

แบบที่เรียวิทยาและการใช้ยาปฏิชีวนะ ในผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อ

ไวภูณัฐ สถาปนาวัดร พ.บ., ว.ว.ศัลยศาสตร์, อ.ว. ศัลยศาสตร์หลอดเลือด*
บุรพา กาญจนบัตร พ.บ., ว.ว.ศัลยศาสตร์, อ.ว. ศัลยศาสตร์หลอดเลือด*

บทคัดย่อ

การติดเชื้อในเท้าของผู้ป่วยเบาหวานมักมีความรุนแรงและเป็นสาเหตุของการถูกตัดนิ้วในโรงพยาบาลมากที่สุด การที่ไม่ได้รับการรักษาทางศัลยกรรมที่เหมาะสมและทันท่วงทีจะนำไปสู่การตัดขา ผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อเกือบครึ่งหนึ่งมีโรคหลอดเลือดแดงอุดตันร่วมด้วย ผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อที่ต้องรักษาด้วยวิธีการทางศัลยกรรมมักมีการติดเชื้อหลายชนิดพร้อมกันบริเวณเท้า ในประเทศสหรัฐอเมริกา มักพบการติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* ชนิดรุนแรงร่วมด้วยเสมอ ซึ่งแตกต่างจากประเทศในแถบเอเชียที่พบเชื้อที่ไม่ต้องใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่มใหม่ ๆ เช่น *Proteus Mirabilis*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae* เป็นต้น มากกว่า การแก้ไขหลอดเลือดตีบตันอย่างเหมาะสม การให้ยาปฏิชีวนะร่วมกันหลายตัวเพื่อครอบคลุมเชื้อกรัมบวก กรัมนลบ และเชื้อชนิดไม่ใช้ออกซิเจน มีประโยชน์ต่อการรักษาเท้าเบาหวานติดเชื้อ ยา Erythromycin, Ciprofloxacin, Gentamicin ยังมีความไวดีมากต่อเชื้อโรครินเท้าเบาหวานติดเชื้อของประเทศในแถบเอเชียอาคเนย์

Abstract

Bacteriology and Antibiotics Usage in Patients with Diabetic Foot Infection

Waigoon Stapanavatr MD

Burapa Karnjanabatr MD

Department of Surgery, BMA Medical College and Vajira Hospital

Infection in diabetic foot is usually severe and is the most common cause of admission in diabetic patients. If surgical management is delayed, improper or missed diagnosis, risk of amputation will be high since nearly half of diabetic foot infection patients have peripheral arterial occlusive diseases. Patients with diabetic foot infection who need surgical intervention are usually infected with multiple organisms. *Staphylococcus aureus* is the common cause of infection in the United States of America, which is different from Asia. In Asia, bacteria in diabetic foot infection

are usually response to simple antibiotics e.g. *Proteus Mirabilis*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, etc. Proper management for patients with diabetic foot infection consists of appropriate correction of arterial occlusion and combination antibiotics to cover gram positive, gram negative and anaerobic organisms. Erythromycin, Ciprofloxacin and Gentamicin have high sensitivity to organisms in diabetic foot infection in South East Asia.

Keywords: diabetic foot, organisms, antibiotics

บทนำ

การติดเชื้อที่เท้าของผู้ป่วยเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเบาหวานถูกรับตัวไว้ในโรงพยาบาลมากที่สุด¹ และร้อยละ 80 ของผู้ป่วยเบาหวานที่ถูกตัดขา มีสาเหตุมาจากแผลที่เท้าติดเชื้อ^{1,2}

การติดเชื้อในผู้ป่วยเท้าเบาหวานส่วนมากจะมีความรุนแรงน้อย (mild) ถึงปานกลาง (moderate) ผู้ป่วยส่วนหนึ่งสามารถให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานและสามารถให้การรักษแบบผู้ป่วยนอกได้ ในกรณีที่ตรวจพบว่าการติดเชื้อทะลุผ่านถึงพังผืด (necrotizing fasciitis) กล้ามเนื้อ (pyomyositis) ข้อ (septic arthritis) หรือกระดูก (osteomyelitis) จะถือว่าเป็นการติดเชื้อที่รุนแรง (severe) ต้องรับตัวผู้ป่วยไว้รักษาในโรงพยาบาล (admission) ให้ยาทางหลอดเลือดดำ (intravenous antibiotic) และต้องใช้การรักษาทางศัลยกรรม (surgical procedures)⁴

ข้อมูลจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย⁵ ตั้งแต่ยังไม่มีระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า ซึ่งผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อยังสามารถเลือกมาพบแพทย์ได้อย่างอิสระ พบว่าผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อชนิดที่ต้องรับตัวไว้ในโรงพยาบาลจะมีเพียงร้อยละ 2.1 ที่เป็นเพียง simple cellulitis ร้อยละ 97.9 ต้องการรักษาทางศัลยกรรม⁵ ตั้งแต่การตัดเนื้อตาย การตัดนิ้ว การตัดขา ไปจนถึงการผ่าตัดหลอดเลือด โดยมีผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 25.4 ที่ต้องผ่าตัดหลอดเลือดเพื่อรักษาไว้ ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาทางศัลยกรรมอย่างทันท่วงที มีผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 45.9 จะต้องถูกตัดขาในระดับหนึ่ง⁵ คือ ใต้เข่า (below knee) เหนือเข่า (above knee) และตัดข้อสะโพก (hip disarticulation)

จากข้อมูลการศึกษาในระดับนานาชาติ⁶ ถึงความรุนแรงของการติดเชื้อที่เท้า เบาหวานและการถูกผ่าตัดหรือการถูกตัดขา พบว่ามีเพียงผู้ป่วยติดเชื้อที่มีความรุนแรงน้อยเท่านั้น ที่เหมาะสมต่อการดูแลของแพทย์ทั่วไป ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการถูกตัดนิ้วหรือเท้าเพียงร้อยละ 2.8 และไม่มีรายใดต้องตัดขา ส่วนการติดเชื้อในระดับปานกลางหรือรุนแรง จะมีโอกาสถูกตัดเท้าหรือขาเท่ากับร้อยละ 46.2 และ 77.7 ตามลำดับ (ตารางที่ 1) อัตราการตัดเท้าหรือตัดขาที่ใกล้เคียงกับข้อมูลของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย⁵

แนวทางการดูแลผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อ

ในระยะ 18-20 ปี ที่ผ่านมามีความก้าวหน้าอย่างมากในด้านการผ่าตัดหลอดเลือดในผู้ป่วยเท้าเบาหวานขาดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำ distal bypass การตรวจสอบการมีโรคหลอดเลือดตีบตันในผู้ป่วยเท้าเบาหวานช่วยลดปัญหาเรื่องการละเลยการวินิจฉัย (missed diagnosis) ผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อประมาณร้อยละ 40 จะมีภาวะการขาดเลือดมาที่ปลายเท้า⁷ การคลำชีพจรไม่ได้ถือว่าเป็นอาการแสดงที่สำคัญอย่างหนึ่งของภาวะหลอดเลือดแดงอุดตัน ผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อประมาณ 1/3 จะคลำชีพจรหลังเท้าไม่ได้⁸ การคลำชีพจรหลังเท้าไม่ได้ในผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อถือว่ามีความสำคัญ ผู้ป่วยร้อยละ 44 จะต้องการการรักษาโรคหลอดเลือดแดงอุดตันของขา⁹ และถ้าศึกษาภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันในผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อด้วยการวัดอัตราส่วนความดัน systolic ที่ข้อเท้าและแขน (ankle brachial index, ABI)¹⁰ จะพบว่า ผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 58.4 มีโรคหลอดเลือดแดงอุดตัน (ABI < 0.9) โดยร้อยละ 45.0 มี ABI อยู่ที่ 0.5-0.9 และร้อยละ 13.4 มี ABI ต่ำกว่า 0.5 จากข้อมูลเหล่านี้บ่งชี้ว่า ผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อมากกว่าครึ่งหนึ่งที่มีปัญหาโรค

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ของความรุนแรงของระดับการติดเชื้อในเท้าเบาหวาน การตัดเท้าและขา และการมีโรคหลอดเลือดตีบตัน*

ระดับความรุนแรงของการติดเชื้อ		ลักษณะทางคลินิก	อัตราการใช้ ถูกตัดนิ้ว หรือเท้า (ร้อยละ)	อัตราการใช้ ถูกตัดขา (ร้อยละ)	การมี หลอดเลือด ตีบตัน (ร้อยละ)
Infectious Diseases Society of America	International Working Group on the Diabetic Foot				
Uninfected	1	ไม่มีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อ	3.1	-	26.8
Mild	2	มีหนอง บวม แดง อุ่น โดยขอบเขตของรอย- อักเสบไม่เกิน 2 ซม. จากขอบแผล การติดเชื้อ อยู่ชั้นผิวหนังเท่านั้น ไม่มีอาการแสดงการติด- เชื้อในกระแสเลือด (systemic illness)	2.8	-	36.6
Moderate	3	เป็นการติดเชื้อที่มีขอบเขตการอักเสบเกินกว่า 2 ซม. หรือมีแนวของน้ำเหลืองอักเสบ (lymphangitis) หรือมีการติดเชื้อชั้นลึกกว่า ผิวหนังอย่างใดอย่างหนึ่ง (fasciitis, deep tissue abscess, myositis, arthritis, osteomyelitis)	23.1	23.1	55.8
Severe	4	มีอาการติดเชื้อในกระแสเลือดชัดเจน คือ ไข้ หนาวสั่น ชีพจรเร็ว ความดันเลือดต่ำ ระดับ การรู้สึกลดลง ตรวจเลือดพบความผิดปกติ เลือดเป็นกรด น้ำตาลในกระแสเลือดสูง มีระดับ creatinine สูงขึ้น	48.1	29.6	48.1

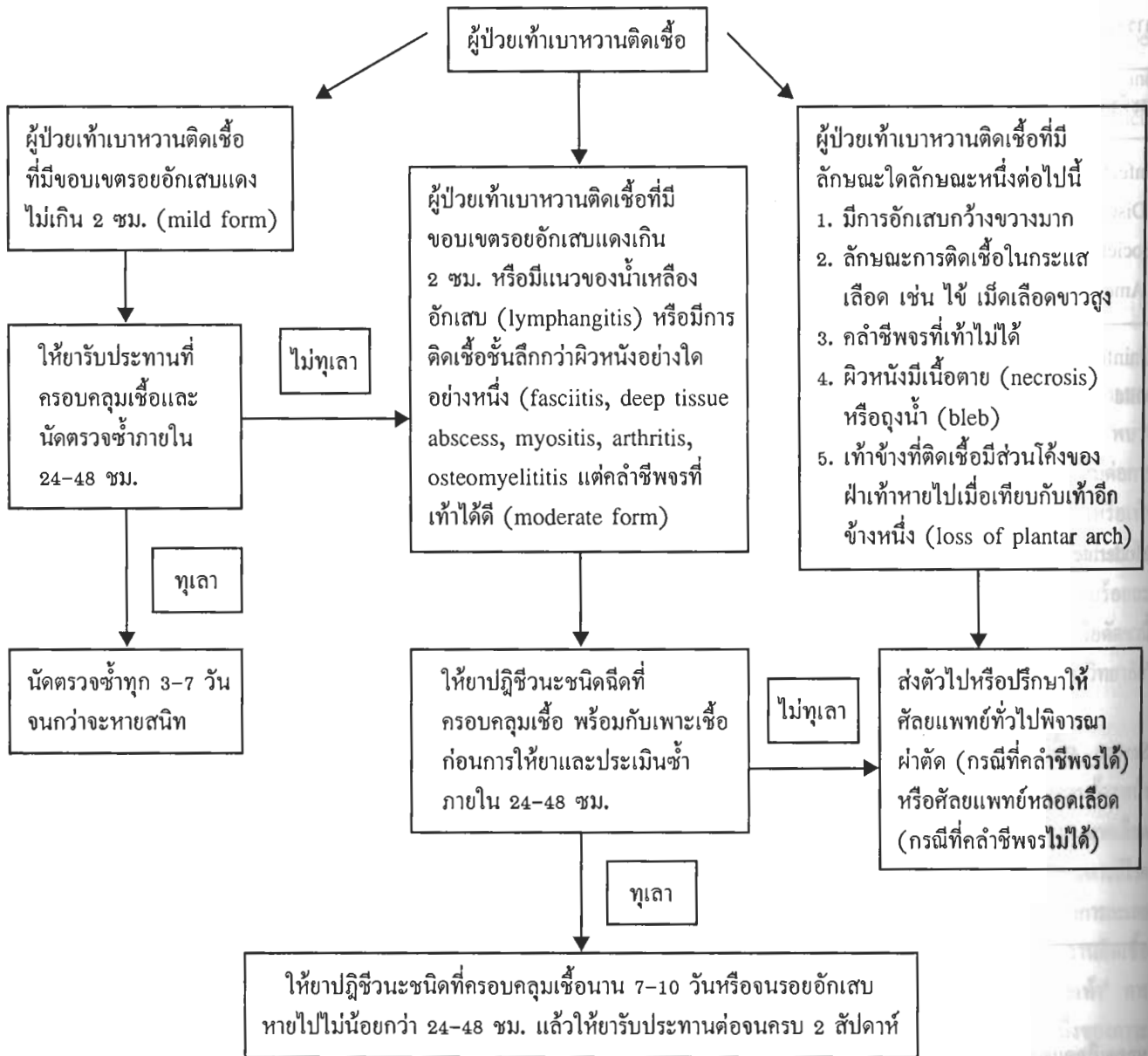
หลอดเลือดแดงร่วมด้วย การกำหนดแนวทางดูแลภาวะติดเชื้อใน
เท้าเบาหวานที่มีคุณภาพจึงควรจะมีศัลยแพทย์ทั่วไปและศัลยแพทย์
หลอดเลือดร่วมในทีมแพทย์ผู้ดูแล (แผนภูมิ ที่ 1)

เชื้อแบคทีเรียและการใช้ยาปฏิชีวนะในเท้าเบาหวานติดเชื้อ

การติดเชื้อของผู้ป่วยเท้าเบาหวานที่ต้องรักษาด้วยวิธีการ
ทางศัลยกรรม¹¹ ร้อยละ 73.0-83.8 มีการติดเชื้อหลายชนิดพร้อมกัน
ร้อยละ 48.0 พบเพียงแบคทีเรียที่ใช้ออกซิเจน (aerobic bacte-
ria) ร้อยละ 43.7 พบการติดเชื้อร่วมกันของแบคทีเรียที่ใช้ออกซิเจน
และไม่ใช้ออกซิเจน (aerobic and anaerobic bacteria) มีเพียง
ร้อยละ 1.3 ที่เพาะเชื้อพบชนิดที่ไม่ใช้ออกซิเจนเพียงอย่างเดียว
ในการเพาะเชื้อแต่ละรายจะพบเชื้อแบคทีเรียชนิดที่ใช้ออกซิเจน 2.7
ชนิดและชนิดที่ไม่ใช้ออกซิเจน 2.3 ชนิด แผลเท้าเบาหวานติดเชื้อ

ที่มีแผลระดับ Wagner 1 หรือ 2 แผลจะมีเชื้อชนิดที่ไม่ใช้
ออกซิเจนน้อย แตกต่างจากแผลในระดับ Wagner 3 ขึ้นไปที่จะ
สัมพันธ์กับการมีเชื้อชนิดไม่ใช้ออกซิเจนมาก⁹

ชนิดของเชื้อโรคในเท้าเบาหวานติดเชื้อของประเทศพัฒ-
นาแล้วกับประเทศในแถบเอเชียแตกต่างกัน ในประเทศสหรัฐ-
อเมริกา การติดเชื้อของผู้ป่วยเท้าเบาหวานในทุกระดับความรุนแรง
มักพบ การติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* ร่วมด้วยบ่อยที่สุด^{3,12,13}
และมีแนวโน้มที่จะมี MRSA มากขึ้นเรื่อย ๆ ทั้งในโรงพยาบาล
และในชุมชน^{14,16} นอกจากนี้ยังพบเชื้อที่ไม่ใช้ออกซิเจนมากกว่า
ประเทศแถบเอเชียมาก ในขณะที่ประเทศแถบเอเชียจะพบเชื้อ
กรัมลบที่ใช้ออกซิเจน เช่น *Proteus mirabilis*, *Escherichia*
coli, *Klebsiella pneumoniae* สูงกว่าประเทศสหรัฐอเมริกา
(ตารางที่ 2)^{5,8,9,11,16-27}



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษาเท้าเบาหวานติดเชื้อ

การมียาปฏิชีวนะสมัยใหม่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยเบาหวานจากการติดเชื้อ²⁸ แม้จะลดอัตราเสียชีวิตลง แต่การใช้ยาปฏิชีวนะรักษาเท้าเบาหวานติดเชื้อโดยที่ไม่ได้แก้ไขหลอดเลือดตีตัน ทำให้ยาปฏิชีวนะไม่สามารถไปถึงบริเวณติดเชื้อ อาจทำให้ยาปฏิชีวนะไม่สามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ²⁹ ดังนั้นจึงควรแก้ไขหลอดเลือดตีตันพร้อมไปกับภาวะติดเชื้อ เลือกยาที่สามารถเข้าถึงเนื้อเยื่อได้อย่างมีประสิทธิภาพ รวมไปถึงการใช้ยาร่วมกันหลายชนิด (combination therapy) เพื่อลด

ปริมาณการใช้ยาแต่ละชนิดลง ครอบคลุมเชื้อได้มากขึ้น และลดการดื้อยา³⁰ โดยมากแพทย์จะให้ยาปฏิชีวนะเข้าถึงเนื้อเยื่อที่มีการติดเชื้อที่มีความเข้มข้นสูงกว่าระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อโรคได้ (Minimum Inhibition Concentration, MIC) ถึง 4 เท่า³⁰ ซึ่งสำคัญมากในผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อ ดังนั้นการใช้ยาปฏิชีวนะร่วมกันหลายชนิดถือว่ามีความสำคัญมากและจากการวิจัยพบว่า การใช้ยาร่วมกันนี้³⁰ ทำให้มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อโรคดีขึ้นร้อยละ 50-70

ตารางที่ 2 ชนิดของเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราในเท้าติดเชื้อของผู้ป่วยเบาหวานจากรายงานของประเทศต่าง ๆ

ชนิดของเชื้อแบคทีเรีย	สหรัฐ- อเมริกา ^{11,16}	อเมริกา ใต้ ¹⁷	ยุโรป ⁸	เอเชีย ใต้ ¹⁸⁻²¹	เอเชีย ตะวันออก ตก ^{22,23}	เอเชีย ตะวันออก เฉียงใต้ ^{24,26}	ไทย ^{5,6,26,27}
Aerobic report	48			84.7		91	
Gram positive				33.3			
<i>Staphylococcus aureus</i>	8.3-18.7	20.4	26.7	13.7-20	18-28	12.7-32	8.5-12
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	15.3	-	10.4	6.6	7	-	0-8
<i>Enterococcus species</i>	2.8-13.5	3.7	9.5	11.5-20	11	6-13.1	0-3.7
<i>Streptococcus species</i>	15.5-36.5	4.4	14	-	12-13	11.6-24	12-24.4
<i>Corynebacterium species</i>	10.1-14.4	-	3.2	-	-	-	0.8-1.2
Gram negative	-	-	-	51.4			
<i>Klebsiella species</i>	-	12.1	5.4	2.4-48.9	6-15	12-13.6	6.1-27
<i>Proteus species</i>	3.1	9.4	-	11-48.9	18-21	0-22	8-29.8
<i>Escherichia coli</i>	-	8.1	3.2	12.0-97	5.5-12	7-12.5	8.5-25.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.5-14.5	7.0	-	4.8-35	21-22	7.9-20	8-27
<i>Acinetobacter species</i>	-	-	-	4-9.3		3.6	0-8
<i>Citrobacter species</i>	9.5	1.6	-	0.5-2.4		-	1.2-4
<i>Enterobacter species</i>	12.8	8.1	13.3	0.5-33.3	5.5-15	7-17.1	8-25
<i>Morganella species</i>	-	10.1	-	0-4.8	5.5	22.2	-
Anaerobic report	45.2			15.3	12	3-9	
Gram positive				8.2	-		
<i>Peptostreptococcus species</i>	8.7	3.0	3.2	6.5-6.6	-	-	6.5
<i>Clostridium species</i>	2.3	-	-	1-33.3	-	4.1	1.2-5.6
<i>Eubacterium species</i>	-	-	-	0.5	-	0.4	-
Gram negative	-	-		7.1	-		
<i>Velonella species</i>	-	-	-	1.6	-	-	-
<i>Bacteroides fragilis</i>	10.2	3.4	-	1.6-20	11	1.6	2.5-3.2
<i>Bacteroides species</i>	24.2	-	-	3.7	-	-	-
<i>Prevotella species</i>	7.4-13.6	-	-	13.3	-	0.8	-
<i>Porphyromonas species</i>	7-11.3	-	-	-	-	-	-
<i>Candida species</i>	-	-	-	50	7	-	-
<i>Aspergillus species</i>	-	-	-	35	-	-	-
<i>Actinomyces species</i>	5.7	-	-	-	-	-	-

ตารางที่ 3 ความไวของเชื้อแบคทีเรียที่ใช้ออกซิเจนที่มีต่อยาปฏิชีวนะของประเทศในเอเชีย ^{18-20,22-25,29}

ความไวต่อชนิดของเชื้อแบคทีเรีย (ร้อยละ)													
ชนิดของยา ปฏิชีวนะ	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. Coagulase negative</i>	<i>Enterococcus species</i>	<i>Streptococcus species</i>	<i>Corynebacterium species</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus species</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter species</i>	<i>Citrobacter species</i>	<i>Enterobacter species</i>
Penicillin	4-10	67	-	83-100	80-100	-	-	33	-	-	-	-	-
Ampicillin	9-71.3	17	-	100	100	-	0	33.3-38	0-50	0	-	0	0
Amoxycillin	50	-	-	-	-	-	-	-	13.33	-	-	-	-
Oxacillin	44.4-100	0	-	25	100	-	-	-	25	-	-	-	-
Erythromycin	14-91	33	33.3	50-75	97-100	-	-	-	-	-	100	-	-
Ampicillin- clavulanate	74.1	-	-	100	100	-	20.8-91	34.7-83	26.9-83	3.2-61.1	76.4	-	8
Ampicillin- sulbactam	-	-	-	-	-	-	83	88	50	-	-	-	23
Clindamycin	42.8-93	34	100	100	-	-	0	33.3	0	0	-	0	0
Cotrimoxazole	35.7-86	-	100	75	91	-	43-74	22-67	29-33	-	-	-	69
Ciprofloxacin	35.7-91	-	50	60	-	-	47.1-96	77-100	20-100	55.5-92	37-100	-	50-100
Gentamicin	68.4-100	67	-	94	50	-	86-87	90-94	30-100	33.3-87	-	-	92
Amikacin	57.1	-	66.7	-	-	-	56.3-100	34.7-100	50-100	70.5-97	50-76.4	-	100
Tetracycline	35.7-43	-	66.7	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chloramphenicol	64.3	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rifampicin	71.4-100	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacillin	-	-	-	100	100	-	41.6-86	34.7-100	45.4-50	61.1-83.3	70.5	-	-
Piperacillin- tazobactam	-	-	-	-	-	-	66.6	52.2-100	45.4-98	72.2-81	76.5	-	100
Imipenam	100	-	-	92	100	-	100	100	100	90-100	100	-	100
Meropenam	-	-	-	-	-	-	100	100	100	100	100	-	-
Vancomycin	37-100	34-100	-	100	100	100	0	0	0	0	-	100	0
Cefoperazone	-	-	-	-	-	-	87	100	71	81	-	-	77
Cefoperazone- sulbactam	85.2	-	-	-	-	-	100	86.9	86.3-96.2	88.8-93.6	88.2-100	-	-
Ticarillin- clavulanate	-	-	-	-	-	-	83.3	86.9	72.7	88.8	82.3	-	-
Ceftazidime	18	-	-	-	-	-	44.4-91	25-100	20-100	61.1-100	76.4	0	0-77
Cefuroxime	75	-	-	42	100	-	41.7-87	72-95	31.3-100	-	-	-	95
Cefotaxime	-	-	-	-	-	-	66.6-86	34.7-100	45.4-100	37-61.1	76.4	-	-
Ceftriaxone	19-100	-	-	-	-	-	0-91	33.3-98	20-86	50-75	-	-	0-95

หลักการให้ยารักษาผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อที่ถูก ต้องให้ยาครอบคลุมเชื้อทั้งสามกลุ่ม คือ เชื้อกรัมบวกและกรัมลบชนิดใช้ออกซิเจน เชื้อชนิดไม่ใช้ออกซิเจน แต่สำหรับการติดเชื้อที่ไม่มีแผลนำมาก่อนและเป็น simple cellulitis เท่านั้น สามารถให้ยาครอบคลุมเฉพาะเชื้อกรัมบวก *Staphylococcus aureus* หรือ *Streptococcus sp.* ก็เพียงพอทั้งนี้พบว่าไม่มีแพทย์ที่ให้ยาครอบคลุมเชื้อถูกต้องเพียงร้อยละ 41²⁴ ซึ่งถือเป็นปัญหาสำคัญของการรักษาผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อ การเลือกยาที่ถูกต้องสามารถพิจารณาจากผลการเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ^{18-20,22-25,29} (ตารางที่ 3)

ปัญหาการดื้อยาเกิดเนื่องจากแพทย์ใช้ยาครอบคลุมเชื้อกว้างขวางมากเกินไป เช่น เริ่มต้นการใช้ยาที่สูงเลขตั้งแต่แรก คือ ยา Ertapenam, Imipenam, Meropenam เป็นต้น การดื้อต่อยาของประเทศในแถบเอเชียมีความแตกต่างกันมาก^{20,24,25,27,30} เช่น ในประเทศมาเลเซียและฟิลิปปินส์ ซึ่งมีความเจริญทางการแพทย์และลักษณะทางภูมิอากาศใกล้เคียงกับประเทศไทยมาก จะมีอัตราการดื้อยาต่อยาปฏิชีวนะเช่น Erythromycin, Ciprofloxacin, Gentamicin ก็ยังมีความไวต่อเชื้อดีมาก คล้ายกับในประเทศไทย แต่แตกต่างจากประเทศแถบเอเชียใต้ คือ อินเดีย ปากีสถาน ซึ่งมีอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะเช่น Erythromycin, Ciprofloxacin, Gentamicin สูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อโรคในกลุ่มกรัมลบ จากรายงานการใช้ยาชนิดเก่าเหล่านี้ของประเทศไทยก็ไม่ได้ทำให้ผลการรักษาด้อยกว่ายารุ่นใหม่³

จากข้อมูลในประเทศฟิลิปปินส์²⁴ พบว่า เชื้อกรัมลบจะมีการดื้อต่อยา Imipenam, Ciprofloxacin, Ceftazidime, Ampicillin-Sulbactam, Cefoxitin, Amoxicillin-Clavulanate, Cotrimoxazole และ Chloramphenicol ร้อยละ 1, 15, 5.3, 15, 24, 41.8, 41 และ 27 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม *P. aeruginosa* ซึ่งพบประมาณร้อยละ 7.9 จะดื้อต่อ Ciprofloxacin, Imipenam และ Ceftazidime ร้อยละ 33, 10 และ 0 ตามลำดับ แตกต่างจากรายงานจากประเทศอินเดีย^{17,18,28,31} พบว่า เชื้อกรัมลบชนิดที่ใช้ออกซิเจน เป็นเชื้อที่พบบ่อยที่สุดร้อยละ 51.4 ตามด้วยเชื้อกรัมบวกชนิดที่ใช้ออกซิเจนและกรัมบวกชนิดที่ไม่ใช้ออกซิเจนร้อยละ 33.3 และ 15.3 ตามลำดับ พบเชื้อที่มีการดื้อต่อยามากถึง ร้อยละ 10-72 พบเชื้อที่มีการสร้าง Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) และ methicillin resistant เท่ากับร้อยละ 6-44.7 และ 56 ตามลำดับ โดยจะพบการดื้อยามากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญถ้าผู้ป่วยมีระบบประสาทเสื่อม กระดูกติดเชื้อ และแผลใหญ่กว่า 4 ซม. ซึ่งการพบลักษณะเหล่านี้บ่งชี้ว่ามีโอกาสต้องการการรักษาทางศัลยกรรมสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การดื้อต่อยานี้

ไม่เกี่ยวข้องกับระยะเวลาของการเป็นแผลหรือชนิดของแผล และไม่ได้ทำให้แผลหายยากมากขึ้น³¹

ยาที่น่าสนใจมากตามผลการศึกษาความไวของเชื้อที่มีต่อยาของประเทศในแถบเอเชียอาคเนย์คือ ยา Erythromycin, Ciprofloxacin และ Aminoglycosides ยา Erythromycin เป็นยาที่มีความไวต่อเชื้อกรัมบวกที่ใช้ออกซิเจนมาก โดยมีความไวต่อ *Streptococcus aureus* ที่เพาะเชื้อขึ้นจากประเทศในแถบเอเชียอาคเนย์^{24,25} ร้อยละ 80-91 และมีความไวต่อ *Streptococcus sp.* เกือบร้อยละ 100 ดังนั้น Erythromycin จึงควรถือเป็นตัวเลือกอันดับต้นสำหรับการรักษาเท้าเบาหวานติดเชื้อ เพราะมีความไวสูงและราคาถูก

ยาในกลุ่ม Aminoglycosides มีความไวต่อเชื้อที่ดีมากและมีราคาถูก แต่การให้ยา Gentamicin ในภาวะที่มีการติดเชื้อกรัมลบอาจส่งเสริมให้เกิดไตวายเฉียบพลันได้มากขึ้น³² จากรายงานการใช้ Gentamicin ในผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อรุนแรง³ และความไวของเชื้อกรัมลบในเท้าเบาหวานติดเชื้อรุนแรงที่มีต่อยา Gentamicin^{24,25,27} พบว่า ยา Gentamicin มีความไวต่อเชื้อกรัมลบในผู้ป่วยเท้าเบาหวานดีมาก ทั้ง *Klebsiella sp.*, *E.coli*, *Proteus sp.* หรือแม้แต่ *Pseudomonas aeruginosa* เป็นต้น ซึ่งจากการศึกษาถึงการดื้อต่อยา Gentamicin, Amikacin และ Netilmycin^{18,24,25} ของประเทศในเอเชียในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา พบว่ามีการดื้อยาน้อยมาก และให้ผลการรักษาดี ไม่ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลัน อย่างไรก็ตามในรายงานไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีภาวะไตทำงานลดลง (renal insufficiency) ก่อนการรักษาและการให้ Gentamicin จะให้ไม่เกิน 7 วัน หลัง 7 วันจะเปลี่ยนยาเป็นยาที่ไวต่อเชื้อตามผลเพาะเชื้อที่กลับมา²⁷ นอกจากนี้ในระหว่างการรักษาถ้ามีระดับของ creatinine สูงขึ้นหรือมีจำนวน cast ในปัสสาวะเพิ่มขึ้น³³ ควรเปลี่ยนชนิดของยาทันที

การเลือกให้ยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาเท้าเบาหวานติดเชื้อที่นิยมใช้ มีตั้งแต่

1. ยารับประทาน สามารถใช้ได้ในการติดเชื้อที่มีความรุนแรงน้อยหรือ infection class 2 (ตารางที่ 1) ยาที่อาจเลือกใช้ได้ คือ Clindamycin, Ampicillin-Clavulanate, Erythromycin เพื่อครอบคลุมเชื้อกรัมบวกและใช้ Ciprofloxacin, Cephalosporins เพื่อครอบคลุมเชื้อกรัมลบและอาจเพิ่ม Metronidazole เพื่อครอบคลุมเชื้อไม่ใช้ออกซิเจน ในกรณีที่ไม่ได้เลือกใช้ Clindamycin เพื่อครอบคลุมเชื้อกรัมบวก
2. ยาฉีด ให้เพื่อครอบคลุมการติดเชื้อที่มีความรุนแรงปานกลาง หรือ infection class 3

2.1 การให้ Ampicillin-Clavulanate 1.2 กรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับให้ Metronidazole 500 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง¹⁸ หลังจากนั้นก็เปลี่ยนยาปฏิชีวนะตามผลเพาะเชื้อที่กลับมาภายใน 3-7 วันต่อมา ถ้าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นก็สามารถเปลี่ยนยาทั้งสองเป็นยาในรูปรับประทาน

2.2. การให้ Clindamycin 600 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ถึง 8 ชั่วโมง เพื่อครอบคลุมเชื้อกรัมบวกและเชื้อไม่ใช้ออกซิเจน ร่วมกับ Ceftriaxone 2 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง เพื่อครอบคลุมเชื้อกรัมลบ ซึ่งอาจเลือกใช้ยาอื่นแทนได้ คือ Gentamicin 240 มก. ทุก 24 ชั่วโมง

3. ยาอื่น ๆ ที่มีรายงานการวิจัยในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งมักเป็นการศึกษาที่ทำร่วมกับบริษัทยาทั้งสิ้น

3.1 Daptomycin เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการควบคุมเชื้อกรัมบวก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *Staphylococcus aureus* จากผลการวิจัยในเท้าเบาหวานติดเชื้อรุนแรงชนิด simple cellulitis พบว่า ความสามารถในการควบคุมเชื้อของ Daptomycin ใกล้เคียงกับ Vancomycin หรือยาในกลุ่มอนุพันธ์ของ Penicillin ตัวอื่น ๆ ในการติดเชื้อกรัมบวกที่รุนแรงแนะนำให้ใช้ Daptomycin ที่ขนาด 4 มก./กก. วันละครั้ง ทางหลอดเลือดดำ นาน 7-14 วัน¹⁴

3.2 Linezolid เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีมากในการรักษาเชื้อกรัมบวก แต่เนื่องจากเป็นยาใหม่ จึงควรสงวนไว้ใช้เฉพาะกรณีที่มีผลการเพาะเชื้อแล้ว เชื้อกรัมบวกที่เหมาะสมต่อการใช้นี้คือ เชื้อที่ดื้อต่อยา Methicillin, Cephalosporin และ Vancomycin แต่ยานี้แทบไม่มีประสิทธิภาพในการควบคุมเชื้อกรัมลบ อย่างไรก็ตาม จากผลการวิจัยที่สนับสนุนโดยบริษัท Pfizer โดย Lipsky และคณะ¹³ ได้ศึกษาถึงการรักษาด้วยการฉีดยาปฏิชีวนะเข้าหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบระหว่างยา Linezolid และ Amoxicillin plus Sulbactam (or Clavulanate) พบว่า ผลการรักษาโดยรวม Linezolid มีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับอีกกลุ่มหนึ่ง อย่างไรก็ตามแม้จะเป็นงานวิจัยแบบสุ่ม แต่เนื่องจากแพทย์ทราบชนิดของยาให้กับผู้ป่วย (open label) จึงอาจทำให้มีความลำเอียงของการตัดสินใจผ่าตัด เพราะจากลักษณะของการติดเชื้ออาจต้องมีการทำหัตถการและรายงานนี้ไม่มีการนำเสนอไว้ ดังนั้นจึงไม่มีข้อมูลดีพอที่บ่งชี้ว่า Linezolid ให้ผลการรักษาเท้าเบาหวานติดเชื้อดีกว่ายาเดิม แต่ถ้ามีการศึกษาเฉพาะกลุ่มคือยาในกลุ่มนี้อาจมีประโยชน์

3.3 Ertapenam เป็นยาในกลุ่ม Carbapenam ที่ให้ทางหลอดเลือดดำวันละ 1 ครั้ง ใช้เพื่อรักษาภาวะผิวหนัง และเนื้อเยื่อภายนอกติดเชื้อ สามารถครอบคลุมเชื้อ *Staphylococcus aureus*,

Streptococcus sp., *Enterobacteraceae* ได้ดี นอกจากนี้ยังมีประสิทธิภาพดีต่อเชื้อที่ไม่ใช้ออกซิเจน แต่ไม่สามารถครอบคลุม *Pseudomonas sp.* ได้ จากการศึกษา แบบสุ่มของ Lipsky และคณะ¹⁵ พบว่า ยา Ertapenam และ Piperacillin-Tazobactam มีความไวต่อเชื้อกลุ่มกรัมลบรูปแท่ง, MRSA และเชื้อกลุ่มที่ไม่ใช้ออกซิเจนสูงถึงร้อยละ 98 อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้มีข้อควรพิจารณา คือ บริษัท Merck เป็นผู้สนับสนุนและควบคุมขั้นตอนการจัดทำงานวิจัย ไม่อธิบายเกี่ยวกับการกระทำสลายกรรมในงานวิจัยและไม่ทราบว่าเป็น open label หรือไม่ และท้ายที่สุดมีผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการติดตามผลค่อนข้างมากในกลุ่ม Ertapenam ดังนั้น การที่จะพิจารณาว่า Ertapenam ได้ผลเทียบเท่า Piperacillin-Tazobactam จึงควรพิจารณาอย่างรอบคอบ

สรุป

การแก้ไขภาวะติดเชื้อในเท้าเบาหวานได้ดีจะต้องแก้ไขภาวะหลอดเลือดตีตันอย่างเหมาะสม เพื่อให้การบริหารยาปฏิชีวนะเข้าได้ถึงบริเวณติดเชื้อ การใช้ยาปฏิชีวนะพื้นฐาน เช่น Erythromycin, Ciprofloxacin, Gentamicin มีประสิทธิภาพดีในการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย และแพทย์ทั่วไปหรืออายุรแพทย์อาจสามารถให้การดูแลภาวะติดเชื้อในเท้าเบาหวานได้ในระดับหนึ่ง แต่ควรปรึกษาศัลยแพทย์ทั่วไปหรือศัลยแพทย์หลอดเลือดเสมอเมื่อคำชี้แจงไม่ได้หรือเมื่อให้การรักษา 24-48 ชั่วโมงแล้วไม่ดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot. Amsterdam: International Working Group on the Diabetic Foot, 1999. p.20-1.
2. Flynn MD. Saving the diabetic foot. J R Coll Physicians Lond 2000; 34: 257-9.
3. Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. Arch Intern Med 1990; 150: 790-7.

4. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. Diabetes Care 1999; 22: 1354-60.
5. Tanphiphat C. Diabetic infection of the lower limb: a continuing surgical problem. Thai J Surg 1980; 1: 111-7.
6. ไวกุลฐ์ สถาปนาวัตร, เพชรพงษ์ กำจรกิจการ, สังสิทธิ์ ศรีสุคนธ์, ทวีวงศ์ จุลกมนตร์, ยุทธพงศ์ แสงพยับ, วิฑูรย์ อึ้งกิจไพบูลย์. Ozonated water therapy in diabetic foot infection. Bull Vasc 1998; 2: 68-76.
7. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. Clin Infect Dis 2007; 44: 562-5.
8. Urbancic-Rovan V, Gubina M. Infection in superficial diabetic foot ulcers. Clin Infect Dis 1997; 25(suppl 2): S184-5.
9. Wong MW, Leung PC, Wong WC. Limb salvage in extensive diabetic foot ulceration - a preliminary clinical study using simple debridement and herbal drinks. Hong Kong Med J 2001; 7: 403-7.
10. Khammash MR, Obeidat KA. Prevalence of ischemia in diabetic foot infection. World J Surg 2003; 27: 797-9.
11. Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. J Clin Microbiol 2007; 45: 2819-28.
12. Lipsky BA, Pecoraro RE, Wheat LJ. The diabetic foot. Soft tissue and bone infection. Infect Dis Clin North Am 1990; 4: 409-32.
13. Lipsky BA, Itani K, Norden C; Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. Clin Infect Dis 2004; 38: 17-24.
14. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. Am J Infect Control 2003; 31: 481-98.
15. Eady EA, Cove JH. *Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus*-an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 103-24.
16. Dowd SE, Wolcott RD, Sun Y, McKeehan T, Smith E, Rhoads D. Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulcer biofilm infections determined using bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP). Microbiome of Diabetic Ulcers 2008; 3: e3326.
17. Carvalho CB, Neto RM, Aragão LP, Oliveira MM, Nogueira MB, Forti AC. Diabetic foot infection. Bacteriologic analysis of 141 patients. Arq Bras Endocrinol Metabol 2004; 48: 398-405.
18. Gadepalli R, Dhawan B, Sreenivas V, Kapil A, Ammini AC, Chaudhry R. A clinico-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital. Diabetes Care 2006; 29: 1727-32.
19. Bansal E, Garg A, Bhatia S, Attri AK, Chander J. Spectrum of microbial flora in diabetic foot ulcers. Indian J Pathol Microbiol 2008; 51: 204-8.
20. Alavi SM, Khosravi AD, Sarami A, Dashtbozorg A, Montazeri EA. Bacteriologic study of diabetic foot ulcer. Pak J Med Sci 2007; 23: 681-4.
21. Anandi C, Alaguraja D, Natarajan V, Ramanathan M, Subramaniam CS, Thulasiram M, et al. Bacteriology of diabetic foot lesions. Indian J Med Microbiol 2004; 22: 175-8.
22. Qari FA, Akbar D. Diabetic foot: presentation and treatment. Saudi Med J 2000; 21: 443-6.
23. El-Tahawy AT. Bacteriology of diabetic foot. Saudi Med J 2000; 21: 344-7.

24. Raymundo MFP, Mendoza MT. The microbiologic features and clinical outcome of diabetic foot infections among patients admitted at UP-PGH. *Phil J Microbiol Infect Dis* 2002; 31: 51-63.
25. Raja NS. Microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Malaysia: a retrospective study of 194 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 39-44.
26. ปราโมทย์ พรพิบูลย์. Diabetic Foot. ใน: ณรงค์ ไวฑูรย์กุล, อรุณ เฟสวัสต์, ชุมศักดิ์ พุกผาพจน์, ทองดี ชัยพานิช. ศัลยศาสตร์วิวัฒน์ 6. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร; 2531. หน้า 259-78.
27. ไวกูณฐ์ สถาปนาวัตร, ปริญา อัครานุรักษ์กุล, วิฑูรย์ อังกิจไพบูลย์, อนันต์ มโนชัยพิบูลย์. แบคทีเรียในผู้ป่วยเท้าเบาหวานติดเชื้อ. *ศรีนครินทร์วิโรฒเวชสาร* 2541; 5: 67-72.
28. Grayson ML. Diabetic foot: infections: antimicrobial therapy. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 143-61.
29. Pathere NA, Sathe SR. Antibiotic combinations in polymicrobial diabetic foot infections. *Indian J Med Sci* 2001; 55: 655-62.
30. Ramani A, Ramani R, Shivananda PG, Kundaje GN. Bacteriology of diabetic foot ulcers. *Indian J Pathol Microbiol* 1991; 34: 81-7.
31. Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, Ha Van G, Golmard JL, Jarlier V, et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabet Med* 2004; 21: 710-5.
32. Zager RA, Prior RB. Gentamicin and gram-negative bacteremia: a synergism for the development of experimental nephrotoxic acute renal failure. *J Clin Invest* 1986; 78: 196-204.
33. Schentag JJ, Gengo FM, Plaut ME, Danner D, Mangione A, Jusko WJ. Urinary casts as an indicator of renal tubular damage in patients receiving aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 16: 468-74.
34. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 240-5.
35. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomized, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005; 366(9498): 1695-703.