



# Drug-Resistant Organisms in Pediatrics: Diagnosis and Treatment

สาขาวิชาโรคติดเชื้อและศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านวิจัยโรคติดเชื้อเด็กและวัคซีน  
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## Drug-Resistant Organisms in Pediatrics: Diagnosis and Treatment

สาขาวิชาโรคติดเชื้อและศุนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านวิจัยโรคติดเชื้อเด็กและวัคซีน  
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**บรรณาธิการ** วรระฆมน จันทรบญจกุล, สุวพร อนุกุลเรืองกิตต์,  
ฉันทวีร์ ภูธนกิจ, ชิชณ พันธ์เจริญ

**ISBN** 978-616-407-418-7

ลิขสิทธิ์ของสาขาวิชาโรคติดเชื้อและศุนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านวิจัยโรคติดเชื้อเด็กและวัคซีน  
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
พิมพ์ครั้งที่ 1 จำนวน 2,000 เล่ม พ.ศ. 2562

การผลิตและลอกเลียนแบบของหนังสือเล่มนี้ไม่ว่ารูปแบบใดทั้งสิ้น ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์  
อักษรจากสาขาวิชาโรคติดเชื้อและศุนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านวิจัยโรคติดเชื้อเด็กและวัคซีน  
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ราคา 250 บาท

**จัดจำหน่ายโดย** สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ถนนพระรามที่ 4 กรุงเทพฯ 10300  
โทร. 0-2256-4930 <http://pedid.md.chula.ac.th>

ข้อมูลบรรณานุกรมหอสมุดแห่งชาติ

วรระฆมน จันทรบญจกุล และคณะ

Drug-Resistant Organisms in Pediatrics: Diagnosis and Treatment - - กรุงเทพฯ:

แอกทีฟพรีนซ์

288 หน้า

1. Drug-resistant organisms 2. Pediatrics

**พิมพ์ที่** แอกทีฟพรีนซ์  
**ออกแบบปก** ออลสตีป พอร์เวอร์ด

## บรรณาธิการแปล

เชื้อก่อโรคที่ดื้อยาต้านจุลชีพเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่มีความสำคัญของประเทศทั่วโลก ซึ่งรวมถึงประเทศไทยด้วย ส่งผลต่อการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านจุลชีพ เชื้อก่อโรคส่วนใหญ่เป็นเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาปฏิชีวนะที่เคยใช้ได้ผลในอดีต มีทั้งเชื้อก่อโรคที่ทำให้เกิดโรคติดเชื้อในชุมชน ซึ่งส่วนใหญ่เป็นโรคติดเชื้อในกระแสเลือด โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ โรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ โรคติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ โรคติดเชื้อของระบบทางเดินอาหาร และวัณโรค และเชื้อก่อโรคที่ทำให้เกิดโรคติดเชื้อในสถานพยาบาล ซึ่งส่วนใหญ่เป็นโรคติดเชื้อในกระแสเลือด โรคปอดอักเสบ โรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ และโรคติดเชื้อของผิวหนังและเนื้อเยื่อ

หนังสือ “Drug-Resistant Organisms in Pediatrics: Diagnosis and Treatment” มีเนื้อหาเกี่ยวกับเชื้อก่อโรคที่ดื้อยาต้านจุลชีพที่พบบ่อยในเด็ก กลไกการดื้อยา อาการทางคลินิก การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม การป้องกัน ตลอดจนมาตรการในการจัดการเกี่ยวกับปัญหาดังกล่าว ซึ่งจะช่วยให้ผู้อ่านมีความเข้าใจและสามารถนำไปปฏิบัติได้ อันจะทำให้การวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยมีความเหมาะสม อีกทั้งช่วยลดปัญหาเชื้อดื้อยาได้ในอนาคต

บรรณาธิการ

วรรษมน จันทร์เบญจกุล

สุวพร อนุกุลเรืองกิตดี

ฉันทวีร์ ภูธนกิจ

ศิษณุ พันธุ์เจริญ

พฤษภาคม 2562

## ผู้บัญชาการ

### กนกพร รังสิตเสถียร

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดด้านโรคติดเชื้อ  
ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### กฤตพร พรไพศาลสกุล

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดด้านโรคติดเชื้อ  
ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### ศิษณุ พันธุ์เจริญ

รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อ  
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### โชติรัตน์ นครานุรักษ์

อาจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### ณัฐพงษ์ จิตรุ่งเรืองนิจ

กุมารแพทย์โรคติดเชื้อ  
โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

### ธัญวีร์ ภูธนกิจ

รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อ  
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### นพดล วัชรชัยสุรพล

อาจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### พินทิพย์ สุชาติลิขิตวงศ์

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดด้านโรคติดเชื้อ  
ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### ภาคภูมิ เจนวนวงศ์วิโรจน์

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดด้านโรคติดเชื้อ  
ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### รองพงศ์ โพลั้งละ

อาจารย์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อ  
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### ววรรษมน จันทรเบญจกุล

อาจารย์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อ  
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### วัชร อรุณสดีใส

ผู้ช่วยศาสตราจารย์  
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์  
คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

### สุวพร อนุกุลเรืองกิตติ์

อาจารย์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อ  
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### แสง อุษาพาพร

อาจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## หัวข้อที่ 1 Overview

- บทที่ 1 Overview of drug-resistant organisms in pediatrics ..... 1  
 ฉันทยวีร์ ภูธนกิจ

## หัวข้อที่ 2 Basic microbiology and pharmacology

- บทที่ 2 Mechanisms of antimicrobial resistance ..... 13  
 รongพงค์ โพลั้งละ
- บทที่ 3 Optimization of antimicrobial use ..... 43  
 โชติรัตน์ นครานุกรักษ์/แสง อุษยาพร

## หัวข้อที่ 3 Drug-resistant bacteria

- บทที่ 4 Drug-resistant bacteria in upper respiratory tract infections....61  
 ณัฐพงษ์ จิตรุ่งเรืองนิจ
- บทที่ 5 Drug-resistant bacteria in lower respiratory tract infections ....87  
 กฤตพร พรไพศาลสกุล/ชัชฌ์ พันธุ์เจริญ
- บทที่ 6 Drug-resistant bacteria in sepsis and meningitis..... 101  
 ภาคภูมิ เจนวนวงศ์โรจน์/ชัชฌ์ พันธุ์เจริญ
- บทที่ 7 Drug-resistant bacteria in acute diarrhea .....119  
 พิณทิพย์ สุชาติลิขิตวงศ์/ชัชฌ์ พันธุ์เจริญ
- บทที่ 8 Drug-resistant bacteria in urinary tract infections .....135  
 กนกพร รังสิตเสถียร/ชัชฌ์ พันธุ์เจริญ
- บทที่ 9 Drug-resistant bacteria in healthcare-associated infections...147  
 สุวพร อนุกุลเรืองกิตต์
- บทที่ 10 Antimicrobial stewardship program .....175  
 สุวพร อนุกุลเรืองกิตต์
- บทที่ 11 Antibiotics in the era of drug-resistant organisms ..... 191  
 นพดล วัชรชัยสุรพล

หัวข้อที่ 3	Other drug-resistant organisms	
บทที่ 12	Drug-resistant tuberculosis.....	217
	วรัณน จันทระเบญจกุล	
บทที่ 13	Drug-resistant influenza virus.....	253
	สุพร อนุกุลเรืองกิตต์	
บทที่ 14	Drug-resistant malaria.....	265
	วัชร อรุณสไต	
หัวข้อที่ 4	Others	
บทที่ 15	Immunization in the era of drug-resistant organisms .....	277
	ศิษณุ พันธุ์เจริญ	
ดรรชนี.....		283

# Overview of Drug-Resistant Organisms in Pediatrics

ธัญวิธ ภูรณิก

องค์การอนามัยโลกประมาณการกันว่าในแต่ละปีมีประชากรเสียชีวิตจากเชื้อจุลชีพดื้อยาประมาณ 700,000 ราย ซึ่งรวมถึงจากเชื้อวัณโรคดื้อยา คาดว่ามีผู้เสียชีวิตประมาณ 230,000 ราย<sup>1</sup> โดยปัญหาเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่เกิดขึ้นทั่วโลก ซึ่งส่งผลกระทบต่อคน สัตว์ และสิ่งแวดล้อมที่เชื่อมโยงกันหรือที่เรียกกันว่า “สุขภาพหนึ่งเดียว” (one health) ปัจจัยเกื้อหนุนให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพเกิดจากหลายภาคส่วน เช่น การใช้ยาปฏิชีวนะในคนมากเกินไป การใช้อาหารปฏิชีวนะในอุตสาหกรรมปศุสัตว์เพื่อเป็นสารเร่งการเจริญเติบโต การปล่อยน้ำหรือสารเหลือใช้จากสถานพยาบาลหรือโรงงานออกไปทำให้เกิดการปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม และอุตสาหกรรมอาหารที่เกิดการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในเนื้อสัตว์ซึ่งนำไปใช้เป็นวัตถุดิบในการผลิตอาหาร ดังนั้นการจัดการกับปัญหาเชื้อดื้อยาจำเป็นต้องดำเนินการอย่างบูรณาการตามแนวความคิดของ “สุขภาพหนึ่งเดียว” โดยองค์การอนามัยโลกได้กล่าวถึงเชื้อจุลชีพดื้อยาที่มีความสำคัญในทางเวชปฏิบัติและต้องการ

การวิจัยและพัฒนายาปฏิชีวนะอย่างรีบด่วน<sup>3,4</sup> (ตารางที่ 1)

## เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพที่สำคัญ

1. เชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ได้แก่ เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* มีอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems ในอัตราสูงขึ้น ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งประเทศไทย (National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, NARST) รวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลเครือข่าย 85 แห่งในประเทศไทย เมื่อปี พ.ศ. 2561<sup>5</sup> (ตารางที่ 2) พบว่า เชื้อ *K. pneumoniae* มีอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems สูง (12%) เชื้อ *Escherichia coli* ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียสำคัญที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะมีการดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่ม fluoroquinolones ซึ่งเคยเป็นที่นิยมใช้รักษาเพิ่มขึ้น (50%) และเริ่มดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems (2%) มีรายงานว่าอัตราการเพิ่มขึ้นของการติดเชื้อ carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ในประเทศไทยเพิ่มขึ้น



อย่างรวดเร็ว ดรณี โชติประสิทธิ์สกุล และคณะ รวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลรามธิบดีในผู้ป่วยผู้ใหญ่ พบว่าอัตราการติดเชื้อ CRE เพิ่มขึ้น จาก 3.4 ต่อ 100,000 วันนอนโรงพยาบาลในปี พ.ศ. 2554 เป็น 32.5 ต่อ 100,000 วันนอนโรงพยาบาลในปี พ.ศ. 2559<sup>6</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าหลังจากมีการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม colistin<sup>7</sup> ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้เป็นทางเลือกในการรักษาเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในโรงพยาบาลมากขึ้น เริ่มพบการติดเชื้อ colistin-resistant *K. pneumoniae* (CoR KP) วัณโรค และคนไข้ ติดตามผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับยา colistin จำนวน 139 ราย ในปี พ.ศ. 2560 โดยการเก็บตัวอย่างส่งตรวจจากอุจจาระ เสมหะ หรือปัสสาวะ พบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับยา colistin มีอัตราการ colonization ด้วยเชื้อ CoR KP หรือ CoR *E. coli* (CoR EC) สูง (37%) โดยพบผู้ป่วยจำนวน 5 ราย ที่มีอาการแสดงของการติดเชื้อแทรกซ้อนจากเชื้อ CoR KP และจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการให้ยาปฏิชีวนะหลายขนานร่วมกัน (combination therapy) โดยให้ยา colistin ร่วมกับ fosfomycin หรือ aminoglycoside นอกจากนี้ยังได้ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อหากลไกการดื้อยา colistin และพบว่า CoRKP มียีน plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1*) (8%) และ CoR EC ตรวจพบยีน *mcr-1* สูง (58%) จึงเป็นเรื่องที่น่ากังวลมากสำหรับการติดเชื้อ CRE ในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ซึ่งพบว่าเกิดการดื้อยา colistin อย่างรวดเร็ว ซึ่งแตกต่างจากเชื้อ *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ถึงแม้จะมี

อัตราการดื้อยาในกลุ่ม carbapenems สูง แต่อัตราการดื้อยา colistin ยังน้อย (<5%)<sup>8</sup>

2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม non-fermenter ได้แก่ เชื้อ *A. baumannii* และ *P. aeruginosa* ซึ่งข้อมูลจากเครือข่ายเฝ้าระวัง NARST ในปี พ.ศ. 2561 พบอัตราการดื้อยาในกลุ่ม carbapenems ร้อยละ 56 และร้อยละ 18 ตามลำดับ<sup>5</sup>

3. เชื้อหนองใน มีรายงานผู้ป่วยหนองใน (*Neisseria gonorrhoeae*) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ไม่ได้ผลจากอย่างน้อย 10 ประเทศ เช่น ประเทศญี่ปุ่น แอฟริกาใต้ อังกฤษ ฝรั่งเศส ออสเตรเลีย สโลวีเนีย สวีเดน นอร์เวย์ แคนาดา ออสเตรเลีย ข้อมูลจากระบบ Enhanced Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (EGASP) ในประเทศไทย เก็บข้อมูลจากคลินิกบางรัก และสี่ลมคลินิกระหว่างปี พ.ศ. 2558-2559 จากเชื้อหนองในจำนวน 590 เชื้อพบว่ามียาต้านเชื้อ ciprofloxacin สูง (92.4%) แต่ยังไม่พบเชื้อหนองในที่ดื้อยา ceftriaxone, cefixime, azithromycin และ gentamicin<sup>9</sup>

4. เชื้อวัณโรคดื้อยา ในปี พ.ศ. 2559 มีรายงานผู้ติดเชื้อวัณโรคดื้อยาชนิด multi-drug resistance (MDR-TB) กล่าวคือ พบเชื้อดื้อยา isoniazid และ rifampin ประมาณ 490,000 ราย พบเชื้อ MDR-TB ในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนมีความชุกต่ำกว่า (3.3%) ผู้ป่วยวัณโรคที่เคยได้รับการรักษามาก่อนแล้วกลับเป็นซ้ำ (20%) นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 9.7 ของผู้ป่วยวัณโรคชนิด MDR-TB มีการดื้อยาแบบ extensively drug-resistant



tuberculosis (XDR-TB) (คือยาต้านวัณโรคทั้งสี่กลุ่มคือ ยา isoniazid, rifampin, quinolone และ aminoglycoside) ซึ่งยากต่อการรักษา และมีค่าใช้จ่ายสูงมาก<sup>3</sup>

5. เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ มีระบบเฝ้าระวังเชื้อไข้หวัดใหญ่คือยาต้านไวรัส oseltamivir ซึ่งใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ ข้อมูลจาก WHO Global Influenza Surveillance and Response System พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน neuraminidase (NA) ที่ตำแหน่ง H275Y ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการดื้อยา oseltamivir ยังอยู่ในอัตราต่ำ (1-2%) ยงกัวรรณ และคณะ ทำการตรวจเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ระหว่างปี พ.ศ. 2553-2558 พบว่าเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ H1N1pdm09 มียีนกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง H275 จำนวน 4 จาก 485 ราย (0.82%)<sup>10</sup>

6. เชื้อเอชไอวีคือยา ประเทศไทยเริ่มมีการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยยา non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 และมีการเฝ้าระวังเชื้อคือยา องค์การอนามัยโลกแนะนำเกณฑ์ในการพิจารณาไว้ว่า หากมีอัตราเชื้อคือยาแบบปฐมภูมิ (primary

drug resistance) คือตรวจพบเชื้อคือยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTI ในผู้ติดเชื้อที่ยังไม่ได้เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส น้อยกว่าร้อยละ 5 ถือว่าอัตราเชื้อคือยาอยู่ในระดับต่ำ สามารถใช้ยาต้านไวรัสสูตร NNRTI เป็นยาสูตรแรก (first-line regimen) ได้ แต่หากตรวจพบอัตราเชื้อคือยาเกินร้อยละ 10 ถือว่าอยู่ในระดับสูง ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม NNRTI เป็นยาสูตรแรก Donn Colby และคณะ ทำการศึกษาในประชากรชายรักชายที่เพิ่งติดเชื้อ (acute HIV infection) ที่ได้รับการวินิจฉัยที่ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย พบว่าอัตราการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTI มีแนวโน้มลดลง (9.4% ระหว่างปี พ.ศ. 2552-2553 และ 0.7% ระหว่างปี พ.ศ. 2556-2557)<sup>11</sup> ดังนั้นในปัจจุบันยังแนะนำให้ใช้ยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTI เป็นยาสูตรแรกได้

7. เชื้อมาลาเรียคือยา ในปี พ.ศ. 2559 มีรายงานเชื้อมาลาเรีย *Plasmodium falciparum* ที่คือยาต้านมาลาเรียจากการรักษาด้วย artemisinin-based combination therapies (ACTs) จาก 5 ประเทศในกลุ่มน้ำโขงได้แก่ ประเทศไทย ลาว พม่า เขมร และเวียดนาม ซึ่งมีความกังวลว่าจะมีการแพร่กระจายของเชื้อมาลาเรียต่อไปยังประเทศในทวีปอื่นด้วย<sup>3</sup>



#### 4 • Drug-resistant organisms in pediatrics: Diagnosis and treatment

ตารางที่ 1. แสดงเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่ต้องการงานวิจัยและพัฒนายาปฏิชีวนะชนิดใหม่อย่างรีบด่วน.<sup>4</sup>

Priority 1: Critical	Priority 2: High	Priority 3: Medium
Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant and ESBL-producing	<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , penicillin non-susceptible
<i>Acinetobacter baumannii</i> , carbapenem-resistant	<i>Enterococcus faecium</i> , vancomycin-resistant	<i>Haemophilus influenzae</i> , ampicillin-resistant
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , carbapenem-resistant	<i>Salmonella</i> spp., fluoroquinolone-resistant	<i>Shigella</i> spp., fluoroquinolone-resistant
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , cephalosporin-resistant and fluoroquinolone-resistant	
	<i>Helicobacter pylori</i> , clarithromycin-resistant	
	<i>Campylobacter</i> spp., fluoroquinolone-resistant	

ESBL = extended-spectrum  $\beta$ -lactamase

ตารางที่ 2. แสดงอัตราการดื้อยาด้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติจากการรายงานในระบบ National Antimicrobial Resistance Surveillance Center ปี พ.ศ. 2561.<sup>5</sup>

อัตราการดื้อยาด้านจุลชีพ (ร้อยละ)	Cefotaxime	Ceftazidime	Gentamicin	Amikacin	Ampicillin/Sulbactam	Ciprofloxacin	Piperacillin/Tazobactam	Imipenem
Nontyphoidal <i>Salmonella</i> spp.	10	NA	NA	NA	7	3	NA	NA
<i>E. coli</i>	43	26	33	NA	NA	48	NA	2
<i>K. pneumoniae</i>	41	38	18	NA	NA	28	NA	10
<i>P. aeruginosa</i>	NA	16	NA	8	NA	13	9	18
<i>Acinetobacter</i> spp.	NA	NA	NA	38	34	49	51	56

## แนวนโยบายของกระทรวงสาธารณสุขประเทศไทยในการจัดการกับปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ<sup>12</sup>

กระทรวงสาธารณสุขร่วมกับกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ได้กำหนดวิสัยทัศน์และยุทธศาสตร์ในการจัดการกับปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย ปี พ.ศ. 2560-2564 กล่าวคือ มุ่งเน้นการลดภาวะความเจ็บป่วย การเสียชีวิต และผลกระทบทางเศรษฐกิจที่เกิดจากเชื้อดื้อยา โดยกำหนดเป้าประสงค์ที่ต้องการบรรลุภายในปี พ.ศ. 2564 ไว้ 5 ประการคือ

1. การป่วยจากเชื้อดื้อยาลดลงร้อยละ 50

การป่วยจากเชื้อดื้อยาประเมินจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) ของเชื้อแบคทีเรีย 5 ชนิด ได้แก่ *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *E. coli*, *K. pneumoniae* และ *S. aureus* ของโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่เข้าร่วมดำเนินการซึ่งกระจายใน 5 ภาค (ภาคเหนือ ภาคใต้ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคตะวันออก และภาคกลาง) และ 1 จังหวัดคือ กรุงเทพมหานคร โดยข้อมูลพื้นฐาน (baseline data) ได้เปรียบเทียบกับข้อมูลระหว่างปี พ.ศ. 2555-2559 และระหว่างปี พ.ศ. 2560-2564

2. การใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับมนุษย์ลดลงร้อยละ 20

การประเมินปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพที่ใช้สำหรับมนุษย์จะคำนวณจากปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะในภาพรวมของประเทศ โดยใช้ข้อมูลจากรายงานการผลิตและการนำเข้ายาที่ได้จากฐานข้อมูลของจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยปริมาณการ

ใช้ยาจะคำนวณในหน่วย defined daily dose (DDD) per 1,000 inhabitants day (หรือ DID)

3. การใช้ยาด้านจุลชีพสำหรับสัตว์ลดลงร้อยละ 30

การประเมินปริมาณการใช้ยาด้านจุลชีพสำหรับสัตว์จะคำนวณจากปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะในภาพรวมของประเทศ โดยใช้ข้อมูลจากรายงานการผลิตและการนำเข้ายาที่ได้จากฐานข้อมูลของจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยปริมาณการใช้ยาจะคำนวณในหน่วย kilogram of active ingredient per population correction unit (PCU)

4. ประชาชนมีความรู้เรื่องเชื้อดื้อยาและตระหนักในการใช้ยาด้านจุลชีพอย่างเหมาะสมเพิ่มขึ้นร้อยละ 20

การประเมินความรู้เรื่องเชื้อดื้อยาและตระหนักในการใช้ยาด้านจุลชีพอย่างเหมาะสมใช้วิธีการสำรวจด้วยแบบสอบถามประกอบการสัมภาษณ์ในประชาชนกลุ่มเป้าหมาย โดยจะมีการสำรวจข้อมูลพื้นฐานในปี พ.ศ. 2560 และประเมินการเปลี่ยนแปลงทุก 2 ปี (พ.ศ. 2562 และ 2564)

5. ประเทศไทยมีระบบจัดการการดื้อยาด้านจุลชีพที่มีสมรรถนะตามเกณฑ์สากล

ดังนั้นจึงเป็นเรื่องที่สำคัญอย่างยิ่งที่แต่ละสถานพยาบาลจะต้องมีนโยบายการจัดการกับปัญหาเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพ และจัดให้มีกลไกการบริหารระบบอย่างเหมาะสม โดยใช้ระบบ Integrated Antimicrobial Resistance Management (IAM) (รูปภาพที่ 1) โดยเน้นบูรณาการงาน 3 ด้านได้แก่

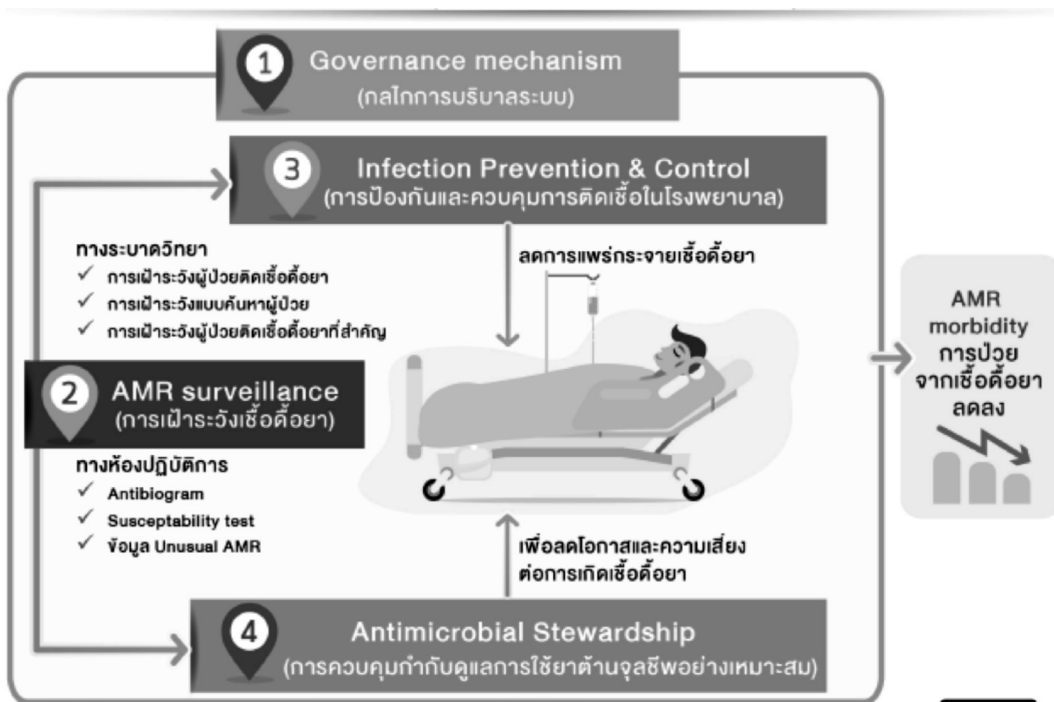


## 6 • Drug-resistant organisms in pediatrics: Diagnosis and treatment

1. เฝ้าระวังเชื้อแบคทีเรียดื้อยา เน้นเชื้อที่สำคัญ 8 เชื้อ ได้แก่ *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Salmonella* spp., *S. aureus*, *S. pneumoniae* และ *Enterococcus* spp.

2. เพิ่มมาตรฐานการเฝ้าระวังและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล

3. รณรงค์การควบคุมและกำกับดูแลการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม โดยเฉพาะยาในกลุ่ม polymyxins, carbapenems, cephalosporins รุ่นที่ 3 และรุ่นที่ 4, fluoroquinolones และ  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor



รูปภาพที่ 1. แสดงแนวคิดระบบ Integrated Antimicrobial Resistance Management.

### การเฝ้าระวังและระบบรายงานเชื้อดื้อยา (surveillance)

ระบบการรายงานข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งประเทศไทย (NARST) เป็นระบบรายงานที่เป็น laboratory-based antimicrobial resistance surveillance ที่มีการรวบรวม

แสดงเป็นความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (antibiogram) ในแต่ละช่วงเวลา โดยมีการจัดกลุ่มรายงานตามชนิดสิ่งส่งตรวจ แต่ยังมีจุดด้อยที่ขาดความเชื่อมโยงกับข้อมูลทางคลินิกของการติดเชื้อ องค์การอนามัยโลกแนะนำระบบการรายงานแบบ The Global Antimicrobial

Resistance Surveillance System (GLASS) ซึ่งเป็นระบบการเก็บข้อมูล การวิเคราะห์ และการรายงานผลที่จะช่วยในการตัดสินใจเชิงนโยบาย และการวางแผนทางเวชปฏิบัติให้สอดคล้องกับสถานการณ์เชื้อแบคทีเรียดื้อยา ซึ่งในระบบการรายงานของ GLASS จะเน้นการรายงานเชื้อก่อโรคที่สำคัญ (ตารางที่ 3) และหาความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (ตารางที่ 4) และประมวลผลร่วมกับข้อมูลทางคลินิก<sup>13</sup>

ตัวอย่างการรายงานผลการเพาะเชื้อโดยใช้ระบบ GLASS จากโรงพยาบาลศิริราชระหว่างปี พ.ศ. 2559-2560<sup>14</sup> จากผลการเพาะเชื้อจากเลือดจำนวน 1,611 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 18.7 จากจำนวนเลือดที่ส่งตรวจทั้งหมด การศึกษาพบว่าเชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อยได้แก่ เชื้อ *E. coli* (26%), *K. pneumoniae* (16%), *S. aureus* (12%), *P. aeruginosa* (9%) และ *A. baumannii* (9%) โดยมีการเชื่อมโยงข้อมูลทางคลินิกว่าเป็นการติดเชื้อจากชุมชน (community-

acquired infections) หรือการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired infections) และรวมข้อมูลจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาเข้าด้วยกัน และตัดข้อมูลเฉพาะเชื้อจากขวดที่ซ้ำจากผู้ป่วยคนเดียวกันออก (de-duplicate) ทำให้สามารถเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยากับกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ดื้อยาได้ ซึ่งพบว่าอัตราการเสียชีวิตคิดเป็นร้อยละ 41 และร้อยละ 29 ตามลำดับ ( $p < 0.01$ ) โดยอัตราการเสียชีวิตจะแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในกรณีของการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา *K. pneumoniae*, *S. aureus* หรือ *A. baumannii* ปัจจุบันโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุขได้เริ่มใช้ระบบ GLASS ในการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยา เพื่อปรับข้อมูลไปวางแผนและนำสู่การสร้างแนวทางการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสมต่อไป

**ตารางที่ 3.** แสดงเชื้อแบคทีเรียสำคัญในระบบเฝ้าระวังเชื้อดื้อยา The Global Antimicrobial Resistance Surveillance System.<sup>13</sup>

Specimen	Priority pathogens for surveillance
เลือด (blood)	<i>Acinetobacter</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
ปัสสาวะ (urine)	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>
อุจจาระ (stool)	<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.
ท่อน้ำปัสสาวะ/ปากมดลูก (urethral/ cervical swabs)	<i>N. gonorrhoeae</i>



ตารางที่ 4. แสดงยาปฏิชีวนะที่สำคัญและควรมีประมวผลความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ.<sup>13</sup>

	Penicillin	Oxacillin	Ampicillin	Trimethoprim/sulfamethoxazole	Azithromycin	3 <sup>rd</sup> gen cephalosporins <sup>1</sup>	Cefepime	Fluoroquinolones <sup>2</sup>	Carbapenems <sup>3</sup>	Colistin	Tigecycline	Aminoglycosides <sup>4</sup>	Spectinomycin
<i>S. pneumoniae</i>	X	X		X		X							
<i>S. aureus</i>		X											
<i>E. coli</i>	X	X		X	X	X	X	X					
<i>K. pneumoniae</i>				X		X	X	X	X	X			
<i>A. baumannii</i>									X	X	X	X	
<i>Salmonella</i> spp.					X	X		X	X				
<i>Shigella</i> spp.					X	X		X					
<i>N. gonorrhoeae</i>					X	X		X				X	X

<sup>1</sup>3<sup>rd</sup> gen cephalosporins = ceftriaxone or cefotaxime and ceftazidime, <sup>2</sup>Fluoroquinolones = ciprofloxacin or levofloxacin, <sup>3</sup>Carbapenems = imipenem, meropenem, ertapenem or doripenem, <sup>4</sup>Aminoglycosides = gentamicin and amikacin for *A. baumannii*, gentamicin and amikacin for *N. gonorrhoeae*

เครื่องหมาย X หมายถึง ควรมีประมวผลความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ

### การวิจัยและพัฒนายาปฏิชีวนะชนิดใหม่

เนื่องจากการติดเชื้อที่เป็นปัญหาหลักในประเทศไทยคือ การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems ซึ่งมียาปฏิชีวนะให้เลือกใช้จำกัด (ตารางที่ 5)<sup>15,16</sup> ประกอบด้วยยา 3 กลุ่มคือ

1) ยาที่มีใช้ในเวชปฏิบัติในประเทศไทย ได้แก่ ยา colistin, fosfomycin (มีฤทธิ์ปานกลางต่อเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae และ *P. aeruginosa*) และยา tigecycline (มีฤทธิ์ดีต่อเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae และ

*A. baumannii* แต่มีฤทธิ์ต่อเชื้อ *P. aeruginosa* ไม่ดี) ซึ่งในการรักษาแนะนำให้ใช้ยาหลายขนานร่วมกัน (combination therapy)

2) ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาในสหรัฐอเมริกาหรืออยู่ระหว่างการศึกษาวิจัยทางคลินิก ได้แก่ ยา eravacycline (กลุ่มเดียวกับยา tetracycline ได้รับการขึ้นทะเบียนสำหรับการติดเชื้อในช่องท้อง), plazomycin (ยาในกลุ่ม aminoglycosides ออกฤทธิ์ได้ดีกับเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae ยกเว้นเชื้อที่มีกลไกดื้อยาผ่าน New Delhi metallo  $\beta$ -lactamase

(NDM), ceftiderocol (siderophore cephalosporin จับกับ ferric acid และผ่านเข้าเซลล์ทาง iron transporter ได้รับชื่อว่า “Trojan-horse antibiotic” ออกฤทธิ์ได้ดีมากต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบตัวยายังอยู่ขั้นตอนการศึกษาวิจัยทางคลินิก)

3) ยาในกลุ่ม carbapenems หรือ cephalosporins ร่วมกับ  $\beta$ -lactamase inhibitor ชนิดใหม่ (รูปภาพที่ 2)<sup>17</sup>

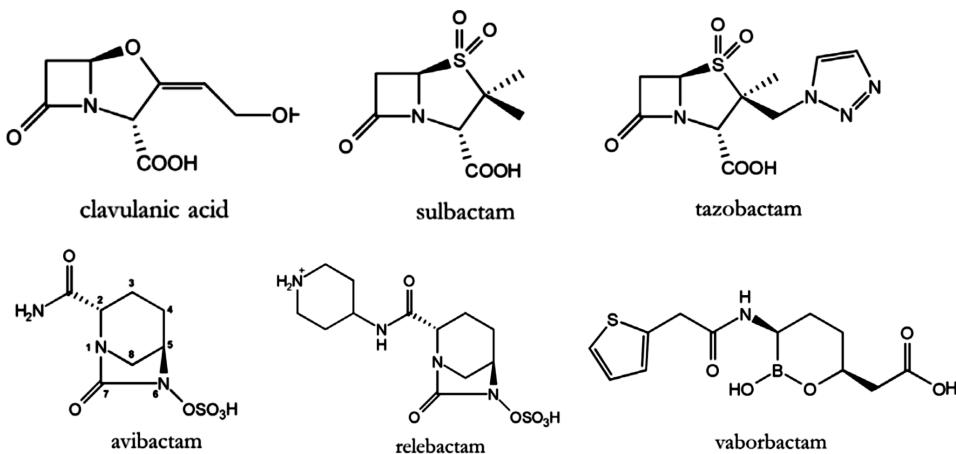
- ยา ceftazidime/avibactam ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยสำหรับข้อบ่งชี้การติดเชื้อในช่องท้อง การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ และโรคปอดอักเสบสำหรับเชื้อ *Pseudomonas* spp. และ Enterobacteriaceae แต่ไม่สามารถใช้รักษาเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase ในกลุ่ม NDM producer

- ยา meropenem/vaborbactam ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยสำหรับ

ข้อบ่งชี้การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง Amber class A และ C serine carbapenemases เช่น *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)

- ยา ceftolozane/tazobactam ได้รับการขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทยเพื่อใช้ในการรักษาการติดเชื้อในช่องท้องและการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ

โดยสรุปปัญหาเชื้อตัวยายเป็นปัญหาใหญ่ทางสาธารณสุขทั่วโลกที่ต้องได้รับการควบคุมแก้ไขแบบบูรณาการ โดยมุ่งเน้นการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล มีระบบเฝ้าระวังเชื้อตัวยาก การป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล รวมถึงการพัฒนายาปฏิชีวนะใหม่ เพื่อมารวมใช้ในการรักษาผู้ป่วยเพื่อช่วยลดความเจ็บป่วยเสียชีวิต และการสูญเสียทางเศรษฐกิจให้ลดลง



รูปภาพที่ 2. แสดงโครงสร้างทางเคมีของ  $\beta$ -lactamase inhibitors ที่มีใช้ทางคลินิก.<sup>17</sup>



ตารางที่ 5. แสดงการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะกลุ่มใหม่ต่อเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems.<sup>15,16</sup>

Agents	Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae			Carbapenem-resistant <i>P. aeruginosa</i>	Carbapenem-resistant <i>A. baumannii</i>	Carbapenem-resistant <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
	KPC producer	NDM producer	OXA-48-like producer			
Polymyxin B or colistin	++	++	++	++	++	++
Fosfomycin (intravenous)	++	++	++	++	+	+
Tigecycline	+++++	+++++	+++++	+	+++++	+++++
Eravacycline (Xerava™)	+++++	+++++	+++++	+	+++++	+++++
Plazomicin (Zemdri™)	+++++	++	+++++	++	+	+
Cefiderocol	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
Aztreonam/avibactam	+++++	+++++	+++++	++	+	+++++
Ceftazidime/avibactam						
(AvyCaz™)	+++++	+	+++++	++	+	+
Ceftolozane/tazobactam						
(Zerbaxa™)	+	+	+	++	+	++
Imipenem/relebactam	+++++	+	++	+++++	+	+
Meropenem/vaborbactam						
(Vabomere™)	+++++	+	+	+	+	+

การออกฤทธิ์ของยา: + = <30%, ++ = 30%-80%, ++++ = >80%



## เอกสารอ้างอิง

1. Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance. No time to wait: Securing the future from drug resistance infections. Report to secretary general United Nations [Internet]. 2019 [cited 2019 May 1]. Available from: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/final-report/en/>.
2. Rhouma M, Beaudry F, Thériault W, Letellier A. Colistin in pig production: chemistry, mechanism of antibacterial action, microbial resistance emergence, and one health perspectives. *Front Microbiol* 2016;7:1789.
3. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Fact sheet [Internet]. 15 Feb 2018 [cited 2019 May 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
4. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [Internet]. 2017 [cited 2019 May 1]. Available from: [https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1).
5. ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งประเทศไทย (National Antimicrobial Resistance Surveillance Center) [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 1]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2018-12M.pdf>.
6. Chotiprasitsakul D, Srichatrapimuk S, Kirdlarp S, Pyden AD, Santanirand P. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a 5-year experience at a tertiary care hospital. *Infect Drug Resist* 2019;12:461-8.
7. Ngamprasertchai T, Boonyasiri A, Charoenpong L, Nimitvilai S, Lorchorachoonkul N, Wattanamongkonsil L. Effectiveness and safety of polymyxin B for the treatment of infections caused by extensively drug-resistant gram-negative bacteria in Thailand. *Infect Drug Resist* 2018;11:1219-24.
8. Wangchinda W, Pati N, Maknakhon N, Seenama C, Tiengrim S, Thamlikitkul V. Collateral damage of using colistin in hospitalized patients on emergence of colistin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* colonization and infection. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:84.
9. Sirivongrangson P, Girdthep N, Sukwicha W, Buasakul P, Tongtoyai J, Weston E, et al. The first year of the global Enhanced Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (EGASP) in Bangkok, Thailand, 2015-2016. *PLoS One* 2018;13:e0206419.
10. Tewawong N, Vichiwattana P, Korkong S, Klinfueng S, Suntronwong N, Thongmee T, Theamboonlers A, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Evolution of the neuraminidase gene of seasonal influenza A and B viruses in Thailand between 2010 and 2015. *PloS One* 2017;12:e0175655.
11. Colby DJ, Crowell TA, Sirivichayakul S, Pinyakorn S, Kroon E, Benjapornpong K, et al. Declining trend in transmitted



- drug resistance detected in a prospective cohort study of acute HIV infection in Bangkok, Thailand. *J Int AIDS Soc* 2016; 19:20966.
12. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข; คณะกรรมการประสานและบูรณาการงานด้อยด้านจุลชีพ. แผนยุทธศาสตร์การจัดการการด้อยด้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560-2564. กรุงเทพฯ: สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข; 2017.
  13. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system: manual for early implementation [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 1]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/188783/9789241549400\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/188783/9789241549400_eng.pdf?sequence=1).
  14. Sirijatuphat R, Sripanidkulchai K, Boonyasiri A, Rattanaumpawan P, Supapueng O, Kiratisin P, et al. Implementation of global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) in patients with bacteremia. *PLoS One* 2018;13:e0190132.
  15. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, Chen YH, Hsueh PR. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an update on therapeutic options. *Front Microb* 2019;10:80.
  16. Tamma PD, Hsu AJ. Defining the role of novel  $\beta$ -lactam agents that target carbapenem-resistant gram-negative organisms. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019 Feb 22. pii: piz002.
  17. Docquier JD, Mangani S. An update on  $\beta$ -lactamase inhibitor discovery and development. *Drug Resist Updat* 2018;36:13-29.

# Mechanisms of Antimicrobial Resistance

สองพงศ์ ไพลังละ

ความสามารถในการปรับตัวให้เข้ากับสิ่งแวดล้อมที่เปลี่ยนไปทำให้เชื้อจุลชีพสามารถดำรงอยู่มาได้เป็นเวลาหลายล้านปี ในยุคที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างแพร่หลายเชื้อแบคทีเรียก็สามารถปรับตัวมีวิวัฒนาการเพื่อการอยู่รอดท่ามกลางสิ่งแวดล้อมที่ไม่เหมาะสม ทำให้เกิดเชื้อจุลชีพที่ดื้อต่อปฏิชีวนะต่างๆ ที่มีใช้ในปัจจุบัน แรงกดดันจากการใช้ยาปฏิชีวนะทำให้เกิดการคัดเลือกเชื้อดื้อยา (antibiotic selective pressure)<sup>1</sup> ซึ่งไม่ได้เกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะไม่จำเพาะจากการใช้ยาในมนุษย์เท่านั้น แต่การใช้ยาในการปศุสัตว์ การกลีกรรรม และการปะปนของยาปฏิชีวนะในสิ่งแวดล้อมสามารถคัดเลือกให้เกิดเชื้อดื้อยาและทำให้เกิดการติดเชื้อมดื้อยาในมนุษย์ตามมา (One Health)<sup>2</sup> การติดเชื้อมดื้อยาโดยเฉพาะการติดเชื้อมดื้อยาหลายขนาน (multidrug-resistant organisms, MDROs) ส่งผลต่อการเกิดทุพพลภาพและเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังเพิ่มการใช้ทรัพยากรและมีผลกระทบต่อลักษณะทางเศรษฐกิจและสังคมของประเทศ<sup>3</sup>

## ลักษณะของการดื้อยา<sup>4</sup>

เชื้อแบคทีเรียมีการแสดงออกของการดื้อยาสองแบบคือ

1. การดื้อยาตามธรรมชาติ (intrinsic resistance) หมายถึง การที่เชื้อแบคทีเรียมีการดื้อต่อยาปฏิชีวนะอยู่แล้วด้วยคุณสมบัติตั้งต้นของเชื้อแบคทีเรียเอง ไม่มีความจำเป็นต้องทำการตรวจสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (antimicrobial susceptibility test) เนื่องจากเชื้อแบคทีเรียชนิด wild-type (natural strain) จะดื้อยานั้นเสมอ เช่น เชื้อแบคทีเรียแกรมลบกับยา vancomycin เนื่องจากยา vancomycin ไม่สามารถผ่าน outer membrane ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบไปสู่ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ได้ เชื้อ *Mycoplasma* spp. กับยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams เนื่องจากเชื้อ *Mycoplasma* spp. ไม่มีผนังเซลล์ ซึ่งเป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ของยา  $\beta$ -lactams เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* กับยา ampicillin เนื่องจากเชื้อ *K. pneumoniae* มีการสร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase เสมอ หรือเชื้อ *Bacteroides* spp. และ *Clostridium* spp. กับยาในกลุ่ม aminoglycosides เนื่องจากการนำเข้ายาสู่ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ต้องใช้ active electron transport (ตารางที่ 1-3)



ตารางที่ 1. แสดง intrinsic resistance ในเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae.<sup>5</sup>

ยา เชื้อ	Ampicillin	Amoxicillin-clavulanate	Ampicillin-sulbactam	Cefazolin	Cefoxitin	Cefuroxime	Imipenem	Tetracyclines	Tigecycline	Nitrofurantoin	Colistin	Aminoglycosides
<i>Citrobacter freundii</i>	R	R	R	R	R	R	-	-	-	-	-	-
<i>C. koseri</i> , <i>C. amalonaticus</i> complex	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	R	R	R	R	R	-	-	-	-	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. hermannii</i>	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Hafnia alvei</i>	R	R	R	R	R	-	-	-	-	-	-	-
<i>Klebsiella</i> (ชื่อเดิม <i>Enterobacter</i> ) <i>aerogenes</i>	R	R	R	R	R	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>K. variicola</i>	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Morganella morganii</i>	R	R	-	R	-	R	¶	-	R	R	R	-
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	-	-	-	¶	R	R	R	R	-
<i>P. penneri</i>	R	-	-	R	-	R	¶	R	R	R	R	-
<i>P. vulgaris</i>	R	-	-	R	-	R	¶	R	R	R	R	-
<i>Providencia rettgeri</i>	R	R	-	R	-	-	¶	R	R	R	R	-
<i>P. stuartii</i>	R	R	-	R	-	-	¶	R	R	R	R	#
<i>Raoultella</i> spp.	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> และ <i>Shigella</i> spp.	-	-	-	*	*	*	-	-	-	-	-	*
<i>Serratia marcescens</i>	R	R	R	R	R	R	-	-	-	R	R	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5

R = resistant, ¶ อาจมีการเพิ่มขึ้นของ MIC ต่อยา imipenem โดยกลไกอื่นที่ไม่ใช่จากการสร้าง carbapenemases, # ตัวยา gentamicin, netilmicin และ tobramycin แต่ไม่ตัวยา amikacin, \* อาจแสดงผลว่ามีความไวต่อยา (susceptible) ในการทดสอบ *in-vitro* แต่ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาทางคลินิก

ตารางที่ 2. แสดง intrinsic resistance ในเชื้อกลุ่ม non-Enterobacteriaceae.<sup>5</sup>

เชื้อ	ยา																
	Ampicillin	Ampicillin-sulbactam	Amoxicillin-clavulanate	Piperacillin-tazobactam	Cefotaxime, ceftriaxone	Ceftazidime	Cefepime	Aztreonam	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Colistin	Aminoglycosides	Tetracyclines/tigecycline	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Chloramphenicol	Fosfomycin
<i>Acinetobacter baumannii</i> / <i>A. calcoaceticus</i> complex	R	-	R	-	-	-	-	R	-	-	R	-	-	-	-	R	R
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	R	R	R	±	±	-	±	±	±	-	R	R	±	-	-	-	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R	R	-	R	-	-	-	-	-	R	-	-	R	R	R	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R	R	R	R	-	-	R	R	R	R	-	R	¶	-	-	R

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5

R = resistant, ¶ คือยา tetracycline แต่ไม่คือยา doxycycline, minocycline และ tigecycline

ตารางที่ 3. แสดง intrinsic resistance ในเชื้อกลุ่ม enterococci.<sup>5</sup>

เชื้อ	ยา								
	Cephalosporins	Vancomycin	Teicoplanin	Aminoglycosides	Clindamycin	Quinupristin-dalfopristin	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Fusidic acid	
<i>Enterococcus faecalis</i>	R	-	-	R	R	R	R	R	
<i>E. faecium</i>	R	-	-	R	R	-	R	R	
<i>E. gallinarum</i> / <i>E. casseliflavus</i>	R	R*	-	R	R	R	R	R	

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5

R = resistant, \*Chromosomal-mediated vanC



2. การดื้อยาที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired resistance) หมายถึงการที่เชื้อแบคทีเรียที่ไม่ได้มีการดื้อยาแต่ดั้งเดิม แต่การดื้อยาเกิดขึ้นภายหลังไม่ว่าจะเกิดจากการกลายพันธุ์หรือการได้รับยีนกลายพันธุ์มาจาก horizontal gene transfer

### อนุพันธุศาสตร์ของการดื้อยา<sup>4,6,7</sup>

โดยทั่วไปการเกิดการดื้อยาและการถ่ายทอดลักษณะพันธุกรรมของการดื้อยา (genetics of antimicrobial resistance) ในเชื้อแบคทีเรียมีสองลักษณะคือ

1. การดื้อยาโดยการกลายพันธุ์ของยีน (mutation) เชื้อแบคทีเรียที่อยู่ในภาวะ stress จะมีโอกาสเกิดการกลายพันธุ์มากกว่าปกติ (hypermutable) จากการมีเอนไซม์ DNA polymerase ที่ทำงานผิดพลาดได้ง่าย การกลายพันธุ์นี้เกิดได้ทั้งในลักษณะ point mutation (nucleotide change, insertion, deletion ซึ่งมักมีความถี่ในการเกิด  $10^{-6}$  ถึง  $10^{-9}$  nucleotide ต่อ generation), gene duplication หรือ gene deletion, chromosomal rearrangement (inversion หรือ intragenic recombination) การดื้อยาโดยการกลายพันธุ์ของยีนมักเกิดขึ้นซ้ำๆ และการกลายพันธุ์ของยีนบนโครโมโซมมักส่งผลต่อความสามารถในการเจริญเติบโต สมรรถนะในการแข่งขัน หรือมีสิ่งแลกเปลี่ยนอื่นๆ (fitness cost) เพื่อที่จะดำรงการดื้อยาไว้

2. การดื้อยาที่เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว ได้แก่ การเกิด phase variation, antigenic variation และ horizontal (lateral) gene transfer โดยเฉพาะ horizontal gene transfer ซึ่งเป็นวิธีที่เชื้อแบคทีเรียสามารถรับ แลกเปลี่ยน

และถ่ายทอดยีนดื้อยาจากสิ่งแวดล้อมหรือจากเชื้อแบคทีเรียอื่นๆ ถึงแม้จะเป็นเชื้อแบคทีเรียคนละสปีชีส์กัน การดื้อยาโดยวิธีนี้มีความสำคัญ โดยเฉพาะในแง่การควบคุมการติดเชื้อ (infection control) เนื่องจากเกิดการแพร่กระจายการดื้อยาได้โดยง่ายผ่านสารพันธุกรรมของเชื้อแบคทีเรียที่สามารถเคลื่อนที่ได้ (mobile genetic elements) และมีผลต่อ fitness cost น้อย

Horizontal gene transfer เกิดได้สามวิธีคือ

2.1 Transformation เชื้อแบคทีเรียรับเอา DNA มาจากสิ่งแวดล้อมโดยรอบ ซึ่งอาจเป็นสารพันธุกรรมของเชื้อแบคทีเรียอื่นที่ตายแล้วและหลงเหลืออยู่ในสิ่งแวดล้อม

2.2 Transduction การถ่ายทอดสารพันธุกรรมผ่านเชื้อไวรัส (bacteriophage) โดยเฉพาะ lysogenic (temperate) phage ซึ่งสารพันธุกรรมสามารถเข้าร่วมกับ host DNA ของเชื้อแบคทีเรีย เกิดการแสดงออกของการดื้อยาได้

2.3 Conjugation การถ่ายทอดสารพันธุกรรมผ่าน bridging tube (sex pilus) เป็นวิธีการถ่ายทอดการดื้อยาที่พบบ่อยที่สุด สามารถถ่ายทอดสารพันธุกรรมขนาดใหญ่ เช่น พลาสมิด (plasmid) และมีข้อจำกัดในการถ่ายทอดสารพันธุกรรมข้ามสปีชีส์ (species barrier) น้อยกว่าอีกสองวิธี

พันธุกรรมของเชื้อแบคทีเรียที่สามารถเคลื่อนที่ได้และสามารถถ่ายทอดยีนดื้อยาผ่าน horizontal gene transfer ได้แก่ 1) plasmid เป็น extrachromosomal DNA ที่เรียงตัวเป็นรูปวงกลม (circular DNA) มีความ

สามารถในการจำลองตัวเองได้ เชื้อแบคทีเรียสามารถมีมากกว่าหนึ่งพลาสมิดในแต่ละเซลล์ และในแต่ละพลาสมิดสามารถบรรจุยีนดื้อยาของยาได้หลากหลายชนิด 2) transposable genetic elements (insertion sequences และ transposons) เป็นชิ้นส่วนของ DNA สายตรงที่สามารถเคลื่อนย้ายไปอยู่ตำแหน่งต่างๆ ของโครโมโซมหรือพลาสมิดได้ แต่ไม่มีความสามารถในการจำลองตัวเอง โดย insertion sequences เป็นหน่วยที่เล็กที่สุดของ transposable elements ประกอบด้วย inverted repeats และ transposase gene ที่จำเป็นกับการเคลื่อนตำแหน่ง (transposition) เท่านั้น ส่วน transposons ประกอบด้วย insertion sequences และยีนอื่นๆ เช่น ยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยาด้วย 3) integron เป็น DNA สายตรงที่ประกอบไปด้วย integrase gene และ attachment (attI) site จึงทำหน้าที่เป็น integrating element คือสามารถนำเข้าสู่หรือตัดออกกลุ่มยีน (gene cassette) เข้าสู่โครโมโซมหรือพลาสมิด โดย integron ไม่สามารถเคลื่อนที่ได้เอง จะต้องไปอยู่บน mobile genetic elements อื่นๆ เช่น พลาสมิด หรือ transposons

#### กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพ<sup>4</sup>

เชื้อแบคทีเรียมีกลไกการดื้อยาต้านจุลชีพ (mechanisms of antimicrobial resistance) ที่หลากหลาย (รูปภาพที่ 1 และตารางที่ 4)

1. การทำลายหรือเปลี่ยนโครงสร้างของยาโดยเอนไซม์ (enzymatic inactivation) โดย antibiotic degrading/ modifying enzymes เป็นกลไกหลักของการดื้อยาในกลุ่ม

aminoglycosides และยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams สำหรับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (การสร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamases)

2. การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งเป้าหมาย การออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะ (target alteration, alteration of the antimicrobial binding site) เช่น การกลายพันธุ์ของ DNA gyrase ทำให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones การเปลี่ยนแปลง penicillin binding proteins (PBPs) ทำให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams ในเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของผนังเซลล์ทำให้เกิดการดื้อยา vancomycin และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ ribosomal RNA อันเป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม macrolides

3. การนำยาออกจากเซลล์โดย active efflux โดยเชื้อแบคทีเรียสามารถมี efflux pump ที่จำเพาะ (specific) กับยาบางชนิด หรือ efflux pump ที่สามารถนำยาออกได้หลายชนิด

4. การเปลี่ยนแปลง permeability ของ cell membrane ทำให้การนำยาเข้าสู่เซลล์ลดลง

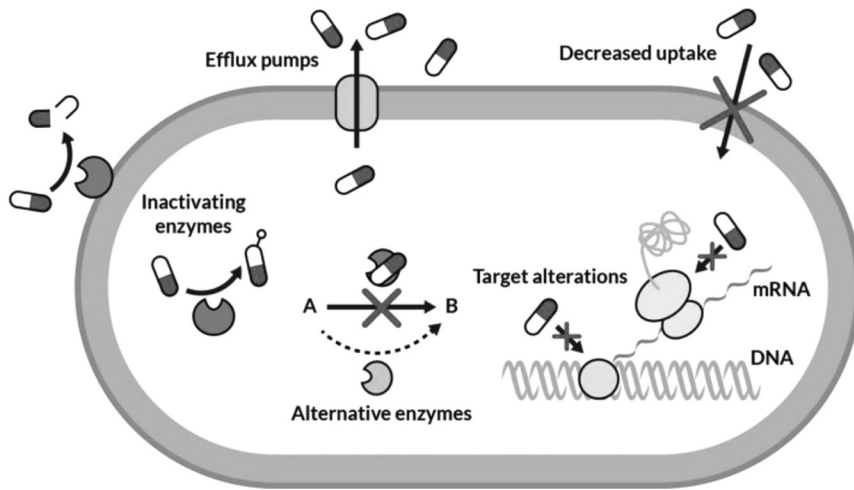
5. การเปลี่ยนแปลง pathway ของการสังเคราะห์ตำแหน่งออกฤทธิ์ใหม่ ทำให้ตำแหน่งออกฤทธิ์ของยาไม่จำเป็นต้องการดำรงอยู่ของเชื้อแบคทีเรียอีกต่อไป (bypass of metabolic pathway) เช่น การดื้อยา trimethoprim/ sulfamethoxazole (TMP/SMX)

6. การสร้างตำแหน่งออกฤทธิ์ของยามากขึ้น (overproduction of antimicrobial targets) เชื้อแบคทีเรียมักจะมีกลไกหลักในการดื้อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิด อย่างไรก็ตามเชื้อ



แบคทีเรียยังสามารถดื้อยาผ่านกลไกหลายชนิดได้พร้อมกันอีกด้วย (เช่น การสร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase ร่วมกับ efflux pump หรือการสร้าง  $\beta$ -lactamases หลายชนิดพร้อมๆ กัน) นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่นๆ ที่ทำให้เชื้อแบคทีเรียไม่ตอบสนองต่อการรักษา เช่น อัตรา

การเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียที่ลดลงใน small colony variants หรือเชื้อแบคทีเรียที่เจริญใน biofilms ทำให้ยาที่ออกฤทธิ์ขณะที่มีการแบ่งตัวของเซลล์ เช่น ยากลุ่ม  $\beta$ -lactams ออกฤทธิ์ได้ไม่ดี



รูปภาพที่ 1. แสดงกลไกหลักของการดื้อยาปฏิชีวนะ.

ตารางที่ 4. แสดงกลไกการดื้อยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติ.<sup>4</sup>

ยา	กลไกการดื้อยา	อุบัติการณ์	ตัวอย่าง
Aminoglycosides	การทำลายหรือดัดแปลงยาโดยเอนไซม์ (enzymatic inactivation)	Common	Phosphotransferases, acetyltransferases, nucleotidyltransferases ในเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae และ enterococci
	Efflux pump	Uncommon	MexX-MexY efflux pump ในเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae
	การเปลี่ยนแปลงการจับ target (altered binding/target alteration)	Rare	การดื้อยา streptomycin ใน <i>M. tuberculosis</i>
	การเปลี่ยนแปลงการนำเข้าของยา (uptake)	Common	Anaerobic bacteria และ streptococci



ตารางที่ 4. แสดงกลไกการดื้อยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติ.<sup>4</sup> (ต่อ)

ยา	กลไกการดื้อยา	อุบัติการณ์	ตัวอย่าง
β-lactams	การทำลายหรือตัดแปลงยาโดยเอนไซม์ (enzymatic inactivation)		<i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , Enterobacteriaceae
	- Ambler class A β-lactamase	Common	ESBL-producing: <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> ; KPC-type carbapenemase ใน <i>K. pneumoniae</i>
	- Ambler class B β-lactamase	Common	VIM, IMP และ NDM carbapenemases ใน <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> และ Enterobacteriaceae บางชนิด; <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (chromosomally encoded)
	- Ambler class C β-lactamase	Common	AmpC chromosomal β-lactamase ใน <i>Enterobacter</i> spp.
	- Ambler class D β-lactamase	Uncommon	<i>P. aeruginosa</i> (plasmid encoded), OXA-type carbapenemases ในเชื้อ <i>A. baumannii</i> (OXA-23 และอื่นๆ) และ Enterobacteriaceae (OXA-48-like)
Fluoroquinolones	การเปลี่ยนแปลงการจับ target (altered binding/target alteration)	Common	การกลายพันธุ์ (mutation) ของ <i>gyr</i> ในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ และการกลายพันธุ์ (mutation) ของ <i>par</i> ในเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก
	Efflux pump	Uncommon	ทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและลบ
	Protective protein	Rare	<i>K. pneumoniae</i> สร้างโปรตีนที่จับกับยา จึงป้องกันไม่ให้ยาไปจับกับ target
Colistin	การเปลี่ยนแปลงการจับ target (altered binding/target alteration)	Uncommon	การเปลี่ยนแปลง lipopolysaccharide ใน <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> และ plasmid-mediated <i>mcr-1</i> ในเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae
	Efflux pump และการสร้าง capsule เพิ่มขึ้น	Rare	<i>K. pneumoniae</i>
Linezolid	การเปลี่ยนแปลงการจับ target (altered binding/target alteration)	Uncommon	การกลายพันธุ์ (mutation) ของ 23s rRNA หรือ methyltransferase ใน enterococci

ตารางที่ 4. แสดงกลไกการดื้อยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติ.<sup>4</sup> (ต่อ)

ยา	กลไกการดื้อยา	อุบัติการณ์	ตัวอย่าง
Macrolides	Efflux pump	Common	Streptococci
	การเปลี่ยนแปลงการจับ target (altered binding/target alteration)	Common	Methylation ของ 23s rRNA ทำให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม macrolides, streptogamins และ lincosamides ใน staphylococci และ streptococci
Metronidazole	การทำลายหรือตัดแปลงยาโดยเอนไซม์ (enzymatic inactivation)	Uncommon	Nitroimidazole reductase ใน <i>Bacteroides</i> spp.
Rifampicin	การเปลี่ยนแปลงการจับ target (altered binding/target alteration)	Common	การกลายพันธุ์ (mutation) ของ <i>rpoB</i> gene ใน <i>S. aureus</i> , <i>M. tuberculosis</i> และ <i>N. meningitidis</i>
Tetracyclines	Efflux pump	Common	ทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและลบ
	Protective proteins	Uncommon	ทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและลบ
Trimethoprim/sulfamethoxazole	การเพิ่มการสร้าง (overproduction) target	Common	การเพิ่มการสร้าง dihydrofolate reductase (DHFR) ในเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด
	การเปลี่ยนแปลงการจับ target (altered binding/target alteration)	Common	การกลายพันธุ์ (mutation) ของ <i>dhfr</i> gene ใน <i>S. pneumoniae</i>
	Bypass targeted pathway	Uncommon	Thymidine-dependent <i>S. aureus</i>
Vancomycin	การเปลี่ยนแปลงการจับ target (altered binding/target alteration)	Common	<i>vanA</i> และ <i>vanB</i> ใน enterococci
	การเพิ่มการสร้าง (overproduction) target	Uncommon	Vancomycin-intermediate <i>S. aureus</i>

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4

AmpC = Ambler class C  $\beta$ -lactamase, ESBL = Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, IMP = Imipenem-resistant pseudomonas, KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, OXA = oxacillinase, NDM = New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase, VIM = Verona-integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase

## กลไกการดื้อยาของเชื้อ *Staphylococcus aureus*<sup>8,9</sup>

1. ยากลุ่ม  $\beta$ -lactams ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย โดยการจับและยับยั้งการทำงานของ PBP's ซึ่งมีหน้าที่เป็นเอนไซม์ที่ทำให้เกิด transpeptidation และ transglycosylation ในขบวนการสังเคราะห์และการเชื่อมต่อ (crosslinking) ของ peptidoglycan ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก

การดื้อยา  $\beta$ -lactams เกิดจากสองกลไกหลักคือ 1) การสร้างเอนไซม์เพื่อทำลายยา (enzymatic inactivation) และ 2) การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งออกฤทธิ์ของยา (target alteration) โดยการดื้อต่อยา penicillin เกิดจากการสร้างเอนไซม์ penicillinase จากยีน *blaZ* เป็นหลัก ซึ่งมากกว่าร้อยละ 90 ของ *S. aureus* มีการสร้างเอนไซม์นี้ ทำให้ใช้ยากลุ่ม penicillins ไม่ได้ผลในการรักษา

ส่วนการดื้อต่อยากลุ่ม penicillinase-resistant penicillins เช่น ยา methicillin, oxacillin, nafcillin มีกลไกหลักคือการเปลี่ยนแปลงของ PBP's ที่เป็นเป้าหมายของการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม  $\beta$ -lactams จาก PBP's ปกติเป็น PBP2a หรือ PBP2' โดย PBP2a มีความสามารถในการจับกับยากลุ่ม  $\beta$ -lactams น้อยกว่า PBP's ปกติ (low affinity) ทำให้ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ เรียกเชื้อ *S. aureus* ที่ดื้อยากลุ่มนี้ว่า เชื้อ methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) หรือ oxacillin-resistant *S. aureus* (ORSA) ซึ่งเชื้อ MRSA นอกจากจะดื้อยากลุ่ม penicillins แล้ว ยังดื้อยา

กลุ่ม  $\beta$ -lactams ทั้งหมด รวมถึงยากลุ่ม cephalosporins, carbapenems และ  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations (BL/BLIs) ทุกชนิด ยกเว้นยา ceftaroline และ ceftobiprole ยืนที่ควบคุมการสร้าง PBP2a ได้แก่ ยีน *mecA* ซึ่งอยู่บน Staphylococcal Cassette Chromosome (*SCCmec*) ซึ่งเป็น mobile genetic elements ที่นอกจากมียีน *mecA* แล้วยังมีกลุ่มยีนที่มีหน้าที่ (functional genes) อื่นๆ อีกด้วย

*SCCmec* มีหลายชนิดและตรวจพบต่างกันโดยใน community-acquired MRSA (CA-MRSA) มักตรวจพบ *SCCmec* type IVa เนื่องจาก *SCCmec* ชนิดนี้มีขนาดเล็กเมื่อเทียบกับชนิดอื่น จึงมักไม่พบการดื้อยาอื่นๆ เช่น ยา clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole หรือ doxycycline ร่วมด้วย แต่อาจจะตรวจพบยีนที่สังเคราะห์ Panton-valentine leukocidin (PVL toxin; *lukS*, *lukF*) ซึ่งแตกต่างกับเชื้อ hospital-acquired MRSA (HA-MRSA) ที่มักพบการดื้อยาหลายชนิดและตรวจพบ *SCCmec* type I, II หรือ III อย่างไรก็ตาม เชื้อ CA-MRSA ในประเทศไทยพบได้น้อยและไม่มีควมจำเป็นในการแยกชนิดของเชื้อ MRSA ในการรักษาผู้ป่วย การตรวจพบ *mecA* สามารถตรวจด้วยวิธี nucleic acid amplification (NAATs) เช่น polymerase chain reaction (PCR) ส่วนการตรวจหา PBP2a สามารถตรวจด้วยวิธี latex agglutination ซึ่งเป็นวิธีตรวจพิสูจน์หาเชื้อ MRSA ได้อย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตาม เชื้อ MRSA ยังสามารถเกิดได้จากกลไกอื่นที่พบได้ไม่บ่อย เช่น



1) เชื้อ borderline oxacillin-resistant *S. aureus* (BORSA) เกิดจากเชื้อดื้อยาที่มี overproduction ของ *blaZ*

2) เชื้อ modified *S. aureus* (MODSA) เกิดจากเชื้อดื้อยาโดยการเปลี่ยนแปลง PBPs อื่นที่ไม่ใช่ PBP2a

3) การดื้อยาผ่าน *mecC* ซึ่งเป็น homolog ของ *mecA* ที่มีโครงสร้างคล้ายกันร้อยละ 70 สามารถสังเคราะห์ PBP2a-homolog (PBP2c) การติดเชื้อ MRSA ที่มียีน *mecC* พบในมนุษย์ และวัวในสหราชอาณาจักร ไอร์แลนด์ และ เดนมาร์ก

Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) แนะนำให้ตรวจหาเชื้อ MRSA โดยใช้ 30 มก. cefoxitin disc เป็นตัวแทน (surrogate) เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการตรวจพบ *mecA* gene ดีกว่าการตรวจด้วย

oxacillin disc<sup>10</sup> โดยลักษณะการแสดงออกของการดื้อยา (phenotypic characteristics) ของเชื้อ *S. aureus* ต่อยา oxacillin และ cefoxitin ที่เกิดจากกลไกการดื้อยาแบบต่างๆ แสดงออกแตกต่างกัน (ตารางที่ 5) การตรวจคัดกรอง (screening) และทดสอบความไวของเชื้อ staphylococci ควรทำอย่างระมัดระวัง เนื่องจากมีความแตกต่างในการใช้การทดสอบและการแปลผลระหว่างสปีชีส์ได้แก่ เชื้อ *S. aureus*, *S. lugdunensis*, *S. pseudintermedius*, *S. schleiferi*, *S. epidermidis* และ coagulase-negative staphylococcus อื่นๆ เช่น การตรวจความไวของเชื้อ *S. pseudintermedius* ซึ่งเป็น coagulase-positive staphylococcus เช่นเดียวกับ *S. aureus* ควรทำด้วย oxacillin disc ไม่ใช่ cefoxitin disc

ตารางที่ 5. แสดงผลการทดสอบความไวต่อยา oxacillin และ cefoxitin ของ *Staphylococcus aureus* ตามกลไกการดื้อยาแบบต่างๆ.

กลไกการดื้อยา	ความไวต่อยา oxacillin	ความไวต่อยา cefoxitin	อุบัติการณ์
ไม่มีการดื้อยา	S	S	Common
<i>mecA</i>	R	R	Common
<i>mecC</i>	S	R	Uncommon
<i>mecA</i> (low level)	S	R	Uncommon
BORSA, MODSA	R	S	Rare

S = sensitive, R = resistant, BORSA = borderline oxacillin-resistant *S. aureus*, MODSA = modified *S. aureus*

2. ยากลุ่ม glycopeptides ได้แก่ ยา vancomycin และ teicoplanin ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA มีกลไกออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย โดยยา

จะจับกับส่วน D-ala-D-ala terminus ของ peptidoglycan การทดสอบการความไวของเชื้อ *S. aureus* ต่อยา vancomycin ต้องทดสอบเพื่อหา MIC ไม่สามารถทดสอบด้วย

วิธี disk diffusion ได้ โดยจะให้ผลดังนี้ MIC  $\leq 2$  มคก./มล. คือ susceptible, 4-8 มคก./มล. คือ intermediate,  $\geq 16$  มคก./มล. คือ resistant เชื้อที่ดื้อยา vancomycin ระดับสูง (vancomycin-resistant *S. aureus*, VRSA, MIC  $\geq 16$  มคก./มล.) พบได้น้อยมาก โดยมีรายงานผู้ป่วย 14 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี ค.ศ. 2002-2015<sup>11</sup> เกิดจากเชื้อได้รับการถ่ายทอดยีน *vanA* ที่อยู่บน *van* operon (*vanHAXYZ* และ *vanRS*) มาจากเชื้อ vancomycin-resistant enterococci ยีน *vanA* สร้างเอนไซม์ ligase ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของยา vancomycin binding site คือ D-ala-D-ala terminus ของ peptidoglycan เป็น D-ala-D-lac ซึ่งไม่สามารถจับกับยา vancomycin ได้ ส่วนกลไกการเกิด vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA, MIC 4-8 มคก./มล.) ไม่พบว่าความสัมพันธ์กับ *vanA* แต่เกิดจากการหนาตัวขึ้นของผนังเซลล์ซึ่งดักจับ (sequester หรือ trapping) ยา vancomycin ไว้ไม่ให้ไปสู่ตำแหน่งออกฤทธิ์ ซึ่งเป็นผลจากการแสดงออกของยีนหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับ global cell adaptation, regulatory systems และ cell envelope homeostasis เช่น GraRS และ VraRS เชื้อ *S. aureus* ที่ดื้อยาด้วยกลไกนี้มักจะมี ความไวต่อยา daptomycin ลดลงด้วย นอกจากนี้เชื้อ VRSA และ VISA แล้วยังมีการดื้อยาอีกแบบหนึ่ง เรียกว่า heterogeneous VISA (hVISA) คือเชื้อ *S. aureus* ที่ตรวจสอบด้วยวิธีปกติพบว่าเชื้อมีความไวต่อยา vancomycin (MIC 1-4 มคก./มล.) แต่มี subpopulation ที่มีเชื้อดื้อยา

แบบ VISA ปะปนอยู่ พบว่าการมี hVISA มีความสัมพันธ์กับความล้มเหลวจากการรักษาด้วยยา vancomycin<sup>12,13</sup> การตรวจหา hVISA ทำได้ยากในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาทั่วไป เนื่องจากต้องตรวจยืนยันด้วยวิธี population analysis profiles อย่างไรก็ตามสามารถตรวจคัดกรองเบื้องต้นได้โดยวิธี Macro E-test คือการดู MIC โดยใช้ E-test (antibiotic gradient diffusion) ของยา vancomycin และ teicoplanin เมื่อตรวจเชื้อ 100 มคล. ของ high inoculum (2 MacFarland) ลงบน brain heart infusion agar แล้วอ่านผลที่ 48 ชั่วโมง ถ้าเชื้อมี MICs ต่อยา vancomycin และ teicoplanin  $\geq 8$  มคก./มล. หรือ MIC ต่อยา teicoplanin  $\geq 12$  มคก./มล. แสดงว่าเชื้อที่ตรวจอาจจะเป็น hVISA strain<sup>14</sup>

3. ยากลุ่ม macrolides และ lincosamides การดื้อยากลุ่ม macrolides และยาคูพันธ์ที่คล้ายคลึงกันมีการแสดงออกได้หลาย phenotypes และเกิดได้จากหลายกลไก โดยเฉพาะจากการเปลี่ยนแปลงเป้าหมาย (target alteration โดย ribosomal methylation) และ efflux pump (ตารางที่ 6) ความรู้เกี่ยวกับการดื้อแบบ MLS<sub>B</sub> phenotype มีความสำคัญเนื่องจากมีผลต่อการทดสอบการดื้อยาและการรักษาผู้ป่วย<sup>15</sup> การดื้อยาแบบ MLS<sub>B</sub> คือมีการดื้อต่อยากลุ่ม macrolides, lincosamides และ streptogramin B เกิดจากยีนดื้อยา *erm* ซึ่งทำหน้าที่สร้างเอนไซม์ methylase ที่ทำให้เกิด methylation ของ adenine ที่ตำแหน่ง A2058 ของ 23S rRNA ทำให้ยาไม่สามารถจับกับ ribosomal target



site และป้องกันเกิด conformation change จึงทำให้เกิดการดื้อยาในระดับสูง (high-level resistance) อย่างไรก็ตามการแสดงออกของยีน *erm* มีทั้งแบบแสดงออกสม่ำเสมอ (constitutive) และแสดงออกเมื่อมีตัวกระตุ้น (inducible) ซึ่งอาจตรวจไม่พบถ้าทำการตรวจด้วยวิธีตรวจความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะที่ใช้ทั่วไปและมีสัมพันธ์กับความล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยา clindamycin จึงมีความจำเป็นในการตรวจหาการดื้อยาแบบ MLSB-inducible หรือ inducible clindamycin resistance หรือ D-zone test โดยการเหนี่ยวนำด้วยยา erythromycin ซึ่งเป็น inducer ทำให้ความไวของเชื้อต่อยา clindamycin ลดลงแสดงออกเป็นรูปตัว D วิธีการทดสอบทำโดยการวาง

discs ของยาทั้งสองให้ระยะห่างกันระหว่างขอบ disc 15-26 มม. สำหรับ staphylococci และ 12 มม. สำหรับ *S. pneumoniae* และ  $\beta$ -hemolytic streptococci (รูปภาพที่ 2) การดื้อยาด้วยกลไกนี้ (*erm*) นอกจากก่อให้เกิด MLS<sub>B</sub> phenotype แล้วมักจะก่อให้เกิดการดื้อยาในระดับสูง (MIC > 64 มก./มล.) แตกต่างจากการดื้อยาที่เกิดจาก efflux pump (*msr* สำหรับ *S. aureus* และ *mef* สำหรับ *S. pneumoniae* และ  $\beta$ -hemolytic streptococci) ที่ทำให้เกิดการดื้อยาแบบ M phenotype (โดยเฉพาะยาที่มีอนุพันธ์แบบ 14-, 15-membered ring) และมีการดื้อยาในระดับต่ำกว่า

ตารางที่ 6. แสดงการแสดงออกและกลไกการดื้อยาของกลุ่ม macrolides และยาที่อนุพันธ์ใกล้เคียงกัน.<sup>6</sup>

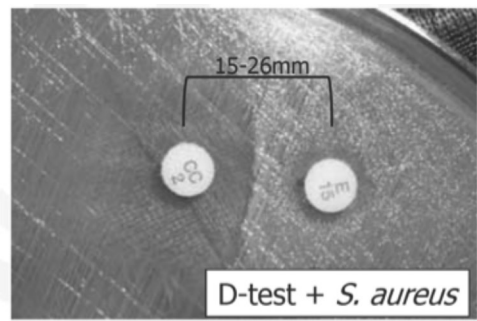
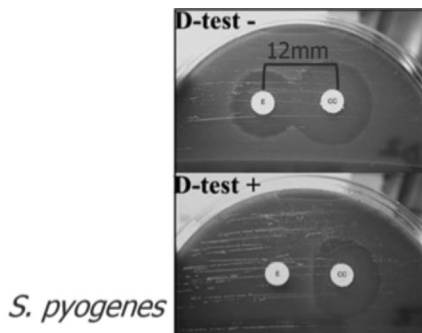
เชื้อ	ยีน	ลักษณะการ แสดงออก (phenotype)	กลไก	14- หรือ	15-membered ring	16-membered ring	Clindamycin	Streptogramin B
				R	(S)	(S)		
Staphylococci	<i>erm(A,C)</i>	MLS <sub>B</sub> - inducible	Methylation ของ ribosome	R	(S)	(S)	(S)	(S)
	<i>erm(A,C)</i>	MLS <sub>B</sub> - constitutive	Methylation ของ ribosome	R	R	R	R	R
	<i>msr(A,B)</i>	MSB	Efflux	R	S	S	S	R
	<i>vgb, vgbB</i>	SB	Inactivation	S	S	S	S	R
	<i>ere(A,B), mphC</i>	M	Inactivation	R	R	S	S	S
	<i>inu(A)</i>	L	Inactivation	S	S	S-I	S	S

ตารางที่ 6. แสดงการแสดงออกและกลไกการดื้อยาของกลุ่ม macrolides และยาที่อนุพันธ์ใกล้เคียงกัน.<sup>6</sup>  
(ต่อ)

เชื้อ	ยีน	ลักษณะการ แสดงออก (phenotype)	กลไก	14- หรือ 15-membered ring	16-membered ring	Clindamycin	Streptogramin B
Streptococci, enterococci	<i>erm(A,B)</i>	MLS <sub>B</sub> - inducible	Methylation ของ ribosome	(S) I or R	(S) I or R	(S) I or R	(S) I or R
	<i>erm(A,B)</i>	MLS <sub>B</sub> - constitutive	Methylation ของ ribosome	R	R	R	R
	<i>mef(A,E)</i>	M	Efflux	I or R	S	S	S
	<i>L4/L22 mut</i>	M	Ribosomal mutation	R	R	S	S
	<i>inu(B)</i>	L	Inactivation	S	S	S-I	S

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6

14- หรือ 15-membered ring ได้แก่ erythromycin, clarithromycin, azithromycin; 16-membered ring ได้แก่ spiramycin, josamycin; R = resistant, I = intermediate susceptibility, S = sensitive; (S), อาจตรวจพบว่า susceptible ในการทดสอบ *in vitro* แต่อาจจะมีการ select clones ที่ดื้อยา *in vivo*; L = lincosamides, M = macrolides, MLS<sub>B</sub> = macrolides, lincosamides, and streptogramin B



รูปภาพที่ 2. แสดงการตรวจหา inducible clindamycin resistance ด้วยวิธี D-zone test.

3. ยาในกลุ่ม fluoroquinolones การดื้อยา กลุ่ม fluoroquinolones เกิดขึ้นได้ง่ายระหว่างการรักษา เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนแล้วทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม fluoroquinolones (target alteration) ได้แก่ DNA gyrase (topoisomerases II)

และ topoisomerase IV ซึ่งมีหน้าที่ทำให้เกิดการคลายเกลียว (negative supercoiling) และแยกสาย (decatenation) ของ DNA ระหว่างขบวนการจำลองตัวเองและสังเคราะห์ DNA (DNA replication) DNA gyrase และ topoisomerase IV ประกอบด้วยโปรตีน 4 subunits



ได้แก่ A subunits 1 คู่ (GyrA และ ParC สำหรับ DNA gyrase และ topoisomerase IV ตามลำดับ) และ B subunits 1 คู่ (GyrB และ ParE สำหรับ DNA gyrase และ topoisomerase IV ตามลำดับ) การกลายพันธุ์มักเกิดในตำแหน่งที่เรียกว่า quinolone resistance-determining region (QRDR) ของยีนที่สร้าง subunit A ก่อน (*gyrA* สำหรับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ หรือ *parC* สำหรับเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก) เป็น first-step mutation ที่ทำให้เกิด low-level resistance หลังจากนั้น จะมี second mutation ตามมา ไม่ว่าจะในยีนเดิมหรือที่ยีนตำแหน่งอื่นที่สร้างโปรตีนที่เป็นเป้าหมายของยาในกลุ่ม fluoroquinolones หรือมีกลไกการดื้อยาอื่นร่วมด้วย ทำให้เกิด high-level resistance โดยที่มีผลต่อ fitness ของเชื้อแบคทีเรีย น้อย การกลายพันธุ์ของยีนดื้อยาในเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกมักเริ่มที่ยีนที่สร้าง subunit A ของ topoisomerase IV (*parC*) แต่ในเชื้อ *S. aureus* เรียกชื่อยีนนี้ว่า *glaA* เป็น first-step mutation ตามด้วยการกลายพันธุ์ของ *gyrA* ตามมาเป็น second-step mutation กลไกอื่นการดื้อยาอื่นๆ ได้แก่ การเพิ่มการแสดงออกของ NorA efflux pump

4. ยา rifampicin การดื้อยา rifampicin เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *rpoB* ที่ควบคุมการสร้าง  $\beta$ -subunit ของ DNA-dependent RNA polymerase ซึ่งเป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ของยา rifampicin การกลายพันธุ์เพียงตำแหน่งเดียว (point mutation) ของ *rpoB* ทำให้เกิด high-level resistance ได้ จึงไม่ควรใช้ยา rifampicin เป็นยาเดี่ยวในการรักษาการติดเชื้อ *S. aureus*

5. ยากลุ่ม tetracyclines การดื้อยา กลุ่ม tetracyclines เกิดจากสองกลไกหลักคือ 1) การเพิ่ม efflux ของยาซึ่งเป็นผลจากยีน *tetK* และ *tetL* บน mobile elements เช่น พลาสมิด ทำให้เกิดการดื้อยา tetracycline และ doxycycline โดยไม่มีผลต่อยา minocycline และ 2) การสร้าง ribosomal protection protein โดยยีน *tetM* และ *tetO* ทำให้เกิดการดื้อยาทั้งสามตัว และมักจะพบร่วมกับกลไกการดื้อยาชนิดอื่น เช่น *erm* อย่างไรก็ตามกลไกทั้งสองไม่มีผลต่อการดื้อยา tigecycline ซึ่งเป็นยากลุ่ม glycylcyclines ที่เป็นอนุพันธ์ของยา tetracycline

6. ยา trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) การดื้อยา TMP/SMX เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ที่เป็นเป้าหมายของยา (target alteration) ได้แก่ dihydropteroate synthase (DHPS; *dpsA*) สำหรับยา SMX และ dihydrofolate reductase (DHFR; *dfrA*) สำหรับยา TMP นอกจากนี้เชื้อ *S. aureus* ชนิด small-colony variant (SCVs) ที่มักแยกได้จากเสมหะของผู้ป่วย cystic fibrosis ยังสามารถดื้อยาโดยการ bypass เมตาบอลิซึมของ folate เนื่องจากเกิดการกลายพันธุ์ของยีน thymidylate synthase (*thyA*) ทำให้เชื้อไม่สามารถสร้าง thymidine เองได้ แต่เชื้อสามารถนำ thymidine มาใช้ได้โดยตรงจากสิ่งแวดล้อม ทำให้เกิดการดื้อยา trimethoprim และเกิดลักษณะ SCVs เพราะอัตราการนำเข้า thymidine มาใช้เป็นไปอย่างจำกัด



7. ยากลุ่ม oxazolidinones ได้แก่ ยา linezolid ซึ่งออกฤทธิ์โดยการจับและยับยั้งการทำงานของ 23S subunit ของ 50S ribosomal subunit จึงเกิดการยับยั้งการสร้างโปรตีน (protein translation) การดื้อยา linezolid เกิดจากหลายกลไก ได้แก่ 1) การเปลี่ยนแปลงของ 23S rRNA binding site จากการกลายพันธุ์ของ 23S rRNA gene โดยเฉพาะที่ central loop ของ domain V หรือที่ตำแหน่ง ribosomal proteins L3 และ L4 การดื้อยานี้เกิดบนโครโมโซมและมักทำให้เกิดการดื้อยาไม่มาก (MIC 4-8 มก./มล.) เนื่องจากเชื้อ *S. aureus* มักจะมี rRNA gene 6-7 copies 2) การดื้อยาจาก plasmid-encoded *cfr* (chloramphenicol-florfenicol resistance) gene ซึ่งสร้าง 23S rRNA methyltransferase ทำให้เกิด ribosomal methylation เปลี่ยนแปลง target site (ribosomal modification) และการดื้อยาขนาดสูงตามมา

### กลไกการดื้อยาของเชื้อ *Streptococcus pneumoniae*<sup>16</sup>

การดื้อยาของ *S. pneumoniae* มีกลไกคล้ายคลึงกับกลไกการดื้อยาของเชื้อ *S. aureus* ดังนี้

1. ยากลุ่ม  $\beta$ -lactams การดื้อยากลุ่ม penicillins และ cephalosporins เกิดจาก

การเปลี่ยนแปลงของ PBPs ทำให้ความสามารถในการจับกับยากลุ่ม  $\beta$ -lactams ลดลงรวมกับการเพิ่มการผลิต branched-structure mucopeptides PBPs ที่ถูกดัดแปลง (modified PBPs: PBP2x, 2b, 1a, 1b, 2b และ 3) เชื่อว่าถูกผลิตจาก mosaic PBP genes ที่ถูกนำเข้าสู่โครโมโซมของ *S. pneumoniae* จากเชื้อ commensal streptococci เช่น เชื้อ viridans streptococci ผ่านกลไก transformation และ recombination ตามธรรมชาติ การตรวจความไวของเชื้อ *S. pneumoniae* ต่อยา penicillin มีข้อควรระวังคือควรทำการทดสอบด้วยวิธีหา MIC และการแปลผลการทดสอบความไวแตกต่างกันตำแหน่งของเชื้อที่เพาะขึ้น (ตารางที่ 7)<sup>5</sup> สามารถทำการคัดกรองการดื้อยา penicillin ได้โดยใช้ 1 มก. oxacillin disc โดยถ้าเชื้อไวต่อ oxacillin disc (zone diameter  $\geq 20$  มม.) บอกได้ว่าเชื้อไวกับยา penicillin แต่ถ้าตรวจได้ zone diameter  $\leq 19$  มม. ต้องทำการทดสอบ MIC เพิ่มเติม เนื่องจากเชื้ออาจจะมี ความไว (susceptible), intermediate หรือดื้อ (resistant) ต่อยา penicillin ก็ได้ อย่างไรก็ตาม เชื้อที่เพาะขึ้นจากน้ำไขสันหลังควรทำการตรวจด้วยวิธีหา MIC เท่านั้น (E-test หรือ broth หรือ agar dilution)



ตารางที่ 7. แสดงการแปลผลการทดสอบความไวของ *Streptococcus pneumoniae* ต่อยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams และยา vancomycin.<sup>5</sup>

ยา	Interpretive categories และ Breakpoints	MIC (mg/L)			Zone diameter (มม.)		
		S	I	R	S	I	R
Penicillin (ทดสอบด้วย 1 มคก. oxacillin disc)		-	-	-	≥20	-	-
Penicillin (nonmeningitis)		≤2	4	≥8	-	-	-
Penicillin (meningitis)		≤0.06	-	≥0.12	-	-	-
Cefotaxime/ceftriaxone/cefepime (nonmeningitis)		≤1	2	≥4	-	-	-
Cefotaxime/ceftriaxone/cefepime (meningitis)		≤0.5	1	≥2	-	-	-
Meropenem		≤0.25	0.5	≥1	-	-	-
Imipenem		≤0.12	0.25-0.5	≥1			
Vancomycin		≤1	-	-	≥17	-	-

S = sensitive, I = intermediate, R = resistant

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5

2. ยาในกลุ่ม macrolides และ lincosamides กลไกการดื้อยาในกลุ่มนี้ที่สำคัญ ได้แก่ 1) การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายของยา (target alteration: ribosomal modification) โดยเฉพาะการเกิด methylation ของ 23S rRNA ที่ตำแหน่ง A2058 ของ domain V โดยเอนไซม์ methylase ที่สร้างจากยีนส์ *ermB* ทำให้เกิด MLS<sub>B</sub> phenotype และการดื้อยาในระดับสูง (MIC >64 มคก./มล.) และ 2) efflux pump จากยีน *mefA* (*mefE*) ซึ่งทำให้เกิด M phenotype และการดื้อยาในระดับที่ไม่สูงมากนัก (MIC 1-32 มคก./มล.) กลไกของการดื้อยาในกลุ่ม macrolides และ lincosamides ในเชื้อ

streptococci มีความคล้ายคลึงกับกลไกการดื้อยาในเชื้อ *S. aureus* (ตารางที่ 6) และมีความจำเป็นที่จะต้องทำการทดสอบหา inducible clindamycin resistance เช่นเดียวกัน (ถึงแม้เชื้อ *S. pneumoniae* มักจะมีการแสดงออกของ *erm* เป็นแบบสม่ำเสมอก็ตาม)

3. ยาในกลุ่ม fluoroquinolones กลไกหลักของการดื้อยาในกลุ่มนี้คือการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะ (target alteration) โดยเฉพาะการเกิด two-step mutations ในยีนที่ควบคุมการสร้าง type II topoisomerases โดยในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรวมถึงเชื้อ *S. pneumoniae* มักเกิดที่

quinolone resistance-determining region (QRDR) ของยีนที่ควบคุมการสร้าง subunit A ของ topoisomerase IV (*parC*) และ subunit A ของ DNA gyrase (*gyrA*) ตามลำดับ กลไกการดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones อื่นๆ เช่น active efflux (PmrA) ซึ่งเป็น efflux pump ใน major facilitator superfamily (MFS)

ที่มีโครงสร้างคล้าย NorA ในเชื้อ *S. aureus* สามารถนำ hydrophobic quinolones เช่น ยา norfloxacin ออกจากเซลล์ได้แต่ความสำคัญของกลไกนี้ทางคลินิกยังไม่ชัดเจน

4. ยาด้านจุลชีพอื่นๆ มีกลไกการดื้อยาด้านจุลชีพต่อเชื้อ *S. pneumoniae* ในหลายรูปแบบ (ตารางที่ 8)

**ตารางที่ 8.** แสดงกลไกหลักของการดื้อยาด้านจุลชีพตามชนิดของเชื้อแบคทีเรีย.<sup>6</sup>

เชื้อ	ยา	กลไกสำคัญ
<i>S. aureus</i>	Penicillin	การทำลายยาโดยเอนไซม์ (enzymatic inactivation-penicillinase)
	Methicillin, oxacillin และ $\beta$ -lactams (MRSA)	การเปลี่ยนแปลง target ของยา (enzyme PBP2a: <i>mecA</i> )
	Vancomycin - VISA	การเปลี่ยนแปลง target ของยา (cell wall precursor) ผนังเซลล์หนาขึ้นและจับกับยา ทำให้ยาไม่ไปถึง target
	- VRSA	Peptidoglycan precursor เปลี่ยนจาก D-ala-D-ala เป็น D-ala-D-lac (plasmid-mediated <i>vanA</i> จาก VRE)
<i>S. pneumoniae</i>	$\beta$ -lactams	การเปลี่ยนแปลง target ของยา (enzymes PBPs)
	Macrolides, lincosamides, streptogramin B	การเปลี่ยนแปลง target ของยา (ribosomal target sites methylation ของ adenine residue ที่ domain V ของ 23S rRNA: <i>ermB</i> ); efflux ( <i>mefE</i> )
	Tetracycline	การป้องกัน target ของยา (protection of ribosomal target site: <i>tetM</i> )
	TMP-SMX	การเปลี่ยนแปลง target ของยา (enzymes DHFR และ DHPS: <i>dfr, sul1, sul2</i> )
	Fluoroquinolones	การเปลี่ยนแปลง target ของยา (enzymes topoisomerase IV: <i>parC</i> mutations, DNA gyrase: <i>gyrA</i> mutations)
Enterococci	Ampicillin	การเปลี่ยนแปลง target ของยา (enzyme PBP5 ใน <i>E. faecium</i> ); การทำลายยาโดยเอนไซม์ (enzymatic inactivation-penicillinase ใน <i>E. faecalis</i> (rare))
	Aminoglycosides	การเปลี่ยนแปลง target ของยา (ribosomal target site mutations); การดัดแปลงยาโดยเอนไซม์ (enzymatic inactivation-aminoglycoside modifying enzymes ในการเกิด high-level resistance)

ตารางที่ 8. แสดงกลไกหลักของการดื้อยาต้านจุลชีพตามชนิดของเชื้อแบคทีเรีย.<sup>6</sup> (ต่อ)

เชื้อ	ยา	กลไกสำคัญ
	Vancomycin	การเปลี่ยนแปลง target ของยา (cell wall precursor) [high level resistance: VanA, B, D; low-level resistance: VanC, E, G]
	Linezolid	การเปลี่ยนแปลง target ของยา (ribosomal target sites G2576U mutation ที่ domain V ของ 23S rRNA)
<i>N. gonorrhoeae</i>	Penicillins	Plasmid-acquired: penicillinases; Chromosomally: การเปลี่ยนแปลง target ของยา (PBPs)
	Fluoroquinolones	การเปลี่ยนแปลง target ของยา (enzymes DNA gyrase, topoisomerase IV); efflux (MtrR-CDE efflux system)
	Tetracycline	การป้องกัน target ของยา (ribosomal target site: tetM)
	Macrolides	Efflux, การเปลี่ยนแปลง target ของยา (ribosomal target sites C2611T mutation ที่ domain V ของ 23S rRNA)
	MDR	Efflux (MtrR-CDE efflux system: penicillin, tetracycline, macrolides)
<i>P. aeruginosa</i>	$\beta$ -lactams	การทำลายยาโดยเอนไซม์ (enzymatic inactivation: AmpC cephalosporinases, ESBL, metallo- $\beta$ -lactamases); efflux (MexAB-OprM, MexXY); การลด permeability ของ outer membrane (OprD channel loss)
	Aminoglycosides	การดัดแปลงยาโดยเอนไซม์ (enzymatic inactivation-aminoglycoside modifying enzymes); efflux (MexXY); การเปลี่ยนแปลง ribosomal targets (methylation ของ ribosome)
	Fluoroquinolones	Efflux (MexAB, CD, EF, XY, GH, VW); การเปลี่ยนแปลง target ของยา (enzymes DNA gyrase mutations: <i>gyrA</i> )
	MDR	เพิ่มการแสดงออก (overexpression) ของ MexA-MexB-OprM active efflux system (ดื้อ quinolones, tetracyclines และ trimethoprim)
<i>A. baumannii</i>	$\beta$ -lactams	การทำลายยาโดยเอนไซม์ (enzymatic inactivation: AmpC cephalosporinases, plasmid-acquired $\beta$ -lactamases (TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB families), metallo- $\beta$ -lactamases (IMP, VIM, SIM) และ OXA-type carbapenemases); การเปลี่ยนแปลง target ของยา (PBPs); การลด permeability ของ cell membrane; efflux pumps

ตารางที่ 8. แสดงกลไกหลักของการดื้อยาต้านจุลชีพตามชนิดของเชื้อแบคทีเรีย.<sup>6</sup> (ต่อ)

เชื้อ	ยา	กลไกสำคัญ
	Aminoglycosides	การดัดแปลงยาโดยเอนไซม์ (enzymatic inactivation-aminoglycoside modifying enzymes); efflux pumps
	Quinolones	Efflux pumps
	Tigecycline	Efflux pumps
<i>S. maltophilia</i>	$\beta$ -lactams	Impermeable outer membrane; การทำลายยาโดยเอนไซม์ (inducible metallo- $\beta$ -lactamases L1, L2)
	TMP-SMX	การเปลี่ยนแปลง target enzymes ของยา sulfonamide ( <i>sul1</i> , <i>sul2</i> genes บน plasmids หรือ class 1 integrons)
	Fluoroquinolones	การเปลี่ยนแปลง target ของยา (enzymes DNA gyrase mutations); efflux pumps
	MDR	MDR efflux pump (smeDEF: ดื้อต่อยา tetracycline, erythromycin, chloramphenicol, norfloxacin และ ofloxacin)
<i>K. pneumoniae</i>	$\beta$ -lactams	การทำลายยาโดยเอนไซม์ (enzymatic inactivation: constitutive expression ของ penicillinases, ESBL, KPC-, NDM-1 carbapenemases); การลด permeability ของ outer membrane
	Fluoroquinolones	การเปลี่ยนแปลง target ของยา (enzymes DNA gyrase mutations- <i>gyrA</i> ); efflux; การป้องกัน (protection) target site (plasmid-mediated <i>qnr</i> genes)
	Aminoglycosides	การดัดแปลงยาโดยเอนไซม์ (enzymatic inactivation-aminoglycoside modifying enzymes); การเปลี่ยนแปลง targets (methylation ของ ribosome)
<i>Bacteroides</i> spp.	$\beta$ -lactams	การทำลายยาโดยเอนไซม์ (enzymatic inactivation: chromosomally encoded CepA cephalosporinases, metallo- $\beta$ -lactamases); efflux (homologues ของ RND-pumps); การเปลี่ยนแปลง target ของยา (PBPs)
	Macrolides, lincosamides, streptogramin B	การเปลี่ยนแปลง target ของยา (ribosomal target sites)
	Tetracycline	การป้องกัน target ของยา (ribosomal target site: tetQ); efflux
	Fluoroquinolones	การเปลี่ยนแปลง target ของยา (enzymes DNA gyrase mutations- <i>gyrA</i> ); efflux

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6

DHFR = dihydrofolate reductase, DHPS = dihydropteroate synthase, ESBLs = extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, MDR = multidrug resistance, NDM = New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase, PBP = penicillin binding protein, TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazole, VISA = vancomycin-intermediate *S. aureus*, VRSA = vancomycin-resistant *S. aureus*, VRE = vancomycin-resistant enterococci



### กลไกการดื้อยาของเชื้อ *Enterococcus*

เชื้อ enterococci มีการดื้อยาแบบ intrinsic resistance จากกลไกต่างๆ คือ การดื้อต่อยากลุ่ม cephalosporins โดยการสร้าง penicillin-binding protein (PBP)-5 ในเชื้อ *E. faecium* และ PBP4 ในเชื้อ *E. faecalis* การดื้อต่อยากลุ่ม aminoglycosides เพราะ cell wall permeability ของเชื้อดื้อยาต่ำ การดื้อต่อยา clindamycin เนื่องจาก efflux pump (chromosomal Lsa) และการดื้อต่อยา TMP-SMX เนื่องจากมีการนำ folic acid มาใช้ได้จากสิ่งแวดล้อม

การดื้อแบบ acquired resistance ของยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อ enterococci ได้แก่

1. ยากลุ่ม  $\beta$ -lactams ที่ใช้รักษาเชื้อ enterococci (penicillin, ampicillin และ imipenem) การดื้อต่อยากลุ่มนี้เกิดจากการสร้าง PBPs ที่มี affinity ต่อยาลดลงเช่นเดียวกัน เช่น การเพิ่มการสร้าง PBPs หรือมีโครงสร้างกรดอะมิโนของ PBP เปลี่ยนแปลงใน (PBP5 สำหรับเชื้อ *E. faecium* และ PBP4 สำหรับเชื้อ *E. faecalis*) ส่วนอีกกลไกคือการสร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase (ยีน *blaZ*) เพื่อทำลายยาพบได้น้อยมาก โดยเชื่อว่ายีนได้รับการถ่ายทอดมาจากเชื้อ *S. aureus* การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อทดสอบการสร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase

ทำได้โดยการใช้ nitrocefin test ซึ่งเป็น chromogenic cephalosporin ที่เมื่อถูกทำลายด้วย  $\beta$ -lactamase จะเกิดสีขึ้น

2. ยา vancomycin การดื้อยา vancomycin (vancomycin-resistant enterococci, VRE) เกิดจากการเปลี่ยนโครงสร้างของ vancomycin binding site ได้แก่ D-ala-D-ala terminus ของ peptidoglycan เป็นกรดอะมิโนชนิดอื่นที่มีความสามารถในการจับกับยาลดลง กรดอะมิโนที่เปลี่ยนไปขึ้นกับชนิดของยีนและส่งผลกระทบต่อระดับการดื้อยา vancomycin และ teicoplanin (ตารางที่ 9) โดย *vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanL* และ *vanM* ทำให้เกิดการเปลี่ยนเป็น D-ala-D-lac (เชื้อที่มียีน *vanA* จะมีการดื้อ teicoplanin ร่วมด้วย แต่เชื้อที่มี *vanB* จะยังไวต่อยา teicoplanin อยู่) ในขณะที่ *vanC*, *vanE*, *vanG* และ *vanN* ทำให้เกิดการเปลี่ยนเป็น D-ala-D-ser และเกิดการดื้อยาแบบ low-level เชื้อ *E. casseliflavus* และ *E. gallinarum* เป็นเชื้อที่มียีน *vanC* อยู่ในโครโมโซม จึงมีการดื้อแบบ intrinsically resistant ต่อ vancomycin อยู่แล้วซึ่งอาจให้สำคัญในการป้องกันการกระจายโรค (infection control) น้อยกว่า VRE ที่เกิดจากการถ่ายทอดโดย mobile elements

ตารางที่ 9. แสดงคุณสมบัติของเชื้อ enterococci ตามชนิดยีนดื้อยา vancomycin.<sup>6</sup>

	Acquired resistance					Intrinsic resistance
	vanA	vanB	vanD	vanE	vanG	vanC
Vancomycin MIC (มคก./มล.)	64-1000 (>64)	4-1024	64-128	16	12-16	2-32
Teicoplanin MIC (มคก./มล.)	16-512 (>16)	<0.5-2	4-64	0.5	0.5	<0.5-2
การเปลี่ยนแปลง target	D-ala-D-lac	D-ala-D-lac	D-ala-D-lac	D-ala-D-ser	D-ala-D-ser	D-ala-D-ser
ตัวอย่างสายพันธุ์ที่พบ	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. durans</i> , <i>E. hirae</i> , <i>E. avium</i> , <i>E. raffinosus</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>E. durans</i> , <i>E. gallinarum</i>	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. raffinosus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. gallinarum</i> (C1) <i>E. casseliflavus</i> (C2) <i>E. flavescens</i> (C-3)
การแสดงออก	Inducible	Inducible	Constitutive	Inducible	ไม่ทราบ	Constitutive, inducible
ตำแหน่งของยีน	Chromosome Plasmid Tn1546	Chromosome Plasmid Tn1547, Tn1549, Tn5382	Chromosome	Chromosome	Chromosome	Chromosome

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6

3. ยากลุ่ม aminoglycosides โดยปกติเชื้อ enterococci จะมีการดื้อยากลุ่มนี้แบบ intrinsic resistance เนื่องจากมี low membrane permeability ทำให้ไม่สามารถนำยาเข้าสู่เซลล์ได้ และเชื้อ enterococci บางชนิดสร้างเอนไซม์เพื่อเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของยา (aminoglycoside modifying enzymes) หรือเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ 16S rRNA target (EfmM methyltransferase ในเชื้อ *E. faecium*) โดยทั่วไปแล้ว aminoglycoside modifying enzymes จะทำให้เกิดปฏิกิริยาได้สามแบบคือ N-acetylation (AAC), O-nucleotidylation (adenylation; ANT) และ

O-phosphorylation (APH) เอนไซม์แต่ละชนิดจะส่งผลต่อยากลุ่ม aminoglycosides แต่ละตัวแตกต่างกัน เช่น เชื้อ *E. faecium* จะมีการสร้าง AAC(6')-II acetyltransferase โดยธรรมชาติ ทำให้มีการดื้อยา tobramycin, kanamycin และ netilmicin หรือ APH(3')-IIIa phosphotransferase ทำให้มีการดื้อยา kanamycin และ amikacin

เนื่องจากเชื้อ enterococci มีการดื้อต่อยากลุ่ม aminoglycosides ตามธรรมชาติ การใช้ยากลุ่ม aminoglycosides (gentamicin และ streptomycin) เพื่อการรักษาจึงจำเป็นต้องใช้คู่กับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์



คือยาในกลุ่ม penicillins และ vancomycin เท่านั้น เพื่อทำให้ยาในกลุ่ม aminoglycosides สามารถเข้าสู่ target ได้ โดยเชื้อต้องมีความไวต่อยา penicillin หรือ vancomycin และใช้ยา gentamicin หรือ streptomycin ที่ทดสอบแล้วว่าไม่มีการดื้อยาระดับสูง (high-level aminoglycoside resistance, HLAR; MIC > 500 มคก./มล. สำหรับยา gentamicin และ MIC > 1,000 มคก./มล. ด้วยวิธี broth dilution หรือ > 2,000 มคก./มล. ด้วย agar dilution สำหรับยา streptomycin) มาใช้เพื่อเสริมฤทธิ์ (synergistic) HLAR ของยา gentamicin สามารถใช้ทำนaylorการดื้อยา tobramycin และ amikacin ได้ การดื้อยาขนาดสูงนี้เกิดได้จาก aminoglycoside modifying enzymes หรือการกลายพันธุ์ของ ribosome จึงมีผลต่อการแสดงออกของรูปแบบการดื้อยาแตกต่างกันแล้วตามแต่ชนิดของเอนไซม์เช่นเดียวกัน เช่น bifunctional AAC(6')APH(2'') ทำให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม aminoglycosides ทุกตัวยกเว้นยา streptomycin ในขณะที่ ANT(3'')-Ia, ANT(6'')-Ia หรือการกลายพันธุ์ของ ribosome ที่ตำแหน่ง S12 ทำให้เกิด HLAR ของ streptomycin

4. ยาในกลุ่ม oxazolidinones การดื้อยา linezolid เกิดได้จากหลายกลไก ได้แก่ 1) การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งออกฤทธิ์ (alteration of target site) โดยมีการกลายพันธุ์ของ linezolid binding site ที่ตำแหน่ง G2576U บน domain V ของ 23S rRNA enterococci มีจำนวนยีนของ rRNA หลาย copies (6 copies สำหรับเชื้อ *E. faecium* และ 4 copies สำหรับเชื้อ

*E. faecalis*) โดยระดับการดื้อยาจะแปรผันตามระดับจำนวนยีนที่มีการกลายพันธุ์ 2) *cfr* gene เช่นเดียวกับ *S. aureus* ยีน *cfr* สร้าง 23S rRNA methyltransferase ทำให้เกิด ribosomal methylation เปลี่ยนแปลง target site (ribosomal modification) ลดการ binding ของยา linezolid ลง

### กลไกการดื้อยาของเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae

1. ยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams กลไกการดื้อยา กลุ่ม  $\beta$ -lactams ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมีความซับซ้อนและเกิดจากหลายกลไกร่วมกัน ไม่ว่าจะเป็นการทำลายยาด้วยเอนไซม์ การลดการนำเข้ายา และการนำยาออกจากเซลล์ด้วย efflux pumps แต่กลไกหลักคือการทำลายยาด้วยเอนไซม์  $\beta$ -lactamases (enzymatic inactivation)

การแบ่งชนิดของเอนไซม์  $\beta$ -lactamases<sup>17</sup> สามารถแบ่งได้เป็นสองวิธีคือ

1. การจัดกลุ่มตามโครงสร้างโมเลกุล (molecular classification หรือ Ambler classification) เป็นการจัดกลุ่มตามลำดับของกรดอะมิโนที่เป็นส่วนประกอบของโครงสร้างเอนไซม์ ซึ่งนำเสนอโดย Dr. Richard P. Ambler ในปี ค.ศ. 1980 โดยแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม (class) คือ A, B, C และ D (ตารางที่ 10) ซึ่งถ้าดูที่ตำแหน่งการออกฤทธิ์ (active site) แล้วในเอนไซม์ในกลุ่ม A, B, D จะมีกรดอะมิโน serine ที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ของเอนไซม์ สามารถทำลาย  $\beta$ -lactam ring ของยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams ได้ เรียกเอนไซม์กลุ่มนี้ว่า serine  $\beta$ -lactamases



ในขณะที่ class B จะต้องอาศัยโลหะ ซึ่งอาจเป็น 1 หรือ 2 ประจุของสังกะสี (zinc) ในการออกฤทธิ์ (เป็น co-factor) เรียกเอนไซม์ในกลุ่มนี้ว่า metallo- $\beta$ -lactamases (MBLs) ซึ่งสามารถ

ทำลายยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams ได้หลายชนิด รวมถึงยาในกลุ่ม carbapenems ยกเว้นยา monobactam เอนไซม์จะถูกยับยั้งด้วย ethylene diamine tetra-acetic acid (EDTA)

**ตารางที่ 10.** แสดงคุณลักษณะของเอนไซม์  $\beta$ -lactamases ชนิดต่างๆ ตาม molecular (Ambler) classification และตัวอย่างเอนไซม์ที่พบได้บ่อยในเชื้อแบคทีเรียที่เรียกรวม.

