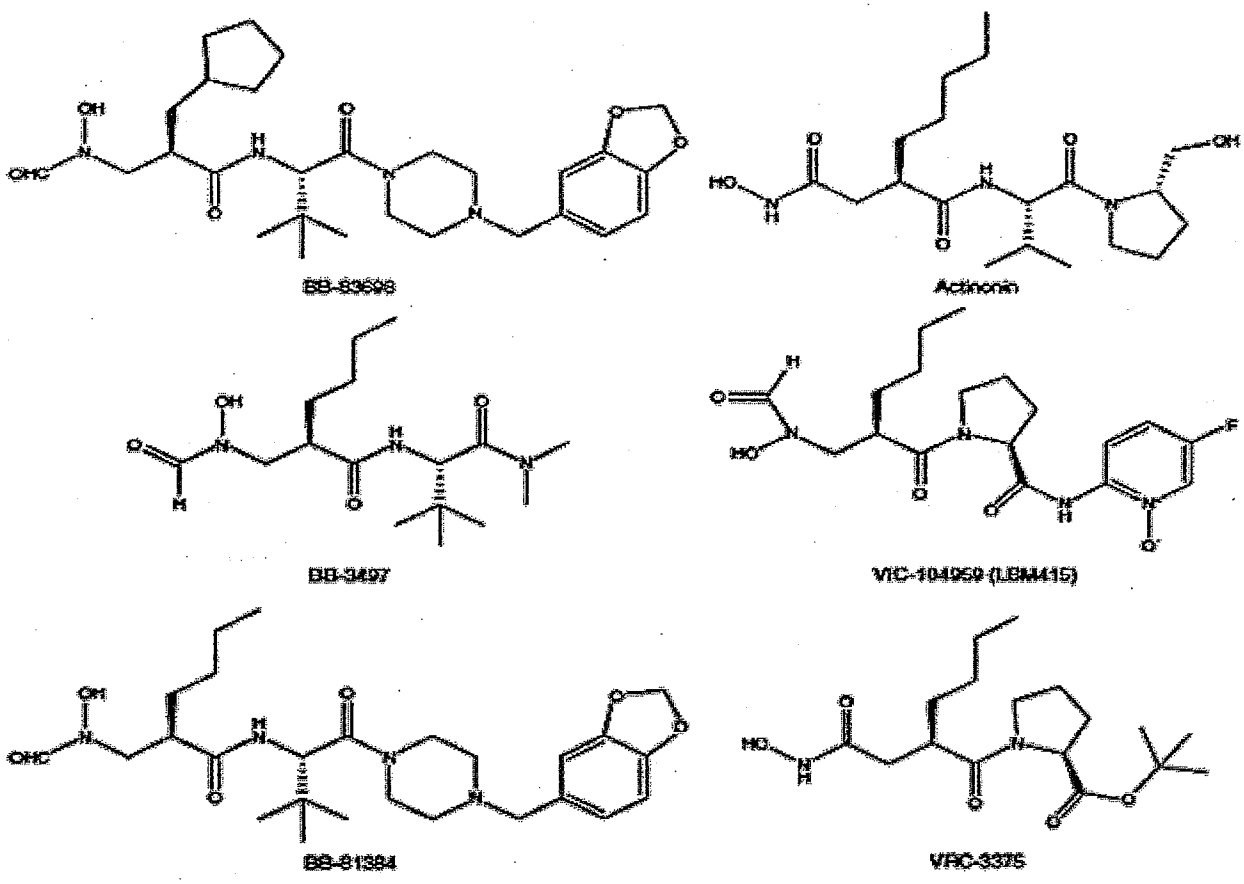
โดยเอนไซม์ PDF ของแบคทีเรียจะถูก encoded โดยยีน *def* ซึ่งพบในแบคทีเรียก่อโรคทุกชนิด และไม่พบการทำหน้าที่ของยีนนี้ในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม[18] นอกจากนี้จากข้อมูลพื้นฐานของลำดับกรดอะมิโนและโครงสร้างผลึกของเอนไซม์ พบว่า PDF ถูกจัดแบ่งเป็น 3 ชนิดหลัก (รูปที่ 4) ได้แก่ ชนิดที่ 1 ซึ่งพบในพืช สัตว์และแบคทีเรีย ซึ่งจัดแบ่งกลุ่มย่อยออกเป็น 1A พบในพืช สัตว์ รวมทั้งในมนุษย์ ซึ่งพบใน mitochondria ส่วน 1B พบในเชื้อ *Mycobacterium* ชนิดที่ 2 พบเฉพาะในแบคทีเรีย และชนิดที่ 3 ซึ่งพบในกลุ่ม archaea และ trypanosomatids[19] ในปัจจุบันฐานข้อมูลของยีน (genome database) พบว่ามี PDF-like sequences ในปรสิต *(Plasmodium falciparum)* และในมนุษย์ ซึ่งนำไปสู่การค้นหาเป้าหมายของยาต้านมาลาเลียและยาต้านมะเร็ง[20] แต่อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะพบเอนไซม์ PDF ในมนุษย์แต่พบว่าบทบาททางสรีรวิทยาของเอนไซม์ดังกล่าวในเซลล์มนุษย์ยังไม่ชัดเจน อีกทั้งยังพบว่ามีคุณสมบัติในการเร่งปฏิกิริยาได้น้อยในมนุษย์ โดยจะมีบทบาทในการ translation โปรตีนใน mitochondrial genome ซึ่งจะพบหน้าที่ของเอนไซม์ PDF นี้ในเซลล์มะเร็งของมนุษย์ และมีบทบาทสำคัญสำหรับการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งซึ่งต้องอาศัยการทำงานของ mitochondria นอกจากนี้ยังพบอีกว่า PDF inhibitors สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง จึงนำไปสู่การนำเป้าหมายดังกล่าวมาใช้เพื่อใช้เป็นยาต้านเซลล์มะเร็ง[19-20]



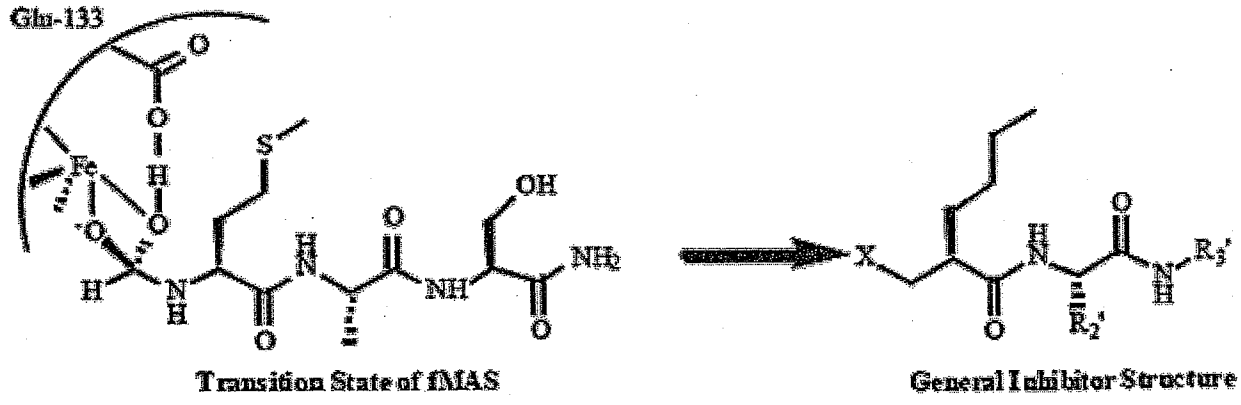
รูปที่ 4. แสดงชนิดการจัดกลุ่มหลักและกลุ่มย่อยของเอนไซม์ peptide deformylase[19]

2.1.1 โครงสร้างทางเคมี (chemical structure)

โดยปกติแล้วสารที่อยู่ในกลุ่ม PDF inhibitors จะประกอบด้วย pseudopeptide และหมู่ hydroxamic acid (รูปที่ 5) ซึ่งทำหน้าที่เป็น metal ion chelators เนื่องจากที่กล่าวข้างต้นแล้วว่าเอนไซม์ PDF เป็นเอนไซม์ชนิด metalloprotease ดังนั้นสารประกอบที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวจะต้องประกอบด้วยหมู่ที่เป็น nonspecific chelating ซึ่งจะจับกับส่วนของ catalytic metal ion และส่งผลให้เกิดการสูญเสียหน้าที่ของเอนไซม์ (รูปที่ 6)



รูปที่ 5. แสดงโครงสร้างของสารในกลุ่ม peptide deformylase inhibitors ที่มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย[19]



รูปที่ 6. แสดงโครงสร้างของสารในกลุ่ม peptide deformylase inhibitors ที่มีลักษณะเป็น peptidomimetic ซึ่งอยู่ใน transition state โดยมีหมู่ metal ion chelator (X) กำลังจับกับหมู่โลหะของเอนไซม์ peptide deformylase[20]

2.2 เภสัชวิทยาและจุลชีววิทยา (pharmacology and microbiology)

2.2.1 เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics)

คุณสมบัติของยาในกลุ่ม PDF inhibitors มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียเช่นเดียวกับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนชนิดอื่น คือ มีคุณสมบัติในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (bacteriostatic effect)[21] แม้ว่าจะมีข้อมูลว่าออกฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ (bacteriocidal effect) กับเชื้อแบคทีเรียบางชนิด เช่น *S. pneumoniae* บางสายพันธุ์[22] นอกจากนี้การศึกษาข้อมูลในหลอดทดลองยังพบอีกว่าระยะเวลาในการเกิดการยับยั้งเชื้อ *S. pneumoniae* (time to onset of the inhibitory effect) ของ NVP LBM-415 ช้ากว่าเมื่อเทียบกับ linezolid โดยผลในการเริ่มยับยั้งเชื้อเท่ากับ 2 และ 1 ชั่วโมงตามลำดับ[23]

การออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียในหลอดทดลองมีประสิทธิภาพต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก เช่น *S. aureus, Staphylococcus epidermidis* และ *Enterococcus* spp. โดยพบว่าสารประกอบต่างๆ มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย staphylococi ได้ดีกว่าเชื้อ enterococci[19] รวมถึงมีฤทธิ์ต่อเชื้อ MRSA ที่มาจากชุมชน (community-acquired MRSA)[18] แต่ในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ PDF inhibitors ไม่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae เช่น *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloaca* และเชื้อแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม non-fermentor (non-fermentative Gram-negative bacilli)[24] เหตุผลของการมีฤทธิ์ที่จำกัดต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เนื่องจากโครงสร้างของแบคทีเรียแกรมลบ ประกอบไปด้วยส่วนของผนังเซลล์ชั้นนอก ทำให้ยาซึมผ่านเข้าสู่เซลล์ได้ยาก ร่วมกับมีการสร้าง pump ที่ขับยาออกจากเซลล์ (efflux pumps)[25] นอกจากนี้ยังพบว่า NVP LBM-415 สามารถออกฤทธิ์ได้ทั้งในและนอกเซลล์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย *Legionella* spp. โดยมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (bacteriostatic effect)[26] ฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียของยาในกลุ่ม PDF inhibitors ที่กำลังอยู่ในการพัฒนาทางคลินิก โดยแสดงเป็นค่า MIC_{90} ดังตารางที่ 1

2.2.2 เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PDF inhibitors ในมนุษย์มีการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 1 ของ BB-83698[30] โดยหยดทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 15 นาที ในขนาด 10, 25, 50, 100, 200, 325, 400 และ 475 มก. ในอาสาสมัครชายสุขภาพดี รวมถึงทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในสัตว์ทดลอง เช่น หนู mice หนู rats และสุนัข พบว่าระดับยา (ทั้งขนาดยาสูงสุดและ AUC) มีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับขนาดยา (linear relationships) มีอัตราการขจัดยาตั้งแต่ 521 มล./นาที ในขนาดยา 10 มก. จนถึง 189 มล./นาที ในขนาด 475 มก. รวมถึงมีปริมาตรการกระจายยาและค่าครึ่งชีวิตของยาที่ขึ้นกับขนาดยา ยามีการจับกับโปรตีนร้อยละ 78-82 และไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญในทุกขนาดยาในมนุษย์

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ LBM-415[31] ซึ่งอยู่ในรูปแบบรับประทานแบบขนานเดียว ในขนาด 100, 250, 500, 1000, 2000 และ 3000 มก. รวมถึงมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาแบบหลายขนานด้วยในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่ามีระดับยาสูงสุดที่เวลาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ชั่วโมง (T_{max}) ในทุกขนาดยา ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 2-3 ชั่วโมง ยกเว้นในขนาดยา 2,000 มก. มีค่าครึ่งชีวิต 4.2 ชั่วโมง นอกจากนี้มีการดูผลของอาหารต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาในขนาด 1,000 มก. พบว่าการรับประทานหลังมื้ออาหารเมื่อเทียบกับการรับประทานตอนท้องว่าง ส่งผลให้เลื่อนเวลาของระดับยาสูงสุดออกไปจากครึ่งชั่วโมงเป็น 2 ชั่วโมง และ

ตารางที่ 1. แสดงค่า MIC_{90} ของยาในกลุ่ม peptide deformylase inhibitors ที่อยู่ในการพัฒนาทางคลินิกต่อเชื้อแบคทีเรียชนิดต่าง ๆ[27-29]

เชื้อแบคทีเรีย	MIC_{90} (มคก./มล.)		
	GSK-1322322[27]	BB-83698[28]	LBM-415[28]
Staphylococcus aureus	4	-	1
Methicillin-susceptible	4	4-8	1-2
Methicillin-resistant	4	4-8	1-4
Coagulase-negative staphylococci	-	-	1-2
Methicillin-susceptible	-	-	2
Methicillin-resistant	-	-	1-4
β-hemolytic *Streptococcus*	0.5	0.12	0.5-1
Viridans *Streptococcus*	-	0.5	0.5-2
Streptococcus pneumoniae	2	0.5	2
Penicillin-susceptible	2	0.25-0.5	1-2
Penicillin-intermediate	2	0.5	1
Penicillin-resistant	1	0.25	0.5-1
MDR	1	-	1
Enterococcus spp.	-	-	4
E. faecalis	-	-	4
Vancomycin-susceptible	-	-	4
Vancomycin-resistant	-	-	4
E. faecium	-	-	2
Vancomycin-susceptible	-	-	2
Vancomycin-resistant	-	-	2
Haemophilus influenzae	4	≥16	4
Beta-lactamase-negative	4	8-32	4
Beta-lactamase-positive	8	16-64	8
Moraxella catarrhalis	1	0.06-0.12	0.5
Chlamydia pneumoniae	-	-	-
Mycoplasma pneumoniae	-	-	0.001
Mycobacterium tuberculosis	-	>8	-
Legionella pneumophila	-	-	0.12
Enterobacteriaceae[29]	-	-	>32
Non-fermentative Gram-negative bacilli[29]	-	-	>32

ระดับยาสูงสุด (C_{max}) ลดลงจาก 15.5 เป็น 6.7 มก./ล. ในขณะที่ AUC ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระหว่างการรับประทานตอนท้องว่างกับรับประทานหลังมื้ออาหาร ในส่วนของการศึกษาการให้ยาแบบหลายขนาน โดยให้ยารับประทานในขนาด 250, 500 และ 1,000 มก. วันละ 2-3 ครั้ง เป็นเวลา 11 วัน พบว่าระดับยาถึงระดับที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงหลังให้ยา 1 วัน การศึกษานี้สนับสนุนให้มีการศึกษาประเมินทางคลินิกต่อไปในขนาดยาที่ให้วันละ 2 ครั้ง นอกจากนี้ในเรื่องของการดูดซึมยาพบว่า LBM-415 มีค่าชีวสมมูลเท่ากับร้อยละ 50 ในหนู[32]

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ GSK-1322322[33] ในระยะที่ 1 ของการให้ยาในรูปแบบรับประทานในขนาด 500, 750, 1,000 และ 1,500 มก. ในอาสาสมัครสุขภาพดีและ 1,000 มก. ในอาสาสมัครสูงอายุที่มีสุขภาพดีทั้งรูปแบบการให้ยาขนานเดียวและการให้ยาซ้ำวันละ 2 ครั้ง พบว่าระดับยาถึงระดับที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงหลังจากให้ยาเป็นเวลา 2 วัน โดยอายุไม่ได้มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา รวมถึงไม่มีผลของเวลาการให้ยาต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา (diurnal variation) ในขนาดยาที่ต่ำ (500 และ 750 มก.) พบลักษณะเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบเส้นตรงหลังจากการให้ยาซ้ำ ในขณะที่ขนาดยาที่สูง (1,000 และ 1,500 มก.) ลักษณะเภสัชจลนศาสตร์ไม่เป็นแบบเส้นตรง คือ มี AUC เพิ่มขึ้นไม่เป็นสัดส่วนหลังจากมีการให้ยาซ้ำ ซึ่งคาดว่ามาจากการที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานขึ้นจากการให้ยาซ้ำ (8-9 ชั่วโมง) เมื่อเทียบกับการให้ยาในขนานเดียว (5 ถึง 7 ชั่วโมง) ที่ขนาดยา 1,000 ถึง 1,500 มก. อาสาสมัครสามารถทนต่อยาได้ดีและไม่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

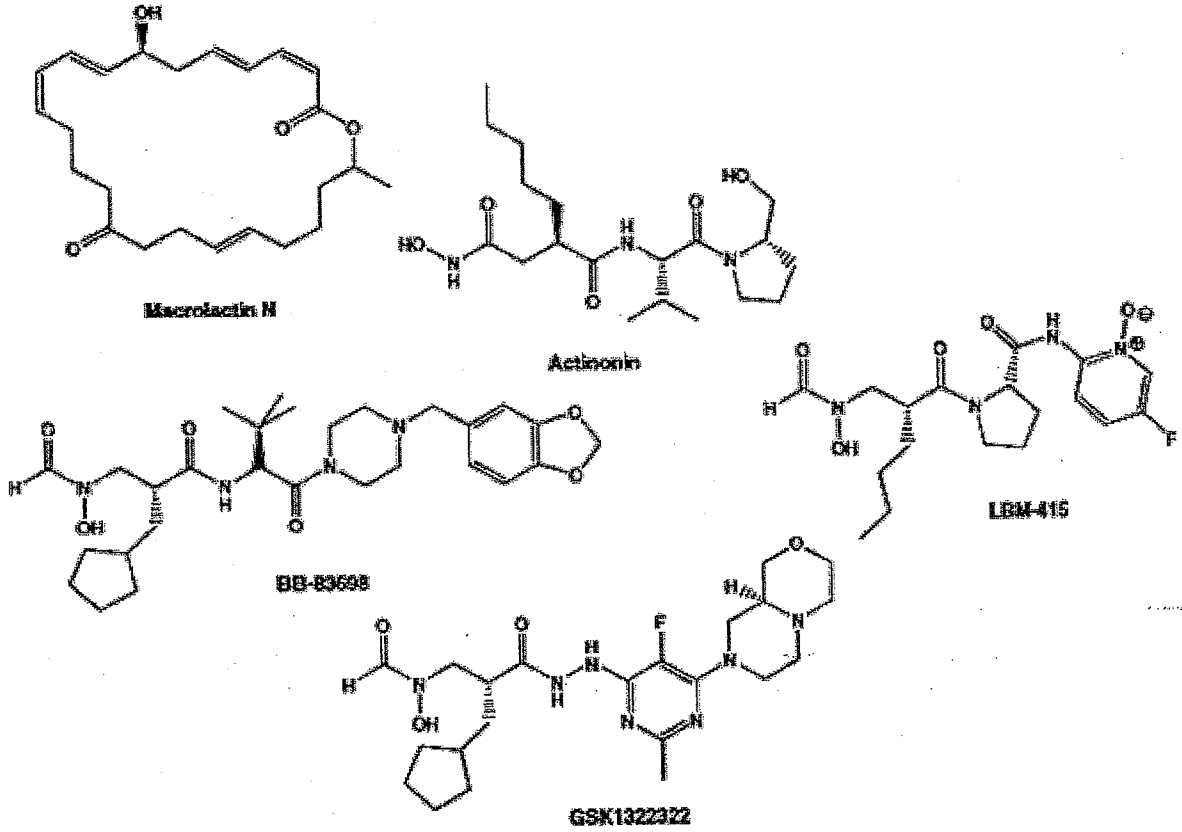
2.2.3 ความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์สำหรับการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (relationship between pharmacodynamics and pharmacokinetics)

การศึกษาในสัตว์ทดลองโดยใช้ neutropenic mouse thigh infection model เพื่อทดสอบความสัมพันธ์ของพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของ BB-83698 ต่อเชื้อ *S. pneumoniae*[32] การศึกษานี้พบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่มีความสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของยาที่ดีที่สุด คือ พื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในกระแสเลือดต่อเวลาที่ 24 ชั่วโมง (24 hour area under the plasma concentration versus time curve, AUC/MIC) โดยมีค่า r^2 เท่ากับ 0.91 โดยประสิทธิภาพของยาจะเกิดขึ้นเมื่อมีค่า AUC/MIC ตั้งแต่ 133 ขึ้นไป นอกจากนี้ยังพบว่า BB-83698 สามารถออกฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อได้แม้ว่าระดับยาจะอยู่ต่ำกว่าค่า MIC (post-antibiotic effect, PAE) ได้ถึง 6-13 ชั่วโมง ส่วน PAE ของ LBM-415 ต่อเชื้อ *S. pneumoniae* มีค่าตั้งแต่ 0.3-1.4 ชั่วโมง[34] ในส่วนของ GSK 1322322 พบว่าสามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ *S. aureus* ได้ถึง 6 ชั่วโมงเมื่อระดับยาต่ำกว่า MIC 8-32 เท่า (post antibiotic effect, PAE) แต่ไม่พบ PAE ในเชื้อ *S. pneumoniae* และ *H. influenzae*[35]

2.3 การศึกษาทางคลินิก (clinical study)

สารประกอบของ PDF inhibitors ที่อยู่ในการศึกษาและพัฒนาทางคลินิกในปัจจุบัน ได้แก่ GSK-1322322 (phase II), BB-83698 (phase I) และ NVP LBM-415 (phase I)[18,20] ดังรูปที่ 7 actinonin และ macrolactin N เป็น PDF inhibitors ที่พบในธรรมชาติและเนื่องจากมีความแรงในการยับยั้งเชื้อที่ค่อนข้างต่ำจึงนำเอามาเป็นต้นแบบในการออกแบบ PDF inhibitors ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อได้แรงขึ้น โดย GSK-1322322, BB-83698 และ LBM-415 เป็นสารประกอบชนิด pseudopeptidic hydroxamic acids (N-formyl-N-hydroxylamines) ซึ่งมี functional group เหมือนกับ actinonin[18]

GSK-1322322 เป็นยารับประทาน ซึ่งอยู่ในการศึกษาระยะที่ 2 ที่ให้ในขนาด 1,500 มก. วันละสองครั้ง เป็นเวลา 10 วัน สำหรับการรักษา acute bacterial skin and skin structure infections ที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก เปรียบเทียบกับ linezolid 600 มก. วันละสองครั้ง เป็นเวลา 10 วัน[36] ผลการศึกษาพบว่าในเรื่องของความปลอดภัย กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ GSK-1322322 พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ linezolid (ร้อยละ 86 กับร้อยละ 74 ตามลำดับ) และมีผู้ป่วยถอนจากการศึกษามากกว่า (ร้อยละ 23 กับร้อยละ 11 ตามลำดับ) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในกลุ่มที่ได้รับ GSK-1322322 คือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และปวดศีรษะ นอกจากนี้พบอัตราความสำเร็จในการรักษากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ GSK-1322322 เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ linezolid เท่ากับร้อยละ 67 กับร้อยละ 91 ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์แบบ intent-to-treat และ เท่ากับร้อยละ 80 กับร้อยละ 100 ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์แบบ per-protocol โดยการศึกษานี้นำไปสู่การกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมเพื่อให้เกิดความปลอดภัยและความสามารถในการทนต่อ GSK-1322322 ต่อไป



รูปที่ 7. แสดงโครงสร้างของสารในกลุ่ม peptide deformylase inhibitors ที่พบในธรรมชาติ (actinonin และ macrolactin N) และสารประกอบที่อยู่ในการพัฒนาทางคลินิก (GSK-1322322, BB-83698 และ LBM-415)[18]

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 1 ของ BB-83698[30] โดยให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 10, 25, 50, 100, 200, 325, 400 และ 475 มก. ในอาสาสมัครชายสุขภาพดี เพื่อดูความปลอดภัย ความสามารถในการทนยา และเภสัชจลนศาสตร์ รวมถึงทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในสัตว์ทดลอง เช่น หนู mice หนู rats และ

สุนัข พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น อาการชักในสุนัข ซึ่งคาดว่าสัมพันธ์กับระดับยาสูงสุดในเลือด (C_{max}) แต่ในมนุษย์ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยขนาดยาที่คาดว่ามีผลในการรักษา คือ 475 มก. ซึ่งจะได้ค่า AUC/MIC เท่ากับ 184 โดยคิดจาก MIC ของเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ 0.25 มก./ล.

การศึกษาทางคลินิกของ LBM-415 ในระยะที่ 1[31] เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาแบบหลายขนานในมนุษย์ พบว่าความสามารถในการทนต่อยาได้ในขนาดที่ต่ำ ในการให้ยาขนาดที่สูงพบอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ คือ ภาวะ methemoglobinemia อาสาสมัครมีค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดลดลงเหลือร้อยละ 88 โดยพบในการให้ยาขนาดสูง คือ 1,000 มก. วันละ 3 ครั้ง ในวันที่ 11 ของการให้ยา

3. Debio1452

ปัจจุบันมีการค้นพบยาที่มีเป้าหมายการออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งใหม่ ยาที่น่าสนใจ คือ ยาที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการการสร้างไขมันของแบคทีเรียชนิดที่ 2 (type II fatty acid synthase หรือ FAS II) ที่เป็นกระบวนการสร้างไขมันที่จำเป็นต่อการอยู่รอด เนื่องจากว่ากระบวนการดังกล่าวมีหลายขั้นตอนและมีเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องมากมาย ดังนั้นสารหรือยาที่มีการพัฒนาที่เกี่ยวกับการยับยั้งการสร้างไขมัน มีการพัฒนามากขึ้นเรื่อย ๆ ดังตารางที่ 2 เอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการสร้างไขมันของแบคทีเรียดังกล่าวจะแตกต่างจากการสร้างไขมันของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่เป็นแบบประเภทที่ 1 (type 1 fatty acid synthase หรือ FAS I)[37-38]

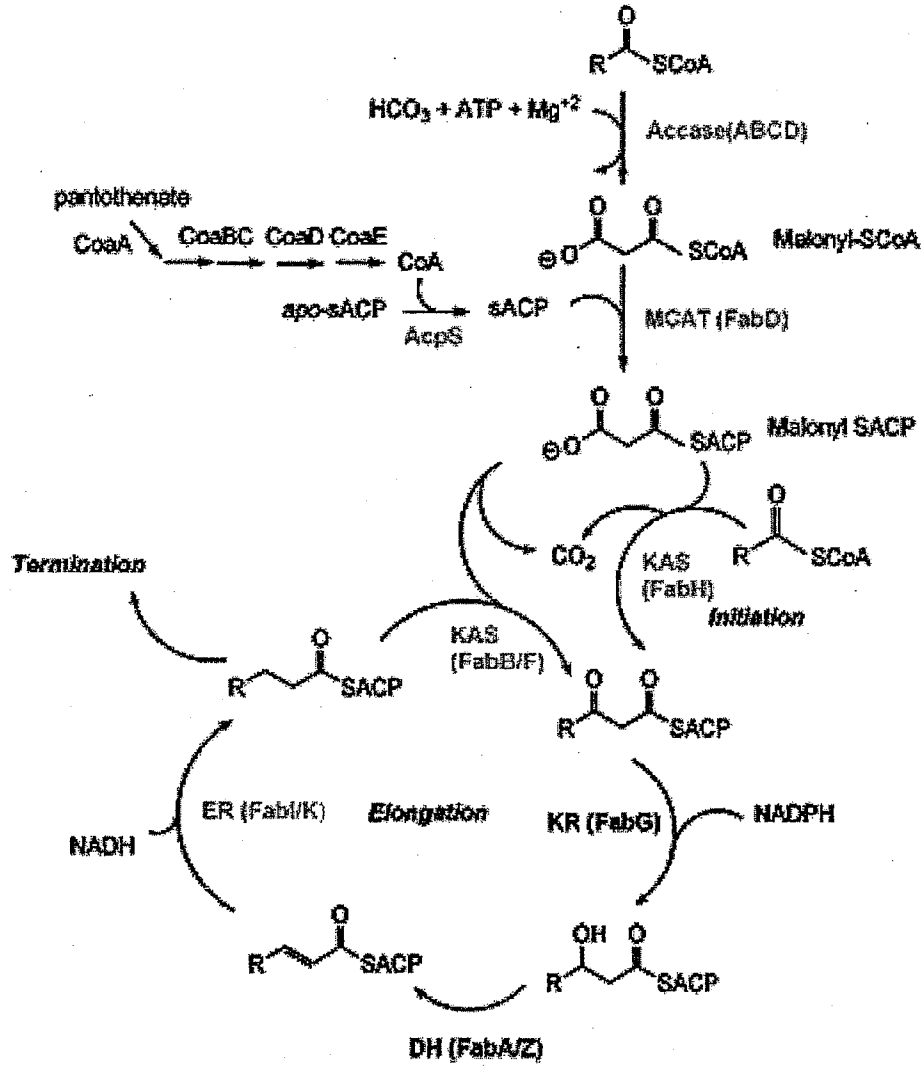
ตารางที่ 2. แสดงเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างไขมันของแบคทีเรียและสารที่พัฒนาเพื่อยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าว[37]

โปรตีน (protein)	เอนไซม์ (enzyme activity)	สารยับยั้ง (inhibitor)
AcpS	ACP synthase	Sch 538415 4*H*-Oxazol-5-one Anthranilic acid
AccABCD	ACC	Moiramide B NCI 65828
FabD	Malonyl-CoA:ACP transacylase	Corytuberine
FabH	β-Ketoacyl-ACP synthase III	HR12 (RWJ-3981) Indole analogs (SB418001) 1,2-Dithiole-3-ones Benzoylaminobenzoic acids
FabB/F	β-Ketoacyl-ACP synthase I/II	Cerulenin Thiolactomycin BABX Phomallenic acids
FabG	β-Ketoacyl-ACP reductase	Polyphenols
FabA	β-Hydroxydecanoyl-ACP dehydratase	Allenic acids 3-Decynoyl-NAC
FabZ	β-Hydroxyacyl-ACP dehydratase	NAS-91, NAS-21
FabI	Enoyl-ACP reductase I	Isoniazid Triclosan Diazoborine Aminopyridines
FabK	Enoyl-ACP reductase II	Aminopyridine
CoaA	Pantothenate kinase	Pantothenamides
CoaD	Phosphopantetheine adenylyltransferase	Dipeptide

สำหรับยายับยั้งการสร้างไขมันที่อยู่ในกระบวนการพัฒนายาในช่วงระยะที่ 2 มีการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียที่ผิวหนัง คือ debio1452 ช่วงที่มีการพัฒนายาจะใช้ชื่อ AFN-1252 เป็นยาที่คิดค้นขึ้นมาโดยมี isoniazid และ tricosan เป็นสารต้นแบบ ยามีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *Staphyloococcus* spp. รวมทั้งเชื้อที่ดื้อต่อ methicillin ด้วย แต่อย่างไรก็ตามไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อ streptococci, enterococci, Enterobacteriaceae และเชื้อแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม non-fermentor (non-fermentative Gram-negative species)[37,39-40]

3.1 ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและการออกฤทธิ์ (structure-activity relationship)

ยับยั้งกระบวนการสร้างไขมันของแบคทีเรียชนิดที่ 2 (type II fatty acid synthase หรือ FAS II) โดยจับกับเอนไซม์ FabI หรือ enoyl-ACP reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการยืดสายไขมัน (elongation) เมื่อยาจับกับเอนไซม์ดังกล่าวจะทำให้กระบวนการสร้างไขมันสิ้นสุดลง ทำให้แบคทีเรียตายในที่สุด[40-41] ดังรูปที่ 8



รูปที่ 8. แสดงกระบวนการการสร้างไขมันของแบคทีเรียชนิดที่ 2 (type II fatty acid synthase หรือ FAS II) [41]

3.2 เภสัชวิทยาและจุลชีววิทยา (pharmacology and microbiology)

3.2.1 เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics)

ยามีฤทธิ์ฆ่าเชื้อที่ดีต่อเชื้อ *Staphylococcus* spp. เช่น *S. aureus* ทั้งเชื้อที่ไวและดื้อ methicillin และ coagulase-negative *Staphylococcus* spp. (CoNS)[42] โดยมีค่า MIC ตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3. แสดงค่า MIC ของเชื้อ *Staphylococcus* spp. ต่อ debio1452[42]

เชื้อแบคทีเรีย	MIC_{50} (มคก./มล.)	MIC_{90} (มคก./มล.)	พิสัย (range) (มคก./มล.)
S. aureus isolates	0.004	0.008	0.002-0.12
Methicillin-susceptible *S. aureus*	0.004	0.03	0.002-0.12
Methicillin-resistant *S. aureus*	0.004	0.008	0.002-0.015
Coagulase-negative *Staphylococcus*	0.015	0.12	0.004-0.5

ยาไม่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *S. pneumoniae*, beta-hemolytic streptococci, *Enterococcus* spp., Enterobacteriaceae, เชื้อแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม non-fermentor (non-fermentative Gram-negative bacilli) และ *M. catarrhalis*[43] ไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ไม่พึ่งพาออกซิเจน (Gram-positive anaerobes) เช่น *Bifidobacterium* spp., *Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Eubacterium lentum, Lactobacillus* spp., *Peptostreptococcus* spp. และ *Propionibacterium acnes* นอกจากนี้แล้วยังไม่มีฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมลบที่ไม่พึ่งพาออกซิเจน เช่น *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., และ *Veillonella parvula*[42,44]

3.2.2 เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์มีการศึกษาอยู่อย่างจำกัด มีการศึกษาของ Kaplan และคณะ[45] แต่ข้อมูลนั้นยังไม่เปิดเผยอย่างเป็นทางการ (พ.ศ. 2558) ต้องติดตามต่อไปในอนาคต

3.2.3 ความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์สำหรับการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (relationship between pharmacodynamics and pharmacokinetics)

มีการศึกษาในหนูทดลองโดย Banevicius และคณะ[46] ผลการศึกษาพบว่าสัดส่วนของ area under the curve ต่อ minimum inhibitory concentration (AUC/MIC) และ ร้อยละของระยะเวลาที่ยาอยู่เหนือความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งได้ (%T>MIC) เป็นพารามิเตอร์ที่ใช้ในการทำนายความสำเร็จในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย

3.3 การศึกษาทางคลินิก (clinical study)

มีการศึกษา debio1452 ทางคลินิกระยะที่ 2a[47] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่ผิวหนังที่คาดว่าจะติดเชื้อจาก *Staphylococcus* spp. จำนวน 103 ราย ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย debio1452 ขนาด

200 มก. ถ้ารายใดก็ตามมีการติดเชื้อ *Streptococcus* spp. ร่วมจะให้ amoxicillin ร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่าอัตราการหายจากโรคสูงถึงร้อยละ 93.4 แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่มีกลุ่มทดลองเปรียบเทียบคงต้องรอการศึกษาที่มีคุณภาพในอนาคตต่อไป

บทสรุป

ยาต้านจุลชีพที่ค้นพบในปัจจุบันมีตำแหน่งการออกฤทธิ์ที่เป้าหมายใหม่ ๆ ซึ่งยาที่ค้นพบนั้นจะออกฤทธิ์กับเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกได้ดี แต่อย่างไรก็ตามในอนาคตได้มีการพัฒนายาในกลุ่มที่กล่าวไปข้างต้นเพื่อออกฤทธิ์ให้กว้างขึ้น โดยเฉพาะกับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ

เอกสารอ้างอิง

1. Gilbert DN, Guidos RJ, Boucher HW, Talbot GH, Spellberg B, Edwards JE Jr, et al. The 10 x '20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. Clin Infect Dis 2010;50:1081-3.
2. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:1-12.
3. Peterson LR. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE revisited. Clin Infect Dis 2009;49:992-3.
4. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK Jr, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, et al. 10 x '20 progress: development of new drugs active against Gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2013;56:1685-94.
5. Liang JH, Han X. Structure-activity relationships and mechanism of action of macrolides derived from erythromycin as antibacterial agents. Curr Top Med Chem 2013;13:3131-64.
6. Llano-Sotelo B, Dunkle J, Klepacki D. Binding and action of CEM-101, a new fluoroketolide antibiotic that inhibits protein synthesis. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:4961-70.
7. Rodgers W, Frazier AD, Champney WS. Solithromycin inhibition of protein synthesis and ribosome biogenesis in *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae,* and *Haemophilus influenza.* Antimicrob Agents Chemother 2013;57:1632-7.
8. Putnam SD, Sader HS, Farrell DJ, Biedenbach DJ, Castanheira M. Antimicrobial characterisation of solithromycin (CEM-101), a novel fluoroketolide: activity against staphylococci and enterococci. Int J Antimicrob Agents 2011;37:39-45.
9. Farrell DJ, Mendes RE, Jones RN. Antimicrobial activity of solithromycin against serotyped macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates collected from U.S. medical centers in 2012. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:2432-4.
10. Jensen JS, Fernandes P, Unemo M. In vitro activity of the new fluoroketolide solithromycin (CEM-101) against macrolide-resistant and -susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:3151-6.
11. Mallegol J, Fernandes P, Melano RG, Guyard C. Antimicrobial activity of solithromycin against clinical isolates of *Legionella pneumophila* serogroup 1. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:

909-15.

12. Still JG, Schranz J, Degenhardt TP, Scott D, Fernandes P, Gutierrez MJ, et al. Pharmacokinetics of solithromycin (CEM-101) after single or multiple oral doses and effects of food on single-dose bioavailability in healthy adult subjects. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:1997-2003.
13. Rodvold KA, Gotfried MH, Still JG, Clark K, Fernandes P. Comparison of plasma, epithelial lining fluid, and alveolar macrophage concentrations of solithromycin (CEM-101) in healthy adult subjects. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:5076-81.
14. Hook EW 3rd, Golden M, Jamieson BD, Dixon PB, Harbison HS, Lowens S, et al. A phase 2 trial of oral solithromycin 1,200 mg. or 1,000 mg. as single-dose oral therapy for uncomplicated gonorrhea. Clin Infect Dis 2015 Jun 18. pii:civ478. [Epub ahead of print].
15. Oldach D, Clark K, Schranz J, Das A, Craft JC, Scott D, et al. Randomized, double-blind, multicenter phase 2 study comparing the efficacy and safety of oral solithromycin (CEM-101) to those of oral levofloxacin in the treatment of patients with community-acquired bacterial pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:2526-34.
16. Miesel L, Greene J, Black TA. Genetic strategies for antibacterial drug discovery. Nat Rev Genet 2003;4:442-56.
17. Yuan Z, Trias J, White RJ. Deformylase as a novel antibacterial target. Drug Discov Today 2001;6:954-61.
18. Xu ZQ, Flavin MT, Flavin J. Combating multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Expert Opin Investig Drugs 2014;23:163-82.
19. Sharma A, Khuller GK, Sharma S. Peptide deformylase--a promising therapeutic target for tuberculosis and antibacterial drug discovery. Expert Opin Ther Targets 2009;13:753-65.
20. Sangshetti JN, Khan FA, Shinde DB. Peptide deformylase: a new target in antibacterial, antimalarial and anticancer drug discovery. Curr Med Chem 2015;22:214-36.
21. Hackbarth CJ, Chen DZ, Lewis JG, Clark K, Mangold JB, Cramer JA, et al. N-alkyl urea hydroxamic acids as a new class of PDFinhibitors with antibacterial activity. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2752-64.
22. Ednie LM, Pankuch G, Appelbaum PC. Antipneumococcal activity of LBM415, a new PDFinhibitor, compared with those of other agents. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4027-32.
23. Azoulay-Dupuis E, Mohler J, B?dos JP. Efficacy of BB-83698, a novel PDFinhibitor, in a mouse model of pneumococcal pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:80-5.
24. Jones RN, Rhomberg PR. Comparative spectum and activity of NVPPDF386 (VRC4887), a new PDFinhibitor. J Antimicrob Chemother 2003;51:157-61.
25. Mamelli L, Petit S, Chevalier J, Giglione C, Lieutaud A, Meinnel T, et al. New antibiotic molecules: bypassing the membrane barrier of Gram-negative bacteria increases the activity of PDFinhibitors. PLoS One 2009;4:e6443.
26. Edelstein PH, Hu B, Edelstein MA. In vitro and intracellular activities of LBM415 (NVP PDF-713) against *Legionella pneumophila*. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2533-5.

27. O'Dwyer K, Hackel M, Hightower S, Hoban D, Bouchillon S, Qin D, et al. Comparative analysis of the antibacterial activity of a novel PDF inhibitor, GSK1322322. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:2333-42.
28. Guay DR. Drug forecast - the PDF inhibitors as antibacterial agents. Ther Clin Risk Manag 2007;3:513-25.
29. Yuan Z, White RJ. The evolution of PDFas a target: contribution of biochemistry, genetics and genomics. Biochem Pharmacol 2006;71:1042-7.
30. Ramanathan-Girish S, McColm J, Clements JM, Taupin P, Barrowcliffe S, Hevizi J, et al. Pharmaco-kinetics in animals and humans of a first-in-class PDFinhibitor. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4835-42.
31. Rolan P, Sun H, Macleod C, Bracken K, Evans TG. Pharmacokinetics and unexpected safety issues of LBM415, a novel oral PDFinhibitor. Clin Pharmacol Ther 2011;90:256-62.
32. Craig WA. In vivo pharmacodynamics of BB-83698, a deformylase inhibitor. Presented at the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, December 2001 (abstract F-355).
33. Naderer OJ, Dumont E, Zhu J, Kurtinecz M, Jones LS. Safety, tolerability and pharmacokinetics of repeat dosing of the antibiotic GSK1322322, a PDF inhibitor: a randomized placebo-controlled study. J Antimicrob Chemother 2013;68:1901-9.
34. Kosowska-Shick K, Credito KL, Pankuch GA, DeWasse B, McGhee P, Appelbaum PC. Multistep resistance selection and postantibiotic-effect studies of the antipneumococcal activity of LBM415 compared to other agents. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:770-3.
35. Butler D, Chen D, O'Dwyer K, Lewandowski T, Aubart K, Zalacain M. Potent Sub-MIC effect of GSK1322322 and other PDFinhibitors on in vitro growth of *Staphylococcus aureus.* Antimicrob Agents Chemother 2014;58:290-6.
36. Corey R, Naderer OJ, O'Riordan WD, Dumont E, Jones LS, Kurtinecz M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of GSK1322322 in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:6518-27.
37. Zhang YM, White SW, Rock CO. Inhibiting bacterial fatty acid synthesis. J Biol Chem 2006; 281:17541-4.
38. Lu H, Tonge PJ. Inhibitors of FabI, an enzyme drug target in the bacterial fatty acid biosynthesis pathway. Acc Chem Res 2008;41:11-20.
39. Flamm RK, Rhomberg PR, Kaplan N, Jones RN, Farrell DJ. Activity of Debio1452, a FabI inhibitor with potent activity against Staphylococcus aureus and coagulase-negative *Staphylococcus* spp., including multidrug-resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:2583-7.
40. Kaplan N, Albert M, Awrey D, Bardouniotis E, Berman J, Clarke T, et al. Mode of action, in vitro activity, and in vivo efficacy of AFN-1252, a selective antistaphylococcal FabI inhibitor. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:5865-74.
41. Wright HT, Reynolds KA. Antibacterial targets in fatty acid biosynthesis. Curr Opin Microbiol

2007;10:447-53.

42. Flamm RK, Rhomberg PR, Kaplan N, Jones RN, Farrell DJ. Activity of debio1452, a FabI inhibitor with potent activity against *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* spp., including multidrug-resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:2583-7.
43. Karlowsky JA, Kaplan N, Hafkin B, Hoban DJ, Zhanel GG. AFN-1252, a FabI inhibitor, demonstrates a Staphylococcus-specific spectrum of activity. Antimicrob Agents Chemother 2009;53: 3544-48.
44. Kaplan N, Hafkin B, Schaadt R, Sweeney D, Shinabarger D, Zurenko G. Specific spectrum activity of AFN-1252 against aerobic and anaerobic bacterial pathogens; abstr F1-341. 48th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother 25 to 28 October 2008, Washington, DC.
45. Kaplan N, Hafkin B. Tolerability, safety and pharmacokinetics of multiple oral doses of AFN-1252 in healthy subjects. Proceedings of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2006 Sep 27-30; San Francisco, CA, USA. Poster F1-1349.
46. Banevicius MA, Kaplan N, Hafkin B, Nicolau DP. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of novel FabI inhibitor AFN-1252 against MSSA and MRSA in the murine thigh infection model. J Chemother 2013;25:26-31.
47. Murphy B, Kaplan N, Hafkin B. Treatment of ABSSSI due to *Staphylococcus* with AFN-12520000 in a phase 2a clinical trial resulted in high rates of response at day 3 and at the test of cure; abstr L-206. 53rd Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, 10 to 13 September 2013, Denver, CO.