

แบบแผนและผลลัพธ์ทางคลินิกจากการใช้ยาต้านจุลชีพรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบ ในโรงพยาบาลที่ติดเชื้อดื้อยา *Acinetobacter baumannii*

วันวิสาข์ ขนานแข็ง¹, พีรยา ศรีผ่อง²

¹นิสิตในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

²ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาแบบแผนการใช้ยาต้านจุลชีพ ผลลัพธ์ทางคลินิก และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านจุลชีพในการรักษาโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อยาหลายขนาน (multidrug-resistant *A. baumannii* หรือ MDR *A. baumannii*) และดื้อยาชนิดรุนแรง (extensively drug-resistant *A. baumannii* หรือ XDR *A. baumannii*) **วิธีการ:** ผู้วิจัยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่เดือน กรกฎาคม-ธันวาคม พ.ศ. 2559 **ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยผ่านเกณฑ์คัดเข้างานวิจัยทั้งหมด 94 ราย การศึกษาพบแบบแผนการใช้ยาต้านจุลชีพตามกลุ่มยาทั้งหมด 17 แบบแผน แบบแผนยาที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุด คือ การใช้ colistin ฉีดร่วมกับยากลุ่ม carbapenems 31 ราย (ร้อยละ 33.0) ผู้ป่วยกลุ่มนี้ 4 รายมีผลลัพธ์ทางคลินิกดีขึ้นเมื่อได้ยาต้านจุลชีพ 72 ชั่วโมง เมื่อติดตามจนสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพพบว่า 8 รายหายจากโรค และ 22 รายเสียชีวิตในโรงพยาบาล การใช้ยาต้านจุลชีพที่มี colistin ให้ผลลัพธ์ทางคลินิกไม่ต่างจากการใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่มี colistin ผู้ป่วยที่มีการใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกันหลายชนิดมีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลน้อยกว่าผู้ที่ใช้ยาต้านจุลชีพชนิดเดียว ($P=0.049$) การศึกษาพบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วย 13 ราย (ร้อยละ 13.8) ส่วนใหญ่ คือ พิษต่อไตจาก colistin (11 ราย) จากผู้ใช้ colistin ชนิดยาฉีด 37 ราย **สรุป:** แบบแผนยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบในโรงพยาบาลที่ติดเชื้อ MDR *A. baumannii* และ XDR *A. baumannii* มากที่สุด คือ การใช้ colistin ฉีด ร่วมกับ ยากลุ่ม carbapenems อย่างไรก็ตาม ผลลัพธ์ทางคลินิกของการรักษายังไม่ดีขึ้น ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย colistin ฉีด ควรมีการติดตามการเกิดพิษต่อไต

คำสำคัญ: ปอดอักเสบในโรงพยาบาล การติดเชื้อ *A. baumannii* ดื้อยาหลายขนาน การติดเชื้อ *A. baumannii* ดื้อยาชนิดรุนแรง

รับต้นฉบับ: 26 มิ.ย. 2561, รับบทความฉบับแก้ไข 20 ส.ค. 2561, รับลงตีพิมพ์: 13 ก.ย. 2561

ผู้ประสานงานบทความ: วันวิสาข์ ขนานแข็ง นิสิตในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม E-mail: wanwisakanan@gmail.com

Regimens and Clinical Outcomes of Antimicrobial Uses in Hospital-Acquired Pneumonia Caused by Drug Resistant *Acinetobacter baumannii*

Wanwisa Kanankaeng¹, Peeraya Sriphong²

¹Master Student in Clinical Pharmacy Program, Mahasarakham University

²Clinical Pharmacy Department, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

Abstract

Objective: To study antimicrobial regimens, clinical outcomes and adverse drug reactions (ADRs) of antimicrobials for the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR *A. baumannii*) and extensively drug-resistant *A. baumannii* (XDR *A. baumannii*). **Methods:** The researchers retrospectively collected the data from electronic medical records of patients in the medical ward at Maharaj Nakhon Ratchasima hospital from July-December 2016. **Results:** There were 94 eligible patients in the study. A total of 17 antimicrobial regimens were found with the combination of colistin and carbapenems being the most commonly used antimicrobial regimen (31 patients or 33.0%). Four of those receiving colistin and carbapenems were clinically improved after 72 hours of antimicrobial treatment. At the end of antimicrobial treatment, 8 were clinically cured and 22 were dead. Clinical outcomes were not significantly different between those with and without colistin in the treatment. Mortality rate was significantly lower with combination therapy compared with monotherapy ($P=0.049$). ADRs were found in 13 patients (13.8%). The majority of ADR was nephrotoxicity found in 11 out of 37 patients receiving colistin injection. **Conclusion:** The most commonly used antimicrobial regimen for hospital-acquired pneumonia with MDR *A. baumannii* and XDR *A. baumannii* infections was a combination of colistin and carbapenem. However, clinical outcomes were rather poor. Those receiving intravenous colistin should be monitored for nephrotoxicity.

Keywords: hospital-acquired pneumonia, multidrug-resistant *A. baumannii*, extensively drug-resistant *A. baumannii*

บทนำ

เชื้อ *Acinetobacter baumannii* เป็นแบคทีเรียแกรมลบ มีรูปร่างกลมท่อน (coccobacilli) สามารถก่อโรคได้ในหลายระบบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งทางเดินหายใจส่วนล่าง ปัจจุบันพบว่า เชื้อมีการดื้อยาต้านจุลชีพเพิ่มมากขึ้น และเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย (1-2) ในประเทศสหรัฐอเมริกา *A. baumannii* เป็นหนึ่งใน 10 เชื้อที่พบบ่อยในการติดเชื้อในโรงพยาบาล ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1988 และพบอัตราการดื้อต่อยา carbapenem เพิ่มสูงขึ้นจากร้อยละ 9.0 เป็นร้อยละ 40.0 ในช่วงปี ค.ศ. 1995–2004 (3) ในประเทศแถบเอเชียพบแนวโน้มการดื้อยาเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องเช่นกัน ในประเทศไต้หวันพบเชื้อดื้อยา imipenem เพิ่มจากร้อยละ 3.4 เป็นร้อยละ 58.7 ในช่วงปี ค.ศ. 2002–2010 (4)

สำหรับในประเทศไทย ในช่วง 15 ปีที่ผ่านมา พบอุบัติการณ์การติดเชื้อ *A. baumannii* ในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 2.0–4.0 เป็นร้อยละ 10.0–30.0 โดยพบมากในหอผู้ป่วยหนักและการติดเชื้อส่วนใหญ่เป็นปอดอักเสบ (5) ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistant Surveillance Center Thailand; NARST) แสดงให้เห็นว่าเชื้อ *A. baumannii* มีแนวโน้มต่อการดื้อยาต้านจุลชีพเพิ่มมากขึ้น ความไวของเชื้อนี้ต่อยากลุ่ม carbapenems ลดลงเรื่อย ๆ โดยในปี ค.ศ. 2000–2010 ความไวของเชื้อต่อยา imipenem ลดลงจากร้อยละ 80.0 เป็นร้อยละ 42.9 และในปี ค.ศ. 2016 พบความไวต่อ imipenem เพียงร้อยละ 29.4 (6)

โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา มีการศึกษาการดื้อยาของกลุ่ม carbapenems ของแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาหลายขนาน ปี ค.ศ. 2008 เชื้อที่พบมากที่สุดคือ *A. baumannii* และพบเป็นอันดับหนึ่งในการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจชนิดที่เป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาล และแนวโน้มการดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ของเชื้อ *A. baumannii* สูงขึ้นอย่างมาก ปี ค.ศ. 2003–2007 พบเชื้อดื้อยาต่อ imipenem/cilastatin และ meropenem เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 77.0 และ 78.0 เป็นร้อยละ 92.0 และ 92.0 ตามลำดับ (7)

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *A. baumannii* มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงถึงร้อยละ 30.0–54.7 (8-10) เนื่องจากเชื้อดื้อยาด้วยหลายกลไก ประกอบด้วย 1. การสร้างเอนไซม์ทำลายยาต้านจุลชีพ 2. การลดการนำยาเข้าเซลล์แบคทีเรีย 3. การ

เปลี่ยนแปลงโครงสร้างเป้าหมายในการจับของยาทำให้ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ และ 4. การขับยาออกนอกเซลล์โดยการสร้าง efflux pump อัตราการเสียชีวิตที่สูงยังเกิดจากการที่เชื้อ *A. baumannii* มีปัจจัยความรุนแรงในการทำให้เกิดโรค (virulence factors) เช่น outer membrane vesicles (OMVs) เป็นถุงที่เชื้อสร้างจากเยื่อหุ้มเซลล์ โดยข้างในบรรจุสารที่ทำให้เกิดโรค หรือ outer membrane protein A (OmpA) ที่สามารถทำลายเซลล์บริเวณทางเดินหายใจในระหว่างการติดเชื้อ เป็นต้น (2)

ยาต้านจุลชีพหลายชนิดถูกนำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยา เช่น colistin, sulbactam (ในรูปแบบยาผสม ampicillin/sulbactam หรือ cefoperazone/sulbactam), tigecyclin, carbapenems (imipenem, meropenem) และ fosfomycin แบบแผนการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพมีทั้งรักษาด้วยยาต้านจุลชีพชนิดเดียวหรือการใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกันหลายชนิด (11) แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาประสิทธิภาพของการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกันยังให้ผลการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกัน การศึกษาการรักษาด้วยยา colistin มีทั้งที่พบว่าให้ผลการรักษาที่ดีกว่าหรือไม่แตกต่างจากการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพหลายชนิดที่ไม่มียา colistin (12-15) นอกจากนี้ การศึกษาที่พบความไวของเชื้อต่อ colistin ในทุกตัวอย่างส่งตรวจ กลับพบผลการรักษาที่ดีขึ้นจากการใช้ยา sulbactam ร่วมกับ carbapenem มากที่สุด (16) ผลการศึกษาที่แตกต่างกันอาจมีสาเหตุมาจาก คุณภาพของวิธีการวิจัยหรือรูปแบบการดื้อยาที่แตกต่างกันของเชื้อ *A. baumannii* ทำให้ไม่สามารถประยุกต์ใช้ผลการวิจัยกับโรงพยาบาลอื่นได้ (14)

โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาพบผู้ป่วยปอดอักเสบในโรงพยาบาลการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* มากที่สุด แต่ยังไม่มีการศึกษาที่รวบรวมแบบแผนและผลลัพธ์จากการรักษา จึงจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาในเรื่องนี้ในผู้ป่วยปอดอักเสบในโรงพยาบาลที่ติดเชื้อ multidrug-resistant *A. baumannii* (MDR *A. baumannii*) และ extensively drug-resistant *A. baumannii* (XDR *A. baumannii*) เพื่อเป็นข้อมูลในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมผู้ป่วยต่อไป

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง งานวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการ

การจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของมหาวิทยาลัย
มหาสารคาม เลขที่ไปรับรอง 007/2560

ตัวอย่าง

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน อิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยปอดอักเสบในโรงพยาบาลที่ติดเชื้อ MDR *A. baumannii* และ XDR *A. baumannii* ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรม ทั้งหอผู้ป่วยสามัญ หออภิบาลผู้ป่วยวิกฤต (Intensive care unit; ICU) และหออภิบาลผู้ป่วยหนักทางเดินหายใจ (Respiratory care unit; RCU) ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2559–31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 ในการศึกษาโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาล หมายถึง ปอดอักเสบในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia, HAP) และปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia, VAP) โดย HAP หมายถึง ปอดอักเสบที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาลตั้งแต่ 48 ชั่วโมงขึ้นไป และ VAP หมายถึง ปอดอักเสบที่เกิดขึ้นหลังจากการใส่ท่อช่วยหายใจตั้งแต่ 48 ชั่วโมงขึ้นไป จนถึง 48 ชั่วโมงหลังถอดท่อช่วยหายใจไม่ว่าจะต่อกับเครื่องช่วยหายใจหรือไม่ก็ตาม

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย ประกอบด้วย 1. ผู้ป่วยมีผลเพาะเชื้อจากเสมหะหรือสิ่งส่งตรวจจากทางเดินหายใจพบเชื้อ MDR *A. baumannii* หรือ XDR *A. baumannii* จากห้องตรวจปฏิบัติการอย่างน้อย 1 ครั้ง และหากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นปอดอักเสบในโรงพยาบาลหลายครั้งจะคัดเข้างานวิจัยเฉพาะครั้งแรก 2. ได้รับยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาการติดเชื้อ *A. baumannii* (documented therapy) นานติดต่อกันอย่างน้อย 72 ชั่วโมง และหากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพมากกว่า 1 แบบแผนจะประเมินเฉพาะแบบแผนแรก

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากงานวิจัย ประกอบด้วย 1. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแกรมบวกที่ดื้อยา เช่น Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ร่วมด้วยในเวลาที่กำลังรักษาการติดเชื้อ MDR *A. baumannii* หรือ XDR *A. baumannii* 2. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแกรมลบที่ดื้อยาหลายขนานชนิดอื่น ที่เกิดขึ้นใหม่ในเวลาที่กำลังรักษาการติดเชื้อ MDR *A. baumannii* หรือ XDR *A. baumannii* 3. ผู้ป่วยที่ผลเพาะเชื้อจากเสมหะหรือสิ่งส่งตรวจจากทางเดินหายใจพบเชื้อ MDR *A. baumannii* หรือ XDR *A. baumannii* จากห้องตรวจปฏิบัติการ แต่เป็นภาวะที่มีเชื้อ

โรคในร่างกายโดยไม่มีปฏิกิริยาตอบสนอง (colonization) และ 4. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลทางคลินิกไม่ครบถ้วนหรือไม่สามารถติดตามการรักษาได้ตั้งแต่ต้นจนกระทั่งสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ

นิยามของเชื้อดื้อยา

ในการศึกษานี้ MDR *A. baumannii* หมายถึง *A. baumannii* ที่ไวต่อยา colistin และดื้อต่อยาต้านจุลชีพอย่างน้อย 1 ชนิด ตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป ส่วน XDR *A. baumannii* หมายถึง *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพเกือบทุกชนิดที่มีใช้ในโรงพยาบาล แต่ยังไวต่อยา colistin ผู้วิจัยเก็บข้อมูลประเภทการดื้อยาและผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพจากห้องตรวจปฏิบัติการโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา โดยอ้างอิงแนวทางจาก The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ปี 2016 การแปลผลความไวของยา cefoperazone/sulbactam และ ampicillin/sulbactam ซึ่งไม่มีเกณฑ์ในแนวทาง CLSI จะแปลผลจากเกณฑ์ของ cefoperazone และ ampicillin ตามลำดับ

แบบแผนยาด้านจุลชีพและขนาดยา

ในงานวิจัยนี้ยากลุ่ม carbapenems หมายถึง imipenem/cilastatin และ meropenem สำหรับยา ertapenem ซึ่งไม่มีฤทธิ์ครอบคลุม *A. baumannii* จะจัดอยู่ในกลุ่มอื่น ๆ และยา sulbactam หมายถึง ยา sulbactam ที่อยู่ในรูปแบบยาผสมของ ampicillin/sulbactam และ cefoperazone/sulbactam

ความเหมาะสมของขนาดยาต้านจุลชีพอ้างอิงจากขนาดยาตามการทำงานของไตใน Sandford Guide ปี 2015 (17) ส่วนยา colistin, sulbactam และ fosfomycin อ้างอิงขนาดตามแนวทางการสั่งจ่ายของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา (18-20) โดยประเมินวันแรกที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพและนับจำนวนครั้งความเหมาะสมจากการสั่งจ่ายแต่ละชนิด

การประเมินอาการป่วยและผลลัพธ์ทางคลินิก

การศึกษาใช้คะแนน APACHE II เพื่อประเมินความรุนแรงของอาการป่วย APACHE II มีคะแนน 0-71 คะแนน คะแนนที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้น ผู้วิจัยใช้โปรแกรมคำนวณคะแนนจากเว็บไซต์ของ medscape ซึ่งอ้างอิงจากการศึกษาของ Knaus และคณะ (21)

ผลลัพธ์ทางคลินิกในงานวิจัยนี้ หมายถึง การตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษาภาวะติดเชื้อโดยประเมิน

จากอาการทางคลินิก 4 ข้อต่อไปนี้ คือ 1. อาการหอบเหนื่อย หาก respiratory rate (RR) อยู่ในช่วง 12-20 ครั้งต่อนาที ถือว่ามีผลการรักษาที่ดี หาก RR มากกว่า 20 ครั้งต่อนาที ถือว่ามีภาวะหอบเหนื่อย 2. ผลตรวจร่างกายพบอุณหภูมิเมื่อวัดทางรักแร้อยู่ในช่วง 36-37.5 องศาเซลเซียส ซึ่งถือว่ามีอาการตอบสนองทางคลินิกที่ดี 3. จำนวนเม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วง 4,000 – 12,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร ซึ่งถือว่ามีอาการตอบสนองทางคลินิกที่ดี 4. ผลตรวจเอกซเรย์ทรวงอกจากบันทึก progress note ของแพทย์ที่ระบุว่ามีการตอบสนองทางคลินิกที่ดี เช่น ผลตรวจเอกซเรย์ทรวงอกดีขึ้น หรือ มีรอยโรคแทรกซึมที่ปอด (infiltration) ลดลง และผลเพาะเชื้อไม่พบเชื้อ MDR *A. baumannii* หรือ XDR *A. baumannii* ซึ่งถือว่ามีอาการตอบสนองทางคลินิกที่ดี สำหรับผลตรวจเอกซเรย์ทรวงอกจะประเมินเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพเท่านั้น

การประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกจะประเมินเมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพอย่างต่อเนื่องมาแล้ว 72 ชั่วโมง และเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ การประเมินหลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพอย่างต่อเนื่องมาแล้ว 72 ชั่วโมง ประเมินเป็น ดีขึ้น คงที่ หรือแย่ลง โดยผลลัพธ์ทางคลินิกดีขึ้น หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกอย่างน้อย 2 ใน 4 ข้อที่ดีขึ้น ผลลัพธ์ทางคลินิกคงที่ หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกทั้ง 4 ข้อเหมือนเดิม หรือดีขึ้นเพียง 1 ใน 4 ข้อ ผลลัพธ์ทางคลินิกแย่ลง หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกอย่างน้อย 1 ใน 4 ข้อที่แย่ลง หากผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่ตอบสนองทั้งดีขึ้นในบางอาการและแย่ลงในบางอาการ จะประเมินเป็นผลลัพธ์ทางคลินิกแย่ลง

ผลการประเมินเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ แบ่งเป็นรักษาหายหรือล้มเหลวจากการรักษา รักษาหาย หมายถึง อาการทางคลินิกทั้ง 4 ข้ออยู่ในภาวะปกติ หากไม่มีผลตรวจเอกซเรย์ทรวงอกพบหรือเพาะเชื้อ จะประเมินจาก 3 ข้อแรก หรือผู้ป่วยรักษาตัวหายสามารถจำหน่ายกลับบ้านได้ ส่วนการล้มเหลวจากการรักษา หมายถึง มีอาการทางคลินิกทั้ง 4 ข้อยังคงอยู่อย่างน้อย 1 ใน 4 ข้อ หรือเปลี่ยนแบบแผนการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพหรือผู้ป่วยเสียชีวิตหลังได้รับยาต้านจุลชีพครบ 72 ชั่วโมง

การประเมิน ADRs

หากข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ADRs) มีการประเมินและการบันทึกของโรงพยาบาลแล้ว ผู้วิจัยจะใช้ข้อมูลที่บันทึกไว้ หากยังไม่มีผลการประเมิน

และบันทึกไว้ ผู้วิจัยจะประเมินอาการที่สงสัยว่าจะเป็น ADRs ร่วมกับเภสัชกรที่ทำงานด้านการประเมิน ADRs โดยอาศัยข้อมูลจาก progress note ของแพทย์ ร่วมกับผลตรวจห้องปฏิบัติการ หากการประเมินของผู้วิจัยและเภสัชกรไม่สอดคล้องกัน จะส่งข้อมูลให้เภสัชกรท่านที่สามตัดสินการประเมิน

การประเมิน ADRs ใช้แบบประเมินของ WHO ซึ่งแบ่งระดับความน่าจะเป็นออกเป็น 4 ระดับ คือ ใช้นั่นเอง (certainly) น่าจะใช้ (probable) อาจจะใช้ (possible) และไม่น่าจะใช้ (unlikely) นอกจากนี้ยังประเมินระดับความรุนแรงเป็น ไม่รุนแรง (mild), รุนแรงปานกลาง (moderate) และรุนแรงมาก (severe) (22) ในกรณีที่พบการเกิดพิษต่อไตจากยาต้านจุลชีพจะใช้เกณฑ์ risk, injury, failure, loss of kidney function, and end-stage kidney disease (RIFLE) classification (23) ประเมินร่วมด้วย

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลถูกตรวจสอบก่อนการลงบันทึกข้อมูลใน Microsoft Excel 2013 จากนั้นใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 19 เพื่อวิเคราะห์ทางสถิติ การศึกษาสรุปข้อมูลเป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ตลอดจนใช้สถิติ Mann-Whitney U test และ Kruskal-Wallis Test ในการเปรียบเทียบตัวแปรต่อเนื่องระหว่างกลุ่ม และใช้สถิติ Chi-square ในการเปรียบเทียบตัวแปรแบบกลุ่ม

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วย 94 รายผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้างานวิจัยในช่วงเวลาที่ศึกษา ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยตัวอย่างเป็นเพศชาย 51 ราย (ร้อยละ 54.3) อายุเฉลี่ย เท่ากับ 65.62 ± 16.44 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวจำนวน 84 ราย (ร้อยละ 89.4) โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คือ ความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยทุกรายได้รับการทำหัตถการ โดยได้รับการใส่สายสวนปัสสาวะมากที่สุดจำนวน 91 ราย (ร้อยละ 96.8) รองลงมา คือ การใส่เครื่องช่วยหายใจ จำนวน 88 ราย (ร้อยละ 93.6) เชื้อที่พบการติดเชื้อร่วมกับ *A. baumannii* มากที่สุด คือ *Klebsiella pneumoniae* (ร้อยละ 25.5) พบการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมกับปอดอักเสบในโรงพยาบาลจำนวน 40 ราย (ร้อยละ 42.6) ส่วนใหญ่เป็นโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ จำนวน 81

ราย (ร้อยละ 86.2) และเชื้อที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่เป็น XDR *A. baumannii* จำนวน 68 ราย (ร้อยละ 72.3) คะแนน APACHE II เฉลี่ยเท่ากับ 16.84 ± 4.57 คะแนน ระยะเวลา

การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ เฉลี่ย เท่า กับ 8.65 ± 4.20 วัน ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนการวินิจฉัยปอดอักเสบในโรงพยาบาล คือ 10.33 ± 7.28 วัน ความเหมาะสม

ตารางที่ 1. ลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย (N=94)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	51 (54.3)
หญิง	43 (45.7)
อายุ (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) (ปี)	65.62 ± 16.44
การมีโรคประจำตัว	
ไม่มีโรคประจำตัว	10 (10.6)
มีโรคประจำตัว	84 (89.4)
การทำการหัตถการ	
ไม่ได้รับการทำการหัตถการ	0 (0)
ได้รับการทำการหัตถการ	100 (100)
เครื่องช่วยหายใจ	88 (93.6)
การถ่ายเลือด	66 (70.2)
การใส่สายสวนปัสสาวะ	91 (96.8)
การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม	12 (12.8)
การล้างไตทางหน้าท้อง	3 (3.2)
การติดเชื้อชนิดอื่นร่วมด้วย	
ไม่มีการติดเชื้อชนิดอื่นร่วมด้วย	29 (30.9)
มีการติดเชื้อชนิดอื่นร่วมด้วย	65 (69.1)
การติดเชื้อในกระแสเลือด	
ไม่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด	54 (57.4)
มีการติดเชื้อในกระแสเลือด	40 (42.6)
ชนิดโรคปอดอักเสบ	
Hospital-acquired pneumonia	13 (13.8)
Ventilator-associated pneumonia	81 (86.2)
การดื้อยา	
Multidrug-resistant <i>A. baumannii</i>	26 (27.7)
Extensively drug-resistant <i>A. baumannii</i>	68 (72.3)
ขนาดยาต้านจุลชีพเหมาะสมตามการทำงานของไต	163 (85.3)
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	
APACHE II	16.84 ± 4.57
serum creatinine (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	1.89 ± 2.06
ระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ (วัน)	8.65 ± 4.20
ระยะเวลาการรักษาตัวก่อนการวินิจฉัยปอดอักเสบในโรงพยาบาล (วัน)	10.33 ± 7.28
ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลทั้งหมด (วัน)	28.97 ± 20.44

ตารางที่ 2. ความไวของเชื้อ *A. baumannii* ต่อยาต้านจุลชีพ

ยาต้านจุลชีพ	ร้อยละความไวของเชื้อต่อยา (N = 94)		
	ไว	ดื้อปานกลาง	ดื้อยา
gentamicin	8 (8.5)	1 (1.1)	85 (90.4)
amikacin	12 (12.8)	0 (0)	82 (87.2)
imipenem	0 (0)	0 (0)	94 (100)
meropenem	0 (0)	0 (0)	94 (100)
doripenem	0 (0)	0 (0)	94 (100)
ciprofloxacin	1 (1.1)	0 (0)	93 (98.9)
piperacillin/tazobactam	0 (0)	0 (0)	94 (100)
ceftazidime	0 (0)	0 (0)	94 (100)
cefepime	0 (0)	0 (0)	94 (100)
ampicillin/sulbactam	0 (0)	8 (8.5)	86 (91.5)
cefoperazone/sulbactam	3 (3.2)	8 (8.5)	83 (88.3)
cotrimoxazole	19 (20.2)	2 (2.1)	73 (77.7)

ของขนาดยาต้านจุลชีพตามการทำงานของไตมีความเหมาะสม 163 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 85.3 ของจำนวนครั้งในการใช้ยาทั้งหมด ดังแสดงในตารางที่ 1

ความไวของเชื้อ

ตารางที่ 2 แสดงความไวของเชื้อ *A. baumannii* ต่อยาต้านจุลชีพ *A. baumannii* มีความไวต่อยา cotrimoxazole มากที่สุด (ร้อยละ 20.2) เชื้อดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ทุกชนิด ส่วนยาที่มีส่วนผสมของ sulbactam พบว่า ยา cefoperazone/sulbactam มีความไวร้อยละ 3.2 และ ดื้อยาปานกลาง (intermediate) ร้อยละ 8.5 เชื้อดื้อต่อยา ampicillin/sulbactam ระดับปานกลางร้อยละ 8.5

แบบแผนการสั่งใช้ยา

การรวบรวมแบบแผนยาต้านจุลชีพพบว่า มีการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดเดียวในการรักษาผู้ป่วย 20 ราย ใช้ยา 2 ชนิดที่มี colistin ฉีด 34 ราย ใช้ยา 3 ชนิดที่มี colistin ฉีด 2 ราย ใช้ยา 2 ชนิดที่มี colistin ฟัน 2 ราย ใช้ยา 3 ชนิด ที่มี colistin ฟัน 5 ราย ใช้ยา 2 ชนิด ที่มี carbapenem 22 ราย ใช้ยา 3 ชนิด ที่มี carbapenem 3 ราย และ ใช้ยากลุ่มอื่นๆ 6 ราย การจำแนกแบบแผนการใช้ยาต้านจุลชีพที่พบทั้งหมด 17 แบบแผนตามกลุ่มยา พบว่า กลุ่มยาที่มีการใช้มากที่สุด คือ ใช้ colistin ฉีดร่วมกับ carbapenem 31 ราย (ร้อยละ 33.0) ดังแสดงในตารางที่ 3

ผลลัพธ์ทางคลินิก

ผลลัพธ์ทางคลินิกเมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพครบ 72 ชั่วโมง (ดีขึ้น คงที่ หรือแย่ลง) และผลลัพธ์ทางคลินิกเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ (รักษาหาย หรือล้มเหลว) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างเพศ กลุ่มอายุ การติดเชื้อชนิดอื่นร่วมด้วย การติดเชื้อในกระแสเลือด ชนิดของการดื้อยา คะแนน APACHE II และระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนการวินิจฉัยว่าเป็นปอดอักเสบในโรงพยาบาล อย่างไรก็ตาม ผู้ที่ติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยมีอัตราการรักษาหายน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.003$)

ตารางที่ 3 แสดงผลลัพธ์ทางคลินิกของการรักษาจากผู้ป่วยทั้งหมด 94 ราย ผู้ป่วย 19 ราย (ร้อยละ 20.2) มีอาการดีขึ้นหลังรับยาต้านจุลชีพ 72 ชั่วโมง การประเมินเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพพบว่า ผู้ป่วยมีผลการรักษาหาย 27 ราย (ร้อยละ 28.7) และเสียชีวิตในโรงพยาบาล 63 ราย (ร้อยละ 67.0)

เมื่อพิจารณาเฉพาะแบบแผนที่มีการใช้มากที่สุด คือ การใช้ colistin ฉีด ร่วมกับ carbapenem จำนวน 31 ราย พบว่ามีผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น 4 รายหลังรับยาต้านจุลชีพ 72 ชั่วโมง การประเมินเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพรักษาพบว่า ผู้ป่วยหาย 8 ราย และเสียชีวิตในโรงพยาบาล 22 ราย ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3. แบบแผนการให้ยาต้านจุลชีพแบ่งตามกลุ่มยา ผลลัพธ์ทางคลินิก และอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล

แบบแผนการให้ยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	ผลลัพธ์ทางคลินิกของการให้ยาต้านจุลชีพ			อัตราการเสียชีวิต
		เมื่อรักษา 72 ชั่วโมง		รักษาหายเมื่อสิ้นสุดการรักษา	
		ดีขึ้น	คงที่	แย่ลง	
รวมทุกแผนการให้ยา	94 (100.0)	19 (20.2)	58 (61.7)	17 (18.1)	27 (28.7)
ใช้ยา 1 ชนิด	20 (21.3)	3	12	5	4
1. carbapenem	19 (20.2)	2	12	5	3
2. sulbactam	1 (1.1)	1	0	0	1
ใช้ยา 2 ชนิดที่มี colistin ฉีด	34 (36.2)	4	23	7	8
3. colistin IV + carbapenem	31 (33.0)	4	20	7	8
4. colistin IV + sulbactam	2 (2.1)	0	2	0	0
5. colistin IV + fosfomycin	1 (1.1)	0	1	0	0
ใช้ยา 3 ชนิดที่มี colistin ฉีด	2 (2.1)	0	2	0	0
6. colistin IV + carbapenem + sulbactam	2 (2.1)	0	2	0	0
ใช้ยา 2 ชนิดที่มี colistin พ่น	2 (2.1)	2	0	0	1
7. colistin NB + carbapenem	2 (2.1)	2	0	0	1
ใช้ยา 3 ชนิดที่มี colistin พ่น	5 (5.3)	2	2	1	2
8. colistin IV + colistin NB + carbapenem	1 (1.1)	1	0	0	1
9. colistin nb + carbapenem + sulbactam	4 (4.3)	1	2	1	1
ใช้ยา 2 ชนิดที่มี carbapenem	22 (23.4)	7	13	2	9
10. carbapenem + sulbactam	16 (17.0)	6	9	1	6
11. carbapenem + amikacin	1 (1.1)	0	1	0	1
12. carbapenem + fosfomycin	5 (5.3)	1	3	1	2
ใช้ยา 3 ชนิดที่มี carbapenem	3 (3.2)	1	2	0	3
13. carbapenem + fosfomycin + tigecycline	3 (3.2)	1	2	0	3
กลุ่มอื่นๆ	6 (6.4)	0	4	2	0
14. ceftazidime	2 (2.1)	0	2	0	0
15. ceftazidime + clindamycin	1 (1.1)	0	0	1	0
16. piperacillin/tazobactam	2 (2.1)	0	1	1	0
17. ertapenem + clindamycin	1 (1.1)	0	1	0	0

ผลการวิจัยพบว่า การให้ยาต้านจุลชีพที่มี-ไม่มี colistin ไม่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกหลังได้รับยาต้านจุลชีพ 72 ชั่วโมงและเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ รวมถึงอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ของการให้ยาต้านจุลชีพชนิดเดียว-หลายชนิดกับผลลัพธ์การรักษา ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพร่วมกันหลายชนิดมีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลน้อยกว่าผู้ที่ได้รับยาชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ ($P=0.049$) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องผลลัพธ์ทางคลินิกเมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ 72 ชั่วโมง และเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ

อาการไม่พึงประสงค์จากยา

ตารางที่ 6 แสดงอาการไม่พึงประสงค์จากยาด้านจุลชีพ การศึกษาพบ ADRs จากยาด้านจุลชีพในผู้ป่วย 13

ราย (ร้อยละ 13.8) ADR ที่พบมากที่สุดคือ พิษต่อไต จากยา colistin 11 ราย พบผื่นชนิด maculopapular rash จากยา meropenem 1 ราย และภาวะเลือดออกจากยา cefoperazone/sulbactam 1 ราย ระดับความสัมพันธ์ของ ADRs กับยาที่พบส่วนใหญ่ คือ น่าจะใช่ (ร้อยละ 53.8) ระดับความรุนแรงของ ADRs ที่พบทั้งหมด คือ ระดับรุนแรงปานกลาง การรักษาด้วยแบบแผนที่มี colistin ทำให้เกิด ADR มากกว่าแบบแผนที่ไม่มี colistin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.002$) ระดับการเกิดพิษต่อไตตาม RIFLE classification ที่พบส่วนใหญ่ คือ failure (ร้อยละ 54.5) ดังตารางที่ 6

การอภิปรายและสรุปผล

งานวิจัยนี้เก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MDR *A. baumannii* หรือ XDR *A. baumannii* ดังนั้นผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อที่พบส่วนใหญ่จึงอยู่ใน

ระดับต่ำ โดยพบว่า สิ่งส่งตรวจทั้งหมดให้ผลการทดสอบคือ ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ทุกชนิด ร้อยละ 100.0 และให้ผลเป็นดื้อต่อ cefoperazone/sulbactam ร้อยละ 88.3 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีต (16) ที่พบว่า MDR *A. baumannii* ดื้อต่อยา imipenem และ meropenem ร้อยละ 100.0 และ 100.0 ตามลำดับ และดื้อต่อ cefoperazone/sulbactam ในระดับที่ใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 70.9 แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาการดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดดื้อยาหลายขนานในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏรำไพพรรณี ในปี พ.ศ. 2550 พบว่า MDR *A. baumannii* ดื้อต่อ imipenem และ meropenem ร้อยละ 92.0 และ 92.0 ตามลำดับ และดื้อต่อ cefoperazone/sulbactam ร้อยละ 47.0 (7) ซึ่งแสดงถึงสถานการณ์การดื้อยาที่เพิ่มขึ้น

การศึกษาพบการใช้ยาต้านจุลชีพทั้งหมด 17 แบบ แผนแบบแผนที่ใช้มากที่สุด คือ ใช้ colistin นิดร่วมกับ

ตารางที่ 4. ความสัมพันธ์ของการใช้ยาต้านจุลชีพที่มี-ไม่มี colistin กับผลลัพธ์ทางคลินิก และอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล

ลักษณะ/ผลลัพธ์ทางคลินิก	แบบแผนยาต้านจุลชีพ		P
	มี colistin	ไม่มี colistin	
จำนวน (ร้อยละ)	43 (45.7)	51 (54.3)	
อายุ (ค่าเฉลี่ย±SD) (ปี)	63.26±15.14	67.61±17.36	0.08 ¹
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการวินิจฉัยปอดอักเสบในโรงพยาบาล (ค่าเฉลี่ย±SD) (วัน)	10.60±8.37	10.10±6.30	0.82 ¹
APACHE II (ค่าเฉลี่ย±SD)	16.17±3.92	17.35±5.02	0.38 ¹
ระดับ serum creatinine (ค่าเฉลี่ย±SD) (mg/dL)	1.73±1.98	2.03±2.12	0.04 ¹
ระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ (ค่าเฉลี่ย±SD)	7.56±3.70	9.57±4.40	0.02 ¹
การมีโรคประจำตัว, จำนวน (ร้อยละ)	36 (83.7)	48 (94.1)	0.18 ²
การติดเชื้ออื่นร่วมด้วย, จำนวน (ร้อยละ)	30 (69.8)	35 (68.6)	0.90 ³
การติดเชื้อในกระแสเลือด, จำนวน (ร้อยละ)	19 (44.2)	21 (41.2)	0.77 ³
การใช้ steroid, จำนวน (ร้อยละ)	5 (11.6)	6 (11.8)	0.98 ³
ผลลัพธ์ทางคลินิกหลังได้รับยาต้านจุลชีพ 72 ชั่วโมง, จำนวน (ร้อยละ)			0.94 ³
ดีขึ้น	8 (18.6)	11 (21.6)	
คงที่	27 (62.8)	31 (60.8)	
แย่ลง	8 (18.6)	9 (17.6)	
ผลลัพธ์ทางคลินิกเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ, จำนวน (ร้อยละ)			
รักษาหาย	11 (25.6)	16 (31.4)	0.54 ³
ล้มเหลวจากการรักษา	32 (74.4)	35 (68.6)	
อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล	29 (67.4)	34 (66.7)	0.94 ³

1: Mann-Whitney U test

2: Fisher's Exact Test

3: Chi Square Test

ตารางที่ 5. ความสัมพันธ์ของแบบแผนการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดเดี่ยว-ร่วมกันหลายชนิดกับผลลัพธ์ทางคลินิก และอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล

ลักษณะ/ผลลัพธ์ทางคลินิก	จำนวนชนิดของยาต้านจุลชีพ		P
	ชนิดเดี่ยว	หลายชนิดร่วมกัน	
จำนวน (ร้อยละ)	24 (25.5)	70 (74.5)	
อายุ (ค่าเฉลี่ย±SD) (ปี)	69.58±13.76	64.26±17.14	0.12 ¹
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการวินิจฉัยปอดอักเสบในโรงพยาบาล (ค่าเฉลี่ย±SD) (วัน)	10.79±7.02	10.17±7.42	0.45 ¹
ระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ (ค่าเฉลี่ย±SD)	7.71±3.37	8.97±4.42	0.32 ¹
APACHE II (ค่าเฉลี่ย±SD)	16.57±3.88	16.93±4.82	0.91 ¹
การมีโรคประจำตัว, จำนวน (ร้อยละ)	23 (95.8)	61 (87.1)	0.44 ²
การติดเชื้ออื่นร่วมด้วย, จำนวน (ร้อยละ)	18 (75.0)	47 (67.14)	0.47 ³
การติดเชื้อในกระแสเลือด, จำนวน (ร้อยละ)	11 (45.8)	29 (41.4)	0.71 ³
การใช้ steroid, จำนวน (ร้อยละ)	1 (4.2)	10 (14.3)	0.28 ²
ผลลัพธ์ทางคลินิกหลังได้รับยาต้านจุลชีพ 72 ชั่วโมง, จำนวน (ร้อยละ)			0.44 ³
ดีขึ้น	3 (12.5)	16 (22.9)	
คงที่	15 (62.5)	43 (61.4)	
แย่ลง	6 (25.0)	11 (15.7)	
ผลลัพธ์ทางคลินิกเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ, จำนวน (ร้อยละ)			0.13 ³
รักษาหาย	4 (16.7)	23 (32.9)	
ล้มเหลวจากการรักษา	20 (83.3)	47 (67.1)	
อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล	20 (83.3)	43 (61.4)	0.049 ³

1: Mann-Whitney U test

2: Fisher's Exact Test

3: Chi Square Test

carbapenem 31 ราย แต่หากนับการใช้ colistin ร่วมกับยาชนิดอื่นด้วย พบว่ามีการใช้ยา colistin ในตัวอย่างทั้งหมด 43 ราย (ร้อยละ 45.7) สาเหตุที่มีการใช้ colistin ร่วมกับยาชนิดอื่นเป็นส่วนใหญ่เนื่องมาจาก MDR *A. baumannii* และ XDR *A. baumannii* ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ยังคงไวต่อยา colistin แต่การรายงานความไวของเชื้อ *A. baumannii* ต่อยา colistin ของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาจะรายงานกรณีที่ตัวอย่างส่งตรวจ คือ เลือด จึงไม่มีรายงานความไวของ colistin ในงานวิจัยนี้ และผลการทดสอบ *A. baumannii* จากตัวอย่างที่เป็นเลือดยังไม่พบการดื้อต่อยา colistin

จากผู้ป่วยทั้งหมด 94 ราย ผลลัพธ์ทางคลินิกเมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ 72 ชั่วโมง คือ ผู้ป่วยดีขึ้นร้อยละ 20.2 ส่วนผลลัพธ์ทางคลินิกเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ คือ ผู้ป่วยรักษาหาย ร้อยละ 28.7 และพบอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล ร้อยละ 67.0 การที่ผู้ป่วย

มีการรักษาหายที่ต่ำ และมีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลที่สูง อาจมีสาเหตุมาจากความรุนแรงของภาวะโรคและการติดเชื้อ ผู้ป่วยมีการติดเชื้ออื่นร่วมด้วยร้อยละ 69.1 และติดเชื้อในกระแสเลือด ร้อยละ 42.6 เป็นผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ ร้อยละ 86.2 และติดเชื้อ XDR *A. baumannii* ร้อยละ 72.3 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Kalin และคณะ ที่พบผู้ป่วยรักษาหาย ร้อยละ 31.5 และพบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 60.7 (13)

เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ทางคลินิกของการใช้ยา colistin นิดร่วมกับ carbapenem ซึ่งเป็นแบบแผนที่มีการใช้มากที่สุด คือมีการใช้ในผู้ป่วย 31 ราย พบว่ามีผู้ป่วยรักษาหาย 8 รายและเสียชีวิตในโรงพยาบาล 22 ราย ผลการศึกษาแตกต่างจากการศึกษาของ Yilmaz และคณะ (15) ที่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ colistin นิดร่วมกับ carbapenem จำนวน 33 ราย มีผลการรักษา คือ รักษาหาย 21 ราย และเสียชีวิต 16 ราย ตัวอย่างในการศึกษาของ Yilmaz และ

คณะ มีลักษณะคล้ายคลึงกับตัวอย่างในงานวิจัยในด้านอายุเฉลี่ย โรคประจำตัว และเป็นผู้ป่วย VAP แต่กลับพบการรักษาหายที่มากกว่าและอัตราการเสียชีวิตที่น้อยกว่าซึ่งอาจมีสาเหตุได้จากหลายปัจจัย เช่น รูปแบบการดื้อยาที่แตกต่างกันของสายพันธุ์ (strains) *A. baumannii* การเสริมฤทธิ์กันของยาในหลอดทดลองไม่ได้เกิดขึ้นกับเชื้อทุกสายพันธุ์ (14) หรือการศึกษานี้อาจมีความเข้มข้นต่ำสุดของยาต้านจุลชีพที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อ (minimal inhibitory concentrations; MIC) ของ ยา carbapenems หรือ carbapenem ร่วมกับ colistin ต่ำกว่าในการศึกษาของ Yilmaz และคณะ อย่างไรก็ตามโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยไม่ได้มีแนวปฏิบัติที่ระบุให้ตรวจวัด MIC ในผู้ป่วยทุกราย จึงไม่มีข้อมูล MIC ในงานวิจัยนี้ หรืออาจเนื่องจากผู้ป่วยที่ได้ colistin นิดร่วมกับ carbapenem ในงานวิจัยนี้พบการเกิดพิษต่อไตสูงถึง 9 ราย (ร้อยละ 29.0) ในขณะที่การศึกษาของ Yilmaz และคณะ พบการเกิดพิษต่อไตจากแบบแผนนี้ 4 ราย (ร้อยละ 12.1) ซึ่งการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยพบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต (24-25)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยแบบแผนยาต้านจุลชีพที่มีและไม่มี colistin มีผลลัพธ์ทางคลินิกและอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลไม่แตกต่างกัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kallei และคณะ (26) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพร่วมกันหลายชนิดพบอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลที่น้อยกว่าการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดเดี่ยวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.049$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kim และคณะ (10) แม้ยังไม่มีหลักฐานที่

ชัดเจนในการเลือกใช้แบบแผนยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบในโรงพยาบาลที่ติดเชื้อ MDR *A. baumannii* หรือ XDR *A. baumannii* อย่างไรก็ตามควรเลือกใช้แบบแผนที่ใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกันหลายชนิด

การศึกษานี้พบ ADRs จากการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพทั้งหมด 13 ราย (ร้อยละ 13.8) โดย ADRs ที่พบมากที่สุดคือ พิษต่อไตจากยา colistin 11 ราย (ร้อยละ 29.7) ในผู้ป่วยที่ใช้ colistin นิด ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Koomanachai และคณะ (12) และ Kalin และคณะ (13) ที่พบการเกิดพิษต่อไตจาก colistin ร้อยละ 30.8 และ 24.7 ตามลำดับ ดังนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับ colistin ชนิดนิด ควรได้รับการตรวจวัดการทำงานของไตก่อนได้รับยา และควรได้รับการติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้มีหลายประการ คือ เป็นการวิจัยแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ข้อมูลที่ใช้ประเมินคะแนน APACHE II จึงไม่ครบถ้วน ทำให้ไม่สามารถประเมินคะแนนได้ครบในผู้ป่วยทุกราย รวมถึงการประเมินค่าการทำงานของไตต้องใช้สูตร Modification of Diet in Renal Disease ที่มีในฐานข้อมูลของโรงพยาบาลแทนสูตร Cockcroft - Gault equation เนื่องจากขาดข้อมูลน้ำหนักตัวของผู้ป่วย และไม่มีข้อมูล MIC ของยาต้านจุลชีพในงานวิจัย

การวิจัยในอนาคตควรศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังโดยให้มีขนาดตัวอย่างมากพอหรือศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในแบบแผน carbapenem ร่วมกับ fosfomycin และแบบแผน carbapenem ร่วมกับ fosfomycin ร่วมกับ tigecycline หากมีข้อมูลยืนยันประสิทธิผลที่มากพอควรทำการศึกษาแบบกึ่งทดลองหรือการศึกษาแบบสุ่มที่มี

ตารางที่ 6. อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านจุลชีพและการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ colistin โดยใช้เกณฑ์ RIFLE (N = 94)

ยาที่เป็นสาเหตุ	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ	จำนวนผู้ป่วย(ร้อยละ)
Meropenem	ผื่น maculopapular rash	1 (1.1)
cefoperazone/sulbactam	ภาวะเลือดออก	1 (1.1)
Colistin	พิษต่อไต	11 (11.7)
	RIFLE classification	
	Risk	1 (9.1)
	Injury	4 (36.4)
	Failure	6 (54.5)
	Loss	0 (0)
	ESRD	0 (0)
รวมผู้ป่วยที่พบอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านจุลชีพ		13 (13.8)

กลุ่มควบคุมต่อไป นอกจากนี้ ควรศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา cotrimoxazole ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ในการรักษา MDR *A. baumannii* ที่ยังไวต่อ cotrimoxazole

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการวิจัยในครั้งนี้เป็นอย่างดี โครงการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากเงินทุนอุดหนุนการวิจัยจากงบประมาณเงินรายได้มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ประจำปี 2561 และทุนอุดหนุนวิจัยงบประมาณเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ ประจำปี 2561

เอกสารอ้างอิง

1. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 2008; 21: 538-82.
2. Thummeepak R, Kitti T, Sitthisak S. Epidemiology and virulence factors of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Thammasat Medical Journal 2015; 15: 322-32.
3. Carey RB, Banerjee SN, Srinivasan A. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections, 1995–2004. Presented at the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2006 Sep 27-30; San Francisco, USA.
4. Kuo SC, Chang SC, Wang HY, Lai JF, Chen PC, Shiao YR, et al. Emergence of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex over 10 years: nationwide data from the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) program. BMC Infect. Dis. 2012; 12: 200.
5. Saelao S, Utiswannakul A. Therapy for patient with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Journal of Health Research 2008; 22: 131-6.
6. National Antimicrobial Resistance Surveillance of Thailand. Antibigram [online]. 2000. [cited Oct 10, 2016]. Available from: narst.dmsc.moph.go.th/antibigrams/anti2000.pdf
7. Visalsawadi J. Increasing of carbapenem-resistant and multiple drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. Maharat Nakhon Ratchasima Hospital Medical Bulletin 2008; 32: 19-28.
8. Lee YT, Tsao SM, Hsueh PR. Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013; 32: 1211-20.
9. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 5598-601.
10. Kim WY, Moon JY, Huh JW, Choi SH, Lim CM, Koh Y, et al. Comparable efficacy of tigecycline versus colistin therapy for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients. PLoS One 2016; 11: 1-11.
11. Viehman JA, Nguyen HM, Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Drugs 2014; 74: 1315-33.
12. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. 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: 402-6.
13. Kalin G, Alp E, Akin A, Coskun R, Doganay M. Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. Infection 2014; 42: 37-42.
14. Tuon FF, Rocha JL, Merlini AB. Combined therapy for multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection--is there evidence outside the laboratory? J Med Microbiol 2015; 64: 951-9.
15. Yilmaz GR, Guven T, Guner R, Kocak Tufan Z, Izdes S, Tasyaran MA, et al. Colistin alone or

- combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. J Infect Dev Ctries 2015; 9:476-85.
16. Puttilerpong Ch, Chawanasit W, Laohawaleesan W, Rungsang W, Ritteeverakul P. Antimicrobial use in hospital-acquired pneumonia with multidrug - resistant *Acinetobacter baumannii* at King Chula longkorn Memorial Hospital. Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2011; 6: 32-8.
 17. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, editors. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2015. 45th ed. Virginia: Antimicrobial Therapy; 2015.
 18. Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. The guide to prescription and monitoring for nephrotoxic drugs [online]. 2016. [cited Sep 15, 2016]. Available from: www.medkorat.in.th/admin/ckfinder/userfiles/files/Guidelines%20for%20drug%20use.pdf
 19. Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. The guide to prescription sulbactam for the treatment of *Acinetobacter baumannii* [online]. 2016. [cited Sep 15, 2016]. Available from: www.medkorat.in.th/admin/ckfinder/userfiles/files/Sulbactam.pdf
 20. Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. Fosfomycin Disodium inj [online]. 2016. [cited Sep 15, 2016]. Available from: www.medkorat.in.th/admin/ckfinder/userfiles/files/fosfomycinUPDATE%2023%20DEC%202015.pdf
 21. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818–29.
 22. Sun HY, Chen YC, Wang YW, Gau CS, Chang SC. A prospective study of antimicrobial-related adverse drug reactions in hospitalized patients. J Microbiol Immunol Infect 2008; 41: 151-59.
 23. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. Clin Infect Dis 2009; 48:1724–28.
 24. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. Am J Nephrol 2012; 35: 349–55.
 25. Brown JR, Rezaee ME, Marshall EJ, Matheny ME. Hospital mortality in the united states following acute kidney injury. Biomed Res Int. 2016; 2016: 1-7.
 26. Kallel H, Hergafi L, Hakim A, Dammak H, Chelly H, Hamida CB, et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. Intensive Care Med 2007;33: 1162-7.