	Class A	Class B	Class C	Class D
Active site	Serine	Metallo- $\beta$ -lactamase (Zn <sup>2+</sup> )	Serine	Serine
Inhibitor	Clavulanate	EDTA	Boronic acid	Clavulanate
Bush-Jacoby classification	2	3	1	2d
ยาที่เป็น substrate				
Penicillins และ narrow-spectrum cephalosporins	TEM-1 SHV-1			OXA ใน <i>P. aeruginosa</i>
Extended-spectrum cephalosporins	<i>Enterobacteriaceae</i> : TEM-derived, SHV-derived, CTX-M <i>P. aeruginosa</i> : PER-1, VEB-1, GES-1, GES-2, IBC-2	+	<i>Enterobacteriaceae</i> และ <i>Acinetobacter</i> : AmpC	OXA ใน <i>P. aeruginosa</i>
- Cephameycin	-	+	+	+
- Cefepime	+	+	- (poor substrate)	+
- Monobactam	+	-	+	+
Carbapenems	<i>Enterobacteriaceae</i> : KPC; NMC/IMI, SME	<i>Enterobacteriaceae</i> : NDM <i>P. aeruginosa</i> และ <i>Acinetobacter</i> : IMP, VIM GIM, SPM, SIM	-	<i>Acinetobacter</i> : OXA-23-like <i>Enterobacteriaceae</i> : OXA-48-like



2. การจัดกลุ่มตามความสามารถในการออกฤทธิ์ (functional classification หรือ Bush-Jacoby-Medeiros classification) เป็นการจัดกลุ่มเอนไซม์ตามชนิดของยาที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ และการยับยั้งเอนไซม์

Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) เป็นเอนไซม์  $\beta$ -lactamases ใน class A และ D ถูกยับยั้งด้วย  $\beta$ -lactamase inhibitors เช่น clavulanate, sulbactam และ tazobactam มีความสามารถในการทำลายยาในกลุ่ม penicillins, cephalosporins รุ่นที่ 1, 2, 3 และ 4 และ aztreonam แต่ไม่มีฤทธิ์ต่อ cephamycins และ carbapenems ซึ่งต่างจาก  $\beta$ -lactamases ชนิดแรกๆ เช่น TEM-1 หรือ SHV-1 ซึ่งมีฤทธิ์ทำลายยา penicillin และยา cephalosporin รุ่นที่ 1 แต่ไม่มีผลต่อยา cephalosporin รุ่นที่ 3 และยา aztreonam ตัวอย่างของเอนไซม์ ESBLs ได้แก่ CTX-M, TEM-derived, SHV-derived ยีนที่สร้างเอนไซม์เหล่านี้มักพบได้บน plasmid ขนาดใหญ่ซึ่งสามารถถ่ายทอด และมียีนดื้อยาชนิดอื่นๆ ร่วมด้วย การตรวจหาว่าเชื้อดื้อยาด้วยการสร้างเอนไซม์ ESBLs หรือไม่นั้นไม่ได้รับคำแนะนำให้ตรวจอีกต่อไปหลังจากการปรับลด breakpoints ในการแปลผลยาในกลุ่ม cephalosporins เมื่อปี ค.ศ. 2010 อาจจะมีการพิจารณาตรวจในแง่การศึกษาทางระบาดวิทยา (epidemiological study) หรือ infection control โดยแนะนำให้ตรวจเฉพาะเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* และ *P. mirabilis* โดยสามารถตรวจได้ด้วยวิธีทางชีวโมเลกุล การตรวจทาง phenotypic ที่ได้ผลดีคือการใช้ความไวของเชื้อเทียบกับระหว่างการทำทดสอบด้วยยา cefoxime

หรือ ceftazidime ที่ไม่มี clavulanate และมี clavulanate ถ้าความกว้างของ zone of inhibition เพิ่มขึ้น  $\geq 5$  มม. แสดงว่าเชื้อสร้างเอนไซม์ ESBL หรือถ้าทำการตรวจวัด MIC พบว่า MIC ของเชื้อต่อยา extended-spectrum cephalosporins ร่วมกับ clavulanate ลดลง  $\geq 3$  two-fold concentration เมื่อเทียบกับการไม่มี clavulanate

AmpC  $\beta$ -lactamases จัดอยู่ใน class C  $\beta$ -lactamases ซึ่งไม่ถูกยับยั้งด้วย  $\beta$ -lactamase inhibitors มีความสามารถในการทำลายยาในกลุ่ม penicillins, cephalosporins รุ่นที่ 1, 2 และ 3, cephamycins และ aztreonam ยกเว้นยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 4 และ carbapenems แต่ถ้ามีกลไกการดื้อยาอื่นร่วมด้วย เช่น การขาดหายไปของ outer membrane porin protein เชื้ออาจจะสามารถดื้อยา carbapenems ได้ ยีน *ampC* พบอยู่ทั้งบนโครโมโซมและพลาสมิด และมีการแสดงออกได้ทั้งแบบสม่ำเสมอ (constitutive) และแบบ inducible คือไม่มีการแสดงออกในสภาวะปกติหรือมีการแสดงออกในระดับต่ำๆ แต่เมื่อได้รับการกระตุ้น เช่น ได้รับยาที่เป็น strong inducer เช่น ยา cefoxitin หรือ imipenem จะทำให้มีการแสดงออกของยีนสูงขึ้นและเกิดเชื้อดื้อยาตามมา ตัวอย่างของเชื้อแบคทีเรียที่มี chromosomally-encoded inducible AmpC เช่น เชื้อ *Serratia* spp., *P. aeruginosa*, *Citrobacter* spp., indole-positive *Proteus*, *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *A. baumannii* และ *E. cloacae* เรียกรวมว่า “SPI(A)CE organisms” plasmid-encode AmpC พบในเชื้อ

*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis* และ *Salmonella* spp. โดยมีมีการแสดงแบบ constitutive อย่างไรก็ตาม plasmid-mediated AmpC บางชนิดแสดงออกแบบ inducible เช่นเดียวกัน เช่น CMY-13, DHA-1, DHA-2, ACT-1, CFE-1 การทดสอบหาการสร้างเอนไซม์ AmpC แบบ phenotypic ไม่มีวิธีมาตรฐาน แต่อาจทำได้โดยวิธี boronic acid inhibition

Carbapenemases เอนไซม์หลายชนิด ใน class A, B และ D สามารถทำลายยาในกลุ่ม carbapenems ได้ เอนไซม์ในกลุ่มนี้ไม่สามารถถูกยับยั้งได้ด้วย classic  $\beta$ -lactamase inhibitors (clavulanate, sulbactam และ tazobactam) เหมือนเอนไซม์ ESBLs แต่ถูกยับยั้งได้โดย  $\beta$ -lactamase inhibitors ชนิดใหม่ โดย  $\beta$ -lactamase inhibitors ใหม่ๆ นี้แต่ละชนิด มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ต่างๆ ได้ไม่เท่ากัน (ตารางที่ 11) ส่งผลในการเลือกใช้ยาใหม่ๆ นี้ต่างกันตาม กลไกและความชุกของกลไกการดื้อยาในแต่ละสถาบัน เอนไซม์ carbapenemases ที่พบบ่อย ในเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ได้แก่ เชื้อ *Klebsiella pneumonia* carbapenemase (KPC)(class A carbapenemases) โดยเฉพาะใน *K. pneumoniae*, class B carbapenemases (MBLs: NDM, IMP และ VIM) และ OXA-type (class D carbapenemases) โดยเฉพาะ OXA-

48-like ในเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ในประเทศไทยเชื้อ Enterobacteriaceae พบเอนไซม์ carbapenemases ที่สำคัญคือ NDM และ OXA-48 เช่นเดียวกับการทดสอบหา ESBLs การตรวจหาว่าเชื้อดื้อยาด้วยการสร้างเอนไซม์ carbapenemases หรือไม่ไม่ได้รับคำแนะนำให้ตรวจอีกต่อไปหลังจากการปรับลด breakpoints ในการแปลผลยาในกลุ่ม carbapenems เมื่อปี ค.ศ. 2010 การที่เชื้อดื้อยาในกลุ่ม carbapenems อาจเกิดจากกลไกอื่นๆ นอกจากการสร้างเอนไซม์ carbapenemases เช่น การสร้าง AmpC ร่วมกับ porin loss แต่อาจพิจารณาตรวจในแง่การศึกษาทางระบาดวิทยา (epidemiological study) หรือ infection control วิธีทดสอบมีหลายวิธี<sup>5</sup> การทดสอบดั้งเดิมด้วยวิธี modified Hodge test ได้ถูกยกเลิกคำแนะนำเนื่องจากให้ผลที่ไม่มีมีแม่นยำ ถ้าจะทำการทดสอบควรทำการทดสอบด้วยวิธีอื่นๆ ได้แก่ carbaNP, modified carbapenem inactivation method (mCIM  $\pm$ eCIM) และวิธีทางชีวโมเลกุล วิธีทดสอบทาง phenotypic มักจะมีปัญหาในการตรวจหา OXA-type carbapenemases เนื่องจากมีความแรงค่อนข้างน้อยกว่า carbapenemases ชนิดอื่น เช่น MBLs หรือ KPC



**ตารางที่ 11.** แสดงฤทธิ์ของยาชนิดใหม่ๆ ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนานตามกลไกการดื้อยา.

ยา	Enterobacteriaceae					<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>
	ESBL	AmpC	KPC	OXA-48	NDM	Efflux	AmpC	
Ceftolozane-tazobactam	+	+/-	-	+/-	-	+	+	-
Ceftazidime-avibactam	+	+	+	+	-	+/-	+	-
Meropenem-vaborbactam	+	+	+	-	-	-	+	+/-
Imipenem-relebactam	+	+	+	-	-	+	+	+/-
Aztreonam-avibactam	+	+	+	+	+	-	+/-	-
Eravacycline	+	+	+	+	+	-	-	+
Plazomicin	+	+	+	+	+	+/-	+/-	+/-
Cefiderocol	+	+	+	+	+	+	+	+

AmpC = Ambler class C  $\beta$ -lactamase, ESBLs = extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, NDM = New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase, OXA = oxacillinase

2. ยากลุ่ม fluoroquinolones การดื้อยากลุ่ม fluoroquinolones เกิดได้จากหลายกลไกคือ 1) การดื้อยาผ่านโครโมโซม โดยการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งออกฤทธิ์ของยาคือ type II topoisomerases เหมือนกับในเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก แต่ตำแหน่งที่เกิดมักเกิดที่ subunit A ของ DNA gyrase ก่อนที่จะเกิดที่ topoisomerase IV ตำแหน่ง QRDR เช่น ที่ตำแหน่ง S83 หรือ D87 ของ DNA gyrase กลไกอื่นได้แก่การลดระดับยาโดยการเปลี่ยนแปลง outer membrane porin proteins (OmpF, OmpC) และ AcrAB-TolC multidrug efflux pump (ยีน *marR* และ *acrR*) 2) การดื้อยาผ่านพลาสมิดผ่านกลไกต่างๆ คือ target protection โดย Qnr pentapeptide repeat proteins (ยีน *qnr*) ซึ่งเป็น DNA homolog จะไปทำปฏิกิริยากับ topoisomerase-quinolone complexes ทำให้ยากลุ่ม fluoroquinolones ออกฤทธิ์ได้ AAC(6')-Ib-cr เป็น modifying enzyme, efflux pumps เช่น QepA OqxAB efflux

pump

3. ยากลุ่ม polymyxins การดื้อยากลุ่ม polymyxins (colistin และ polymyxin B) เกิดจากการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งออกฤทธิ์ของยาโดยมักจะเกิดการดัดแปลง lipid A หรือการเปลี่ยนแปลง membrane permeability โดยยีนของโครโมโซมที่มีความเกี่ยวข้องได้แก่ *mgrB* (PhoQ/PhoP signaling) และ *pmrB* (PmrA/B signaling) เร็วๆ นี้พบการดื้อยาของเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ผ่านพลาสมิดโดยยีน *mcr* (mobile colistin resistance gene) เช่น *mcr-1* ในเชื้อ *E. coli* สร้างเอนไซม์ phosphoethanolamine transferase ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งออกฤทธิ์ของยา polymyxin (lipid A modification)<sup>18</sup> การทดสอบความไวของยา colistin มีวิธีมาตรฐานคือ broth microdilution ไม่แนะนำให้ทำการทดสอบด้วย disk diffusion หรือ E-test เนื่องจากผลการทดสอบคลาดเคลื่อนสูง และมีข้อจำกัดคือยังไม่มีคำแนะนำการแปลผลความไว

สำหรับเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae (clinical breakpoints มีเฉพาะเชื้อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* complex เท่านั้น) อย่างไรก็ตาม epidemiological cut-off value (ECV หรือ ECOFF) ของเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Klebsiella* (ชื่อเดิม *Enterobacter*) *arrogenes* และ *Raoultella ornithinolytica* สำหรับใช้แยกเชื้อ wild-type และ non-wild-type (mutant) strains คือ  $\leq 2$  มคก./มล. โดย ECVs นี้กำหนดจากข้อมูลตามการกระจายการดื้อยาของเชื้อ (MIC distribution) โดยไม่ได้รวมข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และผลลัพธ์ทางคลินิก

### กลไกการดื้อยาของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* complex<sup>16</sup>

เชื้อ *A. baumannii* มีความสามารถในการคงอยู่ในสิ่งแวดล้อมได้เป็นเวลานาน และมีความสามารถในการรับยีนดื้อยาต่างๆ ผ่านทาง plasmid, transposon และ integron หรือมี resistance island ที่สะสมยีนดื้อยาหลายชนิดไว้ จึงทำให้เกิดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพหลายชนิดได้ง่าย กลไกการดื้อยาต่างๆ ของเชื้อ *A. baumannii* ได้แก่

1. ยากลุ่ม  $\beta$ -lactams เชื้อ *A. baumannii* สามารถสร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamases ทำลายยาได้หลายชนิด ได้แก่ 1) ยีน *ampC* พบอยู่บนโครโมโซมของเชื้อ *A. baumannii* ทุกสายพันธุ์ เชื้อจึงดื้อยากลุ่ม cephalosporins โดยธรรมชาติ โดยการแสดงออกเป็นแบบ inducible ซึ่งจะมีการแสดงออกมากขึ้นเมื่อได้รับยาที่เป็น strong inducer หรือมี insertion sequence เช่น

ISAba1 อยู่หน้ายีน *ampC* 2) ESBLs ยีนที่สร้างส่วนใหญ่พบบนพลาสมิด ได้แก่ VEB, PER และ GES-3) carbapenemases เป็นกลไกหลักของการดื้อยากลุ่ม carbapenems สำหรับเชื้อ *A. baumannii* โดยเอนไซม์ที่พบบ่อยมีสองกลุ่มคือ MBLs (IMP, VIM, SIM และ NDM) และ OXA-type carbapenemases ซึ่งพบได้บ่อยที่สุด ที่พบในเชื้อ *A. baumannii* ได้แก่ OXA-23, OXA-24, OXA-51 และ OXA-58 โดย *bla*<sub>OXA-51</sub> อยู่บนโครโมโซมและพบได้ในเชื้อ *A. baumannii* เกือบทุกสายพันธุ์ โดยเอนไซม์จะทำลายยาได้ในระดับต่ำการมีส่วน OXA-type อื่นๆ พบยีนได้ทั้งบนโครโมโซมและพลาสมิด ส่วน classA carbapenemases มีรายงานไม่บ่อย แต่พบได้บ้างเช่น GES-14 หรือ KPC การทดสอบทาง phenotypic เพื่อหา carbapenemases เช่น modified Hodge test, carbaNP, modified carbapenem inactivation method (mCIM) ไม่ได้รับคำแนะนำให้ตรวจใน *Acinetobacter* ถ้าอยากทราบกลไกการดื้อยาต้องใช้การตรวจโดยวิธีทางชีวโมเลกุล

กลไกการดื้อยา  $\beta$ -lactams อื่นๆ ได้แก่

- 1) การลดการสร้างหรือการขาดหายไปของ porin protein (outer membrane porin, OMP) เช่น การขาดหายไปของ CarO (29-kDa OMP) ต่อดื้อยา imipenem หรือ การขาดหายไปของ OprD homolog (43-kDa OMP) ต่อดื้อยา imipenem และ meropenem

- 2) การขับยาออกจากเซลล์ (active efflux) เช่น การกลายพันธุ์ของบริเวณ *AdeST*



ซึ่งเป็นยีนควบคุมการแสดงออก (regulatory gene) ของ AdeABC multidrug efflux pump ทำให้ค่า MIC ของ imipenem และ meropenem เพิ่มขึ้น

3) การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายของยา (target alteration) ได้แก่ PBPs โดยพบการแทรกตัวของ insertion sequence ในยีนที่สร้าง PBP6b และลดการแสดงออกของ PBP2 ในเชื้อที่ดื้อยา carbapenem

2. ยากลุ่ม aminoglycosides ดื้อยาด้วยการสร้างเอนไซม์เพื่อตัดแปลงยา (aminoglycoside-modifying enzymes) ทั้ง acetyltransferases, nucleotidyltransferases และ phosphotransferases โดยยีนที่สร้างเอนไซม์เหล่านี้จะอยู่บนพลาสมิด ส่วนกลไกดื้อยาอื่นๆ ได้แก่

1) Efflux pump โดยเฉพาะ AdeABC efflux pump ใน RND (resistance-nodulation-cell division) family ซึ่งเป็น multidrug resistance pump ที่ homolog กับ MexAB-OprM ใน *P. aeruginosa* ทำให้เกิดเชื้อดื้อยาหลายกลุ่ม เช่น ยากลุ่ม aminoglycosides, fluoroquinolones, tetracyclines, glycylicyclines และ chloramphenicol efflux pump อื่นๆ ได้แก่ AdeM efflux pump ซึ่งอยู่ใน MATE (multidrug and toxic compound extrusion) family ทำให้เชื้อดื้อยา gentamicin, norfloxacin, ofloxacin และ ciprofloxacin

2) การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายของยา (target alteration) โดยการสร้างเอนไซม์ 16S rRNA methylase โดยยีน *armA* เกิดการ

methylation ของ 16S rRNA ให้เชื้อจับกับยาไม่ได้

3. ยากลุ่ม fluoroquinolones เกิดการดื้อยาได้จาก multidrug efflux pump และการเปลี่ยนแปลงเป้าหมายของยาจากการกลายพันธุ์ของยีน *gyrA* และ *parC* จึงเกิดการกลายพันธุ์ของ DNA gyrase และ topoisomerase IV ที่เป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ของยาต่อมา ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุด (QRDR) ได้แก่ Ser83 ของ GyrA และ Ser80 ของ ParC

4. ยากลุ่ม tetracyclines สามารถดื้อยาได้ทั้งจาก efflux pump ที่จำเพาะกับยา เช่น Tet(A) และ Tet(B) และจาก multidrug efflux pump

5. ยากลุ่ม polymyxins ยังไม่ทราบกลไกดื้อยาที่แน่นอนแต่เชื่อว่าใช้กลไกเดียวกับเชื้ออื่นๆ คือการ lipid A modification หรือการเปลี่ยนแปลงการเข้าสู่เซลล์ของยา



## เอกสารอ้างอิง

1. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 21]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
2. World Health Organization. One health [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 21]. Available from: <http://www.who.int/features/qa/one-health/en/>.
3. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [Internet]. 2014 [cited 2019 Apr 21]. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>.
4. Alby K, Miller MB. Mechanisms and detection of antimicrobial resistance. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018:1467-78.e4.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29<sup>th</sup> ed. CLSI supplement M100. Wayne PA: CLSI, 2019.
6. Opal SM, Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015:235-51.e3.
7. Wilson BA, Salyers AA, Whitt DD, Winkler ME. How bacteria become resistant to antibiotics. In: Wilson BA, Salyers AA, Whitt DD, Winkler ME, eds. Bacterial Pathogenesis. 3rd ed. Washington DC: ASM Press, 2011:347-72.
8. สมานธิ ปัทมธรรมกุล, จักกพัฒน์ วนิชานันท์. กลไกการดื้อยาของแบคทีเรียแกรมบวกและความสำคัญทางคลินิก. ใน: จักกพัฒน์ วนิชานันท์, เลลานี ไพฑูรย์พงษ์, บรรณาธิการ. Combat the Resistance. กรุงเทพฯ: ปรี๊นท์ แอนด์มอร์, 2561:95-140.
9. ชุขณา สอนกระต่าย. Drug resistant bacteria: mechanisms, epidemiology, and in vitro test. ใน: กำพล สุวรรณพิมลกุล, กมลวรรณ จุติวรกุล, เลลานี ไพฑูรย์พงษ์, ชุขณา สอนกระต่าย, บรรณาธิการ. Current Topics in Infectious Diseases. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2553:27-71.
10. Swenson JM, Tenover FC. Results of disk diffusion testing with cefoxitin correlate with presence of mecA in *Staphylococcus* spp. J Clin Microbiol 2005;43:3818-23.
11. Walters M, Lonsway D, Rasheed K, Albrecht V, McAllister S, Limbago B, et al. Investigation and control of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a guide for health departments and infection control personnel [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 21]. Available from: [https://www.cdc.gov/hai/pdfs/VRSA-Investigation-Guide-05\\_12\\_2015.pdf](https://www.cdc.gov/hai/pdfs/VRSA-Investigation-Guide-05_12_2015.pdf).
12. van Hal SJ, Paterson DL. Systematic review and meta-analysis of the significance of heterogeneous vancomycin-interme-



- diate *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents and Chemother* 2011;55:405-10.
13. Casapao AM, Leonard SN, Davis SL, Lodise TP, Patel N, Goff DA, et al. Clinical outcomes in patients with heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:4252-9.
  14. Rybak MJ, Leonard SN, Rossi KL, Cheung CM, Sadar HS, Jones RN. Characterization of vancomycin-heteroresistant *Staphylococcus aureus* from the metropolitan area of Detroit, Michigan, over a 22-year period (1986 to 2007). *J Clin Microbiol* 2008;46:2950-4.
  15. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectr* 2016;4. doi 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015 481-511.
  16. ธนัชฐา ฉัตรสุวรรณ. Pathogen in RTI and antibiotic resistance: *Acinetobacter baumannii*. ใน: รองพงศ์ โพลิ่งละ, โอภาส พุทธเจริญ, กมลวรรณ จุติวรกุล, อธิระพงษ์ ตัณฑวิเชียร, บรรณาธิการ. *Clinical Approach and Management in Respiratory Tract Infections*. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2555:62-9.
  17. ภัทรชัย กิรติสิน. ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับการดื้อยาในกลุ่ม beta-lactams และเอนไซม์ beta-lactamases. ใน: ภัทรชัย กิรติสิน, อนุชา อภิสารธนรัตน์, บรรณาธิการ. *Beta-lactamase ในแบคทีเรียแกรมลบ จากความรู้พื้นฐานสู่เวชปฏิบัติ*. กรุงเทพฯ: วี.เจ.พรินท์ติ้ง, 2555:1-34.
  18. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:161-8.



## Optimization of Antimicrobial Use

โชติรัตน์ นครานุรักษ์

แสง อุทยานพ

ยาต้านจุลชีพเป็นหนึ่งในกลุ่มยาที่มีการสั่งใช้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก<sup>1</sup> สรีรวิทยาของเด็กมีความแตกต่างจากผู้ใหญ่ จึงส่งผลต่อเภสัชวิทยาของยาชนิดต่างๆ ที่เด็กได้รับ ยาต้านจุลชีพถือเป็นกลุ่มยาที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้บ่อยและเป็นหนึ่งในกลุ่มยาที่พบความคลาดเคลื่อนทางยามากที่สุด<sup>2,3</sup> สาเหตุหลักของการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยเด็กคือการติดเชื้อ โดยเฉพาะโรคปอดอักเสบ<sup>4</sup> ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน บุคลากรทางการแพทย์จึงควรให้ความสำคัญตั้งแต่การเลือกชนิดของยาต้านจุลชีพ ขนาดยา และระยะเวลาในการรักษา ให้มีความเหมาะสมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา รวมทั้งลดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและการเกิดเชื้อดื้อต่อยาต้านจุลชีพ

### ปัญหาการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยเด็ก

ยาต้านจุลชีพเป็นกลุ่มยาที่มีการสั่งใช้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก การศึกษาของ Fadare และคณะ<sup>1</sup> ในประเทศไนจีเรีย พบยาต้านจุลชีพเป็นยาที่ถูกสั่งใช้มากที่สุดในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับ

การรักษาแบบผู้ป่วยนอก โดยพบร้อยละ 71 ของใบสั่งยาทั้งหมดจะมีการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ ยาที่มีการสั่งใช้มากที่สุดคือ ยา amoxicillin (52%) มีการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพในข้อบ่งชี้การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจมากที่สุด (53%) สอดคล้องกับข้อมูลจากประเทศสหรัฐอเมริกา ในผู้ป่วยนอกที่อายุต่ำกว่า 18 ปี พบว่าร้อยละ 21 ของผู้ป่วยจะได้รับยาต้านจุลชีพ โดยเฉพาะในการรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ และร้อยละ 23 ของผู้ป่วยพบว่ามีข้อบ่งชี้ของการได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่ชัดเจน<sup>5</sup> การศึกษาของ Ergül และคณะในประเทศตุรกี พบการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่สมเหตุสมผลคิดเป็นร้อยละ 34 ของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล โดยเฉพาะการใช้ยาต้านจุลชีพโดยไม่มีข้อบ่งชี้ (52%)<sup>6</sup> ปัญหาอื่นๆ ที่อาจพบได้จากการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยเด็กคือ การใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัส การใช้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้างแม้จะสามารถปรับชนิดของยาต้านจุลชีพให้ออกฤทธิ์แคบลงได้ ขนาดยา และระยะเวลาในการให้ยาไม่เหมาะสม<sup>7</sup>



## ปัจจัยที่มีผลต่อความสำเร็จในการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ

### 1. การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาต่อเภสัชจลนศาสตร์ในเด็ก<sup>8-10</sup>

เด็กและผู้ใหญ่มีความแตกต่างกันทางร่างกายทั้งทางด้านสรีรวิทยาและชีวเคมี ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ใช้ในการรักษา ควรมีการปรับขนาดยาและวิธีการให้ยาให้เหมาะสม เพื่อเพิ่มอัตราความสำเร็จในการรักษาและลดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาต่อเภสัชจลนศาสตร์ในเด็กมีข้อมูลดังต่อไปนี้

**การดูดซึมยา** ภาวะความเป็นกรดต่างในกระเพาะอาหารจะแตกต่างกันตามช่วงอายุทารกแรกเกิดจะมีความเป็นกลางในกระเพาะอาหาร (pH 6-8) และจะค่อยๆ ลดลงจนมีความเป็นกรด (pH 2-3) ในช่วง 24-48 ชั่วโมงหลังคลอด จากนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงค่า pH ในกระเพาะอาหารจนค่า pH เป็นกลางในระยะเวลา 10 วัน โดย parietal cell ในเด็กจะทำงานได้มากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น ค่าความเป็นกรดต่างในกระเพาะอาหารจะมีความเป็นกรดมากขึ้นโดยจะมีค่าเท่ากับผู้ใหญ่เมื่อเด็กอายุประมาณ 2 ปี ส่งผลกระทบให้ยาที่ไม่ทนต่อกรดดูดซึมได้มากขึ้นในเด็ก เช่น ยา ampicillin, erythromycin, penicillin การสร้างและหลั่งน้ำดีในทารกแรกเกิดจะลดลง ส่งผลต่อการดูดซึมยาหรือวิตามินที่ละลายในไขมันจะถูกดูดซึมได้ลดลง

**การกระจายยา** ปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายยาได้แก่ ส่วนประกอบในร่างกายที่เป็นน้ำและไขมัน คุณสมบัติของยาในความชอบน้ำ

หรือชอบไขมัน ความสามารถของโปรตีนในร่างกายที่จะจับกับยา และความสามารถในการซึมผ่านของเนื้อเยื่อ เด็กเล็กจะมีส่วนประกอบที่เป็นน้ำคิดเป็นร้อยละ 80-90 โดยเฉพาะทารกแรกเกิด ส่งผลเพิ่มปริมาตรการกระจายของยาในกลุ่มที่ชอบน้ำได้แก่ ยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams, aminoglycosides, glycopeptides, colistin, fosfomycin อาจส่งผลให้ระดับยาในเลือดต่ำลง ส่วนประกอบที่เป็นน้ำจะลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้นสำหรับความสามารถของโปรตีนในร่างกายที่จะจับกับยา โปรตีนที่สำคัญคืออัลบูมิน (albumin) ทารกแรกเกิดและเด็กทารกจะมีปริมาณอัลบูมินและคุณสมบัติในการจับระหว่างยาและอัลบูมินลดลง ส่งผลให้ยาอยู่ในรูปอิสระมากขึ้น ผู้ป่วยอาจเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ปริมาณของบิลิรูบินโดยเฉพาะในเด็กทารกแรกเกิดจะสูง ควรระวังการใช้ยาที่ชอบจับกับแอลบูมินมาก เช่น ยา ceftriaxone, trimethoprim/sulfamethoxazole เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ kernicterus

**การเปลี่ยนแปลงยา** ตับเป็นอวัยวะสำคัญในการเปลี่ยนแปลงยา เด็กจะมีการไหลเวียนเลือดมายังตับและการทำงานของเอนไซม์ตับลดลงการทำงานของเอนไซม์ตับโดยเฉพาะระบบ cytochromes P450 (CYP) จะเกี่ยวข้องกับ การเปลี่ยนแปลงยา โดยการทำงานของ CYP เอนไซม์ในเด็กจะน้อยกว่าผู้ใหญ่ ส่งผลให้มีการขจัดยาบางตัวทางตับลดลง นอกจากนี้ใน CYP เอนไซม์แต่ละชนิดจะมีการพัฒนาเพื่อเป็นเอนไซม์ที่พร้อมสำหรับการเปลี่ยนแปลงยาแตกต่างกัน เช่น CYP2E1 จะทำงานทันทีหลังจากคลอดแต่ CYP3A4 จะเริ่มพบในช่วง 1 เดือนแรก

**การขจัดยา** ใต้เป็นอวัยวะสำคัญในการขจัดยาออกจากร่างกาย มีปัจจัยต่างๆ มาเกี่ยวข้องกับการขจัดยาได้แก่ การไหลเวียนเลือดมายังไต โดยการไหลเวียนเลือดมายังไตจะเพิ่มขึ้นตาม

อายุจนมีค่าใกล้เคียงกับผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 2 ปี

การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของเด็กมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านจุลชีพ (ตารางที่ 1)

**ตารางที่ 1.** แสดงผลการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของเด็กต่อเภสัชจลนศาสตร์.<sup>8-10</sup>

การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา	ทารกแรกเกิด	เด็กทารก	เด็ก	ผลต่อเภสัชจลนศาสตร์
<b>การดูดซึมยา</b>				
ความเป็นกรด-ด่างในกระเพาะอาหาร (pH)	>5	2-4	2-3	ยาที่มีคุณสมบัติเป็นด่างหรือไม่ทนต่อกรดจะถูกดูดซึมได้มาก เช่น penicillin, erythromycin
เวลาที่ยาผ่านจากกระเพาะอาหารไปสู่ลำไส้ (gastric emptying time)	ช้า	เพิ่มขึ้น	เพิ่มขึ้น	การดูดซึมยาบริเวณลำไส้จะช้าลง
การสร้างและหลั่งน้ำดี	น้อย	เพิ่มขึ้น	ใกล้เคียงผู้ใหญ่	การดูดซึมยาและวิตามินที่ละลายในไขมันลดลง
การฉีดยาเข้าทางกล้ามเนื้อ	ไม่แน่นอน	เพิ่มขึ้น	ใกล้เคียงผู้ใหญ่	ไม่แนะนำการฉีดยาเข้าทางกล้ามเนื้อในทารกแรกเกิด
การให้ยาทางทวารหนัก	ดีมาก	ดี	ใกล้เคียงผู้ใหญ่	ทารกแรกเกิดจะมีการดูดซึมยาที่ดีมากหากให้ยาทางทวารหนัก
การให้ยาทางผิวหนัง	มาก	มาก	ใกล้เคียงผู้ใหญ่	ระวังการเกิดพิษจากยาและการดูดซึมยาเข้าสู่เลือด
<b>การกระจายยา</b>				
ปริมาณอัลบูมินในเลือด	น้อย	เพิ่มขึ้น	ใกล้เคียงผู้ใหญ่	ยาจะอยู่ในรูปอิสระเพิ่มขึ้น
ปริมาณบิลิรูบิน	สูง	ปกติ	ปกติ	ระวังการใช้ยาที่มีคุณสมบัติชอบจับกับโปรตีนสูง
<b>การเปลี่ยนแปลงยา</b>				
การทำงานของ cytochrome P 450	ลดลง	เพิ่มขึ้น	เพิ่มขึ้น	การขจัดยาในทารกแรกเกิดน้อย
กระบวนการ phase II metabolism	ลดลง	เพิ่มขึ้น	ใกล้เคียงผู้ใหญ่	การขจัดยาในทารกแรกเกิดน้อย

**ตารางที่ 1.** แสดงผลการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของเด็กต่อเภสัชจลนศาสตร์.<sup>8-10</sup> (ต่อ)

การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา	ทารกแรกเกิด	เด็กทารก	เด็ก	ผลต่อเภสัชจลนศาสตร์
<b>การขจัดยา</b>				
Glomerular filtration	ลดลง	เพิ่มขึ้น	ใกล้เคียงผู้ใหญ่	การขจัดยาในทารกแรกเกิดน้อยและการทำงานของไตจะเพิ่มขึ้นตามอายุ
ความเป็นกรดต่างในปัสสาวะ	เพิ่มขึ้น	เพิ่มขึ้น	ใกล้เคียงผู้ใหญ่	เพิ่ม การดูดกลับของยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรด

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8-10

**2. การกระจายยาไปยังอวัยวะที่ติดเชื้อ<sup>11,12</sup>**

ข้อมูลเกี่ยวกับการกระจายยาไปยังบริเวณที่ติดเชื้อมีความสำคัญ ยาต้านจุลชีพแต่ละชนิดจะมีความสามารถในการกระจายไปยังอวัยวะที่ติดเชื้อได้แตกต่างกัน แม้ยาต้านจุลชีพจะยังไวต่อเชื้อก่อโรค แต่หากยาต้านจุลชีพไม่สามารถกระจายไปยังบริเวณติดเชื้อได้ผู้ป่วยจะไม่สามารถหายจากการติดเชื้อ การติดเชื้อในบางอวัยวะ เช่น การติดเชื้อในระบบประสาท การติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ การติดเชื้อที่กระดูก ยาต้านจุลชีพจะกระจายไปยังบริเวณเหล่านี้ได้ยาก จำเป็นต้องใช้ยาในขนาดสูงเพื่อที่จะสามารถขจัดเชื้อตรงบริเวณที่ติดเชื้อได้

**3. คุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพ<sup>11-14</sup>**

ข้อมูลเกี่ยวกับคุณสมบัติการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพจะมีประโยชน์ในการออกแบบสูตรยาและวิธีการบริหารยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา รวมทั้งลดอาการไม่พึงประสงค์จากการ

ใช้ยาและการเกิดเชื้อดื้อต่อยาต้านจุลชีพ แบ่งตามคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้เป็นสามประเภทใหญ่คือ

1. Time-dependent bactericidal activity (ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียขึ้นกับระยะเวลาที่แบคทีเรียสัมผัสกับยา) ยากลุ่มนี้สามารถเพิ่มอัตราการฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยให้ระยะเวลาที่เชื้อสัมผัสกับยาให้นานที่สุด ค่าพารามิเตอร์ PK/PD ของยาในกลุ่มนี้คือ  $fT > MIC$

2. Concentration-dependent bactericidal activity (ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียขึ้นกับความเข้มข้นของยาที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัส) ยากลุ่มนี้สามารถเพิ่มอัตราการฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยการเพิ่มความเข้มข้นของยา ยาต้านจุลชีพบางชนิดจะมีคุณสมบัติเป็น post-antibiotic effect (PAE) คือ หลังจากหยุดใช้ยา ยายังสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ ค่าพารามิเตอร์ PK/PD ของยาในกลุ่มนี้คือ สัดส่วน  $C_{max}/MIC$

3. Time-dependent with moderate to prolonged post antibiotic effect (ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียขึ้นกับระยะเวลาที่แบคทีเรียสัมผัสกับยาและความเข้มข้นของยาที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัส) ยาด้านจุลชีพกลุ่มนี้

จะมีคุณสมบัติเป็น PAE ค่าพารามิเตอร์ PK/PD ของยาในกลุ่มนี้คือ  $AUC_{0-24}/MIC$

ยาด้านจุลชีพสามารถจำแนกได้ตามคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. แสดงคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย.<sup>11-14</sup>

กลไก	ยาด้านจุลชีพ	ค่าพารามิเตอร์	ข้อแนะนำ
Time-dependent killing with minimal-to-no PAE	$\beta$ -lactams	$fT > MIC$	เพิ่มความถี่ในการให้ยาหรือบริหารยาด้านจุลชีพให้นานขึ้น
Concentration-dependent killing with moderate PAE	Aminoglycosides, fluoroquinolones, metronidazole, sulfonamides-trimethoprim	$C_{max}/MIC$	เพิ่มขนาดยาต่อครั้งโดยไม่เพิ่มความถี่ในการบริหารยา
Time-dependent with moderate to prolonged PAE	Macrolides, tetracyclines, glycopeptides, clindamycin, linezolid, fluoroquinolones, sulfonamides-trimethoprim	$AUC_{0-24}/MIC$	เพิ่มขนาดยาและเพิ่มความถี่ในการให้ยา

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 11-14

PAE = post-antibiotic effect,  $C_{max}$  = maximum serum concentration, MIC = minimum inhibitory concentration, AUC = area under the concentration-time curve,  $fT > MIC$  = fraction of the dosing interval above MIC

#### 4. ข้อมูลการใช้ยากกลุ่ม $\beta$ -lactams

ยากกลุ่ม  $\beta$ -lactams เป็นกลุ่มที่สามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียขึ้นกับระยะเวลาที่แบคทีเรียสัมผัสกับยา (time-dependent bactericidal activity) ค่าพารามิเตอร์ PK/PD ของยาในกลุ่มนี้คือ  $fT > MIC$  แนะนำเพิ่มความถี่ในการให้ยาหรือบริหารยาแบบเพิ่มระยะเวลา

การหยดยาทางหลอดเลือดดำหรือบริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง (extended infusion/continuous infusion) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ข้อมูลส่วนใหญ่จะเป็นข้อมูลในลักษณะเภสัชจลนศาสตร์ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยเฉพาะ เช่น ผู้ป่วยภาวะวิกฤต ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดหรือได้รับการ



ปลูกถ่ายไขกระดูก โดยการศึกษาของ Nichols และคณะ ในผู้ป่วยเด็กภาวะวิกฤตโดยการใช้ NONMEM และ Monte Carlo simulation ซึ่งเป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ในการศึกษา ยา piperacillin/tazobactam ขนาดยา piperacillin 80-100 มก./กก. บริหารยาทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง โดยเปรียบเทียบการบริหารยานาน 30 นาที, 3 ชั่วโมง และ 4 ชั่วโมง พบความน่าจะเป็นที่จะได้ค่าพารามิเตอร์ PK/PD ตามเป้าหมาย ( $T_{MIC} 100%$ ) ในกลุ่มที่ได้รับการบริหารยาแบบเพิ่มระยะเวลาการหยุดยาทางหลอดเลือดดำ (3 และ 4 ชั่วโมง) มากกว่ากลุ่มที่บริหารยา 30 นาที โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า MIC ของเชื้อต่อยาที่สูง<sup>15</sup> สอดคล้องกับการศึกษาของ Delvallée และ คณะ ในผู้ป่วยเด็กภาวะ febrile neutropenia ได้รับยา piperacillin/tazobactam ขนาดยา piperacillin 300 มก./กก./วัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง พบความน่าจะเป็นที่จะได้ค่าพารามิเตอร์ PK/PD ตามเป้าหมาย ( $T_{MIC} 100%$ ) ที่ MIC 2-4 มก./มล. คิดเป็นมากกว่าร้อยละ 80<sup>16</sup> การศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังของ Knoderer และคณะ ในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือด ได้รับยา piperacillin/tazobactam ขนาดยา tazobactam ขนาดยา 112.5 มก./กก. บริหารยาทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง โดยบริหารยานาน 4 ชั่วโมง พบอัตราความสำเร็จในการรักษาที่ 21 วัน หลังจากได้รับการบริหารยาคิดเป็นร้อยละ 74<sup>17</sup> สำหรับยา meropenem การศึกษาของ

Cojutti และคณะ ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกที่ได้รับการบริหารยา meropenem ทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง พบอัตราความสำเร็จในการรักษาคิดเป็นร้อยละ 74<sup>18</sup> สอดคล้องกับการศึกษาแบบไปข้างหน้าแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (retrospective, randomized clinical trial) ของ Shabaan และคณะ ในผู้ป่วยเด็กทารกแรกเกิดที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบหลังจากคลอด 72 ชั่วโมง โดยเชื้อยังไวต่อยา meropenem เปรียบเทียบอัตราความสำเร็จในการรักษาหลังจากสิ้นสุดการรักษาระหว่างการบริหารยา 30 นาที และ 4 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการบริหารยา 4 ชั่วโมง มีอัตราความสำเร็จในการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการบริหารยา 30 นาที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (61% และ 33% ตามลำดับ,  $p = 0.009$ ) รวมถึงอัตราการจัดเชื้อ อัตราการเสียชีวิต และระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการบริหารยา 4 ชั่วโมง ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการบริหารยา 30 นาที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>19</sup>

จากข้อมูลข้างต้นอาจแนะนำบริหารยาแบบเพิ่มระยะเวลาการหยุดยาทางหลอดเลือดดำหรือบริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง ในยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams เพื่อเพิ่มอัตราความสำเร็จในการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยเด็กในภาวะวิกฤต กลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งหรือได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก และผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อดื้อยา อย่างไรก็ตามหากต้องการบริหารยาแบบ

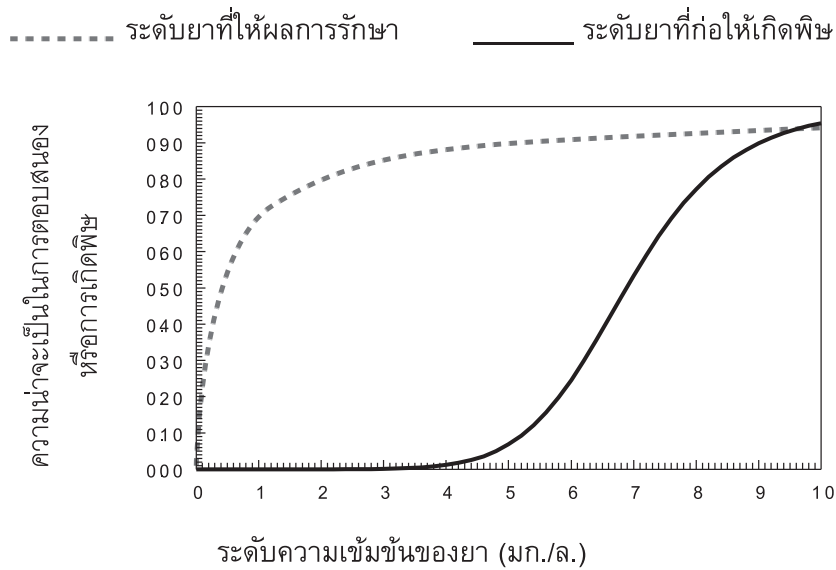
เพิ่มระยะเวลาการหยุดยาทางหลอดเลือดดำหรือบริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง ในยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams ในการให้ยาครั้งแรก แนะนำให้บริหารยาภายใน 30 นาทีถึง 1 ชั่วโมงก่อนและการให้ยาครั้งต่อไปจึงให้การบริหารยาแบบนานแบบเพิ่มระยะเวลาการหยุดยาทางหลอดเลือดดำหรือบริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง เพื่อให้ระดับยาสูงและสามารถกำจัดเชื้อได้อย่างรวดเร็ว

### การติดตามวัดระดับยาในผู้ป่วยเด็ก

การติดตามวัดระดับยา (therapeutic drug monitoring, TDM) หมายถึง การวัดความเข้มข้นของยาในของเหลวของร่างกาย (biologic fluids) เพื่อประเมินว่ามีความสอดคล้องกับสถานะของผู้ป่วยหรือไม่ รวมถึงมีความจำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงขนาดยาหรือระยะห่างของการให้ยาในแต่ละขนาดหรือไม่ เป็นการประยุกต์ความรู้ทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์มาใช้ในการกำหนดขนาดยาที่ให้ในผู้ป่วยแต่ละราย โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด

การติดตามวัดระดับยาของยาแต่ละชนิดควรมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้<sup>20</sup>

1. การแปลผลทางคลินิกมีความสัมพันธ์กันระหว่างระดับยาในเลือดกับผลทางเภสัชวิทยาของยา (concentration-effect relationship) รวมถึงมีความสัมพันธ์ของระดับยาในเลือดกับระดับยาในเนื้อเยื่อเป้าหมายที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์
2. ยามีดัชนีเป้าหมายของการรักษาที่แคบ (therapeutic index) โดยยามีระดับยาที่ก่อให้เกิดพิษใกล้เคียงกับระดับยาที่ให้ผลในการรักษา (รูปภาพที่ 1)
3. ระดับยาในเลือดที่เป็นผลจากการให้ยาในแต่ละขนาด ไม่สามารถทำนายได้หรือทำนายได้ยาก เนื่องจากความแปรปรวนทางเภสัชจลนศาสตร์ของแต่ละบุคคล (pharmacokinetic variability) โดยมีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยแต่ละรายและความแตกต่างภายในตัวผู้ป่วยเอง (inter- and intra-individual differences) ตั้งแต่การดูดซึมยา การกระจายยา การขจัดยาออกจากร่างกาย และขนาดของยาที่ให้
4. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาไม่สามารถวัดได้อย่างชัดเจน เช่น การกดอาการชักของยากันชัก
5. มีวิธีการวิเคราะห์ระดับยาที่รวดเร็วและน่าเชื่อถือ



รูปภาพที่ 1. แสดงระดับยาที่มีดัชนีเป้าหมายของการรักษาแคบ (narrow therapeutic index).  
ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 21

ยาที่มีการตรวจวัดระดับยามีทั้งยาต้านจุลชีพและยากลุ่มอื่น (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3. แสดงรายการยาที่มีการตรวจวัดระดับยา.<sup>21</sup>

กลุ่มยา	ยา
ยาต้านจุลชีพ (antimicrobial agents)	Aminoglycosides (gentamicin, amikacin, tobramycin), chloramphenicol, vancomycin, itraconazole, voriconazole, posaconazole, flucytosine
ยากันชัก (anticonvulsant agents)	Carbamazepine, ethosuximide, phenobarbital, phenytoin, primedone, valproic acid
ยาต้านมะเร็ง (anticancer agents)	Methotrexate
ยาขยายหลอดลม (bronchodilators)	Theophylline
ยาโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular agents)	Amiodarone, digoxin, lidocaine, procainamide
ยากดภูมิ (immunosuppressive agents)	Cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus
ยาด้านจิตเวช (psychotherapeutic agents)	Lithium

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 21



แนวทางการตรวจวัดระดับยาในผู้ป่วยเด็กค่อนข้างคล้ายคลึงกับในผู้ใหญ่ แต่มีปัจจัยสำคัญหลายประการที่ต้องคำนึงในผู้ป่วยเด็ก ได้แก่ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์มีความแตกต่างกับของผู้ใหญ่นอกจากนี้ยังมีความแตกต่างกันในเด็กแต่ละวัยเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาและชีวเคมีที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขวบปีแรก ดังนั้นปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับยานอกจากจะขึ้นกับขนาดยาที่ให้แล้ว ยังมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ การทำงานของอวัยวะต่างๆ สภาวะโรคของผู้ป่วย รวมถึงพันธุกรรมของผู้ป่วยเองด้วย (genetic variation) เช่น ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงยาด้วยเอนไซม์ CYP450 บางชนิด ทั้งนี้มีการศึกษาที่เกี่ยวกับการตรวจวัดระดับยาในผู้ป่วยเด็กพบว่าช่วยลดการเกิดพิษจากยาอย่างมีนัยสำคัญ และยังช่วยให้ระดับยาถึงระดับที่ให้ประสิทธิผลของการรักษาเร็วขึ้น<sup>22</sup>

การตรวจวัดระดับยาในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเดิมการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยอาศัยหลักการที่ว่าขนาดยาที่ให้ตามตำรานั้นจะทำให้มีระดับยาในร่างกายที่แน่นอน และระดับยานั้นจะเพียงพอในการฆ่าหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้อย่างไรก็ตามหลักการนั้นไม่เป็นจริงในทุกสถานการณ์ เนื่องจากการกำหนดขนาดยานั้นจำเป็นต้องคำนึงถึงปัจจัยหลายประการ ได้แก่ 1) ปัจจัยด้านยา เช่น ขนาดยาและระยะห่างของการบริหารยา (dose and interval) วิธีการบริหารยา เวลาที่จะบริหารยา ระยะเวลาที่จะหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำในกรณีของยาฉีด ยาหรืออาหารที่ให้ร่วมกรณีนี้อาจมีอันตรกิริยา

ระหว่างยา 2) ปัจจัยด้านผู้ป่วย เช่น อายุ น้ำหนัก พื้นที่ผิวของร่างกาย การทำงานของตับและไต โรคประจำตัว สภาวะร่างกายของผู้ป่วยขณะติดเชื้อ เช่น shock และ 3) ปัจจัยด้านเชื้อก่อโรค เช่น การดื้อยา และ MIC ดังนั้นการตรวจวัดระดับยาจึงสามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยาในการรักษามากกว่าคาดเดาจากขนาดยาที่ให้<sup>23</sup>

ปัจจุบันมีการตรวจวัดระดับยาในยาต้านจุลชีพหลายกลุ่ม เช่น aminoglycosides, antiretroviral drugs, antimycobacterial drugs, ยาต้านเชื้อรากลุ่ม triazoles และ vancomycin รวมถึงมีการตรวจวัดระดับยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams ในสถาบันบางแห่ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยกลุ่มวิกฤตที่ต้องการให้ได้ระดับยาเพียงพอในการรักษาโรคติดเชื้อและเกิดประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาสูงสุด<sup>24</sup> ยากลุ่ม aminoglycosides และ vancomycin เป็นยาที่นิยมใช้การติดตามวัดระดับยา

### Aminoglycosides

ยากลุ่ม aminoglycosides เป็นยาที่ออกฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยา (concentration-dependent killers) ดังนั้นการเพิ่มประสิทธิภาพของยาทำได้โดยการเพิ่มสัดส่วนของระดับยาสูงสุดต่อ MIC (peak/MIC) เพื่อให้ได้ฤทธิ์การฆ่าเชื้อที่ดีที่สุด (bactericidal activity) นอกจากนี้หลักฐานในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองพบว่ายากลุ่ม aminoglycosides มีฤทธิ์ PAE ซึ่งคือฤทธิ์ในการกวดการเจริญเติบโตของเชื้อแม้ว่าระดับยาจะอยู่ต่ำกว่า MIC โดยการเพิ่มระดับยาสูงสุดใน



ช่วงแรกสัมพันธ์กับการมี PAE ที่นานขึ้น ดังนั้น การบริหารยา aminoglycosides ในปัจจุบันจึงนิยมให้แบบรวมขนาดยาที่เดิมแบ่งให้หลายครั้งต่อวันแล้วบริหารยาในขนาดสูงเพียงวันละครั้ง (extended-interval aminoglycosides dosing) เพื่อให้ได้เป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาที่ดีที่สุด และการบริหารยาดังกล่าวพบว่าเป็นช่วงที่ ไม่มีระดับยาในกลุ่ม aminoglycosides ทำให้ไม่มีการสะสมของยาซึ่งอาจทำให้เกิดพิษต่อไต โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบการบริหารยาในรูปแบบหลายครั้งต่อวัน (multiple daily doses) เปรียบเทียบกับการยืดระยะเวลาการให้ยาของแต่ละขนาดหรือบริหารยาในขนาดสูงเพียงวันละครั้ง (extended-interval dosing, once daily dosing) พบว่าการบริหารยาในกลุ่ม aminoglycosides ในแบบหลังมีระดับยาต่ำสุด (trough) ที่ต่ำกว่าและพบการเกิดพิษต่อไตต่ำกว่าในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตามยังไม่พบความแตกต่างเช่นเดียวกันนี้ในเด็ก เนื่องจากในเด็กพบการเกิดพิษต่อไตจากยาในกลุ่ม aminoglycosides ต่ำกว่าผู้ใหญ่<sup>25</sup> นอกจากนี้ในแง่ของประสิทธิภาพของการบริหารยาแบบยืดระยะเวลาการให้ยาของแต่ละขนาดหรือบริหารยาในขนาดสูงเพียงวันละครั้งในเด็ก โดยการวิเคราะห์แบบ meta-analysis<sup>26</sup> ของ 26 การศึกษาแบบสุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ประสิทธิผลของการรักษาระหว่างการให้ยาทั้งสองแบบ การศึกษาในเด็กแรกเกิดพบว่าการให้ยาแบบ extended-interval aminoglycosides dosing มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย

รวมถึงลดโอกาสที่ระดับยาจะอยู่นอกช่วงของการรักษา (therapeutic range)<sup>27</sup> เนื่องจากการให้ยาแบบยืดระยะเวลาการให้ยาไม่เคยมีการประเมินในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องหรือผู้ป่วยที่มีสภาวะที่ทำให้การกระจายยาเปลี่ยนแปลง เช่น ผู้ป่วยอ้วน ผู้ป่วยแผลไฟไหม้น้ำร้อนลวก (burn) หรือผู้ป่วยที่มีน้ำในท้อง (ascites) รวมถึงการติดเชื้อลิ้นหัวใจอักเสบจากเชื้อ *Enterococcus* spp. ในเด็ก ภาวะต่างๆ เหล่านี้จึงยังไม่แนะนำการบริหารยาในรูปแบบดังกล่าว ข้อดีและข้อเสียของการให้ยาทั้งสองรูปแบบมีข้อดีและข้อเสียที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 4)

การติดตามวัดระดับยาในกลุ่ม aminoglycosides ในการดูแลผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์ มีวัตถุประสงค์หนึ่งเพื่อป้องกันการเกิดพิษจากยา โดยกลุ่มเป้าหมายของการทำ อาจเป็นผู้ป่วยเด็กที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม aminoglycosides เป็นเวลานาน และผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตชนิดอื่นร่วมด้วย กรณีกำหนดขนาดยาแบบการยืดระยะเวลาการให้ยาของแต่ละขนาดหรือบริหารยาในขนาดสูงเพียงวันละครั้ง การตรวจวัดระดับยา aminoglycosides อาจพิจารณาเจาะหลังจากที่ยาถึงระดับคงที่ (steady state) คือประมาณ 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา โดยการเจาะวัดระดับยาสูงสุด ( $C_{max}$ ) เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา แต่ในทางปฏิบัติมักจะตรวจระดับยาหลังจากบริหารยาแล้วเสร็จ 30-60 นาที ( $C_{peak}$ ) ส่วนอีกหนึ่งจุดคือระดับยาต่ำสุดก่อนให้ยาในขนาดถัดไป ( $C_{trough}$ ) เนื่องจากการยืดระยะเวลาการให้ยาของแต่ละขนาดหรือบริหารยาในขนาดสูงเพียงวันละครั้ง อาจทำให้

วัดระดับยาต่ำสุดไม่ได้ เนื่องจากระดับยามักต่ำกว่าจุดที่สามารถวัดระดับยาได้ (lower limit of detection) ดังนั้นในทางอุดมคติ ควรเจาะระดับยาที่เวลาก่อนจะวัดระดับยาไม่ได้ เพื่อให้ได้ระดับยาในจุดที่สองซึ่งจะสามารถนำไปใช้คำนวณกรณีที่ต้องการปรับขนาดยา ในทางปฏิบัติการตรวจระดับยาจุดที่สองจะห่างจากจุดแรกอย่างน้อยเท่ากับระยะเวลาของค่าครึ่งชีวิตของยา หรืออาจตรวจที่จุดกึ่งกลางระหว่างการให้ยา (mid-interval level) เช่น 8-12 ชั่วโมง หลังจากการให้ยา เมื่อ

ได้ระดับยาจุดที่สองแล้วจะสามารถคำนวณเพื่อทำนายระดับยาต่ำสุด ( $C_{min}$ ) ได้

สำหรับเป้าหมายของการวัดระดับยา หากสถาบันไหนสามารถทำ MIC ได้ พิจารณา กำหนดเป้าหมายระดับยาสูงสุดต่อ MIC (peak/MIC) เป็น 8-10 เท่า ส่วนระดับยาต่ำสุด ( $C_{trough}$ ) ควรมีค่าต่ำกว่าระดับที่สามารถวัดได้ ข้อจำกัดการติดตามวัดระดับยาในกลุ่ม aminoglycosides ในผู้ป่วยเด็กคือ จำเป็นต้องมีการเจาะเลือดมากกว่าหนึ่งจุด ซึ่งอาจทำได้ยากในผู้ป่วยเด็ก

**ตารางที่ 4.** แสดงการเปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของการให้ยาแบบ once-daily dosing และ multiple-daily dosing ของยาในกลุ่ม aminoglycosides ในผู้ป่วยเด็ก.<sup>25,28,29</sup>

รูปแบบการบริหารยา	ข้อดี	ข้อเสีย
Once-daily dosing	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ได้ระดับยาสูงสุดสูงกว่า ทำให้ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้เร็วกว่าและมากกว่า</li> <li>2. ระดับยาก่อนให้ยาในโดสถัดไปต่ำ ซึ่งอาจช่วยลดพิษจากยา</li> <li>3. พิษต่อไตและหูไม่เพิ่มเนื่องจากลดการนำเอายาเข้าสู่เซลล์</li> <li>4. มี PAE ที่นานขึ้นในการกดการเจริญเติบโตของเชื้อ</li> <li>5. การมีช่วงที่ไม่มีระดับยาอาจช่วยลดการดื้อยา (adaptive resistance) หลังจากเชื้อสัมผัสกับยาในขนาดสูงในช่วงแรก</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ในผู้ป่วยที่มีการขจัดยาอย่างรวดเร็ว อาจมีช่วงที่ผู้ป่วยไม่ได้รับยานานเกินไป ซึ่งอาจมีโอกาสนำให้แบคทีเรียเจริญเติบโตขึ้นมาใหม่</li> <li>2. ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยเด็กที่มีการทำงานของไตบกพร่อง</li> </ol>
Multiple-daily dosing	<p>เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีสถานะที่ทำให้การกระจายยาเปลี่ยนแปลง เช่น ผู้ป่วยอ้วน ผู้ป่วยแผลไฟไหม้น้ำร้อนลวก</p>	<p>ไม่เหมาะกับผู้ป่วยเด็กแรกเกิดซึ่งอาจมีเวลาไม่พอในการขจัดยาออกจากร่างกายและอาจทำให้ยาสะสมได้</p>

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 25, 28, 29



## Vancomycin

ยา vancomycin เป็นยาที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบบไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยา (concentration-independent killers) ดังนั้นการเพิ่มประสิทธิภาพของยาโดยการบริหารยาในขนาดสูง เช่นเดียวกับยากลุ่ม aminoglycosides จึงไม่มีความจำเป็น ในผู้ใหญ่พบว่าค่าพารามิเตอร์ที่เป็นเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin คือ  $AUC_{24}/MIC > 400$  มก.-ชม./ล. เป็นตัวทำนายที่ดีที่สุดสำหรับประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา vancomycin ในการติดเชื้อ *S. aureus* ดังนั้นการเพิ่มประสิทธิภาพของยา vancomycin ทำได้โดยการเพิ่มขนาดยาต่อวันเพื่อให้มี AUC ถึงเป้าหมายที่ต้องการ อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติการตรวจวัดระดับยาเพื่อหา AUC ทำค่อนข้างยากเนื่องจากต้องตรวจระดับยาหลายจุด แนวทางการตรวจติดตามวัดระดับยา vancomycin ที่ออกโดยสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย ปี ค.ศ. 2009<sup>30</sup> จึงแนะนำให้เจาะระดับยาต่ำสุด (trough) ซึ่งในทางปฏิบัติมักเจาะเลือดเป็นเวลา 30 นาที ก่อนบริหารยาได้สที่ 4 ซึ่งเป็นช่วงที่ยาถึงระดับคงที่ โดยแนะนำเป้าหมายของระดับยาก่อนให้ยาในโด้สถัดไป  $C_{trough}$  ที่ 15-20 มก./ล. ในการติดเชื้อที่รุนแรง เช่น ปอดอักเสบ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ โรคติดเชื้อในกระดูก ซึ่งเป็นตัวแทนของค่าพารามิเตอร์  $AUC_{24}/MIC > 400$  มก.-ชม./ล. ในกรณีเชื้อแบคทีเรีย methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) มีค่า  $MIC \leq 1$  มก./ล. อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยเด็กไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา

ก่อนให้ยาในโด้สถัดไป ( $C_{trough}$ ) กับค่าพารามิเตอร์  $AUC_{24}/MIC$ <sup>31</sup>

นอกจากนี้ยังพบว่าระดับยาในเลือดต่ำสุดก่อนให้ยาในโด้สถัดไป  $\geq 15$  มก./ล. พบพิษต่อไตในผู้ป่วยเด็กที่ร้อยละ 28 เมื่อเทียบกับร้อยละ 7.3 ในผู้ป่วยที่มีระดับยา  $< 15$  มก./ล. ( $p = 0.001$ )<sup>32</sup> สำหรับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ในการเกิดพิษต่อไตของยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กได้แก่ การได้รับยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย เช่น furosemide สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยเด็กไทย<sup>33</sup> ซึ่งทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยเด็กอายุ 1-18 ปี ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยยา vancomycin ระหว่างปี พ.ศ. 2555-2560 จำนวน 91 คน พบว่าการใช้ยาต้านจุลชีพที่มีพิษต่อไตและค่าระดับยาต่ำสุดในเลือดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยา vancomycin อย่างมีนัยสำคัญ โดยมี OR 4.71 (95%CI 1.36-16.24) และ 1.16 (95%CI 1.03-1.30) ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าหากผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่มีพิษต่อไตร่วมกับมีค่าระดับยา vancomycin ในเลือดต่ำสุด  $\geq 15$  มก./ล. เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันถึงร้อยละ 71.4 ดังนั้นจึงควรมีการติดตามวัดระดับยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก อาจพิจารณาทำในกรณีผู้ป่วยมีโรคไตทำงานบกพร่องเดิมหรือกังวลว่าผู้ป่วยจะเกิดพิษจากยารวมถึงกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาที่มีพิษต่อไตชนิดอื่นร่วมด้วย เช่น aminoglycosides, amphotericin B, furosemide หรือในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาต่อเป็นเวลานานมากกว่า 10 วัน<sup>34</sup>

แนวทางฉบับร่างของการตรวจติดตาม วัฏระดับยา vancomycin<sup>35</sup> ที่ออกโดยสมาคมเภสัชกรรมแห่งประเทศไทยร่วมกับสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย-อเมริกา สมาคมเภสัชกรโรคติดเชื้อ เมื่อปี ค.ศ. 2019 แนะนำเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ของการรักษาการติดเชื้อที่รุนแรงจากการติดเชื้อ MRSA คือ  $AUC_{24}/MIC$  อยู่ในช่วง 400-600 มก.-ชม./ล. โดยใช้  $AUC$  เป็นแนวทางในการติดตามการรักษาด้วยยา (AUC-guided therapeutic monitoring) ในทั้งผู้ใหญ่และเด็ก ในทุกช่วงอายุ สำหรับวิธีการอาจใช้การเจาะระดับยาหลังจากให้ยา 1 จุดด้วยวิธี Bayesian

approach ซึ่งต้องอาศัยโปรแกรมที่มีค่าเภสัช-จลนศาสตร์ประชากรมาช่วยทำนายระดับยาหรือเจาะระดับยาที่ steady-state 2 จุด โดยการเจาะระดับยาสูงสุด (peak) หลังจากระดับยาพ้นช่วงการกระจายยาเข้าสู่เนื้อเยื่อแล้ว คือ ประมาณ 30-60 นาที หลังจากหยุดยาเข้าสู่หลอดเลือดดำเสร็จสิ้น และเจาะระดับยาก่อนให้ยาได้สลับไป (trough) นอกจากนี้ยังแนะนำให้รักษาระดับยาต่ำสุด (trough) ให้น้อยกว่า 15 มก./ล. และ  $AUC_{24}/MIC$  ต่ำกว่า 800 มก.-ชม./ล. เพื่อลดการเกิดพิษต่อไต นอกจากนี้ร่างแนวทางดังกล่าวยังแนะนำขนาดยา vancomycin ในเด็กไว้ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5. แสดงขนาดยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็ก.<sup>35</sup>

อายุ	ขนาดยา vancomycin
เด็กแรกเกิด	15-20 มก./กก. ทุก 8-12 ชม. ขึ้นกับอายุ post-menstrual และ serum creatinine
เด็กอายุ 3 เดือน -12 ปี	60-80 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 6 ชม.
เด็กอายุ >12 ปี	60-70 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 6 ชม.

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 35

\*พิจารณาให้ยา loading dose ในขนาด 20 มก./กก. ของน้ำหนักจริงกรณีผู้ป่วยเด็กมีภาวะอ้วน



ตารางที่ 6. แสดงเป้าหมายของการตรวจวัดระดับยาและเวลาที่เหมาะสมควรในการตรวจจากกลุ่ม aminoglycosides และ vancomycin. 35-39

ยา	Multiple-daily dosing	Once-daily dosing	เวลาที่เหมาะสมในการเจาะระดับยา (optimum sampling time)	ระยะเวลาที่ระดับยาถึงสภาวะ steady-state*
Gentamicin Tobramycin	Peak: 5-10 มก./ล. Trough: <2 มก./ล.	Peak: 20 มก./ล. Trough: Undetectable	Peak: 30-60 นาทีหลังจากหยุดยาเสร็จสิ้น Trough: ทันทีก่อนให้ยาได้สัปดาห์ไป (ภายใน 30 นาทีก่อนให้ยาได้สัปดาห์ไป)	10-15 ชม. ในผู้ป่วยเด็กที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ
Amikacin	Peak: 20-30 มก./ล. Trough: <10 มก./ล.	Peak: 60 มก./ล. Trough: Undetectable	Peak: 30-60 นาทีหลังจากหยุดยาเสร็จสิ้น Trough: ทันทีก่อนให้ยาได้สัปดาห์ไป (ภายใน 30 นาทีก่อนให้ยาได้สัปดาห์ไป)	10-15 ชม. ในผู้ป่วยเด็กที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ
Vancomycin	AUC <sub>24</sub> /MIC 400: 600 มก.-ชม./ล.		<b>วิธี Bayesian approach</b> เจาะ 1 จุดภายใน 24-48 ชม. แรก <b>วิธีเจาะระดับยาที่ steady-state 2 จุด</b> Peak: 1-2 ชม. หลังจากหยุดยาเสร็จสิ้น Trough: ทันทีก่อนให้ยาได้สัปดาห์ไป (ภายใน 30 นาทีก่อนให้ยาได้สัปดาห์ไป)	18-39 ชม. ในผู้ป่วยเด็กที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ (ตรวจหลังจากผู้ป่วยได้รับยาได้สัปดาห์ที่ 3-4)

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 35-39

\* ในเด็กแรกเกิดหรือเด็กเล็กก็มักมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่าทำให้ระยะเวลาที่ระดับยาดังสภาวะ steady-state นานกว่า

## สรุป

วิทยาการและองค์ความรู้ทางด้านโรคติดเชื้อในเด็กทำให้มีการใช้ยาต้านจุลชีพที่มีความหลากหลายมากขึ้น อีกทั้งการเปลี่ยนแปลงระบาดวิทยาของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่เพิ่มมากขึ้นส่งผลให้การรักษามีความยากลำบาก ความรู้ความเข้าใจในเรื่องของคุณสมบัติของยาต้านจุลชีพทั้งทางด้านเภสัชพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ของยาในเด็กช่วงอายุต่างๆ ทำให้สามารถกำหนดขนาดยาได้อย่างถูกต้องเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย และเพิ่มประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพให้ออกฤทธิ์ในฆ่าเชื้อสูงสุด รวมถึงการติดตามระดับยาเพื่อให้เกิดผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดี และมีความปลอดภัยในการรักษา



## เอกสารอ้างอิง

1. Fadare J, Olatunya O, Oluwayemi O, Ogundare O. Drug prescribing pattern for under-fives in a paediatric clinic in South-Western Nigeria. *Ethiop J Health Sci* 2015;25:73-8.
2. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, et al. Adverse drug reactions in children - a systematic review. *PLoS One* 2012;7:1-24.
3. Al-Jeraisy MI, Alanazi MQ, Abolfotouh MA. Medication prescribing errors in a pediatric inpatient tertiary care setting in Saudi Arabia. *BMC Res Notes* 2011;14:1-6
4. Lantto M, Renko M, Uhari M. changes in infectious disease mortality in children during the past three decades. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e355-9.
5. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics* 2011;128:1053-61.
6. Ergül AB, Gökçek İ, Çelik T, Torun YA. Assessment of inappropriate antibiotic use in pediatric patients: point-prevalence study. *Turk Pediatri Ars* 2018;53:17-23.
7. Principi N, Esposito S. Antimicrobial stewardship in paediatrics. *BMC Infect Dis* 2016;16:1-8.
8. Lowry JA, Jones BL, Sandritter TL, Kearns GL. Principles of drug therapy. In: Kliegman RM, Stanton BMD, St. Geme J, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016:404-15.



9. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79:395-404.
10. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics* 2011;3:53-72.
11. Le J, Bradley JS. Optimizing antibiotic drug therapy in pediatrics: current state and future needs. *J Clin Pharmacol* 2018; 58 Suppl 10:S108-22.
12. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of anti-infective dosing. *Clin Ther* 2016;38:1930-47.
13. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA. Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:223-30.
14. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37:840-51.
15. Nichols K, Chung EK, Knoderer CA, Buenger LE, Healy DP, Dees J, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of extended-infusion piperacillin and tazobactam in critically ill children. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60:522-31.
16. Delvallée M, Mazingue F, Abouchahla W, Delebarre M, Wallet F, Courcol R, et al. Optimization of continuous infusion of piperacillin-tazobactam in children with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:962-4.
17. Knoderer CA, Karmire LC, Andricopulos KL, Nichols KR. Extended infusion of piperacillin/tazobactam in children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017;22:212-7.
18. Cojutti P, Maximova N, Pea F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous-infusion meropenem in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5535-41.
19. Shabaan AE, Nour I, Elsayed Eldeglia H, Nasef N, Shouman B, Abdel-Hady H. Conventional versus prolonged infusion of meropenem in neonates with gram-negative late-onset sepsis: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:358-63.
20. Soldin OP, Soldin SJ. Review: therapeutic drug monitoring in pediatrics. *Ther Drug Monit* 2002;24:1-8.
21. McLeod HL, Evans WE. Pediatric pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Pediatr Rev* 1992;13:413-21.
22. Koren G, Soldin SJ, MacLeod SM. Organization and efficacy of a therapeutic drug monitoring consultation service in a pediatric hospital. *Ther Drug Monitor* 1985;7:295-8.
23. Ritz N, Bielicki J, Pfister M, van den Anker J. Therapeutic drug monitoring for anti-infective agents in pediatrics: the way forward. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35: 570-2.



24. Cies JJ, Moore WS 2nd, Enache A, Chopra A.  $\beta$ -lactam Therapeutic Drug Management in the PICU. *Crit Care Med* 2018;46:272-9.
25. Jenh AM, Tamma PD, Milstone AM. Extended-interval aminoglycoside dosing in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:338-9.
26. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2004;114:e111-8.
27. Nestaas E, Bangstad HJ, Sandvik L, Wathne KO. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F294-300.
28. Germovsek E, Barker CI, Sharland M. What do I need to know about aminoglycoside antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2017;102:89-93.
29. Knoderer CA, Everett JA, Buss WF. Clinical issues surrounding once-daily aminoglycoside dosing in children. *Pharmacotherapy* 2003;23:44-56.
30. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82-98.
31. Cole TS, Riordan A. Vancomycin dosing in children: what is the question? *Arch Dis Child* 2013;98:994-7.
32. McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriwaki T, Deveikis A, Le J. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr* 2011;158:422-6.
33. Glinyen K, Chinanantrakul C, Prasopchoke P, Wattanavijitkul T, Puthanakit T. Risk factors of acute kidney injury in pediatric patients receiving vancomycin. Poster presentation: Senior Project 2019, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand. April 1-5, 2019.
34. Dehority W. Use of vancomycin in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:462-4.
35. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin: A revised consensus guideline and review [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 22]. Available from: <https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/draft-guidelines/draft-guidelines-ASHP-IDSA-PIDS-SIDP-therapeutic-vancomycin.ashx?la=en&hash=8126CEE49F401CDEE5DB49712225F0A4518DB94B>.
36. Han E, Beringer PM. Aminoglycosides. In: Beringer PM, ed. *Winter's Basic Clinical Pharmacokinetics*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018:163-212.



37. Bensman TJ, Beringer PM. Vancomycin. In: Beringer PM, ed. *Winter's Basic Clinical Pharmacokinetics*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018: 467-96.
38. Murphy JE, Matthias KR. Aminoglycosides. In: Murphy JE, ed. *Clinical Pharmacokinetics*. 6<sup>th</sup> ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2017:123-54.
39. DUBY JJ, Donnelley MA, Tasaka CL, Heintz BH. Vancomycin. In: Murphy JE, ed. *Clinical Pharmacokinetics*. 6<sup>th</sup> ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2017:377-401.

## Drug-Resistant Bacteria in Upper Respiratory Tract Infections

ณัฐพงษ์ จิตรุ่งเรืองนิง

การติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนต้นเฉียบพลัน (acute upper respiratory tract infection) เป็นปัญหาที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติผู้ป่วยนอก สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อไวรัสซึ่งไม่มียารักษาที่จำเพาะยกเว้นกรณีเกิดจากเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ส่วนน้อยเกิดจากเชื้อแบคทีเรียซึ่งจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะ ได้แก่ โรคคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลัน (acute exudative pharyngotonsillitis) โรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน (acute otitis media, AOM) และโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน (acute rhinosinusitis)

ปัจจุบันเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดโรคของระบบทางเดินหายใจส่วนต้นคือยาปฏิชีวนะเพิ่มขึ้น เชื้อที่สำคัญคือ เชื้อ *Streptococcus pyogenes* (Group A Streptococcus, GAS) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลัน รวมทั้งเชื้อ *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* และ *Moraxella catarrhalis* ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันและโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน

### โรคคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลัน

โรคคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลัน (acute exudative pharyngotonsillitis) ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส ได้แก่ adenovirus, influenza virus, parainfluenza virus, rhinovirus, coronavirus, respiratory syncytial virus (RSV), enteroviruses, herpes simplex virus (HSV) และ Epstein-Barr virus (EBV) ส่วนน้อยเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ เชื้อ GAS ส่วนเชื้อแบคทีเรียอื่นๆ ที่พบได้ เช่น เชื้อ streptococci group C และ G, *Corynebacterium diphtheriae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*<sup>1-3</sup>

โรคคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS (GAS pharyngotonsillitis) พบได้หนึ่งในสามของผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยอาการเจ็บคอ<sup>4,5</sup> พบบ่อยในเด็กอายุมากกว่า 5 ปี โรคนี้ต้องการการวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้อง ทั้งในแง่ชนิดของยาปฏิชีวนะ ขนาดยา และระยะเวลาการให้ยา เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ (acute rheumatic



fever, ARF) และภาวะแทรกซ้อนทางไต (acute post-streptococcal glomerulonephritis, APSGN)

### เชื้อก่อโรคและเชื้อดื้อยา

เชื้อ GAS เป็นเชื้อสำคัญที่ทำให้เกิดโรคคอตีบและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรีย เชื้อนี้ไม่พบการดื้อยาในกลุ่ม penicillins ซึ่งแตกต่างจากเชื้อ *S. pneumoniae* ที่มีรายงานการดื้อยาปฏิชีวนะอย่างมาก อย่างไรก็ตามมีรายงานเชื้อ GAS ที่ดื้อยาในกลุ่ม macrolides (macrolide-resistant GAS) เพิ่มขึ้น อาการทางคลินิกเพียงอย่างเดียวไม่สามารถแยกได้ว่าเชื้อ GAS ดื้อยาหรือไม่ดื้อยา การที่เชื้อ GAS ดื้อยาในกลุ่ม macrolides เพิ่มขึ้นส่งผลต่อการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับผู้ป่วยโรคคอตีบและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS ที่แพ้ยาในกลุ่ม penicillins

ยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคคอตีบและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS ที่แพ้ยาในกลุ่ม penicillins ได้แก่ ยาในกลุ่ม macrolides จากการศึกษาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในปี พ.ศ. 2549-2558 มีรายงานเชื้อ macrolide-resistant GAS เพิ่มขึ้น พบอัตราการดื้อยา erythromycin เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 9 ในอดีต เป็นร้อยละ 46 ในปัจจุบัน นอกจากนี้ยังพบอัตราการดื้อยา erythromycin ร่วมกับยา clindamycin สูงถึงร้อยละ 30<sup>6</sup>

การดื้อยาในกลุ่ม macrolides และ lincosamides ของเชื้อ GAS คล้ายกับการดื้อยาในกลุ่ม macrolides-lincosamides-streptogramins (MLS) ของเชื้อ *S. pneumoniae*

โดยมีกลไกการดื้อยา<sup>7,8</sup> ดังนี้

1. Efflux pump คือการขับยาออกนอกเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย เกิดจากยีน *mef* กลไกการดื้อยานี้มักมีผลเฉพาะกับ 14-membered macrolides (ยา clarithromycin, erythromycin, roxithromycin) และ 15-membered macrolides (ยา azithromycin) แต่ไม่มีผลต่อ 16-membered macrolides (ยา midecamycin, spiramycin) และ lincosamides (ยา clindamycin, lincomycin) กลไกการดื้อยานี้ทำให้ค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อดื้อยา erythromycin, clarithromycin และ azithromycin ไม่สูงชันมากนัก (4-32 มคก./มล.) เรียกว่า low-level resistance หรือ M-phenotype

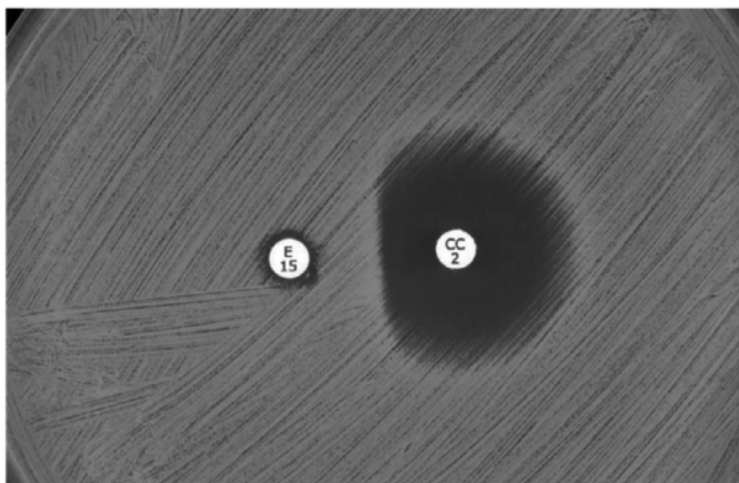
2. Alter target site เป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ 50S ไรโบโซม เกิดจากเชื้อแบคทีเรียดื้อยาได้รับชิ้นส่วนของยีน *erm* โครงสร้าง 50S ไรโบโซมเป็นที่ที่ยาในกลุ่ม macrolides จะจับเพื่อออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน การเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง 50S ไรโบโซมยังส่งผลให้เกิดการดื้อยาข้ามกลุ่มไปยังยาในกลุ่ม lincosamides และ streptogramins เนื่องจากออกฤทธิ์บน 50S ไรโบโซมที่บริเวณใกล้เคียงกับยาในกลุ่ม macrolides เรียกการดื้อยาข้ามกลุ่มแบบนี้ว่า MLS phenotype พบการดื้อยาแบบนี้ในเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci, staphylococci และ enterococci กลไกการดื้อยานี้ทำให้ค่า MIC เชื้อดื้อยา erythromycin สูงชันอย่างมาก (>256 มคก./มล.) เรียกว่า high-level resistance

การดื้อยาแบบ MLS phenotype แบ่งเป็น 2 แบบ ได้แก่

2.1 Constrictive MLS หมายถึง ผลทดสอบความไวของเชื้อพบว่าดื้อยา erythromycin และ clindamycin

2.2 Inducible MLS หมายถึง ผลทดสอบความไวของเชื้อพบว่าดื้อต่อยา erythromycin แต่ไวต่อยา clindamycin

อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ใช้ยา clindamycin ในการรักษาผู้ป่วยเนื่องจากจะถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการดื้อยาได้ สามารถทดสอบเพิ่มเติมโดยการนำ erythromycin และ clindamycin disc มาวางใกล้กัน จะเห็น inhibition zone ของ clindamycin เป็นรูปตัว D เรียกว่า D-test positive (รูปภาพที่ 1)



รูปภาพที่ 1. D-test positive.<sup>9</sup>

การวาง double disk ระหว่าง erythromycin disc 15 มก.(E) กับ clindamycin disc 2 มก.(CC) ระยะห่าง 15-26 มม. จะพบ inhibition zone ของ clindamycin ด้านที่ใกล้ erythromycin แคบกว่าด้านตรงข้าม เป็นลักษณะรูปตัว D

ตารางที่ 1. แสดงกลไกการดื้อยาของเชื้อก่อโรคคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลัน.<sup>7,8,10</sup>

เชื้อ	กลไกการดื้อยา	ยีนดื้อยาที่เกี่ยวข้อง	ยาที่ได้รับผลกระทบ
GAS	Efflux pump	<i>mef</i> gene	M-phenotype Low-level resistance of macrolides: erythromycin, azithromycin, clarithromycin
	Alter target site	<i>erm</i> gene	MLS phenotype (inducible MLS, constrictive MLS) High-level resistance of macrolides & lincosamides: erythromycin, azithromycin, clarithromycin, clindamycin

GAS = Group A streptococcus



### อาการทางคลินิก<sup>5,10</sup>

โรคคอตีบและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS มักมีอาการเจ็บคอรุนแรง ไข้สูงเฉียบพลัน ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ไม่มีน้ำมูกและไอ และอาจมีผื่นที่มีลักษณะจำเพาะเรียกว่า scarlatiniform rash ร่วมด้วย ตรวจร่างกายพบคอตีบ ลิ้นไก่ และทอนซิลมีอาการบวมแดง อาจพบหนองมีลักษณะปั่นขาวเหลืองที่ทอนซิล (exudate) พบจุดเลือดออกบนเพดานปาก (palatal petechiae) ซึ่งมีลักษณะเหมือนรูป

โดนัท (doughnut sign) ตุ่มลิ้นมีการอักเสบเหมือนผิวสตรอเบอร์รี่ (strawberry tongue) และมีต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอด้านหน้าโตและเจ็บ (cervical lymphadenitis) ส่วนโรคคอตีบและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อไวรัส อาจมีอาการไข้ต่ำหรือไข้สูงก็ได้ มักพบร่วมกับอาการน้ำมูกไหล ไอ เสียงแหบ และมีอาการอื่นๆ ของการติดเชื้อไวรัส เช่น ตาแดง แผลในช่องปาก ผื่นที่ผิวหนัง คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 2.** แสดงระบาดวิทยาและอาการทางคลินิกที่ช่วยแยกสาเหตุของโรคคอตีบและทอนซิลอักเสบเฉียบพลัน.<sup>5,11</sup>

	Group A streptococcus	Virus
อายุ	5-15 ปี	ทุกอายุ
อาการไข้	ไข้สูง	ไข้ต่ำหรือไข้สูง
อาการร่วม	ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ผื่น	ตาแดง ไอ น้ำมูก เสียงแหบ ท้องเสีย ผื่น
ตรวจร่างกาย	ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอส่วนหน้าโตและเจ็บ คอตีบ ลิ้นไก่ และทอนซิลแดง ทอนซิลเป็นหนอง จุดเลือดออกที่เพดานปาก ลิ้นสตรอเบอร์รี่	ตาแดง น้ำมูก แผลในเยื่อช่องปาก

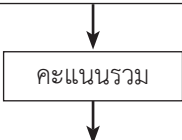
### การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคคอตีบและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS อาศัยอาการทางคลินิกเป็นสำคัญ ในผู้ใหญ่อาจพิจารณาใช้ Centor criteria ในการช่วยแยกวินิจฉัยโรคคอตีบและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS<sup>12</sup> สำหรับในเด็กแนะนำให้ใช้ McIsaac score หรือ Modified Centor criteria เพื่อช่วยวินิจฉัยโรคคอตีบและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS<sup>13,14</sup>

Modified Centor criteria คือการนำ

อาการทางคลินิกของผู้ป่วยและปัจจัยด้านอายุ มาคำนวณเป็นคะแนน เพื่อบอกความน่าจะเป็นของโรคคอตีบและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS อาการทางคลินิกมี 4 ข้อ คือ ไข้สูงกว่า 38 องศาเซลเซียส ไม่มีอาการไอ ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอส่วนหน้าโตและเจ็บ และทอนซิลเป็นหนอง และปัจจัยด้านอายุ 1 ข้อคือ อายุระหว่าง 3-14 ปี หากมีคะแนนรวม  $\geq 4$  ข้อ มีโอกาสเป็นโรคคอตีบและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS สูงกว่าร้อยละ 50 (รูปภาพที่ 2)

เกณฑ์การให้คะแนน	คะแนน
ไข้สูงกว่า 38 องศาเซลเซียส	1
ไม่มีอาการไอ	1
ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอส่วนหน้าโตและเจ็บ	1
ทอนซิลเป็นหนอง	1
อายุ 3-14 ปี	1
อายุ 15-44 ปี	0
อายุ >45 ปี	-1



คะแนนรวม	≤0	1	2	3	≥4
ร้อยละของโอกาสที่สาเหตุเกิดจากเชื้อ group A streptococcus	1-2.5	5-10	11-17	28-35	51-53
แนวทางการรักษา	ไม่ตรวจเพิ่มเติมและไม่ให้ยาปฏิชีวนะ		ตรวจเพิ่มเติม		รักษาโดยการให้ยาปฏิชีวนะ

**รูปภาพที่ 2.** Modified Centor score และแนวทางการรักษา.<sup>14</sup>

ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 14

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>5</sup>

การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS และช่วยลดการรักษาที่ไม่จำเป็นโดยเฉพาะการใช้ยาปฏิชีวนะ สิ่งสำคัญคือต้องเก็บสิ่งส่งตรวจจากตำแหน่งที่ถูกต้องคือ บริเวณผิวของต่อมทอนซิล (tonsillar fossa) หรือคอหอยด้านหลัง (posterior pharynx) การตรวจดังกล่าวไม่สามารถทำได้ในสถานพยาบาลทุกแห่งและต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติม

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยโรคคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS มีสองวิธีได้แก่

1. การตรวจหาแอนติเจนของเชื้อ GAS (rapid antigen detection test, RADT) เป็นการตรวจหาเชื้อ GAS ด้วยวิธี enzyme immunoassay test/chemiluminescent immunoassay test ใช้เวลาเพียง 1-2 ชั่วโมงสามารถนำมาเป็น point-of-care testing (PoCT) มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 70-90 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 95 สมาคมโรคติดเชื้อของประเทศสหรัฐอเมริกา ปี พ.ศ. 2555<sup>5</sup> (The Infectious Diseases Society of America, IDSA) แนะนำให้ส่งตรวจในกรณีผู้ป่วยมีอาการเจ็บคอและไม่มีอาการที่บ่งชี้ของการติดเชื้อไวรัส ถ้าผลตรวจ RADT เป็นบวกสามารถวินิจฉัยการติดเชื้อ GAS ได้โดย



ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจเพาะเชื้อที่คอหอย  
อย่างไรก็ตามถ้าผลตรวจ RADT เป็นลบ  
ไม่สามารถยืนยันได้แน่นอนว่าไม่ใช่เชื้อ GAS  
อาจต้องพิจารณาส่งตรวจเพาะเชื้อที่คอหอย

2. การตรวจเพาะเชื้อที่คอหอย (throat  
swab culture) ใช้เวลาอย่างน้อย 24-48 ชั่วโมง  
จึงจะทราบผล สามารถบอกได้ว่าเชื้อมีหรือไม่  
ซึ่งจะช่วยในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษา  
โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาปฏิชีวนะ  
กลุ่ม penicillins

### การรักษา

การรักษาผู้ป่วยคอหอยและทอนซิล  
อักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS ประกอบด้วย  
การรักษาตามอาการและการรักษาจำเพาะ

1. การรักษาตามอาการ ได้แก่ การลดไข้  
ด้วยการเช็ดตัว ให้ยาลดไข้พาราเซตามอล  
หรือยาต้านการอักเสบ (nonsteroidal anti-  
inflammatory drugs, NSAIDs) ในกรณีที่มี  
อาการเจ็บคอรุนแรง

2. การรักษาจำเพาะ คือการให้ยาปฏิชีวนะ  
ที่เหมาะสมและนานเพียงพอ ก่อนให้การ  
รักษาต้องซักประวัติผู้ป่วยเกี่ยวกับการแพ้ยาปฏิชีวนะ  
penicillins และประเมินความรุนแรงของ  
อาการแพ้ยา (ตารางที่ 3)

ชนิดของยาปฏิชีวนะที่แนะนำให้ใช้ในการ  
รักษาผู้ป่วยคอหอยและทอนซิลอักเสบ  
เฉียบพลันจากเชื้อ GAS คือ ยา amoxicillin ใน  
ขนาดปกติ (50 มก./กก./วัน) ยาอื่นๆ ได้แก่  
ยา penicillin V ชนิดรับประทานหรือยา  
benzathine penicillin G ชนิดฉีด โดยทั่วไป  
ไม่จำเป็นต้องเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ  $\beta$ -lactam/

$\beta$ -lactamase inhibitor (BL/BI) เนื่องจาก  
เชื้อ GAS ไม่มีกลไกดื้อยาด้วยการผลิตเอนไซม์  
 $\beta$ -lactamases

กรณีมีประวัติแพ้ยาปฏิชีวนะ penicillins  
แบบไม่รุนแรง (non-type 1 hypersensitivity)  
อาจเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ cephalosporins ชนิด  
รับประทาน เช่น ยา cephalexin กรณีมีประวัติ  
แพ้ยาแบบรุนแรง (type 1 hypersensitivity,  
anaphylaxis) แนะนำให้ใช้ยา clindamycin  
หรือยาปฏิชีวนะ macrolides เช่น clarithromycin,  
azithromycin จากข้อมูลการศึกษาของ  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่า เชื้อ GAS ดื้อยา  
กลุ่ม macrolides สูงกว่ายา clindamycin<sup>6</sup>  
ทำให้ยาดังกล่าวอาจได้ผลในการรักษาไม่ดinkin

ระยะเวลาในการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อรักษา  
ผู้ป่วยคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจาก  
เชื้อ GAS มีความสำคัญอย่างมาก จำเป็นต้องให้  
ยาปฏิชีวนะครบตามกำหนดเวลาเพื่อป้องกัน  
ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจหรือไตซึ่งเป็นภาวะ  
แทรกซ้อนที่มีความรุนแรง ระยะเวลาในการใช้  
ยาปฏิชีวนะขึ้นกับชนิดของยาที่เลือกใช้ ยา  
รับประทานส่วนใหญ่รวมถึงยา amoxicillin  
ให้นาน 10 วัน ยา azithromycin ให้นาน 5 วัน  
เนื่องจากยากระจายตัวอยู่ในเนื้อเยื่อได้ค่อนข้าง  
มากและมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนาน ผู้ป่วยส่วนใหญ่  
จะมีอาการดีขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วยยา  
ปฏิชีวนะ 3-5 วัน ทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งหยุดยาเอง  
เพราะคิดว่าหายแล้ว อาจทำให้เกิดภาวะ  
แทรกซ้อนได้ ดังนั้นเพื่อเพิ่มอัตราการใช้ยา  
ปฏิชีวนะให้ถูกต้อง แพทย์จำเป็นต้องสื่อสารกับ  
ผู้ป่วยให้ดี และมีข้อแนะนำหรือทางเลือกให้กับ  
ผู้ป่วยดังนี้



1. ยา amoxicillin สามารถรับประทานวันละครั้งเดียว ไม่จำเป็นต้องแบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง และขนาดสูงสุดไม่เกิน 1 กรัมต่อวัน สาเหตุที่สามารถรับประทานยา amoxicillin วันละครั้ง แม้ว่ายา amoxicillin เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม time-dependent เนื่องจากระดับความเข้มข้นของยา penicillin ต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ GAS ได้ร้อยละ 90 (MIC<sub>90</sub>: penicillin) < 0.03 มก./มล. ซึ่งถือว่าต่ำมาก

การรับประทานยาเพียงครั้งเดียวต่อวันจึงให้ระดับยาที่สูงและเพียงพอต่อการรักษา<sup>15</sup>

2. ยา benzathine penicillin G ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเพียงครั้งเดียว แต่อาจไม่สะดวกและเด็กต้องเจ็บตัวจากการฉีดยา

3. ยา azithromycin รับประทานวันละครั้งเดียว เป็นเวลา 5 วัน แต่เชื้อ GAS อาจติดต่อยากลุ่ม macrolides

**ตารางที่ 3. แสดงยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาโรคคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ group A streptococcus.<sup>5</sup>**

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดของยา	ระยะเวลา	หมายเหตุ
Amoxicillin	50 มก./กก./วัน วันละ 1-2 ครั้ง ขนาดสูงสุด 1 กรัมต่อวัน	10 วัน	
Cephalexin	40 มก./กก./วัน วันละ 2 ครั้ง ขนาดสูงสุด 500 มก.ต่อครั้ง	10 วัน	กรณีแพ้ยาในกลุ่ม penicillins แบบไม่รุนแรง
Clindamycin	20 มก./กก./วัน วันละ 3 ครั้ง ขนาดสูงสุด 300 มก.ต่อครั้ง	10 วัน	กรณีแพ้ยาในกลุ่ม penicillins แบบรุนแรง
Azithromycin	12 มก./กก./วัน วันละ 1 ครั้ง ขนาดสูงสุด 500 มก.ต่อครั้ง	5 วัน	กรณีแพ้ยาในกลุ่ม penicillins แบบรุนแรง เลือกใช้กรณีจำเป็นเพราะมีอัตราการดื้อยาสูง

การป้องกันโรคคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS ได้แก่ การสอนให้ผู้ป่วยไอจามอย่างถูกวิธี (respiratory hygiene) รวมถึงการใช้วิธีป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อด้วย droplet precautions จนผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะอย่างน้อย 24 ชั่วโมง ในปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนเพื่อป้องกันโรคติดเชื้อ GAS

ประเทศไทยและประเทศต่างๆ ทั่วโลก พบป่วยในเด็กเล็กอายุ 6 เดือนถึง 2 ปี โดยเฉพาะเด็กอายุ 9-15 เดือน แม้ว่าความชุกของโรคในเด็กไทยอาจไม่มากเท่ากับในหลายประเทศ แต่ตัวเลขจากการรายงานผู้ป่วยอาจต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากการวินิจฉัยโรคทำได้ยากและมีการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนต้น ทั้งจากการจ่ายยาจากแพทย์และการซื้อยารับประทานเองของผู้ป่วย

**โรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน<sup>16-18</sup>**

โรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน (acute otitis media, AOM) ในเด็กพบได้บ่อยใน



กลไกการเกิดโรคเกิดจากการทำงานที่ผิดปกติของท่อยูสเตเชียน (eustachian tube) ซึ่งเป็นท่อเชื่อมระหว่างโพรงจมูกกับหูชั้นกลาง และการติดเชื้อไวรัสของระบบทางเดินหายใจ ส่วนต้นทำให้มีการหลั่งสาร inflammatory mediators กระตุ้นให้เชื้อแบคทีเรียมาอาศัยอยู่เพิ่มขึ้น เกิดการอักเสบบริเวณโพรงจมูกและท่อยูสเตเชียน เซลล์เยื่อบุสร้างสารคัดหลั่งที่มีปริมาณมากและเหนียว ขนพัดโบก (cilia) ทำหน้าที่เสียไป ทำให้เกิดการคั่งและอุดตันของท่อยูสเตเชียน เกิดการเปลี่ยนแปลงของความดันในช่องหูชั้นกลาง ทำให้เกิดน้ำในหูชั้นกลาง (middle ear effusion, MEE) เชื้อแบคทีเรียไม่ก่อโรค (colonization) ซึ่งเดิมอาศัยอยู่บริเวณคอหอยและทอนซิลสามารถผ่านเข้าทางท่อนี้ทำให้เกิดหูชั้นกลางอักเสบรวมถึงเยื่อแก้วหูอักเสบ (myringitis) ได้ ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมอาจทำให้เยื่อแก้วหูทะลุและมีน้ำหนองไหลออกจากหู

ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่ทำให้เกิดโรคหูชั้นกลางอักเสบได้แก่ เด็กที่มีความผิดปกติของโครงสร้างใบหน้าหรือโพรงจมูกแต่กำเนิด โรคภูมิแพ้ทางอากาศต่อมอดินอยด์โต โรคอ้วน โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง และเด็กที่ชอบดูดขวดนมหรือใช้จุกหลอก (pacifier)

เชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุสำคัญของโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันอาจคือยาปฏิชีวนะที่เคยใช้ได้ผลดีในอดีต ดังนั้นการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสมจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งเพื่อให้การรักษาประสบความสำเร็จและช่วยลดโอกาสในการเกิดภาวะแทรกซ้อน

## เชื้อก่อโรคและเชื้อดื้อยา

โรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันมีสาเหตุจากเชื้อไวรัสและเชื้อแบคทีเรีย เชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อย ได้แก่ เชื้อ *S. pneumoniae*, *H. influenzae* และ *M. catarrhalis* เชื้อแบคทีเรียที่พบบรองลงมาคือ ได้แก่ เชื้อ *S. pyogenes* และ *Staphylococcus aureus* ปัจจุบันพบเชื้อดื้อยาในกลุ่ม penicillins และยาปฏิชีวนะอื่นๆ เพิ่มขึ้น สำหรับเชื้อ *S. pneumoniae* มีการดื้อยาปฏิชีวนะหลายชนิด เรียกกรวมๆ ว่า drug-resistant *S. pneumoniae* (DRSP)

เชื้อก่อโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันที่พบบ่อยคือ

1. เชื้อ *S. pneumoniae* พบเป็นสาเหตุของโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันได้บ่อยทั่วโลก (10%-40%) และในประเทศไทย (25%) การติดเชื้อ *S. pneumoniae* พบได้ทุกช่วงอายุ ผู้ป่วยจะมีอาการทางคลินิกรุนแรงกว่าเชื้อแบคทีเรียอื่นๆ เช่น ไข้สูง ปวดหูและเยื่อแก้วหูบวมมาก<sup>16,19</sup> ในประเทศที่มีการฉีด pneumococcal conjugate vaccine (PCV) พบโรคหูชั้นกลางอักเสบที่เกิดจากเชื้อนี้ลดลงและมักเป็นเชื้อสายพันธุ์ที่ไม่อยู่ในวัคซีน<sup>16,20</sup> จากข้อมูลการดื้อยาของ SOAR study ในประเทศไทยปี พ.ศ. 2555-2557<sup>21</sup> พบว่าเชื้อ *S. pneumoniae* ไวต่อยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ ลดลง มีรายงานความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะต่างๆ คือ ยา penicillin (49%), azithromycin (53%) และ erythromycin (52%)

กลไกการดื้อยาของเชื้อ *S. pneumoniae* มีความแตกต่างกันตามชนิดของยาปฏิชีวนะดังนี้

1.1 เชื้อ penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) กลไกการดื้อยาของกลุ่ม  $\beta$ -lactams เกิดจากการได้รับยีนดื้อยา (modified PBP: *pbp2x, pbp2b, pbp1a*) เข้าสู่เซลล์ (transformation) หรือมีการกลายพันธุ์ของยีน (gene mutation) ส่งผลให้เปลี่ยนแปลงโครงสร้าง penicillin binding proteins (PBPs) ซึ่งเป็นเอนไซม์ในกระบวนการสร้างผนังเซลล์ (cell wall synthesis) ของเชื้อ *S. pneumoniae* เช่น transpeptidase,

carboxypeptidase ซึ่งเป็นตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยา penicillin ทำให้ความสามารถของยา penicillin จับกับ PBPs ลดลง (MIC ต่อยาเพิ่มขึ้น) จนแสดงออกมาเป็นเชื้อดื้อยา ในปี พ.ศ. 2551 ทาง Clinical and laboratory standard institute (CLSI)<sup>22</sup> ได้ปรับปรุงค่า breakpoint ของ MIC ใหม่สำหรับเชื้อ *S. pneumoniae* โดยแยกตามตำแหน่งการติดเชื้อเป็นการติดเชื้อที่ไม่ใช่ระบบประสาทและระบบประสาท (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4. แสดงค่า MIC breakpoint ของเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ไม่ใช้การติดเชื้อของระบบประสาทส่วนกลาง.<sup>22</sup>

ความไวต่อยาปฏิชีวนะ	Susceptible (S) (มคก./มล.)	Intermediate (I) (มคก./มล.)	Resistant (R) (มคก./มล.)
Oral penicillin	≤0.06	0.12-1.0	≥2
Intravenous penicillin	≤2	4	≥8
Cefotaxime, ceftriaxone	≤1	2	≥4

1.2 เชื้อ macrolide-resistant *S. pneumoniae* (MRSP) ดื้อยาด้วยกลไกสองอย่างคล้ายกับเชื้อ GAS คือ efflux pump และ alter target site ซึ่งเป็นผลจากการได้รับยีนหรือกลายพันธุ์ของยีน *mef* และ *erm* ตามลำดับ

1.3 เชื้อ fluoroquinolone-resistant *S. pneumoniae* ปัจจุบันยังพบเชื้อดื้อยาในกลุ่มนี้้อย กลไกดื้อยาเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *parC, gyrA* ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ topoisomerase IV และ DNA gyrase ตามลำดับ ซึ่งทั้งสองเอนไซม์เกี่ยวข้องกับการสร้างสารพันธุกรรม (DNA) ในกระบวนการแบ่งตัวของเชื้อ

ปัจจัยเสี่ยงการติดเชื้อ DRSP ในเด็กได้แก่ การได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนภายใน 1-3 เดือน การอยู่ในสถานรับเลี้ยงเด็กหรือมีเด็กในบ้านอยู่ในสถานรับเลี้ยงเด็ก และการเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลภายใน 5 วัน<sup>23</sup>

2. เชื้อ *H. influenzae* สามารถก่อโรคได้ทั้ง *H. influenzae* type B (Hib) และ non-typeable *H. influenzae* (NTHi) เชื้อนี้เป็นสาเหตุของหูชั้นกลางอักเสบได้ทั่วโลก (15%-50%) และในประเทศไทย (18%)<sup>19</sup> การติดเชื้อพบบ่อยในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี มักทำให้เกิดการอักเสบของหูทั้งสองข้างหรือมีการอักเสบบริเวณเยื่อแก้วหูอย่างมาก อาจมีอาการทาง



คลินิกอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น มีไข้ตา ตาแดง ประเทศที่มีการฉีดวัคซีน PCV ให้กับเด็กจะพบว่าสัดส่วนของเชื้อ *H. influenzae* เพิ่มขึ้น<sup>20</sup> ข้อมูลจาก SOAR study ในปี พ.ศ. 2555-2557<sup>21</sup> พบว่าในประเทศไทยเชื้อ *H. influenzae* ยังไวต่อยาปฏิชีวนะต่างๆ คือ ยา ampicillin (52%), amoxicillin/clavulanate (98%) และ azithromycin (99%)

การดื้อยาของกลุ่ม aminopenicillins ของเชื้อ *H. influenzae* มีสองกลไกคือ

2.1 Enzymatic inactivation คือ การสร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamases เพื่อทำลายยา กลุ่ม  $\beta$ -lactams โดยยีน *bla*<sub>TEM-1</sub>, *bla*<sub>ROB-1</sub> กลไกนี้เป็นกลไกหลักของการดื้อยา

2.2 Alter target site คือ การเปลี่ยนแปลงของ PBP3 โดยเกิดจากการกลายพันธุ์

ของยีน *ftsI* เป็นกลไกการดื้อยาแบบ  $\beta$ -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR)

ในประเทศไทยพบเชื้อ *H. influenzae* ดื้อยาในกลุ่ม aminopenicillins ด้วยกลไกการสร้าง  $\beta$ -lactamases (41%) และกลไกการเปลี่ยนแปลงของ PBP3 (4%)<sup>24</sup>

3. เชื้อ *M. catarrhalis* เป็นสาเหตุของโรคหุ้ชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน (0%-15%)<sup>19</sup> เชื้อนี้สามารถสร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase มาทำลายยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams โดยยีน *bla*<sub>BRO</sub> ได้ร้อยละ 97 แม้ว่าเชื้อนี้จะมีอัตราการดื้อยาสูง แต่มักจะหายเองได้โดยไม่ต้องใช้ยาปฏิชีวนะ ข้อมูลจาก SOAR study พบว่าเชื้อ *M. catarrhalis* ไวต่อยา amoxicillin/clavulanate ร้อยละ 100<sup>21</sup>

ตารางที่ 5. แสดงกลไกการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อก่อโรคหุ้ชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันในเด็ก.<sup>8,24,25</sup>

เชื้อก่อโรค	กลไกการดื้อยา	ยีนดื้อยาที่เกี่ยวข้อง	ยาที่ได้รับผลกระทบ
<i>S. pneumoniae</i>	Alter target site (PBP2)	<i>pbp</i> ( <i>pbp2b, pbp2x, pbp1a</i> )	Penicillins, cephalosporins
	Efflux pump	<i>mef</i> ( <i>mefA, mefE</i> )	Macrolides
	Alter target site (ribosomal RNA)	<i>erm</i> ( <i>ermB, ermTR</i> )	Macrolides
	Alter target site (DNA gyrase)	<i>gyrA</i>	Fluoroquinolones
	Alter target site (Topoisomerase IV)	<i>parC</i>	Fluoroquinolones
<i>H. influenzae</i>	$\beta$ -lactamase producing	<i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> , <i>bla</i> <sub>ROB-1</sub>	Ampicillin
	Alter target site (PBP3)	<i>ftsI</i>	Ampicillin
<i>M. catarrhalis</i>	$\beta$ -lactamase producing	<i>bla</i> <sub>BRO</sub>	Ampicillin

PBPs = penicillin-binding proteins

## อาการทางคลินิก

โรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันอาจเกิดตามหลังโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบนอื่นๆ เช่น หวัด โรคภูมิแพ้ทางอากาศ อาจเป็นข้างเดียวหรือเป็นสองข้างก็ได้ ผู้ป่วยจะมีอาการไข้สูง ปวดหูรุนแรง ในเด็กเล็กอาจแสดงออกด้วยการจับหู ดึงหูบ่อย มีอาการงอแง หรืออาจมีน้ำหนองไหลออกจากหู ตรวจร่างกายอาจพบเยื่อแก้วหูมีลักษณะโป่งและบวมแดง เห็นระดับน้ำในเยื่อแก้วหู (air fluid level) และขยับน้อยลงเมื่อตรวจด้วย pneumatic otoscopy ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน ได้แก่ เยื่อแก้วหูทะลุ (perforated tympanic membrane) ระดับการได้ยินลดลง (hearing loss) และอาการอักเสบบริเวณ post auricular area (mastoiditis)

## การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันอาศัยอาการทางคลินิก ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจเพิ่มเติมหรืออาศัยผลเพาะเชื้อเพื่อการวินิจฉัยโรค สมาคมกุมารแพทย์ของประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2556 (American Academy of Pediatrics, AAP)<sup>16</sup> ได้แนะนำเกณฑ์การวินิจฉัยโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน ได้แก่

1. ผู้ป่วยเด็กที่ตรวจพบเยื่อแก้วหูบวมเล็กน้อย (mild bulging) ร่วมกับมีอาการปวดหูที่เกิดขึ้นภายใน 48 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยเด็กอาจแสดงออกด้วยการจับหู ดึงหู หรือถูใบหูบ่อยครั้ง
2. ผู้ป่วยเด็กที่ตรวจพบเยื่อแก้วหูบวมเล็กน้อย (mild bulging) แต่เยื่อแก้วหูแดงมาก (intense erythema)

3. ผู้ป่วยเด็กที่ตรวจพบเยื่อแก้วหูบวมในระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe bulging)

4. ผู้ป่วยเด็กที่ตรวจพบน้ำหนองไหลออกจากหู (otorrhea) ที่เกิดขึ้นใหม่และไม่สัมพันธ์กับหูชั้นนอกอักเสบ

## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การเจาะเยื่อแก้วหู (tympanocentesis) เพื่อข้อมลสารและเพาะเชื้อจากน้ำในหูชั้นกลางจะช่วยบอกเชื้อก่อโรคและสามารถเลือกให้ยาปฏิชีวนะได้อย่างเหมาะสม รวมทั้งสามารถตรวจความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ (antibiotic or disc susceptibility) อย่างไรก็ตามการเจาะเยื่อแก้วหูอาจไม่จำเป็นในผู้ป่วยทั่วไปและไม่นิยมในทางเวชปฏิบัติเนื่องจากต้องอาศัยแพทย์เฉพาะทางด้านโสตศอนาสิก การเจาะเยื่อแก้วหูจะมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายใน 48-72 ชั่วโมง

โดยทั่วไปไม่แนะนำให้เก็บส่งตรวจจากโพรงจมูก (nasopharyngeal aspiration, NPA) เพื่อเพาะเชื้อ เนื่องจากเชื้อที่ตรวจพบอาจไม่ใช่เชื้อก่อโรค อย่างไรก็ตามหากส่งเพาะเชื้อจาก NPA แล้วไม่พบเชื้อ *S. pneumoniae* อาจสรุปได้ว่าโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันไม่น่าจะเกิดจากเชื้อ *S. pneumoniae* เนื่องจากมี negative predictive value ค่อนข้างสูง (92%-99%)<sup>26-28</sup>

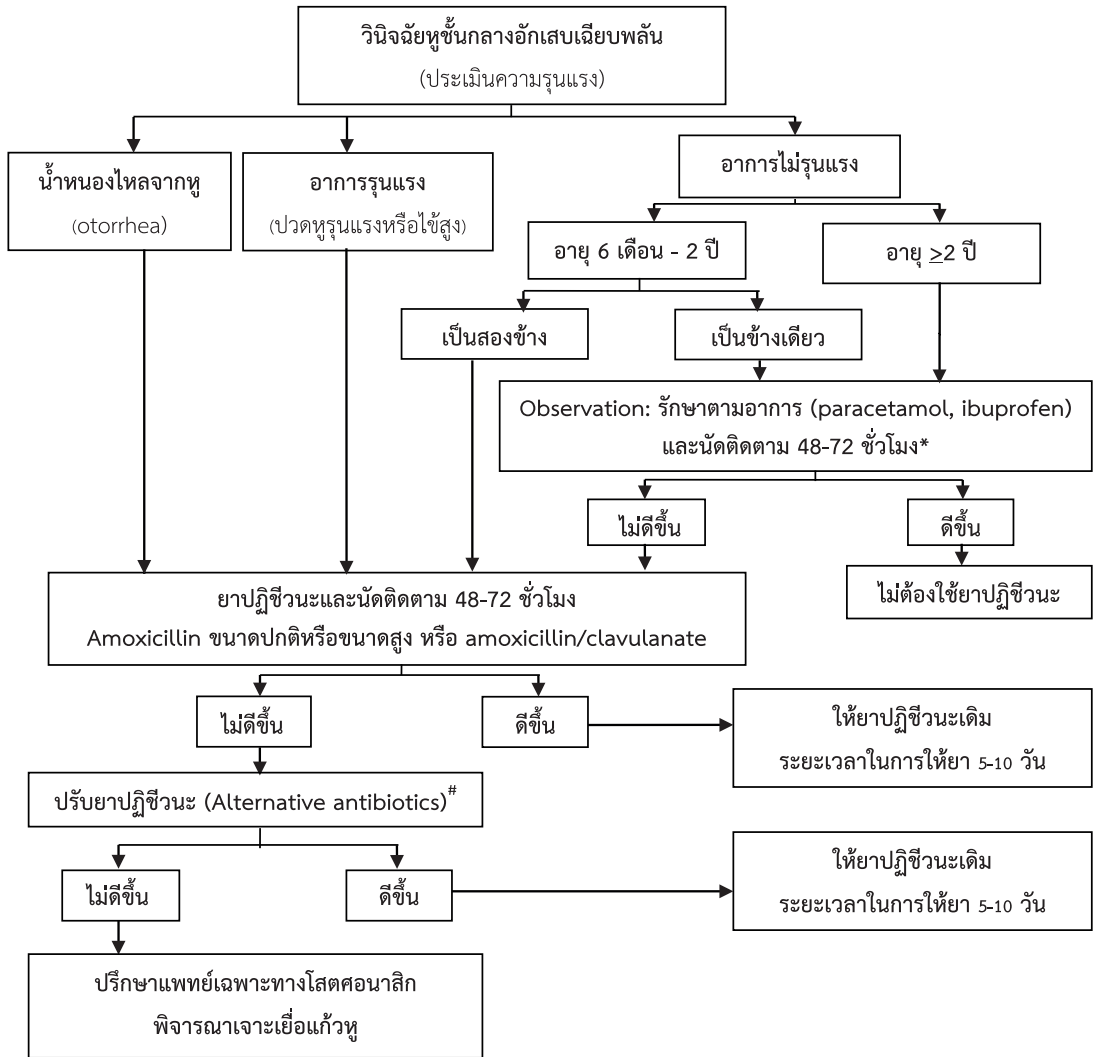
**การรักษา<sup>16,17,29</sup>**

การรักษาโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน ให้ประเมินความรุนแรงของโรคและอายุของผู้ป่วยเพื่อพิจารณาการให้ยาปฏิชีวนะ สมาคมกุมารแพทย์ของประเทศสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง มีน้ำหนองไหลออกจากหู มีอาการของหูทั้ง 2 ข้าง ในเด็กอายุ <2 ปี และอาจพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะ

หากไม่สามารถติดตามอาการได้ในเด็กอายุ <2 ปี ที่มีอาการของหูข้างเดียว และเด็กอายุ >2 ปีที่ไม่มีอาการรุนแรงและไม่มีน้ำหนองไหลออกจากหู (ตารางที่ 6 และรูปภาพที่ 3)<sup>16</sup> ส่วนแนวทางการดูแลรักษาโรคติดเชื้อเฉียบพลันระบบหายใจ ในเด็กปี พ.ศ. 2562 แนะนำให้ยาปฏิชีวนะในเด็กอายุ < 2 ปี ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง และผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามอาการได้<sup>29</sup>

**ตารางที่ 6.** แสดงแนวทางการรักษาโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันของสมาคมกุมารแพทย์ของประเทศสหรัฐอเมริกา.<sup>16</sup>

อายุ	AOM <i>without</i> otorrhea & severe symptoms		AOM <i>with</i> otorrhea	AOM <i>with</i> severe symptoms
	Unilateral	Bilateral		
<2 ปี	ยาปฏิชีวนะ หรือรักษาตามอาการและติดตาม	ยาปฏิชีวนะ	ยาปฏิชีวนะ	ยาปฏิชีวนะ
≥2 ปี	ยาปฏิชีวนะ หรือรักษาตามอาการและติดตาม	ยาปฏิชีวนะ หรือรักษาตามอาการและติดตาม	ยาปฏิชีวนะ	ยาปฏิชีวนะ



\* หากไม่สามารถนัดติดตามอาการพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะ

# การปรับยาปฏิชีวนะเพื่อครอบคลุมเชื้อดื้อยา

รูปภาพที่ 3. แนวทางการรักษาหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน.<sup>16,17,29</sup>  
ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 16, 17, 29



### 1. การรักษาตามอาการและติดตาม

การรักษาตามอาการและติดตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วย (observation) โดยยังไม่ให้ยาปฏิชีวนะ ทำได้โดยแนะนำให้เฝ้าสังเกตอาการ เฝ้ารอ และติดตามอาการได้ใน 48-72 ชั่วโมง สำหรับเด็กอายุ  $\geq 2$  ปี ไม่มีน้ำหนองไหลออกจากหู อาการไม่รุนแรง เช่น ไข้  $< 39$  องศาเซลเซียส ไม่มีอาการปวดหูหรือปวดหูเล็กน้อยหรือเด็กอายุ  $< 2$  ปี อาการไม่รุนแรง และมีอาการของหูข้างเดียว สามารถเลือกรักษาแบบติดตามอาการหรือให้ยาปฏิชีวนะ ทั้งนี้เป็นการวางแผนร่วมกันระหว่างแพทย์และผู้ปกครอง

การรักษาตามอาการที่ควรแนะนำได้แก่ การควบคุมอาการปวดหูและอาการไข้ด้วยยา paracetamol หรือ ibuprofen ในกรณีที่มีปวดหูมาก อาการปวดหูมักเป็นมากในช่วงวันแรกและจะดีขึ้นหลังรักษา 3-5 วัน

### 2. การให้ยาปฏิชีวนะ (Antibiotic treatment)

ควรพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะสำหรับผู้ป่วยหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันที่มีน้ำหนองไหลจากหูหรือมีอาการรุนแรงได้แก่ ไข้  $> 39$  องศาเซลเซียส ปวดหูรุนแรง และเด็กอายุ  $< 2$  ปี ที่มีหนองไหลออกจากหูหรือมีอาการของหูทั้งสองข้าง

ระยะเวลาในการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ประเมินจากการตอบสนองของผู้ป่วยหลังได้รับยา แนะนำการรักษานาน 10 วัน สำหรับเด็กอายุ  $< 2$  ปี รักษา 7 วัน สำหรับเด็กอายุ 2-5 ปี และรักษานาน 5-7 วัน สำหรับเด็กอายุ  $\geq 5$  ปี

ยาปฏิชีวนะที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน (ตารางที่ 7) ได้แก่

### 2.1 Penicillins

ยา amoxicillin พิจารณาขนาดยาตามความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ PRSP กรณีผู้ป่วยมีความเสี่ยงน้อยต่อเชื้อ PRSP สามารถให้ยาขนาดปกติ 40-50 มก./กก./วัน กรณีผู้ป่วยมีความเสี่ยงหรืออยู่ในพื้นที่ที่พบเชื้อ PRSP ได้บ่อย พิจารณาขนาดสูง 80-90 มก./กก./วัน เพื่อเพิ่มระดับความเข้มข้นของยาบริเวณน้ำในหูชั้นกลางให้สูงขึ้นและครอบคลุมเชื้อ PRSP

### 2.2 $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor (BL/BI)

ยา amoxicillin/clavulanate, ampicillin/sulbactam และ amoxicillin/sulbactam เป็นยากลุ่ม  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor (BL/BI) ประกอบด้วยยาสองชนิดคือ 1) ยากลุ่ม  $\beta$ -lactams ได้แก่ ยา amoxicillin และ ampicillin มีฤทธิ์ต่อเชื้อ *S. pneumoniae*, *H. influenzae* และ anaerobes และ 2) ยา  $\beta$ -lactamase inhibitor (BI) ได้แก่ ยา clavulanate และ sulbactam ช่วยเพิ่มฤทธิ์ต่อเชื้อที่สร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase ได้แก่ เชื้อ *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, anaerobes และ *S. aureus* ยา BL/BI ทั้งสามชนิดมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันได้ดีใกล้เคียงกัน ยา clavulanate ทำให้เกิดอาการท้องเสีย มีผลต่อการทำงานของตับ และกระตุ้นให้เชื้อแบคทีเรียอื่นคือยา ( $\beta$ -lactamase inducer) มากกว่า ยา sulbactam เล็กน้อย อย่างไรก็ตามยา amoxicillin/clavulanate มีตำรับยาให้เลือกใช้หลายขนาน สะดวกในการใช้ และเป็นที่ยอมรับมากกว่ายาตัวอื่น



### 2.3 Cephalosporins

ยาในกลุ่ม cephalosporins ชนิดฉีด ได้แก่ ยา ceftriaxone ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือเข้ากล้ามเนื้อวันละครั้ง และยาในกลุ่ม cephalosporins ชนิดรับประทาน ได้แก่ ยา cefuroxime, cefdinir และ cefditoren สามารถใช้สำหรับผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม penicillins แบบไม่รุนแรง (non-type 1 hypersensitivity) และใช้ในกรณีสงสัยเชื้อดื้อยา เช่น เชื้อ PRSP หรือเชื้อที่สร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาขนานแรกไม่ดี เช่น ยังมีไข้สูง ปวดหูรุนแรง หลังให้ยาไปนาน 48-72 ชั่วโมง ยา cefditoren ออกฤทธิ์ต่อเชื้อ PRSP ได้ดีที่สุด ในยาในกลุ่ม cephalosporins ชนิดรับประทาน<sup>30</sup>

### 2.4 Macrolides

ยาในกลุ่ม macrolides เช่น ยา erythromycin, azithromycin สามารถใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม penicillins แบบรุนแรงได้ (type 1 hypersensitivity) แต่ต้องระมัดระวังในการใช้ เนื่องจากปัจจุบันมีการรายงานเชื้อ macrolide-resistant *S. pneumoniae* เพิ่มขึ้น<sup>31</sup>

### 2.5 ยาในกลุ่มอื่นๆ

ยา clindamycin หรือ respiratory fluoroquinolones เช่น ยา levofloxacin สามารถใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม penicillins แบบรุนแรงได้ รวมถึงใช้ในกรณีเชื้อดื้อยาได้

ตารางที่ 7. แสดงยาปฏิชีวนะและขนาดยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น.<sup>16,17,29,32-34</sup>

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดของยา	หมายเหตุ
<b>First-line antibiotic (initial antibiotic treatment)</b>		
Amoxicillin ขนาดปกติ	40-50 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	อาจใช้ได้ในพื้นที่ที่ความชุกของเชื้อ DRSP ต่ำ
Amoxicillin ขนาดสูง	80-90 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	ครอบคลุมเชื้อ DRSP ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง
Amoxicillin/clavulanate	40-50 มก./กก./วัน หรือ 80-90 มก./กก./วัน ของยา amoxicillin แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	กรณีมีไข้ตาและตาแดง ให้สงสัยเชื้อ <i>H. influenzae</i> ส่วนขนาดของยา amoxicillin หรือ ampicillin ขึ้นกับความเสถียรต่อเชื้อ DRSP
Ampicillin/sulbactam (Sultamicillin)	50-100 มก./กก./วัน ของยา sultamicillin แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	
<b>Alternative treatment</b>		
Cefdinir	14 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง	กรณีแพ้ยาในกลุ่ม penicillins แบบไม่รุนแรง
Cefditoren	9-18 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	
Cefuroxime	30 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง	
Cefpodoxime	10 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	
Ceftriaxone	50 มก./กก./วัน IM/IV วันละครั้ง	



ตารางที่ 7. แสดงยาปฏิชีวนะและขนาดยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น.<sup>16,17,29,32-34</sup>

(ต่อ)

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดของยา	หมายเหตุ
Clindamycin	30-40 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง	กรณีแพ้ยา กลุ่ม penicillins แบบรุนแรง
Levofloxacin	อายุ 6 เดือน - 5 ปี: 20 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง อายุ >5 ปี: 10 มก./กก./วัน วันละ 1 ครั้ง	
Azithromycin	10-12 มก./กก./วัน วันละ 1 ครั้ง	กรณีแพ้ยา กลุ่ม penicillins แบบรุนแรง แต่มีรายงานเชื้อดื้อยา เพิ่มขึ้น
Clarithromycin	15 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	

อาจพิจารณาให้ยาสองชนิดร่วมกัน เช่น ยา ceftriaxone ร่วมกับ clindamycin

### การประเมินซ้ำ

หลังการรักษาผู้ป่วยควรนัดติดตามอาการที่ 48-72 ชั่วโมง เพื่อประเมินผลการรักษาซ้ำ เนื่องจากอาการทางคลินิกอาจยังไม่ดีขึ้นหลังได้ยาปฏิชีวนะ 24 ชั่วโมง แต่อาการมักดีขึ้นหลังการรักษา 48-72 ชั่วโมง หากอาการไม่ดีขึ้นหรือแย่ลงให้ประเมินว่ามีโอกาสเกิดจากเชื้อแบคทีเรียดื้อยา เชื้อไวรัส หรือมีภาวะแทรกซ้อนหรือไม่ และปรับยาปฏิชีวนะให้ครอบคลุมเชื้อดื้อยา เช่น หากเดิมได้รับยา amoxicillin ขนาดปกติอาจปรับเพิ่มยาเป็นขนาดสูงเพื่อครอบคลุมเชื้อ PRSP หรือเปลี่ยนเป็นยา BL/BI กรณีสงสัยเชื้อ *H. influenzae* ที่สร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase แต่หากเดิมได้รับยา amoxicillin/clavulanate อยู่แล้วอาจเปลี่ยนเป็นยาในกลุ่ม cephalosporins ชนิดรับประทานหรือชนิดฉีดตามความรุนแรงของโรค

น้ำในช่องหูชั้นกลางอาจคงอยู่ได้นานถึง 3 เดือนหลังการรักษา ทั้งนี้ให้พิจารณา ร่วมกับอาการอื่นๆ ว่าจำเป็นต้องเจาะตรวจน้ำในช่องหูชั้นกลางหรือไม่

### การเจาะเยื่อแก้วหู

ผู้ป่วยหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันที่อาการไม่ดีขึ้นหลังได้รับยาที่เหมาะสม เช่น ยังปวดหูรุนแรง ไข้สูง การเจาะเยื่อแก้วหู (tympanocentesis, myringotomy) จะมีส่วนช่วยในการระบายหนองหรือ pro-inflammatory fluid จากหูชั้นกลาง ทำให้อาการปวดลดลงได้ และทำให้ทราบเชื้อก่อโรคและผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะซึ่งจะทำให้การเลือกยาปฏิชีวนะมีความเหมาะสมมากขึ้น

### การป้องกัน

โรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันสามารถป้องกันได้โดยการป้องกันไม่ให้เกิดการติดเชื้อไวรัสของระบบทางเดินหายใจส่วนบน การควบคุมโรคภูมิแพ้ทางเดินหายใจ และการฉีดวัคซีนเสริมซึ่งได้แก่ วัคซีน PCV, วัคซีนฮิบ (Hib) และวัคซีนไขหวัดใหญ่ ส่งเสริมการกินนมแม่อย่างเดียวในช่วง 6 เดือนแรก และหลีกเลี่ยงการสัมผัสควันบุหรี่

### โรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน<sup>33-36</sup>

โรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน (acute rhinosinusitis) เกิดจากการติดเชื้อในโพรงไซนัส ซึ่งเป็นได้ทั้ง maxillary sinus, ethmoid sinus ที่ใดที่หนึ่งหรือเป็นหลายที่ร่วมกัน และมักพบเป็นภาวะแทรกซ้อนของเด็กที่เป็นโรคหวัด (10%) สาเหตุของโรคเกิดจากเชื้อไวรัสหรือเชื้อแบคทีเรีย แต่ส่วนใหญ่มีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรียซึ่งเชื้อจำนวนหนึ่งอาจดื้อยาปฏิชีวนะ

กลไกการเกิดโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน มีความคล้ายคลึงกับโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน โครงสร้างของโพรงไซนัสติดต่อกับโพรงจมูก (nasopharynx) ได้ทางรูเปิด (natural ostia) และเยื่อของทั้งสองโพรงมีขนพัดโบก (cilia) ซึ่งทำหน้าที่ไม่ให้มีการคั่งของสารคัดหลั่ง โดยปกติโพรงไซนัสจะไม่มีเชื้อแบคทีเรีย (sterile) ในขณะที่โพรงจมูก (nasopharynx) อาจมีเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ก่อโรค (colonization) อาศัยอยู่ เมื่อผู้ป่วยมีการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนต้นจะมีการสร้างสารคัดหลั่งปริมาณมาก และเหนียว ขนพัดโบกทำหน้าที่ไม่ได้ ทำให้เกิดการคั่งและอุดตันของสารคัดหลั่งบริเวณรูเปิดของโพรงจมูกและไซนัส เกิดการเปลี่ยนแปลงของความดันในโพรงไซนัส เชื้อแบคทีเรียที่ไม่ก่อโรคสามารถเข้าไปในโพรงไซนัส ทำให้เกิดการอักเสบติดเชื้อของโพรงไซนัส นอกจากโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบนแล้ว โรคภูมิแพ้ทางอากาศ (allergic rhinitis) โรคที่มีการทำงานของขนพัดโบกเสียไป โครงสร้างที่ผิดปกติของภายในจมูก หรือโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันได้เช่นกัน

### เชื้อก่อโรคและเชื้อดื้อยา

โรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรีย (acute bacterial rhinosinusitis, ABRS) เกิดจากเชื้อแบคทีเรียกลุ่มเดียวกับที่ทำให้เกิดโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน เชื้อที่สำคัญได้แก่ เชื้อ *S. pneumoniae*, *H. influenzae* และ *M. catarrhalis* เชื้ออื่นๆ ที่พบได้รองลงมาคือ *S. aureus*, *S. pyogenes* และ anaerobes ซึ่งเชื้อเหล่านี้พบได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยเด็กโตอายุมากกว่า 12 ปีการศึกษาในประเทศไทยพบว่า เชื้อ *S. pneumoniae* เป็นเชื้อก่อโรคที่พบได้บ่อยที่สุด<sup>29</sup>

เชื้อแบคทีเรียทั้งสามเชื้อมีอัตราการดื้อต่อยาปฏิชีวนะด้วยกลไกการดื้อยาที่แตกต่างกัน เช่นเดียวกับเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน (ตารางที่ 5)

### อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรียวินิจฉัยแยกโรคได้ยากจากโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อไวรัส อาการที่พบบ่อยในเด็กได้แก่ ไข้ ไอแห้งๆ หรือไอมีเสมหะ ตลอดวันแต่จะเด่นช่วงกลางคืน เจ็บคอ มีน้ำมูกใสหรือขุ่นข้น (purulent discharge) น้ำมูกไหล คอตลอดเวลาจนบางครั้งอาจทำให้อาเจียน ลมหายใจมีกลิ่นเหม็น อาการอื่นๆ ที่พบได้แก่ อาการปวดบริเวณศีรษะและใบหน้าตรงตำแหน่งของโพรงไซนัส

โรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรียส่วนใหญ่จะมีอาการ > 10 วัน หรือมีอาการรุนแรงนาน > 3 วัน อาการทางคลินิกที่สำคัญคือ อาการไข้สูง (> 39 องศาเซลเซียส)



มีน้ำมูกเขียวเหลืองข้นเป็นหนอง มีอาการแย่ลง หลังเริ่มการรักษาและดีขึ้นแล้ว หรือมีอาการ กลับมาเป็นใหม่

ภาวะแทรกซ้อนของโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันมีได้หลายระบบ ภาวะแทรกซ้อนทางตา ได้แก่ periorbital cellulitis, orbital cellulitis ซึ่งจะพบอาการบวมแดงร้อนบริเวณใต้ตา ตาโปน ขยับลูกตาได้น้อยลง และมองเห็นภาพซ้อน ภาวะแทรกซ้อนทางกระดูก ได้แก่ กระดูกอักเสบ (osteitis) และภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท เช่น meningitis, subdural empyema, brain abscess, venous thrombosis ซึ่งกลุ่มนี้อาจมีอาการชักหรือมี focal neurological deficit

### การวินิจฉัยโรค<sup>33,34</sup>

การวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรียตามมาตรฐานจะต้องมีผลเพาะเชื้อจากการเจาะโพรงไซนัสที่ได้ปริมาณเชื้อ  $\geq 10^4$  colony-forming units (CFU)/มล. ซึ่งเป็นหัตถการที่ทำยากและต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญ ดังนั้นการวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรียจึงอาศัยอาการของผู้ป่วยเป็นหลักซึ่งไม่มีลักษณะจำเพาะ ทำให้การวินิจฉัยโรคอาจต่ำหรือสูงกว่าที่เป็นจริง แนวทางการวินิจฉัยอ้างอิงจาก AAP ปี พ.ศ. 2556<sup>34</sup> พิจารณาจากอาการดังนี้

1. อาการน้ำมูกหรืออาการไอตอนกลางวันเป็นต่อเนื่องนานเกิน 10 วัน (persistent symptoms) โดยอาการไม่ดีขึ้นและไม่สามารถอธิบายได้จากอาการภูมิแพ้

2. อาการรุนแรงนานเกิน 3 วัน (severe symptoms) ได้แก่ ไข้สูง ( $>39$  องศาเซลเซียส) มีน้ำมูกเขียวเหลืองข้นเป็นหนอง หรือมีอาการปวดบริเวณใบหน้า

3. อาการแย่ลงหลังเริ่มการรักษาและดีขึ้นแล้ว (worsening symptoms) หรือมีอาการกลับมาเป็นใหม่ (double sickening) ได้แก่ ไข้สูง น้ำมูกเหลืองข้นเป็นหนอง และไอตอนกลางวัน

### การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>33,34,36</sup>

1. ภาพถ่ายภาพรังสีไซนัส (plain film of paranasal sinus) ได้แก่ ทำ occipito-mental (Waters), occipito-frontal (Caldwell) และ lateral การถ่ายภาพรังสีทั้งสามทำ อาจช่วยในการยืนยันการวินิจฉัยโรคได้บ้างแต่ไม่ได้ช่วยแยกสาเหตุของเชื้อก่อโรค โดยพิจารณาจากเยื่อโพรงไซนัสหนา  $> 4$  มม. (mucoperiosteal thickening) พบระดับน้ำและอากาศ (air-fluid level) ในโพรงไซนัส หรือโพรงไซนัสทึบไปทั้งข้าง (total opacification) อย่างไรก็ตามความหนาของเยื่อโพรงไซนัสสามารถพบได้ในคนปกติ ควรระวังในการแปลผลการตรวจ

2. ภาพถ่ายเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT paranasal with contrast) แนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมกรณีที่สงสัยภาวะแทรกซ้อนทางตาและระบบประสาท หรือไซนัสอักเสบที่มีอาการกลับเป็นซ้ำเพื่อวางแผนผ่าตัด ไม่แนะนำให้ส่งตรวจเพื่อช่วยวินิจฉัยโรคเนื่องจากไม่สามารถบอกสาเหตุของเชื้อก่อโรค นอกจากนั้นยังมีค่าใช้จ่ายสูงและอาจไม่คุ้มค่าในการนำมาใช้เพื่อวินิจฉัยโรค

โดยสรุปไม่แนะนำให้ส่งตรวจทางรังสีเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันเนื่องจากความผิดปกติที่พบสามารถพบได้ในโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนต้นอื่นๆ อย่างไรก็ตามหากผลการตรวจทางรังสีปกติอาจสรุปได้ว่าไม่มีภาวะโพรงไซนัสอักเสบ

3. การเจาะโพรงไซนัสเพื่อเพาะเชื้อ การเก็บสิ่งส่งตรวจเพื่อเพาะเชื้อเพื่อการวินิจฉัยตามมาตรฐานสากลต้องเก็บโดยการเจาะโพรงไซนัสเป็นหัตถการที่ทำยากและต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ทำเพื่อหาสาเหตุเชื้อก่อโรคกรณีรักษาแล้วไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะหลายขนาน มีภาวะแทรกซ้อนทางตา หรือในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

การเก็บสิ่งส่งตรวจจาก nasopharynx swab หรือ endoscopic swab บริเวณ osteomeatal complex ไม่สามารถนำมาทดแทนการเจาะโพรงไซนัส เนื่องจากบริเวณช่องโพรงจมูกมีเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นปริมาณมากและอาจมีการปนเปื้อนสิ่งส่งตรวจได้

### การรักษา<sup>29,33,34</sup>

การรักษาผู้ป่วยไซนัสอักเสบเฉียบพลันประกอบด้วยการรักษาตามอาการและการรักษาแบบจำเพาะ

1. การรักษาตามอาการ ได้แก่ ยาลดไข้ โดยใช้ยาในกลุ่ม acetaminophen และควบคุมอาการของโรคภูมิแพ้ทางอากาศ เช่น น้ำมูก ไอ โดยการพ่น intranasal steroid (budesonide, fluticasone, mometasone) เพื่อลดอาการอักเสบและอาการบวมบริเวณรูเปิดไซนัส ostia โดยไม่ได้ทำให้มีผลข้างเคียง เช่น เลือดกำเดาไหล

การระคายเคืองของรูจมูก เพิ่มขึ้น การล้างจมูกด้วย hypertonic saline มีประโยชน์ในการช่วยล้างสารคัดหลั่งที่ค้างในโพรงจมูกและโพรงไซนัส ทำให้อาการโดยรวมของผู้ป่วยดีขึ้น ยา nasal decongestant (oral และ topical), mucolytics และ antihistamine ไม่แนะนำให้ใช้เพราะยังไม่มีข้อมูลมากเพียงพอว่ามีประโยชน์ในการรักษา

2. การรักษาจำเพาะ แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะทุกรายกรณีที่มีอาการรุนแรงหรือมีอาการแย่ง และอาจพิจารณาการรักษาแบบติดตามอาการในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงและไม่มีอาการแย่ง<sup>34</sup> โดยยาปฏิชีวนะที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยไซนัสอักเสบเฉียบพลันมีหลักการเช่นเดียวกับในผู้ป่วยหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันคือ ยาในกลุ่ม BL/BI หรือยา amoxicillin ขนาดปกติหรือขนาดสูง (ตารางที่ 7) ยาปฏิชีวนะอื่นที่อาจใช้เป็นทางเลือกคือ ยาในกลุ่ม cephalosporins, clindamycin และ fluoroquinolones

ประเทศที่ให้วัคซีน PCV ในเด็กจะพบเชื้อ *H. influenzae* เป็นสาเหตุของเชื้อก่อโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันเพิ่มขึ้น เชื้อ *H. influenzae* ที่พบมักสร้าง  $\beta$ -lactamase (40%-50%) IDSA และ AAP จึงแนะนำให้ใช้ยา amoxicillin/clavulanate เป็นยาเบื้องต้น (empiric treatment) ในการรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน<sup>34</sup> สำหรับประเทศไทยยังไม่ได้ให้วัคซีน PCV สำหรับเด็กไทยทุกคน สาเหตุของเชื้อแบคทีเรียอันดับหนึ่งยังคงเป็นเชื้อ *S. pneumoniae* แนวทางการรักษาของประเทศไทยในปีพ.ศ. 2562 จึงให้ประเมินความเสี่ยงของการดื้อยาและความรุนแรง ผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงและ



ไม่เป็นกลุ่มเสี่ยงต่อเชื้อดื้อยาสามารถเริ่มรักษาด้วยยา amoxicillin 40-50 มก./กก./วัน ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อเชื้อดื้อยาซึ่งได้แก่ เคยได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 3 เดือน อายุ < 2 ปี หรืออยู่ในสถานรับเลี้ยงเด็กก่อน<sup>29</sup> แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยยา amoxicillin หรือ amoxicillin/clavulanate 80-90 มก./กก./วัน

โดยปกติจะนัดติดตามอาการของผู้ป่วย 48-72 ชั่วโมงหลังให้ยาปฏิชีวนะ หากอาการต่างๆ ไม่ดีขึ้น ให้พิจารณาปรับยาปฏิชีวนะเพื่อครอบคลุมเชื้อดื้อยา เช่น เชื้อ PRSP, cephalosporin-resistant *S. pneumoniae* ตามลำดับ โดยการให้เป็นยาทางเลือก (alternative antibiotic) หรือเพิ่มยาชนิดที่สอง รวมทั้งอาจพิจารณาปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคติดเชื้อเพื่อระบายหนองในโพรงไซนัสและหาเชื้อก่อโรค

ระยะเวลาการรักษาโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันขึ้นกับการตอบสนองต่อการรักษา ถ้าตอบสนองดีจะให้ยาปฏิชีวนะนาน 10 วัน แต่ถ้าตอบสนองช้าจะต้องให้ยาปฏิชีวนะนานขึ้นคือให้ต่ออีก 7 วันหลังจากอาการหายสนิท

การป้องกันโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน<sup>35</sup> ได้แก่ การรักษาโรคร่วมหรือการควบคุมโรคประจำตัวให้ดีไม่ให้ง่าย เช่น โรคภูมิแพ้ อากาศ โรคต่อมอะดีนอยด์และทอนซิลโต (adenotonsillar hypertrophy) การให้วัคซีน PCV สามารถลดการเกิดโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน (66%) และการลดกิจกรรมว่ายน้ำหรือใช้ nasal plug ขณะว่ายน้ำอาจช่วยลดการเกิดโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันได้



## กรณีศึกษา

### Acute exudative pharyngotonsillitis

**History:** ผู้ป่วยเด็กอายุ 6 ปี มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillins แบบรุนแรง มาด้วยอาการไข้สูง และเจ็บคอมาก 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล

**PE:** BT 40 C, HEENT - markedly injected pharynx and tonsils with exudate, enlarged and tender anterior cervical lymph nodes

**Treatment:** Clindamycin 20 mg/kg/d for 10 days

**Diagnosis:** GAS pharyngotonsillitis in a patient with type 1 hypersensitivity of penicillins

#### Lesson learnt

1. โรคคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันอักเสบจากเชื้อ GAS วินิจฉัยโดยอาศัยอาการทางคลินิก เป็นสำคัญ
2. ยาปฏิชีวนะที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS คือ ยา amoxicillin เนื่องจากเชื้อ GAS จะไวต่อยากลุ่ม penicillins เสมอ
3. ผู้ป่วยคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS ที่แพ้ยาในกลุ่ม penicillins แบบไม่รุนแรง สามารถใช้ยาในกลุ่ม cephalosporins ได้
4. ผู้ป่วยคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS ที่แพ้ยาในกลุ่ม penicillins แบบรุนแรง ควรหลีกเลี่ยงยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams และ cephalosporins ปัจจุบันมีรายงานเชื้อ GAS ที่ดื้อยา กลุ่ม macrolides เพิ่มขึ้น จึงแนะนำให้ใช้ยา clindamycin
5. การรักษาผู้ป่วยคอหอยและทอนซิลอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ GAS ส่วนใหญ่ต้องให้ยาปฏิชีวนะ นาน 10 วัน เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและไต ยกเว้นยา azithromycin



## กรณีศึกษา

### Acute otitis media

---

**History:** ผู้ป่วยเด็กอายุ 6 เดือน แข็งแรงดีมาก่อน จนกระทั่ง 2 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการไข้สูง กินยาลดไข้แล้วดีขึ้นเล็กน้อย ร้องงอแงและมีอาการที่สงสัยว่าเด็กอาจเจ็บหู

**PE:** active crying, BT 40 C, moderate redness of right tympanic membrane

**Diagnosis:** Acute otitis media (AOM)

**Treatment:** Amoxicillin/clavulanate 100 mg/kg/d for 10 days

#### Lesson learnt

1. โรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันวินิจฉัยโดยอาศัยอาการทางคลินิกเป็นสำคัญ โดยเฉพาะการตรวจทาง otoscopy
2. ยาปฏิชีวนะมีความจำเป็นสำหรับผู้ป่วยหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน โดยเฉพาะในเด็กอายุ <2 ปี เยื่อแก้วหูทะลุ เป็นสองข้าง หรือมีอาการรุนแรง
3. ยาปฏิชีวนะที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันคือ
  - 3.1 ยา amoxicillin, high dose ครอบคลุมเชื้อ PRSP, เชื้อ *H. influenzae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase แต่ไม่ครอบคลุมเชื้อ *M. catarrhalis* ซึ่งเกือบทั้งหมดสร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase
  - 3.2 ยา BL/BI เช่น amoxicillin/clavulanate (high dose of amoxicillin) ครอบคลุมเชื้อ PRSP, เชื้อ *H. influenzae* และ *M. catarrhalis* ที่สร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase
  - 3.3 ยากลุ่ม cephalosporins เช่น cefdinir, cefditoren ใช้ได้ในกรณีแพ้ยากลุ่ม penicillins แบบไม่รุนแรง
4. ระยะเวลาที่แนะนำในการรักษาขึ้นกับอายุและความรุนแรงของผู้ป่วย



## กรณีศึกษา

### Acute rhinosinusitis

**History:** ผู้ป่วยเด็กอายุ 5 ปี โรคประจำตัวคือโรคภูมิแพ้ทางอากาศ พ่นยาเป็นประจำไม่เคยได้รับวัคซีนเสริม 7 วันก่อนมีอาการไข้ต่ำ กินยาลดไข้แล้วไข้ลดลง ไอทั้งกลางวันและกลางคืน มีน้ำมูกเล็กน้อย วันนี้มีไข้สูง น้ำมูกข้นมีกลิ่นเหม็น และปวดบริเวณใบหน้า

**PE:** BT 40 C, HEENT – purulent discharge, nasal congestion, posterior nasal drip, maxillary area tenderness

**Diagnosis:** Acute rhinosinusitis (severe)

**Treatment:** Amoxicillin/clavulanate 90 mg/kg/d of amoxicillin for 10 days

#### Lesson learnt

1. โรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันวินิจฉัยโดยอาศัยอาการทางคลินิกเป็นสำคัญ
2. โรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่สงสัยว่าเกิดจากเชื้อแบคทีเรียจำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะ ต้องอาศัยประวัติผู้ป่วยเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค ได้แก่ อาการ >10 วัน อาการรุนแรง หรืออาการแย่ลง
3. ยาปฏิชีวนะที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยไซนัสอักเสบเฉียบพลันคือ
  - 3.1 ยา amoxicillin, high dose ครอบคลุมเชื้อ PRSP, เชื้อ *H. influenzae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase แต่ไม่ครอบคลุมเชื้อ *M. catarrhalis* ซึ่งเกือบทั้งหมดสร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase
  - 3.2 ยา BL/BI เช่น amoxicillin/clavulanate (high dose of amoxicillin) ครอบคลุมเชื้อ PRSP, เชื้อ *H. influenzae* และ *M. catarrhalis* ที่สร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase
  - 3.3 ยากลุ่ม cephalosporins เช่น cefdinir, cefditoren ใช้ได้ในกรณีแพ้ยากลุ่มpenicillins แบบไม่รุนแรง



## เอกสารอ้างอิง

1. Dietrich ML, Steele RW. Group A Streptococcus. *Pediatr Rev* 2018;39: 379-91.
2. Cherry J. Pharyngitis (pharyngitis, tonsillopharyngitis, and nasopharyngitis). In: Cherry J, Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2019:108-15.
3. Sande L, Flores A. Group A, Group C, Group G beta hemolytic streptococcal infections. In: Cherry J, Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2019:813-22.
4. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010;126: e557-64.
5. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012;55:e86-102.
6. Jitrungruengnij N, Anulgulruengkit S, Chatsuwat T, Puthanakit T, Pancharoen P. Increasing prevalence of macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in Thailand: a decade review. Oral presentation: The 8<sup>th</sup> Asian Congress of Pediatric Infectious Disease, Bangkok, Thailand. November 8, 2016.
7. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002;34:482-92.
8. ชุขณา สวณกระต่าย. แบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะ: กลไกและผลที่ตามมาทางคลินิก (Antibiotic-resistant bacteria: mechanisms and clinical consequences). ใน: นลินี อัครวโถศี, วีระพงษ์ ตัฒพะวิเชียร, ธนะพันธ์ พิบูลย์บรรณกิจ, บรรณาธิการ. ยาต้านจุลชีพที่สำคัญ 1. กรุงเทพฯ: วี.เจ.พรินติ้ง, 2558:41-122.
9. Lewis JS, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in staphylococci: should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin Infect Dis* 2005; 40:280-5.
10. Giovanetti E, Montanari MP, Mingoia M, Valardo PE. Phenotypes and genotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* strains in Italy and heterogeneity of inducibly resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43: 1935-40.
11. Tanz R. Acute pharyngitis. In: Kliegman R, Stanton B, Joseph W, Schor N, Behrman R, Nelson R, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016:2017-21.
12. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decision Making* 1981;1:239-46.

13. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Can Med Assoc J* 1998;158:75-83.
14. Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician* 2009;79:383-90.
15. Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes: basic biology to clinical manifestations*. Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.
16. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013; 131:e964-99.
17. Rosa-Olivares J, Porro A, Rodriguez-Varela M, Riefkohl G, Niroomand-Rad I. Otitis media: to treat, to refer, to do nothing: a review for the practitioner. *Pediatr Rev* 2015;36:480-6.
18. Casey J, Bluestone C. Otitis media. In: Cherry J, Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P, eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2019:149-67.
19. Van Dyke MK, Pircon JY, Cohen R, Madhi SA, Rosenblut A, Macias Parra M, et al. Etiology of acute otitis media in children less than 5 years of age: a pooled analysis of 10 similarly designed observational studies. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:274-81.
20. Kaur R, Morris M, Pichichero ME. Epidemiology of acute otitis media in the postpneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatrics* 2017;140:pii:e20170181.
21. Torumkuney D, Chaiwarith R, Reechaipichitkul W, Malatham K, Chareonphaibul V, Rodrigues C, et al. Results from the survey of antibiotic resistance (SOAR) 2012-14 in Thailand, India, South Korea and Singapore. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:3628.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 29<sup>th</sup> ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI, 2019.
23. Campbell GD Jr, Silberman R. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1998;26:1188-95.
24. Srifuengfung S, Tribuddharat C, Phoomniyom S, Chuanphung S. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from patients in Bangkok, Thailand. *J Glob Antimicrob Resist* 2016;5:86-7.
25. MacDougall C. Penicillins, cephalosporins, and other  $\beta$ -lactam antibiotics. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Education, 2017:1023-39.
26. Gehanno P, Lenoir G, Barry B, Bons J, Boucot I, Berche P. Evaluation of nasopharyngeal cultures for bacteriologic



- assessment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:329-32.
27. Kaur R, Czup K, Casey JR, Pichichero ME. Correlation of nasopharyngeal cultures prior to and at onset of acute otitis media with middle ear fluid cultures. *BMC Infect Dis* 2014;14:640.
28. Syrjanen RK, Herva EE, Makela PH, Puhakka HJ, Auranen KJ, Takala AK, et al. The value of nasopharyngeal culture in predicting the etiology of acute otitis media in children less than two years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1032-6.
29. สมาคมโรคระบบหายใจและเวชบำบัดวิกฤตในเด็ก, ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาโรคติดเชื้อเฉียบพลันระบบหายใจในเด็ก พ.ศ. 2562. กรุงเทพฯ: ปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2562.
30. Tempera G, Furneri PM, Carlone NA, Cocuzza C, Rigoli R, Musumeci R, et al. Antibiotic susceptibility of respiratory pathogens recently isolated in Italy: focus on cefditoren. *J Chemother* 2010;22:153-9.
31. Jenkins SG, Farrell DJ. Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1260-4.
32. Dajani A. Use of ampicillin/sulbactam and sultamicillin in pediatric infections: a re-evaluation. *J Int Med Res* 2001;29:257-69.
33. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012;54:e72-112.
34. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics* 2013;132:e262-80.
35. Cherry J KE, Shapiro N. Rhinosinusitis. In: Cherry J, Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P, eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2019:137-44.
36. Wald ER. Sinusitis in children. *N Engl J Med* 1992;326:319-23.

# Drug-Resistant Bacteria in Lower Respiratory Tract Infections

กฤตพร พรไพศาลสกุล  
ชัชฌา พันธุ์เจริญ

โรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนล่างโดยเฉพาะโรคปอดอักเสบเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 5 ปี ทำให้ผู้ป่วยเด็กเสียชีวิตหรือเกิดความพิการได้ ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส<sup>1</sup> ทำให้เกิดโรคหลอดลมอักเสบ (bronchitis) โรคหลอดลมส่วนปลายอักเสบ (bronchiolitis) และโรคปอดอักเสบ (viral pneumonia) โรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนล่างหรือโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย (bacterial pneumonia) พบได้น้อยกว่าแต่มีความรุนแรงสูงและมีความยากลำบากในการรักษา สามารถจำแนกได้เป็นสองกลุ่มคือ โรคปอดอักเสบที่ติดเชื้อมาจากชุมชน (community-acquired pneumonia, CAP) และโรคปอดอักเสบที่ติดเชื้อภายในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia, HAP)

โรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจจากเชื้อแบคทีเรียอีกกลุ่มหนึ่งเกิดจากเชื้อแบคทีเรียที่ไม่เป็นแบบฉบับ (atypical bacteria) ทำให้เกิดโรคปอดอักเสบ (atypical pneumonia) ได้เช่นกัน พบบ่อยในเด็กโตและผู้ใหญ่ ส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อจากชุมชน ผู้ป่วยมักมีอาการ

ไม่รุนแรงเท่ากับผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียทั่วไป<sup>2-4</sup>

## โรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย

โรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียในเด็กที่ติดเชื้อจากชุมชนจำแนกได้เป็นสองรูปแบบคือ กลุ่มแรกเป็นโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่เกิดตามหลังการติดเชื้อไวรัส โดยเฉพาะเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ เชื้อ respiratory syncytial virus (RSV) เชื้อไวรัสหัด และเชื้อไวรัสอีสุกอีใส และกลุ่มที่สองเป็นโรคปอดอักเสบที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียโดยตรง ผู้ป่วยกลุ่มแรกมักพบในเด็กเล็ก ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่สองพบได้น้อยกว่าและมักพบในเด็กโตหรือผู้ใหญ่

## เชื้อก่อโรคและเชื้อดื้อยา

เชื้อที่ก่อโรคปอดอักเสบในเด็กส่วนใหญ่เป็นเชื้อไวรัส ส่วนเชื้อแบคทีเรียที่สำคัญและเป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบในเด็กคือ เชื้อ *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* และ *Staphylococcus aureus*<sup>2,3</sup>



เชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดโรคปอดอักเสบ ทั้งสามชนิดอาจคือยาปฏิชีวนะที่เคยใช้ได้ผลในอดีต โดยเชื้อ *S. pneumoniae* และเชื้อ *H. influenzae* มีอัตราการดื้อยา penicillin และ ampicillin สูง<sup>5,6</sup> ในขณะที่เชื้อ *S. aureus* ส่วนใหญ่ไวต่อยา cloxacillin (methicillin-sensitive *S. aureus*, MSSA) หากติดเชื้อจากชุมชน<sup>7</sup>

เชื้อ *S. pneumoniae* เป็นเชื้อที่ดื้อยาในกลุ่ม penicillins ด้วยกลไกสร้าง penicillin

binding protein type 2 (PBP2) เชื้อ *H. influenzae* ดื้อยา ampicillin ด้วยกลไกสร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase ส่วนเชื้อ *S. aureus* ที่ดื้อยา methicillin (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) ด้วยกลไกการเปลี่ยนแปลง penicillin binding protein (PBP) เป็น PBP2a พบน้อยมากในโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่ติดเชื้อจากชุมชนโดยเฉพาะกรณีเป็นผู้ป่วยเด็ก (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. แสดงกลไกและอัตราดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อก่อโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย.<sup>5,6,8-11</sup>

เชื้อก่อโรค	กลไกดื้อยา	อัตราดื้อยา (%)
<i>S. pneumoniae</i>	PBP2 production	50-80
<i>H. influenzae</i>	$\beta$ -lactamase production	30-50
<i>S. aureus</i>	PBP2a production by <i>mecA</i> gene	6

PBPs = penicillin binding proteins

### อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อไวรัสในเด็กส่วนใหญ่จะมีอาการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบนนำมาก่อน ได้แก่ อาการไข้ต่ำๆ น้ำมูก ตามมาด้วยอาการไอและหอบเหนื่อย อย่างไรก็ตามผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่มักมีอาการไข้สูงและปวดเมื่อยกล้ามเนื้อร่วมด้วย

ผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียในเด็กพบน้อยกว่าโรคปอดอักเสบจากเชื้อไวรัส ผู้ป่วยมักเป็นเด็กเล็กที่ติดเชื้อไวรัสของระบบทางเดินหายใจมาก่อน ต่อมามีอาการไข้สูงขึ้นและเหนื่อยหอบมากขึ้น ส่วนผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียโดยตรงมักเป็นเด็กโตมีอาการไข้สูงเฉียบพลัน ร่วมกับมีอาการไอ เจ็บหน้าอก และหอบเหนื่อย

### การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียในเด็กอาศัยประวัติโดยเฉพาะการดำเนินโรค (clinical course) และอาการทางคลินิกเป็นสำคัญ นอกจากนั้นควรพิจารณาปัจจัยสำคัญที่ทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อ drug-resistant *S. pneumoniae* (DRSP) ได้แก่ เด็กที่ได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา และเด็กที่ฝากเลี้ยงในสถานรับเลี้ยงเด็ก<sup>12</sup>

การตรวจนับเม็ดเลือดในผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียมักอยู่ในเกณฑ์ปกติ มีเพียงส่วนน้อยที่อาจพบจำนวนเม็ดเลือดขาวและค่าร้อยละของนิวโทรฟิลเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะหากเกิดจากเชื้อ *S. pneumoniae* และ *S. aureus* หรือกรณีมีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย

การตรวจภาพถ่ายรังสีปอดอาจพบ patchy, alveolar หรือ lobar infiltration ส่วนการเพาะเชื้อในเลือดมักได้ผลลบเนื่องจากผู้ป่วยเด็กปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียพบภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยน้อยมาก (<5%)<sup>13</sup> การตรวจเสมหะและการเพาะเชื้อจากเสมหะมีประโยชน์น้อยสำหรับผู้ป่วยเด็กเนื่องจากมีปัญหาในการเก็บเสมหะ ส่วนใหญ่จึงต้องอาศัยระดับวิทยาของเชื้อก่อโรคเป็นสำคัญในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม

ผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่มีภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดควรทำการเจาะน้ำเพื่อตรวจนับเซลล์เม็ดเลือดขาว ย้อมสีกรัม เพาะเชื้อ และอื่นๆ ซึ่งจะช่วยให้สันนิษฐานว่าเป็นโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียจริงและสามารถบอกเชื้อก่อโรคได้ชัดเจน

กรณีที่เพาะเชื้อขึ้นในเลือด เสมหะ หรือน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด จะตรวจความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ สำหรับเชื้อ *H. influenzae* จะมีการตรวจว่าสร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase หรือไม่ และเชื้อ *S. pneumoniae* การตรวจค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ต่อยา penicillin และ cefotaxime หรือ ceftriaxone จะช่วยจำแนกเชื้อออกเป็นเชื้อที่ไวต่อยาปฏิชีวนะ (susceptible) และเชื้อที่ดื้อยาปฏิชีวนะ (non-susceptible) และสามารถบอกได้ว่าเป็นเชื้อที่ดื้อยาปฏิชีวนะในระดับปานกลาง (intermediate or low-level resistance) หรือดื้อยาปฏิชีวนะในระดับสูง (high-level resistance) เพื่อเป็นข้อมูลในการปรับเปลี่ยนยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยต่อไป (ตารางที่ 2 และ 3)

**ตารางที่ 2.** แสดงการวินิจฉัยเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่เป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบ.<sup>6,14,15</sup>

เชื้อก่อโรค	การวินิจฉัยเชื้อดื้อยา
<i>S. pneumoniae</i>	Disc susceptibility (oxacillin), MIC for penicillin และ cefotaxime/ceftriaxone
<i>H. influenzae</i>	$\beta$ -lactamase production
<i>S. aureus</i>	Cefoxitin disc diffusion test

MIC = minimal inhibitory concentration

**ตารางที่ 3.** แสดงการจำแนกความไวและการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *S. pneumoniae* ที่เป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบ โดยใช้ค่า MIC (non-meningeal criteria).<sup>16,17</sup>

ยาปฏิชีวนะ	ไวต่อยาปฏิชีวนะ (มคก./มล.)	ดื้อยาปฏิชีวนะ (มคก./มล.)	
		ดื้อยาระดับปานกลาง	ดื้อยาระดับสูง
Penicillin (oral)	≤0.06	0.12-1.0	≥2.0
Penicillin (intravenous)	≤2.0	4.0	≥8.0
Cefotaxime หรือ ceftriaxone	≤1.0	2.0	≥4.0

MIC = minimal inhibitory concentration



การตรวจหาเชื้อก่อโรควิธีอื่นๆ เช่น การตรวจสารพันธุกรรมของเชื้อโดยหลักการของ polymerase chain reaction (PCR) แนะนำให้ใช้ในกรณีที่เพาะเชื้อไม่ขึ้น แต่การตรวจดังกล่าวต้องเสียค่าใช้จ่ายสูงและไม่สามารถบอกได้ว่าเชื้อก่อโรคที่ตรวจพบคือหรือไม่คือยาปฏิชีวนะ

### การรักษา

การรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียประกอบด้วย การให้ออกซิเจน การให้สารน้ำ และการรักษาแบบประคับประคองอื่นๆ ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะ

ยาปฏิชีวนะที่แนะนำให้ใช้เบื้องต้น (empiric antibiotics) ในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียคือ ยา cefotaxime ในขนาด 100-150 มก./กก./วัน หรือยา ceftriaxone ในขนาด 75-100 มก./กก./วัน ซึ่งครอบคลุมเชื้อ *H. influenzae* ที่ผลิตหรือไม่ผลิตเอนไซม์  $\beta$ -lactamase เชื้อ DRSP ที่คือยาปฏิชีวนะในระดับปานกลางหรือระดับสูง การใช้ยา ampicillin ในขนาด 100 มก./กก./วัน

ซึ่งเป็นยาขนาดปกติ หรือขนาด 200 มก./กก./วัน ซึ่งเป็นยาขนาดสูงสามารถครอบคลุมเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ไวต่อยาปฏิชีวนะและเชื้อ DRSP ที่คือยาในระดับปานกลางตามลำดับ และครอบคลุมเชื้อ *H. influenzae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase ได้ (ตารางที่ 4) โดยทั่วไปการเพิ่มยา vancomycin ในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อ DRSP ไม่มีประโยชน์เพิ่มเติม เช่นเดียวกับการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด ซึ่งแตกต่างจากการรักษาผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ DRSP<sup>18</sup>

ยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor (BL/BI) สามารถครอบคลุมเชื้อ DRSP ได้เทียบเท่ากับยา ampicillin หากจะเลือกใช้ยาในกลุ่มนี้ควรเลือกใช้ยา ampicillin หรือยา amoxicillin ในขนาดสูง นอกจากนี้ยาในกลุ่มนี้ยังครอบคลุมเชื้อ *H. influenzae* ที่ผลิตและไม่ผลิตเอนไซม์  $\beta$ -lactamase และครอบคลุมเชื้อ MSSA ได้ ส่วนยา cloxacillin และ cefazolin สามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อ MSSA (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4. แสดงยาปฏิชีวนะชนิดฉีดที่ใช้ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย.<sup>19-21</sup>

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดยา (มก./กก./วัน)	หมายเหตุ
Ampicillin	100-200	ยาขนาดสูงครอบคลุมเชื้อ DRSP
Cefotaxime	150-200	ยาครอบคลุมเชื้อ DRSP และ $\beta$ -lactamase-producing <i>H. influenzae</i>
Ceftriaxone	75-100	ยาครอบคลุมเชื้อ DRSP และ $\beta$ -lactamase-producing <i>H. influenzae</i>
BL/BI (ampicillin/amoxicillin)	100-200	ยาขนาดสูงครอบคลุมเชื้อ DRSP และ $\beta$ -lactamase-producing <i>H. influenzae</i>



ตารางที่ 4. แสดงยาปฏิชีวนะชนิดฉีดที่ใช้ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย.<sup>19-21</sup> (ต่อ)

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดยา (มก./กก./วัน)	หมายเหตุ
Levofloxacin	15-20	ยาครอบคลุมเชื้อ DRSP แนะนำกรณีผู้ป่วยแพ้ยากลุ่ม $\beta$ -lactams แบบรุนแรง
Cloxacillin	150-200	ยาครอบคลุมเชื้อ MSSA ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาเบื้องต้นตัวเดียว
Cefazolin	100-150	ยาครอบคลุมเชื้อ MSSA ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาเบื้องต้นตัวเดียว

DRSP = drug-resistant *S. pneumoniae*, BL/BI =  $\beta$ -lactamase/ $\beta$ -lactamase inhibitor, MSSA = methicillin-sensitive *S. aureus*

เมื่อทราบผลเพาะเชื้อ ความไว และค่า MIC (ตารางที่ 5) และเปลี่ยนเป็นยาชนิดรับประทาน (switch therapy) ตามความเหมาะสมของเชื้อ ความครอบคลุมเชื้อให้แคบลง (de-escalation) ก่อโรค (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 5. แสดงการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ไว และดื้อต่อยาปฏิชีวนะ.

	ไวต่อยาปฏิชีวนะ	ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ	
		ดื้อยาระดับปานกลาง	ดื้อยาระดับสูง
ยาปฏิชีวนะ	Penicillin หรือ ampicillin	Penicillin หรือ ampicillin, high dose	Cefotaxime หรือ ceftriaxone

ตารางที่ 6. แสดงยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานที่ใช้ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย.<sup>19-21</sup>

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดยา (มก./กก./วัน)	หมายเหตุ
Amoxicillin	50-90	ยาขนาดสูงครอบคลุมเชื้อ DRSP
BL/BI	50-90 (amoxicillin)	ยาครอบคลุมเชื้อ DRSP และ $\beta$ -lactamase-producing <i>H. influenzae</i>
Cefazolin	75-100	ยาครอบคลุมเชื้อ MSSA และ $\beta$ -lactamase-producing <i>H. influenzae</i>
Cefditoren	9-18	ยาครอบคลุมเชื้อ DRSP และ $\beta$ -lactamase-producing <i>H. influenzae</i>
Levofloxacin	15-20	ยาครอบคลุมเชื้อ DRSP และ atypical bacteria

DRSP = drug-resistant *S. pneumoniae*, BL/BI =  $\beta$ -lactamase/ $\beta$ -lactamase inhibitor, MSSA = methicillin-sensitive *S. aureus*



ระยะเวลาในการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดร่วมกับยาชนิดรับประทานในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียอยู่ระหว่าง 10-14 วัน อาจจำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะนานกว่านี้กรณีมีภาวะแทรกซ้อนของโรค โดยทั่วไปไม่มีความจำเป็นต้องเพิ่มระยะเวลาในการให้ยาสำหรับผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ

### โรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่ไม่เป็นแบบฉบับ

โรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่ไม่เป็นแบบฉบับ (atypical bacteria, atypical pathogens) แบ่งเชื้อเหล่านี้ได้เป็นสองกลุ่มใหญ่คือ โรคปอดอักเสบที่มักพบในเด็กเล็กเกิดจากเชื้อ *Chlamydia trachomatis* และ *Bordetella pertussis* และโรคปอดอักเสบที่มักพบในเด็กโตเกิดจากเชื้อ *Mycoplasma pneumoniae* และ *Chlamydia pneumoniae*

ปัจจุบันมีรายงานเชื้อ *M. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่ม macrolides ส่วนเชื้อแบคทีเรียที่เหลืออีกสามชนิดไม่พบว่ามีเชื้อดื้อยาในกลุ่ม macrolides

### เชื้อก่อโรคและเชื้อดื้อยา

เชื้อก่อโรคปอดอักเสบจากเชื้อ atypical bacteria ได้แก่ *M. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* และ *B. pertussis* เชื้อทั้งสี่ชนิดจะดื้อต่อยาปฏิชีวนะในกลุ่ม penicillins และ cephalosporins แต่ไวต่อยาในกลุ่ม macrolides, tetracyclines และ fluoroquinolones

เชื้อที่ก่อโรคปอดอักเสบจากเชื้อ atypical bacteria ที่มีการดื้อยาปฏิชีวนะที่สำคัญคือ เชื้อ *M. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่ม macrolides (macrolide-resistant *M. pneumoniae*) ในทวีปเอเชียพบมีการดื้อยาชนิดนี้มากถึงร้อยละ 90-100<sup>22</sup> ซึ่งมีกลไกการดื้อยาจากการเปลี่ยนแปลงที่ domain ของ 23S rRNA ของเชื้อ

### อาการทางคลินิก<sup>23-27</sup>

โรคปอดอักเสบจากเชื้อ *C. trachomatis* (*C. trachomatis* pneumonia) และโรคปอดอักเสบจากเชื้อ *B. pertussis* (pertussis) มักพบในเด็กเล็กอายุ 1-2 เดือน ผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อ *C. trachomatis* อาจมีประวัติมารดาตกขาวผิดปกติในไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์ และทารกมีประวัติเยื่อぶตาอักเสบเมื่ออายุ 3-7 วัน ผู้ป่วยจะมีอาการไอเรื้อรังนานหลายวันหรือนานเป็นสัปดาห์ มีลักษณะการไอแบบ staccato ตามมาด้วยอาการของโรคปอดอักเสบคือ อาการหายใจเร็วและหอบเหนื่อย ผู้ป่วยไอกรนมักมีประวัติผู้ใหญ่ที่ใกล้ชิดกับเด็กมีอาการไอเรื้อรังและรุนแรง ผู้ป่วยจะมีอาการไอเรื้อรังเป็นชุดๆ อาการไอมักรุนแรงจนทำให้มีภาวะเขียว (intermittent severe cough) หรือหยุดหายใจ ผู้ป่วยบางคนอาจมีโรคปอดอักเสบร่วมด้วย

โรคปอดอักเสบจากเชื้อ *M. pneumoniae* และเชื้อ *C. pneumoniae* มักพบในเด็กโตและผู้ใหญ่ ผู้ป่วยจะมีอาการของโรคไม่รุนแรงและอาการเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป (subacute) โดยมีอาการไอเป็นอาการนำ ตามมาด้วยอาการหอบเหนื่อย ผู้ป่วยอาจมีไข้ต่ำๆ ไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม  $\beta$ -lactams และอาจพบ

อาการนอกระบบทางเดินหายใจ (extrapulmonary manifestations) เช่น ผื่น (rash), ซีด (hemolytic anemia), อาการทางสมอง (encephalitis) ตรวจร่างกายมักพบเสียง wheezing และ rhonchi ที่ปอดทั้งสองข้าง (ตารางที่ 7)

**ตารางที่ 7.** แสดงประวัติและอาการทางคลินิกของโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่ไม่เป็นแบบฉบับ.

เชื้อก่อโรค	ประวัติและอาการทางคลินิก
<i>C. trachomatis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มักพบในเด็กอายุ 1-2 เดือน</li> <li>- มารดามีประวัติตกขาวผิดปกติในไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์</li> <li>- ทารกมีประวัติเยื่อตาอักเสบเมื่ออายุ 3-7 วัน</li> <li>- มีอาการไอเรื้อรังนานหลายวันหรือนานเป็นสัปดาห์ ลักษณะการไอแบบ staccato ตามมาด้วยอาการของโรคปอดอักเสบ</li> </ul>
<i>B. pertussis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มักพบในเด็กอายุน้อยกว่า 6 เดือน</li> <li>- ผู้ใหญ่ที่ใกล้ชิดกับเด็กมีอาการไอเรื้อรังและรุนแรง</li> <li>- ผู้ป่วยจะมีอาการไอเรื้อรังเป็นชุดๆ อาการไอมักรุนแรงจนทำให้มีภาวะเขียว (intermittent severe cough) หรือหยุดหายใจ</li> <li>- ผู้ป่วยบางคนอาจมีโรคปอดอักเสบร่วมด้วย</li> </ul>
<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มักพบในเด็กโตและผู้ใหญ่</li> <li>- อาการของโรคไม่รุนแรงและเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป (subacute)</li> <li>- อาการไอเป็นอาการนำ ตามมาด้วยอาการหอบเหนื่อย อาจมีไข้ต่ำ</li> <li>- ไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม <math>\beta</math>-lactams</li> <li>- อาจพบอาการนอกระบบทางเดินหายใจ (extrapulmonary manifestations) เช่น ผื่น ซีด อาการทางสมอง</li> <li>- ตรวจร่างกายมักพบเสียง wheezing และ rhonchi ที่ปอดทั้งสองข้าง</li> </ul>

### การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่ไม่เป็นแบบฉบับอาศัยประวัติ การดำเนินโรค และอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

การตรวจนับเม็ดเลือดไม่มีลักษณะจำเพาะสำหรับโรคติดเชื้อ *M. pneumoniae* และ *C. pneumoniae* อาจพบภาวะซีดและจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น โรคติดเชื้อ

*C. trachomatis* อาจพบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophils เพิ่มขึ้น (eosinophilia)<sup>28</sup> และโรคไทรนมักพบจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น (leukocytosis), เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocytes เพิ่มขึ้น (lymphocytosis)<sup>29</sup> และตรวจพบ erythrocyte sedimentation rate (ESR) อยู่ในระดับต่ำ

การตรวจภาพถ่ายรังสีปอดพบว่า โรคปอดอักเสบจากเชื้อ *C. trachomatis* จะพบ



bilateral perihilar interstitial infiltration โรคไอกรนที่มีภาวะปอดอักเสบร่วมด้วยจะพบความผิดปกติที่ไม่มีลักษณะจำเพาะ ส่วนโรคปอดอักเสบจากเชื้อ *M. pneumoniae* และ *C. pneumoniae* พบความผิดปกติได้หลายรูปแบบแต่ที่มีลักษณะจำเพาะคือ patchy หรือ lobar infiltration ที่ปอดด้านขวาตอนล่าง และพบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้บ่อยแต่มีปริมาณไม่มาก

การตรวจเลือดโดยวิธี cold hemagglutinins<sup>19</sup> เป็นการตรวจเพื่อคัดกรองเบื้องต้นในการวินิจฉัยการติดเชื้อ *M. pneumoniae* และ *C. pneumoniae* ปัจจุบันได้รับความนิยมน้อยลงเนื่องจากการตรวจมีความแม่นยำต่ำ การตรวจเลือดทางภูมิคุ้มกันวิทยา<sup>30</sup> (IgM, IgG) สำหรับเชื้อ *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis* และ *B. pertussis* มีหลายวิธี แต่มีข้อจำกัดในการแปลผลโดยเฉพาะ

สำหรับการติดเชื้อ *M. pneumoniae* และ *C. pneumoniae* ซึ่งการตรวจในช่วงแรกของการเจ็บป่วยอาจได้ผลลบและระดับ IgM และ IgG อาจคงอยู่นานหลายสัปดาห์หรือหลายเดือน การตรวจเลือดสองครั้งเพื่อดู 4-fold rising ของ IgM และ IgG จะช่วยเพิ่มความแม่นยำในการตรวจ การตรวจน้ำในโพรงจมูก เสมหะ และน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดของผู้ป่วยด้วยวิธี PCR สำหรับเชื้อทั้งสี่ชนิดเป็นที่นิยมใช้เพิ่มขึ้นและมีความแม่นยำสูง ส่วนการเพาะเชื้อ *M. pneumoniae* และ *B. pertussis* ทำได้ในโครงการวิจัยและในห้องปฏิบัติการบางแห่งเท่านั้น

การวินิจฉัยการติดเชื้อ macrolide-resistant *M. pneumoniae* อาศัยอาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม macrolides ภายใน 2-3 วัน เช่น ใช้ไม่ลดลง อาการไอและอาการหอบเหนื่อยไม่ดีขึ้น (ตารางที่ 8)

**ตารางที่ 8.** แสดงการวินิจฉัยเชื้อดื้อยาที่เป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่ไม่เป็นแบบฉบับ.

เชื้อก่อโรค	การวินิจฉัยเชื้อดื้อยา
<i>M. pneumoniae</i>	ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม macrolides
เชื้อ atypical bacteria อื่นๆ	ไม่พบการดื้อยา

### การรักษา

การรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่ไม่เป็นแบบฉบับประกอบด้วย การให้ออกซิเจน การให้สารน้ำ และการรักษาแบบประคับประคองอื่นๆ เช่นเดียวกับการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียทั่วไป ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะ

ยาปฏิชีวนะที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อ atypical bacteria มีความแตกต่างกับยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียทั่วไป โดยจะเลือกใช้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานกลุ่ม macrolides<sup>31,32</sup> ได้แก่ ยา erythromycin ในขนาด 40 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง นาน 14 วัน, ยา clarithro-

mycin ในขนาด 15 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง นาน 10 วัน และยา azithromycin ในขนาด 10 มก./กก./วันในวันแรก และขนาด 5 มก./กก./วันในวันที่ 2-5 ยาปฏิชีวนะอื่น ๆ ที่ใช้ได้ผลในการรักษาได้แก่ ยา trimethoprim/sulfamethoxazole, ยาในกลุ่ม tetracyclines และยาในกลุ่ม fluoroquinolones สำหรับผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อ macrolide-resistant

*M. pneumoniae*<sup>32,33</sup> แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม tetracyclines เช่น doxycycline 2-4 มก./กก./วัน นาน 10 วัน หรือยาในกลุ่ม fluoroquinolones เช่น levofloxacin 8-10 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง นาน 10 วันสำหรับเด็กอายุ 6 เดือน-5 ปี และ 10 มก./กก./วัน วันละครั้งนาน 10 วันสำหรับเด็กอายุตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป (ตารางที่ 9)

**ตารางที่ 9.** แสดงยาปฏิชีวนะที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่ไม่เป็นแบบฉบับ.

เชื้อก่อโรค	ยาปฏิชีวนะ	หมายเหตุ
<i>M. pneumoniae</i>	Macrolides	Doxycycline, levofloxacin สำหรับผู้ป่วยติดเชื้อ macrolide-resistant <i>M. pneumoniae</i>
<i>C. pneumoniae</i>	Macrolides	-
<i>C. trachomatis</i>	Macrolides	-
<i>B. pertussis</i>	Macrolides	-

โรคปอดอักเสบจากเชื้อ *M. pneumoniae* และ *C. pneumoniae* ยังไม่มีวัคซีนในการป้องกันโรค การป้องกันการแพร่เชื้อโดยการสวมหน้ากากอนามัยและล้างมือบ่อยๆ ในโรงเรียน และสถานที่ทำงานที่มีผู้ป่วยระบบทางเดินหายใจอาจช่วยลดโอกาสในการเกิดโรคได้บ้าง ส่วนโรคปอดอักเสบจากเชื้อ *C. trachomatis* แม้ยังไม่มีวัคซีนในการป้องกันโรคเช่นกัน แต่การคัดกรองมารดาตั้งครรภ์ที่มีอาการตกขาวพร้อมให้การรักษาที่เหมาะสม รวมถึงการรักษาโรคตาอักเสบจากเชื้อ *C. trachomatis* ในเด็กทารกจะช่วยลดโอกาสในการเกิดโรคปอดอักเสบจากเชื้อดังกล่าวตามมา

โรคไอกรนเป็นโรคเดียวในกลุ่ม atypical bacteria ที่มีวัคซีนในการป้องกันโรค วัคซีนไอกรนอยู่ในรูปแบบของวัคซีนคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน (DTP) สำหรับเด็กอายุ 2, 4, 6, 18 เดือน, 4-6 ปี และในรูปแบบของวัคซีนคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรนสูตรผู้ใหญ่ (Tdap, TdaP) หรือวัคซีนไอกรนเดี่ยวๆ (aP) สำหรับเด็กโตอายุ 10-12 ปีขึ้นไป ผู้ใหญ่และหญิงตั้งครรภ์โดยวัคซีนไอกรนสำหรับหญิงตั้งครรภ์จะช่วยป้องกันโรคไอกรนในเด็กอายุน้อยกว่า 6 เดือน ซึ่งพบโรคไอกรนได้บ่อย และวัคซีนไอกรนที่ให้ในเด็กเล็กยังไม่ทันมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรค<sup>34</sup>





## กรณีศึกษา

### Bacterial pneumonia

---

- History:** ผู้ป่วยอายุ 6 เดือน มาด้วยอาการไข้ต่ำๆ น้ำมูก ไอ และหอบเหนื่อย 2 วันก่อนมาโรงพยาบาลรับไว้รักษาที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่ง วันนี้ผู้ป่วยมีไข้สูง หอบเหนื่อยเพิ่มขึ้น มารดาขอย้ายมารักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- PE:** sick, BT 40 C, RR 40/min, subcostal retraction
- Investigation** CBC: Hct 35%, wbc 15,000/mm<sup>3</sup> (N 65%, L 35%), platelet 200,000 /mm<sup>3</sup>  
Chest X-ray: mild hyperaeration, bilateral perihilar infiltration with patchy infiltration at right lung  
Blood culture: no growth
- Treatment:** Cefotaxime 100 mg/kg/d
- Diagnosis:** Viral pneumonia with superimposed bacterial infection

#### Lesson learnt

1. โรคปอดอักเสบในเด็กเล็กส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อไวรัส
2. เชื้อแบคทีเรียอาจเข้ามาแทรกซ้อนในผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อไวรัส โดยเฉพาะเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่และ RSV ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อ *S. pneumoniae*
3. ยาปฏิชีวนะที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียคือ ยา cefotaxime หรือ ceftriaxone ซึ่งจะได้ผลดีกว่ายาในกลุ่ม penicillins โดยเฉพาะกรณีเกิดจากเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาปฏิชีวนะ

## กรณีศึกษา

## Atypical pneumonia

- 
- History:** ผู้ป่วยเด็กอายุ 10 ปี ไม่มีโรคประจำตัว มาด้วยอาการไข้ต่ำๆ และไอมาก 5 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล วันนี้มีอาการไอเพิ่มขึ้นและรู้สึกหายใจเหนื่อย
- PE:** frequent cough, BT 37.5 C, RR 25/min, occasional wheezing and rhonchi at both lungs
- Investigation** CBC: Hct 35%, wbc 12,000/mm<sup>3</sup> (N 55%, L 45%), platelet 200,000/mm<sup>3</sup>  
Chest X-ray: patchy infiltration with minimal pleural effusion at right lung  
*M. pneumoniae* IgM: positive
- Treatment:** Azithromycin 10 mg/kg/d OD in day 1 and 5 mg/kg/d OD in day 2-5
- Progression:** หลังได้รับยา 3 วัน อาการไข้และไอของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น จึงเปลี่ยนยาปฏิชีวนะ เป็นยา doxycycline ซึ่งอาการของผู้ป่วยดีขึ้นหลังจากเปลี่ยนยาได้ 2 วัน
- Diagnosis:** Atypical pneumonia caused by macrolide-resistant *M. pneumoniae*

## Lesson learnt

1. โรคปอดอักเสบจากเชื้อ atypical bacteria พบบ่อยในเด็กโต ส่วนใหญ่มีสาเหตุจากเชื้อ *M. pneumoniae* ซึ่งมักรักษาได้ผลด้วยยาในกลุ่ม macrolides
2. มีรายงานผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อ *M. pneumoniae* ที่ื้อยาในกลุ่ม macrolides ซึ่งจะสงสัยหากใช้ยาดังกล่าวแล้วไม่ได้ผล
3. ยาในกลุ่ม tetracyclines และ fluoroquinolones เป็นยาปฏิชีวนะที่นำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อ macrolide-resistant *M. pneumoniae*



## เอกสารอ้างอิง

1. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66 Suppl 2:ii1-23.
2. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346:429-37.
3. Marostica PJC, Stein RT. Community-acquired bacterial pneumonia. In: Wilmott RW, Bush A, Boat TF, Deterding RR, Ratjen F, Chernick V, eds. *Kendig and Chernik's disorders of the respiratory tract in children*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012:461-72.
4. Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am Fam Physician* 2004;70:899-908.
5. Pancharoen C, Chongthaloeng A, Reinprayoon S, Thisyakorn U. Invasive pneumococcal infection and drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP) in Thai children. *J Med Assoc Thai* 2001;84:1246-50.
6. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:368-89.
7. Song JH, Hsueh PR, Chung DR, Ko KS, Kang CI, Peck KR, et al. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1061-9.
8. Hakenbeck R, Bruckner R, Denapate D, Maurer P. Molecular mechanisms of  $\beta$ -lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Future Microbiol* 2012; 7:395-410.
9. Abdel-Rahman, EM, Ismael NA, Dixon RA. Antibiotic resistance and prevalence of  $\beta$ -lactamase in *Haemophilus influenzae* isolates-a surveillance study of patients with respiratory infection in Saudi Arabia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36: 203-8.
10. Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Biochem* 2015;83: 577-601.
11. Phokhapan P, Tingpej P, Apisarnthanarak A, Kondo S. Prevalence and antibiotic susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, collected at Thammasat University Hospital, Thailand, August 2012-July 2015. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2017; 48:351-9.
12. Campbell GD, JR, Silberman R. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1998;26:1188-95.
13. Heine D, Cochran C, Moore M, Titus MO, Andrews AL. The prevalence of bacteremia in pediatric patients with community-acquired pneumonia: guidelines to reduce the frequency of obtaining blood cultures. *Hosp Pediatr* 2013;3:92-6.



14. Centers for Disease Control and Prevention. Defining the public health impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: report of a working group. *MMWR Recomm Rep* 1996;45:1-20.
15. Adhikari R, Pant ND, Neupane S, Neupane M, Bhattarai R, Bhatta S, et al. Detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and determination of minimum inhibitory concentration of vancomycin for *Staphylococcus aureus* isolated from pus/wound swab samples of the patients attending a tertiary care hospital in Kathmandu, Nepal. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2017;2017:2191532.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 27<sup>th</sup> ed. CLSI Supplement 100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2016.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae*-United States, 2006-2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1353-5.
18. Marage NF. Pneumococcal infections. *Pediatr Rev* 2014;35:299-310.
19. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53:e25-76.
20. Le Saux N, Robinson J. Pneumonia in healthy Canadian children and youth: Practice points for management. *Paediatr Child Health* 2011;16:417-24.
21. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook: Including neonatal dosing, drug administration & extemporaneous preparations. 16<sup>th</sup> ed. Ohio: Lexi-Comp; 2009.
22. Pereyre S, Goret J, Bébéar C. *Mycoplasma pneumoniae*: current knowledge on macrolide resistance and treatment. *Front Microbiol* 2016;7:974.
23. Luby JP. Pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Chest Med* 1991;12:237-44.
24. Clyde WA Jr. Clinical overview of typical *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* 1993;17 Suppl 1:S32-6.
25. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:326-82.
26. Cherry JD, Beer T, Chartrand SA, DeVille J, Beer E, Olsen MA, et al. Comparison of values of antibody to *Bordetella pertussis* antigens in young German and American men. *Clin Infect Dis* 1995;20:1271-4.
27. Hammerschlag MR, Kohlhoff SA. Chlamydia infections. In: Feigin RD, Cherry J, Demmier-Harrison GJ, Kaplan SL,



- Steinbach WJ, Hotez PJ, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 2018:1952-62.
28. Mishra KN, BhardWaj P, Mishra A, Kaushik A. Acute *Chlamydia Trachomatis* respiratory infection in infants. *J Glob Infect Dis* 2011;3:216-20.
29. Carbonetti NH. Pertussis leukocytosis: mechanisms, clinical relevance and treatment. *Pathog Dis* 2016;74.pii: ftw087.
30. พรอำภา บรรจงมณี. Mycoplasma. ใน: วีระชัย วัฒนวิริเดช, กุลกัญญา โชคไพบุลย์กิจ, บรรณาธิการ. Update on pediatric infectious diseases 2017. กรุงเทพฯ: ปียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2560:104-13.
31. Kimberlin DW, Long SS, Brady MT, Jackson MA. *Mycoplasma pneumoniae* and other *Mycoplasma* species infections. In: Kimberlin DW, Long SS, Brady MT, Jackson MA, eds. Red Book: 2018 Report of the committee on infectious diseases. 31<sup>st</sup> ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018:573-4.
32. Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, Cassell GH, Craft JC. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:471-7.
33. Spuesens EB, Meyer Sauteur PM, Vink C, van Rossum AM. *Mycoplasma pneumoniae* infections-Does treatment help? *J Infect* 2014;69 Suppl 1:S42-6.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for vaccinating pregnant women. ACIP guideline [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/features/tdap-in-pregnancy/index.html>.

