ประสิทธิภาพของ Clarithromycin ชนิดออกฤทธิ์เนิ่นในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน
The efficacy of Clarithromycin prolonged-release tablet in the treatment of upper respiratory tract infections

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1006-1-000-002-09-2568
จำนวนหน่วยกิต 2.50
วันที่รับรอง 19 กันยายน 2568
วันที่หมดอายุ 18 กันยายน 2569

นริศา รื่นเริงบุญ
สาขาวิชาบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
*ติดต่อผู้นิพนธ์: นริศา รื่นเริงบุญ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
6 ถ.ราชมรรคาใน ต.พระปฐมเจดีย์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000
E-mail: Ruenroengbun_n@su.ac.th

วัตถุประสงค์

1. ทราบถึงประสิทธิภาพของยาเม็ด Clarithromycin ชนิดออกฤทธิ์เนิ่น (prolonged-release tablet) เพื่อนำมาใช้เป็นทางเลือกแรกในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract infections, URTI)

2. อธิบายความต่างของเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) และเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และของยาเม็ด Clarithromycin ชนิดออกฤทธิ์เนิ่น (prolonged-release tablet) กับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น ๆ ได้

บทคัดย่อ

การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน (Upper Respiratory Tract Infections, URTIs) เช่น คออักเสบ ทอนซิลอักเสบ ไซนัสอักเสบ และหูชั้นกลางอักเสบ เป็นภาวะที่พบได้บ่อยซึ่งต้องได้รับการรักษาทางการแพทย์ โดยเฉพาะในเด็กและผู้ใหญ่ clarithromycin ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม macrolide รุ่นที่สอง แสดงฤทธิ์การฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้กว้างครอบคลุมเชื้อสำคัญ เช่น *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* และเชื้อแบคทีเรียไม่ปกติ (atypical bacteria) อย่าง *Mycoplasma pneumoniae* และ *Chlamydophila pneumoniae* นอกเหนือจากฤทธิ์ในการต้านจุลชีพ clarithromycin ยังมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดี เช่น การกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อปอดได้ดี ทนต่อกรดในทางเดินอาหาร และฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อโรคที่ยาวนานถึงแม้หยุดรับประทานยา (post-antibiotic effect) โดยมีเมตาโบไลต์ที่ออกฤทธิ์ (active metabolite) คือ

14-hydroxy-clarithromycin ซึ่งช่วยเสริมฤทธิ์ทางยาให้ดียิ่งขึ้น จากการศึกษาทางคลินิก clarithromycin ให้ผลการรักษาหายจาก URTIs สูงถึง 94% ซึ่งใกล้เคียงกับยา cefuroxime และดีกว่า levofloxacin ในบางกรณี อีกทั้งยังสามารถใช้ในระยะเวลารักษาที่สั้นกว่า (เพียง 3 วัน) นอกจากนี้ clarithromycin ยังมีคุณสมบัติในการปรับระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory) และฤทธิ์ต้านการอักเสบ เช่น TNF-α และ IL-1β รวมถึง chemokines ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อไซนัสอักเสบเชื้อรัง (chronic sinusitis) เนื่องจากการใช้ clarithromycin ช่วยลดอาการปวดและอาการอักเสบของโพรงไซนัสได้ดีกว่ายากลุ่มอื่น ๆ ในประเทศไทย clarithromycin มีจำหน่ายในหลายรูปแบบ รวมถึงยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เนิ่น (prolonged-release tablet) รับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง พบว่ามีผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารน้อยกว่าและเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาสูงกว่ารูปแบบเม็ดปลดปล่อยทันที (immediate-release, IR) ที่รับประทานวันละ 2 ครั้ง จากทั้งหมดที่กล่าวมานี้ เพื่อส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสมและป้องกันปัญหาเชื้อดื้อยาในอนาคต

คำสำคัญ: Macrolides, Clarithromycin, Prolong released controlled, Upper respiratory tract infections, URTIs

บทนำ

การติดเชื้อ URTIs เป็นสาเหตุที่พบบ่อยของการเข้ารับการรักษาโดยเฉพาะในเด็กและผู้ใหญ่ โรคเหล่านี้รวมถึงโรคคออักเสบ (pharyngitis), ต่อมทอนซิลอักเสบ (tonsillitis), ไซนัสอักเสบ (sinusitis) และหูชั้นกลางอักเสบ (otitis media) เป็นต้น โดยยา clarithromycin เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มแมโครไลด์ (macrolides) รุ่นที่สอง (second-generation macrolide antibiotic) ได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียกว้างขวาง (broad-spectrum antibacterial activity) มีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อยในโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ เช่น *Streptococcus pyogenes.* และ *Haemophilus influenzae.* รวมถึงเชื้อกลุ่มไมโครพลาสมา (mycoplasma) ที่ไม่มีผนังเซลล์ เช่น *Mycoplasma pneumoniae.*, *Chlamydophila pneumoniae., และ Rickettsias* เป็นต้น[1, 2] และด้วยคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดี (favourable pharmacokinetic properties) มีฤทธิ์ต้านการอักเสบและปรับสมดุลภูมิคุ้มกัน (anti-inflammatory and immunomodulatory effects) ที่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา URTIs ได้เป็นอย่างดีทั้งในโรงพยาบาลและชุมชน

ในปัจจุบันการใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษา URTIs กำลังเผชิญหน้ากับสถานการณ์ของเชื้อดื้อยา โดยพบว่าปัญหาเชื้อแบคทีเรียก่อโรคในคนมีแนวโน้มดื้อยาต้านจุลชีพอย่างต่อเนื่องหรือที่เรียกว่าเชื้อดื้อยา (antimicrobial resistance; AMR) ส่งผลให้การรักษาโรคติดเชื้อทำได้ไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร จำเป็นต้องเพิ่มระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลนานมากยิ่งขึ้นและส่งผลทำให้เกิดการเสียชีวิตจากการติดเชื้อแบบทีเรียดื้อยา ด้วยเช่นกัน[3] ในปี พ.ศ. 2562 มีผู้เสียชีวิต 4.95 ล้านคนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาต้านจุลชีพ โดย 1.27 ล้านคนเสียชีวิตโดยตรงจากการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา ซึ่งร้อยละ 20 เป็นเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี และคาดว่าการ

ดื้อยาต้านจุลชีพจะทำให้อายุขัยเฉลี่ยของประชากรโลกลดลง 1.8 ปีภายในปี พ.ศ. 2568 และจำนวนผู้เสียชีวิตสะสมระหว่างปี พ.ศ. 2568 – พ.ศ. 2593 อาจสูงถึง 39 ล้านนทั่วโลก[4]

ในบริบทของประเทศไทย จากรายงานในวารสารวิจัยในระบบสาธารณสุขพบรายงานเกี่ยวกับความชุกของการดื้อยาต้านจุลชีพที่เพิ่มขึ้นในปี พ.ศ. 2553 มีรายงานว่าประเทศไทยมีผู้ติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพประมาณ 88,000 คนต่อปี และในจำนวนนี้มีผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อดื้อยาสูงถึง 38,000 คน และส่งผลให้เกิดภาระทางเศรษฐกิจอย่างมาก ประมาณ 40,000 ล้านบาทต่อปี [5] ซึ่งสาเหตุที่สำคัญเกิดจากการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสม เนื่องจากยาปฏิชีวนะเป็นยาที่ต้องรับประทานต่อเนื่องตามเวลาที่กำหนดอย่างเคร่งครัด ผู้ป่วยบางรายมีปัญหาจากความไม่ร่วมมือทางยา เนื่องจากยาปฏิชีวนะบางตัวต้องรับประทานหลายครั้งต่อวัน ร่วมกับเกิดอาการข้างเคียงจากยาที่สร้างความไม่พอใจจากการรับประทานยาอย่างต่อเนื่อง เช่น คลื่นไส้อาเจียน ไม่สบายท้อง หรือท้องเสีย ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากยาปฏิชีวนะ

ความไวขอยา clarithromycin ในประเทศไทย ณ ปัจจุบัน ของกลุ่มโรค URTIs ยังไม่พบรายงานสถาณการณ์ดื้อยารุนแรงจากการใช้ยา clarithromycin ในกลุ่มเชื้อก่อโรคในระบบทางเดินหายใจส่วนต้น เช่น *Haemophilus influenzae., Streptococcus pneumoniae.*, หรือ *Mycoplasma pneumoniae.* เป็นต้น ในทางตรงกันข้ามกลับพบการดื้อยา erythromycin ของเชื้อ *Streptococcus pneumoniae.* ในขั้นรุนแรงถึงร้อยละ 34.3 ในส่วนพื้นที่ภาคกลางและภาคตะวันตกของประเทศไทย[6] การพบเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ดื้อต่อยาเพนนิซิลลิน และ erythromycin เพิ่มขึ้นในหลายประเทศรวมถึงประเทศไทย และยังพบว่าสถานการณ์ดื้อยาปฏิชีวนะสัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยา การใช้ยาปฏิชีวนะไม่ครบตามที่แพทย์สั่งส่งผลให้ระดับความเข้มข้นยาลดลงก่อนกำหนดและก่อให้เกิดการปรับตัวและเกิดการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ได้พยายามรณรงค์ให้ความรู้กับประชาชนให้ตระหนักถึงภัยของเชื้อดื้อยาจากการรับประทานยาปฏิชีวนะไม่ต่อเนื่อง และในทางอุสาหกรรมยาเองก็ได้มีส่วนช่วยแก้ไขปัญหาความไม่ร่วมมือทางยาจากการรับประทานยาวัละหลาย ๆ ครั้ง ด้วยการทำให้ยามีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์แบบ prolonged-release tablet ซึ่งรับประทานเพียงวันละครั้งเท่านั้น ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดความสะดวกสบายในการใช้ยา และเกิดความร่วมมือจากการใช้ยาต่อเนื่องมากยิ่งขึ้น ตัวอย่างเช่น ยา clarithromycin prolonged-release tablet ที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาการติดเชื้อ URTIs ที่เกิดยาเชื้อดื้อต่อยาเพนนิซิลลิน โดยมีอัตราการหายจากอาการสูงและอัตราการกลับมาเป็นซ้ำน้อยกว่ายากลุ่มอื่น[6] โดย clarithromycin ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยในรูปแบบต่าง ๆ แสดงใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1: ชื่อทางการค้าของ Clarithromycin ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย [7]

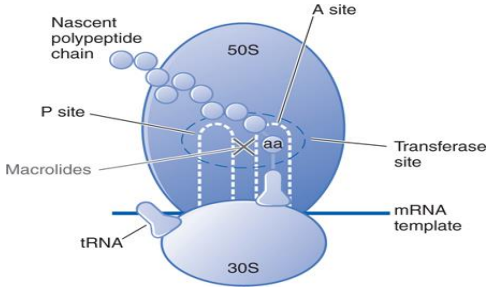
ชื่อทางการค้า	ผู้ผลิต/นำเข้า	รูปแบบยา
Clarie OD®	Ind-Swift /แคสป้า ฟาร์มาซูติคอล (ประเทศไทย)	เม็ดปลดปล่อยแบบทยอยหรือออกฤทธิ์เนิ่น (prolonged-release) 500 มก.
Klacid MR®	Abbott/ Zuelling Pharma	เม็ดควบคุมการปลดปล่อย (modified release) 500 มก.
Klacid FC®	Abbott/ Zuelling Pharma	เม็ด 250/500 มก. ผงแขวนตะกอนสำหรับเด็ก 125 มก./5มล.
Claron®	Siam Bheasach.Co.Ltd	เม็ด 500 มก.
Clamycin®	Siam Bheasach	เม็ด 250/500 มก.
Maclar®	Atlantic Lab	เม็ด 250 มก.
Clarithro®	Polipharm	เม็ด 250/500 มก.
Clacina®	GPO	เม็ด 500 มก.
Fascar®	Unison Laboratory	เม็ด 250/500 มก.
Crixan®	Ranbaxy Laboratories Limited	เม็ด 500 มก.

หมายเหตุ: มก. = มิลลิกรัม มล. = มิลลิลิตร

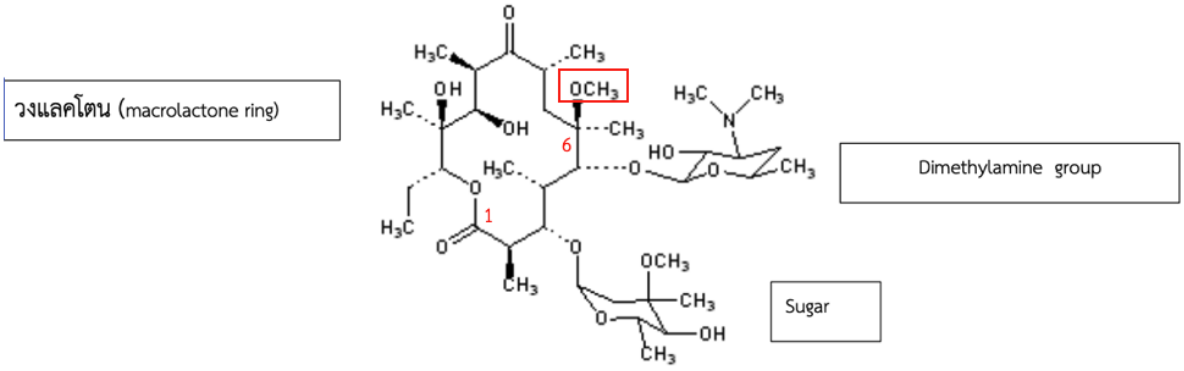
กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

Clarithromycin ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรีย โดยจับกับหน่วยย่อย 50S ของไรโบโซม (ribosome) subunit บน 70S ribosome ของแบคทีเรียทำให้หยุดกระบวนการต่อเติม (elongation) ของสายโปรตีน RNAและยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (ภาพที่ 1) และตารางเปรียบเทียบกลไกของ clarithromycin กับยากลุ่มอื่น ๆ[8] ดังแสดงใน ตารางที่ 2

Clarithromycin ถูกสังเคราะห์โดยการแทนที่หมู่ Methoxy group ที่ตำแหน่ง C-6 hydroxyl group ของ erythromycin โดย clarithromycin มีโครงสร้างเป็น 14 member macrolide lactone ring และ sugar moieties ซึ่งโครงสร้างของ clarithromycin ที่เป็นเอกลักษณ์ที่ทำให้มีเสถียรภาพมากขึ้นในการทนต่อสภาวะกรดและปรับปรุงประสิทธิภาพต่อแบคทีเรีย เพิ่มความสามารถในการฆ่าเชื้อและคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ [8] (ภาพที่ 2) นอกจากนี้ clarithromycin ยังมีเมตาโบไลต์ที่มีฤทธิ์ (active metabolite) คือ 14-hydroxy epimer ที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียอยู่ จึงเสริมฤทธิ์ (synergistic action) ร่วมกับยาต้นแบบในการฆ่าเชื้อเพิ่มมากขึ้น[9]



ภาพที่ 1 การยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรียโดยยาปฏิชีวนะกลุ่มแมโครไลด์ (Macrolides) (ดัดแปลงจากภาพของ Basic Medical key)[10]



ภาพที่ 2 โครงสร้างยา Clarithromycin (สร้างโดยผู้ประพันธ์ นริศา รื่นเริงบุญ)

ตารางที่ 2: เปรียบเทียบกลไกการออกฤทธิ์ [11-13]

กลุ่มยา (Drug Class)	กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)	เชื้อเป้าหมาย (Target Pathogens)	ผลเพิ่มเติม (Additional Effects)
Macrolides เช่น Clarithromycin Erythromycin Azithromycin	ยับยั้งการสร้างโปรตีนของแบคทีเรียโดยจับกับหน่วยย่อย 50S ของไรโบโซม	เชื้อแกรมบวกเช่น Streptococcus และ เชื้อ Mycoplasma, Chlamydophila	ต้านการอักเสบ, เสริมภูมิคุ้มกัน, มีผลหลังหยุดยา (Post-antibiotic effect)
Beta-lactams เช่น Amoxicillin Penicillin Ampicillin	ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์แบคทีเรียโดยจับกับ penicillin-binding proteins	เชื้อแกรมบวก และบางชนิดของแกรมลบ เช่น *Haemophilus influenzae*	มีผลเฉพาะการฆ่าเชื้อแบคทีเรียเท่านั้น ไม่มีผลเสริมอื่น
Cephalosporins เช่น Cefuroxime Cephalexin Ceftriaxone Cefuroxime	ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์แบคทีเรีย คล้ายกับยากลุ่ม penicillins	เชื้อแกรมบวกกว้างและแกรมลบบางชนิด	ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี โดยเฉพาะในเด็ก มักไม่มีผลข้างเคียงรุนแรง
Fluoroquinolones เช่น Levofloxacin Norfloxacin	ยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase และ topoisomerase IV ซึ่งจำเป็นต่อการจำลอง DNA ของแบคทีเรีย	ครอบคลุมกว้างทั้งแกรมบวก แกรมลบและเชื้อ Mycoplasma, Chlamydophila	มี post-antibiotic effect แต่อาจมีผลข้างเคียงต่อกระดูกอ่อน (ไม่เหมาะกับเด็กบางราย)

ขอบเขตการออกฤทธิ์ (Spectrum of activity)

ยาปฏิชีวนะ clarithromycin มีฤทธิ์ต่อแบคทีเรียกลุ่มต่าง ๆ ดังนี้

1. แบคทีเรียแกรมบวก (gram-positive bacteria) เช่น Staphylococcus spp. Streptococcus spp. รวมถึง *Streptococcus Pneumoniae. Streptococcus pyogenes.*. group A streptococci,

Viridans streptococci. และ Enterococcus spp. เป็นต้น Clarithromycin ไม่สามารถออกฤทธิ์ต่อ MRSA ได้ และยังไม่สามารถใช้กับเชื้อ streptococci spp. หรือ staphylococci spp. ที่ดื้อยา erythromycin เพราะสามารถดื้อยาข้ามกันได้ [14-16] ตารางที่ 3

2. แบคทีเรียแกรมลบ (gram-negative bacteria) เช่น *Haemophilus influenzae. Moraxella catarrhalis. Neisseria gonorrhoeae. Bordetella pertussis. Helicobacter pylori.* เป็นต้น แต่ clarithromycin ไม่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่เจริญในสภาพมีออกซิเจน (aerobic gram-negative bacteria) เช่น *Escherichia coli*. Pseudomonas species and Salmonella spp.[15, 16] ตารางที่ 3 และ ตารางที่ 4

3. แบคทีเรียที่ไม่มีผนังเซลล์ (Atypical bacteria) *Mycoplasma pneumoniae. Chlamydia trachomatis. Legionella pneumophila.* เป็นต้น[15, 16] ตารางที่ 3 และ ตารางที่ 4

4. แบคทีเรียอื่น ๆ ที่สำคัญ เช่น *Corynebacterium diphtheriae.* Clostridium spp. Mycobacterium spp. เป็นต้น Clarithromycin สามารถยับยั้งเชื้อ *Mycobacterium avium* complex (MAC) ได้ร้อยละ 90 ที่ความเข้มข้นต่ำสุด (minimal concentration, MIC90) ในเนื้อเยื่อปอดและ macrophages 4 g/mL และยังมีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อมากขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่น ๆ เช่น ethambutol และ rifampin หรือ rifabutin.[16] ตารางที่ 4

เมื่อเปรียบเทียบระดับความสามารถในการยับยั้งเชื้อกับยาอื่น ๆ ในกลุ่ม macrolides และยากลุ่มอื่นที่ใช้ในการรักษา UTRIs สามารถดูสรุปเพิ่มเติมได้ในตารางที่ 3 และ ตารางที่ 4

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบขอบเขตการออกฤทธิ์ (Spectrum of Activity) ระหว่าง Clarithromycin กับยาปฏิชีวนะอื่น [8, 16]

Antibiotic	Gram-positive bacteria	Gram-negative	Atypical Pathogens	Anaerobes
Clarithromycin	++	+	+++	+/-
Azithromycin	++	+	+++	+/-
Erythromycin	++	+/-	++	-
Amoxicillin	++	++	-	++
Levofloxacin	++	+++	+++	+

หมายเหตุเครื่องหมาย + เป็นสัญลักษณ์แสดงถึงปริมาณดังนี้ + = Low, ++ moderate, +++ high efficacy

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics Properties)

Clarithromycin เป็นอนุพันธ์ของ erythromycin ที่มีการดัดแปลงโครงสร้างทางเคมี (โดยเติมหมู่เมทิลที่ตำแหน่ง 6) ทำให้ทนต่อการถูกสลายโดยกรดในกระเพาะอาหารได้ดีขึ้น ช่วยเพิ่มการดูดซึม และไม่ขึ้นกับมื้อ

อาหาร สามารถรับประทานยาได้ทั้งในสภาวะมีอาหารหรือท้องว่างได้เช่นกัน ทำให้มีระดับยาในเนื้อเยื่อสูงกว่าระดับในพลาสมา และเนื่องจากยา clarithromycin มี active metabolite ซึ่งช่วยเสริมฤทธิ์ต้านเชื้อโดยเฉพาะต่อเชื้อ *Haemophilus influenzae* Clarithromycin เป็นยาที่ถูฏดูดซึมได้ดีที่สุดในกลุ่ม Macrolide มีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ที่ประมาณร้อยละ 55 [17] **(ตารางที่ 5)**

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบขอบเขตการออกฤทธิ์ (Spectrum of Activity) ระหว่าง Clarithromycin, Erythromycin และ Azithromycin ต่อเชื้อต่าง ๆ [8, 16]

Organism or disease	Erythromycin	Clarithromycin	Azithromycin
Mycobacterium			
Mycobacterium avium complex (MAC) prophylaxis	ไม่	ใช่	ใช่
MAC Treatment	ไม่	ใช่	เป็นทางเลือก
M. abscessus, *M. chelonae*	ไม่	ใช่	ไม่
M. leprae	ไม่	In vivo	ไม่
Gram negative bacteria			
Helicobacter pylori.	ไม่	ใช่	กำลังอยู่ในการศึกษา
Haemophilus influenzae.	ไม่	ใช่	ใช่
Gram positive bacteria			
Infective Endocarditis (IE) prophylaxis	ไม่	ใช่	ใช่
Sexual transmitted disease			
Chlamydia trachomatis.	ใช่	ไม่	ใช่
Lymphogranuloma venereum.	ใช่	ไม่	มีแนวโน้ม
Chancroid	ไม่	ไม่	ใช่
Neisseria gonorrhoeae.	ไม่	ไม่	ใช่

การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย (metabolism) ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วในตับผ่าน cytochrome P-450 ให้เป็น 14-hydroxy-clarithromycin (เมแทบอไลต์ออกฤทธิ์) ระดับ 14-hydroxy metabolite สูงสุดในเลือดภายใน 3 ชั่วโมง หลังรับประทาน และระยะเวลาที่แบคทีเรียยังถูกยับยั้งการเจริญเติบโต แม้ว่าระดับยาปฏิชีวนะในร่างกายจะลดต่ำกว่า MIC อยู่ได้นาน 5.5 ชั่วโมง[18] ในกรณีของ clarithromycin prolonged-

release tablet พบว่าถึงแม้ระดับ active metabolite ของ 14-hydroxy metabolite ไม่ได้รับผลกระทบจากอาหารในทางเดินอาหาร แต่การรับประทานขณะท้องว่าพบว่าปริมาณยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตทั้งหมดลดลง 30 เปอร์เซ็นต์ ดังนั้นควรรับประทานพร้อมอาหารเพื่อเพิ่มปริมาณยาทั้งหมดในร่างกาย

การกระจายตัว (distribution) กระจายเข้ากระจุกตัวในเนื้อเยื่อได้ดี โดยมี อัตราส่วนเนื้อเยื่อต่อซีรัม (tissue-to-serum ratio,TSR) สูงกว่า erythromycin และ azithromycin เนื้อเยื่อที่มีการกระจายตัวสูง: ปอด, ทอนซิล, เยื่อบุจมูก (TSR อยู่ระหว่าง 0.5–30) แทรกซึมเข้าเซลล์ภูมิคุ้มกันได้ดี เช่น alveolar macrophages และ เม็ดเลือดขาวชนิด polymorphonuclear leukocytes (PMNs)[18] (ตารางที่ 5)

ครึ่งชีวิต (Half-Life) และการขับออก (Excretion)

ค่าครึ่งชีวิตของ clarithromycin และ 14-hydroxy metabolite ประมาณ 4 ชั่วโมง ร่วมกับมี Post-antibiotic effect อีก 5.5 ชั่วโมง จึงสามารถบริหารยาได้ทุก 12 ชั่วโมง และถูกขับออกทาง ไต (ทั้งตัวยาเดิมและเมแทบอไลต์) ผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมรุนแรง (CrCl <30 mL/min) ควรปรับขนาดยาลดลง 50 เปอร์เซ็นต์ และในผู้ป่วยที่ได้รับยา ritonavir ควรปรับขนาดยาลดลง 75 ปอร์เซ็นต์

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของยา Clarithromycin กับยาปฏิชีวนะอื่น ๆ[18]

