

การใช้ยาโคลิสตินร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่นสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน

ธีระพงษ์ ศรีศิลป์¹, ธัญญกาญจน์ วงศ์คำเครือ¹, ธัญญา นานา¹, พรียา ศรีม่วง¹, ศิริณัย พงศ์จิรวัดนา²

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

²โรงพยาบาลมหาสารคาม

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาโคลิสตินร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่นในผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน **วิธีการ:** การศึกษาเชิงพรรณนาแบบติดตามไปข้างหน้าครั้งนี้ทำในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับยา colistin ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น และมีผลเพาะเชื้อพบแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม ผู้วิจัยประเมินประสิทธิผลของยาจากอัตราการตายจากทุกสาเหตุและระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล และประเมินความปลอดภัยจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction: ADR) **ผลการวิจัย:** ผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 69 คน เป็นเพศชาย 43 คน (ร้อยละ 62.3) อายุเฉลี่ย 60.16±17.02 ปี โดย 51 คนมีโรคร่วม (ร้อยละ 73.9) เป็นโรคเบาหวานมากที่สุด (ร้อยละ 37.2) คะแนนความรุนแรง APACHE II เฉลี่ย 12.00±5.49 คะแนน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้เครื่องช่วยหายใจจำนวน 62 คน (ร้อยละ 89.9) โรคติดเชื้อที่พบมากที่สุดคือปอดอักเสบ (ร้อยละ 66.7) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ติดเชื้อดื้อยาหนึ่งใน 3 ชนิด ได้แก่ *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Klebsiella pneumoniae* (ร้อยละ 65.2, 20.3 และ 7.2 ตามลำดับ) มีผู้ป่วยเสียชีวิต 23 คน (ร้อยละ 33.3) ระยะเวลาการรักษาเฉลี่ย 37.52±45.48 วัน ยาที่ใช้ร่วมกับ colistin มากที่สุดคือ meropenem รองลงมาคือ cefoperazone/sulbactam (ร้อยละ 58.0 และ 21.7 ตามลำดับ) ผู้ที่ได้รับยา meropenem หรือ cefoperazone/sulbactam รวมด้วย มีการตายร้อยละ 35.0 และ 33.3 ตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการตายในผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละชนิด ($P=0.526$) การศึกษาพบ ADR ในผู้ป่วย 14 คน (ร้อยละ 20.3) โดยเกิดพิษต่อไต 13 คน และแพ้ยา 1 คน และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการเกิด ADR ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละชนิด ($P=0.064$) **สรุป:** ยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับ colistin มากที่สุด คือ meropenem และ cefoperazone/sulbactam การศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับอัตราการตายและการเกิด ADR ทั้งนี้ ADR ที่เกิดมากที่สุดคือพิษต่อไตซึ่งคล้ายกับที่พบในการศึกษาส่วนใหญ่

คำสำคัญ: โคลิสติน แบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย

รับต้นฉบับ: 30 มี.ค. 2562, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 18 เม.ย. 2562, รับลงตีพิมพ์: 17 พ.ค. 2562

ผู้ประสานงานบทความ: ธีระพงษ์ ศรีศิลป์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ตำบลขามเรียง อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150 E-mail: theerapong.s@msu.ac.th

Colistin Use in Combination with Other Antibiotics for the Treatment of Multiple Drug Resistant Gram-negative Bacterial Infections

Theerapong Seesin¹, Tanyakan Womgkomkrua¹, Thananya Numpa¹, Peeraya Sriphong¹, Sirin Bhongchirawattana²