## Drug-Resistant Bacteria in Sepsis and Meningitis

ภาคภูมิ เจนวนงศ์โรจน์  
ชัชณุ พันธุ์เจริญ

โรคติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (bacteremia/sepsis) และโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย (bacterial meningitis) ในเด็กส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อที่เกิดขึ้นในชุมชน (community-acquired infection) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมักมีอาการของโรคที่รุนแรง มีอัตราการตายและมีอัตราความพิการสูง

เชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในกระแสเลือดและโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบเป็นเชื้อในกลุ่มใกล้เคียงกัน ที่สำคัญได้แก่ เชื้อ *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* และ *Salmonella* spp. มีรายงานเชื้อแบคทีเรียทั้งสามชนิดที่ดื้อยาปฏิชีวนะ ทำให้เกิดปัญหาการเลือกใช้อยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วย

### โรคติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด

โรคติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดพบได้บ่อยในเด็กและผู้สูงอายุ ผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดส่วนใหญ่เป็นเด็กเล็กที่มีสุขภาพแข็งแรงหรืออาจเป็นเด็กป่วยโรคเรื้อรังก็ได้ ส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย

ที่อาศัยอยู่ในคอหอยและลำไส้ (colonization) และมีการเล็ดลอดเข้าสู่กระแสเลือด ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งสามารถกำจัดเชื้อได้เองด้วยกลไกของร่างกาย ทำให้อาการไขเป็นอยู่ไม่นานแล้วหายไปได้เองโดยไม่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ (occult bacteremia)

### เชื้อก่อโรคและเชื้อดื้อยา

เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดที่พบบ่อยคือ เชื้อ *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type B (Hib) และ *Salmonella* spp. ส่วนเชื้อ *Staphylococcus aureus* พบได้ในเด็กโต เชื้อแบคทีเรียอื่นๆ ที่พบได้คือ เชื้อ *Neisseria meningitides*, *Streptococcus pyogenes* (group A streptococcus, GAS), *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus, GBS) และ *Listeria monocytogenes* ซึ่งเชื้อสองชนิดหลังนี้พบได้ในเด็กทารก ส่วนเชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคตับ โรคไต และผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenic patients)<sup>1,2</sup>



เชื้อแบคทีเรียที่สำคัญและเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีการติดต่อ ยาปฏิชีวนะ ได้แก่ เชื้อ *S. pneumoniae*, Hib, *N. meningitides*, *Salmonella* spp., และ *S. aureus*

เชื้อ *S. pneumoniae* เป็นเชื้อที่ติดต่อ ยาปฏิชีวนะหลากหลายชนิด (drug-resistant *S. pneumoniae*, DRSP) ได้แก่ ยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams, macrolides, trimethoprim-sulfamethoxazole และ fluoroquinolones<sup>3</sup> การติดต่อยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ ของเชื้อ *S. pneumoniae* เกิดจากกลไกที่แตกต่างกัน กลไกการดื้อยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams (penicillins, cephalosporins) เกิดจากการเปลี่ยนแปลง penicillin binding proteins (PBPs) ทำให้ยาจับกับเชื้อได้ลดลง ตำแหน่งของ PBP ที่พบการเปลี่ยนแปลงได้บ่อยคือ PBP1a, 2x และ 2b โดยการเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่ง PBP1a และ 2x มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาในระดับสูงและมักดื้อต่อยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ส่วนตำแหน่ง PBP2b มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาในระดับต่ำ ส่วนการดื้อยาในกลุ่ม macrolides เกิดได้จากกลไกหลักสองข้อคือ 1) เกิดจากการ methylation ที่ตำแหน่ง domain V ของ 23S rRNA ซึ่งควบคุมโดยยีน *ermB* และ 2) การขับยาปฏิชีวนะออกจากเซลล์ (efflux pump) ซึ่งควบคุมโดยยีน *mefA* การดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ เอนไซม์ topoisomerase IV และ DNA gyrase<sup>3-5</sup> โดยอัตราการดื้อยาจะมากขึ้นกับ

อายุของผู้ป่วย ประเภทของสิ่งส่งตรวจ ลักษณะของสถานพยาบาล พื้นที่ซึ่งผู้ป่วยอาศัยอยู่ และเวลาในการเก็บข้อมูล<sup>6-9</sup> (ตารางที่ 1)

เชื้อ Hib เป็นเชื้อที่ดื้อยา ampicillin ด้วยกลไกในการสร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase เป็นหลัก มีเชื้อ Hib ส่วนน้อยที่ดื้อยา ampicillin โดยการเปลี่ยนแปลง PBP3 ( $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae*, BLNAR)<sup>10,11</sup> เชื้อ *N. meningitides* ดื้อยา penicillin ด้วยกลไกเปลี่ยนแปลง PBP2<sup>12</sup> เชื้อ *Salmonella* spp. ดื้อยา ampicillin ด้วยกลไกการสร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase และเริ่มมีรายงานเชื้อดื้อยาในกลุ่ม cephalosporins โดยกลไกการสร้างเอนไซม์ extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) โดยเฉพาะ class A และ class C  $\beta$ -lactamases นอกจากนี้พบรายงานเชื้อ *Salmonella* spp. ดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones มากขึ้นโดยการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ topoisomerase IV และ DNA gyrase และการขับยาออกจากเซลล์<sup>13</sup> ส่วนเชื้อ *S. aureus* ในชุมชนยังไวต่อยา cloxacillin (methicillin-sensitive *S. aureus*, MSSA) มีรายงานเชื้อ *S. aureus* ในชุมชนที่ดื้อยา cloxacillin (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) น้อยมากโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก (ตารางที่ 1) ในขณะที่เชื้อ GBS และ GAS ยังไวต่อยา penicillin และเชื้อ *L. monocytogenes* ยังไวต่อยา ampicillin แต่ไม่ไวต่อยากลุ่ม cephalosporins โดยธรรมชาติ (intrinsic resistance)

**ตารางที่ 1.** แสดงกลไกการดื้อยาและอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อก่อโรคติดเชื้อในกระแสเลือด.<sup>6-8,14-20</sup>

เชื้อก่อโรค	ยาปฏิชีวนะและกลไกการดื้อยา	อัตราการดื้อยา
<i>S. pneumoniae</i>	$\beta$ -lactams: PBP1a, PBP2x, PBP2b Macrolides: methylation at 23S rRNA, efflux pump Fluoroquinolones: topoisomerase IV, DNA gyrase	25-40% 30% 2%
Hib	Ampicillin: $\beta$ -lactamase producing, PBP3	25-65%
<i>N. meningitides</i>	Penicillin: PBP2	30%
<i>Salmonella spp.</i>	Ampicillin: $\beta$ -lactamase producing Cephalosporins: ESBLs Fluoroquinolones: topoisomerase IV, DNA gyrase, efflux pump	50-70% 10% 1-3%
<i>S. aureus</i>	Oxacillin: PBP2a	<5%

PBPs = penicillin binding proteins, ESBLs = extended-spectrum  $\beta$ -lactamases

**อาการทางคลินิก**

ผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดมาด้วยอาการไข้สูง อาจพบอาการชักจากไข้สูงร่วมด้วย มีอาการซึม และพบอาการถ่ายเหลวร่วมด้วยได้โดยเฉพาะหากเกิดจากเชื้อ *Salmonella spp.* ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจพบภาวะหัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตต่ำ และภาวะแทรกซ้อนของโรคซึ่งอาจทำให้เกิดอัตราความพิการและอัตราตายเพิ่มขึ้น

**การวินิจฉัยโรค**

การวินิจฉัยโรคติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดอาศัยอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นสำคัญ อาการของผู้ป่วยที่มีสาเหตุจากเชื้อที่ไวหรือดื้อยาปฏิชีวนะไม่มีความแตกต่างกัน ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ DRSP ในเด็ก ได้แก่ มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะมาในช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา เด็กที่ฝากเลี้ยงในสถานรับเลี้ยงเด็ก เด็กที่อาศัยในพื้นที่ซึ่งพบเชื้อ DRSP ได้บ่อย เช่น

ทางภาคเหนือของประเทศไทย และเด็กที่มีโรคเรื้อรังบางอย่าง เช่น เด็กติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์<sup>8,21,22</sup>

การตรวจนับเม็ดเลือดในผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดมักพบจำนวนเม็ดเลือดขาวและค่าร้อยละของนิวโทรฟิลเพิ่มขึ้น นอกจากนี้การตรวจค่าการอักเสบของร่างกาย (inflammatory markers) ได้แก่ erythrocyte sedimentation rate (ESR), lactate, C-reactive protein (CRP) และ procalcitonin พบว่ามีค่าสูงขึ้นได้<sup>23</sup>

การเพาะเชื้อในเลือดมีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคติดเชื้อในกระแสเลือดและมีประโยชน์ต่อการปรับเลือกใช้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสมเมื่อเพาะเชื้อขึ้นในเลือด ห้องปฏิบัติการจะทำการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ (antimicrobial susceptibility, disc susceptibility, antibiogram) เพื่อประโยชน์ในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ การตรวจค่า minimal



inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อก่อโรค ต่อยาปฏิชีวนะมีประโยชน์สำหรับเชื้อแบคทีเรีย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ *S. pneumoniae* ซึ่งจะจำแนกเป็นเชื้อที่ไวต่อยา penicillin และเชื้อที่ดื้อยากลุ่ม penicillins และ cefotaxime/ceftriaxone เชื้อ *S. pneumoniae* ที่ต่อยาปฏิชีวนะสามารถจำแนกได้เป็นสองกลุ่ม คือ เชื้อที่ต่อยาปฏิชีวนะในระดับปานกลาง (Intermediate or low-level resistance) และเชื้อที่ต่อยาปฏิชีวนะในระดับสูง (high-level resistance) ซึ่งมีจุดตัดของค่า MIC ที่แตกต่างกัน ตามกลุ่มอาการของโรคและชนิดของยาปฏิชีวนะ<sup>24</sup>

(ตารางที่ 2, 3)

การตรวจหาเชื้อก่อโรคติดเชื้อแบคทีเรีย ในกระแสเลือดอื่นๆ คือ การตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อโดยหลักการของ polymerase chain reaction (PCR) และการตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อหลายชนิดภายในหลอดทดสอบเดียวกัน (multiple pathogens nucleic acid detection) โดยหลักการของ multiplex PCR และวิธี microarray แต่การตรวจเหล่านี้ไม่ได้ช่วยแยกว่าเชื้อแบคทีเรีย ต่อยาปฏิชีวนะหรือไม่

ตารางที่ 2. แสดงการวินิจฉัยเชื้อก่อโรคติดเชื้อในกระแสเลือดที่ต่อยาปฏิชีวนะ.<sup>24</sup>

เชื้อก่อโรค	การวินิจฉัยเชื้อดื้อยา
<i>S. pneumoniae</i>	Disc susceptibility (oxacillin), MIC for penicillin และ cefotaxime/ceftriaxone
<i>H. influenzae</i>	$\beta$ -lactamase production, disc susceptibility (ampicillin), MIC for ampicillin
<i>N. meningitides</i>	MIC for penicillin, ampicillin
<i>Salmonella spp.</i>	Disc susceptibility (ampicillin, cefotaxime/ceftriaxone)
<i>S. aureus</i>	Disc susceptibility (cefoxitin), MIC for oxacillin, cefoxitin

MIC = minimal inhibitory concentration

ตารางที่ 3. แสดงการจำแนกความไวและการต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *S. pneumoniae* ที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด โดยใช้ค่า MIC (non-meningeal criteria)<sup>24</sup>

ยาปฏิชีวนะ	ไวต่อยาปฏิชีวนะ (มคก./มล.)	ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ (มคก./มล.)	
		ดื้อยาระดับปานกลาง	ดื้อยาระดับสูง
Penicillin	$\leq 2.0$	4.0	$\geq 8.0$
Cefotaxime/ceftriaxone	$\leq 1.0$	2.0	$\geq 4.0$

MIC = minimal inhibitory concentration

## การรักษา

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดที่สำคัญประกอบด้วย การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม และการรักษาแบบประคับประคอง เช่น การให้สารน้ำ การลดไข้ การรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำ

ยาปฏิชีวนะที่แนะนำเบื้องต้น (empirical antibiotics) สำหรับผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดคือ ยา cefotaxime 100-200 มก./กก./วัน หรือยา ceftriaxone 50-75 มก./กก./วัน ซึ่งครอบคลุมเชื้อ *S. pneumoniae* และเชื้อแบคทีเรียอื่นๆ ที่ไวและดี้อยากกลุ่ม penicillins โดยทั่วไปไม่มีความจำเป็นต้องเพิ่มยา vancomycin ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด ซึ่งแตกต่างจากการรักษาผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ *S. pneumoniae* ส่วนผู้ป่วยที่สงสัยว่าติดเชื้อ *S. aureus* ในกระแสเลือด แนะนำให้ใช้ยา cloxacillin 100-200 มก./กก./วัน และสามารถลดขนาดของยาลงเมื่ออาการของผู้ป่วยดีขึ้น ไม่แนะนำให้ใช้ยา vancomycin เนื่องจากพบรายงานเชื้อ *S. aureus* ที่เกิดในชุมชนและ

ดี้อย่า cloxacillin น้อยมากโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก อีกทั้งยา vancomycin ยังมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ (killing effect) น้อยกว่ายา cloxacillin อีกด้วย<sup>25,26</sup> (ตารางที่ 4)

เมื่อทราบผลเพาะเชื้อ ความไวและค่า MIC ของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ ควรเปลี่ยนยาปฏิชีวนะให้มีความครอบคลุมเชื้อให้แคบลงตามความเหมาะสม (de-escalation) และสามารถเปลี่ยนเป็นยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน (ตารางที่ 5, 6)

การป้องกันโรคติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดทำได้ด้วยการให้วัคซีน ได้แก่ วัคซีนฮิบ วัคซีนนิวโมคอคคัส และวัคซีนมินนิงโกคอคคัส เพื่อป้องกันการติดเชื้อ Hib, *S. pneumoniae* และ *N. meningitidis* วัคซีนฮิบจะนำมาใช้เป็นวัคซีนพื้นฐานในรูปของวัคซีนรวมซึ่งจะทำให้โรคติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ Hib ลดลงในอนาคต วัคซีนนิวโมคอคคัสและวัคซีนมินนิงโกคอคคัสเป็นวัคซีนเสริมที่ต้องเสียค่าใช้จ่ายด้วยตนเอง ส่วนวัคซีนในการป้องกันการติดเชื้อ *Salmonella* spp. ยังไม่มีใช้ในปัจจุบัน



ตารางที่ 4. แสดงการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด.<sup>10,12,27-31</sup>

เชื้อก่อโรค	ยาปฏิชีวนะ	ขนาดของยา (มก./กก./วัน)	ระยะเวลาในการใช้ยา (วัน)
<i>S. pneumoniae</i>	Cefotaxime หรือ ceftriaxone	100-200 50-75	7-10
Hib	Cefotaxime หรือ ceftriaxone	100-150 50-75	7-10
<i>N. meningitides</i>	Cefotaxime หรือ ceftriaxone	100-150 50-75	5-7
<i>Salmonella spp.</i>	Cefotaxime หรือ ceftriaxone	100-150 50-75	10-14
<i>S. aureus</i>	Cloxacillin	100-200	7-14*

\*เป็นระยะเวลาในการรักษากรณีไม่มีการติดเชื้อที่ตำแหน่งอื่น

ตารางที่ 5. แสดงการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ไวและดื้อต่อยาปฏิชีวนะ.

	ไวต่อยาปฏิชีวนะ	ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ	
		ดื้อยาระดับปานกลาง	ดื้อยาระดับสูง
ยาปฏิชีวนะ	Penicillin	Penicillin, high dose	Cefotaxime หรือ ceftriaxone

ตารางที่ 6. แสดงการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานสำหรับผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด.

เชื้อก่อโรค	ยาปฏิชีวนะ	ขนาดของยา (มก./กก./วัน)	ระยะเวลาในการใช้ยา (วัน)
<i>S. pneumoniae</i>	Amoxicillin, high dose	90	7-10
Hib	Amoxicillin หรือ BL/BI	50	7-10
<i>N. meningitides</i>	Amoxicillin	50	5-7
<i>Salmonella spp.</i>	Trimethoprim/sulfamethoxazole	10-12	10-14
<i>S. aureus</i>	Cloxacillin	50	7-14
	Dicloxacillin	25-50	7-14

BL/BI =  $\beta$ -lactamase/  $\beta$ -lactamase inhibitor



## โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย

โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียพบได้บ่อยในเด็กเล็ก ส่วนใหญ่เป็นผลตามมาจากการติดเชื้อในกระแสเลือดก่อนแล้วมีการติดเชื้อของเยื่อหุ้มสมองตามมา ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถกำจัดเชื้อในกระแสเลือดได้เองแต่ไม่สามารถกำจัดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองได้ ทำให้ผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียส่วนใหญ่ตรวจไม่พบการติดเชื้อในกระแสเลือดระหว่างที่มีอาการของโรค

### เชื้อก่อโรคและเชื้อดื้อยา

เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบส่วนใหญ่เป็นเชื้อไวรัสและเชื้อแบคทีเรีย เชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อยในกลุ่มที่ใกล้เคียงกับเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในกระแสเลือดเชื้อที่สำคัญคือ เชื้อ *S. pneumoniae*, Hib, *Salmonella spp.* และ *N. meningitides* เชื้ออื่นๆ ที่พบรองลงไปคือ เชื้อ GAS ส่วนเชื้อ GBS เชื้อแบคทีเรียกรัมลบ และ *Listeria monocytogenes* พบได้ในเด็กทารก เป็นที่น่าสังเกตว่าเชื้อ *S. aureus* ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในกระแสเลือด ไม่ค่อยทำให้เกิดภาวะติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมอง<sup>32-34</sup>

เชื้อแบคทีเรียที่สำคัญและเป็นสาเหตุของโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่มีการดื้อยาปฏิชีวนะได้แก่ เชื้อ *S. pneumoniae*, Hib, *Salmonella spp.* และ *N. meningitides* เชื้อทั้งสี่ชนิดส่วนใหญ่ดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillins ซึ่งเคยใช้ได้ผลในอดีต

แต่มักไวต่อยา cefotaxime หรือ ceftriaxone ปัจจุบันพบเชื้อ *Salmonella spp.* ดื้อยา cefotaxime หรือ ceftriaxone ร้อยละ 10

เชื้อ *S. pneumoniae*, Hib, *N. meningitides* และ *Salmonella spp.* เป็นเชื้อที่เป็นสาเหตุสำคัญของโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบและมีกลไกการดื้อยาปฏิชีวนะเช่นเดียวกับโรคติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (ตารางที่ 7) ส่วนเชื้อ GBS และ GAS ยังไวต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillins และเชื้อ *L. monocytogenes* ยังไวต่อยา ampicillin แต่ไม่ไวต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporins โดยธรรมชาติ (intrinsic resistance)

### อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียมาด้วยอาการไข้สูง มีอาการเปลี่ยนแปลงของความรู้สึกตัวหรือสติสัมปชัญญะ (drowsy, irritable) และอาจมีอาการชัก ตรวจพบอาการของการระคายเคืองของเยื่อหุ้มสมอง (meningeal irritation) ซึ่งอาจตรวจได้ยากหรืออาการไม่ชัดเจนโดยเฉพาะในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 1 ปี ภาวะแทรกซ้อนของโรคเยื่อหุ้มสมองจากเชื้อแบคทีเรียที่พบได้บ่อยคือ การติดเชื้อหรือมีของเหลวคั่งในชั้นใต้ดิวรา (subdural empyema/effusion) การคั่งของน้ำไขสันหลังในโพรงสมอง (hydrocephalus) และการติดเชื้อในโพรงสมอง (ventriculitis) ซึ่งพบได้บ่อยในเด็กเล็กและกรณีเกิดจากเชื้อ *S. pneumoniae* และ *Salmonella spp.*<sup>35,36</sup>



ตารางที่ 7. แสดงกลไกและอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อก่อโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย.<sup>6-8, 14-19</sup>

เชื้อก่อโรค	ยาปฏิชีวนะและกลไกการดื้อยา	อัตราการดื้อยา
<i>S. pneumoniae</i>	$\beta$ -lactams: PBP1a, PBP2x, PBP2b	15-55%
Hib	Ampicillin: $\beta$ -lactamase producing, PBP3	25-65%
<i>N. meningitides</i>	Penicillin: PBP2	30%
<i>Salmonella spp.</i>	Ampicillin: $\beta$ -lactamase producing	50-70%
	Cephalosporins: ESBLs	10%
	Fluoroquinolones: topoisomerase IV, DNA gyrase, efflux pump	1-3%

PBPs = penicillin binding proteins, ESBLs = extended-spectrum  $\beta$ -lactamases

ผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองจากเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาปฏิชีวนะมีอาการไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียที่ไวต่อยาปฏิชีวนะ แต่พบได้บ่อยกว่าในกลุ่มเด็กเล็ก เด็กในสถานรับเลี้ยงเด็ก และเด็กที่เคยได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน

### การวินิจฉัยโรค<sup>33,37</sup>

การวินิจฉัยโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียไม่ว่าจะมีสาเหตุจากเชื้อที่ไวหรือดื้อยาปฏิชีวนะอาศัยอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นสำคัญ ร่วมกับพิจารณาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ DRSP

การตรวจนับเม็ดเลือดในผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียมักอยู่ในเกณฑ์ปกติ ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย การเพาะเชื้อในเลือดมักได้ผลลบ การตรวจน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งในการวินิจฉัยโรค โดยจะตรวจพบเซลล์เม็ดเลือดขาวจำนวนมากซึ่งมักมีค่าสูง 100-1,000 เซลล์/ลบ.มม. และเซลล์ส่วนใหญ่เป็นเซลล์ชนิดนิวโทรฟิล มีระดับน้ำตาลต่ำ (<50% ของระดับ

น้ำตาลในเลือด) ระดับโปรตีนสูง (>100-120 มก./ดล. ในทารกแรกเกิด หรือ >40 มก./ดล. ในเด็กเล็กและเด็กโต) ตรวจพบเชื้อจากการย้อมสีกรัม ส่วนการตรวจแอนติเจนของเชื้อด้วยวิธี latex agglutination (LA) หรือวิธี counter immunoelectrophoresis (CIE) สามารถตรวจหาเชื้อแบคทีเรียได้หลายชนิด ได้แก่ *S. pneumoniae*, Hib, *N. meningitides*, GBS และ *Escherichia coli*

การเพาะเชื้อแบคทีเรียในน้ำไขสันหลังจะช่วยแยกโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียกับโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบและโรคไขสมองอักเสบจากเชื้อไวรัส เมื่อเพาะเชื้อขึ้นในน้ำไขสันหลังจะตรวจความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะและตรวจค่า MIC ของเชื้อ *S. pneumoniae* ต่อยากลุ่ม penicillins และ cefotaxime หรือ ceftriaxone เช่นเดียวกับโรคติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด เพื่อจำแนกเชื้อตามความไวต่อยาปฏิชีวนะ เพื่อเป็นประโยชน์ในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม (ตารางที่ 8, 9)

**ตารางที่ 8.** แสดงการวินิจฉัยการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อก่อโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ.<sup>24</sup>

เชื้อก่อโรค	การวินิจฉัยการดื้อยา
<i>S. pneumoniae</i>	Disc susceptibility (oxacillin), MIC for penicillin และ cefotaxime/ceftriaxone
Hib	$\beta$ -lactamase production, disc susceptibility (ampicillin), MIC for ampicillin
<i>N. meningitides</i>	MIC for penicillin, ampicillin
<i>Salmonella spp.</i>	Disc susceptibility (ampicillin, cefotaxime/ceftriaxone)

MIC = minimal inhibitory concentration

**ตารางที่ 9.** แสดงการจำแนกความไวและการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *S. pneumoniae* ที่เป็นสาเหตุของโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ โดยใช้ค่า MIC (meningeal criteria).<sup>24</sup>

ยาปฏิชีวนะ	ไวต่อยาปฏิชีวนะ (มก./มล.)	ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ (มก./มล.)	
		ดื้อยาระดับปานกลาง	ดื้อยาระดับสูง
Penicillin	<0.06	None	>0.12
Cefotaxime หรือ ceftriaxone	<0.5	1.0	>2.0

MIC = minimal inhibitory concentration

### การรักษา<sup>37-39</sup>

การรักษาผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองจากเชื้อแบคทีเรียที่สำคัญประกอบด้วย การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม การใช้สารน้ำ การลดไข้ การให้ยากันชัก และการควบคุมความดันในสมอง มีความสำคัญสำหรับการรักษาผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย

ยาปฏิชีวนะที่แนะนำเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียคือ ยา cefotaxime 225-300 มก./กก./วัน หรือยา ceftriaxone 100 มก./กก./วัน ซึ่งครอบคลุมเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ไวต่อยากลุ่ม penicillins และเชื้อ DRSP ที่ดื้อยาปฏิชีวนะในระดับปานกลาง การเพิ่มขนาดของยา cefotaxime และยา ceftriaxone อาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ

DRSP ที่ดื้อยาปฏิชีวนะในระดับสูง

การเพิ่มยา vancomycin ขนาด 60 มก./กก./วัน และให้ควบคู่กับยา cefotaxime หรือ ceftriaxone ควรพิจารณาในกรณีที่มีโอกาสสูงที่เป็นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ *S. pneumoniae* และผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการติดเชื้อ DRSP หากเป็นไปได้ควรมีการตรวจวัดระดับยาต่ำสุด (trough level) ให้อยู่ระหว่าง 15-20 มก./มล. โดยทั่วไปไม่แนะนำให้ใช้ยา vancomycin เพียงตัวเดียวแม้ว่าเชื้อจะไวต่อยา vancomycin และอาจดื้อยา cefotaxime/ceftriaxone เพราะยา vancomycin อาจเข้าไปในสมองได้ไม่ดันทัก (ตารางที่ 10) ส่วนการเพิ่มยา rifampicin จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาเชื้อ DRSP โดยเฉพาะกรณีดังต่อไปนี้



1) ผู้ป่วยที่อาการไม่ดีขึ้นภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังได้รับยา cefotaxime/ceftriaxone ร่วมกับยา vancomycin 2) การตรวจน้ำไขสันหลังยังพบเชื้อหลังได้รับการรักษาที่เหมาะสมเป็นเวลา 24-48 ชั่วโมง 3) MIC ต่อยา cefotaxime/ceftriaxone >4 มก./มล. นอกจากนั้นการเพิ่มยากลุ่ม fluoroquinolones อาจมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ *Salmonella* spp. โดยเฉพาะกรณีเชื้อคือยา cefotaxime หรือ ceftriaxone และกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเบื้องต้น

เมื่อทราบผลเพาะเชื้อ ความไว และค่า MIC ของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ ควรเปลี่ยนยาให้มีความครอบคลุมเชื้อให้แคบลงตามความเหมาะสม (de-escalation) (ตารางที่ 11) ไม่แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานและลดขนาดของยาในการรักษาผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย

ระยะเวลาในการใช้ยาปฏิชีวนะขึ้นกับการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วย ภาวะแทรกซ้อนของโรค และชนิดของเชื้อก่อโรค หากผู้ป่วยตอบสนองดีหลังการรักษาไม่มีความจำเป็นต้องตรวจน้ำไขสันหลังซ้ำ ยกเว้นกรณีเกิดจากเชื้อ DRSP

โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากได้รับยา dexamethasone ร่วมด้วย เชื้อ *Salmonella* spp. หรือทารกแรกเกิดที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (gram negative bacteria) โดยแนะนำให้ตรวจน้ำไขสันหลังซ้ำภายใน 48-72 ชั่วโมงหลังได้รับยาปฏิชีวนะส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะนาน 7-14 วัน โดยหากโรคเกิดจากเชื้อ *N. meningitidis* สามารถใช้ยาปฏิชีวนะระยะสั้นกว่าเชื้ออื่นๆ ในขณะที่เชื้อ *Salmonella* spp. ควรให้ยาปฏิชีวนะนานอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ เพื่อป้องกันการกลับมาใหม่ของโรค (recurrent meningitis) ซึ่งพบได้บ่อย<sup>40</sup>

การป้องกันโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบทำได้ด้วยการให้วัคซีนได้แก่ วัคซีนฮิบ วัคซีนนิวโมคอคคัส และวัคซีนมินนิงโกคอคคัส เพื่อป้องกันการติดเชื้อ Hib, *S. pneumoniae* และ *N. meningitidis* เมื่อมีการนำวัคซีนฮิบมาใช้เป็นวัคซีนพื้นฐานรวมทั้งการนำวัคซีนนิวโมคอคคัส และวัคซีนมินนิงโกคอคคัสมาใช้เป็นวัคซีนเสริม จะทำให้พบโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบในเด็กมีสาเหตุหลักจากเชื้อ *S. pneumoniae* และ *Salmonella* spp. เป็นหลัก

ตารางที่ 10. แสดงการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย.

เชื้อก่อโรค	ยาปฏิชีวนะ	ขนาดของยา (มก./กก./วัน)	ระยะเวลาในการใช้ยา
<i>S. pneumoniae</i>	Cefotaxime หรือ ceftriaxone	225-300 100	10-14 วัน
Hib	Cefotaxime หรือ ceftriaxone	200 100	10 วัน
<i>N. meningitides</i>	Cefotaxime หรือ ceftriaxone	200 100	7 วัน
<i>Salmonella</i> spp.	Cefotaxime หรือ ceftriaxone	200 50-100	4-6 สัปดาห์

ตารางที่ 11. แสดงการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ไวและดื้อต่อยาปฏิชีวนะ.

	ไวต่อยาปฏิชีวนะ	ดื้อต่อยาต้านจุลชีพ	
		ดื้อยาระดับปานกลาง	ดื้อยาระดับสูง
ยาปฏิชีวนะ	Penicillin	Cefotaxime หรือ ceftriaxone	Cefotaxime หรือ ceftriaxone + vancomycin



## กรณีศึกษา Sepsis

---

<b>History:</b>	ผู้ป่วยเด็กอายุ 6 เดือน สุขภาพแข็งแรงดีมาก่อน จนกระทั่ง 2 วันก่อนมาโรงพยาบาลมีอาการไข้สูง กินยาลดไข้แล้วไข้ลดลงเล็กน้อย ไม่มีอาการของระบบทางเดินหายใจและทางเดินอาหาร
<b>PE:</b>	inactive, BT 40 C, others – within normal limits
<b>Investigation</b>	CBC: Hct 35%, wbc 25,000 /mm <sup>3</sup> (N 85%, L 15%), platelet 200,000 /mm <sup>3</sup> UA: no wbc Nasal swab rapid test: negative for influenza virus
<b>Treatment:</b>	Cefotaxime 100 mg/kg/d IV
<b>Progression:</b>	Blood culture - <i>S. pneumoniae</i> , resistant to oxacillin disc MIC penicillin 4 mcg/ml, MIC ceftriaxone 2 mcg/ml
<b>Diagnosis:</b>	Bacteremia caused by drug-resistant <i>S. pneumoniae</i> (DRSP)

### Lesson learnt

1. โรคติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดควรอยู่ในการวินิจฉัยแยกโรคในเด็กเล็กที่มาด้วยอาการไข้สูง และไม่มีอาการจำเพาะของระบบ (fever without localizing signs)
2. ยาปฏิชีวนะที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่สงสัยโรคติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดคือ ยา cefotaxime หรือ ceftriaxone ซึ่งจะครอบคลุมเชื้อ *S. pneumoniae*, *H. influenzae* และ *N. meningitidis* ทั้งที่ไวและดื้อยาในกลุ่ม penicillins แต่ไม่ครอบคลุมเชื้อ *S. aureus*
3. MIC ของเชื้อ *S. pneumoniae* ดื้อยาในกลุ่ม penicillins และ cefotaxime หรือ ceftriaxone จะช่วยจำแนกว่าเชื้อไวหรือดื้อยาปฏิชีวนะชนิดใดและดื้อในระดับมากน้อยแค่ไหน

## กรณีศึกษา

### Meningitis

- History:** ผู้ป่วยเด็กอายุ 9 เดือน สุขภาพแข็งแรงดีมาก่อน จนกระทั่ง 3 วันก่อนมาโรงพยาบาลมีอาการไข้ ซึม ร้องกวน กินได้น้อยลง ไม่มีน้ำมูกและไอ วันที่มาโรงพยาบาลมีอาการเกร็งแขนขาและตาลอย
- PE:** irritable, BT 38.9 C, slightly bulging anterior fontanelle, no signs of meningeal irritation
- Investigation** CBC: Hct 32%, wbc 9,000 /mm<sup>3</sup> (N 65%, L 35%), platelet 200,000 /mm<sup>3</sup>  
 Nasal swab rapid test: negative for influenza virus  
 LP: wbc 500 cells/mm<sup>3</sup> (90% PMN), sugar 40 mg/dL, protein 100 mg/dL, gram stain – gram positive diplococci
- Treatment:** Cefotaxime 300 mg/kg/d IV + vancomycin 60 mg/kg/d IV
- Progression:** CSF culture: - *S. pneumoniae*, resistant to oxacillin disc  
 MIC penicillin 2 mcg/ml, MIC ceftriaxone 1 mcg/ml
- Diagnosis:** Meningitis caused by drug-resistant *S. pneumoniae* (DRSP)

### Lesson learnt

- โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียควรอยู่ในการวินิจฉัยแยกโรคในเด็กเล็กที่มาด้วยอาการไข้ ซึม (drowsy) และร้องกวน (irritable) โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีอาการชักเกร็ง
- ยาปฏิชีวนะที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียคือยา cefotaxime หรือ ceftriaxone ซึ่งจะครอบคลุมเชื้อ *S. pneumoniae*, *H. influenzae* และ *N. meningitidis* ทั้งที่ไวและดื้อยาในกลุ่ม penicillins ในระดับปานกลาง การเพิ่มยา vancomycin จะช่วยครอบคลุมเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ดื้อยาปฏิชีวนะในระดับสูง
- แนะนำให้เพิ่มยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กซึ่งมีโอกาสสูงที่จะเป็นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ดื้อยาปฏิชีวนะได้แก่ ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา ผากเลี้ยงในสถานรับเลี้ยงเด็ก มาจากพื้นที่ซึ่งมีเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ดื้อยาปฏิชีวนะในอัตราสูง ตรวจน้ำไขสันหลังพบเชื้อกรัมบวกที่อยู่เป็นคู่ (gram positive diplococci) หรือตรวจ CIE/LA ได้ผลบวกสำหรับเชื้อ *S. pneumoniae*
- MIC ของเชื้อ *S. pneumoniae* ต่อยาในกลุ่ม penicillins และ cefotaxime หรือ ceftriaxone จะช่วยจำแนกว่าเชื้อไวหรือดื้อยาปฏิชีวนะชนิดใดและดื้อในระดับใด



## เอกสารอ้างอิง

1. Irwin AD, Drew RJ, Marshall P, Nguyen K, Hoyle E, Macfarlane KA, et al. Etiology of childhood bacteremia and timely antibiotics administration in the emergency department. *Pediatrics* 2015;135:635-42.
2. Kanoksil M, Jatapai A, Peacock SJ, Limmathurotsakul D. Epidemiology, microbiology and mortality associated with community-acquired bacteremia in northeast Thailand: a multicenter surveillance study. *PLoS One* 2013; 8:e54714.
3. Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, mechanisms, and clinical implications. *Am J Ther* 2017;24:e361-e9.
4. Janoff EN, Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015:2310-27.
5. Ampofo K, Byington CL. *Streptococcus pneumoniae*. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2018:3694-746.
6. Siripongpreeda N, Hattasingh W, Amornvipas P, Eampokalap B, Sakoolnam S, Pancharoen C, Thisyakorn U. Frequency and clinical course of invasive pneumococcal disease caused by penicillin-resistant and penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* in Thai children. *J Med Assoc Thai* 2010;93 Suppl 5:S1-5.
7. Pancharoen C, Chongthaloeng A, Reinprayoon S, Thisyakorn U. Invasive pneumococcal infection and drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Thai children. *J Med Assoc Thai* 2001; 84:1246-50.
8. Netsawang S, Punpanich W, Treeratweeraphong V, Chotpitayasunondh T. Invasive pneumococcal infection in urban Thai children: a 10-year review. *J Med Assoc Thai* 2010;93 Suppl 5:S6-12.
9. ชิชญ์ พันธุ์เจริญ. โรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส. ใน: วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์, จุฑารัตน์ เมฆมัลลิกา, ชิชญ์ พันธุ์เจริญ, ทวี โชติพิทยสุนนท์, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. *วัคซีนและโรคติดเชื้อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน*. กรุงเทพฯ: ธนาเพชร, 2548:659-69.
10. St. Geme JW 3<sup>rd</sup>, Rempe KA. *Haemophilus influenzae*. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2018:4775-807.
11. Tribuddharat C, Pongpech P, Srifuengfung S. *Haemophilus influenzae* from patients at the largest university tertiary care center, Thailand 2012-2015. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2017; 48:331-7.
12. Pollard AJ, Finn A. *Neisseria meningitidis*. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. *Principles and Practice of Pediatric*



- Infectious Diseases, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2018:3753-824.
13. Alcaine SD, Warnick LD, Wiedmann M. Antimicrobial resistance in nontyphoidal Salmonella. *J Food Prot* 2007;70:780-90.
  14. National antimicrobial resistance surveillance center, Thailand. สถานการณ์เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ 2000-2018. 2018 [cited 2019 Apr 15]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2018-12M.pdf>
  15. Rhodes J, Dejsirilert S, Maloney SA, Jorakate P, Kaewpan A, Salika P, et al. Pneumococcal bacteremia requiring hospitalization in rural Thailand: An update on incidence, clinical characteristics, serotype distribution, and antimicrobial susceptibility, 2005-2010. *PLoS One* 2013;8:e66038.
  16. Likitnukul S. Systemic *Haemophilus influenzae* disease in Thai children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994;25:672-7.
  17. Aurpibul L, Sirisanthana V, Wansom T, Oberdorfer P. Invasive *Hemophilus influenzae* type b disease in children hospitalized at the Chiang Mai University Hospital between 1996 and 2004. *Thai J Pediatr* 2006;46:27-35.
  18. Pancharoen C, Hongsiriwon S, Swasdichai K, Puthanakit T, Tangsathapornpong A, Lolekha S, et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease in 13 government hospitals in Thailand, 1994-1999. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000;31:708-11.
  19. Whistler T, Sapchookul P, McCormick DW, Sangwichian O, Jorakate P, Makprasert S, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance of invasive non-typhoidal salmonellosis in rural Thailand from 2006-2014. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12:e0006718.
  20. Jaganath D, Jorakate P, Makprasert S, Sangwichian O, Akarachotpong T, Thamthitawat S, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia incidence and methicillin resistance in rural Thailand, 2006-2014. *Am J Trop Med Hyg* 2018; 99:155-63.
  21. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005;40:1288-97.
  22. Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R, Kertesz DA, Hortal M, Rossi A, et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Pediatrics* 1999;103:409-13.
  23. Guzman-Cottrill JA, Vaz LE. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, and septic shock. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2018:609-33.
  24. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2019. Performance Standards



- for Antimicrobial Susceptibility Testing. M100 standard. 29<sup>th</sup> ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
25. Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:192-7.
  26. Chang FY, Peacock JE, Jr., Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:333-9.
  27. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31<sup>st</sup> ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:639-51.
  28. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31<sup>st</sup> ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018:367-75.
  29. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis* 2016;16:e139-52.
  30. วรมนต์ไวดาบ. Drug resistance Salmonella infection. ใน: วีระชัย วัฒนวิระเดช, กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ, บรรณาธิการ. *Update on Pediatric Infectious Diseases 2016*. กรุงเทพฯ: ปียอนด์ เอนเทอร์ไพรซ์, 2559: 66-76.
  31. American Academy of Pediatrics. Tables of antibacterial drug dosages. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31<sup>st</sup> ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018:914-32.
  32. ชิษณุ พันธุ์เจริญ. Bacterial meningitis. ใน: สุชาติ ศรีทิพย์วรรณ, สุชีรา ฉัตรเพริศพราย, สุมาลี ชันตระกูล, ลลิตา ก้องเกียรติกุล, บรรณาธิการ. *การดูแลผู้ป่วยฉุกเฉินทางกุมารเวชศาสตร์*. กรุงเทพฯ: ปียอนด์ เอนเทอร์ไพรซ์, 2558:176-80.
  33. Swanson D. Meningitis. *Pediatr Rev* 2015;36:514-24.
  34. Chotpitayasunondh T. Bacterial meningitis in children: etiology and clinical features, an 11-year review of 618 cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994;25:107-15.
  35. Antoniuk SA, Hamdar F, Ducci RD, Kira AT, Cat MN, Cruz CR. Childhood acute bacterial meningitis: risk factors for acute neurological complications and neurological sequelae. *J Pediatr (Rio J)* 2011;87:535-40.
  36. Price EH, de Louvois J, Workman MR. Antibiotics for salmonella meningitis

- in children. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:653-5.
37. แนวทางเวชปฏิบัติของโรคเยื่อหุ้มสมองและเนื้อสมองอักเสบเฉียบพลัน (Clinical Practice Guideline of Acute Meningoencephalitis), 2014. [cited 2019 Apr 15]. Available from <http://www.pidst.or.th/A488.html>
38. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-84.
39. Pancharoen C, Chotpitiyasunondh T, Lolekha S, Visudhiphan P. Diagnosis and management of bacterial meningitis in Thai children. *Thai J Pediatr* 2001;40: 238-43.
40. Owusu-Ofori A, Scheld WM. Treatment of salmonella meningitis: two case reports and a review of the literature. *Int J Infect Dis* 2003;7:53-60.



## Drug-Resistant Bacteria in Acute Diarrhea

พินทิพย์ สุชาติสัจดวงค์  
ชัชฎา พันธุ์เจริญ

โรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากการติดเชื้อยังเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในประเทศที่กำลังพัฒนา<sup>1</sup> โดยเฉพาะในกลุ่มเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ทำให้เกิดภาวะขาดน้ำและเกลือแร่ขาดสารอาหาร ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการรุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ เชื้อก่อโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันเกิดจากเชื้อไวรัส แบคทีเรีย โปรโตซัว และโพรโตซัว ส่วนใหญ่ได้รับเชื้อผ่านทาง fecal-oral route หรือรับประทานอาหารหรือน้ำที่ปนเปื้อนเชื้อก่อโรค ถึงแม้ว่าปัจจุบันสาเหตุของการติดเชื้อไวรัสโดยเฉพาะไวรัสโรต้าจะเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันในเด็กเล็ก แต่การติดเชื้อแบคทีเรียในระบบทางเดินอาหาร (enteropathogens) ยังพบได้บ่อยในประเทศที่กำลังพัฒนา การวินิจฉัยที่ถูกต้องและการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอย่างทันท่วงทีและเหมาะสม สามารถช่วยลดความรุนแรงของโรค ลดระยะเวลาเจ็บป่วย และลดปัญหาเชื้อดื้อยาตามมาได้

โรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน หมายถึง ภาวะที่มีการถ่ายอุจจาระเหลวจำนวน  $\geq 3$  ครั้งต่อวัน หรือถ่ายมีมูกหรือปนเลือดจำนวน  $\geq 1$  ครั้ง หรือถ่ายเป็นน้ำจำนวน  $\geq 1$  ครั้งต่อวัน เป็นระยะเวลา นานทั้งหมด  $\leq 14$  วัน<sup>2,3</sup>

### โรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรีย

เชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันที่สำคัญสามารถจำแนกตามกลุ่มอาการและพยาธิกำเนิดออกได้เป็นสามกลุ่ม ได้แก่ 1) กลุ่มอาการถ่ายอุจจาระเป็นน้ำ (profuse purging) เชื้อก่อโรคที่สำคัญคือ เชื้อ *Vibrio cholerae* 2) กลุ่มอาการถ่ายอุจจาระเหลว (watery diarrhea) เชื้อก่อโรคที่สำคัญคือ เชื้อ *Escherichia coli* และ *Staphylococcus aureus* และ 3) กลุ่มอาการถ่ายอุจจาระมีมูกเลือดปน (dysentery) เชื้อก่อโรคที่สำคัญคือ เชื้อ *Shigella* spp., *Salmonella* spp. และ *Campylobacter jejuni* (ตารางที่ 1)

**ตารางที่ 1.** แสดงกลุ่มอาการอุจจาระร่วงเฉียบพลัน พยาธิกำเนิด และเชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อย.<sup>1</sup>

กลุ่มอาการ	พยาธิกำเนิด	เชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อย
Profuse purging	Cholera toxin	<i>V. cholerae</i>
Watery diarrhea	Enterotoxin, adherence or superficial invasion of small bowel	Enterotoxigenic <i>E. coli</i> , enteropathogenic <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> <i>Clostridium perfringens</i>
Dysentery	Cytotoxin, mucosal invasion of large bowel	<i>Shigella</i> spp., nontyphoidal <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Clostridium difficile</i> , enteroinvasive <i>E. coli</i>

เชื้อแบคทีเรียสำคัญที่เป็นสาเหตุของโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันและมีปัญหาเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะได้แก่ nontyphoidal *Salmonella* spp. (NTS), *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. และ *Vibrio cholerae*

**เชื้อก่อโรคและเชื้อดื้อยา**

1. เชื้อ nontyphoidal *Salmonella* spp. เชื้อ NTS ที่มีความสำคัญทางคลินิกคือ เชื้อ *S. enterica* ซึ่งประกอบด้วย > 100 serotypes/serovars หรือ 6 serogroups (A, B, C1, C2, D, E) ที่เป็นสาเหตุการเกิดโรคในคน<sup>4</sup> มีรายงานเชื้อ NTS ดื้อยาปฏิชีวนะทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย ซึ่งมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง เชื้อ *Salmonella* spp. พบอัตราการดื้อยาสูงต่อยา ampicillin และ ciprofloxacin (30%-50%) ในขณะที่ยา trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) เคยพบว่ามีอัตราการดื้อยาสูงในอดีต แต่ปัจจุบันพบการดื้อยาลดลง (10%-20%) ในทางตรงข้ามยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 กลับพบอัตราการดื้อยาเพิ่มขึ้น<sup>5,6</sup> ปัจจุบันมีรายงานพบเชื้อ *S. ser. Typhimurium* phage type

DT104 ที่มีการดื้อยาปฏิชีวนะหลายขนานและแพร่ระบาดอยู่ในประเทศแถบยุโรปและประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>7</sup> เชื้อ NTS สามารถถ่ายทอดยีนดื้อยาผ่านพลาสมิด (plasmid) และไปผสมอยู่บนยีนที่เป็น virulence factor (hybrid plasmid) ทำให้เชื้อสามารถคงอยู่ได้ในสภาวะที่ไม่เหมาะสมได้<sup>8</sup>

กลไกการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ NTS ได้แก่

1) ยาในกลุ่ม cephalosporins กลไกการดื้อยาเกิดจากเชื้อแบคทีเรียสร้างเอนไซม์ extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) มาทำลายยาในกลุ่ม oxyimino-cephalosporins และ monobactams และสร้างเอนไซม์ AmpC  $\beta$ -lactamase มาทำลายยาในกลุ่ม cephalosporins เกือบทุกชนิด<sup>9</sup>

2) ยาในกลุ่ม fluoroquinolones กลไกหลักของการดื้อยาคือ การกลายพันธุ์ของยีน *gyrA* และ *gyrB* ที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ topoisomerase II หรือ DNA gyrase การกลายพันธุ์ของยีนตำแหน่งเดียวบน quinolone resistance determining region (QRDR)

ทำให้เกิดการดื้อยาแบบ low-level resistance ผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาด้วยวิธี disk diffusion พบว่าเชื้อไวต่อยา แต่ทางคลินิก อาจเกิดความล้มเหลวจากการรักษาด้วยยานั้นๆ โดยเฉพาะกรณีมีการติดเชื้อ NTS นอกลำไส้ ร่วมกับ (extraintestinal infections) หรือเป็นการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบระยะสั้น (short course) เนื่องจากยาจะคัดเลือกเชื้อที่มีระดับ minimal inhibitory concentration (MIC) สูงขึ้นเอาไว้<sup>10,11</sup> นอกจากนี้การแสดงออกของยีน *qnr* ที่อยู่บนพลาสมิดเรียกว่า plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) ยังช่วยสร้างโปรตีนที่ป้องกันการจับกันระหว่างยากับ DNA gyrase ของเชื้อ NTS ทำให้ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ต่อเชื้อได้<sup>12,13</sup> กลไกการดื้อยาอื่นๆ ได้แก่ การเพิ่มจำนวนของ active AcrAB-TolC efflux pump ทำหน้าที่ขับยาออกนอกเซลล์ซึ่งควบคุมด้วยยีน *marRAB*<sup>14,15</sup>

3) ยา TMP/SMX ยา SMX จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydropteroate synthetase (DHPS) ของเชื้อ NTS กลไกการดื้อยา SMX เกิดจากการแสดงออกของยีน *sul1*, *sul2* หรือ *sul3* ทำให้เชื้อสร้างเอนไซม์ DHPS ในรูปแบบที่ยา SMX ไม่สามารถมีฤทธิ์ต่อเอนไซม์ DHPS ได้ (insensitive form)<sup>12</sup> ส่วนยา TMP จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydrofolate reductase (DHFR) กลไกการดื้อยา TMP เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *dhfr* และ *dfr* ที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ DHFR ทำให้ยา TMP ไม่สามารถจับเอนไซม์ DHFR ได้<sup>12</sup>

เชื้อ NTS พบได้ทั้งในคนและสัตว์ เช่น ไก่ หมู สัตว์เลี้ยงคลาน การใช้ยาปฏิชีวนะอย่าง

ไม่เหมาะสมในคนและปศุสัตว์จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้อัตราดื้อยาเพิ่มขึ้น<sup>4,9</sup>

2. เชื้อ *Shigella* spp. มีทั้งหมด 4 สปีชีส์ (species) ได้แก่ เชื้อ *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*, และ *S. sonnei* ในประเทศไทยพบเชื้อ *S. sonnei* และ *S. flexneri* เป็นสาเหตุก่อโรคได้บ่อยที่สุด เชื้อ *S. flexneri* มีอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะมากกว่าเชื้อ *S. sonnei* เชื้อ *Shigella* spp. มีอัตราการดื้อยาสูงต่อยา ampicillin, ciprofloxacin และ TMP/SMX<sup>5,16,17</sup> ในขณะที่มีอัตราการดื้อยาต่ำต่อยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 และ azithromycin<sup>18</sup>

กลไกการดื้อยาของเชื้อ *Shigella* spp.<sup>19-22</sup> ได้แก่

1) ยา ampicillin กลไกการดื้อยาเกิดจากเชื้อ *Shigella* spp. สร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase เพื่อมาทำลายยา

2) ยากลุ่ม fluoroquinolones กลไกการดื้อยาเกิดจากการเปลี่ยนแปลงบริเวณเป้าหมายของยา เช่น มีการกลายพันธุ์ของยีน *gyrA* และ *parC* ที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ topoisomerase II และ IV ตามลำดับ ยีนนี้อยู่บนตำแหน่ง QRDR การกลายพันธุ์ของยีนในบริเวณนี้มากกว่า 1 ตำแหน่งจะทำให้ค่า MIC ของเชื้อต่อยาสูงขึ้นหรือเกิดจาก active efflux pump ซึ่งทำหน้าที่ขับยาออกนอกเซลล์ของเชื้อ

3) ยา TMP/SMX กลไกการดื้อยาเกิดจากการเปลี่ยนแปลงบริเวณเป้าหมายของยา โดยพบการกลายพันธุ์ของยีน *dhfr* ที่กำกับการทำงานของเอนไซม์ DHFR ทำให้เชื้อดื้อยา TMP ส่วนการกลายพันธุ์ของยีน *sul* ที่กำกับการทำงานของเอนไซม์ DHPS ทำให้เชื้อดื้อยา SMX ยังพบน้อย



เนื่องจากคนเป็นแหล่งรังโรคที่สำคัญของเชื้อ *Shigella* spp. การติดเชื้อจึงเป็นลักษณะจากคนสู่คน กลุ่มคนที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อ เช่น เด็กเล็กที่ฝากเลี้ยงในสถานรับเลี้ยงเด็ก คนที่อาศัยในชุมชนแออัด นักท่องเที่ยว<sup>18</sup>

3. เชื้อ *Campylobacter* spp. เชื้อที่เป็นสาเหตุสำคัญของโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน ได้แก่ *C. jejuni* และ *C. coli* เชื้อ *C. jejuni* พบได้บ่อยกว่า (95%) และมีปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะในหลายประเทศทั่วโลกเนื่องจากการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่เหมาะสมในปศุสัตว์ พบเชื้อดื้อยาบ่อยในสัตว์ปีกโดยเฉพาะเนื้อไก่ วัว หมู และแกะ<sup>23</sup> การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา รายงานการดื้อยาของเชื้อ *C. jejuni* ที่แยกได้จากอุจจาระของผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2553-2559 พบว่า เชื้อ *C. jejuni* ดื้อยา TMP/SMX, ciprofloxacin, tetracycline และ azithromycin คิดเป็นร้อยละ 85, 77, 56 และ 5 ตามลำดับ<sup>24</sup> ในขณะที่ข้อมูลของประเทศไทยปี พ.ศ. 2555-2558 พบว่าเชื้อ *C. jejuni* ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยมีอัตราดื้อยา TMP/SMX, ciprofloxacin และ tetracycline สูงคิดเป็นร้อยละ 64, 28 และ 40 ตามลำดับ และยังไม่พบการดื้อยาในกลุ่ม macrolides<sup>25</sup>

กลไกการดื้อยาของเชื้อ *Campylobacter* spp. ได้แก่

1) ยาในกลุ่ม fluoroquinolones กลไกการดื้อยาเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *gyrA* ที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ topoisomerase II ร่วมกับการผ่านของยาเข้าสู่เซลล์ลดลง (outer membrane permeability) และการทำงานของ *cmeABC* multidrug efflux pump ที่ควบคุม

ด้วยยีนสำคัญ *cmeB*<sup>26,27</sup>

2) ยา tetracycline กลไกการดื้อยาเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *tet(O)* ที่ควบคุมการสร้าง ribosomal protection proteins การทำงานของโปรตีนนี้จะส่งผลให้ยา tetracycline ปลอยตัวออกจาก 30S subunit ribosome ของเชื้อ *Campylobacter* spp.<sup>26,28</sup>

3) ยาในกลุ่ม macrolides กลไกการดื้อยาหลักคือการเปลี่ยนแปลงเป้าหมายการจับของยาที่บริเวณ 23S subunit ribosome โดยเฉพาะการกลายพันธุ์ของยีน *rnmB* operon ที่ตำแหน่ง 2074 และ 2075 ซึ่งพบบ่อยที่สุด ทำให้เกิดการดื้อยา erythromycin การดื้อยาดังกล่าวนี้อาจทำให้เกิดการดื้อยาข้าม (cross resistance) ไปยาในกลุ่ม macrolides อื่นๆ รวมถึงยาในกลุ่ม lincosamides และยา streptogramin<sup>26,29</sup> นอกจากนี้ยังอาศัยการทำงานของ *cmeABC* multidrug efflux pump เพื่อทำให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม macrolides มากขึ้น<sup>30</sup>

4. เชื้อ *V. cholerae* ทำให้เกิดอหิวาตกโรค และเป็นเชื้อก่อโรคสำคัญที่ทำให้เกิดโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน เชื้อก่อโรคที่มีความสำคัญได้แก่ เชื้อ *V. cholerae* (O1), *V. cholerae* (O139) และ *V. cholerae* (non-O1, non-139) ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาเชื้อ *V. cholerae* คือ ยา tetracycline, doxycycline, TMP/SMX, gentamicin, ciprofloxacin และ cefotaxime ปัจจุบันในประเทศไทยพบว่าเชื้อมีอัตราดื้อยาปฏิชีวนะค่อนข้างต่ำ ยกเว้นยา TMP/SMX มีอัตราดื้อยาสูงเล็กน้อย (10-15%)<sup>5</sup> อย่างไรก็ตาม ในประเทศแถบแอฟริกาและอินเดียที่ยังมีการแพร่ระบาดของเชื้อ *V. cholerae* พบอัตราการ



ตัวยาของเชื้อ *V. cholerae* ต่อยา nalidixic acid, TMP/SMX และ tetracycline สูง<sup>31-33</sup> แหล่งเชื้อ *V. cholerae* ต่อยายังพบได้ในสัตว์ทะเลที่เป็นอาหารของคน เช่น กุ้ง ปลา<sup>23</sup>

กลไกการดื้อยาของเชื้อ *V. cholerae* ได้แก่

1) ยา nalidixic acid และ ciprofloxacin กลไกการดื้อยาเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *gyrA* และ *parC* และการทำงานของ *V. cholerae* ABC (ATP-binding cassette) multidrug efflux pump (VcaM)<sup>34</sup>

2) ยา TMP/SMX กลไกการดื้อยาเกิดจากการเปลี่ยนแปลงบริเวณเป้าหมายของยา เช่น

มีการกลายพันธุ์ของยีน *dhfrA1* และ *sul2* ทำให้เชื้อดื้อยา TMP และ SMX ตามลำดับ<sup>35</sup>

3) ยา tetracycline กลไกการดื้อยาเกิดจากการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการทำงาน efflux pump ชนิด major facilitator superfamily (MFS) ทำให้ยาถูกขับออกนอกเซลล์ของเชื้อ *V. cholerae* โดยแลกเปลี่ยนกับประจุโปรตอน การเติมสาร carbonyl cyanide *m*-chlorophenylhydrazone (CCCP) ซึ่งสามารถยับยั้งการทำงานของ MFS ส่งผลให้ค่า MIC ของเชื้อต่อยา tetracycline ลดลงได้ถึง 8 เท่า<sup>36,37</sup>

**ตารางที่ 2.** แสดงเชื้อแบคทีเรียก่อโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันและกลไกการดื้อยาปฏิชีวนะ.

เชื้อก่อโรค	ยาปฏิชีวนะ	ยีนที่เกี่ยวข้องการดื้อยาและกลไกการดื้อยา
Nontyphoidal <i>Salmonella</i> spp.	Cephalosporins	Extended-spectrum $\beta$ -lactamases (ESBLs) AmpC $\beta$ -lactamase
	Fluoroquinolones	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> (DNA gyrase) <i>qnr</i> (DNA gyrase) <i>marRAB</i> (active AcrAB-TolC efflux)
	TMP/SMX	<i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>sul3</i> (dihydropteroate synthetase) <i>dhfr</i> , <i>dfr</i> (dihydrofolate reductase)
<i>Shigella</i> spp.	Ampicillin	$\beta$ -lactamase
	Fluoroquinolones	<i>gyrA</i> , <i>parC</i> (DNA gyrase, topoisomerase IV) Active efflux pump
	TMP/SMX	<i>dhfr</i> (dihydrofolate reductase)
<i>Campylobacter</i> spp.	Fluoroquinolones	<i>gyrA</i> (DNA gyrase) Decreased outer membrane permeability <i>cmeB</i> ( <i>cmeABC</i> multidrug efflux pump)
	Tetracycline	<i>tet</i> (O) (ribosomal protection proteins)
	Macrolides	<i>rnmB</i> operon (23S subunit ribosome) <i>CmeABC</i> multidrug efflux pump

**ตารางที่ 2.** แสดงเชื้อแบคทีเรียก่อโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันและกลไกการดื้อยาปฏิชีวนะ. (ต่อ)

เชื้อก่อโรค	ยาปฏิชีวนะ	ยีนที่เกี่ยวข้องการดื้อยาและกลไกการดื้อยา
<i>V. cholerae</i>	Fluoroquinolones	<i>gyrA</i> , <i>parC</i> (DNA gyrase, topoisomerase IV) <i>V. cholerae</i> ABC multidrug efflux pump (VcaM)
	TMP/SMX	<i>dhfrA1</i> (dihydrofolate reductase) <i>sul2</i> (dihydropteroate synthetase)
	Tetracycline	Efflux pump (major facilitator superfamily)

**อาการทางคลินิก**

ผู้ป่วยจะมีอาการอุจจาระร่วงเฉียบพลัน หลังจากได้รับเชื้อเข้าไปในร่างกายเฉลี่ยประมาณ 1-3 วัน กลุ่มอาการและลักษณะอุจจาระร่วงสามารถจำแนกตามเชื้อที่เป็นสาเหตุได้ (ตารางที่ 1)

ผู้ป่วยอุจจาระร่วงจากเชื้อแบคทีเรียที่รุกรานลำไส้หรือสร้าง cytotoxin อาจไม่ได้มาด้วยอาการถ่ายอุจจาระมีมูกเลือดปนก็ได้เช่น โรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากเชื้อกลุ่ม NTS ในเด็กโตอาจมีอาการแค่ถ่ายอุจจาระเหลวกว่าปกติโดยไม่มีมูกเลือดปน ในเด็กทารกลักษณะอุจจาระอาจเป็นมูกสีเขียว (pea soup)<sup>38</sup>

ผู้ป่วยอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากเชื้อ *C. jejuni* ถ้าอาการไม่รุนแรง อาจคล้ายกับโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากเชื้อไวรัส<sup>18</sup>

ผู้ป่วยอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากเชื้อ *Shigella* spp. การดำเนินโรคในเด็กเล็กส่วนใหญ่จะไม่ถึงขั้นถ่ายเป็นมูกเลือดปนหรือปวดเบ่ง<sup>18,38</sup> โดยธรรมชาติของการดำเนินโรค ผู้ป่วยส่วนใหญ่

จะมีอาการไข้สูง ปวดเมื่อยตามตัว ปวดท้องรุนแรง คลื่นไส้อาเจียน ในช่วงแรกอุจจาระมีลักษณะเป็นน้ำปริมาณมาก หลังจากนั้นจะมีมูกเลือดปนในอุจจาระ ปริมาณอุจจาระลดลงและกระปริดกระปรอย มีอาการปวดเบ่ง (tenesmus) ตามมา<sup>38</sup>

ผู้ป่วยอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากเชื้อ *V. cholerae* นอกจากอาการถ่ายอุจจาระเป็นน้ำขาวขุ่นอย่างมากและรวดเร็วจนทำให้ร่างกายสูญเสียน้ำและเกลือแร่อย่างรุนแรงแล้วอาการอาเจียนยังพบได้บ่อย แต่มักไม่พบอาการไข้หรืออาการปวดท้องร่วมด้วย<sup>18</sup>

กรณีผู้ป่วยมีอาการอุจจาระร่วงอย่างรุนแรงหรือมีอาการอุจจาระร่วงยืดเยื้อนาน (persistent diarrhea) จะพบภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อได้ (ตารางที่ 3) หากอาการของผู้ป่วยไม่ดีขึ้นหลังให้การรักษาอย่างเหมาะสมหรือมีการติดเชื้อเดิมซ้ำๆ ควรนึกถึงการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะด้วย<sup>4,39</sup>

**ตารางที่ 3.** แสดงเชื้อแบคทีเรียก่อโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันและภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ.<sup>18</sup>

เชื้อก่อโรค	ภาวะแทรกซ้อน
Nontyphoidal <i>Salmonella</i> spp.	Septicemia, meningitis, osteoarticular infection, endocarditis
<i>Shigella</i> spp.	Generalized seizure, septicemia, pseudomembranous colitis, toxic megacolon, intestinal perforation, hemolytic-uremic syndrome
<i>Campylobacter</i> spp.	Septicemia, meningitis, Guillain-Barré syndrome, Miller Fisher syndrome (ophthalmoplegia, areflexia, ataxia), Reiter syndrome (reactive arthritis, urethritis, bilateral conjunctivitis), myocarditis, pericarditis
<i>V. cholerae</i>	Hypovolemic shock, electrolyte imbalance, hypoglycemia

### การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน อาศัยประวัติและการตรวจร่างกายเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อ ระยะเวลาที่ไปสัมผัสรับเชื้อ จนเกิดอาการ ลักษณะและปริมาณอุจจาระ ลักษณะอาการปวดท้อง และอาการทางระบบอื่นๆ เช่น ไข้ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดเมื่อยตามตัว อาการและอาการแสดงของภาวะขาดน้ำและเกลือแร่ และภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบร่วมได้ รวมทั้งประวัติของคนใกล้ชิดผู้ป่วยที่มีอาการ เช่นเดียวกับผู้ป่วย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรียที่สำคัญได้แก่

1. การตรวจอุจจาระ (stool exam) หากพบเม็ดเลือดแดงและ/หรือเม็ดเลือดขาวจะช่วยสนับสนุนว่าการติดเชื้อเกิดจากเชื้อแบคทีเรียที่รุนแรงลำไส้หรือสร้าง cytotoxin<sup>38</sup>
2. การเพาะเชื้อจากอุจจาระ (stool culture) ควรทำในผู้ป่วยที่มีอาการไข้ อุจจาระมีมูกเลือดปน อุจจาระร่วงยืดเยื้อนาน อุจจาระ

ร่วงรุนแรง มีอาการปวดท้องรุนแรง หรือมีภาวะ sepsis ร่วมด้วย<sup>18,40</sup> หรือสงสัยว่ามีการระบาดของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคขึ้นในสถานรับเลี้ยงเด็ก โรงเรียน และโรงพยาบาล<sup>2</sup>

3. การเพาะเชื้อในเลือด (hemoculture) ควรทำในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 3 เดือน ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยที่มีไข้สูง และสงสัยว่ามีภาวะ sepsis ร่วมด้วย<sup>40</sup>

4. การทดสอบหาความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ (antimicrobial susceptibility) ควรทำการทดสอบเมื่อผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะและอาศัยอยู่ในบริเวณที่มีอุบัติการณ์เชื้อดื้อยาสูง หรือเพื่อประกอบการเฝ้าระวังและตรวจติดตามการระบาดของเชื้อ<sup>18</sup> การทดสอบหาความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะสามารถใช้เทคนิค disk diffusion หรือ broth microdilution และแปลผลเป็นไวต่อยาปฏิชีวนะ (susceptible, S) ไวปานกลางต่อยาปฏิชีวนะ (intermediate, I) และดื้อยาปฏิชีวนะ (resistant, R) ตาม zone diameter



breakpoints หรือ MIC breakpoints (ตารางที่ 4-6) แนะนำให้ทำการทดสอบหาความไวของเชื้อต่อยา ampicillin, fluoroquinolones และ TMP/SMX เมื่อเพาะแยกเชื้อ *Salmonella* spp. และ *Shigella* spp. ได้จากสิ่งส่งตรวจอุจจาระ แต่ไม่แนะนำให้ทดสอบหาความไวของเชื้อต่อยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 1 และ 2 เพราะผลความไวจากการทดสอบไม่สัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการรักษา<sup>41</sup> การทดสอบหาความไวของเชื้อ *Salmonella* spp. ต่อยากลุ่ม fluoroquinolones ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ยา nalidixic acid เป็น

ตัวแทนของยากลุ่ม fluoroquinolones ในการทดสอบการดื้อยา เนื่องจากพบว่าเชื้อ *Salmonella* spp. ที่ยังไวต่อยา nalidixic acid อาจเริ่มมีความไวต่อยา ciprofloxacin ลดลง (reduced susceptibility) ซึ่งสัมพันธ์กับค่า MIC ของเชื้อต่อยา ciprofloxacin ที่ >0.125 มคก./มล. ส่งผลให้การรักษาล้มเหลวได้<sup>42</sup>

5. การตรวจน้ำไขสันหลัง (lumbar puncture) ควรพิจารณาสำหรับผู้ป่วยอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากเชื้อ NTS ที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย

**ตารางที่ 4.** แสดงการจำแนกความไวของเชื้อ *Salmonella* spp. และ *Shigella* spp. ต่อยาปฏิชีวนะ.<sup>41</sup>

	Zone diameter breakpoints (มม.)			MIC breakpoints (มคก./มล.)		
	S	I	R	S	I	R
Ampicillin	≥17	14-16	≤13	≤8	16	≥32
Amoxicillin-clavulanate	≥18	14-17	≤13	≤8/4	16/8	≥32/16
Piperacillin-tazobactam	≥21	18-20	≤17	≤16/4	32-64/4	≥128/4
Ciprofloxacin (สำหรับเชื้อ nontyphoidal <i>Salmonella</i> spp.)	≥21 (≥31)	16-20 (21-30)	≤15 (≤20)	≤1 (≤0.06)	2 (0.12-0.5)	≥4 (>1)
TMP/SMX	≥16	11-15	≤10	<2/38	-	≥4/76
Ceftriaxone	≥23	20-22	≤19	<1	2	≥4
Azithromycin (สำหรับเชื้อ <i>S. flexneri</i> ) (สำหรับเชื้อ <i>S. sonnei</i> )	≥16	-	≤15	≤8 ≥16	-	≤16 ≥32

ตารางที่ 5. แสดงการจำแนกความไวของเชื้อ *Campylobacter jejuni* ต่อยาปฏิชีวนะ.<sup>43</sup>

	Zone diameter breakpoints (มม.)		MIC breakpoints (มคก./มล.)	
	S	R	S	R
Ciprofloxacin	≥26	<26	≤0.5	>0.5
Erythromycin*	≥20	<20	≤4	>4
Tetracycline**	≥30	<30	≤2	>2

\*การทดสอบความไวของเชื้อต่อยา azithromycin และ clarithromycin สามารถใช้ผลการทดสอบยา erythromycin แทนได้

\*\*การทดสอบความไวของเชื้อต่อยา doxycycline สามารถใช้ผลการทดสอบยา tetracycline แทนได้

ตารางที่ 6. แสดงการจำแนกความไวของเชื้อ *Vibrio cholerae* ต่อยาปฏิชีวนะ.<sup>44</sup>

	Zone diameter breakpoints (มม.)			MIC breakpoints (มคก./มล.)		
	S	I	R	S	I	R
Ampicillin	≥17	14-16	≤13	≤8	16	≥32
Ciprofloxacin	≥21	16-20	≤15	≤1	2	≥4
TMP/SMX	≥16	11-15	≤10	≤2/38	-	≥4/76
Cefotaxime	≥26	23-25	≤22	≤1	2	≥4
Tetracycline	≥15	12-14	≤11	≤4	8	≥16
Doxycycline	-	-	-	≤4	8	≥16

### การรักษา

ผู้ป่วยอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรียที่มีอาการไม่รุนแรง ส่วนใหญ่หายได้เองภายใน 2-7 วัน การรักษาผู้ป่วยที่สำคัญเป็นการรักษาแบบประคับประคองโดยไม่จำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะ การรักษาแบบประคับประคองประกอบด้วย การรับประทานอาหารที่ย่อยง่าย ปริมาณน้อยๆ และรับประทานให้บ่อยขึ้น พิจารณาเปลี่ยนนมที่ดื่มมาเป็นนมที่ไม่มีน้ำตาลแลคโตสในผู้ป่วยที่เป็นเด็กเล็กและถ่ายอุจจาระเป็นน้ำโดยเฉพาะถ้าผิวหนังรอบรูทวารมีอาการอักเสบ ควรดื่มน้ำเกลือแร่โดยเฉพาะในผู้ป่วย

ที่ถ่ายอุจจาระเป็นน้ำ และรับประทานยาตามอาการ เช่น ยาลดไข้ ยาแก้คลื่นไส้ อาเจียน ยาแก้ปวดท้อง

ยาปฏิชีวนะแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยอุจจาระร่วงเฉียบพลันที่มีอาการหนัก อุจจาระร่วงรุนแรง และผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ทารก ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เนื่องจากมีประโยชน์ในแง่ลดระยะเวลาของการป่วย ช่วยเร่งการกำจัดเชื้อในอุจจาระ และลดโอกาสในการเกิดภาวะแทรกซ้อน<sup>1,2,18,40</sup>



ปัญหาเชื้อแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะที่เป็นสาเหตุของโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันพบเพิ่มขึ้นในปัจจุบัน การเลือกชนิดของยาปฏิชีวนะควรพิจารณาตามข้อมูลความไวของเชื้อต่อยาในพื้นที่นั้นๆ และหลังได้รับทราบผลการทดสอบ

ความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะแล้ว ควรปรับเปลี่ยนยาปฏิชีวนะตามความไวของเชื้อสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย<sup>18</sup> (ตารางที่ 7)

ระยะเวลาการให้ยาปฏิชีวนะเฉลี่ยนาน 3-5 วัน

ตารางที่ 7. แสดงยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรีย.<sup>4,18,38,45-47</sup>

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดยา	คำแนะนำ
TMP/SMX	10 มก./กก./วัน ของยา TMP รับประทาน ทุก 12 ชม.	ปัจจุบันพบการดื้อยาเพิ่มขึ้น
Norfloxacin	20 มก./กก./วัน รับประทาน ทุก 12 ชม.	ปัจจุบันพบการดื้อยาเพิ่มขึ้น
Ciprofloxacin	20-30 มก./กก./วัน รับประทาน ทุก 12 ชม.	ปัจจุบันพบการดื้อยาเพิ่มขึ้น
Azithromycin	10 มก./กก./วัน รับประทาน ทุก 24 ชม.	ยาเบื้องต้นสำหรับเชื้อ <i>C. jejuni</i>
Erythromycin	40-50 มก./กก./วัน รับประทาน ทุก 6 ชม.	ยาเบื้องต้นสำหรับเชื้อ <i>C. jejuni</i>
Doxycycline	4.4 มก./กก./วัน รับประทาน ครั้งเดียว	ยาเบื้องต้นสำหรับเชื้อ <i>V. cholerae</i>
Tetracycline	50 มก./กก./วัน รับประทาน ทุก 6 ชม.	ยาเบื้องต้นสำหรับเชื้อ <i>V. cholerae</i> ใช้ในเด็กอายุ > 8 ปี
Cefixime	8 มก./กก./วัน รับประทาน ทุก 12-24 ชม. สำหรับเชื้อ <i>Shigella</i> spp. 15-30 มก./กก./วัน รับประทาน ทุก 12-24 ชม. สำหรับเชื้อ NTS	พิจารณาใช้เป็นยาทางเลือก
Ceftriaxone	50 มก./กก./วัน ฉีดเข้าหลอดเลือดหรือกล้ามเนื้อ ทุก 24 ชม.	ยาเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือสงสัยว่ามีภาวะแทรกซ้อน เช่น septicemia จากเชื้อ NTS
Meropenem	120 มก./กก./วัน ฉีดเข้าหลอดเลือด ทุก 8 ชม.	ยาเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วย <i>C. jejuni</i> septicemia

## กรณีศึกษา

### Fever with diarrhea

**History:** ผู้ป่วยอายุ 6 เดือน ไม่มีโรคประจำตัว เริ่มมีอาการเสริมได้ 1 สัปดาห์ เมื่อสองวันก่อน มีไข้และถ่ายอุจจาระเหลว 5 ครั้ง วันนี้มีไข้สูง เล่นน้อยลง อุจจาระมีมูกเลือดปน 1 ครั้ง จึงพามาโรงพยาบาล

**PE:** look sick, dry lips, BT 40 C, BP 80/50 mmHg, HR 120/min, RR 24/min, mild distension of abdomen, no bulging anterior fontanelle, Brudzinski's sign negative

**Investigation** CBC: Hct 35%, wbc 15,000 /mm<sup>3</sup> (N 80%, L 20%), platelet 290,000 /mm<sup>3</sup>  
Stool exam: numerous wbc and rbc

**Treatment:** Ceftriaxone 75 mg/kg/d

**Progression:** Stool culture & blood culture - Salmonella group D, resistant to ampicillin and sensitive to cefotaxime, TMP/SMX, ciprofloxacin

**Diagnosis:** Nontyphoidal *Salmonella* enteritis and bacteremia

### Lesson learnt

1. โรคอุจจาระร่วงในเด็กเล็กส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อไวรัสโดยเฉพาะเชื้อไวรัสโรต้า
2. เชื้อแบคทีเรียอาจเป็นสาเหตุของโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันในเด็กได้ โดยเฉพาะกรณีที่มีไข้สูงและ/หรืออุจจาระมีมูกเลือดปน ควรนึกถึงเชื้อ nontyphoidal *Salmonella* spp. เป็นอันดับแรก เนื่องจากเป็นเชื้อที่พบบ่อยและทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงได้ (invasive salmonellosis) เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด เยื่อหุ้มสมองอักเสบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กอายุ <12-18 เดือน
3. พิจารณาตรวจน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ nontyphoidal *Salmonella* spp. ในกระแสเลือด หากผู้ป่วยอายุ <18 เดือน หรือมีอาการทางระบบประสาท
4. ในพื้นที่ที่เชื้อ NTS มีอัตราการดื้อยา ampicillin สูง ยาปฏิชีวนะเบื้องต้นที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากเชื้อ NTS และมีโอกาสติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยคือ ยา cefotaxime หรือ ceftriaxone



## เอกสารอ้างอิง

1. Bhutta ZA. Acute gastroenteritis in children. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW 3rd, Schor NF, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016:1857-74.
2. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59:132-52.
3. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol* 2016;111:602-22.
4. Ochoa TJ, Santisteban-Ponce J. Salmonella. In: Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez P, Steinbach WJ, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014:1491-509.
5. The North American Regional Science Council (NARSC) Thailand. Antibigram: percentage of susceptible organisms isolated from all specimen, 85 hospitals [Internet] Jan-Dec 2018 [cited 2019 Apr 1]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms/2018/12/Jan-Dec2018-All.pdf>.
6. Crump JA, Sjolund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive salmonella infections. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:901-37.
7. Leekitcharoenphon P, Hendriksen RS, Le Hello S, Weill FX, Baggesen DL, Jun SR, et al. Global genomic epidemiology of *Salmonella enterica* serovar typhimurium DT104. *Appl Environ Microbiol* 2016;82:2516-26.
8. Su LH, Chiu CH, Chu C, Ou JT. Antimicrobial resistance in nontyphoid Salmonella serotypes: a global challenge. *Clin Infect Dis* 2004;39:546-51.
9. วรมันต์ไวดาบ. Drug resistance salmonella infection. ใน: วีระชัย วัฒนวิระเดช, กุลกัญญา โชคไพบุลย์กิจ, บรรณาธิการ. Update on Pediatric Infectious Diseases 2016. กรุงเทพฯ: ปียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2559: 66-76.
10. Gunell M, Webber MA, Kotilainen P, Lilly AJ, Caddick JM, Jalava J, et al. Mechanisms of resistance in nontyphoidal *Salmonella enterica* strains exhibiting a nonclassical quinolone resistance phenotype. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3832-6.
11. พฤทธิพงษ์ หนูเพชร, ชุขณา สอนกระต่าย. การดื้อยาของแบคทีเรียแกรมลบ: กลไกและการนำไปใช้ทางคลินิก. ใน: จักรกพัฒน์ วนิชานันท์, เลลานี ไพฑูรย์พงษ์, บรรณาธิการ. Combat the Resistance. กรุงเทพฯ: ปรี้นท์แอนด์มอร์, 2561:141-370.



12. Alcaine SD, Warnick LD, Wiedmann M. Antimicrobial resistance in nontyphoidal *Salmonella*. *J Food Prot* 2007; 70:780-90.
13. Li XZ. Quinolone resistance in bacteria: emphasis on plasmid-mediated mechanisms. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:453-63.
14. Baucheron S, Chaslus-Dancla E, Cloeckaert A. Role of *TolC* and *parC* mutation in high-level fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT204. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:657-9.
15. Baucheron S, Imberechts H, Chaslus-Dancla E, Cloeckaert A. The AcrB multidrug transporter plays a major role in high-level fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar typhimurium phage type DT204. *Microb Drug Resist* 2002;8:281-9.
16. Chompook P, Samosornsuk S, von Seidlein L, Jitsanguansuk S, Sirima N, Sudjai S, et al. Estimating the burden of shigellosis in Thailand: 36-month population-based surveillance study. *Bull World Health Organ* 2005;83: 739-46.
17. Hiranrattana A, Mekmullica J, Chatsuwana T, Pancharoen C, Thisyakorn U. Childhood shigellosis at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand: a 5-year review (1996-2000). *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36:683-5.
18. American Academy of Pediatrics. *Salmonella* infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31<sup>st</sup> ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018:711-8.
19. Chu YW, Houang ET, Cheng AF. Novel combination of mutations in the DNA gyrase and topoisomerase IV genes in laboratory-grown fluoroquinolone-resistant *Shigella flexneri* mutants. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3051-2.
20. Pazhani GP, Niyogi SK, Singh AK, Sen B, Taneja N, Kundu M, et al. Molecular characterization of multidrug-resistant *Shigella* species isolated from epidemic and endemic cases of shigellosis in India. *J Med Microbiol* 2008;57:856-63.
21. Navia MM, Capitano L, Ruiz J, Vargas M, Urassa H, Schelleberg D, et al. Typing and characterization of mechanisms of resistance of *Shigella* spp. isolated from feces of children under 5 years of age from Ifakara, Tanzania. *J Clin Microbiol* 1999;37:3113-7.
22. วันชัย บุพพพันหรรษ์. เชื้อ *Shigella* ที่ดื้อยาหลายชนิด. ใน: นลินี อัครวโรภี, วันชัย บุพพพันหรรษ์, สุรพลกอบวรธรรมะกุล, อนุมศักดิ์ อเนกธนาพนธ์, สุรณี เทียนกริม, บรรณาธิการ. *โรคติดต่อเชื้อที่ปรากฏขึ้นใหม่และโรคติดต่อที่ปรากฏขึ้นอีก 3*. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก พับลิชชิ่ง, 2545:178-97.
23. คณะกรรมการประสานและบูรณาการงานด้านการดื้อยาต้านจุลชีพ. *สถานการณ์และผลกระทบของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพใน*



- ประเทศไทย. ใน: นิธิมา สุ่มประดิษฐ์, ศิริตรี สุทธรจิตต์, สิตานันท์ พูลผลทรัพย์, รุ่งทิพย์ ขวนชื่น, ภูษิต ประคองสาย, บรรณานิการ. ภูมิทัศน์ของสถานการณ์และการจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: อักษรกราฟฟิคแอนดี้ดีไซน์, 2558:17-37.
24. Schiaffino F, Colston JM, Paredes-Olortegui M, Francois R, Pisanic N, Burga R, et al. Antibiotic resistance of *Campylobacter* species in a pediatric cohort study. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63: e01911-18.
  25. Wangroongsarb P, Cheunban N, Kamthalang T, Jittaprasartsin C, Sriwanthana B, Sangkitporn S. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* spp. isolated from clinical samples during 2012-2015. *J Med Tech Assoc Thai* 2017;45:5917-29
  26. Wiczorek K, Osek J. Antimicrobial resistance mechanisms among *Campylobacter*. *Biomed Res Int* 2013: 1-12.
  27. Pumbwe L, Piddock LJ. Identification and molecular characterisation of CmeB, a *Campylobacter jejuni* multidrug efflux pump. *FEMS Microbiol Lett* 2002;206:185-9.
  28. Connell SR, Tracz DM, Nierhaus KH, Taylor DE. Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3675-81.
  29. Batchelor RA, Pearson BM, Friis LM, Guerry P, Wells JM. Nucleotide sequences and comparison of two large conjugative plasmids from different *Campylobacter* species. *Microbiology* 2004;150:3507-17.
  30. Cagliero C, Mouline C, Cloeckart A, Payot S. Synergy between efflux pump CmeABC and modifications in ribosomal proteins L4 and L22 in conferring macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3893-6.
  31. Miwanda B, Moore S, Muyembe JJ, Nguefack-Tsague G, Kabangwa IK, Ndjakani DY, et al. Antimicrobial drug resistance of *Vibrio cholerae*, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis* 2015;21:847-51.
  32. Mohammed Y, Aboderin AO, Okeke IN, Olayinka AT. Antimicrobial resistance of *Vibrio cholerae* from sub-Saharan Africa: a systematic review. *Afr J Lab Med* 2018;7:778.
  33. Jain M, Kumar P, Goel AK, Kamboj DV, Singh L. Class 1 integrons and SXT elements conferring multidrug resistance in *Vibrio cholerae* O1 strains associated with a recent large cholera outbreak in Orissa, Eastern India. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:459-60.
  34. Kitaoka M, Miyata ST, Unterweger D, Pukatzki S. Antibiotic resistance mechanisms of *Vibrio cholerae*. *J Med Microbiol* 2011;60:397-407.
  35. Sjolund-Karlsson M, Reimer A, Folster JP, Walker M, Dahourou GA, Batra DG, et al. Drug-resistance mechanisms in

- Vibrio cholerae* O1 outbreak strain, Haiti, 2010. *Emerg Infect Dis* 2011;17:2151-4.
36. Jain M, Kumar P, Goel AK. Emergence of tetracycline resistant *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor serotype Ogawa with classical ctxB gene from a cholera outbreak in Odisha, Eastern India. *J Pathog* 2016:1-6.
  37. Kumar P, Jain M, Goel AK, Kamboj DV, Kumar O. Tetracycline resistant *V. cholerae* O1 biotype El Tor serotype Ogawa with classical ctxB from a recent cholera outbreak in Orissa, Eastern India. *J Infect Public Health* 2012;5: 217-9.
  38. บรรารณา อุณจะนำ, วีระชัย วัฒนวีระเดช. Acute diarrhea: antibiotic smart use. ใน: ประไพพิมพ์ ธีรคุปต์, อารียา เทพชาตรี, นภอร ภาวิจิตร, สนิตรา ศิริธางกุล, อังคณา เก่งสกุล, แสงแข ชำนาญวนกิจ, บรรณาธิการ. *Ambulatory Pediatrics: Guide and Clue in Management*. กรุงเทพฯ: ป๊ายอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2556:95-114.
  39. Sun HY, Tseng SP, Hsueh PR, Hung CC, Hsieh SM, Teng LJ, et al. Occurrence of ceftriaxone resistance in ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serotype choleraesuis isolates causing recurrent infection. *Clin Infect Dis* 2005;40:208-9.
  40. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017;65:e45-e80.
  41. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 27<sup>th</sup> ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI, 2017.
  42. Hakanen AJ, Lindgren M, Huovinen P, Jalava J, Siitonen A, Kotilainen P. New quinolone resistance phenomenon in *Salmonella enterica*: nalidixic acid-susceptible isolates with reduced fluoroquinolone susceptibility. *J Clin Microbiol* 2005;43: 5775-8.
  43. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [Internet]. Version 9.0, 2019 [cited 2019 Apr 1]. Available from: <http://www.eucast.org>.
  44. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. 3<sup>rd</sup> ed. CLSI guideline M45. Wayne, PA: CLSI, 2015.
  45. Mungwira RG, Laurens MB. Cholera. In: Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez P, Steinbach WJ, eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2019:1109-14.
  46. Ochoa TJ, Kosek M. Shigella. In: Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez P, Steinbach WJ, eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2019:1055-64.



47. Ashkenazi S. *Shigella* species. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2018:4309-29.

## Drug-Resistant Bacteria in Urinary Tract Infections

กนกพร รังสิตเสถียร

ชัชฎา พันธุ์เจริญ

การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection, UTI) เป็นโรคที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการจำเพาะหรืออาจมีอาการปัสสาวะผิดปกติ ผู้ป่วยที่มีไข้สูงมักมีการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบน ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยและการดูแลรักษาที่ล่าช้าอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน<sup>1</sup> เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด พิที่ไต แผลเป็นที่ไต ไตวาย เป็นต้น นอกจากนี้การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะมักเป็นอาการนำของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะแต่กำเนิด ร้อยละ 40 ของเด็กไทยที่ติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะพบความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะร่วมด้วย<sup>2-6</sup>

### เชื้อก่อโรคและเชื้อดื้อยา

เชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะส่วนใหญ่เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบโดยเฉพาะเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae เชื้อที่พบบ่อยที่สุดคือ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* (80%-90%) นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อซ้ำหรือผู้ป่วย

ที่มีความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะ อาจมีสาเหตุจากเชื้ออื่นๆ ได้บ่อยขึ้นได้แก่ เชื้อ *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* และ *Enterococci spp.*<sup>7,8</sup>

เชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* มีกลไกการดื้อยาโดยการสร้างเอนไซม์ extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) ซึ่งการดื้อยาโดยกลไกดังกล่าวแต่เดิมมักพบในผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาล ปัจจุบันเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* มีการดื้อต่อยาปฏิชีวนะเพิ่มขึ้นทั่วโลก (2%-60%)<sup>9-12</sup> โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เคยได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม  $\beta$ -lactams เช่น ยา cefuroxime, cefotaxime, ceftazidime มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs นอกจากเอนไซม์ ESBLs แล้วเชื้อแบคทีเรียแกรมลบอื่นๆ เช่น เชื้อ *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* ยังมีกลไกการดื้อยาโดยกระตุ้นการสร้าง Amp-C  $\beta$ -lactamase ซึ่งเอนไซม์ในกลุ่มนี้เป็น cephalosporinases ทำให้ดื้อยาในกลุ่ม cephalosporins ได้หลังให้การรักษาไประยะหนึ่ง แม้ว่าผลการ



ตรวจทางห้องปฏิบัติการจะไวต่อยาปฏิชีวนะ<sup>13</sup>

แม้ว่าส่วนใหญ่การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะจะเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ แต่มีเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกกลุ่ม *Enterococcus* spp. ที่สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อได้แก่ เชื้อ *E. faecalis* และ *E. faecium* โดยเชื้อ *E. faecium* จะตั้งอยู่มากกว่า *E. faecalis* และส่วนใหญ่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะ (70%)<sup>14</sup> เชื้อ *Enterococcus* spp. จะไวต่อยากลุ่ม penicillins, vancomycin และ fosfomycin แต่ตั้งต่อยากลุ่ม cephalosporins

ซึ่งเป็นกลุ่มยาปฏิชีวนะในการรักษาเบื้องต้น ดังนั้นการย้อมกรัมในปัสสาวะจึงมีความสำคัญในการตรวจหาเชื้อสาเหตุและการตัดสินใจเลือกยาปฏิชีวนะ นอกจากนี้ยังมีรายงานเชื้อ *Enterococcus* spp. ที่ตั้งยา vancomycin (vancomycin-resistant enterococci, VRE) เพิ่มขึ้น แต่ปัญหานี้ยังพบน้อยในประเทศไทย<sup>15,16</sup>

เชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะมีความไวต่อยาปฏิชีวนะที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. แสดงความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียจากปัสสาวะของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2561.<sup>12</sup>

เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ	เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ												
	Ampicillin	Amoxicillin/clavulanate	Piperacillin/tazobactam	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefepime	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacin	Amikacin	Gentamicin	Trimethoprim/sulfamethoxazole
<i>E. coli</i>	13.4	65.3	89.9	63.0	54.3	57.1	96.1	96.5	96.5	40.4	97.9	64.4	41.8
<i>K. pneumoniae</i>	R	46.1	58.8	45.8	44.1	46.2	80.4	80.4	80.2	42.7	87.6	74.8	43.4
<i>E. cloacae</i>	R	R	67.8	53.8	53.6	59.6	70.0	85.5	87.2	55.1	90.1	70.6	59.9
<i>Enterobacter</i> spp.	3.6	10.3	67	53.8	49.6	41.6	89.9	86.3	89	54.3	93	68.2	56
<i>P. mirabilis</i>	48.7	84.7	97.7	91.3	82.8	85.6	99.6	90.3	98.9	69.6	99.3	77.4	53.8
<i>P. aeruginosa</i>	R	R	67.8	64	R	61.4	R	65.1	65.4	64.7	76.1	67.3	R
เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก	เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก												
	Penicillin	Amoxicillin	Cefazolin	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefepime	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Amikacin	Gentamicin	Teicoplanin	Fosfomycin	Vancomycin
<i>E. faecalis</i>	60.7	93.9	R	R	R	R	29.2	33.4	R	R	96.4	92.7	98.2
<i>E. faecium</i>	3.5	6	R	R	R	R	4	7.4	R	R	84.3	NA	91.7

\* R = intrinsic resistance, NA = not available

%Susceptibility: >90% 71-90% 51-70% ≤50%

## อาการทางคลินิก<sup>1,17-20</sup>

อาการของผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะแตกต่างกันตามตำแหน่งการติดเชื้อ อายุของผู้ป่วย และความรุนแรงของการติดเชื้อ

การแยกตำแหน่งการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบนและส่วนล่างอาศัยอาการทางคลินิกเป็นสำคัญโดยเฉพาะเด็กโต เด็กเล็กที่มีอาการไข้ร่วมด้วยถือว่าเป็นการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบนเสมอ

ทารกแรกเกิดอายุน้อยกว่า 1 เดือนที่มีการติดเชื้อของระบบทางปัสสาวะมักมีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย จึงอาจมีอาการแสดงของการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยคือ ไข้หรืออุณหภูมิต่ำ อาเจียน ถ่ายเหลว ซึม กระสับกระส่าย กินได้น้อย น้ำหนักไม่ขึ้น และอาการตัวเหลืองตาเหลือง ผู้ป่วยอายุ 1 เดือนถึง 2 ปี มักมีปัญหาไข้สูง อาการปัสสาวะผิดปกติ เช่น ปัสสาวะบ่อย กระปริดกระปรอย ปัสสาวะไม่พุ่ง อาจมีอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง อาเจียน ถ่ายเหลว หากมีไข้สูงอาจมีอาการชักได้ ผู้ป่วยเด็กโตจะมีอาการทางคลินิกที่ชัดเจน คล้ายกับอาการในผู้ใหญ่คือ ไข้สูง หนาวสั่น ปวดท้อง ปัสสาวะแสบขัด ปัสสาวะบ่อย และปวดบั้นเอว

ผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะและมีอาการรุนแรงหรือได้รับการรักษาแล้วอาการไม่ดีขึ้น อาจมีสาเหตุจากภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด ผีที่ไต

## การวินิจฉัยโรค<sup>1,17-20</sup>

การวินิจฉัยการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะอาศัยการตรวจปัสสาวะและการเพาะเชื้อในปัสสาวะเป็นสำคัญ เนื่องจากอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นอาการที่ไม่จำเพาะโดยเฉพาะเด็กเล็ก ดังนั้นการเก็บตัวอย่างปัสสาวะอย่างถูกต้องและไม่ปนเปื้อนจึงมีความสำคัญมากในการวินิจฉัย

1. การตรวจปัสสาวะ (urinary analysis, UA) เป็นการตรวจเบื้องต้นหรือคัดกรองในผู้ป่วยที่สงสัยว่าอาจมีการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ โดยใช้แถบตรวจ (dipstick) ร่วมกับการตรวจโดยกล้องจุลทรรศน์ (microscopic exam) ซึ่งอาจพบความผิดปกติดังนี้

1.1 การตรวจ leukocyte esterase และ nitrite โดยแถบ dipstick ให้ผลบวก

1.2 การตรวจเม็ดเลือดขาวพบจำนวน >5 เซลล์/high power field (HPF) (pyuria)

1.3 การย้อมกรัมปัสสาวะ พบเชื้อแบคทีเรียจำนวน >1 ตัว/oil power field โดยใช้ปัสสาวะที่เก็บใหม่และไม่ต้องปั่น

นอกจากการย้อมกรัมปัสสาวะจะใช้ในการวินิจฉัยการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแล้ว การย้อมกรัมยังเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะก่อนที่จะทราบผลเพาะเชื้อ โดยเฉพาะในรายที่สงสัยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก

2. การเพาะเชื้อในปัสสาวะ (urine culture) ถือว่ามีความสำคัญที่สุดในการวินิจฉัยการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (gold standard)



เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคและเพื่อการเลือก  
ใช้ยาปฏิชีวนะ โดยผลเพาะเชื้อที่ถือว่ามีความ  
สำคัญขึ้นอยู่กับวิธีการเก็บปัสสาวะ เนื่องจากการ  
เก็บปัสสาวะแต่ละวิธีมีโอกาสเกิดการปนเปื้อน  
ไม่เท่ากัน จึงใช้ปริมาณเชื้อแบคทีเรียในการบอกค่า  
ผลการเพาะเชื้อที่มีความสำคัญ (significant  
bacteriuria) ดังนี้

2.1 Suprapubic aspiration เป็นวิธี  
เก็บปัสสาวะที่เชื่อถือได้มากที่สุด แนะนำให้ใช้  
ในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี หากผลเพาะเชื้อพบเชื้อ  
ก่อโรคไม่ว่าปริมาณเท่าใดถือว่ามีความเชื่อแบคทีเรีย  
ในปัสสาวะจริง

2.2 Urethral catheterization  
เป็นวิธีที่มีความไวร้อยละ 95 และความจำเพาะ  
ร้อยละ 99 เมื่อเทียบกับการทำ suprapubic  
aspiration แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 3 ปี  
หรือเด็กที่ยังไม่สามารถควบคุมการปัสสาวะได้  
ถือว่ามีความเชื่อแบคทีเรียในปัสสาวะเมื่อเพาะเชื้อได้  
มากกว่า  $10^4$  colony-forming units (CFU)/มล.

2.3 Clean-catch, midstream  
void ใช้ได้ในเด็กอายุเกิน 3 ปี ที่สามารถควบคุม  
การปัสสาวะได้แล้ว โดยถือว่ามีความเชื่อแบคทีเรีย  
ในทางเดินปัสสาวะเมื่อเพาะเชื้อได้มากกว่า  $10^5$   
CFU/mL

ปัสสาวะที่เก็บจากถุงเก็บปัสสาวะ  
(strap-on bag) สามารถนำไปตรวจคัดกรอง  
(urinalysis) ได้ แต่ไม่ควรใช้ในการเพาะเชื้อ  
เพราะมีโอกาสปนเปื้อนเชื้อจากผิวหนังหรือจาก  
ทวารหนักได้

3. การตรวจทดสอบความไวของเชื้อต่อ  
ยาปฏิชีวนะ (antimicrobial or disk suscepti-  
bility) มีประโยชน์ในการปรับใช้ยาปฏิชีวนะให้

เหมาะสมกับเชื้อก่อโรค

เชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs จะไว  
ต่อยา cefoxitin, carbapenem และ  $\beta$ -lactamase  
inhibitors (clavulanate, sulbactam) ถึงแม้ว่า  
ผลตรวจจะไวต่อยา cefoxitin แต่ถ้าการให้ยา  
ดังกล่าวมักไม่ประสบความสำเร็จในการรักษา<sup>21</sup>

ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ  
ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ในเด็ก<sup>22-23</sup> ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาปฏิชีวนะภายใน  
90 วัน ก่อนการติดเชื้อ
2. ผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ  
จากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ ESBLs
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล  
นานเกิน 5 วัน
4. ผู้ป่วยที่เข้าออกโรงพยาบาลบ่อยๆ
5. ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน
6. ผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลที่มี  
ความชุกสูงของเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะ

การทดสอบหาเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์  
ESBLs ทำได้โดยวิธี combination disk โดยการ  
เปรียบเทียบขอบเขตการยับยั้งเชื้อ (inhibition  
zone) ของยา ceftazidime และ cefotaxime  
เทียบกับ ceftazidime/clavulanate และ  
cefotaxime/clavulanate ตามลำดับ หากมี  
ความแตกต่างของขอบเขตการยับยั้งเชื้อของยา  
ที่มี clavulanate เทียบกับยาที่ไม่มี clavulanate  
มากกว่า 5 มิลลิเมตร ให้ถือว่ามี การสร้าง  
ESBLs นอกจากนั้นยังมีการตรวจสอบประเภท  
phenotypic อื่นๆ เช่น double disk, broth  
dilution<sup>21</sup>

ส่วนการทดสอบการดื้อยาของเชื้อกลุ่ม  
*Enterococcus* spp. สามารถทำได้โดยการทดสอบ



ความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะซึ่งส่วนใหญ่ มักจะไวต่อยา ampicillin, vancomycin และ fosfomycin หากตรวจพบว่าเชื้อคือยา vancomycin สามารถส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหา

ยีนคือยา เช่น VanA แต่การตรวจหายีนคือยา ยังไม่เป็นที่นิยมใช้ทั่วไปเนื่องจากมีราคาแพง และตรวจได้เฉพาะในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ บางแห่งเท่านั้น (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 2.** แสดงการวินิจฉัยเชื้อแบคทีเรียคือยาปฏิชีวนะที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อของระบบ ทางเดินปัสสาวะ.

