

### 5.1.5 Macrolides

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
1.	Azithromycin	cap (ไม่รวมชนิดออกฤทธิ์นาน), dry syrup (ไม่รวมชนิดของ และชนิดออกฤทธิ์นาน)	<p>บัญชี ก เงื่อนไข</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ใช้สำหรับการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง กรณีที่ใช้ยาอื่นไม่ได้หรือไม่ได้ผล</li> <li>ใช้รักษาการติดเชื้อ non-tuberculous mycobacterium (NTM)</li> <li>ยา azithromycin ขนาด 2 กรัม กินครั้งเดียว สำหรับรักษาผู้ป่วย early syphilis ที่ไม่สามารถใช้ยา penicillin หรือ doxycycline หรือ ceftriaxone ได้</li> </ol> <p>ที่ประชุมคณะกรรมการฯ ให้ความเห็นว่า ไม่ควรปรับเงื่อนไขในข้อบ่งใช้ สำหรับ early syphilis ที่ไม่สามารถใช้ penicillin หรือ doxycycline หรือ ceftriaxone ได้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลตัวยาในประเทศไทย อีกทั้งยังเป็นโรคที่รักษาได้ยาก จึงให้คงเงื่อนไข syphilis ไว้ในบัญชี เหตุผล คือใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ penicillin หรือ doxycycline หรือ ceftriaxone ได้</p>
2.	Azithromycin	sterile pwr	<p>บัญชี ก เงื่อนไข</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ใช้สำหรับการติดเชื้อของทางเดินหายใจส่วนล่างที่รุนแรงและอาจเกิดจาก atypical pathogen เช่น Legionellosis เป็นต้น</li> <li>ใช้สำหรับ severe rickettsiosis</li> </ol>
3.	Erythromycin stearate	tab, cap	ไม่คัดเลือกยา Erythromycin stearate รูปแบบ tab, cap ไว้ในบัญชี เหตุผล มียาอื่นในบัญชี ที่สามารถใช้ได้อยู่แล้ว
4.	Midecamycin aceate	dry syr	ไม่คัดเลือกยา Midecamycin aceate รูปแบบ dry syr ไว้ในบัญชี เหตุผล มียาอื่นในบัญชี ที่สามารถใช้ได้อยู่แล้ว
5.	Erythromycin stearate or succinate	dry syr	บัญชี ก เงื่อนไข (ไม่ระบุ)
6.	Erythromycin estolate	dry/susp syr	บัญชี ก เงื่อนไข ใช้กับเด็กอายุต่ำกว่า 6 ปี หมายเหตุ ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคตับ

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
7.	Roxithromycin	cap, tab (เฉพาะ 100,150 mg)	บัญชี ก เงื่อนไข (ไม่ระบุ)
8.	Clarithromycin	tab, dry syr	บัญชี ง เงื่อนไข <ol style="list-style-type: none"> <li>ใช้สำหรับการติดเชื้อของทางเดินหายใจ ในกรณีที่ใช้ยาอื่นไม่ได้ หรือไม่ได้ผล</li> <li>ใช้ในข้อบ่งใช้พิเศษสำหรับโรคติดเชื้อ non-tuberculous <i>Mycobacterium</i> sp. (atypical mycobacterium)</li> <li>ใช้ใน triple therapy หรือ quadruple therapy สำหรับกำจัดเชื้อ <i>H. pylori</i> หลังจากได้รับการตรวจยืนยันว่ามีเชื้อแล้ว หรือใช้สำหรับ complicated ulcer ที่ไม่ได้เกิดจากการใช้ยา NSAIDs</li> </ol>
9.	Roxithromycin	tablet 300 mg	ไม่เลือก เหตุผล ยาราคาแพงและสามารถรับประทาน 150 mg 2 เม็ดได้
10.	Clarithromycin	sterile pwdr	ไม่คัดเลือก เหตุผล ISafE = 0.69 ไม่ผ่าน 50 percentile
11.	Clarithromycin	modified release	ไม่คัดเลือก เหตุผล มียาอื่นที่ใช้ได้และคุ้มค่าง่ายกว่าอยู่ในบัญชี (เช่น clarithromycin รูปแบบ tab)
12.	Midecamycin aceate	capsule	ไม่คัดเลือก เหตุผล ISafE = 0.46 ไม่ผ่าน 50 percentile
13.	Azithromycin	prolonged release 2 g	ไม่คัดเลือก เหตุผล สำหรับผู้ใหญ่มีรูปแบบ capsule ใช้อยู่แล้วซึ่งมีความคุ้มค่าง่ายกว่า และต้องรับประทานยาในขนาดสูงอาจเกิดผลข้างเคียงได้มาก
14.	Azithromycin	sachet	ไม่คัดเลือก เหตุผล ในเด็กมีรูปแบบ syrup ที่ใช้ได้อยู่แล้ว
15.	Spiramycin	tab	ไม่คัดเลือก เหตุผล ISafE = 0.46 ไม่ผ่าน 50 percentile

## 1. ข้อมูลโดยสรุป

ยาในกลุ่ม macrolides เป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคติดเชื้อบางชนิด เช่น ปอดอักเสบชุมชน (community acquired pneumonia: CAP)<sup>(1-6)</sup> รวมถึงการป้องกันโรคติดเชื้ออหิวาต์ในผู้ป่วยเอดส์ สำหรับการพิจารณาในครั้งนี้ มียา 4 รายการที่ถูกพิจารณาเป็นพิเศษ ได้แก่ azithromycin, roxithromycin, erythromycin และ midecamycin

Azithromycin รูปแบบยากิน (cap และ dry syrup) ถูกเสนอให้ย้ายจากบัญชี ก เป็น ก เนื่องจากการรักษา CAP สามารถรักษาได้โดยแพทย์ทั่วไป (ไม่จำเป็นต้องเป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ดังเช่นบัญชี ก) พร้อมทั้งนี้ ยังเสนอให้ตัด roxithromycin ออกจากบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากไม่ผ่าน ISaE score อย่างไรก็ตาม ISaE score มักใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลอเมริกาซึ่งไม่ได้จำหน่ายยา roxithromycin อย่างแพร่หลาย จึงมีข้อมูลจำนวนน้อย นอกจากนี้ ยังมีข้อมูลการศึกษาทดลองว่ายา roxithromycin มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยใน CAP<sup>(7-20)</sup> และแนวเวชปฏิบัติทั้งในและต่างประเทศ ยังคงกล่าวรวมๆ ว่าเป็นกลุ่มยา macrolides โดยไม่ได้เจาะจงเฉพาะยาตัวใด<sup>(3, 4)</sup>

ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับการสนับสนุนให้อยู่บัญชี ก และต้องจำกัดการใช้ คือ azithromycin สามารถใช้ป้องกัน Mycobacterium avium complex ในผู้ป่วยเอดส์ได้<sup>(21-24)</sup> จึงไม่ควรให้ใช้อย่างแพร่หลายเพื่อป้องกันเชื้อดื้อยา

Azithromycin รูปแบบยาฉีด ถูกเสนอโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างรุนแรงและอาจเกิดจาก atypical pathogen เช่น Legionella<sup>(21)</sup> รวมทั้งเชื้ออื่น severe Rickettsia<sup>(25-31)</sup> ซึ่ง azithromycin แม้เป็นรูปแบบยากินก็ยังมีประสิทธิภาพในการรักษา<sup>(32)</sup> อย่างไรก็ตาม คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติให้ความเห็นว่า ในกรณีผู้ป่วยเป็นรุนแรงจำเป็นต้องให้ยาแรงด่วนและผู้ป่วยอาจไม่สามารถกินยาได้ จึงคัดเลือก azithromycin รูปแบบยาฉีดไว้เป็นทางเลือก

Erythromycin stearate ถูกเสนอให้กลับเข้าไปในบัญชีอีกครึ่ง เพื่อใช้รักษาซิฟิลิสในผู้ป่วยที่แพ้เพนิซิลลิน<sup>(21, 33-35)</sup> อย่างไรก็ตาม ยาในบัญชีเช่น azithromycin หรือ ceftriaxone ก็ยังเป็นทางเลือกที่ใช้ได้ โดยได้รับการสนับสนุนจากแนวเวชปฏิบัติทั้งใน<sup>(36)</sup> และต่างประเทศ<sup>(37, 38)</sup> และยิ่งไปกว่านั้น ทางเลือกแรกของการรักษาผู้ป่วยซิฟิลิสที่แพ้เพนิซิลลินเฉพาะกลุ่มอย่างหญิงตั้งครรภ์ ก็ยังแนะนำให้ทำ penicillin desensitization ก่อนจะพิจารณาใช้ยาอื่นๆ<sup>(37, 39-42)</sup>

Midecamycin syrup ถูกเสนอให้กลับเข้าไปในบัญชีอีกครึ่ง เพื่อใช้ในกรณีที่ต้องการหลีกเลี่ยงอันตรกิริยาระหว่างยากับ theophylline หรือ loratadine และเป็นทางเลือกในกรณีที่ผู้ป่วยเด็กปฏิเสธ erythromycin syrup เนื่องจากความร่วมมือในการใช้ยา อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนเหตุผลข้างต้น กล่าวคือ 1) midecamycin (CYP3A4 inhibitors) ยังคงมีอันตรกิริยากับ theophylline (CYP1A2, 3A4 substrate) ได้<sup>(21, 43, 44)</sup> 2) อันตรกิริยาระหว่าง loratadine (CYP2D6, 3A4 substrate) พบว่าไม่ผลลัพท์ในทางคลินิก แม้จะเป็นยา cimetidine ซึ่งยับยั้ง CYP3A4 อย่างแรงก็ตาม<sup>(21)</sup> 3) ยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่ชัดเจนว่าผู้ป่วยเด็กไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา erythromycin syrup เนื่องจากปัญหารสชาติ และถึงแม้จะมีปัญหาดังกล่าว ก็ยังมี azithromycin syrup ให้เลือกใช้ได้

## 2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

รายการยากลุ่ม macrolides เป็นกลุ่มยาที่ถูกพิจารณาโดยคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยาแห่งชาติ สาขาโรคติดเชื้อและวัณโรค และสาขาโรคระบบทางเดินหายใจ โสิต ศอ นาสิก และลาริงชีวิตยา ซึ่งมีประเด็นการพิจารณาดังนี้

2.1 การปรับเงื่อนไขการสั่งใช้ยากรณีการใช้เป็น first line ในผู้ป่วยนอกที่เป็น Community Acquired Pneumonia (CAP) และการปรับบัญชียา azithromycin ชนิดรับประทานจาก ง เป็น ก

2.2 การปรับเงื่อนไขการสั่งใช้ยากรณีการเจาะจงการใช้ป้องกันการติดเชื้อ MAC เฉพาะในผู้ป่วยโรคเอดส์

2.3 การปรับเงื่อนไขการสั่งใช้ในผู้ป่วยชิลิสโดยตัดคำแนะนำขนาดและวิธีใช้ของยาออกไป

2.4 สมควรบรรจุรายการยา azithromycin รูปแบบ sterile powder ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติหรือไม่และควรบรรจุไว้ในบัญชีใด (ง หรือ ข)

2.5 การพิจารณายา azithromycin ในข้อบ่งใช้สำหรับการติดเชื้อ Severe Rickettsia

2.6 การพิจารณา Erythromycin stearate รูปแบบ tablet/capsule

2.7 การพิจารณายา Midecamycin

โดยใช้ข้อมูลจาก ISaE score, EMCI score ร่วมกับการทบทวนวรรณ และข้อมูลจากฐานข้อมูลในต่างประเทศ เช่น Micromedex, Uptodate, Pubmed, แนวเวชปฏิบัติทั้งในและต่างประเทศ เป็นต้น

## 3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1 การปรับเงื่อนไขการสั่งใช้ยากรณีการใช้เป็น first line ในผู้ป่วยนอกที่เป็น Community Acquired Pneumonia (CAP) และการปรับบัญชียา azithromycin ชนิดรับประทานจาก ง เป็น ก

3.1.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับโรคปอดอักเสบในชุมชน

โรคปอดอักเสบชุมชนเป็นโรคที่พบได้บ่อย เชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบที่อาการไม่รุนแรง (รักษาแบบผู้ป่วยนอกได้) มีดังนี้<sup>(1)</sup>

Common Etiologies of Community-Acquired Pneumonia

Patient type	Etiology
Outpatient	Streptococcus pneumoniae
Outpatient	Mycoplasma pneumoniae
Outpatient	Haemophilus influenzae
Outpatient	Chlamydia pneumoniae
Outpatient	Respiratory viruses (influenza A and B, adenovirus, respiratory syncytial virus and parainfluenza)

.....The most common isolate in all CAP studies is S. pneumoniae, however, severe CAP is more likely to be caused by pathogens including S. aureus, P. aeruginosa, and other gram-negative bacilli, which are not covered by the usual empirical antibiotic therapy.....

โดยเชื้อที่มักเป็นสาเหตุหลักของโรคปอดอักเสบที่อาการไม่รุนแรง (รักษาแบบผู้ป่วยนอกได้) มากที่สุด คือ S.pneumoniae (pneumococcus) นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่มีอาการรุนแรง ก็พบว่า มีเชื้อก่อโรคอื่นๆ เช่น

*S. aureus*, *P. aeruginosa*, and other gram-negative bacilli ร่วมด้วย ซึ่ง empirical antibiotic ไม่ครอบคลุมเชื้อที่ทำให้เกิดอาการรุนแรง<sup>(45)</sup>

### 3.1.2 หลักฐานและข้อมูลของคณะกรรมการงานสาขาโรกระบบทางเดินหายใจ

มติของ คทง.สาขาโรกระบบทางเดินหายใจ	หลักฐาน
<p>1. ไม่คัดเลือกร Roxithromycin ในข้อบ่งใช้ Community Acquired Pneumonia (CAP) และ drug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (DRSP) เนื่องจากไม่มีที่ใช้ใน CAP และ DRSP และไม่คุ้มค่าผลเนื่องจากอาจดื้อยา และไม่ผ่าน ISafe</p>	<p>1. เป็นความเห็นของคณะกรรมการงานสาขาโรกระบบทางเดินหายใจ และไม่ได้ส่งเอกสารอ้างอิงหรือหลักฐานประกอบการพิจารณาที่ชัดเจน</p>
<p>2. Azithromycin ใช้เป็น first line ในการรักษา out patient Community Acquired Pneumonia (CAP)</p>	<p>2.1 IDSA/ATS Guidelines 2007<sup>(1)</sup></p> <p>1. ผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัวและไม่ได้ใช้ยา antimicrobials ในช่วง 3 เดือน จะรักษาด้วยยา กลุ่ม Macrolide</p> <p>Previously healthy with no use of antimicrobials within the previous 3 months:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Macrolide (strong recommendation; level I evidence)</li> <li>- azithromycin, clarithromycin, or erythromycin</li> </ul> <p>2. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวและใช้ยา antimicrobials ในช่วง 3 เดือน จะรักษาด้วยยากกลุ่ม Respiratory fluoroquinolone และ Beta-lactam plus a macrolide</p> <p>Presence of comorbidities (chronic heart, lung, liver or renal disease; diabetes mellitus, alcoholism; malignancies; asplenia; immunosuppressing conditions or use of immunosuppressing drugs; or use of antimicrobials within the previous 3 months :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respiratory fluoroquinolone (strong recommendation; level I evidence)</li> <li>- moxifloxacin, gemifloxacin, or levofloxacin</li> <li>- Beta-lactam plus a macrolide (strong recommendation; level I evidence)</li> <li>- high-dose amoxicillin or amoxicillin-clavulanate is preferred; alternatives are ceftriaxone, cefpodoxime, and cefuroxime; doxycycline is an alternative to the macrolide</li> </ul> <p>3. ผู้ป่วยที่อยู่ในพื้นที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อในอัตราที่สูง (มากกว่า 25 %) หรือ (MIC 16 mcg/mL หรือมากกว่า) หรือเสี่ยงต่อการดื้อต่อเชื้อ <i>S. pneumoniae</i> จะรักษาด้วยยากกลุ่ม Respiratory fluoroquinolone และ Beta-lactam plus a macrolide</p> <p>Regions with a high rate (greater than 25%) of infection with high-level (MIC 16 mcg/mL or greater) macrolide-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (moderate recommendation; level III evidence):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respiratory fluoroquinolone</li> </ul>

มติของ คทง.สาขาโรคระบบทางเดินหายใจ	หลักฐาน
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- moxifloxacin, gemifloxacin, or levofloxacin</li> <li>- Beta-lactam plus a macrolide</li> <li>- high-dose amoxicillin or amoxicillin-clavulanate is preferred; alternatives are ceftriaxone, cefpodoxime, and cefuroxime; doxycycline is an alternative to the macrolide.</li> </ul>
	<p>2.2 Micromedex<sup>(46)</sup> 2010</p> <p>ระบุข้อมูลขนาดการใช้ยา azithromycin และ clarithromycin ในการรักษา CAP กรณีที่เป็น empiric therapy</p>

### ข้อสรุป

จากข้อมูลข้างต้น guideline ระบุเป็นกลุ่ม Macrolide ซึ่งต่างก็ได้รับคำแนะนำในระดับเดียวกัน เนื่องจาก roxithromycin ไม่ได้ขึ้นทะเบียนในสหรัฐอเมริกาจึงไม่ได้อยู่ในขอบเขตของ guideline ดังกล่าวและยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะระบุว่า roxithromycin ไม่ได้ผลในการรักษา

#### 3.1.3 Clinical practice guideline

1) CPG ในผู้ป่วยเด็ก: แนะนำให้ใช้ amoxicillin เป็น first-line drugs ในการรักษา CAP ใน

ผู้ป่วยนอก รายละเอียดดังตาราง

Clinical Practice Guidelines	การใช้ใน Community Acquired Pneumonia (CAP)
British Thoracic Society Community Acquired pneumonia in Children Guideline Group 2011 <sup>(47)</sup>	Amoxicillin is recommended as first choice for oral antibiotic therapy in all children because it is effective against the majority of pathogens which cause CAP in this group, is well tolerated and cheap. Alternatives are co-amoxiclav, cefaclor, erythromycin, azithromycin and clarithromycin. [B]
IDSA guidelines 2011 <sup>(2)</sup> (Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicillin should be used as <b>first-line therapy</b> for previously healthy, appropriately immunized school-aged children and adolescents <b>with mild to moderate CAP for S. pneumoniae</b>, the most prominent invasive bacterial pathogen. Atypical bacterial pathogens (eg, M. pneumoniae) and less common lower respiratory tract bacterial pathogens, as discussed in the Evidence Summary, should also be considered in management decisions. (<b>strong recommendation; moderate-quality evidence</b>)</li> <li>- Macrolide antibiotics should be prescribed for treatment of children (primarily school-aged children and adolescents) evaluated in an outpatient setting with findings compatible with CAP caused by atypical pathogens. Laboratory testing for M. pneumoniae should be performed if available in a clinically relevant time frame. Table 5 lists preferred and alternative agents for atypical pathogens. (weak recommendation; moderate-quality evidence)</li> </ul>

ฐานข้อมูลจาก Uptodate 19.3<sup>(5)</sup> Outpatient treatment of community-acquired pneumonia in children ระบุว่า ยา Amoxicillin มีประสิทธิภาพหลักในการรักษา CAP

Amoxicillin is preferred because it is effective against the majority of bacterial pathogens for CAP in this age group, is well tolerated, and is inexpensive. The higher dose of amoxicillin is suggested because of the increasing prevalence of antibiotic-resistant *S. pneumoniae* isolated from patients with community-acquired respiratory tract infections.

- 2) CPG ในผู้ใหญ่: ส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม Macrolide โดยไม่เจาะจงชนิดของยาในการรักษา CAP ในผู้ป่วยนอก ทั้งในประเทศและต่างประเทศ รายละเอียดดังตาราง

Clinical Practice Guidelines	การใช้ใน Community Acquired Pneumonia (CAP)
Philippine Society for Microbiology and Infectious Diseases 2010 <sup>(3)</sup>	<p>Low-risk CAP (All antibiotics are taken orally.);  <math>\beta</math>-lactams, Macrolides, <math>\beta</math>-lactam with <math>\beta</math>-lactamase inhibitor combination (BLIC)</p> <p>Moderate-risk CAP;            Macrolides, Second-generation cephalosporin, Antipneumococcal fluoroquinolones, Third-generation Cephalosporin, <math>\beta</math>-lactam with <math>\beta</math>-lactamase inhibitor combination (BLIC), Carbapenem</p>
British Thoracic Society Community Acquired Pneumonia in adults Guideline Group 2009 <sup>(48)</sup>	<p>Antibiotic management (Section 8)</p> <p>Empirical antibiotic choice for adults treated in the community</p> <p>81. For patients treated in the community, <b>amoxicillin</b> remains the preferred agent at a dose of 500 mg three times daily. [A+]</p> <p>82. Either doxycycline [D] or clarithromycin [A2] are appropriate as an alternative choice, and for those patients who are hypersensitive to penicillins.</p> <p>83. Those with features of moderate or high severity infection should be admitted urgently to hospital. [C]</p>
South African Thoracic Society 2007 <sup>(49)</sup>	<p>9.1.1 Young patients &lt;65 years of age, without comorbid illness</p> <p>In young patients, below the age of 65 years and without comorbid illness, the treatment of choice is <b>high-dose oral amoxicillin</b>.</p> <p>9.1.2 Elderly patients <math>\geq 65</math> years and/or adults with comorbidity including patients with HIV infection</p> <p>Alternative agents available for oral outpatient use, which are recommended for use in the elderly (<math>\geq 65</math> years), for patients with co-morbid illness, and for sicker patients, are <b>amoxicillin-clavulanate</b> or <b>selected oral cephalosporins</b> (cefuroxime axetil or cefpodoxime). However, many of these patients may be better treated in hospital</p>
IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults 2007 <sup>(1)</sup>	<p>Outpatient treatment</p> <p>15. Previously healthy and no risk factors for drug-resistant <i>S. pneumoniae</i> (DRSP) infection:</p> <p>A. A <b>macrolide</b> (azithromycin, clarithromycin, or erythromycin) (<b>strong recommendation; level I evidence</b>)</p> <p>B. Doxycycline (weak recommendation; level III evidence)</p>
สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย 2544 <sup>(4)</sup>	<p>Gr 1. Outpatient, no cardio-plum dis, no modifying factor</p> <p>Organisms  <i>S. pneumoniae</i>, <i>C. pneumoniae</i>, <i>M. pneumoniae</i>, Viruses, <i>H. influenzae</i></p> <p>Therapy  <b>Macrolides</b> (erythromycin, roxithromycin, clarithromycin, azithromycin) or <b>Doxycycline</b></p>

Clinical Practice Guidelines	การใช้ใน Community Acquired Pneumonia (CAP)
	Gr 2. Outpatient, with cardio-pulm dis, ± modifying factors <b>Organisms</b> <i>S. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. Pneumoniae</i> , Viruses, <i>H. Influenzae</i> and Enteric gm neg <b>Therapy</b> <b>Oral beta lactam</b> (high dose amoxicillin, amoxicillin/clavulanate ampicillin/sulbactam, cefuroxime) + macrolides (or doxycycline) or Anti-S.pneumo fluoroquinolone

ฐานข้อมูลจาก Uptodate 19.3<sup>(5)</sup> Treatment of community-acquired pneumonia in adults in the outpatient setting  
 แนะนำยา Azithromycin เป็นทางเลือกในการรักษา CAP

**No comorbidities or recent antibiotic use** — For uncomplicated pneumonia in patients who do not require hospitalization, have no significant comorbidities and/or use of antibiotics within the last three months, and where there is not a high prevalence of macrolide-resistant strains, we recommend any one of the following oral regimens:

- **Azithromycin** (500 mg on day one followed by four days of 250 mg a day); 500 mg a day for three days, or 2 g single dose (microsphere formulation) are acceptable alternative regimens
- **Clarithromycin XL** (two 500 mg tablets once daily) for five days or until afebrile for 48 to 72 hours

**Doxycycline** (100 mg twice a day) for 7 to 10 days

### ฐานข้อมูลจาก Pubmed

ฝ่ายเลขานุการฯ ได้สืบค้นข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของยา roxithromycin ใน CAP จากฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 27 พฤศจิกายน 2555 โดยใช้คำสำคัญและพบผลลัพธ์ ดังนี้

- 1) Systematic evidence: ใช้คำสำคัญ ((("Pneumonia"[Mesh]) AND "Roxithromycin"[Mesh]) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] ไม่พบผลลัพธ์
- 2) การศึกษาทดลองทางคลินิก: ใช้คำสำคัญ ((("Pneumonia"[Mesh]) AND "Roxithromycin"[Mesh]) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] พบทั้งหมด 14 ผลลัพธ์ ซึ่งมีหลายการศึกษาตั้งแต่ปี 1991 – 2005 ที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ roxithromycin ในการรักษา CAP<sup>(7-20)</sup>

### ข้อสรุป

จากข้อมูลและหลักฐานของคณะกรรมการสาขาโรคระบบทางเดินหายใจฯ ตามข้อ 3.1.2 และ Clinical practice guideline ข้อ 3.1.3 สรุปได้ว่ายังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปได้ว่า roxithromycin ใช้ไม่ได้ผลใน CAP และมาตรฐานการรักษาแนะนำยา Macrolide เป็นกลุ่มโดยไม่เจาะจงชนิดของยาในผู้ใหญ่ ทั้งนี้ใน guideline ของสมาคมกุมารเวชฯ แห่งประเทศไทย ได้แนะนำยา roxithromycin ไว้ด้วย และสำหรับเด็ก พบว่า แนะนำยา amoxicillin เป็น first-line drugs ในการรักษา CAP ในผู้ป่วยนอก



### 3.2 การปรับเงื่อนไขการสั่งใช้ยากรณีการเจาะจงการใช้ป้องกันการติดเชื้อ MAC เฉพาะในผู้ป่วยโรคเอดส์

3.2.1 มีข้อมูลมาตรฐานการรักษาของยา azithromycin ในการป้องกันการติดเชื้อ MAC เฉพาะในผู้ป่วยเอดส์<sup>(21)</sup> และมักนิยมใช้ azithromycin มากกว่า clarithromycin เนื่องจากสะดวกในการรับประทาน เกิด drug interaction น้อยกว่า (Uptodate 19.3) และมีค่าใช้จ่ายที่ถูกกว่า แต่ยา azithromycin ยังเป็น off-labeled indication ใน US FDA (MM 2012) โดยการประเมินประสิทธิผลใน MM 2012 มีประสิทธิภาพในผู้ใหญ่ระดับ effective ส่วนในเด็กเป็น evidence favors efficacy แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่และมีระดับหลักฐาน B

FDA Approval: Adult, no ; Pediatric, no

Efficacy: Adult, Effective ; Pediatric, Evidence favors efficacy

Strength of Recommendation: Adult, Class IIa ; Pediatric, Class IIa

Strength of Evidence: Adult, Category B; Pediatric, Category B

Clinical Practice Guidelines	การใช้ใน Prevention of mycobacterium avium complex infection in hiv-infected
NIH/CDC/IDSA guidelines 2009 <sup>(22)</sup>	<p>Primary Prophylaxis - Drug Dosing</p> <p>- Preferred:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Azithromycin 1200 mg orally once weekly (AI); OR</li> <li>- Clarithromycin 500 mg orally twice daily (AI); OR</li> <li>- Azithromycin 600 mg orally twice weekly (BIII)</li> </ul> <p>- Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rifabutin 300 mg orally daily (BI)</li> </ul>
Centers for Disease Control 2009 <sup>(23)</sup>	<p>Initiating Primary Prophylaxis</p> <p>....Azithromycin or clarithromycin are the preferred prophylactic agents (AI).....</p>

Azithromycin is recommended as preferred agent for primary prophylaxis of disseminated Mycobacterium avium complex disease (MAC) in adults and children with HIV

Azithromycin is recommended as an alternative to clarithromycin, in combination with other antimycobacterial drugs, for secondary prophylaxis of disseminated MAC in adults and children with HIV

See Drug Consult reference: PREVENTION AND TREATMENT OF MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX INFECTION IN HIV-INFECTED PERSONS - NIH/CDC/IDSA GUIDELINES

- Uptodate 19.3<sup>(24)</sup> : Mycobacterium avium complex (MAC) infections in HIV-infected patients ระบุว่ายา clarithromycin และ azithromycin มีประสิทธิภาพเหนือกว่า rifabutin ในการป้องกันการติดเชื้อ MAC แต่ไม่มีการเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา 2 ตัวนี้ เพราะในการรักษาขึ้นอยู่กับผู้ทำการรักษาว่าจะเลือกยาตัวใดซึ่งส่วนมากจะใช้ azithromycin มากกว่า เนื่องจากรับประทานสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และเกิด drug interactions ได้น้อยกว่ายา clarithromycin

**Recommended drug choice**— The data from these studies demonstrate that **both daily clarithromycin and once weekly azithromycin are superior to rifabutin for MAC prophylaxis**. Combination therapy with rifabutin and clarithromycin adds only toxicity and cost and does not improve efficacy or reduce the risk of macrolide resistance. Combining rifabutin with azithromycin appears to increase efficacy but with added toxicity. **While there is no head-to-head comparison of azithromycin and clarithromycin, many clinicians favor azithromycin based upon the once weekly dosing and fewer drug interactions.**

2.2 ยังไม่พบ Clinical Practice Guideline ที่แนะนำการใช้ azithromycin ในการป้องกันการติดเชื้อ MAC ในผู้ป่วยอื่นๆ ที่ไม่ใช่ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV และเป็นข้อบ่งชี้ที่เป็น off-labeled indication ใน US FDA ซึ่งมีเพียงข้อมูลบางส่วนเกี่ยวกับการนำไปใช้ในการรักษา (American College of Chest Physicians 2004<sup>(50)</sup>)

- ข้อมูลจาก American College of Chest Physicians 2004:

*Mycobacterium avium complex* (MAC) is ubiquitous. It is found in various freshwater and saltwater sources around the world, including hot water pipes. Although the organism was identified in the 1890s, its potential to cause human disease was only recognized 50 years later. Only a minority of people exposed to the organism will acquire MAC lung disease, usually those with underlying lung disease or immunosuppression. MAC may, however, cause progressive parenchymal lung disease and bronchiectasis in patients without underlying lung disease, particularly in middle-aged and elderly women. Preliminary data suggest that the interferon-pathways may be deficient in elderly women with MAC lung disease. Other groups of patients who are more likely to harbor MAC in their lungs include patients with a cystic fibrosis or an abnormal  $\alpha_1$ -antitrypsin gene and patients with certain chest wall abnormalities. Treatment results continue to be disappointing, and the mortality of patients with MAC lung disease remains high. A PubMed search identified 38 reports of the treatment of MAC lung disease. Apart from the British Thoracic Society study, the only published controlled investigation, the studies published since 1994 have included a macrolide, either clarithromycin or azithromycin, usually in combination with ethambutol and a rifamycin. If success is defined as eradication of the organism without relapse over a period of several years after treatment has been discontinued, the reported treatment success rate with the macrolide containing regimens is approximately 55%. The prolonged treatment period, side effects, and possibly reinfection rather than relapse are responsible for the high failure rate. (CHEST 2004; 126:566-581)

### ข้อสรุป

จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า The Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the National Institutes of Health (NIH), and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) ได้แนะนำแนวทางในการป้องกันการติดเชื้อ MAC ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV โดย Primary Prophylaxis : Azithromycin 1200 mg orally once weekly (AI); หรือ Clarithromycin 500 mg orally twice daily (AI) แต่ขณะเดียวกันนั้นยา Azithromycin ยังไม่ได้ถูก Approved ใน US FDA ในข้อบ่งชี้ Disseminated infection due to *Mycobacterium avium-intracellulare* group; Prophylaxis - HIV infection จึงควรมีการควบคุมการใช้ยา และการใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV ไม่พบข้อมูล CPG ของยาที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อ MAC แต่พบเฉพาะรายงานทบทวนวรรณกรรมที่กล่าวถึงการรักษาการติดเชื้อ MAC ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV เท่านั้น และจากรายงานการประชุมในแง่ของข้อบ่งชี้เฉพาะในผู้ป่วยโรคเอดส์ไป เกิดจาก typing error

3.3 การปรับเงื่อนไขการสั่งใช้ในผู้ป่วยซิฟิลิสโดยตัดคำแนะนำขนาดและวิธีใช้ของยาออกไป

แนวทางการรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ 2553 <sup>(51)</sup>	CDC 2006 <sup>(52)</sup> Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines	CDC 2010 <sup>(37)</sup> Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines	Micromedex 2011 <sup>(21)</sup>
<p><b>ซิฟิลิสระยะแรก (ต้น)</b> (early syphilis)</p> <p><b>กรณีแพ้ penicillin</b> ให้ใช้ยาอย่างใดอย่างหนึ่ง ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doxycycline 100 mg กินวันละ 2 ครั้ง หลังอาหาร นาน 14 วัน</li> <li>- tetracycline 500 mg กินวันละ 4 ครั้ง หลังอาหาร นาน 14 วัน</li> <li>- erythromycin 500 mg กินวันละ 4 ครั้ง หลังอาหาร นาน 14 วัน</li> </ul> <p><b>หมายเหตุ</b></p> <p>1. การศึกษาในวงจำกัด โดยมีหลักฐานทางชีววิทยาและเภสัชวิทยาพบว่า ceftriaxone 1 g ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าเส้นนาน 10-14 วัน มีประสิทธิผลในการรักษาซิฟิลิสระยะแรก/ต้นได้ อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสม</p> <p>2. จากการศึกษาพบว่า azithromycin 2 g กินครั้งเดียว มีประสิทธิผลในการรักษาซิฟิลิสระยะแรก/ต้น อย่างไรก็ตาม มีหลักฐานว่าเชื้อ <i>Treponema pallidum</i> มีการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา azithromycin และทำให้การรักษาไม่ได้ผล</p>	<p>Special Considerations <i>Penicillin Allergy</i> .....Preliminary data suggest that <u>azithromycin might be effective as a single oral dose of 2 g.</u> However, several cases of <u>azithromycin treatment failure have been reported, and resistance to azithromycin has been documented in several geographic areas.</u> Close follow-up of persons receiving alternative therapies is essential.....</p>	<p>Special Considerations <i>Penicillin Allergy</i> .....Azithromycin as a single 2-g oral dose is effective for <u>treating early syphilis.</u> However, <u>T. pallidum chromosomal mutations associated with azithromycin resistance and treatment failures</u> have been documented in several geographical areas in the United States (215–217). As such, the use of azithromycin should be used with caution only when treatment with penicillin or doxycycline is not feasible. Azithromycin should not be used in MSM or pregnant women. Close follow-up of persons receiving any alternative therapies is essential.....</p>	<p><u>Azithromycin resistance and treatment failure have been reported following azithromycin use in patients with syphilis</u> (Centers for Disease Control and Prevention, 2010); additionally, azithromycin should not be relied upon to treat syphilis according to the azithromycin prescribing information (Prod Info ZITHROMAX(R) oral suspension, oral tablets, 2009).</p> <p>- As treatment for early stage syphilis, a 2-gram dose of oral azithromycin was noninferior to single-dose intramuscular benzathine penicillin G for serologic cure rates in 2 multicenter, randomized trials (Hook et al, 2010; Riedner et al, 2005).</p>

- ข้อมูลจาก Uptodate 19.3<sup>(38)</sup>

ผู้ป่วยที่แพ้เพนิซิลลิน มีทางเลือกการรักษาด้วยยาอื่น ได้แก่ tetracyclines, macrolides หรือ ceftriaxone การให้ azithromycin 2 g ครั้งเดียวนั้น พบว่าขณะนี้มียาขึ้นชื่อดื้อยามากขึ้น ผู้เขียนจึงแนะนำให้ใช้ doxycycline เป็นแนวทางแรกในผู้ป่วยที่แพ้เพนิซิลลิน ส่วน azithromycin อาจยังมีประโยชน์ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาด้านความร่วมมือในการให้ยา

**Penicillin allergic patients** — Options for the treatment of early syphilis in penicillin allergic patients include tetracyclines, macrolides, or ceftriaxone, although the data are limited. Although macrolides have the advantage of single dose administration

(2 gram oral dose), reports of macrolide resistance have been a source of concern. For this reason, we prefer doxycycline as our first line agent in the penicillin allergic nonpregnant patient. Azithromycin should be used only if adherence is a significant concern. When alternative agents to penicillin are used, close follow-up is essential.

## ข้อสรุป

จากข้อมูลข้างต้น พบว่า azithromycin 2 g กินครั้งเดียว มีประสิทธิผลในการรักษา syphilis ระยะแรก/ต้น อย่างไรก็ตาม มีหลักฐานว่าเชื้อ *Treponema pallidum* มีการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา azithromycin และทำให้การรักษาล้มเหลวหรือไม่ได้ผล

3.4 สมควรบรรจุรายการยา azithromycin รูปแบบ sterile powder ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติหรือไม่และควรบรรจุไว้ในบัญชียาใด (ง หรือ ข)

ข้อบ่งใช้ที่พิจารณา ได้แก่

- 1) ใช้สำหรับการติดเชื้อของทางเดินหายใจที่รุนแรงที่เกิดจาก Atypical pathogen (สาขาโรคติดเชื้อฯ)
- 2) ใช้เป็น first line ในการรักษา Inpatient Community Acquired Pneumonia (CAP) (สาขาโรคระบบทางเดินหายใจฯ)
- 3) ใช้สำหรับการติดเชื้อ Severe Rickettsia (สาขาโรคติดเชื้อฯ)

3.4.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับโรคปอดอักเสบในชุมชนที่เป็นผู้ป่วยใน

โรคปอดอักเสบชุมชนเป็นโรคที่พบได้บ่อย เชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบที่อาการรุนแรง (รักษาแบบผู้ป่วยใน) มีดังนี้ (The Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Thoracic Society (ATS) guideline 2007)<sup>(1)</sup>

Common Etiologies of Community-Acquired Pneumonia

Patient type	Etiology
Inpatient (non-intensive care S pneumoniae unit)	
Inpatient (non-intensive care M. pneumoniae unit)	
Inpatient (non-intensive care C. pneumoniae unit)	
Inpatient (non-intensive care H. influenzae unit)	
Inpatient (non-intensive care Legionella species unit)	
Inpatient (non-intensive care Aspiration unit)	
Inpatient (non-intensive care Respiratory viruses unit)	(influenza A and B, adenovirus, respiratory syncytial virus and parainfluenza)
Inpatient (intensive care S pneumoniae unit)	
Inpatient (intensive care Staphylococcus aureus unit)	
Inpatient (intensive care Legionella species unit)	
Inpatient (intensive care Gram-negative bacilli unit)	
Inpatient (intensive care H. influenzae unit)	

3.4.2 ข้อมูลทะเบียนยา

ยากลุ่ม Macrolide IV มียา 2 ตัว คือ clarithromycin และ azithromycin ซึ่งยา clarithromycin IV มีการผลิตเพื่อรักษาทะเบียนแต่ไม่มีการจำหน่าย จึงทำให้เหลือ azithromycin IV เพียงตัวเดียว

### 3.4.3 ข้อบ่งใช้ของยา azithromycin รูปแบบ IV ที่ขึ้นทะเบียนไว้

#### 1) ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

azithromycin ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำมีข้อบ่งใช้ รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในชุมชน (community acquired pneumonia) ซึ่งเกิดจากเชื้อที่ไวต่อยานี้ รวมทั้ง Legionella pneumophila ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเริ่มการรักษาด้วยยาฉีดเข้าเส้นเลือดดำ azithromycin ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำมีข้อบ่งใช้รักษาโรคอุ้งเชิงกรานอักเสบ (pelvic inflammatory disease) ซึ่งเกิดจากเชื้อที่ไวต่อยานี้ (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoea, Mycoplasma hominis) ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเริ่มการรักษาด้วยยาฉีดเข้าเส้นเลือดดำ

#### 2) ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนใน US (Micromedex 2012) มี 2 ข้อบ่งใช้

สำหรับข้อบ่งใช้ CAP ถือว่า azithromycin มีประสิทธิภาพในการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ประโยชน์จากการใช้ยา และยานี้มีระดับหลักฐาน B

Azithromycin	
<b>Community acquired pneumonia (Mild to Moderate)</b> <b>FDA Approval:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adult, yes IV and Oral ; Pediatric, yes age 6 months and older, oral</li> </ul> <b>Efficacy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adult, Effective ; Pediatric, Effective</li> </ul> <b>Strength of Recommendation:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adult, Class IIa ; Pediatric, Class IIa</li> </ul> <b>Strength of Evidence:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adult, Category B; Pediatric, Category B</li> </ul>	<b>Pelvic inflammatory disease</b> <b>FDA Approval:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adult, yes IV and Oral; Pediatric, no</li> </ul> <b>Efficacy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adult, Effective</li> </ul> <b>Strength of Recommendation:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adult, Class IIb</li> </ul> <b>Strength of Evidence:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adult, Category B</li> </ul>

### 3.4.4 เจ็อนไซ : ใช้สำหรับการติดเชื้อของทางเดินหายใจที่รุนแรงที่เกิดจาก Atypical pathogen และใช้เป็น first line ในการรักษา Inpatient Community Acquired Pneumonia (CAP)

#### 1) หลักฐานและข้อมูลของคณะทำงานสาขาโรคระบบทางเดินหายใจ

มติของ คทง.สาขาโรคระบบทางเดินหายใจ	หลักฐาน
1. ใช้เป็น first line ในการรักษา Inpatient Community Acquired Pneumonia (CAP)	<p>1 IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults 2007 Infectious Diseases Society of America 2007<sup>(1)</sup></p> <p>Inpatient, non-ICU treatment</p> <p>18. A respiratory fluoroquinolone (strong recommendation; level I evidence)</p> <p>19. A b-lactam plus a macrolide (strong recommendation; level I evidence) (Preferred b-lactam agents include cefotaxime, ceftriaxone, and ampicillin; ertapenem for selected patients; with doxycycline [level III evidence] as an alternative to the macrolide. A respiratory fluoroquinolone should be used for penicillin-allergic patients.)</p> <p>Increasing resistance rates have suggested that empirical therapy with a macrolide alone can be used only for the treatment of carefully selected hospitalized patients with nonsevere disease and without risk factors for infection with drug-resistant pathogens. However, such monotherapy cannot be routinely recommended.</p> <p>Inpatient, ICU treatment</p>

มติของ คทง.สาขาโรคระบบทางเดินหายใจ	หลักฐาน
	<p>20. A b-lactam (cefotaxime, ceftriaxone, or ampicillin-sulbactam) plus either azithromycin (level II evidence) or a fluoroquinolone (level I evidence) (strong recommendation) (For penicillin-allergic patients, a respiratory fluoroquinolone and aztreonam are recommended.)</p> <p>21. For <i>Pseudomonas</i> infection, use an antipneumococcal, antipseudomonal b-lactam (piperacillin-tazobactam, cefepime, imipenem, or meropenem) plus either ciprofloxacin or levofloxacin (750-mg dose) or the above b-lactam plus an aminoglycoside and azithromycin or the above b-lactam plus an aminoglycoside and an antipneumococcal fluoroquinolone (for penicillin-allergic patients, substitute aztreonam for the above b-lactam). (Moderate recommendation; level III evidence.)</p> <p>22. For community-acquired methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> infection, add vancomycin or linezolid. (Moderate recommendation; level III evidence.)</p>
	<p>2.2 Micromedex 2010<sup>(46)</sup>          ระบุข้อมูลขนาดการใช้ยา azithromycin ในการรักษา CAP กรณีที่เป็น empiric therapy</p>

### ข้อสรุป

จากข้อมูล guideline ข้างต้น ในการรักษา Inpatient Community Acquired Pneumonia (CAP) ระบุว่า

- **กรณี Inpatient, non-ICU treatment** แนะนำให้ใช้ A respiratory fluoroquinolone (strong recommendation; level I evidence) , A b-lactam plus a macrolide (strong recommendation; level I evidence) with doxycycline [level III evidence] as an alternative to the macrolide. A respiratory fluoroquinolone ในกรณีที่แพ้ penicillin)

- **กรณี Inpatient, ICU treatment** แนะนำให้ใช้ A b-lactam (cefotaxime, ceftriaxone, or ampicillin-sulbactam) plus azithromycin (level II evidence) หรือ ใช้ a fluoroquinolone (level I evidence) (strong recommendation) (แนะนำ a respiratory fluoroquinolone และ aztreonam ในกรณีที่แพ้ penicillin)

3.4.5 Clinical practice guideline :

#### 1) CPG ในผู้ป่วยเด็ก

แนะนำให้ใช้ intravenous co-amoxiclav , third-generation parenteral cephalosporin หรือ macrolide (oral or parenteral) กรณีติดเชื้อ *M. pneumoniae* และ *C. pneumoniae* ใน Inpatient Community Acquired Pneumonia (CAP) รายละเอียดดังตาราง

Clinical Practice Guidelines	การใช้ใน Community Acquired Pneumonia (CAP)
British Thoracic Society Community Acquired pneumonia in Children	<p>- Macrolide antibiotics may be added at any age if there is no response to first-line empirical therapy. [D]</p> <p>- <b>Macrolide</b> antibiotics should be used if either <b>mycoplasma</b> or <b>chlamydia pneumonia</b> is suspected or in very severe disease. [D]</p>

Clinical Practice Guidelines	การใช้ใน Community Acquired Pneumonia (CAP)
Guideline Group 2011 <sup>(47)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- In pneumonia associated with influenza, co-amoxiclav is recommended. [D]</li> <li>- Antibiotics administered orally are safe and effective for children presenting with even severe CAP and are recommended. [A+]</li> <li>- Intravenous antibiotics should be used in the treatment of pneumonia in children when the child is unable to tolerate oral fluids or absorb oral antibiotics (eg, because of vomiting) or presents with signs of septicaemia or complicated pneumonia. [D]</li> <li>- Recommended intravenous antibiotics for severe pneumonia include amoxicillin, co-amoxiclav, cefuroxime and cefotaxime or ceftriaxone. These can be rationalised if a microbiological diagnosis is made. [D]</li> </ul>
<p>IDSA guidelines 2011<sup>(2)</sup> (Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America)</p>	<p><b>Inpatients</b></p> <p>46. Ampicillin or penicillin G should be administered to the fully immunized infant or school-aged child admitted to a hospital ward with CAP when local epidemiologic data document lack of substantial high-level penicillin resistance for invasive <i>S. pneumoniae</i>. Other antimicrobial agents for empiric therapy are provided in Table 7. (strong recommendation; moderate-quality evidence)</p> <p>47. Empiric therapy with a third-generation parenteral cephalosporin (ceftriaxone or cefotaxime) should be prescribed for hospitalized infants and children who are not fully immunized, in regions where local epidemiology of invasive pneumococcal strains documents high-level penicillin resistance, or for infants and children with lifethreatening infection, including those with empyema (Table 7). Non-b-lactam agents, such as vancomycin, have not been shown to be more effective than third-generation cephalosporins in the treatment of pneumococcal pneumonia for the degree of resistance noted currently in North America. (weak recommendation; moderate-quality evidence)</p> <p>48. Empiric combination therapy with a macrolide (oral or parenteral), in addition to a b-lactam antibiotic, should be prescribed for the hospitalized child for whom <i>M. pneumoniae</i> and <i>C. pneumoniae</i> are significant considerations; diagnostic testing should be performed if available in a clinically relevant time frame (Table 7). (weak recommendation; moderate-quality evidence)</p> <p>49. Vancomycin or clindamycin (based on local susceptibility data) should be provided in addition to b-lactam therapy if clinical, laboratory, or imaging characteristics are consistent with infection caused by <i>S. aureus</i> (Table 7). (strong recommendation; low-quality evidence)</p>

## 2) CPG ในผู้ใหญ่

ส่วนใหญ่นำมาใช้ A b-lactam plus IV extended macrolide (หรือ doxycycline) และกรณีแพ้ penicillin แนะนำให้ใช้ A respiratory fluoroquinolone ในการรักษา Inpatient Community Acquired Pneumonia (CAP) ทั้งในประเทศและต่างประเทศ รายละเอียดดังตาราง

Clinical Practice Guidelines	การใช้ใน Community Acquired Pneumonia (CAP)
Philippine Society for Microbiology and Infectious Diseases 2010 <sup>(3)</sup>	<p>Empiric antimicrobial therapy for CAP</p> <p><b>High-risk CAP</b>  <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, Enteric Gram-negative bacilli, <i>Legionella pneumophila</i>, Anaerobes (among those with risk of aspiration), <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><b>No risk for P. aeruginosa:</b>  IV non-antipseudomonal <math>\beta</math>-lactam (BLIC, cephalosporin or carbapenem)  + IV <b>extended macrolide</b> or IV respiratory FQ</p> <p><b>With risk for P. aeruginosa:</b>  IV antipneumococcal antipseudomonal <math>\beta</math>-lactam (BLIC, cephalosporin or carbapenem)g + IV <b>extended macrolide</b> + aminoglycosideh  OR IV antipneumococcal antipseudomonal <math>\beta</math>-lactam (BLIC, cephalosporin or carbapenem)g + IV ciprofloxacin/levofloxacin (high-dose)</p> <p><b>Usual recommended dosages of antibiotics in 50 to 60-kg adults with normal liver and renal functions</b>  -<b>High-risk CAP</b> (All antibiotics are given intravenously.)</p>
British Thoracic Society Community Acquired Pneumonia in adults Guideline Group 2009 <sup>(48)</sup>	<p><b>Pneumonia severity (based on clinical judgement supported by CURB65 severity score)</b>  High severity (eg, CURB65 = 3–5, 15–40% mortality)</p> <p><b>Treatment site</b>  Hospital (consider critical care review)</p> <p><b>Preferred treatment</b>  Antibiotics given as soon as possible <b>Co-amoxiclav 1.2 g tds IV plus clarithromycin 500 mg bd IV</b> (If legionella strongly suspected, consider adding levofloxacin*)</p> <p><b>Alternative treatment</b>  Benzylpenicillin 1.2 g qds IV plus either levofloxacin 500 mg bd IV or ciprofloxacin 400 mg bd IV OR Cefuroxime 1.5 g tds IV or cefotaxime 1 g tds IV or ceftriaxone 2 g od IV, plus clarithromycin 500 mg bd IV (If legionella strongly suspected, consider adding Levofloxacin*)</p> <p>*Caution – risk of QT prolongation with macrolide-quinolone combination</p>
IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults 2007 <sup>(1)</sup>	<p><b>Inpatient, non-ICU treatment</b></p> <p>18. A <b>respiratory fluoroquinolone</b> (strong recommendation; level I evidence)</p> <p>19. A <b>b-lactam plus a macrolide</b> (strong recommendation; level I evidence) (Preferred b-lactam agents include cefotaxime, ceftriaxone, and ampicillin; ertapenem for selected patients; with doxycycline [level III evidence] as an alternative to the macrolide. <b>A respiratory fluoroquinolone should be used for penicillin-allergic patients.</b>) Increasing resistance rates have suggested that empirical therapy with a macrolide alone can be used only for the treatment of carefully selected hospitalized patients with nonsevere disease and without risk factors for infection with drug-resistant pathogens. However, such monotherapy cannot be routinely recommended.</p> <p><b>Inpatient, ICU treatment</b></p> <p>20. A <b>b-lactam</b> (cefotaxime, ceftriaxone, or ampicillin-sulbactam) <b>plus either azithromycin (level II evidence) or a fluoroquinolone (level I evidence) (strong recommendation)</b> (For penicillin-allergic patients, a respiratory fluoroquinolone and aztreonam</p>



Clinical Practice Guidelines	การใช้ใน Community Acquired Pneumonia (CAP)
	<p>are recommended.)</p> <p>21. For <i>Pseudomonas</i> infection, use an antipneumococcal, antipseudomonal b-lactam (piperacillin-tazobactam, cefepime, imipenem, or meropenem) plus either ciprofloxacin or levofloxacin (750-mg dose)</p> <p>or the above b-lactam plus an aminoglycoside and azithromycin</p> <p>or the above b-lactam plus an aminoglycoside and an antipneumococcal fluoroquinolone (for penicillin-allergic patients, substitute aztreonam for the above b-lactam). (Moderate recommendation; level III evidence.)</p> <p>(Moderate recommendation; level III evidence.)</p>
<p>สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย</p> <p>2544<sup>(4)</sup></p>	<p><b>Gr3a. Inpatient, not in ICU; no cardio-pulm dis, no modifying factor</b></p> <p><b>Organisms</b>  <i>S. pneumoniae</i> (+ DRSP), <i>C. pneumoniae</i>, <i>M. Pneumoniae</i>, Viruses, <i>H. Influenzae</i>, <i>B. pseudomallei</i>, Enteric gm neg</p> <p><b>Therapy</b>  <b>Macrolides</b> or <b>IV beta-lactam</b> (amoxycillin/clavulanate, ampicillin/sulbactam) + <b>oral doxycycline</b> (or macrolides) or  <b>IV anti-S.pneumo fluoroquinolone</b> or <b>IV ceftazidime ± cotrimoxazole*</b>  <i>* Only when B. pseudomallei is suspected</i></p> <hr/> <p><b>Gr3b. Inpatient, not in ICU; with cardio-pulm dis ± modifying factors</b></p> <p><b>Organisms</b>  <i>S. pneumoniae</i>, <i>C. pneumoniae</i>, <i>M. pneumoniae</i>, Viruses, <i>H. Influenzae</i>, <i>B. Pseudomallei</i>, Enteric gm neg, Anaerobes</p> <p><b>Therapy</b>  <b>Intravenous beta lactam</b> (ampicillin/sulbactam, amoxicillin /clavulanate, cefotaxime, ceftriaxone)+ <b>macrolides</b> (or doxycycline)  or <b>IV anti-S.pneumo fluoroquinolone</b> or <b>IV ceftazidime ± cotrimoxazole*</b>  <i>* Only when B. pseudomallei is suspected</i></p> <hr/> <p><b>Gr 4a. Inpatient, ICU admitted, no risks for <i>P. aeruginosa</i></b></p> <p><b>Organisms</b>  <i>S. pneumoniae</i> +(±DRSP), <i>C. pneumoniae</i>, <i>M. pneumoniae</i>, Viruses  <i>H. Influenzae</i>, <i>B. Pseudomallei</i>, Enteric gm neg, Anaerobes, <i>S. aureus</i></p> <p><b>Therapy</b>  <b>Intravenous beta-lactam</b> (cefotaxime, ceftriaxone) + <b>IV macrolides</b>  or <b>Intravenous beta lactam</b> (cefotaxime, ceftriaxone)  + <b>IV anti-S.pneumo fluoroquinolone</b> or <b>IV ceftazidime ± cotrimoxazole*</b>  <i>* Only when B. pseudomallei is suspected</i></p> <hr/> <p><b>Gr 4b. Inpatient, ICU admitted, with risks for <i>P. aeruginosa</i></b></p> <p><b>Organisms</b>  <i>S. pneumoniae</i> (±DRSP), <i>C. pneumoniae</i>, <i>M. pneumoniae</i>, Viruses,  <i>H. Influenzae</i>, <i>B. Pseudomallei</i>, Enteric gm neg, Anaerobes, <i>S. aureus</i>,  <i>P. aeruginosa</i></p> <p><b>Therapy</b></p>

Clinical Practice Guidelines	การใช้ใน Community Acquired Pneumonia (CAP)
	IV antipseudomonal beta-lactam (imipenem, meropenem, piperacillin/ tazobactam, cefoperazone/sulbactam)+ IV anti-pseudomonal quinolone or IV antipseudomonal beta-lactam (imipenem, meropenem, piperacillin/ tazobactam, cefoperazone/ sulbactam) + aminoglycoside+ IV nonpseudomonal quinolone (or macrolide)

3.4.6 ข้อมูลที่ไม่สนับสนุนการใช้ยา azithromycin IV ใน CAP ในผู้ใหญ่ พบว่ามี 1 การศึกษา คือ Cochrane review 2010 ดังนี้

สาเหตุที่ทำให้เกิด pneumonia เกิดจากเชื้อ typical และ atypical ซึ่งเชื้อที่เป็น atypical agents คือ *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* และ *Chlamydia pneumoniae* ส่วน typical pathogen ที่พบบ่อย คือ *Streptococcus pneumoniae* ในการรักษา CAP จำเป็นต้องรักษาแบบ empiric เนื่องจากไม่ทราบสาเหตุในขณะวินิจฉัย และเชื้อที่เป็น อย่างไรก็ตาม Cochrane review 2010 พบว่า ไม่มี regimen ที่ครอบคลุมเชื้อ atypical ที่มีประโยชน์ทางคลินิกหรือช่วยลดอัตราการตายลงได้<sup>(53)</sup>

#### Main results

Twenty five trials were included, encompassing 5244 randomized patients. There was no difference in mortality between the atypical arm and the non-atypical arm (RR 1.15; 95% CI 0.85 to 1.56). The atypical arm showed an insignificant trend toward clinical success and a significant advantage to bacteriological eradication, which disappeared when evaluating methodologically high-quality studies alone. Clinical success for the atypical arm was significantly higher for *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) and non-significantly lower for pneumococcal pneumonia. There was no significant difference between the groups in the frequency of (total) adverse events, or those requiring discontinuation of treatment. However, gastrointestinal events were more common in the non-atypical arm (RR 0.73, 95% CI 0.54 to 0.99). All but two included trials compared a single atypical antibiotic to a beta-lactam, while no trials assessing the addition of an atypical antibiotic to a beta-lactam were identified.

#### Authors' conclusions

No benefit of survival or clinical efficacy was shown to empirical atypical coverage in hospitalized patients with CAP. This conclusion relates mostly to the comparison of quinolone monotherapy to beta-lactams (BL) or cephalosporins. Further trials, comparing BL or cephalosporins therapy to BL or cephalosporins combined with a macrolide in this population, using mortality as its primary outcome, should be performed.

(Robenshtok E, Shefet D, Gafer-Gvili A, Paul M, Vidal L, Leibovici L : Initial antibiotic treatment for coverage of 'atypical' pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults; The Cochrane Collaboration Published Online: October 6, 2010)

3.4.7 ข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ severe RTI ที่เกิดจาก atypical pathogen

พบว่า ไม่มีข้อมูล CPG สนับสนุนและพบการศึกษาที่ระบุว่า evidence มีความชัดเจนเฉพาะ CAP ในขณะที่ใช้ RTI ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน (ข้อมูลจาก The European Respiratory Journal (ERJ) 2004)<sup>(6)</sup>

atypical respiratory pathogens ทำให้เกิดโรคเหล่านี้ได้ คือ acute respiratory-tract infections, implicated in community-acquired pneumonia, acute exacerbations of chronic bronchitis, asthma และ less frequently, upper

respiratory-tract infections โดยปัจจุบัน guideline ในการรักษา community-acquired pneumonia แนะนำให้ใช้ macrolides เป็น first-line agents แต่ evidence ยังมีความชัดเจนน้อยที่บอกว่าการรักษานี้จะครอบคลุมถึง upper respiratory-tract infections

The atypical respiratory pathogens *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Legionella pneumophila* are now recognised as a significant cause of acute respiratory-tract infections, implicated in community-acquired pneumonia, acute exacerbations of chronic bronchitis, asthma, and less frequently, upper respiratory-tract infections.....

.....Current treatment guidelines for community-acquired pneumonia recognise the importance of atypical respiratory pathogens in its aetiology, for which macrolides are considered suitable first-line agents. The value of atypical coverage in antibiotic therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis and exacerbations of asthma is less clear, while there is no evidence to suggest that atypical pathogens should be covered in antibiotic treatment of upper respiratory-tract infections.

## ข้อสรุป

จากข้อมูลและหลักฐานของคณะทำงานสาขาโรคระบบทางเดินหายใจฯ และ Clinical practice guideline สรุปได้ว่ามาตรฐานการรักษาของสมาคมจอร์เจียแห่งประเทศไทยและต่างประเทศ แนะนำให้ใช้ A b-lactam plus IV extended macrolide (หรือ doxycycline) และกรณีแพ้ penicillin แนะนำให้ใช้ A respiratory fluoroquinolone ในการรักษา Inpatient Community Acquired Pneumonia (CAP) ในผู้ใหญ่ (IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults 2007) และสำหรับเด็ก พบว่า แนะนำให้ใช้ intravenous co-amoxiclav และ third-generation parenteral cephalosporin แต่จะใช้ macrolide (oral or parenteral) กรณีที่ติดเชื้อ *Chlamydia pneumoniae* และ *Mycoplasma pneumoniae* เท่านั้น ใน Inpatient Community Acquired Pneumonia (CAP) (Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America 2011) ซึ่งปัจจุบัน guideline ในการรักษา community-acquired pneumonia ที่เป็น atypical pathogen แนะนำให้ใช้ macrolides เป็น first-line agents แต่ evidence ยังมีความชัดเจนน้อยที่บอกว่าการรักษานี้จะครอบคลุมถึง upper respiratory-tract infections ที่เกิดจากเชื้อ atypical pathogen (The European Respiratory Journal (ERJ)2004) และยากกลุ่ม Macrolide IV มียา 2 ตัว คือ clarithromycin และ azithromycin แต่ clarithromycin มีการผลิตเพื่อรักษาทะเบียนแต่ไม่มีการจำหน่าย จึงทำให้เหลือ azithromycin IV เพียงตัวเดียว นอกจากนี้ยา azithromycin IV ยังได้รับอนุมัติทะเบียนเฉพาะใน CAP ไม่ครอบคลุม RTI ในภาพรวมที่เกิดจาก atypical pathogen

### 3.5 การพิจารณา azithromycin ในข้อบ่งใช้สำหรับการติดเชื้อ *Severe Rickettsia*

#### 3.5.1 ข้อมูลจาก The Cochrane Collaboration: Antibiotics for treating scrub typhus (Review) 2010<sup>(32)</sup>

ยา azithromycin มีประสิทธิภาพกับเชื้อบางสายพันธุ์ คือ *R. tsutsugamushi* และยา azithromycin มีความปลอดภัยกว่าการใช้ยาปฏิชีวนะอื่น ๆ กรณีที่ใช้ในเด็กเล็กและสตรีมีครรภ์ และมีข้อดีมากกว่ายา chloramphenicol ซึ่งบางครั้งยา chloramphenicol ทำให้เกิด bone marrow suppression และยา tetracycline มีผลต่อกระดูกและฟันของเด็ก

และทารกที่กำลังจะเจริญเติบโต ซึ่งในปัจจุบันโดยทั่วไปยังแนะนำให้ใช้ tetracycline หรือ chloramphenicol ในการรักษาโรค scrub typhus ส่วนใน CHARACTERISTICS OF STUDIES ของโรงพยาบาลในประเทศไทยมีการรักษาโดยใช้ยาแบบ Interventions คือ (1) Doxycycline 200 mg followed by 100 mg twice daily for 7 days. (2) Azithromycin 1 g followed by 500 mg once daily for 2 days. ซึ่งได้ผลในการรักษา

The new macrolide antibiotic, azithromycin, was recently evaluated in vitro against *R. tsutsugamushi*. Azithromycin was effective against some strains of *R. tsutsugamushi*, particularly doxycyclineresistant strains. Azithromycin is considered safer than other antibiotics for use in young children and pregnant women. It has advantages over chloramphenicol, which occasionally causes bone marrow suppression, and tetracycline, which affects the growing bones and teeth of children and foetuses (Strickman 1995).

**Current debates**

Tetracycline or chloramphenicol are generally recommended (CDC2007). However, the potential advantage of alternative drugs (azithromycin, telithromycin, clarithromycin, and ciprofloxacin) has not been directly established; and length of treatment to prevent recrudescence is not clear. This review aims to summarize the information about the effects of various classes of antibiotics on scrub typhus.

**CHARACTERISTICS OF STUDIES**

Characteristics of included studies [ordered by study ID]

**Phimda 2007**

Methods	Randomized controlled trial
Participants	296 adults with suspected leptospirosis or scrub typhus, that is, patients with acute fever (oral temperature $\geq 38.0C$ for $< 15$ days) in the absence of an obvious focus of infection were randomised. 57 patients met diagnostic laboratory criteria of scrub typhus. Final participants of diagnostic scrub typhus: doxycycline (n = 27); azithromycin (n = 30).

Interventions	(1) Doxycycline 200 mg followed by 100 mg twice daily for 7 days. (2) Azithromycin 1 g followed by 500 mg once daily for 2 days.	
Outcomes	Cure. Failure. Defervescence. Adverse events.	
Notes	Diagnostic laboratory criteria either: (1) A fourfold or greater rise in immunofluorescent assay titres between paired serum samples. (2) A titre of at least 1:400 or greater on a single specimen. Follow up: median duration was 15 days. Study location: four hospitals in Thailand.	
<i>Risk of bias</i>		
<b>Item</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Description</b>
Adequate sequence generation?	Yes	by computer-generated random sequences
Allocation concealment?	Yes	central randomisation, sealed, opaque envelope
Blinding? All outcomes	No	open
Incomplete outcome data addressed? All outcomes	Yes	296/296
Free of selective reporting?	Yes	main outcome reported

### 3.5.2 Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007<sup>(25)</sup>: Doxycycline versus Azithromycin for Treatment of Leptospirosis and Scrub Typhus

จากข้อมูลข้างต้นประสิทธิภาพของยา Azithromycin ไม่ได้ด้อยไปกว่ายา Doxycycline ในการรักษาโรคทั้งสองคือ leptospirosis และ scrub typhus สรุปคือ doxycycline เป็นตัวเลือกที่ราคาไม่แพงและมีประสิทธิภาพในการรักษาของโรคดังกล่าว ซึ่งผู้ป่วยสามารถทนต่อยา azithromycin ได้ดีกว่า doxycycline แต่ยา azithromycin มีราคาแพงและมีข้อมูลการนำไปใช้ที่ยังไม่กว้างขวางมากนัก

Leptospirosis and scrub typhus are important causes of acute fever in Southeast Asia. Options for empirical therapy include doxycycline and azithromycin, but it is unclear whether their efficacies are equivalent. We conducted a multicenter, open, randomized controlled trial with adult patients presenting with acute fever (<15 days), without an obvious focus of infection, at four hospitals in Thailand between July 2003 and January 2005. Patients were randomly allocated to receive either a 7-day course of doxycycline or a 3-day course of azithromycin. The cure rate, fever clearance time, and adverse drug events were compared between the two study groups. A total of 296 patients were enrolled in the study. The cause of acute fever was determined for 151 patients (51%): 69 patients (23.3%) had leptospirosis; 57 patients (19.3%) had scrub typhus; 14 patients

(4.7%) had murine typhus; and 11 patients (3.7%) had evidence of both leptospirosis and a rickettsial infection. The efficacy of azithromycin was not inferior to that of doxycycline for the treatment of both leptospirosis and scrub typhus, with comparable fever clearance times in the two treatment arms. Adverse events occurred more frequently in the doxycycline group than in the azithromycin group (27.6% and 10.6%, respectively;  $P = 0.02$ ). In conclusion, doxycycline is an affordable and effective choice for the treatment of both leptospirosis and scrub typhus. Azithromycin was better tolerated than doxycycline but is more expensive and less readily available.

### 3.5.3 ข้อมูลจาก Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995<sup>(26)</sup>: In Vitro Effectiveness of Azithromycin against Doxycycline-Resistant and -Susceptible Strains of *Rickettsia tsutsugamushi*, Etiologic Agent of Scrub Typhus

ยา Azithromycin มีประสิทธิภาพเหนือกว่า doxycycline กรณีที่เชื้อตอบสนองช้าต่อยา doxycycline และเชื่อมีการติดต่อ *R. tsutsugamushi*

In an effort to find a potential alternative treatment for scrub typhus, we evaluated the effectiveness of the standard drug doxycycline and the new macrolide azithromycin against a doxycycline-susceptible strain (Karp) and a doxycycline-resistant strain (AFSC-4) of *Rickettsia tsutsugamushi*. The antibiotics were tested in an in vitro assay system in which infected mouse fibroblast cells (L929) were incubated for 3 days in various concentrations of the drugs. Rickettsial growth was evaluated by direct visual counts of rickettsiae in Giemsa-stained cells or by flow cytometry. Initial tests were conducted at the concentration of each antibiotic considered to be the upper breakpoint for susceptibility (16 mg/ml for doxycycline and 8 mg/ml for azithromycin). Growth of both Karp and AFSC-4 was strongly inhibited with both antibiotics, as measured by visual counts, although the percentage of cells infected with AFSC-4 in the presence of doxycycline was three times greater than the percentage of cells infected with Karp but was only 60% as great as the percentage of cells infected with Karp in the presence of azithromycin. Flow cytometry confirmed that rickettsial growth occurred in the absence of antibiotics, but it failed to detect it in the presence of high concentrations of either drug. Visual counts of rickettsial growth at lower concentrations of the antibiotics (0.25 to 0.0078 mg/ml) showed that the Karp strain was 16 times more susceptible than the AFSC-4 strain to doxycycline. Azithromycin was much more effective than doxycycline against AFSC-4, inhibiting rickettsial growth at 0.0156 mg/ml to levels below that achieved by 0.25 mg of doxycycline per ml. Azithromycin was also more effective than doxycycline against the Karp strain, causing greater reductions in the number of rickettsiae per cell at lower concentrations. If in vivo testing confirms the in vitro effectiveness of azithromycin, it may prove to be the drug of choice for the treatment of scrub typhus in children and pregnant women, who should not take doxycycline, and in patients with refractory disease from locations where doxycycline-resistant strains of *R. tsutsugamushi* have been found. When tested in an in vitro assay system, azithromycin was more effective than doxycycline against doxycycline susceptible and -resistant strains of *R. tsutsugamushi*.

### 3.5.4 ข้อมูลจาก Centers for Disease Control 2006<sup>(54)</sup>: Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever, Ehrlichiosis, and Anaplasmosis-United States

แนะนำให้ใช้ยา doxycycline ในการรักษาโรค *Tickborne rickettsial diseases (TBRD)* และ *Rocky Mountain spotted fever* เป็นทางเลือกหลักทั้งในเด็กและผู้ใหญ่

Tickborne rickettsial diseases (TBRD) continue to cause severe illness and death in otherwise healthy adults and children, despite the availability of low cost, effective antimicrobial therapy. The greatest challenge to clinicians is the difficult diagnostic dilemma posed by these infections early in their clinical course, when antibiotic therapy is most effective. Early signs and symptoms of these illnesses are notoriously nonspecific or mimic benign viral illnesses, making diagnosis difficult. In October

2004, CDC's Viral and Rickettsial Zoonoses Branch, in consultation with 11 clinical and academic specialists of Rocky Mountain spotted fever, human granulocytotropic anaplasmosis, and human monocytotropic ehrlichiosis, developed guidelines to address the need for a consolidated source for the diagnosis and management of TBRD. The preparers focused on the practical aspects of epidemiology, clinical assessment, treatment, and laboratory diagnosis of TBRD. This report will assist clinicians and other health-care and public health professionals to 1) recognize epidemiologic features and clinical manifestations of TBRD, 2) develop a differential diagnosis that includes and ranks TBRD, 3) understand that the recommendations for doxycycline are the treatment of choice for both adults and children, 4) understand that early empiric antibiotic therapy can prevent severe morbidity and death, and 5) report suspect or confirmed cases of TBRD to local public health authorities to assist them with control measures and public health education efforts.

### 3.5.5 ข้อมูลจาก ตำราโรคเขตร้อนในเด็ก ปี พ.ศ.2549<sup>(27)</sup>: โรคติดเชื้ Rickettsia

ยาที่ใช้รักษาโรคในกลุ่มนี้ได้ผลดีมาก ได้แก่ ยา doxycycline, tetracycline และ chloramphenicol ส่วนยาปฏิชีวนะในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ที่ผนังเซลล์(ตัวอย่างเช่น penicillin หรือ cephalosporin) ใช้ไม่ได้ผล โรคกลุ่มนี้ถ้ารักษาได้เร็ว (ภายในสัปดาห์แรก) ใช้จะลดลงได้เร็ว (ภายใน 48 ชั่วโมง) ถ้ารักษาช้าคือมากกว่า 2 สัปดาห์แล้ว ยาอาจไม่มีผลต่อการดำเนินโรค และยาตัวอื่นๆ ที่มีการศึกษาว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาเชื้อ *Rickettsia* เป็นการศึกษาในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง ได้แก่ ยากลุ่ม macrolides (azithromycin, clarithromycin) และยากลุ่ม quinolones (ciprofloxacin, pefloxacin, ofloxacin, trovafloxacin) มีรายงานการใช้ยากลุ่ม macrolides ได้ผลในผู้ป่วย scrub typhus ในเด็ก (roxithromycin 10 มิลลิกรัม/กก./วัน แบ่งให้กินวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7-10 วัน) และ scrub typhus ในผู้ใหญ่ (azithromycin 500 มิลลิกรัม กินครั้งเดียว) แต่รายงานการใช้ยากลุ่ม quinolones ในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็น scrub typhus ได้ผลไม่ดีมีผลให้เกิดการแท้งและตายเวลาคลอด ดังนั้นในหญิงตั้งครรภ์ chloramphenicol หรือ azithromycin น่าจะเป็นตัวเลือกที่ดีกว่า

### 3.5.6 ข้อมูลจาก Infectious Diseases Society of America 2002<sup>(55)</sup>: Clarithromycin Versus Azithromycin in the

ยา clarithromycin และ azithromycin ใช้เป็นยาทางเลือกในการรักษา Mediterranean spotted fever สำหรับเด็กอายุ  $\leq 8$  ปี หลังจากการใช้ยา chloramphenicol และ tetracyclines และยา azithromycin มีค่าครึ่งชีวิตที่นานกว่า และใช้แบบ single daily dose ทำให้มีความสะดวกในการรับประทานซึ่งเป็นการเพิ่ม compliance ให้กับผู้ป่วยเด็ก

#### Treatment of Mediterranean Spotted Fever in Children: A Randomized Controlled Trial

We conducted an open-label randomized controlled trial to compare the efficacy and safety of clarithromycin (15/mg/kg/day in 2 divided doses for 7 days) with those of azithromycin (10 mg/kg/day in 1 dose for 3 days) in the treatment of children with Mediterranean spotted fever. Until now, there has not been a gold-standard therapy for this rickettsial disease in children. Eighty-seven children were randomized to receive 1 of the 2 drugs. The mean time to defervescence ( $\pm$ standard deviation) was 46.2 $\pm$ 36.4 h in the clarithromycin group and 39.3 $\pm$ 31.3 h in the azithromycin group. These differences were not statistically significant and both drugs were equally well-tolerated. Clarithromycin and azithromycin could be acceptable therapeutic alternatives to chloramphenicol and tetracyclines for children aged  $\leq 8$  years with Mediterranean spotted fever. Azithromycin, because it has a long half-life, offers the advantages of administration in a single daily dose and a shorter duration of therapy, which could increase compliance in children.

### 3.5.7 ข้อมูลจาก Indian Journal of Pediatrics 2008<sup>(28)</sup>: Pediatric Scrub Typhus in Indian Himalayas

โรค Scrub typhus เป็นสาเหตุของการเกิดไข้ที่ไม่ทราบแหล่งกำเนิดที่อยู่ในภูมิภาคเทือกเขาหิมาลัยของอินเดีย และยา azithromycin ให้ใช้เป็นยาทางเลือกที่มีประสิทธิภาพหลังจากจากการใช้ยา doxycycline ในการรักษาโรคนี้อแล้ว

#### ABSTRACT

To retrospectively confirm the suspected rickettsial disease (Scrub typhus) using a gold standard diagnostic test i.e. microimmunofluorescence in pediatric patients with acute febrile illness of unknown etiology. Two serological tests, Weil-Felix and Microimmunofluorescence were used to confirm infection. All five children had fever, vomiting and generalized lymphadenopathy, but none had eschar or rash. One was cured with doxycycline, remaining four patients treated with azithromycin and one died despite treatment. Scrub typhus is a cause of fever of unknown origin in Himalayan region of India and azithromycin is an effective alternative to doxycycline in treating this disease.

### 3.5.8 ข้อมูลจากภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 2006<sup>(29)</sup>: Rickettsioses: Scrub Typhus และ Murine Typhus

การรักษาโรค Rickettsioses มียาปฏิชีวนะที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาที่มีอาการรุนแรงคือยา doxycycline (oral) และ chloramphenicol (IV) และผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง แนะนำให้การรักษาด้วยยา doxycycline (oral) แต่ผู้ป่วยที่ตอบสนองช้าต่อการรักษาด้วยยา doxycycline เนื่องจากเชื้อดื้อต่อยา จะมียาชนิดอื่นๆ ที่มีการศึกษาวิจัยในพื้นที่ที่มีปัญหาเชื้อดื้อต่อยา doxycycline และพบว่าให้ประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงคือ Azithromycin ยา นี้เหมาะสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยเด็กหรือหญิงตั้งครรภ์ ซึ่งจากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าเชื้อ *R. typhi* ไวต่อยาในกลุ่ม fluoroquinolones, azithromycin และ clarithromycin

### 3.5.9 ข้อมูลจาก Uptodate 19.3<sup>(30)</sup>: Scrub typhus: Treatment and prevention

จากข้อมูลข้างต้น แนะนำให้ใช้ยา doxycycline ในการรักษาโรค scrub typhus เนื่องจากยา chloramphenicol มีข้อมูลความเป็นพิษของยาทำให้เกิด bone marrow suppression อย่างมีนัยสำคัญ และให้ใช้ยา azithromycin เป็นยา ทางเลือกในการรักษาโรค scrub typhus เนื่องจากมีข้อมูลด้านความปลอดภัยสามารถใช้ได้ในหญิงตั้งครรภ์

#### SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

- Scrub typhus is a mite-borne infectious disease caused by *Orientia tsutsugamushi*, which is distribute throughout Asia and northern portions of Australia.
- [Doxycycline](#) and [chloramphenicol](#) are comparable in shortening clinical illness and the incidence of relapse of infection. However, chloramphenicol is associated with significant drug toxicity, such as bone marrow suppression. We suggest doxycycline for treatment of scrub typhus.
- Scrub typhus may cause spontaneous abortions in pregnant women. [Azithromycin](#) is an alternative drug to treat scrub typhus, which has an acceptable safety profile in pregnant women.

### 3.5.10 ข้อมูลจาก AHFS Drug Information<sup>(31)</sup>: Scrub Typhus

จากข้อมูลข้างต้น ยา azithromycin ถูกแนะนำให้ เป็นยาทางเลือกสำหรับการรักษาโรค scrub typhus ที่เกิดจาก เชื้อ *Orientia tsutsugamushi* (เดิม *Rickettsia tsutsugamushi*) ซึ่งตามปกติยาที่เป็นทางเลือกหลักสำหรับการติดเชื้อ เหล่านี้ คือ doxycycline และยาทางเลือกอื่นๆ คือ chloramphenicol หรือ fluoroquinolone และแพทย์บางคนแนะนำว่า azithromycin อาจจะเป็นทางเลือกสำหรับการรักษาโรค scrub typhus ในเด็กหรือสตรีมีครรภ์ หรือเมื่อเชื้อ *O. tsutsugamushi* มีการดื้อต่อยา doxycycline ตามที่ได้รับรายงานมาในบางประเทศ (เช่น, เกาหลีใต้, ประเทศไทย)



Azithromycin is recommended as an alternative for the treatment of scrub typhus caused by *Orientia tsutsugamushi* (formerly *Rickettsia tsutsugamushi*).<sup>362 363 364</sup> The usual drug of choice for these infections is doxycycline;<sup>15 362 363 364</sup> alternatives are chloramphenicol or a fluoroquinolone.<sup>15 362 364</sup> Some clinicians suggest that azithromycin may be a preferred alternative for treatment of scrub typhus in children or pregnant women or when scrub typhus was acquired in areas where doxycycline-resistant *O. tsutsugamushi* have been reported (e.g., South Korea, Thailand).<sup>362 363 364</sup>

### 3.5.11 ข้อมูลความปลอดภัย

ในปัจจุบันข้อมูลการใช้ยา Azithromycin รูปแบบ IV ในเด็ก ยังไม่ได้รับการอนุมัติจาก US FDA เนื่องจากข้อมูลที่มีการตีพิมพ์เรื่องความปลอดภัยของการใช้ยาในเด็กมีอยู่อย่างจำกัด

#### **Azithromycin**

I.V.: (Uptodate 19.3: Pediatric drug information)

**Children: Not currently FDA approved; limited published data in children.** A pharmacokinetic study of children 6 months to 16 years used 10 mg/kg (maximum dose: 500 mg); however, this was a single-dose pharmacokinetic study meant to guide dosing for larger trials.

Adolescents  $\geq 16$  years and Adults: 500 mg once daily for 2 days followed by a switch to oral azithromycin therapy (500 mg once daily to complete a 7- to 10-day course of therapy).

ข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ปรากฏในฐานข้อมูล (Uptodate 19.3) กล่าวถึง การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย มักเป็นเกี่ยวกับทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องเสีย (4-9%) และคลื่นไส้ (7%) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงพบได้น้อยมากซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้ ได้แก่ Prolonged QT interval, Torsades de pointes, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis เป็นต้น

#### **Adverse Reactions Significant**

>10%: Gastrointestinal: Diarrhea (4% to 9%; high single-dose regimens 12% to 14%), nausea ( $\leq 7\%$ ; high single-dose regimens 18%)

2% to 10%:

Dermatologic: Pruritus, rash

Gastrointestinal: Abdominal pain, anorexia, cramping, vomiting (especially with high single-dose regimens)

Genitourinary: Vaginitis

Local: (with I.V. administration): Injection site pain, inflammation

$\leq 1\%$  (Limited to important or life-threatening): Acute renal failure, aggressive behavior agitation, allergic reaction, anaphylaxis, anemia, angioedema, anxiety, arrhythmia (including ventricular tachycardia), arthralgia, bronchospasm, candidiasis, chest pain, cholestatic jaundice, conjunctivitis (pediatric patients), constipation, cough increased, deafness, dehydration, dermatitis (fungal), diaphoresis, dizziness, dyspepsia, eczema, edema, enteritis, erythema multiforme (rare), facial edema, fatigue fever, flatulence, fungal infection, gastritis, headache, hearing disturbance, hearing loss, hepatic failure, hepatic necrosis, hepatitis, hyperactivity, hyperkinesia, hypotension, insomnia, interstitial nephritis, jaundice, leukopenia, LFTs increased, loss of smell, loss of taste, malaise, melena, mucositis, nephritis, nervousness, neutropenia

(mild), oral candidiasis, oral moniliasis, pain, palpitation, pancreatitis, paresthesia, pharyngitis, photosensitivity, pleural effusion, pseudomembranous colitis, pyloric stenosis, QT<sub>c</sub> prolongation (rare), rhinitis, seizure, smell perversion, somnolence, somnolence, Stevens-Johnson syndrome (rare), syncope, taste perversion, thrombocytopenia, tinnitus, tongue discoloration (rare), torsade de pointes (rare), toxic epidermal necrolysis (rare), urticaria, vertigo, vesicubullous rash, weakness

## ข้อสรุป

จากข้อมูลและหลักฐาน สรุปได้ว่า มาตรฐานของการรักษาโรคติดเชื้อ Rickettsia ได้แก่ ยา doxycycline, tetracycline และ chloramphenicol (IV) ซึ่งเป็นยาที่อยู่ในบัญชียา อยู่แล้ว แต่ผู้ป่วยที่ตอบสนองช้าต่อการรักษาด้วยยา doxycycline เนื่องจากเชื้อดื้อต่อยา จะมียาชนิดอื่นๆ ที่มีการศึกษาวิจัยในพื้นที่ที่มีปัญหาเชื้อดื้อต่อยา doxycycline และพบว่าให้ประสิทธิภาพดีในการรักษา คือ ยา azithromycin ซึ่งยานี้มีความปลอดภัยและเหมาะสมสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยเด็ก หรือหญิงตั้งครรภ์ และมีข้อดีเหนือกว่ายา chloramphenicol เพราะบางครั้งยา chloramphenicol ทำให้เกิด bone marrow suppression และยา tetracycline ซึ่งมีผลต่อกระดูกและฟันของเด็กและทารกที่กำลังจะเจริญเติบโต ทำให้ยา chloramphenicol และ tetracycline เป็นข้อควรระวังที่จะต้องใช้ในเด็กและหญิงตั้งครรภ์ (Cochrane Review 2010) ส่วนข้อมูลความปลอดภัยในปัจจุบันข้อมูลการใช้ยา azithromycin รูปแบบ IV ในเด็ก ยังไม่ได้รับการอนุมัติจาก FDA เนื่องจากข้อมูลที่มีการตีพิมพ์เรื่องความปลอดภัยของการใช้ยาในเด็กมีอยู่อย่างจำกัด (Uptodate 19.3) แต่ใน guideline ของ IDSA guidelines 2011 (Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America) ในการรักษาการติดเชื้อ *M. pneumoniae* และ *C. pneumoniae* แนะนำให้ใช้ intravenous azithromycin (10 mg/kg on days 1 and 2 of therapy; transition to oral therapy if possible) ได้

### 3.6 การพิจารณา Erythromycin stearate รูปแบบ tablet/capsule

**ประเด็นการพิจารณา:** ประเด็นประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และความคุ้มค่า

**ข้อมูลประกอบการพิจารณา:** หลักฐานเชิงประจักษ์ประกอบการพิจารณาได้แก่ Micromedex 2011, Clinical Pharmacology 2011, Uptodate 2011, BNF 61<sup>st</sup> Edition (2011), Brief Evidence Update, World Health Organisation 2003, European Guideline on the Management of Syphilis 2008, Centers for Disease Control and Prevention 2010 และศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ และระบบงานยา ระบบสำนักงานอัตโนมัติ กระทรวงสาธารณสุข

#### 3.6.1 ประเด็นประสิทธิภาพ

ยา Erythromycin stearate เป็นยาที่มีประสิทธิผลและความปลอดภัยในการรักษาโรค syphilis (Micromedex 2011) และยานี้ได้รับการแนะนำเป็นยามาตรฐานสำหรับในกรณีผู้ป่วยโรค syphilis ที่ตั้งครรภ์ และเป็นยาทางเลือกในผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม penicillins (World Health Organisation 2003 (United Kingdom), กองควบคุมโรค 2010) โดยยา Erythromycin stearate ได้รับการอนุมัติขออนุญาตใช้จาก US FDA สำหรับผู้ป่วย syphilis ชนิด primary ที่แพ้ยา penicillins ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่

แต่อย่างไรก็ตาม CDC ปี 2010 ได้แนะนำยา 2 รายการสำหรับเป็นยาทางเลือกในกรณีผู้ป่วยแพ้ยาในกลุ่ม penicillins คือ doxycycline หรือ tetracycline และได้แนะนำแนวทางการรักษาโรค syphilis สำหรับหญิงตั้งครรภ์ที่แพ้ยา penicillins ว่าควรทำการ desensitization เนื่องจากยาที่ CDC แนะนำนั้นมีข้อห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์

#### 1) ข้อมูลจาก drug monographs

Erythromycin เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วย syphilis ที่แพ้เพนิซิลลิน ซึ่ง Micromedex ประเมินว่ามีประสิทธิภาพ มีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย โดยมีหลักฐานสนับสนุนในระดับ B

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลข้อบ่งใช้ยา Erythromycin

Erythromycin	Indication
Micromedex 2011 <sup>(21)</sup>	<p><b>Erythromycin</b></p> <p><b>Syphilis</b></p> <p>FDA Approval: Adult, yes (oral formulations only); Pediatric, yes (oral formulations only)</p> <p>Efficacy: Adult, Effective; Pediatric, Effective</p> <p>Recommendation: Adult, Class IIb; Pediatric, Class IIb</p> <p>Strength of Evidence: Adult, Category B; Pediatric, Category B</p> <p><b>Erythromycin Stearate</b></p> <p><b><u>Allergy to penicillin - Primary syphilis</u></b></p> <p><i>FDA Approval: Adult, yes; Pediatric, yes</i></p> <p><i>Efficacy: Adult, Effective; Pediatric, Effective</i></p> <p>Recommendation: Adult, Class IIb; Pediatric, Class IIb</p> <p>Strength of Evidence: Adult, Category B; Pediatric, Category B</p>
CP 2011 <sup>(33)</sup>	<p>Indications : For the treatment of primary or secondary syphilis (caused by <i>Treponema pallidum</i>) in penicillin-allergic, nonpregnant patients:</p> <p><u>Oral dosage:</u> Adults: The CDC recommends a dose of 500 mg PO four times per day for 14 days as an alternative therapy to tetracyclines. Erythromycin is less effective than the other recommended regimens.</p>
BNF 61 <sup>(34)</sup>	<p><b>Indications</b> : susceptible infections in patients with penicillin hypersensitivity; oral infections ; campylobacter enteritis, syphilis, non-gonococcal urethritis, respiratory-tract infections (including Legionella infection), skin infections ; chronic prostatitis; prophylaxis of diphtheria, group A streptococcal infection, and whooping cough acne vulgaris and rosacea</p>

**หมายเหตุ:** Recommendations class แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; MicroMedex strength of evidence แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช่การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

- ข้อมูลจาก Micromedex 2011<sup>(21)</sup>

Summary: Erythromycin
<p><b>Syphilis</b></p> <p>Erythromycin is indicated as an alternative for the treatment of primary syphilis due to treponema pallidum in patients allergic to penicillin (Prod Info ERY-TAB(R) delayed-release oral tablets, 2004); however, the CDC recommends doxycycline or tetracycline as alternative therapy in patients allergic to penicillin (Centers for Disease Control and Prevention, 2010).</p>
Summary: Erythromycin Stearate
<p><b>Allergy to penicillin - Primary syphilis</b></p> <p>Erythromycin is an alternative to penicillin-allergic patients for syphilis caused by Treponema pallidum (Prod Info ERYTHROCIN(R) STEARATE FILMTAB(R) oral tablet, 2000).</p> <p>The CDC recommends doxycycline or tetracycline as the drugs of choice in non-pregnant, penicillin-allergic patients for the treatment of primary or secondary syphilis (Centers for Disease Control and Prevention, 2010).</p>

- ข้อมูลจาก Clinical Pharmacology 2011<sup>(33)</sup>

Erythromycin

Indications : For the treatment of primary or secondary syphilis (caused by *Treponema pallidum*) in penicillin-allergic, nonpregnant patients:

Oral dosage:

Adults: The CDC recommends a dose of 500 mg PO four times per day for 14 days as an alternative therapy to tetracyclines.

Erythromycin is less effective than the other recommended regimens.

และข้อมูลจาก Clinical Pharmacology 2011 พบว่า การใช้ยา Erythromycin สำหรับ syphilis แนะนำให้ใช้ยา Erythromycin ในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยาในกลุ่ม penicillins และไม่ตั้งครบก

2) ข้อมูลจาก Practice guideline และการทบทวนวรรณกรรม

- ❖ ข้อมูลจากกองควบคุมโรค 2010 : การรักษาและการติดตามผลการรักษาซิฟิลิส<sup>(35)</sup>

ระยะของโรค	การรักษา	การติดตามผลการรักษา
primary secondary early latent	<ul style="list-style-type: none"> <li>● benzathine penicillin G 2.4 ล้านหน่วยฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียว<sup>1,3-4</sup> (ให้แบ่งฉีดเข้ากล้ามเนื้อที่สะโพกข้างละ 1.2 ล้านหน่วย)</li> <li>● doxycycline (100) วันละ 2 ครั้ง หลังอาหาร นาน 14 วัน</li> <li>● tetracycline (500) วันละ 4 ครั้ง หลังอาหารนาน 14 วัน</li> <li>● erythromycin (500) วันละ 4 ครั้ง หลังอาหารนาน 14 วัน</li> </ul> <p><b>หมายเหตุ</b> ผู้เชี่ยวชาญบางคนแนะนำให้ใช้ยา ceftriaxone 1 กรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าเส้นนาน 8-10 วัน แต่ต้องระมัดระวังเนื่องจากผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin อาจแพ้ยา ceftriaxone ด้วย</p>	<p>-ตรวจ VDRL/RPR titer เดือนที่ 3, 6, 12 และ 24 หลังรักษา</p> <p>-ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้อื่นๆ เช่น ผู้ที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย benzathine penicillin หญิงมีครรภ์และผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ควรนัดตรวจทุกเดือนภายใน 3 เดือนแรกหลังจากการรักษา</p> <p>-ในผู้ที่ยังมีพฤติกรรมเสี่ยงทางเพศ แนะนำให้ตรวจ VDRL/RPR titer ต่อไปปีละครั้ง</p>
late latent benign gumma cardiovascular (ต่อ)	<p>ร่วมด้วย ควรพิจารณาตรวจน้ำไขสันหลังก่อนการรักษา</p> <p><b>กรณีแพ้ penicillin ให้ใช้</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● doxycycline (200) วันละ 2 ครั้ง หลังอาหาร นาน 30 วัน</li> <li>● tetracycline (500) วันละ 4 ครั้ง หลังอาหารนาน 30 วัน</li> </ul> <p><b>หมายเหตุ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ผู้เชี่ยวชาญบางคนแนะนำให้ใช้ยา ceftriaxone 2 กรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าเส้นวันละครั้งนาน 10 – 14 วัน แต่ต้องระมัดระวังเพราะมีโอกาสแพ้ยาข้ามกลุ่ม (cross-reaction) ระหว่างยานี้กับยา penicillin ได้</li> <li>2. ศูนย์ควบคุมโรคสหรัฐอเมริกาให้ยานาน 28 วัน</li> </ol>	

ระยะของโรค	การรักษา	การติดตามผลการรักษา
syphilis in pregnancy	ให้รักษาตามระยะของซิฟิลิสเหมือนผู้ป่วยทั่วไป <b>กรณีแพ้ Penicillin ให้ใช้</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>erythromycin (500)วันละ 4 ครั้ง หลังอาหารนาน 30 วัน (แต่ไม่สามารถรักษาการติดเชื้อของทารกในครรภ์)</li> <li>ควรรักษาทารกแรกเกิดแบบซิฟิลิสแต่กำเนิด (congenital syphilis)</li> </ul>	- ตรวจ VDRL/RPR titer ทุกเดือน ภายใน 3 เดือนแรกหลังจากการรักษา และตรวจเดือนที่ 6 ,12 และ 24 หลังรักษา

❖ Centers for Disease Control and Prevention, 2010<sup>(37)</sup>: Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines, 2010 ในกรณีผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์และแพ้ยาในกลุ่ม Penicillin สรุปสาระสำคัญได้ดังนี้

- No proven alternatives to penicillin are available for treating neurosyphilis, congenital syphilis, or syphilis in pregnant women.
- Parenteral penicillin G is the only therapy with documented efficacy for syphilis during pregnancy.
- Pregnant women with syphilis in any stage who report penicillin allergy should be desensitized and treated with penicillin
- Special Considerations

#### **Penicillin Allergy**

For treatment of syphilis during pregnancy, **no proven alternatives to penicillin exist**. Pregnant women who have a history of penicillin allergy should be desensitized and treated with penicillin. Oral step-wise penicillin dose challenge or skin testing might be helpful in identifying women at risk for acute allergic reactions .

Tetracycline and doxycycline usually are not used during pregnancy. Erythromycin and azithromycin should not be used, because neither reliably cures maternal infection or treats an infected fetus (234). Data are insufficient to recommend ceftriaxone for treatment of maternal infection and prevention of congenital syphilis.

❖ Prevention of mother-to-child transmission of syphilis<sup>(39)</sup>

แนะนำให้ทำ penicillin desensitize ในผู้ป่วยซิฟิลิสที่ตั้งครรภ์และแพ้เพนิซิลลิน

- Parenteral penicillin G is the only therapy with documented efficacy for syphilis during pregnancy.
- Based on available evidence, pregnant women who have a history of penicillin allergy should be desensitized and treated with penicillin

❖ ข้อมูลจาก European Guideline on the Management of Syphilis 2008<sup>(40)</sup>

หญิงตั้งครรภ์ที่เป็นซิฟิลิสและแพ้เพนิซิลลิน ควรทำ penicillin desensitization เป็นอันดับแรก หากไม่ได้ แนะนำให้ erythromycin หรือ ceftriaxone

Special situations

**Pregnancy**

Penicillin allergy:

- Desensitisation to penicillin should be considered followed by first line treatment.,  
- Erythromycin 500 mg qds for 14 days (evidence level IV C). As treatment failure has been recognised with this regime consideration should be given to re-treating mothers with doxycycline after delivery.

- Ceftriaxone 500 mg IM for 10 days. There is a significant risk of cross hypersensitivity with this agent and penicillin and patients with previous penicillin anaphylaxis should not receive Ceftriaxone.

*(C (Evidence IV) Requires evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities. Indicates absence of directly applicable studies of good quality.)*

- ❖ ข้อมูลจาก Screening for Syphilis: Brief Evidence Update ได้ทบทวนวรรณกรรมตั้งแต่ปี 1996-2003<sup>(41)</sup>

หญิงตั้งครรภ์ที่เป็นซิฟิลิสและแพ้เพนิซิลลิน ควรทำ penicillin desensitization เป็นอันดับแรก หากไม่ได้ แนะนำให้ erythromycin หรือ ceftriaxone

**Treatment in pregnancy.** Little evidence is available to guide treatment in pregnancy. The CDC recommends using the penicillin regimen appropriate for the stage of syphilis, despite the lack of evidence to determine whether the specific recommended regimens are optimal for pregnancy.<sup>6</sup> The approach for women who are penicillin-allergic is to undergo desensitization because the alternative, doxycycline, is contraindicated in pregnancy. Although there is interest in using azithromycin and ceftriaxone in pregnant women, no clinical trials exist, and the only studies available concern pharmacokinetics.<sup>38</sup> Erythromycin is used for penicillin-allergic pregnant women in the U.K.<sup>7</sup>

- ❖ WHO 2003: Review of Current Evidence and Comparison of Guidelines for Effective Syphilis Treatment in Europe<sup>(42)</sup>

ทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยซิฟิลิสที่แพ้เพนิซิลลิน มีข้อแนะนำต่างๆ กัน ซึ่งยาที่เป็นตัวเลือก ได้แก่ การทำ desensitize, azithromycin, erythromycin, ceftriaxone

Pregnancy						
		Alternatives		Penicillin Allergy		
European	Treatment	BBP	PBP	Desensitisation to penicillin	Azithromycin	Ceftriaxone
	Dose	2.4 MU	0.6/1.2 MU		500 mg	250–500 mg
	Regime	ow	od		od	Od
	Route	IM	IM		po	IM
	Duration	2 weeks	10–14 days		10 days	10 days
						Consider retreatment with doxycycline after breastfeeding if given above treatments
United Kingdom	Treatment	PBP		Erythromycin	Azithromycin	Desensitization to penicillin
	Dose	750mg		500 mg	500 mg	
	Regime	od		qds	od	
	Route	IM		po	po	
	Duration	10 days		14 days	10 days	
					Consider retreatment with doxycycline after breastfeeding if given above treatments	
United States		As per protocol for relevant stage of disease, but possible additional dose of Benzathine Penicillin at day 8		Desensitization to penicillin		
Russian Federation		Up to 18 weeks gestation	Post 18 weeks gestation			
			Primary			Secondary/early latent
	Treatment	As per protocols for relevant stage of disease	PBP	NBP	Benzyl Penicillin	PBP
	Dose		1.2 MU	600 000units	1 million units	1.2 MU
	Regime		od	bd	qds	od
	Route		IM	IM	IM	IM
	Duration		10 days	10 days	10 days	20 days
			Penicillin Allergy			
		As per previously described protocols but avoiding tetracycline; children are treated with penicillin at birth				

### 3.6.2 ประเด็นความปลอดภัย

ข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ปรากฏในฐานข้อมูลต่าง ๆ (BNF 61<sup>(34)</sup> และ CP 2011<sup>(33)</sup>) กล่าวถึง ยา Erythromycin ว่าทำให้เป็นพิษต่อตับโดยไม่ทราบสาเหตุและทำให้เกิดภาวะไตบกพร่องได้ ซึ่งมีข้อควรระวังในหญิงตั้งครรภ์ด้วย ถึงแม้ว่ายา Erythromycin ถูกจัดกลุ่ม pregnancy category B ก็ตามแต่ข้อมูลที่มีก็ไม่ได้สนับสนุนให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์เช่นกัน และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ diarrhea, elevated hepatic enzymes, jaundice, nausea, vomiting, phlebitis, pseudomembranous colitis, pyloric stenosis, QT prolongation, tinnitus, torsade de pointes เป็นต้น

- 1) ข้อมูลจาก BNF No. 61 (March 2011)

#### Cautions

##### Hepatic impairment

may cause idiosyncratic hepatotoxicity

##### Renal impairment

max. 1.5 g daily in severe renal impairment (ototoxicity)

##### Pregnancy

not known to be harmful

- 2) ข้อมูลจาก Clinical Pharmacology 2011

#### ➤ Precautions : pregnancy

*Erythromycin is classified in FDA pregnancy category B. Data available from human use during pregnancy do not support an association with erythromycin use and congenital malformations. Erythromycin crosses the placenta, but in low concentrations.* One salt form, erythromycin estolate, has been observed to produce hepatotoxicity in pregnant patients. Roughly 10% of pregnant women treated with erythromycin estolate have abnormal, elevated hepatic enzymes during treatment. In most cases, the transaminases return to normal levels upon discontinuation of therapy. When pregnant women are treated with erythromycin, a formulation other than the estolate salt is recommended.

#### ➤ Adverse Reactions

abdominal pain, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), anorexia, colitis, diarrhea, dysphagia  
elevated hepatic enzymes, erythema, esophagitis, hearing loss, hepatitis, injection site reaction, interstitial , nephritis, jaundice, maculopapular rash, nausea, ocular irritation,odynophagia, pancreatitis, phlebitis, pruritus, pseudomembranous colitis, pyloric stenosis, QT prolongation, Seizures, tinnitus, torsade de pointes, urticarial, vomiting

### 3.6.3 ราคายาที่มีการจัดซื้อในประเทศไทย

ตารางที่ 2: ราคายาที่มีการจัดซื้อในประเทศไทย

Generic name	รูปแบบ/ความแรง	ราคาที่รพ.สต.จัดซื้อปี 53	
		Original	Generic
Erythromycin Stearate	Film coated tablet/compressed/capsule 250 mg	-	1.51



### 3.7 การพิจารณา ยา Midecamycin

จากการสืบค้นข้อมูลยา midecamycin จากหลายแหล่ง ไม่พบข้อมูล สำหรับข้อมูลสำคัญส่วนใหญ่ได้มาจาก Japan Pharmaceutical References 1999<sup>(56)</sup> พบว่า ยานี้อยู่ในกลุ่ม macrolides มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อที่ไวต่อ midecamycin และความปลอดภัย ส่วนการสืบค้นในฐานข้อมูล Pubmed พบงานวิจัยแบบ RCT 1 งานวิจัยซึ่งทำเปรียบเทียบ กับ dirythromycin พบว่ามีประสิทธิภาพใน acute bronchitis และ acute exacerbation of chronic bronchitis รวมถึงมีความปลอดภัยพอๆ กัน<sup>(56)</sup>

ด้านความปลอดภัย พบว่ารายงานส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องร่วม เป็นต้น<sup>(56)</sup> ข้อมูลด้านความทนต่อยา midecamycin เปรียบเทียบกับยาอื่นในกลุ่ม macrolides มีข้อมูลอยู่จำกัด อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาผลต่อการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร 2 การศึกษา ซึ่งผลของยา midecamycin ไม่แตกต่างไปจากยาหลอก<sup>(57, 58)</sup>

กรณีข้อมูลอันตรกิริยาระหว่างยา ยังไม่มีความชัดเจนว่า midecamycin (CYP3A4 inhibitors) ส่งผลต่อ theophylline (CYP1A2, 2E1, 3A4 substrate) หรือไม่ แต่มีข้อมูลว่า erythromycin (CYP1A2, 3A4 inhibitors)<sup>(44)</sup> มีอันตรกิริยาที่ชัดเจนกับ theophylline โดยเพิ่มระดับยา theophylline ในเลือด<sup>(21)</sup> ส่วนอันตรกิริยาระหว่างยากลุ่ม macrolides กับ loratadine ไม่มีข้อมูล และมีข้อสังเกตคือ ในการศึกษาซึ่งใช้อาสาสมัครสุขภาพดี พบว่า cimetadine (เป็นยาที่ยับยั้ง CYP3A4) มีผลให้ความเข้มข้นของยา loratadine เพิ่มสูงขึ้น แต่ระดับยาดังกล่าว ไม่ได้ส่งผลทางคลินิก<sup>(21)</sup>

#### 3.7.1 ประเด็นในการพิจารณา

- ประเด็นทั่วไปในการพิจารณา ได้แก่ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ราคา
- ความทนของผู้ป่วยเด็กต่อยา midecamycin เทียบกับ erythromycin
- อันตรกิริยาระหว่างยา midecamycin กับ theophylline และ loratadine

#### 3.7.2 ราคาและการจัดหาผลิตภัณฑ์ในประเทศไทย

ตารางที่ 1 ราคายาที่มีการจัดซื้อในประเทศไทย

Generic name	รูปแบบ/ความแรง	ชื่อการค้า		ราคาที่รพ.สธ.จัดซื้อปี 53	
		Original	Generic	Original	Generic
midecamycin	dry syrup 200 mg/5 ml	-	Miotin	-	104.86 บาท

#### 3.7.3 ข้อมูลจากรายการยาในต่างประเทศ

- 1) ข้อมูลจาก WHO Model Formulary 2008<sup>(59)</sup> : ไม่พบข้อมูล
- 2) ข้อมูลจาก WHO Model Formulary for Children 2010<sup>(60)</sup> : ไม่พบข้อมูล
- 3) ข้อมูลจาก WHO Model Lists 2011<sup>(61)</sup> : ไม่พบข้อมูล
- 4) ข้อมูลจาก Australian Pharmaceutical Benefit Scheme 2011, Aug<sup>(62)</sup> : ไม่พบข้อมูล
- 5) ข้อมูลจาก Lothian Joint Formulary 2011<sup>(63)</sup> : ไม่พบข้อมูล
- 6) ข้อมูลจาก British National Formulary 61<sup>(34)</sup> : ไม่พบข้อมูล
- 7) ข้อมูลจาก BNF for Children 2011<sup>(64)</sup> : ไม่พบข้อมูล

### 3.7.4 ข้อมูลจาก drug monographs

- 1) ข้อมูลจาก MicroMedex 2011<sup>(21)</sup> : ไม่พบข้อมูล
- 2) ข้อมูลจาก AHFS Drug Information 2011<sup>(31)</sup> : ไม่พบข้อมูล
- 3) ข้อมูลจาก Clinical Pharmacology 3.10 : ไม่ได้ทำการสืบค้น
- 4) ข้อมูลจาก Japan Pharmaceutical References 1999<sup>(56)</sup>

**Indications:** the infections caused by midecamycin-susceptible strains of staphylococci, streptococci, *Streptococcus pneumonia*, and *Mycoplasma pneumonia*

ตารางที่ 2 ผลการรักษาตามการใช้ยาในแต่ละข้อบ่งใช้จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย 1,451 คน

efficacy rates (%)	No. cases (from 1,451)	Infections
79.6	301/378	Superficial suppurative disease as furuncle, phlegmon, etc.
67.1	57/85	Deep pyogenic disease as lymphadenitis, osteomyelitis, etc.
86.7	176/203	Upper respiratory tract infections as pharyngitis, tonsillitis, etc.
70.2	153/218	Lower respiratory tract infections as bronchitis, pneumonia, etc.
86.2	25/29	Primary atypical pneumonia
70.4	57/81	Cystitis and urethritis
60.6	20/33	Dacryocystitis and hordeolum
67.0	128/191	Otitis media
80.0	16/20	Sinusitis
78.9	168/213	Infections in the field of oral surgery such as periostitis of jaw, periostitis of wisdom tooth, etc.

ตารางที่ 3

3

ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย

Test organism	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> PCI 1200A	3.12
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.19
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 8043	6.25
<i>Streptococcus pneumonia</i> III	0.09
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0.0078

ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา midecamycin

	$\geq 0.1$ to <5%	<0.1%
Hypersensitivity	Exanthema, etc.	
Gastrointestinal	Anorexia, nausea, vomiting, stomach discomfort, gastric/abdominal pain, loose stools, diarrhea, etc.	
Others		Glossitis and coat of tongue

### การใช้ยา midecamycin ในสตรีมีครรภ์

เนื่องจากข้อมูลความปลอดภัยยังไม่ชัดเจน จึงควรใช้ยา midecamycin ก็ต่อเมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการใช้ยา มีมากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น

### การใช้ยา midecamycin ในเด็ก

ข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ยานี้ในเด็กที่คลอดก่อนกำหนด และทารกแรกเกิดยังไม่ชัดเจน

### อันตรกิริยาระหว่างยา

cyclosporine, ergotamine preparations และ carbamazepine ยาเหล่านี้มีระดับยาใน serum สูงขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ midecamycin

#### 3.7.5 ข้อมูลจาก practice guidelines และการทบทวนวรรณกรรม

- 1) ข้อมูลจาก uptodate online 19.1 : ไม่ได้ทำการสืบค้น เนื่องจากฐานข้อมูลหมดอายุ
- 2) ข้อมูลจาก NICE guidance<sup>(65)</sup> : ไม่พบข้อมูล
- 3) ข้อมูลจาก NHS evidence<sup>(66)</sup> : ไม่พบข้อมูล
- 4) ข้อมูลจาก practice guidelines ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed  
จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 31 สิงหาคม 2554 ด้วยคำสำคัญ  
"midecamycin"[Supplementary Concept] AND "Practice Guideline"[Publication Type] ไม่พบผลลัพธ์

#### 3.7.6 ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์

- 1) Cochrane Library<sup>(67)</sup> : ไม่พบข้อมูล
- 2) BMJ Clinical Evidence<sup>(68)</sup> : ไม่พบข้อมูล
- 3) NHS evidence<sup>(66)</sup> : ไม่พบข้อมูล
- 4) Systematic reviews ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed  
จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 31 สิงหาคม 2554 ด้วยคำสำคัญ ("midecamycin"[Supplementary Concept] AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] ไม่พบผลลัพธ์
- 5) Randomized controlled trials ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed  
จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 31 สิงหาคม 2554 ด้วยคำสำคัญ ("midecamycin"[Supplementary Concept] AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] พบ 3 ผลลัพธ์ โดยแบ่งเป็นการเปรียบเทียบผลของ midecamycin ต่อการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร 2 การศึกษา ซึ่งผลของยา midecamycin ต่อทางเดินอาหารไม่แตกต่างไปจากยาหลอก<sup>(57, 58)</sup> และเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับ dirythromycin ในข้อบ่งใช้ acute bronchitis และ acute exacerbation of chronic bronchitis 1 การศึกษา ซึ่งสรุปว่ามีประสิทธิภาพและความปลอดภัยพอๆ กัน<sup>(36)</sup>

### 3.7.7 ข้อมูลอื่นๆ จาก Pubmed

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 31 สิงหาคม 2554 ด้วยคำสำคัญ "midecamycin"[Supplementary Concept] AND "Erythromycin"[Mesh] AND ("Nausea"[Mesh] OR "Vomiting"[Mesh]) ไม่พบข้อมูล

### 3.7.8 ข้อมูลเพิ่มเติมด้าน drug interactions

Tredger, *et al.*, 2002<sup>(44)</sup> กล่าวถึงยาที่เกี่ยวข้องกับ cytochromes P40 พบว่า erythromycin ยับยั้ง CYP1A2, 3A4 ส่วน midecamycin ยับยั้ง CYP3A4 และ theophylline เป็น substrate ของ CYP1A2, 2E1, 3A4 ส่วน loratadine เป็น substrate ของ CYP3A4 อย่างไรก็ตามไม่ได้บอกถึงระดับความแรงในการยับยั้ง cytochromes P450

Zhou, *et al.*, 2007<sup>(43)</sup> กล่าวถึงยาในกลุ่ม macrolides โดยแบ่งตามความเกี่ยวข้องกับ CYP3A4 ซึ่งกลุ่มแรก ได้แก่ troleandomycin, erythromycin, และ clarithromycin เป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 ที่แรง โดยการสร้างพันธะ covalent กับ active site ของเอนไซม์ ทำให้ฤทธิ์ของ enzyme หดลง จึงเกิดอันตรกิริยาซึ่งมีผลทางคลินิก ในขณะที่กลุ่มที่สอง ซึ่ง ได้แก่ flurithromycin, midecamycin, josamycin, และ roxithromycin สร้างสารประกอบน้อยกว่า จึงเกิดอันตรกิริยาน้อยกว่า และกลุ่มสุดท้าย ได้แก่ azithromycin, dirithromycin, และ spiramycin ไม่ได้ยับยั้ง CYP3A4 จึงไม่ได้มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาอื่น

"...Macrolides can be classified into 3 groups based on the propensity of these compounds to interfere with CYP3A4[85-87]. The first group (e.g., troleandomycin, erythromycin and clarithromycin) are potent mechanismbased CYP3A4 inhibitors. Because mechanism based inhibition is an irreversible inhibition where a covalent bond is formed between a metabolite and the active site of the enzyme, destroying the enzyme's activity, so the first group of macrolides could produce drug interactions with clinical relevance. The second group (e.g., flurithromycin, midecamycin, josamycin and roxithromycin) form complexes to a lesser extent and rarely produce drug interactions. The last group (e.g., azithromycin, dirithromycin and spiramycin) does not inhibit CYP3A4 and are unable to modify the PK behaviors of other compounds..."

ข้อมูลด้านอันตรกิริยาระหว่างยา theophylline กับกลุ่ม macrolides ไม่พบข้อมูล midecamycin อย่างไรก็ตามระหว่าง erythromycin และ theophylline มีความรุนแรงระดับ major และคุณภาพเอกสารระดับ excellent โดยผลลัพธ์ของอันตรกิริยาระหว่างยา คือ เพิ่มระดับความเข้มข้นของ theophylline ในเลือดซึ่งอาจเกิดพิษจากยา และลดระดับยา erythromycin ซึ่งอาจทำให้ความเข้มข้นต่ำกว่า<sup>(21)</sup>

สำหรับอันตรกิริยากับ loratadine ข้อมูลจาก *MicroMedex 2011* ไม่ได้กล่าวถึงอันตรกิริยาระหว่างยา loratadine กับยากกลุ่ม macrolides แต่ที่น่าสนใจคือ มีอันตรกิริยากับ cimetadine ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 ที่แรงมาก แต่ผลจากปฏิกริยาดังกล่าวมีเพียงการเพิ่มระดับยาในเลือดเท่านั้น ไม่อาการทางคลินิก แต่ข้อมูลนี้ได้มาจากอาสาสมัครสุขภาพดี<sup>(21)</sup>

### 3.7.9 ข้อมูลด้านค่าใช้จ่าย และการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

ไม่ได้ทำการสืบค้น

---

## References:

1. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Supple 2):S27-72.
2. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25-76.
3. Chua ML, Villa MLA, Alejandria MM, Balgos AA, Chavez JR, Vilma M. Co MD, et al. Philippine clinical practice guidelines on the diagnosis, empiric management, and prevention of community-acquired pneumonia (CAP) in immunocompetent adults: 2010 update. Philippines: Task Force on Community-Acquired Pneumonia; 2010.
4. วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์, สุมาลี เกียรติบุญศรี, ชัยเวช นุชประยูร, พูนเกษม เจริญพันธ์, คุณนันทา มาระเนตร์, สุชัย เจริญรัต นกุล, et al. แนวทางการรักษาโรคปอดอักเสบชุมชน ใน ประเทศไทย (สำหรับผู้ใหญ่). *กรุงเทพฯ: สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย; 2544*.
5. File TM. Treatment of community-acquired pneumonia in adults in the outpatient setting [online]. Waltham, MA: Uptodate Inc; 2011 [updated 2011; cited 2012 Jan 26]; Available from: <http://www.uptodate.com>.
6. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2004;24(1):171-81.
7. Portier H, Brambilla C, Garre M, Paganin F, Poubeau P, Zuck P. Moxifloxacin monotherapy compared to amoxicillin-clavulanate plus roxithromycin for nonsevere community-acquired pneumonia in adults with risk factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Jun;24(6):367-76.
8. Hopstaken RM, Nelemans P, Stobberingh EE, Muris JW, Rinkens PE, Dinant GJ. Is roxithromycin better than amoxicillin in the treatment of acute lower respiratory tract infections in primary care? A double-blind randomized controlled trial. *J Fam Pract*. 2002 Apr;51(4):329-36.
9. Nonikov VE, Il'kovich MM, Konstantinova TD, Korovina OV, Lenkova NI, Ovcharenko SI, et al. [Spiramycin and roxytromycin for the treatment of pneumonia and chronic bronchitis exacerbation]. *Antibiot Khimioter*. 2001;46(3):26-8.
10. Black PN, Blasi F, Jenkins CR, Scicchitano R, Mills GD, Rubinfeld AR, et al. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 15;164(4):536-41.
11. Hatipoglu ON, Tasan Y. A comparative efficacy and safety study of clarithromycin, roxithromycin and erythromycin stearate in mild pneumonia. *Yonsei Med J*. 2000 Jun;41(3):340-4.
12. Salvarezza CR, Mingrone H, Fachinelli H, Kijanczuk S. Comparison of roxithromycin with cefixime in the treatment of adults with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 1998 Mar;41 Suppl B:75-80.
13. Ortqvist A, Valtonen M, Cars O, Wahl M, Saikku P, Jean C. Oral empiric treatment of community-acquired pneumonia. A multicenter, double-blind, randomized study comparing sparflaxacin with roxithromycin. The Scandinavian Sparflaxacin Study Group. *Chest*. 1996 Dec;110(6):1499-506.
14. Durant J, Hazime F, Carles M, Pechere JC, Dellamonica P. Prevention of Pneumocystis carinii pneumonia and of cerebral toxoplasmosis by roxithromycin in HIV-infected patients. *Infection*. 1995;23 Suppl 1:S33-8.
15. Schonwald S, Barsic B, Klinar I, Gunjaca M. Three-day azithromycin compared with ten-day roxithromycin treatment of atypical pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 1994;26(6):706-10.
16. Morandini G, Perduca M, Zannini G, Foschino MP, Miragliotta G, Carnimeo NS. Clinical efficacy of azithromycin in lower respiratory tract infections. *J Chemother*. 1993 Feb;5(1):32-6.
17. Antela A, Guerrero A, Montilla P, Hermida JM, Fortun J, Perez Elias MJ, et al. [Roxithromycin in the treatment of

- community-acquired pneumonia]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1993 May;11(5):260-2.
18. Tilyard MW, Dovey SM. A randomized double-blind controlled trial of roxithromycin and cefaclor in the treatment of acute lower respiratory tract infections in general practice. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1992 May-Jun;15(4 Suppl):97S-101S.
  19. Dautzenberg B, Scheimberg A, Brambilla C, Camus P, Godard P, Guerin JC, et al. Comparison of two oral antibiotics, roxithromycin and amoxicillin plus clavulanic acid, in lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1992 May-Jun;15(4 Suppl):85S-9S.
  20. Poirier R. Comparative study of clarithromycin and roxithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 1991 Feb;27 Suppl A:109-16.
  21. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics Inc; 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 30]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
  22. Reuters T. Drug consults: prevention and treatment of mycobacterium avium complex infection in hiv-infected persons - NIH/CDC/IDSA [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics Inc; 2011 [updated 2011; cited 2012 Jan 30]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
  23. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, et al. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from the CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR4):1-207.
  24. Currier JS. Mycobacterium avium complex (MAC) infections in HIV-infected patients [online]. Waltham, MA: Uptodate Inc; 2011 [updated 2011; cited 2012 Jan 30]; Available from: <http://www.uptodate.com>.
  25. Kriangsak Phimda, Siriwan Hoontrakul, Chuanpit Suttinont, Sompong Chareonwat, Kitti Losuwanaluk, Sunee Chueasuwanchai, et al. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(9):3259-63.
  26. Strickman D, Sheer T, Salata K, Hershey J, Dasch G, Kelly D, et al. In vitro effectiveness of azithromycin against doxycycline-resistant and -susceptible strains of *Rickettsia tsutsugamushi*, etiologic agent of scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;29(11):2406-10.
  27. วิรัตน์ ศิริสันธนะ, ธันยวีร์ ภูธนกิจ. โรคติดเชื้ Rickettsia: ตำราโรคเขตร้อนในเด็ก. 2549.
  28. Mahajan SK, Rolain J-M, Sankhyan N, Kaushal RK, Raoult D. Pediatric scrub typhus in Indian Himalayas. *Indian J Pediatr*. 2008;75(9):947-9.
  29. ศิริลักษณ์ อนันต์รัฐศิริ. Rickettsioses: Scrub typhus และ murine Typhus. ขอนแก่น: ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2006.
  30. Sexton DJ. Scrub typhus: Treatment and prevention [online]. Waltham, MA: Uptodate Inc; 2011 [updated 2011 Mar 22; cited 2012 Feb 8]; Available from: <http://www.uptodate.com>.
  31. McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Welsh OH, Heydorn JD, et al. AHFS Drug Information® [online]. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 30]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
  32. Liu Q, Panpanich R. Antibiotics for treating scrub typhus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002, Issue 3. Art. No.;CD002150. DOI:10.1002/14651858.CD002150.
  33. Clinical Pharmacology (version 3.09) [database on CD-ROM]. Tampa, FL: Gold Standard Inc.; 2011.
  34. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 61 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 30]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
  35. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. ซิฟิลิส (Syphilis). นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2553.
  36. Sacristán JA, Elviro J, García de Lomas J, Palomino-Nicás J, Sobradillo V, Sánchez Gascón F, et al. [Double-blind clinical trial comparing 5 days of dirithromycin versus 7 days of diacetylmidecamycin in acute bronchitis and acute exacerbations of chronic

- bronchitis]. [Article in Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1997;15(7):357-60.
37. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR12):1-110.
  38. Hicks CB, Sparling PF. Pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of early syphilis [online]. Waltham, MA: Uptodate Inc; 2011 [updated 2011; cited 2012 Jan 26]; Available from: <http://www.uptodate.com>.
  39. Look PV, Lincetto O, Fogstad H, Sherratt D, Portela A, Kabra R, et al. Standards for maternal and neonatal care; Prevention of mother-to-child transmission of syphilis. Geneva: World Health Organization; 2006.
  40. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P, Young H, et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS*. 2009;20(5):300-9.
  41. Nelson HD, Glass N, Huffman L, Villemeyer K, Hamilton A, Frame P, et al. Screening for syphilis: Brief update for the U.S. preventive services task force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004.
  42. World Health Organization Europe. Review of current evidence and comparison of guidelines for effective syphilis treatment in Europe World Health Organization; 2003.
  43. Zhou Q, Yan X-F, Zhang Z-M, Pan W-S, Zeng S. Rational prescription of drugs within similar therapeutic or structural class for gastrointestinal disease treatment: Drug metabolism and its related interactions. *World J Gastroenterol*. 2007;13(42):5618-28.
  44. Tredger JM, Stoll S. Cytochrome P450: Their impact on drug treatment. *Hosp Pharm*. 2002;9:167-73.
  45. Reuters T. Drug consults: Treatment of community-acquired pneumonia [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics Inc; 2007 [updated 2007 Nov 20; cited 2012 Jan 30]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
  46. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics Inc; 2010 [updated 2010 Oct 4; cited 2010]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
  47. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 British Thoracic Society Community Acquired Pneumonia in Children Guideline Group. *Thorax*. 2011;66(Suppl 2):ii1-ii23.
  48. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64(Suppl 3):iii1-55.
  49. Working Group of the South African Thoracic Society. Management of community-acquired pneumonia in adults. *S Afr Med J*. 2007;97(12 Pt 2):1296-306.
  50. Field SK, Fisher D, Cowie RL. Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest*. 2004;126:566-81.
  51. อังคณา เจริญวัฒนาโชคชัย, เอกจิตรา สุขกุล, นภาพร วิบูลยานนท์, บั้วสกุล. ป. แนวทางการรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์.กลุ่มโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2553.
  52. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR11):1-94.
  53. Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, Gafer-Gvili A, Vidal L, Paul M, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, Issue 9. Art. No.;CD004418. DOI:10.1002/14651858.CD004418.pub4.
  54. Chapman AS. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis - United States: Recommendations from department of health and human services Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR4):1-36.
  55. Cascio A, Colomba C, Antinori S, Paterson DL, Titone L. Clarithromycin versus azithromycin in the treatment of mediterranean spotted fever in children: A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2002;34:154-8.

56. Yabuki H, Koizumi M, Negi H, Nakajima H, Kawamura T, Yamada K, et al. Japan pharmaceutical references 1999. Japan: Fujitsu Learning Media; 1999.
57. Sifrim D, Matsuo H, Janssens J, Vantrappen G. Comparison of the effects of midecamycin acetate and azithromycin on gastrointestinal motility in man. *Drugs Exp Clin Res.* 1994;20(3):121-6.
58. Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G. Effect of midecamycin acetate on gastrointestinal motility in humans. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1992;12(2):71-9.
59. World Health Organization. WHO model formulary 2008. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR, editors. Geneva: WHO Press; 2008.
60. World Health Organization. WHO model formulary for children 2010. Andrews S, Cranswick N, Hill S, Lilley B, Lilley L, Milner K, editors. Geneva: WHO Press; 2010.
61. World Health Organization. Unedited report: of the 18<sup>th</sup> expert committee on the selection and use of essential medicines. Accra: World Health Organization; 2011.
62. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Aug 2011.
63. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary: 8: malignant disease and immunosuppression. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2011.
64. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. BNF for children [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 30]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
65. National Institute for Health and Clinical Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 30]; Available from: <http://www.nice.org.uk/>.
66. National Institute for Health and Clinical Excellence. NHS evidence: Evidence in health and social care [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 30]; Available from: <http://www.evidence.nhs.uk/>.
67. The Cochrane Collaboration. Cochrane review [online]. The Cochrane Collaboration; 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 25]; Available from: <http://www.cochrane.org>.
68. BMJ Publishing Group. BMJ clinical evidence [online]. BMJ Publishing Group; 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 30]; Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com>.