







แนวทางการรักษา
การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
ปี พ.ศ. 2569

IDAT 2026
Guidance for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections

16 ตุลาคม 2569

IDATT

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
Infectious Disease Association of Thailand

แนวทางการรักษา
การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน

IDAT 2026
Guidance for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections

คำนำ
นายกสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

ปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย ถือเป็นปัญหาเร่งด่วนที่ต้องได้รับการป้องกันและควบคุม เนื่องจากเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเป็นสาเหตุสำคัญของการเจ็บป่วย การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่ยาวนานขึ้น และการเสียชีวิต องค์การอนามัยโลกได้จัดลำดับความสำคัญของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาไว้หลายระดับ โดยเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพกลุ่มคาร์บาพีเนม จัดเป็นปัญหาขั้นวิกฤติที่ต้องได้รับการแก้ไขรีบด่วน ซึ่งประเทศไทยได้มีการจัดทำแผนปฏิบัติการด้านการดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติขึ้นมาอย่างต่อเนื่องเช่นกัน

เนื่องจากการก่อโรคจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานมักมีความรุนแรงทั้งจากตัวเชื้อเอง และผู้ป่วยมักจะมีโรคประจำตัวที่ทำให้การต้านทานการก่อโรคต่ำ ร่วมกับในประเทศไทยยาต้านจุลชีพที่เชื้อยังไวต่อยามีจำกัดหรือมีผลข้างเคียงสูง สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยเล็งเห็นความสำคัญดังกล่าว จึงได้จัดตั้งคณะอนุกรรมการเพื่อจัดทำแนวทางการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน เพื่อเป็นแนวทางในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่มีในประเทศไทยหรือจะมีในอนาคตอันใกล้ได้อย่างเหมาะสมและได้ประโยชน์สูงสุดในการรักษาผู้ป่วย โดยได้รับความอนุเคราะห์จากคณาจารย์ที่ทรงคุณวุฒิและมีความรู้เกี่ยวกับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาให้เกียรติมาร่วมจัดทำแนวทางฉบับนี้ เพื่อให้แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์นำไปอ้างอิง หรือใช้ประกอบในการดูแลรักษาได้อย่างเหมาะสม

ทางสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยขอขอบคุณคณะอนุกรรมการผู้จัดทำแนวทางฉบับนี้เป็นอย่างสูงที่เสียสละเวลาในการรวบรวมองค์ความรู้ที่ทันสมัยและเหมาะสมกับสถานการณ์ของประเทศไทยในปัจจุบัน หวังว่าจะเป็นประโยชน์ต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานได้อย่างเหมาะสม

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ภิรุญ มุตสิกพันธุ์
นายกสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
วาระปี พ.ศ. 2568–2570

คำนำ

ประธานคณะอนุกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2569

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานเป็นความท้าทายที่สำคัญของบุคลากรทางการแพทย์ในปัจจุบัน เนื่องจากลักษณะของเชื้อดื้อยามีการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่อง ข้อมูลทางระบาดวิทยาและหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับการรักษามีการพัฒนาอย่างรวดเร็ว รวมทั้งมียาต้านจุลชีพชนิดใหม่และแนวทางการใช้ยาที่เหมาะสมเพิ่มขึ้น ส่งผลให้การดูแลรักษาผู้ป่วยจำเป็นต้องอาศัยองค์ความรู้ที่เป็นปัจจุบันและสอดคล้องกับบริบทของประเทศไทย เพื่อเพิ่มประสิทธิผลของการรักษา ส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล และลดการเกิดเชื้อดื้อยา

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยจึงได้จัดทำแนวทางการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน โดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้องกับการดูแลรักษาโรคติดเชื้อ การจัดทำแนวทางการรักษาฉบับนี้อาศัยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบหลักฐานเชิงประจักษ์จากงานวิจัยที่มีคุณภาพ และการพิจารณาร่วมกันของผู้ทรงคุณวุฒิ เพื่อให้ได้ข้อเสนอแนะที่เหมาะสม สามารถประยุกต์ใช้ได้ในสถานพยาบาลทุกระดับ และสอดคล้องกับสถานการณ์การดื้อยาต้านจุลชีพ ตลอดจนข้อจำกัดด้านทรัพยากรและการเข้าถึงยาของประเทศไทย

คณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่าแนวทางการรักษาฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ บุคลากรทางการแพทย์และผู้ที่เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วย ช่วยสนับสนุนการตัดสินใจทางคลินิก ส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม เพิ่มคุณภาพการรักษา ลดอัตราการเสียชีวิต และภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา ตลอดจนเป็นส่วนหนึ่งของการขับเคลื่อนการดำเนินงานด้านการป้องกันและควบคุมปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพของประเทศไทยให้เกิดความยั่งยืน

ในนามของคณะผู้จัดทำ ขอขอบคุณผู้ทรงคุณวุฒิ ผู้เชี่ยวชาญ และทุกภาคส่วนที่ได้ร่วมให้ข้อเสนอแนะ สนับสนุน และมีส่วนร่วมในการจัดทำแนวทางการรักษาฉบับนี้จนสำเร็จลุล่วงด้วยดี และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าแนวทางการรักษาฉบับนี้จะได้รับการนำไปประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยและระบบสาธารณสุขของประเทศ พร้อมทั้งจะได้รับการทบทวนและปรับปรุงอย่างต่อเนื่องให้สอดคล้องกับองค์ความรู้และหลักฐานทางวิชาการที่เปลี่ยนแปลงไปในอนาคต

ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศศิโสภิณ เกียรติบูรณกุล
อุปนายกสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
วาระปี พ.ศ. 2568–2570

IDAT

รายนามคณะอนุกรรมการ

คณะอนุกรรมการจัดทำแนวทางการรักษา การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2569

- **นายแพทย์ภิรุญ มุตสิกพันธุ์** — ที่ปรึกษา
  พ.บ., วว. อายุรศาสตร์, อว. อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ
  รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อและเวชศาสตร์เขตร้อน ภาควิชาอายุรศาสตร์
  คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

- **แพทย์หญิงศศิโสภิณ เกียรติบูรณกุล** — ประธานคณะอนุกรรมการ
  พ.บ., วว. อายุรศาสตร์, วว. อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ, อว. เวชศาสตร์ครอบครัว
  ศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์
  คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

- **นายแพทย์ฐิติวัฒน์ ช่างประดับ** — คณะอนุกรรมการ
  พ.บ., วว. อายุรศาสตร์, วว. อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ
  พันเอก (พิเศษ) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แผนกโรคติดเชื้อ กองอายุรกรรม
  โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

- **นายแพทย์ธนา ขอเจริญพร** — คณะอนุกรรมการ
  พ.บ., อว. อายุรศาสตร์, อว. อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ
  ศาสตราจารย์ หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์
  คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

- **แพทย์หญิงภิญโญ รัตนาอัมพวัลย์** — คณะอนุกรรมการ
  พ.บ., วว. อายุรศาสตร์, วว. อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ, อว. เวชศาสตร์ครอบครัว, ปร.ด. ระบาดวิทยา
  ศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน ภาควิชาอายุรศาสตร์
  คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

- **แพทย์หญิงสายขวัญ โตวชิราภรณ์** — คณะอนุกรรมการ
  พ.บ., วว. อายุรศาสตร์, วว. อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ
  อาจารย์ หน่วยวิชาโรคติดเชื้อและเวชศาสตร์เขตร้อน ภาควิชาอายุรศาสตร์
  คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- **นายแพทย์รองพงศ์ โพล้งละ** — คณะอนุกรรมการ
  พ.บ., วว. อายุรศาสตร์, วว. อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ
  อาจารย์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์
  คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

- **นายแพทย์ศรัญญู ชูศรี** — คณะอนุกรรมการ
  พ.บ., วว. อายุรศาสตร์, วว. อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ, ปร.ด. ระบาดวิทยาคลินิก
  ศาสตราจารย์ หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์
  คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

- **แพทย์หญิงวลัยพร วังจินดา** — คณะอนุกรรมการฯ และเลขานุการ
  พ.บ., วว. อายุรศาสตร์, วว. อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ
  ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน ภาควิชาอายุรศาสตร์
  คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

สารบัญคำย่อชื่อเอนไซม์

AmpC — AmpC β-lactamase (AmpC cephalosporinase)
CTX-M — Cefotaximase-Munich
ESBL — Extended-spectrum β-lactamase
GES — Guiana extended-spectrum β-lactamase
GIM — German imipenemase
IBC — Integron-borne cephalosporinase
IMI — Imipenem-hydrolyzing β-lactamase
IMP — Imipenemase
KPC — *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase
L1 — L1 metallo-β-lactamase
L2 — L2 serine β-lactamase
MBL — Metallo-β-lactamase
NDM — New Delhi metallo-β-lactamase
NMC — Not metalloenzyme carbapenemase
OXA — Oxacillinase
PER — Pseudomonas extended resistance
SHV — Sulfhydryl variable β-lactamase
SIM — Seoul imipenemase
SME — *Serratia marcescens* enzyme
SPM — São Paulo metallo-β-lactamase
TEM — Temoniera β-lactamase
VEB — Vietnamese extended-spectrum β-lactamase
VIM — Verona integron-encoded metallo-β-lactamase

DRAFT

สารบัญ

เรื่อง **หน้า**

- บทนำ 8
- หลักการการจัดทำแนวทาง 9
- น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendation) และ คุณภาพของหลักฐาน (Quality of Evidence) 10
- ประเภทของการดื้อยาต้านจุลชีพ 11
- คำแนะนำทั่วไปสำหรับการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา 12
- กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพของแบคทีเรียแกรมลบ 14
- การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย 17
- แนวทางการรักษาการติดเชื้อ Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Enterobacterales 27
- แนวทางการรักษาการติดเชื้อ AmpC β-Lactamase-Producing Enterobacterales 31
- แนวทางการรักษาการติดเชื้อ Carbapenem-Resistant Enterobacterales 33
- แนวทางการรักษาการติดเชื้อ Multidrug-Resistant, Extensively Drug-Resistant และ Pandrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* 36
- แนวทางการรักษาการติดเชื้อ *Stenotrophomonas maltophilia* 41
- แนวทางการรักษาการติดเชื้อ Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* 44
- ขนาดยาต้านจุลชีพแนะนำสำหรับผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตปกติ 49
- ภาคผนวก 51

บทนำ

การดื้อยาต้านจุลชีพ (antimicrobial resistance) นับเป็นหนึ่งในภัยคุกคามสำคัญต่อระบบสาธารณสุขของโลกและประเทศไทยในศตวรรษที่ 21 โดยเฉพาะการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน (multidrug-resistant Gram-negative bacteria) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาลและการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤต ผู้ป่วยที่มีโรคร่วม รวมถึงผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยหัตถการหรืออุปกรณ์ทางการแพทย์ การเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องของเชื้อดื้อยา เช่น Enterobacterales ที่สร้างเอนไซม์ carbapenemases, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อยาหลายขนาน ส่งผลให้การรักษามีความซับซ้อนมากขึ้น อัตราการรักษาสำเร็จลดลง ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น มีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น และก่อให้เกิดภาระค่าใช้จ่ายด้านสาธารณสุขและเศรษฐกิจของประเทศอย่างมีนัยสำคัญ

ปัญหาเชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพเป็นหนึ่งในปัญหาสำคัญของระบบสาธารณสุขไทยในปัจจุบัน โดยแนวโน้มของปัญหานี้มีความรุนแรงเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในช่วงหลายปีที่ผ่านมา ส่งผลให้ยาต้านจุลชีพที่เคยมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อในอดีตมีบทบาทลดลง หรือไม่สามารถใช้รักษาได้ผลในปัจจุบัน อีกทั้งการพัฒนายาต้านจุลชีพชนิดใหม่ยังมีจำกัด และไม่ทันต่อการเปลี่ยนแปลงของปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพที่ขยายตัวอย่างรวดเร็ว รวมถึงข้อจำกัดในการเข้าถึงยาใหม่ อันเป็นผลจากข้อจำกัดด้านทรัพยากรและเศรษฐฐานะของประเทศไทย จึงมีความจำเป็นในการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล ควบคู่กับการดำเนินมาตรการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อ ตลอดจนการส่งเสริมระบบการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาและการบริหารจัดการการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุสมผล (antimicrobial stewardship)

ตลอดช่วงหลายปีที่ผ่านมา ได้มีองค์ความรู้ใหม่เกี่ยวกับกลไกการดื้อยา วิธีการตรวจวินิจฉัยทางจุลชีววิทยา ตลอดจนข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพ รวมถึงการพัฒนาและการนำยาต้านจุลชีพชนิดใหม่มาใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อต่อยาหลายขนาน หลักฐานเชิงประจักษ์จากการศึกษาทางคลินิกและคำแนะนำจากแนวทางสากลได้รับการปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยจึงได้จัดทำแนวทางการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานฉบับนี้ขึ้น โดยครอบคลุมแนวทางการรักษาการติดเชื้อ extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing Enterobacterales, AmpC-producing Enterobacterales, carbapenem-resistant Enterobacterales, *P. aeruginosa* ที่ดื้อยาหลายขนาน, *Stenotrophomonas maltophilia* และ carbapenem-resistant *A. baumannii* เพื่อเป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดังกล่าว สำหรับแพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ และผู้เกี่ยวข้องในการดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยา โดยอาศัยหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เป็นปัจจุบัน ร่วมกับบริบทด้านระบาดวิทยา แบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย และความพร้อมในการเข้าถึงทรัพยากรของแต่ละสถานพยาบาล แนวทางการรักษาฉบับนี้มุ่งหวังที่จะส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม เพิ่มประสิทธิผลของการรักษา ลดอัตราการเสียชีวิต และการเกิดเชื้อดื้อยาเพิ่มเติม

หลักการการจัดทำแนวทาง

การจัดทำแนวทางการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานฉบับนี้ อาศัยหลักฐานทางคลินิกที่มีการเผยแพร่อยู่ในฐานข้อมูลระดับนานาชาติ เช่น PubMed, SCOPUS, OVIDs, Web of Science, Google Scholar โดยใช้คำค้นหาที่เกี่ยวข้อง เช่น drug resistance, multiple, Enterobacterales, bacteria, Gram-negative, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, carbapenem-resistant และทบทวนคุณภาพการวิจัย ซึ่งพิจารณาจากรูปแบบงานวิจัย (study designs) ขนาดตัวอย่าง และผลการวิจัย ร่วมกับประสบการณ์การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานของคณะอนุกรรมการ หากมีความเห็นในการประเมินคุณภาพการศึกษาไม่ตรงกัน ประธานและเลขานุการของแนวทางฉบับนี้จะเป็นผู้พิจารณาเลือกการศึกษาเพื่อใช้อ้างอิงและสรุปต่อไป รวมถึงมีการดัดแปลงจากแนวทางการรักษาและแนวทางเวชปฏิบัติสากลที่ได้รับการยอมรับ และปรับให้มีความเหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย คำแนะนำยาต้านจุลชีพทั้งยาหลักและยาทางเลือกจะถูกระบุไว้ตามลำดับตัวอักษรในส่วน “คำแนะนำ” ในขณะที่รายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับการจัดลำดับคำแนะนำของยาแต่ละชนิดจะระบุไว้ในส่วน “การทบทวนหลักฐานทางวิชาการ”

อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษาฉบับนี้ยังอาจมีข้อจำกัดเนื่องจากการศึกษาที่ใช้อ้างอิงบางการศึกษาทำในต่างประเทศ บางการศึกษามีจำนวนผู้ป่วยน้อย หรือเป็นเพียงการศึกษาที่เป็นการรายงานผู้ป่วยหลายราย (case series) ในกรณีที่มีข้อโต้แย้งของข้อแนะนำ จะใช้เสียงของคณะอนุกรรมการส่วนใหญ่ (ฉันทามติ) ในการตัดสินพร้อมกับบันทึกข้อโต้แย้งหรือข้อสังเกตของคณะอนุกรรมการในประเด็นต่าง ๆ ไว้ในบันทึกรายงานการประชุม เพื่อให้การพิจารณาเป็นไปอย่างโปร่งใสและสามารถตรวจสอบได้

แนวทางการรักษาฉบับนี้ เป็นเครื่องมือส่งเสริมมาตรฐานการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานในผู้ใหญ่ ให้มีความเหมาะสมกับทรัพยากร ยาต้านจุลชีพที่มี และข้อจำกัดในระบบบริการสาธารณสุขของประเทศไทย โดยหวังผลให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นไปในแนวทางที่เกิดประโยชน์สูงสุดและคุ้มค่ากับทรัพยากรที่มี รวมถึงการลดภาวะทุพลภาพและอัตราการเสียชีวิต ข้อแนะนำต่าง ๆ ในแนวทางการรักษาฉบับนี้มิใช่ข้อบังคับของการปฏิบัติ แต่สามารถปรับเปลี่ยนได้ตามบริบทเฉพาะของแต่ละสถานพยาบาล ภายใต้ข้อจำกัดด้านทรัพยากรหรือสถานการณ์เฉพาะ โดยผู้ใช้สามารถปฏิบัติแตกต่างไปจากข้อแนะนำนี้ได้ในกรณีที่สถานการณ์แตกต่างออกไปหรือมีข้อจำกัดของสถานบริการและทรัพยากร หรือมีเหตุผลที่สมควรอื่น ๆ โดยใช้วิจารณญาณซึ่งเป็นที่ยอมรับและอยู่บนพื้นฐานหลักวิชาการและจรรยาบรรณ

คณะอนุกรรมการที่ดำเนินการจัดทำแนวทางการรักษาฉบับนี้ มีความเป็นอิสระในการเรียบเรียงคำแนะนำต่าง ๆ โดยที่หน่วยงานผู้สนับสนุน คือ สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยและราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ไม่มีอิทธิพลต่อเนื้อหา นอกจากนั้นยังมีการบันทึกและแสดงการมีหรือไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนของคณะอนุกรรมการไว้อย่างชัดเจน เพื่อยืนยันความโปร่งใสและความน่าเชื่อถือของแนวทางการรักษาฉบับนี้

น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendation) และคุณภาพของหลักฐาน (Quality of Evidence)

คำแนะนำในการทำแนวทางการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานฉบับนี้อ้างอิงจากหลักฐานการศึกษาทางการแพทย์และความเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ โดยมีเกณฑ์คำแนะนำแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ น้ำหนักคำแนะนำ (strength of recommendation) แสดงด้วยตัวอักษร A, B และ C และคุณภาพของหลักฐาน (quality of evidence) แสดงด้วยตัวเลขโรมัน I, II และ III รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ระดับคำแนะนำและคุณภาพของหลักฐาน

น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendation)	คุณภาพของหลักฐาน (Quality of Evidence)
A: แนะนำอย่างยิ่ง ควรต้องทำ (strong recommendation)	I: หลักฐานที่มีคุณภาพระดับดี (high quality) ได้แก่ • การศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมหลายการศึกษา (multiple randomized controlled clinical trials) ที่ให้ผลการศึกษาไปในแนวทางเดียวกัน • การทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review) และหรือ การวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ของการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม
B: แนะนำปานกลาง น่าทำ (moderate recommendation)	II: หลักฐานที่มีคุณภาพระดับปานกลาง (moderate quality) ได้แก่ IIa: การศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมที่ไม่เข้าเกณฑ์คุณภาพหลักฐาน I IIb: การศึกษาแบบสังเกต (observational studies) ที่มีคุณภาพดี หรือ การวิเคราะห์อภิมานของการศึกษาแบบสังเกต
C: แนะนำอ่อน อาจจะทำหรือไม่ทำก็ได้ (weak recommendation)	III: หลักฐานที่มีคุณภาพระดับต่ำ (low quality) ได้แก่ ความเห็นผู้เชี่ยวชาญและรายงานผู้ป่วย (case report หรือ case series)

ประเภทของการดื้อยาต้านจุลชีพ

การดื้อยาต้านจุลชีพแบ่งได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ การดื้อยาต้านจุลชีพตั้งแต่กำเนิด (intrinsic resistance) ซึ่งหมายถึง เชื้อแบคทีเรียมีคุณสมบัติตามธรรมชาติที่ไม่ไวต่อยาต้านจุลชีพบางชนิดตั้งแต่แรก เนื่องจากโครงสร้างหรือสรีรวิทยาตามปกติ เช่น *S. maltophilia* ดื้อยาต้านจุลชีพหลายชนิดในกลุ่ม cephalosporins, carbapenems และ aminoglycosides ส่วนการดื้อยาต้านจุลชีพที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired resistance) หมายถึง เชื้อแบคทีเรียที่เคยไวต่อยาเกิดการดื้อยาขึ้นภายหลัง เช่น *Escherichia coli* ที่เคยไวต่อ ceftriaxone กลับมีการดื้อ ceftriaxone จากหลาย ๆ ปัจจัย ซึ่งถือเป็นปัญหาหลักของวิกฤตการณ์เชื้อแบคทีเรียดื้อยาในปัจจุบัน การดื้อยาต้านจุลชีพยังสามารถแบ่งตามจำนวนกลุ่มยาที่ดื้อได้เป็น 3 ระดับ[1] ได้แก่

1. Multidrug resistance (MDR) หมายถึง เชื้อแบคทีเรียที่มีการดื้อยาต้านจุลชีพอย่างน้อย 1 ชนิดในอย่างน้อย 3 กลุ่มยา
2. Extensively drug resistance (XDR) หมายถึง เชื้อที่แบคทีเรียมีการดื้อยาต้านจุลชีพเกือบทุกกลุ่ม เหลือเพียง 1–2 กลุ่มที่ยังใช้รักษาได้
3. Pandrug resistance (PDR) หมายถึง เชื้อแบคทีเรียที่มีการดื้อยาต้านจุลชีพทุกกลุ่ม

อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติอาจใช้คำว่า MDR ในความหมายกว้างเพื่อเรียกรวมแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพชนิด XDR และ PDR ด้วย นอกจากนี้ การดื้อยาต้านจุลชีพอาจเรียกชื่อได้ตามกลไกการดื้อยาและรูปแบบการดื้อยาที่สำคัญทางคลินิก เช่น

1. การเรียกชื่อตามกลไกที่ทำให้เกิดการดื้อยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ (generation) 3 ได้แก่ ESBL-producing Enterobacterales และ AmpC-producing Enterobacterales
2. การเรียกชื่อตามการดื้อยากลุ่ม carbapenems เช่น carbapenem-resistant Enterobacterales ซึ่งหมายถึง Enterobacterales ที่ดื้อยากลุ่ม carbapenems อย่างน้อย 1 ชนิด หรือตรวจพบยีน carbapenemase และ carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB)
3. การเรียกชื่อตามการดื้อยาหลายกลุ่มที่มีความจำเพาะต่อแบคทีเรียบางชนิด เช่น difficult-to-treat resistant (DTR) *P. aeruginosa*[2] ซึ่งหมายถึง *P. aeruginosa* ที่ไม่ไวต่อยาต้านจุลชีพดังต่อไปนี้ทั้งหมด ได้แก่ aztreonam, cefepime, ceftazidime, ciprofloxacin, imipenem-cilastatin, levofloxacin, meropenem และ piperacillin-tazobactam

เอกสารอ้างอิง

1. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012;18:268–81.
2. adri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, et al. Difficult-to-treat resistance in Gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. Clin Infect Dis 2018;67:1803–14.

คำแนะนำทั่วไปสำหรับการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา

การแยกระหว่างการติดเชื้อ (infection) กับการมีเชื้ออยู่โดยไม่ก่อโรค (colonization) สำหรับเชื้อแบคทีเรียก่อโรคทุกชนิด ยังคงมีความสำคัญอย่างยิ่ง เนื่องจากการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสมส่งเสริมการเกิดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพและเพิ่มความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของยาที่ไม่จำเป็น แนวทางการรักษาฉบับนี้จะเป็นแนวทางสำหรับในกรณีที่การติดเชื้อนั้นสามารถระบุเชื้อก่อโรคได้ และมีการยืนยันผลความไวต่อยาต้านจุลชีพ (*in vitro* susceptibility) ของเชื้อดังกล่าวแล้ว เมื่อมียาต้านจุลชีพหลายชนิดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียงกัน การเลือกใช้ยาควรพิจารณาปัจจัยอื่นร่วมด้วย ได้แก่ ความปลอดภัยและความสามารถในการทนต่อยา ค่าใช้จ่ายและความครอบคลุมของสิทธิการรักษา ความสะดวกในการบริหารยา และการมียาอยู่ในบัญชียาของสถานพยาบาล แนวทางการเลือกยาต้านจุลชีพก่อนที่จะทราบเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุและความไวต่อยา (empirical therapy) จะอยู่นอกขอบเขตของแนวทางการรักษาฉบับนี้

การเลือกยาต้านจุลชีพเบื้องต้นก่อนที่จะทราบเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุควรพิจารณาจากเชื้อก่อโรคที่มีความเป็นไปได้มากที่สุด ความรุนแรงของโรค ตำแหน่งที่สงสัยจะติดเชื้อ และปัจจัยเฉพาะของผู้ป่วย เช่น ประวัติแพ้ยากลุ่ม β-lactams อย่างรุนแรง ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือโรคไตที่มีอยู่ ปัจจัยเพิ่มเติมที่ควรนำมาพิจารณาในการเลือกยาต้านจุลชีพร่วมด้วย ได้แก่ ข้อมูลทางจุลชีววิทยาก่อนหน้า (prior microbiologic data) รวมถึงชนิดของเชื้อจุลชีพและผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ (antimicrobial susceptibility; AST) ภายใน 12 เดือนที่ผ่านมา ประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา ข้อมูลระบาดวิทยาและข้อมูล AST ของเชื้อก่อโรคที่มีความเป็นไปได้มากที่สุดของโรงพยาบาล เมื่อสามารถระบุเชื้อก่อโรคได้แล้ว ควรทบทวนและปรับการรักษาให้เหมาะสม โดยนำผลความไวต่อยา และข้อมูลเกี่ยวกับการมีเอนไซม์ β-lactamases และหรือยีนที่มีความสำคัญทางคลินิก มาประกอบการพิจารณา หากมีข้อมูลดังกล่าว

ระยะเวลาในการรักษาและการเปลี่ยนเป็นยาชนิดกิน

แนวทางการรักษาฉบับนี้ไม่ได้มีคำแนะนำจำเพาะเกี่ยวกับระยะเวลาการรักษา โดยทั่วไปแล้ว ระยะเวลาการรักษาการติดเชื้อจุลชีพดื้อยาไม่จำเป็นต้องนานกว่าการติดเชื้อที่ไวต่อยา[1] เมื่อทราบผลความไวต่อยาแล้ว อาจพบว่ายาที่เลือกใช้ตั้งแต่ที่ยังไม่ทราบเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุ ไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อก่อโรคในหลอดทดลอง ข้อมูลดังกล่าวอาจมีผลต่อการพิจารณาระยะเวลาการรักษา ตัวอย่างเช่น การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน (uncomplicated urinary tract infections; uUTIs) ซึ่งหมายถึงการติดเชื้อที่จำกัดอยู่ที่กระเพาะปัสสาวะในผู้หญิงหรือผู้ชายที่ไม่มีไข้[2] โดยทั่วไปมีอาการไม่รุนแรงและสามารถหายได้เอง หากยาที่เลือกให้ไปก่อนในช่วงแรกไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อก่อโรค แต่ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้น โดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องเก็บปัสสาวะเพาะเชื้อซ้ำ เปลี่ยนยา หรือขยายระยะเวลาการรักษา ในทางตรงกันข้าม สำหรับการติดเชื้อที่ตำแหน่งอื่น รวมถึงการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อน (complicated urinary tract infections; cUTIs) หากผลความไวต่อยาแสดงว่ายาที่ให้ไปก่อนในช่วงแรกไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อที่เป็นสาเหตุ และผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกไม่ดีขึ้น ควรเปลี่ยนเป็นยาที่เชื้อมีผลการทดสอบไวต่อยา และควรเริ่มนับระยะเวลาการรักษาจากวันที่เริ่มให้ยาที่มีฤทธิ์ต่อเชื้อ ทั้งนี้ cUTIs หมายถึง การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่ลุกลามออกนอกกระเพาะปัสสาวะ

ซึ่งรวมถึงภาวะต่าง ๆ เช่น กรวยไตอักเสบ (pyelonephritis) มีไข้หรือมีการติดเชื้อในกระแสเลือด การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับสายสวน (catheter-associated UTIs) และต่อมลูกหมากอักเสบ (prostatitis)[2] การกำหนดระยะเวลาการรักษาควรพิจารณาปัจจัยเฉพาะของผู้ป่วยร่วมด้วย ได้แก่ ภาวะภูมิคุ้มกัน ประสิทธิภาพของการควบคุมแหล่งติดเชื้อ (source control) และการตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษา เมื่อสามารถทำได้ควรพิจารณาเปลี่ยนจากยารูปแบบฉีดหรือที่ให้ทางหลอดเลือดดำ (intravenous; IV) เป็นยารูปแบบกิน โดยควรเป็นไปตามเกณฑ์ต่อไปนี้ คือ เชื้อก่อโรคไวต่อยากินที่เหมาะสม ผู้ป่วยมีภาวะไหลเวียนโลหิตคงที่ (hemodynamically stable) มียากินที่คาดว่าจะมีระดับยาเพียงพอที่ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ และมีการดูดซึมยาทางระบบทางเดินอาหารอย่างเพียงพอ[3]

เอกสารอ้างอิง

1. Soto CL, Hsu AJ, Lee JH, Dzintars K, Choudhury R, Jenkins TC, et al. Identifying effective durations of antibiotic therapy for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacterales bloodstream infections: a multicenter observational study. Clin Infect Dis 2024;78:27–30.
2. Trautner BW, Cortes-Penfield NW, Gupta K, Hirsch EB, Horstman M, Moran GJ, et al. IDSA 2025 guideline update on complicated urinary tract infections [cited 2026 Aug 30]. Available from: https://www.idsociety.org/practice-guideline/complicated-urinary-tract-infections/
3. Heil EL, Bork JT, Abbo LM, Barlam TF, Cosgrove SE, Davis A, et al. Optimizing the management of uncomplicated Gram-negative bloodstream infections: consensus guidance using a modified Delphi process. Open Forum Infect Dis 2021;8:ofab434.

กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพของแบคทีเรียแกรมลบ

แบคทีเรียสามารถดื้อยาต้านจุลชีพผ่านหลายกลไก[1] (รูปที่ 1) ได้แก่

1. การทำลายหรือเปลี่ยนโครงสร้างของยาต้านจุลชีพโดยเอนไซม์ (enzymatic inactivation) เป็นกลไกหลักของการดื้อยากลุ่ม aminoglycosides โดยการสร้างเอนไซม์หลายชนิด และการดื้อยากลุ่ม β-lactams โดยการสร้างเอนไซม์ β-lactamases

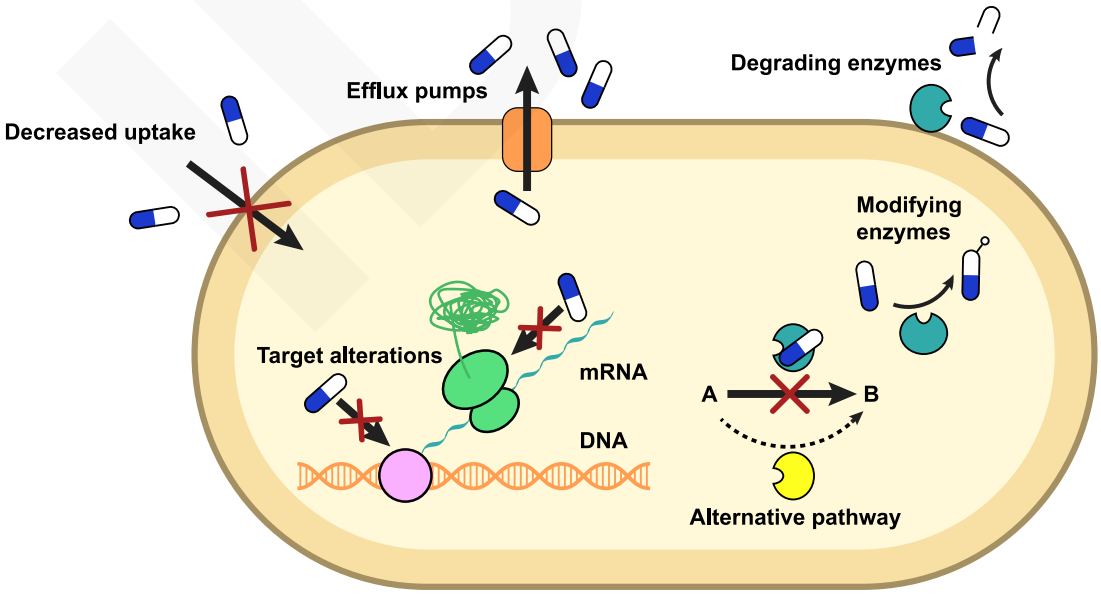
2. การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งเป้าหมายของยาต้านจุลชีพ (target alteration) เช่น การกลายพันธุ์ของ DNA gyrase ทำให้ดื้อยากลุ่ม fluoroquinolones

3. การนำยาออกจากเซลล์โดยการปั๊มออก (active efflux) โดยแบคทีเรียสร้างโปรตีนพิเศษที่เรียกว่า efflux pump เพื่อนำยาที่ซึมเข้าไปข้างในให้ออกนอกเซลล์ ซึ่ง efflux pump อาจจะจำเพาะกับยาชนิดใดชนิดหนึ่งหรือ efflux pump เดียวกัน แต่สามารถนำยาออกได้หลายชนิด

4. การเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่าน (permeability) ของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ทำให้มีการนำยาเข้าสู่เซลล์ลดลง

5. การเปลี่ยนแปลงเส้นทางของการจัดหาหรือสร้างสารอาหารจำเป็น (bypass of metabolic pathway) โดยแบคทีเรียไม่จำเป็นต้องพึ่งพากระบวนการเดิมที่ถูกยายับยั้งไว้ ส่งผลให้ยาหมดฤทธิ์และไม่สามารถทำลายแบคทีเรียได้ เช่น การดื้อ trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)

6. การสร้างตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์มากขึ้น (overproduction of antimicrobial targets)



วาดโดย นายแพทย์รองพงศ์ โพล้งละ

รูปที่ 1 กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพหลักของแบคทีเรียแกรมลบ

แบคทีเรียมักจะมีกลไกหลักในการดื้อยาต้านจุลชีพแต่ละชนิดที่จำเพาะ แต่สามารถดื้อยาผ่านกลไกหลายชนิดได้พร้อมกัน เช่น การสร้าง β-lactamases ร่วมกับการปั๊มยาออก หรือการสร้าง β-lactamases หลายชนิดพร้อมกัน กลไกการดื้อยาแต่ละชนิดของแบคทีเรียแกรมลบ แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพตามชนิดของแบคทีเรียแกรมลบ[1]

เชื้อจุลชีพ	กลุ่มยาต้านจุลชีพ	กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพที่สำคัญและยีนที่เกี่ยวข้อง
Enterobacterales เช่น *E. coli*, *K. pneumoniae*	β-lactams	• การทำลายยาโดยเอนไซม์ ได้แก่ ESBLs (เช่น CTX-M) และcarbapenemases (เช่น NDM, OXA-48-like, KPC) • แบคทีเรียบางชนิดโดยเฉพาะ *Enterobacter cloacae* complex, *Klebsiella aerogenes*, *Citrobacter freundii* และ *Hafnia alvei* สามารถชักนำให้เกิดการสร้าง AmpC β-lactamases • การลดความสามารถในการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นนอก
	Fluoroquinolones	• การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งเป้าหมายของยา เช่น การกลายพันธุ์ของ *gyrA* • การปั๊มยาออก • การปกป้องตำแหน่งเป้าหมายของยา เช่น โปรตีน Qnr ที่สร้างจากยีน *qnr* ซึ่งถ่ายทอดผ่านพลาสมิด (plasmid-mediated) จะจับและปกป้อง DNA gyrase และ topoisomerase IV ไม่ให้ ยากลุ่ม fluoroquinolones ออกฤทธิ์
	Aminoglycosides	• การดัดแปลงยาโดย aminoglycoside modifying enzymes • การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งเป้าหมายของยา ได้แก่ การเติมหมู่ methyl ที่ไรโบโซม
P. aeruginosa	β-lactams	• การลดความสามารถในการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นนอก เช่น การสูญเสีย OprD • การปั๊มยาออก เช่น MexAB-OprM, MexXY • การทำลายยาโดยเอนไซม์ ได้แก่ AmpC cephalosporinases, ESBLs และ metallo-β-lactamases (เช่น IMP, VIM)
	Aminoglycosides	• การดัดแปลงยาโดย aminoglycoside modifying enzymes • การปั๊มยาออก เช่น MexXY • การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งเป้าหมายของยา เช่น การเติมหมู่ methyl ที่ไรโบโซม
	Fluoroquinolones	• การปั๊มยาออก เช่น MexAB, CD, EF, XY, GH, VW • การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งเป้าหมายของยา เช่น การกลายพันธุ์ของ DNA gyrase (*gyrA*) และ topoisomerase IV (*parC*)
	Multi-drug resistant	• การเพิ่มการแสดงออกของระบบปั๊มยาออก (overexpression) ของ MexA-MexB-OprM active efflux system ทำให้ดื้อยากลุ่ม fluoroquinolones, ยากลุ่ม tetracyclines และ trimethoprim
A. baumannii	β-lactams	• การทำลายยาโดยเอนไซม์ เช่น AmpC cephalosporinases, plasmid-acquired β-lactamases (TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB families), metallo-β-lactamases (IMP, VIM, SIM, NDM, OXA-type carbapenemases โดยเฉพาะ OXA-23, OXA-40 และ OXA-58 • การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งเป้าหมายของยาต้านจุลชีพ (penicillin-binding proteins) • การลดความสามารถในการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์ • การปั๊มยาออก

ตารางที่ 2 กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพตามชนิดของแบคทีเรียแกรมลบ[1] (ต่อ)

เชื้อจุลชีพ	กลุ่มยาต้านจุลชีพ	กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพที่สำคัญและยีนที่เกี่ยวข้อง
A. baumannii	Aminoglycosides	• การดัดแปลงยาโดย aminoglycoside modifying enzymes • การปั๊มยาออก
	Fluoroquinolones	• การปั๊มยาออก
	Tigecycline	• การปั๊มยาออก
S. maltophilia	β-lactams	• การทำลายยาโดยเอนไซม์ ได้แก่ inducible L1 metallo-β-lactamases และ L2 serine β-lactamases • การลดความสามารถในการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นนอก
	TMP-SMX	• การเปลี่ยนแปลงเอนไซม์เป้าหมายของ sulfonamide (*sul1*, *sul2* บนพลาสมิดหรือ class 1 integrons)
	Fluoroquinolones	• การปั๊มยาออก • การปกป้องตำแหน่งเป้าหมายของยา เช่น การสร้างโปรตีน SmQnr
	Multi-drug resistant	• การปั๊มยาออกหลายชนิดโดย *smeDEF* ทำให้ดื้อยากลุ่ม tetracyclines, erythromycin, chloramphenicol, norfloxacin และ ofloxacin

เอกสารอ้างอิง

1. Perez F, Stiefel U, Bonomo RA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Blaser MJ, Cohen JI, Holland SM, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025. p. 229-251.e4.

การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย

การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย ควรปฏิบัติตามแนวทางและการแปลผลตามมาตรฐานของ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)[1] หรือ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)[2] ที่มีการปรับปรุงอย่างสม่ำเสมอ การทดสอบสามารถทำได้ทั้งวิธี disk diffusion หรือการหา minimum inhibitory concentration (MIC) ซึ่งโดยทั่วไปจะใช้วิธี broth microdilution เป็นวิธีมาตรฐาน การแปลผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพที่ใช้บ่อยในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนานตามแนวทางของ CLSI ปี พ.ศ. 2569 แสดงดังตารางที่ 3–6

นอกจากนี้ทั้ง CLSI และ EUCAST ยังแนะนำการทำการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพแบบรวดเร็ว (rapid antimicrobial susceptibility testing; RAST) หรือการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพโดยตรงจากขวดเพาะเชื้อเลือดที่ให้ผลบวก (positive blood culture) ซึ่งเมื่อทำการทดสอบควบคู่กับการระบุเชื้ออย่างรวดเร็วด้วยวิธี matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) จะทำให้สามารถออกผลการทดสอบความไวได้รวดเร็วขึ้น

ตารางที่ 3 การแปลผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของ Enterobacterales ยกเว้น *Salmonella* spp. และ *Shigella* spp.[1]

ยาต้านจุลชีพ	ปริมาณยาในดิสก์ (ไมโครกรัม)	ความกว้างของโซน (มิลลิเมตร)				MIC (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)				หมายเหตุ
		S	SDD	I	R	S	SDD	I	R	
Amoxicillin-clavulanate	20/10	≥18	-	14–17^	≤13	≤8/4	-	16/8^	≥32/16	
Piperacillin-tazobactam	100/10	≥25	-	-	≤20	≤8/4	-	-	≥32/4	
Ceftriaxone	30	≥23	-	20–22^	≤19	≤1	-	2^	≥4	
Ceftazidime	30	≥21	-	18–20^	≤17	≤4	-	8^	≥16	
Cefepime	30	≥23	19–24	-	≤18	≤2	4–8	-	≥16	
Ertapenem	10	≥22	-	19–21^	≤18	≤0.5	-	1^	≥2	
Imipenem	10	≥23	-	20–22^	≤19	≤1	-	2^	≥4	
Meropenem	10	≥23	-	20–22^	≤19	≤1	-	2^	≥4	

ตารางที่ 3 การแปลผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของ Enterobacterales ยกเว้น *Salmonella* spp. และ *Shigella* spp.[1] (ต่อ)

ยาต้านจุลชีพ	ปริมาณยาในดิสก์ (ไมโครกรัม)	ความกว้างของโซน (มิลลิเมตร)				MIC (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)				หมายเหตุ
		S	SDD	I	R	S	SDD	I	R	
Ceftazidime-avibactam	30/20	≥21	-	-	≤20	≤8/4	-	-	≥16/4	ถ้าโซนมีความกว้าง 20–22 มิลลิเมตร ต้องทำ MIC ยืนยัน
Ceftolozane-tazobactam	30/10	≥22	-	19–21^	≤18	≤2/4	-	4/4^	≥8/4	
Aztreonam	30	≥21	-	18–20^	≤17	≤4	-	8^	≥16	
Aztreonam-avibactam	30/20	≥25	-	22–24^	≤21	≤4/4	-	8/4^	≥16/4	ถ้าโซนมีความกว้าง 22–24 มิลลิเมตร ต้องทำ MIC ยืนยัน
Gentamicin	10	≥18	-	15–17^	≤14	≤2	-	4^	≥8	
Amikacin	30	≥20	-	17–19^	≤16	≤4	-	8^	≥16	
Colistin หรือ polymyxin B	-	-	-	-	-	-	-	≤2	≥4	สามารถใช้ colistin broth disk elution หรือ colistin agar test แทนได้
Tetracycline	30	≥15	-	12–14		≤4	-	8	≥16	ถ้าไวต่อ tetracycline จะไวต่อ doxycycline และ minocycline แต่ถ้าไม่ไวต่อ tetracycline ควรทำการทดสอบความไวต่อ doxycycline หรือ minocycline
Minocycline	30	≥16	-	13–15	≤12	≤4	-	8	≥16	
Ciprofloxacin	5	≥26	-	22–25^	≤21	≤0.25	-	0.5^	≥1	
Levofloxacin	5	≥21	-	17–20^	≤16	≤0.5	-	1^	≥2	ขนาด 750 มก. ทางหลอดเลือดดำหรือกิน ทุก 24 ชม.
TMP-SMX	1.25/23.75	≥16	-	11–15	≤10	≤2/38	-	-	≥4/76	

ตารางที่ 3 การแปลผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของ Enterobacterales ยกเว้น *Salmonella* spp. และ *Shigella* spp.[1] (ต่อ)

ยาต้านจุลชีพ	ปริมาณยาในดิสก์ (ไมโครกรัม)	ความกว้างของโซน (มิลลิเมตร)				MIC (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)				หมายเหตุ
		S	SDD	I	R	S	SDD	I	R	
Fosfomycin	200 และต้องเติม glucose-6-phosphate	≥16	-	13–15	≤12	≤64	-	128	≥256	เฉพาะการตรวจ *E. coli* จากปัสสาวะเท่านั้น และการทำ MIC ต้องทำด้วยวิธี agar dilution เท่านั้น โดยต้องมีการเติม glucose-6-phosphate
Nitrofurantoin	300	≥17	-	15–16	≤14	≤32	-	64	≥128	เฉพาะการตรวจจากปัสสาวะเท่านั้น

^ยาที่มีแนวโน้มที่จะมีความเข้มข้นสูงในปัสสาวะ
I, intermediate; MIC, minimum inhibitory concentration; R, resistant; S, susceptible; SDD, susceptible dose-dependent; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole

ตารางที่ 4 การแปลผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของ *Pseudomonas aeruginosa*[1]

ยาต้านจุลชีพ	ปริมาณยาในดิสก์ (ไมโครกรัม)	ความกว้างของโซน (มิลลิเมตร)			MIC (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)			หมายเหตุ
		S	I	R	S	I	R	
Piperacillin-tazobactam	100/10	≥22	18–21	≤17	≤16/4	32/4	≥64/4	
Ceftazidime	30	≥18	15–17^	≤14	≤8	16^	≥32	
Cefepime	30	≥18	15–17^	≤14	≤8	16^	≥32	
Ceftazidime-avibactam	30/20	≥21	-	≤20	≤8/4	-	≥16/4	
Ceftolozane-tazobactam	30/10	≥21	17–20^	≤16	≤4/4	8/4^	≥16/4	
Aztreonam	30	≥22	16–21^	≤15	≤8	16^	≥32	
Imipenem	10	≥19	16–18^	≤15	≤2	4^	≥8	
Meropenem	10	≥19	16–18^	≤15	≤2	4^	≥8	
Amikacin	30	≥17	15–16^	≤14	≤16	32^	≥64	เฉพาะการตรวจจากปัสสาวะ เท่านั้น

ตารางที่ 4 การแปลผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของ *Pseudomonas aeruginosa*[1] (ต่อ)

ยาต้านจุลชีพ	ปริมาณยาในดิสก์ (ไมโครกรัม)	ความกว้างของโซน (มิลลิเมตร)			MIC (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)			หมายเหตุ
		S	I	R	S	I	R	
Colistin หรือ polymyxin B	-	-	-	-	-	≤2	≥4	สามารถใช้วิธี colistin broth disk elution หรือ colistin agar แทนได้
Ciprofloxacin	5	≥25	19–24^	≤18	≤0.5	1^	≥2	
Levofloxacin	5	≥22	15–21^	≤14	≤1	2^	≥4	

^ยาที่มีแนวโน้มที่จะมีความเข้มข้นสูงในปัสสาวะ

I, intermediate; MIC, minimum inhibitory concentration; R, resistant; S, susceptible

ตารางที่ 5 การแปลผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของ *Acinetobacter* spp.[1]

ยาต้านจุลชีพ	ปริมาณยาในดิสก์ (ไมโครกรัม)	ความกว้างของโซน (มิลลิเมตร)			MIC (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)			หมายเหตุ
		S	I	R	S	I	R	
Ampicillin-sulbactam	10/10	≥22	17–21	≤16	≤8/4	16/8	≥32/16	
Piperacillin-tazobactam	100/10	≥21	18–20	≤17	≤16/4	32/4–64/4	≥128/4	
Ceftriaxone	30	≥21	14–20	≤13	≤8	16–32	≥64	
Ceftazidime	30	≥18	15–17	≤14	≤8	16	≥32	
Cefepime	30	≥18	15–17	≤14	≤8	16	≥32	
Imipenem	10	≥22	19–21	≤18	≤2	4	≥8	
Meropenem	10	≥18	15–17	≤14	≤2	4	≥8	
Gentamicin	10	≥19	14–18	≤13	≤2	4	≥8	
Amikacin	30	≥20	17–19	≤16	≤8	16	≥32	ขนาด 20 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชม
Colistin หรือ polymyxin B	-	-	-	-	-	≤2	≥4	ไม่สามารถใช้ colistin broth disk elution หรือ colistin agar test แทนได้

ตารางที่ 5 การแปลผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของ *Acinetobacter* spp.[1] (ต่อ)

ยาต้านจุลชีพ	ปริมาณยาในดิสก์ (ไมโครกรัม)	ความกว้างของโซน (มิลลิเมตร)			MIC (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)			หมายเหตุ
		S	I	R	S	I	R	
Minocycline	30	≥22	18–21	≤17	≤1	2	≥4	ถ้าโซนมีความกว้าง 18–21 มิลลิเมตร ต้องทำ MIC ยืนยัน
Ciprofloxacin	5	≥21	16–20	≤15	≤1	2	≥4	
Levofloxacin	5	≥17	14–16	≤13	≤2	4	≥8	
TMP-SMX	1.25/23.75	≥16	11–15	≤10	≤2/38	-	≥4/76	

I, intermediate; MIC, minimum inhibitory concentration; R, resistant; S, susceptible; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole

ตารางที่ 6 การแปลผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของ *Stenotrophomonas maltophilia*[1]

ยาต้านจุลชีพ	ปริมาณยาในดิสก์ (ไมโครกรัม)	ความกว้างของโซน (มิลลิเมตร)			MIC (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)			หมายเหตุ
		S	I	R	S	I	R	
Minocycline	30	≥26	21–25	≤20	≤1	2	≥4	
Levofloxacin	5	≥17	14–16	≤13	≤2	4	≥8	
TMP-SMX	1.25/23.75	≥16	11–15	≤10	≤2/38	-	≥4/76	
Aztreonam-avibactam	-	-	-	-	-	-	-	ใช้ broth disk elution

I, intermediate; MIC, minimum inhibitory concentration; R, resistant; S, susceptible; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole

การทดสอบการสร้างเอนไซม์ Extended-Spectrum β-Lactamases

ไม่จำเป็นต้องทำการทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBLs ให้ดูจากความไวต่อยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ยกเว้นทำการทดสอบเพื่อการศึกษาระบาดวิทยาหรือเพื่อการป้องกันและการควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล สามารถทำการทดสอบโดยดูการเปลี่ยนแปลงขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของโซน (zone diameter) หรือทำ MIC ของ ceftazidime และ cefotaxime ในขณะที่ไม่มีและมี clavulanic acid ซึ่งสามารถทำการทดสอบได้กับ *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Escherichia coli* และ *Proteus mirabilis* เท่านั้น การทำนายเบื้องต้น

ว่า Enterobacterales สร้างเอนไซม์ ESBLs หรือไม่ พิจารณาได้จากแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ (ตารางที่ 7) โดยจะมีการดื้อยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3, cefepime และ aztreonam แต่ยังมีความไวหรือไวปานกลาง (intermediate) ต่อ amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam และ cefoxitin

การทดสอบการสร้างเอนไซม์ AmpC β-Lactamases

ไม่มีการทดสอบการสร้าง AmpC β-lactamases ที่เป็นมาตรฐาน ให้พิจารณาผลการทดสอบความไวของเชื้อที่สามารถเหนี่ยวนำการสร้าง AmpC β-lactamases ได้ ได้แก่ *Enterobacter cloacae* complex, *K. aerogenes*, *Citrobacter freundii* และ *Hafnia alvei* อาจพิจารณาจากแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ (ตารางที่ 7) การทำนายเบื้องต้นว่า Enterobacterales สร้างเอนไซม์ AmpC β-lactamases หรือไม่ จากการดื้อ amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam, aztreonam และ cefoxitin แต่ยังไวต่อ cefepime

ตารางที่ 7 ลักษณะและชนิดของเอนไซม์ β-Lactamases ตาม Ambler Classification และตัวอย่างเอนไซม์ที่พบบ่อยในแบคทีเรียแกรมลบ[3]

Ambler Classification	Class A	Class B	Class C	Class D
ตำแหน่งออกฤทธิ์	Serine	Metallo-β-lactamase (Zn^{2+})	Serine	Serine
สารยับยั้ง	Clavulanic acid	EDTA	Boronic acid	Clavulanic acid (ขึ้นกับชนิดเอนไซม์)
Bush-Jacoby classification	2	3	1	2
สารตั้งต้น				
ยากลุ่ม penicillins และ cephalosporins ที่ออกฤทธิ์แคบ (narrow spectrum)	TEM-1, SHV-1			OXA ใน *P. aeruginosa*
ยากลุ่ม cephalosporins ที่ออกฤทธิ์กว้าง (extended spectrum)	Enterobacterales: TEM-derived, SHV-derived และ CTX-M *P. aeruginosa*: PER-1, VEB-1, GES-1, GES-2 และ IBC-2	+ (R)	Enterobacterales และ *Acinetobacter* spp.: AmpC	OXA ใน *P. aeruginosa*
ยากลุ่ม cephamycins เช่น cefoxitin	- (S)	+ (R)	+ (R)	+ (R)
Cefepime	+ (R)	+ (R)	- (S)	+ (R)
ยากลุ่ม monobactams ได้แก่ aztreonam	+ (R)	- (S)	+ (R)	+ (R)

ตารางที่ 7 ลักษณะและชนิดของเอนไซม์ β-Lactamases ตาม Ambler Classification และตัวอย่างเอนไซม์ที่พบบ่อยในแบคทีเรียแกรมลบ[3] (ต่อ)

Ambler Classification	Class A	Class B	Class C	Class D
ยากลุ่ม carbapenems	Enterobacterales: KPC, NMC/IMI และ SME	Enterobacterale: NDM *P. aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp.: IMP, VIM GIM, SPM และ SIM	- (S)	*Acinetobacter* spp.: OXA-23-like Enterobacterales: OXA-48-like

+, เป็นสารตั้งต้น; -, ไม่เป็นสารตั้งต้นหรือเป็นสารตั้งต้นที่ไม่ดี; EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; I, intermediate; R, resistant; S, susceptible

การทดสอบการสร้างเอนไซม์ Carbapenemases

การทดสอบเพื่อระบุชนิดของ carbapenemases มีประโยชน์สำหรับเป็นข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อพิจารณาการรักษา โดยเฉพาะสำหรับ Enterobacterales และ *P. aeruginosa* วิธีที่แม่นยำ ได้แก่ การทดสอบโคโลนีของเชื้อโดยวิธีการตรวจวิเคราะห์ระดับโมเลกุล (molecular detection) ของยีนที่พบบ่อย เช่น bla_{KPC}, bla_{IMP}, bla_{VIM}, bla_{NDM}, bla_{OXA-48} หรือการตรวจด้วย lateral flow assay ซึ่งมีข้อพึงระวังในการแปลผล โดยต้องคำนึงอยู่เสมอว่าการตรวจไม่พบยีนหรือเอนไซม์นั้น เชื้อแบคทีเรียยังสามารถดื้อยาด้วยเอนไซม์หรือกลไกอื่นที่ไม่อยู่ในชุดทดสอบได้

นอกจากนี้ ยังมีการทดสอบโดยวิธีการตรวจวิเคราะห์ระดับโมเลกุลจากขวดเพาะเชื้อเลือดที่ให้ผลบวกหรือเสมหะได้โดยตรงอีกด้วย การทดสอบการสร้างเอนไซม์ carbapenemases โดยที่ไม่ระบุชนิดของ carbapenemases อาจมีประโยชน์ไม่มากในการดูแลรักษาผู้ป่วย แต่อาจมีประโยชน์ในการศึกษาระบาดวิทยา หรือการป้องกันและการควบคุมการติดเชื้อ การทดสอบดังกล่าว ได้แก่ การทดสอบ carbapenemase Nordmann-Poirel (Carba NP) สำหรับ Enterobacterales และ *P. aeruginosa* การทดสอบ modified carbapenem inactivation method (mCIM) สำหรับ Enterobacterales และ *P. aeruginosa* และการทดสอบ mCIM with EDTA-modified carbapenem inactivation method (eCIM) สำหรับ Enterobacterales ถึงแม้การทดสอบ mCIM ร่วมกับ eCIM จะสามารถแยกเชื้อที่สร้าง serine carbapenemase กับ metallo-β-lactamases ได้ แต่สามารถพบผลลบลวง (false negative) ในเชื้อที่สร้าง OXA-232 (OXA-48-like) หรือเชื้อที่สร้าง NDM ร่วมกับ OXA-181 (OXA-48-like)[2] รายละเอียดวิธีทดสอบการสร้างเอนไซม์ carbapenemases แสดงดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 วิธีทดสอบการสร้างเอนไซม์ Carbapenemases สำหรับ Enterobacterales และ *Pseudomonas aeruginosa*[1]

วิธีการทดสอบ	Carba NP	mCIM	mCIM และ eCIM	วิธีอื่น เช่น การตรวจวิเคราะห์ระดับโมเลกุล, lateral flow assay
เชื้อที่สามารถทำการทดสอบได้	Enterobacterales และ *P. aeruginosa*	Enterobacterales และ *P. aeruginosa*	Enterobacterlaes ที่ทดสอบ mCIM แล้วได้ผลบวก	แบคทีเรียแกรมลบ เช่น Enterobacterales และ *P. aeruginosa*
ข้อดี	ให้ผลรวดเร็ว	ใช้อุปกรณ์และน้ำยาที่มีอยู่แล้วในห้องปฏิบัติการ	ใช้อุปกรณ์และน้ำยาที่มีอยู่แล้วในห้องปฏิบัติการ	สามารถระบุชนิดของ carbapenemases
ข้อจำกัด	• ไม่สามารถระบุชนิดของ carbapenemases • ต้องใช้น้ำยาจำเพาะซึ่งมีอายุการใช้งานสั้น • อาจพบผลที่แปลผลไม่ได้ (invalid results) • มีข้อจำกัดในการตรวจหาเอนไซม์ OXA-48-like	• ไม่สามารถระบุชนิดของ carbapenemases • ใช้เวลาในการเพาะเชื้อข้ามคืน • เพิ่มภาระงานของเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ • มีข้อจำกัดในการตรวจหาเอนไซม์ OXA-48-like เช่น OXA-232	• ไม่สามารถระบุชนิดของ carbapenemases • ใช้เวลาในการเพาะเชื้อข้ามคืน • เพิ่มภาระงานของเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ • อาจมีผลลบลวงในแบคทีเรียที่สร้าง serine carbapenemases (เช่น KPC, OXA-48, OXA-181) ร่วมกับ MBL	• ต้องการอุปกรณ์และน้ำยาจำเพาะ • ตรวจได้เฉพาะเอนไซม์ที่อยู่ในชุดตรวจ

Carba NP, carbapenemase Nordmann-Poirel; eCIM, EDTA-modified carbapenem inactivation method; EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; mCIM, modified carbapenem inactivation method

การทดสอบความไวต่อ Colistin และ Polymyxin B

วิธีทดสอบความไวต่อ colistin ที่เป็นมาตรฐาน ได้แก่ broth microdilution สามารถใช้วิธี colistin broth disk elution หรือวิธี colistin agar test แทนได้ สำหรับ Enterobacterales และ *P. aeruginosa* ไม่ใช้การทดสอบด้วยวิธี disk หรือ gradient diffusion เนื่องจากมีข้อผิดพลาดสูง ส่วนวิธีทดสอบความไวต่อ polymyxin B แนะนำใช้วิธี broth microdilution เท่านั้น แต่สามารถใช้ผลความไวของ colistin เพื่อแปลผลความไวของ polymyxin B ได้ เนื่องจากถือว่าเป็นยาที่เทียบเท่ากัน (equivalent agents)

การทดสอบความไวต่อ Sulbactam, Fosfomycin รูปแบบฉีด และ Tigecycline

ไม่มีคำแนะนำในการแปลผลจุดตัดความไว (breakpoints) ตามคำแนวทางของ CLSI สำหรับการทดสอบความไวต่อ sulbactam, fosfomycin รูปแบบฉีด และ tigecycline

ไม่แนะนำให้ทำการทดสอบความไวต่อ sulbactam ที่เป็นยาเดี่ยวเพื่อปรับขนาดยาที่ใช้รักษาผู้ป่วย เนื่องจากการทดสอบทำได้ยากและไม่มีจุดตัดความไว อาจพิจารณาทำเพื่อรวบรวมข้อมูลการกระจาย (distribution) MIC ของ *A. baumannii* complex ในโรงพยาบาล ในกรณีที่ต้องการทำการทดสอบความไวต่อ sulbactam ให้ทำ MIC โดยวิธี broth microdilution เนื่องจากวิธี gradient diffusion อาจให้ผลการดื้อยาลวงโดยเฉพาะที่ MIC ระดับสูง[4]

การทดสอบความไวต่อ fosfomycin รูปแบบฉีด แนะนำให้ทำด้วยวิธีที่ใช้ agar (agar-based method) การแปลผลความไวต่อ fosfomycin รูปแบบฉีด ตามแนวทางของ Food and Drug Administration (FDA) susceptibility test interpretive criteria (STIC) ประเทศสหรัฐอเมริกา[5] และ EUCAST[3] แสดงดังตารางที่ 9 และการแปลผลความไวต่อ tigecycline ตามแนวทางของ STIC และ EUCAST แสดงดังตารางที่ 10

ตารางที่ 9 การแปลผลการทดสอบความไวต่อ Fosfomycin รูปแบบฉีด[2,5]

เชื้อจุลชีพ	ปริมาณยาในดิสก์ (ไมโครกรัม)	ความกว้างของโซน (มิลลิเมตร)			MIC (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)			หมายเหตุ
FDA STIC		S	I	R	S	I	R	
E. coli	200 และต้องเติม glucose-6-phosphate 50 ไมโครกรัม	≥24	21–23	≤20	≤8	16	≥32	ขนาด 6 ก. ทางหลอดเลือดดำ 1 ชม. ทุก 8 ชม. ในผู้ป่วยที่มีค่าประมาณการชำระครีแอทินิน (estimated creatinine clearance) 50 มิลลิลิตร/นาที
K. pneumoniae	200 และต้องเติม glucose-6-phosphate 50 ไมโครกรัม	≥18	15–17	≤14	≤32	64	≥128	ขนาด 6 ก. ทางหลอดเลือดดำ 1 ชม. ทุก 8 ชม. ในผู้ป่วยที่มีค่าประมาณการชำระครีแอทินิน 50 มิลลิลิตร/นาที
EUCAST		S	I	R	S	I	R	
E. coli	200 และต้องเติม glucose-6-phosphate 50 ไมโครกรัม	≥24	-	<24	≤8	-	>8	• เฉพาะการตรวจจากปัสสาวะเท่านั้น • ไม่มีเกณฑ์การแปลผลสำหรับ Enterobacterales อื่น, *P. aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp.

EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; FDA STIC, Food and Drug Administration susceptibility test interpretive criteria; I, intermediate; R, resistant; S, susceptible

ตารางที่ 10 การแปลผลการทดสอบความไวต่อ Tigecycline[2,5]

เชื้อจุลชีพ	ปริมาณยาในดิสก์ (ไมโครกรัม)	ความกว้างของโซน (มิลลิเมตร)			MIC (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)			หมายเหตุ
FDA STIC		S	I	R	S	I	R	
Enterobacterales	15	≥19	15–18	≤14	≤2	4	≥8	มีความไวต่อยาลดลงสำหรับ *Proteus* spp., *Providencia* spp., และ *Morganella* spp.
EUCAST		S	I	R	S	I	R	
E. coli และ *C. koseri*	15	≥18	-	<18	≤0.5	-	>0.5	ไม่มีเกณฑ์การแปลผลสำหรับ Enterobacterales อื่น, *S. maltophilia* และ *Acinetobacter* spp.

EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; FDA STIC, Food and Drug Administration susceptibility test interpretive criteria; I, intermediate; R, resistant; S, susceptible

เอกสารอ้างอิง

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 36th ed. Wayne (PA): The Institute; 2026. CLSI supplement M100. (ISBN 978-1-68440-306-6 [Electronic]).
2. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 16.0, 2026 [cited 2026 Aug 30]. Available from https://www.eucast.org
3. Perez F, Stiefel U, Bonomo RA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Blaser MJ, Cohen JI, Holland SM, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025. p. 229-251.e4.
4. Ungthammakhun C, Vasikasin V, Cheh-Oh N, Santimaleeworagun W, Changpradub D. Clinical relevance of antimicrobial susceptibility testing methods in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* Pneumonia: a secondary analysis of a randomized controlled trial. Antibiotics (Basel) 2026;15:189.
5. US Food and Drug Administration. Antibacterial Susceptibility Test Interpretive Criteria [cited 2026 Aug 30]. Available from https://www.fda.gov/drugs/development-resources/antibacterial-susceptibility-test-interpretive-criteriaerial.

แนวทางการรักษาการติดเชื้อ Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Enterobacterales

คำแนะนำ

การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน

- แนะนำให้ nitrofurantoin เป็นยาหลัก (A, IIa)
- พิจารณาให้ ciprofloxacin, fosfomycin รูปแบบกิน, levofloxacin, piperacillin-tazobactam หรือ TMP-SMX เป็นยาทางเลือก ในกรณีที่ไม่สามารถให้ยาหลักได้ หากเชื้อไวต่อยา (B, IIb)
- อาจพิจารณาให้ amoxicillin-clavulanate เป็นยาทางเลือกได้ ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาอื่นได้ หากเชื้อไวต่อยา (B, IIb)
- ไม่แนะนำให้ใช้ cefepime แม้เชื้อไวต่อยา (A, IIb)
- ไม่แนะนำให้ใช้ aztreonam-avibactam, ceftazidime-avibactam และ ceftolozane-tazobactam ในกรณีที่มีทางเลือกในการใช้ยาอื่น (A, III)

การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อน

- แนะนำให้ยากลุ่ม carbapenems กลุ่ม 2 (biapenem, doripenem, imipenem-cilastatin และ meropenem) เป็นยาหลัก (A, IIa)
- กรณีที่พ้นภาวะ sepsis หรือ septic shock และไม่มีภาวะแอลบูมินต่ำ (hypoalbuminemia) พิจารณาให้ ertapenem ได้ (B, IIa)
- พิจารณาให้ยากลุ่ม aminoglycosides เป็นยาทางเลือก หากเชื้อไวต่อยา (B, IIb)
- กรณีที่มีอาการไม่รุนแรงและไม่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด พิจารณาให้ piperacillin-tazobactam เป็นยาทางเลือกได้ หากเชื้อไวต่อยา (B, IIb)
- พิจารณาให้ ciprofloxacin, levofloxacin หรือ TMP-SMX เป็นยาทางเลือก หากเชื้อไวต่อยา (B, IIb)
- แนะนำให้เปลี่ยนเป็น ciprofloxacin, levofloxacin หรือ TMP-SMX รูปแบบกิน เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว หากเชื้อไวต่อยา (A, IIb)
- ไม่แนะนำให้ใช้ cefepime แม้เชื้อไวต่อยา (A, IIb)
- ไม่แนะนำให้ใช้ aztreonam-avibactam, ceftazidime-avibactam และ ceftolozane-tazobactam ในกรณีที่มีทางเลือกในการใช้ยาอื่น (A, III)

การติดเชื้อแบบลุกลาม

- การติดเชื้อแบบลุกลาม (invasive infection) หมายถึง การติดเชื้อในกระแสเลือด และการติดเชื้อที่อวัยวะอื่น ๆ นอกทางเดินปัสสาวะ เช่น การติดเชื้อในช่องท้อง ปอดอักเสบ การติดเชื้อผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน
- แนะนำให้ยากลุ่ม carbapenems กลุ่ม 2 เป็นยาหลัก สำหรับการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีภาวะ sepsis หรือ septic shock (A, IIa)
- กรณีที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดที่พ้นภาวะ sepsis หรือ septic shock และไม่มีภาวะแอลบูมินต่ำ พิจารณาให้ ertapenem ได้ (B, IIa)
- กรณีที่ให้ piperacillin-tazobactam ไปก่อนในช่วงแรกของการรักษา แล้วพบภายหลังว่ามีการติดเชื้อในกระแสเลือด แต่ผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิกดี หากเชื้อไวต่อยา (MIC ≤8/4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร; มล.) อาจพิจารณาให้ piperacillin-tazobactam ต่อได้ (B, IIa)
- กรณีที่ให้ยาอื่นที่ไม่ใช่ยากลุ่ม carbapenems กลุ่ม 2 ไปก่อนในช่วงแรกของการรักษา แล้วพบภายหลังว่ามีการติดเชื้อในกระแสเลือดและเชื้อไม่ไวต่อยา แต่ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้น แนะนำให้เปลี่ยนเป็นกลุ่ม carbapenems กลุ่ม 2 (A, III)
- พิจารณาให้ ciprofloxacin, levofloxacin หรือ TMP-SMX เป็นยาทางเลือก ในกรณีที่ไม่ได้มีการติดเชื้อในกระแสเลือด หากเชื้อไวต่อยา (B, IIb)
- แนะนำให้เปลี่ยนเป็น ciprofloxacin, levofloxacin หรือ TMP-SMX รูปแบบกิน เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว หากเชื้อไวต่อยา (A, IIb)
- ไม่แนะนำให้ใช้ cefepime แม้เชื้อไวต่อยา (A, IIb)
- ไม่แนะนำให้ใช้ aztreonam-avibactam, ceftazidime-avibactam และ ceftolozane-tazobactam ในกรณีที่มีทางเลือกในการใช้ยาอื่น (A, III)

การทบทวนหลักฐานทางวิชาการ

แนะนำ nitrofurantoin เป็นยาหลัก ในการรักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าให้ผลการรักษาที่ดีกว่า fosfomycin รูปแบบกิน และเชื้อมักยังไวต่อยา พิจารณาให้ fosfomycin รูปแบบกินเป็นยาทางเลือก เนื่องจากมีระดับยาสูงในปัสสาวะ และเชื้อมักยังไวต่อยา ในประเทศไทยพบว่า มีอัตราการดื้อ fluoroquinolones และ TMP-SMX ค่อนข้างสูง แต่หากเชื้อไวต่อยา พิจารณาให้ fluoroquinolones หรือ TMP-SMX เป็นยาทางเลือกได้ อาจพิจารณาให้ amoxicillin-clavulanate ในกรณีที่เชื้อไวต่อยาและไม่สามารถใช้ยาชนิดอื่นได้ เนื่องจากมีประสิทธิภาพด้อยกว่ายาหลักที่แนะนำ และมีโอกาสเกิดการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะซ้ำหลังการรักษาสูง[1]

การศึกษา MERINO พบว่า การให้ piperacillin-tazobactam ไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่ามีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า meropenem ในการรักษาการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacterales (ESBL-E) ในกระแสเลือด โดยกลุ่มที่ได้ piperacillin-tazobactam มีอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วันสูงกว่า[2] (ร้อยละ 12.3 เทียบกับร้อยละ 3.7, p = 0.90) จึงแนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยยากลุ่ม carbapenems กลุ่ม 2 เป็นยาหลัก ในกรณีที่มีการติดเชื้อ ESBL-E ในกระแสเลือดหรือมีการติดเชื้อรุนแรง

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ ertapenem และยากลุ่ม carbapenems กลุ่ม 2 พบว่า ertapenem ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากยากลุ่ม carbapenems กลุ่ม 2 โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการคงที่แล้ว[3,4] จึง

พิจารณาให้ ertapenem ได้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ ESBL-E ที่พ้นภาวะ sepsis หรือ septic shock แล้ว และไม่มีภาวะแอลบูมินต่ำ แม้ว่ามีการติดเชื้อในกระแสเลือด เพื่อลดการใช้ยากลุ่ม carbapenems กลุ่ม 2 ที่ออกฤทธิ์กว้างเกินความจำเป็น และสนับสนุนหลักการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุสมผล

พิจารณาให้ piperacillin-tazobactam เป็นยาทางเลือกสำหรับรักษาการติดเชื้อ ESBL-E ที่มีอาการไม่รุนแรง เช่น มี Pitt bacteremia score <4 หรือมีแหล่งติดเชื้อที่มีปริมาณเชื้อต่ำ (low-inoculum) เช่น การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ[5-7] มีการศึกษาแบบสังเกตหลายการศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างระหว่างการให้ piperacillin-tazobactam และยากลุ่ม carbapenems นอกจากนี้ การศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะส่วนบนจาก ESBL-E พบว่ากลุ่มที่ได้ piperacillin-tazobactam มีแนวโน้มตรวจพบเชื้อดื้อยากลุ่ม carbapenems ภายใน 30 วัน น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยากลุ่ม carbapenems อย่างมีนัยสำคัญ[8] สำหรับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ ESBL-E ในกระแสเลือด ยังแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม carbapenems ต่อหลังจากทราบผลการเพาะเชื้อแล้ว แม้เชื้อจุลชีพมีความไวต่อยาชนิดอื่น อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่เริ่ม piperacillin-tazobactam ไปก่อนในช่วงแรกของการรักษา และภายหลังพบว่าเชื้อไวต่อยา ร่วมกับผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิกดี อาจพิจารณาให้ piperacillin-tazobactam ต่อได้ โดยข้อมูลจากการวิเคราะห์ซ้ำ (post hoc analysis) ของการศึกษา MERINO ซึ่งหลังจากตัดข้อมูลของเชื้อจุลชีพที่ไม่ไวต่อ piperacillin-tazobactam ออกจากการวิเคราะห์ พบอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วันเท่ากับร้อยละ 9 ในกลุ่มที่ได้ piperacillin-tazobactam เทียบกับร้อยละ 4 ในกลุ่มที่ได้ meropenem มีความแตกต่าง (absolute risk difference) ร้อยละ 5 (ร้อยละ 95 ช่วงความเชื่อมั่น −1 ถึง 10) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[9]

แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม aminoglycosides เป็นยาทางเลือกสำหรับการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ เนื่องจากยากลุ่มนี้มีความเข้มข้นในปัสสาวะและเนื้อเยื่อไต (renal parenchyma) สูง มีความสะดวกในการบริหารยา สามารถบริหารยาได้วันละครั้ง สำหรับการรักษาการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะด้วยยากลุ่ม aminoglycosides มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่ายาต้านจุลชีพชนิดอื่นในการลดอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน โดยเฉพาะการติดเชื้อ *E. coli*[10]

การรักษาด้วย cefepime ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ ESBL-E ที่ไวต่อยา ให้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ด้อยกว่าและเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่าการรักษาด้วยยากลุ่ม carbapenems[11] โดยการศึกษาหนึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้ cefepime มีความล้มเหลวในการรักษาร้อยละ 67 แม้เชื้อจะมี MIC ของ cefepime 1–2 ไมโครกรัม/มล.[12] ดังนั้น จึงไม่แนะนำให้ใช้ cefepime ในการรักษาการติดเชื้อ ESBL-E แม้เชื้อจะไวต่อยา

ไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม β-lactam/β-lactamase inhibitors ชนิดใหม่ ได้แก่ aztreonam-avibactam, ceftazidime-avibactam และ ceftolozane-tazobactam ในการรักษาการติดเชื้อ ESBL-E เนื่องจากยังมียาชนิดอื่นที่ยังคงมีประสิทธิภาพดีเพียงพอในการรักษา ควรสงวนยากลุ่มนี้ไว้ใช้เฉพาะกับการติดเชื้อจุลชีพที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems หรือดื้อยาหลายขนานที่ไม่มีทางเลือกใช้ยาอื่น

เอกสารอ้างอิง

1. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. JAMA 2005;293:949–55.
2. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E. coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. JAMA 2018;320:984–94.
3. Collins VL, Marchaim D, Pogue JM, Moshos J, Bheemreddy S, Sunkara B, et al. Efficacy of ertapenem for treatment of bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:2173–7.
4. Rattanaumpawan P, Werarak P, Jitmuang A, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of de-escalation therapy to ertapenem for treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an open-label randomized controlled trial. BMC Infect Dis 2017;17:183.
5. Gatti M, Cojutti PG, Pea F. Piperacillin-tazobactam vs. carbapenems for treating hospitalized patients with ESBL-producing Enterobacterales bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. J Glob Antimicrob Resist 2024;39:27–36.
6. Muhammed M, Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Comparison between carbapenems and beta-lactam/beta-lactamase inhibitors in the treatment for bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: a systematic review and meta-analysis. Open Forum Infect Dis 2017;4:ofx099.
7. Stefanos SS, Sakaan S, Samarin M, Gelfand MS, Cleveland KO, Gant J, et al. Assessing clinical cure of empirical piperacillin/tazobactam for ESBL urinary tract infections (ACCEPT-UTI). JAC Antimicrob Resist 2023;5:dlad055.
8. Sharara SL, Amoah J, Pana ZD, Simner PJ, Cosgrove SE, Tamma PD. Is piperacillin-tazobactam effective for the treatment of pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms? Clin Infect Dis 2020;71:e331–7.
9. Henderson A, Paterson DL, Chatfield MD, Tambyah PA, Lye DC, De PP, et al. Association between minimum inhibitory concentration, beta-lactamase genes and mortality for patients treated with piperacillin/tazobactam or meropenem from the MERINO study. Clin Infect Dis 2021;73:e3842–50.
10. Zohar I, Schwartz O, Yossepowitch O, David SSB, Maor Y. Aminoglycoside versus carbapenem or piperacillin/tazobactam treatment for bloodstream infections of urinary source caused by Gram-negative ESBL-producing Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 2019;75:458–65.
11. Wang R, Cosgrove SE, Tschudin-Sutter S, Han JH, Turnbull AE, Hsu AJ, et al. Cefepime therapy for cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae bacteremia. Open Forum Infect Dis 2016;3:ofw132.
12. Seo YB, Lee J, Kim YK, Lee SS, Lee JA, Kim HY, et al. Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. BMC Infect Dis 2017;17:404.

แนวทางการรักษาการติดเชื้อ AmpC β-Lactamase Producing Enterobacterales

คำแนะนำ

- แนะนำหลีกเลี่ยงยากลุ่ม penicillins และ cephalosporins ยกเว้น cefepime (A, IIb)
- กรณีที่ให้ ceftriaxone (cefotaxime หรือ ceftazidime) ไปก่อนในช่วงแรกของการรักษา แล้วพบภายหลังว่ามีการติดเชื้อ AmpC β-lactamase producing Enterobacterales แต่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อไม่รุนแรง มีการตอบสนองทางคลินิกดี และควบคุมแหล่งติดเชื้อได้ อาจพิจารณาให้ ceftriaxone (cefotaxime หรือ ceftazidime) ต่อจนครบระยะเวลาการรักษาได้ (B, IIb)

การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน

- แนะนำให้ nitrofurantoin หรือ TMP-SMX เป็นยาหลัก หากเชื้อไวต่อยา (A, III)
- พิจารณาให้ยากลุ่ม aminoglycosides ครั้งเดียว, ceftriaxone ครั้งเดียว, ciprofloxacin หรือ levofloxacin เป็นยาทางเลือก หากเชื้อไวต่อยา (A, III)

การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อน

- แนะนำให้ ciprofloxacin, levofloxacin หรือ TMP-SMX เป็นยาหลัก หากเชื้อไวต่อยา (A, III)
- พิจารณาให้ยากลุ่ม aminoglycosides เป็นยาทางเลือก ในกรณีที่เชื้อมีการดื้อยาหรือมีข้อจำกัดการใช้ยาหลัก (A, III)

กรณีติดเชื้อตำแหน่งอื่นนอกทางเดินปัสสาวะ

- แนะนำให้ cefepime เป็นยาหลัก (A, IIb)
- แนะนำให้ยากลุ่ม carbapenems ถ้าเชื้อมีการสร้าง ESBLs ร่วมด้วยหรือมี MIC ของ cefepime >2 ไมโครกรัม/มล. (A, IIb)
- แนะนำให้เปลี่ยนเป็น ciprofloxacin, levofloxacin หรือ TMP-SMX รูปแบบกิน เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว หากเชื้อไวต่อยา (A, III)

การทบทวนหลักฐานทางวิชาการ

การสร้างเอนไซม์ AmpC β-lactamase เกิดจาก 3 กลไก ได้แก่ การแสดงออกของยีนบนโครโมโซมแบบถูกเหนี่ยวนำได้ (inducible chromosomal gene expression) การคลายการยับยั้งยีนบนโครโมโซมอย่างถาวร (stable chromosomal gene de-repression) และการแสดงออกของยีนตลอดเวลา (constitutively expressed AmpC genes) ซึ่งมักอยู่บนพลาสมิดหรือแทรกอยู่ในโครโมโซม[1,2] โดยกลไกแรกทำให้มีการสร้าง AmpC เพิ่มขึ้นเมื่อได้รับยาต้านจุลชีพบางชนิด ส่งผลให้ MIC สูงขึ้นและอาจเกิดการดื้อยาระหว่างการรักษา แม้ผลทดสอบตั้งต้นจะรายงานว่าไวต่อยา พบได้บ่อยใน *E. cloacae* complex, *K. aerogenes*, *C. freundii* และ *H. alvei* ซึ่งอาจ

เกิดการดื้อยาระหว่างการรักษาด้วย ceftriaxone, cefotaxime หรือ ceftazidime[3] ส่วนอีก 2 กลไกที่เป็นการผลิต AmpC ในระดับสูงอย่างต่อเนื่อง มักตรวจพบว่าเชื้อไม่ไวต่อยาตั้งแต่ต้น พบได้ใน *E. coli* และ *Shigella* spp. บางสายพันธุ์ย่อย (strain)[4]

ยาต้านจุลชีพที่เหนี่ยวนำการสร้าง AmpC รุนแรง ได้แก่ aminopenicillins, ยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 1, ยากลุ่ม cephamycins และยากลุ่ม carbapenems แต่ยากลุ่ม carbapenems จะทนต่อการถูก AmpC ย่อยสลายได้ดี ส่วน ceftriaxone, ceftazidime และ piperacillin-tazobactam เป็นตัวเหนี่ยวนำอ่อน (weak) แต่ถูก AmpC ย่อยสลายได้ง่าย ในขณะที่ cefepime เหนี่ยวนำ AmpC เพียงเล็กน้อยและทนต่อการถูกย่อยสลายด้วยเอนไซม์ มีประสิทธิภาพดีในการรักษาเชื้อที่สร้าง AmpC[5,6] จึงแนะนำหลีกเลี่ยงยากลุ่ม penicillins และ cephalosporins ยกเว้น cefepime

ยาที่ไม่ใช่ยากลุ่ม β-lactams เช่น TMP-SMX, nitrofurantoin, ยากลุ่ม fluoroquinolones, ยากลุ่ม aminoglycosides ไม่เหนี่ยวนำและไม่ถูก AmpC ย่อยสลาย จึงมีความเหมาะสมในการรักษาการติดเชื้อ Enterobacterales ที่สร้าง AmpC[7] ส่วนยากลุ่ม β-lactam/β-lactamase inhibitors ชนิดใหม่ ได้แก่ aztreonam-avibactam และ ceftazidime-avibactam มีฤทธิ์ยับยั้ง AmpC ได้ดีในห้องปฏิบัติการ แต่ยังต้องการข้อมูลการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมและควรสงวนไว้สำหรับรักษาเชื้อที่ดื้อยากลุ่ม carbapenems[8,9] ไม่แนะนำให้ใช้ ceftolozane-tazobactam เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการรักษาเชื้อกลุ่มนี้ไม่แน่นอน

เอกสารอ้างอิง

1. Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA, Johnson JK, Simner PJ. A Primer on AmpC β-lactamases: necessary knowledge for an increasingly multidrug-resistant world. Clin Infect Dis 2019;69:1446–55.
2. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. Clin Microbiol Rev 2009;22:161–82.
3. Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, King JH, Lippert WE, Iglesias T, et al. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase-producing organisms. Clin Infect Dis 1995;21:1107–13.
4. Bennett PM, Chopra I. Molecular basis of beta-lactamase induction in bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:153–8.
5. Sanders CC, Bradford PA, Ehrhardt AF, Bush K, Young KD, Henderson TA, et al. Penicillin-binding proteins and induction of AmpC beta-lactamase. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2013.
6. Hancock RE, Bellido F. Antibacterial in vitro activity of fourth generation cephalosporins. J Chemother 1996;8 Suppl 2:31–6.
7. Harris PN, Wei JY, Shen AW, Abdile AA, Paynter S, Huxley RR, et al. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bloodstream infections caused by *Enterobacter*, *Citrobacter* or *Serratia* species: a systematic review with meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2016;71:296–306.
8. Sader HS, Mendes RE, Doyle TB, Davis AP, Castanheira M. Characterization of *Enterobacter cloacae* and *Citrobacter freundii* species complex isolates with decreased susceptibility to cephalosporins from United States hospitals and activity of ceftazidime/avibactam and comparator agents. JAC Antimicrob Resist 2021;3:dlab136.
9. Golden AR, Adam HJ, Baxter M, Walkty A, Lagacé-Wiens P, Karlowsky JA, et al. In Vitro activity of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against gram-negative bacilli isolated from patients in canadian intensive care units. Diagn Microbiol Infect Dis 2020;97:115012.

แนวทางการรักษาการติดเชื้อ Carbapenem-Resistant Enterobacterales

คำแนะนำ

การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน

- แนะนำให้ nitrofurantoin เป็นยาหลัก หากเชื้อไวต่อยา (A, IIa)
- พิจารณาให้ fosfomycin รูปแบบกิน เป็นยาทางเลือก หากเชื้อไวต่อยา (B, IIb)
- พิจารณาให้ meropenem ขนาดสูงและหยดทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน (high-dose extended-infusion) หากเชื้อไวต่อยา (MIC ของ meropenem ≤1 ไมโครกรัม/มล.) (B, IIb)
- พิจารณาให้ยากลุ่ม aminoglycosides เช่น amikacin หรือ colistin ครั้งเดียว หากเชื้อไวต่อยา (B, IIb)

การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อนและการติดเชื้อนอกทางเดินปัสสาวะ

- แนะนำให้ ceftazidime-avibactam เป็นยาหลัก หากเชื้อไวต่อยา (A, IIb)
- แนะนำให้ aztreonam-avibactam เป็นยาหลัก หรือ ceftazidime-avibactam ร่วมกับ aztreonam หากเชื้อดื้อ ceftazidime-avibactam (A, IIb)
- ในกรณีที่สามารถตรวจยีนดื้อยาได้
  - หากตรวจพบ OXA-48-like หรือ KPC โดยไม่พบ MBL แนะนำให้ ceftazidime-avibactam (A, IIb)
  - หากตรวจพบ MBL แนะนำให้ aztreonam-avibactam หรือ ceftazidime-avibactam ร่วมกับ aztreonam (A, IIb)

การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อนที่ไม่สามารถใช้ยาต้านจุลชีพหลักได้

- พิจารณาให้ meropenem ขนาดสูงและหยดทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน หากเชื้อไวต่อ meropenem (MIC ≤1 ไมโครกรัม/มล.) (B, IIb)
- พิจารณาให้ amikacin, colistin (B, IIb) หรือ fosfomycin รูปแบบฉีด (B, III) เป็นยาเดี่ยว หากเชื้อไวต่อยา

การติดเชื้อนอกทางเดินปัสสาวะที่ไม่สามารถใช้ยาต้านจุลชีพหลักได้

- พิจารณาให้ colistin หรือ polymyxin B (B, IIb)
- กรณีที่มีการติดเชื้อรุนแรง ควรให้ยาต้านจุลชีพอื่นร่วมด้วย เช่น fosfomycin รูปแบบฉีด, sitafloxacin, tigecycline โดยพิจารณาจากเชื้อจุลชีพก่อโรคที่เป็นสาเหตุ ความไวต่อยา และตำแหน่งการติดเชื้อ แต่มีข้อจำกัดด้านการแปลผลความไวต่อยา (B, III)
- กรณีที่มีการติดเชื้อในช่องท้อง อาจพิจารณาให้ tigecycline ขนาดสูงเป็นยาเดี่ยว หากเชื้อไวต่อยา (B, III)
- ไม่แนะนำให้ใช้ tigecycline เป็นยาเดี่ยวในการรักษาการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อในกระแสเลือด (A, III)

การทบทวนหลักฐานทางวิชาการ

จากข้อมูลในประเทศไทยพบว่า CRE ที่มียีนดื้อยา OXA-48-like หรือ KPC ที่พบรวมกันได้ประมาณร้อยละ 50 ใน *K. pneumoniae* และร้อยละ 20 ใน *E. coli* โดยเชื้อเหล่านี้มักจะยังไวต่อ ceftazidime-avibactam[1] โดยการศึกษา CRACKLE ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสังเกต เปรียบเทียบการรักษาการติดเชื้อที่ตำแหน่งต่าง ๆ เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด ปอดอักเสบ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ระหว่างกลุ่มที่ได้ ceftazidime-avibactam กับกลุ่มที่ได้สูตรยาที่มี colistin พบว่า อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน ในกลุ่มที่ได้ ceftazidime-avibactam ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 9 เทียบกับร้อยละ 32; p = 0.001)[2] ส่วนการศึกษา CAVICOR ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสังเกต เปรียบเทียบการรักษา CRE ระหว่างกลุ่มที่ได้ ceftazidime-avibactam กับกลุ่มที่ได้การรักษาที่ดีที่สุดที่มี (best available therapy) พบว่า อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน ในกลุ่มที่ได้ ceftazidime-avibactam ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 22 เทียบกับร้อยละ 47; p = 0.004)[3]

สำหรับ CRE ที่มียีนดื้อยา carbapenemase ทุกชนิด รวมถึง MBL ได้แก่ NDM, IMP และ VIM ซึ่งเป็นยีนหลักที่ทำให้เกิด CRE ในประเทศไทย โดยพบประมาณร้อยละ 50 ใน *K. pneumoniae* ที่ดื้อยากลุ่ม carbapenems และร้อยละ 75 ใน *E. coli* ที่ดื้อยากลุ่ม carbapenems ซึ่ง ceftazidime-avibactam ไม่มีฤทธิ์ครอบคลุม CRE ที่มียีนดื้อยา MBL ในขณะที่เชื้อจะยังไวต่อ aztreonam และ avibactam ซึ่งอาจให้ในรูปแบบยารวม คือ aztreonam-avibactam หรือ ceftazidime-avibactam ร่วมกับ aztreonam ก็ได้[1] จากการศึกษา REVISIT ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ โดยมีการติดเชื้อ CRE ประมาณร้อยละ 24 พบว่า การตอบสนองทางคลินิกของกลุ่มที่ได้ aztreonam-avibactam ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ meropenem[4] แต่จากการศึกษา ASSEMBLE ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมขนาดเล็กในผู้ป่วย 15 ราย ที่ติดเชื้อ CRE ที่สร้างเอนไซม์ MBL พบว่า อัตราเสียชีวิตที่ 28 วัน ในกลุ่มที่ได้ aztreonam-avibactam ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้การรักษาที่ดีที่สุดที่มี (ร้อยละ 8 เทียบกับร้อยละ 33)[5]

CRE มีความไวสูงสุดต่อ colistin หรือ polymyxin B เมื่อเทียบกับยาต้านจุลชีพกลุ่มเก่าอื่น ๆ ข้อมูลจากการศึกษาแบบสังเกตในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CRE พบว่า อัตราการรอดชีวิตจากการรักษาด้วย colistin เป็นยาเดี่ยวอยู่ที่ร้อยละ 43[6] ข้อมูลจากการศึกษา INCREMENT ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดจาก CRE ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิตพบว่า ผู้ที่ได้รับยาต้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อก่อโรคอย่างน้อย 2 ชนิด (combination therapy) มีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าผู้ที่ได้รับยาต้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อก่อโรคเพียง 1 ชนิด (monotherapy) อย่างมีนัยสำคัญ (adjusted hazard ratio 0.56, ร้อยละ 95 ช่วงความเชื่อมั่น 0.34–0.91)[7]

CRE มีความไวต่อยากลุ่ม aminoglycosides รองจาก colistin ซึ่งยากลุ่ม aminoglycosides มีระดับยาที่ไตสูง จึงสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับรักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะได้ หากเชื้อไวต่อยา

สามารถใช้ tigecycline เป็นยาเดี่ยวได้ในการรักษาการติดเชื้อในช่องท้องและทางเดินน้ำดี หากเชื้อไวต่อยา แนะนำให้ขนาดสูง (200 มก. ครั้งแรก หลังจากนั้น 100 มก. ทุก 12 ชม.) สำหรับรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับรักษาการติดเชื้อในกระแสเลือดและปอดอักเสบ

เชื้อ *E. coli* ชนิด CRE ยังมีความไวต่อ fosfomycin อยู่บ้าง ยาในรูปแบบกินมีระดับยาสูงเพียงพอสำหรับรักษาการติดเชื้อที่กระเพาะปัสสาวะ แม้ว่ายารูปแบบฉีดจะมีระดับยาในปอด กระดูก ลิ้นหัวใจ และน้ำไขสันหลังสูง แต่ในปัจจุบันยังขาดข้อมูลยืนยันถึงประสิทธิภาพในการรักษาสำหรับยาเดี่ยว

กรณีที่ CRE ยังไวต่อยากลุ่ม carbapenems บางชนิดหรือมี MIC ไม่สูง เช่น MIC ของ meropenem <8 ไมโครกรัม/มล. อาจพิจารณาให้ meropenem ขนาดสูงและหยดทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน เพื่อให้ระดับยาสูงกว่า MIC เช่น เชื้อดื้อ ertapenem แต่ยังไวต่อ meropenem อาจพิจารณาให้ meropenem 2 ก. หยดทางหลอดเลือดดำ 3 ชม. ทุก 8 ชม.[8] สำหรับรักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อนที่ไม่สามารถให้ยาหลักที่แนะนำได้

เอกสารอ้างอิง

1. Yungyuen T, Chatsuwan T, Plongla R, Kanthawong S, Yordpratum U, Voravuthikunchai SP, et al. Nationwide surveillance and molecular characterization of critically drug-resistant Gram-negative bacteria: results of the research university network thailand study. Antimicrob Agents Chemother 2021;65:e0067521.
2. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis 2018;66:163–71.
3. Castón JJ, Cano A, Pérez-Camacho I, Aguado JM, Carratalá J, Ramasco F, et al. Impact of ceftazidime/avibactam versus best available therapy on mortality from infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CAVICOR study). J Antimicrob Chemother 2022;77:1452–60.
4. Carmeli Y, Cisneros JM, Paul M, Daikos GL, Wang M, Torre-Cisneros J, et al. Aztreonam-avibactam versus meropenem for the treatment of serious infections caused by Gram-negative bacteria (REVISIT): a descriptive, multinational, open-label, phase 3, randomised trial. Lancet Infect Dis 2025;25:218–30.
5. Daikos GL, Cisneros JM, Carmeli Y, Wang M, Leong CL, Pontikis K, et al. Aztreonam-avibactam for the treatment of serious infections caused by metallo-β-lactamase-producing Gram-negative pathogens: a phase 3 randomized trial (ASSEMBLE). JAC Antimicrob Resist 2025;7:dlaf131.
6. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect 2014;20:862–72.
7. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2017;17:726–34.
8. Monogue ML, Kuti JL, Nicolau DP. Optimizing antibiotic dosing strategies for the treatment of Gram-negative infections in the era of resistance. Expert Rev Clin Pharmacol 2016;9:459–76.

แนวทางการรักษาการติดเชื้อ Multidrug-Resistant, Extensively Drug-Resistant และ Pandrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*

คำแนะนำ

การติดเชื้อ Multidrug-Resistant P. aeruginosa

- กรณีที่เชื้อไวต่อยากลุ่ม carbapenems แนะนำให้เลือกยากลุ่ม β-lactams เช่น cefepime, cefoperazone-sulbactam, ceftazidime, piperacillin-tazobactam หรือยากลุ่ม fluoroquinolones เช่น ciprofloxacin, levofloxacin ก่อนยากลุ่ม carbapenems หากเชื้อไวต่อยา (A, IIb)
- กรณีที่เชื้อดื้อยากลุ่ม carbapenems แต่ไวต่อยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยากลุ่ม β-lactam/β-lactamase inhibitors ชนิดใหม่ แนะนำให้เลือกยาที่เชื้อไวต่อยา (A, IIb)
- พิจารณาให้ยากลุ่ม β-lactam/β-lactamase inhibitors ชนิดใหม่ ได้แก่ ceftazidime-avibactam และ ceftolozane-tazobactam หรือยากลุ่ม monobactam ได้แก่ aztreonam หากเชื้อไวต่อยาและไม่สามารถให้ยาอื่นได้ (A, III)
- กรณีที่เลือกให้ยากลุ่ม β-lactam/β-lactamase inhibitors ชนิดใหม่ พิจารณาเลือกให้ ceftolozane-tazobactam ก่อน ceftazidime-avibactam สำหรับรักษาปอดอักเสบ (B, IIb)

การติดเชื้อ Extensively Drug-Resistant P. aeruginosa

- แนะนำให้ ceftazidime-avibactam หรือ ceftolozane-tazobactam เป็นยาหลัก หากเชื้อไวต่อยา (A, IIa)
- พิจารณาเลือกให้ ceftolozane-tazobactam ก่อน ceftazidime-avibactam สำหรับรักษาปอดอักเสบ (B, IIb)
- กรณีที่ไม่สามารถให้ ceftazidime-avibactam และ ceftolozane-tazobactam ได้ พิจารณาเลือกให้ยาเดี่ยวหรือสูตรยาผสมดังต่อไปนี้
  - กรณีที่เลือกให้ยาเดี่ยว
    - พิจารณาให้ colistin หรือ amikacin เป็นยาทางเลือก สำหรับรักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ หากเชื้อไวต่อยา (B, IIb)
    - พิจารณาให้ colistin, polymyxin B หรือ amikacin เป็นยาทางเลือก สำหรับรักษาการติดเชื้อนอกทางเดินปัสสาวะ หากเชื้อไวต่อยา (B, IIb)
    - พิจารณาเลือกให้ polymyxin B ก่อน colistin เนื่องจากมีพิษต่อไต (nephrotoxicity) น้อยกว่า สำหรับรักษาการติดเชื้อนอกทางเดินปัสสาวะ (B, IIb)

- กรณีที่เลือกให้สูตรยาผสม
  - พิจารณาเลือกใช้ยา 2 ชนิด จากยา 3 ชนิดดังต่อไปนี้ ได้แก่ colistin หรือ polymyxin B, fosfomycin และยากลุ่ม carbapenems กลุ่ม 2 ในกรณีที่ MIC ของยากลุ่ม carbapenems อยู่ระหว่าง 4–8 ไมโครกรัม/มล. โดยให้ขนาดสูงและหยดทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน เป็นทางเลือกในการรักษาปอดอักเสบ (A, IIb) และรักษาการติดเชื้อระบบอื่นรวมทั้งการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (B, III)
- ไม่แนะนำให้ใช้ fosfomycin รูปแบบฉีดเป็นยาเดี่ยว (A, III)
- ไม่แนะนำให้ใช้ยาต้านจุลชีพแบบพ่นละอองฝอย (nebulized form) ในการรักษาปอดอักเสบ (A, I)

การติดเชื้อ Pandrug-Resistant P. aeruginosa

- ให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ (A, III)

การทบทวนหลักฐานทางวิชาการ

การรักษาการติดเชื้อ Multidrug-Resistant P. aeruginosa

แนะนำเลือกให้ยาที่เชื้อไวต่อยา โดยพิจารณาเลือกให้ยากลุ่ม β-lactams เช่น cefepime, cefoperazone-sulbactam, ceftazidime, piperacillin-tazobactam หรือยากลุ่ม fluoroquinolones เช่น ciprofloxacin, levofloxacin ก่อนยากลุ่ม carbapenems เพื่อลดการเกิดเชื้อดื้อยาในอนาคต[1] พิจารณาให้ยากลุ่ม β-lactam/β-lactamase inhibitors ชนิดใหม่ ได้แก่ ceftazidime-avibactam และ ceftolozane-tazobactam เป็นยาทางเลือก เพื่อสงวนยาเหล่านี้ไว้ใช้ในกรณีจำเป็นสำหรับรักษาการติดเชื้อดื้อยาหรือไม่สามารถใช้ยากลุ่ม β-lactams และยากลุ่ม carbapenems ได้[2] ส่วนยากลุ่ม monobactams ได้แก่ aztreonam มีข้อมูลจากการศึกษาว่าสามารถใช้รักษาได้[3]

เชื้อที่ดื้อยากลุ่ม carbapenems แต่ยังไวต่อยากลุ่มอื่น ๆ กลไกการดื้อยามักเกิดจากการขาดหรือไม่มีการสร้าง OprD ซึ่งเป็นช่องทางนำยาเฉพาะกลุ่ม carbapenems ซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นนอกเข้าภายในเชื้อ[4] จึงสามารถให้ยาอื่นที่เชื้อไวต่อยาได้

การรักษาการติดเชื้อ Extensively Drug-Resistant P. aeruginosa

XDR *P. aeruginosa* หมายถึง เชื้อที่ดื้อยากลุ่ม β-lactams, fluoroquinolones และ aminoglycosides ที่โดยทั่วไปใช้รักษาการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ได้ การทดสอบความไวต่อยาใหม่ ได้แก่ ceftolozane-tazobactam และ ceftazidime-avibactam รวมถึงยาที่มีอยู่เดิมแต่ปกติไม่ได้นำมาใช้รักษาการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ได้แก่ fosfomycin และ colistin มีความสำคัญในการเลือกยาที่เชื้อไวต่อยามาใช้ในการรักษา อย่างไรก็ตามไม่ควรให้ fosfomycin รูปแบบฉีดเป็นยาเดี่ยว เนื่องจากจะเกิดการดื้อยาระหว่างการรักษา[5] โดยมีข้อมูลจากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ยากลุ่ม β-lactams, fluoroquinolones, aminoglycosides และ polymyxins ช่วยเพิ่มฤทธิ์ของ fosfomycin ต่อ *P. aeruginosa* เมื่อให้ร่วมกัน[6]

การรักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนและชนิดซับซ้อน

แนะนำ ceftazidime-avibactam และ ceftolozane-tazobactam เนื่องจากมีผลการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิผลในการรักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะจากเชื้อแบคทีเรียทั้งที่ดื้อและไม่ดื้อยาที่ไม่ด้อยกว่าการรักษามาตรฐาน โดยมีอัตราการหายทางคลินิก (clinical cure) ร้อยละ 92 ในกลุ่มที่ได้ ceftazidime-avibactam เทียบกับร้อยละ 94 ในกลุ่มที่ได้การรักษาที่ดีที่สุดที่มี[7] และมีอัตราการหายรวมระหว่างการกำจัดเชื้อทางจุลชีววิทยา (microbiological eradication) และทางคลินิกร้อยละ 77 ในกลุ่มที่ได้ ceftazidime-avibactam เทียบกับ

ร้อยละ 69 ในกลุ่มที่ได้ levofloxacin[8] อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวไม่ได้เป็นการศึกษาที่จำเพาะสำหรับการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ดื้อยา

พิจารณาให้ colistin และ amikacin เป็นยาทางเลือก เนื่องจากยามีผลข้างเคียงค่อนข้างสูงโดยเฉพาะพิษต่อไต

การรักษาการติดเชื้อนอกทางเดินปัสสาวะ

แนะนำ ceftazidime-avibactam และ ceftolozane-tazobactam เนื่องจากผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลในการรักษาปอดอักเสบที่เกิดในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia) และการติดเชื้อในช่องท้องที่มีความซับซ้อน (complicated intra-abdominal infection) ไม่ด้อยกว่าการรักษามาตรฐาน โดยกลุ่มที่ได้ ceftazidime-avibactam มีอัตราการหายทางคลินิกสำหรับปอดอักเสบที่เกิดในโรงพยาบาลร้อยละ 69 เทียบกับร้อยละ 73 ในกลุ่มที่ได้ meropenem[9] และสำหรับการติดเชื้อในช่องท้องที่มีความซับซ้อนกลุ่มที่ได้ ceftazidime-avibactam ร่วมกับ metronidazole มีอัตราการหายทางคลินิกร้อยละ 82 เทียบกับร้อยละ 85 ในกลุ่มที่ได้ meropenem[10] ขณะที่พบอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันสำหรับการรักษาปอดอักเสบที่เกิดในโรงพยาบาลในกลุ่มที่ได้ ceftolozane-tazobactam เท่ากับร้อยละ 24 เทียบกับร้อยละ 26 ในกลุ่มที่ได้ meropenem[11] และอัตราการหายทางคลินิกสำหรับการติดเชื้อในช่องท้องที่มีความซับซ้อนเท่ากับร้อยละ 83 ในกลุ่มที่ได้ ceftolozane-tazobactam ร่วมกับ metronidazole เทียบกับร้อยละ 87 ในกลุ่มที่ได้ meropenem[12]

การรักษาปอดอักเสบที่เกิดในโรงพยาบาล พิจารณาให้ ceftolozane-tazobactam ก่อน ceftazidime-avibactam เนื่องจากมีการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) พบว่า อัตราการประสบความสำเร็จทางคลินิก (clinical success) ในกลุ่มที่ได้ ceftolozane-tazobactam เท่ากับร้อยละ 63 และกลุ่มที่ได้ ceftazidime-avibactam เท่ากับร้อยละ 51 [adjusted odds ratio (aOR) 2.07, ร้อยละ 95 ช่วงความเชื่อมั่น 1.16–3.70][13] และอัตราการติดเชื้อซ้ำในกลุ่มที่ได้ ceftolozane-tazobactam ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ ceftazidime-avibactam (ร้อยละ 8 เทียบกับร้อยละ 18, p = 0.03)[14] แต่อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน

พิจารณาให้ colistin, polymyxin B และ amikacin เป็นยาทางเลือก เนื่องจากมีผลข้างเคียงสูงและมีการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่า การรักษาการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อยาด้วยสูตรยาที่มี colistin หรือยากลุ่ม aminoglycosides มีอัตราการหายทางคลินิกน้อยกว่า (ร้อยละ 61 เทียบกับร้อยละ 81) และมีพิษต่อไตมากกว่า (ร้อยละ 34 เทียบกับร้อยละ 6) ceftolozane-tazobactam อย่างมีนัยสำคัญ[15] โดย polymyxin B อาจเป็นยาทางเลือกที่เหมาะสมกว่า colistin เนื่องจากมีพิษต่อไตน้อยกว่าจากข้อมูลบางการศึกษา[16,17] อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาที่เป็นการทบทวนอย่างเป็นระบบและมีการวิเคราะห์อภิมานจาก 20 การศึกษา ไม่พบว่า polymyxin B มีพิษต่อไตแตกต่างจาก colistin อย่างมีนัยสำคัญ[18]

การใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด

การให้ยากลุ่ม polymyxins หรือ aminoglycosides ร่วมกับยากลุ่ม β-lactams ไม่มีประโยชน์ในการเพิ่มประสิทธิผลการรักษาและอาจเพิ่มผลข้างเคียงจากยาโดยไม่จำเป็น[19] ไม่แนะนำให้ยากลุ่ม polymyxins หรือ aminoglycosides ร่วมกับ ceftazidime-avibactam และ ceftolozane-tazobactam หากเชื้อมีความไวต่อยาทั้ง 2 ชนิดนี้อยู่แล้ว อย่างไรก็ตามในกรณีที่เชื้อไม่ไวต่อยาทั้ง 2 ชนิดดังกล่าว พิจารณาให้ยาร่วมกันมากกว่า 1 ชนิดเป็นทางเลือก โดยเลือกยา 2 ชนิดจากยา 3 ชนิด ได้แก่ colistin หรือ polymyxin B, fosfomycin และยากลุ่ม carbapenems กลุ่ม 2 โดยมีการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่า การให้ยาเหล่านี้ร่วมกันมีการกำจัดเชื้อ (microbiologic eradication) และอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าการให้ colistin, fosfomycin และยากลุ่ม carbapenems เป็นยาเดี่ยว ในกรณีที่เชื้อไวต่อยา สำหรับการรักษาปอดอักเสบจากการติดเชื้อ XDR *P. aeruginosa* โดยมีอัตรา

การรอดชีวิตเท่ากับร้อยละ 90 ในกลุ่มที่ได้ยา 2 ชนิดเทียบกับร้อยละ 51 ในกลุ่มที่ได้ยาเดี่ยว (p <0.001)[20]

การใช้ยาต้านจุลชีพแบบพ่นละอองฝอย

มีการศึกษาทางคลินิก 3 การศึกษาเปรียบเทียบการให้ colistin, amikacin หรือ fosfomycin แบบพ่นละอองฝอยในการรักษาปอดอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งประมาณร้อยละ 22–34 เกิดจากการติดเชื้อ *P. aeruginosa* พบว่า ไม่ได้เพิ่มประสิทธิผลทางคลินิกเมื่อเทียบกับการพ่นด้วยน้ำเกลือ โดยการเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกที่น่าพอใจ (favorable clinical outcome) (ร้อยละ 51 เทียบกับร้อยละ 53)[21] ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ clinical pulmonary infection score (CPIS) จากวันที่ 0 ถึงวันที่ 10 หลังการรักษา (-0.6 เทียบกับ -0.8)[22] และอัตราการเสียชีวิตระหว่างวันที่ 28 ถึง 32 (ร้อยละ 75 เทียบกับร้อยละ 77)[23] ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ มีการวิเคราะห์อภิมานที่รวม 13 การศึกษาเกี่ยวกับการรักษาปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia) พบว่า การให้ยาต้านจุลชีพแบบพ่นฝอยละอองมีอัตราการกำจัดเชื้อสูงกว่า (risk ratio 1.51, ร้อยละ 95 ช่วงความเชื่อมั่น 1.35 ถึง 1.69) และอาการทางคลินิกดีขึ้นมากกว่า (improved clinical response) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (risk ratio 1.23, ร้อยละ 95 ช่วงความเชื่อมั่น 1.13 ถึง 1.34) แต่มีความหลากหลาย (heterogeneity) ค่อนข้างมาก ในรูปแบบการศึกษา ขนาดตัวอย่าง ขนาดยา และสัดส่วนการติดเชื้อดื้อยา และไม่ลดอัตราการเสียชีวิต ระยะเวลาการนอนในหอผู้ป่วยวิกฤต และระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ[24] เนื่องจากข้อมูลจากการศึกษาที่มีจำกัดในแง่ประสิทธิผล ขนาดและความถี่ของยาที่ใช้ และวิธีการนำส่งยาเข้าสู่ระบบทางเดินหายใจที่เหมาะสม รวมถึงผลข้างเคียงของการให้ยาแบบพ่นละอองฝอย ได้แก่ หลอดลมหดเกร็ง จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาต้านจุลชีพแบบพ่นละอองฝอยในการรักษาปอดอักเสบจากการติดเชื้อ *P. aeruginosa*

เอกสารอ้างอิง

1. Babich T, Naucler P, Valik JK, Giske CG, Benito N, Cardona R, et al. Ceftazidime, carbapenems, or piperacillin-tazobactam as single definitive therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: a multisite retrospective study. Clin Infect Dis 2020;70:2270–80.
2. Tamma PD Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis 2024:ciae403.
3. Tekes-Manuva D, Babich T, Kozlovski D, Elbaz M, Yahav D, Halperin E, et al. What is the most effective antibiotic monotherapy for severe *Pseudomonas aeruginosa* infection? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Microbiol Infect 2025;31:740–52.
4. Zeng ZR, Wang WP, Huang M, Shi LN, Wang Y, Shao HF. Mechanisms of carbapenem resistance in cephalosporin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* in China. Diagn Microbiol Infect Dis 2014;78:268–70.
5. Walsh CC, McIntosh MP, Peleg AY, Kirkpatrick CM, Bergen PJ. In vitro pharmacodynamics of fosfomycin against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 2015;70:3042–50.
6. Suich J, Mawer D, van der Woude M, Wearmouth D, Burns P, Smeets T, et al. Evaluation of in vitro activity of fosfomycin, and synergy in combination, in Gram-negative bloodstream infection isolates in a UK teaching hospital. J Med Microbiol 2022;71.
7. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis 2016;16:661–73.
8. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double- blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). Lancet 2015; 385:1949–56.

9. Torres A, Zhong N, Pachl J, Timsit J, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2018;18:285–95.
10. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, con-trolled, double-blind, phase 3 program. Clin Infect Dis 2016;62:1380–9.
11. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, Réa-Neto Á, Shime N, Martin-Loeches I, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2019;19:1299–311.
12. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). Clin Infect Dis 2015;60:1462–71.
13. Shields RK, Abbo LM, Ackley R, Aitken SL, Albrecht B, Babiker A, et al. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus ceftolozane-tazobactam for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in the USA (CACTUS): a multicentre, retrospective, observational study. Lancet Infect Dis 2025;25:574–84.
14. Lodise TP, Obi EN, Watanabe AH, Yucel E, Min J, Nathanson BH. Comparative evaluation of early treatment with ceftolozane/tazobactam versus ceftazidime/avibactam for non-COVID-19 patients with pneumonia due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 2024;79:2954–64.
15. Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, Patel TS, Gerlach AT, Davis SL, et al. Ceftolozane/tazobactam vs polymyxin or aminoglycoside-based regimens for the treatment of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2020;71:304–10.
16. Phe K, Lee Y, McDaneld PM, Prasad N, Yin T, Figueroa DA, et al. In vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin B therapy. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:2740–6.
17. Rigatto MH, Oliveira MS, Perdigão-Neto LV, Levin AS, Carrilho CM, Tanita MT, et al. Multicenter prospective cohort study of renal failure in patients treated with colistin versus polymyxin B. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:2443-9.
18. Singh MP, Yadav D, Singh A. Clinical outcomes and nephrotoxicity of polymyxin B versus colistin in real-world practice: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Antimicrob Agents 2026;67:107902.
19. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Rev 2012;25:450–70.
20. Khawcharoenporn T, Chuncharunee A, Maluangnon C, Taweesakulvashra T, Tiamsak P. Activemonotherapy and combination therapy for extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. Int J Antimicrob Agents 2018;52:828–34.
21. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother 2010;65:2645–9.
22. Kollef MH, Ricard J, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, et al. A randomized trial of the amikacinfosfomycin inhalation system for the adjunctive therapy of Gram-negative ventilator-associated pneumonia: IASIS trial. Chest 2017;151:1239–46.
23. Niederman MS, Alder J, Bassetti M, Boateng F, Cao B, Corkery K, et al. Inhaled amikacin adjunctive tointravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial. Lancet Infect Dis 2020;20:330–40.24.
24. Qin JP, Huang HB, Zhou H, Zhu Y, Xu Y, Du B. Amikacin nebulization for the adjunctive therapy of Gram-negative pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep 2021;11:6969.

แนวทางการรักษาการติดเชื้อ *Stenotrophomonas maltophilia*

คำแนะนำ

- กรณีที่ติดเชื้อรุนแรง แนะนำให้ยาร่วมกัน 2 ชนิด โดยให้ TMP-SMX เป็นยาหลัก ร่วมกับยาที่เชื้อไวต่อยาอีก 1 ชนิด โดยเลือกจาก levofloxacin, minocycline หรือ tigecycline (A, III)
- กรณีที่ติดเชื้อรุนแรง มีการดื้อยา หรือมีผลข้างเคียงของยาที่แนะนำเป็นยาหลัก พิจารณาให้ aztreonam-avibactam หรือ ceftazidime-avibactam ร่วมกับ aztreonam และเลือกให้ยาอีก 1 ชนิดต่อไปนี้ที่เชื้อยังไวต่อยาและผู้ป่วยไม่มีผลข้างเคียง levofloxacin, minocycline, tigecycline หรือ TMP -SMX (B, III)
- ไม่แนะนำให้ใช้ minocycline และ tigecycline สำหรับการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อในกระแสเลือด (A, III)
- กรณีที่ติดเชื้อไม่รุนแรง แนะนำให้ levofloxacin, minocycline หรือ TMP-SMX เป็นยาเดี่ยวได้ หากเชื้อไวต่อยาและใช้เป็นยารูปแบบกินต่อเนื่องหลังจากที่ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นจากการใช้ยา 2 ชนิดในช่วงแรกแล้ว (A, IIb)
- กรณีที่ให้ minocycline หรือ tigecycline แนะนำให้ขนาดสูง (A, III)
- ไม่แนะนำให้ใช้ ciprofloxacin (A, IIb), doxycycline (A, III) และ moxifloxacin (A, IIb)
- ไม่แนะนำให้ใช้ ceftazidime แม้เชื้อมีความไวต่อยา (A, IIb)

การทบทวนหลักฐานทางวิชาการ

โดยทั่วไป *S. maltophilia* เป็นเชื้อที่ก่อโรครุนแรงน้อยกว่าแบคทีเรียแกรมลบชนิดอื่น ก่อนเริ่มการรักษามีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องแยกระหว่างการมีอยู่ของเชื้อโดยไม่ก่อโรคและการติดเชื้อ เพื่อเลี่ยงการใช้ยาต้านจุลชีพโดยไม่จำเป็น เชื้อนี้มีการดื้อยาโดยธรรมชาติ ทำให้ยากลุ่ม β-lactams รวมถึงยากลุ่ม carbapenems ใช้ไม่ได้ผล รวมถึงมีกลไกที่ลดประสิทธิภาพของ TMP-SMX ยากลุ่ม tetracyclines (minocycline หรือ tigecycline) และยากลุ่ม fluoroquinolones นอกจากนี้ ยังมีปัญหาในการแปลผลการทดสอบความไวต่อยาในห้องปฏิบัติการ ในประเทศไทยจะเหลือยาเพียง 3 ชนิดที่รายงานผลได้ คือ levofloxacin, minocycline และ TMP-SMX ด้วยข้อจำกัดเกี่ยวกับข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์เภสัชพลศาสตร์ และการกำหนดจุดตัดความไวของยา รวมทั้งยังไม่มีมาตรฐานการรักษาที่แนะนำเนื่องจากการศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิด และข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกันมากกว่า 1 ชนิดมีจำกัด[1,2]

การรักษาการติดเชื้อ *S. maltophilia* แนะนำให้พิจารณาตามความรุนแรงของการติดเชื้อ กรณีที่มีการติดเชื้อรุนแรง แนะนำให้ยาร่วมกัน 2 ชนิดที่เชื้อไวต่อยา ได้แก่ levofloxacin, minocycline หรือ tigecycline และ TMP-SMX โดยควรให้ยา 2 ชนิดร่วมกันไปจนกว่าอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น เนื่องจากข้อมูลสนับสนุนการใช้ยาเดี่ยวแต่ละชนิดมีจำกัด สำหรับยากลุ่ม β-lactam/β-lactamase inhibitors ชนิดใหม่ที่พิจารณาให้ได้ คือ aztreonam-avibactam หรือ ceftazidime-avibactam ร่วมกับ aztreonam แต่ข้อมูลทางคลินิกที่ยังมีจำกัด[3,4]

S. maltophilia ไวต่อ TMP-SMX ประมาณร้อยละ 90 ในหลอดทดลอง แต่ TMP-SMX ไม่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (bactericidal) แม้ว่าจะใช้ขนาดสูง และมีข้อมูลทางคลินิกที่แสดงว่า TMP-SMX อาจสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าและการนอนโรงพยาบาลที่นานกว่าเมื่อเทียบกับ levofloxacin[5,6] มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง พบว่า กลุ่มที่ได้ levofloxacin มีโอกาสการเสียชีวิตต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (aOR 0.73, ร้อยละ 95 ช่วงความเชื่อมั่น 0.54–0.98) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ TMP-SMX และค่ามัธยฐาน (median) และพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range) ของระยะเวลานอนโรงพยาบาลที่นับตั้งแต่วันที่เก็บสิ่งส่งตรวจเพาะเชื้อของกลุ่มที่ได้ levofloxacin สั้นกว่ากลุ่มที่ได้ TMP-SMX (7 [4–13] วัน เทียบกับ 9 [6–16] วัน, p <0.0001)

ในขณะที่ *S. maltophilia* ไวต่อ minocycline ประมาณร้อยละ 70–90 การให้ minocycline ขนาดสูง (200 มก. ทุก 12 ชม.) มีโอกาสมากกว่าร้อยละ 90 ที่จะบรรลุเป้าหมายในการยับยั้งเชื้อ (stasis) แต่มีโอกาสเพียงร้อยละ 50 ที่จะฆ่าเชื้อได้จริง[7] แนะนำให้เลือกให้ minocycline ก่อน tigecycline พิจารณาให้ tigecycline ขนาดสูง คือ 100 มก. ทุก 12 ชม. หลังจากให้ขนาด 200 มก. ครั้งแรก แต่ไม่มีเกณฑ์การแปลผลความไวต่อยา ไม่แนะนำให้ใช้ minocycline และ tigecycline ในกรณีที่มีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อในกระแสเลือด ไม่แนะนำ doxycycline เนื่องจากมีข้อมูลทางคลินิกสนับสนุนน้อย

S. maltophilia ไวต่อ levofloxacin เพียงร้อยละ 30–80 และเชื้อที่ไวต่อยาในตอนแรก สามารถพัฒนาไปเป็นเชื้อดื้อยาระหว่างการรักษาได้ เนื่องจาก *S. maltophilia* มักมียีนดื้อยา Sm*qnr* ที่ขัดขวางการจับของยาในกลุ่ม fluoroquinolones กับเอนไซม์เป้าหมาย และยังมีการปั๊มยาออกจากเซลล์ สำหรับยากลุ่ม fluoroquinolones นั้น แนะนำให้ใช้ levofloxacin เนื่องจากมีข้อมูลทางคลินิกและเป็นยาเพียงชนิดเดียวในกลุ่มที่มีเกณฑ์การแปลผลความไวต่อยาที่แนะนำโดย CLSI[8] ไม่แนะนำให้ใช้ ciprofloxacin เนื่องจากเชื้อมีความไวต่อยาต่ำกว่าและไม่แนะนำ moxifloxacin แม้ว่าเชื้อมีความไวต่อยาสูงเนื่องจากไม่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิก

ไม่แนะนำให้ใช้ ceftazidime แม้ว่าเชื้อไวต่อยา เนื่องจากในปัจจุบัน CLSI ได้ยกเลิกเกณฑ์การแปลผลความไวต่อยาของ ceftazidime สำหรับ *S. maltophilia* แล้ว จากข้อมูลที่มีจำกัด จึงแนะนำให้ใช้ TMP-SMX, minocycline หรือ tigecycline ในกรณีที่ไม่มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อในกระแสเลือด และ levofloxacin ร่วมกันมากกว่า 1 ชนิดเท่านั้น สำหรับการรักษาการติดเชื้อ *S. maltophilia*

เอกสารอ้างอิง

1. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev 2012;25:2–41.
2. Crossman LC, Gould VC, Dow JM, Vernikos GS, Okazaki A, Sebaihia M, et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. Genome Biol 2008;9:R74.
3. Zelenitsky SA, Iacovides H, Ariano RE, Harding GK. Antibiotic combinations significantly more active than monotherapy in an in vitro infection model of *Stenotrophomonas maltophilia*. Diagn Microbiol Infect Dis 2005;51:39–43.
4. Chen L, Hua J, Hong S, Yuan C, Jing R, Luo X, et al. Assessment of the relative benefits of monotherapy and combination therapy approaches to the treatment of hospital-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia: a multicenter, observational, real-world study. Ann Intensive Care 2023;13:47.

5. Sarzynski SH, Warner S, Sun J, Matsouaka R, Dekker JP, Babiker A, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus levofloxacin for *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a retrospective comparative effectiveness study of electronic health records from 154 US hospitals. Open Forum Infect Dis 2022;9:ofab644.
6. Hevia EC, Wooten L, Carr AL. Trimethoprim/sulfamethoxazole vs minocycline for the treatment of nonurinary monomicrobial *Stenotrophomonas maltophilia* infections in hospitalized patients. Ann Pharmacother 2024;58:698–704.
7. Jacobson S, Junco Noa L, Wallace MR, Bowman MC. Clinical outcomes using minocycline for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. J Antimicrob Chemother 2016;71:3620.
8. Ko JH, Kang CI, Cornejo-Juárez P, Yeh KM, Wang CH, Cho SY, et al. Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2019;25:546–54.

IDAT

แนวทางการรักษาการติดเชื้อ Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*

คำแนะนำ

- แนะนำให้ใช้ยาอย่างน้อย 2 ชนิดร่วมกัน โดยเฉพาะในกรณีที่มีการติดเชื้อรุนแรง จนกว่าผู้ป่วยจะมีการตอบสนองทางคลินิกดีขึ้นและให้ต่อจนสิ้นสุดการรักษา (A, IIb)
- แนะนำให้ sulbactam 9–12 ก./วัน เป็นยาหลักร่วมกับยาอื่น (A, IIa)
- แนะนำให้เลือกให้ยาต่อไปนี้อีก 1 ชนิดร่วมกับ sulbactam ได้แก่ ยากลุ่ม polymyxins หรือยากลุ่ม tetracyclines (A, IIb)
- แนะนำให้ sulbactam ร่วมกับยากลุ่ม polymyxins สำหรับรักษาการติดเชื้อในกระแสเลือด และการติดเชื้อรุนแรง (A, IIb)
- กรณีที่ให้ยากลุ่ม polymyxins เป็นหนึ่งในสูตรยาผสม พิจารณาเลือก polymyxin B ก่อน colistin ยกเว้นการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะซึ่งควรให้ colistin (B, IIb)
- กรณีที่ให้ยากลุ่ม tetracyclines เป็นหนึ่งในสูตรยาผสม พิจารณาเลือก minocycline ก่อน tigecycline และให้ขนาดสูง (B, IIb)
- กรณีที่ MIC ของ minocycline 2–4 ไมโครกรัม/มล. ควรใช้ minocycline ด้วยความระมัดระวัง (B, IIb)
- ไม่แนะนำให้ใช้ minocycline และ tigecycline เป็นยาเดี่ยวในการรักษาการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อในกระแสเลือด (A, III)
- กรณีที่มีข้อจำกัดของทางเลือกในการรักษา เช่น เชื้อดื้อยาเกือบทุกชนิด ติดเชื้อในกระแสเลือด ติดเชื้อรุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา อาจพิจารณาสูตรยาผสมอื่นเป็นราย ๆ ไป เช่น colistin ร่วมกับ fosfomycin รูปแบบฉีด หรือให้ sitafloxacin เป็นหนึ่งในสูตรยาผสม (B, IIb)

การทบทวนหลักฐานทางวิชาการ

การรักษาด้วย Sulbactam ขนาดสูง

แนะนำให้ sulbactam 9–12 ก./วัน เป็นยาหลักร่วมกับยาอื่น โดยไม่จำเป็นต้องตรวจ MIC เนื่องจาก CRAB ในประเทศไทยมักจะมี MIC ของ sulbactam >16 ไมโครกรัม/มล. การให้ sulbactam ขนาดสูงช่วยเพิ่มยาให้ไปจับกับ penicillin-binding proteins (PBPs) จนอิ่มตัว แม้ MIC สูง (16–32 ไมโครกรัม/มล.) มีข้อมูลทางคลินิกที่แสดงว่าสูตรยาที่มี sulbactam เป็นยาหลักลดอัตราการเสียชีวิตได้ดีกว่าสูตรที่มียากลุ่ม polymyxins เป็นยาหลัก มีการวิเคราะห์อภิมาน 2 การศึกษาที่ประเมินการรักษา CRAB ด้วยสูตรยาต่าง ๆ การศึกษาแรกเป็นการศึกษา

ในผู้ป่วย 1,835 ราย พบว่า สูตรยาผสมที่มี ampicillin-sulbactam (sulbactam อย่างน้อย 6 ก./วัน) มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิตได้มากที่สุด เมื่อเทียบกับสูตร colistin ร่วมกับ fosfomycin, colistin ร่วมกับ rifampin, colistin ร่วมกับยาอื่น, colistin ร่วมกับ sulbactam, sulbactam ร่วมกับยากลุ่ม carbapenems, colistin เป็นยาเดี่ยว และ colistin ร่วมกับยากลุ่ม carbapenems แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ[1] และการศึกษาที่ 2 เป็นการศึกษาในผู้ป่วย 2,118 ราย พบว่าสูตรยาที่มี sulbactam เป็นยาหลัก ลดอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับสูตรที่ใช้ยากลุ่ม polymyxins หรือยากลุ่ม tetracyclines เป็นยาหลัก กล่าวคือ สูตรยาที่มี sulbactam มี OR ของอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุเท่ากับ 0.27 (ร้อยละ 95 ช่วงความเชื่อมั่น 0.06–0.91) ในขณะที่สูตรยาอื่น ได้แก่ colistin ร่วมกับ fosfomycin, colistin ร่วมกับ rifampin, colistin ร่วมกับ sulbactam และ colistin ร่วมกับยากลุ่ม carbapenems ไม่ลดอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[2]

การศึกษาในประเทศไทยที่เป็นการวิเคราะห์ข้อมูลทุติยภูมิ (secondary analysis) จากการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่เป็นปอดอักเสบจากการติดเชื้อ CRAB การให้ colistin ร่วมกับ sulbactam ขนาด 9 ก./วัน และ 12 ก./วัน โดยการนำเชื้อ 134 ตัวอย่างมาทำ MIC ของ sulbactam ด้วยวิธี broth microdilution และ E-test พบว่า การทดสอบด้วย E-test ให้ค่าแม่นยำใกล้เคียงกับ broth microdilution เพียงร้อยละ 49 วิธี broth microdilution ให้ MIC ต่ำกว่า E-test อย่างชัดเจน ค่า MIC_{50} และ MIC_{90} ของ broth microdilution เท่ากับ 32 และ 128 ไมโครกรัม/มล. ส่วน E-test เท่ากับ 96 และ ≥256 ไมโครกรัม/มล. และพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่มี MIC ≥128 ไมโครกรัม/มล. เมื่อตรวจด้วยวิธี broth microdilution มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญถ้าได้รับ sulbactam ขนาด 12 ก./วัน (hazard ratio 0.27, ร้อยละ 95 ช่วงความเชื่อมั่น 0.08–0.95)[3]

เนื่องจากในประเทศไทยยังไม่มี sulbactam-durlobactam ซึ่งเป็นยาหลักที่แนะนำในต่างประเทศ ร่วมกับข้อมูลทั้งในหลอดทดลอง สัตว์ทดลองและทางคลินิก จึงแนะนำให้ sulbactam ขนาดสูง ไม่ว่าจะเป็นการใช้ sulbactam เป็นยาเดี่ยว หรือสูตรยาผสมกับ ampicillin หรือ cefoperazone ร่วมกับยาชนิดที่ 2 สำหรับรักษาการติดเชื้อ CRAB และให้ใช้ยาร่วมกันอย่างน้อย 2 ชนิด จนกว่าผู้ป่วยจะมีการตอบสนองทางคลินิกดีขึ้นและให้ต่อจนสิ้นสุดการรักษา ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา พิจารณาหาสาเหตุหรือให้การรักษาด้วยแนวทางอื่น แม้หลักฐานจากการศึกษาจะยังไม่ชัดเจน เนื่องจากมีเพียง 1 จาก 7 การศึกษาที่พบว่าการให้ยาอย่างน้อย 2 ชนิดร่วมกันให้ผลการรักษาดีกว่าการใช้ยาเพียงชนิดเดียว[4-10] การศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมในประเทศอินเดียแสดงว่า การใช้ colistin หรือ colistin ร่วมกับ ampicillin-sulbactam ในการรักษาปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจจากการติดเชื้อ CRAB มีอัตราการหาย (cure rate) เท่ากับร้อยละ 16 และร้อยละ 70 (p = 0.01) ตามลำดับ และมีอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน เท่ากับร้อยละ 63 และร้อยละ 50 (p = 0.523) ตามลำดับ[4] เนื่องจากการติดเชื้อ CRAB มักมีปริมาณเชื้อก่อโรคมากและเป็นการติดเชื้อที่รุนแรง การให้ยา 2 ชนิดร่วมกันช่วยเพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยาที่เชื้อไวต่อยาจริงอย่างน้อย 1 ชนิด

การรักษาด้วยยากลุ่ม Polymyxins

ยากลุ่ม polymyxins มีฤทธิ์ต่อ CRAB ในหลอดทดลอง แม้ว่าการศึกษาส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาเกี่ยวกับ colistin มากกว่า polymyxin B อย่างไรก็ตามเมื่อเลือกใช้ยากลุ่ม polymyxins แนะนำให้ใช้ polymyxin B ก่อน colistin เนื่องจากมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีกว่า[11] สำหรับ colistin มักถูกเลือกใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ เพราะยาจะสามารถเปลี่ยนเป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้ในทางเดินปัสสาวะ ในขณะที่ polymyxin B จะมีการขับออกทางปัสสาวะในปริมาณที่น้อยมาก แต่ CLSI ไม่ได้กำหนดจุดตัดความไวต่อยา

ไม่แนะนำให้ยากลุ่ม polymyxins เป็นยาเดี่ยว เนื่องจากมีข้อจำกัดด้านเภสัชจลนศาสตร์และมีช่วงความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดที่เหมาะสม ซึ่งให้ผลการรักษาได้ดีที่สุดโดยไม่ทำให้ผู้ป่วยเกิดพิษ (therapeutic window) แคบ กล่าวคือ มีระดับความเข้มข้นของยาในซีรั่มมีความแปรปรวนสูงมากและอาจไม่เพียงพอต่อการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้อย่างมีประสิทธิภาพ การออกฤทธิ์ของยากลุ่ม polymyxins ในสารน้ำเคลือบเยื่อบุผิวปอด (pulmonary epithelial lining fluid) ต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน และมักไม่สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียในปอดได้[12] นอกจากนี้ ขนาดยาที่จำเป็นสำหรับการรักษาการติดเชื้อเข้าใกล้ระดับที่ทำให้เกิดพิษต่อไต ทำให้ช่วงความปลอดภัยในการใช้ยารักษาแคบมาก กล่าวคือ อาจจำเป็นต้องใช้ระดับยาที่ประมาณ 2 ไมโครกรัม/มล. เพื่อลดการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย 10 เท่า (หรือ 1-log10) ซึ่งเป็นระดับความเข้มข้นที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตเช่นกัน[13] และจากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ที่สุดที่มีผู้ป่วยมากกว่า 300 ราย 2 การศึกษา ในแต่ละการศึกษาที่ประเมินการใช้ colistin เป็นยาเดี่ยว พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 46[5,14]

การรักษาด้วยยากลุ่ม Tetracyclines

แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม tetracyclines ขนาดสูงร่วมกับยาอื่น โดยพิจารณาเลือก minocycline ก่อน tigecycline และไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับรักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อในกระแสเลือด เนื่องจากระดับยาในกระแสเลือดอาจไม่เพียงพอ ในต่างประเทศมีประสบการณ์ทางคลินิกในการใช้ minocycline มานาน โดยมีทั้งรูปแบบกินและรูปแบบฉีด จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤตที่ถูกนำมาใช้เป็นแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์เชิงประชากร (population pharmacokinetic model) ซึ่งคาดการณ์ว่าการให้ minocycline ทางหลอดเลือดดำขนาด 200 มก. ทุก 12 ชม. จะได้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ต่ำกว่าเกณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับเชื้อจุลชีพก่อโรคที่มี MIC >1 ไมโครกรัม/มล.[15] แม้ข้อมูลที่มีอยู่จะมีข้อจำกัด พิจารณาให้ minocycline เป็นยาทางเลือกร่วมกับยาอื่นสำหรับรักษาการติดเชื้อ CRAB โดยให้ขนาด 200 มก. ทุก 12 ชม. ซึ่งในประเทศไทยมีแต่ยารูปแบบกิน

ในปัจจุบันยังไม่มีการกำหนดจุดตัดความไวของ tigecycline สำหรับ *A. baumannii* ไม่สามารถใช้ MIC ของ minocycline เพื่อนำมาคาดการณ์ MIC ของ tigecycline ได้ เนื่องจากแนวโน้มความไวต่อยาในกลุ่ม tetracyclines แต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน[16] การศึกษาแบบสังเกตหลายการศึกษาและการวิเคราะห์อภิมานจาก 15 การศึกษา แสดงให้เห็นว่าการใช้ tigecycline เป็นยาเดี่ยว สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นเมื่อเทียบกับยาอื่นในการรักษาปอดอักเสบ ซึ่งไม่ได้จำกัดเฉพาะปอดอักเสบจากการติดเชื้อ CRAB เท่านั้น อย่างไรก็ตาม การศึกษาในเวลาต่อมาพบว่า เมื่อให้ tigecycline ขนาด 200 มก. ทางหลอดเลือดดำในครั้งแรก (loading dose) แล้วตามด้วย 100 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชม. ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตระหว่างกลุ่มที่ได้ tigecycline และกลุ่มที่ได้ยาเปรียบเทียบ[17] เนื่องจากประสิทธิภาพของ tigecycline อาจลดลงเมื่อเชื้อมี MIC >1 ไมโครกรัม/มล. จึงแนะนำให้ใช้ยาขนาดสูงและใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นอีกอย่างน้อย 1 ชนิด

กรณีที่ให้ minocycline ควรใช้ด้วยความระมัดระวังหาก MIC 2–4 ไมโครกรัม/มล. การให้ minocycline ทางหลอดเลือดดำขนาด 200 มก. ทุก 12 ชม. จะส่งผลให้ได้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ต่ำกว่าเกณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับเชื้อที่มี MIC >1 ไมโครกรัม/มล. แม้ว่าจุดตัดความไวของ minocycline ≤4 ไมโครกรัม/มล.

ยาทางเลือก (Alternative Approach)

ในกรณีที่ไม่สามารถให้ยาที่แนะนำดังกล่าวข้างต้นได้ มีการศึกษาเกี่ยวกับสูตรยาผสมที่ไม่มี sulbactam เป็นยาหลักค่อนข้างจำกัด มีการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ colistin ร่วมกับ fosfomycin รูปแบบฉีด และกลุ่มที่ได้ colistin เป็นยาเดี่ยว พบว่า กลุ่มที่ได้ colistin ร่วมกับ fosfomycin มีอัตราการกำจัดเชื้อทางจุลชีววิทยา ใน 72 ชม. หลังได้ยาเท่ากับร้อยละ 91 เทียบกับร้อยละ 58 ในกลุ่มที่ได้ colistin เป็นยาเดี่ยว (ความแตกต่างร้อยละ 33, p = 0.001) และเมื่อประเมินที่ระยะสิ้นสุดการรักษา (end of treatment) กลุ่มที่ได้ colistin ร่วมกับ fosfomycin มีอัตราการกำจัดเชื้อทางจุลชีววิทยาได้ร้อยละ 100 เทียบกับร้อยละ 81 ในกลุ่มที่ได้ colistin เป็นยาเดี่ยว (p = 0.01) ในขณะที่อัตราการตอบสนองทางคลินิกที่น่าพอใจ (favorable clinical response) ในกลุ่มที่ได้ colistin ร่วมกับ fosfomycin เท่ากับร้อยละ 63 เทียบกับร้อยละ 56 ในกลุ่มที่ได้ colistin เป็นยาเดี่ยว (p = 0.654)[7]

มีการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ colistin ร่วมกับ sitafloxacin รูปแบบกิน และกลุ่มที่ได้ colistin เป็นยาเดี่ยว[18] พบว่าไม่มีความความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) ที่ 28 วัน โดยกลุ่มที่ได้ colistin ร่วมกับ sitafloxacin มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 32 ซึ่งเท่ากับกลุ่มที่ได้ colistin เป็นยาเดี่ยว และอัตราการตอบสนองทางคลินิกที่น่าพอใจในกลุ่มที่ได้ colistin ร่วมกับ sitafloxacin เท่ากับร้อยละ 82 และกลุ่มที่ได้ colistin เป็นยาเดี่ยวเท่ากับร้อยละ 78 (p = 0.788)

เนื่องจากข้อจำกัดของประสิทธิภาพในการใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน จึงได้มีการศึกษานำร่องสูตรยาผสม 3 ชนิด ได้แก่ colistin ร่วมกับ meropenem และ sitafloxacin[19] ในผู้ป่วยที่มีปอดอักเสบที่เกิดในโรงพยาบาลหรือที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจจากการติดเชื้อ CRAB เปรียบกับกลุ่มที่ได้ colistin ร่วมกับ meropenem ผลการศึกษาไม่พบว่าการให้ยา 3 ชนิดลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ อัตราการเสียชีวิตที่ 7 วันของกลุ่มได้ยา 3 ชนิดเท่ากับร้อยละ 8 และกลุ่มที่ได้ยา 2 ชนิดเท่ากับร้อยละ 3 และอัตราการเสียชีวิตที่ 14 วัน ของกลุ่มได้ยา 3 ชนิดและ 2 ชนิดเท่ากับร้อยละ 10 แต่มีแนวโน้มว่าการเพิ่ม sitafloxacin อาจจะทำให้มีอัตราการหายทางคลินิกมากกว่า โดยในกลุ่มที่ได้ยา 3 ชนิด อัตราการหายทางคลินิกเท่ากับร้อยละ 88 และในกลุ่มที่ได้ยา 2 ชนิดเท่ากับร้อยละ 62 (p = 0.016) แต่ sitafloxacin รูปแบบกินจะมีการดูดซึมที่แปรปรวนในภาวะ sepsis

เอกสารอ้างอิง

1. Liu J, Shu Y, Zhu F, Feng B, Zhang Z, Liu L, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. J Glob Antimicrob Resist 2021;24:136–47.
2. Jung SY, Lee SH, Lee SY, Yang S, Noh H, Chung EK, et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. Crit Care 2017;21:319.
3. Ungthammakhun C, Vasikasin V, Cheh-Oh N, Santimaleeworagun W, Changpradub D. Clinical relevance of antimicrobial susceptibility testing methods in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia: a secondary analysis of a randomized controlled trial. Antibiotics (Basel) 2026;15:189.

4. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzarlis K, Apostolopoulou O, et al. Colistin versus colistin combined with ampicillin-sulbactam for multiresistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia treatment: an open-label prospective study. Indian J Crit Care Med 2018;22:67–77.
5. Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, Carmeli Y, Chiu CH, Daikos G, et al. Colistin monotherapy versus combination therapy for carbapenem-resistant organisms. NEJM Evid 2023;2:10.1056/evidoa2200131.
6. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2018;18:391–400.
7. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:5598–601.
8. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. Clin Infect Dis 2013;57:349–58.
9. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, et al. Colistin vs the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. Epidemiol Infect 2013;141:1214–22.
10. Park HJ, Cho JH, Kim HJ, Han SH, Jeong SH, Byun MK. Colistin monotherapy versus colistin/rifampicin combination therapy in pneumonia caused by colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: a randomised controlled trial. J Glob Antimicrob Resist 2019;17:66–71.
11. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins. Pharmacotherapy 2019;39:10–39.
12. Cheah SE, Wang J, Nguyen VT, Turnidge JD, Li J, Nation RL. New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against Pseudomonas aeruginosa and *Acinetobacter baumannii* in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection. J Antimicrob Chemother 2015;70:3291–7.
13. Nation RL, Rigatto MHP, Falci DR, Zavascki AP. Polymyxin acute kidney injury: dosing and other strategies to reduce toxicity. Antibiotics (Basel) 2019;8:24.
14. Lodise TP, Van Wart S, Sund ZM, Bressler AM, Khan A, Makley AT, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiling of minocycline for injection following a single infusion in critically ill adults in a phase IV open-label multicenter study (ACUMIN). Antimicrob Agents Chemother 2021;65:e01809–20.
15. Goff DA, Bauer KA, Mangino JE. Bad bugs need old drugs: a stewardship program's evaluation of minocycline for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Clin Infect Dis 2014;59 Suppl 6:S381–7.
16. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2011;66:1963–71.
17. Zha L, Pan L, Guo J, French N, Villanueva EV, Tefsen B. Effectiveness and safety of high dose tigecycline for the treatment of severe infections: a systematic review and meta-analysis. Adv Ther 2020;37:1049–64.
18. Sirijatuphat R, Thawornkaew S, Ruangkriengsin D, Thamlikitkul V. Colistin monotherapy versus colistin plus sitafloxacin for therapy of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a preliminary study. Antibiotics (Basel) 2022;11:1707.
19. Wantanatavatod M, Wongkulab P. Clinical efficacy of sitafloxacin-colistin-meropenem and colistin-meropenem in patients with carbapenem-resistant and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) in one super-tertiary hospital in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial. Antibiotics (Basel) 2024;13:137.

ตารางที่ 11 ขนาดยาต้านจุลชีพแนะนำสำหรับผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตปกติ

ยาต้านจุลชีพ	การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ชนิดไม่ซับซ้อน	การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ชนิดซับซ้อน และการติดเชื้อตำแหน่งอื่นๆ นอกทางเดินปัสสาวะ
Amikacin	15 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ครั้งเดียว	15 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชม.#
Aztreonam ร่วมกับ avibactam	เหมือนกับการติดเชื้อตำแหน่งอื่น	• Aztreonam-avibactam 2.67 ก. ทางหลอดเลือดดำครั้งแรก (loading dose) หลังจากนั้นให้ 2 ก. ทุก 6 ชม.* • Ceftazidime-avibactam 2.5 ก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม.* ร่วมกับ aztreonam 2 ก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม.* บริหารยาพร้อมกันทางสายเชื่อมต่อรูปตัววาย (Y-site)
Biapenem	เหมือนกับการติดเชื้อตำแหน่งอื่น	600 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชม.
Cefepime	1 ก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม.	2 ก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม.*
Ceftazidime	เหมือนกับการติดเชื้อตำแหน่งอื่น	2 ก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม.
Ceftazidime-avibactam	เหมือนกับการติดเชื้อตำแหน่งอื่น	2.5 ก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม.*
Ceftolozane-tazobactam	1.5 ก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม.	3 ก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม.*
Ciprofloxacin	500 มก. ทางปาก ทุก 12 ชม.	400 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม. หรือ 750 มก. ทางปาก ทุก 12 ชม.
Colistin	เหมือนกับการติดเชื้อตำแหน่งอื่น	300 มก. ทางหลอดเลือดดำครั้งแรก หลังจากนั้น 150 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8–12 ชม.
Doripenem	เหมือนกับการติดเชื้อตำแหน่งอื่น	500 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม.
Ertapenem	เหมือนกับการติดเชื้อตำแหน่งอื่น	1 ก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชม.
Fosfomycin trometamol	3 ก. ทางปาก ครั้งเดียว	ไม่แนะนำ
Fosfomycin disodium	ไม่แนะนำ	16–24 ก./วัน แบ่งให้ 4–6 ก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6–8 ชม. ขึ้นกับความไวต่อยา
Gentamicin	5 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว	7 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชม.#
Imipenem-cilastatin	500 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชม.	500 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชม.*
Levofloxacin	750 มก. ทางปาก ทุก 24 ชม.	750 มก. ทางหลอดเลือดดำหรือทางปาก ทุก 24 ชม.
Meropenem	1 ก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม.	1–2 ก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม.* (พิจารณาให้ 2 ก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม. สำหรับการติดเชื้อ CRE และการติดเชื้อระบบประสาทส่วนกลาง)
Minocycline	เหมือนกับการติดเชื้อตำแหน่งอื่น	• 200 มก. ทางปาก วันละ 2 ครั้ง • ไม่แนะนำให้ใช้รักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อในกระแสเลือด

ตารางที่ 11 ขนาดยาต้านจุลชีพแนะนำสำหรับผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตปกติ (ต่อ)

ยาต้านจุลชีพ	การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ชนิดไม่ซับซ้อน	การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ชนิดซับซ้อน และการติดเชื้อตำแหน่งอื่นๆ นอกทางเดินปัสสาวะ
Nitrofurantoin microcrystal	100 มก. ทางปาก วันละ 4 ครั้ง	ไม่แนะนำ
Piperacillin-tazobactam	เหมือนกับการติดเชื้อตำแหน่งอื่น	4.5 ก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชม.*
Polymyxin B	ไม่แนะนำ	• 2.5 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำครั้งแรก (ไม่เกิน 200 มก.) หลังจากนั้นให้ 1.5 มก./กก. ทุก 12 ชม. • ไม่แนะนำให้ใช้รักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ
Sitafloxacin	เหมือนกับการติดเชื้อตำแหน่งอื่น	100 มก. ทางปาก วันละ 2 ครั้ง
ยาที่มี sulbactam เป็นส่วนประกอบ	เหมือนกับการติดเชื้อตำแหน่งอื่น	• แนะนำ sulbactam 9–12 ก./วัน • Sulbactam ยาเดี่ยว 3 ก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6–8 ชม.* • Ampicillin-sulbactam หรือ cefoperazone-sulbactam โดยคำนวณ sulbactam ให้ได้ 9–12 ก./วัน
Tigecycline	ไม่แนะนำ	• 200 มก. ทางหลอดเลือดดำครั้งแร หลังจากนั้นให้ 100 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชม. • ไม่แนะนำให้ใช้รักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อในกระแสเลือด
Trimethoprim-sulfamethoxazole	160 มก. ของ trimethoprim ทางปาก ทุก 12 ชม.	10–15 มก./กก./วัน ของ trimethoprim ทางหลอดเลือดดำหรือทางปาก แบ่งให้ทุก 8–12 ชม.

#หากทำได้ แนะนำตรวจวัดระดับยา (drug level) *พิจารณาให้หยดเป็นเวลานาน (prolonged infusion)

ภาคผนวก

ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of Interest)

- นายแพทย์ภิรุญ มุตสิกพันธุ์
  เป็นผู้ร่วมวิจัย Emblaveo® และ Zavicefta®
  เป็นวิทยากร ผู้บรรยาย หรือคณะกรรมการที่ปรึกษา (advisory board) ของ Zavicefta®

- แพทย์หญิงศศิโสภิณ เกียรติบูรณกุล
  เป็นวิทยากร ผู้บรรยาย หรือคณะกรรมการที่ปรึกษา (advisory board) ของ Attemz®, Emblaveo®, Sibatam® และ Zavicefta®

- นายแพทย์ฐิติวัฒน์ ช่างประดับ
  เป็นวิทยากร ผู้บรรยาย หรือคณะกรรมการที่ปรึกษา (advisory board) ของ Attemz®, Emblaveo®, Fosmicin®, Gracevit®, Meiact®, Omegacin®, Poliz-B®, Sibatam®, Tigacyl®, และ Zavicefta®

- นายแพทย์ธนา ขอเจริญพร
  เป็นวิทยากร ผู้บรรยาย หรือคณะกรรมการที่ปรึกษา (advisory board) ของ Emblaveo®, Fosmicin®, Tigacyl® และ Zavicefta®

- แพทย์หญิงภิญโญ รัตนาอัมพวัลย์
  เป็นผู้ร่วมวิจัย Emblaveo®, Lefloxin®
  เป็นวิทยากร ผู้บรรยาย หรือคณะกรรมการที่ปรึกษา (advisory board) ของ Attemz®, Cravit®, Fosmicin®, Gracevit®, Meiact®, Monural®, Omegacin®, Tigacyl®, และ Zavicefta®

- แพทย์หญิงสายขวัญ โตวชิราภรณ์
  ไม่มี*

- นายแพทย์รองพงศ์ โพล้งละ
  เป็นผู้ร่วมวิจัย Mellistin®, Piptam®, Poliz-B®
  เป็นวิทยากร ผู้บรรยาย หรือคณะกรรมการที่ปรึกษา (advisory board) ของ Attemz®, Emblaveo®, Fosmicin®, Gracevit®, Levores®, Meiact®, Mellistin®, Omegacin®, Poliz-B®, Sibatam®, Tigacyl®, Zavicefta®, และ Zerbaxa®

- นายแพทย์ศรัญญู ชูศรี
  เป็นวิทยากร ผู้บรรยาย หรือคณะกรรมการที่ปรึกษา (advisory board) ของ Colistin-150®, Gracevit®, Invanz®, Sibatam®, Tygacil®, Zavicefta®, และ Zerbaxa®

- แพทย์หญิงวลัยพร วังจินดา
  เป็นวิทยากร ผู้บรรยาย หรือคณะกรรมการที่ปรึกษา (advisory board) ของ Emblaveo®, Fosmicin®, Gracevit®, Tygacil®, และ Zavicefta®

*ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียทางตรงและทางอ้อมในธุรกิจนำเข้า ผลิต หรือจำหน่ายยา หรือเวชภัณฑ์ที่จะมีการนำเสนอในการจัดทำแนวทางการรักษาฉบับนี้

IDAT

IDAT



สแกนเพื่อดาวน์โหลด
คำแนะนำในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย
อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 7
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่
แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
เว็บไซต์ : www.idthai.org
โทรศัพท์ 0-2716-6874