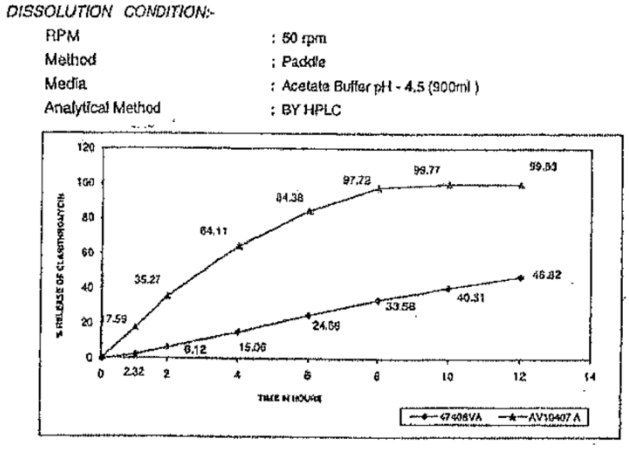
Antibiotic	ชีวปริมาณออกฤทธิ์ Bioavailability (%)	ค่าครึ่งชีวิต Half-life (ชม)	การกระจายตัวในเนื้อเยื่อ (Distribution)	ฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory effect)	PEA (ชม)
Clarithromycin	55	4.3-4.9	สูงมากโดยเฉพาะในปอดและหูชั้นกลาง	+++	5.5
Azithromycin	37	68	สูงมาก	++	2-4
Erythromycin	35	1.5	ปานกลาง	+	4.2
Amoxicillin	>90	1-1.5	ดี	-	-
Levofloxacin	99	6-8	สูง	-	-

PEA = Post-antibiotic effect หรือ ระยะเวลาที่แบคทีเรียยังถูกยับยั้งการเจริญเติบโต แม้ว่าระดับยาปฏิชีวนะในร่างกายจะลดต่ำกว่า MIC

อย่างไรก็ตาม ณ ปัจจุบันได้มีการพัฒนาระบบนำส่งยา clarithromycin ในรูปแบบที่น่าสนใจ โดยพบว่าในประเทศไทยมีจำหน่ายในรูปแบบต่าง ๆ เช่น รูปแบบยาเม็ดปลดปล่อยแบบ prolonged-release tablet ภายใต้ชื่อการค้า Clarie OD® โดย Ind-Swift Limited, อินเดีย และยาเม็ดควบคุมการปลดปล่อย

(modified release tablet) ภายใต้ชื่อการค้า Klacid MR® โดย Abbott Laboratories, UK โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของยาทั้ง 2 ชื่อการค้า ที่สำคัญจำนวน 2 การศึกษา โดยการศึกษาที่ 1 เป็นการเปรียบเทียบชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ในอาสาสมัครสุขภาพดีของยาชื่อการค้า Clarie OD® เปรียบเทียบกับชื่อการค้า KLARICID XL ® ที่เป็นตัวมาตรฐานในการเปรียบเทียบ โดยการศึกษานี้ชื่อว่า A randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, multiple dose, two-way crossover bioequivalence study on extended release formulation, clarithromycin extended release Tablet of Ind-Swift Limited, India with modified release formulation, KLARICID XL Tablet of Abbott Laboratories Ltd., healthy, adult, male, human Indian subjects under fed condition.[19] จากรายงานผลการศึกษาพบว่าทั้งสองชื่อการค้ามีความเทียบเท่ากันทางชีวภาพ: ช่วงความเชื่อมั่น 90% ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Cmax, Cmin, AUC0-tau) อยู่ในช่วง 0.80–1.25 ซึ่งยืนยันว่ายาทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากัน[19] ในด้านความปลอดภัย: พบอาการไม่พึงประสงค์เล็กน้อย 2 กรณี (อาเจียนและอาการแพ้) ซึ่งหายได้เอง ไม่มีผลกระทบร้ายแรง

การศึกษาที่ 2 เป็นการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการละลาย ชื่อว่า Comparative Dissolution Profile of KLARICID-XL (UK) vs. Clarithromycin Extended Release Tablets (ISL)[20] วัตถุประสงค์ของการวิจัยคือเพื่อเปรียบเทียบอัตราการละลายของยาทดสอบ Clarie OD® กับยาอ้างอิง KLARICID-XL® ในสภาพแวดล้อม pH ต่างกัน และพบว่า Clarie OD® มีอัตราการปลดปล่อยยาที่เวลาต่างๆ ตั้งแต่ 0 - 12 ชั่วโมง สูงกว่า KLARICID-XL® ในสภาวะ pH 4.5 โดยเมื่อสิ้นสุดที่เวลา 12 ชั่วโมง Clarie OD® และ KLARICID-XL® มีร้อยละการปลดปล่อยยาที่ 99.63 และ 46.82 ตามลำดับ (ภาพที่ 3)

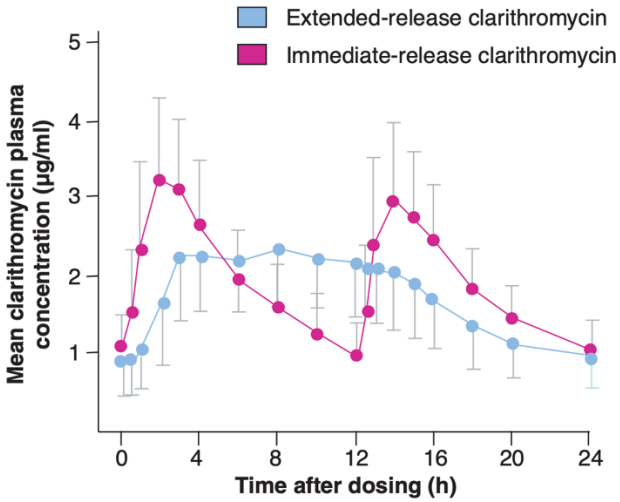


TIME IN	% RELEASE OF CLARITHROMYCIN	
HOURS	Klaricid-XL	Clarithromycin Extended Release Tablets
0	0	0
1	2.32	17.59
2	6.12	35.27
4	15.06	64.11
6	24.68	84.38
8	33.58	97.72
10	40.51	99.77
12	46.82	99.63

ภาพที่ 3 อัตราการปลดปล่อยของ Clarie OD® กับยาอ้างอิง KLARICID-XL® ในสภาพแวดล้อม pH 4.5[20]

ปัจจุบันมีการใช้ clarithromycin ในรูปแบบยาเม็ดชนิด prolonged-release tablet เป็นที่นิยมใช้กันมากขึ้นตั้งแต่ปี ค.ศ. 2010 เนื่องจากความสะดวกสบายในการรับประทานวันละ 1 ครั้งและผลข้างเคียงที่น้อยกว่าการรับประทานรูปแบบเม็ดปลดปล่อยทันที (immediate-release, IR) โดยทางองค์การอาหารและ

ยาของสหรัฐอเมริกา (US-FDA) ได้รับรองการใช้ clarithromycin รูปแบบยาเม็ด prolonged-release tablet สำหรับการรักษาโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากชุมชน (community-acquired pneumonia, CAP) ไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่โพรงขากรรไกรบน (acute maxillary sinusitis, AMS) และการกำเริบเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis, ABECB) [21] รูปแบบยาเม็ด prolonged-release tablet ใช้เทคนิคในการตั้งตำรับด้วย proprietary polymer matrix ที่สามารถเพิ่มระยะเวลาในการดูดซึมในทางเดินกระเพาะอาหาร ทำให้ระดับยา clarithromycin ในพลาสมา ณ steady state คงอยู่ในร่างกายได้ตลอดทั้งวันมากกว่า 5-8 ชั่วโมงหลังรับประทานเพียงมื้อเดียวต่อวัน ที่มากกว่าระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ร้อยละ 90 (MIC_{90}) ที่ 2-3 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร สำหรับเชื้อ *Streptococcus Pneumoniae.Mycloplasma catarrhalis.* และเชื้อกลุ่ม atypical respiratory pathogens ซึ่งมีข้อดีกว่าระบบนำส่งยาแบบปลดปล่อยทันที ดังภาพที่ 4 นอกจากนี้ข้อดีของ clarithromycin ในรูปแบบยาเม็ดชนิด prolonged-release tablet พบว่า การออกฤทธิ์นานช่วยให้ยาสามารถกระจายตัวได้สูงกว่ารูปแบบเม็ดปลดปล่อยทันที (IR) ในบริเวณเยื่อหุ้มปอดและถุงลมขนาดเล็ก alveolar มากกว่าในเลือด[22]



