

MOXALACTAM

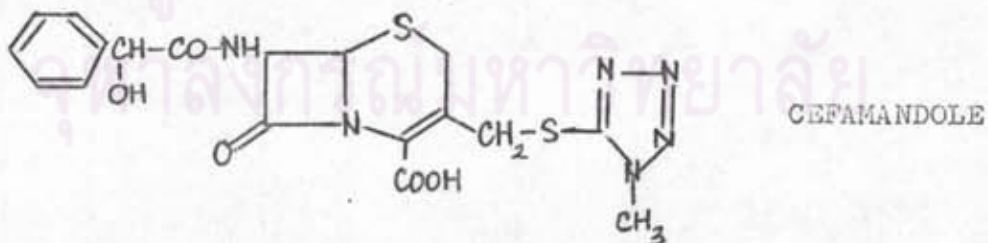
CEFOTAXIME

cefexitin ออกฤทธิ์ค่อนข้างกว้างขึ้นเล็กน้อย เนื่องจากทนต่อ beta-lactamase มากขึ้น แต่การเติม methoxy group ทำให้ intrinsic activity บางอย่างลดลง คือ ฤทธิ์ต่อกรัมบวก เช่น Staphylococcus aureus

Streptococcus species กว่า Cephalethin และ penicillin

สำหรับ cefuroxime นั้นนับเป็นความก้าวหน้าอย่างยิ่ง เมื่อเทียบกับ cephalothin, cephaleridine และ cefazolin เนื่องจากมีฤทธิ์ต่อแบคทีเรียกรัมลบอย่างกว้างขวาง รวมทั้งกรัมลบที่คือ ampicillin ด้วย และยังมีฤทธิ์ต่อ Enterobacter ซึ่งจะสร้าง cephalosporinase ทำลาย cephalosporin ส่วนใหญ่ ยกเว้น cefuroxime ข้อเสียของ cefuroxime คือ ไม่มี methoxime group ที่ 7-side chain ทำให้ฤทธิ์ต่อกรัมบวกลดลงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับ cephalothin และ cephaleridine

ถัดไปของ cephalosporin คือ cefamandole ซึ่งมีโครงสร้างดังนี้



CEFAMANDOLE

cefamandole มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อสูงมาก เมื่อเทียบกับ cephalosporin ตัวก่อนๆ รวมทั้ง cefuroxime แต่เนื่องจากไม่ค่อยทนต่อ beta-lactamase ทำให้มี spectrum ไม่กว้างเท่าที่ควร cefamandole มีความปลอดภัยในการใช้, ให้สะดวก

คือเมื่อให้โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะเจ็บปวดน้อยกว่า cephalothin และเมื่อฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ก็เกิด phlebitis น้อยกว่า

ถึงแม้ว่า cephalosporin ตัวหลังๆ จะมีฤทธิ์ครอบคลุมอย่างกว้างขวาง แต่ก็ยังมีฤทธิ์ต้านครอบคลุมบางตัว เช่น Enterobacter cloacae, Acinetobacter species โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Pseudomonas aeruginosa ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียที่เป็นปัญหาทางคลินิก เนื่องจากข้อต่อยาปฏิชีวนะส่วนใหญ่ ทั้งนี้ในระยะหลังๆ การค้นพบโครงสร้างของ cephalosporin จึงมุ่งไปที่การเป็น anti - pseudomonas

ต่อมาได้มีการนำเอา cefotaxime (CTX) มาทดสอบใช้ทางคลินิก พบว่ามีข้อดีเกินหลายประการ เช่น มีฤทธิ์ต่อ Enterobacteriaceae สูงมาก และสามารถยับยั้ง Pseudomonas aeruginosa ได้ดีขึ้น ทั้งจะใกล้เคียงถึงรายละเอียดของ CTX ต่อไป

ปัจจุบันได้มีการแบ่งกลุ่มของ cephalosporin ออกเป็น 3 generation ตาม spectrum ของการฆ่าเชื้อดังนี้:-

1) First generation ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ต่อเชื้อกรัมบวกได้ดีมากแต่ได้ผลกับเชื้อกรัมลบบางตัวเท่านั้น ตัวอย่าง cephalothin , cephalozin เป็นต้น

2) Second generation กลุ่มนี้ทนต่อ beta - lactamase ที่ขึ้น ทำให้ออกฤทธิ์ครอบคลุมกว้างขึ้น โดยใหม่ลคือเชื้อ Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoea และ H. influenzae ดีขึ้นกว่า generation แรก ครอบคลุม Enterobacter จากที่เคยคือมาเป็นไวครึ่งหนึ่ง ใหม่คือ indole positive Proteus มากขึ้น แต่ยังไม่ใหม่ลคือ Pseudomonas aeruginosa ตัวอย่าง ยาในกลุ่มนี้คือ cefoxitin, cefuroxime และ cefamandole เป็นต้น

3) Third generation กลุ่มนี้ทนต่อ beta lactamase ได้ดี ครอบคลุมต่อเชื้อกรัมลบมากขึ้น มีระดับยาต้านที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อกรัมลบต่ำกว่ายาในกลุ่ม second generation นอกจากนี้ยังใหม่ลคือเชื้อ Pseudomonas aeruginosa

CTX ที่ได้อยู่ในรูปของเกลือโซเดียม นน.โมเลกุล 455.5 (free acid), 477.5 (เกลือโซเดียม)

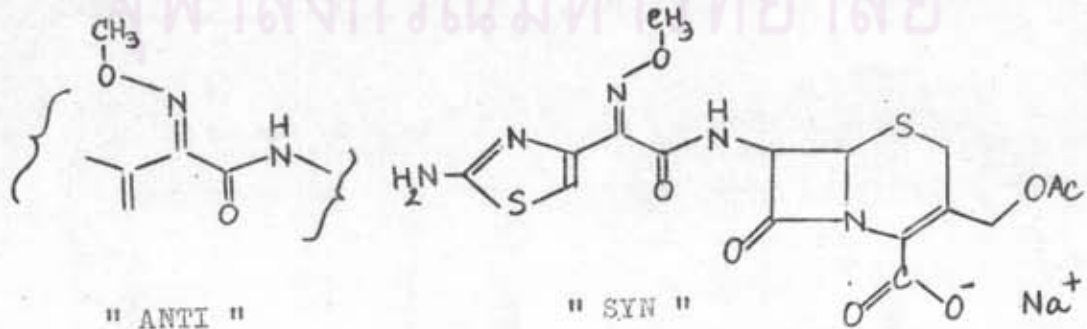
CTX โซเดียม เป็นผงสีขาว, ปราศจากกลิ่น, ละลายน้ำได้ดี pH ของ 10% Solution = 5.5 และ 8% aqueous solution ของ CTX โซเดียมจะเป็น isotonic

CTX ที่เป็นผงแห้ง จะคงตัวเกือบจะสมบูรณ์ไ้มากกว่า 2 ปี ถ้าอยู่ในอุณหภูมิ 50°C เป็นเวลานาน 24 ชม. พบว่าจะมี active substance อยู่ 91.6% สารละลาย CTX ในน้ำเก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 4°C นาน 48 ชม. พบว่า ยังคงมี ประสิทธิภาพเหลืออยู่ 98% (28)

การสังเคราะห์

จากโครงสร้างที่มี aminothiazolylacetyl side chain ใน 7 - ACA ทำให้ได้คุณสมบัติที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อสูงขึ้น

เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อสูงขึ้น จึงได้มีการเปลี่ยนแปลง oximino compound ที่ methylene carbon พบว่า methoximino derivative CTX มีฤทธิ์สูงสุด (28,29,30) oximino compound มี 2 geometric isomers คือ Syn และ anti-form พบว่า syn-form เท่านั้นที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ สำหรับ anti-form นั้นประสิทธิภาพลดลงมาก (29,30)



CEFOTAXIME(HR 756)

จุลชีววิทยา

1. บทชี้ในการฆ่าเชื้อ

1.1 ประสิทธิภาพในหลอดทดลองของยา CTX ในการทำลายเชื้อกลุ่มต่างๆ

1.1.1 แบคทีเรียชนิดกรัมบวก

1.1.1.1 Staphylococci

1.1.1.2 Streptococci

1.1.1.3 *Listeria monocytogenes*

1.1.2 แบคทีเรียกรัมลบ ชนิด aerobic และ facultative anaerobic bacilli

1.1.2.1 Enterobacteriaceae

1.1.2.2 *Haemophilus influenzae*

1.1.2.3 *Pasteurella* spp.

1.1.2.4 *Bacterium actinomycetem comitans*

1.1.2.5 *Pseudomonas* spp.

1.1.2.6 *Bordetella pertussis*

1.1.2.7 *Acinetobacter* spp.

1.1.3 แบคทีเรียกรัมลบชนิดค้ำกลม (cocci)

1.1.3.1 *Neisseria* spp.

1.1.4 แบคทีเรียชนิดที่ไม่ต้องการออกซิเจน (Anaerobic bacteria)

1.1.4.1 Anaerobic cocci

1.1.4.2 *Propionibacterium* spp.

1.1.4.3 *Clostridium* spp.

1.1.4.4 *Bacteroidaceae*

1.1.4.5 *Campylobacter* spp.

