

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสทิมีเทต โซเดียม ทางหลอดเลือดดำ ในการรักษาโรค  
ปอดอักเสบอันเนื่องมาจากการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิด



นางสาวศิริพร แซ่เล่า

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

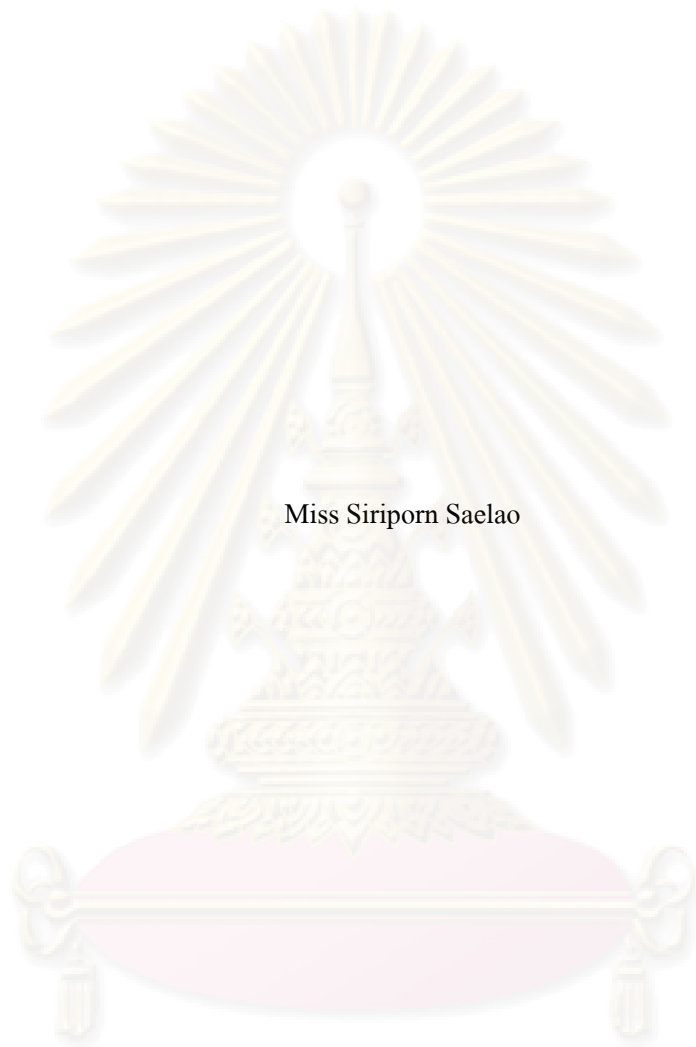
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2551

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF INTRAVENOUS COLISTIMETHATE SODIUM FOR  
THE TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT *Acinetobacter baumannii* PNEUMONIA



Miss Siriporn Saelao

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  
Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2008

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาฉีด โคลิสทิมีเทด  
โซเดียม ทางหลอดเลือดดำ ในการรักษาโรคปอดอักเสบ  
อันเนื่องมาจากการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยา  
ต้านจุลชีพหลายชนิด

โดย

นางสาวศิริพร แซ่เล่า

สาขาวิชา

เภสัชกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์อัจฉรา อุทิศวรรณกุล

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

นายแพทย์พจน์ อินทลาภาพร


พันเอก นายแพทย์กิตติ ตระกูลสุน

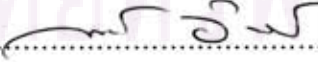
คณะกรรมการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วน  
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

  
..... คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน)

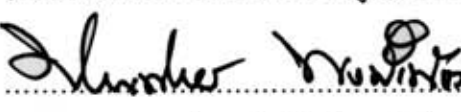
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ประภาพักตร์ ศิลปโชติ)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์อัจฉรา อุทิศวรรณกุล)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(นายแพทย์พจน์ อินทลาภาพร)

  
..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(พันเอก นายแพทย์ธนะพันธ์ พิบูลย์บรรณกิจ)

  
..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร.พิณทิพย์ พงษ์เพชร)

ศิริพร แซ่เล้า: ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสติมีเทต โซเดียม ทางหลอดเลือดดำ ในการรักษาโรคปอดอักเสบอันเนื่องมาจากการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่คือยาคาดาน จุลชีพหลายชนิด (EFFECTIVENESS AND SAFETY OF INTRAVENOUS COLISTIMETHATE SODIUM FOR THE TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT *Acinetobacter baumannii* PNEUMONIA) อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ.อัจฉรา อุทิศวรรณกุล, อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: นพ.พจน์ อินทลาภพร และทันเอก นพ.กิตติ ตระกูลสุน, 147 หน้า.

**บทนำ:** เชื้อ *A. baumannii* มีอุบัติการณ์คือยาด้านจุลชีพที่ใช้อยู่ในปัจจุบันเกือบทุกชนิด ประกอบกับ ขาดยาด้านจุลชีพชนิดใหม่ที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดังกล่าว จึงพิจารณาว่ายาโคลิสติมีเทต โซเดียม (โคลิสติน) กลับมาศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยใหม่

**วัตถุประสงค์:** ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสตินในการ รักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบอันเนื่องมาจากการติดเชื้อคือยา *A. baumannii*

**วิธีทำ:** ผู้ป่วยที่เข้าพักใน โรงพยาบาลราชวิถีหรือ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2550 ถึง 30 เมษายน 2551 จำนวน 94 ราย ถูกคัดเข้ามาในการศึกษา โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยาฉีดผสม ที่มีโคลิสติน 49 ราย (กลุ่มโคลิสติน) และ ไม่มีโคลิสติน 45 ราย (กลุ่มน้น-โคลิสติน)

**ผล:** ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ เพศ อายุ ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* และ โรคร่วมของผู้ป่วยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นประวัติผ่าตัดทางระบบหัวใจและ หลอดเลือดภายใน 6 เดือนก่อนหน้านั้น ร้อยละ 14.3 และ 2.2 ตามลำดับ ( $p = 0.039$ ) ประวัติได้รับยาคาร์บาเพนิม ภายใน 3 เดือนก่อนหน้านั้น ร้อยละ 57.1 และ 26.7 ตามลำดับ ( $p = 0.003$ ) ผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิกจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 24.5) และ 17 ราย (ร้อยละ 37.8) ตามลำดับ ( $p = 0.164$ ) ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อเชื้อในช่วงเวลา ถึงสิ้นสุดการรักษาจำนวน 13 ราย (ร้อยละ 48.1) และ 16 ราย (ร้อยละ 53.3) ตามลำดับ ( $p = 0.216$ ) ประสิทธิภาพของ ยาด้านจุลชีพโดยมีผลการตอบสนองทางคลินิกดีขึ้น หรือมีผลการตอบสนองต่อเชื้อดีขึ้น พบในผู้ป่วย 22 ราย (ร้อยละ 44.9) และ 28 ราย (ร้อยละ 62.2) ตามลำดับ ( $p = 0.093$ ) พบการเกิดความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วย 7 จาก 27 ราย (ร้อยละ 25.9) และ 4 จาก 26 ราย (ร้อยละ 15.4) ตามลำดับ ( $p = 0.344$ ) ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ต่อระบบประสาทในผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดผสมที่มีโคลิสติน มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากทุกสาเหตุภายใน 30 วันหลังเริ่มยา จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 42.9) และ 17 ราย (ร้อยละ 37.8) ตามลำดับ ( $p = 0.616$ ) ผู้ป่วยในกลุ่มโคลิสตินที่มีพื้นฐาน ไตทำงานปกติ พบประสิทธิผลจากการให้ยา ร้อยละ 63

**สรุป:** ยาฉีดผสมที่มีโคลิสตินให้ประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบ อันเนื่องมาจากการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* ในโรงพยาบาล ต่ำกว่ายาฉีดผสมที่ไม่มีโคลิสตินอย่างไม่มีนัยสำคัญ โดยพบอาการไม่พึง ประสงค์ต่อไตสูงกว่า ถ้าพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มีพื้นฐานการทำงานของไตปกติ พบประสิทธิผลของการให้ยาฉีด ผสมที่มีโคลิสติน ร้อยละ 63

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่อนิติ.....ศิริพร แซ่เล้า  
 สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....อึ้ง ปู  
 ปีการศึกษา.....2551.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....  
 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

## 4976598533 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: EFFECTIVENESS / SAFETY / COLISTIMETHATE SODIUM (COLISTIN) / MULTIDRUG-RESISTANT *Acinetobacter baumannii* PNEUMONIA

SIRIPORN SAELAO : EFFECTIVENESS AND SAFETY OF INTRAVENOUS COLISTIMETHATE SODIUM FOR THE TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT *Acinetobacter baumannii* PNEUMONIA. THESIS PRINCIPAL ADVISOR : ASSOC. PROF. ACHARA UTISWANNAKUL, THESIS COADVISOR : POJ INTHALAPAPORN AND KITTI TRAKULHUN, MD., 147 pp.

**Introduction:** The emergence of *A. baumannii* resistant to most classes of commercially available antibiotics and shortage of new antimicrobial agents with activity against them have led to the reconsideration of effectiveness and safety of colistimethate sodium (colistin).

**Objective:** To study on effectiveness and safety of intravenous colistin for patient with multidrug-resistant *A. baumannii* nosocomial pneumonia.

**Methods:** Ninety-four patients were enrolled from Rajavithi or Phramongkutklao hospital between December 1, 2007 to April 30, 2008. Forty-nine patients (colistin group) received colistin/ colistin combination, and 45 patients (non-colistin group) received non-colistin combination.

**Results:** The mean age, gender, risk factor of *A. baumannii* infections and comorbidity of the patients in both groups were not significantly different, exception prior surgery within 6 months were 14.3% and 2.2% respectively, ( $p = 0.039$ ), receiving of carbapenems within 3 months were 57.1% and 26.7% respectively, ( $p = 0.003$ ). In both groups, there were clinical response to antimicrobial therapy in 12 (24.5%) and 17 (37.8%) patients respectively, ( $p = 0.164$ ) and microbiological response in 13 (48.1%) and 16 (53.3%) patients respectively, ( $p = 0.216$ ). The effectiveness of antimicrobial agents as clinical or microbiological response occurred in 22 (44.9%) and 28 (62.2%) respectively, ( $p = 0.093$ ). Seven of 27 (25.9%) in the colistin group and 4 of 26 (15.4%) patients in the non-colistin group developed nephrotoxicity, ( $p = 0.344$ ). No neurotoxicity was observed among the patients in the colistin group. All cause mortality within 30 days were 42.9% and 37.8% respectively, ( $p = 0.616$ ). The effectiveness of intravenous colistin combination regimen in patient with normal renal function was 63%.

**Conclusions:** Intravenous colistin combination regimen was effectiveness lower than non-colistin regimen for treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *A. baumannii* with higher renal toxicity. In normal renal function group, the effectiveness of intravenous colistin combination regimen was 63%

Department.....Pharmacy.....Student's signature.....*Siriporn Saelao*.....

Field of study.....Clinical pharmacy.....Principal advisor's signature.....*Achara Utiswannakul*.....

Academic year.....2008.....Co-advisor's signature.....*Poj Inthalapaporn*.....

Co-advisor's signature.....*Kitti Trakulhun*.....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลราชวิถี และผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่อนุญาตให้ทำการวิจัย รวมทั้งแพทย์และพยาบาลของโรงพยาบาลทั้งสองแห่งทุกท่านที่ได้ให้คำแนะนำ ตลอดจนอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลในการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณเภสัชกรหญิง ดร.เทียมจันทร์ สุนทรารชุน เภสัชกรประจำแผนกให้ข้อมูลยา และคุณสมบัติ ราชูล หัวหน้าแผนกพยาธิวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี รวมทั้งเภสัชกรประจำห้องจ่ายยาใน กองเภสัชกรรม และพยาบาลประจำแผนกโรคติดเชื้อ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่ได้เอื้อเฟื้อสถานที่เข้าถึงเก็บข้อมูล ตลอดจนให้คำแนะนำและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัย

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ ให้สามารถนำมาปฏิบัติในการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณพันเอก นายแพทย์ชนะพันธ์ พิบูลย์บรรณกิจ แพทย์ประจำแผนกโรคติดเชื้อ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และนาวาอากาศโท นายแพทย์พัทธยา เรียงจันทร์ แพทย์ประจำแผนกโรคติดเชื้อ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ที่กรุณาช่วยเหลือ และแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ เพื่อให้งานวิจัยมีความถูกต้องและสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

งานวิจัยในครั้งนี้สำเร็จลงได้ด้วยความกรุณาของ รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง อัจฉรา อุทิสวรรณกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ นายแพทย์พจน์ อินทลาภาพร และพันเอก นายแพทย์กิตติ ตระกูลสุน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ซึ่งเป็นที่ปรึกษา ให้คำแนะนำช่วยเหลือ และแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ตลอดจนเป็นกำลังใจให้ผู้วิจัยเสมอมา ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณบิดา มารดา และเพื่อน ๆ ทุกท่านที่มีส่วนช่วยเหลือสนับสนุนและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยตลอดมา จนทำให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ศูนย์วิทยุทางการแพทย์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

หน้า

|   |     |
|---|-----|
| บทคัดย่อภาษาไทย.....  | ง   |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....   | จ   |
| กิตติกรรมประกาศ.....  | ฉ   |
| สารบัญ.....   | ช   |
| สารบัญตาราง.....  | ฌ   |
| สารบัญภาพ.....  | ฉ   |
| รายการคำย่อ.....  | ฎ   |
| บทที่ 1 บทนำ.....   | 1   |
| ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....   | 1   |
| วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....  | 4   |
| คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....  | 4   |
| ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....  | 6   |
| บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....   | 7   |
| บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย.....   | 67  |
| ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย.....  | 67  |
| ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย.....   | 70  |
| ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และอภิปรายผล.....  | 72  |
| ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....   | 72  |
| บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล.....   | 73  |
| ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....   | 74  |
| ตอนที่ 2 การรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อคือยา <i>A. baumannii</i> โดยใช้ยาฉีดผสม<br>ที่มีและไม่มีโคลิสติน..... | 79  |
| ตอนที่ 3 ความปลอดภัยของการใช้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน.....   | 88  |
| ตอนที่ 4 ผลการรักษาด้วยยาฉีดผสมที่มีโคลิสติน.....   | 97  |
| บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....  | 98  |
| รายการอ้างอิง.....  | 106 |

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| ภาคผนวก.....                    | 112 |
| ภาคผนวก ก.....                  | 113 |
| ภาคผนวก ข.....                  | 114 |
| ภาคผนวก ค.....                  | 115 |
| ภาคผนวก ง.....                  | 122 |
| ภาคผนวก จ.....                  | 125 |
| ภาคผนวก ฉ.....                  | 127 |
| ภาคผนวก ช.....                  | 128 |
| ภาคผนวก ซ.....                  | 131 |
| ภาคผนวก ฌ.....                  | 135 |
| ภาคผนวก ญ.....                  | 141 |
| ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... | 147 |



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญตาราง

| ตาราง  | หน้า |
|--|------|
| 1 การติดต่อยาเมอโรฟิเนมของเชื้อ <i>A. baumannii</i> .....  | 3    |
| 2 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อยาหลายกลุ่ม (multidrug-resistant strains) ที่ก่อโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลหรือที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ.....                            | 11   |
| 3 แสดงยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาแบบ empirical สำหรับ hospital-acquired pneumonia (HAP) หรือ ventilator-associated pneumonia (VAP).....   | 11   |
| 4 แสดงชนิดและขนาดของยาปฏิชีวนะที่บริหารทางหลอดเลือดดำในการรักษา hospital-acquired pneumonia (HAP) หรือ ventilator-associated pneumonia (VAP) ในผู้ใหญ่ ที่มีภาวะการทำงานของไตและตับปกติ..... | 12   |
| 5 ประสิทธิภาพของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อดื้อยา <i>A. baumannii</i> .....  | 33   |
| 6 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาพ่นโคลิสติน.....   | 37   |
| 7 ขนาดยาที่แนะนำใน Micromedex Healthcare Series สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีความบกพร่องในการทำงานของไต.....   | 38   |
| 8 ขนาดยาที่แนะนำใน The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2006 สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีความบกพร่องในการทำงานของไต.....  | 38   |
| 9 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อดื้อยา <i>A. baumannii</i> จากค.ศ. 1962-1977.....   | 47   |
| 10 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อดื้อยา <i>A. baumannii</i> จากค.ศ.1999-2007.....   | 57   |
| 11 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....   | 74   |
| 12 ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยา <i>A. baumannii</i> .....  | 76   |
| 13 โรคร่วมของผู้ป่วย.....  | 77   |
| 14 การติดเชื้อชนิดอื่น และเชื้อที่พบร่วมด้วยในระหว่างที่ให้การรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อดื้อยา <i>A. baumannii</i> .....  | 78   |
| 15 ความสัมพันธ์ของการให้ empirical therapy กับผลตรวจความไวของเชื้อ.....  | 79   |
| 16 แสดงยาด้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยาฉีดโคลิสติน ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อดื้อยา <i>A. baumannii</i> หลังจากทราบผลทดสอบความไว.....   | 80   |
| 17 แสดงสูตรยาด้านจุลชีพในกลุ่มนัน-โคลิสติน ที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อดื้อยา <i>A. baumannii</i> หลังจากทราบผลทดสอบความไว.....   | 81   |
| 18 ผลการตอบสนองทางคลินิกในผู้ป่วยทุกราย.....   | 82   |

| ตาราง  | หน้า |
|--|------|
| 19 ผลการตอบสนองทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการป่วยน้อย (APACHE II score ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 25 คะแนน ณ วันเริ่มต้นให้ยา).....   | 82   |
| 20 ผลการตอบสนองทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการป่วยมาก (APACHE II score สูงกว่า 25 คะแนน ณ วันเริ่มต้นให้ยา).....   | 83   |
| 21 ผลการตอบสนองทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยที่มี CPIS ต่ำกว่าและสูงกว่า 6 คะแนน ณ ช่วงเวลาดสิ้นสุดการรักษา.....   | 83   |
| 22 ผลการตอบสนองต่อเชื้อในผู้ป่วยทุกรายที่มีผลตรวจเชื้อในเสมหะก่อนวันสิ้นสุดการรักษา...85   | 85   |
| 23 ผลการตอบสนองต่อเชื้อแบ่งตามความรุนแรงของอาการเจ็บป่วย.....85  | 85   |
| 24 ประสิทธิภาพของการใช้ยาต้านจุลชีพโคลิสตินและนัน-โคลิสติน.....86  | 86   |
| 25 ความถี่ของการให้ยาฉีด โคลิสติน ในกลุ่มที่เกิดประสิทธิผลจากการรักษา.....87   | 87   |
| 26 แสดงจำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม โคลิสตินและนัน-โคลิสติน ตามระดับ creatinine clearance.....89  | 89   |
| 27 แสดงขนาดยาที่แนะนำและขนาดยาฉีด โคลิสตินที่แพทย์สั่งใช้จริง.....89   | 89   |
| 28 แสดงระดับ serum creatinine ณ วันเริ่มต้นให้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มี โคลิสติน วันที่ระดับ serum creatinine สูงสุด และวันสุดท้ายที่ให้ยา ตามพื้นฐานการทำงานของไตผู้ป่วย.....90 | 90   |
| 29 แสดงการเกิดความเป็นพิษต่อไต.....92  | 92   |
| 30 ความถี่ของการให้ยาฉีด โคลิสตินแก่ผู้ป่วยที่มีพื้นฐานไตทำงานปกติและทำงานบกพร่อง....93  | 93   |
| 31 แสดงอัตราเสียชีวิตและระยะเวลาที่รอดชีวิต หลังจากเริ่มให้ยาต้านจุลชีพ.....95   | 95   |
| 32 แสดงผลการรักษาด้วยยาฉีดผสมที่มี โคลิสติน.....97   | 97   |

## สารบัญภาพ

| ภาพประกอบ   | หน้า |
|---|------|
| 1 ความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ <i>A. baumannii</i> ตั้งแต่ปี 2002-2006.....  | 2    |
| 2 แสดงแนวเวชปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยที่สงสัยปอดอักเสบในโรงพยาบาลหรือที่เกี่ยวข้องกับ<br>เครื่องช่วยหายใจ.....  | 8    |
| 3 แสดงรูปร่างของเซลล์เชื้อ <i>A. baumannii</i> , ภาพไม่มีสี.....  | 14   |
| 4 แสดงโครงสร้างทางเคมีของโคลิสตินและโคลิสทิมิเทต โซเดียม.....   | 17   |
| 5 แสดงบางส่วนของเชื้อ <i>P. aeruginosa</i> เมื่อสัมผัสกับยาโพลิมิกซิน บี (25 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร<br>เป็นเวลา 30 นาที).....  | 18   |
| 6 แผนผังการกระจายยาโคลิสทิมิเทตในร่างกาย.....   | 19   |
| 7 แสดงระดับ serum creatinine ณ วันเริ่มต้นให้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน วันที่ระดับ<br>serum creatinine สูงสุด และวันสุดท้ายที่ให้ยา ในผู้ป่วยที่ไตมีพื้นฐานการทำงานปกติ.....    | 91   |
| 8 แสดงระดับ serum creatinine ณ วันเริ่มต้นให้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน วันที่ระดับ<br>serum creatinine สูงสุด และวันสุดท้ายที่ให้ยา ในผู้ป่วยที่ไตมีพื้นฐานการทำงานบกพร่อง...91 |      |

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอักษรย่อ

|                                    |   |  |
|------------------------------------|---|--|
| ชม.                                | = | ชั่วโมง  |
| คด.                                | = | เคซีดีทีอาร์                                       |
| มก.                                | = | มิลลิกรัม  |
| มคก.                               | = | ไมโครกรัม  |
| มล.                                | = | มิลลิลิตร  |
| ลบ.มม.                             | = | ลูกบาศก์มิลลิเมตร                                  |
| <i>A. baumannii</i>                | = | <i>Acinetobacter baumannii</i>                     |
| <i>K. pneumoniae</i>               | = | <i>Klebsiella pneumoniae</i>                       |
| <i>P. aeruginosa</i>               | = | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                      |
| <i>S. aureus</i>                   | = | <i>Staphylococcus aureus</i>                       |
| <i>spp.</i>                        | = | species  |
| APACHE                             | = | Acute Physiology And Chronic Health Evaluation     |
| AUC                                | = | Area Under the Curve                               |
| BAL                                | = | Broncheal alveolar lavage                          |
| CAT 1                              | = | Chloramphenicol acetyl transferase 1               |
| CICr                               | = | Creatinine clearance                               |
| CPIS                               | = | Clinical Pulmonary Infection Score                 |
| Dab                                | = | diaminobutyric acid                                |
| FiO <sub>2</sub>                   | = | fraction of inspired oxygen                        |
| HAP                                | = | Hospital-acquired pneumonia                        |
| Leu                                | = | Leucine  |
| LRT                                | = | lower respiratory tract                            |
| MDR                                | = | multidrug-resistant                                |
| MIC                                | = | minimum inhibitory concentration                   |
| MRSA                               | = | methicillin-resistant <i>staphylococcus aureus</i> |
| PaO <sub>2</sub>                   | = | partial pressure of arterial oxygen                |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | = | as index of shunt effect                           |
| PBPs                               | = | penicillin binding proteins                        |
| PDR                                | = | pandrug-resistant                                  |
| PSB                                | = | protected specimen brush                           |

|      |   |                                   |
|------|---|-----------------------------------|
| RCT  | = | randomized controlled trial       |
| SAPS | = | Simplified Acute Physiology Score |
| SCr  | = | serum creatinine                  |
| Thr  | = | threonine                         |
| VAP  | = | Ventilator-Associated Pneumonia   |



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

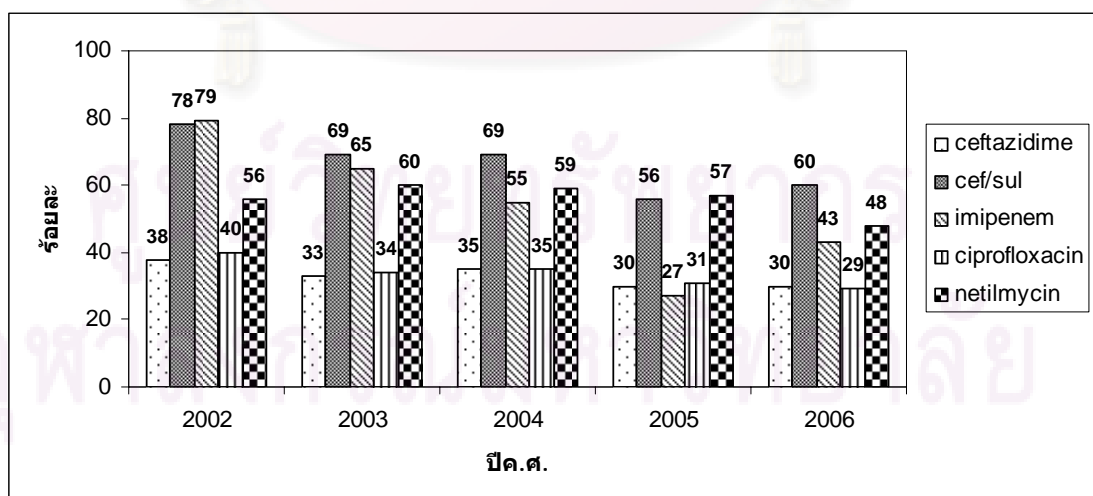
## บทนำ

### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลเป็นโรคแทรกซ้อนที่ทำให้เกิดการสูญเสียชีวิตและทรัพย์สิน ทั้งในส่วนของผู้ป่วย โรงพยาบาล ตลอดจนกระทั่งเศรษฐกิจของประเทศ ตำแหน่งของการติดเชื้อที่พบสูงสุดคือทางเดินหายใจส่วนล่าง (ร้อยละ 36.1) เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยเป็นแบคทีเรีย ร้อยละ 63 โดยในจำนวนนี้เป็นแบคทีเรียแกรมลบร้อยละ 70.2 และ *A. baumannii* เป็นเชื้อที่พบบ่อยเป็นอันดับ 3 (ร้อยละ 10.7) รองจาก *P. aeruginosa* และ *K. pneumoniae* ที่พบเป็นร้อยละ 13.4 และ 10.9 ตามลำดับ (1) ผลกระทบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลพบว่า ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้นกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดการติดเชื้อ 10.1 ถึง 12.5 วัน ค่าใช้จ่ายของยาต้านจุลชีพสำหรับการติดเชื้อ 1 ครั้งเฉลี่ย 5,919.50 บาท ผู้ป่วยติดเชื้อในโรงพยาบาลเสียชีวิต ร้อยละ 13.8 และเสียชีวิตโดยตรงจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล ร้อยละ 6.7 (2) ปัจจุบัน *Acinetobacter* เป็นเชื้อที่สร้างปัญหาให้กับวงการโรคติดเชื้อทั่วโลก เนื่องจากมีอุบัติการณ์คือยาสูงมาก โดยเฉพาะในช่วง 10-15 ปีที่ผ่านมา มีรายงานเชื้อ *Acinetobacter* คือยาสูงขึ้นเรื่อย ๆ โดยพบรายงานการคือยาคั้งแรกในปี ค.ศ. 1991 ณ New York (3) หลังจากนั้นได้มีการรายงานจากประเทศต่าง ๆ ทั่วโลกทั้งในแถบยุโรป อเมริกาและเอเชีย รวมทั้งในประเทศไทย (3-8) จากรายงานของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อคือยาแห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข แสดงให้เห็นว่าแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *Acinetobacter spp.* ลดลงเรื่อย ๆ ดังแสดงในรูปที่ 1 (9) ซึ่งสอดคล้องกับการรายงานของ MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) ที่ได้ทำการสำรวจแบบแผนความไวต่อยาเมอโรปีเนม ของเชื้อ *A. baumannii* ดังตารางที่ 1 (10) ผลกระทบจากการติดเชื้อ *A. baumannii* ทำให้ผู้ป่วยต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น เกิดค่าใช้จ่ายที่ไม่จำเป็น และมีอัตราเสียชีวิตเพิ่มขึ้นด้วย รายงานจากต่างประเทศ โดย Weingarten ค.ศ. 1999 อ้างถึงใน Niederman, M. S. (11) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยหนักจำนวน 102 คน ที่มีผลเพาะเชื้อขึ้นเป็น *A. baumannii* เปรียบเทียบกับผู้ป่วยในหอเดียวกันและมีการวินิจฉัยโรคคล้ายกัน แต่เมื่อทำการเพาะเชื้อแล้วไม่พบเชื้อใด พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *A. baumannii* มีค่าใช้จ่ายอันเนื่องมาจากการนอนโรงพยาบาลและค่าใช้จ่ายด้านยามูลค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อ *A. baumannii* 4 และ 6 เท่า ตามลำดับ นอกจากนี้อัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อ *A. baumannii* (ร้อยละ 34) สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อ *A. baumannii* (ร้อยละ 18) แต่เป็นไปได้ว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *A. baumannii* อาจมีความรุนแรงของอาการเจ็บป่วยมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อนี้ จึงได้มีการศึกษาต่อมาในปีเดียวกันของ Garcia-Garmendia อ้างถึงใน Niederman, M. S. (11) โดยทำการศึกษาแบบ

จับคู่ระหว่างผู้ป่วยที่เกิดปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจและติดเชื้อ *Acinetobacter spp.* กับผู้ป่วยที่พักอยู่ในหอเดียวกันแต่ไม่ได้ติดเชื้อ *Acinetobacter spp.* โดยมีโรค, ความรุนแรงของอาการเจ็บป่วย และระยะเวลานอนในหออภิบาลผู้ป่วยหนักก่อนที่จะติดเชื้อใกล้เคียงกัน พบว่า อัตราเสียชีวิต (ร้อยละ 49 และ 19 ตามลำดับ) และจำนวนวันนอนในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (23 และ 10 วัน ตามลำดับ) ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ติดเชื้อคือยา *Acinetobacter* สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อ *Acinetobacter* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) หลังจากนั้นมีการศึกษาของ Sunenshine ค.ศ. 2007 (12) ศึกษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อคือยา *A. baumannii*, ผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* ชนิดที่ยังมีความไวต่อยาต้านจุลชีพอยู่ และผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อ *A. baumannii* พบว่าจำนวนวันนอนในหออภิบาลผู้ป่วยหนักของผู้ป่วยกลุ่มแรกสูงกว่ากลุ่มที่เหลืออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 13.3, 6.7 และ 7.3 ตามลำดับ  $p = 0.04$  และ  $< 0.01$  ตามลำดับ) รวมทั้งอัตราเสียชีวิตด้วย (ร้อยละ 26, 17.6 และ 11.2,  $p = 0.21$  และ  $< 0.01$  ตามลำดับ) ขณะที่ข้อมูลการคือยาในประเทศไทย จากโรงพยาบาลศิริราชในปี พ.ศ. 2545 (7) และ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ในปี พ.ศ. 2546 (8) มีรายงานเชื้อ *A. baumannii* คือต่อยาต้านจุลชีพทุกชนิดที่มีใช้ทางคลินิก (Pandrug-resistant *A. baumannii*; PDR *A. baumannii*) ร้อยละ 57 และ 46 ตามลำดับ โดยอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยดังกล่าวเป็นร้อยละ 54.7 และ 52 ตามลำดับ นอกจากนี้มีรายงานของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ในปี พ.ศ. 2550 (13) แสดงอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยติดเชื้อคือยาอิมิพีแนม สูงกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไม่คือยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 33.8 และ 24.1 ตามลำดับ  $p = 0.003$ ) แต่เมื่อใช้วิธีวิเคราะห์แบบ multivariate แล้ว กลับไม่พบว่าเชื้อคือยาอิมิพีแนมจะทำให้อัตราเสียชีวิตสูงขึ้นจนถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

รูปที่ 1 ความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *A. baumannii* ตั้งแต่ปี 2002-2006 (9)



ตารางที่ 1 การติดต่อของเชื้อ *A. baumannii* (10)

| Yr   | No. of isolates | % of isolates that were: |              |           |
|------|-----------------|--------------------------|--------------|-----------|
|      |                 | Susceptible              | Intermediate | Resistant |
| 1998 | 171             | 84.8                     | 9.4          | 5.9       |
| 1999 | 123             | 89.4                     | 2.4          | 8.1       |
| 2000 | 309             | 76.4                     | 4.5          | 19.1      |
| 2001 | 376             | 77.4                     | 1.1          | 21.5      |
| 2002 | 437             | 72.5                     | 4.4          | 23.1      |
| 2003 | 366             | 81.7                     | 3.8          | 14.5      |
| 2004 | 554             | 75.3                     | 6.1          | 18.6      |
| 2005 | 357             | 64.4                     | 7.0          | 28.6      |

<sup>a</sup> Data were collected from the MYSTIC website (www.mystic-data.org).

ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* ในโรงพยาบาล ได้แก่ 1) ระยะเวลาที่อยู่ในโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อนานกว่า 1 สัปดาห์ 2) การใส่อุปกรณ์เข้าร่างกายนานกว่า 1 สัปดาห์ อันได้แก่ สายสวนปัสสาวะ เครื่องช่วยหายใจ สายสวนเข้าหลอดเลือดส่วนกลาง และสายยางให้อาหารทางจมูกสู่กระเพาะอาหาร เป็นต้น 3) การรักษาด้วยยาเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 และ 4 ยาเมโทรนิดาโซล และยาฟิเพอราซิลลิน/ทาโซแบกแทม ส่วนตำแหน่งที่พบการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* มากที่สุดคือ การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนล่าง (14) เช่น โรคปอดอักเสบ เป็นต้น ข้อมูลจากประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าโรคปอดอักเสบเกิดขึ้นบ่อยเป็นอันดับสองของการติดเชื้อจากโรงพยาบาล เป็นผลให้ผู้ป่วยต้องนอนพักในโรงพยาบาลนานขึ้นกว่าปกติ 7 ถึง 9 วันต่อผู้ป่วย เกิดค่าใช้จ่ายที่มากเกินไปซึ่งมีมูลค่าสูงกว่า \$40,000 ต่อผู้ป่วย อัตราการเกิดโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (Hospital-acquired pneumonia; HAP) อยู่ระหว่าง 5 ถึง 10 ครั้งต่อการเข้านอนโรงพยาบาล 1000 ครั้ง และอุบัติการณ์ดังกล่าวจะเพิ่มขึ้นเป็น 6 ถึง 20 เท่า ในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator-associated pneumonia; VAP) (15) ขณะที่ข้อมูลในประเทศไทยอุบัติการณ์ของการเกิดโรคปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ คิดเป็น 10.8 ครั้ง ต่อ 1,000 วันที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ และพบว่าเชื้อคือยา *A. baumannii* เป็นหนึ่งในเชื้อจุลินทรีย์ที่เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาล (16) อัตราเสียชีวิตโดยรวมสำหรับผู้ป่วยโรคปอดอักเสบ อยู่ในช่วงร้อยละ 30 - 70 แต่ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตมักมีสาเหตุการเสียชีวิตจากโรคเดิมที่เป็นอยู่มากกว่าปอดอักเสบ ถ้าพิจารณาเฉพาะอัตราเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล พบร้อยละ 33 - 50 (15) ส่วนอัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยที่พักรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักและติดเชื้อคือยา *A. baumannii* พบร้อยละ 10-43 (17) ซึ่งเป็นอุบัติการณ์เสียชีวิตที่ค่อนข้างสูง

สำหรับแนวทางการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบในโรงพยาบาลอันเนื่องจากการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* นั้น ควรเลือกใช้ยาต้านจุลชีพตามผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาเป็นหลัก



เนื่องจากปัจจุบันมีอุบัติการณ์และความชุกของ *A. baumannii* สายพันธุ์ที่ต่อต้านคาร์บาเพนิมหรือต่อต้านจุลชีพทุกกลุ่มที่มีใช้ในทางคลินิก ยาที่มีผลการทดสอบว่ายังคงมีความไวต่อเชื้อ *A. baumannii* อยู่ ได้แก่ ยาซัลแบคแทม โพลีมิกซิน ไทลิไซคลิน และฟอสโฟมัยซิน เป็นต้น แต่ยังไม่มีการศึกษาชนิด randomized controlled trial ที่เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างยาแต่ละขนาน ส่วนใหญ่เป็นผลการรักษาผู้ป่วยที่เป็น case series หรือรายงานผู้ป่วย (case reports) (18) จึงเป็นเหตุให้ผู้วิจัยสนใจศึกษาวิจัยเรื่องดังกล่าว โดยวิธี prospective observational cohort study

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสทิมิเทตโซเดียม ในการรักษาโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ต่อต้านยาต้านจุลชีพหลายชนิด

### คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

**1. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score** หมายถึง การประเมินระดับความรุนแรงของอาการเจ็บป่วย โดยถ้าคะแนนสูงกว่า 25 หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการเจ็บป่วยหนัก

**2. Clinical pulmonary infection score (CPIS)** หมายถึง คะแนนที่ใช้ช่วยในการวินิจฉัย HAP หรือ VAP โดยอาศัยข้อมูลทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก ภาวะสรีรวิทยาของการหายใจ และจุลชีพที่พบในสิ่งคัดหลั่งในทางเดินหายใจ โดยพบว่าคะแนนรวมที่มากกว่า 6 มีความเป็นไปได้สูงที่จะเป็น HAP หรือ VAP นอกจากนี้ยังสามารถใช้ประเมินผลหลังให้ยาต้านจุลชีพแบบ empirical ไปแล้ว 3 วัน เพื่อพิจารณาหยุดยาต้านจุลชีพในกรณีที่คะแนนเท่ากับหรือน้อยกว่า 6 (18)

### 3. เชื้อดื้อยา *A. baumannii*

**3.1 เชื้อดื้อยา *A. baumannii* ของโรงพยาบาลราชวิถี (ภาคผนวก ก)** หมายถึง เชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยาอย่างน้อย 3 ใน 4 ข้อ ดังต่อไปนี้

3.1.1 ยาตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์

3.1.2 ยาตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน

3.1.3 ยาเซฟแทซิม หรือ ยาตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่มเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 4 หรือ ยาเซฟเพอราโซน /ซัลแบคแทม หรือ ยาฟิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทม

3.1.4 ยาตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่มคาร์บาเพนิม

**3.2 เชื้อดื้อยา *A. baumannii* ของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า (ภาคผนวก ข)** หมายถึง เชื้อ *A. baumannii* ดื้อยาข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

3.2.1 ยาอะมิคาซิน, ยาเซฟแทซิม และยาตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่มเซฟาโลสปอริน รุ่นที่ 3

3.2.2 ยาอะมิคาซิน และยาในกลุ่มเซฟาโลสปอริน รุ่นที่ 3 อย่างน้อย 3 ชนิด

4. **ปอดอักเสบในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia, HAP)** หมายถึง ปอดอักเสบที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยหลังจากรับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาลตั้งแต่ 48 ชม. ขึ้นไป (18) โดยแพทย์สงสัยหรือให้คำวินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาล และให้การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพแก่ผู้ป่วย

5. **ปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia, VAP)** หมายถึง ปอดอักเสบที่เกิดขึ้นหลังจากใส่เครื่องช่วยหายใจตั้งแต่ 48 ชม. ขึ้นไป จนถึง 48 ชม. หลังถอดท่อช่วยหายใจ ไม่ว่าจะต่อกับเครื่องช่วยหายใจหรือไม่ก็ตาม (18)

6. **ปอดอักเสบในโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจที่เกิดขึ้นในระยะแรก (early-onset HAP or VAP)** หมายถึง HAP หรือ VAP ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยหลังจากรับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาลตั้งแต่ 48 ชม. ถึง 4 วัน (18)

7. **ปอดอักเสบในโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจที่เกิดขึ้นในระยะหลัง (late-onset HAP or VAP)** หมายถึง HAP หรือ VAP ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยหลังจากรับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่า 4 วัน (18)

8. **การตอบสนองทางคลินิกที่ดีขึ้น (18)** หมายถึง การตอบสนองของผู้ป่วยต่อยาต้านจุลชีพที่ใช้ โดยทำการประเมิน ณ วันสุดท้ายที่ให้ยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* โดยผู้ป่วยมีชีวิตรอดภายใน 30 วัน หลังจากเริ่มให้ยา และมีผลการรักษาเป็นไปตามเกณฑ์อย่างน้อย 2 ใน 4 ข้อ ดังต่อไปนี้

8.1 อุณหภูมิร่างกายอยู่ในช่วง 36-38 องศาเซลเซียส

8.2 จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดอยู่ในช่วง 4,000-12,000 เซลล์/ลบ.มม.

8.3 เสมหะเปลี่ยนจากลักษณะค้ำยหนอง (purulent) กลายเป็นสีขาวใส (non-purulent) หรือ ไม่มีเสมหะ

8.4 ภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบอาการแสดงรอยโรคของปอดอักเสบดีขึ้น

9. **การตอบสนองต่อเชื้อดีขึ้น (18)** หมายถึง ผลการตรวจเชื้อในเสมหะโดยวิธีนับจำนวนหรือกึ่งนับจำนวน หลังจากให้ยาต้านจุลชีพไปแล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชม. พบจำนวนเชื้อลดลงหรือตรวจไม่พบเชื้อ

10. **ประสิทธิผลของยานีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติมิเทต โซเดียม** หมายถึง ผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิก หรือมีการตอบสนองต่อเชื้อดีขึ้น หลังจากให้ยานีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติมิเทต โซเดียม เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากการติดเชื้อคือยา *A. baumannii*

11. การทำงานของไตเป็นปกติ หมายถึง ระดับ serum creatinine น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.2 มก./ดล.

12. อาการอันไม่พึงประสงค์ต่อไตที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับยาโคลิสทิมีเทต โซเดียม หมายถึง ระดับ serum creatinine สูงกว่า 1.2 มก./ดล. หรือผู้ป่วยมีประสิทธิภาพการทำงานของไตลดลงจนต้องทำการล้างไต (hemodialysis)

13. อาการอันไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาท ที่เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาโคลิสทิมีเทต โซเดียม หมายถึง อาการแสดงดังต่อไปนี้ อาการเวียนศีรษะ, รู้สึกมึน, กล้ามเนื้ออ่อนแรง ภาวะกล้ามเนื้อเสียสภาวะ (ataxia), ภาวะง่วงงุน, อาเจียน, ความรู้สึกสัมผัสพื้นส่วนปลาย, ใบน้, และปาก, หูไม่ได้ยินบางส่วน, หนึ่งตาคกทั้งสองข้าง, การมองเห็นผิดปกติ, สับสน, อาการหลอน, เคลื่อนไหวหรือกลืนลำบาก, อาการพูดคำละละเลื้อน (slurred speech), หายใจสั้น, ชัก, กล้ามเนื้อร่วมประสาทถูกปิดกั้นหรือหยุดหายใจ โดยพบว่าอาการและอาการแสดงดังกล่าว มักเกิดหลังจากใช้ยาไปแล้วอย่างน้อย 7 วัน ยกเว้นผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาท เช่น เป็นโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดร้าย (myasthenia gravis) หรือใช้ยาต่อไปนี้ร่วมกับยาในกลุ่มโพลีมิกซิน ได้แก่ muscle-relaxants, narcotics, sedatives, anesthetic drugs, หรือ corticosteroids เป็นต้น ซึ่งอาจทำให้ความเป็นพิษต่อระบบประสาทเกิดขึ้นเร็วและรุนแรงกว่าที่คาดไว้ โดยทั้งความเป็นพิษต่อไตและระบบประสาทจะต้องผ่านการประเมินจากแพทย์ผู้เกี่ยวข้องและลงความเห็นว่าจะจะเป็นผลมาจากการให้ยาโคลิสตินจึงจะสรุปได้ว่าเป็นอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการให้ยาโคลิสตินแก่ผู้ป่วย

14. ความปลอดภัยในการรักษาด้วยยาฉีดโคลิสทิมีเทต โซเดียม หมายถึง ไม่พบความเป็นพิษต่อไตและระบบประสาทจากการให้ยาฉีดโคลิสทิมีเทต โซเดียม

#### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ข้อมูลพื้นฐานซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่นำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* ซึ่งปัจจุบันยังเป็นโรคที่มีอัตราเสียชีวิตสูง

2. ได้ข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสทิมีเทต โซเดียม เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปประกอบในการตัดสินใจเลือกใช้ยาของแพทย์ ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เกณฑ์การวินิจฉัยและแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคปอดอักเสบในประเทศไทยมักอ้างอิงจากแนวเวชปฏิบัติในการดูแลรักษาและป้องกันปอดอักเสบในโรงพยาบาลและปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจในผู้ใหญ่ของประเทศไทย (Clinical Practice Guidelines for Prevention and Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia) ซึ่งจัดทำโดยสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย สมาคมออร์เวชแห่งประเทศไทย สมาคมเวชบำบัดวิกฤตแห่งประเทศไทย และชมรมควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลแห่งประเทศไทย ณ วันที่ 23 เมษายน พ.ศ. 2550 (18) โดยเกณฑ์ทางคลินิกสำหรับการวินิจฉัย HAP หรือ VAP ได้แก่ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกมี infiltrate เกิดขึ้นใหม่หรือเพิ่มมากขึ้น ร่วมกับ 2 ใน 3 ข้อ ดังนี้

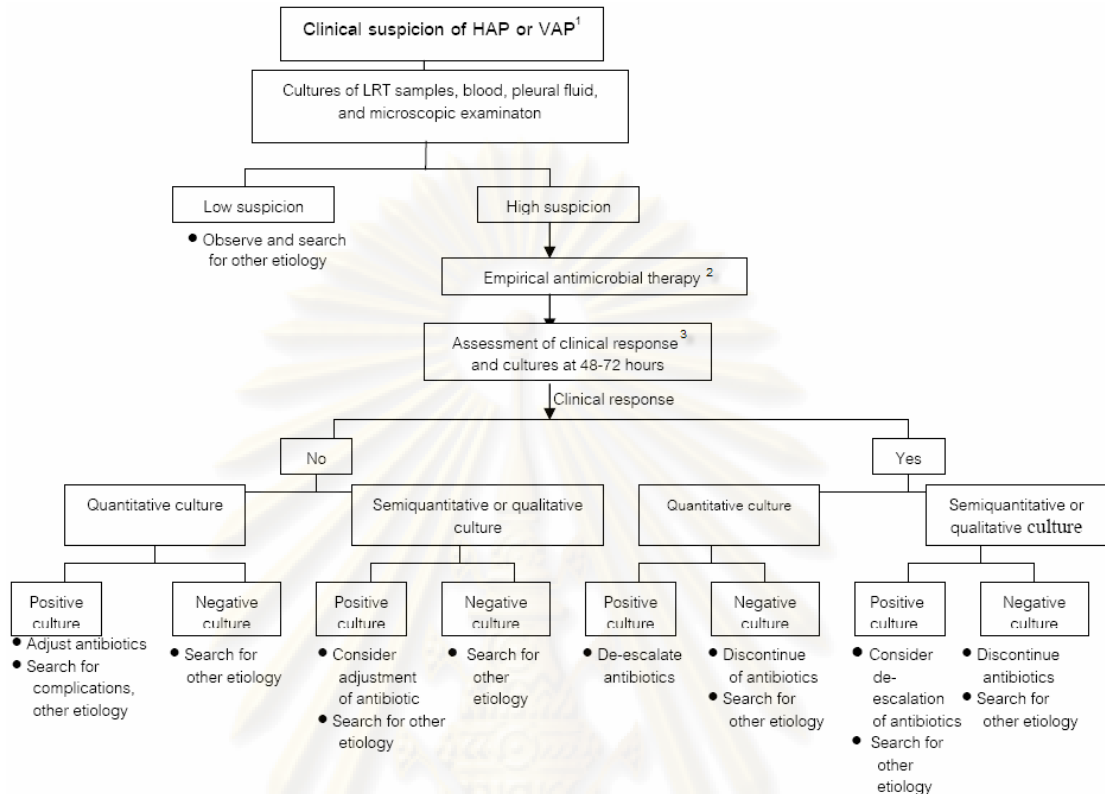
ก. ไข้เกิดขึ้นใหม่หรือสูงขึ้นกว่าเดิม

ข. เสมหะคล้ายหนอง

ค. เม็ดเลือดขาวในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 12,000 เซลล์/ลบ.มม. หรือน้อยกว่า 4,000 เซลล์/ลบ.มม.

ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด HAP หรือ VAP นี้ ต้องดำเนินการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เพื่อยืนยันการวินิจฉัย การวินิจฉัยแยกโรค และตรวจหาจุลชีพก่อโรค การนำเสมหะหรือ endotracheal aspirate มาข้อมสีแกรม ถ้าตรวจไม่พบแบคทีเรียหรือเซลล์ของการอักเสบโดยไม่เคยได้รับหรือเปลี่ยนยาปฏิชีวนะภายใน 72 ชม. โอกาสที่ผู้ป่วยจะเกิด HAP หรือ VAP จะน้อยมาก จึงควรรหาสาเหตุอื่นของการมี infiltration จากภาพถ่ายรังสีทรวงอก ไข้ หรืออาการหอบเหนื่อย ที่ไม่ใช่การติดเชื้อแบคทีเรียต่อไป สำหรับการใส่ modified CPIS ตามข้อเสนอของ Singh และคณะ (ภาคผนวก ก) โดยเฉพาะเพื่อใช้ประเมินผลหลังการให้ยาปฏิชีวนะแบบ empirical ไปแล้ว 3 วัน เพื่อพิจารณาหยุดยาปฏิชีวนะในกรณีคะแนนเท่ากับหรือน้อยกว่า 6 คะแนน ทั้งในวันที่เริ่มประเมินวันแรกและวันที่สามหลังได้รับยาปฏิชีวนะ แนะนำว่าสามารถนำไปพิจารณาประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติได้ (รูปที่ 2) การประเมินทางคลินิก เพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจให้ยาปฏิชีวนะรักษาแบบครอบคลุมเบื้องต้นไปก่อน เพราะหากผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะซ้ำเกินไป (นานกว่า 24 ชม.) ทำให้อัตราเสียชีวิตเพิ่มขึ้นมาก อย่างไรก็ตามเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกไม่มีความจำเพาะสูงพอ อาจทำให้มีการใช้ยาปฏิชีวนะมากเกินไป จึงควรใช้ modified CPIS ติดตามผลการรักษาเมื่อได้รับยาปฏิชีวนะเบื้องต้นครบ 3 วัน เพื่อประกอบการพิจารณาหยุดยาปฏิชีวนะในกลุ่มที่มีคะแนนในวันแรกและวันที่สามเท่ากับหรือน้อยกว่า 6 ในรายที่มีคะแนนในวันแรกหรือวันที่สามมากกว่า 6 ให้ประเมินการวินิจฉัย HAP หรือ VAP ดังจะกล่าวในหัวข้อต่อไป

## รูปที่ 2 แสดงแนวเวชปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยที่สงสัยปอดอักเสบในโรงพยาบาลหรือที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (18)



LRT: lower respiratory tract, HAP: hospital-acquired pneumonia, VAP: ventilator-associated pneumonia

<sup>1</sup> ภาวะที่สงสัย HAP หรือ VAP ทางคลินิก ได้แก่ การมี new หรือ progressive infiltrate จากภาพถ่ายรังสีทรวงอก ร่วมกับอีก 2 ใน 3 ข้อ ดังนี้, มีไข้เกิดขึ้นใหม่โดยการวัดอุณหภูมิทางปาก > 38.3°ซ ข. เสมหะคล้ายหนอง (purulent) และ ค. ผลการนับเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) มีเม็ดเลือดขาวในเลือดสูงขึ้น (leukocytosis) > 12 x 10<sup>9</sup>/ลิตร (12 x 10<sup>3</sup>/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)

<sup>2</sup> ดูตารางที่ 2, 3 และ 4

<sup>3</sup> การประเมินทางคลินิก ได้แก่ อุณหภูมิ ลักษณะและปริมาณเสมหะ จำนวนเม็ดเลือดขาว ระดับออกซิเจนในเลือด และภาพถ่ายรังสีทรวงอก

### การประเมินทางจุลชีววิทยา (18)

วิธีการเพาะเชื้อในสิ่งส่งตรวจได้แก่ เสมหะ endotracheal aspirate, BAL (broncheal alveolar lavage) หรือสิ่งส่งตรวจจาก PSB (protected specimen brush) มี 3 วิธีหลัก ได้แก่

1. การเพาะเชื้อแบบไม่นับจำนวน (qualitative culture) เป็นวิธีที่นิยมทำในงานเวชปฏิบัติประจำเป็นส่วนใหญ่ แต่เชื้อที่เพาะได้อาจเป็นเชื้อที่ตั้งนิคมอยู่ในทางเดินหายใจส่วนบนเท่านั้น การเพาะเชื้อแบบไม่นับจำนวนจะนำไปสู่การรักษาที่ต้องครอบคลุมจุลชีพมากเกินไป

2. การเพาะเชื้อแบบกึ่งนับจำนวน (semiquantitative culture) ของ endotracheal aspirate (1+, 2+ หรือ 3+ เป็นต้น) ไม่สามารถทดแทนการเพาะเชื้อแบบนับจำนวนได้ เนื่องจากความน่าเชื่อถือในการวินิจฉัย HAP หรือ VAP และใช้เป็นข้อบ่งชี้ของการให้ยาปฏิชีวนะ มีน้อยกว่ามาก

**3. การเพาะเชื้อแบบนับจำนวน (quantitative culture)** โดยกำหนดจำนวนแบคทีเรียขั้นต่ำ (bacterial threshold) เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยเชื้อก่อโรค ช่วยในการแยกเชื้อตั้งนิคมจากเชื้อก่อโรค ทำให้การพิจารณาใช้ยาปฏิชีวนะแม่นยำขึ้น ลดการให้ยาปฏิชีวนะมากเกินไป ข้อควรระวังของการเพาะเชื้อด้วยวิธีนี้ คือ หากผลการเพาะเชื้อเป็นผลลบเท็จ ทำให้ผู้ป่วยพลาดโอกาสการได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม และหากรอผลการเพาะเชื้อด้วยวิธีนี้ เพื่อใช้เป็นแนวเวชปฏิบัติให้ยาปฏิชีวนะ ทำให้ผู้ป่วยที่เป็นปอดอักเสบจริงได้รับการรักษาช้าเกินไปหรือเสียชีวิตไปก่อน ปัจจัยหลักที่ทำให้ได้ผลเพาะเชื้อเป็นลบเท็จ คือ มีการเปลี่ยนหรือให้ยาปฏิชีวนะใหม่ใน 72 ชม. ก่อนเก็บส่งตรวจ เพื่อเพาะเชื้อ บางรายเชื้อก่อโรคจริงแต่มีจำนวนต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน แม้ไม่ได้รับหรือเปลี่ยนยาปฏิชีวนะ เพราะเพิ่งเกิดปอดอักเสบในระยะเริ่มต้น การให้การรักษาผู้ป่วยโดยอาศัยข้อมูลจากการเพาะเชื้อแบบนับจำนวนนี้ ทำให้อัตราตายที่ 14 วันหลังการวินิจฉัยลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้การวินิจฉัย HAP หรือ VAP ทางคลินิก คณะกรรมการที่สร้างแนวเวชปฏิบัติฯ (18) แนะนำให้ทำการเพาะเชื้อแบบกึ่งนับจำนวน หรือนับจำนวนสำหรับตัวอย่างส่งตรวจต่อไปนี้ เสมหะ (expectorated sputum) endotracheal aspirate (หากผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจอยู่แล้ว) BAL หรือตัวอย่างที่เก็บได้จาก PSB ต้องคำนึงถึงข้อจำกัดของเกณฑ์ปริมาณที่ใช้วินิจฉัยเชื้อก่อโรคดังกล่าวข้างต้นเนื่องจากผลการศึกษาแต่ละแห่ง มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยเชื้อที่เป็นสาเหตุแตกต่างกันมากพอควร ความพร้อมของห้องปฏิบัติการเพาะเชื้อของโรงพยาบาลแต่ละแห่ง เนื่องจากการเพาะเชื้อแบบนับจำนวนยังไม่สามารถทำได้ในห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลหลาย ๆ แห่ง โรงพยาบาลบางแห่งที่ทำได้ก็ยังคงใช้กรรมวิธีที่แตกต่างกัน จึงไม่สามารถกำหนดเป็นมาตรฐานสำหรับสถานพยาบาลหรือโรงพยาบาลทุกแห่ง การใช้กล้องส่องทางหลอดลมชนิด fiberoptic เพื่อเก็บ BAL หรือตัวอย่างที่เก็บได้จาก PSB ไม่สามารถทำได้ทันทีที่ต้องการเก็บตัวอย่างในโรงพยาบาล ส่วนใหญ่จึงแนะนำให้ใช้ปฏิบัติเฉพาะในสถานพยาบาลที่มีความพร้อม และสามารถทำได้เท่านั้น ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของทีมแพทย์ผู้รักษาเป็นสำคัญ

### **ข้อแนะนำการผสมผสานการวินิจฉัยและการตอบสนองทางคลินิกร่วมกับการวิเคราะห์ทางจุลชีววิทยา (18)**

การประเมินการตอบสนองทางคลินิกต้องพิจารณาจากการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรต่างๆ ร่วมกัน ได้แก่ ความดันโลหิต ปริมาณยากระตุ้นความดันโลหิตที่ใช้ อุณหภูมิกาย ลักษณะและปริมาณเสมหะ จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือด ระดับออกซิเจนในเลือด ภาพถ่ายรังสีทรวงอก และ modified CPIS สำหรับผลเพาะเชื้อแบคทีเรีย ส่วนใหญ่จะทราบในวันที่ 3 หลังส่งตรวจ เช่นกัน ถ้ามีการตอบสนองทางคลินิก ให้พิจารณาผลการเพาะเชื้อ ถ้าเป็นการเพาะเชื้อแบบนับจำนวนและจำนวนเชื้อไม่ถึงเกณฑ์การวินิจฉัย หรือเป็นแบบกึ่งนับจำนวนและได้ผลน้อยกว่า 3+ ลงมา หรือเป็นแบบไม่นับจำนวนและได้ผลลบคือไม่พบแบคทีเรียเลย และโดยยังไม่ได้รับหรือไม่มีการ

เปลี่ยนยาปฏิชีวนะภายใน 72 ชม.ก่อนการเพาะเชื้อ ให้พิจารณาว่าไม่น่าจะเป็น HAP หรือ VAP ควรหาสาเหตุอื่นของไข้หรือ infiltrate ในภาพถ่ายรังสีทรวงอก หรืออาจเป็นเชื้อที่เพาะเชื้อไม่ขึ้น เช่น เชื้อ anaerobes หรือเชื้อที่ไม่ใช่แบคทีเรีย ให้พิจารณาหยุดยาปฏิชีวนะ แต่ถ้าผลเพาะเชื้อแบบนับจำนวน ได้จำนวนแบคทีเรียตามเกณฑ์การวินิจฉัย ให้พิจารณาเปลี่ยนยาปฏิชีวนะให้มีฤทธิ์จำเพาะที่สุดต่อเชื้อก่อโรค ถ้าผลเพาะเชื้อแบบกึ่งนับจำนวนได้ผลมากกว่าตั้งแต่ 4+ ขึ้นไป หรือถ้าเพาะเชื้อแบบไม่นับจำนวนได้ผลบวก คือ พบแบคทีเรีย แพทย์ผู้รักษาควรใช้ดุลยพินิจว่าผู้ป่วยรายนั้นเป็น HAP หรือ VAP จริงหรือไม่ ถ้าเป็นจริงก็ควรพิจารณาเปลี่ยนยาปฏิชีวนะตามผลการทดสอบความไวของแบคทีเรียนั้น โดยเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์จำเพาะที่สุดต่อเชื้อก่อโรค ในกรณีแพทย์ผู้รักษาแน่ใจว่าผู้ป่วยไม่เป็น HAP หรือ VAP เช่น infiltrate ในภาพถ่ายรังสีทรวงอกลดลงหรือหายไปเร็วภายใน 72 ชม. ต้องหาสาเหตุอื่นของไข้หรือ infiltrate ในภาพถ่ายรังสีทรวงอกต่อไป สำหรับกรณีที่ไม่มีอาการตอบสนองทางคลินิกที่ 48 หรือ 72 ชม.หลังการรักษา ในกรณีที่เป็น การเพาะเชื้อแบบนับจำนวนและได้ผลเกินเกณฑ์การวินิจฉัย ให้พิจารณาเปลี่ยนยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมกับแบคทีเรียนั้นๆ ร่วมกับการหาภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น ภาวะหนองในโพรงเยื่อหุ้มปอด (empyema thoracis) ฝีในปอด หรือสาเหตุอื่นๆ เช่น หลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis) ในกรณีที่การเพาะเชื้อแบบนับจำนวนไม่ถึงเกณฑ์การวินิจฉัย ควรหาสาเหตุอื่นๆ ของไข้หรือ infiltrate ในภาพถ่ายรังสีทรวงอกต่อไป ถ้าเป็นกรณีที่เป็นการเพาะเชื้อแบบกึ่งนับจำนวนหรือแบบไม่นับจำนวนและได้ผลไม่ถึงเกณฑ์ คือ ได้ผลตั้งแต่ 3+ ลงมาหรือได้ผลลบตามลำดับ ให้พิจารณาหาสาเหตุอื่นต่อไป ถ้าผลการเพาะเชื้อกึ่งนับจำนวนได้แบคทีเรียมากตั้งแต่ 4+ ขึ้นไปหรือการเพาะเชื้อแบบไม่นับจำนวนพบแบคทีเรีย ให้ใช้ดุลยพินิจว่าผู้ป่วยรายนั้นเป็น HAP หรือ VAP หรือ ไม่ ถ้าพิจารณาแล้วไม่น่าจะเป็น HAP หรือ VAP ก็ให้เปลี่ยนยาปฏิชีวนะตามผลการทดสอบความไวในหลอดทดลองของแบคทีเรียนั้นๆ แต่ถ้าแพทย์ผู้รักษามั่นใจว่าผู้ป่วยรายนั้นไม่เป็น HAP หรือ VAP ควรพิจารณาหาสาเหตุอื่นต่อไป

#### ข้อแนะนำสำหรับการเลือกยาปฏิชีวนะเบื้องต้นก่อนทราบผลการเพาะเชื้อ (18)

แนะนำให้เลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่รักษาแบบ empirical ในผู้ป่วยที่สงสัย HAP หรือ VAP ระหว่างรอผลการเพาะเชื้อ โดยอาศัยการมีหรือไม่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อยาหลายกลุ่ม ดังตารางที่ 2 และอาศัยข้อมูลชนิดของแบคทีเรียก่อโรคใน HAP หรือ VAP และผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียนั้นๆ ที่ใกล้เคียงกับปัจจุบันมากที่สุดจากระบบการเฝ้าระวังของแต่ละโรงพยาบาล หรือหอผู้ป่วยแต่ละแห่ง หากเป็นโรงพยาบาลขนาดใหญ่ การจะใช้ยาปฏิชีวนะร่วมกันหรือไม่ขึ้นกับอุบัติการณ์หรือความชุกของแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อยาว่ามีอัตราสูงเท่าใดในโรงพยาบาลแต่ละแห่ง การใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อครอบคลุม *Staphylococcus aureus* อาศัยข้อมูลจากการข้อมสีแกรมพบแบคทีเรียทรงกลมและเกาะกันเป็นกลุ่มๆ (cluster) ในเสมหะ

endotracheal aspirate BAL หรือตัวอย่างที่เก็บได้จาก PSB หรือไม่ และการเลือกให้ cloxacillin หรือ glycopeptide ขึ้นกับโรงพยาบาลแต่ละแห่งว่า มีอุบัติการณ์หรือความชุกของ *S. aureus* สายพันธุ์ที่คือ methicillin (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) ในอัตราสูงหรือไม่ ได้แสดงชนิดของยาปฏิชีวนะที่เลือกใช้ในการรักษาแบบ empirical เพื่อครอบคลุมแบคทีเรียแกรมลบ และ *S. aureus* ในตารางที่ 3 รวมถึงชนิด ขนาด และวิธีการบริหารยาปฏิชีวนะแต่ละขนานในตารางที่ 4

**ตารางที่ 2** ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดแบคทีเรียสายพันธุ์ที่คือยาหลายกลุ่ม (multidrug-resistant strains) ที่ก่อโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลหรือที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (18)

1. มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 90 วันก่อนเกิดปอดอักเสบ
2. ขณะนี้รักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลตั้งแต่ 5 วัน ขึ้นไป
3. มีความชุกสูงของแบคทีเรียสายพันธุ์ที่คือต่อยาและก่อโรคในโรงพยาบาลแห่งนั้น
4. ได้รับยาเคมีบำบัดหรือการรักษาที่กดภูมิคุ้มกัน

**ตารางที่ 3** แสดงยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาแบบ empirical สำหรับ hospital-acquired pneumonia (HAP) หรือ ventilator-associated pneumonia (VAP) (18)

| แบคทีเรียก่อโรค   | สูตรยาปฏิชีวนะ <sup>1</sup>   |
|---|---|
| 1. Gram-negative bacilli<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Acinetobacter</i> spp. <sup>2</sup><br><i>Escherichia coli</i> <sup>3</sup><br><i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>3</sup><br>Other Enterobacteriaceae <sup>3</sup> | Antipseudomonal cephalosporin หรือ<br>antipseudomonal carbapenem หรือ<br>$\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor + antipseudomonal<br>quinolone หรือ aminoglycoside |
| 2. <i>Staphylococcus aureus</i>   | Cloxacillin หรือ glycopeptide <sup>4</sup>  |

<sup>1</sup> ให้ดูชนิดและขนาดยาที่ใช้ในตารางที่ 4 และการจะเลือกใช้ยาปฏิชีวนะชนิดใดขึ้นกับข้อมูลชนิดของแบคทีเรียก่อโรค และความไวจากการทดสอบในหลอดทดลองของโรงพยาบาลแต่ละแห่ง และยังขึ้นกับการมีปัจจัยเสี่ยงของการมีแบคทีเรียสายพันธุ์ที่คือยาหลายกลุ่มดังแสดงในตารางที่ 3 ด้วยหรือไม่

<sup>2</sup> สำหรับ *Acinetobacter* spp. ควรเลือกใช้ carbapenem ยกเว้นในโรงพยาบาลที่มีสายพันธุ์ที่คือ carbapenem ในอัตราสูง

<sup>3</sup> ในกรณีที่มีอุบัติการณ์หรือความชุกสูงของสายพันธุ์ที่สร้างเอนไซม์ชนิด extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) ควรเลือกใช้ carbapenem

<sup>4</sup> เลือกใช้ cloxacillin หรือ glycopeptide ตามข้อมูลของแต่ละโรงพยาบาลว่ามีความชุกของ *S. aureus* สายพันธุ์ที่คือยา methicillin ในอัตราสูงหรือต่ำ



ตารางที่ 4 แสดงชนิดและขนาดของยาปฏิชีวนะที่บริหารทางหลอดเลือดดำในการรักษา hospital-acquired pneumonia (HAP) หรือ ventilator-associated pneumonia (VAP) ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะการทำงานของไตและตับปกติ (18)

| ยาปฏิชีวนะ   | ขนาดยา   |
|--|--|
| 1. Non-antipseudomonal third-generation cephalosporins |  |
| Ceftriaxone  | 2 กรัม ทุก 24 ชม.  |
| Cefotaxime   | 1 กรัม ทุก 6-8 ชม.   |
| 2. Antipseudomonal cephalosporins                      |  |
| Ceftazidime  | 2 กรัม ทุก 8 ชม.   |
| Cefepime <sup>1</sup>                                  | 1-2 กรัม ทุก 8-12 ชม.  |
| Cefpirome <sup>1</sup>                                 | 1-2 กรัม ทุก 8-12 ชม.  |
| 3. Carbapenems   |  |
| Ertapenem <sup>2</sup>                                 | 1 กรัม ทุก 24 ชม.  |
| Imipenem   | 500 มิลลิกรัม ทุก 6 ชม. หรือ 1 กรัม ทุก 8 ชม.  |
| Meropenem  | 1 กรัม ทุก 8 ชม.   |
| 4. $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors      |  |
| Piperacillin/tazobactam                                | 4.5 กรัม ทุก 6-8 ชม.   |
| Cefoperazone/sulbactam <sup>3</sup>                    | 1-2 กรัม ทุก 12 ชม.  |
| 5. Aminoglycosides                                     |  |
| Gentamicin   | 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชม.  |
| Amikacin   | 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชม.   |
| Netilmicin   | 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชม.  |
| Tobramycin   | 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชม.  |
| 6. Antipseudomonal quinolones                          |  |
| Ciprofloxacin  | 400 มิลลิกรัม ทุก 8 ชม.  |
| Levofloxacin   | 750 มิลลิกรัม ทุก 24 ชม.   |
| 7. Cloxacillin   | 2 กรัม ทุก 4-6 ชม.   |
| 8. Glycopeptides                                       |  |
| Vancomycin   | 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชม.   |
| Teicoplanin  | 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชม. (ให้ 3 ขนาดแรกเป็น 6-12 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชม. 3 ครั้ง) |
| 9. Linezolid   | 600 มิลลิกรัม ทุก 12 ชม.   |
| 10. Fosfomycin <sup>4</sup>                            | 2-4 กรัม ทุก 8-12 ชม.  |
| 11. Tigecycline <sup>5</sup>                           | เริ่มแรกให้ขนาด 100 มิลลิกรัม แล้วตามด้วย 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชม.                              |

<sup>1</sup> ให้ขนาดสูงสุดในกรณี *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*

<sup>2</sup> ผู้ป่วยไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะติดเชื้อ *P. aeruginosa*, *A. baumannii*

<sup>3</sup> ถ้าใช้ทำลายเชื้อ *A. baumannii* ให้ใช้ขนาดของ sulbactam วันละ 4-6 กรัม

<sup>4</sup> ให้ร่วมกับยานานอื่นเสมอ ยกเว้น vancomycin ไม่ใช่เป็นยานานเดี่ยวในการรักษาภาวะนี้

<sup>5</sup> ใช้รักษาการติดเชื้อที่เกิดจากสายพันธุ์ multidrug-resistant ยกเว้นเชื้อ *P. aeruginosa*

### การปรับลดยาปฏิชีวนะเมื่อทราบผลการเพาะเชื้อ (18)

การเลือกยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาแบบ empirical มักเป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง ครอบคลุมเชื้อหลักและเชื้อที่ดื้อยา ข้อเสียของการให้ยาแบบนี้ยาวนานเกินไป เพิ่มปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการตั้งนิคมของเชื้อดื้อยา (colonization of antibiotic-resistant bacteria) การเกิดการติดเชื้อซ้ำด้วยเชื้อสายพันธุ์ที่ดื้อยา (secondary infection by antibiotic-resistant bacteria) การแพร่ระบาดของเชื้อดื้อยา ในหอผู้ป่วยนั้นหรือข้ามหอผู้ป่วยและในโรงพยาบาลสั้นเปลืองค่ายาปฏิชีวนะ ฉะนั้นเมื่อทราบเชื้อก่อโรคและผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะแล้ว ควรทำการปรับลดจำนวนและชนิดของยาปฏิชีวนะ โดยเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์จำเพาะที่สุดต่อเชื้อก่อโรคที่แยกได้ตามผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาที่ได้รับรายงานจากห้องปฏิบัติการ ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงขนาดของยา ระยะเวลาระหว่างการให้แต่ละครั้ง การกระจายของยาในเนื้อเยื่อต่างๆ เป็นสำคัญด้วย จากการศึกษาในผู้ป่วย VAP ที่มีผลเพาะเชื้อยืนยันจำนวน 62 ราย หากพิจารณาตามผลการเพาะเชื้อพบว่า มีจำนวนผู้ป่วยสามารถปรับลดยาได้สูงถึงร้อยละ 66.1 แต่ในเวชปฏิบัติจริง แพทย์ปรับลดยาเพียงร้อยละ 24.4 ของรายที่สามารถปรับลดได้ และปรับช้ากว่าวันที่ได้รับรายงานผลถึง 4 วัน (19)

### ระยะเวลาของการให้ยาปฏิชีวนะ (18)

จนถึงปัจจุบัน มีการศึกษาหลายแห่งที่พบว่า ระยะเวลาของการให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วย HAP หรือ VAP ที่ตอบสนองต่อการรักษา ไม่จำเป็นต้องนานถึง 14-21 วันตามที่เคยแนะนำไว้ การศึกษาของ Dennesen และคณะ พบว่า VAP ที่เกิดจาก *Haemophilus influenzae* และ *Streptococcus pneumoniae* แบคทีเรียทั้ง 2 ชนิดจะถูกกำจัดไปอย่างรวดเร็วมาก ในขณะที่ Enterobacteriaceae, *S. aureus* และ *Pseudomonas aeruginosa* จะถูกกำจัดได้ช้ากว่า และการตอบสนองทางคลินิกในทุกปัจจัยจะเกิดภายใน 6 วัน หลังการให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม (20) การศึกษาโดย Luna และคณะ โดยใช้ CPIS ติดตามการรักษา พบว่าผู้ป่วย VAP ที่ได้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมจะมีการตอบสนองทางคลินิกภายใน 3-5 วันหลังการรักษา (21) การศึกษาโดย Chastre และคณะ ที่เป็นชนิด multicenter randomized controlled trial พบว่าการให้ยาปฏิชีวนะนานเพียง 8 วัน ก็ได้ผลการรักษาเท่าเทียมกับการให้ยานาน 14 วัน แต่มีแนวโน้มที่จะมีการกลับเป็นซ้ำ (relapse) สูงในกลุ่มผู้ป่วยที่แบคทีเรียก่อโรคเป็น *P. aeruginosa* หรือ *Acinetobacter* spp. (22) อย่างไรก็ตามมีข้อสังเกตจากการศึกษาขนาดเล็กในประเทศไทย พบว่าการให้ยาปฏิชีวนะตามแบบแผนที่กำหนดไว้ในผู้ป่วย HAP, VAP จากเชื้อ *P. aeruginosa* หรือ *Acinetobacter* spp. ใช้ระยะเวลาเฉลี่ย 8 วัน โดยมีอัตราการเสียชีวิต การกลับเป็นซ้ำ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลไม่เพิ่มขึ้น (23) โดยสรุปคณะกรรมการที่สร้างแนวเวชปฏิบัตินี้แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมสำหรับการรักษา HAP หรือ VAP ในกรณีที่ไม่ใช่ *P. aeruginosa* หรือ *Acinetobacter* spp. เป็นระยะเวลา 7-10 วัน ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาทั้งไข้ ปริมาณเสมหะ ระดับออกซิเจนในเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือด และ infiltrate เดิมไม่ลามเพิ่มขึ้นในภาพถ่ายรังสีทรวงอก

### ยาปฏิชีวนะสำหรับ *Acinetobacter spp.* (18)

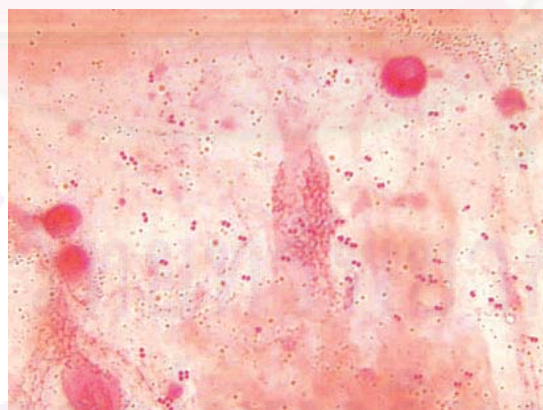
ปัจจุบันมีอุบัติการณ์และความชุกของ *Acinetobacter spp.* สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะหรือสายพันธุ์ที่ดื้อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่มที่มีใช้ในคลินิก (pandrug-resistant strains) แต่ก็ยังมียาปฏิชีวนะชนิดอื่นให้เลือกได้บ้าง จากผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยา ได้แก่ ซัลแบคแทม, โพลีมิกซิน, โคลิสติน ไททริไซคลิน และ ฟอสโฟมัยซิน ฯลฯ แต่ยังไม่มีการศึกษาชนิด randomized controlled trial ที่เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างยาแต่ละชนิด ส่วนใหญ่เป็นผลการรักษาผู้ป่วยที่เป็น case series หรือรายงานผู้ป่วย (case reports)

*Acinetobacter spp.*

### ลักษณะทางจุลชีววิทยา (24)

*Acinetobacter* เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูป coccobacillus ดังรูปที่ 3 ซึ่งไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ มีแคปซูล (encapsulated) และไม่สลายน้ำตาลในสภาวะไม่มีอากาศ (non-fermentative) ไม่สร้าง oxidase เมื่อทดสอบ indole ให้ผลลบ และสร้าง catalase เจริญในที่ที่มีออกซิเจนปกติ อาศัยอยู่ทั่วไปในสิ่งแวดล้อม รวมถึงอุปกรณ์เครื่องมือแพทย์ในโรงพยาบาล และผิวหนังของบุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งสิ่งแวดล้อมเหล่านี้จะเป็นตัวกลางที่แพร่กระจายเชื้อจากผู้ป่วยคนหนึ่งไปยังผู้ป่วยคนอื่น ๆ ได้เป็นอย่างดี

### รูปที่ 3 แสดงรูปร่างของเซลล์เชื้อ *A. baumannii*, ภาพไม่มีสี (25)



กลไกการดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่มต่าง ๆ ของ *A. baumannii* เป็นดังนี้ (26)

1. เบต้าแลคแทม กลไกหลักของการดื้อยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ การสร้างเอนไซม์เบต้าแลคแทมเมส, การเปลี่ยนแปลงทางเข้าของยาบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ให้แคบลง ทำให้ปริมาณยาผ่านเข้า

สู่เซลล์ของเชื้อได้น้อยลง, การเปลี่ยนแปลง penicillin binding proteins (PBPs) ทำให้ยาจับได้น้อยลง, การสร้างเอนไซม์ chromosomal cephalosporinase *AmpC* กลไกดังกล่าวข้างต้นเป็นผลให้เชื้อ *A. baumannii* คือยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน และเซฟาโลสปอริน นอกจากนี้ยาคาร์บาพีเนม ซึ่งเคยเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มที่มีประสิทธิภาพต่อ *A. baumannii* แต่ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา พบรายงานการคือยาในกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมากทั่วโลก ในปี ค.ศ. 2001 the International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance (INSPEAR) ได้กำหนดให้การที่ *A. baumannii* คือยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม เป็นเหตุการณ์ที่ทั่วโลกพึงสังวร (a global sentinel event) กลไกการคือยาของ *A. baumannii* คือยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม ได้แก่ การลดจำนวนหรือเปลี่ยนแปลงทางเข้าของยา, การเปลี่ยนแปลง PBPs และการสร้างเอนไซม์ carbapenemase ในกลุ่ม class A, B และ D metallo- $\beta$ -lactamases ซึ่งเชื้อ *A. baumannii* ที่แยกได้ตัวหนึ่ง ๆ สามารถคือยาคาร์บาพีเนมโดยใช้หลากหลายกลไก

2. อะมิโนไกลโคไซด์ อดีตเป็นยาในกลุ่มที่รักษาการติดเชื้อ *Acinetobacter spp.* ได้ผล แต่ประมาณปลายทศวรรษที่ 1970 เริ่มมีรายงานเชื้อ *A. baumannii* คือต่อยาในกลุ่มนี้ โดยกลไกหลักในการคือยา คือการเปลี่ยนแปลงกลุ่ม hydroxyl หรือ amino ของยาปฏิชีวนะ โดยเอนไซม์ aminoglycoside-modifying ได้แก่ acetylases, adenylases และ phosphotransferases นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่น เช่น การเปลี่ยนแปลง target ribosomal protein, การทำให้ระบบขนส่งยาเข้าสู่เซลล์ขาดประสิทธิภาพ และมี efflux pump เพื่อขับยาออกนอกเซลล์

3. ควิโนโลน อดีตเป็นยาในกลุ่มที่รักษาการติดเชื้อ *Acinetobacter* ได้ผล จนกระทั่งปี ค.ศ. 1988 เริ่มมีรายงานเชื้อ *A. baumannii* คือต่อยาในกลุ่มนี้ ซึ่งกลไกในการคือยา คือการกลายพันธุ์ของยีนส์ *gyrA* หรือ *parC* ทำให้ยาจับกับเชื้อได้น้อยลง นอกจากนี้ยังอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบขับยาเข้าและออกจากเซลล์, ลดการสร้างโปรตีนที่นำพาเข้าสู่เซลล์ และเพิ่มการขับยาออกจากเซลล์

4. ยาปฏิชีวนะอื่น ๆ ได้แก่ คลอแรมเฟนิคอล เชื้อ *A. baumannii* คือยานี้โดยการสร้าง chlramphenicol acetyltransferase I (*catI*) ทำให้ผลผลิตจากปฏิกิริยาที่ได้ไม่สามารถไปจับกับไรโบโซมของแบคทีเรียได้ นอกจากนี้ยังมีการกลายพันธุ์ของโปรตีนที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งเป็นทางเข้าของยา ทำให้ยาผ่านเข้าสู่เซลล์ของแบคทีเรียได้น้อยลง ส่วนการคือยาในกลุ่มซัลฟาและยาไพริเมทรอพิม เกิดจากการยับยั้ง folate metabolism โดยการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ dihydropteroate syntase และ dihydrofolate reductase ซึ่งเป็นเป้าหมายของยา ทำให้ยาในกลุ่มไพริเมทรอพิมและซัลฟาไม่สามารถไปยับยั้งกระบวนการสร้างโฟเลตของแบคทีเรียได้ การคือต่อ

ยาเททราไซคลินเนื่องจาก efflux pump หรือมี ribosomal protection system ทำให้ยาไม่สามารถจับกับ 30S ribosomal subunit ได้

### งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษาการติดเชื้อ *Acinetobacter* ชนิดดื้อยา

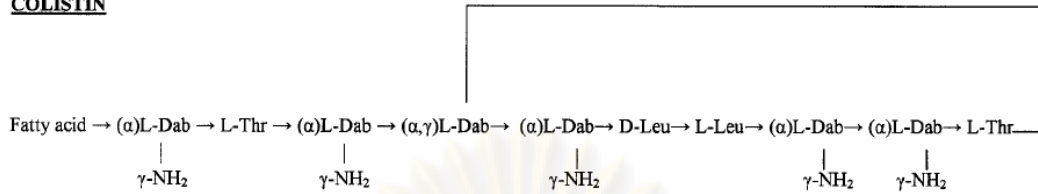
1. ซัลแบคแทม มีงานวิจัยที่เปรียบเทียบการใช้ยาแอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม และ อิมมิพีเนม/ซัลลาสแตติน ในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจและติดเชื้อ *Acinetobacter* โดย Wood ค.ศ. 2002 (27) ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective design) เป็นระยะเวลา 3 ปี มีผู้ป่วยใช้ยาแอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม จำนวน 14 ราย และใช้อิมมิพีเนม/ซัลลาสแตติน จำนวน 63 ราย พบว่าอัตราตอบสนองทางคลินิก และอัตราตอบสนองต่อเชื้อ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ผู้วิจัยสรุปว่ายาแอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทมสามารถนำมาใช้ในการรักษาโรคปอดอักเสบในผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยหายใจและติดเชื้อ *Acinetobacter* ในกรณีที่ผลการทดสอบความไวของเชื้อ *Acinetobacter* ต่อยาอิมมิพีเนม-ซัลลาสแตติน พบว่าคือหรือค่อนข้างคือ (intermediate)

2. โพลีมิกซิน เป็นยาต้านจุลชีพที่ประกอบด้วยโพลีเปปไทด์และสารประกอบที่แตกต่างกัน 5 ชนิด (โพลีมิกซิน เอ-อี) ถูกค้นพบตั้งแต่ปีค.ศ. 1947 มีเพียงโพลีมิกซิน บี และ อี (โคลิสติน) เท่านั้นที่นำมาใช้ทางคลินิก โดยใช้เป็นยาหยอดตาและหยอดหู โคลิสตินถูกสังเคราะห์ขึ้นโดย *Bacillus polymyxa* subspecies *colistinus* Koyoma และนำมาใช้ทางการแพทย์ของประเทศญี่ปุ่น และยุโรประหว่างทศวรรษที่ 1950 ต่อมาในปี ค.ศ. 1959 ประเทศสหรัฐอเมริกาได้ผลิตยานี้ขึ้นในรูปแบบโคลิสติมิเทต โซเดียม ชนิดฉีด จึงมีการใช้ยานี้ในรูปแบบยาฉีดตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา หลังจากนั้นมียางานความเป็นพิษต่อไตเกิดขึ้นเป็นจำนวนมาก จึงได้ถูกห้ามนำมาใช้ตั้งแต่ต้นทศวรรษที่ 1980 การใช้โคลิสตินฉีดในกรณีติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในปอดจึงหยุดไปด้วย เป็นเวลานานกว่า 2 ทศวรรษ แต่หลังจากที่มีอุบัติการณ์เชื้อแบคทีเรียแกรมลบบคือยาหลายชนิดเกิดขึ้น และขาดยาต้านจุลชีพชนิดใหม่ที่จะนำมาใช้ จึงมีการพิจารณานำยาในกลุ่มโพลีมิกซินกลับมาใช้ใหม่ (24)

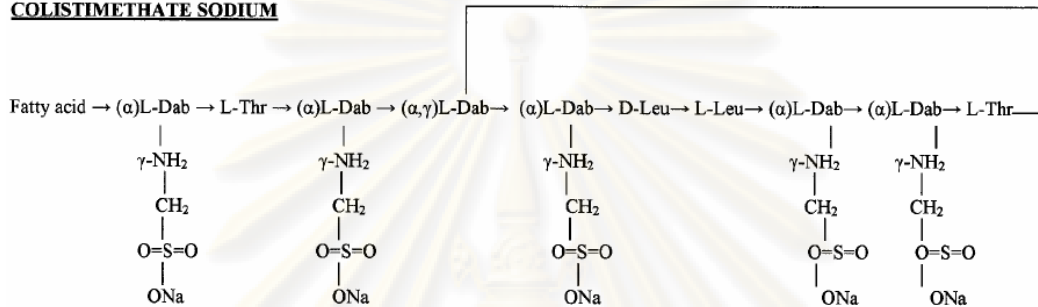
2.1 โครงสร้างทางเคมี (24) โคลิสตินประกอบด้วยเปปไทด์ 10 ชนิด เรียงต่อกันเป็นวงและเชื่อมต่อกับโซ่กรดไขมันด้วยตัวเชื่อม  $\alpha$ -amide ดังรูปที่ 4 มีน้ำหนักโมเลกุล 1,750 ดาลตัน กรดอะมิโนใน โมเลกุลของโคลิสติน ได้แก่ D-leucine, L-threonine และ L- $\alpha$ - $\gamma$ -diaminobutyric acid ซึ่งกรดอะมิโนตัวท้ายสุดที่เชื่อมต่อกับกรดไขมัน จะใช้ในการจำแนกชนิดของโคลิสติน โดยถ้าเป็น 6-methyl-octanoic acid คือโคลิสติน เอ แต่ถ้าเป็น 6-methyl-heptanoic acid คือโคลิสติน บี โคลิสตินที่จำหน่ายต่างบริษัทกันอาจมีส่วนประกอบของโคลิสติน เอ หรือ บี แตกต่างกันไป

#### รูปที่ 4 แสดงโครงสร้างทางเคมีของโกลิสตินและโกลิสทิมิเทต โซเดียม (24)

##### COLISTIN



##### COLISTIMETHATE SODIUM



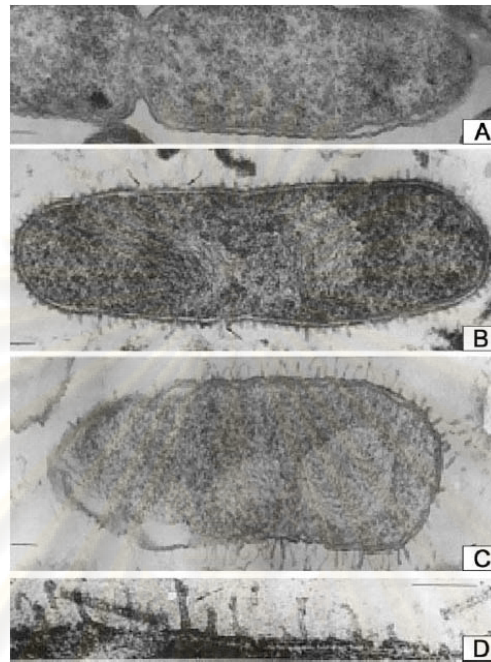
กรดอะมิโนที่เชื่อมต่อกับโมเลกุลกรดไขมันคือ 6-เมทิล-ออกทาทาโนอิก แอซิด ในกรณีโกลิสติน เอ และ 6-เมทิล-เฮพทาทาโนอิก แอซิด ในกรณีโกลิสติน บี, Dab = diaminobutyric acid, leu=leucine, Thr=threonine

โกลิสตินที่มีจำหน่ายในปัจจุบันมี 2 รูปแบบคือ โกลิสติน ซัลเฟตและโกลิสทิมิเทต โซเดียม (ชื่อพ้อง โกลิสติน มีเทนซัลเฟต, เพนทะโซเดียม โกลิสทิมิเทนซัลเฟต และโกลิสติน ซัลโฟนิล มีเทต) โกลิสทิมิเทต โซเดียม มีความแรงและความเป็นพิษต่ำกว่าโกลิสติน ซัลเฟต โกลิสทิมิเทต โซเดียม สร้างขึ้นโดยการทำปฏิกิริยาของโกลิสตินกับฟอร์มัลดีไฮด์ และโซเดียมไบซัลไฟต์ โกลิสติน ซัลเฟตสามารถให้โดยการรับประทานสำหรับ bowel decontamination และใช้เป็นยาภายนอกสำหรับรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียบริเวณผิวหนัง ส่วนโกลิสทิมิเทต โซเดียม นำมาใช้ในรูปแบบขี้ผึ้งเข้าทางหลอดเลือดดำ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือโดยวิธีพ่น โดยคำว่า “โกลิสติน” นับตั้งแต่นี้จะหมายถึง โกลิสทิมิเทต โซเดียม ทั้งหมด

#### 2.2 กลไกการออกฤทธิ์และการดื้อยา (24)

เป้าหมายในการออกฤทธิ์ของโกลิสตินคือ เยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียแกรมลบโดยปฏิกิริยา electrostatic ระหว่าง cationic โพลีเปปไทด์ (โกลิสติน) และโมเลกุล anionic lipopolysaccharide ในเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียแกรมลบ ทำให้เกิดการจับเรียงตัวใหม่ของเยื่อหุ้มเซลล์ โกลิสตินจะไปแทนที่แมกนีเซียมและแคลเซียม เป็นผลให้โมเลกุล lipopolysaccharide ที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียไม่คงตัว เพิ่มการยอมให้สารชนิดต่าง ๆ ผ่านเข้าออก เป็นผลให้สารภายในเซลล์รั่วออกและเกิดเซลล์ตายในที่สุด เมื่อคู่ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจะปรากฏดังรูปที่ 5 โดยปฏิกิริยาดังกล่าวพบในเชื้อ *A. baumannii* เช่นเดียวกัน

**รูปที่ 5** แสดงบางส่วนของเชื้อ *P. aeruginosa* เมื่อสัมผัสกับยาโพลีมิกซิน บี (25 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร เป็นเวลา 30 นาที) (24)



รูป A: เซลล์ที่ยังไม่ได้รับยา รูป B: เซลล์ที่ได้รับยาโพลีมิกซิน บี รูป C: เซลล์ที่ได้รับยาโคลิสติน รูป D: เซลล์ที่ได้รับยาโพลีมิกซิน บี ในขนาดความเข้มข้นสูง

นอกจากนี้ โคลิสตินยังมีฤทธิ์ potent anti-endotoxin activity ต่อแบคทีเรียแกรมลบ ซึ่งคือ ส่วนไลโปดี เอ ในโมเลกุลไลโปโพลีแซคคาไรด์ของเชื้อแบคทีเรีย โดยโคลิสตินจะไปจับที่บริเวณดังกล่าวและทำให้เป็นกลาง เพื่อป้องกันมิให้เกิดการช็อคอันเนื่องจาก endotoxin ของเชื้อ ไปเหนี่ยวนำให้เกิดการหลั่งไซโตไคน์ขึ้น อย่างไรก็ตามเชื้อแกรมลบสามารถพัฒนาให้เกิดการดื้อต่อยาโคลิสตินโดยการกลายพันธุ์ แล้วทำให้เกิดการดื้อข้าม (cross-resistance) ระหว่างยาโคลิสตินและโพลีมิกซิน บี ได้

## 2.3 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของโคลิสติน

### 2.3.1 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (28, 29)

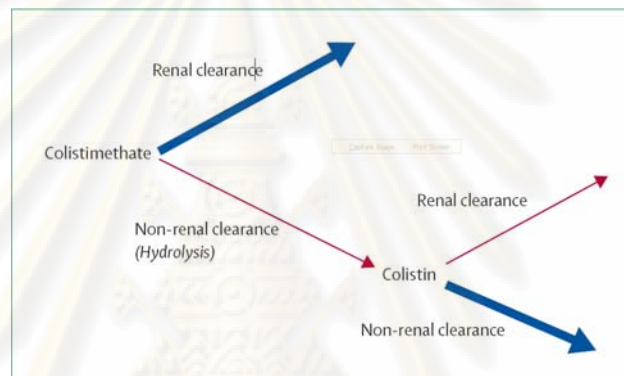
2.3.1.1 การกระจายยา ไปทั่วร่างกาย ยกเว้น CNS, synovial, pleural and pericardial fluid

2.3.1.2 ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดออก: 1.5-8 ชม.

2.3.1.3 ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยานจนความเข้มข้นสูงสุด: 2 ชม.

2.3.1.4 การกำจัดออก ในภาวะที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตเป็นปกติ โคลิสทิมิเทต จะถูกกำจัดออกทางไตเป็นหลัก (รูปที่ 6) แต่ในภาวะที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง การกำจัด โคลิสทิมิเทตทางไตจะลดลง และถูกกำจัดออกในช่องทางอื่นแทน โดยเปลี่ยนเป็น โคลิสติน ซึ่งมีความเป็นพิษต่อไตสูงกว่าโคลิสทิมิเทต และมีบางส่วนต้องกำจัดออกทางไต จึงมีความจำเป็นต้องลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยผู้ป่วยที่ต้องล้างไต มีการทดลองที่แสดงว่าทั้งโคลิสทิมิเทตและโคลิสตินสามารถกำจัดออกโดยการล้างไตได้ ดังนั้นในวันที่ล้างไต ควรให้ยานี้หลังการล้างไต

รูปที่ 6 แผนผังการกระจายยาโคลิสทิมิเทตในร่างกาย (28)



2.3.2 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ (28) การศึกษาส่วนใหญ่ได้มาจากการทดลอง *in vitro* แสดงให้เห็นว่าโคลิสติน ซัลเฟตหรือโพลิมิกซิน บี ซัลเฟต ฆ่าเชื้อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* โดยขึ้นกับความเข้มข้นของยา (concentration-dependent killing) ฤทธิ์ post-antibiotic effect จะเกิดขึ้นในกรณีที่ยามีความเข้มข้นสูงเท่านั้น กล่าวได้ว่าโคลิสทิมิเทตเป็น non-active prodrug ของโคลิสติน มีการศึกษาหนึ่งที่แสดงว่าโคลิสทิมิเทต (10 มก./กก. ทุก 6 ชม.) มีฤทธิ์ต่อต้านแบคทีเรียอ่อนที่สุดเมื่อเทียบกับยาอิมมิจิเนม (50 มก./กก. ทุก 6 ชม.), ซัลแบคแทม (30 มก./กก. ทุก 6 ชม.), โทบรามัยซิน (15 มก./กก. ทุก 6 ชม.) และไรแฟมปีซิน (25 มก./กก. ทุก 24 ชม.) แต่ไม่ทราบว่าความเข้มข้นของโคลิสทิมิเทตในการศึกษานี้เพียงพอหรือไม่ ซึ่งวัดยากเนื่องจากโคลิสทิมิเทตจะถูกไฮโดรไลต์ไปเป็น โคลิสติน ในระหว่างการตรวจวิเคราะห์ทางจุลชีววิทยา (microbiological assay) ปัจจุบันยังไม่สามารถกำหนดตัววัดทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic parameters) ของโคลิสทิมิเทต อันได้แก่  $C_{max}/MIC$  (Minimum Inhibitory Concentration), AUC (Area Under the Curve) /MIC และ %Time above MIC ได้



## 2.4 ขอบเขตของการออกฤทธิ์ (24)

โคลิสตินออกฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง ได้แก่ *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter species*, *Escherichia coli*, *Salmonella species*, *Shigella species*, *Citrobacter species*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Morganella morganii* และ *Haemophilus influenzae* นอกจากนี้ยังมีรายงานการออกฤทธิ์ต้าน mycobacterial species ได้แก่ *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium phlei* และ *Mycobacterium smegmatis* ส่วนแบคทีเรียที่โคลิสตินไม่มีฤทธิ์ ได้แก่ *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus species*, *Providencia species*, *Serratia species*, *Edwardsiella species* และ *Brucella species* นอกจากนี้โคลิสตินไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียทรงกลม แบคทีเรียแกรมบวก เชื้อราและปรสิต

## 2.5 การทดสอบความไวของโคลิสตินในหลอดทดลอง (24)

วิธีทดสอบความไวของโคลิสตินคือ disk diffusion method โดยใช้ disk ยาโคลิสติน ซัลเฟต 10  $\mu\text{g}$ . การพิจารณาว่ามีความไวก็ต่อเมื่อโซนในการยับยั้งเชื้อกว้างตั้งแต่ 11 มิลลิเมตรขึ้นไป แต่การใช้วิธีนี้มักมีผลบวกลวง ควรใช้วิธี dilution method ประเมินอีกครั้งหนึ่ง โดย MIC break point ในการตัดสินว่าเชื้อยังไวต่อโคลิสตินคือ MIC ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 4  $\mu\text{g/ml}$  แต่ถ้า MIC สูงกว่า 8  $\mu\text{g/ml}$  แสดงว่าเชื้อแบคทีเรียนั้นดื้อต่อโคลิสติน

## 2.6 การนำโคลิสตินมาใช้ในทางคลินิก

### 2.6.1 วิธีให้ยาโดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (ตารางที่ 5)

ปัจจุบันการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของโคลิสติน ไม่ได้มาจากการทดลองทางคลินิกที่มีการควบคุมตัวแปรกวน (controlled clinical trials) ส่วนใหญ่เป็นผลการรักษาผู้ป่วยที่เป็น case series หรือรายงานผู้ป่วย (case reports) (18) ดังนี้

2.6.1.1 Levin (30) มีวัตถุประสงค์ของงานวิจัย คือ ศึกษาประสิทธิผลของยานิดโคลิสตินในการรักษาการติดเชื้อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* ที่คือยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์, เซฟาโลสปอริน, ควิโนโลน, เพนนิซิลลิน, โมโนแบคแทม และอิมมิพีเนม โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอายุค่อนข้างน้อย (เฉลี่ย  $42.1 \pm 21.4$  ปี) เมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น ๆ และเป็นผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของอาการเจ็บป่วยต่ำ (Acute Physiology chronic health evaluation II; APACHE II เฉลี่ย 13.1 คะแนน) ผลพบว่าโคลิสตินมีผลดีในการรักษาการติดเชื้อทั่วไป ยกเว้นในปอดอักเสบ (n=20) พบว่าให้ผลดีเพียงร้อยละ 25 โดยผู้วิจัยให้เหตุผลว่าโคลิสตินมีการกระจายของยาเข้าสู่เนื้อเยื่อปอดไม่ดี

2.6.1.2 Garnacho-Montero (31) มีวัตถุประสงค์หลักของงานวิจัยคือ ศึกษา ประสิทธิภาพของยาฉีดโคลิสตินเปรียบเทียบกับยาฉีดอิมมูนิเฟนัม ในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจที่ติดเชื้อคือยา *A. baumannii* หลังจากเข้าพักในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก โดยแบ่งการประเมินผู้ป่วยเป็นการตอบสนองทางคลินิกและการตอบสนองต่อเชื้อ อัตราเสียชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยและอัตราเสียชีวิตอันเนื่องมาจากโรคปอดอักเสบ รูปแบบงานวิจัยเป็น prospective study ระยะเวลาในการดำเนินงานวิจัย 4 ปี 5 เดือน เกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัยคือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคปอดอักเสบจากเชื้อ *A. baumannii* ที่ต้องยาต้านจุลชีพทุกชนิด ยกเว้นยาโคลิสติน จะได้รับยาโคลิสตินชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ส่วนผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ยังคงไวต่อยาอิมมูนิเฟนัมอยู่ จะได้รับยาอิมมูนิเฟนัมชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวิจัย 37 ราย แต่ถูกคัดออก 2 ราย เนื่องจากให้การรักษาด้วยยาซัลแบคแทม คงเหลือผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย 35 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดโคลิสติน 21 ราย และได้รับยาฉีดอิมมูนิเฟนัม 14 ราย ผู้ป่วยบางรายมีการติดเชื้ออื่นร่วมด้วย จึงได้รับยาต้านจุลชีพหลายชนิดร่วมกันดังนี้ ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาโคลิสติน ได้รับยาพิเพอราซูลิน/ทาโซแบคแทม 1 ราย และยาซิโปรฟลอกซาซิน 1 ราย ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาอิมมูนิเฟนัม ได้รับยาต้านจุลชีพอื่นร่วมด้วย 6 ราย ได้แก่ ซัลแบคแทม 3 ราย อะมิคาซิน 2 ราย และโทบรามัยซิน 1 ราย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่น ระยะเวลาพักในหออภิบาลผู้ป่วยหนักในกลุ่มโคลิสตินและอิมมูนิเฟนัมเป็น  $32.6 \pm 20.5$  วัน และ  $32 \pm 25$  วัน ตามลำดับ ( $p = 0.80$ ) ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลเป็น  $45.2 \pm 30.7$  วัน และ  $53.9 \pm 50$  วัน ตามลำดับ ( $p=0.55$ ) อายุเฉลี่ย  $56.9 \pm 13.1$  ปี และ  $64.5 \pm 11$  ปี คะแนน APACHE II ซึ่งทำการประเมินภายใน 24 ชม.หลังจากเข้าพักในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก มีค่าเฉลี่ย  $19.6 \pm 7.2$  และ  $20.5 \pm 7$  คะแนน ตามลำดับ ( $p=0.72$ ) ผลลัพธ์ของการศึกษาพบว่ายาฉีดโคลิสตินมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยาฉีดอิมมูนิเฟนัมในการรักษาผู้ป่วยเป็นโรคปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจและติดเชื้อคือยา *A. baumannii* โดยมีอัตราการตอบสนองทางคลินิก เป็นร้อยละ 57 เท่ากัน อัตราการตอบสนองต่อเชื้อในกลุ่มโคลิสตินและอิมมูนิเฟนัม เป็นร้อยละ 66.7 และ 50 ตามลำดับ อัตราเสียชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยเป็นร้อยละ 61 และ 64 ตามลำดับ อัตราเสียชีวิตเนื่องจากโรคปอดอักเสบร้อยละ 38 และ 35 ตามลำดับ ระยะเวลาเฉลี่ยในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาข้างต้นเป็น 14 และ 13 วัน ตามลำดับ ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ จำนวนตัวอย่างน้อย และขาดการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วย สรุปว่าการให้ยาฉีดโคลิสตินทางหลอดเลือดดำ มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจและติดเชื้อคือยา *A. baumannii* โดยผู้ป่วยมีอัตราตอบสนองทางคลินิก อัตราตอบสนองต่อเชื้อและอัตราเสียชีวิตใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ได้รับยาอิมมูนิเฟนัม

