

ผลลัพธ์และต้นทุนของการใช้ยา Colistin และ Tigecycline

ในการรักษาโรคติดเชื้อแกรมลบ

ชุตติมาภรณ์ ไชยสงค์¹, สุรศักดิ์ ไชยสงค์^{2*}

บทคัดย่อ

ผลลัพธ์และต้นทุนของการใช้ยา Colistin และ Tigecycline ในการรักษาโรคติดเชื้อแกรมลบ

ชุตติมาภรณ์ ไชยสงค์¹, สุรศักดิ์ ไชยสงค์^{2*}

ว. เกษัชศาสตร์อีสาน 2556; 9(3) : 65-73

Received : 30 April 2013

Accepted : 11 September 2013

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลลัพธ์และต้นทุนของการใช้ยา colistin และ tigecycline ในการรักษาโรคติดเชื้อแกรมลบ
วิธีการศึกษา: ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในโรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างเดือนมกราคม – มิถุนายน พ.ศ. 2555 ศึกษาข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกและต้นทุนค่ายาและต้นทุนรวมทั้งหมดในผู้ป่วยติดเชื้อแกรมลบที่ได้รับยา colistin หรือ tigecycline อย่างน้อย 2 ครั้ง วิเคราะห์ผลลัพธ์ของการรักษาด้วย multiple logistic regression และต้นทุนของการรักษาด้วย Mann-Whitney U test **ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยทั้งหมด 70 คน ได้รับยา colistin 40 คน และ tigecycline 30 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ย 63 ปี และติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ลักษณะของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ยกเว้นการได้รับยาปฏิชีวนะอื่นร่วมด้วยที่พบในกลุ่ม colistin มากกว่า สัดส่วนของการมีอาการดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา colistin และ tigecycline เท่ากับ 47.5% และ 33.3% ตามลำดับ ($p=0.234$) เมื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรเพศ อายุ การติดเชื้อในกระแสเลือด การเข้ารักษาใน ICU และการได้รับยาปฏิชีวนะชนิดอื่นร่วมแล้วพบว่า การที่ได้รับยา colistin มีโอกาสทำให้อัตราการมีอาการดีขึ้นไม่แตกต่างจากการได้รับยา tigecycline (adjusted OR = 1.390, 95%CI 0.313 - 6.173, $p=0.665$) ต้นทุนค่ายา colistin เฉลี่ยต่อคนต่ำกว่าต้นทุนค่ายา tigecycline เฉลี่ยต่อคน (ค่ามัธยฐาน 2,640 บาท vs. 37,437 บาท, $p<0.001$) เมื่อคิดเป็นสัดส่วนในต้นทุนรวมทั้งหมด ต้นทุนค่ายา colistin เท่ากับ 2.5% ส่วนต้นทุนค่ายา tigecycline เท่ากับ 33.7% **สรุป:** ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ผลลัพธ์ของยา colistin และ tigecycline ในการรักษาโรคติดเชื้อแกรมลบไม่แตกต่างกัน แต่ colistin มีต้นทุนค่ายาที่ต่ำกว่า tigecycline

คำสำคัญ: colistin, tigecycline, โรคติดเชื้อแกรมลบ, ต้นทุน

¹ ภม. กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม อ.เมือง จ.มหาสารคาม 44000

² ปร.ด. หน่วยวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อ.กันทรวิชัย จ.มหาสารคาม 44150

* **ติดต่อผู้พิมพ์:** ผศ.ดร.สุรศักดิ์ ไชยสงค์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อ.กันทรวิชัย จ.มหาสารคาม 44150 โทร./แฟกซ์: 043 754360 อีเมล: surasak.c@msu.ac.th

Abstract

Outcomes and Costs of Colistin and Tigecycline for Treatment of Gram-Negative Infections

Chutimaporn Chaiyasong¹, Surasak Chaiyasong^{2*}

IJPS, 2013; 9(3) : 65-73

Objective: To determine outcomes and costs of colistin and tigecycline for treatment of gram-negative infections. **Methods:** A retrospective study was conducted in Mahasarakham Hospital between January and June 2012. Patients with gram-negative infections who received at least 2 doses of colistin or tigecycline were included. Clinical outcomes, medications and total costs were studied. Multiple logistic regression was applied for the outcome and Mann-Whitney U test for the costs. **Results:** Forty patients received colistin and 30 patients received tigecycline. Most of them were male, aged 63 years old and had *Acinebacter baumannii* infections. Patient characteristics between two groups were not different except more patients received other antibiotics in the colistin group. The proportion of patients showing clinical improvement in the colistin and tigecycline groups were 47.5% and 33.3% ($p=0.234$), respectively. When controlling for sex, age, sepsis, ICU treatment and receiving other antibiotics, clinical improvement in the colistin group was not statistically different from tigecycline group (adjusted OR = 1.390, 95%CI 0.313 - 6.173, $p=0.665$). Median cost of colistin per patient was lower than that of tigecycline (2,640 baht vs. 37,437 baht, $p<0.001$). Of total treatment cost, colistin accounted for 2.5% whereas tigecycline accounted for 33.7%. **Conclusion:** The findings of this study show that for treatment of gram-negative infections, colistin and tigecycline have no difference of treatment outcomes but colistin cost is much lower than tigecycline.

Keywords: colistin, tigecycline, gram-negative infection, cost

¹ MPharm. Department of Pharmacy, Mahasarakham Hospital, Muang, Maha Sarakham 44000

² Ph.D. Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Kantharawichai, Maha Sarakham 44150

* **Corresponding author:** Asst. Prof.Dr. Surasak Chaiyasong, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Kantharawichai, Maha Sarakham 44150, Tel/Fax: 043 754360, Email: surasak.c@msu.ac.th

บทนำ

ปัญหาเชื้อดื้อยาเป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ปัญหาการดื้อยาของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa* (Thamlikitkul, 2008; National Nosocomial Infections Surveillance System, 2004; Rossolini and Mantengoli, 2005; McDonald, 2006; Abbo et al., 2007) จากรายงานสถานการณ์ระบบยาปี 2553 พบว่า เชื้อ *A. baumannii* มีอัตราการดื้อยาหลายชนิดสูงถึงร้อยละ 50-60 และแม้แต่ยาในกลุ่ม cabapenem และ cefoperazone-salbactam ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาเชื้อนี้ได้ดีในอดีต กลับพบอัตราการดื้อยาที่สูงขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยจากข้อมูลผลการทดสอบความไวของเชื้อ

ในงานประจำของโรงพยาบาลเครือข่าย 28 แห่ง ระหว่างปี พ.ศ. 2543 - 2553 พบว่า เชื้อ *A. baumannii* มีอัตราการดื้อยากลับ cabapenem เพิ่มขึ้นจาก 1 - 2% ในปี พ.ศ. 2543 เป็น 60 - 62% แต่ในปี พ.ศ.2553 และอัตราการดื้อยา cefoperazonesulbactam จาก 4% ในปี พ.ศ.2543 เป็น 43% ในปี พ.ศ.2553 (*Drug System Monitoring Mechanism Development Program, 2011*)

จากปัญหาการติดเชื้อดื้อยาที่พบมากขึ้นดังกล่าว ทำให้ปัจจุบันมีการนำยาต้านจุลชีพชนิดใหม่และยาชนิดเดิมที่มีกลไกการดื้อที่ไม่เกิดการดื้อข้ามกลุ่มกับยาต้านจุลชีพที่ใช้อยู่มาใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อดื้อยามากขึ้น เช่น ยา tigecycline และ colistin โดยยา colistin เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่มเก่าที่ถูกนำกลับมาใช้ใหม่ ราคาถูก แต่ยาชนิดนี้มีพิษ

ต่อการทำงานของไตและระบบประสาท นอกจากนี้ยาชนิดนี้ยังมีข้อมูลด้านเภสัชจลนพลศาสตร์ที่ยังไม่แน่ชัด (Thamlikitkul, 2008; Giamarellou and Poulakou, 2009) ส่วนยา tigecycline เป็นยาในกลุ่มใหม่ที่ได้รับการรับรอง ให้ใช้ในการรักษา *A. baumannii* multidrug-resistant (MDR) ซึ่งเป็นยาที่มีราคาแพง อย่างไรก็ตามยาชนิดนี้ไม่ครอบคลุมเชื้อ *P. aeruginosa* ซึ่งเป็นเชื้อที่พบได้บ่อยในโรงพยาบาล และยาชนิดนี้ยังมีข้อจำกัดในการรักษาโรคติดเชื้อในกระแสเลือด เนื่องจากยาสามารถกระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดีจึงมีความเข้มข้นในกระแสเลือดต่ำ (Giamarellou and Poulakou, 2009)

ในปัจจุบัน ประเทศไทยยังมีข้อมูลการศึกษาด้านประสิทธิภาพการรักษาของยาทั้งสองชนิดนี้ค่อนข้างจำกัด โดยการศึกษาในโรงพยาบาลศิริราช พบว่า ผู้ป่วยโรคติดเชื้อ MDR *P. aeruginosa* หรือ *A. baumannii* ที่ได้รับยา colistin มีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพอื่น (46.2% vs 80%) (Koomanachai et al., 2007) ส่วนการศึกษาประสิทธิภาพของยา tigecycline นั้นยังไม่พบการรายงานในประเทศไทย อย่างไรก็ตาม การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งทำการศึกษาแบบย้อนหลังเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยา colistin และ tigecycline ในการรักษาโรคติดเชื้อ *A. baumannii* หรือ cabapenem-resistant *Enterobacteriaceae* พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin เดี่ยวๆ หรือ colistin ร่วมกับ tigecycline มีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline เดี่ยวๆ แต่เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin มีความรุนแรงของโรคมมากกว่าและได้รับยาช้ากว่า จึงทำให้ยังไม่สามารถสรุปได้ว่ายา tigecycline มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายา colistin (Ku et al., 2012) ในทางตรงข้าม มีการศึกษารายงานว่า tigecycline มีประสิทธิภาพต่ำกว่าการใช้ imipenem ในการรักษาโรคติดเชื้อ ventilator associated pneumonia (VAP) (Freire et al., 2010) และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ออกคำเตือนว่า การใช้ยา tigecycline มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอัตราการตายเมื่อเทียบกับการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่น (FDA Drug Safety Communication, 2010)

งานวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์และต้นทุนของการใช้ยา colistin และ tigecycline ในการรักษาโรคติดเชื้อแกรมลบ เพื่อใช้เป็นข้อมูลแก่บุคลากร

ทางการแพทย์ ในการตัดสินใจวางแผนการรักษาและการกำหนดนโยบายการใช้ยาของโรงพยาบาลต่อไป

วิธีการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้ศึกษาผลลัพธ์และต้นทุนของการใช้ยา colistin และ tigecycline โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (Retrospective study) จากการทบทวนเวชระเบียนในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ในผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลแบบผู้ป่วยใน โรงพยาบาลมหาสารคาม อำเภอเมือง จังหวัดมหาสารคาม ในช่วงระยะเวลา 6 เดือน ระหว่างเดือนมกราคม - มิถุนายน พ.ศ. 2555

เกณฑ์ในการคัดเข้าการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และได้รับการรักษาด้วยยา colistin หรือ tigecycline อย่างน้อย 2 dose เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา คือ 1) ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ไม่สมบูรณ์ 2) ผู้ป่วยที่ถูกส่งต่อไปรับการรักษาที่สถานบริการอื่น ทำให้ไม่สามารถประเมินผลลัพธ์ของการรักษาได้ 3) ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลผลเพาะเชื้อ หรือผลการเพาะเชื้อพบว่าไม่มีเชื้อ (no growth) 4) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแกรมบวก หรือเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ซึ่งเป็นเชื้อที่ยา colistin และ tigecycline ออกฤทธิ์ครอบคลุมได้แตกต่างกัน และ 5) ผู้ป่วยที่ใช้ยาทั้งสองชนิด

ผลลัพธ์ของการรักษา ประกอบด้วย 1) รักษาหาย หรืออาการดีขึ้น (improved) 2) รักษาไม่หายหรืออาการไม่ดีขึ้น (not improved) และ 3) เสียชีวิตในโรงพยาบาล (dead) ซึ่งทำการประเมินโดยแพทย์ผู้ให้การรักษาระหว่างวันในใบสรุปการรักษา สำหรับต้นทุนในการรักษา การวิจัยนี้ศึกษาเฉพาะต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ 2 หมวด ได้แก่ ต้นทุนค่ายาและต้นทุนการรักษาทั้งหมด โดยเก็บรวบรวมข้อมูลการรักษาจากใบสรุปคำรักษาพยาบาล สำหรับต้นทุนค่ายาคำนวณจากปริมาณยาที่ใช้และราคาขายต่อหน่วย (ราคา ณ ปี 2555 colistin 150 mg ราคา 264 บาท/ขวด และ tigecycline 50 mg ราคา 2,415 บาท/ขวด)

การศึกษานี้นำเสนอข้อมูลพื้นฐานของต้นทุนและผลลัพธ์ในการรักษาด้วยสถิติเชิงพรรณนาเป็นความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน และพิสัย เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ Chi-square test, Fisher's exact test, student t-test หรือ Mann-Whitney U test ตามความเหมาะสมของข้อมูล

ทำการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรเพื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรเพศ อายุ การติดเชื้อในกระแสเลือด การเข้ารับรักษาใน ICU และการได้รับยาปฏิชีวนะชนิดอื่นร่วมด้วย ต่อการรักษาหายหรือมีอาการดีขึ้น (improved) ด้วย multiple logistic regression ในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดและทำการ sub-group analysis ในกลุ่มผู้ที่ติดเชื้อ *A.baumannii* MDR โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ($\alpha=0.05$)

ผลการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 70 คน โดยเป็นผู้ที่ได้รับยา colistin 40 คน และได้รับยา tigecycline 30 คน ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ย 63 ปี เข้ารับการรักษาในแผนกอายุรกรรม และใช้สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าในการรักษา เชื้อที่พบส่วนใหญ่เป็นเชื้อ *A. baumannii* ซึ่งเพาะได้จากเสมหะ โดยเชื้อที่พบทุก

ชนิดมีความไวต่อยา colistin และ tigecycline ร้อยละ 100 เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ สิทธิการรักษา ไรคร่วม การติดเชื้อในกระแสเลือด และการเข้ารับการรักษาในห้อง ICU รวมทั้งจำนวนวันนอนและระยะเวลาในการใช้ยาของกลุ่มที่ได้รับยา colistin และ tigecycline ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม ในด้านเชื้อที่เป็นสาเหตุของการใช้ยา และรูปแบบของการใช้ยาปฏิชีวนะร่วม พบว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ได้รับยา colistin ทั้งหมดมีการติดเชื้อ *A. baumannii* ชนิดดื้อยาหลายขนาน สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา tigecycline มีบางส่วนที่ติดเชื้อแกรมลบชนิดอื่น นอกจากนั้นกลุ่มที่ได้รับยา colistin มีสัดส่วนของการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่นร่วมด้วยที่สูงกว่า ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

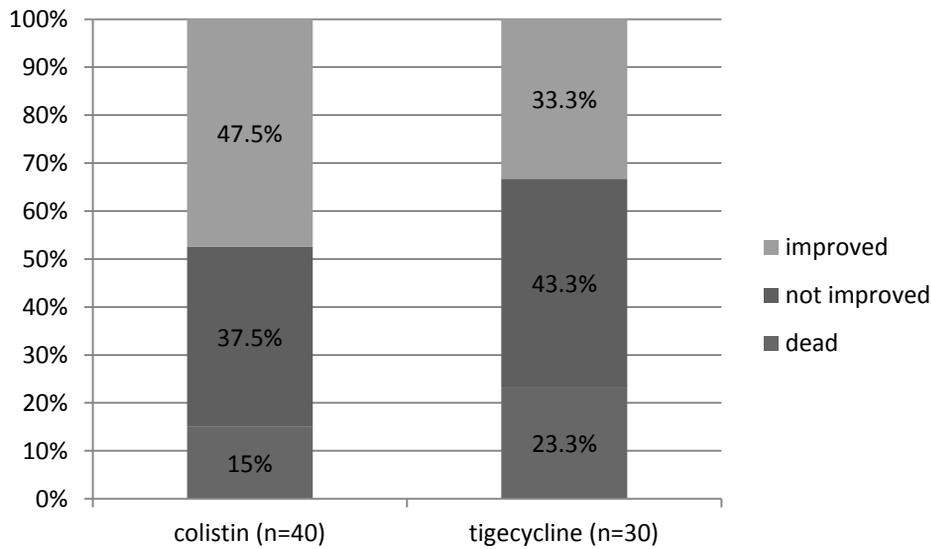
ข้อมูล	Colistin (N=40)		Tigecycline (N=30)		p-value
	N	(%)	N	(%)	
เพศชาย	25	(62.5)	22	(73.3)	0.340 ^a
อายุ (ปี), Mean (SD)	63.2	(18.4)	62.9	(17.4)	0.949 ^b
สิทธิการรักษา					0.619 ^c
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	34	(85.0)	23	(76.7)	
ข้าราชการ	5	(12.5)	5	(16.7)	
ประกันสังคม	1	(2.5)	2	(6.7)	
แผนก					0.546 ^a
อายุรกรรม	31	(77.5)	25	(83.3)	
ศัลยกรรม	9	(22.5)	5	(16.7)	
โรคร่วม					
เบาหวาน	12	(30.0)	6	(20.0)	0.343 ^a
ความดันโลหิตสูง	16	(40.0)	10	(33.3)	0.568 ^a
หลอดเลือดอุดตันเรื้อรัง	5	(12.5)	6	(20.0)	0.394 ^a
มะเร็ง	3	(7.5)	1	(3.3)	0.630 ^c
ไตวายเรื้อรัง	6	(15.0)	2	(6.7)	0.452 ^c
โรคหัวใจและหลอดเลือด	9	(22.5)	6	(20.0)	0.801 ^a

ข้อมูล	Colistin (N=40)		Tigecycline (N=30)		p-value
	N	(%)	N	(%)	
โรคหลอดเลือดสมอง	13	(32.5)	6	(20.0)	0.244 ^a
การติดเชื้อในกระแสเลือด	20	(50.0)	18	(60.0)	0.406 ^a
การเข้ารับการรักษาใน ICU	23	(57.5)	22	(73.3)	0.171 ^a
จำนวนวันนอน (วัน), Median (min, max)	20.5	(9, 111)	21	(6, 60)	0.717 ^d
ระยะเวลาในการใช้ยา (วัน), Median (min, max)	7	(1, 34)	8	(1, 30)	0.928 ^b
เชื้อที่เป็นสาเหตุ					<0.001 ^c
<i>A. baumannii</i>	0	(0)	6	(20.0)	
<i>A. baumannii</i> MDR	40	(100.0)	21	(70.0)	
<i>E. coli</i> ESBL	0	(0)	1	(3.3)	
<i>Enterobacter</i> spp.	0	(0)	1	(3.3)	
<i>Klebsiella</i> ESBL	0	(0)	1	(3.3)	
สิ่งส่งตรวจที่พบเชื้อ					0.403 ^c
เสมหะ	37	(92.5)	29	(96.7)	
แผล/หนอง	2	(5.0)	0	(0)	
เลือด	0	(0)	1	(3.3)	
ปัสสาวะ	1	(2.5)	0	(0)	
การใช้ยาปฏิชีวนะร่วม					<0.001 ^a
ใช้ยาเพียงชนิดเดียว	6	(15.0)	19	(63.3)	
ใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น	34	(85.0)	11	(36.7)	

^a Chi-square test, ^b Student t-test, ^c Fisher's Exact test, ^d Mann-Whitney U test

ในส่วนผลลัพธ์ของการรักษา พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา colistin มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่รักษาหายหรือมีอาการดีขึ้น 47.5% ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา tigecycline มี 33.3% (p=0.234) (รูปที่ 1) และเมื่อทำการเปรียบเทียบโดยควบคุมอิทธิพลของเพศ อายุ การติดเชื้อในกระแสเลือด การเข้ารับรักษาใน ICU และการได้รับยาปฏิชีวนะชนิดอื่นร่วม พบว่า การที่

ได้รับยา colistin ทำให้มีอัตราการรักษาหายหรือมีอาการดีขึ้น (improved) ไม่แตกต่างจากการได้รับยา tigecycline (adjusted OR = 1.37, 95%CI 0.309 - 6.080) ดังแสดงในตารางที่ 2 และเมื่อวิเคราะห์โดยการทำ sub-group analysis เฉพาะผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *A. baumannii* MDR พบว่าผลลัพธ์ที่ได้ไม่แตกต่างกัน



รูปที่ 1 ผลลัพธ์ของการรักษา

สำหรับต้นทุนการรักษา พบว่า มูลค่าการรักษา ทั้งหมดของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (70 คน) เท่ากับ 12.18 ล้านบาท โดยกลุ่มที่ได้รับยา colistin มีมูลค่าการรักษาทั้งหมด 6,482,018 บาท คิดเป็นค่ายา colistin 163,920 บาท หรือประมาณ 2.53% ของมูลค่าการรักษาทั้งหมด และกลุ่มที่ได้รับยา tigecycline มีมูลค่าการรักษาทั้งหมด 5,698,683 บาท คิดเป็นค่ายา 1,919,934 บาท หรือประมาณ 33.69% ของมูลค่าการรักษาทั้งหมด และเมื่อเปรียบเทียบต้นทุนในการ

รักษาทั้งหมดของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา colistin และ tigecycline มีต้นทุนในการรักษาไม่แตกต่างกัน (ค่ามัธยฐาน 110,111.5 บาท/คน vs. 134,487.5 บาท/คน, $p=0.069$) สำหรับต้นทุนค่ายา กลุ่มที่ได้รับยา colistin มีค่ามัธยฐานของค่ายาเท่ากับ 2,640 บาท และกลุ่มที่ได้รับยา tigecycline มีค่ามัธยฐานของค่ายาเท่ากับ 37,437 บาท ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$)

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการรักษาหายหรือมีอาการดีขึ้นของผู้ป่วย

ปัจจัย	Adjusted Odds Ratio	95%CI	p-value
การได้รับยา colistin	1.390	0.313 - 6.173	0.665
การติดเชื้อในกระแสเลือด	0.178	0.050 - 0.638	0.008
การเข้ารับการรักษาในห้อง ICU	0.191	0.055 - 0.661	0.009
การไม่ได้รับยาปฏิชีวนะอื่นร่วม	0.796	0.168 - 3.786	0.775
เพศชาย	0.715	0.198 - 2.585	0.609
อายุ (ปี)	0.953	0.917 - 0.991	0.015

อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้ พบว่าการใช้ยา colistin ในการรักษาโรคติดเชื้อแกรมลบ มีแนวโน้มที่จะให้ผลลัพธ์การรักษาดีกว่าการใช้ยา tigecycline แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากขนาดตัวอย่างน้อยไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างได้อย่างชัดเจน ผลการศึกษาครั้งนี้ มีความขัดแย้งกับการศึกษาของ Ku และคณะ (Ku *et al.*, 2012) ซึ่งพบว่า การใช้ยา tigecycline ให้ผลลัพธ์การรักษาที่ดีกว่า เมื่อเทียบกับการใช้ยา colistin และ colistin ร่วมกับ tigecycline เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin มีความรุนแรงของการติดเชื้อมากกว่า และเริ่มได้รับยาปฏิชีวนะช้ากว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline แต่ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความรุนแรงของการติดเชื้อไม่แตกต่างกัน โดยพิจารณาจากตัวแปรที่เป็นตัวพยากรณ์ความรุนแรงของโรค ได้แก่ โรคร่วม การเข้ารับการรักษาในห้อง ICU และการมีภาวะ sepsis นอกจากนี้ในการศึกษาครั้งนี้ กลุ่มที่ได้รับยา colistin มีสัดส่วนของการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่นร่วมด้วยสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ tigecycline ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดผลการรักษาที่ดีของกลุ่มที่ได้รับยา colistin นอกเหนือจากประสิทธิภาพของยา แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษาครั้งนี้ ได้ทำการควบคุมอิทธิพลของปัจจัยเหล่านี้ต่อผลลัพธ์ในการรักษาด้วยการวิเคราะห์ multiple logistic regression

การศึกษาครั้งนี้สนับสนุนผลการการศึกษาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA Drug Safety Communication, 2010) ซึ่งได้ออกประกาศเตือนเกี่ยวกับการใช้ tigecycline โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการรักษาการติดเชื้อปอดอักเสบจากเครื่องช่วยหายใจ เนื่องจากพบอัตราการตายที่สูงมากกว่าการติดเชื้อชนิดอื่น โดยจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาครั้งนี้เป็นผู้ป่วยติดเชื้อที่ปอด ซึ่งส่วนหนึ่งเป็นการติดเชื้อจากเครื่องช่วยหายใจ ทั้งนี้อาจอธิบายได้จากการที่ยา tigecycline ออกฤทธิ์เป็นเพียง bacteriostatic และไม่ครอบคลุมเชื้อ *P. aeruginosa* ซึ่งเป็นเชื้อที่พบได้บ่อยในโรงพยาบาล การใช้ยา tigecycline ในการรักษาการติดเชื้อปอดอักเสบจากเครื่องช่วยหายใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การใช้แบบ monotherapy อาจส่งเสริมให้เกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนที่มากขึ้นได้ ซึ่งในการศึกษาของ Gordon และ Wareham (Gordon and Wareham, 2009) พบว่า มีผู้ป่วย 3 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยา tigecycline อยู่ก่อนแล้ว แต่กลับพบการติดเชื้อแกรม

ลบในกระแสเลือดเกิดขึ้นภายหลัง และการศึกษาของ Shin และคณะ (Shin *et al.*, 2012) พบว่า การใช้ tigecycline แบบ combination therapy ให้ผลลัพธ์การรักษาดีกว่าการใช้แบบ monotherapy แม้ว่าจะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเนื่องจากขนาดตัวอย่างน้อย

เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิดกับการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า การใช้ยา colistin และ tigecycline ในการศึกษานี้มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ต่ำกว่าการศึกษาที่ผ่านมา (Koomanachai *et al.*, 2007; Ku *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2012; Karageorgopoulos *et al.*, 2008) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความรุนแรงของโรค ระยะเวลาการเข้าถึงยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมต่อเชื้อ อัตราการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่นร่วมด้วย หรือการมีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านติดเชื้อ ซึ่งยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างแน่ชัดในการศึกษาครั้งนี้ อย่างไรก็ตาม โรงพยาบาลควรให้ความสำคัญอย่างเร่งด่วนในการทบทวนแนวทางการควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลเพื่อลดอัตราการติดเชื้อดื้อยารายใหม่ และทบทวนแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อ ตลอดจนแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาให้ดียิ่งขึ้น ซึ่งปัจจุบันมีรายงานการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii* เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะยา tigecycline (Chang *et al.*, 2012; Cai *et al.*, 2012) และการใช้ยา colistin แบบเดี่ยวอาจทำให้เกิดการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii* ได้ ดังนั้นเพื่อป้องกันการดื้อยาควรใช้ยา colistin ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น เช่น colistin และ carbapenem (Cai *et al.*, 2012)

ทั้งนี้การใช้ยา colistin ควรมีการใช้อย่างระมัดระวัง เนื่องจากยามีความเป็นพิษต่อไต ถึงแม้การศึกษาไม่สามารถรายงานผลการเกิดพิษต่อไตได้ แต่จากรายงานการทบทวนการศึกษาก่อนหน้านี้พบอัตราการเกิดพิษต่อไตอยู่ในช่วงร้อยละ 0-53.5 โดยการศึกษาขนาดใหญ่ที่เก็บข้อมูลเป็นระยะเวลายาวถึง 7 ปี ในผู้ป่วยที่ใช้ยาตั้งแต่ 72 ชั่วโมงขึ้นไป จำนวน 258 คน พบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจำนวน 26 คน (ร้อยละ 10) อย่างไรก็ตามการเกิดพิษต่อไตส่วนใหญ่เป็นแบบ mild และ reversible ซึ่งการเกิดพิษต่อไตนั้นไม่ได้เป็นปัจจัยที่ส่งผลให้อัตราการรักษาหายลดลงหรืออัตราการตายเพิ่มขึ้น (Spapen *et al.*, 2011)

สำหรับต้นทุนของการรักษาในการศึกษาครั้งนี้ พบว่า ต้นทุนค่ายาของกลุ่มที่ใช้ colistin ต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้

tigecycline อย่างมีนัยสำคัญ (2,640 และ 37,437 บาทต่อคน) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศสหรัฐอเมริกา (Ku *et al.*, 2012) ที่พบว่า ต้นทุนค่ายาในกลุ่ม colistin ต่ำกว่ากลุ่ม tigecycline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (207 และ 787.2 เหรียญสหรัฐต่อคน $p < 0.001$) แต่ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าต้นทุนค่ายาของการรักษาด้วย tigecycline สูงกว่าต้นทุนค่ายาของ colistin ถึง 14 เท่า ในขณะที่การศึกษาของ Ku และคณะมีความแตกต่างกันเพียง 3.8 เท่า ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากราคายาทั้งสองชนิดในประเทศไทยมีความแตกต่างกันสูงมากกว่าในสหรัฐอเมริกามาก แต่เมื่อพิจารณาต้นทุนในการรักษารวมทั้งหมดแล้วในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบความแตกต่างกัน ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยบางรายในกลุ่มที่ได้รับยา colistin มีระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลนานกว่ากลุ่ม tigecycline มาก จึงทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลโดยรวมของกลุ่ม colistin สูงใกล้เคียงกับต้นทุนโดยรวมของกลุ่ม tigecycline

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการเนื่องจากการศึกษาเชิงสังเกตแบบย้อนหลังทำให้ไม่สามารถออกแบบการศึกษาให้สามารถควบคุมปัจจัยรบกวนอื่นๆ ได้ เช่น ความรุนแรงของการติดเชื้อ สภาวะของผู้ป่วยและเหตุผลหรือข้อจำกัดในการเลือกใช้ยา ระยะเวลาการเข้าถึงยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมต่อเชื้อ เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่า ยา colistin และ tigecycline มีผลลัพธ์ในการรักษาโรคติดเชื้อแกรมลบไม่แตกต่างกัน แต่การใช้ยา colistin จะทำให้ต้นทุนในส่วนของค่ายาปฏิชีวนะต่ำกว่าการใช้ยา tigecycline อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นในอนาคต ควรมีการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าเพื่อยืนยันต้นทุนประสิทธิผลของยาทั้งสองชนิดต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ทรงคุณวุฒิที่ให้คำแนะนำในการเขียนบทความฉบับนี้ให้มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

References

- Abbo A, Carmeli Y, Navon-Venezia S, *et al.* Impact of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* on clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(11): 793-800.
- Cai Y, Wang R, Liang B, *et al.*, Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemoter* 2012; 67(7): 1607-15.
- Chang KC, Lin MF, Lin NT, *et al.* Clonal spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in eastern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2012; 45: 37-42.
- Drug System Monitoring Mechanism Development Program. Annual Report on Drug System Situation 2010: Drug-Resistant and Antibiotic Use Problems. Bangkok: Drug System Monitoring Mechanism Development Program. 2011. [in Thai]
- Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, *et al.* Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68: 140-151.
- FDA Drug Safety Communication. Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. 2010. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>. Accessed November 15, 2012.
- Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections: What are the treatment Options? *Drugs* 2009; 69 (14): 1879-1901.
- Gordon NC, Wareham DW. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. *J Antimicrob Chemoter* 2009; 63: 775-80.

- Karageorgopoulos D, Kelesidis T, Kelesidis I *et al.* Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) Acinetobacter infections: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 45–55.
- Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, *et al.* Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis* 2007; 11(5): 402-6.
- Ku K, Pogue JM, Moshos J, *et al.* Retrospective evaluation of colistin and tigecycline for treatment of *Acinetobacter baumannii* and/or carbapenem-resistant Enterobacter infections. *American Journal of Infection Control* 2012; doi:10.1016/j.ajic.2011.12.014.
- McDonald LC. Trends in antimicrobial resistance in health care-associated pathogens and effect on treatment. *Clin Infect Dis* 2006; 42 Suppl. 2: S65-71.
- National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32 (8): 470-85.
- Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 Suppl. 4: 17-32
- Shin JA, Chang YS, Kim HJ, *et al.* Clinical Outcomes of Tigecycline in the Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Yonsei Med J* 2012; 53(5): 974-84.
- Spapen H, Jacobs R, Gorp VV, *et al.*, Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 14. doi: 10.1186/2110-5820-1-14
- Thamlikitkul V. Colistin : Antimicrobials for Treatment of Drug Resistant Gram-Negative Infections. *Siriraj Medical Journal* 2008; 1(3): 152-8. [in Thai]