แบบรายงานผลการฝึกอบรมฯ ในประเทศ ในหลักสูตรที่หน่วยงานภายนอกเป็นผู้จัด

ตามหนังสืออนุมัติ กท ๐๓๐๓/๓๐๒๙ ลงวันที่ ๒๙ เมษายน ๒๕๖๗
ซึ่งข้าพเจ้า ชื่อ นางสาวธันย์ชนก นามสกุล สุธรรมปวง
ตำแหน่ง เภสัชกรปฏิบัติการ สังกัด งาน/ฝ่าย/โรงเรียน เภสัชกรรม
กอง โรงพยาบาลผู้สูงอายุบางขุนเทียน สำนัก /สำนักงานเขต สำนักการแพทย์
ได้รับอนุมัติให้ไป (ฝึกอบรม)/ประชุม/ดูงาน/ปฏิบัติการวิจัย) ในประเทศ
หลักสูตร การฝึกอบรมระยะสั้นการบริบาลทางเภสัชกรรม ประกาศนียบัตรวิชาชีพเภสัชกรรม สาขาโรคติดเชื้อและยาต้านจุลชีพ
ระหว่างวันที่ ๑ พฤษภาคม – ๓๐ สิงหาคม ๒๕๖๗ จัดโดย โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา
ณ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จังหวัดนครราชสีมา เบิกค่าใช้จ่ายทั้งสิ้น ๔๐,๐๐๐ บาท

ขณะนี้ได้เสร็จสิ้นการฝึกอบรมฯ แล้ว จึงขอรายงานผลการอบรมฯ ในหัวข้อต่อไปนี้

๑. เนื้อหา ความรู้ ทักษะ ที่ได้เรียนรู้จากการฝึกอบรมฯ
๒. การนำมาใช้ประโยชน์ในงานของหน่วยงาน / ข้อเสนอแนะเพื่อการพัฒนางาน
๓. ความคิดเห็นต่อหลักสูตรการฝึกอบรม ฯ ดังกล่าว
เช่น เนื้อหา / ความคุ้มค่า / วิทยากร / การจัดหลักสูตร เป็นต้น

พร้อมจัดทำอินโฟกราฟฟิกสิ่งที่ได้จากการอบรม และการนำมาปรับใช้กับหน่วยงาน จำนวน ๑ แผ่น (กระดาษ A๔) เพื่อเผยแพร่เป็นรายบุคคล

ลงชื่อ ..... ผู้รายงาน
(นางสาวธันย์ชนก สุธรรมปวง)

รายงานการศึกษา ฝึกอบรม ประชุม ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย ในประเทศ
(ระยะสั้นไม่เกิน ๙๐ วัน และ ระยะยาวตั้งแต่ ๙๐ วันขึ้นไป)

ส่วนที่ ๑ ข้อมูลทั่วไป

๑.๑ ชื่อ – นามสกุล นางสาวธันย์ชนก สุธรรมปวง
อายุ ๒๘ ปี การศึกษา ปริญญาตรี เภสัชศาสตร์บัณฑิต
ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน การบริบาลทางเภสัชกรรม

๑.๒ ตำแหน่ง เภสัชกรปฏิบัติการ
หน้าที่ความรับผิดชอบ (โดยย่อ) ให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน
รับผิดชอบงานคณะกรรมการควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล

๑.๓ ชื่อเรื่อง / หลักสูตร การฝึกอบรมระยะสั้นการบริบาลทางเภสัชกรรม
สาขา โรคติดเชื้อและยาต้านจุลชีพ
เพื่อ ☐ ศึกษา ☑ ฝึกอบรม ☐ ประชุม ☐ ดูงาน ☐ สัมมนา ☐ ปฏิบัติการวิจัย
งบประมาณ ☐ เงินงบประมาณกรุงเทพมหานคร ☑ เงินบำรุงโรงพยาบาล
☐ ทุนส่วนตัว
จำนวนเงิน ๔๐,๐๐๐.๐๐ บาท
ระหว่างวันที่ ๑ พฤษภาคม ๒๕๖๗ – ๓๐ สิงหาคม ๒๕๖๗
สถานที่ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จังหวัดนครราชสีมา
คุณวุฒิ / วุฒิบัตรที่ได้รับ ประกาศนียบัตรวิชาชีพเภสัชกรรม สาขาโรคติดเชื้อและยาต้านจุลชีพ
การเผยแพร่รายงานผลการศึกษา / ฝึกอบรม / ประชุม สัมมนา ผ่านเว็บไซต์สำนักการแพทย์ และกรุงเทพมหานคร
☑ ยินยอม ☐ ไม่ยินยอม

ส่วนที่ ๒ ข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษา ฝึกอบรม ประชุม ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย
(โปรดให้ข้อมูลในเชิงวิชาการ)

๒.๑ วัตถุประสงค์ เพื่อเพิ่มพูนความรู้และทักษะในการใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับโรคติดเชื้อที่ครอบคลุมทั้งโรคติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และไวรัส เพื่อให้สามารถนำองค์ความรู้ด้านเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ตลอดจนอาการข้างเคียงของยาแต่ละชนิดมาประยุกต์ใช้ในเข้ากับผู้ป่วยโรคติดเชื้อแต่ละรายที่มีสภาวะร่างกาย ความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกัน และเพื่อเพิ่มพูนประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยโรคติดเชื้อร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพที่มีประสบการณ์ เพื่อให้สามารถนำมาประยุกต์ใช้กับบริบทของโรงพยาบาลได้มากยิ่งขึ้น สามารถถ่ายทอดความรู้ให้แก่หน่วยงานและทีมสหสาขาวิชาชีพ ทราบแนวทางปฏิบัติเพื่อพัฒนาระบบการทำงานเพื่อควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล

๒.๒ เนื้อหา

<u>สิ่งส่งตรวจ</u>

การตรวจวินิจฉัยโรคติดเชื้อ ไม่ว่าจะเป็นเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา หรือเชื้อไวรัส จำเป็นต้องมีการเก็บสิ่งส่งตรวจเพื่อตรวจหาเชื้อก่อโรค เพื่อช่วยในการวินิจฉัยและเลือกแนวทางการรักษาได้อย่างเหมาะสม

สิ่งส่งตรวจ...

สิ่งส่งตรวจ	วิธีการเก็บตัวอย่าง
Swab	- ป้ายหรือถูแรงๆ โดยต้องทำให้เปียกชุ่มก่อนเพื่อให้ swab ดูดซับสิ่งตรวจได้มาก - ไม่สามารถใช้เพาะเชื้อมากกว่าหนึ่งชนิด - ไม่เหมาะสำหรับการเพาะเชื้อรา เนื่องจากเก็บ mycelium ไม่ได้ - ใช้เพาะเชื้อ Mycobacterium ไม่ได้ ต้องใช้สารน้ำหรือชิ้นเนื้อ
Aspirates	- สิ่งตรวจที่ได้จากการดูดมีคุณภาพดีกว่า swab - ใช้ ๗๐% alcohol ทำความสะอาดผิวหนังก่อนเจาะ ตามด้วย povidone iodine หรือ ๒% chlorhexidine in alcohol
Tissue	- ชิ้นเนื้อที่ใช้เพาะเชื้อ เช่น ต้องทำ biopsied tissue โดย aseptic technique เช่น tissue จาก draining sinus, curetting deep within interior wall, bone biopsy เป็นต้น
Sputum	เสมหะเป็นสิ่งตรวจที่ดีสำหรับการวินิจฉัยโรค pneumonia แต่ต้องไม่มีน้ำลายปนเปื้อน จึงควรตรวจคุณภาพโดยการดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ microscopy evaluations ก่อนการเพาะเชื้อ โดยลักษณะเสมหะที่มีคุณภาพ ได้แก่ - มีปริมาณ leukocytes (WBC) มากกว่า ๒๕ cells/LPF - มีปริมาณ epithelial น้อยกว่า ๑๐ cells/LPF
Urine	- การเพาะเชื้อที่มาจากปัสสาวะ ควรเก็บจาก midstream collection, catheterization สำหรับ Foley catheter tip - ไม่เหมาะสำหรับการเพาะเชื้อเพราะมีการปนเปื้อนของเชื้อจาก urethral micro flora ไม่ต้องทำ colony count
Feces/Stool	- สิ่งส่งตรวจที่เป็นอุจจาระ เหมาะสำหรับเพาะเชื้อมากกว่า rectal swabs จะทำให้มีโอกาสได้เชื้อก่อโรคมากกว่า - สำหรับ rectal swabs ต้องใส่ใน transport media เสมอ - transport media ที่เหมาะสมคือ Carry Blair