ภาพที่ 4 เปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของ clarithromycin รูปแบบยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เนิ่น (prolonged-release tablet) 500 มก 2 เม็ดวันละ 1 ครั้ง x 5 วัน และรูปแบบเม็ดปลดปล่อยทันที (immediate-release, IR) 500 มก 1 เม็ดวันละ 2 ครั้ง x 5 วัน คัดลอกรูปภาพจากการศึกษาของ GUAY DR *et al.*, 2001[23]

ประสิทธิภาพทางคลินิก (Clinical Efficacy)

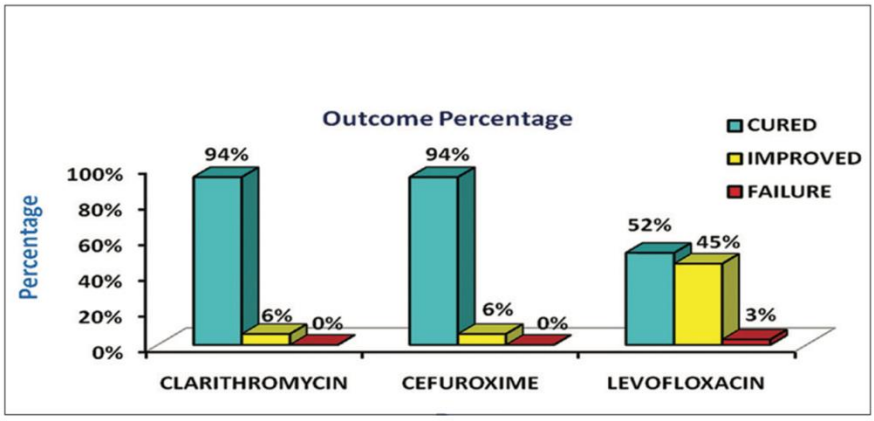
Clarithromycin มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อได้ครอบคลุมทั้งโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนตัว เช่น คอหอยอักเสบ ทอลซิลอักเสบ เนื่องจากการติดเชื้อ *Streptococcus pyogenes.* และไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่โพรงขากรรไกรบน (AMS) เนื่องจากเชื้อ *Haemophilus influenzae., Mycloplasma catarrhalis* หรือ *Streptococcus pneumoniae.* และ การกำเริบเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคหลอดลมอักเสบ

เรื้อรัง (ABECB) เนื่องจากเชื้อ *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae., H. parainfluenzae*, *Mycloplasma catarrhalis.* และผู้ป่วยโรคปอดบวมจากชุมชน (CAP) เนื่องจากเชื้อ *Haemophilus influenzae., Mycloplasma pneumoniae., Streptococcus pneumoniae., Chlamydia pneumoniae.* เป็นต้น [21]

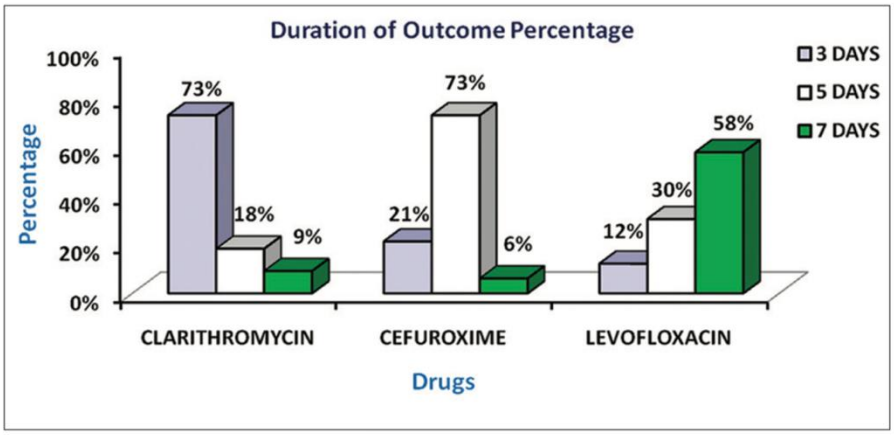
1. ประสิทธิภาพต่อการติดเชื้อปอดบวมจากชุมชน (CAP)

จากงานวิจัยต่าง ๆ clarithromycin มีอัตราการรักษาหายสูงจากโรคติดเชื้อ URTIs ในผู้ป่วยโรคออักเสบจากเชื้อ Streptococcus group A มีอัตราการหายจากโรคที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียมากกว่ายากลุ่ม penicillins และ erythromycin จากการศึกษาของ Padugundla G *et al*., 2021[24] เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา clarithromycin กับ cefuroxime และ levofloxacin ในเด็กอายุ 0 – 5 ปี ที่มาด้วยอาการติดเชื้อ CAP พบว่า clarithromycin ให้ผลการรักษาโรคสำเร็จหายจากโรค (clinical cure) ที่ร้อยละ 94 โดยให้ผลเทียบเท่ากับการใช้ยา cefuroxime และมีอัตราการล้มเหลว (failure) น้อยกว่า levofloxacin ที่ร้อยละ 0 และ 3 ตามลำดับ [24] (ภาพที่ 5) นอกจากนี้ในการศึกษานี้ยังมีการศึกษาถึงระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยจนกระทั่งหายดีผลลัพธ์คือ ยา clarithromycin ใช้ระยะเวลาสั้นที่สุด 3 วัน ในการรักษาโรค CAP คิดเป็นร้อยละ 73 ในขณะที่ยา levofloxacin ต้องใช้ระยะเวลาในการรักษาถึง 7 วันคิดเป็นร้อยละ 58 (ภาพที่ 6) [24]

นอกจากนี้มีการศึกษาของ Naik P (2024)[25] ที่ได้เรียบเรียงข้อมูลเกี่ยวประสิทธิภาพของ clarithromycin เทียบกับยารับประทาน amoxicillin/clavulanic acid ในการใช้เป็นยาปฏิชีวนะที่ตรงกับเชื้อก่อโรคโดยเร็วที่สุด หรือที่เรียกว่าempirical treatment ในผู้ป่วยโรค CAP โดยพบว่า clarithromycin มีอัตราการสำเร็จในการลดอาการหรือหายจากโรคติดเชื้อที่ร้อยละ 86 และ 84 ตามลำดับ และมีอัตราการกำจัดเชื้อได้มากกว่า amoxicillin/clavulanic acid ที่ร้อยละ 89 และ 86 ตามลำดับ[25]



ภาพที่ 5 เปรียบเทียบผลลัพธ์ของการศึกษาของยาปฏิชีวนะ Clarithromycin Cefuroxime และ Levofloxacin ที่ใช้ในการรักษาโรคปอดบวมจากชุมชน (CAP) [24] คัดลอกรูปภาพจากการศึกษาของ Padugundla G *et al*.,2021 [24]

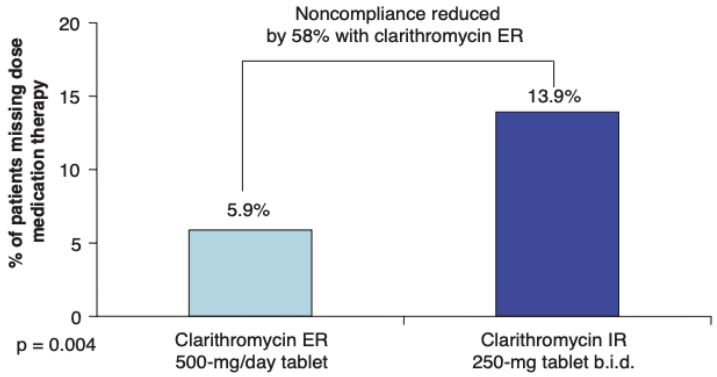


ภาพที่ 6 เปรียบเทียบระยะเวลาในการรักษาอาการติดเชื้อโรคปอดบวมจากชุมชน (CAP)ของยาปฏิชีวนะ Clarithromycin Cefuroxime และ Levofloxacin [24] คัดลอกรูปภาพจากการศึกษาของ Padugundla G *et al.*,2021 [24]

นอกจากนี้มีการศึกษา 2 การศึกษาที่เป็นรูปแบบปกปิดสองทาง (double blinded placebo controlled trails) ในการนำ clarithromycin รูปแบบยาเม็ด prolonged-release tablet 500 มก. 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วย CAP ระดับรุนแรงน้อย - ปานกลาง เทียบกับยา trovafloxacin 200 มก. และ levofloxacin 500 มก. โดยจากรายงานพบว่า clarithromycin รูปแบบยาเม็ด prolonged-release tablet มีอัตราการหายจากการติดเชื้อที่ร้อยละ 87 - 89 เทียบเท่ากับยา trovafloxacin และ levofloxacin [26, 27]

2. ประสิทธิภาพต่อภาวะกำเริบเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (ABECB)

Weiss *et al* (2002) ได้ทำการศึกษาในระยะที่สามแบบเปิด (phase III open label study) โดยทำการเปรียบเทียบความต่างของการรักษา ABECB โดยใช้ clarithromycin ในขนาดต่ำ (low dose regimen) ของรูปแบบยาเม็ด prolonged-release tablet 500 มก. วันละ 1 ครั้งเทียบกับรูปแบบเม็ดปลดปล่อยทันที (IR) 250 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน และพบว่าประสิทธิภาพของขนาดยา low dose regimen ทั้งในรูปแบบยาเม็ด prolonged-release tablet และรูปแบบเม็ดปลดปล่อยทันที โดยทำให้หายจากกำเริบของอาการ ABECB ได้ร้อยละ 81.0 และ 82.1 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามรูปแบบยาเม็ด prolonged-release tablet มีจุดเด่นตรงที่ลดโอกาสการเกิดปัญหาเนื่องจากไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาปฏิชีวินะอย่างถูกต้อง จากงานวิจัยพบว่า กลุ่มรูปแบบยาเม็ด prolonged-release tablet มีสัดส่วนของการลืมรับประทานยาที่ 5.9 เปอร์เซ็นต์น้อยกว่ารูปแบบเม็ดปลดปล่อยทันทีที่ 13.9 เปอร์เซ็นต์อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.004$) [28] (ภาพที่ 7)



ภาพที่ 7 การให้ความร่วมมือในการใช้ยาเปรียบเทียบระหว่าง clarithromycin รูปแบบยาเม็ด prolonged-release tablet และรูปแบบเม็ดปลดปล่อยทันที คัดลอกภาพจากการศึกษาของ Weiss *et al.,* 2002[28]

3. ประสิทธิภาพต่อโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรีย (Acute Bacterial Sinusitis; ABS)

Riffer E et al (2025) [29] ได้ทำการวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความทนต่อยาปฏิชีวนะ ของยา clarithromycin ชนิดออกฤทธิ์นาน เทียบกับ amoxicillin/ clavulanate ในผู้ป่วย ABS อายุ 12 ปีขึ้นไป จำนวน 188 ราย โดยเปรียบเทียบ clarithromycin ชนิดออกฤทธิ์นาน ขนาด 1,000 mg วันละครั้ง เทียบกับ amoxicillin/ clavulanate 875 mg/125 mg 2 ครั้งต่อวันเป็นเวลา 14 วัน ผลการศึกษาพบว่าอัตราการรักษาทางคลินิกยาทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพสูงในการรักษา ABS โดย clarithromycin ชนิดออกฤทธิ์นานมีอัตราการหายที่ร้อยละ 98 ขณะที่ amoxicillin/ clavulanate มีอัตราการหายที่ร้อยละ 97 โดยยาทั้งสองไม่มีความแตกต่างทางสถิติ แต่ยา clarithromycin ชนิดออกฤทธิ์นานเหนือกว่า amoxicillin/ clavulanate เนื่องจากสามารถลดระยะเวลาของอาการทางโพรงไซนัสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเหลือเพียง 2 วัน เทียบกับ amoxicillin/ clavulanate ที่ระยะเวลาของอาการ 5 วัน ($p = 0.027$) นอกจากนี้ clarithromycin ชนิดออกฤทธิ์นานยังช่วยลดอาการคัดจมูก ลดอาการปวดโพรงจมูก ลดความดันในโพรงจมูกได้ดีกว่า amoxicillin/ clavulanate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.035$)[29]

4. ประสิทธิภาพต่อโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรีย (Chronic Rhinosinusitis; CRS)

Clarithromycin ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง CRS โดยใช้เป็นยาร่วมกับการรักษามาตรฐาน โดย Zeng M et al. (2022)[30] เป็นการศึกษาเชิงทดลองเชิงเปรียบเทียบประสิทธิผลแบบไปข้างหน้า (prospective single-blind comparative effectiveness trial) รวมผู้ป่วยชาวจีนที่ได้รับการวินิจฉัย CRS จำนวน 187 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษามาตรฐาน เช่น ล้างจมูก, ใช้ยาพ่น oxymetazoline หรือการสูดดมไอน้ำ โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับยา clarithromycin 250 มก. วันละ 1 ครั้ง นาน 3 เดือน ส่วนอีกกลุ่มได้รับยา ด้วยสเปรย์พ่นจมูก fluticasone propionate ขนาด 200 ไมโครกรัม วันละ 1 ครั้ง นาน 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ความรุนแรงของอาการประเมินโดยผู้ป่วยด้วยวิธี visual analog scale และการตรวจส่องกล้องประเมินไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างทั้งสองกลุ่ม ($P=0.120$) จากการศึกษานี้จึงพบว่า clarithromycin ฤทธิ์ต้านการอักเสบได้เทียบเท่ายาพ่นเสตียรอยด์ในผู้ป่วย CRS นอกจากนี้ยังมีการ

วิเคราะห์แยกกลุ่มในกลุ่มที่เป็น CRS ชนิดที่มี eosinophil สูงในน้ำมูกและกลุ่ม non-eosinophilic โดยพบว่ากลุ่ม non-eosinophilic ตอบสนองต่อ clarithromycin ได้ดีกว่าแบบ eosinophilic [30] ดังนั้น clarithromycin จึงเป็นทางเลือกที่น่าสนใจในการรักษา CRS ในกลุ่มติดเชื้อที่ไม่มี eosinophil สูง

5. ประสิทธิภาพต่อการติดเชื้อหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน (Acute Otitis Media; AOM)

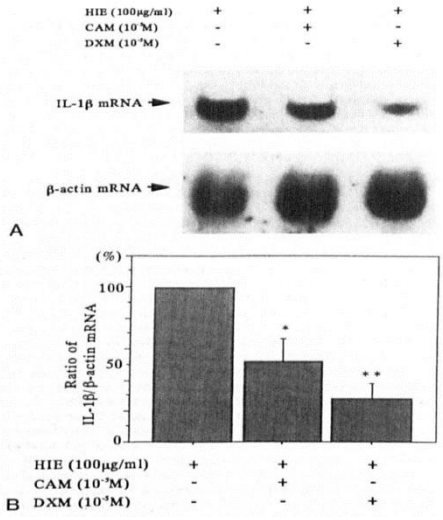
มีการดำเนินการวิจัยเพื่อศึกษาเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิภาพของสูตรยาน้ำแขวนตะกอนชนิดรับประทานของ clarithromycin ใน clinical trial ระยะที่ 3 (multicenter, Phase III) แบบ single-blind เพื่อเปรียบเทียผลการรักษา AOM ในเด็กจำนวน 379 ราย อายุ 6 เดือนถึง 12 ปี เด็กถูกสุ่มให้รับประทานยาน้ำแขวนตะกอน clarithromycin ขนาด 7.5 มก./กก./ครั้ง (ไม่เกิน 500 มก.) วันละ 2 ครั้ง เทียบกับกลุ่มที่ได้รัยยาน้ำแขวนตะกอน cefaclor ขนาด 20 มก./กก./ครั้ง (ไม่เกิน 500 มก.) วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน ผลการศึกษาพบว่า ยาน้ำ clarithromycin และ cefaclor มีประสิทธิผลใกล้เคียงกันในการรักษา AOM โดยอัตราความสำเร็จทางคลินิก เช่น อัตราการหาย, อัตราการหายพร้อมน้ำค้างในหูลดลง หรืออาการดีขึ้น) อยู่ที่ร้อยละ 86 ในกลุ่ม clarithromycin และร้อยละ 90 ในกลุ่ม cefaclor เชื้อแบคทีเรียส่วนใหญ่ที่ได้ผลทดสอบความไวต่อยามีความไวสูงหรือปานกลางต่อยาที่ศึกษา (ร้อยละ 96 สำหรับ clarithromycin และร้อยละ 92 สำหรับ cefaclor) ทั้งสองยามีความปลอดภัยดี อาการไม่พึงประสงค์ที่คาดว่าน่าจะสัมพันธ์กับยาเกิดขึ้นในผู้ป่วย 30 ราย (15%) ในกลุ่ม clarithromycin และ 31 ราย (17%) ในกลุ่ม cefaclor โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยาทั้งสอง[31]

6. ประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory Effect)