เชื้อก่อโรค	การวินิจฉัยเชื้อคือยา
<i>E. coli</i>	Combination disk, double disk, broth dilution
<i>K. pneumoniae</i>	Combination disk, double disk, broth dilution
<i>Enterococcus</i> spp.	Disc susceptibility (ampicillin, vancomycin)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เช่น การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) อาจตรวจพบจำนวนเม็ดเลือดขาว เพิ่มขึ้น (leukocytosis) ซึ่งบ่งบอกว่าการติดเชื้อ แบคทีเรียในร่างกาย ส่วน inflammatory markers เช่น erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), procalcitonin) มักมีค่าสูงขึ้นในรายที่มีการ ติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบน การ เพาะเชื้อในเลือดและการตรวจน้ำไขสันหลัง อาจพิจารณาในผู้ป่วยทารกหรือเด็กเล็กที่สงสัย การติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย นอกจากนี้ การตรวจค่าเกลือแร่และการทำงานของไตอาจ พิจารณาในรายที่มีภาวะขาดน้ำร่วมด้วย

กรณีผู้ป่วยที่มีไข้และมีการติดเชื้อของ ระบบทางเดินปัสสาวะเป็นครั้งแรกควรตรวจ อัลตราซาวด์ (ultrasonography) ของระบบ ทางเดินปัสสาวะ เพื่อค้นหาความผิดปกติของ ทางเดินปัสสาวะ โดยความผิดปกติที่พบบ่อยคือ

ภาวะปัสสาวะไหลย้อนกลับ (vesicoureteral reflux, VUR) หากผู้ป่วยมีความผิดปกติจาก การตรวจอัลตราซาวด์หรือการทำงานของไต ผิดปกติจำเป็นต้องมีการส่งตรวจทางรังสีเพิ่มเติม คือ voiding cystourethrogram (VCUG) เพื่อประเมินความรุนแรงของโรค<sup>19</sup>

**การรักษา<sup>17-20</sup>**

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อของระบบ ทางเดินปัสสาวะที่สำคัญประกอบด้วย การเลือก ใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม และการรักษาแบบ ประคับประคอง เช่น การลดไข้ การให้สารน้ำ การแก้ไขความผิดปกติของค่าเกลือแร่

ผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อของระบบ ทางเดินปัสสาวะควรได้รับการรักษาทันที โดย ไม่รอผลเพาะเชื้อโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กเล็ก หรือผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบทางเดิน ปัสสาวะ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน ควรเริ่มต้นด้วยการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดใน



ผู้ป่วยที่มีอาการหนัก อายุน้อย มีไข้สูง หรือ รับประทานยาไม่ได้ จนกว่าไข้จะลดลงภายใน 48-72 ชั่วโมง จึงสามารถเปลี่ยนเป็นยาชนิด รับประทาน

ยาปฏิชีวนะที่แนะนำเบื้องต้น (empirical antibiotics) สำหรับผู้ป่วยติดเชื้อของระบบ ทางเดินปัสสาวะ (ตารางที่ 3) คือ

1. ยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 เป็นยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรีย แกรมลบที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของการติดเชื้อ ของระบบทางเดินปัสสาวะ ยาที่แนะนำคือ ยา cefotaxime 150 มก./กก./วัน ทุก 6-8 ชั่วโมง หรือยา ceftriaxone 50-100 มก./กก./วัน ทุก 24 ชั่วโมง

2. ยากลุ่ม aminoglycosides เป็นยา ปฏิชีวนะที่เหมาะสมสำหรับรักษาการติดเชื้อ ของระบบทางเดินปัสสาวะ เนื่องจากยาถูกขับ ออกมากทางปัสสาวะ ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรีย กรัมนลบ และบริหารยาวันละครั้งเดียว ยาที่ แนะนำคือ ยา gentamicin 5 มก./กก./วัน

ทุก 24 ชั่วโมงหรือยา amikacin 15 มก./กก./วัน ทุก 24 ชั่วโมง แต่เนื่องจากยามีผลข้างเคียง ทางไตจึงนิยมใช้ยากลุ่มนี้ลดลง

3. ยากลุ่ม ampicillin ไม่แนะนำให้ใช้ เป็นยาปฏิชีวนะเบื้องต้นเนื่องจากพบเชื้อดื้อยา กลุ่มนี้สูงในประเทศไทย แนะนำให้ใช้สำหรับ ผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกจาก การย้อมกรัมหรือเคยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ด้วยเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Enterococcus* spp. ยาที่แนะนำคือ ยา ampicillin 100-200 มก./ กก./วัน

4. ยากลุ่ม carbapenems เป็นยา ปฏิชีวนะหลักในการรักษาการติดเชื้อของระบบ ทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการ ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ยาถูกขับออกมากทางปัสสาวะและสามารถ ฆ่าเชื้อแบคทีเรียในระบบทางเดินปัสสาวะได้ดี ยาที่แนะนำคือ ยา meropenem 60-120 มก./ กก./วัน ทุก 8 ชั่วโมง หรือยา imipenem 60-100 มก./กก./วัน ทุก 6 ชั่วโมง

ตารางที่ 3. แสดงยาปฏิชีวนะชนิดฉีดสำหรับรักษาการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ.

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดของยา (มก./กก./วัน)	หมายเหตุ
Cefotaxime	150	ใช้เป็นยาเบื้องต้นในการรักษา UTI
Ceftriaxone	50-100	ใช้เป็นยาเบื้องต้นในการรักษา UTI
Gentamicin	5	ใช้เป็นยาเบื้องต้นในการรักษา UTI ระวังพิษต่อไต
Amikacin	15-20	ใช้เป็นยาเบื้องต้นในการรักษา UTI ระวังพิษต่อไต
Ampicillin	100-200	กรณีสงสัยเชื้อ <i>Enterococcus</i> spp.
Meropenem	60-120	กรณีสงสัยเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs
Imipenem	60-100	กรณีสงสัยเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs

การติดตามอาการหลังการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะเป็นสิ่งสำคัญเนื่องจากปัจจุบันพบอุบัติการณ์ของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่ควรตอบสนองต่อการรักษา (อาการไข้ลดลง) ภายใน 24-48 ชั่วโมง สามารถเปลี่ยนเป็นยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานได้ ควรประเมินผลรักษาโดยการตรวจปัสสาวะซ้ำใน 48-72 ชั่วโมงหลังเริ่มการรักษา หากอาการของผู้ป่วยไม่ดีขึ้นควรประเมินหาภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะหรือประเมินปัญหาเชื้อแบคทีเรียดื้อยา

เมื่อทราบผลเพาะเชื้อในปัสสาวะของผู้ป่วย ความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ ควรเปลี่ยนยาปฏิชีวนะให้ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียตามความ

เหมาะสม (de-escalation) แม้ว่าจะมีการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างการให้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดจนไข้ลงแล้วเปลี่ยนเป็นยาชนิดรับประทาน (switching therapy) เทียบกับการให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานตั้งแต่แรก<sup>18</sup> โดยทั่วไปยังแนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดจนไข้ลดลง แล้วจึงเปลี่ยนเป็นยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานตามความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานที่ใช้บ่อยคือ ยา amoxicillin,  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor (BL/BI) เช่น ยา amoxicillin/clavulanate, cefixime, cephalexin และ trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) (ตารางที่ 4)

**ตารางที่ 4.** แสดงยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานสำหรับรักษาการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ.

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดของยา (มก./กก./วัน)	ระยะห่างในการให้ยา (ชม.)
Amoxicillin	20-50	8
Amoxicillin/clavulanate	20-50	8
Cefixime	8	12-24
Cephalexin	50-100	6
TMP/SMX	6-12 ของยา trimethoprim	12

กรณีผลเพาะเชื้อในปัสสาวะพบเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ ESBLs เช่น เชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae* สามารถเปลี่ยนเป็นยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อให้แคบลง กลุ่มยาที่แนะนำคือ

1. ยาปฏิชีวนะชนิดฉีด (ตารางที่ 5)

1.1 ยากลุ่ม carbapenems ยาในกลุ่มนี้ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้าง

เอนไซม์ ESBLs ให้แคบลงคือ ยา ertapenem 15 มก./กก./วัน ทุก 12-24 ชั่วโมง สามารถใช้ในเด็กอายุมากกว่า 3 เดือน

1.2 ยากลุ่ม aminoglycosides เช่น ยา amikacin สามารถครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ได้

1.3 ยากลุ่ม  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor (BL/BI) เช่น ยา piperacillin/



tazobactam แม้ว่าจะไม่ใช่ยาปฏิชีวนะสำหรับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ ESBLs แต่สามารถเลือกใช้กรณีพบว่าเชื้อไวต่อยาในกลุ่มนี้เป็นการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะที่ไม่รุนแรง และไม่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย

2. ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน ได้แก่ ยา TMP/SMX และยาในกลุ่ม BL/BI เช่น ยา amoxicillin-clavulanate สามารถใช้กรณีเชื้อไวต่อยาในกลุ่มนี้

กรณีเพาะเชื้อในปัสสาวะพบเชื้อ *Enterococcus* spp. ที่ดื้อยา ampicillin อาจ

พิจารณาการให้ยาตามผลความไวของยาต่อเชื้อยาที่แนะนำคือยา vancomycin 60 มก./กก./วัน ทุก 6 ชั่วโมง ควรวัดระดับยาในเลือดหลังจากให้การรักษาไป 18-24 ชั่วโมง เพื่อประเมินว่าระดับยาเพียงพอต่อการฆ่าเชื้อหรือไม่

ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบนและผู้ป่วยที่มีไข้สูง ควรได้รับยาปฏิชีวนะนาน 7-14 วัน ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง เช่น กระเพาะปัสสาวะอักเสบ และไม่มีอาการไข้ ควรได้รับยาปฏิชีวนะนาน 3-7 วัน

**ตารางที่ 5.** แสดงยาปฏิชีวนะสำหรับรักษาการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะจากเชื้อแบคทีเรียคือยา.

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดของยา (มก./กก./วัน)	หมายเหตุ
Ertapenem	15	กรณีเกิดจากเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs
Amikacin	15-20	กรณีเกิดจากเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs
Piperacillin/tazobactam	80-100 ของยา piperacillin	กรณีเกิดจากเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs
Vancomycin	60	กรณีเกิดจากเชื้อ <i>Enterococcus</i> spp.

การป้องกันการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะทำได้โดยให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะแต่กำเนิด เช่น ภาวะปัสสาวะไหลย้อนกลับที่รุนแรง (VUR grade 3-5) ต้องเน้นย้ำ

ให้รับประทานยาให้สม่ำเสมอ มิฉะนั้นอาจทำให้เกิดเชื้อแบคทีเรียคือยาได้ นอกจากการให้ยาแล้วต้องแนะนำผู้ป่วยไม่ให้กลั้นปัสสาวะปัสสาวะออกให้หมด และแก้ไขปัญหาร่องท้องผูก

## กรณีศึกษา

### Urinary tract infection

- History:** ผู้ป่วยเด็กอายุ 4 เดือน ไม่มีโรคประจำตัว มาด้วยอาการไข้สูง 2 วันก่อนมาโรงพยาบาล ร้องกวน อาเจียน ไม่อาเจียน กินได้ลดลง ปัสสาวะปกติ
- PE:** irritable, BT 39 C, BP 70/45 mmHg, HR 160/min, RR 40/min, others - WNL
- Investigation:** CBC - Hct 36%, WBC count 21,000 /mm<sup>3</sup> (N 78%, L 22%), platelet 230,000 /mm<sup>3</sup>  
 UA - sp.gr 1.019, leukocyte esterase 1+, nitrite 1+, WBC 20-30 cells/HPF, RBC 0-1 cells/HPF, gram stain - numerous gram negative rods
- Treatment:** Ceftriaxone 75 mg/kg/d
- Progression:** หลังได้รับยาปฏิชีวนะ 3 วัน อาการไข้ของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น จึงเปลี่ยนเป็นยา meropenem อาการไข้ลดลงหลังจากเปลี่ยนยา 2 วัน ผล urine culture - *E. coli*, resistant to ampicillin, ceftriaxone, ciprofloxacin and sensitive to ertapenem, piperacillin/tazobactam, TMP/SMX, amikacin จึงเปลี่ยนเป็นยา piperacillin/tazobactam อาการไข้ลดลงใน 48 ชั่วโมง จึงเปลี่ยนเป็นยา TMP/SMX ชนิดรับประทานจนครบ 7 วัน
- Diagnosis:** ESBL-producing *E. coli* UTI (acute pyelonephritis)

### Lesson learnt

1. การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะในเด็กเล็กมักมีอาการไม่จำเพาะ ดังนั้นควรตรวจปัสสาวะในผู้ป่วยเด็กเล็กที่มีไข้สูงและอาการไม่จำเพาะ
2. ผู้ป่วยติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ไปแล้วอาการไม่ดีขึ้น ควรสงสัยเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่สร้างเอนไซม์ ESBLs
3. การให้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดแล้วเปลี่ยนเป็นยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานตามความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะสามารถทำได้หลังจากอาการไข้ลดลงอย่างน้อย 48 ชั่วโมง



## เอกสารอ้างอิง

1. White B. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *Am Fam Physician* 2011;83:409-15.
2. Tapaneya-Olarn C, Tapaneya-Olarn W, Assadamongkol K. Genitourinary tract anomalies in Thai children with urinary tract infection. *J Med Assoc Thai* 1989;72 Suppl 1:47-51.
3. อัจฉรา สัมบุญณานนท์, สุรชยา เล้าพรพิชยา นุวัฒน์, อรุณ วงษ์จิราษฏร์, วิบูล สุนทรพจน์. การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะในเด็กไทย. *สารศิริราช* 2537;46:347-57.
4. Jirawatanaworakul T, Vachvanichsanong P, Dissaneewate P. Childhood urinary tract infection in Songklanagarind Hospital. *Thai J Pediatr* 1998;37:259-67.
5. Jungthirapanich J, Tungsthapornpong A, Chaumrattanakul U, Chotipanich C. Urinary tract infection in Thai children. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2001; 18:103-7.
6. สุวรรณ วิษณุโยธิน, รัชนิกร หนูวรรณ, สุขชาติ เกิดผล, อภิชาติ จิระวุฒิพงศ์. ความผิดปกติทางกายวิภาคของระบบทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะครั้งแรก. *วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย* 2549;12:64-71.
7. ประยงค์ เวชวินชสนอง. การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ. ใน: ประยงค์ เวชวินชสนอง, วนพร อนันตเสรี, บรรณาธิการ. *กุมารเวชศาสตร์*. สงขลา: สหมิตรพัฒนาการพิมพ์, 2559: 673-86.
8. Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary tract infections. In: Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Avner ED, eds. *Pediatric Nephrology*. 6<sup>th</sup> ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2009:1297-310.
9. Soltani R, Ehsanpoor M, Khorvash F, Shokri D. Antimicrobial susceptibility pattern of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria causing nosocomial urinary tract infections in an Iranian referral teaching hospital. *J Res Pharm Pract* 2014;3:6-11.
10. Hoban DJ, Lascols C, Nicolle LE, Badal R, Bouchillon S, Hackel M, et al. Antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, including molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing species, in urinary tract isolates from hospitalized patients in North America and Europe: results from the SMART study 2009–2010. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74:62-7.
11. Kiratisin P, Apisarntharak A, Laesripa C, Saifon P. Molecular characterization and epidemiology of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates causing health care-associated infection in Thailand, where the CTX-M family is endemic. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2818-24.
12. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, Thailand. Percentage of susceptible organisms isolated from urine [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 1]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms/2018/12/Jan-Dec2018-Urine.pdf>.

13. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. Clin Microbiol Rev 2009;22:161-82.
14. Marcus N, Ashkenazi S, Samra Z, Cohen A, Livni G. Community-acquired enterococcal urinary tract infections in hospitalized children. Pediatr Nephrol 2012;27:109-14.
15. Heintz BH, Halilovic J, Christensen CL. Vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections. Pharmacotherapy 2010;30:1136-49.
16. Nilgate S, Nunthapisud P, Chongthaleong A. Vancomycin-resistant enterococci in King Chulalongkorn Memorial Hospital: a 5-year study. J Med Assoc Thai 2003; 86 Suppl 2:S224-9.
17. Samayam P, Chander BR. Study of urinary tract infection and bacteriuria in neonatal sepsis. Indian J Pediatr 2012; 79:1033-6.
18. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics 2011;128:595-610.
19. คณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญอนุสาขาวิชาโรคไตเด็ก และชมรมโรคไตเด็กแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยเด็กอายุ 2 เดือนถึง 5 ปี [อินเทอร์เน็ต]. 2557 [เข้าถึงเมื่อ 2562 เมษายน 1]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.thaipediatrics.org/Media/media-20161208143440.pdf>.
20. ศิริพร ผ่องจิตสิริ. Update management in urinary tract infection. ใน: พิธีกรเกิดพาณิชย์, วีระชัย วัฒนวีระเดช, ทวี โชติพิทยสุนนท์, บรรณาธิการ. Update on Pediatric Infectious Diseases 2013. กรุงเทพฯ: ปิยะอนต์ เอ็นเทอร์ไพร์ซ, 2556:218-26.
21. Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Lora-Tamayo J, Ciscal M, Duarte R, et al. Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. J Antimicrob Chemother 2010;65:333-41.
22. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. Pediatr Nephrol 2010;25:919-25
23. Poulou A, Grivakou E, Vrioni G, Koumaki V, Pittaras T, Pournaras S, et al. Modified CLSI extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) confirmatory test for phenotypic detection of ESBLs among Enterobacteriaceae producing various beta-lactamases. J Clin Microbiol 2014;52:1483-9.





## Drug-Resistant Bacteria in Healthcare-Associated Infections

สุวรส อบุญกุลเรื่องกิตต์

การติดเชื้อในโรงพยาบาล (healthcare-associated infections, HAIs; hospital-acquired infections; nosocomial infections) หมายถึง การติดเชื้อที่เกิดขึ้นภายหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลโดยไม่มีหลักฐานว่ามีการติดเชื้อหรือไม่ได้อยู่ในระยะฟักตัวของโรคนั้น ขณะเริ่มเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล<sup>1</sup> การติดเชื้อในโรงพยาบาลอาจมีสาเหตุจากเชื้อจุลชีพภายในร่างกาย (endogenous organism) หรือเชื้อจุลชีพภายนอกในร่างกาย (exogenous organism) ผ่านการติดต่อจากสิ่งแวดล้อมในโรงพยาบาล จากอุปกรณ์และเครื่องมือแพทย์ หรือจากบุคลากรทางการแพทย์ ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคของทวีปยุโรป (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC)<sup>2</sup> กำหนดนิยามของการติดเชื้อในโรงพยาบาล เพื่อใช้สำรวจทางระบาดวิทยา (surveillance criteria for HAIs) เป็นข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. การติดเชื้อที่เกิดขึ้นภายหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลตั้งแต่วันที่ 3 เป็นต้นไป
2. การติดเชื้อที่ตำแหน่งแผลผ่าตัด

(surgical site infection, SSI) ที่เกิดขึ้นภายใน 30-90 วันหลังการผ่าตัด หรือภายใน 90 วันหลังการผ่าตัดที่มีการใส่ implant

3. การติดเชื้อ *Clostridium difficile*
4. การติดเชื้อก่อนวันที่ 3 ของการนอนโรงพยาบาลที่เกิดขึ้นจากการใส่สายสวนหรืออุปกรณ์ในโรงพยาบาล

### ระบาดวิทยาของการติดเชื้อในโรงพยาบาล

การสำรวจความชุกของการติดเชื้อในโรงพยาบาลต่างๆ พบว่าความชุกของการติดเชื้อในโรงพยาบาลแตกต่างกันในแต่ละประเทศ เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา (4%)<sup>3</sup>, ประเทศในทวีปยุโรป (6%)<sup>4</sup>, ประเทศจีน (3.5%)<sup>5</sup>, ประเทศเวียดนาม (7.8%)<sup>6</sup>, ประเทศญี่ปุ่น (10%)<sup>7</sup> และประเทศไทย (4.4%)<sup>8</sup> (ตารางที่ 1) ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการติดเชื้อในโรงพยาบาลได้แก่ การเสียเกราะป้องกัน (barrier) ของผิวหนังและเยื่อหู และการใส่อุปกรณ์ทางการแพทย์ ทั้งนี้ การป้องกันและควบคุมการติดเชื้ออย่างเหมาะสม จะสามารถลดการติดเชื้อในโรงพยาบาลได้ถึงประมาณหนึ่งในสาม<sup>9</sup> การติดเชื้อในโรงพยาบาล



ที่สัมพันธ์กับการใส่อุปกรณ์ทางการแพทย์ (device-associated infection) ได้แก่ โรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia, VAP) การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือด (central line-associated bloodstream infections, CLABSIs) การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนปัสสาวะ (catheter-associated urinary tract infection, CAUTI) และการติดเชื้อที่ตำแหน่งแผลผ่าตัด<sup>1</sup> โดยตำแหน่งที่มีการติดเชื้อบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเด็กคือ การติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งแตกต่างจากผู้ใหญ่ที่พบการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะมากที่สุด<sup>10</sup> นอกจากนี้การติดเชื้อในโรงพยาบาลอาจไม่สัมพันธ์กับการใส่อุปกรณ์ทางการแพทย์ เช่น การติดเชื้อไวรัสระหว่างการนอนโรงพยาบาล (nosocomial viral infections) ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วยเด็ก

ข้อมูลการติดเชื้อในโรงพยาบาลเด็กจำนวน 1,003 แห่งในประเทศสหรัฐอเมริกาจากระบบรายงานของ National Healthcare Safety Network (NHSN) ระหว่างปี พ.ศ.

2554–2557<sup>11</sup> พบการติดเชื้อในโรงพยาบาลจำนวน 20,930 ครั้ง จากเชื้อก่อโรค 22,323 เชื้อ โดยเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยคือ *Staphylococcus aureus* (17%), coagulase-negative staphylococci (17%), *Escherichia coli* (11%), *Klebsiella pneumoniae* และ/หรือ *Klebsiella oxytoca* (9%) และ *Enterococcus faecalis* (8%) และเกิดจากเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานคิดเป็นร้อยละ 20<sup>12</sup> ข้อมูลในประเทศไทยเกี่ยวกับการติดเชื้อในโรงพยาบาลในผู้ป่วยเด็กของโรงพยาบาลวชิรพยาบาลในปี พ.ศ. 2543–2548<sup>13</sup> พบว่าตำแหน่งติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดคือ การติดเชื้อในกระแสเลือด (28%) รองลงมาคือการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง (15%) การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อ (15%) และการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ (12%) (ตารางที่ 1) เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยคือ *S. aureus*, coagulase negative staphylococcus, *Enterococcus* spp., *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. และ *Acinetobacter* spp. โดยมีสัดส่วนของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเพิ่มขึ้น

**ตารางที่ 1.** แสดงระบาดวิทยาของการติดเชื้อในโรงพยาบาลในผู้ป่วยเด็ก.

ความชุกของการติดเชื้อในโรงพยาบาล	ร้อยละ
ประเทศสหรัฐอเมริกา <sup>3</sup>	4
ประเทศในทวีปยุโรป <sup>4</sup>	6
ประเทศจีน <sup>5</sup>	3.5
ประเทศเวียดนาม <sup>6</sup>	7.8
ประเทศญี่ปุ่น <sup>7</sup>	10
ประเทศไทย <sup>8</sup>	4.4
<b>ตำแหน่งการติดเชื้อในโรงพยาบาล<sup>13</sup></b>	
การติดเชื้อในกระแสเลือด	28
การติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง	15
การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อ	15
การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ	12

**เชื้อก่อโรคดื้อยาที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาล**

เชื้อก่อโรคดื้อยาที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาลและพบได้บ่อยคือ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-intermediate หรือ vancomycin-resistant *S. aureus* (VISA, VRSA), vancomycin-resistant enterococci (VRE)
2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ Enterobacteriaceae ที่ดื้อยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 (cefotaxime, ceftriaxone หรือ

ceftazidime) หรือ carbapenems, *Acinetobacter* spp. หรือ *P. aeruginosa* ที่ดื้อยาต้านจุลชีพอย่างน้อยสองกลุ่มจากยาต่อไปนี้คือ ยากลุ่ม fluoroquinolones, aminoglycosides, carbapenems,  $\beta$ -lactams และเชื้อแบคทีเรียแกรมลบอื่นๆ ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems

เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาลและพบบ่อยมีกลไกและอัตราดื้อยาที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 2) และใช้ยาต้านจุลชีพและขนาดยาในการรักษาที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 3 และ 4)



ตารางที่ 2. แสดงกลไกและอัตราการดื้อยาของเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาล.<sup>14</sup>

เชื้อก่อโรค	กลไกการดื้อยาที่พบบ่อย	อัตราการดื้อยา	
		NARST <sup>*15</sup>	KCMH <sup>#</sup>
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)	การเปลี่ยนแปลง penicillin-binding protein (PBP) เป็น PBP2a	10%	24%
Methicillin-resistant coagulase negative staphylococci	การเปลี่ยนแปลง penicillin-binding protein (PBP) เป็น PBP2a	55%	62%
Vancomycin-resistant enterococci (VRE)	การเปลี่ยนแปลงที่ผนังเซลล์ของแบคทีเรีย (lower affinity for glycopeptides)	<i>E. faecalis</i> 0.4% <i>E. faecium</i> 8%	<i>E. faecalis</i> 0% <i>E. faecium</i> 16%
Extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL)	การทำลายยาโดยการสร้างเอนไซม์ ESBLs	40%	NA
AmpC $\beta$ -lactamase-producing organisms	การทำลายยาโดยการสร้างเอนไซม์ $\beta$ -lactamase	NA	NA
Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)	การทำลายยาโดยการสร้างเอนไซม์ carbapenemases หรือการทำลายยาโดยการสร้างเอนไซม์ $\beta$ -lactamase (ESBLs, AmpC) ร่วมกับ การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของแบคทีเรีย (reduced porin expression or overexpression of efflux pumps) <sup>16, 17</sup>	<i>K. pneumoniae</i> 11% <i>E. coli</i> 3%	<i>K. pneumoniae</i> 24% <i>E. coli</i> 1%
Carbapenem-resistant <i>P. aeruginosa</i>	เกิดจากหลายกลไก เช่น การหายไปของโปรตีนบนผนังเซลล์ (OprD loss), การขับยาออก (efflux pump), การเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ (mutations in PBP) <sup>18, 19</sup>	18%	31%
Carbapenem-resistant <i>A. baumannii</i>	การทำลายยาโดยการสร้าง intrinsic และ acquired beta-lactamase ที่พบบ่อยคือ class D carbapenemases ส่วนใหญ่เป็นเอนไซม์ oxacillinases (OXA) <sup>19</sup>	70%	73%

\*ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งประเทศไทย (NARST) ปี พ.ศ. 2561<sup>15</sup>

#ข้อมูลความไวของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปี พ.ศ. 2560

ตารางที่ 3. แสดงยาต้านจุลชีพในการรักษาเชื้อดื้อยาที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาลในเด็ก.<sup>20,21</sup>

เชื้อก่อโรค	ยาขนานแรก	ยาทางเลือก <sup>5</sup>
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	Vancomycin ± gentamicin*	Trimethoprim/sulfamethoxazole, daptomycin#, linezolid
Methicillin-resistant coagulase negative staphylococci	Vancomycin	-
Vancomycin-resistant enterococci (VRE)	Linezolid	Daptomycin, tigecycline
Extended spectrum $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae	Carbapenems (สำหรับการติดเชื้อที่รุนแรง)	Piperacillin-tazobactam, aminoglycosides, fluoroquinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole
AmpC $\beta$ -lactamase-producing organisms	Carbapenems	Cefepime, aminoglycosides, fluoroquinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole
Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae	Carbapenem (ขนาดสูงและ prolonged infusion) ร่วมกับ aminoglycosides หรือ fluoroquinolones หรือ colistin	Tigecycline, fosfomycin
Carbapenem-resistant <i>P. aeruginosa</i>		Fosfomycin
Carbapenem-resistant <i>A. baumannii</i>		Ampicillin-sulbactam, tigecycline, fosfomycin

<sup>5</sup> ยาทางเลือก เป็นยาที่ใช้กรณีติดเชื้อไม่รุนแรงและมีข้อมูลว่าเชื้อไวต่อยาที่เลือกใช้

\* กรณีโรคติดเชื้อในกระแสเลือด (endocarditis) หรือโรคติดเชื้อในสมองส่วนกลาง (CNS infection) ที่เกิดจาก MRSA ให้ vancomycin ร่วมกับ gentamicin

# ไม่ใช้ daptomycin ในการรักษาโรคปอดอักเสบเนื่องจากยาออกฤทธิ์ที่ปอดไม่ได้จากการถูกทำลายโดย lung surfactant



**ตารางที่ 4.** แสดงขนาดยาต้านจุลชีพในการรักษาเชื้อดื้อยาที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาลในเด็ก.<sup>20-22</sup>

ชื่อยา	ขนาดยา
Vancomycin	15-20 มก./กก. IV ทุก 6 ชม.
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	5 มก./กก./ครั้ง ของยา trimethoprim PO/IV ทุก 6-8 ชม.
Linezolid	อายุ >12 ปี: 600 มก. PO/IV วันละ 2 ครั้ง อายุ ≤12 ปี: 10 มก./กก./ครั้ง PO/IV ทุก 8 ชม.
Daptomycin	6-10 มก./กก. IV ทุก 24 ชม.
Colistin	4-5 มก./กก. IV loading dose จากนั้น 2.5 มก./กก./ครั้ง IV ทุก 12 ชม.
Ampicillin-sulbactam	400 มก./กก./วัน ของยา ampicillin IV แบ่งให้ทุก 4-6 ชม. ขนาดยาสูงสุด 2 กรัมของยา ampicillin /ครั้ง
Tigecycline	อายุ 8-11 ปี: 1.2 มก./กก./ครั้ง IV ทุก 12 ชม. ขนาดยาสูงสุด 50 มก./ครั้ง อายุ 12-17 ปี: 50 มก. IV ทุก 12 ชม. อายุ ≥18 ปี: 100 มก. IV loading dose จากนั้น 50 มก. IV ทุก 12 ชม.
Fosfomycin	200-400 มก./กก./วัน IV แบ่งให้ทุก 6-8 ชม. แต่ไม่เกิน 16 กรัมต่อวัน

**ผลกระทบของการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล**

การติดเชื้อในโรงพยาบาลเป็นปัญหาสำคัญส่งผลกระทบต่อระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลที่นานขึ้น 5-30 วัน เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา เพิ่มภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิต<sup>23,24</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากเกิดจากเชื้อที่ดื้อยาต้านจุลชีพ<sup>25</sup> โดยโรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจ และการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือด เป็นสาเหตุสำคัญของภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล<sup>23</sup>

**โรคติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือด (Central line-associated blood stream infections, CLABSIs)**

ภายหลังการใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous catheter, CVC) โดยวิธีการเจาะผ่านผิวหนัง ผ่านทางเส้นเลือด internal jugular vein, subclavian vein, femoral vein หรือ umbilical vein/artery อาจมีการติดเชื้อตามมาได้ การติดเชื้อจากการใส่สายสวนหลอดเลือดมีสาเหตุดังนี้<sup>26</sup>

1. Skin organisms เกิดจากเชื้อจุลชีพบนผิวหนัง ทั้งจากเชื้อจุลชีพประจำถิ่นบนผิวหนังของผู้ป่วย หรือเชื้อจุลชีพจากมือของบุคลากรทางการแพทย์

2. Extraluminal เกิดจากการปนเปื้อนของเชื้อจุลชีพบริเวณข้อต่อหรือจุดฉีดยา ซึ่งอาจเกิดจากเชื้อจุลชีพประจำถิ่นหรือเกิดจากการปนเปื้อนระหว่างการดูแลสายสวน

3. Intraluminal เกิดจากการปนเปื้อนของเชื้อจุลชีพในสารละลายที่ให้

4. Hematogenous เกิดจากการกระจายของเชื้อจุลชีพจากการติดเชื้อตำแหน่งอื่นมาทางกระแสเลือด (bacteremia)

นิยามของการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือด (CLABSIs) คือการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนมากกว่า 2 วันปฏิทินขึ้นไป หรือหลังจากถอดสายสวนออกไม่เกิน 2 วันปฏิทิน

โดยวันแรกที่ใส่สายสวนนับเป็นวันปฏิทินที่ 1 โดยใช้คำว่า CLABSIs สำหรับการเฝ้าระวัง (surveillance) แต่กรณีที่มีหลักฐานเพิ่มเติมว่าติดเชื้อจากการใส่สายสวนหลอดเลือดจะใช้คำว่า catheter-related bloodstream infections (CRBSI)<sup>27-29</sup>

อัตราการเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดมีความแตกต่างกันตามชนิดของสายสวนหลอดเลือด (ตารางที่ 5) โดยทั่วไปสายสวนระยะยาว (long-term CVC) เกิดการติดเชื้อสูงกว่าสายสวนระยะสั้น สายสวนระยะยาว เช่น สายสวนที่ใส่โดยการผ่าตัดเพื่อฝังบริเวณผิวหนัง (surgically implanted CVC) ได้แก่ Hickman catheter, Broviac catheter

**ตารางที่ 5.** แสดงอัตราการเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือดชนิดต่างๆ.<sup>30</sup>

ชนิดสายสวนหลอดเลือด	การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือด	
	อุบัติการณ์	จำนวนครั้งต่อ 1,000 วันที่ใส่สายสวน
Peripheral intravenous catheters	0.1%	0.5
Arterial catheters	0.8%	1.7
Peripherally inserted central catheters	2.4%	2.1
Short-term non-cuffed central venous catheters	4.4%	2.7
Central subcutaneous venous ports	3.6%	0.1
Surgically implanted long-term central venous devices (cuffed and tunneled catheters)	22.5%	1.6
Hemodialysis catheters		
Temporary, non-cuffed	8%	4.8
Long-term, cuffed and tunneled	21.2%	1.6



### ระบาดวิทยาของ CLABSIs

ค่าเฉลี่ยของอุบัติการณ์ CLABSIs ในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ จากรายงานการเฝ้าระวังการติดเชื้อในโรงพยาบาลตามมาตรฐานตามสากลอยู่ที่ 4.7 ต่อ 1,000 วันที่ใส่สายสวนหลอดเลือด (1,000 catheter-days)<sup>31</sup> และในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤตอยู่ที่ 8.5 ต่อ 1,000 วันที่ใส่สายสวนหลอดเลือด<sup>32</sup> คณะกรรมการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์กำหนดเป้าหมายการเฝ้าระวังการติดเชื้อในโรงพยาบาลให้อัตราการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือดไม่เกิน 5 ครั้งต่อ 1,000 วันที่ใส่สายสวนหลอดเลือด อุบัติการณ์ของ CLABSI ในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปี พ.ศ. 2561 คิดเป็น 5 ต่อ 1,000 วันที่ใส่สายสวนหลอดเลือด

### เชื้อก่อโรค

ชนิดของเชื้อก่อโรคมักมีความแตกต่างกันในแต่ละสถานพยาบาล เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยได้แก่ เชื้อ *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, Enterobacteriaceae, coagulase-negative staphylococci, *S. aureus* และ *Candida* spp. จากข้อมูลการศึกษาแบบย้อนหลังของผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ใน ปี พ.ศ. 2559<sup>33</sup> พบว่ามี CLABSIs จำนวน 53 ครั้ง หรือคิดเป็นอุบัติการณ์ 4.2 ต่อ 1,000 วันที่ใส่สายสวน โดยมีประวัติการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตร้อยละ 34 เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยได้แก่ เชื้อ coagulase-negative staphylococci (13%), *K. pneumoniae* (11%), *E. coli* (9%),

*A. baumannii* (9%), *P. aeruginosa* (8%), *S. aureus* (8%) และ *Candida* spp. (6%) เป็นเชื้อดื้อยาหลายขนานถึงร้อยละ 58 อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ 30 วันคิดเป็นร้อยละ 22

### ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ CLABSIs ที่เกิดจากเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือดที่เกิดจากเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพมีได้แก่ ผู้ป่วยในภาวะวิกฤติ ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ การใส่สายสวนหลอดเลือดที่ femoral vein และการได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อน<sup>27,34</sup>

### อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยที่มีอาการสงสัยการติดเชื้อในกระแสเลือด เช่น ไข้ >38°C หนาวสั่น ความดันโลหิตต่ำหรือภาวะช็อค อุนหภูมิต่ำ หดหายใจหรือหัวใจเต้นช้าในเด็กอายุ ≤1 ปี โดยไม่พบการติดเชื้อที่ตำแหน่งอื่นๆ ของร่างกาย

ภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดได้แก่ การติดเชื้อในหลอดเลือดดำ (suppurative thrombophlebitis) ลิ้นหัวใจอักเสบ (endocarditis) และกระดูกอักเสบติดเชื้อ (osteomyelitis)

### การวินิจฉัยโรค<sup>27,28,35</sup>

การวินิจฉัยการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด เมื่อผู้ป่วยที่ใส่สายสวนหลอดเลือดมีไข้หรืออาการที่สงสัยการ



ติดเชื้อในกระแสเลือดโดยไม่มีอาการของการติดเชื้อที่ตำแหน่งอื่น ควรตรวจดูบริเวณตำแหน่งสายสวนว่ามีลักษณะที่สงสัยการติดเชื้อบริเวณที่แทงสายสวน (exit site) หรือไม่ หากมีหนองจากตำแหน่งแทงสายสวน ควรส่งย้อมสีกรัมและเพาะเชื้อ การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด ซึ่งอาจพบจำนวนเม็ดเลือดขาวและค่าร้อยละของนิวโทรฟิลเพิ่มขึ้น การเพาะเชื้อในเลือดให้ส่งเลือดก่อนให้ยาต้านจุลชีพทั้งจาก peripheral line และ central line ในปริมาณที่เท่ากัน หากไม่สามารถส่งเลือดจาก peripheral line แนะนำให้ส่งเลือดจาก central line จาก  $\geq 2$  lumens การเพาะเชื้อในเลือดมีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคและมีประโยชน์ต่อการปรับเลือกใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม เมื่อเพาะเชื้อขึ้นในเลือดของผู้ป่วยจะทำการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (antimicrobial or disc susceptibility) เพื่อประโยชน์ในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพ

การวินิจฉัยโรคติดเชื้อจากการใส่สายสวนหลอดเลือด (CRBSI) อาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยอย่างน้อยหนึ่งข้อจากเกณฑ์ดังนี้

1. ผลเพาะเชื้อในเลือด จาก peripheral line และ catheter tip ขึ้นเป็นเชื้อเดียวกัน
2. ผลเพาะเชื้อในเลือด จาก peripheral line และ central line ขึ้นเป็นเชื้อเดียวกัน และเข้าเกณฑ์ differential time to positive (DTP) คือ เวลาที่เพาะเชื้อขึ้นจาก central line เร็วกว่า peripheral line  $\geq 2$  ชั่วโมง
3. ผลเพาะเชื้อในเลือด จาก peripheral line และ central line ขึ้นเป็นเชื้อเดียวกัน และผลเพาะเชื้อจาก central line มีปริมาณ

> peripheral line 3 เท่า

4. กรณีไม่มีผลการเพาะเชื้อจาก peripheral line แต่ผลเพาะเชื้อจาก central line จากต่าง lumen มีปริมาณแตกต่างกัน  $>3$  เท่า โดยเกณฑ์ข้อ 1-3 วินิจฉัยว่าเป็น definite CRBSI ส่วนข้อ 4 วินิจฉัยว่าเป็น possible CRBSI

### การรักษา<sup>27,28</sup>

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดประกอบด้วย การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม การถอดสายสวน และการรักษาแบบประคับประคอง เช่น การให้สารน้ำ การรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำ

การเลือกยาต้านจุลชีพเบื้องต้น (empirical antibiotics) ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด พิจารณาจากโรคประจำตัวของผู้ป่วย ประวัติการได้ยาต้านจุลชีพ ประวัติ colonization ปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับเชื้อคือยา และผลการตรวจความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพของสถานพยาบาล ยาต้านจุลชีพที่แนะนำเบื้องต้นควรเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรวมถึงเชื้อ *P. aeruginosa* ได้แก่ ยา antipseudomonal penicillin (piperacillin-tazobactam), antipseudomonal cephalosporins (ceftazidime, cefepime) และ aminoglycosides กรณีสงสัยเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาต้านจุลชีพแนะนำให้ใช้ยา meropenem เป็นยาต้านจุลชีพเบื้องต้น รวมทั้งพิจารณา combination therapy กรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบคือยาหลาย



ขนาน เช่น มีประวัติ colonization ด้วยเชื้อดื้อยา หรือผู้ป่วยอาการรุนแรงอยู่ในภาวะ sepsis ส่วนการให้ยา vancomycin เพื่อครอบคลุมเชื้อ MRSA และเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกดื้อยาขึ้นกับความชุกของเชื้อดื้อยาในแต่ละสถานพยาบาล พิจารณาให้ยาฆ่าเชื้อรากรณีมีอาการรุนแรง ร่วมกับความเสี่ยงหลายข้อต่อการเกิดการติดเชื้อราในกระแสเลือด (invasive candidiasis)<sup>36</sup> เช่น การได้รับยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อกว้างมานาน การได้รับสารอาหารทางหลอดเลือด มีประวัติ colonization ของเชื้อ *Candida* spp. หลายตำแหน่ง

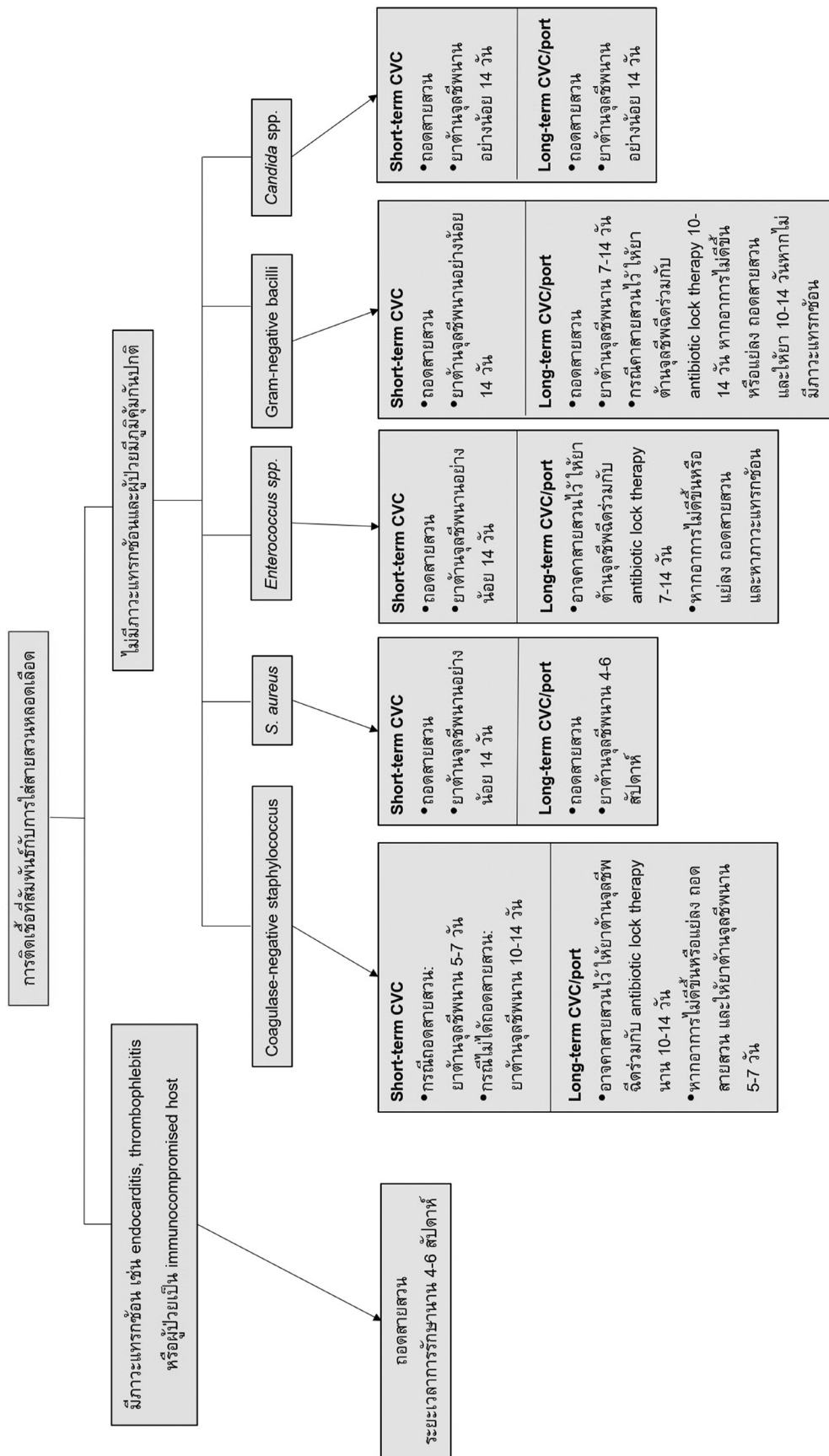
หากเป็นไปได้ควรถอดสายสวนเสมอ โดยเฉพาะเมื่อไม่มีข้อบ่งชี้ของการใส่สายสวนต่อ มีภาวะ sepsis หรือมีภาวะแทรกซ้อน เช่น การติดเชื้อตามทางเดินสายสวน (tunnel infection) การติดเชื้อในหลอดเลือดดำ (suppurative thrombophlebitis) ลิ้นหัวใจอักเสบ หรือมีสาเหตุจากเชื้อก่อโรคบางชนิดได้แก่ *Mycobacteria*, *Candida* spp. หรือเชื้อราอื่นๆ, *S. aureus*, *B. cereus* กรณีไม่ได้ถอดสายสวนต้องประเมินซ้ำเสมอ หากยังมีการติดเชื้อในกระแสเลือด (persistent bacteremia) หลังได้รับยาต้านจุลชีพไปแล้ว 72 ชั่วโมง หรือมีการติดเชื้อในกระแสเลือดซ้ำหลังหยุดยาต้านจุลชีพ หรือมีภาวะแทรกซ้อน ควรถอดสายสวนทันที

กรณีใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง ชนิดระยะยาว (long-term CVC) และยังไม่ได้

นำสายสวนออก อาจให้ยาต้านจุลชีพค้างไว้ในสายสวน (antibiotic-lock therapy) ร่วมไปกับการให้ยาต้านจุลชีพทางหลอดเลือดดำ เพื่อกำจัดเชื้อที่เกาะติดอยู่ภายในสายสวน

เมื่อทราบผลเพาะเชื้อ ความไวและค่า MIC ของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ ควรเปลี่ยนยาต้านจุลชีพให้มีความครอบคลุมเชื้อให้แคบลงตามความเหมาะสม (de-escalation)

ระยะเวลาในการรักษาขึ้นกับชนิดของสายสวนและเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุ โดยทั่วไปควรให้ยาต้านจุลชีพนาน 10-14 วัน นับจากวันที่ผลเพาะเชื้อจากเลือดเป็นลบ ยกเว้นกรณีการติดเชื้อ coagulase-negative staphylococci ที่ถอดสายสวนแล้ว ให้ยานาน 5-7 วัน นับจากวันที่ผลเพาะเชื้อจากเลือดเป็นลบ ส่วนกรณีที่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น การติดเชื้อในหลอดเลือดดำ ลิ้นหัวใจอักเสบ กระดูกอักเสบติดเชื้อ ให้ยานาน 4-6 สัปดาห์ (รูปภาพที่ 1) กรณีเชื้อก่อโรคเป็นเชื้อ *S. aureus* จะใช้เวลาในการรักษานาน 4-6 สัปดาห์ แต่สามารถให้ยาระยะสั้นที่สุดคือ 2 สัปดาห์ได้ หากเข้าเกณฑ์ทุกข้อดังต่อไปนี้คือ ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันปกติ ได้รับการถอดสายสวน ไม่มีภาวะ prosthetic intravascular device ไม่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น การติดเชื้อในหลอดเลือดดำ ลิ้นหัวใจอักเสบ การติดเชื้อแบบแพร่กระจายที่อื่น และอาการไข้ลดลงภายใน 72 ชั่วโมงหลังการรักษา



รูปภาพที่ 1. แสดงการรักษาการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือด.<sup>27,28</sup>



## การป้องกัน

แนวทางการปฏิบัติในการป้องกันการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด ประกอบด้วย

1. แนวการปฏิบัติก่อนและขณะใส่สายสวน (insertion bundles)

1.1 การล้างมือก่อนการใส่สายสวน (hand hygiene) โดยฟอกน้ำยาฆ่าเชื้อ (hygienic handwashing) เช่น 4% chlorhexidine gluconate ล้างมือ 6 ขั้นตอน และใช้เวลาอย่างน้อย 30 วินาที

1.2 คนทำหัตถการใส่หมวกหน้ากาก ชุดกาวน์ปราศจากเชื้อชนิดเต็มตัว และถุงมือปราศจากเชื้อ (maximal barrier precautions)

1.3 การใช้น้ำยาฆ่าเชื้อ chlorhexidine with alcohol ในการทำความสะอาดผิวหนังตรงตำแหน่งที่จะใส่สายสวน ยกเว้นในเด็กอายุ < 2 เดือน หรือผู้ที่แพ้ chlorhexidine ให้ใช้ 10% povidone iodine หรือ 70% alcohol

1.4 การเลือกตำแหน่งการใส่สายสวนที่เหมาะสม หากเป็นไปได้ควรเลือกเส้นเลือด internal jugular vein หรือ subclavian vein

1.5 การทำหัตถการโดยวิธีปราศจากเชื้อ (aseptic technique)

2. แนวการปฏิบัติภายหลังการใส่สายสวน (maintenance bundles)

2.1 Daily review ประเมินภาวะติดเชื้อบริเวณตำแหน่งที่ใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางอย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง โดยไม่ต้องเปิดแผ่นปิดแบบใส (transparent dressing) ยกเว้นกรณีมีไข้หรือกดเจ็บตรงตำแหน่งที่แทง

สายสวน ให้เปิดดูลักษณะของตำแหน่งที่แทงสายสวน ถ้ามีการติดเชื้อที่ตำแหน่งที่ใส่สายสวน ควรเปลี่ยนสายและตำแหน่งที่ใส่สายสวน รวมถึงประเมินความจำเป็นในการคาสายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง หากพบว่าไม่มีข้อบ่งชี้ ควรนำสายสวนออกทันที

2.2 Hand hygiene ล้างมือแบบ hygienic handwashing ทุกครั้งก่อนการดูแลสายสวน หรืออาจใช้น้ำยาทำลายเชื้อที่มีแอลกอฮอล์ (alcohol-based product) ประมาณ 5 ซีซี ถูมือสองข้างให้ทั่วจนน้ำยาแห้ง

2.3 Disinfection of hubs ทำความสะอาดบริเวณข้อต่อด้วยการใช้ 2% chlorhexidine ใน 70% alcohol หรือ alcohol pad เช็ดข้อต่อ (scrub the hub) ด้วยวิธี twist back and forth นาน 15 วินาที จากนั้นรอรอบแห้ง

2.4 Strict aseptic technique for dressing changes ดูแลแผลและแผ่นปิด กรณีใช้ผ้าก๊อชให้เปลี่ยนทุก 2 วัน กรณีใช้แผ่นปิดแบบใสควรเปลี่ยนทุก 7 วัน และเปลี่ยนแผ่นปิดทุกครั้งที่วัสดุเปียกชื้น หลุดลอก สกปรก ปนเปื้อน หรือเมื่อจำเป็นต้องตรวจสอบตำแหน่งที่ใส่สายสวน

2.5 Standardize administration sets changes

2.5.1 การทำความสะอาดตำแหน่งที่ใช้ฉีดยา (injection port) ด้วย 70% alcohol และรอให้แห้งจึงแทงเข็ม

2.5.2 การเปลี่ยนชุดให้สารละลายและส่วนประกอบชุดให้สารละลายไม่ควรเปลี่ยนเร็วกว่า 4 วันแต่ไม่ควรเกิน 7 วัน

ยกเว้นเมื่อสงสัยหรือมีการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับสายสวนให้เปลี่ยนทันที ส่วนชุดให้เลือดและส่วนประกอบเลือดหรือสารละลายไขมันเปลี่ยนภายใน 24 ชั่วโมง

### โรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator-associated pneumonia, VAP)

โรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจหมายถึงโรคปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจมากกว่า 2 วันปฏิทิน โดยนับวันที่เริ่มใช้เครื่องช่วยหายใจเป็นวันที่ 1 หรือหลังจากถอดเครื่องช่วยหายใจไม่เกิน 2 วันปฏิทิน โรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจเป็นสาเหตุอันดับสองของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลในผู้ป่วยที่รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต ส่งผลให้จำนวนวันนอนรักษาในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้น 8 วัน เพิ่มอัตราการเสียชีวิตและค่าใช้จ่ายในการรักษา<sup>37,38</sup>

พยาธิสภาพของปอดอักเสบในโรงพยาบาลเกิดจากหลายสาเหตุ<sup>1,37</sup> หลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจะเกิดการเปลี่ยนแปลงของ glycoprotein fibronectin ที่อยู่บนเยื่อทางเดินหายใจ ส่งผลให้เชื้อแบคทีเรียแกรมลบสามารถเกาะติดเยื่อทางเดินหายใจได้ดีขึ้น การใส่ท่อช่วยหายใจทำให้เชื้อที่ colonize บริเวณ oropharynx ลงไปสู่ทางเดินหายใจส่วนล่าง รวมถึงยับยั้งกลไกการป้องกันตามปกติของร่างกาย เช่น gag reflex และ ciliary function และเป็นตำแหน่งสำหรับการสร้าง

biofilms ซึ่งเป็น reservoir ของเชื้อก่อโรคนอกจากนี้อาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น การสลักเชื้อโรคจากระบบทางเดินอาหาร การหายใจเอาละอองที่มีเชื้อจุลชีพจากการปนเปื้อนบนอุปกรณ์เครื่องช่วยหายใจเข้าปอด การแพร่กระจายเชื้อตามระบบเลือด<sup>39</sup> ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจในเด็กได้แก่โรคทางพันธุกรรม การใส่ท่อช่วยหายใจเป็นระยะเวลานานหรือการใส่ท่อช่วยหายใจซ้ำ ยาระงับประสาทและกล้ามเนื้อ ยากดภูมิคุ้มกัน<sup>1</sup>

### ระบาดวิทยาของ VAP

ค่าเฉลี่ยของอุบัติการณ์โรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้จากรายงานการเฝ้าระวังการติดเชื้อในโรงพยาบาลตามมาตรฐานตามสากล อยู่ที่ 14.7 ต่อ 1,000 วันที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (1,000 ventilator-days)<sup>31</sup> โดยในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤตอยู่ที่ 8.2 ต่อ 1,000 วันที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ<sup>32</sup> คณะกรรมการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์กำหนดเป้าหมายการเฝ้าระวังการติดเชื้อในโรงพยาบาลโดยการเกิดปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจมีอัตราไม่เกิน 10 ครั้งต่อ 1,000 วันที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยอุบัติการณ์ของโรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปี พ.ศ. 2561 คิดเป็น 9.4 ต่อ 1,000 วันที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ



## เชื้อก่อโรค

เชื้อก่อโรคมีความแตกต่างกันในแต่ละสถานพยาบาล เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยได้แก่ เชื้อ *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii* และ MRSA จากกระบบรายงานของ NHSN ระหว่างปี พ.ศ. 2554–2557<sup>11</sup> ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของ VAP ในเด็กคือ เชื้อ *S. aureus* (24.1%), *P. aeruginosa* (15.7%), *K. pneumoniae/oxytoca* (12.2%) และ *Enterobacter spp.* (10.2%) ซึ่งแตกต่างจากข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทยที่เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจในผู้ใหญ่<sup>40</sup> ได้แก่ เชื้อ *A. baumannii* (27.0%), *P. aeruginosa* (25.0%), *K. pneumoniae* (15.4%), *Enterobacter spp.* (8.8%) และ MRSA (7.2%)

## ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ VAP ที่เกิดจากเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจที่เกิดจากเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน<sup>41</sup> ได้แก่ ได้รับความยาปฏิชีวนะในช่วง 90 วันที่ผ่านมา มีภาวะ septic shock ร่วมด้วย มี acute respiratory distress syndrome (ARDS) นำมาก่อน นอนโรงพยาบาล > 5 วัน และได้รับการรักษาด้วย acute renal replacement therapy

## อาการทางคลินิก

โรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจจะมีอาการเหมือนการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างทั่วไปได้แก่ ไข้ ไอ เสมหะ ชุ่นหรือเปลี่ยนสี ภาพถ่ายรังสีปอดมีความผิดปกติจากเดิม แต่อาการเหล่านี้ไม่จำเพาะและอาจเกิดจากภาวะอื่นเช่น atelectasis, ARDS

## การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจพิจารณาจากอาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีปอด และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกมีความแตกต่างกันในแต่ละสถานพยาบาล แต่การวินิจฉัยเพื่อการสำรวจ (surveillance) อ้างอิงจากเกณฑ์การวินิจฉัยของ NHSN ในเด็กดังแสดงในตารางที่ 6<sup>42</sup> ซึ่งมีข้อจำกัดในการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจในเด็ก เนื่องจากมีความไวและความจำเพาะต่ำ

การตรวจพบเชื้อก่อโรคจากเสมหะที่ดูดทางท่อช่วยหายใจเพียงอย่างเดียวไม่สามารถใช้ยืนยันการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจ เนื่องจากเชื้อที่ตรวจพบอาจเป็นเชื้อประจำถิ่น (colonization) ที่ไม่ได้เป็นเชื้อก่อโรค จึงไม่ควรเก็บเสมหะเพาะเชื้อเพื่อการเฝ้าระวัง ในผู้ป่วยผู้ใหญ่อาจยืนยันการวินิจฉัยโรคโดย bronchoalveolar lavage (BAL) แต่มักไม่ทำในเด็กเนื่องจากข้อจำกัดเรื่องเทคนิคจึงมักวินิจฉัยโดยอาศัยอาการทางคลินิกและภาพถ่ายรังสีปอด

ตารางที่ 6. เกณฑ์การวินิจฉัยโรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจในเด็ก.<sup>42</sup>

	อายุ ≤1 ปี	อายุ >1-12 ปี
อาการ อาการแสดง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	<p>Worsening gas exchange เช่น desaturation &lt; 94% ต้องใช้ออกซิเจนหรือการช่วยหายใจที่เพิ่มขึ้น และ ≥3 ข้อจากเกณฑ์ดังต่อไปนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ไอ</li> <li>New onset purulent sputum หรือ change in characters หรือ ปริมาณเสมหะเพิ่มขึ้น</li> <li>Temperature instability</li> <li>Bradycardia (&lt;100 ครั้งต่อนาที) หรือ tachycardia (&gt;170 ครั้งต่อนาที)</li> <li>Wheezing, rales, rhonchi</li> <li>จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ (WBC &lt; 4,000 เซลล์/ลบ.มม.) หรือจำนวนเม็ดเลือดขาวสูง (WBC ≥15,000 เซลล์/ลบ.มม.) และ left shift (≥10% band forms)</li> </ol>	<p>≥3 ข้อจากเกณฑ์ดังต่อไปนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Worsening gas exchange เช่น desaturation &lt;94% ต้องใช้ออกซิเจนหรือการช่วยหายใจที่เพิ่มขึ้น</li> <li>New onset of worsening cough or dyspnea, apnea, or tachypnea</li> <li>New onset purulent sputum หรือ change in characters หรือ ปริมาณเสมหะเพิ่มขึ้น</li> <li>BT &gt;38.4 C หรือ &lt;36.5 C</li> <li>Rales หรือ bronchial breath sound</li> <li>จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ (WBC &lt; 4,000 เซลล์/ลบ.มม.) หรือจำนวนเม็ดเลือดขาวสูง (WBC ≥15,000 เซลล์/ลบ.มม.)</li> </ol>
ภาพถ่ายรังสีปอด	<p>ภาพถ่ายรังสีปอดพบความผิดปกติ (New and persistent or progressive and persistent) ≥1 ข้อต่อไปนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Infiltrates</li> <li>Consolidation</li> <li>Cavitation</li> <li>Pneumatoceles ในเด็กอายุ &lt;1 ปี</li> </ol> <p>โดยพบความผิดปกติดังกล่าวจำนวน 1 ครั้งในเด็กที่ไม่มีโรคประจำตัว และจำนวน 2 ครั้งในเด็กที่มีโรคประจำตัว</p>	

**การรักษา**

การรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจประกอบด้วย การเลือก ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม และการรักษาแบบ ประคับประคอง เช่น การปรับเครื่องช่วยหายใจ การดูดเสมหะ ยาขยายหลอดลม

การเลือกยาต้านจุลชีพเบื้องต้นในการ รักษาผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบที่

สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจ พิจารณาจาก โรคประจำตัวของผู้ป่วย ประวัติการได้ยาด้านจุลชีพ ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล ความเสี่ยงต่อการ สำลัก ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเชื้อดื้อยา ผลการย้อมสีกรัมจากสิ่งส่งตรวจ ยาต้านจุลชีพที่ แนะนำเบื้องต้นควรครอบคลุมเชื้อ *P. aeruginosa* และเชื้อแบคทีเรียแกรมลบอื่นๆ ได้แก่ ยา anti-pseudomonal penicillin (piperacillin-



tazobactam), antipseudomonal cephalosporins (ceftazidime, cefepime) และ aminoglycoside ทั้งนี้ควรพิจารณาความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (antibiogram) ของสถานพยาบาล โดยมีหลักการพิจารณาเพิ่มเติมดังนี้

1. Empiric treatment ด้วยยา 2 ชนิด ที่มีฤทธิ์ต่อเชื้อ *P. aeruginosa* ด้วยกลไกที่ต่างกัน แนะนำในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงได้แก่ โรคปอด bronchiectasis อุบัติการณ์การติดต่อยาตัวเดียวของเชื้อ *P. aeruginosa* ในสถานพยาบาลสูง (>10%) มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายขนานได้แก่ ได้รับยาต้านจุลชีพในช่วง 90 วันที่ผ่านมา มีภาวะ septic shock ร่วมด้วย มี ARDS นำมาก่อน นอนโรงพยาบาล > 5 วัน และการได้รับการรักษาด้วย acute renal replacement therapy<sup>41</sup>

2. Empiric treatment ด้วยยา 2 ชนิด ที่มีฤทธิ์ต่อเชื้อ *A. baumannii* กรณีมีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายขนานได้แก่ ได้รับยาในกลุ่ม carbapenems และ cephalosporins รุ่นที่ 3 มาก่อน<sup>43</sup>

3. Empiric treatment ด้วยยา vancomycin เพื่อครอบคลุมเชื้อ MRSA กรณีผลการย้อมกรัมพบเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกอยู่เป็นกลุ่ม (gram positive cocci in clusters) ร่วมกับอุบัติการณ์ MRSA ในสถานพยาบาลสูง ( $\geq 10\%$ -20%) มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายขนานได้แก่ ได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 90 วันที่ผ่านมา มีภาวะ septic shock

ร่วมด้วย มี ARDS นำมาก่อน VAP นอนโรงพยาบาล > 5 วัน และการได้รับการรักษาด้วย acute renal replacement therapy<sup>41</sup>

4. การให้ยาต้านจุลชีพแบบพ่นเข้าหลอดลมสำหรับการรักษาเชื้อดื้อยาหลายขนาน เช่น nebulized colistin จากการศึกษาในผู้ใหญ่ อาจมีประโยชน์แต่ข้อมูลยังจำกัดในเด็ก<sup>44</sup>

De-escalation & switch therapy เมื่อทราบเชื้อก่อโรคจากผลเพาะเชื้อแล้ว ปรับยาต้านจุลชีพโดยเลือกใช้ยาที่มีความครอบคลุมแคบลงตามเชื้อก่อโรคที่พบและใช้ขนาดยาตามความเหมาะสม (ตารางที่ 7) หากไม่พบเชื้อก่อโรคจากสิ่งส่งตรวจสามารถหยุด empiric therapy ได้

ระยะเวลาในการรักษาโรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจขึ้นกับเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุ จากการศึกษาในผู้ใหญ่พบว่าระยะเวลาสั้นที่สุดที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจคือ 7-8 วัน แนะนำในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาดีและไม่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น lung abscess, necrotizing pneumonitis ทั้งนี้ยกเว้นในกรณีที่เกิดจากเชื้อ nonfermenting gram-negative bacilli เช่น เชื้อ *P. aeruginosa*, *A. baumannii* เนื่องจากมีโอกาสกลับเป็นซ้ำ (recurrent infection) สูงกว่า<sup>45</sup> ข้อมูลการรักษาแบบระยะสั้นในเด็กยังมีจำกัด โดยทั่วไปหากไม่มีภาวะแทรกซ้อนแนะนำ 7-14 วัน โดยพิจารณาจากการตอบสนองทางคลินิก



ตารางที่ 7. แสดงขนาดยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจ.

ชื่อยา	ขนาดยา
Ceftazidime	100-200 มก./กก./วัน IV ทุก 8 ชม.
Cefepime	100-150 มก./กก./วัน IV/IM ทุก 8-12 ชม. ขนาดยาสูงสุด 6 กรัม/วัน
Ampicillin/sulbactam	100-400 มก./กก./วัน ของยา ampicillin IV แบ่งให้ทุก 6 ชม. ขนาดยาสูงสุด 2 กรัมของยา ampicillin/ครั้ง
Sulbactam	200 มก./กก./วัน ขนาดยาสูงสุด 6 กรัมต่อวัน
Piperacillin/tazobactam	300-400 มก./กก./วัน IV ทุก 6-8 ชม. ขนาดยาสูงสุด 16 กรัมของยา piperacillin/วัน
Cefoperazone/sulbactam	100-150 มก./กก./วัน IV/IM ทุก 8-12 ชม.
Cloxacillin	100-200 มก./กก./วัน IV ทุก 6 ชม.
Vancomycin	60-80 มก./กก./วัน IV ทุก 6-8 ชม. ขนาดยาสูงสุด 4 กรัม/วัน
Clindamycin	20-40 มก./กก./วัน IV/IM ทุก 6-8 ชม. ขนาดยาสูงสุด 2.7 กรัม/วัน และ 30-40 มก./กก./วัน PO ทุก 6-8 ชม. ขนาดยาสูงสุด 1.8 กรัม/วัน
Levofloxacin	อายุ 6 เดือน-5 ปี: 16-20 มก./กก./วัน IV/PO ทุก 12 ชม. อายุ >5 ปี: 8-10 มก./กก./วัน IV/PO ทุก 24 ชม. ขนาดยาสูงสุด 750 มก./วัน
Trimethoprim/sulfamethoxazole	6-12 มก./กก./วัน ของยา trimethoprim IV/PO ทุก 12 ชม.
Gentamicin	5-7.5 มก./กก./วัน IV/IM ทุก 8 หรือ 24 ชม.
Amikacin	15-22.5 มก./กก./วัน IV/IM ทุก 8 ชม. หรือ 15-20 มก./กก./วัน IV/IM ทุก 24 ชม. ขนาดยาสูงสุด 1.5 กรัม/วัน
Ertapenem	30 มก./กก./วัน IV/IM ทุก 12 ชม. ขนาดยาสูงสุด 1 กรัม/วัน
Imipenem	60-100 มก./กก./วัน IV ทุก 6 ชม. ขนาดยาสูงสุด 4 กรัม/วัน
Meropenem	60-120 มก./กก./วัน IV ทุก 8 ชม. ขนาดยาสูงสุด 6 กรัม/วัน
Colistin	4-5 มก./กก. IV loading dose จากนั้น 2.5 มก./กก./ครั้ง IV ทุก 12 ชม.
Tigecycline	อายุ 8-11 ปี: 1.2 มก./กก. (ไม่เกิน 50 มก.) IV ทุก 12 ชม. อายุ 12-17 ปี: 50 มก. IV ทุก 12 ชม. อายุ ≥18 ปี: 100 มก. IV loading dose จากนั้น 50 มก. IV ทุก 12 ชม.



## การป้องกัน<sup>46</sup>

แนวทางการปฏิบัติในการป้องกันปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจได้แก่

1. หลีกเลี่ยงการใส่ท่อช่วยหายใจโดยไม่จำเป็น โดยใช้ noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) แทนหากเป็นไปได้

2. ลดระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยทำการประเมินความพร้อมในการถอดเครื่องช่วยหายใจทุกวันหากไม่มีข้อห้าม

3. หลีกเลี่ยงการถอดท่อช่วยหายใจโดยไม่ได้วางแผนล่วงหน้า เพื่อลดโอกาสในการใส่ท่อช่วยหายใจซ้ำ

4. ดูแลทำความสะอาดช่องปาก โดยการแปรงฟันหรือทำความสะอาดด้วยผ้าก๊อซ (regular oral care) เพื่อลด colonization ของเชื้อในช่องปาก

5. ปรับหัวเตียงสูงอยู่ในตำแหน่ง 30-45 องศา (semirecumbent) เพื่อลดโอกาสการสำลัก

6. ใช้ท่อช่วยหายใจแบบ cuffed เพื่อลดโอกาสการสำลัก

7. ดูแลวงจรของเครื่องช่วยหายใจ (ventilator circuits) โดยเปลี่ยน ventilator circuit เฉพาะเมื่อสกปรกหรือทำงานผิดปกติ เหน้ในสายของท่อช่วยหายใจออกเป็นระยะ ไม่ให้มี condensate เข้าตัวผู้ป่วย

ส่วนวิธีการป้องกันที่มีประโยชน์ในผู้ใหญ่ แต่ยังไม่ชัดเจนในเด็ก สามารถพิจารณาใช้ได้หากใช้วิธีการป้องกัน 7 ข้อข้างต้นแล้ว ยังพบมีอัตราการเกิดโรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจสูงได้แก่ การให้ probiotic เพื่อป้องกันการติดเชื้อ การหยุดการให้ยาระงับประสาทอย่างน้อยวันละครั้งเพื่อเป็นการทดสอบระดับความรู้สึกตัว และการใช้ท่อช่วยหายใจชนิดที่มี subglottic secretion drainage ports

วิธีการป้องกันที่ไม่แนะนำเนื่องจากไม่มีผลต่อการลดการเกิดโรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจในเด็กได้แก่ การให้ยาต้านจุลชีพสำหรับการรักษาหลอดลมอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated tracheobronchitis) การทำความสะอาดช่องปากด้วย antiseptics การให้ยาลดกรด (stress ulcer prophylaxis) การใช้ท่อช่วยหายใจแบบ silver-coated และการดูดเสมหะแบบระบบปิด (closed/in-line suctioning)



## กรณีศึกษา

### Catheter-related bloodstream infection

**History:** เด็กอายุ 2 ปี รับประทานในโรงพยาบาลด้วยอาการแผลน้ำร้อนลวกที่แขนขาและลำตัว ผู้ป่วยได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดดำเนื่องจากมีข้อบ่งชี้ในการรักษาภาวะแผลน้ำร้อนลวก ระหว่างนอนโรงพยาบาลมีภาวะแทรกซ้อนหลายครั้งได้รับยาต้านจุลชีพหลายตัว ครั้งล่าสุดหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนาน 3 เดือน มีไข้สูง ไม่มีอาการอื่นๆ

**PE:** BT 38.9 C, BP 86/60 mmHg, PR 130 /min, RR 30/min  
ตำแหน่งที่แทงสายสวน ไม่แดงและไม่มีหนอง  
ตำแหน่ง skin graft ไม่มีหนอง  
ตรวจร่างกายอื่นๆ ปกติ

#### Investigation:

CBC - Hct 30.9%, WBC 9,780 cells/mm<sup>3</sup> (N 47%, L 28%, M 8%), platelet 594,000 cells/mm<sup>3</sup>

Blood culture - gram-positive cocci in clusters จาก central line 2 เส้น ที่ 14 และ 20 ชม. (ไม่ได้ตรวจจาก peripheral line) รายงานผลสุดท้ายเป็นเชื้อ *S. aureus* ผลความไวต่อยาต้านจุลชีพ

Oxacillin	R
Vancomycin	S
Teicoplanin	S
Erythromycin	R
Clindamycin	R
Linezolid	S
Gentamicin	R
Trimetroprim/sulfamethoxazole	S
Rifampicin	R
Ciprofloxacin	R

**Diagnosis:** Possible CRBSI เนื่องจากผลเพาะเชื้อในเลือดจาก central line ต่าง lumen ขึ้นเป็นเชื้อเดียวกัน แต่ไม่มีผลตรวจจาก peripheral line



## Treatment

1. ก่อนทราบผลเพาะเชื้อ ผู้ป่วยได้รับ empirical treatment ด้วยยา meropenem 120 มก./กก./วัน IV ทุก 8 ชั่วโมง และยา vancomycin 15 มก./กก./ครั้ง IV ทุก 6 ชั่วโมง หลังทราบผลเพาะเชื้อว่าเป็นเชื้อ MRSA จึงหยุดยา meropenem และได้รับการรักษาเพิ่มเติมโดยการเปลี่ยนสายสวนหลอดเลือด ใช้ลดลงใน 72 ชั่วโมง
2. ติดตามระดับยา vancomycin: trough level = 12.6 มกค./มล. (ต้องการระดับยา >10 มกค./มล.)
3. ระยะเวลาในการรักษา CRBSI จากเชื้อ MRSA ในรายนี้ได้รับยา vancomycin ทั้งหมด 17 วัน (14 วันนับจากวันที่ผลเพาะเชื้อจากเลือดเป็นลบ)
4. ด้านการป้องกันการแพร่กระจายเชื้อในโรงพยาบาล (Infection and prevention control) เนื่องจากเป็นเชื้อดื้อยา MRSA จึงควรโดยป้องกันการแพร่กระจายโดยการล้างมือ การแยกผู้ป่วย ใช้มาตรการ contact precautions สวมชุดกาวน์และถุงมือ การแยกอุปกรณ์เครื่องใช้ ระยะเวลาในการ contact precautions ของเชื้อ MRSA พิจารณาจากการตรวจเพาะเชื้อคัดกรองจากจมูก (nasal swab screening culture) หยุดมาตรการ contact precautions ได้เมื่อผลเป็นลบ 1-3 ครั้ง (ขึ้นกับข้อกำหนดของแต่ละสถานพยาบาล) โดยผลลบนั้นตรวจในขณะที่ไม่ได้รับยาต้านจุลชีพในการรักษา MRSA ร่วมกับไม่มีอาการหรือแผลเรื้อรัง 47 มาตรการอื่นๆ ได้แก่ การทำความสะอาดสิ่งแวดล้อม การกำจัดเชื้อประจำถิ่น (decolonization) โดยการป้ายยาในโพรงจมูกด้วย mupirocin ointment

## Lesson learnt

1. ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเชื้อดื้อยาในรายนี้ได้แก่ การได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อน การนอนโรงพยาบาลนาน
2. การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดประกอบด้วย การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมและการถอดสายสวน ในรายนี้เกิดจากเชื้อ MRSA แต่ตอบสนองดีและไม่มีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ จึงให้การรักษา 14 วัน
3. การตรวจวัดระดับยาในสถานที่ทำได้ เช่น การวัดระดับยา vancomycin โดยเฉพาะในกรณีที่ทราบว่าเป็นเชื้อก่อโรคเป็นเชื้อ MRSA มีประโยชน์ในการพิจารณาขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย

## กรณีศึกษา

### Ventilator-associated pneumonia

**History:** เด็กอายุ 8 ปี โรคประจำตัว Down syndrome, tracheobronchomalacia S/P tracheostomy, chronic lung disease ครั้งนี้มาโรงพยาบาลด้วยอาการไข้สูง ไอ น้ำมูก หอบเหนื่อยมากขึ้น

ประวัติการนอนโรงพยาบาลล่าสุด 1 เดือนก่อน Dx: Tracheitis (tracheal suction C/S: *P. aeruginosa*, drug-susceptible) ได้รับการรักษาด้วยยา ciprofloxacin 10 วัน อาการดีขึ้น

**PE:** แกรับที่ห้องฉุกเฉิน BT 39.8 C, PR 160/min, RR 50/min, subcostal and intercostal retraction วินิจฉัยว่ามีภาวะ respiratory distress จึงได้รับการรักษาโดยการใส่ท่อช่วยหายใจและเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต

**Investigation:** CBC - Hct 35.6%, WBC 24,090 cells/mm<sup>3</sup> (N 87%, L 9.1%, M 2.4%), platelet 389,000 cells/mm<sup>3</sup>

Chest x-ray - perihilar infiltration

Tracheal aspiration - rapid test positive for influenza A

Tracheal aspiration - *Corynebacterium* spp., slightly growth

**Treatment:** แกรับผู้ป่วยได้รับการรักษาไข้หวัดใหญ่ด้วยยาต้านไวรัส oseltamivir และใส่เครื่องช่วยหายใจ

**Progression:** หลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลวันที่ 4 มีไข้ 38.5 C เสมหะเปลี่ยนสีและปริมาณเพิ่มขึ้น อาการทางระบบทางเดินหายใจแย่ลง ต้องปรับเครื่องช่วยหายใจเพิ่มขึ้น สงสัยโรคปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่เครื่องช่วยหายใจ จึงได้รับการส่งตรวจเพิ่มเติม chest x-ray พบ new and persistent infiltration right lower lung และส่ง tracheal aspiration for gram stain, culture ได้รับการรักษาด้วยยา meropenem

Tracheal aspiration culture - *P. aeruginosa*

ความไวต่อยาต้านจุลชีพ

Cefoperazone/sulbactam I

Piperacillin/tazobactam S

Ceftazidime S

Doripenem R

Imipenem R



Meropenem	R
Amikacin	S
Gentamicin	S
Ciprofloxacin	I
Levofloxacin	R

ผู้ป่วยอายุ 8 ปี เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยเรื่องไข้หวัดใหญ่ หลังจากใส่เครื่องช่วยหายใจนาน 4 วัน มีอาการที่เข้าได้กับ VAP ได้แก่ ไข้ 38.5 C เสมหะเปลี่ยนสีและปริมาณเพิ่มขึ้น CXR พบ new and persistent infiltrates ร่วมกับผลการเพาะเชื้อ endotracheal aspirates ขึ้นเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อยา meropenem แต่ยังไม่ต่อยา ceftazidime, piperacillin/tazobactam ผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนยาเป็น ceftazidime และอาการดีขึ้น ได้รับยาทั้งหมดนาน 10 วัน ในด้านการป้องกันการแพร่กระจายเชื้อในโรงพยาบาล (Infection and prevention control) เนื่องจากเป็นเชื้อดื้อยาหลายขนานจึงควรใช้วิธีการในการป้องกันคือ contact precautions แต่ระยะเวลาในการ contact precautions สำหรับเชื้อ carbapenem-resistant *P. aeruginosa* ยังไม่มีกำหนดชัดเจน<sup>47</sup>

### Lesson learnt

1. ปัจจุบันพบปัญหาการดื้อยาของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อยากลุ่ม carbapenems เพิ่มขึ้น โดยมีรายงานการดื้อยาจากรายงานของ NARST ร้อยละ 20
2. การส่งตรวจความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพมีประโยชน์ในการเลือกยาเพื่อใช้ในการรักษาอย่างเหมาะสม

### เอกสารอ้างอิง

1. Jane MG SE. Healthcare-associated infections. In: Long SS PC, Fischer M, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2018:592-600.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals [Internet]. Protocol version 5.3. Full scale survey and codebook. Stockholm: ECDC: 2016 [cited 2019 Apr 8]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/PPS-HAI-antimicrobial-use-EU-acute-care-hospitals-V5-3.pdf>.
3. Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, Dumyati G, Janelle SJ, Kainer MA, et al. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May-September 2011. *JAMA* 2014;312:1438-46.
4. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill* 2012;17:pii:20316.
5. Chen Y, Zhao JY, Shan X, Han XL, Tian SG, Chen FY, et al. A point-prevalence survey of healthcare-associated infection in fifty-two Chinese hospitals. *J Hosp Infect* 2017;95:105-11.
6. Thu TA, Hung NV, Quang NN, Archibald LK, Thuy TT, Harun OR, et al. A point-prevalence study on healthcare-associated infections in Vietnam: public health implications. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:1039-41.
7. Morioka H, Hirabayashi A, Iguchi M, Tomita Y, Kato D, Sato N, et al. The first point prevalence survey of health care-associated infection and antimicrobial use in a Japanese university hospital: a pilot study. *Am J Infect Control* 2016; 44:e119-23.
8. Manosuthi W, Thientong V, Moolasart V, Rongrungrueng Y, Sangsajja C, Danchaivijitr S. Healthcare-associated infections at selected hospitals in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2017;48:204-12.
9. Haley R, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emoru TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121:182-205.
10. Dudeck MA, Edwards JR, Allen-Bridson K, Gross C, Malpiedi PJ, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network report data summary for 2013, Device-associated module. *Am J Infect Control* 2015;43:206-21.
11. Lake JG, Weiner LM, Milstone AM, Saiman L, Magill SS, See I. Pathogen distribution and antimicrobial resistance among pediatric healthcare-associated infections reported to the National



- Healthcare Safety Network, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018; 39:1-11.
12. Bizzarro MJ, Sabo B, Noonan M, Bonfiglio MP, Northrup V, Diefenbach K. A quality improvement initiative to reduce central line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:241-8.
  13. Tantracheewathorn T, Vititpatarak N, Phumisantiphong U. Epidemiologic study of nosocomial bacterial infection of pediatric patients at BMA Medical College and Vajira Hospital. *J Med Assoc Thai* 2007;90:258-65.
  14. Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY. Mechanisms of beta-lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;78:3-13.
  15. ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งประเทศไทย (National Antimicrobial Resistance Surveillance Center). สถานการณ์เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ 2000-2018 [อินเทอร์เน็ต]. 2551 [เข้าถึงเมื่อ 2562 เมษายน 1]. เข้าถึงได้จาก: <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2018-12M.pdf>.
  16. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:682-707.
  17. Tamma PD, Hsu AJ. Defining the role of novel beta-lactam agents that target carbapenem-resistant gram-negative organisms. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2019. pii: piz002. doi: 10.1093/jpids/piz002.
  18. Kohler T, Michea-Hamzehpour M, Epp SF, Pechere JC. Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: respective contributions of OprD and efflux systems. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:424-7.
  19. Gniadek TJ, Carroll KC, Simner PJ. Carbapenem-resistant non-glucose-fermenting gram-negative bacilli: the missing piece to the puzzle. *J Clin Microbiol* 2016;54:1700-10.
  20. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis* 2014;58:1439-48.
  21. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18-55.
  22. Draft ASHP-IDSA-PIDS-SIDP Guidelines on therapeutic monitoring of vancomycin [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 8]. Available from: <https://www.ashp.org/Pharmacy-Practice/Policy-Positions-and-Guidelines/Draft-Guidance-Documents>.



23. Patrick SW, Kawai AT, Kleinman K, Jin R, Vaz L, Gay C, et al. Health care-associated infections among critically ill children in the US, 2007-2012. *Pediatrics* 2014; 134:705-12.
24. World Health Organization. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide: A systematic review of the literature [Internet]. 2011 [cited 2019 Apr 8]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf).
25. Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, Hill J, Jeon CY, Glied S, et al. Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2012;55:807-15.
26. Crnich CJ, Maki DG. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. I. Pathogenesis and short-term devices. *Clin Infect Dis* 2002;34:1232-42.
27. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
28. Wolf J, Curtis N, Worth LJ, Flynn PM. Central line-associated bloodstream infection in children: an update on treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:905-10.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Bloodstream infection event (Central line-associated bloodstream infection and non-central line associated bloodstream infection) [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 8]. Available from: [https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pcsmanual\\_current.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pcsmanual_current.pdf).
30. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1159-71.
31. Ling ML, Apisarnthanarak A, Madriaga G. The burden of healthcare-associated infections in Southeast Asia: A systematic literature review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;60:1690-9.
32. Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El-Kholy AA, AlKhawaja SAA, Leblebicioglu H, Mehta Y, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module. *Am J Infect Control* 2016;44:1495-504.
33. Jitruengruengnij N, Anugulruengkitt S, Prinyawat M, Jantarabenjakul W, Chatsuwan T, Theerawit T, et al. High rate of multidrug resistant organisms among central line-associated bloodstream infections in a Thai tertiary care hospital. Poster presentation: The 10<sup>th</sup> Congress of the World Society for



- Pediatric Infectious Diseases (WSPID 2017), Shenzhen, China. Dec 2-5, 2017.
34. Lorente L, Jimenez A, Santana M, Iribarren JL, Jimenez JJ, Martin MM, et al. Microorganisms responsible for intravascular catheter-related bloodstream infection according to the catheter site. *Crit Care Med* 2007;35:2424-7.
  35. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* 2007;7:645-57.
  36. Zaoutis T. Candidemia in children. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1761-8.
  37. Chang I, Schibler A. Ventilator-associated pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev* 2016;20:10-6.
  38. Brilli RJ, Sparling KW, Lake MR, Butcher J, Myers SS, Clark MD, et al. The business case for preventing ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2008;34:629-38.
  39. กรมควบคุมโรค สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ. แนวปฏิบัติการป้องกันปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ [อินเทอร์เน็ต]. 2552 [เข้าถึงเมื่อ 2562 เมษายน 5]. เข้าถึงได้จาก: <http://bamras.ddc.moph.go.th/userfiles/19.pdf>.
  40. Reechaipichitkul W, Phondongnok S, Bourpoern J, Chaimanee P. Causative agents and resistance among hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia patients at Srinagarind Hospital, northeastern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2013;44:490-502.
  41. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63:e61-111.
  42. Centers for Disease Control and Prevention. Device-associated module. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf>.
  43. Inchai J, Liwsrisakun C, Theerakittikul T, Chaiwarith R, Khositsakulchai W, Pothirat C. Risk factors of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit of university hospital in Thailand. *J Infect Chemother* 2015;21:570-4.
  44. Kollef MH, Hamilton CW, Montgomery AB. Aerosolized antibiotics: do they add to the treatment of pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:538-44.
  45. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.

46. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35 Suppl 2:S133-54.
47. Banach DB, Bearman G, Barnden M, Hanrahan JA, Leekha S, Morgan DJ, et al. Duration of contact precautions for acute-care settings. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:127-44.



