



วารสาร ไทยไกลซ์นิเพอร์

ปีที่ 6 เดือนมกราคม - ธันวาคม 2554

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## Fidaxomicin: ยาต้านจุลชีพชนิดใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อ

### *Clostridium difficile*

### Fidaxomicin: A new antimicrobial agent for the treatment of

### *Clostridium difficile* infection

ภก. สุรศักดิ์ วิชัยโย

กลุ่มงานคุ้มครองผู้บริโภคและเภสัชสาธารณสุข สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดชัยภูมิ

รหัส 1-000-SPU-000-1111-01

จำนวนหน่วยกิต 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 18 พฤศจิกายน พ.ศ. 2554

วันที่หมดอายุ: 18 พฤศจิกายน พ.ศ. 2556

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. สามารถอธิบายพยาธิสรีรวิทยาของการติดเชื้อ *C. difficile*
2. ทราบลักษณะทางคลินิกและแนวทางใช้ยารักษาการติดเชื้อ *C. difficile*
3. สามารถอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยา fidaxomicin ต่อเชื้อ *C. difficile*
4. ทราบประสิทธิภาพของยา fidaxomicin ในการรักษาการติดเชื้อ *C. difficile*
5. ทราบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และอาการไม่พึงประสงค์ของยา fidaxomicin

บทคัดย่อ

*Clostridium difficile* เป็นเชื้อแบคทีเรียที่สามารถสร้างสารพิษและเป็นสาเหตุให้เกิด pseudomembranous colitis ซึ่งปัจจุบันอัตราการติดเชื้อซ้ำมีแนวโน้มสูงขึ้น ยา fidaxomicin เป็นยาต้านจุลชีพชนิดใหม่ที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้สำหรับรักษาอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* โดยยาออกฤทธิ์ยับยั้ง

เอนไซม์ RNA polymerase ของเชื้อ และเนื่องจากถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารน้อยมาก ยา fidaxomicin จึงแสดงฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *C. difficile* เฉพาะที่บริเวณทางเดินอาหารเป็นหลัก ยาถูกเปลี่ยนสภาพในกระเพาะอาหารและลำไส้ได้เป็น OP-1118 (หรือ des-isobutyryl fidaxomicin) ซึ่งยังคงมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *C. difficile* ผลการศึกษาทางคลินิก พบว่า ยามีประสิทธิภาพในการรักษาอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* ได้ใกล้เคียงกับยา vancomycin แต่พบการติดเชื้อซ้ำน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น นอกจากนี้ ยังไม่พบการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่แสดงผลเสียอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

คำสำคัญ: Fidaxomicin, *Clostridium difficile*, RNA polymerase, Pseudomembranous colitis

## บทนำ

เชื้อแบคทีเรีย *Clostridium difficile* เป็นเชื้อแกรมบวกรูปแท่งที่ดำรงชีวิตโดยไม่อาศัยออกซิเจน สามารถสร้างสปอร์ที่ทนต่อความร้อนและความเป็นกรด ทำให้อยู่ในสิ่งแวดล้อมได้นานหลายเดือนจนถึงปี ในสภาวะปกติ *C. difficile* จะถูกยับยั้งการเจริญโดยเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นในทางเดินอาหาร (normal flora) แต่จากการใช้ยาปฏิชีวนะโดยเฉพาะชนิดที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้าง (broad spectrum) จะทำลายเชื้อแบคทีเรียเหล่านี้ ทำให้ *C. difficile* มีการแบ่งตัวมากขึ้นจนก่อโรค ซึ่งในปี ค.ศ. 1977-1978 เชื้อ *C. difficile* ถูกพบว่าเป็นสาเหตุให้เกิดอาการท้องเสียที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาปฏิชีวนะ (antibiotic-associated diarrhea) และ โรคลำไส้อักเสบที่เรียกว่า pseudomembranous colitis<sup>1,6</sup> ปัจจุบันพบว่า อัตราการติดเชื้อซ้ำมีแนวโน้มสูงขึ้น<sup>19</sup> นอกจากนี้พบการกลายพันธุ์ของเชื้อชนิดนี้ทำให้ก่อโรครุนแรงและดื้อยาต้านจุลชีพ<sup>6</sup> จึงนำมาสู่การพัฒนายาใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อ *C. difficile*

## การทำงานของเอนไซม์ RNA polymerase ในเชื้อแบคทีเรีย

RNA polymerase เป็นเอนไซม์ที่สำคัญต่อการเจริญของเชื้อแบคทีเรียรวมทั้ง *C. difficile* เนื่องจากทำหน้าที่ในขบวนการถอดรหัสพันธุกรรม (transcription) จาก deoxyribonucleic acid (DNA) เป็น ribonucleic acid (RNA) ซึ่งจะถูกแปลรหัสพันธุกรรม (translation) ต่อไปเป็นโปรตีนที่มีความจำเป็นต่อโครงสร้างและการทำงานของเซลล์ นอกจากนี้ยังมีบทบาทต่อการสร้างสารพิษของเชื้อ *C. difficile* โครงสร้างของเอนไซม์ RNA polymerase ประกอบด้วยโปรตีนหลาย subunit โดย  $\alpha\alpha\beta\beta'\omega$  จะรวมตัวกันเป็น core enzyme และต้อง

ทำงานร่วมกับ sigma ( $\sigma$ ) factor ซึ่งเป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับขบวนการเริ่มต้นของการถอดรหัสพันธุกรรม (initiation) โดยทำหน้าที่จดจำลำดับของนิวคลีโอไทด์บนสาย DNA ที่เป็นจุดเริ่มต้นสำหรับการสังเคราะห์ RNA เรียกว่า promoter<sup>2,3</sup> การถอดรหัสพันธุกรรมของเชื้อแบคทีเรียโดยเอนไซม์ RNA polymerase มีขั้นตอน ดังนี้ (1) core polymerase รวมตัวกับ  $\sigma$  factor เป็นเอนไซม์ RNA polymerase ที่ทำหน้าที่ได้อย่างสมบูรณ์ เรียกว่า holoenzyme แล้วจับกับ promoter บนสาย DNA ที่ยังไม่ถูกคลายเกลียว (closed RNA polymerase-DNA complex) (2) RNA polymerase คลายเกลียว DNA เพื่อเริ่มการถอดรหัส (open RNA polymerase-DNA complex) (3) เริ่มสร้างสาย RNA โดยนำนิวคลีโอไทด์เข้ามาต่อในทิศทาง 5'  $\rightarrow$  3' และเมื่อได้ความยาวประมาณ 10 นิวคลีโอไทด์  $\sigma$  factor จะหลุดออก (4) เอนไซม์ polymerase ต่อสาย RNA ให้ยาวขึ้น (elongation) (5) เอนไซม์ polymerase เจอกับรหัสหยุด (termination signal) (6) หยุดสร้างสาย RNA (7) เอนไซม์ polymerase หลุดออกจากสาย DNA แม่แบบและปลดปล่อย RNA ที่สร้างได้<sup>2</sup>

