

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในบทนี้จะทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องในหัวข้อต่าง ๆ ได้แก่ sepsis พยาธิสรีรวิทยาของ sepsis การรักษาผู้ป่วย sepsis ด้วยยาต้านจุลชีพ เชื้อก่อโรคของผู้ป่วย sepsis ตำแหน่งการติดเชื้อของผู้ป่วย sepsis ความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ ผลการได้รับยาต้านจุลชีพที่สามารถครอบคลุมเชื้อก่อโรคของ sepsis รูปแบบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ เชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) เชื้อแบคทีเรีย methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพหลายชนิด เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenem เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพกลุ่ม fluoroquinolone การรักษาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ และแหล่งการติดเชื้อ community-acquired infections และ healthcare-associated infections

#### Sepsis

ภาวะ sepsis เป็นการติดเชื้อที่บ่งชี้ตำแหน่งได้หรือสงสัยว่ามีแหล่งการติดเชื้อร่วมกับกลุ่มอาการที่แสดงถึงการตอบสนองของร่างกายต่อการอักเสบ (systemic inflammatory syndrome, SIRS) อย่างน้อย 2 อย่าง<sup>[1, 2, 4]</sup> คือมีอุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38.3 องศาเซลเซียสหรือน้อยกว่า 36.0 องศาเซลเซียส อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 90 ครั้งต่อนาที ปริมาณเม็ดเลือดขาว มากกว่า 12,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรหรือต่ำกว่า 4,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรหรือปริมาณเม็ดเลือดขาวอยู่ในเกณฑ์ปกติ หรือปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อน (band form) มากกว่าร้อยละ 10<sup>[2]</sup> และอัตราการหายใจมากกว่า 20 ครั้งต่อนาที<sup>[24]</sup>

เมื่อผู้ป่วย sepsis มีระดับความรุนแรงมากขึ้น คือมีภาวะ sepsis ร่วมกับการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ผิดปกติหรือมีภาวะพร่องการไหลเวียนของเลือดไปสู่เนื้อเยื่อจะเรียกภาวะนี้ว่า severe sepsis ในภาวะ severe sepsis ซึ่งมีการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ผิดปกติมีลักษณะทางคลินิกดังนี้ การทำงานของปอดผิดปกติ: ออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia) ระบบการหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory failure) ต้องการใช้เครื่องช่วยหายใจ (need for mechanical ventilation) ได้รับการบาดเจ็บที่ปอดเฉียบพลัน (acute lung injury) และ acute respiratory distress syndrome การทำงานของไตผิดปกติ: ปัสสาวะออกน้อย (oliguria) และ acute tubular necrosis การทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดผิดปกติ: ภาวะความดันโลหิตต่ำ ต้องการให้ยาหดเลือด ระดับซีรัมแลคเตทเพิ่มขึ้น (increased serum lactate concentration) มีภาวะเป็นกรดในเลือดมากขึ้น การทำงานของตับผิดปกติ: shock liver การทำงานของระบบเลือดผิดปกติ: เกล็ดเลือดต่ำ

disseminated intravascular coagulopathy และการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางผิดปกติ: delirium, septic encephalopathy และภาวะพร่องการไหลเวียนของเลือดไปสู่เนื้อเยื่อ มีลักษณะทางคลินิกคือ ภาวะแลคเตทในเลือดสูง (hyperlactatemia) และลดการไหลเวียนของเลือดไปที่เส้นเลือดฝอยหรือ mottling<sup>[37]</sup>

เมื่อผู้ป่วย sepsis มีระดับความรุนแรงที่มากขึ้น โดยมีระบบการไหลเวียนโลหิตล้มเหลว ซึ่งมีลักษณะคือ มีภาวะความดันโลหิตต่ำโดยไม่สามารถอธิบายสาเหตุอื่น ๆ นอกจาก sepsis ได้แล้วจะเรียกภาวะนี้ว่า septic shock<sup>[25]</sup> ซึ่งภาวะความดันโลหิตต่ำจะพิจารณาจากความดัน systolic ต่ำกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันเฉลี่ย (mean arterial pressure, MAP) ต่ำกว่า 70 มิลลิเมตรปรอทหรือความดัน systolic ลดลงมากกว่า 40 มิลลิเมตรปรอทเมื่อเทียบกับค่าพื้นฐานของผู้ป่วย โดยความดันโลหิตลดลงอย่างต่อเนื่องแม้จะได้รับสารน้ำที่เพียงพอ

จะเห็นได้ความหมายของภาวะ sepsis ภาวะ severe sepsis และภาวะ sepsis shock สามารถกล่าวอีกนัยหนึ่งว่าภาวะ septic shock เป็นส่วนหนึ่งของภาวะ severe sepsis และภาวะ severe sepsis เป็นส่วนหนึ่งของภาวะ sepsis ซึ่งการแบ่งผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงจะมีประโยชน์ต่อการรักษาซึ่งจะกล่าวต่อไป และคาดการณ์ผลการรักษาได้ ซึ่งในผู้ป่วย sepsis ที่มีระดับความรุนแรงเป็นภาวะ sepsis แม้ว่าจะเป็นภาวะที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงแล้ว แต่เมื่อมีระดับความรุนแรงที่มากขึ้นเป็นภาวะ severe sepsis อัตราการเสียชีวิตจะเพิ่มเป็นร้อยละ 25-40 และเมื่อเป็นภาวะ septic shock อัตราการเสียชีวิตจะเพิ่มขึ้นอีกเป็น ร้อยละ 40-80 ซึ่งต้องเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต<sup>[4, 40]</sup> ดังนั้นหากเราสามารถป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าวอาจจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นได้<sup>[41]</sup>

ในการศึกษานี้เพื่อป้องกันการสับสน เมื่อผู้วิจัยกล่าวถึงผู้ป่วย sepsis จะหมายความรวมถึงผู้ป่วยในระดับความรุนแรงภาวะ sepsis ภาวะ severe sepsis และภาวะ septic shock และเมื่อต้องการกล่าวถึงเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยในระดับความรุนแรงภาวะ sepsis จะมีคำว่าภาวะชั้นนำหน้า sepsis

### พยาธิสรีรวิทยาของ sepsis

พยาธิสรีรวิทยาของ sepsis เกิดจากการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อเชื้อก่อโรค โดยมี pro-inflammatory mediators ทำหน้าที่ในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมในร่างกาย ขณะที่ anti-inflammatory mediators ทำหน้าที่ในการควบคุมการตอบสนองของร่างกายต่อสิ่งกระตุ้น เมื่อการควบคุมระหว่างสองปัจจัยนี้เสียสมดุลไป พบว่าการอักเสบเฉียบพลันที่ทำหน้าที่กำจัดสิ่งแปลกปลอม จะไปกระตุ้นการตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกาย (systemic inflammatory response) ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ sepsis, severe sepsis และ septic shock ตามมา<sup>[4]</sup>

ผลที่ตามมาจาก sepsis ส่งผลให้หลอดเลือดแดงส่วนปลายขยายตัว เกิดการรั่วของสารน้ำ ออกนอกหลอดเลือด เกิดการกระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ ออกนอกหลอดเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อ ทำให้เกิดการอักเสบในอวัยวะส่วนปลายอย่างรุนแรง นอกจากนี้ cytokine ที่ร่างกายหลั่งออกมา ทำให้เกิดการทำลายของเยื่อหลอดเลือดทั่วร่างกาย และเกิดการกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดอย่างรุนแรง (hypercoagulation) ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดขนาดเล็กจนเกิดภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC) รวมถึงระดับ protein C (ซึ่งเป็นสารสำคัญในกระบวนการ fibrinolysis และยับยั้งกระบวนการอักเสบ) มีปริมาณลดลงในผู้ป่วย sepsis ส่งผลให้การทำงานของอวัยวะส่วนปลายล้มเหลว (end-organ damage) และเสียชีวิตตามมาได้ นอกจากนี้ cytokine ที่หลั่งออกมายังมีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้การไหลเวียนเลือดไปสู่อวัยวะส่วนปลายลดลง นำไปสู่การล้มเหลวอย่างเฉียบพลันของอวัยวะส่วนปลายได้

จากความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดส่งผลให้เกิดการเสียสมดุลระหว่างการจ่ายออกซิเจนที่มีอยู่ไปสู่ส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย (oxygen supply) กับความต้องการใช้ออกซิเจน (oxygen demand) ที่เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดกระบวนการเมแทบอลิซึมแบบไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic metabolism) ซึ่งมีผลทำให้ระดับกรดแลคติกในเลือดเพิ่มขึ้นร่วมกับอวัยวะต่าง ๆ ทำงานผิดปกติอย่างเฉียบพลัน<sup>[4, 40]</sup>

### เชื้อก่อโรคของผู้ป่วย sepsis

จากการศึกษาในประเทศไทย เชื้อก่อโรคของผู้ป่วย sepsis เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมากกว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก โดยในการศึกษาของณสีกาญจน์ อังคเศกวินัย และคณะ<sup>[10]</sup> ศึกษาในปี พ.ศ. 2550 ในผู้ป่วย sepsis ที่รับไว้รักษาที่หอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศิริราช พบการติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบมากกว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก (ร้อยละ 51.7 และ 27.4 ตามลำดับ) เป็นการติดเชื้อชนิดเดียว ร้อยละ 64.1 แบ่งเป็นติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ร้อยละ 43.2 และติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ร้อยละ 20.9 เป็นการติดเชื้อมากกว่า 1 ชนิด ร้อยละ 8.5 แบ่งเป็นติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบร่วมกับเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ร้อยละ 6.5 ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมากกว่า 1 ชนิด ร้อยละ 1.5 และติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบร่วมกับเชื้อรา ร้อยละ 0.5 เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบมากที่สุดคือ *Escherichia coli* รองลงมาคือ *Klebsiella pneumoniae* และ *Acinetobacter baumannii* เชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่พบมากที่สุดคือ *Staphylococcus aureus* รองลงมาคือ *Streptococcus pneumoniae* และ *Enterococcus faecalis*

การศึกษาของรพีพรรณ ธนะศักดิ์ศิริ และคณะ<sup>[42]</sup> ในปี พ.ศ. 2551 เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง ช่วงปีงบประมาณ พ.ศ. 2548-2551 จากบันทึกผลการเพาะเชื้อในกระแสเลือดของผู้ป่วย sepsis ในโรงพยาบาลบ้านโป่ง จังหวัดราชบุรี พบการติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบมากกว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก (ร้อยละ 69.8 และ 30.2 ตามลำดับ) เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบมากที่สุดคือ *Escherichia coli* รองลงมาคือ *Samonella sp.* และ *Klebsiella pneumoniae* เชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่พบมากที่สุดคือ *Coagulase negative staphylococcus* รองลงมาคือ *Staphylococcus aureus* และ *Streptococcus pneumoniae*

การศึกษาในต่างประเทศ พบเชื้อก่อโรคของผู้ป่วย sepsis มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา โดยการศึกษาของ Martin G.S. และคณะ<sup>[8]</sup> ศึกษาาระบาดวิทยาของผู้ป่วย sepsis ในสหรัฐอเมริกา พบว่าตั้งแต่ปี พ.ศ. 2522-2530 เชื้อก่อโรคของผู้ป่วย sepsis คือ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบหลังจากนั้นจนถึงปี พ.ศ. 2543 เชื้อก่อโรคหลักคือ เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก โดยพบถึงร้อยละ 52.1 หรือมีการเพิ่มขึ้นร้อยละ 26.3 ต่อปี ในขณะที่การศึกษาของ Alberti C และคณะ<sup>[5]</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ international prospective cohort study ที่ศึกษาผู้ป่วย sepsis ในหอผู้ป่วยวิกฤต ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540-2541 พบการติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบมากกว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก (ร้อยละ 47.9 และ 38.6 ตามลำดับ)

การศึกษาของ Gaieski D.F. และคณะ<sup>[26]</sup> ศึกษาปี พ.ศ. 2548-2549 ในผู้ป่วยภาวะ severe sepsis และ septic shock ที่เข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉิน พบการติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบมากกว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก (ร้อยละ 36.6 และ 25.7 ตามลำดับ) เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบบ่อยมากที่สุดคือ *Escherichia coli* รองลงมาคือ *Klebsiella pneumoniae* และ *Pseudomonas sp.* เชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่พบบ่อยมากที่สุดคือ *Streptococcus pneumoniae* รองลงมาคือ *Enterococcus sp.* และ *Staphylococcus aureus*

การศึกษาของ Kumar A. และคณะ<sup>[13]</sup> ศึกษาย้อนหลังตั้งแต่ปี พ.ศ. 2532-2547 พบการติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบมากกว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก (ร้อยละ 36.6 และ 25.7 ตามลำดับ) เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบบ่อยมากที่สุดคือ *Escherichia coli* รองลงมาคือ *Klebsiella sp.* และ *Pseudomonas aeruginosa* เชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่พบบ่อยที่สุดคือ *Staphylococcus aureus* รองลงมาคือ *Streptococcus pneumoniae* และ *Streptococcus faecalis*

ในขณะที่การศึกษาของ Engel C. และคณะ<sup>[7]</sup> ศึกษาในปี พ.ศ. 2546 แบบ prospective multicenter ในหอผู้ป่วยวิกฤต 454 แห่ง ประเทศเยอรมัน ทำการศึกษาอุบัติการณ์เกิดภาวะ severe sepsis พบการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกเท่า ๆ กัน (ร้อยละ 54.7 และ 55.7 ตามลำดับ)

จะเห็นได้ว่าในเชื้อก่อโรคของ sepsis จะมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ซึ่งเชื้อก่อโรคของ sepsis สามารถเป็นได้ทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมลบหรือเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ซึ่งเชื้อแบคทีเรียแกรมลบส่วนใหญ่เป็นกลุ่ม Enterobacteriaceae โดยเฉพาะ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa* ส่วนเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกส่วนใหญ่เป็นเชื้อ *Staphylococcus aureus*, Coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus sp.* และ *Streptococcus sp.*

#### ตำแหน่งการติดเชื้อของผู้ป่วย sepsis

Sepsis เป็นภาวะที่มีการติดเชื้อที่พบได้ที่ตำแหน่งต่าง ๆ ทั่วร่างกาย เช่น ปอดหรือทางเดินหายใจ ทางเดินปัสสาวะ อวัยวะสืบพันธุ์ ช่องท้อง เยื่อหุ้มสมอง เลือด ผิวหนังและเนื้อเยื่อ กระดูก เยื่อหุ้มหัวใจ จากการศึกษาในประเทศไทยของ ณสิกาญจน์ อังคเศกวินัย และคณะ<sup>[10]</sup> ศึกษาในปี พ.ศ. 2550 ในผู้ป่วย sepsis ที่รับไว้รักษาที่หอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศิริราช พบตำแหน่งที่มีการติดเชื้อมากที่สุดคือทางเดินหายใจ ซึ่งพบร้อยละ 36.3 รองลงมาคือทางเดินปัสสาวะและอวัยวะ

สปีพันธุ์ ติดเชื้อภายในช่องท้อง ติดเชื้อที่เนื้อเยื่อ ติดเชื้อในกระแสเลือด ระบบประสาทส่วนกลาง และ ติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ

การศึกษาในต่างประเทศ ส่วนใหญ่พบการติดเชื้อที่ปอดหรือทางเดินหายใจมากที่สุด โดย การศึกษาของ Levy M.M. และคณะ<sup>[43]</sup> ศึกษาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548-2551 ในผู้ป่วยภาวะ severe sepsis ในหอผู้ป่วยวิกฤต แผนกฉุกเฉิน และหอผู้ป่วยทั้งในสหรัฐอเมริกา ยุโรป และอเมริกาใต้ พบ ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อมากที่สุดคือการติดเชื้อที่ปอด ซึ่งพบมากถึงร้อยละ 44.0 รองลงมาคือ ทางเดิน ปัสสาวะและอวัยวะสปีพันธุ์, ภายในช่องท้อง, การติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมองชั้นในและไขสันหลัง ผิวหนัง กระดูก แผล ตำแหน่งที่ใส่ catheter การติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ และติดเชื้อจากการใส่อุปกรณ์

การศึกษาของ Engel C. และคณะ<sup>[7]</sup> ศึกษาในปี พ.ศ. 2546 ในหอผู้ป่วยวิกฤต 454 แห่ง ประเทศเยอรมัน แบบ prospective multicenter ทำการศึกษาอุบัติการณ์เกิดภาวะ severe sepsis ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อมากที่สุดคือทางเดินหายใจ ซึ่งพบมากถึงร้อยละ 62.9 ตามมาด้วย การ ติดเชื้อภายในช่องท้อง กระดูกและเยื่ออ่อน ทางเดินอาหาร และทางเดินปัสสาวะและอวัยวะ สปีพันธุ์

การศึกษาของ Alberti C และคณะ<sup>[5]</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ international prospective cohort study ที่ศึกษาผู้ป่วย sepsis ในหอผู้ป่วยวิกฤต ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540-2541 ตำแหน่งที่มีการ ติดเชื้อมากที่สุดคือทางเดินหายใจ ร้อยละ 61.8 รองลงมาคือ ทางเดินอาหาร ในกระแสเลือด และ ทางเดินปัสสาวะ

ในขณะที่การศึกษาของ De Miguel-Yanes J.M. และคณะ<sup>[44]</sup> ในปี พ.ศ. 2552 ซึ่งเป็น การศึกษาผู้ป่วย sepsis ในแผนกฉุกเฉิน ประเทศสเปน พบตำแหน่งที่มีการติดเชื้อมากที่สุดคือ ติด เชื้อในกระแสเลือดและติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ พบร้อยละ 45.0 รองลงมาเป็นติดเชื้อที่ปอด และ ทางเดินอาหาร

## การรักษา sepsis ด้วยยาต้านจุลชีพ

การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพในแผนกฉุกเฉินส่วนใหญ่เป็นยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ ซึ่งตามแนวทางการรักษาของ Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 การเลือกยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ จะเลือกจากประวัติของผู้ป่วย ซึ่งจะทำให้ทราบเกี่ยวกับประวัติการดื้อยา การได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อน โรคประจำตัว อาการทางคลินิก และผลความไวของเชื้อของชุมชนและโรงพยาบาล รวมถึงประวัติการติดเชื้อ ผู้ป่วยควรได้รับยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อที่สงสัยทางหลอดเลือดดำ แม้ยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อภายใน 1 ชั่วโมงหลังการวินิจฉัยภาวะ severe sepsis และ septic shock<sup>[12]</sup> โดยผู้ป่วยภาวะ septic shock การได้รับยาต้านจุลชีพแบบแคตการณล่าช้าในแต่ละชั่วโมงที่ผ่านไปมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น<sup>[13, 43, 45, 46]</sup>

ยาต้านจุลชีพแบบแคตการณที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย sepsis ยากลุ่มแรกๆ ที่เลือกใช้คือยากลุ่ม beta-lactam เช่น carbapenem, third-generation cephalosporin, fourth generation, extended-spectrum penicillins with anti-*Pseudomonas* activity, ยากลุ่ม fluoroquinolone ซึ่งให้เป็นยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับยากลุ่ม aminoglycoside, clindamycin, beta-lactamase inhibitor, macrolides<sup>[17, 47]</sup>

การให้ยาต้านจุลชีพแบบแคตการณแบบเดี่ยวหรือมากกว่า 1 ชนิด เพื่อให้สามารถครอบคลุมเชื้อก่อโรคได้ขึ้นอยู่ประวัติของผู้ป่วยดังที่กล่าวไปข้างต้น ซึ่งตามแนวทางการรักษาของ Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 ผู้ป่วยที่ควรได้รับยาต้านจุลชีพมากกว่า 1 ชนิด คือผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenic) ร่วมกับ severe sepsis ผู้ป่วยที่ยากต่อการรักษา (difficult-to-treat) ผู้ป่วยที่เชื้อดื้อยาหลายขนาน (multidrug-resistant bacterial pathogens) เช่น *Acinetobacter* sp. และ *Pseudomonas* sp. สำหรับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรงที่มีความสัมพันธ์กับการทำงานของระบบทางเดินหายใจล้มเหลวและ septic shock ยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด คือยากลุ่ม beta-lactam ร่วมกับยากลุ่ม aminoglycosides หรือยากลุ่ม fluoroquinolone ซึ่งแนะนำให้ใช้ในรักษาการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ส่วนผู้ป่วย septic shock ที่ติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด คือยากลุ่ม beta lactam ร่วมกับยากลุ่ม macrolide<sup>[12]</sup>

เมื่อเปรียบเทียบการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพแบบคาถการณแบบเดี่ยวหรือมากกว่า 1 ชนิด การศึกษาของ Kumar A และคณะ<sup>[48]</sup> ในปี พ.ศ. 2553 ทำการศึกษาแบบ meta-analytic/meta-regression study ประเมินประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยาต้านจุลชีพพร้อมกัน (combination therapy) ในการรักษาผู้ป่วยภาวะ septic shock พบว่าอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและความล้มเหลวในการรักษาระหว่างกลุ่มที่ใช้ยาต้านจุลชีพพร้อมกันกับกลุ่มที่ใช้ยาต้านจุลชีพชนิดเดียวไม่แตกต่างกัน (odd ratio 0.856; 95% CI 0.713-1.027;  $p = 0.094$ ) แต่กลุ่มที่มีความเสี่ยงของอัตราการเสียชีวิตและความล้มเหลวในการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพชนิดเดียวในการรักษาน้อยกว่าร้อยละ 15 (ส่วนมากเป็นผู้ป่วย sepsis ที่ไม่มีภาวะ septic shock) การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพชนิดเดียวมีอัตราการเสียชีวิตและความล้มเหลวในการรักษาน้อยกว่ากลุ่มยาต้านจุลชีพพร้อมกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odd ratio 1.53; 95% CI 1.16-2.03;  $p = 0.003$ ) แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงมากกว่าร้อยละ 25 การได้รับยาต้านจุลชีพพร้อมกันมีอัตราการเสียชีวิตและความล้มเหลวในการรักษาน้อยกว่าการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odd ratio 0.54; 95% CI 0.45-0.66;  $p < 0.001$ )

ขณะที่การศึกษาของ Paul M และคณะ<sup>[49]</sup> ในปี พ.ศ. 2549 ทำการศึกษาแบบ meta-analysis เกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม beta-lactam อย่างเดียวเทียบกับการใช้ beta-lactam ร่วมกับ aminoglycoside รายงานว่าการเลือกใช้ beta-lactam ต่างชนิดกันมีผลต่อผลลัพธ์ทางการรักษา กล่าวคือในกลุ่มการศึกษาที่ใช้ beta-lactam ชนิดเดียวกันทั้ง 2 กลุ่มไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและความล้มเหลวในการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับ beta-lactam อย่างเดียวและกลุ่มที่ได้รับ beta-lactam ร่วมกับ aminoglycoside (relative risk 1.01; 95% CI 0.75-1.35 และ relative risk 1.11; 95% CI 0.95-1.29 ตามลำดับ) ในขณะที่การศึกษาที่ใช้ยา beta-lactam ต่างชนิดกัน โดยกลุ่มที่ใช้ยา beta-lactam อย่างเดียวส่วนมากจะเป็นยาที่ออกฤทธิ์กว้างกว่า beta-lactam อีกชนิดหนึ่งให้ร่วมกับ aminoglycoside มีอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ beta-lactam อย่างเดียวไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้ beta-lactam ร่วมกับ aminoglycoside (relative risk 0.85, 95% CI 0.71-1.01) แต่กลุ่มที่ใช้ beta-lactam ตัวเดียวมีความล้มเหลวในการรักษาน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (relative risk 0.77, 95% CI 0.69-0.86)

นอกจากนี้มีการศึกษาของ Kumar A. และคณะ<sup>[50]</sup> ในปี พ.ศ. 2553 ที่ศึกษาเกี่ยวกับการให้ยาต้านจุลชีพแบบคาถการณ รายงานว่าในผู้ป่วยกลุ่ม severe sepsis และ septic shock พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านจุลชีพแบบคาถการณร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด สามารถลดอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันลดลง



อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาต้านจุลชีพชนิดเดียว (ร้อยละ 36.3 ต่อ 29.0;  $p = 0.002$ )

ดังนั้นจากการศึกษาที่รวบรวมข้างต้นการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพแบบเดี่ยวหรือมากกว่า 1 ชนิด มีอัตราการเสียชีวิตและความล้มเหลวในการรักษาไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อพิจารณาตามความรุนแรงในการติดเชื้อ ผู้ป่วยที่มีภาวะ severe sepsis และ septic shock พบประโยชน์จากการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพร่วมกันมากกว่า 1 ชนิดโดยยาที่นำมาใช้ร่วมกันจะเลือกยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน

ในการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพแบบแคดการณั ระยะเวลาการให้ยาต้านจุลชีพแบบแคดการณั ซึ่งเป็นยาแบบออกฤทธิ์กว้างไม่ควรบริหารยานานเกิน 3-5 วัน และควรปรับเปลี่ยนการรักษาผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ โดยพิจารณาใช้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อที่แคบที่สามารถครอบคลุมเชื้อก่อโรคได้ (de-escalation therapy)<sup>[1, 3, 4, 12]</sup>

#### ความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพแบบแคดการณั

ในการศึกษาเพื่อประเมินผลการใช้ยาต้านจุลชีพแบบแคดการณัที่เหมาะสมในผู้ป่วย sepsis ส่วนใหญ่เป็นการประเมินจากผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับ ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพแบบแคดการณัที่เหมาะสมหรือเชื่อมีความไวต่อยาต้านจุลชีพในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน

การศึกษาของ Garnacho-Montero J. และคณะ<sup>[18]</sup> เป็นการศึกษาไปข้างหน้าแบบ cohort ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540-2543 เพื่อประเมินผลของการใช้ยาต้านจุลชีพแบบแคดการณัที่เหมาะสมต่ออัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลหลังจกควบคุมปัจจัยกวนของผู้ป่วย sepsis ที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต ความเหมาะสมของการได้รับยาต้านจุลชีพจะประเมินจากความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับอย่างน้อย 1 ชนิด ร่วมกับขนาดยา รูปแบบการบริหารยาเป็นไปตามมาตรฐานการให้ยา และต้องได้รับภายใน 24 ชั่วโมงหลังเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต หากเป็นเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ต้องมียาต้านจุลชีพอย่างน้อย 2 ชนิดที่มีความไวของเชื้อต่อยาคัดเลือกผู้ป่วย 406 ราย ที่มีภาวะ sepsis และเข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต ส่วนผู้ป่วยมีแผลไฟไหม้ trauma ติดเชื้อ HIV ติดเชื้อที่เยื่อปุนังหัวใจ intestinal ischemia และ acute pancreatitis จะถูกคัดออกจากการศึกษา ผู้ป่วย 207 ราย ที่สามารถประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาได้ (กรณีที่ไม่สามารถประเมินได้หมายถึงการทดสอบทางห้องปฏิบัติการเชื้อให้ผลเป็นลบในทั้ง 3 หลอด) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพแบบแคดการณัอย่างเหมาะสมตามนิยามข้างต้นร้อยละ 83.0 และไม่

เหมาะสมร้อยละ 17.0 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการได้รับยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ที่ไม่เหมาะสมคือภาวะ sepsis ที่เกิดจากการติดเชื้อราและประสบการณ์การใช้ยาต้านจุลชีพใน 1 เดือนที่ผ่านมา

การศึกษาของ Micek ST. และคณะ<sup>[20]</sup> ทำการศึกษาแบบ retrospective cohort study ตั้งแต่ปี 2545-2550 ศึกษาถึงผลของการใช้ยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ร่วมกัน 2 ชนิดในผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock ที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ โดยประเมินความไวของเชื้อต่อยา (susceptibility) ในห้องปฏิบัติการจากการอ่านโซนที่ยาสามารถยับยั้งเชื้อได้ ศึกษาผู้ป่วย 760 ราย ในหอผู้ป่วยวิกฤต (intensive care units) ที่เข้าการศึกษามีผลการเพาะเชื้อจากเลือดเป็นเชื้อแกรมลบร่วมกับมีการทำงานของอวัยวะที่ผิดปกติอย่างเฉียบพลันโดยอ้างอิงจากการแจ้งรหัสโรคของโรงพยาบาล ผลการประเมินการใช้ยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์พบว่าเชื้อมีความไวต่อยาต้านจุลชีพร้อยละ 68.7 และเชื้อไม่มีความไวต่อยาต้านจุลชีพร้อยละ 31.3 ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ร่วมกัน 2 ชนิด พบเชื้อไม่มีความไวต่อยาต้านจุลชีพน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านจุลชีพตัวเดียว (ร้อยละ 22.2 ต่อ 36.0;  $p < 0.001$ )

การศึกษาของ MacArthur RD. และคณะ<sup>[19]</sup> ในปี พ.ศ. 2547 เป็นการศึกษาแบบ multicenter, double-blind, placebo-controlled trial เพื่อประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ที่สัมพันธ์กับการลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย sepsis การได้รับยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมของการศึกษานี้จะประเมินจากความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพภายนอกร่างกายและหรือการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพในระหว่างก่อนเข้าการศึกษา 24 ชั่วโมงและหลังเข้าการศึกษา 72 ชั่วโมง ทำการศึกษาในผู้ป่วย 2,634 ราย ที่มีอายุมากกว่า 18 ปีและมีภาวะ sepsis อาจมีการเพาะเชื้อให้ผลเป็นบวกหรือมีอาการที่บ่งบอกถึงการติดเชื้อฉับพลัน ส่วนผู้ป่วย neutropenic จะถูกคัดออกจากการศึกษา ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาจะทำการสุ่มเพื่อได้รับยา afelimomab (anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody) หรือยาหลอก พบว่ามีผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์อย่างเหมาะสมร้อยละ 91.0 ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ไม่เหมาะสมร้อยละ 9.0 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสมคือการศึกษาที่ผู้ป่วยเกิดภาวะ sepsis จากการติดเชื้อ *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, และเชื้อรา ซึ่งส่งผลให้เกิดการดื้อยาที่เพิ่มขึ้น

การศึกษาของณสีกาญจน์ อังคเศกวินัย และคณะ<sup>[10]</sup> ศึกษาในปี พ.ศ. 2550 ในผู้ป่วย sepsis ที่รับไว้รักษาที่หอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศิริราช เป็นการศึกษาแบบการสังเกตไปข้างหน้า (prospective observational study) เป็นเวลา 6 เดือน เพื่อศึกษาระบาดวิทยา การรักษาและ

