



ผลการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อซีเนโตแบคทีเรียบอมมานิไอ ที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานด้วยแบบแผนการรักษาที่มียาไทเกซัยคลิน เปรียบเทียบกับที่มียาโคลิสติน

บุษยา เดชปิ่น ภ.บ. บริบาลทางเภสัชกรรม¹

วิทยา หวังสมบุญศิริ พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ²

ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล ภ.ด. เภสัชกรรม^{1*}

¹ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

² แผนกวิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ นครสวรรค์ ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: thitima.w@pharm.chula.ac.th

Vajira Med J. 2018; 62(3): 209-22

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2018.20>

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อซีเนโตแบคทีเรียบอมมานิไอที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน (multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB) ด้วยแบบแผนการรักษาที่มี tigecycline (tigecycline-based) ที่มี colistin (colistin-based) และที่มี tigecycline ร่วมกับ colistin (TC-combination) ในด้านอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน อาการแสดงทางคลินิกดีขึ้น การเกิดไตบาดเจ็บเฉียบพลันและตับบาดเจ็บ รวมทั้งศึกษาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน

วิธีการดำเนินงานวิจัย: เก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง พ.ศ. 2555 ถึง 2558 ในผู้ใหญ่ที่ได้รับ tigecycline และ/หรือ colistin เพื่อรักษาปอดอักเสบจาก MDRAB ติดต่อกันอย่างน้อย 3 วัน

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยผ่านเกณฑ์ 264 ราย เพศชาย ร้อยละ 61 อายุมัธยฐาน 65 ปี จำแนกตามแบบแผนยาที่ได้รับเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ tigecycline-based (66 ราย), colistin-based (85 ราย) และ TC-combination (113 ราย) พบอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ร้อยละ 62.1, 45.9 และ 58.4 ($p>0.05$) อาการแสดงทางคลินิกดีขึ้น ร้อยละ 34.8, 49.4 และ 39.8 ($p>0.05$) ไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ร้อยละ 15.2, 47.1 และ 58.4 ($p<0.05$) และตับบาดเจ็บ ร้อยละ 16.7, 5.9 และ 7.1 ($p<0.05$) ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง tigecycline-based กับ colistin-based พบว่า tigecycline-based มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วันสูงกว่า ($p<0.05$) การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพบปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ได้แก่ septic shock (OR 3.11; 95% CI 1.81-5.34) การรักษาดูแลด้วย tigecycline-based (OR 2.83; 95% CI 1.33-6.01) ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (OR 2.30; 95% CI 1.29-4.09) มี Charlson Comorbidity Index (CCI) มากกว่าหรือเท่ากับ 5 คะแนน (OR 1.98; 95% CI 1.02-3.87) และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี (OR 1.77; 95% CI 1.04-3.04)

สรุป: ผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ที่ได้รับ tigecycline-based มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน สูงกว่ากลุ่ม colistin-based อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ได้แก่ septic shock การได้รับการรักษาดูแลด้วยแบบแผน tigecycline-based ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน การมี CCI มากกว่าหรือเท่ากับ 5 และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี



Outcomes of Tigecycline-based Versus Colistin-based Therapy in the Treatment of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Pneumonia

Budsaya Dejpun PharmD (Pharmaceutical Care)¹

Wittaya Wangsomboonsiri MD²

Thitima Wattanavijitkul PhD (Clinical Pharmaceutical Sciences)^{1*}

¹ Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

² Department of Medicine, Division of Infection Disease Sawanpracharak Hospital, Nakhon Sawan, Thailand.

* Corresponding author, e-mail address: thitima.w@pharm.chula.ac.th

Vajira Med J. 2018; 62(3): 209-22

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2018.20>

Abstract

Objectives: To compare outcomes of patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) pneumonia receiving tigecycline-based, colistin-based and tigecycline-colistin (TC) combination regimen in terms of 30-day mortality rate, clinical improvement, acute kidney injury and liver injury during the treatment. Predictors of 30-day mortality were also identified.

Methods: A retrospective study was conducted between January 2012 and December 2015 at Sawanpracharak Hospital, a tertiary care center in Thailand. Adult patients with MDRAB pneumonia treated with tigecycline and/or colistin for more than 3 consecutive days were included in the study.

Results: There were 264 patients (61% male) who met the inclusion criteria. The median age was 65 years. Patients were categorized into three groups: tigecycline-based (n=66), colistin-based (n=85) and TC-combination (n=113). The 30-day mortality rates were 62.1%, 45.9% and 58.4% ($p>0.05$), clinical improvement 34.8%, 49.4% and 39.8% ($p>0.05$), acute kidney injury 15.2%, 47.1% and 58.4% ($p<0.05$) and liver injury 16.7%, 5.9% and 7.1% ($p<0.05$), respectively. Comparison of the 30-day mortality rates of tigecycline-based versus colistin-based showed that the mortality rate of the tigecycline-based group was significantly higher ($p<0.05$). Logistic regression analysis identified septic shock (OR 3.11; 95% CI 1.81-5.34), tigecycline-based regimen (OR 2.83; 95% CI 1.33-6.01), acute kidney injury (OR 2.30; 95% CI 1.29-4.09), Charlson Comorbidity Index (CCI) more than or equal to 5 (OR 1.98; 95% CI 1.018-3.87) and age more than 60 years (OR 1.77; 95% CI 1.04-3.04) as predictors of 30-day mortality.

Conclusions: Patients with MDRAB pneumonia receiving tigecycline-based regimen had a significantly higher 30-day mortality rate than those receiving colistin-based regimen. Predictors of 30-day mortality included septic shock, tigecycline-based regimen, acute kidney injury, CCI more than 5 and age more than 60 years

Keywords: tigecycline, colistin, pneumonia, *Acinetobacter baumannii*, multidrug-resistant

บทนำ

ปอดอักเสบเป็นโรคแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล โดยเชื่อที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยเป็นแบคทีเรียแกรมลบ โดยมี *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) พบบ่อยเป็นอันดับสาม รองจาก *Pseudomonas aeruginosa* และ *Klebsiella pneumoniae*¹ สำหรับ *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายขนาน (multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB) เป็นสาเหตุสำคัญของปอดอักเสบในโรงพยาบาลและปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ² โดยอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB สูงถึงร้อยละ 40-60^{3, 4} ข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ⁵ ปี พ.ศ. 2559 รายงานผลความไวของเชื้อดื้อยา colistin, amikacin, ampicillin/sulbactam, imipenem, meropenem, ceftazidime และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 99.9, 48.0, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2 และ 27.7 ตามลำดับ จากผลดังกล่าวทำให้การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB มีความยากมากขึ้น *A. baumannii* สามารถดื้อยาอย่างรวดเร็วด้วยกลไกที่หลากหลาย เช่น การสร้างเอนไซม์ β -lactamase การลดการนำยาเข้าเซลล์โดยการลดจำนวน porin หรือการสร้าง efflux pump เพิ่มการขับยาออกจากเซลล์⁶ ดังนั้นการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB จึงควรใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด⁷

ข้อมูลของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ปี พ.ศ. 2559 พบว่าผลความไวของเชื้อดื้อยา tigecycline, amikacin, cefoperazone/sulbactam, imipenem, meropenem, ceftazidime และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 98.0, 46.0, 37.0, 29.0, 30.0, 24.0 และ 26.0 ตามลำดับ ส่วน colistin มีข้อมูลในปี พ.ศ. 2558 ผลความไวร้อยละ 99.0 จากข้อมูลดังกล่าวส่งผลให้ ยา colistin และ tigecycline เป็นยาทางเลือกที่นำมาใช้เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB เพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่องในแต่ละปี อาการไม่พึงประสงค์จากยา colistin ที่พบค่อนข้างบ่อย คือ พิษต่อไต ส่วนยา tigecycline อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน โดยมีข้อควรระวัง

และคำเตือนเกี่ยวกับภาวะตับทำงานผิดปกติ อย่างไรก็ตาม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ยังไม่เคยมีการเก็บรวบรวมข้อมูลผลของการใช้ยาดังกล่าวมาก่อน

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจาก MDRAB ด้วยแบบแผนการรักษาที่มี tigecycline (tigecycline-based treatment) แบบแผนการรักษาที่มี colistin (colistin-based treatment) และแบบแผนการรักษาที่มี tigecycline ร่วมกับ colistin (TC-combination) โดยประเมินผลลัพธ์หลักคือ อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ผลลัพธ์รองคือ การมีอาการแสดงทางคลินิกดีขึ้น การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน และการเกิดภาวะตับบาดเจ็บระหว่างได้รับการรักษาโดยรวม ข้อมูลแบบย้อนหลัง ตลอดจนศึกษาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน เพื่อเป็นแนวทางให้มีการใช้ยาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาเชิงวิเคราะห์โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการการวิจัยโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์เลขที่ 28/2560 โดยกลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยปอดอักเสบจากเชื้อ MDRAB ที่รับการรักษาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ ที่รับการรักษาด้วยยา tigecycline หรือ colistin ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558

เกณฑ์การคัดเข้า

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline หรือ colistin แบบหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน
2. อายุ 18 ปี ขึ้นไป
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยปอดอักเสบในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia, HAP) นิยามคือปอดอักเสบจากการติดเชื้อที่เกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยนอนรักษาในโรงพยาบาลแล้วอย่างน้อย 72 ชั่วโมง หรือ ปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia, VAP) หมายถึงปอดอักเสบจากการติดเชื้อที่เกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยหายใจอย่างน้อย 72 ชั่วโมง

4. มีผลเสมหะพบเชื้อ MDRAB คือ *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่มต่อไปนี้อย่างน้อย 3 กลุ่ม ได้แก่ aminoglycosides, cephalosporins, β -lactamase inhibitors (BLBIs), fluoroquinolones และ carbapenems⁸

เกณฑ์การคัดออก

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline หรือ colistin เข้าภายใน 1 ปี
2. ผู้ป่วยวัณโรค
3. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่สมบูรณ์

การเก็บรวบรวมข้อมูล

รวบรวมข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ ดังต่อไปนี้ อายุ เพศ โรคประจำตัว ข้อมูลการใช้ยาต้านจุลชีพขณะรับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ระยะเวลาอนโรโรงพยาบาล ระยะเวลาใส่เครื่องช่วยหายใจ ระยะเวลาถอนท่อผู้ป่วยวิกฤต ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) ภาวะ septic shock ภาวะติดเชื้อที่ระบบอื่น การส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่น และ อุณหภูมิร่างกาย ผลห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การทำงานของไต การทำงานของตับ ผลทางโลหิตวิทยา ผลการเพาะเชื้อจากเสมหะ หรือสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ

ผลลัพธ์ที่ศึกษา

1. การเสียชีวิตภายใน 30 วัน หมายถึง การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) ภายใน 30 วัน หลังเริ่มการรักษาด้วยยา tigecycline หรือ colistin กรณีที่ผู้ป่วยถูกส่งไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่น หรือแพทย์อนุญาตให้กลับบ้านก่อน 30 วัน ข้อมูลการเสียชีวิตจะได้มาจากฝ่ายทะเบียนของที่ว่าการอำเภอเมืองนครสวรรค์
2. การมีอาการแสดงทางคลินิกดีขึ้น หมายถึง หลังจากผู้ป่วยได้รับยาอย่างน้อย 3 วัน ผู้ป่วยผ่านเกณฑ์ต่อไปนี้อย่างน้อย 3 ข้อ ได้แก่ (1) ภาพถ่ายรังสีทรวงอกมี infiltrations ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับภาพถ่ายรังสีทรวงอกก่อนได้รับยา (2) อุณหภูมิร่างกายต่ำกว่า 37.8 องศาเซลเซียส (3) เม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วง $4-12 \times 10^3$ เซลล์/ดล. (4) เสมหะ

ลดลง (5) สามารถหยุดการใช้เครื่องช่วยหายใจได้

3. ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute kidney injury) จำแนกความรุนแรงเป็น 3 ระดับ ตาม KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury⁹ โดยประเมินหลังจากผู้ป่วยได้รับยาอย่างน้อย 3 วัน ดังนี้

ระดับที่ 1 ผู้ป่วยมีค่า serum creatinine (sCr) เพิ่มขึ้น 1.5-1.9 เท่าจากค่าเดิม (baseline) หรือ sCr เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มก./ดล.

ระดับที่ 2 ผู้ป่วยมี sCr เพิ่มขึ้น 2.0-2.9 เท่าจากค่าเดิม

ระดับที่ 3 ผู้ป่วยมี sCr เพิ่มขึ้น 3.0 เท่าของค่าเดิม หรือ sCr เพิ่มขึ้นถึงมากกว่าหรือเท่ากับ 4 มก./ดล. หรือ ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy)

4. ภาวะตับบาดเจ็บ หมายถึง ในระหว่างการรักษา ผู้ป่วยมีค่า liver function test ที่ผิดปกติโดยใช้เกณฑ์พิจารณาภาวะตับบาดเจ็บจากยา (drug-induced liver injury) ของ American College of Gastroenterology (ACG) clinical guideline¹⁰ โดยประเมินหลังจากผู้ป่วยได้รับยาอย่างน้อย 3 วัน ดังนี้

4.1 ดับอักเสบบ หมายถึง ALT/ULN มากกว่าหรือเท่ากับ 3 และ (ALT/ULN $\div$ ALP/ULN) มากกว่าหรือเท่ากับ 5

4.2 ภาวะคั่งของน้ำดี หมายถึง ALT/ULN มากกว่าหรือเท่ากับ 2 และ (ALT/ULN $\div$ ALP/ULN) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2

4.3 แบบผสม หมายถึง ALT/ULN มากกว่าหรือเท่ากับ 3 และ ALT/ULN มากกว่าหรือเท่ากับ 2 และ (ALT/ULN $\div$ ALP/ULN) มีค่าอยู่ระหว่าง 2-5

โดย upper limit of normal range (ULN) คือ ค่าขอบบนของค่าปกติ สำหรับ alanine aminotransferase (ALT) คือ 40 IU/L ส่วน alkaline phosphatase (ALP) คือ 117 IU/L ในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่าเดิม (baseline) สูงกว่า ULN จะใช้ค่าเดิมของผู้ป่วยเป็นแทน ULN

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS Version 22 (SPSS. Co., Ltd., Bangkok, Thailand) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p -value < 0.05 ข้อมูลแบบไม่ต่อเนื่อง

รายงานในรูปแบบ ความถี่ ร้อยละ และทดสอบความแตกต่างโดยใช้ Chi-squared test หรือ ใช้ Fisher's exact test กรณีที่ข้อมูลมีความถี่น้อยกว่า 5 เกินร้อยละ 20 ของชุดข้อมูล ข้อมูลแบบต่อเนื่องทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลโดยวิธี Shapiro-Wilk ข้อมูลที่มีการแจกแจงปกติรายงานเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบความแตกต่างโดยใช้ ANOVA ข้อมูลที่มีการแจกแจงไม่ปกติ รายงานเป็นค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ เปรียบเทียบความแตกต่างโดยใช้ Kruskal-Wallis test วิเคราะห์ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ด้วยวิธีการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก (logistic regression)

ผลการวิจัย

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในช่วง 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 มีผู้ป่วยที่ได้รับ tigecycline หรือ colistin ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้า 324 ราย ผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษา 60 ราย ได้แก่ ผู้ป่วยวินิจฉัยโรค 48 ราย ได้รับยา tigecycline หรือ colistin เข้าในระยะเวลา 1 ปี 9 ราย เวชระเบียนไม่สมบูรณ์ 3 ราย ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยในการศึกษาจำนวน 264 ราย มีอายุมัธยฐาน 65 ปี (พิสัยควอไทล์ 51-77 ปี) เป็นเพศชาย 161 ราย (ร้อยละ 61) เป็นผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ 199 ราย (ร้อยละ 75.4) มีค่ามัธยฐานของ Charlson comorbidity index (CCI) 3 คะแนน (พิสัยควอไทล์ 1-4) โรคประจำตัวของผู้ป่วยที่พบ 3 อันดับแรก ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดสมอง และโรคหลอดเลือดหัวใจ ร้อยละ 46.2, 36.7 และ 29.9 ตามลำดับ

จำแนกผู้ป่วยตามแบบแผนการรักษาที่ได้รับได้เป็น 3 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่ได้รับแบบแผนที่มี tigecycline (tigecycline-based) แบบแผนที่มี colistin (colistin-based) และแบบแผนที่มี tigecycline ร่วมกับ colistin (TC-combination) เมื่อวิเคราะห์ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มพบว่าผู้ป่วยมีลักษณะพื้นฐานส่วนใหญ่ใกล้เคียงกัน ลักษณะที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ได้แก่ ผู้ป่วยกลุ่ม tigecycline-based มีอายุสูงกว่าและมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันหรือการทำงานของไตลดลงก่อนรักษาปอดอักเสบจาก

MDRAB มากกว่ากลุ่มอื่น ผู้ป่วยกลุ่ม TC-combination มีสัดส่วนผู้ป่วยส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่นและผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองสูงกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock ถึงร้อยละ 50.8 การติดเชื้อที่ระบบอื่นร่วมด้วยที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ติดเชื้อในกระแสเลือด ติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน ร้อยละ 51.5, 23.1 และ 9.1 ตามลำดับ โดยสัดส่วนของการติดเชื้อระบบอื่นร่วมด้วยของผู้ป่วยแต่ละแบบแผนการรักษาไม่แตกต่างกัน

ผู้ป่วยที่ได้รับ tigecycline-based และ colistin-based มีสัดส่วนที่ได้รับการรักษาแบบ monotherapy ไม่แตกต่างกัน มีผู้ป่วย 96 ราย ที่ได้รับยาต้านจุลชีพอื่นร่วมด้วย ได้แก่ cefoperazone/sulbactam (52 ราย) และ carbapenems (45 ราย) และ fosfomycin (1 ราย) ผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มมีระยะเวลาที่ได้รับยาไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1) ผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline ทุกราย (179 ราย) ได้รับยาขนาด 100 มิลลิกรัม (มก.) หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ครั้งแรกตามด้วย 50 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin แบบหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (198 ราย) มีขนาดยามัธยฐาน 300 มก./วัน (พิสัยควอไทล์ 200-300 มก./วัน) มีผู้ป่วย 100 ราย (ร้อยละ 50.5) ได้รับ colistin แบบพ่นละอองฝอยร่วมด้วย มีผู้ป่วย 84 ราย (ร้อยละ 42.4) ที่ได้รับ colistin loading dose

มีผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 30 วัน 146 ราย (ร้อยละ 55.3) และผู้ป่วยที่อาการแสดงทางคลินิกดีขึ้น 110 ราย (ร้อยละ 41.7) ช่วงระหว่างการรักษาพบภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน 116 ราย (ร้อยละ 43.9) พบภาวะตับบาดเจ็บ 24 ราย (ร้อยละ 9.1) อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วันของผู้ป่วยกลุ่ม tigecycline-based, colistin-based และ TC-combination พบร้อยละ 62.1, 45.9 และ 58.4 ตามลำดับ ($p > 0.05$) อาการแสดงทางคลินิกดีขึ้น พบร้อยละ 34.8, 49.4 และ 39.8 ตามลำดับ ($p > 0.05$) ผู้ป่วยที่ได้รับ colistin คือ ผู้ป่วยกลุ่ม colistin-based และ TC-combination เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างการรักษามากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา tigecycline-based อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) คิดเป็นร้อยละ 47.1, 58.4 และ 15.2 ตามลำดับ ผู้ป่วยกลุ่ม tigecycline-based เกิดตับบาดเจ็บ

มากกว่าผู้ป่วยกลุ่ม colistin-based และ TC-combination อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) คิดเป็นร้อยละ 16.7, 5.9 และ 7.1 ตามลำดับ (ตารางที่ 2) เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วันระหว่าง tigecycline-based กับ colistin-based พบว่ากลุ่ม tigecycline-based มีอัตราการตายสูงกว่ากลุ่ม colistin-based อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ตารางที่ 3 และตารางที่ 4 แสดงผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียวและพหุตัวแปรตามลำดับ พบปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ได้แก่

ภาวะ septic shock พบความเสี่ยงเป็น 3 เท่า ของผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ septic shock การได้รับการรักษาด้วยแบบแผน tigecycline-based พบความเสี่ยงเป็น 2.8 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับแบบแผน colistin-based การมีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างการรักษา พบความเสี่ยงสูงขึ้น 2.2 เท่า ของผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ การมี CCI 5 คะแนนขึ้นไป พบความเสี่ยงเป็น 1.9 เท่า ของผู้ป่วยที่มี CCI น้อยกว่า 5 คะแนน และผู้ป่วยที่มีอายุ 60 ปี ขึ้นไป พบความเสี่ยงเป็น 1.8 เท่า ของผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 1:

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลผู้ป่วย	Total (n=264)	Tigecycline- based (n=66)	Colistin- based (n=85)	TC- combination (n=113)	p- value
อายุ (ปี), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	65 (51-77)	72 (58-82)	63 (49-74)	65 (48-76)	0.007 [#]
เพศชาย (ร้อยละ)	161 (61)	37 (56.1)	54 (63.5)	70 (61.9)	0.623 [*]
จำนวนผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ เครื่องช่วยหายใจ (ร้อยละ)	199 (75.4)	48 (72.7)	66 (77.6)	85 (75.2)	0.784 [*]
Charlson comorbidity index มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	3 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	3 (2-5)	0.077
โรคประจำตัว (ร้อยละ)					
โรคความดันโลหิตสูง	122 (46.2)	28 (42.4)	35 (41.2)	59 (52.2)	0.236 [*]
โรคหลอดเลือดสมอง	97 (36.7)	21 (31.8)	25 (29.4)	51 (45.1)	0.048 [*]
โรคหลอดเลือดหัวใจ	79 (29.9)	20 (30.3)	24 (28.2)	35 (31.0)	0.914 [*]
โรคหอบหืด/ถุงลมโป่งพอง	52 (19.7)	8 (12.1)	22 (25.9)	22 (19.5)	0.108 [*]
โรคเบาหวาน	49 (18.6)	12 (18.2)	11 (12.9)	26 (23.0)	0.196 [*]
โรคมะเร็ง	28 (10.6)	11 (16.7)	6 (7.1)	11 (9.7)	0.151 [*]
ระยะเวลารักษาในโรงพยาบาล ^a (วัน), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	14 (10-21)	13 (9-22)	16 (10-24)	13 (10-19)	0.136 [#]
ระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ^a (วัน), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	8 (5-13)	7 (4-13)	10 (6-16)	8 (5-11)	0.078 [#]
ระยะเวลารักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต ^a (วัน), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	7 (4-13)	8 (3-17)	7 (3-13)	8 (4-11)	0.764 [#]
จำนวนผู้ป่วยที่มีไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ก่อนรักษา (ร้อยละ)	49 (18.6)	25 (37.9)	4 (4.7)	20 (17.7)	0.000 [*]

ตารางที่ 1:

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	Total (n=264)	Tigecycline- based (n=66)	Colistin- based (n=85)	TC- combination (n=113)	p- value
จำนวนผู้ป่วยที่ส่งถูกส่งตัวมาจาก โรงพยาบาลอื่น (ร้อยละ)	110 (41.7)	20 (30.30)	33 (38.8)	57 (50.4)	0.025*
จำนวนผู้ป่วยรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (ร้อยละ)	140 (53.0)	35 (53.0)	49 (57.6)	56 (49.6)	0.529*
จำนวนผู้ป่วยที่สัมผัสกับเชื้ออื่นร่วมด้วย (ร้อยละ)	61 (23.1)	20 (30.3)	17 (20.0)	24 (21.2)	0.763*
จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) (ร้อยละ)	66 (25.0)	21 (31.8)	14 (16.5)	31 (27.4)	0.071*
จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock (ร้อยละ)	134 (50.8)	29 (43.9)	47 (55.3)	58 (51.3)	0.379*
จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อที่ระบบอื่น ร่วมด้วย					
จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือด (ร้อยละ)	61 (23.1)	12 (18.2)	19 (22.4)	30 (26.5)	0.431*
จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ)	136 (51.5)	35 (53.0)	40 (47.1)	61 (54.0)	0.603*
จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อผิวหนังและ เนื้อเยื่ออ่อน (ร้อยละ)	24 (9.1)	4 (6.1)	9 (10.6)	11 (9.7)	0.633*
จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อในช่องท้อง (ร้อยละ)	17 (6.4)	6 (9.1)	7 (8.2)	4 (3.5)	0.234**
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพอื่น ร่วมด้วย (ร้อยละ)	96 (36.4)	19 (28.8)	34 (40.0)	43 (38.1) ^b	0.323*
cefoperazone/sulbactam	52 (19.7)	7 (10.6)	24 (28.2)	21 (18.6)	0.024*
carbapenems	45 (17.0)	11 (16.7)	10 (11.8)	24 (21.2)	0.213*
fosfomycin	1 (0.4)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.250**
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา monotherapy (ร้อยละ)	98 (37.1)	47 (71.2)	51 (60.0)	0 (0.0)	0.704 ^c
ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	10 (7-14)	9 (6-14)	10 (7-14)	10 (7-14)	0.223 [#]

หมายเหตุ เปรียบเทียบ 3 กลุ่ม โดย # ใช้สถิติ Kruskal-Wallis test *ใช้สถิติ chi-squared **ใช้สถิติ Fisher's exact test

^a ระยะเวลาก่อนสัมผัสเชื้อ MDRAB ^b มีผู้ป่วย 3 รายได้รับทั้ง cefoperazone/sulbactam และ carbapenems ^c เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม tigecycline-based และ colistin-based โดยใช้สถิติ chi-squared

ตารางที่ 2:

ผลการรักษาจำแนกตามแผนการรักษา

ผลการรักษา	Total (n=264)	Tigecycline- based (n=66)	Colistin- based (n=85)	TC- combination (n=113)	p-value
จำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 30 วัน (ร้อยละ)	146 (55.3)	41 (62.1)	39 (45.9)	66 (58.4)	0.094*
จำนวนผู้ป่วยมีอาการแสดงทางคลินิกดีขึ้น (ร้อยละ)	110 (41.7)	23 (34.8)	42 (49.4)	45 (39.8)	0.127*
ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (ร้อยละ)	116 (43.9)	10 (15.2)	40 (47.1)	66 (58.4)	0.000*
ระดับที่ 1	15 (5.7)	1 (1.5)	2 (2.4)	12 (10.6)	
ระดับที่ 2	44 (16.7)	5 (7.6)	18 (21.2)	21 (18.6)	0.000**
ระดับที่ 3	57 (21.6)	4 (6.1)	20 (23.5)	33 (29.2)	
ภาวะตับบาดเจ็บจากยา (ร้อยละ)	24 (9.1)	11 (16.7)	5 (5.9)	8 (7.1)	0.045*
ตับอักเสบ	1 (0.4)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ท่อน้ำดีอุดตัน	21 (8.0)	9 (13.7)	5 (5.9)	7 (6.2)	0.140**
แบบผสม	2 (0.8)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.9)	

หมายเหตุ: เปรียบเทียบ 3 กลุ่มโดยใช้สถิติ chi-squared *ใช้สถิติ Fisher's exact test

ตารางที่ 3:

ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน โดยการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (n=264)

ปัจจัย	รอดชีวิต (n=118)	เสียชีวิต (n=146)	Odds ratio (95% CI)	p-value
เพศ				
- เพศหญิง	41 (34.7)	62 (42.5)		กลุ่มอ้างอิง
- เพศชาย	77 (65.3)	84 (57.5)	0.721 (0.437-1.191)	0.203
อายุ				
- อายุน้อยกว่า 60 ปี	60 (50.8)	52 (35.6)		กลุ่มอ้างอิง
- อายุมากกว่า 60 ปี	58 (49.2)	94 (64.4)	1.870 (1.140-3.068)	0.013
CCI				
- CCI < 5	100 (84.7)	103 (70.5)		กลุ่มอ้างอิง
- CCI ≥ 5	18 (15.3)	43 (29.5)	2.319 (1.254-4.291)	0.006
มะเร็ง				
- ไม่เป็น	106 (89.8)	130 (89.0)		กลุ่มอ้างอิง
- เป็นโรคมะเร็ง	12 (11.2)	16 (11.0)	1.087 (0.493-2.398)	0.837

ตารางที่ 3:

ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน โดยการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (n=264) (ต่อ)

ปัจจัย	รอดชีวิต (n=118)	เสียชีวิต (n=146)	Odds ratio (95% CI)	p-value
หอผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษ				
- รักษาในหอผู้ป่วยสามัญ	62 (52.5)	90 (61.6)		กลุ่มอ้างอิง
- รักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต	56 (47.5)	56 (38.4)	0.689 (0.421-1.126)	0.138
Septic shock				
- ไม่มี	76 (64.4)	54 (37.0)		กลุ่มอ้างอิง
- มีภาวะ septic shock	42 (35.6)	92 (63.0)	3.085 (1.861-5.108)	0.000
ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน				
- ไม่มี	78 (66.1)	70 (47.9)		กลุ่มอ้างอิง
- มีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน	40 (33.9)	76 (52.1)	2.117 (1.283-3.493)	0.004
แบบแผนการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ				
- Colistin-based	46 (39.0)	39 (26.7)		กลุ่มอ้างอิง
- Tigecycline-based	25 (21.2)	41 (28.1)	1.934 (1.005-3.725)	0.048
- TC-combination	47 (39.8)	66 (45.2)	0.604 (0.342-1.065)	0.081

ตารางที่ 4:

ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน โดยวิเคราะห์พหุตัวแปร (n=264)

ตัวแปร	OR (95% CI)	p-value
Septic shock	3.11 (1.81-5.34)	0.000
การได้รับแบบแผน tigecycline-based ^a	2.83 (1.33-6.01)	0.007
ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างการรักษา	2.30 (1.29-4.09)	0.005
CCI มากกว่าหรือเท่ากับ 5 คะแนน	1.98 (1.01-3.87)	0.044
อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี	1.77 (1.04-3.04)	0.037

หมายเหตุ ^a เมื่อกำหนดกลุ่ม colistin-based เป็นกลุ่มอ้างอิง

วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม tigecycline-based มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin-based และ TC-combination (62.1% vs 45.9% vs 58.4%) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นของ Chuang และคณะ¹¹ ที่พบว่าการใช้ยา tigecycline (n=175) เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB มีอัตราการเสียชีวิตสูงร้อยละ 60.7 และผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin (n=119) มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 44.1 ($p<0.05$) เนื่องจากลักษณะของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline-based มีสัดส่วนผู้ป่วยภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน/การทำงานของไตลดลงก่อนได้รับยามากกว่าผู้ป่วยกลุ่ม colistin-based และผู้ป่วยกลุ่ม TC-combination คือ ร้อยละ 37.9, 4.7 และ 17.7 ตามลำดับ ($p<0.05$) (ตารางที่ 1) มีอายุที่มากกว่า และสัดส่วนผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ การมีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันและอายุมาก เป็นปัจจัยเพิ่มการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบ และทั้ง 2 ปัจจัยมีผลต่อการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ของผู้ป่วยในการศึกษานี้ อีกทั้งผู้ป่วยกลุ่ม tigecycline-based ยังมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis ที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ colistin-based และ TC-combination แต่การศึกษาครั้งนี้ให้ผลที่ต่างจากการศึกษาของ Kim และคณะ¹² ทำการศึกษาอื่นหลังเปรียบเทียบผลการรักษา ระหว่าง tigecycline-based และ colistin-based ในผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB/XDRAB ผลการศึกษาพบว่ากลุ่ม tigecycline-based (n=30) และกลุ่ม colistin-based (n=40) มีอัตราการเสียชีวิตไม่ต่างกัน คือ ร้อยละ 33 และ 30 ตามลำดับ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษาดังกล่าวมีสัดส่วนผู้ป่วย VAP ในกลุ่มที่ได้รับ colistin-based มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ tigecycline-based คือ ร้อยละ 80 และ 63 ตามลำดับ ($p=0.12$)

จากการศึกษานี้พบว่าการใช้ยา TC-combination มีอัตราการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ colistin-based สอดคล้องกับการศึกษาของธนา ขอเจริญพรและคณะ⁷ ซึ่งทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ XDRAB เพื่อเปรียบเทียบผลของการใช้ยา colistin ร่วมกับยาอื่น ๆ ได้แก่ colistin ร่วมกับยา sulbactam หรือ colistin

ร่วมกับ carbapenems หรือ TC-combination พบว่าอัตรา การเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับ TC-combination สูงกว่า กลุ่มอื่น ๆ แต่จากลักษณะกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ TC-combination พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง มีคะแนน CCI ที่สูงกว่า และมีจำนวนผู้ป่วย sepsis ที่มากกว่าผู้ป่วยกลุ่ม colistin-based

การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ติดเชื้อระบบอื่นร่วมด้วย โดยระบบที่พบมากที่สุดคือ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ติดเชื้อในกระแสเลือด และติดเชื้อผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน ร้อยละ 51.1, 23.1 และ 9.1 ตามลำดับ โดยสัดส่วนผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่ติดเชื้อระบบอื่นร่วมด้วยไม่แตกต่างกัน จึงอาจส่งผลต่อ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline-based เสียชีวิตมากกว่า ผู้ป่วยกลุ่มอื่น เนื่องมาจากการออกฤทธิ์ของยา tigecycline เป็นเพียงยับยั้งการเจริญของเชื้อ (bacteriostatic) และ มีการกระจายตัวไปสู่ปอดบริเวณ epithelium lining fluid ในเลือด และในปัสสาวะในสัดส่วนที่น้อยเมื่อเทียบกับอวัยวะอื่น เช่น ผิวหนัง ในช่องท้อง ซึ่งส่งผลต่อระดับยาอยู่ต่ำกว่า MIC ของเชื้อ *A. baumannii*^{13, 14} ประกอบกับการศึกษา ในหลอดทดลองพบว่า colistin มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ MDRAB ดีกว่า tigecycline¹⁵

การได้รับ empirical therapy ผู้ป่วยที่ได้รับ cefoperazone/sulbactam และ ยากลุ่ม carbapenems มาก่อนได้รับยา tigecycline หรือ colistin พบร้อยละ 12.1 และ 39.0 ตามลำดับ โดยสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยา ดังกล่าวแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ colistin-based มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ cefoperazone/sulbactam มากกว่าผู้ป่วยกลุ่ม tigecycline-based และ TC-combination (ตารางที่ 1) ซึ่งจากการศึกษาของธนา ขอเจริญพร⁷ ผู้ป่วยที่เริ่ม active regimen (carbapenems, sulbactam, tigecycline และ colistin) เร็วจะมีอัตราการเสียชีวิตที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่เริ่มยาช้า

การได้รับ combination therapy ในการศึกษามีผู้ป่วย 96 ราย (ร้อยละ 36.4) ได้รับยาอื่นร่วมด้วย ได้แก่ cefoperazone/sulbactam 52 ราย (ร้อยละ 19.7) carbapenems 45 ราย (ร้อยละ 17.0) และ fosfomycin 1 ราย (ร้อยละ 0.4) โดยพบผู้ป่วยกลุ่ม tigecycline-based

มีสัดส่วนได้รับ combination น้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่ม colistin-based และ TC-combination มีการศึกษาที่เกี่ยวกับการผล synergistic ของยาต้านจุลชีพในการยับยั้งเชื้อ *A. baumannii* ที่ผ่านมา เช่น การของการศึกษาของ Jean และคณะ¹⁶ พบว่าการใช้ยา tigecycline ร่วมกับยา imipenem มีผล synergistic กัน และการศึกษาของ Temocin และคณะ¹⁷ พบว่าการใช้ยา sulbactam ร่วมกับยา meropenem, tigecycline และ colistin มีผล synergistic กัน ร้อยละ 47.0, 27.0 และ 17.0 ของ isolates ที่ทำการทดสอบทั้งหมดตามลำดับ แต่มี antagonist กับ colistin ร้อยละ 6.6 และการศึกษาของ Marie และคณะ¹⁸ พบว่าการใช้ sulbactam ร่วมกับยา meropenem มีผล synergistic กัน ร้อยละ 44.4 และ colistin ร้อยละ 53.7 โดยมีผลต่อยับยั้งเชื้อแบบ bactericidal และไม่พบผล antagonist ต่อกัน จากข้อมูลของผู้ป่วยในการศึกษาจะเห็นว่าสัดส่วนผู้ป่วยกลุ่ม colistin-based ได้รับยา combination กับยา sulbactam มากกว่ากลุ่ม tigecycline-based ซึ่งยา sulbactam ที่มีผล synergist กับ colistin ได้ร้อยละ 53.7 สอดคล้องกับการศึกษาของ ธนา ขจรเจริญพร⁷ พบว่าการใช้ยา sulbactam ในขนาดสูง (6 กรัม/วัน) มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB อย่างไรก็ดีตามขนาดยา sulbactam ของการศึกษานี้ค่อนข้างต่ำ (4.5 กรัม/วัน) เมื่อเทียบกับการศึกษาดังกล่าว

การศึกษานี้พบว่าระหว่างการรักษามีการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา อาจเนื่องจากยา colistin ทำให้เกิด acute tubular necrosis การทำงานของไตที่ผิดปกติจาก colistin สามารถกลับสู่ภาวะปกติได้เมื่อปรับลดขนาดหรือหยุดยา จึงควรติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ส่วนการเกิดตับบาดเจ็บพบในกลุ่มที่ได้รับ tigecycline-based (16.7%) มากกว่ากลุ่ม colistin-based (5.9%) และ TC-combination (7.1%) อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถระบุได้แน่ชัดว่าเกิดจากยา tigecycline เนื่องจากอาจมีปัจจัยอื่นที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะตับบาดเจ็บได้

ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ได้แก่ ภาวะ septic shock การได้รับการรักษาด้วยแบบแผน tigecycline-based การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างการรักษา การมี CCI 5 คะแนนขึ้นไป และการมีอายุ 60 ปีขึ้นไป การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock พบความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงขึ้น 3 เท่า ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Jean¹⁶ และการศึกษาของ Özvatan¹⁹ ที่พบว่า septic shock มีผลเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตเป็น 6.12 เท่า (95% CI 2.75-13.64) อาจเนื่องจากภาวะดังกล่าวมีผลเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตและอาจส่งผลทำให้เกิดภาวะไตวายหรือตับอักเสบตามมาได้ การมีคะแนน CCI สูงหรือการมีความรุนแรงของโรคร่วมมาก มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของ Li²² พบว่าการได้รับล้างไตเป็นปัจจัยที่มีผลเพิ่มการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบ ($p=0.008$) การศึกษาของ Gursel²³ พบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีอายุมากกว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิต การรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ที่มีปัจจัยดังกล่าวควรมีการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิด

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง จึงไม่สามารถควบคุมลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย ตลอดจนขนาดและชนิดของยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมด้วย กลุ่ม tigecycline-based มีสัดส่วนผู้สูงอายุและผู้ป่วยภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันก่อนได้รับการรักษา ที่สูงกว่ากลุ่ม colistin-based ซึ่งอาจส่งผลต่อการเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิต การประเมินความรุนแรงความเจ็บป่วยไม่สามารถใช้ APACHE II ได้ เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้รับการตรวจ arterial blood gas ทุกรายจึงไม่ทราบค่า pH ในกระแสเลือด ซึ่งเป็นปัจจัยที่ใช้ในการประเมิน APACHE II

สรุป

ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB กลุ่มที่ได้รับยา colistin-based มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วันต่ำกว่า และมีอาการแสดงทางคลินิกดีขึ้นสูงกว่ากลุ่ม

tigecycline-based และ TC-combination ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ได้แก่ ภาวะ septic shock การได้รับยา tigecycline-based การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน CCI มากกว่าหรือเท่ากับ 5 คะแนน และมีอายุ 60 ปีขึ้นไป

ปัจจุบันมีรายงานการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii* เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะกับยา tigecycline¹¹ โรงพยาบาลควรให้ความสำคัญอย่างเร่งด่วนในการทบทวนแนวทางการควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลเพื่อลดอัตราการติดเชื้อดื้อยารายใหม่ตลอดจนทบทวนแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อ

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณแพทย์ พยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ที่ได้ให้คำแนะนำ รวมทั้งเจ้าหน้าที่ฝ่ายเวชระเบียนและสถิติที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลและรวบรวมประวัติผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Danchaivijitr S, Judaeng T, Sripalakij S, Naksawas K, Plipat T. Prevalence of nosocomial infection in Thailand 2006. J Med Assoc Thai. 2007;90(8):1524-9.
2. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016;63(5):61-111.
3. Kalin G, Alp E, Coskun R, Demiraslan H, Gundogan K, Doganay M. Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: do we really need this treatment?. J Infect Chemother. 2012;18(6):872-7.
4. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL, Bernabeu-Wittel IM, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis. 2003;36(9):1111-8.
5. National Antimicrobial Resistance Surveillance center Thailand. Antibigrams 2016 [cited 2015 8 july]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/index.html>.
6. Agustí C, Pujol M, Argerich MJ, Ayats J, Badía M, Domínguez MA, et al. Short-term effect of the application of selective decontamination of the digestive tract on different body site reservoir ICU patients colonized by multi-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 2002;49:205-9.
7. Khawcharoenporn T, Pruetpongpun N, Tiamsak P, Rutchanawech S, Mundy L, Apisarnthanarak A. Colistin-based treatment for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. Int J Antimicrob Agents. 2014;43(4):378-82.
8. 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(3):268-81.
9. Group AKIW. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute kidney injury. Kidney Int. 2012;2:1-141.

10. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-66.
11. Chuang YC, Cheng CY, Sheng WH, Sun HY, Wang JT, Chen YC, et al. Effectiveness of tigecycline-based versus colistin- based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis. *BMC Infect Dis*. 2014;14:1-8.
12. 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(3):1-11.
13. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2010;68(2):140-51.
14. Burkhardt O, Rauch K, Kaefer V, Hadem J, Kielstein JT, Welte T. Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint. *International journal of antimicrobial agents*. 2009;34(1):101-2.
15. Dizbay M, Altuncevic A, Sezer BE, Ozdemir K, Arman D. Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;32(1):29-32.
16. Jean SS, Hsieh TC, Hsu CW, Lee WS, Bai KJ, Lam C. Comparison of the clinical efficacy between tigecycline plus extended-infusion imipenem and sulbactam plus imipenem against ventilator-associated pneumonia with pneumonic extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia, and correlation of clinical efficacy with in vitro synergy tests. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(6):924-33.
17. Temocin F, Erdinc FS, Tulek N, Demirelli M, Ertem G, Kinikli S, et al. Synergistic effects of sulbactam in multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Braz J Microbiol* 2015;46(4):1119-24.
18. Marie MA, Krishnappa LG, Alzahrani AJ, Mubarak MA, Alyousef AA. A prospective evaluation of synergistic effect of sulbactam and tazobactam combination with meropenem or colistin against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2015;15(4):24-9.
19. Ozvatan T, Akalin H, Sinirtas M, Ocakoglu G, Yilmaz E, Hepe Y, et al. Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia: Treatment and prognostic factors in 356 cases. *Respirology*. 2016;21(2):363-9.
20. Chang HC, Chen YC, Lin MC, Liu SF, Chung YH, Su MC, et al. Mortality risk factors in patients with *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Formos Med Assoc* 2011;110(9): 564-71.
21. Tseng CC, Liu SF, Wang CC, Tu ML, Chung YH, Lin MC, et al. Impact of clinical severity index, infective pathogens, and initial empiric antibiotic use on hospital mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 2012;40(7):648-52.

22. Li G, Cook DJ, Thabane L, Friedrich JO, Crozier TM, Muscedere J, et al. Risk factors for mortality in patients admitted to intensive care units with pneumonia. *Respir Res.* 2016;17(1):1-9.
23. Gursel G, Aydogdu M, Ozyilmaz E, Ozis TN. Risk factors for treatment failure in patients with ventilator-associated pneumonia receiving appropriate antibiotic therapy. *J Crit Care.* 2008;23(1):34-40.