## Antimicrobial Stewardship Program

สุพร อนุกุลเรืองกิตต์

ในช่วงหลายปีที่ผ่านมาการดื้อยาต้านจุลชีพเป็นปัญหาระดับโลกของวงการสาธารณสุขพบการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยาทั่วโลกประมาณปีละ 700,000 คน<sup>1</sup> การศึกษาผลกระทบการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทยของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขในปี พ.ศ. 2555 พบการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาประมาณปีละ 88,000 ราย และเสียชีวิตประมาณปีละ 38,000 คน<sup>2</sup> ระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยนานขึ้นรวมกันปีละกว่า 3 ล้านวัน มูลค่ายาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย 2,539-6,084 ล้านบาท มูลค่าสูญเสียทางเศรษฐกิจจากการเจ็บป่วยและเสียชีวิตก่อนวัยอันควรปีละกว่า 40,000 ล้านบาท<sup>3</sup> ปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพที่สำคัญในประเทศไทย ได้แก่ การดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียกรัมลบในโรงพยาบาล เช่น เชื้อ *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล<sup>1</sup> โดยเฉพาะ carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ซึ่งเป็นเชื้อดื้อยาที่กำลังเป็นปัญหาสำคัญ มีการดื้อยา

ที่เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วง 3 ปีที่ผ่านมา จากข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งประเทศไทยพบว่าเชื้อ *K. pneumoniae* มีการดื้อยา carbapenem เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องจากร้อยละ 2 ในปี พ.ศ. 2548 เป็นร้อยละ 11.3 ในปี พ.ศ. 2561<sup>4</sup>

การใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสมเป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ นอกจากนี้การใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสมยังก่อให้เกิดผลกระทบอื่นๆ ต่อผู้ป่วย เช่น การแพ้ยา การติดเชื้อ *Clostridium difficile* และการเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาโดยไม่จำเป็นเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าวจึงมีการจัดทำแผนยุทธศาสตร์ระดับชาติเพื่อจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทยปี พ.ศ. 2560-2564 แนะนำให้มีการดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมเพื่อลดการป่วยจากการติดเชื้อดื้อยาและลดการใช้ยาต้านจุลชีพโดยไม่จำเป็น มีเป้าหมายเพื่อลดการป่วยจากการติดเชื้อดื้อยาร้อยละ 50 และลดการใช้ยาต้านจุลชีพร้อยละ 20<sup>1</sup>

แนวทางในการจัดการกับปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพประกอบด้วย 4 แนวทางหลัก



คือ การพัฒนาวิธีการตรวจหาเชื้อดื้อยาให้ได้ผลรวดเร็ว (rapid diagnostic tests) การป้องกันและควบคุมการติดเชื้อ (infection and prevention control) การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม (appropriate antimicrobial use) และการพัฒนายาต้านจุลชีพหรือวิธีใหม่ในการรักษา (research and development)<sup>5</sup>

ระบบการส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม (Antimicrobial stewardship programs, ASPs) ในสถานพยาบาล ถือเป็นมาตรการสำคัญที่ช่วยจัดการและส่งเสริมให้มีการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม นำมาซึ่งการแก้ไขปัญหาเชื้อดื้อยาต่อไป

### ระบบการส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม (ASPs) ในสถานพยาบาล

ASPs เป็นหนึ่งในมาตรการสำคัญในการจัดการกับปัญหาเชื้อดื้อยา โดยอาศัยความร่วมมือจากหลายฝ่ายในการดำเนินงานเพื่อสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ทั้งข้อบ่งชี้ ขนาดยา และระยะเวลาในการรักษา ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับผลลัพธ์ในการรักษาการติดเชื้ออย่างเหมาะสมที่สุด โดยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านจุลชีพน้อยที่สุด ลดค่าใช้จ่ายที่ต้องสูญเสียไปโดยไม่จำเป็น รวมทั้งก่อให้เกิดผลกระทบน้อยที่สุดต่อการเกิดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในอนาคต

ในปี พ.ศ. 2557 ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคของประเทศสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) แนะนำให้ทุกสถานพยาบาลดำเนินการ ASPs<sup>6</sup>

โดยให้แนวทางของมาตรการหลักของระบบการส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในสถานพยาบาลซึ่งประกอบด้วย<sup>7</sup>

1. Leadership commitment มีมาตรการและนโยบายจากผู้นำองค์กร สนับสนุนทั้งบุคลากร การเงิน และระบบสารสนเทศในการประเมินและติดตามข้อมูล

2. Accountability มีผู้นำทีมในการดำเนินงาน ซึ่งส่วนใหญ่มักเป็นแพทย์

3. Drug expertise มีเภสัชกรหลักในการรับผิดชอบงาน antimicrobial stewardship และเป็นเภสัชกรที่มีความชำนาญด้านการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม

4. Action มีการปฏิบัติตามแนวทางการควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างน้อยหนึ่งข้อ โดยเลือกใช้วิธีการที่เหมาะสมกับสถานพยาบาลนั้นๆ ทั้งนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้หลายวิธีการพร้อมกันในการเริ่มต้นเพื่อให้ง่ายและเหมาะสมต่อการปฏิบัติ สามารถจำแนกมาตรการที่ใช้เป็น 3 ข้อคือ

4.1 มาตรการทั่วไป (Broad interventions)

4.1.1 การประเมินความจำเป็นของการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพที่ 48 ชั่วโมงหลังการสั่งใช้ (Antibiotic “time outs”) โดยพิจารณาจากอาการทางคลินิกและผลการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ

4.1.2 การจำกัดการใช้ยาต้านจุลชีพ (Prior authorization)

4.1.3 การตรวจสอบการสั่งยาและให้ข้อเสนอแนะ (Prospective audit and feedback)

## 4.2 มาตรการทางเภสัชกรรม Pharmacy-driven interventions)

4.2.1 ระบบอัตโนมัติในการเปลี่ยนรูปแบบการบริหารยาจากยาชนิดเป็นยารับประทาน โดยเฉพาะยาที่มีการดูดซึม (oral bioavailability) ต่ำมาก เช่น ยา fluoroquinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole, linezolid

4.2.2 Dose adjustment ทำการปรับขนาดยาต้านจุลชีพสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง

4.2.3 Dose optimization ทำการปรับขนาดยาโดยพิจารณาจากระดับยา (therapeutic drug monitoring, TDM) การใช้ขนาดยาสูงในการรักษาเชื้อดื้อยา การใช้ขนาดยาสูงในการรักษาการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง การให้ยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams หยดเข้าหลอดเลือดแบบระยะเวลาสั้น (extended infusion) เพื่อเพิ่มระดับยาในการรักษาเชื้อดื้อยา

4.2.4 ระบบการแจ้งเตือนอัตโนมัติ กรณีมีการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพสองตัวที่มีความครอบคลุมทับซ้อนกัน

4.2.5 ระบบการหยุดการสั่งจ่ายยาต้านจุลชีพอัตโนมัติเมื่อครบเวลาที่กำหนด เช่น การให้ยาต้านจุลชีพไม่เกิน 24 ชั่วโมงในกรณีข้อบ่งชี้เพื่อป้องกันการติดเชื้อในการผ่าตัด (surgical prophylaxis)

4.2.6 การตรวจสอบอันตรกิริยาระหว่างยา (drug-drug interactions)

4.3 มาตรการจำเพาะต่อโรคหรือกลุ่มอาการการติดเชื้อ (Infection and

syndrome specific interventions)

4.3.1 โรคปอดอักเสบติดเชื้อในชุมชน มีแนวทางและการปรับยาด้านจุลชีพให้เหมาะสมตามผลเพาะเชื้อรวมถึงระยะเวลาในการใช้ยาที่เหมาะสม

4.3.2 การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ไม่ควรส่งตรวจเพาะเชื้อจากปัสสาวะเพื่อคัดกรองโดยไม่มีข้อบ่งชี้ และไม่ใช้ยาต้านจุลชีพในการรักษา asymptomatic bacteriuria

4.3.3 การรักษาการติดเชื้อ *Clostridium difficile* หยุดยาต้านจุลชีพที่ไม่จำเป็นเพื่อการรักษาที่มีประสิทธิภาพและลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำ

4.3.4 การรักษาการติดเชื้อที่ทราบเชื้อก่อโรคจากการเพาะเชื้อ (culture-proven invasive infections) ควรปรับยาด้านจุลชีพให้เหมาะสมตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

5. Tracking มีการติดตามการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพและเก็บข้อมูลการดื้อยาต้านจุลชีพของสถานพยาบาล โดยติดตามการสั่งใช้ยา ปริมาณการใช้ยา และข้อมูลเชื้อดื้อยา

6. Reporting มีระบบรายงานข้อมูลอย่างสม่ำเสมอเกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาสำหรับแพทย์ พยาบาล และบุคลากรที่เกี่ยวข้อง

7. Education ให้ความรู้เรื่องการดื้อยาและการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม

## บุคลากรที่เกี่ยวข้องในการดำเนินการ ASPs

ASPs จะสามารถดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพต้องได้รับความร่วมมือจาก



บุคลากรหลายส่วน ได้แก่ แพทย์โรคติดเชื้อ เภสัชกรโรคติดเชื้อ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยา เจ้าหน้าที่หน่วยป้องกันและควบคุมการติดเชื้อ นักระบาดวิทยา ผู้เชี่ยวชาญด้านเทคโนโลยีสารสนเทศ รวมถึงต้องได้รับการสนับสนุนจากผู้บริหารและนโยบายของโรงพยาบาล<sup>6</sup>

### มาตรการดำเนินงาน ASPs

ในแต่ละสถานพยาบาลอาจเลือกใช้กลยุทธ์ในการส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมที่แตกต่างกันตามบริบทของสถานพยาบาล การเริ่มต้นระบบ ASPs ในประเทศกำลังพัฒนามักไม่สามารถใช้มาตรการทุกมาตรการได้แนวทางและมาตรการดำเนินงาน ASPs ประกอบด้วยมาตรการหลัก (core strategies) และมาตรการเสริม (supplemental strategies) ซึ่งแต่ละมาตรการมีวิธีการดำเนินการหลายวิธี (ตารางที่ 1)<sup>6</sup>

มาตรการหลักในการดำเนินงาน ASPs มีสองวิธีการสำคัญ<sup>6,8</sup> (ตารางที่ 1) คือ

1. วิธีการจำกัดการใช้ยาต้านจุลชีพ (Formulary restrictions and preauthorization) หรือ Front-end strategies เมื่อมีการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์กว้าง (broad spectrum) จำเป็นต้องได้รับการอนุมัติจากคณะทำงาน กำกับการสั่งใช้ยาก่อนจึงจะสามารถเริ่มยาได้ ดังนั้นการใช้วิธีการนี้จำเป็นต้องมีบุคลากรที่สามารถให้คำปรึกษาและอนุมัติการใช้ยาดังกล่าวได้โดยไม่ล่าช้าจนก่อให้เกิดผลเสียต่อการรักษา และมีระบบการติดตามการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อติดตามและนำไปปรับปรุงกระบวนการ

ต่อไป

2. วิธีการตรวจสอบการสั่งยาและให้ข้อเสนอแนะ (Prospective audit with intervention and feedback) หรือ Back-end strategies เมื่อมีการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์กว้าง จะมีคณะทำงานทบทวนการสั่งใช้ยาที่ 48-72 ชั่วโมง โดยประเมินอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางจุลชีววิทยาเพื่อนำมาทบทวนการสั่งการรักษาในหัวข้อ 5S<sup>9</sup> ดังนี้

- 2.1 Stop หมายถึง หยุดยาด้านจุลชีพเมื่อให้การรักษาครบหรือไม่มีข้อบ่งชี้

- 2.2 Spectrum narrowing หมายถึง เปลี่ยนยาต้านจุลชีพให้ตรงกับเชื้อก่อโรค (targeted therapy)

- 2.3 Switch หมายถึง เปลี่ยนจากยาชนิดเป็นยารับประทาน

- 2.4 State duration หมายถึง วางแผนระยะเวลาในการรักษา

- 2.5 Surveillance หมายถึง ติดตามและทบทวนอีกครั้งที่ 48-72 ชั่วโมง

นอกจากสองวิธีการสำคัญในมาตรการหลักแล้วยังมีวิธีการอื่นๆ ในมาตรการเสริมที่นำมาใช้ควบคู่ โดยพิจารณาตามบริบทของแต่ละสถานพยาบาล (ตารางที่ 1) ได้แก่

1. Education เป็นการให้ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม

2. Clinical guidelines เป็นการจัดทำแนวเวชปฏิบัติในโรคต่างๆ เพื่อเป็นแนวทางในการวินิจฉัยและการรักษาอย่างเหมาะสม

3. Antibiotic cycling เป็นการสับเปลี่ยนชนิดของยาต้านจุลชีพเพื่อลด selection pressure แต่ยังไม่ข้อมูลเกี่ยวกับผลในการป้องกันหรือ



ลดการเกิดเชื้อดื้อยา

4. Antimicrobial order forms มีแบบฟอร์มการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพตามแนวเวชปฏิบัติของสถานพยาบาล

5. Combination therapy มีข้อบ่งชี้ในทางคลินิกบางกรณี เช่น empirical therapy ในผู้ป่วยหนักที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยา แต่ยังไม่มียาต้านจุลชีพหลายตัวเพื่อป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา

6. Streamlining or timely de-escalation of therapy เป็นการปรับชนิดยาต้านจุลชีพให้เหมาะสมตามผลเพาะเชื้อ

7. Dose optimization โดยขึ้นกับปัจจัยแต่ละบุคคล เช่น เชื้อก่อโรค ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับและไตบกพร่อง เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา เช่น การตรวจวัดระดับยาและปรับขนาดยาสำหรับ vancomycin หรือ aminoglycosides

8. Parenteral to oral conversion เป็นการเปลี่ยนจากยาฉีดเป็นยารับประทานสำหรับผู้ป่วยที่สามารถรับประทานยาได้ อาการผู้ป่วยดีขึ้น และยามีการดูดซึมดี (good oral bioavailability)<sup>6</sup>

**ตารางที่ 1. แสดงสรุปแนวทางและมาตรการการดำเนินงาน ASPs.<sup>6</sup>**

มาตรการหลัก (Core strategies)	มาตรการเสริม (Supplemental strategies)
1. Formulary restrictions and preauthorization*	1. Education
2. Prospective audit with intervention and feedback*	2. Clinical guidelines*
	3. Antibiotic cycling
	4. Antimicrobial order forms
	5. Combination therapy
	6. Streamlining or timely de-escalation of therapy*
	7. Dose optimization*
	8. Parenteral to oral conversion*

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6

\*เป็นมาตรการที่มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ชัดเจนและสนับสนุนโดยสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยหรือสหรัฐอเมริกา (Infectious Diseases Society of America, IDSA)

วิธี Formulary restriction and preauthorization และ Prospective audit

with intervention and feedback มีข้อดีและข้อจำกัดที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 2)



ตารางที่ 2. แสดงเปรียบเทียบข้อดีและข้อจำกัดของวิธี Formulary restriction and preauthorization และ Prospective audit with intervention and feedback.<sup>8</sup>

	Formulary restrictions and preauthorization	Prospective audit with intervention and feedback
ข้อดี	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ลดและจำกัดการใช้ยาต้านจุลชีพที่ต้องการควบคุมได้ทันที</li> <li>2. มีผลต่อการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพก่อนทราบผลเพาะเชื้อ</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. เพิ่มการสั่งใช้ยาที่ตรงกับเชื้อจุลชีพที่พบ (Timely de-escalation)</li> <li>2. ลดการสั่งใช้ยาที่ไม่เหมาะสม</li> <li>3. มีข้อมูลทางคลินิกในการตัดสินใจการพิจารณาสั่งใช้ยามากกว่า</li> <li>4. ไม่รบกวนการสั่งใช้ยาครั้งแรก</li> </ol>
ข้อจำกัด	อาจทำให้การเริ่มยาล่าช้า เนื่องจากต้องได้รับอนุมัติก่อนการสั่งใช้	อาศัยบุคลากรและเวลาในการดำเนินงานมากกว่า

### ประโยชน์ของ ASPs

สถานพยาบาลที่มีระบบ ASPs ที่มีประสิทธิภาพจะช่วยทำให้ระบบการดูแลผู้ป่วยดีขึ้นทั้งในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย ลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาต้านจุลชีพ ลดโอกาสการเกิดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ และลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของผู้ป่วย<sup>6</sup> ตัวอย่างการดำเนินงาน ASPs ในต่างประเทศพบว่าช่วยลดการสั่งยาต้านจุลชีพร้อยละ 22–36 และลดค่าใช้จ่าย 200,000–900,000 ดอลลาร์ต่อปี<sup>6,10,11</sup> จากข้อมูลดังกล่าวควรสนับสนุนให้มีระบบ ASPs ในสถานพยาบาลทุกแห่ง โดยการทำงานอาจแตกต่างกันตามบริบทและปัญหาการดื้อยาของแต่ละสถานพยาบาล<sup>6</sup>

### แนวคิดที่สำคัญในการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม<sup>12, 13</sup>

เมื่อพิจารณาว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาต้านจุลชีพ ควรสั่งใช้ยาต้านจุลชีพอย่าง

เหมาะสมประกอบด้วย 3D คือ

1. Drug หมายถึง การเลือกชนิดยาต้านจุลชีพให้เหมาะสมกับโรคหรือตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ
2. Dose หมายถึง การสั่งขนาดยาและการบริหารยาอย่างเหมาะสม เช่น การให้ยาในขนาดสูงเพื่อรักษาการติดเชื้อรุนแรง การติดตามระดับยา
3. Duration หมายถึง ระยะเวลาในการรักษาอย่างเหมาะสม ซึ่งขึ้นกับแต่ละกลุ่มอาการของโรคติดเชื้อ (clinical syndromes)

สาเหตุสำคัญของการใช้ยาต้านจุลชีพไม่เหมาะสมคือ ระยะเวลาในการรักษานานเกินจำเป็น (30%)<sup>14</sup> สำหรับแต่ละกลุ่มอาการของโรคติดเชื้อปัจจุบันมีการศึกษาที่รองรับการใช้ยาต้านจุลชีพด้วยระยะเวลาที่สั้นลง (shorten duration) ในกลุ่มอาการต่างๆ มากขึ้น<sup>15</sup> โดยพิจารณาใช้ในผู้ป่วยเด็กที่ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงของโรค และมีแนวโน้ม

ตอบสนองต่อการรักษาที่ดี ทั้งนี้ควรพิจารณาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ข้อดีของการรักษาแบบระยะเวลาสั้นได้แก่ ลดผลข้างเคียงจากการใช้ยา ลดค่าใช้จ่ายที่ไม่จำเป็น และผลดีระยะยาวในการลดโอกาสการเกิดเชื้อดื้อยาต้าน

จุลชีพ ทั้งนี้การใช้ยาต้านจุลชีพในการรักษาแบบสั้นจะต้องมีข้อมูลการศึกษาว่าไม่แตกต่างจากการรักษาแบบมาตรฐาน มีตัวอย่างของโรคต่างๆ ที่มีการศึกษาแล้วว่าสามารถพิจารณาใช้การรักษาแบบระยะเวลาสั้น<sup>16-22</sup> (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 3.** แสดงเปรียบเทียบระยะเวลาในการรักษาโรคต่างๆ ในเด็กตามระยะเวลามาตรฐานและระยะเวลาสั้น.<sup>15</sup>

โรค	ระยะเวลามาตรฐาน	ระยะเวลาสั้น
Community-acquired pneumonia	7-10 วัน	5 วัน
Ventilator-associated pneumonia	14 วัน	8 วัน*
Acute pyelonephritis	7-14 วัน	10 วัน
Septic arthritis	3-4 สัปดาห์	10 วัน
Osteomyelitis	4-6 สัปดาห์	3-4 สัปดาห์
Gram-negative bacteremia	14 วัน	10 วัน

\*อ้างอิงจากข้อมูลการศึกษาในผู้ใหญ่

**การติดตามและประเมินผลของ ASPs**<sup>8,23,24</sup>

การติดตามและประเมินผลหลังการดำเนินงานระบบการส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในสถานพยาบาล

1. ประเมินจากกระบวนการในการส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม (process measures) ได้แก่

1.1 การวัดปริมาณการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ (prescribing rate, antibiotic consumption)

1.2 ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ (appropriateness) ทั้งข้อบ่งชี้ ขนาดยา การบริหารยา และระยะเวลาในการรักษา

1.3 การส่งตรวจเพาะเชื้ออย่างเหมาะสมก่อนการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ

1.4 การยอมรับคำแนะนำจากทีม ASPs (provider acceptance of recommendations)

2. ประเมินจากอาการทางคลินิกและผลลัพธ์ของการรักษา (outcome measures) ได้แก่

2.1 การตอบสนองทางคลินิก การตอบสนองทางจุลชีววิทยา การเสียชีวิต

2.2 การเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาต้านจุลชีพ

2.3 การเกิดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ



- 2.4 การติดเชื้อในโรงพยาบาล เช่น การติดเชื้อ *Clostridium difficile*
- 2.5 ค่าใช้จ่ายในการรักษาที่ไม่จำเป็น
- 2.6 ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

### การดำเนินงาน ASPs ในผู้ป่วยเด็ก

ข้อมูลจากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า ร้อยละ 33-78 ของผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาลได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ อย่างน้อย 1 ชนิด<sup>25</sup> สอดคล้องกับข้อมูลการศึกษา ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบอัตราการสั่งใช้ ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยเด็กที่รับไว้รักษาแบบ ผู้ป่วยใน คิดเป็นร้อยละ 43 และร้อยละ 25 ได้รับยาต้านจุลชีพจำนวน 2 ชนิดขึ้นไป<sup>26</sup> การศึกษาความไม่เหมาะสมของการสั่งใช้ยา ต้านจุลชีพพบว่าในประเทศสหรัฐอเมริกาพบ อัตราการสั่งใช้ยา vancomycin และ cefepime ที่ไม่เหมาะสมจากหอผู้ป่วยเด็กวิกฤตสูงกว่า หอผู้ป่วยเด็กทั่วไป (vancomycin 17.8%, 6.4%, cefepime 9.2%, 3.9% ตามลำดับ)<sup>27</sup> โดยสาเหตุหลักของการสั่งใช้ยาที่ไม่เหมาะสม ได้แก่ การสั่งใช้ยาต่อเนื่องโดยไม่มีข้อบ่งชี้ ในประเทศสิงคโปร์<sup>28</sup> พบการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ที่ไม่เหมาะสม โดยมีระยะเวลา การรักษานานเกินจำเป็นร้อยละ 40 ไม่มีข้อบ่งชี้ ในการสั่งใช้ร้อยละ 23 และขนาดยาไม่เหมาะสม ร้อยละ 21

ร้อยละ 37 ของโรงพยาบาลเด็กใน ประเทศสหรัฐอเมริกามีการดำเนินงาน ASPs<sup>23</sup> และส่วนใหญ่ร้อยละ 94 ใช้วิธีการ Prospective

audit with intervention and feedback และ/หรือ Formulary restrictions and preauthorization ข้อมูลเกี่ยวกับการดำเนินงาน ASPs ในผู้ป่วยเด็กในประเทศไทยยังมีค่อนข้าง จำกัด แต่จากการศึกษาภาพรวมของสถาน พยาบาลต่างๆ ในประเทศไทย<sup>29</sup> พบว่าสถาน พยาบาลที่มีหอผู้ป่วยวิกฤตร้อยละ 71 มีการ ดำเนินงาน ASPs โดยร้อยละ 51 มีระบบการ ตรวจสอบการประเมินการใช้ยา และร้อยละ 49 มีระบบคอมพิวเตอร์สนับสนุนการดำเนินงาน สำหรับวิธีการที่นำมาใช้บ่อยในการดำเนินงาน ASPs ของผู้ป่วยเด็กที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล ได้แก่วิธี Prospective audit with intervention and feedback, Formulary restriction and preauthorization และการจัดทำ Clinical guideline<sup>24</sup> การดำเนินการ ASP ที่โรงพยาบาล สุราษฎร์ธานี โดยใช้วิธีการ formulary restriction and preauthorization และวิธีการจัดทำ แนวทางการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม พบว่าในปี พ.ศ. 2560 มีการสั่งใช้ยาตามเกณฑ์ ร้อยละ 94 และมูลค่าการใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ลดลงจากปี พ.ศ. 2559 เป็นเงินจำนวน 5 ล้านบาท<sup>30</sup>

ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ร่วมกับคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย เริ่มดำเนินงาน ASPs ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560 โดยใช้วิธี Prospective audit with intervention and feedback จัดตั้งคณะ ทำงานทบทวนใบประกอบการสั่งยาสำหรับ ยาต้านจุลชีพสามชนิดคือ ยา meropenem,

vancomycin และ colistin เพื่อประเมินความเหมาะสม (appropriateness) ทั้งข้อบ่งชี้ ขนาดยา ระยะเวลาการรักษา และให้ข้อแนะนำ กลับไปยังผู้สั่งใช้ยา ผลการติดตามจำนวนการสั่งใช้ยา 488 ครั้ง พบว่าที่ 72 ชั่วโมง มีความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา meropenem ร้อยละ 50, vancomycin ร้อยละ 56 และ colistin ร้อยละ 72 ปริมาณการสั่งใช้ยาทั้งสามตัวลดลง โดยคำนวณจากจำนวนวันที่มีการสั่งใช้หารด้วย จำนวนวันนอนโรงพยาบาล (day of therapy/ 1,000 วันนอน) ปริมาณการใช้ยา meropenem, vancomycin, colistin เมื่อเปรียบเทียบกับ ข้อมูลก่อนการดำเนินงาน ASPs<sup>31</sup> ลดลงคิดเป็น ร้อยละ 28, 39 และ 44 ตามลำดับ

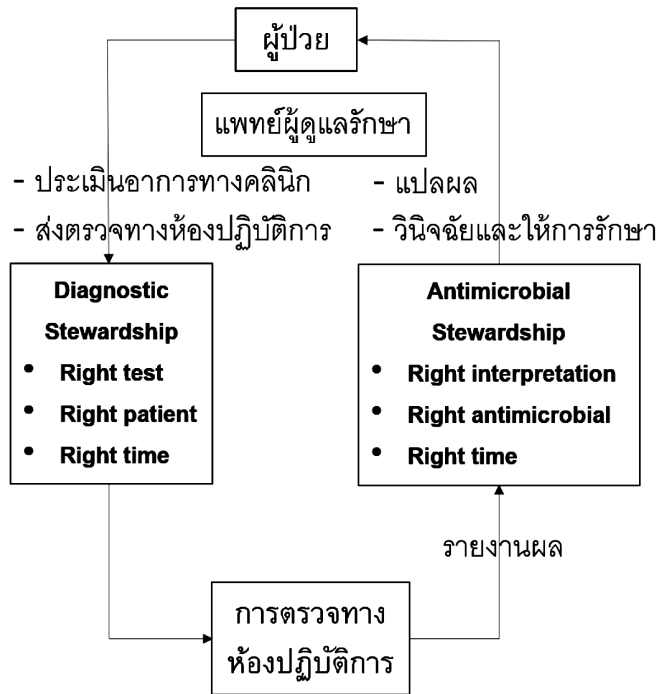
### ปัญหาและอุปสรรคในการดำเนินงาน ASPs ในผู้ป่วยเด็ก

ข้อจำกัดของการดำเนินงาน ASPs ในเด็ก เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ เช่น มีแนวทางในการรักษาผู้ป่วยเด็กด้วยยาต้านจุลชีพน้อยกว่า มีรูปแบบยาและข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ จำกัดโดยเฉพาะในกลุ่มทารกหรือเด็กเล็ก<sup>32</sup> เก็บส่งตรวจในผู้ป่วยเด็กทำได้ยากกว่า เช่น การเก็บเสมหะ ปริมาณเลือดที่เก็บส่งตรวจเพาะเชื้อ (blood culture volume) ทำให้มีโอกาสการวินิจฉัยที่แน่นอนน้อยกว่าผู้ใหญ่<sup>13</sup> ทารกและเด็กที่ติดเชื้อรุนแรงอาจมีอาการไม่จำเพาะ การตรวจโดยใช้ rapid point-of-care diagnostic approaches ร่วมกับ inflammatory markers ในสถานที่ที่ทำได้จะช่วยในการวินิจฉัยได้รวดเร็วและถูกต้องมากขึ้น<sup>33</sup>

### กระบวนการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างสมเหตุสมผล

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ เป็นอีกขั้นตอนสำคัญในการดำเนินงาน ASPs กระบวนการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างสมเหตุสมผล (diagnostic stewardship) ประกอบด้วยหลักทั่วไปสามข้อคือ 3R<sup>34</sup>

1. Right test หมายถึง เลือกส่งตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม โดยพิจารณาจากความไว ความจำเพาะ เลือกส่งตรวจที่ถูกต้องและเหมาะสมกับระยะของโรค และคำนึงถึงค่าใช้จ่าย และผลต่อการรักษา
  2. Right patient หมายถึง เลือกส่งตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่มีผลต่อการดูแลรักษาผู้ป่วย ควรส่งตรวจเมื่อมีอาการที่เข้าได้ (high pretest probability) การส่งตรวจโดยไม่จำเป็นอาจเกิดปัญหาต่อการแปลผลกรณีผลบวกปลอม (false positive) และยังส่งผลต่อค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นโดยไม่จำเป็น
  3. Right time หมายถึง เลือกส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สามารถรายงานผลในระยะเวลาที่เหมาะสมเพื่อเป็นประโยชน์ต่อการวินิจฉัยและการรักษา
- หลังทราบผลการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ แพทย์ผู้ดูแลรักษาควรแปลผลอย่างถูกต้อง นำไปสู่การวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสม (right interpretation, right antimicrobial, right time) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของระบบ ASPs (รูปภาพที่ 1)



รูปภาพที่ 1. แสดงบทบาทของการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการในการดำเนินงาน ASPs.<sup>34</sup>  
 ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 34

นอกจากนั้นกระบวนการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างเหมาะสมยังรวมถึงทุกขั้นตอนในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ตั้งแต่เริ่มการเก็บสิ่งส่งตรวจ การเก็บสิ่งส่งตรวจอย่างถูกวิธี มีคู่มือหรือแนวทางในการเก็บสิ่งส่งตรวจ หากเป็นไปได้ควรเก็บสิ่งส่งตรวจก่อนได้รับยาต้านจุลชีพ โดยไม่ทำให้ได้รับการรักษาที่ล่าช้า ทั้งนี้เพื่อเพิ่มโอกาสในการตรวจพบผลบวก และลดการเกิดการปนเปื้อนระหว่างการเก็บสิ่งส่งตรวจ การกรอกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย รวมถึงอาการทางคลินิก ระบุชนิดของสิ่งส่งตรวจ ที่มาของการติดเชื้อว่าเป็นการติดเชื้อชุมชนหรือเป็นการติดเชื้อระหว่างรักษาในโรงพยาบาล การส่งต่อสิ่งส่งตรวจ (transport) การลงรับสิ่งส่งตรวจ การปฏิเสธการรับสิ่งส่งตรวจหากพบว่า

เป็นสิ่งส่งตรวจที่ไม่เหมาะสม (low-yield samples) หรือไม่มีข้อบ่งชี้ในการตรวจ วิธีและขั้นตอนการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ถูกต้อง การรายงานผล และการแปลผล

วัตถุประสงค์หลักของกระบวนการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างเหมาะสมคือ เพื่อให้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นข้อมูลที่มีประสิทธิภาพในการประกอบการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างถูกต้อง การได้ผลที่รวดเร็วและถูกต้องจึงมีความสำคัญทั้งต่อการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม การควบคุมและป้องกันการติดเชื้อในสถานพยาบาล นอกจากนี้ ข้อมูลที่เก็บได้ครบถ้วนและถูกต้องจะเป็นตัวแทนข้อมูลเชิงสำรวจ (surveillance data) ที่ดีในการเก็บข้อมูลเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ เพื่อ

นำไปใช้ในการพัฒนาแนวปฏิบัติในการรักษา แนวทางการสั่งจ่ายยาต้านจุลชีพแบบ empirical treatment และการควบคุมเชื้อดื้อยาที่เหมาะสมของสถานพยาบาล

ตัวอย่างการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่ส่งผลต่อการดำเนินงาน ASPs

1. การตรวจ rapid diagnostic assays for viral pathogens การตรวจหาสาเหตุจากเชื้อไวรัสเป็นวิธีที่มีประโยชน์และมีผลต่อการดำเนินงาน ASPs โดยเฉพาะในเด็กที่มีสาเหตุการติดเชื้อส่วนใหญ่จากเชื้อไวรัส<sup>30</sup> หากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นการติดเชื้อไวรัส ทำให้หยุดการใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่จำเป็น การตรวจวินิจฉัยที่รวดเร็วขึ้นส่งผลให้ลดการสั่งจ่ายยาต้านจุลชีพโดยไม่จำเป็น การศึกษาผู้ป่วยเด็กที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลในประเทศสหรัฐอเมริกาด้วยอาการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ และใช้ rapid diagnostic assays for viral pathogens ในการวินิจฉัย พบว่าการสั่งจ่ายยาต้านจุลชีพลดลงจาก 4 วัน เหลือ 2.4 วัน<sup>35</sup>

2. การตรวจ inflammatory biomarkers เช่น C-reactive protein (CRP), procalcitonin มีบทบาทและมีความสำคัญมากขึ้น ช่วยแยกสาเหตุการติดเชื้อระหว่างเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อไวรัส รวมทั้งเป็นข้อมูลควบคู่ไปกับอาการทางคลินิกในการตัดสินใจหยุดยาด้านจุลชีพ<sup>13</sup> ตัวอย่างเช่น การตรวจ CRP ในทารกแรกเกิดที่สงสัย neonatal sepsis หากตรวจ CRP สองครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 24 ชั่วโมง และใช้ค่าจุดตัดที่ CRP < 10 มก./ล. จะช่วยในการพิจารณาว่าไม่น่าจะเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียได้สูงถึงร้อยละ 99.7<sup>36</sup> ส่วนการตรวจ procalcitonin ในการ

ติดเชื้อแบคทีเรียรุนแรง (serious bacterial infection) หากใช้ค่าจุดตัดที่ >0.5 นก./มล. มีความไว (sensitivity), ความจำเพาะ (specificity) และค่าพยากรณ์ลบ (negative predictive value) คิดเป็นร้อยละ 93, 74 และ 96 ตามลำดับ<sup>37</sup> ทั้งนี้ควรระมัดระวังการแปลผลค่า procalcitonin ในการติดเชื้อแบคทีเรียเฉพะที่ ซึ่งค่า procalcitonin อาจปกติได้ นอกจากนี้ยังมีการใช้ inflammatory markers ดังกล่าวในการพิจารณาเปลี่ยนจากยาฉีดเป็นยารับประทาน ซึ่งจะช่วยลดระยะเวลาการให้ยาต้านจุลชีพ และลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลได้ เช่น การรักษา acute osteomyelitis ในเด็กอายุ 3 เดือนขึ้นไปที่ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มีแผลหรือการบาดเจ็บ (major trauma) และตอบสนองดีหลังการรักษา หากอาการทางคลินิกและค่า CRP < 20 มก./ล. ภายใน 7-10 วันหลังการรักษา สามารถเปลี่ยนจากยาฉีดเป็นยารับประทานได้<sup>20</sup>

3. การจำแนกเชื้อแบบเร็วด้วยวิธี Multiplex polymerase chain reaction (PCR)/ Nucleic acid assays หรือ Matrix-assisted laser desorption and ionization time-of-flight (MALDI-TOF) ช่วยลดการได้รับยาต้านจุลชีพโดยไม่จำเป็น เช่น กรณีผลเพาะเชื้อในเลือดพบเชื้อ coagulase-negative staphylococcus ที่ไม่ใช่เชื้อก่อโรค (bloodstream contaminants) หรือหากทราบผลว่าเป็นเชื้อดื้อยาจะช่วยในการรักษาได้ดีขึ้น ทำให้ได้รับยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมกับเชื้อก่อโรคได้รวดเร็วขึ้น 2.5-4 วัน ลดระยะเวลาเฉลี่ยในการนอนโรงพยาบาล 2-3 วัน<sup>38,39</sup>

การดำเนินงาน ASPs ในเด็กมีความสำคัญมาก ควรส่งเสริมให้มีการดำเนินงาน



โดยปรับให้เหมาะสมกับแต่ละสถานพยาบาล เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับผลลัพธ์ในการป้องกันและรักษาการติดเชื้ออย่างเหมาะสมที่สุดจากการใช้ยาต้านจุลชีพ โดยเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาต้านจุลชีพน้อยที่สุด และก่อให้เกิดผลกระทบน้อยที่สุดในการทำให้เกิดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ รวมทั้งลดค่าใช้จ่ายที่ต้องสูญเสียไปโดยไม่จำเป็น



### เอกสารอ้างอิง

1. แผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ.2560-2564 [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [เข้าถึงเมื่อ 31 มีนาคม 2562]. เข้าถึงได้จาก: <http://narst.dmsc.moph.go.th/documentation/AMR%20strategy%202560-2564.pdf>.
2. ภาณุมาศ ภูมาศ, วิษณุ ธรรมลิขิตกุล, อรรถ รวีไพบุลย์, ภูษิต ประคองสาย, สุพล ลิมวัฒนานนท์. ผลกระทบด้านสุขภาพและเศรษฐกิจจากการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย: การศึกษาเบื้องต้น. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข 2555;6:352-60.
3. คณะกรรมการประสานและบูรณาการงานด้านการดื้อยาต้านจุลชีพ. ภูมิทัศน์ของสถานการณ์และการจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2558 [เข้าถึงเมื่อ 1 เมษายน 2562]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/AMR/06.pdf>.
4. ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งประเทศไทย (National Antimicrobial Resistance Surveillance Center). สถานการณ์เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ 2000-2018 [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [เข้าถึงเมื่อ 1 เมษายน 2562]. เข้าถึงได้จาก: <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2018-12M.pdf>.
5. Centers for Disease Control and Prevention. What CDC is doing: Antibiotic resistance (AR) solutions initiative [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/solutions-initiative/index.html>.
6. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP,



- et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs [Internet]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014 [cited 2019 Mar 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/core-elements.pdf>.
  8. Goldman JL, Newland JG. New horizons for pediatric antibiotic stewardship. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29:503-11.
  9. European Society for Paediatric Infectious Diseases. ESPID online antibiotic management course [Internet]. 2018 [cited 2018 Mar 15]. Available from: <https://www.espid.org/content.aspx?Page=espid%20online%20antibiotic%20management%20course>.
  10. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:699-706.
  11. Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, et al. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:842-8.
  12. Brett A, Bielicki J, Newland JG, Rodrigues F, Schaad UB, Sharland M. Neonatal and pediatric antimicrobial stewardship programs in Europe-defining the research agenda. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e456-65.
  13. Bielicki J, Lundin R, Patel S, Paulus S. Antimicrobial stewardship for neonates and children: a global approach. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:311-3.
  14. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* 2003;163:972-8.
  15. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis* 2016;16:e139-52.
  16. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.
  17. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, Dall'Amico R, Gobber D, Calderan A, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007;335:386.



18. Haider BA, Saeed MA, Bhutta ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2): CD005976.
19. Peltola H, Paakkonen M, Kallio P, Kallio MJ. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1201-10.
20. Howard-Jones AR, Isaacs D. Systematic review of duration and choice of systemic antibiotic therapy for acute haematogenous bacterial osteomyelitis in children. *J Paediatr Child Health* 2013;49:760-8.
21. Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y, Ben-Shimol S, Bar-Ziv J, Dagan R. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:136-42.
22. Park SH, Milstone AM, Diener-West M, Nussenblatt V, Cosgrove SE, Tamma PD. Short versus prolonged courses of antibiotic therapy for children with uncomplicated gram-negative bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:779-85.
23. Hyun DY, Hersh AL, Namtu K, Palazzi DL, Maples HD, Newland JG, et al. Antimicrobial stewardship in pediatrics: how every pediatrician can be a steward. *JAMA Pediatr* 2013;167:859-66.
24. Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL. Inpatient antimicrobial stewardship in pediatrics: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4:e127-35.
25. Principi N, Esposito S. Antimicrobial stewardship in paediatrics. *BMC Infect Dis* 2016;16:424.
26. Chautrakarn S, Anugulruengkitt S, Jantarabenjakul W, Wacharachaisurapol N, Puthanakit T, Rattananupong T, Hiransuthikul N. Point prevalence survey and antimicrobial prescription patterns in a tertiary-care pediatrics unit in the GARPEC network. Poster presentation: The 10<sup>th</sup> Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID 2017), Shenzhen, China. Dec 2-5, 2017.
27. Levy ER, Swami S, Dubois SG, Wendt R, Banerjee R. Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic children's hospital, 2007-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33: 346-53.
28. Seah VXF, Ong RYL, Lim ASY, Chong CY, Tan NWH, Thoon KC. Impact of a carbapenem antimicrobial stewardship program on patient outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61.
29. Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Mundy LM. National survey of antimicrobial stewardship programs in Thailand. *Am J Infect Control* 2013; 41:86-8.

30. อรุณี กลิ่นกล่อม. บนเส้นทางการพัฒนาต่อต้านเชื้อดื้อยา. การประชุมวิชาการสัณฐานโรคริดิเชื้อเด็ก โรงพยาบาลวชิระภูเก็ต [อินเทอร์เน็ต]. 22 มีนาคม 2561 [เข้าถึงเมื่อ 1 เมษายน 2562]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.vachiraphuket.go.th/index.php?name=news&file=readnews&id=1863>.
31. Chautrakarn S, Puthanakit T, Rattanan-pong T, Hiransuthikul N. Impact of a prospective audit and feedback antimicrobial stewardship programs in pediatric units in tertiary care teaching hospital in Thailand. (in the process of submission)
32. Patel SJ, Larson EL, Kubin CJ, Saiman L. A review of antimicrobial control strategies in hospitalized and ambulatory pediatric populations. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:531-7.
33. Le Doare K, Barker CI, Irwin A, Sharland M. Improving antibiotic prescribing for children in the resource-poor setting. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:446-55.
34. Messacar K, Parker SK, Todd JK, Dominguez SR. Implementation of rapid molecular infectious disease diagnostics: the role of diagnostic and antimicrobial stewardship. *J Clin Microbiol* 2017;55: 715-23.
35. Byington CL, Castillo H, Gerber K, Daly JA, Brimley LA, Adams S, et al. The effect of rapid respiratory viral diagnostic testing on antibiotic use in a children's hospital. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1230-4.
36. Polin RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129:1006-15.
37. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervaix A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003;112:1054-60.
38. Jeon YD, Seong H, Kim D, Ahn MY, Jung IY, Jeong SJ, et al. Impact of matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometric evaluation on the clinical outcomes of patients with bacteremia and fungemia in clinical settings lacking an antimicrobial stewardship program: a pre-post quasi experimental study. *BMC Infect Dis* 2018;18:385.
39. Beganovic M, Costello M, Wiczorkiewicz SM. Effect of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) alone versus MALDI-TOF MS combined with real-time antimicrobial stewardship interventions on time to optimal antimicrobial therapy in patients with positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2017;55:1437-45.



# Antibiotics in the Era of Drug-Resistant Organisms

UWDL วัชร-ชัยสุสว

ยาปฏิชีวนะ (antibiotics) เป็นยาที่ใช้บ่อยมากที่สุดกลุ่มหนึ่งในเวชปฏิบัติ ปัจจุบันพบปัญหาการใช้ยาปฏิชีวนะมากขึ้นเนื่องจากเชื้อแบคทีเรียดื้อยามากขึ้น ผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยามีโอกาสเกิดอาการแทรกซ้อนและเสียชีวิตมากกว่าปกติ ทั้งยังต้องใช้ทรัพยากรและค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มมากขึ้นจากราคายาปฏิชีวนะสำหรับรักษาเชื้อดื้อยาที่มีราคาสูงและค่ารักษาพยาบาลภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ปัญหาเชื้อดื้อยาดังกล่าวเกิดได้จากหลายปัจจัย ปัจจัยสำคัญประการหนึ่งคือการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุสมผล เช่น การใช้ยาปฏิชีวนะรักษาโรคหวัด การใช้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างเกินความจำเป็น เป็นต้น ดังนั้นหากแพทย์โดยเฉพาะกุมารแพทย์มีความรู้ความเข้าใจการใช้ยาปฏิชีวนะเป็นอย่างดีและใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผลจะช่วยชะลอปัญหาเชื้อดื้อยาได้ ในบทนี้จะกล่าวถึงยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยในการรักษาเชื้อแบคทีเรียดื้อยาทั้งชนิดที่พบในชุมชน (community-acquired resistant bacteria) และที่พบในโรงพยาบาล (hospital-acquired resistant bacteria) ในหัวข้อเภสัชวิทยา

(pharmacology) ความครอบคลุมเชื้อ (spectrum) และข้อบ่งชี้การใช้ยา (indication)

## การจำแนกชนิดของยาปฏิชีวนะตามกลไกการออกฤทธิ์

1. ยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ (cell wall synthesis inhibitors)

### 1.1 $\beta$ -lactam antibiotics

#### 1.1.1 Penicillins

1.1.1.1 Natural penicillins: penicillin G, penicillin V

1.1.1.2 Aminopenicillins: amoxicillin, ampicillin

1.1.1.3 Penicillinase-resistant penicillins: methicillin, oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin

1.1.1.4 Antipseudomonal penicillins: piperacillin

#### 1.1.2 Cephalosporins

1.1.2.1 First generation: cephalexin, cefazolin



1.1.2.2 Second generation: cefaclor, cefuroxime, cefoxitin

1.1.2.3 Third generation: cefixime, cefdinir, cefditoren, ceftibuten, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefoperazone

1.1.2.4 Fourth generation: cefepime, cefpirome

1.1.2.5 Fifth generation: ceftaroline, ceftolozane

1.1.3 Carbapenems: imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem

1.1.4  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor (BL/BI): amoxicillin/clavulanate, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam, ceftolozane/tazobactam

1.2 Glycopeptides: vancomycin

1.3 Fosfomycin

2. ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ต่อเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane active agents)

2.1 Lipopeptides: daptomycin

2.2 Polymyxins: colistin

3. ยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน (protein synthesis inhibitors)

3.1 Aminoglycosides: amikacin, gentamicin

3.2 Lincosamides: clindamycin

3.3 Macrolides: azithromycin, clarithromycin, erythromycin

3.4 Oxazolidinones: linezolid

3.5 Streptogramins: quinupristin+dalfopristin

3.6 Tetracyclines: doxycycline, tetracycline and glycyclcyclines: tigecycline

4. ยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นๆ

4.1 Fluoroquinolones: ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin

4.2 Metronidazole

4.3 Sulfonamides: Sulfamethoxazole/trimethoprim

### เภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะ<sup>1,2</sup>

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยาปฏิชีวนะเป็นกระบวนการที่ร่างกายกระทำต่อยาที่เข้าสู่ร่างกาย ประกอบด้วย 4 ขั้นตอน ได้แก่ การดูดซึมยา (absorption) การกระจายยา (distribution) การเมแทบอลิซึมยา (metabolism) และการกำจัดยา (excretion) แต่ละขั้นตอนส่งผลกระทบต่อระดับยาในร่างกายดังนี้

1. การดูดซึมยา ยาบางชนิดต้องรับประทานขณะท้องว่าง เช่น dicloxacillin อาจเป็นเรื่องยากในทางปฏิบัติสำหรับเด็กทารกที่รับประทานนมทุก 3-4 ชั่วโมง การใช้ยากลุ่มอื่นที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้ใกล้เคียงกันแต่อาหารไม่มีผลรบกวนการดูดซึมยา เช่น cephalexin น่าจะทำให้การรักษามีโอกาสสำเร็จมากกว่า

2. การกระจายยา เด็กเล็กโดยเฉพาะเด็กที่อายุน้อยกว่า 1 ปี มีน้ำเป็นองค์ประกอบในร่างกายมากกว่าผู้ใหญ่ ยาที่ชอบกระจายตัวในน้ำ (hydrophilic drug) มักมีระดับยาในเลือดต่ำกว่า

ปกติ อาจจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาในการรักษาผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ เช่น sepsis มักมีการกระจายยาที่สูงขึ้นโดยเฉพาะในช่วงแรก เนื่องจากมีการขยายตัวของหลอดเลือดจากภาวะอักเสบทั่วร่างกาย มีการสูญเสียของเหลวและแอลบูมินออกทางเส้นเลือดฝอย หรืออาจได้รับสารน้ำจำนวนมากเพื่อรักษาภาวะช็อก ปัจจัยดังกล่าวจะทำให้ยา hydrophilic drugs เช่น aminoglycosides มีระดับยาในเลือดที่ต่ำกว่าปกติ และอาจทำให้การรักษาล้มเหลวได้

3. การเมแทบอลิซึมยา ยาบางชนิดถูกทำลายไปก่อนที่จะออกฤทธิ์ในบางอวัยวะ เช่น ยา daptomycin ที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกรัมบวกที่ดีเยี่ยม ใช้รักษาโรคปอดอักเสบได้ไม่ดี เนื่องจากยาถูกทำลายโดยสารลดแรงตึงผิวในปอด ในทางกลับกันยาปฏิชีวนะบางกลุ่ม เช่น macrolides ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 อาจทำให้ยาอื่นๆ ที่มีเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์นี้มีปริมาณสูงขึ้นจนเกิดอันตรายได้

4. การกำจัดยา เด็กเล็กโดยเฉพาะเด็กที่อายุน้อยกว่า 2 ปี ไตยังทำงานได้ไม่เต็มที่ ต้องระมัดระวังการใช้ยาที่ขับออกทางไตเป็นหลัก ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ เช่น sepsis อาจมีการทำงานของไตเพิ่มมากขึ้นในช่วงแรกเนื่องจากหัวใจที่เต้นเร็วขึ้นทำให้ปริมาตรเลือดส่งออกจากหัวใจต่อนาทีเพิ่มสูงขึ้น หรืออาจเกิดจากการให้สารน้ำปริมาณมากเพื่อแก้ไขภาวะช็อก ปัจจัยดังกล่าวนี้ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตเพิ่มมากขึ้น ทำให้มีการกำจัดยาออกมากขึ้น เรียกภาวะนี้ว่า augmented renal clearance อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจเกิดภาวะไตวายตามหลัง

sepsis ซึ่งจะทำให้การกำจัดยาในช่วงนี้ลดน้อยลง หากผู้ป่วยได้รับยาขนาดปกติอาจทำให้ระดับยาสูงจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้

จะเห็นว่าในผู้ป่วยเด็กแต่ละช่วงอายุหรือแม้แต่วะความเจ็บป่วยที่แตกต่างกัน ล้วนส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ในภาวะการเจ็บป่วยเดียวกันอาจส่งผลเพิ่มระดับยาจากกระบวนการหนึ่ง แต่อาจลดระดับยาจากอีกกระบวนการหนึ่ง ดังนั้นหากผลการรักษาไม่เป็นไปตามคาดการณ์ที่อาจเกิดจากระดับยาต่ำกว่าปกติหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากระดับยาสูงผิดปกติ ควรคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ เหล่านี้เพื่อใช้ในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ในสถานพยาบาลที่สามารถทำได้อาจพิจารณาตรวจวัดระดับยาในเลือด (therapeutic drug monitoring, TDM) เพื่อใช้ติดตามผลการรักษา รวมถึงเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

### เภสัชพลศาสตร์ของยาปฏิชีวนะ<sup>3-5</sup>

เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ของยาปฏิชีวนะเป็นกระบวนการที่หวังผลให้ยาออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียเมื่อยาไปถึงบริเวณที่มีการติดเชื้อซึ่งแตกต่างจากยากลุ่มอื่นๆ ที่หวังผลของยาต่อร่างกายผู้ป่วยโดยตรง เภสัชพลศาสตร์ของยาปฏิชีวนะอาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มหลัก ดังนี้

1. Time-dependent antibiotics เช่น ยากลุ่ม  $\beta$ -lactams, glycopeptides, lincosamides, macrolides, oxazolidinones, tetracyclines ความสามารถในการฆ่าเชื้อขึ้นกับระยะเวลาที่ระดับยาในรูปอิสระอยู่เหนือ



ต่อ minimal inhibitory concentration (MIC) ในรอบเวลา 24 ชั่วโมง ( $fT_{>MIC}$ ) เช่น ยากลุ่ม penicillins และ cephalosporins ต้องการ  $fT_{>MIC}$  อย่างน้อยร้อยละ 50 ในขณะที่ยากลุ่ม carbapenems ต้องการ  $fT_{>MIC}$  อย่างน้อยร้อยละ 30-40 ระดับยาเหนือ MIC ที่ต้องการคือ 2-4 เท่า ระดับยาสูงสุด (maximum concentration,  $C_{max}$ ) ที่สูงกว่า 2-4 เท่าของ MIC ไม่เพิ่มฤทธิ์หรือประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ ความรู้ดังกล่าวนี้ถูกนำมาปรับใช้เมื่อต้องรักษาโรคติดเชื้อที่มีการดื้อยาหรือมี MIC ที่สูงขึ้น เช่น การเพิ่มขนาดยาร่วมกับการปรับวิธีการให้ยาจากการฉีดแบบ bolus เป็นการค่อยๆ หยดยาเข้าหลอดเลือดดำเพื่อให้ระดับยาสูงคงที่และอยู่เหนือต่อ MIC นานขึ้น

2. Concentration-dependent antibiotics เช่น ยากลุ่ม aminoglycosides, fluoroquinolones, metronidazole, polymyxins ความสามารถในการฆ่าเชื้อขึ้นกับ  $C_{max}$  ในแต่ละช่วงของการให้ยา (drug interval) ที่อยู่เหนือต่อ MIC ( $C_{max}/MIC$ ) โดยทั่วไปค่า  $C_{max}/MIC$  ที่ต้องการคืออย่างน้อย 10-12 เท่า เมื่อระดับยาลดต่ำกว่า MIC พบว่ายายังคงออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อต่อไป เรียกคุณสมบัตินี้ว่า postantibiotic effect (PAE) ยาที่ออกฤทธิ์แบบ concentration-dependent มักมีค่า PAE ที่ยาว ทำให้เหมาะแก่การให้ยาขนาดสูงและช่วงของการให้ยาที่ยาวนานขึ้น (extended interval) ตัวอย่างเช่น การเปลี่ยนวิธีการบริหารยา aminoglycosides จากเดิมให้วันละหลายครั้ง เป็นการให้ยาเพียงวันละครั้งเดียว ทำให้ระดับ  $C_{max}$  เพิ่มสูงขึ้นและลดจำนวนครั้งในการบริหาร

ยาต่อวันโดยให้ประสิทธิภาพในการรักษาและอาการข้างเคียงที่ไม่แตกต่างกัน<sup>6,7</sup>

**ยาปฏิชีวนะในการรักษาเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในชุมชน<sup>8-13</sup> (ตารางที่ 1)**

### 1. Aminopenicillins (amoxicillin, ampicillin)

#### กลไกการออกฤทธิ์

ยากลุ่ม aminopenicillins ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย โดยการจับกับเอนไซม์ transpeptidase หรือที่เรียกว่า penicillin binding proteins (PBPs) ออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect ยาปฏิชีวนะทุกชนิดในกลุ่ม  $\beta$ -lactams ออกฤทธิ์ยับยั้ง PBPs เช่นเดียวกันแต่อาจแตกต่างกันที่ความสามารถในการจับ PBPs แต่ละชนิด

#### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก (Gram-positive bacteria) ได้แก่ เชื้อ streptococci และ enterococci
2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (Gram-negative bacteria) ได้แก่ เชื้อ *Pasteurella multocida*
3. เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจน (anaerobic bacteria) ได้แก่ เชื้อ *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp. (ยกเว้น *C. difficile*), *Actinomyces* spp. และ *Listeria monocytogenes*

#### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน

ยากลุ่ม aminopenicillins ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน ได้แก่ penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*



เนื่องจากเชื้อ *S. pneumoniae* มีกลไกการ ต่อยากลุ่ม penicillins โดยการเปลี่ยนแปลง โครงสร้างของ PBPs ซึ่งเป็นโครงสร้างหลัก ที่ยาในกลุ่มนี้ไปออกฤทธิ์ ทำให้ยาจับกับ PBPs ได้ลดลง การเพิ่มขนาดยา aminopenicillins จะทำให้ความเข้มข้นของยาสูงขึ้นที่อวัยวะที่มีการติดเชื้อและทำให้ยาจับกับ PBPs ได้มากขึ้น จึงสามารถเอาชนะการดื้อยาโดยกลไกนี้ได้ การใช้ amoxicillin ขนาดสูงสามารถครอบคลุม เชื้อ *S. pneumoniae* ได้มากถึงร้อยละ 97<sup>14</sup> ตัวอย่างการใช้ เช่น การเพิ่มขนาดยา amoxicillin จาก 40-50 มก./กก./วัน เป็น 80-90 มก./กก./วัน

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในชุมชน

1. โรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ ส่วนบน เช่น หูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน ไซนัสอักเสบเฉียบพลัน
2. โรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ ส่วนล่าง เช่น ปอดอักเสบ

### 2. $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor (BL/BI) (amoxicillin/clavulanate, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/sulbactam)

#### กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactamase inhibitors ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\beta$ -lactamases ที่ผลิตจากเชื้อแบคทีเรีย ทำให้ยา  $\beta$ -lactams ไม่ถูกทำลายและสามารถออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้ โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียโดยการจับกับ PBPs ออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) และ enterococci
2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อ *P. multocida*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* และ Enterobacteriaceae
3. เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจน ได้แก่ เชื้อ *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp. (ยกเว้น *C. difficile*), *Actinomyces* spp., *L. monocytogenes*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum* และ *Prevotella* spp.

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน<sup>14, 15</sup>

ยาในกลุ่ม BL/BI ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียที่ผลิตเอนไซม์  $\beta$ -lactamase ( $\beta$ -lactamase producing bacteria) โดยร้อยละ 41 ของเชื้อ *H. influenzae*, ร้อยละ 97 ของเชื้อ *M. catarrhalis* และมากกว่าร้อยละ 90 ของเชื้อ MSSA ผลิตเอนไซม์  $\beta$ -lactamases ที่ย่อยสลายยาในกลุ่ม penicillins ทำให้ยาออกฤทธิ์ไม่ได้ ยา  $\beta$ -lactamase inhibitors (BI) เช่น clavulanate, sulbactam ในยาผสม BL/BI จะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์  $\beta$ -lactamases ทำให้ยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams สามารถกลับมาออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้อีก พบว่า ร้อยละ 98 ของเชื้อ *H. influenzae* และร้อยละ 100 ของเชื้อ *M. catarrhalis* มีความไวต่อยา amoxicillin/clavulanate อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มนี้รักษาเชื้อแบคทีเรียแกรม



ลบกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์  $\beta$ -lactamases ชนิด extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) หรือ AmpC เนื่องจาก clavulanate และ sulbactam ยับยั้งเอนไซม์เหล่านี้ได้ไม่ดี

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในชุมชน

1. โรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ เช่น หูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน ไซนัสอักเสบเฉียบพลัน ปอดอักเสบ และหากคิดถึงสาเหตุจากเชื้อ penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae* ร่วมด้วย ให้พิจารณาใช้ aminopenicillins ขนาดสูง เช่น รูปแบบยา amoxicillin/clavulanate 642.9 มก. ต่อ 5 มล. คิดเป็นอัตราส่วน amoxicillin ต่อ clavulanate เท่ากับ 14:1 เมื่อให้ยาติดตามขนาด amoxicillin ขนาดสูง 90 มก./กก./วัน จะได้ clavulanate 6.4 มก./กก./วัน
2. โรคติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ผลิต  $\beta$ -lactamases และไวต่อยา BL/BI
3. โรคติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อ รวมถึงแผลสัตว์กัด

### 3. First generation cephalosporins (cephalexin, cefazolin)

#### กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 1 ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย โดยการจับกับ PBPs ออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci และ MSSA
2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อ *E. coli* และ *Klebsiella* spp. ที่ไม่ผลิตเอนไซม์  $\beta$ -lactamases

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน

ยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 1 ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน ได้แก่ *S. pyogenes* หรือ group A  $\beta$ -hemolytic streptococci (GAS) ปัจจุบันพบการดื้อยาในกลุ่ม macrolides และ clindamycin ร้อยละ 10 ในประเทศไทย<sup>16</sup> และพบการดื้อยาในกลุ่ม macrolides สูงถึงร้อยละ 70 ในประเทศอินเดีย<sup>14</sup> แต่ยังคงความไวต่อยาในกลุ่ม penicillins และ cephalosporins

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในชุมชน

ยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 1 ใช้เป็นยาทางเลือกสำหรับโรคคอหอยอักเสบหรือทอนซิลอักเสบสาเหตุจากเชื้อ GAS ในผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม penicillins แบบไม่รุนแรง

### 4. Parenteral third generation cephalosporins (cefotaxime, ceftriaxone)

#### กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียโดยการจับกับ PBPs ออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci
2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อ Enterobacteriaceae, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* และ *Neisseria* spp.

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน

ยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ชนิดฉีดมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน ได้แก่

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวกโดยเฉพาะเชื้อกลุ่ม streptococci เช่น GAS, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* รวมไปถึง penicillin-non-susceptible *S. pneumoniae* เนื่องจากยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ชนิดฉีดมีความสามารถในการจับกับ PBPs ที่เปลี่ยนโครงสร้างไปได้ดีมากขึ้น แต่ออกฤทธิ์ต่อเชื้อกลุ่ม staphylococci ได้ไม่ดีเท่ายากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 1 และไม่ออกฤทธิ์ต่อเชื้อกลุ่ม enterococci

2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม Enterobacteriaceae เช่น *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบอื่นๆ เช่น *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* เนื่องจากยา cephalosporins รุ่นที่ 3 มีความทนทานต่อเอนไซม์  $\beta$ -lactamases แต่ไม่ครอบคลุมเชื้อที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs หรือ AmpC ที่ออกฤทธิ์ทำลายยากลุ่ม  $\beta$ -lactams อย่างกว้างขวาง

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในชุมชน

ยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ชนิดฉีดออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียดื้อยาใน

ชุมชนที่ทำให้เกิดโรคติดเชื้อต่อไปนี้

1. โรคปอดอักเสบรุนแรง (severe community-acquired pneumonia)
2. โรคติดเชื้อในกระแสเลือด
3. โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบเฉียบพลัน

### 5. Oral third generation cephalosporins (cefdinir, cefditoren, cefixime, ceftibuten)

#### กลไกการออกฤทธิ์

ยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย โดยการจับกับ PBPs ออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

#### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci
2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อ Enterobacteriaceae, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* และ *Neisseria* spp.

#### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน

ยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ชนิดรับประทานออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน ได้แก่

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก สามารถครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชนได้ใกล้เคียงกับยาชนิดฉีด ยกเว้น

1.1 Cefdinir และ cefditoren ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ MSSA ได้ดีใกล้เคียงกับยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 1 และยา cefditoren ออกฤทธิ์ต่อ penicillin-non-



susceptible *S. pneumoniae* ได้ดีกว่า ยา cefdinir

1.2 Cefixime และ ceftibuten ออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกไม่ดีไม่แนะนำ ให้ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจที่สงสัยว่าเกิดจากเชื้อ *S. pneumoniae* และไม่ควรใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่ผิวหนัง และเนื้อเยื่อ

2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ สามารถครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชนได้ใกล้เคียงกับ ยาฉีดแต่ไม่แนะนำให้ใช้กับเชื้อบางชนิด เช่น *N. gonorrhoeae* เนื่องจากเชื้อมีความไวต่อยา กลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ชนิดรับประทาน ลดลง อาจทำให้การรักษาล้มเหลวได้

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในชุมชน

ยากกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ชนิด รับประทานใช้เป็นยาทางเลือกเมื่อมีข้อบ่งชี้หรือ ใช้เป็น oral-switch therapy จากยาฉีดดังนี้

1. ยา cefdinir และ cefditoren สำหรับ โรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน โรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน โรคปอดอักเสบ และโรคติดเชื้อ ที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อ

2. ยา cefixime และ ceftibuten สำหรับโรคติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ และโรคอุจจาระร่วง

## 6. Clindamycin

### กลไกการออกฤทธิ์

ยา clindamycin ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของเชื้อแบคทีเรียโดยการ

จับกับ 50S ไรโบโซม การออกฤทธิ์เป็นแบบ bacteriostatic effect แต่เมื่อให้ยาขนาดสูง สามารถออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect ได้

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci และ staphylococci

2. เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจน ได้แก่ เชื้อ *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp. (ยกเว้น *C. difficile*), *Actinomyces* spp., *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum* และ *Prevotella* spp.

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน

ยา clindamycin ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน ได้แก่ community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในชุมชน

1. ใช้เป็นยาเบื้องต้น (empiric treatment) ในการรักษาโรคติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อที่อาการไม่รุนแรงและสงสัยสาเหตุจากเชื้อ CA-MRSA

2. ใช้ร่วมกับยากกลุ่ม penicillinase-resistant  $\beta$ -lactams ในการรักษากลุ่มอาการ toxic shock

3. ใช้เป็น oral-switch therapy สำหรับโรคติดเชื้อ MRSA ที่ทราบว่าไวต่อยา clindamycin

## 7. Glycopeptides (vancomycin)

### กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่ม glycopeptides ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียโดยการจับกับกรดอะมิโน 2 ตัวสุดท้ายของสาย pentapeptide ทำให้แต่ละหน่วยของ peptidoglycan ไม่สามารถเชื่อมต่อกันจนเป็นผนังเซลล์ได้ นอกจากนี้ เนื่องจากโมเลกุลของยา มีขนาดใหญ่จึงขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ transglycosylase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งในการสังเคราะห์ผนังเซลล์ ผลโดยรวมทำให้ยาออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ staphylococci, streptococci, enterococci และ *Corynebacterium* spp.
2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อ *Elizabethkingia meningoseptica*
3. เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจนชนิดแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ *C. difficile* และ *Bacillus* spp.

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน

1. เชื้อ penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae*
2. เชื้อ CA-MRSA

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในชุมชน

1. โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบเฉียบพลัน ที่สงสัยเชื้อ penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae* โดยพิจารณาให้ร่วมกับยา cefotaxime หรือ ceftriaxone ในช่วง empiric treatment

2. โรคติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อที่ อากาการรุนแรงและสงสัยว่ามีสาเหตุจากเชื้อ CA-MRSA

## 8. Tetracyclines (doxycycline)

### กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่ม tetracyclines ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของเชื้อแบคทีเรียโดยการจับกับ 30S ไรโบโซม การออกฤทธิ์เป็นแบบ bacteriostatic effect

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci (ออกฤทธิ์ไม่ดีต่อ group B streptococci, penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae*) และ MSSA
2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อ *Burkholderia pseudomallei*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *P. multocida* และ *Vibrio* spp.
3. เชื้อแบคทีเรียกลุ่มอื่นๆ ได้แก่ กลุ่ม atypical pathogens เช่น เชื้อ *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp., *Rickettsia*, กลุ่ม spirochetes เช่น เชื้อ *Treponema pallidum*, *Leptospira* spp.

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน

ยาในกลุ่ม tetracyclines ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน ได้แก่ เชื้อ macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* (MRMP) โดยเชื้อ *M. pneumoniae* ดื้อยากกลุ่ม macrolides ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษาโดยการเกิด point mutations ที่ domain



V ของ 23S rRNA (ส่วนหนึ่งของ 50S ไรโบโซม) ยากลุ่ม macrolides ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของเชื้อแบคทีเรียโดยการจับกับ 50S ไรโบโซมจึงไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ ยากลุ่ม tetracyclines ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของเชื้อแต่จับที่บริเวณ 30S ไรโบโซม จึงไม่ได้รับผลกระทบจากกลไกดื้อยานี้

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในชุมชน

1. โรคปอดอักเสบชนิด atypical ที่สงสัยสาเหตุจากเชื้อ MRMP
2. หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ในเด็กอายุต่ำกว่า 8 ปี แต่หากจำเป็นต้องใช้สามารถใช้ยา doxycycline ในเด็กได้ทุกอายุถ้าใช้ในระยะเวลาไม่เกิน 21 วัน<sup>13</sup>

## 9. Macrolides (azithromycin, clarithromycin, erythromycin)

### กลไกการออกฤทธิ์

ยากลุ่ม macrolides ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของเชื้อแบคทีเรียโดยการจับกับ 50S ไรโบโซม การออกฤทธิ์เป็นแบบ bacteriostatic effect แต่เมื่อให้ยาขนาดสูงสามารถออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect ได้

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci และ MSSA
2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อ *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria* spp., *Campylobacter* spp. และ *H. pylori* (เฉพาะ clarithromycin)

3. เชื้อแบคทีเรียกลุ่มอื่นๆ ได้แก่ กลุ่ม atypical pathogens เช่น *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp., กลุ่ม non-tuberculous mycobacteria (เฉพาะ azithromycin, clarithromycin)

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน

1. เชื้อ *H. influenzae* ร้อยละ 99 และ เชื้อ *M. catarrhalis* ร้อยละ 95 ไวต่อยา azithromycin<sup>14</sup>
2. เชื้อ *N. gonorrhoeae* ปัจจุบันดื้อต่อยากลุ่ม penicillins แต่พบว่ายังไวต่อยา azithromycin ร้อยละ 100 อย่างไรก็ตาม MIC ของเชื้อต่อยา azithromycin เริ่มสูงขึ้นในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา จำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาอย่างใกล้ชิด<sup>17</sup>

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในชุมชน

1. โรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ เช่น หูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน ไซนัสอักเสบเฉียบพลัน ปอดอักเสบ แต่ควรระมัดระวังการใช้เป็นยาเดี่ยวเนื่องจากครอบคลุมเชื้อ *S. pneumoniae* ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของโรกระบบทางเดินหายใจได้เพียงร้อยละ 53<sup>14</sup>
2. โรคหนองใน โดยใช้ร่วมกับยา ceftriaxone

## 10. Fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin)

### กลไกการออกฤทธิ์

ยากลุ่ม fluoroquinolones ยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase และ topoisomerase IV

ของเชื้อแบคทีเรียทำให้เกิดการแตกสลายของสายดีเอ็นเอ การออกฤทธิ์เป็นแบบ bactericidal effect

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci และ MSSA
2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อ Enterobacteriaceae, *Campylobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* และ *Stenotrophomonas maltophilia*
3. เชื้อแบคทีเรียกลุ่มอื่นๆ ได้แก่ กลุ่ม atypical pathogens และ mycobacteria

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน

1. เชื้อ non-typhoidal *Salmonella* spp. (NTS) ปัจจุบันมีความไวต่อยา ampicillin เพียงร้อยละ 50 แต่ยังคงความไวกับยาในกลุ่ม fluoroquinolones เช่น ciprofloxacin ร้อยละ 73 (ความไวของเชื้อจากการเพาะเชื้อในอุจจาระ)<sup>16</sup>
2. เชื้อ MRMP มีค่า MIC ต่อยากลุ่ม macrolides สูงขึ้นอย่างมากเมื่อเทียบกับเชื้อ macrolide-susceptible *M. pneumoniae* (MSMP) แต่ MIC ของเชื้อ MSMP และ MRMP ต่อยา levofloxacin มีค่าไม่แตกต่างกันและยังคงไวต่อยานี้<sup>18</sup>
3. เชื้อ penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae* เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของ

ยาในกลุ่ม fluoroquinolones ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อโดยการยับยั้งเอนไซม์ topoisomerases เป็นกลไกที่แตกต่างจากยาในกลุ่ม penicillins และไม่เกิด cross-resistance ระหว่างกลุ่ม เชื้อ *S. pneumoniae* มีความไวต่อยา levofloxacin ร้อยละ 98<sup>14</sup>

4. เชื้อ *P. aeruginosa* (ciprofloxacin, levofloxacin)
5. เชื้อ multi-drug resistant *M. tuberculosis* (MDR-TB) (levofloxacin, moxifloxacin)

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในชุมชน

1. โรคทองร่วงเฉียบพลันชนิดที่สงสัยว่าเชื้อแบคทีเรียลุกล้ำเข้าไปในผนังลำไส้
2. โรค community-acquired pneumonia ที่สงสัยว่าเกิดจากเชื้อ penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae* และเชื้อ MRMP โดยใช้เป็นยาทางเลือก
3. โรคติดเชื้อ *P. aeruginosa* จากชุมชนในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือมีโรคปอดเรื้อรัง เช่น bronchiectasis
4. วัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) โดยใช้เป็นยาหลักร่วมกับยาอื่น
5. ไม่ควรใช้ยาในกลุ่มนี้โดยเฉพาะยา levofloxacin, moxifloxacin เป็นยาขนานแรกในการรักษาโรคติดเชื้อทั่วไปหากมียาทางเลือกอื่นเพื่อสงวนยานี้ไว้ใช้เมื่อจำเป็นโดยเฉพาะอย่างยิ่งการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน



ตารางที่ 1. แสดงยาปฏิชีวนะในการรักษาเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในชุมชน.

Group	Antibiotics	Resistant bacteria	Indications
Penicillins	Amoxicillin (high dose)	PNSP	AOM, ABRS
	Ampicillin (high dose)	PNSP	CAP
BL/BI	Amoxicillin/clavulanate	PNSP, $\beta$ -lactamase-producing <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	AOM, ABRS, CAP, SSI
	Ampicillin/sulbactam		
	Amoxicillin/sulbactam		
Cephalosporins	Cephalexin	Macrolide-resistant GAS	Exudative tonsillitis with non-type 1, non-severe penicillin allergy
	Cefotaxime, ceftriaxone	PNSP, <i>Salmonella</i> spp., <i>N. meningitidis</i>	CAP, sepsis, meningitis, UTI
	Cefixime, ceftibuten	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Salmonella</i> spp.	UTI, infectious diarrhea
	Cefdinir	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , MSSA	AOM, ABRS, CAP, SSI
	Cefditoren	PNSP, MSSA	AOM, ABRS, CAP, SSI
Lincosamides	Clindamycin	CA-MRSA	SSI
Glycopeptides	Vancomycin	PNSP, CA-MRSA	Meningitis
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin	<i>Salmonella</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>	infectious diarrhea, infected bronchiectasis
	Levofloxacin, Moxifloxacin	PNSP, MRMP, MDR-TB	AOM, ABRS, CAP, MDR-TB infections
Tetracyclines	Doxycycline	MRMP	Atypical pneumonia
Macrolides	Azithromycin, Clarithromycin	$\beta$ -lactamase-producing <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	AOM, ABRS
Sulfonamides	TMP/SMX	<i>Salmonella</i> spp., <i>B. pseudomallei</i> , CA-MRSA	Infectious diarrhea, Melioidosis, SSI

PNSP = penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae*, AOM = acute otitis media, ABRS = acute bacterial rhinosinusitis, CAP = community-acquired pneumonia, BL/BI =  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor, SSI = skin and soft tissue infection, GAS = group A streptococci, UTI = urinary tract infection, MSSA = methicillin-susceptible *S. aureus*, CA-MRSA = community-associated-methicillin-resistant *S. aureus*, MRMP = macrolide-resistant *M. pneumoniae*, MDR-TB = multi-drug resistant *M. tuberculosis*, TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazole



## 11. Sulfonamides: trimethoprim/sulfamethoxazole

### กลไกการออกฤทธิ์

ยา trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) ออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการเมแทบอลิซึมของโฟเลทของเชื้อแบคทีเรีย โดยยา SMX ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ dihydropteroate synthase และยา TMP ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase เมื่อให้ยา TMP และ SMX ร่วมกันจึงออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci, staphylococci และ *Nocardia* spp.

2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae, *Haemophilus* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* และ *Burkholderia pseudomallei*

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในชุมชน

1. เชื้อกลุ่ม NTS ยังคงไวต่อยากลุ่ม TMP/SMX ร้อยละ 86 (ความไวของเชื้อในอุจจาระ)<sup>16</sup>

2. เชื้อ *Burkholderia pseudomallei*

3. เชื้อ CA-MRSA

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในชุมชน

1. โรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันที่สงสัยเชื้อแบคทีเรียลุกล้ำเข้าไปในผนังลำไส้

2. โรค melioidosis โดยอาจพิจารณาให้เป็นยาเสริมกับยาปฏิชีวนะตัวอื่น เช่น ยา ceftazidime ในช่วงการรักษาแบบเข้มข้น (intensive therapy) โดยเฉพาะโรค melioidosis

ที่มีการติดเชื้อเฉพาะที่ เช่น ต่อม้ำน้ำเหลือง กระดูก ผิวหนังและเนื้อเยื่อ เนื่องจากยา TMP/SMX กระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี ในช่วงการรักษาเพื่อป้องกันการเป็นกลับซ้ำ (eradication therapy) พิจารณาให้ยา TMP/SMX เป็นยาเดี่ยวจนครบระยะเวลาการรักษา

3. โรคติดเชื้อ MRSA ใช้เป็น oral-switch therapy สำหรับเชื้อที่ไวต่อยา TMP/SMX แต่ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาเบื้องต้น (empiric treatment) เนื่องจากผลความไวต่อยามีความแปรปรวนและขึ้นกับแต่ละพื้นที่

### ยาปฏิชีวนะในการรักษาเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในโรงพยาบาล<sup>8-13, 19</sup> (ตารางที่ 2)

#### 1. Third generation cephalosporins (ceftazidime)

### กลไกการออกฤทธิ์

ยา กลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย โดยการจับกับ PBPs ออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

### ความครอบคลุมเชื้อ

ยา ceftazidime ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบส่วนใหญ่ แต่ออกฤทธิ์ไม่ดีต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและไม่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งออกซิเจน

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา ceftazidime มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล ได้แก่ เชื้อ *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. เช่น เชื้อ *A. baumannii*



### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา ceftazidime ใช้เป็น empiric treatment สำหรับโรคที่ต้องการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เช่น febrile neutropenia, sepsis, ventilator-associated pneumonia (VAP), catheter-associated urinary tract infection (CAUTI), CRBSI อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังการใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับกลุ่มอาการที่อาจเกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกได้ เนื่องจากยา ceftazidime ออกฤทธิ์ไม่ดีต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก

## 2. Fourth generation cephalosporins (cefepime)

### กลไกการออกฤทธิ์

ยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 4 ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย โดยการจับกับ PBPs ออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci และ MSSA
2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบส่วนใหญ่
3. เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจน ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจนส่วนใหญ่ ยกเว้น เชื้อ *C. difficile*

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา cefepime ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล ได้แก่ เชื้อ *P. aeruginosa*,

*Acinetobacter* spp. และ Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์  $\beta$ -lactamase ชนิด AmpC

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา cefepime ใช้เป็น empiric treatment สำหรับโรคที่ต้องการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเช่นเดียวกับยา ceftazidime แต่มีข้อดีกว่าที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและเชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจน

## 3. Fifth generation cephalosporins (ceftaroline, ceftolozane)

### กลไกการออกฤทธิ์

ยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 5 ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย โดยการจับกับ PBPs ออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

### 3.1 Ceftaroline

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci และ staphylococci
2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* และ *Neisseria* spp.

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา ceftaroline ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกดื้อยาในโรงพยาบาล ได้แก่ เชื้อ MRSA เนื่องจากยาสามารถจับกับ PBPs ที่เปลี่ยนแปลงโครงสร้างไป เช่น PBP 2a ได้ดีมาก แต่ไม่ครอบคลุมเชื้อ enterococci

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา ceftaroline ใช้เป็นยาทางเลือกสำหรับโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อกรัมบวกที่ดื้อยา เช่น เชื้อ MRSA

### 3.2 Ceftolozane

#### ความครอบคลุมเชื้อ

ยา ceftolozane ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียกรัมลบส่วนใหญ่ใกล้เคียงกับยา ceftazidime เนื่องจากยามีโครงสร้างใกล้เคียงกัน

#### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา ceftolozane ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล ได้แก่ เชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา ceftazidime ยานี้มีจำหน่ายในรูปแบบ BL/BI คือ ceftolozane/tazobactam

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา ceftolozane ใช้เป็นยาทางเลือกสำหรับโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อแบคทีเรียกรัมลบที่ดื้อยารวมถึงเชื้อ *P. aeruginosa* ที่อาจดื้อต่อยา ceftazidime อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังการใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับกลุ่มอาการที่อาจเกิดจากเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกได้

### 4. $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor (BL/BI)

#### กลไกการออกฤทธิ์

ยากลุ่ม  $\beta$ -lactamase inhibitors ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\beta$ -lactamases ที่สร้างจากเชื้อแบคทีเรียทำให้ยากลุ่ม  $\beta$ -lactams ไม่ถูกทำลายและสามารถออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้ โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย

โดยการจับกับ PBPs ออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

### 4.1 Piperacillin/tazobactam

#### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียกรัมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci, MSSA และ enterococci
2. เชื้อแบคทีเรียกรัมลบ ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียกรัมลบส่วนใหญ่
3. เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจน ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจนส่วนใหญ่ รวมทั้งเชื้อ *L. monocytogenes* ยกเว้นเชื้อ *C. difficile*

#### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา piperacillin/tazobactam ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล ได้แก่ เชื้อ *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. และ Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase ชนิด ESBL

#### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

1. Empiric treatment สำหรับโรคที่ต้องการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เช่นเดียวกับยา ceftazidime แต่มีข้อดีกว่าที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกและเชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจน
2. อาจนำมาใช้กับเชื้อ Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs อย่างไรก็ตามผลการรักษาทางคลินิกมีความแปรปรวนและถูกกระทบด้วย inoculum effect จึงแนะนำให้ใช้รักษาเฉพาะกับการติดเชื้อที่ไม่รุนแรง มีปริมาณเชื้อไม่มาก หรือเป็นบริเวณที่ยามีความเข้มข้นสูง เช่น การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ<sup>20</sup>



## 4.2 Cefoperazone/sulbactam

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci และ MSSA
2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบส่วนใหญ่
3. เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจน ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจนส่วนใหญ่ ยกเว้น เชื้อ *C. difficile*

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา cefoperazone/sulbactam ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล ได้แก่ เชื้อ *P. aeruginosa*, *A. baumannii* การเติม sulbactam ในสูตรยา BL/BI มีข้อดีต่อการรักษา *A. baumannii* เหนือกว่า BI ตัวอื่นเนื่องจาก sulbactam มี intrinsic activity ต่อเชื้อกลุ่ม Acinetobacter ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อดังกล่าวได้โดยตรง ปัจจุบันจึงมีการผลิต sulbactam เป็นยาเดี่ยวเพื่อใช้รักษาการติดเชื้อ *A. baumannii* ทำให้ใช้ขนาดยาที่สูงขึ้นได้

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา cefoperazone/sulbactam ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่ต้องการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ รวมถึงเชื้อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii*

## 5. Carbapenems (meropenem, imipenem, ertapenem)

### กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่ม carbapenems ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียโดยการจับกับ PBPs ออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci และ MSSA
2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบส่วนใหญ่
3. เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจน ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจนส่วนใหญ่ ยกเว้น เชื้อ *C. difficile*

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา carbapenems ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล ได้แก่ เชื้อ *P. aeruginosa*, *A. baumannii* และ Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์  $\beta$ -lactamase ชนิด ESBLs และ AmpC ยา ertapenem เป็นยาในกลุ่มนี้ที่ไม่ครอบคลุมเชื้อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii*

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

1. ยา meropenem และ imipenem สำหรับการติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยารวมถึงเชื้อ *P. aeruginosa*, *A. baumannii* เช่น sepsis, VAP, CRBSI, CAUTI โดยแนะนำให้ใช้เป็นยาขนานแรกและให้ขนาดสูงสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เช่น ภาวะช็อก (อาจให้ร่วมกับยา vancomycin หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงติดเชื้อแกรมบวกดื้อยา)
2. ยา ertapenem สำหรับการติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา เช่น ESBLs, AmpC producing strains และอาจใช้เป็น out-patient antibiotic therapy (OPAT) เนื่องจากการบริหารยาเพียงวันละครั้ง ในผู้ป่วยเด็กอายุ 13 ปีขึ้นไป

## 6. Glycopeptides (vancomycin)

### กลไกการออกฤทธิ์

ยากลุ่ม glycopeptides ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย โดยการจับกับกรดอะมิโนสองตัวสุดท้ายของสาย pentapeptide ทำให้แต่ละหน่วยของ peptidoglycan ไม่สามารถเชื่อมต่อกันจนเป็นผนังเซลล์ได้นอกจากนี้เนื่องจากโมเลกุลของยามีขนาดใหญ่ จึงขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ transglycosylase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งในการสังเคราะห์ผนังเซลล์ ผลโดยรวมทำให้ยาออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ staphylococci, streptococci, enterococci และ *Corynebacterium* spp.

2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อ *Elizabethkingia meningoseptica*

3. เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจนชนิดแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ *C. difficile* และ *Bacillus* spp.

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ดื้อต่อยากลุ่ม penicillins เช่น เชื้อ MRSA, ampicillin-resistant enterococci

2. เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจน ได้แก่ เชื้อ *C. difficile*

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

1. โรคติดเชื้อผิวหนังและเนื้อเยื่อหรือแผลผ่าตัดที่อาการรุนแรงจากเชื้อ MRSA

2. โรคติดเชื้อในกระแสเลือดขณะที่มีสายสวนหลอดเลือด (catheter-related

blood stream infection, CRBSI) หากใช้ยา vancomycin เป็น empiric treatment เมื่อทราบความไวของเชื้อแล้วพบว่าเป็นเชื้อ MSSA ควรเปลี่ยนเป็นยากลุ่ม penicillinase-resistant  $\beta$ -lactam antibiotics เช่น ยา cloxacillin หรือ cefazolin เนื่องจากให้ผลการรักษาเชื้อ MSSA ที่ดีกว่าและอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่ายา vancomycin<sup>21</sup>

3. โรคติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ และโรคเยื่อช่องท้องอักเสบที่มีสาเหตุจากเชื้อ *Enterococcus faecium* และ *E. faecalis* ที่ดื้อยากลุ่ม penicillins

4. โรคท้องร่วงหรือโรคเยื่อลำไส้อักเสบชนิดเยื่อเทียม (pseudomembranous colitis) ที่มีสาเหตุจากเชื้อ *C. difficile* โดยให้เป็นยารับประทาน แต่เนื่องจากในประเทศไทยไม่มียา vancomycin รูปแบบยารับประทาน จึงอนุโลมให้นำยาฉีดมารับประทานแทนได้

## 7. Oxazolidinones (linezolid)

### กลไกการออกฤทธิ์

ยา linezolid ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของเชื้อแบคทีเรียโดยการจับกับ 50S ไรโบโซม การออกฤทธิ์เป็นแบบ bactericidal effect กับเชื้อกลุ่ม streptococci แต่ออกฤทธิ์แบบ bacteriostatic กับเชื้อกลุ่ม staphylococci และ enterococci

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ staphylococci, streptococci, enterococci, *Corynebacterium* spp. และ *Nocardia* spp.

2. เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจนชนิดแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ *L. monocytogenes*



3. เชื้อแบคทีเรียกลุ่มอื่นๆ ได้แก่ กลุ่ม mycobacteria รวมทั้ง MDR-TB

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา linezolid ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล ได้แก่ เชื้อ MRSA, vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA) และ vancomycin-resistant enterococci (VRE) เชื้อที่ดื้อยา vancomycin มีการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนสองตัวสุดท้ายของสาย pentapeptide จาก D-alanyl-D-alanine ไปเป็น D-alanyl-D-lactate<sup>22</sup> ทำให้ยา vancomycin ออกฤทธิ์ไม่ได้ แต่ยา linezolid ซึ่งออกฤทธิ์คนละตำแหน่งยังสามารถออกฤทธิ์กับเชื้อดื้อยาได้ดี

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

1. โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ดื้อยา vancomycin เช่น sepsis, CRBSI, CAUTI, pneumonia
2. โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ไวต่อยา vancomycin แต่ไม่สามารถใช้ยา vancomycin ได้เนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ หรือใช้ในกรณี oral-switch therapy เนื่องจากยา linezolid มีรูปแบบยารับประทาน

## 8. Streptogramins (quinupristin+dalfopristin)

### กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่มนี้มีเพียงตัวรับเดียวเป็นรูปแบบยาผสมระหว่าง quinupristin และ dalfopristin ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนโดยจับกับ 50S ไรโบโซม แต่จับกันคนละส่วนบนไรโบโซม ออกฤทธิ์เสริมกันจึงให้ฤทธิ์แบบ bactericidal effect

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci, staphylococci และ *Enterococcus faecium*
2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อ *H. influenzae*, *M. catarrhalis* และ *Neisseria* spp.
3. เชื้อแบคทีเรียกลุ่มอื่นๆ ได้แก่ เชื้อกลุ่ม atypical pathogens เช่น *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp.

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา quinupristin+dalfopristin ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยา ได้แก่ เชื้อ MRSA, VRSA และ vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) แต่ไม่ออกฤทธิ์ต่อเชื้อ *E. faecalis*

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา quinupristin+dalfopristin ใช้เป็นยาทางเลือกสำหรับโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ดื้อยา vancomycin แต่ต้องไม่ใช่เชื้อ *E. faecalis*

## 9. Lipopeptides (daptomycin)

### กลไกการออกฤทธิ์

ยา daptomycin ออกฤทธิ์จับกับเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียทำให้เกิด rapid depolarization ตามมาด้วยการสูญเสีย membrane potential แล้วทำให้เชื้อแบคทีเรียตายในที่สุด ออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ

streptococci, staphylococci และ enterococci

2. เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจนชนิดกรั่มบวก

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา daptomycin ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล ได้แก่ เชื้อ MRSA, VRSA และ VRE

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

1. ใช้เป็นยาทางเลือกสำหรับโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อแบบที่เรียกรั่มบวกที่ดื้อยา vancomycin เช่น ติดเชื้อผิวหนังและเนื้อเยื่อชนิดแทรกซ้อน โรคติดเชื้อในกระแสเลือดชนิดแทรกซ้อน

2. ไม่แนะนำให้ใช้รักษาโรคปอดอักเสบเนื่องจากยา daptomycin ซึ่งมีโครงสร้างเป็น lipopeptides จะถูกทำลายด้วยสารลดแรงตึงผิวที่ปอดจนหมดฤทธิ์

## 10. Aminoglycosides (amikacin, gentamicin)

### กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่ม aminoglycosides ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของเชื้อแบคทีเรียโดยการจับกับ 30S ไรโบโซม ทำให้หยุดการสังเคราะห์โปรตีนและมีการสะสมของสารตั้งต้นเชิงซ้อน (initiation complex) ตำแหน่งที่ยาเข้าจับยังทำให้ mRNA ผิดรูปจนเกิดการถอดรหัสสายโปรตีนที่ผิดพลาด (misreading) สายโปรตีนที่ผิดพลาดนี้เชื่อว่าเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อเสียคุณสมบัติในการ

ซึมผ่าน (permeability) ด้วยกลไกทั้งหมดนี้จึงทำให้ยาในกลุ่ม aminoglycosides ออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียกรั่มบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci, staphylococci, enterococci

2. เชื้อแบคทีเรียกรั่มลบ ได้แก่ เชื้อกรั่มลบส่วนใหญ่

3. เชื้อกลุ่มอื่นๆ ได้แก่ กลุ่ม mycobacteria รวม MDR-TB

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยาในกลุ่ม aminoglycosides ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียกรั่มลบดื้อยาในโรงพยาบาล ได้แก่ เชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), carbapenem-resistant *P. aeruginosa* (CRPA) และ carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB)

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

1. ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม cell-wall (ampicillin, vancomycin) หรือ cell-membrane (daptomycin) active agents เพื่อเสริมฤทธิ์ในการรักษาโรคติดเชื้อ enterococci ที่อาการรุนแรงหรือดื้อต่อยา vancomycin (VRE) นิยมใช้ยา gentamicin หรือ streptomycin ทั้งนี้เชื้อ enterococci ต้องไม่ดื้อต่อยาในกลุ่ม aminoglycosides แบบ high level resistance<sup>23</sup>

2. โรคติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะจากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae โดยใช้เป็นยาเดี่ยวเนื่องจากยาในกลุ่ม



aminoglycosides ขับออกทางไตเป็นหลักในรูปยาที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ

3. โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยา โดยใช้ในรูปแบบ combination therapy กับยาอื่น เช่น ยา carbapenems, colistin, fluoroquinolones, fosfomycin, tigecycline<sup>24</sup> (แผนภูมิที่ 1)

### 11. Polymyxins (colistin)

#### กลไกการออกฤทธิ์

ยา colistin ออกฤทธิ์จับกับฟอสโฟลิพิด และ lipopolysaccharides บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ ชั้นนอกของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบทำให้เยื่อหุ้มเซลล์แตก ออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

#### ความครอบคลุมเชื้อ

ยา colistin ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบส่วนใหญ่อย่างไรก็ตามยา colistin ไม่ครอบคลุมเชื้อ Enterobacteriaceae บางชนิด ได้แก่ เชื้อ *Proteus* spp. และ *Serratia* spp. ในขณะที่เชื้อ *Stenotrophomonas maltophilia* และ *Burkholderia* spp. มักดื้อยา colistin

#### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ยา colistin ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในโรงพยาบาล ได้แก่ เชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae, CRE, CRPA และ CRAB

#### ข้อบ่งชี้การใช้ยาลำหรับเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

1. โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยา โดยใช้ในรูปแบบ combination therapy กับยาอื่น เช่น ยากลุ่ม carbapenems, aminoglycosides, fluo-

roquinolones, fosfomycin, tigecycline<sup>24</sup> (แผนภูมิที่ 1)

2. เนื่องจากยา colistin กระจายไปในบางอวัยวะไม่ดี ควรพิจารณาให้ยาชนิดร่วมกับยารูปแบบอื่นเพื่อเพิ่มระดับยาบริเวณที่มีการติดเชื้อ เช่น โรคปอดอักเสบ (HAP, VAP) อาจพิจารณาให้ยา colistin รูปแบบพ่นเข้าปอด (adjunctive polymyxin aerosol therapy)<sup>25</sup> การติดเชื้อระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ โรคโพรงสมองอักเสบและโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ อาจพิจารณาให้ยาฉีดเข้าช่องโพรงสมองหรือช่องเยื่อหุ้มไขสันหลัง<sup>25</sup>

### 12. Glycylcyclines (tigecycline)

#### กลไกการออกฤทธิ์

ยา tigecycline ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของเชื้อแบคทีเรียโดยการจับกับ 30S ไรโบโซม เช่นเดียวกับยากลุ่ม tetracyclines แต่เนื่องจากการเติมหมู่ glycy-lamido moiety ที่คาร์บอนอะตอมตำแหน่งที่ 9 บนโครงสร้าง tetracycline ring ทำให้ยามีความสามารถจับกับไรโบโซมได้ดียิ่งขึ้นแม้เชื้อจะดื้อยากลุ่ม tetracyclines นอกจากนี้ glycy-lamido moiety ยังทำให้ยาทนต่อการขับออกจากเซลล์แบคทีเรียทาง efflux pump อีกด้วย ยาออกฤทธิ์แบบ bacteriostatic effect

#### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci, staphylococci และ enterococci

2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบส่วนใหญ่ แต่ออกฤทธิ์ไม่ดีต่อ



เชื้อ *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp. และ *P. aeruginosa*

3. เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจนได้แก่ เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจนส่วนใหญ่รวมถึง เชื้อ *C. difficile*

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ MRSA, VRSA และ VRE

2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ ESBL-producing Enterobacteriaceae, CRE และ CRAB

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

1. โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยา โดยใช้ในรูปแบบ combination therapy กับยาอื่น เช่น ยากลุ่ม carbapenems, colistin, aminoglycosides, fluoroquinolones<sup>24</sup> (แผนภูมิที่ 1)

2. ไม่แนะนำให้ใช้ยา tigecycline เป็นยาเดี่ยวโดยเฉพาะการติดเชื้อในกระแสเลือด เนื่องจากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าเพิ่ม overall mortality อย่างมีนัยสำคัญ (OR 2.73, 95% CI 1.53–4.87, P = 0.001) เมื่อเทียบกับการใช้ยาแบบ combination therapy<sup>26</sup>

## 13. Fosfomycin

### กลไกการออกฤทธิ์

ยา fosfomycin ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียโดยการจับกับเอนไซม์ enolpyruvyl transferase ชนิด MurA ซึ่งเป็นกระบวนการแรกเริ่มที่เชื้อสร้างผนังเซลล์ ยาออกฤทธิ์แบบ bactericidal effect

### ความครอบคลุมเชื้อ

1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ streptococci, staphylococci และ enterococci

2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบส่วนใหญ่แต่ไม่ครอบคลุมเชื้อ *A. baumannii*

3. เชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจนชนิดแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. แต่ไม่ดีเท่ายากลุ่ม penicillins

### ความครอบคลุมเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

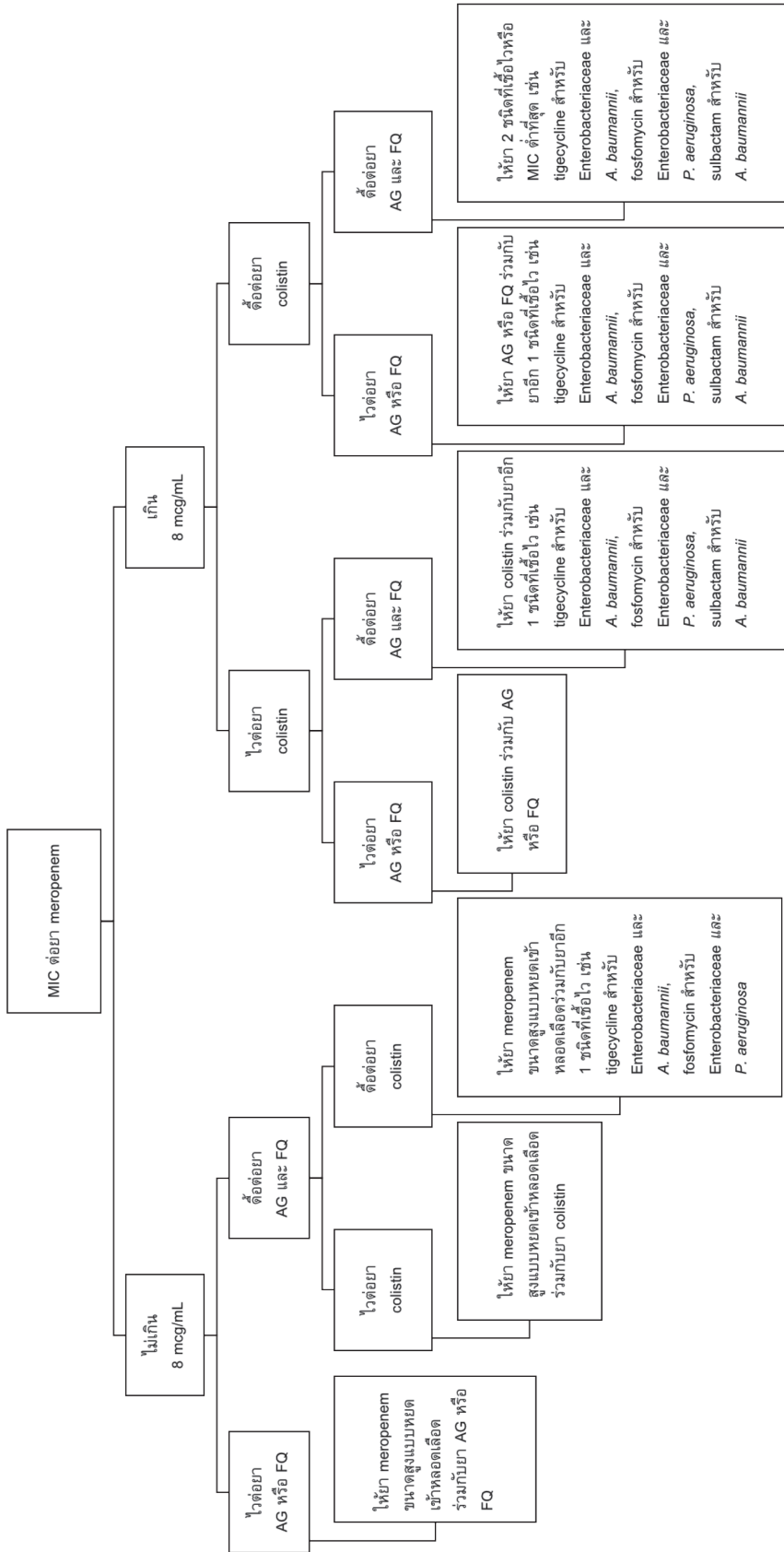
1. เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ MRSA และ VRE

2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae, CRE และ CRPA

### ข้อบ่งชี้การใช้ยาสำหรับเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

1. โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ดื้อยา เช่น โรคกระดูกอักเสบเป็นหนองจากเชื้อ MRSA อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาขนานแรก หากจำเป็นต้องใช้ยานี้แนะนำให้ใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อชะลอการดื้อยาที่เกิดขึ้นได้ง่าย

2. โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยา โดยใช้ในรูปแบบ combination therapy กับยาอื่น เช่น ยา carbapenems, colistin, aminoglycosides, fluoroquinolones, tigecycline<sup>24</sup> (แผนภูมิที่ 1)



แผนภูมิที่ 1. แสดงการเลือกยาปฏิชีวนะสำหรับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่อยู่ในผู้ป่วยเด็ก.

ดัดแปลงจาก Clin Infect Dis 2014;58:1439-48.

AG = aminoglycosides, FQ = fluoroquinolones

ตารางที่ 2. แสดงยาปฏิชีวนะในการรักษาเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในโรงพยาบาล.

Group	Antibiotics	Resistant bacteria	Indications
Cephalosporins	Ceftazidime	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.	VAP, sepsis, CRBSI, CAUTI, febrile neutropenia
	Cefepime	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp. AmpC $\beta$ -lactamase- producing GNB	
	Ceftaroline	MRSA	VAP, sepsis, CRBSI, CAUTI
	Ceftolozane	<i>P. aeruginosa</i>	VAP, sepsis, CRBSI, CAUTI
BL/BI	Cefoperazone/ sulbactam	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.	VAP, sepsis, CRBSI, CAUTI, febrile neutropenia
	Piperacillin/tazobactam	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., ESBL-producing GNB	
Carbapenems	Imipenem, meropenem	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., AmpC beta-lactamase- producing GNB, ESBL-producing GNB	
Glycopeptides	Vancomycin, teicoplanin	MRSA, MRSE, ampicillin- resistant enterococci	VAP, sepsis, CRBSI, CAUTI
Oxazolidinones	Linezolid	MRSA, MRSE, VRE	VAP, sepsis, CRBSI, CAUTI
Streptogramins	Quinupristin+ dalfopristin	MRSA, MRSE, vancomycin-resistant <i>E. faecium</i>	VAP, sepsis, CRBSI, CAUTI
Lipopeptides	Daptomycin	MRSA, MRSE, VRE	Sepsis, CRBSI, CAUTI
Aminoglycosides	Amikacin, gentamicin	AmpC $\beta$ -lactamase- producing GNB, ESBL-producing GNB, CRE, CRAB, CRPA	VAP, sepsis, CRBSI, CAUTI
Polymyxins	Colistin	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , CRE, CRAB, CRPA	VAP, sepsis, CRBSI, CAUTI
Glycylcyclines	Tigecycline	MRSA, ESBL-producing GNB, CRE, CRAB	VAP, sepsis, CRBSI, CAUTI

**ตารางที่ 2.** แสดงยาปฏิชีวนะในการรักษาเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในโรงพยาบาล. (ต่อ)

Group	Antibiotics	Resistant bacteria	Indications
Fosfomycin	Fosfomycin	MRSA, VRE, ESBL-producing GNB, CRE, CRPA	VAP, sepsis, CRBSI, CAUTI

VAP = ventilator-associated pneumonia, GNB = gram-negative bacteria, CRBSI = catheter-related bloodstream infection, CAUTI= catheter-associated urinary tract infection, MRSA = methicillin-resistant *S. aureus*, ESBL= extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, MRSE = methicillin-resistant *S. epidermidis*, VRE = vancomycin-resistant enterococci, CRE = carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRAB = carbapenem-resistant *A. baumannii*, CRPA = carbapenem-resistant *P. aeruginosa*

**เอกสารอ้างอิง**

- Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349: 1157-67.
- Koren G. Special aspects of perinatal & pediatric pharmacology. In: Katzung BG, ed. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Education, 2017:147-57.
- Conners KP, Kuti JL, Nicolau DP. Optimizing antibiotic pharmacodynamics for clinical practice. *Pharmaceut Anal Acta* 2013; 4:214.
- Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:893-8.
- Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient-concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;77: 3-11.
- Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2004;114:e111-8.
- Mavros MN, Polyzos KA, Rafailidis PI, Falagas ME. Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:251-9.
- เดชวิจิตร สุวรรณภักดี. Antibiotic in pediatrics. ใน: วีระชัย วัฒนวีระเดช, กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ, บรรณาธิการ. Update on Pediatric Infectious Diseases 2019. กรุงเทพฯ: ปียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2562: 22-37.
- MacDougall C. Penicillins, cephalosporins, and other  $\beta$ -lactam antibiotics. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's the*

- Pharmacological Basis of Therapeutics. 13<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill Education, 2017:1023-38.
10. MacDougall C. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 13<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill Education, 2017:1049-66.
  11. MacDougall C. Sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones, and agents for urinary tract infections. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 13<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill Education, 2017:1011-22.
  12. American Academy of Pediatrics. Antimicrobial therapy according to clinical syndromes. In: Bradley JS, Nelson JD, Barnett ED, Cantey JB, Kimberlin DW, Palumbo PE, et al., eds. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 25<sup>th</sup> ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2019:59-125.
  13. American Academy of Pediatrics. Antimicrobial agents and related therapy. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31<sup>st</sup> ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018:903-1027.
  14. Torumkuney D, Chaiwarith R, Reechai-pichitkul W, Malatham K, Chareonphai- bul V, Rodrigues C, et al. Results from the survey of antibiotic resistance (SOAR) 2012-14 in Thailand, India, South Korea and Singapore. J Antimicrob Chemother 2016;71:3628.
  15. Srifuengfung S, Tribuddharat C, Phoom-niyom S, Chuanphung S. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from patients in Bangkok, Thailand. J Glob Antimicrob Resist 2016;5:86-7.
  16. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, Thailand. Percentage of susceptible organisms isolated from stool and rectal swab, 85 hospitals, Jan-Dec 2018 [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 20]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms/2018/12/Jan-Dec2018-Stool.pdf>.
  17. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. ผลการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* ปี 2012-2017 [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [เข้าถึงเมื่อ 20 ก.ค. 2562]. เข้าถึงได้จาก: [http://narst.dmsc.moph.go.th/data/MIC-Neisseria\\_gonorrhoeae%202012-2017.pdf](http://narst.dmsc.moph.go.th/data/MIC-Neisseria_gonorrhoeae%202012-2017.pdf).
  18. Akaike H, Miyashita N, Kubo M, Kawai Y, Tanaka T, Ogita S, et al. In vitro activities of 11 antimicrobial agents against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* isolates from pediatric patients: results from a multicenter surveillance study. Jpn J Infect Dis 2012; 65:535-8.



19. MacDougall C. Aminoglycosides. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 13<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill Education, 2017:1039-48.
20. Tamma PD, Rodriguez-Bano J. The use of noncarbapenem beta-lactams for the treatment of extended-spectrum beta-lactamase infections. Clin Infect Dis 2017;64:972-80.
21. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. Clin Infect Dis 2015;61:361-7.
22. Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2006;12 Suppl 1:16-23.
23. Kristich CJ, Rice LB, Arias CA. Enterococcal infection-treatment and antibiotic resistance. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, eds. Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary, 2014:1-61.
24. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. Clin Infect Dis 2014;58:1439-48.
25. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy 2019;39:10-39.
26. Wang J, Pan Y, Shen J, Xu Y. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2017;16:24.

## Drug-Resistant Tuberculosis

วรสเมม จันทรเบญจกุล

วัณโรคเกิดจากการติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* โดยเป็นโรคติดต่อและเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขที่สำคัญ ขณะนี้ทั่วโลกกำลังเผชิญกับปัญหาเชื้อวัณโรคดื้อยาที่เพิ่มมากขึ้น ซึ่งต้องอาศัยการวินิจฉัยที่ถูกต้องและการรักษาที่เหมาะสม

### นิยามของเชื้อวัณโรคดื้อยา<sup>1,2</sup> (ตารางที่ 1)

1. Mono-resistant tuberculosis หมายถึงเชื้อวัณโรคที่ดื้อยาต้านวัณโรคสูตรที่หนึ่ง (first-line anti-tuberculosis drugs) ขนานใด ขนานหนึ่งเพียงขนานเดียว

2. Isoniazid-resistant tuberculosis (Hr-TB) หมายถึงเชื้อวัณโรคที่ดื้อยา isoniazid แต่ยังไม่ดื้อยา rifampicin

3. Poly-resistant tuberculosis หมายถึง เชื้อวัณโรคที่ดื้อยาต้านวัณโรคสูตรที่หนึ่งมากกว่าหนึ่งขนาน แต่ไม่ดื้อยา isoniazid และ rifampicin พร้อมกัน เช่น ดื้อยา isoniazid และ ethambutol; rifampicin และ pyrazinamide; ethambutol และ streptomycin; isoniazid, ethambutol และ pyrazinamide

4. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) หมายถึงเชื้อวัณโรคที่ดื้อยา isoniazid และ rifampicin พร้อมกัน และอาจจะดื้อยาต้านวัณโรคขนานอื่นด้วย แต่ไม่รวมถึงยากลุ่ม fluoroquinolones หรือ second-line injectable drugs

5. Pre-extensive drug-resistant TB (PreXDR-TB) หมายถึงเชื้อวัณโรคที่ดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง คือดื้อยา isoniazid และ rifampicin รวมทั้งดื้อยากลุ่ม fluoroquinolones หรือ second-line injectable drugs (capreomycin, kanamycin, amikacin) ขนานใด ขนานหนึ่ง

6. Extensively drug-resistant TB (XDR-TB) หมายถึงเชื้อวัณโรคที่ดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมากคือดื้อยา isoniazid, rifampicin, fluoroquinolones และ second-line injectable drugs (capreomycin, kanamycin, amikacin) ตัวใดตัวหนึ่ง

7. Rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB) หมายถึงเชื้อวัณโรคที่ดื้อต่อยา rifampicin และอาจจะดื้อต่อยาต้านวัณโรค



ขนานอื่นด้วย เช่น เชื้อวัณโรคที่ดื้อยา rifampicin ขนานเดียว, poly-resistant-TB ที่มีการดื้อยา rifampicin, MDR-TB, PreXDR-TB และ XDR-TB

นอกจากนี้ยังมีคำว่า extremely drug-resistant TB (XXDR-TB) และ totally drug-resistant TB (TDR-TB) ที่หมายรวมถึงเชื้อวัณโรคที่ดื้อยาต้านวัณโรคสูตรที่หนึ่ง (isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide,

streptomycin) และสูตรที่สอง (ofloxacin, moxifloxacin, kanamycin, amikacin, para-aminosalicylic acid, ethionamide) ใดๆก็ตาม XXDR-TB และ TDR-TB ยังไม่ได้รับการยอมรับจากองค์การอนามัยโลก เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับผลความไวของเชื้อดื้อยาต้านวัณโรคสูตรที่สอง ยังไม่มีคำจำกัดความและความน่าเชื่อถือเพียงพอ<sup>3</sup>

### ตารางที่ 1. แสดงการจำแนกเชื้อวัณโรคที่ดื้อยาต้านวัณโรค.

นิยาม	Isoniazid	Rifampicin	Fluoroquinolones	Second-line injectable drugs (aminoglycosides)	Others
Mono-resistant TB	ดื้อยาต้านวัณโรคตัวใดตัวหนึ่ง				
Poly-resistant TB	ดื้อยาต้านวัณโรค $\geq 2$ ตัว แต่ไม่เข้าเกณฑ์ MDR-TB, PreXDR-TB, XDR-TB				
Multidrug resistant TB (MDR-TB)	R	R	S	S	S or R
Pre-extensive drug resistant TB (PreXDR-TB)	R	R	R ตัวใดตัวหนึ่ง	S or R	
Extensive drug resistant TB (XDR-TB)	R	R	R	R	S or R

S = sensitive, R = resistant

### ระบาดวิทยาของเชื้อวัณโรคดื้อยา

วัณโรคเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของโลกรวมทั้งประเทศไทย จากรายงานขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2561<sup>4</sup> คาดการณ์ว่ามีผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 10 ล้านคนทั่วโลก หรือ 133 คนต่อประชากร 100,000 คน โดย 2 ใน 3 ของผู้ป่วยทั้งหมดอยู่ในประเทศดังต่อไปนี้ คือ อินเดีย จีน อินโดนีเซีย ฟิลิปปินส์ ปากีสถาน

ไนจีเรีย บังกลาเทศ และแอฟริกาใต้ นอกจากนี้ องค์การอนามัยโลกได้คาดการณ์ว่ามีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) ร้อยละ 3.5 ในผู้ป่วยรายใหม่ และร้อยละ 18 ในผู้ป่วยที่เคยรักษาวัณโรคมาแล้ว โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในประเทศจีน อินเดีย และรัสเซีย

ส่วนประเทศไทยติดอันดับในกลุ่ม 14 ประเทศที่มีปัญหาวัณโรคสูงทั้งจำนวนผู้ป่วย



วัณโรค ผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย และผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน มีผู้ป่วยวัณโรครายใหม่จำนวน 108,000 คน ผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยจำนวน 11,000 คน และผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานจำนวน 3,900 คน โดยพบว่าแนวโน้มผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาเพิ่มมากขึ้นจากปี 2556 จนถึงปี 2560<sup>4,5</sup> คือจากร้อยละ 2.0 เป็นร้อยละ 2.2 ของผู้ป่วยรายใหม่ที่เป็นวัณโรคดื้อยาหลายขนาน และจากร้อยละ 17 เป็นร้อยละ 24 ของผู้ป่วยที่เคยรักษาวัณโรคมาแล้วและกลายเป็นวัณโรคดื้อยาหลายขนานตามลำดับ รวมทั้งมีรายงานจำนวนผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลาย

ขนานชนิดรุนแรง (preXDR-TB และ XDR-TB) เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ

ข้อมูลของเชื้อวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยเด็กมีจำกัด เนื่องจากวัณโรคในเด็กมีเชือน้อยและการเก็บสิ่งส่งตรวจทำได้ลำบาก ในประเทศไทยมีการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับเชื้อวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยเด็กในโรงพยาบาลศิริราช สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์<sup>6-8</sup> (ตารางที่ 2) โดยพบว่ามีอัตราการผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา rifampicin (RR-TB) ร้อยละ 5.13-6.81 ของผู้ป่วยที่ได้ส่งตรวจความไวของเชื้อต่อยา และพบผู้ป่วยดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง (preXDR-TB) 1 ราย ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

**ตารางที่ 2.** แสดงข้อมูลการศึกษาเชื้อวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยเด็ก

ข้อมูล	โรงพยาบาลศิริราช	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ช่วงเวลาเก็บข้อมูล (ปี พ.ศ.)	2552-2554	2544-2553	2556-2560
ตำแหน่งของการติดเชื้อ	วัณโรคปอดและนอกปอด	วัณโรคปอดและนอกปอด	วัณโรคปอดและนอกปอด
จำนวนของผู้ป่วยที่เพาะเชื้อขึ้น (คน)	57	91	47
จำนวนผู้ป่วยที่เพาะเชื้อขึ้นและได้รับการตรวจความไวของเชื้อต่อยา (คน, %)	53, 92.98%	78, 85.71%	44, 93.62%
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจความไวของเชื้อต่อยาและมีเชื้อวัณโรคดื้อยาด้านวัณโรคอย่างน้อยหนึ่งตัว (คน, %)	18, 34.30%	22, 28.20%	15, 34.09%
จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับการส่งตรวจ ความไวของเชื้อต่อยาและมีเชื้อวัณโรคดื้อยา rifampicin (RR-TB) (คน, %)	3, 5.66%	4, 5.13%	3, 6.81%

**ประเภทและกลไกการดื้อยาของเชื้อวัณโรค**

การดื้อยาของเชื้อวัณโรคหมายถึงการที่เชื้อวัณโรคมีการกลายพันธุ์จนทำให้ยาต้านวัณโรคไม่สามารถออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้ การดื้อยาสามารถแบ่งได้เป็นสามประเภท<sup>9</sup> (รูปภาพที่ 1)

ได้แก่

1. Primary drug resistance หรือ transmitted drug resistance เป็นการรับเชื้อวัณโรคดื้อยาจากผู้ป่วยที่มีเชื้อดื้อยาอยู่แล้ว มักพบในชุมชนที่มีรายงานเชื้อวัณโรคดื้อยาและ

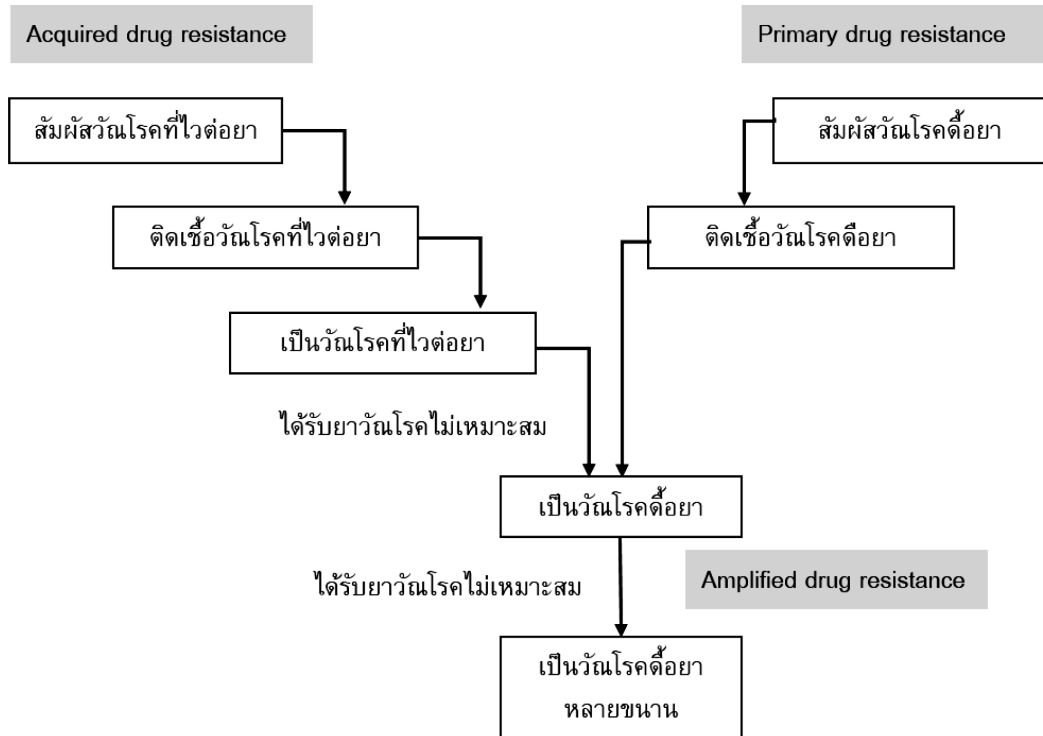


เกิดการแพร่กระจายเชื้อสู่คนในชุมชน รวมทั้งเด็กที่ป่วยเป็นวัณโรค

2. Acquired drug resistance เป็นการดื้อยาที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาจากเชื้อวัณโรคที่ไวต่อยาต้านวัณโรคทุกตัวกลายเป็นเชื้อวัณโรคดื้อยา

3. Amplified drug resistance เป็นการดื้อยาหลายขนานที่เพิ่มขึ้นในเชื้อวัณโรคที่ดื้อยาอยู่แล้ว

สาเหตุของ acquired drug resistance และ amplified drug resistance เกิดจากการที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสมหรือรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ทำให้เชื้อวัณโรคมีการกลายพันธุ์เป็นเชื้อวัณโรคดื้อยาหรือมีการดื้อยาหลายขนานเพิ่มขึ้น



รูปภาพที่ 1. ประเภทของวัณโรคดื้อยา.

ดัดแปลงจาก World Health Organization companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis, 2014.

เชื้อวัณโรคดื้อยาต้านวัณโรคจะมีการกลายพันธุ์ในหลายตำแหน่งของกรดอะมิโนที่เกี่ยวข้องกับยีนในการออกฤทธิ์ของยา ส่งผลให้

ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ตามปกติ ยาต้านวัณโรคแต่ละชนิดมีกลไกกำจัดเชื้อและกลไกการดื้อยาที่แตกต่างกัน<sup>10, 11</sup> (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3. แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านวัณโรคและยิมที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาของเชื้อวัณโรค.

ยา	กลไกการออกฤทธิ์	ยิมที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา	ร้อยละที่ทำให้เกิดการดื้อยา
Isoniazid	ยับยั้งการสร้างเคราะห mycolic acid ทำให้เชื้อไม่สามารถสร้างผนังเซลล์	<i>katG</i> <i>inhA</i>	50-95 8-43
Rifampicin	ยับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ทำให้เชื้อไม่สามารถสังเคราะห์ RNA	<i>rpoB</i>	96
Pyrazinamide	รบกวนการสร้างพลังงานของเยื่อหุ้มเซลล์ ยับยั้ง translation และการสร้าง pantothenate และ CoA	<i>pncA</i> <i>rpsA, panD</i>	72-99 -
Ethambutol	ยับยั้งเอนไซม์ arabinosyl transferase ทำให้เชื้อไม่สามารถสังเคราะห์ arabinogalactan ของผนังเซลล์	<i>embB, ubiA</i>	47-65
Streptomycin	จับกับ ribosome ชนิด 30S subunit ที่ ribosomal S12 protein และ 16s rRNA ทำให้เชื้อไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีนชนิด mRNA	<i>rpsL</i> <i>rrs</i>	50 20
Amikacin/ kanamycin	จับกับ ribosome ชนิด 30S subunit ที่ 16s rRNA ทำให้เชื้อไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีนชนิด mRNA	<i>rrs, eis, whiB7</i>	76
Capreomycin	จับกับ ribosome ชนิด 30S subunit ที่ 16s rRNA ทำให้เชื้อไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีนชนิด mRNA	<i>rrs, tylA</i>	85
Fluoroquinolones	ยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase (topoisomerase II) และ topoisomerase IV จึงยับยั้ง chromosomal replication และทำให้เชื้อไม่สามารถแบ่งตัว	<i>gyrA, gyrB</i>	75-94



## 1. Isoniazid

Isoniazid เป็น pro-drug จำเป็นต้องอาศัยเอนไซม์ KatG ของเชื้อวัณโรค ซึ่งเป็นเอนไซม์เกี่ยวกับ catalase-peroxidase ในการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างเป็น isonicotinic acyl radical (INH\*) และดึง nicotinamide adenine dinucleotide (NAD+) มาสร้างพันธะโควาเลนต์ทำให้ยาอยู่ในรูปของ INH-NAD adduct สามารถยับยั้งเอนไซม์ enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญที่เชื้อวัณโรคใช้สร้าง mycolic acid ที่เป็นส่วนประกอบหลักของผนังเซลล์ของเชื้อ ยา isoniazid จะฆ่าเฉพาะเชื้อวัณโรคที่กำลังเจริญเติบโต (growing bacilli) แต่ไม่สามารถฆ่าเชื้อที่ไม่เจริญเติบโต (dormant phase)

กลไกการดื้อยา isoniazid ค่อนข้างซับซ้อนเกี่ยวกับยีนจำนวนมาก ได้แก่ *katG*, *inhA*, *ahpC*, *oxyR*, *kasA*, *ndh*, *iniABC*, *efpA*, *nat*, *Rv1592c*, *Rv1772*, *fadE*, *furA*, *accD6*, *fabD* และ *fbpC*<sup>12</sup> โดยส่วนมากเกิดจากการกลายพันธุ์ที่ยีน *katG* และ *inhA* คิดเป็นร้อยละ 50-95 และร้อยละ 8-43 ตามลำดับ โดยการเปลี่ยนแปลงยีนที่ตำแหน่ง *katG* มีหลายแบบ หากเป็น *katG* deletion จะสัมพันธ์กับ high level resistance นั่นคือ มากกว่าร้อยละ 1 ของเชื้อดื้อต่อ 1 มคก./มล. ของยา isoniazid ส่วนการกลายพันธุ์ของยีน *inhA* จะสัมพันธ์กับ low level resistance นั่นคือ มากกว่าร้อยละ 1 ของเชื้อดื้อต่อ 0.2 มคก./มล. ของยา isoniazid แต่ยั้งไวต่อ 1 มคก./มล. ของยา isoniazid ดังนั้นในกลุ่ม low level resistance ยังสามารถใช้ยา

isoniazid ขนาดสูงในการรักษาได้ นอกจากนี้ยังพบว่าการกลายพันธุ์ของ *inhA* มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาข้ามกลุ่มกับยา ethionamide และ prothionamide ได้ เนื่องจากออกฤทธิ์ในตำแหน่งเดียวกัน<sup>13, 14</sup>

## 2. Rifampicin

Rifampicin เป็นยาในกลุ่ม bactericidal ที่สำคัญในการกำจัดเชื้อวัณโรค โดยยา rifampicin จะขัดขวางการสร้าง RNA โดยไปเกาะกับ B subunit ของ RNA polymerase นอกจากนี้ยังไปเกาะส่วนของ RpoB สร้าง hydroxyl radical ทำให้เกิดการกำจัดเชื้อ<sup>15</sup>

กลไกการดื้อยา rifampicin คือเกิดการกลายพันธุ์ในบริเวณ 81-bp ของยีน *rpoB* ซึ่งพบได้ร้อยละ 96<sup>16</sup> ของเชื้อดื้อยา rifampicin โดยการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง 531, 526 และ 516 ของ *rpoB* มักสัมพันธ์กับการดื้อยาในกลุ่ม rifamycins อื่น เช่น rifabutin ส่วนการกลายพันธุ์แบบอื่นๆ อาจจะไม่สัมพันธ์กับการดื้อยาในกลุ่ม rifamycins อื่น อย่างไรก็ตามมีการศึกษาเปรียบเทียบการตรวจดื้อยาด้วยวิธี Xpert MTB/RIF และการตรวจความไวของเชื้อต่อยาจากการเพาะเชื้อ (MGIT test) พบว่า ร้อยละ 10.5 (16/133) ของสิ่งส่งตรวจที่พบการกลายพันธุ์ของยีน *rpoB* โดย Xpert MTB/RIF ตรวจไม่พบการดื้อยาด้วยวิธีการตรวจความไวของเชื้อต่อยาจากการเพาะเชื้อ<sup>17</sup> ทำให้การแปลผลต้องทำด้วยความระมัดระวัง ส่วนกลไกการดื้อยาอื่นๆ ที่พบ ได้แก่ การกลายพันธุ์ของยีน *rpoC* และ *rpoA*

### 3. Pyrazinamide

Pyrazinamide เป็นยาที่กำจัดเชื้อในระยะไม่เจริญเติบโต ซึ่งแตกต่างจากยาอื่นๆ ยา pyrazinamide เป็น pro-drug จะเปลี่ยนเป็น active form คือ pyrazinoic acid (POA) โดยใช้เอนไซม์ pyrazinamidase/nicotinamidase ซึ่ง encode โดยยีน *pncA* ของเชื้อวัณโรค ยา pyrazinamide จะรบกวนการสร้างพลังงานของผนังเซลล์ ยับยั้งการทำงานของ RpsA ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการ translations และยับยั้งการทำงานของ PanD ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้าง pantothenate และ coenzyme A

กลไกการดื้อยา pyrazinamide ที่สำคัญคือการกลายพันธุ์ที่ยีน *pncA* คิดเป็นร้อยละ 72-99<sup>18</sup> ส่วนกลไกอื่นๆ คือการกลายพันธุ์ของยีน *rpsA* และ *panD* การตรวจความไวของเชื้อต่อยา pyrazinamide โดยวิธีการเพาะเชื้อ มีปัญหาเรื่องผลบวกหลงให้แปลผลอย่างระมัดระวัง<sup>19,20</sup>

### 4. Ethambutol

Ethambutol เป็นยาที่ขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ arabinosyl transferase ถูก encode โดยยีน *embB* ซึ่งจำเป็นสำหรับการสร้างผนังเซลล์ arabinogalactan ของเชื้อวัณโรค

กลไกการดื้อยา ethambutol ที่สำคัญคือการกลายพันธุ์ของยีน *embB* ซึ่งพบร้อยละ 68<sup>21,22</sup> ส่วนกลไกอื่นๆ ได้แก่การกลายพันธุ์ของยีน *embC*, *ubiA*

### 5. Aminoglycosides

ยากลุ่ม aminoglycosides ที่มาใช้รักษาวัณโรคคือ streptomycin (Sm), kanamycin (Km), amikacin (Am) และ capreomycin (Cm) ซึ่งจะยับยั้งการสร้างโปรตีนของเชื้อวัณโรคโดยการจับกับ 30S subunit ของ bacterial ribosome ทำให้เกิดการสร้าง mRNA ที่ผิดพลาด

กลไกการดื้อยา streptomycin ที่สำคัญคือ เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *rpsL* ร้อยละ 50 และยีน *rrs* ร้อยละ 20 ส่วนกลไกอื่นๆ คือการกลายพันธุ์ของยีน *gidB* โดยทั่วไปเชื้อวัณโรคที่ดื้อยา streptomycin จะยังไวต่อ kanamycin และ amikacin

ส่วนการตรวจความไวของเชื้อต่อยา kanamycin โดยการเพาะเชื้อ มี 2 ลักษณะคือ high level resistance (MIC  $\geq$  80 มคก./มล.) สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง 1400-bp ของยีน *rrs* ซึ่งสัมพันธ์กับการดื้อยาข้ามกลุ่มกับยา amikacin และ capreomycin ได้ ส่วน low level resistance (5 < MIC < 80 มคก./มล.) สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน *eis* โดยจะไม่ข้ามไปดื้อกับยาตัวอื่น นอกจากนี้ยังพบว่า สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน *whiB7*<sup>23, 24</sup> ส่วนกลไกการดื้อยา capreomycin อื่นๆ คือการกลายพันธุ์ของยีน *tlyA*<sup>25</sup>



## 6. Fluoroquinolones

ยาในกลุ่ม fluoroquinolones มีหลายชนิด โดยในปีพ.ศ. 2562 องค์การอนามัยโลกได้แนะนำเฉพาะ levofloxacin และ moxifloxacin ในการรักษาวัณโรค เนื่องจากพบว่า ofloxacin ประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อน้อยกว่าตัวอื่น และยกเลิกการใช้ gatifloxacin ในท้องตลาด เนื่องจากมีผลข้างเคียงเกี่ยวกับระดับน้ำตาลได้ ยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์สารพันธุกรรม โดยการยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase (topoisomerase II) และ topoisomerase IV จึงยับยั้ง chromosomal replication และทำให้เชื้อไม่สามารถแบ่งตัว

กลไกคือยาในกลุ่ม fluoroquinolones ที่สำคัญคือการรบกวนการทำงานของยีน *gyrA* และ *gyrB* ซึ่งมีความสำคัญในการสร้างองค์ประกอบย่อยของเอนไซม์ DNA gyrase และพบว่าการดื้อข้ามกันระหว่างแต่ละชนิดของยาในกลุ่ม fluoroquinolones ยังไม่ชัดเจน

### การวินิจฉัยวัณโรคในเด็ก

การวินิจฉัยวัณโรคในผู้ป่วยเด็กมี 2 แบบ คือ

1. การวินิจฉัยจากอาการทางคลินิก (clinical diagnosis) ประกอบด้วยอาการและอาการแสดงที่เข้าได้ มีประวัติสัมผัสโรคหรือการทดสอบปฏิกิริยาทางผิวหนังทูเบอร์คูลิน (tuberculin skin test) ให้ผลบวกหรือตรวจเลือด interferon gamma release assays (IGRAs) ให้ผลบวก และผลทางห้องปฏิบัติการหรือผลทางรังสีวิทยาเข้าได้

2. การวินิจฉัยที่มีผลยืนยันทางจุลชีววิทยา (microbiologically confirmed diagnosis) โดยตรวจพบเชื้อวัณโรคจากการตรวจทางอณูชีววิทยา (molecular testing) หรือจากการเพาะเชื้อ (mycobacterial culture)

### การวินิจฉัยวัณโรคดื้อยาในเด็ก

จากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยวัณโรคที่ดื้อยามีความแตกต่างจากผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่ดื้อยา<sup>26-28</sup> แต่พบปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดวัณโรคดื้อยาในผู้ป่วยเด็ก<sup>29</sup> ได้แก่ 1) เด็กที่มีประวัติสัมผัสกับผู้ที่ยืนยันวัณโรคดื้อยา 2) เด็กที่มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นวัณโรคดื้อยาได้แก่ ผู้ป่วยที่รักษาล้มเหลว ผู้ป่วยที่กลับเป็นวัณโรคซ้ำ และผู้ป่วยที่รักษาไม่หายแล้วเสียชีวิต 3) เด็กที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านวัณโรคสูตรที่หนึ่งทั้งๆ ที่รับประทานยาได้อย่างสม่ำเสมอ และไม่ขาดยา และ 4) เด็กที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคและกลับเป็นซ้ำ

ส่วนเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีถือว่าเป็นกลุ่มที่ต้องเฝ้าระวังวัณโรคดื้อยาแต่ยังไม่มีหลักฐานยืนยันว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดวัณโรคดื้อยา นอกจากนี้การตรวจพบเชื้อด้วยการย้อมสี acid fast stain และผลตรวจทางรังสีวิทยาอื่นๆ ไม่สามารถทำนายโอกาสการติดเชื้อวัณโรคดื้อยา ดังนั้นการยืนยันว่าเป็นวัณโรคดื้อยาจึงต้องตรวจพบเชื้อวัณโรคและตรวจพบการดื้อยาของเชื้อ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาเชื้อวัณโรคดื้อยามีสองวิธี<sup>30</sup> คือ

1. การเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อต่อยา (phenotypic drug susceptibility test) ถือว่าเป็นการตรวจพื้นฐาน โดยทั่วไปการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาเป็นการตรวจเชิงคุณภาพ (qualitative method) นั่นคือตรวจการเจริญเติบโตของเชื้อในที่เลี้ยงเชื้อซึ่งมีความเข้มข้นใดเข้มข้นหนึ่ง โดยจะรายงานเป็นเชื้อที่ไวต่อยาหรือต่อต้านวัณโรค นอกจากนี้ยังมีวิธีการตรวจเชิงกึ่งคุณภาพ (semiquantitative method) โดยตรวจการเจริญเติบโตของเชื้อในยาที่มีความเข้มข้นแตกต่างกัน ทำให้จำแนกเชื้อต่อยาเป็น low-level หรือ high-level resistance ได้ โดยทั้งสองวิธีสามารถทำได้ใน solid culture media (Lowenstein Jensen media) ต้องใช้ระยะเวลาประมาณ 8-12 สัปดาห์ และใน liquid-based culture media (Mycobacteria growth indicator tube, MGIT) ซึ่งจะใช้เวลา 3-5 สัปดาห์ จึงเป็นข้อจำกัดด้านเวลาในการวินิจฉัย นอกจากนี้การตรวจการดื้อยาจากการเพาะเชื้อจะต้องมีจำนวนเชื้อที่ดื้อยาปริมาณมากพอจากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าอัตราการกลายพันธุ์ที่ทำให้เชื้อวัณโรคดื้อต่อยา rifampicin ต้องพบอย่างน้อย 1 ใน  $10^8$  ตัวของเชื้อวัณโรค ในขณะที่ยา isoniazid, streptomycin, ethambutol, para-aminosalicylic acid และ kanamycin ต้องพบอย่างน้อย 1 ใน  $10^6$  ตัวของเชื้อวัณโรค ส่วนยา ethionamide, capreomycin และ cycloserine ต้องพบอย่างน้อย 1 ใน  $10^3$  ตัวของเชื้อวัณโรค<sup>31</sup> จึงจะตรวจพบได้ นอกจากนี้วิธี การเพาะเชื้อและตรวจความไวของเชื้อต่อยายังพบปัญหาเรื่องความน่าเชื่อถือในการแปลผล จะมีเพียงยา isoniazid และ rifampicin ที่ให้

ผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยาที่มีความน่าเชื่อถือสูง ในขณะที่ผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยา ethambutol, pyrazinamide และ streptomycin มีความน่าเชื่อถือน้อยกว่าและมีความแม่นยำในการตรวจซ้ำต่ำกว่า จึงควรแปลผลด้วยความระมัดระวัง<sup>32</sup>

2. การตรวจทางอณูชีววิทยาเพื่อหา ยีนดื้อยา (genotypic drug susceptibility test) เป็นการตรวจหาโมเลกุลซึ่งเป็นส่วนประกอบของเชื้อวัณโรคด้วยวิธี nucleic acid amplification test (NAAT) โดยนำเอา ส่วนประกอบของ nucleic acid ของเชื้อวัณโรค มาทำการเพิ่มขยายจำนวนทำให้ตรวจพบได้ง่ายขึ้น โดยในการเพิ่มขยายจำนวนนั้นนอกจากจะตรวจพบเชื้อวัณโรคยังสามารถตรวจหา ยีนที่กลายพันธุ์ได้ด้วย ทำให้มีความไวในการตรวจพบสูง แต่ไม่สามารถบอกได้ว่าเชื้อมีชีวิตหรือไม่ จึงไม่ใช้ในการตรวจติดตามผลการรักษา โดยวิธีการตรวจทางอณูชีววิทยามีหลายเทคนิค เช่น polymerase chain reaction (PCR), hybridization โดยปัจจุบันมีการพัฒนาเครื่องมือให้สามารถทำได้ง่ายขึ้น เช่น Xpert MTB/RIF และ Line probe assays (LPAs)

2.1 Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, United States) เป็นเครื่องตรวจวิเคราะห์พันธุกรรมแบบอัตโนมัติที่ใช้หลักการในการเพิ่มจำนวนเชื้อด้วยวิธี real-time PCR ซึ่งสามารถวินิจฉัยวัณโรคและตรวจการดื้อยา rifampicin โดยอาศัยนักเทคนิคการแพทย์ ในการเตรียมสิ่งส่งตรวจเท่านั้น หลังจากใส่สิ่งส่งตรวจเข้าไปใน cartridge แล้วเครื่องจะกรองแยก เพิ่มจำนวน และตรวจหาเชื้อวัณโรคและ



ยีนดื้อยาโดยอัตโนมัติได้ผลตรวจภายใน 2 ชั่วโมง การตรวจพบการดื้อยา rifampicin ทำให้ต้องระวังว่าเป็นการดื้อยาแบบ MDR-TB เนื่องจากการดื้อยา rifampicin เพียงตัวเดียว (mono R resistance) พบน้อย (< 1%) ในผู้ป่วยวัณโรค รายใหม่จากผลเฝ้าระวังวัณโรคดื้อยาระดับชาติ ของประเทศไทย<sup>33</sup>

เครื่อง Xpert MTB/RIF สามารถตรวจ ได้ทั้งวัณโรคในปอดและวัณโรคนอกปอด ทั้งใน ผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยผู้ใหญ่ โดยผลการศึกษา ในการวินิจฉัยวัณโรคปอดในผู้ป่วยเด็กจาก 13

การศึกษา<sup>34</sup> จำนวนผู้เข้าร่วม 2,603 ราย พบว่า การตรวจมีความไวร้อยละ 66 (95% CrI 52-77) จากเสมหะ ความไวร้อยละ 66 (95%CrI 51-81) จาก gastric lavage/aspiration โดยมีความ จำเพาะร้อยละ 98 ในการตรวจพบเชื้อวัณโรค เมื่อเทียบกับการเพาะเชื้อ ความไวในการตรวจพบ ยีนดื้อยา rifampicin ร้อยละ 86 (95% CrI 53-98) ส่วนการตรวจในสิ่งส่งตรวจอื่นๆ ทั้งในผู้ป่วยเด็ก และผู้ใหญ่ พบว่ามีความไวดีต่อเนื่องต่อมน้ำเหลือง ชั้นเนื้อต่างๆ และน้ำไขสันหลัง ส่วนความไวต่อ น้ำในช่องปอดค่อนข้างต่ำ<sup>34</sup> (ตารางที่ 4)

**ตารางที่ 4.** แสดงผลการศึกษา meta-analysis ของความไวและความจำเพาะของ Xpert MTB/RIF ในการวินิจฉัยวัณโรคนอกปอดในผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้ป่วยเด็กเปรียบเทียบกับ การเพาะเชื้อ.<sup>34</sup>

ชนิดสิ่งส่งตรวจ	จำนวนการศึกษาและจำนวนสิ่งส่งตรวจในการเปรียบเทียบระหว่าง Xpert MTB/RIF และการเพาะเชื้อ	ร้อยละของค่ามัธยฐานความไว (pool 95%CrI)	ร้อยละของค่ามัธยฐานความจำเพาะ (pool 95%CrI)
ต่อมน้ำเหลือง (ชั้นเนื้อและหนอง)	14 การศึกษา 849 สิ่งส่งตรวจ	84.9 (72-92)	92.5 (80-97)
น้ำไขสันหลัง	16 การศึกษา 709 สิ่งส่งตรวจ	79.5 (62-90)	98.6 (96-100)
น้ำในช่องอก	17 การศึกษา 1,385 สิ่งส่งตรวจ	43.7 (25-65)	98.1 (95-99)
ชิ้นเนื้ออื่นๆ	12 การศึกษา 699 สิ่งส่งตรวจ	81.2 (68-90)	98.1 (87-100)

ปัจจุบันมีการพัฒนาเครื่อง Xpert MTB/RIF เป็น Xpert MTB/RIF Ultra (Ultra, Cepheid, Sunnyvale, California) ซึ่งสามารถตรวจพบเชื้อวัณโรคได้ไวขึ้น โดย Xpert MTB/

RIF Ultra สามารถตรวจพบเชื้อวัณโรคเมื่อมีเชื้อ 16 colony-forming unit (CFU)/มล. เทียบกับ Xpert MTB/RIF ซึ่งสามารถตรวจพบเชื้อเมื่อมีเชื้อ 113 CFU/มล.<sup>35</sup> ผลการศึกษาเปรียบเทียบ



Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra และการเพาะเชื้อในเด็กที่สงสัยวัณโรคจำนวน 367 รายพบว่า Xpert MTB/RIF Ultra มีความไวร้อยละ 66 และความจำเพาะร้อยละ 97 เมื่อเทียบกับการเพาะเชื้อ ซึ่งความไวและความจำเพาะไม่แตกต่างกับ Xpert MTB/RIF<sup>36</sup> ควรติดตามการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

2.2 Line probe assays ใช้หลักการ reverse hybridization เพื่อตรวจจับชิ้นส่วนของเชื้อวัณโรคและตรวจสอบส่วนของ nucleotide ในยีนที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาได้ ขั้นตอนการตรวจคือการสกัด DNA ของเชื้อวัณโรคจากสิ่งส่งตรวจ หลังจากนั้นจะทำการเพิ่มปริมาณเชื้อและยีนดื้อยาดังวิธี PCR แล้วทำปฏิกิริยาการเกิดสีบนแถบไนโตเซลลูโลสที่จำเพาะต่อเชื้อวัณโรคทั้งชนิด wild type และชนิดที่มีการกลายพันธุ์ โดยวิธีนี้จำเป็นต้องใช้นักเทคนิคการแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญด้านอนุชีววิทยาในการเตรียมสิ่งส่งตรวจและเฝ้าระวังการปนเปื้อนของเชื้อ ซึ่งแตกต่างจาก Xpert MTB/RIF ที่เป็นเครื่องอัตโนมัติ นอกจากนี้วิธีนี้ใช้เวลาในการตรวจ 1-2 วัน แต่มีข้อดีคือมีการตรวจการดื้อยาของทั้งยาต้านวัณโรคสูตรที่หนึ่ง และยาต้านวัณโรคสูตรที่สอง ในปี พ.ศ. 2551 องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ commercial LPAs ซึ่งได้มาตรฐานมากกว่า in-house LPAs ในการตรวจหาเชื้อดื้อยา<sup>37</sup> และในปี พ.ศ. 2559 องค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้พิจารณาใช้ LPAs สำหรับการตรวจหาวัณโรคดื้อยาแบบ MDR-TB โดยแนะนำให้ตรวจจากเสมหะที่ย้อมพบเชื้อ (direct testing) หรือจากเชื้อที่ขึ้นจาก

การเพาะเชื้อ ทั้งจากวัณโรคปอดและวัณโรคนอกปอดทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยผู้ใหญ่ (indirect testing) และยังคงแนะนำให้ส่งตรวจเพาะเชื้อและตรวจความไวของยาดัง<sup>38</sup>

2.2.1 Line probe assays สำหรับยาต้านวัณโรคสูตรที่หนึ่ง (first-line LPAs)

2.2.1.1 Genotype MTBDRplus assay version 1 (Hain Lifescience, Nehren, Germany) ในปี พ.ศ. 2551 องค์การอนามัยโลกได้รับรองมาตรฐานการตรวจนี้สำหรับการวินิจฉัยวัณโรคและตรวจหายีน *rpoB* สำหรับการดื้อยา rifampicin จากเสมหะที่พบบ่อยพบเชื้อ หรือจากเชื้อที่ขึ้นจากการเพาะเชื้อ ทั้งวัณโรคในปอดและนอกปอดต่อมาได้มีการพัฒนาเป็น Genotype MTBDRplus version 2 ซึ่งสามารถตรวจยีน *rpoB* สำหรับการดื้อยา rifampicin ยีน *katG* และ *inhA* สำหรับการดื้อยา isoniazid โดยสามารถตรวจทั้งเชื้อ wild-type และเชื้อกลายพันธุ์ (รูปภาพที่ 2.1)<sup>38</sup>

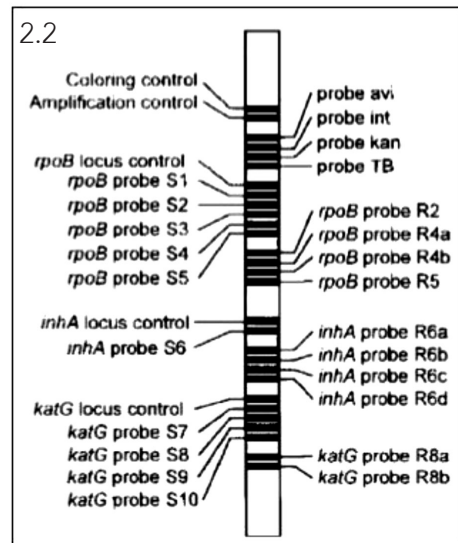
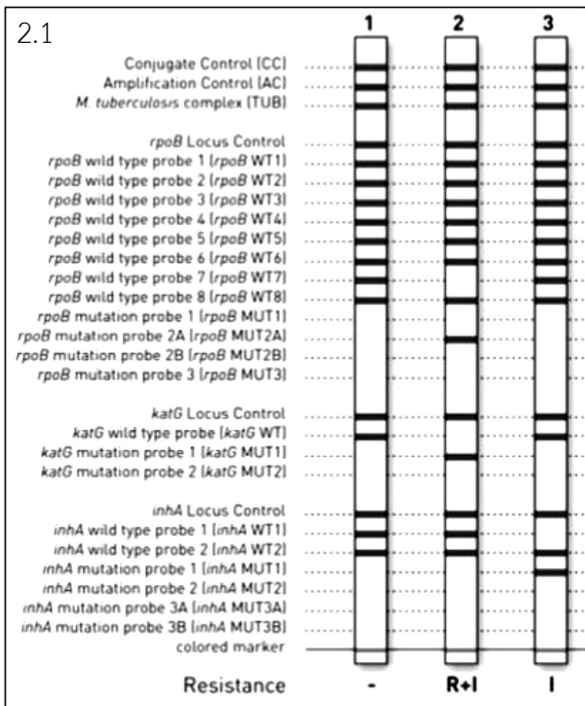
2.2.1.2 Nipro NTM+MDRTB detection kit 2 ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2555 โดยสามารถวินิจฉัยวัณโรคและตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *rpoB*, *katG* และ *inhA* รวมทั้งสามารถตรวจแยกเชื้อ *M. avium*, *M. intracellulare* และ *M. kansasii* (รูปภาพที่ 2.2)

จาก meta-analysis<sup>38</sup> พบว่า Genotype MTBDRplus assay และ Nipro มีความไวร้อยละ 96.7 (95%CI 95.6-97.5) และ



ความจำเพาะร้อยละ 98.8 (95%CI 98.2-99.2) ในการตรวจหาการดื้อยา rifampicin และความไวร้อยละ 90.2 (95%CI 88.2-91.9) และความจำเพาะร้อยละ 99.2 (95%CI 98.7-99.5) ในการตรวจหาการดื้อยา isoniazid จากเสมหะ เมื่อเทียบกับการตรวจความไวจากการเพาะเชื้อ อย่างไรก็ตามในการแปลผลต้องพิจารณาถึง

pre-test probability ด้วย โดยโอกาสที่จะได้ผลบวกสูงจะมากขึ้นถ้า pre-test probability น้อย และยังมีข้อจำกัดในการแปลผลจากสิ่งส่งตรวจอื่น เช่น bronchoalveolar lavage, gastric aspiration ขึ้นเนื้อ น้ำในไซสตันหลัง และสารคัดหลั่งอื่น



รูปภาพที่ 2. Line probe assays สำหรับยาต้านวัณโรคสูตรที่หนึ่ง 2.1) Hain GenoType MTBDRplus version 1 และ 2 โดยแถบ 1 ตรวจไม่พบการดื้อยา ตรวจพบเชื้อชนิด wild type แถบ 2 ตรวจพบการดื้อยา rifampicin โดยพบ *rpoB* mutation probe 2A และดื้อยา isoniazid โดยพบ *katG* mutation probe 2 และแถบ 3 ตรวจพบเฉพาะดื้อยา isoniazid โดยพบ *inhA* mutation probe 1 2.2) Nipro NTM+MDRTB Detection kit 2.

ดัดแปลงจาก World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: policy update, 2016.

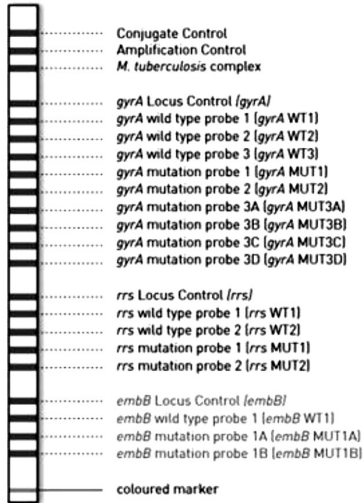
### 2.2.2 Line probe assay สำหรับยาต้านวัณโรคสูตรที่สอง (second-line LPAs)

Genotype MTBDRsl version 1.0 สามารถตรวจหาเชื้อวัณโรคและการดื้อยา กลุ่ม fluoroquinolones (ตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *gyrA*), aminoglycosides (ตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *rrs*) และ ethambutol (ตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *embB*) โดยตรวจจากสิ่งส่งตรวจที่พบย้อมพบเชื้อและจากเชื้อที่ขึ้นจากการเพาะเชื้อ ส่วน version 2.0 สามารถตรวจหาเชื้อวัณโรคและการดื้อยา กลุ่ม fluoroquinolones (ตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *gyrA* และ *gyrB*) และ aminoglycosides (ตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *rrs* และ *eis*) (รูปภาพที่ 3) โดยตรวจได้ทั้งสิ่งส่งตรวจที่พบย้อมพบเชื้อและย้อมไม่พบเชื้อ รวมทั้งจากเชื้อที่ขึ้นจากการเพาะเชื้อ<sup>39</sup>

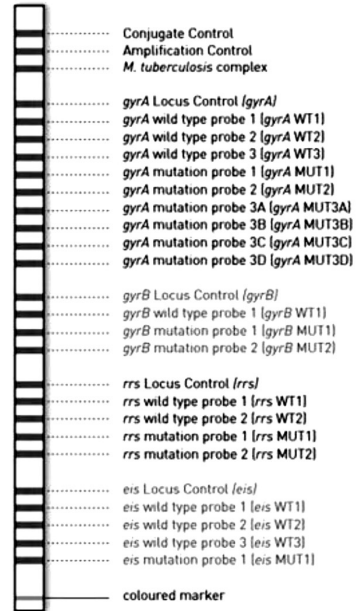
จากการศึกษาพบว่า LPAs สำหรับการรักษาวัณโรคสูตรที่สอง<sup>39</sup> นั้นสามารถตรวจพบการดื้อยากลุ่ม fluoroquinolones ได้ร้อยละ 86 กลุ่ม aminoglycosides ได้ร้อยละ 87 โดยโอกาสที่จะพบผลบวกลงน้อยกว่า และการตรวจพบการดื้อยาแบบ XDR-TB ได้ร้อยละ 69 อย่างไรก็ตามในการแปลผลต้องพิจารณาถึง pre-test probability ด้วย ดังนั้นในปีพ.ศ. 2559 องค์การอนามัยโลกได้แนะนำว่าในผู้ป่วยวัณโรคที่ดื้อยา rifampicin หรือเป็นผู้ป่วย MDR-TB ควรตรวจด้วย LPAs สำหรับการรักษาวัณโรคสูตรที่สอง เพื่อให้ได้ผลเบื้องต้นในการประเมินการดื้อยากลุ่ม fluoroquinolone และ aminoglycosides ซึ่งจะช่วยให้วางแผนการรักษาก่อนที่จะได้ผลความไวของยาจากการเพาะเชื้อ แม้ว่าจะไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยเด็ก แต่แนะนำว่าสามารถใช้ LPAs สำหรับการรักษาวัณโรคสูตรที่สอง ในสิ่งส่งตรวจจากผู้ป่วยเด็กได้



**GenoType MTBDRsl VER 1.0**



**GenoType MTBDRsl VER 2.0**



ความแตกต่างระหว่าง 2 versions แสดงตามตัวอักษรสีเทา

รูปภาพที่ 3. แสดง Line probe assays สำหรับการรักษาวัณโรคสูตรที่สอง GenoType MTBDRsl version 1.0 และ 2.0 แสดงการตรวจยีนที่ต่างกัมนั้นคือ version 1.0 สามารถตรวจพบยีนคือยา ethambutol ได้ ส่วน version 2.0 เพิ่มการตรวจยีน *gyrB* ต่อการดื้อยา กลุ่ม fluoroquinolones และยีน *eis* ต่อการดื้อยา กลุ่ม aminoglycoside.

ดัดแปลงจาก World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy Guidance, 2016.

นอกจากนี้ยังมีวิธีอื่นๆ เช่น Seegene Anyplex plus MTB/NTM MDR-TB assay ซึ่งใช้หลักการ multiplex real-time PCR โดยสามารถตรวจเชื้อ *M. tuberculosis complex* และ nontuberculous mycobacteria (NTM) และสามารถตรวจยีนคือยา rifampicin (*rpoB*)

และ isoniazid (*katG* และ *inhA*) ได้ผลภายใน 3 ชั่วโมงสามารถส่งตรวจได้ทั้งเสมหะ สารคัดหลั่ง เลือด ชันเนื้อ และเชื้อจากการเพาะเชื้อ<sup>40</sup> รวมทั้งการทำ whole genome sequencing เพื่อตรวจหา polymorphism ของยาคชนิดต่างๆ

ตารางที่ 5. แสดงข้อแตกต่างของวิธีการตรวจเชื้อวัณโรคดื้อยา.

ข้อแตกต่าง	Genotypic drug susceptibility				
	Phenotypic drug susceptibility	Xpert MTB/RIF	Line Probe Assays (Genotype MTBDRsl plus version 2.0)	Line Probe Assays (Genotype MTBDRsl Version 2.0)	Whole genome sequencing
ระยะเวลาในการตรวจ	3-12 สัปดาห์	2 ชั่วโมง	1-2 วัน	1-2 วัน	1-2 วัน
ชนิดของสิ่งส่งตรวจ	สิ่งส่งตรวจทุกชนิด	สิ่งส่งตรวจทุกชนิด	สิ่งส่งตรวจที่ย้อมพบเชื้อหรือเชื้อจากการเพาะเชื้อ	สิ่งส่งตรวจที่ย้อมพบเชื้อและไม่พบเชื้อหรือเชื้อจากการเพาะเชื้อ	สิ่งส่งตรวจที่ย้อมพบเชื้อและไม่พบเชื้อหรือเชื้อจากการเพาะเชื้อ
ตรวจดื้อยา	ยาด้านวัณโรค สูตรที่หนึ่งและสอง	rifampicin	isoniazid rifampicin	fluoroquinolones aminoglycosides	ยาด้านวัณโรค สูตรที่หนึ่งและสอง ที่ทราบตำแหน่งการดื้อยา
ความไวในการตรวจ	สูง	สูง	ขึ้นกับชนิดของยาและตำแหน่งที่ตรวจได้	ขึ้นกับข้อมูล	polymorphism ที่เก็บรวบรวม



แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาวัณโรคในเด็ก ปี พ.ศ. 2562<sup>29</sup> แนะนำให้ส่งตรวจสิ่งส่งตรวจเพื่อตรวจหาเชื้อวัณโรคด้วยกล้องจุลทรรศน์โดยการย้อมสี acid fast stain (AFB) เพาะเชื้อวัณโรค และตรวจทางอณูชีววิทยาด้วยวิธี Xpert MTB/RIF อย่างน้อย 1 ครั้ง ทั้งในวัณโรคในปอดและวัณโรคนอกปอด โดยหากผล Xpert MTB/RIF พบว่ามีการดื้อยา rifampicin ให้ส่งตรวจทดสอบภาวะดื้อยาซ้ำอีกครั้งโดยวิธี Xpert MTB/RIF หรือ LPAs โดยในเด็กที่มีความเสี่ยงต่อเชื้อดื้อยาให้รักษาด้วยสูตรยารักษา MDR-TB ไปก่อนได้เลย แต่ในเด็กที่ไม่มีความเสี่ยงว่าจะเป็ นวัณโรคดื้อยา เช่นไม่มีประวัติสัมผัสเชื้อดื้อยาให้รอตรวจยืนยันด้วยการทำ LPAs ซึ่งจะได้ทราบผลความไวของยา isoniazid ด้วย หรือทำ Xpert MTB/RIF ซ้ำอีกครั้งก็ได้ อย่างไรก็ตาม ให้พิจารณาผลทดสอบความไวของเชื้อดื้อยาจากการเพาะเชื้อด้วยเสมอ โดยควรส่งความไวของเชื้อดื้อยาทั้งยาด้านวัณโรคสูตรที่หนึ่งและสอง

### หลักการรักษาวัณโรคดื้อยา

หลักการทั่วไปในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคคือ

1. ให้ยาด้านวัณโรคหลายขนานพร้อมๆ กัน เพราะยาบางชนิดมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ ในขณะที่บางชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโต เนื่องจากเมื่อเชื้อวัณโรคเข้าสู่ร่างกายจะแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่มีกระบวนการเมตาบอลิซึมสูง แบ่งตัวเพิ่มจำนวนตลอดเวลา และกลุ่มเชื้อที่มีกระบวนการ

เมตาบอลิซึมต่ำและไม่ค่อยแบ่งตัว เรียกว่า dormant phase ดังนั้นการรักษาวัณโรคจึงต้องให้ยาหลายขนานที่ออกฤทธิ์แตกต่างกันเพื่อช่วยกันกำจัดเชื้อวัณโรค โดยในช่วงต้นของการรักษาคือ ระยะเข้มข้น (initial phase หรือ intensive phase) ต้องให้ยาอย่างน้อย 4-5 ขนาน เพื่อให้ปริมาณเชื้อลดลงอย่างรวดเร็ว หลังจากนั้นเป็นระยะต่อเนื่องของการรักษา (continuation phase) ให้อายาอย่างน้อยสองขนานเพื่อฆ่าเชื้อวัณโรคที่หลงเหลืออยู่ให้เหลือน้อยที่สุดหรือไม่เหลือเลย เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ การให้ยาด้านวัณโรคขนานเดียวไม่สามารถรักษาวัณโรคได้และยังก่อให้เกิดเชื้อดื้อยานั้นๆ ด้วย

2. ให้อายาขนาด ถ้าขนาดของยาด้านวัณโรคต่ำเกินไป เชื้อวัณโรคจะไม่ตาย รักษาหายช้า กลับเป็นซ้ำ และทำให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยา ในขณะที่เดียวกันหากขนาดยาสูงเกินไปผู้ป่วยจะได้รับอันตรายจากผลข้างเคียงของยา โดยขนาดยาที่ใช้ในเด็กและผู้ใหญ่มีความแตกต่างกัน (ตารางที่ 6)

3. ระยะเวลาการรักษาเพียงพอตามกำหนดของแต่ละสูตรยา หากให้ระยะเวลาไม่เพียงพอ เชื้อวัณโรคอาจจะตายไม่หมดและผู้ป่วยอาจจะเป็นวัณโรคซ้ำอีกครั้ง หรือเกิดเป็นวัณโรคดื้อยาได้

4. ควรประเมิน adherence ก่อนเริ่มรักษาและควรใช้การรักษาแบบมีพี่เลี้ยงกำกับการกินยา (directly observed treatment (DOT)) อย่างต่อเนื่องจนครบกำหนด

ตารางที่ 6. แสดงขนาดและผลข้างเคียงของยาต้านวัณโรคในการรักษาวัณโรคในเด็ก.

ชนิดยา	ขนาดยา	ผลข้างเคียง
Isoniazid* (H)	10 (range 10-15) มก./กก./วัน (สูงสุด 300 มก.) วันละครั้ง	Mild hepatic enzyme elevation, hepatitis, peripheral neuritis, hypersensitivity
High dose isoniazid (high dose H)	15-20 มก./กก.(สูงสุด 900 มก.) วันละครั้ง	
Rifampicin (R)	15 (range 10-20) มก./กก./วัน (สูงสุด 600 มก.) วันละครั้ง	Orange discoloration of secretions or urine, staining of contact lenses, vomiting, hepatitis, influenza-like reaction, thrombocytopenia, pruritus
Pyrazinamide (Z)	35 (range 30-40) มก./กก./วัน (สูงสุด 2,000 มก.) วันละครั้ง	Hepatotoxic effects, hyperuricemia, arthralgia, myalgia, GI upset
Ethambutol (E)	20 (range 15-25) มก./กก./วัน ทั้งนี้ไม่ควรเกิน 25 มก./กก. (สูงสุด 1,200 มก.) วันละครั้ง	Optic neuritis (usually reversible), decreased red-green color dicriminations, GI disturbance, hypersensitivity
Amikacin (Am)	15-30 มก./กก./วัน (สูงสุด 1,000 มก.) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อวันละครั้ง	Auditory and vestibular toxic effects, nephrotoxic effects
Streptomycin (Sm)	20-40 มก./กก./วัน (สูงสุด 1,000 มก.) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อวันละครั้ง ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้แล้ว ยกเว้นไม่สามารถหายาอื่นได้ และมีผลตรวจไตต่อยานี้	Auditory and vestibular toxic effects, nephrotoxic effects
Cycloserine* (Cs)	10-20 มก./กก./วัน (สูงสุด 1,000 มก.) แบ่งวันละ 2 ครั้ง**	Psychosis, personality changes, seizures, rash
Ethionamide (Eto)	15-20 มก./กก./วัน (สูงสุด 1,000 มก.) แบ่งวันละ 2-3 ครั้ง**	GI disturbance, hepatotoxic effects, hypersensitivity reactions, hypothyroid
Levofloxacin (Lfx)	อายุ < 5 ปี 20 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง อายุ > 5 ปี 10 มก./กก./วัน (สูงสุด 1,000 มก.) วันละครั้ง	Theoretical effect on growing cartilage, GI disturbances, rash, headache, restlessness, confusion
Moxifloxacin (Mfx)	7.5-10 มก./กก./วัน (สูงสุด 400 มก.) วันละครั้ง	Arthropathy, arthritis, QT prolongation
Para-aminosalicylic acid (PAS)	200-300 มก./กก./วัน (สูงสุด 10 กรัม) แบ่งวันละ 2-4 ครั้ง***	GI disturbances, hypersensitivity, hepatotoxic effects
Bedaquiline (Bdq)	400 มก. วันละครั้งนาน 2 สัปดาห์ ต่อด้วยขนาด 200 มก. สัปดาห์ละ 3 ครั้ง นาน 22 สัปดาห์	QT prolongation



**ตารางที่ 6.** แสดงขนาดและผลข้างเคียงของยาต้านวัณโรคในการรักษาวัณโรคในเด็ก. (ต่อ)

ชนิดยา	ขนาดยา	ผลข้างเคียง
Delamanid (Dlm)	น้ำหนักตัว 20-35 กก.: 50 มก. วันละ 2 ครั้ง (ขนาดครึ่งหนึ่งของผู้ใหญ่)	QT prolongation
Linezolid (Lzd)	อายุ < 10 ปี: 20-24 มก./กก./วัน วันละ 2 ครั้ง อายุ ≥ 10 ปี: 10-12 มก./กก./วัน วันละครั้ง	Myelosuppression, peripheral neuropathy, lactic acidosis
Clofazimine (Cfz)	3-5 มก./กก./วัน วันละครั้ง	Skin discoloration, xerosis
Imipenem-cilastatin, meropenem	เหมือนรักษาแบคทีเรีย	Drug rash, convulsion
Amoxicillin/ clavulanate	เหมือนรักษาแบคทีเรีย	GI upset
Thioacetazone	5-8 มก./กก./วัน วันละครั้ง	GI upset, dermatitis, thrombocytopenia, agranulocytosis

\*ในผู้ป่วยที่ได้รับยา isoniazid หรือ cycloserine แนะนำให้วิตามินบี 6 10-100 มก. วันละครั้ง

\*\*องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ขนาดยาเท่ากันและสามารถให้วันละครั้งได้

\*\*\*องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ 150 มก./กก. วันละครั้ง และสูงสุด 8 กรัม

องค์การอนามัยโลกได้ออกคำแนะนำในการรักษาวัณโรคด้วยยาแยกออกจากการวัณโรคทั่วไปตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 และมีการปรับปรุงมาเรื่อยๆ ในปี พ.ศ. 2551, 2554, 2557, 2559 และ 2562 เนื่องจากมีการพัฒนายาที่ใช้ในการรักษาวัณโรค รวมทั้งมีผลศึกษาจากการรักษาวัณโรคด้วยยาสูตรต่างๆ เพิ่มมากขึ้น สามารถติดตามข้อมูลได้ใน <http://www.who.int/publications/guidelines/tuberculosis/en/>

หลักการรักษาวัณโรคด้วยยามีความคล้ายคลึงกับการรักษาวัณโรคทั่วไปคือ ต้องใช้ยาหลายขนานพร้อมกัน โดยมีทั้งสูตรยาระยะยาว (longer regimen) และสูตรยาระยะสั้น (shorter

regimen) และในผู้ป่วยดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) อาจพิจารณาผ่าตัดปอดบางส่วน (lobectomy หรือ wedge resection) เพื่อเป็นการกำจัดเชื้อวัณโรค นอกจากนี้สิ่งที่สำคัญในการรักษา คือ การให้คำแนะนำเกี่ยวกับโรค การรักษาโดยเฉพาะ เรื่องการส่งเสริมการกินยาอย่างสม่ำเสมอ (adherence) ซึ่งการรักษาควรอยู่ภายใต้การกำกับดูแล (DOT) จะเป็นลักษณะ community หรือ home-based DOT ก็ได้ แต่ควรทำโดยบุคลากรที่ได้รับการอบรมมากกว่าที่จะเป็นบุคคลในครอบครัว อาจจะเป็นลักษณะ video-observe treatment (VOT) ก็ได้ นอกจากนี้พิจารณาเสริมแนวทางอื่น เช่น การเยี่ยมบ้าน การส่งข้อความ



กล่องยาแบบอิลคทรอนิกส์ที่สามารถเตือนให้รับประทานยาได้ และในผู้ป่วยบางคนอาจต้องสนับสนุนด้านอาหาร การเดินทาง และที่อยู่อาศัย รวมทั้งต้องได้รับการช่วยเหลือทางด้านจิตใจ<sup>41</sup>

แนวทางในการดูแลรักษาวัณโรคดื้อยาสามารถจำแนกได้เป็นสามกลุ่มตามประเภทของการดื้อยา ได้แก่

### 1. การรักษาวัณโรคดื้อยา isoniazid ขนานเดียว (Hr-TB)

ในปี พ.ศ. 2561 องค์การอนามัยโลก<sup>2</sup> ให้คำแนะนำในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่าดื้อยา isoniazid แต่ยังไม่ดื้อยา rifampicin ว่าควรได้รับการรักษาด้วยยา rifampicin, ethambutol, pyrazinamide และ levofloxacin เป็นระยะเวลา 6 เดือน (6REZLfx) และควรส่งตรวจยืนยันว่าเชื้อไม่ดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสูตรยา (H)REZ + fluoroquinolones มีโอกาสประสบความสำเร็จในการรักษามากกว่ากลุ่มที่ได้ยาเพียง (H)REZ (aOR 2.8; 95% CI 1.1-7.3) และพบว่าอัตราการเสียชีวิตและโอกาสที่จะพัฒนาเป็น MDR-TB ลดลง นอกจากนี้ไม่แนะนำให้ยา streptomycin ในสูตรยาเนื่องจากพบว่า ผู้ที่ได้รับสูตรยาที่มี streptomycin มีโอกาสที่ประสบความสำเร็จจากการรักษาน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา streptomycin ส่วนยาชนิดตัวอื่นของกลุ่ม aminoglycosides ไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบ แม้ว่าจะแนะนำให้เพิ่มยา levofloxacin ในการรักษา Hr-TB แต่มีข้อยกเว้นในผู้ป่วยกลุ่มต่อไปนี้

1. ไม่สามารถยืนยันได้ว่าเชื้อไวต่อยา rifampicin
2. ทราบหรือมีความเสี่ยงว่าเชื้อดื้อยา levofloxacin
3. ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา levofloxacin ได้
4. ผู้ป่วยทราบหรือมีความเสี่ยงต่อ prolonged QTc interval
5. ตั้งครรภ์หรือให้นมแม่ (ไม่นับเป็น absolute contraindication)

หากไม่สามารถใช้ยา levofloxacin ได้ แนะนำให้ใช้สูตร 6(H)REZ เป็นสูตรทางเลือก ส่วนการใช้ยา isoniazid ใดๆ ที่รู้ว่าเป็นเชื้อดื้อยา ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนในแง่ของประโยชน์และโทษ อย่างไรก็ตามหากทราบชนิดของการดื้อยาว่าเป็นการกลายพันธุ์ *inhA* การเพิ่มขนาดยาเป็น 15 มก./กก./วัน อาจจะมีประโยชน์ หากเป็นการกลายพันธุ์ของ *katG* การเพิ่มขนาดยามักจะไม่ได้ผลเนื่องจากมีความสัมพันธ์กับ high level resistance

แม้ว่าการศึกษาสูตรยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคดื้อยาส่วนใหญ่เป็นข้อมูลจากผู้ป่วยผู้ใหญ่ องค์การอนามัยโลกแนะนำให้สามารถใช้สูตรยาสำหรับผู้ใหญ่ในการรักษาผู้ป่วยเด็กได้ ส่วนการรักษาวัณโรคนอกปอดสำหรับเชื้อดื้อยา isoniazid ให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพิ่มเติม

ตัวอย่างในการรักษาผู้ป่วยที่ดื้อยา isoniazid

1.1 เริ่มรักษาด้วยยาสูตร (H)REZLfx ตั้งแต่ต้น ในผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่าดื้อยา isoniazid และไม่ดื้อยา rifampicin โดยวิธีการทางอนุชีววิทยา หรือในผู้ที่มีประวัติสัมผัสวัณโรค



ดื้อยาชนิดนี้อย่างชัดเจน สามารถเริ่มยาสูตรนี้ไปก่อนระหว่างรอผลเพาะเชื้อและความไวต่อยา โดยหากผลความไวต่อยารายงานว่าไม่ดื้อยา isoniazid สามารถปรับสูตรยาเป็น 2HRZE/4HR ได้

1.2 เริ่มรักษาด้วยยาสูตร 2HREZ/4HR ไปก่อน เมื่อผลความไวต่อยารายงานว่าดื้อยา isoniazid และไม่ดื้อต่อยา rifampicin ให้เปลี่ยนมาใช้สูตรยา (H)RZELfx เป็นระยะเวลา 6 เดือน โดยให้เริ่มนับเวลาในการรักษาใหม่ (ระยะเวลา นับตั้งแต่ในสูตรยา มี Lfx อย่างน้อย 6 เดือน) อย่างไรก็ตาม หากผลยืนยันการดื้อยา isoniazid รายงานหลังจากเริ่มรักษาไปมากกว่า 4-5 เดือน แล้วให้พิจารณาตามการตอบสนองต่อยา อาจต้องยืนยันยืนยันว่าเชื้อไม่มีการดื้อยา rifampicin เพิ่มเติมและปรับสูตรยาตามความเหมาะสม

แนวทางการติดตามการรักษาในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยากลุ่มนี้ ทำเช่นเดียวกับผู้ป่วยวัณโรคทั่วไป หากพบว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา แนะนำให้ติดตามผลความไวต่อยาโดยเฉพาะยา rifampicin, levofloxacin และ pyrazinamide ควรติดตามเรื่องผลข้างเคียงของยา โดยเฉพาะการใช้ยา pyrazinamide ระยะเวลา ซึ่งอาจมีผลข้างเคียงต่อดับ ให้พิจารณาจากอาการ อาการแสดง และตรวจเลือดเพื่อดูค่า aspartate aminotransferase (AST) เมื่อสงสัย นอกจากนี้การใช้ยา ethambutol ระยะเวลา มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่อตา ควรคำนวณขนาดยาอย่างระมัดระวัง โดยเฉพาะในเด็ก หากเป็นเด็กโตและผู้ใหญ่ให้สอบถามเรื่องความสามารถในการแยกสีแดงสีเขียวซึ่งเป็นอาการนำของ retrobulbar neuritis ได้และส่งตรวจตาตามความเหมาะสม

## 2. การรักษาวัณโรคดื้อยาขนาดเดียวหรือหลายขนานที่มีการดื้อยา rifampicin (MDR/RR-TB)

การรักษาวัณโรคดื้อยา rifampicin ปัจจุบันมีคำแนะนำสองสูตรคือ สูตรยาต้านวัณโรคดื้อยามาตรฐานแบบยาว (longer MDR/RR-TB regimen) ใช้เวลา 18-20 เดือน และสูตรระยะสั้น (shorter MDR/RR-TB regimen) ใช้เวลา 9-12 เดือน<sup>41</sup>

2.1 สูตรยาต้านวัณโรคดื้อยามาตรฐานแบบยาว (Longer MDR/RR-TB regimen)

ในปี พ.ศ. 2559 องค์การอนามัยโลก ได้ออกคำแนะนำในการรักษาเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB)<sup>42</sup> โดยรวมถึงเชื้อวัณโรคดื้อยา rifampicin อย่างเดียวด้วย (RR-TB) ในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ ให้พิจารณาเลือกให้ยาตามผลการทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาของผู้ป่วยเอง ถ้าไม่สามารถเพาะเชื้อได้หรืออยู่ระหว่างรอผลให้พิจารณาอ้างอิงตามผลความไวของเชื้อวัณโรคต่อยาของผู้ป่วยวัณโรคต้นตอ (index case) หากไม่มีผลความไวของเชื้อต่อยาให้ใช้สูตรยาที่ไม่เคยได้รับและน่าจะยังรักษาได้

องค์การอนามัยโลกได้แบ่งยาต้านวัณโรคเป็นกลุ่ม 4 กลุ่ม คือ กลุ่ม A, B, C และ D และในกลุ่ม D ได้แบ่งเป็น D1, D2 และ D3 เพื่อใช้ในการสร้างสูตรยาต้านวัณโรคดื้อยา (ตารางที่ 7) โดยระยะเข้มเข้นต้องประกอบด้วยยาต้านวัณโรคอย่างน้อย 5 ตัว คือ ยา pyrazinamides และยาต้านวัณโรคสูตรสอง อีก 4 ตัวจากกลุ่ม A 1 ตัว กลุ่ม B 1 ตัว และกลุ่ม C 2 ตัว หากยังไม่ครบให้เลือกจากกลุ่ม D2 หรือ D3 นอกจากนี้

สามารถเพิ่มความเข้มข้นของสูตรด้วยการใส่ยา high dose isoniazid และ ethambutol หากมีผลยืนยันว่าเชื้อคือยา pyrazinamide ให้เพิ่มยาจากกลุ่ม C หรือ D2 ผู้ป่วยเด็กที่อาการไม่รุนแรงหากใช้ยาชนิดในกลุ่ม B อาจจะมีอันตรายมากกว่ามีประโยชน์ ดังนั้นอาจจะไม่ใช้ยาชนิดใดอย่างใดก็ตามควรพิจารณาปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ โดยระยะเข้มข้นที่มียาชนิดใช้ระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน และต้องอย่างน้อย 4 เดือน หลังเพาะเชื้อเป็นผลลบ โดยฉีดยาทุกวันหรืออย่างน้อย 5 ครั้งต่อสัปดาห์ ยกเว้นมีปัญหาผลข้างเคียงจากยา หรือในผู้ป่วยที่มีปัญหาทาง

ไตอาจพิจารณาให้ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ หลังจากนั้นต่อด้วยระยะไม่มียาชนิด รวมระยะเวลาทั้งหมดของสูตรยานี้อย่างน้อย 20 เดือนและ 18 เดือน หลังจากเพาะเชื้อเป็นผลลบ ระยะเวลาสามารถปรับได้ตามการตอบสนองของผู้ป่วย

ตัวอย่างสูตรที่นิยมใช้ในระยะเวลาเข้มข้น คือ Am<sub>5</sub> + Lfx + Eto + Cs ± PAS ± PZA ส่วนในระยะต่อเนื่องปรับตามผลความไวของเชื้อต่อยาอีกครั้ง โดยห้ามเพิ่มยาทีละ 1 ชนิดเข้าไปในสูตรยาที่กำลังรักษาไม่ได้ผลอย่างเด็ดขาด แต่ให้เปลี่ยนทั้งสูตรในเวลาเดียวกัน

**ตารางที่ 7.** แสดงกลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคคือยาตามคำแนะนำองค์การอนามัยโลกปี พ.ศ. 2559.

กลุ่มยา	ชื่อยา
กลุ่ม A: Fluoroquinolones	levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin
กลุ่ม B: Second-line injectable agents	amikacin, capreomycin, kanamycin, (streptomycin)*
กลุ่ม C: Other core second-line agents	ethionamide, prothionamide, cycloserine, terizidone, linezolid, clofazimine
กลุ่ม D: Adds-on agents	
D1	pyrazinamide, ethambutol, high dose isoniazid
D2	bedaquiline, delamanid
D3	para-aminosalicylic acid, imipenem/cilastatin, meropenem, amoxicillin/clavulanate, thioacetazone

\*streptomycin ใช้เมื่อไม่สามารถใช้ยา second-line injectable agents ตัวอื่นได้ และเชื้อวัณโรคมีแนวโน้มไม่ต่อยานี้เท่านั้น

ในปี พ.ศ. 2562 องค์การอนามัยโลกได้ออกคำแนะนำใหม่ในการรักษาวัณโรคที่คือยา rifampicin ซึ่งหมายรวมถึง mono-R resistance, MDR-TB รวมถึง preXDR-TB, XDR-TB ทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่<sup>41</sup> โดยได้ปรับกลุ่มยาใหม่เป็นสามกลุ่มคือ A, B และ C (ตารางที่ 8) ในระยะเข้มข้น ให้ใช้ยาต้านวัณโรคอย่างน้อย 4 ตัว ที่เชื่อมีความไวต่อยา โดยเป็นยา

3 ตัว จากกลุ่ม A (levofloxacin/moxifloxacin, bedaquiline, linezolid) และยา 1 ตัวจากกลุ่ม B (clofazimine, cycloserine/terizidone) หากไม่สามารถใช้ยาจากกลุ่ม A หรือ B ได้ครบ 4 ตัว จึงเลือกใช้ยาจากกลุ่ม C โดยเลือกใช้ยากินมากกว่ายาฉีด ส่วนในระยะต่อเนื่องต้องมีอย่างน้อย 3 ตัวหลังจากหยุดยา bedaquiline แล้ว หากมีความจำเป็นต้องหยุดยาอย่างน้อย 2 ตัวในกลุ่ม A



ก่อนที่จะจบการรักษา เช่น มีผลข้างเคียงจาก bedaquiline และ linezolid หรือผลความไวของเชื้อดื้อยาพบว่าดื้อยา levofloxacin/moxifloxacin ให้เปลี่ยนไปใช้สูตรยาอย่างน้อย 5 ตัวแทน ระยะเวลาทั้งหมดของสูตรยาคือ 18-20 เดือน และควรมีระยะเวลาอย่างน้อย 15-17 เดือน

หลังจากผลเพาะเชื้อไม่พบเชื้อแล้ว โดยระยะเวลาสามารถปรับได้ตามการตอบสนองของผู้ป่วย หากสูตรยาของผู้ป่วยรายนั้นประกอบด้วย ยาฉีด amikacin หรือ streptomycin ในช่วงระยะเข้มข้นแนะนำให้ใช้ยาฉีด 6-7 เดือน

**ตารางที่ 8.** แสดงกลุ่มยาต้านวัณโรคที่ใช้ในการรักษาวัณโรคดื้อยาตามคำแนะนำองค์การอนามัยโลกปี พ.ศ. 2562.

กลุ่มยา	ชื่อยา
กลุ่ม A: ให้ใช้ยาทั้งสามตัวในกลุ่มนี้ประกอบในสูตรการรักษา ยกเว้นว่าไม่สามารถใช้ได้หรือไม่สามารถเข้าถึงได้	Levofloxacin หรือ moxifloxacin, bedaquiline, linezolid
กลุ่ม B: ให้ใช้ยาทั้งสองตัวในกลุ่มนี้ประกอบในสูตรการรักษา ยกเว้นว่าไม่สามารถใช้ได้	Clofazimine, cycloserine หรือ terizidone
กลุ่ม C: ให้เพิ่มยาในกลุ่มนี้ประกอบสูตรการรักษา ถ้ายาในกลุ่ม A หรือ B ไม่สามารถใช้ได้ ตามลำดับ	Ethambutol, delamanid, pyrazinamide, imipenem/cilastatin หรือ meropenem, amikacin หรือ streptomycin, ethionamide หรือ prothionamide, para-aminosalicylic acid

แม้ว่าจะมีคำแนะนำใหม่จากองค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2562 แต่สำหรับประเทศไทยนั้น ยังมีข้อจำกัดในการเข้าถึงยาใหม่ และยาที่มีราคาแพง จึงยังไม่สามารถทำได้ จึงแนะนำให้ใช้ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2559 ไปก่อนจนกว่าจะมีการเข้าถึงยาได้มากขึ้น

ข้อแนะนำอื่นๆ

1. ยา bedaquiline แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุมากกว่า 6 ปี มีข้อมูลว่าโอกาสการเกิดการรักษาล้มเหลวและผลข้างเคียงไม่แตกต่างจาก

ผู้ใหญ่ โดยให้ใช้ไม่นานกว่า 6 เดือน เนื่องจากหลักฐานเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยานานกว่า 6 เดือน ยังไม่เพียงพอ

2. ยา linezolid ยังไม่มีระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการใช้ยานี้ โดยมีข้อมูลว่าการใช้ยาอย่างน้อย 6 เดือน ให้ประสิทธิภาพสูง แต่อาจเกิดผลข้างเคียง ทำให้มีข้อจำกัดในการใช้

3. ยา delamanid แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุมากกว่า 3 ปี อย่างไรก็ตามขนาดยาสำหรับเด็กอายุ 3-5 ปีคือ 25 มิลลิกรัม เป็นแบบพิเศษ

ที่มีเฉพาะในการศึกษาเท่านั้น ซึ่งไม่เทียบเท่าขนาด 50 มิลลิกรัมของผู้ใหญ่ ดังนั้นอาจจะมีข้อจำกัดในการใช้ในเด็กเล็ก และจะมีการทบทวนข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา delamanid อีกครั้งเมื่อได้ผลการศึกษาเพิ่มมากขึ้น

4. ยา bedaquiline ร่วมกับยา delamanid ไม่แนะนำเพราะยังมีหลักฐานไม่เพียงพอ

5. ยา imipenem-cilastatin และยา meropenem ต้องให้พร้อม clavulanic acid โดยไม่นับยา clavulanic acid เป็นยาในสูตร โดยปัจจุบันยา clavulanic acid มีเฉพาะในรูป amoxicillin-clavulanate

6. ยา amikacin แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี เมื่อพบว่าเชื้อไวต่อยาและสามารถติดตามผลข้างเคียงเรื่องการได้ยินอย่างมีประสิทธิภาพเท่านั้น อาจใช้ยา streptomycin แทนได้หากไม่มียา amikacin แต่ต้องมีผลความไวของเชื้อต่อยา ซึ่งไม่สามารถตรวจได้ด้วย LPAs ต้องตรวจด้วยการเพาะเชื้อเท่านั้น ไม่แนะนำให้ใช้ kanamycin หรือ capreomycin ในสูตรยานี้ เนื่องจากพบว่าเพิ่มความเสี่ยงของการรักษาล้มเหลวและการกลับเป็นซ้ำ

7. ยา ethionamide/prothionamide และ para-aminosalicylic acid จะเลือกใช้เมื่อไม่สามารถใช้ยา bedaquiline, linezolid, clofazimine, delamanid ในสูตรได้

8. ยา gatifloxacin มีการยกเลิกการใช้ในท้องตลาดเนื่องจากปัญหา dysglycaemia

9. ยา isoniazid ขนาดสูงยังมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่เชื้อยังไวต่อเชื้อหรือต่อยาแบบ low level resistance และพบว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วยเด็กที่วินิจฉัย MDR-TB

10. สำหรับวัณโรคนอกปอดสามารถใช้สูตรยานี้ได้ โดยให้ปรับตามตำแหน่งของการติดเชื้อเพิ่มเติม เช่น วัณโรคในระบบประสาท ให้คำนึงถึงความสามารถในการผ่านเข้าสมอง (blood-brain barrier) โดย levofloxacin, moxifloxacin, ethionamide/prothionamide, cycloserine/terizidone, linezolid, imipenem-cilastatin และ meropenem สามารถผ่านเข้าสมองได้ดี ส่วนข้อมูลของยา clofazimine, bedaquiline และ delamanid ยังจำกัด

2.2 สูตรยาด้านวัณโรคคือยาแบบระยะสั้น (Shorter MDR/RR-TB regimen)

ในปี พ.ศ. 2559 องค์การอนามัยโลก ได้ออกคำแนะนำในการรักษา MDR/RR-TB แบบระยะสั้น โดยผู้ป่วยวัณโรคคือยาที่สามารถใช้สูตรยานี้คือ

1. เป็นวัณโรคคือยา MDR/RR-TB ที่ไม่มีภาวะดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones และยาฉีด aminoglycosides

2. จะต้องมีประวัติได้รับการรักษาด้วยยาสูตรสอง ที่จะใช้ในสูตรระยะสั้นน้อยกว่า 1 เดือน

3. ไม่เคยมีประวัติแพ้ยาหรืออาการข้างเคียงจากยาในสูตรการรักษา

4. เป็นวัณโรคปอดเท่านั้น

5. ไม่ตั้งครรภ์

สูตรยาระยะสั้นประกอบด้วย 4-6 Km (Am)-Mfx-Pto-Cfz-Z-H (high dose)-E/5Mfx-Cfz-Z-E ซึ่งมีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กพบว่าได้ผลดี ผลผลข้างเคียงของการใช้ยาฉีด จึงพิจารณาให้ใช้สูตรยานี้ได้ในเด็ก เมื่อพิจารณาคำแนะนำโดยองค์การอนามัยโลกพิจารณาใช้ยา amikacin แทน



kanamycin อย่างก็ตามแนะนำให้ตรวจหู (audiometry) เป็นประจำ

สูตรยาต้านวัณโรคดื้อยาชนิด MDR/RR-TB มีความแตกต่างกัน (ตารางที่ 9)

ตารางที่ 9. แสดงสูตรยาต้านวัณโรคในการรักษาวัณโรคดื้อยาชนิด MDR-TB และ RR-TB.

สูตรยา	Longer MDR/RR-TB regimen 2559	Longer MDR/RR-TB regimen 2562	Shorter MDR/RR-TB regimen 2559
จำนวนยาต้านวัณโรคในระยะเข้มข้น	อย่างน้อย 5 ตัว	อย่างน้อย 4 ตัว	7 ตัว
ตัวอย่างสูตรยา ระยะเข้มข้น	Am5 + Lfx + Eto + Cs ± PAS ± PZA	Lfx + Bdq + Lzd + Cfz/Cs	Am5-Mfx-Pto-Cfz-Z-H (high dose)-E
ระยะเวลาทั้งหมด	18-20 เดือน และอย่างน้อย 15-17 เดือน หลังจากเพาะเชื้อไม่พบเชื้อ	18-20 เดือน และอย่างน้อย 15-17 เดือนหลังจากเพาะเชื้อไม่พบเชื้อ	9-12 เดือน
ระยะเวลาหยุด	อย่างน้อย 6 เดือนและอย่างน้อย 4 เดือน หลังจากเพาะเชื้อไม่พบเชื้อ	หากมีการใช้ยาฉีด ระยะเวลา 6-7 เดือน	4-6 เดือน

### 3. การรักษาวัณโรคดื้อยาชนิดเดียวหรือหลายชนิดที่ไม่มีฤทธิ์ rifampicin ร่วมด้วย

การรักษาวัณโรคดื้อยาชนิดเดียวหรือหลายชนิดที่ไม่มีฤทธิ์ rifampicin ร่วมด้วย แนะนำให้ใช้ยาที่ได้ผลในสูตรอย่างน้อย 3-4 ชนิด โดยเลือกตามผลความไวต่อเชื้อตามขั้นตอนดังต่อไปนี้

ขั้นตอนที่ 1 ให้เลือกยาต้านวัณโรคสูตรที่หนึ่งที่ยังไวต่อยา (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol) ขึ้นกับว่าเชื้อดื้อยากี่ชนิด

ขั้นตอนที่ 2 ใช้ยา fluoroquinolones 1 ตัว (levofloxacin หรือ moxifloxacin)

ขั้นตอนที่ 3 ถ้ายังไม่สามารถเลือกยาได้ถึง 4 ชนิด ให้เลือกยาฉีด 1 ชนิดที่ยังไวต่อยา ระยะเวลาในการรักษาอย่างน้อย 6 เดือน และพิจารณาปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเป็นรายๆ ไป

### แนวทางการติดตามการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา

1. ติดตามอาการทางคลินิกและน้ำหนักของผู้ป่วย เพื่อดูการตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษาและปรับขนาดยาตามน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น
2. ฝ้าระวังผลข้างเคียงของยา (ตารางที่ 6) โดยทั่วไปเด็กมักมีอาการข้างเคียงต่างๆ น้อยกว่าผู้ใหญ่
3. ประเมินการกินยาอย่างสม่ำเสมอ

4. ตรวจย้อมเชื้อ AFB และเพาะเชื้อทุกเดือน เพื่อดูการตอบสนองทางห้องปฏิบัติการในเด็กเล็กต้องพิจารณาตรวจน้ำจากกระเพาะอาหารตามสมควร

5. ดูแลสนับสนุนช่วยเหลือทางด้านจิตใจ สังคม และเศรษฐกิจ

### การป้องกันการติดเชื้อวัณโรคคือยา

เนื่องจากเชื้อวัณโรคคือยาส่วนหนึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของเชื้อเนื่องจากได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสมหรือกินยาไม่สม่ำเสมอ ดังนั้นในการดูแลผู้ป่วยวัณโรคต้องได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมและสม่ำเสมอ อีกส่วนหนึ่งเกิดจากการได้รับเชื้อคือยาอยู่แล้ว สิ่งสำคัญคือการดูแลผู้ป่วยวัณโรคคือยา ให้ลดการแพร่เชื้อให้เร็วที่สุด ประกอบด้วยการค้นหาผู้ป่วยคือยา วินิจฉัยให้เร็ว แยกผู้ป่วยแล้วให้การรักษาอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ (Find case actively, separate, and treat effectively, FAST) รวมทั้งการควบคุมการแพร่กระจายเชื้อ โดยผู้ป่วยวัณโรคคือยาควรแยกจากผู้อื่นจนกว่าจะตรวจไม่พบเชื้อจากการย้อมเชื้อและเพาะเชื้อ แนะนำให้ผู้ป่วยใส่หน้ากากอนามัย ซึ่งสามารถลดการแพร่กระจายเชื้อได้ร้อยละ 50<sup>43</sup> ส่วนบุคลากรทางการแพทย์ให้ใส่หน้ากากแบบ N-95 หรือ powered air purifying respirators (PAPRs) ในเรื่องการควบคุมด้านสิ่งแวดล้อม เน้นให้ผู้ป่วยพักอาศัยที่มีการไหลเวียนที่ดีของอากาศ โลงโปร่ง อากาศถ่ายเทได้ดี แสงแดดส่องถึง หรือถ้าเป็นห้องแยกในโรงพยาบาล ควรเป็นห้องแบบ airborne infection isolation room (AIIR) ต้องมีการควบคุมอัตราการถ่ายเทอากาศผ่านห้อง

ไม่น้อยกว่า 12 รอบต่อชั่วโมง (air change per hour) ควบคุมแรงดันอากาศภายในห้องเป็นลบไม่น้อยกว่า 2.5 Pascal ควบคุมอุณหภูมิภายในห้องระหว่าง 21-24 องศาเซลเซียส และควบคุมความชื้นสัมพัทธ์ภายในห้องไม่เกินร้อยละ 60 โดยอากาศที่ระบายทิ้งต้องผ่าน HEPA filter ก่อนปล่อยออกสู่บรรยากาศภายนอก

ในประเทศไทยมีการประกาศพระราชบัญญัติโรคติดต่อปี พ.ศ. 2558 โดยกระทรวงสาธารณสุขได้ประกาศให้วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่ต้องเฝ้าระวัง ต้องมีการติดตาม ตรวจสอบ หรือจัดเก็บข้อมูลอย่างต่อเนื่อง และในปี พ.ศ. 2561 กระทรวงสาธารณสุขได้ประกาศให้วัณโรคคือยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก (XDR-TB) เป็นโรคติดต่ออันตราย โดยเจ้าบ้าน ผู้ควบคุมดูแลบ้าน แพทย์ผู้ทำการรักษาพยาบาล ผู้รับผิดชอบสถานพยาบาล ผู้ทำการชันสูตร เจ้าของหรือผู้ควบคุมสถานประกอบการ หากพบผู้มีเหตุอันควรสงสัยหรือผู้ป่วย XDR-TB ในอาคารสถานที่ ให้แจ้งต่อเจ้าพนักงานควบคุมโรคติดต่อ ซึ่งเป็นข้าราชการสังกัดกรมควบคุมโรคในราชการบริหารส่วนกลางหรือเจ้าพนักงานควบคุมโรคติดต่อในพื้นที่ภายใน 3 ชั่วโมง ผู้ไม่ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการแจ้งตามมาตรา 31 ต้องระวางโทษปรับไม่เกิน 2 หมื่นบาท ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาใน regional XDR-TB hub จนกว่าผลการตรวจเสมหะย้อม AFB เป็นลบติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 7 วัน หลังจากนั้นติดตามรักษาอย่างต่อเนื่องที่บ้านจนครบการรักษา ช่วงแรกผู้ป่วยควรงดการเดินทางออกนอกบ้านที่พักอาศัย จนกว่าผลการเพาะเลี้ยงเชื้อวัณโรคเป็นลบติดต่อกัน 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย



30 วัน หลังจากนั้นควรจำกัดการเดินทางออกนอกบ้านที่พื้กอาศัยจนกว่าครบกำหนดการรักษา<sup>44</sup>

### การดูแลเด็กสัมผัสวัณโรคปอดคือยา

การศึกษา systemic review และ meta-analysis<sup>45</sup> ของผู้อาศัยร่วมบ้านกับผู้ป่วยวัณโรคคือยาพบว่ามีโอกาสรับเชื้อแล้วเป็นวัณโรคร้อยละ 7.8 และเป็นวัณโรคระยะแฝงร้อยละ 47.2 โดยส่วนใหญ่มีอาการภายใน 1 ปีที่ผู้ป่วยต้นตอได้รับการวินิจฉัย ซึ่งร้อยละ 50 ของผู้ป่วยพบแบบแผนความไวของเชื้อเหมือนกับผู้ป่วยต้นตอ โดยเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 5 ปี และผู้ติดเชื้อเอชไอวีเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคมามากที่สุด ดังนั้นผู้ที่สัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรคชนิดคือยาในช่วงตั้งแต่ 3 เดือน ก่อนที่จะมีอาการหรือก่อนการวินิจฉัยจนถึงระยะที่พ้นระยะแพร่เชื้อต้องได้รับการตรวจคัดกรองหาโรค โดยเฉพาะผู้สัมผัสร่วมบ้าน ผู้สัมผัสใกล้ชิดที่มีกิจกรรมอยู่ร่วมห้องเดียวกันกับผู้ป่วย ผู้ที่อยู่ร่วมกัน โดยเฉพาะในสถานที่ที่ใช้เครื่องปรับอากาศ หรือสถานที่ปิดอับขาดการระบายอากาศมากกว่า 8 ชั่วโมงต่อวันหรือมากกว่า 120 ชั่วโมงต่อเดือน โดยในเด็กแนะนำให้คัดกรองด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และถ่ายภาพรังสีปอด 2 ท่า (ด้านตรงและด้านข้าง) หากมีอาการน่าสงสัยว่าเป็นวัณโรคหรือภาพถ่ายรังสีปอดผิดปกติให้ส่งเสมหะ และ/หรือน้ำจากกระเพาะอาหารเพื่อตรวจหาเชื้อวัณโรค ควรส่งตรวจทางอณูชีววิทยา เช่น Xpert MTB/RIF ร่วมด้วย หากผลการคัดกรองและการตรวจต่างๆ เป็นปกติ ควรได้รับการตรวจคัดกรองด้วยถ่ายภาพปอดทุก 6 เดือน เป็นเวลา

อย่างน้อย 2 ปี

การให้ยาต้านวัณโรคระยะแฝง อาจพิจารณาในเด็กที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดวัณโรค โดยให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเป็นรายๆ เนื่องจากยาที่รักษาวัณโรคระยะแฝงที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยยังมีข้อมูลน้อย การศึกษาของ Seddon และคณะในปี พ.ศ. 2556<sup>46</sup> ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี และเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีอายุน้อยกว่า 15 ปี จำนวน 186 คนที่มีประวัติสัมผัสผู้ใหญ่ที่เป็นวัณโรคคือยา โดยมีการให้ยา ofloxacin, ethambutol และ high dose isoniazid เป็นระยะเวลา 6 เดือน ติดตามอาการ 12 เดือน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันเป็นวัณโรคจำนวน 2 คน ใน 141 คน ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันเป็นวัณโรคจำนวน 4 คน ใน 45 คน (risk ratio 0.15, 95%CI 0.03-0.84) และมีรายงานผลข้างเคียงร้อยละ 4 และการศึกษาของ Schaaf และคณะในปี พ.ศ. 2545<sup>47</sup> ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี จำนวน 105 คน ที่มีประวัติสัมผัสผู้ใหญ่ที่เป็นวัณโรคคือยา โดยการให้ยาต้านวัณโรคระยะแฝงพิจารณาตามผลความไวของเชื้อต่อยาของผู้ป่วยต้นตอ แบ่งเป็นในยาสูตร high dose isoniazid, pyrazinamide, ethionamide, ethambutol หรือ ofloxacin เป็นระยะเวลา 6 เดือน และติดตามอาการ 30 เดือน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันเป็นวัณโรคจำนวน 2 คน ใน 41 คน ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันเป็นวัณโรคจำนวน 13 คน ใน 64 คน (risk ratio 0.24, 95%CI 0.06-1.01) และมีรายงานผลข้างเคียงร้อยละ 50 ในกลุ่มที่ได้รับยา ethionamide และร้อยละ 6 ในกลุ่มที่ได้รับยา ofloxacin



ขณะนี้ยังมีการศึกษาอีก 3 การศึกษา เกี่ยวกับการให้ยาต้านวัณโรคระยะแฝงคือ

- 1) TB-CHAMP เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา levofloxacin กับยาหลอกในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีหรือติดเชื้อเอชไอวีในแอฟริกาใต้
- 2) V-Quin เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา levofloxacin กับยาหลอกในเด็กหรือผู้ใหญ่ที่มีผลบวกต่อปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินในประเทศเวียดนาม และ
- 3) PHOENIX เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา delamanid กับยา isoniazid ขนาดปกติ ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ผู้ติดเชื้อเอชไอวี เด็กและผู้ใหญ่อายุมากกว่า 5 ปี ที่มีผลบวกต่อปฏิกิริยาทูเบอร์คูลินหรือ IGRA ในประเทศบอสวานา บราซิล เฮติ เคนยา อินเดีย เปรู แอฟริกาใต้ แทนซาเนีย ไทย และ ซิมบับเว<sup>30</sup> ซึ่งคาดการณ์ว่าจะได้ผลการศึกษาภายในปี ค.ศ. 2020

โดยเฉพาะในช่วงแรกของการรักษา การดูแลรักษาเด็กที่สัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคคือยาแนะนำให้ติดตามอาการอย่างใกล้ชิด การให้ยาเพื่อรักษาวัณโรคระยะแฝงยังไม่มีข้อมูลชัดเจน ดังนั้นการป้องกันไม่ให้เกิดวัณโรคคือยาจึงสำคัญ โดยผู้ที่วินิจฉัยวัณโรคควรได้รับการดูแลอย่างเหมาะสม เพื่อป้องกันการเกิดการกลายพันธุ์ของเชื้อ และต้องรีบค้นหาผู้ป่วยวัณโรคคือยาให้เร็ว เพื่อป้องกันการแพร่กระจายเชื้อ



## สรุป

วัณโรคคือยาในเด็กกำลังเป็นปัญหาเพิ่มขึ้น เพราะเด็กมักติดเชื้อวัณโรคจากผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งมีการคือยาเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากอาการและการแสดงของผู้ป่วยไม่สามารถแยกวัณโรคคือยากับวัณโรคทั่วไป จึงต้องเฝ้าระวังในเด็กกลุ่มเสี่ยงคือเด็กที่มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยที่ยืนยันหรือสงสัยว่าเป็นวัณโรคคือยา เด็กที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และเด็กที่เคยรักษาแล้วกลับเป็นซ้ำ การยืนยันวินิจฉัยวัณโรคคือยาในผู้ป่วยเด็ก มีความลำบากเพราะต้องตรวจพบเชื้อ อย่างไรก็ตามปัจจุบันมีวิธีการตรวจที่มีความไวและความจำเพาะเพิ่มมากขึ้น การรักษา มีความยุ่งยากและซับซ้อน ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ



## กรณีศึกษาที่ 1

**History:** ผู้ป่วยเด็กชายอายุ 5 ปี โรคประจำตัว Down syndrome ส่งตัวมาจากโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง ด้วยเรื่องปอดอักเสบ ผู้ป่วยมีไข้สูง ไอไม่มีเสมหะ ไม่มีน้ำมูก 6 สัปดาห์ก่อน ไปตรวจที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่ง พบ BT 39 C, BP 90/60 mmHg, HR 110/min, RR 56/min, SpO<sub>2</sub> Room air 90%, suprasternal retraction with fine crepitation both lungs เอกซเรย์ปอดพบ patchy infiltration at left upper lung, left lower lung and right upper lung แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบ ได้รับการรักษาด้วยยา cefotaxime 3 วัน อาการไม่ดีขึ้น ปรับยาเป็น ceftazidime, clindamycin และ erythromycin 10 วัน ผลการตรวจ blood for mycoplasma IgM&IgG-negative และ melioid titer-negative ผู้ป่วยยังมีอาการไข้ ไอ เหนื่อย เอกซเรย์ปอดซ้ำพบ increased infiltration both lungs ผล CT chest พบ interstitial infiltration and consolidation และทำ bronchoscope ผลตรวจ BAL gram stain-no organism, bacterial culture-no growth, AFB-negative, mAFB-negative, wright stain-negative และผลตรวจ tuberculin skin test เท่ากับ 0 มม. ที่ 48 และ 72 ชั่วโมง และได้ปรับยาปฏิชีวนะเป็น meropenem 15 วัน แต่ยังคงมีไข้สูง ไอ มีเสมหะ จึงส่งมาตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้ป่วยเป็น known case of Down syndrome (Trisomy 21) เคยตรวจพบ PDA ล่าสุดตรวจ echocardiography ผลปกติ เคยมีประวัติเป็นโรคปอดอักเสบจนต้องใส่ท่อช่วยหายใจ 2 ครั้ง เมื่ออายุ 1 ปี และ 2 ปี แต่ตรวจไม่พบเชื้อก่อโรค มีประวัติพัฒนาการล่าช้า (globally delayed development) ปฏิเสธประวัติวัณโรคในครอบครัวและคนใกล้ชิด

**PE:** BT 36.6 C, BP 113/68 mmHg, HR 120/min, RR 30/min, O<sub>2</sub>sat 97% on oxygen canula 2 LPM BW 14.5 kg (<P5), height 105 cm (P10), lungs - fine crepitation at both lungs, no retraction, lymph nodes - no enlargement

**Discussion:** จากอาการทางคลินิกและผลเอกซเรย์ปอดของผู้ป่วยรายนี้เข้าได้กับโรคปอดอักเสบที่ไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม  $\beta$ -lactams และ macrolides จึงต้องเฝ้าระวังเชื้อกลุ่มอื่น เช่น *Mycobacterium tuberculosis* แม้ว่าผลตรวจ tuberculin skin test และผล BAL for AFB จะได้ผลลบ หรือเชื้อรา และเนื่องจากมีประวัติเป็นโรคปอดอักเสบมาแล้วสองครั้ง จึงต้องหาสาเหตุของ recurrent pneumonia เช่น การมี anatomical ผิดปกติ ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

### Investigation

Chest X-ray: patchy infiltration right upper lung, right middle lung and left upper lung

Gastric aspirate for AFB negative x 3 days, PCR TB complex negative and mycobacterium culture - pending

**Bronchoscope:** no structural abnormalities

BAL for gram stain, AFB, mAFB, wright stain: negative

BAL for bacterial culture: negative

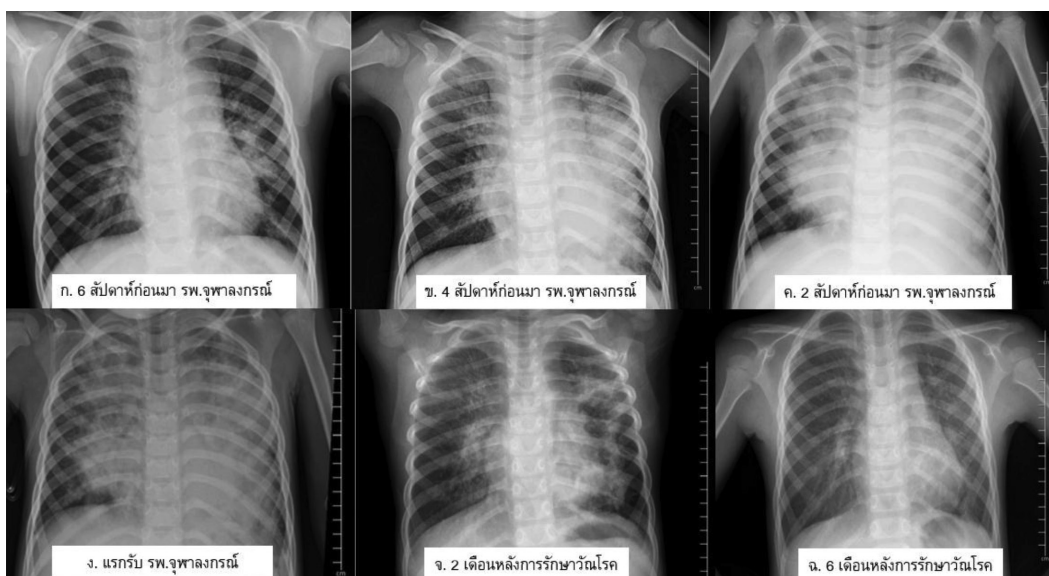
BAL for PCR *Mycobacterium tuberculosis* complex: positive with INH-resistant detected

BAL for Mycobacterial culture: pending

**Diagnosis:** Pulmonary TB (isoniazid resistant)

**Treatment:** ยา rifampicin, pyrazinamide, ethambutol และ levofloxacin 6 เดือน

**Progression:** หลังได้ยา 1 สัปดาห์ไข้ลดลง ไอน้อยลง ไม่เหนื่อย ผลเพาะเชื้อพบเชื้อวัณโรคที่ดื้อยา isoniazid และไวต่อยา rifampicin, ethambutol, streptomycin และ fluoroquinolones หลังรักษาครบ 2 เดือน น้ำหนักเพิ่มเป็น 15.7 กิโลกรัม ไม่มีไข้ ไอ ทร่วงปอดปกติ ผลเอกซเรย์ปอดดีขึ้น ได้รับยา 4 ตัว ต่อจนครบ 6 เดือน และผลเอกซเรย์ปอดปกติ (รูปภาพที่ 3) โดยไม่พบผลข้างเคียงของยา เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว ปวดข้อ นอกจากนี้ได้ตรวจเอกซเรย์ปอดเพิ่มเติม คนในบ้านทุกคนพบว่าปกติ



**บรรยายภาพ.** ผลเอกซเรย์ปอดผู้ป่วย ก) 6 สัปดาห์ก่อนมา รพ. พบ patchy infiltrate at left upper lung ข) 4 สัปดาห์ก่อนมา รพ. พบ patchy infiltration at left upper lung, left lower lung and right upper lung ค) 2 สัปดาห์ก่อนมา รพ. พบ increased infiltration both lung ง) แรกรับที่ รพ. พบ patchy infiltration both lungs จ) 2 เดือนหลังการรักษาวัณโรคพบ partial resolving of the consolidation in both lungs ฉ) 6 เดือนหลังการรักษาวัณโรค พบ interval decreased extension of opacities and consolidations at bilateral perihilar area



### Lesson learnt

1. ผู้ป่วยที่มีอาการปอดอักเสบมากกว่า 2 สัปดาห์ ที่อาการไม่ดีขึ้นแม้ว่าจะได้รับการรักษาที่เหมาะสมแล้วให้เฝ้าระวังวัณโรค
2. การตรวจหาเชื้อในเด็กทำได้ยาก บางครั้งจำเป็นต้องใช้วิธี invasive เช่น การทำ bronchoscopy หากไม่มีหลักฐานอื่นช่วยในการวินิจฉัย
3. ผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยาและดื้อยามีอาการทางคลินิกเหมือนกัน
4. การรักษาวัณโรคดื้อยาต่อ isoniazid ในปี พ.ศ. 2561 องค์การอนามัยได้แนะนำสูตรยา (H)RZELfx ระยะเวลา 6 เดือน
5. การตอบสนองต่อยาวัณโรค อาการมักดีขึ้นภายใน 1-2 สัปดาห์ ให้ติดตามการเจริญเติบโต และปรับขนาดยาขึ้นตามน้ำหนัก

## กรณีศึกษาที่ 2

**History:** ผู้ป่วยวัยรุ่นหญิงอายุ 15 ปี ติดเชื้อเอชไอวีตั้งแต่แรกเกิด รับประทานยา AZT, 3TC, NVP (GPOvirZ) สม่ำเสมอ ผลเลือดเมื่อ 1 เดือนก่อน viral load < 40 copies/mL, CD4 T cell 438 cell/mm<sup>3</sup> มีอาการไอไม่มีเสมหะ ไม่มีไข้ รู้สึกเหนื่อยมากขึ้นเวลาเล่นกีฬา เบื่ออาหาร น้ำหนักลดจาก 45 กิโลกรัมเหลือ 41 กิโลกรัม ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา เริ่มไอไม่มีเสมหะ และเหนื่อยมากขึ้นในช่วง 2 สัปดาห์จึงมาโรงพยาบาล

ปัจจุบันผู้ป่วยเรียนอยู่ชั้น ปวช. อาศัยอยู่กับมารดา ไม่มีคนในบ้านมีอาการไอเรื้อรัง

**PE:** BT 37.0 C, BP 124/58 mmHg, HR 100/min, RR 22/min, O<sub>2</sub>sat 98 %, BW 41 kg (P10), height 155 cm (P10), lung - normal breath sound

### Investigation

Chest X-ray: diffuse reticulonodular opacity in both lungs

Sputum AFB: negative

Xpert MTB/RIF: mycobacterium detected, RIF detected

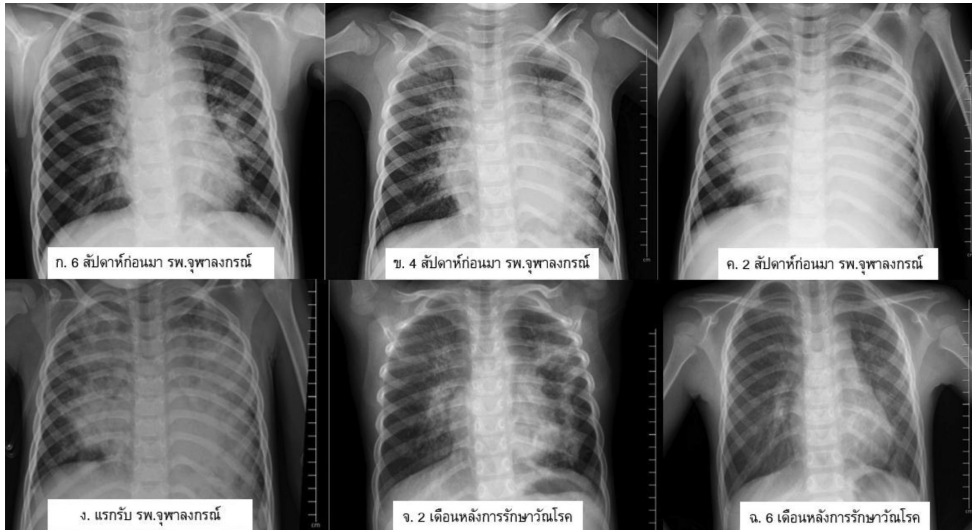
Mycobacterium culture: pending

**Discussion:** เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีประวัติสัมผัสสัตว์โรคคือยา แต่เป็นกลุ่มเสี่ยงคือติดเชื้อเอชไอวี จึงได้ทำการส่งตรวจเสมหะซ้ำ พบว่า Xpert MTB/RIF ยังพบเชื้อและพบยีนคือยา เนื่องจากเสมหะย้อมไม่พบเชื้อ จึงไม่ได้ส่งตรวจ LPAs

**Diagnosis:** Multidrug resistant pulmonary TB (MDR-TB)

**Treatment:** ยา kanamycin (5 วันต่อสัปดาห์), ethionamide, levofloxacin, cycloserine, pyrazinamide ทั้งหมด 6 เดือน และต่อด้วย ethionamide, levofloxacin, cycloserine, pyrazinamide ทั้งหมด 14 เดือน

**Progression:** หลังจากเริ่มยา 2 สัปดาห์ อาการทางคลินิกดีขึ้น ใบน้อยลง รับประทานอาหารได้มากขึ้น ช่วงแรกมีคลื่นไส้อาเจียนหลังรับประทานยา จึงได้ปรับให้แบ่งเวลายินยา ethionamide เป็น 3 ครั้งต่อวัน อาการคลื่นไส้อาเจียนดีขึ้น ผลเพาะเชื้อพบเชื้อวัณโรคคือยา isoniazid และ rifampicin ไม่ใช่ยา ethambutol และ streptomycin ส่งความไวของเชื้อต่อยาสูตรที่ 2 พบว่าไม่ตัวยากลุ่ม fluoroquinolones, aminoglycoside และ ethionamide ผลเอกซเรย์ปอด 2 เดือนหลังการรักษา รายงาน some residual reticulonodular infiltration at right lung ผลตรวจเสมหะหลังรักษาครบ 1 เดือน ย้อมไม่พบเชื้อและเพาะเชื้อไม่ขึ้น หลังจากได้ผลยืนยัน จึงได้หยุดยา kanamycin หลังจากผลเพาะเชื้อเป็นลบ 4 เดือน และรับประทานยาที่เหลือต่อจนครบทั้งหมด 19 เดือน ติดตามผลเอกซเรย์หลังรักษา 6 เดือน เป็นปกติ (รูปภาพที่ 4)



**บรรยายภาพ.** ผลเอกซเรย์ปอดผู้ป่วย ก) แรกรับที่วินิจฉัยวัณโรค พบ diffuse fine reticulonodular opacities in both lungs ข) 2 เดือนหลังการรักษาวัณโรค พบ some residual reticulonodular infiltration is still left in right lung ค) 6 เดือนหลังการรักษาวัณโรค ผลปกติ

### Lesson Learnt

1. เมื่อตรวจพบวัณโรคดีดื้อยาจาก Xpert MTB/RIF แนะนำให้ส่งตรวจซ้ำด้วยวิธี LPAs หรือ Xpert MTB/RIF เพื่อยืนยันในกรณีที่ไม่มีประวัติสัมผัสวัณโรคดีดื้อยา
2. เมื่อตรวจพบยีนดื้อยา rifampicin ให้รักษาเหมือนเป็นวัณโรคดีดื้อยาหลายขนานชนิด MDR-TB
3. ต้องส่งตรวจความไวของเชื้อต่อยาวัณโรคทั้งยาสูตรที่ 1 และสูตรที่ 2 ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคดีดื้อยา
4. การรักษาวัณโรคดีดื้อยาสูตรระยะยาวในประเทศไทย ระยะเข้มข้นต้องให้ยาฉีดร่วมด้วย ระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน และต้องอย่างน้อย 4 เดือนหลังเพาะเชื้อเป็นผลลบ
5. ผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถใช้ยาสูตรระยะสั้นได้ เนื่องจากไม่สามารถยืนยันในช่วงแรกได้ว่าไม่ดื้อยา กลุ่ม fluoroquinolones และ aminoglycosides ด้วยวิธี LPAs ได้ และเมื่อผลเพาะเชื้อพร้อมความไวต่อยารายงานผลเป็นระยะเวลา 2 เดือนแล้ว ซึ่งเกินกำหนดของผู้ที่สามารถใช้ยาต้านวัณโรค MDR-TB สูตรระยะสั้นที่ต้องได้รับยาสูตรที่ 2 มาไม่เกิน 1 เดือน

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. TB drug resistance types [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 6]. Available from: <https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/types/en/>.
2. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva: WHO, 2018.
3. World Health Organization. Drug-resistant TB: totally drug-resistant TB FAQ [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 13]. Available from: <https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/totally-drug-resistant-tb-faq/en/>.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 6]. Available from: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
5. World Health Organization. Global tuberculosis report [Internet]. 2014 [cited 2019 Apr 6]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21634en/s21634en.pdf>.
6. Lapphra K, Sutthipong C, Foongladda S, Vanprapar N, Phongsamart W, Wittawatmongkol O, et al. Drug-resistant tuberculosis in children in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1279-84.
7. Vandepittel WP, Rattanasataporn R, Treeratweeraphong V. Drug-resistant tuberculosis among urban Thai children: a 10-year review. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015;46:892-900.
8. Jantarabenjakul W, Thepnarong N, Anugulruengkitt S, Petsong S, Udomsantisuk N, Sawatpanich A, et al. Performance of genotypic and phenotypic resistance tests in the diagnosis of drug resistant tuberculosis in pediatrics. Proceedings of the 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Malmo, Sweden. May 28-June 2, 2018.
9. Banerjee R, Schechter GF, Flood J, Porco TC. Extensively drug-resistant tuberculosis: new strains, new challenges. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:713-24.
10. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:1276-89.
11. Telenti A, Iseman M. Drug-resistant tuberculosis: what do we do now? *Drugs* 2000;59:171-9.
12. Unissa AN, Subbian S, Hanna LE, Selvakumar N. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Genet Evol* 2016;45:474-92.
13. Bollela VR, Namburete EI, Feliciano CS, Macheque D, Harrison LH, Caminero JA. Detection of *katG* and *inhA* mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20:1099-104.
14. Kampli P, Ajbani K, Sadani M, Nikam C, Shetty A, Udwardia Z, et al. Defining



- multidrug-resistant tuberculosis: correlating GenoType MTBDRplus assay results with minimum inhibitory concentrations. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:49-53.
15. Piccaro G, Pietraforte D, Giannoni F, Mustazzolu A, Fattorini L. Rifampin induces hydroxyl radical formation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:7527-33.
  16. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993;341:647-50.
  17. Ocheretina O, Escuyer VE, Mabou MM, Royal-Mardi G, Collins S, Vilbrun SC, et al. Correlation between genotypic and phenotypic testing for resistance to rifampin in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Haiti: investigation of cases with discrepant susceptibility results. *PloS one* 2014;9:e90569.
  18. Scorpio A, Lindholm-Levy P, Heifets L, Gilman R, Siddiqi S, Cynamon M, et al. Characterization of *pncA* mutations in pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:540-3.
  19. Simons SO, van Ingen J, van der Laan T, Mulder A, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, et al. Validation of *pncA* gene sequencing in combination with the mycobacterial growth indicator tube method to test susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *J Clin Microbiol* 2012;50:428-34.
  20. Chedore P, Bertucci L, Wolfe J, Sharma M, Jamieson F. Potential for erroneous results indicating resistance when using the Bactec MGIT 960 system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *J Clin Microbiol* 2010;48:300-1.
  21. Ramaswamy SV, Amin AG, Goksel S, Stager CE, Dou SJ, El Sahly H, et al. Molecular genetic analysis of nucleotide polymorphisms associated with ethambutol resistance in human isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:326-36.
  22. Sreevatsan S, Stockbauer KE, Pan X, Kreiswirth BN, Moghazeh SL, Jacobs WR Jr, et al. Ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: critical role of *embB* mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1677-81.
  23. Zaunbrecher MA, Sikes RD Jr, Metchock B, Shinnick TM, Posey JE. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase *eis* confers kanamycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106: 20004-9.
  24. Alangaden GJ, Kreiswirth BN, Aouad A, Khetarpal M, Igno FR, Moghazeh SL, et al. Mechanism of resistance to amikacin and kanamycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1295-7.
  25. Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM. Mutation of *tlyA* confers capreomycin



- resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:571-7.
26. Cattamanchi A, Dantes RB, Metcalfe JZ, Jarlsberg LG, Grinsdale J, Kawamura LM, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-mono-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2009;48:179-85.
  27. Chierakul N, Saengthongpinij V, Foongladda S. Clinical features and outcomes of isoniazid mono-resistant pulmonary tuberculosis. *J Med Assoc Thai* 2014;97 Suppl 3:S86-90.
  28. Wang T, Dong F, Li QJ, Yin QQ, Song WQ, Mokrousov I, et al. Clinical and drug resistance characteristics of new pediatric tuberculosis cases in northern China. *Microb Drug Resist* 2018;24: 1397-403.
  29. กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ, ทวี โชติพิทยสุนนท์, เกษวดี สลาภพระ. แนวทางเวชปฏิบัติการรักษา วัณโรคในเด็ก พ.ศ. 2562. นนทบุรี: กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค สมาคมโรคติดต่อในเด็กแห่งประเทศไทย, 2562.
  30. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med* 2017;5:291-360.
  31. Canetti G, Froman S, Grosset J, Hauduroy P, Langerova M, Mahler HT, et al. *Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance*. *Bull World Health Organ* 1963;29: 565-78.
  32. World Health Organization. *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva: WHO; 2014.
  33. วิภา รีชัยพิชิตกุล. ความรู้ทั่วไปของวัณโรค ตื้อยา. ใน: วิภา รีชัยพิชิตกุล, บรรณาธิการ. *แนวทางการบริหารจัดการผู้ป่วยวัณโรค ตื้อยา*. กรุงเทพฯ: สหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2558:1-7.
  34. World Health Organization. *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children* [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 7]. Available from: [https://www.who.int/tb/laboratory/xpert\\_launchupdate/en/](https://www.who.int/tb/laboratory/xpert_launchupdate/en/).
  35. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J, et al. The new Xpert MTB/RIF ultra: Improving detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampin in an assay suitable for point-of-care testing. *MBio* 2017;8:e00812-7.
  36. Nicol MP, Workman L, Prins M, Bateman L, Ghebrekristos Y, Mbhele S, et al. Accuracy of Xpert Mtb/Rif ultra for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37:e261-3.



37. World Health Organization. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): policy statement [Internet]. 2008 [cited 2019 Apr 7]. Available from: [https://www.who.int/tb/features\\_archive/policy\\_statement.pdf](https://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf).
38. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: policy update [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 7]. Available from: <https://www.who.int/tb/publications/molecular-test-resistance/en/>.
39. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy Guidance [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 7]. Available from: <https://www.who.int/iris/handle/10665/246131>.
40. Sali M, De Maio F, Caccuri F, Campilongo F, Sanguinetti M, Fiorentini S, et al. Multicenter evaluation of anyplex plus MTB/NTM MDR-TB assay for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and multidrug-resistant isolates in pulmonary and extrapulmonary Specimens. *J Clin Microbiol* 2016;54:59-63.
41. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2019.
42. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva: WHO; 2016.
43. Dharmadhikari AS, Mphahlele M, Venter K, Stoltz A, Mathebula R, Masotla T, et al. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18:1019-25.
44. สำนักวิจัยโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางปฏิบัติป้องกันควบคุมโรคติดต่อหลายขนานชนิดรุนแรงมากภายใต้พระราชบัญญัติโรคติดต่อ พ.ศ. 2558 กรุงเทพฯ: อักษรกราฟฟิกแอนด์ดีไซน์, 2561.
45. Shah NS, Yuen CM, Heo M, Tolman AW, Becerra MC. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58:381-91.
46. Seddon JA, Hesselning AC, Finlayson H, Fielding K, Cox H, Hughes J, et al. Preventive therapy for child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2013;57:1676-84.
47. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002;109:765-71.

## Drug-Resistant Influenza Virus

สุพรรณ อนุกุลเรืองกิตต์

โรคไข้หวัดใหญ่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza virus) เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาล โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงได้แก่ เด็กเล็กอายุน้อยกว่า 2 ปี ผู้สูงอายุ 65 ปีขึ้นไป ผู้ที่มีโรคประจำตัวเรื้อรัง (เช่น โรคปอดเรื้อรัง โรคหัวใจ โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง โรคตับเรื้อรัง โรคทางระบบประสาท โรคมะเร็ง โรคติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์) คนอ้วน และหญิงตั้งครรภ์<sup>1,2</sup>

### ระบาดวิทยา

สถานการณ์โรคไข้หวัดใหญ่ทั่วโลกมีผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ 90 ล้านคนต่อปี โดยร้อยละ 20-30 เป็นผู้ป่วยเด็ก<sup>3</sup> นอกจากนี้ยังพบโรคไข้หวัดใหญ่รุนแรง (influenza-associated severe acute lower respiratory infection, ALRI) ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี จำนวน 1 ล้านคนต่อปี<sup>4</sup> ในประเทศไทยมีอัตราการนอนโรงพยาบาลจากการป่วยเป็นโรคไข้หวัดใหญ่ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี เท่ากับ 477 ต่อ 100,000 ประชากร<sup>5</sup> อัตราการเกิดภาวะ

แทรกซ้อนจากการป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ ในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี เท่ากับ 7 ต่อ 1,000 คนต่อปี<sup>6</sup>

### อาการทางคลินิก

อาการทางคลินิกที่สำคัญของผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ได้แก่ ไข้สูง ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และมีอาการหวัดร่วมด้วย อาจเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ปอดอักเสบ เป็นสาเหตุให้ต้องนอนโรงพยาบาล โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจนทำให้เสียชีวิตได้<sup>7</sup>

เด็กเล็กที่ป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่จะมีอาการไข้สูงซึ่งอาจทำให้เกิดอาการชักจากไข้สูงได้ แต่อาจไม่พบอาการหวัดหรืออาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อแบบที่พบในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยคือ ภาวะแทรกซ้อนทางปอด (ปอดอักเสบ) และภาวะแทรกซ้อนทางสมอง (สมองอักเสบ)<sup>7</sup> โดยเด็กเล็กอายุไม่เกิน 6 เดือนซึ่งยังไม่สามารถฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ได้ เป็นอีกหนึ่งกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดโรคไข้หวัดใหญ่รุนแรง มีอัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตสูง<sup>8,9</sup>



อาการอื่นที่ควรสงสัยว่าเกิดจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ โดยเฉพาะกรณีที่อยู่ในช่วงที่มีโรคไข้หวัดใหญ่ระบาด<sup>10</sup> ได้แก่ อาการกำเริบของโรคปอดเรื้อรังไม่ว่าจะมีไข้หรือไม่ อาการของระบบทางเดินหายใจที่รุนแรงหรือมีภาวะแทรกซ้อนที่ไม่มีสาเหตุอื่น ผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลและมีอาการของระบบทางเดินหายใจที่เกิดขึ้นใหม่ไม่ว่าจะมีไข้หรือไม่ ไข้ไม่ทราบสาเหตุในเด็กเล็ก และอาการทางระบบประสาทในเด็กเล็กไม่ว่าจะมีไข้หรือไม่

### การรักษา<sup>10-12</sup>

โรคไข้หวัดใหญ่มีการรักษาจำเพาะคือ ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ โดยยาที่ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) ให้ใช้ในการรักษาไข้หวัดใหญ่คือ ยา oseltamivir, zanamivir, peramivir, amantadine, rimantadine และ baloxavir marboxil

1. ยา oseltamivir, zanamivir, peramivir เป็นยาในกลุ่ม neuraminidase

inhibitors ยับยั้งการปลดปล่อยไวรัสออกจากเซลล์ ออกฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A และ B

2. ยา amantadine, rimantadine เป็นยาในกลุ่ม M2 inhibitors ยับยั้งการปลดปล่อยสารพันธุกรรมของไวรัส ออกฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A เท่านั้น และปัจจุบันมีปัญหาเรื่องการดื้อยา จึงไม่แนะนำให้ใช้

3. ยา baloxavir marboxil ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ endonuclease ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นสำหรับ gene transcription ยาจึงขัดขวางการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส ยานี้ได้รับการรับรองจาก US FDA เมื่อเดือนตุลาคม พ.ศ. 2561 สำหรับการรักษาไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A และ B ในผู้ใหญ่และเด็กอายุ 12 ปีขึ้นไป ข้อดีของยา baloxavir marboxil คือ รับประทานครั้งเดียว (single dose) แต่ยังมีข้อมูลจำกัดในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี

ยาแต่ละชนิดมีขนาดและระยะเวลาในการใช้ที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1, 2)

ตารางที่ 1. แสดงยาต้านไวรัสสำหรับการรักษาไข้หวัดใหญ่ (antiviral agents for influenza).<sup>3,7,9</sup>

	Oseltamivir	Zanamivir	Peramivir	Baloxavir
ตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์ (Protein target)	Neuraminidase	Neuraminidase	Neuraminidase	Polymerase acidic endonuclease
การปรับขนาดยาในผู้ทำงานของไตบกพร่อง	ปรับขนาดถ้า CrCL <30 มล./นาที	ไม่ต้องปรับขนาดยา	ปรับขนาดถ้า CrCL <50 มล./นาที	ยังไม่มีข้อมูลกรณี CrCL <50 มล./นาที
ข้อควรระวังในการใช้		คนที่มีโรคระบบทางเดินหายใจ เช่น โรคหืด		
FDA-approved indications: Therapy	อายุ ≥2 สัปดาห์ <sup>#</sup>	อายุ ≥7 ปี	อายุ ≥2 ปี <sup>##</sup>	อายุ ≥12 ปี และ น้ำหนัก ≥40 กก. <sup>##</sup>
FDA-approved indications: Prophylaxis	อายุ ≥1 ปี <sup>###</sup>	อายุ ≥5 ปี	NA	NA
ขนาดยาและระยะเวลาการรักษา	ในตารางที่ 2	10 มก. วันละ 2 ครั้ง นาน 5 วัน	อายุ ≥13 ปี: 600 มก. อายุ 2-12 ปี: 12 มก./กก. ขนาดสูงสุด 600 มก. ครั้งเดียว ให้ยาใน 15-30 นาที	- น้ำหนัก <80 กก. ขนาด 40 มก. - น้ำหนัก ≥80 กก. ขนาด 80 มก. ครั้งเดียว
รูปแบบยา	แคปซูล ขนาด 30, 45, 75 มก.*	Diskhaler ขนาด 5 มก. ต่อครั้ง 20 โดสต่อ diskhaler	ยาฉีด 200 มก./20 มล.	ยาเม็ด 20, 40 มก.

\*สถานพยาบาลบางแห่งมีรูปแบบยาน้ำ (suspension) 10 มก./มล.

<sup>#</sup> US FDA รับรองประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา oseltamivir ในเด็กอายุ ≥2 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามจากแนวทางการรักษาแนะนำให้พิจารณาการใช้ยา oseltamivir ในเด็กที่เป็นไข้หวัดใหญ่ได้ทุกอายุรวมถึงทารกคลอดก่อนกำหนด

<sup>##</sup> US FDA รับรองข้อบ่งชี้การรักษาไข้หวัดใหญ่ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน

<sup>###</sup> US FDA รับรองข้อบ่งชี้การป้องกันในเด็กอายุ ≥1 ปี อย่างไรก็ตามจากแนวทางเวชปฏิบัติมีขนาดยาในการป้องกันสำหรับเด็กอายุ ≥3 เดือนขึ้นไป



**ตารางที่ 2.** แสดงขนาดยา oseltamivir ตามน้ำหนักและค่าการทำงานของไต.<sup>8-11</sup>

อายุและน้ำหนัก	ขนาดยาสำหรับการรักษา (ระยะเวลา 5 วัน)
ทารกคลอดก่อนกำหนด Postmenstrual age <38 สัปดาห์ Postmenstrual age 38-40 สัปดาห์ Postmenstrual age >40 สัปดาห์	1 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง 1.5 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง 3 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง
ทารกคลอดครบกำหนดถึงอายุไม่เกิน 1 ปี	3 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง <sup>5</sup>
เด็กอายุ 1-12 ปี พิจารณาตามน้ำหนักตัว ≤15 กิโลกรัม >15-23 กิโลกรัม >23-40 กิโลกรัม	30 มก. วันละ 2 ครั้ง 45 มก. วันละ 2 ครั้ง 60 มก. วันละ 2 ครั้ง
ผู้ใหญ่ วัยรุ่นอายุ ≥13 ปี และเด็กที่มีน้ำหนัก > 40 กก.	75 มก. วันละ 2 ครั้ง
เด็กที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่อง CrCL 10-30 มล./นาที่ On hemodialysis ≤15 กก. >15-23 กก. >23-40 กก.	ขนาดปกติ วันละครั้ง 7.5 มก. หลังการล้างไตแต่ละครั้ง 10 มก. หลังการล้างไตแต่ละครั้ง 15 มก. หลังการล้างไตแต่ละครั้ง
ผู้ใหญ่ที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่อง	
ผู้ใหญ่ที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่อง CrCL >30-60 มล./นาที่ CrCL 10-30 มล./นาที่ CrCL <10 มล./นาที่ On hemodialysis	75 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ 30 มก. วันละ 2 ครั้ง 30 มก. วันละครั้ง ไม่แนะนำหรืออาจพิจารณาใช้ขนาด 30 มก. วันละครั้ง 30 มก. หลังการล้างไตแต่ละครั้ง

<sup>5</sup> The American Academy of Pediatrics แนะนำขนาด 3.5 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง ในเด็กอายุ 9-11 เดือน<sup>11</sup>

ในระยะแรกหลังติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ เชื้อไวรัสจะเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว ประสิทธิภาพของยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่จึงมีความสัมพันธ์กับความเร็วในการเริ่มยา อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าการรักษาด้วยยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่จะได้ผลดีถ้าให้การรักษาเร็วภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังเริ่มมีอาการ ยกเว้นในผู้ป่วย

ที่มีอาการรุนแรงหรือมี prolonged viral replication ควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยไม่ต้องคำนึงถึงระยะเวลา เนื่องจากยังมีประโยชน์ในการรักษาแม้ได้รับยาหลังมีอาการนานกว่า 48 ชั่วโมง โดยเฉพาะโรคจะหายเร็วขึ้น 1-2 วัน<sup>13,14</sup> และลดภาวะแทรกซ้อนของโรค เช่น โรคหุ้้นกลางอักเสบ โรคปอดอักเสบ ผู้ป่วยทุกคน

ไม่จำเป็นต้องได้รับยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ เนื่องจากผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัว และไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ สามารถหายจากโรคไข้หวัดใหญ่ได้โดยไม่ต้องได้รับยา

การตัดสินใจให้ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ไม่จำเป็นต้องรอผลการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการหากมีอาการที่เข้าได้และมีข้อบ่งชี้แนะนำให้ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่สำหรับผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่หรือผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นไข้หวัดใหญ่โดยเร็วที่สุดในกรณีดังนี้

1. ผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนหรือเกิดอาการรุนแรงจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ ได้แก่ เด็กเล็กอายุน้อยกว่า 2 ปี ผู้สูงอายุ 65 ปีขึ้นไป หญิงตั้งครรภ์และมารดาหลังคลอดบุตร 2 สัปดาห์แรก ผู้ที่มีโรคประจำตัวเรื้อรัง (เช่น โรคปอดเรื้อรัง โรคหัวใจ โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง โรคตับเรื้อรัง โรคทางระบบประสาท โรคมะเร็ง โรคติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์) คนที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี ที่ได้รับยาแอสไพรินเป็นเวลานาน คนอ้วนที่ดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 40

2. ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือมีภาวะแทรกซ้อน เช่น ปอดอักเสบ

3. ผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล  
หลักการให้ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ในการรักษา คือ ควรเริ่มยาโดยเร็วที่สุดตามข้อบ่งชี้ข้างต้น เลือกยาตัวใดตัวหนึ่งจากกลุ่ม neuraminidase inhibitor ไม่แนะนำให้ใช้ยาหลายขนาน

นอกจากกรณีข้างต้นการให้ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่หรือผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นไข้หวัดใหญ่ที่มีสุขภาพแข็งแรงมาก่อนอาจพิจารณาให้ในกรณีที่มาภายใน 48 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ชัดเจนเท่ากับผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงหรือผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง จากการศึกษาในเด็กที่มีสุขภาพแข็งแรงและป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่โดยไม่มีความเสี่ยงพบว่าการให้ยา oseltamivir ช่วยลดอาการเร็วขึ้น 1 วัน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา<sup>15</sup> จึงควรพิจารณาการให้ยาเป็นรายๆ ตามความเหมาะสม อาจพิจารณาให้ถ้ามีประโยชน์อื่นจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ เช่น ผู้ป่วยที่มีคนในบ้านเป็นกลุ่มเสี่ยง หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ต้องดูแลผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ

### การป้องกันหลังการสัมผัสโรค

แนวทางในการให้ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่สำหรับป้องกันหลังการสัมผัสโรค (post exposure chemoprophylaxis) สำหรับแนวทางในประเทศไทยไม่ได้แนะนำโดยทั่วไป เนื่องจากอาจทำให้เกิดปัญหาการดื้อยาเพิ่มขึ้น แต่อาจพิจารณาให้ในบางกรณี เช่น ให้ยาป้องกันหลังการสัมผัสโรคไข้หวัดใหญ่จากสมาชิกในครอบครัว (household contact) และเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง หากจะให้ยาควรให้ภายใน 48 ชั่วโมงหลังการสัมผัสครั้งแรกและให้ต่อหลังจากการสัมผัสครั้งสุดท้ายต่อไปอีก 7 วัน นอกจากนี้สามารถให้คำแนะนำกับผู้ป่วยว่ามีทางเลือกอื่นนอกจาก



การให้ยาป้องกันหลังการสัมผัสโรคคือ เริ่มให้ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่โดยเร็วหากเริ่มมีอาการที่เข้าได้กับโรคไข้หวัดใหญ่ (early empiric initiation therapy)

### เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ต้อยา

โรคไข้หวัดใหญ่เกิดจากเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ซึ่งเกิดการติดต่อยาได้ไม่บ่อย มักพบในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ<sup>16,17</sup> การต้อยา oseltamivir มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อไวรัสที่มีความไวต่อยาลดลง โดยทั่วไปพบประมาณร้อยละ 2 ในผู้ใหญ่ที่ไม่มีโรคประจำตัว<sup>2</sup> และพบได้มากขึ้นเป็นร้อยละ 5.5 ในกลุ่มประชากรเด็ก<sup>18</sup>

### ระบาดวิทยาของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ต้อยา

#### 1. เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A

ก่อนปี ค.ศ. 2009 เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A (H1N1) มีการต้อยา adamantanes เป็นระยะ และต้อยา oseltamivir โดยกลไก H275Y mutation ในปี ค.ศ. 2007 จนต่อมามีการระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A (H1N1 pdm2009) ซึ่งยังคงต้อยา adamantanes และมีรายงานการต้อยา oseltamivir สูงขึ้นถึงมากกว่าร้อยละ 90<sup>19</sup> แต่ยังคงไวต่อยา zanamivir ขณะที่เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A (H3N2) มีการพัฒนาการต้อยา adamantanes มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2003<sup>20</sup> ในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา adamantanes ในการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่

#### 2. เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ B

เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ B มีอุบัติการณ์การต้อยาดำ เชื้อเกือบทั้งหมดยังไวต่อยา oseltamivir และ zanamivir

จากข้อมูลการเฝ้าระวังเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ต้อยาของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคของประเทศสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ในปี ค.ศ. 2017-2018 และเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A (H1N1 pdm2009) ต้อยา oseltamivir และ peramivir ร้อยละ 1 แต่ไม่ต้อยา zanamivir<sup>21</sup>

การศึกษาในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2553-2554 ตรวจพบเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A (H1N1 pdm2009) ต้อยา oseltamivir ร้อยละ 1.3 โดยพบการกลายพันธุ์ (mutation) ที่ยีนควบคุมการสร้างเอนไซม์ neuraminidase ในตำแหน่ง H275Y<sup>22</sup> สถานการณ์ในประเทศไทยล่าสุดจากรายงานของศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เมื่อวันที่ 10 มกราคม พ.ศ. 2562 พบว่าตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2552 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 มีเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A (H1N1 pdm2009) ต้อยา neuraminidase inhibitors ร้อยละ 0.73 ไม่พบการต้อยาของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A (H3N2) และสายพันธุ์ B<sup>23</sup>

### กลไกการต้อยาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่

การต้อยาของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่พบได้ทั้งจากการติดเชื้อสายพันธุ์ที่ต้อยาหรือเกิดการต้อยาภายหลังจากได้รับยาด้านไวรัส กลไกการต้อยาเกิดจากการกลายพันธุ์ในส่วนของ viral hemagglutinin และ/หรือการสร้างเอนไซม์ neuraminidase

1. การต้อยา adamantanes เกิดจากการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง M2 protein



channel ตำแหน่งที่พบบ่อยคือ 26, 27, 30, 31, 34 ของ M2 protein<sup>24</sup>

2. การดื้อยา neuraminidase inhibitors เกิดได้จากสองกลไกคือ

2.1 การกลายพันธุ์จากการแทนที่ของกรดอะมิโนที่ตำแหน่งเอนไซม์ neuraminidase โดยเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่จะดื้อยา oseltamivir และ peramivir แต่ยังไม่ดื้อยา zanamivir<sup>13</sup> ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดที่ทำให้เกิดการดื้อยาคือการกลายพันธุ์ (mutation) ที่ยีนควบคุมการสร้างเอนไซม์ neuraminidase ในตำแหน่ง H275Y ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A ซึ่งทำให้ความไวต่อยา oseltamivir ลดลงอย่างมาก ส่วนความไวต่อยา peramivir ลดลงปานกลาง แต่ยังไม่ดื้อยา zanamivir ตำแหน่งการดื้อยาอื่นๆ เช่น E119E/V, R292K ซึ่งตำแหน่งการดื้อยาที่ R292K จะทำให้ดื้อยา กลุ่ม neuraminidase inhibitors ทุกตัว

2.2 การกลายพันธุ์ของ hemagglutinin จะทำให้เกิดการดื้อยาแบบ cross resistance ของยาในกลุ่ม neuraminidase inhibitors

### การตรวจวินิจฉัยเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ดื้อยา

ควรสงสัยว่าไวรัสไข้หวัดใหญ่ดื้อยาในกรณีต่อไปนี้<sup>10</sup>

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไข้หวัดใหญ่โดยการยืนยันทางห้องปฏิบัติการ ขณะที่ได้รับยา neuraminidase inhibitor แบบป้องกันหลังการสัมผัสโรค

2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไข้หวัดใหญ่โดยการยืนยันทางห้องปฏิบัติการ

หลังการรักษาด้วยยาที่มีขนาดต่ำกว่าคำแนะนำ

3. ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ อาการไม่ดีขึ้น และยังคงตรวจพบเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ (วิธี RT-PCR หรือการเพาะเชื้อ) หลังการรักษา 7-10 วัน

4. ผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ที่มีอาการรุนแรงและไม่ดีขึ้นหลังได้รับยาต้านไวรัส และยังคงตรวจพบเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ (วิธี RT-PCR หรือการเพาะเชื้อ) หลังการรักษา 7-10 วัน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ดื้อยา มีการตรวจวิเคราะห์ 2 วิธี คือ

1. Genotypic assay เป็นการตรวจหา ยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา ตำแหน่งการกลายพันธุ์ ระดับโมเลกุล เช่น การตรวจลำดับนิวคลีโอไทด์ของสารพันธุกรรม การตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่สงสัยโดยวิธี pyrosequencing

2. Phenotypic assay เป็นการตรวจหา การแสดงออกของการดื้อยา ทำโดยการทดสอบเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่กับยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ในกลุ่ม neuraminidase inhibitor โดยวิธี neuraminidase inhibition assay เพื่อหาความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase

### การควบคุมเชื้อไข้หวัดใหญ่ดื้อยา<sup>19</sup>

การควบคุมเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ดื้อยา ประกอบด้วย

1. วัคซีนไข้หวัดใหญ่ ช่วยป้องกันการระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ดื้อยา การผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่แบบ universal vaccine ที่สามารถครอบคลุมเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ทุก



สายพันธุ์กำลังอยู่ระหว่างการพัฒนา รวมถึงการศึกษาการผลิตวัคซีนโดยใช้แอนติเจนอื่นของไวรัส เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่

2. ยาต้านไวรัส การรักษาเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ตัวยังมีข้อจำกัด ยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ที่ตัวยาคือ oseltamivir คือยา zanamivir ซึ่งมีข้อจำกัดคือแนะนำให้ใช้รักษาเด็กอายุ 7 ปีขึ้นไป หรือกรณีทราบว่าเชื้อไวรัสไม่ติดต่อข้ามต่อยา peramivir อาจใช้ยา peramivir ในการรักษา การใช้ยาหลายตัวที่ออกฤทธิ์ต่างกัน<sup>25</sup> เช่น oseltamivir, amantadine, ribavirin จะช่วยเสริมฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ตัวยานอกจากนี้ยังมีการให้ intravenous immunoglobulin (IVIg) ในการรักษา<sup>26</sup> ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดใหม่ เช่น ยา favipiravir ซึ่งได้รับการรับรองแล้วในประเทศญี่ปุ่น ออกฤทธิ์โดย polymerase inhibitor นอกจากนี้ยังมีการพัฒนายาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดใหม่ซึ่งออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งอื่น รวมถึงการใช้แอนติบอดี (monoclonal antibodies) ในการรักษาซึ่งอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย

3. การเฝ้าระวัง ระบบการรายงานและเฝ้าระวังขององค์การอนามัยโลก (The WHO Global Influenza Surveillance and Response System, GISRS) มีศูนย์ติดตามเฝ้าระวังเพื่อเก็บข้อมูลการต้อของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่จากทั่วโลกและให้คำแนะนำเกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยวัคซีน และแจ้งเตือนเมื่อพบว่าเกิดการต้อชนิดใหม่ในประเทศไทยมีโครงการ “การศึกษาสายพันธุ์ไข้หวัดใหญ่เพื่อการเตรียมความพร้อม

รับมือไข้หวัดใหญ่ระบาดใหญ่ (Study of Influenza strains for supporting of Pandemic Influenza Preparedness Planning)” ซึ่งได้รับทุนสนับสนุนจากสถาบันวิจัยวัคซีนแห่งชาติ (องค์การมหาชน) โดยการสุ่มตัวอย่างจากผู้ป่วยที่มีอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (influenza-like illness, ILI) ผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ที่มีอาการรุนแรงหรือมีภาวะแทรกซ้อนทางปอด (severe acute respiratory illness, SARI) จากระบบเฝ้าระวังโรคไข้หวัดใหญ่และไข้หวัดนก โดยกระทรวงสาธารณสุข นำมาเพาะเชื้อและทำการตรวจวิเคราะห์หาเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ตัวยาคือ



### เอกสารอ้างอิง

1. ชิชณ พันธ์เจริญ. วัคซีนไขหวัดใหญ่. ใน: ชิชณ พันธ์เจริญ, บรรณาธิการ. Q&A ไขปัญหา “วัคซีน” อารูธสำคัญในการป้องกันโรคร้าย. กรุงเทพฯ: ภาพพิมพ์, 2562:92-5.
2. Aoki FY. Antiviral drugs. In: John EB, Raphael D, Martin JB, eds. Mandell, Douglas, and Bennett Principles and Practice of Infectious Diseases. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015:531-62.
3. Simmerman JM, Uyeki TM. The burden of influenza in East and South-East Asia: a review of the English language literature. *Influenza Other Respir Viruses* 2008;2:81-92.
4. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;378:1917-30.
5. Kittikraisak W, Suntarattiwong P, Levy J, Fernandez S, Dawood FS, Olsen SJ, et al. Influenza vaccination coverage and effectiveness in young children in Thailand, 2011-2013. *Influenza Other Respir Viruses* 2015;9:85-93.
6. Hasan R, Rhodes J, Thamthitiwat S, Olsen SJ, Prapasiri P, Naorat S, et al. Incidence and etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized children younger than 5 years in rural Thailand. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:e45-52.
7. ชิชณ พันธ์เจริญ, สุรสิทธิ์ ชัยทองวงศ์วัฒนา. Q&A ไขปัญหา “วัคซีนไขหวัดใหญ่... ความจำเป็นสำหรับหญิงตั้งครรภ์และเด็กเล็ก”. กรุงเทพฯ: ภาพพิมพ์, 2561.
8. Sebastian R, Skowronski DM, Chong M, Dhaliwal J, Brownstein JS. Age-related trends in the timeliness and prediction of medical visits, hospitalizations and deaths due to pneumonia and influenza, British Columbia, Canada, 1998-2004. *Vaccine* 2008;26:1397-403.
9. Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005;353:2559-67.
10. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM Jr, Fry AM, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019;68:e1-47.
11. Bartlett JG, Auwaerter PG. The Johns Hopkins POC-IT ABX Guide. Charlottesville, VA: Unbound Medicine, 2000-2019.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral medications, Influenza: Information for health care professionals [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.



13. Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000;355:827-35.
14. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet* 2000;355:1845-50.
15. Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L, et al. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:109-18.
16. Baz M, Abed Y, McDonald J, Boivin G. Characterization of multidrug-resistant influenza A/H3N2 viruses shed during 1 year by an immunocompromised child. *Clin Infect Dis* 2006;43:1555-61.
17. Tamura D, DeBiasi RL, Okomo-Adhiambo M, Mishin VP, Campbell AP, Loecheit B, et al. Emergence of multidrug-resistant influenza A(H1N1)pdm09 virus variants in an immunocompromised child treated with oseltamivir and zanamivir. *J Infect Dis* 2015;212:1209-13.
18. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127-33.
19. Hussain M, Galvin HD, Haw TY, Nutsford AN, Husain M. Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management. *Infect Drug Resist* 2017;10:121-34.
20. Hayden FG, de Jong MD. Emerging influenza antiviral resistance threats. *J Infect Dis* 2011;203:6-10.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral drug resistance [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/treatment/antiviral-resistance.htm>.
22. Chittaganpitch M, Waicharoen S, De silva JW, Supawat K, Pattamadilok S, Auwanit W, et al. A study of oseltamivir-resistant influenza viruses in Thailand, 2008-2010. *Reginal Health Forum* 2011; 15:57-62.
23. ศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. รายงานผลการเฝ้าระวังการกลายพันธุ์และการดื้อยาของเชื้อไข้หวัดใหญ่ประจำเดือนธันวาคม 2561 [อินเทอร์เน็ต]. 2556 [เข้าถึงเมื่อ 1 เมษายน 2562]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.thainihnic.org/influenza/main.php>.
24. Bright RA, Medina MJ, Xu X, Perez-Oronoz G, Wallis TR, Davis XM, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* 2005; 366:1175-81.
25. Hoopes JD, Driebe EM, Kelley E, Engelthaler DM, Keim PS, Perelson

AS, et al. Triple combination antiviral drug (TCAD) composed of amantadine, oseltamivir, and ribavirin impedes the selection of drug-resistant influenza A virus. *PLoS One* 2011;6:e29778.

26. Hung IFN, To KKW, Lee CK, Lee KL, Yan WW, Chan K, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2013;144:464-73.



## Drug-Resistant Malaria

วัชร อรุณสวัสดิ์

มาลาเรียเป็นภาวะด้านสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศทั่วโลก การที่เชื้อมาลาเรียดื้อยาต้านมาลาเรียได้เพิ่มอัตราการตายและอัตราการเจ็บป่วยในโครงการควบคุมมาลาเรีย การตรวจสอบความต้านทานต่อยาต้านมาลาเรียที่มีอยู่ช่วยในการดำเนินนโยบายยาที่มีประสิทธิภาพ ผ่านการศึกษาประสิทธิภาพของยาในมนุษย์ (*in vivo efficacy studies*) การทดสอบความไวของยาในหลอดทดลอง (*in vitro drug susceptibility tests*) และการตรวจหาเครื่องหมายโมเลกุล (*molecular markers*) สิ่งสำคัญคือต้องเข้าใจกลไกของยาต้านมาลาเรีย เนื่องจากเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญในการเกิดและแพร่กระจายของการดื้อยา และจำเป็นต้องรู้จักยาต้านมาลาเรียที่ใช้กันทั่วไป กลไกการออกฤทธิ์ และเครื่องหมายทางพันธุกรรมที่ผ่านการตรวจสอบเพื่อตรวจหาปรสิตที่ดื้อยา รวมทั้งแนวทางการปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยที่น่าจะมีการดื้อยาต้านมาลาเรีย

### ระบาดวิทยา

มาลาเรียเป็นหนึ่งในโรคที่มีความอันตรายมากและทำให้มีผู้เสียชีวิตนับล้านทั่วโลก ในจำนวนนี้ *Plasmodium falciparum* เป็นปรสิตที่รุนแรงที่สุด มีอัตราการตายและอัตราป่วยสูง การค้นพบยาสังเคราะห์คลอโรควิน (*chloroquine, CQ*) ในปี พ.ศ. 2483 ช่วยรักษาป้องกัน และกำจัดโรคมาลาเรียผ่านโครงการควบคุมและกำจัดโรคมาลาเรียทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2493 อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพในการรักษาของยา CQ และความพยายามในการกำจัดมาลาเรียทั่วโลกลดลงอย่างรวดเร็วเนื่องจากพบเชื้อดื้อยา CQ เป็นครั้งแรก ความล้มเหลวของโปรแกรมการกำจัดโรคมาลาเรียนำไปสู่การเกิดใหม่ของโรคมาลาเรียและการแพร่กระจายของเชื้อที่ดื้อยา CQ ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และอเมริกาใต้ และพบว่าทำให้มีอัตราผู้เสียชีวิตจากโรคมาลาเรียเพิ่มขึ้น 2-3 เท่าในแอฟริกา<sup>2</sup> การใช้ยาต้านมาลาเรียแบบ combination



therapy แทนที่จะใช้ยาต้านมาลาเรียแบบ monotherapy ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยา และชะลอการเกิดการดื้อยา นับตั้งแต่การรักษาแบบผสมผสานกับยา artemisinin (artemisinin-based combination therapy, ACT) เป็นที่นิยมใช้อย่างกว้างขวางและมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคมาลาเรีย การพบเชื้อมาลาเรียดื้อยา artemisinin ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้เมื่อเร็วๆ นี้ เป็นการเตือนภัยระดับโลกสำหรับการรักษาและควบคุมโรคมาลาเรีย<sup>3</sup>

ปัญหาการดื้อยารักษาโรคมาลาเรียชนิด artemisinin เป็นอุปสรรคสำคัญต่อการรักษา มาลาเรียชนิด *P. falciparum* และประเทศในแถบราบลุ่มแม่น้ำโขงเป็นหนึ่งในแหล่งของเชื้อดื้อยาที่สำคัญ มีการยืนยันการพบเชื้อดื้อยา artemisinin ในเขตแนวชายแดนไทยกัมพูชาเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2551 และปัจจุบันมีการพบเชื้อดื้อยา artemisinin ในพื้นที่โดยรอบทั้ง 5 ประเทศ ได้แก่ ประเทศไทย กัมพูชา ลาว พม่า และเวียดนาม<sup>3</sup>

ในปี พ.ศ. 2551-2558 มีการศึกษาการดื้อยา artemisinin ของเชื้อ *P. falciparum* ในเขตราบลุ่มแม่น้ำโขง พบว่าใน จ.โพลิน ประเทศกัมพูชา (กัมพูชาฝั่งตะวันตกติดชายแดนไทยฝั่งตะวันออกที่ จ.จันทบุรี) พบยีนดื้อยา artemisinin หรือการกลายพันธุ์ของยีน *PfKetch* จากสิ่งส่งตรวจในปี พ.ศ. 2554-2555 มากถึงร้อยละ 95 (38 จาก 40 สิ่งส่งตรวจ) จากการศึกษาเดียวกันนี้ประเทศไทยพบการดื้อยาดังกล่าวสูงเช่นเดียวกัน โดยใน อ.ภูสิงห์ จ.บึงกาฬ ปี พ.ศ. 2558 พบยีนดื้อยาร้อยละ 100 (ทั้งหมด 15 สิ่งส่งตรวจ) และใน จ.อุบลราชธานี ปี

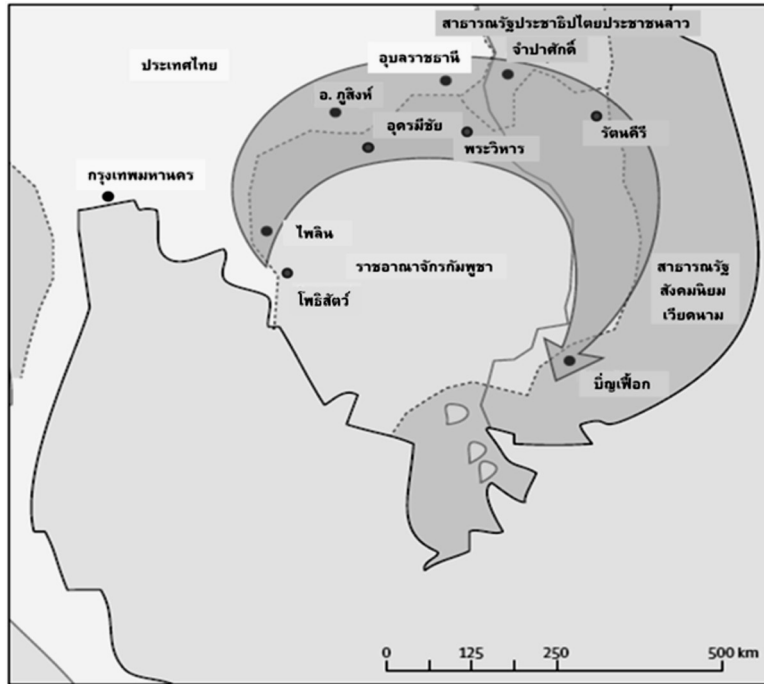
พ.ศ. 2557 พบยีนดื้อยาสูงถึงร้อยละ 93.2 (82 จาก 88 สิ่งส่งตรวจ)<sup>4</sup> (รูปภาพที่ 1) เนื่องจากในกัมพูชาเริ่มมีการใช้ยา dihydroartemisinin/piperazine เป็น first-line ACT ในปี พ.ศ. 2555 แต่พบว่ามี การดื้อยา piperazine ซึ่งสามารถตรวจพบการเพิ่ม copy number ของยีน *Pfplasmepsin2* (*PfPM2*) ได้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 เฉพาะในกลุ่มเชื้อมาลาเรียที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *PfKetch* ทำให้มีการดื้อยาแบบ multidrug-resistance แพร่ระบาดอย่างรวดเร็วและลุกลามไปทางประเทศเวียดนาม<sup>5</sup> ทำให้มีการกลับมาใช้ยา artesunate/mefloquine เป็น first-line ACT แทนในประเทศกัมพูชาในปัจจุบัน

การศึกษาคัดยารักษา artesunate ในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่รวม 1,241 รายจาก 7 ประเทศ ในทวีปเอเชียและ 3 ประเทศ ในทวีปแอฟริกา ระหว่างปี พ.ศ. 2554-2556 โดยพิจารณาจากค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดเชื้อมาลาเรีย (parasite clearance half-life) ในผู้ป่วยโรคมาลาเรียชนิด *P. falciparum* แบบไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่ได้รับการรักษาด้วยยา artesunate แบบรับประทานนาน 3 วัน ตามด้วยยา ACT อีก 3 วัน ตามนโยบายการรักษาของแต่ละประเทศ พบว่าการที่มีค่า parasite clearance half-life นานกว่า 5 ชั่วโมง จะแสดงถึงการดื้อยา artesunate และมีความสัมพันธ์กับการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *PfKetch* โดยมีแนวโน้มที่จะตรวจพบ gametocyte ได้สูงทั้งก่อนและหลังการรักษา ส่งผลต่อการแพร่เชื้อ (transmission) ผลการศึกษาพบว่าในพื้นที่ อ.แม่สอด จ.ตาก จ.ศรีสะเกษ จ.ระนอง พบการดื้อยา artesunate สูงถึงร้อยละ 49-66 ส่วน



จ.โพธิ์สัตว์ ประเทศกัมพูชา (กัมพูชาฝั่งตะวันตก ติดชายแดนไทย ฝั่งตะวันออกที่ จ.ตราด) พบการ ต่อยา artesunate สูงถึงร้อยละ 61-73 ซึ่ง

แตกต่างจากตอนเหนือของกัมพูชา ฝั่งตะวันออก ของพม่าและเวียดนาม ที่พบการต่อยา artesunate ต่ำกว่า (5%-28%)<sup>6</sup>



รูปภาพที่ 1. แสดงการแพร่ระบาดของเชื้อมาลาเรียที่ต่อยาแบบ multidrug-resistance สายพันธุ์ *PfPailin*.<sup>5</sup>

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5

### ยาด้านมาลาเรีย

ยาด้านมาลาเรียที่ใช้กันในปัจจุบันออกฤทธิ์ ต่อเชื้อ asexual forms ที่อยู่ในกระแสน้ำเลือดเป็น ส่วนใหญ่ แบ่งออกได้เป็น 4 กลุ่มหลัก (ตารางที่ 1) ได้แก่

1. ยา กลุ่ม quinoline derivatives แบ่งเป็น 4 กลุ่มย่อยคือ

1.1 ยา 4-aminoquinolines มีกลไกออกฤทธิ์โดยการเข้าไปสะสมใน digestive vacuole ของเชื้อปรสิตและยับยั้ง heme detoxification ทำให้เชื้อตาย

1.2 ยา amino alcohols มีกลไกออกฤทธิ์เหมือน 4-aminoquinolines

1.3 ยา 8-aminoquinolines ไม่ทราบกลไกออกฤทธิ์ที่ชัดเจน

1.4 ยา naphthoquinone มีกลไกออกฤทธิ์ที่ cytochrome bc1 complex ที่อยู่ในเยื่อหุ้มของ mitochondria (inner mitochondrial membrane) ของเชื้อปรสิต และยับยั้ง respiratory reaction

2. ยา กลุ่ม antifolate derivatives แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อยคือ



2.1 ยากลุ่ม sulfa มีกลไกออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydropteroate synthetase (PfdHPS) และยับยั้งการสร้าง folate

2.2 ยา pyrimethamine และ proguanil มีกลไกออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydrofolate reductase (PfdHFR) และยับยั้งการสร้าง folate

3. ยากลุ่ม artemisinin derivatives เป็นยากลุ่ม endoperoxides โดย active metabolite ของ artemisinin คือ dihydroartemisinin ที่เป็น sesquiterpene peroxide มีกลไกออกฤทธิ์โดยการขัดขวางกระบวนการขนส่งอิเล็กตรอนและโปรตีนของ mitochondria

และยับยั้งเอนไซม์ sarcoendoplasmic reticulum calcium adenosine triphosphatase (SERCA) ทำให้การทำงานของ mitochondria ลดลง ทำให้ membrane ถูกทำลาย

4. ยากลุ่ม antibiotics ที่ใช้เป็นยาด้านมาลาเรียได้แก่

4.1 ยา tetracycline มีกลไกออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้างโปรตีน

4.2 ยา doxycycline มีกลไกออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง binding ของ aminoacyl-tRNA กับ mRNA ribosomal complex

4.3 ยา clindamycin มีกลไกออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้างโปรตีน

ตารางที่ 1. แสดงยาด้านมาลาเรียที่มีใช้ในปัจจุบันและสถานะการดื้อยาด้านมาลาเรีย.<sup>4,7-9</sup>

กลุ่มยา/ชื่อยา	Half-life	การใช้ยา	ข้อห้าม	สถานะการดื้อยา	Genetic markers ของการดื้อยา
<b>1. Quinolines</b>					
1.1 4-aminoquinolines					
Chloroquine	41+14 วัน	Non-falciparum หรือ <i>P. falciparum</i> ที่ยังไม่ดื้อยา		พบการดื้อยา	Point mutation in <i>Pfcr</i> , <i>Pfmdr1</i> , <i>Pfmrp</i>
Amodiaquine	5 ชม.	Non-severe falciparum ที่ดื้อยา chloroquine		พบการดื้อยา	Point mutation and copy number variation in <i>Pfmdr1</i>
Piperaquine	3-6 ชม.	ใช้ร่วมกับ dihydroartemisinin เพื่อรักษา multidrug-resistant falciparum malaria	Congenital prolongation of QTc interval, ไม่ควรกินอาหารไขมันสูง	พบการดื้อยา	Copy number variation in <i>PfPM2</i>

**ตารางที่ 1.** แสดงยาต้านมาลาเรียที่มีใช้ในปัจจุบันและสภาวะการดื้อยาต้านมาลาเรีย.<sup>4,7-9</sup> (ต่อ)

กลุ่มยา/ชื่อยา	Half-life	การใช้ยา	ข้อห้าม	สภาวะการดื้อยา	Genetic markers ของการดื้อยา
1.2 Amino alcohols Quinine	10-12 ชม.	Severe malaria และ multidrug-resistant falciparum malaria และ 1 <sup>st</sup> trimester มาลาเรียในคนท้อง		พบการดื้อยา	Point mutation in <i>Pfmdr1</i> , <i>Pfmrp</i> , <i>Pfnhe1</i> and copy number variation in <i>Pfmdr1</i>
Mefloquine	14-18 วัน	Non-severe falciparum และ chemoprophylaxis ที่ดื้อยา chloroquine	มีหรือสงสัยว่า ผิดปกติทางจิตประสาทหรือ ลมชัก	พบการดื้อยา	Point mutation and copy number variation in <i>Pfmdr1</i>
Halofantrine	10-90 ชม.	Suspected multidrug-resistant falciparum malaria	โรคหัวใจ, congenital prolongation of QTc interval, ได้ยา mefloquine ในช่วง 3 สัปดาห์ ก่อน, คนท้อง	พบการดื้อยา	Point mutation and copy number variation in <i>Pfmdr1</i>
Lumefantrine	3-6 ชม.	non-severe falciparum ที่ดื้อยา chloroquine		พบการดื้อยา	Point mutation and copy number variation in <i>Pfmdr1</i>
1.3 8-aminoquinolines Primaquine	6 ชม.	Vivax และ Ovale malaria เพื่อป้องกัน relapse ป้องกัน transmission โดยการออกฤทธิ์ gametocytocidal	G6PD deficiency, คนท้อง, เด็กอายุ <6 เดือน <sup>7</sup>	พบการดื้อยา	ไม่ทราบ
1.4 Naphthoquinone Atovaquone	59 ชม.	Multidrug-resistant falciparum malaria			Point mutation in <i>cytb</i>
<b>2. Antifolate</b> 2.1 Sulfa drugs Sulfadoxine	100-200 ชม.	Non-severe falciparum ร่วมกับยา pyrimethamine	แพ้ยา กลุ่ม sulfa	พบการดื้อยา	Point mutation in <i>Pfdhps</i>
Sulfene	65 ชม.	ในพื้นที่ที่ดื้อยา chloroquine			



ตารางที่ 1. แสดงยาต้านมาลาเรียที่มีใช้ในปัจจุบันและสถานะการดื้อยาต้านมาลาเรีย.<sup>4,7-9</sup> (ต่อ)

กลุ่มยา/ชื่อยา	Half-life	การใช้ยา	ข้อห้าม	สถานะการดื้อยา	Genetic markers ของการดื้อยา
2.2 Pyrimethamine, proguanil  Pyrimethamine  Proguanil	  80-100 ชม.  24 ชม.	  Non-severe falciparum ร่วมกับยาในกลุ่ม sulfa ในพื้นที่ที่ดื้อยา chloroquine		  พบการดื้อยา	  Point mutation in <i>Pfdhfr</i>
<b>3. Artemisinin</b> 3.1 Endoperoxides Artesunate  Artemisinin Artemether  3.2 Sesquiterpene peroxide Dihydroartemisinin	  0.5-1.4 ชม.  2-7 ชม. 4-11 ชม.   1-3 ชม.	  ACTs เพื่อป้องกันการดื้อยา และรักษา multidrug-resistant falciparum malaria    ใช้ร่วมกับยา piperazine เพื่อรักษา multidrug-resistant falciparum malaria		  พบการดื้อยา	  Polymorphism in Kelch 13 protein
<b>4. Antibiotics</b> 4.1 Tetracycline   4.2 Doxycycline  4.3 Clindamycin	  10 ชม.  16 ชม.  3 ชม.	  ร่วมกับยา quinine ในพื้นที่ที่การดื้อยา quinine เริ่มเกิดไม่นาน และลดอาการข้างเคียงของ quinine โดยลดระยะเวลาการใช้ยา quinine  แทนยา tetracycline ร่วมกับยา quinine  ร่วมกับ ACTs หรือยา quinine สำหรับรักษา multidrug-resistant malaria	  เด็กอายุ <8 ปี, คนท้อง  คนท้อง  hepatic หรือ renal impairment, ประวัติ GI disease หรือ colitis	  ไม่พบ  ไม่พบ  ไม่พบ	

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4, 7-9

ACTs = artemisinin-based combination therapy

**การรักษาผู้ป่วยมาลาเรียที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน<sup>10</sup>**

1. ผู้ป่วยมาลาเรียชนิด *P. falciparum* ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน

ยาที่ใช้รักษาเป็น first-line drug ได้แก่ ยา dihydroartemisinin/piperaquine (fixed-dose combination, DHA/PQ) ร่วมกับยา

primaquine โดยรับประทานวันละครั้ง นาน 3 วัน โดยนับวันแรกของรักษาเป็นวันที่ 0 และให้ยาต่อจนครบ 3 วัน (วันที่ 0, 1 และ 2) และให้ยา primaquine ร่วมด้วยในวันที่ 0 หรือในวันอื่น โดยพิจารณาตามอาการของผู้ป่วย (ตารางที่ 2, 3)

**ตารางที่ 2. แสดงการใช้ยา dihydroartemisinin/piperaquine (DHA/PQ) ในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียชนิด *P. falciparum* ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน.<sup>10</sup>**

น้ำหนัก (กก.)	DHA-PQ (มก./วัน)	DHA-PQ (จำนวนเม็ด/วัน)
5-7 กก.	20/160	1/2
8-10 กก.	30/240	3/4
11-16 กก.	40/320	1
17-24 กก.	60/480	1 1/2
25-35 กก.	80/640	2
36-59 กก.	120/960	3
60-79 กก.	160/1280	4
≥80 กก.	200/1600	5

กรณีพบเฉพาะเชื้อระยะ gametocyte เพียงชนิดเดียวและเป็นการป่วยครั้งแรก ให้จ่ายยาตามตารางที่ 2 และ 3

ยา DHA/PQ 1 เม็ดประกอบด้วยยา dihydroartemisinin 40 มก. และ piperaquine 320 มก. ไม่ควรรับประทานยาร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูงเนื่องจากจะเพิ่มการดูดซึมของยา

piperaquine และอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะหรือมี prolongation of QTc interval เด็กที่น้ำหนัก <5 กก. ให้ใช้ขนาดยาเท่ากับเด็กน้ำหนัก 5 กก. โดยให้ยา quinine 10 มก./กก. วันละ 3 ครั้ง ร่วมกับยา clindamycin 10 มก./กก. เข้าเย็น นาน 7 วัน แทนการใช้ยา dihydroartemisinin/piperaquine



**ตารางที่ 3.** แสดงการใช้ยา primaquine ในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียชนิด *P. falciparum* ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน เพื่อป้องกัน transmission.

น้ำหนัก (อายุ)	ปริมาณยา primaquine (มก.)	ขนาดและจำนวนเม็ดของ ยา primaquine
<11 กก. (<1 ปี)	ไม่จ่ายยา	ไม่จ่ายยา
11-14 กก. (1-2 ปี)	5	5 มก. จำนวน 1 เม็ด
15-24 กก. (3-7 ปี)	10	5 มก. จำนวน 2 เม็ด
25-49 กก. (8-13 ปี)	15	15 มก. จำนวน 1 เม็ด
≥50 กก. (≥14 ปี)	30	15 มก. จำนวน 2 เม็ด

ยา primaquine มีสองขนาดคือ 5 และ 15 มก. เด็กที่น้ำหนัก <11 กก. หรืออายุ <1 ปี ให้ทำการรักษาโดยแพทย์เท่านั้น (องค์การอนามัยโลกห้ามให้ยา primaquine ในเด็กอายุ <6 เดือน)

2. ผู้ป่วยมาลาเรียชนิด non-falciparum (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* และ *P. knowlesi*) ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน

ยาที่ใช้รักษาได้แก่ ยา chloroquine phosphate 10 มก.เบส/กก. รับประทาน ตามด้วย 10 มก.เบส/กก. ในวันที่ 2 และอีก 5 มก. เบส/กก. ในวันที่ 3 รวมทั้งหมด 25 มก.เบส/กก.

ผู้ป่วยมาลาเรียชนิด *P. vivax* และ *P. ovale* ให้ยา primaquine ร่วมด้วยในวันที่ ผู้ป่วยเริ่มมีอาการดีขึ้นและไม่อาเจียน วันละครั้ง นาน 14 วัน โดยต้องมีการตรวจดูภาวะพร่อง เอนไซม์ Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) ก่อนการให้ยาเสมอ (ตารางที่ 4) ส่วนผู้ป่วยมาลาเรียชนิด *P. malariae* และ *P. knowlesi* ไม่จำเป็นต้องให้ยา primaquine

**ตารางที่ 4.** แสดงการใช้ยา primaquine ในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียชนิด *P. vivax* และ *P. ovale* ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน เพื่อป้องกัน transmission.

น้ำหนัก (อายุ)	ปริมาณยา primaquine (มก.)	ขนาดและจำนวนเม็ดของ ยา primaquine
<11 กก. (<1 ปี)	ไม่จ่ายยา	ไม่จ่ายยา
11-14 กก. (1-2 ปี)	ไม่จ่ายยา	ไม่จ่ายยา
15-24 กก. (3-7 ปี)	10	5 มก. จำนวน 2 เม็ด
25-49 กก. (8-13 ปี)	15	15 มก. จำนวน 1 เม็ด
≥50 กก. (≥14 ปี)	30	15 มก. จำนวน 2 เม็ด

ห้ามจ่ายยา primaquine ขนาดสูงในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD หรือไม่ทราบสถานะ

**การติดตามผลการรักษา**

1. การรักษาล้มเหลวสำหรับผู้ป่วยมาลาเรียชนิด *P. falciparum* ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน หากผลการตรวจฟิล์มเลือดในวันที่ 3 ยังพบเชื้อแต่ไม่มีอาการ ให้ติดตามอาการต่อไป หากยังพบเชื้อหรือมีอาการก่อนถึงวันที่ 28 รวมทั้งผู้ป่วยมีอาการเลวลง ให้ถือว่าเป็นการรักษาที่ล้มเหลว

2. การรักษาล้มเหลวสำหรับผู้ป่วยมาลาเรียชนิด *P. vivax* ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน หากผลการตรวจฟิล์มเลือดในวันที่ 14 ยังพบเชื้อแต่ไม่มีอาการ ให้ติดตามอาการต่อไป หากยังพบเชื้อหรือมีอาการก่อนถึงวันที่ 28 รวมทั้งผู้ป่วยมีอาการเลวลง ให้ถือว่าเป็นการรักษาที่ล้มเหลว

**แนวทางการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียชนิด**

***P. falciparum* ที่การรักษาล้มเหลว**

1. กลุ่มที่มีอาการเลวลงหลังการรักษา และตรวจพบเชื้อในฟิล์มเลือด ให้รักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยมาลาเรียที่มีอาการรุนแรงและตามด้วยยาขนานที่สอง (second-line treatment) สูตรใด

สูตรหนึ่ง และให้ยา primaquine ร่วมด้วยในวันที่ 0 หรือในวันอื่น โดยพิจารณาตามอาการของผู้ป่วย ตามขนาดยา (ตารางที่ 3)

1.1 สูตรยา quinine ร่วมกับยา clindamycin หรือ doxycycline หรือ tetracycline โดยให้ยา quinine 600 มก. (8.3 มก./เบส/กก.) วันละ 3 ครั้ง ร่วมกับ clindamycin 10มก./กก. วันละ 2 ครั้ง นาน 7 วัน หรือ doxycycline 3 มก./กก. วันละ 1-2 ครั้ง นาน 7 วัน หรือ tetracycline ครั้งละ 4 มก./กก. วันละ 4 ครั้ง นาน 7 วัน

1.2 สูตรยา artesunate ร่วมกับยา clindamycin หรือ doxycycline หรือ tetracycline โดยให้ยา artesunate 2 มก./กก./วัน ร่วมกับ clindamycin 10 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง นาน 7 วัน หรือ doxycycline 3 มก./กก. วันละ 1-2 ครั้ง นาน 7 วัน หรือ tetracycline ครั้งละ 4 มก./กก. วันละ 4 ครั้ง นาน 7 วัน

1.3 สูตรยา atovaquone/proguanil โดยให้วันละครั้ง นาน 3 วัน (ตารางที่ 5)

**ตารางที่ 5. แสดงการใช้ยา atovaquone/proguanil ในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียชนิด**

*P. falciparum* ที่การรักษาล้มเหลว.

น้ำหนัก	Atovaquone/proguanil (มก.)	Atovaquone/proguanil (จำนวนเม็ด/วัน)
5-8 กก.	125/50	1/2
9-10 กก.	187.5/75	3/4
11-20 กก.	250/100	1
21-30 กก.	500/200	2
31-40 กก.	750/300	3
>40 กก.	1,000/400	4

ยาสูตรผสม atovaquone/proguanil 1 เม็ด ประกอบด้วยยา atovaquone 250 มก. และยา proguanil 100 มก.



1.4 สูตรยา artemether/lumefantrine โดยรับประทานวันละ 2 ครั้ง นาน 3 วัน ร่วมกับยา primaquine ในวันที่ 2 (ตารางที่ 6)

**ตารางที่ 6.** แสดงการใช้ยา artemether/lumefantrine ในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียชนิด *P. falciparum* ที่การรักษาล้มเหลว.

น้ำหนัก	Artemether/lumefantrine (มก.)	Artemether/lumefantrine (จำนวนเม็ด/ครั้ง)
<15 กก.	20/120	1
15-24 กก.	40/240	2
25-34 กก.	60/360	3
≥35 กก.	80/480	4

ยาสูตรผสม artemether/lumefantrine 1 เม็ด ประกอบด้วยยา artemether 20 มก. และยา lumefantrine 120 มก.

2. กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการกลับซ้ำแต่อาการไม่รุนแรง ให้ประเมินความครบถ้วนของการรับประทานยาขนานที่หนึ่ง หากผลการประเมินดีให้จ่ายยาขนานที่สอง หากผลการประเมินไม่ดีหรือไม่แน่ใจให้ทำการรักษาใหม่ด้วยยาขนานที่หนึ่ง

3. กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแต่ตรวจพบเชื้อในฟิล์มเลือดภายในวันที่ 28 ให้ประเมินความครบถ้วนของการรับประทานยาขนานที่หนึ่ง หากผลการประเมินดีให้จ่ายยาขนานที่สอง หากผลการประเมินไม่ดีหรือไม่แน่ใจให้ทำการรักษาใหม่ด้วยยาขนานที่หนึ่ง

### แนวทางการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียชนิด

#### *P. vivax* ที่การรักษาล้มเหลว

1. กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการเลวลงหลังการรักษาและตรวจพบเชื้อในฟิล์มเลือด ให้ทำการรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยมาลาเรียที่มีอาการรุนแรงและตามด้วยยา dihydroartemisinin/piperazine ร่วมกับยา primaquine ถือเป็นยาขนานที่สองในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียชนิด

*P. vivax* ที่การรักษาล้มเหลว โดยรับประทานยา dihydroartemisinin/piperazine วันละครั้ง นาน 3 วัน โดยวันแรกของรักษาให้นับเป็นวันที่ 0 และให้ยาติดต่อกันจนครบ 3 วัน (วันที่ 0-2) (ตารางที่ 2) และให้ยา primaquine ร่วมด้วยในวันที่ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นนาน 14 วัน (ตารางที่ 4)

2. กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการกลับซ้ำแต่อาการไม่รุนแรงและตรวจพบเชื้อในฟิล์มเลือด ให้ประเมินความครบถ้วนของการรับประทานยาขนานที่หนึ่ง หากผลการประเมินดีให้จ่ายยาขนานที่สอง หากผลการประเมินไม่ดีหรือไม่แน่ใจให้ทำการรักษาใหม่ด้วยยาขนานที่หนึ่ง

3. กลุ่มผู้ป่วยไม่มีอาการแต่ตรวจพบเชื้อในฟิล์มเลือดภายในวันที่ 28 ให้ประเมินความครบถ้วนของการรับประทานยาขนานที่หนึ่ง หากผลการประเมินดีให้จ่ายยาขนานที่สอง หากผลการประเมินไม่ดีหรือไม่แน่ใจให้ทำการรักษาใหม่ด้วยยาขนานที่หนึ่ง





## เอกสารอ้างอิง

1. Payne D. Spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Today* 1987;3:241-6.
2. Trape J. The public health impact of chloroquine resistance in Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64:12-7.
3. Status Report on artemisinin resistance and artemisinin-based combination therapy efficacy. Status report -- August 2018 [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 5]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274362/WHO-CDS-GMP-2018.18-eng.pdf?ua=1>.
4. Imwong M, Suwannasin K, Kunasol C, Sutawong K, Mayxay M, Rekol H, et al. The spread of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* in the Greater Mekong subregion: a molecular epidemiology observational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:491-7.
5. Imwong M, Hien TT, Thuy-Nhien NT, Dondorp AM, White NJ. Spread of a single multidrug resistant malaria parasite lineage (PfPailin) to Vietnam. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1022-3.
6. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2014;371:411-23.
7. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 3<sup>rd</sup> ed. Geneva: WHO Press, 2015.
8. Antony HA, Parija SC. Antimalarial drug resistance: an overview. *Trop Parasitol* 2016;6:30-41.
9. Phuc BQ, Rasmussen C, Duong TT, Dong LT, Loi MA, Ménard D, et al. Treatment failure of dihydroartemisinin/piperazine for *Plasmodium falciparum* malaria, Vietnam. *Emerg Infect Dis* 2017;23:715-7.
10. กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาโรคไข้มาลาเรีย. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข, 2558.



# Immunization in the Era of Drug-Resistant Organisms

ชัชฎา พันธุ์เจริญ

วัคซีนมีส่วนสำคัญในการป้องกันโรคติดเชื้อในเด็ก ในขณะที่เชื้อก่อโรคบางชนิดที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีนมีการดื้อยาต้านจุลชีพ ส่วนใหญ่เป็นเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในกระแสเลือด โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ และโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ เป็นเชื้อแบคทีเรียสองชนิดคือ เชื้อฮิบและเชื้อนิวโมคอคคัส และเชื้อไวรัสหนึ่งชนิดคือเชื้อไวรัสไขหวัดใหญ่

การให้วัคซีนสำหรับเด็กมีส่วนช่วยในการป้องกันโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุจากเชื้อที่ดื้อยาต้านจุลชีพ วัคซีนที่สำคัญคือ วัคซีนฮิบ วัคซีนนิวโมคอคคัส และวัคซีนไขหวัดใหญ่

## วัคซีนฮิบ

เชื้อ *Haemophilus influenzae* ทำให้เกิดโรคติดเชื้อที่สำคัญสองกลุ่ม<sup>1</sup> คือ

1. โรคติดเชื้อ *H. influenzae* ชนิดรุนแรง (invasive Hib disease) ประกอบด้วยโรคติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis/bacteremia) โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) และโรคปอดอักเสบที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย (bacteremic pneumonia) ส่วนใหญ่เกิดจาก

เชื้อ *H. influenzae* ชนิดบี (*H. influenzae* type B, Hib)

2. โรคติดเชื้อ *H. influenzae* ในระบบทางเดินหายใจ ประกอบด้วยโรคปอดอักเสบที่ไม่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย (non-bacteremic pneumonia) โรคหูชั้นกลางอักเสบ (acute otitis media, AOM) และโรคไซนัสอักเสบ (acute rhinosinusitis) ส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อ *H. influenzae* ที่ไม่สามารถระบุชนิด (nontypable *H. influenzae*, NTHi)

เชื้อ *H. influenzae* มีกลไกดื้อยาปฏิชีวนะที่สำคัญคือ การสร้างเอนไซม์  $\beta$ -lactamase ทำให้เชื้อดื้อยาในกลุ่ม penicillins ได้ประมาณร้อยละ 40

วัคซีนฮิบ (Hib vaccine) นำมาใช้เป็นวัคซีนพื้นฐานในรูปของวัคซีน 5 โรคคือ วัคซีนคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรนชนิดเต็มเซลล์-ฮิบ-ตับอักเสบบี (DTwP-Hib-HB) และมีวัคซีนเสริมที่อาจนำมาใช้แทนวัคซีนพื้นฐานในรูปของวัคซีนรวม 5 และ 6 โรคคือ วัคซีนคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรนชนิดไม่มีเซลล์-โพลีโอชนิดฉีด-ฮิบ (DTaP-IPV-Hib) และวัคซีนคอตีบ-



บาดทะยัก-ไอกรนชนิดไม่มีเซลล์-โพลีโอชนิด  
ฉีด-อิม-ตับอักเสบบี (DTaP-IPV-Hib-HB)<sup>2</sup>

วัคซีนอิมมีประสิทธิภาพสูงในการป้องกัน  
โรคติดเชื้อในกระแสเลือดและโรคเยื่อหุ้มสมอง  
อักเสบจากเชื้อ *H. influenzae* มีประสิทธิภาพ  
ปานกลางในการป้องกันโรคปอดอักเสบจากเชื้อ  
*H. influenzae* และมีประสิทธิภาพเล็กน้อยใน  
การป้องกันโรคหูชั้นกลางอักเสบและโรคไซนัส  
อักเสบจากเชื้อ *H. influenzae*

วัคซีนอิมสามารถป้องกันทั้งเชื้ออิมที่ไว  
ต่อยาปฏิชีวนะและเชื้อที่ดื้อยาปฏิชีวนะ ดังนั้น  
วัคซีนอิมจึงมีประโยชน์ในการป้องกันการติดเชื้อ  
อิมที่ดื้อยาปฏิชีวนะ ( $\beta$ -lactamase-producing  
*H. influenzae*)

แนะนำให้ใช้วัคซีนอิมในรูปของวัคซีนรวม  
สำหรับเด็กอายุ 2 ขวบปีแรก โดยให้จำนวน  
3-4 ครั้ง ในเด็กอายุ 2 เดือน, 4 เดือน, 6 เดือน  
(และ 1 ปี 6 เดือน)

### วัคซีนนิวโมคอคคัส

เชื้อ *Streptococcus pneumoniae*  
ทำให้เกิดโรคติดเชื้อสำคัญสองกลุ่ม<sup>3</sup> คือ

1. โรคติดเชื้อ *S. pneumoniae* ชนิด  
รุนแรง (Invasive pneumococcal disease,  
IPD)<sup>4</sup> ประกอบด้วยโรคติดเชื้อในกระแสเลือด  
โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ และโรคปอดอักเสบที่มี  
การติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย เช่นเดียวกับ  
โรคติดเชื้อ *H. influenzae* ชนิดรุนแรง

2. โรคติดเชื้อ *S. pneumoniae* ในระบบ  
ทางเดินหายใจ ประกอบด้วยโรคปอดอักเสบที่  
ไม่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย โรคหู  
ชั้นกลางอักเสบ และโรคไซนัสอักเสบ เช่นเดียวกับ

โรคติดเชื้อ *H. influenzae*

เชื้อ *S. pneumoniae* มีกลไกดื้อยา  
ปฏิชีวนะที่สำคัญคือ การเปลี่ยนแปลง penicillin  
binding proteins (PBPs) ทำให้เชื้อดื้อต่อยา  
กลุ่ม penicillins ได้ประมาณร้อยละ 10-80<sup>5</sup>

วัคซีนนิวโมคอคคัส (pneumococcal  
vaccine) เป็นวัคซีนเสริมที่ต้องเสียค่าใช้จ่าย  
ด้วยตนเอง วัคซีนมีสองประเภทคือ

1. วัคซีนนิวโมคอคคัสชนิดคอนจูเกต  
(pneumococcal conjugate vaccine, PCV)  
เป็นวัคซีนที่นำเอาส่วนโพลีแซคคาไรด์แอนติเจน  
ของเชื้อนิวโมคอคคัส มาจับกับพาหะโปรตีน  
(carrier protein) เพื่อกระตุ้นการสร้าง  
ภูมิคุ้มกันในเด็กเล็ก

วัคซีนนิวโมคอคคัสชนิดคอนจูเกตมี  
สองชนิด<sup>6,7</sup> คือ

- 1.1 วัคซีนนิวโมคอคคัสชนิดคอน  
จูเกตแบบ 10 ซีโรทัยพ์ (10-valent pneumo-  
coccal conjugate vaccine, PCV10) เป็น  
วัคซีนที่ประกอบด้วยเชื้อนิวโมคอคคัส 10  
ซีโรทัยพ์ โดยมี protein D ของ nontypeable  
*H. influenzae* (NTHi) เป็นโปรตีนพาหะ

- 1.2 วัคซีนนิวโมคอคคัสชนิดคอนจูเกต  
แบบ 13 ซีโรทัยพ์ (13-valent pneumococcal  
conjugate vaccine, PCV13) เป็นวัคซีนที่  
ประกอบด้วยเชื้อนิวโมคอคคัส 13 ซีโรทัยพ์  
โดยมี diphtheria toxin เป็นโปรตีนพาหะ

2. วัคซีนนิวโมคอคคัสชนิดโพลี  
แซคคาไรด์แบบ 23 ซีโรทัยพ์ (23-valent  
pneumococcal polysaccharide vaccine,  
PPV23) เป็นวัคซีนที่ประกอบด้วยโพลีแซคคาไรด์  
แอนติเจนของเชื้อนิวโมคอคคัส 23 ซีโรทัยพ์

วัคซีนนิวโมคอคคัสมีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันโรคติดเชื้อในกระแสเลือดและโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ *S. pneumoniae* มีประสิทธิภาพปานกลางในการป้องกันโรคปอดอักเสบจากเชื้อ *S. pneumoniae* และมีประสิทธิภาพเล็กน้อยในการป้องกันโรคหูชั้นกลางอักเสบและโรคไซนัสอักเสบจากเชื้อ *S. pneumoniae* วัคซีน PCV13 สามารถป้องกันการติดเชื้อนิวโมคอคคัสได้ครอบคลุมมากกว่าวัคซีน PCV10 เล็กน้อย วัคซีน PCV10 สามารถป้องกันการติดเชื้อนิวโมคอคคัสได้มากกว่า 10 ซีโรทัยป์เนื่องจากวัคซีนสามารถป้องกันข้ามไปยังซีโรทัยป์ที่ไม่ได้บรรจุในวัคซีน (cross protection) และสามารถป้องกันโรคหูชั้นกลางอักเสบจากเชื้อ NTHi ซึ่งเป็นโปรตีนพาหะได้ด้วย

วัคซีนนิวโมคอคคัสสามารถป้องกันทั้งเชื้อนิวโมคอคคัสที่ไวต่อยาปฏิชีวนะและเชื้อที่ดื้อยาปฏิชีวนะ ดังนั้นวัคซีนนิวโมคอคคัสจึงมีประโยชน์ในการป้องกันการติดเชื้อนิวโมคอคคัสที่ดื้อยาปฏิชีวนะ (drug-resistant *S. pneumoniae*, DRSP)

แนะนำให้ใช้วัคซีนนิวโมคอคคัสสำหรับเด็กอายุ 5 ขวบปีแรก โดยให้วัคซีนจำนวน 4 ครั้ง ในเด็กอายุ 2 เดือน, 4 เดือน, 6 เดือน และ 1 ปี กรณีที่เริ่มวัคซีนครั้งแรกหลังอายุ 6 เดือนแนะนำให้ลดจำนวนครั้งของวัคซีนครั้งนี้ อายุ 6-12 เดือน ให้ 3 ครั้ง อายุ 1-2 ปี ให้ 2 ครั้ง และอายุ 2-5 ปี ให้ 2 ครั้ง สำหรับวัคซีน PCV10 และครั้งเดียวสำหรับวัคซีน PCV13

### วัคซีนไข้หวัดใหญ่

เชื้อไข้หวัดใหญ่ (influenza virus) ทำให้

เกิดการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ ผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่และอาจมีอาการรุนแรงหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนได้แก่เด็กเล็ก ผู้สูงอายุ หญิงตั้งครรภ์ คนอ้วน และผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวบางอย่าง (immuno-compromised hosts)<sup>8</sup>

เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่มีโอกาสดื้อยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ oseltamivir น้อยมาก ควรสงสัยกรณีผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกไม่ดีขึ้นหลังได้รับยาแล้ว 2-3 วัน และทำให้ต้องพิจารณาให้ยากลุ่มอื่น

วัคซีนไข้หวัดใหญ่ (Influenza vaccine, IV) มีสองชนิด<sup>9,10</sup> คือ

1. วัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์ (trivalent influenza vaccine, TIV) เป็นวัคซีนที่ประกอบด้วยเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ 2 สายพันธุ์และเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดบี 1 สายพันธุ์

2. วัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิด 4 สายพันธุ์ (quadrivalent influenza vaccine, QIV) เป็นวัคซีนที่ประกอบด้วยเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ 2 สายพันธุ์และเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดบี 2 สายพันธุ์

วัคซีนไข้หวัดใหญ่มีประสิทธิภาพปานกลางในการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ ประสิทธิภาพของวัคซีนจะมากหรือน้อยแค่ไหนขึ้นกับว่าสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่มีการแพร่ระบาดได้บรรจุไว้ในวัคซีนที่ใช้ในขณะนั้นๆ หรือไม่

วัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิด 4 สายพันธุ์สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้มากกว่าวัคซีนชนิด 3 สายพันธุ์เล็กน้อยแต่มี



ราคาสูงกว่า นอกจากนั้นเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดบีอาจตอบสนองต่อยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ไม่ดันทัก วัคซีนชนิด 4 สายพันธุ์ ซึ่งครอบคลุมเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดบีได้มากกว่าจึงเป็นจุดเด่นของวัคซีนชนิดนี้

วัคซีนไข้หวัดใหญ่สามารถป้องกันทั้งเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ไวต่อยาต้านไวรัสและเชื้อที่ดื้อยาต้านไวรัส ดังนั้นวัคซีนไข้หวัดใหญ่จึงมีประโยชน์ในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ดื้อยาต้านไวรัสที่นิยมใช้ (oseltamivir-resistant influenza virus)

แนะนำให้ใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ในเด็กอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป โดยฉีดปีละครั้ง ในเด็กอายุต่ำกว่า 9 ปี ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ให้ฉีดสองครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 เดือนเฉพาะในปีแรกที่ฉีดวัคซีน ภาครัฐมีบริการวัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์ สำหรับเด็กที่เป็นกลุ่มเสี่ยงได้แก่ เด็กอายุ 6 เดือน - 3 ปี และเด็กที่มีโรคประจำตัวบางอย่าง



## เอกสารอ้างอิง

1. ทวี โชติพิทยสุนนท์. โรคติดเชื้ออหิว. ใน: วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์, จุฑารัตน์ เมฆมัลลิกา, ชิชณู พันธุ์เจริญ, ทวี โชติพิทยสุนนท์, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. วัคซีนที่โรคติดเชื้อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน. กรุงเทพฯ: ธนาเพรส, 2548:579-87.
2. ชิชณู พันธุ์เจริญ. วัคซีนคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน-ฮิบ-ตับอักเสบบี. ใน: ชิชณู พันธุ์เจริญ, บรรณาธิการ. Q&A ไขปัญหา “วัคซีน” อารูธสำคัญในการป้องกันโรคร้าย. กรุงเทพฯ: ภาพพิมพ์, 2562:68-75.
3. ชิชณู พันธุ์เจริญ. ไอพีดี. ใน: ชิชณู พันธุ์เจริญ, บรรณาธิการ. การสื่อสารด้านโรคติดเชื้อและวัคซีน. กรุงเทพฯ: แอคทีฟพรีนซ์, 2559:183-8-4.
4. Pancharoen C, Chongthaloeng A, Reinprayoon S, Thisyakorn U. Invasive pneumococcal infection and drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP) in Thai children. J Med Assoc Thai 2001; 84:1246-50.
5. Pancharoen C. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in Thailand, 1986-2000. Thai J Pediatr 2001;40: 93-101.
6. ชิชณู พันธุ์เจริญ. วัคซีนไอพีดี. ใน: ชิชณู พันธุ์เจริญ, บรรณาธิการ. การสื่อสารด้านโรคติดเชื้อและวัคซีน. กรุงเทพฯ: แอคทีฟพรีนซ์, 2559:271-4.
7. ชิชณู พันธุ์เจริญ. วัคซีนไอพีดี. ใน: ชิชณู พันธุ์เจริญ, บรรณาธิการ. Q&A ไขปัญหา “วัคซีน” อารูธสำคัญในการป้องกันโรคร้าย. กรุงเทพฯ: ภาพพิมพ์, 2562:84-7.

8. ชิชณ พันธ์เจริญ. ใช้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล. ใน: ชิชณ พันธ์เจริญ, บรรณาธิการ. การสื่อสารด้านโรคติดเชื้อและวัคซีน. กรุงเทพฯ: แอคทีฟพริ้นท์, 2559: 109-12.
9. ชิชณ พันธ์เจริญ. วัคซีนใช้หวัดใหญ่. ใน: ชิชณ พันธ์เจริญ, บรรณาธิการ. การสื่อสารด้านโรคติดเชื้อและวัคซีน. กรุงเทพฯ: แอคทีฟพริ้นท์, 2559:227-30.
10. ชิชณ พันธ์เจริญ. วัคซีนใช้หวัดใหญ่. ใน: ชิชณ พันธ์เจริญ, บรรณาธิการ. Q&A ไขปัญหา “วัคซีน”อาวุธสำคัญในการป้องกันโรคร้าย. กรุงเทพฯ: ภาพพิมพ์, 2562:92-5.





## A

Antimicrobial use	
Antibiotics for drug-resistant organisms	191, 202, 213
Optimization of antimicrobial use	43
Aminoglycosides	56, 140, 163, 209, 213
Extended-interval (once daily) dosing	52
Aminopenicillins	194
amoxicillin	67, 74, 79, 91, 141
Ampicillin	90, 140
amoxicillin/clavulanate	74, 141, 202
amoxicillin/sulbactam	74, 202
Ampicillin/sulbactam	74, 163, 202
Anti-influenza drugs	254-257
Amantadine	254
Baloxavir	254, 255
Oseltamivir	254-256
Peramivir	254, 255, 258
Zanamivir	254, 255, 258
Anti-malarial drugs	265-274
Amodiaquine	268
Artemisinin	270
Artemisinin-based combination therapy (ACT)	3, 266
Artesunate	270
Artesunate/mefloquine	266
Atovaquone	269
Chloroquine	265, 272
Piperaquine	268
Dihydroartemisinin/piperaquine (DHA/PQ)	266, 271
Lumefantrine	269
Mefloquine	269
Primaquine	269-272
Proguanil	270
Pyrimethamine	270
Quinine	269

Antimicrobial resistance	13
Acquired resistance	16
Conjugation	16
Intrinsic resistance	13
Enterobacteriaceae	14
Enterococci	15
Non- Enterobacteriaceae	15
Transduction	16
Transformation	16
Antimicrobial stewardship program (ASP)	175
Antimicrobial susceptibility	125-127
Anti-tuberculous drugs	233-234
Amikacin	223
Capreomycin	223
Ethambutol	223
Ethionamide	218
Fluoroquinolones	224
Isoniazid	222
Kanamycin	223
Para-aminosalicylic acid	218
Pyrazinamide	223
Rifampicin	222
Streptomycin	223
AUC <sub>24</sub> /MIC	
Vancomycin	54
Azithromycin	67, 126

## B

Bacteremia	101
Diagnosis	103
Treatment	105
Bactericidal activity	
Concentration-dependent bactericidal activity	46, 194
Time-dependent bactericidal activity	46, 193



- Bayesian approach.....55
- $\beta$ -lactams.....47, 135
- Extended infusion.....47
- $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor (BL/BI).....195
- Acute otitis media.....74
  - Acute rhinosinusitis.....79
  - Bacteremia/sepsis.....106
  - Pneumonia.....90
- $\beta$ -lactamase.....70, 195
- AmpC  $\beta$ -lactamase.....120
  - Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs)  
.....120, 135, 138, 141, 196
- $\beta$ -lactamase inhibitors.....196
- Bordetella pertussis*.....92
- C**
- Campylobacter* spp.
- C. jejuni*.....122, 127
- Carbapenems.....151, 206, 213
- Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE).....10, 150, 175, 210
  - Carbapenem-resistant *P. aeruginosa* (CRPA).....10, 150, 210
  - Carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB).....10, 150, 210
- Catheter-related bloodstream infections (CRBSI).....153, 165
- Cephalosporins.....196-198
- Cefazolin.....91, 196
  - Cefdinir.....197, 198, 202
  - Cefditoren.....91, 197, 198
  - Cefepime.....163, 204, 213
  - Cefixime.....128, 141, 197, 198
  - Cefoperazone/sulbactam.....163, 206, 213
  - Cefotaxime.....105, 140, 196, 202
  - Ceftaroline.....204, 213
  - Ceftazidime.....163, 203, 213
  - Ceftibuten.....197, 198, 202
  - Ceftolozane.....205, 213
- Ceftriaxone.....105, 126, 128, 140, 196, 202
  - Cephalexin.....141, 196, 202
- Centor criteria.....64
- Central line-associated bloodstream infections (CLABSIs).....152
- Diagnosis.....154
  - Treatment.....155
  - Prevention.....158
- Chlamydia trachomatis*.....92
- Chlamydia pneumoniae*.....92
- Ciprofloxacin.....126, 202
- Clindamycin.....202
- Clostridium difficile*.....175
- Cloxacillin.....91, 105
- Colistin.....151, 152, 163, 210, 213
- D**
- D-test.....63
- Daptomycin.....151, 152, 209, 213
- De-escalation.....91, 105, 110, 156
- Diagnostic stewardship.....183
- Diarrhea.....119
- Diagnosis.....125
  - Treatment.....127
- Dihydropteroate synthetase (DHPS).....121
- Dihydrofolate reductase (DHFR).....121
- Directly observed treatment (DOT).....232
- DNA gyrase.....102, 120, 200, 224
- Drug-resistant organisms.....1
- Drug-resistant TB.....217-221, 244-248
- Extensive drug-resistant TB (XDR-TB)....2, 217
  - Multi-drug resistant TB (MDR-TB)....2, 201, 217
  - Pre-extensive drug-resistant TB (PreXDR-TB).....217
  - Treatment.....232-240
- Drug susceptibility test
- Phenotypic drug susceptibility test.....225
  - Genotypic drug susceptibility test.....225
    - Line probe assays.....227-231
    - Xpert MTB/RIF.....225, 231

<b>E</b>	
Enterobacteraceae.....	149, 150
Carbapenem-resistant Enterobacteraceae (CRE) .....	1, 149
<i>Enterococcus</i> spp. ....	136, 207
Vancomycin-resistant enterococci (VRE) .....	136, 149, 150, 208
Ertapenem .....	142, 163
<i>Escherichia coli</i> .....	135, 196
<b>F</b>	
Fluoroquinolones.....	151, 200, 202
Formulary restrictions .....	178-180
Fosfomycin .....	151, 211, 214
<b>G</b>	
Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS).....	7
<b>H</b>	
<i>Haemophilus influenzae</i> .....	195
Acute otitis media.....	69
Acute rhinosinusitis.....	77
Bacteremia/sepsis .....	102
Pneumonia .....	88
<i>H. influenzae</i> type B (Hib).....	69
Meningitis .....	107
Non-typeable <i>H. influenzae</i> (NTHi).....	69
Healthcare-associated infections.....	147
Diagnosis.....	154
Treatment .....	151
Hospital-acquired infections.....	147
Human immunodeficiency virus (HIV)	
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-resistant.....	3
<b>I</b>	
Imipenem.....	140, 163, 239
Influenza virus.....	253
Oseltamivir-resistant influenza virus .....	3, 258
Integrated antimicrobial resistance management (IAM) .....	6
Interferon gamma release assays (IGRAs) ..	224
<b>K</b>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
Colistin-resistant <i>K. pneumoniae</i> (CoR KP) .....	2
<b>L</b>	
Levofloxacin .....	91, 163, 202
Linezolid.....	151, 152, 207, 213, 238
<b>M</b>	
Macrolides .....	62, 94, 95, 200, 202
Mechanism of antimicrobial resistance .....	17
<i>Acinetobacter baumannii</i> .....	39
Alter target site.....	17, 69
Ampicillin .....	121
Aminoglycosides.....	18
$\beta$ -lactams.....	19
<i>Campylobacter</i> spp. ....	122
Cephalosporins.....	120, 123
Colistin.....	19, 162, 163, 210
Efflux pump.....	7, 69, 102, 121, 123
Enterobacteriaceae.....	34
<i>Enterococcus</i> spp. ....	32
Enzymatic inactivation.....	17
Fluoroquinolones.....	20, 120-124
Linezolid.....	19
Macrolides .....	122, 123
Metronidazole.....	20
Non-typhoidal <i>Salmonella</i> spp. ....	120
Rifampicin .....	20
<i>S. aureus</i> .....	21
<i>S. pneumoniae</i> .....	27
<i>Shigella</i> spp. ....	121
Tetracyclines .....	20, 122-124
Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) .....	20, 121-124



*V. cholerae* .....122  
Vancomycin.....20  
Meningitis .....107, 113  
    Diagnosis.....108  
    Treatment .....109  
Meropenem.....48, 128, 140, 163, 239  
Minimal inhibitory concentration (MIC)..104, 109  
    MIC breakpoints.....126, 127  
*Moraxella catarrhalis*..... 61, 70, 195  
    Acute otitis media.....70  
    Acute rhinosinusitis.....77  
*Mycoplasma pneumoniae* .....92, 199  
Macrolide-resistant *M. pneumoniae*.....92

**N**

*Neisseria meningitidis* .....101, 107  
*Nontyphoidal Salmonella* spp. ....101, 107  
    Diarrhea .....120  
    Meningitis .....107  
    Sepsis .....101

**O**

Otitis media ..... 67, 82  
    Diagnosis.....71  
    Treatment .....72

**P**

Penicillin-binding proteins (PBSs)  
    .....69, 88, 102, 103, 108, 194  
Pharmacokinetics .....44, 192  
Pharyngotonsillitis ..... 61, 81  
    Diagnosis.....64  
    Treatment .....66  
Piperacilin/tazobactam.....48, 142, 151,  
    .....163, 205, 213  
Plasmodium  
    *P. falciparum* .....265, 270, 271  
    *P. vivax* .....272  
    *P. ovale* .....272  
    *P. malariae* .....272  
    Treatment .....270-274

Pneumonia  
    Atypical pneumonia ..... 92, 97  
        Diagnosis .....93  
        Treatment .....94  
    Bacterial pneumonia .....87, 96  
        Diagnosis .....88  
        Treatment .....90  
    Community-acquired pneumonia (CAP)....87  
    Ventilator-associated pneumonia (VAP)  
        .....159, 167  
        Diagnosis .....160  
        Treatment.....161-163  
Post-antibiotic effect (PAE).....46, 194  
Prospective audit with intervention  
    and feedback.....178-180  
*Pseudomonas aeruginosa* .....201

**Q**

Quinolone resistance  
    Quinolone resistance determining region  
    (QRDR).....120  
    Plasmid-mediated quinolone resistance  
    (PMQR).....121  
Quinupristin + dalfopristin .....208, 213

**R**

Respiratory tract infection (RTI)  
    Upper RTI.....61  
        Treatment.....72  
    Lower RTI.....87  
        Treatment.....90, 94

**S**

*Salmonella* spp.  
    Non-typhoidal *Salmonella* spp. (NTS) ... 120  
    Bacteremia/sepsis .....101  
    Meningitis .....107  
Sepsis .....101, 112  
    Diagnosis.....103  
    Treatment .....105

<i>Shigella</i> spp.	
<i>S. flexneri</i> .....	121
<i>S. sonnei</i> .....	121
Sinusitis.....	77, 83
Diagnosis.....	78
Treatment.....	79
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)	
.....	88, 149, 150, 198
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (MSSA)	
.....	90, 195
<i>Staphylococcal pneumonia</i> .....	88
Vancomycin-resistant <i>S. aureus</i> (VRE)....	208
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....	201
<i>Streptococcus</i>	
Group A streptococcus (GAS).....	61, 196
Macrolide-resistant GAS.....	62
Rapid antigen detection test (RADT)...	65
<i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	194
Acute otitis media.....	67
Acute rhinosinusitis.....	77
Drug-resistant <i>S. pneumoniae</i> (DRSP)	
.....	68, 88, 102
Fluoroquinolone-resistant <i>S. pneumoniae</i>	
.....	69
Penicillin-nonsusceptible	
<i>S. pneumoniae</i> (PNSP).....	202
Pneumococcal bacteremia/sepsis.....	102
Pneumococcal meningitis.....	107
Pneumococcal pneumonia .....	88
Macrolide-resistant <i>S. pneumoniae</i>	
(MRSP).....	69
Switch therapy.....	91, 198
<b>T</b>	
Teicoplanin .....	213
Tetracyclines .....	199, 202
Therapeutic drug monitoring (TDM)	
.....	49, 177, 193
Tigecycline .....	151, 163, 210, 213
Topoisomerase .....	102, 120, 200, 224
Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)	
.....	106, 126, 140, 151, 163, 203
Tuberculin skin test .....	224
<b>U</b>	
Urinary tract infection (UTI) .....	135, 143
Catheter-associated urinary tract infection	
(CAUTI).....	148
Diagnosis.....	137
Treatment .....	139
<b>V</b>	
<i>Vibrio cholera</i> .....	122, 127
Vaccines	
DTP, Tdap/TdaP, aP vaccines.....	95
Hib vaccine .....	105, 277
Influenza vaccine .....	279
Meningococcal vaccine .....	105
Pneumococcal conjugate vaccine (PCV)	
.....	105, 278
Pneumococcal polysaccharide vaccine	
(PPV).....	278
Vancomycin.....	54, 56, 199, 202
HAls.....	151, 152, 163, 213
Meningitis .....	109
UTI .....	142
<b>Z</b>	
Zone diameter breakpoints .....	125-127