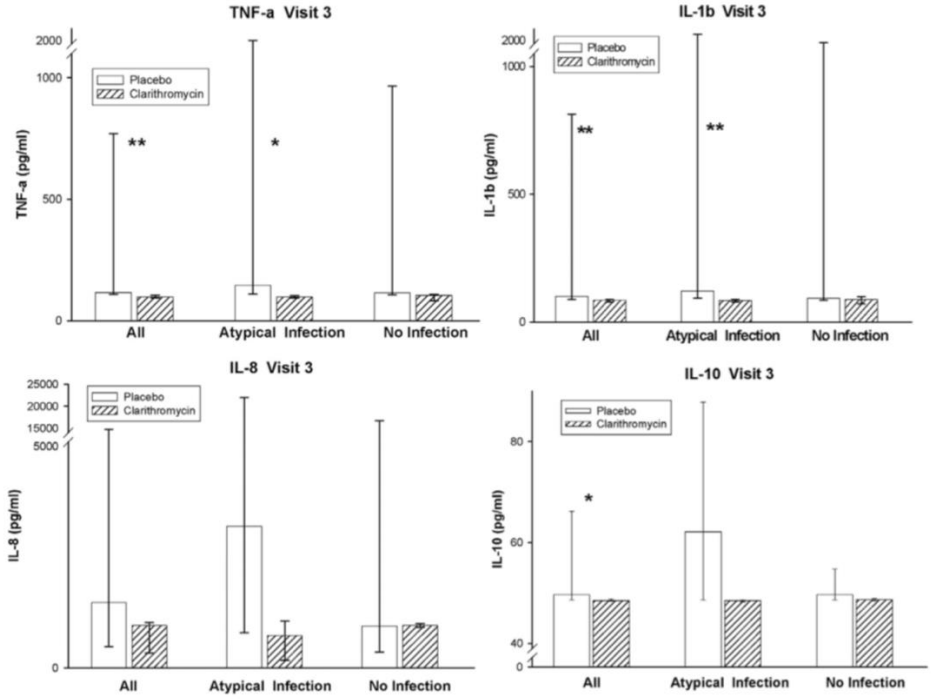
Clarithromycin สามารถลดการหลั่ง TNF-alpha, IL-4, IL-5, IL-13 และ chemokine หลายชนิด ซึ่งช่วยลดการสะสมของเซลล์อักเสบในทางเดินหายใจ และลดภาวะความไวเกินของหลอดลม ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการลดอาการและป้องกันการเกิดซ้ำของโรคติดเชื้อ URTIs [32] Clarithromycin มีความโดดเด่นในเรื่องของการลดการอักเสบในไซนัสอักเสบเรื้อรัง (chronic sinusitis) ผ่านกลไกต่าง ๆ เช่นการเหนี่ยวนำให้เกิดการลดการแสดงออกของสารก่ออักเสบอินตอร์ลิวคิน 1-เบต้า (IL-1β) ในเซลล์เยื่อบุผิวโพรงจมูก Miyanohara T, (2000) จึงทำการศึกษาประสิทธิภาพของ clarithromycin เทียบกับยาสเตียรอยด์ dexamethasone และกลุ่มควบคุม (control) ที่เป็นกลุ่มที่เกิดจากการเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบของเซลล์เยื่อบุโพรงจมูกไซนัสด้วยเอ็นโดทอกซิน (endotoxin) ของเชื้อแบคทีเรีย *H. influenza* (ภาพที่ 8) จากผลการทดลองพบว่า clarithromycin สามารถลดการแสดงออกของสารก่อการอักเสบ IL-1β ได้ 10^{-6} mol/L อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$)[33] ดังนั้นการใช้ clarithromycin ในการรักษา chronic sinusitis จะช่วยลดอาการอักเสบ บวม และอาการปวดในโพรงไซนัสได้ดีกว่าการใช้ยาปฏิชีวินะอื่น ๆ ที่ไม่มีความสามารถในการลดสารก่ออักเสบในร่างกาย

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบผลของ clarithromycin ต่อไซโตไคน์ (cytokine) และเคโมไคน์ (chemokine) ในเด็กที่มีอาการหอบหืดกำเริบ โดยเป็นการทดลองแบบสุ่มเปรียบเทียบกับยาหลอก

(randomized controlled trial) และพบว่ากลุ่มที่ได้รับ clarithromycin มีระดับ TNF- α, IL-1β และ IL-10 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เทียบกับกลุ่มยาหลอกแสดงว่ายาอาจช่วยลดการอักเสบในทางเดินหายใจ[32] (ภาพที่ 9)



ภาพที่ 8 ผลของ clarithromycin (CAM) และ dexamethasone (DXM) ต่อสารก่ออักเสบอินตอร์ลิวคิน 1-เบต้า (IL-1β) ในเซลล์เยื่อบุผิวจมูกของมนุษย์ที่มีเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบจาก endotoxin ของเชื้อ *H. influenza* คัดลอกรูปจากการศึกษาของ Miyanohara T *et al*.,2000[33]



ภาพที่ 9 เปรียบเทียบ TNF-α, IL-1β, IL-8 และต้านการอักเสบ (IL-10) เทียบกับยาหลอก คัดลอกรูปภาพจากการศึกษาของ Fonseca-Aten M *et al.*,2006[32]

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse Effect)

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุดจาก clarithromycin ในรูปแบบเม็ดปลดปล่อยทันที (IR) ได้แก่ ความไม่สบายในระบบทางเดินอาหารและการเปลี่ยนแปลงของการรับรู้รสอาหาร นอกจากนี้ยังพบปัญหาอื่น ๆ ที่พบได้น้อย เช่น อาการปวดศีรษะ ผื่น การยืดช่วง QTc บนคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (QTc prolongation) ปฏิกิริยาระหว่างยา (drug–drug interactions) ระหว่าง clarithromycin เมื่อใช้ร่วมกับยา warfarin และยาในกลุ่ม statin ที่ถูกเมตาบอไลซ์โดยเอนไซม์ในกลุ่มไซโตโครม P450 ชนิด 3A (CYP3A) Clarithromycin รูปแบบยาเม็ด prolonged-release tablet ได้รับการพัฒนาเพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย แม้ว่าผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา clarithromycin จะอยู่ในระดับเล็กน้อย เช่น อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหารที่อาจพบ ได้แก่ คลื่นไส้ ท้องเสีย อาหารไม่ย่อย ปวดท้อง และรู้สึกไม่สบายบริเวณช่องท้อง อย่างไรก็ตาม ความรุนแรงของผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารจาก clarithromycin รูปแบบยาเม็ด prolonged-release tablet มีแนวโน้มลดลงเมื่อเทียบกับรูปแบบเม็ดปลดปล่อยทันที (IR) จากการยืนยันของการศึกษาของ *Guay et al.* [23] ได้ทำการเปรียบเทียบอาการข้างเคียงของยาในรูปแบบยาเม็ด prolonged-release tablet เทียบกับรูปแบบเม็ดปลดปล่อยทันที (IR) พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหารจากรูปแบบยาเม็ด prolonged-release tablet น้อยกว่ารูปแบบเม็ดปลดปล่อยทันที (IR) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.018) นอกจากนี้อัตราการหยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากความไม่สบายท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ในรูปแบบยาเม็ด prolonged-release tablet ยังน้อยกว่ารูปแบบเม็ดปลดปล่อยทันที (IR) ที่ (0.7% vs. 2.9 %) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.011) อีกด้วย [23]

สรุป

Clarithromycin รูปแบบยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น (prolonged-release tablet) เป็นยาปฏิชีวนะที่มีศักยภาพในการรักษาโรคติดเชื้อ URTIs และไซนัสอักเสบเรื้อรัง (chronic sinusitis) ได้เป็นอย่างดีทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ด้วยประสิทธิภาพทางคลินิกที่ครอบคลุมเชื้อวงกว้างและคุณสมบัติพิเศษในการต้านการอักเสบ ดังนั้นด้วยคุณสมบัติพิเศษเพิ่มเติมของ clarithromycin prolonged-release tablet ซึ่งช่วยลดการสะสมของเซลล์อักเสบในหลอดลม รวมถึงมี post-antibiotic effect ที่ยาวนาน ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา เภสัชจลนศาสตร์ของ clarithromycin prolonged-release tablet ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มีค่าความคงตัวในกรดดี และมีการแทรกซึมเข้าสู่เนื้อเยื่อได้สูงกว่ายาในกลุ่มเดียวกัน โดยระดับยาในของเหลวบริเวณปอดและหูชั้นกลางสูงกว่าระดับในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ แม้ว่า clarithromycin prolonged-release tablet จะมีผลข้างเคียงน้อยกว่ารูปแบบเม็ดปลดปล่อยทันที (IR) เช่น คลื่นไส้ และรสชาติผิดปกติ แต่ปัญหาความต้านทานเชื้อยังคงเป็นสิ่งที่ต้องระวัง การใช้ยาอย่างมีเหตุผลสามารถลดอัตราการต้านทานและคงประสิทธิภาพของยาไว้ได้ ด้วยประสิทธิภาพที่ดี ความร่วมมือในการใช้ยาจึงเป็นอีกหนึ่งปัจจัยสำคัญที่ช่วยให้ลดความเสี่ยงของการใช้ยาไม่สมเหตุสมผล การใช้ยาที่ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาปฏิชีวนะให้สะดวกขึ้น โดยการรับประทานเพียงแค่วันละ 1 ครั้งของ clarithromycin prolonged-release tablet จะช่วยเพิ่มความร่วมมือจากการใช้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับรูปแบบการรับประทานวันละ 2 ครั้ง

clarithromycin prolonged-release tablet จึงเป็นทางเลือกที่น่าสนใจ ในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนและ chronic sinusitis เป็นทางเลือกแรกในผู้ที่มักมีประวัติการกลับมาเป็นซ้ำของโรคบ่อย ๆ Clarithromycin prolonged-release tablet ได้รับการพิจารณาเป็นทางเลือกแรกในการรักษา URTIs ในผู้ป่วยที่แพ้ยากลุ่ม penicillins หรือเมื่อจำเป็นต้องใช้ยาที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อกว้างหรือมีประวัติการใช้ยากลุ่ม beta-lactam แล้วไม่ได้ผล [34]

เอกสารอ้างอิง

1. Keskar MR, Jugade R. Spectrophotometric Investigations of Macrolide Antibiotics: A Brief Review. Anal Chem Insights. 2015;10:29–37.
2. Furneri PM, Nicoletti G. Macrolides: present and future. An appraisal of in-vitro activity and pharmacokinetic behavior. J Chemother. 1991;3 Suppl 1:24–7.
3. Kim C, Holm M, Frost I, Hasso-Agopsowicz M, Abbas K. Global and regional burden of attributable and associated bacterial antimicrobial resistance avertable by vaccination: modelling study. BMJ Glob Health. 2023;8(7):e011341.
4. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629–55.
5. Uppong B. Article about antimicrobial resistance issues presented by Dr. Ballang Uppong, Deputy Director-General: Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health [Internet]. 2025. Available from: https://www.dmsc.moph.go.th/th/detailAll/2964/nw/25
6. Dejsirilert S, Tawichasri C, Ubonyaem N, Sawanpanyalert P, Aswapokee N, Suankratay C, et al. National antimicrobial resistance surveillance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Thailand. J Med Assoc Thai. 2009;92(Suppl 1):S19-33.
7. MIMS Thailand. MIMS Drug Reference Concise Prescribing Information. 1st ed. Bangkok: MIMS (Thailand) Ltd.; 2025.
8. Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs. 1992;44(1):117–64.
9. Omura S, Morimoto S, Nagate T, Adachi T, Kohno Y. Research and development of clarithromycin. Yakugaku Zasshi. 1992;112(9):593–614.
10. Basicmedicalkey. Protein Synthesis Inhibitors and Miscellaneous Antibacterial Agents [Internet]. [place unknown: publisher unknown]; [date unknown] [cited 2025 Sep 15]. Available from: https://basicmedicalkey.com/protein-synthesis-inhibitors-and-miscellaneous-antibacterial-agents-3/

11. Naik P, Prabhat D, Shrivastava R, Nair A, Khandke D. Clarithromycin: overview and its current clinical utility in the treatment of respiratory tract infections. Int J Res Med Sci. 2024;12(2):634–40.
12. Davidson RJ. In vitro activity and pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters of clarithromycin and azithromycin: why they matter in the treatment of respiratory tract infections. Infect Drug Resist. 2019;12:585–96.
13. Sivapalasingam S, Steigbigel NH. Macrolides, Clindamycin, and Ketolides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005;(1):413-33.
14. Waghray P, Bhargava S, Joshi DK, Gala MYN, Muchhala S, Kotak B. Role of clarithromycin in the management of multiple infection. Int J Res Med Sci. 2024;13(1):547–58.
15. Adachi T, Morimoto S. Clarithromycin and new derivatives of erythromycin. In: Omura S, editor. Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology, and Practice. 2nd ed. Basel: Birkhäuser; 2002;(1):53–72.
16. Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. Mayo Clin Proc. 1999;74(6):613–34.
17. Iwasaki H, Sugawara Y, Adachi T, Morimoto S, Watanabe Y. Structure of 6-O-Methylerythromycin A (Clarithromycin). ChemInform. 2010;24(45).
18. Rodvold KA. Clinical pharmacokinetics of clarithromycin. Clin Pharmacokinet. 1999;37(5):385–98.
19. W H. A randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, multiple dose, two-way crossover bioequivalence study on extended release formulation, Clarithromycin extended release Tablet (containing Clarithromycin 500 mg) of Ind-Swift Limited, India with modified release formulation, KLARICID XL Tablet (containing Clarithromycin 500 mg) of Abbott Laboratories Ltd., UK in 32 (+04 Stand By) healthy, adult, male, human Indian subjects under fed condition. Ahmedabad: Cadila Pharmaceuticals Limited; 2007.
20. Wadhwa H. Comparative Dissolution Profile of KLARICID-XL (UK) vs. Clarithromycin Extended Release Tablets (ISL). Ahmedabad: Cadila Pharmaceuticals Limited; 2013.
21. Williams KN, Bishai WR. Clarithromycin extended-release in community-acquired respiratory tract infections. Expert Opin Pharmacother. 2005;6(16):2867–76.
22. Gotfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and bronchopulmonary characteristics of clarithromycin extended-release tablets in normal healthy adult subjects. J Antimicrob Chemother. 2003;52(3):450–6.

23. Guay DR, Gustavson LE, Devcich KJ, Zhang J, Cao G, Olson CA. Pharmacokinetics and tolerability of extended-release clarithromycin. Clin Ther. 2001;23(4):566–77.
24. Padugundla G, Jyothirmayee V, Ravali B, Arundhathi J, Srilatha T, Nissi N, et al. A randomised control study to compare the efficacy of cefuroxime, clarithromycin, and levofloxacin in the management of paediatric upper respiratory tract infection. Asian J Pharm Clin Res. 2021;14(10):103–6.
25. Naik P, Prabhat D, Shrivastava R, Nair A, Khandke D. Clarithromycin: overview and its current clinical utility in the treatment of respiratory tract infections. Int J Res Med Sci. 2024;12:1–7.
26. Sokol WN Jr, Sullivan JG, Acampora MD, Busman TA, Notario GF. A prospective, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release with trovafloxacin in patients with community-acquired pneumonia. Clin Ther. 2002;24(4):605–15.
27. Gotfried MH, Dattani D, Riffer E, Devcich KJ, Busman TA, Notario GF, et al. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. Clin Ther. 2002;24(5):736–51.
28. Weiss K, Vanjaka A. An open-label, randomized, multicenter, comparative study of the efficacy and safety of 7 days of treatment with clarithromycin extended-release tablets versus clarithromycin immediate-release tablets for the treatment of patients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. Clin Ther. 2002;24(12):2105–22.
29. Riffer E, Spiller J, Palmer R, Shortridge V, Busman TA, Valdes J. Once daily clarithromycin extended-release vs twice-daily amoxicillin/clavulanate in patients with acute bacterial sinusitis: a randomized, investigator-blinded study. Curr Med Res Opin. 2005;21(1):61–70.
30. Zeng M, Wang H, Liao B, Wang H, Long XB, Ma J, et al. Comparison of efficacy of fluticasone propionate versus clarithromycin for postoperative treatment of different phenotypic chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. Rhinology. 2019;57(2):101–9.
31. Gooch WM 3rd, Gan VN, Corder WT, Khurana CM, Andrews WP Jr. Clarithromycin and cefaclor suspensions in the treatment of acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis J. 1993;12(12 Suppl 3):S128–33.
32. Fonseca-Aten M, Okada PJ, Bowlware KL, Chavez-Bueno S, Mejias A, Rios AM, et al. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation

of recurrent wheezing: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97(4):457–63.

33. Miyanohara T, Ushikai M, Matsune S, Ueno K, Katahira S, Kurono Y. Effects of clarithromycin on cultured human nasal epithelial cells and fibroblasts. Laryngoscope. 2000;110(1):126–31.

34. Langtry HD, Brogden RN. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. Drugs. 1997;53(6):973–1004.