¹Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

²Mahasarakham Hospital

Abstract

Objective: To describe the effectiveness and safety of colistin use in combination with other antibiotics in multiple drug resistant gram negative bacterial infections. **Methods:** The descriptive cohort study was performed in patients above 18 years old who received colistin with other antibiotics and whose microbiology test found multiple drug resistant gram negative bacteria during hospitalization in medical wards at Mahasarakham hospital. The researchers assessed all-cause mortality, duration of hospitalization, and drug safety or adverse drug reaction (ADR). **Results:** There were 69 eligible patients, 43 were male (62.3%), mean age 60.16±17.02 years. Fifty-one patients had comorbidities (73.9%), most were diabetes mellitus (37.2%). Severity of illness assessed by using the APACHE II average score was 12.00±5.49 and 62 patients received ventilator therapy (89.9%). Pneumonia was the major problem of these patients (66.7%). Patients were infected by one of three multiple drug resistant bacteria; *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* (65.2%, 20.3% and 7.2% respectively). Mortality rate was 33.3% (23 patients). Duration of hospitalization was 37.52±45.48 days. Most of drugs used in combination with colistin were meropenem and cefoperazone/sulbactam (58.0% and 21.7% respectively), and the mortality rate of patients using these two drugs were 35.0% and 33.3% respectively. There were no statistically significant differences regarding mortality among patients receiving different antimicrobials (P=0.526). Adverse drug reactions were found in 14 patients (20.3%); nephropathy in 13 patients and drug allergy in 1 patient. There were no statistically significant differences in rate of ADR among patients receiving different combined antibiotics (P=0.064). **Conclusion:** The most prevalent drugs used in combination with colistin were meropenem and cefoperazone/sulbatam. All-cause mortality and ADR rate were not different among patients with different combined antibiotics. The most frequent ADR was nephrotoxicity consistent with that found in most studies.

Keywords: colistin, multiple drug resistant gram negative bacteria, effectiveness, safety

บทนำ

การศึกษาในปี พ.ศ. 2553 โดยใช้ข้อมูลของโรงพยาบาล 1,023 แห่งในประเทศไทยพบการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล 87,751 ครั้ง ทำให้ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลนานขึ้น 3.24 ล้านวัน มีผู้เสียชีวิตจำนวน 38,481 คน และก่อให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจกว่า 40,000 ล้านบาท (1) จากข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, Thailand: NARST) ในปี พ.ศ. 2561 พบว่า เชื้อ *Acinetobacter spp.* มีความไวต่อยา meropenem เพียงร้อยละ 46 จึงมีความจำเป็นต้องใช้ยา colistin ในการรักษาโรคติดเชื้อชนิดนี้อย่างแพร่หลาย (2)

แบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน หมายถึงแบคทีเรียแกรมลบที่ให้ผลทดสอบความไวพบว่าไม่ไว (non-susceptibility) ต่อยาอย่างน้อย 1 ชนิดในกลุ่มยาตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป (3) จึงมีทางเลือกในการใช้ยาอย่างจำกัด colistin เป็นยาในกลุ่ม polymyxins ซึ่งใช้รักษาเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนานหลายชนิด โดยมีการใช้ทั้งแบบยาเดี่ยวและการใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่น การเลือกยาปฏิชีวนะอื่นมาร่วมรักษาโรคติดเชื้อชนิดนี้มีความหลากหลายและแนวทางไม่ชัดเจนมากนัก อาจพิจารณาทั้งจากผลการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อและการตอบสนองของผู้ป่วย ในปัจจุบันมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทั้งในหลอดทดลองและทางคลินิก โดยการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า การใช้ยา colistin ร่วมกับ carbapenems, cefoperazone/sulbactam, tigecycline และ rifampicin สามารถเสริมฤทธิ์กัน (synergy) ในการต้านเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ดื้อยาหลายขนานได้ (4, 5) ขณะที่การศึกษาทางคลินิกพบว่า เมื่อใช้ยา colistin ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่นในโรคติดเชื้อ *A. baumannii* ดื้อยาหลายขนานในกระแสโลหิต ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตใน 14 วัน และมีการกำจัดเชื้อได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin เดี่ยว เมื่อเปรียบเทียบอาการทางคลินิก อัตราการรอดชีวิตใน 14 วัน รวมถึงผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยาาระหว่างคู่ยาที่ให้ร่วมกัน คือ colistin-carbapenem, colistin-sulbactam และ colistin-tigecycline พบว่าไม่แตกต่างกัน การศึกษาดังกล่าวนำไปสู่การใช้ยา colistin ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่นอย่างแพร่หลาย (6)

ผลการศึกษาข้างต้นคล้ายกับการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา colistin ร่วมกับ carbapenems หรือ

aminoglycosides หรือ cephalosporins ในโรคติดเชื้อ OXA-48-like carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* ที่ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตใน 28 วันไม่แตกต่างกัน และดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ colistin (7) นอกจากนี้ที่ประชุมร่วมกำหนดแนวทางการใช้ยา polymyxins โดยหลายองค์กร ได้แนะนำให้ใช้ยา polymyxin B หรือ colistin ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่น ในการติดเชื้อ *A. baumannii* และ *P. aeruginosa* ดื้อยา รวมถึง carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อยาที่เลือกมาใช้ร่วมมีผลทดสอบความเข้มข้นต่ำสุด (minimum inhibitory concentration: MIC) ว่า เชื้อยังมีความไวอยู่ (8)

โรงพยาบาลมหาสารคามมีการใช้ยา colistin ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน โดยเกือบทั้งหมดของผู้ป่วยจะได้รับยา colistin ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา colistin ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่นในหอผู้ป่วยอายุรกรรมของโรงพยาบาล โดยพิจารณาจากผลลัพธ์ทางคลินิก ได้แก่ อัตราการตายจากทุกสาเหตุใน 14 วัน ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction: ADR) โดยมุ่งหวังว่าผลการศึกษานี้จะเป็นข้อมูลสำหรับการตัดสินใจเลือกยาเพื่อรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนานต่อไป

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบติดตามไปข้างหน้า ซึ่งผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม และโรงพยาบาลมหาสารคาม

ตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าสู่วิจัยได้แก่ เป็นผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี ที่นอนรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรมของโรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างเดือนมกราคม – เมษายน พ.ศ. 2560 ด้วยโรคติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน โดยมีผลการตรวจเชื้อและความไวต่อยา และผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา colistin ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น เกณฑ์การคัดเลือกว่าออกจากการศึกษาได้แก่ ผู้ป่วยมีประวัติการแพ้ยาหรือมีข้อห้ามใช้ยา colistin ได้รับการรักษาด้วยยา colistin น้อยกว่า 48 ชั่วโมง และไม่มีการตรวจวัดการทำงานของไต

การเก็บข้อมูล

การศึกษาทำในผู้ป่วยทุกรายที่มีคุณสมบัติดังที่กล่าวข้างต้น ผู้วิจัยสืบค้นรายชื่อผู้ป่วยจากฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลในแต่ละวัน โดยใช้คำสืบค้นคือ "colistin" การสืบค้นจะค้นหารายชื่อของผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าวในหอผู้ป่วยอายุรกรรม 1-5 จากนั้นผู้วิจัยไปพบผู้ป่วยหรือญาติผู้ป่วยเพื่อให้ลงนามในแบบแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย และเก็บบันทึกข้อมูลจากแฟ้มการรักษาในแบบบันทึกข้อมูล ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปคือเพศ อายุ โรคประจำตัว ชนิดของโรคติดเชื้อที่ได้รับการวินิจฉัยและรูปแบบของยาที่ใช้ร่วมกัน และข้อมูลด้านผลการรักษา ได้แก่ ผลเพาะเชื้อแบคทีเรีย ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ชนิด และการเกิด ADR และการแก้ปัญหาที่เกี่ยวกับยาโดยเภสัชกร ผู้วิจัยติดตามการรอดชีวิตหรือการเสียชีวิตของผู้ป่วยใน 14 วัน โดยติดตามผู้ป่วยตั้งแต่วันที่แรกที่ได้รับยา colistin ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่นจนกระทั่งสิ้นสุดการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

การสรุปข้อมูลส่วนบุคคลทั่วไป คะแนนการประเมินความรุนแรงของอาการ อัตราการตาย-การรอดชีวิตใน 14 วัน และการเกิด ADR และระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาล ใช้สถิติเชิงพรรณนา การเปรียบเทียบอัตราการตายและ ADR ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต่างชนิดกัน วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square การวิเคราะห์ทางสถิติกำหนดค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

ผลการวิจัย

ผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 69 คน เป็นเพศชาย 43 คน (ร้อยละ 62.3) อายุเฉลี่ย 60.16 ± 17.02 ปี มีโรคประจำตัวเป็นโรคเบาหวานมากที่สุด (ร้อยละ 22.6) รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n=69)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ ชาย	43 (62.3)
หญิง	26 (37.7)
อายุเฉลี่ย	60.16 ± 17.02
โรคร่วม	
มี	51 (73.9)
ไม่มี	18 (26.1)

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n=69) (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
ชนิดของโรคร่วม	
โรคเบาหวาน	19 (22.6)
โรคความดันโลหิตสูง	18 (21.4)
โรคไขมันในเลือดสูง	4 (5.8)
โรคไตเรื้อรัง	7 (8.3)
โรคหอบหืด/ปอดอุดกั้นเรื้อรัง	4 (5.8)
โรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมอง	11 (15.9)
โรคเอดส์และวัณโรค	5 (7.2)
โรคลมชัก	5 (7.2)
โรคตับแข็ง	3 (4.3)
โรคเกาต์	2 (2.9)
โรคจิตเภท	2 (2.9)
โรคไทรอยด์เป็นพิษ	1 (1.4)
คะแนนเฉลี่ยความรุนแรงของโรคตาม APACHE II Score	12.00 ± 5.49
การใช้เครื่องช่วยหายใจ	
ใช้	62 (89.9)
ไม่ใช้	7 (10.1)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคปอดอักเสบ (ร้อยละ 66.7) พบเชื้อก่อโรคคือยา 3 ชนิด ได้แก่ *A.baumannii*, *K. pneumoniae* และ *P.aeruginosa* (ร้อยละ 62.5, 7.2 และ 20.3 ตามลำดับ) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ติดเชื้อเพียงชนิดเดียว มีผู้ป่วยบางรายติดเชื้อร่วมกัน 2 ชนิด ข้อมูลเกี่ยวกับการติดเชื้อของผู้ป่วยแสดงดังตารางที่ 2 และข้อมูลด้านอัตราการตายของเชื้อจากสิ่งส่งตรวจแสดงดังตารางที่ 3

ยาที่ใช้ร่วมกับ colistin มากที่สุดคือ meropenem รองลงมาคือ cefoperazone/sulbactam (ร้อยละ 58.0 และ 21.7 ตามลำดับ) ผู้ป่วยอาจได้รับยาหลายชนิดร่วมกัน โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem ร่วมกับ colistin มีอัตราการตายร้อยละ 35 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา cefoperazone/sulbactam ร่วมกับ colistin มีอัตราการตายร้อยละ 33.3 ข้อมูลด้านอัตราการตายและอัตราการรอดชีวิตใน 14 วัน รวมถึงระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ยแยกตามชนิดของยา แสดงดังตารางที่ 4

การศึกษาพบ ADR ในผู้ป่วย 14 ราย (ร้อยละ 20.3) โดยพบการเกิดพิษต่อไตมากที่สุด (ร้อยละ 92.9) รายละเอียด ADR แยกตามชนิดของยาแสดงดังตารางที่ 5

ตารางที่ 2. ข้อมูลด้านการติดเชื้อของผู้ป่วย (n=69)

การติดเชื้อของผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
โรคติดเชื้อ	
ปอดอักเสบ	48 (69.6)
ปอดอักเสบร่วมกับวัณโรค/เอดส์	2 (2.9)
เยื่อหุ้มสมองอักเสบ	2 (2.9)
ติดเชื้อในกระแสเลือด	8 (11.6)
ติดเชื้อในกระแสเลือดจากปอดอักเสบ	4 (5.8)
ติดเชื้อในกระแสเลือดจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ	1 (1.4)
ติดเชื้อในกระแสเลือดจากกรวยไตอักเสบ	2 (2.9)
ท่อน้ำดีติดเชื้อ	1 (1.4)
แผลกดทับติดเชื้อ	1 (1.4)
เชื้อก่อโรคคือยาหลายขนาน	
<i>A. baumannii</i>	45 (65.2)
<i>P. aeruginosa</i>	14 (20.3)
<i>K. pneumoniae</i>	5 (7.2)
<i>K. pneumoniae</i> และ <i>P. aeruginosa</i>	3 (4.3)
<i>A. baumannii</i> และ <i>P. aeruginosa</i>	1 (1.5)
<i>A. baumannii</i> และ <i>K. pneumoniae</i>	1 (1.5)

การอภิปรายและสรุปผล

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้เป็นโรคปอดอักเสบ (ร้อยละ 69.6) มีระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ยที่ค่อนข้างยาวนาน (37.52 ± 45.48 วัน) และใช้เครื่องช่วยหายใจเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา ทั้งนี้พบการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อ

ตารางที่ 3. อัตราการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ

ยา	จำนวนสิ่งส่งตรวจพบเชื้อดื้อยา/จำนวนที่รายงาน (ร้อยละ) ¹		
	<i>A. baumannii</i> (n=45)	<i>K. pneumoniae</i> (n=5)	<i>P. aeruginosa</i> (n=14)
ampicillin/sulbactam	2/2	N/A	N/A
levofloxacin	35/45 (77.77)	3/5	7/13
imipenem	29/42 (69.04)	0/4	2/8
meropenem	28/45 (62.22)	0/5	4/12
cefoperazone/sulbactam	22/43 (51.16)	0/5	4/14
colistin	0/45 (0)	0/5	0/14

1: ทดสอบด้วยวิธี disk diffusion method โดยแปลผลจากจุดตัดความไวของ The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) แสดงร้อยละเฉพาะกรณีที่มีตัวอย่างอย่างน้อย 40 ตัวอย่าง

N/A: ไม่รายงาน

ยาหลายขนาน 3 ชนิด ได้แก่ *A. baumannii*, *K. pneumoniae* และ *P. aeruginosa* (ร้อยละ 62.5, 7.2 และ 20.3 ตามลำดับ) เชื้อแบคทีเรียจากทุกตัวอย่างส่งตรวจยังมีความไวต่อยา colistin ยาที่มีการเลือกใช้ร่วมกันกับ colistin มากที่สุดคือ meropenem ซึ่งออกฤทธิ์กว้างต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ และแกรมลบ โดยเชื้อ *A. baumannii* มีอัตราการดื้อต่อ meropenem ร้อยละ 62.2 และเชื้อ *P. aeruginosa* มีอัตราการดื้อร้อยละ 33.3 ดังนั้นการที่เชื้อยังมีความไวต่อยาอยู่ บ้างอาจเป็นองค์ประกอบหนึ่งที่ทำให้พบอัตราการรอดชีวิตมากกว่าอัตราการตาย

ส่วนยาที่มีการเลือกใช้ร่วมกับ colistin รองลงมาคือ cefoperazone/sulbactam พบอัตราการดื้อยาที่ต่ำกว่า โดย *A. baumannii* มีอัตราการดื้อร้อยละ 51.2 และ *P. aeruginosa* มีอัตราการดื้อร้อยละ 28.6 ซึ่งอาจเป็นเหตุผลของการมีอัตราการตายที่ต่ำกว่า meropenem แต่ไม่พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของ Batirel และคณะ ที่พบว่า การให้ colistin ร่วมกับ carbapenems, colistin ร่วมกับ sulbactam หรือ colistin ร่วมกับยาอื่น ๆ ในโรคติดเชื้อ *A. baumannii* พบว่ามีอัตราการตายไม่แตกต่างกัน ($P=0.33$) แต่การศึกษาดังกล่าวทำในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด (6) ผลการศึกษาครั้งนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Balkan II ที่พบว่า การให้ยา colistin ร่วมกับ carbapenems, aminoglycosides หรือ cephalosporins ในโรคติดเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อยา carbapenem พบว่า ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตใน 14 และ 28 วันไม่แตกต่างกันและมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าการให้ยาอื่นโดยไม่มี colistin ร่วมด้วย (7) การศึกษาของ Kara และคณะ ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบที่ใช้เครื่องช่วยหายใจและติดเชื้อ *A. baumannii* พบว่า การให้ colistin

ตารางที่ 4. อัตราการตายจากทุกสาเหตุและระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย แยกตามชนิดของยาที่ได้รับร่วมกับ colistin

ยาที่ใช้ร่วมกับ colistin	ตาย (ร้อยละ) ¹	รอดชีวิต (ร้อยละ) ¹	P ²
meropenem (n=40)	14 (35.0)	26 (65.0)	0.526
meropenem+cefoperazone/sulbactam (n=2)	0	2	
meropenem+cotrimoxazole (n=2)	0	2	
meropenem+vancomycin (n=1)	0	1	
meropenem+cefoperazone/sulbactam+ampicillin/sulbactam (n=1)	0	1	
cefoperazone/sulbactam (n=15)	5	10	
cefoperazone/sulbactam+metronidazole (n=1)	0	1	
cefoperazone/sulbactam+ampicillin/sulbactam (n=1)	0	1	
imipenem/cilastatin (n=3)	2	1	
ampicillin/sulbactam (n=1)	1	0	
vancomycin (n=1)	0	1	
levofloxacin+clindamycin (n=1)	1	0	
อัตราการตายโดยรวม (n=69)	23 (33.3)	46 (66.7)	
ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย (วัน)		37.52±45.48	

1: แสดงร้อยละเฉพาะกรณีที่มียาตัวอย่างอย่างน้อย 40 ราย

2: Chi-square เปรียบเทียบอัตราการตายระหว่างชนิดของยาที่ใช้ร่วมกับ colistin

ร่วมกับ carbapenem เกิดความล้มเหลวในการรักษาร้อยละ 73.8 และการให้ colistin ร่วมกับ cefoperazone/sulbactam เกิดความล้มเหลวในการรักษาร้อยละ 70.6 ซึ่งใกล้เคียงกัน

และสอดคล้องกับการศึกษานี้ แต่มีอัตราความล้มเหลวในการรักษาที่สูงกว่าค่อนข้างมาก ทั้งนี้อาจเกิดจากอัตราการดื้อยาที่สูง (9)

ตารางที่ 5. ADR แยกตามชนิดของยาที่ได้รับร่วมกับ colistin

ยาที่ใช้ร่วมกับ colistin/อาการไม่พึงประสงค์	เกิด ADR (ร้อยละ) ¹	P ²
meropenem (n=40) (เกิดพิษต่อไต ^b 4 คน, แพ้ยา 1 คน)	5 (12.5)	0.064
meropenem+cefoperazone/sulbactam (n=2)	0	
meropenem+cotrimoxazole (n=2)	0	
meropenem+vancomycin (n=1)	0	
meropenem+cefoperazone/sulbactam+ampicillin/sulbactam (n=1)	0	
cefoperazone/sulbactam (n=15) (เกิดพิษต่อไต ³ 7 คน)	7	
cefoperazone/sulbactam+metronidazole (n=1)	0	
cefoperazone/sulbactam+ampicillin/subactam (n=1)	0	
imipenem/cilastatin (n=3)	0	
ampicillin/sulbactam (n=1) (เกิดพิษต่อไต ³ 1 คน)	1	
vancomycin (n=1) (เกิดพิษต่อไต ³ 1 คน)	1	
levofloxacin+clindamycin (n=1)	0	