ผลการรักษาของผู้ป่วย sepsis ที่รับไว้ที่หอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศิริราช ประเมินความเหมาะสมจากการความไวของเชื้อก่อโรคของผู้ป่วย sepsis ต่อยาต้านจุลชีพ 1 ชนิดหรือมากกว่า 1 ชนิด ทดสอบแบบภายนอกร่างกาย พบว่าจากผู้ป่วยเข้ารับการรักษา 3,451 ราย มี 201 รายได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ sepsis (ร้อยละ 5.8) ผู้ป่วยร้อยละ 99.0 ได้รับยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ ซึ่งในจำนวนนี้ได้รับยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์มีความไวต่อเชื้อก่อโรค ร้อยละ 59.2

จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ที่เหมาะสมหรือมีความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพของการศึกษาในต่างประเทศมี ร้อยละ 68.7-91.0<sup>[18-20]</sup> ในขณะที่การศึกษาของประเทศไทยผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์มีความไวต่อเชื้อพบเพียงร้อยละ 59.2<sup>[10]</sup> ซึ่งความเหมาะสมหรือความไวต่อเชื้อของการได้รับยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษาอาจเกิดจากรายละเอียดของการประเมินที่มีความแตกต่างกัน ระดับความรุนแรงของ sepsis หรือเชื้อก่อโรคในแต่ละท้องถิ่น อย่างไรก็ตาม การได้รับยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ที่มีความไวต่อเชื้อของการศึกษาในประเทศไทยยังต่ำกว่าที่ควร ซึ่งบุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักถึงปัญหานี้ เนื่องจากการได้รับยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ที่เหมาะสมหรือมีความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพมีผลต่ออัตราการเสียชีวิต<sup>[18-20, 51]</sup>

### ผลการได้รับยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ที่สามารถครอบคลุมเชื้อก่อโรค sepsis

จากการสืบค้นอย่างเป็นระบบพบการรายงานผลของการได้รับยาต้านจุลชีพที่สามารถครอบคลุมเชื้อก่อโรคของ sepsis ในแง่ผลต่ออัตราการเสียชีวิตจำนวน 6 การศึกษา พบว่ามี 3 การศึกษาที่การได้รับยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ที่สามารถครอบคลุมเชื้อก่อโรคมมีความสัมพันธ์อัตราการเสียชีวิต ส่วนอีก 3 การศึกษาให้ผลการศึกษาที่แตกต่างกันไป รายละเอียดมีดังต่อไปนี้

การศึกษาของ Garnacho-Montero J. และคณะ<sup>[18]</sup> เป็นการศึกษาไปข้างหน้าแบบ cohort ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540-2543 เพื่อประเมินผลของการใช้ยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ที่เหมาะสมต่ออัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลหลังจากควบคุมปัจจัยกวนของผู้ป่วย sepsis ที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต ความเหมาะสมของการได้รับยาต้านจุลชีพจะประเมินจากความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับอย่างน้อย 1 ชนิด ร่วมกับขนาดยา รูปแบบการบริหารยาเป็นไปตามมาตรฐานการใช้ยา และต้องได้รับภายใน 24 ชั่วโมงหลังเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต หากเป็นเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ต้องมียาต้านจุลชีพอย่างน้อย 2 ชนิดที่เชื่อมีความไวต่อยาต้านจุลชีพ เมื่อประเมินผลของการใช้ยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ที่เหมาะสมต่ออัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลหลังจากควบคุมปัจจัยกวนของผู้ป่วย sepsis ผลการศึกษาพบว่าการได้รับยาต้านจุลชีพแบบ



คาดการณ์ที่เหมาะสมมีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตในโรงพยาบาลที่นานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ที่ไม่เหมาะสมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.0007$ ) ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่รอดชีวิตที่ได้รับยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ที่ไม่เหมาะสมมีระยะเวลานานกว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิตที่ได้รับยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ที่เหมาะสม (55.9, 33.8 วัน ตามลำดับ)

การศึกษาของ Micek ST. และคณะ<sup>[20]</sup> ทำการศึกษาแบบ retrospective cohort study ตั้งแต่ปี 2545-2550 ศึกษาถึงผลของการใช้ยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ร่วมกัน 2 ชนิดในผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock ที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ โดยประเมินความไวของเชื้อต่อยา (susceptibility) ในห้องปฏิบัติการจากการอ่านโซนที่ยาสามารถยับยั้งเชื้อได้ ศึกษาผู้ป่วย 760 ราย ในหอผู้ป่วยวิกฤต (intensive care units) ที่เข้าการศึกษามีผลการเพาะเชื้อจากเลือดเป็นเชื้อแกรมลบร่วมกับมีการทำงานของอวัยวะที่ผิดปกติอย่างเฉียบพลันโดยอ้างอิงจากการแจ้งรหัสโรคของโรงพยาบาล พบว่ากลุ่มของผู้ป่วยที่เชื่อไม่มีความไวต่อยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์จะมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เชื่อมีความไวของต่อยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 51.7 ต่อ 36.4;  $p < 0.001$ ) ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบบ healthcare associated hospital onset มีอัตราการเสียชีวิตมากที่สุดเมื่อเทียบกับการติดเชื้อแบบ community-acquired และ healthcare associated community onset

การศึกษาของ MacArthur RD. และคณะ<sup>[19]</sup> ในปี พ.ศ. 2547 เป็นการศึกษาแบบ multicenter, double-blind, placebo-controlled trial เพื่อประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ที่สัมพันธ์กับการลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย sepsis การได้รับยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมของการศึกษานี้จะประเมินจากความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพภายนอกร่างกายและหรือการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพในระหว่างก่อนเข้าการศึกษา 24 ชั่วโมงและหลังเข้าการศึกษา 72 ชั่วโมง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ที่เหมาะสมมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วันน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ที่ไม่เหมาะสมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 33 ต่อ 43 ตามลำดับ:  $p < 0.001$ ) และการเพิ่มขึ้นของอัตราการเสียชีวิตมีความสัมพันธ์กับการได้รับยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ที่ไม่เหมาะสมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )

การศึกษาของ Leone M. และคณะ<sup>[51]</sup> เป็นการศึกษาแบบการสังเกตไปข้างหน้า (prospective observational study) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540-2543 เพื่อประเมินความเหมาะสมของการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ในผู้ป่วย septic shock และประเมินความสัมพันธ์ระหว่างความไม่เหมาะสมของการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพกับการเสียชีวิตใน 30 วัน ในหอผู้ป่วยวิกฤต

(intensive care units) ความไม่เหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ของการศึกษานี้คือ ยาต้านจุลชีพที่ได้รับไม่มีฤทธิ์ครอบคลุมกลุ่มเชื้อก่อโรคและเชื้อเกิดการติดต่อยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วย ได้รับ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเหมาะสมมีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพไม่เหมาะสม (ร้อยละ 56.0, 78.0 ตามลำดับ,  $p= 0.2$ ) เหตุผลหลัก ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ที่ไม่เหมาะสมเกิดจากยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ไม่สามารถออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อรา (*Candida* spp) แบคทีเรียแกรมบวกหรือแบคทีเรียแกรมลบได้

การศึกษาของณสีกาญจน์ อังคเศกวิทย์ และคณะ<sup>[10]</sup> ศึกษาในปี พ.ศ. 2550 ในผู้ป่วย sepsis ที่รับไว้รักษาที่หอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลศิริราช ประเมินความเหมาะสมจากการความไวของเชื้อก่อโรค sepsis ต่อยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ 1 ชนิดหรือมากกว่า 1 ชนิด ที่ได้รับใน 24 ชั่วโมง จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเหมาะสมมีอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพไม่เหมาะสม (ร้อยละ 36.2, 34.2 ตามลำดับ,  $p= 0.890$ )

การศึกษาของ De Miguel-Yanes J.M. และคณะ<sup>[44]</sup> ในปีพ.ศ. 2552 ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง เพื่อประเมินความเหมาะสมของยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย sepsis ในแผนกฉุกเฉิน ความไม่เหมาะสมของยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ประเมินจากข้อมูลทางจุลชีววิทยา ซึ่งยาที่ได้รับในขณะนั้นไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อหรือมีรายงานการดื้อยา จากการศึกษาพบว่า การได้รับยาต้านจุลชีพแบบแคตการณ์ที่ไม่เหมาะสมไม่สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต ( $p=0.16$ )

### รูปแบบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ

ในธรรมชาติของจุลชีพก็มีการปรับตัวเพื่อให้สามารถรอดพ้นจากภาวะกดดัน ซึ่งแสดงออกมาด้วยการเกิดการติดต่อยาต้านจุลชีพ และในแต่ละท้องถิ่นเชื้อก่อโรคมักมีความแตกต่างกัน ทำให้ต้องมีการศึกษารูปแบบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพที่แสดงถึงความครอบคลุมเชื้อของยาต้านจุลชีพในแต่ละท้องถิ่นนั้น เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปใช้ในการวางแผนการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพได้อย่างรวดเร็วและสะดวกมากขึ้น จากการทบทวนวรรณกรรมโดยการสืบค้นอย่างเป็นระบบพบรายงานรูปแบบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ 5 การศึกษา ซึ่งแต่ละการศึกษามีรูปแบบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพที่แตกต่างกัน มี 2 การศึกษา รายงานผลเป็นแนวโน้มความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ พบว่ามีแนวโน้มเชื้อต่อยาต้านจุลชีพมากขึ้น รายละเอียดของการศึกษาทั้งหมดมีดังต่อไปนี้



การศึกษาของ Hashairi F และคณะ<sup>[52]</sup> เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545-2551 เพื่อศึกษาเชื้อก่อโรคที่เพาะเชื้อจากเลือดและผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพในผู้ป่วย sepsis ที่เข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉิน ในประเทศมาเลเซีย คัดเลือกผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis และมีการเจาะเลือดเพื่อนำไปเพาะเชื้อก่อนได้รับยาต้านจุลชีพทางหลอดเลือดดำ ทำการเพาะเชื้อตามแนวทางของ CLSI เชื้อที่ได้จะนำไปทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพโดยใช้วิธี Kirby-Bauer disc diffusion และจากการอ่านโซนที่ยาสามารถยับยั้งเชื้อได้ โดยรายงานผลเป็น sensitive หรือ resistant ส่วนเชื้อที่รายงานผลเป็น intermediate resistant จะถือว่าเป็น resistant การเพาะเชื้อจากเลือด 5,957 ราย ให้ผลเป็นบวก 995 ราย (ร้อยละ 16.7) โดยเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ 549 ราย (ร้อยละ 55.2) เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก 419 ราย (ร้อยละ 42.1) เชื้อแบคทีเรีย anaerobic 10 ราย (ร้อยละ 1.0) และเชื้ออื่น ๆ 7 ราย (ร้อยละ 0.7) เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบมากที่สุดคือ *Salmonella typhi* 331 ราย รองลงมาเป็นเชื้อ *Escherichia coli* 71 ราย และ *Klebsiella pneumoniae* 48 ราย ส่วนเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่พบมากที่สุดคือ Coagulase-negative staphylococci 220 ราย รองลงมาเป็น *Staphylococcus aureus* 89 ราย *Streptococcus pneumoniae* 13 ราย

เชื้อแบคทีเรียแกรมลบมีแนวโน้มเกิดการดื้อต่อยาต้านจุลชีพมากกว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก โดยจะเห็นได้จากผลความไวของเชื้อต่อยา ampicillin จากปี พ.ศ. 2545-2551 ลดลงจากร้อยละ 85.5 ไปเป็น 54.3 ส่วนยา ceftriaxone และ ceftazidime ร้อยละของความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพลดลงเช่นกัน โดยในปี พ.ศ. 2545 มีผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพร้อยละ 100 และ 100 ตามลำดับ และในปี พ.ศ. 2551 ลดลงเป็นร้อยละ 95.7 และ 96.7 ตามลำดับ ในยา imipenem จากปี พ.ศ. 2545-2551 ยายังสามารถครอบคลุมเชื้อแกรมลบได้ดี โดยให้ผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพเป็นร้อยละ 100

เชื้อแบคทีเรียแกรมบวกผลความไวของเชื้อต่อยา ampicillin จากปี พ.ศ. 2545-2551 ลดลงจากร้อยละ 100 ไปเป็น 83.3 ส่วนยา sulfamethoxazole/trimethoprim, gentamicin, erythromycin ความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพในปี พ.ศ. 2545 คิดเป็นร้อยละ 89.6, 78.4, 76.7 ตามลำดับ และในปี พ.ศ. 2551 มีความไวร้อยละ 75.9, 87.0, 68.3 ตามลำดับ

การศึกษาของ Micek ST. และคณะ<sup>[20]</sup> ทำการศึกษาแบบ retrospective cohort study ตั้งแต่ปี 2545-2550 ศึกษาถึงผลของการใช้ยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ร่วมกัน 2 ชนิดในผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock ที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ โดยประเมินความไวของเชื้อต่อยา (susceptibility) ในห้องปฏิบัติการจากการอ่านโซนที่ยาสามารถยับยั้งเชื้อได้ พบผู้ป่วย



760 ราย ในหอผู้ป่วยวิกฤต (intensive care units) ที่เข้าการศึกษา มีผลการเพาะเชื้อจากเลือดเป็น เชื้อแกรมลบร่วมกับมีการทำงานของอวัยวะที่ผิดปกติอย่างเฉียบพลันโดยอ้างอิงจากการแจ้งรหัสโรค ของโรงพยาบาล

พบว่า เชื้อแบคทีเรียแกรมลบในภาพรวมมีความไวต่อยา imipenem/meropenem มาก ที่สุด (ร้อยละ 89.6) และมีความไวต่อยา ciprofloxacin น้อยที่สุด (ร้อยละ 73.1) โดยเชื้อ *Acinetobacter* sp. และ *Stenotrophomonas maltophilia* ให้ผลความไวของเชื้อต่อยาต้าน จุลชีพในภาพรวมน้อยที่สุด เมื่อมีการให้การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพร่วมกัน 2 ชนิด พบว่าในการให้ยา กลุ่ม aminoglycoside ร่วมกับ imipenem หรือ meropenem เพิ่มความไวของเชื้อต่อยาจาก ร้อยละ 89.7 เป็น 94.2 นอกจากนั้นการให้ยากลุ่ม aminoglycoside ร่วมกับ piperacillin/tazobactam ก็ให้ผลเป็นไปในแนวทางเดียวกัน กล่าวคือความไวของเชื้อต่อยาเพิ่มขึ้น จาก ร้อยละ 79.6 เป็น 91.4 และการให้ยากลุ่ม aminoglycoside ร่วมกับ cefepime เพิ่มความไว ของเชื้อต่อยาจากร้อยละ 83.4 เป็น 89.9

