หอสมุดกลาง ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 2

## ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลกแตม (β-lactams) เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มใหญ่ที่ประกอบด้วย 4 กลุ่มใหญ่คือ

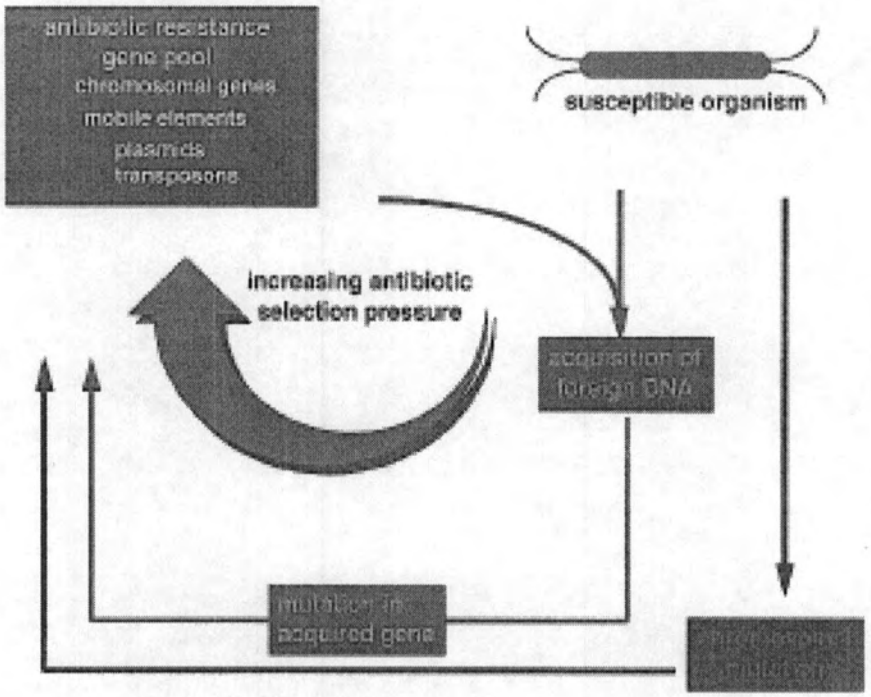
1. เพนนิซิลลิน (penicillins)
2. เศพฟาโลสปอริน (cephalosporins)
3. คาร์บาพีเนม (carbapenems)
4. โมโนแบกแตม (Monobactam)

หลังจากที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่มนี้มานานพบว่ามีการดื้อยาเพิ่มขึ้นกลไกสำคัญคือการสร้างเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส (beta-lactamases) ซึ่งพบมากในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดแท่ง (Gram negative bacilli) เอ็นไซม์นี้จะย่อยสลายยาที่ตำแหน่งวงแหวนของเบต้าแลกแตม (β-lactam ring) ทำให้ยามาสามารถออกฤทธิ์ได้ การดื้อยาของแบคทีเรียเกิดจากการที่มีการเปลี่ยนแปลงรหัสพันธุกรรมบนโครโมโซม หรือรับยีนดื้อยาที่อยู่บน extra-chromosomal DNA มาจากแบคทีเรียอื่น นอกจากนี้ยีนดื้อยา (resistance genes) ยังสามารถพบได้ในสิ่งแวดล้อมซึ่งอยู่บนพลาสมิด (plasmid) integron หรือ transposon และเข้าสู่เซลล์แบคทีเรียโดยวิธีการ conjugation, transduction, หรือ transformation ดังภาพที่ 2.1 เอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสจะอยู่ระหว่างผนังเซลล์ชั้นนอก (outer membrane) และเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นใน (cytoplasmic membrane) ทำให้เชื้อแบคทีเรียย่อยสลายยาอย่างช้า ๆ ยกเว้นกรณีที่มีการผลิตเอ็นไซม์ออกมาจำนวนมาก หรือลดลงของการเข้าเซลล์ของยาปฏิชีวนะ (8, 9) ทำให้ย่อยสลายยากลุ่มเบต้าแลกแตม ได้มากขึ้น และเร็วขึ้นดังรูปภาพ 2.2 ปัจจุบันพบเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสมากกว่า 340 ชนิด โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

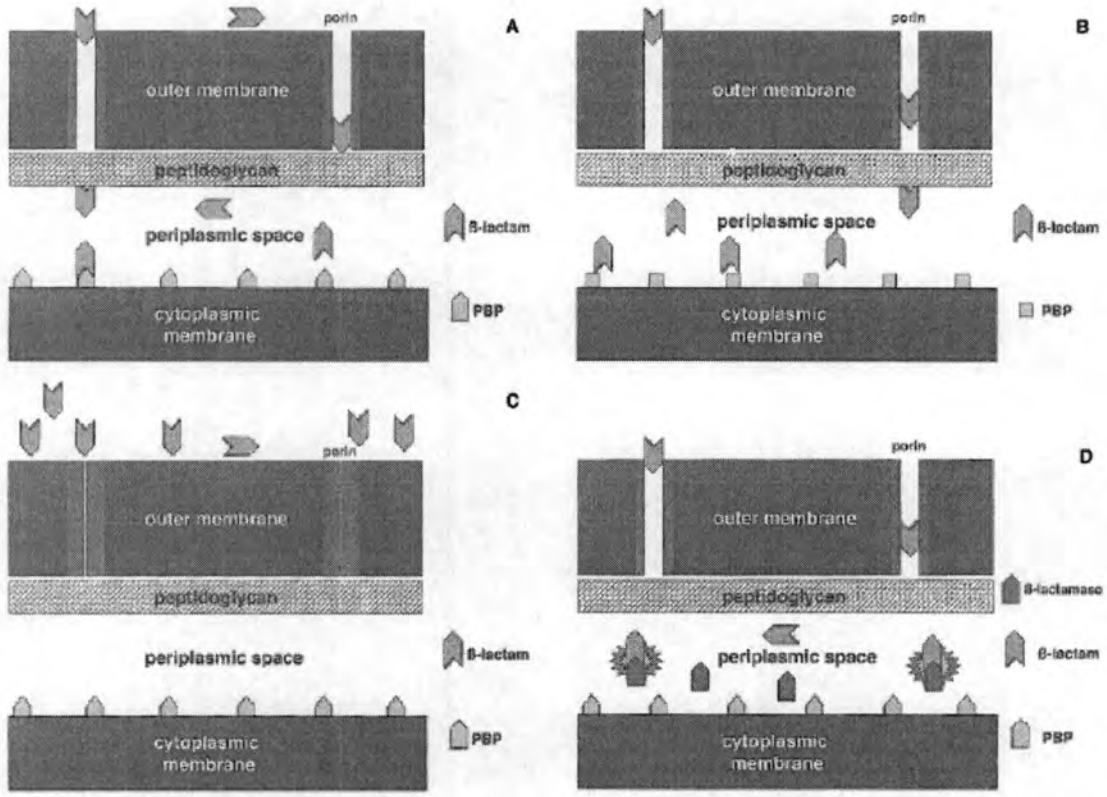
1. มีตำแหน่งออกฤทธิ์เป็น serine (10) ซึ่งเป็นลักษณะคล้ายกับตำแหน่งของ penicillin-binding protein
2. มีตำแหน่งออกฤทธิ์เป็น metallo-enzymes และสังกะสี (10)

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาพบเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสรุ่นใหม่ ๆ เกิดขึ้น เช่น เอ็นไซม์ESBL [extended spectrum β-lactamases (ESBLs), plasmid-mediated Amp-C enzymes และ carbapenem-hydrolyzing β-lactamases] ดังตารางที่ 2.1 (12)

**ภาพที่ 2.1 แสดงวิวัฒนาการของเชื้อแบคทีเรียในการดื้อยาและการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา**



**ภาพที่ 2.2 แสดงกลไกการดื้อยากลุ่มเบต้าแลกแตมของเชื้อแบคทีเรีย**




Resistance to beta-lactam antibiotics. In the Gram-negative cell, beta-lactam antibiotics must enter through porins in the outer membrane, traverse the periplasmic space, and attach to their target penicillin-binding proteins (PBPs) located on the outer aspect of the cytoplasmic membrane (A); Resistance may arise through modification of the targets of the drugs, the PBPs (B); alterations in porin proteins that impede drug penetration into the cell (C); or the production of drug-inactivating enzymes, the beta-lactamases (D).

## 2.1 การแบ่งชนิดของเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส (classification of β-lactamases)

ปัจจุบันเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสแบ่งชนิดตาม

1. ลักษณะโครงสร้างโมเลกุลของเอ็นไซม์ (molecular classification) ซึ่งมี 4 กลุ่มคือ A B C และ D
2. ลักษณะหน้าที่ของเอ็นไซม์ (functional classification) มี 4 กลุ่มคือ 1 2 3 และ 4 ดังตารางที่ 2.2 (22, 23)

### 2.1.1 แบ่งตามลักษณะโมเลกุลของเอ็นไซม์ (molecular classification)

การแบ่งชนิดของเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส อาศัยลักษณะการเรียงตัวของนิวคลีโอไทด์และกรดอะมิโน เรียกว่า Ambler's molecular class (24) มี 4 กลุ่มคือ class A B C และ D โดยอาศัย classes A, C และ D ออกฤทธิ์ทาง serine ในขณะที่ class B เป็น metallo-β-lactamases อาศัยสังกะสี (zinc) ในการออกฤทธิ์

### 2.1.2 แบ่งตามลักษณะหน้าที่ของเอ็นไซม์ (functional classification)

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970 เริ่มมีการใช้คุณสมบัติหน้าที่ของเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส เช่น ชนิดของยาปฏิชีวนะที่สามารถทำลายได้ อัตราการสลายยา หรือ ความสามารถในการจับกับยาในการแบ่งชนิด โดยในปี 1973 Richmond และ Sykes (25) แบ่งเอ็นไซม์แลกตาเมสเป็น 4 กลุ่มใหญ่ ๆ ซึ่งการแบ่งชนิดนี้มีขึ้นก่อนที่จะพบ ESBL และไม่ได้แยกชนิดของ เอ็นไซม์ TEM และ SHV ดังนั้นในปี ค.ศ. 1995 Bush, Jacoby และ Medeiros (26) แบ่งชนิดของเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสเป็น 4 กลุ่มใหญ่ (group 1-4) และ 6 กลุ่มย่อย (subgroup a-f) ดังนี้

- กลุ่มที่ 1 (group 1) ประกอบด้วยเศพฟาโลสปอรินเนส (cephalosporinases) ไม่สามารถยับยั้งได้ด้วยกรด clavulanic ซึ่งตรงกับกลุ่ม C ของการแบ่งตามลักษณะโมเลกุล (melecular class C)
- กลุ่มที่ 2 (group 2) ประกอบด้วยเอ็นไซม์เพนนิซิลลินเนส (penicillinases) เศพฟาโลสปอรินเนส (cephalosporinase) สามารถยับยั้งได้ด้วยกรด clavulanic ตรงกับกลุ่ม A และ D ของการแบ่งตามลักษณะโมเลกุล ในกลุ่ม 2 นี้ ยังแบ่งเป็นกลุ่มย่อยอีก 6 กลุ่ม คือ
  - กลุ่มย่อย 2a ประกอบด้วยเอ็นไซม์เพนนิซิลลินเนส (peniclillinase)
  - กลุ่มย่อย 2br หมายถึง เอ็นไซม์ESBL (ESBLs) สามารถย่อยสลายยาเศพฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 และ โมโนแบกแตม (monobactam)

- กลุ่มย่อย 2be หมายถึง เอ็นไซม์ESBL (ESBL) ซึ่งไม่ถูกยับยั้งด้วยกรด clavulanic และ sulbactam แต่ถูกยับยั้งการออกฤทธิ์ได้ด้วย tazobactam เรียกว่า inhibitor-resistant TEM derivative enzymes
- กลุ่มย่อย 2c แยกจากกลุ่ม 2b โดยพบว่าสามารถย่อยสลายยา benzylpenicillins และ ไม่ถูกยับยั้งการออกฤทธิ์ด้วยกรด clavulanic
- กลุ่มย่อย 2e คือ เอ็นไซม์เศพฟาโลสปอรินเนส (cephalosporinase) สามารถย่อยสลายโมโนแบกแตม (monobactams) แต่ถูกยับยั้งการออกฤทธิ์ด้วยกรด clavulanic
- กลุ่มย่อย 2f คือ เอ็นไซม์คาร์บาพีเนมเมส ที่มี serine เป็นส่วนประกอบ (serine-based carbarpenamase)

- กลุ่มย่อย 3 (group 3) ประกอบด้วยเอ็นไซม์ Metallo-β-lactamases ซึ่งมีสังกะสี (zinc) เป็นส่วนประกอบ ตรงกับกลุ่ม Bของการแบ่งตามลักษณะโมเลกุล เอ็นไซม์นี้สามารถย่อยสลายเพนนิซิลลิน เศพฟาโลสปอริน และคาร์บาพีเนม
- กลุ่มย่อย 4 ประกอบด้วยเอ็นไซม์เพนนิซิลลินเนส (penicillinase) และไม่ถูกยับยั้งการออกฤทธิ์ด้วยกรด clavulanic

## 2.2 ชนิดของเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส (types of ESBLs)

เอ็นไซม์ESBL (ESBLs) พัฒนามาจากเอ็นไซม์ TEM และ SHV (26, 27) ปัจจุบันพบ TEM-type β-lactamases มากกว่า 90 ชนิด และ SHV-type มากกว่า 25 ชนิด เอ็นไซม์ทั้งสองชนิดพบในเชื้อ *P. mirabilis* spp. *Providencia* spp. และเชื้ออื่น ๆ ในกลุ่ม Enterobacteriaceae

### 2.2.1 TEM-type

TEM-1เป็นเอ็นไซม์ที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มเบต้าแลกตาเมสที่สร้างจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ทำให้เกิดการดื้อยาแอมพิซิลลิน (ampicillin) และเพนนิซิลลิน (penicillin) ต่อมามีการพัฒนาเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสเพิ่มขึ้น โดยการเติมกรดอะมิโนบางตัวเข้าไปในเอ็นไซม์ดั้งเดิม ทำให้เกิดเอ็นไซม์ใหม่ ๆ เช่น TEM-3 ซึ่งเป็นอนุพันธ์ตัวแรกที่มีฤทธิ์ ESBL (TEM-type ESBLs) สามารถเข้าไปจับกับยาปฏิชีวนะกลุ่ม oxyimino-β-lactams ได้ง่ายขึ้นเพราะการเติมกรดอะมิโนเข้าไปทำให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของตำแหน่งการออกฤทธิ์ (28, 29) ดังนั้นเอ็นไซม์จับกับยาปฏิชีวนะได้ง่ายขึ้น เอ็นไซม์นี้ถูกยับยั้งได้โดยสารต้านเบต้าแลกตาเมส ปัจจุบันพบเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสชนิด TEM มากกว่า 150 ชนิด (28)

2.2.2 Inhibitor-resistant β-lactamases

เชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ส่วนใหญ่สร้างเอ็นไซม์ TEM-1, TEM-2 หรือ SHV-1 β-lactamases จะตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ betalactam-betalactamase inhibitors (BL-BI) ต่อมาเชื้อมีการพัฒนาดื้อต่อยากลุ่มนี้โดยการผลิตเอ็นไซม์ดังกล่าวออกมาจำนวนมาก หรือมีการพัฒนาเอ็นไซม์ TEM-1 β-lactamase ชนิดใหม่ขึ้นมาเชื้อที่ผลิตเอ็นไซม์ดังกล่าวพบใน *K. pneumoniae, K. oxytoca, P. mirabilis mirabilis* และ *Citrobacter freudii* (29) ซึ่งไม่ถูกยับยั้งการออกฤทธิ์ด้วยกรด clavulanic และ sulbactam แต่ยังคงตอบสนองต่อ tazobactam (30, 31)

2.2.3 SHV-type

เอ็นไซม์ SHV-1 β-lactamase มีกรดอะมิโนเหมือนกับเอ็นไซม์ TEM-1 ประมาณร้อยละ 68 ซึ่งเอ็นไซม์นี้ได้มีการพัฒนาเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ทำให้เกิดเอ็นไซม์ที่มีฤทธิ์ขยายเพิ่มขึ้นที่เรียกว่า SHV-type ESBL ปัจจุบันพบมากกว่า 50 ชนิด (28) เอ็นไซม์นี้มักพบในเชื้อ *K. pneumoniae* และยังพบในเชื้ออื่น ๆ เช่น *Citrobacter diversus, E. coli* และ *P. aeruginosa (*4, 32, 34)

2.2.4 CTX-M-type

เอ็นไซม์ CTX-M เป็นเอ็นไซม์ESBLกลุ่มใหม่ที่ถูกกำกับด้วย พลาสมิด (plasmid-mediated ESBLs) ซึ่งย่อยสลาย cefotaxime ได้ดีกว่า ceftazidime ระยะแรกมักพบในเชื้อ *Salmonella choleraesuis serotype typhimurium* และ *E. coli* ต่อมาสามารถพบได้ในเชื้อกลุ่ม Enterobactericeae (13) ปัจจุบันพบเอ็นไซม์ชนิดนี้มากกว่า 40 ชนิด (35)

2.2.5 OXA-type

เอ็นไซม์ OXA เป็นเอ็นไซม์ซึ่งอยู่ในกลุ่มESBL (ESBLs) ทำให้เชื้อดื้อต่อยาแอมพิซิลลิน (ampicillin) และ เศพฟาโลติน (cephalothin) สามารถย่อยสลาย oxacillin และ cloxacillin ได้ดี ไม่ถูกยับยั้งด้วยกรด clavulanic เอ็นไซม์นี้มีรายงานพบจากเชื้อ *P. aeruginosa* ในประเทศตุรกี และฝรั่งเศส (36, 37) นอกจากนี้เอ็นไซม์ OXA-type ESBLs มักจะดื้อยา ceftazidime ยกเว้น OXA-17 จะดื้อต่อยา cefotaxime และ cefepime มากกว่า ceftazidime (38)

2.2.6 Plasmid-mediated Amp C enzymes

เอ็นไซม์ Amp-C เบต้าแลกตาเมสถูกกำกับด้วยยีนบนโครโมโซม ทำให้เชื้อดื้อต่อยากลุ่ม β-lactam/β-lactamase inhibitors มักพบในเชื้อ *Enterobacter, Citrobacter freundii, Serratia, P.aeruginosa* และ *E. coli* ต่อมาเอ็นไซม์มีการเปลี่ยนแปลงภายในยีน ทำให้ดื้อยา กลุ่มเบต้าแลกแตมหลายชนิด (8, 9) (multiple β-lactam resistance) นอกจากนี้พบว่ายีน Amp C บนโครโมโซมจากเชื้อแบคทีเรียข้างต้น เคลื่อนย้ายไปอยู่บนพลาสมิดของเชื้อ *E. coli* และ *K.*

*pneumoniae* (8, 9, 26) ทำให้เชื้อดื้อยา β-lactam/β-lactamase inhibitor เพนนิซิลลิน (penicillin) เศพฟามัยซิน (cephamycins) เศพฟาโลสปอริน รุ่นที่1-3 (first-, second- and third-generation cephalosporins) และโมโนแบกแตม (monobactams) และยังคงไวต่อยา cefepime และ imipenem ปัจจุบันพบเอ็นไซม์ Amp-C ซึ่งถูกกำกับด้วยพลาสมิดมากกว่า 20 ชนิด (39)

2.2.7 Carbarpenemases

เอ็นไซม์คาร์บาพีเนมเมส (carbapenemase) พบได้ไม่บ่อยนักแต่เป็นสิ่งที่น่าวิตกกังวล เพราะเชื้อที่ผลิตเอ็นไซม์นี้นอกจากจะดื้อยากลุ่ม oxyimino-cephalosporins และ cephamycins แล้วยังดื้อต่อยาคาร์บาพีเนม (40) ยีนที่ควบคุมการสร้างเอ็นไซม์นี้เรียกว่า IMP ถูกกำกับด้วยพลาสมิด (plasmid-mediated IMP-type carbapenemase) ค้นพบครั้งแรกที่ประเทศญี่ปุ่น ปี ค.ศ. 1990 จากเชื้อ *Pseudomonas* และ *Acinetobacter* spp. ปัจจุบันพบเอ็นไซม์นี้ประมาณ 17 ชนิด

ในปี ค.ศ.1999 มีรายงานเอ็นไซม์คาร์บาพีเนมเมส (carbapenemase) ชนิด VIM ในประเทศอิตาลี และมีการระบาดในประเทศแถบยุโรป อเมริกาใต้ ตะวันออกกลาง และสหรัฐอเมริกา (41) นอกจากนี้เอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสกลุ่ม OXA-type ยังอาจมีกลุ่มเอ็นไซม์คาร์บาพีเนมเมสที่ดื้อต่อยาคาร์บาพีเนม ซึ่งกลไกการดื้อยาของเอ็นไซม์ OXA-type มักเกิดร่วมกับการลดการนำยาเข้าเซลล์ (impermeability) หรือมีการผลักดันยาออกจากเซลล์ (efflux) (40, 42)

## 2.3 ระบาดวิทยาของเอ็นไซม์ESBL (ESBL epidemiology)

เชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ซึ่งผลิตเอ็นไซม์ESBL (ESBLs) มีการระบาดทั่วโลกเป็นปัญหาสำคัญของการควบคุมการแพร่กระจาย ถึงแม้ว่าความชุกของเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBLs ยังไม่ทราบแน่นอนแต่มีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้น เอ็นไซม์ดังกล่าวส่วนใหญ่พบในเชื้อ *K. pneumoniae, K. oxytoca*, และ *E. coli* และมีรายงานพบในเชื้อ *Citrobacter, Enetrobacter, P. mirabilis, Salmonella, Serratia* (43) นอกจากนี้ยังพบใน *A. baumanii* (44, 45) และ *P. aeruginosa* (46)

จากการศึกษาของ SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (47) ซึ่งเฝ้าสังเกตเชื้อแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะจากการสร้างเอ็นไซม์ESBL (ESBLs) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1997-1999 โดยเฝ้าสังเกตในเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae 4 ชนิด คือ *K. pneumoniae, E. coli, P. mirabili*, และ *Salmonella* ในภูมิภาคต่าง ๆ ทั่วโลก เช่น สหรัฐอเมริกา แคนาดา ละติน อเมริกา แปซิฟิกตะวันตก และยุโรป พบว่าเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ESBL (ESBLs) อุบัติการณ์สูงสุดในกลุ่มละติน อเมริการ้อยละ 45.4 รองลงมา คือ แปซิฟิกตะวันตกร้อยละ 24.6 ยุโรปร้อยละ 22.6 แต่อุบัติการณ์ต่ำในประเทศสหรัฐอเมริกา และแคนาดา พบร้อยละ 7.6 และร้อยละ 4.9 ตามลำดับ ในขณะที่เชื้อ

*E. coli* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ดังกล่าวพบอุบัติการณ์ในประเทศกลุ่มละตินอเมริการ้อยละ 8.5 แปซิฟิกตะวันตกร้อยละ 7.9 ยุโรปร้อยละ 5.3 สหรัฐอเมริการ้อยละ 3.3 และแคนาดาร้อยละ 4.2 นอกจากนี้การศึกษาในสหรัฐอเมริกา เก็บรวบรวมข้อมูลเชื้อ *K. pneumoniae* จากหอผู้ป่วยตั้งแต่ปี ค.ศ.1998-2001 พบเชื้อ *K. pneumoniae* ดื้อยา ceftazidime จากหอผู้ป่วยอภิบาลร้อยละ 9.6 และจากหอผู้ป่วยอื่น ๆ ร้อยละ 6.6 (48)

ในปี ค.ศ. 1989 พบเชื้อ *nontyphoidal Salmonella* ที่สร้างเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสชนิด CTX-M ระบาดในหอผู้ป่วยเด็กแรกเกิดประเทศอาร์เจนตินา ต่อมาปี ค.ศ. 2002 ในเมือง Buenos Aires พบว่าร้อยละ 75 ของเชื้อ Enterobacteriaceae ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ESBL (ESBLs) เป็น CTX-M (49) เอ็นไซม์นี้พบว่ามีการระบาดในประเทศญี่ปุ่น จีน เกาหลี ไต้หวัน เวียดนาม อินเดีย และอังกฤษ (50) ปัจจุบันเอ็นไซม์ CTX-M มีรายงานเพิ่มในประเทศอื่น ๆ เช่น ยุโรปตะวันออก เยอรมัน ฝรั่งเศส สเปน และ สหรัฐอเมริกา (35, 51) ในประเทศสหรัฐอเมริกา เอ็นไซม์ Amp-C ที่ถูกกับด้วย plasmid พบประมาณร้อยละ 3-4 ของเชื้อ *K. pneumoniae* และ *K. oxytoca* และที่ประเทศญี่ปุ่นพบเอ็นไซม์ IMP-type carbapenemase จากเชื้อ *Serratia marrcescens* และ *P. aeruginosa* ต่อมาได้แพร่กระจายไปสู่เชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดแท่งอื่น ๆ (52) แต่อุบัติการณ์ของเอ็นไซม์ไม่สูงมากโดยพบร้อยละ 1.3 ใน *P. aeruginosa* น้อยกว่าร้อยละ 0.5 ในเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* (53, 54) อย่างไรก็ตามมีรายงานพบเชื้อ *K. pneumoniae* ที่มีความไวต่อยาคาร์บาพีเนมลดลง ซึ่งพบว่ามีการระบาดในหลายโรงพยาบาลในนิวยอร์ก (55)

ในประเทศไทยจากการศึกษาของกุสุม และคณะ (56) ทำการศึกษาเก็บข้อมูลเชื้อ *K. pneumoniae* จากสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ ในโรงพยาบาลศิริราชตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543-2544 พบเชื้อ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสร้อยละ 18.67 ร้อยละ 30 และร้อยละ 23.78 จากเลือด เสมหะ และปัสสาวะ ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังจุลชีพดื้อยาของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (57) เก็บรวบรวมข้อมูลเชื้อแบคทีเรียที่เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543-2546 พบเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* สร้างเอ็นไซม์ ESBLs ร้อยละ 33 และ ร้อยละ 15 ตามลำดับ และจากการศึกษาของกมลวรรณ จุติวรกุล และคณะ (11) การศึกษาไปข้างหน้าของการรักษาด้วย เศฟไตรอะโซน ในการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยหญิงซึ่งเกิดจากเชื้อ เอชเชอริเชีย โคไล หรือ เคลปซิลลาที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นไซม์ESBLระหว่างปี พ.ศ. 2547 ถึง พ.ศ.2548 โดยวิเคราะห์ผลการรักษาทางคลินิกหลังจากให้ ceftriaxone แล้ว 72 ชั่วโมง พบเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ในปัสสาวะที่สร้างเอ็นไซม์ ESBLs ร้อยละ 33 และ ร้อยละ 15 ตามลำดับ ข้อมูลอุบัติการณ์ของเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBLs ในภูมิภาคต่าง ๆ ดังแสดงตารางที่ 2.4

## 2.4 การตรวจหาเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมสชนิดฤทธิ์ขยาย (ESBL)

การตรวจหาเอ็นไซม์ ESBLs มีความยุ่งยากเนื่องจากมีความหลากหลายของชนิด มีความแตกต่างในความสามารถของการย่อยสลายยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินแต่ละชนิด และมีปัจจัยซ่อนเร้นอื่น ๆ ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของเอ็นไซม์ นอกจากนี้ยังไม่สามารถตรวจหาเอ็นไซม์ ESBLs ได้จากการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพด้วยวิธี disc diffusion หรือวิธี dilution ที่ทำในงานประจำของเวชปฏิบัติ

ปัจจุบันสามารถแบ่งตามเทคนิคการตรวจหาเอ็นไซม์ ESBLs ออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. เทคนิคทางจุลชีววิทยาคลินิก (clinical microbiology)
2. เทคนิคทางอนุพันธุ์ศาสตร์ (molecular genetics) เช่น วิธี DNA probes, polymerase chain reaction (PCR), oligotyping, PCR restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP), PCR-single-strand conformational polymorphism (PCR-SSCP) และ nucleotide sequencing เป็นต้น (36, 72, 73) การตรวจหาอนุพันธุ์ศาสตร์แต่ละวิธีมีความจำเพาะต่อการตรวจหาเอ็นไซม์ ESBL แต่ละชนิดเท่านั้น และต้องใช้เครื่องมืออุปกรณ์หรือน้ำยาที่มีราคาแพงไม่สามารถทำได้ในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาทั่วไป

วิธีการทดสอบหาเอ็นไซม์ ESBL โดยวิธีการทางจุลชีววิทยาแบ่งออกเป็น 2 ระดับ ได้แก่ การตรวจคัดกรอง และ การตรวจยืนยัน

**1. การตรวจคัดกรอง (screening test)**

1.1 วิธีการ disc diffusion ตามวิธีมาตราฐานของ CLSI(74) กำหนดให้ทดสอบความไว oxyimino β-lactam (cefpodoxime, ceftazidime, ceftriaxone, หรือ aztreonam) ตัวใดตัวหนึ่งหรือมากว่านั้น ถ้ามี inhibition zone น้อยกว่าค่าที่กำหนดในตารางที่ 2.5.1 ทำให้สงสัยว่าเชื้ออาจสร้างเอ็นไซม์ ESBL

ข้อดีของวิธีการนี้ คือ เป็นวิธีที่ใช้ในงานประจำของห้องปฏิบัติการแบคทีเรียอยู่แล้ว ความไว (sensitivity) ขึ้นกับการเลือกใช้สารต้านจุลชีพที่กำหนดให้และความชุกของ ESBL ชนิดต่าง ๆ ในสถาบันนั้น ๆ แต่โดยทั่วไปพบว่า cefpodoxime ให้ความไวสูงสุด แต่ผลบวกลวงสูงเช่นกันนอกจากนั้นความไวยังขึ้นกับจำนวนของสารต้านจุลชีพที่ใช้โดยพบว่ายิ่งใช้จำนวนในสารต้านจุลชีพมากชนิดความไวก็จะยิ่งเพิ่มขึ้น

ข้อควรระวังของวิธีนี้คือ inhibition zone ที่กำหนดให้ในตารางที่ 2.5.1 นั้นเป็นค่าที่มากกว่าค่าที่กำหนดสำหรับการแปรผลว่าไว (susceptible) ต่อสารต้านจุลชีพนั้น ๆ ดังตารางที่ 2.5.2 เนื่องจากเอ็นไซม์ที่สร้างมาไม่สามารถย่อยสลายจนลดขนาดของ inhibition zone หรือเพิ่ม MIC จนถึงระดับดื้อ (resistant) ตามมาตราฐาน CLSI ดังนั้นตามห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาทั่วไป

เมื่อ inhibition zone กว้างกว่าค่าที่อ่านผลว่าไว แล้วก็มักจะไม่ได้ให้ความสนใจถึงค่าในตารางที่ 2.5.1 และไม่ได้ทำการตรวจยืนยันการสร้างเอ็นไซม์ ESBL ต่อไป จึงทำให้ห้องปฏิบัติการแบคทีเรียทั่วไปไม่สามารถตรวจพบเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ได้

1.2 Broth dilution ตามวิธีมาตราฐาน broth dilution ของ CLSI (75) แต่ใช้เพียงความเข้มข้นเดียว โดยเตรียมอาหารเหลวให้มีความเข้มข้นของ oxyimino β-lactam เท่ากับ 1 มคก./มล. หลังจากนั้นอบที่ 35 องศาเซลเซียส ค้างคืน ถ้าอาหารเลี้ยงเชื้อขุ่นแสดงว่าเชื้อสามารถเจริญเติบโตได้ และถือว่าเชื้อนี้อาจสร้างเอ็นไซม์ ESBL ดังตารางที่ 2.5.3

ข้อจำกัดของวิธีการนี้คือ จะต้องมีผงยามาตราฐาน (standard powder) ส่วนความไวขึ้นกับการเลือกชนิดใช้ และจำนวน oxyimino β-lacatam เช่นเดียวกับวิธีแรก เชื้อที่สงสัยว่าอาจสร้างเอ็นไซม์ ESBL จะต้องตรวจยืนยันการสร้างเอ็นไซม์เหล่านี้ต่อไป

**2. การตรวจยืนยัน** (phenotypic confirmatory test)

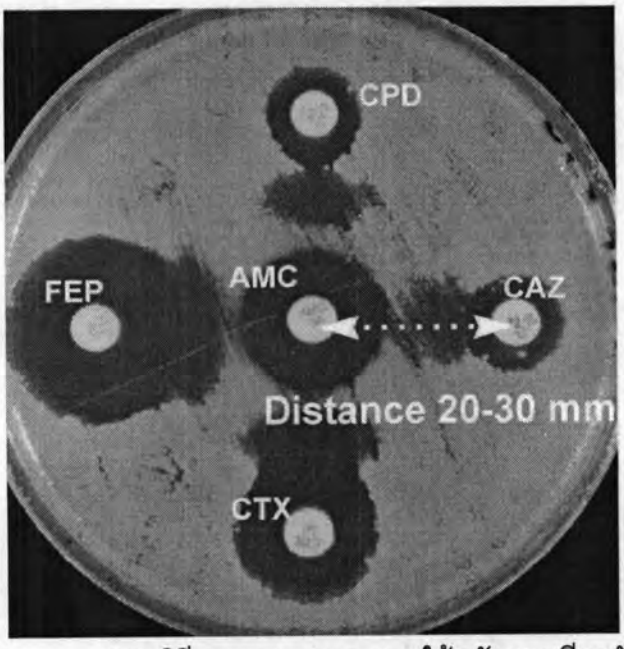
ได้มีการพัฒนาวิธีการตรวจยืนยันออกมาหลายวิธี วิธีที่ยอมรับและนิยมใช้กันมีดังนี้

2.1) วิธี double disc เป็นวิธีแรกที่ Jarlier และคณะ (76) พัฒนาขึ้นโดยอาศัยหลักว่า ESBL ถูกยับยั้งด้วยสารต้านเบต้าแลกตาเมส จึงใช้กรด clavulanic ใน amoxicillin/clavulanate (AMX/clav) ซึ่งมีในห้องปฏิบัติการแบคทีเรียทั่วไป และดัดแปลงจากวิธี disc diffusion โดยวาง disc AMX/clav (20/10 มคก.) บนศูนย์กลางของผิวหน้าของอาหารเลี้ยงเชื้อ ซึ่งใช้ Mueller-Hinton agar (MHA) วางแผ่นยา cefpodoxime (10 มคก.) , ceftazidime (30 มคก.) , ceftriaxone (30 มคก.) , cefotaxime (30 มคก.) หรือ aztreonam (30 มคก.) ให้ห่างจากจุดศูนย์กลางของ disc ของ AMX/clav ถึงจุดศูนย์กลางของยาอื่น ๆ 30 มม. ดังแสดงในภาพที่ 2.3 ถ้าเห็น inhibition zone ของ oxyimino β-lactam ด้านที่ใกล้กับ AMX/Clav ขยายออกไปจากวงปรกติซึ่งเกิดจากการเสริมฤทธิ์ของกรด clavulanic อ่านผลว่า บวก แสดงว่าเชื้อมีการสร้างเอ็นไซม์ ESBL

ข้อดีของวิธีนี้ คือ เป็นวิธีง่ายและราคาถูก การวาง disc ใกล้กว่า 30 มม. จะทำให้ผลชัดเจนขึ้น ถ้าวาง disc ห่างกัน 20 มม. ความไวจะสูงขึ้น (77) disc ที่แนะนำให้ใช้ คือ cefpodoxime 10 มคก. การใช้ disc มากชนิด ช่วยให้ตรวจพบเอ็นไซม์ ESBL อื่น ๆ นอกจากเอ็นไซม์ ESBL ที่เป็นอนุพันธ์ของ TEM และ SHV เช่น เอ็นไซม์ CTX-M จะให้ผลบวกต่อ cefotaxime และ cefpodoxime แต่ให้ผลลบต่อ ceftazidime

ข้อเสียของวิธีนี้ คือ ระยะห่างระหว่าง disc ที่เหมาะสมมีความแตกต่างกันในเชื้อแต่ละสายพันธุ์ การใช้ disc ที่มีสารต้านเบต้าแลกตาเมสชนิดอื่น ๆ เช่น sulbactam หรือ tazobactam ให้ผลไม่ดีเท่ากรด clavulanic

**ภาพที่ 2.3 แสดงตรวจยืนยันการสร้างเอ็นไซม์ ESBLโดยวิธี double disc**

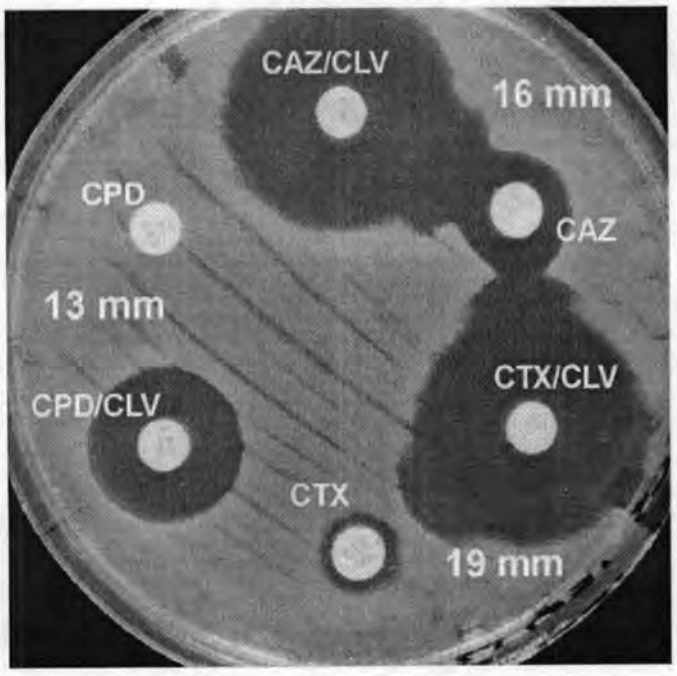



The organisms are *K. pneumoniae* with an SHV-5 enzyme. Note the expansion and distortion of the zones around cefpodoxime (CPD), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), and cefepime (FEP) discs adjacent to the amoxicillinclavulanate disc (AMC).

2.2) วิธี combination disc ใช้หลักการเดียวกับวิธี disc diffusion โดยเปรียบเทียบกับ disc ที่มี extended-spectrum cephalosporin เพียงอย่างเดียวกับ disc ที่มีการใส่กรด clavulanic ร่วมด้วย CLSI แนะนำให้เปรียบเทียบระหว่างยา cefotaxime 30 มคก. กับ cefotaxime + clavulanate (30+10มคก.) หรือ ceftazidime 30 มคก. กับ ceftazidime + clavulanate (30+10 มคก.) ดังตารางที่ 2.5.1 การพบ inhibition zone ของ disc ที่มีกรด clavulanic กว้างกว่า disc ที่ไม่มีกรด clavulanic ≥5 มม. ตามภาพที่ 2.4 แสดงว่าเชื้อสร้างเอ็นไซม์ ESBL

การใช้คู่เปรียบเทียบของ cefotaxime หรือ ceftazidime เพียงคู่เดียวจะทำให้ความไวเป็นร้อยละ 66 หรือ 86 ตามลำดับ การใช้ทั้งสองคู่ร่วมกันพบความไวเพิ่มเป็นร้อยละ 93 ของเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (78) การใช้คู่เปรียบเทียบ cefpodopime ร่วมกับ [cefpodoxime 10 มคก.กับ cefopodoxime+clavulanate (10+1) ] จะให้ความไวและความจำเพาะถึงร้อยละ 100 ของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (79)

**ภาพที่ 2.4 แสดง แสดงตรวจยืนยันการสร้างเอ็นไซม์ ESBL โดยวิธี combination disc**




*E. coli* with a TEM-52 enzyme. Note the expansion of the zone diameters around the cefotaxime (CTX), ceftazidime (CAZ), and cefpodoxime (CPD) discs when tested in the presence of clavulanic acid (CLV) versus the zone diameters for the agents tested alone. A ≥5 mm increase in zone diameter for at least one

2.3) วิธีการ dilution ตามวิธีมาตราฐาน broth dilution ของ CLSI (75) โดยเปรียบเทียบระหว่าง extended-spectrum cephalosporin เพียงอย่างเดียวและมีกรด clavulanic ร่วมด้วยเช่นเดียวกับวิธี combination disc สารต้านจุลชีพมีระดับความเข้มข้นจากมากไปน้อย แล้วใส่กรด clavulanic ให้ได้ 4 มคก./มล. ลงในทุกหลอด ค่า MIC ที่ลดลงจากการใส่กรด clavulanate ≥3 twofold dilution แสดงว่าเชื้อสร้างเอ็นไซม์ ESBL ดังตารางที่ 2.5.3 วิธีการนี้ไม่ยุ่งยากนักแต่จะต้องมีผงยามาตราฐาน (standard power) การใช้สารต้านเบต้าแลกตาเมส เช่น sulbactam หรือ tazobactam ไม่สามารถตรวจเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL บางสายพันธุ์ และ เชื้อที่สร้าง Amp-C β-lactamase บางสายพันธุ์ก็ให้ผลบวกได้เช่นกัน (32, 80)

2.4) วิธี E test ESBL บริษัทผู้ผลิต E test ได้นำวิธี combination disc มาผสมผสานกับวิธี dilution วิธีการนี้ทำโดยทำให้สารต้านจุลชีพทั้งสองด้านของแกนยา (double-ended strip) ด้านหนึ่งจะมีระดับความเข้มข้นของ cefotaxime หรือ ceftazidime ส่วนอีกด้านหนึ่งจะมีระดับความเข้มข้นของ cefotaxime หรือ ceftazidime ร่วมกับกรด clavulanic ตามภาพที่ 2.5 อัตราส่วนระหว่าง MIC ที่มีและไม่มีกรด clavulanic ≥8 หรือ ≥3 twofold dilution แสดงว่าเชื้อสร้างเอ็นไซม์ ESBL วิธีนี้ทำได้ง่ายยังมีความไวใกล้เคียงกับวิธี double disc (78) แต่ราคาแพง และการอ่านผลอาจมีปัญหา เมื่อ MIC ของ cefotaxime หรือ ceftazidime มีค่าต่ำจนอ่านค่า MIC ไม่ได้ และเนื่องจากมีการกระจายของกรด clavulanic จากด้านหนึ่งซึมผ่านอาหารเลี้ยงเชื้อไปรบกวนการอ่านผลของอีกด้านหนึ่ง

**ภาพที่ 2.5 แสดงการตรวจยืนยันการสร้างเอ็นไซม์ด้วยวิธี E test**

The ceftazidime MIC against the *E. coli*, which harboured TEM-52, is 0.32 µg/ml in the absence of clavulanate and 0.125 µg/ml in the presence of clavulanate. As the ratio of ceftazidime with and without clavulanate is ≥ 8, the strain is inferred to be an ESBL producer.

วิธีการตรวจหาเอ็นไซม์ ESBL ในแต่ละวิธีมีข้อดีและข้อจำกัด ไม่มีวิธีใดที่สามารถตรวจหาเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ได้ถูกต้องทุกสายพันธุ์ จากการเปรียบเทียบในห้องปฏิบัติการของ Vercauteren และคณะ (81) พบว่าวิธี E test ESBL ด้วย ceftazidime สามารถตรวจพบ ESBL ร้อยละ 81 ส่วนวิธี double disc พบร้อยละ 97

การตรวจหาเอ็นไซม์ ESBL นี้อาจพบผลบวกลวง (false-positive) ในเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้าง SHV-1 ในปริมาณที่สูงมากจนทำให้ MIC ต่อ ceftazidime สูงด้วย (82) MIC ที่สูงอาจเกิดจากผลของปริมาณเชื้อที่มากเกิน (inoculum effect) (83) เชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้าง SHV-1 และโปรตีน outer membrane porin ทำให้มีความแตกต่างของ MIC ระหว่าง oxyimino- β-lactams ที่ใส่และไม่ใส่กรด clavulanic (84) ส่วนผลลบลวง (false positive) ก็พบได้ในเชื้อที่สร้างเบต้า แลกตาเมสมากกว่า 1 ชนิด ในเชื้อตัวเดียวกัน ตัวอย่างเช่น ไม่สามารถตรวจพบ ESBL จากเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้าง Amp C β-lactamase ร่วมด้วย (85) นอกจากนี้ Steward และคณะ(86) พบว่ากรด clavulanicไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ ESBLที่สร้างโดย *K. pneumoniae* ประมาณร้อยละ 5

การตรวจหาเอ็นไซม์ ESBL ถึงแม้ว่ามีการพัฒนาวิธีการมากมาย แต่วิธี nucleoside sequencing นับเป็นวิธีมาตราฐานในการตรวจหายีนของเบต้าแลกตาเมสที่จำเพาะซึ่งมีอยู่ในเชื้อแต่ละสายพันธุ์ แต่วิธีดังกล่าวยังให้ผลที่แตกต่างกันขึ้นกับวิธีการที่ใช้และอ่านผลยาก เนื่องจากความหลากหลายของ sequence (36, 73) นอกจากนี้การตรวจพบยีนก็ไม่ได้แสดงว่าเชื้อจะสร้างเอ็นไซม์เสมอไป และวิธีอื่น ๆ ทั้งที่อาศัยเทคนิคทางอนุพันธุ์ศาสตร์และวิธีการทางจุลชีววิทยาคลินิก

ก็ยังไม่มีวิธีที่สามารถตรวจหาเอ็นไซม์ ESBL จากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้ถูกต้องทั้งหมด จึงยังต้องค้นหาวิธีการตรวจที่ดีและถูกต้องต่อไป

## 2.5 ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL จากการศึกษาต่าง ๆ พบว่าไม่แตกต่างจากปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infections) (87) เช่น นอนโรงพยาบาลนาน (88, 89) นอนในหออภิบาลผู้ป่วยเป็นระยะเวลานาน (90, 91) ผู้ป่วยที่มีอาการ รุนแรง (92-94) ใส่สายสวนหลอดเลือดดำหรือแดง (90-92, 94, 95) (central venous or arterial catheter) ใส่สายสวนปัสสาวะ (88, 90-94) ใส่เครื่องช่วยหายใจ (91, 92, 96) ล้างไต (97) (hemodialysis) ผ่าตัดช่องท้องแบบฉุกเฉิน (91) ใส่สาย gastrostomy หรือ jejunostomy (94) ลำไส้อุดตัน (90, 98) (gut obstruction) เคยได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม oxyimino-β-lactam (94, 98-102) เคยได้รับยาปฏิชีวนะชนิดใดชนิดหนึ่งมาก่อน (94, 95, 103) และจากการศึกษาของ กมลวรรณ จุติวรกุล และคณะ (11) ทำการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาด้วย ceftriaxone ระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ระหว่างปี พ.ศ. 2547 ถึง พ.ศ.2548 โดยดูการตอบสนองทางคลินิกที่ 72 ชั่วโมง หลังได้รับยา ceftriaxone พบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ได้แก่ เคยมีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมาก่อนในช่วง 6 เดือน

## 2.6 การรักษา

ขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบ randomized ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ปัจจุบันการรักษาเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL อาศัยข้อมูลผลความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ การศึกษาข้อมูลในสัตว์ การรายงานผู้ป่วย (case reports) และการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าและย้อนหลัง (prospective observational หรือ retrospective studies) ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษามีจำกัด เนื่องจากเชื้อจะดื้อยาหลายชนิดร่วมกัน เช่น aminoglycosides, co-trimoxazole หรือ fluoroquinolones

<u>ข้อมูลจากการทดลองในห้องปฏิบัติการ</u>

เชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL แต่ละชนิดจะไวต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม oxyimino-β-lactams แต่ละชนิดแตกต่างกัน เช่น เชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ TEM หรือ SHV-ESBLs จะไวต่อยา cefepime และ piperacillin-tazobactam แต่ถ้าปริมาณเชื้อเพิ่มขึ้นจาก 105 เป็น 107 จะพบว่าเชื้อจะดื้อต่อยาทั้งสองชนิด

เชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ CTX-M และ OXA-ESBLs บางสายพันธุ์จะดื้อต่อยา cefepime แม้จะมีเชื้อแค่ 105 เท่านั้น แต่ยังไวต่อยากลุ่ม cephamycins และ carbapenems (104-106) ในขณะที่เชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ Amp C-ESBLs พบว่าดื้อต่อยากลุ่ม oxyimino-β-lactams, cephamycins แต่ยังคงไวต่อยากลุ่ม carbapenems ยกเว้นเชื้อมีการเปลี่ยนแปลงลดจำนวนของ porin ซึ่งจะทำให้ดื้อต่อยา carbapenem ด้วย (107) นอกจากนี้เชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ IMP, VIM และ OXA-carbapenemase จะดื้อยาเกือบทุกกลุ่มยกเว้น aztreonam (40) โดยสรุปเชื้อที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL จะดื้อต่อยากลุ่ม β-lactams และมักพบดื้อต่อยากลุ่มอื่นร่วมด้วย เช่น fluoruquinolone และ aminoglycosides (108-109)

<u>ข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วย</u>

การศึกษาเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ยังไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาเปรียบเทียบแบบ randomized ส่วนใหญ่จะศึกษาในขณะที่มีการระบาด จำนวนผู้ป่วยไม่มาก และการใช้ยาปฏิชีวนะมีความหลากหลายแตกต่างกัน ทำให้ผลการศึกษาที่ได้ในแต่ละการศึกษาแตกต่างกันไม่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน ดังตารางที่ 2.7.1

จากการศึกษาของ Mechlhaff และคณะ (110) ทำการศึกษา matched case-control เปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตผู้ป่วยติดเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae 12 คน ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL และ 24 คน ซึ่งไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL หลังได้รับยา ceftizoxime พบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อสร้างเอ็นไซม์ ESBL มีอัตราตายสูงกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL (P=0.05) แต่ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการตายกับการใช้ยา ceftizoxime

จากการศึกษาของ Schiappa และคณะ (94) ทำการศึกษาผู้ป่วย 31 คน ซึ่งติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่ามีคะแนน APACHE II สูงกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ($P < 0.001$) และอัตราตายของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ถ้าได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมภายใน 3 วัน และการศึกษาของ Kim และคณะ (101) ศึกษาย้อนหลังเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยเด็กซึ่งติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* เป็นระยะเวลา 6 ปี พบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL จะมีอัตราตายสูงกว่า (ร้อยละ 26.7 เทียบกับ ร้อยละ 5.7, P=0.001)

การรักษาผู้ป่วยซึ่งติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis milabilis* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL จากหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาพีเนม เช่น imipenem หรือ meropenem จะมีอัตราการรอดชีวิต และการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น (2-4) เช่น จากการศึกษาของ Paterson และคณะ [(4)] ศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยติด

หอสมุดกลาง ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เชื้อ *K. pneumonia* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ในกระแสเลือดทั้งหมด 85 คน พบว่า เสียชีวิต 20 คน โดยผู้ป่วยที่ได้ยากลุ่มคาร์บาพีเนม (carbapenem) มีอัตราการตายที่ 14 วัน น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้

การศึกษาของ Wong-Beringer และคณะ (112) พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ที่ได้รับยากลุ่มคาร์บาพีเนม (carbarpenem) จะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ และการศึกษาของ Pak-Leung และคณะ (93) ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* ที่สร้างและไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่ากลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL จะมีอัตราการตายสูงกว่าและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ceftazidime ถึงแม้ว่าเชื้อจะไวต่อยา (MIC $\leq$8 มคก./มล.)

การศึกษาของ Paterson และคณะ (116) ทำกาศึกษาแบบไปข้างหน้าติดตามดูผลการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจาการติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ทั้งหมด 32 คน พบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอริน (Cephalosporins) ร้อยละ 54 ในกลุ่มที่มีค่า MIC <8 มคก./มล. และไม่สามารถตอบสนองต่อการรักษาถ้าค่า MIC > 8 มคก./มล. ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kang และคณะ (117) ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาที่ 72 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งมีค่า MIC ต่อยากลุ่มเซพฟาโลสปอรินมากกว่าหรือเท่ากับ 8 มคก./มล. ตอบสนองต่อการรักษาแค่ร้อยละ 0-40 แต่อัตราตายที่ 30 วัน ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ติดเชื้อซึ่งไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL

จากข้อมูลการศึกษาข้างต้นแนะนำไม่ให้ใช้ยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL โดยเฉพาะกลุ่มทีมีอาการรุนแรง แต่มีการศึกษาหลายการศึกษาพบว่าการให้ยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยบางประเภทยังตอบสนองต่อการรักษา เช่น การศึกษาของ Brun-Buisson และคณะ (5) ทำการศึกษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ทั้งหมด 62 คน โดยเพาะเชื้อได้จากปัสสาวะ (25 คน) ทางเดินหายใจ (10 คน) เลือด (10 คน) สายสวนต่างๆ (5 คน) และบาดแผล (12 คน) พบว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาเศพฟาโลสปอรินยกเว้นผู้ป่วยที่ติดเชื้อทางดินปัสสาวะโดยตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 72 (5 ใน 7 คน)

การศึกษาของ Emery และคณะ [7] ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ทั้งหมด 23 คน ซึ่งเพาะเชื้อขึ้นจาเลือด (4 คน) ปลายสายสวน (1 คน) หนอง (3 คน) น้ำในช่องท้อง (1 คน) เสมหะ (3 คน) ปัสสาวะ (11 คน) และสงสัย colonization (1 คน) พบว่ามีผู้ป่วย 9 คน ที่ดื้อยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินตอบสนองต่อการรักษาถึง 7 คน นอกจากนี้การศึกษาของ Rice และคณะ [8] พบว่าผู้ป่วย 14 คน ติดเชื้อแบคทีเรียซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL โดยมีผู้ป่วยแค่ 1 คน

เท่านั้นที่เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด ซึ่งผู้ป่วยทุกรายตอบสนองต่อการรักษาโดยมีผู้ป่วย 4 คน ได้ยา cefotaxime

อัตราการตายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL จากการศึกษาของ Kim และ คณะ (120) ศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *K. pneumoniae* ในกระแสเลือดพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมมีอัตราการตายไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะไม่เหมาะสม (ร้อยละ 26.3 เทียบกับร้อยละ 20.8% P=0.67) แต่พบว่ากลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ต้องรับการรักษาในโรงพยาบาลนานกว่า (39.6 วัน เทียบกับ 23.9 วัน P=0.008) และการศึกษาของ Lautenbach และคณะ (103) พบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL ในกระแสเลือด มีอัตราการตายไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL แต่พบว่าระยะเวลานอนรักษาในโรงพยาบาลนานกว่าในกลุ่มที่สร้างเอ็นไซม์ ESBL เช่นกัน

ในประเทศไทยจากการศึกษาของ กมลวรรณ จุติวรกุล และคณะ (11) ทำการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาด้วย ceftriaxone ระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ระหว่างปี พ.ศ. 2547 ถึง พ.ศ. 2548 โดยดูการตอบสนองทางคลินิกที่ 72 ชั่วโมง หลังได้รับยา ceftriaxone จากผลการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 52 ราย ความชุกของเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอ็นไซม์ESBLพบร้อยละ 36 กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ESBLพบว่าระยะเวลาของการตรวจไม่พบไข้หลังการรักษา (67.83 กับ 58.38 ชั่วโมง, p=0.428) ระยะเวลาเฉลี่ยของการนอนโรงพยาบาล (15.83 กับ 6.54 วัน, p=0.06) และการตอบสนองต่อการรักษาที่ 72 ชั่วโมง (33.3 กับ 19.2%, p=0.423) ไม่แตกต่างกับกลุ่มติดเชื้อซึ่งไม่สร้างเอ็นไซม์ESBLตามลำดับ แต่ผลการตอบสนองทางจุลชีววิทยา (microbiological outcome) ในกลุ่มที่เกิดจากเชื้อซึ่งสร้างเอ็นไซม์ESBLมีอัตราน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่สร้างเอ็นไซม์ (75% กับ 100%, p=0.017) ตามลำดับ

โดยสรุปการรักษาการติดเชื้อที่กรวยไตแบบเฉียบพลันจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ และไม่สร้างเอ็นไซม์ESBL ในผู้ป่วยหญิงด้วยยา ceftriaxone พบว่าผลการรักษาทางคลินิกที่ 72 ชั่วโมงไม่แตกต่างกัน และผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ 14 วัน ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แต่มีผู้ป่วยมาตรวจติดตามการรักษาที่ 14 วัน เพียง 15 คน ทำให้ไม่เห็นความแตกต่างทางสถิติได้

ดังนั้นการศึกษานี้จึงทำขึ้นเพื่อศึกษาไปข้างหน้าถึงผลการรักษาด้วยยาเซฟฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 ระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่กรวยไตจากเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* หรือ *P. mirabilis* *mirabilis* ที่สร้างเทียบกับไม่สร้างเอ็นไซม์ ESBL ระหว่างปี พ.ศ. 2549 ถึง พ.ศ.2550 โดยดูการตอบสนองทางจุลชีววิทยาคลินิกที่ 72 ชั่วโมงหลังได้รับยา ceftriaxone

**ตารางที่ 2.1 ชนิดของเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส (12) (β-lactamase)**

| β-lactamase | Examples | Substrates | Inhibition by Clavulanic Acid* | Molecular class |
|---|---|---|---|---|
| Broad spectrum | TEM-1, TEM-2, SHV-1 | Benzylpenicillin (penicillin G) , amino penicillins (amoxicillin and ampicillin) , carboxypenicillins, (carbenicillin and ticarcillin) , ureidopenicillin (piperacillin) , narrow-spectrum cephalosporins (cefazolin, cephalothin, cefamandole, cefuroxime, and others) | +++ | A |
| | OXA family | Substrates of the broad-spectrum group plus cloxacillin methicillin, and oxacillin | + | D |
| Expanded-spectrum | TEM family and SHV family | Substrates of the broad-spectrum group plus oxyimino-cephalosporins (cefotaxime, cefpodoxime, cetazidime, and ceftriaxone) and monobactam (aztreonam) | ++++ | A |
| | Others (BES-1, GES/IBC family, PER-1, PER-2, SFO-1, TLA-1, VEB-1, and VEB-2 | Same as for TEM family and SHV family | ++++ | A |
| | CTX-M family | Substrates of the expanded-spectrum group plus, for some enzymes, cefepime | ++++ | A |
| | OXA family | Same as for CTX-M family | + | D |

**ตารางที่ 2.1 (ต่อ) ชนิดของเอ็นไซม์เบต้าแลกตาเมส (12) (β-lactamase)**

| β-lactamase | Examples | Substrates | Inhibition by Clavulanic Acid* | Molecular class |
|---|---|---|---|---|
| AmpC | ACC-1, ACT-1, CFE-1, CMY family, DHA-1, DHA-2, FOX family, LAT family, MIR-1, MOX-1, and MOX-2 | Substrates of expanded-spectrum group plus cephamycins (cefotetan, cefoxitin, and others) | 0 | C |
| Carbapenemase | IMP family, VIM family, GIM-1, and SPM-1 | Substrates of the expanded-spectrum group plus cephamycins and carbapenems (ertapenem, imipenem, and meropenem) | 0 | β |
| | KPC-1, KPC-2, and KPC-3 | Same as for IMP family, VIM family GIM-1, and SPM-1 | +++ | A |
| | OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27, OXA-40, and OXA-48 | Same as for IMP family, VIM family GIM-1, and SPM-1 | + | D |

* Plus sign denote relative sensitivity to inhibition

**ตารางที่ 2.2 แสดงชนิดของเบต้าแลกตาเมสโดยแบ่งตามคุณสมบัติของโมเลกุลและหน้าที่ของเอ็นไซม์** (functional and molecular characteristics of major group of β-lactamase)

| Functional group | Major subgroup | Molecular class | Attributes of β-lactamases in functional group | Estimated number if enzymes | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 1995 | 2000 |
| 1 | | C | Often chromosomal enzymes in Gram-negative bacteria but may be plasmid-encoded. Confer resistance of all classes if β-lactams, except carbapenem (unless combine with porin changes) Not inhibited by clavulanic acid | 32 | 51 |
| 2 | | A, D | Most enzyme responsive to inhibition by clavulanic acid (unless otherwise noted) | 136 | 256 |
| | 2a | A | *Staphylococca*l and *Enterococcal* penicillinases included. Confer resistance to penicillin. | 20 | 23 |
| | 2b | A | Broad spectrum β-lactamase, including TEM-1 and SHV-1, primarily fro Gram-negative bacteria. | 16 | 16 |
| | 2be | A | Extended-spectrum β-lactamases, concerning resistance to oxyimino-cephalosporins and monobactams. | 36 | 119 |
| | 2br | A | Inhibitor resistance TEM (IRT) β-lactamases, one inhibitor-resistance SHV-derived enzyme | 9 | 24 |
| | 2c | A | Carbenicillin-hydroxyzing enzyme | 15 | 19 |
| | 2d | D | Cloxacillin- (oxacillin) -hydrolyzing enzymes, modestly inhibited by clavulanic acid | 18 | 31 |
| | 2e | A | Cephalosporinase inhibited by clavulanic acid | 19 | 20 |
| | 2f | A | Carbapenem-hydrolyzing enzymes with active site serine, inhibited by clavulanic acid | 3 | 4 |
| 3 | 3a, 3b, 3c | B | Metallo-β-lactamases conferring resistance to carbapenems and all β-lactam classes except monobactams. Not inhibited by clavulanic acid | 13 | 24 |
| 4 | | | Miscellaneous unsequence enzymes that do not fill into other group | 7 | 9 |

**ตารางที่ 2.4 แสดงอุบัติการณ์ของเชื้อ *K. pneumoniae*, *E. coli*, และ Enterobacteriaceae อื่นๆ ของประเทศต่าง ๆ**

| Country | Study name/period | *K. pneumoniae* | | *E. coli* | | Other organisms | | | Reference |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | No. of isolates | %ESBL positive | No. of isolates | %ESBL positive | Species | No. of isolates | % ESBL positive | |
| Canada | SENTRY 1997-1999 | 386 | 4.9 | 1203 | 4.2 | *P. mirabilis* | 97 | 3.1 | [47] |
| | | | | | | *Salmonella* spp. | 11 | 0.0 | |
| USA and Canada | SENTRY 1998 | 192 | 4.2 | - | - | - | - | - | [58] |
| USA | SENTRY 1997-1999 | 2017 | 7.6 | 4966 | 3.3 | *P. mirabilis* | 589 | 4.9 | [47] |
| | | | | | | *Salmonella* spp. | 79 | 0.0 | |
| USA | 1997 | 409 | 44 | 771 | 4.7 | *P. mirabilis* | 168 | 9.5 | [59] |
| Latin America | SENTRY 1997-2000 | 255 | 43.9 | 114 | 25.5 | *P. mirabilis* | 31 | 35.5 | [60] |
| Latin America | SENTRY 1997-2000 | 127 | 40 | 233 | 10.0 | - | - | - | [61] |
| Latin America | SENTRY 1997-2000 | 664 | 47.3 | 1239 | 6.7 | - | - | - | [62] |
| Latin America | SENTRY 1997-1999 | 897 | 45.4 | 2026 | 8.5 | *P. mirabilis* | 196 | 22.4 | [47] |
| | | | | | | *Salmonella* spp. | 125 | 2.4 | |
| Europe | SENTRY 1997-1999 | 946 | 22.6 | 3822 | 5.3 | *P. mirabilis* | 442 | 11.1 | [47] |
| | | | | | | *Salmonella* spp. | 128 | 0.8 | |
| Italy | 1999 | 946 | 20.0 | 4604 | 1.2 | *P. mirabilis* | 805 | 16.3 | [63] |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | *E. aerogenes* | 151 | 20.5 | |
| | | | | | | P. stuartil | 96 | 28.1 | |
| | | | | | | *K. oxytoca* | 166 | 15.1 | |
| Spain | EARSS 2001 | - | - | 1962 | 1.55 | - | - | - | [64] |
| France | 1996-2001 | 6121 | 11.4 | - | - | *E. aerogenes* | 2353 | 47.7 | [65] |
| Germany | PEG 2001 | 268 | 8.2 | 619 | 0.8 | *K. oxytoca* | 152 | 1.3 | www.p-e- |
| Netherlands | 1997 | 196 | <1 | 571 | <1 | - | - | - | g.de |
| Turkey | 1997 | 43 | 48.8 | 530 | 1.1 | *Enterobacter* spp. | 82 | 4.9 | [66] |
| | | | | | | *Citrobacter* spp. | 13 | 15.4 | [67] |
| Western Pacific | SENTRY 1997-1999 | 560 | 24.6 | 1104 | 7.9 | *P. mirabilis* | 111 | 1.8 | |
| area | | | | | | *Salmonella* spp. | 88 | 3.4 | [47] |
| | SENTRY 1998-1999 | 678 | 25.2 | 1377 | 10.1 | *P. mirabilis* | 138 | 1.4 | |
| Asian Pacific area | 1999 | 559 | 51 | 427 | 23.6 | - | - | - | [68] |
| China | 2000 | 124 | 11, 3 | 177 | 11.9 | - | - | - | [69] |
| Taiwan | | 472 | 13 | 702 | 11 | - | - | - | [70] |
| Hong Kong | | | | | | | | | [71] |

**ตารางที่ 2.5.1 การตรวจคัดกรองและตรวจยืนยันเอ็นไซม์ ESBL ด้วยวิธี disc diffusion**

| วิธี | การตรวจคัดกรอง | การตรวจยืนยัน |
|---|---|---|
| อาหารเลี้ยง | Mueller-Hinton Agar | Mueller-Hinton Agar |
| ขนาดของสารต้านจุลชีพ | cefpodoxime 10 มคก. หรือ ceftazidime 30 มคก หรือ aztreonam 30 มคก หรือ cefotaxime 30 มคก หรือ ceftriaxone 30 มคก (The use of more than one antimicrobial agent for screening improves the sensitivity of detection) | Ceftazidime 30 มคก Ceftazidime-clavulanic acid* 30/10 มคก and cefotaxime 30 มคก cefotaxime-clavulanic-acid* 30/10 มคก (Confirmatory testing requires use of both cefotaxime and ceftazidime, alone and in combination with clavulanic acid) |
| ปริมาณเชื้อ | 0.5 McFarland | 0.5 McFarland |
| อุณหภูมิและระยะเวลาในการเพาะเชื้อ | 35°ซ 16-18 ชั่วโมง | 35°ซ 16-18 ชั่วโมง |
| การอ่านและแปรผล | Cepodoxime zone ≤ 17 มม. Ceftazidime zone ≤ 22 มม. Aztreonam zone ≤ 27 มม. Cefotaxime zone ≤ 27 มม. Ceftriaxone zone ≤ 25 มม. สงสัยว่าเชื้อสร้าง ESBL | A≥ 5-mm increase in zone diameter for either antimicrobial agent tested in combination with clavulanic acid versus its zone when tested alone= เชื้อสร้าง ESBL (เช่น ceftazidime zone = 16; ceftazidime-clavulanic acid zone = 21) |

**ตารางที่ 2.5.2 การแปลผลความไวต่อสารต้านจุลชีพด้วยวิธี** disc diffusion **และ** broth dilution

| **สารต้านจุลชีพ** | Disc diffusion Zone diameter (มม.) | | Broth dilution Zone diameter (มม) | |
|---|---|---|---|---|
| | **ไว** | **ดื้อ** | **ไว** | **ดื้อ** |
| Cefpodoxime | ≥21 | ≤17 | ≤2 | ≥8 |
| Ceftazidime | ≥18 | ≤14 | ≤8 | ≥32 |
| Ceftriaxone | ≥21 | ≤13 | ≤8 | ≥64 |
| Cefotaxime | ≥23 | ≤14 | ≤8 | ≥64 |
| Aztreonam | ≥23 | ≤15 | ≤8 | ≥32 |

**ตารางที่** 2.5.3 **การตรวจคัดกรองและการตรวจยืนยันเอ็นไซม์** ESBL **ด้วยวิธีการ** broth dilution

| วิธี | การตรวจคัดกรอง | การตรวจยืนยัน |
|---|---|---|
| อาหารเลี้ยง | CAMHB cation adjusted Mueller | CAMHB |
| ขนาดของสารต้านจุลชีพ | cefpodoxime 4 มคก. หรือ ceftazidime 1 มคก. หรือ aztreonam 1 มคก. หรือ cefotaxime 1 มคก. หรือ ceftriaxone 1 มคก.<br><br>(The use of more than one antimicrobial agent for screening improves the sensitivity of detection) | Ceftazidime 0.25-128 มคก/มล.<br>Ceftazidime-clavulanic acid* 0.25/4-128/4 มคก/มล.<br>and<br>cefotaxime 0.25-64 มคก/มล.<br>cefotaxime-clavulanic-acid* 0.25/4-64/4 มคก/มล.<br>(Confirmatory testing requires use of both cefotaxime and ceftazidime, alone and in combination with clavulanic acid) |
| ปริมาณเชื้อ | 0.5 McFarland | 0.5 McFarland |
| อุณหภูมิและระยะเวลาในการเพาะเชื้อ | 35°ซ 16-18 ชั่วโมง | 35°ซ 16-18 ชั่วโมง |
| การอ่านและแปรผล | ขุ่นสงสัยว่าเชื้อสร้าง ESBL production (i.e., MIC ≥2 มคก./มล. for ceftazidime, aztreonam, cefotaxime, or ceftriaxone; or MIC ≥8 มคก./มล. for cefpodoxime) | A>3 twofold concentration decrease in an MIC for either antimicrobial agent tested in combination with clavulanic acid versus its MIC when tested alone = เชื้อสร้าง ESBL (e.g., ceftazidime MIC=8มคก./มล.; ceftazidime-clavulanic acid MIC=1 มคก./มล. |

**ตารางที่ 2.7.1 การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL**

| การศึกษา | อายุ, เพศ | โรคประจำตัว | ตำแหน่งติดเชื้อ | เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด | เชื้อ | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ | ค่า MIC (มคก./มล.) | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม | ผลการรักษา |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Caselass (121) และคณะ (retrospective, 1996 ) | 72, M | Esophageal surgery | Mediastinitis | Yes | *K. pneumoniae* | Cefepime | 16 | Amikacin | Failure; continued fevers and bacteremia despite 3 days if therapy; changed to imipenem and ciprofloxacin with cure |
| | 58, M | Biliary tract surgery | Pneumonia (nosocomial) | Yes | *E. .coli* | Cefepime | 8 | Amikacin | Failure; persistent fevers despite 3 days of therapy; cured with change to imipenem |
| | 68, M | Colon cancer surgery | UTI (nosocomial) | Yes | *E. coli* | Cefepime | 8 | Amikacin | Failure; persistent fevers despite 3 days of therapy; cured with change to imipenem |
| Venezia (122) และคณะ (retrospective, 1995) | Infant | Low birth weight | Meningitis | Yes | *K. oxytoca* | Cefotaxime | 8 | No | Failure persistent bacteremia after 5 days of cefotaxime; cured wit change to imipenem and ciprofloxacin |
| | Infant | Omphalocele repair | Pneumonia (nosocomial) | No | *K. oxytoca* | Cefotaxime | 8 | No | Failure; died received 48 hrs. of therapy |

ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL

| การศึกษา | อายุ, เพศ | โรคประจำตัว | ตำแหน่งติดเชื้อ | เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด | เชื้อ | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ | ค่า MIC (มคก./มล.) | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม | ผลการรักษา |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Wong-Beringer (112) และคณะ (retrospective, 2002) | 75, M | NA | UTI | Yes | E. coli | Ceftizoxime | 8 | Gentamicin | Failure; relapse |
| | 48, M | Kidney-pancreas transplant | UTI | Yes | E. coli | Ceftizoxime | 4 | no | Cure |
| | 82, F | | UTI | Yes | E .coli | Ceftizoxime | 4 | no | Failure |
| | 21, F | From nursing home | $1^{o}$ bacterimia | Yes | E. coli | Ceftizoxime | 1 | no | Cure |
| | 61, F | | UTI | Yes | E. coli | Ceftizoxime | 0.5 | no | Cure had previously received cefoperazone for 3 days with partial response<br>Partial response after 5 days of therapy |
| | 45, M | ESRD, ESLO | | Yes | K. pneumoniae | Ceftizoxime | 0.5 | no | Cure had previously received cefoperazone for |
| | 53, M | OLTX<br>OLTX<br>OLTX | $1^{o}$ bacterimia Peritonitis | Yes | K. pneumoniae | Ceftizoxime | <0.12 | no | 8 days without success |
| Pangon (123) และคณะ (retrospective, 1989) | 47, M | AIDS | Nosocomial pneumonia | No | K. pneumoniae | Cefoxitin | 4 | Gentamicin | Initial improvement; then had recurrence of isolation of K. pneumonia for which MIC was increased |
| Siu (124) และคณะ (retrospective, 1999) | 14, M | Ewing's sarcoma | CVL related | Yes | K. pneumoniae | Cefmetazole | 1 | Aztreonam | Cure of K. pneumonia bacteremia; died of candida fungemia 34 days later |

ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL

| การศึกษา | อายุ, เพศ | โรคประจำตัว | ตำแหน่งติดเชื้อ | เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด | เชื้อ | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ | ค่า MIC (มคก./มล.) | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม | ผลการรักษา |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Quinn (125) และคณะ (retrospective, 1989) | NA | NA | Meningitis | No | *K. pneumoniae* | Cefotaxime | 1 | No | Cure |
| Rice (126) และคณะ (retrospective, 1996) | NA<br>NA | NA<br>Pancreatitis | Nosocomial pneumonia<br>Peritonitis | No<br>No | *K. pneumoniae*<br>*K. pneumoniae and E. coli* | Ceftriaxone<br>Ceftazidime | <1<br>≤1 | No<br>NO | Failure, died<br>Death within 24 hrs. of therapy from bowel necrosis |
| Karas (127) และคณะ (retrospective, 1997) | 14, M | Multiple bowel fistula | CVL infection | Yes | *K. pneumoniae* | Cefotaxime | 0.75 | No | Failure; no improvement after 3 days of cefotaxime; cured with change to ciprofloxacin |
| Rice (117) และคณะ (retrospective, 2004) | NA | NA | NA | Yes | *E. coli* | Cefotaxime | 0.5-1 | No | Cure |
| Smith (3) และคณะ (retrospective, 1990) | 44, M | Multiple injuries from MVA | Meningitis | Yes | *K. pneumoniae* | Cefotaxime | ≤0.5-1 | Amikacin | Cure had previously been given 5 days of ceftazidime |
| Schiappa (94) (retrospective, 1996) | Child | Leukemia | NA | Yes | *E. coli* | Cefotaxime | <8 | No | Death (received less than 24 hrs. of therapy) |

ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL

| การศึกษา | อายุ, เพศ | โรคประจำตัว | ตำแหน่งติดเชื้อ | เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด | เชื้อ | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ | ค่า MIC (มคก./มล.) | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม | ผลการรักษา |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Brun-Buisson (118) และคณะ (retrospective, 1987) | NA | NA | UTI | Yes | *K. pneumoniae* | Cefotaxime or Ceftriaxone | 0.5-4 | No | Cure |
| | NA | NA | UTI | No | *K. pneumoniae* | | 0.5-4 | No | Cure |
| | NA | NA | UTI | Yes | *K. pneumoniae* | Cefotaxime or Ceftriaxone | 0.5-4 | Aminoglycoside | Cure |
| | NA | NA | UTI | No | *K. pneumoniae* | | 0.5-4 | Aminoglycoside | Cure |
| | NA | NA | Mediastinitis | Yes | *K. pneumoniae* | Cefotaxime or Ceftriaxone | 0.5-4 | Aminoglycoside | Failure |
| | NA | NA | Mediastinitis | No | *K. pneumoniae* | | 0.5-4 | Aminoglycoside | Relapse |
| | NA | NA | Empyema | Yes | *K. pneumoniae* | Cefotaxime o Ceftriaxone | 0.5-4 | Aminoglycoside | Failure |
| | | | | | | Cefotaxime or Ceftriaxone | | | |
| | | | | | | Cefotaxime or Ceftriaxone | | | |
| | | | | | | Cefotaxime or Ceftriaxone | | | |

ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL

| การศึกษา | อายุ, เพศ | โรคประจำตัว | ตำแหน่งติดเชื้อ | เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด | เชื้อ | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ | ค่า MIC (มคก./มล.) | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม | ผลการรักษา |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Emery (4) และคณะ (retrospective, 1997) | 1, M | ALL, BMT | 1° bacterimia | Yes | E. coli | Ceftazidime | >64 | Aminiglycoside | Cure |
| | 66, M | Chronic pancreatitis | Abdominal abscess | No | K. pneumoniae | Ceftriaxone | 32 | Cotrimoxazole | Failure; died from P. aeruginosa and S. aureus septicemia |
| | 56, M | Pancreatitis | Pertonitis | No | K. pneumoniae | Ceftazidime | 1 | Metronidazole | Failure, died within 24 hrs. from massive bowel necrosis |
| | 30, M | Gun shot wound | UTI | No | K. pneumoniae | Ceftazidime | >64 | No | Cure |
| | 54, M | Cervical fracture Paraplegia | UTI | No | K. pneumoniae | Ceftriaxone | 16 | Clindamycin | Cure |
| | 62, M | | | No | K. pneumoniae | Ceftriaxone | 2 | Gentamicin | |
| Paterson (116) และคณะ (prospective observation, 2001) | 72, M | Intracerebral hematoma | VAP | Yes | K. pneumoniae | Ceftazidime | 16 | Gentamicin | Failure; continued fever despite 2 days of ceftazidime; changed to imipenem with cure |
| | 76, M | Hypertension | CVL related | Yes | K. pneumoniae | Ceftriaxone | 16 | No | Failure; continued fever despite 3 days of ceftriaxone; changed to imipenem but died on 14th day of therapy |
| | 56, M | Cirrhosis | Nosocomial pneumonia | Yes | K. pneumoniae | Ceftriaxone | 12 | No | Failure; died (received 48 hrs. of therapy) |
| | 30, M | Abdominal surgery | CVL infection Surgical wound | Yes | K. pneumoniae | Ceftriaxone | | No | |

T2906278

ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL

| การศึกษา | อายุ, เพศ | โรคประจำตัว | ตำแหน่งติดเชื้อ | เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด | เชื้อ | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ | ค่า MIC (มคก./มล.) | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม | ผลการรักษา |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 54, M | Caesarean section | infection NA | Yes | K. pneumoniae | Ceftriaxone | 8 | No | Failure; continued fever despite 2 days of ceftazidime; changed to imipenem with cure |
| | 62, M | Abdominal surgery | SBP | Yes | K. pneumoniae | Cefotaxime | 4 | Amikacin | Failure; continued fever despite 3 days of ceftriaxone; changed to imipenem but died on 14th day of therapy |
| | 49, M | Cirrhosis | VAP | yes | K. pneumoniae | Cefepime | 2 | No | Failure; died (received 48 hrs. of therapy) |
| | 73, F | Neurosurgery | VAP | Yes | K. pneumoniae | Ceftriaxone | 1.5 | No | Failure; died (received 48 hrs. of therapy) |
| | 25, M | Multiple trauma BMT | CVL infection | Yes | K. pneumoniae | Cefepime | 1.5 | No | Failure; continued fever after 72 hrs; changed to meropenem with cure |
| | 25, F | | | Yes | K. pneumoniae | Cefepime | 0.5 | Gentamicin | Failure; continued fever after 4 days; changed to meropenem with cure |
| | | | | Yes | K. pneumoniae | Ceftazidime | 0.5 | Tobramycin | Cure; infection resolved but relapse with new strain after antibiotics stopped |
| | | | | | | | | | Cure |
| | | | | | | | | | Failure; died of sepsis despite 5 days of therapy |
| | | | | | | | | | Cure |

**ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL**

| การศึกษา | อายุ, เพศ | โรคประจำตัว | ตำแหน่งติดเชื้อ | เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด | เชื้อ | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ | ค่า MIC (มคก./มล.) | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม | ผลการรักษา |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kim (101) และคณะ<br><br>(retrospective, 2002) | Children | NA | NA | Yes | *K. pneumoniae* or *E. coli* | NA | 2 | NA | Cure |
| | Children | NA | NA | Yes | | NA | 4 | NA | Cure |
| | Children | NA | NA | Yes | *K. pneumoniae* or *E. coli* | NA | 4 | NA | Failure |
| | Children | NA | NA | Yes | *K. pneumoniae* or *E. coli* | NA | 4 | NA | Failure |
| | Children | NA | NA | Yes | | NA | 8 | NA | Failure |
| | Children | NA | NA | Yes | *K. pneumoniae* or *E. coli* | NA | 8 | NA | Failure |
| | | | | | *K. pneumoniae* or *E. coli* | | | | |
| | | | | | *K. pneumoniae* or *E. coli* | | | | |
| Kim (120) และคณะ<br><br>(retrospective, 2002) | 21 cases (adults) | NA | NA | Yes (all) | *K. pneumoniae* | Cephalosporins | NA | NA | 5 of 21 cases were died |

ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL

| การศึกษา | อายุ, เพศ | โรคประจำตัว | ตำแหน่งติดเชื้อ | เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด | เชื้อ | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ | ค่า MIC (มคก./มล.) | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม | ผลการรักษา |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ho (93) และคณะ (retrospective, 2002) | 70, F | Cirrhosis | SBP | Yes | *E. coli* | Ceftazidime | ≤8 | No | Failure; died of sepsis despite 3 days of therapy |
| | 72, F | DM, renal impairment | UTI | Yes | *E. coli* | Ceftazidime | ≤8 | No | Failure; continued fever despite 4 days of ceftazidime changed to imipenem but died on 7th day of therapy |
| | 69, F | DM, IHD | UTI | Yes | *E. coli* | Ceftazidime | ≤8 | No | Failure; fever resolved after addition of gentamicin |
| | 49, M | Hepatocellular carcinoma | Liver abscess | Yes | *E. coli* | Ceftazidime | ≤8 | No | Failure; liver pus on day 6 still positive for the same *E. coli* and change to imipenem but died on 35th day of therapy |
| | 83, F | Carcinoma of colon, ureteric stone | UTI | Yes | *E. coli* | Ceftazidime | ≤8 | Gentamicin | Cure |
| | 67, M | Cirrhosis | 1° bacterimia | Yes | *E. coli* | Ceftazidime | ≤8 | No | Cure |
| | 83, F | Rheumatic heart disease | UTI | Yes | *E. coli* | ceftazidime | ≤8 | Amoxi/clav | Cure |
| Kang (117, 130) และคณะ (retrospective, 2004) | 26, F | SLE, ESRD | Peritonitis | Yes | *K. pneumoniae* | Cefotaxime | 16 | NA | Failure; continued fever and abdominal pain after 4 days changed to ciprofloxacin and amikacin with cure |
| | 87, M | ESRD, COPD | Pneumoniae | Yes | *K. pneumoniae* | Cefotaxime | 16 | NA | Failure; died on 3rd day of treatment |
| | 19, F | Leukemia, neutropenia | NA | Yes | *K. pneumoniae* | Cefotaxime | 16 | NA | Failure; continued fever 3 days; changed to imipenem with cure |
| | 54, F | | SBP | Yes | *K. pneumoniae* | Cefotaxime | 16 | NA | Failure; died on 3rd day of treatment |
| | 65, M | Cirrhosis Cirrhosis | SBP | Yes | *K. pneumoniae* | ceftazidime | 16 | NA | Failure; progression to infected right pleural effusion; died on 16th day of treatment |

**ตารางที่ 2.7.1 (ต่อ) การศึกษาตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มเศพฟาโลสปอรินในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ซึ่งสร้างเอ็นไซม์ ESBL**

| การศึกษา | อายุ, เพศ | โรคประจำตัว | ตำแหน่งติดเชื้อ | เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด | เชื้อ | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ | ค่า MIC (มคก./มล.) | ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม | ผลการรักษา |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kang (117, 130) และคณะ (retrospective, 2004) | 17, M | BMT, neutropenia | NA | Yes | *K. pneumoniae* | Ceftizoxime | 8 | No | Failure; continued fever after 7 days, changed to imipenem and ciprofloxacin, but patient died on 22nd day of treatment |
| | 26, M | Acute leukemia, neutropenia | NA | Yes | *E. coli* | Ceftizoxime | 8 | Amikacin | Failure; continued fever after 3 days, changed to imipenem and amikacin with cure |
| | 39, F | ESRD, DM, neuropathic bladder | UTI | Yes | *K. pneumoniae* | Ceftazidime | 2 | Amikacin | Failure; progression to renal abscess, changed to imipenem but patient died on 28th day of treatment |
| | 79, M | Renal tumor | NA | Yes | *E. coli* | Cefotaxime | 2 | Amikacin | Cure; partial response to initial antimicrobial therapy, changed to ciprofloxacin with cure |
| | 75, M | Cholangiocarcinoma | Cholangitis | Yes | *E. coli* | Cefotaxime | 2 | No | Cure; partial response to initial antimicrobial therapy, changed to ciprofloxacin with cure |
| | 69, M | CBD stone | Cholangitis | Yes | *E. coli* | Cefotaxime | 2 | No | Cure; complete response to initial antimicrobial therapy |
| | 65, F | CBD stone | Cholangitis | Yes | *E. coli* | Cefotaxime | ≤1 | Amikacin | Cure; complete response to initial antimicrobial therapy |
| | 48, M | DM | Liver abscess | Yes | *K. pneumoniae* | Cefotaxime | ≤1 | Amikacin | Cure; antimicrobial therapy with percutaneous drainage |

ESRD= end-stage renal disease; ESLD= end-stage liver disease; OLTX=orthotopic liver transplant recipient; MVA=motor vehicle accident; UTI= urinary tract infection; CVL= central venous line; ALL= acute lymphocytic leukemia; BMT=bone marrow transplantation; NA=not available; VAP=ventilator-associated pneumoniae; SBP=spontaneous bacterial peritonitis; DM= diabetes mellitus; SLE=systemic lupus erythematous; IHD= ischemic heart disease