1: แสดงร้อยละเฉพาะกรณีที่มียาตัวอย่างอย่างน้อย 40 ราย 2: สถิติ Chi-square เปรียบเทียบการเกิด ADR ระหว่างชนิดของยาที่ใช้ร่วมกับ colistin 3: การเกิดพิษต่อไตพิจารณาตาม RIFLE criteria โดยหมายถึง การมี serum creatinine เกิน 2 เท่า หรือมีอัตราการกรองของไตลดลงเกินกว่าร้อยละ 50

ปัญหาหลักของการใช้ยา colistin คือ ADR ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ คือยาเป็นพิษต่อไตอย่างมาก (6, 9, 10) ขณะที่การศึกษาแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบร่วมกับ meta-regression ในผู้ป่วยปอดอักเสบที่ใช้เครื่องช่วยหายใจระบุว่า การให้ยา colistin ไม่พบความแตกต่างของผลลัพธ์ด้านระยะเวลานานของโรงพยาบาลและการเกิดพิษต่อไตเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (11) อย่างไรก็ตาม เกสซ์กรยังคงมีบทบาทในการเฝ้าระวังและติดตามการเกิดพิษต่อไตจากยา รวมถึงการให้คำแนะนำแก่แพทย์ผู้รักษาในการปรับขนาดยาหรือแนะนำให้หยุดยา การศึกษานี้พบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากยา 14 คน เกสซ์กรแนะนำให้มีการปรับขนาดยา 2 คน และแนะนำให้หยุดยารวมถึงติดตามอาการแพ้ยา 1 คน

ผลการศึกษารูปได้ว่า ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยา colistin ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่นแต่ละชนิดไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยามี ADR ที่พบมากที่สุดคือเป็นพิษต่อไต เกสซ์กรควรมีบทบาทในการติดตามและเสนอแนะการแก้ไข ADR

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลือจากผู้ร่วมวิจัย ผู้ป่วยและญาติ ตลอดจนแพทย์รวมถึงบุคลากรทางการแพทย์ในหอผู้ป่วย ผู้วิจัยขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Pumart P, Phodha T, Thamlikitkul V, Riewpaiboon A, Prakongsai P, Limwattananon S. Health and economic impacts of antimicrobial resistance in Thailand. J Health Serv Res Policy 2012; 6:352–60.
2. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, Thailand. Antibigrams [online]. 2019 [cited Mar 29, 2019]. Available from: narst.dmsc.moph.go.th/
3. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18:268-81
4. Pongpech P, Amornnopparattanakul S, Panapakdee S, Fungwithaya S, Nannha P, Dhiraputra C, et al. Antibacterial activity of carbapenem-based combinations against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Med Assoc Thai 2010;93:161-71.
5. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 29-39
6. Batirel A, Balkan II, Karabay O, Agalar C, Akalin S, Alici O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33: 1311-22
7. Balkan II, Aygün G, Aydın S, Mutcalı SI, Kara Z, Kuşkucu M, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. Int J Infect Dis 2014; 26:51-6
8. Tsuji BT, Pogue JM, Zavaski AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy 2019; 39:10-39.
9. Kara I, Yildirim F, Bilaloglu B, Karamanlioglu D, Kayacan E, Dizbayl M, et al. Comparison of the efficacy of colistin monotherapy and colistin combination therapies in the treatment of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. South Afr J Crit Care 2015; 3: 51-8.

10. Anusornsangiam W, Somsak N, Rahong W, Chaiyasong S, Chaiyasong C. Incidence of adverse effect by colistin used in hospital. J Sci Technol MSU 2017; 36: 589-96
11. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. Clin Infect Dis 2012; 54: 670-80