

ผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยาไทเกซัยคลินและโคลิสติน ในการรักษาโรคปอดอักเสบ
จากการติดเชื้อซีเนโตแบคเตอร์ บอมมานิไอ ที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2560
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

OUTCOMES OF TIGECYCLINE-BASED AND COLISTIN-BASED TREATMENT
IN MULTIDRUG-RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII* PNEUMONIA



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2017

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยาไทเกซัยคลินและโคลิสติน ใน
การรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อซีเนโตแบคเตอร์
บอมมานิไอ ที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน
โดย นางสาวบุษยา เดชปิ่น
สาขาวิชา เกสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คนบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สุกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สุธาทิพย์ พิชญ์ไพบุลย์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.วิชัย สันติมาลีวรกุล)

บุษยา เดชปิ่น : ผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยาไทเทกซัยคลินและโคลิสติน ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อซีเนโตแบคเตอร์ บอมมานีโอ ที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน (OUTCOMES OF TIGECYCLINE-BASED AND COLISTIN-BASED TREATMENT IN MULTIDRUG-RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII* PNEUMONIA) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. ญ. ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล, 92 หน้า.

ยาทางเลือกสำหรับบอซีเนโตแบคเตอร์ บอมมานีโอ ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายขนาน (Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB) มีจำกัด ผลการทดสอบความไวของเชื้อที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ พบว่า MDRAB ดื้อต่อยาหลายกลุ่มแต่ยังไวต่อยาไทเทกซัยคลินและยาโคลิสติน การศึกษานี้มี 2 ส่วน ส่วนที่ 1 เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังเพื่อเปรียบเทียบการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ระหว่างการรักษาด้วยแบบแผนที่มียาไทเทกซัยคลินกับแบบแผนที่มียาโคลิสติน รวมทั้งศึกษาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ส่วนที่ 2 เป็นการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อติดตามประเมินผลการรักษาของแบบแผนที่ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าจากผลการศึกษาในส่วนที่ 1

วิธีการดำเนินงานวิจัย: ส่วนที่ 1 เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับยาไทเทกซัยคลินหรือยาโคลิสติน เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ติดต่อกันอย่างน้อย 3 วัน ณ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 โดยเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล อาการแสดงทางคลินิกที่เพิ่มขึ้น การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน การเกิดภาวะตับบาดเจ็บระหว่างได้รับการรักษา วิเคราะห์ปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ของผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB โดยใช้สถิติการถดถอยโลจิสติก และส่วนที่ 2 เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ระหว่างเดือน กันยายน ถึง ตุลาคม พ.ศ. 2560 ติดตามอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล อาการแสดงทางคลินิกที่เพิ่มขึ้น และการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน และการเกิดภาวะตับบาดเจ็บระหว่างได้รับการรักษาของแบบแผนที่ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าจากผลการศึกษาในส่วนที่ 1

ผลการวิจัย: ส่วนที่ 1 ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือก 264 ราย อายุ 65 ปี (พิสัยควอไทล์ 51-77 ปี) เป็นเพศชายร้อยละ 61.0 จำแนกผู้ป่วยตามแบบแผนของยาที่ได้รับ ได้แก่ แบบแผนที่มียาไทเทกซัยคลิน (66 ราย) แบบแผนที่มียาโคลิสติน (85 ราย) และแบบแผนที่มียาไทเทกซัยคลินร่วมกับยาโคลิสติน (113 ราย) พบอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ร้อยละ 62.1, 45.9 และ 58.4 ($p>0.05$) อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 54.5, 47.1 และ 58.4 ($p>0.05$) อาการแสดงทางคลินิกที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 40.9, 47.1 และ 41.6 ($p>0.05$) พบภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันร้อยละ 15.2, 47.1 และ 58.4 ($p<0.05$) ภาวะตับบาดเจ็บร้อยละ 16.7, 5.9 และ 7.1 ตามลำดับ ($p<0.05$) จากการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพบปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน คือ septic shock (OR, 3.113; 95% CI, 1.813-5.344) การได้รับการรักษาด้วยแบบแผนที่มียาไทเทกซัยคลิน (OR, 2.830; 95% CI, 1.332-6.014) ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (OR, 2.296; 95% CI, 1.289-4.091) การมี Charlson Comorbidity Index (CCI) 5 คะแนนขึ้นไป (OR, 1.984; 95% CI, 1.018-3.869) และอายุ 60 ปีขึ้นไป (OR, 1.774; 95% CI, 1.036-3.037) ส่วนที่ 2 ผู้ป่วย 30 ราย ได้รับแบบแผนที่มียาโคลิสติน อายุเฉลี่ย 66 ± 13 ปี มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ร้อยละ 46.7 อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 46.7 อาการแสดงทางคลินิกที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 66.7 พบภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันร้อยละ 73.3 และผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับบาดเจ็บร้อยละ 0

สรุป: จากการศึกษาย้อนหลังพบผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ที่ได้รับแบบแผนที่มียาโคลิสติน มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ต่ำกว่ากลุ่มที่มียาไทเทกซัยคลิน ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ได้แก่ septic shock การได้รับการรักษาด้วยแบบแผนที่มียาไทเทกซัยคลิน ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน การมี CCI 5 คะแนนขึ้นไป และอายุ 60 ปีขึ้นไป การศึกษาแบบไปข้างหน้ายืนยันผลการรักษาที่ดีจากแบบแผนที่มียาโคลิสติน ทั้งนี้ควรติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด

ภาควิชา เภสัชกรรมปฏิบัติ

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2560

5776114533 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS: TIGECYCLINE, COLISTIN, PNEUMONIA, ACINETOBACTER BAUMANNII, MULTIDRUG RESISTANT

BUDSAYA DEJPUN: OUTCOMES OF TIGECYCLINE-BASED AND COLISTIN-BASED TREATMENT IN MULTIDRUG-RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII* PNEUMONIA. ADVISOR: ASST. PROF. THITIMA WATTANAVIJITKUL, Ph.D., 92 pp.

Treatment options for multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) are very limited. Sawanpracharak hospital drug susceptibility test showed that most MDRAB were resistant to multiple antibiotic classes, but remained susceptible to colistin and tigecycline. There were 2 parts in this study. Part I, a retrospective study, aimed to compare treatment outcomes during treatment with tigecycline or colistin. Predictors of 30-day mortality were also identified. Then the regimen with better treatment outcomes was evaluated in a prospective manner in Part II.

Methods: Part I is a retrospective analytical study conducted in adult patients with MDRAB pneumonia treatment with tigecycline or colistin for more than 3 consecutive days between 1 January 2012 and 31 December 2015 at Sawanpracharak hospital. Thirty-day mortality rate, hospital mortality rate, clinical improvement, acute kidney injury and drug-induced liver injury were compared. Predictors of 30-day mortality were analysed by logistic regression. Part II is a prospective descriptive study between September and October 2017 to evaluate the regimen with better treatment outcomes in terms of 30-day mortality rate, hospital mortality rate, clinical improvement, acute kidney injury and drug-induced liver injury.

Results: Part I. There were 264 patients (61% male) met inclusion criteria. The median age was 65 years (IQR 51-77 years). Patients were categorized into three groups: tigecycline-based (n=66), colistin-based (n=85) and tigecycline-colistin combination (n=113). The 30-day mortality rates were 62.1%, 45.9% and 58.4% ($p>0.05$), hospital mortality rates were 54.5%, 47.1% and 58.4% ($p>0.05$), rates of clinical improvement 40.9%, 47.1% and 41.6% ($p>0.05$), 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. Logistic regression analysis identified septic shock (OR 3.113; 95% CI 1.813-5.344), tigecycline-based regimen (OR 2.830; 95% CI 1.332-6.014), acute kidney injury (OR 2.296; 95% CI 1.289-4.091), Charlson Comorbidity Index (CCI) ≥ 5 (OR 1.984; 95% CI 1.018-3.869) and age ≥ 60 years (OR 1.774; 95% CI 1.036-3.037) as predictors of 30-day mortality. Part II. There were 30 patients received colistin-based. The mean age was 66 ± 13 years. The 30-day mortality rate were 46.7%, hospital mortality rate were 46.7%, clinical improvement was 66.7% acute kidney injury was 73.3% and liver injury was 0%.

Conclusion: Patients with MDRAB pneumonia receiving colistin-based regimen had a lower 30-day mortality rate than those receiving tigecycline-based regimen. Predictors of 30-day mortality included septic shock, tigecycline-based regimen, acute kidney injury, CCI ≥ 5 and age ≥ 60 years. Prospective study confirmed that colistin-based is an appropriate treatment for patients with MDRAB pneumonia and their renal function during should be monitored closely.

Department: Pharmacy Practice

Field of Study: Clinical Pharmacy

Academic Year: 2017

Student's Signature

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกศชกรหญิง ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล อาจารย์ที่
ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ซึ่งเป็นที่ปรึกษา ให้คำแนะนำ ช่วยเหลือ และแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ
ตลอดจนดูแลเป็นกำลังใจให้ผู้วิจัยเสมอมา ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้
ขอขอบพระคุณ นายแพทย์วิทยา หวังสมบุญศิริ แพทย์อายุรกรรมโรคติดเชื้อ แผนกอายุรกรรม
โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ที่ให้ความช่วยเหลือและแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ เพื่อให้งานวิจัยมี
ความถูกต้องและสมบูรณ์มากขึ้น ขอขอบพระคุณคุณอาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัช
ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ประสิทธิ์ประสาทความรู้ ให้สามารถนำมาปฏิบัติในการวิจัย
ครั้งนี้ ขอขอบพระคุณพ่อ แม่ และครอบครัว ที่ให้ความรักและกำลังใจแก่ผู้วิจัยตลอดมา
ขอขอบคุณหัวหน้างาน เพื่อนร่วมงาน และเพื่อนๆ ทุกท่าน ขอขอบคุณ พี่ออย พี่โจ ปอง ฝ่าย
พินิต น้องจิบ น้องต๋อง และน้องน้ำ ที่ให้ความช่วยเหลือสนับสนุนและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยตลอดมา
และช่วยเหลือในด้านการเขียนให้มีความถูกต้องและน่าอ่านมากยิ่งขึ้น ขอขอบคุณพี่ ๆ อธิการภาค
ที่งานบัณฑิตคณะเภสัชศาสตร์ฯ ที่ให้ความช่วยเหลือติดตามประสานงานด้านการศึกษามาโดย
ตลอด สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบคุณแพทย์และพยาบาล ที่ได้ให้คำแนะนำ และอำนวยความสะดวก
ในการเก็บข้อมูล รวมทั้งเจ้าหน้าที่ฝ่ายเวชระเบียนและสถิติที่อำนวยความสะดวกในการรวบรวม
ประวัติผู้ป่วย จนทำให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

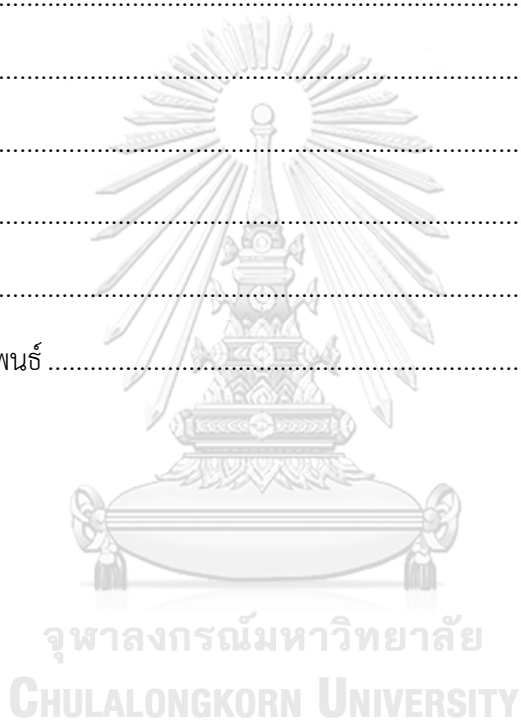
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
รายการคำย่อ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 ปัญหาการวิจัย.....	2
1.3 กรอบแนวความคิด.....	3
1.4 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
1.6 คำจำกัดความที่ใช้ในการศึกษา.....	5
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
2.1 ลักษณะและกลไกการติดยาของเชื้อ <i>A. baumannii</i>	7
2.2 ยาที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB.....	9
2.3 งานวิจัยที่ศึกษาการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB.....	15
2.4 งานวิจัยที่ศึกษาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบ.....	38
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	42
ส่วนที่ 1 การศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง.....	42
3.1 ขอบเขตการวิจัย.....	42

3.2 การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา.....	42
3.3 การดำเนินงานวิจัย	43
3.4 เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย	44
3.5 การประเมินผลลัพธ์ของการรักษา.....	44
3.6 การวิเคราะห์ทางสถิติ	45
ส่วนที่ 2 ศึกษาเก็บข้อมูลไปข้างหน้า.....	45
3.1 ขอบเขตการวิจัย	45
3.2 การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา.....	45
3.3 การดำเนินงานวิจัย	46
3.5 การประเมินผลลัพธ์ของการรักษา.....	46
3.6 การวิเคราะห์ทางสถิติ	46
บทที่ 4 ผลการศึกษาและอภิปรายผลการศึกษา	47
ส่วนที่ 1 การศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง	47
4.1 ข้อมูลของผู้ป่วย	47
4.2 ผลการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB.....	54
4.3 ปัจจัยทำนายนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน	57
4.4 อภิปรายผลการศึกษา	60
ส่วนที่ 2 การศึกษาเก็บข้อมูลไปข้างหน้า	64
4.1 ข้อมูลของผู้ป่วย	64
4.2 ยาที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB	68
4.3 ผลการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB.....	69
4.4 อภิปรายผลการศึกษา	70
บทที่ 5 สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ	71

รายการอ้างอิง	72
ภาคผนวก.....	82
ภาคผนวก ก	83
ภาคผนวก ข	84
ภาคผนวก ค	85
ภาคผนวก ง.....	86
ภาคผนวก จ	87
ภาคผนวก ฉ	88
ภาคผนวก ช	89
ภาคผนวก ฌ	91
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	92



สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 การปรับขนาดยา ampicillin/sulbactam	10
ตารางที่ 2 ขนาดยา colistin.....	12
ตารางที่ 3 งานวิจัยที่ศึกษาการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB	32
ตารางที่ 4 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด	50
ตารางที่ 5 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแบ่งตามแบบแผนการรักษา	53
ตารางที่ 6 ผลการรักษาของผู้ป่วยทั้งหมด	54
ตารางที่ 7 ผลการรักษาของแต่ละแบบแผน	55
ตารางที่ 8 ผลการได้รับ monotherapy และ combination therapy	55
ตารางที่ 9 ผลการได้รับ tigecycline monotherapy และ colistin monotherapy	56
ตารางที่ 10 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว	58
ตารางที่ 11 ผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก	59
ตารางที่ 12 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย.....	65
ตารางที่ 13 การติดเชื้ออื่นและยาที่ได้รับมาก่อนการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB.....	66
ตารางที่ 14 การติดเชื้ออื่นร่วมด้วยและยาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา	67
ตารางที่ 15 ยาที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB	68
ตารางที่ 16 ผลการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB	69
ตารางที่ 17 อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน แบ่งตามแบบแผนยา.....	69

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 กรอบแนวความคิด..... 3

รูปภาพที่ 2 รูปร่าง colony ของเชื้อ *A. baumannii* 7

รูปภาพที่ 3 โครงสร้างยา subactam 9

รูปภาพที่ 4 โครงสร้างยา colistin..... 11

รูปภาพที่ 5 โครงสร้างยา tigecycline 12

รูปภาพที่ 6 ผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกเข้าการศึกษาส่วนที่ 1..... 47

รูปภาพที่ 7 ผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกเข้าการศึกษาส่วนที่ 2..... 64



รายการคำย่อ

กก.	= กิโลกรัม
มก.	= มิลลิกรัม
มล. (ml)	= มิลลิลิตร (milliliter)
มม.	= มิลลิเมตร
ล.	= ลิตร
<i>A. baumannii</i>	= <i>Acinetobacter baumannii</i>
ALP	= Alkaline Phosphatase
ALT	= Alanine Aminotransferase
AST	= Aspartate Aminotransferase
APACHE II	= Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II
ATB	= Antibiotics
AUC ₀₋₂₄	= Area under the curve
CCI	= Charlson Comorbidity index
CFU	= colony-forming unit (ปริมาณเชื้อต่อหน่วย)
Crcl	= Creatinine Clearance
CMS	= colistin methanesulfonate
CPIS	= Clinical Pulmonary Infection Score
Cr	= Creatinine
CRE	= Carbapenems - resistant <i>Enterobacteriaceae</i>
<i>E. coli</i>	= <i>Escherichia coli</i>
HAP	= Hospital acquired pneumonia
ICU	= Intensive Care Unit
IV	= Intravenous
<i>K. pneumoniae</i>	= <i>Klebsiella pneumoniae</i>
MDRAB	= Multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>

MIC	= Minimum Inhibitory Concentration
MRSA	= Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NARST	= National Anti-microbial Resistant Surveillance Center Thailand
<i>P. aeruginosa</i>	= <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>S. maltophilia</i>	= <i>Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia</i>
<i>Spp.</i>	= species
SAPS II	= Simplified Acute Physiology Score II
ULN	= Upper Limit of Normal
VAP	= Ventilator-associated pneumonia
XDRAB	= Extensively drug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

อซิเนโตแบคเตอร์ บอมมานิไอ (*Acinetobacter baumannii*, *A. baumannii*) เป็นเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาลที่กำลังเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศไทยและทั่วโลก *A. baumannii* เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อ ได้แก่ โรคปอดอักเสบ ติดเชื้อในช่องท้อง ติดเชื้อแผลผ่าตัด ติดเชื้อในกระแสเลือด เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ทางเดินปัสสาวะอักเสบ และเยื่อหูหัวใจอักเสบ [1] *A. baumannii* ที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน (Multidrug-resistant *A. baumannii*, MDRAB) เป็นสาเหตุสำคัญของปอดอักเสบในโรงพยาบาล และปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ [2] และอัตราการเสียชีวิตของโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB สูงถึงร้อยละ 40-60 [3-5]

A. baumannii สามารถดื้อยาได้อย่างรวดเร็วด้วยกลไกที่หลากหลาย เช่น การสร้างเอนไซม์ β -lactamase การลดการนำยาเข้าเซลล์โดยลดจำนวน porin หรือการสร้าง efflux pump เพื่อขับยาออกจากเซลล์ [1] ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ [6] ปี พ.ศ. 2559 ผลความไวของเชื้อต่อยา colistin, amikacin, ampicillin/sulbactam, imipenem/cilastatin, meropenem, ceftazidime และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 99.9, 48.0, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2 และ 27.7 ตามลำดับ ซึ่งถือว่ามีความไวที่ค่อนข้างต่ำ ส่งผลให้การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อการรักษาโรคติดเชื้อ *A. baumannii* มีความยากมากขึ้นและต้องใช้อย่างระมัดระวังมากกว่า 1 ชนิดในการรักษาเชื้อดื้อยา [7] ผลทดสอบความไวของยาต่อเชื้อ *A. baumannii* จากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาของโรงพยาบาลสุวรงค์ประชารักษ์ ปี พ.ศ. 2559 พบว่าผลความไวของเชื้อต่อยา tigecycline, amikacin, cefoperazone/sulbactam, imipenem/cilastatin, meropenem, ceftazidime และ piperacillin/tazobactam ร้อยละ 98, 46, 37, 29, 30, 24 และ 26 ตามลำดับ สำหรับยา colistin ปี พ.ศ. 2558 มีผลความไวร้อยละ 99 สำหรับอุบัติการณ์โรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลสุวรงค์ประชารักษ์ ปี พ.ศ. 2558 มีผู้ป่วยจำนวน 1292 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.7 (ข้อมูลการวินิจฉัยเฉพาะโรคหลักจึงทำให้มีอุบัติการณ์น้อยกว่าความเป็นจริง) ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลฯ ทั้งหมด และมีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 26 โดย *A. baumannii* เป็นเชื้อที่เป็นสาเหตุเป็นอันดับ 1 คือ ร้อยละ 36.7

จากข้อมูลดังกล่าวส่งผลให้ ยา colistin และ tigecycline เป็นยาทางเลือกที่นำมาใช้เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB เพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่องในแต่ละปี อาการไม่พึงประสงค์จากยา colistin ที่พบได้บ่อย คือ พิษต่อไต ส่วนยา tigecycline อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย

ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน โดยมีข้อควรระวังและคำเตือนเกี่ยวกับภาวะตับทำงานผิดปกติ อย่างไรก็ตามโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ยังไม่มีเก็บรวบรวมข้อมูลผลของการใช้ยาดังกล่าวมาก่อน

การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจาก MDRAB ด้วยแบบแผนการรักษาที่มี tigecycline (tigecycline-based treatment) เปรียบเทียบกับแผนการรักษาที่มี colistin (colistin-based treatment) และแบบแผนการรักษาที่มี tigecycline ร่วมกับ colistin (TC-combination) โดยประเมินผลการรักษาจากอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล การมีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน และการเกิดภาวะตับบาดเจ็บระหว่างได้รับการรักษา โดยรวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลัง ตลอดจนศึกษาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน เพื่อเป็นแนวทางให้มีการใช้ยาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยต่อไป

1.2 ปัญหาการวิจัย

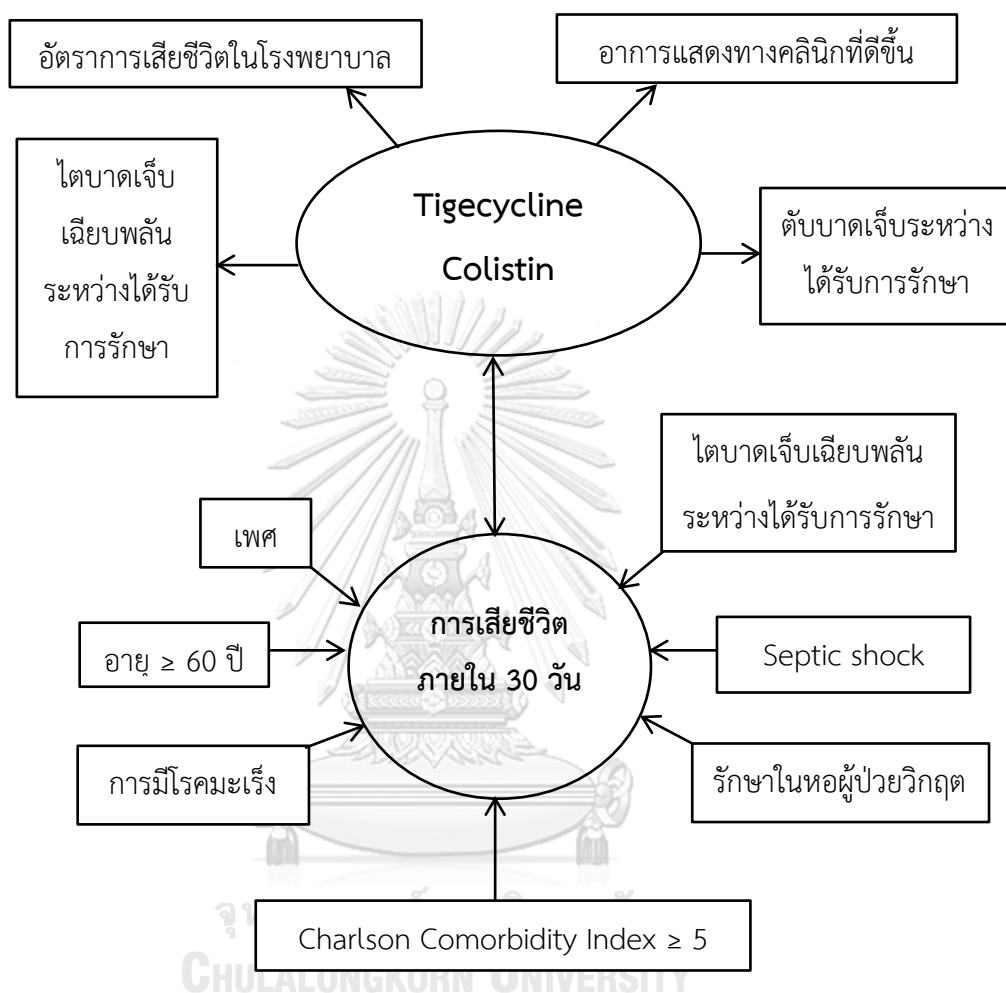
1.2.1 การรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ด้วยยา tigecycline หรือ colistin ให้ผลการรักษาแตกต่างกันหรือไม่โดยพิจารณาจากเกณฑ์ ดังนี้

- 1.2.1.1 อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน
- 1.2.1.2 อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล
- 1.2.1.3 การมีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น
- 1.2.1.4 การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างได้รับการรักษา
- 1.2.1.5 การเกิดภาวะตับบาดเจ็บระหว่างได้รับการรักษา

1.2.2 ปัจจัยใดดังต่อไปนี้เป็นปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ของผู้ป่วยปอดอักเสบ

- 1.2.2.1 เพศ
- 1.2.2.2 อายุ ≥ 60 ปี
- 1.2.2.3 Charlson Comorbidity Index (CCI) ≥ 5 คะแนน
- 1.2.2.4 การมีโรคมะเร็ง
- 1.2.2.5 รักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต
- 1.2.2.6 การมีภาวะ septic shock
- 1.2.2.7 การมีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างได้รับการรักษา
- 1.2.2.8 แบบแผนการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

1.3 กรอบแนวคิด



รูปภาพที่ 1 กรอบแนวคิด

1.4 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

การศึกษานี้มีการศึกษาแบ่งออกเป็น 2 ส่วน

ส่วนที่ 1 เป็นการศึกษาย้อนหลังมีวัตถุประสงค์เพื่อ

1. เปรียบเทียบผลการรักษาด้วยแบบแผนการรักษาที่มี tigecycline (tigecycline-based treatment) เปรียบเทียบกับแผนการรักษาที่มี colistin (colistin-based treatment) และแบบแผนการรักษาที่มี tigecycline ร่วมกับ colistin (TC-combination) ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB โดยพิจารณาจาก

- 1.1 อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน
- 1.2 อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล
- 1.3 จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น
- 1.4 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างได้รับการรักษา
- 1.5 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับบาดเจ็บระหว่างได้รับการรักษา

2. เพื่อศึกษาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ได้แก่

- 2.1 เพศ
- 2.2 อายุ ≥ 60 ปี
- 2.3 Charlson Comorbidity Index ≥ 5
- 2.4 การมีโรคประจำตัว
- 2.5 รักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต
- 2.6 การมีภาวะ septic shock
- 2.7 การมีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างได้รับการรักษา
- 2.8 แบบแผนการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

ส่วนที่ 2 เป็นการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อศึกษาผลของการใช้ยาจากแบบแผนการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ที่ให้ผลการรักษาที่ดีที่สุดจากการศึกษาส่วนที่ 1 ในหัวข้อต่อไปนี้

1. อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน
2. อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล
3. จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น
4. จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.5.1 ทราบผลการรักษาด้วยยา tigecycline และ colistin ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

1.5.2 ทราบปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ของผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB เพื่อปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษาให้มีประสิทธิภาพและปลอดภัยยิ่งขึ้น

1.6 คำจำกัดความที่ใช้ในการศึกษา

1.6.1 Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) หมายถึง *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพอย่างน้อย 3 กลุ่ม เช่น aminoglycosides, carbapenems, cephalosporins, β -lactams ร่วมกับ β -lactamases inhibitor, fluoroquinolones โดยเชื้อมีดื้อต่อยาอย่างน้อย 1 ชนิดในกลุ่มที่ทำการทดสอบ [8]

1.6.2 Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* (XDRAB) หมายถึง *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพเกือบทุกกลุ่มที่ทำการทดสอบ โดยยังไวเฉพาะต่อยาเท่ากับหรือน้อยกว่า 2 กลุ่ม [8]

1.6.3 ปอดอักเสบในโรงพยาบาล (Hospital Acquired Pneumonia, HAP) หมายถึง ปอดอักเสบที่เกิดขึ้นหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลตั้งแต่ 48 ชั่วโมง ขึ้นไป [2]

