

การใช้ยาปฏิชีวนะเบื้องต้น

สำหรับนิสิตแพทย์

นายแพทย์พัชรสาร ลีนะสมิต
หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

1. บทนำ

ความรู้เกี่ยวกับยาปฏิชีวนะมีหลายมิติ ตั้งแต่ วิทยาศาสตร์พื้นฐานของยา วิทยาศาสตร์พื้นฐานของจุลชีพก่อโรค โดยการศึกษาสองอย่างนี้จะแยกจากกันไม่ออก ถ้าต้องการที่จะเข้าใจธรรมชาติของยาปฏิชีวนะ ซึ่งนิสิตน่าจะได้ผ่านการเรียนมาแล้วตั้งแต่ในชั้นพีรคลินิก ในชั้นคลินิคนั้นจะเป็นการนำความรู้วิทยาศาสตร์พื้นฐานเหล่านี้มาใช้จริง ซึ่งในบทความนี้จะได้กล่าวถึงการใช้ยาปฏิชีวนะเบื้องต้น ไว้เป็นหลักกว้าง ๆ ที่นิสิตแพทย์ควรรู้

2. ความผิดพลาดในการใช้ยาปฏิชีวนะที่พบบ่อย

มีดังนี้

- ใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาภาวะที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อ เช่น ผู้ป่วยมีไข้จากการให้เลือด แต่นี้ถือว่าเป็นการติดเชื้อ
- ใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาโรคติดเชื้อซึ่งไม่ได้เป็นจากแบคทีเรีย เช่น เชื้อรา ไวรัส เป็นต้น
- ใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อ “จัดการ” กับแบคทีเรียที่ไม่ได้กำลังก่อโรค - พบบ่อยเมื่อแปลผลเพาะเชื้อ ซึ่งเก็บส่งตรวจจากบริเวณที่ไม่ปลอดเชื้อ เช่น ปัสสาวะ เสมหะ ผิดพลาดไปว่ามีการติดเชื้อจริง เนื่องจากเชื้อที่เพาะขึ้นนั้นไม่จำเป็นว่าจะต้องเป็นเชื้อก่อโรค กล่าวคือ เป็น **colonization** ก็ได้
- ใช้ยาปฏิชีวนะเพียงเพราะใช้ที่ยังไม่หาย เนื่องจาก อาจเป็นไข้จากยากก็ได้
- “เริ่ม” ใช้ยาปฏิชีวนะที่ฤทธิ์ต่ำเกินไปสำหรับการติดเชื้อที่อาจจะมีเชื้อดื้อยา
- ใช้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์กว้างต่อไป ทั้ง ๆ ที่ติดเชื้อแบคทีเรียไม่ดื้อยา
- ใช้ยาโดยดูจากผลรายงานการเพาะเชื้อเท่านั้น โดยไม่คำนึงถึง **pharmacokinetics**
- การใช้ยาปฏิชีวนะหลายตัวร่วมกันอย่างไม่เหมาะสม
- การใช้ยาปฏิชีวนะโดยที่ขนาดยาผิดพลาด
- การใช้ยาปฏิชีวนะโดยใช้ระยะเวลาสั้นหรือนานเกินไป
- ไม่ทราบว่าจะต้องทำอะไรบ้าง เมื่อใช้ยาปฏิชีวนะไปแล้วเกิดความล้มเหลวในการรักษา

3. ประเด็นที่ควรถามก่อนจะใช้ยาปฏิชีวนะ

ควรถามตัวเองก่อน ดังนี้

- เป็นการติดเชื้อแบคทีเรียอย่างชัดเจนแน่นอนหรือไม่
- เป็นการติดเชื้อแบบที่ต้องรีบให้การรักษาทันทีหรือไม่
- เก็บ "สิ่งส่งตรวจ" มาข้อมลแล้วหรือยัง
- เก็บ "สิ่งส่งตรวจ" มาเพาะเชื้อ แล้วหรือยัง
- กำลังจะให้ยาไปรักษาเชื้ออะไร
- กำลังจะให้ยาไปรักษาการติดเชื้อที่ตำแหน่งไหน
- การติดเชื้อเกิดจากชุมชน หรือ ในโรงพยาบาล
- ผู้ป่วยเคยติดเชื้อดื้อยามาก่อนหรือไม่ เมื่อไหร่ หรือ เคยมีเชื้ออะไรบ้างที่เป็น **colonization**
- มีแนวทางเวชปฏิบัติให้รักษาเบื้องต้นหรือไม่
- ผลการข้อมลเบื้องต้นเป็นอย่างไร
- มีผลเพาะเชื้อขึ้นเป็นเชื้ออะไร
- มีข้อมูลความไวต่อยาโดย **antibiogram** หรือไม่
- ผู้ป่วยแพ้ยาอะไรบ้าง
- ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยาอะไรบ้าง
- ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือไม่
- การทำงานของตับและไตเป็นอย่างไร
- ยาที่จะเลือกใช้ มีอันตรกิริยา (**drug interaction**) กับยาอื่นที่กำลังใช้อยู่หรือไม่
- ถ้าจะใช้ยาหลายตัวพร้อมกัน มีเหตุผลหรือไม่
- รู้จักยาที่กำลังให้ดีพอแล้วหรือไม่
- กำลังให้ยาแบบไหน ระหว่าง **prophylaxis, empiric, specific**

4. ลักษณะการใช้ยาปฏิชีวนะ

ลักษณะการใช้ยาปฏิชีวนะแบบ **prophylaxis** คือ การให้ยาในขณะที่ผู้ป่วยไม่ได้กำลังมีการติดเชื้ออยู่ แต่จะมีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อได้หลังจากการทำหัตถการต่าง ๆ ไปแล้ว ดังนั้นจึงให้ยาปฏิชีวนะก่อนที่จะทำหัตถการเหล่านั้น เพื่อป้องกันการติดเชื้อที่อาจจะเกิดขึ้น การให้ยาลักษณะนี้มักจะให้นานไม่เกิน 24 ชั่วโมง ซึ่งในบทนี้จะไม่กล่าวถึงการ **prophylaxis** ในรายละเอียด

การให้ยาปฏิชีวนะแบบ **empirical treatment** นั้น เป็นการให้ยาในขณะที่ผู้ป่วยน่าจะมีการติดเชื้อเกิดขึ้นแล้ว แต่ยังไม่ทราบว่ามีผู้ป่วยกำลังติดเชื้อใดอยู่กันแน่ และเนื่องจากผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องให้การรักษาในขณะนั้น จึงได้ให้ยาปฏิชีวนะไปก่อน โดยอาศัยข้อมูลทางคลินิกต่าง ๆ ในการเลือกยาที่เหมาะสมสำหรับ **empiric**

ส่วน **specific treatment** นั้น เป็นการให้ยาปฏิชีวนะ ที่จำเพาะต่อการติดเชื้อในขณะนั้น โดยอาศัยผลการเพาะเชื้อว่า เชื้อก่อโรคคือเชื้อใด และมีผลความไวต่อยาอะไรบ้าง

โดยทั่วไป ถ้าผู้ป่วยมีการติดเชื้อที่รวดเร็ว รุนแรง หรือมีสัญญาณชีพที่ไม่ดี การรอให้ได้ผลตรวจที่แน่นอนก่อนแล้วจึงให้ยารักษาแบบ **specific treatment** จะไม่เหมาะสม ที่ถูกแล้วควรให้การรักษาไปก่อนโดย **empirical treatment** ซึ่งเป็นการคาดเดายาที่จะเหมาะกับเชื้อที่น่าจะเป็นสาเหตุอย่างมีเหตุผลทางคลินิก แต่ก็ไม่ใช่ว่าจะต้องให้ยาแบบ **empirical treatment** ไปเรื่อย ๆ เพราะเราก็ต้องพิสูจน์ด้วยว่า เราคาดเดาเชื้อได้ถูกจริงหรือไม่ ยาที่เราให้อยู่นั้นเหมาะสมจริงแล้วหรือไม่ กว้างไป หรือ ต่ำไป ด้วยการส่งเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจก่อนให้ยาปฏิชีวนะ และเมื่อได้ผลเพาะเชื้อที่เป็นบวกแล้ว จึงปรับเปลี่ยนลักษณะการให้ยาเป็นแบบ **specific treatment** ต่อไป ในกรณีที่ผลเพาะเชื้อเป็นลบ เราก็ยังต้องพิจารณาว่า จะปรับเปลี่ยนยาที่ได้ใช้ **empirical** หรือไม่ โดยดูจากอาการต่าง ๆ ของผู้ป่วยว่า แย่ลง หรือ ดีขึ้น

ผู้ป่วยที่สงสัยโรคติดเชื้อ ที่มีอาการมานาน เรื้อรัง เช่น **chronic osteomyelitis** หรือ **fever of unknown origin** ไม่ควรเริ่มยาปฏิชีวนะแบบ **empirical** เพราะไม่จำเป็นที่ต้องรีบให้การรักษา นอกเสียจากว่า ทำการค้นหาอย่างเต็มที่แล้วก็ยังไม่พบเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุ

สำหรับโรคติดเชื้อที่ระยะเวลาเป็นแบบกึ่งฉับพลัน อาจต้องพิจารณาตามอาการด้วย เช่น **subacute bacterial endocarditis** ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการรุนแรง เช่น หัวใจล้มเหลว หรือ อาการทางสมอง ยังไม่จำเป็นต้องรีบให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะก็ได้ แต่ควรเพาะเชื้อให้ได้ก่อนเพื่อให้ **specific treatment** แต่ถ้าระหว่างสังเกตอาการแล้วอาการมีมากขึ้นค่อยเริ่ม **empirical treatment**

ในบทนี้จะเน้นไปที่ **empirical treatment** มากกว่า และจะกล่าวถึง **specific treatment** บ้างเล็กน้อย

5. หลักการให้ยาแบบ empirical treatment

สำหรับการให้ยาแบบ **empirical treatment** นั้น จะมีหลักการดังนี้

1. ใช้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อกว้าง (**broad spectrum**) ก่อนในตอนแรก โดย
 - a. พิจารณากาละเทศะ บริบททางคลินิก
 - b. พิจารณาข้อมูลรูปแบบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะต่าง ๆ
 - c. ประวัติการมีเชื้อดื้อยา ทั้งที่เคยติดเชื้อ และที่เป็น **colonization**

2. ใช้ขนาดยาที่เหมาะสม
3. ปรับใช้ยาที่ครอบคลุมเชื้อแคบ (narrow spectrum) โดยอาศัยแนวทางจากผลเพาะเชื้อที่ได้รับ (de-escalation/streamlining) หรือ พิจารณาหยุดยา

เมื่อพิจารณาเฉพาะตัวยาที่จะให้แล้ว จะมีคำถามที่เกี่ยวข้องคือ

1. ให้ยาครอบคลุมเชื้อได้กว้างพอหรือไม่ (adequate?)
2. ให้ยาได้เหมาะสมหรือไม่ (appropriate?)
 - a. ยาอะไร – กว้างเกินไปหรือเปล่า
 - b. ยาเข้าสู่เนื้อเยื่อที่ติดเชื้อได้ดีหรือไม่
 - c. Drug interaction?
 - d. ขนาดยา (dose) และความถี่ห่างในการให้ยา (interval)

การจะตัดสินใจว่ายาที่ให้นั้นกว้างพอหรือไม่ กว้างเกินไปหรือเปล่า อยู่ที่ว่า เรากำลังคิดถึงการติดเชื้ออะไร เชื้อก่อโรคน่าจะเป็นอะไร โดยดูจากบริบท ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกต่าง ๆ เมื่อมีสมมติฐานในใจแล้วว่าน่าจะเป็นเชื้อไหน เราก็จะได้คำตอบว่า ควรใช้ยาอะไรจึงจะเพียงพอที่จะครอบคลุมเชื้อดังกล่าวนั้น ต่อมา ยังต้องอาศัยความรู้ทางเภสัชวิทยา เพื่อตรวจสอบว่า ยาที่เลือกนั้น จะเข้าสู่เนื้อเยื่อติดเชื้อได้ดีหรือไม่ และจะมี drug interaction หรือไม่ จึงจะได้ชนิดยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการติดเชื่อนั้น ซึ่งก็จะนำไปสู่การเลือกขนาด และ ความถี่ห่างที่เหมาะสมในการให้ยา

การเริ่มใช้ยาที่ไม่เหมาะสม เช่น ครอบคลุมเชื้อมากเกินไป ให้ขนาดยาต่ำเกินไป ให้ยาที่มี drug interaction กับยาอื่น ๆ เป็นต้น จะทำให้เกิดเชื้อดื้อยา มีผลข้างเคียง จนถึงแก่ชีวิตได้ และ ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มสูงขึ้นโดยไม่จำเป็น

6. การให้ยาปฏิชีวนะร่วมกัน

สมมติว่า มี ยา A กับ ยา B โดยที่เราจะนำยา B ไปให้ร่วมกับยา A ที่ให้อยู่ก่อนแล้ว ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้น อาจเป็นไปได้ดังนี้

- Indifference คือ เมื่อใส่ยา B เข้าไป ไม่ได้ทำให้ผลรวม ต่างไปจากการให้ยา A ตัวเดียว
- Additive คือ เมื่อใส่ยา B เข้าไป ทำให้ผลรวมเพิ่มขึ้น โดยเท่ากับ ผลของยา B บวกกับ ผลของยา A
- Synergism คือ เมื่อใส่ยา B เข้าไป ทำให้ผลรวมเพิ่มขึ้น โดยจะมากกว่า ผลของยา B บวกกับ ผลของยา A
- Antagonism คือ เมื่อใส่ยา B เข้าไป ทำให้ผลรวม น้อยกว่าการให้ยา A ตัวเดียว

ดังนั้น เราคงอยากให้การให้ยาร่วมกันนั้น ได้ผลออกมาเป็น additive หรือ synergism มากกว่าที่จะเกิด antagonism ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะได้มาจากการทดลอง นอกจากนี้การให้ยาปฏิชีวนะบางคู่ร่วมกัน อาจให้ผลเป็นได้ทุกแบบ แต่มีโอกาสที่จะเกิดแต่ละอย่างได้ต่างกัน

ตัวอย่างที่อาจทำให้เกิด antagonism ได้เช่น การให้ penicillin ร่วมกับ tetracycline สำหรับการรักษา meningitis ซึ่งเคยมีตัวอย่างในอดีตว่า ทำให้อัตราตายมากกว่า penicillin ตัวเดียว เป็นไปได้ว่า tetracycline ซึ่งเป็น static drug นั้น จะไปทำให้เชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรคไม่แบ่งตัว ยา penicillin ซึ่งฆ่าเชื้อได้ดีเวลาเชื้อแบ่งตัว จึงออกฤทธิ์ได้น้อยลง

แต่การให้ยาสองกลุ่มนี้ (beta-lactam กับ tetracycline) ในเวชปฏิบัติปัจจุบัน บางครั้งอาจจะจำเป็นต้องให้ เพราะ ยาแต่ละตัวครอบคลุมเชื้อคนละกลุ่มกัน เช่น การใช้ ceftriaxone ร่วมกับ doxycycline ในการรักษา community acquired sepsis โดยสงสัยว่าจะมีเชื้อ rickettsia ร่วมด้วย เนื่องจาก ยา ceftriaxone สามารถครอบคลุมเชื้อ bacteria ทั้ง Gram-positive และ Gram-negative เป็นส่วนใหญ่ แต่คลุม rickettsia ไม่ได้ จึงต้องใส่ doxycycline เข้าไปอีกตัวหนึ่ง แม้ว่าจะมีโอกาสที่ doxycycline จะไป antagonize ยา ceftriaxone สำหรับการรักษา bacteria ตัวอื่นก็ตาม

นอกจากนี้ การใช้ยาสองตัวที่มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนหรือคล้ายกัน จะไม่ค่อยได้ประโยชน์ และอาจจะเป็น antagonism หรือ indifference กันได้ เช่น การใช้ ceftazidime ร่วมกับ ceftriaxone ไม่ควรให้เพราะเป็น cephalosporin เหมือนกัน ซึ่งก็คงจะไม่ต่างจากการใช้ ceftazidime ตัวเดียว การใช้ imipenem ร่วมกับ ampicillin แบบนี้ก็ไม่ควรให้ เพราะเป็น beta-lactam เหมือนกัน นอกจากนี้ การออกฤทธิ์ของ imipenem ก็ครอบคลุมทุกเชื้อที่ ampicillin ครอบคลุมได้อยู่แล้ว

แต่ว่า บางครั้ง ยากลุ่มเดียวกัน ก็อาจจะจำเป็นต้องให้ด้วยกัน เช่น ampicillin ร่วมกับ ceftriaxone สำหรับ empirical treatment ใน meningitis ในผู้สูงอายุ เนื่องจาก ceftriaxone ไม่ครอบคลุม *Listeria monocytogenes* ในขณะที่ ampicillin จัดการกับเชื้อนี้ได้ แต่ก็คลุม Gram-negative ต่าง ๆ รวมถึงเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ได้ไม่ดี

การให้ยาปฏิชีวนะที่มีกลไกออกฤทธิ์ต่างกัน มารักษาเชื้อตัวหนึ่ง โดยที่เชื้อตัวนั้นก็ไวต่อยาทุกกลุ่ม การให้ยาเหล่านี้ร่วมกัน อาจจะไม่ได้ประโยชน์มากไปกว่า การให้ยาแต่ละตัวเพียงแคตัวเดียว แต่ถ้าในขณะที่ยังตัดสินใจ empirical treatment เรายังไม่ทราบว่าเชื้อที่เราต้องการจะจัดการนั้น จะคือยาตัวไหน การให้ยาหลาย ๆ ตัวในตอนแรก อาจจะมี ยาตัวใดตัวหนึ่งที่มีฤทธิ์ต่อเชื้อได้

ตัวอย่างของ synergism เช่น การใช้ ampicillin ร่วมกับ gentamicin สำหรับ endocarditis เป็นต้น

ดังนั้น ถ้าจะเขี่ยร่วมกัน ก็ต้องมีเหตุผลพอสมควร เช่น

- การให้ empirical treatment ในสถานการณ์ที่ เชื้อที่เราต้องการรักษานั้น มีโอกาสดีอย่างมาก การให้ยา ร่วมกัน ก็โดยหวังว่า อย่างน้อยจะมียาตัวหนึ่งซึ่งจัดการกับเชื้อได้ ในสถานการณ์แบบนี้ เมื่อได้ผลเพาะเชื้อ มาแล้ว สามารถลดเหลือยาตัวเดียวที่เชื้อไวต่อยาได้

- การให้ยารักษาการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อหลายชนิด ดังเช่น การให้ ceftriaxone ร่วมกับ doxycycline ดังที่อธิบายแล้ว หรือ การให้ ceftriaxone ร่วมกับ metronidazole เพื่อให้ครอบคลุมเชื้อทั้ง Gram-positive, Gram-negative, และ anaerobe
- ให้ยาร่วมกันเพื่อป้องกันการดื้อยา เหตุผลนี้เป็นเรื่องที่ถกเถียงกันมานาน โดยมีความเชื่อว่า การให้ยาที่ออกฤทธิ์ไม่แรงพอ หรือ เป็น static หรือ ระดับยาไม่สูงมาก เพียงตัวเดียว อาจทำให้เชื้อดื้อต่อยาตัวนี้ได้อย่างรวดเร็ว จึงมีทฤษฎีบอกว่า การเพิ่มยาตัวที่สองเข้าไปอีกตัว จะช่วยป้องกันไม่ให้เชื้อดื้อต่อยาตัวแรกได้

7. การให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อ MRSA

ยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ได้แก่

- Vancomycin (เป็นยาหลักที่ใช้)
- Teicoplanin
- Telavancin
- Daptomycin
- Linezolid
- Tigecycline
- Streptogramin
- Fusidic acid
- Rifampicin (ไม่ควรใช้ตัวเดียว ควรใช้ร่วมกับยาอื่น)
- Moxifloxacin
- Fosfomycin
- Ceftaroline (5th generation cephalosporin)
- Ceftobiprol (5th generation cephalosporin)
- Trimethoprim/sulfamethoxazole (อาจจะไว ในเชื้อ community-acquired MRSA)
- Clindamycin (อาจจะไว ในเชื้อ community-acquired MRSA)

ยาที่มีฤทธิ์กว้าง แต่ใช้รักษาการติดเชื้อ MRSA ไม่ได้ ได้แก่

- Amoxicillin/clavulanate
- Ampicillin/sulbactam
- Cefoperazone/sulbactam
- Piperacillin/tazobactam
- Imipenem
- Meropenem
- Ertapenem
- Doripenem
- Colistin

ปกติแล้ว ยาหลักที่ใช้รักษาการติดเชื้อ MRSA คือ vancomycin และควรให้ empirical treatment ด้วย vancomycin สำหรับการติดเชื้อที่เสี่ยงต่อ MRSA ได้แก่

- สงสัยการติดเชื้อจากสายสวนเส้นเลือด (vascular catheter)
- มีประวัติการติดเชื้อ MRSA หรือ มี colonization ด้วย MRSA
- พบการติดเชื้อ Gram-positive ที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล
- อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อจากการล้างไตทางหน้าท้อง (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ถ้าย้อม Gram stain พบ Gram-positive แต่ถ้าย้อมไม่พบ ต้องดูข้อมูล สถิติ ความเสี่ยงของโรงพยาบาลนั้น ๆ ประกอบด้วย)

และเมื่อผลการเพาะเชื้อกลับมาแล้ว มีแนวทางการปฏิบัติดังนี้

- ถ้าผลเพาะเชื้อเป็น methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) ให้หยุด vancomycin แล้ว เปลี่ยนไปใช้ cloxacillin หรือ cephazolin เพราะ เชื้อ MSSA จะตอบสนองต่อยา vancomycin ช้ากว่า
- ไม่มีเชื้ออะไรขึ้นเลย ให้หยุด vancomycin เพราะโดยปกติแล้ว เชื้อ *Staphylococcus aureus* เพาะเชื้อขึ้นได้ง่ายมาก ถ้าเพาะเชื้อไม่ขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ถ้าย้อม Gram stain จากสิ่งส่งตรวจ เช่น หนอง ก็ไม่พบ Gram-positive cocci in cluster เลย แปลว่า ไม่ได้ติดเชื้อ MRSA จึงไม่จำเป็นต้องให้ vancomycin ต่อ

การใช้ยา vancomycin ควรต้องติดตามระดับยาในเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรง ระดับยาในเลือดที่แนะนำในการวัดคือ ค่าต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งต่อไป (trough level) ปกติจะเจาะได้ตั้งแต่ ก่อน dose ที่ 4 เป็นต้นไป ควรเจาะไม่เกิน 30 นาทีก่อนฉีดยาให้ผู้ป่วย ถ้าเชื้อมีค่า MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ ค่า trough level นี้ไม่ควรต่ำกว่า $10 \mu\text{g/mL}$ เพื่อป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา และถ้าจะรักษาให้ได้ผลสำเร็จ ค่านี้ควรมีค่า $\geq 15 \mu\text{g/mL}$

8. การให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa*

ยาที่ครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ได้แก่

- Piperacillin
- Ceftazidime
- Cefoperazone (3rd generation cephalosporin)
- Cefepime (4th generation cephalosporin)
- Ceftobiprol (5th generation cephalosporin)
- Ciprofloxacin
- Levofloxacin
- Imipenem
- Meropenem
- Doripenem
- Colistin

- Fosfomycin
- Amikacin

ยาที่มีฤทธิ์กว้าง แต่ใช้รักษาการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ไม่ได้ ได้แก่

- Amoxicillin/clavulanate
- Ampicillin/sulbactam
- Ceftaroline (5th generation cephalosporin)
- Tigecycline
- Ertapenem
- Moxifloxacin
- Vancomycin (เป็นยาสำหรับ Gram-positive)
- Linezolid (เป็นยาสำหรับ Gram-positive)
- Daptomycin (เป็นยาสำหรับ Gram-positive)

ควรใช้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* แบบ empirical treatment ไปก่อน ในกรณีต่อไปนี้

- ปอดอักเสบที่เกิดในโรงพยาบาล (admit มาแล้วตั้งแต่ 4-5 วันขึ้นไป)
- ใช้ในผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลส์ต่ำ (febrile neutropenia)
- ผู้ป่วยติดเชื้อในโรงพยาบาลที่อาการวิกฤต
- ผู้ป่วยรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล และมีผลเพาะเชื้อในเลือดขึ้นเป็น Gram-negative
- ใช้ยาปฏิชีวนะมาในช่วง 30 วัน (อาจนานกว่านี้ พิจารณาเป็นราย ๆ ไป)

การติดเชื้อต่อไปนี้ "ไม่จำเป็น" ต้องให้ยา empirical treatment ที่ครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa*

- การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนที่มาจากชุมชน รวมถึง แผลติดเชื้อที่เท้าของโรคเบาหวาน
- โรคปอดอักเสบชุมชน (community-acquired pneumonia)
 - ยกเว้นผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในปอด หรือ อาการรุนแรงมากจนต้องรักษาใน ICU (ประกอบกับการพิจารณาว่า ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* หรือไม่)
 - ยกเว้นการเริ่มยาสำหรับปอดอักเสบชุมชนในบางพื้นที่ที่พบเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* มาก เช่นภาคอีสาน ซึ่งอาจจะจำเป็นต้องเริ่มยา ceftazidime ไปก่อน แต่เหตุผลไม่ใช่เพื่อให้ยาไป

ครอบคลุม *Pseudomonas aeruginosa*

- การติดเชื้อในช่องท้องที่มาจากชุมชน
- เยื่อหุ้มสมองอักเสบที่มาจากชุมชน

9. การให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อ *Acinetobacter baumannii*

เชื้อ Gram negative คือยาอีกตัวหนึ่ง ซึ่งสำคัญในประเทศไทยคือ *Acinetobacter baumannii* เชื้อนี้เป็นปัญหาสำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาล โดยเฉพาะอย่างยิ่ง hospital acquired pneumonia ซึ่งถ้าอ่านตำราเก่า ๆ จะเน้นเพียงแค่ *Pseudomonas aeruginosa* เท่านั้น

เชื้อ *Acinetobacter baumannii* เป็นเชื้อที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมได้ยาวนานหลายสัปดาห์ แม้แต่ในที่แห้งก็ตาม และนี่อาจจะเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับเชื้อนี้จากในโรงพยาบาลได้ หรือบางครั้ง เชื้อนี้อาจจะติดมากับมือของบุคลากรทางการแพทย์ (ซึ่งไปสัมผัสสิ่งแวดล้อมในโรงพยาบาล ที่มีเชือนี้ปนเปื้อนอยู่) แล้วจะส่งต่อไปให้กับผู้ป่วยผ่านการสัมผัสได้ ถ้าหากไม่มีการล้างมือ

การให้ยา empirical เบื้องต้น อาจจะดูจากการทำ Gram stain แล้วพบเชื้อ Gram negative coccobacilli หรือ diplococci และอาจจะอาศัยข้อมูลว่า การติดเชื้อในหอผู้ป่วยนั้น พบเชื้อ *Acinetobacter baumannii* น้อยมากน้อยแค่ไหน และถ้าพบบ่อย ข้อมูลสถิติความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะแต่ละตัวเป็นอย่างไร ทำให้สามารถเลือกยาที่เหมาะสม เชื้อนี้ถ้าไวต่อยา imipenem หรือ meropenem ยานี้ก็จะเป็นยาที่ควรเลือกใช้ และนอกจากนี้ยา sulbactam ซึ่งเป็น beta-lactamase inhibitor ตัวหนึ่ง (ในประเทศไทยไม่มี sulbactam อย่างเดียวขาย แต่จะขายร่วมกับยา ampicillin หรือ cefoperazone ในรูป BLBI) จะมีฤทธิ์ต่อ *Acinetobacter baumannii* ด้วย (แม้ว่าปกติแล้ว sulbactam จะไม่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้ก็ตาม) แต่ในปัจจุบัน เชื้อนี้ในหลายโรงพยาบาลจะดื้อต่อยา imipenem / meropenem เกือบหมดแล้ว และค่อย ๆ ดื้อต่อยา sulbactam มากขึ้นเรื่อย ๆ จนกลายเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยาเกือบทุกขนาน ซึ่งยาที่ยังใช้ได้เช่น tigecycline, colistin เป็นต้น

10. การให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อ Gram-negative bacilli ที่สร้างเอนไซม์ extended spectrum beta-lactamase (ESBL)

เชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBL ได้ นั้น มีหลายชนิด แต่ที่พบบ่อยคือเชื้อที่อยู่ใน family Enterobacteriaceae ที่สำคัญคือ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*

ยาที่ใช้จัดการกับเชื้อ ESBL producing Gram-negative ได้แก่

- Carbapenems (เป็น beta-lactam ที่ไม่ถูก hydrolyzed โดย ESBL)
- Aminoglycoside
- Colistin
- Tigecycline
- Quinolone

โดยการให้ยาเพื่อครอบคลุมนั้น อาจพิจารณาตามปัจจัยเสี่ยงดังนี้

- เพิ่งพักรักษาตัวในโรงพยาบาล
- พักรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน
- เพิ่งจะได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Third generation cephalosporin และ quinolone
- เคยติดเชื้อนี้มาก่อน หรือ เคยมีเชื้อนี้เป็น colonization มาก่อน
- รักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล และมีผลเพาะเชื้อในเลือดขึ้นเป็น Gram-negative โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีการใช้ยาตามข้างต้น หรือ เคยมี colonization

เอนไซม์ ESBL สามารถ hydrolyze ยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactam ได้แก่ penicillin, cephalosporin, monobactam แต่ ESBL ไม่สามารถ hydrolyze ยา cefoxitin กับ carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) ซึ่งก็เป็น beta-lactam เช่นกัน ได้ นอกจากนี้ ESBL ถูกยับยั้งไว้ได้ด้วย beta-lactamase inhibitor เช่น clavulanate ได้ในระดับหนึ่ง

[cefoxitin จริง ๆ แล้วเป็น cephamycin ซึ่งคล้ายกับ cephalosporin มาก แต่ไม่ใช่ อย่างไรก็ตามหนังสือทั่วไปมักจัดไว้รวมกับ 2nd generation cephalosporin]

เอนไซม์ ESBL จะไม่ hydrolyze ยาปฏิชีวนะที่ไม่ได้เป็น beta-lactam ดังนั้นยาเหล่านี้หลายตัวมีฤทธิ์ต่อเชื้อ Gram-negative ที่สร้าง ESBL แต่เรามักจะพบว่าเชื้อที่สร้าง ESBL นั้น บ่อยครั้งมักจะเป็นเชื้ออื่น ๆ ที่ไม่ได้เป็น beta-lactam ด้วย ทั้งนี้เพราะ gene ที่ควบคุมให้เชื้อสร้าง ESBL จะอยู่บน plasmid และ plasmid อันหนึ่ง ๆ อาจมี gene ควบคุมการดื้อยาต่าง ๆ ได้หลาย gene

สำหรับการใช้ยาเพื่อ empirical treatment ในกรณีที่ยังสงสัยเชื้อที่สร้าง ESBL แล้ว ยาที่ดีที่สุดจะเป็น carbapenems โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยวิกฤต ด้วยเหตุผล (ดังได้กล่าวถึงไปแล้วข้างต้น) ที่ว่า เชื้อที่สร้าง ESBL มักจะดื้อข้ามกลุ่มไปยาอื่นที่ไม่ใช่ beta-lactam ด้วย ดังนั้น ในระหว่างที่ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า เชื้อที่ก่อโรคนั้น จะมีผลการทดสอบความไวเป็นอย่างไร การใช้ยากกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ carbapenems จึงค่อนข้างเสี่ยง

แต่ถ้าอาการไม่ถึงขั้นวิกฤต อาจใช้ยากกลุ่มอื่นได้ แต่ก็ต้องมีข้อมูลจากสถิติของโรงพยาบาลว่า เชื้อที่สร้าง ESBL มีความไวต่อยาต่าง ๆ แต่ละตัวเป็นอย่างไร และ ยาที่เลือกใช้มี pharmacokinetics ที่เหมาะสมหรือไม่ ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลมานาน และได้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม 3rd generation cephalosporin มาประมาณหนึ่งสัปดาห์ ถ้าเกิดมี urinary tract infection เกิดขึ้น โอกาสเป็นเชื้อ Gram negative bacilli ที่สร้าง ESBL ได้ จะค่อนข้างสูง ถ้าอาการไม่ได้ถึงขั้นวิกฤต อาจจะไม่จำเป็นต้องให้ยา carbapenems อาจเลือกยาอื่นที่มีคุณสมบัติทาง pharmacokinetics ที่จะไปที่ทางเดินปัสสาวะเยอะ และมีข้อมูลทาง antibiogram ว่ายังค่อนข้างไวอยู่ เช่น อาจจะได้ข้อมูลจากสถิติว่า amikacin ซึ่งเป็น aminoglycoside มีโอกาสสูงที่จะยังไวอยู่ และยานี้ก็ขับออกทางปัสสาวะเยอะด้วย

จึงอาจจะเลือกใช้ amikacin เป็น empirical treatment สำหรับการติดเชื้อในครั้งนี้ เป็นต้น แล้วรอปรับยาตามผลเพาะเชื้ออีกครั้งหนึ่ง สมมติว่า เชื้อที่เพาะขึ้นได้จากปัสสาวะเป็นเชื้อที่สร้าง ESBL และไวต่อ carbapenems, amikacin และ ciprofloxacin ผู้ป่วยก็อาการไม่ได้รุนแรง รับประทานอาหารได้ เราก็อาจเปลี่ยนเป็น ciprofloxacin รับประทานได้ ลักษณะนี้คือตัวอย่างของการทำ de-escalation หรือ streamlining

สำหรับยา cefoxitin นั้น แม้จะได้กล่าวไปข้างต้นว่า เป็น beta-lactam ที่ทนต่อการถูก hydrolyzed โดย ESBL ได้ ซึ่งความจริงแล้วเชื้อที่สร้าง ESBL ได้นั้น บ่อยครั้งจะรายงานว่ามีความไวต่อ cefoxitin แต่ในทางปฏิบัติแล้ว เราไม่ควรเอา cefoxitin มาใช้รักษาการติดเชื้อ Gram-negative ที่สร้าง ESBL เนื่องจาก เชื้อสามารถจะพัฒนาให้ตัวยาคี cefoxitin ได้อย่างรวดเร็วด้วยกลไกอื่น เช่น เชื้อสามารถที่จะ ไม่นำยา cefoxitin ผ่าน membrane เข้าเซลล์ ทำให้ยาออกฤทธิ์ไม่ได้ และแม้เอนไซม์ ESBL จะถูก beta lactamase inhibitor เช่น clavulanate ยับยั้งได้ระดับหนึ่ง แต่ยากลุ่มที่เรียกว่า beta-lactam/beta-lactamase inhibitor (BLBI) นั้น ก็ไม่เหมาะสมจะใช้ empiric หรือ specific treatment ในการติดเชื้อรุนแรง เนื่องจาก beta lactamase inhibitor ที่ให้อยู่นั้น อาจจะไม่เพียงพอที่จะจัดการกับ ESBL ที่ถูกสร้างออกมาปริมาณมากได้ แต่ในบางกรณี เช่น urinary tract infection ถ้าผลรายงานออกมาว่าเชื้อในปัสสาวะไวต่อยา BLBI ก็อาจจะใช้ยานี้ได้ เนื่องจากยากลุ่ม beta-lactam นั้น ส่วนใหญ่แล้วจะจับทางปัสสาวะในปริมาณมาก จนมีโอกาสที่ beta-lactamase inhibitor ในปัสสาวะ จะสามารถจัดการกับ ESBL ที่สร้างจากเชื้อ Gram-negative ที่อยู่ในทางเดินปัสสาวะได้

11. ปัญหาในการรายงานผล ESBL

เรื่องของการรายงานเชื้อสร้างเอนไซม์ ESBL หรือไม่นั้น ทางห้อง lab จะมีวิธีทดสอบ โดยอ้างอิงวิธีการทำ และ วิธีการแปลผลจากสถาบันที่มีชื่อว่า Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ของสหรัฐอเมริกา ปัญหาคือ ในช่วงปี ค.ศ. 2009 – 2010 มีการเปลี่ยนแปลงวิธีการทำและรายงานผล กล่าวคือ ก่อนหน้านั้น ถ้าห้อง lab ตรวจพบว่าเชื้อไวต่อยา cephalosporin แล้วในขณะเดียวกัน ก็ตรวจพบว่าสร้าง ESBL ด้วย ข้อกำหนดของ CLSI ในช่วงนั้นก็ให้ห้อง lab เปลี่ยนการรายงานผลความไวของเชื้อต่อยา cephalosporin ทั้งหมด จากการที่ทดสอบได้ว่า S (susceptible หรือ sense หรือ ไว) หรือ I (intermediate susceptible หรือ ไวปานกลาง) ให้เป็น R (resistance หรือ ตื้อ) คือ ให้ถือว่าเชื้อที่สร้าง ESBL นั้น จะดื้อต่อ cephalosporin ทั้งหมด ที่ควรทราบอีกอย่างคือ มีเพียง มีเชื้อ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* เท่านั้นที่สามารถตรวจด้วยวิธีที่ห้อง lab ทั่วไปตรวจได้ ส่วนเชื้ออื่น ๆ ที่อยู่ใน family Enterobacteriaceae นั้น ผลการตรวจไม่น่าเชื่อถือ ห้อง lab โดยทั่วไปจึงไม่ได้รายงานเชื้อสร้าง ESBL หรือไม่

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2010 ทาง CLSI ได้เปลี่ยนแนวทางใหม่ คือ มีการปรับเกณฑ์ในการแยกเชื้อว่า ไวต่อยา หรือ ดื้อต่อยาให้เข้มงวดมากขึ้น แล้วแนะนำให้เลิกการทดสอบว่าเชื่อนั้นสร้าง ESBL หรือไม่เสีย โดยถือว่า ถ้าผลการทดสอบออกมาว่า ไวต่อยา ก็คือ ไว และไม่ต้องเปลี่ยนให้เป็นดื้อแบบเดิมอีก

นั่นคือ เชื้อตัวเดียวกัน ถ้าใช้เกณฑ์ทดสอบคนละเกณฑ์กัน จะแปลผลต่างกัน ถ้าด้วยเกณฑ์เก่า การทดสอบเชื้อ strain หนึ่ง ถ้าพบว่าไวต่อยา ceftriaxone ในเบื้องต้น แล้วไปทดสอบต่อจนพบว่าน่าจะสร้าง ESBL ก็จะเปลี่ยนผลจากไวเป็นดื้อ จะเห็นว่ามีสองขั้นตอน แต่เกณฑ์ใหม่จะเข้มงวดขึ้น ซึ่งจะทดสอบออกมาได้ว่า เชื้อตัวเดียวกันนี้ ที่จริงแล้วดื้อยา ceftriaxone โดยไม่ต้องไปทดสอบว่าสร้าง ESBL หรือไม่เสียก่อน แล้วจึงค่อยมาเปลี่ยนผล จะเห็นว่ามีขั้นตอนเดียว

ที่มาก็คือ มีการพบกลไกการดื้อยาใหม่ ๆ มากขึ้นเรื่อย ๆ เชื้อหลาย strain ที่ดื้อยาดังกล่าววิธีอื่นซึ่งไม่ใช่ ESBL อีก โดยที่วิธีการตรวจตามห้อง lab ทั่วไปอาจตรวจไม่พบได้ การตรวจไม่พบว่าเป็นเชื้อสร้าง ESBL นั้น ไม่ได้แปลว่าเชื้อจะไม่ดื้อยาด้วยวิธีการอื่น ๆ อีก ดังนั้น การกำหนดเกณฑ์ที่เข้มงวดขึ้น น่าจะคัดกรองได้เชื้อที่ไวต่อยามาก ๆ จริง ๆ (โดยที่ไม่ต้องมารับใหม่ว่าดื้อยาอีกในภายหลัง) และเชื้อที่เหลืออีกส่วนหนึ่งนั้น จะเป็นเชื้อที่ดื้อยาดังกล่าวโดยกลไกใดกลไกหนึ่ง ซึ่งในแง่การรักษาแล้ว “อาจจะ” ไม่จำเป็นต้องทราบ ทาง CLSI จึงแนะนำว่าไม่ต้องทดสอบว่าเชื่อนั้นสร้าง ESBL หรือไม่ เพราะถ้าตรวจไม่เจอ ESBL ก็อาจจะดื้อยาจากกลไกอื่นที่ยังไม่ได้ตรวจ หรือ ตรวจไม่ได้อีก แต่ในแง่การควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาลนั้น การทราบว่าเป็น ESBL หรือไม่ อาจจะยังมีความสำคัญอยู่

ปัญหาที่เกิดขึ้นคือ ห้อง lab ในหลายโรงพยาบาล รายงานผลทั้งสองแบบเข้าด้วยกัน คือ รายงานว่ามี ESBL แล้วรายงานว่าเชื้อไวต่อยาตัวไหนบ้าง โดยใช้เกณฑ์ตัดสินใหม่ และไม่ปรับผล cephalosporin ให้เป็นดื้อทั้งหมดเหมือนอย่างที่เคยทำในอดีต ซึ่งอาจทำให้เกิดความสับสนหรือเข้าใจผิดได้ ซึ่งที่จริงแล้วควรเลือกวิธีใดวิธีหนึ่ง

12. การให้ยาปฏิชีวนะสำหรับเชื้อที่อาจสร้าง AmpC beta-lactamase

กลไกอื่นในการดื้อยา นอกจากการสร้าง ESBL เช่น การสร้างเอนไซม์ AmpC beta-lactamase ซึ่งเอนไซม์นี้สามารถ hydrolyze ยาในกลุ่ม beta-lactam ได้หลายตัว เช่น cephalosporin คล้ายกับ ESBL แต่ว่า เป็นเอนไซม์คนละชนิดกัน กล่าวคือ

- AmpC beta-lactamase จะ hydrolyze ยา cefepime ซึ่งเป็น 4th generation cephalosporin ไม่ได้ดีนัก ในขณะที่ ESBL จะ hydrolyze ยา cefepime ได้
- AmpC beta-lactamase จะ hydrolyze ยา cefoxitin ได้ ในขณะที่ ESBL จะทำไม่ได้
- AmpC beta-lactamase จะไม่ถูกยับยั้งโดย clavulanate แต่ ESBL จะถูกยับยั้งได้ในระดับหนึ่ง

กลไกการสร้าง AmpC beta-lactamase นี้ ห้อง lab โดยทั่วไปมักจะตรวจไม่ได้ จึงไม่ได้รายงานกำกับว่าเชื้อที่เพาะได้สร้างเอนไซม์นี้หรือไม่ เนื่องจากเอนไซม์นี้ถูกควบคุมโดย gene ที่อยู่ใน chromosome ของเชื้อบางชนิด (ต่างจาก ESBL ที่อยู่ใน plasmid แต่ักพบได้เช่นกันว่า มี AmpC gene ที่อยู่ใน plasmid)

ดังนั้น อาจจะยากกว่า ถ้าเราสามารถจำให้ได้ว่า เชื้อ specie ไหนบ้าง ที่มีโอกาสที่จะมี AmpC gene อยู่ใน chromosome ซึ่งเชื้อที่พบบ่อยคือ *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* นอกจากนี้ยังพบได้ใน *Proteus* ที่การทดสอบ indole ให้ผลบวก, *Acinetobacter*, *Providentia*, *Morganella* ซึ่งเมื่อพบเชื้อเหล่านี้แล้ว ก็จะสามารถเลือกยาที่เป็น specific treatment ต่อไปได้

เชื้อที่มี gene ควบคุมการสร้าง AmpC beta-lactamase นี้ จะมีลักษณะสำคัญอย่างหนึ่งคือ ในตอนแรก เชื้ออาจจะยังสร้างเอนไซม์ออกมาไม่มาก แต่จะสามารถเพิ่มปริมาณการสร้างเอนไซม์ออกมาให้มากขึ้นได้เมื่อมีถูกกระตุ้นจากยาปฏิชีวนะ ยิ่งให้ยารักษานาน เชื้อก็ยิ่งสร้าง AmpC beta-lactamase ออกมามากขึ้น ทำให้บ่อยครั้งที่ห้อง lab รายงานในเบื้องต้นว่า เชื้อที่เพาะได้นั้นไวต่อยา 3rd generation cephalosporin เช่น ceftriaxone แต่พอรักษาไปแล้ว กลับไม่ดีขึ้น บางคนอาจจะแยงลงได้อีก เนื่องจากเชื้อสร้าง AmpC beta-lactamase ออกมามากขึ้น ซึ่งจะไป hydrolyze ยา ceftriaxone ได้ในเวลาต่อมา

ยาปฏิชีวนะแต่ละตัวจะมีความสามารถในการกระตุ้นเชื้อเหล่านี้ได้ต่างกัน เช่น

- ยาที่กระตุ้นได้มาก (strong inducer) แล้วถูก hydrolyzed โดย AmpC beta-lactamase (คือเป็น substrate ของเอนไซม์ด้วย) เช่น penicillin, ampicillin, cefazolin
- ยาที่กระตุ้นได้มาก แต่ไม่ถูก hydrolyzed เช่น imipenem
- ยาที่กระตุ้นได้ปานกลาง (moderate inducer) แต่ไม่ถูก hydrolyzed เช่น meropenem
- ยาที่กระตุ้นได้น้อย (weak inducer) แต่ก็ยังถูก hydrolyzed ได้ เช่น 3rd generation cephalosporin
- ยาที่กระตุ้นได้ด้วย แต่ค่อนข้างทน (relatively or more stable) ต่อเอนไซม์ เช่น cefepime

ยาในกลุ่ม beta-lactam ที่ไม่ถูก hydrolyzed โดย AmpC beta-lactamase คือ กลุ่ม carbapenems ถือเป็นยาที่เชื่อถือได้มากที่สุดในการรักษาการติดเชื้อกลุ่มนี้ แต่จะเห็นได้ว่า ยา cefepime เองก็ใช้ได้เช่นกัน เพราะค่อนข้างทนต่อเอนไซม์นี้ แต่ไม่ควรใช้ 3rd generation cephalosporin แม้ว่าห้อง lab จะรายงานผลว่าเชื้อไวต่อยาก็ตาม ดังเหตุผลที่อธิบายไว้แล้วข้างต้น

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากเป็นเอนไซม์ AmpC beta-lactamase ซึ่งจะไม่ hydrolyze ยาในกลุ่มอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ beta-lactam และจะไม่ถูกกระตุ้นให้สร้างเอนไซม์ โดยยาในกลุ่มนั้นด้วย ดังนั้นถ้าผลการทดสอบพบว่าเชื้อไวต่อยา ก็น่าจะใช้ยาในกลุ่มดังกล่าว เช่น quinolone เป็นต้น

ในขณะนี้ ได้มีการค้นพบ beta-lactamase ตัวใหม่มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เริ่มพบเอนไซม์ carbapenemase มากขึ้น ซึ่งมีหลายชนิด เอนไซม์นี้สามารถ hydrolyze ยากลุ่ม beta-lactam ได้ทั้งหมด รวมถึง carbapenems ด้วย การพัฒนาการดื้อยาแบบนี้สัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่เหมาะสม เช่น การใช้ยากลุ่ม carbapenems ที่มากเกินไปเป็นยาที่มีฤทธิ์จัดการกับเชื้อที่สร้างเอนไซม์นี้ เช่น colistin, tigecycline, fosfomycin, quinolone เป็นต้น ขณะนี้ยังพบได้ไม่มากนัก การจะให้ยาเพื่อครอบคลุมเชื้อเหล่านี้ตั้งแต่ต้นอาจจะไม่จำเป็น ยกเว้นโรงพยาบาลนั้น ๆ พบการระบาดของเชือนี้มาก ซึ่งอาจจะมากเป็นเพียงบางหอผู้ป่วยเท่านั้น หรือ อาจพบในผู้ป่วยที่ย้ายมาจากโรงพยาบาลอื่น ซึ่งอาจพบเชื้อแบบนี้ได้ เนื่องจากยังพบเชื้อนี้ได้ไม่มาก จึงไม่ขอลำเอียงถึงในรายละเอียด

13. การประเมินการตอบสนองหลังจากให้ยาปฏิชีวนะ และการปรับเปลี่ยนการรักษา

หลังจากให้ยาไปแล้ว ต้องประเมินอาการ และพิจารณาปรับเปลี่ยนยาปฏิชีวนะให้เหมาะสม โดยดูจากอาการทางคลินิก และ ผลการเพาะเชื้อ ประกอบกัน

- ถ้าอาการแย่ลง และผลเพาะเชื้อออกมา เป็นเชื้อที่ไม่ไวต่อยาที่กำลังให้อยู่ แบบนี้จะตัดสินใจไม่ลำบาก ก็คือเปลี่ยนยาให้ตรงตามผลเพาะเชื้อ
- ถ้าอาการดีขึ้น และผลเพาะเชื้อไวต่อยาหลายชนิด รวมถึงยาที่กำลังให้ด้วย แบบนี้ ควรจะปรับลดยาให้ได้ยาที่ครอบคลุมเชื้อแคบ ไม่ควรคงยาที่ครอบคลุมเชื้อกว้างต่อไป เพราะการใช้ยาที่ครอบคลุมเชื้อกว้างมากเกินไป จะทำให้เชื้อในสิ่งแวดล้อม คือยาตัวที่ให้ได้
- ถ้าอาการดีขึ้น และผลเพาะเชื้อออกมาเป็นเชื้อที่ไวต่อยาที่กำลังให้อยู่ อาจพิจารณาว่า เป็นการเพาะเชื้อจากแหล่งไหน ถ้าเป็นบริเวณที่ปกติแล้วจะปราศจากเชื้อ เช่น เลือด และตรวจสอบแล้ว ไม่น่าจะมีการเจาะเลือดที่ทำให้ความสะอาดไม่ดี ไม่น่าจะมีการปนเปื้อน ก็ควรเชื่อผลนั้น แล้วเปลี่ยนยาตามผล lab ที่รายงาน แต่ถ้าเป็นผลการเพาะเชื้อจากบริเวณที่ไม่ได้ปราศจากเชื้อ เช่น เสมหะ ปัสสาวะ เป็นต้น บางครั้งเชื้อดื้อยาที่เพาะขึ้นเหล่านั้น อาจไม่ใช่เชื้อก่อโรคจริง เป็นเพียง colonization ก็ได้ โดยที่อาจจะเพาะเชื้อก่อโรคไม่ขึ้น ซึ่งถ้าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น อย่างชัดเจนจริง ลักษณะแบบนี้ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนยาปฏิชีวนะให้เป็นยาที่ครอบคลุมเชื้อกว้างตามผลรายงาน

บ่อยครั้งที่ให้ยาปฏิชีวนะไปแล้ว ไข้ยังไม่ลดลง ประเด็นที่ต้องพิจารณาคือ อาการอื่น ๆ ของผู้ป่วย นอกจากไข้แล้ว เป็นอย่างไรบ้าง ดีขึ้น หรือ ว่าแย่ลง โดย ถ้าแย่ลงเป็นอาการใหม่ที่ไม่เคยเกิดขึ้น หรือ อาการเดิมที่แย่ลง สิ่งเหล่านี้จะช่วยให้พิจารณาแยกได้ว่า กำลังเกิดปัญหาอะไรขึ้น

การที่อาการดีทุกอย่าง ยกเว้นเรื่องไข้ ต้องคิดถึงภาวะ drug fever ไว้ด้วย หรือ อาจเป็นการที่มีก้อนหนอง ซึ่งไม่มีการลุกลามแล้ว แต่ว่ายังไม่ได้ระบายออกอย่างเหมาะสม และอาจคิดถึงสาเหตุอื่น เช่น การรับเลือด, gout, hematoma จากการเจาะเลือดมาก, การมี phlebitis เป็นต้น

ถ้าเป็นอาการเดิมที่แย่ง หรือ ยังไม่ดีขึ้น ต้องดูทั้งยาปฏิชีวนะว่าให้ได้ถูกต้อง เหมาะสมหรือไม่ ซึ่งต้องพิจารณาว่า

- ได้ให้ยาที่ตรงกับเชื้อหรือไม่ โดยดูจากผลการเพาะเชื้อ หรือถ้าผลยังไม่ออก ก็ต้องพิจารณาว่าเป็นยาที่เหมาะสมกับกลุ่มอาการที่ผู้ป่วยกำลังเป็นอยู่หรือไม่
- ยาเข้าสู่เนื้อเยื่อที่ติดเชื้อได้ดีหรือไม่ และเกิด drug interaction หรือไม่ โดยพิจารณาจากความรู้ทางเภสัชวิทยา
- ขนาดยา (dose) และความถี่ห่างในการให้ยา (interval) เหมาะสมหรือไม่ ในช่วงแรกของการติดเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งขณะวิกฤต ควรเริ่มใช้ยาขนาดสูงสุดเท่าที่เป็นไปได้ก่อน เพื่อลดปริมาณเชื้อลงให้ได้มากที่สุด ยาปฏิชีวนะบางกลุ่ม โดยเฉพาะอย่างยิ่ง beta-lactam ถ้าให้ยาถึงจะยิ่งดี ถ้าให้วันหนึ่งเพียงไม่กี่ครั้ง แต่จะครั้งห่างกันเกินไป อาจต้องคิดให้ถี่ขึ้น หรือไม่ก็ให้เป็น continuous drip เลย เป็นต้น

ถ้าหากว่าผู้ป่วยมีอาการใหม่ที่แย่ง ผู้ป่วยอาจมีปัญหาแทรกซ้อนปัญหาใหม่ได้ ซึ่งต้องตรวจเพิ่มเติมต่อ เช่น มีอาการท้องเสีย อาจต้องคิดถึง *Clostridium difficile colitis* ด้วย

ความผิดพลาดที่อาจจะเกิดขึ้นได้อีกคือ การปรับยาโดยดูผลรายงานการเพาะเชื้อเท่านั้น โดยไม่ได้คำนึงถึง pharmacokinetic ของยาปฏิชีวนะ หรืออีกนัยคือ ไม่ได้มีสนใจว่า ยาที่สั่งใช้นั้น จะเข้าถึงเนื้อเยื่อที่ติดเชื้อได้ดีหรือไม่ การรักษาการติดเชื้อในระบบอวัยวะต่าง ๆ ควรพิจารณาดังนี้

- การใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ไม่ควรเลือกยาที่ไม่ผ่านปัสสาวะ หรือ ผ่านได้น้อย เช่น cefoperazone, moxifloxacin, tigecycline
- การรักษาต่อมลูกหมากอักเสบ ควรใช้ยาที่ให้ระดับยาสูงในต่อมลูกหมาก เช่น ยากลุ่ม quinolone และ trimethoprim/sulfamethoxazole
- การรักษาการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง เช่น เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ควรใช้ยาที่ผ่าน blood brain barrier ได้ดี หรือ ใช้ขนาดยาที่สูงขึ้นเพื่อจะผ่านเข้าระบบประสาทได้มากขึ้น ที่ควรทราบคือ ยาที่ผ่านเข้าเยื่อหุ้มสมองไม่ดี ได้แก่ colistin, tigecycline เป็นต้น ยาที่เป็น beta-lactamase inhibitor ก็ผ่านได้ไม่ดีเช่นกัน สมมติว่าผู้ป่วยเป็น meningitis จาก *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยาทุกตัวยกเว้น colistin การให้ยาทางเส้นเลือดดำไม่สามารถให้ระดับยา colistin ใน CSF สูงพอที่จะฆ่าเชื้อได้ จึงต้องพิจารณาการฉีดยา colistin เข้าน้ำไขสันหลัง (intrathecal)
- การรักษาการติดเชื้อในทางเดินน้ำดี ควรใช้ยาที่มีการขับออกทาง bile ได้ดี เช่น ciprofloxacin, ampicillin, piperacillin เป็นต้น ดังนั้น
- การรักษาการติดเชื้อที่ปอดนั้น ยากลุ่ม aminoglycoside จะเข้าสู่ปอดได้ไม่ดี และยาบางตัวนั้น แม้จะมีข้อมูลว่าเข้าสู่ปอดได้ดี แต่ก็ต้องพิจารณาข้อมูลด้วยว่า เป็นในส่วนของเนื้อปอด (parenchyma) หรือ เป็น epithelial lining fluid เพราะเชื้อบางอย่าง อยู่นอกเซลล์ปอดมากกว่าในเนื้อปอด ถ้ายาอยู่ที่ epithelial lining fluid น้อย ก็จะมีประสิทธิภาพต่ำกว่ายาที่มีอยู่ใน epithelial lining fluid มาก และอีกประเด็นที่ต้องทราบคือ

ยาปฏิชีวนะบางตัวจะถูกทำลายที่เนือปอดได้ เช่น daptomycin ซึ่งเป็นยาที่ใช้จัดการกับเชื้อ MRSA ยานี้จะถูกทำลายโดย surfactant ที่ปอด ดังนั้นจึงไม่สามารถใช้ daptomycin มารักษา pneumonia จาก MRSA ได้

- การรักษาการติดเชื้อที่กระดูกและข้อ ยาบางกลุ่มเข้าเนื้อกระดูก และเข้าน้ำข้อได้ไม่ดี เช่น tigecycline
- เชื้อแบคทีเรียบางตัวเป็น intracellular pathogen เช่น *Salmonella*, *Legionella* การเลือกยาที่เข้าสู่เซลล์ได้มากก็จะเหมาะสมกว่า เช่น quinolone, macrolide เป็นต้น
- ยาปฏิชีวนะบางอย่างถูกทำลายในสภาวะที่เป็นกรด เช่น aminoglycoside สภาวะที่เป็นกรดแบบนั้นเช่น การเกิดก้อนหนอง การติดเชื้อของเนื้อเยื่อที่ขาดเลือด

สิ่งที่ต้องระลึกไว้เสมออีกอย่างก็คือ ยาปฏิชีวนะไม่ใช่วิธีเดียวที่จะใช้รักษาโรคติดเชื้อ และไม่ใช่พระเอกทุกครั้งไป ยังมีการ "กำจัด" แหล่งติดเชื้อด้วยหัตถการอีก ซึ่งในโรคติดเชื้อหลายโรค การผ่าตัดรักษามีความจำเป็นอย่างมาก เช่น การผ่าตัดระบายหนอง การตัดอวัยวะที่ติดเชื้อออกจากร่างกาย การดึงสายสวนเส้นเลือดที่ติดเชื้อทิ้ง เป็นต้น การให้ยาตามผลรายงานการเพาะเชื้ออย่างเดียวโดยไม่กำจัดแหล่งติดเชื้อ จะทำให้การรักษาล้มเหลว

นอกจากนี้ เรายังต้องมีพื้นฐานความรู้บางอย่างเกี่ยวกับเชื้อด้วย เนื่องจาก เชื้อบางชนิด ห้อง lab ไม่สามารถทำการทดสอบความไวของเชื้อได้ หรือ จะไม่ทำการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาบางตัว ด้วยเหตุผลต่าง ๆ เช่น การทดสอบความไวของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* นั้น ตามข้อกำหนด ต้องการห้องปฏิบัติการพิเศษที่ตรงการเกณฑ์ biosafety level 3 (BSL-3) ซึ่งห้อง lab โดยทั่วไปเป็นแค่ BSL-2 เท่านั้น ดังนั้นถ้าเจ้าหน้าที่ปฏิบัติการทำการทดสอบก็ต้องเข้าใจเหตุผลเหล่านี้ด้วย

ซึ่งกรณีแบบนี้ เราก็ต้องรู้เองว่ายาที่ควรใช้รักษาควรเป็นยาอะไร ถ้าหากว่าต้องการทำการทดสอบ เช่น สงสัยว่าเชื้อจะตัวยา ก็อาจต้องส่งเชื้อไปทำในห้องปฏิบัติการอื่นต่อไป อย่างไรก็ตาม ควรทราบด้วยว่า เชื้อนี้มักจะใช้ลดลงช้า แม้ว่าจะรักษาถูกต้องแล้วก็ตาม โดยอาจมีไข้ได้นานกว่า 1 สัปดาห์หลังจากรักษาด้วยยาที่เชื้อมีความไวแล้ว

บางครั้งห้อง lab ก็จะไม่แสดงผลว่า เชื้อไวหรือต่อยาตัวหนึ่ง ๆ หรือไม่ ส่วนหนึ่งเพราะไม่จำเป็น และ ความจริงแล้ว แพทย์ก็ควรจะทราบว่า เชื้อนั้น ๆ จะใช้ยานั้นได้หรือไม่ เช่น เชื้อ *Enterococcus* spp เป็นเชื้อที่ไม่ไวต่อ cephalosporin อยู่แล้ว (ยกเว้น ceftobiprol กับ ceftaroline ซึ่งเป็น 5th generation cephalosporin) ดังนั้น ห้อง lab จึงไม่รายงานว่าเชื้อไวต่อ ceftriaxone หรือไม่ และคิดว่าแพทย์จะทราบอยู่แล้วว่าใช้ยานี้ไม่ได้ หรือ *Stenotrophomonas* ซึ่งจะติดต่อ carbapenems อยู่แล้ว ห้อง lab จึงจะไม่รายงานว่าเชื้อไวหรือติดต่อ meropenem หรือ *Listeria monocytogenes* ซึ่งจะติดต่อ cephalosporin อยู่แล้ว ห้อง lab ก็จะรายงานว่าคือ ceftriaxone เป็นต้น

14. การเปลี่ยนจากยาปฏิชีวนะฉีด เป็นแบบรับประทาน

การให้ยาปฏิชีวนะนั้น ไม่จำเป็นที่จะต้องให้ยาแบบฉีดไปตลอด สามารถเปลี่ยนไปใช้ยารับประทานได้ถ้าผู้ป่วยมีอาการที่ดีขึ้น และไม่ได้เป็นการติดเชื้อซึ่งต้องการยาฉีดตลอดการรักษา โดยพิจารณาจาก ความครอบคลุมเชื้อของยา **bioavailability** และ ความสามารถในการเข้าสู่เนื้อเยื่อ

การติดเชื้อที่ปกติจะให้ฉีดยาไปตลอดการรักษา เช่น *endocarditis*, *Staphylococcus aureus* bacteremia ดังนั้นถ้าผู้ป่วยมีอาการที่ดี อาจจะเปลี่ยนเป็นยารับประทานได้ โดยยาที่มี **bioavailability** ดี จนไม่จำเป็นต้องให้ยาฉีด เช่น doxycycline, metronidazole, amoxicillin, trimethoprim/sulfamethoxazole, levofloxacin, linezolid

การใช้ยารับประทานต้องระวัง **food-drug interaction** ด้วย เช่น ยากลุ่ม quinolone จะมี interaction กับ magnesium, alum milk, sucralfate, calcium, เหล็ก, zinc เป็นต้น ซึ่งจะทำให้การดูดซึมลดลงไปอย่างมาก

15. จุดอ่อนของยาปฏิชีวนะ

ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อได้กว้างนั้น อย่างไรก็ตามก็ ก็ต้องมีจุดอ่อน ซึ่งจำเป็นจะต้องทราบ เช่น

- Carbapenems ไม่สามารถจัดการกับ *Stenotrophomonas*, MRSA
- Ertapenem ต่างจาก carbapenems ตัวอื่น คือ จัดการกับ *Pseudomonas aeruginosa* ไม่ได้ และกับ *Enterococcus* ก็ไม่ดี
- Vancomycin เป็นยาสำหรับ Gram-positive จึงใช้จัดการกับเชื้อ Gram-negative ไม่ได้ (มีข้อยกเว้นคือ *Elizabethkingia meningoseptica* แต่เชื้อนี้พบบ่อย และวิจัยใหม่ ๆ ก็บอกว่า อาจจะใช้ไม่ได้แล้ว) และยังจัดการกับ Gram-positive บางตัวไม่ได้ด้วย เช่น *Leuconostoc*, *Lactobacillus* (แต่ถ้า *Lactobacillus acidophilus* อาจจะได้) , *Erysepelothrix rhusiopathiae*, *Pediococcus*
- Tigecycline ไม่สามารถจัดการกับ *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*, *Proteus spp*, *Morganella morganii*
- Colistin เป็นยาที่สามารถจัดการกับ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* และเชื้อ *Escherichia coli*, หรือ *Klebsiella pneumoniae* ที่สร้าง ESBL หรือ carbapenemase ได้ แต่กลับไม่สามารถจัดการกับ *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Edwardsiella*, *Neisseria*, *Moraxella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Brucella*, *Chryseobacterium indologenes*, *Burkholderia cepacia*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Aeromonas*, *Vibrio*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, บางสายพันธุ์ของ *Stenotrophomonas maltophilia*

16. เกษัชพลศาสตร์

ในแง่การออกฤทธิ์ของยา เมื่อเทียบกับ ช่วงเวลาของการให้ยา และ ความเข้มข้นของยานั้น อาจแบ่งออกง่าย ๆ เป็น ยาที่การออกฤทธิ์ขึ้นกับระยะเวลา (time dependent) และ ยาที่การออกฤทธิ์ขึ้นกับความเข้มข้นของยา (concentration dependent)

ยาที่เป็น time dependent นั้น เมื่อความเข้มข้นของยาสูงเกินกว่า 4 เท่าของ ความเข้มข้นต่ำสุดที่จะยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ (minimum inhibitory concentration หรือ MIC) ก็จะไม่มีการกำจัดเชื้อได้มากขึ้นอีก แต่การกำจัดเชื้อจะขึ้นกับ สัดส่วนของเวลา ที่ระดับยาอยู่สูงกว่าค่า MIC (time above MIC) เมื่อเทียบกับ ช่วงห่างของการฉีดยา (dosing interval) ดังนั้น ถ้าฉีดยาให้ถี่ขึ้น หรือ อาจ drip ยาให้นานขึ้น เพื่อให้ระดับยาอยู่สูงนาน ๆ ก็จะทำให้กำจัดเชื้อได้มากขึ้น ยาหลัก ๆ ที่ออกฤทธิ์แบบนี้คือ beta-lactam

ยาที่เป็น concentration dependent นั้น เมื่อระดับยาสูงขึ้นไปเท่าไร ก็จะทำให้กำจัดเชื้อได้มากขึ้นเท่านั้น โดยไม่จำเป็นต้องให้ยาถี่มาก เนื่องจากยาหลายตัวในกลุ่มนี้จะมีฤทธิ์ที่เรียกว่า postantibiotic effect (PAE) กล่าวคือ เชื้อจะถูกกำจัดต่อไปโดยกลไกต่าง ๆ แม้ว่าระดับยาจะลดหายไปแล้วก็ตาม โดยยาบางตัวจะมีฤทธิ์ PAE ค่อนข้างนาน ทำให้สามารถให้ยารวันละครั้งได้ เช่น aminoglycoside, quinolone, azithromycin, daptomycin แต่ก็มียาหลายตัวที่เป็น concentration dependent ในการฆ่าเชื้อ แต่ก็ไม่นิยมให้ยาน้อยครั้งในขนาดสูง โดยจะยังให้ยารวันละหลายครั้งอยู่ เช่น metronidazole เพราะถ้าให้ขนาดสูง จะมีผลข้างเคียงมาก

นอกจากนี้ ยาหลายตัว ยังมีลักษณะที่เป็นทั้ง time และ concentration ผสมกันอยู่ ในที่สุดแล้ว ฤทธิ์ยาจะขึ้นกับ drug exposure มากกว่า คือ ขึ้นกับปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกายผู้ป่วย เช่น vancomycin, linezolid, tigecycline, clindamycin, macrolide ตัวอื่น ๆ นอกจาก azithromycin)

17. สรุป

ที่ได้กล่าวมานั้น เป็นหลักกว้าง ๆ เกี่ยวกับการใช้ยาปฏิชีวนะ โดยอธิบายในประเด็นปัญหาที่เกี่ยวข้อง พบบ่อย แต่ว่าได้ลงลึกไปในรายละเอียดของยาแต่ละตัว นิสิตควรทบทวนความรู้วิทยาศาสตร์พื้นฐานเกี่ยวกับยาปฏิชีวนะที่ได้เคยเรียนมา ในชั้นพีรคลินิคด้วย และควรหมั่นศึกษาดูตัวอย่างการใช้ยาปฏิชีวนะในหอผู้ป่วย ซึ่งก็จะพบกรณีศึกษา และประเด็นปัญหาให้ได้เรียนรู้เป็นบทเรียนอีกมาก

เอกสารอ้างอิงที่แนะนำให้อ่านเพิ่มเติม

1. Archer GL, Polk RE. Chapter 133. Treatment and Prophylaxis of Bacterial Infections. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
2. Levison ME. Pharmacodynamics of antimicrobial agents. Bactericidal and postantibiotic effects. Infectious disease clinics of North America. 1995 Sep;9(3):483-95.
3. Paterson DL. Impact of antibiotic resistance in gram-negative bacilli on empirical and definitive antibiotic therapy. Clinical infectious diseases: 2008 Sep 15;47 Suppl 1:S14-20.