

Drug-Resistant Organisms in Pediatrics:

Diagnosis and
Treatment

บรรณาธิการ

วรรณมน จันทร์เบญจกุล
สุวพร อนุกุลเรืองภักดิ์
ฉันทวีร์ ภูธนกิจ
ศิษณุ พันธุ์จริญ

สาขาวิชาโรคติดเชื้อและศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านวิจัยโรคติดเชื้อเด็กและวัคซีน
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



Drug-Resistant Organisms in Pediatrics: Diagnosis and Treatment

สาขาวิชาโรคติดเชื้อและศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านวิจัยโรคติดเชื้อเด็กและวัคซีน
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Drug-Resistant Organisms in Pediatrics: Diagnosis and Treatment

สาขาวิชาโรคติดเชื้อและศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านวิจัยโรคติดเชื้อเด็กและวัคซีน
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บรรณาธิการ วรเชมน จันทระเบญจกุล, สุวพร อนุกุลเรืองกิตต์,
ธันยวีร์ ภูธนกิจ, ชิษณุ พันธุ์เจริญ

ISBN 978-616-407-418-7

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

การผลิตและลอกเลียนแบบของหนังสือเล่มนี้ไม่ว่ารูปแบบใดทั้งสิ้น ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์
อักษรจากสาขาวิชาโรคติดเชื้อและศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านวิจัยโรคติดเชื้อเด็กและวัคซีน
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

วรเชมน จันทระเบญจกุล และคณะ

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

288 หน้า

1. Drug-resistant organisms 2. Pediatrics

พิมพ์ที่ แอกทีฟพริ้นท์
ออกแบบปก ออลสเต็ป ฟอว์เวิร์ด

บรรณาธิการแถลง

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

วรัทธา จันทระเบญจกุล

สุพร อนุกุลเรืองกิจดี

ธัญวีร์ ภูธนกิจ

ศิษณุ พันธุ์เจริญ

พฤษภาคม 2562

ผู้นิพนธ์

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

ธันยวีร์ ภูธนกิจ

รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อ
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นพดล วัชรชัยสุรพล

อาจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พินทิพย์ สุชาติลิขิตวงศ์

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดด้านโรคติดเชื้อ
ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ภาคภูมิ เจนวนวงศ์วิโรจน์

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดด้านโรคติดเชื้อ
ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

รองพงศ์ โพธิ์ละ

อาจารย์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วรัชมน จันทรเบญจกุล

อาจารย์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อ
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัชร อรุณสไตส์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

สุพร อนุกุลเรืองกิตติ์

อาจารย์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อ
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แสง อุษยาพร

อาจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อที่ 1 Overview

บทที่ 1	Overview of drug-resistant organisms in pediatrics	1
	ฉันทวีร์ ภูธนกิจ	

หัวข้อที่ 2 Basic microbiology and pharmacology

บทที่ 2	Mechanisms of antimicrobial resistance	13
	รองพงศ์ โพธิ์ละ	
บทที่ 3	Optimization of antimicrobial use	43
	โชติรัตน์ นครานุรักษ์/แสง อุษาพร	

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/ชิษณุ พันธุ์เจริญ	
บทที่ 6	Drug-resistant bacteria in sepsis and meningitis.....	101
	ภาคภูมิ เจนวนวงศ์วิโรจน์/ชิษณุ พันธุ์เจริญ	
บทที่ 7	Drug-resistant bacteria in acute diarrhea	119
	พิณทิพย์ สุชาติลิขิตวงศ์/ชิษณุ พันธุ์เจริญ	
บทที่ 8	Drug-resistant bacteria in urinary tract infections	135
	กนกพร รังสิตเสถียร/ชิษณุ 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
	วรรณ 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	
บรรณานุกรม		283

