บทที่ 1

บทนำ

1.1 บทนำต้นเรื่อง

ปัญหาเชื้อดื้อยาเป็นอีกปัญหาหนึ่งที่สำคัญของระบบสาธารณสุขเพราะมีผลต่อการรักษาผู้ป่วยโดยตรงไม่ว่าจะเป็นผลต่อการเจ็บป่วย อัตราตาย ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลรวมถึงค่าใช้จ่ายเนื่องจากการรักษาภาวะติดเชื้อดังกล่าว การติดเชื้อในกระแสเลือดถือเป็นการติดเชื้อชนิดรุนแรง ยิ่งไปกว่านั้นกรณีที่เชื้อก่อโรคเป็นเชื้อดื้อยายิ่งเป็นการเพิ่มผลอันไม่พึงประสงค์จากการรักษา ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งชาติ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์-การแพทย์ (National Antimicrobial Resistance Surveillance Center Thailand, NARS Thailand) ตระหนักถึงปัญหาดังกล่าวจึงมีการกำหนดหลักเกณฑ์ในการเลือกเชื้อเพื่อเฝ้าระวังการดื้อยาต้านจุลชีพและเกณฑ์ดังกล่าวมี 6 ข้อดังต่อไปนี้ (กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, 2002)

1. เป็นเชื้อก่อโรคที่ต้องการการรักษา
2. ควรเป็นเชื้อที่มีศักยภาพในการแพร่กระจายในชุมชนหรือในโรงพยาบาลได้สูง
3. ควรให้ความสำคัญต่อเชื้อที่อยู่ในโครงการขององค์การอนามัยโลกก่อน เช่น เชื้อก่อโรคเฉียบพลันระบบทางเดินหายใจ โรคอุจจาระร่วงและกามโรค เป็นต้น
4. เป็นเชื้อที่ทราบว่ามีโอกาสดื้อต่อยาที่ใช้ในปัจจุบันหรือยาที่มีการแนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อนั้น ๆ
5. เป็นเชื้อที่ห้องปฏิบัติการทั่วไปสามารถแยกชนิดได้ถึงระดับ species อย่างถูกต้องแม่นยำแต่หากไม่สามารถแยกชนิดได้ถึงระดับ species ก็ให้รายงานในระดับ genus ไปก่อนและส่งเชื้อเพื่อแยกชนิดที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
6. เป็นเชื้อที่มีการศึกษาก่อนแล้วว่าผลการทดสอบความไวโดยวิธีมาตรฐาน disc diffusionให้ผลสอดคล้องกับการรักษา

เมื่อปี ค.ศ.1983 จากการศึกษาของ Knothe และคณะ (1983) ประเทศเยอรมนีพบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* สร้างเอนไซม์ที่สามารถทำลายยากลุ่ม extended spectrum cephalosporins ได้ หลังจากนั้นในเวลาไม่นานมีรายงานยืนยันผลในลักษณะเดียวกันจากยุโรป (Jacoby, *et al.*, 1988) และสหราชอาณาจักร (Quinn, *et al.*, 1989) จากการที่เอนไซม์ดังกล่าวสามารถทำลายยากลุ่ม oxyiminocephalosporins ได้ จึงเป็นที่รู้จักกันในชื่อ extended spectrum β-lactamase (ESBL) มีเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดที่สร้างเอนไซม์ ESBL ได้แก่ *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Capnocytophaga ochracea*, *Salmonella* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp. และ *Proteus mirabilis* แต่เชื้อแบคทีเรียที่กล่าวมาทั้งหมดนี้เป็นส่วนน้อยเท่านั้นที่สร้างเอนไซม์ ESBL เชื้อแบคทีเรียส่วนใหญ่ที่สร้างเอนไซม์ ESBL และมักทำให้เกิดการระบาดรวมถึงเป็นปัญหาในระบบสาธารณสุข คือ เชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* โดยเฉพาะ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* และ *Klebsiella oxytoca* เอนไซม์ ESBL มีความสามารถในการทำลายยากลุ่ม aminopenicillins, uraeidopenicillins และ narrow spectrum cephalosporins รวมถึง aztreonam ด้วย (Beringer, 2001)

มีเหตุผลหลายประการที่ทำให้เอนไซม์ ESBL มีความสำคัญทางคลินิก ได้แก่ (1) เชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL มักเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) (Lautenbach, *et al.*, 2001) ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าหมายถึงโรคติดเชื้อที่มีความรุนแรงและมีอัตราตายสูง (2) เชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL มักถูกตรวจพบได้ยากด้วยวิธีการตามปกติของห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาของโรงพยาบาล (Beringer, 2001) ซึ่งประเด็นนี้สามารถนำไปสู่การล้มเหลวจากการรักษาได้ (3) เชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีการส่งต่อยีนดื้อยานี้ทาง plasmid (plasmid-mediated) (Beringer, 2001) ทำให้เกิดการแพร่กระจายจากเชื้อแบคทีเรียสายพันธุ์หนึ่งไปยังเชื้อแบคทีเรียอีกสายพันธุ์หนึ่งได้อย่างง่ายดาย ซึ่งสถานการณ์ดังกล่าวนี้ถือเป็นความเสี่ยงต่อการระบาดของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาเป็นอย่างยิ่ง (4) เชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL มักมีรูปแบบการดื้อยาในลักษณะที่เป็น multidrug resistance (Lautenbach, *et al.*, 2001) (5) เนื่องจากการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL ทำให้เกิดการจำกัดการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม β-lactam และนำไปสู่การใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่น ๆ ที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad spectrum) มากกว่าและมีราคาแพงกว่า เช่น ยา imipenem (Beringer, 2001) จึงส่งผลกระทบทั้งด้านเศรษฐกิจรวมถึงการเหนี่ยวนำทำให้เกิดการดื้อยา imipenem ตามมาด้วย ประเด็นสำคัญอีกอย่างหนึ่ง คือ เนื่องจากทางเลือกของการรักษา (therapeutic options) โรคติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL มีอยู่อย่างจำกัดมากโดยเฉพาะกรณีที่เป็นการติดเชื้อที่รุนแรง (serious infection)

เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด (Beringer, 2001) เนื่องจากโดยธรรมชาติแล้วความสัมพันธ์ระหว่างผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL ซึ่งเป็นการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพภายนอกร่างกาย (in vitro test) กับการศึกษาภายในร่างกาย (in vivo test) และผลการรักษาทางคลินิกมีความสัมพันธ์กันอย่างซับซ้อนไม่ตรงไปตรงมาจึงส่งผลต่อการรักษา โดยมีแนวโน้มที่จะทำให้การล้มเหลวจากการรักษาได้ จากข้อเท็จจริงทั้งหมดที่กล่าวมาจะเห็นว่าเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ถือเป็นเชื้อดื้อยาชนิดหนึ่งซึ่งตรงตามเกณฑ์ในการเลือกเชื้อเพื่อเฝ้าระวังการดื้อยาในข้อ 1, 2, และ 4 ของศูนย์เฝ้าระวังการดื้อยาแห่งชาติ ข้อมูลความชุกของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ซึ่งก่อโรค ติดเชื้อในกระแสเลือดใน ปีค.ศ.2001 จากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแยกตามภาคต่าง ๆ ของประเทศแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความชุกของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ซึ่งก่อโรคติดเชื้อในกระแสเลือดประจำปี ค.ศ.2001 แยกตามภาคต่าง ๆ ของประเทศไทย

พื้นที่	อันดับที่	ชนิดของเชื้อแบคทีเรีย	จำนวนตัวอย่างเชื้อ	ร้อยละของการแยกเชื้อได้
ภาคเหนือ	2	*E. coli*	721	4
	5	*K. pneumoniae*	348	2
ภาคใต้	2	*E. coli*	322	14
	3	*K. pneumoniae*	186	8
ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	2	*E. coli*	273	9
	4	*K. pneumoniae*	143	4
ภาคตะวันออก	1	*E. coli*	268	14
	6	*K. pneumoniae*	122	6
ภาคกลาง	2	*E. coli*	736	17
	4	*K. pneumoniae*	333	7
กรุงเทพมหานคร	2	*E. coli*	332	19
	4	*K. pneumoniae*	152	8
ประเทศไทย	2	*E. coli*	2320	8
	4	*K. pneumoniae*	1132	4