#### สารพิษจากเชื้อ *C. difficile*

เชื้อ *C. difficile* ที่ก่อโรคจะสร้างสารพิษจากตำแหน่งของยีนบนโครโมโซมที่เรียกว่า pathogenicity locus (PaLoc) ซึ่งประกอบด้วย (1) ยีนที่จะถูกถอดรหัสและแปลรหัสได้เป็นสารพิษ (toxin genes) ได้แก่ ยีน *tcdA* และ *tcdB* (2) ยีนที่จะถูกถอดรหัสและแปลรหัสได้เป็นโปรตีนควบคุมการสร้างสารพิษ (regulatory genes) ได้แก่ ยีน *tcdR*, *tcdE* และ *tcdC* โดยสิ่งกระตุ้นภายนอกเซลล์ เช่น สารอาหารที่ลดลง สภาวะเครียด อุณหภูมิ และยาปฏิชีวนะ เป็นต้น ทำให้มีการสร้างโปรตีน TcdR มากขึ้นในระยะ stationary phase ของเชื้อ ซึ่งทำหน้าที่เสมือน  $\sigma$  factor ในการจดจำ *toxA* และ *toxB* promoters เพื่อเริ่มต้นขบวนการถอดรหัสพันธุกรรมได้เป็น messenger-RNA หลังจากนั้นจะถูกแปลรหัสพันธุกรรมได้เป็นโปรตีน Toxin A (TcdA) ซึ่งเป็นสารพิษที่มีผลต่อระบบทางเดินอาหาร (enterotoxin) และ Toxin B (TcdB) ซึ่งเป็นสารพิษที่มีผลต่อเซลล์ (cytotoxin) ตามลำดับ (ตารางที่ 1) ขณะที่โปรตีน TcdC ซึ่งถูกสร้างในระยะ exponential phase จะทำหน้าที่รบกวนการทำงานของโปรตีน TcdR จึงส่งผลยับยั้งการสร้างสารพิษ (รูปที่ 1)<sup>4,5,6,9</sup> Toxin A และ Toxin B เป็นโปรตีนขนาดใหญ่ ซึ่งประกอบด้วย 3 บริเวณที่สำคัญ ได้แก่ (1) receptor-binding domain ทางด้าน C-terminal เป็นบริเวณที่จะจับกับตัวรับบนผิวเซลล์ของเยื่อทางเดินอาหาร (2) enzymatic domain ทางด้าน N-terminal ซึ่งเป็นเอนไซม์ glucosyltransferase และ (3) hydrophobic translocation domain ซึ่งอยู่ตรงกลางเป็นบริเวณที่เชื่อว่ามีส่วนช่วยให้ enzymatic domain แทรกเข้าที่เยื่อหุ้มของ endosome ก่อน

ถูกปลดปล่อยสู่ cytosol<sup>6,9</sup> ปัจจุบันเชื้อ *C. difficile* ที่ก่อโรครุนแรง (hypervirulence) คือ สายพันธุ์ North American Pulsed Field type 1 (NAP1) and PCR ribotype 027 (NAP-1/027 หรือ BI/NAP1/027) พบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีน *tcdC* ทำให้เชื้อสร้างสารพิษได้มากทั้ง Toxin A และ Toxin B มีการดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones และยังสามารถสร้างสารพิษอีกชนิดหนึ่ง เรียกว่า *C. difficile* binary toxin (CDT) ซึ่งเสริมฤทธิ์กับ Toxin A และ Toxin B<sup>6,11,12,13</sup>

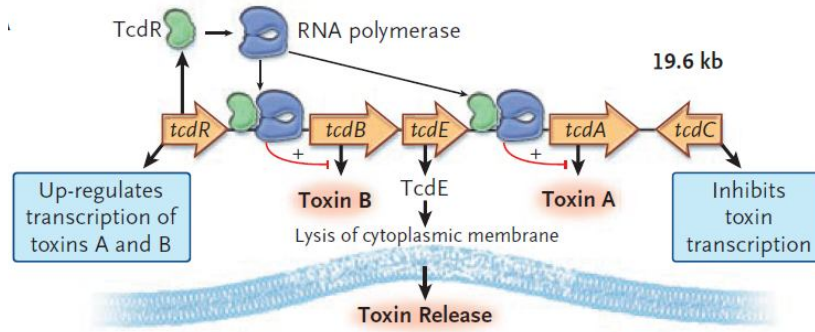
### พยาธิสรีรวิทยาของการติดเชื้อ *C. difficile*

เมื่อสารพิษจากเชื้อ *C. difficile* จับกับตัวรับบนผิวเซลล์ของเยื่อบุทางเดินอาหาร จะถูกนำเข้าสู่เซลล์โดย receptor-mediated endocytosis และถูกบรรจุอยู่ใน endosome ภายในเซลล์ หลังจากนั้นเอนไซม์ glucosyltransferase จะถูกปลดปล่อยจาก endosome สู่ cytosol เพื่อเร่งปฏิกิริยาการเติมกลูโคส (glucosylation) ให้กับโปรตีน Rho GTPase family ได้แก่ RhoA, B, C, Rac1-3, RhoG, Cdc42 และ TC10 เป็นต้น ซึ่งโปรตีนเหล่านี้ทำหน้าที่เป็นสวิตช์ระดับโมเลกุล (molecular switches) ควบคุมกระบวนการต่างๆมากมายภายในเซลล์ และยังมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่ขัดขวางการเคลื่อนผ่านของสารโดยเยื่อ (epithelial barrier function) การเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ (cell-cell contact) การเคลื่อนของเซลล์ภูมิคุ้มกันมายังบริเวณที่ติดเชื้อ (immune cell migration) การจับกินเชื้อโรคของเม็ดเลือดขาว (phagocytosis) การผลิตสารสื่อประสาท cytokine การสमानแผล กระบวนการ signaling ภายในเซลล์ภูมิคุ้มกัน และการผลิต superoxide anion ( $O_2^-$ ) เป็นต้น เมื่อ Rho GTPases ถูกเติมกลูโคสจะอยู่ในรูป inactive จึงไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ<sup>9,10</sup>

ตารางที่ 1. ชนิดของสารพิษที่สร้างจากเชื้อ *Clostridium spp.*

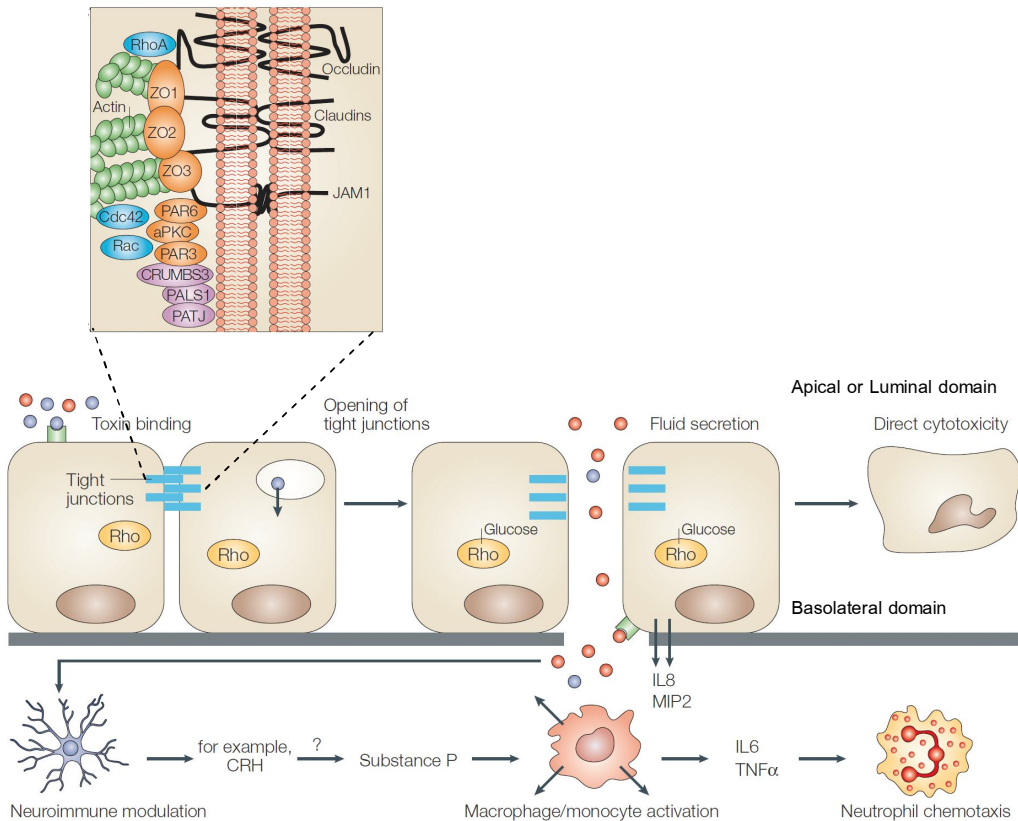
| ชนิดสารพิษ   | เชื้อที่สร้างสารพิษ      | ขนาดโมเลกุล (kDa) | เป้าหมายภายในเซลล์        |
|--------------|--------------------------|-------------------|---------------------------|
| TcdA         | <i>C. difficile</i>      | 308               | Rho, Rac, Cdc42           |
| TcdB         | <i>C. difficile</i>      | 270               | Rho, Rac, Cdc42           |
| TcsH         | <i>C. sordellii</i>      | 300               | Rho, Rac, Cdc42           |
| TcsL         | <i>C. sordellii</i>      | 270               | Ras, Rac, Rap, Ral, Cdc42 |
| Tcn $\alpha$ | <i>C. novyi</i>          | 250               | Rho, Rac, Cdc42           |
| TcdB-1470    | <i>C. difficile</i> 1470 | 270               | Ras, Rac, Rap, Ral, Cdc42 |

ที่มา: Voth DE and Ballard JD. Clin Microbiol Rev 2005; 8(2):247-63.<sup>9</sup>



รูปที่ 1. ตำแหน่งของยีนบนโครโมโซมที่เกี่ยวข้องกับการก่อโรค (pathogenicity locus) และการสร้างสารพิษของเชื้อ *C. difficile*

ที่มา: Kelly CP and LaMont JT. N Engl J Med 2008; 359:1932-40.<sup>6</sup>



รูปที่ 2. ผลต่อทางเดินอาหารของ Toxin A และ Toxin B จากเชื้อ *C. difficile*

ที่มา: ดัดแปลงจาก Aktories K and Barbieri JT. Nat Rev Microbiol 2005; 3:397-410.<sup>14</sup>

Tight junction เป็นบริเวณเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ (intercellular junction) อยู่ทางด้าน apical membrane ทำหน้าที่ปิดช่องว่างระหว่างเซลล์ที่อยู่ติดกันเพื่อป้องกันไม่ให้สารต่างๆ เคลื่อนผ่านระหว่างด้าน apical และ basolateral membrane จึงมีความสำคัญต่อการทำหน้าที่ ขัดขวางการเคลื่อนผ่านของสารโดยเยื่อบุทางเดินอาหาร โปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของ tight junction ซึ่งพาดผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ได้แก่ occludin, claudins และ junctional adhesion molecules (JAMs) จะยึดกับ adaptor proteins เช่น zona occludens (ZO1, ZO2, ZO3) ซึ่งเชื่อมต่อกับ actin filament ภายในเซลล์ โดยปกติ Rho GTPases จะกระตุ้นการรวมกันของ actin monomer ให้เป็นสาย actin filament เรียกกระบวนการนี้ว่า actin polymerization เมื่อ Rho GTPases ไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ actin monomer จึงแยกตัวออกจากสาย actin filament เรียกว่า actin depolymerization ทำให้โปรตีน occludin, claudins รวมทั้ง adaptor proteins เรียงตัวไม่เป็นระเบียบ เกิดการเปิดออกของ tight junction ส่งผลให้เยื่อบุทางเดินอาหารสูญเสียความสามารถในการขัดขวางการเคลื่อนผ่านของสาร น้ำและสารต่างๆจึงสามารถ ซึมผ่านได้มากขึ้น นำมาสู่อาการท้องเสียและเซลล์ตาย นอกจากนี้สารพิษยังเหนี่ยวนำให้เยื่อบุทางเดินอาหารหลังสารสื่อการอักเสบ (inflammatory mediators) เช่น TNF- $\alpha$ , interleukins เป็นต้น ทำให้เกิดการตอบสนองต่อการอักเสบ ได้แก่ หลอดเลือดยอมให้สารต่างๆผ่านได้มากขึ้น (increased vascular permeability) มีการเหนี่ยวนำ neutrophils และ monocytes ให้เคลื่อนออกจากหลอดเลือดไปยังบริเวณที่ติดเชื้อ (รูปที่ 2) ส่งผลให้เยื่อบุทางเดินอาหารหนาตัวขึ้นกลายเป็น pseudomembrane<sup>1,8,12,14</sup>

### อาการแสดงทางคลินิกจากการติดเชื้อ *C. difficile*

อาการแสดงทางคลินิกที่พบจากการติดเชื้อ *C. difficile* ได้แก่ อาการท้องเสียเล็กน้อย จนถึงปานกลางและในบางกรณีอาจมีเลือดปน ปวดท้อง ภาพจากการส่องกล้อง (endoscopy) พบการหนาตัวของเยื่อบุทางเดินอาหารมีสีขาวเหลือง (yellowish-white plaques) ขนาด 2-10 มิลลิเมตร กระจายทั่วลำไส้ใหญ่และทวารหนัก และอาจมีการอักเสบของลำไส้ใหญ่อย่างรุนแรง และเฉียบพลัน (fulminant colitis) ซึ่งพบได้น้อยแต่อาการมักรุนแรงถึงแก่ชีวิต นอกจากนี้อาจพบอาการอื่นๆ เช่น อ่อนเพลีย ไม่อยากอาหาร มีไข้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง<sup>1,7,8</sup>

### การใช้ยาต้านจุลชีพรักษาการติดเชื้อ *C. difficile*

จากแนวทางปฏิบัติในการรักษาการติดเชื้อ *C. difficile* ของ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) ในปี ค.ศ. 2009<sup>15,17</sup> และแนวทางปฏิบัติของ Society for Healthcare Epidemiology of America และ Infectious Diseases Society of America (SHEA-IDSA) ในปี ค.ศ. 2010<sup>16</sup> ได้แนะนำการใช้ยาต้านจุลชีพ ดังนี้

การรักษาเริ่มแรก (Initial therapy) และกรณีติดเชื้อซ้ำครั้งแรก (first recurrence)

1. หากสามารถรับประทานยาได้
  - อาการไม่รุนแรง: รับประทานยา metronidazole ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 10-14 วัน
  - อาการรุนแรง: รับประทานยา vancomycin ขนาด 125 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 10-14 วัน
2. หากไม่สามารถรับประทานยาได้
  - อาการไม่รุนแรง: ให้ยาฉีด metronidazole ขนาด 500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 10-14 วัน
  - อาการรุนแรง: ให้ยาฉีด metronidazole ขนาด 500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับยา vancomycin ขนาด 500 มิลลิกรัม ละลายในน้ำเกลือ 100 มิลลิลิตร ให้ทางลำไส้ใหญ่ (intracolonic) ทุก 4-12 ชั่วโมง และ/หรือให้ยา vancomycin ขนาด 500 มิลลิกรัม ทางสายให้อาหาร (NG tube) วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 10-14 วัน

กรณีติดเชื้อซ้ำครั้งที่สอง (Second recurrence)

1. หากสามารถรับประทานยาได้

ให้รับประทานยา vancomycin ขนาด 125 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย 10 วัน หลังจากนั้น ค่อยๆลดขนาดยา vancomycin โดยอาจลดขนาดยาลงครั้งละ 125 มิลลิกรัม ทุกๆ 3 วัน หรือ อาจใช้วิธีการให้ยาเป็น pulse เช่น ขนาดยา 125 มิลลิกรัม ทุก 3 วัน เป็นเวลา 3 สัปดาห์ เป็นต้น
2. หากไม่สามารถรับประทานยาได้

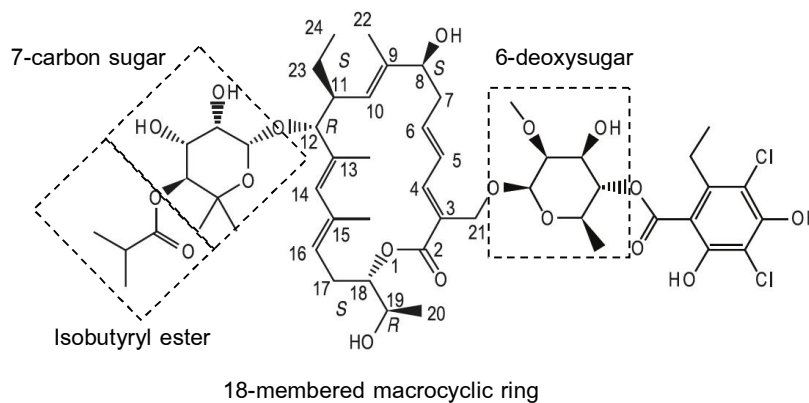
ให้ยาฉีด metronidazole ขนาด 500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับยา vancomycin ขนาด 500 มิลลิกรัม ละลายในน้ำเกลือ 100 มิลลิลิตร สวนทวารแล้วกลั้นไว้สักกระยะหนึ่ง (retention enema) ทำทุก 4-12 ชั่วโมง และ/หรือให้ยา vancomycin ขนาด 500 มิลลิกรัม ทางสายให้อาหาร (NG tube) วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 10-14 วัน

หมายเหตุ: อาจรับประทานยา teicoplanin ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง แทนการรับประทานยา vancomycin ในทุกกรณีข้างต้น

### **Fidaxomicin**

ยา Fidaxomicin ถูกค้นพบครั้งแรกจากส่วนเหนือตะกอน (supernatant) ที่ได้จากการหมักเชื้อแบคทีเรีย *Dactylosporangium aurantiacum* subspecies *hamdenensis* ซึ่งปกติอาศัยในดิน ยามีโครงสร้างทางเคมีเป็น 18-membered macrocyclic ring ที่มีน้ำตาล 7

คาร์บอนจับที่ตำแหน่ง C12 และน้ำตาล 6-deoxysugar จับที่ตำแหน่ง C21 (รูปที่ 3)<sup>17,18,19</sup> มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ของเชื้อแบคทีเรียโดยพบว่า ยายับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ในรูป holoenzyme ได้ดีกว่า core enzyme<sup>23,24</sup> จึงถูกสันนิษฐานว่า ยา fidaxomicin ออกฤทธิ์ขัดขวางขบวนการเริ่มต้นถอดรหัสพันธุกรรมในขั้นตอนหลังจากที่เอนไซม์ RNA polymerase จับกับ DNA แล้วแต่ยังไม่คลายเกลียว นอกจากนี้ พบว่ายาสามารถยับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ของเชื้อ *C. difficile* ด้วยความเข้มข้นต่ำกว่าที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ของเชื้อ *E. coli* เกือบ 20 เท่า (1  $\mu\text{M}$  และ 19.4  $\mu\text{M}$  ตามลำดับ) ซึ่งแสดงถึงความจำเพาะในการยับยั้งเชื้อ *C. difficile*<sup>25</sup>



รูปที่ 3. โครงสร้างทางเคมีของยา fidaxomicin

ที่มา: ดัดแปลงจาก Poxton IR. Future Microbiol 2010; 5:539-48.<sup>17</sup> และ Optimer Pharmaceuticals, Inc. (Available at <http://www.dificid.com/upload/dificid.pdf>)<sup>22</sup>

### ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของยา fidaxomicin

Fidaxomicin สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแกรมบวกได้เพียงบางชนิด เช่น *Clostridia* spp. และ anaerobic cocci เป็นต้น โดยไม่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแกรมลบ นอกจากนี้ยังไม่มีผลต่อเชื้อ *Bacteroides* spp. ซึ่งปกติทำหน้าที่ปกป้องลำไส้ใหญ่ (ตารางที่ 2) จึงแสดงถึงการครอบคลุมเชื้อได้จำกัด (narrow spectrum) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่สนับสนุนว่ายา fidaxomicin สามารถลดการกลับเป็นซ้ำของอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* ได้<sup>17,19,20</sup> สำหรับความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ *C. difficile* ได้ร้อยละ 90 (MIC<sub>90</sub>) อยู่ระหว่าง 0.0625 – 0.5  $\mu\text{g/ml}$  และไม่พบความแตกต่างของ MIC<sub>90</sub> ระหว่างสายพันธุ์ NAP-1/027 และสายพันธุ์ที่ไม่ใช่ NAP-1/027 ส่วน active metabolite ของยา คือ OP-1118 สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ใกล้เคียงกับยา vancomycin<sup>18</sup> นอกจากนี้ยา fidaxomicin

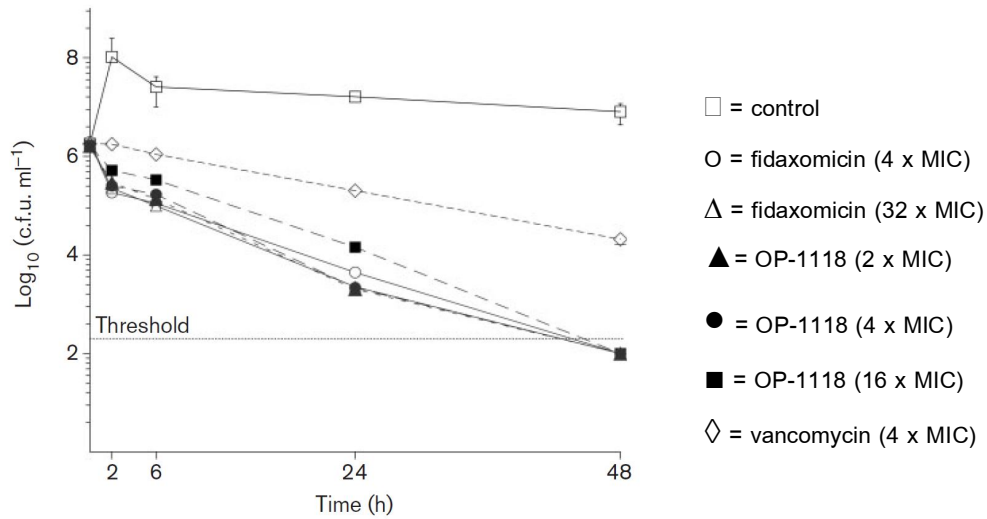


ยังคงแสดงผลยับยั้งการเจริญของเชื้อ *C. difficile* เมื่อความเข้มข้นของยาต่ำกว่า MIC (postantibiotic effect: PAE) ประมาณ 5.5-10 ชั่วโมง ขณะที่ OP-1118 มี PAE ประมาณ 3 ชั่วโมง<sup>21</sup> ยา fidaxomicin จัดเป็นยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal)<sup>19</sup> และแสดงจลนศาสตร์ในการฆ่าเชื้อขึ้นกับเวลา (time-dependent killing kinetics) เช่น ที่ความเข้มข้น 4 เท่าของ MIC ทำให้จำนวนโคโลนี (colony-forming unit: cfu) ของเชื้อ *C. difficile* ลดลงเรื่อยๆ ภายใน 48 ชั่วโมง (รูปที่ 4) นอกจากนี้จะเห็นว่า ความเข้มข้นของยาที่เพิ่มขึ้น เช่น fidaxomicin ขนาด 32 เท่าของ MIC หรือ OP-1118 ขนาด 16 เท่าของ MIC ไม่ได้ทำให้จำนวนโคโลนีของเชื้อ *C. difficile* ลดลงมากกว่าในขนาด 4 เท่าของ MIC เมื่อเปรียบเทียบ ณ เวลาเดียวกัน<sup>26</sup>

ตารางที่ 2. การยับยั้งเชื้อแบคทีเรียในหลอดทดลองของยา fidaxomicin

| ชนิดเชื้อแบคทีเรีย                      | MIC <sub>90</sub> (µg/ml) |
|---|---------------------------|
| <i>Clostridium difficile</i>            | 0.0625–0.5                |
| <i>Bacteroides fragilis</i>             | > 128                     |
| <i>B. fragilis</i> group species        | > 1024                    |
| <i>Fusobacterium</i> species            | > 128                     |
| <b>Staphylococcus aureus</b>            |                           |
| Methicillin susceptible                 | 2–8                       |
| Methicillin resistant                   | 2–16                      |
| <b>Coagulase-negative staphylococci</b> |                           |
| Methicillin susceptible                 | 1–8                       |
| Methicillin resistant                   | 0.5–8                     |
| <b>Enterococcus faecalis</b>            |                           |
| Vancomycin susceptible                  | 2–4                       |
| Vancomycin resistant                    | 2–4                       |
| <b>Enterococcus faecium</b>             |                           |
| Vancomycin susceptible                  | 1–8                       |
| Vancomycin resistant                    | 1–4                       |

ที่มา: Hardesty JS and Juang P. Pharmacotherapy 2011; 31:877-886.<sup>19</sup>



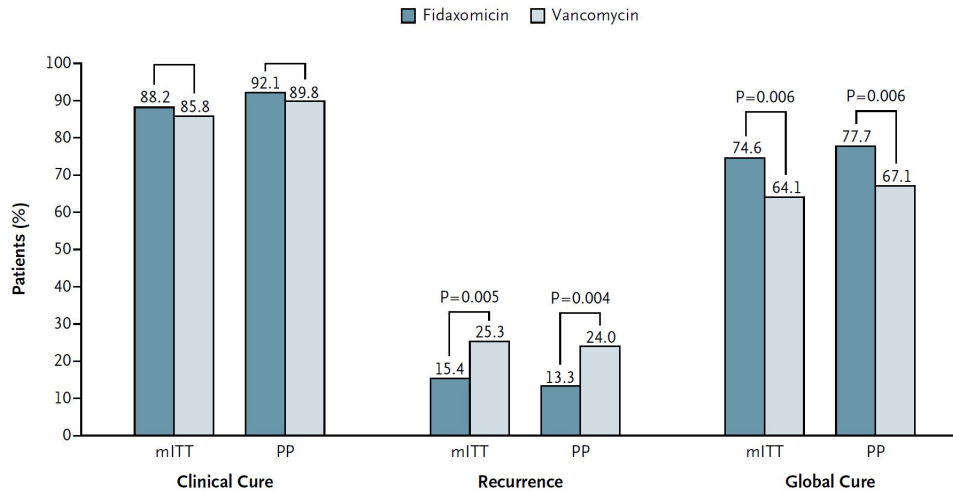
รูปที่ 4. จลนศาสตร์ในการฆ่าเชื้อ (killing kinetics) ของยา fidaxomicin และ OP-1118 ต่อเชื้อ *C. difficile* สายพันธุ์ ATCC 43255 (ที่มา: Babakhani F, et al. J Med Microbiol 2011; 60:1213-7. <sup>26</sup>)

#### การศึกษาทางคลินิกของยา fidaxomicin

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 ของ Louie T และคณะ<sup>27</sup> เพื่อหาขนาดยา fidaxomicin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีอายุอย่างน้อย 18 ปี มีอาการถ่ายท้องตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไปในหนึ่งวัน หรือ ตั้งแต่ 6 ครั้งขึ้นไปภายใน 36 ชั่วโมง และให้ผลบวกสำหรับการตรวจหาสารพิษของเชื้อ *C. difficile* หรือเคยติดเชื้อ *C. difficile* มาก่อนและได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin หรือ metronidazole ภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งดำเนินการศึกษาโดยสุ่มแบ่งผู้ป่วยจำนวน 48 ราย ออกเป็น 3 กลุ่มๆละ 16 ราย ให้รับประทานยาในขนาด 50, 100 และ 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยหายจากอาการท้องเสียภายในเวลา 10 วัน คิดเป็น ร้อยละ 71, 80 และ 94 ของผู้ป่วยที่รับประทานยาในขนาด 50, 100 และ 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ตามลำดับ ซึ่งระยะเวลาที่หายจากอาการท้องเสียขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ (โดยเฉลี่ย ประมาณ 3-5 วัน หลังได้รับยา) เมื่อเสร็จสิ้นการรักษา พบผู้ป่วยที่หายจากอาการอย่างสมบูรณ์ ได้แก่ ถ่ายอุจจาระไม่เกิน 3 ครั้งต่อวัน ไม่มีไข้ ไม่ปวดท้อง และระดับเม็ดเลือดขาวอยู่ในเกณฑ์ปกติ คิดเป็นร้อยละ 37.5, 50.0 และ 86.7 ของผู้ป่วยที่รับประทานยาในขนาด 50, 100 และ 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ตามลำดับ และเมื่อติดตามผลต่อเนื่องอีก 6 สัปดาห์หลังเสร็จสิ้นการรักษา พบผู้ป่วย 2 รายที่ติดเชื้อซ้ำ ซึ่ง 1 รายรับประทานยาในขนาด 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง และอีก 1 ราย รับประทานยาในขนาด 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง นอกจากนี้พบผู้ป่วย

4 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายใน 6 วัน จนต้องเปลี่ยนไปใช้ยาอื่น (clinical failure) ซึ่ง 2 รายรับประทานยาในขนาด 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง และอีก 2 ราย รับประทานยาในขนาด 100 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่า ยา fidaxomicin ขนาด 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง น่าจะเป็นขนาดยาที่เหมาะสมที่สุด

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ของ Louie TJ และคณะ<sup>28</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ multicenter, double-blind, randomized, parallel-group เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผล (efficacy) และความปลอดภัย (safety) ระหว่างการใช้ยา fidaxomicin ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และ ยา vancomycin ขนาด 125 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน ในผู้ป่วยจำนวน 629 ราย ที่มีอายุอย่างน้อย 16 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ *C. difficile* ที่ไม่ใช่สายพันธุ์ NAP-1/027 และให้ผลบวกสำหรับการตรวจหาสารพิษของเชื้อ *C. difficile* โดยผลลัพธ์หลักที่ต้องการทราบ (primary end point) คือ การรักษาหายทางคลินิก (clinical cure) ได้แก่ ถ่ายท้องไม่เกิน 3 ครั้งใน 2 วัน และผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาอีกภายใน 2 วันหลังจกเสร็จสิ้นการรักษา ซึ่งผลการศึกษาโดยการวิเคราะห์แบบ per-protocol (PP) analysis พบว่า อัตราการรักษาหายทางคลินิกจากการใช้ยา fidaxomicin และ vancomycin คิดเป็นร้อยละ 92.1 และ 89.8 ตามลำดับ ส่วนผลลัพธ์รองที่ต้องการทราบ (secondary end points) คือ (1) การติดเชื้อซ้ำ (recurrence) ภายใน 4 สัปดาห์ และ (2) การหายขาด (global cure) ซึ่งหมายถึงไม่ติดเชื้อซ้ำอีกเลย ผลการศึกษา (per-protocol analysis) พบว่า อัตราการติดเชื้อซ้ำจากการใช้ยา fidaxomicin และ vancomycin คิดเป็นร้อยละ 13.3 และ 24 ตามลำดับ ( $p=0.04$ ) ส่วนอัตราการหายขาดจากการใช้ยา fidaxomicin และ vancomycin คิดเป็นร้อยละ 77.7 และ 67.1 ตามลำดับ ( $p=0.06$ ) นอกจากนี้ ผลการวิเคราะห์แบบ modified intention-to-treat (mITT) ก็แสดงผลลัพธ์ที่คล้ายกัน (รูปที่ 5) การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายา fidaxomicin มีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อ *C. difficile* ไม่แตกต่างจากยา vancomycin แต่พบอัตราการติดเชื้อซ้ำน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 5. เปรียบเทียบอัตราการรักษาหายทางคลินิก อัตราการติดเชื้อซ้ำ และอัตราการหายขาดจากการใช้ยา fidaxomicin และ vancomycin

ที่มา: Louie TJ, et al. N Engl J Med 2011; 364:422–31.<sup>28</sup>

### เภสัชจลนศาสตร์ของยา fidaxomicin

ยา fidaxomicin ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารน้อยมาก พบระดับยาในกระแสเลือดน้อยกว่า 20 ng/ml และถูกเปลี่ยนแปลงสภาพ (metabolized) โดยเอนไซม์ esterase เป็นส่วนใหญ่ มีค่าครึ่งชีวิต (plasma half-life) ระหว่าง 0.94-2.77 ชั่วโมง ขณะที่ระดับยาในอุจจาระสูงกว่า MIC<sub>90</sub> ต่อเชื้อ *C. difficile* ประมาณ 5,000-10,000 เท่า ยานี้จึงแสดงฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *C. difficile* เฉพาะที่บริเวณทางเดินอาหารเป็นหลักและถูกขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่<sup>17,19,25</sup> นอกจากนี้ปฏิกิริยา hydrolysis ในกระเพาะอาหาร และเอนไซม์จากลำไส้จะเปลี่ยนแปลงสภาพยา fidaxomicin โดยการตัด isobutyryl ester ได้เป็น OP-1118 (หรือ des-isobutyryl fidaxomicin) ซึ่งยังคงมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *C. difficile* และพบในกระแสเลือดน้อยกว่า 20-100 ng/ml<sup>19,29,30</sup>

### ข้อบ่งใช้และขนาดยา

ยา fidaxomicin (Difcid®) ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้สำหรับรักษาอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* (*C. difficile*-associated diarrhea: CDAD) ซึ่งขนาดยาที่แนะนำ คือ รับประทานครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน<sup>19,22</sup>

### อาการไม่พึงประสงค์จากยา fidaxomicin

จากผลการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ในผู้ป่วยท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* ที่ใช้ยา fidaxomicin อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการคลื่นไส้ (ร้อยละ 10.3) ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ (ร้อยละ 7.3) อาเจียน (ร้อยละ 6.0) มีไข้ (ร้อยละ 5.3) และบวม (ร้อยละ 4.3) เป็นต้น ซึ่งอาการทั้งหมดพบไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยา vancomycin<sup>19,28</sup>

### อันตรกิริยาระหว่างยา

ยา fidaxomicin และ OP-1118 เป็น substrates ของ P-glycoprotein (P-gp) ที่เซลล์ทางเดินอาหารซึ่งทำหน้าที่ขับยาออกจากเซลล์ จึงมีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาโดยให้ cyclosporin ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง P-gp ก่อนให้ยา fidaxomicin 1 ชั่วโมง พบว่า ความเข้มข้นสูงสุดของยาในกระแสเลือดโดยเฉลี่ย (mean  $C_{max}$ ) เพิ่มขึ้นจาก 5.2 เป็น 26.9 ng/ml ขณะที่ mean  $C_{max}$  ของ OP-1118 เพิ่มขึ้นจาก 12 เป็น 132 ng/ml อย่างไรก็ตาม ความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นดังกล่าวยังคงเป็นความเข้มข้นที่ค่อนข้างต่ำ จึงไม่พบความผิดปกติทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยา fidaxomicin ยังสามารถยับยั้ง P-gp แต่จากการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาโดยให้ยา fidaxomicin ทุก 12 ชั่วโมง ก่อนให้ยา digoxin ซึ่งเป็น substrate ของ P-gp 1 ชั่วโมง พบว่า ยา fidaxomicin ไม่แสดงผลรบกวนระดับยา digoxin จนทำให้เกิดความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ส่วนผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450s (CYPs) นั้น ยา fidaxomicin และ OP-1118 สามารถยับยั้ง CYPs ได้เล็กน้อย แต่จากการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาโดยให้ยา fidaxomicin ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับยา warfarin, omeprazole และ midazolam ซึ่งเป็น substrate ของ CYP2C9, CYP2C19 และ CYP3A4 ตามลำดับ พบว่า ยา fidaxomicin ไม่แสดงผลรบกวนระดับยาเหล่านี้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก<sup>22,25</sup> นอกจากนี้การศึกษาเกี่ยวกับผลของ pH ต่อฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *C. difficile* ของยา fidaxomicin พบว่า หาก pH อยู่ระหว่าง 6.2-7 ค่า MIC ต่อเชื้อ *C. difficile* ของยา fidaxomicin ไม่เพิ่มขึ้น ขณะที่ pH 7.9 ทำให้ค่า MIC ของยาเพิ่มขึ้น 8 เท่า ซึ่งแสดงถึงการลดลงของฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *C. difficile*<sup>31</sup> ดังนั้นยาที่ทำให้ pH ในทางเดินอาหารสูงกว่า 7.9 อาจส่งผลรบกวนประสิทธิผลของยา fidaxomicin ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับอันตรกิริยาดังกล่าว

## สรุป

ยา fidaxomicin เป็นยาต้านจุลชีพชนิดใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อ *C. difficile* มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ของเชื้อ และเนื่องจากเป็นยาที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้จำกัดเฉพาะแคกรมบวก (narrow spectrum) เช่น *Clostridia spp.* และ anaerobic cocci จึงทำให้มีอัตราการรักษาหายทางคลินิกที่ดี (ประมาณร้อยละ 92) และพบการติดเชื้อซ้ำน้อยกว่ายา vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (พบประมาณร้อยละ 13) นอกจากนี้ยังไม่พบอาการไม่พึงประสงค์และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ส่งผลเสียรุนแรงจากยานี้

## เอกสารอ้างอิง

1. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. CMAJ 2004; 171:51-8.
2. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York: Garland Science; 2008:336-7.
3. Andre E, Bastide L, Michaux-Charachon S, et al. Novel synthetic molecules targeting the bacterial RNA polymerase assembly. J Antimicrob Chemother 2006; 57:245-51.
4. Dupuy B, Govind R, Antunes A, et al. *Clostridium difficile* toxin synthesis is negatively regulated by TcdC. J Med Microbiol 2008; 57:685-9.
5. Mani N, Dupuy B. Regulation of toxin synthesis in *Clostridium difficile* by an alternative RNA polymerase sigma factor. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:5844-9.
6. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* — More Difficult Than Ever. N Engl J Med 2008; 359:1932-40.
7. Aberra FN, Gronczewski CA, Katz JP. *Clostridium difficile* colitis. eMedicine Gastroenterology. (Accessed on Sep. 18, 2010, at <http://emedicine.medscape.com/article/186458-overview>).
8. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol 2009; 7:526-36.
9. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* Toxins: Mechanism of Action and Role in Disease. Clin Microbiol Rev 2005; 8:247-63.
10. Jank T, Giesemann T, Aktories K. Rho-glucosylating *Clostridium difficile* toxins A and B: new insights into structure and function. Glycobiol 2007; 17:15R-22R.
11. Denévé C, Janoir C, Poilane I, et al. New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis. Int J Antimicrob Agents 2009; 33:S24-8.
12. Popoff MR. Multifaceted Interactions of Bacterial Toxins With the Gastrointestinal Mucosa. Future Microbiol 2011; 6:763-797.

13. Carter GP, Lyras D, Allen DL, et al. Binary Toxin Production in *Clostridium difficile* Is Regulated by CtdR, a LytTR Family Response Regulator. J Bacteriol 2007; 189:7290-301.
14. Aktories K, Barbieri JT. Bacterial cytotoxins: targeting eukaryotic switches. Nat Rev Microbiol 2005; 3:397-410.
15. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15:1067-79.
16. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31:431-55.
17. Poxton IR. Fidaxomicin: A New Macrocyclic, RNA Polymerase-inhibiting Antibiotic for the Treatment of *Clostridium difficile* Infections. Future Microbiol 2010; 5:539-48.
18. Fidaxomicin: Difimicin; Lipiarmycin; OPT 80; OPT-80; PAR 101; PAR-101. Drugs R D 2010; 10: 37-45.
19. Hardesty JS, Juang P. Fidaxomicin: A Macrocyclic Antibiotic for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection. Pharmacotherapy 2011; 31:877-886.
20. Sullivan KM, Spooner LM. Fidaxomicin: A Macrocyclic Antibiotic for the Management of *Clostridium difficile* Infection. Ann Pharmacother 2010; 44:352-9.
21. Babakhani F, Gomez A, Robert N, et al. Postantibiotic Effect of Fidaxomicin and Its Major Metabolite, OP-1118, against *Clostridium difficile*. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:4427-9.
22. Optimer Pharmaceuticals, Inc. Difigid, Full Prescribing Information. (Accessed on Oct. 4, 2011, at <http://www.difigid.com/upload/difigid.pdf>).
23. Osborne MS, Sonenshein AL. Inhibition by Lipiarmycin of Bacteriophage Growth in *Bacillus subtilis*. J Virol 1980; 33:945-53.



24. Tupin A, Gualtieri M, Leonetti JP, et al. The transcription inhibitor lipiarmycin blocks DNA fitting into the RNA polymerase catalytic site. *EMBO J* 2010; 29:2527-37.
25. Optimer Pharmaceuticals, Inc. Anti-Infective Drugs Advisory Committee Briefing Document. (Accessed on Oct. 4, 2011, at <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM249354.pdf>).
26. Babakhani F, Gomez A, Robert N, et al. Killing kinetics of fidaxomicin and its major metabolite, OP-1118, against *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol*. 2011; 60:1213-7.
27. Louie T, Miller M, Donskey C, et al. Clinical Outcomes, Safety, and Pharmacokinetics of OPT-80 in a Phase 2 Trial with Patients with *Clostridium difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:223-8.
28. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364:422–31.
29. Shue YK, Sears PS, Shangle S, et al. Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Studies of OPT-80 in Healthy Volunteers following Single and Multiple Oral Doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1391-5.
30. Grant EM. Fidaxomicin: New therapy for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Formulary* 2011; 46:297-308.
31. Babakhani F, Seddon J, Robert N, et al. Effects of Inoculum, pH, and Cations on the In Vitro Activity of Fidaxomicin (OPT-80, PAR-101) against *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2674-6.

## คำถาม

- เกี่ยวกับเชื้อ *C. difficile* ข้อใดผิด
  - 1) เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรูปแท่ง
  - 2) ดำรงชีวิตโดยไม่อาศัยออกซิเจน
  - 3) สามารถสร้างสปอร์ที่ทนความร้อนและกรด
  - 4) เป็นสาเหตุของการเกิด pseudomembranous colitis
  - 5) ก่อโรคโดยการสร้างสารพิษ TcsH และ TcsL
- โปรตีน TcdR มีความสำคัญอย่างไรต่อการสร้างสารพิษของเชื้อ *C. difficile*
  - 1) ช่วยจดจำ *toxA* และ *toxB* promoters บนสาย DNA
  - 2) ช่วยจดจำรหัสหยุด (termination signal) ในขบวนการถอดรหัสพันธุกรรม
  - 3) ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ RNA polymerase
  - 4) ทำหน้าที่คลายเกลียว DNA เพื่อถอดรหัสพันธุกรรม
  - 5) ยับยั้งโปรตีน TcdC เพื่อเพิ่มการสร้างสารพิษ
- Toxin A และ Toxin B ทำให้เกิด pseudomembrane ได้อย่างไร
  - 1) ทำให้โปรตีน Rho GTPase อยู่ในรูป active พร้อมกับเหนี่ยวนำสารสื่อที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ ส่งผลให้เยื่อบุทางเดินอาหารหนาตัว
  - 2) ทำให้โปรตีน Rho GTPase อยู่ในรูป inactive พร้อมกับเหนี่ยวนำสารสื่อที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ ส่งผลให้เยื่อบุทางเดินอาหารหนาตัว
  - 3) จับกับตัวรับในนิวเคลียส แล้วกระตุ้นกระบวนการเติมกลูโคสให้กับโปรตีน Rho GTPase ส่งผลให้เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารตาย
  - 4) จับกับตัวรับที่ผิวเซลล์ แล้วยับยั้งกระบวนการเติมกลูโคสให้กับโปรตีน Rho GTPase ส่งผลให้เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารตาย
  - 5) เติมกลูโคสให้กับโปรตีน Rho GTPase แล้วทำให้ gap junction เปิดออก ส่งผลให้เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารตาย
- เกี่ยวกับเชื้อ *C. difficile* สายพันธุ์ NAP-1/027 ข้อใดผิด
  - 1) เกิดการกลายพันธุ์ของยีน *tcdC*
  - 2) สร้างสารพิษได้มากกว่าปกติทั้ง Toxin A และ Toxin B

- 3) ไวต่อยากลุ่ม fluoroquinolones
  - 4) สร้างสารพิษที่เรียกว่า *C. difficile* binary toxin
  - 5) *C. difficile* binary toxin สามารถเสริมฤทธิ์กับ Toxin A และ Toxin B
5. ข้อใดไม่ใช่ข้ออาการแสดงทางคลินิกจากการติดเชื้อ *C. difficile*
- 1) อาการท้องเสียเล็กน้อยจนถึงปานกลาง
  - 2) เกิดการหนาตัวของเยื่อบุทางเดินอาหาร
  - 3) ปวดท้อง
  - 4) ท้องผูกจนอาจทำให้ลำไส้อุดตัน (bowel obstruction)
  - 5) อาจเกิดการอักเสบของลำไส้ใหญ่อย่างรุนแรงและเฉียบพลัน (fulminant colitis)
6. จากแนวทางปฏิบัติของ ESCMID ในปี ค.ศ. 2009 และ SHEA-IDSA ในปี ค.ศ. 2010 ยาด้านจุลชีพชนิดใดที่แนะนำให้ใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อ *C. difficile*
- 1) Metronidazole กับ vancomycin
  - 2) Ciprofloxacin กับ ceftriaxone
  - 3) Amikacin กับ vancomycin
  - 4) Imipenem/cilastatin กับ cefepime
  - 5) Ertapenem กับ clindamycin
7. ยา fidaxomicin มีกลไกการออกฤทธิ์อย่างไร
- 1) ยับยั้งโปรตีน TcdC แล้วทำให้เชื้อ *C. difficile* ตาย
  - 2) ยับยั้งเอนไซม์ DNA polymerase ส่งผลยับยั้งการสร้างโปรตีน ทำให้เชื้อ *C. difficile* ตาย
  - 3) ยับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ส่งผลยับยั้งการสร้างโปรตีน ทำให้เชื้อ *C. difficile* ตาย
  - 4) กระตุ้นโปรตีน TcdR แล้วส่งผลยับยั้งการสร้างสารพิษ ทำให้เชื้อ *C. difficile* ตาย
  - 5) กระตุ้นโปรตีน TcdE แล้วทำให้เชื้อ *C. difficile* ตาย
8. เกี่ยวกับประสิทธิผลของยา fidaxomicin ต่อการรักษาการติดเชื้อ *C. difficile* ข้อใดถูก
- 1) ประสิทธิภาพใกล้เคียงกับยา vancomycin แต่ โอกาสการกลับเป็นซ้ำมากกว่า

- 2) ประสิทธิภาพใกล้เคียงกับยา vancomycin แต่ โอกาสการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า
  - 3) ประสิทธิภาพดีกว่ายา vancomycin แต่ โอกาสการกลับเป็นซ้ำมากกว่า
  - 4) ประสิทธิภาพด้อยกว่ายา vancomycin และ โอกาสการกลับเป็นซ้ำมากกว่า
  - 5) ประสิทธิภาพด้อยกว่ายา vancomycin แต่ โอกาสการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า
9. อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยา fidaxomicin คือ
- 1) ระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ
  - 2) ปวดศีรษะ
  - 3) ปอดอักเสบ
  - 4) คลื่นไส้
  - 5) ทางเดินปัสสาวะอักเสบ
10. เกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา fidaxomicin ข้อใดผิด
- 1) ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้น้อย
  - 2) ขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่
  - 3) พบระดับยาในกระแสเลือดน้อยกว่า 20 ng/ml
  - 4) ระดับยาในอุจจาระสูงกว่า MIC<sub>90</sub> ต่อเชื้อ *C. difficile* ประมาณ 10,000 เท่า
  - 5) ระดับยาในกระแสเลือดสูงกว่า MIC<sub>90</sub> ต่อเชื้อ *C. difficile* ประมาณ 10,000 เท่า