2.6.1.3 Markou (32) ศึกษาประสิทธิผลของยาฉีดโคลิสตินในผู้ป่วยที่พักรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักและมีภาวะ sepsis อันเนื่องจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพทุกชนิดยกเว้นยาโคลิสติน ประเมินผลการรักษาจากอัตราตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วย มีรูปแบบในการดำเนินงานวิจัยเป็น observational cohort study ผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การวิจัย 28 ราย ในจำนวนนี้ 16 ราย ได้รับความยาโคลิสตินร่วมกับยาอื่น ๆ เป็น empirical therapy เนื่องจากเป็นผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดดื้อต่อยาต้านจุลชีพทุกชนิดยกเว้นยาโคลิสตินมาแล้วก่อนหน้านี้ แพทย์จึงพิจารณาให้ยา empirical therapy ตามผลทดสอบความไว มีผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 48 ชม. หลังจากเริ่มให้ยาโคลิสติน จำนวน 4 ราย จึงไม่นับรวมเข้าในการศึกษานี้ เหลือผู้ป่วย 24 คนที่คัดเข้ามาในการศึกษา อายุเฉลี่ย 44.3 ปี APACHE II เฉลี่ย ณ วันเริ่มต้นให้ยาโคลิสตินเป็น 20.6 คะแนน มีผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดอักเสบอันเนื่องจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ 15 ราย ในจำนวนนี้ติดเชื้อ *Acinetobacter spp.* 4 ราย มีการตอบสนองทางคลินิก 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 75 ขนาดยาที่ให้เป็นการรักษา 13.5 วัน ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นร่วมด้วย ได้แก่ ยาเซฟแทซิม, พิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทม และคาร์บาพีเนม เมื่อพิจารณาผลการรักษาเฉพาะในผู้ป่วย VAP พบว่าผู้ป่วยมีผลตอบสนองทางคลินิกดีขึ้น 11 จาก 15 ราย (ร้อยละ 73.3) ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อเชื้อ 8 ราย (ร้อยละ 53.3) และอัตราเสียชีวิตเป็นร้อยละ 40 ผู้วิจัยชี้แจงว่าเหตุผลหนึ่งที่พบอัตราตอบสนองทางคลินิกสูง อาจเป็นเพราะขนาดยาโคลิสตินในงานวิจัยนี้ค่อนข้างสูง ข้อจำกัดในงานวิจัยนี้ คือ จำนวนตัวอย่างน้อย, ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาต้านจุลชีพอื่นร่วมด้วย โดยส่วนใหญ่เป็นยาในกลุ่มเบต้าแลคแทม และชาดกลุ่มควมคุม สรุปว่ายาโคลิสตินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำควรพิจารณาในกรณีผู้ป่วยมีการติดเชื้อชนิดรุนแรง โดยเชื้อแบคทีเรียก่อโรคเป็นกลุ่มแกรมลบรูปแท่ง ชนิดดื้อต่อยาต้านจุลชีพเกือบทุกขนานยกเว้นยาโคลิสติน

2.6.1.4 Falagas (33) จุดประสงค์หลักต้องการศึกษาอาการอันไม่พึงประสงค์หลังจากให้ยาฉีดโคลิสตินเป็นเวลานานกว่า 4 สัปดาห์ เพื่อรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน รูปแบบการวิจัยเป็น observational study of a retrospective cohort ใช้ระยะเวลาทำการศึกษา 3 ปี 3 เดือน พบว่ามีผู้ป่วย 12 ราย เป็นเพศชาย ร้อยละ 70 อายุเฉลี่ย 51 ปี (18-79 ปี) คะแนน APACHE II ณ วันที่เข้าพักรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักและวันแรกที่ให้ยาฉีดโคลิสตินเป็น 14 คะแนนเท่ากัน โรคของผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคทางระบบประสาทและเป็นผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บจากอุบัติเหตุ มีผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลก่อนหน้านี้ 12 ราย (ร้อยละ 70) และเคยได้รับการผ่าตัดมาก่อนหน้านี้ 14 ราย (ร้อยละ 82) ผู้ป่วยทุกรายเคยได้รับยาต้านจุลชีพภายใน 3 เดือนก่อนหน้านี้ และร้อยละ 53 ได้รับยา steroid ร่วมด้วย ระยะเวลาอนโรงพยาบาลและหออภิบาลผู้ป่วยหนักเฉลี่ย 152 วัน (29-591) และ 70 วัน (22-134) ตามลำดับ ผู้ป่วย 13 ราย (ร้อยละ

68) เป็นโรคปอดอักเสบ มีผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* 5 ครั้ง จาก 20 isolates (ร้อยละ 25) พบการตอบสนองทางคลินิก 14 ครั้ง (ร้อยละ 73.7) แบ่งเป็นผู้ป่วยหายจากโรค 10 ครั้ง (ร้อยละ 52.6) และอาการดีขึ้น 4 ครั้ง (ร้อยละ 21.1) ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ รูปแบบของงานวิจัยเป็นแบบ retrospective design, จำนวนตัวอย่างน้อย และขาดกลุ่มควบคุม

2.6.1.5 Kasiakou (34) ศึกษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อคือยาแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง และได้รับยาฉีดโคลิสตินเป็น combination therapy รูปแบบงานวิจัยเป็น retrospective, observational cohort study มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี 3 เดือน คัดผู้ป่วยที่เข้าศึกษาเป็นระยะเวลาต่ำกว่า 72 ชม.ออก ผลลัพธ์หลักคืออัตราการเสียชีวิตโดยรวม ผลลัพธ์รองคืออัตราตอบสนองทางคลินิกและอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อไต มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวิจัยจำนวน 50 ราย เป็นเพศชาย 29 ราย (ร้อยละ 58) มีอายุเฉลี่ย  $59.2 \pm 17.7$  ปี คะแนน APACHE II ณ วันที่เข้าพักในหออภิบาลผู้ป่วยหนักและวันแรกที่ใช้ยาโคลิสตินเป็น  $16.1 \pm 6.1$  และ  $17.1 \pm 5.4$  คะแนน โรคประจำตัวส่วนใหญ่เป็นโรคหัวใจและโรคทางระบบประสาทกลุ่มละ 27 คน (ร้อยละ 54) ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลมาก่อนหน้า 32 ราย (ร้อยละ 64) ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดมาก่อนหน้านี้ 36 ราย (ร้อยละ 72) ผู้ป่วย 40 ราย (ร้อยละ 80) เข้าพักรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก ผู้ป่วยต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ 35 ราย (ร้อยละ 70) ผู้ป่วยทุกรายเคยได้รับยาด้านจุลชีพมาก่อนหน้านี้ ผู้ป่วย 20 ราย (ร้อยละ 40) ได้รับยา steroid ร่วมด้วย ระยะเวลาตั้งแต่นอนโรงพยาบาลจนกระทั่งติดเชื้อที่จำเป็นต้องใช้ยาโคลิสตินเฉลี่ย  $18.3 \pm 28.1$  วัน ระยะเวลาอนโรงพยาบาลและหออภิบาลผู้ป่วยหนักเฉลี่ย  $74.7 \pm 62.1$  และ  $32.2 \pm 30.4$  วัน ตามลำดับ ผู้ป่วยร้อยละ 33.3 ติดเชื้อปอดอักเสบ โดยมีสาเหตุมาจากเชื้อ *A. baumannii* ร้อยละ 51.9 โดยเชื่อนี้ยังคงไวต่อยาโคลิสติน, แอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม และคาร์บาเพนิม เป็นร้อยละ 96.4, 54.5 และ 26.8 ตามลำดับ ผู้ป่วย 44 ราย (ร้อยละ 88.0) ได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำ โดยขนาดยาเฉลี่ยเป็น 240 มก./วัน (120-720 มก./วัน) ส่วนผู้ป่วยที่เหลือได้รับยาฉีดโคลิสตินโดยวิธีอื่น ดังนี้ วิธีพ่น 3 ราย ฉีดเข้าทางไขสันหลัง 2 ราย และทาที่บาดแผลติดเชื้อบริเวณผิวหนัง 1 ราย ผู้ป่วย 5 รายแรกหายจากการติดเชื้อ มีการให้โคลิสตินเป็นยาเดี่ยวตั้งแต่เริ่มต้นให้การรักษา 19 ราย (ร้อยละ 38) ในจำนวนนี้ 15 ราย ได้รับยาด้านจุลชีพชนิดอื่นเพิ่มเติมหลังจากที่ได้เริ่มให้ยาโคลิสตินไปแล้ว โดย 11 ราย ได้รับยาเพิ่มเพียงชนิดเดียว และ 4 ราย ได้รับยาเพิ่มสองชนิด ส่วนผู้ป่วยอีก 31 รายที่เหลือได้รับยาโคลิสตินร่วมกับยาด้านจุลชีพชนิดอื่นตั้งแต่เริ่มต้นการรักษา โดยยาด้านจุลชีพที่ให้ร่วมกับโคลิสติน มีดังนี้ เมอโรเฟนิม ร้อยละ 60, แอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม ร้อยละ 34, ซิโปรฟลอกซาซิน ร้อยละ 22, พิเพอราซิลลิน/คลาวูลานิก แอซิด ร้อยละ 20, อิมมิพิเนม ร้อยละ 16 และอะมิกาซิน ร้อยละ 14 พบผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิก 36 จาก 54 ครั้ง (ร้อยละ 66.7) แบ่งเป็นผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น 7 ครั้ง (ร้อยละ 13.0) และหายจากการติดเชื้อ 29 ครั้ง (ร้อยละ 53.7) มีผู้ป่วย 4 รายที่ติดเชื้อคือยา *A. baumannii* โดยได้รับยาโคลิสตินเป็นครั้งที่ 2 จำนวน

3 ราย ส่วนผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษามี 18 ครั้ง (ร้อยละ 33.3) ในจำนวนนี้เสียชีวิต 11 ราย นอกจากนี้มี 1 ราย ที่เสียชีวิตทั้งที่มีการตอบสนองต่อยาโคลิสติน รวมผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งหมดเป็น 12 ราย (ร้อยละ 24) ในจำนวนนี้ 3 รายเป็นโรคปอดอักเสบ และ 8 ราย เสียชีวิตในขณะที่ยังให้ยาฉีดโคลิสตินอยู่ อัตราเสียชีวิตระหว่างผู้ป่วยติดเชื้อคือยาต้านจุลชีพทุกขนานและผู้ป่วยติดเชื้อคือยาหลายขนานที่มีใช้ทางคลินิกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) ได้แก่ อายุ โรคประจำตัวเบาหวาน ระยะเวลานอนโรงพยาบาลจนกระทั่งติดเชื้อที่จำเป็นต้องให้ยาโคลิสติน และอุณหภูมิกาย ณ วันเริ่มเข้าอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วย เมื่อนำตัวแปรเหล่านี้มาวิเคราะห์ต่อไปโดยวิธี multivariate พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่เป็น independent predictor of in-hospital mortality เหลือเพียง อายุ (odds ratio = 1.059; 95% confidence interval [CI] = 1.004 ถึง 1.118) และอุณหภูมิกาย ณ วันเริ่มเข้าอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วย (odds ratio = 0.383; 95% confidence interval [CI] = 0.148 ถึง 0.991) นอกจากนี้ยังพบการใช้ยาต้านจุลชีพบางชนิดที่พบว่าคือยาแล้ว ได้แก่ ยากลุ่มเบต้าแลคแทม โดยเฉพาะเมอโรปีนิม และแอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม อะมิโนไกลโคไซด์ (อะมิคาซินและเจนตามัยซิน) ควิโนโลนและซิโปรฟลอกซาซิน ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ รูปแบบงานวิจัยเป็น retrospective study ขาดกลุ่มควบคุม และผู้ป่วยส่วนใหญ่ (46 ราย, ร้อยละ 92) ได้รับความต้านจุลชีพแบบผสมทำให้ไม่สามารถกล่าวได้ว่า ประสิทธิภาพของการรักษาเกิดจากยาโคลิสตินเพียงชนิดเดียวเท่านั้น โดยสรุปพบว่ายาฉีดโคลิสตินมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาการติดเชื้อในโรงพยาบาลชนิดรุนแรง อันเนื่องมาจากเชื้อก่อโรคเป็นแบคทีเรียแกรมลบคือยา ควรทำการศึกษาต่อไปในลักษณะ RCT เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ยาโคลิสตินแบบเดี่ยว ๆ หรือให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น

2.6.1.6 Michalopoulos (35) มีวัตถุประสงค์หลักของงานวิจัยคือต้องการทราบอัตราเสียชีวิตโดยรวมในโรงพยาบาล วัตถุประสงค์รองคืออัตราตอบสนองทางคลินิก, อัตราตอบสนองต่อเชื้อ และเหตุการณ์อื่นไม่พึงประสงค์ระหว่างที่ให้ยาฉีดโคลิสตินเพื่อรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดคือยา มีรูปแบบงานวิจัยเป็น retrospective case series ดำเนินการเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม ค.ศ. 2001 ถึง วันที่ 1 ธันวาคม ค.ศ. 2003 โดยการประเมินอัตราตอบสนองทางคลินิก พิจารณาจากตัวแปร ดังต่อไปนี้ 1) ไข้ 2) ภาวะ leukocytosis และ 3) ภาพถ่ายรังสีทรวงอกแสดงรอยโรคปอดอักเสบลดลง มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การวิจัยจำนวน 43 ราย เป็นเพศชาย 37 ราย (ร้อยละ 86.0) อายุเฉลี่ย  $56.5 \pm 16.2$  ปี คะแนน APACHE II เฉลี่ย  $25.8 \pm 3.7$  มีผู้ป่วยได้รับการส่งต่อมาจากสถานพยาบาลอื่น 7 ราย (ร้อยละ 16.4) ผู้ป่วยมีโรคร่วมที่เป็นสาเหตุของการเข้าพักรักษาในหอผู้ป่วยหนัก 29 ราย (ร้อยละ 67.4) โดยมีระยะเวลานอนในโรงพยาบาลและหอผู้ป่วยหนักเฉลี่ย  $78.3 \pm 50.3$  และ  $61.3 \pm 41.3$  วัน ตามลำดับ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยติดเชื้อ

ครั้งแรกหลังจากเข้าพักในหอผู้ป่วยหนักเฉลี่ย  $5.4 \pm 0.8$  วัน การติดเชื้อโดยมีสาเหตุจากเชื้อก่อโรคหลายชนิดร่วมกันพบในผู้ป่วย 28 ราย (ร้อยละ 65.1) ผู้ป่วยเกิดโรคปอดอักเสบ 38 ราย (ร้อยละ 88.4) ในจำนวนนี้เป็นปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ 32 ราย (ร้อยละ 84.2) ขนาดยาสะสมตลอดการรักษา 1 ครั้งเฉลี่ย 11,296 มก. ระยะเวลาในการรักษาเฉลี่ย  $18.6 \pm 5.8$  วัน เมื่อคิดเป็นขนาดยาเฉลี่ยต่อวันเท่ากับ 607.3 มก. ยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ ที่ให้ร่วมกับยาโคลิสติน ได้แก่ ยาคาร์บาพีแนม, พิเพอราซิดลิน/ทาโซแบคแทม, แอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม, อะมิโนไกลโคไซด์และซิโปรฟลอกซาซิน อัตราตอบสนองทางคลินิกดีขึ้นจนกระทั่งหายจากการติดเชื้อ เป็นร้อยละ 69.8 และอัตราตอบสนองทางคลินิกดีขึ้นแต่ยังไม่หาย เป็นร้อยละ 4.7 รวมเป็นร้อยละ 74.4 ในจำนวนนี้มี การตอบสนองต่อเชื้อร้อยละ 67.4 ส่วนที่เหลือเป็นผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาและเสียชีวิต ในที่สุด ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต ได้แก่ เพศ อายุมากกว่า 50 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับการส่งต่อมาจากสถานพยาบาลอื่น ผู้ป่วยที่มีคะแนน APACHE II สูงกว่า 30 มีภาวะใช้การไม่ได้มากกว่า 1 แห่ง เกิดภาวะ septic shock ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นในระหว่างการรักษาและระยะเวลานอนในหอผู้ป่วยหนัก เมื่อทำการวิเคราะห์ต่อโดยวิธี multivariate พบว่าปัจจัยที่ยังคงส่งผลต่อการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี (OR 5.4, 95% CI 1.3-24.9;  $p < 0.001$ ) และการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในระหว่างที่ใส่ยาโคลิสติน (OR 8.2, 95% CI 2.9-23.8;  $p < 0.001$ ) ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ รูปแบบงานวิจัยเป็น retrospective design และขาดกลุ่มควบคุม

2.6.1.7 Petrosillo (36) วัตถุประสงค์ของงานวิจัยคือ ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ยาฉีดโคลิสตินร่วมกับยาไรแฟมปีซิน เนื่องจากการทดลองใน *in vitro* พบว่ายาไรแฟมปีซินออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ *A. baumannii* ด้วย และเมื่อให้ร่วมกับโคลิสตินในหลอดทดลองพบว่าเสริมฤทธิ์กัน แต่ยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์ จึงเกิดงานวิจัยนี้ขึ้น มีผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* ชนิดดื้อยาคาร์บาพีแนมเข้าร่วมในงานวิจัย 14 ราย โดยทุกรายได้รับยาฉีดผสมโคลิสตินและไรแฟมปีซิน ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 47 ปี (22-89 ปี) ทุกรายเป็นโรคปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ โดยมีระยะเวลาในการใส่เครื่องช่วยหายใจเฉลี่ย 16 วัน (5-148 วัน) ขนาดยาเฉลี่ยของยาฉีดโคลิสตินและไรแฟมปีซินเป็น 160 มก. ทุก 8 ชม. และ 600 มก. ทุก 24 ชม. ตามลำดับ การตอบสนองต่อเชื้อพบในผู้ป่วย 9 ราย (ร้อยละ 64) ผู้ป่วยเสียชีวิต 7 ราย (ร้อยละ 50) ในจำนวนนี้ 5 รายเป็นการติดเชื้อ *Acinetobacter* ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ ขาดกลุ่มควบคุม จึงไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าการให้ยาโคลิสตินร่วมกับไรแฟมปีซินจะให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่าการให้ยาโคลิสตินเดี่ยว ๆ หรือไม่ และไม่มี การแสดงผลการตอบสนองทางคลินิก

2.6.1.8 Reina (37) วัตถุประสงค์ของงานวิจัยคือ เพื่อประเมินอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อไต และประสิทธิผลของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *A. baumannii* หรือ *P.*

*aeruginosa* ชนิดคือยาหลายขนานยกเว้นโคลิสติน มีรูปแบบของงานวิจัยเป็น prospective cohort study เก็บข้อมูลผู้ป่วยทุกรายที่ติดเชื้อ *A. baumannii* หรือ *P. aeruginosa* หลังจากเข้าพักรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักเป็นเวลานานกว่า 48 ชม. โดยติดตามไปจนกระทั่งจำหน่ายจากโรงพยาบาล มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวิจัย 185 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาฉีดโคลิสตินจำนวน 55 ราย ส่วนผู้ป่วยที่เหลืออีก 130 ราย ได้รับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ ได้แก่ คาร์บาพีแนม, แอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม, พิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทม, เซฟแทซิม, ซิโปรฟลอกซาซิน และเซฟิพิม การใช้อะมิโนไกลโคไซด์ร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่น ร้อยละ 36 โดยทำการประเมินผลตอบสนองทางคลินิกในวันที่ 6 ของการรักษา เนื่องจากเป็นระยะเวลาเฉลี่ยที่ตัวแปรทางคลินิกเริ่มมีการตอบสนอง โดยตัวแปรดังกล่าว ได้แก่ 1) อุณหภูมิร่างกายต่ำกว่าหรือเท่ากับ 38 องศาเซลเซียส 2) จำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร 3) สัดส่วนของ PaO<sub>2</sub> ต่อ FiO<sub>2</sub> สูงกว่า 187 มิลลิเมตรปรอท การศึกษานี้ไม่ได้ประเมินการตอบสนองทางคลินิกด้วยภาพถ่ายรังสีทรวงอกและไม่ประเมินตอบสนองต่อเชื้อ โดยผู้วิจัยให้เหตุผลว่ารอยโรคที่ปอดมักหายช้า รวมทั้งเสมหะมักมีเชื้อมาตั้งนิคม จึงไม่สามารถนำตัวแปรดังกล่าวมาประเมินผลร่วมกับตัวแปรอื่น ๆ ได้ ผลการวิจัยพบว่าข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มโคลิสตินและนัน-โคลิสตินใกล้เคียงกัน ได้แก่ เพศชาย ร้อยละ 34 และ 40 ตามลำดับ ( $p=0.3$ ) อายุเฉลี่ย  $40\pm 16$  และ  $41\pm 16$  ปี ตามลำดับ ( $p=0.2$ ) คะแนน APACHE II เฉลี่ย  $21\pm 7$  และ  $20\pm 7$  คะแนน ตามลำดับ ( $p=0.2$ ) ยกเว้นการเกิดภาวะ septic shock ซึ่งพบในผู้ป่วยกลุ่มโคลิสตินสูงกว่านัน-โคลิสตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นร้อยละ 44 และ 27 ตามลำดับ ( $p=0.03$ ) ในส่วนผลลัพธ์ของการรักษาการติดเชื้อที่ต้องให้ยาฉีดโคลิสตินและนัน-โคลิสติน พบว่าส่วนใหญ่ใกล้เคียงกัน เช่น ระยะเวลาที่ให้การรักษาเฉลี่ย  $13\pm 5$  และ  $13\pm 6$  วัน ตามลำดับ ( $p=0.8$ ) อัตรารอดชีวิต ณ วันที่จำหน่ายผู้ป่วย เป็นร้อยละ 71 และ 74 ตามลำดับ ( $p=0.2$ ) อัตราเสียชีวิตอันเนื่องจากการติดเชื้อ *Acinetobacter* เป็นร้อยละ 37 และ 28 ตามลำดับ ( $p=0.5$ ) แต่มีบางตัวแปรที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ วันที่วินิจฉัยการติดเชื้อ พบว่าระยะเวลาตั้งแต่นอนโรงพยาบาลจนกระทั่งพบการติดเชื้อที่จำเป็นต้องให้ยาฉีดโคลิสตินนานกว่ากลุ่มนัน-โคลิสตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (12 และ 7 วัน ตามลำดับ  $p < 0.01$ ) พบการให้ยา empirical therapy ไม่เหมาะสมในกลุ่มที่ให้ยาโคลิสตินทุกราย (ร้อยละ 100) เทียบกับกลุ่มนัน-โคลิสตินที่พบเพียงร้อยละ 8,  $p < 0.01$  โดยมีการให้ยาในกลุ่มโคลิสตินและนัน-โคลิสตินล่าช้าออกไปเป็นระยะเวลา 96 และ 12 ชม. ตามลำดับ ( $p < 0.01$ ) ระยะเวลาใส่เครื่องช่วยหายใจเฉลี่ย 28 และ 20 วัน ตามลำดับ ( $p=0.02$ ) ระยะเวลาพักในหออภิบาลผู้ป่วยหนักเป็น 40 และ 26 วัน ตามลำดับ ( $p=0.03$ ) ส่วนอัตราเสียชีวิต (ร้อยละ 29 และ 24 ตามลำดับ) อัตราตอบสนองทางคลินิก (ร้อยละ 15 และ 17 ตามลำดับ) และตัวแปรที่แสดงการตอบสนองทางคลินิกแต่ละตัว พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นไข้ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาโคลิสตินมีไข้ ณ วันเริ่มต้นให้ยาสูงกว่ากลุ่มนัน-โคลิสตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $38.6\pm 0.7$  และ  $38.2\pm 0.2$  องศาเซลเซียส ตามลำดับ,  $p=0.015$ ) ข้อจำกัดของงานวิจัย คือ

มีการดำเนินงานวิจัย ณ โรงพยาบาลเพียงแห่งเดียว ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอายุน้อย ไม่มีการประเมินการตอบสนองต่อเชื้อ และจำนวนตัวอย่างที่ได้ ( $n=55$ ) ต่ำกว่าจำนวนที่คำนวณไว้ ( $n = 90$ ) เนื่องจากมีปริมาณการตั้งใช้ยาโคลิสตินน้อย ซึ่งถ้าต้องการให้ได้จำนวนตัวอย่างครบตามที่คำนวณ จะต้องใช้เวลาติดตามผู้ป่วยประมาณ 7 ปี ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ยาวนานอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ในการวิจัย เนื่องจากวิธีการดูแลรักษาที่เปลี่ยนแปลงไป จึงมีความจำเป็นต้องหยุดการศึกษาที่กำหนดส่งผลให้ความน่าเชื่อถือทางสถิติลดลง

2.6.1.9 Falagas (38) วัตถุประสงค์ของงานวิจัยคือ ศึกษาผลลัพธ์ในการให้ยาฉีดโคลิสตินเพื่อรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาเกือบทุกขนาน ยกเว้น โคลิสติน โดยติดตามผู้ป่วยตั้งแต่เดือนกรกฎาคม ค.ศ. 2003 ถึงเดือนเมษายน ค.ศ. 2005 เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการทดลองคือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดโคลิสตินเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 24 ชม. โดยจำกัดความของการตอบสนองทางคลินิกและอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตเช่นเดียวกับการทดลองของ Kasiakou ค.ศ. 2005 มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวิจัยจำนวน 27 ราย เป็นเพศชาย 6 ราย (ร้อยละ 70.0) อายุเฉลี่ย  $69 \pm 15$  ปี โรคประจำตัวส่วนใหญ่เป็นโรคหัวใจและเบาหวาน ร้อยละ 33.3 และ 25.9 ตามลำดับ ผู้ป่วยเคยเข้าพักในโรงพยาบาลมาก่อนหน้านี้ 15 ราย (ร้อยละ 55.5) ผู้ป่วยเคยใช้ยาต้านจุลชีพมาก่อนหน้านี้ 15 ราย (ร้อยละ 55.5) ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกัน 12 ราย (ร้อยละ 44.4) ผู้ป่วยมีประวัติได้รับการผ่าตัด 14 ราย (ร้อยละ 51.8) ผู้ป่วยที่พักในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก 15 คน (ร้อยละ 55.5) ผู้ป่วยต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ 12 ราย (ร้อยละ 44.4) ระยะเวลาอนอนในโรงพยาบาลและหออภิบาลผู้ป่วยหนักเฉลี่ย  $48 \pm 43$  และ  $18 \pm 17$  วัน ตามลำดับ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ คือ 160 มก. ทุก 8 ชม. และปรับขนาดยาตามระดับ creatinine clearance ของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อปอดอักเสบจะได้รับยาโคลิสตินชนิดพ่นร่วมด้วยทุกราย โดยให้ในขนาด 80 มก. ทุก 12 ชม. ระยะเวลาที่ให้การรักษาด้วยยาฉีดและยาพ่นโคลิสตินเฉลี่ย  $13.9 \pm 7.5$  และ  $13 \pm 4.2$  วัน ตามลำดับ เชื้อส่วนใหญ่ที่พบเป็น *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* โดยพบผู้ป่วยติดเชื้อก่อโรคหลายชนิดร่วมกัน 10 ราย (ร้อยละ 37.0) มีผู้ป่วยได้รับยาฉีดโคลิสตินเดี่ยว ๆ 5 ราย (ร้อยละ 18.5) ส่วนที่เหลือเป็นการให้โคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ได้แก่ พิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทม, เมอโรปีเนม, แอมพิซิลลิน, เซฟแทซิม และแอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม ผู้ป่วย 23 ราย (ร้อยละ 85.0) มีอัตราตอบสนองทางคลินิก โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อ 17 รายและอีก 6 ราย มีอาการดีขึ้น เฉพาะผู้ป่วยที่ติดเชื้อปอดอักเสบมีการตอบสนองทางคลินิก 7 ราย (ร้อยละ 77.8) อัตราเสียชีวิตโดยรวม 4 ใน 27 ราย (ร้อยละ 15) ในจำนวนนี้ 2 ราย เสียชีวิตเนื่องจากปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ และเชื้อที่เป็นสาเหตุคือ *P. aeruginosa* กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาพ่นโคลิสติน มีอัตราเสียชีวิตร้อยละ 22 ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ ขาดกลุ่มควบคุม, จำนวนตัวอย่างน้อย และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาฉีดโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ทำให้ไม่สามารถประเมินผลการตอบสนองต่อยาฉีดโคลิสตินเดี่ยวได้



2.6.1.10 Kallel (39) วัตถุประสงค์ของงานวิจัย คือศึกษาประสิทธิผลของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อในโรงพยาบาล ที่มีสาเหตุจากเชื้อดื้อยา *P. aeruginosa* หรือ *A. baumannii* มีรูปแบบงานวิจัยเป็น prospective study ติดตามผู้ป่วยที่พักรักษาอยู่ในหออภิบาลผู้ป่วยหนักตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม ค.ศ. 2003 ถึง 31 ตุลาคม ค.ศ. 2004 ผู้ป่วยที่คัดเข้ามาในการศึกษาทั้งหมด 75 ราย มีการติดเชื้อ 78 ครั้ง ผู้ป่วย 26 ราย (ร้อยละ 33.3) ได้รับความเจ็บป่วยเป็น empirical therapy เกณฑ์ในการประเมินการตอบสนองของผู้ป่วยต่อยาโคลิสติน ได้แก่ 1) ไข้ลดลงจนต่ำกว่าหรือเท่ากับ 38 องศาเซลเซียส 2) จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 10,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร 3) สัดส่วนของ PaO<sub>2</sub> และ FiO<sub>2</sub> มากกว่าหรือเท่ากับ 187 4) ผลการตรวจเชื้อในเสมหะโดยวิธีเพาะเชื้อจาก endotracheal aspirate ไม่พบเชื้อหรือมีการเจริญเติบโต 1+ และหรือ 5) ภาพถ่ายรังสีทรวงอกแสดงรอยโรคปอดอักเสบดีขึ้น ขนาดยาที่ให้คือ 6-12 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง และปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพการทำงานของไตลดลง ผู้ป่วยเป็นเพศชาย ร้อยละ 81.3 มีอายุเฉลี่ย 48±20 ปี คะแนน SAPS (Simplified Acute Physiology Score) ณ วันที่เข้าพักในโรงพยาบาลเฉลี่ย 37±14 คะแนน อัตราเสียชีวิตเป็นร้อยละ 26.8 ระยะเวลานอนในหออภิบาลผู้ป่วยหนักก่อนเริ่มให้ยาโคลิสตินเฉลี่ย 12±15.3 วัน ขนาดยาเฉลี่ย 440±88 มก./วัน (160-720 มก.) ระยะเวลาให้ยาโคลิสตินเฉลี่ย 9.3±3.8 วัน พบการตอบสนองทางคลินิกดีขึ้น 60 ราย (ร้อยละ 76.9) เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อปอดอักเสบมี 61 ราย โดยเชื้อก่อโรคเป็น *A. baumannii* 35 ราย (ร้อยละ 57.4) มีการตอบสนองทางคลินิกดีขึ้น 45 จาก 61 ราย (ร้อยละ 73.8) โดยผู้วิจัยวิจารณ์ว่าสาเหตุที่ผู้ป่วยในงานวิจัยนี้มีการตอบสนองทางคลินิกค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น เพราะให้ยาฉีดโคลิสตินแก่ผู้ป่วยในขนาดสูง (480-720 มก./วัน) สรุปว่ายาฉีดโคลิสตินมีประสิทธิผลและความปลอดภัยในการรักษาการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* หรือ *P. aeruginosa* ในโรงพยาบาล โดยแนะนำให้ใช้ในกรณีที่พบเชื้อดื้อยามีพินเนม

2.6.1.11 Kallel (40) วัตถุประสงค์ของงานวิจัย คือศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ ที่มีสาเหตุจากเชื้อดื้อยา *P. aeruginosa* หรือ *A. baumannii* รูปแบบงานวิจัยเป็น pairwise, retrospective case-control study โดยการจับคู่แบบ 1:1 ระยะเวลาในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่ม case เริ่มตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม ค.ศ. 2003 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน ค.ศ. 2005 มีผู้ป่วยที่พักรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักในช่วงเวลาดังกล่าวจำนวน 1,208 ราย ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจะสืบค้นข้อมูลย้อนหลังเป็นเวลา 4 ปี (ค.ศ. 2000-2003) เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย คือ 1) เป็นผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อดื้อยา *P. aeruginosa* หรือ *A. baumannii* 2) มีการทำงานของไตเป็นปกติ ณ วันเริ่มต้นให้ยา โดยผู้ป่วยกลุ่มศึกษาเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดโคลิสติน ส่วนผู้ป่วยกลุ่มควบคุมเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดอิมิพิเนม เนื่องจากเชื้อที่พบยังคงไวต่อยานี้อยู่

เกณฑ์ในการจับคู่ คือ 1) อายุ ( $\pm 5$  ปี) 2) SAPS II ซึ่งคำนวณภายใน 24 ชม. หลังจากเข้าพักในหอ  
อภิบาลผู้ป่วยหนัก ( $\pm 6$  คะแนน) 3) สัดส่วนของ PaO<sub>2</sub> และ FiO<sub>2</sub> ณ วันที่เริ่มต้นให้ยาต้านจุลชีพ  
เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบ ( $\pm 20$  คะแนน) การประเมินผลตอบสนองทางคลินิก พิจารณาจากตัว  
แปร 1) ไข้ 2) จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำกว่า 10,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร 3) สัดส่วนของ  
PaO<sub>2</sub> และ FiO<sub>2</sub> สูงกว่า 187 และหรือ 4) ภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบอาการแสดงของปอดอักเสบ  
ลดลงหรือหายไป โดยถ้าเป็นไปตามเกณฑ์ข้างต้นหมายถึงมีการตอบสนองทางคลินิก ผู้ป่วยที่จับคู่  
ได้มีจำนวน 60 คู่ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่น  
ระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนักจนกระทั่งได้รับยาฉีดโคลิสตินและอิมมิพีเนม  
เฉลี่ย  $13 \pm 10$  และ  $11 \pm 9$  วัน ตามลำดับ ( $p=0.24$ ) ระยะเวลานอนในหออภิบาลผู้ป่วยหนักเฉลี่ย  
 $35.5 \pm 31.2$  และ  $31.2 \pm 28.7$  วัน ตามลำดับ ( $p=0.43$ ) ระยะเวลาเฉลี่ยของการรักษาด้วยด้วยยา  
โคลิสตินและอิมมิพีเนมเป็น  $9.5 \pm 3.8$  และ  $8.9 \pm 2.8$  วัน ตามลำดับ ( $p=0.32$ ) พบอัตราตอบสนอง  
ทางคลินิกในกลุ่มที่ได้รับยาโคลิสตินและอิมมิพีเนมเป็น ร้อยละ 75 และ 71.7 ตามลำดับ ( $p=0.68$ )  
โดยระยะเวลาที่เริ่มมีการตอบสนองทางคลินิกใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม อัตราเสียชีวิตใน  
โรงพยาบาลเป็นร้อยละ 41.7 และ 38.3 ตามลำดับ ( $p = 0.7$ ) และอัตราเสียชีวิตในหออภิบาล  
ผู้ป่วยหนักเป็นร้อยละ 41.7 และ 35.0 ตามลำดับ ( $p=0.45$ ) อัตราเสียชีวิตภายใน 28 วันหลังจากให้  
ยาเป็นร้อยละ 35.0 และ 25.0 ตามลำดับ ( $p=0.22$  โดยใช้ log-rank test) โดยสรุปยาฉีดโคลิสตินมี  
ประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจที่ติดเชื้อคือยา *P.*  
*aeruginosa* หรือ *A. baumannii*

2.6.1.12 Pornpan Koomanachai (41) วัตถุประสงค์ของงานวิจัย คือศึกษา  
ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อในโรงพยาบาล ที่มี  
สาเหตุจากเชื้อคือยา *P. aeruginosa* หรือ *A. baumannii* มีรูปแบบงานวิจัยเป็นชนิด pragmatic  
clinical trial โดยติดตามผู้ป่วยที่พักรักษาในโรงพยาบาลศิริราช ตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ. 2005 ถึง  
เมษายน ค.ศ. 2006 เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมในงานวิจัย ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป 2)  
มีการติดเชื้อ *A. baumannii* หรือ *P. aeruginosa* ชนิดคือต่อยากุ่มเบต้าแลคแทม, ยาฟลูออโรควิโน  
โลน และยาอะมิโนไกลโคไซด์ เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากงานวิจัย คือผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *A.*  
*baumannii* หรือ *P. aeruginosa* ร่วมกับติดเชื้อชนิดอื่น ๆ ด้วย การเลือกให้ยาชนิดใดแก่ผู้ป่วย  
ขึ้นกับได้รับการยินยอมจากแพทย์และผู้ป่วย/ญาติ ขนาดยาปรับตามประสิทธิภาพการทำงานของ  
ไต ถ้าผู้ป่วยหรือแพทย์เจ้าของไข้ไม่ประสงค์จะเข้าร่วมงานวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับยาต้านจุลชีพชนิด  
อื่นตามดุลยพินิจของแพทย์เจ้าของไข้ และผู้ป่วยเหล่านี้จะถูกจัดอยู่ในกลุ่มนั้น-โคลิสติน ผลลัพธ์  
หลักคือการตอบสนองทางคลินิก และอัตราเสียชีวิตภายใน 30 วันหลังจากเริ่มให้ยา โดยคำจำกัด  
ความของการตอบสนองทางคลินิกที่ดีขึ้นไม่ชัดเจนว่าพิจารณาดังแปรใดบ้าง ผลการวิจัยพบว่ามี

ผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 93 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มโคลิสติน 78 ราย และกลุ่มนั้น-โคลิสติน 15 ราย ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยของผู้ป่วยในกลุ่มโคลิสตินและนั้น-โคลิสตินไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เพศชาย ร้อยละ 57.7 และ 73.3 ตามลำดับ อายุเฉลี่ย 63.5 (18-103) และ 58.9 (27-90) ปี ตามลำดับ ความรุนแรงของอาการเจ็บป่วยแสดงโดย APACHE เป็น 21.9 และ 22.3 คะแนน ตามลำดับ เป็นต้น ผู้ป่วยในกลุ่มโคลิสตินติดเชื้อปอดอักเสบ 54 ราย (ร้อยละ 69.2) เชื้อส่วนใหญ่ที่พบ ร้อยละ 91 เป็นเชื้อ *A. baumannii* ผู้ป่วยในกลุ่มโคลิสติน 33 ราย (ร้อยละ 42.3) ได้รับยาโคลิสตินเดี่ยว ๆ ส่วนอีก 45 ราย (ร้อยละ 57.7) ได้รับโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ ได้แก่ แวนโคมัยซิน อะมิโนไกลโคไซด์เมโทรนิดาโซล หรือคาร์บาพีแนม ในผู้ป่วยกลุ่มนั้น-โคลิสติน ยาต้านจุลชีพที่ได้รับ ได้แก่ คาร์บาพีแนม 6 ราย เซฟเพอราโซน/ซัลแบคแทม 3 ราย เซฟเพอราโซน/ซัลแบคแทมให้ร่วมกับยาแวนโคมัยซิน 4 ราย และเซฟเพอราโซน/ซัลแบคแทมให้ร่วมกับคาร์บาพีแนม 2 ราย ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิกในกลุ่มโคลิสตินและนั้น-โคลิสติน เป็นร้อยละ 80.8 และ 26.7 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ) โดยอัตราตอบสนองทางคลินิกในกลุ่มที่ได้รับยาโคลิสตินเดี่ยว ๆ และกลุ่มที่ได้รับยาโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น เป็นร้อยละ 84.8 และ 77.8 ตามลำดับ อัตราเสียชีวิตภายใน 30 วันหลังจากเริ่มให้ยาฉีดโคลิสตินและยาอิมมิพีแนม เป็นร้อยละ 46.2 และ 80 ตามลำดับ ( $p = 0.03$ ) และอัตราเสียชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม เป็นร้อยละ 46.5 และ 42.9 ตามลำดับ อัตราตอบสนองต่อเชื้อในกลุ่มโคลิสตินเป็นร้อยละ 94.9 และ ไม่พบอัตราตอบสนองต่อเชื้อในกลุ่มที่ได้รับยานั้น-โคลิสติน ขนาดยาโคลิสตินเฉลี่ย 179.6 มก./วัน ระยะเวลาการรักษาเฉลี่ย 11.9 วัน ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ ไม่สามารถทำการทดลองชนิด clinical controlled trial ได้เนื่องจากผิดต่อจริยธรรมในมนุษย์ เพราะมียาโคลิสตินที่ยังมีความไวต่อเชื้อ *A. baumannii* อยู่ เนื่องจากงานวิจัยนี้ไม่แสดงตัวแปรที่ใช้ในการประเมินผลการตอบสนองทางคลินิก และไม่แสดงผลตอบสนองต่อการรักษาตามชนิดของการติดเชื้อ ทำให้ไม่ทราบผลการรักษาในผู้ป่วยปอดอักเสบ ผู้วิจัยสรุปว่าควรให้ยานี้แก่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อคือยา *A. baumannii* หรือ *P. aeruginosa* เนื่องจากมีข้อมูลที่แสดงว่าการให้ยาฉีดโคลิสตินสามารถลดอัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว เห็นได้จากงานวิจัยของอนุวัฒน์ กิระสุนทรพงษ์ ค.ศ. 2006 (7) ที่สำรวจอุบัติการณ์ของผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* ในโรงพยาบาลศิริราช ในปี ค.ศ. 2002 ในขณะนั้นยังไม่มีโคลิสตินชนิดฉีดในประเทศไทย พบอัตราเสียชีวิตโดยรวมในผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* ร้อยละ 79.0 ส่วนการศึกษาที่พบต่ำลงเหลือร้อยละ 46.5

2.6.1.3 Pintado (42) วัตถุประสงค์ของงานวิจัยคือประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาฉีดโคลิสติน ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดคือยา มีวิธีดำเนินงานวิจัยแบบ retrospective cohort study มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การวิจัย 60 ราย ขนาดยาเฉลี่ย 4.4 มก./กก./วัน ระยะเวลาให้ยาเฉลี่ย 20 วัน โดยการติดเชื้อส่วนใหญ่ (ร้อยละ 63.3) เป็นปอดอักเสบ

และเชื้อก่อโรคร้อยละ 50 เป็น *Acinetobacter spp.* มีผู้ป่วยเพียง 8 ราย (ร้อยละ 13) ที่ได้รับยาโคลิสตินเดี่ยว ๆ ส่วนผู้ป่วยจำนวนที่เหลือได้รับโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ส่วนใหญ่เป็นเบต้าแลคแทม หรือเบต้าแลคแทมผสมกับอะมิโนไกลโคไซด์ พบผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาในทางที่ดีขึ้น 43 ราย (ร้อยละ 71.7) ผู้ป่วยปอดอักเสบมีการตอบสนองต่อการรักษา 25 จาก 36 ราย (ร้อยละ 69.4) อัตราเสียชีวิตโดยรวมเป็นร้อยละ 26.7 พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตเพียงร้อยละ 10.9 ทั้งที่มีผู้ป่วยได้รับยาอะมิโนไกลโคไซด์ร่วมด้วยถึงร้อยละ 48 โดยผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไต มักมีการทำงานของไตบกพร่องอยู่เดิม ผู้วิจัยสรุปว่ายาชนิดโคลิสตินมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสำหรับรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบคือยา และมักไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อไต

จากผลการศึกษาข้างต้น แสดงให้เห็นประสิทธิผลของยาชนิดโคลิสตินที่ใช้รักษาการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* หรือ *P. aeruginosa* ตั้งแต่ร้อยละ 58-80 ส่วนประสิทธิผลเฉพาะในผู้ป่วยปอดอักเสบ เป็นร้อยละ 25-69 ยกเว้นในการศึกษาของ Reina (37) ที่ประเมินการตอบสนองทางคลินิกของยาชนิดโคลิสตินเทียบกับกลุ่มนันทิน-โคลิสติน ณ วันที่ 6 ของการรักษา ซึ่งพบว่ามีการตอบสนองเพียงร้อยละ 15 และ 17 ตามลำดับ โดยผู้วิจัยพิจารณาว่าผลการตอบสนองทางคลินิกในผู้ป่วยบางรายนั้นอาจต้องใช้เวลาเกินกว่า 6 วัน จึงจะเห็นผลตอบสนองที่ชัดเจน จึงทำให้ผลตอบสนองต่อการรักษาค่อนข้างต่ำ นอกจากนี้การศึกษารายงานส่วนใหญ่ไม่มีรายละเอียดของตัวแปรที่ใช้ในการประเมินผลตอบสนองทางคลินิก ยกเว้นการศึกษาของ Reina (37), Kallel (39) และ Kallel (40) ตารางที่ 4 รวบรวมการศึกษาประสิทธิผลของยาชนิดโคลิสตินที่มีเขตในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *A. baumannii*

#### 2.6.2 การให้โดยวิธีพ่น (43-46) (ตารางที่ 6)

จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการทดลองที่เป็น RCT มีเพียงการเก็บข้อมูลย้อนหลังและไปข้างหน้าโดยใช้โคลิสตินพ่นเป็นยาเสริม ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่น มีเพียงการศึกษาของ Kwa, 2005 (45) ที่ให้โคลิสตินพ่นในการรักษาการติดเชื้อ *A. baumannii* และ *P. aeruginosa* ที่คือต่อเยื่อหุ้มสมองหลายขนานในผู้ป่วยปอดอักเสบโดยไม่ให้ร่วมกับยาชนิดโคลิสตินหรือยาปฏิชีวนะอื่นที่ครอบคลุมเชื้อดังกล่าวข้างต้น โดยประสิทธิผลของโคลิสตินพ่นเป็นร้อยละ 64 – 76 โดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาพ่นโคลิสติน ยกเว้นผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินพ่นร่วมกับยาที่เป็นพิษต่อไตชนิดอื่น รวมถึงโคลิสตินฉีดด้วย

## 2.7 ขนาดและวิธีบริหารยา (47-48) (ตารางที่ 7 และ 8)

2.7.1 ฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือเข้ากล้ามเนื้อ: 2.5-5 ม.ก./ก.ก./วัน แบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง ขึ้นกับความรุนแรงของการติดเชื้อ และลดขนาดลงตามประสิทธิภาพการทำงานของไต ดังตารางที่ 7 และ 8 ในกรณีที่ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวมากผิดปกติ ให้ปรับขนาดยาตาม ideal body weight การฉีดยานี้เข้าหลอดเลือดดำควรฉีดช้า ๆ ภายใน 3-5 นาที หรือผสมยาใน 0.9% sodium chloride, 5% dextrose in 0.9% sodium chloride, 5% dextrose in water แล้วปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ (continuous infusion) โดยยาที่ผสมแล้วควรใช้ภายใน 24 ชม.

2.7.2 พ่น ขนาดยาในกรณีรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ *A. baumannii* ยังไม่มีที่แนะนำไว้ มีเพียงขนาดยาที่ใช้ในงานวิจัย คือ 80 มก. วันละ 2-3 ครั้ง โดยผสมกับน้ำเกลือหรือน้ำกลั่นปราศจากเชื้อ ในสัดส่วน 80 มก./4 มล.