1.6.4 ปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (Ventilator Associated Pneumonia, VAP) หมายถึง ปอดอักเสบที่เกิดขึ้นหลังจากใส่เครื่องช่วยหายใจตั้งแต่ 48 ชั่วโมง ขึ้นไป [2]

1.6.5 การปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพล่าช้า หมายถึง การปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพตามผลเพาะเชื้อหลังจากวันที่รายงานผลตรวจเสมหะขึ้นเชื้อช้ากว่า 1 วัน

1.6.6 แบบแผนการใช้ยาต้านจุลชีพ ได้แก่ tigecycline-based, colistin-based หรือ tigecycline ร่วมกับ colistin (TC-combination) เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

1.6.7 ยาต้านจุลชีพที่ได้รับร่วมกัน หมายถึง การได้รับยาต้านจุลชีพพร้อมกันต่อเนื่องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 วัน เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

1.6.8 การมีโรคมะเร็งร่วมด้วย หมายถึง เป็นมะเร็งในระยะที่ยังมีการดำเนินไปของโรคที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การฉายรังสี การให้ยาเพื่อควบคุมโรคมะเร็ง หรือเป็นมะเร็งที่ยังมีการดำเนินไปของโรคแต่ไม่สามารถให้การรักษาได้

1.6.9 ภาวะช็อกเหตุติดเชื้อ (septic shock) หมายถึง ผู้ป่วยที่แพทย์มีการระบุไว้ในเวชระเบียนว่ามี septic shock

1.6.10 อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน จากทุกสาเหตุ (30-day mortality rate) หมายถึง จำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตหลังจากเริ่มการรักษาด้วย tigecycline หรือ colistin ภายใน 30 วัน ต่อผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา

1.6.11 อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ (hospital mortality) หมายถึง จำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาลสวรงค์ประชารักษ์ต่อผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา

1.6.12 อาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น (clinical improvement) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพอย่างน้อย 7 วัน ที่มีการเขียนในประวัติระบุว่าอาการดีขึ้น จนแพทย์พิจารณาหยุดยาต้านจุลชีพ หรือแพทย์อนุญาตให้กลับบ้านได้ หรือส่งตัวกลับไปรักษาโรงพยาบาลใกล้บ้าน

1.6.13 จำนวนวันนอนโรงพยาบาลก่อนวันเก็บเสมหะพบเชื้อ MDRAB หมายถึง ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลตั้งแต่แรกรับจนถึงวันที่เก็บเสมหะพบเชื้อ MDRAB รวมถึงกรณี que ผู้ป่วยถูกส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่นจะนับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลดังกล่าว

1.6.14 ยาต้านจุลชีพที่เคยได้รับมาก่อน หมายถึง ยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับตั้งแต่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสวรงค์ประชารักษ์ หรือโรงพยาบาลที่ส่งต่อผู้ป่วยมาในระบบผู้ป่วยใน ก่อนที่จะได้รับยา tigecycline หรือ colistin

1.6.15 ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute kidney injury) หมายถึง การมีค่า Creatinine (Cr) เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าจากค่าเดิม (baseline) หรือมีการเพิ่มขึ้นของ Cr 0.5 mg/dl ในผู้ป่วยที่มีค่า Cr เดิม ≥ 4 mg/dl [9]

1.6.16 ภาวะตับบาดเจ็บระหว่างได้รับการรักษา แบ่งเป็น 3 แบบคือ [10]

1.6.16.1 ตับอักเสบ หมายถึง $ALT/ULN \geq 3$ และ $(ALT/ULN \div ALP/ULN) \geq 5$

1.6.16.2 ท่อน้ำดีอุดตัน หมายถึง $ALT/ULN \geq 2$ และ $(ALT/ULN \div ALP/ULN) \leq 2$

1.6.16.3 แบบผสม หมายถึง $ALT/ULN \geq 3$ และ $ALT/ULN \geq 2$ และ $(ALT/ULN \div ALP/ULN)$ มีค่าอยู่ระหว่าง 2-5 โดย upper limit of normal range (ULN) คือค่าขอบบนของค่าปกติ สำหรับ Alanine aminotransferase (ALT) คือ 40 IU/L ส่วน Alkaline phosphatase (ALP) คือ 117 IU/L ในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่าเดิม (baseline) สูงกว่าค่าขอบบนของค่าปกติ ULN คือ ค่าเดิมของผู้ป่วย

1.6.17 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคปอดติดเชื้อ MDRAB เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและส่งผลกระทบต่อการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ทำให้ต้องมีการปรับลดขนาดยา

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

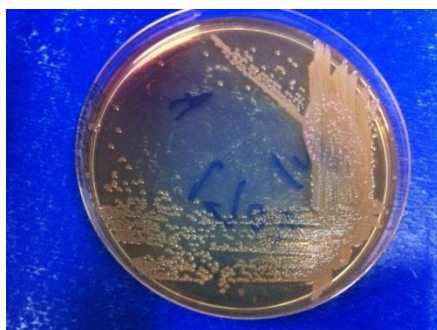
ในส่วนของการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ประกอบไปด้วยเนื้อหาดังต่อไปนี้

1. ลักษณะและกลไกการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii*
2. ยาที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB
3. งานวิจัยที่ศึกษาการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB
4. งานวิจัยที่ศึกษาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบ

2.1 ลักษณะและกลไกการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii*

2.1.1 ลักษณะทางจุลชีววิทยา [11]

A. baumannii เป็นเชื้อแบคทีเรียติดสีแกรมลบรูปร่างกลมแท่ง (coccobacilli) ไม่เคลื่อนไหว (non-motile) มีแคปซูล ไม่หมักน้ำตาล (non-fermenter) เชื้ออยู่ใน family Moraxellaceae เชื้อให้ผลบวกกับปฏิกิริยาเอนไซม์คาตาเลส (catalase) และให้ผลลบกับปฏิกิริยาเอนไซม์ออกซิเดส (oxidase) ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่ช่วยในการจำแนกออกจากเชื้อแกรมลบทรงแท่งตัวอื่น การเจริญเติบโตเป็นแบบอาศัยออกซิเจนเท่านั้น สามารถพบได้ในสิ่งแวดล้อม เช่น ดิน และน้ำ เติบโตได้ในร่างกายมนุษย์ ทั้งผิวหนัง คอหอย เสมหะ ปัสสาวะ สารคัดหลั่งจากช่องคลอด และ อูจจาระ *A. baumannii* จัดเป็นหนึ่งในแบคทีเรียซึ่งมีอัตราการดื้อยาสูงในเชื้อระบบทางเดินหายใจ รวมทั้งยังเป็นสายพันธุ์ที่มีความสามารถในการดื้อยาต้านจุลชีพเกือบทุกขนาน (Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*, XDRAB)



รูปภาพที่ 2 รูปร่าง colony ของเชื้อ *A. baumannii*
ที่มาห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

2.1.2 กลไกการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii*

2.1.2.1 กลไกการดื้อยาในกลุ่ม β -lactam ได้แก่ การสร้างเอนไซม์ β -lactamase โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Amp C cephalosporinases, OXA-carbapenemases การเปลี่ยนแปลงของ porin ที่เยื่อหุ้มเซลล์ด้านนอก และการเพิ่มการสร้าง efflux pump [12]

2.1.2.2 กลไกการดื้อยาในกลุ่ม carbapenems กลไกการดื้อยาของ *A. baumannii* ต่อยากลุ่ม carbapenems มี 2 กลไกหลักคือ 1) การสร้างเอนไซม์ carbapenemase มาทำลายยา ได้แก่ OXA-23, OXA-58, IMP, VIM, และ NDM 2) ผลักยาออกจากเซลล์โดยการสร้าง efflux pumps ได้แก่ AdeDE และ AdeXYZ โดย AdeDE เป็น efflux pump ที่จำเพาะกับ meropenem สำหรับ AdeXYZ มีรายงานว่าจำเพาะกับยากลุ่ม β -lactams [12]

2.1.2.3 กลไกการดื้อยาในกลุ่ม aminoglycosides คือ การสร้าง efflux pump การสร้าง aminoglycoside-modifying enzymes การลดการนำยาเข้าสู่เซลล์และการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งบน ribosome ที่จับกับยา

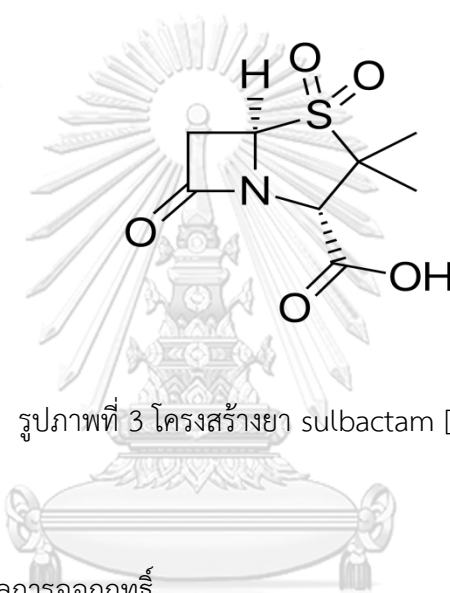
2.1.2.4 กลไกการดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones การดื้อยาด้านจุลชีพกลุ่มนี้เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ DNA gyrase และ topoisomerase IV ซึ่งจะลดความสามารถของยาในการจับกับเอนไซม์ดังกล่าว และการสร้าง efflux pump เพื่อขับยาออกจากเซลล์ [13]

2.1.2.5 กลไกการดื้อยา colistin มี 2 กลไก คือ 1) กลไกที่เกี่ยวข้องกับ PmrAB two-component system (PmrAB two-component system-mediated hypothesis) โดยเชื่อว่า PmrAB ซึ่งเป็น two-component response regulator and sensor kinase ทำหน้าที่ในการรับรู้และตอบสนองต่อสภาวะแวดล้อมต่าง ๆ เช่น ความเป็นกรดต่าง (pH) ประจุของธาตุเหล็กหรือแมกนีเซียม และไปส่งผลต่อยีนที่เกี่ยวข้องกับการแสดงออกของ lipid A modification ทำให้เกิดการดื้อยา colistin ได้ 2) การสูญเสีย Lipopolysaccharide (LPS) เชื่อที่ถูก inactivation ที่ยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง LPS คือ lpxA, lpxC หรือ lpxD จะทำให้เชื้อไม่สามารถสร้าง LPS และส่งผลให้เชื้อดื้อต่อยา colistin มีรายงานพบว่าสาเหตุการดื้อยาน่าจะเกิดจากการได้รับยาในปริมาณที่ไม่เพียงพอ เพราะระดับยาที่สามารถป้องกันไม่ให้เชื้อเกิดการกลายพันธุ์ คือ มากกว่า 128 มิลลิกรัมต่อลิตร (มก./ล.) ซึ่งเป็นความเข้มข้นที่สูงกว่าปริมาณยาที่สูงสุดในกระแสเลือดมาก ทำให้เกิดการคัดเลือกให้เชื้อบางส่วนที่ดื้อยาสามารถอยู่รอดได้ [14]

2.2 ยาที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

2.2.1 ซัลแบคแตม (sulbactam) [15]

Sulbactam หรือ sulbactam sodium ในประเทศไทยจะอยู่ในรูปแบบสูตรผสมกับยาอื่น ได้แก่ ampicillin/sulbactam (อัตราส่วน 2:1) และ cefoperazone/sulbactam (อัตราส่วน 1:1 และ 2:1) จัดอยู่ในกลุ่ม β -lactamase inhibitor ยา sulbactam ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ β -lactamase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่แบคทีเรียสร้างขึ้นมาเพื่อทำลายยาในกลุ่ม β -lactam



รูปภาพที่ 3 โครงสร้างยา sulbactam [16]

2.2.1.1 กลไกการออกฤทธิ์

Sulbactam มีกลไกการออกฤทธิ์โดย 1) ยาจะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์จากแบคทีเรียที่มีชื่อว่า β -lactamase 2) ยาจะยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย โดยยาจะเข้าจับกับเอนไซม์ที่จำเป็นในการสังเคราะห์ผนังเซลล์ ซึ่งมีชื่อเรียกว่า Penicillin-binding protein enzymes (PBPs) ส่งผลให้แบคทีเรียหยุดการเจริญเติบโตและตายลงในที่สุด [17]

2.2.1.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การกระจายตัวจับกับพลาสมาโปรตีนได้ประมาณร้อยละ 38

ค่าครึ่งชีวิต 1-1.3 ชั่วโมง

การเปลี่ยนแปลง ยาเปลี่ยนแปลงทางตับเป็นหลัก

การกำจัดออก ขับออกทางไตร้อยละ 75-85

2.2.1.3 ข้อบ่งใช้ ampicillin/sulbactam

รักษาการติดเชื้อแบคทีเรียของเนื้อเยื่อและติดเชื้ออวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ โรคปอดอักเสบในโรงพยาบาล ปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ โรคติดเชื้ออู่เชิงกราน เยื่อหุ้มช่องท้องอักเสบ ผิวน้ำติดเชื้อรุนแรง กระดูกติดเชื้อ ข้ออักเสบติดเชื้อ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ระบบทางเดินปัสสาวะอักเสบ และการติดเชื้อในกระแสเลือด

2.2.1.4 ขนาดและวิธีการบริหารยา [18]

ติดเชื้อในกระแสเลือด	3 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง
ติดเชื้อผิวน้ำและช่องท้อง	1.5-3 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง
รักษาเชื้อดื้อยาหลายขนาน	4-12 กรัม/วัน [19-23]
การบริหารยา	ผสม NSS/D5W หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ 30-60 นาที

ตารางที่ 1 การปรับขนาดยา ampicillin/sulbactam [19]

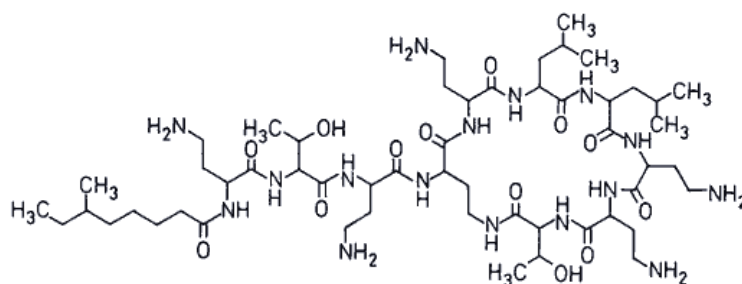
CrCl (mL/min/1.73m ²)	Sulbactam Half-Life (Hours)	ขนาดยา
≥ 30	1	ขนาดปกติที่ต้องการ
15-29	5	ลดขนาดลงร้อยละ 50
5-14	9	ลดขนาดลงร้อยละ 75

2.2.1.5 อาการไม่พึงประสงค์

ผื่นแพ้ยา คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

2.2.2 โคลิสติน (colistin)

Colistin หรือโพลีมิกซินอี (polymyxin E) จัดเป็นยาต้านจุลชีพที่สกัดได้จากแบคทีเรียที่มีชื่อว่า *Bacillus polymyxa* var *colistinus* ในประเทศไทยมีรูปแบบ colistimethate ใช้รักษาการติดเชื้อที่มีสาเหตุจากแบคทีเรียแกรมลบ รูปแท่ง (gram negative bacilli) เช่น *A. baumannii*, *Pseudomonas spp.*, *Escherichia spp.* และ *Klebsiella spp.* [24]



รูปภาพที่ 4 โครงสร้างยา colistin [25]

2.2.2.1 กลไกการออกฤทธิ์

ยามีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) ออกฤทธิ์โดยเข้าไปจับกับเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ของแบคทีเรีย โดยเลือกจับกับส่วนที่เรียกว่า ฟอสโฟลิพิด (Phospholipids) lipid A ของ Lipopolysaccharide (LPS) ซึ่งอยู่บนผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมลบ และจะเกิดการก่อวนสมดุลงของเกลือที่มีประจุบวกในตัวแบคทีเรีย ทำให้กระบวนการจัดรูปแบบของผนังเซลล์ด้านนอกของเชื้อผิดปกติไปจนทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียแตกออก และส่งผลให้แบคทีเรียตายลงในที่สุด [24, 26, 27]

2.2.2.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ [28]

การดูดซึม	ยาไม่ดูดซึมในทางเดินอาหาร
การกระจายตัว	ปริมาตรการกระจายตัว 0.09 ล./กก. ยาส่วนใหญ่อยู่ในกระแสเลือดจับกับโปรตีนได้ประมาณร้อยละ 50
ค่าครึ่งชีวิต	14 ชั่วโมง
การเปลี่ยนแปลง	ยาถูกเปลี่ยนในกระแสเลือดเป็นรูป active form
การกำจัดออก	ขับออกทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 75-85

2.2.2.3 ข้อบ่งใช้

รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้แก่ *A. baumannii* หรือ *P. aeruginosa* Carbapenems-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) ที่มีอาการของโรครุนแรง เช่น ติดเชื้อในกระแสเลือด ปอดอักเสบในโรงพยาบาล ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะส่วนบน

2.2.2.4 ขนาดและการบริหารยา

การบริหารยา ผสม NSS/D5W หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ 30-60 นาที ผสมกับ NSS 4 มล. ฟันละอองฝอย

ตารางที่ 2 ขนาดยา colistin [29]

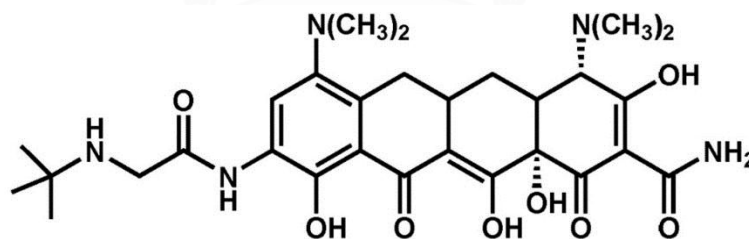
CrCl (mL/min)	ขนาดยา colistin	
≥80	2.5-5 มก./กก.	แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง
50-79	2.5-3.8 มก./กก.	แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง
30-49	2.5 มก./กก.	แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง
10-29	1.5 มก./กก.	ทุก 36 ชั่วโมง

2.2.2.5 อาการไม่พึงประสงค์

พิษต่อไต (ร้อยละ 31) พิษต่อระบบประสาท

2.2.3 ไทเกซัยคลิน (tigecycline)

Tigecycline เป็นยาต้านจุลชีพที่มีโครงสร้างใหม่ที่เรียกว่ากลุ่ม glycylcyclines [30] โครงสร้างทางเคมีมีน้ำหนักโมเลกุล 585.65 ดาลตัน ซึ่งถูกพัฒนามาจากยา minocycline ในกลุ่มยา tetracyclines มีชื่อทางเคมี คือ (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(2-(tert-butylamino)acetamido)-4,7-bis (dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naphthacene-carboxamide [31]



รูปภาพที่ 5 โครงสร้างยา tigecycline [32]

2.2.3.1 กลไกการออกฤทธิ์ [32]

ยับยั้งการสร้างโปรตีนในแบคทีเรียโดยการจับกับหน่วยย่อย 30S ของไรโบโซมและกันไม่ให้โมเลกุลของ amino-acyl tRNA เข้าไปยัง A site ของไรโบโซม ดังนั้นจึงมีผลทำให้โมเลกุลของ amino acid ไม่สามารถเข้าจับกับสายของเปปไทด์ที่กำลังสร้างได้ tigecycline มีกลุ่ม glycyclamide จับอยู่กับตำแหน่งที่ 9 ของ minocycline การจับตัวในรูปแบบนี้ไม่พบยาในกลุ่ม tetracyclines ที่เกิดขึ้นในธรรมชาติหรือชนิดกึ่งสังเคราะห์ ซึ่งทำให้ยานี้มีคุณสมบัติบางอย่างต่อเชื้อจุลินทรีย์ที่ทำให้ฤทธิ์ทั้งในหลอดทดลองและในร่างกายสิ่งมีชีวิตเหนือกว่าอนุพันธ์ของ tetracycline ที่มีอยู่ในปัจจุบัน นอกจากนี้ tigecycline ยังสามารถเอาชนะกลไกในการดื้อยา tetracycline ที่สำคัญสองกลไกคือ กลไกการปกป้องไรโบโซม (ribosomal protection) และกลไกการขับยาออกจากเซลล์ (efflux pump) ได้ ดังนั้น tigecycline จึงแสดงฤทธิ์กว้างต่อแบคทีเรียทั้งในหลอดทดลองและในร่างกายสิ่งมีชีวิต ไม่พบว่ามีฤทธิ์ดื้อยาข้ามกลุ่มระหว่าง tigecycline กับยาปฏิชีวนะตัวอื่นๆ ขอบเขตการออกฤทธิ์ของยา tigecycline [32] ยาครอบคลุมเชื้อที่เป็นทั้งแกรมบวกและแกรมลบ สามารถครอบคลุมเชื้อ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

2.2.3.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ [31]

การกระจาย ยามีปริมาตรการกระจายตัว 7-9 ล./กก. กระจายตัวไปยังช่องท้องและผิวหนังได้ดี แต่กระจายไปที่ epithelial lining fluid (ELF) ของปอดได้น้อย ในกระแสเลือดยามีระดับที่ค่อนข้างต่ำ ยาสามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้ร้อยละ 71-89 [33]

ค่าครึ่งชีวิต 42.4 ชั่วโมง

การเปลี่ยนแปลง ยาเปลี่ยนแปลงที่ตับ โดยกระบวนการกลูโคไลเดชัน และเอ็นอะซิทีลชันเป็นหลัก

การกำจัดออก ยกกำจัดทางน้ำดีและอุจจาระเป็นหลักร้อยละ 59 กำจัดทางปัสสาวะร้อยละ 33 ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง

2.2.3.3 ข้อบ่งใช้

ข้อบ่งใช้ของยา tigecycline ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แก่ 1) ติดเชื้อในช่องท้อง 2) ติดเชื้อผิวหนัง 3) โรคปอดอักเสบชุมชนที่มีสาเหตุจากเชื้อ MRSA tigecycline ยังไม่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อรักษาปอดอักเสบในโรงพยาบาลหรือปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ ผลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายามีผลยับยั้งเชื้อ *A. baumannii* โดยยอมรับที่ minimum inhibitory concentration (MIC) \leq 2 มก./ล ถือว่าเชื้อยังไวต่อยา [32] การศึกษาในหลอดทดลอง เพื่อทดสอบฤทธิ์ของยา tigecycline ในการฆ่าเชื้อ MDRAB ที่แยกได้จากผู้ป่วยของโรงพยาบาลศิริราช ระหว่างปี

พ.ศ. 2545 ถึง พ.ศ. 2548 จำนวน 148 สายพันธุ์ ด้วยวิธี disk diffusion และวัด MIC ด้วยวิธี E-test และ broth microdilution พบว่าเมื่อทดสอบโดยวิธี broth microdilution มีค่า MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของยา tigecycline เท่ากับ 0.5 และ 1.0 มก./ล ตามลำดับ การทดสอบด้วยวิธี E-test มีค่า MIC₉₀ มากกว่าวิธี broth microdilution ประมาณ 4 เท่า โดยการวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone ของ tigecycline มีค่ามากกว่า 13 มม. เป็นค่าที่เหมาะสม สำหรับพิจารณาความไวของ *A. baumannii* ต่อ tigecycline หากใช้เกณฑ์ MIC \leq 2 มก./ล. พบว่า มีเชื้อ *A. baumannii* ที่ไวต่อยา ร้อยละ 97.3 [34] การศึกษาฤทธิ์ของ tigecycline ในการฆ่าเชื้อ MDRAB ที่ได้จาก 5 หน่วยงานจำนวน 103 สายพันธุ์ ด้วยวิธี disk diffusion และวัดค่า MIC₉₀ ด้วยวิธี broth microdilution พบว่าเชื้อ MDRAB มีความไวต่อยา tigecycline (MIC \leq 2 มก./ล.) ร้อยละ 86.7-96.7 [35]

2.2.3.4 ขนาดและการบริหารยา [31]

วิธีบริหารยา ผสมยาด้วยสารละลาย NSS หรือ D5W ใน 100 มล. หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ 30-60 นาที

ขนาดยา 100 มก. ครั้งแรก ตามด้วย 50 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ พิจารณาจาก Child pugh C ขึ้นไป ปรับขนาดยา 100 มก. ครั้งแรก ตามด้วย 25 มก. ทุก 12 ชั่วโมง

2.2.3.5 อาการไม่พึงประสงค์ [31]

ความผิดปกติของระบบเลือด คือ prothrombin time นานขึ้น ปฏิกริยาการแพ้แบบ anaphylaxis ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (ร้อยละ 10-30) เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง เบื่ออาหาร ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ความผิดปกติของตับและระบบน้ำเหลือง (เกิดขึ้นได้ร้อยละ 5-7) aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) และ bilirubin ในเลือดสูงขึ้น

2.3 งานวิจัยที่ศึกษาการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

2.3.1 Levin [19] และคณะทำการศึกษาในประเทศบราซิล โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง มกราคม ค.ศ. 1996 ถึง มกราคม ค.ศ. 1998 มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ ampicillin/sulbactam ในการรักษาโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุจาก MDRAB ผลการศึกษามีผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 40 ราย มีอายุมัธยฐานเท่ากับ 45 ปี (ช่วง 18-83 ปี) เป็นเพศชายร้อยละ 67.5 APACHE II มัธยฐาน 14 คะแนน (ช่วง 0-28 คะแนน) ระยะเวลาได้รับยามัธยฐาน 14 วัน (ช่วง 7-21 วัน) รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต (intensive care unit, ICU) ร้อยละ 72.5 เป็นผู้ป่วยปอดอักเสบในโรงพยาบาล 12 ราย (ร้อยละ 30.0) ติดเชื้อในกระแสเลือด (blood stream infection) ร้อยละ 32.0 ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ คือ sulbactam 1-6 กรัม/วัน ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นเมื่อสิ้นสุดการรักษามีร้อยละ 67.5 และผู้ป่วยปอดอักเสบมีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นร้อยละ 75.0 การศึกษานี้ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการรักษามีอายุไม่สูงมากนัก และเชื่อทั้งหมดยังไวต่อยา ampicillin/sulbactam และขนาดยาที่ใช้มีความหลากหลาย

2.3.2 Betrosian [20] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศกรีซ โดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ระหว่าง ตุลาคม ค.ศ. 2004 ถึง กุมภาพันธ์ ค.ศ. 2006 วัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ ampicillin/sulbactam 2 ขนาด ได้แก่ 18/9 กรัม/วัน และขนาด 24/12 กรัม/วัน แบ่งให้ยา ทุก 8 ชั่วโมง เป็นระยะเวลา 7-10 วัน ในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB จำนวน 27 ราย มีอายุเฉลี่ย 67.5 ± 4.5 ปี APACHE II เฉลี่ย 15.0 ± 5.8 คะแนน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม A 14 ราย ได้รับ ampicillin/sulbactam ขนาด 18/9 กรัม/วัน และ กลุ่ม B จำนวน 13 ราย ได้รับยาขนาด 24/12 กรัม/วัน ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 8 ± 2 วัน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้น (clinical success) ของกลุ่ม A และ B ร้อยละ 64.3 และ 69.2 ตามลำดับ ($p=0.785$) มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 14 วัน ร้อยละ 21.4 และ 30.8 ตามลำดับ อัตราการเสียชีวิตใน 30 วัน คือ ร้อยละ 42.9 และ 53.8 ตามลำดับ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง ดังนั้นจากผลการศึกษาจึงสรุปได้ว่าการใช้ ampicillin/sulbactam ขนาดสูงทั้งสองขนาดมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาโรคปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB ที่เชื้อดื้อต่อยา ampicillin/sulbactam MIC > 32 มก./ล

2.3.3 Betrosian [21] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศกรีซ โดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ปี ค.ศ. 2008 ในผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB ในหอผู้ป่วยวิกฤต วัตถุประสงค์การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการใช้ยา colistin หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ 3 ล้านยูนิต (100 มก.) ทุก 8 ชั่วโมง และการใช้ ampicillin/sulbactam 9 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB ในผู้ป่วยจำนวน 28 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ colistin จำนวน 15 ราย และ กลุ่มที่ได้รับ

ampicillin/sulbactam จำนวน 13 ราย อายุเฉลี่ยเท่ากับ 67.0 ± 9.0 ปี และ 72.0 ± 5.0 ปี ตามลำดับ มี APACHE II เฉลี่ยเท่ากับ 14.0 ± 2.0 1 คะแนน และ 14.0 ± 5.0 คะแนน ตามลำดับ ผลการรักษา พบว่า อัตราการหายจากโรคปอดอักเสบ (clinical cure) พบ 9 ราย (ร้อยละ 60.0) และ 9 ราย (ร้อยละ 61.5) ตามลำดับ มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น 2 ราย (ร้อยละ 13.3) และ 1 ราย (ร้อยละ 7.7) ตามลำดับ พบการรักษาล้มเหลว 4 ราย (ร้อยละ 26.6) และ 3 ราย (ร้อยละ 23) ตามลำดับ มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 14 วัน ร้อยละ 20.0 และ 15.3 ตามลำดับ อัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วัน ร้อยละ 33.3 และ 30.0 ตามลำดับ ผลลัพธ์ข้างต้นทั้งหมดนั้นไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ผลทางห้องปฏิบัติการหลังจากให้ยาตรวจเสมหะซ้ำไม่พบเชื้อ MDRAB ของกลุ่มที่ได้รับยา colistin และ ampicillin/sulbactam ร้อยละ 46.6 และ 46.1 ตามลำดับ พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ colistin และ ampicillin/sulbactam มีร้อยละ 39.6 และ 30.7 ตามลำดับ โดยเกิดพิษต่อไต ร้อยละ 33 และ 15.3 ตามลำดับ ดังนั้น จากผลการศึกษารูปได้ว่าประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้นั้นไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ colistin และ ampicillin/sulbactam ในการรักษาโรคปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB ที่เชื้อยังไวต่อ ampicillin/sulbactam และ colistin ข้อจำกัดของการศึกษาคือจำนวนผู้ป่วยมีน้อย

2.3.4 Lin [22] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศไต้หวัน โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่างกันยายน ค.ศ. 2004 ถึง กรกฎาคม ค.ศ. 2007 ในผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยา sulbactam ขนาด 1 กรัม หรือ ampicillin/sulbactam 3 กรัม ทุก 6 หรือ 8 ชั่วโมง เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 7 วัน สำหรับรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ผลการศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา 173 ราย มีอายุเฉลี่ย 68 ± 15 ปี APACHE II เฉลี่ย 17 ± 7 คะแนน เป็นผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจร้อยละ 82.7 ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 15 ± 8 วัน ได้รับยาด้านจุลชีพชนิดอื่นร่วมด้วยร้อยละ 79.8 โดยได้รับ carbapenems รวม 119 ราย (ร้อยละ 86.2) ผลลัพธ์ของการศึกษา คือ ผู้ป่วยตอบสนองทางคลินิกดีขึ้นร้อยละ 67.6 อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน (เริ่มนับจากวันที่เริ่มยา) ร้อยละ 31.2 ปัจจัยทำนายการเสียชีวิต คือ ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งร่วมด้วย ปอดอักเสบแบบ 2 ข้าง และได้รับยาระยะสั้น เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อย กลุ่มผู้ป่วยที่ผลเพาะเชื้อยังไวต่อยา sulbactam ผลการตอบสนองทางคลินิก อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน และในด้านกำจัดเชื้อไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา sulbactam monotherapy หรือได้รับยาร่วมกับยาอื่น กลุ่มผู้ป่วยที่ผลเสมหะไวต่อยา sulbactam จะมีอัตราการกำจัดเชื้อที่ดีกว่ากลุ่มที่ดื้อต่อยา sulbactam สำหรับกลุ่มที่ดื้อต่อยา การได้รับยาระยะเวลานานกว่า และได้รับยาร่วมกับ carbapenems จะให้ประสิทธิภาพที่ดีกว่าการได้รับยา sulbactam monotherapy ($p < 0.05$) สรุปผล sulbactam อาจเป็นทางเลือกในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB สามารถใช้ยา sulbactam monotherapy กรณีที่เชื้อยังไวต่อยา แต่กรณีที่เชื้อดื้อต่อยา sulbactam ควรใช้ร่วมกับยาด้านจุลชีพชนิดอื่น เช่น carbapenems

2.3.5 Zalts [23] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศอิสราเอล โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง มกราคม ค.ศ. 2008 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2009 ในผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems (carbapenems resistance *A. baumannii*, CRAB) แต่ยังไม่ต่อยา sulbactam ในหอผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับยา colistin ขนาด 2 ล้านยูนิต หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง หรือ ampicillin/sulbactam ขนาด sulbactam 3-4 กรัม/วัน เป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน โดยคัดผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นร่วมด้วยออก ผลการศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 98 ราย มีอายุเฉลี่ย 56.7 ± 20.0 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 71.4 มี APACHE II เฉลี่ย 17.0 ± 7.0 คะแนน มี SOFA เฉลี่ย 7.8 ± 7.0 คะแนน ประเมิน ณ วันที่วินิจฉัยปอดอักเสบ ผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin มี 66 ราย ได้รับยา sulbactam มี 32 ราย ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยหายจากโรคปอดอักเสบร้อยละ 48.0 และ 56.0 ตามลำดับ อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน (เริ่มนับจากวันที่เริ่มยา) ร้อยละ 25.8 และ 9.4 ตามลำดับ ($p > 0.05$) อัตราการกำจัดเชื้อจากเสมหะร้อยละ 48.0 และ 18.0 ตามลำดับ ($p < 0.05$) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การเกิดพิษต่อไต กลุ่มที่ได้รับยา colistin และ sulbactam โดยมีค่า creatinine (Cr.) เพิ่มขึ้น 0.2 ± 1.0 มก/ล. และ $(-0.3) \pm 1.1$ มก/ล. ตามลำดับ ($p < 0.05$) ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน คือ การมีคะแนน APACHE II และ SOFA ที่สูงขึ้นจะเพิ่มโอกาสในการเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้น สรุปผลการศึกษาการใช้ยา sulbactam ขนาด 3-4 กรัม/วัน ในการรักษาโรคปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ CRAB ที่ยังไม่ต่อยา sulbactam ยังมีประสิทธิภาพที่เทียบเท่ากับการใช้ยา colistin แบบหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่อายุไม่มากนัก ความรุนแรงของการเจ็บป่วยอยู่ในระดับปานกลาง มีโรคประจำตัวไม่หลายโรค และไม่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) หรือภาวะช็อคเหตุติดเชื้อ (septic shock)

2.3.6 Kwa [36] และคณะ ทำการศึกษาที่ประเทศสิงคโปร์ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง มิถุนายน ค.ศ. 2002 ถึง กันยายน ค.ศ. 2004 ในผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB หรือ multidrug resistant *P. aeruginosa* (MDRPA) ที่ได้รับยา colistin แบบพ่นละอองฝอย ขนาด 80 มก. ทุก 12 ชม. เป็นระยะเวลา 2 วันขึ้นไป ผลการศึกษา ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกมีจำนวน 21 ราย อายุเฉลี่ย 60 ± 15 ปี มี APACHE II เฉลี่ย 23 ± 9 คะแนน ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำร่วมด้วย เช่น carbapenems, vancomycin และ piperacillin/tazobactam ผู้ป่วยติดเชื้อ MDRAB ร้อยละ 81 ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 15 ± 8 วัน ผลของการใช้ยาพบว่าผู้ป่วยหายจากโรคปอดอักเสบ (clinical cure) ร้อยละ 57.1 อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 47.6 อัตราการกำจัดเชื้อได้ร้อยละ 52.4 ไม่มีรายงานเกิดพิษต่อไต สรุปผลการศึกษา การใช้ colistin แบบพ่นละอองฝอยสำหรับการรักษาโรคปอดอักเสบติดเชื้อ MDRAB หรือ MDRPA ควรได้รับยาด้านจุลชีพชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำชนิดอื่นร่วมด้วย

2.3.7 Lin [37] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศไต้หวัน โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง 1 สิงหาคม ถึง 31 ธันวาคม ค.ศ. 2008 ในผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB และยั้งไวต่อยา colistin รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต เพื่อประเมินผลการรักษาด้วยยา colistin แบบพ่นละอองฝอย ผลการศึกษา มีผู้ป่วยเข้าการศึกษาจำนวน 45 ราย ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 71.0 ± 15.0 ปี APACHE II เฉลี่ย 18.9 ± 5.7 คะแนน ขนาดยาเฉลี่ย 4.29 ± 0.82 ล้านยูนิต (ช่วง 2-6 ล้านยูนิต) แบ่งให้วันละ 2 หรือ 3 ครั้ง ระยะเวลาการได้รับยา 10 วัน ผู้ป่วย 6 ราย ได้รับ colistin หยุดเข้าทางหลอดเลือดดำ และ 39 รายได้รับ carbapenems ร่วมด้วย ผลการศึกษามีผู้ป่วยที่หายจากโรคปอดอักเสบร้อยละ 57.8 ผู้ป่วยล้มเหลวจากการรักษาร้อยละ 31.1 อัตราการกำจัดเชื้อได้ร้อยละ 37.8 อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุร้อยละ 42.2 ไม่มีอาการข้างเคียงที่เกิดจาก colistin สรุปการศึกษา การใช้ colistin แบบพ่นละอองฝอย อาจพิจารณาใช้ร่วมกับยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ เพื่อใช้ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

2.3.8 Kuo [38] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศไต้หวัน โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง กุมภาพันธ์ ค.ศ. 2009 ถึง มิถุนายน ค.ศ. 2010 โดยคัดเลือกผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป ผลเสมหะขึ้นเชื้อ MDRAB 2 ครั้ง และรักษาตัวในโรงพยาบาลต่ออย่างน้อย 14 วัน หลังจากพบเชื้อครั้งแรก (index day) และคัดผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด colistin ออกจากการศึกษา กลุ่มทดลองคือกลุ่มที่ได้รับ colistin methanesulfonate (CMS) แบบพ่นละอองฝอย ขนาด 160 มก. ทุก 12 ชั่วโมง อย่างน้อย 3 วัน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม คือกลุ่มที่ไม่ได้รับยา colistin พ่นละอองฝอย ผลการศึกษามีผู้ป่วยจำนวน 78 ราย แบ่งเป็นกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม กลุ่มละ 39 ราย อายุเฉลี่ยของกลุ่มทดลอง 78.0 ± 13.1 ปี และกลุ่มควบคุม 81.3 ± 10.2 ปี และ APACHE II เฉลี่ย 20.0 ± 6.2 และ 21.1 ± 4.5 คะแนน ตามลำดับ ระยะเวลาการรักษาด้วย CMS ชนิดพ่นละอองฝอยเฉลี่ยเท่ากับ 10.9 ± 3.6 วัน ได้รับยาต้านจุลชีพอื่น ๆ ร่วมกับ CMS ร้อยละ 82.1 และ 79.5 ตามลำดับ มีผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ร้อยละ 41.0 และ 30.8 ตามลำดับ ผลการศึกษาระยะเวลาของการกำจัดเชื้อ MDRAB ในระบบทางเดินหายใจของกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมเท่ากับ 8.2 ± 6.4 วัน และ 21.5 ± 4.5 วัน ตามลำดับ ($p < 0.001$) อัตราการกำจัดเชื้อได้ภายใน 14 วัน เท่ากับร้อยละ 84.6 และ 10.3 ตามลำดับ ($p < 0.001$) พบภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันร้อยละ 16.7 และ 19.4 ตามลำดับ อัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วัน (เริ่มนับจากวันที่เก็บเสมหะ) ร้อยละ 12.8 และ 10.3 ตามลำดับ และอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 41.0 และ 33.3 ตามลำดับ MIC₉₀ ของยา colistin ต่อเชื้อ MDRAB ใน isolate สุกท้ายเปรียบเทียบ index isolate ในผู้ป่วยรายเดียวกันพบว่าไม่มีความแตกต่าง สรุปผลของการศึกษา การใช้ CMS ชนิดพ่นละอองฝอยมีผลกำจัดเชื้อ MDRAB ออกจากทางเดินหายใจได้เร็วขึ้น แต่ไม่มีผลต่ออาการแสดงทางคลินิก ไม่เพิ่มอาการข้างเคียงของยา และไม่เพิ่มผลการดื้อยาของเชื้อ

2.3.9 Hsieh [39] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศไต้หวัน โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง ค.ศ. 2012 ถึง ค.ศ. 2013 ในผู้ป่วยที่มีผลเสมหะตรวจพบเชื้อ MDRAB และได้รับยา colistin methanesulfonate (CMS) แบบพ่นละอองฝอย ขนาด 2 ล้านยูนิต ทุก 12 ชม. เป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน ผลการศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 118 ราย อายุเฉลี่ย 80 ± 11 ปี APACHE II เฉลี่ย 17 ± 8 คะแนน เป็นผู้ป่วยที่รักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตร้อยละ 51.0 ผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ ร้อยละ 56.8 โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ XDRAB จำนวน 57 ราย และกลุ่ม colonized ของเชื้อ XDRAB ที่ทางเดินหายใจ จำนวน 61 ราย ผลลัพธ์ของการใช้ยา พบว่าอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของกลุ่มโรคปอดอักเสบสูงกว่ากลุ่มที่มี colonized ที่ทางเดินหายใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 50.9 และ 33.3 ตามลำดับ ($p < 0.05$) แต่ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของผลลัพธ์ทางคลินิก ระยะเวลาการรักษาตัวโรงพยาบาลของกลุ่มที่เป็นโรคปอดอักเสบกับกลุ่มที่มี colonized ที่ทางเดินหายใจ เท่ากับ 48.9 วัน และ 39.8 วัน ตามลำดับ อัตราการกำจัดเชื้อ XDRAB จากเสมหะเท่ากับร้อยละ 78.9 และ 72.1 ตามลำดับ และอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน (เริ่มนับจากวันที่เก็บเสมหะ) เท่ากับร้อยละ 33.3 และ 27.9 ตามลำดับ ($p > 0.05$) เกิดความเป็นพิษต่อไตร้อยละ 21.1 และ 23.0 ตามลำดับ และเมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยระหว่างกลุ่มที่ได้รับ CMS monotherapy และกลุ่มที่ได้ CMS ร่วมกับ tigecycline มีอัตราการกำจัดเชื้อ XDRAB ร้อยละ 87.9 และ 42.9 ตามลำดับ ($p < 0.05$) ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และอัตราเสียชีวิตในโรงพยาบาล ระหว่างกลุ่มโรคปอดอักเสบที่ได้รับ CMS monotherapy และกลุ่มที่ได้รับ CMS ร่วมกับ tigecycline ไม่มีความแตกต่างกัน

2.3.10 Choi [40] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง มีนาคม ถึง กันยายน ค.ศ. 2012 ในผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ XDRAB ที่ได้รับยา colistin แบบพ่นละอองฝอย ขนาด 75 มก. ทุก 12 ชม. เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 วัน ผลการศึกษา มีผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 12 ราย อายุมัธยฐาน 75 ปี APACHE II มัธยฐาน 19.5 คะแนน (ช่วง 12-29 คะแนน) คะแนนรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตร้อยละ 83.3 ได้รับยาต้านจุลชีพอื่นร่วมด้วยร้อยละ 66.7 เช่น sulbactam, carbapenems และ vancomycin ติดเชื้ออื่นร่วมด้วยร้อยละ 41.6 ผลลัพธ์ของการใช้ยา ผู้ป่วยหายจากโรคปอดอักเสบร้อยละ 41.6 ล้มเหลวจากการรักษาร้อยละ 16.7 เสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 33.3 เกิดพิษต่อไตร้อยละ 33.3 การใช้ยา colistin แบบพ่นละอองฝอยอาจพิจารณาเป็นการรักษาเสริมร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดหยุดเข้าทางหลอดเลือดดำ เพื่อใช้ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ XDRAB ที่ยังไวต่อยา colistin

2.3.11 Kalin [4] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศตุรกี โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง มกราคม ถึง สิงหาคม 2011 ในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยคัดเลือกผู้ป่วยปอดอักเสบติดจากการใส่เครื่องช่วยหายใจที่ติดเชื้อ MDRAB และไวเฉพาะต่อยา colistin เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา colistin

ขนาดต่างๆ สำหรับการรักษาผู้ป่วยดังกล่าว ผลการศึกษามีผู้ป่วยที่ผ่านเข้ามาในการศึกษาทั้งหมด 45 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 71.0 อายุเฉลี่ย 50 ± 20 ปี APACHE II เฉลี่ย 22 คะแนน ทุกรายมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) ร่วมด้วย จากผู้ป่วยทั้งหมดแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มที่ได้รับยา colistin ขนาดสูง 2.5 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมง (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 600 มก./วัน) มีจำนวน 15 ราย 2) กลุ่มที่ได้รับขนาดปกติ คือ 2.5 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง มีจำนวน 20 ราย 3) กลุ่มได้ยาขนาดต่ำ มีจำนวน 10 ราย โดยมีการปรับขนาดยาตามค่า creatinine clearance (CrCl) ของผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน 29 ราย ที่ได้รับยา colistin พ่นละอองฝอย ขนาด 75 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมด้วย และ 16 ราย ได้รับยา colistin แบบฉีดทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว ระยะเวลาการรักษา 14 วัน ผู้ป่วยร้อยละ 73.3 ได้รับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นร่วมด้วย เช่น aminoglycosides หรือ glycopeptides จากผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีผู้ป่วยที่ติดเชื้ออื่นร่วมด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูง ขนาดปกติ และขนาดต่ำ มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 48, 53 และ 45 ปี ตามลำดับ โรคร่วมและภาวะอื่นของผู้ป่วย 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยมีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 5 หลังเริ่มยาร้อยละ 27.0, 50.0 และ 30.0 ตามลำดับ จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นเมื่อสิ้นสุดการรักษาในวันที่ 14 คิดเป็นร้อยละ 7.0, 30.0 และ 30.0 ตามลำดับ ($p < 0.05$) อัตราการกำจัดเชื้อเมื่อสิ้นสุดการรักษาร้อยละ 64.0, 65.0 และ 75.0 ตามลำดับ อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 67.0, 45.0 และ 40.0 ตามลำดับ ($p > 0.05$) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin ขนาดสูง ขนาดปกติ และขนาดต่ำ เกิดภาวะไตขาดเจ็บเฉียบพลันร้อยละ 40.0, 35.0 และ 20.0 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับ colistin หยอดทางหลอดเลือดดำร่วมกับพ่นละอองฝอย มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 5 และสิ้นสุดการรักษาร้อยละ 35.0 และ 14.0 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 5 และสิ้นสุดการรักษาร้อยละ 44.0 และ 38.0 ตามลำดับ ผลด้านการกำจัดเชื้อ ผู้ป่วยที่ได้รับ colistin หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับพ่นละอองฝอยสามารถกำจัดเชื้อได้ร้อยละ 76.0 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา colistin หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียวสามารถกำจัดเชื้อได้ร้อยละ 69.0 สรุปผลการศึกษา การรักษาโรคปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเชื้อช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB โดยการใช้ยา colistin หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 2.5 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมง ไม่มีผลเพิ่มประสิทธิภาพในด้านอาการแสดงทางคลินิกหรือลดอัตราการเสียชีวิตที่ดีกว่าการใช้ยาในขนาด 2.5 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง แต่การใช้ยาขนาดสูงจะมีผลทำให้เกิดพิษต่อไตเพิ่มมากขึ้น และการใช้ยา colistin แบบหยอดเข้าทางหลอดเลือดดำร่วมกับพ่นละอองฝอย ให้ผลด้านอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นไม่แตกต่างกับการใช้ยาทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียว แต่การใช้ยา colistin พ่นละอองฝอยร่วมด้วยมีผลทางด้านกำจัดเชื้อได้ดีกว่าการใช้ยาหยอดเข้าทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียว ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ จำนวนผู้ป่วยในการศึกษามีจำนวนค่อนข้างน้อยอาจมีผลไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2.3.12 Kwon [41] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง ระหว่าง พฤษภาคม ค.ศ. 2011 ถึง กุมภาพันธ์ ค.ศ. 2014 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ อาการไม่พึงประสงค์ และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตของการใช้ยา colistin หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 2-5 มก./กก./วัน ไม่มี loading dose ระยะเวลาให้ยาอย่างน้อย 3 วัน ในผู้ป่วยปอดอักเสบ ในโรงพยาบาลติดเชื้อ CRAB ผลการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 120 ราย มีอายุมัธยฐาน 77 ปี (พิสัยควอไทล์ 69-83 ปี) ผู้ป่วยชายร้อยละ 65.0 มี APACHE II มัธยฐาน 13 คะแนน (พิสัยควอไทล์ 9-20 คะแนน) ระยะเวลาที่ได้รับยามัธยฐาน 10 วัน (พิสัยควอไทล์ 7-14 วัน) เป็นผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตร้อยละ 73.0 เป็นผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจร้อยละ 48.0 มีภาวะ septic shock ร้อยละ 30.0 ผลลัพธ์ของการใช้ยา คือ อัตราการเสียชีวิตใน 30 วัน ร้อยละ 32.5 ปัจจัยที่ทำนายการเสียชีวิต คือ ขนาดของยา colistin ที่มากกว่า 4 มก./กก./วัน ระยะเวลาได้รับยาน้อยกว่า 6 วัน และการมีภาวะ septic shock มีผลเพิ่มความเสี่ยงเป็น 3 เท่า พบอัตราการเกิดพิษต่อไตร้อยละ 51.0 ปัจจัยที่มีผลเพิ่มการเกิดพิษต่อไต คือ ได้รับยาขนาดยาที่สูงกว่า 4 มก./กก./วัน การมีภาวะ septic shock และ CCI > 9 คะแนน

2.3.13 Aydemir [42] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศตุรกี โดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective open-label Randomized Control Trial) ระหว่าง มีนาคม ค.ศ. 2011 ถึง มีนาคม 2012 ในผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ CRAB และรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา colistin แบบหยอดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 300 มก./วัน จำนวน 22 ราย (กลุ่ม A) เปรียบเทียบกับการให้ยา colistin ร่วมกับ rifampicin 600 มก./วัน หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำหรือรับประทาน จำนวน 21 ราย (กลุ่ม B) อายุเฉลี่ย 61 ± 20 ปี APACHE II เฉลี่ย 19 ± 6 คะแนน SOFA เฉลี่ย 7 ± 3 คะแนน ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 9 ± 3 วัน ผู้ป่วยทุกรายไม่มีภาวะติดเชื้ออื่นร่วมด้วยหรือติดเชื้อที่อวัยวะอื่นร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม A และ B มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นร้อยละ 40.9 และ 52.4 ตามลำดับ กำจัดเชื้อได้ร้อยละ 59.1 และ 71.4 ตามลำดับ อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 72.7 และ 61.9 ตามลำดับ อัตราการเสียชีวิตจากโรคปอดอักเสบร้อยละ 63.6 และ 38.1 ตามลำดับ ผลลัพธ์ทั้งหมดไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ พบการเกิดภาวะพิษต่อไตร้อยละ 23 ภาวะตับบาดเจ็บระหว่างได้รับยาในการศึกษาไม่ได้แสดงข้อมูล

2.3.14 Durante [5] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศอิตาลี โดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ระหว่าง 7 พฤศจิกายน ค.ศ. 2008 ถึง 29 กรกฎาคม ค.ศ. 2011 วัตถุประสงค์ของการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการใช้ยา colistin ขนาด 2 ล้านยูนิต (66 มก.) หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง เพียงอย่างเดียว และการใช้ colistin ร่วมกับ rifampicin ขนาด 600 มก. หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง ระยะเวลาให้ยา 10-21 วัน ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ XDRAB ประเมินผลการรักษาจาก 1) อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุภายใน 30 วัน

(นับจากวันที่เริ่มยา) 2) การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ 3) อัตราการกำจัดเชื้อ XDRAB และ 4) ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล ผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin มีจำนวน 105 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin ร่วมกับ rifampicin มีจำนวน 104 ราย โดยเป็นผู้ป่วยปอดอักเสบในโรงพยาบาลร้อยละ 10.5 และปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจร้อยละ 71.3 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม 62 ± 15 ปี ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมี CCI 3 คะแนนขึ้นไป ร้อยละ 33.4 อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน จากทุกสาเหตุของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ colistin และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ colistin ร่วมกับ rifampicin ร้อยละ 42.9 และ 43.3 ตามลำดับ ($p > 0.05$) อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน จากการติดเชื้อร้อยละ 26.6 และ 21.1 ตามลำดับ ($p > 0.05$) ผลตรวจเสมหะซ้ำไม่พบเชื้อ XDRAB หลังจากรับยาร้อยละ 44.8 และ 60.6 ตามลำดับ ($p < 0.05$) ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลมัธยฐานเท่ากับ 44 วัน (ช่วง 27-59 วัน) และ 41 วัน (ช่วง 26-61 วัน) ตามลำดับ ($p > 0.05$) สรุปผลการศึกษาคือการใช้ rifampicin ร่วมกับ colistin ไม่มีผลลดอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ และจากการติดเชื้อภายใน 30 วัน แต่มีผลในด้านผลการกำจัดเชื้อที่ดีกว่าการใช้ colistin monotherapy

2.3.15 Garnacho [3] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศสเปน โดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ระหว่าง มกราคม ค.ศ. 1997 ถึง มิถุนายน ค.ศ. 2001 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา colistin ขนาด 2.5-5 มก./กก./วัน หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำ ปรับขนาดตามการทำงานของไต (กลุ่ม CMS) และยา imipenem/cilastatin ขนาด 2-3 กรัม/วัน (กลุ่ม IM) เพื่อรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB ที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต จำนวน 35 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม CMS 21 ราย กลุ่ม IM 14 ราย อายุเฉลี่ย 60 ± 11 ปี APACHE II 20 ± 7 คะแนน SOFA 11 ± 6.6 คะแนน ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 13 ± 4 วัน ผู้ป่วยมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อร้อยละ 51.4 ผู้ป่วยกลุ่ม IM ได้รับยา sulbactam, amikacin และ tobramycin ร่วมด้วย ผลลัพธ์ของการใช้ยาในกลุ่ม CMS และ IM ผู้ป่วยหายจากโรคปอดอักเสบร้อยละ 57.0 ทั้งสองกลุ่ม อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ ร้อยละ 61.9 และ 64.2 ตามลำดับ อัตราการเสียชีวิตจากโรคปอดอักเสบร้อยละ 38.0 และ 35.7 ตามลำดับ อัตราการกำจัดเชื้อจากเสมหะร้อยละ 66.7 และ 50.0 ตามลำดับ ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ แต่อัตราการเกิดพิษต่อไตร้อยละ 19.0 และ 42.9 ตามลำดับ ($p < 0.05$) สรุปผลการศึกษาคือการใช้ยา colistin หรือ imipenem/cilastatin ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ที่ยังไวต่อ imipenem/cilastatin และ colistin ให้ผลในการรักษาไม่แตกต่างกัน ข้อจำกัดของการศึกษาคือจำนวนผู้ป่วยมีน้อย

2.3.16 รุจิภาส [43] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศไทย โดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (randomized control trial open-label, RCT) ระหว่าง มกราคม ค.ศ. 2010 ถึง มีนาคม ค.ศ. 2011 โดยศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CRAB จำนวน 94 ราย เพื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา colistin ขนาด 5 มก./กก./วัน หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับ fosfomycin 4 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง กับการ

ใช้ยา colistin monotherapy ขนาด 5 มก./กก./วัน กลุ่มละ 47 ราย โดยเป็นผู้ป่วยปอดอักเสบ ร้อยละ 76.6 อายุเฉลี่ย 67±17 ปี เพศชายร้อยละ 46.8 APACHE II เฉลี่ย 22±8 คะแนน ระยะการให้ยาเฉลี่ย 10±4 วัน ผลลัพธ์ของการศึกษา คือ อัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วัน จากทุกสาเหตุของกลุ่มที่ได้รับยา colistin ร่วมกับ fosfomycin และ colistin monotherapy เท่ากับร้อยละ 46.8 และ 54.7 ตามลำดับ ($p<0.05$) อัตราการเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อร้อยละ 21.3 และ 27.7 ตามลำดับ ($p>0.05$) มีอาการแสดงอาการทางคลินิกดีขึ้นร้อยละ 59.6 และ 55.3 ตามลำดับ กำจัดเชื้อจากสิ่งส่งตรวจได้ร้อยละ 100.0 และ 81.2 ตามลำดับ ($p<0.01$) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีผู้ป่วยที่เกิดไตบาดเจ็บเฉียบพลันร้อยละ 53.4 และ 59.6 ตามลำดับ มีผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบเท่ากันทั้ง 2 กลุ่มคือ ร้อยละ 12.8 สรุปผลการศึกษา การใช้ยา colistin ร่วมกับ fosfomycin ในขนาด 4 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง ไม่มีผลลดอัตราการเสียชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ colistin monotherapy แต่มีผลในการกำจัดเชื้อออกจากบริเวณที่ติดเชื้อได้ดีกว่าการใช้ยา colistin monotherapy

2.3.17 Yilmaz [44] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศตุรกี โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง มกราคม ค.ศ. 2011 ถึง มกราคม ค.ศ. 2013 วัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา colistin กับ colistin ร่วมกับ sulbactam หรือ carbapenems สำหรับรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB และ XDRAB ประเมินผลการรักษาจากการมีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น การกำจัดเชื้อ อาการไม่พึงประสงค์จากยา จำนวนวันนอนในโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิต โดยใช้ colistin หยดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 75 มก. ทุก 8 ชั่วโมง หรือ 150 มก. ทุก 12 ชั่วโมง โดยปรับขนาดยาตามการทำงานของไต sulbactam ขนาด 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง meropenem ขนาด 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง และ imipenem/cilastatin ขนาด 500 มก. ทุก 6 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกทั้งหมดจำนวน 70 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 47.7 ติดเชื้อดื้อยาชนิด MDRAB ร้อยละ 58.6 แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ 1. colistin 17 ราย 2. colistin ร่วมกับ carbapenems 33 ราย และ 3. colistin ร่วมกับ sulbactam 20 ราย ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 59.8±21.5 ปี, 59.6±20.5 ปี และ 70.6±14.7 ปี ตามลำดับ มีคะแนน SAPS2 เฉลี่ย (คะแนนที่บอกถึงความรุนแรงและทำนายโอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วย) 43.8 ± 12.1 คะแนน, 50.7 ± 12.9 คะแนน และ 51.0 ± 9.8 คะแนน ตามลำดับ ($p>0.05$) ระยะเวลาการได้รับยา 10 วัน มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นร้อยละ 76.5, 63.6 และ 55 ตามลำดับ ($p>0.05$) ผลการกำจัดเชื้อ (หลังจากได้รับยาตรวจเสมหะซ้ำไม่พบเชื้อ *A. baumannii*) เท่ากับร้อยละ 52.9, 63.6 และ 60.0 ตามลำดับ ($p>0.05$) อัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วัน ร้อยละ 41.2, 48.5 และ 70.0 ตามลำดับ ($p>0.05$) เกิดพิษต่อไตร้อยละ 17.6, 12.1 และ 10.0 ตามลำดับ ($p>0.05$) ปัจจัยทำนายการเสียชีวิต ได้แก่ การเป็นโรคเบาหวาน ปอดอุดกั้นเรื้อรัง ภูมิคุ้มกันบกพร่อง การใช้ยาร่วมกับ sulbactam และการมีอายุมาก สรุปผลการศึกษาการใช้ colistin ร่วมกับ sulbactam หรือ carbapenems ไม่มีผล

ลดอัตราการเสียชีวิตหรือผลการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นในการรักษาโรคปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB/XDRAB เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา colistin monotherapy และให้ผลทางห้องปฏิบัติการ การเกิดพิษต่อไต ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin ร่วมกับ sulbactam มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วัน มากกว่ากลุ่มอื่น อาจเกิดจากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีอายุที่มากกว่าและมี SAPS II สูงกว่ากลุ่มอื่น ซึ่งปัจจัยดังกล่าวมีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB และขนาดของ sulbactam ที่ใช้เป็นขนาดที่ต่ำสำหรับรักษาการติดเชื้อ MDRAB

2.3.18 ธนา [30] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศไทย โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง มกราคม ค.ศ. 2009 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2012 เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา colistin ร่วมกับการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดอื่นในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ XDRAB จำนวน 184 ราย ที่ได้รับ active regimens ดังนี้ คือ 1) colistin หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 300 มก. ครั้งแรก ตามด้วย 150 มก. ทุก 12 ชั่วโมง หรือ colistin ขนาด 40 มก. ผสมสารละลาย NSS 2 มล. ฟัน ละอองฝอย ทุก 6 ชั่วโมง ร่วมกับ sulbactam 6 กรัม/วัน (CL+SB) จำนวน 93 ราย 2) colistin ร่วมกับ tigecycline ขนาด 100 มก. ครั้งแรก ตามด้วย 50 มก. ทุก 12 ชั่วโมง (CL+TC) จำนวน 43 ราย และ 3) colistin ร่วมกับ carbapenems (CL+CB) คือ meropenem ขนาด 1 กรัม หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 3 ชั่วโมง ทุก 8 ชั่วโมง หรือ imipenem/cilastatin ขนาด 1 กรัม หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 3 ชั่วโมง ทุก 8 ชั่วโมง หรือ doripenem ขนาด 1 กรัม หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 4 ชั่วโมง ทุก 8 ชั่วโมง มีจำนวน 30 ราย ผลลัพธ์ คือ อัตราการรอดชีวิตภายใน 28 วัน (เริ่มนับจากวันเสมหะพบเชื้อ XDRAB) หลังจากผลเสมหะพบเชื้อ XDRAB ผลการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตภายใน 28 วัน ของผู้ป่วยกลุ่ม CL+SB, CL+TC และ CL+CB คิดเป็นร้อยละ 65.0, 53.0 และ 60.0 ตามลำดับ ($p>0.05$) และจำนวนวันนอนโรงพยาบาล เท่ากับ 39, 39 และ 38 วัน ตามลำดับ ($p>0.05$) การศึกษานี้ผู้ป่วยกลุ่ม CL+TC มีผู้ป่วย chronic kidney disease (CKD) stage 3-5 มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ โดยปัจจัยทำนายการเสียชีวิต คือ การมีคะแนน APACHE II ที่เพิ่มมากขึ้น $OR=1.11$; $p<0.001$ การปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพล่าช้า $OR=1.01$; $p=0.002$ โรคมะเร็ง $OR=3.46$; $p=0.01$ และการมีภาวะ CKD $OR=2.85$; $p=0.03$ สรุปผลการศึกษา การใช้ยา colistin-based โดยการให้ยาร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่นน่าจะเป็นทางเลือกในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ XDRAB

2.3.19 Kalin [45] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศตุรกี โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง มกราคม ถึง ธันวาคม 2011 ในผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไป รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลของ

การใช้ยา colistin monotherapy หยดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 2.5 มก./กก ทุก 12 ชั่วโมง กับ การใช้ยา colistin ขนาด 2.5 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมง ร่วมกับ sulbactam ขนาด 3 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ผลการศึกษา ผู้ป่วย 89 ราย ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก มีอายุมัธยฐาน 63 ปี (ช่วง 19-96 ปี) เป็นเพศชายร้อยละ 60.7 มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) ร้อยละ 80.9 และผู้ป่วย 7 ราย ที่ผลเพาะเชื้อยังไวต่อยาในกลุ่ม carbapenems และผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้านจุลชีพอื่นมาก่อนได้รับยา colistin ร้อยละ 96.6 ระยะเวลาที่ได้รับยามัธยฐาน 14 วัน (ช่วง 2-22 วัน) ผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin มีจำนวน 52 ราย (ร้อยละ 58.4) และผู้ป่วยได้รับ colistin ร่วมกับ sulbactam 37 ราย (ร้อยละ 41.6) ลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับ colistin และ ผู้ป่วยที่ได้รับ colistin ร่วมกับ sulbactam มีค่า APACHE II 22 และ 27 คะแนน ตามลำดับ ($p < 0.05$) ผู้ป่วยที่ได้รับ colistin ร่วมกับ sulbactam มีจำนวนผู้ป่วยเบาหวานมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ลักษณะอื่นของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ผลการรักษาในวันที่ 5 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ colistin และ colistin ร่วมกับ sulbactam มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นร้อยละ 40.4 และ 43.2 ตามลำดับ อาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นเมื่อสิ้นสุดการรักษาร้อยละ 29.8 และ 40.0 ตามลำดับ อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุร้อยละ 51.9 และ 73.0 ตามลำดับ ซึ่งเมื่อปรับด้วยคะแนน APACHE II ไม่แตกต่างกันในทางสถิติ ($p > 0.05$) อัตราการกำจัดเชื้อได้ร้อยละ 72.3 และ 85.7 ตามลำดับ ($p > 0.05$) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา พบภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันร้อยละ 26.8 กลุ่มที่ได้รับยา colistin เกิดภาวะตับบาดเจ็บระหว่างได้รับยาร้อยละ 15.4 กลุ่มที่ได้รับยา colistin ร่วมกับยา sulbactam เกิดภาวะตับบาดเจ็บระหว่างได้รับยาร้อยละ 5.4 สรุปผลการศึกษาการใช้ยา colistin ร่วมกับ sulbactam ขนาด 3 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ในโรคปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB ให้ผลทางด้านคลินิก และการกำจัดเชื้อที่ดีกว่าการใช้ยา colistin monotherapy

2.3.20 Alvarez [46] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศสเปน โดนเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective, observational cohort) ระหว่างกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2010 ถึง มิถุนายน ค.ศ. 2011 วัตถุประสงค์ของการศึกษา 1) เพื่อวิเคราะห์อัตราการเสียชีวิตและระยะเวลารักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU mortality and length of stay in ICU) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB (VAP-MDRAB) และกลุ่มผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจและเสมหะพบเชื้อ MDRAB (airway colonization) โดยใช้ CPIS จำแนกผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มออกจากกัน 2) เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา colistin ที่ไม่ได้ให้ loading dose รักษาผู้ป่วย VAP-MDRAB ประเมินผลลัพธ์จากอัตราการเสียชีวิตใน 30 วัน (นับจากวันที่เสมหะพบเชื้อ MDRAB) และอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น ทำการวิเคราะห์ด้วยวิธี multivariate และวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิต (Kaplan-Meier curves) ผลการศึกษามีผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 100 ราย เป็นผู้ป่วย VAP-MDRAB 57 ราย และเป็น

ผู้ป่วยที่ airway colonization MDRAB 43 ราย MIC₉₀ ของยา colistin เท่ากับ 0.12 มก./ล. ขนาดของ colistin ที่ได้รับ 6 ล้านยูนิต/วัน (300 มก.) หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (แบ่งให้ 2 ล้านยูนิต ทุก 8 ชั่วโมง) อายุมัธยฐาน 66 ปี (ช่วง 43-70 ปี) เพศชายร้อยละ 60.0 มี APACHE II มัธยฐาน 17 คะแนน (ช่วง 12-25 คะแนน) และ CCI มัธยฐานเท่ากับ 1 คะแนน (ช่วง 0-2 คะแนน) ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาอื่นร่วมด้วย ผู้ป่วยร้อยละ 94.6 ได้รับยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาด้านจุลชีพชนิดอื่นมาก่อนผลสัมฤทธิ์พบ MDRAB ร้อยละ 90.0 ลักษณะของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติ ผลจากการใช้ยา คือ อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน กลุ่ม VAP-MDRAB ร้อยละ 24.6 และ colonization ร้อยละ 27.9 ($p>0.05$) ผู้ป่วยกลุ่ม VAP-MDRAB มีจำนวนวันนอนมัธยฐานใน ICU เท่ากับ 21.5 วัน (ช่วง 12-43 วัน) และกลุ่ม colonization 9 วัน (ช่วง 6-22 วัน) ($p<0.05$) ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อระยะเวลาการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต คือ การใส่เครื่องช่วยหายใจ ($p<0.05$) และการมีอายุที่มากกว่า ($p<0.05$) เมื่อนำผู้ป่วยกลุ่ม VAP-MDRAB มาวิเคราะห์พบว่าปัจจัยทำนายการเสียชีวิต คือ การพบเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) และภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ($p<0.05$) สรุปผลการศึกษา การให้ยา colistin ขนาด 2 ล้านยูนิต ทุก 8 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วย VAP-MDRAB หรือ colonization มีผลลดจำนวนวันนอนในหอผู้ป่วยวิกฤตของกลุ่ม colonization แต่อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน

2.3.21 Guner [47] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศตุรกี โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง มกราคม ค.ศ. 2009 ถึง กรกฎาคม ค.ศ. 2010 โดยคัดเลือกผู้ป่วย 33 ราย ที่ติดเชื้อ *A. baumannii* ติดต่อยากลุ่ม carbapenems (CRAB) และได้รับ tigecycline 100 มก. ครั้งแรก ตามด้วย 50 มก. ทุก 12 ชั่วโมง หรือ tigecycline ร่วมกับยาด้านจุลชีพอื่นอย่างน้อย 3 วัน ผลการศึกษา ผู้ป่วยมีอายุมัธยฐาน 62 ปี (ช่วง 18-87 ปี) ระยะเวลาที่ได้รับยามัธยฐาน 14 วัน (ช่วง 3-25 วัน) ผู้ป่วยส่วนใหญ่รักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต และเป็นโรคปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจร้อยละ 57.6 พบเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) ร้อยละ 33.3 ติดเชื้อระบบอื่นร้อยละ 9.1 และมี superinfection (เชื้อแบคทีเรียอื่นที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อ) โดยเชื้อ *P. aeruginosa* เป็นเชื้อที่พบได้บ่อย ผลการใช้ยา พบว่าผู้ป่วยมีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นร้อยละ 63.6 เมื่อวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นร้อยละ 62.0 อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน จากทุกสาเหตุร้อยละ 57.6 อัตราการกำจัดเชื้อร้อยละ 50 อัตราการเสียชีวิตจะสูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถกำจัดเชื้อได้เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่สามารถกำจัดเชื้อ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$)

2.3.22 Jean [48] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศไต้หวัน โดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในปี ค.ศ. 2013 ในผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ XDRAB และพบเชื้อ XDRAB ในกระแสเลือด (bacteremia) วัตถุประสงค์ของการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพยา

และศึกษาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบ ในการศึกษาผู้ป่วยได้รับยา tigecycline ขนาด 100 มก. ครั้งแรก ตามด้วย 50 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับ imipenem/cilastatin 500 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 3 ชั่วโมง ทุก 6 ชั่วโมง จำนวน 28 ราย (กลุ่ม TIC) โดยเปรียบเทียบกับ ข้อมูลการใช้ยาอื่นหลังของ sulbactam 1-2 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง ร่วมกับ imipenem/cilastatin 500 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 3 ชั่วโมง ทุก 6 ชั่วโมง จำนวน 56 ราย (กลุ่ม SIC) ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา คือ มีอายุมัธยฐาน 75 ปี (ช่วง 40-88 ปี) มี APACHE II มัธยฐานเท่ากับ 30 คะแนน (ช่วง 19-45 คะแนน) มี CCI มัธยฐานเท่ากับ 2 คะแนน (ช่วง 1-8 คะแนน) ระยะเวลาได้รับยามัธยฐานเท่ากับ 10 วัน ประเมินอัตราการรอดชีวิตภายในวันที่ 30 หลังจากพบเชื้อ XDRAB ในกระแสเลือด ผลการศึกษา พบว่ากลุ่มผู้ป่วย TIC มีจำนวนผู้ป่วยรอดชีวิต 24 ราย (ร้อยละ 85.7) กลุ่มผู้ป่วย SIC รอดชีวิต 20 ราย (ร้อยละ 35.7) ($p < 0.05$) จากการศึกษาปัจจัยทำนายการเสียชีวิต โดยเมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี univariate แบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตกับผู้ป่วยที่รอดชีวิต ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อ การเสียชีวิต คือ การมีโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคทางระบบประสาท เพศชาย และมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ($p < 0.05$) ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา sulbactam มีสัดส่วนผู้ป่วยโรคทางระบบประสาท และโรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 42.9 และ 14.3 ตามลำดับ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline มีผู้ป่วยมีโรคทางระบบประสาทและโรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 21.1 และ 7.1 ตามลำดับ ซึ่งอาจส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตผู้ป่วยกลุ่ม SIC สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่ม TIC

2.3.23 Ye [49] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศไต้หวัน โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังการใช้ยา tigecycline-based ระหว่าง สิงหาคม ค.ศ. 2007 ถึง มีนาคม ค.ศ. 2010 และ sulbactam-based ระหว่าง กันยายน ค.ศ. 2004 ถึง กรกฎาคม ค.ศ. 2007 วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพระหว่าง ยา tigecycline เปรียบเทียบกับยา sulbactam-based ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB และศึกษาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบ โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปี ขึ้นไป และได้รับยาอย่างน้อย 7 วัน โดยผู้ป่วยได้รับยา tigecycline ขนาด 100 มก. ครั้งแรก ตามด้วย 50 มก. ทุก 12 ชั่วโมง และ sulbactam ขนาด 1 กรัม หรือ ampicillin/sulbactam 3 กรัม ทุก 6 หรือ 8 ชั่วโมง ผลการศึกษามีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ sulbactam-based และ tigecycline-based กลุ่มละ 84 ราย เพศชายร้อยละ 68.0 อายุเฉลี่ย 70 ± 16 ปี APACHE II เฉลี่ย 20.1 คะแนน ทั้ง 2 กลุ่ม ระยะเวลาได้รับยาเฉลี่ย 14 ± 5 วัน ใส่เครื่องช่วยหายใจร้อยละ 89.3 และ 69.0 ตามลำดับ เป็นโรคปอดอักเสบติดเชื้อทั้ง 2 ข้าง ร้อยละ 79.8 และ 60.7 ตามลำดับ ได้รับยาอื่นร่วมด้วยร้อยละ 84.5 และ 53.6 ตามลำดับ ได้รับยา carbapenems ร้อยละ 71.4 และ 6.0 ตามลำดับ ได้รับยาล่าช้า (เริ่มยาหลังจากทราบผลเพาะเชื้อ ≥ 3 วัน) ร้อยละ 26.2 และ 41.7 ตามลำดับ ($p < 0.05$) ติดเชื้อ *P. aeruginosa* ร่วมด้วย ร้อยละ 27.0 และ 39.5 ตามลำดับ เมื่อสิ้นสุดการรักษาผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่มที่ได้รับยา sulbactam-based และ tigecycline-based ที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ มีอัตราการ

กำจัดเชื้อ MDRAB ได้ร้อยละ 63.5 และ 33.3 ตามลำดับ ($p < 0.05$) อัตราการเสียชีวิตระหว่างได้รับยาร้อยละ 17.9 และ 25.0 ตามลำดับ อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน (นับจากวันที่เริ่มยา) ร้อยละ 29.8 และ 33.3 ตามลำดับ และจากการวิเคราะห์หาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตด้วยวิธี multivariate พบว่าการติดเชื้อปอด 2 ข้างเป็นปัจจัยที่ทำนายการเสียชีวิตระหว่างการรักษาโดยเพิ่มความเสี่ยง 2.717 เท่า (CI 1.015-7.272) สรุปผล ผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline-based ให้ผลการรักษาเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่ใช้ sulbactam-based ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ tigecycline-based มีอัตราการกำจัดเชื้อที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา sulbactam-based ข้อสังเกตการศึกษานี้ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline-based มีจำนวนผู้ป่วย bacteremia ผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ และผู้ป่วยปอดอักเสบ 2 ข้าง น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ sulbactam-based และยังได้รับ colistin ร่วมด้วย แต่ได้รับ combination กับยาอื่นน้อยกว่ากลุ่ม sulbactam-based

2.3.24 Ku [50] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง ปี ค.ศ. 2006 ถึง ค.ศ. 2009 ในผู้ป่วยติดเชื้อ MDRAB หรือ Carbapenems Resistance *Enterobacteriaceae* (CRE) ที่ได้รับยา colistin หรือ tigecycline หรือได้รับยาทั้งสองรวมกันอย่างน้อย 2 มื้อ กำหนดให้ $MIC_{90} \geq 4$ มก./ล. เชื้อดื้อต่อยาทั้ง 2 ตัว เพื่อประเมินอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตใน 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกจำนวน 106 ราย อายุเฉลี่ย 59 ± 19 ปี CCI เฉลี่ย 3.5 ± 3 คะแนน เป็นเพศชายร้อยละ 64.0 ติดเชื้อ MDRAB ร้อยละ 77.4 เป็นผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจร้อยละ 52.6 ติดเชื้อผิวหนังร้อยละ 23.2 ไม่มีผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) ระยะเวลาที่ได้รับยามัธยฐาน 8 วัน (ช่วง 1-41 วัน) พบว่ามี 7 สิ่งส่งตรวจที่ดื้อต่อยา colistin (MIC_{90} 0.25 - 32 มก./ล.) และ 79 สิ่งส่งตรวจที่ดื้อต่อยา tigecycline (MIC_{90} 0.5-48 มก./ล.) ผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin 71 ราย ผู้ป่วยได้รับยา colistin ร่วมกับ tigecycline 19 ราย และได้รับยา tigecycline 16 ราย ผลการรักษาพบว่ามีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 37.2, 37.1 และ 0 ตามลำดับ ($p < 0.05$) และอัตราการเสียชีวิตใน 3 เดือน เท่ากับ 43.0, 42.1 และ 0 ตามลำดับ ($p < 0.05$) ผู้ป่วยที่ได้รับ tigecycline มีความรุนแรงโรคน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา colistin หรือ colistin ร่วมกับ tigecycline จากผลการศึกษา กลุ่มที่ได้รับยา tigecycline มีอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยา colistin เนื่องจากในการศึกษามีผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อผิวหนังร่วมด้วยทั้งหมดจำนวน 14 ราย ซึ่งอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา tigecycline 6 ราย (ร้อยละ 42.9) ซึ่งยา tigecycline มีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชืวดังกล่าวได้ดี กลุ่มที่ได้รับยา colistin หรือ colistin ร่วมกับ tigecycline มีผู้ป่วยปอดอักเสบจากการจากโรคลำไส้เครื่องช่วยหายใจมากกว่า ซึ่งผลของการได้รับยา tigecycline ร่วมกับ colistin ไม่ได้ให้ผลการรักษาที่แตกต่างกัน ดังนั้นจากผลการศึกษาจึงสรุปได้ว่าการใช้ยา tigecycline รักษาผู้ป่วย

ปอดอักเสบในโรงพยาบาลหรือปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ อาจไม่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว เนื่องจากยามีระดับความเข้มข้นในปอดต่ำ ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อตัวยามี MIC₉₀ สูงขึ้นกว่าปกติ

2.3.25 Chuang [51] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศไต้หวัน โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง ค.ศ. 2009 ถึง ค.ศ. 2010 ในผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline ขนาด 100 มก. ครั้งแรก ตามด้วย 50 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น จำนวน 175 ราย (tigecycline-based) โดย MIC₉₀ ≤ 2 มก./ล. เชื้อไวต่อยา และ colistin ขนาด 2.5-5 มก./กก./วัน หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำ วันละ 2-3 ครั้ง ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นจำนวน 119 ราย (colistin-based) ประเมินผลการรักษาจาก อัตราการเสียชีวิตระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาล ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 63.5±18.5 ปี APACHE II เฉลี่ย 22.5± 9.1 คะแนน เพศชายร้อยละ 67.3 เป็นผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจร้อยละ 70.0 ระยะเวลาได้รับยาเฉลี่ย 14±12 วัน ยาที่ได้รับร่วมส่วนใหญ่ คือ carbapenems ลักษณะพื้นฐานอื่นๆ ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน อัตราการเสียชีวิตระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาลของกลุ่มที่ได้รับยา tigecycline-based และ colistin-based ร้อยละ 60.7 และ 44.1 ตามลำดับ MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของยา colistin เท่ากับ 1 มก./ล. และ 2 มก./ล. ตามลำดับ MIC₅₀ และ MIC₉₀ ของยา tigecycline เท่ากับ 2 มก./ล. และ 8 มก./ล. ตามลำดับ โดยกลุ่มที่ได้รับยา tigecycline-based ที่ MIC₉₀ > 2 มก./ล. จะมีผลเพิ่มการเสียชีวิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) จากผลการศึกษา กลุ่ม tigecycline-based มีอัตราการเสียชีวิตที่มากกว่ากลุ่ม colistin-based เนื่องจาก MIC₉₀ ที่ค่อนข้างสูงและยา tigecycline กระจายไปยังบริเวณ epithelium lining fluid ในปอดได้น้อย จึงส่งผลต่อประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรคปอดติดเชื้อในโรงพยาบาลที่มีค่า MIC₉₀ ที่ค่อนข้างสูงของเชื้อ *A. baumannii*

2.3.26 Kwon [52] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง ค.ศ. 2009 ถึง ค.ศ. 2010 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ XDRAB เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างยา tigecycline ขนาด 50 มก. หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง และ colistin 75-300 มก./วัน หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำ โดยผู้ป่วยได้รับยาอย่างน้อย 5 วัน ผลการศึกษา ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกจำนวน 55 ราย มีอายุเฉลี่ย 60±12 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 60.0 เป็นผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจร้อยละ 70.0 พบเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) ร้อยละ 23.6 ผู้ป่วยที่รักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตร้อยละ 92.7 ติดเชื้ออื่นร่วมด้วยร้อยละ 14.5 ผลการศึกษา อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลในกลุ่มที่ได้รับยา tigecycline และ colistin พบร้อยละ 56.3 และ 44.6 ตามลำดับ อาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นร้อยละ 43.8 และ 48.7 ตามลำดับ ($p > 0.05$) การกำจัดเชื้อจากเสมหะได้ร้อยละ 12.5 และ 46.2 ตามลำดับ ($p < 0.05$) โดยยา colistin

มีพิษต่อไตมากกว่า tigecycline 5.4 เท่า (CI 1.1-27.1; $p=0.04$) ส่วนผลข้างเคียงต่อดับของยาทั้งสองไม่แตกต่างกัน

2.3.27 Chaari [53] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศตูนีเซีย โดยเก็บข้อมูลระหว่าง มกราคม ค.ศ. 2009 ถึง กันยายน ค.ศ. 2014 เก็บข้อมูลผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB ติดต่อยา imipenem/cilastatin และรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) ผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline ร่วมกับ colistin หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ จำนวน 19 ราย 2) ผู้ป่วยที่ได้รับยา imipenem/cilastatin ร่วมกับ colistin จำนวน 60 ราย ขนาดยาที่ใช้ คือ tigecycline 100 มก. ครั้งแรก ตามด้วย 50 มก. ทุก 12 ชั่วโมง colistin 2 ล้านยูนิต ทุก 8 ชั่วโมง (ไม่มี loading dose) imipenem/cilastatin 500 มก. ทุก 6 ชั่วโมง ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา คือ มีอายุมัธยฐาน 42 ปี (ช่วง 27-60 ปี) SOFA มัธยฐาน 7 คะแนน (ช่วง 5-10 คะแนน) ผู้ป่วยที่พบเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยของผู้ป่วยกลุ่ม tigecycline และ imipenem/cilastatin ร้อยละ 26.3 และ 8.3 ตามลำดับ ($p<0.05$) ผลการศึกษาพบอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในหอผู้ป่วยวิกฤตร้อยละ 26.3 และ 53.3 ตามลำดับ ($p<0.05$) วิเคราะห์เปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตในวันที่ 28 (Kaplan–Meier) HR=0.52 (95% CI, 0.20-1.34) อัตราการเสียชีวิตจากปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ HR=0.76 (95% CI, 0.44-1.33) จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline มีอัตราการเสียชีวิตที่น้อยกว่า imipenem/cilastatin เนื่องจากได้รับร่วมกับยา colistin และผู้ป่วยทั้งหมดติดเชื้อที่ติดต่อยา imipenem/cilastatin