ที่มา: กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, 2002

จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นว่าเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* อยู่ในอันดับประมาณ 1-5 อันดับแรกที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด เนื่องจากโรงพยาบาลส่วนใหญ่ในประเทศไทยไม่มีการตรวจยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ในลักษณะที่เป็นงานประจำ ทำให้ขาดข้อมูลที่แน่นอนเกี่ยวกับความชุกของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL อย่างไรก็ตามข้อมูลร้อยละการดื้อยา ceftazidime เป็นสิ่งหนึ่งที่ช่วยคาดคะเนอย่างคร่าว ๆ ถึงความชุกหรือปริมาณเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ซึ่งสร้างเอนไซม์ ESBL ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ร้อยละการดื้อยา ceftazidime ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ของโรงพยาบาลขนาดใหญ่บางแห่งในภาคใต้และของประเทศไทยระหว่าง ปี ค.ศ.1998 – ปี ค.ศ.2002

พื้นที่	**ร้อยละการดื้อยา ceftazidime**	
	E. coli	***K. pneumoniae***
ประเทศไทย (ข้อมูลปี ค.ศ.1998)	16	24
ประเทศไทย (ข้อมูลปี ค.ศ.1999)	8	27
ประเทศไทย (ข้อมูลปี ค.ศ.2000)	11	26
ประเทศไทย (ข้อมูลปี ค.ศ.2001)	11	28
โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (ข้อมูลม.ค.–มิ.ย.ปี ค.ศ.2002)	12	32
โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี (ข้อมูลปี ค.ศ.2002)	13	26
โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช (ข้อมูลม.ค.–มี.ค.ปี ค.ศ.2001)	10	21

ที่มา: กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, 2002 ; กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลสงขลานครินทร์, 2002; กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี, 2002; กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช, 2001

การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงและผลการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในต่างประเทศส่วนใหญ่เป็นเพียงการศึกษาที่มีรูปแบบงานวิจัยเป็นแบบย้อนหลัง (retrospective) หรือการศึกษาแบบสังเกต (observational study) เท่านั้น สำหรับประเทศไทยการศึกษาเกี่ยวกับเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในทางคลินิกมีเพียงการศึกษาของ Sookpranee และคณะ (1993) ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น โดยศึกษาเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยา ceftazidime แต่การศึกษาดังกล่าวสรุปเพียงว่าเชื้อแบคทีเรียเหล่านี้สร้างเอนไซม์ β-lactamase ซึ่งน่าเชื่อว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้ดื้อต่อยา cefotaxime, ceftazidime และ aztreonam แล้วคาดว่าอาจเป็นเอนไซม์ extended spectrum β-lactamase จะเห็นว่าในปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาและรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงและผลการรักษาโรคติดเชื้อชนิดรุนแรง เช่น การติดเชื้อใน กระแสเลือดจากเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL ดังนั้นถ้ามีการศึกษาในลักษณะดังกล่าวนี้จะเป็นข้อมูลสำคัญที่ใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกแนวทางการรักษา สร้างความตระหนักให้เกิดการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุสมผล รวมถึงเล็งเห็นความสำคัญของวิธีการควบคุมการติดเชื้อ เพื่อลดการตาย การเจ็บป่วยระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วย รวมถึงเพื่อลดค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยซึ่งเป็นส่วนหนึ่งในการตอบสนองนโยบายของกระทรวงสาธารณสุข

1.2 วัตถุประสงค์

1.2.1 เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ไม่สร้างเอนไซม์ ESBL

1.2.2. เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ*K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL

1.2.3. ศึกษารูปแบบการสั่งใช้ยาของแพทย์ในการรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL

1.2.4 รวบรวมร้อยละความไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL

1.2.5. หาค่า MIC ของยากลุ่ม carbapenems (ยา imipenem และยา meropenem), aminoglycosides (ยา amikacin, ยา netilmicin และยา gentamicin), fluoroquinolones

(ยา ciprofloxacin), β-lactam/β-lactamase inhibitors (ยา cefoperazone/sulbactam) และยา polymycin E หรือ colistin ต่อเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.3.1 เป็นแนวทางในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพในการรักษาโรคติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL

1.3.2. เป็นแนวทางในการป้องกันหรือลดปัจจัยเสี่ยงที่อาจก่อให้เกิดการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae*