



ผลการรักษาโรคปอดอักเสบติดเชื้อจาก *Acinetobacter baumannii* ที่ต้องยาต้านจุลชีพหลายขนาน ด้วยการใช้ยาเดี่ยวโคลิสตินเปรียบเทียบกับการใช้ยาโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่น

Efficacy of colistin monotherapy versus colistin-based combination therapy for multidrug-resistance *Acinetobacter baumannii* pneumonia

พรอนันต์ โดมทอง¹, สุพิชญา เจริญศรี², ธวัชชัย คุ่มเมือง³, อุทุมพร ปณิธานะรักษ์^{4*}
Pornanan Domthong¹, Supichaya Charoensri²,
Thawatchai Khummuang³, Uthumporn Panitanarak^{4*}

(Received : 04 April 20 Revised : 16 April 20 Accepted : 22 April 20)

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลของการใช้ยาเดี่ยวโคลิสตินเปรียบเทียบกับการใช้ยาโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่นต่ออัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันและอัตราการเกิดภาวะพิษต่อไตในผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อจาก *A. baumannii* multidrug resistance (MDR)

ระเบียบและวิธีวิจัย : Retrospective cohort study ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่พบเชื้อ *A. baumannii* MDR จากการเพาะเชื้อส่งตรวจทางเดินหายใจ และรักษาด้วยยาโคลิสตินอย่างน้อย 72 ชั่วโมง ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2558 ถึง 31 มีนาคม 2560 ทำการเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันและอัตราการเกิดภาวะพิษต่อไต ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการใช้ยาเดี่ยวโคลิสตินเปรียบเทียบกับการใช้ยาโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่น

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อจาก *A. baumannii* MDR 400 คน ได้ยาเดี่ยวโคลิสติน 129 คน (ร้อยละ 32.3) และได้ยาโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่น 271 คน (ร้อยละ 67.7) ผู้ป่วยที่ได้รับยาเดี่ยวโคลิสตินมีพื้นฐานโรคไตน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 3.9 และร้อยละ 16.6, p-value <0.05) ส่วนปัจจัยพื้นฐานทางคลินิกอื่นๆ และความรุนแรงของโรคไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 58.9 และร้อยละ 59.4, p-value 0.99) และอัตราการเกิดภาวะพิษต่อไตไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 51.9 และร้อยละ 58.3, p-value 0.23) ของทั้งสองกลุ่มตามลำดับ

สรุปผลการศึกษา : ผลการรักษาและภาวะพิษต่อไตในผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อจาก *A. baumannii* MDR ด้วยการใช้ยาเดี่ยวโคลิสตินไม่ต่างกับการใช้ยาโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่น

คำสำคัญ : โรคปอดอักเสบติดเชื้อ, *Acinetobacter baumannii*, การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ, ยาโคลิสติน

¹นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น

²นายแพทย์ปฏิบัติการ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น

³เภสัชกรชำนาญการ หน่วยงานบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยใน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น

^{4*}อาจารย์ สาขาวิชาสถิติ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ABSTRACT

Objective : To compare the 28-day mortality, and nephrotoxicity rate between colistin monotherapy (CM), and colistin-based combination therapy (BC) in patients with *A. baumannii* MDR pneumonia.

Methods : A retrospective cohort study was conducted on the data of patients 18 years old and older who were diagnosed with *A. baumannii* MDR from respiratory specimens and received treatment with colistin more than 72 hours. This data had been collected from October 1, 2015 to March 31, 2017. The comparison of the 28-day mortality and nephrotoxicity rate in CM and BC groups were then evaluated.

Result : Of 400 patients with *A. baumannii* MDR pneumonia, 129 (32.3%) and 271 (67.7%) patients had received CM and BC, respectively. BC group patients significantly had preexisting renal diseases less than CM group patients (3.9% VS 16.6%, p-value <0.05). However, there was no statistically significant difference about gender, age, and severity of the disease between two groups. For 28-day mortality, no differences were found between CM and BC groups (58.9% VS 59.4%, p-value 0.99). The nephrotoxicity rate was not significantly different between two groups (51.9% VS 58.3%, p-value 0.23). **Conclusion :** Neither the administration of colistin only nor colistin with other antimicrobial agents had any noticeable treatment result of *A. baumannii* MDR pneumonia in terms of mortality and nephrotoxicity rate.

Keywords : Pneumonia, *Acinetobacter baumannii*, antimicrobial therapy, colistin

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยทั่วโลก โดยอุบัติการณ์เกิดเชื้อดื้อยามีอัตราสูงขึ้นและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ⁽¹⁾ จากรายงานสถานการณ์เชื้อดื้อยาของประเทศไทยในปีพ.ศ.2553 พบว่ามีเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดในประเทศมีแนวโน้มดื้อยาเพิ่มขึ้นรวมถึงเชื้อ *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาล ข้อมูลผลการทดสอบความไวของเชื้อในงานประจำของโรงพยาบาลเครือข่าย 28 แห่ง ระหว่างปี พ.ศ. 2543 – 2553 พบว่าเชื้อ *A. baumannii* มีอัตราการดื้อยาสูงถึง ร้อยละ 50-60 ได้แก่ ยาต้านจุลชีพกลุ่ม aminoglycosides, beta-lactams, quinolone แม้แต่ยาที่รักษาได้ดีในอดีต เช่น ยากลุ่ม carbapenems ในปีพ.ศ.2543 พบมีอัตราการดื้อยาเพียง ร้อยละ 1 - 2 แต่ในปีพ.ศ. 2553 กลับพบอัตรา

การดื้อยาเพิ่มขึ้นเป็น ร้อยละ 60 - 62 ส่วนยา cefoperazone-sulbactam ในปี พ.ศ.2543 พบอัตราการดื้อยาเพียง ร้อยละ 4 แต่ในปีพ.ศ.2553 กลับมีอัตราการดื้อยาเพิ่มขึ้นถึง ร้อยละ 43⁽²⁻⁴⁾ จะเห็นได้ว่าปัญหาเชื้อดื้อยาจึงกลายเป็นปัญหาสำคัญและควรได้รับการแก้ไขอย่างเร่งด่วน เนื่องจากการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลทำให้ผู้ป่วยสูญเสียปัจจัยในการรักษาตัวเพิ่มมากขึ้น ทั้งในเรื่องของระยะเวลาและค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลจากการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่มใหม่ตัวใหม่ ทำให้ปัจจุบันมีการนำยาโคลิสติน ซึ่งเป็นต้านจุลชีพในอดีตแต่ยังมีความไวต่อเชื้อแบคทีเรียดื้อยาดังกล่าวมาใช้ในการรักษาเพิ่มมากขึ้น⁽⁵⁻¹⁰⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ผ่านมายังพบว่ามีความแตกต่างกันของผลลัพธ์ของการรักษาการติดเชื้อกลุ่มนี้ด้วยการใช้ยาเดี่ยวโคลิสตินและการใช้โคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นอยู่⁽¹¹⁻¹⁸⁾ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ซึ่งเป็นการเก็บ



รวบรวมข้อมูลในโรงพยาบาลศูนย์ระดับตติยภูมิ เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตและการเกิดภาวะพิษต่อไตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน และอัตราการเกิดภาวะพิษต่อไตในผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อจาก *A. baumannii* MDR ระหว่างการใช้ยาเดี่ยว โคลิสตินกับการใช้ยาโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่น

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยสำรวจและเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน รวบรวมผู้ป่วยทั้งที่ได้รับการวินิจฉัยหลัก (principal diagnosis) และการวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อน (complication) เป็นโรคปอดอักเสบติดเชื้อ หรือปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลสำรวจและเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลรายงานผู้ป่วยของงานจุลชีววิทยา กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ งานป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล โรงพยาบาลขอนแก่น ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2558 ถึง 31 มีนาคม 2560 รวมระยะเวลาการศึกษาทั้งสิ้น 18 เดือน จำนวน ผู้ป่วย 400 ราย ที่เป็นไปตามเกณฑ์การคัดเลือกประชากร ได้แก่ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไปและมีหลักฐานการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบคือยาเป็นเชื้อ *A. baumannii* MDR จากการส่งตรวจเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจจากระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ เสมหะ (sputum) สารคัดหลั่งที่ได้จากการส่งตรวจจากท่อช่วยหายใจ (tracheal suction, tracheal aspiration) หรือน้ำล้างหลอดลมที่ได้จากการส่องกล้องตรวจทางเดินหายใจ (bronchial washing fluid, bronchoalveolar lavage fluid) และได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินเป็นเวลาอย่างน้อย 72 ชั่วโมง โดยจะมีหรือไม่มีการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดอื่นร่วมด้วยหรือไม่ก็ตาม ส่วนเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ข้อมูลเวชระเบียนของผู้ป่วยไม่ครบถ้วน ผู้ป่วยที่ถูกส่งตัวไปรักษาต่อโรงพยาบาลอื่นทำให้ไม่สามารถติดตามประวัติและผลการรักษาได้

การคำนวณขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้เพื่อตอบคำถามตามวัตถุประสงค์หลักของงานวิจัย คืออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคปอดอักเสบติดเชื้อจาก *A. baumannii* MDR โดยนำผลการศึกษาในปี 2015 ของ Gul Ruhsar Yilmaz และคณะ¹⁸ มาใช้สมการคำนวณ Two independent proportion ด้วยสูตร⁽¹⁹⁻²¹⁾

$$สูตร \quad n = \frac{\left(Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{P(1-P)}{B}} + Z_{1-\beta} \sqrt{\frac{P_0(1-P_0) + \frac{P(1-P)(1-B)}{B}}{[(P_0 - P_1)^2(1-B)]}} \right)^2}{}$$

$P = (1-B)P_0 + BP_1$ = อัตราการเกิดเหตุการณ์ทั้งหมด

B = สัดส่วนของตัวอย่าง เมื่อ $X_1=1$

P_0, P_1 = อัตราการเกิดเหตุการณ์ ($Y=1$) เมื่อ $X_1=0$ และ $X_1=1$ ตามลำดับ

$Z_{1-\alpha/2}$ = ระดับนัยสำคัญหรือระดับความเชื่อมั่น

$Z_{1-\beta}$ = อำนาจการทดสอบ

P_1 = อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *A. baumannii* MDR ที่ได้ยาเดี่ยวโคลิสตินเท่ากับ 0.4*

P_2 = อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *A. baumannii* MDR ที่ได้ยาโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่นเท่ากับ 0.22*

ระดับนัยสำคัญ (alpha) = 0.05

อำนาจการทดสอบ (beta) = 0.2, power = 0.8

ดังนั้นต้องใช้ขนาดตัวอย่างทั้งหมดอย่างน้อย 235 ราย โดยเป็นตัวอย่างในกลุ่มที่ได้ยาเดี่ยวโคลิสตินอย่างน้อย 92 รายและกลุ่มที่ได้ยาโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่นอย่างน้อย 143 ราย

นำข้อมูลที่รวบรวมได้มาวิเคราะห์สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ในส่วนของปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว อัตราการเข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยบำบัดวิกฤตระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล โดยวิธีหาค่าร้อยละ (percentage) ค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ค่ามัธยฐาน (median) และใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ในการเปรียบเทียบผลการรักษา คือ อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน และอัตราการเกิดภาวะพิษต่อไตระหว่างผู้ป่วยที่ใช้ยาเดี่ยวโคลิสตินกับผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่น โดยวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury or acute on top chronic kidney disease) ตามการ

วินิจฉัยของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)(22) ใช้วิธีทดสอบ Chi-square test แสดงค่าออกมาในรูปของ odds ratio และ 95% confidence intervals กำหนดให้ p-value <0.05 แสดงถึงความมีนัยสำคัญทางสถิติ วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ โดยใช้โปรแกรมสถิติ SPSS version 19.0

การวิจัยครั้งนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลขอนแก่น รหัสโครงการวิจัย KE 61190 เมื่อวันที่ 29 ตุลาคม 2561

ผลการวิจัย

จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ได้รับการ

วินิจฉัยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ ที่โรงพยาบาลขอนแก่นระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2558 ถึง 31 มีนาคม 2560 พบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อสาเหตจาก *A. baumannii* MDR ทั้งหมด 480 ราย ผ่านเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าสู่การวิจัย 400 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยาเดี่ยวโคลิสตินในการรักษา (colistin monotherapy: CM) 129 ราย (ร้อยละ 32.3) ผู้ป่วยที่ใช้โคลิสตินร่วมกับยาด้านจุลชีพอื่น (colistin-based combination therapy: BC) 271 ราย (ร้อยละ 67.7) ปัจจัยพื้นฐานทางคลินิกเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม CM กับกลุ่ม BC ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นการมีโรคไตเป็นโรคประจำตัวซึ่งพบมากกว่าในกลุ่ม BC (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ใช้ยาเดี่ยวโคลิสตินและยาโคลิสตินร่วมกับยาด้านจุลชีพอื่น

Baseline characteristics	Colistin monotherapy (n = 129)	Colistin-based Combination therapy (n = 271)	p-value	Odds ratio (95% CI)
Sex, male -n (%)	92 (71.3)	186 (68.6)	0.59	-
Age -mean± SD	55 (±19)	57 (±16)	0.53	-
Underlying diseases				
- Diabetes mellitus-n (%)	23 (17.8)	57 (21)	0.45	-
- Cancer-n (%)	9 (7.0)	12 (4.4)	0.29	-
- Lung diseases-n (%)	17 (13.2)	44 (16.2)	0.43	-
- Kidney diseases-n (%)	5 (3.9)	45 (16.6)	<0.05	-
- Heart diseases-n (%)	38 (29.5)	84 (31)	0.76	-
ICU admission -n (%)	60 (46.5)	143 (52.7)	0.24	1.29 (0.84 -1.96)
Hospital LOS-mean± SD	31(±32)	31(±33)	0.87	

LOS: Length of stay, days



ผู้ป่วยในกลุ่ม CM ทั้งหมด 129 ราย พบมีอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน จำนวน 76 ราย (ร้อยละ 58.9) ส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม BC ทั้งหมด 271 ราย พบมีอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน จำนวน 161 ราย (ร้อยละ 59.4) เมื่อทดสอบความสัมพันธ์โดยใช้ chi-square test พบว่าการใช้ยาโคลิสตินแบบ CM หรือ BC ไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน โดยมีค่า odds ratio เท่ากับ 1.02 (95%)

CI 0.67 – 1.56, p-value 0.99) เมื่อวิเคราะห์อัตราการเกิดภาวะพิษต่อไตพบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม CM เกิดภาวะพิษต่อไต จำนวน 67 ราย (ร้อยละ 51.9) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่ม BC ที่พบผู้ป่วยจำนวน 158 ราย (ร้อยละ 58.3) โดยมีค่า odds ratio เท่ากับ 0.77 (95% CI 0.51 – 1.18, p-value 0.23) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันและอัตราการเกิดภาวะพิษต่อไตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

Outcomes	Colistin monotherapy (n = 129)	Colistin-based Combination therapy (n = 271)	p-value	Odds ratio (95% CI)
28-day mortality -n (%)	76 (58.9)	161 (59.4)	0.99	1.02 (0.67 - 1.56)
Nephrotoxicity -n (%)	67 (51.9)	158 (58.3)	0.23	0.77 (0.51 - 1.18)

จากการศึกษาจำแนกผู้ป่วยในกลุ่ม CM และ BC ทั้งหมด 400 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยบำบัดวิกฤต (ICU group: ICU) และรักษาในหอผู้ป่วยสามัญ (non-ICU group: NICU) โดยมีผู้ป่วยในกลุ่ม ICU ทั้งหมด 203 ราย (ร้อยละ 50.8) และกลุ่ม NICU ทั้งหมด 197 ราย (ร้อยละ 49.2) เป็นการวิเคราะห์ทางสถิติแบบกลุ่มย่อย (subgroup analysis) พบว่าในกลุ่ม ICU มีอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันในผู้ป่วยที่ได้ CM และ BC จำนวน 31 ราย (ร้อยละ 51.7) และ 78 ราย (ร้อยละ 54.5) ตามลำดับและไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า odds ratio เท่ากับ 1.12 (95% CI 0.61 – 2.05, p-value 0.71) อัตราการเกิดภาวะพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้ CM และ BC จำนวน 31 ราย (ร้อยละ 51.7) และ 83 ราย

(ร้อยละ 58.0) ตามลำดับและไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า odds ratio เท่ากับ 1.29 (95% CI 0.71 – 2.37, p-value 0.40)

ในขณะที่เมื่อวิเคราะห์ในกลุ่ม NICU พบอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันในผู้ป่วยที่ได้ CM และ BC จำนวน 45 ราย (ร้อยละ 65.2) และ 83 ราย (ร้อยละ 64.8) ตามลำดับและไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า odds ratio เท่ากับ 0.98 (95% CI 0.53 – 1.82, p-value 0.96) อัตราการเกิดภาวะพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้ CM และ BC จำนวน 36 ราย (ร้อยละ 52.2) และ 75 ราย (ร้อยละ 58.6) ตามลำดับและไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า odds ratio เท่ากับ 1.29 (95% CI 0.72 – 2.34, p-value 0.39) (ตารางที่ 3)

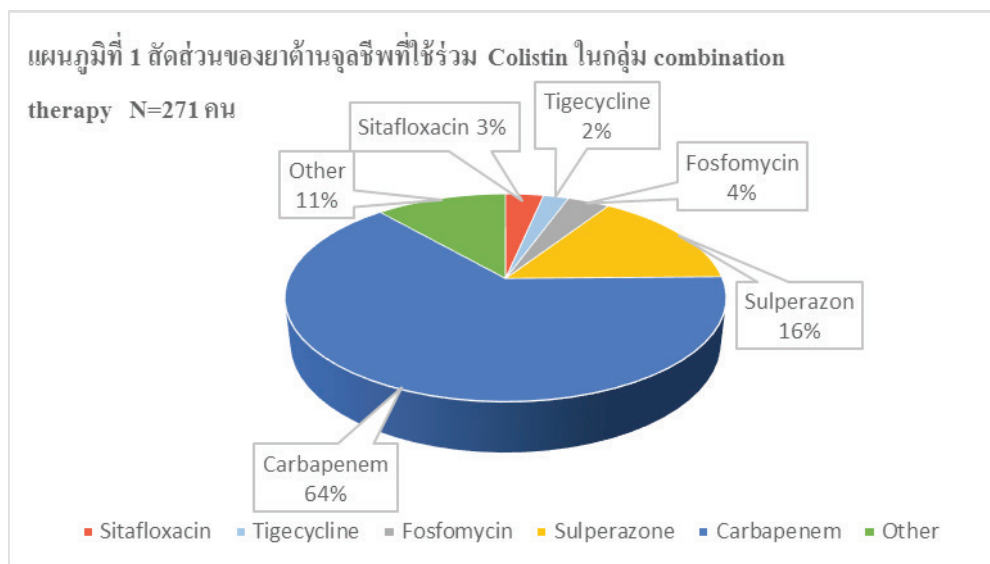
ตารางที่ 3 อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันและอัตราการเกิดภาวะพิษต่อไตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเมื่อจำแนกเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาในและนอกหอผู้ป่วยบำบัดวิกฤต

Outcomes	Colistin monotherapy (n = 129)	Colistin-based Combination therapy (n = 271)	p-value	Odds ratio (95% CI)
ICU (n = 203)				
28-day mortality -n (%)	31 (51.7)	78 (54.5)	0.71	1.12 (0.61 - 2.05)
Nephrotoxicity -n (%)	31 (51.7)	83 (58.0)	0.40	1.29 (0.71 - 2.37)
Non-ICU (n = 197)				
28-day mortality -n (%)	45 (65.2)	83 (64.8)	0.96	0.98 (0.53 - 1.82)
Nephrotoxicity -n (%)	36 (52.2)	75 (58.6)	0.39	1.29 (0.72 -2.34)

ICU: Intensive care unit

ในผู้ป่วยกลุ่ม BC ทั้งหมด 271 ราย พบว่าชนิดของยาต้านจุลชีพที่มีการใช้ร่วมกับยาโคลิสตินมากที่สุดคือยาในกลุ่ม carbapenems ซึ่งพบว่ามีการใช้ร่วมด้วย ร้อยละ 64 รองลงมาคือ ยา cefoperazone-sulbactam

(sulperazon) คิดเป็นร้อยละ 16 นอกจากนี้ยังมีการใช้ fosfomycin, sitafloxacin และ tigecycline คิดเป็นร้อยละ 4,3 และ 2 ตามลำดับ ส่วนที่เหลืออีก ร้อยละ 11 เป็นการใช้อยาต้านจุลชีพในกลุ่มอื่นๆ (แผนภูมิที่ 1)



แผนภูมิที่ 1 ชนิดของยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยาโคลิสตินในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่น

อภิปรายผล สรุปและข้อเสนอแนะ

การรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลด้วยยาต้านจุลชีพ แนะนำให้มีการปรับการรักษาตามแบบแผนความไวของเชื้อต่อยาและข้อมูลทางระบาดวิทยาของแต่ละสถานพยาบาล (local epidemiologic data)⁽²³⁾ สำหรับ *A. baumannii* MDR ที่เป็นเชื้อก่อโรคสำคัญในประเทศไทยทั้งปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia: HAP) รวมถึงปอดอักเสบติดเชื้อจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia: VAP) การศึกษาก่อนหน้านี้ทั้งที่ทำในหลอดทดลองและในมนุษย์ ยังคงให้ผลที่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบการใช้ยาเดี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพหลายขนาน เช่น microbiological eradication, ICU mortality, hospital mortality, length of stay และ nephrotoxicity เป็นต้น⁽¹¹⁻¹⁸⁾ ซึ่งประเด็นพิจารณาของการใช้ยาเดี่ยวโคลิสตินคือ การใช้ยาที่ตรงกับความไวของเชื้อ ลดอุบัติการณ์การเกิดเชื้อดื้อยาในอนาคตและภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาหลายขนาน เช่น การแพ้ยา การเกิด *Clostridium difficile* associated diarrhea เป็นต้น ในขณะที่การใช้โคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นคือ การหวังผลการเสริมฤทธิ์ของยาเพื่อเพิ่ม

ประสิทธิภาพของการรักษา (synergistic or additive effect) หรือการให้ยาต้านจุลชีพอีกหนึ่งชนิดเพื่อหวังผลลดระยะเวลาในการให้ยาโคลิสตินและทำให้อัตราการเกิดภาวะพิษต่อไตลดลง⁽²⁴⁻²⁶⁾ ผลการศึกษาในครั้งนี้จะช่วยประกอบการตัดสินใจในการให้ยาเดี่ยวโคลิสตินหรือการใช้ยาโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่นในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าเมื่อเปรียบเทียบการใช้ CM กับ BC เพื่อเป็นรักษาแบบจำเพาะ ในผู้ป่วย *A. baumannii* MDR HAP/ VAP ที่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน และอัตราการเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี odds ratio เท่ากับ 1.02 และ 0.77 ตามลำดับ ซึ่งให้ผลคล้ายคลึงกับการศึกษาในต่างประเทศก่อนหน้านี้^(14,15,18) ถึงแม้ผู้ป่วยในกลุ่ม BC จะมีโรคไตเป็นโรคประจำตัวอยู่เดิมสูงกว่า แต่ไม่ได้ทำให้เกิดอัตราการเกิดภาวะพิษต่อไตแทรกซ้อนโรคไตเรื้อรังเดิม (acute on top chronic kidney disease) ต่างจากกลุ่ม CM ผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยหนักที่มีความรุนแรงของโรคสูง จึงต้องได้รับการดูแลรักษาในหอผู้ป่วยบำบัดวิกฤต เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาทั้งอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน และอัตราการเกิดพิษต่อไตใน

ผู้ป่วยที่ใช้ CM และ BC ก็ผลให้ที่ไม่แตกต่างกัน โดยมี odds ratio เท่ากับ 1.12 และ 1.29 ตามลำดับ นั้นหมายความว่า การใช้ CM เพียงพอในการรักษาผู้ป่วย A. baumannii MDR HAP/ VAP แบบจำเพาะ รวมไปถึงผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคสูงในหอผู้ป่วยบำบัดวิกฤต

โดยสรุปในเวชปฏิบัติเราสามารถให้การรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจาก A. baumannii MDR ที่เป็นสาเหตุสำคัญของปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลด้วยการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดเดี่ยวที่มีแบบแผนความไวของเชื้อต่อยาชนิดนั้นเพื่อเป็นการรักษาแบบจำเพาะ (specific treatment) โดยไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตและอัตราการเกิดภาวะพิษต่อไตแทนการใช้ยาต้านจุลชีพมากกว่าหนึ่งชนิดได้ นอกจากผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกันแล้ว การเลือกใช้ยารักษาจำเพาะด้วยยาเดี่ยว ยังอาจช่วยลดการเกิดเชื้อดื้อยาที่มีแนวโน้มทวีความรุนแรงของปัญหาเพิ่มขึ้นได้ในอนาคต เป็นส่วนหนึ่งของการสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อให้เป็นไปตามนโยบายของกระทรวงสาธารณสุขด้วยการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุสมผล (rational drug use: RDU) และยังอาจช่วยลดต้นทุนการรักษาทั้งทางตรงและทางอ้อมจากการใช้ยาต้านจุลชีพที่มากเกินไปจนจำเป็น ซึ่งเป็นการส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อให้เกิดความคุ้มค่าสอดคล้องกับบริบททางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. O'Neill J. Review on antimicrobial resistance. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations [Internet]. 2014 [2020, Mar, 6]. Available from: www.amr-review.org/sites/default/files/AMRReviewPaperTacklingacrisisforthehealthandwealthofnations1.pdf.
2. สำลี ใจดี. รายงานสถานการณ์ระบบยา ประจำปี 2553. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร. คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2554; 15-18.
3. Maleewong U, editors. Bangkok: แผนงานสร้างกลไกเฝ้าระวัง และพัฒนาระบบยา (กพย.) คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2010.
4. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center Thailand (NARST). Antimicrobial resistance 2000-2017 [Internet]. 2017 [2020, Mar, 7]. Available from: www.narst.dmsc.moph.go.th
5. Wan Jie Gu, et al. Colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. International Journal of Antimicrobial Agents. 2014; 44: 477-485.
6. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of Acinetobacter infections. Clin Infect Dis 2010; 51: 79-84.
7. Thamlikitkul V. Colistin: Antimicrobial for treatment resistant gram negative bacterial infection. Siriraj Medical Bulletin. 2008; 1: 152-8.
8. Michalopoulos A, Karatza D. Multidrug resistant gram-negative infections: the use of colistin [Internet]. 2014 [2020, Mar, 6]. Available from: www.doi.org/10.1586/eri.10.88
9. Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant gram-negative infections: what are the treatment options? Drugs 2009; 69: 1879-901.
10. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT, Black D, et al. The Sanford guideline to antimicrobial therapy 2016. 46th ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy; 2016. p112.



11. Acar Kaya I, et al. Evaluation of the synergistic effect of a combination of Colistin and tigecycline against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Pak J Med Sci*. 2017; 33(2): 393-397.
12. Pintip Pongpech, et al. Antibacterial Activity of Carbapenem-Based Combinations Against Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Med Assoc Thai*. 2010; 93(2): 161-71.
13. Zusman O, Avni T, Leibovici L, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and Carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 5104-11.
14. Gul Ruhsar Yilmaz, et al. Colistin alone or combined with sulbactam or Carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries*. 2015; 9(5): 476-485.
15. Mical Paul, et al. Colistin alone versus Colistin plus Meropenem for treatment of severe infections caused by Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2018.
16. Thamlikitkul V. A guide to the control and prevention of antimicrobial resistant bacteria in the hospital. Nonthaburi: Health Systems Research Institute; 2015.
17. Chatsuwan T, Paveenkittiporn W, Dubbs P. Activity of antimicrobial combinations against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and the association with resistance mechanisms: implication for treatment of infections caused by multidrug-resistant isolates [online]. 2017 [2020, Mar, 6]. Available from: www.cuir.car.chula.ac.th/handle/123456789/62952
18. Simsek F, et al. Colistin against colistin-only-susceptible *Acinetobacter baumannii*-related infections: Monotherapy or combination therapy? *Indian journal of medical microbiology*. 2012; 30: 448-452.
19. Bernard, R. (2000). *Fundamentals of biostatistics* (5th ed.). Duxbury: Thomson learning, 384-385.
20. Fleiss, J. L., Levin, B., Paik, M. C. (2003). *Statistical methods for rates and proportions* (3rd ed.). John Wiley & Sons, 76.
21. Ngamjarus C., Chongsuvivatwong V. (2014). *n4Studies: Sample size and power calculations for android*. The Royal Golden Jubilee Ph.D. Program - The Thailand Research Fund & Prince of Songkla University.
22. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Macleod AM, Barsoum RS, Mehta RL, et al. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Inter Suppl* 2012; 2: 8-12.
23. Reechaipichitkul W. HAP, VAP and HCAP guidelines: from guidelines to clinical practice. *Srinagarind Medical Journal*. 2010; 25 (1): 87-94.
24. Kanankaeng W, Sriphong P. Regimens and clinical outcomes of antimicrobial uses in hospital-acquired pneumonia caused by drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Thai Journal of Pharmacy Practice* 2019; 11: 470-82.
25. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikit-kul V. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infectious caused by multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 402-6.



26. Anusornsangiam W, Somsak N, Rahong W,
Chaiya song S, Chaiyasong C. Incidence of
adverse affect by colistin used in hospital.
Journal of Science and Technology
Mahasarakham University. 2017; 36: 589-96.