2.3.28 Kim [54] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง มกราคม ค.ศ. 2009 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2010 ในหอผู้ป่วยวิกฤต วัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ tigecycline และ colistin ในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB จำนวน 70 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline ร่วมกับยาอื่น (tigecycline-based) จำนวน 30 ราย ขนาดยาที่ใช้คือ tigecycline 100 มก. ครั้งแรก ตามด้วย 50 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin ร่วมกับยาอื่น (colistin-based) จำนวน 40 ราย ขนาดยาที่ใช้คือ colistin 5 มก./กก. หยดเข้าทางหลอดเลือดดำครั้งแรก ตามด้วย 150 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติ ผลการศึกษาพบว่าลักษณะของผู้ป่วย 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยผู้ป่วยกลุ่ม tigecycline-based และกลุ่ม colistin-based มีอายุมัธยฐาน 72 ปี (พิสัยควอไทล์ 64-76 ปี) และ 67 ปี (พิสัยควอไทล์ 57-75 ปี) ตามลำดับ ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นร้อยละ 47.0 และ 48.0 ตามลำดับ ($P>0.05$) อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 50.0 และ 50.0 ตามลำดับ อัตราการเสียชีวิตในหอผู้ป่วยวิกฤตร้อยละ 47.0 และ 40.0 ตามลำดับ และอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ร้อยละ 33.0 และ 30.0 ตามลำดับ เกิดพิษต่อไตร้อยละ 0 และ 20.0 ตามลำดับ ($p<0.05$) เมื่อแยกผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้ยาแบบ monotherapy กับ combination therapy พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบ

monotherapy มีอัตราการล้มเหลวของการรักษาเป็น 3.96 เท่าของกลุ่มที่ได้รับยาแบบ combination therapy (95% CI, 1.03-15.26; $p < 0.05$) สรุปผลการศึกษา การใช้ tigecycline-based และ colistin-based เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน และการได้รับยา monotherapy เป็นปัจจัยทำนายการรักษาล้มเหลวของผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB แต่เนื่องจากการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยน้อย

2.3.29 Wu [55] และคณะ ทำการศึกษาในประเทศจีน โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง มกราคม ค.ศ. 2013 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2015 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยา tigecycline 2 ขนาด คือ tigecycline 200 มก. ครั้งแรก ตามด้วย 100 มก. ทุก 12 ชั่วโมง (ขนาดสูง) และ tigecycline 100 มก. ครั้งแรก ตามด้วย 50 มก. ทุก 12 ชั่วโมง (ขนาดปกติ) เป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน สำหรับรักษาโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลที่มีสาเหตุจากเชื้อแกรมลบรูปแท่งที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems (Gram negative bacilli carbapenems resistant, GNBCR) ผลการศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมด 31 ราย มี 20 ราย ได้รับยาขนาดสูง และ 11 ราย ได้รับยาขนาดปกติ ผู้ป่วยทุกราย รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต มีอายุเฉลี่ย 74.6 ± 9.4 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 71.0 APACHE II มีมาตรฐาน 19 คะแนน (พิสัยควอไทล์ 15-19 คะแนน) SOFA เฉลี่ย 3.5 ± 1.1 คะแนน ผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) ร่วมด้วยร้อยละ 35.5 เชื้อที่เป็นสาเหตุ คือ *A. baumannii* ร้อยละ 67.7 *K. pneumoniae* ร้อยละ 16.1 และ *E. coli* ร้อยละ 9.7 ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 14 ± 3 วัน ผลการรักษาพบว่าอัตราการกำจัดเชื้อได้ร้อยละ 61.3 กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูงและขนาดปกติมีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นร้อยละ 65.0 และ 18.1 ตามลำดับ ($p < 0.05$) มีอัตราการเสียชีวิตในหอผู้ป่วยวิกฤตร้อยละ 30.0 และ 72.2 ตามลำดับ ($p < 0.05$) จากผลการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline ขนาดสูงจะให้ผลด้านอาการแสดงทางคลินิกที่ดีกว่าและอัตราการเสียชีวิตที่น้อยกว่าการใช้ยาในขนาดปกติ เนื่องจากการเพิ่มขนาดของยาจะเพิ่มความเข้มข้นของยาในบริเวณ epithelial lining fluid มีผลต่อการฆ่าเชื้อได้ดียิ่งขึ้น และจากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกับ sulbactam จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 96.7) ซึ่งยา sulbactam จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อกลุ่ม GNBCR ได้ดีกว่าการใช้ยา tigecycline monotherapy

ตารางที่ 3 งานวิจัยที่ศึกษาการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

study	setting	patients	condition	pathogens	intervention	duration	results
1. Levin [19] 2002 Retrospective (Jan 1996-Jan 1998)	40 pt. ICU 72.5%	male 67.5% age 44 (8-83) APACHE II 14 (0-28)	HAP 30% BSI 32% UTI 15% others 22.5%	CRAB	ampicillin/ sulbactam 2/1-12/6 g/day	14 (7-21) days	clinical improved all 67.5% HAP improved 75.0% HAP failure 8.3%
2. Betrosian [20] 2007 Prospective (Oct 2004-Feb 2006)	27 pt. ICU	male 55.5 % age 67±4 APACHE II 15±5	VAP	MDRAB	ampicillin/ sulbactam 6/3 g q 8 hr (n=14) VS 8/4 g q 8 hr (n=13)	8±2 days	clinical response 64.3% vs 69.2% 14-day mortality 21.4% vs 30.8 % 30-day mortality 42.9% vs 53.8%
3. Betrosian [21] 2008 Prospective	28 pt ICU	male 50% age 67±9 APACHE II 14±2	VAP	MDRAB	1) ampicillin/ sulbactam 6/3 g q 8 hr 2) colistin IV 100 mg q 8 hr	10±3 days	clinical improved 61.5% vs 60% 14-day mortality 15.3% vs 20% 28-day mortality 30 % vs 30%
4. Lin [22] 2015 Retrospective (Sep. 2004-July 2007)	174 pt. -	male 72% age 68±15 APACHE II 17±6	VAP 82.7% HAP 17.3%	MDRAB sense 37.6%	sulbactam 1 g q 6-8 hr	16±8 days	clinical response 67.7 % 30-day mortality 31.2 %
5. Zalts [23] 2016 Retrospective (Jan 2008-Dec 2009)	98 pt. ICU	male 71.4% age 56±20 APACHE II 17±7 SOFA 7.6±7 CCI 2.3±2.6	VAP	MDRAB	1) colistin IV 2 MU q 8 (n=66) susceptible colistin only 2) sulbactam 3-4 g/day (n=32) susceptible sulbactam	7 days	clinical cure 47% vs 56% microbial eradication 48% vs 18% (p<0.05) 30-day mortality 25.8% vs 9.4% HR 3.35 (95CI 0.9-12.4) nephrotoxicity Cr. 0.2-1 mg/l VS (-0.3-1.1mg/l) risk mortality are APACHE II, SOFA and CCI
6. Kwa [36] 2005 Retrospective (2002-2004)	21 pt. -	male 57% age 60±15 APACHE II 23±9	VAP	-MDRAB (81%) <i>-P. aeruginosa</i>	colistin NB 2-4 MU/day ± others IV ATB	14 (2-36) days	clinical cure 57.1% microbial eradication 52.4% hospital mortality 47.6% nephrotoxicity 0%

study	setting	patients	condition	pathogens	intervention	duration	results
7.Lin [37] 2010 Retrospective Aug. 2008	45 pt. ICU	male 71% age 71±15 APACHE II 22±6	VAP	MDRAB sense disk 100% colistin	colistin NB 2-6 MU/day+others ATB IV	10 days	clinical cure 57.8% treatment failure 31.2% mortality 42.3%
8.Kuo [38] 2011 Retrospective case-control (Feb 2009- June 2010)	78 pt. -	male 77% age 78±13 APACHE II 20±6	HAP VAP	MDRAB sense 89.7% colistin	-case colistin NB 4 MU/day+others ATB IV but no colistin IV -control no colistin NB	10±4 days	microbial eradication in 14 day 84.6% vs 10.3% 28-day mortality 12.8% vs 10.3% hospital mortality 41% vs 33.3%
9.Hsieh [39] 2014 Retrospective (2012-2013)	118 pt. ICU	male 64.4% age 80±10 APACHE II 17±8	VAP 56.8% HAP 43.2%	XDRAB	colistin NB 2 MU (100mg) q 12 hr +others ATB IV	14±7 days	clinical improved 57.8% 30-day mortality 28.9% hospital mortality 46.7%
10.Choi [40] 2014 Retrospective (Mar-Sep 2012)	ICU 80%	age 75 APACHE II 19.5 (12-29)	HAP	XDRAB	colistin NB 75 mg q 12 hr	7 (5-19) days	clinical cure 41.6% clinical failure 16.7% hospital mortality 30.0% renal toxicity 25 %
11.Kalin [4] 2012 Retrospective (Jan-Aug 2011)	45 pt. ICU	male 71 % age 50±20 APACHE II 22	VAP	MDRAB no- coinfection	1) colistin IV 2.5 mg/kg/dose q 6 hr 2) colistin IV 2.5 mg/kg/dose q 12 hr 3) colistin IV low dose ±colistin NB	14 days	clinical response 14-day 7%, 30%, 30% microbial eradication 64%, 65%, 75% nephrotoxicity 40%, 35%, 20%
12.Kwon [41] 2015 Retrospective	120 pt. ICU (73%)	male 65% age 77 (69-83) APACHE II 13 (9-20)	-VAP 48% -HAP 52%	CRAB	colistin IV 2.5-5 mg/kg/day without loading	10 (7-14) days	30-day mortality 32.5% risk mortality septic shock nephrotoxic 51% risk factor nephrotoxicity are higher dose and septic shock
13.Aydemir [42] 2012 Prospective open-label RCT 2011-2012	43 pt. ICU	male 70% age 61±20 APACHE II 19±6 SOFA 7.4±2.9	VAP No others organ infection	CRAB no mixed organism	1) colistin IV 300 mg/day 2) colistin IV+ rifampicin IV,PO 600 mg/day	9.3±3.2 days	clinical response 40.9% vs 52.4% hospital mortality 72.7% vs 61.9% vap mortality 63.6% vs 38.1% nephrotoxic 23 % hepatotoxicity n/a

study	setting	patients	condition	pathogens	intervention	duration	results
14. Durante [5] 2013 RCT opened-label (Nov 2008-July 2011)	210 pt. ICU	male 65.6% age 62±15. SAPS II 40±11	VAP 69.8% HAP 8.6% BI 20.1% cIAI 2.4%	XDRAB	1) colistin IV 2 MU q 8hr 2) colistin IV+rifampicin IV 600 mg q 12 hr	12 days	30-day mortality -all 42.9% vs 43.3% -infected 26% vs 22% -vap 41 % vs 46% microbial eradication 44% vs 60.6% renal toxicity 28.7% vs 23.7% hepatitis 11.9% vs 20.8%
15. Gamacho [3] 2003 Prospective (Jan 1997-June 2001)	35 pt. ICU	male 74.3 % age 60±11 APACHE II 20±7	VAP (with sepsis 51.4 %)	MDRAB (imipenem susceptible)	1) colistin IV 2.5-5 mg/kg/day (n=21) 2) imipenem 2- 3g/day (n=14)	13±4 days	clinical cure 57% vs 57% microbial eradication 66.7% vs 50% vap mortality 38% vs 35.7%
16. จุฬาลงกรณ์ [43] 2014 RCT open-label (Jan 2010-Mar 2011)	94 pt. -	male 46.8% age 67±17 APACHE II 22±8 (5-39)	-HAP/VAP 76.6% -BSI 7.5% -UTI 7.5% -cIAI 8.5% -others 8.6%	CRAB±co- infection	1) colistin IV 5 mg/kg/day+ fosfomycin 4 q 12 2) colistin IV 5 mg/kg/day	10±4 days 12 (3-14)	28-day mortality -all cause 46.8% vs 57.4 -infection cause 21.3% vs 27.7% clinical response 59.6% vs 55.3% microbial eradication 100 % vs 81.1% nephrotoxicity 53.4% vs 59.6% hepatitis 12.8%
17. Yilmaz [44] 2014 Retrospective (Jan 2011-Jan 2013)	70 pt. -	male 47% age 70±14 SAPS II 43±13	VAP	MDRAB sense disk colistin 100% CBP 0% sulbactam 6.7%	colistin IV based 1) colistin 300 MKD 2) colistin+ meropenem 1 g q 8 hr or imipenem 500 mg q 6 hr 3) colistin+ sulbactam 1 g q 8 hr	10 days	clinical improve 76.5%, 63.6%, 55% microbial eradication 52.9%, 63.6%, 60% 28 day mortality 41.2%, 48.5%, 70% renal toxicity 17.6%, 12.1%, 10%
18. ธนนา [30] 2014 Retrospective (Jan 2009-Dec 2012)	184 pt. ICU 46%	male 55% age 70 (17-95) APACHE II 21 (6-47)	VAP 54% HAP 46%	XDRAB	colistin-based IV,NB 1) colistin 300 mg load 150 mg q 12 +sulbactam 6 g/d 2) colistin + tigecycline 3) colistin + CBPs	14 days	28-day mortality -all pneumonia 35%, 47%, 40% -HAP mortality 43%, 50%, 44% -VAP mortality 30%, 44%, 36%

study	setting	patients	condition	pathogens	intervention	duration	results
19.Kalin [45] 2014 Retrospective (Jan-Dec 2011)	89 pt. ICU	age 63 (19-96) APACHE II 25 (14-36)	VAP	MDRAB	1) colistin IV 2.5 mg/kg q 6, 12 hr (n=52) 2) colistin IV 2.5mg/kg q 6, 12 hr+sulbactam 3 g q 8 hr (n=37)	14 (2-22) days	good response at 5 th day 40.4% vs 43.2% clinical cure at 14 th day 29.8% vs 40% microbial eradication 72.3% vs 85.7% mortality 51.9% vs 73% nephrotoxic 26.8% hepatitis 15.4% vs 5.4%
20. Alvarez [46] 2016 Prospective cohort study (Feb 2010- June 2011)	100 pt. ICU	male 60 % age 66 (43-70) APACHE II 17 (2-21)	VAP 57% Colonized 43	CRAB	colistin IV 6 MU/day (300 MKD)	-	30-day mortality 24.6% renal toxicity 47.4 %
21. Guner [47] 2011 Retrospective (Jan 2009-July 2010)	33 pt. ICU	male 54.5% age 62 (18-87)	VAP 57.6% BSI 33.3% Others 9.1%	CRAB	tigecycline 100 mg IV load then 50 mg q 12 + sulbactam or aminoglycoside or alone	14 (3-25) days	30-day mortality -over all 57.6% -attributable 24.2% (VAP 15.8%, BSI 36.4%) microbial eradication 45.5%
22.Jean [48] 2015 Prospective (2013)	84 pt. -	male 57% age 75 (40-88) APACHE II 30 (19-45)	VAP	XDRAB	1) tigecycline (TIC) 100 mg load then 50 mg q 12 hr+ imipenem 500 q 6 hr (drip 3 hr) (n=28) 2) sulbactam (SIC) 1.5-2 g q 6 hr+ imipenem 500 q 6 hr (n=56)	10 days	30-day mortality 14.3% vs 64.3% (p<0.05) microbial eradication 29.6% vs not report
23.Ye [49] 2016 Retrospective (Aug 2007-Mar 2010)	168 pt. -	male 68% age 70±16 APACHE II 20±6	VAP 75% HAP 25%	MDRAB	1) tigecycline-based 100 mg load then 50 mg q 12 hr (n=84) 2) sulbactam based 1 g q 6-8 hr (n=84)	14±5 days	clinical response 66.7% vs 66.7% 30 day mortality 33.3% vs 29.8% eradication 33.3% VS 66.5
24.Ku [50] 2012 Retrospective (2006-2009)	106 pt. -	male 64% age 59±19 CCI 3.5±3	VAP 52.6% SSTI 23.2% UTI 14.7% CRBSI 9.5%	MDRAB 77.6% CRE 11.7% MDRAB+CRE 11.7%	1) colistin (n=71) 2) colistin+ tigecycline (n=19) 3) tigecycline (n=16)	9 (2-19) days	hospital mortality all cause 37%, 37% and 0% 3-month mortality 43%, 42% and 0%

study	setting	patients	condition	pathogens	intervention	duration	results
25.Chuang [51] 2014 Retrospective (2009-2010)	294 pt. ICU	male 67.3% age 64±19 APACHE II 22.5±9	VAP 70% HAP 30%	MDRAB	1) tigecycline-based 100 mg load then 50 mg q 12 hr 2) colistin-based 2.5-5 mg/kg/day	14±12 days	mortality 60.7% VS 44.1% (p<0.05) renal toxicity 2.4 % vs 9.5% (p=0.05)
26.Kwon [52] 2014 Retrospective (2009-2010)	55 pt. ICU 92.7%	age 60±12	VAP 74.5% BSI 23.6% SSTI 9.1% Peritonitis 5.5% UTI 3.6% BTI 3.6%	XDRAB with co-infection	1) tigecycline (n=16) 50 mg q 12 hr 2) colistin IV (n=39) 75-300 mg/day All±others IV ATB		treatment success 43.8% vs 48.7% hospital mortality 56.3% vs 43.6% microbial eradication 12.5% VS 46.2% (p<0.05)
27. Chaari [53] 2015 Retrospective letter	79 pt. ICU	age 42 (27-60) SOFA 7 (5-10)	VAP	MDRAB	1) tigecycline 100 mg then 50 q 12 hr +colistin IV 2 MU q 8 hr (n=19) 2) imipenem 500 mg q 6 hr+ colistin IV 2 MU q 8 hr (n=60)		ICU morality 26.3% VS 53..3% (p<0.05) 28-day crude mortality HR 0.52 (95 CI 0.20-1.34) 28-day VAP mortality HR 0.76 (95 CI 0.44-1.33)
28.Kim [54] 2016 Retrospective (Jan 2009-Dec 2010)	70 pt. ICU	male 77% age 67 (57-76) SOFA 9.5 (7-14)	VAP	MDRAB	1) tigecycline 100 mg then 50 q 12 hr 2) colistin 5 mg/kg load then 150 mg q 12 hr ±others ATB	11 (7-19) days	clinical success 47% vs 48% 30-day mortality 33% vs 30% microbial eradication 23%VS 30% nephrotoxicity 0% vs 20% combination better outcome more than monotherapy OR 3.96 (95 CI 10.3- 15.26)
29. WU [55] 2016 Retrospective (Jan 2013-Dec 2015)	31pt. ICU	male71.1% age 74±9 APACHE II 19 (15-19) SOFA 3.5	HAP,VAP	-CRAB 67.7% -CRKP 16.1% -CREC 9.7%	1) tigecycline 200 mg then 100 q 12 hr (n=20) 2) tigecycline 100 mg then 50 q 12 hr (n=11)	14.3±2.8 days	clinical response 65.0% VS 18.2 % (p<0.05) mortality 30.3% VS 72.2% (p<0.05)

สรุปการศึกษาการใช้ยา tigecycline และ colistin ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการใช้ยา tigecycline-based ในขนาด 100 มก. ครั้งแรก ตามด้วย 50 มก. ทุก 12 ชั่วโมง มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ร้อยละ 33.3-60.7 โดยอัตราการเสียชีวิตจะเพิ่มมากขึ้นในการศึกษาที่มีผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ ทั้งนี้ยังไม่มีรายงานการเกิดภาวะไตบาดเจ็บ [47-49, 51] อย่างไรก็ตามยา tigecycline ซึ่งถูกพัฒนามาจากยาในกลุ่ม tetracyclines ซึ่งเคยมีรายงานทำให้เกิดภาวะไตบาดเจ็บ จากการศึกษาของ Heaton [56] และคณะ ในปี ค.ศ. 2007 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา tetracycline เกิดภาวะไตบาดเจ็บเป็น 3.7 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา tetracycline (95% CI 1.19-11.45) ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาผลลัพธ์ทั้งประสิทธิภาพ อุบัติการณ์และชนิดของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยา tigecycline ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

สำหรับการศึกษาการใช้ยา colistin-based ส่วนใหญ่ใช้ยาในขนาด 5 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง หรือ 300 มก. ครั้งแรก ตามด้วย 150 มก. ทุก 12 ชั่วโมง แบบ monotherapy หรือ combination therapy โดยยาส่วนใหญ่ที่ใช้รวมคือ sulbactam หรือ carbapenems พบการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างได้รับยา colistin ร้อยละ 10.0-59.6 ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาผลลัพธ์ทั้งประสิทธิภาพ อุบัติการณ์และชนิดของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บในระหว่างที่ได้รับยา colistin ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

2.4 งานวิจัยที่ศึกษาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบ

2.4.1 เพศ

จากการศึกษาเพื่อศึกษาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยปอดอักเสบที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตของ Li [57] และคณะ ในปี ค.ศ. 2016 ทำการศึกษาในหลายประเทศ ได้แก่ แคนาดา ออสเตรเลีย ซาอุดีอาระเบีย บราซิล อังกฤษ และสหรัฐอเมริกา ระหว่าง ค.ศ. 2006 ถึง ค.ศ. 2010 จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาจำนวน 667 ราย ผลการศึกษาพบว่า เพศชายเสียชีวิตมากกว่าเพศหญิง 1.5 เท่า (95% CI 1.1-2.2, $p=0.021$)

2.4.2 อายุ

Gursel [58] และคณะ ในปี ค.ศ. 2008 ทำการศึกษาในประเทศตุรกี รูปแบบการศึกษาเป็นแบบการเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective cohort study) ระหว่าง ธันวาคม ค.ศ. 2002 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2006 ในหอผู้ป่วยวิกฤต เพื่อทำการศึกษาถึงปัจจัยที่ส่งผลความล้มเหลวในการรักษาและส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจที่ได้รับยาต้านจุลชีพในการรักษาอย่างเหมาะสม มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 89 คน การศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตจะมีอายุมากกว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิต

2.4.3 Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)

Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II คือ เครื่องมือที่ใช้ประเมินและจัดกลุ่มผู้ป่วยตามความรุนแรงของโรค เพื่อใช้ในการประเมินความรุนแรงของอาการป่วยของผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต เพื่อใช้ประเมินโอกาสที่จะเสียชีวิต และเพื่อพิจารณาว่าจำเป็นต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดมากน้อยเพียงใด การประเมิน APACHE II ใช้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ค่า serum creatinine, pH ซึ่งได้จากการตรวจ arterial blood gas ร่วมกับผลการตรวจร่างกาย เช่น *Glasgow Coma Scale* (GCS) อุณหภูมิร่างกาย [59] การศึกษาของธนา [30] และคณะ ปี ค.ศ. 2014 พบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนน APACHE II เท่ากับ 24 จะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่มี คะแนน APACHE II เท่ากับ 16 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) และจากการศึกษาของ Özvatan [60] และคณะ ปี ค.ศ. 2016 พบว่า คะแนน APACHE II ที่มากกว่า 20 คะแนน มีผลเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตเป็น 2.12 เท่า (95% CI 1.28 – 3.50; $p=0.003$) เช่นเดียวกับผลของการศึกษาของ Li [57] และคณะ ค.ศ. 2016 พบว่าการมีคะแนน APACHE II ที่สูง (HR=1.2, 95% CI: 1.1-1.4, $p<0.001$) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่ออัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล ในผู้ป่วยปอดอักเสบที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า คะแนน APACHE II ที่สูงจะมีผลเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

2.4.4 Charlson comorbidity index (CCI)

Charlson comorbidity index คือ เครื่องมือการเก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยจากการมีโรคประจำตัว CCI จะเป็นตัวทำนายการเสียชีวิตภายใน 1 ปี ของผู้ป่วยโรคเรื้อรัง [61] ซึ่งจะมีประโยชน์ในการเปรียบเทียบการมีโรคร่วมของผู้ป่วย แต่ไม่เหมาะที่จะเป็นเครื่องมือในการพยากรณ์โอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งจะนิยมใช้ APACHE II ในการพยากรณ์มากกว่า แต่เนื่องการศึกษาี้พบว่าผู้ป่วยบางรายไม่ได้รับการตรวจ arterial blood gas จึงไม่ทราบค่า pH ในเลือด จึงไม่สามารถคำนวณ APACHE II ของผู้ป่วยได้ทุกราย ดังนั้นการศึกษานี้จึงใช้ CCI ในการทำนายการเสียชีวิตของผู้ป่วย มีหลายการศึกษาที่ผ่านมาพบความสัมพันธ์ของคะแนน CCI กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบ เช่น การศึกษาของ Chang [62] และคณะ ในปี ค.ศ. 2011 ทำการศึกษาในประเทศไทยได้หวั่น โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง ค.ศ. 2005 ถึง ค.ศ. 2007 เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ของผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจที่ติดเชื้อ MDRAB จำนวน 180 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต มีจำนวน 98 ราย และ 2) กลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิต มีจำนวน 82 ราย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีคะแนน CCI ที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต ($p=0.033$) โดยมีคะแนน CCI เฉลี่ยเท่ากับ 3 ± 2 คะแนน เช่นเดียวกับการศึกษาของ Tseng [63] และคณะ ในปี ค.ศ. 2012 ทำการศึกษาที่ประเทศไทยได้หวั่นโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง 1 มกราคม ค.ศ. 2007 ถึง 31 มกราคม ค.ศ. 2008 เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ จำนวน 163 ราย โดยมีผู้ป่วย 92 ราย รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตและกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต ผลการศึกษาพบว่า CCI ผู้ป่วยกลุ่มที่เสียชีวิตจะมี CCI สูงกว่ากลุ่มรอดชีวิต คือ 3.72 ± 2.33 และ 2.37 ± 1.61 ตามลำดับ ($p<0.001$) ในการศึกษานี้มี CCI มัธยฐานเท่ากับ 3 คะแนน (ช่วง 0-12 คะแนน) และค่าเฉลี่ย 3.2 ± 2.2 คะแนน ดังนั้นในการศึกษานี้จึงพิจารณาวิเคราะห์การมี CCI ≥ 5 คะแนน

2.4.5 การมีโรคมะเร็งร่วมด้วย (Cancer)

จากการศึกษาของ ธนา [30] และคณะในปี ค.ศ. 2014 ได้ทำการศึกษาข้อมูลในประเทศไทย โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง มกราคม ค.ศ. 2009 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2012 ปัจจัยที่เป็นตัวทำนายอัตราการเสียชีวิตพบว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งจะมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็ง 2.44 เท่า (95% CI 1.00-6.44; $p=0.005$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Siempos [64] และคณะ ในปี ค.ศ. 2010 ซึ่งรวบรวมงานวิจัยจำนวน 26 งานวิจัย ที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ พบว่ามะเร็งเป็นปัจจัยทำนายการเสียชีวิต โดยผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็ง 2.20 เท่า

(95% CI 1.10-4.40) และสอดคล้องกันกับผลการศึกษาของ Chang [62] และคณะ ปี ค.ศ. 2011 จากจำนวนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 180 ราย ซึ่งพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีจำนวนผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต คือ 31 ราย (ร้อยละ 37.8) และ 17 ราย (ร้อยละ 17.0) ตามลำดับ ($p=0.002$)

2.4.6 รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤติ

จากการศึกษาที่ผ่านที่ทำการศึกษาในหอผู้ป่วยวิกฤติอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบที่ค่อนข้างสูง [42, 45] [49-51, 55, 65] ประกอบกับในโรงพยาบาลที่ผู้วิจัยเก็บข้อมูลในหอผู้ป่วยวิกฤติไม่สามารถรองรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นที่ต้องได้รับการรักษาได้ทุกราย ดังนั้นผู้ทำการวิจัยจึงมีความสนใจศึกษาปัจจัยระหว่างการรักษาในหอผู้ป่วยสามัญและหอผู้ป่วยวิกฤติส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบหรือไม่

2.4.7 ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis)

จากการศึกษาที่ผ่านมาของ Özvatan [60] และคณะในปี ค.ศ. 2016 ทำการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในประเทศตุรกี วัตถุประสงค์การศึกษาเพื่อหาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ของผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ *A. baumannii* จำนวนผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกทั้งหมด 356 ราย เป็นโรคปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ 338 ราย (ร้อยละ 94.9) ผลการรักษาพบว่ามีอัตราการตอบสนองทางคลินิกร้อยละ 57.2 อัตราการเสียชีวิตภายใน 14 วัน ร้อยละ 39.6 อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ร้อยละ 53.1 โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อรุนแรง (severe sepsis) จะมีโอกาสเสียชีวิตเป็น 2.6 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ severe sepsis (95% CI 1.49-4.56; $p=0.001$) อีกหนึ่งการศึกษาของ Siempos [64] และคณะในปี ค.ศ. 2010 พบว่าภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) เป็นปัจจัยทำนายการเสียชีวิต โดยผู้ป่วยที่มีภาวะ severe sepsis จะเสียชีวิตเป็น 4.77 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ severe sepsis (95% CI 2.22-10.25)

2.4.8 ภาวะช็อคเหตุติดเชื้อ (septic shock)

จากการศึกษาของ Özvatan [60] และคณะในปี ค.ศ. 2016 พบว่าปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ของผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ *A. baumannii* คือ ภาวะช็อคเหตุติดเชื้อ (septic shock) ซึ่งมีผลเพิ่มการเสียชีวิตเป็น 6.12 เท่า (95% CI 2.75-13.64; $p<0.001$) ซึ่งผลสอดคล้องกันกับการศึกษาของ Jean [48] และคณะในปี ค.ศ. 2015 ทำการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในประเทศไต้หวัน ปี ค.ศ. 2013 ในผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ XDRAB และพบเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย พบว่าปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน คือ ภาวะช็อคเหตุติดเชื้อ (septic shock) การศึกษาของ Siempos [64] และคณะในปี ค.ศ. 2010

พบว่าภาวะช็อก (shock) เป็นปัจจัยทำนายการเสียชีวิต โดยเพิ่มการเสียชีวิตเป็น 3.90 เท่า ของผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะช็อก (95% CI 2.31-6.61)

2.4.9 ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

จากการศึกษาที่ผ่านมาของ Chang [62] และคณะในปี ค.ศ. 2011 พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ Cr \geq 1.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (มก./ดล.) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต คือ ร้อยละ 54.6 และ 26.5 ตามลำดับ ($p < 0.001$) กลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ BUN \geq 30 มก./ดล. มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต คือ ร้อยละ 73.2 และ 42.9 ตามลำดับ ($p < 0.001$) จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 180 ราย สอดคล้องกับการศึกษาของ ธนา [30] และคณะ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีจำนวนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมากกว่ากลุ่มรอดชีวิต ($p = 0.01$) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Li [57] และคณะในปี ค.ศ. 2016 พบว่าการได้รับการล้างไตเป็นปัจจัยทำนายการเสียชีวิต (HR=2.7, 95% CI: 1.3-5.7, $p = 0.008$)

2.4.10 การได้รับยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม ทั้งชนิด ขนาด และระยะเวลา

จากการศึกษาก่อนหน้าเกี่ยวกับการได้รับยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม ของ Tseng [63] และคณะในปี ค.ศ. 2012 พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพเหมาะสมน้อยกว่ากลุ่มที่รอดชีวิตร้อยละ 28.1 และ 55.4 ตามลำดับ ($p < 0.001$) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Siempos [64] และคณะในปี ค.ศ. 2010 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพไม่เหมาะสมหลังจากทราบผลความไวของยาต่อเชื้อก่อโรคจะมีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตเป็น 2.92 เท่าของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพเหมาะสม (95% CI 2.01- 4.22) การศึกษาของ Kim [54] และคณะในปี ค.ศ. 2016 ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในประเทศเกาหลีใต้ ระหว่าง มกราคม ค.ศ. 2009 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2010 ในหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU) วัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ tigecycline และ colistin ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB เมื่อแยกผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้ยาแบบ monotherapy กับได้รับยาอื่นร่วมด้วย พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบ monotherapy เพิ่มอัตราการล้มเหลวของการรักษาเป็น 3.96 เท่าของผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ combination therapy (95% CI, 1.03-15.26; $p < 0.05$) การศึกษาที่ผ่านมาของ Özvatan [60] และคณะในปี ค.ศ. 2016 เพื่อหาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ของผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ *A. baumannii* พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบ empiric monotherapy เพิ่มอัตราการล้มเหลวของการรักษาเป็น 1.63 เท่า (95% CI: 1.00–2.64; $p = 0.048$) นอกจากนี้การได้รับการปรับเปลี่ยนยาช้า (delay active antibiotics) ก็มีผลต่อการเสียชีวิตเช่นกัน โดยจากการศึกษาของ ธนา [30] และคณะในปี ค.ศ. 2014 พบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพหลังจากทราบผลเสมหะตรวจพบเชื้อจะมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วัน ร้อยละ 100 และผู้ป่วยจะเสียชีวิตเร็วกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพ

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้แบ่งเป็น 2 ส่วน คือ

- ส่วนที่ 1 ศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) โดยรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558
- ส่วนที่ 2 การศึกษาเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อศึกษาผลของการใช้ยา colistin-based ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ระหว่างเดือนกันยายน ถึง ตุลาคม พ.ศ. 2560

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการการวิจัยโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์เลขที่ 28/2560 (ภาคผนวก ฉ)

ส่วนที่ 1 การศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง

3.1 ขอบเขตการวิจัย

เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 ณ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ สังกัดสำนักปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข ของผู้ป่วยปอดอักเสบในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ MDRAB ที่ได้รับยา tigecycline หรือ colistin

3.1.1 ระยะเวลาดำเนินการวิจัย สิงหาคม 2560 พ.ศ. ถึง กันยายน พ.ศ. 2560

3.1.2 ประชากร ผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ที่ได้รับยา tigecycline หรือ colistin

3.1.3 กลุ่มตัวอย่าง ผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ที่ได้รับยา tigecycline หรือ colistin ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558

3.2 การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา

3.2.1 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (inclusion criteria)

1. เข้าการรักษาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558

2. อายุ 18 ปี ขึ้นไป
3. รับประทาน tigecycline หรือ colistin เป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน
4. ผลเสมหะพบเชื้อ MDRAB
5. ได้รับการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาล โดยมีเกณฑ์ประเมินดังนี้ [66]
 - ภาพถ่ายรังสีทรวงอกมี infiltrations ใหม่ ร่วมกับมีอาการดังนี้ 3 ใน 5 ข้อ
 - มีไข้ อุณหภูมิ ≥ 37.5 หรือ < 35 องศาเซลเซียส
 - มีเสมหะ หรือ มีอาการไอ
 - เหนื่อยหอบ
 - เจ็บหน้าอกสัมพันธ์กับการหายใจ
 - ตรวจพบปอดมีลักษณะเนื้อแข็ง (consolidation)

3.2.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยวัณโรค เนื่องจากวัณโรคส่วนใหญ่มีที่รอยโรคที่ปอด เช่นเดียวกับโรคปอดอักเสบ และมีผลทำให้แพทย์ปรับเปลี่ยนการรักษา ตลอดจนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคอาจเกิดภาวะตับบาดเจ็บซึ่งเป็นตัวแปรกวนในการศึกษา
2. ผู้ป่วยที่เวชระเบียนไม่สมบูรณ์ขาดข้อมูลที่ต้องนำมาใช้วิเคราะห์ผลการศึกษา
3. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยา tigecycline หรือ colistin ซ้ำในระยะเวลา 1 ปี เนื่องจากส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อ MDRAB มาก่อน จากนั้นถูกส่งตัวกลับไปรักษาตัวในโรงพยาบาลชุมชน และหลังจากนั้นถูกส่งกลับมารักษาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์และติดเชื้อ MDRAB ซ้ำ ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับยาทั้งสองชนิดรักษาในโรงพยาบาลครั้งเดียวกันหลายครั้ง ในแต่ละครั้งอาจได้รับยาที่แตกต่างกันจึงส่งผลต่อการจำแนกแบบแผนการรักษาของผู้ป่วยดังกล่าว

3.3 การดำเนินงานวิจัย

1. ติดต่อเจ้าหน้าที่เวชระเบียนเพื่อขอข้อมูลเวชระเบียนของผู้ป่วยใน
2. ติดต่อเจ้าหน้าที่ศูนย์สารสนเทศของโรงพยาบาลเพื่อขอรหัสผ่านในการเข้าถึงข้อมูลของผู้ป่วยทางอิเล็กทรอนิกส์
3. เก็บข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ผลจุลชีววิทยา ผลเพาะเชื้อของเสมหะเพื่อคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษา และผลเพาะเชื้อในกระแสเลือดจากฐานข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ (ภาคผนวก ข)
4. เก็บรวบรวมข้อมูลเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน ดังนี้ สัญญาณชีพเก็บข้อมูล ณ วันที่เริ่มยา tigecycline หรือ colistin และเมื่อสิ้นสุดการรักษา และเก็บข้อมูลทั่วไปตามแบบเก็บข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิก (ภาคผนวก ค)

5. เก็บข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ วันแรกที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล วันที่ผลเสมหะพบเชื้อ MDRAB วันที่เริ่มการรักษา และวันที่สิ้นสุดของการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB เก็บข้อมูล ค่าเกลือแร่ การทำงานของไต การทำงานของตับ ผลทางโลหิตวิทยาตามแบบเก็บข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการ (ภาคผนวก ง)

6. เก็บข้อมูลยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อนและยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยา tigecycline หรือ colistin ในการรักษา MDRAB ขนาดของยา และระยะเวลาที่ได้รับยาต้านจุลชีพตามแบบเก็บข้อมูลยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับ (ภาคผนวก จ)

7. เก็บข้อมูลเพื่อประเมินความรุนแรงของความเจ็บป่วยโดยการประเมินจาก CCI จากแบบเก็บข้อมูล CCI (ภาคผนวก ฉ)

3.4 เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

1. แบบเก็บข้อมูลเฉพาะเชื้อจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ (ภาคผนวก ข)

2. แบบเก็บข้อมูลทั่วไป และข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ภาวะแทรกซ้อน วันที่เข้าและจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล วันที่เริ่มใส่และถอดเครื่องช่วยหายใจ วันที่เข้าและออกจากหอผู้ป่วยวิกฤต การได้รับการผ่าตัด ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ภาวะช็อคเหตุติดเชื้อ ภาวะติดเชื้อที่ระบบอื่น การส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่น สัญญาณชีพ ได้แก่ ความดันเลือด อุณหภูมิร่างกาย อัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจ วันที่ ณ เวลาที่กำหนด อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา สถานะจำหน่ายจากโรงพยาบาล (ภาคผนวก ค)

3. แบบเก็บข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่าเกลือแร่ การทำงานของไต การทำงานของตับ ผลทางโลหิตวิทยา (ภาคผนวก ง)

4. แบบเก็บข้อมูลการใช้ยาต้านจุลชีพขณะรับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และส่งต่อไปยังโรงพยาบาลอื่น (ภาคผนวก จ)

5. แบบเก็บข้อมูลเพื่อประเมิน CCI (ภาคผนวก ฉ)

3.5 การประเมินผลลัพธ์ของการรักษา

3.5.1 ประเมินผลการรักษา

1. จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตใน 30 วัน
2. จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตในโรงพยาบาล
3. จำนวนผู้ป่วยที่อาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น
4. จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างได้รับการรักษา
5. จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับบาดเจ็บระหว่างได้รับการรักษา

3.5.2 ประเมินปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน

1. เพศ
2. อายุ ≥ 60 ปี
3. Charlson comorbidity index ≥ 5 คะแนน
4. การมีโรคมะเร็ง
5. รักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต
6. การมีภาวะ septic shock
7. การมีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างได้รับการรักษา
8. แบบแผนการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

3.6 การวิเคราะห์ทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS Version 22 (SPSS. Co., Ltd., Bangkok, Thailand) ข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น เพศ โรคประจำตัวของผู้ป่วย การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน การเกิดภาวะไตบาดเจ็บระหว่างได้รับการรักษา รายงานในรูปแบบของความถี่ และร้อยละ ทดสอบความสัมพันธ์ทางสถิติด้วย Chi-square และ Binary logistic regression ข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ คะแนน CCI และจำนวนวันนอนโรงพยาบาล ทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลเชิงปริมาณ โดยวิธี Kolmogorov-Smirnov ข้อมูลเชิงปริมาณที่กระจายแบบโค้งปกติรายงานเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) กรณีข้อมูลที่ไม่กระจายในโค้งปกติรายงานเป็นค่ากลาง (median) และค่าพิสัยควอไทล์ (interquartile range, IQR) เปรียบเทียบความแตกต่างโดยใช้ Independent-samples T-test หรือ ANOVA ทดสอบความสัมพันธ์ทางสถิติด้วย Mann-Whitney U test หรือ Kruskal-Wallis test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05

ส่วนที่ 2 ศึกษาเก็บข้อมูลไปข้างหน้า

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาเก็บข้อมูลไปข้างหน้า เพื่อศึกษาผลของการใช้ยาจากแบบแผนการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ที่ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าจากการศึกษาส่วนที่ 1

3.1 ขอบเขตการวิจัย

ติดตามผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ณ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ โดยเก็บข้อมูลระหว่าง กันยายน ถึง ตุลาคม พ.ศ. 2560

3.2 การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา

3.2.1 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ที่มีอายุ 18 ปี ขึ้นไป

2. ผลการเพาะเชื้อจากเสมหะพบเชื้อ MDRAB
3. ได้รับการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาล

3.2.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกการศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB
2. ผู้ป่วยวัณโรค

3.3 การดำเนินงานวิจัย

1. รวบรวมรายชื่อผู้ป่วยที่เสมหะพบ MDRAB จากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาโรงพยาบาล สวรรค์ประชารักษ์
2. เสนอแบบแผนการรักษาให้กับแพทย์เจ้าของไข้
3. เก็บข้อมูลทางห้องปฏิบัติการผลจุลชีววิทยา ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิก ตามแบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยของการศึกษาส่วนที่ 2 (ภาคผนวก ข)
4. เก็บข้อมูลเพื่อประเมินความรุนแรงของความเจ็บป่วยโดยการประเมินจาก CCI จากแบบเก็บข้อมูล CCI (ภาคผนวก ฉ)

3.4 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยของการศึกษาส่วนที่ 2 (ภาคผนวก ข)

3.5 การประเมินผลลัพธ์ของการรักษา

1. จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตใน 30 วัน
2. จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตในโรงพยาบาล
3. จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น
4. จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

3.6 การวิเคราะห์ทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS Version 22 (SPSS. Co., Ltd., Bangkok Thailand) ข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น เพศ โรคประจำตัวของผู้ป่วย การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากระหว่างการรักษาโรคปอดอักเสบ รายงานในรูปแบบของความถี่ และร้อยละ ข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ คะแนน CCI และจำนวนวันนอนโรงพยาบาล ทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลเชิงปริมาณ โดยวิธี Shapiro-wilk ข้อมูลเชิงปริมาณที่กระจายแบบโค้งปกติรายงานเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) กรณีข้อมูลที่ไม่กระจายในโค้งปกติรายงานเป็นค่ามัธยฐาน (median) และพิสัยควอไทล์ (interquartile range, IQR)

บทที่ 4

ผลการศึกษาและอภิปรายผลการศึกษา

ส่วนที่ 1 การศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง

1. ข้อมูลของผู้ป่วย
2. ผลการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB
3. ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน
4. อภิปรายผลการศึกษา

4.1 ข้อมูลของผู้ป่วย

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลใน 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 มีผู้ป่วยที่ได้รับ tigecycline หรือ colistin ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก 324 ราย ผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษา 60 ราย คือ ผู้ป่วยวัณโรค 48 ราย ได้รับความเสียหายใน 1 ปี 9 ราย เวชระเบียนไม่สมบูรณ์ 3 ราย ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยในการศึกษาจำนวน 264 ราย แสดงดังรูปภาพที่ 6



รูปภาพที่ 6 ผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกเข้าการศึกษาส่วนที่ 1

4.1.1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด

ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษาจำนวน 264 ราย มีอายุมัธยฐาน 65 ปี (พิสัยควอไทล์ 51-77 ปี) เป็นเพศชาย 161 ราย (ร้อยละ 61.0) เป็นผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ 199 ราย (ร้อยละ 75.4) ผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock จำนวน 134 ราย (ร้อยละ 50.8) มี Charlson comorbidity index มัธยฐาน 3 คะแนน (พิสัยควอไทล์ 1-4 คะแนน) โรคประจำตัวของผู้ป่วยที่พบ 3 อันดับแรก ได้แก่ โรคความดันเลือดสูง โรคหลอดเลือดสมอง และโรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 46.2, 36.7 และ 29.9 ตามลำดับ แสดงในตารางที่ 4

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Weinstein และคณะ [67] ที่พบว่าเพศชายมีความเสี่ยงของโรคปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลได้มากกว่าผู้ป่วยหญิงเป็น 2 เท่า (CI 1.5-2.0) การศึกษานี้ผู้ป่วยที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป จำนวน 152 ราย (ร้อยละ 57.6) ซึ่งผู้ป่วยสูงอายุจะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้มากกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อย อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยที่สูงอายุมีการทำงานของภูมิคุ้มกันร่างกายที่ลดลงประกอบกับมีโรคประจำตัว เช่น ความดันเลือดสูง โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดหัวใจ ภาวะดังกล่าวอาจส่งผลให้ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดอักเสบติดเชื้อได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีสุขภาพดีและอายุน้อยกว่า [58, 68]

จากการศึกษามีผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจติดเชื้อ MDRAB 199 ราย (ร้อยละ 75.4) การใส่เครื่องช่วยหายใจเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* ซึ่งเป็นเชื้อที่พบได้ในทางเดินหายใจและสามารถเจริญเติบโตได้ดีในท่อช่วยหายใจ เนื่องจากสภาพแวดล้อมเอื้อต่อการเพิ่มปริมาณของเชื้อมากพอจนเกิดการติดเชื้อในปอดได้ [69, 70] ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันก่อนเกิดโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB มีจำนวน 49 ราย (ร้อยละ 18.6) เนื่องจากในการศึกษามีผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock ซึ่งภาวะดังกล่าวส่งผลต่อภาวะสัญญาณชีพที่เปลี่ยนแปลงตลอดเวลาและทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ตามมา เช่น ไตบาดเจ็บเฉียบพลัน [64]

ยาต้านจุลชีพที่เคยได้รับมาก่อนได้รับยา tigecycline หรือ colistin จากการศึกษานี้พบว่ายาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อน 3 อันดับแรก คือ ยากลุ่ม cephalosporins, carbapenems และ β -lactamase inhibitors ร้อยละ 79.9, 47.0 และ 41.7 ตามลำดับ ซึ่งเป็นกลุ่มยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้าง สอดคล้องกับที่มีรายงานว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้าง เช่น carbapenems, piperacillin/tazobactam และ 3rd generation cephalosporins มาก่อน พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยา [70]

นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เสมหะพบเชื้ออื่นร่วมด้วย จำนวน 61 ราย (ร้อยละ 23.1) เชื้อที่พบส่วนใหญ่ คือ *P. aeruginosa* และ *K. pneumoniae* ยาต้านจุลชีพอื่น ๆ ที่ได้รับร่วมด้วย คือ cefoperazone/sulbactam และ carbapenems ร้อยละ 19.7 และ 17.0 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยนยาซ้ำมีจำนวน 70 ราย (ร้อยละ 26.5) ระยะเวลาที่ปรับยาต้านจุลชีพซ้ำหลังทราบผลเสมหะพบเชื้อ MDRAB มีค่ามัธยฐาน 3 วัน (พิสัยควอไทล์ 2-5 วัน) การปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพซ้ำอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการรักษาโรคปอดอักเสบ ซึ่งจากการศึกษาของธนา และคณะ [30] พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ XDRAB จะมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วัน ร้อยละ 100.0 โดยพบว่าจะมีผู้ป่วยจะเสียชีวิตตั้งแต่วันที่ 2 หลังจากได้รับการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB 10 วัน (พิสัยควอไทล์ 7-14 วัน)



ตารางที่ 4 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด (n=264)

ข้อมูลผู้ป่วย	
อายุ (ปี), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	65 (51-77)
เพศชาย (ร้อยละ)	161 (61.0)
จำนวนผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (ร้อยละ)	199 (75.4)
Charlson comorbidity index มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	3 (1-4)
โรคประจำตัว (ร้อยละ)	
โรคความดันเลือดสูง	122 (46.2)
โรคหลอดเลือดสมอง	97 (36.7)
โรคหลอดเลือดหัวใจ	79 (29.9)
โรคหอบหืด/ถุงลมโป่งพอง	52 (19.7)
โรคเบาหวาน	49 (18.6)
โรคมะเร็ง	28 (10.6)
จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันก่อนรักษาปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB (ร้อยละ)	49 (18.6)
จำนวนผู้ป่วย septic shock (ร้อยละ)	134 (50.8)
ระยะเวลาอนโรโรงพยาบาลก่อนเกิดปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB (วัน), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	10 (6-17)
จำนวนผู้ป่วยที่ส่งถูกส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่น (ร้อยละ)	110 (41.7)
จำนวนผู้ป่วยที่รักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (ร้อยละ)	140 (53.0)
จำนวนผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้านจุลชีพอื่นมาก่อน (ร้อยละ)	
เคยได้รับยาในกลุ่ม cephalosporins	211 (79.9)
เคยได้รับยาในกลุ่ม carbapenems	124 (47.0)
เคยได้รับยาในกลุ่ม β -lactamase inhibitors	110 (41.7)
จำนวนผู้ป่วยที่สัมผัสพบเชื้ออื่นร่วมด้วย (ร้อยละ)	
<i>P. aeruginosa</i>	28 (10.6)
<i>K. pneumoniae</i>	26 (9.8)
เชื้ออื่น ๆ	7 (2.7)
จำนวนผู้ป่วยที่พบเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย	61 (23.1)
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพอื่นร่วมด้วย (ร้อยละ)	
cefoperazone/sulbactam	52 (19.7)
carbapenems	45 (17.0)
fosfomycin	1 (0.4)
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา monotherapy (ร้อยละ)	98 (37.1)
จำนวนผู้ป่วยที่ปรับเปลี่ยนยาตามผลเพาะเชื้อซ้ำ ^a (ร้อยละ)	70 (26.5)
ระยะเวลาที่ปรับเปลี่ยนยาล้างทราบผลเพาะเชื้อ (วัน), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	3 (2-5)
ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	10 (7-14)

หมายเหตุ : a ปรับเปลี่ยนยาล้างทราบผลสัมผัสพบเชื้อ MDRAB นานกว่า 1 วัน

4.1.2 ลักษณะพื้นฐานแบ่งตามแบบแผนการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามแบบแผนการรักษาเป็น 3 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline ร่วมกับยาอื่น (tigecycline-based) ผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin ร่วมกับยาอื่น (colistin-based) และผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline ร่วมกับ colistin (TC-combination) เมื่อวิเคราะห์ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มพบความแตกต่างในบางประเด็นดังต่อไปนี้ คือ พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม tigecycline-based มีอายุสูงกว่ากลุ่มอื่น ๆ และมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันก่อนรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB มากกว่ากลุ่มอื่น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ซึ่งอาจเป็นเหตุผลทำให้ผู้ป่วยได้รับแผนการรักษาโดยการใช้ tigecycline ผู้ป่วยกลุ่ม TC-combination มีสัดส่วนผู้ป่วยส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่น และเป็นโรคหลอดเลือดสมองสูงกว่าผู้ป่วยอีก 2 กลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ผู้ป่วยกลุ่ม colistin-based มีสัดส่วนผู้ป่วยโรคมาเร็งน้อยกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock ในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน แสดงในตารางที่ 5

4.1.3 ยาที่ใช้ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

ผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline 179 ราย โดยทุกรายได้รับยาขนาด 100 มก. หยดเข้าทางหลอดเลือดดำครั้งแรก ตามด้วย 50 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ระยะเวลาที่ได้รับยามัธยฐานคือ 9 วัน (พิสัยควอไทล์ 6-14 วัน) ผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin แบบหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ขนาดยามัธยฐาน 300 มก./วัน (พิสัยควอไทล์ 200-300 มก./วัน) มีผู้ป่วย 100 ราย (ร้อยละ 50.5) ได้รับ colistin แบบพ่นละอองฝอยร่วมด้วย ระยะเวลาที่ได้รับยามัธยฐาน 10 วัน (พิสัยควอไทล์ 7-14 วัน) มีผู้ป่วย 84 ราย (ร้อยละ 42.4) ที่ได้รับ colistin loading dose เนื่องจากยา colistin มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 14 ชั่วโมง และประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยาแปรผันตรงกับระดับยาในเลือด (concentration dependent) ซึ่งการไม่ได้รับ loading dose จะส่งผลให้ระยะเวลาที่ใช้เพื่อให้ยามีระดับยาที่ให้ผลในการรักษาใช้เวลาเพิ่มมากขึ้นจาก 24 ชั่วโมง เป็น 72 ชั่วโมง [71] อาจทำให้เชื้อถูกกำจัดได้ช้าลงส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาได้ ดังนั้นการได้รับ colistin loading dose จึงมีความจำเป็นสำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาลที่รุนแรง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา คือ การให้ยา loading dose ในผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB จะให้ผลลัพธ์การรักษาที่ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการ loading dose colistin โดยไม่เพิ่มภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากยา [30, 72, 73]

ผู้ป่วยที่ได้รับยา cefoperazone/sulbactam และ carbapenems ร่วมด้วย จำนวน 52 ราย (ร้อยละ 19.7) และ 45 ราย (ร้อยละ 17.0) ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบยาที่ได้รับ พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม colistin-based ได้รับ cefoperazone/sulbactam ร่วมด้วยมากกว่ากลุ่มอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) จากผู้ป่วยที่ได้รับ cefoperazone/sulbactam ร่วมด้วย จำนวน

52 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับยา sulbactam ในขนาด 4.5 กรัม/วัน มีจำนวน 33 ราย (ร้อยละ 63.5) ได้รับ sulbactam ขนาด 3 กรัม/วัน จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 23.1) และได้รับ sulbactam ขนาด 2 กรัม/วัน จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 13.4) จากการศึกษาที่ผ่านมามีการใช้ยา sulbactam 4-9 กรัม/วัน เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB จะมีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ยาในขนาดที่น้อยกว่า 4 กรัม/วัน [20, 21, 44, 45, 74] และจากผู้ป่วยทั้งหมด 52 ราย ที่ได้รับยา sulbactam มีผู้ป่วย 1 ราย ที่แพทย์สั่งให้หยุดยานาน 3 ชั่วโมง ซึ่งเชื่อดี้อย่าจะมี MIC ที่สูงขึ้น จึงแนะนำให้ยืดเวลาหยุดยานานขึ้นเพื่อให้ยาอยู่เหนือ MIC ได้นานมากขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยา [75]



ตารางที่ 5 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแบ่งตามแบบแผนการรักษา

