

แนวทางการรักษาโรคติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะในชุมชน ในภาวะที่เชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยากลุ่มควิโนโลน

ธีระพงษ์ มนต์มธุรพจน์

กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infection in the Current Era of Quinolone Resistant Uropathogens

Teerapong Monmaturapoj

Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, UBon Ratchathani University, 34190, Thailand

การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะในชุมชนเป็นภาวะติดเชื้อที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะในเพศหญิงและเป็นปัญหาที่สำคัญในระบบสาธารณสุขของประเทศไทย สาเหตุดังกล่าวมักเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียในกลุ่มแกรมลบ โดยพบว่าเป็นเชื้อ *Escherichia coli* (*E. coli*) เป็นสาเหตุของการติดเชื้อมากที่สุด ในสถานการณ์ปัจจุบันพบว่าเชื้อดังกล่าวเริ่มมีรายงานอุบัติการณ์ของการดื้อยาเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ โดยเฉพาะยาปฏิชีวนะในกลุ่มควิโนโลนที่ถูกแนะนำใช้ในการรักษาการติดเชื้อนี้ จึงส่งผลทำให้การตัดสินใจเลือกใช้ยารักษา มีความซับซ้อนเพิ่มมากขึ้น ข้อมูลแนวทางการรักษาจากสมาคมโรคติดเชื้อของประเทศสหรัฐอเมริกาล่าสุด แนะนำว่าในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์ของเชื้อ *E. coli* ดื้อต่อยากลุ่มควิโนโลนสูงเกินร้อยละ 10 หรือในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการติดเชื้อชนิดนี้ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มควิโนโลนและอาจสามารถพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม "quinolone sparing agents" เช่นยาในกลุ่มเบต้าแลคแตมแทนได้ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลของยาในกลุ่มเบต้าแลคแตมสำหรับการรักษาภาวะการติดเชื้อ *E. coli* ที่ดื้อต่อยากลุ่มควิโนโลน ยังมีจำกัดและการศึกษาส่วนมากยังคงเป็นการศึกษาในหลอดทดลองและมีการศึกษาในทางคลินิกจำนวนน้อย ข้อมูลจากบทฟื้นฟูวิชาการต่างๆ เหล่านี้จึงมีประโยชน์อย่างยิ่งสำหรับแพทย์เภสัชกร บุคลากรทางการแพทย์รวมทั้งผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ในการรักษา ทั้งนี้เพื่อให้การใช้ยาปฏิชีวนะเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ ลดความล้มเหลวในการรักษา ลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคลดอัตราเชื้อดื้อยาและเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยามากยิ่งขึ้น

Urinary tract infection (UTI) is among the most commonly encountered bacterial infections in women. The most common causative pathogen of UTI is *E. coli*. Initially, management of this infection was made more complicated in the past by increasing antimicrobial resistance rate, especially to ampicillin and cotrimoxazole (TMP/SMZ). However, the current practice has changed to oral quinolones. Oral quinolones such as ciprofloxacin and ofloxacin have been used in the last two decades. An association between the increase in quinolones prescriptions and an increase in bacterial resistance has been reported in many countries. Unfortunately, increasing quinolones resistance in many uropathogens causing community-acquired infections has raised concerns about the future usefulness of this potent and frequently prescribed class of antibiotics. A 2011 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommended that beta-lactam antibiotics such as third generation cephalosporins may be considered as "quinolone-sparing agents" in the era of high incidence of Quinolone-resistant *E. coli* (QREc). The purpose of this review is to discuss the incidence of QREc in Thailand, risk factor, treatment and management of QREc from several studies. This information will be useful for physicians, pharmacists,

Corresponding Author:

Teerapong Monmaturapoj, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Science, Ubon Ratchathani University, Ubon Ratchathani Tel./Fax. 045-353626 E-mail: oil-tea@hotmail.com

and healthcare personnels for considering and prescribing of quinolones and quinolone-sparing agents in order to increase efficacy, decrease treatment failure, decrease recurrent rate, decrease antibiotic resistant rate in the treatment of this infection.

Keywords: Urinary tract infection, *Escherichia coli*, Quinolone Resistant *E. coli*, Quinolone sparing agent, Third generation cephalosporin

ศรีนครินทร์เวชสาร 2557; 29 (5): 475-484. ♦ Srinagarind Med J 2014; 29 (5):475-484.

บทนำ

ปัจจุบันการใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะแบบ empiric therapy มีแนวโน้มสูงขึ้น โดยเฉพาะในโรงพยาบาลชุมชน จากข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติในปี พ.ศ. 2556 พบว่าอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* ที่พบว่าเป็นสาเหตุหลักของการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะในชุมชนคือดื้อยาหลายชนิดที่ถูกแนะนำในแนวทางการรักษาโดยพบว่ามีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปีโดยเฉพาะยาในกลุ่ม quinolones ซึ่งเป็นยาหลักที่ถูกแนะนำเป็นอันดับแรกในการรักษาโรคนี้^{1,2} ปัจจุบันประเทศไทยกำลังประสบปัญหาเชื้อ *E. coli* ดื้อต่อยาในกลุ่ม quinolones (Quinolone Resistant *E. coli*; QREc) ทำให้การรักษาโรคนี้ในปัจจุบันมีความยุ่งยากและซับซ้อนมากกว่าในอดีตและอาจนำไปสู่ความล้มเหลวในการรักษาได้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการรักษาโดยไม่ทราบผลเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยา ดังนั้น แพทย์ เกสัชกรและบุคลากรทางการแพทย์ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการดูแลผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะจึงควรมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องการดื้อยา อัตราการดื้อยาปฏิชีวนะของแต่ละโรงพยาบาลและในภาพรวมของประเทศไทย เพื่อใช้ในการพิจารณาเลือกยาที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยแต่ละราย บทความนี้จะกล่าวถึงการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะในชุมชน โดยจะเน้นเนื้อหาเกี่ยวกับแนวทางการรักษาโรคในปัจจุบันกับการเกิด QREc รวมถึงกลุ่มยาที่มีความน่าสนใจที่จะสามารถนำมาพัฒนาในการรักษาและพิจารณาเลือกใช้ยาปฏิชีวนะจากปัญหาการดื้อยาดังกล่าว

เชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ในชุมชน

การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะจากชุมชนส่วนใหญ่มักเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียในกลุ่มแกรมลบรูปแท่ง (gram

negative bacilli) โดยเฉพาะเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae โดยร้อยละ 75-90 พบว่าเกิดจากเชื้อ *E. coli* ร้อยละ 5-15 เกิดจากเชื้อแกรมบวกเช่น *Staphylococcus saprophyticus* สำหรับเชื้ออื่นๆ ที่พบว่าเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะในชุมชน ได้แก่ *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, *Enterococcus* spp ส่วนที่พบได้น้อยได้แก่ *Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp หรือ *Pseudomonas aeruginosa* ซึ่งพบได้น้อยมาก อย่างไรก็ตามในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน (complicated UTIs) จะพบสัดส่วนของการติดเชื้อ *Enterococcus* spp และ *Pseudomonas aeruginosa* ได้เพิ่มสูงขึ้น³⁻⁵

การรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะจากชุมชน

บทความนี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะการรักษาที่เน้นการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะจากชุมชน ซึ่งโดยทั่วไปจะ สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทได้แก่การรักษากระเพาะ ปัสสาวะอักเสบและการรักษาภาวะกรวยไตอักเสบเนื่องจากยาที่ใช้ รวมถึงระยะเวลาในการรักษาจะมีความแตกต่างกันดังนี้

1. โรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบในชุมชนและชนิดไม่ซับซ้อน (acute uncomplicated cystitis (AUC)) จัดเป็นการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (lower UTIs) คือ การติดเชื้อในบริเวณกระเพาะปัสสาวะหรือท่อปัสสาวะ ผู้ป่วยมักจะไม่มีความเจ็บปวด แต่จะแสดงอาการที่เกิดจากการระคายเคืองของกระเพาะปัสสาวะ เช่น ปัสสาวะแสบขัด (dysuria) ปัสสาวะบ่อย กลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (urgency) บางรายอาจมีเลือดปนออกมากับปัสสาวะ (hematuria) และมีอาการปวดหน่วงบริเวณท้องน้อยหรือหัวหน่าว (suprapubic pain)³⁻⁶

การรักษาภาวะนี้สามารถให้ยาด้านจุลชีพแบบครั้งเดียวหรือระยะสั้นได้ แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาแบบครั้งเดียวมักจะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำที่สูงและอัตราการประสพผลสำเร็จในการรักษาต่ำกว่าการใช้ยาติดต่อกันเป็นระยะเวลา

ตารางที่ 1 ชนิด ขนาดยาและระยะเวลาที่แนะนำใช้สำหรับการรักษากระเพาะปัสสาวะอักเสบจากชุมชนและชนิด

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดยา	ระยะเวลาในการรักษา (วัน)
Amoxicillin-clavulanate	250/125 mg every 8 hrs	7
	500/125 mg every 12 hrs	7
Cefixime	400 mg once daily	7
Norfloxacin	400 mg every 12 hrs	3
Ciprofloxacin	250 mg every 12 hrs	3
Ofloxacin	200 mg every 12 hrs	3
Levofloxacin	250 mg every 24 hrs	3
TMP/SMZ	160/800 mg every 12 hrs	3

*สำหรับพื้นที่ที่มีความชุกของการติดเชื้อ *E. coli* ที่ดื้อต่อยา ampicillin, TMP/SMZ หรือยาในกลุ่ม quinolones ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวในการรักษาโดยที่ยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อและความไวของเชื้อดื้อต่อยาต้านจุลชีพ

3-7 วันได้ (ตารางที่ 1)¹ จากแนวทางการรักษาตาม International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women ของสมาคมโรคติดเชื้อของประเทศสหรัฐอเมริกา (Infectious Disease Society of America; IDSA) ในปี ค.ศ. 2011 ระบุว่ายาที่ควรพิจารณาเลือกใช้ได้แก่ nitrofurantoin, cotrimoxazole (TMP/SMZ), fosfomycin และ pivmecillinam (recommendation A-I) (ตารางที่ 2)^{2,4,6}

อย่างไรก็ตาม nitrofurantoin, pivmecillinam ยังไม่มีใช้ในประเทศไทย ส่วน fosfomycin ที่ใช้ในประเทศไทยมีเฉพาะในรูปแบบฉีดเท่านั้น สำหรับ TMP/SMZ ถึงแม้จะมีใช้ในประเทศไทย แต่มีข้อแนะนำจากสมาคมโรคติดเชื้อของประเทศสหรัฐอเมริกาว่ายา TMP/SMZ ในขนาด 160/800 mg (double strength tablet) วันละสองครั้งเป็นระยะเวลาสามวัน ควรหลีกเลี่ยงการใช้หากในพื้นที่นั้นๆ มีอุบัติการณ์เชื้อดื้อยาเกินร้อยละ 20 หรือในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะมาก่อนภายในช่วงระยะเวลาสามเดือน ซึ่ง

ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งประเทศไทยในปี พ.ศ. 2556 (NARST) ระบุว่าอัตราเชื้อ *E. coli* จากปัสสาวะในประเทศไทยปี พ.ศ. 2556 ที่แยกได้จากกลุ่มผู้ป่วยนอกคือดื้อต่อยา TMP/SMZ สูงถึงร้อยละ 60.6 ดังนั้นจึงไม่ควรพิจารณาเลือกใช้ TMP/SMZ ในการรักษาโรคติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ ยาที่ควรพิจารณาเลือกใช้ในลำดับต่อมาคือยาในกลุ่ม quinolones ซึ่งเป็นยาที่มีการขับออกทางปัสสาวะในปริมาณสูงและมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อในกลุ่มแกรมลบรูปแท่งได้เป็นอย่างดีนั้น สมาคมโรคติดเชื้อของประเทศสหรัฐอเมริกาได้ระบุให้เป็นข้อแนะนำในระดับ recommendation A-I เช่นกัน และแนะนำให้ในพื้นที่ที่เชื้อยาที่ระบุในข้างต้นไม่ได้ ดังนั้นจึงมีการใช้ยาในกลุ่ม quinolones กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ^{1,2} อย่างไรก็ตามในปัจจุบันเริ่มพบความล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากพบภาวะ QREc เพิ่มขึ้นซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดในหัวข้อต่อไป

2. โรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน (acute pyelonephritis) จัดเป็นการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบน (upper UTIs) โดยมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบคทีเรียในบริเวณโครงสร้างส่วนต้นของระบบทางเดินปัสสาวะโดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณท่อไต กรวยไต และเนื้อเยื่อส่วน parenchyma ผู้ป่วยที่มีภาวะนี้มักมีอาการปวดบั้นเอว หรือปวดสีข้าง (flank pain, costovertebral angle tenderness) มีไข้สูงโดยบางรายอาจมีหนาวสั่นหรือคลื่นไส้ อาเจียนร่วมด้วย สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจพบภาวะเม็ดเลือดขาวโดยเฉพาะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในเลือดที่เพิ่มสูงขึ้น ผลการตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะ (urinalysis) พบเซลล์เม็ดเลือดขาวมากกว่า 10 เซลล์ต่อ high power field (pyuria) ตรวจพบสาร nitrite หรือ leucocyte esterase (เอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนสาร nitrate เป็นสาร nitrite) นอกจากนี้ผลการเพาะเชื้อจากปัสสาวะซึ่งเก็บจากตรงส่วนกลางของการขับปัสสาวะ (midstream urine culture) จะพบเชื้อตั้งแต่ 10³ colony forming units (CFU)/mL ขึ้นไป^{2-5,7,8}

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและการดื้อยาของยาที่ใช้ในการรักษากระเพาะปัสสาวะอักเสบจากชุมชนและชนิดไม่ซับซ้อน

Oral antibiotic	Efficacy	Safety	Resistant Prevalence	Collateral damage
Nitrofurantoin	93% (84-95%)	Good	Low	Low
TMP/SMZ	93% (90-100%)	Good	Intermediate(varies)	Possible
Fosfomycin	91%	Good	Low	Low
Fluoroquinolones	90% (85-98%)	Good	Intermediate(varies)	Probable
Beta-lactams	89% (79-98%)	Fair	Intermediate(varies)	Probable

ตารางที่ 3 ชนิด ขนาดยาและระยะเวลาที่แนะนำให้ใช้สำหรับการรักษาโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน

Situation	Treatment
APN in patients without risk factors for antimicrobial-resistant uropathogens and not requiring hospitalization	<ul style="list-style-type: none"> - Parenteral of a broad spectrum cephalosporin, an aminoglycoside or quinolones - 6-24 h of observation and discharge with an: oral second or third generation cephalosporin, or oral quinolones - Complete 10-14 days of antimicrobial therapy - Courses of highly active agents for 7 days may be sufficient for mild or moderate cases
APN in patients without risk factors for antimicrobial-resistant uropathogens requiring hospitalization	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalization and parenteral antibiotics: Broad spectrum cephalosporin, or an aminoglycoside with improvement, change to an oral quinolones, an oral broad spectrum cephalosporin or to TMP/SMZ (if the organism is susceptible) - Complete 10-14 days of treatment

เนื่องจากโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันเป็นการติดเชื้อที่มีความรุนแรงผู้ป่วยอาจมีภาวะ sepsis ได้ โดยพบว่ามีประมาณร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยดังนั้นในการรักษาการติดเชื้อดังกล่าวต้องให้ยาที่มีความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดและในเนื้อไตที่สูงเพียงพอในการกำจัดเชื้อ โดยยาและระยะเวลาของการรักษาแสดงดังตารางที่ 3^{2,3,7,8} สำหรับแนวทางการรักษาในปัจจุบันผู้ป่วย จำเป็นต้องได้รับการรักษาเริ่มต้นด้วยยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำภายหลังจากอาการต่างๆ ดีขึ้นแล้วการรักษาสามารถเปลี่ยนรูปแบบจากยาฉีดเป็นยาชนิดรับประทานได้โดยการรักษาโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันจะใช้ระยะเวลาในการรักษาประมาณ 10-14 วัน ในปัจจุบันยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานที่สมาคมโรคติดเชื้อของประเทศสหรัฐอเมริกา (IDSA) ในปี ค.ศ. 2011 แนะนำในการรักษาโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันได้แก่ยาในกลุ่ม quinolones เช่น ofloxacin, ciprofloxacin หรือ levofloxacin²

การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะจากเชื้อ *E. coli* ที่ดื้อยาในกลุ่ม quinolones

ปัจจุบันประเทศไทยกำลังประสบปัญหาของเชื้อ *E. coli* ที่ก่อโรคในระบบทางเดินปัสสาวะในชุมชนคือดื้อยาปฏิชีวนะหลายชนิดที่เคยใช้ได้ผลในการรักษา จากรายงานของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติในปี พ.ศ. 2556 พบว่าเชื้อ *E. coli* ที่แยกได้จากปัสสาวะของผู้ป่วยนอกคือดื้อยา TMP/SMZ และ ampicillin ที่เคยถูกแนะนำในแนวทางการรักษาของสมาคมโรคติดเชื้อประเทศสหรัฐอเมริกาให้เป็นยาที่ควรเลือกใช้รักษาเป็นอันดับแรก (first line drug) เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 60.6 และ 86.9 ตามลำดับ จึงส่งผลให้การ

รักษา ในปัจจุบันมีความยุ่งยากและซับซ้อนมากขึ้นเรื่อยๆ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยนอกที่ทำการรักษาแบบใช้ยาปฏิชีวนะโดยไม่ทราบผลเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยา (empirical therapy) ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดความล้มเหลวในการรักษาขึ้นได้^{1,2,9}

จากข้อมูลข้างต้นในแนวทางการรักษาตามสมาคมโรคติดเชื้อของประเทศสหรัฐอเมริกา (IDSA) ในปี ค.ศ. 2011 ได้แนะนำว่าในกรณีที่พื้นที่นั้นๆ มีอุบัติการณ์ของเชื้อดื้อยา TMP/SMZ สูงเกินร้อยละ 20 ควรพิจารณาเปลี่ยนการรักษามาใช้ยาในกลุ่ม quinolones แทนจึงส่งผลให้ในปัจจุบันยาในกลุ่ม quinolones ถูกแนะนำให้พิจารณาใช้เป็นอันดับแรกในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะและมีการใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้น สถานการณ์ในปัจจุบัน ประเทศไทยกำลังประสบปัญหาการดื้อยาในกลุ่ม quinolones ของเชื้อ *E. coli* ที่แยกได้จากปัสสาวะของผู้ป่วยในชุมชน ดังแสดงในตารางที่ 4 ซึ่งแสดงถึงร้อยละความไวและการดื้อของยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆของเชื้อ *E. coli* โดยจะพบว่าเกินร้อยละ 50 ของเชื้อ *E. coli* ที่แยกได้จากปัสสาวะของผู้ป่วยในชุมชนคือดื้อยาในกลุ่ม quinolones จึงทำให้ในอนาคตอาจมีการเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาโรคดังกล่าวและพยายามศึกษาหายาในกลุ่มอื่นๆ ที่มีอัตราการดื้อยาคือน้อยกว่ามาใช้แทนที่ยาในกลุ่ม quinolones^{1,2,9}

กลไกการดื้อยาของเชื้อ *E. coli* ดื้อยาในกลุ่ม Quinolones

กระบวนการสังเคราะห์สาย DNA ของเชื้อแบคทีเรียซึ่งต้องอาศัยเอนไซม์ที่สำคัญ 2 ชนิดคือ DNA gyrase และ topoisomerase IV ยาในกลุ่ม quinolones มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียโดยการยับยั้งเอนไซม์ที่สำคัญที่ใช้

ตารางที่ 4 อัตราการดื้อยาของเชื้อ *E. coli* ที่แยกได้จากปัสสาวะผู้ป่วยนอกในประเทศไทยปี พ.ศ. 2555-2556

ยาปฏิชีวนะ	พ.ศ. 2555		พ.ศ. 2556	
	ร้อยละการดื้อยา	ร้อยละความไว	ร้อยละการดื้อยา	ร้อยละความไว
Beta-lactam				
Ampicillin	85.8	14.2	86.9	13.1
Amoxicillin/clavulanic acid	37.1	62.9	37.8	62.2
Ceftriaxone	41.4	58.6	44.1	55.9
Ceftazidime	33.7	66.3	37.5	62.5
Quinolone				
Ofloxacin	52.0	48.0	59.3	40.7
Ciprofloxacin	52.7	47.3	53.6	46.5
Norfloxacin	54.7	45.3	56.3	43.7
Levofloxacin	51.6	48.4	54.1	45.9
Other				
TMP/SMZ	60.2	39.8	60.6	39.4
Nitrofurantoin	6.8	93.2	6.3	93.7
Fosfomycin	-	-	1.9	98.1

ในการสังเคราะห์ DNA 2 ชนิด คือ DNA gyrase และ topoisomerase IV ซึ่ง DNA gyrase ถูกควบคุมด้วยยีนชื่อ *gyrA* และ *gyrB* ส่วน topoisomerase IV ถูกควบคุมด้วยยีนชื่อ *parC* และ *parE*¹⁰⁻¹² ปัจจุบันมีผู้สนใจทำการศึกษากลไกการดื้อยาของเชื้อ *E. coli* ต่อยาในกลุ่ม quinolones จำนวนมาก แต่กลไกหลักของเชื้อ *E. coli* ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม quinolones ที่ใช้ธิบายกัน ได้แก่

1. การดื้อโดยที่ยีนดื้อยาอยู่บนโครโมโซม (chromosomal mutation)

จากการศึกษาของ Ito และคณะในปี ค.ศ. 2008 ได้ทำการศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์ของการเกิด mutation ของยีนที่ตำแหน่ง *gyrA* และ *parC* ที่กรดอะมิโนชนิดต่างๆ ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ยาในกลุ่ม quinolones ไปออกฤทธิ์กับการเพิ่มขึ้นของค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ (Minimum inhibitory concentration; MIC) ของยา nalidixic acid และยา ciprofloxacin ของเชื้อ *E. coli* ทั้ง 12 strain โดยพบว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมักจะเกิดการ mutation ที่ตำแหน่ง *gyrA* ก่อนและอาจมีการ mutation ที่ตำแหน่ง *parC* ตามมาจากการศึกษานี้พบว่าเชื้อ *E. coli* ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม quinolones ทุกสายพันธุ์ จะตรวจพบว่ามี mutation ที่ตำแหน่ง *gyrA* และร้อยละ 85 จะพบว่ามี mutation ที่ตำแหน่ง *parC* ร่วมด้วย โดยพบว่าหากมีการเกิด mutation ที่ตำแหน่งเดียวเช่นเกิด mutation ของ *gyrA* ที่ตำแหน่ง 83 จากกรดอะมิโน serine เป็น leucine ตำแหน่งเดียวจะ ทำให้

เกิดการดื้อยาในระดับต่ำกว่าคือทำให้ค่า MIC ของยา ciprofloxacin ต่อเชื้อ *E. coli* มีค่าเพิ่มขึ้นไม่มากนัก ในทางตรงกันข้ามหากเกิดการ mutation เพิ่มตำแหน่งมากขึ้นเช่นมี mutation ของกรดอะมิโนเกิดขึ้น 3 ตำแหน่งซึ่งจะส่งผลให้ค่า MIC ของเชื้อเพิ่มสูงขึ้นเป็น 64 mg/L เมื่อเทียบกับสายพันธุ์ปกติที่ไม่มีการเกิด mutation ของกรดอะมิโนซึ่งมีค่า MIC เพียง 0.015-0.03 mg/L โดยกลไกการดื้อยาดังกล่าวนี้เป็นกลไกหลักที่ใช้ธิบายการดื้อของเชื้อ *E. coli* ต่อยาในกลุ่ม quinolones และส่งผลให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม quinolones ในที่สุดและนำไปสู่ความล้มเหลวในการรักษาได้¹⁰⁻¹²

2. การสร้าง efflux pump ในการกำจัดยาออกจากเซลล์ โดย efflux pump ที่พบได้บ่อยในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ทำหน้าที่ในการผลักยาออกจากเซลล์ได้แก่ AcrAB efflux pump จากการศึกษานี้พบว่าเชื้อ *E. coli* ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม quinolones มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของ MIC เพียงเล็กน้อยเท่านั้น¹³

3. การดื้อยาโดยยีนควบคุมการดื้อยาอยู่บน plasmid (plasmid encoded resistance mechanisms) ยีนที่ทำหน้าที่ควบคุมการดื้อยา quinolones ที่อยู่บน plasmid คือ *qnrA* หรือ *aac(6)-Ib-cr* จากหลายการศึกษาพบว่าการดื้อยาบน plasmid นี้จะทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของค่า MIC เพียงเล็กน้อย เช่นเดียวกับการเกิด single mutation ที่ตำแหน่งของ DNA gyrase หรือ topoisomerase IV เช่นอาจเพิ่มค่า MIC ของ ciprofloxacin จาก 0.008 เป็น 0.25 mg/L¹³

ตารางที่ 5 ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด QREc

Multivariate regression: Independent risk factors for QREc				
Risk factor	Odd Ratio (OR)	95% Confidence interval		Significance
		Lower	Upper	
Previous use of ciprofloxacin	20.6	2.4	179.2	0.006
Previous use of ofloxacin	7.6	2.9	19.5	0.0001
Invasive procedure	6.7	3.0	14.7	0.0001
Recurrent UTIs	4.7	2.4	9.4	0.0001
Previous hospitalization	2.9	1.4	6.1	0.003
Complicated UTI	2.4	1.5	3.6	<0.001
Age over 50 years	1.6	1.1	2.5	0.02

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด Quinolone Resistant *E. coli*

การศึกษาหลายการศึกษาที่ค้นหาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะจากชุมชนที่สัมพันธ์กับการเกิด QREc จากการศึกษาของ Arslan และคณะในปี ค.ศ. 2005 และ Colodner และคณะในปี ค.ศ. 2008 ที่ทำการ ศึกษาแบบ prospective case-control โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะจากชุมชนที่ผลเพาะเชื้อขึ้นเป็น *E. coli* โดยแบ่งเป็นกลุ่มติดเชื้อที่ติดต่อยา ciprofloxacin หรือ ofloxacin และกลุ่มควบคุมคือกลุ่มที่ไม่ติดต่อยา ciprofloxacin หรือ ofloxacin เพื่อประเมินถึงปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะจากชุมชนที่สัมพันธ์กับการเกิด QREc ผลการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 5^{14,15}

จากผลการศึกษาข้างต้นจะพบได้ว่าทั้ง 7 ปัจจัยมีความสัมพันธ์ต่อการเกิด QREc ได้ทั้งสิ้นโดยค่า OR ของผู้ที่มีประวัติใช้ยาในกลุ่ม quinolones มาก่อนจะมีค่าสูงกว่าปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยา ciprofloxacin มาก่อนภายในระยะเวลา 6 เดือนมีค่า OR สูงถึง 20.6 ซึ่งหมายถึงผู้ที่มีประวัติการใช้ยานี้มาก่อนจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด QREc มากกว่าผู้ที่ไม่ประวัติการใช้ยานี้สูงถึง 20.6 เท่า จากการศึกษาทั้งสองข้างต้นสรุปว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด QREc ในการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะในชุมชนได้แก่ ผู้ที่มีประวัติการใช้ยาในกลุ่ม quinolones มาก่อน ผู้ที่มีภาวะติดเชื้อทางเดินปัสสาวะซ้ำ (recurrent UTI) การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน (complicated UTIs) มีประวัติเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป รวมทั้งผู้ป่วยที่มีการใส่สายสวนชนิดต่างๆ (invasive procedure) ซึ่งปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งสำหรับแพทย์ เกสัชกร และบุคลากรทางการแพทย์ที่จะใช้ประเมินในการเลือกยาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วยในแต่ละราย

การรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะจาก ชุมชนในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ QREc

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกอย่างแพร่หลายถึงยาที่ควรเลือกใช้ในกรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด QREc มีเพียงข้อมูลที่เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังที่หาร้อยละความไวของยาที่ถูกแนะนำไว้ในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าการเกิด QREc เกิดขึ้น เช่น การศึกษาของ Johnson และคณะในปี ค.ศ. 2008 โดยทำการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (case-control study) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการเพาะเชื้อจากปัสสาวะขึ้นเป็น *E. coli* มากกว่า 10⁵ CFU/mL และทำการทดสอบพบว่า เป็นเชื้อที่เป็นสายพันธุ์ที่ติดต่อยา levofloxacin เพื่อทำการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะชนิดอื่นๆ ผลการศึกษาในกลุ่มเชื้อที่เป็นสายพันธุ์ที่ติดต่อยา levofloxacin พบว่ายา amoxicillin/clavulanic acid, third generation cephalosporins (ceftriaxone) และ nitrofurantoin มีความไวเกินร้อยละ 90 โดยคิดเป็นร้อยละ 90.2, 95.1 และ 95.1 ตามลำดับ¹⁶ ซึ่งอาจเป็นยาทางเลือกที่จะนำมาใช้ใน กลุ่มของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด QREc สอดคล้องกับการศึกษาของ Karlowsky และคณะที่ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 2006 แบบไปข้างหน้าเป็นระยะเวลา 2 ปี เพื่อประเมินความไวของยา (*in vitro*) ในกลุ่มผู้ป่วยนอกที่ผลเพาะเชื้อขึ้นเป็น *E. coli* และติดต่อยาในกลุ่ม quinolones ทั้งหมด ผลการศึกษาพบว่า third generation cephalosporins (cefdinir), ertapenem และ nitrofurantoin เป็นยาที่มีความไวเกินร้อยละ 85 ต่อเชื้อสายพันธุ์ที่เป็น ciprofloxacin resistant *E. coli*¹⁷ โดยเฉพาะยา nitrofurantoin ซึ่งให้ผลความไวต่อเชื้อ *E. coli* ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 4 สูงถึงร้อยละ 93.7¹ ดังนั้นจึงอาจ สามารถสรุปได้ว่ายา amoxicillin/clavulanic acid, third generation cephalosporins และ nitrofurantoin อาจ

พิจารณาเป็นยาทางเลือกหนึ่ง (drug of choice) หรือเป็นยาในกลุ่มของ “quinolone sparing agents” ที่จะสามารถนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อ QREc ได้^{1,16,17} แต่ทั้งนี้ยังคงต้องอาศัยข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่มีประสิทธิภาพเพียงพอเพื่อเป็นข้อมูลประกอบการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ต่อไป

บทบาทของยาในกลุ่ม Oral third generation cephalosporins ในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะจากชุมชน

ยาในกลุ่ม oral third generation cephalosporins ในปัจจุบันที่มีใช้ในประเทศไทยมีทั้งหมด 5 ชนิด ได้แก่ cefixime, ceftibuten, cefdinir, cefpodoxime proxetil, cefditoren pivoxil โดยมีคุณสมบัติสำคัญแสดงในตารางที่ 6 ซึ่งแสดงให้เห็นถึงร้อยละของการขับออกของยาทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงและค่า MIC จุดตัดที่แสดงถึงความไวของยาทั้ง 5 ชนิดต่อเชื้อ *E. coli*^{5, 18-21} ยา cefixime เป็นยาชนิดแรกในกลุ่มนี้ที่ถูกแนะนำในแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะในชุมชนจากหลายองค์กรเนื่องจากการศึกษาทางคลินิกอย่างแพร่หลายที่นำมาใช้ในการรักษาโรคดังกล่าวรวมทั้งนำมาใช้ในการเป็นยามาตรฐาน (standard control) ในการเปรียบเทียบกับยาในกลุ่มเดียวกันทั้งนี้เนื่องมาจากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่มี primary excretion ออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงสูงถึงร้อยละ 50 รวมทั้งค่า MIC₅₀ ของยาต่อเชื้อ *E. coli* จากหลายๆ การศึกษาพบว่ามีความต่ำมากคือน้อยกว่า 0.5 mg/L ยา ceftibuten เป็นยาที่มี primary excretion ออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงสูงถึงร้อยละ 70 รวมทั้งค่า MIC₅₀ ของยาต่อเชื้อ *E. coli* จากหลายๆ การศึกษาก็พบว่ามีความต่ำมากเช่นเดียวกัน จากการศึกษาของ Ho และคณะในปี ค.ศ. 2001 โดยทำการศึกษาแบบ prospective, randomized, open-labeled เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผล

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบร้อยละการขับออกของยาทางไตและค่า MIC breakpoint ต่อเชื้อ *E. coli* ของยาในกลุ่ม oral third generation cephalosporins

Drug	% Renal excretion of active metabolite	Equivalent MIC breakpoint of <i>E. coli</i>	
		susceptible	resistant
Cefixime	50	≤ 1	≥ 4
Ceftibuten	67.5-75.2	≤ 8	≥ 32
Cefdinir	23	≤ 1	≥ 4
Cefpodoxime proxetil	29-33	≤ 2	≥ 8
Cefditoren pivoxil	20-30	≤ 1	Not report

ทางคลินิกของการให้ ceftibuten 200 mg วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับ cefixime 200 mg วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน (complicated UTIs) โดยทำการรักษาเป็นระยะเวลาทั้งสิ้น 10 วัน ผลการศึกษาพบว่า อัตราการตอบสนองทางคลินิก (cure & improvement) ในกลุ่ม ceftibuten และกลุ่ม cefixime มีค่าเท่ากับร้อยละ 78.3 และร้อยละ 77.3 ตามลำดับ (p=0.9)¹⁸⁻²² นอกจากนั้น ยังมีการศึกษาของ Sanchez และคณะ ในปี ค.ศ. 2002 โดยได้ทำการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม (randomized, controlled trail; RCT) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันแบบไม่ซับซ้อนในเพศหญิงจำนวน 144 ราย โดยกลุ่มควบคุมให้ยา ceftriaxone 1 g วันละครั้งแบบต่อเนื่องเทียบกับกลุ่มทดลองซึ่งให้ยา ceftriaxone 1 g ครั้งเดียวแล้วเปลี่ยนยารับประทาน cefixime ในขนาด 400 mg ผลการศึกษาพบว่าอัตราการหายจากภาวะติดเชื้อ (clinical cure) ในกลุ่มควบคุมและในกลุ่มทดลองคิดเป็นร้อยละ 91 และ 92 ตามลำดับซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.68)²³

ยา cefdinir และ cefpodoxime proxetil เป็นยาที่มี primary excretion ออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปริมาณที่ใกล้เคียงกัน จากการศึกษาของ Sader และคณะ ได้ทำการ ศึกษาในหลอดทดลองเพื่อหาค่า MIC และร้อยละความไว ของยา cefdinir และ cefpodoxime ต่อเชื้อ *E. coli* จำนวน 300 strains ที่แยกได้จากปัสสาวะของผู้ป่วยที่ติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะจากชุมชน ผลการศึกษาพบว่ายาทั้ง 2 ชนิดมีค่า MIC₅₀, MIC₉₀ และร้อยละความไวที่ค่าเท่ากันคือ 0.25 mg/L, 0.5 mg/L และ 98.3 ตามลำดับ^{21,24} โดยพบว่าค่า MIC ของเชื้อต่อยาทั้งสองชนิดมีค่าต่ำมาก อย่างไรก็ตาม ข้อมูลของยา cefdinir ที่ได้เป็นเพียงข้อมูลในระดับหลอดทดลองเท่านั้น ซึ่งยังคงต้องอาศัยข้อมูลยืนยันจากการศึกษาทางคลินิกต่อไป ในส่วนของยา cefpodoxime proxetil มีการศึกษาทางคลินิกที่บ่งบอกว่ายามีประสิทธิผลในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะโดยเฉพาะโรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบแต่ข้อมูลยังมีไม่มากเพียงพอ

Cefditoren pivoxil เป็นยาชนิดรับประทานล่าสุดที่อยู่ในกลุ่ม third generation cephalosporins ที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อทั้งแกรมบวกและแกรมลบได้อย่างกว้างขวาง (broad spectrum) จากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่ายานี้มีการขับออกทางไตในรูปแบบที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง (unchanged metabolite) ประมาณร้อยละ 30 และมีปริมาณการกระจายตัวของยาที่สูง (volume of distribution) ประมาณ 70 ลิตร (1 liter/Kg) มีการศึกษาในระดับ *in vitro* ซึ่งพบว่ายาสามารถยับยั้งเชื้อ *E. coli* ได้เป็นอย่างดี จากการศึกษาของ Sevillano และคณะในปี ค.ศ. 2008 ได้ทำการศึกษาหาความสามารถของยาในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยา cefditoren pivoxil

ขนาด 400 mg ต่อการลดลงของเชื้อ *E. coli* โดยใช้ simulating urine concentration ผลการศึกษาพบว่ายาสามารถลดจำนวนเชื้อได้อย่างรวดเร็วและมากกว่า 4 log ภายในระยะเวลา 4 ชั่วโมงโดยเฉพาะในกลุ่มของเชื้อ *E. coli* ที่มี phenotype เป็น penicillinase และ hyperpenicillinase production²⁵ นอกจากนี้จากการศึกษาของ Sadaba และคณะในปี ค.ศ. 2007 พบว่าภายหลังจากการให้รับประทานยาในขนาด 400 mg single dose ระดับความเข้มข้นของยาเฉลี่ยในน้ำปัสสาวะในอาสาสมัครสุขภาพดีมีค่าเฉลี่ยประมาณ 186.5 mg/L ที่เวลา 2-4 ชั่วโมง และมีค่าเฉลี่ย 12.7 mg/L ที่เวลา 8-12 ชั่วโมง²⁰ ซึ่งถือว่ามียาในน้ำปัสสาวะที่สูงและเมื่อพิจารณาจากค่าเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลนศาสตร์ของยาในกลุ่มเบต้าแลคแตมที่ใช้ค่าช่วงเวลาที่ยาที่มีระดับความเข้มข้นในร่างกายนสูงกว่า MIC (Time above MIC) ประมาณร้อยละ 40 เพื่อเป็นค่าพารามิเตอร์ที่บ่งบอกถึงประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียจะพบว่าทำให้ยาในขนาด 400 mg วันละครั้งสำหรับฆ่าเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae เช่น *E. coli* ที่มีค่า MIC₉₀ ประมาณ 0.5-1 mg/L นั้นสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพตามหลักการของเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลนศาสตร์

การศึกษาในหลอดทดลองหลายการศึกษาเช่น Ko และคณะในปี ค.ศ. 2007, Sevillano และคณะปี ค.ศ. 2008, Cuevas และคณะในปี ค.ศ. 2010 รวมทั้งการศึกษาของ Hatzaki และคณะในปี ค.ศ. 2012 พบว่ายา cefditoren มีค่า MIC₉₀ ต่อเชื้อ *E. coli* เฉลี่ยประมาณ 0.25-0.5 mg/L ซึ่งมีค่าต่ำมากเมื่อเทียบกับยาในกลุ่มเดียวกันและเทียบกับยาในกลุ่ม oral quinolones (norfloxacin, ciprofloxacin และ levofloxacin)²⁵⁻²⁹ (การศึกษาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (unpublished data) พบค่า MIC₉₀ ประมาณ 0.5-0.75 mg/L)

การศึกษาของ Monmaturapoj และคณะในปี ค.ศ. 2012 ได้ทำการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม (RCT) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลทางคลินิก (clinical efficacy) ของการเปลี่ยนเป็นยา cefditoren pivoxil ชนิดรับประทานเทียบกับการให้ยาฉีด ceftriaxone ต่อเนื่องในการรักษาโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันทั้งชนิดซับซ้อนและไม่ซับซ้อน โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน จะเริ่มต้นให้การรักษาด้วยยาฉีด ceftriaxone ในขนาด 2 g วันละครั้งจนกว่าผู้ป่วยจะมีอาการของโรคดีขึ้นและเข้าเกณฑ์การเปลี่ยนการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทาน (switch therapy) ซึ่งใช้เวลาโดยเฉลี่ยทั้งสองกลุ่มประมาณ 3 วัน จากนั้นจะถูกส่งมารักษาโดยกลุ่มควบคุมจะได้รับยาฉีด ceftriaxone ในขนาด 2 g วันละครั้ง ต่อเนื่อง

ร่วมกับยาหลอกชนิดรับประทาน กลุ่มทดลองจะได้รับยา cefditoren pivoxil ชนิดรับประทานในขนาด 400 มก.ต่อวัน ร่วมกับยาหลอกชนิดฉีด โดยมีระยะเวลาในการรักษา รวมทั้งสิ้น 10 วัน ผลการศึกษาพบว่าข้อมูลพื้นฐาน (baseline characteristics) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เชื้อ *E. coli* เป็นเชื้อก่อโรคที่พบได้มากที่สุด โดยแยกได้จากปัสสาวะและในเลือดคิดเป็นร้อยละ 83.52 และ 82.35 ตามลำดับซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ นอกจากนี้ยังพบจำนวนของการติดเชื้อที่เป็น QREc ซึ่งมีประมาณร้อยละ 35 ใกล้เคียงกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ผลการศึกษาที่เป็น primary outcome ซึ่งได้แก่ ประสิทธิภาพทางคลินิกพบว่าอัตราการหาย (clinical cure rate) ของกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง คิดเป็นร้อยละ 95.12 และ 100 ตามลำดับโดยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.15, 95% CI: -0.12 to 0.02) ในส่วน secondary outcome ซึ่งได้แก่ ประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย (bacteriological eradication) ก็ให้ผลแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในทุกมิติ เช่นเดียวกัน สำหรับข้อมูลทางด้านความปลอดภัย (safety profile) พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม สามารถทนต่อยาได้เป็นอย่างดี ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ คลื่นไส้ และท้องเสียโดยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน³⁰ ในการศึกษาหนึ่งยังพบอีกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ QREc ซึ่งพบประมาณร้อยละ 35 ได้นำมาทดสอบ ความไวต่อยา cefditoren โดยวิธี disk diffusion method ผลการศึกษาพบว่าทุกสายพันธุ์ของ QREc ให้ผลความไวต่อยา cefditoren คิดเป็นร้อยละ 100^{19,30,31} ดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่าการใช้ยาฉีด ceftriaxone ตามด้วยการให้ยา cefditoren pivoxil ชนิดรับประทานขนาด 400 มก.ต่อวัน ทดแทนภายหลังจากผู้ป่วยมีอาการของโรคกรวยไตอักเสบแบบเฉียบพลันดีขึ้น มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการให้ยาฉีด ceftriaxone แบบต่อเนื่องกันจนครบสิบวันและสามารถพิจารณาใช้ยา cefditoren pivoxil เป็น quinolone-sparing agent ได้

จากข้อมูลดังกล่าวมาจะเห็นได้ว่ายาในกลุ่ม oral third generation cephalosporins เป็นยาที่มีความน่าสนใจที่จะนำมาใช้พัฒนาหรือศึกษาถึงประสิทธิผลทางคลินิกในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะในชุมชนเนื่องจากเป็นยาที่เชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae เช่นเชื้อ *E. coli* มีค่า MIC ที่ต่ำ รวมทั้งคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีการขับออกของยาผ่านไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปริมาณที่สูงเพียงพอและเมื่อพิจารณาถึงการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุมที่ดีจะพบว่ายาคีฟิซิม, เซฟติบิวเทน และ cefditoren pivoxil มีประสิทธิผลสามารถนำมาใช้รักษาภาวะติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะได้

สรุป

ปัจจุบันแนวโน้มของการเกิดโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะในชุมชนที่เกิดจากเชื้อ QREc มีจำนวนเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากการใช้ยาในกลุ่ม quinolones กันอย่างแพร่หลาย ซึ่งอาจส่งผลให้การรักษาโรคมีความยุ่งยากและซับซ้อนมากยิ่งขึ้น การทราบถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิด QREc นั้นจึงมีความสำคัญและจำเป็นอย่างยิ่ง ทั้งนี้เพื่อที่จะใช้ในการประเมินหรือเลือกยาปฏิชีวนะให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ยาในกลุ่ม “quinolone sparing agent” อาจเป็นทางเลือกหนึ่งที่จะนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ ก่อนที่จะทราบผลการเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยา การศึกษาในหลอดทดลองหลายการศึกษาจะพบว่า amoxicillin/clavulanic acid, third generation cephalosporins และ nitrofurantoin มีร้อยละความไวต่อเชื้อ QREc ที่สูงเกินร้อยละ 90 แต่อย่างไรก็ตามยังขาดข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่สนับสนุนการใช้ยาในกลุ่มนี้ในภาวะที่มีการติดเชื้อ QREc ยาในกลุ่ม oral third generation cephalosporins เป็นกลุ่มยาที่น่าสนใจที่จะนำมาศึกษาและอาจเป็นทางเลือกหนึ่งในอนาคต อย่างไรก็ตามการจำกัดการใช้หรือไม่ใช้ยาปฏิชีวนะอย่างพร่ำเพรื่อน่าจะเป็นวิธีที่ดีที่สุดเพื่อเป็นการป้องกันการดื้อยาปฏิชีวนะต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center of Thailand (NARST). Available from <http://narst.dms.moph.go.th/ars/box/anti2013.pdf>. [Cited February 20, 2014].
2. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller RG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:103–20.
3. Caron F, Galperine T, Dumarcet N, Azria R, Bingen E, Botto H, et al. Recommendation for good practice guideline for diagnosis and treatment adult patients with community acquired bacterial urinary tract infection. *Med mal infect* 2009;39:288-305.
4. Norris DL, Young JD. Urinary Tract Infections: Diagnosis and Management in the Emergency. *Emerg Med Clin N Am* 2008; 26:413-30.
5. Coyle EA, Price RA, Urinary Tract Infections and Prostatitis. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. 1899-913.

6. Drekonja DM, Johnson JR. Urinary Tract Infections. *Prim Care Clin Office Pract* 2008;35:345-67.
7. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and Management of Acute Pyelonephritis in Adults. *Am Fam Physician* 2005; 71:933-42.
8. Horcajada JP, Smithson A. Acute pyelonephritis in adults: an update. *Rev Med Microbiol* 2003;14:119-27.
9. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis* 1999; 29:745-58.
10. Ito CAS, Gales AC, Tognim MCB, Munerato P, Costa LMD. Quinolone-Resistant *Escherichia coli*. *Braz J Infect Dis* 2008; 12:5-9.
11. Jarcoby GA. Mechanism of Resistance to Quinolones. *Clin Infect Dis* 2005; 41:120-6.
12. Hooper DC. Emerging Mechanisms of Fluoroquinolone Resistance. *Emerg Infect Dis* 2001;7:337-41.
13. Linnell SKM, Boyd LB, Steffen D, Zechiedrich L. Mechanisms Accounting for Fluoroquinolone Resistance in *Escherichia coli* Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:235-42.
14. Colodner R, Kometiana I, Chazan B, Raz R. Risk Factors for Community-Acquired Urinary Tract Infection Due to Quinolone-Resistant *E. coli*. *Infection* 2008; 36:41-5.
15. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F. Risk factor for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infection in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:914-8.
16. Johnson L, Sabel A, Burman WJ, Everhart R, Rome M, Mackenzie TD, et al. Emergence of Fluoroquinolone Resistance in Outpatient Urinary *Escherichia coli* Isolates. *Am J Med* 2008; 121:876-84.
17. Karlowsky JA, Hoban DJ, Decorby MR, Laing NM, Zhanel G. Fluoroquinolone-Resistant Urinary Isolates of *Escherichia coli* from Outpatients Are Frequently Multidrug Resistant: Results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-Quinolone Resistance Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2251-4.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Wayne: CLSI; 2011. Twenty-First Informational Supplement, M100-S21.
19. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Available from: <http://www.eucast.org/eucast disk diffusion test/breakpoints/> [Cited February 20, 2014].

20. Sadaba B, Azanza JR, Quetglas EG, Campanero MA, Honorato J, Coronel P, et al. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic serum and urine profile of cefditoren following single-dose and multiple twice- and thrice-daily regimens in healthy volunteers: A phase I study. *Rev Esp Quimioterap* 2007; 20:51-60.
21. Schatz BS, Karavokiros KT, Taeubel MA, Itokazu GS. Comparison of cefprozil, cefprodoxime proxetil, loracarbef, cefixime, and cefibuten. *Ann pharmacother* 1996;30: 258-68.
22. Ho MW, Wang FD, Fung CP, Liu CY. Comparative study of cefibuten and cefixime in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2001; 34:185-9.
23. Sanchez M, Collvinent B, Miro O, Horcajada JP, Moreno A, Marco F, et al. Short term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomized controlled trial. *Emerg Med J* 2002;19:19-22.
24. Sader HS, Bieldenbach DJ, Streit JM, Jones RN. Cefdinir activity against contemporary North American isolates from community-acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:89-92.
25. Sevillano D, Aguilar L, Alou L, Gimenez MJ, Torrico M, Gonzalez N, et al. Urine Bactericidal Activity against *Escherichia coli* Isolates Exhibiting Different Resistance Phenotypes/ Genotypes in an *in vitro* Pharmacodynamic Model Simulating Urine Concentrations Obtained after Oral Administration of a 400-Milligram Single Dose of Cefditoren-Pivoxil. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1184-6.
26. Ko KS, Suh JY, Lee MY, Lee NY, Peck KR, Kwon KT, et al. In vitro activity of cefditoren against clinical isolates of *Escherichia coli* from a Korean hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30:283-5.
27. Cuevas O, Cercenado E, Gimeno M, Marin M, Coronel P, Bouza E. Comparative *in vitro* activity of cefditoren and other antimicrobials against Enterobacteriaceae causing community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women: a Spanish nationwide multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;67:251-60.
28. Hatzaki D, Poulakou G, Katsarolis I, Lambri N, Souli M, Deliolanis I, et al. Cefditoren: Comparative efficacy with other antimicrobials and risk factors for resistance in clinical isolates causing UTIs in outpatients. *BMC Infect Dis* 2012;12:1-10.
29. Jones RN, Biedenbach DJ, Johnson DM. Cefditoren activity against nearly 1000 non-fastidious bacterial isolates and the development of *in vitro* susceptibility test methods. *Diagn Micro Infec Dis* 2000;37:143-6.
30. Monmaturapoj T, Montakantikul P, Mootsikapun P, Tragulpiankit P. A prospective, randomized, double dummy, placebo-controlled trial of oral cefditoren pivoxil 400 mg once daily as switch therapy after intravenous ceftriaxone in the treatment of acute pyelonephritis. *Int J Infect Dis* 2012;16:843-9.
31. Monmaturapoj T, Mootsikapun P, Tragulpiankit P. In vitro activity of cefditoren and antimicrobial susceptibility of the uropathogens causing acute pyelonephritis in Srinagarind hospital. *Thai J Pharm Sci* 2012;35:138-9.

