

# การใช้ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนในประเทศไทย : ปัจจุบันและอนาคต

นลินี อัครวโถ ศ.บ., M.M.Sc.

ยาฟลูออโรควิโนโลนเป็นที่รู้จักกันดีในประเทศไทย และได้รับการนำไปใช้โดยแพทย์หลายสาขาวิชา ทั้งในรูปแบบการใช้ทางคลินิกและรูปแบบการศึกษาทดลอง นอกจากนี้ แพทย์อีกจำนวนหนึ่งได้ให้ความสนใจในด้านประสิทธิผล (efficacy) และประสิทธิภาพ (efficiency) ของยา และยังได้คำนึงถึงปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ของยา (adverse drug reaction) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งที่จะต้องนำมาคิดประกอบกับเรื่องประสิทธิภาพของยาอีกด้วย

บทความนี้เป็นบทความที่เรียบเรียงขึ้นเพื่อจุดประสงค์ที่จะตอบคำถามบางส่วนดังกล่าวข้างต้นโดยอาศัยข้อมูลเท่าที่มีอยู่ในปัจจุบัน จากข้อมูลเหล่านี้ อาจเป็นทางที่จะให้แพทย์ทั่วไปได้พิจารณาถึง (1) ขนาด (magnitude) ของการใช้ยาฟลูออโรควิโนโลนว่าจะใช้ยาฟลูออโรควิโนโลนหรือไม่ ในกรณีใด ใช้แล้วมีความคุ้มค่าหรือไม่ และ (2) ทิศทาง (direction) ของการใช้ยาฟลูออโรควิโนโลนว่า การใช้ยาฟลูออโรควิโนโลนนั้นน่าจะมีผลอย่างไรในอนาคต บทความนี้เป็นเพียงความเห็นของผู้เขียน ซึ่งแพทย์ผู้รู้และแพทย์ผู้ใช้อาจมีความเห็นพ้องต้องกันหรือความเห็นตรงข้ามก็ได้ และเป็นเรื่องที่แพทย์แต่ละท่านจะตัดสินใจเองในการใช้ยาในกลุ่มดังกล่าว

สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล  
กรุงเทพฯ 10700

## ข้อมูลเบื้องต้น

ในปัจจุบัน ได้มีการผลิตยาฟลูออโรควิโนโลนขึ้นมาแล้วไม่ต่ำกว่า 30 ตัว! ในบทความนี้จะแบ่งยาฟลูออโรควิโนโลนเป็น 2 รุ่นตามสภาพการณ์ปัจจุบันคือ

1. ยาฟลูออโรควิโนโลนรุ่นเก่า<sup>2-4</sup> ได้แก่ยาที่ได้รับ การนำมาใช้ทางคลินิก โดยผ่านขั้นตอนของการทดลองระยะที่ 3 แล้ว ยาส่วนใหญ่กำลังอยู่ในระยะที่ 4 ยาฟลูออโรควิโนโลนรุ่นนี้ได้แก่ norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, pefloxacin, และ enoxacin ยา 3 ตัวแรกมีการนำมาใช้ทางคลินิกมากกว่ายา 2 ตัวหลัง เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีกว่า

2. ยาฟลูออโรควิโนโลนรุ่นใหม่ ได้แก่ยาที่ยังเป็นยา ในขั้นทดลองระยะที่ 1, 2 และ 3 (investigational new drug, IND) ยาในกลุ่มนี้มีมากมายและยังไม่ทราบว่าจะมีที่ใช้ทางคลินิกหรือไม่, อย่างไรก็ตาม ตารางที่ 1 สรุปยาฟลูออโรควิโนโลนรุ่นใหม่ คุณสมบัติในการครอบคลุมเชื้อของยาฟลูออโรควิโนโลนโดยสรุปแล้วคือ

ยาฟลูออโรควิโนโลนรุ่นใหม่ได้ผลดีมากสำหรับเชื้อแกรมลบ อันได้แก่เชื้อ Neisseria ทั้งที่ผลิตและไม่ผลิตเอ็นซัยม์เบต้าแลคตาเมส, Branhamella, H. influenzae, H. ducreyi และเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae<sup>5,6</sup> ยามีผลดีต่อ Staphylococcus ทั้งที่เป็น

ตารางที่ 1 ยาฟลูออโรควิโนโลนรุ่นใหม่ที่น่าจะมีความสำคัญทางคลินิกในอนาคต

ชื่อยา	การเปลี่ยนแปลงใน สูตรโครงสร้าง	การพัฒนาฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ/เภสัชจลนศาสตร์
Difloxacin	ตำแหน่ง 1, ไส้สาร fluorophenyl	มีฤทธิ์เพิ่มขึ้นต่อเชื้อที่อยู่ในเซลล์ (intracellular pathogen) และเชื้อไม่พึ่งออกซิเจน
Tosufloxacin และ temafloxacin	ตำแหน่ง 1, difluorophenyl	มีฤทธิ์ที่ดีขึ้นต่อเชื้อไม่พึ่งออกซิเจน
BMY 40062	ตำแหน่ง 1, เดิมกลุ่ม t-butyl	มีฤทธิ์ที่ดีขึ้นต่อเชื้อแกรมบวก
A 62824	ตำแหน่ง 3, เดิมวงแหวน isothiazolo	มีฤทธิ์ดีกว่า ciprofloxacin 10 เท่าต่อเชื้อแกรมลบ เพราะจับกับ DNA gyrase ได้ดีกว่ามาก
PD 117558	ตำแหน่ง 8, เปลี่ยนเป็น halogen (ปกติเป็น N)	เพิ่มคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ทำให้มีการดูดซึมดีขึ้นเมื่อบริหารทางปาก

methicillin resistant และ methicillin-susceptible<sup>7</sup> ยามีผลปานกลางต่อเชื้อ *P. aeruginosa* และเชื้อกลุ่ม non-fermenter ตัวอื่นๆ เช่น *Acinetobacter* ยาไม่ออกฤทธิ์ต่อ *S. pneumoniae* และเชื้อไม่พึ่งออกซิเจน<sup>5</sup> เชื้ออื่นๆ ที่ไม่ใช่แบคทีเรียไวต่อยาแต่ระดับความไวไม่เท่ากัน เชื้อเหล่านี้ได้แก่เชื้อ *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium tuberculosis* และ MOTT bacilli<sup>8</sup> เชื้อแบคทีเรียที่อยู่ในเซลล์ (intracellular bacteria) เช่น *P. pseudomallei*, *Brucella* และ *Legionella* ไม่ไวต่อยามากนัก แต่ระดับยาที่สูงในเซลล์อาจทำให้การรักษาเชื้อเหล่านี้ด้วยยาฟลูออโรควิโนโลนได้ผล<sup>9</sup> ซึ่งต้องติดตามผลการศึกษาดังกล่าวต่อไป

ยามีเภสัชจลนศาสตร์อยู่ในเกณฑ์ที่เอื้อประโยชน์ทางคลินิก<sup>9,10</sup> เช่น มีการกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี มีระดับสูงในเซลล์ phagocytic, มีระยะครึ่งชีวิตค่อนข้างนาน (4-10 ชั่วโมง) อย่างไรก็ตาม ระดับยาในซีรัมจะไม่สูงมากนัก และแพทย์ผู้สั่งยาจะต้องคำนึงถึงระดับในระบบต่างๆ ที่ติดเชื้อประกอบการพิจารณาเลือกยาแต่ละตัวในกลุ่ม

ยาฟลูออโรควิโนโลนเป็นยาที่มีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ไม่น้อยนัก<sup>11</sup> และเป็นสิ่งที่ทำให้แพทย์ต้องระลึกรั้งถึงความสมดุลย์ระหว่างผลที่ได้ (benefit) จากประสิทธิผลของยา และความเสี่ยง (risk) ที่จะเกิดปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์จากยา ในเรื่องนี้จะกล่าวโดยละเอียดต่อไป

**ผลการรักษาด้วยยาฟลูออโรควิโนโลนในปัจจุบัน**  
แบ่งเป็น

1. ประสิทธิภาพ (effectiveness)
2. ประสิทธิภาพ (efficiency)

**ประสิทธิผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนในประเทศไทย**

ในบทความนี้จะรวบรวมเฉพาะผลการศึกษาดลองยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนโดยแพทย์ไทยซึ่งได้รับการตีพิมพ์ทั้งในรูปแบบนิพนธ์ต้นฉบับและบทความย่อ แต่จะไม่รวบรวมผลงานที่ไม่ได้ตีพิมพ์

ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนที่มีการศึกษาทดลองในประเทศไทยมี 3 ตัว ได้แก่ norfloxacin, ofloxacin และ ciprofloxacin ยาทั้ง 3 ตัวนี้ได้รับการนำมาศึกษาทดลองรักษาโรค 4 กลุ่ม คือ

1. โรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรียในเด็กและผู้ใหญ่ (acute diarrheal disease, ADD)
2. โรคติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ (UTI)
3. โรคติดเชื้อที่เกิดจากเพศสัมพันธ์ (STD)
4. โรคติดเชื้อรุนแรงของอวัยวะตามระบบ (severe systemic infection, SSI)

**การรักษาโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน (ADD) ในเด็กและในผู้ใหญ่**

รายงานการศึกษา ADD ด้วย norfloxacin มี 3 รายงาน<sup>12-14</sup> ส่วน ofloxacin และ ciprofloxacin ไม่มีการนำมาศึกษาทดลองที่ได้รับการตีพิมพ์ในโรคนี้. สมศักดิ์ โล่ห์เลขา และคณะ<sup>12</sup> ใช้ยา norfloxacin รักษา ADD ในผู้ใหญ่จากเชื้อหลายชนิด เช่น Enterotoxigenic, *E. coli* (ETEC), *Aeromonas*, *Vibrio* และ *Shigella* โดยใช้ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3 วัน พบว่าได้ผลร้อยละ 98. การศึกษานี้ทำในผู้ใหญ่ 450 ราย มี

การเพาะเชื้อดังกล่าวขึ้น 303 ราย. การศึกษานี้เปรียบเทียบยา norfloxacin กับ cotrimoxazole และ placebo พบว่า norfloxacin มีประสิทธิภาพเหนือกว่า 2 อย่างหลังที่กล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งด้านอาการและจุลชีพ ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาพบได้ใกล้เคียงกันในทั้ง 3 กลุ่ม ส่วนการศึกษาการใช้ norfloxacin ในการรักษาโรคบิดไม่มีตัว (shigellosis) ในเด็ก 2 รายงาน พบว่ามีอัตราการหายถึงร้อยละ 100 ทั้ง 2 รายงาน<sup>13,14</sup> เชื้อส่วนใหญ่เป็น *Shigella flexneri* และส่วนน้อยเป็น *S. sonnei*. ทั้ง 2 รายงานได้ใช้ norfloxacin ขนาด 10-15 มก/กก./วัน แต่ไม่ได้ระบุระยะเวลาของการใช้ยา ทั้ง 2 รายงานได้เปรียบเทียบการรักษาด้วย norfloxacin กับ cotrimoxazole และพบว่า norfloxacin มีผลดีกว่า cotrimoxazole (ร้อยละ 100 VS ร้อยละ 40 ) ตารางที่ 2 สรุปผลการรักษา ADD ด้วยยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน

### การรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (UTI)

การรักษา UTI ด้วย norfloxacin และ ofloxacin มี 7 รายงาน<sup>15-21</sup> เกรียง ตั้งสง่า และคณะ<sup>15</sup> ใช้ยา norfloxacin (400 มก.) เปรียบเทียบกับ cotrimoxazole (160 มก. trimetoprim, TMP) โดยใช้วันละ 2 เวลา นาน 7 วัน ในผู้ป่วย 35 และ 34 คนตามลำดับ พบว่ายา norfloxacin ทำให้มีอัตราการหายร้อยละ 93 และ cotrimoxazole ร้อยละ 74 ซึ่งต่างกันโดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการรักษาดังกล่าวดูที่เวลา 7 วัน และดูอัตราการขจัดจุลชีพ, วิทยุรี ประสงค์วัฒนา<sup>16</sup> ใช้ norfloxacin 400 มก.วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน รักษาผู้ป่วยมีนิ่วในไตและมี bacteriuria โดยไม่มีอาการ 10 ราย, พบว่ายาสามารถขจัดเชื้อใน 10, 17 และ 30 วันหลังให้ยาได้ร้อยละ 90, 30 และ 10. ผู้รายงานคิดว่ายานี้มีประโยชน์ในการขจัดเชื้อก่อนผ่าตัดนี้ซึ่งต้องทำภายใน 10 วัน หลังให้ยา

ในการรักษา UTI ด้วย ofloxacin มีการใช้ยารักษาทั้ง

ตารางที่ 2 การรักษา ADD ด้วยยา norfloxacin

แหล่งข้อมูล	ชนิดของโรค	จำนวนผู้ป่วย*	ประสิทธิผล** (%)
สมศักดิ์ โล่ห์เลขา	ADD ในผู้ใหญ่	150	98
ภาวิต บุญญฤทธิ์	บิดไม่มีตัวในเด็ก	24	100
องอาจ อภิเกษมสันต์	บิดไม่มีตัวในเด็ก	12	100

\* ไม่รวมจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเปรียบเทียบ

\*\* คิดเป็นอัตราการหายของจุลชีพ

โรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนบนและส่วนล่าง. ในการรักษา UTI ส่วนล่าง ผู้รายงานใช้ขนาดยา 200 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน<sup>17</sup> และ 200 มก. วันละครั้งเดียวเป็นเวลา 3 วัน<sup>18</sup> ในผู้ป่วยหญิงไม่ตั้งครรภ์ 50 รายและผู้ป่วยหญิง 40 ราย ตามลำดับ พบว่ามีอัตราการหายร้อยละ 100 และ 94 ตามลำดับ เชื้อก่อโรคส่วนใหญ่เป็น *E. coli* ในทั้ง 2 รายงาน. ส่วนการรักษา UTI ในส่วนบน ผู้รายงานใช้ขนาดยา 200 มก. วันละ 2 ครั้ง, 7-10 วัน<sup>19</sup> และขนาดเดียวกันนี้เป็นเวลา 5 วัน<sup>20</sup> ในผู้ป่วยทั้ง 2 เพศ จำนวน 20 และ 4 ราย โดยเชื้อส่วนใหญ่เป็น *E. coli* เช่นกัน พบว่าอัตราการหายในวันที่ 7 และ 14 ในรายงานแรกเป็นร้อยละ 90 และในรายงานหลังเป็นร้อยละ 100 ในวันที่ 5 หลังการรักษา. ทั้ง 2 รายงานไม่ได้ติดตามการกลับซ้ำของโรค ผลการรักษาของเดชา ตันไพจิตร และคณะ<sup>21</sup> รักษาผู้ป่วย 17 รายที่เป็น UTI แต่ไม่ได้กล่าวถึงส่วนที่มีการติดเชื้อ โดยใช้ขนาดยา 400 มก. วันละ 2 ครั้งเป็น เวลา 7-10 วัน มีอัตราการหายร้อยละ 89 โดยไม่ได้บอกวันที่ประเมินผล

ตารางที่ 3 สรุปผลการรักษา UTI ด้วย norfloxacin และ ofloxacin

### การรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากเพศสัมพันธ์ (STD)

มีรายงานการใช้ยาทั้ง 3 ตัวในการรักษา STD รวมทั้งสิ้น 14 รายงาน<sup>22-34</sup> STD ที่ใช้ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนรักษาได้แก่

1. โรคหนองในที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน
2. แผลริมอ่อน (chancroid)
3. โรคหนองในเทียม

สำหรับโรคหนองในที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน มีทั้งที่เกิดจากเชื้อโกโนเรียที่ผลิตและไม่ผลิตเอ็นซัยม์เบต้าแลคตาเมส (PPNG และ NPPNG) ทั้งในผู้หญิงและผู้ชาย, มีทั้งการเปรียบเทียบกับยาอื่นและการใช้ฟลูออโรควิโนโลนอย่างเดี่ยวแต่ขนาดต่างกัน ส่วนใหญ่เป็นการให้ครั้งเดียว (one-time treatment)

การรักษาโรคหนองในที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนด้วย norfloxacin ใช้ขนาด 400, 600 และ 800 มก. ครั้งเดียวในผู้ป่วยทั้ง 2 เพศจำนวน 352 ราย<sup>22</sup> พบว่าอัตราการหายร้อยละ 98, 97 และ 100 ตามลำดับ เชื้อก่อโรคเป็นทั้ง PPNG และ NPPNG. ส่วนการใช้ยานี้ในขนาด 800 มก. ครั้งเดียวเปรียบเทียบกับการฉีด spectinomycin ขนาด 2 กรัมเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียวในผู้ป่วยทั้ง 2 เพศจำนวน 482 ราย (แบ่งเป็น 2 กลุ่ม) พบว่าอัตราการหายเป็นร้อยละ 100 เทียบกับร้อยละ 99 และ ผลการรักษาไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่เป็น PPNG และ NPPNG สำหรับยาทั้ง 2 ชนิด<sup>23</sup> ส่วนการรักษาโรคนี้ในหญิงไม่ตั้งครรภ์ 88 ราย ด้วย

ตารางที่ 3 ผลการรักษา UTI ในประเทศไทยด้วยยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน

แหล่งข้อมูล	ชนิดของ UTI	จำนวนผู้ป่วย*	ประสิทธิผล** (%)
ยา norfloxacin			
เกรียง ตั้งสง่า และคณะ	การติดเชื้อส่วนบน	35	93
วิฑูรย์ ประสงค์วัฒนา และคณะ	Asymptomatic bacteriuria ในผู้มีมีน้ำ	10	90
ยา ofloxacin			
จงรักษ์ นิมาวงศ์ และคณะ	การติดเชื้อส่วนล่าง	50	100
สนทิต สุธงษ์จ่างูญ และคณะ	การติดเชื้อส่วนล่าง	40	94
ไพฑูรย์ บุญมา และคณะ	การติดเชื้อส่วนบน	20	90
สุพจน์ วุฒิกิจการ และคณะ	การติดเชื้อส่วนบน	4	100
เดชา ตันไพจิตร และคณะ	ไม่ได้บอกส่วนที่ติดเชื้อ	17	89

\* ไม่รวมจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาเปรียบเทียบ

\*\* ส่วนใหญ่เป็นการประเมินผลในวันที่ 7 หลังรักษา และประเมินผลอัตราการหายของจุลชีพ

norfloxacin ขนาด 800 มก. ครั้งเดียวได้ผลร้อยละ 100<sup>24</sup>

มีรายงานการใช้ ofloxacin เพื่อรักษาโรคหนองในที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน 3 รายงาน<sup>21,25,26</sup> เดชา ตันไพจิตร และคณะ<sup>21</sup> ใช้ยาขนาด 800 มก. ครั้งเดียว, 400 มก. ครั้งเดียวและ 600 มก. วันละ 2 ครั้ง, วันเดียวรักษาผู้ป่วยทั้ง 2 เพศ 107 ราย พบว่าอัตราการหายเป็นร้อยละ 97, 93 และ 95 ตามลำดับ จรัส อริยฤทธิ์ ใช้ยาขนาด 200 มก. และ 400 มก. รักษาผู้ป่วยชาย 223 รายโดยการสุ่ม พบว่าอัตราการหายของทั้ง 2 กลุ่มเป็นร้อยละ 100<sup>25</sup> ผู้รายงานเดียวกันนี้ได้เปรียบเทียบการรักษาโรคนี้ในผู้ป่วย ทั้ง 2 เพศ จำนวน 300 ราย โดยใช้ยา ofloxacin ขนาด 400 มก. ครั้งเดียวเทียบกับ spectinomycin ฉีดเข้ากล้ามเนื้อขนาด 2 กรัมครั้งเดียว พบว่าอัตราการหายเป็นร้อยละ 100 และ 96 ตามลำดับ<sup>26</sup>

ส่วน ciprofloxacin มีผู้ใช้ในการรักษาโรคหนองในที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน 2 รายงาน. อำนวย ไตรสุภา และคณะ ใช้ยา ciprofloxacin ในขนาด 200 มก. ครั้งเดียว เปรียบเทียบกับการใช้ spectinomycin ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 กรัมครั้งเดียวในผู้ป่วยชาย 194 ราย (แบ่งเป็น 2 กลุ่ม) พบว่าอัตราการหายเป็นร้อยละ 100 และร้อยละ 98 ตามลำดับ<sup>27</sup> อภิชาติ คิวยาธร และคณะ<sup>28</sup> ใช้ ciprofloxacin ขนาด 250 มก. ครั้งเดียวในชาย 98 ราย พบว่าอัตราการหายเป็นร้อยละ 100

ในการรักษาแผลริมอ่อนด้วยฟลูออโรควิโนโลน มีรายงานทั้งสิ้นถึงปัจจุบัน 3 รายงาน<sup>29-31</sup>. ยา norfloxacin ที่ใช้คือขนาด 800 มก. ครั้งเดียว ใช้ในผู้ป่วยชาย 36 ราย มีอัตราการหาย

ร้อยละ 100<sup>29</sup> ส่วน ofloxacin ใช้ขนาด 400 มก. ครั้งเดียวเทียบกับ erythromycin ขนาด 500 มก. วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ในผู้ป่วยชาย 138 ราย (แบ่งเป็น 2 กลุ่ม) พบว่าอัตราการหายคือร้อยละ 100 ทั้ง 2 กลุ่ม<sup>30</sup> สำหรับ ciprofloxacin นั้นใช้ขนาด 500 มก. ครั้งเดียว เทียบกับ 500 มก. วันละ 2 ครั้ง, วันเดียวในผู้ป่วยชาย 87 ราย พบว่าอัตราการหายเป็นร้อยละ 100 และ 98<sup>31</sup>

ส่วนการรักษาหนองในเทียมนั้น มีรายงานการรักษาด้วย ofloxacin 3 รายงาน<sup>32-34</sup> ยังไม่มีรายงานการใช้ norfloxacin และ ciprofloxacin ในการรักษาโรคนี้. สมชาย ทั้งไพศาล และคณะ<sup>32</sup> รายงานการรักษาผู้ป่วยชาย 49 ราย ที่เป็นโรคหนองในเทียมด้วย ofloxacin ขนาด 100 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน แล้วประเมินผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 1 และ 2 พบว่าผลดีร้อยละ 82, พอใช้ร้อยละ 10, ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 8. ส่วนวีระพล จันทร์ดิษฐ์ และคณะ<sup>33</sup> ใช้ยา ofloxacin ขนาด 100 มก. วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 10 วัน เปรียบเทียบกับการใช้ยาดังกล่าว 200 มก. วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 วัน ในผู้ป่วยหญิงที่มีตกขาวเป็นมูกปนหนองจากคอมดลูกอักเสบจำนวน 43 และ 45 ราย ตามลำดับ. รายที่พบเชื้อ *C. trachomatis* ให้ผลต่อการรักษาด้วย ofloxacin เป็น 3 แบบ คือหายสนิทร้อยละ 60, ตอบสนองไม่เต็มที่ร้อยละ 33 และไม่ได้ผลร้อยละ 6. ส่วนรายที่การเพาะเชื้อให้ผลลบมีอัตราการหาย 3 แบบข้างต้นเป็นร้อยละ 66, 34 และ 0 ตามลำดับ. นิวัตติ พลนิกร และคณะ<sup>34</sup> รายงานการรักษาผู้ป่วยชายเป็นโรคหนองในเทียมด้วย ofloxacin ขนาด 200 มก.

วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 3 วัน พบว่าอัตราการหายในกลุ่มที่พบเชื้อ *C. trachomatis* เป็นผลดีมากและดีร้อยละ 66. ส่วนรายที่ไม่พบเชื้อ *C. trachomatis* พบว่าผลดีมากและดีร้อยละ 92 ในวันที่ 7 หลังการรักษา, ในวันที่ 14 หลังการรักษาพบว่าผลดีขึ้นอีกเล็กน้อย

ตารางที่ 4 สรุปผลการรักษา STD ด้วยฟลูออโรควิโนโลน.

### การรักษาโรคติดต่อรุนแรงของอวัยวะตามระบบ

มีการใช้ ciprofloxacin เท่านั้นในการศึกษาทดลองรักษาโรคติดต่อรุนแรงตามระบบ. อนุวัตร ลิ้มสุวรรณ และคณะ<sup>35</sup> รักษาผู้ป่วย 21 รายเป็นโรคติดต่อรุนแรงตามระบบ ได้ผลเป็นอัตราการหายร้อยละ 86. พรรณพิศ สุวรรณกุล และคณะ<sup>36</sup> ใช้ยา ciprofloxacin รูปการฉีดตลอดชุดการรักษาในผู้ป่วย 31 ราย พบว่าอัตราการหายร้อยละ 87. นลินี อัครโมลี และคณะ<sup>37</sup> ใช้

ciprofloxacin รูปหยดเข้าหลอดเลือดดำ วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 3-5 วัน แล้วเปลี่ยนเป็นรูปกิน ได้ผลเป็นอัตราการหายร้อยละ 84. ส่วนเพลินจันทร์ เศรษฐโชติศักดิ์<sup>38</sup> ใช้ยานี้รักษาผู้ป่วย 11 ราย มีอัตราการหายร้อยละ 74. เมื่อรวมรายงานทั้ง 4 เข้าด้วยกัน<sup>39</sup> พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษารวมทั้งสิ้น 82 ราย ร้อยละ 73 มีโรคเดิมซึ่งรุนแรงอยู่ก่อน การติดเชื้อตามระบบที่ได้รับการศึกษามากที่สุดคือ กระแสเลือด รองลงมาได้แก่ระบบทางเดินปัสสาวะและระบบการหายใจ เชื้อที่พบบ่อยคือ *P. aeruginosa* รองลงมาได้แก่ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ผลรวมของการศึกษา (pooled efficacy) โดยการให้น้ำหนักด้วยขนาดตัวอย่าง พบว่าผู้ป่วยหายร้อยละ 77, ทูเลาร์้อยละ 8, ไม่หายร้อยละ 11, มีการกลับซ้ำหรือเป็นโรคติดต่ออีกร้อยละ 2, ตัดสินไม่ได้ร้อยละ 2. ระบบที่มีอัตราการหายสูงสุดคือระบบทางเดินปัสสาวะและรองลงมาคือกระแสเลือด ส่วนระบบที่มีอัตราการหายต่ำที่สุดคือ

ตารางที่ 4 ผลการรักษา STD ในประเทศไทยด้วยยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน

แหล่งข้อมูล	ชนิดของ STD	จำนวนผู้ป่วย*	ประสิทธิผล** (%)
ยา norfloxacin			
กาญจนา ปาณิกบุตร และคณะ	โกโนเรียที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน	352	97-100 <sup>+</sup>
กาญจนา ปาณิกบุตร และคณะ	โกโนเรียที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน	239	100
พงษ์ศักดิ์ ชัยศิลป์วัฒนา และคณะ	โกโนเรียในหญิงไม่ตั้งครรภ์	88	100
จรัส อริยฤทธิ์ และคณะ	แผลริมอ่อน	36	100
ยา ofloxacin			
เดชา ตันไพจิตร และคณะ	โกโนเรียที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน	107	93-97 <sup>+</sup>
จรัส อริยฤทธิ์ และคณะ	โกโนเรียที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน	223	100
จรัส อริยฤทธิ์ และคณะ	โกโนเรียที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน	146	100
บัณฑิตย์ โมกขมุกกุล และคณะ	แผลริมอ่อน	76	100
สมชาย ทั้งไพศาล และคณะ	หนองในเทียม	49	82
วีระพล จันทร์ดียิ่ง และคณะ	หนองในเทียม	88	60-90 <sup>++</sup>
นิวัติ พลนิกร และคณะ	หนองในเทียม	32	66-92 <sup>++</sup>
ยา ciprofloxacin			
อำนาจ ไตรสุภา และคณะ	โกโนเรียที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน	100	100
อภิชาติ ศิวายธร และคณะ	โกโนเรียที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน	98	100
ลัดดาภรณ์ โพธิ์ทิต และคณะ	แผลริมอ่อน	87	98-100

\* ไม่รวมจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาเปรียบเทียบ

\*\* การประเมินผลทำในระยะเวลาที่เป็นมาตรฐานของแต่ละโรค

+ ประสิทธิภาพของยา 3 ขนาด (dosage regimens)

++ ประสิทธิภาพของโรคที่ตรวจพบและตรวจไม่พบเชื้อ *C. trachomatis*

ตารางที่ 5 ผลการรักษาโรคติดเชื้อรุนแรงตามระบบด้วยยา ciprofloxacin

แหล่งข้อมูล	ชนิดของโรค	จำนวนผู้ป่วย	ประสิทธิผล (%)
นลินี อัครวาศี และคณะ	โรคติดเชื้อรุนแรงตามระบบ	19	84
พรรณพิศ สุวรรณกุล และคณะ	โรคติดเชื้อรุนแรงปานกลางและรุนแรงตามระบบ	31	87
เพลินจันทร์ เขษฐ์โชติศักดิ์ และคณะ	โรคติดเชื้อตามระบบ	11	74
อนุวัตร ลิ้มสุวรรณ และคณะ	โรคติดเชื้อตามระบบ	21	86

ระบบการหายใจ และรองลงมาคือระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบที่ไม่ได้นำเข้ามาศึกษาเนื่องจากไม่มีผู้ป่วยคือ ระบบประสาทกลางและระบบอวัยวะสืบพันธุ์ เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยในขณะทำการศึกษา

ตารางที่ 5 สรุปผลการรักษาโรคติดเชื้อรุนแรงของอวัยวะตามระบบด้วย ciprofloxacin และตารางที่ 6 สรุปผลการรักษาทั้งหมดของยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนที่มีการศึกษาในประเทศไทย.

**ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์**

ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากรายงานการศึกษาในประเทศไทยพบได้ร้อยละ 0.3 ถึงประมาณร้อยละ 10 ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือที่ระบบทางเดินอาหารและระบบประสาทกลาง ในรายงานส่วนใหญ่ไม่กล่าวว่ปฏิกริยามีความรุนแรงมาก อย่างไรก็ตาม การใช้ยาฟลูออโรควิโนโลนรักษาโรคต่างๆ นั้นมักให้เป็นระยะสั้น ในการรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้ในระยะเวลาสั้น จะพบปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ได้เพิ่มขึ้น ถึงแม้ว่าปฏิกริยาไม่พึงประสงค์บางอย่างที่เกิดจากยาบางตัวจะมีความสัมพันธ์กับขนาดของยาหรือไม่ก็ตาม

**ประสิทธิภาพ (efficiency) ของการใช้ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนในประเทศไทย**

**การวิเคราะห์ความคุ้มค่า (cost-effectiveness) ของการใช้ยาฟลูออโรควิโนโลน**

ในบทความนี้จะนำเสนอแบบจำลอง (model) ของการวิเคราะห์ความคุ้มค่าหรือต้นทุนและผลได้ของการใช้ยาฟลูออโรควิโนโลน 2 วิธี คือ

1. การวิเคราะห์ความคุ้มค่าของยาฟลูออโรควิโนโลนในการรักษาโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันที่เกิดจากแบคทีเรีย
2. การวิเคราะห์ความคุ้มค่าของยาฟลูออโรควิโนโลนในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากเพศสัมพันธ์

ในการวิเคราะห์แบบจำลอง 2 แบบนี้ จะใส่ค่าต้นทุนลง

ตารางที่ 6 สรุปประสิทธิผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อในประเทศไทย

โรคติดเชื้อ	ประสิทธิผล (%)
ยา norfloxacin	
โรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันในผู้ใหญ่	98
โรคบิด (shigellosis) ในเด็ก	100
โรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ	90-93
โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์	97-100
ยา ofloxacin	
โรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ	89-100
โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์	60-100
ยา ciprofloxacin	
โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์	98-100
โรคติดเชื้อตามระบบ	74-87

ในรายงานผลการรักษาที่ได้จากการทดลองรักษาโรคดังกล่าวในประเทศไทย โดยเปรียบเทียบผลได้ (effectiveness หรือ output) กับต้นทุน (cost หรือ input) ที่ใช้

ต้นทุนในทางเศรษฐศาสตร์คลินิกที่สำคัญรวมถึง

1. **ต้นทุนโดยตรง (direct cost)** ซึ่งได้แก่ ค่ายา, ค่าการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ, ค่าอยู่โรงพยาบาล, ค่าใช้จ่ายร่วมระหว่างบริการส่วนต่างๆ (overhead costs)
2. **ต้นทุนทางอ้อม (indirect cost)** ที่สำคัญหมายถึงค่าความเจ็บป่วย (morbidity cost) ซึ่งมักหมายถึงค่าที่ตีเป็นตัวเงินที่จะได้จากการทำงาน (productivity) ที่จะต้องสูญเสียไปในระหว่างที่เจ็บป่วย
3. **ต้นทุนที่มองไม่เห็นเป็นรูปธรรม (intangible cost)** หมายถึงค่าที่อาจนำมาทดแทนความเจ็บปวด (ถ้าตีราคาเป็นเงินได้), ความสูญเสีย (เช่น ความตาย) ที่ทำให้เกิดความทุกข์ใจ

เป็นต้น ส่วนผลได้ในการวิเคราะห์แบบ cost-effectiveness หมายถึง การหายจากโรค (a case cured) หรือการรอดชีวิตจากโรค (a life saved) ที่เกิดจากการรักษา<sup>40</sup>

ในการคำนวณการวิเคราะห์ cost-effectiveness ของการรักษาโรคบิด (shigellosis) ในเด็กด้วย norfloxacin เปรียบเทียบกับ sulfamethoxazole/trimethoprim (SMZ/TMP) นั้น ค่าใช้จ่ายจากราคายาคิดเป็น 7,200 บาท และ 2,000 บาท สำหรับ norfloxacin และ SMZ/TMP ตามลำดับ ค่าความเจ็บป่วยในที่นี้เกิดจากค่าสูญเสียรายได้ของมารดาที่ต้องมาเฝ้าหาคำนวณจากเงินเดือนเฉลี่ยของหญิงในประเทศไทย ในกลุ่มเด็กที่ได้รับ norfloxacin เด็กหยุดถ่ายอุจจาระร่วงในเวลา 2 วัน ส่วนกลุ่มเด็กที่ได้รับ SMZ/TMP เด็กหยุดถ่ายอุจจาระร่วงภายใน 3 วัน<sup>41</sup> จำนวนรายได้ของมารดาที่เสียไปเป็น 33,333 และ 50,000 บาท ตามลำดับ ค่าอยู่โรงพยาบาลสำหรับเด็ก 2 กลุ่ม ใช้ค่าเฉลี่ยที่ต้องมีการจ่ายเป็นวันละ 2,000 บาท เด็กจะเสียค่าใช้จ่าย 200,000 และ 300,000 บาท สำหรับกลุ่มที่ได้รับ norfloxacin และ SMZ/TMP. เด็ก 100 รายได้รับยา norfloxacin จะหายจากโรคบิด 100 ราย และให้ได้รับยา SMZ/TMP จะหายจากโรคบิด 36 ราย ดังนั้นการใช้ SMZ/TMP แทน norfloxacin จะทำให้มีการสูญเสียเงิน (โดยการวิเคราะห์ incremental) เพิ่มขึ้น 1,741.67 บาทต่อเด็ก 1 ราย

ในทำนองเดียวกัน จากการวิเคราะห์ cost-effectiveness ของการใช้ norfloxacin เปรียบเทียบกับ spectinomycin ในผู้ป่วย 100 ราย จะพบว่าถ้าจะใช้ spectinomycin แทน norfloxacin จะต้องเพิ่มค่าใช้จ่าย 10,700 บาทต่อผู้ป่วย 1 ราย

ตารางที่ 7, 8 สรุปการวิเคราะห์ cost-effectiveness ในแบบจำลอง 2 แบบ

**ตารางที่ 7** การวิเคราะห์ cost-effectiveness ของการรักษาโรคบิดในเด็ก (100 ราย)

Cost/effectiveness	Norfloxacin	SMZ/TMP
Cost (baht)		
Drug	7,200	2,000
Hotel	200,000	300,000
Immediate morbidity	33,333	50,000
Effectiveness* (cases cured)	100	36

Incremental analysis = (352,000 - 240,533) / 64 = 1741.67

\* จากเอกสารอ้างอิงที่ 13

**ตารางที่ 8** การวิเคราะห์ cost-effectiveness ของการรักษาโรคบิดในเด็กที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน (100 ราย)

Cost/effectiveness	Norfloxacin	Spectinomycin
Cost (baht)		
Drug	4,800	16,000
Immediate morbidity	500	0
Effectiveness* (cases cured)	100	99

Incremental analysis = (16,000-5,300) / 1 = 10,700

\* จากเอกสารอ้างอิงที่ 23

### การใช้ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนในอนาคต

ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เป็นยาในกลุ่มที่น่าสนใจมากทั้งแง่เภสัชวิทยาซึ่งหมายถึงปฏิกริยาระหว่างยาและเชื้อ, เภสัชจลนศาสตร์, ประสิทธิภาพของยาและการเกิดพิษ ดังมีหลักฐานว่ามีการประชุมเกี่ยวกับยานี้ในระดับสากลไปแล้ว 2 ครั้ง คือ First และ Second International Symposia on New Quinolones ในเมืองเจนีวาประเทศสวิตเซอร์แลนด์ในปี ค.ศ. 1986 และ 1988<sup>41,42</sup> และกำลังจะมีการประชุมครั้งที่ 3 ในเดือนกรกฎาคมปี ค.ศ. 1991 นี้ และคาดว่าจะยังมีการประชุมเช่นนี้ต่อไปอีก ทั้งนี้ เพราะแพทย์และนักวิทยาศาสตร์ยังไม่ได้คำตอบทั้งหมดเกี่ยวกับยาเหล่านี้ ข้อมูลเท่าที่มีอยู่ในปัจจุบันบ่งว่ายานี้มีคุณสมบัติดีมากทั้งด้านประสิทธิผลและประสิทธิภาพ รวมทั้งข้อมูลจากประเทศไทย ดังได้กล่าวแล้ว อย่างไรก็ตามการออกฤทธิ์ของยานี้เกี่ยวกับ DNA ผู้เขียนมีความคิดว่าสารใดก็ตาม ไม่ว่าจะเป็นสิ่งมีชีวิต เช่นไวรัสหรือสิ่งไม่มีชีวิต เช่นยาปฏิชีวนะ ถ้าได้มีการเกี่ยวข้องกับ DNA แล้ว ต้องถือว่าเป็นเรื่องใหญ่ และต้องมีการติดตามข้อมูลอย่างรอบคอบ ตลอดจนการนำสารเหล่านี้มาใช้ก็จะต้องมีความระมัดระวังอย่างยิ่ง เนื่องจากนักวิทยาศาสตร์ทั่วไปก็ยังไม่สามารถที่จะยืนยันได้เต็มที่ถึงความจำเพาะของความสัมพันธ์กับ DNA ว่าสารใดจะมีความจำเพาะต่อส่วนใดของ DNA ต่อสายพันธุ์และสปีชีส์ใดของสิ่งมีชีวิต

ดังนั้น การศึกษาด้านประโยชน์ของยาฟลูออโรควิโนโลน จึงมีการทำควบคู่ไปกับด้านพิษของยาด้วย การใช้ยาฟลูออโรควิโนโลนนั้น ผลระยะยาวอาจจะอยู่ที่พิษของยา ต้องรอการศึกษาที่จะมายืนยันหรือลบล้างความเชื่อนี้ การนำยามาใช้โดยได้ผลดีอย่างสูงในปัจจุบัน จะต้องควบคู่ไปกับการตระหนักถึงผลเสียของยาที่จะเกิดขึ้นในอนาคตด้วย

### ผลของยาฟลูออโรควิโนโลนในอนาคต

ยาฟลูออโรควิโนโลนมีผลในหลอดทดลองที่อาจทำให้

เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์หลายรูปแบบ<sup>43</sup> ในบทความนี้จะเลือกกล่าวถึงผลที่น่าจะเกิดได้ในคนและเป็นสิ่งที่ต้องระวัง

### 1. ผลจากพิษของยา

ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะพิษที่รุนแรง และอาจเกิดขึ้นได้จากการใช้ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเท่านั้น

#### ก. ผลต่อระบบประสาทกลาง

ผลต่อระบบประสาทกลางที่มีความรุนแรง ได้แก่ อาการชัก มีนงง อาการทางจิต การนอนไม่หลับและการฝันร้าย ผลเหล่านี้ก่อให้เกิดค่าของค่าเจ็บป่วยซึ่งถ้าเปลี่ยนเป็นตัวเงิน (monetary term) ได้ก็จะมีค่าสูงมาก เพราะเกี่ยวข้องกับความเจ็บป่วยเป็นจำนวนคนหรือจำนวนครั้ง (quantity) และเกี่ยวกับคุณภาพชีวิต (quality). Tsuji พบว่าการชักเกิดจากการยับยั้งกรด gamma amino-butyric (GABA) ซึ่งเป็นสารที่ยับยั้ง neurotransmitter เขาพบว่า norfloxacin เป็นตัวที่มีฤทธิ์ยับยั้ง GABA มากที่สุด และยาฟลูออโรควิโนโลนตัวอื่นก็มีฤทธิ์เช่นนี้ด้วย<sup>44</sup> จากผลการศึกษายังไม่สามารถสรุปได้ว่าการที่ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีผลทางระบบประสาทได้นั้นเกิดจากการละลายในไขมันได้ดี และสามารถผ่านการกั้นของ blood-brain หรือเปล่า ผลที่สำคัญทางระบบประสาทอีกอย่างคือ อาการนอนไม่หลับและอาการฝันร้าย. Bowie และคณะ<sup>45</sup> พบว่ายากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนที่เป็น trifluorinate นั้นทำให้เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ (ADR) ถึงร้อยละ 84. ร้อยละ 48 ของ ADR เป็นชนิดรุนแรง ในจำนวนนี้พบว่าเป็นอาการนอนไม่หลับร้อยละ 50 อาการฝันร้าย (ในรายชื่อที่หลับ) ก็พบบ่อยด้วย นอกจากนี้ยังพบอาการประสาทหลอนได้ด้วยอาการต่างๆ ดังกล่าวขึ้นกับขนาดของยา เข้าใจว่า ADR นี้สัมพันธ์กับการมี fluorine 3 ตัวในโมเลกุล แต่ก็ยังไม่เป็นที่ตกลงแน่ชัด

#### ข. ผลที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลง (biotransformation) ของยา

ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีการเปลี่ยนแปลงขั้นแรกด้วยการมี oxidation ของยา การ oxidation ต้องอาศัยเอนไซม์ cytochrome P-450 การที่ยาต้องอาศัยเอนไซม์นี้จะก่อให้เกิดผล 2 อย่างที่สำคัญคือ

1. ปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาศัยเส้นทางเดียวกัน
2. การกีดขวางการสร้างในร่างกาย (endogenous substance) ที่อาศัยเส้นทางนี้

พบว่าผลที่สำคัญของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเกี่ยวกับเส้นทางดังกล่าวมีทั้ง 2 แบบ ปฏิกิริยาระหว่างยาที่สำคัญคือ ปฏิกิริยาระหว่างยานี้กับ theophylline ซึ่งอาจจะรุนแรงถึงระดับที่ทำให้เกิดพิษจาก theophylline ปฏิกิริยาระหว่างยานี้อาจมีความสำคัญถ้ามีการนำยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนไปใช้รักษาภาวะ

acute exacerbation ในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง พบว่า enoxacin เป็นยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนที่มีปฏิกิริยาระหว่างยากับ theophylline บ่อยที่สุด<sup>46,47</sup> เนื่องจาก enoxacin เป็นสารที่เฉพาะ (substrate) ของเอนไซม์ cytochrome P-450 มากกว่าสารอื่น นอกจากนั้น ในด้านการกีดขวางการสร้างในร่างกาย พบว่า ciprofloxacin ในระดับสูง สามารถแย่งที่กับการสร้าง testosterone ซึ่งใช้เส้นทางเอนไซม์นี้ และทำให้เกิด testicular atrophy ในสัตว์ทดลอง<sup>48</sup> ส่วนการกีดขวางการสร้างของสารคอร์ติโคสเตียรอยด์โดยฟลูออโรควิโนโลนนั้นยังไม่มีหลักฐานชัดเจน<sup>49</sup>

#### ค. พิษที่สัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของยา

ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีกลไกในการฆ่าเชื้อที่ซับซ้อน และในปัจจุบันนี้ก็ยังไม่ทราบกลไกทั้งหมด<sup>50</sup> Smith ศึกษาพบว่า ฟลูออโรควิโนโลนออกฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อเป็น 3 แบบคือ

1. ด้านเอนไซม์ topoisomerase II (DNA gyrase)
2. กระตุ้นให้มีการสร้างเอนไซม์ exonuclease ซึ่งทำให้มีการแยกของสาย DNA มากขึ้น เอนไซม์ exonuclease จะเกิดขึ้นทันทีเป็นปฏิกิริยาตอบสนองต่อการแตกสลายของ DNA แม้เพียงจุดเล็กมากๆ จุดเดียว
3. ยับยั้งการสร้าง DNA และต่อไปจะมีปฏิกิริยาลูกโซ่

ซึ่งยังไม่ทราบกระบวนการแน่ชัด ซึ่งนำไปสู่การตายของแบคทีเรีย การที่ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน มีส่วนเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ topoisomerase II นั้น ทำให้เกิดผลในด้านพิษของยา ดังนี้

ก. ฟลูออโรควิโนโลน มีฤทธิ์ต่อเอนไซม์ topoisomerase II ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมด้วยไม่ใช่เฉพาะเอนไซม์ของแบคทีเรียหรือสัตว์ prokaryotic เท่านั้น<sup>51,52</sup> เอนไซม์ topoisomerase II ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทำหน้าที่เป็นปัจจัยการเจริญเติบโตของเซลล์ (growth factor)<sup>53</sup> พบว่าฟลูออโรควิโนโลนไม่ทุกชนิด แต่ต้องมีระดับสูงจึงจะยับยั้งการทำงานของ topoisomerase II ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม<sup>52</sup> อย่างไรก็ตาม ผลนี้เป็นสิ่งที่ต้องระวังในการใช้ฟลูออโรควิโนโลนด้วย

ข. ฟลูออโรควิโนโลน มีฤทธิ์ที่เรียกว่า antichloroplastic<sup>54</sup> สาร chloroplast เป็นสารที่ทำให้เกิดสีในเซลล์ eucaryotic และ eubacterial ยาปฏิชีวนะหลายตัวมีฤทธิ์ต้าน chloroplast แต่จะออกฤทธิ์ในเซลล์ที่กำลังเจริญเติบโตเท่านั้น ส่วนสารฟลูออโรควิโนโลนสามารถยับยั้งการสร้างสาร chloroplast ในเซลล์ที่ไม่ได้กำลังเจริญเติบโต (non-growing cell) ซึ่งการออกฤทธิ์แบบนี้ คล้ายคลึงกับการออกฤทธิ์ของสารก่อมะเร็ง (carcinogen) และสารพวก mutagen มาก การที่ฟลูออโรควิโนโลนเป็นสารที่เกี่ยวข้องกับ DNA แล้วจึงไปมีคุณสมบัติคล้ายคลึงกับสารก่อมะเร็งและสาร mutagen เข้าด้วย เป็นสิ่งที่ต้องจับตาดู นอกจากนั้น

ยังพบว่าการที่สารฟลูออโรควิโนโลนมีฤทธิ์ยับยั้ง chloroplast นั้น ฤทธิ์ดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับการยับยั้งเอ็นไซม์ DNA gyrase-like ของ mitochondria ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมอีกด้วย<sup>55</sup> ฤทธิ์นี้ทำให้ฟลูออโรควิโนโลนเขยิบฐานะเข้ามาใกล้การทำงานที่สำคัญของเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมอีก

ค. ฟลูออโรควิโนโลนที่ขนาดสูง (ประมาณ 100 ไมโครกรัม/มล.) มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของไซโทครอมของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม<sup>56</sup> ฤทธิ์นี้มีความสัมพันธ์กับความเกี่ยวข้องกับเอ็นไซม์ topoisomerase II

## 2. ผลเกี่ยวกับการดื้อยา

ผลเกี่ยวกับการดื้อยาเป็นผลในระยะยาว ยาปฏิชีวนะทุกตัวกระตุ้นให้เกิดการดื้อยาซึ่งจะช้าหรือเร็วขึ้นกับปัจจัยหลัก 2 ประการคือ

1. ปัจจัยเกี่ยวกับตัวยาเอง
2. ปัจจัยด้านการใช้ยา

ยาปฏิชีวนะในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนทำให้เกิดการดื้อยาด้วยความถี่  $10^{-9}$  ถึง  $10^{-11}$  ถ้ามีการใช้ยาอย่างระมัดระวัง ในสถานที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างฟุ่มเฟือย เช่น ในประเทศไทยและอื่นๆ อีกหลายแห่ง<sup>57-59</sup> จะเกิดผลความกดดัน (pressure effect) ซึ่งจะมีการเลือก (selection) ให้เกิดเชื้อที่ดื้อยาเร็วขึ้น ดังนั้นการใช้ยาฟลูออโรควิโนโลนจะทำให้เกิดการดื้อยาได้ในอัตราที่ช้ากว่าผลเสียที่จะเกิดตามมา ถ้าคิดในด้านค่าใช้จ่าย (cost) จะเป็นผลรวม (function) ของปัจจัยหลายอย่างที่เป็นอันตรายต่อชุมชนทั้งสิ้น นั่นคือค่าใช้จ่ายที่เกิดจากการดื้อยา อาจเขียนเป็นสมการได้ดังนี้

$$C_{DR} = Cf_1 + Cf_2 + Cf_3 + C_d$$

โดยที่  $C_{DR}$  = ค่าใช้จ่ายที่จะเกิดจากการมีเชื้อดื้อยา

$Cf_1$  = ค่าใช้จ่ายที่เกิดจากความล้มเหลวชนิดที่ 1 (ความเจ็บป่วย) ของการใช้ยา

$Cf_2$  = ค่าใช้จ่ายที่เกิดจากความล้มเหลวชนิดที่ 2 (ความตาย) ของการใช้ยา

$Cf_3$  = ค่าใช้จ่ายที่เกิดจากความล้มเหลวชนิดที่ 3 (การใช้ยาในกลุ่มอื่นที่ไม่ได้ผล) ของการใช้ยา\*

$C_d$  = ค่าใช้จ่ายที่จะต้องเสียไปในการพัฒนายาใหม่

จะเห็นได้ว่ามูลค่าหรือค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจะเป็นมูลค่ามหาศาลซึ่งแพทย์ในยุคปัจจุบันอาจไม่ประสบเหตุการณ์นี้ด้วยตนเอง แต่แพทย์รุ่นน้อง รุ่นลูก หรือรุ่นหลานจะต้องประสบ

\*การดื้อยาในกลุ่มควิโนโลน เกิดจากการล้มเหลวของการซึมผ่านของยาเข้าสู่แบคทีเรีย. กลไกนี้ทำให้เกิดการดื้อยาข้ามพวกต่อยาในกลุ่มอื่นๆ<sup>60</sup>

## ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อในประเทศไทยต่อการใช้ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน

ผู้เขียนได้ส่งแบบสอบถามไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อในประเทศไทย ทั้งที่เป็นกุมารแพทย์และอายุรแพทย์จำนวน 29 ท่าน ได้รับการตอบสนองร้อยละ 90

ผู้เชี่ยวชาญดังกล่าวได้ให้คำตอบว่าในช่วงปัจจุบัน (พ.ศ. 2532) จะเลือกใช้ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนประมาณร้อยละ 1-5 ของการเลือกยาปฏิชีวนะทั้งหมด กุมารแพทย์ส่วนใหญ่จะเลือกใช้ด้วยความถี่เพียงร้อยละ 1 และอายุรแพทย์จะเลือกใช้ด้วยความถี่ร้อยละ 5

เหตุผลในการเลือกใช้ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนของผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อในประเทศไทยเรียงลำดับจากมากไปน้อยเป็นดังนี้

1. ใช้เมื่อเชื้อที่กำลังรักษาดื้อต่อยาอื่นๆ ทั้งหมด (ร้อยละ 80)
2. มีความคาดหวังว่ายามีประสิทธิภาพ (efficacy) สูงกว่ายาอื่นๆ (ร้อยละ 10)
3. ค่อนข้างยาในกลุ่มนี้คุ้มค่า (cost-effective) กว่ายาอื่น (ร้อยละ 5)
4. ต้องการเพิ่มการยอมรับของผู้ป่วย เช่น การใช้ครั้งเดียวการใช้ในระยะสั้น (ร้อยละ 5)
5. มียาอยู่ใกล้ให้หยิบสะดวก (น้อยกว่าร้อยละ 1)

แพทย์ทุกท่านที่ตอบแบบสอบถามต้องการทราบแบบแผนความไวของยาต่อเชื้อเสมอในการเลือกใช้ยาในกลุ่มนี้

## วิจารณ์และสรุป

ยาปฏิชีวนะในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนในปัจจุบันมีไม่ต่ำกว่า 30 ตัว แบ่งเป็นยารุ่นเก่า (ใช้ทางคลินิกแล้ว) และรุ่นใหม่ (ยังอยู่ในระหว่างศึกษา) ยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและประสิทธิภาพดีมากในการรักษาโรคติดเชื้อจากจุลชีพหลายอย่าง ข้อมูลในประเทศไทยบ่งชี้ว่ายา 3 ตัวในกลุ่มคือ norfloxacin, ofloxacin และ ciprofloxacin มีผลดีมากในการรักษาโรคติดเชื้อ 4 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. โรคอุจจาระร่วงจากแบคทีเรีย
2. โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์
3. โรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ
4. โรคติดเชื้อตามระบบที่มีความรุนแรง

แต่การประเมินคุณค่าของยาปฏิชีวนะนั้นไม่เหมือนการประเมินคุณค่าของยาในกลุ่มเภสัชวิทยา (pharmacological class) อื่นๆ เนื่องจากต้องนำมิติของเวลาที่เกี่ยวข้องด้วยอย่างมาก ทำให้ดูเหมือนว่าประสิทธิภาพและประสิทธิผลของยาปฏิชีวนะจะมีค่า

ครึ่งชีวิตสั้นกว่ายาในกลุ่มอื่น ดังนั้น การที่ยาปฏิชีวนะใดมีประสิทธิภาพดีมากที่สุด จะทำให้ผู้ให้และผู้รับการรักษาประสบความสำเร็จอยู่ในช่วงสั้นและต้องตระหนักสิ่งที่จะเกิดขึ้นในอนาคตอีกด้วย ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเป็นกลุ่มที่แพทย์และนักวิทยาศาสตร์ในแขนงอื่นให้ความสนใจกันมาก เนื่องจากยานี้เกือบจะเรียกได้ว่าเป็นสิ่งมหัศจรรย์ (breakthrough) อย่างหนึ่งในวงการของยาปฏิชีวนะ บุคคลเหล่านี้ได้ติดตามทั้งผลดี (ที่มีมาก) และผลเสีย (ที่ไม่น้อย) ของยาอย่างใกล้ชิด ผู้เขียนได้สรุปผลดีในปัจจุบันและคาดการณ์ถึงผลด้านอื่นที่จะเกิดในอนาคตตามที่ข้อมูลในปัจจุบันจะบ่งชี้ได้ และเข้าใจว่ายากลุ่มนี้เป็นยาที่น่าสนใจยิ่งเป็นยาที่แพทย์ผู้ให้จะต้องให้ความสนใจในด้านการใช้ทางคลินิกโดยไม่นำไปใช้พร่ำเพรื่อ และตระหนักผลที่จะเกิดขึ้นจากการมีความเกี่ยวข้องกับส่วนประกอบสำคัญที่สุดของสิ่งมีชีวิตคือ DNA ที่อาจจะเกิดขึ้นได้อยู่ตลอดเวลา

#### เอกสารอ้างอิง

- Chu DTW, Fernandes PB. Structure-activity relationships of fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 131-5.
- Neu HC. Ciprofloxacin : an overview and prospective appraisal. *Am J Med* 1987; 82 (suppl 4 A) : 395-404.
- Neu HC. Clinical use of the quinolones. *Lancet* 1987; 2:1319-22.
- นลินี อัครวโถ. ยาปฏิชีวนะกลุ่มใหม่ : quinolone compounds . วารสารโรคติดเชื้อและยาต้านจุลชีพ 2527; 1 :229-32.
- Wolfson JS, Hooper DC. The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28:581-6.
- สุรภี พงกษชาติวุฒิ. นลินี อัครวโถ. ความไวของเชื้อก่อโรคต่อยา ciprofloxacin ในหลอดทดลอง. วารสารโรคติดเชื้อและยาต้านจุลชีพ 2529; 3:167-9.
- Kayser FH, Novak J. In vitro activity of ciprofloxacin against Gram-positive bacteria-an overview. *Am J Med* 1987; 82(suppl 4 A):33-9.
- Davies S, Sparham PD, Spencer RC. Comparative in vitro activity of five fluoroquinolones against mycobacterium. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19:605-9.
- Wise R, Griggs D, Andrews JM. Pharmacokinetics of the quinolones in volunteers : a proposed dosing schedule. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (suppl):S83-S89.
- Lode H. Pharmacokinetics and clinical results of parenterally administered new quinolones in human. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (suppl 5):S996-S1004.
- Halkin H. Adverse effects of the fluoroquinolones. *Rev Infect Dis* 1989; 10 (suppl 1):S258-S261.
- Lolekha S, Patanacharoen S, Thanangkul B, Vibulbandhitkit S. Norfloxacin versus cotrimoxazole in the treatment of acute bacterial diarrhea : a placebo controlled study. *Scand J Infect Dis* 1988; S56:35-45.
- ภาวิต บุญญฤทธิ์, ปกรณ์ ศิริยง, สมศรี ลายบริสุทธิ์, บุญช่วย เอี่ยมโกลาก, สว่าง ไชยศักดิ์, สมศักดิ์ โล่ห์เลขา. การศึกษาผลของยา cotrimoxazole, nalidixic acid และ norfloxacin ในโรคบิด shigella ในเด็ก. บทคัดย่อ. การประชุมใหญ่สามัญและวิชาการประจำปี. สมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย. วันที่ 20-21 เมษายน พ.ศ. 2532.
- องอาจ อภิเกษมสันต์, ลำดวน วงศ์สวัสดิ์, วิรัตน์ ศิริสันธนะ. Comparative efficacy of norfloxacin and trimethoprim sulfamethoxazole therapy for shigellosis in children. *Ibid* 13.
- Tungsanga K, Chongthaleong A, Udomsantisuk N, Petcharabutr D, Sitprijia V, Wong ECK. Norfloxacin versus cotrimoxazole for the treatment of upper urinary tract infections : a double-blind trial. *Scand J Infect Dis* 1988; Suppl 56:28-34.
- Prasongwatana V, Sriboonlue P, Udomsantisuk N, Suwangool P, Tungsanga K, Sitprijia V. Norfloxacin in the treatment of urinary tract infection in renal stone patients. *Int Med* 1989; 5:7-10.
- จงรักษ์ นิภาวงศ์, สมบูรณ์ วิจิตรศิลป์. การใช้ยาอพล็อกซาซินรักษาโรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบในหญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์. *สารศิริราช* 2531; 40:137-41.
- Sutthijumroon S, Chandeying V. Clinical evaluation of ofloxacin in symptomatic lower urinary tract infection. *วารสารโรคติดเชื้อและยาต้านจุลชีพ* 2531; 5:184-6.
- Boonma P, Sookpranee M, Puapermpoonsiri S. Clinical experience with ofloxacin in upper urinary tract infection. *Int Med* 1989; 3:56-8.
- Wudhikam S, Choomsai V. Use of ofloxacin in treatment of urinary tract infection. *Thai J Urol* 1986; 1:47-9.
- Tanphaichitra D, Sahapong S, Srimuang S. Ofloxacin: a new quinolone in the treatment of genitourinary and enteric infections. *Infection* 1986; 14:S321-3.
- Panikbutr K, Ariyarat C, Chitwarakorn A, Wongba C, Saensanoh C. Norfloxacin in the treatment of uncomplicated gonorrhoea. Submitted for publication
- Panikbutr K, Lee CT, Ho B, Bamberg P. Single dose oral norfloxacin or intramuscular spectinomycin to treat gonorrhoea (PPNG and non PPNG infections): analysis of efficacy and patient preference. *Genitourin Med* 1988; 64:235-40.
- Chaisilwatana P, Roongpisuthipong A, Bhiraleus P. Norfloxacin in the treatment of uncomplicated gonorrhoea in nonpregnant females. *J Med Assoc Thai* 1987; 70:121-6.
- Ariyarat C, Panikbutr K, Chitwarakorn A, Wongba C, Buatiang A. Efficacy of ofloxacin in uncomplicated gonorrhoea. *Infection* 1986; 14(suppl 4):S311-3.
- Ariyarat C, Mokamukkul B, Chitwarakorn A. et al. Randomized comparative study of ofloxacin and spectinomycin in uncomplicated gonorrhoea. *Proceedings of the 15th Int Congr of Chemother* 1987; p. 155-7.
- Trisupa A, Ariyarat C, Mokamukkul B, et al. Ciprofloxacin in treatment of uncomplicated gonorrhoea. *กำลังตีพิมพ์*.
- Sivayathorn A, Aswapokee N, Pruksachattvuthi S. Treatment of acute gonococcal urethritis in men with single oral dose of ciprofloxacin. Abstract, Annual Scientific Meeting, Siriraj Hospital, Mahidal University, Bangkok, Mar 26-30, 1990.
- Ariyarat C, Mokamukkul B, Chitwarakorn A, et al. Clinical efficacy of a single dose of norfloxacin in the treatment of chancroid. *Scand J Infect Dis* 1988; Suppl 56:55-8.
- Mokamukkul B, Ariyarat C, Buatiang et al. Efficacy of ofloxacin

