



Smart Use of Antimicrobial Agents in Community: What Pharmacists Should Know?

ผศ. ดร. ปวีณา สันติสมบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ ม.นเรศวร

วัตถุประสงค์

- เพื่อให้ผู้เข้าร่วมประชุมสามารถ
 - เลือกชนิดยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดจากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ได้
 - เลือกขนาด ความถี่ เวลาในการบริหารยา เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดจากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และพลศาสตร์ของยาได้

ประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพ

สภาวะโรค: sepsis, shock, CHF, CKD, AKI,
hemodialysis, ACS, cirrhosis, hepatitis

อายุ: เด็ก ผู้สูงอายุ

Drug interaction

Absorption

Distribution

Metabolism

Elimination

ระดับยาบริเวณที่มีการติดเชื้อ

MIC ของเชื้อก่อโรค

ขนาดร่างกาย

BRAIN



EYE



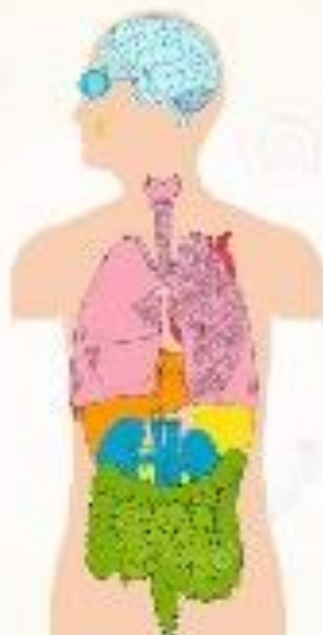
HEART



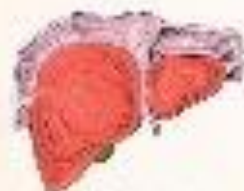
LUNG



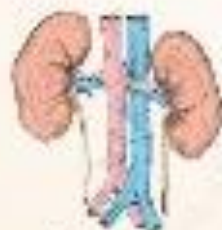
TOOTH



LIVER



STOMACH



KIDNEY

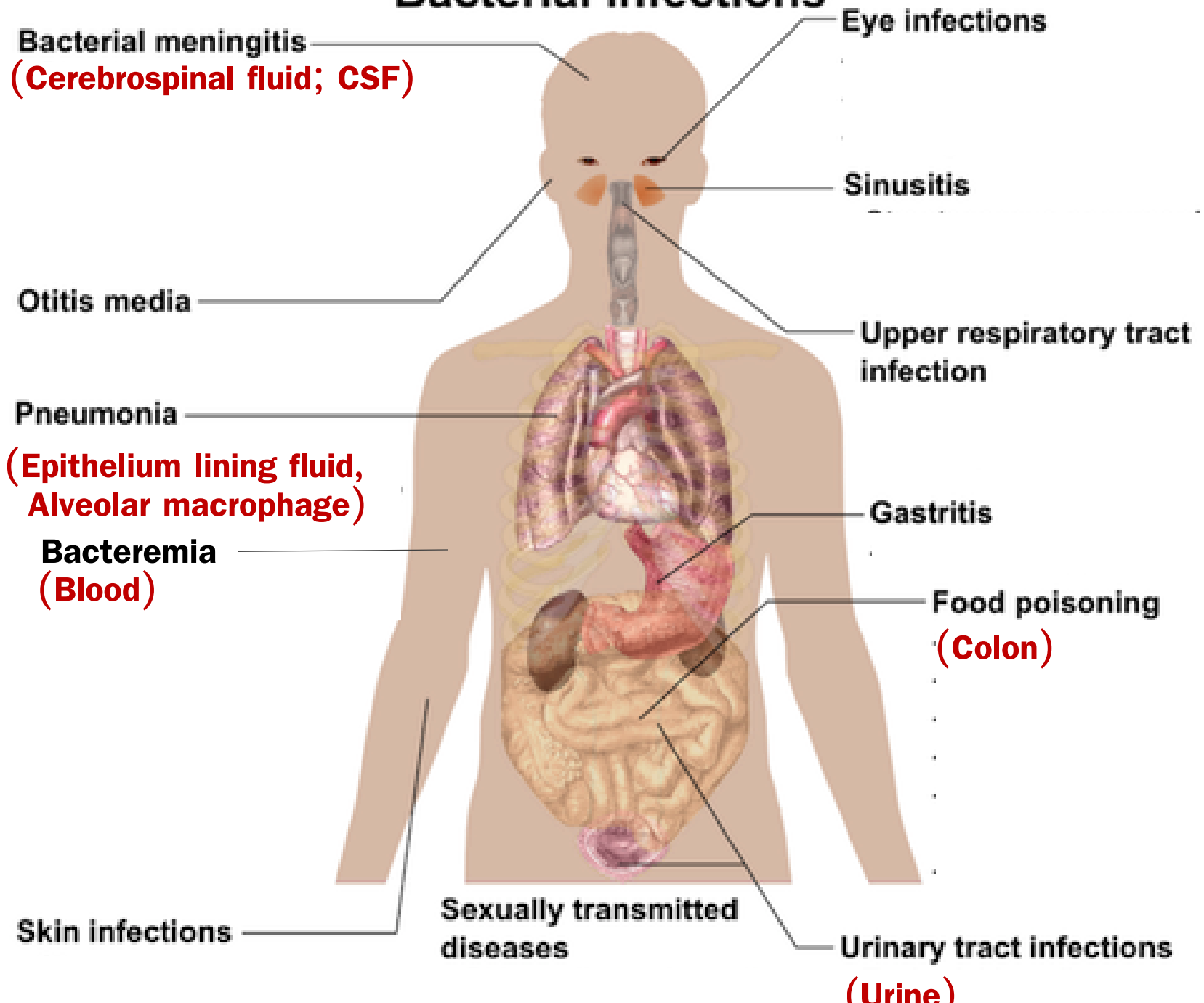


SKIN

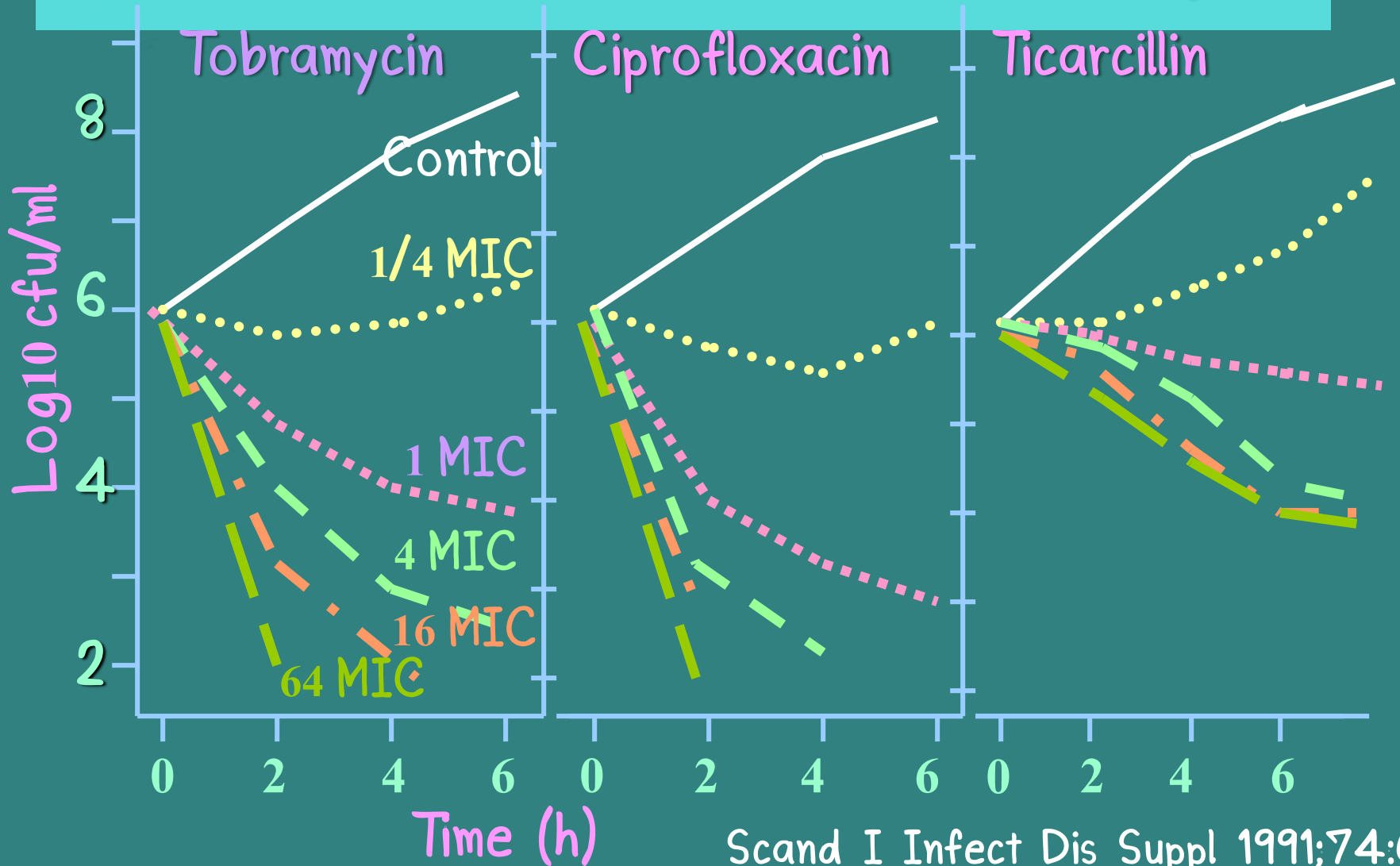


BOWELS

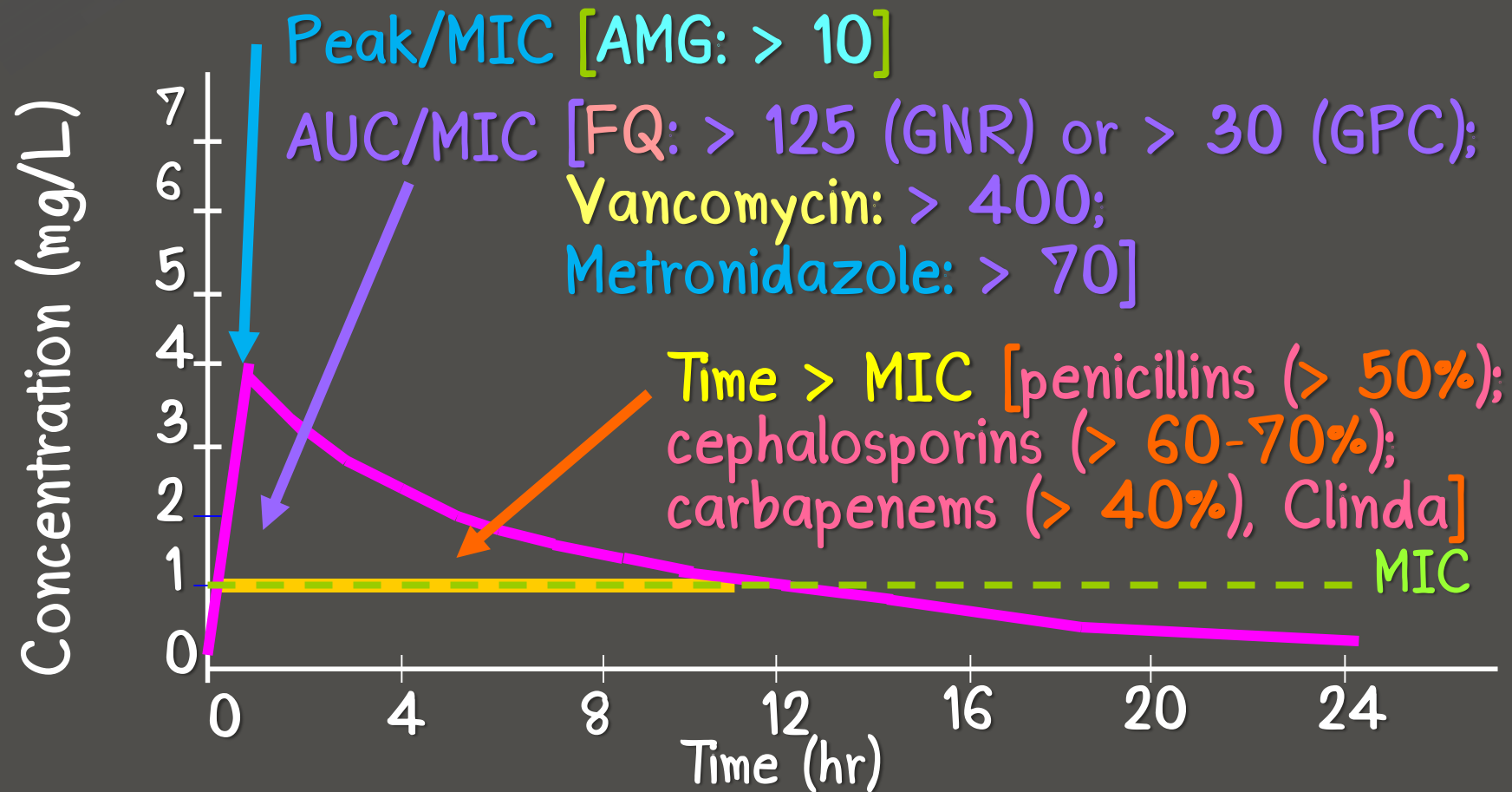
Bacterial infections



Antibiotic Killing Activity



คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ ที่แสดงประสิทธิภาพของยา