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5 ประสิทธิภาพของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อดื้อยา *A. baumannii* (30-42)

| Reference/Type of study                        | Setting    | No. of pt.                                   | Mean age/<br>APACHE II score   | Conditions treated (%)  | Pathogen(%)   | Dose                            | Duration                                    | Outcomes  |
|--|------------|--|--|---|---|---------------------------------|---|---|
| Levin (30) 1999                                | Mainly ICU | 59   | Mean age:42.1±21.4y<br>Mean APACHE II:13.1   | Pneumonia(33%), UTI(20%), primary bloodstream infection(15%), CNS infection(8%), peritonitis(7%), catheter-related infection(7%) and otitis media(2%)                               | <i>A. baumannii</i> (65%),<br><i>P.aeruginosa</i> (35%)           | 152.8±62.8mg<br>(60-300 mg)     | 12.6±6.8 days                               | Clinical response (total 58%, pneumonia 25%)  |
| Garnacho-Monereo 2003 (31) / prospective study | ICU        | 21 pts colistin(CO),<br>14 pts imipenem (IM) | CO and IM: Mean age: 56.9±13.1 y and 64.5±11 y<br>Mean APACHE: 19.6±7.2 and 20.5±7 | VAP   | MDR <i>A. baumannii</i>   | 2.5-5.0 mg/kg V q8h             | CO and IM: 14.7 ±4.1 days and 13.2±4.2 days | Clinical cured 57%, In-hospital mortality 61.9%, VAP-related mortality 38%, micro biological response 67% |
| Markou 2003 (32) /Prospective study            | ICU        | 24 (26 courses)                              | Mean age 44.3y<br>Mean APACHE: 20.6  | VAP (62.5%), sepsis of unknown primary origin (16.7%), catheter-related sepsis (12.5%), post-traumatic meningitis (4.2%), sinusitis (4.2%), urosepsis(4.2%), empyema thoracic(4.2%) | <i>P.aeruginosa</i> (76.9%),<br><i>Acinetobacter spp.</i> (23.1%) | 240 mg V q8h, adjusted for CrCl | 13.5 days (range 4-24 days)                 | Clinical response (total 73%, VAP 73.3%), microbiological response 53.3%, ICU mortality 40%               |

ตารางที่ 5 ประสิทธิภาพของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อดื้อยา *A. baumannii* (30-42) (ต่อ)

| Reference   | Setting           | No. of pt.              | Mean age/<br>APACHE II score                     | Conditions treated (%)  | Pathogen(%)   | Dose                               | Duration       | Outcomes  |
|---|-------------------|-------------------------|--|---|---|------------------------------------|----------------|---|
| Falagas 2005 (33),<br>Retrospective<br>observational<br>cohort study  | Mainly ICU<br>pts | 17<br>(19 courses)      | Mean age:51y<br>Mean APACHE: 14                  | Pneumonia(68%),<br>bacteremia(15%), UTI(11%),<br>meningitis(11%), surgical site<br>infection(5%)  | <i>P. aeruginosa</i><br>(60%),<br><i>A. baumannii</i><br>(25%),<br><i>K. pneumoniae</i><br>(10%),<br><i>E. cloacae</i> (5%) | 352±168 mg/day                     | 43.4±14.6 days | Clinical response 73.7%<br>(clinical cure 52.6%,<br>clinical improvement<br>21.1%), all-cause in-<br>hospital mortality 41.2% |
| Kasiakou 2005<br>(34)/ retrospective<br>observational<br>cohort study | Mainly ICU        | 50 pts<br>(54 episodes) | Mean age:59.2 ± 17.7<br>Mean APACHE:<br>16.1±6.1 | Pneumonia(33%),<br>bacteremia(28%),UTI(11%)   | <i>A. baumannii</i><br>(52%), <i>P.</i><br><i>aeruginosa</i><br>(43%)   | 360 mg±184mg                       | 21.3±16 days   | Clinical response (total<br>(66%, pneumonia 55%),<br>all-cause in-hospital<br>mortality 24%                                   |
| Michalopoulos<br>2005 (35) /<br>retrospective case<br>series study    | ICU               | 43                      | Mean age: 56.5±16.2<br>Mean APACHE:<br>25.8±3.7  | VAP(72%), bacteremia(33%),<br>catheter related infection (7%),<br>Pneumonia& UTI(5%),<br>surgical wound infection (5%),<br>sinusitis (2%) | <i>P.aeruginosa</i><br>(81%),<br><i>A. baumannii</i><br>(19%)   | 240 mg V q8h,<br>adjusted for CrCl | 18.6±5.8 days  | Clinical cured 69.7%,<br>clinical improvement<br>4.7%, microbiological<br>cure 67.4%, all-cause<br>mortality 27.9%            |

ตารางที่ 5 ประสิทธิภาพของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อดื้อยา *A. baumannii* (30-42) (ต่อ)

| Reference                                     | Setting   | No. of pt.  | Mean age/<br>APACHE II score  | Conditions treated (%)  | Pathogen(%)   | Dose   | Duration  | Outcomes  |
|---|-----------|---|---|---|---|--|---|---|
| Petrosillo 2005 (36)                          | ICU       | 14  | Mean age: 49 y  | VAP (71%), VAP and bacteremia (14%), VAP and surgical site infections (14%)         | <i>A. baumannii</i>   | 160 mg V q8h   | 12 days   | Microbiological cure 64%  |
| Reina 2005 (37)/<br>prospective cohort study  | ICU       | 55 pts colistin (CO),<br>30 pts Non-colistin (Non-CO) | Mean age:<br>CO and Non-CO:<br>40±16 and 41±16 y<br>Mean APACHE:<br>21±7 and 20±7 | VAP(53%), UTI(18%),bacteremia (16%), other infections (13%)                         | <i>Acinetobacter spp.</i> (65%),<br><i>P.aeruginosa</i> (35%)       | 1.2-5 mg/kg/day<br>divided in to 3 dose<br>Max dose:300mg/day, adjusted for CrCl | 13 ± 5 days   | Clinical cure on day 6:<br>CO and Non-CO:15% and 17%, bacteriological cure not assessed, all-cause mortality 29% and 24%, differences not significant |
| Falagas 2006 (38)/<br>prospective case series | Not shown | 27<br>(29 episodes)                                   | Mean age: 69±15 y<br>(21-95y)   | VAP (33.3%), UTI (25.9%), surgical site infection (14.8%), other infections (25.9%) | <i>P.aeruginosa</i> (58.6%),<br><i>A. baumannii</i> (41.4%)         | 160 mg Vq8h<br>+aerosolized 80mg q12h for VAP pts.                               | 13.9 ± 7.5<br>Days for IV and<br>13±6.5 days for aerosolized form | Clinical response (total 85%, VAP 77.8%), in-hospital mortality 15%   |
| Kallel 2006 (39)/<br>prospective study        | ICU       | 75<br>(78 infections)                                 | Mean age:48±20 y<br>(10-85y)<br>Mean SAPS:37±14<br>(7-81)                         | Pneumonia(78.2%),UTI(7.7%),primary bloodstream infection (11.5%), meningitis (2.6%) | <i>A. baumannii</i> or<br><i>P. aeruginosa</i><br>MDR (not shown %) | Mean daily dose<br>440 mg±88 mg<br>( 160-720mg/day)                              | 9.3±3.8<br>(range 5-21 days)                                      | Clinical response (total 76.9%, pneumonia 73.8%) , all-cause mortality 41.7%  |



ตารางที่ 5 ประสิทธิภาพของยาชนิดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อดื้อยา *A. baumannii* (30-42) (ต่อ)

| Reference  | Setting                      | No. of pt.            | Mean age/<br>APACHE II score  | Conditions treated (%)   | Pathogen(%)   | Dose   | Duration                          | Outcomes  |
|--|------------------------------|-----------------------|---|--|---|--|-----------------------------------|---|
| Kallel 2007 (40)/ pairwise , retrospective exposed-unexposed | ICU                          | 60 pairs              | CO and IM:<br>43.4±18.8y and<br>41.4±16.7y<br>SAPS:35.2±12.3 and<br>33.2±10.8             | VAP  | <i>Acinetobacter</i> spp. (55.1%),<br><i>P.aeruginosa</i> (44.9%)           | Dosage of CO :<br>160 mg V q 8d,<br>Non-CO (imipenem)<br>: 500 mg V q 6h   | 9.5±3.8<br>(range 5-21 days)      | Clinical response of CO group and Non-CO: 75% and 71.7% ( $p=0.68$ ),<br>hospital mortality: 41.7 % and 38.3% ( $p =0.7$ )    |
| Koomanachai 2007 (41)/ A pragmatic clinical trial            | Not shown                    | 75<br>(78 infections) | CO and Non-CO<br>Mean age: 63.5 (18-103) and 58.9 (27-90) y<br>Mean APACHE: 21.9 and 22.3 | Pneumonia(69.2%),bacteremia and/or catheter related infection(11.5%), other infections (19.2%) | <i>A. baumannii</i> (91%),<br><i>P.aeruginosa</i> (9%)                      | 5mg/kg/day V q12h, adjusted for CrCl<br>average dose of colistin:179.6 mg and average total dose:2.1 g/pt/course | 11.9 days                         | Clinical response 80.8%,<br>microbiological response 94.9%, all cause mortality within 30 days 46.2%                          |
| Pintado 2008 (42), retrospective cohort study                | General ward<br>(68% in ICU) | 60 pts                | 52±21.5 yrs.,<br>APACHE II score were not calculated                                      | Pneumonia (63.3%), intra-abdominal (10%), UTI (8.3%) and the other                             | <i>Acinetobacter</i> spp. (50%), <i>P. aeruginosa</i> (23.3%) and the other | 4.4 mg/kg/day<br>Monotherapy:<br>3.76±0.57 mg/kg<br>and combination therapy: 4.52±1.45 mg/kg                     | 20±9.2 days<br>(range, 3-46 days) | A favorable clinical response: 71.7% (pneumonia 69.4%).<br>Microbiological response: 55%. The 30 day mortality rate was 26.7% |

ตารางที่ 6 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาฟันทโคลิสทิน (43-46)

| References                     | Setting                                   | No. of pt.   | Demographics/<br>Site of infections                             | Pathogen  | Dose/duration  | Mortality rates      | Clinical cure  | Definition of nephrotoxicity  | Nephrotoxicity  |
|--------------------------------|---|--|---|---|--|----------------------|--|---|---|
| Michalopoulos (43) et al, 2005 | ICU                                       | 8  | Mean age:59.6y<br>mean APACHE II<br>14.6/ all pneumonia         | 7 <i>A. baumannii</i><br>1 <i>P. aeruginosa</i>   | Dosage(range):120-480mg/day<br>mean duration 10.5 d  | 1/8 pts<br>(12.5%)   | 7/8 pts (87.5%)  | Not available   | Worsening of renal function: 1 pt   |
| Kwa (44)et al, 2005            | ICU, medical ward (2)                     | 21   | Mean age:60.6±15y<br>Mean APACHE II:<br>23.1±9.1/ all pneumonia | 17 <i>A. baumannii</i><br>4 <i>P. aeruginosa</i>  | 19 pt received 160mg/day, 1pt 180mg/day and another pt 320 mg/day, median duration:14 d          | 10/21 pts<br>(46.7%) | 18/21 pts (85.7%)  | Renal failure: ↓<br>in the estimated creatinine clearance rate                            | No episodes of acute renal failure  |
| Berlana (45) et al, 2005       | ICU(84%), medical(11%), surgical (3) (5%) | 80 pts/85 courses[71 courses aerosol, other IV,IM,IT | Mean age: 57±15 y<br>/Pneumonia 60 courses (64.5%)              | 69 <i>A. baumannii</i> (86%),<br>11 <i>P. aeruginosa</i> (14%)                                  | Mean duration of aerosol: 12±8 d<br>Mean duration of IV or IM:11±6 d,<br>intrathecal :8 and 10 d | 14/80 pts<br>(18%)   | 92%<br>(microbiological cure)  | Nephrotoxicity: a Scr ↑ 50% or 1mg/dl with respect to the baseline level during treatment | 12 courses of IV or IM were recorded. Mean baseline Scr:1.25±0.79 mg/dl. Mean Scr final:1.20±0.64mg/dl. |
| Michalopoulos (46) et al, 2008 | ICU                                       | 60 pts   | Mean age:16.7±5.1 y/ all pneumonia                              | 37 <i>A. baumannii</i> (61.7%), 12 <i>P. aeruginosa</i> (20%) & 11 <i>K. pneumoniae</i> (18.3%) | 176±56 mg  | 15/60 pts<br>(25%)   | Bacteriological and clinical response was present in 50/60 (83.3%) pts | -   | No adverse effects related to inhaled colistin were recorded  |

ตารางที่ 7 ขนาดยาที่แนะนำใน Micromedex Healthcare Series (47) สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีความบกพร่องในการทำงานของไต

| การทำงานของไต                    | ระดับความบกพร่อง |         |          |           |
|----------------------------------|------------------|---------|----------|-----------|
|                                  | ปกติ             | น้อย    | ปานกลาง  | รุนแรง    |
| Plasma creatinine, มก./ 100 มล.  | 0.7-1.2          | 1.3-1.5 | 1.6-2.5  | 2.6-4.0   |
| Urea clearance, % normal         | 80-100           | 40-70   | 25-40    | 10-25     |
| ขนาดยาที่ใช้ (มก.)               | 100-150          | 75-115  | 66-150   | 100-150   |
| ความถี่ของการให้ยาต่อวัน (ครั้ง) | 2-4              | 2       | 1 หรือ 2 | ทุก 36 ชม |
| ขนาดยารวมต่อวัน มก.              | 300              | 150-230 | 133-150  | 100       |
| ขนาดยาที่ใช้ต่อวัน มก./กก./วัน   | 5.0              | 2.5-3.8 | 2.5      | 1.5       |

ตารางที่ 8 ขนาดยาที่แนะนำใน The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2006 (48) สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีความบกพร่องในการทำงานของไต

| ขนาดยาโดยรวมต่อวันปรับตามระดับ CrCl (ลิตร/ชม.) | ขนาดยาที่แนะนำ/วัน                          |
|--|---|
| ผู้ป่วยล้างไต                                  | 80 มก. ในวันที่ล้างไต โดยให้ยาหลังจากล้างไต |
| < 10   | 106.7 มก.                                   |
| 10 – 50  | 160 มก.                                     |
| > 50   | 240-480 มก.                                 |

2.8 ความเป็นพิษและผลข้างเคียง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดของการรักษาด้วยโคลิสตินคือความเป็นพิษต่อไตและระบบประสาท (49)

2.8.1 ความเป็นพิษต่อไต ได้แก่ acute tubular necrosis ซึ่งแสดงให้เห็นโดยผู้ป่วยจะมีระดับ creatinine clearance (CrCl) ลดลง, BUN และระดับ serum creatinine สูงขึ้น การศึกษาความปลอดภัยของโคลิสตินในช่วงก่อนปี ค.ศ. 1983 ไม่แสดงคำจำกัดความของความเป็นพิษต่อไต มีเพียงรายงานที่พบความเป็นพิษต่อไตเป็นจำนวนมาก สาเหตุเพราะการศึกษาส่วนใหญ่ให้โคลิสตินโดยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และให้ขนาดยาสูงกว่าที่แนะนำให้ใช้ในปัจจุบัน (5 มก./กก./วัน) (47) บางการศึกษามีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนผู้ป่วยเกิดความเป็นพิษต่อไตขึ้น ประกอบกับมียาใหม่ที่มีประสิทธิผลครอบคลุมเชื้อได้กว้างและมีความเป็นพิษต่อไตน้อยกว่าโคลิสตินออกสู่

ห้องตลาด จึงทำให้หยุดใช้โคลิสตินไปตั้งแต่ช่วงทศวรรษที่ 1980 จนกระทั่งประมาณ 1 ทศวรรษที่ผ่านมาเอง มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาสูงขึ้นเรื่อย ๆ จึงได้มีการนำโคลิสตินกลับมาใช้ใหม่อีกครั้ง โดยมีรายงานความเป็นพิษต่อไตลดลง ถึงแม้จะยังไม่มีกำหนดค่าจำกัดความของคำว่า “ความเป็นพิษต่อไต” ที่เกิดจากยาชนิดโคลิสตินอย่างเป็นทางการ แต่การศึกษาส่วนใหญ่มักให้นิยามความเป็นพิษต่อไตใกล้เคียงกัน และพบรายงานดังกล่าวไม่เกินร้อยละ 27 ในผู้ป่วยที่มีพื้นฐานการทำงานของไตเป็นปกติ ณ วันที่เริ่มต้นให้โคลิสติน ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่มีพื้นฐานการทำงานของไตบกพร่องตั้งแต่วันที่เริ่มต้นให้ยาโคลิสติน พบรายงานความเป็นพิษต่อไตสูงถึงร้อยละ 62 แต่ไม่สามารถกำจัดปัจจัยกวน เช่น การให้ยาอื่นที่เป็นพิษต่อไตร่วมกับยาโคลิสติน อันได้แก่ ยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ แวนโคมัยซิน แอมโฟเทอริซิน บี เป็นต้น สาเหตุที่งานวิจัยในระยะหลังพบความเป็นพิษต่อไตลดลงอาจเกิดจาก มีการให้สารน้ำเสริม (fluid supplementation) ให้การรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) แก่ผู้ป่วยอย่างทั่วถึง และขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบันเป็นขนาดที่ต่ำกว่าเมื่อครั้งอดีต

2.8.1.1 กลไกการเกิดความเป็นพิษต่อไต คาดว่าเกิดจาก D-amino acid และกรดไขมันที่เป็นส่วนประกอบในโมเลกุลของโพลีมิกซิน โดยกลไกหลักคือ ขอมให้สารต่าง ๆ บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ผ่านเข้าออกได้ง่ายขึ้น เป็นผลให้สารประจุลบ ประจุบวกและน้ำถ่ายเทเข้ามาภายในเซลล์ เกิดเซลล์บวมและแตกออก มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าโคลิสตินเพิ่มการนำกระแสไฟฟ้า (transepithelial conductance) ที่ผ่านเข้าออกเยื่อเซลล์ของกระเพาะปัสสาวะ โดยจะมีผลมากขึ้นแค่ไหนขึ้นกับความเข้มข้นและระยะเวลาที่สัมผัสกับโพลีมิกซิน ดังนั้นสรุปได้ว่าความเป็นพิษต่อไตของโพลีมิกซินขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ (dose dependent)

2.8.1.2 การแสดงทางคลินิกของการเกิดความเป็นพิษต่อไต คือ มีการเพิ่มระดับ serum creatinine และลดระดับ CrCl ซึ่งเป็นอาการแสดงหลักของการใช้โพลีมิกซิน นอกจากนี้อาจเกิดปัสสาวะเป็นเลือด มีโปรตีนหลุดออกมาในปัสสาวะ รวมทั้งเกิด acute tubular necrosis โดยทางพยาธิวิทยาพบว่าท่อไตมีการขยายอย่างผิดปกติ มีการสร้าง epithelial และ polymorphonuclear cell cast พบการสลายและสร้างใหม่ของเซลล์บุผิว ท่อไตมีการแยกจากกันเนื่องจากการสลายของเนื้อเยื่อที่ประกอบด้วยคอลลาเจน (collagenous tissue) ยกเว้นเยื่อเซลล์ที่อยู่ลึก เช่น glomeruli จะไม่ถูกทำลาย

2.8.1.3 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากยาโคลิสติมีเทตโซเดียม ปรากฏขึ้นน้อยกว่ายาโพลีมิกซิน บี ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่ามีปัจจัยใดที่กระตุ้นให้เกิดความเป็นพิษต่อไต แต่พบว่า การให้สารที่เป็นพิษต่อไตร่วมกัน เช่น ยาขับปัสสาวะและยาปฏิชีวนะบางชนิด เช่น อะมิโนไกลโคไซด์ จะเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียงต่อไตได้

2.8.1.4 การรักษา เมื่อพบว่าไตเริ่มถูกทำลาย ควรหยุดยาโพลีมิกซิน และควรให้สารที่ช่วยเร่งการขับยาออกจากร่างกาย เช่น นิดแมนนิทอลเข้าทางหลอดเลือดดำเพื่อช่วยเร่งการขับยาออกและลดระดับยาในร่างกาย การดูแลแบบประคับประคอง เช่น ติดตามปริมาณสารน้ำเข้า-ออก ปริมาณอิเล็กโทรไลต์ อย่างใกล้ชิด การทำ hemodialysis และ peritoneal dialysis จะสามารถขับยาออกจากร่างกายได้ประมาณ 1 มก./ชม.

2.8.1.5 งานวิจัยที่แสดงความสัมพันธ์ของความเป็นพิษต่อไตหลังจากให้ยาชนิดโคลิสตินแก่ผู้ป่วย ตารางที่ 9 และ 10 แสดงความปลอดภัยของยาชนิดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อดื้อยา *A. baumannii* ค.ศ. 1962-1977 และ ค.ศ. 1999 – 2005 ตามลำดับ

2.8.1.5.1 Levin (30) ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือ 152.8 มก./วัน ระยะเวลาเฉลี่ย 12.6 วัน คำจำกัดความของความเป็นพิษต่อไต ดังนี้ ระดับ serum creatinine สูงกว่า 1.5 มก./ดล. หรือ urea clearance สูงกว่า 50 มก./ดล. โดยพบผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเป็นปกติและบกพร่อง เกิดความเป็นพิษต่อไต 11 จาก 41 ราย (ร้อยละ 27) และ 11 จาก 19 ราย (ร้อยละ 58) ตามลำดับ

2.8.1.5.2 Garnacho-Montero (31) ขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ คือ 2.5-5.0 มก./ดล./กก. นิดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม. และผู้ป่วยที่มีระดับการทำงานของไตบกพร่อง จะปรับขนาดยาตามระดับ CrCl (46) ระยะเวลาเฉลี่ยที่ให้ยาเป็น 14.7 วัน คำจำกัดความของความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ คือ ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 มก./ดล. จนทำให้ระดับ creatinine clearance ลดลงจากเดิมมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 หรือจำเป็นต้องได้รับการล้างไต ส่วนผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จะพิจารณาจากระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 หรือระดับ creatinine clearance ลดลงจากเดิมมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 พบรายงานการเกิดความเป็นพิษต่อไตในกลุ่มที่ได้รับยาโคลิสตินและอิมมิพีเนม 5 ราย (ร้อยละ 24) และ 6 ราย (ร้อยละ 42) ตามลำดับ แต่ความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) โดยผู้ป่วย 3 รายในแต่ละกลุ่มจำเป็นต้องได้รับการล้างไต แต่ไม่มีผู้ป่วยรายใดจำเป็นต้องหยุดยา

2.8.1.5.3 Markou (32) ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือ 240 มก. ทุก 8 ชม. และระยะเวลาที่ให้ยาเฉลี่ย 13.5 วัน คำจำกัดความของความเป็นพิษต่อไต คือ ระดับ serum creatinine สูงกว่า 1 มก./ดล. พบการเกิดความเป็นพิษต่อไต 3 ราย (ร้อยละ 14.3) โดยมีผู้ป่วย 1 ราย จำเป็นต้องได้รับการล้างไตในระหว่างที่ให้ยาโคลิสติน

2.8.1.5.4 Falagas (33) ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือ 352 มก./วัน และระยะเวลาเฉลี่ยที่ให้ยา 43.4 วัน เห็นได้ว่าระยะเวลาที่ให้ยาโคลิสตินในการศึกษานี้ค่อนข้างนาน เนื่องจากวัตถุประสงค์หลักของงานวิจัย เพื่อติดตามอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตในกรณีที่ให้ยาเป็นเวลานาน (มากกว่า 4 สัปดาห์) ค่าจำกัดความของความเป็นพิษต่อไต คือ ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 จนทำให้ระดับ serum creatinine สูงกว่า 1.3 มก./ดล. หรือจำเป็นต้องได้รับการล้างไต ผลพบว่าผู้ป่วยเพียง 1 ราย เกิดความเป็นพิษต่อไต (ร้อยละ 5.8)

2.8.1.5.5 Kasiakou (34) ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือ 360 มก./วัน และระยะเวลาเฉลี่ยที่ให้ยา 21.3 วัน ค่าจำกัดความของความเป็นพิษต่อไต คือ ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 จนทำให้ระดับ serum creatinine มากกว่า 1.3 มก./ดล. หรือจำเป็นต้องได้รับการล้างไต พบผู้ป่วยเกิดความเป็นพิษต่อไต 4 จาก 80 ราย (ร้อยละ 8.0) โดยในจำนวนนี้ 2 ราย จำเป็นต้องได้รับการล้างไต

2.8.1.5.6 Michalopoulos (35) ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือ 240 มก. ทุก 8 ชม. และระยะเวลาเฉลี่ยที่ให้ยา 18.6 วัน ค่าจำกัดความของความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ คือ ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 มก./ดล. ส่วนผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จะพิจารณาจากระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นจากเดิมอย่างน้อย 2 เท่า พบรายงานการเกิดความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเป็นปกติและบกพร่อง เป็น 3 จาก 35 ราย (ร้อยละ 8.6) และ 5 จาก 8 ราย (ร้อยละ 62.5) ตามลำดับ

2.8.1.5.7 Petrosillo (36) ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือ 160 มก. ทุก 8 ชม. และระยะเวลาเฉลี่ยที่ให้ยาเป็น 12 วัน งานวิจัยนี้ไม่ได้กำหนดค่าจำกัดความของความเป็นพิษต่อไต แต่ได้รายงานว่าพบผู้ป่วยเกิดความเป็นพิษต่อไต 1 จาก 14 ราย (ร้อยละ 7.1) โดยระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นเป็น 2.8 มก./ดล.

2.8.1.5.8 Reina (37) ขนาดยาที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือ 1.2-5 มก./กก./วัน ทุก 8 ชม. ขนาดยาสูงสุด 300 มก./วัน และระยะเวลาเฉลี่ยที่ให้ยาเป็น 13 วัน ค่าจำกัดความของความเป็นพิษต่อไต คือ ระดับ serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 2 มก./ดล. จนทำให้ระดับ creatinine clearance ลดลงจากเดิมมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 หรือจำเป็นต้องได้รับการล้างไต ผลพบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดความเป็นพิษต่อไต โดยระดับ serum creatinine ก่อนและหลังได้รับยาโคลิสตินเป็น  $2.3 \pm 0.5$  และ  $2.5 \pm 0.6$  มก./ดล. ตามลำดับ

2.8.1.5.9 Falagas (38) ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือ 160 มก. ทุก 8 ชม. และระยะเวลาที่ให้ยาเฉลี่ย 13.9 วัน ค่าจำกัดความของความเป็นพิษต่อไต คือ ระดับ serum

creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 จนทำให้ระดับ serum creatinine มากกว่า 1.3 มก./ดล. หรือ จำเป็นต้องได้รับการล้างไต พบการเกิดความเป็นพิษต่อไต 2 ราย จาก 27 ราย (ร้อยละ 7.0)

2.8.1.5.10 Kallel (39) ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือ 440 มก./วัน และระยะเวลาเฉลี่ยที่ให้ยาเป็น 9.3 วัน คำจำกัดความของความเป็นพิษต่อไต คือ ระดับ serum creatinine มากกว่า 1.7 มก./ดล. และหรือ blood urea nitrogen (BUN) มากกว่า 28 มก./ดล. พบผู้ป่วยเกิดความเป็นพิษต่อไต ร้อยละ 13.5

2.8.1.5.11 Kallel (40) ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือ 160 มก. ทุก 8 ชม. และระยะเวลาเฉลี่ยที่ให้ยาเป็น 9.5 วัน คำจำกัดความของความเป็นพิษต่อไต คือ ระดับ serum creatinine มากกว่า 1.7 มก./ดล. และหรือ blood urea nitrogen (BUN) มากกว่า 28 มก./ดล. ผลพบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดความเป็นพิษต่อไต โดยระดับ serum creatinine หลังจากได้รับยา โคลิสตินและอิมมิพีนემเป็น  $0.9 \pm 0.2$  มก./ดล. และ  $0.9 \pm 0.3$  มก./ดล. ตามลำดับ และระดับ BUN เป็น  $16.2 \pm 5.6$  มก./ดล. และ  $17.6 \pm 6.4$  มก./ดล. ตามลำดับ

2.8.1.5.12 Pompan Koomanachai (41) ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือ 5 มก./กก. ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชม. ปรับขนาดยาตามระดับ creatinine clearance (ไม่แสดงรายละเอียด) และระยะเวลาที่ให้ยาเฉลี่ยเป็น 11.9 วัน คำจำกัดความของความเป็นพิษต่อไต คือ ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 เท่าจากเดิม หรือระดับ creatinine clearance ลดลงจากเดิมอย่างน้อยร้อยละ 30 ผลพบว่าเกิดความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ โคลิสติน และนัน-โคลิสตินเป็นร้อยละ 30.8 และ 66.7 ตามลำดับ ( $p = 0.02$ )

2.8.1.5.13 Pintado (42) ขนาดยาเฉลี่ยในการวิจัย  $4.42 \pm 1.39$  มก./กก. (2-10.6 มก./กก.) ระยะเวลาที่ให้ยาเฉลี่ย  $20 \pm 9.2$  วัน (3-46 วัน) คำจำกัดความของความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่มีพื้นฐานการทำงานของไตปกติ (serum creatinine ต่ำกว่า 1.4 มก./ดล.) คือ ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นจนสูงกว่า 2 มก./ดล. ส่วนผู้ป่วยที่มีพื้นฐานการทำงานของไตบกพร่อง คือ ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นจากเดิมตั้งแต่ร้อยละ 50 หรือประสิทธิภาพการทำงานของไตลดลงจนต้องล้างไต ผลพบว่าเกิดความเป็นพิษต่อไตร้อยละ 10.9 ในจำนวนนี้ร้อยละ 66.7 เป็นผู้ป่วยที่มีพื้นฐานการทำงานของไตบกพร่องอยู่เดิม

2.8.2 ความเป็นพิษต่อระบบประสาท (49) เมื่อพิจารณาจากรายงานในอดีต พบอุบัติการณ์ต่ำกว่าความเป็นพิษต่อไต โดยพบ paresthesia เป็นร้อยละ 27 และ 7.3 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินเข้าหลอดเลือดดำและเข้ากล้ามเนื้อ ตามลำดับ ในระหว่างปีค.ศ. 1964 – 1973 มีรายงานว่าพบผู้ป่วยที่หยุดหายใจ (respiratory apnea) โดยคาดว่าเกี่ยวเนื่องกับการใช้โพลีมิกซินชนิดฉีดเข้า

กล้ามเนื้อจำนวน 8 ราย หลังจากนั้นไม่พบอุบัติการณ์ของการเกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาท อันเนื่องจากการใช้ยาโพลีไมกซิน เช่น neuromuscular blockade หรือ apnea ในช่วงเวลา 15 ปีที่ผ่านมา

2.8.2.1 กลไกการออกฤทธิ์ คาดว่าเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างโพลีไมกซินกับ เซลล์ประสาท ซึ่งมีส่วนประกอบหลักเป็นไขมัน นอกจากนี้ยังขึ้นกับความเข้มข้นของยา โพลีไมกซินในกระแสเลือดอีกด้วย การปิดกั้นระบบประสาทเกี่ยวข้องกับ presynaptic action ของยา โพลีไมกซิน โดยไปแย่งจับกับ receptor site และปิดกั้นการหลั่งของอะซีทิลโคลีน ที่บริเวณ synaptic gap นอกจากนี้มีผู้วิจัยท่านอื่นได้อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ว่าแบ่งเป็น 2 ระยะ โดยระยะที่ 1 เป็น ช่วงที่โพลีไมกซินไปแย่งอะซีทิลโคลีนจับกับ receptor sites ซึ่งเป็นช่วงเวลาสั้น ๆ หลังจากนั้นระยะ ที่ 2 เกิด depolarization phase ซึ่งมีสาเหตุจากปริมาณแคลเซียมลดลง และผู้ป่วยอาจชักได้ โดย ระยะนี้ใช้เวลานานกว่าระยะแรก โดยสรุปได้ว่าความเป็นพิษต่อระบบประสาทขึ้นกับขนาดยา (dose-dependent)

2.8.2.2 การแสดงทางคลินิก ได้แก่ อาการเวียนศีรษะ, ฐึ่สึกหมุน, กล้ามเนื้อ อ่อนแรง ภาวะกล้ามเนื้อเสียสหการ (ataxia), ภาวะง่วงงุน, อาเจียน, ความรู้สึกล้มผัสเพี้ยนส่วน ปลาย, ใบหน้า, และปาก, หูไม่ได้ยินบางส่วน, หนังตาตกทั้งสองข้าง, การมองเห็นผิดปกติ, สับสน, อาการหลอน, เคลื่อนไหวหรือกลืนลำบาก, อาการพูดคำคละละเลื้อน (slurred speech), หายใจสั้น, ชัก, กล้ามเนื้อร่วมประสาทถูกปิดกั้นหรือหยุดหายใจ โดยการปิดกั้นระบบกล้ามเนื้อร่วมระบบ ประสาทมักทำให้เกิดกลุ่มอาการคล้าย myasthenia ส่วนระบบหายใจล้มเหลวจนหยุดหายใจ อันมี เหตุมาจากกล้ามเนื้อที่ใช้ในระบบหายใจเป็นอัมพาต (respiratory muscle paralysis) หรือปลาย ประสาทขา อาการดังกล่าวมักไม่ร้ายแรง และสามารถหายเองได้ กลไกการเกิดไม่เกี่ยวข้องกับการ รมกวนการนำของสารสื่อประสาท (nerve transmission) มีการศึกษาหนึ่งในปี ค.ศ. 1970 ได้ ประเมินความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสทิมิเทตเข้ากล้ามเนื้อ ในผู้ป่วยที่ใช้ยาทั้งหมด 317 ครั้ง พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาท ร้อยละ 83 เกิดผลข้างเคียงภายใน 4 วันแรกของ การใช้ยา

2.8.2.3 ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) และการให้ยา โพลีไมกซินร่วมกับยา muscle-relaxants, narcotics, sedatives, anesthetic drugs หรือ corticosteroids รวมถึงเพศ อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาทด้วย โดยพบในเพศหญิงบ่อย กว่า และผู้ป่วยที่เป็น myasthenia gravis หรือมีการทำงานของไตผิดปกติจะเกิดการปิดกั้นของ ระบบกล้ามเนื้อร่วมประสาทและระบบการหายใจเป็นอัมพาตได้ง่ายกว่า



2.8.2.4 การรักษา ถ้าความเป็นพิษนั้นไม่รุนแรง อาการจะค่อย ๆ ดีขึ้น หลังจากหยุดยา ในกรณีที่เกิดระบบกล้ามเนื้อส่วนประสาทถูกปิดกั้นควรรีบหยุดยาทั้งหมดที่มีโอกาสทำให้เกิดอาการดังกล่าว และให้การรักษาแบบประคับประคอง เช่น ถ้าผู้ป่วยหยุดหายใจ ควรใส่เครื่องช่วยหายใจ ผู้ป่วยที่ไตวายเฉียบพลันควรทำการล้างไต การฉีดแคลเซียมและโคลีนเอสเทอเรส อินฮิบิเตอร์ เข้าทางหลอดเลือดดำเช่น นิโอสติกมีน และอีโดโรโฟเนียม เป็นต้น ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด

2.8.2.5 งานวิจัยที่แสดงความสัมพันธ์ต่อระบบประสาทหลังจากให้ยาฉีด โคลิสตินแก่ผู้ป่วย (ตารางที่ 9 และ 10)

2.8.2.5.1 Falagas (33) รายงานผู้ป่วย 1 จาก 17 ราย โดยได้รับยา โคลิสติน 19 ครั้ง (ร้อยละ 5.3) เกิด polyneuropathy หลังจากได้รับยาโคลิสติน ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้รับยาเป็นเวลา 35 วัน อาการดังกล่าวดีขึ้นหลังจากหยุดยา

2.8.2.5.2 Kasiakou (34) รายงานผู้ป่วย 1 จาก 50 ราย โดยได้รับยา โคลิสติน 54 ครั้ง (ร้อยละ 1.8) เกิด polyneuropathy หลังจากได้รับยาโคลิสตินไป 25 วัน แต่การรักษายังคงดำเนินต่อไปอีก 11 วัน อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวดีขึ้นทั้งที่ยังไม่ได้หยุดยา

2.8.2.5.3 Kallel (39) รายงานผู้ป่วย 1 จาก 78 ราย โดยได้รับยา โคลิสติน 78 ครั้ง (ร้อยละ 1.3) เกิด diffuse muscular weakness และผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหลังจากหยุดยา

2.8.2.5.4 Kallel (40) รายงานผู้ป่วย 1 จาก 60 ราย โดยได้รับยา โคลิสติน 54 ครั้ง (ร้อยละ 1.7) เกิด diffuse muscular weakness และผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหลังจากหยุดยา

2.8.2.5.5 Levin (30), Garnacho-Montero (31), Markou (32), Michalopoulos (35), Pornpan Koomanachai (41) และ Pintado (42) รายงานว่าไม่พบผู้ป่วยที่เกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาทหลังจากได้รับยาฉีด โคลิสติน โดยมีเพียงงานวิจัยของ Garnacho-Montero (31) และ Pintado (42) ที่มีการตรวจทางด้าน electrophysiological ณ วันสุดท้ายที่ผู้ป่วยได้รับยาโคลิสติน เพื่อค้นหา neuromuscular transmission blockade และ polyneuropathy ที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยาโคลิสติน ส่วนงานวิจัยที่เหลือไม่ระบุให้ชัดเจนว่าได้มีการตรวจประเมินอาการทางคลินิกที่บ่งชี้ถึงความเป็นพิษต่อระบบประสาทอันเนื่องมาจากยาโคลิสติน

2.8.3 ผลข้างเคียงอื่น ๆ (49) การศึกษาอื่น ๆ มีรายงานปฏิกิริยาแพ้ยาโคลิสทิมิตตโซเดียม ประมาณร้อยละ 2 (การศึกษาของ Koch-Weser ค.ศ. 1970 ที่รายงานโดย Falagas (49)) และอีกงานวิจัยหนึ่งพบอาการคันเพียงเล็กน้อยซึ่งไม่จำเป็นต้องหยุดยา ร้อยละ 22 (การศึกษาของ Olesen ค.ศ. 1967 ที่รายงานโดย Falagas (49))

2.8.3.1 กลไกการเกิดพิษของผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง เช่น อาการคัน ไข้จากยา คาดว่าเป็นผลจาก irritative effects ของโพลีเมกซินในรูปแบบที่ออกฤทธิ์ ทำให้เกิดการหลั่งของฮิสตามีน โดยพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาโพลีเมกซิน บี มากกว่าโคลิสติน

2.8.3.2 การแสดงทางคลินิก นอกจากอาการคันแล้ว ผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อมีรายงานความเป็นพิษต่อตับ (การศึกษาของ Katz ค.ศ. 1963 ที่รายงานโดย Falagas (49)) แสดงให้เห็นโดยมีระดับ serum glutamic oxaloacetic transaminase สูงขึ้นและกลับสู่ค่าปกติหลังจากหยุดยา นอกจากนี้มีการศึกษาทางพยาธิวิทยาในตับของผู้ป่วยที่เสียชีวิตไปแล้ว พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงในเซลล์ตับแบบไม่เฉพาะเจาะจง โดยพบช่องว่างในเซลล์ตับบริเวณ centrilobular และการขาดเลือด นอกจากรายงานนี้แล้วไม่พบการศึกษาในหลอดทดลองหรืองานวิจัยทางคลินิกที่แสดงถึงความเป็นพิษต่อตับ

2.8.3.3 ปัจจัยเสี่ยง พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเบซิทราซินจะมีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิดปฏิกิริยาแพ้จากการใช้โพลีเมกซิน เนื่องจากเกิดการแพ้ข้ามกลุ่ม (cross-reaction)

2.8.3.4 การรักษา หยุดใช้ยาโพลีเมกซิน ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคอง

## 2.8.4 การป้องกันผลข้างเคียง (49)

2.8.4.1 ปรับขนาดยาให้เหมาะสมตามการทำงานของไต โดยต้องติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างใกล้ชิด ได้แก่ การวิเคราะห์ปัสสาวะ, ระดับ serum creatinine ปริมาณปัสสาวะในแต่ละวัน ส่วนความเป็นพิษต่อระบบประสาทควรติดตามสถานะของระบบประสาทในแต่ละวันหลังจากเริ่มใช้ยา

2.8.4.2 หลีกเลี่ยงการให้สารที่เป็นพิษต่อไตหรือระบบประสาทร่วมกับการให้ยาโพลีเมกซิน

2.8.4.3 การให้ยาเกิดขนาด ไม่มียาต้านพิษโดยเฉพาะ ควรรีบหยุดยาและให้การรักษาแบบประคับประคองต่อไป

2.8.4.4 ปฏิกริยาระหว่างยา การใช้ยาโพลีมิกซินร่วมกับยาที่เป็นพิษต่อระบบประสาท ได้แก่ ทูโบคิวรารีน ซัคซินิลโคลิน แกลลามีน เดคาเมโทเนียม และโซเดียม ซิเตรท อาจกระตุ้นให้เกิดการปิดกั้นระบบประสาทกล้ามเนื้อได้ ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน นอกจากนี้ การให้ร่วมกับยาอะมิคาซิน (47) พบรายงานการเกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาทด้วยเช่นกัน

สรุปสาเหตุที่ในปัจจุบันพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาฉีดโคลิสตินต่ำกว่าในอดีต  
(24)

1. ในอดีตที่ยังไม่มีรูปแบบโคลิสตินฉีดเข้าหลอดเลือดดำ มีการนำโคลิสตินในรูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อมาฉีดเข้าหลอดเลือดดำแทน ยาดีบุกเคน ไฮโดรคโลไรด์ ซึ่งเป็นยาชาติผสมอยู่ในตำรับยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เป็นสารที่เสริมให้เกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาทได้
2. ขนาดยาที่ใช้ในงานวิจัยในอดีตเป็นขนาดที่สูงกว่าขนาดยาในปัจจุบัน และยาโพลีมิกซิน มีกลไกการเกิดความเป็นพิษต่อไตและระบบประสาทโดยขึ้นกับขนาดยา (dose dependent)
3. กระบวนการผลิตยา มีความบริสุทธิ์มากขึ้น
4. มีการให้สารน้ำเสริม (fluid supplementation) และให้การรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) อย่างทั่วถึงมากขึ้น

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 9 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อค็อกเซีย *A. baumannii* จากค.ศ. 1962-1977 (49)

| References         | Setting                    | No. of pt. | Demographics  | Administration dose/duration  | Nephrotoxicity   | Neurotoxicity  | Other toxicities   |
|--------------------|----------------------------|------------|---------------|---|--|--|--|
| Fekety et al, 1962 | Medical wards              | 48         | -             | IV, Adults: 150 mg q12 h children: 5 to 10 mg/kg/day.<br>Duration: at least 10 days   | 12 pts had transient mild elevation of BUN (average increase 14 mg/dl) and returned to normal. 5 pts had prolonged elevation of BUN (average increase 50 mg/dl) and returned to normal   | 13/48 pts paresthesias;<br>3/48 pts ataxia   | 3/48 pts pruritus.<br>No drug fever, hepatic or bone marrow toxicity |
| Katz, 1963         | Medical wards              | 1          | 64 y old male | IM, 6.5 mg/kg/day (150 mg q8 h) for 12 days (he received concurrently kanamycin IM for 2 days and after colistin therapy chloramphenicol)                 | BUN increased from normal baseline values to 44 mg/dl (drug was stopped). The BUN continued to rise and then began to return to normal. Postmortem examination of the kidney revealed findings compatible with drug induced nephrotoxicity | -  | Possible hepatotoxicity  |
| Manm, 1963         | Medical and surgical wards | 62         | -             | IM and topical<br>Topically: 1% or 2% solution q4h or q12h.<br>Duration (range): 2 to 7 d IM (range):150 to 300 mg/day.<br>Duration(range): 1.5 to 19 day | Topically: no side effects   | Topically: no side effects, IM:15/55 pts reported one or more of the following: lethargy, dizziness, nausea, confusion, slurred speech, numbness, paresthesias, pruritus, pain at injfection | Topical: no side effects   |

ตารางที่ 9 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อค็อกเซีย *A. buamannii* จากค.ศ. 1962-1977 (49) (ต่อ)

| References         | Setting       | No. of pt.   | Demographics         | Administration dose/duration   | Nephrotoxicity  | Neurotoxicity  | Other toxicities                           |
|--------------------|---------------|--------------|----------------------|--|---|--|--|
| Pines et al, 1963  | Medical wards | 11<br><br>14 | -                    | IM, Dosage: 120 mg q12h for a week and continued for a further week if the pt was improving (2 pts received 160 mg q8h for 5 days and then 240 mg q8h)<br><br>Dosage (range): 80 mg q12h to 120 mg q8 h for 7 or more days | No renal toxicity   | 2 pts trigeminal paresthesia   | 1 pt developed follicular rash of the face |
| Beines et al, 1964 | Medical wards | 8            | Age (range): 25-69 y | IV, Dosage: 2 to 2.5 mg/kg q12h<br>.Duration (range): 8 to 14 days.  | 8 pts fall in creatinine clearance (range: 16.5 to 38 ml/min) and increase in serum creatinine (range: 0.2 to 2 mg/ dl) | No neurotoxicity   | No pruritus                                |
| Perkins , 1964     | Medical wards | 1            | 50 y old male        | IM, Dosage: 300 mg/day for 5 days, then 200 mg/day for 4 days  | Urinary retention, rise in blood urea nitrogen  | Difficulty in breathing, dysphagia, generalized weakness, hallucinations, apnea requiring intubation | -  |

ตารางที่ 9 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อค็อกเซีย *A. baumannii* จากค.ศ. 1962-1977 (49) (ต่อ)

| References         | Setting       | No. of pt.     | Demographics                  | Administration dose/duration   | Nephrotoxicity | Neurotoxicity   | Other toxicities  |
|--------------------|---------------|----------------|-------------------------------|--|----------------|---|---|
| Parisi et al, 1965 | Medical wards | 1              | 66 y old female with azotemia | IM, Dosage: 150 mg q 12 h for 8 days. Cumulative dose: 2,550 mg and arm weakness | -              | 7th day of colistin: circumoral paresthesias; 8th day: vomiting, difficulty in breathing, moving, speaking, and became apneic; 10th day: grand mal seizures followed by transient right facial and arm weakness | -   |
| Rodger et al, 1965 | Medical wards | 17(19) courses | Age (range): 33-90 y          | IM, Total cumulative dose (range):0.56 gr to 2.4 gr                              | -              | 8 pts dizziness – vertigo (1 pt discontinued), 5 pts oral paresthesias  | 3 pts pain at site of injection, 3 pts nausea/vomiting, 2 pts pruritus/rash |
| Gold et al, 1965   | Medical wards | 1              | -                             | IM, 75 mg q 12h  | -              | Episodes of ptosis, muscular weakness of the face and of the extremities  | -   |

ตารางที่ 9 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อค็อกเซีย *A. baumannii* จากค.ศ. 1962-1977 (49) (ต่อ)

| References           | Setting                          | No. of pt. | Demographics   | Administration dose/duration   | Nephrotoxicity   | Neurotoxicity  | Other toxicities   |
|----------------------|----------------------------------|------------|--|--|--|--|--|
| Tallgren et al, 1965 | Medical wards (renal department) | 25         | 12 males, 13 females.<br>Age (range): 14 to 66 yrs. All with impaired renal function | IM, Dosage (range): 160 mg to 352 mg/day. Duration (average): 8.5 days | 9/25 pts (36%) had an increase in plasma creatinine levels | -  | -  |
| Anthony et al, 1966  | Medical wards                    | 1          | 47 ys old female   | IM 100 mg q8h  | -  | Perioral paresthesia, numbness in the hands, weakness, ataxia, lightheadedness, shortness of breath, apnea | Nausea, itching of the face, hands, and arms (no visible rash) |
| Brumfitt et al, 1966 | Medical wards                    | 21         | All had urinary tract abnormalities or had undergone prostatectomy                   | IM, Dosage: 120 mg q8h for 7 days                                      | No constant effect on creatinine clearance was observed    | -  | -  |

ตารางที่ 9 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อค็อกเซีย *A. buamannii* จากค.ศ. 1962-1977 (49) (ต่อ)

| References         | Setting                      | No. of pt. | Demographics  | Administration dose/duration   | Nephrotoxicity   | Neurotoxicity   | Other toxicities      |
|--------------------|------------------------------|------------|---|--|--|---|-----------------------|
| Elwood et al, 1966 | Medical wards                | 4 (ARF)    | Age (range): 41 to 75 yrs. All with preexisting renal disease | IM, Dosage: 5 to 6.3 mg/kg/day.<br>Duration (range): 3 to 12 days  | Acute tubular failure (3 pts acute tubular necrosis, 1 pt recovered) | Retrosternal discomfort<br>1 pt   |                       |
| Gold et al, 1966   | Medical wards                | 1          | 48 y female   | IM, 75 mg q12h (she also received chloramphenicol 500 mg q6h po)   | -  | Diplopia and bilateral eye ptosis, weakness of neck flexion, difficulty in raising her arms | -                     |
| Zauder et al, 1966 | Department of anesthesiology | 1          | 49 y female (nephrolithiasis)                                 | IM, 75 mg q12 h (she also received chloramphenicol 500 mg q4h po and sulfisoxazole 1 g q4h po)                             | -  | Post-operative apnea  | -                     |
| Olesen et al, 1967 | Medical and surgical wards   | 23         | Males, moderately to severely ill                             | IV, Dosage (range): 1.1 to 5 mg/kg/day q12h for 6 to 7 days (in 2 cases the treatment was discontinued after 2 and 3 days) | 6/23 pts (26.1%) renal impairment,<br>7/23 (30.4%) pts albuminuria   | 1 pt circumoral paresthesia   | 5/23 pts mild itching |



ตารางที่ 9 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อค็อกเซีย *A. baumannii* จากค.ศ. 1962-1977 (49) (ต่อ)

| References             | Setting                         | No. of pt. | Demographics   | Administration dose/duration  | Nephrotoxicity | Neurotoxicity  | Other toxicities |
|------------------------|---------------------------------|------------|--|---|----------------|--|------------------|
| Curtis et al, 1968     | Medical wards                   | 7          | Age (range): 28 to 48 yrs. 4 females, 3 males; all had terminal and irreversible renal failure | IV , 2 to 3 mg/kg(1 dose)   | -              | 2 pts mild dizziness and instability   | -                |
| Lendesmith et al, 1968 | Medical wards (resp. care unit) | 11         | Age (range): 36 to 74 years. 4 females, 7 males; all had acute or chronic renal disease        | Colistimethate sodium (IM), polymyxin B(IM or IV), dosage of colistimethate sodium (range): 100 to 400 mg/day. Duration (range): 1 to 29 doses or 1 to 15 days. Dosage of polymyxin B: 50 mg (1 dose) IM (1 pt) and 100 mg (1 dose) IV (1 pt) | -              | All pts at their admission had apnea that recovered in all cases. Paresthesias 2 , diplopia 3 , difficulty in swallowing 3, ptosis 2,generalized weakness 3,blurring of vision 1, slurred speech 1, lethargy 1 , coma1 pt. | -                |

ตารางที่ 9 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อค็อกเซีย *A. buamannii* จากค.ศ. 1962-1977 (49) (ต่อ)

| References            | Setting                    | No. of pt.        | Demographics                    | Administration dose/duration  | Nephrotoxicity   | Neurotoxicity  | Other toxicities   |
|-----------------------|----------------------------|-------------------|---------------------------------|---|--|--|--|
| Ito et al, 1969       | Medical wards              | 1                 | 14 y male (with acute leukemia) | IV, dosage: 5 mg/kg/day for 5 days, then increased to 7 mg/kg/day on day 6, 10 mg/kg/day on day 7, and 17 mg/kg/day on day 9. Duration: 14 days | Acute tubular necrosis   | -  | -  |
| Koch-Weser et al,1970 | Medical and surgical wards | 288 (317 courses) | -                               | IM, 205 courses received a total of <1 gr, 69 courses 1 to 2 gr, 43 courses > 2 gr. All courses were administered IM q12 h                      | Total: 64/317 (20%) courses (renal insufficiency 63 pts, acute tubular necrosis 6 pts, hematuria 1 pt) | Total: 23/317 courses (paresthesias 15, respiratory insufficiency and apnea 6, nausea and vomiting 4, dizziness 3, muscular weakness 2, peripheral neuropathy, confusion, psychosis, convulsive seizure 1 pt each) | Total allergic reactions: 7/317 (drug fever 3 pts, eosinophilia 2 pts, macular eruption 2 pts, urticarial eruption 1 pt) |

ตารางที่ 9 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อค็อกเซีย *A. buamannii* จากค.ศ. 1962-1977 (49) (ต่อ)

| References          | Setting                       | No. of pt. | Demographics                | Administration dose/duration   | Nephrotoxicity  | Neurotoxicity   | Other toxicities |
|---------------------|-------------------------------|------------|-----------------------------|--|---|---|------------------|
| Rose et al, 1970    | Medical wards and ICU         | 20         | Age (range): 23 to 81 years | aerosol ,<br>Group 1: 50 mg q8h for 7 days.<br>Group 2: 100 mg q8h for 7 days                    | No toxic symptoms   | 1 pt experienced palpitations and a sensation of chest tightness (treatment was discontinued) | -                |
| Price et al, 1970   | ICU, neurosurgical department | 14         | Age(range):31-71 y          | Mean duration: 9.7 days.<br>Dosage: total 2,080 mg/day: 800 mg IM, 800 mg IV, and 480 mg aerosol | In all pts a considerable fall in creatinine clearance and rises in blood urea and serum creatinine levels were observed. 5 pts developed acute tubular necrosis (histological confirmed). In 6 pts renal function returned to normal | -   | -                |
| Randall et al, 1970 | Department of renal disease   | 1          | 41 y                        | Route of administration not reported<br>Duration: 7 days.<br>Dose:6.3mg/kg/day                   | Severe oliguric renal failure   | -   | -                |

ตารางที่ 9 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อค็อกเซีย *A. buamannii* จากค.ศ. 1962-1977 (49) (ต่อ)

| References           | Setting                             | No. of pt. | Demographics  | Administration dose/duration   | Nephrotoxicity  | Neurotoxicity   | Other toxicities |
|----------------------|-------------------------------------|------------|---|--|---|---|------------------|
| Tripathi et al, 1970 | Medical wards(urology department)   | 1          | 33 year old male with a solitary kidney                   | IM, 25 mg q6h for 5 days and 250 mg q6h for 1 day  | Increase in serum creatinine levels compared to baseline levels (1.1 mg/dl to 3 mg/dl) returned to approximately normal values after 6 months | Muscular weakness, generalized paresthesias, speech disturbances, ptosis, hypotonia, areflexia, ataxia, difficulty in breathing | -                |
| Decker et al, 1971   | Department of neurology             | 1          | 70 y male with myasthenia gravis                          | IM, 150 mg (one injection)   | -   | 2 hours after the injection: muscular weakness; 30 minutes later he developed respiratory arrest                                | -                |
| Duncan, 1973         | Medical wards (hemodialysis center) | 2          | Case 1: 16 year old female.<br>Case 2: 23 year old female | IM, Case 1: 150 mg q6h 1st day, 150 mg q4h 2nd day (20 mg/kg/day) Case 2: 180, 240, 180, 120 mg in divided doses on 1st, 2nd, 3rd, 4th day, respectively | Both pts developed acute renal failure  | Case 1: neuromuscular blockade that resulted in quadriplegia, apnea, cardiac arrest Case 2: circumoral – acral paresthesias     | -                |

ตารางที่ 9 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อคือยา *A. buamannii* จากค.ศ. 1962-1977 (49) (ต่อ)

| References                | Setting       | No. of pt. | Demographics | Administration dose/duration | Nephrotoxicity    | Neurotoxicity   | Other toxicities |
|---------------------------|---------------|------------|--------------|------------------------------|-------------------|---|------------------|
| Vanhaeverbeek et al, 1974 | Medical wards | 1          | 66 y male    | IM, 480 mg/day for 60 days   | No renal toxicity | Total ophthalmoplegia, flaccid paralysis of both upper limbs, reduced speech fluency, difficulty in finding words, apathy | -                |

ตารางที่ 10 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อคือยา *A. baumannii* จากค.ศ.1999-2007 (30-42)

| References  | Setting  | No. of pt.                                     | Demographics   | Dose/duration   | Definition of nephrotoxicity   | Nephrotoxicity   | Neurotoxicity  | Other toxicities |
|---|--|--|--|---|--|--|--|------------------|
| Levin (30) et al, 1999                                    | ICU (52%),<br>transplant unit(13%),<br>surgical&medical wards(35%) | 59   | Mean age: 42.1 yrs.<br>APACHE II:<br>13.1±7.0                                      | Mean dose 152.8mg<br>(60-300mg)<br>Mean duration /<br>12.6days (2-34 days)            | -  | 27% with normal baseline renal function had mean ↑ Scr 0.9±0.6mg/dl and 58% with abnormal baseline renal function had mean ↑ Scr 1.5±1.4 mg/dl | No neuromuscular disorders   | -                |
| Garnacho-Montereio (31) et al, 2003/<br>prospective study | ICU  | 21 pts<br>colistin(CO),14<br>pts imipenem (IM) | CO and IM: Mean age:56.9±13.1 and 64.5±11years<br>Mean APACHE: 19.6±7.2 and 20.5±7 | Dosage of colistin: 2.5-5 mg/kg V q8h<br>Mean duration: : 14.7 ±4.1 and 13.2±4.2 days | In pts with normal renal function (Cr<1.2) : Cr > 2 as ↓CrCl ≥ 50% of the base line or need for RRT<br>In pts with abnormal renal function (Cr > 1.2) : ↑Cr ≥ 50% or ↓CrCl ≥ 50% of the baseline | CO (24%), IM (42%)   | The electrophysiological study (EPS) : no sign of neuromuscular blockade | -                |

ศูนย์วิจัยทางการแพทย์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 10 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อคือยา *A. baumannii* จากค.ศ.1999-2007 (30-42) (ต่อ)

| References  | Setting                                 | No. of pt.                             | Demographics                                | Dose/duration   | Definition of nephrotoxicity   | Nephrotoxicity  | Neurotoxicity  | Other toxicities          |
|---|---|--|---|---|--|---|--|---------------------------|
| Markou (32) et al, 2003/ Prospective study                          | ICU                                     | 24 with sepsis, 26 courses of colistin | Mean age: 44.3 yrs<br>mean APACHE II: 20.6  | Dosage:240mgVq8h,<br>mean duration 13.5 days (4-24 days)  | Renal failure: Scr > 1 mg/dl during treatment                              | 14.3%, only 1 pt required continuous venovenous hemodiafiltration | No clinically apparent neuromuscular blockade                                  | -                         |
| Falagas (33) et al, 2005/ retrospective observational cohort study  | Mainly ICU pts.                         | 17 (19 courses)                        | Median age: 51 yrs.<br>median APACHE II: 14 | Mean dose: 352mg±158 mg/day ,mean duration 43.4±14.6 days | Renal failure: ↑>50% of baseline Scr to a value >1.3 mg/dl or required RRT | Only 1 pt had renal failure                                       | No apnea or NMB, 1 pt polyneuropathy which improved after the end of treatment | No hepatobiliary toxicity |
| Kasiakou (34) et al, 2005/ retrospective observational cohort study | ICU (80%), medical&surgical wards (20%) | 50 (54 episodes)                       | Mean age: 59.2 yrs.<br>Mean APACHE II: 16.1 | Mean dose: 360mg/day, mean duration 21.5 days             | Renal failure: ↑>50% of baseline Scr to a value >1.3 mg/dl or required RRT | 8%  | 1 pt polyneuropathy resolved without discontinuation                           | -                         |

ตารางที่ 10 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อค็อกเซีย *A. baumannii* จากค.ศ.1999-2007 (30-42) (ต่อ)

| References  | Setting | No. of pt. | Demographics                               | Dose/duration   | Definition of nephrotoxicity  | Nephrotoxicity   | Neurotoxicity   | Other toxicities |
|---|---------|------------|--|---|---|--|---|------------------|
| Michalopoulos (35) et al, 2005/ retrospective case series study | ICU     | 43         | Mean age: 56.5 yrs.<br>APACHE II: 25.8±3.7 | Dosage:240mgVq8h,<br>Mean duration 18.6±5.8 days  | ARF:Scr≥2mg/dl (normal renal function), at least doubling of the baseline Scr level (abnormal renal function) | 8.6% (normal renal function), 62.5% (abnormal renal function)  | No paresthesia, vertigo, muscle weakness or apnea were observed | -                |
| Petrosillo (36) et al, 2005                                     | ICU     | 14         | Mean age: 49 yrs.                          | Mean dose: 480mg/day, mean duration 12 days   | -   | 1 pt had renal failure (Scr up to 2.8 mg/dl) (7.1%)  | -   | -                |
| Reina (37) et al, 2005/ prospective cohort study                | ICU     | 55         | Mean age: 40±16 yrs. Mean APACHE II: 21±7  | 1.2-5 mg/kg/day divided in to 3 dose max dose: 300mg/ day adjust ed for CrCl, mean duration 13±5 days | Renal failure: Scr≥2mg/dl, as a ↓ CrCl 50% from baseline or required RRT                                      | No pts developed renal failure, mean Scr before and after treatment: 2.3±0.5 mg/dl and 2.5±0.6 mg/dl | -   | -                |



ตารางที่ 10 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อคือยา *A. baumannii* จากค.ศ.1999-2007 (30-42) (ต่อ)

| References  | Setting   | No. of pt.         | Demographics  | Dose/duration  | Definition of nephrotoxicity  | Nephrotoxicity | Neurotoxicity  | Other toxicities |
|---|-----------|--------------------|---|--|---|----------------|--|------------------|
| Falagas (38) et al, 2006/ retrospective case series study | Not shown | 27 (29 episodes)   | Mean age: $69 \pm 15$ y (21-95y)                                  | Dosage: 160 mg Vq8h + aerosolized 80mg q12h for VAP pts<br>Mean duration : $13.9 \pm 7.5$ days for IV and $13 \pm 6.5$ days for aerosolized form | Renal failure: $\uparrow > 50\%$ of baseline Scr to a value $> 1.3$ mg/dl or required RRT | 7 %            | -  | -                |
| Kallel (39) et al, 2006/ prospective study                | ICU       | 75 (78 infections) | Mean age: $48 \pm 20$ y (10-85y)<br>Mean SAPS: $37 \pm 14$ (7-81) | Mean daily dose $440 \text{ mg} \pm 88 \text{ mg}$ (160-720 mg/day)<br>Mean duration: $9.3 \pm 3.8$ (range 5-21 days)                            | Scr $> 1.7$ mg/dl and/or BUN $> 28$ mg/dl   | 13.5%          | 1.3 % developed diffuse muscular weakness that resolved within 1 mo. after ICU discharge | -                |

ตารางที่ 10 แสดงความปลอดภัยของยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อค็อกเซีย *A. baumannii* จากค.ศ.1999-2007 (30-42) (ต่อ)

| References  | Setting   | No. of pt.            | Demographics   | Dose/duration  | Definition of nephrotoxicity                | Nephrotoxicity   | Neurotoxicity  | Other toxicities |
|---|-----------|-----------------------|--|--|---|--|--|------------------|
| Kallel (40) et al, 2007/<br>pairwise ,<br>retrospective<br>exposed-<br>unexposed<br>study | ICU       | 60 pairs              | CO and IM:<br>43.4±18.8y and<br>41.4±16.7y<br>SAPS:35.2±12.3<br>and 33.2±10.8                      | Dosage of CO : 160 mg<br>V q 8d,<br>IM : 500 mg V q 6h<br>Mean duration:<br>9.5±3.8<br>(range 5-21 days) | Scr > 1.7 mg/dl and/or<br>BUN > 28 mg/dl    | No pts developed renal<br>failure, at the end of<br>treatment<br>-mean BUN of CO and<br>IM: 16.25±5.6 mg/dl and<br>17.65±6.44 mg/dl<br>-mean Scr of CO and IM:<br>0.89± 0.21 and 0.94<br>±0.26 | 1.6% developed<br>muscular weakness<br>that resolved within 1<br>mo after ICU<br>discharge | -                |
| Koomanachai<br>(41) et al, 2007<br>A pragmatic<br>clinical trial                          | Not shown | 75<br>(78 infections) | CO and Non-CO<br>Mean age:<br>63.5 (18-103) and<br>58.9 (27-90) y<br>Mean APACHE:<br>21.9 and 22.3 | Dosage: 5mg/kg/day V<br>q12h, adjusted for CrCl<br>Mean duration: 11.9<br>days                           | ↑ Scr ≥ 2x or ↓ CrCl<br>≥ 30% from baseline | 30%  | 0  | -                |

**สรุปประสิทธิผลของการให้ยาฉีดโคลิสติน ในการรักษาโรคติดเชื้อปอดอักเสบจากเชื้อ *A. baumannii* ที่ติดต่อผ่านทางจุลินทรีย์หลายชนิด**

1. ผลการตอบสนองทางคลินิก: การศึกษาที่แสดงผลในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบ มีเพียงการศึกษาของ Levin (30), Garnacho-Montero (31), Kasiakou (34) และ Pintado (42) แสดงการตอบสนองทางคลินิกเป็นร้อยละ 25, 55, 57 และ ร้อยละ 69 ตามลำดับ ส่วนการศึกษาอื่น ๆ แสดงการตอบสนองทางคลินิกต่อการติดเชื้อในโรงพยาบาลโดยรวม เป็นร้อยละ 55 – 80 เมื่อประเมินผล ณ วันสุดท้ายที่ให้ยาโคลิสติน ยกเว้นการศึกษาของ Reina (37) ซึ่งทำการประเมินผลการตอบสนองทางคลินิกในวันที่ 6 หลังจากให้ยา เนื่องจากเป็นจำนวนวันโดยเฉลี่ยที่คาดว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิก แต่พบว่ามีอัตราการตอบสนองทางคลินิกเพียงร้อยละ 15

2. ผลการตอบสนองต่อเชื้อโดยรวมทุกอวัยวะ: ร้อยละ 55 - 94 (31-32, 35-36, 42)

**สรุปความปลอดภัยของการให้ยาฉีดโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ติดต่อผ่านทางจุลินทรีย์หลายชนิด**

1. เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ต่อไตและระบบประสาทพบการรายงานสูงในช่วงปี ค.ศ.1962-1977 โดยพบร้อยละ 20 ถึง 75 และ ร้อยละ 4.3 ถึง 27 ตามลำดับ แต่ในช่วงตั้งแต่ปี ค.ศ.1995 เป็นต้นมา พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไต (เฉพาะผู้ป่วยที่มีพื้นฐานการทำงานของไตปกติ) และระบบประสาทลดลง โดยพบร้อยละ 8.6 ถึง 27 (30, 35) และ ร้อยละ 0 ถึง 1.6 (30, 31-35, 39-42) ตามลำดับ สาเหตุมีดังนี้

- กระบวนการผลิตมีความบริสุทธิ์มากขึ้น
- มีการให้สารน้ำเสริม (fluid supplementation) อย่างทั่วถึง
- ขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบันต่ำกว่าเมื่อครั้งในอดีต
- ในอดีตมีการนำยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อมาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

ปัจจุบันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทมักมีรายงานต่ำกว่าร้อยละ 1 โดยยังพบอาการชัก อ่อนแรง ชาตามปลายประสาท (neuropathy) อยู่แต่ไม่พบรายงาน neuromuscular blockade หรือ apnea ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1995 (49) เป็นต้นมา อย่างไรก็ตามควรเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งต่อไตและระบบประสาทอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดโคลิสติน

2. อัตราการเสียชีวิตโดยรวม: ร้อยละ 15 – 61.9 (31-35, 37-42)

3. อัตราการเสียชีวิตอันเนื่องมาจากโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาล: ร้อยละ 38 (31)

3. ไทกิไซคลิน (50) เป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่มโครงสร้างที่ดัดแปลงมาจากยาในกลุ่มเทอร์ราไซคลิน ได้เป็นโครงสร้างใหม่ที่เรียกว่ากลุ่มไกลซิลไซคลิน (glycylcyclines) ซึ่งออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้ออย่างกว้างขวาง กล่าวคือ สามารถทำลายเชื้อ *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *methicillin-resistant S. epidermidis* (MRSE), *glycopeptides-resistant S. aureus* (GISA), *penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae* (PRSP), *Vancomycin-resistant Enterococcus faecalis* และ *E. faecium* (VRE), *Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Klebsiella spp.* และ *imipenem-resistant A. baumannii* แต่ไม่มีฤทธิ์ต่อ *P. aeruginosa*

ความสามารถในการทำลายเชื้อคือยาเกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของยา โดยการเติม modified glycydamido group ที่ตำแหน่ง carbon ที่ 1 ของ ring D กลไกการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อเกิดขึ้นโดยการจับกับ  $Mg^{2+}$  กลายเป็น Mg-tigecycline complex ก่อนที่จะจับกับ 30S-ribosome แบบไม่ถาวร ซึ่งทำให้ย้านี้ออกฤทธิ์เป็น bacteriostatic agent ยามีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ time-dependence โดยต้องมี %Time above MIC อย่างน้อยร้อยละ 50 ของระยะห่างของการให้ยาจึงจะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ คลื่นไส้ อาเจียน ปฏิกริยาระหว่างยาที่พบ ได้แก่ ปฏิกริยาระหว่างไทกิไซคลินกับวาร์ฟาริน โดยพบว่าไทกิไซคลินลดการกำจัด อาร์-วาร์ฟาริน (R-warfarin) และ เอส-วาร์ฟาริน (S-warfarin) ลงร้อยละ 40 และ 23 ตามลำดับ แต่กลับเพิ่มความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด ( $C_{max}$ ) ร้อยละ 38 และ 43 ตามลำดับ และเพิ่ม AUC (area under the plasma concentration-time curve) ร้อยละ 68 และ 29 ตามลำดับ แต่ไม่พบว่าไทกิไซคลินมีผลต่อ CYP 1A2, 2C8, 2C19, 2D6 และ 3A4 ขนาดยาเริ่มด้วยการให้ loading dose ขนาด 100 มิลลิกรัม แล้วตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชม. ปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดดำนาน 30-60 นาที ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องอย่างอ่อนและปานกลาง (Child Pugh A และ B) สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child Pugh C) ให้ loading dose ขนาด 100 มิลลิกรัม จากนั้นให้ขนาด 25 มิลลิกรัม ทุก 12 ชม. ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

#### ข้อมูลการใช้ไทกิไซคลินในการติดเชื้อ *A. baumannii* ในต่างประเทศ (51)

มีงานวิจัยแบบย้อนหลังในผู้ป่วยจำนวน 25 ราย ที่ติดเชื้อ *A. baumannii* ชนิดคือต่อยาต้านจุลชีพหลายขนาน โดยเป็นผู้ป่วย VAP จำนวน 19 ราย ติดเชื้อในกระแสเลือดจำนวน 3 ราย และเป็น VAP ร่วมกับติดเชื้อในกระแสเลือดจำนวน 3 ราย โดยมีระยะเวลาดำเนินการรักษาในระหว่างวันที่ 1 กันยายน ค.ศ. 2005 ถึง 31 พฤษภาคม ค.ศ. 2006 มีผู้ป่วย 5 คนที่ได้รับการรักษาด้วยไทกิไซคลินเดี่ยว ๆ ผลการวิจัยพบผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกดีขึ้น 21 จาก 25 ราย (ร้อยละ 84) และสามารถกำจัดเชื้อได้ 12 จาก 15 ราย ที่ทำการส่งผลตรวจเชื้อ (ร้อยละ 80) ผู้วิจัยสรุปว่าไทกิไซ

คลินิกมีประสิทธิภาพในการใช้รักษาผู้ป่วย VAP และหรือการติดเชื้อในกระแสเลือดจาก *A. baumannii* ทั้งชนิดเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น

#### ข้อมูลการใช้โทกิไซคลินในการติดเชื้อ *A. baumannii* ในประเทศไทย (52)

มีการศึกษา *in vitro* ถึงความไวของเชื้อ *A. baumannii* ต่อโทกิไซคลิน ณ โรงพยาบาลศิริราช โดยทดสอบฤทธิ์ของโทกิไซคลินต่อเชื้อ *A. baumannii* ที่คือต่อยาต้านจุลชีพหลายขนานที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของโรงพยาบาลศิริราชระหว่าง พ.ศ. 2545 ถึง พ.ศ. 2548 จำนวน 148 สายพันธุ์ด้วยวิธี disk diffusion และวัด MIC ด้วย E-test และ broth microdilution ผู้วิจัยสรุปว่าเชื้อ *A. baumannii* มีความไวต่อยาโทกิไซคลิน และยานี้น่าจะมีประโยชน์ในการรักษาโรคติดเชื้อ *A. baumannii* ที่คือต่อยาต้านจุลชีพหลายขนานในประเทศไทย

#### 4. การรักษาโดยใช้ยาผสม (combination therapy) (10)

4.1 การทดลอง *in vitro* มีหลายการศึกษาเนื่องจากคาดว่าทำให้ยาหลายชนิดร่วมกันจะช่วยเสริมฤทธิ์ในการฆ่าหรือยับยั้งเชื้อคือยา *A. baumannii* ได้ ผลพบว่าส่วนใหญ่เมื่อให้ยาผสมแล้วมักเสริมฤทธิ์กัน ได้แก่ การให้ซัลแบคแทมร่วมกับอะมิโนไกลโคไซด์, ไรแฟมปีซิน และอะซิโทรมัซซิน เนื่องจากพบว่าซัลแบคแทมมี intrinsic activity ในการต้านเชื้อ *A. baumannii* แต่มักไม่พบฤทธิ์เช่นนี้เมื่อให้ร่วมกับยาในกลุ่มเบต้าแลคแทม นอกจากนี้ยังมีสูตรยาเบต้าแลคแทมกับควิโนโลน หรือยาอิมมิพิเนมกับอะมิโนไกลโคไซด์ที่ให้ผลดี รวมทั้งสูตรยาผสมที่มีโคลิสติน โดยให้ร่วมกับยาต่อไปนี้ ได้แก่ ไรแฟมปีซิน, เมอร์โอฟิเนม หรืออะซิโทรมัซซินพบว่าให้ผลดีเช่นกัน (53) เนื่องจากสันนิษฐานว่ายาโคลิสตินจะไปทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียและ ทำให้ยาด้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ ที่ให้ร่วมกับ โคลิสตินเข้าสู่เซลล์ของแบคทีเรียได้ง่ายขึ้น

4.2 การศึกษาในสัตว์ทดลอง การใช้สัตว์ทดลองเพื่อนำมาทดสอบประสิทธิภาพของการให้ยาด้านจุลชีพตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพผลดีจากการศึกษา *in vitro* แต่กลับพบว่าไม่ได้ผลเมื่อนำมาใช้ในสัตว์ทดลอง ยกเว้นยาผสมระหว่างอิมมิพิเนมกับซัลแบคแทม หรือสูตรยาผสมที่มีไรรแฟมปีซิน ซึ่งพบว่ายาไรรแฟมปีซินให้ผลดีในการฆ่าเชื้อทั้งที่ให้ยาเป็นยาเดี่ยวและยาผสม แต่ไม่นิยมให้เป็นยาเดี่ยวเนื่องจากพบอัตราคือยาสูง ส่วน โคลิสตินมีการศึกษาในสัตว์ที่เป็นโรคปอดอักเสบ (54) และลินหัวใจอักเสบ พบประสิทธิผลในการรักษาค่อนข้างต่ำ จึงทำให้ต้องมี การศึกษาในมนุษย์ต่อไปอีก

4.3 การศึกษาในมนุษย์ ส่วนใหญ่เป็นการทดลองที่ไม่สามารถควบคุมปัจจัยกวนได้ จึงไม่อาจให้ข้อสรุปที่แท้จริง และคำจำกัดความของการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีขึ้นไม่ชัดเจน โดยมีผู้ทำการทดลองแบบไปข้างหน้าและย้อนหลัง ดังนี้

4.3.1 Wood (27) ศึกษาประสิทธิผลของยาฉีดแอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม ในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ และติดเชื้อคือยา *A. baumannii* ชนิดที่คือต่อยาอิมมิพีแนม โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังผู้ป่วยที่ได้รับวินิจฉัยดังกล่าว ผู้ป่วยมีผลเพาะเชื้อขึ้น *A. baumannii* ที่ยังคงไวต่ออิมมิพีแนม จะได้รับอิมมิพีแนม แต่ถ้าผลเพาะเชื้อขึ้น *A. baumannii* ที่คือหรือค่อนข้างคือต่ออิมมิพีแนม ผู้ป่วยจะได้รับแอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทมแทน ผลพบว่าอัตราตอบสนองทางคลินิกและตอบสนองต่อเชื้อในทางที่ดีขึ้น อัตรารอดชีวิต จำนวนวันที่ต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ และระยะเวลาที่พักรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

4.3.2 Levin (55) ศึกษาประสิทธิผลของยาฉีดแอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม ที่ให้ในผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* ในโรงพยาบาลชนิดที่คือต่อยาอิมมิพีแนม ทำการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า พบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อปอดอักเสบ 12 จาก 40 ราย (ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาลทั้งหมด) ผลพบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิกดีขึ้นหรือหายจากการติดเชื้อ 9 จาก 12 ราย (ร้อยละ 75) ผู้วิจัยสรุปว่ายาฉีดแอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทมมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* ในโรงพยาบาล

4.3.3 Kasiakou (34) ศึกษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อคือยาแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง และได้รับยาฉีดโคลิสตินเป็น combination therapy รูปแบบงานวิจัยเป็น retrospective, observational cohort study พบผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิก 36 ครั้ง จาก 54 ครั้ง (ร้อยละ 66.7) ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพแบบผสมทำให้ไม่สามารถกล่าวได้ว่าประสิทธิผลในการรักษาจากการให้ยาโคลิสตินเท่านั้น ผู้วิจัยสรุปว่ายาฉีดผสมที่มีโคลิสติมิเทด โซเดียม มีประสิทธิผลและความปลอดภัยในการรักษาการติดเชื้อในโรงพยาบาลชนิดรุนแรง อันเนื่องมาจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบคือยา ควรทำการศึกษาต่อไปในลักษณะ RCT เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ยาโคลิสตินแบบเดี่ยว ๆ หรือการให้ยาโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น

4.3.4 Petrosillo (36) วัตถุประสงค์ของงานวิจัยคือ ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ยาฉีดโคลิสตินร่วมกับยาไรแฟมปีซิน โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง พบผลการตอบสนองต่อเชื้อ 9 จาก 14 ราย (ร้อยละ 64) ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ ขาดกลุ่มควบคุม จึงไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่าการให้ยาโคลิสตินร่วมกับไรแฟมปีซินจะให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่าการให้ยาโคลิสตินเดี่ยว

จากผลการศึกษาข้างต้นต่างแสดงให้เห็นว่าการให้ยาฉีดผสม โดยเฉพาะให้ยาฉีดโคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ ได้แก่ เมอโรพีแนม, อิมมิพีแนม, แอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม, พิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทม, คิวโนโลน, อะมิโนไกลโคไซด์ และไรแฟมปีซินในการรักษาเชื้อคือยา *A. baumannii* ในผู้ป่วยปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ มีการตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้นถึงร้อยละ 66 นอกจากนี้การให้ยาพัน์โคลิสตินร่วมกับยาฉีดต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ พบว่า

สามารถนำไปเพื่อลดข้อจำกัดของโคลิสตินชนิดฉีดที่มีการกระจายยาเข้าสู่ปอดไม่ดีนัก และมักเกิดผลข้างเคียงต่อไต แต่อาจพบผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้ เช่น หลอคลมตีบ และจากผลการศึกษาพบว่ายาพ่นโคลิสตินให้ผลลัพธ์ทางคลินิกดี แต่เป็นเพียง uncontrolled study เท่านั้น ยังไม่มีการศึกษาชนิด clinical trial ในขณะนี้จึงยังไม่ข้อสรุปอย่างชัดเจนว่าการรักษาโดยให้ยาผสมจะให้ผลการรักษาที่ดีกว่ายาเดี่ยว เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่เป็นแบบ randomized controlled trial (10)



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินงานวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ (analytical study) ชนิด prospective observational cohort study โดยจัดทำแบบเก็บข้อมูลเพื่อใช้ในการบันทึกข้อมูลทั่วไป ข้อมูลในการรักษาพยาบาลของผู้ป่วยในแต่ละวัน และผลการรักษา หลังจากนั้นจึงทำการติดตามผู้ป่วยบนหอผู้ป่วยวันละ 1 ครั้ง ณ โรงพยาบาลราชวิถีและโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2550 ถึงวันที่ 30 เมษายน 2551

#### วิธีดำเนินการวิจัย

แบ่งเป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

- ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย
- ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย
- ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และประเมินผล
- ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

#### ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย

##### 1.1 ทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ทำการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาล ในด้านการวินิจฉัยโรค เชื้อก่อโรค อุบัติการณ์พบเชื้อคือยา *A. baumannii* ทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทย ผลกระทบที่เกิดขึ้น แนวทางการรักษาในปัจจุบัน และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้เกิดความรู้ ความเข้าใจของผู้วิจัย ก่อนจัดทำแบบฟอร์มเก็บข้อมูลและติดตามผลการรักษาของผู้ป่วย

##### 1.2 กำหนดรูปแบบการดำเนินงานเบื้องต้น ดังนี้

1.2.1 ขอบเขตการดำเนินงานครั้งนี้ เป็นการขึ้นไปเก็บข้อมูลบนหอผู้ป่วยที่มีการตั้งใช้ยาต้านจุลชีพ เพื่อรักษาการติดเชื้อโรคปอดอักเสบอันเนื่องมาจากเชื้อคือยา *A. baumannii* ณ โรงพยาบาลราชวิถี สังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข และโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า สังกัดกรมการแพทย์ทหารบก กระทรวงกลาโหม

1.2.2 ระยะเวลาการดำเนินงาน ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2550 ถึง 30 เมษายน 2551

1.2.3 ประชากรและกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา



**ประชากรเป้าหมาย** คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาล อันมีสาเหตุมาจากเชื้อคือยา *A. baumannii* ณ โรงพยาบาลราชวิถีหรือโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

**การแบ่งกลุ่มเพื่อทำการศึกษา** กลุ่มตัวอย่างในการวิจัย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ตามดุลยพินิจในการเลือกไข้ของแพทย์ โดยกลุ่มศึกษา เป็นกลุ่มที่แพทย์สั่งใช้ยาฉีดผสมที่มีโคลิสติมิเทต โซเดียมให้แก่ผู้ป่วย และกลุ่มควบคุม เป็นกลุ่มที่แพทย์สั่งใช้ยาฉีดผสมที่ไม่มีโคลิสติมิเทต โซเดียม ให้แก่ผู้ป่วย

#### เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาล อันมีสาเหตุมาจากเชื้อคือยา *A. baumannii* จากการตรวจเสมหะและมีคุณสมบัติครบถ้วนตามเกณฑ์ต่อไปนี้จะถูกคัดเลือกเข้าร่วมในการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่แพทย์สั่งใช้ยาฉีดที่มีหรือไม่มีโคลิสติมิเทตร่วมในระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2550 ถึง 30 เมษายน 2551
2. ได้รับยาฉีดที่มีหรือไม่มีโคลิสติมิเทต โซเดียม ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชม.
3. มีอายุไม่ต่ำกว่า 18 ปี

#### เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากงานวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้จะถูกคัดออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์และไม่สามารถติดตามข้อมูลนั้น ๆ ได้
2. ผู้ป่วยที่ย้ายโรงพยาบาลภายใน 7 วันหลังจากเริ่มให้ยา

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (56)

$$\text{ใช้สูตร } n/\text{group} = \left[ \frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{2pq} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{(p_1-p_2)^2} \right]^2$$

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ถึงประสิทธิผลของการให้ยาโคลิสติน (โคลิสติมิเทต โซเดียม) เปรียบเทียบกับยาในกลุ่มนัย-โคลิสติน ของโรงพยาบาลศิริราช (41) พบว่ามีอัตราการตอบสนองทางคลินิกเป็นร้อยละ 80.8 และ 26.7 ตามลำดับ

กำหนดให้  $\alpha = 0.01$  (two-sided),  $Z_{\alpha} = 2.58$

$\beta = 0.1$  (one-sided),  $Z_{\beta} = 1.28$

$p_1 =$  โอกาสหายจากโรคปอดอักเสบในกลุ่มที่ได้รับยานัย-โคลิสติน = 0.267

$$p_2 = \text{โอกาสหายจากโรคปอดอักเสบในกลุ่มที่ได้รับยาโคลิสติน} = 0.808$$

$$\bar{p} = (n_1 p_1 + n_2 p_2) / (n_1 + n_2) = (15)(0.267) + (78)(0.808) / 15 + 78 = 0.721$$

$$\bar{q} = 1 - \bar{p} = 1 - 0.721 = 0.279$$

$$n/\text{group} = \frac{\left[ 2.58 \sqrt{2(0.721)(0.279)} + 1.28 \sqrt{0.808(1-0.808) + 0.267(1-0.267)} \right]^2}{(0.808 - 0.267)^2}$$

$$= 19.6 \text{ คน} \quad \approx 20 \text{ คน}$$

ประมาณการว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 10 จำเป็นต้องออกจากการวิจัยในระหว่างการวิจัย (Drop out 10%)

$$n = 20 / (1 - 0.1) = 22.2 \text{ หรือประมาณ } 23 \text{ คน}$$

### 1.3 การเตรียมเครื่องมือในการปฏิบัติงาน ได้แก่

ก. ผลการทดสอบความไวของเชื้อ *A. baumannii* ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ของผู้ป่วยโรงพยาบาลราชวิถี (ภาคผนวก ก)

ข. ผลการทดสอบความไวของเชื้อ *A. baumannii* ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ของผู้ป่วยโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า (ภาคผนวก ข)

ค. แบบฟอร์มเก็บข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ค)

ง. การคำนวณ APACHE II score (ภาคผนวก ง) เพื่อประเมินความรุนแรงของอาการเจ็บป่วย ณ วันเริ่มต้นให้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน

จ. การคำนวณ CPIS score (ภาคผนวก จ) เพื่อประเมินผลการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วย ณ ช่วงเวลาสิ้นสุดการรักษา

ฉ. สูตรการคำนวณ CrCl (ภาคผนวก ฉ) เพื่อดูความเหมาะสมของขนาดยาที่ให้กับประสิทธิภาพการทำงานของไตผู้ป่วย

ช. คู่มือเกษตรกรในการปรับขนาดยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาเชื้อคือยา *A. baumannii* ตามประสิทธิภาพการทำงานของไต (ภาคผนวก ช)

ซ. คู่มือเกษตรกรในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ จากการให้ยาต้านจุลชีพ (ภาคผนวก ซ)

ฌ. เอกสารชี้แจงข้อมูล/ คำแนะนำสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการ (Patient Information Sheet) โรงพยาบาลราชวิถี (ภาคผนวก ฌ)

ญ. เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Research Subject Information sheet) โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า (ภาคผนวก ญ)

#### 1.4 ติดต่อประสานงาน

ดำเนินการติดต่อประสานงานกับบุคลากรต่าง ๆ ในโรงพยาบาล ที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการวิจัย ได้แก่ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ แพทย์ประจำบ้าน พยาบาลประจำหอผู้ป่วย เกสซ์กรประจำหอผู้ป่วย และเจ้าหน้าที่ห้องจุลชีววิทยา

#### 1.5 เสนอโครงการวิทยานิพนธ์เพื่อขอความเห็นชอบเกี่ยวกับจริยธรรมการวิจัย

ดำเนินการขอความเห็นชอบผ่านการพิจารณาด้านจริยธรรมต่อคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลราชวิถีและโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และได้รับความเห็นชอบให้ทำการศึกษาได้

### ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

1. ติดต่อขอข้อมูลผู้ป่วยที่มีผลเพาะเชื้อคือยา *A. baumannii* ในเสมหะ จากเจ้าหน้าที่ห้องจุลชีววิทยา โดยตรวจสอบชื่อ-นามสกุล เลขประจำตัวผู้ป่วย และหอผู้ป่วยที่พักรักษา

2. ติดตามผู้ป่วยไปยังหอผู้ป่วยที่พักรักษา เพื่อขอสืบค้นคำวินิจฉัยโรคปอดอักเสบของแพทย์ โดยเลือกติดตามเฉพาะผู้ป่วยที่เกิดโรคปอดอักเสบร่วมกับมีผลเพาะเชื้อในเสมหะขึ้นเชื้อคือยา *A. baumannii*

3. บันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยลงในแบบบันทึกที่จัดทำไว้ หลังจากนั้นจะติดตามผลการรักษาและอาการข้างเคียงของผู้ป่วยทุกวัน วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 30 วัน หลังจากที่แพทย์เริ่มให้ยาแก่ผู้ป่วย หรือจนกระทั่งแพทย์สั่งหยุดหรือเปลี่ยนยา

3.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย, ญาติ และบันทึกในเวชระเบียน ได้แก่

3.1.1 เพศ

3.1.2 อายุ

3.1.3 น้ำหนักตัวผู้ป่วย

3.1.4 หอที่พักรักษา

3.1.5 คะแนน APACHE II ณ วันที่เริ่มต้นให้ยารักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* ในโรงพยาบาล และคะแนน CPIS ณ วันที่เริ่มต้นและสิ้นสุดการให้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติมิเทต โซเดียม แก่ผู้ป่วย

3.1.6 โรคประจำตัวและโรคอื่นที่เป็นร่วม รวมถึงการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ กลุ่มยาเคมีบำบัด, สเตียรอยด์ ในระหว่างติดเชื้อ

3.1.7 การรับส่งต่อผู้ป่วยมาจากสถานพยาบาลอื่น

3.1.8 ประวัติการเข้าพักในสถานพยาบาลเป็นเวลาดำเนินการอย่างน้อย 24 ชม. ภายในระยะเวลา 3 เดือน ก่อนหน้าการติดเชื้อในครั้งนี้

3.1.9 ประวัติการใช้ยาต้านจุลชีพเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชม. ภายในระยะเวลา 3 เดือน ก่อนหน้าการติดเชื้อในครั้งนี้

3.1.10 วันที่เข้าพักและออกจากโรงพยาบาลและหออภิบาลผู้ป่วยหนัก

3.1.11 สาเหตุของการเข้าพักโรงพยาบาลในครั้งนี้

3.1.12 จำนวนวันที่ติดเชื้อหลังจากนอนโรงพยาบาล

3.1.13 ประวัติการผ่าตัดภายใน 6 เดือนก่อนการติดเชื้อในครั้งนี้

3.1.14 การล้างไตในระหว่างนอนโรงพยาบาลครั้งนี้

3.1.15 การติดเชื้ออื่นร่วม และยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษา

3.1.16 ยาที่มีโอกาสเกิดพิษต่อไตและให้ร่วมกันกับยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษา เชื้อคือยา *A. baumannii* เช่น ยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์, แวนโคมัยซิน, แอมโฟเทอริซิน บี

3.2 ข้อมูลการรักษาพยาบาล ได้แก่

3.2.1 ชนิด ขนาด และวิธีบริหารยาที่ใช้เป็น empirical therapy

3.2.2 ชนิด ขนาด วิธีบริหารยา และระยะเวลาที่ให้ยารักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* หลังทราบผลเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อ

3.3 ข้อมูลผลลัพธ์ด้านประสิทธิผล

3.3.1 การตอบสนองทางคลินิก (clinical response)

3.3.1.1 ค่าสัญญาณชีพ ได้แก่ อุณหภูมิร่างกาย, ความดันโลหิต, อัตราการเต้นของหัวใจ, อัตราการหายใจ

3.3.1.2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือด, ปริมาณก๊าซในเลือด (arterial blood gas)

3.3.1.3 สีและปริมาณเสมหะ

3.3.1.4 ภาพถ่ายรังสีทรวงอก

3.3.2 การตอบสนองต่อเชื้อ (microbiological response)

3.3.2.1 ผลการเพาะเชื้อในเสมหะ ณ ช่วงเวลาสิ้นสุดการรักษา

3.3.2.2 ผลการย้อม gram stain เสมหะ ณ ช่วงเวลาสิ้นสุดการรักษา

3.3.2.3 ผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ

3.4 ข้อมูลผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย

3.4.1 อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาต้านจุลชีพเพื่อรักษา เชื้อคือยา *A. baumannii* ได้แก่ ผลข้างเคียงต่อไต (serum electrolyte, serum creatinine, BUN) และระบบประสาท (อาการและอาการแสดงที่มีบันทึกไว้)

3.4.2 อัตราเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ ภายใน 30 วันหลังจากเริ่มให้ยาต้านจุลชีพ เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อคือยา *A. baumannii*

4. การเก็บรวบรวมข้อมูล ทำการเก็บข้อมูลจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย ญาติ แพทย์ผู้ทำการรักษา และบันทึกการตรวจร่างกายของแพทย์ บันทึกการดูแลผู้ป่วยของพยาบาล รวมทั้งผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และบันทึกลงในแบบฟอร์มที่จัดเตรียมไว้ (ภาคผนวก ก)

5. ประเมินผลการวิจัยทั้งในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสทิมิเทต โซเดียม

5.1 การประเมินประสิทธิผล พิจารณาจากผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิก หรือมีการตอบสนองต่อเชื้อ หลังจากให้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสทิมิเทต โซเดียม เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อคือยา *A. baumannii*

5.2 การประเมินความปลอดภัย ในด้านอาการไม่พึงประสงค์ต่อไต และระบบประสาท ในระหว่างที่ได้รับยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากเชื้อคือยา *A. baumannii* รวมถึงอัตราเสียชีวิตภายใน 30 วัน หลังจากเริ่มให้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสทิมิเทต โซเดียม

### ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และอภิปรายผล

3.1 วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ในรูปร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.2 วิเคราะห์ผลการวิจัยทั้งด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาฉีด โคลิสทิมิเทต โซเดียม ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* โดยใช้โปรแกรมสถิติช่วยในการวิเคราะห์ข้อมูล สถิติที่ใช้ มีดังนี้

3.2.1 ใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test เพื่อเปรียบเทียบการตอบสนองทางคลินิก, ปริมาณและลักษณะของเสมหะ, รอยโรคปอดอักเสบในภาพถ่ายรังสีทรวงอก การตอบสนองต่อเชื้อ การเกิดผลข้างเคียงต่อไตและระบบประสาท และการเสียชีวิตภายในระยะเวลา 30 วันหลังจากเริ่มให้ยาด้านจุลชีพที่มีไม่มีโคลิสทิมิเทต โซเดียม

3.2.2 ใช้สถิติ independent *t*-test หรือ Mann Whitney U test เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของคะแนน CPIS, อุณหภูมิกาย, จำนวนเม็ดเลือดขาวในซีรัมและ ระดับ serum creatinine ในวันแรกและวันสุดท้ายของการให้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสทิมิเทต โซเดียม

โดยกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่  $\alpha = 0.05$

### ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

## บทที่ 4

### ผลการวิจัยและอภิปรายผล

ผลการวิจัย แบ่งออกเป็น 3 ตอน ดังนี้

#### ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

- 1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
- 1.2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อคือยา *A. baumannii*
- 1.3 ข้อมูลสภาวะโรคผู้ป่วย
- 1.4 การติดเชื้ออื่น ๆ ร่วมด้วยในระหว่างที่ให้การรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อคือยา *A. baumannii*
- 1.5 อัตราคือยาของเชื้อ *A. baumannii* ต่อยาด้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ

#### ตอนที่ 2 การรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* โดยใช้ยาชนิดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน

- 2.1 ยาด้านจุลชีพที่ใช้เป็น empirical therapy
- 2.2 ยาด้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* หลังจากราบผลทดสอบความไว
- 2.3 การตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน
- 2.4 การตอบสนองต่อเชื้อของผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน
- 2.5 ประสิทธิภาพของยาชนิดผสมที่มีและไม่มีโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อคือยา *A. baumannii*

#### ตอนที่ 3 ความปลอดภัยของการใช้ยาชนิดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน

- 3.1 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นต่อไต
- 3.2 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นต่อระบบประสาท
- 3.3 อัตราเสียชีวิตภายใน 30 วัน หลังจากเริ่มให้ยาชนิดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน

#### ตอนที่ 4 ผลการรักษาด้วยยาชนิดผสมที่มีโคลิสติน

## ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

จากการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อคือยา *A. baumannii* ตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม 2550 ถึง 30 เมษายน 2551 ณ โรงพยาบาลราชวิถีและโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวิจัยจำนวน 94 ราย

### 1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวิจัย 94 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ใช่ยาชนิดผสมที่มีโคลิสติน 49 ราย และไม่มีโคลิสติน 45 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 51.0 และ 68.9 ตามลำดับ มีอายุเฉลี่ย  $65.4 \pm 19.8$  (18 – 98) และ  $66.3 \pm 16.3$  ปี (30 - 92) ตามลำดับ ผู้ป่วยติดเชื้อโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลส่วนใหญ่มีอายุมากกว่า 50 ปี เช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ (31, 33-35, 38, 41-42, 57) สาเหตุที่มักพบผู้ป่วยในวัยดังกล่าว เนื่องจากผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป เป็นผู้ป่วยที่เริ่มเข้าสู่วัยสูงอายุ ภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อต่าง ๆ เริ่มลดลง ทำให้มีโอกาสติดเชื้อโรคหลายโอกาสในโรงพยาบาลได้ง่ายกว่าผู้ป่วยในวัยอื่น ๆ ผู้ป่วยมีประวัติได้รับการผ่าตัดภายใน 6 เดือนก่อนหน้าการติดเชื้อครั้งนี้ เป็นร้อยละ 46.9 และ 37.8 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยในกลุ่มโคลิสตินมีประวัติได้รับการผ่าตัดภายใน 6 เดือน สูงกว่ากลุ่มนั้น-โคลิสติน โดยเฉพาะการผ่าตัดทางระบบหัวใจและหลอดเลือด กลุ่มโคลิสตินมีประวัติได้รับการผ่าตัดสูงกว่ากลุ่มนั้น-โคลิสตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 14.3 และ 2.2 ตามลำดับ  $p = 0.039$ ) ดังตารางที่ 11

### ตารางที่ 11 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

| ข้อมูลทั่วไป                               | กลุ่มโคลิสติน<br>(n=49) | กลุ่มนั้น-โคลิสติน<br>(n=45) | p value |
|--|-------------------------|------------------------------|---------|
| เพศชาย                                     | 25 (51.0%)              | 31 (68.9%)                   | 0.078   |
| อายุเฉลี่ย (ช่วงอายุ)-ปี                   | $65.4 \pm 19.8$ (18-98) | $66.3 \pm 16.3$ (30-92)      | 0.946   |
| ประวัติการผ่าตัดในช่วง 6 เดือน ก่อนหน้านี้ | 23 (46.9%)              | 16 (37.8%)                   | 0.099   |
| ผ่าตัดจากการบาดเจ็บประเภทต่าง ๆ            | 8 (16.3%)               | 2 (4.4%)                     | 0.061   |
| ผ่าตัดทางระบบหัวใจและหลอดเลือด             | 7 (14.3%)               | 5 (11.1%)                    | 0.645   |
| ผ่าตัดทางสมอง                              | 6 (12.2%)               | 3 (6.7%)                     | 0.288   |
| ผ่าตัดทางหน้าท้อง                          |                         |                              |         |

## 1.2 ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* ได้แก่

ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* ตามแนวเวชปฏิบัติในการดูแลและป้องกันปอดอักเสบในโรงพยาบาล พ.ศ. 2550 (18), ผลการศึกษาของสีลม แจ่มอุลิตร์ตัน (13) และกัลยาณี สุระสรารค์ (14) ที่พบในงานวิจัยนี้ ตามตารางที่ 12 ได้แก่

1.2.1 ความรุนแรงของอาการเจ็บป่วย ณ วันแรกที่ทำให้ขาดจุดชีพเพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อดื้อยา *A. baumannii* ซึ่งแสดงโดย APACHE II เฉลี่ย ที่คำนวณโดยผู้วิจัยเป็น  $25.9 \pm 6.4$  คะแนน (13-42) และ  $24.3 \pm 4.8$  คะแนน (15-36) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บป่วยหนัก (APACHE II สูงกว่า 25 คะแนน) มี 23 ราย (ร้อยละ 46.9) และ 16 ราย (ร้อยละ 35.6) ตามลำดับ แสดงว่ากลุ่ม โคลิสตินมีผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บป่วยหนัก เป็นจำนวนมากกว่ากลุ่มนั้น-โคลิสติน

1.2.2 ผู้ป่วยได้รับการส่งต่อมาจากสถานพยาบาลอื่น ร้อยละ 31.2 และ 35.6 ตามลำดับ

1.2.3 ผู้ป่วยมีประวัติพักรักษาตัวในโรงพยาบาลภายใน 3 เดือนก่อนหน้านี้อ้อยละ 43.7 และ 33.3 ตามลำดับ

1.2.4 ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาต้านจุลชีพภายใน 3 เดือนก่อนหน้านี้อ้อยละรวมผู้ป่วยที่มีประวัติพักในโรงพยาบาลและผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลนาน โดยได้รับยาเซฟาโลสปอริน ร้อยละ 51.0 และ 68.9 ตามลำดับ ยาคาร์บาพีเนม ร้อยละ 57.1 และ 26.7 ตามลำดับ ( $p = 0.003$ ) และยาเบต้าแลคแทม-เบต้าแลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์ ร้อยละ 32.6 และ 33.3 ตามลำดับ จากข้อมูลจะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยในกลุ่มโคลิสติน มีประวัติได้รับยาคาร์บาพีเนมภายใน 3 เดือน เป็นจำนวนสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยานั้น-โคลิสตินอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* ในเวลาต่อมา

1.2.5 ระยะเวลาอนโรงพยาบาลก่อนการติดเชื้อปอดอักเสบจากเชื้อ *A. baumannii* เฉลี่ย 12 วัน (1-521 วัน) และ 16 วัน (0-60 วัน) ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น late-onset HAP ร้อยละ 89.8 และ 84.4 ตามลำดับ

1.2.6 ผู้ป่วยจำเป็นต้องใส่เครื่องช่วยหายใจร้อยละ 98.0 และ 100 ตามลำดับ โดยระยะเวลาใส่เครื่องช่วยหายใจเฉลี่ย 34 วัน (6-96วัน) และ 34 วัน (4-85 วัน) มีผู้ป่วยเกิดปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ ร้อยละ 85.7 และ 77.8 ตามลำดับ ในจำนวนนี้เป็น late-onset VAP ร้อยละ 78.6 และ 77.1 ตามลำดับ

1.2.7 ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วย ร้อยละ 34.7 และ 40.0 ตามลำดับ

พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii* ที่พบในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน ยกเว้นผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาคาร์บาพีเนมภายใน 3 เดือน พบในผู้ป่วยกลุ่มโคลิสตินมากกว่ากลุ่มนั้น-โคลิสตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.003$ )



ตารางที่ 12 ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยา *A. baumannii*

| ปัจจัยเสี่ยง   | กลุ่มโคลิสติน<br>(n=49) | กลุ่มนัน-โคลิสติน<br>(n=45) | p value |
|--|-------------------------|-----------------------------|---------|
| คะแนน APACHE เฉลี่ย ณ วันที่ให้ยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อดื้อยา <i>A. baumannii</i> (คำนวณโดยผู้ทำวิจัย) | 25.9±6.4<br>(13-42)     | 24.3±4.8<br>(15-36)         | 0.180   |
| จำนวนผู้ป่วยที่มี APACHE สูงกว่า 25 คะแนน  | 23 (46.9%)              | 16 (35.6%)                  | 0.263   |
| จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการส่งต่อมาจากสถานพยาบาลอื่น  | 15 (31.2%)              | 16 (35.6%)                  | 0.660   |
| จำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติเข้าพักรักษาใน ร.พ. ภายใน 3 เดือน  | 21 (43.7%)              | 15 (33.3%)                  | 0.303   |
| จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพภายใน 3 เดือน   | 47 (95.9%)              | 44 (97.8%)                  | 1.000   |
| ยาเซฟาโลสปอริน   | 25 (51.0%)              | 31 (68.9%)                  | 0.078   |
| ยาเบต้าแลคแทม-เบต้าแลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์  | 16 (32.6%)              | 15 (33.3%)                  | 0.944   |
| ยาคาร์บาพีเนม  | 28 (57.1%)              | 12 (26.7%)                  | 0.003   |
| ระยะเวลาอน รพ. ก่อนเกิดปอดอักเสบจากเชื้อดื้อยา <i>A. baumannii</i> (วัน)   | 12 (1-521)              | 16 (0-60)                   | 0.694   |
| จำนวนผู้ป่วยที่เกิด late-onset HAP   | 44 (89.8%)              | 38 (84.4%)                  | 0.437   |
| จำนวนผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยหายใจ  | 48 (98.0%)              | 45 (100.0%)                 | 1.000   |
| ระยะเวลาใส่เครื่องช่วยหายใจโดยเฉลี่ย (วัน)   | 34 (6-96)               | 34 (4-85)                   | 0.591   |
| จำนวนผู้ป่วยเกิด VAP   | 43 (87.8%)              | 34 (75.6%)                  | 0.125   |
| ระยะเวลาอน รพ. ก่อนเกิด VAP ที่มีสาเหตุจากเชื้อดื้อยา <i>A. baumannii</i> (วัน)  | 10 (2-76)               | 13 (2-60)                   | 0.910   |
| จำนวนผู้ป่วยเกิด late-onset VAP  | 35 (81.4%)              | 27 (79.4%)                  | 0.827   |
| จำนวนผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วย  | 17 (34.7%)              | 18 (40.0%)                  | 0.595   |

### 1.3 โรค/ภาวะของผู้ป่วย

จำนวนโรคร่วมเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มโคลิสติน ส่วนใหญ่มี 3-4 โรคต่อราย (ร้อยละ 51) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มนัน-โคลิสติน มี 1-2 โรคต่อราย (ร้อยละ 55.5) (ตารางที่ 13) โดยโรคร่วมที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาฉีดผสมที่มีโคลิสติน ได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคหลอดเลือดในสมอง ร้อยละ 49.0 และ 30.6 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มนัน-โคลิสติน เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด และมีภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นก่อนได้รับยารักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อดื้อยา *A.*

*baumannii* ร้อยละ 55.6 และ 37.8 ตามลำดับ โดยชนิดของโรคร่วมในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มใกล้เคียงกัน ดังตารางที่ 13

ตารางที่ 13 โรคร่วมของผู้ป่วย

| โรคร่วม   |     | กลุ่มโคลิสติน<br>(n=49) | กลุ่มนัย-โคลิสติน<br>(n=45) | p value |
|---|-----|-------------------------|-----------------------------|---------|
| จำนวนโรคร่วมของผู้ป่วย                            | 0   | 2 (4.1%)                | 0%                          | 0.077   |
|   | 1-2 | 15 (30.6%)              | 25 (55.5%)                  |         |
|   | 3-4 | 25 (51.0%)              | 12 (26.7%)                  |         |
|   | ≥5  | 7 (14.3%)               | 8 (17.8%)                   |         |
| โรคร่วม   |     |                         |                             |         |
| ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นก่อนได้รับยา         |     | 16 (32.7%)              | 15 (33.3%)                  | 0.944   |
| ด้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อค็อกเซีย |     |                         |                             |         |
| <i>A. baumannii</i>                               |     |                         |                             |         |
| โรคหัวใจและหลอดเลือด                              |     | 24 (49.0%)              | 25 (55.6%)                  | 0.524   |
| โรคหลอดเลือดในสมอง                                |     | 15 (30.6%)              | 13 (28.9%)                  | 0.855   |
| โรคไตวายเรื้อรัง                                  |     | 10 (20.4%)              | 3 (6.7%)                    | 0.054   |
| ถุงลมอุดกั้นเรื้อรังหรือวัณโรคปอด                 |     | 10 (20.4%)              | 15 (33.3%)                  | 0.157   |
| เบาหวาน   |     | 9 (18.4%)               | 15 (33.3%)                  | 0.096   |
| โรคมะเร็ง   |     | 8 (16.3%)               | 14 (31.1%)                  | 0.091   |
| โรค/ ภาวะเรื้อรังอื่น ๆ                           |     | 34 (69.4%)              | 24 (53.3%)                  | 0.110   |

#### 1.4 การติดเชื้ออื่นร่วมด้วยในระหว่างที่ให้การรักษารูปโรคปอดอักเสบจากเชื้อค็อกเซีย

##### *A. baumannii*

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในงานวิจัยนี้มีการติดเชื้ออื่นร่วมด้วย ร้อยละ 71.4 และ 66.7 ตามลำดับ โดยบริเวณที่พบการติดเชื้ออื่นร่วมด้วยมากที่สุดคือ ปอด รองลงมาคือ ทางเดินปัสสาวะ และ กระแสโลหิต ตามลำดับ ผลการเพาะเชื้อในเสมหะพบเชื้อที่เกิดขึ้นร่วมกับ *A. baumannii* มากที่สุดคือ เชื้อ *P. aeruginosa* โดยพบในผู้ป่วย 17 ราย (ร้อยละ 34.7) และ 13 ราย (ร้อยละ 28.9) ตามลำดับ ดังตารางที่ 14

ตารางที่ 14 การติดเชื้อชนิดอื่น และเชื้อที่พบร่วมด้วยในระหว่างที่ให้ยารักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อค็อกซากา *A. baumannii*

| การติดเชื้ออื่น ๆ ร่วม   | กลุ่มโคลิสติน<br>(n=49) | กลุ่มนัย-โคลิสติน<br>(n=45) | p value |
|--|-------------------------|-----------------------------|---------|
| ปอดอักเสบจากเชื้ออื่นที่มีใช้ <i>A. baumannii</i>                                    | 28 (57.1%)              | 29 (64.4%)                  | 0.469   |
| โรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ  | 7 (14.3%)               | 10 (22.2%)                  | 0.318   |
| การติดเชื้อในกระแสโลหิต  | 6 (12.2%)               | 8 (17.8%)                   | 0.452   |
| การติดเชื้อบริเวณบาดแผล  | 0 (0%)                  | 3 (6.7%)                    | 0.106   |
| เชื้อที่พบในเสมหะร่วมด้วยในระหว่างให้ยารักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อ <i>A. baumannii</i> |                         |                             |         |
| <i>P. aeruginosa</i>   | 17 (34.7%)              | 13 (28.9%)                  | 0.546   |
| <i>Corynebacterium spp.</i>  | 10 (20.4%)              | 14 (31.1%)                  | 0.235   |
| <i>K. pneumoniae ESBL</i>  | 5 (10.2%)               | 8 (17.8%)                   | 0.288   |
| MRSA   | 5 (10.2%)               | 4 (8.9%)                    | 0.555   |

### 1.5 อัตราค็อกซากาของเชื้อ *A. baumannii* ต่อยาด้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ

จากผลทดสอบความไวของเชื้อ *A. baumannii* ในเสมหะผู้ป่วย พบเชื้อ *A. baumannii* ค็อกซากา ด้านจุลชีพทุกชนิดที่มีการทดสอบความไวเป็น 13 ใน 18 ราย (ร้อยละ 72.2) และ 4 ใน 14 ราย (ร้อยละ 28.6) ตามลำดับ ( $p = 0.018$ ) แสดงว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินร่วมด้วย มักเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อค็อกซากาทุกขนานที่มีการทดสอบความไว ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยานัย-โคลิสติน มักเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *A. baumannii* ชนิดที่ยังไวต่อยาบางชนิดอยู่ จึงมีโอกาสที่จะได้รับยาตามผลทดสอบความไวมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มโคลิสติน

จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยกลุ่มโคลิสตินมีความรุนแรงของอาการเจ็บป่วยสูงกว่ากลุ่มนัย-โคลิสติน เนื่องจากพบปัจจัยดังต่อไปนี้สูงกว่า

- มีประวัติผ่าตัดภายใน 6 เดือน
- มีประวัติได้รับยาคาร์บาเพนิมภายใน 3 เดือน
- จำนวนโรคร่วม
- อัตราค็อกซากาของ *A. baumannii*

## ตอนที่ 2 การรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* โดยใช้ยาชนิดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน

### 2.1 ยาด้านจุลชีพที่ใช้เป็น empirical therapy

มีการสั่งใช้ยา empirical therapy ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาชนิดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน 47 ราย (ร้อยละ 95.9) และ 42 ราย (ร้อยละ 93.3) ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่แพทย์ไม่ได้สั่งให้ยา empirical therapy เนื่องจากเป็นผู้ป่วยที่มีประวัติติดเชื้อและได้รับการรักษาด้วยยาด้านจุลชีพในช่วงก่อนหน้านี้ แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือสงสัยว่ามีการติดเชื้อเกิดขึ้นใหม่ แพทย์จึงสั่งหยุดยาด้านจุลชีพเดิมทั้งหมดเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชม. เพื่อตรวจหาตำแหน่งและชนิดของเชื้อก่อโรคตัวใหม่ หลังจากทราบผลเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อแล้ว จึงให้ยารักษาแก่ผู้ป่วย มีผู้ป่วยที่สามารถประเมินการให้ยา empirical therapy ได้เพียง 22 และ 32 ราย ตามลำดับ เนื่องจากแพทย์เลือกใช้ยาที่ไม่มีผลทดสอบความไวต่อเชื้อ *A. baumannii* ได้แก่ ยาเซฟเพอราโซน/ซัลแบคแทม ร้อยละ 59.2 และ 55.6 ตามลำดับ ยานีทิลมัซซิน ร้อยละ 14.3 และ 44.4 ตามลำดับ และยาเมอโรพิเนม ร้อยละ 6.1 และ 31.1 ตามลำดับ สาเหตุที่แพทย์เลือกให้ยาดังข้างต้น เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ในงานวิจัยนี้มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบคือยาชนิดอื่นในระหว่างที่ให้ยารักษาปอดอักเสบจากเชื้อคือยา *A. baumannii* ร่วมด้วย จึงจำเป็นต้องให้ยาด้านจุลชีพชนิดออกฤทธิ์กว้าง ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียในกลุ่มแกรมลบคือยาหลายชนิดรวมทั้งเชื้อ *A. baumannii* ด้วย หลังจากทราบผลทดสอบความไวของเชื้อ และนำมาพิจารณาความสัมพันธ์ของการให้ empirical therapy กับผลตรวจความไวของเชื้อ พบว่าการสั่งใช้ยา empirical therapy ตรงกับผลความไวของเชื้อในผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 22.7) และ 6 ราย (ร้อยละ 18.8) ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่ได้ยา empirical therapy ไม่ตรงกับผลความไวของเชื้อมีจำนวน 17 และ 26 ราย ได้รับการเปลี่ยนยากลุ่มละ 17 ราย (ร้อยละ 100) และ 18 ราย (ร้อยละ 69.2) ตามลำดับ ( $p = 0.014$ ) ดังตารางที่ 15 ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มนั้น-โคลิสตินที่ได้รับยาไม่ตรงกับผลทดสอบความไวของเชื้อ แต่แพทย์ไม่เปลี่ยนยาให้จำนวน 8 ราย เนื่องจากเป็นผู้ป่วยที่เริ่มมีการตอบสนองทางคลินิกดีขึ้นแล้ว จึงไม่มีความจำเป็นต้องเปลี่ยนยาในขณะนั้น

ตารางที่ 15 ความสัมพันธ์ของการให้ empirical therapy กับผลตรวจความไวของเชื้อ

| การให้ empirical therapy ตามผลความไวของเชื้อ        | กลุ่มโคลิสติน (n = 22) | กลุ่มนั้น-โคลิสติน (n=32) | p value |
|---|------------------------|---------------------------|---------|
| ตรง   | 5 (22.7%)              | 6 (18.8%)                 | 0.743   |
| ไม่ตรงแล้วเปลี่ยนยาภายหลังทราบผลทดสอบความไวของเชื้อ | 17/17 (100.0%)         | 18/26 (69.2%)             | 0.014   |

มีผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดโคลิสตินเป็น empirical therapy 23 ราย (ร้อยละ 46.9) ในจำนวนนี้มีการตอบสนองทางคลินิกหรือมีการตอบสนองต่อเชื้อดีขึ้น 14 ราย (ร้อยละ 60.9) ส่วนผู้ป่วยอีก 26 ราย เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้โคลิสตินเป็น empirical therapy แต่ได้รับการเปลี่ยนเป็นยาฉีดโคลิสตินภายหลังการทราบผลทดสอบความไวแล้ว โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการตอบสนองทางคลินิกหรือมีการตอบสนองต่อเชื้อดีขึ้น 10 ราย (ร้อยละ 38.5)

## 2.2 ยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อยีสต์ *A. baumannii* หลังจากรับผลทดสอบความไว

ยาต้านจุลชีพที่มักให้ร่วมกับโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อยีสต์ *A. baumannii* หลังจากรับผลทดสอบความไว ได้แก่ ยาคาร์บาพีเนม รองลงมาคือ ยาเบต้าแลคแทม-เบต้าแลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์ และยาผสมระหว่างคาร์บาพีเนมและยาเบต้าแลคแทม-เบต้าแลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์ ร้อยละ 38.8, 28.5 และ 14.3 ตามลำดับ ดังตารางที่ 16 ส่วนยาต้านจุลชีพในกลุ่มนั้น-โคลิสติน ได้แก่ ยาผสมระหว่างคาร์บาพีเนม และยาเบต้าแลคแทม-เบต้าแลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์ รองลงมาคือ ยาเบต้าแลคแทม-เบต้าแลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์เดี่ยว และยาคาร์บาพีเนมเดี่ยว เป็นร้อยละ 33.3, 26.7 และ 11.1 ตามลำดับ ดังตารางที่ 17 แสดงว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดโคลิสตินมักได้ยาคาร์บาพีเนมร่วมด้วย 26 จาก 49 ราย (ร้อยละ 53.1) ส่วนผู้ป่วยที่ใช้ยาฉีดกลุ่มนั้น-โคลิสติน มักได้เป็นยาเบต้าแลคแทม-เบต้าแลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์ 27 จาก 45 ราย (ร้อยละ 60) ยาหลักที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อยีสต์ *A. baumannii* คือยาในกลุ่มคาร์บาพีเนมหรือยาเบต้าแลคแทม-เบต้าแลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์ เช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ (31, 37, 40-42, 57)

ตารางที่ 16 แสดงยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยาฉีดโคลิสติน ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อยีสต์ *A. baumannii* หลังจากรับผลทดสอบความไว

| ชนิดยาต้านจุลชีพ                                    | จำนวนครั้งที่แพทย์สั่งใช้ยา<br>(ร้อยละ) |
|---|---|
|   | กลุ่มโคลิสติน (n=49)                    |
| คาร์บาพีเนม   | 19 (38.8%)                              |
| เบต้าแลคแทม-เบต้าแลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์             | 14 (28.5%)                              |
| คาร์บาพีเนม+เบต้าแลคแทม-เบต้าแลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์ | 7 (14.3%)                               |
| อื่น ๆ  | 9 (18.4%)                               |

ตารางที่ 17 แสดงยาต้านจุลชีพในกลุ่มนัน-โคลิสติน ที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อผู้  
 ยา *A. baumannii* หลังจากทราบผลทดสอบความไว

| ชนิดยาต้านจุลชีพ                                    | จำนวนครั้งที่แพทย์สั่งใช้ยา<br>(ร้อยละ) |
|---|---|
|   | กลุ่มนัน-โคลิสติน (n=45)                |
| คาร์บาพีแนม+เบต้าแลคแทม-เบต้าแลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์ | 15 (33.3%)                              |
| เบต้าแลคแทม-เบต้าแลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์เดี่ยว       | 12 (26.7%)                              |
| คาร์บาพีแนมเดี่ยว                                   | 5 (11.1%)                               |
| อื่น ๆ  | 13 (28.9%)                              |

ในงานวิจัยนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด โคลิสตินเดี่ยวจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 4.1) ซึ่งหายจากโรค  
 1 ใน 2 ราย (ร้อยละ 50) ระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มยาต้านจุลชีพหลังจากวันที่ให้การวินิจฉัยผู้ป่วยแต่ละ  
 กลุ่ม เป็น 3 วัน (0-21 วัน) และ 1 วัน (0-12 วัน) ตามลำดับ ( $p = 0.021$ ) และระยะเวลาเฉลี่ยของการ  
 ให้ยาต้านจุลชีพแก่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม เป็น 12 วัน (2-49 วัน) และ 16 วัน (3-43 วัน) ตามลำดับ ( $p =$   
 $0.005$ ) เห็นได้ว่าผู้ป่วยกลุ่ม โคลิสติน ได้รับยาช้า และ ได้รับยาเป็นเวลานานกว่ากลุ่มนัน-  
 โคลิสตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากแพทย์ตระหนักถึงผลข้างเคียงของต่อไตจากยา  
 โคลิสติน จึงทำให้มีความระมัดระวังในการสั่งใช้และติดตามอาการข้างเคียงจากยาดังกล่าว โดย  
 ระยะเวลาที่พบความเป็นพิษต่อไต นับตั้งแต่เริ่มต้นให้ยาเฉลี่ย 15.4 วัน และแพทย์จำเป็นต้องหยุด  
 ยาในผู้ป่วยจากสาเหตุดังกล่าวถึงร้อยละ 71.4 ดังนั้นจึงควรเพิ่มความถี่ในการตรวจระดับ serum  
 creatinine เช่น สัปดาห์ละ 3-4 ครั้ง เพื่อให้สามารถป้องกันและแก้ไขผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นต่อไต  
 ส่วนงานวิจัยอื่น พบระยะเวลาเฉลี่ยในการให้ยาฉีด โคลิสตินเป็น 9 ถึง 14 วัน ยกเว้นการศึกษาของ  
 Falagas (33), Kasiakou (34) และ Michalopoulos (35) ที่ให้ยาโคลิสตินเป็นระยะเวลานาน 43.4,  
 21.3 และ 18.6 วัน ตามลำดับ โดยงานวิจัยแรกมีวัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์  
 จากการให้ยาฉีด โคลิสตินในกรณีที่ให้ยาอย่างต่อเนื่องนานกว่า 4 สัปดาห์ จึงพบการให้ยาฉีด  
 โคลิสตินเป็นเวลานานกว่าการศึกษาอื่น

### 2.3 การตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน

เกณฑ์การประเมินผลตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วย พิจารณาจากผู้ป่วยมีชีวิตรอดภายใน  
 30 วัน ภายหลังจากเริ่มให้ยา ซึ่งมีจำนวน 12 และ 17 ราย ตามลำดับ ร่วมกับมีการตอบสนองทางคลินิก  
 ซึ่งพิจารณาจาก 1) ไข้ 2) จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือด 3) ลักษณะของเสมหะ และ 4) รอยโรค

จากภาพถ่ายรังสีทรวงอก ผลการประเมินเป็นดังต่อไปนี้ ผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิก 2 ใน 4 ข้อ จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 10.2) และ 7 ราย (ร้อยละ 15.6) ตามลำดับ, ผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิก 3 ใน 4 ข้อ จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 10.2) และ 8 ราย (ร้อยละ 17.8) ตามลำดับ และผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิกครบทั้ง 4 ข้อ จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 4.1) และ 2 ราย (ร้อยละ 4.4) ตามลำดับ โดยรวมแล้วผู้ป่วยในกลุ่มโคลิสตินและนัน-โคลิสตินมีการตอบสนองทางคลินิกจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 24.5) และ 17 ราย (ร้อยละ 37.8) ตามลำดับ ดังตารางที่ 18

ตารางที่ 18 ผลการตอบสนองทางคลินิกในผู้ป่วยทุกราย

| การตอบสนองทางคลินิก | กลุ่มโคลิสติน<br>(n=49) | กลุ่มนัน-โคลิสติน<br>(n=45) | p value |
|---------------------|-------------------------|-----------------------------|---------|
| 2 ใน 4 ข้อ          | 5 (10.2 %)              | 7 (15.6%)                   | 0.437   |
| 3 ใน 4 ข้อ          | 5 (10.2%)               | 8 (17.8%)                   | 0.288   |
| ครบทั้ง 4 ข้อ       | 2 (4.1%)                | 2 (4.4%)                    | 1.000   |
| รวม                 | 12 (24.5%)              | 17 (37.8%)                  | 0.164   |

เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายมีความรุนแรงของอาการเจ็บป่วยไม่เท่ากัน ในกลุ่มที่ได้รับยาฉีดโคลิสติน มีผู้ป่วยที่อาการป่วยหนักจำนวนมากกว่า คือ 23 ราย (ร้อยละ 46.9) และ 16 ราย (ร้อยละ 35.6) ตามลำดับ ซึ่งอาจเป็นเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มโคลิสตินมีการตอบสนองทางคลินิกต่ำกว่ากลุ่มนัน-โคลิสติน จึงประเมินการตอบสนองทางคลินิก โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ตามความรุนแรงของอาการเจ็บป่วย (APACHE II score) อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มโคลิสตินยังคงมีการตอบสนองทางคลินิกต่ำกว่ากลุ่มนัน-โคลิสติน ทั้งกลุ่มที่มีอาการเจ็บป่วยไม่รุนแรงและกลุ่มที่มีอาการป่วยหนัก ดังตารางที่ 19 และ 20

ตารางที่ 19 ผลการตอบสนองทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการป่วยไม่รุนแรง (APACHE II score ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 25 คะแนน ณ วันเริ่มต้นให้ยา)

| การตอบสนองทางคลินิก | กลุ่มโคลิสติน<br>(n = 26) | กลุ่มนัน-โคลิสติน<br>(n = 29) | p value |
|---------------------|---------------------------|-------------------------------|---------|
| 2 ใน 4 ข้อ          | 3 (11.5 %)                | 6 (20.7%)                     | 0.475   |
| 3 ใน 4 ข้อ          | 4 (15.4%)                 | 5 (17.2%)                     | 1.000   |
| ครบทั้ง 4 ข้อ       | 2 (7.7%)                  | 2 (6.9%)                      | 1.000   |
| รวม                 | 9 (34.6%)                 | 13 (44.8%)                    | 0.440   |

ตารางที่ 20 ผลการตอบสนองทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการป่วยหนัก (APACHE II score สูงกว่า 25 คะแนน ณ วันเริ่มต้นให้ยา)

| การตอบสนองทาง<br>คลินิก | กลุ่มโคลิสติน<br>(n = 23) | กลุ่มนิน-โคลิสติน<br>(n = 16) | p value      |
|-------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------|
| 2 ใน 4 ข้อ              | 2 (8.7 %)                 | 1 (6.2%)                      | 1.000        |
| 3 ใน 4 ข้อ              | 1 (4.3%)                  | 3 (18.8%)                     | 0.286        |
| ครบทั้ง 4 ข้อ           | 0                         | 0                             | -            |
| <b>รวม</b>              | <b>3 (13.0%)</b>          | <b>4 (25.0%)</b>              | <b>0.415</b> |

มีผู้ป่วยในกลุ่มโคลิสตินและนิน-โคลิสตินที่สามารถประเมิน CPIS (Clinical pulmonary infection score) ณ ช่วงเวลาสิ้นสุดการรักษาได้ มีจำนวน 24 และ 30 ราย ส่วนผู้ป่วยที่ไม่สามารถประเมิน CPIS ได้ เนื่องจากมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่ครบทุกข้อ มีผู้ป่วยที่ CPIS ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 6 คะแนน จำนวน 17 และ 18 ราย (ร้อยละ 70.8 และ 60) ตามลำดับ ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้น อาจพิจารณาหยุดยาด้านจุลชีพ พบผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ดังกล่าว 7 ราย (ร้อยละ 41.2) และ 8 ราย (ร้อยละ 44.4) ส่วนผู้ป่วยที่ CPIS สูงกว่า 6 คะแนน มักไม่พบการตอบสนองทางคลินิกที่ดีขึ้น ดังตารางที่ 21

ตารางที่ 21 ผลการตอบสนองทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยที่มี CPIS ต่ำกว่าและสูงกว่า 6 คะแนน ณ ช่วงเวลาสิ้นสุดการรักษา

| CPIS score                    | การตอบสนองทาง<br>คลินิก | กลุ่มโคลิสติน<br>(n = 24)           | กลุ่มนิน-โคลิสติน<br>(n = 30)       | p value      |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| ต่ำกว่าหรือเท่ากับ<br>6 คะแนน | 2 ใน 4 ข้อ              | 4 (23.5 %)                          | 1 (5.6%)                            | 0.177        |
|                               | 3 ใน 4 ข้อ              | 2 (11.8%)                           | 6 (33.3%)                           | 0.228        |
|                               | ครบทั้ง 4 ข้อ           | 1 (5.9%)                            | 1 (5.6%)                            | 1.000        |
|                               | <b>รวม</b>              | <b>7 (41.2%)</b><br><b>(n = 17)</b> | <b>8 (44.4%)</b><br><b>(n = 18)</b> | <b>0.845</b> |
| สูงกว่า 6 คะแนน               | 2 ใน 4 ข้อ              | 0                                   | 2 (16.7%)                           | 0.509        |
|                               | 3 ใน 4 ข้อ              | 0                                   | 0                                   | -            |
|                               | ครบทั้ง 4 ข้อ           | 0                                   | 0                                   | -            |
|                               | <b>รวม</b>              | <b>0</b><br><b>(n = 7)</b>          | <b>2 (16.7%)</b><br><b>(n = 12)</b> | <b>0.509</b> |



สาเหตุที่ผู้ป่วยในกลุ่มโคลิสตินมีการตอบสนองทางคลินิกต่ำกว่านั้น-โคลิสติน อาจเนื่องจากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมีความแตกต่างกัน โดยพบข้อมูลดังต่อไปนี้ในกลุ่มโคลิสตินมากกว่า

- ผู้ป่วยที่มีอาการป่วยหนัก (APACHE II score ณ วันเริ่มต้นให้ยา สูงกว่า 25 คะแนน)
- ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาคาร์บาเพนิมภายใน 3 เดือน
- มีจำนวนโรคร่วมหลายโรค
- เชื้อ *A. baumannii* คือยาทุกชนิดที่มีการทดสอบความไว
- การเกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการได้รับยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน

ผลการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มโคลิสตินในงานวิจัยนี้ต่ำกว่างานวิจัยของ Pornpan Koomanachai (41) ค่อนข้างมาก เมื่อพิจารณาข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแล้ว พบว่ามีความแตกต่างกัน ดังนี้

- อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในงานวิจัยนี้สูงกว่า (65.4 และ 63.5 ปี ตามลำดับ)
- โรคร่วมของผู้ป่วย ได้แก่ โรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (ร้อยละ 49 และ 3.9) และโรคมะเร็ง (ร้อยละ 16.3 และ 7.7)
- จำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติผ่าตัดภายใน 6 เดือนสูงกว่า ได้แก่ การผ่าตัดเนื่องจากการได้รับบาดเจ็บ (ร้อยละ 16.3 และ 12.8 ตามลำดับ), การผ่าตัดทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (ร้อยละ 14.3 และ 10.3 ตามลำดับ), การผ่าตัดสมอง (ร้อยละ 14.3 และ 5.1 ตามลำดับ) และการผ่าตัดโดยการเปิดบริเวณหน้าท้อง (ร้อยละ 12.2 และ 1.3 ตามลำดับ)
- ผู้ป่วยจำเป็นต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ ร้อยละ 98 และ 79.5 ตามลำดับ
- คะแนน APACHE II ของผู้ป่วย ณ วันที่ให้การวินิจฉัยโรคปอดอักเสบ เป็น 25.9 และ 21.9 คะแนน ตามลำดับ
- จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือสเตียรอยด์ เป็นร้อยละ 34.7 และ 5.1 ตามลำดับ

จากข้อมูลพื้นฐานที่แตกต่างกัน แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มโคลิสตินในงานวิจัยนี้มีความรุนแรงของอาการเจ็บป่วย, โรคร่วม และปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยาสูงกว่าผู้ป่วยในงานวิจัยของ Pornpan Koomanachai (41) ซึ่งอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้ผลตอบสนองทางคลินิก, ผลตอบสนองต่อเชื้อ และประสิทธิผลของยาฉีดโคลิสตินในงานวิจัยนี้ต่ำกว่างานวิจัยอื่น

## 2.4 การตอบสนองต่อเชื้อของผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน

ผู้ป่วยในกลุ่ม โคลิสตินและน้าน-โคลิสตินได้รับการส่งเสมหะไปเพาะเชื้อก่อนหยุดให้ยา จำนวน 27 และ 30 ราย (ร้อยละ 55.1 และ 66.7) ตามลำดับ ผลเพาะเชื้อพบจำนวนเชื้อลดลงหรือ ตรวจไม่พบเชื้อรวมเป็น 13 ราย (ร้อยละ 48.1) และ 16 ราย (ร้อยละ 53.3) ตามลำดับ ( $p = 0.216$ ) ดัง ตารางที่ 22 โดยระยะเวลาเฉลี่ยที่ตอบสนองต่อเชื้อหลังจากให้ยาต้านจุลชีพเป็น 11 วัน (2-55 วัน) และ 15.5 วัน (4-37 วัน) ตามลำดับ งานวิจัยอื่นที่ประเมินผลตอบสนองต่อเชื้อ พบผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อเชื้อดีขึ้นร้อยละ 55 ถึง 94.9 (31-32, 35-36, 41-42) ส่วนงานวิจัยนี้ผู้ป่วยกลุ่มโคลิสติน มีการตอบสนองต่อเชื้อต่ำกว่างานวิจัยอื่น สาเหตุหนึ่งอาจมาจาก ผู้ป่วยในกลุ่มโคลิสตินจำนวน 22 ราย (ร้อยละ 44.9) ไม่มีผลตรวจเชื้อในเสมหะ ณ ช่วงเวลาสิ้นสุดการรักษา จึงทำให้ไม่สามารถ ประเมินผลการตอบสนองต่อเชื้อได้อย่างครบถ้วน

ตารางที่ 22 ผลการตอบสนองต่อเชื้อในผู้ป่วยทุกรายที่มีผลตรวจเชื้อในเสมหะก่อนวันสิ้นสุดการรักษา

| ปริมาณเชื้อ | กลุ่มโคลิสติน<br>(n=27) | กลุ่มน้าน-โคลิสติน<br>(n=30) | P value |
|-------------|-------------------------|------------------------------|---------|
| ลดลง        | 4 (14.8%)               | 1 (3.3%)                     | 0.216   |
| ไม่พบ       | 9 (33.3%)               | 15 (50.0%)                   |         |
| รวม         | 13 (48.1%)              | 16 (53.3%)                   |         |

ตารางที่ 23 ผลการตอบสนองต่อเชื้อแบ่งตามความรุนแรงของอาการเจ็บป่วย

| APACHE II                      | ปริมาณเชื้อ | กลุ่มโคลิสติน<br>(n = 27) | กลุ่มน้าน-โคลิสติน<br>(n = 30) | P value |
|--------------------------------|-------------|---------------------------|--------------------------------|---------|
| ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 25<br>คะแนน | ลดลง        | 4 (22.2%)                 | 0                              | 0.106   |
|                                | ไม่พบ       | 7 (38.9%)                 | 8 (42.1%)                      |         |
|                                | รวม         | 11 (61.1%)<br>(n = 18)    | 8 (42.1%)<br>(n = 19)          |         |
| สูงกว่า 25 คะแนน               | ลดลง        | 0                         | 1 (9.1%)                       | 0.070   |
|                                | ไม่พบ       | 2 (22.2%)                 | 7 (63.7%)                      |         |
|                                | รวม         | 2 (22.2%)<br>(n = 9)      | 8 (72.8%)<br>(n = 11)          |         |

จากตารางที่ 23 เมื่อประเมินผลตอบสนองต่อเชื้อ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ตามความรุนแรงของอาการเจ็บป่วย กลุ่มที่มีอาการป่วยไม่รุนแรง (APACHE II ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 25 คะแนน) มี 18 และ 19 ราย ตามลำดับ ในจำนวนนี้พบผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อเชื้อโดยรวมเป็น 11 ราย (ร้อยละ 61.1) และ 8 ราย (ร้อยละ 42.1) ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่อาการหนัก (APACHE II มากกว่า 25 คะแนน) มี 9 และ 11 ราย พบการตอบสนองต่อเชื้อโดยรวมเป็น 2 ราย (ร้อยละ 22.2) และ 8 ราย (ร้อยละ 72.8) ตามลำดับ

## 2.5 ประสิทธิภาพของยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อดื้อยา *A. baumannii*

ประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อดื้อยา *A. baumannii* พิจารณาจากผู้ป่วยมีผลตอบสนองทางคลินิกดีขึ้นหรือมีผลตอบสนองต่อเชื้อดีขึ้น โดยพบประสิทธิภาพของการรักษาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม เป็น 22 ราย (ร้อยละ 44.9) และ 28 ราย (ร้อยละ 62.2) ตามลำดับ ( $p = 0.093$ ) เมื่อประเมินประสิทธิภาพของการรักษา โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม ตามความรุนแรงของอาการเจ็บป่วย พบประสิทธิภาพของการให้ยาในกลุ่มที่มีอาการป่วยไม่รุนแรง (APACHE II score ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 25 คะแนน) เป็น 17 ราย (ร้อยละ 65.4) และ 18 ราย (ร้อยละ 62.1) ตามลำดับ ส่วนประสิทธิภาพของผู้ป่วยที่มีอาการหนัก (APACHE II score สูงกว่า 25 คะแนน) เป็น 5 ราย (ร้อยละ 21.7) และ 10 ราย (ร้อยละ 62.5) ตามลำดับ ดังตารางที่ 24 แสดงว่าประสิทธิภาพของยาฉีดโคลิสตินและนัน-โคลิสติน ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงใกล้เคียงกัน แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการป่วยหนัก ยาฉีดโคลิสตินจะมีประสิทธิภาพในการรักษาต่ำกว่ายาฉีดนัน-โคลิสตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.010$ )

ตารางที่ 24 ประสิทธิภาพของการให้ยาต้านจุลชีพ โคลิสตินและนัน-โคลิสติน

| ประสิทธิภาพของการให้ยาต้านจุลชีพ                                  | กลุ่มโคลิสติน<br>(n=49) | กลุ่มนัน-โคลิสติน<br>(n=45) | P value |
|---|-------------------------|-----------------------------|---------|
| ประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยทุกราย                         | 22 (44.9%)              | 28 (62.2%)                  | 0.093   |
| ประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่ APACHE II ต่ำกว่า 25 คะแนน | 17 (65.4%)<br>(n=26)    | 18 (62.1%)<br>(n=29)        | 0.799   |
| ประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่ APACHE II สูงกว่า 25 คะแนน | 5 (21.7%)<br>(n=23)     | 10 (62.5%)<br>(n=16)        | 0.010   |

ขนาดยาฉีดโคลิสตินต่อน้ำหนักในกลุ่มที่การรักษามีประสิทธิภาพเฉลี่ย 5 มก./กก./วัน (2.5-11.2) และขนาดยาโดยรวมเฉลี่ย 250 มก./วัน (150-450) ส่วนขนาดยาฉีดโคลิสตินต่อน้ำหนักในกลุ่มที่ไม่พบประสิทธิภาพของการรักษาเฉลี่ย 3.7 มก./กก./วัน (1.9-5) และขนาดยาโดยรวมเฉลี่ย 150 มก./วัน (75-300) อาจเป็นไปได้ว่าการให้ขนาดยาดำกว่ามาตรฐานอาจเป็นเหตุให้ประสิทธิภาพในการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร ในเรื่องวิธีการบริหารยาฉีดโคลิสตินในผู้ป่วยกลุ่มที่พบและไม่พบประสิทธิภาพในการรักษา มีดังนี้ ผู้ป่วยที่พบประสิทธิภาพในการรักษา มักได้รับยาทุก 12 ชม. (10 ราย, ร้อยละ 45.5) ส่วนกลุ่มที่ไม่พบประสิทธิภาพในการรักษา มักได้รับยาทุก 24 ชม. (14 ราย, ร้อยละ 51.9) ระยะเวลาที่ปล่อยยาให้ไหลเข้าหลอดเลือดดำเฉลี่ย 30 นาที ทั้งสองกลุ่ม การให้ยาที่มีความถี่ต่อวันต่ำกว่า อาจทำให้ระดับยาในกระแสเลือดและในเนื้อเยื่อปอดไม่เพียงพอที่จะออกฤทธิ์ได้ตลอดทั้งวัน และอาจเป็นเหตุหนึ่งที่ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลง

ตารางที่ 25 วิธีการบริหารยาฉีดโคลิสตินในกลุ่มที่พบและไม่พบประสิทธิภาพในการรักษา

| วิธีการบริหารยาฉีดโคลิสติน                            | กลุ่มที่พบประสิทธิภาพในการรักษา<br>(n = 22) | กลุ่มที่ไม่พบประสิทธิภาพในการรักษา<br>(n = 27) |
|---|---|--|
| ให้ยาทุก 48 ชม.                                       | 1 (4.5%)                                    | 4 (14.8%)                                      |
| ให้ยาทุก 36 ชม.                                       | -   | 2 (7.4%)                                       |
| ให้ยาทุก 24 ชม.                                       | 7 (31.8%)                                   | 14 (51.9%)                                     |
| ให้ยาทุก 12 ชม.                                       | 10 (45.5%)                                  | 7 (25.9%)                                      |
| ให้ยาทุก 8 ชม.  | 4 (18.2%)                                   | -  |
| ระยะเวลาที่ปล่อยยาให้ไหลเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง | 30 นาที (30-60)                             | 30 นาที (30-60)                                |

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่มโคลิสตินหลังจากให้การวินิจฉัย พบว่าผู้ป่วยที่เกิดประสิทธิภาพจากการรักษาจะได้รับยาภายในระยะเวลาเฉลี่ย 1 วัน (0-10) ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เกิดประสิทธิภาพในการรักษา ได้รับยาภายในระยะเวลาเฉลี่ย 3 วัน (0-21) แสดงว่าหลังจากที่แพทย์วินิจฉัยโรคปอดอักเสบแล้ว การเริ่มให้ยาฉีดโคลิสตินแก่ผู้ป่วยอย่างรวดเร็ว (ไม่เกิน 24 ชม.) อาจเกิดประสิทธิภาพในการรักษาสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาล่าช้าออกไป

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของยานี้ด โคลิสตินในแต่ละงานวิจัย อาจมีอุปสรรคจาก

- 1) ตัวแปรที่ใช้พิจารณาผลตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยแตกต่างกัน บางงานวิจัยไม่ระบุให้ชัดเจน
- 2) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน เช่น อายุ, โรคประจำตัว, ประวัติผ่าตัดหรือการได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อนหน้า และอัตราเชื้อของเชื้อ *A. baumannii* เป็นต้น ส่งผลให้อาการเจ็บป่วยของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีความรุนแรงไม่เท่ากัน
- 3) ขนาด วิธีบริหารยา และระยะเวลาที่ให้ยาโคลิสตินแก่ผู้ป่วยแตกต่างกัน
- 4) วัตถุประสงค์ใช้ในการผลิตยาของแต่ละบริษัทแตกต่างกัน เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่ทำในต่างประเทศ วัตถุประสงค์ใช้ผลิตยาอาจแตกต่างจากวัตถุประสงค์ที่ใช้ในประเทศไทย



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### ตอนที่ 3 ความปลอดภัยของการใช้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน

#### 3.1 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นต่อไต

ผู้ป่วยที่มีพื้นฐานการทำงานของไตเป็นปกติ (ระดับ serum creatinine ณ วันเริ่มต้นให้ยาต้านจุลชีพต่ำกว่าหรือเท่ากับ 1.2 มก./ดล. และไม่มีภาวะไตวายอยู่เดิม) มีจำนวน 27 ราย (ร้อยละ 55.1) และ 26 ราย (ร้อยละ 57.8) ตามลำดับ เมื่อแบ่งผู้ป่วยตามระดับ creatinine clearance เป็น 3 กลุ่ม ดังตารางที่ 26 พบผู้ป่วยที่มี CrCl สูงกว่า 50 ลิตร/ชม. จำนวน 26 ราย (ร้อยละ 53.1) และ 23 ราย (ร้อยละ 51.1) ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับ CrCl ต่ำกว่า 10 ลิตร/ชม. มีเพียง 3 ราย (ร้อยละ 6.1) และ 1 ราย (ร้อยละ 2.2) ตามลำดับ แสดงว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีพื้นฐานการทำงานของไตปกติ ณ วันเริ่มต้นให้ยาด้านจุลชีพ

ตารางที่ 26 แสดงจำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม โคลิสตินและนัน-โคลิสติน ตามระดับ creatinine clearance

| ระดับ CrCl ของผู้ป่วย<br>(ลิตร/ชม.) | กลุ่มโคลิสติน<br>(n=49) | กลุ่มนัน-โคลิสติน<br>(n=45) | p value |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------|
| < 10                                | 3 (6.1 %)               | 1 (2.2 %)                   | 0.724   |
| 10-50                               | 20 (40.8 %)             | 21 (46.7%)                  |         |
| > 50                                | 26 (53.1 %)             | 23 (51.1%)                  |         |

ตารางที่ 27 แสดงขนาดยาที่แนะนำ (48) และขนาดยาฉีด โคลิสตินที่แพทย์สั่งใช้จริง

| ระดับ CrCl ของผู้ป่วย<br>(ลิตร/ชม.) | ขนาดยาที่แนะนำ<br>(มก./วัน)                    | ขนาดยาเฉลี่ยที่แพทย์สั่งใช้จริง<br>(มก./วัน) |
|-------------------------------------|--|--|
| ผู้ป่วยที่มีการล้างไต               | 80 มก. ในวันที่ล้างไตโดย<br>ให้ยาหลังการล้างไต | 77.5<br>(45-150)                             |
| 10 – 50                             | 160  | 150<br>(75-300)                              |
| > 50                                | 240-480  | 245<br>(150-450)                             |

ขนาดยาที่แพทย์สั่งใช้เป็นไปตาม The Sanford guide to antimicrobial therapy 2006 (48) ดังตารางที่ 27 โดยขนาดยาต่อวันในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ ณ วันเริ่มต้นให้ยาด้านจุลชีพ (CrCl > 50 ลิตร/ชม.) ที่แนะนำไว้เป็น 80 – 160 มก. ทุก 8 ชม. คิดเป็น 240-480 มก./วัน ส่วนในงานวิจัยนี้แพทย์สั่งให้ยาในขนาด 245 มก./วัน (150-450) ผู้ป่วยที่มีระดับ CrCl 10-50 ลิตร/

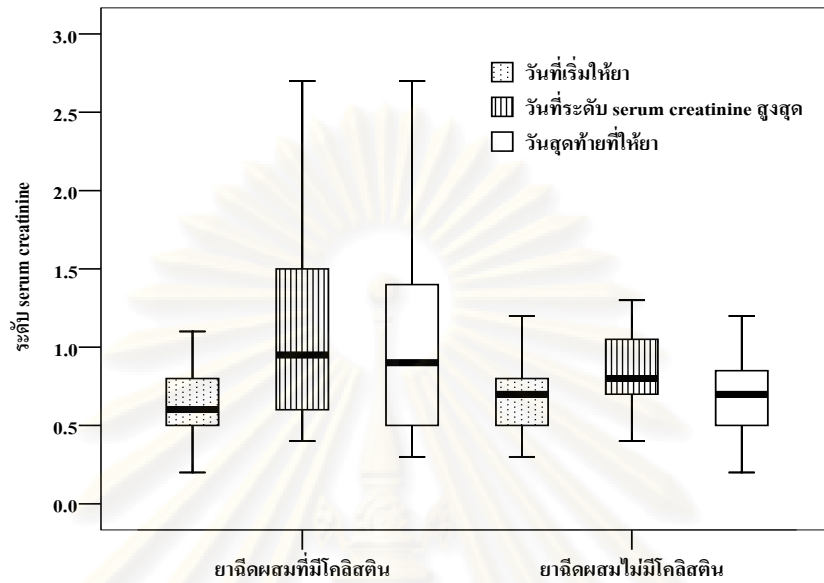
ชม. ขนาดยาที่แนะนำไว้เป็น 160 มก. ทุก 24 ชม. แพทย์สั่งให้ยาในขนาด 150 มก./วัน (75-300) และผู้ป่วยที่ต้องทำการล้างไต ขนาดยาที่แนะนำไว้เป็น 80 มก. ทุก 24 ชม. โดยในวันที่ล้างไต ควรให้ยาหลังจากล้างไตเสร็จแล้ว ส่วนในงานวิจัยนี้แพทย์สั่งให้ยาให้แก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในขนาด 77.5 มก./วัน (45-150) แสดงว่าส่วนใหญ่แล้วแพทย์พิจารณาประสิทธิภาพการทำงานของไต ก่อนจะสั่งยาฉีด โคลิสตินให้แก่ผู้ป่วย เนื่องจากตระหนักถึงอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตที่อาจเกิดขึ้นจากยาฉีด โคลิสติน

หลังจากได้รับยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสตินไปแล้ว ผู้ป่วยที่มีพื้นฐานการทำงานของไต เป็นปกติ มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum creatinine ดังนี้ วันที่เริ่มต้นได้รับยา 0.60 และ 0.70 มก./คต. ตามลำดับ วันที่ระดับ serum creatinine สูงสุด 0.95 และ 0.80 มก./คต. ตามลำดับ และวัน สิ้นสุดท้ายที่ได้รับยาด้านจุลชีพ 0.90 และ 0.70 มก./คต. ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่มีพื้นฐานการทำงานของ ไตบกพร่อง มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum creatinine ดังนี้ 2.10 และ 2.15, 3.40 และ 2.80, 2.80 และ 1.45 มก./คต. ตามลำดับ ตารางที่ 28 รูปที่ 7 และ 8 แสดงว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด โคลิสตินจะมีระดับ serum creatinine สูงขึ้น มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยานี้- โคลิสตินอย่างไม่มี นัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในกลุ่มที่มีพื้นฐานการทำงานของไตปกติและการทำงานของไตบกพร่อง

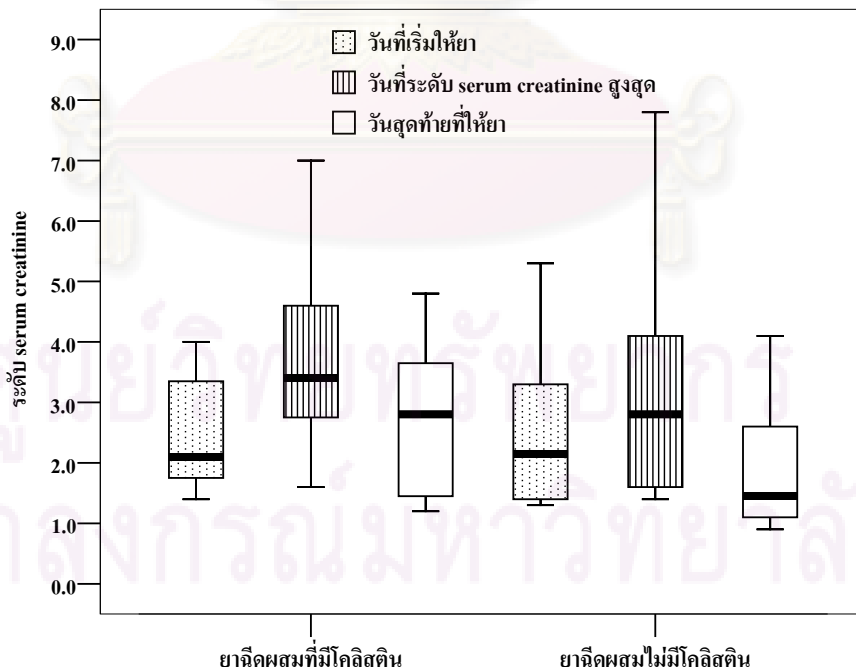
**ตารางที่ 28** แสดงระดับ serum creatinine ณ วันที่เริ่มต้นให้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน วันที่ ระดับ serum creatinine สูงสุด และวันสุดท้ายที่ให้ยา ตามพื้นฐานการทำงานของไตผู้ป่วย

| ระดับ serum creatinine (มก./คต.)  |                                 | กลุ่มโคลิสติน<br>(n=49) | กลุ่มนั้น-โคลิสติน<br>(n=45) | P<br>value |
|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|------------------------------|------------|
| ไตทำงานปกติ<br>(Scr ≤ 1.2)        | วันเริ่มต้นให้ยาด้านจุลชีพ      | 0.60 (0.2 ถึง 1.1)      | 0.70 (0.3 ถึง 1.2)           | 0.810      |
|                                   | วันที่ระดับ Scr สูงสุด          | 0.95 (0.4 ถึง 4.2)      | 0.80 (0.4 ถึง 2.1)           | 0.503*     |
|                                   | วันสุดท้ายของการให้ยาด้านจุลชีพ | 0.90 (0.3 ถึง 4.2)      | 0.70 (0.2 ถึง 2.1)           | 0.159*     |
| ไตทำงาน<br>บกพร่อง<br>(Scr > 1.2) | วันเริ่มต้นให้ยาด้านจุลชีพ      | 2.10 (1.4 ถึง 7.0)      | 2.15 (1.3 ถึง 6.4)           | 0.974      |
|                                   | วันที่ระดับ Scr สูงสุด          | 3.40 (1.6 ถึง 7.0)      | 2.80 (1.4 ถึง 7.8)           | 0.486      |
|                                   | วันสุดท้ายของการให้ยาด้านจุลชีพ | 2.80 (1.2 ถึง 4.8)      | 1.45 (0.9 ถึง 6)             | 0.188      |

**รูปที่ 7** แสดงระดับ serum creatinine ณ วันเริ่มต้นให้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน วันทีระดับ serum creatinine สูงสุด และวันสุดท้ายที่ให้ยา ในผู้ป่วยที่ไตมีพื้นฐานการทำงานปกติ



**รูปที่ 8** แสดงระดับ serum creatinine ณ วันเริ่มต้นให้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน วันทีระดับ serum creatinine สูงสุด และวันสุดท้ายที่ให้ยา ในผู้ป่วยที่ไตมีพื้นฐานการทำงานบกพร่อง





ตารางที่ 29 แสดงการเกิดความเป็นพิษต่อไต

| ความเป็นพิษต่อไต                    | กลุ่มโคลิสติน<br>(n=27) | กลุ่มนั้-โคลิสติน<br>(n=26) | P value |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------|
| จำนวนผู้ป่วยที่เกิดความเป็นพิษต่อไต | 7 (25.9%)               | 4 (15.4%)                   | 0.344   |

ผู้ป่วยที่มีพื้นฐานการทำงานของไตปกติและสามารถประเมินความเป็นพิษต่อไตได้มี 27 และ 26 ราย โดยเกิดความเป็นพิษต่อไตในระหว่างที่ได้รับยาฉีดโคลิสตินและนั้-โคลิสติน เป็น 7 ราย (ร้อยละ 25.9) และ 4 ราย (ร้อยละ 15.4) ตามลำดับ ( $p = 0.344$ ) ดังตารางที่ 29 ผู้ป่วยกลุ่มโคลิสตินเกิดความเป็นพิษต่อไตมากกว่านั้-โคลิสติน อาจมีสาเหตุมาจากการได้รับยาที่มักมีอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตร่วมด้วยในระหว่างที่รักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อคือยา *A. baumannii* ได้แก่ ยาแวนโคมัยซินและยาอะมิคาซิน โดยผู้ป่วยในกลุ่มโคลิสตินได้รับยาแวนโคมัยซินร่วมด้วยจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 57.1) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มนั้-โคลิสตินได้รับยาอะมิคาซินร่วมด้วยจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 25) นอกจากนี้ในกลุ่มโคลิสติน พบว่ามีผู้ป่วย 1 ราย ได้รับขนาดยาสูงกว่าขนาดปกติ (7.5 มก./กก./วัน) และอีก 1 ราย ได้รับยาเป็นระยะเวลาจนถึง 49 วันต่อการรักษา 1 ครั้ง มีผู้ป่วยจำนวน 4 ใน 7 ราย ที่ระดับ serum creatinine กลับสู่ค่าปกติหลังจากหยุดยาแล้ว โดยระยะเวลาที่ระดับ serum creatinine ของผู้ป่วยกลับสู่ค่าปกติหลังจากหยุดยาเฉลี่ย  $15 \pm 7.0$  วัน (9-25 วัน) ส่วนผู้ป่วยอีก 3 ราย ระดับ serum creatinine ยังคงผิดปกติอยู่แม้ว่าจะหยุดยาฉีดโคลิสตินไปแล้ว สาเหตุอาจมาจากผู้ป่วยทั้ง 3 ราย ยังคงได้รับยาแวนโคมัยซินร่วมด้วย โดย 1 ใน 3 ราย เกิดภาวะ septic shock และผู้ป่วยทั้ง 3 ราย เสียชีวิตในเวลาต่อมา ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการให้ยาฉีดโคลิสตินในผู้ที่มีโอกาสเกิดความเป็นพิษต่อไตได้ง่ายกว่าผู้ป่วยทั่วไป เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ ซึ่งเป็นผู้ป่วยส่วนใหญ่ในงานวิจัยนี้ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอยู่เดิม รวมถึงผู้ป่วยได้รับยาที่มีโอกาสเกิดความเป็นพิษต่อไตหลายชนิดร่วมกัน โดยควรติดตามระดับ serum creatinine และ creatinine clearance เป็นระยะ เพื่อนำมาใช้ช่วยในการปรับขนาดยาตามประสิทธิภาพการทำงานของไต

ขนาดยาเฉลี่ยที่ให้แก่ผู้ป่วยที่มีพื้นฐานไตทำงานปกติและทำงานบกพร่อง คือ  $4.8 \pm 2.3$  (1.8-11.2) มก./กก./วัน และ  $3.1 \pm 1.2$  (1.1-6) มก./กก./วัน ตามลำดับ วิธีการบริหารยาฉีดโคลิสตินแก่ผู้ป่วยที่มีพื้นฐานไตทำงานปกติ ส่วนใหญ่ให้ยาทุก 12 ชม. มีจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 51.8) ส่วนผู้ป่วยที่มีพื้นฐานไตทำงานบกพร่องมักได้รับยาทุก 24 ชม. มีจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 54.5) ดังตารางที่ 30 มีจากข้อมูลแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมักได้รับยาฉีดโคลิสตินที่มีการปรับขนาดและวิธีบริหารยาตามพื้นฐานการทำงานของไต

ตารางที่ 30 วิธีการบริหารยาฉีดโคลิสตินแก่ผู้ป่วยที่มีพื้นฐานไตทำงานปกติและทำงานบกพร่อง

| ความถี่ของการให้ยาฉีดโคลิสติน                               | ผู้ป่วยมีพื้นฐานไตทำงานปกติ<br>(n = 27) | ผู้ป่วยมีพื้นฐานไตทำงานบกพร่อง<br>(n = 22) |
|---|---|--|
| ให้ยาทุก 48 ชม.   | 0                                       | 4 (18.2%)                                  |
| ให้ยาทุก 36 ชม.   | 0                                       | 1 (4.5%)                                   |
| ให้ยาทุก 24 ชม.   | 9 (33.3%)                               | 12 (54.5%)                                 |
| ให้ยาทุก 12 ชม.   | 14 (51.8%)                              | 5 (22.7%)                                  |
| ให้ยาทุก 8 ชม.  | 4 (14.8%)                               | 0  |
| ระยะเวลาเฉลี่ยที่ปล่อยยาให้ไหลเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง | 30 นาที (30-60)                         | 60 นาที (30-60)                            |

ระยะเวลาที่พบความเป็นพิษต่อไต หลังจากให้ยากลุ่มโคลิสตินและน้าน-โคลิสตินแก่ผู้ป่วยเฉลี่ย 15.4 (2-43) และ 11 (2-24) วัน ( $p = 0.927$ ) ตามลำดับ โดยอาจไม่ใช่จำนวนวันที่เริ่มเกิดความเป็นพิษต่อไตอย่างแท้จริง เนื่องจากความถี่ในการติดตามระดับ serum creatinine หลังจากให้ยาแก่ผู้ป่วยแต่ละรายไม่เท่ากัน การแก้ปัญหาความเป็นพิษต่อไตที่เกิดขึ้นจากการได้รับยาฉีดผสมที่มีโคลิสติน มีดังนี้ ผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 71.4) ได้รับการเปลี่ยนยา, ผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 14.3) ได้รับการปรับลดขนาดยา และอีก 1 ราย (ร้อยละ 14.3) ได้รับการปรับลดขนาดยาโคลิสติน พร้อมทั้งให้สารน้ำเพิ่มขึ้น แต่ท้ายที่สุดแพทย์สั่งหยุดยาฉีดโคลิสติน

อัตราเกิดความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดโคลิสตินในงานวิจัยนี้ใกล้เคียงกับงานวิจัยอื่น ที่พบการเกิดความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่มีพื้นฐานการทำงานของไตปกติ เป็นร้อยละ 8.6 - 37 (30, 35) โดยอัตราเกิดความเป็นพิษต่อไตในแต่ละงานวิจัย อาจแตกต่างกันเนื่องจาก

1) การเกิดความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่มีอาการป่วยหนักมีหลายสาเหตุ (58) เช่น ภาวะโรคของผู้ป่วยหรืออาจเกิดจากยาที่ได้รับ เช่น ยาอะมิโนไกลโคไซด์, ยาแวนโคมัยซิน และยาแอมโฟเทอริซิน บี โดยในงานวิจัยนี้พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มโคลิสตินและน้าน-โคลิสตินได้ยาดังกล่าวร่วมด้วย ร้อยละ 34.7 และ 33.3 ตามลำดับ จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าความเป็นพิษต่อไตที่เกิดขึ้นในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยาฉีดโคลิสตินหรือน้าน-โคลิสติน เป็นผลมาจากการให้ยาด้านจุลชีพในกลุ่มโคลิสตินหรือน้าน-โคลิสตินเท่านั้น

2) คำจำกัดความของความเป็นพิษต่อไตในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน ทำให้ไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้อย่างชัดเจน

3) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละงานวิจัยแตกต่างกัน โดยผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้มีโอกาสที่จะเกิดผลข้างเคียงจากยาโคลิสตินสูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป (34) ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ,

มีคะแนน APACHE II สูง, ได้รับการส่งต่อมาจากสถานพยาบาลอื่น, มีระยะเวลาพักรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนักนาน, มีอวัยวะใช้การไม่ได้มากกว่า 1 แห่ง, มีภาวะ septic shock และไตวายเฉียบพลัน เป็นต้น

