การใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียในระบบทางเดินปัสสาวะ
Antimicrobial Use in Bacterial Urinary Tract Infections

ภญ.ศุภานันท์ ปึงเจริญกิจกุล
ภก.วิชัย สันติมาลีวรกุล

บทนำ

การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection; UTI) เป็นโรคติดเชื้อที่พบได้บ่อยในทางคลินิก ซึ่งปัจจุบันสถานการณ์การดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ *Escherichia coli* (*E. coli*) ทำให้ยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษามีความซับซ้อนมากขึ้น จากรายงานของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistance Surveillance Center Thailand; NARST) ปี พ.ศ. 2562 ได้รวบรวมข้อมูลจาก 79 โรงพยาบาลทั่วประเทศ พบว่าเชื้อ *E. coli* ที่แยกได้จากน้ำปัสสาวะจำนวน 25,012 สายพันธุ์ มีความไวต่อยา ciprofloxacin และ levofloxacin เพียงร้อยละ 33.1 และ 39.1 ตามลำดับ ซึ่งชี้ให้เห็นถึงสถานการณ์การดื้อยากลุ่ม fluoroquinolones ของเชื้อ *E. coli* (quinolone resistant *E. coli*; QREC) เป็นจำนวนมาก ยิ่งไปกว่านั้น เชื้อ *E. coli* ยังดื้อต่อยา cotrimoxazole และ ยา tetracycline โดยมีความไวต่อยาเพียงร้อยละ 42 และ 35.7 ตามลำดับ[1]

เพื่อให้การเลือกยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม และ หลีกเลี่ยงปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ ในบทความนี้จึงขอกล่าวถึงการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ เชื้อจุลชีพที่เป็นสาเหตุ การวินิจฉัยและการตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับวินิจฉัยการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ และ การใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียในระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งมีรายละเอียดในลำดับถัดไป

การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ

การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ สามารถจำแนกได้หลายลักษณะ หากจำแนกตามตำแหน่งที่ติดเชื้อ จะแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนล่างและส่วนบน[2-4] ดังนี้

1. การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (lower UTI) เป็นการติดเชื้อที่กระเพาะปัสสาวะ (cystitis) ซึ่งมีอาการทางคลินิกที่สำคัญ คือ ปัสสาวะลำบาก ปัสสาวะไม่ออก (dysuria) ปัสสาวะบ่อยครั้ง เฉลี่ยมากกว่า 6 ครั้งต่อวัน (frequency) กลั้นปัสสาวะไม่ได้ (urgency) ปวดหน่วงบริเวณหัวหน่าว (suprapubic pain) และผู้ป่วยบางรายอาจมีเลือดปนออกมากับปัสสาวะได้ (gross hematuria)

2. การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนบน (upper UTI) หรือเรียกว่ากรวยไตอักเสบ (pyelonephritis) เป็นการติดเชื้อได้ตั้งแต่บริเวณท่อไต (ureter) กรวยไต (renal pelvis) หรือ เนื้อเยื่อไต (renal parenchyma) ซึ่งมีความรุนแรงมากกว่าการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง ผู้ป่วยมักมีอาการที่แสดงถึงการอักเสบทั่วร่างกาย เช่น มีไข้ (อุณหภูมิ > 38 องศาเซลเซียส) หนาวสั่น คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย หรือ ปวดหลังบริเวณบั้นเอว (flank pain) ได้ และมักตรวจร่างกายพบการกดเจ็บบริเวณ costovertebral angle

นอกจากนี้ การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ยังจำแนกตามความซับซ้อนของการติดเชื้อได้เป็น 2 ประเภท คือ 1) การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะที่ไม่ซับซ้อน (uncomplicated UTI) เป็นการติดเชื้อใน

ผู้ที่ไม่มีความผิดปกติของโครงสร้างและการทำงานของระบบทางเดินปัสสาวะ หรือ ไม่มีภาวะและโรคบางชนิดที่ทำให้การรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะมีความซับซ้อน และ 2) การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะที่ซับซ้อน (complicated UTI) เป็นการติดเชื้อในผู้ที่มีความผิดปกติของโครงสร้างและการทำงานของระบบทางเดินปัสสาวะ โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะที่ซับซ้อน แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด complicated UTI[3, 5-7]

ลักษณะของปัจจัยเสี่ยง	ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด complicated UTI

ความผิดปกติทางกายภาพ หรือการทำงานของทางเดินปัสสาวะ (anatomic/functional abnormality)	- ผู้ป่วยที่มีไตข้างเดียว (solitary kidney)
	- ซีสต์ที่ไต (polycystic kidney disease)
	- การใส่อุปกรณ์ในทางเดินปัสสาวะ
	  - สายสวนปัสสาวะ (urinary catheter)
	  - ท่อสำหรับเปิดท่อไต (ureteral stent)
	  - สายระบายปัสสาวะออกจากกรวยไตผ่านทางผิวหนัง (percutaneous nephrostomy tube)
	- ภาวะปัสสาวะไหลย้อนกลับ (vesicoureteric reflux)
	- การผ่าตัดเปลี่ยนโครงสร้างระบบปัสสาวะ
	  - Ileal diversion
	  - ขยายขนาดกระเพาะปัสสาวะ
	  - การปลูกถ่ายไต
	- Duplicated collecting system
	- มีท่อไตคู่ (double ureter)

ภาวะทางเดินปัสสาวะถูกอุดกั้น (obstruction)	- ต่อมลูกหมากโต (benign prostatic hypertrophy) - นิ่วในไต (calculi) - ความผิดปกติของการปัสสาวะ เนื่องจากเกิดความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (neurogenic bladder) - สาเหตุอื่นๆ เช่น ก้อนมะเร็ง พังผืด (fibrosis) หรือ ท่อปัสสาวะตีบแคบ (urethral stricture) เป็นต้น
ลักษณะของปัจจัยเสี่ยง	**ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด complicated UTI**
ภาวะโรค	- เบาหวาน - ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง - ได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสี - โรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell disease) - การทำงานของไตบกพร่อง - โรคมะเร็ง - การติดเชื้อเอชไอวี
ผู้ป่วย	- เพศชาย - เด็ก - มีอาการมากกว่า 14 วัน - หญิงตั้งครรภ์ - ผู้สูงอายุ (อายุ > 60 ปี) - การติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพ - การกลับเป็นซ้ำของการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ (recurrent UTI)

เชื้อจุลชีพที่เป็นสาเหตุ

เชื้อแบคทีเรียก่อโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* ร้อยละ 75-95 นอกจากนี้สามารถเกิดได้จากเชื้อ *Staphylococcus saprophyticus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae* และ *Enterococcus spp.*[2, 4] ดังนั้น การรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ จึงมุ่งเน้นการเลือกยาต้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบซึ่งเป็นสาเหตุหลักของโรค

โดยเชื้อ *E. coli* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones เรียกว่า quinolones resistant *E. coli* หรือ QREC ซึ่งปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ QREC ในทางเดินปัสสาวะสำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อจากชุมชน แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ QREC ในทางเดินปัสสาวะสำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อจากชุมชน[8-10]

ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ QREC ในทางเดินปัสสาวะ	ความเสี่ยงในการติดเชื้อ QREC
● ประวัติได้รับยากลุ่ม fluoroquinolone ภายใน 6 เดือนก่อนมีการติดเชื้อ[8, 9] - ประวัติการได้รับยา ciprofloxacin - ประวัติการได้รับยา ofloxacin	18.6 เท่า 20.6 เท่า 7.6 เท่า
● ได้รับการใส่อุปกรณ์ในร่างกาย เช่น สายสวนปัสสาวะ ภายใน 6 เดือนก่อนมีการติดเชื้อ[8, 9]	6.0-6.7
● ประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแบบผู้ป่วยในภายใน 6 เดือนก่อนมีการติดเชื้อ[8, 9] - ประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 1 ครั้ง - ประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 2 ครั้ง - ประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ≥ 3 ครั้ง	2.3-2.9 เท่า ร้อยละ 65.2 ร้อยละ 84.2 ร้อยละ 93.3
ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ QREC ในทางเดินปัสสาวะ	**ความเสี่ยงในการติดเชื้อ QREC**
● มีการกลับเป็นซ้ำของการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ[8, 9]	2.2-4.7
● การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน[10]	2.4
● มีความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะ[8]	2.3
● ผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 50 ปี[10]	1.6

การวินิจฉัยการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ

เนื่องจากปัสสาวะเป็นสิ่งส่งตรวจที่ไม่ปราศจากเชื้อ (non sterile site) ดังนั้นการวินิจฉัยการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะควรประกอบด้วย 3 ส่วนดังนี้ อาการและอาการแสดงของการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และ ไม่มีการติดเชื้อในระบบอื่นๆ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับวินิจฉัยการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ

การตรวจปัสสาวะเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีความสำคัญสำหรับการวินิจฉัย โดยต้องมีเทคนิคในการเก็บปัสสาวะอย่างถูกวิธีเพื่อลดการปนเปื้อน แนะนำเก็บปัสสาวะในช่วงกึ่งกลางของปัสสาวะ

(midstream-voided urine ; MSU) หรือ เก็บจากสายสวนปัสสาวะ ซึ่งการตรวจปัสสาวะแบ่งออกเป็น 2 ส่วน ดังนี้

1. การตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะ (urinary analysis หรือ urinalysis ; U/A) เป็นการตรวจที่ช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะได้เบื้องต้น การตรวจแบ่งออกเป็น 3 ประเภท[11, 12] ดังนี้

1.1 การตรวจคุณสมบัติทางกายภาพ (physical examination) ได้แก่ ตรวจหาปริมาตร สี กลิ่น ความขุ่น และ ความถ่วงจำเพาะ

1.2 การตรวจคุณสมบัติทางเคมี (chemical examination) เป็นการตรวจความเป็นกรด-ด่าง และสารเคมีต่างๆ ได้แก่ การตรวจหา nitrites และ leukocyte esterase เนื่องจากมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ

1.3 การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ (microscopic examination) ตรวจหาดูเซลล์ต่างๆในปัสสาวะ เช่น เซลล์เม็ดเลือดแดง เซลล์เม็ดเลือดขาว เซลล์เยื่อบุ เป็นต้น ซึ่งมีความสำคัญมากในการวินิจฉัยการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ

การตรวจพบเม็ดเลือดขาว nitrite และ leukocyte esterase ในปัสสาวะ สามารถช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะได้ ซึ่งมีความไว (sensitivity) และ ความจำเพาะ (specificity) ต่อการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะที่แตกต่างกัน แสดงดังตารางที่ 3

ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ โดยส่วนใหญ่จะพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะมากกว่า 10 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร (pyuria) และมักตรวจพบ leukocyte esterase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่พบในเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ในปัสสาวะร่วมด้วย

สำหรับสาร nitrite ในภาวะปกติจะไม่พบในปัสสาวะ โดยจะตรวจพบสาร nitrite ในปัสสาวะเมื่อมีเชื้อแบคทีเรียบางชนิด เช่น *E. coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp.* หรือ *Proteus spp.*เป็นต้นในปัสสาวะ[2] ซึ่งเชื้อแบคทีเรียดังกล่าวสามารถเปลี่ยนสาร nitrate เป็น nitrite ในปัสสาวะได้ ดังนั้นการตรวจไม่พบสาร nitrite ในปัสสาวะ ไม่สามารถวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยไม่เกิดการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ เนื่องจากแบคทีเรียบางชนิดไม่สามารถเปลี่ยน nitrate เป็น nitrite ในปัสสาวะได้

ตารางที่ 3 ความไวและความจำเพาะของการตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะต่อการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ[5]

การตรวจ	ผลการตรวจ	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)
จำนวนเม็ดเลือดขาว	> 5 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร	72-95	48-82
	> 10 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร	58-82	65-86
Leukocyte esterase	บวก	74-96	94-98
Nitrite	บวก	35-85	92-100
Leukocyte esterase และ nitrite	บวกทั้งคู่	75-84	82-98

2. การเพาะเชื้อจากปัสสาวะ (urine culture, U/C) เป็นการยืนยันการติดเชื้อในทางปัสสาวะและความเหมาะสมของยาต้านจุลชีพในการครอบคลุมเชื้อก่อโรค โดยจะแนะนำทำการเพาะเชื้อก่อนได้รับยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบนหรือการติดเชื้อในระบบ

ทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อนที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยเกณฑ์การวินิจฉัยการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ[2, 4, 13] คือ

- มีจำนวนแบคทีเรียในปัสสาวะตั้งแต่ 10^5 ซีเอฟยู/มิลลิลิตร จากการเก็บปัสสาวะในช่วงกึ่งกลางของปัสสาวะ (MSU) ซึ่งจะมีความไวและความจำเพาะต่อการติดเชื้อร้อยละ 95[2]
- มีจำนวนแบคทีเรียในปัสสาวะตั้งแต่ 10^4 ซีเอฟยู/มิลลิลิตร จากการเก็บปัสสาวะในช่วงกึ่งกลางของปัสสาวะ (MSU) ในผู้ป่วยเพศชาย
- มีจำนวนแบคทีเรียในปัสสาวะตั้งแต่ 10^3 ซีเอฟยู/มิลลิลิตร โดยเก็บปัสสาวะจากสายสวนปัสสาวะ 1 ครั้ง (single catheter) หรือ จากปัสสาวะในช่วงกึ่งกลางของปัสสาวะ (MSU) สำหรับผู้ป่วยที่ถอดสายสวนปัสสาวะออกภายใน 48 ชั่วโมง

การใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียในระบบทางเดินปัสสาวะ

การเลือกยาต้านจุลชีพในการรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ หากเป็นการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนล่างหรือเป็นการติดเชื้อที่ไม่ซับซ้อน สามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอก ทั้งนี้หากผู้ป่วยมีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนบนหรือมีอาการรุนแรงส่งผลให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดหรือเป็นการติดเชื้อที่ซับซ้อน แนะนำผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เนื่องจากต้องทำการส่งเพาะเชื้อในปัสสาวะและในเลือด

โดยต้องคำนึงถึงปัจจัยที่มีผลต่อการตัดสินใจเลือกยาต้านจุลชีพ ได้แก่ ความสามารถของยาในการครอบคลุมเชื้อ ความชุกของเชื้อดื้อยาในแต่ละพื้นที่ ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพ ข้อห้ามใช้ ข้อควรระวัง อาการไม่พึงประสงค์ของยา อันตรกิริยาระหว่างยา ความสะดวกในการบริหารยาและค่าใช้จ่ายในการรักษาของยาต้านจุลชีพแต่ละชนิด

การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ควรพิจารณาถึงความเข้มข้นของยาในตำแหน่งที่มีการติดเชื้อว่าสูงเพียงพอที่สามารถกำจัดเชื้อได้หรือไม่ หากผู้ป่วยมีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (cystitis) แนะนำเลือกยาต้านจุลชีพที่มีระดับยาในปัสสาวะสูง เช่น ยากลุ่ม fluoroquinolones และ ยากลุ่ม beta lactam เป็นต้น แต่หากผู้ป่วยมีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนบนหรือมีอาการรุนแรงส่งผลให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด แนะนำเลือกยาต้านจุลชีพที่มีระดับยาในปัสสาวะและในเลือดสูง ซึ่งยาต้านจุลชีพแต่ละชนิดจะมีระดับยาในปัสสาวะและในเลือดแตกต่างกัน แสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ระดับยาต้านจุลชีพในเลือดและปัสสาวะ[14, 15]

ยาต้านจุลชีพ	ขนาดยา และ วิธีการบริหารยา	ระดับยาในเลือดสูงสุด (mcg/ml)	ระดับยาในปัสสาวะ (mcg/ml)
ยากลุ่ม Beta lactam			
Ampicillin	500 mg รับประทาน	3-6	1000-2250
Amoxicillin	500 mg รับประทาน	6-10	300-1300

Cephalexin	1 g รับประทาน	32	5,000-10,000
Cefuroxime	1 g รับประทาน	14	1,000-7,000
Cefixime	200 mg รับประทาน	1-4	-
Cefdinir	300 mg รับประทาน	1.6	21-139
Ceftriaxone	1 g ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	130	549-995
ยากลุ่ม Fluoroquinolones			
Ciprofloxacin	500 mg รับประทาน	2-3	200
Levofloxacin	500 mg รับประทาน	5-7	521–771
Norfloxacin	400 mg รับประทาน	1-2	30
ยาต้านจุลชีพ	**ขนาดยา และ วิธีการบริหารยา**	**ระดับยาในเลือดสูงสุด (mcg/ml)**	**ระดับยาในปัสสาวะ (mcg/ml)**
ยากลุ่ม Fluoroquinolones (ต่อ)			
Ofloxacin	300 mg รับประทาน	5-7	85-95
ยากลุ่ม Aminoglycosides			
Amikacin	500 mg ฉีดเข้าหลอดเลือด	17-25	170-1720
Gentamicin	80 mg ฉีดเข้าหลอดเลือด	4-8	400-500
ยากลุ่มอื่นๆ			
Nitrofurantoin	100 mg รับประทาน	< 2	50-200
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	160/800 mg รับประทาน	9/105	31-165/10-133
Fosfomycin trometamol	3 g รับประทาน	22-32	4415

การรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ มีเป้าหมายเพื่อกำจัดเชื้อสาเหตุ ป้องกันการเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดหรือเกิดช็อกเหตุพิษติดเชื้อ และป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งการรักษาจะแตกต่างกันตามตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ[4] โดยจะกล่าวถึงการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะที่ไม่ซับซ้อน ดังต่อไปนี้

<u>การรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (cystitis)</u>

การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (cystitis) เป็นการติดเชื้อที่ไม่รุนแรงสามารถรักษาเป็นแบบผู้ป่วยนอกหรือในร้านขายยา ซึ่งจากคำแนะนำของสมาคมโรคติดเชื้อประเทศสหรัฐอเมริกา (Infectious Disease Society of American, IDSA) ในปี ค.ศ. 2010[16] แนะนำยาต้านจุลชีพสำหรับรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (cystitis) ดังนี้

1. **Nitrofurantoin** แนะนำเลือกใช้เป็นอันดับแรกสำหรับการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (cystitis) เนื่องจากเป็นยาที่มีระดับยาในปัสสาวะสูง และ มีอัตราการดื้อยาค่อนข้างต่ำ พบการดื้อยาเพียงร้อยละ 0.9 ต่อเชื้อ *E. coli* ซึ่งอาจเกิดจากมีการนำมาใช้ในทางคลินิกค่อนข้างน้อย ขนาดยาที่แนะนำแบ่งออกเป็น 2 รูปแบบ คือ nitrofurantoin monohydrate/macrocrystals แนะนำ 100 mg วันละ 2 ครั้ง และ nitrofurantoin macrocrystals แนะนำ 100 mg วันละ 4 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5 วัน แต่ทั้งนี้ไม่แนะนำในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบน (pyelonephritis) เนื่องจากมีระดับยาในเลือดต่ำมาก (Class A, Level of evidence I)

2. **Fosfomycin trometamol** แนะนำเลือกใช้เป็นอันดับแรกสำหรับการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (cystitis) เช่นเดียวกับ nitrofurantoin เนื่องจากเป็นยาที่มีอัตราการดื้อยาในประเทศไทยค่อนข้างต่ำ คือ ร้อยละ 1.6 และเป็นยาที่รับประทานง่าย คือ 3 g เพียงครั้งเดียว (Class A, Level of evidence I)

3. **Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)** มีระดับยาในปัสสาวะสูง และ มีอัตราการหายสูงร้อยละ 90-100 จึงแนะนำเลือกใช้เป็นอันดับแรกในการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (cystitis) ในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์การดื้อยาน้อยกว่าร้อยละ 20[2] โดยขนาดยาที่แนะนำ คือ TMP/SMX 160/800 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 3 วัน ทั้งนี้ประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของเชื้อ *E.coli* ดื้อต่อยา TMP/SMX สูงถึงร้อยละ 58 ดังนั้นจึงไม่แนะนำเลือกใช้ยา TMP/SMX ในการรักษา cystitis แบบคาดการณ์ เนื่องจากไม่ทราบผลความไวของเชื้อต่อยา TMP/SMX (Class A, Level of evidence I)

4. **Fluoroquinolones (ciprofloxacin และ levofloxacin)** แนะนำเลือกใช้สำหรับการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (cystitis) ในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์การดื้อยาน้อยกว่าร้อยละ 10 ทั้งนี้ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของเชื้อ *E. coli* ดื้อต่อยา ciprofloxacin และ levofloxacin ร้อยละ 66.9 และ 60.9 ตามลำดับ จึงไม่แนะนำเลือกใช้เป็นยาลำดับแรกสำหรับการรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อ แต่ทั้งนี้ยากลุ่ม fluoroquinolones เป็นยาที่มีระดับยาในปัสสาวะสูง จึงแนะนำเลือกใช้เป็นยาทางเลือกสำหรับการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (cystitis) (Class A, Level of evidence III)

5. **Beta-lactams (amoxicillin/ clavulanate, cephalexin, cefdinir, cefixime)** มีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะต่ำกว่ายากลุ่ม fluoroquinolones และ TMP/SMX จึงแนะนำเป็นยาทางเลือกสำหรับการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (cystitis) ที่ไม่สามารถใช้ยาที่แนะนำเป็นอันดับแรกได้ แต่ต้องให้การรักษาเป็นระยะเวลา 5-7 วัน (Class B, Level of evidence I) ทั้งนี้ยา amoxicillin หรือ ampicillin ไม่ควรเลือกใช้ในการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (cystitis) ที่ไม่ทราบผลความไวของเชื้อ เนื่องจากเมื่อมีการนำมาใช้จะเพิ่มอุบัติการณ์ของการดื้อยา (Class A, Level of evidence III)

<u>การรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบน (pyelonephritis)</u>

การรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนบน (pyelonephritis) แบบไม่ซับซ้อน ต้องคำนึงถึงความรุนแรงของผู้ป่วยและอุบัติการณ์การดื้อยา หากผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรงสามารถเลือกใช้ยาต้านจุลชีพในรูปแบบรับประทานและให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ แต่หากผู้ป่วยมีอาการรุนแรงต้องให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแบบผู้ป่วยใน ซึ่งแนะนำทำการส่งเพาะเชื้อก่อนได้รับยาต้านจุลชีพ เพื่อใช้สำหรับเลือกยาต้านจุลชีพให้เหมาะสมสำหรับเชื้อก่อโรค (Class A, Level of evidence III)

จากคำแนะนำของสมาคมโรคติดเชื้อประเทศสหรัฐอเมริกา (Infectious Disease Society of American, IDSA) ในปี ค.ศ. 2010[16] แนะนำยาต้านจุลชีพสำหรับรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบน (pyelonephritis) ดังนี้

1. **Fluoroquinolones** แนะนำเลือกใช้สำหรับการรักษาที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์การดื้อยาน้อยกว่าร้อยละ 10 แนะนำยา ciprofloxacin รูปแบบรับประทานขนาด 500 mg วันละ 2 ครั้ง หรือ รูปแบบหยดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 400 mg วันละ 2 ครั้ง ระยะเวลา 7 วัน (Class A, Level of evidence I) และยา levofloxacin รูปแบบรับประทานขนาด 750 mg วันละครั้ง ระยะเวลา 5 วัน (Class B, Level of evidence II)

2. **TMP/SMX** แนะนำเลือกใช้สำหรับการรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบน (pyelonephritis) แบบทราบผลเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยา แนะนำยา TMP/SMX (80/400) รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 14 วัน (Class A, Level of evidence I)

3. **Ceftriaxone หรือ ยากลุ่ม aminoglycoside** เป็นยาทางเลือกสำหรับการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนบน (pyelonephritis) ที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อ กรณีที่ไม่สามารถเลือกยาในกลุ่ม fluoroquinolones หรือ TMP/SMX ได้ แนะนำ ceftriaxone ขนาด 1 g หรือ ยากลุ่ม aminoglycoside หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ วันละครั้ง (Class B, Level of evidence III)

4. **ยากลุ่ม beta lactam รูปแบบรับประทาน** ประสิทธิภาพสำหรับการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนบน (pyelonephritis) น้อยกว่ายากลุ่มอื่น ดังนั้นหากมีการใช้ยากลุ่มนี้แนะนำการรักษาเป็นระยะเวลา 10-14 วัน (Class B, Level of evidence III)

5. ยา nitrofurantoin และ fosfomycin trometamol ไม่แนะนำสำหรับการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนบน (pyelonephritis) เนื่องจากเป็นยาที่มีระดับยาในปัสสาวะสูง แต่มีระดับยาในเลือดต่ำมาก

ตารางที่ 5 การรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะที่ไม่ซับซ้อน

การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง[2, 4, 16]		
ยาต้านจุลชีพ	**ขนาดยาที่แนะนำ**	**ระยะเวลาในการรักษา**
Nitrofurantoin monohydrate/microcrystal*	รับประทาน 100 mg วันละ 2 ครั้ง	5 วัน
Nitrofurantoin macrocrystals*	รับประทาน 100 mg วันละ 4 ครั้ง	
Fosfomycin trometamol*	รับประทาน 3 g	ครั้งเดียว
TMP/SMX (80/400) #	รับประทาน 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง	3 วัน
Amoxicillin/clavulanate	รับประทาน 500/125 mg วันละ 3 ครั้ง	5-7 วัน
Cefdinir	รับประทาน 300 mg วันละ 2 ครั้ง	5-7 วัน
Cephalexin	รับประทาน 500 mg วันละ 2 ครั้ง	5-7 วัน
Ciprofloxacin**	รับประทาน 250 mg วันละ 2 ครั้ง	3 วัน
Levofloxacin	รับประทาน 250–500 mg วันละครั้ง	3 วัน

การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบน[2, 4, 16, 17]		
ยาต้านจุลชีพ	**ขนาดยาที่แนะนำ**	**ระยะเวลาในการรักษา**
Ciprofloxacin**	รับประทาน 500 mg วันละ 2 ครั้ง	7 วัน
	หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ 400 mg ทุก 12 ชั่วโมง	
Levofloxacin	250 mg วันละครั้ง	10 วัน
	500 mg วันละครั้ง	7 วัน

	750 mg วันละครั้ง	5 วัน
TMP/SMX (80/400) #	รับประทาน 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง	14 วัน
Amoxicillin/clavulanate	รับประทาน 500/125 mg วันละ 3 ครั้ง	10-14 วัน
	รับประทาน 875/125 mg วันละ 2 ครั้ง	
Cefixime	รับประทาน 400 mg วันละครั้ง	10-14 วัน
Ceftriaxone	หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ 1 g ทุก 24 ชั่วโมง	14 วัน

หมายเหตุ *หลีกเลี่ยงการใช้สำหรับการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะส่วนบน (pyelonephritis)
** เลือกใช้สำหรับการรักษาที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์การดื้อของเชื้อ *E. coli* ต่อยาน้อยกว่าร้อยละ 10
# เลือกใช้สำหรับการรักษาที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์การดื้อของเชื้อ *E. coli* ต่อยาน้อยกว่าร้อยละ 20

ตารางที่ 6 การจัดระดับคำแนะนำ (strength of recommendation) และ คุณภาพหลักฐาน (quality of evidence)[16]

การจัดระดับคำแนะนำ (strength of recommendation)	
Class	**Evidence**
A	Good evidence to support a recommendation for or against use
B	Moderate evidence to support a recommendation for or against use
C	Poor evidence to support a recommendation
คุณภาพหลักฐาน (quality of evidence)	
Level of evidence	**Type of evidence**
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from > 1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

เอกสารอ้างอิง

1. NARST. Percentage of susceptible Organisms Isolated From Urine, 79 hospitals, Jan - Jun 2019 [cited 2019 November 17]. Available from: http://narst.dmsc.moph.go.th/.
2. Helen S. Lee JL. Urinary Tract Infections. In: Sease JM, editor. Pharmacotherapy Self-Assessment Program (PSAP), 2018 Book 1 Infectious Diseases 2018. p. 7-30.
3. Brown JDSaP. Urinary Tract Infections. In: John E. Bennett RDaMJB, editor. MANDELL, DOUGLAS, AND BENNETT'S PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES, NINTH EDITION 2020. p. 962-89.
4. Chahine EB. Sexually Transmitted Diseases, Ambulatory Care Infections, and Immunizations. In: Christopher M. Bland PBB, Elias B. Chahine, Susan L. Davis, Shellee A. Grim, Montgomery F. Williams, editor. ACCP Updates in Therapeutics® 2018: Infectious Diseases Pharmacy Preparatory Review Course 2018. p. 171-6.

5. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. American family physician. 2005;71(5):933-42.
6. Drekonja DM, Johnson JR. Urinary Tract Infections. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2008;35(2):345-67.
7. Mazzulli T. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). The Canadian journal of urology. 2012;19 Suppl 1:42-8.
8. van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Paltansing S, van't Wout JW, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Risk factors for fluoroquinolone-resistant Escherichia coli in adults with community-onset febrile urinary tract infection. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2011;66(3):650-6.
9. Colodner R, Kometiani I, Chazan B, Raz R. Risk factors for community-acquired urinary tract infection due to quinolone-resistant E. coli. Infection. 2008;36(1):41-5.
10. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2005;56(5):914-8.
11. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. American family physician. 2005;71(6):1153-62.
12. ดิษยา วัฒนาไพศาล, ชลิตพล ณ นคร และ สุทธิพร ภัทรชยากุล. Urinary Tract Infections. ใน: ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร, สุทธิพร ภัทรชยากุล, โพยม วงศ์ภูวรักษ์, มาลี โรจน์พิบลูสถิตย์, ณัฐาศิริ ฐานะวุฑฒ์, สุชาดา สูรพันธุ์ และคณะ, บรรณาธิการ. Trends in Infectious Disease Pharmacotherapy 2016. พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพฯ: บริษัทประชาชน จำกัด; 2559. p. 197-215.
13. M. Grabe RB, T.E. Bjerklund Johansen, T. Cai, M. Çek, B. Köves, K.G. Naber, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2015:1-86.
14. Mazzei T, Cassetta MI, Fallani S, Arrigucci S, Novelli A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antimicrobial agents for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. International journal of antimicrobial agents. 2006;28 Suppl 1:S35-41.
15. Gilbert DN. Urinary tract infections in patients with chronic renal insufficiency. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2006;1(2):327-31.
16. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;52(5):e103-20.
17. Johnson JR, Russo TA. Acute Pyelonephritis in Adults. 2018;378(1):48-59.