ข้อสังเกตเพิ่มเติมคือ เชื้อที่ไวต่อ ambient condition ทำให้เชื้อตายง่าย จึงห้ามเก็บ CSF ในตู้เย็น ได้แก่ *Shigella spp., N. gonorrhoeae, N. meningitidis, H. influenzae, S. pneumoniae,* และ anaerobes และควรเลือก transport media ที่เหมาะสมกับสิ่งส่งตรวจแต่ละชนิด โดย Stuart's/Amies w/o charcoal เหมาะสมสำหรับสิ่งตรวจทุกชนิด, Thioglycolate เหมาะสำหรับการเพาะเชื้อ anaerobe bacteria และ Hemoculture media เหมาะสำหรับตัวอย่างที่มาจากเลือด นอกจากนี้ถ้าหากผลการเพาะเชื้อมีเชื้อเกิดขึ้น อาจต้องพิจารณาว่าเป็นการติดเชื้อจริง หรือเป็นการปนเปื้อนของสิ่งส่งตรวจ หรือเป็นการเกิด colony โดยบังเอิญ ซึ่งจะมีผลต่อการเลือกแนวทางการรักษา

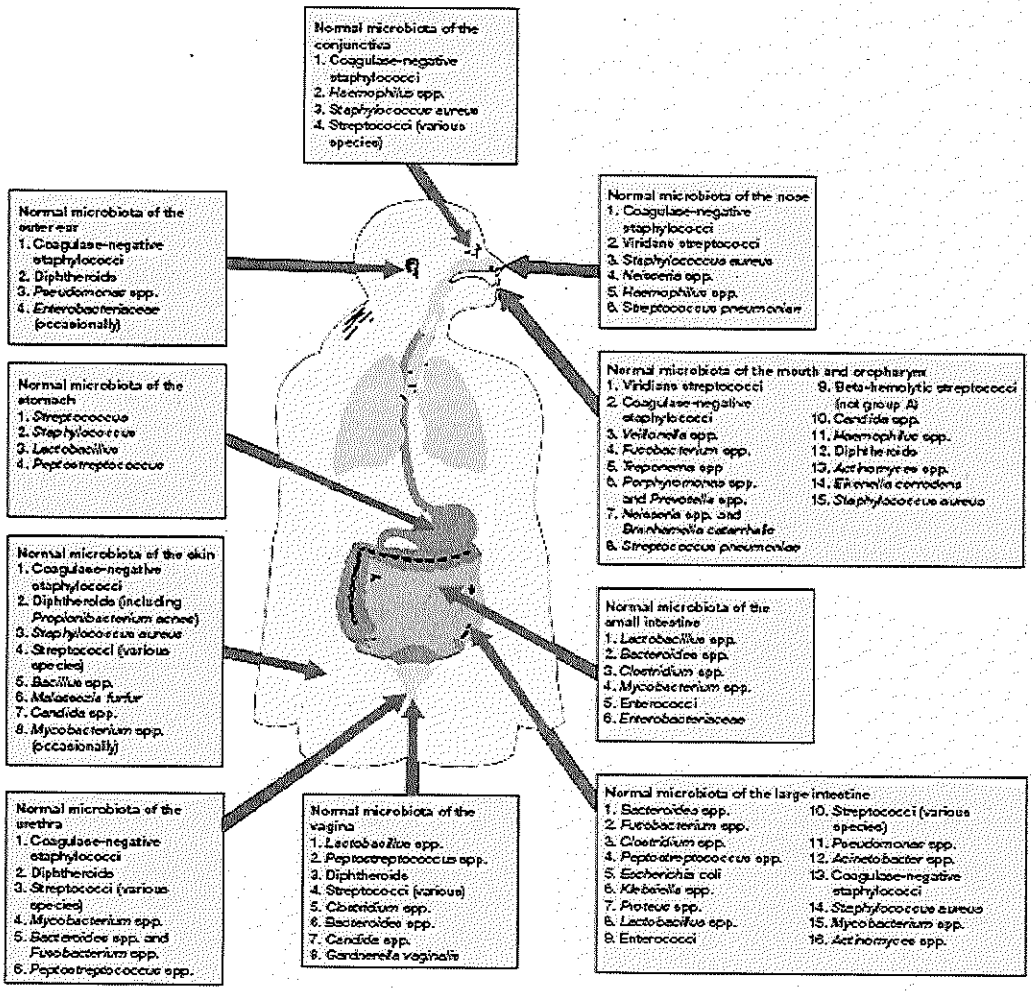
<u>เชื้อประจำถิ่น</u>

ในแต่ละบริเวณของร่างกายมนุษย์มีเชื้อประจำถิ่น (Normal flora) ที่สามาถพบได้แตกต่างกันได้ ถ้าหากการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจพบเชื้อที่เป็นเชื้อประจำถิ่นของบริเวณนั้น ๆ อาจมีผลต่อการวินิจฉัยโรคได้ เนื่องจากอาจต้องประเมินว่าเป็นเชื้อก่อโรคที่แท้จริง หรือเป็นการปนเปื้อนเชื้อโรคประจำถิ่น รวมถึงในการให้

การรักษา...

การรักษาแบบคาดการณ์ (empiric therapy) อาจต้องพิจารณาถึงเชื้อที่อาจเป็นสาเหตุของการก่อโรค และเลือกยาที่ครอบคลุมต่อเชื้อที่คาดว่าจะเป็นสาเหตุของการติดเชื้อด้วย

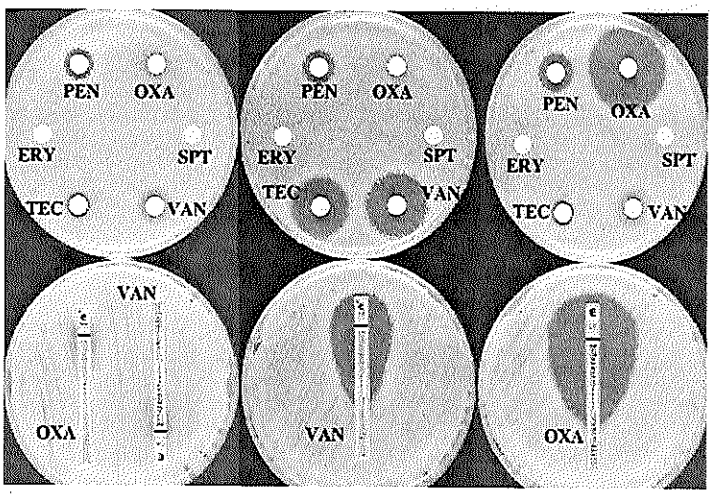
บริเวณของร่างกาย	เชื้อประจำถิ่น
ผิวหนัง	*S. epidermidis, Streptococci, Corynebacterium, Candida*
คอ	*Viridans streptococci, diphtheroids*
ปาก	*Viridans streptococci, Moraxella catarrhalis, actinomyces*
ระบบทางเดินอาหาร	*Viridans streptococci, M. catarrhalis, diphtheroids, micrococci*
ช่องคลอด	*Lactobacilli, diphtheroids, streptococci, yeasts*
ทางเดินอาหาร	*Bacteroides, anaerobic streptococci, Clostridium perfringens, Escherichia coli, Klebsiella spp., Proteus spp., Enterococcus spp.*

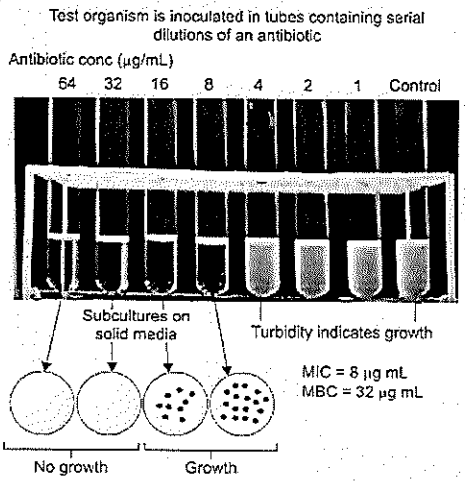


การทดสอบ...

การทดสอบและแปลผลความไวเชื้อ

วิธีการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ มีแนวทางมาตรฐานของ CLSI และ EUCST ที่ใช้ในการรายงานผลความไวต่อเชื้อ โดยมีวิธีในการทดสอบคือ การรายงาน**เชิงคุณภาพ** (qualitative interpretation) รายงานผลเป็น ไวต่อยา (susceptible; S) ไวต่อยาปานกลาง (intermediate; I) และดื้อยา (resistance; R) โดยวิธีที่นิยมใช้คือ **disk diffusion** เป็นการวางเพลทของเชื้อกับยาแต่ละชนิด บ่มในอุณหภูมิและระยะเวลาที่เหมาะสม ยาจะแพร่ออกไปจากแผ่นยาตามอาหารเลี้ยงเชื้อและยับยั้งการเจริญของเชื้อเกิดเป็นบริเวณโซนใสที่ไม่มีเชื้อขึ้น (clear zone) แล้วเปรียบเทียบจุดตัดความไวตามเกณฑ์ของ CLSI หรือ EUCST





ส่วนการรายงาน**เชิงปริมาณ** (quantitative interpretation) โดยรายงานเป็นค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาแต่ละชนิดที่ใช้ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (minimum inhibitory concentration; MIC) โดยการวิเคราะห์หาค่า MIC สามารถทดสอบได้จากหลายวิธี เช่น **broth dilution**, agar dilution และ epsilometer (E-test) โดยวิธี broth dilution จะเป็นการหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อการเจริญของเชื้อได้เมื่อลดความเข้มข้นลงทุก ๒ เท่า ทั้งนี้ค่า MIC สามารถนำมาแปลผลความไวเป็นรูปแบบ S, I หรือ R ได้ รวมถึงสามารถสะท้อนถึงความเข้มข้นของยาที่ต้องใช้ในการยับยั้งเชื้อว่ามากน้อยเพียงใด

Table 2. FDA and CLSI Breakpoints for Cefiderocol[a,c]

	FDA Breakpoints						CLSI Breakpoints					
	MIC (μg/mL)			DD (mm)[b]			MIC (μg/mL)			DD (mm)[b]		
Bacteria	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Enterobacterales[b,c]	≤4	8	≥16	≥16	9–15	≤8	≤4	8	≥16	≥16	9–15	≤8
P. aeruginosa	≤1	2	≥4	≥22	13–21	≤12	≤4	8	≥16	≥18	13–17	≤12
Acinetobacter baumannii complex	≤1	2	≥4	≥19	12–18	≤11	≤4	8	≥16	≥15[d]	–	–
S. maltophilia	–	–	–	–	–	–	≤1	–	–	≥15	–	–

Abbreviations: DD, disk diffusion; I, intermediate; MIC, minimal inhibitory concentration; R, resistant; S, susceptible.
[a] Disk content = 30 μg.
[b] Clinical efficacy was shown for *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, and *E. cloacae* complex in patients with complicated urinary tract infections (cUTI).
[c] Clinical efficacy was shown for *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* complex, and *S. marcescens* in patients with hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia (HABP/VABP).
[d] Disk diffusion zone diameters ≤ 14 mm should not be interpreted or reported because zone diameters ≤ 14 mm occur with resistant, intermediate, and susceptible isolates. For isolates with zone diameters ≤ 14 mm, do not report cefiderocol without performing an MIC test.
[e] CLSI breakpoints are based on PK/PD properties, MIC distributions, and limited clinical data.

ทั้งนี้แนว...

ทั้งนี้แนวทางมาตรฐานของ CLSI และ EUCST มีการปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันอยู่เสมอ เนื่องจากเชื้อสามารถวิวัฒนาการดื้อยาได้ ค่าความไวต่อเชื้อสามารถเปลี่ยนแปลงได้เสมอ

<u>กลไกการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก</u>

ในปัจจุบันเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกมีอุบัติการณ์การดื้อยาที่เพิ่มสูงมากขึ้น เช่น เชื้อ S. aureus หรือเชื้อ Enterococci spp. ที่เป็นเชื้อดื้อยาที่พบในโรงพยาบาล หรือเชื้อ S. pneumoniae ที่พบการดื้อยาจากการติดเชื้อในชุมชน

S. aureus การดื้อยาของเชื้อนี้ สามารถพบได้ทั้งในชุมชนและในโรงพยาบาล โดยมีวิวัฒนาการดื้อยามาอย่างต่อเนื่อง ที่รู้จักกันดีคือ methicillin-resistance S. aureus (MRSA) ผ่านกลไก target alteration ปรับเปลี่ยน PBP ซึ่งเป็นบริเวณที่ vancomycin ต้องจับและออกฤทธิ์ ทำให้เกิดเป็นเชื้อดื้อยา MRSA จนในปัจจุบันมีการดื้อยาที่ broad spectrum ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกอย่าง vancomycin เป็น vancomycin-resistance S. aureus (VRSA), Vancomycin-intermediate S. aureus (VISA) และ Heterogenous VISA (hVISA) ที่ปรับเปลี่ยนบริเวณที่จับและออกฤทธิ์ของ vancomycin ไป ทำให้ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเชื้อได้

Enterococci spp. เชื้อในกลุ่มนี้มีกลไกการดื้อยาที่หลากหลาย ไม่ว่าจะเป็นการลด porin ที่นำเข้ายาต้านจุลชีพเข้าสู่เซลล์เชื้อ หรือเพิ่มกระบวนการ efflux pump เพิ่มการขับยาต้านจุลชีพออกจากเซลล์ของเชื้อ เกิดเป็น intrinsic resistance ต่อยาบางชนิดเช่นยากลุ่ม Aminoglycosides, Macrolides หรือการปรับเปลี่ยนที่ตำแหน่งการจับและออกฤทธิ์ของยา ทำให้เกิดเชื้อดื้อยาขึ้น

S. pneumoniae เชื้อในกลุ่มนี้ในการดื้อต่อยากลุ่ม Penicillin มักเกิดจากการปรับเปลี่ยนตำแหน่งการจับและออกฤทธิ์ของยา โดยรับยีนดื้อยามาจากเชื้อกลุ่ม Viridans ส่วนการดื้อต่อยากลุ่ม Macrolides เกิดจากการมียีนเพิ่มกระบวนการ efflux pump เพิ่มการขับยาต้านจุลชีพออกจากเซลล์ของเชื้อ ซึ่งจะมีผลต่อยา Macrolides ในกลุ่ม ๑๔-members ring อย่าง erythromycin, clarithromycin และ roxithromycin และกลุ่ม ๑๕-members ring อย่าง azithromycin นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งจับและออกฤทธิ์ของยากลุ่ม macrolides ทำให้เกิดการดื้อต่อยากลุ่มนี้

<u>กลไกการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ</u>

เชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของไทยและทั่วโลก มีอุบัติการณ์พบได้มากและมีความรุนแรงอันตรายต่อชีวิตสูง

การดื้อยากลุ่ม beta-lactams ด้วยการสร้างเอนไซม์ beta-lactamase เป็นกลไกที่พบได้บ่อยในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ โดยการสร้างเอนไซม์ beta-lactamase มีผลทำลายยากลุ่ม beta-lactams เอนไซม์ที่สำคัญได้แก่ Extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), AmpC beta-lactamase (AmpC) และ carbapenemase ซึ่งพบได้มากในเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae โดยในปัจจุบันได้มีการจัด

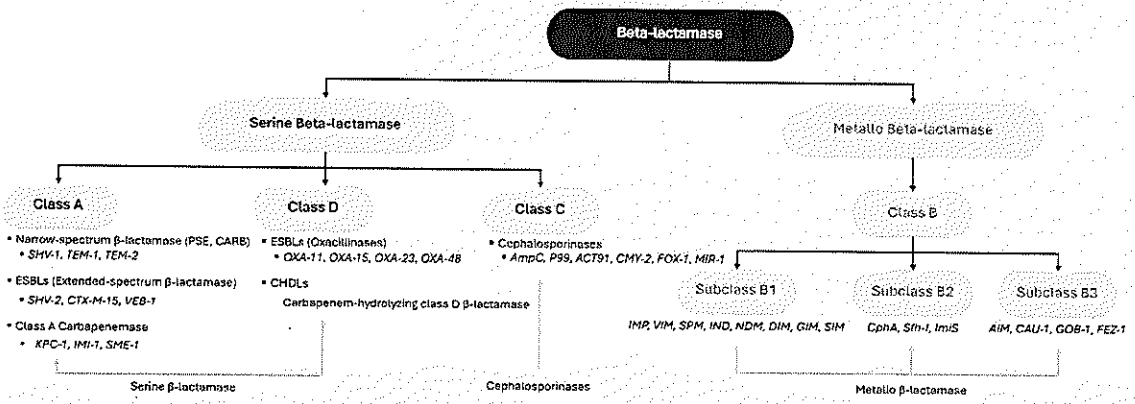
กลุ่มเอนไซม์...

กลุ่มเอนไซม์เหล่านี้อย่างเป็นระบบด้วยระบบ Ambler เป็นการจำแนกตามโครงสร้างของโมเลกุล ส่วนอีกระบบคือการแบ่งตาม Bush-Jacobi-Medeiros ซึ่งจะเป็นการจำแนกตามการออกฤทธิ์ของเอนไซม์

เชื้อ		ลด porin ทางเข้าของยา	Efflux pump นำยาออก	สร้างเอนไซม์ทำลายยา	Target alteration	ยา
S. aureus	MRSA	X	X	1.สร้าง B-lactamase "BORSA"	1.↑PBP2a ที่ Penicillin จับไม่ดี "MRSA" - *mecA* - *SCCmec* 1,2,3 = HA-MRSA - *SCCmec* 4,5,6 = CA-MRSA 2.PBP อื่น modified PBP SA "MODSA"	Penicillin
	VRSA	X	X	X	1.รับยีน vanA มาจากเชื้อ Enterococcus ทำให้สายโปรตีนบน peptidoglycan เปลี่ยนจาก D-Ala-D-Ala –> D-Ala-D-Lactate ซึ่งเป็น target site ของ vanco ทำให้ vanco จับ ได้น้อยลง 1000X	Glycopeptide (Vancomycin) MIC ≤ 2
	VISA	X	X	X	1.สร้าง Cell wall หนาขึ้น –> ปริมาณของ D-Ala-D-Ala เพิ่มขึ้น ทำให้ vanco โดนดักอยู่ที่ cell wall	
	Het. VISA	X	X	X	1.มี VISA ปะปนเล็กน้อย 1/100k, 1/million หลอกว่ายัง sens.	
Enterococcus	ampi+genta เริ่มดื้อมาใช้ Vanco ↓ VRE			1.สร้าง B-lactamase (ไม่เยอะ)	1.Intrinsic resistance ยาจับ PBP5 ของ E.faecium ไม่ได้ 2.E.faecalis สร้าง PBP4 ยาจับไม่ได้ 3.E.faecium สร้าง PBP5 ยาจับไม่ได้	Penicillins Ampi Ceph.
		1.Intrinsic resistance แพร่เข้าสู่ inner memb. ไม่ได้		1.สร้าง AMG inactivating enz.	1.ใช้ high dose AMGs ก็ยังดื้อที่ตำแหน่ง ribosome ที่ยาจะต้องจับ Genta เหนี่ยวนำดื้อยาอื่นได้ยกเว้น Streptomycin	Aminoglycoside
					1.Intrinsic resistance จับ ribosome ไม่ได้	Clindamycin
					1.Intrinsic resistance จับ ribosome ไม่ได้	Erythromycin
			1.Intrinsic resistance ปั๊มยาออก			Tetracycline
					1.ดึง folate จากนอกเซลล์มาใช้แทน ยาไม่มี efficacy	Co-trimoxazole
					1.ยีน *van A, van B, van D* เปลี่ยน D-Ala-D-Ala –> D-Ala-D-Lactate 2.ยีน *van C, van E, van G* เปลี่ยน D-Ala-D-Ala –> D-Ala-D-Serine	Glycopeptide (Vancomycin)
					1.mutated ยีนไป 1 ตำแหน่ง ทำให้ยาจับไม่ได้	Linezolid
					1.DNA gyrase เกิด mutated ทำให้ยาจับไม่ได้	FQs
S. pneumoniae	PRSP=ดื้อ Pen DRSPดื้อ>3 gr.				1.รับยีนดื้อยามาจาก Viridan (PBP เดิม 1a 1b 2a 2b 2x 3) mosaic - เปลี่ยน PBP2b ที่เป็น target ของยา Penicillins - เปลี่ยน PBP1a PBP2a ที่เป็น target ของยา Cephalosporins	Penicillins Cephalosporins
			**กลไกหลักของ SP ยีน *mef A(E)* mutated ขับยา Macrolide 14S (Erythro Clarithro Roxithro) และ 15S (Azithro)	1.สร้าง enz. (เจอรายงานน้อยมาก)	1.ยีน *erm B* mutated เติมหมู่ methyl ที่ ribosome 23S ที่ยาจะต้องจับ เกิด 23S rRNA methylase (MLS_B phenotype)	Macrolides Lincosamide Ketolides Streptogramin$_B$
	QRDR		1.ยีน *pmr A* mutated ขับยาออก		QRDR (quinolones resistance determining region) 1.ยีน *gyr A>gyrB* mutated ที่ DNA gyrase 1.ยีน *par C>gyrE* mutated ที่ Topoisomerase IV	FQs
					1.ยีน *dfr* mutated มีผลต่อการคุม dihydrofolate reductase	Co-trimoxazole
					1.ยีน *Tet(M)* mutated เกิด ribosome protection ยาจับไม่ได้	Tetracycline

Amber...

Amber molecular classification



Bush-Jacoby-Medeiros functional classification

โดยการจำแนกแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs หรือ AmpC สามารถคาดเดาได้เบื้องต้นจากการแปลผลความไวของแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพ โดยคุณสมบัติของเอนไซม์ ๒ ชนิดนี้มีความแตกต่างกันในการด้านความไวต่อยาแต่ละชนิด ทั้งนี้ CLSI ได้แนะนำวิธีการทดสอบเอนไซม์แบบ screening test และ confirmatory test ไว้ด้วย แต่ทั้งนี้ในทางปฏิบัติอาจไม่ได้มีการทดสอบมากนักอาจต้องอาศัยการแปลผลความไวต่อยาเป็นส่วนใหญ่

คุณสมบัติ	ESBLs	AmpC beta-lactamase
ทำลาย ๓rd generation cephalosporin	ได้	ได้ทุกชนิด
ทำลาย ๔th generation cephalosporin	ได้	ไม่ได้
ทำลายยา aztreonam	ได้	ได้
ทำลายยา cefoxitin	ไม่ได้	ได้
ทำลายยา carbapenems	ไม่ได้	ไม่ได้
ถูกยับยั้งด้วย Clavulanic acid	ได้	ไม่ได้

ส่วนเชื้อที่ผลิต Carbapenemase จะสามารถทำลายยากลุ่ม penicillins และ cephalosporins ได้ทุกชนิด แต่ความสามารถในการทำลายยากลุ่ม carbapenems แตกต่างกันไป โดยจะถูกแบ่งออกไปตามโครงสร้างโดยแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ส่วนใหญ่จะสร้างเอนไซม์ carbapenemase ชนิด serine proteases โดยเฉพาะใน *K. pneumoniae* (K. pneumoniae carbapenemase: KPC) และยังพบเอนไซม์ชนิดนี้ได้ใน *K. oxytoca, E. coli และ Enterobacter spp.* อาจตรวจคัดกรองเชื้อที่ผลิตเอนไซม์ carbapenemase ได้จากวิธี disk diffusion ทั้งนี้การตรวจคัดกรองด้วยยา ertapenem เพียงอย่างเดียวอาจเกิดผลบวกลวงได้ ถ้าหากเชื้อมีการผลิตเอนไซม์ AmpC ในปริมาณสูง ทำให้เชื้อดื้อต่อยา ertapenem ได้ทั้งที่ไร้ความเป็นจริงอาจไม่ได้สร้างเอนไซม์ carbapenemase การวางแผ่นยาทดสอบ imipenem

และ meropenem...

และ meropenem จะช่วยลดความคลาดเคลื่อนในการแปลผลได้ ลดการใช้ยาต้านจุลชีพอื่น ๆ ที่อาจไม่จำเป็น

	Class A	Class B	Class C	Class D
ชนิดเอนไซม์	Serine	Metallo	Serine	Serine
คุณสมบัติ	ทำลาย penicillin และ cephalosporin ได้ดีกว่า carbapenems	ทำลาย penicillin, cephalosporin และ carbapenems ได้อย่างดี	ทำลาย imipenem ได้ดี แต่ทำลาย carbapenem อื่น ๆ ในระดับต่ำ	ทำลาย carbapenem ในระดับต่ำ
การถูกยับยั้งด้วย BLIs	ไม่แน่นอน	ไม่ได้	ไม่แน่นอน	ได้ในระดับต่ำ
ตัวอย่างเอนไซม์	KPC, SME	IMP, VIM, NDM	BER, CMY-๑๐	OXA* บางชนิด

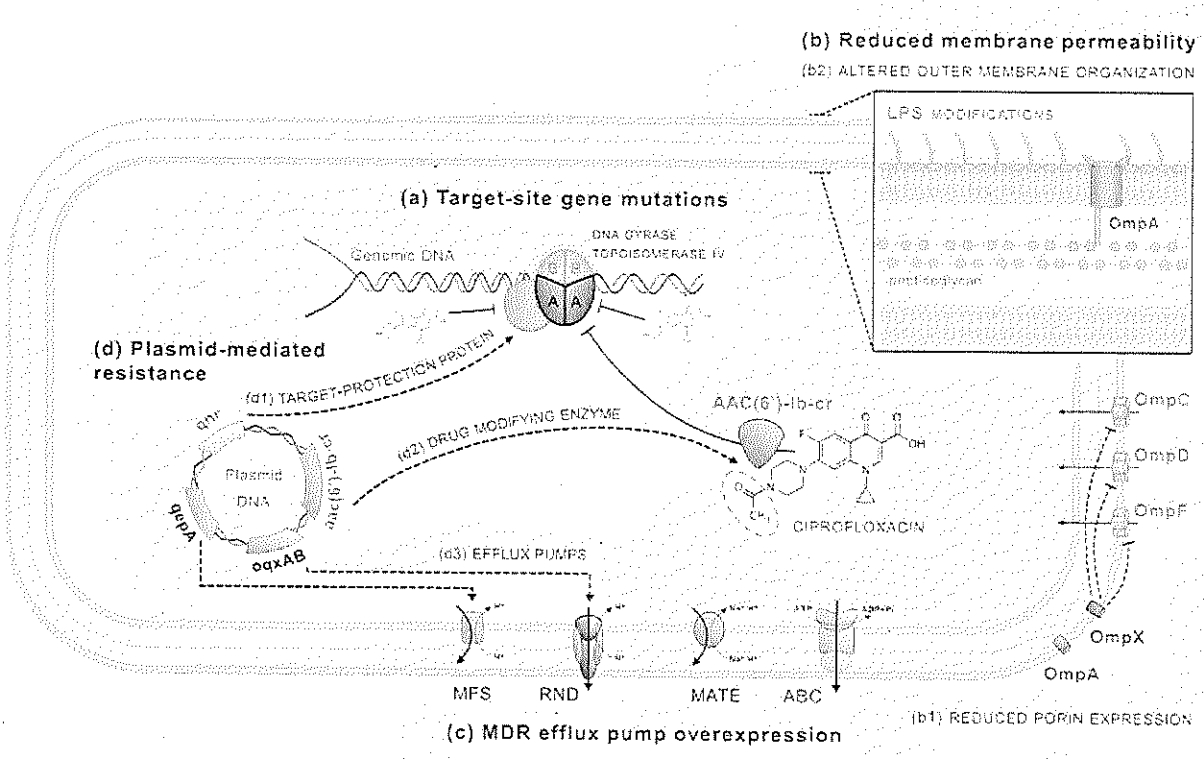
สรุปได้ว่าเชื้อแกรมลบที่สงสัยว่าอาจสร้างเอนไซม์ **ESBL** จะดื้อต่อยาในกลุ่ม penicillins และยากลุ่ม ๑st – ๔th generation cephalosporins รวมถึงยากลุ่ม monobactam อย่าง aztreonam แต่เชื้อจะยังไวต่อ ยากลุ่ม cephamycin (cefoxitin) และยาต้านจุลชีพที่ผสมกับ clavulanic acid, tazobactam และบางส่วนจะไวต่อ sulbactam แต่จะยังไวต่อยากลุ่ม carbapenem อย่าง ertapenem, imipenem และ meropenem ส่วนเชื้อแกรมลบที่สงสัยว่าอาจสร้างเอนไซม์ **AmpC beta-lactamase** จะดื้อต่อยากลุ่ม penicillins และ ๑st – ๓rd generation cephalosporins รวมทั้งดื้อต่อยา cefoxitin ดื้อต่อยาที่ผสมกับ clavulanic acid, tazobactam แต่จะไวต่อ ๔th generation cephalosporins รุ่นที่ ๔ อย่าง cefepime และจะยังไวต่อยากลุ่ม carbapenem คือ imipenem และ meropenem แต่อาจให้ผลดื้อต่อยา ertapenem ได้ถ้าหากมีการผลิตเอนไซม์ในปริมาณมาก ส่วนเชื้อแกรมลบที่สงสัยว่าอาจผลิตเอนไซม์ carbapenemase จะดื้อต่อยาในกลุ่ม penicillins และยากลุ่ม ๑st – ๔th generation cephalosporins ดื้อต่อ cefoxitin รวมถึงดื้อต่อ carbapenem โดยเฉพาะกับยา ertapenem แต่อาจไวปานกลางหรือดื้อต่อ imipenem และ meropenem รวมถึงยาต้านจุลชีพที่ผสมกับ clavulanic acid และ tazobactam

ยากลุ่ม quinolones เป็นยาที่มีประสิทธิภาพที่ดีมากต่อแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม *Enterobacteriaceae* และมีหลายข้อบ่งใช้ในโรคติดเชื้อ ซึ่งปัจจุบันมีรายงานการอัตราการดื้อต่อยา quinolones ในเชื้อกลุ่มนี้อย่างรวดเร็ว เกิดเป็น **Quinolone-resistant Enterobacteriaceae** ยีนที่เกี่ยวข้องหลัก ๆ ได้แก่ gyrA และ gyrB ซึ่งจะมีหน้าที่ควบคุมเอนไซม์ DNA gyrase (topoisomerase II) และยีน *parC* และ *parE* ซึ่งควบคุมการสร้างเอนไซม์ topoisomerase IV ที่เกี่ยวกับกับการบวนการสร้างสารพันธุกรรมของเชื้อแบคทีเรีย เมื่อเกิดการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่งที่เป็น quinolone resistant determinant region (QRDR) ก็จะส่งผลให้เกิดการดื้อยาได้ โดยมีกลไกการดื้อยาแบ่งเป็น ๒ ระดับ คือ

๑. การดื้อยา...

๑. การดื้อยาระดับต่ำ (reduced susceptibility) เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน ๑ ตำแหน่งโดยเฉพาะยีน gyrA ของ QRDR หรือเกิดจากการดื้อยาเพียง ๑ กลไก เช่น การเกิด efflux pump หรือมีการกลายพันธุ์ของยีน qnr ที่อยู่บน plasmid (plasmid - mediated resistance) ซึ่งการดื้อในระดับต่ำนี้จะพบว่าผลทดสอบความไวต่อยาจะยังให้ผลที่ไวต่อยา เมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion แต่การรักษาจะยังมีอากาสล้มเหลวได้ เนื่องจากค่า MIC ของเชื้อจะเพิ่มขึ้นตามจำนวนของยีนดื้อยา หรือกลไกการดื้อยาอื่น ๆ

๒. การดื้อยาระดับสูง (Resistant) เกิดจากการสะสมตำแหน่งกลายพันธุ์ของยีนหลายตำแหน่งที่เป็น QRDR โดย ซึ่งโดยปกติ DNA gyrase ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบจะกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง gyrA ก่อนที่เป็นการดื้อในระดับต่ำ ทำให้ quinolones ไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ ต่อมาจึงมีการสะสมตำแหน่งกลายพันธุ์ของยีน parC ตามมา ทำให้เกิดการดื้อยาในระดับสูง นอกจากนี้อาจมีกลไกอื่น ๆ ร่วมด้วยเช่น porin loss ทำให้ยาไม่สามารถเข้าไปสู่เซลล์เชื้อได้ หรือเกิด efflux pump ขับยาออกจากเซลล์ ยิ่งส่งเสริมให้เกิดการดื้อยาในระดับสูงมากยิ่งขึ้น โดยกลไกการขับยาออกที่พบบ่อย ได้แก่ AcrAB efflux pump



<u>การประยุกต์ใช้เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในยาต้านจุลชีพ</u>

ในปัจจุบันอุบัติการณ์การดื้อยาของเชื้อเพิ่มสูงขึ้น จำแนกได้เป็น ๑.เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพตั้งแต่สามกลุ่มขึ้นไป (multidrug-resistant organisms, MDROs) ๒.เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเกือบทุกชนิดยกเว้นยาต้านจุลชีพเพียง ๑-๒ กลุ่ม (extremely-resistant organisms, XDRs) และ ๓.เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพทุกกลุ่ม (pan-drug resistant organisms, PDR)๔ ส่งผลให้ไม่มียาต้านจุลชีพที่เหมาะสมทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา ดังนั้นการนำความรู้ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์มาประยุกต์ใช้ จะช่วยให้สามารถเพิ่ม

ประสิทธิภาพ...

*ประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพที่มีอยู่ในปัจจุบันต่อเชื้อดื้อยา*ต้านจุลชีพได้มากยิ่งขึ้น ยิ่งระยะเวลาที่ยาต้านจุลชีพที่มีอยู่ในปัจจุบันจะยังคงมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ จนกว่าจะมียาต้านจุลชีพชนิดใหม่ๆ ที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อดื้อยาได้ดีขึ้น

จากการทดสอบผลความไวต่อยาของเชื้อในการรายงานผลเชิงคุณภาพ (susceptible, intermediate และ resistant) อาจไม่ได้บ่งบอกถึงการดื้อยาของเชื้อที่แท้จริง เนื่องจากถึงแม้ว่าเชื้อนั้นจะมี MIC สูงขึ้นเรื่อย ๆ แต่หากยังไม่เกินจุดตัดความไวของเชื้อต่อยา (susceptibility breakpoint) ก็จะยังถูกรายงานผลว่าไวต่อยา ทำให้ขาดความตระหนักถึงเชื้อที่กำลังพัฒนาไปเป็นเชื้อดื้อยา นอกจากนี้อาจทำให้การเลือกใช้ขนาดยาต้านจุลชีพไม่เหมาะสม ใช้ยาในขนาดที่ต่ำเกินไปในเชื้อที่อาจพัฒนาเป็นเชื้อดื้อยาได้ เพิ่มความเสี่ยงต่อการรักษาล้มเหลว ดังนั้นการประยุกต์ใช้ความรู้ร่วมกับพิจารณาค่า MIC ของเชื้อจะช่วยในการเลือกใช้ยาและขนาดยาที่เหมาะสมได้ นอกจากนี้สภาวะของผู้ป่วยแต่ละรายยังมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาได้ เช่น ในผู้ป่วยน้ำหนักตัวสูงเกินเกณฑ์ น้ำหนักตัวต่ำเกินเกณฑ์ ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤต ผู้ป่วยที่มีภาวะบวมน้ำ ปัจจัยเหล่านี้ล้วนส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ ดังนั้นการพิจารณาเลือกใช้ยาและขนาดยาที่เหมาะสม เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อได้มากยิ่งขึ้น

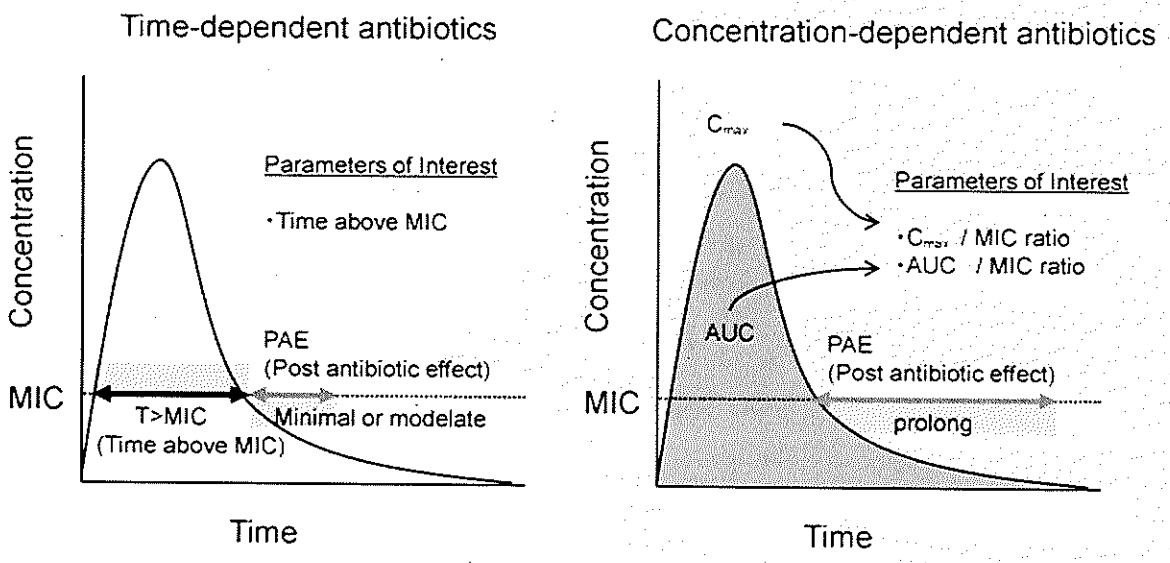
ยาต้านจุลชีพแบ่งได้เป็น ๒ ประเภทหลัก ๆ ตามลักษณะการออกฤทธิ์ ได้แก่ concentration-dependent killing activity และ time-dependent killing activity ซึ่งจะมีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ใช้บ่งชี้ถึงความสำเร็จในการรักษาที่แตกต่างกัน

๑. **Concentration-dependent killing activity** เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่มที่ความสามารถในการฆ่าเชื้อแปรผันตามความเข้มข้นของยาที่เชื้อสัมผัส ยิ่งความเข้มข้นของยามาก จะยิ่งทำให้เชื้อถูกฆ่าด้วยอัตราที่เร็วขึ้นและปริมาณที่มากขึ้นเท่านั้น ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มีคุณสมบัตินี้ เช่น ยาในกลุ่ม **aminoglycosides, fluoroquinolonesและ metronidazole** ซึ่งค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ใช้บ่งชี้ถึงความสำเร็จในการรักษาทางคลินิกและการฆ่าเชื้อ คือ Cmax/MIC หรือ AUC/MIC ซึ่งจากการศึกษาทางคลินิกของยาในกลุ่ม aminoglycosides พบว่าค่า Cmax/MIC ที่มากกว่า ๑๐ จะสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการรักษา ขณะที่ค่า Cmax/MIC ของยากลุ่ม fluoroquinolones ต้องมากกว่าหรือเท่ากับ ๑๒.๒ จึงสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการรักษา แต่หากไม่สามารถเพิ่มขนาดยา fluoroquinolones ที่จะให้ Cmax/MIC มากกว่าหรือเท่ากับ ๑๒.๒ ได้ เนื่องจากอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากขึ้น อาจใช้ค่า AUC/MIC ที่มากกว่า ๑๒๕ สำหรับการติดเชื้อแกรมลบที่รุนแรงหรือค่า AUC/MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ ๓๓.๗ สำหรับการติดเชื้อแกรมบวกที่ไม่รุนแรงได้ นอกจากนั้นยังพบว่า free AUC/MIC (freeAUC คือ AUC ที่คิดจาก AUC ของยาในรูปอิสระเท่านั้น) ที่มากกว่าหรือเท่ากับ ๑๐๐ หรือ Cmax/MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ ๘-๑๐ จะสามารถลดการดื้อยาในระหว่างการรักษาได้ ดังนั้น ยาต้านจุลชีพในประเภทนี้ต้องให้ยาในขนาดที่สูงพอจึงจะได้ Cmax/MIC ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันการดื้อยาในระหว่างการรักษาได้

Cmax/MIC...

	Cmax/MIC	AUC/MIC
Aminoglycosides	>๑๐	
Fluoroquinolones	>๑๒.๒	>๑๒๕ (แกรมลบ), >๓๓.๗ (แกรมบวก)

๒. Time-dependent killing activity เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่มที่ความสามารถในการฆ่าเชื้อขึ้นกับระยะเวลาที่เชื้อสัมผัสกับยา ณ ความเข้มข้นของยาที่สูงกว่า MIC (T>MIC) หรือหมายถึง ความสามารถในการฆ่าเชื้อของยาไม่ได้แปรผันตามความเข้มข้นของยาที่เชื้อสัมผัส เนื่องจากความสามารถในการฆ่าเชื้อจะถึงจุดอิ่มตัวที่ความเข้มข้นประมาณ ๒-๔ เท่าของ MIC ถ้าความเข้มข้นของยามากกว่า ๒-๔ เท่าของ MIC เชื้อแบคทีเรียจะไม่ได้ถูกฆ่าด้วยอัตราที่เร็วขึ้นหรือปริมาณที่มากขึ้น ตัวอย่างของยาต้านจุลชีพในประเภทนี้ เช่น ยาใน**กลุ่ม bata-lactams, macrolides, glycopeptides, clindamycin และ oxazolidinones** จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า ค่าร้อยละของ T>MIC (%T>MIC) ควรมีค่าร้อยละ ๔๐ ของระยะห่างในการให้ยาในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ หรือควรมีค่า**ร้อยละ ๑๐๐** ของระยะห่างในการให้ยาในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง จึงจะสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการรักษาและการฆ่าเชื้อ ซึ่งยาในกลุ่มนี้บางชนิดจะมีค่าครึ่งชีวิตยาวนานทำให้ความสามารถในการฆ่าเชื้อไม่ได้ขึ้นกับ %T>MIC แต่ขึ้นกับ AUC/MIC ได้ เช่น azithromycin, glycopeptides และ tetracyclines โดยพบว่า vancomycin ควรมีค่า **AUC/MIC มากกว่าหรือเท่ากับ ๔๐๐** หรือ free AUC/MIC มากกว่าหรือเท่ากับ ๑๖๐ จึงจะมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* ของระบบทางเดินหายใจส่วนล่างได้ดี

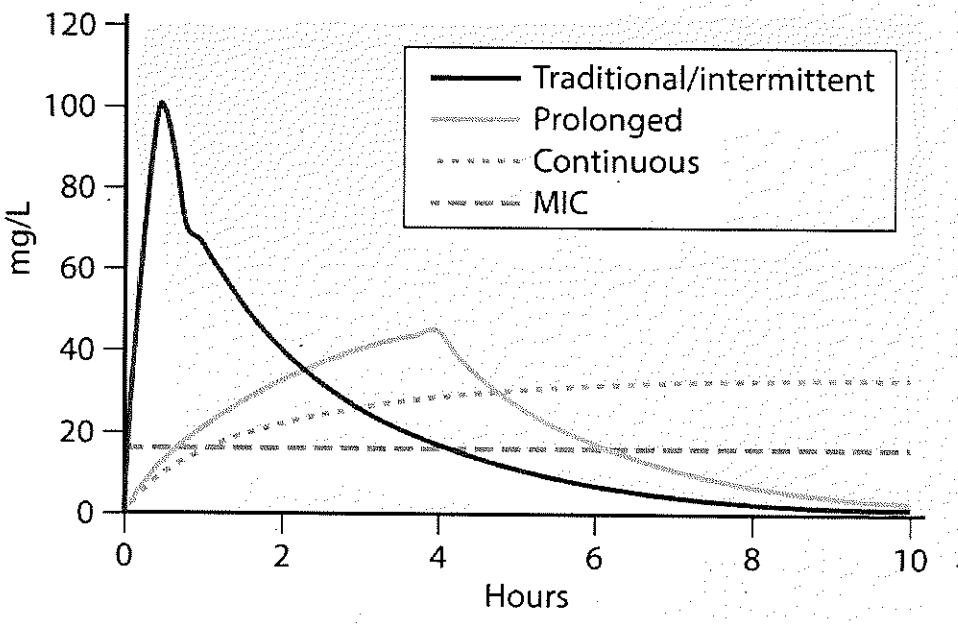


ความเข้าใจถึงคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพจะช่วยให้สามารถเลือกใช้ regimen ของยาต้านจุลชีพได้อย่างเหมาะสม การพิจารณาขนาดยาและระยะห่างของการให้ยาที่เหมาะสมช่วยเพิ่มประสิทธิผลและป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้การกไหนดขนาดยาที่ผู้ป่วยควรได้รับอาจใช้เครื่องมือการจำลอง Monte Carlo (Monte Carlo Simulation; MCS เพื่อทำนาย

ร้อยละ...

*ร้อยละของผู้ป่วย*ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพชนิดหนึ่งๆ ในขนาดและระยะห่างในการให้ยาหนึ่ง ๆ เพื่อทำนายผลการรักษาได้

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาถึงการหยดยาต้านจุลชีพเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลา ๒๔ ชั่วโมงเพื่อรักษาระดับยาต้านจุลชีพให้สูงเหนือ MIC ตลอดเวลา (%T>MIC เท่ากับร้อยละ ๑๐๐) ซึ่งจำเป็นในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น การใช้ meropenem, ceftazidime, cefepime, cefoperazone หรือ aztreonam ในโรคติดเชื้อชนิดต่างๆ เช่น cystic fibrosis, febrile neutropenia, nosocomial pneumonia ในผู้ป่วยภาวะวิกฤต ทั้งนี้มีข้อควรระวังคือ ขนาดยาที่นำมาหยดอย่างต่อเนื่องตลอด ๒๔ ชั่วโมงนั้น ไม่ใช่ขนาดยาที่แนะนำตามปกติ เช่น piperacillin/tazobactam ขนาดปกติ ๔.๕ gm IV q ๖ hr (IV drip ๓๐ min) แต่ถ้าหากเปรียบเทียบกับการนำ piperacillin/tazobactam ๑๘ gm มา prolonged drip ๒๔ hr จะทำให้ค่า Cmax ต่ำกว่าเมื่อ drip ในระยะเวลาที่สั้นกว่า ดังนั้นการ drip piperacillin/tazobactam ตลอด ๒๔ ชั่วโมงจึงมีระดับยาต่ำกว่าการ drip ๓๐ นาที เนื่องจากในระหว่างการ drip ยานั้น ยาบางส่วนจะถูกกำจัดออกจากร่างกายไปพร้อมกันด้วย ดังนั้นหากยิ่งใช้ระยะเวลาในการ drip นาน ปริมาณยาที่ถูกกำจัดออกจากร่างกายก็เพิ่มมากขึ้น ทำให้ Cmax หลังเสร็จสิ้นการให้ยาต่ำลง ดังนั้นการใช้ piperacillin/tazobactam สำหรับ empirical therapy ที่เชื้อมีค่า MIC สูง (เช่น $MIC_{๙๐}$ มีค่า ๑๒๘ มิลลิกรัม/ลิตร ซึ่งสูงกว่าระดับยาที่ได้จากการprolonged drip ๒๔ hr) จะทำให้มีระดับยาคงที่ แต่ระดับยาที่ได้อาจต่ำกว่า MIC ของเชื้อได้ ซึ่งไม่เป็นผลดีต่อการรักษา นอกจากนี้ยังต้องพิจารณาถึงความคงตัวของยาแต่ละชนิดหลังผสมยา เพื่อความปลอดภัยและเพื่อประสิทธิภาพในการรักษา



การดูแลผู้ป่วยโรคติดเชื้อจำเป็นต้องพิจารณาข้อมูลอย่างรอบด้าน ทั้งในส่วนของตัวผู้ป่วยว่ามีความเสี่ยงในการติดเชื้อแบบใด เชื้อก่อโรคที่คาดว่าจะเป็นสาเหตุของการป่วยคือเชื้อใด ยาและขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยรายนี้เป็นอย่างไร และเมื่อทราบผลการเพาะเชื้อและผลทดสอบความไวต่อยาแล้วควรปรับเปลี่ยน

การรักษา...

การรักษาไปในทิศทางใด ควรมีการนำข้อมูลทุกส่วนมาพิจารณาประกอบกัน ทั้งตัว host, organism, และ options ของการรักษาเพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วย และควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล เพิ่มความสมเหตุสมผลในการใช้ยาต้านจุลชีพ

๒.๓ ประโยชน์ที่ได้รับ

๒.๓.๑ ☑ ต่อตนเอง มีความรู้และทักษะในการดูแลผู้ป่วยโรคติดเชื้อมากยิ่งขึ้น สามารถนำข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์มาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างเหมาะสม มีความรู้ด้านยาต้านจุลชีพในเชิงลึก สามารถเลือกใช้ยาต้านจุลชีพได้อย่างสมเหตุสมผล ได้ทราบถึงมุมมองและความเห็นแพทย์เฉพาะทางอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ ได้รับประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยโรคติดเชื้อในรูปแบบสหสาขาวิชาชีพ เรียนรู้การทำงานเป็นทีมดูแลผู้ป่วยโรคติดเชื้อ

๒.๓.๒ ☑ ต่อหน่วยงาน มีเภสัชกรในหน่วยงานที่มีความรู้ ความชำนาญในการดูแลผู้ป่วยโรคติดเชื้อมากยิ่งขึ้น สามารถเป็นที่ปรึกษาของสหาสาขาวิชาชีพได้ สามารถวางระบบการทำงานทั้งในด้านการดูแลการบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ตลอดจนการควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล การควบคุมการเกิดเชื้อดื้อยา และลดการใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่สมเหตุผลในอนาคต

๒.๓.๓ ☑ อื่น ๆ (ระบุ) ผู้ป่วยที่เข้ารับบริการได้รับการรักษาที่เหมาะสมกับสภาวะร่างกาย เชื้อก่อโรค มีทางเลือกในการรักษามากยิ่งขึ้น จากการที่เภสัชกรสามารถเสนอทางเลือกการรักษา ทางเลือกการใช้ยาชนิดอื่นแก่ทีมสหสาขาวิชาชีพได้ อาจเพิ่มโอกาสในการรักษา ลดระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล และอาจเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคติดเชื้อได้

ส่วนที่ ๓ ปัญหาและอุปสรรค

๓.๑ ☑ การปรับปรุง

๑. เนื่องจากระยะเวลาในการเรียกสัมภาษณ์โดยแหล่งฝึกอบรมก่อนการตอบรับการเข้าฝึกอบรมค่อนข้างกระชั้นชิด ทำให้เกิดความล่าช้าในการส่งต่อเอกสารในการสมัครและขออนุมัติ เกิดความเร่งรีบในการทำงาน จึงควรมีแนวทางการประกาศอนุมัติงบประมาณที่รวดเร็วและชัดเจนมากยิ่งขึ้น

๒. ผู้เข้าอบรมไม่ทราบถึงการเบิกค่าใช้จ่ายอื่น ๆ ที่สำนักการแพทย์สนับสนุนจึงไม่มีการเขียนอนุมัติในโครงการ เกิดเป็นภาระค่าใช้จ่ายแก่ผู้อบรมที่เดินทางไปอบรมในพื้นที่จังหวัดอื่น ทั้งที่ไม่มีรายรับอื่นนอกจากเงินเดือนประจำ

๓.๒ ☑ การพัฒนา

๑.ผู้มีส่วนเกี่ยวข้องในการอนุมัติงบประมาณ ควรมีแนวทางการประกาศอนุมัติงบประมาณที่รวดเร็วเพื่อให้ผู้เข้าอบรมสามารถเลือกช่วงเวลาในการเข้าอบรมได้หลากหลายยิ่งขึ้น ลดความเร่งรีบและกระชั้นชิดในการดำเนินการ หรืออาจเป็นตัวกลางประสานออกหนังสือชี้แจงให้แก่สมาคมต่าง ๆ จัดระยะเวลาการสัมภาษณ์ผู้เข้าอบรมให้สอดคล้องกับระยะเวลาที่ต้องดำเนินการขออนุมัติ ๒.ควรมีแนวทางการเบิกจ่ายงบประมาณที่ชัดเจน มีแนวทางการสนับสนุนงบประมาณส่วนอื่น นอกเหนือจากค่าสมัครอบรม เพื่อช่วยลดภาระค่าใช้จ่ายให้แก่ผู้เข้าอบรมและเป็นกำลังใจในการทำงาน พัฒนาระบบ พัฒนาคุณภาพการดูแลผู้ป่วยหลังกลับจากการฝึกอบรม

ส่วนที่ ๔...

ส่วนที่ ๔ ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะ เนื่องจากเป็นสาขาที่มีเภสัชกรทั้งที่ผ่านการอบรมระยะสั้น ๑๖ สัปดาห์ รวมถึงเภสัชกรเฉพาะทางที่มีความเชี่ยวชาญระดับสูง ๔ ปี ซึ่งแนวทางการฝึกอบรมจะแตกต่างกันตามลักษณะของผู้ฝึกอบรม อาจทำการศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับแหล่งฝึกให้ละเอียดมากยิ่งขึ้น เพื่อให้แนวทางและวัตถุประสงค์ของการฝึกอบรมเป็นไปตามที่คาดหวัง

ลงชื่อ.....ผู้รายงาน
(นางสาวธันย์ชนก สุธรรมปวง)

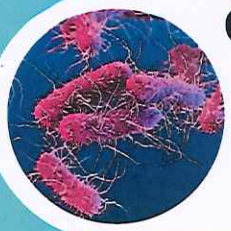
ส่วนที่ ๕ ความคิดเห็นของผู้บังคับบัญชา.....

- เห็นสมควรรับ เภสัชกรยังขาดประสบการณ์
- ควรมีพี่เลี้ยงสอน ดูแลใกล้ชิด และควรมีการประเมินผลการปฏิบัติงาน

ลงชื่อ.....หัวหน้าส่วนราชการ
(นายสุรินทร์ นัมคณิสรณ์)
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลผู้สูงอายุบางขุนเทียน

INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA 2024 GUIDANCE

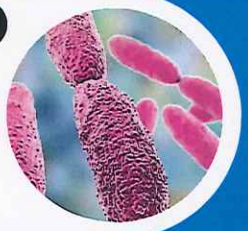
TREATMENT OF ANTIMICROBIAL-RESISTANT GRAM-NEGATIVE INFECTIONS



Extended-spectrum β-lactamase-Producing Enterobacterales (ESBL-E)

- ไม่แนะนำการใช้ Fosfomycin ใน pyelonephristis และ cUTI
- ไม่แนะนำการใช้ Amoxicillin/clavulanic acid ใน uncomplicated cystitis ที่เกิดจากเชื้อที่สร้าง ESBL เป็นทางเลือกแรก
- ไม่แนะนำการใช้ Piperacillin/tazobactam ใน pyelonephristis และ cUTI เป็นทางเลือก
- Ceftolozane-tazobactam มีประสิทธิภาพสำหรับ ESBL-E แต่อาจสงวนไว้ใช้สำหรับข้อบ่งใช้อื่น

AmpC β-Lactamase-Producing Enterobacterales (AmpC-E)

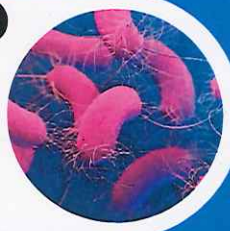


- เชื้อที่มียีน ampC ทำให้เกิด intrinsic resistance ต่อ Ampicillin, Amoxicillin/clavulanic acid, Ampicillin/sulbactam
- ไม่แนะนำการใช้ Cefepime ในเชื้อ *Enterbacter cloacae, Citrobacter freundii* และ *Klebsiella aerogenes* ถ้าหากมีค่า MIC 4-8 μg/mL

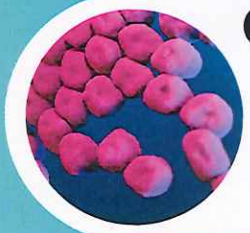
Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE)

- ในปัจจุบันมีอุบัติการณ์การเกิด CRE ที่เกิดจากการสร้าง metallo-beta-lactamases (MBL) เช่น NDM, VIM, IMP เพิ่มมากขึ้น
- อาจทดสอบ activity ต่อ Ceftazidime/avibactam และ aztreonam ใน Enterobacterales ที่สร้าง MBL (ตาม CLSI)
- แนะนำใช้ Ceftazidime/avibactam 2.5 gm IV q 8 h, drip over 3 h ร่วมกับ Aztreonam 2 gm IV q 8 hr, drip over 3 h

Pseudomonas aeruginosa with difficult-to-treat resistance (DTR *P. aeruginosa*)



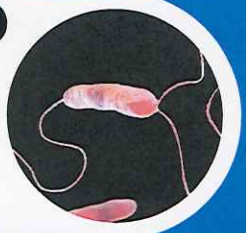
- ในกรณีที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อ Carbapenem แต่ยังไวต่อยาในกลุ่ม traditional beta-lactams เช่น cefepime ยังแนะนำให้ใช้ traditional beta-lactams ได้แต่แนะนำให้ใช้ยา high-dose และ extend-infusion
- อาจให้ยาในกลุ่ม AMGs เช่น Tobramycin, Amikacin แบบ one day dosing ในการรักษา pyelonephritis หรือ cUTI ที่เกิดจาก DTR P. aeruginosa โดยให้ในระยะเวลาของการรักษานานขึ้น



Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB)

- แนะนำใช้ Sulbactam/durlobactam ร่วมกับ Carbapenem อย่าง meropenem or imipenem-cilastatin
- อาจใช้ Ampicillin/sulbactam ในขนาดสูงร่วมกับยาอื่นอีกอย่างน้อย 1 ชนิดในกรณีที่ไม่มี Sulbactam/durlobactam
- แนะนำการใช้ Ampicillin/sulbactam ในขนาดสูงถึง 27 gm/day (Ampicillin 18 gm/Sulbactam 9 gm)

Stenotrophomonas maltophilia



- แนะนำการใช้ Cefiderocol ร่วมกับยาอื่นอย่างน้อย 2 ชนิด <u>หรือ</u> Ceftazidime/avibactam ร่วมกับ Aztreonam <u>หรือ</u> Minocycline ร่วมกับยาอื่น 2 ชนิด <u>หรือ</u> TMP/SMX ร่วมกับยาอื่น 2 ชนิด <u>หรือ</u> Levofloxacin ร่วมกับยาอื่น 2 ชนิด
- อาจพิจารณาการทดสอบ activity ต่อยา Ceftazidime/avibactam และ aztreonam สำหรับเชื้อ *S. maltophilia* (ตาม CLSI)
- ไม่แนะนำการใช้ Tigecycline เป็นยาร่วมในการรักษา *S. maltophilia*

ประโยชน์ที่ได้จากการอบรม

ได้รับความรู้และทักษะการบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคติดเชื้อ การนำข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลนศาสตร์ ของยาต้านจุลชีพแต่ละชนิดมาประยุกต์ใช้ในการเลือกชนิดยา และขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย แต่ละเชื้อ แต่ละสภาวะของผู้ป่วย

การนำไปใช้ในการปฏิบัติงาน

สามารถนำความรู้และทักษะที่ได้รับมาประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยโรคติดเชื้อได้อย่างเหมาะสมตามบริบทของโรงพยาบาล

ภญ.ธันย์ชนก สุธรรมปวง กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลผู้สูงอายุบางขุนเทียน

หลักสูตรการฝึกอบรมระยะสั้นการบริบาลทางเภสัชกรรม ประกาศนียบัตรวิชาชีพเภสัชกรรม สาขาโรคติดเชื้อและยาต้านจุลชีพ