ข้อมูลผู้ป่วย	Tigecycline- based (n=66)	Colistin- based (n=85)	TC- combination (n=113)	p- value
อายุ (ปี), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	72 (58-82)	63 (49-74)	65 (48-76)	0.007
เพศชาย (ร้อยละ)	37 (56.1)	54 (63.5)	70 (61.9)	0.623
จำนวนปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (ร้อยละ)	48 (72.7)	66 (77.6)	85 (75.2)	0.784
Charlson comorbidity index มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	2 (1-4)	2 (1-4)	3 (2-5)	0.077
โรคประจำตัว (ร้อยละ)				
โรคความดันเลือดสูง	28 (42.4)	35 (41.2)	59 (52.2)	0.236
โรคหลอดเลือดสมอง	21 (31.8)	25 (29.4)	51 (45.1)	0.048
โรคหลอดเลือดหัวใจ	20 (30.3)	24 (28.2)	35 (31.0)	0.914
โรคหอบหืด/ถุงลมโป่งพอง	8 (12.1)	22 (25.9)	22 (19.5)	0.108
โรคเบาหวาน	12 (18.2)	11 (12.9)	26 (23.0)	0.196
โรคมะเร็ง	11 (16.7)	6 (7.1)	11 (9.7)	0.151
จำนวนผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันก่อนรักษา MDRAB (ร้อยละ)	25 (37.9)	4 (4.7)	20 (17.7)	0.000
จำนวนผู้ป่วย septic shock (ร้อยละ)	29 (43.9)	47 (55.3)	58 (51.3)	0.379
ระยะเวลาอนโรพยาบาลก่อนเกิดปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB (วัน), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	9 (5-18)	12 (6-20)	9 (6-15)	0.158
จำนวนผู้ป่วยที่ส่งถูกส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่น (ร้อยละ)	20 (30.3)	33 (38.8)	57 (50.4)	0.025
จำนวนผู้ป่วยรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (ร้อยละ)	35 (53.0)	49 (57.6)	56 (49.6)	0.529
จำนวนผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้านจุลชีพอื่นมาก่อน (ร้อยละ)	66 (100.0)	85 (100)	113 (100.0)	-
เคยได้รับยากลุ่ม cephalosporins	51 (77.3)	68 (80.0)	92 (81.4)	0.800
เคยได้รับยากลุ่ม carbapenems	29 (43.9)	39 (45.9)	56 (49.6)	0.772
เคยได้รับยากลุ่ม β -lactamase inhibitors	28 (42.4)	37 (43.5)	45 (39.8)	0.863
จำนวนผู้ป่วยที่สัมผัสพบเชื้ออื่นร่วมด้วย	20 (30.3)	17 (20.0)	24 (21.2)	0.763
<i>P. aeruginosa</i>	8 (12.1)	9 (10.6)	11 (9.7)	
<i>K. pneumoniae</i>	9 (8.2)	7 (8.2)	10 (8.8)	0.717 ^b
เชื้ออื่น ๆ	3 (4.5)	1 (1.2)	3 (2.7)	
จำนวนผู้ป่วยที่พบเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย	12 (18.2)	19 (22.4)	30 (26.5)	0.431
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพอื่นร่วมด้วย (ร้อยละ)	19 (28.8)	34 (40.0)	43 (38.1) ^c	0.323
cefoperazone/sulbactam	7 (10.6)	24 (28.2)	21 (18.6)	0.024
carbapenems	11 (16.7)	10 (11.8)	24 (21.2)	0.213
fosfomycin	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.250 ^b
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา monotherapy (ร้อยละ)	47 (71.2)	51 (60.0)	0 (0.0)	0.152 ^d
จำนวนผู้ป่วยที่ปรับเปลี่ยนยาตามผลเพาะเชื้อซ้ำ (ร้อยละ)	19 (28.8)	24 (28.2)	27 (23.9)	0.704
ระยะเวลาที่ปรับยาหลังทราบผลเพาะเชื้อ (วัน), มัธยฐาน	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-6)	0.276
ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	9 (6-14)	10 (7-14)	10 (7-14)	0.223

หมายเหตุ : b ใช้สถิติ fisher's exact test c มีผู้ป่วย 3 รายได้รับทั้ง cefoperazone/sulbactam และ carbapenems

d เปรียบเทียบระหว่าง tigecycline-based และ colistin-based

4.2 ผลการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

ผลของการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB จำนวน 264 ราย ผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 30 วัน 146 ราย (ร้อยละ 55.3) และผู้ป่วยที่อาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น 114 ราย (ร้อยละ 43.2) พบภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างได้รับยา 116 ราย (ร้อยละ 43.9) พบภาวะไตบาดเจ็บระหว่างได้รับยา 24 ราย (ร้อยละ 9.1) แสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ผลการรักษาของผู้ป่วยทั้งหมด (n=264)

ผลลัพธ์ของการรักษา	จำนวน (ร้อยละ)
จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วัน	146 (55.3)
จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตในโรงพยาบาล	142 (53.8)
จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น	114 (43.2)
ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน	116 (43.9)
ภาวะไตบาดเจ็บ	24 (9.1)
ดับอักเสบ	1 (0.4)
ท่อน้ำดีอุดตัน	21 (8.0)
แบบผสม	2 (0.8)

เมื่อพิจารณาผลของแต่ละแบบแผนการรักษา อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ผู้ป่วยกลุ่ม tigecycline-based, colistin-based และ TC-combination พบร้อยละ 62.1, 45.9 และ 58.4 ตามลำดับ ($p>0.05$) อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล พบร้อยละ 54.5, 47.1 และ 58.4 ตามลำดับ อาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น พบร้อยละ 40.9, 47.1 และ 41.6 ตามลำดับ ($p>0.05$) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ colistin-based และ TC-combination เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา tigecycline-based อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) คิดเป็นร้อยละ 47.1, 58.4 และ 15.2 ตามลำดับ ผู้ป่วยกลุ่ม tigecycline-based เกิดภาวะไตบาดเจ็บระหว่างได้รับยามากกว่าผู้ป่วยกลุ่ม colistin-based และ TC-combination อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) คิดเป็นร้อยละ 16.7, 5.9 และ 7.1 ตามลำดับ แสดงในตารางที่ 7

จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา colistin เนื่องจากยา colistin ทำให้เกิด acute tubular necrosis จึงทำให้เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน พบการเกิดภาวะไตบาดเจ็บระหว่างได้รับยา

จำนวน 24 ราย โดยประเภทของการเกิดภาวะตับขาดเลือดระหว่างได้รับยาที่พบมากที่สุดคือ ท่อน้ำดีอุดตัน (cholestasis jaundice) ซึ่งพบกลุ่มในผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline-based มากกว่ากลุ่มผู้ป่วย colistin-based จากข้อมูลของยา tigecycline พบรายงานการเกิดท่อน้ำดีอุดตันร้อยละ 5-7 [31]

ตารางที่ 7 ผลการรักษาของแต่ละแบบแผน

ผลลัพธ์ของการรักษา	Tigecycline based (n=66)	Colistin-based (n=85)	TC-combination (n=113)	p-value
จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วัน (ร้อยละ)	41 (62.1)	39 (45.9)	66 (58.4)	0.094
จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตในโรงพยาบาล (ร้อยละ)	36 (54.5)	40 (47.1)	66 (58.4)	0.282
จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น (ร้อยละ)	27 (40.9)	40 (47.1)	47 (41.6)	0.678
ภาวะไตขาดเลือดเฉียบพลัน (ร้อยละ)	10 (15.2)	40 (47.1)	66 (58.4)	0.000
ภาวะตับขาดเลือดระหว่างได้รับยา (ร้อยละ)	11 (16.7)	5 (5.9)	8 (7.1)	0.045
ดับอักเสบ	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ท่อน้ำดีอุดตัน	9 (13.6)	5 (5.9)	7 (6.2)	0.140 ^b
แบบผสม	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.9)	

หมายเหตุ : b วิเคราะห์โดยใช้สถิติ fisher's exact test

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ monotherapy และ combination therapy มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ร้อยละ 51.0 และ 57.8 ตามลำดับ มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นร้อยละ 43.9 และ 42.8 ตามลำดับ แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) แสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ผลการได้รับ monotherapy และ combination therapy

ผลการรักษา	Monotherapy (n=98)	Combination therapy (n=166)	p-value
จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วัน (ร้อยละ)	50 (51.0)	96 (57.8)	0.282
จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตในโรงพยาบาล (ร้อยละ)	47 (48.0)	95 (57.2)	0.144
จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น (ร้อยละ)	43 (43.9)	71 (42.8)	0.861

ผู้ป่วยที่ได้รับ tigecycline monotherapy 47 ราย และ colistin monotherapy 51 ราย มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ร้อยละ 59.6 และ 43.1 ตามลำดับ อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล และจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้นร้อยละ 42.6 และ 45.1 ตามลำดับ ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) แสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ผลการได้รับ tigecycline monotherapy และ colistin monotherapy

ผลการรักษา	Tigecycline monotherapy (n=47)	Colistin monotherapy (n=51)	p- value
จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วัน (ร้อยละ)	28 (59.6)	22 (43.1)	0.104
จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตในโรงพยาบาล (ร้อยละ)	24 (51.1)	23 (45.1)	0.555
จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกที่ดีขึ้น (ร้อยละ)	20 (42.6)	23 (45.1)	0.800

4.3 ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน

การวิเคราะห์ตัวแปรที่อาจเป็นปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ของผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB โดยการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 264 ราย จำนวนปัจจัยที่สามารถนำมาวิเคราะห์มีได้ 8 ปัจจัย ผู้วิจัยจึงพิจารณาปัจจัยดังต่อไปนี้นำมาวิเคราะห์ ดังนี้

1. เพศ
2. อายุ ≥ 60 ปี
3. การมี CCI ≥ 5 คะแนน
4. การมีโรคมะเร็ง
5. รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤติ
6. ภาวะ septic shock
7. ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างได้รับการรักษา
8. แบบแผนการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

ผลการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate) ทั้งหมด 8 ตัวแปร โดยวิธีนำเข้าตัวแปรทีละตัว โดยตัวแปรที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตภายใน 30 วัน มีจำนวน 5 ตัวแปร คือ 1) อายุ ≥ 60 ปี 2) CCI ≥ 5 3) มีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB 4) ภาวะ septic shock และ 5) ได้รับการรักษาแบบแผน tigecycline-based แสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว

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				
• อายุ < 60 ปี	60 (50.8)	52 (35.6)		กลุ่มอ้างอิง
• อายุ ≥ 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				
• ไม่เป็นมะเร็ง	106 (89.8)	130 (89.0)		กลุ่มอ้างอิง
• โรคมะเร็ง	12 (11.2)	16 (11.0)	1.087 (0.493-2.398)	0.837
หอผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา				
• 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				
• ไม่มีภาวะ septic shock	76 (64.4)	54 (37.0)		กลุ่มอ้างอิง
• ภาวะ septic shock	42 (35.6)	92 (63.0)	3.085 (1.861-5.108)	0.000
ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน				
• ไม่มีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน	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

4.3.1 การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (Binary logistic regression)

ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ของผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB จำนวน 264 ราย ผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วัน 146 ราย 1) อายุ 60 ปีขึ้นไป 2) CCI 5 คะแนนขึ้นไป 3.) septic shock 4) ไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างได้รับการรักษา 5) แบบแผนยาที่ผู้ป่วยได้รับ เมื่อนำตัวแปรทั้ง 5 มาวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกด้วยวิธี stepwise แสดงในตารางที่ 11 พบว่าปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ได้แก่

1. ภาวะ septic shock พบความเสี่ยงเป็น 3 เท่า ของผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ septic shock
2. การได้รับการรักษาด้วยแบบแผน tigecycline-based พบความเสี่ยงเป็น 2.8 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับแบบแผน colistin-based
3. การมีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างได้รับการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB พบความเสี่ยงสูงขึ้น 2.2 เท่า ของผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ
4. การมี CCI 5 คะแนนขึ้นไป พบความเสี่ยงเป็น 1.9 เท่า ของผู้ป่วยที่มี CCI น้อยกว่า 5 คะแนน
5. ผู้ป่วยที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป พบความเสี่ยงเป็น 1.8 เท่า ของผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี

ตารางที่ 11 ผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก

ปัจจัย	OR (95% CI)	p-value
septic shock	3.113 (1.813-5.344)	0.000
ได้รับการรักษาด้วย tigecycline-based ^e	2.830 (1.332-6.014)	0.007
ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน	2.296 (1.289-4.091)	0.005
CCI ≥ 5 คะแนน	1.984 (1.018-3.869)	0.044
อายุ ≥ 60 ปี	1.774 (1.036-3.037)	0.037

หมายเหตุ : e เมื่อใช้กลุ่มอ้างอิงเป็นกลุ่ม colistin-based

4.4 อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาลักษณะของผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline-based มีอายุ และมีสัดส่วนผู้ป่วยภาวะไตขาดเจ็บเฉียบพลันก่อนได้รับยาที่สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่ม colistin-based และผู้ป่วยกลุ่ม TC-combination คือ ร้อยละ 37.9, 4.7 และ 17.7 ตามลำดับ ($p < 0.05$) (ตารางที่ 5) เนื่องจากการมีภาวะไตขาดเจ็บเฉียบพลันและอายุมาก เป็นปัจจัยเพิ่มการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบ ซึ่งอาจส่งผลต่อการเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน โดยข้อจำกัดนี้อาจต้องระมัดระวังในการนำไปใช้ทางคลินิก

การศึกษาคั้งนี้มีผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจร้อยละ 75.4 โดยจำนวนผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจของทั้งสามกลุ่มไม่แตกต่างกัน และมีผู้ป่วยภาวะ septic shock ร้อยละ 50.8 โดยกลุ่ม colistin-based และ TC-combination มีผู้ป่วย septic shock มากกว่ากลุ่ม tigecycline-based แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาคั้งนี้ไม่สามารถประเมินความรุนแรงความเจ็บป่วยของผู้ป่วยทุกรายโดยการใช้คะแนน APACHE II ได้ เนื่องจากขาดข้อมูล pH ในเลือด จึงประเมินความรุนแรงความเจ็บป่วยโดยใช้ Charlson comorbidity index ซึ่งพิจารณาจากการมีโรคร่วมของผู้ป่วยเป็นหลัก โดยผู้ป่วยมี CCI มัธยฐาน 3 คะแนน (พิสัยควอไทล์ 1-4 คะแนน) โดยผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมี CCI ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

การศึกษาคั้งนี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม colistin-based มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline-based ร้อยละ 45.9 และ 62.1 ($p < 0.05$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาโดยพบว่าการใช้ยา tigecycline เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 30.0-70.0 [49, 51, 54] และผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin มีอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 24.6-44.1 [5, 21, 23, 41, 54]

การศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาย้อนหลังของ Chuang [51] และคณะ ที่พบว่าการใช้ยา tigecycline ($n=175$) มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 60.7 และผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin ($n=119$) มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 44.1 ($p < 0.05$) แต่การศึกษาคั้งนี้ให้ผลที่ต่างจากการศึกษาของ Kim [54] และคณะ ที่ทำการศึกษาย้อนหลังเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง tigecycline-based ($n=30$) และ colistin-based ($n=40$) ในผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB/XDRAB ผลการศึกษาพบว่ากลุ่ม tigecycline-based และกลุ่ม colistin-based มีอัตราการเสียชีวิตไม่ต่างกัน คือ ร้อยละ 33 และ 30 ตามลำดับ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากขนาดตัวอย่างค่อนข้างน้อย และกลุ่ม colistin-based มีสัดส่วนผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจมากกว่ากลุ่ม tigecycline-based คือ ร้อยละ 80 และ 63 ตามลำดับ ($p=0.12$)

จากการศึกษาในครั้งนี้นี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ TC-combination มีอัตราการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่ม colistin-based ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของธนา [30] และคณะทำการศึกษาย้อนหลังเปรียบเทียบผลของการใช้ยา colistin ร่วมกับยาอื่น ๆ คือ colistin ร่วมกับยา sulbactam หรือ colistin ร่วมกับ carbapenems หรือ TC-combination พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ TC-combination สูงกว่ากลุ่มอื่น การศึกษาของ Ku [50] และคณะพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม TC-combination มีอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างจากกลุ่ม colistin monotherapy แต่มีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline monotherapy อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวไม่ได้ศึกษาเฉพาะผู้ป่วยปอดอักเสบ ผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline มีสัดส่วนของโรคปอดอักเสบน้อยกว่า รวมทั้งมีสัดส่วนของโรคติดเชื้อระบบผิวหนังมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น จึงเป็นเหตุผลให้กลุ่มที่ได้รับยา tigecycline มีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มอื่น

สำหรับการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB มีหลายการศึกษาที่พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับ tigecycline สูงกว่าการใช้ยาต้านจุลชีพอื่น โดยเฉพาะในผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ [76] ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากออกฤทธิ์ของยา tigecycline เป็นเพียงยับยั้งการเจริญของเชื้อ (bacteriostatic) และคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ คือ กระจายตัวของยาในกระแสเลือด และปอดบริเวณ epithelium lining fluid ในสัดส่วนที่น้อยเมื่อเทียบกับอวัยวะอื่น เช่น ผิวหนัง ในช่องท้อง [77, 78] อีกเหตุผลที่ส่งผลให้ colistin ให้ผลการรักษาแตกต่างจาก tigecycline คือ ฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ MDRAB ในหลอดทดลองของยา colistin ดีกว่า tigecycline [79]

การได้รับยา monotherapy ผู้ป่วยกลุ่ม tigecycline-based ได้รับ tigecycline monotherapy ร้อยละ 71.2 และกลุ่ม colistin-based มีผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin monotherapy ร้อยละ 60.0 จากการศึกษานี้พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin monotherapy เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB มีอาการแสดงทางคลินิกแย่กว่าการได้รับ combination therapy การศึกษานี้พบว่ายาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย คือ carbapenems และ cefoperazone/sulbactam โดยผู้ป่วยกลุ่ม tigecycline-based มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยา cefoperazone/sulbactam น้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่ม colistin-based (ตารางที่ 5) มีรายงานการศึกษาของธนา [30] พบว่าการใช้ยา sulbactam ในขนาดสูง (6 กรัม/วัน) มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin ร้อยละ 42.4 ที่ได้รับ loading dose ซึ่งการออกฤทธิ์ของยา colistin เป็นลักษณะแปรผันตรงกับความเข้มข้นของยา (concentration dependent) [80] และยา colistin มีค่าครึ่งชีวิตนาน 14 ชั่วโมง ดังนั้นการไม่ได้รับ loading dose จะมีผลให้ใช้ระยะเวลาเพิ่มขึ้นเพื่อให้ยาถึงระดับการรักษา และอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา

สำหรับการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากการศึกษานี้พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา colistin เนื่องจากยา colistin ทำให้เกิด acute tubular necrosis จึงส่งผลให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันได้มากกว่ากลุ่ม tigecycline-based การทำงานของไตที่ผิดปกติจากยา colistin สามารถกลับสู่ภาวะปกติได้เมื่อปรับลดขนาดหรือหยุดยา ส่วนการเกิดไตบาดเจ็บพบในกลุ่มที่ได้รับ tigecycline-based (16.7%) มากกว่ากลุ่ม colistin-based (5.9%) และ TC-combination (7.1%) อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถระบุได้แน่ชัดว่าเกิดจากยา tigecycline เนื่องจากอาจมีปัจจัยอื่นที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บได้ โดยประเภทของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บระหว่างได้รับยาที่พบมากที่สุดคือ ท่อน้ำดีอุดตัน จากข้อมูลของยา tigecycline พบรายงานการเกิดท่อน้ำดีอุดตันร้อยละ 5-7 [31]

ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วันของผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ได้แก่ ภาวะ septic shock การได้รับการรักษาด้วยแบบแผน tigecycline-based การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างได้รับการรักษา การมี CCI 5 คะแนนขึ้นไป และการมีอายุ 60 ปีขึ้นไป การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock พบความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงขึ้น 3 เท่า ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Özvatan [60] และคณะและการศึกษาของ Jean [48] และคณะพบว่า septic shock มีผลเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตเป็น 6.12 เท่า (95% CI 2.75- 13.64; $p < 0.001$) อาจเนื่องจากภาวะดังกล่าวมีผลเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตและอาจส่งผลทำให้เกิดภาวะไตวายหรือไตอักเสบตามมาได้

การศึกษานี้กำหนดค่า CCI 5 คะแนนขึ้นไป เนื่องจากผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย พบว่าการแบ่งกลุ่มโดยใช้คะแนนต่ำกว่านี้ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน การมี CCI 5 คะแนนขึ้นไป หรือการมีความรุนแรงของโรคร่วมมาก มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของ Chang [62] และคณะ ปี ค.ศ. 2011 พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีคะแนน CCI ที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต ($p=0.033$) โดยมีคะแนน CCI 3 ± 2 คะแนน เช่นเดียวกับการศึกษาของ Tseng [63] และคณะ ปี ค.ศ. 2012 พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เสียชีวิตจะมีคะแนน CCI สูงกว่ากลุ่มรอดชีวิต คือ 3.7 ± 2.3 และ 2.3 ± 1.6 ตามลำดับ ($p < 0.001$)

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างได้รับการรักษามีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของ Chang [62] และคณะพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ Cr ≥ 1.6 มก./ดล. มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต ($p < 0.001$) การศึกษาของธนา [30] และคณะ พบว่ากลุ่มเสียชีวิตมีจำนวนผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมากกว่ากลุ่มรอดชีวิต ($p=0.01$) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Li [57] และคณะ พบว่าการได้รับการล้างไตเป็นปัจจัยที่มีผลเพิ่มการเสียชีวิตของผู้ป่วยปอดอักเสบ (HR=2.7, 95% CI: 1.3-5.7, $p=0.008$)

การมีอายุ 60 ปีขึ้นไป จากการศึกษาของ Gursel [58] และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตจะมีอายุมากกว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิต การรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ที่มีปัจจัยดังกล่าว ควรมีการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิด การได้รับการรักษาด้วย tigecycline-based เมื่อเปรียบเทียบกับ colistin-based เนื่องจากยา tigecycline กระจายไปยังปอดได้ค่อนข้างน้อยจึงส่งผลทำให้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline เสียชีวิตมากกว่า

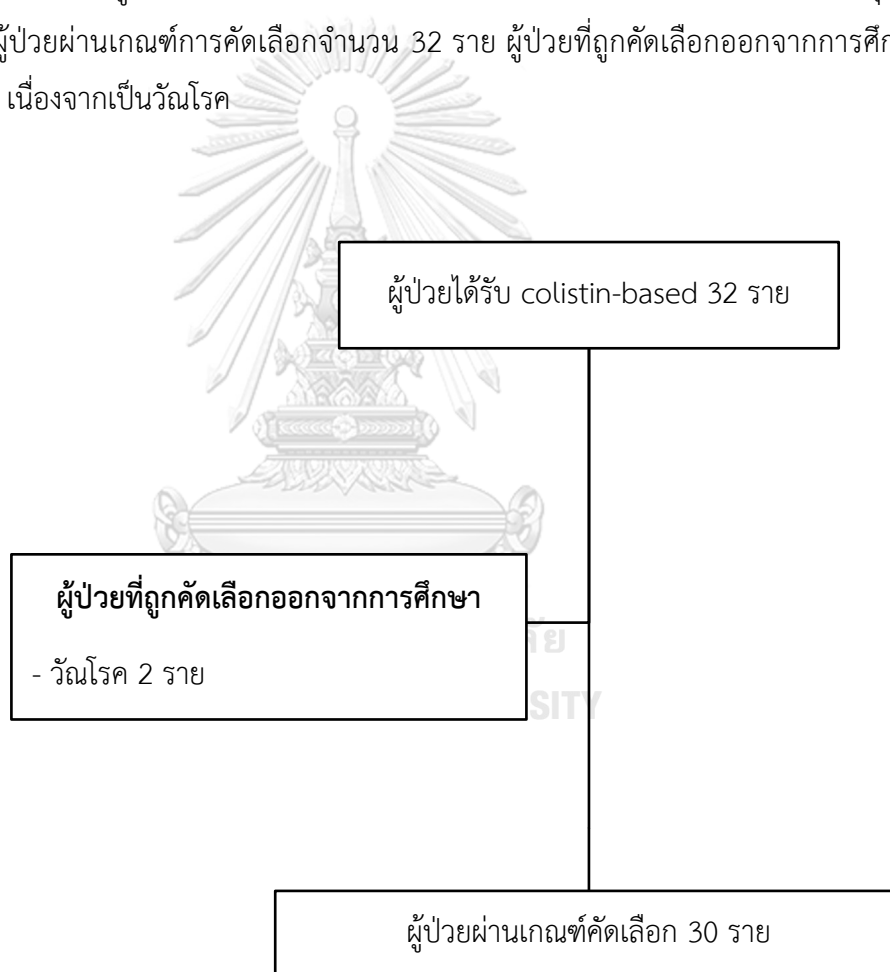
ในการศึกษาครั้งนี้มีอัตราการเสียชีวิตที่มากกว่าการศึกษาที่ผ่านมา [30, 54] ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความรุนแรงของโรค การติดเชื้ออื่นร่วมด้วย อัตราการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดอื่นร่วมด้วย ระยะเวลาการได้รับยา ขนาดของยาต้านจุลชีพที่ได้รับเพื่อรักษาอาการติดเชื้อที่มีสาเหตุจากเชื้อ MDRAB ปัจจุบันมีรายงานการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii* เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะยา tigecycline [51] โรงพยาบาลควรให้ความสำคัญอย่างเร่งด่วนในการทบทวนแนวทางการควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลเพื่อลดอัตราการติดเชื้อดื้อยารายใหม่ ตลอดจนทบทวนแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อ การใช้ยา colistin ควรคำนึงถึงการให้ loading dose และการใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ตลอดจนควรติดตามการทำงานของไตระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยาสม่ำเสมอเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสม เพื่อการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยยิ่งขึ้น

ส่วนที่ 2 การศึกษาเก็บข้อมูลไปข้างหน้า

1. ข้อมูลของผู้ป่วย
2. ยาที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB
3. ผลการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB
4. อภิปรายผลการศึกษา

4.1 ข้อมูลของผู้ป่วย

จากการติดตามผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ระหว่าง กันยายน ถึง ตุลาคม พ.ศ. 2560 มีผู้ป่วยผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 32 ราย ผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกออกจากการศึกษามีจำนวน 2 ราย เนื่องจากเป็นวัณโรค



รูปภาพที่ 7 ผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกเข้าการศึกษาส่วนที่ 2

4.1.1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 66 ± 13 ปี เป็นเพศชาย 17 ราย (ร้อยละ 56.7) เป็นผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ 29 ราย (ร้อยละ 96.7) โรคประจำตัวของผู้ป่วยที่พบบ่อย 3 อันดับแรกคือ โรคความดันเลือดสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ และ โรคหลอดเลือดสมอง ร้อยละ 46.7, 23.3 และ 23.3 ตามลำดับ แสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

ลักษณะผู้ป่วย	
อายุเฉลี่ย \pm SD (ปี)	66 \pm 13
จำนวนผู้ป่วยเพศชาย (ร้อยละ)	17 (56.7)
จำนวนผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (ร้อยละ)	29 (96.7)
CCI (คะแนน), มัชยฐาน (พิสัยควอไทล์)	3 (2-5)
โรคประจำตัว (ร้อยละ)	
ความดันเลือดสูง	14 (46.7)
โรคหลอดเลือดหัวใจ	7 (23.3)
โรคหลอดเลือดสมอง	7 (23.3)
เบาหวาน	6 (20.0)
โรคหอบหืด/ถุงลมโป่งพอง	3 (10.0)
โรคมะเร็ง	3 (10.0)
ระยะเวลาอนโรงพยาบาลก่อนเกิดปอดอักเสบติดเชื้อ MDRAB (วัน), มัชยฐาน (พิสัยควอไทล์)	9 (5-10)
จำนวนผู้ป่วยที่ถูกส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่น (ร้อยละ)	19 (63.3)
จำนวนผู้ป่วยรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต (ร้อยละ)	9 (30.0)
จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันก่อนรักษาปอดอักเสบติดเชื้อ MDRAB (ร้อยละ)	4 (13.3)
จำนวนผู้ป่วยภาวะ septic shock (ร้อยละ)	19 (63.3)
จำนวนผู้ป่วยที่ปรับเปลี่ยนยาตามผลเพาะเชื้อซ้ำกว่า 24 ชั่วโมง	10 (33.3)
ระยะเวลาที่ปรับยาหลังทราบผลเสมหะตรวจพบ MDRAB (วัน), มัชยฐาน (พิสัยควอไทล์)	4 (2-4)

4.1.2 ยาต้านจุลชีพที่ได้รับมาก่อน

ผู้ป่วยทุกรายเคยได้รับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นมาก่อนได้รับยา colistin ยาต้านจุลชีพชนิดแรก que ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับคือ ยากลุ่ม cephalosporins และผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อนอย่างน้อย 2 ชนิด ก่อนถูกวินิจฉัยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

ตารางที่ 13 การติดเชื้ออื่นและยาที่ได้รับมาก่อนการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

ยาที่เคยได้รับ	จำนวน (ร้อยละ)
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพอื่นมาก่อน	
cephalosporins	25 (83.3)
carbapenems	18 (60.0)
β -lactamase inhibitors	13 (43.3)
macrolides	7 (23.3)
vancomycin	2 (6.7)
antiviral	1 (3.3)
อื่นๆ	4 (13.3)

4.1.3 การติดเชื้ออื่นและยาที่ได้รับร่วมด้วย

จากการศึกษาขณะที่ผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อ MDRAB มีผู้ป่วยบางรายติดเชื้อดื้อยาหลายขนานที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems (Carbapenems-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) ในทางเดินปัสสาวะ ร่วมด้วย ส่งผลให้ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยาอื่นร่วมด้วยนอกจากยาที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB แสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 การติดเชื้ออื่นร่วมด้วยและยาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
จำนวนผู้ป่วยที่เสมหะพบเชื้ออื่นร่วมด้วย	
<i>P. aeruginosa</i>	5 (16.7)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (3.3)
จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่ระบบอื่นร่วมด้วย	
ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ	5 (16.7)
ติดเชื้อในกระแสเลือด	7 (23.3)
ติดเชื้อระบบผิวหนัง	1 (3.3)
ติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง	1 (3.3)
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพอื่นร่วมด้วย	
vancomycin	2 (6.7)
fosfomycin	4 (13.3)

4.2 ยาที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

ลักษณะเชื้อ *A. baumannii* ที่พบในเสมหะผู้ป่วยทุกรายยังไวต่อยา colistin ผู้ป่วย 5 ราย ที่เชื้อยังไวต่อยา cefoperazone/sulbactam และทุกรายดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ยาที่ผู้ป่วย ได้รับเพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB แสดงในตารางที่ 15

การศึกษานี้กำหนดขนาดของยา colistin คือ 300 มก. ครั้งแรก ตามด้วย 3-5 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุด 300 มก./วัน) แบ่งให้ ทุก 12 ชั่วโมง (หยุดยานาน 30-60 นาที) ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตปกติ ขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตลดลง ($CrCl < 50$ ml/min) 2.5-3 มก./กก./วัน และกำหนดขนาดของยา cefoperazone/sulbactam (อัตราส่วน 1:1) 3 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง (หยุดยานาน 3 ชั่วโมง) ขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตลดลง ($CrCl < 30$ ml/min) จะปรับขนาดยา cefoperazone/sulbactam เป็น 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง (หยุดยานาน 3 ชั่วโมง) ส่วนขนาดยาของ meropenem คือ 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง (หยุดยานาน 3 ชั่วโมง) และขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่า $CrCl$ 25-50 ml/min คือ meropenem 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง และ $CrCl < 25$ ml/min คือ meropenem 500 มก. ทุก 12 ชั่วโมง

ตารางที่ 15 ยาที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

ยาที่ผู้ป่วยได้รับ	จำนวน (ร้อยละ)
Colistin monotherapy	3 (10.0)
Colistin ร่วมกับ cefoperazone/sulbactam	16 (53.3)
Colistin ร่วมกับ meropenem	11 (36.7)

4.3 ผลการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 30 วัน และเสียชีวิตในโรงพยาบาลมีจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 46.7) อาการแสดงทางคลินิกที่ตีขึ้นมีจำนวน 20 ราย (ร้อยละ 66.7) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา คือ พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตขาดเจ็บเฉียบพลัน 22 ราย (ร้อยละ 73.3) หลังจากเกิดภาวะไตขาดเจ็บเฉียบพลัน มีผู้ป่วยได้รับการปรับลดขนาดยาลง 9 ราย ผู้ป่วยเสียชีวิตระหว่างการรักษา 8 ราย ได้รับยาในขนาดเดิม 5 ราย หลังจากสิ้นสุดการรักษาพบว่าผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่ 14 ราย มีการทำงานของไตกลับเข้าภาวะสู่ภาวะปกติ ผู้ป่วยมีอาการเลือดออกในทางเดินอาหาร 2 ราย จากผู้ป่วยที่ได้รับ cefoperazone/sulbactam ทั้งหมด 12 ราย เนื่องจากมีผู้ป่วย 1 ราย ได้รับยา warfarin ร่วมด้วย ระหว่างที่ได้รับยา cefoperazone/sulbactam จึงไม่ได้พิจารณาให้ vitamin k เพื่อป้องกันภาวะเลือดออก ผลคือ ผู้ป่วยทั้ง 2 ราย เสียชีวิต แสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ผลการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB

ผลการรักษา	จำนวน (ร้อยละ)
จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วัน	14 (46.7)
จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตในโรงพยาบาล	14 (46.7)
จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกที่ตีขึ้น	20 (66.7)
อาการไม่พึงประสงค์จากยา	
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตขาดเจ็บเฉียบพลัน	22 (73.3)
จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร	2 (6.7)

เมื่อแบ่งกลุ่มตามแบบแผนยาที่ผู้ป่วยได้รับ อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา colistin ร่วมกับ meropenem มีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าการได้รับยา colistin ร่วมกับ cefoperazone/sulbactam แสดงในตารางที่ 17

ตารางที่ 17 อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน แบ่งตามแบบแผนยา

ยาที่ได้รับ	จำนวน (ร้อยละ)
Colistin monotherapy	1 (33.3)
Colistin ร่วมกับ cefoperazone/sulbactam	6 (37.5)
Colistin ร่วมกับ meropenem	7 (63.6)

4.4 อภิปรายผลการศึกษา

ผลการศึกษาพบว่าการใช้ colistin ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ร้อยละ 46.7 จากการศึกษาของธนา [30] และคณะศึกษา colistin-based เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB พบว่า การใช้ colistin ร่วมกับ sulbactam และ การใช้ colistin ร่วมกับ carbapenems มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วัน ร้อยละ 35.0 และ 40.0 ตามลำดับ เนื่องจากการศึกษาของธนา มีสัดส่วนผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจน้อยกว่า และผู้ป่วยที่ได้รับยา sulbactam ในขนาด 6 กรัม/วัน ซึ่งมีขนาดที่สูงกว่าในการศึกษานี้ ผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin ร่วมกับ meropenem มีอัตราการเสียชีวิตที่มากกว่า การได้รับยา colistin monotherapy หรือ colistin ร่วมกับ cefoperazone/sulbactam เนื่องจากผลเสมอหะเพาะเชื้อของผู้ป่วยทุกรายคือต่อยา meropenem การศึกษาของ Kalin [45] และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ ผลการศึกษาพบว่า การใช้ colistin และ การใช้ colistin ร่วมกับ sulbactam มี APACHE II 22 และ 27 คะแนน ตามลำดับ มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 51.9 และ 73.0 เนื่องจากรวมผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ colistin ร่วมกับ sulbactam มีความรุนแรงของความเจ็บป่วยมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ colistin แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยา colistin-based อัตราการเสียชีวิตใน 30 วัน น้อยกว่าการใช้ยา tigecycline-based หรือ colistin ร่วมกับ tigecycline

บทที่ 5

สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาย้อนหลังพบผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ที่ได้รับยา colistin-based มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ต่ำกว่ากลุ่ม tigecycline-based ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ได้แก่ septic shock การได้รับการรักษาด้วยแบบแผน tigecycline-based ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน การมี CCI 5 คะแนนขึ้นไป และอายุ 60 ปีขึ้นไป การศึกษาแบบไปข้างหน้ายืนยันผลการรักษาที่ดีจาก colistin-based ทั้งนี้ควรติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด

ข้อจำกัดของการศึกษา

1. เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง จึงไม่สามารถควบคุมลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย ตลอดจนขนาดและชนิดของยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมด้วย และอาจมีข้อมูลบางส่วนที่ไม่สมบูรณ์ เช่น ข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
2. การศึกษาครั้งนี้ไม่สามารถประเมินความรุนแรงความเจ็บป่วยของผู้ป่วยทุกรายโดยใช้ APACHE II ได้ เนื่องจากขาดข้อมูล pH ในเลือด จึงประเมินความเจ็บป่วยโดยใช้ Charlson comorbidity index แทน ซึ่งพิจารณาจากการมีโรคร่วมของผู้ป่วยเป็นหลัก
3. ผลลัพธ์หลักที่ศึกษาในครั้งนี้ คือ อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน หลังเริ่มการรักษาด้วยยา tigecycline หรือ colistin จากทุกสาเหตุ ดังนั้นข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วยอาจมีสาเหตุทั้งจากปอดอักเสบ หรือเสียชีวิตจากเหตุอื่น ๆ ได้
4. การดูแลผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อนอกจากจะรักษาด้วยยาต้านจุลชีพแล้ว ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับการดูแลที่แตกต่างกัน เช่น ชนิดของเครื่องช่วยหายใจ ความเชี่ยวชาญของเจ้าหน้าที่ในการดูแลผู้ป่วย

ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ทำให้ทราบถึงประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา tigecycline-based และ colistin-based ซึ่งเป็นแนวทางใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MDRAB ให้มีความเหมาะสมมากยิ่งขึ้น

รายการอ้างอิง

1. 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.
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. 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.
4. 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.
5. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. Clin Infect Dis. 2013;57(3):349-58.
6. National Antimicrobial Resistance Surveillance center Thailand. Antibigrams [Internet]. 2016 [cited 2017 9 Sep]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/index.html>.
7. Vattanavanit V, Chayakul P. *Acinetobacter* Infections in the Intensive Care Unit. Songkla Med J. 2555;31(2):91-100.

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. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(5):649-72.
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; quiz 67.
11. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*. 2012;3(3):243-50.
12. Coyne S, Courvalin P, Perichon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter spp*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(3):947-53.
13. She M, Lua G, Wan Y, Cha Y, Zhan C, Yan J, et al. Coexistence of blaOXA-23 with armA in quinolone-resistant *Acinetobacter baumannii* from a Chinese university hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;84(3):230-1.
14. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(7):1607-15.
15. Foulds G, Stankewich JP, Marshall DC, O'Brien MM, Hayes SL, Weidler DJ, et al. Pharmacokinetics of sulbactam in humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983;23(5):692-9.
16. Totir MA, Helfand MS, Carey MP, Sheri A, Buynak JD, Bonomo RA, et al. Sulbactam forms only minimal amounts of irreversible acrylate-enzyme with SHV-1 β -lactamase. *Biochemistry*. 2007;46(31):8980-7.

17. Penwell WF, Shapiro AB, Giacobbe RA, Gu RF, Gao N, Thresher J, et al. Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(3):1680-9.
18. MICROMEDEX[®] [Database on the internet]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare); c 1974-2017. DRUGDEX[®] System, Ampicillin sodium/sulbactam sodium; [cited 2017 Oct 15]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>. Subscription required to view. [Internet].
19. Levin AS, Levy CE, Manrique AE, Medeiros EA, Costa SF. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21(1):58-62.
20. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Georgiadis G. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(1):38-43.
21. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Georgiadis G. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect*. 2008;56(6):432-6.
22. Lin HS, Lee MH, Cheng CW, Hsu PC, Leu HS, Huang CT, et al. Sulbactam treatment for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(6):370-8.
23. Zalts R, Neuberger A, Hussein K, Raz-Pasteur A, Geffen Y, Mashiach T, et al. Treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: retrospective comparison between intravenous colistin and intravenous ampicillin-sulbactam. *Am J Ther*. 2016;23(1):e78-85.
24. Giacometti A, Cirioni O, Ghiselli R, Orlando F, Mocchegiani F, D'Amato G, et al. Antiendotoxin activity of antimicrobial peptides and glycopeptides. *J Chemother*. 2003;15(2):129-33.

25. Wikipedia. colistin [Internet]. 2017 [cited 2017 18 Nov]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Colistin>.
26. Evans ME, Feola DJ, Rapp RP. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother*. 1999;33(9):960-7.
27. Warren HS, Kania SA, Siber GR. Binding and neutralization of bacterial lipopolysaccharide by colistin nonapeptide. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;28(1):107-12.
28. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res*. 2006;4(2):138-46.
29. MICROMEDEX[®] [Database on the internet]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare); c 1974-2017. DRUGDEX[®] System, Colistimethate sodium; [cited 2017 Jun 15]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>. Subscription required to view. [Internet].
30. 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.
31. Doan TL, Fung HB, Mehta D, Riska PF. Tigecycline: A glycylycylcline antimicrobial agent. *Clin Ther* 2006;28(8):1079-106.
32. Peterson LR. A review of tigecycline the first glycylycylcline. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32(4):215-22.
33. Tigecycline monograph. Quebec: Pfizer Canada Inc.; 2014. p. 1-69.
34. Tiengrim S, Tribuddharat C, Thamlikitkul V. In vitro activity of tigecycline against clinical isolates of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2006;89 Suppl 5:S102-5.

35. Jones RN, Ferraro MJ, Reller LB, Schreckenberger PC, Swenson JM, Sader HS. Multicenter studies of tigecycline disk diffusion susceptibility results for *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol.* 2007;45(1):227-30.
36. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):754-7.
37. Lin CC, Liu TC, Kuo CF, Liu CP, Lee CM. Aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia: experience in a tertiary care hospital in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43(4):323-31.
38. Kuo SC, Lee YT, Yang SP, Chen CP, Chen TL, Hsieh SL, et al. Eradication of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* from the respiratory tract with inhaled colistin methanesulfonate: a matched case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(9):870-6.
39. Hsieh TC, Chen FL, Ou TY, Jean SS, Lee WS. Role of aerosolized colistin methanesulfonate therapy for extensively-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex pneumonia and airway colonization. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014;49(4):523-30.
40. Choi HK, Kim YK, Kim HY, Uh Y. Inhaled colistin for treatment of pneumonia due to colistin-only-susceptible *Acinetobacter baumannii*. *Yonsei Med J.* 2014;55(1):118-25.
41. Kwon KH, Oh JY, Yoon YS, Jeong YJ, Kim KS, Shin SJ, et al. Colistin treatment in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia patients: Incidence of nephrotoxicity and outcomes. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(6):605-9.
42. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect.* 2012;141(6):1214-22.

43. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5598-601.
44. Yilmaz GR, Guven T, Guner R, Tufan ZK, Izdes S, Tasyaran MA, et al. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9(5):476-85.
45. Kalin G, Alp E, Akin A, Coskun R, Doganay M. Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infection*. 2014;42(1):37-42.
46. Alvarez-Marin R, Lopez-Rojas R, Marquez JA, Gomez MJ, Molina J, Cisneros JM, et al. Colistin Dosage without Loading Dose Is Efficacious when Treating Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Strains with High Susceptibility to Colistin. *PLoS One*. 2016;11(12):1-12.
47. Guner R, Hasanoglu I, Keske S, Kalem AK, Tasyaran MA. Outcomes in patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and treated with tigecycline alone or in combination therapy. *Infection*. 2011;39(6):515-8.
48. 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.
49. Ye JJ, Lin HS, Yeh CF, Wu YM, Huang PY, Yang CC, et al. Tigecycline-based versus sulbactam-based treatment for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex. *BMC Infect Dis*. 2016;16:1-11.
50. Ku K, Pogue JM, Moshos J, Bheemreddy S, Wang Y, Bhargava A, et al. Retrospective evaluation of colistin versus tigecycline for the treatment of *Acinetobacter baumannii* and/or carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Am J Infect Control*. 2012;40:983-7.

51. 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.
52. Kwon HS, Ahn HL, Han OY, La HO. Efficacy and safety profile comparison of colistin and tigecycline on the extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(3):340-6.
53. Chaari A, Pham T, Mnif B, Chtara K, Medhioub F, Baccouche N, et al. Colistin-tigecycline versus colistin-imipenem-cilastatin combinations for the treatment of *Acinetobacter baumannii* ventilator-acquired pneumonia: a prognosis study. *Intensive Care Med.* 2015;41(11):2018-9.
54. 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.
55. Wu X, Zhu Y, Chen Q, Gong L, Lin J, Lv D, et al. Tigecycline therapy for nosocomial pneumonia due to carbapenem-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients who received inappropriate initial antibiotic treatment: a retrospective case study. *Biomed Res Int.* 2016;10:1-7.
56. Heaton PC, Fenwick SR, Brewer DE. Association between tetracycline or doxycycline and hepatotoxicity: a population based case-control study. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32(5):483-7.
57. 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):128.
58. 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.

59. Wikipedia. APACHE II [Internet]. 2017 [cited 2017 16 Nov]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/APACHE_II.
60. 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.
61. Wikipedia. Charlson Comorbidity Index [Internet]. 2017 [cited 2017 18 Nov]. Available from: https://ccmdb.kuality.ca/index.php?title=Charlson_Comorbidty_Index.
62. 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.
63. 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.
64. Siempos II, Vardakas KZ, Kyriakopoulos CE, Ntaidou TK, Falagas ME. Predictors of mortality in adult patients with ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Shock*. 2010;33(6):590-601.
65. Rozanska A, Walaszek M, Wolak Z, Bulanda M. Prolonged hospitalization of patients with hospital acquired pneumoniae in the intensive care unit - morbidity, mortality and costs of. *Przegl Epidemiol*. 2016;70(3):449-61.
66. Reechaipichitkul W. Management of Pneumonia. *KKU Journal of Medicine*. 2015;1(4):17-29.
67. Weinstein RA, Bonten MJM, Kollef MH, Hall JB. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis*. 2004;38(8):1141-9.
68. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med*. 1994;96(4):313-20.

69. Jung JY, Park MS, Kim SE, Park BH, Son JY, Kim EY, et al. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit. *BMC Infect Dis*. 2010;10(228):1-11.
70. Djordjevic ZM, Folic MM, Folic ND, Gajovic N, Gajovic O, Jankovic SM. Risk factors for hospital infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(10):1073-80.
71. Karvanen M. Pharmacokinetics. In: Karvanen M, editor. *Optimization of Colistin Dosage in the Treatment of Multiresistant Gram-negative Infections* Uppsala: ACTA Universitatis Upsaliensis Uppsala; 2013. p. 19-21.
72. Elefritz JL, Bauer KA, Jones C, Mangino JE, Porter K, Murphy CV. Efficacy and Safety of a Colistin Loading Dose, High-Dose Maintenance Regimen in Critically Ill Patients With Multidrug-Resistant Gram-Negative Pneumonia. *J Intensive Care Med*. 2016;32(8):847-93.
73. Nazer LH, Anabtawi N. Optimizing colistin dosing: is a loading dose necessary?. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(1):9-16.
74. Jeong IB, Na MJ, Son JW, Jo DY, Kwon SJ. High-dose sulbactam treatment for ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter Baumannii*. *Korean J Crit Care Med*. 2016;31(4):308-16.
75. Woznica R, Ferenc K, Kurec D. Cefoperazone/sulbactam in continuous infusion. *Anestezjol Intens Ter*. 2010;42(2):80-4.
76. Food and Drug Administration. Safety Communication [Internet]. Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections; 2010 [cited 2015 17 August]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>.
77. 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. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68(2):140-51.

78. Burkhardt O, Rauch K, Kaefer V, Hadem J, Kielstein JT, Welte T. Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(1):101-2.
79. Dizbay M, Altuncekic A, Sezer BE, Ozdemir K, Arman D. Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(1):29-32.
80. Owen RJ, Li J, Nation RL, Spelman D. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(3):473-7.



ภาคผนวก



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

ผลความไวของเชื้อ *A. baumannii*

ปี พ.ศ.	2555		2556		2557		2558		2559	
	SPR	NARST	SPR	NARST	SPR	NARST	SPR	NARST	SPR	NARST
Colistin	99	N/A	99	N/A	99	N/A	99	N/A	N/A	99.9
Tigecycline	N/A	N/A	95	N/A	95	N/A	98	N/A	98	N/A
Amikacin	41	40.1	51	43.8	45	44.7	38	43.7	46	48
Cefoperazone/ sulbactam	41	41.1	50	41.9	44	40.9	32	36.4	37	N/A
Ampicillin/ sulbactam	N/A	32.8	N/A	33.3	N/A	30.8	N/A	27.3	N/A	31.8
Imipenem/ cilastatin	35	34.4	35	33.1	33	31.5	27	28.6	29	29.4
Meropenem	35	33.2	36	31.2	34	29.9	28	27.6	30	29.3
Ceftazidime	31	30	29	29.2	28	29.1	20	28.4	24	29.2
Piperacillin/ tazobactam	33	29.7	31	29	30	27.9	23	26.1	26	27.7

หมายเหตุ SPR คือ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์
 NARST คือ National Anti-microbial Resistant Surveillance Center Thailand
 N/A คือ ไม่รายงานข้อมูล

ภาคผนวก ข

แบบเก็บข้อมูลผลพေးเชื่อจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์

ผลเสมอหะ	เชื่อที่พบ
วันที่ส่ง	
ผลพေးเชื่อในเลือด	เชื่อที่พบ
วันที่ส่ง	
ผลพေးเชื่อระบบอื่นๆ	เชื่อที่พบ
วันที่ส่ง	

ภาคผนวก ค

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียน

HN/AN (code)	อายุ	เพศ	ID
อาการสำคัญ			
ประวัติ readmit ภายใน 3 เดือน			
โรคประจำตัว			
ภาวะแทรกซ้อน			
operation			
Devices			
วันที่ admit	วันที่เข้า ICU	วันที่ใส่ ETT	
วันที่ D/C	วันที่ออก ICU	วันที่ถอด ETT	
V/S ก่อน - สิ้นสุดการรักษา	ABG, GCS	Sepsis	ติดเชื้อระบบอื่น
T ₁	T ₂	pH	Yes
P ₁	P ₂	Fio2	No
RR ₁	RR ₂	Pao2	
BP ₁	BP ₂	GCS	
UTI			
SSTI			
BSI			
cIAI			
อื่นๆ			
อาการแสดงทางคลินิก			
อาการไม่พึงประสงค์			
สถานะจำหน่าย	D/C	Dead	Refer

ภาคผนวก ง

แบบเก็บข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการ

Chemistry		
Date.....	Date.....	Date.....
BUN/Cr	BUN/Cr	BUN/Cr
Na Cl	Na Cl	Na Cl
K HCO ₃	K HCO ₃	K HCO ₃
Liver function test		
Date.....	Date.....	Date.....
AST	AST	AST
ALT	ALT	ALT
ALP	ALP	ALP
TB/DB Ab	TB/DB Ab	TB/DB Ab
Hematology		
Date.....	Date.....	Date.....
WBC	WBC	WBC
Hgb	Hgb	Hgb
Hct	Hct	Hct
Pltt	Pltt	Pltt
PT/INR	PT/INR	PT/INR

ภาคผนวก จ

การประเมิน Charlson Comorbidity Index (CCI)

Score	Condition
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only)
	Congestive heart failure
	Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm ≥ 6 cm)
	Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua or TIA
	Dementia
	Chronic pulmonary disease
	Connective tissue disease
	Peptic ulcer disease
	Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis)
	Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)
2	Hemiplegia
	Moderate or several renal disease
	Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or brittle diabetes)
	Tumour without metastases (exclude if >5 years from diagnosis)
	Leukaemia (acute or chronic)
Lymphoma	
3	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumour
	AIDS (not just HIV-positive)

Abbreviations: AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; CVA = cerebrovascular accident; ECG = electrocardiogram; HIV = human immunodeficiency virus; TIA = transient ischaemic attack

* For each decade >40 years of age, a score of 1 is added to the above score

เอกสารอ้างอิง

Lau TW, Fang C and Leung F. Assessment of postoperative short-term and long-term mortality risk in Chinese geriatric patients for hip fracture using the Charlson comorbidity score. Hong Kong Med J. 2016;22(1):16-22

ภาคผนวก ข

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยของการศึกษาส่วนที่ 2

HN/AN	อายุ	เพศ	น้ำหนัก ส่วนสูง
วันที่ admit วันที่ D/C	วันที่เข้า ICU วันที่ออก ICU	วันที่ใส่ ETT วันที่ถอด ETT	
โรคหลัก			
โรคประจำตัว			
ภาวะแทรกซ้อน			
operation			
Devices			
สัญญาณชีพ		ABG/GCS	
ก่อนเริ่มยา	วันที่หยุดยา		
T	T	pH	
P	P	FiO ₂	
RR	RR	paO ₂	
BP	BP	A-a	
		GCS	
อาการแสดงทางคลินิก			
อาการไม่พึงประสงค์			
สถานะจำหน่าย	D/C	Dead	Refer

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยการศึกษาส่วนที่ 2 (ต่อ)

ผลเสมหะเพาะเชื้อ (วันที่ส่ง)	ยาต้านจุลชีพ/ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ	วันที่เริ่ม-หยุดยา
ผลเพาะเชื้อสิ่งส่งตรวจอื่นๆ (วันที่ส่ง)		
laboratory		
Hematology1	Hematology2	Hematology3
Date.....	Date.....	Date.....
WBC	WBC	WBC
Hgb/Hct	Hgb/Hct	Hgb/Hct
Neu	Neu	Neu
Pltt	Pltt	Pltt
PT/INR	PT/INR	PT/INR
Chemistry1 ก่อนเริ่มยา	Chemistry2 ระหว่างให้ยา	Chemistry3 หลังหยุดยา
Na Cr	Na Cr	Na Cr
K eGFR	K eGFR	K eGFR
Cl	Cl	Cl
HCO ₃	HCO ₃	HCO ₃
Liver function test1	Liver function test2	Liver function test3
AST TB	AST TB	AST TB
ALT DB	ALT DB	ALT DB
ALP Ab	ALP Ab	ALP Ab

ภาคผนวก ฅ

หนังสือรับรองจริยธรรมของการศึกษา



งานแผนงาน วารสาร วิจัย และวิเคราะห์ต้นทุน โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์
 ๔๓ ถนนอรุณกวี ตำบลปากน้ำโพ อำเภอเมือง จังหวัดนครสวรรค์
 โทรศัพท์ ๐๕๖-๒๑๙๘๘๘ ต่อ ๒๖๐๔ โทรสาร ๐๕๖-๒๑๙๘๘๙

แบบรายงานผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน
 โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

เลขที่ ๒๘/ ๒๕๖๐

ชื่อโครงการวิจัย : ผลลัพธ์ของยาไทเกซัยคลินและยาโคลิสติน ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ
 อซิเนโตแบคเตอร์ บอมมานีไอ ที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน

ภาษาอังกฤษ : OUTCOMES OF TIGECYCLINE-BASED AND COLISTIN-BASED TREATMENT IN
 MULTIDRUG-RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII PNEUMONIA

ชื่อหัวหน้าโครงการ : นางสาวนุชยา เดชปิ่น

หน่วยงานที่สังกัด : โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

ผลการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์
 คณะกรรมการฯ ได้พิจารณารายละเอียดโครงการวิจัยเรื่องดังกล่าวข้างต้นแล้วในประเด็นเกี่ยวกับ

- ๑) การเคารพในศักดิ์ศรี และสิทธิของมนุษย์ที่ใช้เป็นตัวอย่างการวิจัย
- ๒) วิธีการที่เหมาะสมในการได้รับความยินยอมจากกลุ่มตัวอย่างก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย รวมทั้ง
 การปกป้องสิทธิประโยชน์และรักษาความลับของกลุ่มตัวอย่าง
- ๓) การดำเนินการวิจัยอย่างเหมาะสม เพื่อไม่ให้เกิดความเสียหายต่อสิ่งที่ศึกษาวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนมีมติเห็นชอบ รับรองโครงการวิจัย

วันที่ ที่ให้การรับรอง ๒๒ สิงหาคม ๒๕๖๐

(แพทย์หญิงชนัญญา พัฒนศักดิ์ภิญโญ)
 ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวบุษยา เดชปັນ เกิดเมื่อวันที่ 16 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2526 จังหวัดนครสวรรค์ สำเร็จการศึกษาปริญญาตรี เกษศาสตร์บัณฑิต (บริหารเภสัชกรรม) มหาวิทยาลัยนเรศวร เมื่อปี พ.ศ. 2550 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก ที่ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2557 ปัจจุบันทำงานในตำแหน่งเภสัชกร 6 โรงพยาบาล สวรรค์ประชารักษ์ สังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข

