



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ปัจจุบันพบเชื้อแบคทีเรียที่มีการพัฒนาการดื้อยาปฏิชีวนะเพิ่มขึ้น ในระยะแรกมีการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบก่อน ต่อมาพบเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ดื้อยาเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในประเทศไทยเชื้อดื้อยาที่พบว่าเป็นปัญหาสำคัญ ได้แก่ การสร้างเอนไซม์เบต้าแลกแตมเมสชนิดขยาย (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL), drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) และ fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* และ *Salmonella*

ปัจจุบันพบกลไกการดื้อยาปฏิชีวนะที่สำคัญ โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกลุ่ม Enterobacteraceae (1,2) เช่น *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* และ *Proteus mirabilis* ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อที่กรวยไต ได้แก่ การสร้างเอนไซม์ ESBL

เอนไซม์เบต้าแลกแตมเมสเป็นเอนไซม์ที่ย่อยสลายเบต้าแลกแตมที่ตำแหน่ง amide bond ทำให้ฤทธิ์ของยาหมดไป เชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบสามารถผลิตเอนไซม์นี้ได้ แบคทีเรียแกรมบวกที่สำคัญที่ผลิตเอนไซม์นี้ได้ คือ *S. aureus* และ *Enterococcus* spp. ส่วนแบคทีเรียแกรมลบแทบทุกชนิดผลิตเอนไซม์ดังกล่าวได้โดยเฉพาะเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae เช่น *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* และ *P. mirabilis*

ขณะนี้เอนไซม์เบต้าแลกแตมเมส พบได้มากชนิดขึ้นโดยเฉพาะที่ผลิตจากเชื้อแบคทีเรียรูปแท่งแกรมลบ ตัวอย่างเช่น เอนไซม์เบต้าแลกแตมเมสชนิดฤทธิ์ขยาย (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) เริ่มพบครั้งแรกตั้งแต่กลางปีค.ศ.1980 (3) เป็นเอนไซม์ที่มีวิวัฒนาการมาจากเอนไซม์รุ่นเก่า ๆ และมีฤทธิ์ในการย่อยสลายเบต้าแลกแตมซึ่งเป็น substrate ได้มากชนิดขึ้น เช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่ม oxyimino-cephalosporins (cefotaxime, ceftazidime และ ceftriaxone) และ กลุ่ม monobactams (aztreonam) ซึ่งมีรายงานการระบาดทางคลินิกของเชื้อ Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์นี้เป็นระยะ ๆ ในต่างประเทศ (4-6) คาดว่าเอนไซม์ ESBL น่าจะเป็นสาเหตุสำคัญของการดื้อยาในยุคหลังยาปฏิชีวนะ (postantibiotic era)

ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ

P. mirabilis ที่ผลิตเอ็นไซม์ ESBL ประมาณร้อยละ 30 มีข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาโรคติดเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่ายาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาเพนิม (carbapenem) น่าจะเป็นยาเลือกตัวแรก (drug of choice) ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมาก แต่ในรายที่มีอาการไม่รุนแรง เช่น การติดเชื้อที่กรวยไต มีการศึกษานับพันว่าสามารถให้การรักษาด้วยยาเซฟฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 (third-generation cephalosporin) ได้ โดยมีการตอบสนองทางคลินิกที่ดี แต่พบว่าหลังจากการรักษาเฉพาะเชื้อขึ้นจากปัสสาวะที่ 72 ชั่วโมงหลังได้รับยา

ดังนั้นการศึกษานี้จึงต้องการการศึกษาไปข้างหน้าถึงผลการตอบสนองทางจุล-ชีววิทยา โดยการรักษาด้วยยาเซฟฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 ระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL โดยดูผลการตอบสนองทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมงหลังได้รับยา third-generation cephalosporin เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

1.2 คำถามการวิจัย (research question)

คำถามหลัก (primary research question)

อัตราการตอบสนองทางจุลชีววิทยาต่อการรักษาด้วยยา ceftriaxone ในผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมงหลังได้รับการรักษา ในกลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL มีน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL หรือไม่

คำถามรอง (secondary research question)

- 1) อุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL
- 2) อัตราการตอบสนองทางคลินิกและจุลชีววิทยาคลินิกที่ 14 วัน หลังได้รับยาเซฟฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3
- 3) ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการไม่ตอบสนองต่อการรักษาการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

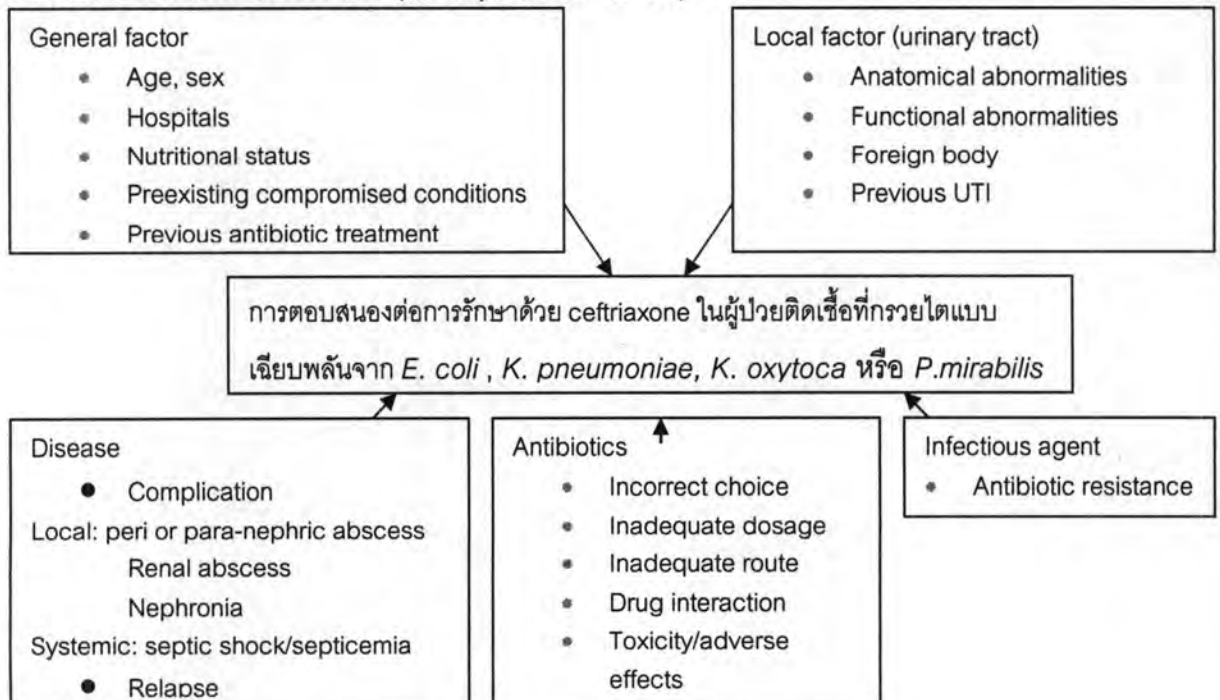
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objective)

- 1) เพื่อศึกษาการตอบสนองทางจุลชีววิทยาที่ 72 ชั่วโมงหลังได้รับการรักษาด้วยยา ceftriaxone ในการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงที่เกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL
- 2) เพื่อศึกษาอัตราการตอบสนองทางคลินิกและจุลชีววิทยาที่ 14 วัน หลังได้รับยาเซฟทาโลสปอรินรุ่นที่ 3
- 3) เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการไม่ตอบสนองต่อการรักษาการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

1.4 สมมติฐาน (hypothesis)

การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ceftriaxone ในการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงที่เกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ตอบสนองน้อยกว่ากลุ่มที่เกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

1.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย (conceptual framework)



1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยหญิงที่ติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันซึ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลตากสิน โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone เข้าทางหลอดเลือดดำ ขนาด 2 แกรมต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน หลังจากนั้นถ้าผลเพาะเชื้อในปัสสาวะหรือผลเพาะเชื้อในเลือดขึ้น *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ให้ทำการทดสอบหาค่า minimal inhibitor concentration (MIC) ต่อยาปฏิชีวนะ ceftriaxone และทำการทดสอบหา extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) จากนั้นทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL และกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL นำมาเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการรักษาหลังให้ยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ที่ 72 ชั่วโมง

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม(ethical considerations)

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาผลการรักษาโรคติดเชื้อที่กรวยไตในผู้ป่วยหญิงด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ซึ่งเป็นยาที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อที่กรวยไต และเป็นการรักษาตามมาตรฐานอยู่แล้ว ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ในช่วง 72 ชั่วโมงแรกจะไม่ทราบผลเพาะเชื้อจากปัสสาวะหรือผลเพาะเชื้อในเลือด ในกรณีที่ผลเพาะเชื้อเป็น *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ให้การรักษาด้วย ceftriaxone ต่อจนอาการดีขึ้น และถ้าผู้ป่วยกินได้จึงพิจารณาเปลี่ยนเป็น third-generation cephalosporin รูปกิน (cefdinir) ถ้าอาการดีขึ้นพิจารณาให้การรักษาตามเดิม ถ้าอาการไม่ดีขึ้นหลังให้การรักษาไปแล้ว 72 ชม. พิจารณาเปลี่ยนการรักษาตาม guidelines ของภาควิชาอายุรศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยพิจารณาลักษณะทางคลินิกและผลการเพาะเชื้อที่ใช้เวลา 72 ชั่วโมง จึงจะทราบผล ทั้งนี้การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมในงานวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.8 ขอบเขตการวิจัย

การศึกษานี้ทำการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยหญิงที่มีการติดเชื้อที่กรวยไตซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ผู้ป่วยดังกล่าวมีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ไม่ครอบคลุมผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมาก และไม่ครอบคลุมผู้ป่วยติดเชื้อกรวยไตที่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น นิ่วทางเดินปัสสาวะ หรือ ใสสายสวนปัสสาวะ

การประเมินผลการรักษาที่ 14 วันหลังรักษาและผู้เข้าร่วมการศึกษาออกจากโรงพยาบาลไปแล้ว อาจทำให้มีผู้ป่วยบางส่วนไม่มาติดตามการรักษา แก้ไขโดยพยายามอธิบายให้ผู้เข้าร่วมการศึกษามาตรวจตามนัด หรือมีเบอร์โทรศัพท์ติดต่อ

1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (expected benefits and applications)

1. ทราบถึงผลการตอบสนองทางคลินิกและทางจุลชีววิทยาในการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ 3rd cephalosporin ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL
2. ทราบถึงอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL
3. ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการไม่ตอบสนองต่อการรักษาการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันซึ่งเกิดจากเชื้อ *E. coli* , *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* หรือ *P. mirabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL