

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย วงศ์ Enterobacterales ที่ดื้อต่อยา ceftriaxone ณ โรงพยาบาลชลบุรี

ภูมิพัฒน์ ทองน้อย¹, มาริสา เสนงาม¹, ปิยวัฒน์ ชัยวิชาชาญ², สุภาพร วงศ์ด้วง³, เบญจพร วีระพล¹

¹สาขาวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติและการบริหาร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

²กลุ่มวิชาเภสัชวิทยาและการบริหารทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

³งานบริหารเภสัชกรรม กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลชลบุรี

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อค้นหาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียวงศ์ Enterobacterales ที่ดื้อต่อยา ceftriaxone (CRO-R Enterobacterales) ณ โรงพยาบาลชลบุรี **วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีที่มีภาวะติดเชื้อ CRO-R Enterobacterales ในกระแสเลือดและนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลชลบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2566 ถึง 30 มีนาคม พ.ศ. 2567 การศึกษาใช้การถดถอยโลจิสติกแบบทวิเพื่อค้นหาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต **ผลการวิจัย:** มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 66 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (38 รายหรือร้อยละ 57.58) อายุเฉลี่ยเท่ากับ 62.48 ± 15.16 ปี แหล่งที่มาของการติดเชื้อ 3 อันดับแรก ได้แก่ การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ไม่ทราบแหล่งที่มาของการติดเชื้อ และระบบทางเดินอาหาร และช่องท้อง การวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปร พบว่า สองปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเสียชีวิตในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ CRO-R Enterobacterales ได้แก่ มีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ ($aRR=11.88$, 95%CI: 1.25, 113.13, $P = 0.031$) และการติดเชื้อในกระแสเลือดโดยไม่ทราบแหล่งที่มาหรืออวัยวะติดเชื้อ ($aRR 51.91$, 95%CI: 4.19, 643.03, $P = 0.002$) **สรุป:** สาเหตุการติดเชื้อในกระแสเลือดโดยไม่ทราบแหล่งที่มาหรืออวัยวะติดเชื้อ และปัจจัยภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ CRO-R Enterobacterales อย่างไรก็ดี ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือขนาดตัวอย่างค่อนข้างน้อย และทำการศึกษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมเท่านั้น ดังนั้น การศึกษาในอนาคตจึงควรศึกษาปัจจัยอื่น ๆ เพิ่มเติมเพื่อการทำนายการเสียชีวิตที่แม่นยำมากขึ้น

คำสำคัญ: ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต การติดเชื้อในกระแสเลือด การดื้อยาต้านจุลชีพ เอนเทอโรแบคทีเรียเลส ยาเซฟไตรอะโซน ยากลุ่มเซฟาโลสปอริน

รับต้นฉบับ: 28 พ.ย. 2567, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 17 ม.ค. 2568, รับลงตีพิมพ์: 23 ม.ค. 2568

ผู้ประสานงานบทความ: เบญจพร วีระพล สาขาวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติและการบริหาร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา อำเภอเมืองชลบุรี จังหวัดชลบุรี 20131 E-mail: Benjaporn.we@go.buu.ac.th

Factors Affecting Mortality of Patients with Bloodstream Infection Caused by Ceftriaxone-resistant Enterobacterales at Chonburi Hospital

Poomipat Thongnoi¹, Marisa Senngam¹, Piyawat Chaivichacharn², Supabhorn Wongduang³, Benjabhorn Weeraphon¹

¹Division of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University

²Department of Pharmacology and Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Huachiew Chalermprakiet University

³Division of Clinical Pharmacy, Department of Pharmacy, Chonburi Hospital

Abstract

Objective: To determine factors affecting mortality of patients with bloodstream infection caused by Ceftriaxone-resistant (CRO-R) Enterobacterales at Chonburi Hospital. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted by collecting relevant information from medical records. Eligible patients were adults aged ≥ 18 years with bloodstream infection caused by CRO-R Enterobacterales and hospitalized at Chonburi Hospital from April 1, 2023 to March 30, 2024. The study employed binary logistic regression to determine factors affecting mortality. **Results:** There were 86 participants. The majority were female (n=38 or 57.58%), Mean age was 62.48 ± 15.16 years. Three most common sources of bloodstream infection were urinary tract infection, primary bacteremia with unknown source and gastrointestinal and intra-abdominal infection. Multivariate analysis revealed that two factors having significant association with mortality of patients with bloodstream infection caused by (CRO-R) Enterobacterales were primary bacteremia (aRR 11.88, 95%CI: 1.25, 113.13, P = 0.031) and septic shock (aRR 51.91, 95%CI: 4.19, 643.03, P = 0.002). **Conclusion:** Primary bacteremia and septic shock were factors affecting mortality of bloodstream infection patients caused by CRO-R Enterobacterales. However, the limitations of this study include small sample size and study setting focused only on internal medicine ward. Therefore, further studies should explore additional factors to enhance the accuracy of mortality predictions.

Keywords: factors affecting mortality, bloodstream infections, antimicrobial resistance, Enterobacterales, ceftriaxone, cephalosporins

บทนำ

โรคติดเชื้อแบคทีเรียเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของโลกรวมถึงประเทศไทย โดยพบอัตราการเจ็บป่วย และอัตราเสียชีวิตสูงหากไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมและทันเวลาที่ (1) การติดเชื้อเป็นสาเหตุที่นำไปสู่การเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ในหอผู้ป่วยวิกฤต (2) ตำแหน่งการติดเชื้อแบคทีเรียสามารถเกิดได้จากหลายอวัยวะ เช่น บาดแผลติดเชื้อ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อทางเดินหายใจ (เช่น ปอดอักเสบ) และการติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับอุปกรณ์ทางการแพทย์ (เช่น สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง เครื่องช่วยหายใจ) การติดเชื้อเหล่านี้สามารถนำไปสู่การติดเชื้อในกระแสเลือดที่เป็นสาเหตุสำคัญของการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตทั่วโลก (3) จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) ในปี พ.ศ. 2561 พบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดสูงถึง 48.9 ล้านราย และมีผู้เสียชีวิตด้วยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด 11 ล้านราย คิดเป็นเกือบร้อยละ 20 ของการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้งหมดทั่วโลก (3) โดยในปี พ.ศ. 2559 ประเทศไทยพบผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดประมาณ 175,000 ราย ต่อปี เสียชีวิตประมาณ 45,000 รายต่อปี และมีอัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดในปี พ.ศ. 2562-2564 เท่ากับ 32.92, 32.68 และ 32.47 ต่อประชากรหนึ่งแสนรายตามลำดับ (4) สถานการณ์ดังกล่าวยิ่งทวีความรุนแรงมากขึ้นเมื่อเผชิญกับปัญหาการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความรุนแรงของการติดเชื้อ และส่งผลให้อุปกรณ์การเสียชีวิตจากภาวะการติดเชื้อในกระแสเลือดยิ่งเพิ่มสูงขึ้น หากไม่ได้รับการจัดการอย่างเหมาะสม

การดื้อยาต้านจุลชีพเป็นปัญหาระดับประเทศของไทย และยังเป็นปัญหาในระดับนานาชาติ โดย WHO ได้จัดเป็นภัยคุกคามที่ใหญ่ต่อสุขภาพ การดำรงชีวิต ความมั่นคงทางอาหาร รวมถึงการบรรลุเป้าหมายการพัฒนาที่ยั่งยืนหลายประการ (5) การดื้อยาต้านจุลชีพส่งผลให้ทั่วโลกมีผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อดื้อยาประมาณปีละ 700,000 ราย และหากไม่เร่งแก้ปัญหา คาดการณ์ว่าจะมีการเสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาจะสูงถึง 10 ล้านรายในปี พ.ศ. 2593 (3) ในประเทศไทยพบว่าการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา ประมาณปีละ 88,000 ราย โดยเสียชีวิตประมาณปีละ 38,000 ราย คิดเป็นการสูญเสียทางเศรษฐกิจโดยรวมสูงถึง 4.2 หมื่นล้านบาท (6)

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย (Infectious Diseases Society of America) ได้ออกแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacterales ที่ดื้อต่อยา ceftriaxone (CRO-R Enterobacterales) (7) ซึ่งเชื้อกลุ่มดังกล่าวเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในผู้ป่วย และเป็นกลุ่มเชื้อดื้อยาที่เป็นปัญหาหลักในโรงพยาบาลทุกขนาดของสหรัฐอเมริกา รวมถึงในประเทศไทย โดยการดื้อยา ceftriaxone นั้นก่อให้เกิดความกังวลด้านสาธารณสุขเป็นอย่างมาก เนื่องจากยา ceftriaxone มักถูกใช้เป็นยามาตรฐานในการรักษาโรคติดเชื้อ และช่วยลดการใช้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง เช่น ยากลุ่ม carbapenem ซึ่งเป็นกลุ่มยาที่ควรสงวนไว้สำหรับการรักษาเชื้อดื้อยารุนแรง หากผู้ป่วยติดเชื้อที่ดื้อต่อยา ceftriaxone มักเป็นข้อจำกัดในการใช้ยากลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ตัวอื่น ทำให้ต้องใช้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง มีโอกาสเพิ่มความเสี่ยงการดื้อยามากขึ้น นำไปสู่การรักษาโรคติดเชื้อที่ล้มเหลว และมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตสูง (2) จากการสำรวจการใช้ยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2563 พบว่า เชื้อ *Escherichia coli* และเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ดื้อต่อยา ceftriaxone ในอัตราร้อยละ 42.7 และ 25.3 ตามลำดับ (8) สะท้อนถึงความชุกของการดื้อยาต้านจุลชีพในเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacterales ในประเทศไทยที่เพิ่มขึ้นอย่างมาก ซึ่งเป็นปัญหาที่ต้องได้รับการแก้ไขอย่างเร่งด่วน

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ CRO-R Enterobacterales มีทั้งหมด 10 ปัจจัย ได้แก่ เพศชาย (9) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี (10) ผู้ที่มีภาวะของโรคเมร็งระบบเลือดหรือเมร็งชนิดก่อนที่ไม่สงบ (11) การติดเชื้อในโรงพยาบาลในระยะเวลา 90 วันก่อนหน้า (12) ระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่า 14 วัน (13) การติดเชื้อในกระแสเลือดโดยไม่ทราบอวัยวะสาเหตุ (14) มีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (14, 15) ความรุนแรงของโรคร่วมที่ประเมินด้วย Charlson comorbidity index (CCI) มากกว่า 4 คะแนน (CCI เป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินผลกระทบของโรคร่วมต่อสุขภาพของผู้ป่วย โดยคำนวณจากการให้คะแนนโรคต่าง ๆ ที่ผู้ป่วยมี โดยคะแนนที่มากกว่า 4 ถือเป็นความรุนแรงระดับสูง อันแสดงถึงความรุนแรงและความเปราะบางทางสุขภาพของ

ผู้ป่วย) (13) การได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (11) และการได้รับ
หัตถการที่รุกราน (เช่น การใส่ท่อช่วยหายใจ การใส่สายสวน
หลอดเลือดดำหรือแดง เป็นต้น) (16) การศึกษา
ความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตของ
ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ CRO-R
Enterobacterales ที่กล่าวมานั้นล้วนเป็นการศึกษาที่ทำใน
ต่างประเทศ โดยการศึกษาในประเทศไทยยังมีอยู่จำกัดและ
มักเป็นข้อมูลการศึกษาในโรงพยาบาลของโรงเรียนแพทย์
ขนาดใหญ่ ซึ่งอาจมีลักษณะการปฏิบัติงาน รายการยา และ
การสั่งยาที่แตกต่างกันจากโรงพยาบาลทั่วไปในระดับอื่น
โดยโรงพยาบาลระดับจังหวัดอาจมีข้อจำกัดทั้งในด้านการ
ใช้ยาและการดูแลผู้ป่วยที่มีผลทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการ
เสียชีวิตจากการติดเชื้อเมื่อเทียบกับโรงพยาบาลแพทย์
ขนาดใหญ่ (17)

