ด่วนที่สุด

สำนักงานพัฒนาระบบบริการทางการแพทย์
สำนักการแพทย์
รับที่ 3910
วันที่ ๒๔ เมษายน ๒๕๖๖
บันทึกข้อความ
เวลา 16.13

สำนักการแพทย์ รับเลขที่ 8036 วันที่ ๒๕ เมษายน ๒๕๖๖ เวลา 14-50 กรุงเทพมหานคร

ส่วนราชการ โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ (ฝ่ายวิชาการและแผนงาน โทร. ๐ ๒๒๘๙ ๗๑๐๑ หรือโทร. ๘๔๒๙ โทรสาร ๐ ๒๒๗๒ ๓๐๕๓)

ที่ กท ๐๖๐๗/๔๒๔๓ **วันที่** ๒๔ เมษายน ๒๕๖๖ สพบ.

เรื่อง ขอส่งรายงานการเข้ารับการอบรม

เรียน ผู้อำนวยการสำนักการแพทย์

๒๕ เมษายน ๒๕๖๖

ตามหนังสือด่วนที่สุด ที่ กท ๐๔๐๑/๑๕๒๙ ลงวันที่ ๒๕ พฤศจิกายน ๒๕๖๕ ปลัดกรุงเทพมหานคร (นายเฉลิมพล โชตินุชิต รองปลัดกรุงเทพมหานคร ปฏิบัติราชการแทนปลัดกรุงเทพมหานคร) อนุมัติให้ นางสาวเมธาวี หาญสิทธานนท์ ตำแหน่ง เภสัชกรปฏิบัติการ สังกัดกลุ่มงานเภสัชกรรม เข้ารับการฝึกอบรมในประเทศ หลักสูตรประกาศนียบัตรวิชาชีพเภสัชกรรม สาขาโรคติดเชื้อยาต้านจุลชีพ ใช้เวลาราชการ มีกำหนด ๑๒๑ วัน ตั้งแต่วันที่ ๑ ธันวาคม ๒๕๖๕ ถึงวันที่ ๓๑ มีนาคม ๒๕๖๖ ณ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย นั้น

โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ ขอส่งรายงานผลการเข้ารับการอบรมฯ ดังกล่าว จำนวน ๑ ชุด ตามเอกสารแนบท้าย

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ

(นายแพทย์ [illegible])
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

☑ กลุ่มงานพัฒนาวิชาการ
☐ กลุ่มงานพัฒนาการบริหาร

(นางสาวปิยรัตน์ พรรณรังษี)
ผู้อำนวยการส่วนพัฒนาบุคลากร
สำนักงานพัฒนาระบบบริการทางการแพทย์ สำนักการแพทย์
๒๕ เมษายน ๒๕๖๖

มอบคุณสมศักดิ์ดำเนินการต่อไป

๒๕ เมษายน ๒๕๖๖

ส่งคืน (แก้ไข / เพิ่มเติมรายละเอียด)

๑. เพิ่มจดหมายในชั้นใน ตามที่ ๓๓๐๐.๓/๒๓๙๔ ใส่เพิ่มว่า เสนอ ปลัด มีชอบหรือไม่ ในตัวใด

<u>แบบรายงานผลการฝึกอบรมฯในประเทศ ในหลักสูตรที่หน่วยงานภายนอกเป็นผู้จัด</u>

ตามหนังสืออนุมัติที่ กท ๐๔๐๑/๒๕๒๑๙ ลงวันที่ ๒๕ พฤศจิกายน ๒๕๖๕

ซึ่งข้าพเจ้า (ชื่อ – สกุล) นางสาวเมธาวี นามสกุล หาญสิทธานนท์

ตำแหน่ง เภสัชกรปฏิบัติการ สังกัด งาน/ฝ่าย/โรงเรียน กลุ่มงานเภสัชกรรม

กอง โรงพยาบาลเจริญกรุง ประชารักษ์ สำนัก/สำนักงานเขต การแพทย์

ได้รับอนุมัติให้ไป (ฝึกอบรม/ประชุม/ดูงาน/ปฏิบัติการวิจัย) ในประเทศ หลักสูตร ประกาศนียบัตร

วิชาชีพเภสัชกรรมสาขาโรคติดเชื้อ ยาต้านจุลชีพ ระหว่างวันที่ ๑ ธันวาคม ๒๕๖๕ - ๓๑ มีนาคม ๒๕๖๖

ณ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เบิกค่าใช้จ่ายทั้งสิ้น ๓๒,๐๐๐ บาท

ขณะนี้ได้เสร็จสิ้นการฝึกอบรมฯ แล้ว จึงขอรายงานผลการฝึกอบรมฯ ในหัวข้อต่อไปนี้

๑. เนื้อหา ความรู้ ทักษะ ที่ได้เรียนรู้จากการฝึกอบรมฯ

๒. การนำมาใช้ประโยชน์ในงานของหน่วยงาน/ข้อเสนอแนะเพื่อการพัฒนางาน

๓. ความคิดเห็นต่อหลักสูตรการฝึกอบรมฯ ดังกล่าว (เช่น เนื้อหา/ความคุ้มค่า/วิทยากร/การจัดหลักสูตร เป็นต้น)

(กรุณาแนบเอกสารที่มีเนื้อหาครบถ้วนตามหัวข้อข้างต้น)

ลงชื่อ .....ผู้รายงาน

(เมธาวี หาญสิทธานนท์)

รายงานการศึกษา ฝึกอบรม ประชุม ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย ในประเทศ
(ระยะสั้นไม่เกิน 90 วัน และระยะยาวตั้งแต่ 90 วันขึ้นไป)

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

1.1 ชื่อ – นามสกุล นางสาวเมธาวี หาญสิทธานนท์

อายุ 30 ปี การศึกษา เภสัชศาสตรบัณฑิต

ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน เภสัชกรห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน

1.2 ตำแหน่ง เภสัชกรปฏิบัติการ

หน้าที่ความรับผิดชอบ รับผิดชอบประจำห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน ตรวจสอบยา จ่ายยา รับผิดชอบโครงการปฏิบัติงานบริบาลทางเภสัชกรรมอายุกรรม และโรคติดเชื้อระบบสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล (Antimicrobial Stewardship Program; ASP)

1.3 ชื่อเรื่อง / หลักสูตร ประกาศนียบัตรวิชาชีพเภสัชกรรม สาขาโรคติดเชื้อยาต้านจุลชีพ

เพื่อ☐ ศึกษา ☐ฝึกอบรม ☐ประชุม ☐ดูงาน ☐ สัมมนา ☐ ปฏิบัติการวิจัย

งบประมาณ ☐ เงินงบประมาณกรุงเทพมหานคร ☐ เงินบำรุงโรงพยาบาล ☐ ทุนส่วนตัว

จำนวนเงิน.....32,000.....บาท

ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2565 - 31 มีนาคม 2566 สถานที่ ณ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร

คุณวุฒิ / วุฒิบัตรที่ได้รับ.....ประกาศนียบัตร.....

ส่วนที่ 2 ข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษา ฝึกอบรม ประชุม ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย

2.1 วัตถุประสงค์ เพื่อให้เภสัชกรโรงพยาบาล ผู้ปฏิบัติงานด้านได้เรียนรู้เรื่องการประเมินความเหมาะสมด้านต่างๆของการใช้ยาต้านจุลชีพ และเลือกใช้ยาอย่างเหมาะสมต่อโรค รวมถึงเชื้อก่อโรค ซึ่งจะช่วยลดการเพิ่มขึ้นของเชื้อดื้อยา ส่งเสริมการดูแลผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

2.2 เนื้อหา

2.2.1 หัวข้อ Update concepts of antimicrobial resistance and antimicrobial susceptibility testing with CLSI and EUCAST

การทดสอบและการแปลผลความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพ ต้องอาศัยเกณฑ์โดยองค์กรที่มีบทบาทกำหนดมาตรฐาน โดยห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาในประเทศไทยนำไปใช้แปลผล ได้แก่ The Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) ซึ่งเป็นองค์กรของประเทศสหรัฐอเมริกา และ The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) เป็นองค์กรความร่วมมือของประเทศต่างๆ ในทวีปยุโรป เกณฑ์มาตรฐานที่ออกโดย CLSI และ EUCAST เป็นเกณฑ์ที่ได้จากการรวบรวมข้อมูลทั้งการศึกษาในหลอดทดลอง การศึกษาในสิ่งมีชีวิต งานวิจัยทางด้านเภสัชจลนศาสตร์/

เภสัชพลศาสตร์ของยาและการศึกษาทางคลินิกซึ่งมีการเปลี่ยนแปลง อยู่เสมอดังนั้นเกณฑ์มาตรฐานการทดสอบและการแปลผลความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพจึงแก้ไขและปรับปรุงเป็นประจำทุกปี

2.2.1.1 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ

วิธีการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (antimicrobial susceptibility testing) เกณฑ์มาตรฐาน CLSI และ EUCAST แนะนำการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาในงานประจำทางห้องปฏิบัติการ จุลชีววิทยา ประกอบด้วย 1) วิธีการทดสอบที่รายงานผลเชิงคุณภาพ (qualitative interpretation) ซึ่งจะรายงานผลความไว เป็น ไวต่อยา (susceptible; S) ไวต่อยาปานกลาง (intermediate) หรือ ดื้อยา (resistance) ได้แก่ วิธี disk diffusion และ 2) วิธีการทดสอบที่รายงานผลเชิงปริมาณโดยจะแสดงค่าความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (minimum inhibitory concentration; MIC) โดยการหาค่า MIC ได้มาจากหลายวิธีด้วยกันขึ้นอยู่กับชนิดยา ได้แก่ broth dilution, agar dilution และ Epsilometer (E-test) อย่างไรก็ดีการหาค่า MIC สามารถแปลงกับมาเป็นการแปลผลความไวแบบ S, I หรือ R ได้ นอกจากนี้ค่า MIC ยังแสดงให้เห็นว่าต้องใช้ความเข้มข้นยามากน้อยเพียงใดเพื่อยับยั้งเชื้อด้วย

ก. Disk diffusion method เป็นวิธีการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพที่ใช้แพร่หลายในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา เนื่องจาก เป็นวิธีที่มีมาตรฐาน ทดสอบได้กับยาหลายชนิดสะดวก และไม่ต้องใช้เครื่องมือเฉพาะ วิธีการทดสอบทำโดยนำเชื้อป้ายลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อ และนำแผ่นยา (disk) ที่มีความเข้มข้นตามที่กำหนดตามเกณฑ์มาตรฐานของ CLSI หรือ EUCAST วางบนถาด อาหารเลี้ยงเชื้อ จากนั้นบ่มเชื้อในอุณหภูมิและระยะเวลาที่เหมาะสมของแต่ละเชื้อที่ทดสอบโดยยาจะแพร่ออกจากแผ่นยาไปตามอาหารเลี้ยงเชื้อ และยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อเกิดเป็นบริเวณที่ไม่มีเชื้อขึ้น (clear zone) การแปลผล ความไวของเชื้อต่อยาทำโดยวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง clear zone และเทียบกับจุดตัดความไวของเชื้อต่อยา (susceptible breakpoint) แต่ละชนิดที่กำหนดเป็นมาตรฐาน

ข. Broth dilution method แบ่งเป็นวิธี macro-dilution และ micro-dilution ซึ่งวิธี macro-dilution ต้องใช้ สารปริมาณมาก (2 mL) ทดสอบได้จำนวนน้อย ส่วนวิธี micro-dilution ใช้สารปริมาณน้อยกว่า (≤500 μL/well) วิธีbroth dilution เป็นการหาค่า MIC ทำโดยเจือจางยาต้านจุลชีพในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดเหลวที่อยู่ในหลอดทดลองให้มีความเข้มข้นลดลงทุก 2 เท่า (two-fold dilution) จากนั้นนำหลอดทดลองที่มียาต้านจุลชีพผสมกับเชื้อที่ทดสอบบ่มเพาะ สังเกตความขุ่น ของสารละลายในหลอดทดลอง หากเชื้อแบคทีเรียหลอดใดถูกยับยั้งหลอดนั้นจะใส อ่านค่า MIC จากหลอดทดลองที่มีความเข้มข้นของยาต่ำสุดในการยับยั้งเชื้อ

ค. Agar dilution method เป็นการทดสอบหาค่า MIC ของเชื้อ โดยเจือจางยาต้านจุลชีพในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดแข็งให้มีความเข้มข้น ลดลงแบบ two-fold dilutions นำเชื้อหยดลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อ และบ่มเพาะเชื้อ อ่านค่า MIC จากจานเลี้ยงเชื้อ (plate) ที่

ความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่ไม่มีการเจริญเติบโตของเชื้อ วิธีนี้สามารถทดสอบเชื้อจุลชีพได้ครั้งละหลายสายพันธุ์

ง. Episilometer (E-test) เป็นการทดสอบโดยใช้หลักการแพร่กระจายของยา (antimicrobial gradient method) จากแผ่น E-test เป็นแผ่น ชุบยาที่มีหลายความเข้มข้นใน 1 แผ่น เรียงจากความเข้มข้นมากไปน้อย ทดสอบโดยวางแผ่น E-test ลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อที่มี เชื้อป้าย จากนั้นบ่มเพาะเชื้อ เมื่อยาแพร่ออกจากแผ่น E-test จะยับยั้งเชื้อเกิดเป็น clear zone อ่านค่า MIC จากจุดตัด ระหว่างบริเวณที่มีและไม่มีเชื้อเจริญเติบโต วิธี E-test เป็นวิธีที่ทำได้ง่ายและสะดวก แต่มีราคาสูงเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีอื่นๆ

2.2.1.2 การประยุกต์ใช้ผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ

ผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพของผู้ป่วยแต่ละราย มีประโยชน์สำหรับการเลือกยารักษาแบบทราบเชื้อสาเหตุ (documented therapy) ซึ่งโดยทั่วไปควรเลือกยาที่ให้ผลทดสอบว่าเชื้อไวต่อยา (susceptible) อย่างไรก็ดีการ นำผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยามาใช้ทางคลินิกต้องมีข้อพิจารณาต่างๆ ได้แก่

ก. เชื้อที่ทดสอบเป็นเชื้อที่ก่อโรค (pathogen) ก่อนที่จะเลือกยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาผู้ป่วย ควรพิจารณาว่าเชื้อที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วย เป็นเชื้อที่ก่อโรค (pathogen) เชื้อประจำถิ่น (colonizer) หรือเชื้อปนเปื้อน (contaminant) ซึ่งพิจารณาได้จากสิ่งส่งตรวจเป็นตำแหน่งที่ปลอดเชื้อ (sterile site) เช่น เลือด น้ำเลี้ยงไขสันหลัง หรือจากแหล่งไม่ปลอดเชื้อ (non-sterile site) เช่น เสมหะ หนองที่ ผิวหนัง คุณภาพของสิ่งส่งตรวจ (จำนวนและชนิดของเชื้อ จำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ปริมาณเชื้อก่อโรค) และอาการ/อาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยดังนั้น หากเชื้อที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจเป็นเชื้อประจำถิ่น หรือเชื้อปนเปื้อน จะเบี่ยงเบนการรักษาเนื่องจากผู้ป่วยได้ยาต้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อที่ไม่เป็นสาเหตุของโรค

ข. ความแตกต่างของการติดเชื้อในร่างกายมนุษย์กับเชื้อในหลอดทดลอง

i. ตำแหน่งการติดเชื้อ การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาในหลอดทดลองนั้น เชื้อที่ทดสอบและยาจะสัมผัสกันโดยตรง แต่การให้ ยาในร่างกายมนุษย์ยาต้องแพร่กระจายจากหลอดเลือดเพื่อเข้าสู่อวัยวะที่ติดเชื้อ จึงมีปัจจัยเรื่องความสามารถของยาแพร่ผ่าน ดังนั้นถึงแม้ผลการทดสอบว่าเชื้อไวต่อยา แต่ถ้ายามีความเข้มข้นต่ำ ณ ตำแหน่งที่ติดเชื้อ อาจเกิดความล้มเหลวในการรักษา เช่น การใช้ยา cefazolin ในการรักษาโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ หรือการใช้ยา daptomycin ในการรักษาโรคปอดอักเสบ

ii. ปริมาณเชื้อ โดยทั่วไปปริมาณเชื้อที่ใช้ทดสอบฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพในหลอดทดลองกำหนดไว้ที่ประมาณ 10^5 CFU/mL แต่บางครั้งบริเวณที่ติดเชื้อจริงอาจมีปริมาณเชื้อมากกว่าปริมาณเชื้อที่ทดสอบในหลอดทดลอง ส่งผลความเข้มข้นของยาที่ใช้ยับยั้ง

เชื้อต้องสูงขึ้น เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า innoculum effect ทำให้การนำยาที่มีผลทดสอบจากห้องปฏิบัติการว่าเชื้อไวต่อยามาใช้รักษาจริงทางคลินิกอาจล้มเหลวได้

ค. ข้อจำกัดการแปลผลความไวของเชื้อแบคทีเรียบางชนิดกับยา เชื้อแบคทีเรียบางชนิดเมื่อทดสอบในหลอดทดลองพบว่ามีความไวต่อยาต้านจุลชีพ แต่เมื่อนำมาใช้ทางคลินิกกลับประสบความล้มเหลว ดังนั้นเชื้อเหล่านี้จึงมีข้อจำกัดการแปลผลความไว ในทางปฏิบัติไม่ควรรายงานเชื้อเหล่านี้ว่าไวต่อยาและ ไม่ควรนำมาใช้ทางคลินิก เชื้อที่มีลักษณะเช่นนี้ได้แก่

i. เชื้อ *Salmonella spp., Shigellaspp.* ต่อยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 1 และ 2 ยากลุ่ม cephamycins และยากลุ่ม aminoglycosides

ii. เชื้อ *Enterococcus spp.* ต่อยากลุ่ม aminoglycosides (ยกเว้นกรณีทดสอบ high-level resistance) ยากลุ่ม cephalosporins clindamycin และ cotrimoxazole

iii. เชื้อบางชนิดรายงานผลว่ามีความไวต่อยา (susceptible) แต่ภายหลังการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ 3-4 วัน เชื้อจะมีความไวเป็นไวปานกลาง (I) หรือ ดื้อยา (R) ดังนั้นหากเพาะได้เชื้อชนิดเดิม ที่อวัยวะเดิม ควรทดสอบการดื้อ ยาของเชื้อ เนื่องจากหากใช้ยาต่อไปเรื่อย ๆ อาจล้มเหลวในการรักษา เชื้อที่มีลักษณะเช่นนี้เช่น *Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp.* ต่อยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3

2.2.2 หัวข้อ Current Epidemiological Data for Antimicrobial–Resistant Gram Positive Pathogens in Thailand: *Staphylococci, Enterococci*

ปัจจุบันพบว่าสถานการณ์ของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาเพิ่มสูงขึ้น ในประเทศไทยซึ่งส่งผลให้เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข ปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยา คือการใช้ยาต้านจุลชีพเกินความจำเป็นและไม่เหมาะสม *Staphylococcus aureus* และ *Enterococci spp.* เป็นเชื้อดื้อยาที่พบมากในโรงพยาบาล ส่วน *Streptococcus pneumoniae* เป็นเชื้อก่อโรคในชุมชนที่ดื้อยามากขึ้น ดังนั้นข้อมูลระบาดวิทยาและกลไกการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อเหล่านี้ มีความสำคัญต่อการวางแผนการรักษาและการควบคุมโรคติดเชื้อเหล่านี้

กลไกการดื้อยาและข้อมูลระบาดวิทยาของ *Staphylococcus aureus (S. aureus)* ดื้อยา *S. aureus* เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่สามารถก่อโรคติดเชื้อได้หลายรูปแบบ ทั้งการติดเชื้อเฉพาะที่ การติดเชื้อ ในอวัยวะต่าง ๆ และการติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งความรุนแรงของโรคมีตั้งแต่น้อยจนถึงรุนแรงมาก S. aureus สามารถก่อ โรคได้ทั้งในชุมชนและในโรงพยาบาลยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาเชื้อกลุ่มนี้เป็นหลัก คือ ยากลุ่มเบต้าแลคแตม แต่ *S. aureus* ได้มีวิวัฒนาการในการดื้อยาอย่างต่อเนื่อง จากเชื้อ S. aureus ที่ดื้อต่อยา penicillin (penicillinase-producing *S. aureus*) ในปี ค.ศ. 1940 จนเป็น MRSA ที่ดื้อต่อ methicillin, ที่ดื้อต่อยา Vancomycin ปานกลาง (Vancomycin intermediate *S. aureus*; VISA) และ

S. aureus ที่ดื้อต่อยา Vancomycin (VRSA) ที่พบว่ามีความชุกที่มากขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดย MRSA ที่มีอุบัติขึ้นในโรงพยาบาลคือ ชนิด HA-MRSA ส่วน MRSA ที่มีจุดกำเนิดจากชุมชนคือ ชนิด CA-MRSA เป้าหมายของยากลุ่มเบต้า-แลคแตม คือ penicillin-binding protein (PBP) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในการสร้างชั้น peptidoglycan ของผนังเซลล์แบคทีเรียมีผลให้เซลล์แบคทีเรียดำรงชีวิตอยู่ได้หาก PBP ถูกจับด้วยยากลุ่มเบต้าแลคแตมแล้ว จะทำให้ชั้นผนังเซลล์ไม่สามารถถูกสร้างขึ้นได้ทำให้เซลล์แบคทีเรียแตกตายในที่สุด ในทางตรงกันข้าม MRSA มียีน mec A ที่ ถูกถอดและแปลรหัสทางพันธุกรรมได้เป็น PBP ชนิด 2a (PBP2a) ออกมาเป็นจำนวนมาก PBP2a มีบทบาทสำคัญในการดื้อ ยาเนื่องจากมีความชอบจับกับยากลุ่มเบตาแลคแตมลดลงเป็นอย่างมาก ทำให้ยากลุ่มนี้ไม่สามารถขัดขวางการสร้างชั้นผนัง เซลล์ได้

สำหรับการดื้อยาในกลุ่ม glycopeptide พบการ *S.aureus* จำนวน 3 ชนิด คือ Vancomycin resistant *S.aureus* (VRSA), Vancomycin intermediate *S.aureus* (VISA) และ Heterogenous หรือ heteroresistant VISA (hVISA) โดยกลไกการดื้อยาดังนี้

ก. VRSA ได้รับยีนดื้อยาที่เรียกว่า van A จากเชื้อ *Enterococcus spp.* ที่ดื้อต่อยา vancomycin ยีนชนิดนี้ทำให้ D-alanyl-D-alanine ของ peptidoglycan precursor ซึ่งเป็นเป้าหมายที่ยา vancomycin ไปจับเพื่อยับยั้งการสร้าง peptidoglycan เปลี่ยนไปเป็น D-alanyl-D-lactate ซึ่งจะมีความสามารถในการจับกับ vancomycin ได้น้อยลงถึง 1,000 เท่า

ข. Vancomycin intermediate *S.aureus* (VISA): พบว่าเชื้อสายพันธุ์นี้มีผนังเซลล์ที่หนาขึ้น ทำให้มี D-alanyl-D-alanine ให้ยา vancomycin ไปจับมากขึ้น ส่งผลให้ vancomycin ไปติดอยู่ที่ผนังเซลล์และ เหลือยาไปจับกับ precursor ของ peptidoglycan ได้น้อยลง ส่งผลให้ vancomycin ถูกขังไว้ในผนังเซลล์ของแบคทีเรียจนไปไม่ถึงจุดที่ยาออกฤทธิ์

ค. Heterogenous หรือ heteroresistant VISA (hVISA): คือ การที่มีแบคทีเรียที่เป็น VISA ปะปนเป็น ส่วนน้อยประมาณ 1 ในแสน หรือ 1 ในล้านตัว ในเชื้อที่ไวต่อยาทำให้ผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยา vancomycin โดยรวมออกมาว่าเชื้อไวต่อยา มีการพัฒนาวิธีมาตรฐานในการทดสอบเพื่อยืนยันผลว่าเป็น hVISA เรียกว่า population analysis profile-area under the curve ratio (PAP-AUC) ซึ่งเป็นวิธีที่ยุ่งยากและไม่ค่อยใช้ในทางปฏิบัติ

กลไกการดื้อยาและข้อมูลระบาดวิทยาของ *Enterococcus spp.* ดื้อยา *Enterococci spp.* เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ก่อโรคได้ทั้งโรคติดเชื้อในชุมชนและในโรงพยาบาล และก่อโรคได้ ในอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ และ โรคติดเชื้อในช่องท้อง เชื้อที่ก่อโรคส่วนใหญ่เป็น เชื้อ *Enterococcus faecalis* ประมาณร้อยละ 80 ส่วนที่เหลือเป็น *Enterococcus faecium* โดยทั่วไป ยาที่เลือกใช้ในการ รักษาเป็นอันดับแรกคือ ampicillin ซึ่งนิยมให้ร่วมกับ gentamicin อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันพบว่าเชื้อ *enterococci* ดื้อยา ampicillin มากขึ้น ยาต้านจุลชีพ

ลำดับถัดมาที่เลือกใช้ในการรักษาคือ ยา vancomycin อย่างไรก็ดีในปัจจุบันมีรายงาน vancomycin resistant *enterococci* (VRE) มากขึ้นในหลาย ๆ ประเทศ กลไกการดื้อยาของเชื้อ enterococci ประกอบด้วย 2 กลไกหลัก กลไกแรกคือ Intrinsic Resistance เป็นการดื้อยาโดยธรรมชาติของเชื้อ enterococci ด้วยกลไกต่างๆกัน ดังนั้นแม้ผลทดสอบความไวของเชื้อพบว่า เชื้อมี ความไวต่อยา cephalosporins, aminoglycoside, clindamycin, erythromycin, tetracycline
หรือ trimethoprim/sulfamethoxazole ก็ไม่ควรเลือกใช้ยาดังกล่าวในการรักษา เนื่องจากไม่มีประสิทธิภาพในทางคลินิก นอกจากนี้ยังไม่ควรทดสอบความไวของรายการยาที่กล่าวข้างต้น เนื่องจากไม่มีเกณฑ์ที่ใช้แปลผลความไว และยังอาจทำให้ผู้ใช้เข้าใจผิดในการ นำมาใช้รักษาได้สำหรับยาในกลุ่ม aminoglycosides จะใช้ในลักษณะเพื่อตรวจสอบว่าสามารถใช้ยานี้เพื่อเสริมฤทธิ์ (synergistic) กับยาในกลุ่ม beta-lactams หรือ ยา vancomycin ได้หรือไม่

ตาราง กลไกการดื้อยาโดยธรรมชาติของเชื้อ Enterococci

ยาต้านจุลชีพ	กลไกการดื้อยา
Cephalosporins	ไม่สามารถจับกับ PBP5 ได้
Aminoglycosides	ไม่สามารถแพรผ่านเข้าไปจับกับ ribosome ได้
Clindamycin	เปลี่ยนแปลงการจบกับ ribosome
Erythromycin	เปลี่ยนแปลงการจบกับ ribosome
Tetracyclines	ขับยาออกโดยใช้pump
Trimethoprim-sulfamethoxazole	สามารถใช้ folate จากภายนอกได้

อีกกลไกหนึ่งคือ acquired Resistance มักพบการดื้อยา 3 ประเภท 1) การดื้อยา ampicillin เกิดจากการ เปลี่ยนแปลงที่ PBPs (penicillin binding proteins) โดยมีการสร้าง PBP4 ใน *E. faecalis* และ PBP5 ใน *E. faecium* ทำให้ ampicillin ไม่สามารถเข้าไปจับได้นอกจากนี้เชื้อ *enterococci* ยังสร้างเอนไซม์ beta-lactamases แต่พบไม่บ่อย 2) การดื้อยากลุ่ม aminoglycoside ระดับสูง (high level aminoglycoside resistance) เกิดจากการดื้อยาบริเวณตำแหน่ง ของ ribosome หรือมีการสร้าง aminoglycoside inactivating enzymes ทำให้ไม่สามารถใช้ aminoglycosides เพื่อเสริมฤทธิ์ในการรักษาโรคติดเชื้อ enterococci ได้ส่วนกรณีที่ไม่ใช่การทดสอบโดยใช้ aminoglycoside ปริมาณสูง (high level aminoglycoside) พบว่าเชื้อ enterococci จะดื้อยา aminoglycoside อยู่แล้วโดยธรรมชาติเนื่องจากไม่สามารถแพร่ผ่านเข้าไปใน cytoplasmic หรือ inner membrane ได้ ปัจจุบัน พบว่าเชื้อในกลุ่ม enterococci ทั้ง *E. faecalis* และ *E. faecium* จะดื้อยา aminoglycoside เพิ่มมากขึ้น โดยพบว่าเมื่อเชื้อดื้อต่อยา gentamicin แล้ว จะเกิดการดื้อยา tobramycin, amikacin, kanamycin และ netilmicin ได้แต่จะไม่ดื้อต่อยา streptomycin เนื่องจากโครงสร้างของยานี้ แตกต่างจากยา aminoglycoside ตัวอื่น ๆ 3) การดื้อยา vancomycin สามารถแบ่งได้เป็น 6 ประเภทตามลักษณะทางพันธุกรรมได้แก่ van A , van B, van C, van D, van E และ van G โดยทั้ง 6 ประเภทนี้จะเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่ง เป้าหมายของยาคือ D-ala-D-ala

ของ peptidoglycans ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป้าหมายที่ยาจะไปจับได้แก่ เปลี่ยนเป้าหมายเป็น D-alanyl-D-lactate (D-ala-D-lac) ซึ่งพบในการดื้อยา van A, van B และ van D หรือการเปลี่ยนเปาหมายเป็น D-alanyl-D-Serine ซึ่งพบในการดื้อยา van C , van E และ van G

ตาราง กลไกการดื้อยาโดยการเหนี่ยวนำ (acquired resistance) ของเชื้อ *Enterococci*

ยาต้านจุลชีพ	กลไกการดื้อยา
Ampicillin, penicillin (high level)	เปลี่ยนแปลง PBP5
Aminoglycosides	Enzyme modification
Quinolone	เกิดการกลายพันธุ์ของ DNA gyrase
Glycopeptide	เปลี่ยนแปลงตำแหน่งเป้าหมายบริเวณผนังเซลล์
Linezolid	เปลี่ยนแปลงยีนหนึ่งตำแหน่ง
Daptomycin	ไม่ทราบ

2.2.3 หัวข้อ Current Epidemiological Data for Antimicrobial–Resistant Gram Negative Pathogens in Thailand

ยาต้านจุลชีพกลุ่ม β-lactams และ quinolones เป็นกลุ่มยาที่มีข้อบ่งใช้ในเวชปฏิบัติกว้างขวาง เพราะมีฤทธิ์ต้าน แบคทีเรียที่กว้างครอบคลุมเชื้อหลายชนิด (extended-spectrum) และมีความปลอดภัยขณะเดียวกนอุบัติการณ์เชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยาทั้ง 2 กลุ่มเพิ่มสูงขึ้นอยางรวดเร็ว โดยเฉพาะแบคทีเรียแกรมลบ ทาให้นักวิทยาศาสตร์ให้ความสนใจที่จะศึกษากลไกการดื้อยา เพื่อหาวิธีการรักษาและควบคุมการแพร่ระบาดจากเชื้อดื้อยาดังกล่าว กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพกลุ่ม β-lactams และ quinolones ที่พบบ่อยในแบคทีเรียแกรมลบและประเด็นสำคัญของการทดสอบทางห้องปฏิบัติการเพื่อการเลือกยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมและพัฒนาระบบดูแลผู้ป่วยโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลให้มีประสิทธิภาพ

กลไกการดื้อยากลุ่ม beta-lactams ด้วยการสร้างเอนไซม์กลุ่ม beta-lactamase

กลไกการดื้อยาที่พบบ่อยในแบคทีเรียแกรมลบ คือการสร้างเอนไซม์β-lactamase มีผลทำลายยากลุ่ม β-lactams โดย เอนไซม์ที่สำคัญ คือ เอนไซม์ที่สามารถทำลายยา β-lactams ชนิดออกฤทธิ์กว้าง (Extended-spectrum) ได้แก่กลุ่มเอนไซม์ Extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), AmpC β-lactamase (AmpC) และ carbapenemase ปัจจุบันมีการค้นพบเอนไซม์ใหม่ในกลุ่มนี้หลายชนิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม Enterobacteriaceae ทำให้ต้องมีการจัดกลุ่มเอ็นไซมเหล่านี้อย่างเป็นระบบ เพื่อหาแนวทางการรักษาและควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อดื้อยา โดยระบบที่ถูกอ้างอิงบ่อยที่สุด คือ ระบบ Bush-Jacoby-Medeiros ซึ่งจำแนกเอนไซม์ตามคุณสมบัติของเอนไซม์ที่ทำลายยาต้านจุลชีพเป้าหมายและการถูกยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ด้วยสาร β-lactamase inhibitor

การทดสอบทางห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยาแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่ผลิตเอนไซม์ Carbapenemase

คุณสมบัติของเอนไซม carbapenemase คือ สามารถทำลายยากลุ่ม penicillins และ cephalosporins ได้ทุกชนิด แต่จะมีความสามารถในการทำลายยากลุ่ม carbapenems แต่ละชนิดไม่เหมือนกัน เอนไซมกลุ่มนี้ถูกแบ่งเป็นกลุ่มย่อยตามโครงสร้างโมเลกุลและคุณสมบัติการถูกยับยั้งการทำงานของเอนไซมด้วย β-lactamase inhibitor ตัวอย่างเอนไซมในกลุ่มนี้เช่น เอนไซม KPC ใน class A เอนไซม์ IMP, VIM, NDM ใน class B และเอนไซม์กลุ่ม OXA ใน class D โดยแบคทีเรีย กลุ่ม Enterobacteriaceae ส่วนใหญ่จะสร้างเอนไซม์ carbapenemase ชนิด serine proteases โดยเฉพาะใน *K. pneumoniae* (K. pneumoniae carbapenemase: KPC) และยังพบเอนไซม์ ชนิดนี้ได้ใน *K. oxytoca, E. coli* และ *Enterobacter spp.* การตรวจคัดกรองทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธี disk diffusion จะใช้ยา ertapenem หรือ meropenem ปริมาณยาแผ่นละ 10 ไมโครกรัม โดยค่า inhibition zone ที่มีเส้นผ่านศูนย์กลาง 16-21 และ 14-21 มิลลิเมตร สำหรับยา ertapenem และยา meropenem ตามลำดับ ให้แปลผลเป็นบวกในการตรวจคัดกรอง นอกจากนี้ยังมีการทดสอบยืนยันการสร้างเอนไซม์ดังกล่าว ด้วย วิธี modified hodge test หรือ boronic acid แต่การตรวจคัดกรองด้วยยา ertapenem เพียงอย่างเดียวอาจเกิดผลบวกลวงจากการผลิตเอนไซม์ AmpC ในปริมาณสูง ทำให้เชื้อดื้อต่อยา ertapenem ได้โดยที่เชื้อไม่ได้สร้างเอนไซม์ carbapenemase ดังนั้นการวางแผ่นยาทดสอบ imipenem หรือ meropenem จะมีประโยชนในการลดผลบวกลวงและสามารถช่วยลดความเข้าใจผิดของบุคลากร ทางการแพทย์ที่อาจเลือกใช้ยาต้านจุลชีพชนิดอื่นโดยไม่จำเป็น เช่น ยา colistin, tigecycline เพื่อรักษา ertapenem-resistant *Enterobacteriaceae* แต่เชื้อยังไวต่อยา imipenem และ meropenem

Quinolone-resistant *Enterobacteriaceae*

ยากลุ่ม quinolones เป็นยาที่มีประสิทธิภาพที่ดีมากต่อแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม *Enterobacteriaceae* และมีข้อบ่งใช้กว้างขวางในโรคติดเชื้อโดยเฉพาะโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ปัจจุบันเราพบรายงานอัตราการดื้อยา quinolones ในเชื้อกลุ่มนี้อย่างรวดเร็ว กลไกการดื้อยาและการทดสอบทางห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยา การดื้อยากลุ่ม quinolones ของเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* สามารถแบ่งระดับการดื้อยาได้ 2 ระดับคือ

ก. การดื้อยาระดับสูง (Resistant) เกิดจากการสะสมตำแหน่งกลายพันธุ์ของยีนหลายตำแหน่งในส่วนของ quinolone resistant determinant region (QRDR) โดยที่ QRDR จะประกอบไปด้วยยีนที่สำคัญคือ gyrA และ gyrB ซึ่งมีหน้าที่ควบคุม เอนไซม์ DNA gyrase (topoisomerase II) ซึ่งประกอบด้วย 2 subunit ได้แก่ GyrA และ GyrB โดยเอนไซม์ DNA gyrase เป็นเอนไซม์ที่สำคัญในระยะเริ่มแรกของการสร้าง DNA และเอนไซม์ topoisomerase IV โดยมียีนควบคุมการสร้างเอนไซม์นี้คือ parC และ parE ซึ่งประกอบไปด้วย subunit ได้แก่ ParC และ ParE ปกติเอนไซม์ DNA gyrase ของแบคทีเรียแกรมลบจะเริ่มเกิดการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง gyrA ก่อนซึ่งจะเป็นการดื้อในระดับต่ำโดยในขั้นตอนนี้จะทำให้เชื้อมีความทนต่อยา quinolones มากขึ้น

และเมื่อเชื้อไม่สามารถถูกกำจัดด้วยยา quinolones จะทำให้มีการสะสมตำแหน่งกลายพันธุ์ที่ยีน parC ตามมา ทำให้เกิดการดื้อยาในระดับสูง นอกจากนี้การกลายพันธุ์หลายตำแหน่ง ของ QRDR ร่วมกับกลไกอื่นๆ เช่น การสูญเสียโปรตีน porin หรือการขบยาออกจากเซลล์ (efflux-pump) จะยิ่งทำให้เกิดการดื้อ ยาในระดับรุนแรงมากขึ้น โดยกลไกการขับยาออกที่พบบ่อย ได้แก่ AcrAB efflux pump ซึ่งกลไกนี้หากเกิดร่วมกับกลายพันธุ์ ของยีน gyrA จะทำให้เกิดการดื้อยาในระดับสูงได้โดยไม่จำเป็นต้องมีการกลายพันธุ์ที่ยีน parC และการดื้อยาระดับสูงนี้จะสามารถตรวจพบและรายงานผลความไวของยาว่าดื้อต่อยา quinolones ที่ทดสอบทางห้องปฏิบัติการโดย disc diffusion

ข. การดื้อยาระดับต่ำ (reduced susceptibility) เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนเพียงตำแหน่งเดียวโดยเฉพาะที่ยีน gyrA ของ QRDR หรือเกิดจากกลไกดื้อยาเพียง 1 กลไก เช่น efflux-pump บางกลไกหรือการเกิดกลายพันธุ์ของยีนดื้อยาที่อยู่บน plasmid (plasmid - mediated resistance) ได้แก่ยีน qnr ความสำคัญของกลไกการดื้อยาระดับต่ำนี้คือไม่สามารถตรวจพบได้ จากการทดสอบความไวทางห้องปฏิบัติการด้วย disc diffusion แต่การติดเชื้อที่มีการดื้อยาระดับต่ำกลับทำให้เกิดผลการรักษาด้วยยา กลุ่ม quinolones ล้มเหลว แม้ว่าผลการทดสอบความไวทางห้องปฏิบัติการจะรายงานว่า ไว (susceptible: S) ต่อยา quinolones ชนิดนั้นก็ตามปรากฏการณ์ที่ค่า MIC ที่เพิ่มขึ้นตามจำนวนของยีนดื้อยาหรือกลไกการดื้อยาอื่นๆ

2.2.4 หัวข้อ ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาเชื้อ Gram positive bacterial resistance

ปัจจุบันเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรูปกลม (Gram positive cocci) เช่น *coagulase-negative staphylococci, Staphylococcus aureus* และ *Enterococcus spp* เป็นแบคทีเรียที่พบได้บ่อยขึ้นในการก่อโรคติดเชื้อยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาเชื้อ Gram positive bacterial resistance

2.2.4.1 Vancomycin

ถูกค้นพบใน ปี ค.ศ.1952 ว่าเป็นสารที่สามารถยับยั้งเชื้อ S. aureus ได้ในหลอดทดลองรวมไปถึง *S. aureus* ที่ดื้อต่อยา penicillin ซึ่งเป็นปัญหาในยุคนั้นองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริการับรองให้มีการใช้ยาตัวนี้ในปี ค.ศ.1958 เพื่อเป็นยาทางเลือกในการรักษา penicillin-resistant *S. aureus* ต่อมาใน ปี ค.ศ.1960 หลังจากที่ยา methicillin เข้าสู่ตลาดได้ไม่นาน เชื้อ *S. aureus* เกิดการดื้อต่อยา methicillin (MRSA) ทำให้ยา vancomycin ถูกนำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA ในที่สุด Vancomycin ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้างผนังเซลล์แบคทีเรียแกรมบวก โดยที่ยาจะจับกับ C-terminal D-Ala-D-Ala residue ของ peptidoglycan precursor และจับอย่างถาวรแบบ non-covalent-complex ทำให้เชื้อไม่สามารถนำสารตั้งต้นไปใช้ในการสังเคราะห์ผนังเซลล์ได้

กลไกการดื้อยา Homogeneous (VISA phenotype) หรือ heterogeneous (hVISA phenotype) จะลดความไวต่อยาในกลุ่ม glycopeptides โดยการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของผนังเซลล์ (เพิ่มความหนามากขึ้น) ส่วนการดื้อยา vancomycin ของ VRSA เกิดจากการที่มีการเปลี่ยนแปลงของเป้าหมาย (target) ของยาซึ่งก็คือ D-alanyl-D-alanine เปลี่ยนเป็น D-alanyl-D-lactate (D-ala-D-lac) Vancomycin ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกเป็นหลัก ได้แก่ *Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus spp, Bacillus spp, Corynebacterium spp.* และ anaerobes บางชนิด เช่น *Clostridium difficile, Clostridium perfringens* เป็นต้น

2.2.4.2 Linezolid

เป็นยาในกลุ่ม oxazolidinone มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรวมถึง VRE, MRSA และ VISA ในปัจจุบัน linezolid ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้รักษา complicated skin and skin structure infections (SSSIs) และปอดอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เชื้อยังไวกับยารวมถึง MRSA ด้วย

มีกลไกออกการฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนโดยจะจับตรงตำแหน่ง domain V ของ 23S rRNA gene กลไกการดื้อยา เปลี่ยนแปลงเป้าหมายโดยการกลายพันธุ์ของ 23S rRNA ทำให้ยาไม่สามารถจับกับเป้าหมายในการออกฤทธิ์ได้ การดื้อยาชนิดนี้จะต้องมีกลายพันธุ์ของยีนหลายตำแหน่งจึงจะสามารถเกิดขึ้นได้

2.2.4.3 Daptomycin

เป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม acidic cyclic lipopeptide แยกได้จากเชื้อ *Streptomyces roseosporus* มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก รวมถึง VRE, MRSA และ VISA ในปัจจุบัน daptomycin ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้รักษา complicated skin and skin structure infections (cSSSIs) และการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุมาจาก MSSA หรือ MRSA ที่มีหรือ ไม่มีการติดเชื้อบริเวณ right-sided native-valve endocarditis ร่วมด้วย

กลไกการออกฤทธิ์ขั้นที่ 1 มีการสอดใส่ daptomycin เข้าไปใน cytoplasmic membrane ที่เป็น calcium (Ca^{++})-dependent fashion ขั้นที่ 2 เกิดกระบวนการ Oligomerization และขัดขวาง functional integrity ของ cytoplasmic membrane ขั้นที่ 3 มีการปลดปล่อย ions ทำให้เซลล์ของแบคทีเรียตายลงในที่สุด

กลไกการดื้อยา เกิดการแทนที่ของ amino acid ในตำแหน่งของยีนส์ MprF โดยหากมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นในบริเวณดังกล่าว จะทำให้ค่า MIC ของเชื้อมีค่าเพิ่มสูงขึ้นส่งผลทำให้เชื้อเกิดการดื้อยาได้ระหว่างทำการรักษา ฤทธิ์ในการครอบคลุมเชื้อออกฤทธิ์ต้านเชื้อแกรมบวกทั้ง *S. aureus, coagulase-negative Staphylococci, E. faecalis, E. faecium, S. pneumoniae, S. pyogenes, S.agalacttae, viridans group Streptococci, และ* group B, *C Streptococci*

2.3 ประโยชน์ที่ได้รับ

2.3.1 ต่อตนเอง เป็นการเพิ่มพูนทักษะและความรู้ในการใช้ยาต้านจุลชีพ ในการรักษาโรคติดเชื้ออย่างเหมาะสมและติดตามอาการของผู้ป่วยเพื่อประเมินประสิทธิภาพในการรักษา และลดผลข้างเคียงจากยาที่อาจเกิดขึ้นได้

2.3.2 ต่อหน่วยงาน จากองค์ความรู้ที่ได้รับและเรียนรู้การทำระบบสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล (Antimicrobial Stewardship Program; ASP) จะนำมาปรับใช้ในหน่วยงานให้เกิดประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วยโรคติดเชื้อ เพื่อลดอัตราการดื้อยาและส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม

2.3.3 อื่นๆ สามารถต่อยอดทักษะและความรู้เพิ่มเติม เนื่องจากอนาคตจะมีการพัฒนายาออกมาใหม่ เพื่อให้ครอบคลุมเชื้อดื้อยา สามารถดูแลผู้ป่วยและส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล

ส่วนที่ 3 ปัญหาและอุปสรรค

3.1 ด้วยระยะเวลาในการเข้าฝึกอบรมมีจำกัด ทำให้ระยะเวลาในการแลกเปลี่ยนเรียนรู้ในหน่วยต่างๆ มีน้อย ได้แก่ หน่วยโรคติดเชื้อผู้ใหญ่ โรคติดเชื้อเด็ก และมีการทำระบบสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล (Antimicrobial Stewardship Program; ASP)

3.2 ทางตรวจทางห้องปฏิบัติการในโรงพยาบาลที่เป็นแหล่งฝึกมีความพร้อม ครบถ้วนและทันสมัยอย่างมาก อย่างไรก็ตามในโรงพยาบาลอื่นๆอาจมีข้อจำกัดในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ทำให้ต้องประยุกต์ใช้และเลือกส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างเหมาะสมมีประโยชน์สูงสุด

ส่วนที่ 4 ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะ

4.1 บุคคลากรมีความรู้และความสามารถในการสอน มีอุปกรณ์ที่ทันสมัย เอื้อต่อการเรียนรู้อย่างมาก

4.2 ระยะเวลาในการฝึกอบรม มีผลต่อการเรียนรู้ที่มากขึ้น จึงทำให้สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ เก็บเกี่ยวประสบการณ์ได้อย่างเต็มที่

ลงชื่อ..... ผู้รายงาน

(นางสาวเมธาวี หาญสิทธานนท์)

ส่วนที่ ๕ ความคิดเห็นของผู้บังคับบัญชา

ถือได้ว่า การเข้ารับการอบรมในครั้งนี้ เพื่อให้เภสัชกรโรงพยาบาล ผู้ปฏิบัติงานด้านเภสัชกรรมได้เรียนรู้เรื่องการประเมินความเหมาะสมด้านต่างๆ ของการใช้ยาต้านจุลชีพ และสามารถเลือกใช้ยาอย่างเหมาะสมต่อโรค รวมถึงเชื้อก่อโรค ซึ่งจะช่วยลดการเพิ่มขึ้นของเชื้อดื้อยา และส่งเสริมการดูแลผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

(นายพรเทพ แซ่เฮ้ง)
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

ยาปฏิชีวนะกลุ่ม Beta-lactams ชนิดใหม่ สำหรับต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา

ที่มาและความสำคัญ

เชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาเป็นเชื้อที่พบบ่อยและดื้อยาหลายขนาน องค์การอนามัยโลกได้จัดลำดับเชื้อดื้อยาตามความสำคัญที่ต้องมีการพัฒนายา ยากลุ่มใหม่มีประสิทธิภาพในการต่อต้านเชื้อแกรมลบดื้อยาหลายชนิด โดยเป็นยาที่มีการเติม beta-lactamase inhibitor ตัวใหม่ และพัฒนากลไกออกฤทธิ์ใหม่

แบคทีเรียดื้อยาสำคัญขั้นวิกฤต (critical) ที่องค์การอนามัยโลกระบุไว้

- ***Acinetobacter baumannii*** ที่ดื้อยากลุ่ม carbapenems
- ***Pseudomonas aeruginosa*** ที่ดื้อยากลุ่ม carbapenems
- ***Enterobacteriaceae*** ที่สร้างเอนไซม์ extended spectrum beta-lactamase (ESBL) และที่ดื้อยากลุ่ม carbapenems

Ceftazidime-avibactam

Ceftazidime ออกฤทธิ์แบบ bactericidal activity ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียโดยจับกับ penicillin-binding proteins (PBPs) จึงยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ ขณะที่ avibactam ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ beta-lactamase ได้หลายชนิดทั้ง ambler class A, C และ D บางชนิด รวมไปถึง extended spectrum betalactamase, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), OXA-48 carbapenemase และ AmpC beta-lactamase

U.S. FDA ระบุข้อบ่งชี้ของยาที่มีการติดเชื้อต่อไปนี้

1. การติดเชื้อในช่องท้องแบบซับซ้อน (complicated intra-abdominal infections: cIAI)
2. การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน (complicated urinary tract infections: cUTI) รวมถึงกรวยไตอักเสบ (pyelonephritis)
3. โรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล รวมถึงการติดเชื้อจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator associated pneumonia: VAP)
4. การติดเชื้อในกระแสเลือดที่คาดว่าจะมีสาเหตุจากการติดเชื้อในอวัยวะต่าง ๆ ข้างต้น
5. การติดเชื้ออื่น ๆ จากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่มีทางเลือกการใช้ยาจำกัด

Meropenem-vaborbactam และ imipenem-cilastatin-relebactam

vaborbactam และ relebactam จัดเป็น non-suicidal beta-lactamase inhibitors ซึ่งป้องกัน meropenem และ imipenem จากเอนไซม์ beta-lactamase โดย vaborbactam มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ serine-beta-lactamase (class A, C, D ได้แก่ KPC, SME, TEM, SHV, CTX-M, CMY และ ACT) แต่ไม่มีฤทธิ์ต้านเอนไซม์ metallo-beta-lactamase หรือ oxacillinase (class B ได้แก่ NDM, VIM, IMP) ที่มี carbapenemase activity

U.S. FDA ระบุข้อบ่งชี้ยา meropenem-vaborbactam ที่มีการติดเชื้อต่อไปนี้
- complicated urinary tract infections (cUTI) รวมถึง pyelonephritis ที่เกิดจากเชื้อที่ดื้อยา

U.S. FDA ระบุข้อบ่งชี้ยา imipenem-cilastatin-relebactam ที่มีการติดเชื้อต่อไปนี้
- complicated urinary tract infections (cUTI) รวมถึง pyelonephritis
- complicated intra-abdominal infections (cIAI) ซึ่งเกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยา

ประโยชน์ที่ได้รับจากการอบรม

ได้เรียนรู้การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ต่อผู้ป่วย เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่คำนึงถึงในผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกันออกไป ทำให้โรคติดเชื้อเป็นศาสตร์ที่ท้าทาย และมีจำเป็นต้องศึกษาความรู้ให้เป็นปัจจุบันอยู่เสมอ เพื่อที่จะดูแลรักษาผู้ป่วยให้หายจากโรค มีคุณภาพชีวิตที่ดี

Cefiderocol

Cefiderocol เป็น cephalosporins กลุ่มใหม่คือ siderophore cephalosporins ออกฤทธิ์โดยจับกับไอออนของธาตุเหล็กอิสระ (free ferric ion) ซึ่งสามารถผ่านเข้าเซลล์แบคทีเรียโดย iron transport system (siderophore iron uptake mechanism) เพิ่มเติมจากการแพร่ผ่าน porin ตามปกติ จากนั้นยาจะยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียโดยจับกับ penicillin-binding proteins (PBPs)

เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์
- ให้ยาทางหลอดเลือดดำ
- ยาจะจับกับ plasma protein 40-60 %
- ขับออกทางไตเป็นหลักในรูปไม่เปลี่ยนแปลง (90.6 %)
- มีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 2-3 ชั่วโมง
- ปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (CrCl <60 mL/min)
- ประสิทธิภาพของยาจากการทดลองในหลอดทดลอง (in vitro) ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายชนิด ได้แก่
  - Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs (ชนิด TEM, SHV,CTX-M, OXA), และที่สร้างเอนไซม์ Amp C, serine-carbapenemase (KPC, OXA-48) และ metallocarbapenemase (NDM, VIM)
  - *P. aeruginosa* ที่สร้าง VIM, GES, AmpC
  - *A.buamannii* ที่สร้าง OXA-23, OXA-24/40, OXA-51 และ OXA-58
- โดยที่ยาไม่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก และแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน

U.S. FDA ระบุข้อบ่งชี้ยา ที่มีการติดเชื้อต่อไปนี้

ใช้เป็นทางเลือกกรณีที่มีทางเลือกในการรักษาจำกัด สำหรับโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อน และกรวยไตอักเสบ ซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli, K. pneumoniae, Proteus mirabilis, P. aeruginosa,* และ *Enterobacter cloacae*

การนำไปใช้ประโยชน์

1. มีความรู้ ทักษะการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพอย่างถูกต้องและเหมาะสม ช่วยลดโอกาสการเกิดเชื้อดื้อยา
2. ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม ทำให้ผลทางการรักษาดีขึ้น ลดอัตราการเสียชีวิต ลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลได้
3. ให้ความรู้บุคลากรทางการแพทย์เกี่ยวกับยาต้านจุลชีพและโรคติดเชื้อ ลดการแพร่กระจาย และการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม

ภญ.เมธาวี หาญสิทธานนท์ เภสัชกรปฏิบัติการ 7 เมษายน 2566