1.1.5 Chlamydia

1.1.1 แบคทีเรียชนิดกรัมบวก

1.1.1.1 Staphylococci

CTX ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อ Staphylococci ได้ที่ ความเข้มข้นของ CTX 2 ไมโครกรัม/มล. สามารถยับยั้ง 50% S. aureus และความเข้มข้น 3 ไมโครกรัม/มล. ยับยั้งได้ 90% ของเชื้อ (2,3,5,10,15,20,31) CTX โหม่งต่อ S. aureus ที่สร้าง เอนไซม์ penicillinase ทั่ว เช่นกัน (67, 21) ประสิทธิภาพของ CTX ต่อ S. aureus ดีกว่า cephalothin และ cefazolin เล็กน้อย (32) แต่สูงกว่า cefoxitin (2) และ moxalactam (6)

สำหรับ S. aureus ที่ก่อ methicillin จะถูกยับยั้งโดย CTX ได้แต่ ต้องใช้ความเข้มข้นสูงขึ้น พบว่า MIC 50 มีค่า 2-16 ไมโครกรัม/มล. (2,6,33) มีบางรายงานที่โหม่งแตกต่างออกไปคือ CTX เช่นเดียวกับ Cefoperazone, cefuroxime และ moxalactam ไม่มีฤทธิ์ต่อ S. aureus ที่ก่อ methicillin มีค่า MIC มากกว่า 500 ไมโครกรัม/มล. (34)

สำหรับ Staph. epidermidis ไวต่อ CTX เช่นกัน MIC 50 มีค่า 1 ไมโครกรัม/มล. และ MIC 90 มีค่า 8 ไมโครกรัม/มล. (20,21,35)

1.1.1.2 Streptococci

CTX เช่นเดียวกับ cephalosporin ทั่วอื่นๆ คือไม่มีฤทธิ์ ต่อ Strep. faecalis ผลการศึกษาส่วนใหญ่รายงานว่า MIC 50 มากกว่า 32 ไมโครกรัม/มล. (6,20,21,22)

สำหรับ Strept. pyogenes และ Strept. agalactiae ไวต่อ CTX มาก MIC 50 มีค่า 0.01-0.03 ไมโครกรัม/มล. (2,3,15,19,21,26)

CTX มีประสิทธิภาพครอบคลุมถึง Strept. pneumoniae ค่า MIC 90 ไม่นเกิน 0.1 ไมโครกรัม/มล. และ Strept. pneumoniae ที่ห่อคือ cephalothin จะถูกยับยั้งโดย CTX ให้ความเข้มข้น 0.5-2 ไมโครกรัม/มล. (19)

จากผลการทดสอบเปรียบเทียบกันยาในกลุ่ม beta - lactam อื่นๆ พบว่า CTX มีฤทธิ์ต่อ Strep. tococci ใกล้เคียงกับ penicillin G และ cephalothin แต่มากกว่า cephalolin, cefoxitin และ cefamandole (3, 5)

1.1.1.3 Listeria monocytogenes

CTX มีประสิทธิภาพต่อ Listeria monocytogenes พลัสการ ค่า MIC 90 8 - 25 ไมโครกรัม/มล. (5,36)

1.1.2 แบคทีเรียที่เรียกรวมชนิด aerobic และ facultative anaerobic bacilli

1.1.2.1 Enterobacteriaceae

A. E. coli E. coli ไวต่อ CTX มาก ค่า MIC โดยเฉลี่ย 0.03-0.06 ไมโครกรัม/มล. (12,3) E. coli พันธุ์ที่ห่อคือ cephalothin ก็ถูกยับยั้งด้วย CTX ได้เช่นเดียวกับพันธุ์ที่ไวต่อ CTX (4)

B. Citrobacter spp. CTX ต่างจาก cephalosporin ที่อ่อนๆ คือ สามารถยับยั้ง Citrobacter ได้ (6) โดยมีค่า MIC 0.1-0.4 ไมโครกรัม/มล. (5,14,20,32)

Citrobacter freundii มีความไวต่อ CTX ต่างจาก Citrobacter stuarti มาก MIC 90 ของ C. freundii มีค่า 8 ไมโครกรัม/มล. (6,21) ในขณะที่ MIC 90 ของ C. stuarti มีค่าเพียง 0.1 ไมโครกรัม/มล. (6)

C. Samonella spp. & Shigella flexneri CTX มีประสิทธิภาพต่อ Samonella spp. และ Shigella spp. สูงมาก ค่า MIC 50 ของ Shigella Flexneri มีค่า 0.02 ไมโครกรัม/มล. และ MIC 90 มีค่า 0.8 ไมโครกรัม/มล. (5) สำหรับ Samonella spp. นั้น ค่า MIC 90 0.1-0.4 ไมโครกรัม/มล. (1,3,6,7,8)

D. *Klebsiella* spp. *K. pneumoniae* ไวต่อ cephalosporin
รวมทั้ง CTX ด้วย MIC โดยเฉลี่ยของ CTX มีค่า 0.03-0.06 ไมโครกรัม/มล.
(2,4,15,20,37) และ MIC 90 มีค่า 0.1-0.4 ไมโครกรัม/มล. (8,9,32,38)
K. pneumoniae พันธุ์ที่ไวและคือคือ gentamicin จะมีความไวต่อ CTX
พอๆกัน (21)

Koxytoca ถูกยับยั้งโดย CTX ได้เช่นเดียวกับ *K. pneumoniae*
(1,21)

E. *Enterobacter* spp. *Enterobacter aerogenes* ไวต่อ CTX
มากกว่า *Enterob. cloacae* MIC 50 สำหรับ *Enterob. aerogenes* 0.05-
0.1 ไมโครกรัม/มล. และ MIC 90 มีค่าไม่เกิน 4 ไมโครกรัม/มล. (5,6,14,21)
จากการทดลอง พบว่า *Enterob. cloacae* บางพันธุ์ไม่ถูกยับยั้งโดย CTX มีรายงานว่า
ค่า MIC ประมาณ 4 - 34 ไมโครกรัม/มล. (3,6,9)

Enterob. agglomerans ไวต่อ CTX มาก พบว่าค่า MIC น้อยกว่า
0.1 ไมโครกรัม/มล. (6)

F. *Serratia marcescens*

เก็บ *Serratia marcescens* คือคือ cephalosporin แต่จากการ
ทดลองพบว่ามีความไวต่อ CTX สูงมาก ค่า MIC โดยเฉลี่ย 0.1-0.5 ไมโครกรัม/มล.
(4,10,14,39) และ MIC 90 มีค่า 2-16 ไมโครกรัม/มล. (1,3,6,17,40,41)
Serratia marcescens ที่ไวและคือคือ gentamicin มีความไวต่อ CTX ไม่แตกต่าง
กันอย่างมีนัยสำคัญ (21,41,47)

G. *Proteus mirabilis* เก็บทุกพันธุ์ยับยั้งโดย CTX ในความเข้มข้น
0.1-0.5 ไมโครกรัม/มล (10,14,17,20)

H. Indole positive Proteae เป็นกลุ่มของเชื้อที่แต่เดิมคือ cephalosporin ทั้ง generation ที่ 1 และ 2 แต่จากการทดลองพบว่ากลุ่มไวต่อ CTX มาก P. vulgaris, P. inconstans, P. rettgeri (Providencia rettgeri) และ P. morgani (Morganella morgani) มีค่า MIC ของ CTX ประมาณ 0.02-0.1 ไมโครกรัม/มล. และค่า MIC 90 ของ 3 species แรก ประมาณ 0.5-1.0 ไมโครกรัม/มล. (3,6,21,42) แต่ P. morgani มีค่า MIC 90 สูงขึ้น คือ 2-4 ไมโครกรัม/มล. (1)

I. Yersinia enterocolitica เช่นเดียวกับทุก species ใน Enterobacteriaceae พบว่า Y. enterocolitica ไวต่อ CTX มาก ทุกพันธุ์ ที่นำมาทำการทดลองจะมี MIC น้อยกว่า 0.06 ไมโครกรัม/มล. (43)

1.1.2.2 Haemophilus influenzae

CTX สามารถยับยั้ง H. influenzae ได้ดีมาก ค่า MIC โดยเฉลี่ย 0.004-0.01 ไมโครกรัม/มล. และมากกว่า 90% ของเชื้อที่นำมาทำการทดลอง ถูกยับยั้งโดย CTX ด้วยความเข้มข้น 0.015-0.05 ไมโครกรัม/มล. (2,3,4,13,18,44) ค่านี้ได้จาก H. influenzae ทั้งพันธุ์ที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ beta-lactamase (45,46)

เปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม beta lactam อื่นๆ CTX มีประสิทธิภาพสูงกว่า cephaloridine, cefazolin, cefoxitin, cefamandole, cefuroxime, moxalactam, cefoperazone และ thienamycin (47)

1.1.2.3 Pasteurella spp.

มีรายงานว่า Pasteurella spp. ไวต่อ CTX มาก MIC 90 มีค่า 0.06 ไมโครกรัม/มล. (48)

1.1.2.4 Bacterium actinomycetem comitans

ยกเว้นพันธุ์ของ biotype III พบว่า MIC ของ CTX อยู่ประมาณ 0.1-0.4 ไมโครกรัม/มล. (49)

1.1.2.5 Pseudomonas spp

CTX เป็น cephalosporin ตัวแรกที่มีฤทธิ์ต่อ Pseudomonas แต่ไม่ค้นพบว่า MIC โดยเฉลี่ยคือ Ps. aeruginosa 10-16 ไมโครกรัม/มล. และ MIC 90 มีค่า 32-64 ไมโครกรัม/มล. (2,3,4,10,11,12,13,14,15,16) ค้นได้จากการทดลองซึ่งมีทั้งพันธุ์ที่ก่อและไวต่อ gentamicin (37)

มีรายงานว่า CTX ในความเข้มข้น 16 ไมโครกรัม/มล. จะสามารถยับยั้งได้เพียง 54-77% ของเชื้อที่นำมาทำการทดลอง (19,50,51,52)

CTX ที่มีฤทธิ์ต่อ Ps. maltophilia, Ps. putida และ Ps. fluorescens เช่นเดียวกับ Ps. aeruginosa (5,48,53) สำหรับ Ps. acidovorum และ Ps. cepacia นั้น พบว่าไวต่อ CTX (3,19)

1.1.2.6 Acinetobacter spp.

CTX มีฤทธิ์ครอบคลุมถึง Acinetobacter spp. ได้เพียงบางส่วน ความเข้มข้นของ CTX 8 ไมโครกรัม/มล. สามารถยับยั้งได้เพียง 50% ของเชื้อที่นำมาทำการทดลอง 300 พันธุ์ และความเข้มข้น 32 ไมโครกรัม/มล. ยับยั้งได้ 90% (5,10,14,17,18,19)

Acinetob. lwoffii ไวต่อ CTX มากกว่า Acinetob. anitratus (54)

จากค่า MIC ที่ได้จากการทดลองพบว่า CTX มีประสิทธิภาพต่อ Acinetobacter spp. มากกว่า cefoxitin, cefamandole, cefuroxime, cefalothin และ moxalactam (54)

1.1.3 แบคทีเรียแกรมลบชนิดตัวกลม (gram-negative cocci)



1.1.3.1 Neisseria spp.

N. gonorrhoeae ไวรัส CTX มาก ค่า MIC โดยเฉลี่ย ประมาณ 0.001-0.004 ไมโครกรัม/มล. (5, 16, 21, 44, 55, 56, 57, 58) พบว่าพันธุ์ที่สร้างเอนไซม์ penicillinase ก็จะมีไวรัส CTX พอกับพันธุ์ที่ไม่สร้างเอนไซม์ penicillinase (21, 57, 59) ประสิทธิภาพของ CTX ต่อ N. gonorrhoeae สูงกว่า cephalosporin อื่นๆ รวมทั้ง cephoperazone และ moxalactam (21) N. meningitidis ไวรัส CTX สูงเช่นกัน ค่า MIC โดยเฉลี่ย 0.001-0.002 ไมโครกรัม/มล. (60)

1.1.4. แบคทีเรียชนิดที่ไม่ต้องการออกซิเจน (Anaerobic bacteria)

1.1.4.1 Anaerobic cocci

Peptostreptococci และ peptococci ถูกยับยั้งโดย CTX ด้วยค่า MIC โดยเฉลี่ย 0.2-0.4 ไมโครกรัม/มล. (23, 61) และ CTX ในความเข้มข้น 6.25-8 ไมโครกรัม/มล. จะสามารถยับยั้งเชื้อได้เกือบทุกพันธุ์ที่ใช้ในการทดลอง (62)

1.1.4.2 Propionibacterium spp.

P. acnes และ P. acidevorans จะถูกยับยั้งด้วย CTX ที่ความเข้มข้น 0.04-0.4 ไมโครกรัม/มล. และ P. granulosum ถูกยับยั้งที่ความเข้มข้น 0.4-1.6 ไมโครกรัม/มล. (61, 63)

1.1.4.3 Clostridium spp

Clostr. perfringens และ clostridia อื่นๆ ส่วนใหญ่จะถูกทำลายโดย CTX ที่ความเข้มข้นในขนาดที่ใช้การรักษา ตามรายงานการทดลอง ค่า MIC โดยเฉลี่ยอยู่ระหว่าง 1 และ 4 ไมโครกรัม/มล. และที่ความเข้มข้นของ CTX 8 ไมโครกรัม/มล. สามารถยับยั้งเชื้อได้เกือบทุกพันธุ์ (19, 23, 61, 62)

สำหรับเชื้อ Clostr. difficile นั้น ต้องใช้ความเข้มข้นของ CTX สูงขึ้นเล็กน้อยจึงจะสามารถยับยั้งได้

1.1.4.4 Bacteroidaceae

Bact. fragilis และ Bact. Thetaiotaomicron ถูกยับยั้งโดย CTX ด้วยค่า MIC โดยเฉลี่ย สูงพอสมควร คือ 4-8 ไมโครกรัม/มล. (23,61,62,64) และค่า MIC 90 ประมาณ 32-64 ไมโครกรัม/มล. (19,23,24,46,62) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า มีหลายพันธุ์ที่ออกต่อ CTX และมักจะเป็นพันธุ์ที่สร้างเอนไซม์ beta-lactamase (64)

แต่ Bact. melaninogenicus และ bacteroidaceae อื่นๆ (เช่น Sphaerophorus spp. Fusobacterium spp. Eikenella corrodens) กลับไวต่อ CTX โดยมีค่า MIC 90 ต่ำกว่า 1 ไมโครกรัม/มล. (61,62,65,66)

1.1.4.5 Campylobacter spp

CTX และ cephalosporins อื่นๆ ครอบคลุม Campylobacter ได้เพียงบางส่วนจากการศึกษาโดยผลการทดลองที่แตกต่างกันออกไป Vanhoof รายงานว่า MIC 50 และ MIC 90 มีค่า 3.1 และ 6.25 ไมโครกรัม/มล. ตามลำดับ (67) ส่วน Walder รายงานว่ามีค่า 10 และ 40 ไมโครกรัม/มล. (68)

สำหรับ Campylobacter jejuni จะไวต่อ CTX มากกว่า cephalosporins อื่น (69,70)

1.1.5 Chlamydia

มีผู้รายงานว่า จากการศึกษานี้ในหลอดทดลอง CTX เหมือนกับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม beta-lactam ส่วนใหญ่ คือ ไม่มีฤทธิ์ต่อ chlamydia trachomatis (71)

1.2 ฤทธิ์ ในหลอดทดลองของ CTX เปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะอื่นๆ

(In vitro activity of CTX compared with other antibiotics)

มีผู้ทำการทดลองเปรียบเทียบฤทธิ์ของ CTX กับ cephalosporin ตัวอื่นๆ ก่อนแบคทีเรียที่เรียกว่า Staphylococci CTX มีฤทธิ์ต่ำกว่า

cefuroxime, cefamandole , และ cefazolin แต่สูงกว่า cefoxitin เล็กน้อย สำหรับ streptococci (ยกเว้น Enterococci) CTX มีฤทธิ์สูงที่สุด ตามด้วย cefuroxime (15)

สำหรับแบคทีเรียแกรมลบ แสดงผลการทดสอบตามตารางที่ 1 (74) แสดงให้เห็นว่า CTX มีประสิทธิภาพที่เด่นชัด Enterobacteriaceae สำหรับ *Pseudomonas aeruginosa* นั้น CTX มีฤทธิ์สูงกว่า carbenicillin แต่ต่ำกว่า piperacillin, Azlocillin และ Aminoglycosides หลายตัว

ตารางที่ 1 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX เปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะอื่นๆ (74)

Organism (no.of strains)	Antibiotic	MIC ₅₀ (μ g/ml)	MIC ₉₀ (μ g/ml)
E. coli (50)	Cefotaxime	≤ 0.12	≤ 0.12
	Cefamandole	0.5	4
	Cefoxitin	2	8
	Cefazolin	4	16
	Carbenicillin	4	> 64
	Ticarcillin	2	> 64
	Gentamicin	2	4
	Tobramycin	2	4
	Amikacin	8	16
K.pneumoniae (45)	Cefotaxime	≤ 0.12	0.5
	Cefamandole	1	64
	Cefoxitin	4	32
	Cefazolin	4	64
	Carbenicillin	> 64	>64

Organism(no.of strains)	Antibiotic	MIC50($\mu\text{g/ml}$)	MIC90($\mu\text{g/ml}$)
E.aerogenes(25)	Ticarcillin	> 64	> 64
	Gentamicin	0.5	4
	Tobramycin	0.5	1
	Amikacin	2	4
	Cefotaxime	0.12	0.5
	Cefamandole	2	8
	Cefoxitin	32	> 64
	Cefazolin	32	> 64
	Carbenicillin	4	> 64
	Ticarcillin	4	> 64
	Gentamicin	2	4
	Tobramycin	1	4
	Amikacin	4	8
E.cloacae(22)	Cefotaxime	0.25	0.5
	Cefamandole	4	32
	Cefoxitin	> 64	> 64
	Cefazolin	> 64	> 64
	Carbenicillin	8	32
	Ticarcillin	4	32
	Gentamicin	1	2
	Tobramycin	1	2
	Amikacin	2	4

Organism(no. of strains)	Antibiotic	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
P.mirabilis(50)	Cefotaxime	≤ 0.12	≤ 0.12
	Cefamandole	1	2
	Cefoxitin	4	4
	Cefazolin	16	32
	Carbenicillin	1	1
	Ticarcillin	1	1
	Gentamicin	2	4
	Tobramycin	2	4
	Amikacin	4	16
Proteus spp. (30) (indole-positive)	Cefotaxime	≤ 0.12	≤ 0.12
	Cefamandole	2	> 64
	Cefoxitin	8	16
	Cefazolin	> 64	> 64
	Carbenicillin	1	> 64
	Ticarcillin	1	64
	Gentamicin	0.5	4
	Tobramycin	1	8
	Amikacin	2	4
P.aeruginosa(75)	Cefotaxime	16	64
	Cefamandole	> 64	> 64
	Cefoxitin	> 64	> 64
	Cefazolin	> 64	> 64

Organism(no.of strains)	Antibiotic	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<i>S. marcescens</i> (50)	Carbenicillin	64	>64
	Ticarcillin	32	>64
	Piperacillin	4	32
	Azlocillin	8	32
	Mezlocillin	16	>64
	Gentamicin	0.5	8
	Tobramycin	0.5	8
	Amikacin	2	4
	Cefotaxime	≤ 0.12	2
	Cefamandole	8	>64
	Cefoxitin	8	>64
	Cefazolin	>64	>64
	Carbenicillin	16	>64
Ticarcillin	16	>64	
<i>Providencia</i> spp. (16)	Gentamicin	1	32
	Tobramycin	4	>64
	Amikacin	2	16
	Cefotaxime	0.5	1
	Cefamandole	2	16
	Cefoxitin	2	4
	Cefazolin	>64	>64



Organism(no.of strains)	Antibiotic	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Citrobacter spp.(16)	Carbenicillin	1	> 64
	Ticarcillin	1	> 64
	Gentamicin	4	16
	Tobramycin	8	32
	Amikacin	2	4
	Cefotaxime	0.5	16
	Cefamandole	1	32
	Cefoxitin	4	> 64
	Cefazolin	64	64
	Carbenicillin	> 64	> 64
	Ticarcillin	> 64	> 64
	Gentamicin	1	4
	Tobramycin	1	4
Amikacin	4	4	

1.3 กุทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อเชื้อที่ดื้อต่อ cephalosporins อื่นๆ
(In vitro activity of CTX against isolates resistant to other cephalosporins)

ตารางที่ 2 แสดงถึงการเปรียบเทียบฤทธิ์ ของยาตัวใหม่ๆในกลุ่ม cephalosporin คือเชื้อที่สร้างเอนไซม์ beta-lactamase และดื้อต่อ cephalothin (MIC > 200 ไมโครกรัม/มล.) (5) เชื้อดังกล่าวยังไวต่อ CTX และประสิทธิภาพของ CTX ต่อเชื้อเหล่านี้สูงกว่า cefoxitin, cefamandole, cefuroxime และ carbenicillin

ตารางที่ 2 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อเชื้อที่ก่อ cephalosporins ชั้นที่ (5)

Species	Cefotaxime	Cefoxitin	Cefamandole	Cefuroxime	Carbenicillin
<i>P. stuartii</i>	0.8	> 200	> 200	25	> 400
<i>Acinetobacter</i>	0.1	3.1	12.5	12.5	> 400
<i>C. fruendii</i>	0.2	3.1	12.5	25	200
<i>E. coli</i>	0.05	1.6	100	3.1	> 400
<i>K. pneumoniae</i>	0.20	12.5	50	12.5	> 400
<i>E. aerogenes</i>	0.025	> 200	6.3	1.6	> 400
<i>E. cloacae</i>	0.1	> 200	> 200	12.5	> 400
<i>P. mirabilis</i>	3.1	25	100	50	> 400
<i>P. morgani</i>	0.05	12.5	1.6	50	0.8
<i>P. rettgeri</i>	1.6	100	200	100	> 400
<i>P. vulgaris</i>	0.4	3.1	200	200	> 400
<i>S. typhi</i>	0.2	3.1	25	6.3	> 400
<i>S. sonnei</i>	0.4	6.3	200	200	> 400
<i>S. marcescens</i>	3.1	100	> 200	> 200	> 400
<i>E. cloacae</i>	50	> 200	> 200	> 200	> 200
<i>P. vulgaris</i>	12.5	> 200	> 200	> 200	> 200

ตารางที่ 3 แสดงถึงฤทธิ์ ของ CTX ต่อเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ไวและที่ก่อ cephalothin, cefoxitin และ cefamandole (14)

เชื้อ Enterobacteriaceae ส่วนใหญ่ที่ก่อ cephalothin, cefoxitin และ cefamandole ยังคงไวต่อ CTX

ตารางที่ 3 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX กลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ไวและ
 ทนต่อ cephalothin, cefoxitin และ cefamandole (14)

Organism	Antibiotic	Antibiotic-susceptible isolates*		Antibiotic-resistant isolates**	
		No.	Cefotaxime MIC90% (µg/ml)	No.	Cefotaxime MIC90% (µg/ml)
Escherichia	Cephalothin	376	≤ 0.2	49	1.6
	Cefoxitin	413	≤ 0.2	12	3.1
	Cefamandole	419	≤ 0.2	6	3.1
Klebsiella	Cephalothin	150	≤ 0.2	21	0.4
	Cefoxitin	164	≤ 0.2	7	1.6
	Cefamandole	155	≤ 0.2	16	0.4
Enterobacter	Cephalothin	29	≤ 0.2	71	25
	Cefoxitin	18	≤ 0.2	82	1.6
	Cefamandole	86	≤ 0.2	14	> 100
Citrobacter	Cephalothin	38	≤ 0.2	4	25
	Cefoxitin	34	≤ 0.2	8	25
	Cefamandole	41	≤ 0.2	1	25
Proteus	Cephalothin	128	≤ 0.2	19	0.4
	Cefoxitin	143	≤ 0.2	3	≤ 0.2
	Cefamandole	142	≤ 0.2	2	0.4
Serratia	Cephalothin	6	25	31	6.2
	Cefoxitin	22	≤ 0.2	15	12.5
	Cefamandole	18	12.5	19	12.5

* เชื้อที่ส่งถูกยับยั้งโดยยาทั้ง 3 ตัว < 25 ไมโครกรัม/มล.

** เชื้อที่ส่งถูกยับยั้งโดยยาทั้ง 3 ตัว ≥ 25 ไมโครกรัม/มล.

1.4 ฤทธิ์ในหลอดทดลอง ของ CTX ต่อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนซายม์ beta-lactamase (In vitro activity of CTX against beta-lactamase-producing gram-negative bacteria)

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบฤทธิ์ของ CTX และยาปฏิชีวนะอื่นๆ (reference compounds) ต่อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนซายม์ beta-lactamase (1)

เชื่อกันกล่าวเป็นเชื่อนำมาทำการทดลองเพื่อประเมินผลยาใหม่ว่ามีความคงทน ต่อเอนซายม์ beta-lactamase เพียงไร พบว่า CTX มีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้ง เชื้อเหล่านี้

ตารางที่ 4 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้าง beta-lactamase (1)

Strain	IC50%(µg/ml) of:			
	Ampicillin	Carbenicillin	Cephalothin	Cephaloridine
E.coli K-12 J53	142	1.65	2.15	1.10
E.coli K-12pLP111 (TEM)	800	6,000	6.7	7.5
E.coli K-12pLP1a	135	1,100	3.15	2.6
E.coli K-12pLP55	25	98	3.7	1.4
E.coli LA0002	32.5	11	620	110
E.coli O49	3.12	2.3	7.5	1.5
E.coli SOL	36.5	4.3	165	7.6
Klebsiella 1103	11.7	55	1.3	1.6
Klebsiella C19	1,425	4,300	7.2	7.5
Klebsiella H 28	8.5	47	45	31

Strain	IC50% ($\mu\text{g/ml}$) of:			
	Ampicillin	Carbenicillin	Cephalothin	Cephaloridine
Enterobacter T45	6.25	0.95	23.5	115
Enterobacter P1116	350	2.1	1,050	375
Enterobacter P146	100	17	2,900	200
Enterobacter P99	320	9.5	2,500	330
P.morganii F20	17.5	0.32	245	280
P.rettgeri A19	370	470	900	285
Providencia C22S	10.2	0.4	19	95
Serratia H23	9	2.5	3,000	
Serratia R66	1,400	6,300	1,100	1,125
Serratia M01117	90	5.5	11,500	7,200

Strain	IC50% ($\mu\text{g/ml}$) of:		
	Cephalexin	Cefazolin	Cefotaxime
E. coli K-12 J53	3.6	0.67	0.023
E. coli K-12 pLP111 (TEM)	3.75	2.45	0.023
E. coli K-12 pLF71a	3.9	0.8	0.023
E. coli K-12 pLP55		1.08	0.023
E. coli IIA0002	950	85	0.36
E. coli 049	8.5	1.15	0.07
E. coli SOL	205	5.5	0.18

Strain	IC50%(µg/ml) of:		
	Cephalexin	Cefazolin	Cefotaxime
Klebsiella 1103	2.5	0.66	0.022
Klebsiella C19	3.6	3.1	0.022
Klebsiella H 28	80	22.5	0.28
Enterobacter T45	11	125	0.05
Enterobacter P1116	430	815	0.062
Enterobacter F146	640	350	2.4
EnterobacterP99		1,200	27.2
P.morganii F20	22.5	80	0.01
P.rettgeri A19		250	0.1
Providencia C22S	15.5	2.5	0.04
Serratia H23	100	1,130	0.076
Serratia R66	180	1,680	0.2
Serratia MO1117	5,000	12,000	0.31

1.5ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX เปรียบเทียบกับ cephalosporin ทั่วๆ ไป ทดสอบที่เรียกคือ gentamicin และ mezlocillin (In vitro activity of CTX compared with other cephalosporins against gentamicin and mezlocillin resistant strains)

ตารางที่ 5 เชื้อที่นำมาทำการทดลองเป็นเชื้อที่ชื่อ gentamicin (MIC \geq 8 ไมโครกรัม/มล) นับเป็นปัญหาที่สำคัญทางคลินิก เนื่องจากมันจะมีจำนวนเชื้อที่ชื่อ gentamicin มากขึ้นทุกที (47,48,49,50) จกผลการทดลองจะเห็นว่า CTX มีประสิทธิภาพสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ cephalosporin ทั่วๆ ไป (42)

ตารางที่ 5 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX เปรียบเทียบกับ cephalosporin ตัวอื่น ๆ กับชนิดที่ไวที่สุดคือ gentamicin และ mezlocillin (42)

Organism	No. of strains	Antibiotic	No. of strains with MIC (mg/l) of											
			<0.12	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>64	
Providencia spp.	23	cefotaxime	17	2	3	1								
		cefuroxime						5	10	5		3		
		cefoxitin						17	6					
		cefamandole					13	5	4	1				
		cefazolin									4	6	13	
Klebsiella spp.	10	cefotaxime	4	6										
		cefuroxime						1	8	1				
		cefoxitin						1	6		3			
		cefamandole								1	3	2	4	
		cefazolin								1	5	2	22	
Serratia spp.	7	cefotaxime		2	5									
		cefuroxime												7
		cefoxitine										3	4	
		cefamandole												7
		cefazolin												7
Pseudomonas maltophilia	11	cefotaxime								52	2		2	
		cefuroxime										1	10	
		cefoxitin											11	
		cefamandole									1	4	6	
		cefazolin											11	



Organism	No. of strain	Antibiotic	No of strains with MIC (mg/l) of										
			<0.12	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	≥64
Pseudomonas fluorescens	7	cefotaxime										3	4
		cefuroxime											7
		cefoxitin											7
		cefamandole											7
		cefazolin											7
Pseudomonas spp.	8	cefotaxime		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		cefuroxime								2	1		5
		cefoxitin				5							3
		cefamandole							1	2			5
		cefazolin										1	7
Enterobacter spp.	3	cefotaxime		1	1		1						
		cefuroxime						1			1		1
		cefoxitin											3
		cefamandole						1					2
		cefazolin											3
Flavobacterium spp.	3	cefotaxime									2	1	
		cefuroxime											3
		cefoxitin						3					
		cefameandole										2	1
		cefazolin										3	

ตารางที่ 5 (ต่อ)

Organism	No. of strains	Antibiotic	No of strains with MIC (mg/l) of										
			<0.12	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	≥ 64
Alcaligenes spp.	3	cefotaxime								1			2
		cefuroxime											3
		cefoxitin								1	1		1
		cefamandole								1			2
		cefazolin									1		2
Acinetobacter spp.	2	cefotaxime								1	2	1	
		cefuroxime									1	1	
		cefoxitin											2
		cefamandole											2
		cefazolin											2

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Braveny และ H. Dickert ได้ทำการทดลองกับเชื้อจำนวน 1112 เชื้อ ประกอบด้วย Staph. aureus, Strept. faecalis, Pseudomonas aeruginosa และ Enterobacteriaceae (51) ผลการทดลองพบว่า Enterobacteriaceae จำนวนเชื้อ 609 เชื้อ มี 31 % ที่ต่อต้าน mezlocillin (MIC \geq 32 ไมโครกรัม/มล) 15 % ที่ต่อต้าน gentamicin (MIC \geq 8 ไมโครกรัม/มล และ 2 % ที่ต่อต้าน CTX (MIC \geq 16 ไมโครกรัม/มล.

ตารางที่ 6 เป็นผลการทดลองส่วนหนึ่งของ Braveny และ H. Dickert (51) แสดงให้เห็นว่า E. Coli 9 พันธุ์ ที่ต่อต้าน gentamicin จะถูกยับยั้งได้ 100 % โดย CTX ในความเข้มข้นต่ำมากเพียง 0.25 ไมโครกรัม/มล. และเช่นเดียวกัน P. mirabilis ทั้ง 7 พันธุ์ ก็ถูกยับยั้งโดย CTX ในความเข้มข้นเพียง 0.125 ไมโครกรัม/มล. สำหรับ Ps. aeruginosa 24 พันธุ์ มีเพียง 21 % เท่านั้น ที่ยับยั้งโดย CTX ความเข้มข้น 16 ไมโครกรัม/มล.

ตารางที่ 6 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อเชื้อที่ต่อต้าน gentamicin และ mezlocillin (51)

Susceptibility of gentamicin(G) and mezlocillin (M)resistant strains against cefotaxime

Bacteria	No.	Cefotaxime concentration(mg/l)required for 100% inhibition
Staph.aureus	G 7	16
	M 104	>64 (96% at 16 mg/l)
E. coli	G 9	0.25
	M 41	4
Klebsiella spp.	G 51	1
	M 82	2
Enterobacter spp.	G 9	>64 (44% at 16 mg/l)
	M 19	>64 (47% at 16 mg/l)
Serratia spp.	G 9	4
	M 8	4
P. mirabilis	G 7	0.125
	M 10	0.125
Proteus (indol+)	G 0	-
	M 11	>32 (82% at 16 mg/l)
Ps. aeruginosa	G 24	>64 (21% at 16 mg/l)
	M 161	>64 (62% at 16 mg/l)

1.6 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยาหลายตัว (Invitro activity of CTX against multiresistant gram-negative bacteria) Primavesi ทำการทดลองกับแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยาหลายตัวจำนวน 65 เชื้อ เพื่อทดสอบความไวของเชื้อเหล่านี้ต่อ CTX ยาปฏิชีวนะอื่นๆ ที่ใช้ 14 ชนิด มี ampicillin, mezlocillin, azlocillin, cephalothin, cefoxitin, ticarcillin, tetracycline, chloramphenical, gentamicin, tobramycin, amikacin, nitrofurantoin, trimethoprim-sulfa methoxazole และ nalidixic acid

ตารางที่ 7 เป็นผลการทดลองของ Primavesi (72) แสดงว่า มีเชื้อจำนวนถึง 95 % ที่ดื้อต่อยาอื่นๆ แล้วยังคงไวต่อ CTX



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 7 ฤทธิ์เนบรอซอคลอของ CTX ต่อเชื้อแบคทีเรียกลุ่มคอกโคเรียสายตัว (72)

	Routine testing			Testing against cefotaxime		
	No.	Resistant to	Still Sensitive to	Sensitive	Moderately sensitive	Resistant
Series I	6	14 antibiotics	No antibiotic	5	1	0
Series II	19	13 antibiotics	1 antibiotic	17	0	2 Enterobacter cl.
Series III	24	12 antibiotics	2 antibiotics	23	0	1 Enterobacter cl.
Series IV	17	11 antibiotics	3 antibiotics	17	0	0

Primaves, C. A (72)

ศูนย์ทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

11/10/2020 9:07

1.7ฤทธิ์ในหลอดทดลอง ของ CTX ต่อ *Haemophilus influenzae* ที่ดื้อต่อ ampicillin (In vitro activity of CTX against ampicillin resistant *Haemophilus influenzae*)

ตารางที่ ๕ แสดงถึง MICs ของยาใหม่ ๆ ในกลุ่ม Cephalosporin สำหรับ *H. influenzae* ที่ดื้อต่อ ampicillin เป็นผลการทดลองของ Khan, W.N, และคณะ (73) ค่า MIC ของ CTX ที่ได้ต่ำกว่ามาก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

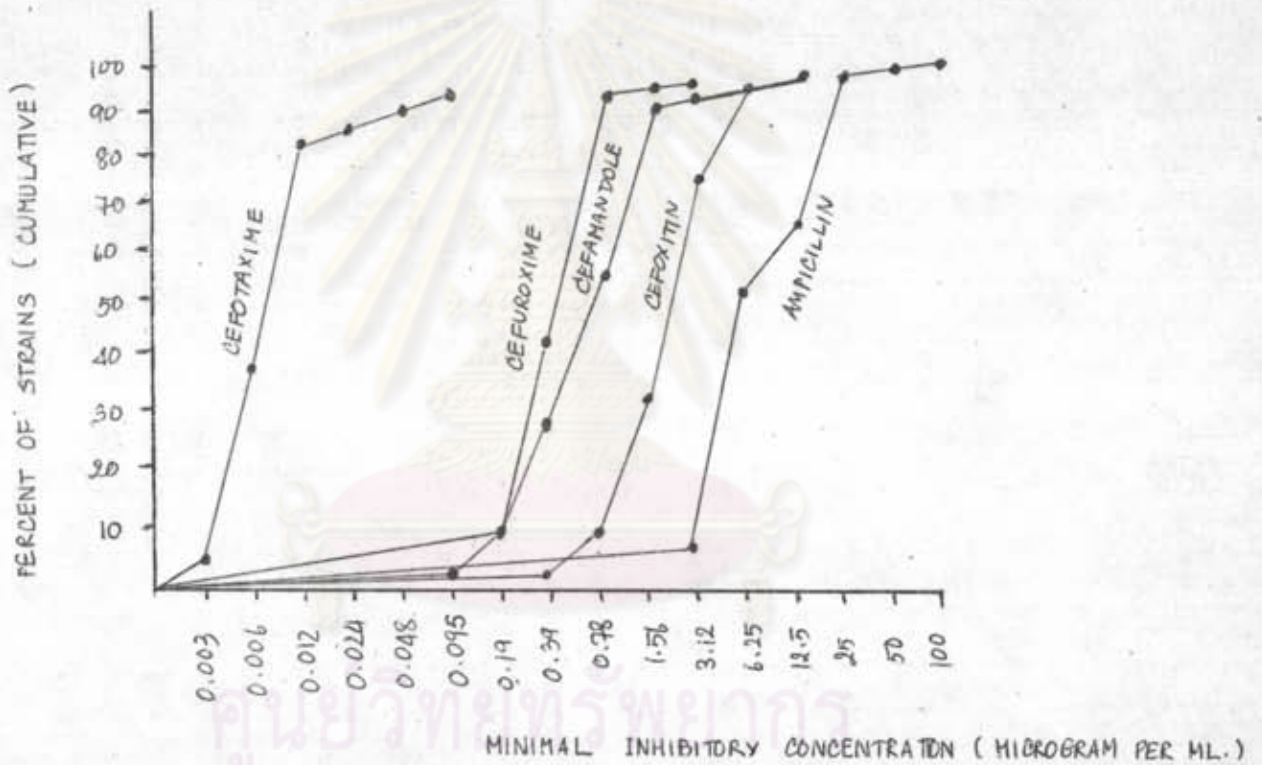
ตารางที่ ๕ ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX กับ H. influenzae

ทดสอบ ampicillin (73)

ANTIBIOTICS	# of strains tested	0.003	0.006	0.012	0.024	0.048	0.095	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100 mcg/ml
Ampicillin	289											34	138	73	39	4	1
%												11.8	47.8	25.3	13.5	1.4	0.35
cefuroxime	293							25	127	136	4	1					
%								8.5	43.3	46.4	1.4	0.3					
cefamandole	260							30	64	84	72	4	3	3			
%								11.5	24.6	32.3	27.6	1.5	1.2	1.2			
cefoxitin	308								4	36	92	146	30				
%									1.3	11.7	30.0	47.4	9.7				
Cefaclor	277						5	29	2	11	99	110	19	2			
%							1.8	10.5	0.7	4.0	35.7	39.7	6.9	0.7			
Cefotaxime	283	14	117	134	13	4	1										
%		4.9	41.2	47.1	4.6	1.4	0.4										

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 1 แสดงถึงจำนวนของเชื้อที่ถูกยับยั้งด้วย MICs ค่าต่างๆ เปรียบเทียบระหว่าง CTX , cefuroxime, cefamandole , cefoxitin และampicillin (73) จะเห็นได้ว่า CTX ออกฤทธิ์ได้ดีมากต่อ Haemophilus influenzae ทั้งชนิดที่สร้างและไม่สร้างเอนไซม์ beta-lactamase ซึ่งปัจจุบันพบว่า เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดโรคคอตีบในเด็ก



ศูนย์วิทยุโทรพยาธิกร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.8ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX เปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะอื่นๆ ต่อ
Neisseria gonorrhoeae ที่สร้างเอนไซม์ penicillinase (In vitro activity of CTX
 Compared with other antibiotics against penicillinase producing
Neisseria gonorrhoeae)

ตารางที่ 9 แสดงผลการทดลองของ Piot และคณะ (58) CTX มีฤทธิ์สูงสุดตาม
 ภาย cefuroxime, cefoxitin, cefamandole และ cephaclor ตามลำดับ



ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ ๑ ความไวของเชื้อ *N. gonorrhoeae*
(พันธุ์ที่สร้างเอนไซม์ beta-lactamase) ในหลอดทดลอง (58)

Antimicrobial agent	No. of strains (n) and MIC ($\mu\text{g/ml}$) against																
	(n)	0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
Penicillin	15															3	12
Ampicillin	15															3	12
Amoxicillin	15															4	11
Ampicillin + clavulanic acid	15								2	3	6	4					
Amoxicillin + clavulanic acid	15								3	4	5	3					
Cefuroxime	15					4	1	4	3	1	2						
Cefamandole	12									1	1		4	6			
Cefaclor	12											1	2	9			
Cefoxitin	15									4	8	1	2				
Cefotaxime	15	1	6	3	1	2	2										
Tetracycline	14								1	8	2	1	2				
Rifampicin	15					5	1		9								
Thiamphenicol	15									4	1	10					
Erythromycin	15					1	1	4		8		1					
Spectinomycin	15												6	2	7		
Kanamycin	12											3	8	1			
Streptomycin	12											1	1				10
Sulfamethoxazole/trimethoprim	14											4	4	6			

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.9 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ desacetyl-cefotaxime

(In vitro activity of desacetyl- cefotaxime)

CTX เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูก desacetylate ได้ desacetyl-CTX
ได้มีการศึกษาว่า desacetyl-CTX ยังคงมีฤทธิ์ในการทำลายเชื้อหรือไม่

ตารางที่ 10 แสดงผลการทดลองโดยใช้ Serial dilution test(15)พบว่า
desacetyl- CTX ยังคงมีฤทธิ์ในการทำลายเชื้อ ต่อเชื้อ Staphylococci CTX
มี MIC ต่ำกว่า desacetyl-CTX 3 dilutions โดยเฉลี่ย แต่สำหรับเชื้อ
Streptococci ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างฤทธิ์ของ CTX และ desacetyl-
CTX desacetyl-CTX มีฤทธิ์ต่อ Ps. aeruginosa บ้างเล็กน้อยแต่สำหรับ
Ps. cepacia ไวต่อ desacetyl- CTX มากกว่า CTX และ CTX ออกฤทธิ์ยับยั้ง
E. coli ได้สูงกว่า desacetyl-CTX มาก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Organism	Geometric mean MIC (mg/l)	
	Cefotaxime	Desacetyl-cefotaxime
Staph. aureus SG 511	1.563	6.25
Giorgio	1.563	12.5
209 P	1.563	12.5
285	1.563	12.5
Str. pyogenes A 308	0.007	0.007
pyogenes A T12	0.003	0.007
pyogenes A 77	0.007	0.007
Aronson B	0.063	0.125
agalactiae B	0.062	0.25
equi C	0.019	0.019
E. coli O 26	0.125	0.25
O 55	0.019	0.313
O 78	0.078	0.625
O 86	0.015	0.25
O 114	0.039	0.625
O 126	0.015	0.625
V 6311/65	0.039	0.031
TEM	0.039	1.25
1507E	0.039	0.625
Ps. aeruginosa ATCC 9027	25.0	1000.0
NCTC 10701	0.319	25.0
1592E	12.5	> 1000.0
1593E	100.0	1000.0
1594E	25.1	1000.0
Ps. cepacia IJ	25.0	3.125
2J	25.0	3.125
3J	12.5	3.125
4J	12.5	6.25
5J	12.5	6.25

2. กลไกการออกฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ และความชอบในการจับกับ penicillin-binding protein (Mode of action and affinity to penicillin binding proteins)

แบคทีเรียนอกจากจะมี cell membrane เหมือนเซลล์ตัวชั้นสูงแล้ว ยังต้องมีผนังเซลล์ (cell wall) ล้อมรอบอีกชั้นหนึ่ง ผนังเซลล์ประกอบด้วย Merein ซึ่งมีลักษณะเป็น cross-linked polymeric structure CTX ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อได้โดยกลไกเช่นเดียวกับ beta-lactam antibiotics ทั้งหลายคือ จะขัดขวางขบวนการสร้างผนังเซลล์โดยแย่งจับกับเอนไซม์ transpeptidase ทำให้ไม่เกิด cross-linking ของ peptidoglycan

Penicillin binding proteins (PBPs) หรือ Spratt protein Spratt เป็นผู้ทำการแยกโปรตีนที่จับกับ penicillin G ออกมาได้ เชื่อว่า โปรตีนนี้คือ active site ของเอนไซม์ transpeptidase จากการทดลองแยกโปรตีนออกมาจาก membrane E. coli K-12 จะได้ PBPs 6 ชนิดเป็นอย่างต่ำ (75) ที่สำคัญมี PBP Ib มีหน้าที่เกี่ยวกับการเจริญเติบโตปกติ (normal bacterial growth), PBP II มีหน้าที่เกี่ยวกับการบีบตัวของยาวออกของเซลล์ (Elongation) และ PBP III มีหน้าที่เกี่ยวกับ Septation หรือการแบ่งตัวของเซลล์ (Devison) (78)

มีผู้ทำการศึกษาดังความชอบ (affinity) ของ CTX ต่อ PBPs โดยให้เกิดการแข่งขันกับ ¹⁴C-penicillin G พบว่า CTX มีความชอบสูงที่จะจับกับ PBPs Ia, Ib, III ของ Ps. aeruginosa และ E. coli K-12 (45,76,77) จากการศึกษาพบว่า primary target ของ CTX คือ PBP III เมื่อ CTX bind กับ PBP III แล้วจะทำให้เซลล์มีรูปร่างยาว (filamentous cell) และ bind กับ PBP Ia, Ib จะทำให้เซลล์เกิด lysis (77)

CTX มีความชอบต่ำ ต่อ PBP III ของ Streptococcus faecalis จึงทำให้ CTX ไม่มีประสิทธิภาพต่อเชื้อนี้ (79)

พบว่า CTX และ ยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactam อื่นๆ จับกับ PBP III ของ methicillin-resistant Staphylococcus aureus ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (80)

นอกจากนี้ คุณสมบัติที่สำคัญอีกประการหนึ่งที่จะทำให้ยาออกฤทธิ์ได้คือ ยาต้อง penetrate เข้าสู่ target site ใต้ target site ของยาปฏิชีวนะในกลุ่ม beta-lactam คือ cytoplasmic membrane ของแบคทีเรียกรัมบวก และ inner membrane ของแบคทีเรียกรัมลบ เหตุที่ penicillin และ cephalosporin ทั่วๆไป ไม่สามารถทำลายแบคทีเรียกรัมลบส่วนใหญ่ได้ เนื่องจาก ไม่สามารถผ่าน outer layer เข้าไปได้ CTX ผ่านเข้าสู่ target site ของแบคทีเรียกรัมลบส่วนใหญ่ได้ก็มาก แต่ไม่คือนักสำหรับ Pseudomonas aeruginosa

3. ความคงทนของ CTX และคุณสมบัติในการยับยั้งฤทธิ์ของเอนซายม์ beta-lactamase (Beta-lactamase stability and beta-lactamase inhibition)

beta-lactamase เป็นเอนซายม์ที่แบคทีเรียสร้างขึ้นมาเพื่อทำลายฤทธิ์ของ ยาต้านจุลชีพกลุ่ม beta-lactam โดยจะทำลาย amide bond ของ beta-lactam ring ทำให้ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อหมดไป

beta-lactamase ที่สร้างจากแบคทีเรียกรัมบวก เป็น extracellular enzyme คือ สร้างที่ cytoplasmic membrane และปล่อยออกนอกเซลล์ ส่วน beta-lactamase ที่สร้างจากแบคทีเรียกรัมลบเป็น intracellular enzyme คือ สร้างที่ inner membrane แล้วยังคงอยู่ในเซลล์บริเวณ periplasmic space ปริมาณก็น้อยกว่าที่สร้างโดยแบคทีเรียกรัมบวก

เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม cephalosporin CTX หนคือ penicillinase ที่สร้างโดย Staphylococcus (81)

CTX ยังหนคือ plasmid-coded beta-lactamases ของ TEM Type (Mitsubishi เรียกว่า penicillinase และ Richmand จัดให้เป็น type III

beta-lactamase) ซึ่งสร้างโดยแบคทีเรียกลุ่มส่วนใหญ่ (Enterobacteriaceae, Pseudomonas, H.influ, N. gonorrhoeae) เนื่องจาก CTX มีความชอบที่จะจับกับเอนซายม์เหล่านี้ทำให้ไม่ถูก hydrolyse (15,19,76,77,81,82,83)

CTX หน่อ chromosomally-coded beta-lactamase ซึ่งสร้างโดยแบคทีเรียหลาย species (เรียกว่า cephalosporinase ตาม Mitsuhashi หรือ คือ beta-lactamase type I และ IV ตาม Richmond) CTX ถูกทำลายเพียงเล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญโดยเอนซายม์เหล่านี้ซึ่งสร้างโดย Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Citrobacter, Klebsiella, Serratia, Enterobacter และ Acinetobacter (15,19,77,82,84,85,86,87)

เอนซายม์ beta-lactamase ที่สร้างโดย Proteus morgani และ Proteus rettgeri สามารถ hydrolyse CTX ได้จำนวนเล็กน้อย (19,76,77,87,88) และ CTX ถูกทำลายในจำนวนที่สามารถวัดได้โดย beta-lactamase จาก Proteus vulgaris โดยเฉพาะอย่างยิ่งจาก Bact. fragilis (15,19,77,81,86)

CTX นอกจากจะหน่อเอนซายม์ beta-lactamase แล้ว ยังพบว่า มีคุณสมบัติในการยับยั้งฤทธิ์ของเอนซายม์ด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเอนซายม์ที่สร้างโดยการควบคุมของยีนส์ที่อยู่ใน chromosome (Chromosomally coded) มีรายงานว่า CTX สามารถยับยั้งได้สูงกว่า clavulamic acid, CP 45899 หรือ moxalactam (84,89,90)

4. การให้ CTX ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่นๆ

(Combination with other antibiotics)

ในการรักษาโรคติดเชื้อที่รุนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนไข้ที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย มักจะมีการให้ยาปฏิชีวนะหลายตัวร่วมกัน เพื่อหวังจะให้ Synergistic effect ได้มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับผลของการให้ CTX ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่นๆ เช่น aminoglycoside และกลุ่ม penicillins เป็นต้น

4.1 เมื่อให้ CTX ร่วมกับ Aminoglycoside

จากผลการศึกษาในหลอดทดลอง มีรายงานว่า 54-90 % ของ Pseudomonas aeruginosa ที่นำมาทำการทดลอง มี Synergistic หรือ additive effect ไม่ว่าจะใช้ CTX ร่วมกับ aminoglycoside ทั่วๆไป เช่น Tobramycin, gentamicin, sisomicin, netilmicin, amikacin, dibekacin (5,15,17,48,91,92) โดยไม่พบ antagonistic effect เลย (91,92)

คือเชื้อ Enterobacteriaceae (E.coli, Serratia, Klebsiella P. mirabilis, Indole - positive proteus) และ Acinetobacter ก็พบว่า CTX และ aminoglycoside มี synergistic effect หรืออย่างน้อยก็พบ additive effect (5,48,93)

ถ้าให้ CTX ร่วมกับ Amikacin กับเชื้อ Staphylococci จะมี additive effect (93)

4.2 เมื่อให้ CTX ร่วมกับยาปฏิชีวนะ beta-lactam

synergistic effect เกิดขึ้นน้อยมาก เมื่อให้ยาพร้อมกันระหว่าง CTX และ panicillins (piperacillin, ticarcillin, azlocillin, mezlocillin) แต่จะพบเพียง additive effect เมื่อทดลองกับเชื้อ Pseudomonas, Enterobacteriaceae Acinetobacter, Enterococci (17,94)

5. ปัจจัยที่มีผลต่อฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อของ CTX (Factors influencing the antibacterial activity)

ส่วนประกอบของ medium และค่า pH ระหว่าง 5 - 9 ไม่มีผลต่อฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อของ CTX (5, 138)

ผลของจำนวนเชื้อ (Inoculum effect) ที่มีต่อฤทธิ์ของ CTX ไม่พบถ้าขนาดของจำนวนเชื้ออยู่ระหว่าง 10^2 ถึง 10^5 CFU (colony forming units / ml.)

แต่ถ้ามีเชื้อจำนวนมากขึ้นระหว่าง $10^6 - 10^8$ CFU /มล. พบว่า MICs จะมีค่าสูงขึ้น
อย่างมีนัยสำคัญ (5,6,21) ผลดังกล่าว มักจะพบว่าเกิดกับเชื้อบางกลุ่ม เช่น

Ps. aeruginosa, Serratia, indole-positive proteae, Enterobacter

และ bact. fragilis (5,20,31)

นักวิจัยบางคนรายงานว่า จะพบว่ามี inoculum effect มากขึ้นถ้าทำการทดลอง
หาค่า MICs ในอาหารเหลว (fluid medium) แทนการใช้วุ้น (agar) (19, 20)

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

เมื่อให้โดยการรับประทาน CTX ถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารได้น้อย จึงให้
โดยการฉีด และจะไ้ระดับในยาซีรัมถึงระดับสูงสุด (peak) อย่างรวดเร็ว CTX
ถูกขับออกส่วนใหญ่ทางไต

1. การจับกับโปรตีน (Protein Binding)

จับกับโปรตีนในซีรัมของคนในอัตราที่แตกต่างกันขึ้นกับวิธีที่ใช้ในการ
วิเคราะห์ (dialysis, Ultrafiltration) ได้ค่าคงที่ร้อยละ 40 - 60 นักวิจัยบางคน
รายงานว่า มีค่าร้อยละ 27 และ 70 (95,96,97)

2. ระดับยาในซีรัม (serum level)

2.1 ในคนไข้ผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตปกติ

เมื่อให้ CTX โดยการฉีดและศึกษาถึงยาในซีรัม พบว่าพื้นที่ใต้กราฟและระดับ
สูงสุดของยาจะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดของยาที่ให้ (98)

30 นาทีหลังจากให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (Im) ในขนาด 1 กรัม
CTX ไ้ระดับยาในซีรัม ประมาณ 22 ไมโครกรัม/มล. (98,99,100)

ถ้าให้ CTX 1 g. โดย iv bolus injection จะไ้ระดับยาสูงสุดมากกว่า
100 ไมโครกรัม/มล คิคจาก volume of distribution ประมาณ 25 ลิตร (98,101)

สำหรับการให้โดย iv infusion จะได้ระดับยาในซีรัม 40 - 160 ไมโครกรัม/มล ขึ้นกับขนาดยาที่ให้และเวลาที่ให้ยา (infusion time) (99, 102)

CTX มี elimination half life หลังจากให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อประมาณ 0.92-1.3 ชม. (99, 103) ถ้าให้โดยฉีดเข้าเส้นเลือดดำ จะได้ค่าประมาณ 0.8-1.25 ชม. (100, 104) ในผู้ป่วยสูงอายุ มีการทำงานของไตปกติ จะมี elimination half life ยาวขึ้น

ในการศึกษาการให้ยาหลายครั้งติดต่อกัน (multiple dose studies) ไม่พบว่าจะมีการสะสมยาในร่างกาย (98)

เมื่อให้ lidocain ร่วมไปด้วย จะไม่รบกวนต่อการดูดซึมและการขับออกของ CTX พบว่า probenecid สามารถยับยั้ง renal tubular secretion จะทำให้ระดับยาในซีรัมสูงขึ้นและอยู่นานขึ้น (98)

การขับถ่าย CTX ส่วนใหญ่โดยทางไต หลังจากให้ยา 8 ชม. พบว่าจะมีการขับถ่ายออกประมาณ 50-60 % ของขนาดยาที่ให้ (98, 101, 102) ในการทดลองส่วนใหญ่จะใช้วิธีทางจุลชีววิทยา (Microbiological assay method) ซึ่งไม่สามารถจะแยกได้ว่าเป็นผลเนื่องจาก CTX รูปแบบที่ยังไม่เปลี่ยนแปลงหรือ desacetyl - CTX จากการใช้ physico-chemical methods มีผู้รายงานว่า หลังจาก 24 ชม. ในบัสสาวะจะพบ CTX ในรูปแบบที่ยังไม่เปลี่ยนแปลง 60 % และ desacetyl-CTX 20-30 % (105)

2.2 ในคนไข้ผู้ใหญ่ที่มีความบกพร่องในการทำงานของไต (Adult patients with impaired renal function)

ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของความบกพร่องของไต ค่าของ elimination half life ของ CTX จะยาวขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance ต่ำกว่า 30 มล/นาที/1.73 ม² ซึ่งจะทำให้ระดับของยาสูงขึ้นและอัตราการขับถ่ายเปลี่ยนแปลงไป จากการทดลองพบว่า Serum elimination half life มีค่าตั้งแต่ 2.6 ชม. ไปจนถึง 22 ชม. (103, 106)

2.3 ในเด็กแรกเกิดและเด็กทั่วไป (Newborns and children)

เภสัชจลนศาสตร์ของ CTX ในเด็กจะไม่แตกต่างจากผู้ใหญ่ ในเด็กเกิดก่อนกำหนด (prematures) เนื่องจากอวัยวะขับถ่ายยังไม่สมบูรณ์เต็มที่ จึงควรได้พิจารณาถึง half life ที่นานขึ้น พบว่ามีค่าประมาณ 2-4 ชม. และมีค่าประมาณ 1.5 ชม. ในเด็กแรกเกิด ปกติ (107)

3. ความเข้มข้นของยา CTX ในเนื้อเยื่อและส่วนที่เป็นน้ำของร่างกาย (Concentration in body fluids and tissue)

3.1 ในน้ำไขสันหลัง (Cerebrospinal fluid)

ในผู้ป่วยที่มีเยื่อหุ้มสมองปกติ หลังจากให้ CTX พบว่ามีปริมาณ CTX น้อยมากในน้ำไขสันหลัง แต่ในผู้ป่วยที่มีการอักเสบของเยื่อหุ้มสมอง จะพบระดับของ CTX ในน้ำไขสันหลังในปริมาณที่เพียงพอในการรักษา หลังจากให้ 2 กรัม CTX โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ความเข้มข้นของยาในน้ำไขสันหลัง 0.3-2.7 ไมโครกรัม/มล. (ค่าเฉลี่ย 6.8 ไมโครกรัม/มล.) (108,109)

3.2 น้ำดี (Bile)

พบปริมาณเพียงเล็กน้อย ($< 1\%$) จากขนาด CTX ที่ให้ ซึ่งถูกขับถ่ายทางน้ำดีในรูปที่ยังออกฤทธิ์ได้ (active form) ถึงกระนั้นก็ตาม ปริมาณที่พบก็ยิ่งสูงกว่าค่าของเชื้อที่เป็นสาเหตุหลายพันซ์

2 ชั่วโมงหลังจากให้ CTX 2 กรัม โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ พบความเข้มข้นของ CTX ใน T-drain bile 23 ไมโครกรัม/มล. และไม่เกิน 87 ไมโครกรัม/มล. ในน้ำดีจากถุงน้ำดี (gallbladder bile) (100,110)

3.3 Broncheal secretions, น้ำลาย, เสมหะ

หลังจากให้ CTX 2 กรัม โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ พบความเข้มข้นในเสมหะ 0.1-5.5 ไมโครกรัม/มล. หากการวิเคราะห์หลังจากให้ CTX 2-4 กรัม 2 ชม. (112)

3.4 ส่วนอื่นที่เป็นน้ำของร่างกาย (body fluids) และ exudates

CTX จำนวนเล็กน้อยเท่านั้นจะผ่านไปสู่น้ำนม จากการทดลอง 2-3 ชม. หลังให้ CTX 1-2 กรัม จะพบความเข้มข้นของ CTX < 0.5 ไมโครกรัม/มล และ CTX จะผ่านรกไปสู่ทารกในครรภ์ในปริมาณต่ำมาก (113)

CTX สามารถเข้าสู่หูชั้นกลางและช่องค้ำหน้า (anterior chamber) ของตาได้ในปริมาณที่เพียงพอในการรักษา (114, 115)

หลังจากให้ CTX 2 กรัม พบปริมาณ CTX ใน pleural exudate 0.8-7 ไมโครกรัม/มล. (111, 116) ส่วนใน peritoneal exudate และน้ำจากแผล (Wound fluids) มีความเข้มข้นของ CTX 4.8-28 ไมโครกรัม/มล. (117)

ถ้าให้ CTX เพียง 1 กรัม จะเข้าสู่ ascitic fluid ได้ระดับสูงสุด 4-17 ไมโครกรัม/มล. (118)

สำหรับใน prostatic fluid นั้นพบ CTX ปริมาณน้อยมาก (119)

3.5 เนื้อเยื่อต่างๆ (Various tissue)

โคคิมนักวิจัยหลายคนทำการศึกษเกี่ยวกับปริมาณ CTX ที่พบในกระดูก รายงานว่าค่าที่ได้อยู่ระหว่าง 1.8 ถึง 15.4 ไมโครกรัม/กรัม ขึ้นกับขนาดยาที่ให้และเวลาในการเก็บตัวอย่าง (100, 120)

หลังจากให้ CTX 2 กรัม พบ CTX ในผิวหนัง 9.9 ไมโครกรัม/กรัม และใน fat tissue 1.2 ไมโครกรัม/กรัม (121, 122)

ในเนื้อเยื่อต่อไปนี้ คือ กล้ามเนื้อ, ตับ, ปอด, colon, ไตและมดลูก จะพบ CTX ในปริมาณ 0.8-5 ไมโครกรัม/กรัม ขึ้นกับขนาดยาที่ให้และเวลาที่ทำการเก็บตัวอย่าง (122)

4. การเปลี่ยนแปลงของ CTX ภายในร่างกาย (Metabolism) และการขับถ่าย (excretion)

เมื่อเข้าสู่ร่างกาย CTX จะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่งที่ 3 ได้ major metabolite คือ desacetyl-CTX ซึ่งยังคงมีฤทธิ์ฆ่าเชื้ออยู่ จากการศึกษพบว่า

metabolic path way เป็นดังนี้

Cefotaxime \longrightarrow desacetyl- CTX \longrightarrow desacetyl- CTX lactone \longrightarrow UP metabolites (UP1 , UP2)

จาก lactone เป็น UP metabolites เป็นขบวนการที่เร็วมาก นั่นคือ UP1 , UP2 เป็น stable form ของ lactone โดยการเปิด beta-lactam ring ซึ่งทำให้ UP metabolites ไม่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ จากการศึกษากายวิภาค และ invitro จะพบความเข้มข้นของ UP1 และ UP2 เท่ากัน เนื่องจากทั้งสองตัวเป็น isomeric forms ของโครงสร้างเดียวกัน การ form UP metabolites จะขึ้นอยู่กับ rate of renal elimination of desacetyl CTX การให้ CTX ในขนาดปกติ จะไม่พบ UP metabolites และ lactone ใน plasma

1 ชม. หลังจากให้ CTX 1 กรัม จะได้ความเข้มข้นของ unchanged form ในซีรัม 20 ไมโครกรัม/มล. และหลังจาก 1.5 ชม. จะพบความเข้มข้นของ desacetyl-CTX ประมาณ 3.5 ไมโครกรัม/มล. (123)

2 ชม. หลังจากให้ CTX ทางเส้นเลือดดำ จะได้ระดับสูงสุดของ desacetyl-CTX 7.4-9 ไมโครกรัม/มล. (124) elimination half life ของ desacetyl-CTX อยู่ระหว่าง 1.3-2 ชม. (124) ถ้ามีภาวะล้มเหลวของไต จะทำให้ desacetyl CTX มีระดับในซีรัมสูงขึ้นและมีค่า elimination half life ยาวขึ้น

CTX ขับถ่ายทางไตเป็นส่วนใหญ่ ส่วนน้อยทางน้ำดี หลังจากให้ยา 8 ชม. พบว่า จะมีการขับถ่ายประมาณร้อยละ 50-60 ของขนาดยาที่ให้ (98, 101, 102) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติระหว่าง 24 ชม. แรก จะขับถ่ายในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง 60 % desacetyl-CTX 20 % และมี UP1 , UP2 อย่างละ 6 % (105, 123, 125, 126)



พิษวิทยา (Toxicology)

1. พิษวิทยาในสัตว์ทดลอง (Animal toxicology)

สัตว์ทดลองทนต่อ CTX ได้คือ LD50 ใน mice และ rat โดยการให้ทางเส้นเลือดดำมีค่า 9 - 10 กรัม/กิโลกรัม/นน.ตัว พิษเรื้อรัง พบน้อยมากเมื่อทำการศึกษาใน mice, rat และสุนัข ใน rat ไม่พบว่ามีผลต่อการปฏิสนธิ (fertility) และการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ (fetal development) หลังการฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะเกิดกล้ามเนื้อตาย (necrosis) ได้แต่จะหายไประยะรวดเร็ว การฉีดเข้าไขสันหลัง (Intrathecal) และ suboccipital inj. สัตว์ทดลองกึ่งคนคือ CTX ไม่มีคุณสมบัติเกี่ยวกับ mutagenicity (127, 128)

ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับ antigenicity พบว่าทั้ง CTX และ desacetyl-CTX ไม่ได้ให้เกิดปฏิกิริยาแพ้เฉียบพลัน (Anaphylactic reaction) และมี immunogenicity ต่ำกว่า penicillin G แต่ถ้า conjugate กับโปรตีนแล้วจะทำให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกัน (antibody) ขึ้นได้

2. พิษต่อไต (Renal toxicity)

ยามบางตัวในกลุ่ม cephalosporin มีแนวโน้มที่จะมีพิษต่อไตได้ เช่น cephaloridine มีรายงานว่าจากการศึกษาใน rat ขนาดค่าสูงที่ทำให้เป็นพิษต่อไต (Tubulotoxic threshold dose) เท่ากับ 500 มก/กก.นน.ตัว แต่ถ้าใช้ CTX ในขนาด 5000 มก/กก.นน.ตัว ก็ไม่ได้ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงที่ท่อไตแต่อย่างใด (130)

การศึกษาถึงพิษต่อไตของ CTX ในคนทำได้โดย การวัดค่าของ creatinine clearance และวัดปริมาณการขับถ่ายของเอนไซม์ alanineaminopeptidase และ N-acetylglucosaminidase เอนไซม์ดังกล่าวโดยปกติจะพบอยู่บริเวณ brush border membrane ของท่อไต ถ้ามีการทำลายบริเวณนี้จะพบว่าเอนไซม์ถูกขับออกมากขึ้น จากการทดลองรายงานว่า CTX ไม่ได้ทำให้หน้าที่ของไตเปลี่ยนแปลงไป

และเมื่อให้ร่วมกับ CTX ไม่ทำให้ความเป็นพิษต่อไตเนื่องจาก aminoglycosides เพิ่มขึ้น (131,132)

ผลการทดลองใช้ทางคลินิก และฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ของยา

(Results from clinical trials and side-effects)



1. ผลการทดลองใช้ทางคลินิก

เนื่องจากฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อและคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ทำให้ CTX มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรีย ทั้งในผู้ใหญ่และเด็กทุกวัย

CTX ใช้ได้ผลดีในโรคติดเชื้อของระบบต่างๆ ทั้งนี้คือ ระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินปัสสาวะ, ระบบเลือด (Septicemia), ผิวหนัง, กระดูกและข้อ, หู คอ, จมูก, ทางเดินอาหาร, ระบบอวัยวะสืบพันธุ์, เยื่อหุ้มสมองอักเสบ และอื่นๆ

ตารางที่ 11 เป็นผลการทดลองกับคนไข้ผู้ใหญ่โดยเฉลี่ย ผู้ชาย 61 ปี และ ผู้หญิง 55 ปี จำนวน 1608 คน ซึ่งมีการติดเชื้อที่ระบบต่างๆ ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ

ตารางที่ 11 ผลการศึกษาทางคลินิกในผู้ใหญ่จำนวน 1608 คน

Diagnostic group	Cured	Relapse	Failure	Σ	Not assess.
ENT.	27/87%	1	3	31	2
RTI	330/81%	22	58	410	35
Genital	43/98%	0	1	44	3
UTI	507/87%	35	42	584	58
GI	32/91%	0	3	35	8
Septicaemia	171/80%	10	32	213	37
Other	53/88%	1	6	60	14
Multiple	47/75%	3	13	63	11

Diagnostic group	Cured	Relapse	Failure	Σ	Not assess.
Σ	1210 84.0%	72 5.0%	158 11.0%	1440 100%	168

ตารางที่ 12 แสดงถึงผลการใช้ CTX ในเด็กจำนวน 236 คน อายุตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 17 ปี 93 คน อายุต่ำกว่า 1 ปี และ 33 คนเป็นเด็กแรกเกิด ผลการรักษาให้อัตราการหายจากโรคสูงถึง 92.0% (133)

ตารางที่ 12 ผลการศึกษาทางคลินิกในเด็กจำนวน 236 คน

Diagnostic group	Cured	Relapse	Failure	Σ	Not assess.
ENT	6/100%	0	0	6	0
RTI	39/95%	0	2	41	4
UTI	18/100%	0	0	18	0
GI	28/90%	0	3	31	2
Septicaemia	60/86%	1	9	70	12
Other	25/96%	0	1	26	5
Multiple	20/95%	0	1	21	0
	196 92.0%	1 0.5%	16 7.5%	213 100%	23

สำหรับการรักษา Gonorrhoea เนื่องจาก Neisseria gonorrhoea ไวท้อ CTX มาก ไม่ว่าจะเป็้นพันธุที่ก่อต้อ penicillin G ในระดับไหนก็ตาม จึงพบว่า เมื่อให้ CTX ในขนาด 1 กรัม เพียงครั้งเดียว (Single dose) จะรักษา urethral หรือ endocervical gonorrhoea ให้หาย ได้ถึงร้อยละ 98 (133,134,135)

และในการรักษาเชื้อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรีย เป็นที่ทราบกันว่าไม่สามารถใช้ cephalosporin ที่มีอยู่เดิมได้ เนื่องจากเข้าสู่น้ำไขสันหลังได้น้อย แต่สำหรับ CTX ถึงแม้ว่าปริมาณในน้ำไขสันหลังจะไม่สูงนัก แต่ก็เพียงพอที่จะรักษาได้ เนื่องจากมีค่า MIC ต่ำมากสำหรับเชื้อที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ เช่น Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Strept. pneumoniae และ Enterobacteriaceae CTX มีประสิทธิภาพสูงไม่ว่าจะให้ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่นๆ หรือให้เดี่ยวๆ (136,137)

2. ฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์

ระหว่างที่ทำการทดลองใช้ทางคลินิก ก็ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับ ฤทธิ์ข้างเคียงไปด้วย พบว่าฤทธิ์ข้างเคียงอันเนื่องมาจากยา เกิดขึ้นเพียงร้อยละ 4.95 จากคนไข้ทั้งหมด 2505 คน (133) และแยกเป็นอาการต่างๆ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 แสดงผลข้างเคียงจากการใช้ CTX

Commonest side-effects	No. of side-effects	%
Rash	56	2.24
Phlebitis	12	0.48
Diarrhoea	11	0.44
Candidiasis	7	0.28
Other side-effects of possible clinical relevance		
Leucopenia/granulocytopenia	6	
Eosinophilia	4	
Thrombocytopenia	1	
Collapse after injection	1	

เกี่ยวกับหน้าที่ของตับ (Liver function) ไม่มีรายงานว่า CTX มีพิษ
ต่อเซลล์ของตับ และจากการศึกษาในคนไข้ 261 คน ซึ่งก่อนให้ยา มี direct Coombs' test
เป็นผลลบ หลังจากที่ได้รับยาพบว่า มี 4 คนที่ผล direct Coombs test กลายเป็นบวก ในทาง
กลับกัน ในคนไข้ 67 คน ที่ก่อนให้ยา มี indirect Coombs' test เป็นบวก หลังจากให้
CTX มี 2 คนที่ค่านี้กลายเป็นลบ ดังนั้นในระยะที่มีการใช้ CTX อาจจะทำให้การแปล
ผลของ Coombs' test ผิดไปได้



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย