

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรม

- 2.1 ภาวะติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ
- 2.2 *Escherichia coli*
- 2.3 กลไกการดื้อของ *Escherichia coli* ต่อยากลุ่ม quinolones
- 2.4 อัตราการดื้อของ quinolone resistant *Escherichia coli* ต่อยาด้านจุลชีพในโรคติดเชื้อในทางเดิน ปัสสาวะจากชุมชน
- 2.5 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการติดเชื้อ *Escherichia coli* ที่ดื้อต่อยา quinolones ในภาวะติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ
- 2.6 ผลการรักษาโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจากเชื้อ *Escherichia coli* ที่ดื้อต่อยา quinolones ที่มาจากชุมชน

#### 2.1 ภาวะติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (Urinary Tract Infection, UTI) เป็นภาวะติดเชื้อ microorganism ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียในทางเดินปัสสาวะ (พรรณพิศ สุวรรณกุล, 2544) โดยพบแบคทีเรียในปัสสาวะ ประกอบด้วยโรคต่าง ๆ หลายโรคคือ ท่อปัสสาวะอักเสบ (urethritis), กระเพาะปัสสาวะอักเสบ (cystitis), ต่อมลูกหมากอักเสบทั้งชนิดฉับพลันและเรื้อรัง (acute and chronic prostatitis), ไต และกรวยไตอักเสบฉับพลันและเรื้อรัง (acute and chronic pyelonephritis), ฝีในตับ (renal abscess) และ perinephric abscess โดยการติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะมีลักษณะร่วมที่สำคัญคือ มี colonization ของเชื้อในปัสสาวะร่วมกับมีอักเสบและการรุกรานของเชื้อเข้าไปในอวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง หรือมากกว่าของระบบทางเดินปัสสาวะ หรือเข้าไปในอวัยวะข้างเคียง เช่น perinephric fascia, ต่อมลูกหมาก (โสภณ นภทร, 2541)

สำหรับเชื้อก่อโรคมึทั้งไวรัส, rickettsiae, แบคทีเรีย และเชื้อรา โดยแบคทีเรียแกรมลบในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* เป็นเชื้อก่อโรคที่พบได้บ่อยที่สุด โดยทั้งในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน (uncomplicated UTI) และชนิดซับซ้อน (complicated UTI)

เชื้อส่วนใหญ่ที่พบร้อยละ 80-90 จะเป็นเชื้อ *Escherichia coli* (Kunin, 1994) เชื้อก่อโรคอื่น ๆ ได้แก่ *pseudomonas*, *enterococcus* และ *staphylococcus* (Rubin, *et al.*, 1992)

อาการของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ มีได้ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงติดเชื้อในกระแสเลือด การรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการติดเชื้อ ซึ่งสามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามอาการได้เป็น 4 กลุ่มคือ

1. การติดเชื้อแบบไม่ซับซ้อนในผู้ป่วยหญิงหรือกระเพาะปัสสาวะอักเสบ พบได้บ่อยที่สุด มีการติดเชื้อเฉพาะทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง คือกระเพาะปัสสาวะ อาการคือ ปัสสาวะแสบขัด ปวดเบ่ง ปัสสาวะบ่อย ปวดบริเวณเหนือหัวหน่าว ไม่มีไข้และไม่ปวดเอว

2. กรวยไตอักเสบแบบไม่ซับซ้อนในผู้ป่วยหญิง หรือการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะส่วนบน อาการคือ ไข้ หนาวสั่น ปวดเอว กดเจ็บบริเวณเอว ไม่มีประวัติหรือลักษณะทางคลินิกอื่น ๆ ที่บ่งบอกว่ามีความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะ

3. การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน หมายถึง การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยต่อไปนี้

1. มีความผิดปกติของท่อทางเดินปัสสาวะทั้งโครงสร้างและหน้าที่ (structure or functional abnormality) เช่น obstruction, prostatic infection, calculi, infected cyst, external drainage
2. ผู้ป่วยชาย, เด็ก หรือสตรีมีครรภ์
3. metabolic/hormonal abnormalities เช่น ผู้ป่วยเบาหวาน, ผู้ป่วยภาวะ renal impairment
4. impaired host response เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะ neutropenia, transplantation

4. การติดเชื้อแบบไม่มีอาการ (Asymptomatic bacteriuria) หมายถึง การพบเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะจำนวนมากกว่า  $10^5$  cfu/ml 2 ครั้งติดต่อกันและเป็นเชื้อชนิดเดียวกัน โดยไม่มีอาการผิดปกติอื่น ๆ ของระบบทางเดินปัสสาวะ (ชลธิป พงศ์สกุล, 2543 ; Rubin, *et al.*, 1992)

การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ โดยส่วนใหญ่จะพบแบคทีเรียในปัสสาวะร่วมกับการพบว่ามีเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ (pyurea) ยกเว้นในกรณีที่เป็น renal หรือ perinephric abscess การตรวจปัสสาวะเป็นสิ่งจำเป็นในการวินิจฉัยการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ปัสสาวะที่นำมาตรวจควรเป็น mid stream clean-voided urine และทำการตรวจทันทีหรือไม่เกิน 2 ชั่วโมง สิ่งสำคัญที่จะตรวจพบคือ pyuria และ bacteriuria โดย pyuria หมายถึงการพบเม็ดเลือดขาว  $\geq 10$  เซลล์/มิลลิลิตร

ในปัสสาวะไม่ปน หรือ  $\geq 5$  เซลล์/high power field (HPF) สำหรับปัสสาวะที่ปน pyuria พบได้  $>$  ร้อยละ 96 ในผู้ป่วยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่มี significant bacteriuria ( $\geq 1$  ตัว/ high power field ในปัสสาวะสดที่ไม่ปน) และในการตรวจหาแบคทีเรียถ้าย้อมสีแกรมแล้วตรวจด้วยกำลังขยาย 1000 เท่า (high power field) แล้วพบแบคทีเรีย  $\geq 1$  ตัวถือว่ามี significant bacteriuria (โสภณ นภทร, 2541)

สำหรับการส่งเพาะเชื้อปัสสาวะเป็นการวินิจฉัยที่ดีที่สุด ถ้าเก็บปัสสาวะโดยวิธี clean-catch midstream collection แล้วเพาะเชื้อได้แบคทีเรียในปัสสาวะขึ้นดังนี้ ถือว่ามีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (พรรณพิศ สุวรรณกุล, 2544) คือ

1.  $\geq 10^3$  cfu/ml ในผู้ที่มีอาการ UTI หรือในผู้ที่มี pyuria
2.  $\geq 10^5$  cfu/ml 1 ครั้งในผู้ที่มีอาการ UTI หรือ 2 ครั้ง (แบคทีเรียตัวเดิม) ในผู้ที่ไม่มีอาการ
3.  $\geq 10^2$  cfu/ml จากปัสสาวะสวน
4. ปริมาณเท่าใดก็ได้จากการเก็บปัสสาวะทาง suprapubic aspiration

ปัจจุบันมียาปฏิชีวนะมากมายหลายชนิดที่ใช้ในการรักษาโรคทางเดินปัสสาวะอักเสบ ทำให้เป็นปัญหาว่าจะใช้ยาตัวไหนดี ยาใหม่ดีกว่ายาเก่าหรือไม่ โดยหลักการใช้ยาแล้วควรยึดถือ cost-effectiveness เป็นสำคัญ การใช้ยาที่ให้ระดับยาในปัสสาวะสูงแก่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะส่วนล่างก็จะรักษาโรคให้หายได้ แม้ว่าผลการเพาะเชื้ออาจจะเป็นเชื้อค็อกซ์ยา แต่การติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะส่วนบน ต้องใช้ยาที่ให้ระดับในเนื้อเยื่อ และในเลือดสูงพอด้วย เพราะผู้ป่วยจำนวนไม่น้อย (ประมาณ 1 ใน 3) จะมีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) ด้วย

ในปัจจุบันการรักษากระเพาะปัสสาวะอักเสบ (cystitis) ด้วยยาต้านจุลชีพที่รับประทานเพียงครั้งเดียว ได้รับความนิยมลดลงเพราะมีอัตราการหายลดลงและอัตราการเป็นซ้ำสูง การให้ยาที่นิยมใช้ในปัจจุบันให้ยาในขนาดปกติ 3 วันติดต่อกัน เพราะได้ผลดี ผลข้างเคียงต่ำ ส่วนการให้ยานาน 5 วันหรือ 7 วัน พบว่าได้ผลใกล้เคียงกับการให้ 3 วัน แต่มีผลข้างเคียงจากยามากขึ้นและสิ้นเปลืองมากกว่า ซึ่งสมาคมโรคติดเชื้อแห่งสหรัฐอเมริกา (The Infectious Diseases Society of America, IDSA) แนะนำให้ใช้ TMP/SMX เป็นอันดับแรกในการรักษาในท้องที่มีอัตราการติดเชื้อของ *E.coli* ต่อ TMP/SMX ต่ำกว่าร้อยละ 10-20 ส่วนในท้องที่มีอัตราการติดเชื้อของ *E.coli* ต่อ TMP/SMX สูงกว่าร้อยละ 10-20 นั้น แนะนำให้ใช้ fluoroquinolones เป็นทางเลือกถัดมา

นอกจากนี้อาจมีการใช้ ยาในกลุ่ม beta-lactams , nitrofurantoin และ fosfomycin ในผู้ป่วยบางประเภท

สำหรับการรักษา acute pyelonephritis ผู้ป่วยที่เป็น acute pyelonephritis กว่าร้อยละ 30 จะมีอาการ sepsis และกว่าร้อยละ 30 มีโอกาสเกิด septic shock ได้ ดังนั้นในการรักษาต้องให้ยาต้านจุลชีพที่มีความไวอย่างน้อยร้อยละ 90 เพื่อให้ครอบคลุมเชื้อได้ดี ลดการเกิด sepsis แนวทางการรักษาในปัจจุบัน สมาคมโรคติดเชื้อแห่งสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาเป็นระยะเวลานาน 14 วัน แต่ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนการให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานเป็นระยะเวลาเพียง 7 วัน ก็มีประสิทธิภาพเพียงพอในการรักษา ซึ่งในปัจจุบันนิยมให้ fluoroquinolones ส่วนในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจจำเป็นต้องรับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยยาปฏิชีวนะชนิดฉีด ซึ่งได้แก่ fluoroquinolones, aminoglycoside, extended-spectrum cephalosporin หรือ ampicillin/sulbactam ตามแต่ชนิดของเชื้อสาเหตุและความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย และเมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้วอาจเปลี่ยนเป็นให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานแก่ผู้ป่วยต่อจนครบระยะเวลาของการรักษา (พรณพิศ สุวรรณกุล, 2544)

ในเพศชายนั้น ทางเดินปัสสาวะอักเสบจะพบได้น้อย เนื่องจากท่อปัสสาวะของผู้ชายยาว เชื้อผ่านเข้ากระเพาะปัสสาวะและไตได้ยาก นอกจากนี้ยังมีน้ำเมือกจากต่อมลูกหมากซึ่งมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ การรักษาเหมือนกับการรักษา uncomplicated UTI แต่ใช้เวลารักษานานกว่า จึงจะกำจัดเชื้อหมด บางครั้งถ้ามีน้ำอองต้องแก้ไขโดยการผ่าตัดเอาน้ำออก แต่ถ้าเกิดจาก acute prostatitis การรักษาต้องเลือกยาที่สามารถผ่านเข้าต่อมลูกหมากได้ดี ยาที่แนะนำได้แก่ TMP/SMX หรือ fluoroquinolones โดยให้ยานาน 30 วัน และสำหรับ chronic prostatitis การรักษาให้ยานาน 6 สัปดาห์ถึง 3 เดือน (พรณพิศ สุวรรณกุล, 2544)

ในคนตั้งครรภ์ที่มี asymptomatic bacteriuria มีโอกาสเกิด upper UTI สูง ดังนั้นควรตรวจและเพาะเชื้อปัสสาวะในผู้ป่วยที่มาฝากครรภ์ครั้งแรก และเมื่ออายุครรภ์ครบ 28 สัปดาห์ทุกราย ถ้าพบมี asymptomatic bacteriuria แนะนำให้ยาในกลุ่ม beta lactams เช่น oral 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin และเพาะเชื้อซ้ำเมื่อขาด เพาะเชื้อปัสสาวะต่อไปทุก 6 สัปดาห์จนตลอด (พรณพิศ สุวรรณกุล, 2544)

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย ซึ่งเป็นภาวะที่ให้การรักษาลำบาก เพราะยาถูกขับออกน้อย ทำให้ระดับยาในปัสสาวะสูงไม่พอที่จะฆ่าเชื้อได้ ขณะเดียวกันเนื่องจากยาถูกขับออกน้อย ทำให้ยากั่งอยู่ในร่างกายมาก เกิดพิษจากยาได้ การเลือกใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องเลือกยาที่นอกจากผ่านการกรองที่ไตได้แล้ว ยังสามารถขับออกทาง tubule ได้ด้วย เพราะทำให้ระดับยาในปัสสาวะสูงพอ ยาที่แนะนำให้ใช้ได้แก่ กลุ่ม 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin หรือ fluoroquinolones (พรรณพิศ สุวรรณกุล, 2544)

สำหรับในผู้ป่วยที่มีการคาสายสวนปัสสาวะ แม้จะต่อสายสวนปัสสาวะด้วยระบบปิด แต่ถ้าตรวจปัสสาวะจะพบมีเม็ดเลือดขาว และแบคทีเรียได้ ซึ่งถ้าไม่มีอาการไม่ควรให้การรักษา แต่ถ้ามีอาการไข้สูง หนาวสั่นต้องพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะ ดังนั้นในทางปฏิบัติถ้าผู้ป่วยสบายดี ไม่มีไข้ ไม่มีอาการแสดงของ sepsis ไม่ควรส่งตรวจและ/หรือเพาะเชื้อปัสสาวะ (พรรณพิศ สุวรรณกุล, 2544)

## 2.2 *Escherichia coli*

*Escherichia coli* เป็นแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง ปลายมน ต้องการออกซิเจนในการเจริญเติบโต จัดอยู่ในวงศ์ Enterobacteriaceae มีขนาด 0.6×2-4 ไมโครเมตร เจริญเติบโตได้ดีบนอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีเลือดเสริม โคโลนีมีขนาด 3-5 มิลลิเมตร ขอบเรียบ ตรงกลางมีลักษณะนูน ผิวเรียบมัน มีสีเทาขาว และลักษณะที่บ มีหลาย serotypes และ หลาย biotypes เคลื่อนที่ได้ด้วยแฟลกเจลลาที่มีอยู่รอบตัว สามารถหมักย่อยกลูโคสได้ ไม่มีเอนไซม์ oxidase ไม่มีสปอร์ บางสายพันธุ์มีแคปซูล เชื้อสามารถทนต่อสภาพแวดล้อมต่าง ๆ ได้ดี เช่น มีชีวิตอยู่ตามเสื้อผ้าแห้งและในฝุ่นละอองได้หลายวัน อยู่ในน้ำได้นานหลายสัปดาห์ แต่ถูกทำลายเมื่อต้มที่ 60° C นาน 30 นาที

เจริญได้ดีบนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดธรรมดา เมื่อเลี้ยงบนอาหารชนิดที่แสดงความแตกต่างของเชื้อ เช่น MacConkey agar โคโลนีมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 2-3 มิลลิเมตร และมีสีชมพูแดง เนื่องจากหมักย่อยแลคโตสได้ (lactose fermenter) กรดที่เกิดจากการหมักย่อยน้ำตาลจะทำให้สีของอินดิเคเตอร์ในอาหารเปลี่ยนไปจากเดิม เชื้อบางสายพันธุ์ไม่สามารถหมักย่อยแลคโตส (non-lactose fermenter) ซึ่งให้ลักษณะโคโลนีที่ไม่มีสี บางสายพันธุ์ให้ผลการหมักช้าซึ่งอาจนานถึง 7 วัน (late lactose fermenter)

*Escherichia coli* มีอยู่ทั่วไปในดิน น้ำ และลำไส้ของคนและสัตว์โดยไม่ทำให้เกิดโรค มีบาง serotype ที่ทำให้เกิดโรคในคน คือ

1. โรคอุจจาระร่วง *E.coli* บาง serotype ทำให้เกิดโรคอุจจาระร่วงพบเป็นมากในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ขวบ (infantile diarrhea) และในผู้ใหญ่ที่เดินทางไปต่างถิ่น แล้วเกิดเป็นโรคอุจจาระร่วงที่เรียกว่า traveller's diarrhea
2. โรคติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ มักมีสาเหตุมาจากเชื้อที่อาศัยอยู่ในลำไส้ของผู้ป่วย
3. โรคติดเชื้ออื่นๆ เช่น ไส้ติ่งอักเสบ เยื่อช่องท้องอักเสบ แผลติดเชื้อ โลหิตติดเชื้อ เป็นต้น

### 2.3 กลไกการดื้อยาของ *Escherichia coli* ต่อยากลุ่ม quinolones

quinolones มีเป้าหมายในการออกฤทธิ์ที่เอนไซม์ DNA gyrase และ DNA topoisomerase IV โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว ซึ่งทำหน้าที่ในขบวนการ replication และ transcription ของ DNA เอนไซม์ทั้งสองชนิดนี้ประกอบด้วย 2 subunits คือ DNA gyrase ประกอบด้วย subunit gyraseA และ gyraseB และ topoisomerase IV ประกอบด้วย subunit ParC (GrlA) และ ParE (GrlB) (อโนชา อุทัยพัฒน์ และนงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์, 2543 ; Lindgren, *et al.*, 2003)

การเกิดการดื้อต่อยา quinolones ของเชื้อ *E.coli* นั้นเกิดจากการกลายพันธุ์ทางโครโมโซม ซึ่งเกิดขึ้นใน 2 ลักษณะคือ

1. เกิดการกลายพันธุ์ของ genes encoding DNA gyrase และ topoisomerase IV ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงขึ้นที่ DNA gyraseA และ ParC subunit หรือตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง ซึ่งเป็นตำแหน่งเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของ Quinolones
2. ทำให้เกิดการลดลงของความเข้มข้นของ quinolones ในไซโตพลาสซึม โดยเกิดการกลายพันธุ์ส่งผลต่อการเกิด hyperactive efflux system หรือ multiple-drug efflux pumps (Pei-Yuan, *et al.*, 2001)

นอกจากนี้ การเปลี่ยนแปลงของ cell membrane permeability ก็ส่งผลต่อความเข้มข้นของ quinolones ภายในเซลล์ด้วยเช่นกัน โดยเกิดการลดลงของปริมาณ porin protein หรือ outer membrane protein (Omp) ซึ่งเป็นทางผ่านของ hydrophilic quinolone เข้าสู่ภายในเซลล์ ทำให้

ความเข้มข้นของ quinolones ในเซลล์ลดลง ส่วน hydrophobic quinolone นั้นการเปลี่ยนแปลงของส่วนประกอบของ phospholipid layer ภายในผนังเซลล์ ก็จะทำให้ quinolones เข้าสู่ภายในเซลล์ได้ลดลง

## 2.4 อัตราการดื้อของเชื้อ quinolone resistant *Escherichia coli* ต่อยาต้านจุลชีพในโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจากชุมชน

ผู้ป่วยที่เป็นโรคทางเดินปัสสาวะอักเสบจากชุมชน พบอัตราการดื้อต่อยา fluoroquinolones ได้เฉพาะใน enterobacteriaceae บางชนิดเท่านั้น ได้แก่ klebsiella, enterobacter และ serratia ในประเทศยุโรปและสหรัฐอเมริกา ก่อน ค.ศ. 1990 พบมีอัตราการดื้อต่อยา fluoroquinolones น้อยกว่าร้อยละ 1 จากเชื้อในกลุ่ม enterobacteriaceae โดยมีรายงานการดื้อต่อยา fluoroquinolones ของ *E. coli* ในผู้ป่วยเพียง 1 รายเท่านั้น แต่หลังจากนั้นเป็นต้นมา พบว่ามีอัตราการดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones ของ *E. coli* เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว (Aguiar, *et al.*, 2001)

จากการศึกษาในแคนาดาและประเทศต่าง ๆ 16 ประเทศในยุโรป ได้แก่ ออสเตรีย เบลเยียม เดนมาร์ก ฟินแลนด์ ฝรั่งเศส เยอรมัน กรีซ ไอร์แลนด์ ลักซ์เซมเบิร์ก เนเธอร์แลนด์ นอร์เว โปรตุเกส สเปน สวีเดน สวิสเซอร์แลนด์ และอังกฤษ ระหว่าง 19 มกราคม 1999 - 10 มกราคม 2000 จากตัวอย่างปัสสาวะทั้งสิ้น 1960 ตัวอย่าง พบอัตราการดื้อต่อยาต้านเชื้อจุลชีพของเชื้อ *E. coli* ต่อ ampicillin และ sulphamethoxazole ร้อยละ 30 คือต่อ trimethoprim หรือ TMP/SMX ร้อยละ 15, nalidixic acid ร้อยละ 6, ciprofloxacin ร้อยละ 3, amoxicillin-clavulanic acid, mecillinam, cefadroxil, nitrofuratoin และ fosfomycin น้อยกว่าร้อยละ 2 (Kahlmeter, 2000)

สำหรับในประเทศแคนาดาเอง มีการรวบรวมข้อมูลระหว่าง เดือนมกราคมถึงเดือนสิงหาคม 1998 จากผู้ป่วยนอก 200 คนที่เป็นโรคทางเดินปัสสาวะอักเสบ ของโรงพยาบาลต่าง ๆ 10 แห่งในแคนาดา พบอัตราการดื้อต่อยาต้านเชื้อจุลชีพของเชื้อ *E. coli* ต่อ ampicillin ร้อยละ 41 คือต่อ TMP/SMX ร้อยละ 18.9, mecillinam ร้อยละ 7.4, nitrofuratoin ร้อยละ 0.1 และ ciprofloxacin ร้อยละ 1.2 (Zhanel, *et al.*, 2000) นอกจากนี้ข้อมูลของ ECO-SENS project รวบรวมข้อมูลจากประเทศต่าง ๆ 14 ประเทศในยุโรป ระหว่างปี 1999-2000 ของผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรคทางเดินปัสสาวะอักเสบจากชุมชนจากเชื้อ *E. coli* จากตัวอย่างปัสสาวะจำนวน 2478 ตัวอย่าง พบว่ามีอัตราการดื้อต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *E. coli* สูงในประเทศแถบเมดิเตอร์เรเนียน ซึ่งสูง

มากกว่าประเทศในยุโรปเหนือ โดยพบว่ามีอัตราการดื้อต่อยา ampicillin ในสเปนร้อยละ 54 โปรตุเกสร้อยละ 45 สวีเดนร้อยละ 16 และออสเตรียร้อยละ 18 ดื้อต่อ trimethoprim ร้อยละ 25, ร้อยละ 27, ร้อยละ 9 และร้อยละ 10 ตามลำดับ สำหรับอัตราการดื้อต่อยาต้านจุลชีพ fluoroquinolones นั้นพบได้ในอัตราต่ำยกเว้นในบางประเทศได้แก่ ประเทศสเปนและโปรตุเกสคือ ดื้อต่อ nalidixic acid ร้อยละ 27 และร้อยละ 12 ดื้อต่อ ciprofloxacin ร้อยละ 15 และร้อยละ 6 ตามลำดับ (Kahlmeter, *et al.*, 2003)

ใน Slovenia ผู้ป่วยที่เป็นทางเดินปัสสาวะอักเสบจากชุมชน มีอัตราการดื้อของเชื้อ *E. coli* ต่อยา ciprofloxacin เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 3.6 ในปี 1996 เป็นร้อยละ 9.2 ในปี 1999 (Cizman, *et al.*, 2001) ประเทศสเปน ข้อมูลระหว่างเดือนมกราคม 1988 ถึง เดือนมิถุนายน 1991 พบว่ามีอัตราการดื้อยาของเชื้อ *E. coli* ต่อยาต้านจุลชีพกลุ่ม fluoroquinolones ในอัตราที่สูงเช่นกันคือ ดื้อต่อ nalidixic acid เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 3 เป็นร้อยละ 14 และดื้อต่อ norfloxacin เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 0 เป็นร้อยละ 5 (Aguilar, *et al.*, 2001) นอกจากนี้การศึกษาของ Kahlmeter (2000) ก็พบเช่นกันว่าในประเทศโปรตุเกสและสเปนระหว่าง 19 มกราคม 1999- 10 มกราคม 2000 มีอัตราการดื้อของ *E. coli* ต่อยา ciprofloxacin สูงคือ ร้อยละ 19.6 และดื้อต่อ nalidixic acid สูงถึงร้อยละ 35.9 เช่นเดียวกับการศึกษาของ Ena และคณะ (1995) ในระหว่าง มกราคม 1997 - มกราคม 2000 พบมีอัตราการดื้อของเชื้อ *E. coli* ต่อยา ciprofloxacin ในผู้ป่วยโรคทางเดินปัสสาวะอักเสบจากชุมชน ร้อยละ 20 ในผู้ป่วยกระเพาะปัสสาวะอักเสบ และร้อยละ 8 ในผู้ป่วยทางเดินปัสสาวะอักเสบชนิดอื่น ๆ แต่ก็พบได้ในอัตราที่คงที่ตลอด 3 ปีที่ทำการศึกษา

สำหรับในประเทศไทยนั้น จากการรวบรวมข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งชาติ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข (NARS Thailand, National Antimicrobial Resistance Surveillance Center Thailand) ข้อมูลความไวของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคต่อยาต้านจุลชีพต่าง ๆ ที่พบในประเทศไทย รวมไปถึงจนถึงข้อมูลของความไวของเชื้อ *E. coli* ที่พบได้ในปัสสาวะของผู้ป่วยที่เข้ามาทำการรักษาที่โรงพยาบาลต่าง ๆ จำนวน 33 โรงพยาบาล ซึ่งกระจายอยู่ทั่วทุกภาคของประเทศไทย พบอัตราการดื้อของ *E. coli* ต่อยา fluoroquinolones และยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ดังแสดงในตาราง 1



ตาราง 1 อัตราการดื้อยาของ *E.coli* ที่พบในปัสสาวะต่อยาด้านจุลชีพนิตต่างๆ ในประเทศไทย

แหล่งข้อมูล	พ.ศ.	สิ่งส่งตรวจ	ร้อยละของอัตราการดื้อของเชื้อ <i>E.coli</i> ต่อยาด้านจุลชีพนิตต่างๆ									
			ampicillin	amoxicillin/ clavulanic acid	ceftriaxone	ciprofloxacin	norfloxacin	ofloxacin	nalidixic acid	gentamicin	cotrimoxazole	nitrofurantoin
ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งชาติ	2543	all isolates	78 (26,305)	35 (19,113)	15 (11,714)	NA	40 (13,719)	41 (2,294)	NA	25 (26,442)	68 (25,618)	16 (3,019)
		urine	81 (11,656)	39 (8,200)	14 (5,639)	NA	41 (10,395)	46 (1,393)	NA	27 (12,140)	72 (11,570)	17 (2,136)
		urine –ICU	83 (435)	51 (361)	30 (302)	NA	46 (403)	43 (83)	NA	39 (458)	70 (467)	20 (102)
		urine-inpatient	82 (8,095)	39 (5,854)	21 (4,245)	NA	41 (7,433)	46 (916)	NA	29 (8,469)	72 (7,861)	19 (1,257)
		urine-outpatient	82 (1,077)	34 (758)	9 (643)	NA	39 (853)	46 (268)	NA	21 (1,126)	69 (1,081)	16 (224)
		all isolates	78 (27,095)	29 (20,034)	16 (13,666)	NA	40 (14,386)	41 (3,349)	NA	25 (28,154)	65 (27,601)	14 (3,159)
ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งชาติ	2544	urine	80 (10,990)	31 (8,213)	14 (5,845)	NA	40 (10,304)	41 (1,000)	NA	24 (11,704)	69 (11,346)	13 (2,422)
		urine –ICU	78 (77)	48 (52)	15 (39)	NA	32 (79)	36 (11)	NA	23 (78)	58 (78)	6 (32)
		all isolates	78 (27,095)	29 (20,034)	16 (13,666)	NA	40 (14,386)	41 (3,349)	NA	25 (28,154)	65 (27,601)	14 (3,159)

หมายเหตุ : NA, not available ; ตัวเลขในวงเล็บ คือ จำนวนเชื้อ *E.coli* จากสิ่งส่งตรวจ

ตาราง 1 (ต่อ)

แหล่งข้อมูล	พ.ศ.	สิ่งส่งตรวจ	ร้อยละของอัตราการติดเชื้อของเชื้อ <i>E.coli</i> ต่อยาด้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ									
			ampicillin	amoxicillin/ clavulanic acid	ceftriaxone	ciprofloxacin	norfloxacin	ofloxacin	nalidixic acid	gentamicin	cotrimoxazole	nitrofurantoin
ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อคือ ยาแห่งชาติ	2544	urine-inpatient	79 (4,183)	28 (3,394)	13 (1,872)	NA	40 (4,233)	27 (241)	NA	25 (4,471)	69 (4,457)	9 (807)
		urine-outpatient	78 (966)	30 (656)	6 (447)	NA	37 (909)	20 (15)	NA	20 (1,002)	70 (1,000)	6 (113)
ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อคือ ยาแห่งชาติ	2545	all isolates	79 (23,958)	34 (17,838)	20 (13,571)	NA	40 (11,783)	35 (3,203)	NA	27 (24,856)	65 (24,016)	13 (2,013)
		urine	81 (9,962)	35 (7,194)	17 (6,330)	NA	41 (9,239)	39 (1,765)	NA	27 (10,498)	68 (9,936)	13 (1,732)
		urine –ICU	93 (110)	25 (51)	32 (50)	NA	28 (108)	40 (10)	NA	35 (110)	59 (109)	15 (33)
		urine-inpatient	80 (3,706)	33 (2,612)	15 (2,050)	NA	41 (3,828)	27 (380)	NA	27 (3,885)	70 (3,858)	10 (824)
		urine-outpatient	80 (890)	32 (519)	10 (486)	NA	35 (914)	43 (7)	NA	19 (919)	68 (908)	12 (94)

หมายเหตุ : NA, not available ; ตัวเลขในวงเล็บ คือ จำนวนเชื้อ *E.coli* จากสิ่งส่งตรวจ

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลของอัตราการติดเชื้อของ *E.coli* ต่อยาด้านจุลชีพนิตต่าง ๆ จากหน่วยจุลชีววิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ และโรงพยาบาลสตูล ซึ่งเป็นโรงพยาบาลที่ทำการศึกษา และโรงพยาบาลรามธิบดี แต่เป็นอัตราการติดเชื้อของ *E.coli* ที่ได้จากทุกสิ่งส่งตรวจ ดังแสดงในตาราง 2

ตาราง 2 อัตราการดื้อยาของ *E.coli* ที่ได้จากทุกสิ่งส่งตรวจต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ

แหล่งข้อมูล	พ.ศ.	จำนวน สิ่งส่งตรวจ	ร้อยละของอัตราการดื้อของเชื้อ <i>E.coli</i> ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ									
			ampicillin	amoxicillin/ clavulanic acid	ceftriaxone	ciprofloxacin	norfloxacin	ofloxacin	nalidixic acid	gentamicin	cotrimoxazole	nitrofurantoin
รพ.สงขลานครินทร์	2543	1,949	73	NA	6	25	38	NA	NA	21	66	NA
รพ.สงขลานครินทร์	2544	2,199	73	NA	7	27	40	NA	NA	20	63	NA
รพ.สงขลานครินทร์	2545	1,726	75	NA	10	32	39	NA	NA	19	69	NA
รพ.รามธิบดี	2542											
community-acquired		1,059	77	37	8	NA	NA	30	NA	18	68	NA
hospital-acquired		681	87	54	34	NA	NA	49	NA	43	71	NA
รพ.สตูล	2543	1,949	83	NA	6	25	38	NA	NA	21	66	NA
รพ.สตูล	2545	109	69	NA		59	55	NA	56	29	63	NA
รพ.สตูล	2546	119	90	NA	NA	24	46	NA	48	23	79	NA

หมายเหตุ : NA, not available ; ตัวเลขในวงเล็บ คือ จำนวนเชื้อ *E.coli* จากสิ่งส่งตรวจ

## 2.5 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการติดเชื้อ *Escherichia coli* ที่ดื้อต่อยา quinolones ในภาวะติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

### 2.5.1 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการติดเชื้อ quinolone resistant *Escherichia coli* ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจากชุมชน

จากการศึกษาของ Ena และคณะ (1995) ถึงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะทางเดินปัสสาวะอักเสบจากเชื้อ ciprofloxacin resistant *E.coli* ที่ทำการศึกษาระหว่างเดือนมกราคม 1990 ถึงเดือนธันวาคม 1992 จากตัวอย่างปัสสาวะที่มีเชื้อ *E.coli* ที่ดื้อต่อ ciprofloxacin เป็นเชื้อก่อโรค 125 ตัวอย่าง โดยศึกษาด้วยวิธี retrospective case control study ในรูปแบบ chart review เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วย 54 คน ที่เป็นโรคทางเดินปัสสาวะอักเสบจากเชื้อ ciprofloxacin resistant *E.coli* กับกลุ่มควบคุม 51 คนที่ทำการสุ่มได้จากผู้ป่วย 540 คนที่เป็นโรคทางเดินปัสสาวะอักเสบจากเชื้อ ciprofloxacin susceptible *E.coli* ในช่วงเวลาเดียวกัน จากการวิเคราะห์โดยใช้ logistic regression analysis พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดการติดเชื้อ ciprofloxacin resistant *E.coli* ในทางเดินปัสสาวะ คือ การที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะ (OR 7.98, 95%CI 2.75 – 32.14, P value < 0.001) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี (OR 6.48, 95%CI 2.2 – 19.1, P value < 0.001) การเคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม quinolones ก่อนหน้าที่จะทำการศึกษา 4 สัปดาห์ (OR 19.09, 95%CI 2.2 – 166.5, P value = 0.008) และการสอดท่อหรืออุปกรณ์เข้าทางเดินปัสสาวะ (OR 2.92, 95%CI 1.1 – 8.5, P value = 0.048) ตามลำดับ

นอกจากนี้จากการศึกษาของ Velasco และคณะ (2001) ซึ่งทำการศึกษาค้นหาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดการติดเชื้อ *E.coli* ที่ดื้อต่อยา quinolones กับโรคทางเดินปัสสาวะอักเสบชนิดต่าง ๆ ที่เกิดจากการติดเชื้อในชุมชน โดยทำการศึกษด้วยการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective collected data) เป็นระยะเวลา 3 ปีคือตั้งแต่เดือนมกราคม 1997 ถึงมกราคม 2000 และจากการใช้ univariate analysis ในการวิเคราะห์ให้ผลในทำนองเดียวกันคือ ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดการติดเชื้อ *E.coli* ที่ดื้อต่อยา quinolones คือ การที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติของท่อทางเดินปัสสาวะ (P value = 0.001) การสอดท่อหรืออุปกรณ์เข้าทางเดินปัสสาวะ (P value < 0.001) การเคยมีภาวะของ invasive urinary tract infection มาก่อน (P value = 1) การที่ผู้ป่วยเคยได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อน (P value = 0.002) และการที่ผู้ป่วยมีอายุมาก (P value < 0.001) ซึ่งสำหรับการวิเคราะห์ด้วย multivariate analysis นั้นพบว่าไม่มีเพียง การสอดท่อหรืออุปกรณ์เข้าทางเดินปัสสาวะ

(OR 7.67, 95% CI 2.3 – 25.5, P value = 0.0009) และการมีความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะ (OR 2.24, 95% CI 1.1-4.0, P value = 0.025) เท่านั้นที่เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดการติดเชื้อ *E.coli* ที่คือต่อยา quinolones อย่างมีนัยสำคัญ

## 2.5.2 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการติดเชื้อ quinolone resistant *Escherichia coli* ในกลุ่มผู้ป่วย และโรคอื่นที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

การศึกษาอื่น ๆ ที่ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดการติดเชื้อ *E.coli* ที่คือต่อยาในกลุ่ม fluoroquinolones ซึ่งศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยและในโรคที่แตกต่างกันไปได้แก่ การศึกษาของ Garau และคณะ (1999) ศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดการติดเชื้อ *E.coli* ที่คือต่อยา ciprofloxacin ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดทั้งจากชุมชนและภายในโรงพยาบาล โดยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *E.coli* ที่คือต่อ ciprofloxacin กับผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E.coli* ที่ไวต่อ ciprofloxacin เก็บรวบรวมข้อมูลด้วยวิธี retrospective ระหว่างเดือนมกราคม 1992 ถึงเดือนธันวาคม 1997 ในเมืองบาเซโลนา ประเทศสเปน จากการทำ univariate analysis โดย stepwise logistic regression พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อ *E.coli* ที่คือต่อ quinolones ในกระแสเลือดอย่างมีนัยสำคัญคือ ภาวะโรคร่วม (P value < 0.001) การได้รับยาต้านจุลชีพในระยะเวลา 3 เดือนก่อนทำการศึกษา (P value < 0.001) การได้รับ quinolones ในระยะเวลา 3 เดือนก่อนทำการศึกษา (P value < 0.001) การมีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดโดยไม่ทราบสาเหตุ (P value < 0.001) และการใช้ท่อสอดเข้าทางเดินปัสสาวะในระหว่างที่ทำการศึกษา (P value < 0.001) และเมื่อใช้ multivariate analysis วิเคราะห์พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดการติดเชื้อ *E.coli* ที่คือต่อ quinolones ในการติดเชื้อในกระแสเลือดคือ การได้รับยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ในระยะเวลา 3 เดือนก่อนทำการศึกษา (OR 2, P value < 0.001) การได้รับยา quinolones ในระยะเวลา 3 เดือนก่อนทำการศึกษา (OR 14, P value < 0.001) และการใช้ท่อสอดเข้าทางเดินปัสสาวะ (OR 2, P value < 0.001)

การศึกษาในประเทศไต้หวันของ Mcdonald และคณะ (2001) ทำการศึกษาจากเวชระเบียนตั้งแต่เดือนสิงหาคมถึงธันวาคม 1998 โดยศึกษาจากตัวอย่าง *E.coli* จากทุกสิ่งส่งตรวจทั่วประเทศของผู้ป่วยเด็ก 25 คน ผู้ใหญ่ที่เกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาล 25 คน และติดเชื้อจากชุมชน 75 คน พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E.coli* ที่คือ quinolones จะมีภาวะการป่วยเป็นโรคมะเร็ง การได้รับยาต้านจุลชีพต่าง ๆ มาก่อน และการได้รับยาต้านจุลชีพที่ไม่ใช่ quinolones มาก่อนมากกว่าในผู้ป่วยที่ติด

เชื้อ *E.coli* ที่ไวต่อ quinolones (P value < 0.001) โดยภาวะการป่วยเป็นโรคมะเร็ง เป็นเพียงปัจจัยเดียวที่มีผลต่อการเกิดการติดเชื้อ *E.coli* ที่คือยา ที่ OR 83, 95% CI 7.3-2,214, P value < 0.001

Brown และคณะ (2002) ได้ศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดการติดเชื้อ *E.coli* ที่คือยาในกลุ่มอื่นคือ TMP/SMX ในผู้ป่วยโรคทางเดินปัสสาวะอักเสบที่ติดเชื้อจากชุมชน ที่เป็นผู้ป่วยหญิงที่มีภาวะ acute uncomplicated cystitis อายุระหว่าง 18-65 ปี ในมิชิแกน สหรัฐอเมริกา ระหว่าง 1992-1999 โดยศึกษาแบบ retrospective cohort study และจากการทำ logistic regression analysis พบว่า การใช้ TMP/SMX ในเวลา 2 สัปดาห์ก่อนหน้าที่จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นทางเดินปัสสาวะอักเสบ จะมีการติดเชื้อ *E.coli* ที่คือต่อ TMP/SMX, ciprofloxacin และ nitrofurantoin มากกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านจุลชีพใด ๆ มาก่อนถึง 16 เท่า (OR 16.74 ; 95% CI, 2.90-96.95 ; P value = 0.002)

ดังนั้นจะเห็นได้ว่า การที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะ อายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี การมีประวัติการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ รวมถึง quinolones มาก่อนหน้าที่จะทำการศึกษา การใช้ท่อสอดเข้าทางเดินปัสสาวะ ภาวะของการมีโรคร่วม และป่วยเป็นมะเร็ง ล้วนเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดการติดเชื้อ *E. coli* ที่คือต่อยาในกลุ่ม quinolones ในผู้ป่วยทั้งในกลุ่มที่มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจากชุมชน และในกลุ่มผู้ป่วยอื่น ๆ

### 2.5.3 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเพิ่มขึ้นของการติดเชื้อ quinolone resistant *Escherichia coli* ในการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจากชุมชน

เมื่อพิจารณาในแง่ของปริมาณการใช้ยา quinolones จะพบว่าปริมาณการใช้ยา quinolones ที่เพิ่มขึ้น ก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่ออัตราการเพิ่มขึ้นของการเกิดการติดเชื้อ *E.coli* ที่คือต่อยา quinolones ในโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจากชุมชน ดังการศึกษาของ Kahlmeter และคณะ (2003) ซึ่งทำการศึกษาข้อมูลจากประเทศต่าง ๆ 14 ประเทศในยุโรปในปี ค.ศ. 1997 และ 2000 วิเคราะห์ด้วย Pearson's regression analysis พบว่าปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในกลุ่ม broad spectrum penicillins และ quinolones ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อ *E.coli* ที่คือต่อยา ciprofloxacin และ nalidixic acid อย่างมีนัยสำคัญที่ P value = 0.0005-0.0045 และ P value = 0.0013-0.0049 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่า ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพทั้งหมดในปี 1997 ยังสัมพันธ์กับอัตราการเกิดการติดเชื้อ *E.coli* ที่คือต่อยา ciprofloxacin (P value = 0.0009)

และ nalidixic acid ( P value = 0.0018) อย่างมีนัยสำคัญในโรคทางเดินปัสสาวะอักเสบจากชุมชน และปริมาณการใช้ยา quinolones ยังมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการเกิดการดื้อต่อยา gentamicin (P value = 0.0029-0.0043) และ nitrofurantoin (P value = 0.0003-0.0007) อีกด้วย เช่นเดียวกับการศึกษาของ Goettsch และคณะ (2000) ซึ่งสำรวจข้อมูลจากตัวอย่างปัสสาวะของห้องปฏิบัติการ 5 แห่งในประเทศเนเธอร์แลนด์ ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจากชุมชน ระหว่างปี 1989 ถึง ปี 1998 พบว่าปริมาณการสั่งใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolones ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการเพิ่มขึ้นของการดื้อต่อ norfloxacin ของ *E.coli* (P value < 0.001) เช่นกัน

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่ทำกรรวบรวมจากประเทศฝรั่งเศสระหว่างมกราคม 1988 ถึง มิถุนายน 1991 ที่สนับสนุนการศึกษาข้างต้น (Aguiar, *et al.*, 2001) ข้อมูลดังแสดงในตาราง 3

ตาราง 3 The emergence of highly fluoroquinolone-resistant *E.coli* in community-acquired UTIs

Year (n)	Percent of isolates			consumption ( U ×1000) <sup>d</sup>
	nalidixic acid resistant	intermediate	norfloxacin resistant	
1988(1304)	2.96	0.00	0.06	1540
1989(1309)	6.95	0.91	0.68	2583
1990(1289)	11.09	3.54	2.23	3304
1991(824)	13.59	3.39	4.36	3792

<sup>d</sup> units (whole country) ; estimated for 1991, Approximate proportion by agents : 1988 : norfloxacin 88%, ciprofloxacin 9% ; 1989 : norfloxacin 64%, ciprofloxacin 34% ; 1990 : norfloxacin 58%, ciprofloxacin 43%



## 2.6 ผลการรักษาโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจากเชื้อ *Escherichia coli* ที่ดื้อต่อยา quinolones ที่มาจากชุมชน

การศึกษาของ Ena และคณะ (1995) ซึ่งทำการศึกษาโดย retrospective case-control study (chart review) ระหว่างมกราคม 1990 ถึงธันวาคม 1992 จากตัวอย่างปัสสาวะที่มี *E.coli* ที่ดื้อต่อ ciprofloxacin เป็นเชื้อก่อโรค 125 ตัวอย่างจากตัวอย่างปัสสาวะทั้งสิ้น 1946 ตัวอย่าง ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วย 54 คน ที่เป็นโรคทางเดินปัสสาวะอักเสบจากเชื้อ *E.coli* ที่ดื้อต่อยา ciprofloxacin กับกลุ่มควบคุม 51 คนที่เป็นโรคทางเดินปัสสาวะอักเสบจากเชื้อ *E.coli* ที่ไวต่อยา ciprofloxacin ผลการวิเคราะห์โดย univariate analysis พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งเป็นโรคทางเดินปัสสาวะอักเสบจากเชื้อ *E.coli* ที่ดื้อต่อยา ciprofloxacin นั้นจะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E.coli* ที่ไวต่อยา ciprofloxacin (P value = 0.0002) และเมื่อพิจารณาผลการรักษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E.coli* ที่ดื้อต่อยา ciprofloxacin มีผลการรักษาหายต่ำกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (OR 0.41; 95%CI 0.15-1.09, P value = 0.05 )

ในทำนองเดียวกันกับการศึกษาข้างต้น แต่เป็นการศึกษาถึงผลการรักษาเมื่อผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพอื่น ๆ ในการรักษา เช่นในการศึกษาของ McCarty และคณะ (1999) ซึ่งทำการศึกษาในรูปแบบ randomized, double blind trial ในผู้ป่วยหญิงที่มีอาการของโรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบแบบไม่ซับซ้อนจำนวน 688 คน พบว่าผู้ป่วย 10 คนจาก 181 คน (ร้อยละ 6) ที่รักษาด้วยยา TMP/SMX ซึ่งมีเชื้อ *E.coli* ที่ดื้อต่อ TMP/SMX เป็นเชื้อสาเหตุ ในจำนวนนี้ 5 คน ประสบผลสำเร็จในการรักษาสามารถกำจัดเชื้อสาเหตุให้หมดไปได้ 4 คนยังคงมีอาการและเชื้อสาเหตุอยู่ และอีก 1 คนไม่สามารถกำจัดเชื้อสาเหตุได้หมดแต่ไม่มีอาการของทางเดินปัสสาวะอักเสบแล้ว นั่นคืออาจสรุปได้ว่ามีอัตราการรักษาหาย (clinical cure rate) ร้อยละ 60 และอัตราการกำจัดเชื้อได้ (bacterial eradication rate) ร้อยละ 50

อีกการศึกษาหนึ่งเป็นการศึกษาของ Masterton และคณะ (1995) ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาระหว่างการได้รับ amoxicillin/clavulanate ในขนาดสูงรับประทานครั้งเดียวกับการได้รับ TMP/SMX 7 วัน ในการรักษาโรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบแบบไม่ซับซ้อนในผู้ป่วยหญิง โดยวิธี randomized trial เช่นกัน จากผู้ป่วยทั้งสิ้น 135 คนที่ได้รับ TMP/SMX ในการรักษา ร้อยละ 12 มีเชื้อก่อโรคเป็นเชื้อที่ดื้อต่อ TMP/SMX ซึ่งพบว่ามีอัตราการกำจัดเชื้อได้ร้อยละ 50 (7 ใน 14) ในขณะที่มีอัตราการกำจัดเชื้อได้สูงร้อยละ 86 (106 ใน 123) จากผู้ที่ได้รับ

TMP/SMX ในการรักษาทั้งหมด เช่นเดียวกับการศึกษาของ Raz และคณะ (2002) ที่พบมีอัตราของการเกิดการติดเชื้อที่ต่อต่อยา TMP/SMX ในผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแบบไม่ซับซ้อนในอัตราร้อยละ 29 ซึ่งมีอัตราการกำจัดเชื้อได้ร้อยละ 86 ในผู้ที่ติดเชื้อที่ไวต่อ TMP/SMX และร้อยละ 42 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่ต่อต่อ TMP/SMX (P value < 0.001) และมีอัตราการรักษาหายเป็นร้อยละ 88 และร้อยละ 54 ตามลำดับ การศึกษาของ Nicolle และคณะ (1993) ทำการศึกษาในรูปแบบ multicenter randomized trial เปรียบเทียบระหว่างการใช้ cefcanel daloxate และ amoxicillin ในผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรคระเพาะปัสสาวะอักเสบแบบไม่ซับซ้อน พบว่ามีการกำจัดเชื้อได้ในผู้ป่วย 52 คนจากผู้ป่วยทั้งสิ้น 73 คน (ร้อยละ 71) ที่ติดเชื้อที่ต่อต่อยาที่ใช้ในการรักษา ในขณะที่พบมีการกำจัดเชื้อได้ในผู้ป่วย 258 คนจาก 308 คน (ร้อยละ 84) ในผู้ที่ติดเชื้อที่ไวต่อยาที่ใช้ในการรักษา ในระยะ 6 ถึง 8 วันของการติดตามผลการรักษา (P value = 0.013)

นอกจากนี้การศึกษาในรูปแบบของ retrospective cohort study ของ Brown และคณะ (2002) ได้ทำการศึกษาในระหว่างปี 1992-1999 ในผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรคระเพาะปัสสาวะอักเสบแบบไม่ซับซ้อนจากเชื้อ *E.coli* พบว่าผู้ป่วยจำนวน 33 คนที่ได้รับการรักษาด้วย TMP/SMX และมีเชื้อ *E.coli* ที่ต่อต่อ TMP/SMX เป็นเชื้อสาเหตุ มีอัตราการล้มเหลวในการรักษาร้อยละ 45.5 ในขณะที่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเชื้อ *E.coli* ที่ไวต่อ TMP/SMX เป็นเชื้อสาเหตุจำนวน 71 คน มีอัตราการล้มเหลวในการรักษาเพียงร้อยละ 4.2 และจากวิเคราะห์ด้วย logistic regression model พบว่า ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *E.coli* ที่ต่อต่อ TMP/SMX และได้รับการรักษาด้วย TMP/SMX มีอัตราการล้มเหลวในการรักษาสูงกว่าผู้ป่วยที่เกิดจากการติดเชื้อ *E.coli* ที่ไวต่อ TMP/SMX ถึงกว่า 17 เท่า (OR 17.45 ; 95%CI, 4.44-68.57 ; P value < 0.0001)

จากหลาย ๆ การศึกษาดังกล่าวข้างต้น จะเห็นว่าในภาวะที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจากเชื้อสาเหตุที่ต่อและไวต่อยาด้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษา ไม่ว่าจะเป็น fluoroquinolones หรือ TMP/SMX จะส่งผลต่อผลการรักษาที่แตกต่างกัน โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเชื้อสาเหตุที่ต่อต่อด้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษานั้นจะมีอัตราการรักษาหาย (clinical cure rate) และอัตราการกำจัดเชื้อได้ (bacterial eradication rate) ที่ต่ำกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่ไวต่อด้านจุลชีพที่ใช้