Overview of Drug-Resistant Organisms in Pediatrics

ธัญวิธ ภูวนกิจ

องค์การอนามัยโลกประมาณการว่าในแต่ละปีมีประชากรเสียชีวิตจากเชื้อจุลินทรีย์ดื้อยาประมาณ 700,000 ราย ซึ่งรวมถึงจากเชื้อวัณโรคดื้อยา คาดว่ามีผู้เสียชีวิตประมาณ 230,000 ราย¹ โดยปัญหาเชื้อดื้อยาด้านจุลินทรีย์เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่เกิดขึ้นทั่วโลก ซึ่งส่งผลกระทบต่อคน สัตว์ และสิ่งแวดล้อมที่เชื่อมโยงกันหรือที่เรียกกันว่า “สุขภาพหนึ่งเดียว” (one health) ปัจจัยเกื้อหนุนให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาด้านจุลินทรีย์เกิดจากหลายภาคส่วน เช่น การใช้ยาปฏิชีวนะในคนมากเกินไป การใช้อาหารปฏิชีวนะในอุตสาหกรรมปศุสัตว์เพื่อเป็นสารเร่งการเจริญเติบโต การปล่อยน้ำหรือสารเหลือใช้จากสถานพยาบาลหรือโรงงานออกไปทำให้เกิดการปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม และอุตสาหกรรมอาหารที่เกิดการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในเนื้อสัตว์ซึ่งนำไปใช้เป็นวัตถุดิบในการผลิตอาหาร ดังนั้นการจัดการกับปัญหาเชื้อดื้อยาจำเป็นต้องดำเนินการอย่างบูรณาการตามแนวความคิดของ “สุขภาพหนึ่งเดียว” โดยองค์การอนามัยโลกได้กล่าวถึงเชื้อจุลินทรีย์ดื้อยาที่มีความสำคัญในทางเวชปฏิบัติและต้องการ

การวิจัยและพัฒนายาปฏิชีวนะอย่างรีบด่วน^{3,4} (ตารางที่ 1)

เชื้อดื้อยาด้านจุลินทรีย์ที่สำคัญ

1. เชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ได้แก่ เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* มีอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems ในอัตราสูงขึ้น ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งประเทศไทย (National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, NARST) รวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลเครือข่าย 85 แห่งในประเทศไทย เมื่อปี พ.ศ. 2561⁵ (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. 2559⁶ นอกจากนี้ยังพบว่าหลังจากมีการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม colistin⁷ ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้เป็นทางออกในการรักษาเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในโรงพยาบาลมากขึ้น 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 CoR KP 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%)⁸

2. เชื้อแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม non-fermenter ได้แก่ เชื้อ *A. baumannii* และ *P. aeruginosa* ซึ่งข้อมูลจากเครือข่ายเฝ้าระวัง NARST ในปี พ.ศ. 2561 พบอัตราการดื้อยาในกลุ่ม carbapenems ร้อยละ 56 และร้อยละ 18 ตามลำดับ⁵

3. เชื้อหนองใน มีรายงานผู้ป่วยหนองใน (*Neisseria gonorrhoeae*) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ไม่ได้ผลจากอย่างน้อย 10 ประเทศ เช่น ประเทศญี่ปุ่น แอฟริกาใต้ อังกฤษ ฝรั่งเศส ออสเตรเลีย สโลวีเนีย สวีเดน นอร์เวย์ แคนาดา ออสเตรีย 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 gentamicin⁹

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) (ดื้อยาต้านวัณโรคทั้งสี่กลุ่มคือ ยา isoniazid, rifampin, quinolone และ aminoglycoside) ซึ่งยากต่อการรักษาและมีค่าใช้จ่ายสูงมาก³

5. เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ มีระบบเฝ้าระวังเชื้อไข้หวัดใหญ่ดื้อยาต้านไวรัส 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%)¹⁰

6. เชื้อเอชไอวีดื้อยา ประเทศไทยเริ่มมีการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยยา non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 และมีการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยา องค์การอนามัยโลกแนะนำเกณฑ์ในการพิจารณาไว้ว่า หากมีอัตราเชื้อดื้อยาแบบปฐมภูมิ (primary

drug resistance) คือตรวจพบเชื้อดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTI ในผู้ติดเชื้อที่ยังไม่ได้เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส น้อยกว่าร้อยละ 5 ถือว่าอัตราเชื้อดื้อยาอยู่ในระดับต่ำ สามารถใช้ยาต้านไวรัสสูตร NNRTI เป็นยาสูตรแรก (first-line regimen) ได้ แต่หากตรวจพบอัตราเชื้อดื้อยาเกินร้อยละ 10 ถือว่าอยู่ในระดับสูง ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม NNRTI เป็นยาสูตรแรก Donn Colby และคณะ ทำการศึกษาในประชากรชายรักรายที่เพิ่งติดเชื้อ (acute HIV infection) ที่ได้รับการวินิจฉัยที่ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย พบว่าอัตราการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTI มีแนวโน้มลดลง (9.4% ระหว่างปี พ.ศ. 2552-2553 และ 0.7% ระหว่างปี พ.ศ. 2556-2557)¹¹ ดังนั้นในปัจจุบันยังแนะนำให้ใช้ยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTI เป็นยาสูตรแรกได้

7. เชื้อมาลาเรียดื้อยา ในปี พ.ศ. 2559 มีรายงานเชื้อมาลาเรีย *Plasmodium falciparum* ที่ดื้อยาต้านมาลาเรียจากการรักษาด้วย artemisinin-based combination therapies (ACTs) จาก 5 ประเทศในกลุ่มน้ำโขงได้แก่ ประเทศไทย ลาว พม่า เขมร และเวียดนาม ซึ่งมีความกังวลว่าจะมีการแพร่กระจายของเชื้อมาลาเรียดื้อไปยังประเทศในทวีปอื่นด้วย³



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

ตารางที่ 1. แสดงเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่ต้องการงานวิจัยและพัฒนายาปฏิชีวนะชนิดใหม่อย่างเร่งด่วน.⁴

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 β -lactamase

ตารางที่ 2. แสดงอัตราการดื้อยาด้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติจากการรายงานในระบบ National Antimicrobial Resistance Surveillance Center ปี พ.ศ. 2561.⁵

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

แนวนโยบายของกระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทยในการจัดการกับปัญหาเชื้อดื้อยา ต้านจุลชีพ¹²

กระทรวงสาธารณสุขร่วมกับกระทรวง
เกษตรและสหกรณ์ได้กำหนดวิสัยทัศน์และ
ยุทธศาสตร์ในการจัดการกับปัญหาการดื้อยา
ต้านจุลชีพประเทศไทย ปี พ.ศ. 2560-2564
กล่าวคือ มุ่งเน้นการลดภาวะความเจ็บป่วย การ
เสียชีวิต และผลกระทบทางเศรษฐกิจที่เกิดจาก
เชื้อดื้อยา โดยกำหนดเป้าประสงค์ที่ต้องการ
บรรลุภายในปี พ.ศ. 2564 ไว้ 5 ประการคือ

1. การป่วยจากเชื้อดื้อยาลดลงร้อยละ 50

การป่วยจากเชื้อดื้อยาประเมินจากการ
ติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) ของเชื้อ
แบคทีเรีย 5 ชนิด ได้แก่ *Acinetobacter* spp.,
Pseudomonas spp., *E. coli*, *K. pneumoniae*
และ *S. aureus* ของโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่
เข้าร่วมดำเนินการซึ่งกระจายใน 5 ภาค (ภาค
เหนือ ภาคใต้ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาค
ตะวันออก และภาคกลาง) และ 1 จังหวัดคือ
กรุงเทพมหานคร โดยข้อมูลพื้นฐาน (baseline
data) ได้เปรียบเทียบกับข้อมูลระหว่างปี พ.ศ.
2555-2559 และระหว่างปี พ.ศ. 2560-2564

2. การใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับมนุษย์ ลดลงร้อยละ 20

การประเมินปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ
ที่ใช้สำหรับมนุษย์จะคำนวณจากปริมาณการ
ใช้ยาปฏิชีวนะในภาพรวมของประเทศ โดยใช้
ข้อมูลจากรายงานการผลิตและการนำเข้า
ยาที่ได้จากฐานข้อมูลของจากสำนักงาน
คณะกรรมการอาหารและยา โดยปริมาณการ

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

3. การใช้ยาด้านจุลชีพสำหรับสัตว์ลดลง ร้อยละ 30

การประเมินปริมาณการใช้ยาด้านจุลชีพ
สำหรับสัตว์จะคำนวณจากปริมาณการใช้ยา
ปฏิชีวนะในภาพรวมของประเทศ โดยใช้ข้อมูล
จากรายงานการผลิตและการนำเข้ายาที่ได้จาก
ฐานข้อมูลของจากสำนักงานคณะกรรมการ
อาหารและยา โดยปริมาณการใช้ยาจะคำนวณ
ในหน่วย kilogram of active ingredient per
population correction unit (PCU)

4. ประชาชนมีความรู้เรื่องเชื้อดื้อยาและ ตระหนักในการใช้ยาด้านจุลชีพอย่างเหมาะสม เพิ่มขึ้นร้อยละ 20

การประเมินความรู้เรื่องเชื้อดื้อยาและ
ตระหนักในการใช้ยาด้านจุลชีพอย่างเหมาะสม
ใช้วิธีการสำรวจด้วยแบบสอบถามประกอบการ
สัมภาษณ์ในประชาชนกลุ่มเป้าหมาย โดยจะมี
การสำรวจข้อมูลพื้นฐานในปี พ.ศ. 2560 และ
ประเมินการเปลี่ยนแปลงทุก 2 ปี (พ.ศ. 2562
และ 2564)

5. ประเทศไทยมีระบบจัดการการดื้อยา ต้านจุลชีพที่มีสมรรถนะตามเกณฑ์สากล

ดังนั้นจึงเป็นเรื่องที่สำคัญอย่างยิ่งที่แต่ละ
สถานพยาบาลจะต้องมีนโยบายการจัดการกับ
ปัญหาเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพ และจัดให้มีกลไก
การบริหารระบบอย่างเหมาะสม โดยใช้ระบบ
Integrated Antimicrobial Resistance
Management (IAM) (รูปภาพที่ 1) โดยเน้น
บูรณาการงาน 3 ด้านได้แก่

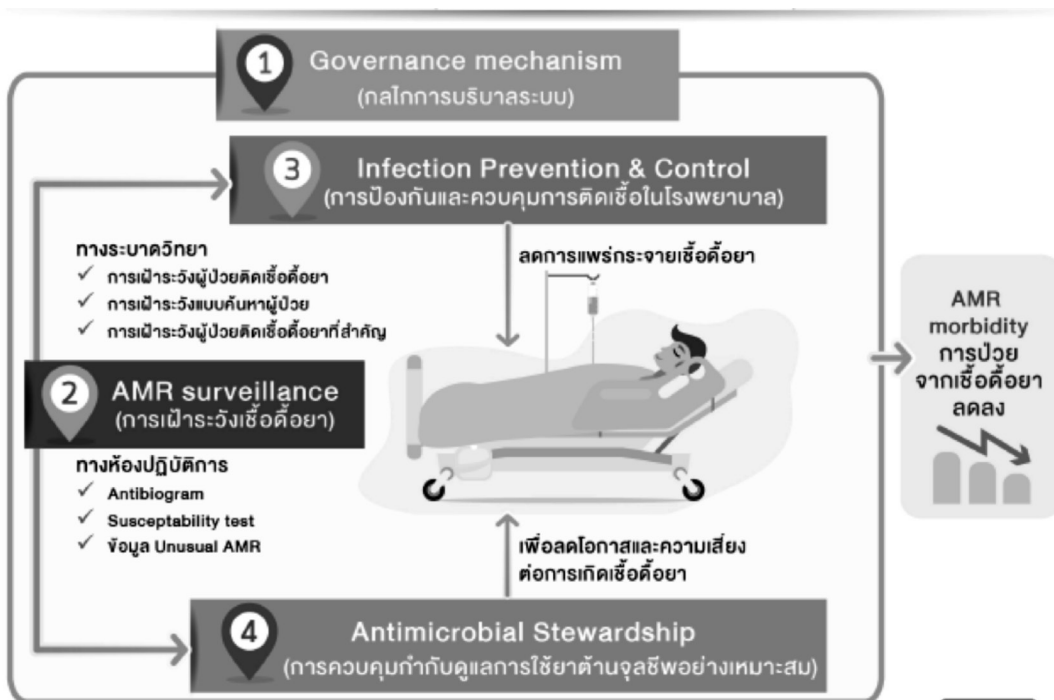


6 • Drug-resistant organisms in pediatrics: Diagnosis and treatment

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 β -lactam/ β -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) และประมวลผลร่วมกับข้อมูลทางคลินิก¹³

ตัวอย่างการรายงานผลการเพาะเชื้อโดยใช้ระบบ GLASS จากโรงพยาบาลศิริราชระหว่างปี พ.ศ. 2559-2560¹⁴ 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) และรวมข้อมูลจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาเข้าด้วยกันและตัดข้อมูลผลเพาะเชื้อจากขวดที่ซ้ำจากผู้ป่วยคนเดียวกันออก (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.¹³

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.¹³

	Penicillin	Oxacillin	Ampicillin	Trimethoprim/sulfamethoxazole	Azithromycin	3 rd gen cephalosporins ¹	Cefepime	Fluoroquinolones ²	Carbapenems ³	Colistin	Tigecycline	Aminoglycosides ⁴	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

¹3rd gen cephalosporins = ceftriaxone or cefotaxime and ceftazidime, ²Fluoroquinolones = ciprofloxacin or levofloxacin, ³Carbapenems = imipenem, meropenem, ertapenem or doripenem, ⁴Aminoglycosides = gentamicin and amikacin for *A. baumannii*, gentamicin and amikacin for *N. gonorrhoeae*

เครื่องหมาย X หมายถึง ควรมีประมวผลความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ

การวิจัยและพัฒนายาปฏิชีวนะชนิดใหม่

เนื่องจากการติดเชื้อที่เป็นปัญหาหลักในประเทศไทยคือ การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems ซึ่งมียาปฏิชีวนะให้เลือกใช้จำกัด (ตารางที่ 5)^{15,16} 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 β -lactamase

(NDM), cefiderocol (siderophore cephalosporin) จับกับ ferric acid และผ่านเข้าเซลล์ทาง iron transporter ได้รับชื่อว่า “Trojan-horse antibiotic” ออกฤทธิ์ได้ดีมากต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา ยังอยู่ขั้นตอนการศึกษาวิจัยทางคลินิก)

3) ยาในกลุ่ม carbapenems หรือ cephalosporins ร่วมกับ β -lactamase inhibitor ชนิดใหม่ (รูปภาพที่ 2)¹⁷

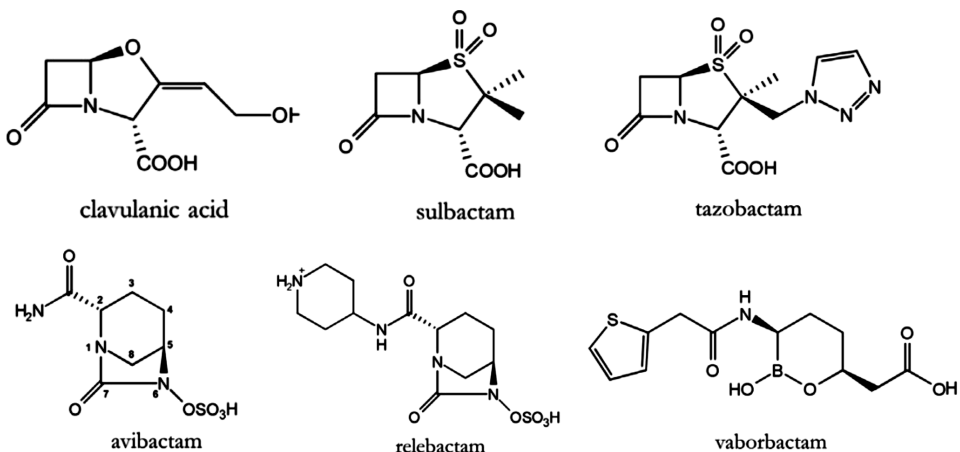
- ยา ceftazidime/avibactam ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยสำหรับข้อบ่งชี้การติดเชื้อในช่องท้อง การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ และโรคปอดอักเสบ สำหรับเชื้อ *Pseudomonas* spp. และ Enterobacteriaceae แต่ไม่สามารถใช้รักษาเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ β -lactamase ในกลุ่ม NDM producer

- ยา meropenem/vaborbactam ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยสำหรับ

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

- ยา ceftolozane/tazobactam ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเพื่อใช้ในการรักษาการติดเชื้อในช่องท้องและการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ

โดยสรุปปัญหาเชื้อดื้อยาเป็นปัญหาใหญ่ทางสาธารณสุขทั่วโลกที่ต้องได้รับการควบคุมแก้ไขแบบบูรณาการ โดยมุ่งเน้นการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล มีระบบเฝ้าระวังเชื้อดื้อยา การป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล รวมถึงการพัฒนายาปฏิชีวนะใหม่ เพื่อมารวมใช้ในการรักษาผู้ป่วยเพื่อช่วยลดความเจ็บป่วย เสียชีวิต และการสูญเสียทางเศรษฐกิจให้ลดลง



รูปภาพที่ 2. แสดงโครงสร้างทางเคมีของ β -lactamase inhibitors ที่มีใช้ทางคลินิก.¹⁷



ตารางที่ 5. แสดงการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะกลุ่มใหม่ต่อเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems.^{15,16}

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 TM)	+++++	+++++	+++++	+	+++++	+++++
Plazomicin (Zemdri TM)	+++++	++	+++++	++	+	+
Cefiderocol	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
Aztreonam/avibactam	+++++	+++++	+++++	++	+	+++++
Ceftazidime/avibactam						
(AvyCaz TM)	+++++	+	+++++	++	+	+
Ceftolozane/tazobactam						
(Zerbaxa TM)	+	+	+	++	+	++
Imipenem/relebactam	+++++	+	++	+++++	+	+
Meropenem/vaborbactam						
(Vabomere TM)	+++++	+	+	+	+	+

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.
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, Lorchirachoonkul 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, Vichi wattana 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



12 • Drug-resistant organisms in pediatrics: Diagnosis and treatment

- drug resistance detected in a prospective cohort study of acute HIV infection in Bangkok, Thailand. *J Int AIDS Soc* 2016; 19:20966.
12. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข; คณะกรรมการประสานและบูรณาการงานต่อต้านยาต้านจุลชีพ. แผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย 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.
 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 β -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 β -lactamase inhibitor discovery and development. *Drug Resist Updat* 2018;36:13-29.

Mechanisms of Antimicrobial Resistance

สองพงศ์ ไพลังละ

ความสามารถในการปรับตัวให้เข้ากับสิ่งแวดล้อมที่เปลี่ยนไปทำให้เชื้อจุลชีพสามารถดำรงอยู่มาได้เป็นเวลาหลายล้านปี ในยุคที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างแพร่หลายเชื้อแบคทีเรียก็สามารถปรับตัวมีวิวัฒนาการเพื่อการอยู่รอดท่ามกลางสิ่งแวดล้อมที่ไม่เหมาะสม ทำให้เกิดเชื้อจุลชีพดื้อต่อปฏิชีวนะต่างๆ ที่มีใช้ในปัจจุบัน แรงกดดันจากการใช้ยาปฏิชีวนะทำให้เกิดการคัดเลือกเชื้อดื้อยา (antibiotic selective pressure)¹ ซึ่งไม่ได้เกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะไม่จำเพาะจากการใช้ในมนุษย์เท่านั้น แต่การใช้ยาในการปศุสัตว์ การกลีกรรรม และการปะปนของยาปฏิชีวนะในสิ่งแวดล้อมสามารถคัดเลือกให้เกิดเชื้อดื้อยาและทำให้เกิดการติดเชื้อมื้อดื้อยาในมนุษย์ตามมา (One Health)² การติดเชื้อมื้อดื้อยาโดยเฉพาะการติดเชื้อมื้อดื้อยาหลายขนาน (multidrug-resistant organisms, MDROs) ส่งผลต่อการเกิดทุพพลภาพและเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังเพิ่มการใช้ทรัพยากรและมีผลกระทบต่อลักษณะทางเศรษฐกิจและสังคมของประเทศ³

ลักษณะของการดื้อยา⁴

เชื้อแบคทีเรียมีการแสดงออกของการดื้อยาสองแบบคือ

1. การดื้อยาตามธรรมชาติ (intrinsic resistance) หมายถึง การที่เชื้อแบคทีเรียมีการดื้อต่อยาปฏิชีวนะอยู่แล้วด้วยคุณสมบัติตั้งต้นของเชื้อแบคทีเรียเอง ไม่มีความจำเป็นต้องทำการตรวจสอบความไวของเชื้อต่อยาด้านจุลชีพ (antimicrobial susceptibility test) เนื่องจากเชื้อแบคทีเรียชนิด wild-type (natural strain) จะดื้อยานั้นเสมอ เช่น เชื้อแบคทีเรียกรัมลบกับยา vancomycin เนื่องจากยา vancomycin ไม่สามารถผ่าน outer membrane ของเชื้อแบคทีเรียกรัมลบไปสู่ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ได้ เชื้อ *Mycoplasma* spp. กับยาในกลุ่ม β -lactams เนื่องจากเชื้อ *Mycoplasma* spp. ไม่มีผนังเซลล์ซึ่งเป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ของยา β -lactams เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* กับยา ampicillin เนื่องจากเชื้อ *K. pneumoniae* มีการสร้างเอนไซม์ β -lactamase เสมอ หรือเชื้อ *Bacteroides* spp. และ *Clostridium* spp. กับยาในกลุ่ม aminoglycosides เนื่องจากการนำเข้ยาสู่ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ต้องใช้ active electron transport (ตารางที่ 1-3)



ตารางที่ 1. แสดง intrinsic resistance ในเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae.⁵

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, # ต่อยา gentamicin, netilmicin และ tobramycin แต่ไม่ต่อยา amikacin, * อาจแสดงผลว่ามีความไวต่อยา (susceptible) ในการทดสอบ *in-vitro* แต่ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาทางคลินิก

ตารางที่ 2. แสดง intrinsic resistance ในเชื้อกลุ่ม non-Enterobacteriaceae.⁵

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, ¶ ตัวยา tetracycline แต่ไม่ตัวยา doxycycline, minocycline และ tigecycline

ตารางที่ 3. แสดง intrinsic resistance ในเชื้อกลุ่ม enterococci.⁵

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 แต่การดื้อยาเกิดขึ้นภายหลังไม่ว่าจะเกิดจากการกลายพันธุ์ หรือการได้รับยีนกลายพันธุ์มาจาก horizontal gene transfer

อณูพันธุศาสตร์ของการดื้อยา^{4,6,7}

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) การดื้อยาโดยการกลายพันธุ์ของยีนมักเกิดขึ้นช้าๆ 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 ซึ่งสารพันธุกรรมสามารถเข้ารวมกับ 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

กลไกการดื้อยาด้านจุลชีพ⁴

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

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

aminoglycosides และยาในกลุ่ม β -lactams สำหรับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (การสร้างเอนไซม์ β -lactamases)

2. การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งเป้าหมาย การออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะ (target alteration, alteration of the antimicrobial binding site) เช่น การกลายพันธุ์ของ DNA gyrase ทำให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones การเปลี่ยนแปลง penicillin binding proteins (PBPs) ทำให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม β -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

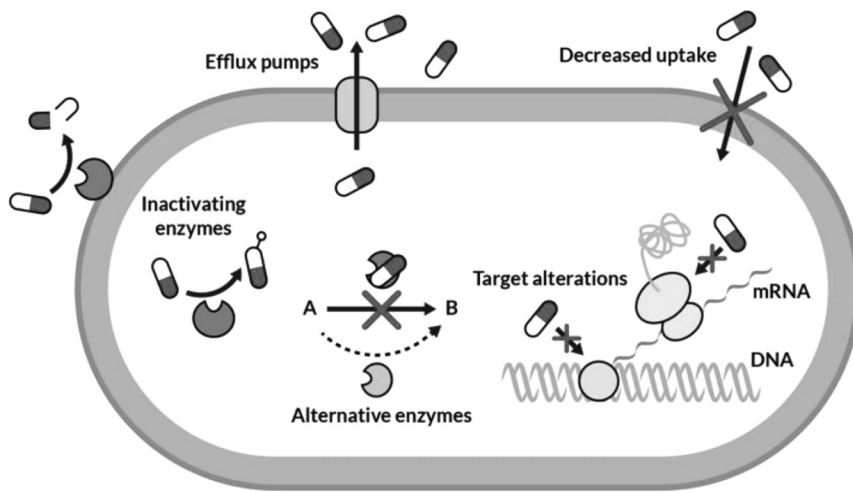
5. การเปลี่ยนแปลง pathway ของการสังเคราะห์ตำแหน่งออกฤทธิ์ใหม่ ทำให้ตำแหน่งออกฤทธิ์ของยาไม่จำเป็นต่อการดำรงอยู่ของเชื้อแบคทีเรียอีกต่อไป (bypass of metabolic pathway) เช่น การดื้อยา trimethoprim/ sulfamethoxazole (TMP/SMX)

6. การสร้างตำแหน่งออกฤทธิ์ของยามากขึ้น (overproduction of antimicrobial targets) เชื้อแบคทีเรียมักจะมีกลไกหลักในการดื้อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิด อย่างไรก็ตามเชื้อ



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

การเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียที่ลดลงใน small colony variants หรือเชื้อแบคทีเรียที่เจริญใน biofilms ทำให้ยาที่ออกฤทธิ์ขณะที่มีการแบ่งตัวของเซลล์ เช่น ยากลุ่ม β -lactams ออกฤทธิ์ได้ไม่ดี



รูปภาพที่ 1. แสดงกลไกหลักของการดื้อยาปฏิชีวนะ.

ตารางที่ 4. แสดงกลไกการดื้อยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติ.⁴

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