

ผลการตอบสนองในทางคลินิกต่อยา Generic meropenem (Penem[®]):
ประสบการณ์ของศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

วันชัย บุพพันเหรียญ, วรพจน์ ตันติศิริวัฒน์

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกัน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: ศึกษาผลการตอบสนองในทางคลินิกต่อยา generic Meropenem (Penem[®]) ในการรักษาผู้ป่วย 17 ราย

วิธีการ: ศึกษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยในของศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารีแบบย้อนหลังตั้งแต่ธันวาคม พ.ศ. 2550 ถึงพฤษภาคม พ.ศ. 2551

ผลการศึกษา: จากผู้ป่วยจำนวน 19 ราย (ชาย 11 รายและหญิง 8 ราย) ได้รับ Penem[®] ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา แต่มีผู้ป่วยจำนวน 2 รายถูกตัดจากการศึกษาเนื่องจากมีช่วงระยะการรักษาไม่เพียงพอและมีเชื้อก่อโรคที่ไม่ตอบสนองต่อยา การติดเชื้อมีดังต่อไปนี้ การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ (6 ราย) การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ (6 ราย) การติดเชื้อในช่องท้อง (2 ราย) และการติดเชื้อตรงตำแหน่งวัสดุยึดกระดูก (1 ราย) ผู้ป่วยจำนวน 9 รายมีเชื้อก่อโรคเพียงชนิดเดียว ผู้ป่วยจำนวน 6 รายมีเชื้อก่อโรคมากกว่า 1 ชนิด ผู้ป่วยจำนวน 2 รายเพาะเชื้อไม่ขึ้น ผู้ป่วยจำนวน 7 รายมีหลักฐานแสดงถึงการพบเชื้อในกระแสโลหิต และผู้ป่วย 6 รายที่มีอาการทางคลินิกที่บ่งบอกถึงภาวะ sepsis ผู้ป่วยจำนวน 15 รายจาก 17 รายที่มีเชื้อก่อโรคที่ตอบสนองกับ Penem[®] มีอาการที่ดีขึ้นภายหลังจากได้รับการรักษา

สรุป: สามารถนำ Penem[®] มาใช้ในการรักษาภาวะการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อก่อโรคที่ตอบสนองต่อยาในศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Clinical efficacy of generic meropenem (Penem[®]): Experience of Her Royal Highness Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Wanchai Buppanharun, Woraphot Tantisiriwat ✉

Department of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Abstract

Objective: To review the clinical efficacy of generic meropenem (Penem[®]) use in 17 patients.

Method: A retrospective review of patients receiving Penem[®] for the treatment of Her Royal Highness Princess Sirindhorn Medical center Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Nakhon Nayok was carried out from December 2007 to May 2008.

Results: From nineteen patients (11 males and 8 females) had received Penem[®] during the study period but 2 patients were excluded due to inadequate duration of treatment and non-susceptible causative pathogen. The infections included urinary tract infection (6 patients), respiratory tract infection (6 patients), intra-abdominal infections (2 patients) and bone-plate infection (1 patient). Nine patients had infection caused by single organism, 6 patients had that caused by multiple organisms, and 2 patients had negative culture results. Seven patients had evidence of bacteremia, and 6 patients had evidence of clinical sepsis. Sixteen patients from 17 patients, who were infected with susceptible bacteria to Penem[®], were improved with treatment.

Conclusion: In our institute, Penem[®] can be prescribed to treat infections caused by susceptible strains.

Woraphot Tantisiriwat ✉

Department of Preventive Medicine,

Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

62 Moo 7 Ongkarak, Nakhon-nayok, 26120, Thailand

บทนำ

ในปัจจุบันมีการศึกษาถึง bioavailability และประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพที่ถูกลดต้นทุนเองในประเทศไทย (generic antibiotics) เพิ่มมากขึ้น เช่น การศึกษาเปรียบเทียบ bioequivalence, antibacterial activity และ therapeutic outcome ของยา generic meropenem (Mapenem[®]) กับ original meropenem¹, การศึกษาถึง efficacy และ safety ของยา amoxicillin/clavulanate รูปแบบบริหารทางหลอดเลือดดำในทางคลินิก² และ การศึกษาถึง bioequivalence ของ clindamycin รูปแบบฉีด³ เป็นต้น การศึกษาเหล่านี้เป็นการศึกษาถึงผลในทางคลินิกของการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาการติดเชื้อ การศึกษาดังกล่าวต่างก็มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อให้แพทย์ผู้รักษามีความมั่นใจในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่ผลิตเองในประเทศไทย (generic antibiotics) ในการรักษาภาวะติดเชื้อและหากเป็นการศึกษาในเชิง bioequivalence แล้วการศึกษาจะได้รับความเชื่อมั่นจากแพทย์เพิ่มขึ้นอย่างยิ่ง ทำให้ generic antibiotics เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะติดเชื้อเนื่องจาก generic antibiotics มีราคาต่ำกว่ายาต้านจุลชีพต้นตำรับ (original antibiotics)

Meropenem เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenems ที่มีความสามารถในการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียอย่างกว้างขวาง ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียกลุ่มแกรมลบที่ไม่ดื้อและดื้อต่อยาต้านจุลชีพในลักษณะต่างๆ เช่นแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพในกลุ่ม betalactams ด้วยการสร้างเอนไซม์ extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) และ

AmpC-mediated beta-lactamases^{4,6} เป็นต้น ในปัจจุบันมีหลายบริษัทในประเทศไทยที่ผลิต generic meropenem ขึ้นมา โดยที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพผลของยา generic meropenem ไม่มากนัก ผู้วิจัยมีความสนใจที่จะศึกษาถึงผลการตอบสนองในทางคลินิกของ Penem[®] ซึ่งเป็น generic meropenem ตัวหนึ่งที่มีใช้อยู่ในประเทศไทยในปัจจุบันเพื่อที่พิจารณาถึงประสิทธิภาพของยาอันจะนำไปสู่การใช้ในเวชปฏิบัติของโรงพยาบาลต่อไป

วิธีการศึกษา

ศึกษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยในของศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารีแบบย้อนหลังในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Penem[®] เพื่อการรักษาภาวะการติดเชื้อ ตั้งแต่ ธันวาคม 2550 ถึง พฤษภาคม 2551 เกณฑ์คัดเข้าคือได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenem ในการรักษาภาวะติดเชื้ออย่างครบถ้วนตามระยะเวลาที่เป็นมาตรฐานในการรักษาภาวะการติดเชื้อ

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยจำนวน 19 รายเข้ารับการรักษาที่ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารีตั้งแต่ ธันวาคม 2550 ถึง พฤษภาคม 2551 เป็นผู้ป่วยชาย 11 ราย และหญิง 8 ราย จากจำนวนดังกล่าวมีผู้ป่วยเด็ก 4 ราย (2 รายเป็นทารกแรกเกิด และ อีก 2 รายอายุ 1 ปี และ 14 ปี) และ ผู้ป่วยผู้ใหญ่ 15 รายซึ่งมีอายุเฉลี่ย 64.40 ปี (25-101 ปี ± 20.55 ปี) ผู้ป่วยทั้งหมดมีระยะเวลาพักรักษาตัวในโรงพยาบาล

นานเฉลี่ย 37.53 วัน (8-104 วัน \pm 24.35 วัน)
ผู้ป่วยทุกรายมีประวัติได้รับยาต้านจุลชีพ Penem[®]
เพื่อรักษาภาวะติดเชื้อ

จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 19 รายมี 2
รายได้รับ Penem[®] 1 และ 3 วันตามลำดับ ซึ่งถือ
ว่าไม่เป็นการได้รับยาต้านจุลชีพแบบการรักษา
ครบถ้วนจึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ผลการ
ตอบสนองได้ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทาง
ระบบประสาท ได้แก่ meningoencephalitis และ
infected ventriculoperitoneal (VP) shunt ตามลำดับ
ผู้ป่วยที่มี meningoencephalitis เป็นผู้สูงอายุ
14 ปีได้รับ Penem[®] บริหารในขนาด 2.5 กรัม
ครั้งเดียว ร่วมกับ vancomycin ก่อนเสียชีวิต
ผลเพาะเชื้อของน้ำไขสันหลังและเลือดไม่ขึ้นเชื้อ
ก่อโรคใดๆ ผู้ป่วยอีกรายเป็นผู้ป่วยอายุ 46 ปีมี
การติดเชื้อตำแหน่ง VP shunt ได้รับ Penem[®]
บริหารในขนาด 2 กรัมทุก 8 ชั่วโมงนาน 3 วันก่อน
การเสียชีวิต ผลเพาะเชื้อพบเชื้อ *Corynebacterium*
spp. ซึ่งเป็น เชื้อที่ไม่ตอบสนองต่อยากลุ่ม
carbapenem ในหลอดทดลอง

ผู้ป่วยจำนวน 17 รายได้รับการวินิจฉัย
ว่ามีภาวะติดเชื้อและได้รับ Penem[®] เพื่อการ
รักษานานตั้งแต่ 3 วันถึง 25 วัน โดยทั้ง 17 รายมี
รายละเอียดของภาวะติดเชื่อดังต่อไปนี้ การติด
เชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะ 6 ราย (ร้อยละ 35.3)
ระบบทางเดินหายใจ 6 ราย (ร้อยละ 35.3) การ
ติดเชื้อในช่องท้อง 2 ราย (ร้อยละ 11.8) และการ
ติดเชื้อที่มีผู้ป่วยจำนวน 1 ราย ได้แก่ การติดเชื้อ
ที่ bone plate fixation, neonatal sepsis และ

febrile neutropenia

จากผู้ป่วยทั้งหมด 17 รายมีผู้ป่วยจำนวน
9 รายที่มีเชื้อแบคทีเรียก่อโรคเพียงชนิดเดียว
ขณะที่ผู้ป่วยจำนวน 6 รายมีเชื้อแบคทีเรียก่อโรค
มากกว่า 1 ชนิด มีผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่เพาะเชื้อ
ไม่ขึ้นผู้ป่วยหมายเลข 11 ซึ่งเป็น infected CAPD
และผู้ป่วยหมายเลข 12 febrile neutropenia)
ผู้ป่วยจำนวน 7 รายที่มีหลักฐานแสดงถึงการพบ
เชื้อในกระแสโลหิต (bacteremia) และผู้ป่วยจำนวน
6 รายที่มีอาการทางคลินิกที่บ่งบอกถึงภาวะ
sepsis ข้อมูลของผู้ป่วยทั้ง 17 รายถูกแสดงใน
ตารางที่ 1

สำหรับผู้ป่วย 16 รายที่ได้รับการรักษา
และตอบสนองด้วยดีทำให้มีอาการที่ดีขึ้นพบว่ามี
ผู้ป่วย 11 รายที่มีเชื้อก่อโรคเพียงชนิดเดียว
ผู้ป่วย 3 รายที่มีเชื้อก่อโรคมากกว่า 1 ชนิดและ
ผู้ป่วย 2 รายที่ไม่พบเชื้อก่อโรคจากการเพาะเชื้อ
ในผู้ป่วย 11 รายที่มีเชื้อก่อโรคตัวเดียว ได้แก่
K. pneumoniae (4 ราย) โดย 2 รายเป็นเชื้อที่
สร้าง ESBL เป็น acute pyelonephritis 2 ราย
pneumonia 1 ราย และ urinary tract infection
1 ราย, *E. cloacae* (2 ราย) โดยเป็น acute
pyelonephritis และ neonatal sepsis อย่างละ
ราย, *E. coli* 2 รายเป็นเชื้อที่สร้าง ESBL ทั้ง 2
รายโดยเป็น acute pyelonephritis และ infected
bone plate, *P. aeruginosa* (1 ราย) *P. mirabilis*
(1 ราย) เป็น acute pyelonephritis โดยที่มีการ
de-escalation เป็น ceftriaxone หลังจากที่ได้
Penem[®] 4 วัน และ nonfermentative Gram
negative bacilli (1 รายเป็น spontaneous bacterial

ตารางที่ 1. แสดงรายละเอียดของผู้ป่วยแต่ละรายจากจำนวน 17 รายที่ได้รับ Penem[®] แล้ว นำมาวิเคราะห์ข้อมูล

No.	Gender	Age (year)	Infection	Causative Pathogen	Positive Blood culture	Dose of Penem [®]	Duration of Penem [®] (days)	Outcome
1	F	101	Pneumonia	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> (ESBL)	-	1 gm IV q 12 hr	12	Improved
2	M	57	Spontaneous bacterial peritonitis	Nonfermentative Gram negative rod	Y	1 gm IV q 24 hr	7	Improved
3	M	78	Urinary tract infection	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	500 mg IV q 24 hr	3	Improved
4	M	60	Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	Y	1 gm IV q 8 hr	10	Improved, change ATB to cover <i>A. baumannii</i>
5	M	1mo	Neonatal sepsis	<i>Enterobacter cloacae</i>	Y	500 mg IV q 12 hr	21	Improved
6	F	69	Acute pyelonephritis	<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	Y	1 gm IV q 12 hr	15	Improved
7	M	32	Acute pyelonephritis	<i>E. cloacae</i>	-	1 gm IV q 8 hr	17	Improved
8	M	1	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (ESBL)	-	160 mg IV q 8 hr	12	Improved
9	M	1mo	Pneumonia	<i>E. cloacae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Y	65 mg IV q 12 hr	10	Improved
10	F	25	Pneumonia	<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	-	1 gm IV q 12 hr	10	Improved
11	F	82	Infected CAPD	No isolate	-	500 mg V q 24 hr	16	Improved
12	F	52	Dental root abscess, febrile Neutropenia	No isolate	-	1 gm IV q 8 hr	25	Improved
13	M	84	Pneumonia	<i>A. baumannii</i> (MDR), <i>Klebsiella</i> spp.	-	1 gm IV q 8 hr	3	Not improved, change ATB to cover <i>A. baumannii</i> (MDR)
14	F	66	Acute pyelonephritis	<i>P. aeruginosa</i>	-	1 gm IV q 12 hr	7	Improved
15	F	68	Acute pyelonephritis	<i>Proteus mirabilis</i>	Y	1 gm IV q 12 hr	4	Improved, de-escalation to ceftiraxone
16	F	86	Acute pyelonephritis	<i>K. pneumoniae</i>	-	500 mg IV q 24 hr	15	Improved
17	M	60	Infected bone plate	<i>E. coli</i> (ESBL)	Y	1 gm IV q 8 hr	14	Improved

IV: intravenous, q: every, hr: hour, ATB: Antibiotic, MDR: multidrug resistance, ESBL: extended-spectrum β -lactamase, CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis, Y: yes

peritonitis) ในผู้ป่วย 3 รายที่มีเชื้อก่อโรคมากกว่า 1 ชนิด ได้แก่ ผู้ป่วยหมายเลข 1 ซึ่งเป็น pneumonia มีเชื้อก่อโรค ได้แก่ *P. aeruginosa* และ *E. coli* (ESBL) ผู้ป่วยหมายเลข 4 ซึ่งเป็น pneumonia มีเชื้อก่อโรค ได้แก่ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* หลังจากที่ได้รับ Penem[®] เป็นเวลา 10 วันได้ปรับยาต้านจุลชีพต่อไปเป็น sulcef และ amikacin เพื่อครอบคลุมเชื้อ *A. baumannii* ที่พบขึ้นภายหลังและผู้ป่วยหมายเลข 9 ซึ่งเป็น pneumonia มีเชื้อก่อโรค ได้แก่ *E. cloacae* และ *Staphylococcus aureus* ได้รับ Penem ร่วมกับ azithromycin สำหรับในผู้ป่วย 2 รายที่ไม่พบเชื้อก่อโรคจากการเพาะเชื้อเป็นผู้ป่วย infected continuous ambulatory peritoneal dialysis และผู้ป่วย febrile neutropenia ที่มี dental root abscess ทั้งคู่อำนาจการที่ดีขึ้นภายหลังจากการได้รับ Penem[®] นาน 16 และ 25 วันตามลำดับ โดยผู้ป่วย febrile neutropenia ได้รับยา fosfomycin, amphotericin B และ voriconazole ร่วมด้วยซึ่งอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นสามารถเกิดจากผลการรักษาของ fosfomycin

วิจารณ์

ปัจจุบันค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเพิ่มสูงขึ้นซึ่งรวมถึงค่าใช้จ่ายในการรักษาภาวะติดเชื้ออันเนื่องจากการใช้ยาต้านจุลชีพต้นตำรับ การนำยาต้านจุลชีพที่ผลิตเองในประเทศเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่จะช่วยลดค่าใช้จ่ายดังกล่าว แต่ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต้านจุลชีพชนิด generic เป็นสิ่งที่แพทย์ยังมีความกังวลถึงโดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่ใช้ในการช่วยชีวิต ดังเช่นยาต้านจุลชีพ

ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารีเป็นโรงพยาบาลซึ่งมีการรักษาการติดเชื้อซึ่งจำเป็นต้องใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อช่วยชีวิตอยู่เป็นประจำ เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่พบบ่อยๆ ได้แก่ เชื้อในกลุ่มแกรมลบรวมถึงเชื้อก่อโรคที่ดื้อยา ได้แก่ *Enterobacteriaceae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL, *A. baumannii* ชนิดดื้อยา และ *P. aeruginosa* ชนิดดื้อยา จึงมีการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อครอบคลุมเชื้อดังกล่าวอย่างสม่ำเสมอ

การศึกษานี้มีขึ้นเพื่อการประเมินประสิทธิผลของยา generic meropenem ได้แก่ Penem[®] ก่อนที่จะยอมรับให้มีการใช้ในเวชปฏิบัติของศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี ทางโรงพยาบาลได้รับยา Penem[®] เพื่อนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยา meropenem ทั้งนี้ในช่วงเวลาตั้งแต่ธันวาคม พ.ศ. 2550 - พฤษภาคม พ.ศ. 2551 ได้มีการจ่ายยา Penem[®] ในผู้ป่วยจำนวน 19 ราย เพื่อนำมาวิเคราะห์ถึงประสิทธิผลต่อไป

ทั้งนี้ข้อมูลผู้ป่วย 19 ราย สามารถนำมาวิเคราะห์ในเชิงประสิทธิผลได้ทั้งสิ้น 17 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดที่มีการติดเชื้อโดยเชื้อก่อโรคเป็นเชื้อที่ตอบสนองต่อ meropenem ได้รับการรักษาด้วย Penem[®] แล้วมีอาการที่ดีขึ้น โดยมี 1 ราย (ผู้ป่วยหมายเลข 13) ที่ได้รับ Penem[®] เพื่อ empirical treatment แล้วเชื้อก่อโรคเป็นเชื้อ multidrug resistant (MDR) *A. baumannii* ทำให้ต้องเปลี่ยนการรักษาเป็นยาต้านจุลชีพตัวอื่นแทน

จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า Penem มีความสามารถในการรักษาภาวะติดเชื้อได้ แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษาของผู้วิจัยยังมีผู้ป่วยในการติดเชื้อต่างๆ ค่อนข้างน้อย นอกจากนี้มีข้อจำกัดตรงที่เป็นการศึกษาย้อนหลังซึ่งมีปัญหาด้านความสมบูรณ์ครบถ้วนของข้อมูล และได้รับผลจากการมีอคติในการเลือกผู้ป่วยเข้ามาในการศึกษา และเป็นเพียงการศึกษาการตอบสนองในทางคลินิกเท่านั้น

ทั้งนี้ผลการศึกษาเบื้องต้น ดังกล่าวนี้ ทำให้ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระรัตนราชสุตาฯ สยามบรมราชกุมารีตัดสินใจที่จะใช้ Penem ในทางเวชปฏิบัติ[®] ตั้งแต่ปลายปี 2551 เป็นต้นมา

เอกสารอ้างอิง

1. Leelarasamee A, Rongrungruang Y, Trakulsomboon S, Pongpech P, Thanawattana-wanich P, Jithavech P. Bioequivalence, antibacterial activity and therapeutic outcome of a generic meropenem (Mapenem). J Med Assoc Thai 2008;91:980-8.
2. Lohsiriwat D, Chinswangwatanakul V, Lohsiriwat V, Leelarasamee A. Efficacy and safety of parenteral amoxicillin/ clavulanate for prevention of surgical site infection following abdominal surgery. J Med Assoc Thai 2009;92:1167-70.
3. Leelarasamee A, Tatong W, Kasattut N, Sriboonruang T, Panomvana Na Ayudhya D. Bioequivalence study of clindamycin phosphate injection (Clinott-P) in Thai healthy volunteers. J Med Assoc Thai 2006;89: 683-9.
4. Dreetz M, Hamacher J, Eller J, et al. Serum bactericidal activities and comparative pharmacokinetics of meropenem and imipenem-cilastatin. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:105-9.
5. Raveh D, Yinnon AM, Broide E, Rudensky B. Susceptibilities of ESBL-producing enterobacteriaceae to ertapenem, meropenem and piperacillin-tazobactam with and without clavulanic acid. Chemotherapy 2007; 53:185-9.
6. Yang K, Guglielmo BJ. Diagnosis and treatment of extended-spectrum and AmpC β -lactamase-producing organisms. Annals Pharmacotherapy 2007;41:1427-35.