ทางคณะผู้วิจัยได้เล็งเห็นปัญหาแบคทีเรียดื้อต่อ
ยา ceftriaxone ในระดับโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาล
ระดับจังหวัด จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผล
ต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจาก
เชื้อ CRO-R Enterobacterales เพื่อเฝ้าระวังการติดเชื้อดื้อ
ยาต้านจุลชีพที่เพิ่มขึ้นในโรงพยาบาล กำกับการใช้ยาต้าน
จุลชีพให้มีคุณภาพ และส่งเสริมให้เกิดผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดี
แก่ผู้ป่วยต่อไป

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective
cohort study ซึ่งได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการ
จริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี (รหัส
วิจัย 150/66/O/h3 ลงวันที่ 5 มีนาคม 2567)

นิยามศัพท์

การติดเชื้อในกระแสเลือด (bloodstream
infection) หมายถึง ภาวะที่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
ยืนยันว่ามีผลเพาะเชื้อขึ้นในเลือด ร่วมกับมีกลุ่มอาการที่
เป็นตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกาย (systemic
inflammatory response syndrome) ซึ่งอาจเป็นเหตุให้
อวัยวะภายในเสียหาย ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดมีความ
รุนแรงหลายระดับตั้งแต่ร่างกายมีภาวะการอักเสบ (sepsis)
ไปจนถึงเกิดภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (septic shock) (18)
การตัดสินใจเกิดภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อพิจารณาจากการ
ที่ผู้ป่วยมีภาวะของการติดเชื้อร่วมกับการมีความดันโลหิต
ต่ำกว่า 90/60 มม.ปรอท หรือมีความดันโลหิตเฉลี่ย (mean

arterial pressure, MAP) ต่ำกว่า 65 มม.ปรอท และไม่
ตอบสนองต่อการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (19)

การติดเชื้อในกระแสเลือดที่ไม่ทราบแหล่งที่มา
ของการติดเชื้อ (primary bacteremia) หมายถึง การพบเชื้อ
แบคทีเรียในกระแสเลือดโดยไม่สามารถระบุแหล่งที่มาของ
การติดเชื้อจากอวัยวะใด ๆ ในร่างกายได้อย่างชัดเจน ไม่
พบการติดเชื้อในบริเวณอื่นของร่างกายจากการตรวจสอบ
ทางคลินิกหรือทางห้องปฏิบัติการ หรือไม่มีจุดกำเนิดของ
การติดเชื้อที่เป็นที่รู้จัก เช่น การติดเชื้อที่ปอด ทางเดิน
ปัสสาวะ หรือผิวหนัง และไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อรอง
หรือการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีแหล่งกำเนิดจากการติด
เชื้อในอวัยวะอื่น (secondary bacteremia)

เชื้อแบคทีเรียวงศ์ Enterobacterales หมายถึง เชื้อ
แบคทีเรียแกรมลบที่อยู่ในวงศ์ขนาดใหญ่ มักทำให้เกิดการ
ติดเชื้อในสถานพยาบาล อันได้แก่ *Escherichia coli*,
Klebsiella pneumoniae, *Serratia marcescens*, *Morga-*
nella morganii, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citro-*
bacter spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp. และ
Providencia spp. (20, 21)

การดื้อยา ceftriaxone (ceftriaxone-resistance:
CRO-R) หมายถึง การที่เชื้อแบคทีเรียแสดงความไม่ไวต่อ
ยา ceftriaxone ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้เมื่อแบคทีเรียมีการ
เปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมหรือการกลายพันธุ์ที่
เปลี่ยนแปลงตำแหน่งเป้าหมาย เช่น โปรตีนที่จับกับเพนิซิล
ลิน นอกจากนี้แบคทีเรียบางชนิดอาจสร้างเอนไซม์ที่
เรียกว่า beta-lactamases ที่สามารถยับยั้งการทำงานของ
ceftriaxone ได้ (22) โดยผลความไวต่อยานี้ได้จากการผลการ
ตรวจทางห้องจุลชีววิทยาจากสิ่งส่งตรวจจากเลือด

ภาวะไข้จากระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile
neutropenia) หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีไข้จากการวัดทาง
ปากมากกว่าหรือเท่ากับ 38.3 องศาเซลเซียสในครั้งเดียว
หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 38.0 องศาเซลเซียสเป็นเวลาอย่าง
น้อย 1 ชั่วโมง ร่วมกับการตรวจพบจำนวนเม็ดเลือดขาว
ชนิดนิวโทรฟิลในเลือดต่ำกว่าค่าปกติ โดยจำนวนเม็ดเลือด
ขาวชนิดนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ (absolute neutrophil count:
ANC) น้อยกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร หรือ ANC น้อยกว่า
1,000 เซลล์/ไมโครลิตร และมีแนวโน้มจะลดลงต่ำกว่า 500
เซลล์/ไมโครลิตรใน 48 ชั่วโมง ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่มีภาวะ
ภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือมีการกด
ไข้กระดูก (23)

การได้รับยากดภูมิ หมายถึง การรักษาโดยการให้ยากดภูมิคุ้มกันก่อนการติดเชื้อ เช่น ยากลุ่ม corticosteroids ได้แก่ prednisolone ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 20 มก./วัน การได้รับยาเคมีบำบัด หรือการฉายรังสี (13)

อัตราการเสียชีวิต หมายถึง ผลลัพธ์สุดท้ายทางสุขภาพ วัดจากการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุภายใน 30 วัน นับตั้งแต่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่ติดเชื้อ CRO-R Enterobacterales ที่นอนรักษาตัวอยู่ที่หอผู้ป่วยในอายุรกรรมชายและอายุรกรรมหญิง ณ โรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2566 ถึง 30 มีนาคม พ.ศ. 2567 เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างเข้า คือ ผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไปติดเชื้อ CRO-R Enterobacterales ในกระแสเลือด เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออก คือ ผู้ป่วยที่ผู้วิจัยไม่สามารถติดตามข้อมูลผลการรักษาจากเวชระเบียนได้

ขนาดตัวอย่างในการวิเคราะห์ด้วยการถดถอยโลจิสติกแบบทวิ (binary logistic regression) ควรมากกว่าหรือเท่ากับ 10 เท่าของจำนวนปัจจัยที่ศึกษา (24) การวิจัยนี้ศึกษาใน 10 ปัจจัยที่เลือกมาโดยอ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้า ได้แก่ เพศชาย (9) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี (10) ผู้ที่มีภาวะของโรคระบบเลือดหรือมะเร็งชนิดก่อนที่ไม่สงบ (11) การติดเชื้อในโรงพยาบาลในระยะเวลา 90 วันก่อนหน้า (12) ระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่า 14 วัน (13) การติดเชื้อในกระแสเลือดโดยไม่ทราบอวัยวะสาเหตุ (14) มีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (14, 15) ความรุนแรงของโรคร่วมซาร์สสันมากกว่า 4 คะแนน (13) การได้รับยากดภูมิ (11) และการได้รับหัตถการที่รุกราน (16) ดังนั้นจึงควรมีขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 100 คน

เครื่องมือที่ใช้

แบบบันทึกข้อมูลประวัติการรักษาของผู้ป่วยประกอบด้วยข้อมูล 3 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่ 1: ข้อมูลทั่วไปประกอบด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลใน 90 วันก่อนหน้า ยาเดิมหรือยาที่ได้รับก่อนมาโรงพยาบาลภายใน 90 วันก่อนหน้า ประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพ 30 วันก่อนหน้า โรคประจำตัวเดิม

ส่วนที่ 2: ข้อมูลการรักษาการติดเชื้อในกระแสเลือดปัจจุบัน ประกอบด้วยรหัสโรค ICD10 การมีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ คะแนน CCI การได้รับหัตถการที่รุกราน

(ได้แก่ การใส่ท่อช่วยหายใจ การใส่สายสวนหลอดเลือดดำหรือแดงเพื่อให้ยาหรือสารอาหารทางหลอดเลือด การใส่สายสวนหลอดเลือดเพื่อฟอกเลือด การใส่สายสวนเพื่อระบายหนอง และการใส่สายสวนท่อปัสสาวะ) สาเหตุการติดเชื้อ ผลทางห้องปฏิบัติการ ณ วันก่อนเริ่มรักษา ผลทางห้องปฏิบัติการ ณ วันหลังเริ่มรักษาไปแล้ว 7 วัน ผลเพาะเชื้อในเลือดและผลความไวยา แหล่งที่มาของการติดเชื้อ การรักษาที่ได้รับขณะนอนโรงพยาบาล (ชื่อยา ความแรง วิธีการบริหารยา วันที่เริ่มยา และวันที่หยุดยา) และส่วนที่ 3: ผลลัพธ์การรักษา ณ วันที่ 30 คือ รอดชีวิตหรือเสียชีวิต

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม Statistical Package for the Social Science (SPSS Co., Ltd, Bangkok Thailand) version 21.0 ลิขสิทธิ์ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา การวิเคราะห์ลักษณะต่าง ๆ ของผู้ป่วยใช้สถิติเชิงพรรณนา โดยข้อมูลต่อเนื่องรายงานโดยใช้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ หากเป็นข้อมูลตัวแปรจัดกลุ่มรายงานเป็นความถี่และร้อยละ การเปรียบเทียบลักษณะต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่เป็นข้อมูลต่อเนื่องจำแนกตามผลลัพธ์การรักษา เช่น อายุ จำนวนวันนอนโรงพยาบาล ใช้สถิติ Independence t-test หรือ Mann-Whitney U test หากเป็นตัวแปรกลุ่ม เช่น เพศ โรคประจำตัวร่วม แหล่งที่มาของการติดเชื้อ ใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test

การศึกษาใช้ binary logistic regression analysis สำหรับวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ CRO-R Enterobacterales โดยตัวแปรตามมี 2 ค่า คือ รอดชีวิต (y = 0) และเสียชีวิต (y = 1) การแสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับการตายใช้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk: RR) สำหรับตัวแปรที่มีค่านัยสำคัญทางสถิติน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.1 จากการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) จะถูกนำเข้าเป็นตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis ต่อไป การศึกษากำหนดนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ $\alpha = 0.05$

ผลการวิจัย

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดทั้งหมด 389 ราย ผู้ป่วยจำนวน 66 รายถูกคัด

เลือกเข้ามาในการวิจัย จากตารางที่ 1 ตัวอย่างเป็นผู้ป่วย
เพศชายร้อยละ 42.42 อายุเฉลี่ยเท่ากับ 62.48 ± 15.16 ปี
และเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีโรคร่วม 17 ราย (ร้อยละ 25.76) โรค

รวม 3 อันดับแรกที่พบมากในตัวอย่าง ได้แก่ โรคความดัน
โลหิตสูง (ร้อยละ 48.48) เบาหวาน (ร้อยละ 39.39) และ
โรคเมเร็งชนิดก้อน (ร้อยละ 21.21) คะแนน CCI เท่ากับ

ตารางที่ 1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ลักษณะของผู้ป่วย	ทั้งหมด (N=66)	รอดชีวิต (N=48)	เสียชีวิต (N=18)	P
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	28 (42.42)	22 (45.83)	6 (33.33)	0.360 ^a
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	62.48 $\pm$ 15.16	62.42 $\pm$ 15.54	62.67 $\pm$ 14.53	0.953 ^c
โรคประจำตัวร่วม, จำนวน (ร้อยละ)				
โรคความดันโลหิตสูง	32 (48.48)	24 (50.0)	8 (44.44)	0.688 ^b
โรคเบาหวาน	26 (39.39)	19 (39.58)	7 (38.89)	0.959 ^a
โรคเมเร็งชนิดก้อน	14 (21.21)	11 (22.92)	3 (16.67)	0.580 ^b
โรคไขมันในเลือดสูง	11 (16.67)	10 (20.83)	1 (5.56)	0.138 ^b
โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป	10 (15.15)	7 (14.58)	3 (16.67)	0.833 ^b
คะแนน CCI, มัธยฐาน (IQR)	2.0 (0.75, 4.0)	2.0 (1.0, 4.0)	2.0 (0, 3.25)	0.593 ^d
จำนวนวันนอนโรงพยาบาล, มัธยฐาน (IQR)	6.0 (4.0, 15.0)	6.0 (4.0, 15.0)	6.5 (2.50, 13.50)	0.544 ^d
การได้รับหัตถการที่รุกราน, จำนวน (ร้อยละ)	54 (81.82)	11 (22.92)	16 (88.89)	0.105 ^b
มีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ, จำนวน (ร้อยละ)	35 (72.92)	18 (37.50)	17 (94.44)	0.010 ^b
แหล่งที่มาของการติดเชื้อ, จำนวน (ร้อยละ)				
ระบบทางเดินปัสสาวะ	34 (51.52)	28 (58.33)	6 (33.33)	0.070 ^b
ไม่ทราบแหล่งที่มา	10 (15.15)	5 (10.42)	6 (33.33)	4.950 ^b
ระบบทางเดินอาหารและช่องท้อง	4 (6.06)	3 (6.25)	1 (5.56)	0.916 ^b
ระบบผิวหนัง	3 (4.55)	2 (4.17)	1 (5.56)	0.809 ^b
ระบบประสาทส่วนกลาง	1 (1.52)	0	1 (5.56)	0.100 ^b
ภาวะไขกระดูกกดเม็ดเลือดขาวต่ำ	1 (1.52)	1 (2.08)	0	0.381 ^b
เชื้อก่อโรค, จำนวน (ร้อยละ)				
<i>Escherichia coli</i>	59 (89.39)	44 (91.67)	15 (83.33)	0.327 ^b
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (9.09)	4 (8.33)	2 (11.11)	0.727 ^b
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1.52)	1 (2.08)	0	0.100 ^b
การรักษาแบบคาดการณ์, จำนวน (ร้อยละ)				
ceftriaxone	36 (54.55)	28 (58.33)	8 (44.44)	0.313 ^b
meropenem	18 (27.27)	11 (22.92)	7 (38.89)	0.194 ^b
levofloxacin	3 (4.55)	2 (4.17)	1 (5.56)	0.809 ^b
piperacillin/tazobactam	3 (4.55)	1 (2.08)	2 (11.11)	0.117 ^b
amikacin	2 (3.03)	2 (4.17)	0	0.379 ^b
ceftazidime	2 (3.03)	2 (4.17)	0	0.379 ^b
co-trimoxazole	2 (3.03)	2 (4.17)	0	0.379 ^b
piperacillin/tazobactam	1 (1.52)	0	1 (5.56)	0.100 ^b

a: Chi-square test, b: Fisher's exact test, c: Independent t-test, d: Mann-Whitney U test; SD: standard deviation (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน), IQR: interquartile range (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์), CCI: Charlson comorbidity index

2.0 (0.75, 4.00) คะแนน มัธยฐานของจำนวนวันนอนในโรงพยาบาลเท่ากับ 6 (4, 15) วัน ตัวอย่างที่ได้รับเหตุการณ์ที่รุนแรงทั้งหมด 54 ราย (ร้อยละ 81.82) มีแหล่งที่มาของการติดเชื้อ 3 อันดับแรก ได้แก่ การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 51.52) ไม่ทราบแหล่งที่มาของการติดเชื้อ ร้อยละ (15.15) และระบบทางเดินอาหารและช่องท้อง (ร้อยละ 6.06) ผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อมากกว่า 35 ราย (ร้อยละ 72.92) เชื้อก่อโรคที่พบทั้งหมด ได้แก่ *Escherichia coli* (ร้อยละ 89.39) *Klebsiella pneumoniae* (ร้อยละ 9.09) และ *Enterobacter cloacae* (ร้อยละ 1.52) การรักษาแบบคาถาการณ 3 อันดับแรก ได้แก่ ceftriaxone (ร้อยละ 54.55 meropenem ร้อยละ 27.27 และ levofloxacin และ piperacillin/tazobactam อย่างละร้อยละ 4.55 ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

ตัวอย่างมีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุภายใน 30 วันนับตั้งแต่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเท่ากับร้อยละ 27.27 ตัวอย่างที่เสียชีวิตและที่รอดชีวิตไม่มีความแตกต่างกันในตัวแปรทุกตัวที่แสดงในตารางที่ 1 แต่ผู้ที่เสียชีวิตมีส่วนของการเกิดภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (17 รายหรือ

ร้อยละ 94.44) มากกว่าผู้ที่รอดชีวิต (18 รายหรือร้อยละ 37.50) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.010$)

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต

การวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียวพบว่า มีสองปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ CRO-R Enterobacterales ได้แก่ การติดเชื้อในกระแสเลือดโดยไม่ทราบอวัยวะสาเหตุ ($RR = 4.30$; 95%CI: 1.12 – 16.56; $P = 0.034$) และการมีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ ($RR = 28.33$; 95%CI: 3.47 – 231.31; $P = 0.002$) (ตารางที่ 2)

เมื่อนำตัวแปรที่มีค่า $P < 0.1$ การวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียวมาเป็นตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่า ทั้ง 2 ปัจจัยเดิมเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต ได้แก่ การติดเชื้อในกระแสเลือดโดยไม่ทราบอวัยวะสาเหตุ ($aRR = 11.88$; 95%CI: 1.25 – 113.13; $P = 0.031$) และการมีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ ($aRR = 51.91$; 95%CI: 4.19 – 643.03; $P = 0.002$) (ตารางที่ 2) โดยค่า pseudo R^2 เท่ากับ 0.408

ตารางที่ 2. ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตด้วยวิธีวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) และวิธีวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis)

ตัวแปรต้น	การวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว			การวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร		
	RR	95 CI%	P	aRR	95 CI%	P
เพศชาย	0.59	0.19, 1.83	0.363	-	-	-
อายุ ≥ 60 ปี	1.31	0.42, 4.09	0.642	-	-	-
ผู้ที่มีภาวะของโรคระบบเลือดหรือมะเร็งชนิดก่อนที่ไม่สงบ	1.01	0.30, 3.40	0.992	-	-	-
การติดเชื้อในโรงพยาบาลในระยะเวลา 90 วันก่อนหน้า	3.39	0.74, 15.44	0.115	-	-	-
ระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่า 14 วัน	0.69	0.19, 2.48	0.574	-	-	-
การติดเชื้อในกระแสเลือดโดยไม่ทราบอวัยวะสาเหตุ	4.30	1.12, 16.56	0.034*	11.88	1.25, 113.13	0.031*
มีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ	28.33	3.47, 231.31	0.002*	51.91	4.19, 643.03	0.002*
คะแนน CCI มากกว่า 4 คะแนน	0.76	0.18, 3.15	0.705	-	-	-
การได้รับยากดภูมิ	0.94	0.91, 9.67	0.957	-	-	-
การได้รับเหตุการณ์ที่รุนแรง	2.75	0.79, 9.55	0.111	-	-	-

RR: relative risk, CI: confidence interval, aRR: adjusted relative risk

การอภิปรายและสรุปผล

ตัวอย่างในการวิจัยนี้มีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุภายใน 30 วันนับตั้งแต่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเท่ากับร้อยละ 27.27 สอดคล้องกับการศึกษาส่วนใหญ่ที่พบอัตราการเสียชีวิตใน 30 วันของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ CRO-R Enterobacterales อยู่ในช่วงร้อยละ 19 ถึง 42 (25-28) ตัวอย่างในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยชาย 28 คน จากตัวอย่างทั้งหมด 66 คน (ร้อยละ 42.42) มีผู้ป่วยชายที่เสียชีวิต 6 คน (ร้อยละ 33.33) จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียว พบว่า เพศไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ CRO-R Enterobacterales ในกระแสเลือด ($P = 0.363$) จากการทบทวนวรรณกรรม ไม่พบว่าเพศเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตเช่นกัน (13)

ตัวอย่างในงานวิจัยนี้โดยรวมนี้อายุเฉลี่ยที่ 62.48 ± 15.16 ปี ตัวอย่าง 18 คนที่เสียชีวิตมีอายุเฉลี่ย 62.67 ± 14.53 ปี ในจำนวนนี้มีผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี 12 คน (ร้อยละ 66.67) จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียว พบว่า อายุไม่สัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ CRO-R Enterobacterales ในกระแสเลือด ($P = 0.538$) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Mitsuboshi และคณะ (29) ที่พบว่า อายุที่มากขึ้น (อายุมากกว่า 85 ปี) ไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดจากการติดเชื้อที่สร้าง extended-spectrum β -Lactamase (ESBL) อย่างไรก็ตาม ผลการวิจัยที่ไม่พบความสัมพันธ์ที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติอาจเกิดจากตัวอย่างในการวิจัยมีอายุอยู่ในช่วงที่ใกล้เคียง และตัวอย่างมีขนาดน้อยเกินไป จึงทำให้อำนาจการทดสอบน้อย

ตัวอย่างในงานวิจัยนี้มีผู้ป่วยที่มีภาวะของโรคระบบเลือดที่ไม่สงบเพียง 2 คน และมะเร็งชนิดก้อนที่ไม่สงบ 3 คนในกลุ่มตัวอย่างที่เสียชีวิตคิดเป็นร้อยละ 11.11 และ 16.67 ตามลำดับ ผลการวิจัยไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าวกับตัวแปรตามอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Capsoni และคณะที่พบว่า โรคระบบเลือดหรือมะเร็งชนิดก้อนที่ไม่สงบไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต (30) แต่ไม่สอดคล้องกับงานวิจัยของ Isendahl และคณะ (31) และ Lim และคณะ (11) ที่พบผู้ป่วยที่มีภาวะของโรคระบบเลือดที่ไม่สงบ 11 คน และมะเร็งชนิดก้อนที่ไม่สงบ 1 คนในกลุ่มตัวอย่างที่เสียชีวิตคิดเป็นร้อยละ 50.0 และ 4.5 ตามลำดับ ทั้งนี้ อาจเป็นผลมา

จากความไม่ครบถ้วนของข้อมูลในการศึกษาค้นนี้เพราะไม่สามารถติดตามเวชระเบียนของผู้ป่วยบางรายได้ เช่น ทราบเพียงประวัติการเข้ารักษาด้วยโรคมะเร็งในอดีตและฐานข้อมูลไม่ได้รับระยะของโรคมะเร็ง อีกทั้งมีผู้ป่วยมะเร็งในการศึกษาคิดเป็นสัดส่วนที่น้อย ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ผลได้อย่างแม่นยำ

การติดเชื้อในโรงพยาบาล 90 วันก่อนหน้าเป็นอีกปัจจัยที่ไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต ($P = 0.115$) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ผลการวิจัยนี้ไม่สอดคล้องกับงานวิจัยของ Shi และคณะ (12) ที่ระบุว่าการติดเชื้อในโรงพยาบาล 90 วันก่อนหน้า เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.031$) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีตัวอย่าง 8 รายที่ถูกส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่น ทำให้มีข้อมูลการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนหน้าไม่ครบถ้วนและอาจส่งผลต่อการวิเคราะห์ทำให้ได้ผลไม่เป็นไปตามที่คาด

ระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาลของกลุ่มที่รอดชีวิตและกลุ่มที่เสียชีวิตมีมาตรฐานเท่ากับ 6 และ 6.5 วันตามลำดับ กลุ่มที่เสียชีวิตมีผู้ที่รักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 14 วัน จำนวน 4 คน (ร้อยละ 22.22 ของกลุ่มเสียชีวิต) ระยะเวลาที่รักษาตัวไม่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.574$) ในการศึกษาที่มีตัวอย่าง 10 รายถูกส่งตัวไปรักษาโรงพยาบาลอื่นหรือปฏิเสธการรักษา จึงออกจากโรงพยาบาลก่อนกำหนด อาจเป็นผลให้ได้จำนวนผู้ที่รักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 14 วัน มีน้อยกว่าที่ควรเป็น และอาจทำให้ผลการวิจัยไม่เป็นไปตามที่คาด

ทั้งการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวและแบบพหุตัวแปรพบว่า สาเหตุการติดเชื้อในกระแสเลือดโดยไม่ทราบแหล่งที่มาหรืออวัยวะติดเชื้อนั้นสัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ CRO-R Enterobacterales เมื่อเปรียบเทียบกับเชื้อที่ทราบแหล่งที่มาหรืออวัยวะติดเชื้อ ผลการวิจัยสอดคล้องกับงานวิจัยของ Tamma และคณะ (32) ที่พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากเชื้อ CRO-R Enterobacterales สูงถึงร้อยละ 15 อาจอธิบายได้ว่า หากทราบแหล่งหรืออวัยวะติดเชื้อเริ่มต้น จะทำให้สามารถวางแผนรักษา ควบคุม หรือกำจัดเชื้อจากตำแหน่งที่มีการติดเชื้อได้ดีกว่า อีกทั้งยังสามารถเลือกยาต้านจุลชีพได้เหมาะสม ส่งผลให้มีอัตราการรักษาหายสูงกว่า

ภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเสียชีวิต ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Peri และคณะ (14) ที่พบ OR = 7.09 (95%CI: 2.58–24.58; P = 0.03) และ Kang และคณะ (15) ที่พบ OR = 59.91 (95%CI: 14.93-240.15; P < 0.001) โดยในงานวิจัยนี้พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีจำนวนผู้ที่มีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อสูงถึงร้อยละ 94.44 ภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อเป็นภาวะที่ร่างกายตอบสนองต่อการติดเชื้ออย่างรุนแรง ทำให้เกิดการอักเสบทั่วร่างกาย อาจนำไปสู่การทำงานล้มเหลวของอวัยวะสำคัญ เช่น ไต ปอด หัวใจ และตับ หากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที อาจทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะช็อกและเสียชีวิตได้ จึงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูง

ความรุนแรงของโรคร่วมที่ประเมินจากคะแนน CCI ไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิต ผลการวิจัยครั้งนี้สอดคล้องกับผลงานวิจัยของ Lim และคณะ ที่กล่าวว่าคะแนน CCI มากกว่า 3 ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตใน 30 วันของผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดที่สร้าง ESBL หรือ AmpC β -lactamase (11) แต่ไม่สอดคล้องกับงานวิจัยของ Xiao และคณะ (13) (P = 0.001) และงานวิจัยของ Tocut และคณะ (33) (OR 1.437; 95%CI 1.172–1.763; P < 0.001) ซึ่งทั้งสองงานวิจัยนี้ให้ผลในเดียวกัน คือ คะแนน CCI ที่มากขึ้นสัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มเสียชีวิตในการวิจัยนี้มีค่ามัธยฐานของ CCI อยู่ที่ 2.0 เท่านั้น ตัวอย่างมีขนาดเล็กเกินไปในการศึกษาครั้งนี้ อาจทำให้อำนาจการทดสอบน้อยและไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การได้รับยาควบคุมต้านทานไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษานี้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Xiao และคณะ (13) แต่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Lim และคณะ (11) ที่พบว่าการได้รับยาควบคุม 3 เดือนก่อนการติดเชื้อเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดที่ผลิต ESBL หรือ AmpC β -lactamase อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 2.65; 95%CI: 1.01-6.98; P = 0.05) การศึกษานี้ได้เก็บข้อมูลประวัติการรับยา corticosteroids, steroids และ ยาควบคุมอื่น ๆ แต่เนื่องจากผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาได้รับยาควบคุมเพียงระยะสั้น คือ ไม่เกิน 7 วัน จึง

อาจเป็นเหตุผลที่ไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญระหว่างการได้รับยาควบคุมต้านทานและการรอดชีวิต

ในส่วนของการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อการรักษาแบบแคตการณ์ แม้ทำงานวิจัยนี้จะมุ่งเน้นเฉพาะผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ CRO-R Enterobacterales เท่านั้น แต่พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่รอดชีวิตมีการใช้ยา ceftriaxone ร้อยละ 58.33 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่เสียชีวิตซึ่งมีการใช้ยาดังกล่าวเพียงร้อยละ 44.44 ปรากฏการณ์นี้อาจเกี่ยวข้องกับการปรับลดระดับการใช้ยาปฏิชีวนะ (de-escalation) ที่ดำเนินการภายในระยะเวลา 2-3 วันหลังจากได้รับรายงานผลการเพาะเชื้อและผลความไวยา นอกจากนี้ แหล่งที่มาของการติดเชื้อส่วนใหญ่ในกลุ่มที่รอดชีวิต คือระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งเป็นตำแหน่งการติดเชื้อที่สามารถควบคุมได้ง่ายเมื่อเทียบกับแหล่งติดเชื้อในอวัยวะอื่น

ในขณะเดียวกัน กลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีการใช้ยา meropenem ในสัดส่วนที่สูงกว่ากลุ่มที่รอดชีวิต ซึ่งอาจสะท้อนถึงลักษณะผู้ป่วยในกลุ่มนี้ที่มีความรุนแรงของโรคสูงกว่า โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อซึ่งพบในผู้ป่วยกลุ่มที่เสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 94.44 การใช้ยาในกลุ่ม carbapenem จึงมีความจำเป็นในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อให้การรักษาครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่อาจมีความรุนแรงหรือดื้อยา

งานวิจัยนี้มีข้อจำกัดในเรื่องขนาดตัวอย่างที่น้อย และการศึกษาเพียงหอผู้ป่วยอายุรกรรมเท่านั้น การประมาณความเสี่ยงต่อการตายโดยใช้ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิต เป็นสิ่งที่มีความสำคัญมากจากข้อจำกัดดังกล่าวจึงควรศึกษาปัจจัยอื่น ๆ เช่น การได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม หรือดัชนีวัดความรุนแรงของการเจ็บป่วยเฉียบพลัน Pitt bacteremia เพื่อให้การทำนายทำได้แม่นยำมากขึ้นในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์จากบุคลากรหลายท่าน อันได้แก่ ผู้ป่วยทุกท่านที่คณะผู้วิจัยได้รับข้อมูลจากเวชระเบียนเพื่อประกอบการวิจัย รศ. ดร.ภก. ณัฐวุฒิ สีสากนก ที่ให้คำแนะนำในการคำนวณขนาดตัวอย่าง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพาสำหรับโปรแกรมวิเคราะห์สถิติ SPSS ขอบคุณ นสภ.วิศรา วงศ์มหาชัย, นสภ.ศุภณัฐ บุญรักษ์ และ นสภ.พัชราวดี งามะณีศรี ผู้ช่วยเก็บรวบรวมข้อมูล และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ฝ่ายเวช

รเบี่ยน โรงพยาบาลชลบุรี ที่ช่วยเอื้อเพื่อสถานที่ รวมถึงอุปกรณ์คอมพิวเตอร์ให้คณะผู้วิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399: 629-55.
2. Collaborators GBDAR. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022; 400: 2221-48.
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395: 200-11.
4. Choosri P, Panya I, Parnkerd P. Developing nursing care guidelines for patients with septicemia at female medical ward 1, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital. *Nursing, Health, and Public Health Journal* 2022; 1: 12-27.
5. Collaborators GBDAR. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024; 404: 1199-226.
6. Phumart P, Phodha T, Thamlikitkul V, Riewpaiboon A, Prakongsai P, Limwattananon S. Health and economic impacts of antimicrobial resistant infections in Thailand: A preliminary study. *J Health Serv Res Policy* 2012; 6: 352-60.
7. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2024; 7: ciae403. doi: 10.1093/cid/ciae 40 3 .
8. Thamlikitkul V, Rattanaumpawan P, Sirijatuphat R, Wangchinda W. Integrated one-day surveillance of antimicrobial use, antimicrobial consumption, antimicrobial resistance, healthcare-associated infection, and antimicrobial resistance burden among hospitalized patients in Thailand. *J Infect* 2020; 81: 98-106.
9. Trecarichi EM, Giuliano G, Cattaneo C, Ballanti S, Criscuolo M, Candoni A, et al. Bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in onco-haematological patients: Risk factors and mortality in an Italian prospective survey. *PLoS One*. 2019; 14: e0224465.
10. Guo Q, Wang XW, Chen XY, Zhao J, He SL, Tian WW, et al. Analysis of pathogenic bacterial spectrum, drug resistance and risk factors for mortality of bloodstream infection in patients with hematologic diseases. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2023; 31: 1556-62.
11. Lim CL, Spelman D. Mortality impact of empirical antimicrobial therapy in ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae bacteremia in an Australian tertiary hospital. *Infect Dis Health* 2019; 24: 124-33.
12. Shi N, Kang J, Wang S, Song Y, Yin D, Li X, et al. Bacteriological profile and antimicrobial susceptibility patterns of gram-negative bloodstream infection and risk factors associated with mortality and drug resistance: A retrospective study from Shanxi, China. *Infect Drug Resist* 2022; 15: 3561-78.
13. Xiao T, Yang K, Zhou Y, Zhang S, Ji J, Ying C, et al. Risk factors and outcomes in non-transplant patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia: a retrospective study from 2013 to 2016. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; 8: 144.
14. Peri AM, Calabretta D, Bozzi G, Migliorino GM, Bramati S, Gori A, et al. Retrospective analysis of bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales: the challenge of healthcare-associated infections. *IJID Reg*. 2023; 6: 167-70.
15. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Oh MD, et al. Bloodstream infections caused by *Enterobacter* species: predictors of 30-day mortality

- rate and impact of broad-spectrum cephalosporin resistance on outcome. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 812-8.
16. Xiao Y, Hang Y, Chen Y, Fang X, Cao X, Hu X, et al. A retrospective analysis of risk factors and patient outcomes of bloodstream infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a chinese tertiary hospital. *Infect Drug Resist* 2020; 13: 4289-96.
17. Laxminarayan R, Van Boeckel T, Frost I, Kariuki S, Khan EA, Limmathurotsakul D, et al. The Lancet Infectious Diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: e51-e60.
18. Elixhauser A FB, Stranges E. Septicemia in U.S. Hospitals, 2009 [online]. 2006 [cited Oct 18, 2024]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65391/.
19. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801-10.
20. Centers for Disease Control and Prevention. About ESBL-producing Enterobacterales [online]. 2024 [Oct 18, 2024]. Available from: www.cdc.gov/esbl-producing-enterobacterales/about/index.html.
21. Pospisil M, Car H, Elvedi-Gasparovic V, Beader N, Herljevic Z, Bedenic B. Bloodstream Infections by AmpC-producing Enterobacterales: Risk factors and therapeutic outcome. *Pathogens*. 2023; 12: 1125. doi: 10.3390/pathogens12091125.
22. Livermore DM. Mechanisms of resistance to cephalosporin antibiotics. *Drugs* 1987; 34 Suppl 2: 64-88.
23. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93.
24. van Smeden M, Moons KG, de Groot JA, Collins GS, Altman DG, Eijkemans MJ, et al. Sample size for binary logistic prediction models: Beyond events per variable criteria. *Stat Methods Med Res* 2019; 28: 2455-74.
25. Chen L, Han X, Li Y, Li M. Assessment of mortality-related risk factors and effective antimicrobial regimens for treatment of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65: e0069821.
26. Palacios-Baena ZR, Gutierrez-Gutierrez B, De Cueto M, Viale P, Venditti M, Hernandez-Torres A, et al. Development and validation of the INCREMENT-ESBL predictive score for mortality in patients with bloodstream infections due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72: 906-13.
27. Frescas BE, McCoy C, Kirby J, Bowden R, Mercurio NJ. 1228. Outcomes associated with empiric cefepime or meropenem for bloodstream infections caused by ceftriaxone-resistant, cefepime-susceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8(Supplement_1): S703-S.
28. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 320: 984-94.
29. Mitsuboshi S, Tsuruma N, Watanabe K, Takahashi S, Ito A, Nakashita M, et al. Advanced age is not a risk factor for mortality in patients with bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms: A multicenter cohort study. *Jpn J Infect Dis*. 2020; 73: 288-92.
30. Capsoni N, Bellone P, Aliberti S, Sotgiu G, Pavanella D, Visintin B, et al. Prevalence, risk factors and outcomes of patients coming from the community with sepsis due to multidrug resistant bacteria. *Multidiscip Respir Med*. 2019; 14: 23.

31. Isendahl J, Giske CG, Hammar U, Sparen P, Tegmark Wisell K, Ternhag A, et al. Temporal dynamics and risk factors for bloodstream infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in previously-colonized individuals: National population-based cohort study. Clin Infect Dis 2019; 68: 641-9.
32. Tamma PD, Komarow L, Ge L, Garcia-Diaz J, Herc ES, Doi Y, et al. Clinical impact of ceftriaxone resistance in escherichia coli bloodstream infections: A multicenter prospective cohort study. Open Forum Infect Dis 2022; 9: ofac572.
33. Tocut M, Zohar I, Schwartz O, Yossepowitch O, Maor Y. Short- and long-term mortality in patients with urosepsis caused by Escherichia coli susceptible and resistant to 3rd generation cephalosporins. BMC Infect Dis. 2022; 22: 571.