การศึกษาของ Raveh D และคณะ<sup>[53]</sup> เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533- 2543 เพื่อออกแบบเครื่องมือสำหรับการเลือกยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมที่สุดในการรักษาผู้ป่วยที่ คาดว่ามีภาวะ sepsis ในโรงพยาบาล โดยประเมินแนวโน้มนั้มอัตราความไวของเชื้อที่พบในเลือดต่อยา ต้านจุลชีพแต่ละตัว ระหว่างปี พ.ศ. 2533-2543 คัดเลือกผู้ป่วยจากแผนกและบริการหลักที่เกี่ยวข้อง ดังต่อไปนี้ หอผู้ป่วยอายุรกรรม 3 หอผู้ป่วย หอผู้ป่วยผู้สูงอายุ 2 หอผู้ป่วย แผนกโลหิตวิทยาและ มะเร็งในเด็ก แผนกศัลยกรรม 2 แผนก ซึ่งมีความเชี่ยวชาญด้านศัลยกรรมหลอดเลือด แผนกสูติตำรี เวช แผนกศัลยกรรมหัวใจและทรวงอก แผนกทางเดินปัสสาวะ แผนกกระดูกและข้อ แผนกศัลยกรรม พลาสติก แผนกจักษุวิทยา แผนกหู คอ จมูก และหอผู้ป่วยวิกฤต ทั้งหอผู้ป่วยวิกฤต อายุรกรรม ศัลยกรรม เด็กและเด็กแรกเกิด โดยมีผู้ป่วยที่ต้องรับไว้ในโรงพยาบาลจากแผนกอุบัติเหตุฉุกเฉิน 75,000 ราย ส่วนผู้ป่วยที่ทำ transplantations จะถูกคัดออกจากการศึกษา จากการเพาะเชื้อของ เลือด 173,571 ตัวอย่าง ให้ผลเป็นบวก 17,703 ตัวอย่าง (ร้อยละ 10.2) หรือ 7,544 ราย (ร้อยละ 4.3) โดยเป็นผู้ป่วยจากแผนกอุบัติเหตุฉุกเฉินมากที่สุด คือ 2,943 ราย (ร้อยละ 40) เชื้อแบคทีเรีย แกรมลบที่พบมากที่สุดเป็นเชื้อ *Escherichia coli* 1,494 ตัว (ร้อยละ 8.4) รองลงมาเป็น *Klebsiella pneumoniae* 779 ตัว (ร้อยละ 4.4) ส่วนเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่พบมากที่สุดคือเชื้อ *Staphylococcus aureus* 1,240 ตัว (ร้อยละ 7.0) รองลงมาเป็น *Streptococcus pneumoniae* 447 ตัว (ร้อยละ 2.5)



ความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพเปลี่ยนแปลงไปตามปีที่ทำการรักษาจากปี พ.ศ. 2533-2543 เชื้อ *Escherichia coli* ความไวต่อยาต้านจุลชีพมีแนวโน้มลดลงอย่างมีนัยสำคัญในยาต้านจุลชีพ 9 ใน 15 ชนิดที่ทำการทดสอบ (ร้อยละ 60.0) มีเพียงยา ceftazidime ที่ความไวของเชื้อมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ความไวต่อยาต้านจุลชีพมีแนวโน้มลดลงอย่างมีนัยสำคัญในยาต้านจุลชีพ 2 ใน 15 ชนิด (ร้อยละ 13.3) มีเพียงยา ceftazidime ที่ความไวของเชื้อมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนเชื้อ *Staphylococcus aureus* ความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพกลุ่ม methicillin มีแนวโน้มลดลงในผู้ป่วยที่ต้องรับไว้ในโรงพยาบาลจากแผนกอุบัติเหตุฉุกเฉิน โดยในปี พ.ศ. 2538 มีความไวต่อยาต้านจุลชีพ ร้อยละ 90.0 และในปี พ.ศ. 2543 มีความไวต่อยาต้านจุลชีพ ร้อยละ 64.0 ( $p < 0.001$ )

การศึกษาของ Kamga HLF และคณะ<sup>[54]</sup> ศึกษาเชื้อก่อโรคของการติดเชื้อในกระแสเลือด และรูปแบบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลแบบตติยภูมิในแคว้นเมรูน ระหว่างเดือนมกราคม ถึง เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2553 คัดเลือกผู้ป่วยทั้งในแผนกศัลยกรรม อายุรกรรม และ super speciality facilities โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยตั้งแต่แรกเกิดขึ้นไป การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพใช้วิธี Kirby-Bauer disc diffusion พบผู้ป่วย 396 ราย ที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ให้ผลเพาะเชื้อเป็นบวก 112 ราย (ร้อยละ 28.3) เชื้อก่อโรคเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกมากกว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (ร้อยละ 56.2 ต่อ 43.8 ตามลำดับ,  $p < 0.05$ ) ในกลุ่มเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ส่วนใหญ่พบเชื้อกลุ่ม *staphylococci* 52 ราย (ร้อยละ 82.5), เชื้อกลุ่ม *streptococci* sp. 6 ราย (ร้อยละ 9.5) ส่วนกลุ่มเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ส่วนใหญ่พบเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* 39 ราย (ร้อยละ 79.6)

รูปแบบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพของกลุ่มแบคทีเรียแกรมบวกเชื้อ *Staphylococcus epidermidis* มีความไวต่อยา minocycline มากที่สุด คือร้อยละ 91.0 รองลงมาเป็นยา rifampin ร้อยละ 88.0 เชื้อ *Staphylococcus aureus* มีความไวต่อยา rifampin มากที่สุด คือร้อยละ 95.0 ส่วนรูปแบบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพของกลุ่มแบคทีเรียแกรมลบ กลุ่ม *Enterobacteriaceae* ความไวต่อยา aztreonam มากที่สุด คือร้อยละ 74.0 รองลงมาเป็นยา ceftoxitin ร้อยละ 71.0

การศึกษาของ Zenebe T. และคณะ<sup>[55]</sup> เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional study) ระหว่างวันที่ 27 ตุลาคม พ.ศ. 2552 ถึง 26 มีนาคม พ.ศ. 2553 ศึกษาเชื้อก่อโรคที่เพาะเชื้อจากเลือดและรูปแบบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ ในประเทศเอธิโอเปีย คัดเลือกผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอก มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี มีภาวะไข้และให้ผลเพาะเชื้อจากเลือดเป็นบวก โดยเชื่อนั้นสามารถระบุชนิดได้ ทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้าน



จุลชีพใช้เทคนิค disc diffusion ตามแนวทางของ CLSI การเพาะเชื้อจากเลือด 260 ราย (ตัวอย่าง) ให้ผลเป็นบวก 23 isolates (ร้อยละ 8.8) มีเชื้อ 7 ชนิด ได้แก่ Coagulase negative staphylococci 6 isolates (ร้อยละ 26.1), *Staphylococcus aureus* 5 isolates (ร้อยละ 21.7), *Streptococcus pyogenes* 3 isolates (ร้อยละ 13.0), *Escherichia coli* 4 isolates (ร้อยละ 17.4), *Klebsiella pneumoniae* 3 isolates (ร้อยละ 13.0), *Salmonella* spp. 1 isolate (ร้อยละ 4.3), and *Citrobacter* spp. 1 isolate (ร้อยละ 4.3)

การทดสอบเชื้อดื้อต่อยาต้านจุลชีพ ไม่พบการเกิดเชื้อดื้อต่อยา ceftriaxone และ ciprofloxacin ทั้งในเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ ในเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก เชื้อ Coagulase negative staphylococci ดื้อต่อยา sulfamethoxazole/trimethoprim, penicillin G, ampicillin, gentamicin ร้อยละ 66.7, 33.3, 16.7, 16.7 ตามลำดับ เชื้อ *Staphylococcus aureus* ดื้อต่อยา sulfamethoxazole/trimethoprim, penicillin G, ampicillin, gentamicin ร้อยละ 100, 100, 60.0, 60.0 ตามลำดับ ส่วนเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เชื้อ *Escherichia coli* ดื้อต่อยา ampicillin, sulfamethoxazole/trimethoprim, gentamicin ร้อยละ 100, 100, 75.0 ตามลำดับ เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ดื้อต่อยา ampicillin, sulfamethoxazole/trimethoprim, gentamicin ร้อยละ 100, 100, 33.3 ตามลำดับ

### เชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)

ESBL เป็นเอนไซม์ beta-lactamase ที่ถูกสร้างโดยเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ สามารถย่อยสลายสารต้านจุลชีพในกลุ่ม beta-lactamase ได้เกือบทั้งหมด ยกเว้นยาในกลุ่ม carbapenem ทำให้เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่มีเอนไซม์ชนิดนี้ดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิดทั้งที่ผลการทดสอบวิธี disk diffusion ให้ผลเป็น susceptible โดยเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่พบว่าสร้าง ESBL ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* และ *Proteus mirabilis*<sup>[31, 56]</sup> ปัจจุบัน CLSI 2013 แนะนำให้มีการทดสอบหาเอนไซม์ ESBL ในเชื้อเหล่านี้<sup>[31]</sup>

การทดสอบหาเอนไซม์ ESBL ตามแนวทางของ CLSI มีดังต่อไปนี้

#### 1. Initial screening test

วิธีทดสอบใช้ disk diffusion โดยยาด้านจุลชีพที่ใช้เป็น screen agent ในเชื้อ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* และ *Klebsiella oxytoca* ประกอบด้วย cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefpodoxime และ aztreonam ส่วนเชื้อ *Proteus mirabilis* ยาด้านจุลชีพที่ใช้เป็น screen agent ประกอบด้วย cefotaxime, ceftazidime และ cefpodoxime



ถ้าเชื้อแบคทีเรียให้ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone น้อยกว่าที่กำหนด (แสดงในตารางที่ 1<sup>[31]</sup>) อย่างน้อย 1 ชนิดของสารต้านจุลชีพที่นำมาทดสอบให้ถือว่า screening test บวกต้องทำการทดสอบยืนยันต่อ

## 2. Phenotypic confirmatory test

วิธีทดสอบใช้ disk diffusion โดยเป็นการวางแบบ combination disk ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง inhibition zone ของ ceftazidime และ cefotaxime เดี่ยว ๆ กับ ceftazidime/clavulanate และ cefotaxime/clavulanate ตามลำดับ ถ้าความแตกต่างของ inhibition zone ของ disk ทั้ง 2 แบบมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิเมตร ให้แปลผลว่า เชื้อที่นำมาทดสอบมีการสร้าง ESBL<sup>[31]</sup>

ห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยาควรรายงานว่าเชื้อดื้อยาในกลุ่ม cephalosporin ทุกตัวในรุ่น 1, 2, 3 ถึงแม้ผลการทดสอบความไวของเชื้อดื้อยาของ initial screening test จะพบว่าเชื้อไวต่อยาบางชนิดในกลุ่ม cephalosporins เนื่องจากมีรายงานการรักษาล้มเหลวจากการใช้ cephalosporins ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้าง ESBL แม้มีรายงานผลว่าเชื้อไวต่อยาในกลุ่ม cephalosporins ก็ตาม<sup>[22, 38, 39, 57]</sup> แต่การรายงานผลความไวของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในฐานะคอมพิวเตอร์ไม่มีการรายงานเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้าง ESBL มีการรายงานเพียงผลความไวของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพเป็น susceptible, intermediate และ resistant ดังนั้นจากเหตุผลข้างต้นที่กล่าวไปแล้ว ในการวิจัยนี้จึงประเมินเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ESBL โดยเชื้อที่ให้ผลทดสอบความไวของเชื้อดื้อยา ceftriaxone, cefotaxime หรือ ceftazidime ตัวใดตัวหนึ่งเป็น resistant จะถือว่าเป็นเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBL ส่วนเชื้อ *Proteus mirabilis pneumoniae* ESBL โดยเชื้อที่ให้ผลทดสอบความไวของเชื้อดื้อยา cefotaxime หรือ ceftazidime ตัวใดตัวหนึ่งเป็น resistant จะถือว่าเป็นเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBL

ตารางที่ 1 Screening and confirmatory tests for ESBLs in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* และ *Proteus mirabilis*

Test	Initial screen test	Phenotypic confirmatory test
Test method	Disk diffusion	Disk diffusion
Medium	MHA	MHA
Antimicrobial concentration	<p>For <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p>Cefpodoxime 10 µg or Cefotaxime 30 µg or Ceftazidime 30 µg or Ceftriaxone 30 µg or</p> <p>For <i>Proteus mirabilis</i></p> <p>Cefpodoxime 10 µg or Cefotaxime 30 µg or Ceftazidime 30 µg or</p> <p>(The use of more than one antimicrobial agent for screening improves the sensitivity of ESBL detection.)</p>	<p>Ceftazidime 30 µg Ceftazidime/clavulanic acid 30/10 µg and Cefotaxime 30 µg Cefotaxime/clavulanic acid 30/10 µg</p> <p>(Confirmatory testing requires use of both cefotaxime and ceftazidime, alone and in combination with clavulanic acid)</p>
Inoculum	Standard disc diffusion recommendations	Standard disc diffusion recommendations
Incubation conditions	35±2 °C; ambient air	35±2 °C; ambient air
Incubation length	16-18 hours	16-18 hours
Results	<p>For <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p>Cefpodoxime zone ≤ 17 mm Ceftazidime zone ≤ 22 mm Aztreonam zone ≤ 27 mm Cefotaxime zone ≤ 27 mm Ceftriaxone zone ≤ 25 mm</p> <p>For <i>Proteus mirabilis</i></p> <p>Cefpodoxime zone ≤ 22 mm</p>	<p>A ≥ 5 mm increase in a zone diameter for either antimicrobial agent tested in combination with clavulanic acid versus the zone diameter of the agent when tested alone = ESBL</p>



ตารางที่ 1 (ต่อ) Screening and confirmatory tests for ESBLs in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* และ *Proteus mirabilis*

Test	Initial screen test	Phenotypic confirmatory test
Results (cont.)	Ceftazidime zone $\leq 22$ mm Cefotaxime zone $\leq 27$ mm Zone above may indicate ESBL production	
QC Recommendations	<p>When testing ESB - screening antimicrobial agent, <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC<sup>®</sup> 700603 is provided as a supplement QC strain (eg, for training, competency, or test evaluation). Either strain, <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC<sup>®</sup> 700603 or <i>Escherichia coli</i> ATCC<sup>®</sup> 25922, may then be used for routine QC (eg, weekly or daily)</p> <p><i>Escherichia coli</i> ATCC<sup>®</sup> 25922 Cefpodoxime zone 23-28 mm Cefotaxime zone 29-35 mm Ceftazidime zone 25-32 mm Ceftriaxone zone 29-35 mm Aztreonam zone 28-36 mm</p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC<sup>®</sup> 700603 Cefpodoxime zone 9-16 mm Ceftazidime zone 10-18 mm Aztreonam zone 9-17 mm Cefotaxime zone 17-25 mm Ceftriaxone zone 16-24 mm</p>	<p>When performing the ESBL confirmatory test, <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC<sup>®</sup> 700603 or <i>Escherichia coli</i> ATCC<sup>®</sup> 25922, may then be used for routine QC (eg, weekly or daily)</p> <p><i>Escherichia coli</i> ATCC<sup>®</sup> 25922 <math>\leq 2</math> mm increase in zone diameter for antimicrobial agent tested in combination with clavulanic acid versus the zone diameter of the agent when tested alone</p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC<sup>®</sup> 700603 <math>\geq 5</math> mm increase in zone diameter of ceftazidime-clavulanic acid vs ceftazidime alone</p> <p><math>\geq 3</math> mm increase in zone diameter of cefotaxime-clavulanic vs cefotaxime alone</p>

### เชื้อแบคทีเรีย methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

MRSA เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ก่อโรคหลายชนิดในโรงพยาบาล เชื้อชนิดนี้ดื้อต่อยา cloxacillin หรือ methicillin และยาในกลุ่ม beta lactams ทุกชนิด<sup>[58]</sup> อันได้แก่ยาในกลุ่ม penicillins, cephalosporins และ carbapenems<sup>[59]</sup> โดยไปเปลี่ยนแปลงโปรตีนที่จับ penicillin (penicillin-binding protein) จาก PBP เป็น PBP2a ทำให้ยาในกลุ่ม penicillin ไม่สามารถจับเป้าหมายและออกฤทธิ์ทำลายเชื้อได้<sup>[56]</sup> ที่ได้ชื่อว่า methicillin-resistant นั้น เพราะ methicillin เป็นยาตัวแรกที่ใช้รักษาการติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* แต่เนื่องจากมีข้อเสียของยามีมากจึงเลิกใช้ ก่อนเลิกใช้ก็พบว่า มี *Staphylococcus aureus* บางสายพันธุ์ที่ดื้อยาตัวนี้และยาตัวอื่น ๆ ในกลุ่มเดียวกัน รวมทั้งดื้อข้ามกลุ่ม<sup>[58]</sup> ในการตรวจหา MRSA ทางห้องปฏิบัติการจะทดสอบโดยใช้ oxacillin disc แทน methicillin disc เนื่องจาก oxacillin มีความคงตัวมากกว่า การเสื่อมสลายจากการเก็บในห้องปฏิบัติการน้อยกว่า methicillin แต่ MRSA สามารถแฝงตัวในจำนวนน้อย ๆ เซลล์ (1 เซลล์ใน  $10^4$ - $10^9$  เซลล์) ในประชากรส่วนใหญ่ของ *Staphylococcus aureus* ได้ ทำให้มีปรากฏการณ์การดื้อยา methicillin แบบแอบแฝง (heterogeneous resistant MRSA) การตรวจหาความไวปกติไม่สามารถหา heterogeneous resistant MRSA ได้ ดังนั้น CLSI แนะนำวิธีการทดสอบเพื่อให้ครอบคลุมเชื้อดื้อยา โดยวาง cefoxitin disc ในการทดสอบความไวของเชื้อร่วมกับ oxacillin disc เนื่องจากยา cefoxitin มีความสัมพันธ์กับยีนส์ mecA ซึ่งเป็นยีนส์ที่ควบคุมการสร้าง PBP2a เกี่ยวข้องกับกลไกการดื้อยาของเชื้อ MRSA<sup>[22]</sup>

การตรวจหา MRSA จะใช้วิธี disk diffusion โดยวาง oxacillin disc ขนาด 1 ไมโครกรัม ร่วมกับ cefoxitin 30 ไมโครกรัม หากผลการทดสอบพบเส้นผ่านศูนย์กลางของวงใสต่อ cefoxitin disc  $\leq$  21 มิลลิเมตร หรือเส้นผ่านศูนย์กลางของวงใสต่อ oxacillin disc  $\leq$  10 มิลลิเมตร เพียงชนิดใดชนิดหนึ่งให้สรุปว่าเชื้อดื้อยา methicillin<sup>[60]</sup>

ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงประเมินเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อต่อยา methicillin โดยหากผลความไวของเชื้อต่อยา oxacillin หรือ cefoxitin เพียงชนิดใดชนิดหนึ่งเป็น resistant จะถือเป็นเชื้อ MRSA



### เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพหลายชนิด

เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเป็นปัญหาสำคัญของระดับโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อที่มีการดื้อยาหลายชนิดหรือดื้อยาทุกชนิด (multidrug resistance; MDR, extensively drug-resistance; XDR, pandrug resistance; PDR) ทั้งในแง่การรักษา อัตราการเสียชีวิต และค่าใช้จ่าย จากค้นหาข้อมูลอย่างเป็นระบบยังไม่มีการศึกษาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในผู้ป่วย sepsis ในแผนกฉุกเฉิน ซึ่งอาจเป็นเพราะว่าเชื้อดื้อยาหลายชนิดมักพบในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในโรงพยาบาล ทำให้การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือหอผู้ป่วยวิกฤต ในการศึกษาที่สืบค้นทั้งหมด 11 การศึกษา เป็นการศึกษาในประเทศไทย 6 การศึกษา ส่วนใหญ่เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากสิ่งส่งตรวจที่ส่งเพาะเชื้อในห้องปฏิบัติการหรือการรายงานมายังศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในโรงพยาบาล เชื้อที่พบที่มีการรายงานเชื้อ MDR มากที่สุดคือเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ส่วนเชื้อ PDR พบการรายงานเฉพาะเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ส่วนการศึกษาในต่างประเทศพบ 5 การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาลหรือรวบรวมจากการรายงานของโรงพยาบาลต่าง ๆ ซึ่งส่วนใหญ่พบว่ามีการรายงานเชื้อ MDR, XDR และ PDR ของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa* การศึกษาที่สืบค้นได้ในครั้งนี้ ความหมายของ MDR, XDR, PDR บางการศึกษาจะมีความแตกต่างกัน อาจส่งผลกระทบต่อการนับจำนวนที่แตกต่างกัน ซึ่งรายละเอียดของการศึกษาทั้งหมดมีดังต่อไปนี้

การศึกษาในประเทศไทย การศึกษาของ จารุภรณ์ วิศาลสวัสดิ์<sup>[61]</sup> ในปี พ.ศ. 2546-2550 ทำการศึกษาชนิดของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาที่มีการดื้อยาต้านจุลชีพแบบ MDR และอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenem ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาล จำนวน 298,400 ตัวอย่างที่มีการส่งเพาะเชื้อในห้องปฏิบัติการ เป็นการศึกษาแบบพรรณนาย้อนหลัง การศึกษานี้ MDR หมายถึง เชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ส่วน PDR หมายถึง เชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพทุกขนานที่มีใช้ในโรงพยาบาล จากการศึกษาพบเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ 91,934 isolates เป็นเชื้อชนิด MDR จำนวน 11,375 isolates (ร้อยละ 12) โดยเชื้อที่พบมากที่สุดคือเชื้อ *Acinetobacter baumannii* (ร้อยละ 56.0, 58.0, 59.0, 55.0 และ 70.0 ของเชื้อ MDR ทั้งหมดระหว่างปี พ.ศ. 2546-2550 ตามลำดับ) รองลงมาคือเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* (ร้อยละ 18.0, 20.0, 19.0, 21.0 และ 9.0 ของเชื้อ MDR ทั้งหมดระหว่างปี พ.ศ. 2546-2550 ตามลำดับ) เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* (ร้อยละ 14.0, 10.0, 7.0, 10.0 และ 7.0 ของเชื้อ MDR ทั้งหมดระหว่างปี พ.ศ. 2546-2550 ตามลำดับ) และเชื้อ *Escherichia coli* (ร้อยละ 5.0, 7.0, 5.0, 8.0 และ 5.0 ของเชื้อ MDR ทั้งหมดระหว่างปี พ.ศ. 2546-2550 ตามลำดับ) ตามลำดับ การดื้อยา

ชนิด PDR ในเชื้อ *Acinetobacter baumannii* มีแนวโน้มมากขึ้น โดยพบร้อยละ 6.0, 13.0, 20.0, 15.0 และ 23.0 ของ *Acinetobacter baumannii* ทั้งหมดระหว่างปี พ.ศ. 2546-2550 ตามลำดับ

การศึกษาของ ภัทรภรณ์ รอดเสถียร<sup>[62]</sup> ทำการศึกษาความชุกและรูปแบบความไวต่อยาต้านจุลชีพของ MDR *Acinetobacter baumannii* โรงพยาบาลบุรี ในปี พ.ศ. 2549, 2550 และเดือนมกราคม-กันยายน พ.ศ. 2551 เป็นการศึกษาย้อนหลัง เก็บข้อมูลจากสิ่งส่งตรวจทุกชนิด ได้แก่ เสมหะ หนอง ปัสสาวะ เลือด และน้ำที่เจาะจากส่วนต่าง ๆ ของร่างกายที่ส่งมาตรวจเพาะแยกเชื้อที่ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา ในการศึกษา MDR หมายถึง เชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพ 2 ชนิดขึ้นไป จากการศึกษาพบว่าในปี พ.ศ. 2549 พบเชื้อชนิด MDR 943 isolates จากเชื้อแบคทีเรียทั้งหมด 5,360 isolates (ร้อยละ 17.6) ในปี พ.ศ. 2550 พบเชื้อชนิด MDR 987 isolates จากเชื้อแบคทีเรีย 5,046 isolates (ร้อยละ 19.6) และในปี พ.ศ. 2551 พบเชื้อชนิด MDR 757 isolates จากเชื้อแบคทีเรีย 4,298 isolates (ร้อยละ 17.6) โดยเชื้อชนิด MDR ที่พบมากที่สุดคือ *Acinetobacter baumannii* (ร้อยละ 37.1, 36.5 และ 40.8 ของเชื้อ MDR ในปี พ.ศ. 2549, 2550 และ 2551 ตามลำดับ) รองลงมา *Klebsiella pneumoniae* (ร้อยละ 10.1, 8.2 และ 6.6 ของเชื้อ MDR ในปี พ.ศ. 2549, 2550 และ 2551 ตามลำดับ) *Pseudomonas aeruginosa* (ร้อยละ 9.0, 7.8 และ 3.6 ของเชื้อ MDR ในปี พ.ศ. 2549, 2550 และ 2551 ตามลำดับ) และ *Escherichia coli* ESBL (ร้อยละ 8.3, 12.4 และ 10.0 ของเชื้อ MDR ในปี พ.ศ. 2549, 2550 และ 2551 ตามลำดับ)

การศึกษาของ สุรางค์ เดชศิริเลิศ และคณะ<sup>[63]</sup> ทำการศึกษาความชุก ระบาดวิทยาทางคลินิก และผลความไวของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ในประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2543-2548 จากโรงพยาบาล 28 แห่ง ซึ่งรายงานข้อมูลในระบบ WHONET ของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand or NARST) ในการศึกษา MDR *Pseudomonas aeruginosa* หมายถึง เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ดื้อยา amikacin, ciprofloxacin และ ceftazidime พบเชื้อ MDR *Pseudomonas aeruginosa* ร้อยละ 44.6, 42.9, 38.3, 33.0, 37.9 และ 41.3 ของจำนวนเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ทำการทดสอบในปี พ.ศ. 2543-2548 ตามลำดับ

การศึกษาของ สุรางค์ เดชศิริเลิศ และคณะ<sup>[64]</sup> ทำการศึกษาความชุก ระบาดวิทยาทางคลินิก และผลความไวของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ในประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2543-2548 จากโรงพยาบาล 28 แห่ง ซึ่งรายงานข้อมูลในระบบ WHONET ของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand or NARST) ในการศึกษา

นี้ MDR *Acinetobacter baumannii* หมายถึง เชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพอย่างน้อย 3 กลุ่มของยาต้านจุลชีพที่ทดสอบความไว ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม broad-spectrum beta lactam (ยาในกลุ่ม third-generation cephalosporins หรือยาในกลุ่ม carbapenem) ยาในกลุ่ม aminoglycosides และยาในกลุ่ม fluoroquinolones พบเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* ร้อยละ 46.0, 49.0, 51.0, 54.0, 54.0 และ 56.0 ของจำนวนเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ทำการทดสอบในปี พ.ศ. 2543-2548 ตามลำดับ

การศึกษาของ วรยุพา ถมปัต และคณะ<sup>[65]</sup> ทำการศึกษาเชื้อจุลชีพที่ก่อโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล แผลงของเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วย อัตราการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับแผนกการรักษาและแนวโน้มการดื้อต่อยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติระหว่างเดือน ตุลาคม พ.ศ. 2551 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2552 โดยศึกษาจากสิ่งส่งตรวจที่ส่งมายังห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา ซึ่งผู้ป่วยต้องไม่มีประวัติการติดเชื้อก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและมีการติดเชื้ออย่างน้อย 2 วันหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแล้ว ในการศึกษาไม่ระบุความหมายของเชื้อชนิด MDR พบเชื้อชนิด MDR จำนวนทั้งหมด 81 isolates ซึ่งส่วนใหญ่เป็นเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ร้อยละ 60.4 รองลงมาคือ *Pseudomonas aeruginosa* ร้อยละ 11.1 *Stenotrophomonas maltophilia* ร้อยละ 9.9 ตามลำดับ

การศึกษาของ Aimsaad L. และคณะ<sup>[66]</sup> ทำการศึกษาลักษณะทางระบาดวิทยาของการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* และระบุรูปแบบโมเลกุลของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่แยกมาจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างเดือนมกราคมถึงเดือน มีนาคม พ.ศ. 2551 เป็นการศึกษาย้อนหลังจากสิ่งส่งตรวจที่ส่งมายังห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา ใน การศึกษานี้ MDR *Acinetobacter baumannii* หมายถึง เชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่มีการดื้อต่อยาต้านจุลชีพ 3 กลุ่มหรือมากกว่าที่แตกต่างกัน ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม aminoglycosides ยาในกลุ่ม fluoroquinolones ยาในกลุ่ม beta lactam และยาในกลุ่ม third-generation cephalosporins ส่วน PDR *Acinetobacter baumannii* หมายถึง เชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยาต้านจุลชีพทุกชนิดที่ทำการทดสอบความไว ยกเว้นยา colistin และยา tigecycline พบว่าผู้ป่วยจำนวน 80 ราย มีผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ในโรงพยาบาล 72 ราย (ร้อยละ 90.0) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* colonization 6 ราย (ร้อยละ 7.5) และผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ในชุมชน 2 ราย (ร้อยละ 2.5) เชื้อ *Acinetobacter baumannii* ใน การศึกษานี้ พบ 114 isolates เป็นเชื้อชนิด PDR *Acinetobacter baumannii* ร้อยละ 67.5 จาก





114 isolates และเป็นเชื้อชนิด MDR *Acinetobacter baumannii* ร้อยละ 21.1 จาก 114 isolates

การศึกษาในต่างประเทศ การศึกษาของ Keen E.F. และคณะ<sup>[67]</sup> ทำการศึกษาอุบัติการณ์ การเกิดเชื้อชนิด multidrug resistance ในระบบสาธารณสุขของทหาร เปรียบเทียบเชื้อที่พบในผู้ป่วยทหารที่บาดเจ็บจากการสู้รบกับเชื้อที่พบในผู้ป่วยทหารและพลเรือนทั่วไปที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วย trauma เก็บข้อมูลย้อนหลังของการเพาะเชื้อและหรือทดสอบความไวของเชื้อ ระหว่างปี พ.ศ. 2544-2551 ในการศึกษา MDR หมายถึง เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพอย่างน้อย 1 ชนิดในมากกว่าหรือเท่ากับ 3 กลุ่มของยาต้านจุลชีพที่ทดสอบความไว จากการศึกษาพบเชื้อ MDR ปี พ.ศ. 2544-2551 เพิ่มขึ้นจาก ร้อยละ 4.0 เป็นร้อยละ 55.0 ของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ส่วนเชื้อ MDR *Pseudomonas aeruginosa* ปี พ.ศ. 2544-2551 เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 2.0 เป็นร้อยละ 8.0 ของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa*

การศึกษาของ Kuo L.C. และคณะ<sup>[68]</sup> ทำการศึกษาความชุกของการติดเชื้อแบคทีเรียและ mycobacteria ดื้อยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยทางเดินหายใจ ศึกษาระหว่างวันที่ 7-9 พฤศจิกายน พ.ศ. 2548 ใน 17 หอผู้ป่วยทางเดินหายใจในประเทศไต้หวัน เก็บสิ่งส่งตรวจจากระบบทางเดินหายใจ 611 รายและจากปัสสาวะ 165 ราย การศึกษา MDR หมายถึงเชื้อที่ดื้อยาต้านจุลชีพทุกชนิดดังต่อไปนี้ cefazidime, piperacillin/tazobactam, cefepime, ciprofloxacin, levofloxacin, imipenem, meropenem, gentamicin และ amikacin จากการศึกษาพบเชื้อที่ได้จากสิ่งส่งตรวจจากระบบทางเดินหายใจทั้งหมด 1,370 isolates พบเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* จำนวน 321 isolates (ร้อยละ 23.4) เป็นเชื้อชนิด MDR *Pseudomonas aeruginosa* จำนวน 4 isolates (ร้อยละ 1.2 จาก 321 isolates) พบเชื้อ *Acinetobacter baumannii* จำนวน 112 isolates (ร้อยละ 8.2) เป็นเชื้อชนิด MDR *Acinetobacter baumannii* จำนวน 10 isolates (ร้อยละ 8.9 จาก 112 isolates) และพบเชื้อที่ได้จากปัสสาวะ 237 isolates ซึ่งเป็นเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* จำนวน 29 isolates (ร้อยละ 12.2) เป็นเชื้อชนิด MDR *Pseudomonas aeruginosa* จำนวน 3 isolates (ร้อยละ 10.3 จาก 29 isolates) และพบเชื้อ *Acinetobacter baumannii* จำนวน 14 isolates (ร้อยละ 5.9) เป็นเชื้อชนิด MDR *Acinetobacter baumannii* จำนวน 3 isolates (ร้อยละ 21.4 จาก 14 isolates)



การศึกษาของ Tan R. และคณะ<sup>[69]</sup> ทำการเปรียบเทียบระบาดวิทยาของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพ และลักษณะความไวของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตที่มีการติดเชื้อหลังการเข้ารับการรักษา 48 ชั่วโมง และติดเชื้อก่อนเข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤตหรือเท่ากับ 48 ชั่วโมง ทำการศึกษาระหว่างปี พ.ศ. 2549-2553 ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง ประเทศจีน การศึกษานี้ XDR หมายถึง เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพทุกชนิดที่มีการทดสอบความไว เช่น ยากลุ่ม cephalosporin ยา aztreonam ยากลุ่ม carbapenem ยากลุ่ม aminoglycosides ยากลุ่ม fluoroquinolones และยา sulbactam ยกเว้น polymyxin B จากการศึกษาพบเชื้อแบคทีเรียทั้งหมดของโรงพยาบาล 24,764 isolates เป็นเชื้อ *Acinetobacter baumannii* 2,155 isolates (ร้อยละ 8.5) เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* 2,230 isolates (ร้อยละ 9.0) และพบเชื้อแบคทีเรียในหอผู้ป่วยวิกฤต 2,711 isolates เป็นเชื้อ *Acinetobacter baumannii* 481 isolates (ร้อยละ 17.7) เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* 397 isolates (ร้อยละ 14.6) เชื้อดื้อยาชนิด XDR *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa* เมื่อเปรียบเทียบเชื้อที่พบในหอผู้ป่วยวิกฤตกับเชื้อทั้งหมดของโรงพยาบาล พบเชื้อชนิด XDR *Acinetobacter baumannii* และ XDR *Pseudomonas aeruginosa* ในหอผู้ป่วยวิกฤตมากกว่าเชื้อทั้งหมดของโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 39.1, 26.5;  $p < 0.01$ , ร้อยละ 11.8, 7.6;  $p < 0.01$  ตามลำดับ) และในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาหอผู้ป่วยวิกฤตที่มีการติดเชื้อหลังการเข้ารับการรักษา 48 ชั่วโมง พบเชื้อชนิด XDR *Acinetobacter baumannii* จำนวน 154 ใน 340 isolates ของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* (ร้อยละ 45.2) และ XDR *Pseudomonas aeruginosa* จำนวน 24 ใน 272 isolates ของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* (ร้อยละ 35.6) ส่วนการติดเชื้อก่อนเข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤตหรือเท่ากับ 48 ชั่วโมง พบเชื้อชนิด XDR *Acinetobacter baumannii* จำนวน 32 ใน 90 isolates ของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* (ร้อยละ 35.6) และ XDR *Pseudomonas aeruginosa* จำนวน 0 ใน 113 isolates ของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* (ร้อยละ 0.0)

การศึกษาของ Chung D.R. และคณะ<sup>[70]</sup> ทำการศึกษาเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วย hospital acquired pneumonia (HAP) และ ventilator associated pneumonia (VAP) รูปแบบการดื้อยาด้านจุลชีพ และผลการรักษาด้วยยาด้านจุลชีพ ระหว่างปี พ.ศ. 2551-2552 เป็นการศึกษาแบบ prospective surveillance ใน 73 โรงพยาบาล 10 ประเทศในแถบเอเชีย ผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาลคือ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อหลังเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมากกว่าหรือเท่ากับ 48 ชั่วโมง การศึกษานี้ MDR หมายถึง เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพอย่างน้อย 1 ชนิดในมากกว่าหรือเท่ากับ 3 กลุ่มของยาด้านจุลชีพที่ทดสอบความไว XDR หมายถึง เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพอย่างน้อย 1 ชนิดในทุกกลุ่มของยาด้านจุลชีพที่ทำการทดสอบความไวแต่ยังมีความไวของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพ 1 หรือ 2 กลุ่มของยา



ต้านจุลชีพที่ทำการทดสอบความไว และ PDR หมายถึง เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพทุกชนิดในทุกกลุ่มยาที่ทำการทดสอบความไวของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพ ส่วนเชื้อ MDR *Staphylococcus aureus* หมายถึง เชื้อ *Staphylococcus aureus* ดื้อยาด้านจุลชีพมากกว่าหรือเท่ากับ 3 กลุ่มที่มีความแตกต่างกันของยาด้านจุลชีพกลุ่มยาที่ไม่ใช่ beta lactam จากการศึกษานักศึกษาผู้ป่วย 2,554 ราย พบเชื้อ *Staphylococcus aureus* 303 isolates เป็นเชื้อชนิด MDR *Staphylococcus aureus* ร้อยละ 60.7 เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* 275 isolates เป็นเชื้อ MDR *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 44.7 เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* 411 isolates เป็นเชื้อ MDR *Pseudomonas aeruginosa* ร้อยละ 42.8, XDR *Pseudomonas aeruginosa* ร้อยละ 4.9 และ PDR *Pseudomonas aeruginosa* ร้อยละ 0.7 เชื้อ *Acinetobacter baumannii* 479 isolates เป็นเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* ร้อยละ 82.0, XDR *Acinetobacter baumannii* ร้อยละ 51.1 และ PDR *Acinetobacter baumannii* มีเพียง 1 isolate ซึ่งพบในประเทศไทย

การศึกษาของ Denisuk A.J. และคณะ<sup>[71]</sup> ทำการศึกษาสัดส่วนของเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* รวมถึงรูปแบบการดื้อยาด้านจุลชีพและลักษณะโมเลกุลของเชื้อในโรงพยาบาลของชาวแคนาดา ทำการศึกษาเชื้อแบคทีเรียที่ได้จาก CANWARD ระหว่างปี พ.ศ. 2550-2554 การศึกษานี้ MDR หมายถึง เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพอย่างน้อย 3 กลุ่มของยาด้านจุลชีพที่แตกต่างกัน XDR หมายถึง เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพอย่างน้อย 5 กลุ่มของยาด้านจุลชีพที่แตกต่างกัน พบเชื้อ MDR *Escherichia coli* ESBL จำนวน 182 ใน 231 isolates (ร้อยละ 78.8) และเชื้อ MDR *Klebsiella pneumoniae* ESBL จำนวน 33 ใน 48 isolates (ร้อยละ 68.8) โดยพบเชื้อชนิด MDR *Escherichia coli* ESBL เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 77.4 ในปี พ.ศ. 2550 เป็น ร้อยละ 82.6 ในปี พ.ศ. 2554 พบเชื้อชนิด XDR *Escherichia coli* ESBL จำนวน 2 ใน 231 isolates (ร้อยละ 2.6) และพบเชื้อชนิด *Klebsiella pneumoniae* ESBL จำนวน 5 ใน 48 isolates (ร้อยละ 10.4)

### เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพกลุ่ม carbapenem (carbapenem resistance)

ยาด้านจุลชีพกลุ่ม carbapenems เป็นยาด้านจุลชีพออกฤทธิ์กว้างที่เป็นยาหลักในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ แต่เชื้อแบคทีเรียแกรมลบมีการปรับตัวดื้อยาด้วยกลไกหลายประเภท ทั้งการสร้างเอนไซม์ beta lactamase เพื่อย่อยสลายยาในกลุ่ม carbapenem การสร้าง efflux pump การเปลี่ยนแปลงเยื่อหุ้มเซลล์ด้านนอก และอื่น ๆ<sup>[72, 73]</sup> ทำให้ยากต่อการรักษา ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบ carbapenem resistant Enterobacteriaceae ก่อนปี พ.ศ. 2535 และมีแนวโน้มพบมากขึ้น<sup>[74]</sup> จากการสืบค้นข้อมูลพบการศึกษาที่เกี่ยวข้อง 6 การศึกษา เป็นการศึกษาในประเทศไทย 1 การศึกษา ไม่มีการศึกษาที่ศึกษาเฉพาะผู้ป่วยในแผนกฉุกเฉิน ส่วนใหญ่ศึกษาใน

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาล carbapenem resistance ส่วนใหญ่เป็นเชื้อ *Acinetobacter baumannii* และ *Klebsiella pneumoniae* ในแต่ละการศึกษาที่มีการประเมิน carbapenem resistance ที่แตกต่างกันทำให้ผลของการศึกษาอาจแตกต่างกัน ซึ่งรายละเอียดของแต่ละศึกษามีดังนี้

การศึกษาของ จารุกรณ์ วิศาลสวัสดิ์<sup>[61]</sup> ในปี พ.ศ. 2546-2550 ทำการศึกษาชนิดของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาที่มีการดื้อยาต้านจุลชีพแบบ MDR และอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenem ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาลจำนวน 298,400 ตัวอย่างที่มีการส่งเพาะเชื้อในห้องปฏิบัติการ เป็นการศึกษาแบบพรรณนาย้อนหลัง การศึกษานี้ carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* หมายถึง เชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenem จากการศึกษพบเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* 1,348 ใน 2,407 isolates ในปี พ.ศ. 2546 คิดเป็น ร้อยละ 56.0 และเพิ่มเป็น ร้อยละ 70.0 ในปี พ.ศ. 2550 โดยเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* ดื้อยาต้านจุลชีพ imipenem/cilastatin และ meropenem ร้อยละ 77.0 และ 78.0 ในปี พ.ศ. 2546 และเพิ่มขึ้นเป็น ร้อยละ 92.0 และ 92.0 ในปี พ.ศ. 2550

การศึกษาของ Schwaber M.J. และคณะ<sup>[75]</sup> ในปี พ.ศ. 2554 ทำการศึกษาระบาดวิทยาของเชื้อ carbapenem resistant Enterobacteriaceae ใน 27 โรงพยาบาล ประเทศอิสราเอล ระหว่างปี พ.ศ. 2548-2550 ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาล โดยเป็นเชื้อที่พบหลังจากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาอย่างน้อย 48 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มาจากบ้าน ส่วนผู้ป่วยที่ส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่นการติดเชื้อในโรงพยาบาลคือ เชื้อที่ตรวจพบหลังจากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอย่างน้อย 72 ชั่วโมง ในการศึกษาเชื้อ carbapenem resistant Enterobacteriaceae คือเชื้อที่ทำการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenem แล้วให้ผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพเป็น resistant มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ชนิด จากการศึกษพบผู้ป่วยที่ติดเชื้อ carbapenem resistant Enterobacteriaceae จำนวน 1,275 ใน 11,158 ราย (ร้อยละ 11.4) โดยเป็นเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 92.0 *Enterobacter species* ร้อยละ 4.0 *Escherichia coli* ร้อยละ 3.0 *Proteus species* ร้อยละ 1.0 ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ carbapenem resistant Enterobacteriaceae ในปี พ.ศ. 2548 พบ carbapenem resistant Enterobacteriaceae เฉลี่ยเดือนละ 6 ราย ในครึ่งปีแรกของปี พ.ศ. 2549 พบ carbapenem resistant Enterobacteriaceae เฉลี่ยเดือนละ 39.5 ราย ในครึ่งปีหลังของปี พ.ศ. 2549 พบ



carbapenem resistant Enterobacteriaceae เฉลี่ยเดือนละ 89 ราย และไตรมาสแรกของปี พ.ศ. 2550 พบ carbapenem resistant Enterobacteriaceae เฉลี่ยเดือนละ 143 ราย

ในการศึกษาของ Hsueh P.R. และคณะ<sup>[76]</sup> ทำการศึกษาเชื้อดื้อยาชนิด PDR *Acinetobacter baumannii* และลักษณะของเชื้อที่ระบาดในโรงพยาบาลของมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง ประเทศไต้หวัน ในระหว่างปี พ.ศ. 2536-2543 ศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาล carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* หมายถึง เชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพ imipenem พบเชื้อ carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* ร้อยละ 5.88 ในปี พ.ศ. 2536 และเพิ่มขึ้นเป็น ร้อยละ 21.5 ในปี พ.ศ. 2543

การศึกษาของ Hussein K. และคณะ<sup>[77]</sup> ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* และลักษณะทางจุลชีววิทยาของการติดเชื้อ ในประเทศอิสราเอล ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2550 ศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาล ในการศึกษาเชื้อ carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* คือเชื้อที่ทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพเป็น intermediate หรือ resistant ในยา imipenem จากการศึกษากับผู้ป่วยติดเชื้อ carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* 88 ใน 498 ราย (ร้อยละ 17.7)

การศึกษาของ Hidron A.I. และคณะ<sup>[33]</sup> ทำการศึกษารูปแบบของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพที่มีสาเหตุมาจากอุปกรณ์และขั้นตอนทางการแพทย์ที่สัมพันธ์กับ healthcare associated infections โดยรายงานจากโรงพยาบาลใน the National Healthcare Safety Network (NHSN) เมืองแอตแลนตา รัฐจอร์เจีย ประเทศสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2550 ในการศึกษาเชื้อ carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa* หมายถึง เชื้อที่ทำให้การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพแล้วให้ผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพเป็น resistant ในยา imipenem และหรือ meropenem ส่วน carbapenem resistant Enterobacteriaceae คือ เชื้อ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพแล้วให้ผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพเป็น resistant ในยา imipenem, meropenem หรือ ertapenem พบเชื้อ carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* 33 ใน 279 isolates (ร้อยละ 11.8) carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* 8 ใน 153 isolates (ร้อยละ 5.2) carbapenem resistant



*Acinetobacter baumannii* 11 ใน 36 isolates (ร้อยละ 30.6) และ carbapenem resistant *Escherichia coli* 11 ใน 439 isolates (ร้อยละ 2.5)

การศึกษาของ Calfee D. และคณะ<sup>[78]</sup> ศึกษาเชื้อดื้อยาชนิด carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* ในหอผู้ป่วยวิกฤต ในโรงพยาบาล Mount Sinai Hospital รัฐนิวยอร์ก ประเทศสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2548 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2550 ในการศึกษาเชื้อ carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* คือเชื้อที่ดื้อยา imipenem จากการศึกษาพบผู้ป่วยติดเชื้อ carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* 79 ใน 215 ราย (ร้อยละ 37.0)

#### เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพกลุ่ม fluoroquinolone (fluoroquinolone resistance)

การดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolone ของเชื้อก่อโรค กลไกหลัก ๆ คือ การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายในการจับของยาด้านจุลชีพ (target-enzyme resistance) การสร้าง efflux pump การกลายพันธุ์ของเชื้อเพื่อต่อต้านยาด้านจุลชีพ และ plasmid-mediated resistance ซึ่งเป็นการดื้อยาในระดับยีน<sup>[79, 80]</sup> โดยจากการสืบค้นข้อมูลพบ 3 การศึกษา พบการดื้อยาในกลุ่มเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ โดยร้อยละของการดื้อมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

การศึกษาของ Hidron A.I. และคณะ<sup>[33]</sup> ทำการศึกษารูปแบบของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพที่มีสาเหตุมาจากอุปกรณ์และขั้นตอนทางการแพทย์ที่สัมพันธ์กับ healthcare associated infections โดยรายงานจากโรงพยาบาลใน the National Healthcare Safety Network (NHSN) เมืองแอตแลนตา รัฐจอร์เจีย ประเทศสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2550 ในการศึกษาเชื้อ fluoroquinolones resistance *Pseudomonas aeruginosa* และ *Escherichia coli* หมายถึง เชื้อดื้อยา ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin หรือ moxifloxacin จากการศึกษาพบ fluoroquinolones resistance *Pseudomonas aeruginosa* 60 ใน 377 isolates (ร้อยละ 15.9) และ fluoroquinolones resistance *Escherichia coli* 143 ใน 629 isolates (ร้อยละ 22.7)

การศึกษาของ Al-Hasan M.N. และคณะ<sup>[81]</sup> ทำการศึกษาแนวโน้มการดื้อยาด้านจุลชีพของเชื้อ *Escherichia coli* ในกระแสเลือด โดยใช้ข้อมูลของ Mayo Center Rochester และ Olmsted Medical Center ประเทศสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541-2550 ในการศึกษาเชื้อ fluoroquinolones resistance *Escherichia coli* หมายถึง เชื้อดื้อยา ciprofloxacin จาก



การศึกษาพบ fluoroquinolones resistance *Escherichia coli* 31 ใน 459 isolates (ร้อยละ 6.8)

การศึกษาของ Karlowsky J.A. และคณะ<sup>[82]</sup> ทำการศึกษาการทดสอบความไวของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในเชื้อ *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa* ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤตและไม่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต ประเทศสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541-2544 พบเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ทั้งหมด 76,211 isolates และเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ทั้งหมด 7,394 isolates ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต ดื้อยา ciprofloxacin และ levofloxacin ร้อยละ 21.5 และ 23.7 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤตดื้อยา ciprofloxacin และ levofloxacin ร้อยละ 23.0 และ 24.4

### การรักษาเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพ

เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพหลายชนิดเป็นเชื้อที่มีการรักษาที่ยุ่งยาก ซับซ้อน และมีอัตราการเสียชีวิตสูง เนื่องจากเชื้อเหล่านี้มีกลไกการดื้อยาที่หลากหลาย ทั้งการสร้างเอนไซม์เพื่อทำลายยา การขับยาออกจากเซลล์ การลดน้ำยาเข้าเซลล์ การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายในการจับยา หรือมีลักษณะที่คงทนต่อยาด้านจุลชีพได้ ซึ่งกลไกใดกลไกหนึ่งหรืออาจเกิดขึ้นพร้อมกันหลาย ๆ กลไกก็เป็นได้ ดังนั้นการรักษาเชื้อดังกล่าวต้องใช้ทั้งศาสตร์และศิลป์ในการรักษา ซึ่งในปัจจุบันการรักษาเชื้อดื้อยาเป็นปัญหาที่สำคัญ<sup>[83]</sup> การรักษาด้วยยาด้านจุลชีพจึงมีอย่างจำกัด การเลือกใช้ยาด้านจุลชีพในการรักษาเชื้อที่มีการดื้อยาหลายขนานนั้น ยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized control trial ที่ยืนยันการรักษาที่ดีที่สุด มีเพียงการศึกษาข้อมูลย้อนหลังหรือรายงานกรณีศึกษาและผลความไวของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพจากห้องปฏิบัติการ ซึ่งยาด้านจุลชีพที่มีรายงานการใช้รักษาเชื้อดื้อยาหลายขนานมีดังนี้

### เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ

#### 1. Colistin

เป็นยาด้านจุลชีพกลุ่ม polymycin มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบแต่ไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน กลไกการออกฤทธิ์คือ ยา colistin ซึ่งมีประจุบวก (cationic) จะไปทำปฏิกิริยากับเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรีย ทำให้เกิดรูรั่วส่งผลให้เชื้อตาย<sup>[83]</sup> ในการศึกษาทั้งหมด 4 การศึกษา ส่วนใหญ่การรักษา MDR *Acinetobacter baumannii* และ MDR *Pseudomonas aeruginosa* ด้วยยา colistin ยังให้ผลการรักษาที่ดี ซึ่งรายละเอียดมีดังนี้



สำหรับการศึกษาที่เกี่ยวข้อง การศึกษาของพรพรรณ กุ้มานะชัย และคณะ<sup>[84]</sup> ทำการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา colistin ในการรักษาเชื้อชนิด MDR *Pseudomonas aeruginosa* และ MDR *Acinetobacter baumannii* ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราช ระหว่างปี พ.ศ. 2548-2549 ยา colistin ใช้ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีการใช้ยา colistin 78 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* 71 ราย (ร้อยละ 91.0) และติดเชื้อ MDR *Pseudomonas aeruginosa* 7 ราย (ร้อยละ 9.0) และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา colistin 15 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* 12 ราย (ร้อยละ 80.0) และติดเชื้อ MDR *Pseudomonas aeruginosa* 3 ราย (ร้อยละ 20.0) ผู้ป่วยที่มีการใช้ยา colistin มีอาการทางคลินิกดีขึ้นมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา colistin (ร้อยละ 80.8, 26.7 ตามลำดับ;  $p < 0.001$ ) และผู้ป่วยที่มีการใช้ยา colistin มีการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่ 30 วันน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา colistin (ร้อยละ 46.2, 80.0 ตามลำดับ;  $p = 0.03$ ) และผู้ป่วยที่มีการใช้ยา colistin มีการเกิดพิษต่อไตน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา colistin (ร้อยละ 30.8, 66.7 ตามลำดับ;  $p < 0.001$ )

การศึกษาของ Lim S.K. และคณะ<sup>[85]</sup> ทำการศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ MDR *Acinetobacter* sp. ในเลือด โดยมีการรักษาด้วยยา colistin และไม่ได้รักษาด้วยยา colistin ศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่ Asan Medical Center ประเทศเกาหลี ระหว่างปี พ.ศ. 2543-2550 จากการศึกษาพบผู้ป่วยทั้งหมด 70 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin 31 ราย ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา colistin 39 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin มีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่ 30 วันไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา colistin (ร้อยละ 35.5, 38.5 ตามลำดับ;  $p = 0.80$ ) และผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin มีอัตราการทำงานของระบบไตล้มเหลวไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา colistin (ร้อยละ 50.0, 28.6 ตามลำดับ;  $p = 0.11$ )

การศึกษาของชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ และคณะ<sup>[86]</sup> ทำการศึกษาแบบแผนการใช้ยาด้านจุลชีพ ผลการรักษาทางคลินิก และความปลอดภัยของยาด้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* รวมถึงความไวของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ต่อยาด้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2551 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2553 พบว่าผลทดสอบความไวของเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* มีความไวต่อยา colistin มากที่สุด (susceptible 9/9 isolate)



การศึกษาของ ชุดิมารณ์ ไชยสงค์ และคณะ<sup>[87]</sup> ทำการศึกษาผลลัพธ์และต้นทุนของการใช้ ยา colistin และ tigecycline ในการรักษาโรคติดเชื้อแกรมลบ ทำการศึกษาแบบย้อนหลังใน โรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างเดือนมกราคมถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2555 จากการศึกษาผู้ป่วย ทั้งหมด 70 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* 61 ราย ได้รับยา colistin 40 ราย ผลลัพธ์การรักษา พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin รักษาหายหรือมีอาการดีขึ้น ร้อยละ 47.5

การศึกษาของ Dizbay M. และคณะ<sup>[88]</sup> ทำการศึกษาผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพของ เชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* จากผู้ป่วยปอดอักเสบจากเครื่องช่วยหายใจ ทำการศึกษา ระหว่างเดือนมกราคมถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2549 ประเทศตุรกี จากการศึกษาพบว่าผลความไวของ เชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* ต่อยาต้านจุลชีพ ไม่พบการดื้อต่อยา colistin (ผลการ ทดสอบความไวของเชื้อรายงานเป็น resistant ร้อยละ 0.0)

## 2. Sulbactam

การใช้ยา sulbactam ร่วมกับ ampicillin หรือ cefoperazone เพื่อให้ยาไปยับยั้งการ ทำงานของเอนไซม์ beta lactamase ทำให้ยา ampicillin หรือ cefoperazone ยังคงออกฤทธิ์ได้ โดยไม่ถูกทำลาย<sup>[83]</sup> การศึกษา 3 การศึกษา ส่วนใหญ่การรักษาด้วยยา sulbactam ให้ผลการรักษาที่ ดีแต่มี 1 การศึกษาที่พบเชื้อมีการดื้อยา รายละเอียดมีดังต่อไปนี้

การศึกษาของของชาณุกิจ พุฒิเลอพงค์ และคณะ<sup>[86]</sup> ทำการศึกษาแบบแผนการใช้ยาต้าน จุลชีพ ผลการรักษาทางคลินิก และความปลอดภัยของยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาโรคปอดอักเสบ ในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* รวมถึงความไวของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2551 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2553 พบว่าผู้ป่วย 70 รายที่เข้าการศึกษา เป็นผู้ป่วยที่มีอาการปอดอักเสบติดเชื้อ 29 ราย (ร้อยละ 41.4) แบบแผนการใช้ ยาที่มีผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นมากที่สุดคือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มี salbactam ชนิดเดียวหรือร่วมกับยาอื่น 26 ราย (ร้อยละ 89.7)

การศึกษาของ Mai M.H. และคณะ<sup>[89]</sup> ทำการประเมินความสัมพันธ์ของ MDR *Acinetobacter baumannii* กับการเกิดปอดอักเสบจากเครื่องช่วยหายใจในศูนย์การแพทย์ทาง เหนือของประเทศไต้หวัน ทำการศึกษาย้อนหลัง ระหว่างเดือนมีนาคม พ.ศ. 2547 ถึงเดือนตุลาคม



พ.ศ. 2548 จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 12 รายที่ได้รับยาต้านจุลชีพ ampicillin/salbactam มี 9 ราย (ร้อยละ 75.0) ที่ให้ผลการทดสอบความไวเป็น susceptible

การศึกษาของ Dizbay M. และคณะ<sup>[88]</sup> ทำการศึกษาผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* จากผู้ป่วยปอดอักเสบจากเครื่องช่วยหายใจ ทำการศึกษา ระหว่างเดือนมกราคมถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2549 จากการศึกษาพบว่าผลความไวของเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* ต่อยา cefoperazone/sulbactam, ampicillin/salbactam และ piperacillin/salbactam รายงานเป็น resistant ร้อยละ 68.2, 72.7 และ 95.5 ตามลำดับ

### 3. Tigecycline

ยา tigecycline เป็นยาในกลุ่ม glycylcycline ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์กว้าง ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ แต่ไม่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa*<sup>[83]</sup> การศึกษา 5 การศึกษา มี 3 การศึกษาให้ผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพมีความแตกต่างกัน และอีก 2 การศึกษา แสดงให้เห็นว่าอาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline ให้ผลดีถึงร้อยละ 80 รายละเอียดของการศึกษามีดังนี้

การศึกษาของ สุรภี เทียนกริม และคณะ<sup>[90]</sup> ทำการทดสอบฤทธิ์ของยา tigecycline ต่อเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* ที่แยกได้จากผู้ป่วยของโรงพยาบาลศิริราชระหว่าง พ.ศ. 2545 ถึง พ.ศ. 2548 จำนวน 148 สายพันธุ์ พบว่าเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* มีความไวต่อยา tigecycline ร้อยละ 97.3

การศึกษาของ Dizbay M. และคณะ<sup>[88]</sup> ทำการศึกษาผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* จากผู้ป่วยปอดอักเสบจากเครื่องช่วยหายใจ ทำการศึกษา ระหว่างเดือนมกราคมถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2549 ประเทศตุรกี จากการศึกษาพบว่าผลความไวของเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* ต่อยาต้านจุลชีพ tigecycline รายงานเป็น resistant ร้อยละ 25.3

การศึกษาของ Navon-Venezia S. และคณะ<sup>[91]</sup> ทำการศึกษาฤทธิ์ของยา tigecycline ต่อเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* ในหลอดทดลอง ในช่วง 6 เดือนของปี พ.ศ. 2546 ประเทศอิสราเอล จากการศึกษาพบเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* 82 isolates เชื้อให้ผลการ

ทดสอบความไวเป็น resistant ร้อยละ 66.0, intermediate ร้อยละ 12.0 และ susceptible ร้อยละ 22.0

การศึกษาของ Shin J.A. และคณะ<sup>[92]</sup> ทำการศึกษาการกำจัดเชื้อและประสิทธิผลทางคลินิกของยา tigecycline ที่มีต่อเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii* ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยปอดอักเสบจากเครื่องช่วยหายใจ ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ระหว่างเดือนเมษายน พ.ศ. 2552 ถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2553 ศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ จากการศึกษาผู้ป่วย 27 รายได้รับยา tigecycline เริ่มต้นด้วยขนาดมาตรฐาน 100 มิลลิกรัม แล้วตามด้วย 50 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง มีผู้ป่วย 23 ราย (ร้อยละ 85.2) ที่สามารถกำจัดยาจากตำแหน่งของการติดเชื้อ แต่มี 17 ราย (ร้อยละ 63.0) ที่มีอาการทางคลินิกดีขึ้น มีผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 14.8) เสียชีวิตภายใน 14 วันหลังเริ่มต้นการรักษา ซึ่งหนึ่งในจำนวนนี้เสียชีวิตจาก sepsis และมีผู้ป่วยเสียชีวิตในโรงพยาบาลทั้งหมด 14 ราย (ร้อยละ 51.9) ซึ่งมีผู้ป่วย 4 รายในจำนวนนี้เสียชีวิตจาก sepsis

การศึกษาของ Poulakou G. และคณะ<sup>[93]</sup> ทำการศึกษาการใช้ยา tigecycline ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ MDR ในประเทศกรีซ ศึกษาแบบพรรณนาย้อนหลัง ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2549 ถึง พ.ศ. 2551 จากการศึกษาพบผู้ป่วย 45 รายที่มีการติดเชื้อชนิด MDR หรือ PDR และได้รับยา tigecycline ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น 36 ราย (ร้อยละ 80.0) มีการเสียชีวิตภายใน 14 วัน 7 ราย (ร้อยละ 15.6) และในโรงพยาบาล 18 ราย (ร้อยละ 40.0) ในการศึกษาผู้ป่วย 20 ราย (ร้อยละ 44.4) เป็นผู้ป่วย septic shock (มีการติดเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* และติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii*) ผู้ป่วย septic shock มีอาการดีขึ้น 17 ราย (ร้อยละ 85.0) และมีการเสียชีวิตที่ 14 วัน 1 ราย (ร้อยละ 5.0)

#### 4. Fosfomycin

ยา fosfomycin เป็นยาในกลุ่ม phosphonic acid มีกลไกออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ในขั้นแรก ใช้ในการรักษาทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ<sup>[83]</sup> จากการทบทวนวรรณกรรมและการศึกษาที่ทำการสืบค้น ยา fosfomycin ให้ผลความไวของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดีเยี่ยมและผลการรักษาที่ดี รายละเอียดมีดังต่อไปนี้

การทบทวนวรรณกรรมของ Falagas M.E. และคณะ<sup>[94]</sup> ปี พ.ศ. 2553 ทำการศึกษาการใช้ยา fosfomycin ในการรักษาการติดเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่มีการดื้อยาด้านจุลชีพ ซึ่งเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ ESBL พบการศึกษา 17 การศึกษาที่เกี่ยวข้อง ซึ่งมีเชื้อกลุ่ม

Enterobacteriaceae เป็นเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ 5,057 isolates เป็นเชื้อ *Escherichia coli* 2,205 isolates, *Klebsiella pneumoniae* 764 isolates และ *Enterobacter* sp. 73 isolates เป็นเชื้อให้ผลการทดสอบความไวต่อยา fosfomycin รายงานเป็น susceptible มีการศึกษา 11 ใน 17 การศึกษา ที่การทดสอบความไวของเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ต่อยา fosfomycin รายงานเป็น susceptible มากกว่าร้อยละ 90.0 แต่ในทางตรงกันข้าม มี 2 การศึกษาการทดสอบความไวของเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ต่อยา fosfomycin รายงานเป็น susceptible น้อยกว่าร้อยละ 50.0 ในด้านประสิทธิภาพทางคลินิก พบ 4 การศึกษา มี 2 การศึกษาที่ใช้ยา fosfomycin แบบรับประทานในการรักษาการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะที่มีการติดเชื้อ *Escherichia coli* ESBL พบว่ายา fosfomycin มีความสัมพันธ์ต่ออาการทางคลินิกดีขึ้น ร้อยละ 93.8

การศึกษาของ Dinh A. และคณะ<sup>[95]</sup> ปี พ.ศ. 2553 ทำการศึกษาประสิทธิภาพการให้ของยา fosfomycin ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MDR และ PDR ในประเทศฝรั่งเศส โดยติดตามผลการรักษาเป็นระยะเวลา 10 สัปดาห์ เชื้อ MDR ในการศึกษาครั้งนี้คือ *Pseudomonas aeruginosa* เชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Serratia* sp.) *Enterococcus* sp. *Staphylococcus aureus*, Methicillin-resistant Coagulase-negative *Staphylococcus*, *Stenotrophomonas maltophilia* จากการศึกษา มีผู้ป่วยทั้งหมด 116 ราย เป็นผู้ใหญ่ 101 ราย (ร้อยละ 87.1) และเด็ก 15 ราย (ร้อยละ 12.9) ใน การศึกษานี้มีผู้ป่วย sepsis ร้อยละ 32.7 ผู้ป่วยที่ต้องเข้ารักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต ร้อยละ 44.0 ผู้ป่วยที่ระบบการทำงานของอวัยวะที่สำคัญล้มเหลวอย่างน้อย 1 อวัยวะ ร้อยละ 44.8 และเป็นผู้ป่วย ที่มีภาวะ septic shock ร้อยละ 22.4 เชื้อแบคทีเรียหลักของการศึกษานี้คือ เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* พบ 43 ราย รองลงมาเป็น เชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae พบ 29 ราย และเชื้อ Methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* พบ 23 ราย มีการเสียชีวิตจำนวน 30 ราย (ร้อยละ 25.9) เสียชีวิตจากการติดเชื้อ 17 ราย จากปัจจัยอื่น 10 ราย และเสียชีวิตหลังการ รักษาการติดเชื้อแล้ว 3 ราย

### เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก

#### 1. ยากลุ่ม glycopeptides: vancomycin, teicoplanin

ยา glycopeptides ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก<sup>[96]</sup> แต่จากการทบทวนวรรณกรรมของ Calfee D.P. และคณะ<sup>[97]</sup> ในปี พ.ศ. 2555 พบในช่วง 10-15 ปีที่ผ่านมา เชื้อ *Staphylococcus aureus* และ enterococci ซึ่งเป็นเชื้อที่มีการเกิด MDR ได้มาก มี รายงานดื้อยา vancomycin ซึ่งเกิดจากมีการเปลี่ยนแปลงเป้าหมายของยาจาก D-ala-D-ala ไปเป็น

D-alanyl-D-lactate ส่งผลให้การรักษาด้วยยา vancomycin ล้มเหลว รวมไปถึงการใช้ยาในกลุ่ม glycopeptides ล้มเหลวด้วย

## 2. Tigecycline

ยาออกฤทธิ์จับกับ 30S ribosomal subunit แบบ reversible ส่งผลให้มีการยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนและการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย<sup>[96]</sup> จากการศึกษาที่สืบค้นยา tigecycline มีฤทธิ์ด้านเชื้อดื้อยา MRSA ได้ดี รายละเอียดแต่ละการศึกษามีดังนี้

การศึกษาของ Souli M. และคณะ<sup>[98]</sup> ทำการทดสอบฤทธิ์ของยา tigecycline และยาด้านจุลชีพชนิดอื่นในหลอดทดลองเพื่อประเมินการต้านเชื้อ MDR ระหว่างปี พ.ศ. 2546-2548 พบว่าเชื้อ MDR MRSA จำนวน 91 ราย ให้ผลความไวของเชื้อต่อยา tigecycline ร้อยละ 98.9 ซึ่งการศึกษานี้แนะนำว่ายา tigecycline ในการทดสอบฤทธิ์ของยา tigecycline ในหลอดทดลอง ยามีฤทธิ์ในการต้านเชื้อได้อย่างดีเยี่ยม

การศึกษาของ Gardiner D. และคณะ<sup>[99]</sup> ปี พ.ศ. 2553 ทำการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา tigecycline ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดครั้งที่ 2 (secondary bacteremia) จำนวน 8 การศึกษา จากการศึกษาผู้ป่วย 170 ราย ได้รับยา tigecycline 91 ราย (ร้อยละ 54.0) ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MRSA 6 ราย ให้ผลการรักษาโดยอาการและการตอบสนองทางคลินิกที่ดีขึ้นและหายจากการติดเชื้อไม่ต้องการยาด้านจุลชีพอื่นเพิ่ม จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 83.3)

## 3. Linezolid

เป็นยาในกลุ่ม oxazolidinone มีฤทธิ์ด้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน โดยจับตรงตำแหน่ง domain V ของ 23S rRNA gene<sup>[96]</sup> จากการศึกษาที่สืบค้นยา linezolid ให้ผลการรักษาต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกดื้อยาที่ดีทั้งผลลัพธ์ทางคลินิกและผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา รายละเอียดแต่ละการศึกษามีดังนี้

การศึกษาของ Birmingham M.C และคณะ<sup>[100]</sup> ศึกษาการใช้ยา linezolid ในการรักษาเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก MDR ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ โดยใช้โปรแกรมช่วยในการรักษา ในสถาบันบัพฟาโล นิวยอร์ก ระหว่างปี พ.ศ. 2540-2543 ผู้ป่วยจำนวน 796 ราย มีการรักษา 828 ครั้ง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ติดเชื้อ vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (ร้อยละ 59.2) และเชื้อ MRSA

(ร้อยละ 19.4) มีผู้ป่วยที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกและผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยาที่ดี ร้อยละ 91.5 และ 85.8 ตามลำดับ

การศึกษาของ Smith P.F. และคณะ<sup>[101]</sup> ทำการศึกษาผลของการใช้ linezolid ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ศึกษาแบบไปข้างหน้า multicenter โดยใช้โปรแกรมช่วยในการรักษา ระหว่างปี พ.ศ. 2540-2543 ในประเทศสหรัฐอเมริกา จากการศึกษาผู้ป่วย 103 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ติดเชื้อ vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ร้อยละ 83.0 ในการประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกและผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยาสามารถประเมินได้ 77 รายและ 50 ราย ตามลำดับ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยไม่สามารถประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกและผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยาได้เนื่องจากได้รับการรักษาน้อยกว่า 5 วัน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกและผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา ร้อยละ 79.0 และ 86.0 ตามลำดับ มีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ ร้อยละ 33.0

#### 4. Fosfomycin

ยา fosfomycin เป็นยาในกลุ่ม phosphonic acid มีกลไกออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ในขั้นแรก ใช้ในการรักษาทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ<sup>[96]</sup> จากการทบทวนวรรณกรรมของ ยา fosfomycin ให้ผลลัพธ์ทางคลินิกและผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยาที่ดี รายละเอียดมีดังต่อไปนี้

การทบทวนวรรณกรรมของ Falagas M.E. และคณะ<sup>[102]</sup> ได้ทำการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยา fosfomycin ในการรักษาเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ดื้อยา พ.ศ. 2552 ทั้งหมด 9 การศึกษา ส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อ MRSA และ methicillin-resistant *Streptococcus epidermidis* และยาที่ใช้ร่วมกับ fosfomycin ในการรักษาส่วนใหญ่เป็นกลุ่ม aminoglycosides และกลุ่ม cephalosporin ผลการรักษาเกือบทั้งหมดของผู้ป่วยมีผลลัพธ์ทางคลินิกและผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยาที่ดี



## แหล่งการติดเชื้อ community-acquired infections และ healthcare-associated infections

แหล่งของการติดเชื้อเป็นปัจจัยหนึ่งที่ใช้ในการเลือกยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ในผู้ป่วยภาวะ severe sepsis และ septic shock<sup>[12]</sup> ซึ่งจากการสืบค้นพบ 4 การศึกษาที่รายงานความแตกต่างของผู้ป่วย community-acquired infections และ healthcare-associated infections ทั้งเชื้อก่อโรค การได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม และอัตราการเสียชีวิต นอกจากนี้แนวทางการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มยังมีความแตกต่างกัน รายละเอียดมีดังนี้

จากการศึกษาของ Friedman N.D. และคณะ<sup>[27]</sup> ที่ทำการแบ่งการติดเชื้อในกระแสเลือดเพื่อหาความแตกต่างของ community-acquired infections, healthcare-associated infections และ nosocomial infection ประเทศสหรัฐอเมริกา ปี พ.ศ. 2543-2544 พบว่าเชื้อก่อโรคของ community-acquired infections และ healthcare-associated infections แตกต่างกัน โดย community-acquired infections เชื้อก่อโรคส่วนใหญ่เป็น *Escherichia coli* และ *Streptococcus pneumoniae* ส่วน healthcare-associated infections เชื้อก่อโรคส่วนใหญ่เป็น MRSA ซึ่งใกล้เคียงกับผู้ป่วย nosocomial infection (ร้อยละ 52.0, 61.0 ตามลำดับ) และผู้ป่วย healthcare-associated infections และ nosocomial infection ในเชื้อกลุ่ม Enterococci พบการดื้อยา ampicillin และ vancomycin แต่ไม่พบในผู้ป่วย community-acquired infections นอกจากนี้เชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae พบการดื้อยา ampicillin/sulbactam และ ciprofloxacin ในผู้ป่วย healthcare-associated infections และ nosocomial infection คล้ายกัน อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย healthcare-associated infections และ nosocomial infection มากกว่า community-acquired infections อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 29.0, 37.0 และ 16.0 ตามลำดับ;  $p < 0.05$ ) แต่การเสียชีวิตของผู้ป่วย healthcare-associated infections และ nosocomial infection ไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.19$ )

การศึกษาของ Son J.S. และคณะ<sup>[103]</sup> ทำการเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย community-acquired infections, healthcare-associated infections และ nosocomial infection ที่ติดเชื้อในกระแสเลือด ประเทศเกาหลี ปี พ.ศ. 2549-2550 พบผู้ป่วย community-acquired infections เชื้อก่อโรคส่วนใหญ่เป็น *Escherichia coli* ซึ่งมากกว่าผู้ป่วย healthcare-associated infections และ nosocomial infection อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 47.1 ต่อ 27.2 ต่อ 14.9 ตามลำดับ;  $p < 0.05$ ) แต่เมื่อพิจารณาเชื้อ *Escherichia coli* ESBL พบว่าผู้ป่วย healthcare-associated infections และ nosocomial infection มีการติดเชื้อมากกว่าผู้ป่วย



community-acquired infections อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 14.2 ต่อ 31.3 ต่อ 3.3 ตามลำดับ;  $p < 0.05$ ) และในเชื้อ *Staphylococcus aureus* พบว่าผู้ป่วย healthcare-associated infections และ nosocomial infection มีการติดเชื้อมากกว่าผู้ป่วย community-acquired infections อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 14.1 ต่อ 15.2 ต่อ 7.4 ตามลำดับ;  $p < 0.05$ ) และผู้ป่วย healthcare-associated infections และ nosocomial infection มีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุภายใน 30 วัน มากกว่าผู้ป่วย community-acquired infections อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 18.4 ต่อ 23.0 ต่อ 10.2 ตามลำดับ;  $p < 0.05$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างของผู้ป่วย healthcare-associated infections และ nosocomial infection

การศึกษาของ Micek S.T. และคณะ<sup>[104]</sup> ศึกษาอุบัติการณ์ที่สัมพันธ์กับผู้ป่วย community-acquired pneumonia, healthcare-associated pneumonia ที่ถูกปรับไว้ในโรงพยาบาล รัฐมิสซูรี ประเทศสหรัฐอเมริกา ปี พ.ศ. 2546-2548 พบว่าผู้ป่วย healthcare-associated pneumonia มีการติดเชื้อ MRSA , *Pseudomonas aeruginosa* มากกว่าผู้ป่วย community-acquired pneumonia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) ผู้ป่วย healthcare-associated pneumonia มีการเริ่มใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสมมากกว่าผู้ป่วย community-acquired pneumonia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 28.3 ต่อ 13.0;  $p < 0.001$ ) และผู้ป่วย healthcare-associated pneumonia มีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในโรงพยาบาลมากกว่าผู้ป่วย community-acquired pneumonia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 24.6 ต่อ 9.1;  $p < 0.001$ )

การศึกษาของ Cardoso T. และคณะ<sup>[105]</sup> ศึกษาลักษณะของผู้ป่วย healthcare-associated infections ที่แตกต่างกับผู้ป่วย community-acquired infections และประเมินผลความเหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์และการเสียชีวิตในโรงพยาบาล ประเทศโปรตุเกส ระหว่างปี พ.ศ. 2551-2552 พบว่าผู้ป่วย healthcare-associated infections ได้รับยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ที่ไม่เหมาะสมมากกว่าผู้ป่วย community-acquired infections อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 27.0 ต่อ 14.0;  $p < 0.001$ )

นอกจากนี้ตามแนวทางการรักษาของ America/American Thoracic Society Consensus การรักษาผู้ป่วย healthcare-associated pneumonia มีการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพแบบคาดการณ์ที่เหมือนกับผู้ป่วย nosocomial infection โดยในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงติดเชื้อดี้อย่างจะเลือกใช้ยาในกลุ่ม cephalosporin หรือ carbapenem หรือ beta lactam/betalactam inhibitor ร่วมกับยาในกลุ่ม fluoroquinolone หรือยาในกลุ่ม aminoglycoside<sup>[106]</sup> ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วย





community-acquired pneumonia โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงติดเชื้อดื้อยาจะเลือกใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolone หรือยาในกลุ่ม beta lactam ร่วมกับยาในกลุ่ม macrolide<sup>[107]</sup>

จะเห็นได้ว่าเชื้อก่อโรคของผู้ป่วย healthcare-associated infections และ nosocomial infection จะมีความใกล้เคียงกันและพบเชื้อที่มีโอกาสดื้อยามากกว่าผู้ป่วย community-acquired infections ผู้ป่วย healthcare-associated infections มีการเสียชีวิตที่มากกว่าผู้ป่วย community-acquired infections และการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพแบบแคตการณี่ในผู้ป่วย healthcare-associated pneumonia และ community-acquired pneumonia มีความแตกต่างกันด้วย