GNR = gram-negative rod; GPC = gram-positive cocci

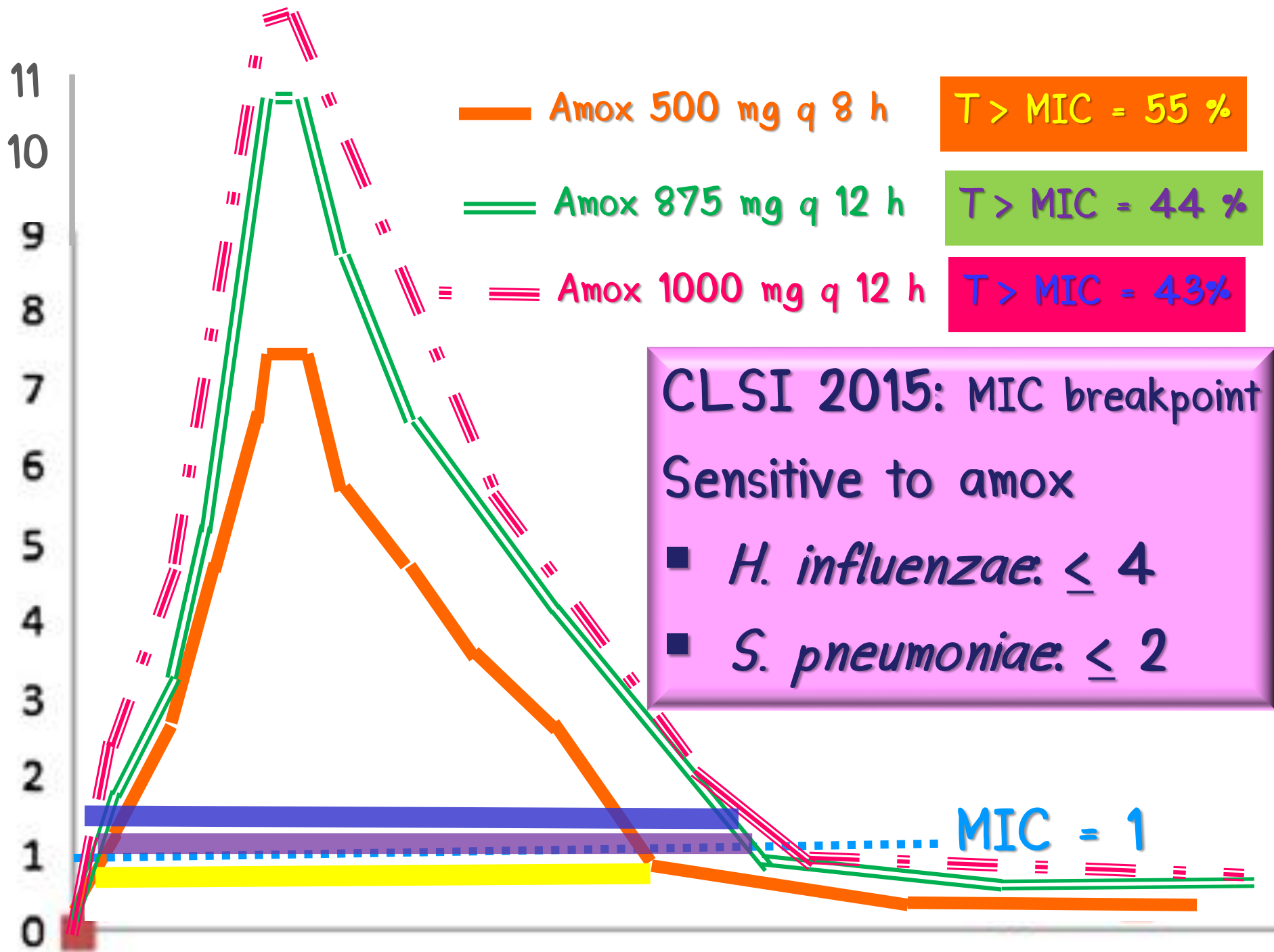
Beta-lactams

- ความสามารถในการฆ่าเชื้อไม่ได้ขึ้นกับความเข้มข้น
- ตัววัดประสิทธิภาพ: $T > MIC$
 - เข้มข้นมากและเข้มข้นน้อย อาจฆ่าเชื้อได้ไม่แตกต่างกัน ตราบใดที่ระดับยาายังสูงกว่าค่า MIC เป็นระยะเวลาหนึ่ง
 - C_{min} สำคัญที่สุด
 - C_{min} ต้องสูงกว่า MIC นานระยะเวลาหนึ่ง

ขนาดการใช้ amox/clav ตามข้อบ่งใช้

	500/125 q 8	875/125 q 12
• Otitis media	✓	✓
• Sinusitis	✓	✓
• LRTI	✓	✓
• Impetigo	✓	✓
• SSTI	✓	✓

ประสิทธิภาพของ 500/125 q 8 ?=? 875/125 q 12



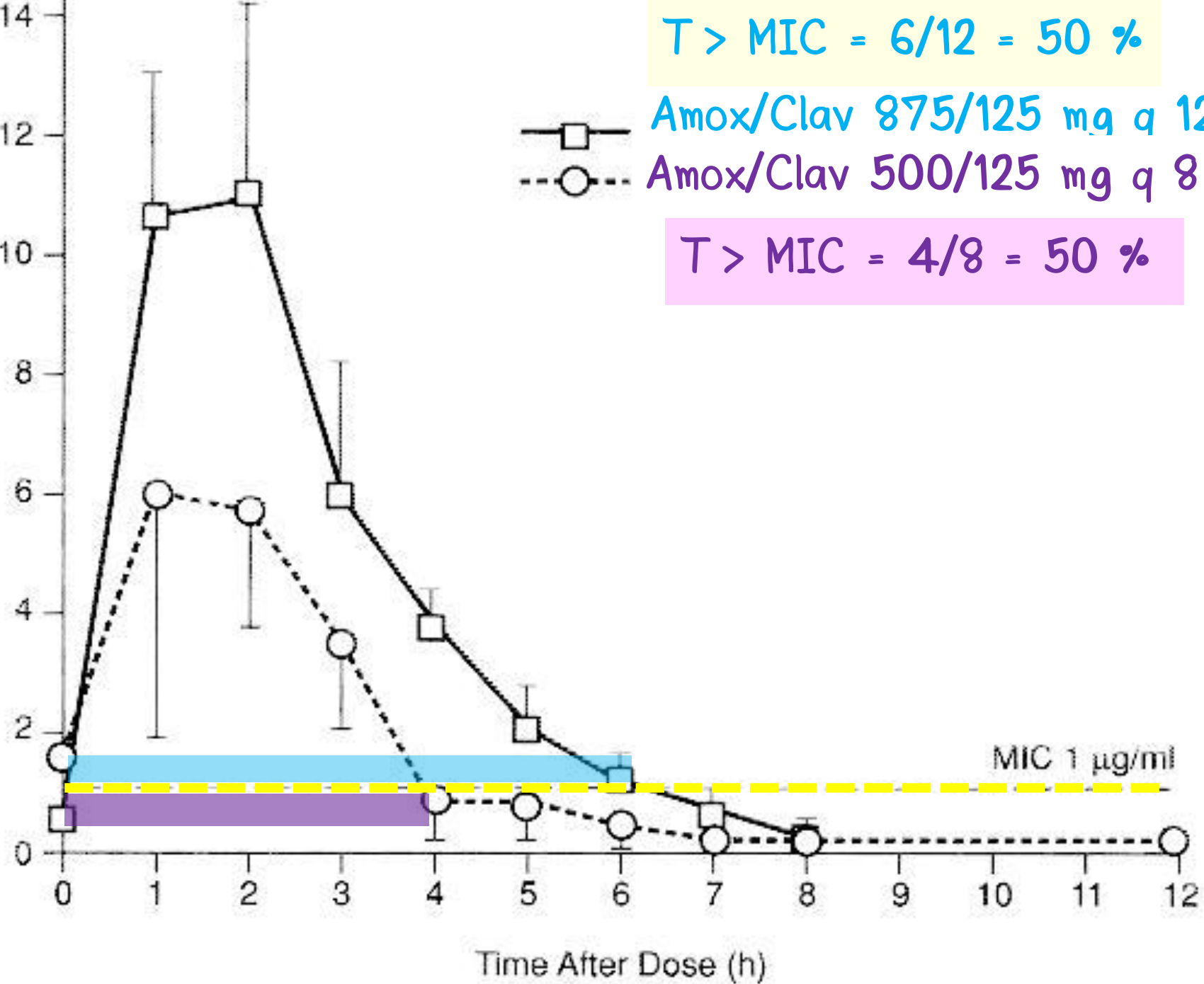
Amoxicillin plasma conc. (mcg/ml)

$T > MIC = 6/12 = 50\%$

Amox/Clav 875/125 mg q 12

Amox/Clav 500/125 mg q 8

$T > MIC = 4/8 = 50\%$



ยาที่ประสิทธิภาพขึ้นกับ $T > MIC$

$T > MIC$

• ให้น้อย ๆ แต่บ่อย ๆ $>$ ให้มาก ๆ แต่ห่าง ๆ

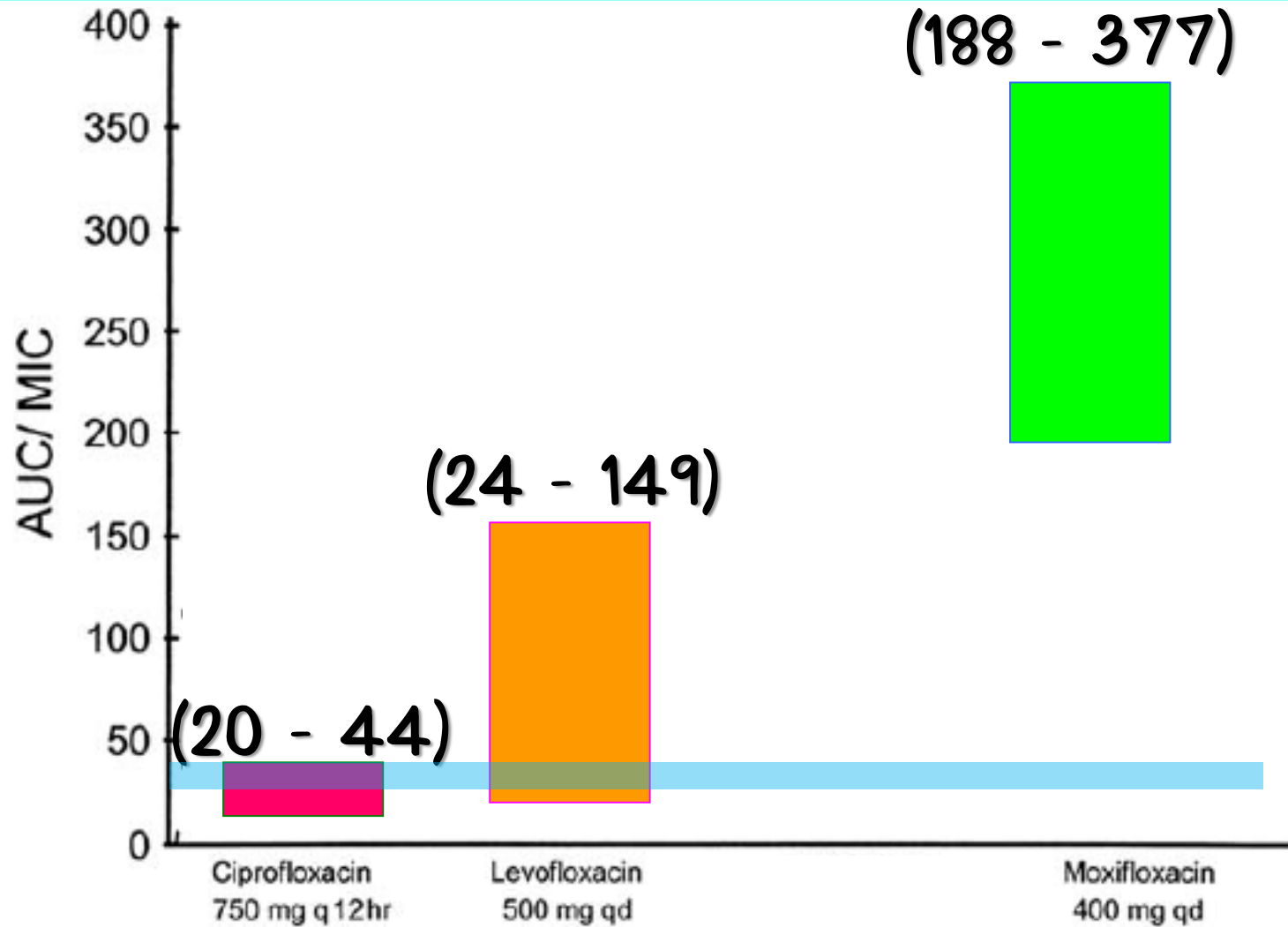
A/C 500 q 8 $>$ 875 q 12

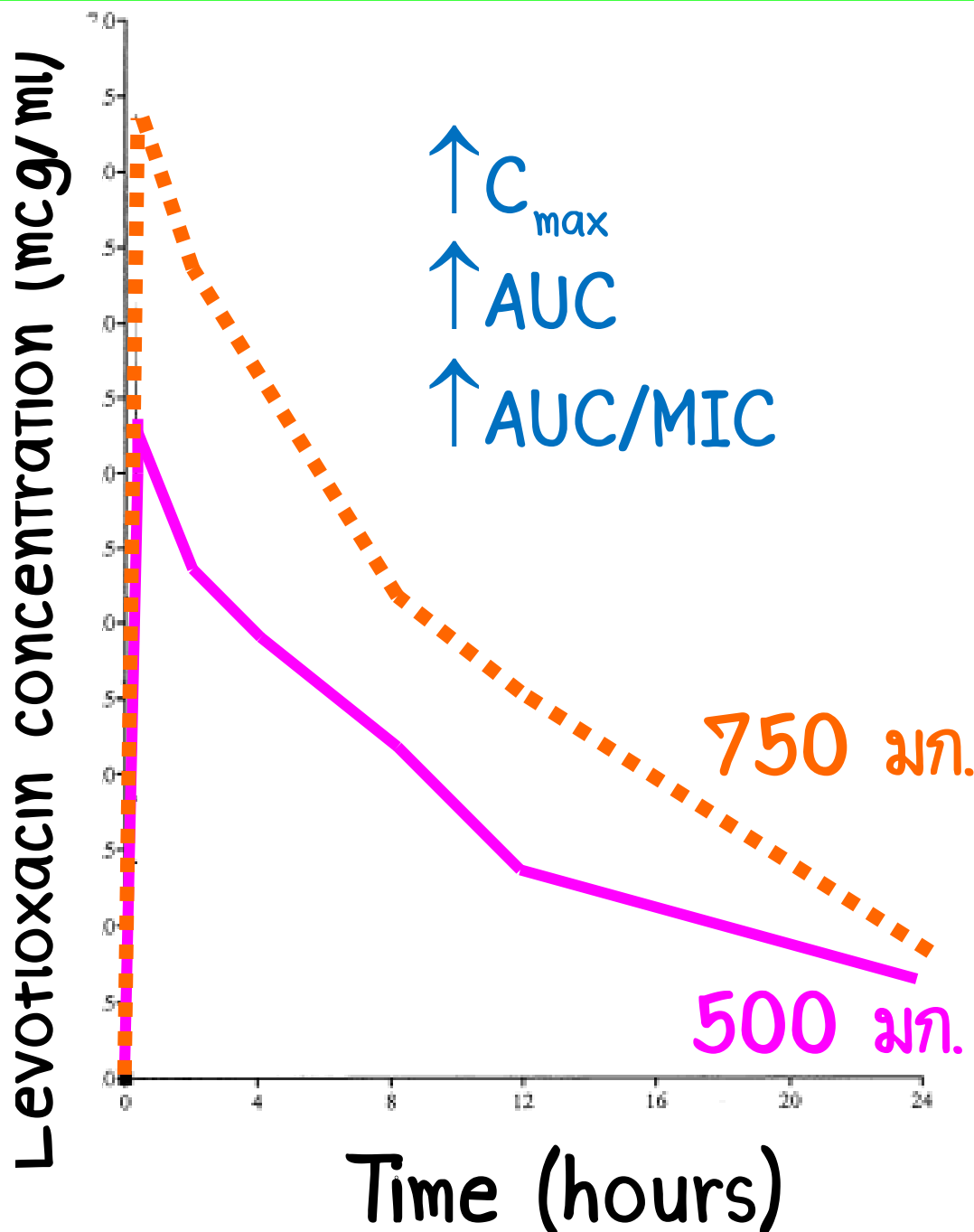
C_{min} สำคัญที่สุด

Quinolones

- ความสามารถในการฆ่าเชื้อ **ขึ้นกับ** ความเข้มข้น
- เข้มข้นมาก ฆ่าเชื้อได้มาก ฆ่าเชื้อได้เร็ว
- ตัววัดประสิทธิภาพ: AUC/MIC ($AUC \div MIC$)
 - C_{max} สูง \rightarrow AUC สูง
 - C_{max} สูง มีประสิทธิภาพ $>$ C_{max} ต่ำ

FQ AUC/MIC ratios for *S. pneumoniae*





ความเข้มข้นของ
 levofloxacin
 750 มก.
 และ
 500 มก.

Simulated Comparison of the Pharmacodynamics of Ciprofloxacin and Levofloxacin Against *Pseudomonas aeruginosa* Using Pharmacokinetic Data from Healthy Volunteers and 2002 Minimum Inhibitory Concentration Data

Free AUC:MIC

Regimen	Mean (SD)
Ciprofloxacin 400 mg BID	110 (129)
Ciprofloxacin 400 mg TID	144 (175)
Levofloxacin 750 mg QD	117 (153)

CLSI 2015: *P. aeruginosa*

Ciprofloxacin-S: ≤ 1

Levofloxacin-S : ≤ 2

ร้อยละของ
P. aeru-
ginosa
ที่ไวต่อยา

	CIPROFLOXACIN	LEVOFLOXACIN
	81.4 (3216)	79.8 (1126)

Clin Ther 2007;29:1421..

Simulated Comparison of the Pharmacodynamics of Ciprofloxacin and Levofloxacin Against *Pseudomonas aeruginosa* Using Pharmacokinetic Data from Healthy Volunteers and 2002 Minimum Inhibitory Concentration Data

Regimen	AUC, $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$	AUC/MIC ₅₀
Ciprofloxacin 400 mg BID	23	92
Ciprofloxacin 400 mg TID	33	132
Levofloxacin 750 mg QD	67	134

MIC₅₀: *P. aeruginosa*
 Ciprofloxacin-S: 0.25
 Levofloxacin-S : 0.5

ประสิทธิภาพต่อ *P. aeruginosa*
 Cipro 400 TID > 400 BID
 Cipro 400 TID = Levo 750 OD

ยาที่ประสิทธิภาพขึ้นกับ AUC/MIC

ประสิทธิภาพ

• ขนาดสูง

>

ขนาดต่ำ

Cipro 750 mg

>

500 mg

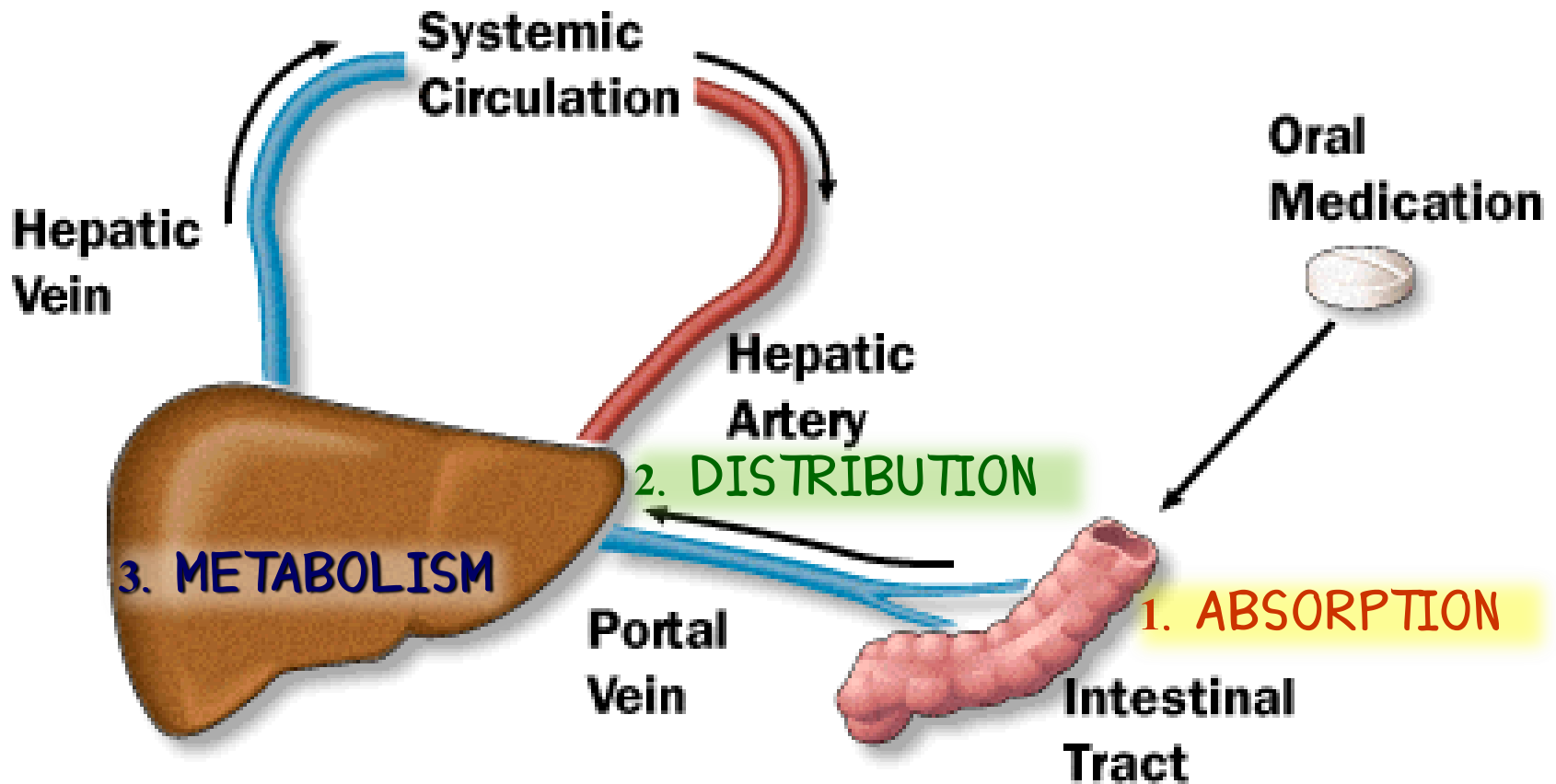
q 12

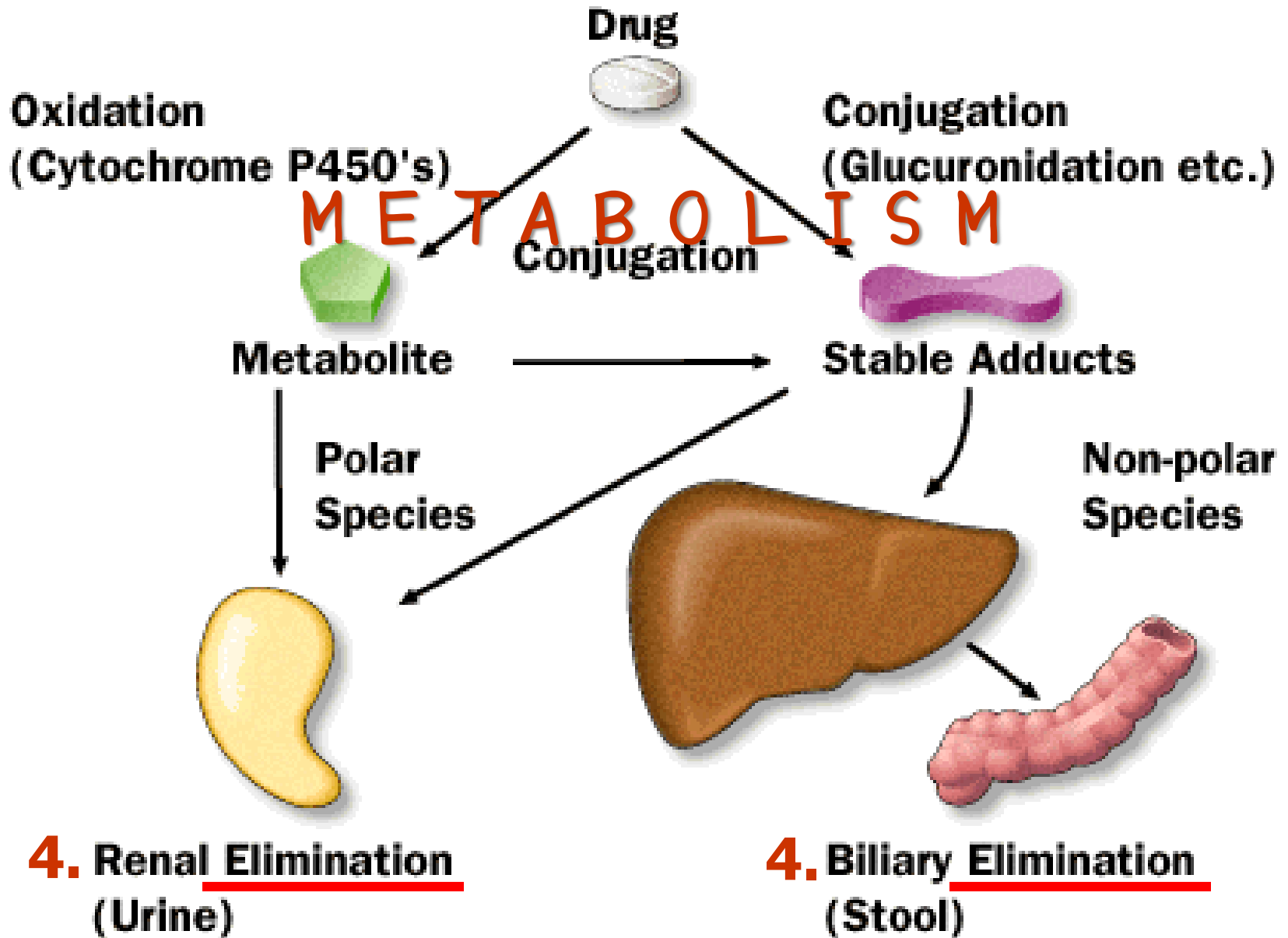
q 8

C_{max} สำคัญที่สุด

สรุป: การนำหลักการทางเภสัชพลศาสตร์ไปประยุกต์ใช้

Pharmacokinetic





หลักการบริหารยาต้านจุลชีพ

- บริหารทุก 4, 6, 8, 12 และ 24 ชม. (ถ้าเป็นไปได้)
- กรณีรับประทานกระตุ้นเกิดปฏิกิริยากับยา/อาหาร
 - **Complexation**: แยกให้ตาม t_{max}
 - อาหารลดการดูดซึมยา: ให้ก่อนอาหารตาม t_{max} ของยา
 - อาหารเพิ่มการดูดซึมยา: ให้ยาพร้อมอาหาร

Bioavailability (ร้อยละ): Penicillins

	Fasting	With food
Amoxicillin	74 - 92	no effect
Ampicillin (t_{\max} 1-2 ชม)	30 - 55	↓ rate and extent
Cloxacillin (t_{\max} 1-2 ชม)	50 - 75	delayed
Dicloxacillin (t_{\max} 1-2 ชม)	35 - 76	↓ rate and extent
Penicillin G	15 - 30	at pH 2, $t_{1/2}$ 5 mins
Penicillin V	25 - 60	at pH 1, $t_{1/2}$ 5 hrs

รับประทาน ampicillin, cloxacillin, dicloxacillin

รับประทาน amoxicillin

Bioavailability (ร้อยละ): Penicillins

	Fasting	With food
Amoxicillin	74 - 92	no effect
Clavulanate	well	↑ เมื่อให้พร้อมอาหารครั้งแรก
Ampicillin (t_{max} 1-2 ชม)	30 - 55	↓ rate and extent
Sulbactam	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล

รับประทาน amoxicillin/clavulanate

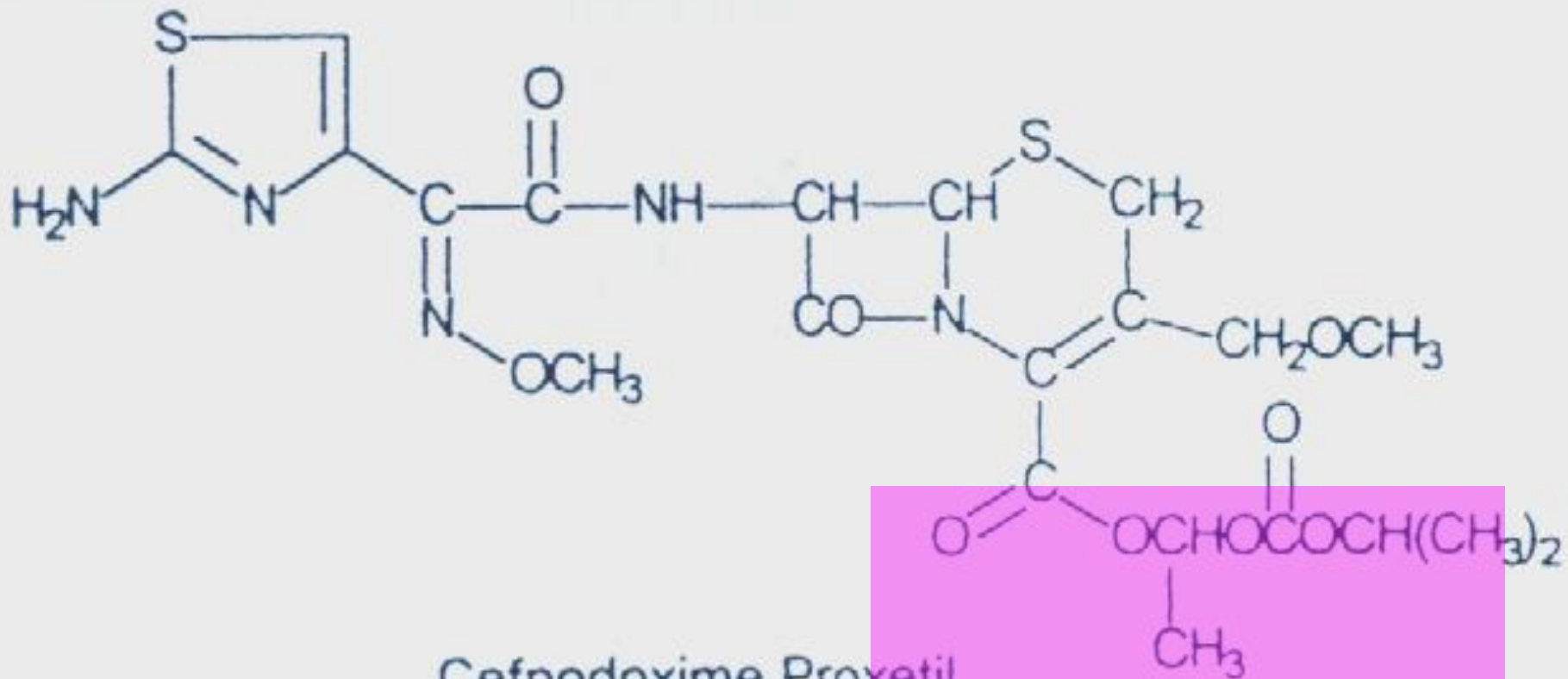
รับประทาน ampicillin/sulbactam

Bioavailability (ร้อยละ): Cephalosporins

รูปแบบ tablet	F(%)	Tmax (h)	+ food
Cefaclor	93	0.5-1	no effect
Cefadroxil	90	rapid	no effect
Cefdinir	16-25	2-4	no effect
Cefditoren pivoxil	14(fasting)	1-3	16 % (low fat)
Cefpodoxime proxetil	41-50	2-3	↑ C _{max} 33 %
Cefprozil	89-95	1-2	no effect
Cefixime	40-50	2-6	no effect
Cefuroxime axetil	37	2.2-3.6	↑ F 52 %
Cephalexin	90	well	minor effect

Bioavailability (ร้อยละ): Cephalosporins

- Cephalosporins ส่วนใหญ่สามารถให้ around the clock ได้
 - ยกเว้น cefpodoxime proxetil และ cefuroxime axetil
 - Cefditoren pivoxil ให้ร่วมกับอาหารหรือไม่ก็ได้



อาหารเพิ่มการดูดซึมยา

- ยาในรูป ester ถูกดูดซึมได้ดีกว่า
- กรดทำลายเอนไซม์ esterase ทำให้ยาในรูป ester ไม่ถูกทำลาย
 - Cefditoren pivoxil
 - F = 16 [light fat], 14 [fasted]
 - Cefpodoxime proxetil tablet
 - F = 52-64 [food], 41-50 [fasted]
 - Cefuroxime axetil
 - F = 52 [food], 37 [fasted]

Complexation

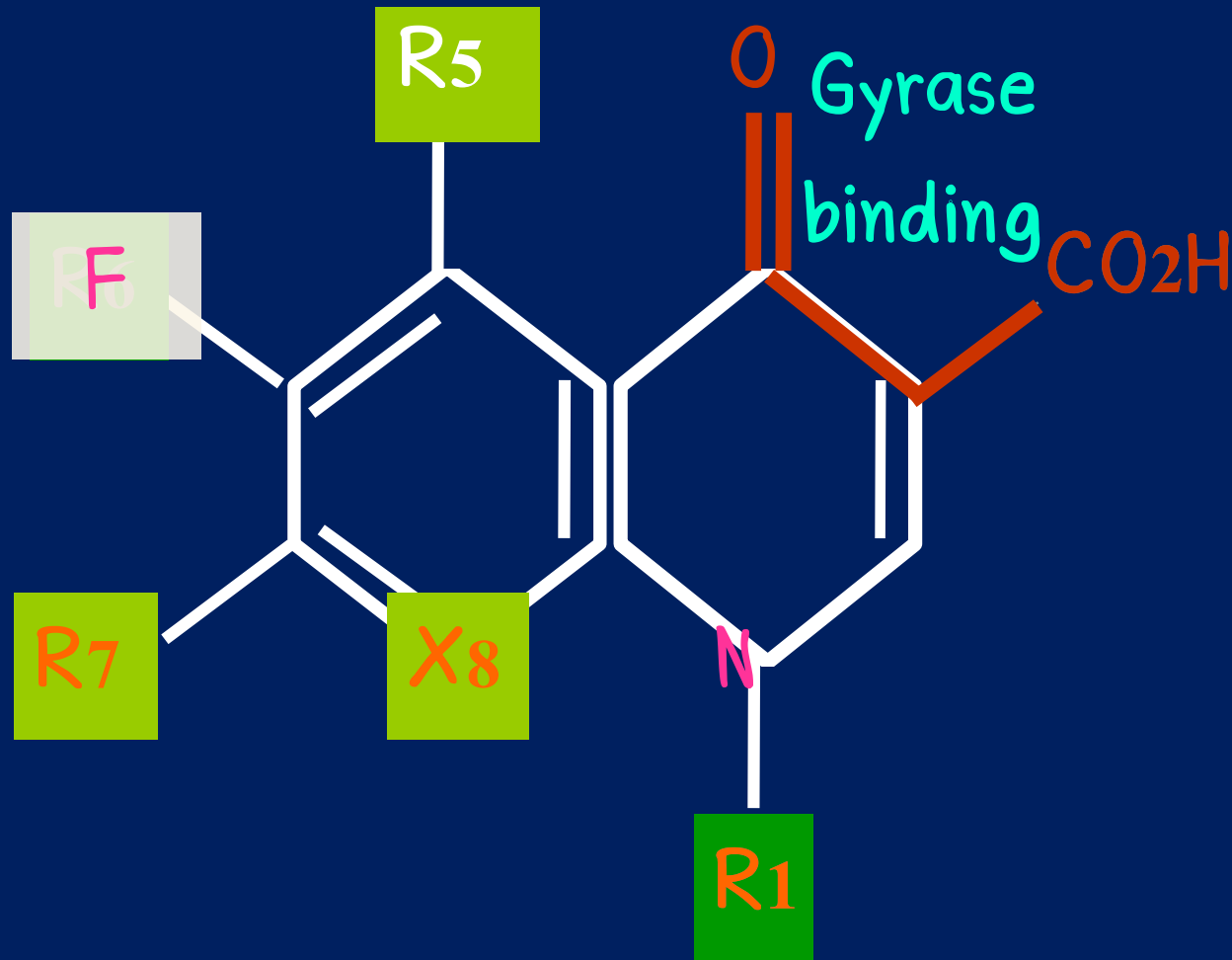
- Cefdinir (t_{\max} 2-4 h)
 - Antacid ลดการดูดซึมยาลงร้อยละ 40
 - Fe (t_{\max} 2 h) ลดการดูดซึมยาลงร้อยละ 80

Complexation

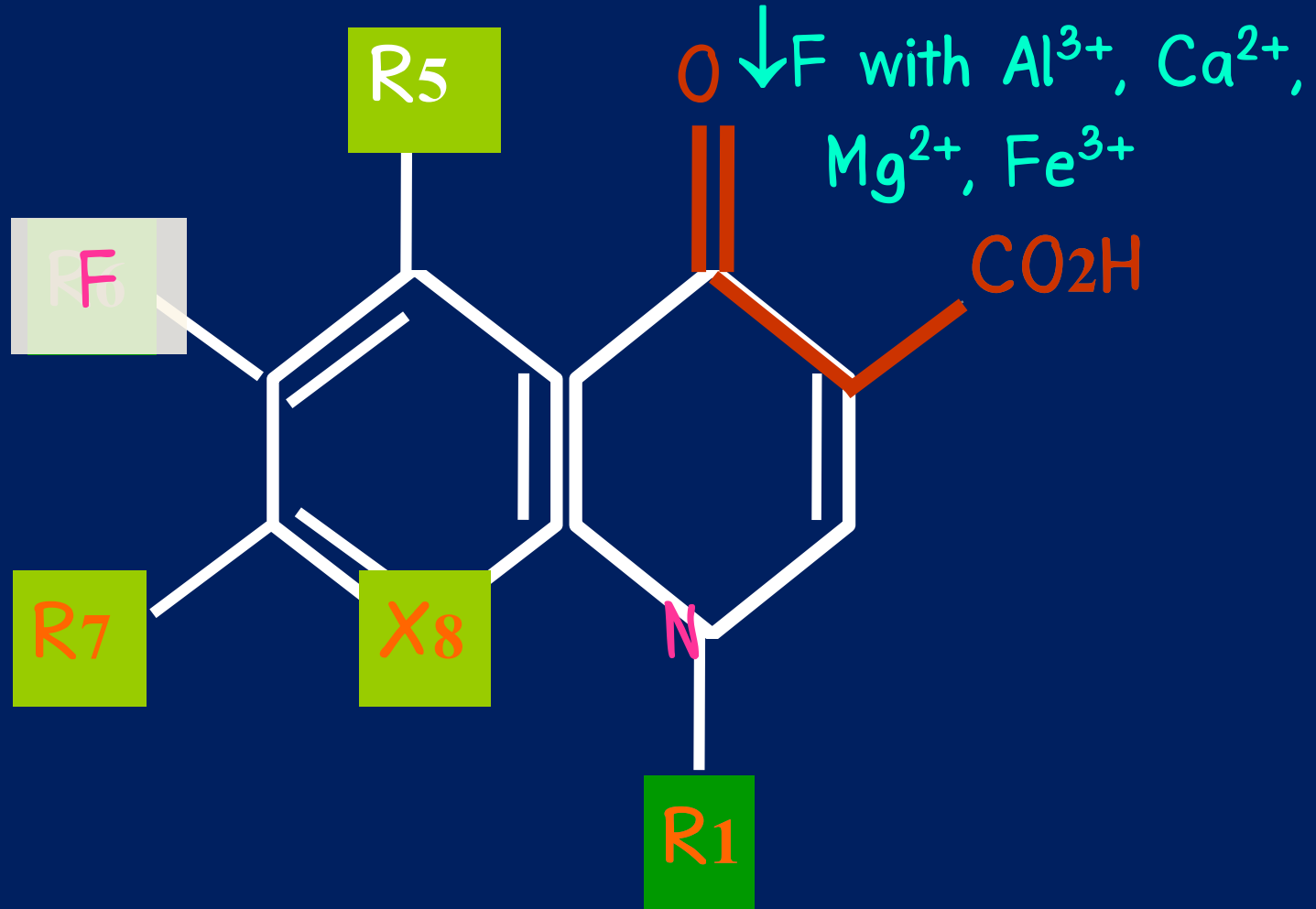
- **Quinolones** ทั้งกลุ่มกับ Al^{3+} , Ca^{2+} , Fe^{3+} , Mg^{2+}

รูปแบบ tablet	F (%)	t_{max} (hr)	+ food
• Ciprofloxacin	60 - 80	1 - 2	min. effect
• Levofloxacin	99	rapid	no effect
• Moxifloxacin	86 - 92	1.5 - 3	no effect
• Norfloxacin	30 - 40	1 - 2	no effect
• Ofloxacin	90 - 98	2	no effect
• Sitafloxacin	well	0.8 - 1.2	no effect

Structure-pharmacokinetic relationship



Structure-pharmacokinetic relationship



การบริหาร quinolones ชนิดรับประทาน

- ให้ทุก 12 หรือ 24 ชม.
- แยกให้กับประจุ 2^+ หรือ 3^+ ตาม t_{max} ของยา
 - ให้ quinolones ชม. ก่อน antacid

Bioavailability: Tetracyclines

F (%) t_{max} (h) +food/Fe/milk

- Doxycycline 90-100 2
- Tetracycline good 2-4 ↓ 46/50-90/65

รับประทาน tetracycline

ถ้าทานอาหารคลีนได้ อาเจียนจากการใช้ doxycycline ไม่ได้

รับประทาน doxycycline

Bioavailability: Macrolides

	F (%)	t_{max} (h)	+ food
• Azithromycin	38	2.2-3.2	min. effect
• Clarithromycin	50-55	2	delay
• Erythromycin			
Stearate	45-60	3	↓
Ethylsuccinate	50-60	2	↑
• Roxithromycin	well	1.5-2	min. effect

รับประทาน azithromycin

รับประทาน azithromycin ER, E. stearate

รับประทาน E. ethylsuccinate

รับประทาน clarithromycin, roxithromycin

Bioavailability: อื่น ๆ

	F (%)	t_{max} (h)	+ food
• Clindamycin	90		no effect
• Metronidazole	80	1-2	↓ C_{max}

($t_{1/2}$ = 6 - 12 h)

รับประทาน clindamycin

รับประทาน metronidazole

หยุดแอลกอฮอล์

Bioavailability: อื่น ๆ

	F (%)	t_{max} (h)	+ food
• Na fusidate	91	2.2	delay t_{max} (3.2 h)
• Fosfomicin	37		↓ (30 %)
• Linezolid	100	1	C_{max} ↓ 17 %, t_{max} 1.5 - 2.2 h

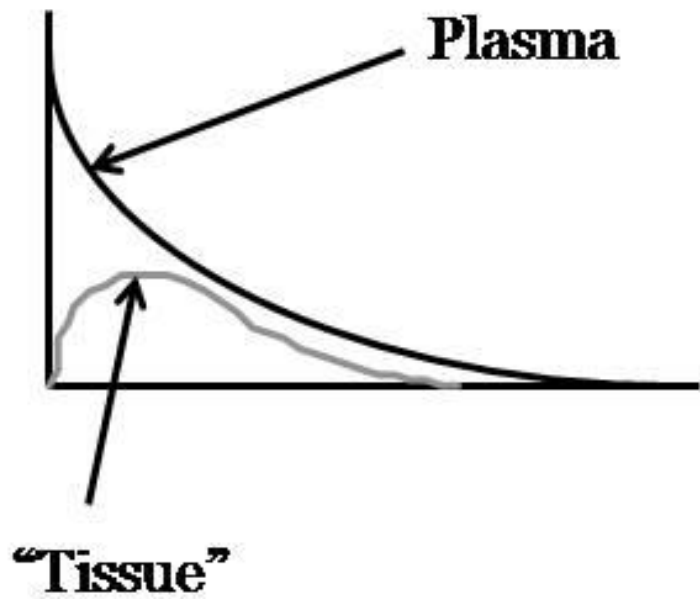
รับประทาน Na fusidate ทุก 8 ชม.

ละลาย fosfomicin ในน้ำ 240 - 320 มล. คนให้เข้ากัน
แล้วดื่มทันที รับประทานเวลาใดก็ได้

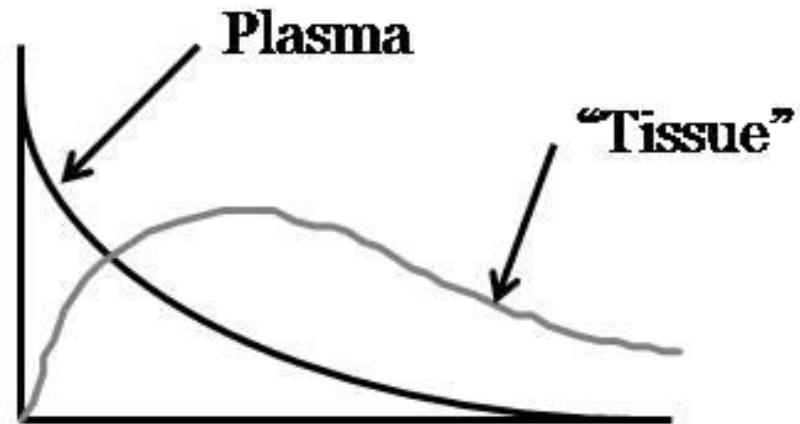
รับประทาน linezolid ทุก 12 ชม.

Water vs. Lipid Soluble

Water Soluble

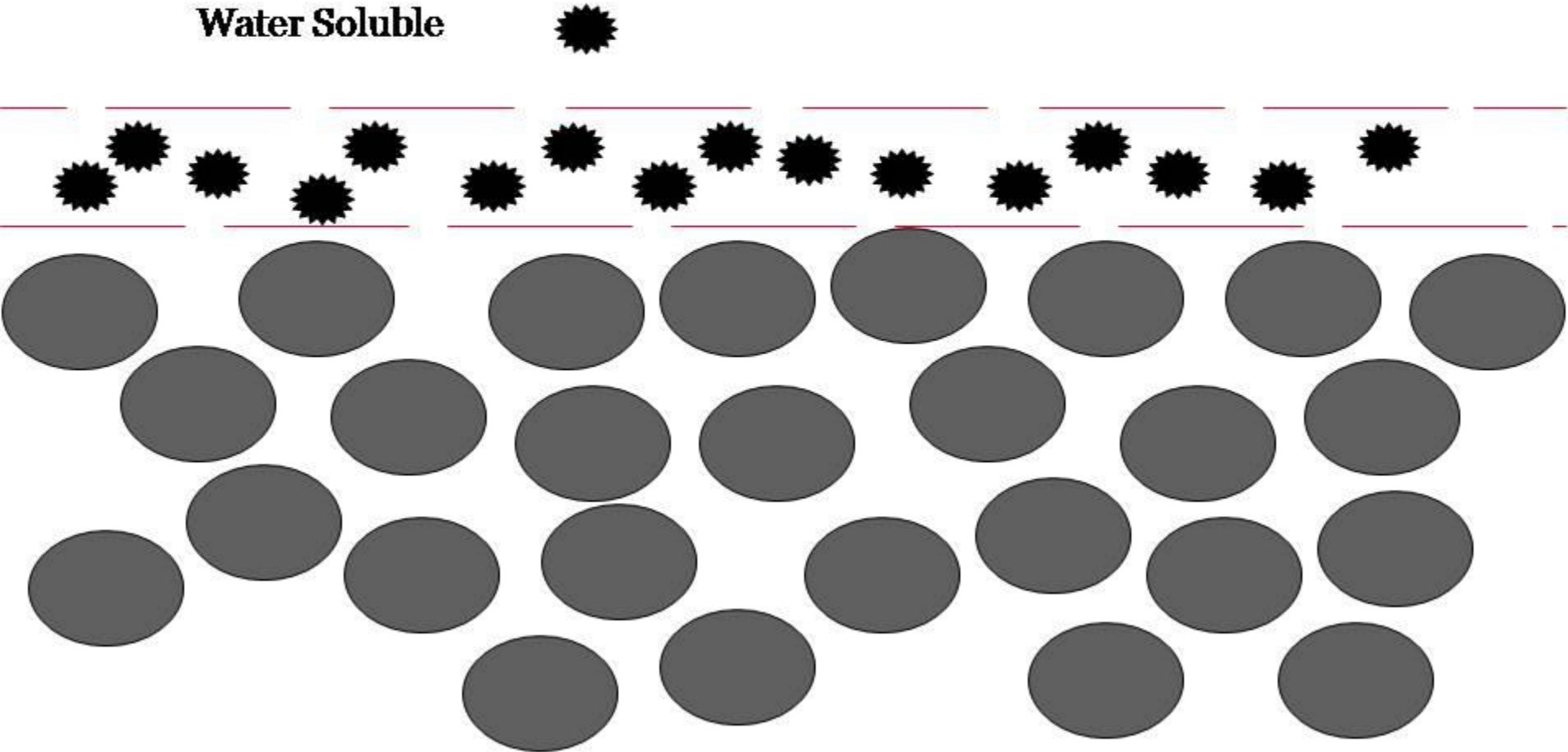


Lipid Soluble



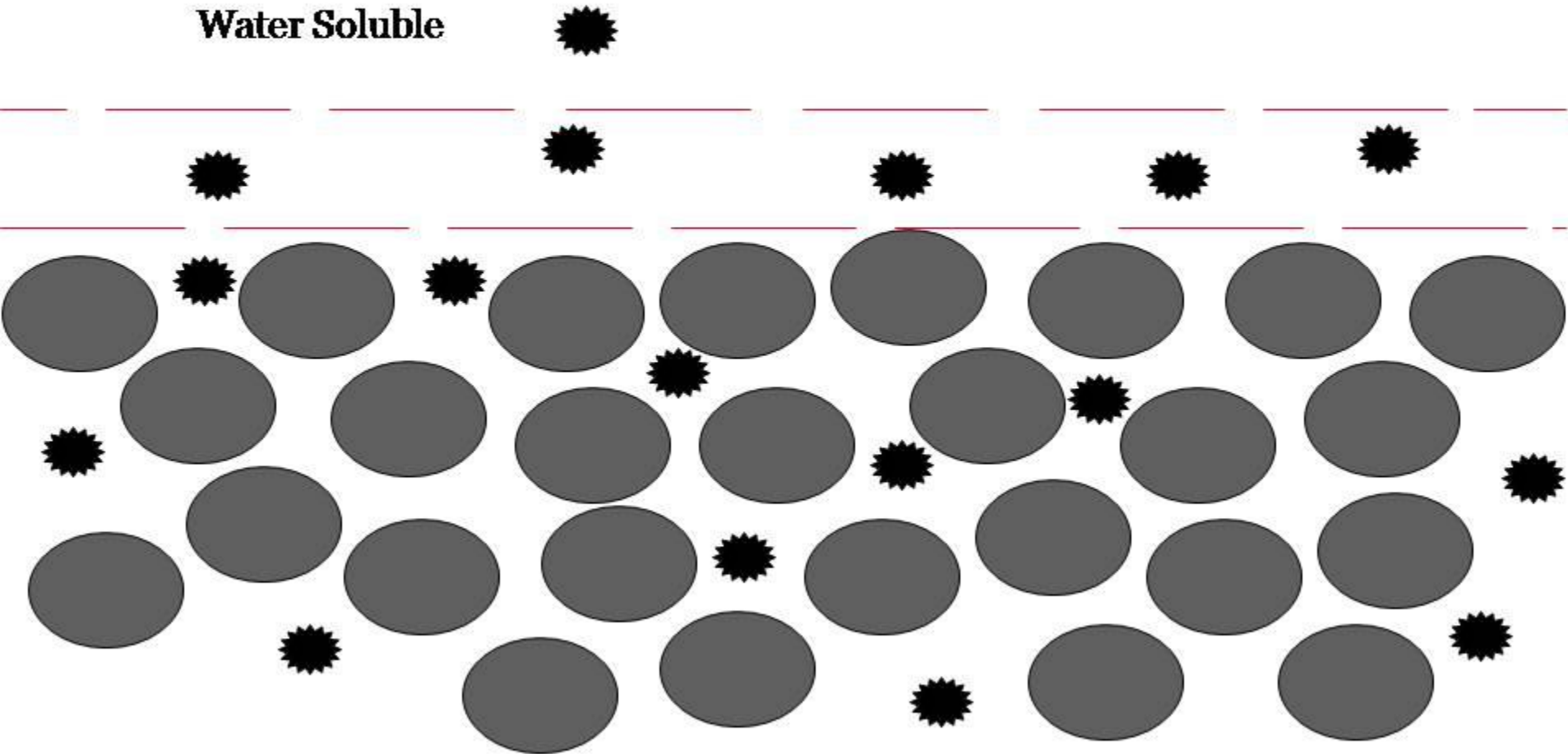
Plasma vs. Tissue

Water Soluble



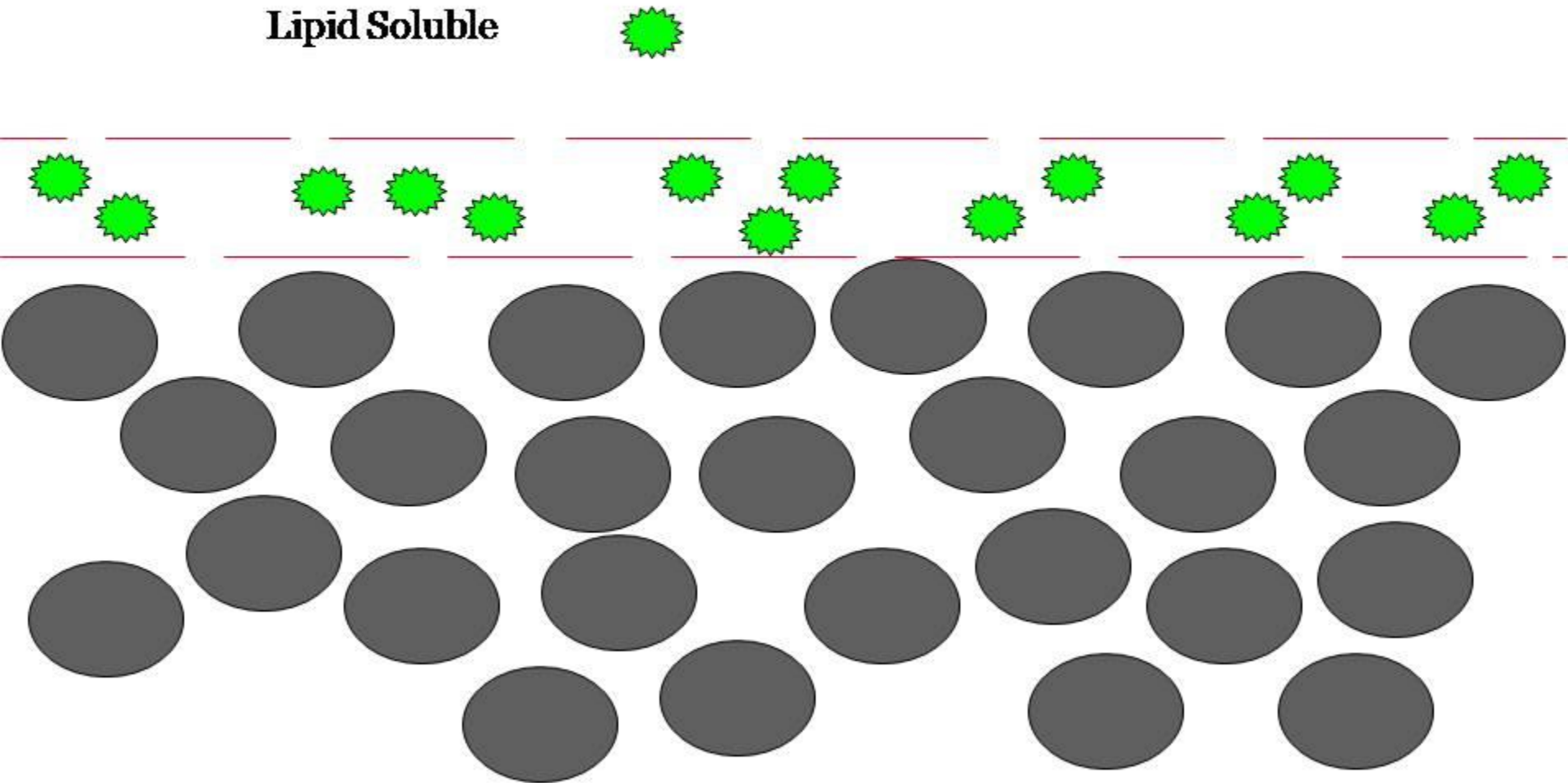
Plasma vs. Tissue

Water Soluble



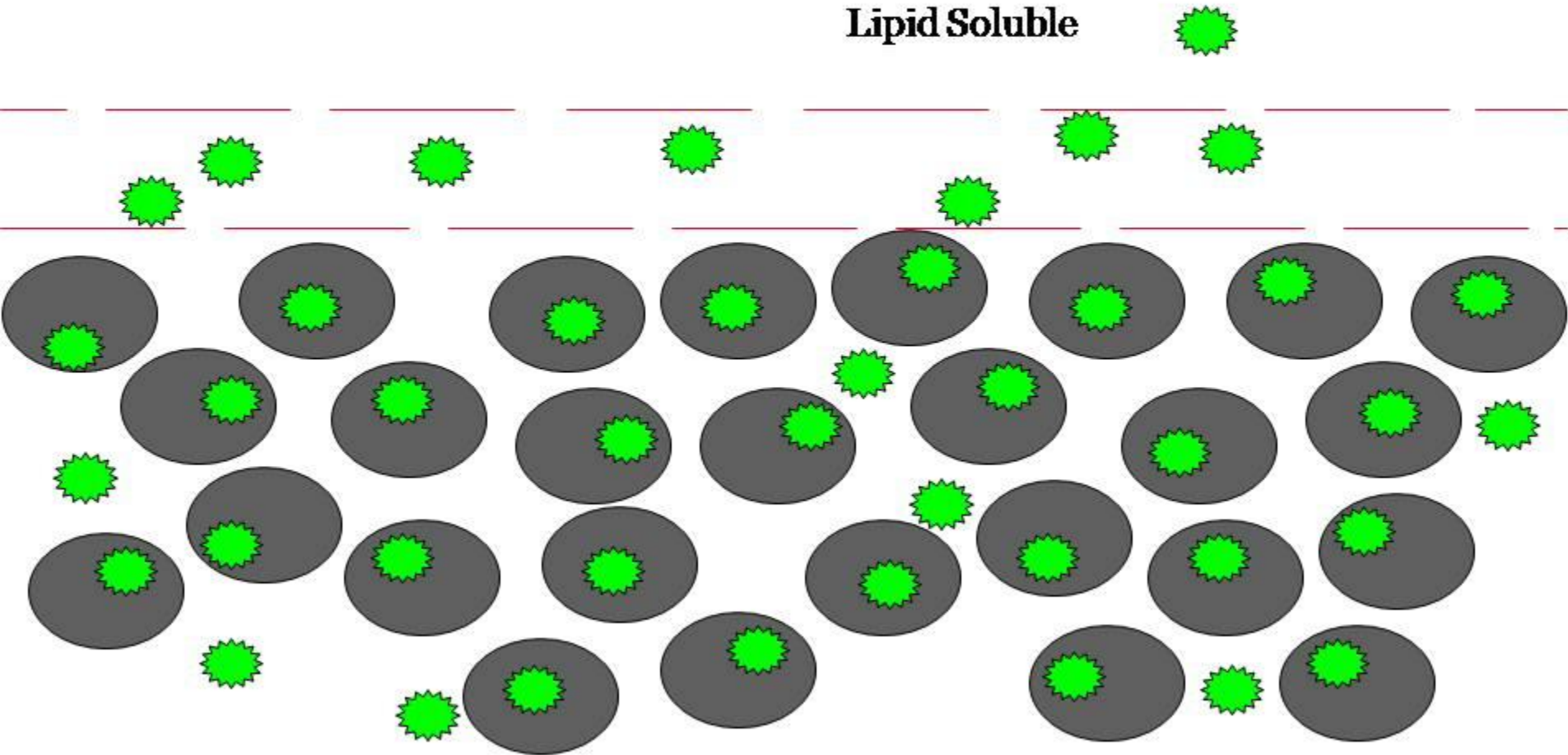
Plasma vs. Tissue

Lipid Soluble



Plasma vs. Tissue

Lipid Soluble



คุณสมบัติของยาต้านจุลชีพ

Hydrophilic antimicrobials

- Beta-lactams
 - ◆ Penicillins
 - ◆ Cephalosporins
 - ◆ Carbapenems
- Glycopeptides
- Aminoglycosides

- กระจายตัวในน้ำนอกเซลล์ (V_d น้อย [$<0.3 - 0.4$ ลิตร/กก.])
- ไม่สามารถแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์
- ไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อที่อาศัยในเซลล์
- ถูกขจัดทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลง

Lipophilic antimicrobials

- Lincosamides
- Macrolides
- Fluoroquinolones
- Tetracyclines
- Chloramphenicol
- Metronidazole

- กระจายตัวเข้าไปในเซลล์ด้วย (V_d มาก [>0.7 ลิตร/กก.])
- แพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้อย่างอิสระ
- มีฤทธิ์ต่อเชื้อที่อาศัยในเซลล์
- ถูกขจัดโดยถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ

Extracellular vs Intracellular pathogens

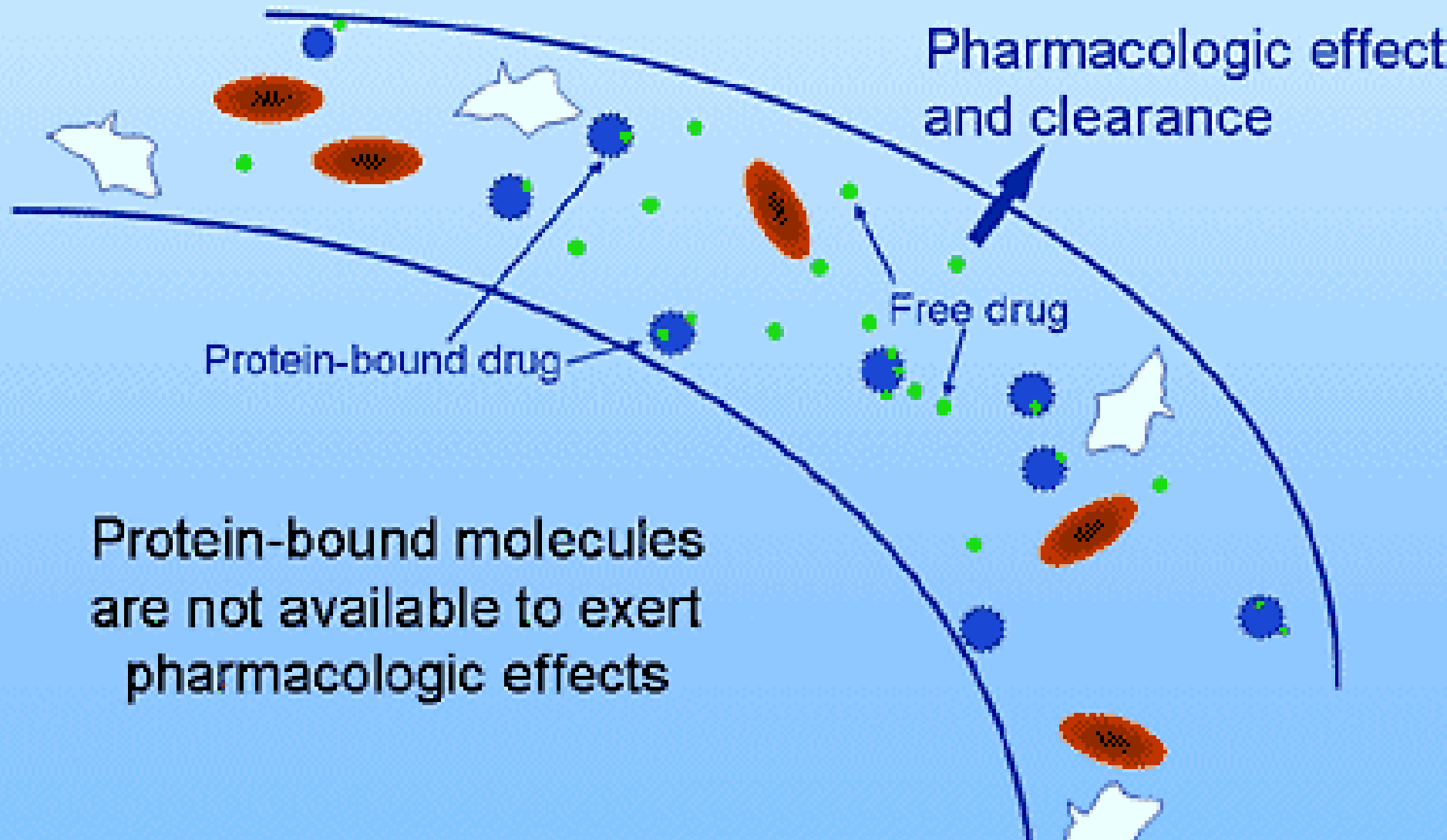
Extracellular pathogens

- *E. coli*
- *H. influenzae*
- *Mycoplasma* spp.
- *P. aeruginosa*
- *S. aureus*
- *S. pyogenes*
- *V. cholerae*

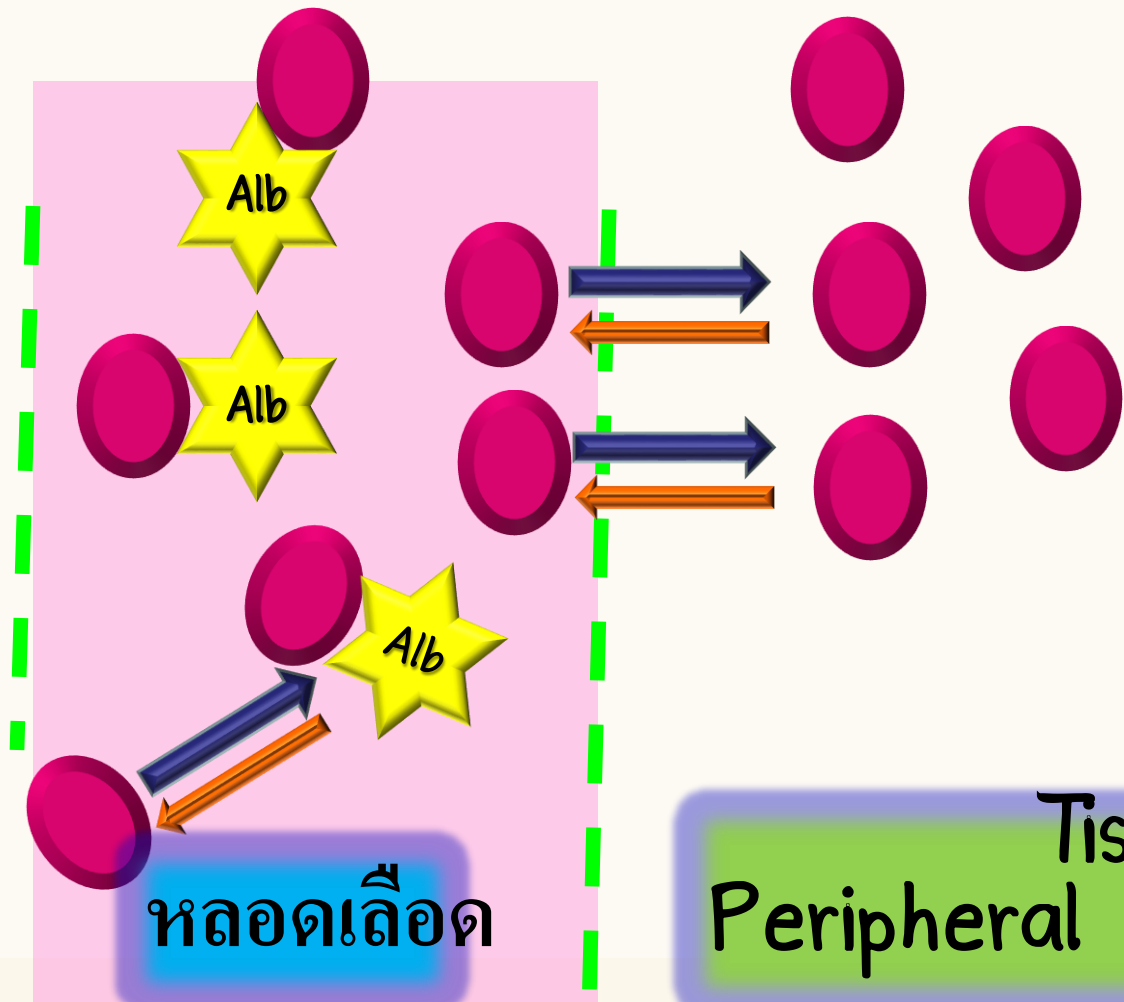
Intracellular pathogens

- *Chlamydophila* spp.
- *E. coli* (invasive)
- *Legionella pneumophila*
- *L. monocytogenes*
- *Neisseria* spp.
- *Rickettsia* spp.
- *Salmonella, Shigella* spp.

Schematic Representation of Protein Binding





Protein-bound molecules are not available to exert pharmacologic effects



หลอดเลือด

Tissue
Peripheral compartment

Medications	Vd		PB (%)
Ampicillin	19-27 L		17-20
Amoxicillin	0.26-0.31 L/kg		15-25
Cloxacillin	6.6-10.8 L		94-95
Dicloxacillin	0.16 L/kg		88-98
Penicillin G	33 L		65
Pip/tazo	10-15 L		30
<hr/>			
Doripenem	16.8 L		8.1
Ertapenem	8 L		85-95
Imipenem/cilastatin	0.14-0.23 L/kg		20/40
Meropenem	12-20 L		2

Medications	Vd	PB (%)
Cefaclor	0.24-0.35 L/kg	25
Cefadroxil	0.31 L/kg	20
Cefazolin	0.13-0.22 L/kg	80-86
Cefdinir	0.35 L/kg	60-73
Cefepime	14-20 L	16-20
Cefotaxime	32-37 L	27-38
Cefoxitin	0.2 L/kg	41-75
Cefpodoxime proxetil	0.6-1.2 L/kg	18-33
Cefprozil	0.23 L/kg	35-45
Cefazidime	0.28-0.4 L/kg	5-17
Cefixime	0.6-1.1 L/kg	50-65
Ceftriaxone	0.12-0.18 L/kg	83-96
Cefuroxime axetil	0.13-1.8 L/kg	50
Cephalexin	0.23-0.35 L/kg	15-20
Cefoperazone		90-95

H

Medications

Vd

H

PB (%)

Amikacin

0.25-0.34 L/kg

4-11

Gentamicin

0.25 L/kg

0-30

Ciprofloxacin

1.2-2.7 L/kg

20-40

Levofloxacin

1.25 L/kg

24-38

Norfloxacin

1.7-2.7 L/kg

30-50

Ofloxacin

2.4-3.5 L/kg

20-32

Sitafloxacin

2.5-2.8 L/kg

46-55

Azithromycin

23-31.1 L/kg

7-50

Clarithromycin

243-266 L

42-50

Erythromycin

40 L

75-90

Roxithromycin

0.43-0.44 L

85-96

Medications		Vd	PB (%)
Doxycycline	L	0.75 L/kg	80-93
Tigecycline	L	7-9 L/kg	71-89
Colistin	H	0.34 L/kg	31
Linezolid	L	40-60 L	31
Clindamycin		0.6-1.2 L/kg	60-95
Metronidazole		0.25-0.85 L/kg	< 20
TMP/SMX	L	2/0.3 L/kg	44-62/70
Vancomycin	H	0.2-1.25 L/kg	30-55

ยาที่มี protein binding สูง ไปที่อวัยวะอื่นได้ไม่ดี

↓ Hepatic synthesis

Hypoalbuminemia/

Protein binding displacement

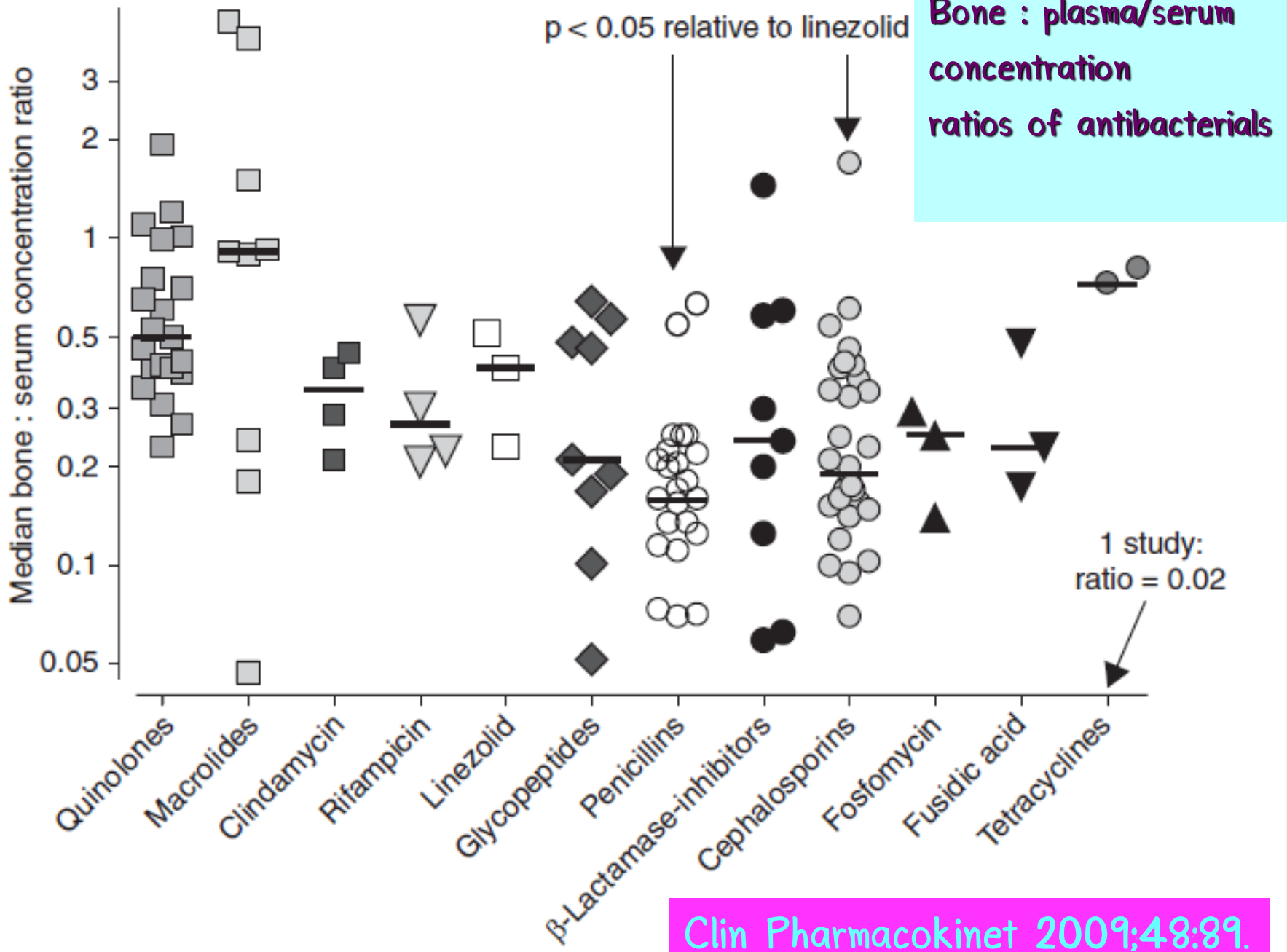
↓
↑ Free drug level

↓
↑ Tissue distribution, ↑ V_d

↓
↓ ระดับยาบริเวณที่ติดเชื้อ

ระดับยาบริเวณที่ติดเชื้อ

- Arthritis Synovial fluid
- Cystitis Urine
- Diarrhea Colon
- Meningitis Cerebrospinal fluid (CSF)
- Osteomyelitis Bone
- Otitis media Middle ear fluid
- Pneumonia ELF, sputum
- Prostatitis Prostatic fluid
- Pyelonephritis Renal parenchyma
- Skin SQ tissue, blister fluid, mucosa



ระดับยาต้านจุลชีพในน้ำปัสสาวะ

ยา	ระดับยา ในเลือด (มก./ล.)	ระดับยาในปัสสาวะ (มก./ล.)	MIC <i>E.coli</i> (มก./ลิตร)
Amox/Clav	10.4/3.5	300-1300	$\geq 32 / \geq 16$
Cefpodoxime	2.3	20	≥ 8
Cefuroxime	4.4-9.9	1000-7000	≥ 32
Ciprofloxacin	2-3	200-350	≥ 4
Levofloxacin	5-7	521-771	≥ 8
Norfloxacin	1-2	30	≥ 16
Ofloxacin	5-7	85-95	≥ 8
Fosfomycin	2.4-5.7	4415	≥ 256
Nitrofurantoin	0.3-1	50-200	≥ 128
TMP/SMX	9/105	31-165/10-133	$\geq 4/76$

Plasma and interstitial fluid
(pH = 7.4)

Normal prostatic secretion
(pH = 6.5-6.7)

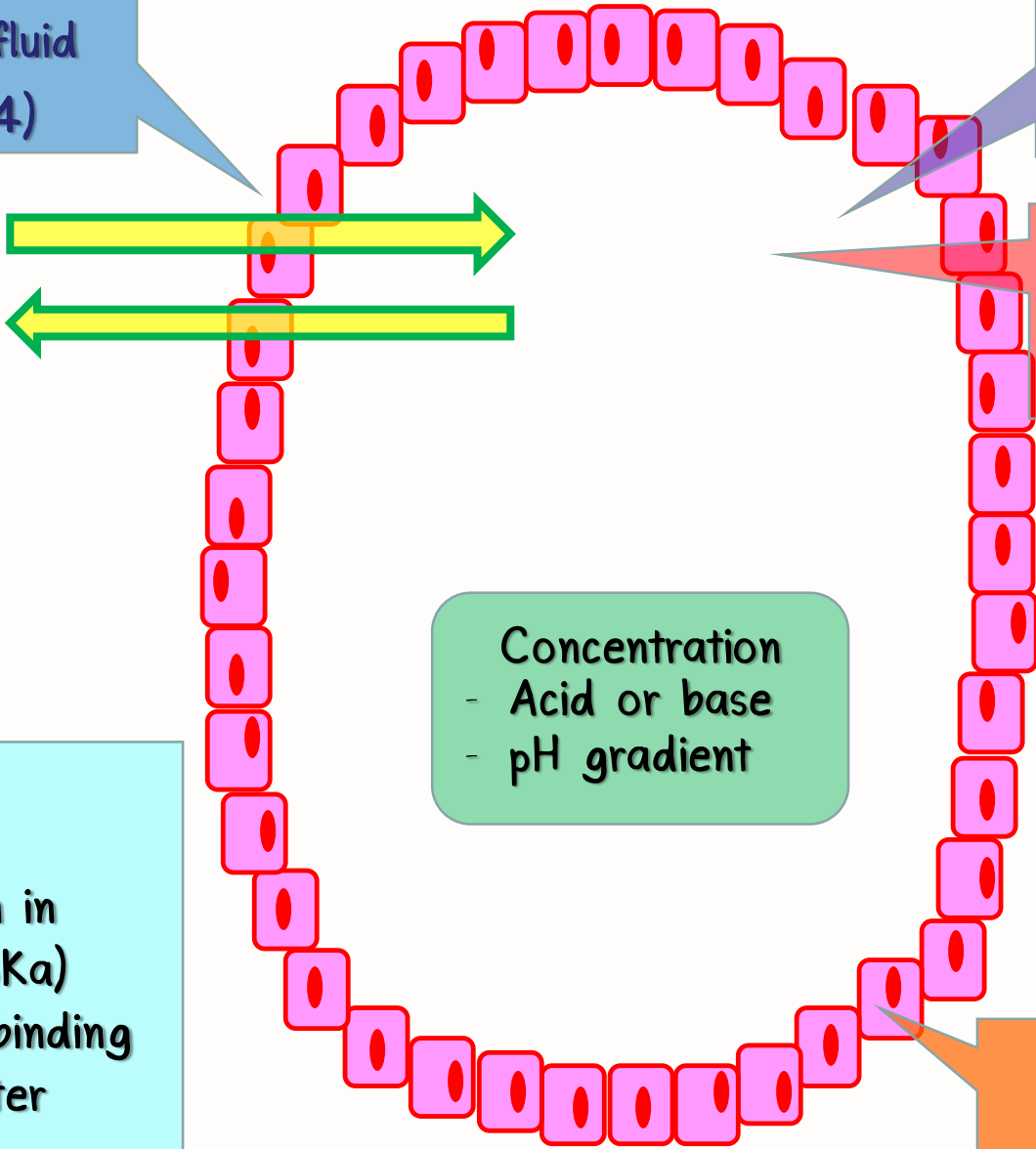
Chronic prostatitis:
prostatic secretion
(pH = 7.0-8.3)

Concentration
- Acid or base
- pH gradient

Good diffusion:

- Lipid soluble
- Non-ionization in plasma (high pKa)
- Low protein binding
- Small and water soluble

Prostatic acinus



Prostatic penetration (prostatic fluid: serum ratio)

- Poor

- Penicillins, nitrofurantoin

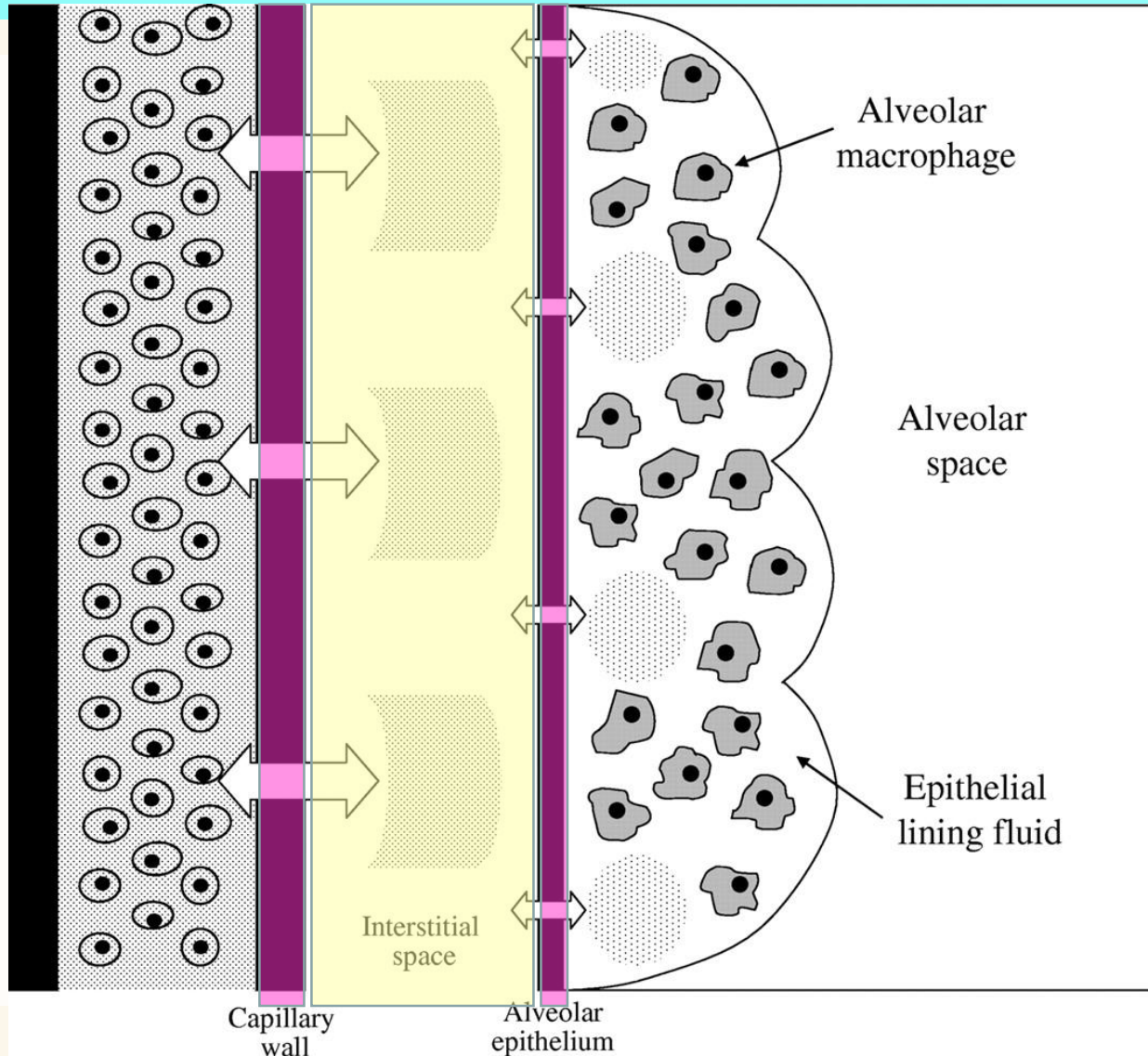
- Fair

- Cefclor (0.7), cefuroxime (0.7),
doxycycline (0.6)

- Good

- Clindamycin, erythromycin, roxithromycin,
ciprofloxacin (> 1.0), ofloxacin (1.4),
TMP/SMX (2.0-2.3/0.3-0.5)

Blood-alveolar antibiotic barrier



Epithelial lining fluid (ELF)/plasma ratio

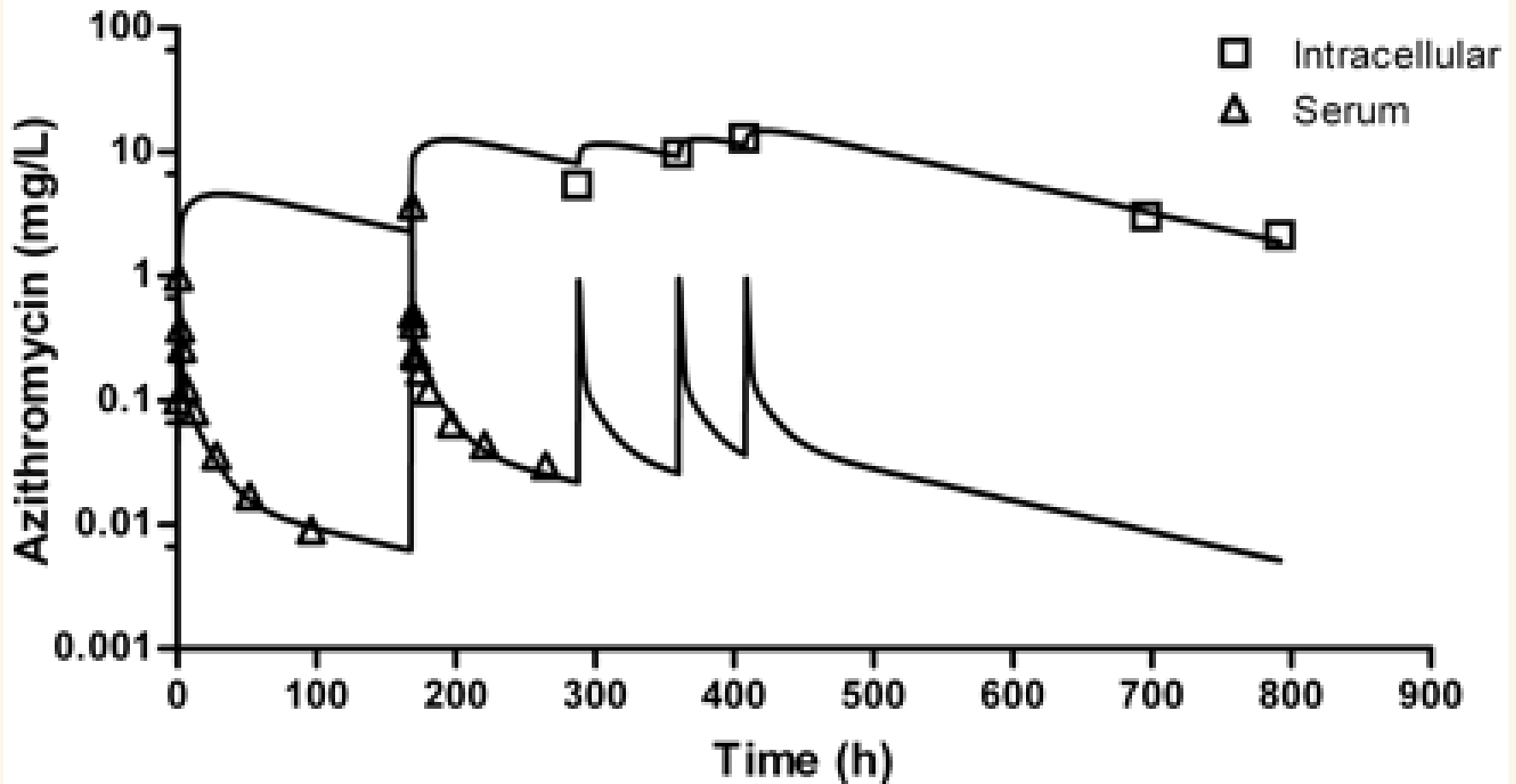
- Cefuroxil axetil 0.15
- Cefpodoxime proxetil 0.11
- Ceftibuten 0.12-0.38
- Cefdinir 0.12-0.15
- Cefaclor 0.88
- Cefditoren 0.23-0.38

Epithelial lining fluid (ELF)/plasma ratio

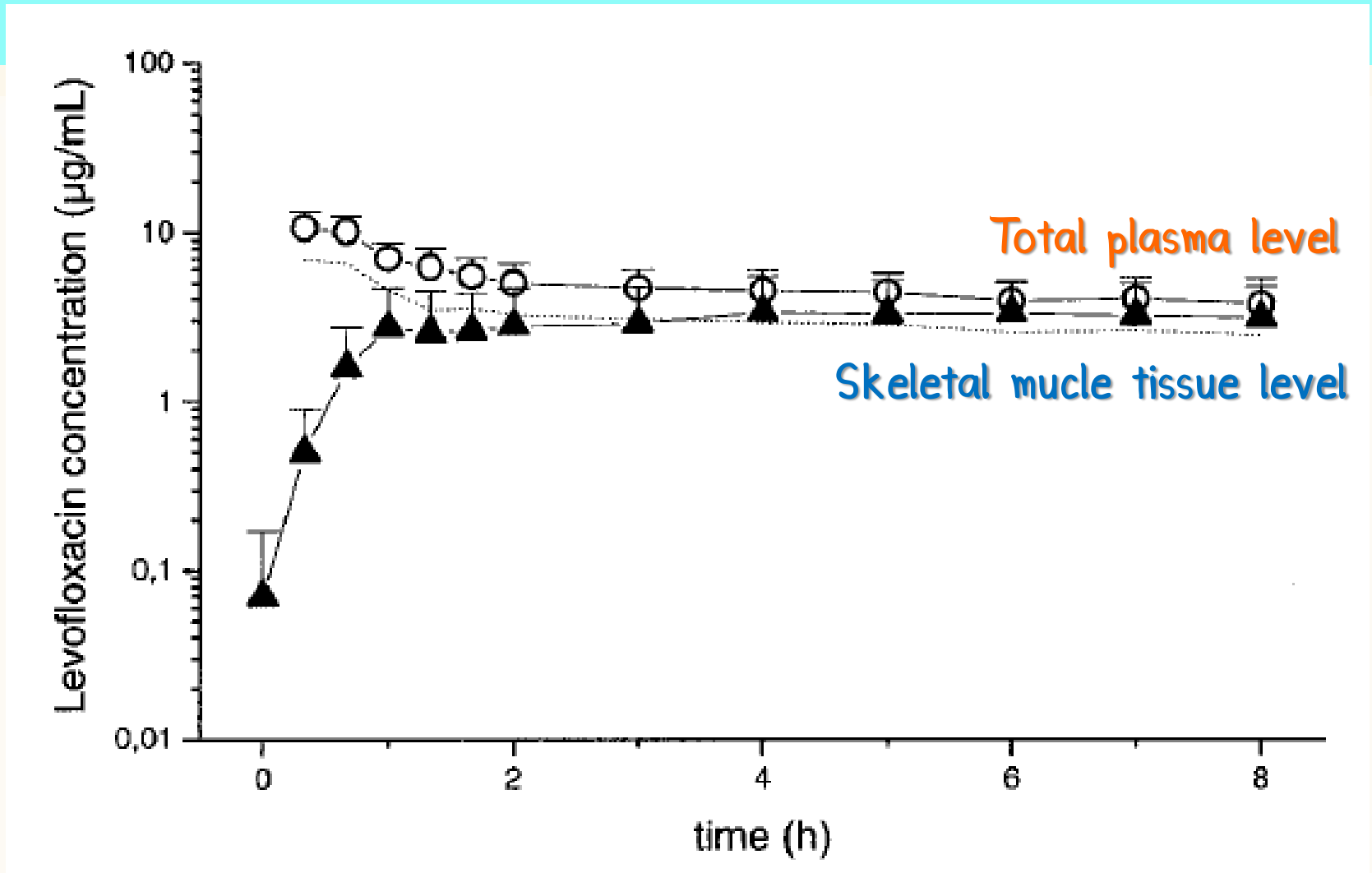
- Azithromycin 10-20
- Clarithromycin 11-31
- Roxithromycin 0.17
- Ciprofloxacin 1.85-2.13
- Levofloxacin 0.8-3.0
- Moxifloxacin 5.19-6.95
- Linezolid 2.3-8.3

Serum and intracellular Azithromycin concentration

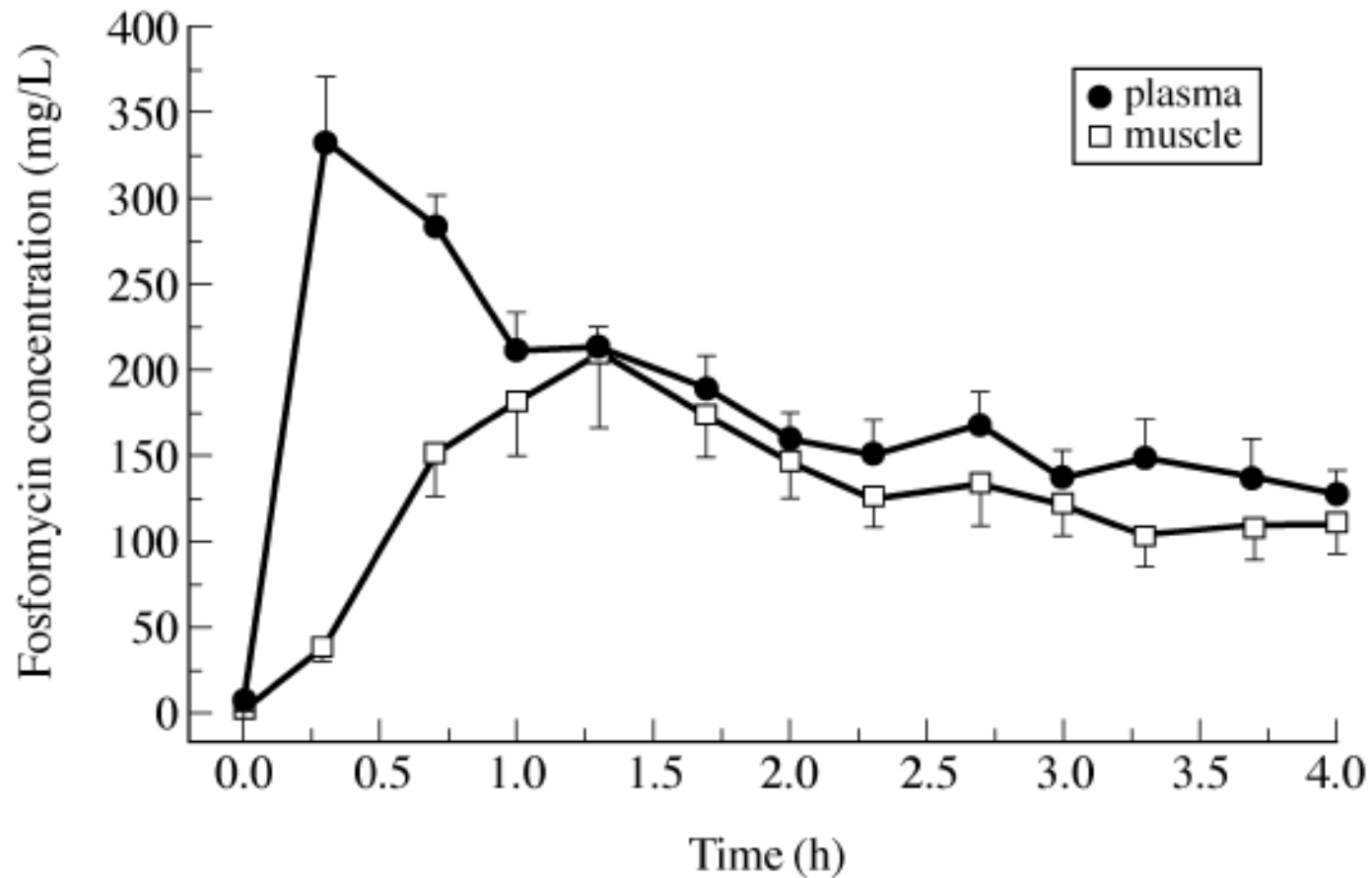
Serum and Intracellular



Levofloxacin



Fosfomicin



J Antimicrob Chemother. 2003;51:1247.

Metabolism & Elimination: Penicillins

	Metabolism	Elimination (%)	Dosage adj.
Amoxicillin		R (60)	R
Ampicillin		R (40-92)	R
Cloxacillin	L (30-40)	R (40-70)	No
Dicloxacillin			No
Penicillin V			R
Clavulanate		R (50-70)	R
Sulbactam			

L = Liver; R = Renal

Metabolism & Elimination: Penicillins

	Metabolism	Elimination (%)	Dosage adj
Cefaclor		R (60-85)	R
Cefadroxil		R (> 90)	R
Cefdinir		R (11-18)	R
Cefditoren	L	R (16-22)	R
Cefpodoxime		R (29-33)	R
Cefprozil		R (54-60)	R
Cefixime		R (50)	R
Cefuroxime		R (89)	R
Cephalexin		R (> 90)	R

L = Liver; R = Renal

Metabolism & Elimination: Penicillins

Metabolism Elimination (%) Dosage adj

- Ciprofloxacin CYP1A2 R (30-57), L(20-35) R
- Levofloxacin R (87), L (4) R
- Moxifloxacin L (52) R (20), L (25) L
- Norfloxacin L, R R (26-32), L (28) R, L
- Ofloxacin L, R R, L R, L
- Tetracycline L R, L R

L = Liver; R = Renal

Quinolones-Theophylline Interaction

	Theophylline ↑ (%)
•CIP:	17 - 87
•LEV:	2 - 11
•MOX:	ไม่เกิด
•NOR:	5 - 11
•OLF:	2 - 10

Metabolism & Elimination: Penicillins

	Metabolism	Elimination (%)	Dosage adj
• Azithromycin	L (35)	L	No
• Clarithromycin	CYP3A4	R (20-40), L (4)	L
• Erythromycin	CYP3A4	L	L, R
• Roxithromycin	L	L (53)	No
• Clindamycin	L	L, R	No
• Metronidazole	L	R > L	No
• Fusidate Na	L	L	No
• Fosfomycin	No	L, R	No
• Linezolid	L (minimal)	R	No

Macrolide interaction

Erythromycin > Clarithromycin >>>
Roxithromycin >> Azithromycin

ปลอดภัยในการ
เกิดปฏิกิริยาที่
ผ่าน CYP

- Alprazolam
- Anticonculsants
- Budesonide
- Colchicine
- Cyclosporin
- Diazepam
- Digoxin
- Domperidone
- Ergotamine
- Fentanyl
- Itraconazole
- Ketoconazole
- Methysergide
- Midazolam
- Protease inhibitors
- Quinolones
- Rifampicin
- Simvastatin
- Tacrolimus
- Theophylline
- Triazolam
- Voriconazole
- Warfarin

อื่น ๆ อีกมากมาย
เพิ่ม QT
prolongation

เพิ่มอาการไม่พึง
ประสงค์ของยาที่ให้
ร่วมกัน

สรุป

- EFFICACY

- DI

- Complexation
- Drug-food interaction

- Penetration ไปยังบริเวณที่ติดเชื้อ: lipophilic, $V_d > 1 \text{ L/kg}$

- SAFETY

- DI

- CYP3A4 (clarithromycin), CYP1A2 (ciprofloxacin)

- Elimination ทางตับหรือไตเป็นส่วนใหญ่ → อาจต้องปรับขนาดใช้ยาตามการทำงานของตับหรือไต

- ADHERENCE

- การปรับเวลารับประทานให้สะดวกแก่ผู้ป่วยมากที่สุด โดยคำนึงถึง t_{max} และ food effect