- and erythromycin in the treatment of chancroid. กำลังตีพิมพ์.
31. Bodhidatta L, Taylor DN, Chitwarakorn A, Kuvanont K, Echeverria P. Evaluation of 500 and 1000 mg doses of ciprofloxacin for the treatment of chancroid. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:723-5.
  32. Tungpaisal S, Sutthijumroon S, Chandeying V, Taravanit S. Ofloxacin in treating nongonococcal urethritis. *J Antimicrob Agents Chemother* 1988; 5:180-3.
  33. Chandeying V, Sutthijumroon S, Tungphaisal S. Evaluation of ofloxacin in the treatment of mucopurulent cervicitis : responses of Chlamydia - positive and Chlamydia - negative forms. *J Med Assoc Thai* 1989; 72:331-7.
  34. Polnikorn N, Charuwichitratana S, Puavilai S. Study of ofloxacin in nongonococcal urethritis in Bangkok, Thailand. Abstract, Int Congr for Infect Dis, Brazil, 1988.
  35. Limsuwan A, Sathapatayavongs B, Promchanyakul K, et al. Ciprofloxacin treatment of serious infectious. Abstract 3rd European Congress of Clinical Microbiology, Netherland, 1987.
  36. Suwangool P, Vichivanives P, Moolaor P. Intravenous ciprofloxacin for the treatment of patients with moderate to severe infections. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Suppl 5):S1161.
  37. Aswapokee N, Danchaivijitr S, Pruksachattvuthi S. Ciprofloxacin in severe infections. Abstract. 16th Annual Scientific Meeting. Infectious Diseases Society of Thailand, Bangkok Sept 14-15; 1989: p. 91-7.
  38. Chetchodsakd P. Treatment of severe infections with ciprofloxacin. Submitted for publication.
  39. Aswapokee N, Tesavibul P. Ciprofloxacin in severe infections : a pooled analysis of clinical efficacy in Thailand. *Int J Clin Pract* 1990; 91-97.
  40. Eisenberg JM. Clinical economics : economic analysis in medical care. ใน : นลินี อัครวโรดิ, อมร สิลารัตน์, บรรณธิการ. การประชุมเชิงปฏิบัติการ Clinical decision analysis และ clinical economics. กรุงเทพฯ : ห้างหุ้นส่วนจำกัดภาพพิมพ์, 2530: p. 78-120.
  41. Rubinstein E, Adam D, Moellering R Jr, Waldvogel F. eds. International symposium on new quinolones. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (Suppl 1):S1-S262.
  42. Rubinstein E, Adam D, Moellering R Jr, Waldvogel F. eds. Second international symposium on new quinolones. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl 5):S897-S1411.
  43. Forsgren A, Bredberg A, Ricsbeck K. New quinolones : in vitro effects as a potential source of clinical toxicity. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Suppl 5):S1382-S1389.
  44. Tsuji A, Sato H, Kume Y et al. Inhibitory effects of quinolone antibacterial agents on  $\gamma$ -aminobutyric acid binding to receptor sites in rat brain membrane. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:190-4.
  45. Bowie WR, Willetts V, Jewesson PJ. Adverse reactions in a dose-ranging study with a new long acting fluoroquinolone, fleroxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1778-82.
  46. Beckman J, Elsaber W, Grundert-Remy U, Hertrampf R. Enoxacin - a potent inhibitor of theophylline metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33:227-30.
  47. Wijnands WJA, Vree TB, Van Herwaarden CLA. Enoxacin decreases the clearance of theophylline in man. *Brit J Clin Pharmacol* 1985; 20:583-8.
  48. Smith CR. The adverse effects of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19:709-12.
  49. Waite NM, Edwards DJ, Arnott WS, Warbasse LH. Effects of ciprofloxacin on testosterone and cortisol concentration in healthy males. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1875-7.
  50. Smith JT, Lewin CS. Chemistry and mechanisms of action of the quinolone antibacterials. In : Andriole VT, ed. The quinolones. London, San Diego, New York etc : Academic Press, 1989: 23-82.
  51. Hussey P, Maass G, Tummler B, Grosse F, Schomburg U. Effect of 4-quinolones and novobiocin on calf thymus DNA polymerase-a-primase complex, topoisomerase I and II, and growth of mammalian lymphoblasts. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29:1073-8.
  52. Hoshino K, Sato K, Une T, Osade Y. Inhibitory effects of fluoroquinolones on DNA gyrase of *E. coli* and topoisomerase II of fetal calf thymus. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1816-8.
  53. Drlica K. Biology of bacterial deoxyribonucleic acid topoisomerases. *Microbiol Rev* 1984; 48:273-89.
  54. Krajcovic J, Ebringer L, Polonyi J. Quinolones and coumerins eliminate chloroplasts from *Euglena gracilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1883-9.
  55. Castora FJ, Lazarus M, Kunes D. The presence of two mitochondrial DNA topoisomerases in human acute leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 130:854-66.
  56. Pallavicini F, Antinori A, Federico G, Fantoni M, Nervo P. Influence of two quinolones, ofloxacin and pefloxacin, on human myelopoiesis in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:122-3.
  57. Aswapokee N, Vaithayapichet S, Heller RF. Pattern of antibiotic use in medical wards of a university hospital, Bangkok, Thailand. *Rev Infect Dis* 1990; 12:136-41.
  58. Bhuripanyo K. Appropriateness of antibiotic utilization in Srinagarind Hospital. Antibiotic Working Group. Abstract, International Clinical Epidemiology Network Annual Meeting, India, Jan, 1989.
  59. Maki DG, Schura AA. A study of antimicrobial misuse in a university hospital. *Am J Med Sci* 1978; 275:271-82.
  60. Wolfson JS, Hooper DC. The fluoroquinolones : structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28:581-6.