4) วิธีการบริหารยาแตกต่างกัน เช่น วิธีการให้ยาโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันทีหรือปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง สัดส่วนของสารน้ำที่ใช้ในการทำละลายยา โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เกิดความเป็นพิษต่อไต ได้รับสารน้ำร่วมกับการให้ยาฉีดโคลิस्टินมากกว่ากลุ่มที่เกิดความเป็นพิษต่อไต (ร้อยละ 24 และ 9.1 ตามลำดับ)

5) ระยะเวลาในการให้ยาต่อระยะเวลาการรักษาแต่ละครั้ง

6) ความถี่ในการติดตามระดับ serum creatinine ของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดความเป็นพิษต่อไตเป็นสัปดาห์ละ 3 วัน (1-7 วัน) และ ติดตามทุกวัน (3-7 วัน) ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยที่เกิดความเป็นพิษต่อไต มักเป็นกลุ่มที่มีความถี่ในการติดตามระดับ serum creatinine น้อยกว่า

7) ความแตกต่างด้านเชื้อชาติ อาจทำให้ผู้ป่วยมีความทนต่อการเกิดความเป็นพิษต่อไตไม่เท่ากัน

### 3.2 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นต่อระบบประสาท

การศึกษานี้ไม่พบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นต่อระบบประสาท สาเหตุอาจเกิดจาก

3.2.1 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นต่อระบบประสาท ส่วนใหญ่เป็นอาการที่ไม่เฉพาะเจาะจง ได้แก่ อาการแสดงดังต่อไปนี้ อาการเวียนศีรษะ, ฐึ่สึกหมุน, กล้ามเนื้ออ่อนแรง ภาวะกล้ามเนื้อเสียสัการ, ภาวะง่วงงุน, อาเจียน, ความรู้สึ่กั้สัผัสเพี้ยนส่วนปลาย ใบหน้า และปาก, หูไม่ได้ยินบางส่วน, หนักตาคท้ทั้งสองข้าง, การมองเห็นผิดปกติ, สัับสน, อาการหลอน, เคลื่อนไหวหรือกลืนลำบาก, อาการพูดคำคละละเลือน, หายใจสั้น, ชั้ก, กล้ามเนื้อร่วมประสาทถูกปิดกั้น หรือหยุดหายใจ (49) ซึ่งถ้าผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเกี่ยวกับระบบประสาทอยู่เดิม หรือมีโรคร่วมทางระบบประสาทในระหว่างที่พักรักษาในโรงพยาบาล อาจไม่สามารถแยกอาการดังกล่าวออกจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยาโคลิस्टินได้อย่างชัดเจน

3.2.2 จากการทบทวนวรรณกรรม ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทชนิดรุนแรงหลังจากให้ยาฉีดโคลิस्टินในขนาดปกติ เช่น neuromuscular blockade หรือ apnea โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่มักพบในงานวิจัยอื่น ส่วนใหญ่เป็น polyneuropathy และ diffuse muscular weakness

3.2.3 ไม่มีการตรวจสถานะทางระบบประสาทในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิस्टิน เช่น electrophysiological และ needle electromyography เป็นต้น

### 3.3 อัตราเสียชีวิตภายใน 30 วันหลังจากเริ่มให้ยาต้านจุลชีพ

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาฉีด โคลิสตินมีอัตราเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มนัน-โคลิสตินเป็นร้อยละ 42.9 และ 37.8 ตามลำดับ ( $p = 0.616$ ) โดยผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วัน มีระยะเวลาที่รอดชีวิตหลังจากเริ่มให้ยาเฉลี่ย 9.9 (2-28) และ 13.7 (3-26) วัน ตามลำดับ ( $p = 0.119$ ) ดังตารางที่ 31

ตารางที่ 31 แสดงอัตราเสียชีวิตและระยะเวลาที่รอดชีวิต หลังจากเริ่มให้ยาต้านจุลชีพ

| การเสียชีวิต   | กลุ่มโคลิสติน<br>(n=49) | กลุ่มนัน-โคลิสติน<br>(n=45) | P value |
|--|-------------------------|-----------------------------|---------|
| ผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 30 วันหลังเริ่มให้ยาต้านจุลชีพ | 21 (42.9%)              | 17 (37.8%)                  | 0.616   |
| ระยะเวลาที่รอดชีวิตหลังจากให้ยาต้านจุลชีพ (วัน)      | 9.9±7.4 (2-28)          | 13.7±7.1 (3-26)             | 0.119   |

งานวิจัยอื่นพบอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด โคลิสตินใกล้เคียงกับนัน-โคลิสติน โดยมักแสดงอัตราเสียชีวิตโดยรวม ในผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด โคลิสตินเป็นร้อยละ 15-61.9 ส่วนงานวิจัยนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินมีอัตราเสียชีวิตร้อยละ 42.9 เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มที่เสียชีวิต พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม โคลิสตินมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มนัน-โคลิสติน ดังนี้

- ผู้ป่วยสูงอายุ มีจำนวน 15 ราย (ร้อยละ 71.4) และ 7 ราย (ร้อยละ 41.2) ตามลำดับ
- มีโรคประจำตัวมากกว่า ได้แก่ โรคเบาหวาน 6 ราย (ร้อยละ 28.6) และ 2 ราย (ร้อยละ 11.8), โรคไตวายเรื้อรัง 6 ราย (ร้อยละ 28.6) และ 1 ราย (ร้อยละ 5.9), โรคมะเร็ง 6 ราย (ร้อยละ 23.8) และ 7 ราย (ร้อยละ 41.2) ตามลำดับ
- จำนวนโรคร่วมมากกว่า 2 โรคต่อราย มีจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 66.7) และ 8 ราย (ร้อยละ 47) ตามลำดับ
- จำนวนผู้ป่วยที่มี APACHE II สูงกว่า 25 คะแนน มีจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 66.7) และ 6 ราย (ร้อยละ 35.3) ตามลำดับ
- มีประวัติผ่าตัดภายใน 6 เดือน จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 38.1) และ 1 ราย (ร้อยละ 5.9) ตามลำดับ ( $p = 0.026$ )
- มีประวัติเข้าพักรักษาในโรงพยาบาลภายใน 3 เดือน จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 57.1) และ 8 ราย (ร้อยละ 47.1) ตามลำดับ
- ผู้ป่วย late-onset HAP จำนวน 21 (ร้อยละ 80) และ 14 ราย (ร้อยละ 58.8) ตามลำดับ
- ผู้ป่วย VAP จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 95.2) และ 12 ราย (ร้อยละ 70.6) ตามลำดับ

- ผู้ป่วยเป็น late-onset VAP จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 76.2) และ 8 ราย (ร้อยละ 47.1) ตามลำดับ
- ผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* คือยาทุกชนิดที่มีการทดสอบความไว จำนวน 6 ใน 6 ราย (ร้อยละ 100) และ 0 ใน 3 ราย ตามลำดับ ( $p = 0.012$ )
- ระยะเวลาที่เริ่มให้ยาฉีด โคลิสตินและน้าน-โคลิสตินแก่ผู้ป่วยหลังการวินิจฉัยเฉลี่ย 3 วัน (3-6) และ 0 วัน (0-7) ตามลำดับ ( $p = 0.039$ )
- ผู้ป่วยเกิดความเป็นพิษต่อไตหลังจากได้รับยาฉีด โคลิสตินและน้าน-โคลิสติน จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 30) และ 3 ราย (ร้อยละ 17.6)

โดยปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่พบในผู้ป่วยกลุ่ม โคลิสตินมากกว่ากลุ่มน้าน-โคลิสติน อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) ได้แก่ ประวัติผ่าตัดภายใน 6 เดือน, การติดเชื้อ *A. baumannii* คือยาทุกชนิดที่มีการทดสอบความไว และความล่าช้าในการเริ่มให้ยาฉีด โคลิสตินและน้าน-โคลิสตินแก่ผู้ป่วย ปัจจัยดังกล่าวข้างต้นอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้พบอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่ม โคลิสตินค่อนข้างสูง

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

#### ตอนที่ 4 ผลการรักษาด้วยยาฉีดผสมที่มีโคลิสติน

พบประสิทธิผลจากการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาฉีด โคลิสติน ซึ่งมีพื้นฐานการทำงานของไตปกติและบกพร่อง จำนวน 17 ราย (ร้อยละ 63.0) และ 4 ราย (ร้อยละ 18.2) ตามลำดับ ( $p = 0.002$ ) มีผู้ป่วยที่เสียชีวิต จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 33.3) และ 12 ราย (ร้อยละ 54.5) ตามลำดับ ( $p = 0.136$ ) แสดงว่าผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติ จะพบประสิทธิผลจากการใช้ยาฉีด โคลิสตินมากกว่าผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนสาเหตุที่แพทย์ยังคงให้ยาฉีด โคลิสตินแก่ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง อาจเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่มโคลิสติน (ร้อยละ 72.2) ติดเชื้อ *A. baumannii* คือยาทุกชนิดที่มีการทดสอบความไว จึงไม่มียาอื่นนอกจากโคลิสตินให้เลือกใช้

#### ตารางที่ 32 แสดงผลการรักษาด้วยยาฉีดผสมที่มีโคลิสติน

| ผลการรักษาด้วยยาฉีดผสมที่มีโคลิสติน | พื้นฐานไตทำงานปกติ (n=27) | พื้นฐานไตทำงานบกพร่อง (n=22) | P value |
|-------------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------|
| ผู้ป่วยเกิดประสิทธิผลจากการใช้ยา    | 17 (63.0%)                | 4 (18.2%)                    | 0.002   |
| ผู้ป่วยเสียชีวิต                    | 9 (33.3%)                 | 12 (54.5%)                   | 0.136   |

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ (analytical study) ชนิด prospective observational cohort study ทำการติดตามผู้ป่วยบนหอผู้ป่วยทุกวัน วันละ 1 ครั้ง ณ โรงพยาบาลราชวิถีและโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2550 ถึงวันที่ 30 เมษายน 2551

#### 1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การวิจัย 94 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยใช้ยาฉีดผสมที่มีโคลิสติน 49 ราย และไม่มีโคลิสติน 45 ราย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ เป็นเพศชาย ร้อยละ 51.0 และ 68.9 ตามลำดับ มีอายุเฉลี่ย  $65.4 \pm 19.8$  (18 – 98) และ  $66.3 \pm 16.3$  ปี (30 - 92) ตามลำดับ และผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับการผ่าตัดภายใน 6 เดือนก่อนหน้าการติดเชื้อครั้งนี้ เป็นร้อยละ 46.9 และ 37.8 ตามลำดับ

ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* ได้แก่

- APACHE II เฉลี่ย ณ วันแรกที่ทำให้ขาดจุลชีพเพื่อรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อคือยา *A. baumannii* เป็น  $25.9 \pm 6.4$  (13-42) และ  $24.3 \pm 4.8$  (15-36) คะแนน ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่ APACHE II สูงกว่า 25 คะแนน มี 23 ราย (ร้อยละ 46.9) และ 16 ราย (ร้อยละ 35.6) ตามลำดับ
- ผู้ป่วยได้รับการส่งตัวมาจากสถานพยาบาลอื่น ร้อยละ 31.2 และ 35.6 ตามลำดับ
- ผู้ป่วยมีประวัติพักในโรงพยาบาลภายใน 3 เดือนก่อนหน้านี้อัตรา ร้อยละ 43.7 และ 33.3 ตามลำดับ
- ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาต้านจุลชีพภายใน 3 เดือนก่อนหน้านี้อัตรา ร้อยละ 43.7 และ 33.3 ในโรงพยาบาลและผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลนาน โดยได้รับยาเซฟาโลสปอริน ร้อยละ 51.0 และ 68.9 ตามลำดับ ยาคาร์บาพีเนม ร้อยละ 57.1 และ 26.7 ตามลำดับ ( $p = 0.003$ ) และยาเบต้าแลคแทม-เบต้าแลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์ ร้อยละ 32.6 และ 33.3 ตามลำดับ

- ผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้าพักรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก ร้อยละ 63.3 และ 42.2 ตามลำดับ ( $p = 0.041$ ) โดยระยะเวลาที่พักรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนักเป็น  $28 \pm 19.6$  วัน (3-88 วัน) และ  $23 \pm 13.9$  วัน (10-61 วัน) ตามลำดับ
- ระยะเวลาอนโรงพยาบาลก่อนเกิดปอดอักเสบจากเชื้อ *A. baumannii* เฉลี่ย 12 วัน (1-521 วัน) และ 16 วัน (0-60 วัน) ตามลำดับ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคปอดอักเสบชนิด late-onset ร้อยละ 89.8 และ 84.4 ตามลำดับ
- ผู้ป่วยจำเป็นต้องใส่เครื่องช่วยหายใจเป็นร้อยละ 98.0 และ 100 ตามลำดับ โดยระยะเวลาใส่เครื่องช่วยหายใจเฉลี่ย 34 วัน (6-96 วัน) และ 34 วัน (4-85 วัน) และเกิดปอดอักเสบจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ ร้อยละ 85.7 และ 77.8 ตามลำดับ โดยเป็นชนิด late-onset ร้อยละ 78.6 และ 77.1 ตามลำดับ
- ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วย ร้อยละ 34.7 และ 40.0 ตามลำดับ

พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่พบในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน ยกเว้นประวัติได้รับยาคาร์บาเพนิมภายใน 3 เดือนก่อนหน้านี้นี้ และการเข้าพักรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก พบในผู้ป่วยกลุ่มโคลิสตินมากกว่ากลุ่มนัน-โคลิสตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.003$ )

จำนวนโรคร่วมเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มโคลิสติน ส่วนใหญ่มี 3-4 โรคต่อราย (ร้อยละ 51) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มนัน-โคลิสติน มี 1-2 โรคต่อราย (ร้อยละ 55.5) โดยโรคร่วมที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยานิโคตมีโคลิสติน ได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคหลอดเลือดในสมอง ร้อยละ 49.0 และ 30.6 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มนัน-โคลิสติน เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด และมีภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นก่อนได้รับยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อคือยา *A. baumannii* เป็นร้อยละ 55.6 และ 37.8 ตามลำดับ โดยชนิดของโรคร่วมในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มใกล้เคียงกัน

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในงานวิจัยนี้มีการติดเชื้ออื่นร่วมด้วย ร้อยละ 71.4 และ 66.7 ตามลำดับ โดยบริเวณที่พบการติดเชื้ออื่นร่วมด้วยมากที่สุดคือ ปอด รองลงมาคือ ทางเดินปัสสาวะ และกระแสโลหิต ตามลำดับ ผลการตรวจเสมหะพบเชื้อที่เกิดขึ้นร่วมกับ *A. baumannii* มากที่สุดคือ เชื้อ *P. aeruginosa* โดยพบในผู้ป่วย 17 ราย (ร้อยละ 34.7) และ 13 ราย (ร้อยละ 28.9) ตามลำดับ

จากผลทดสอบความไวของเชื้อ *A. baumannii* ที่ตรวจพบในเสมหะของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบเชื้อ *A. baumannii* คือยาต้านจุลชีพทุกชนิดที่มีการทดสอบความไวเป็น 13 จาก 18 ราย (ร้อยละ 72.2) และ 4 จาก 14 ราย (ร้อยละ 28.6) ตามลำดับ ( $p = 0.018$ )



## 2. การรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* โดยใช้ยาชนิดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน

มีการตั้งใช้ยา empirical therapy ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาชนิดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน 47 ราย (ร้อยละ 95.9) และ 42 ราย (ร้อยละ 93.3) ตามลำดับ มีผู้ป่วยที่สามารถประเมินการให้ยา empirical therapy เพียง 22 และ 32 ราย ตามลำดับ เนื่องจากแพทย์เลือกใช้ยาที่ไม่มีผลทดสอบความไวต่อเชื้อ *A. baumannii* ได้แก่ ยาเซโฟเพราโซน/ซัลแบคแทม ร้อยละ 59.2 และ 55.6 ตามลำดับ ยานีทิลมัซซิน ร้อยละ 14.3 และ 44.4 ตามลำดับ และยาเมโรโรพีเนม ร้อยละ 6.1 และ 31.1 ตามลำดับ การตั้งใช้ยา empirical therapy ตรงกับผลความไวของเชื้อเป็นร้อยละ 22.7 และ 18.8 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่ได้ยา empirical therapy ไม่ตรงกับผลความไวของเชื้อซึ่งมีจำนวน 17 และ 26 ราย ตามลำดับ ได้รับการเปลี่ยนยากลุ่มละ 17 ราย (ร้อยละ 100) และ 18 ราย (ร้อยละ 69.2) ตามลำดับ ( $p = 0.014$ ) ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เปลี่ยนยาอีก 8 ราย เนื่องจากมีการตอบสนองทางคลินิกดีขึ้นแล้ว จึงไม่มีความจำเป็นต้องเปลี่ยนยาในขณะนั้น มีผู้ป่วยจำนวน 23 ราย (ร้อยละ 46.9) ที่ได้รับยาชนิดโคลิสตินเป็น empirical therapy ตั้งแต่แรก โดยในจำนวนนี้มีการตอบสนองทางคลินิกหรือมีการตอบสนองต่อเชื้อ 14 ราย (ร้อยละ 60.9) ส่วนผู้ป่วยอีก 26 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนเป็นยาโคลิสตินภายหลังการทดสอบความไว โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการตอบสนองทางคลินิกหรือมีการตอบสนองต่อเชื้อ 10 ราย (ร้อยละ 38.5)

ยาด้านจุลชีพที่มักให้ร่วมกับยาชนิดโคลิสติน ภายหลังจากทราบผลทดสอบความไว ได้แก่ ยาคาร์บาพีเนม ร้อยละ 53.1 ส่วนผู้ป่วยกลุ่มนั้น-โคลิสตินมักได้รับยาเบต้าแลคแทม-เบต้าแลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์ ร้อยละ 60 โดยสรุป ยาหลักที่ใช้รักษาการติดเชื้อคือยา *A. baumannii* คือ ยาในกลุ่มคาร์บาพีเนมและหรือยาเบต้าแลคแทม-เบต้าแลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์ ในงานวิจัยนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดโคลิสตินเดี่ยวจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 4.1) โดยหายจากโรค 1 ใน 2 ราย (ร้อยละ 50.0) ระยะเวลาที่เริ่มยาด้านจุลชีพหลังจากวันที่ให้การวินิจฉัยในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม เป็น 3 และ 1 วัน ตามลำดับ ( $p = 0.021$ ) และระยะเวลาเฉลี่ยของการให้ยาด้านจุลชีพ เป็น 12 และ 16 วัน ตามลำดับ ( $p = 0.005$ )

เกณฑ์การประเมินผลตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วย พิจารณาจาก 4 ตัวแปร ได้แก่ ใช้จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือด ลักษณะของเสมหะ และรอยโรคจากภาพถ่ายรังสีทรวงอก ร่วมกับผู้ป่วยมีชีวิตรอดภายใน 30 วัน หลังจากเริ่มให้ยา พบผู้ป่วยที่มีการตอบสนอง 2 ใน 4 ข้อ จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 10.2) และ 7 ราย (ร้อยละ 15.6) ตามลำดับ มีผู้ป่วยที่ตอบสนองทางคลินิก 3 ใน 4 ข้อ จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 10.2) และ 8 ราย (ร้อยละ 17.8) ตามลำดับ และผู้ป่วยที่มีการตอบสนองทางคลินิกครบทั้ง 4 ข้อ จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 4.1) และ 2 ราย (ร้อยละ 4.4) ตามลำดับ โดยรวมแล้ว

ผู้ป่วยในกลุ่ม โคลิสตินและนัน-โคลิสตินมีการตอบสนองทางคลินิกเป็นร้อยละ 24.5 และ 37.8 ตามลำดับ

เมื่อจำแนกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยพิจารณาจากความรุนแรงของอาการเจ็บป่วย (APACHE II score) พบว่ากลุ่ม โคลิสตินมีผู้ป่วยที่ APACHE II สูงกว่า 25 คะแนน เป็นจำนวนมากกว่ากลุ่ม นัน-โคลิสติน คือ 23 ราย (ร้อยละ 46.9) และ 16 ราย (ร้อยละ 35.6) ตามลำดับ และผลประเมินการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยตามความรุนแรงของอาการเจ็บป่วย พบว่ากลุ่ม โคลิสตินมีการตอบสนองทางคลินิกต่ำกว่านัน-โคลิสติน ทั้งกลุ่มที่คะแนน APACHE II score ต่ำกว่าและสูงกว่า 25 คะแนน

มีผู้ป่วยที่ได้รับการส่งเสมหะไปทำการเพาะเชื้อก่อนวันสิ้นสุดการรักษา ร้อยละ 55.1 และ 66.7 ผลพบว่าผู้ป่วยที่มีจำนวนเชื้อในเสมหะลดลงหรือตรวจไม่พบเชื้อเป็น ร้อยละ 48.1 และ 53.3 ตามลำดับ ( $p = 0.216$ ) โดยระยะเวลาที่ตอบสนองต่อเชื้อหลังจากให้ยาต้านจุลชีพ เฉลี่ย 11 วัน (2-55 วัน) และ 15.5 วัน (4-37 วัน) ตามลำดับ

ประสิทธิผลของยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อคือยา *A. baumannii* พิจารณาจากผู้ป่วยมีผลตอบสนองทางคลินิกดีขึ้นหรือมีผลตอบสนองต่อเชื้อดีขึ้น โดยพบประสิทธิผลของการรักษาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม เป็น 22 ราย (ร้อยละ 44.9) และ 28 ราย (ร้อยละ 62.2) ตามลำดับ ( $p = 0.093$ ) เมื่อประเมินประสิทธิผลของการรักษา โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มตามความรุนแรงของอาการเจ็บป่วย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มี APACHE II score ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 25 คะแนน มีประสิทธิผลของการรักษาเป็น 17 ราย (ร้อยละ 65.4) และ 18 ราย (ร้อยละ 62.1) ตามลำดับ ส่วนประสิทธิผลของการรักษาในผู้ป่วยที่มี APACHE II score สูงกว่า 25 คะแนน เป็น 5 ราย (ร้อยละ 21.7) และ 10 ราย (ร้อยละ 62.5) ตามลำดับ

ขนาดและวิธีการบริหารยานิด โคลิสตินในผู้ป่วยกลุ่มที่พบประสิทธิผลในการรักษา แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่พบประสิทธิผลในการรักษา ดังนี้ กลุ่มที่พบประสิทธิผลในการรักษาได้รับยาที่มีขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน 5 (2.5-11.2) มก./กก./วัน และขนาดยาโดยรวมเฉลี่ย 250 (150-450) มก./วัน ส่วนขนาดยานิด โคลิสตินต่อน้ำหนักในกลุ่มที่ไม่พบประสิทธิผลในการรักษาเฉลี่ย 3.7 (1.9-5) มก./กก./วันและขนาดยาโดยรวมเฉลี่ย 150 (75-300) มก./วัน ความถี่ในการให้ยาพบว่า ผู้ป่วยที่เกิดประสิทธิผลจากการรักษา มักได้รับยาทุก 12 ชม. (10 ราย, ร้อยละ 45.5) ส่วนกลุ่มที่ไม่พบประสิทธิผลในการรักษา มักได้รับยาทุก 24 ชม. (14 ราย, ร้อยละ 51.9) ระยะเวลาที่ปล่อยยาให้ไหลเข้าหลอดเลือดดำเฉลี่ย 30 นาที ทั้งสองกลุ่ม ระยะเวลาที่เริ่มให้ยาแก่ผู้ป่วยในกลุ่ม โคลิสตินหลังจากให้การวินิจฉัย พบว่าผู้ป่วยที่เกิดประสิทธิผลจากการรักษา ได้รับยาภายในระยะเวลาเฉลี่ย 1 วัน (0-10) ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เกิดประสิทธิผลในการรักษา ได้รับยาภายในระยะเวลาเฉลี่ย 3 วัน (0-21)

### 3. ความปลอดภัยของการใช้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติน

ขนาดยาที่แพทย์สั่งใช้เป็นไปตามระดับ CrCl ของผู้ป่วย ดังนี้ ระดับ CrCl สูงกว่า 50 ลิตร/ชม. แพทย์สั่งให้ยาในขนาด 245 มก./วัน (150-450), ระดับ CrCl 10-50 ลิตร/ชม. แพทย์สั่งให้ยาในขนาด 150 มก./วัน (75-300) และผู้ป่วยที่ต้องทำการล้างไต แพทย์สั่งให้ยาให้แก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในขนาด 77.5 มก./วัน (45-150) หลังจากที่ได้รับยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสตินไปแล้ว ผู้ป่วยที่มีพื้นฐานการทำงานของไตเป็นปกติ มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum creatinine ดังนี้ วันที่เริ่มต้นได้รับยา 0.60 และ 0.70 มก./ค.ล. ตามลำดับ วันที่ระดับ serum creatinine สูงสุด 0.95 และ 0.80 มก./ค.ล. ตามลำดับ และวันสุดท้ายที่ได้รับยาด้านจุลชีพ 0.90 และ 0.70 มก./ค.ล. ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่มีพื้นฐานการทำงานของไตบกพร่อง มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum creatinine ดังนี้ 2.10 และ 2.15, 3.40 และ 2.80, 2.80 และ 1.45 มก./ค.ล. ตามลำดับ

ผู้ป่วยที่มีพื้นฐานการทำงานของไตปกติ เกิดความเป็นพิษต่อไตในระหว่างที่ได้รับยาฉีดโคลิสตินและนัน-โคลิสติน เป็น 7 จาก 27 ราย (ร้อยละ 25.9) และ 4 จาก 26 ราย (ร้อยละ 15.4) ตามลำดับ ( $p = 0.344$ ) มีผู้ป่วยจำนวน 4 ใน 7 ราย ที่ระดับ serum creatinine กลับสู่ค่าปกติ โดยระยะเวลาที่ระดับ serum creatinine ของผู้ป่วยกลับสู่ค่าปกติหลังจากหยุดยาเฉลี่ย  $15 \pm 7.0$  วัน (9-25 วัน) ส่วนผู้ป่วยอีก 3 ราย ยังคงได้รับยาแวนโคมัยซินร่วม โดย 1 ใน 3 ราย มีภาวะ septic shock ผู้ป่วยทั้ง 3 ราย เสียชีวิตในเวลาต่อมา

ขนาดยาเฉลี่ยที่ให้แก่ผู้ป่วยที่มีพื้นฐานไตทำงานปกติและทำงานบกพร่อง คือ  $4.8 \pm 2.3$  (1.8-11.2) มก./กก./วัน และ  $3.1 \pm 1.2$  (1.1-6 ) มก./กก./วัน ตามลำดับ ความถี่ในการให้ยาฉีดโคลิสตินแก่ผู้ป่วยที่มีพื้นฐานไตทำงานปกติ ส่วนใหญ่ให้ยาทุก 12 ชม. มีจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 51.8) ส่วนผู้ป่วยที่มีพื้นฐานไตทำงานบกพร่องมักได้รับยาทุก 24 ชม. มีจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 54.5) ระยะเวลาเฉลี่ยที่พบความเป็นพิษต่อไต หลังจากให้ยาแก่ผู้ป่วยกลุ่มโคลิสตินและนัน-โคลิสตินเป็น 15.4 (2-43) และ 11 (2-24) วัน ( $p = 0.927$ ) ตามลำดับ การแก้ปัญหาความเป็นพิษต่อไตที่เกิดขึ้นจากการได้รับยาฉีดผสมที่มีโคลิสติน ดังนี้ ผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 71.4) ได้รับการเปลี่ยนยา, ผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 14.3) ได้รับการปรับลดขนาดยา และอีก 1 ราย (ร้อยละ 14.3) ได้รับการปรับลดขนาดยาโคลิสตินพร้อมทั้งให้สารน้ำเพิ่มขึ้น

การศึกษานี้ไม่พบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นต่อระบบประสาท

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาฉีดโคลิสตินมีอัตราเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มนัน-โคลิสตินเป็นร้อยละ 42.9 และ 37.8 ตามลำดับ ( $p = 0.616$ ) โดยผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วัน มีระยะเวลาที่รอดชีวิตหลังจากเริ่มให้ยาเฉลี่ย 9.9 (2-28) และ 13.7 (3-26) วัน ตามลำดับ ( $p = 0.119$ ) โดยปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต

ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มโคลิสตินมากกว่ากลุ่มนัน-โคลิสตินอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) ได้แก่ ประสิทธิภาพตัดภายใน 6 เดือน, การติดเชื้อ *A. baumannii* คือยาทุกชนิดที่มีการทดสอบความไว และความล่าช้าในการเริ่มให้ยาฉีดโคลิสตินและนัน-โคลิสตินแก่ผู้ป่วย

#### 4. ผลการรักษาด้วยยาฉีดผสมที่มีโคลิสติน

พบประสิทธิผลจากการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาฉีดโคลิสติน ซึ่งมีพื้นฐานการทำงานของไตปกติและบกพร่อง จำนวน 17 ราย (ร้อยละ 63.0) และ 4 ราย (ร้อยละ 18.2) ตามลำดับ ( $p = 0.002$ ) มีผู้ป่วยที่เสียชีวิต จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 33.3) และ 12 ราย (ร้อยละ 54.5) ตามลำดับ ( $p = 0.136$ )

#### ข้อจำกัดของการวิจัย

เนื่องจากรูปแบบงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ prospective observational cohort study มีข้อจำกัดดังนี้

1. ข้อมูลที่ใช้ในการประเมินผลลัพธ์ของการวิจัยส่วนใหญ่ได้มาจากเวชระเบียนผู้ป่วย ซึ่งเกิดจากการดูแลรักษาของแพทย์และพยาบาลตามปกติ โดยผู้วิจัยไม่มีส่วนแทรกแซง จึงทำให้ขาดผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันที่ต้องการประเมินผลตอบสนองต่อการรักษา ได้แก่ ค่าซีในเลือด (arterial blood gas) ภาพถ่ายรังสีทรวงอก ผลเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพที่ให้แก่ผู้ป่วย ทำให้ไม่สามารถประเมินผลตอบสนองต่อการรักษาในระหว่างที่ให้ยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยทุกรายได้ และไม่ทราบจำนวนจริงที่เริ่มตอบสนองภายหลังให้การรักษา เนื่องจากความถี่ในการสังเคราะห์ตัวแปรดังกล่าวข้างต้นรวมทั้งการตรวจวัดระดับ serum creatinine ในผู้ป่วยแต่ละรายไม่เท่ากัน เป็นผลให้ไม่สามารถสรุปวันที่ที่ผู้ป่วยเริ่มเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตได้

2. การรักษาด้วยยาฉีดโคลิสตินมักให้ในรูปแบบยาฉีดผสม โดยให้ร่วมกับยาด้านจุลชีพอื่น ได้แก่ ยาเซฟเพอราโซน/ซัลแบคแทมหรือคาร์บาพีเนม เป็นต้น ซึ่งยาด้านจุลชีพดังกล่าวมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ *A. baumannii* ด้วย จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าประสิทธิผลในการรักษาเกิดจากยาชนิดใด

3. ปัจจัยกวนในงานวิจัยนี้ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยบางประการที่มีความแตกต่างกัน รวมถึงระยะเวลาที่เริ่มยาด้านจุลชีพ และการเกิดความเป็นพิษต่อไตหลังจากได้รับยา เป็นเหตุให้ไม่สามารถสรุปประสิทธิผลของยาฉีดโคลิสตินและนัน-โคลิสตินในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้อย่างชัดเจน

## ข้อเสนอแนะจากการดำเนินงานวิจัยครั้งนี้เพื่อเป็นแนวทางสำหรับงานวิจัยในอนาคต

1) ควรดำเนินงานวิจัยในลักษณะที่มีความร่วมมือกันระหว่างแต่ละโรงพยาบาล โดยเฉพาะโรงพยาบาลที่มีขนาดและศักยภาพใกล้เคียงกัน เช่น เป็นโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเหมือนกัน เนื่องจากกลไกการดื้อยาและความรุนแรงในการก่อโรคของเชื้อดื้อยา *A. baumannii* มักคล้ายกัน และยาชนิดโคลิสตินเป็นยาที่มีปริมาณการใช้ น้อย การเก็บข้อมูลลักษณะนี้จะทำให้ได้จำนวนตัวอย่างในปริมาณมากและรวดเร็ว ส่งผลให้อำนาจในการวิเคราะห์สถิติเพิ่มขึ้น และสามารถสรุปอ้างอิงไปยังประชากรอื่น ๆ ได้ดีกว่า

2) เนื่องจากการดำเนินงานวิจัยในลักษณะ RCT อาจมีปัญหาละเมิดจริยธรรมของผู้ป่วย ควรดำเนินการวิจัยในลักษณะ double-blind controlled trial เพื่อลดอคติของแพทย์เจ้าของไข้และผู้ทำวิจัย แต่ถ้าไม่สามารถดำเนินงานวิจัยในลักษณะ controlled trial ได้ อาจเก็บข้อมูลย้อนหลัง ชนิดมีการจับคู่ผู้ป่วย (matched-case control) เพื่อลดปัจจัยกวนในงานวิจัย

3) ควรติดต่อประสานงานกับหัวหน้าแพทย์ประจำบ้าน เพื่อขอความร่วมมือไปยังแพทย์ประจำบ้านท่านอื่น ๆ ในการขอคำแนะนำและปรึกษาเกี่ยวกับการประเมินผลลัพธ์ของการรักษา เช่น การประเมิน CPIS และการแปลผลจากภาพถ่ายรังสีทรวงอก เป็นต้น

4) ควรดำเนินงานวิจัยในโรงพยาบาลที่ผู้วิจัยปฏิบัติงานอยู่ เพื่อความสะดวกในการติดต่อประสานงานต่าง ๆ โดยเฉพาะงานวิจัยชนิด prospective study ซึ่งมักต้องใช้ระยะเวลาในการเก็บข้อมูลยาวนาน ทำให้สามารถเก็บข้อมูลไปได้เรื่อย ๆ จนกว่าจำนวนตัวอย่างจะเพียงพอ และสามารถเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาชนิดโคลิสตินกับยามาตรฐานอื่น ๆ แบบ head to head ได้ นำไปสู่ข้อสรุปที่แน่ชัดว่ายาต้านจุลชีพชนิดใดที่มีประสิทธิผลและความปลอดภัยดีที่สุด แต่ถ้าสำรวจแล้วพบว่าปริมาณการใช้ยาชนิดโคลิสตินในรพ.ที่ดำเนินงานวิจัยน้อยมาก ควรเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจะสะดวกกว่า

5) นอกจากผลเพาะเชื้อในเสมหะแล้วควรเก็บข้อมูลผลเพาะเชื้อในเลือดด้วย เนื่องจากผู้ป่วยปอดอักเสบบางรายเชื้อไม่ขึ้นในเสมหะ แต่พบในเลือดแทน

6) ควรเก็บข้อมูลผลการวิเคราะห์ปัสสาวะเพิ่มเติม เนื่องจากอาการไตวายเฉียบพลันจากการให้ยาชนิดโคลิสติน มักเป็นชนิด acute tubular necrosis ซึ่งต้องอาศัยผลการวิเคราะห์ปัสสาวะเพื่อนำมาใช้ช่วยในการวินิจฉัย โดยในงานวิจัยนี้เก็บข้อมูลเพียงระดับ serum creatinine ทำให้ขาดข้อมูลในการประเมินภาวะ acute tubular necrosis ที่ชัดเจน

7) ควรมีการประเมินผลตอบสนองทางคลินิกร่วมกับทีมแพทย์ที่ให้การรักษา เนื่องจากทำให้ทราบจำนวนวันที่ผู้ป่วยเริ่มมีการตอบสนองทางคลินิก แต่ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา จะทำให้มีการค้นหาสาเหตุของการไม่ตอบสนอง เช่น ผู้ป่วยมีการติดเชื้อชนิดอื่นแทรกซ้อน หลังจากที่เริ่มให้ยาโคลิสตินหรือนัน-โคลิสติน เป็นต้น และติดตามระดับ serum creatinine ของผู้ป่วยเป็นระยะหลังจากให้ยาด้านจุลชีพ นอกจากนี้ควรติดตามระดับ serum creatinine เป็นประจำ

หลังเริ่มให้ยาโคลิสตินแก่ผู้ป่วย จะทำให้ทราบการเปลี่ยนแปลงในประสิทธิภาพการทำงานของไต หากเริ่มทำงานบกพร่อง ทีมที่ให้การรักษจะสามารถแก้ไขได้ทันท่วงที เช่น ปรับลดขนาดยาหรือเปลี่ยนยา เป็นต้น

8) ควรเพิ่มบทบาทของเภสัชกรในการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคติดเชื้อ โดยการติดตามผลลัพธ์ด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย เช่น ช่วยคำนวณขนาดยาตามระดับ creatinine clearance, เสนอแนะวิธีการให้ยาตามหลักเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาที่มีขนาดและความถี่เหมาะสมยิ่งขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถช่วยแพทย์ติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการให้ยานิดโคลิสตินแก่ผู้ป่วย โดยเภสัชกรควรช่วยติดตามผลตรวจระดับ serum creatinine หลังจากที่แพทย์ให้ยานิดโคลิสตินแก่ผู้ป่วยแล้ว เพื่อนำผลดังกล่าวมาใช้ในการปรับขนาดยาตามประสิทธิภาพการทำงานของไต และป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไต

### ข้อเสนอแนะสำหรับโรงพยาบาล

1) ควรตรวจวัดระดับ  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  หรือ  $\text{SaO}_2$  ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบเป็นประจำ เพื่อประเมินผลตอบสนองทางคลินิกเป็นระยะ

2) ควรส่งเสมหะไปทำการเพาะเชื้อก่อนหยุดยาด้านจุลชีพ เพื่อประเมินผลการตอบสนองต่อเชื้อ และควรทดสอบความไวของเชื้อ *A. baumannii* ต่อยาที่แพทย์สั่งใช้ด้วย เพื่อนำผลที่ได้มาประกอบการพิจารณาเลือกให้ยาด้านจุลชีพที่เหมาะสมอีกครั้งหนึ่ง และถ้าผลทดสอบความไวพบว่าเชื้อ *A. baumannii* คือยาทุกชนิดที่ทำการทดสอบ ควรส่งทดสอบความไวต่อยาโคลิสตินเพิ่มเติม

3) ควรเริ่มต้นให้ยาด้านจุลชีพภายใน 24 ชม. หลังจากวินิจฉัย โดยควรให้ยานิดโคลิสตินในรายที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อคือยา เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาคาร์บาเพนิม, มีโรคประจำตัวหลายโรค หรือมีอาการป่วยหนัก เป็นต้น

4) ขนาดยานิดโคลิสตินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติคือ 5 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 12 ชม. และควรใช้ยานี้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีพื้นฐานการทำงานของไตปกติ เนื่องจากพบประสิทธิผลจากการให้ยามากกว่ากลุ่มที่มีพื้นฐานไตทำงานบกพร่อง

5) ควรให้สารน้ำเสริมร่วมไปกับยานิดโคลิสติน และเพิ่มความถี่ในการตรวจวัดระดับ serum creatinine อย่างน้อย 3-4 ครั้งต่อสัปดาห์ เพื่อป้องกันและแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นต่อไตอย่างทันท่วงที และจากการดำเนินงานวิจัยครั้งนี้พบว่า เมื่อมีการสั่งให้ยานิดโคลิสตินโดยทีมแพทย์โรคติดเชื้อโรงพยาบาลราชวิถี มักเขียนคำสั่งต่อไปนี้ร่วมด้วย เช่น ให้มีการตรวจวัดระดับ serum creatinine 3-4 ครั้งต่อสัปดาห์ และให้สิทธิพยาบาลสามารถหยุดยานิดโคลิสตินได้อัตโนมัติ ในกรณีที่พบว่าระดับ serum creatinine สูงกว่าที่แพทย์กำหนด ซึ่งเป็นวิธีหนึ่งที่ใช้ป้องกันการเกิดความเป็นพิษต่อไตให้รวดเร็วยิ่งขึ้น

6) ควรมีการตรวจติดตามสถานะทางระบบประสาทของผู้ป่วยที่ได้รับยานิดโคลิสตินด้วย

## รายการอ้างอิง

- [1] Danchaivijitr, S., Judaeng, T., Sripalakij, S., Naksawas, K., and Plipat, T. Prevalence of nosocomial infection in Thailand 2006. J Med Assoc Thai 90 (2007): 1524-9.
- [2] Danchaivijitr, S., Dhiraputra, C., Santiprasitkul, S., and Judaeng, T. Prevalence of nosocomial infection in Thailand 2001. J Med Assoc Thai 88 (2005): S1-9.
- [3] Rungruanghiranya, S., Somboonwit, C., and Kanchanapoom, T. *Acinetobacter* infection in the intensive care unit. J Infect Dis Antimicrob Agents 22 (2005): 77-92.
- [4] Hsueh, P. R., et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infection in a university hospital Taiwan. Emerging Infect Dis 8 (2002): 827-32.
- [5] Vellegas, M. V., and Hartstein, A. I. *Acinetobacter* outbreaks, 1997-2000. Infect Control Hosp Epidemiol 24 (2003): 284-95.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention. *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 53 (2004): 1063-6.
- [7] Keerasuntonpong, A., Samakeenich, C., Tribuddharat, C., and Thamlikitkul, V. Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections in Siriraj Hospital 2002. Siriraj Med J 58 (2006): 951-4.
- [8] Chaiwarith, R., Mahatthanaphak, S., Boonchoo, M., Supparatpingy, K., and Sirisanthana, T. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. J Infect Dis Antimicrob Agents 22 (2005): 1-8.
- [9] Percentage of susceptible bacteria, 29 hospitals, Jan-Dec 2002-2006[online]. Available from: <http://www.narst.moph.go.th> [2007, January 15]
- [10] Perez, F., Hujer, A. M., Hujer, K. M., Decker, B. K., Rather P. N., and Bonomo R. A. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrobial agents and chemotherapy 51 (2007): 3471-84.
- [11] Niederman, M. S. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. Crit Care Med 29 (2001): 114-20.
- [12] Sunenshine, R. H., et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. Emerg Infect Dis 13 (2007): 97-103.

- [13] Jamulitrat, S., Thongpiyapoom, S., and Suwalak, N. An outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* at Songklanagarind Hospital: the risk factors and patient prognosis. J Med Assoc Thai 90 (2007): 2181-91.
- [14] Surasarang, K., et al. Risk factors for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infection. J Med Assoc Thai 90 (2007): 1633-9.
- [15] The American Thoracic Society and The Infectious Disease Society of America. Guideline for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 171 (2005): 388-416.
- [16] Thongpiyapoom, S., et al. Device-associated infections and patterns of antimicrobial resistance in a medical-surgical intensive care unit in a university hospital in Thailand. J Med Assoc Thai 87 (2004): 819-24.
- [17] Falagas, M. E., Bliziotis, I. A., and Siempos, I. I. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. Critical Care 10 (2006): R48.
- [18] Infectious Disease Association of Thailand, Thoracic Society of Thailand, Critical Care Society of Thailand, Critical Care Society of Thailand and Infection Control Society of Thailand. Clinical practice guideline for prevention and management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia 2007[Online]. Available from: <http://www.idthai.org/Guidelines/CPG%20For%20HAP-VAP%20English-23-Apr-2007.pdf> [2008, June 13]
- [19] Pothirat, C., Mahatthanaphak, S., and Inchai, J. Efficacy of de-escalation therapy for hospital-acquired pneumonia: a comparative study between the protocol-based and physician's judgment-based antibiotic groups[online]. Abstract from: In the proceedings of annual meeting of Thoracic Society of Thailand 2005 at Imperial Hotel Phukaew, Petchaboon; 18-20 January 2006.
- [20] Dennesen, P. J., Van der Ven, A. J., Kessels, A. G., Ramsay, G., and Bonten, M. J. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 163 (2001): 1371-5.
- [21] Luna, C. M., et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. Crit Care Med 31 (2003): 676-82.



- [22] Chastre, J., et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adult: a randomized trial. JAMA 290 (2003): 2588-98.
- [23] Pothirat, P., Champunot, R., and Inchai, J. The optimal antibiotic duration of antibiotic treatment for hospital-acquired pneumonia: comparative study between the two Antibiotic discontinuation policies. Chest (In press).
- [24] Falagas, M. E., and Kasiakou, S. K. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Clinical Infectious Disease 40 (2005): 1333-41.
- [25] Munoz-Price, L. S., and Weinstein, R. A. *Acinetobacter* infection. N Engl J Med 358 (2008): 1271-81.
- [26] Looveren, M. V., Goosens, H., and the ARPSC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter spp.* in Europe. Clin Microbiol Infect 10 (2004): 684-704.
- [27] Wood, C. G., Hanes, S. D., Croce, M. A., Fabian, T. C., and Boucher, B. A. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. Clinical Infectious Disease 34 (2002): 1425-30.
- [28] Li, L., et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Lancet Infect Dis 6 (2006): 589-601.
- [29] Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P., and Lance, L. L. Drug Information Handbook. 14<sup>th</sup> ed. United State: Lexi-Comp Inc, 2006.
- [30] Levin, A. S., Barone, A. A., Penco, J., Santos, M. V., Marinho, I. S., and Arruda, E. A. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 28 (1999): 1008-11.
- [31] Garnacho-Montero, J., et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistimethate sodium: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clinical Infectious Disease 36 (2003): 1111-8.
- [32] Markou, N., et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant gram-negative bacilli in critically ill patients. Critical Care 7 (2003): R78-83.
- [33] Falagas, M. E., Rizos, M., Bliziotis, I. A., Rellos, K., Kasiakou, S. K., and Michalopoulos, A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. BMC Infectious Disease 5 (2005): 1-8.

- [34] Kasiakou, S. K., Michalopoulos, A., Soteriades, E. S., Samonia, G., Sermaides G. J., and Falagas, M. E. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 49 (2005): 3136-46.
- [35] Michalopoulos, A. S., Tsiodras, S., Rellos, K., Mentzelopoulos, S., and Falagas, M. E. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. Clin Microbiol Infect 11 (2005): 115-21.
- [36] Petrosillo N., et al. Combined colistin and rifampicin therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: clinical outcome and adverse events. Clinical Microbiology Infection 11 (2005): 682-3.
- [37] Reina, R., et al. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *pseudomonas* infections: a prospective cohort study. Intensive Care Med 31 (2005): 1058-65.
- [38] Falagas, M. E., Kasiakou, S. K., Kofteridis, D. P., Roditakis, G., and Samonis, G. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) gram-negative bacteria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 25 (2006): 596-9.
- [39] Kallel, H., et al. colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. International Journal of Antimicrobial Agents 28 (2006): 366-9.
- [40] Kallel, H., et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. Intensive Care Med 33 (2007): 1162-7.
- [41] Koomanachai, P., Tiengrim, S., Kiratisin, P., and Thamlikitkul, V. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacte baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. International Journal of Infectious Disease 11 (2007): 402-6.
- [42] Pintado, V., et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy for infections to multidrug-resistant gram-negative bacteria. Journal of Infection 56 (2008): 185-90.
- [43] Michalopoulos, A., Kasiakou, S. K., Mastora, Z., Rellos, K., Kapaskelis, A. M., and Falagas, M. E. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-

- resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. Critical Care 9 (2005): R53-9.
- [44] Michalopoulos, A., et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant gram-negative bacteria: a prospective study. Respiratory medicine 102 (2008): 407-12.
- [45] Kwa, A. L., Loh, C., Low, J. G., Kurup, A., and Tam, V. H. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacte baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical Infectious Disease 41 (2005): 754-7.
- [46] Berlana, D., Lop, J. M., Fort, E., Badia, M. B., and Jodar, R. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections. Am J Health Syst Pharm 62 (2005): 39-47.
- [47] MICROMEDEX <sup>®</sup> Healthcare Series. Colistimethate sodium[Online]. Available from [http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND\\_T/HCS/ND\\_PR/Main/CS/C51A7E/DUPLICATIONSHIELDSYNC/BF202F/ND\\_PG/PRIH/ND\\_B/HCS/SBK/2/ND\\_P/Main/PFU/gZPLyx2q9H4on/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2708/ContentSetId/31/SearchTerm/colistimethate%20sodium%20/SearchOption/BeginWith](http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/C51A7E/DUPLICATIONSHIELDSYNC/BF202F/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFU/gZPLyx2q9H4on/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2708/ContentSetId/31/SearchTerm/colistimethate%20sodium%20/SearchOption/BeginWith). [2008, April 15]
- [48] Gilbert, D. N., Moellering, R. C., Eliopoulos, G. M., and Sande, M. A. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2006. 36<sup>th</sup>. United States of America: Antimicrobial therapy Inc., 2006.
- [49] Falagas, M. E., and Kasiakou, S. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. Critical Care 10 (2005): 1-13.
- [50] Noksin, G. A. Tigecycline: a new glycylycline for treatment of serious infections. Clinical Infectious Disease 41 (2005): S303-14.
- [51] Schafer, J. J., Goff, D. A., Stevenson, K. B., and Mangino, J. E. Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Pharmacotherapy 27 (2007): 980-7.
- [52] Tiengrim, S., Tribuddharat, C., and Thamlikitkul, V. In vitro activity of tigecycline against clinical isolates of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Thailand. J Med Assoc Thai 89 (2006): S102-5.
- [53] Timurakaynak, F., Can, F., Azap, O. K., Demirbilek, M., Arslan, H., and Karaman, S. O. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against

multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. International Journal of Antimicrobial Agents 27 (2006): 224-8.

- [54] Montero, A., et al. Efficacy of colistin versus  $\beta$ -lactams, aminoglycosides, and rifampicin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrobial agent and chemotherapy 46 (June 2002): 1946-52.
- [55] Levin, A. S., Levy, C. E., Manrique, E. I., Medeiros, A. E., and Costa, S. F. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. International Journal of Antimicrobial Agents 21 (2003): 58-62.
- [56] เต็มศรี ชำนิจารกิจ. สถิติประยุกต์ทางการแพทย์. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2544.
- [57] ศิริพร แซ่เล่า. การรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบในโรงพยาบาล อันเนื่องมาจากเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ติดต่อทางด้านจุลชีพหลายชนิด ณ โรงพยาบาลราชวิถี. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2550. (เอกสารไม่ตีพิมพ์เผยแพร่)
- [58] Kasper, D. L., Fauci, A. S., Longo, L. D., Braunwald, E., Hauser, L. S., and Jameson, J. L. Harrison's Internal Medicine. 16<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill medical publishing division, 2005.



ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

ผลการทดสอบความไวของเชื้อ *A. baumannii* ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ของผู้ป่วย  
โรงพยาบาลราชวิถี

| ชนิดยาต้านจุลชีพ           | จำนวนผู้ป่วยที่พบเชื้อไวต่อยาต้านจุลชีพ/<br>จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการทดสอบความไวของเชื้อ |                               | P value |
|----------------------------|---|-------------------------------|---------|
|                            | กลุ่มโคลิสติน<br>(ร้อยละ)   | กลุ่มนัน-โคลิสติน<br>(ร้อยละ) |         |
| ยาเซฟแทกซิม                | 0/21 (0)  | 0/41 (0)                      | -       |
| ยาเซฟแทซิดิม               | 1/21 (4.8)  | 0/41 (0)                      | 0.339   |
| ยาเซฟิพีม                  | 0/21 (0)  | 0/41 (0)                      | -       |
| ยาแอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม    | 1/21 (4.8)  | 4/41 (9.8)                    | 0.769   |
| ยาเซฟเพอราโซน/ซัลแบคแทม    | 1/4 (25)  | 8/16 (50)                     | 0.591   |
| ยาอิมมิพีแนม               | 1/21 (4.8)  | 0/41 (0)                      | 0.339   |
| ยาเมโรโรพีแนม              | 1/19 (5.3)  | 0/27 (0)                      | 0.413   |
| ยาเจนตามัยซิน              | 0/21 (0)  | 0/41 (0)                      | -       |
| ยาอะมิคาซิน                | 0/21 (0)  | 2/41 (4.9)                    | 0.545   |
| ยานิทิมัยซิน               | 1/14 (7.1)  | 4/21 (19)                     | 0.627   |
| ยาซิโปรฟลอกซาซิน           | 0/20 (0)  | 0/41 (0)                      | -       |
| ยาลีโวฟลอกซาซิน            | 0/20 (0)  | 0/41 (0)                      | -       |
| ยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทม | 0/2 (0)   | 0/2 (0)                       | -       |
| ยาโคลิสติน                 | 1/1 (100)   | 1/1 (100)                     | -       |

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ข

ผลการทดสอบความไวของเชื้อ *A. baumannii* ต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ของผู้ป่วย  
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

| ชนิดยาต้านจุลชีพ           | จำนวนผู้ป่วยที่พบเชื้อไวต่อยาต้านจุลชีพ/<br>จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการทดสอบความไวของเชื้อ |                               | P value |
|----------------------------|---|-------------------------------|---------|
|                            | กลุ่มโคลิสติน<br>(ร้อยละ)   | กลุ่มนัย-โคลิสติน<br>(ร้อยละ) |         |
| ยาเซฟแทกซิม                | 0/28 (0)  | 0/4 (0)                       | -       |
| ยาเซฟแทซิดิม               | 1/28 (3.6)  | 0/4 (0)                       | 1.000   |
| ยาเซฟิพีม                  | 1/28 (3.6)  | 0/4 (0)                       | 0.066   |
| ยาแอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม    | 0/25 (0)  | 0/4 (0)                       | 0.261   |
| ยาเซฟเพอราโซน/ซัลแบคแทม    | 3/16 (18.8)   | 2/4 (50)                      | 0.133   |
| ยาอิมิพีเนม                | 0/28 (0)  | 0/4 (0)                       | -       |
| ยาเมอโรปีเนม               | 1/27 (3.7)  | 1/4 (25)                      | 0.349   |
| ยาเจนตามัยซิน              | 2/28 (7.1)  | 0/4 (0)                       | 1.000   |
| ยาอะมิกาซิน                | 0/28 (0)  | 0/4 (0)                       | 1.000   |
| ยานาทิลมัซซิน              | 2/28 (7.1)  | 0/4 (0)                       | 1.000   |
| ยาซิโปรฟลอกซาซิน           | 0/28 (0)  | 0/4 (0)                       | -       |
| ยาลีโวฟลอกซาซิน            | 1/28 (3.4)  | 0/4 (0)                       | 1.000   |
| ยาพิเพอราซิลลิน/ทาโซแบคแทม | 1/25 (4)  | 0/4 (0)                       | 1.000   |
| ยาโคลิสติน                 | 5/5 (100)   | 5/5 (100)                     | -       |





## การตอบสนองทางคลินิกและผลภาพถ่ายรังสีทรวงอก (ต่อ)

| วันที่ | การดำเนินไปของโรค |
|--------|-------------------|
|        |                   |
|        |                   |
|        |                   |
|        |                   |
|        |                   |
|        |                   |
|        |                   |
|        |                   |
|        |                   |
|        |                   |

## ความเป็นพิษต่อระบบประสาทที่เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาโคลิสทิมีเทต โซเดียม

| ✓ | อาการ/อาการแสดง          | วัน/เดือน/ปี ที่เกิดอาการ |
|---|--------------------------|---------------------------|
|   | Dizziness                |                           |
|   | Vertigo                  |                           |
|   | Muscle weakness          |                           |
|   | Ataxia                   |                           |
|   | Lethargy                 |                           |
|   | Neuropathy               |                           |
|   | Paresthesias             |                           |
|   | Partial deafness         |                           |
|   | Bilateral eye ptosis     |                           |
|   | Visual disturbances      |                           |
|   | Confusion                |                           |
|   | Hallucination            |                           |
|   | Difficulty in swallowing |                           |
|   | Slurred speech           |                           |
|   | shortness of breath      |                           |
|   | Grand mal seizures       |                           |
|   | neuromuscular blockade   |                           |
|   | apnea                    |                           |
|   | อื่น _____               |                           |









## ผลเพาะเชื้อและความไวของเชื้อ

| Date received:          |   |   |   |   |   | Date reported:  |   |   |   |   | Type specimen: |               |   |   |   |   |   |
|-------------------------|---|---|---|---|---|-----------------|---|---|---|---|----------------|---------------|---|---|---|---|---|
| เชื้อที่พบ:             |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |                |               |   |   |   |   |   |
| Antibiotics             | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Antibiotics     | 1 | 2 | 3 | 4 | 5              | Antibiotics   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Penicillin              |   |   |   |   |   | Cefdinir        |   |   |   |   |                | Erythromycin  |   |   |   |   |   |
| Ampicillin              |   |   |   |   |   | Cefepime        |   |   |   |   |                | Ofloxacin     |   |   |   |   |   |
| Amoxycillin/Clavulanate |   |   |   |   |   | Imipenem        |   |   |   |   |                | Ciprofloxacin |   |   |   |   |   |
| Ampicillin/Sulbactam    |   |   |   |   |   | Meropenem       |   |   |   |   |                | Levofloxacin  |   |   |   |   |   |
| Methicillin             |   |   |   |   |   | Gentamicin      |   |   |   |   |                | Fosfomycin    |   |   |   |   |   |
| Cephalothin             |   |   |   |   |   | Amikacin        |   |   |   |   |                | Fusidic acid  |   |   |   |   |   |
| Cefotaxime              |   |   |   |   |   | Netilmicin      |   |   |   |   |                | Vancomycin    |   |   |   |   |   |
| Ceftriaxone             |   |   |   |   |   | Colistin        |   |   |   |   |                | Teicoplanin   |   |   |   |   |   |
| Ceftazidime             |   |   |   |   |   | Chloramphenicol |   |   |   |   |                | Linezolid     |   |   |   |   |   |
| Cefoperazone            |   |   |   |   |   | Co-trimoxazole  |   |   |   |   |                | Pip/tazo      |   |   |   |   |   |
| Cefoperazone/Sulbactam  |   |   |   |   |   | Tetracycline    |   |   |   |   |                | Ertapenem     |   |   |   |   |   |

| Date received:          |   |   |   |   |   | Date reported:  |   |   |   |   | Type specimen: |               |   |   |   |   |   |
|-------------------------|---|---|---|---|---|-----------------|---|---|---|---|----------------|---------------|---|---|---|---|---|
| เชื้อที่พบ:             |   |   |   |   |   |                 |   |   |   |   |                |               |   |   |   |   |   |
| Antibiotics             | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Antibiotics     | 1 | 2 | 3 | 4 | 5              | Antibiotics   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Penicillin              |   |   |   |   |   | Cefdinir        |   |   |   |   |                | Erythromycin  |   |   |   |   |   |
| Ampicillin              |   |   |   |   |   | Cefepime        |   |   |   |   |                | Ofloxacin     |   |   |   |   |   |
| Amoxycillin/Clavulanate |   |   |   |   |   | Imipenem        |   |   |   |   |                | Ciprofloxacin |   |   |   |   |   |
| Ampicillin/Sulbactam    |   |   |   |   |   | Meropenem       |   |   |   |   |                | Levofloxacin  |   |   |   |   |   |
| Methicillin             |   |   |   |   |   | Gentamicin      |   |   |   |   |                | Fosfomycin    |   |   |   |   |   |
| Cephalothin             |   |   |   |   |   | Amikacin        |   |   |   |   |                | Fusidic acid  |   |   |   |   |   |
| Cefotaxime              |   |   |   |   |   | Netilmicin      |   |   |   |   |                | Vancomycin    |   |   |   |   |   |
| Ceftriaxone             |   |   |   |   |   | Colistin        |   |   |   |   |                | Teicoplanin   |   |   |   |   |   |
| Ceftazidime             |   |   |   |   |   | Chloramphenicol |   |   |   |   |                | Linezolid     |   |   |   |   |   |
| Cefoperazone            |   |   |   |   |   | Co-trimoxazole  |   |   |   |   |                | Pip/tazo      |   |   |   |   |   |
| Cefoperazone/Sulbactam  |   |   |   |   |   | Tetracycline    |   |   |   |   |                | Ertapenem     |   |   |   |   |   |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ง

**APACHE II score** (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) ได้มาจากการคะแนนรวมจากการประเมินสถานะทางร่างกายในปัจจุบัน (ระบบ cardiovascular, respiratory, renal, gastrointestinal, hematological, septic, metabolic และ neurological) และการเจ็บป่วยเรื้อรัง (chronic organ insufficiency) สามารถนำไปใช้ในการประเมินความรุนแรงของอาการเจ็บป่วย โดยถ้าคะแนนรวมสูงกว่า 25 หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการเจ็บป่วยหนัก มีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูง ปัจจุบันมี website ที่สามารถกรอกค่าตัวแปรข้างต้น และประมวลผลให้อัตโนมัติ ตัวอย่างดังข้างล่างนี้

### APACHE II

(Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Temperature (°C)</b><br><input type="text" value="0"/>  | <b>Mean Arterial Pressure (mmHg)</b><br><input type="text" value="0"/>                         | <b>Heart Rate</b><br><input type="text" value="0"/>  |
| <b>Respiratory Rate</b><br><input type="text" value="0"/>  | <b>If FIO2 &gt;= 0.5 : (A-a) O2</b><br><small>(Help)</small><br><input type="text" value="0"/> | <b>If FIO2 &lt; 0.5 : PaO2</b><br><input type="text" value="0"/>   |
| <b>If no A.B.Gs :</b><br><b>Serum HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol/L)</b><br><input type="text" value="0"/> | <b>Arterial pH</b><br><input type="text" value="0"/>   | <b>Serum Sodium (mmol/L)</b><br><input type="text" value="0"/>   |
| <b>Serum Potassium (mmol/L)</b><br><input type="text" value="0"/>  | <b>Serum Creatinine</b><br><u>With Acute Renal Failure</u><br><input type="text" value="0"/>   | <b>Serum Creatinine</b><br><u>Without Acute Renal Failure</u><br><input type="text" value="0"/>                  |
| <b>Ht (%)</b><br><input type="text" value="0"/>  | <b>W.B.C (x10<sup>3</sup> / mm<sup>3</sup>)</b><br><input type="text" value="0"/>              | <b>Glasgow Coma Score</b><br><small>(Help)</small><br><input type="text" value="0"/>                             |
| <b>Age</b><br><input type="text" value="0"/>   | <b>Apache II</b><br><input type="text" value="0"/><br><input type="button" value="Clear"/>     | <b>Chronic Organ Insufficiency</b><br><small>(Help)</small> immuno-compromised<br><input type="text" value="0"/> |

**Predicted death rate**

$\text{Logit} = -3.517 + (\text{Apache II}) * 0.146$   
 $\text{Predicted Death Rate} = e^{\text{Logit}} / (1 + e^{\text{Logit}})$

**Predicted death rate (Adjusted)**

$\text{Logit} = -3.517 + (\text{Apache II}) * 0.146 + \text{Diagnostic category weight}$   
 $\text{Predicted Death Rate} = e^{\text{Logit}} / (1 + e^{\text{Logit}})$   
**Diagnostic category weight (y)** =  (a point for decimals)

| <b>Nonoperative</b>   | <b>y</b> | <b>Postoperative patients</b>  | <b>y</b> | <b>y (if emergency)</b> |
|---|----------|--|----------|-------------------------|
| <b>Respiratory failure or insufficiency from:</b>   |          | Multiple trauma  | -1.684   | -1.081                  |
| Asthma / allergy  | -2.108   | Admission due to chronic cardiovascular disease  | -1.376   | -0.773                  |
| COPD  | -0.367   | Peripheral vascular surgery  | -1.315   | -0.712                  |
| Pulmonary edema (noncardiogenic)  | -0.251   | Heart valve surgery  | -1.261   | -0.658                  |
| Postrespiratory arrest  | -0.168   | Craniotomy for neoplasm  | -1.245   | -0.642                  |
| Aspiration / poisoning / Toxic  | -0.142   | Renal surgery for neoplasm   | -1.204   | -0.601                  |
| Pulmonary embolus   | -0.128   | Renal Transplant   | -1.042   | -0.439                  |
| Infection   | 0        | Head trauma  | -0.955   | -0.352                  |
| Neoplasm  | 0.891    | Thoracic surgery for neoplasm  | -0.802   | -0.199                  |
| <b>Cardiovascular failure or insufficiency from :</b>   |          | Craniotomy for ICH/ SDH/ SAH   | -0.788   | -0.185                  |
| Hypertension  | -1.798   | Laminectomy and other spinal cord surgery  | -0.699   | -0.096                  |
| Rythm disturbance   | -1.368   | Hemorrhagic shock  | -0.682   | -0.079                  |
| Congestive heart failure.   | -0.424   | GI Bleeding  | -0.617   | -0.014                  |
| Hemorrhagic shock / hypovolemia   | 0.493    | GI surgery for neoplasm  | -0.248   | 0.355                   |
| Coronary artery disease   | -0.191   | Respiratory insufficiency  | -0.140   | 0.463                   |
| Sepsis  | 0.113    | GI perforation / obstruction   | 0.060    | 0.663                   |
| Post cardiac arrest   | 0.393    | <b>If not in one of the above, wich major vital organ system led to ICU admission post surgery</b> |          |                         |
| Cardiogenic shock   | -0.259   | Neurologic   | -1.150   | -0.574                  |
| Dissecting thoracic / abdomina aneurysm   | 0.731    | Cardiovascular   | -0.797   | -0.194                  |
| <b>Trauma</b>   |          | Respiratory  | -0.610   | -0.007                  |
| Multiple trauma   | - 1.228  | Gastro-intestinal  | -0.613   | -0.01                   |
| Head injury   | -0.517   | Metabolic / renal  | -0.196   | 0.407                   |
| <b>Neurologic</b>   |          |  |          |                         |
| Seizure disorder  | -0.584   |  |          |                         |
| ICH/ SDH/ SAH   | 0.723    |  |          |                         |
| <b>Other</b>  |          |  |          |                         |
| Drug overdose   | -3.353   |  |          |                         |
| Diabetic ketoacidosis   | -1.507   |  |          |                         |
| GI Bleeding   | 0.334    |  |          |                         |
| <b>If not in one of the groups above, wich major organ system was the principal reason for admission:</b> |          |  |          |                         |
| Metabolic / renal   | -0.885   |  |          |                         |
| Respiratory   | -0.890   |  |          |                         |
| Neurologic  | -0.759   |  |          |                         |
| Cardiovascular  | 0.470    |  |          |                         |
| Gastrointestinal  | 0.501    |  |          |                         |

Ref : Knaus WA et al. APACHE II : A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-29.



|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| <b>(A-a)O2 Gradient ( mmHg )</b>  |   | <b>(A-a)O2 Gradient ( KPa )</b>  |   |
| PaCO2 <input type="text"/>  | <b>(A-a)O2 Gradient</b><br><input type="text"/> | PaCO2 <input type="text"/>   | <b>(A-a)O2 Gradient</b><br><input type="text"/> |
| PaO2 <input type="text"/>   |   | PaO2 <input type="text"/>  |   |
| FIO2 (a point for decimals)<br>(ex: 0.6) <input type="text"/>   |   | FIO2 (a point for decimals)<br>(ex: 0.6) <input type="text"/>  |   |
| Formula (simplified):<br>(A-a)O2 Gradient = (( PAtm - PH2O ) * FIO2 - ( PaCO2 / Resp.Quot )) - PaO2<br>With R,Q =1 , PAtm =760, PH2O = 47<br>(A-a)O2 Gradient =(760-47)*FIO2 - PaCO2 - PaO2 |   | Formula (simplified):<br>(A-a)O2 Gradient = (( PAtm - PH2O ) * FIO2 - ( PaCO2 / Resp.Quot )) - PaO2<br>with RQ =1 , PAtm =100, PH2O = 6.2<br>(A-a)O2 Gradient =(100-6.2)*FIO2 - PaCO2 - PaO2 |   |
| <input type="button" value="Compute"/><br><input type="button" value="Clear"/>  |   |  |   |

| Eyes Open   | Verbal   | Motor  |
|---|--|--|
| <input type="radio"/> Spontaneous<br><input type="radio"/> To speech<br><input type="radio"/> To pain<br><input type="radio"/> Absent | <input type="radio"/> Converses / Oriented<br><input type="radio"/> Converses / Disoriented<br><input type="radio"/> Inappropriate<br><input type="radio"/> Incomprehensible<br><input type="radio"/> Absent | <input type="radio"/> Obeys<br><input type="radio"/> Localizes pain<br><input type="radio"/> Withdraws (flexion)<br><input type="radio"/> Decorticate (flexion) rigidity<br><input type="radio"/> Decerebrate (extension) rigidity<br><input type="radio"/> Absent |

Glasgow=

**Chronic Organ Insufficiency**

| Liver insufficiency  | Cardiovascular | Respiratory   | Renal                      | Immuno-depression   |
|--|----------------|---|----------------------------|---|
| Biopsy proven cirrhosis<br>Documented portal hypertension,<br>Episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension<br>Prior episodes of hepatic failure / encephalopathy / coma. | NYHA Class IV  | Chronic restrictive, obstructive or vascular disease resulting in severe exercise restriction, i.e. unable to climb stairs or perform household duties.<br>Documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia , severe pulmonary hypertension (> 40 mmHg), or respirator dependency. | Receiving chronic dialysis | The patient has received therapy that suppresses resistance to infection e.g. immuno-suppression, chemotherapy, radiation, long term or recent high dose steroids, or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g. leukemia, lymphoma, AIDS. |

ที่มา: APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)[Online]. Available from:

<http://www.sfar.org/scores2/apache22.html>[accessed. [2007, December 14]

## ภาคผนวก จ

**CPIS (clinical pulmonary infection score)** ใช้ช่วยในการวินิจฉัย HAP หรือ VAP โดยอาศัยข้อมูลทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก ภาวะสรีรวิทยาของการหายใจ และจุดชีพที่พบในสิ่งคัดหลั่งในทางเดินหายใจ โดยพบว่าคะแนนรวมที่มากกว่า 6 มีความเป็นไปได้สูงที่จะเป็น HAP หรือ VAP นอกจากนี้ยังสามารถใช้ประเมินผลหลังให้ยาต้านจุลชีพแบบ empirical ไปแล้ว 3 วัน เพื่อพิจารณาหยุดยาด้านจุลชีพในกรณีที่คะแนนเท่ากับหรือน้อยกว่า 6

| ปัจจัย  | คะแนน       |
|---|-------------|
| 1. อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส)<br>36.5-38.4<br>38.5-38.9<br>≤ 36.0 หรือ ≥ 39.0  | 0<br>1<br>2 |
| 2. เม็ดเลือดขาวในเลือด<br>4,000-11,000<br>< 4,000 หรือ > 11,000<br>Band forms ≥ 50% ของเม็ดเลือดขาว   | 0<br>1<br>2 |
| 3. เสมหะจากหลอดลม<br>ไม่มีเสมหะ<br>เสมหะไม่เป็นหนอง (non purulent)<br>เสมหะเป็นหนอง   | 0<br>1<br>2 |
| 4. Oxygenation: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (มม.ปรอท)<br>> 240 หรือมี ARDS (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 หรือมี PAWP ≤ 18 มม.ปรอท และมี infiltrate ใหม่ จากภาพถ่ายรังสีทรวงอก)<br>≤ 240 และไม่มี ARDS* | 0<br>2      |
| 5. ภาพถ่ายรังสีทรวงอก<br>ไม่มี infiltrate<br>Infiltrate ชนิด diffuse หรือ patchy<br>Infiltrate ชนิด localized   | 0<br>1<br>2 |
| 6. การเพิ่มขึ้นของ infiltrate จากภาพถ่ายรังสีทรวงอก<br>ไม่มีการเพิ่มขึ้น<br>มีการเพิ่มขึ้น (แต่ไม่ใช่ภาวะ ARDS หรือหัวใจวาย)  | 0<br>2      |

| ปัจจัย   | คะแนน |
|--|-------|
| 7. การเพาะเชื้อจาก tracheal aspirate   |       |
| ไม่พบแบคทีเรียก่อโรค (pathogenic bacteria) หรือจำนวนน้อยมาก (rare or light growth) | 0     |
| พบแบคทีเรียก่อโรคในจำนวนปานกลางหรือมาก (moderate or heavy growth)                  | 1     |
| พบแบคทีเรียก่อโรคเหมือนเช่นที่พบจากการซ้อมลีแกรม                                   | 2     |

ARDS: acute respiratory distress syndrome, PAWP: pulmonary artery wedge pressure, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: arterial oxygen pressure หรือด้วย fraction of inspired oxygen

\* Defined as PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> of inspired oxygen ≤ 200, pulmonary arterial wedge pressure ≤ 18 mm Hg, and acute bilateral infiltrates

### เอกสารอ้างอิง

- Infectious Disease Association of Thailand, Thoracic Society of Thailand, Critical Care Society of Thailand, Critical Care Society of Thailand and Infection Control Society of Thailand[Online]. 2007. Available from: <http://www.idthai.org/Guidelines/CPG%20For%20HAP-VAP%20English-23-Apr-2007.pdf> [2008, June 13]

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ฉ

### วิธีการประเมิน creatinine clearance ในผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพการทำงานของไตคงที่

การคำนวณปรับขนาดยาให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละราย โดยนำค่า Scr มาคำนวณหาค่า CrCl จากสูตรต่อไปนี้

$$\text{CrCl (มล./นาที)} = \frac{(140 - \text{อายุ})(\text{น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม}) (x 0.85 \text{ ถ้าเป็นผู้หญิง})}{72 \times \text{Scr}}$$

2. ในกรณีที่ไม่สามารถชั่งน้ำหนักตัวผู้ป่วยได้ เช่น เป็นผู้ป่วยในภาวะวิกฤต จะใช้สูตรการคำนวณ CrCl ของ Jelliffe\*\* แทน

$$\text{CrCl (มล./นาที)} = \frac{98 - [0.8 \times (\text{อายุ} - 20)] (x 0.9 \text{ ถ้าเป็นผู้หญิง})}{\text{Scr}}$$

### ข้อจำกัดของการใช้สูตรคำนวณข้างต้น\*\*\*

- Serum creatinine ของผู้ป่วย มีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว (ทั้งสูงขึ้นหรือลดต่ำลง) โดยผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine อย่างรวดเร็ว (สูงกว่า 0.5-0.7 มก./คล./วัน) อาจประเมินได้ว่า creatinine clearance ของผู้ป่วยต่ำกว่า 10 มล./นาที
- ผู้ป่วยผอมมาก โดยระดับ creatinine clearance ที่คำนวณได้ จะต่ำกว่าความเป็นจริง

### เอกสารอ้างอิง

\* Cockcroft, D. W., and Gault, H. M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16 (1976): 31-41.

\*\* Jelliffe, R. W. Creatinine clearance: bedside estimate. Ann Intern Med 79 (1973): 604-5

\*\*\* Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P., and Lance, L. L. Drug Information Handbook. 14<sup>th</sup> ed. United State: Lexi-Comp Inc, 2006.

## ภาคผนวก ข

## การปรับขนาดยาตามประสิทธิภาพการทำงานของไต

| ชื่อยา                                  | Scr<br>(มก./ดล.) | CrCl<br>(ลิตร/ชม.)                    | ขนาดและวิธีบริหารยา  |  |
|---|------------------|---------------------------------------|--|--|
| โคลิสติน <sup>*,**,***</sup>            | 0.7-1.2          | 80-100                                | 300 มก./วัน แบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง   |  |
|   | 1.3-1.5          | 40-70                                 | 150-230 มก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง   |  |
|   | 1.6-2.5          | 25-40                                 | 133-150 มก./วัน แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง   |  |
|   | 2.6-4.0          | 10-25                                 | 100 มก./วัน แบ่งให้ทุก 36 ชม.  |  |
|   | > 4.0            | < 10 of HD                            | 80 มก./วัน หลังจาก HD  |  |
| เซฟแทซิดิม <sup>*,**,***</sup>          | -                | >50                                   | 2 กรัม ทุก 8 ชม  |  |
|   |                  | 30-50                                 | ให้ทุก 12 ชม.  |  |
|   |                  | 10-30                                 | ให้ทุก 24 ชม.  |  |
|   |                  | < 10                                  | ให้ทุก 48 ชม.  |  |
|   |                  | HD<br>AVHF,VVHF                       | ถูกกำจัดออกโดยการล้างไต (50-100 %)<br>เท่ากันกับขนาดยาสำหรับผู้ป่วย CrCl 30-50 ลิตร/ชม.                    |  |
| เซฟิพิม <sup>*,***</sup>                | -                | >60                                   | 2 กรัม ทุก 8 ชม.   |  |
|   |                  | 30-60                                 | 2 กรัม ทุก 12 ชม.  |  |
|   |                  | 11-29                                 | 2 กรัม ทุก 24 ชม.  |  |
|   |                  | <11                                   | 1 กรัม ทุก 24 ชม.  |  |
|   |                  | HD<br>PD<br>AVHF,VVHF                 | LD: 1 กรัม ณ วันแรก & ครั้งต่อไป: 500 มก./วัน<br>ขนาดยาเท่ากันกับผู้ป่วยที่มี CrCl ปกติ เช่น > 30 ลิตร/ชม. |  |
| เซฟิเพอราโซน/<br>ซัลแบคแทม <sup>*</sup> | -                | > 30                                  | 1:1  | 2-4 กรัม/วัน กรณี severe infection: 8 กรัม/วัน |
|   |                  |                                       | 1:2  | 1.5-3 กรัม/วัน กรณี severe infection: 12 g/day |
|   |                  | 15-30                                 | 1 กรัม ทุก 12 ชม. (2 กรัม/วัน)   |  |
|   | < 15             | 500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชม. (1 กรัม/วัน) |  |  |
| ซีโปรฟลอกซาซิน <sup>*</sup>             | -                | > 60                                  | 400 มก. ทุก 8 ชม.  |  |
|   |                  | 30-60                                 | 400 มก. ทุก 12 ชม.   |  |
|   |                  | < 30                                  | 400 มก. ทุก 24 ชม.   |  |

| ชื่อยา                                     | Scr<br>(มก./ดล.) | CrCl<br>(ลิตร/ชม.)  | ขนาดและวิธีบริหารยา  |
|--|------------------|---|--|
| แอมพิซิลลิน/<br>ซัลแบคแทม <sup>*,***</sup> | -                | > 29<br><br>15-29<br>5-14                                 | 1-2 กรัมของแอมพิซิลลินหรือ 1.5-3 กรัมของ<br>แอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม ทุก 6 ชม. ขนาด<br>ยาสูงสุด: แอมพิซิลลิน 8 กรัม/วัน หรือ<br>แอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม 12 กรัม<br>แบ่งให้ทุก 12h<br>แบ่งให้ทุก 24h |
| อิมมูโนโพรเทอซิน <sup>*,***</sup>          | -                | ≥ 71<br>41-70<br>21-40<br>6-20<br>HD                      | 500 มก. ทุก 6 ชม.<br>500 มก. ทุก 8 ชม.<br>250 มก. 6 ชม.<br>250 มก. 12 ชม.<br>ให้หลังจากการล้างไต   |
| เมโรวีโทนิม <sup>*,***</sup>               | -                | > 50<br>26-50<br>10-25<br>< 10<br>HD                      | 1 กรัม ทุก 8 ชม.<br>1 กรัม ทุก 12 ชม.<br>500 มก. 12 ชม.<br>500 มก. ทุก 24 ชม.<br>ให้หลังจากการล้างไต   |
| อะมิคาซิน <sup>**</sup>                    | -                | ≥ 80<br>60-80<br>40-60<br>30-40<br>20-30<br>10-20<br>< 10 | 15 มก./กก./ 24 ชม.<br>12 มก./กก./ 24 ชม.<br>7.5 มก./กก./ 24 ชม.<br>4 มก./กก./ 24 ชม.<br>7.5 มก./กก./48 ชม.<br>4 มก./กก./48 ชม.<br>3 มก./กก./72 ชม.   |
| เนติลมัซซิน <sup>**</sup>                  | -                | ≥ 80<br>60-80<br>40-60<br>30-40<br>20-30<br>10-20<br>< 10 | 6.5 มก./กก./ 24 ชม.<br>5 มก./กก./ 24 ชม.<br>4 มก./กก./ 24 ชม.<br>2 มก./กก./ 24 ชม.<br>3 มก./กก./48 ชม.<br>2.5 มก./กก./48 ชม.<br>2 มก./กก./72 ชม.   |

| ชื่อยา          | Scr<br>(มก./ดล.) | CrCl<br>(ลิตร/ชม.)                           | ขนาดและวิธีบริหารยา   |
|-----------------|------------------|--|---|
| ฟอสโฟมัยซิน**** | -                | > 50<br>30-50<br>10-30<br>< 10<br>HD<br>CAPD | 2 กรัม ทุก 12 ชม.<br>1 กรัม ทุก 12 ชม.<br>500 มิลลิกรัม - 1 กรัม ทุก 12 ชม.<br>500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชม.<br>2 กรัม หลังจากล้างไต<br>1 กรัม ทุก 24-36 ชม. |

### เอกสารอ้างอิง

- \* MICROMEDEX ® Healthcare Series. Colistimethate sodium 2551[Online]. Available from [http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND\\_T/HCS/ND\\_PR/Main/CS/C51A7E/DUPLICATIONSHIELDSYNC/BF202F/ND\\_PG/PRIH/ND\\_B/HCS/SBK/2/ND\\_P/Main/PFPUI/gZPLyx2q9H4on/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2708/ContentSetId/31/SearchTerm/colistimethate%20sodium%20/SearchOption/BeginWith](http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/C51A7E/DUPLICATIONSHIELDSYNC/BF202F/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/gZPLyx2q9H4on/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2708/ContentSetId/31/SearchTerm/colistimethate%20sodium%20/SearchOption/BeginWith). [April, 15 2008]
- \*\* Gilbert, D, N., Moellering, R. C., Eliopoulos, G. M., and Sande, M. A. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2006. 36<sup>th</sup>. United States of America: Antimicrobial therapy Inc., 2006.
- \*\*\* Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P., and Lance, L. L. Drug Information Handbook. 14<sup>th</sup> ed. United State: Lexi-Comp Inc, 2006.
- \*\*\*\*Fosfomycin 2545[Online]. Available from <http://drug.pharmacy.psu.ac.th/Question.asp?ID=1554&gid=1> [June, 19 2008]

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ข

## ผลข้างเคียงของการให้ยาต้านจุลชีพ\*\*\*

| ชื่อยา      | ผลข้างเคียง  |
|-------------|--|
| โคลิสติน    | <p>Derm: generalized pruritus, rash, urticaria</p> <p>GI: GI upset, pseudomembranous enterocolitis</p> <p>Muscle: neuromuscular paralysis</p> <p>CNS: ataxia, dizziness, has tingling sensation, neuromuscular blockade finding, neurotoxicity, paresthesia, slurred speech, vertigo, slurring of speech</p> <p>Renal effects: nephrotoxicity</p> <p>Respiratory effects: acute respiratory failure, apnea, respiratory, arrest, respiratory distress, respiratory tract paralysis</p>   |
| เซแทซิม     | <p>1-10%: GI: diarrhea (1%)</p> <p>: Local: pain at injection site (1%)</p> <p>: MISC: hypersensitivity reactions (2%)</p> <p>&lt;1% : anaphylaxis, angioedema, asterixis, BUN<math>\uparrow</math>, Scr<math>\uparrow</math>, candidiasis, dizziness, encephalopathy, eosinophilia, erythema multiforme, fever, headache, hemolytic anemia, hyperbilirubinemia, jaundice, leucopenia, myoclonus, nausea, neuromuscular excitability, paresthesia, phlebitis, pruritus, pseudomembranous colitis, rash, Stevens-Johnson syndrome, thrombocytopenia, toxic epidermal necrosis, transaminases<math>\uparrow</math>, vaginitis, vomiting</p> <p>Other reactions with cephalosporins include agranulocytosis, aplastic anemia, cholestasis, colitis, hemolytic anemia, hemorrhage, interstitial nephritis, pancytopenia, prolonged PT, renal dysfunction, seizure, serum-sickness reactions, super infection, toxic nephropathy, urticaria</p> |
| ฟอสโฟมัยซิน | <p>1-10%: CNS: headache (47%), dizziness (1%)</p> <p>: Skin: rash (1%)</p> <p>:GI: diarrhea (2-10%), nausea (4%), epigastric discomfort (1%), abdominal pain</p> <p>: Genitourinary: vaginitis</p> <p>: neuromuscular &amp; skeletal: weakness (1%)</p> <p>&lt; 1%: angioedema, aplastic anemia, anorexia, cholestasis, drowsiness, fatigue, hepatic necrosis, jaundice, optic neuritis, paresthesia, pruritus, vomiting, somnolence, toxic megacolon</p>  |



| ชื่อยา                     | ผลข้างเคียง  |
|----------------------------|--|
| เซฟิพิม                    | <p>&gt;10%: <i>BLood</i>: positive Coomb's test without hemolysis</p> <p>1-10%: <i>CNS</i>: fever (1%), headache (1%)</p> <p>:<i>Skin</i>: rash, pruritus</p> <p>:<i>GI</i> : diarrhea, nausea, vomiting</p> <p>:<i>Local</i>: pain, erythema at injection site</p> <p>&lt;1% : agranulocytosis, anaphylactic shock, anaphyaxis, coma, encephalopathy, hallucinations, leucopenia, myoclonus, neuromuscular excitability, neutropenia, seizure, thrombocytopenia</p> <p>Other reactions with cephalosporins include aplastic anemia, erythema multiforme, hemolytic anemia, hemorrhage, pancytopenia, prolonged PT, renal dysfunction, Stevens-Johnson syndrome, super infection, toxic epidermal necrosis, toxic nephropathy, vaginitis</p> |
| เซโฟเพอราโซม/<br>ซัลแบคแทม | <p><i>GI</i>: diarrhea (3.9%), nausea and vomiting (0.6%)</p> <p><i>Skin</i>: MP (0.6%), urticaria (0.08%)</p> <p><i>Blood</i> :+ve direct Coomb's test (5.5%)</p> <p>: hypoprothrombinemia (3.8%)</p> <p>: transient eosinophilia (3.5%)</p> <p>: Hb or Hct ↓ (0.9%)</p> <p>: thrombocytopenia (0.8%)</p> <p>: reversible neutropenia (0.5%)</p> <p><i>MISC</i>: fever (0.5%), injection pain (0.08%), headache (0.04%), chills (0.04%)</p> <p><i>Lab abnormal</i>: transient ↑ LFT (SGPT 6.2%, SGOT 5.7%, ALP 2.4%, bilirubin 1.2%)</p>  |
| แอมพิซิลลิน/<br>ซัลแบคแทม  | <p><i>BLood</i>:(reversible) anemia, hemolytic anemia, thrombocytopenia, eosinophilia, leucopenia</p> <p><i>GI</i>: nausea, vomiting, diarrhea, enterocolitis, pseudomembranous colitis</p> <p><i>Hepatic</i>: bilirubinemia, abnormal hepatic function and jaundice</p> <p><i>Immune</i>: anaphylactic reaction and anaphylactic shock</p> <p><i>Nervous</i>: convulsion (rare)</p> <p><i>Skin</i>: rash, itching, other skin reactions</p> <p>: SJS, epidermal necrosis, EM (rare)</p>   |

| ชื่อยา                     | ผลข้างเคียง  |
|----------------------------|--|
| อิมมิพีเนม/<br>ซิลลาสเตติน | <p><i>Local reactions:</i> &gt;1%: erythema, local pain and induration, thrombophlebitis</p> <p><i>Skin:</i> &gt;1%: rash, pruritis, urticaria, EM, SJS, angioedema, TEN (&lt;0.1%), exfoliative dermatitis (&lt;0.1%), candidiasis, fever, anaphylactic reactions</p> <p><i>GI:</i> nausea, vomiting, diarrhea, staining of teeth and/or tongue, pseudomembranous colitis</p> <p><i>Blood:</i> eosinophilia, leucopenia, neutropenia (including agranulocytosis, thrombocytopenia, thrombocytosis and ↓Hb, prolonged PT, +ve Coombs test</p> <p><i>Hepatic:</i> ↑ serum transminase, bilirubin and/or serum ALP, hepatitis (0.1%)</p> <p><i>Renal function:</i> oliguria/anuria, polyuria, ARF (0.1%), ↑ Scr, BUN</p> <p><i>Nervous:</i> myoclonic activity, psychic disturbances, confusional states or seizure, paresthesia</p> <p><i>Special senses:</i> hearing loss, taste perversion</p> <p><i>Granulocytopenic patients:</i> drug-related nausea and/or vomiting</p> |
| เมอโรพีเนม                 | <p><i>Local injection:</i> inflammation, thrombophlebitis, pain at the site of injection</p> <p><i>Systemic allergic reaction:</i> (&lt;0.1%): angioedema, anaphylaxis</p> <p><i>Skin:</i> rash, pruritus, urticaria</p> <p>: (&lt;0.1%): EM, SJS, TEN</p> <p><i>GI:</i> abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, pseudomembranous colitis</p> <p><i>Blood:</i> reversible thrombocythemia, eosinophilia, thrombocytopenia, leucopenia, neutropenia (&lt;0.01%: agranulocytosis), ↓ PTT</p> <p><i>Hepatic:</i> ↑ bilirubin, transminases, ALP and LDH</p> <p><i>Nervous:</i> headache, paresthesia, infrequently convulsion</p> <p><i>Others:</i> oral and vaginal candidiasis</p>  |
| อะมิคาซิน                  | <p>(1-10%): <i>Nervous:</i> neurotoxicity</p> <p>: <i>Otic:</i> ototoxicity (auditory and vestibular)</p> <p>: <i>Renal:</i> nephrotoxicity</p> <p>&lt;1% : allergic reaction, dyspnea, eosinophilia</p>   |
| เนทิลมัซซิน                | <p><i>Nephrotoxicity:</i> generally mild in nature (infrequency report) but more frequency in elderly, history of renal impairment, treated for longer periods or larger dose than recommend</p> <p><i>Neurotoxicity:</i> vestibular and cochlear toxicity (very low)</p>  |

| ชื่อยา         | ผลข้างเคียง   |
|----------------|---|
| ซีโปรฟลอกซาซิน | <p>1-10%: <i>Nervous</i>: neurologic events( children 2%, includes dizziness, insomnia, nervousness, somnolence), fever, headache, restlessness</p> <p>: <i>Skin</i>: rash (1%)</p> <p>: <i>GI</i>: nausea (3%), diarrhea (2%), vomiting (1%), abdominal pain (&lt;1%),</p> <p>Hepatic: ↑AST, ALT (1%)</p> <p><i>Local reaction</i>: injection site reactions</p> |

### เอกสารอ้างอิง

\*MICROMEDEX ® Healthcare Series. Colistimethate sodium 2551[Online]. Available from [http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND\\_T/HCS/ND\\_PR/Main/CS/C51A7E/DUPLICATIONSHIELDSYNC/BF202F/ND\\_PG/PRIH/ND\\_B/HCS/SBK/2/ND\\_P/Main/PPUI/gZPLyx2q9H4on/PFAActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2708/ContentSetId/31/SearchTerm/colistimethate%20sodium%20/SearchOption/BeginWith](http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/C51A7E/DUPLICATIONSHIELDSYNC/BF202F/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PPUI/gZPLyx2q9H4on/PFAActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2708/ContentSetId/31/SearchTerm/colistimethate%20sodium%20/SearchOption/BeginWith). [ 2008, April 15]

\*\* Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P., and Lance, L. L. Drug Information Handbook. 14<sup>th</sup> ed. United State: Lexi-Comp Inc, 2006.

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ฉ

### เอกสารชี้แจงข้อมูล/ คำแนะนำสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการ (Patient Information Sheet)

#### ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย

**ชื่อโครงการ** ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาฉีดโคลิสติมิเทตโซเดียม ในการรักษาโรคปอดอักเสบอันเนื่องมาจากการติดเชื้อแอสซิโทแบคเตอร์ บอมแมนนิไอ ที่คือต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิด

**ชื่อหัวหน้าโครงการ** นายแพทย์พจน์ อินทลาภาพร

**ชื่อผู้วิจัย** เกศจักรหญิงศิริพร แซ่เล่า

**สถานที่วิจัย** โรงพยาบาลราชวิถี

#### คำนำ

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการศึกษาข้างต้นนี้ ซึ่งได้รับการรับรองจากคณะกรรมการสิทธิมนุษยชนเกี่ยวกับการวิจัยในคนของโรงพยาบาลราชวิถี เอกสารฉบับนี้คือคำอธิบายถึงเหตุผลที่จะศึกษา และสิ่งที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษา เมื่อท่านได้อ่านอย่างรอบคอบแล้ว ท่านสามารถซักถามรายละเอียดที่สงสัยกับเจ้าหน้าที่หรือปรึกษากับครอบครัวของท่านก่อนการตัดสินใจ

ปอดอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียคือยาในโรงพยาบาลมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น จึงเหลือยาต้านจุลชีพเพียงไม่กี่ชนิดที่สามารถใช้รักษาอยู่ในปัจจุบัน โคลิสติมิเทต โซเดียม เป็นยาที่ถูกค้นพบและนำมาใช้ในการรักษาโรคตั้งแต่ปีค.ศ. 1960 แต่เนื่องจากในช่วงต้นของการใช้ยานี้ (ค.ศ. 1960 - 1977) มีรายงานอาการข้างเคียงต่อไตและระบบประสาทจำนวนมาก จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ แต่เนื่องจากในสถานการณ์ปัจจุบันพบเชื้อแอสซิโทแบคเตอร์ บอมแมนนิไอ ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดหนึ่ง คือต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิดและมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อย ๆ จึงมีการนำยาโคลิสติมิเทตโซเดียม กลับมาใช้ใหม่ (ตั้งแต่ค.ศ.1995-2005) โดยข้อบ่งใช้หนึ่งคือ รักษาการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบคือต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิด เช่น เชื้อแอสซิโทแบคเตอร์ บอมแมนนิไอ เป็นต้น และจากรายงานข้อมูลการศึกษาผลข้างเคียงต่อไตย้อนหลัง 10 ปีที่ผ่านมา นั้น พบรายงานลดลงจากเดิมพบอุบัติการณ์ผลข้างเคียงต่อไตร้อยละ 20-36 แต่ในปัจจุบันมีรายงานเหตุการณ์ดังกล่าวต่ำกว่าร้อยละ 20 และไม่พบรายงานผลข้างเคียงต่อระบบประสาทชนิดรุนแรง เช่น ระบบกล้ามเนื้อร่วมประสาทถูกปิดกั้นหรือหยุดหายใจ โดยสาเหตุที่ในปัจจุบันพบอาการข้างเคียงลดลง อาจเป็นเพราะกระบวนการผลิตยาในปัจจุบันมีความบริสุทธิ์มากขึ้น มีการให้สารน้ำเสริมอย่างทั่วถึง

รวมทั้งขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ในปัจจุบันเป็นขนาดต่ำกว่าเมื่อครั้งในอดีต เนื่องจากพบว่าอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นต่อไตและระบบประสาทนั้นขึ้นกับขนาดยาที่ให้ด้วย ถ้าขนาดยาสูงโอกาสพบผลข้างเคียงจะสูงตามไปด้วย วิธีหนึ่งซึ่งป้องกันผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ทำโดยการปรับขนาดยาโคลิสติมิเทต โซเดียม ตามประสิทธิภาพการทำงานของไตอย่างถูกต้องและรวดเร็ว นอกจากนี้ควรมีการติดตามปริมาณปัสสาวะและสถานะของระบบประสาทอย่างใกล้ชิด

ด้วยเหตุผลดังกล่าวข้างต้น บทบาทหนึ่งของเภสัชกรคือ ช่วยเหลือแพทย์ในการติดตามผลลัพธ์จากการใช้ยา ทั้งในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย เพื่อให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นไปอย่างครบวงจร

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติมิเทต โซเดียมในการรักษาโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากการติดเชื้อแอซิโนโตแบคเตอร์ บอมแมนนิไอ ที่คือต่อยาด้านจุลชีพหลายชนิด

ท่านได้รับเชิญเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติเหมาะสมครบถ้วนตามเกณฑ์ ดังต่อไปนี้

1. ท่านได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น โรคปอดอักเสบใน โรงพยาบาลอันเนื่องมาจากการติดเชื้อแอซิโนโตแบคเตอร์ บอมแมนนิไอ ที่คือต่อยาด้านจุลชีพหลายชนิดและรับรักษาไว้ในโรงพยาบาล
2. ท่านได้รับการรักษาด้วยยาที่มีและไม่มีโคลิสติมิเทตร่วม ทางหลอดเลือดดำในระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2550 ถึง 30 มิถุนายน 2551
3. ท่านได้รับยาฉีดผสมที่มีหรือไม่มีโคลิสติมิเทต ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลาอย่างน้อย 72 ชม.
4. มีการทำงานของไตเป็นปกติ ณ วันที่เริ่มให้ยา
5. มีอายุไม่ต่ำกว่า 18 ปี

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. ท่านที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบมาก่อนหน้านี้แล้วจากโรงพยาบาลอื่น โดยอาจได้รับยาต้านจุลชีพด้วยหรือไม่ก็ตาม
2. ท่านที่มีข้อมูลในเวชระเบียน ไม่สมบูรณ์และไม่สามารถติดตามข้อมูลนั้น ๆ ได้
3. ท่านที่ไม่สามารถติดตามจนถึงสิ้นสุดการรักษาได้ เช่น ผู้ป่วย/ญาติ ขอย้ายโรงพยาบาล

## สถานที่ทำการวิจัย

จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่โรงพยาบาลราชวิถี สังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข และโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า สังกัดกรมการแพทย์ทหารบก กระทรวงกลาโหม โดยมีผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้น 46 คน

## ระยะเวลาที่ท่านจะต้องเข้าร่วมโครงการวิจัย

ตลอดระยะเวลาที่แพทย์ให้ยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาโรคปอดอักเสบอันเนื่องมาจากการติดเชื้อแอสซิโตแบคเตอร์ บอมแมนนิไอ ที่คือต่อยาด้านจุลชีพหลายชนิด โดยผู้วิจัยจะเข้าไปเก็บข้อมูลของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยหรือญาติทุกวัน วันละ 1 ครั้ง

## การปฏิบัติตัวเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้

เมื่อเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านไม่ต้องปฏิบัติอะไรเพิ่มเติม เนื่องจากแพทย์จะเป็นผู้เลือกให้ยา โดยผู้ทำวิจัยไม่มีส่วนให้ความเห็น จนกระทั่งเมื่อแพทย์ได้เริ่มให้ยาแล้ว ผู้วิจัยจะคอยติดตามผลการตอบสนองทางคลินิกหลังจากให้ยา โดยพิจารณาจากอาการของท่านที่ได้จากการสอบถามท่านและหรือญาติ บันทึกผลการตรวจร่างกายของแพทย์ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ นอกจากนี้จะติดตามอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้หลังจากที่แพทย์ให้ยาแล้ว โดยผู้วิจัยจะสอบถามถึงอาการของท่านในวันแรกที่แพทย์เริ่มสั่งให้ยาและติดตามอาการไปเรื่อย ๆ เมื่อพบความผิดปกติ จะปรึกษากับเภสัชกรและหรือแพทย์เจ้าของไข้ เพื่อให้ทีมบุคลากรทางการแพทย์พิจารณาการรักษาที่เหมาะสมแก่ท่านต่อไป

## ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

1. ได้ข้อมูลพื้นฐานซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่นำมาใช้รักษาในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากการติดเชื้อแอสซิโตแบคเตอร์ บอมแมนนิไอ ที่คือต่อยาด้านจุลชีพหลายชนิด ซึ่งปัจจุบันยังเป็นโรคที่มีอัตราเสียชีวิตสูง
2. ได้ข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยานี้ผสมที่มีและไม่มีโคลิสติมิเทต โซเดียม เพื่อนำข้อมูลที่ได้อไปประกอบในการตัดสินใจเลือกให้ยาของแพทย์ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

## การเก็บข้อมูล

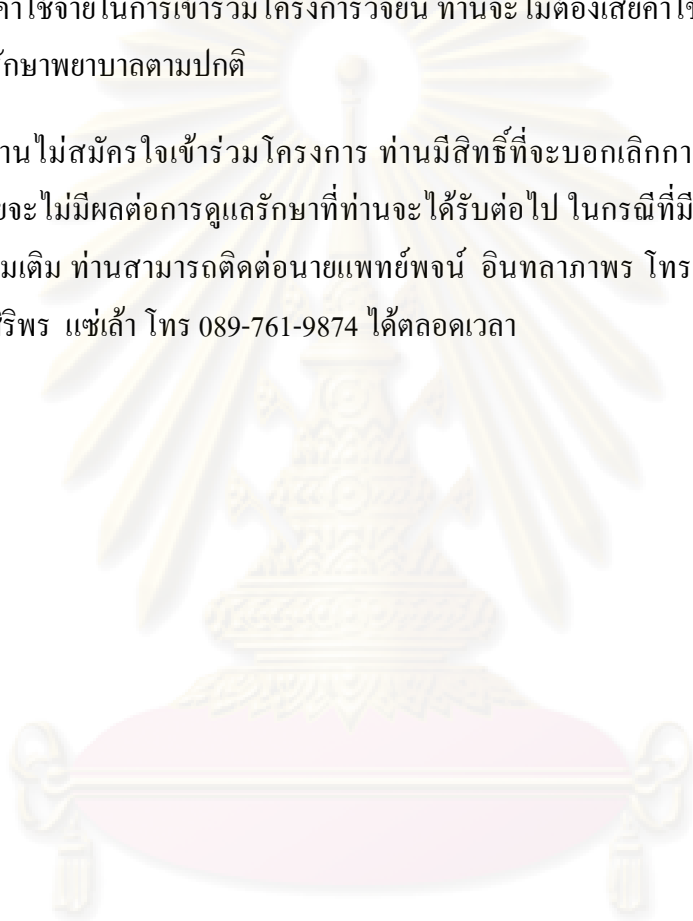
ข้อมูลเกี่ยวกับตัวท่านและการศึกษาครั้งนี้จะถูกเก็บเป็นความลับ จะไม่มีผู้อื่นนอกเหนือจากตัวท่าน เภสัชกร และบุคลากรทางแพทย์อื่นที่ให้การรักษายาบาลแก่ท่าน ณ โรงพยาบาลแห่ง

นี้ทราบถึงการร่วมโครงการศึกษาของท่าน และผลการศึกษาจะถูกนำเสนอในรูปแบบที่สรุปเป็นผลการวิจัยเรียบร้อยแล้วเท่านั้น

### สิทธิของท่าน

การที่ท่านตัดสินใจจะเข้าร่วมโครงการหรือไม่ขึ้นอยู่กับความสมัครใจของท่านเท่านั้น และไม่ว่าท่านจะเข้าร่วมโครงการหรือไม่ก็ตาม จะไม่มีผลกระทบต่อการศึกษาของท่านแม้แต่น้อย สำหรับค่าใช้จ่ายในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ แต่ท่านต้องรับผิดชอบค่ารักษาพยาบาลตามปกติ

เมื่อท่านไม่สมัครใจเข้าร่วมโครงการ ท่านมีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการได้ตลอดเวลาโดยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาที่ท่านจะได้รับต่อไป ในกรณีที่มีข้อสงสัยหรือต้องการรายละเอียดเพิ่มเติม ท่านสามารถติดต่อนายแพทย์พจน์ อินทลาภาพร โทร 081-612-5891 และเภสัชกรหญิงศิริพร แซ่เล่า โทร 089-761-9874 ได้ตลอดเวลา



ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ใบแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

**ชื่อโครงการ** ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาฉีด โคลิสติมิเทต โซเดียม ในการรักษาโรค  
ปอดอักเสบอันเนื่องมาจากการติดเชื้อแอสินีโตแบคเตอร์ บอมแมนนีไอ ที่คือต่อยาด้านจุลชีพหลาย  
ชนิด

ที่โรงพยาบาลราชวิถี

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....อายุ.....ปี

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการศึกษาวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับทราบการศึกษาวิจัยเรื่อง  
ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาฉีด โคลิสติมิเทต โซเดียม ในการรักษาโรคปอดอักเสบอัน  
เนื่องมาจากการติดเชื้อ แอสินีโตแบคเตอร์ บอมแมนนีไอ ที่คือต่อยาด้านจุลชีพหลายชนิดโดย  
ข้าพเจ้าได้รับคำอธิบายถึงวัตถุประสงค์ วิธีดำเนินการวิจัย รวมถึงประโยชน์ที่ได้รับจากการ  
ศึกษาวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยได้รับรองว่า จะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้น จน  
ข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าเข้าร่วมโครงการนี้ด้วยความสมัครใจ และมีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกโครงการศึกษาวิจัยนี้  
ได้ทุกเมื่อ โดยการบอกเลิกเข้าร่วมโครงการ จะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาที่ข้าพเจ้าจะได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บรักษาข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวกับข้าพเจ้าไว้เป็นความลับและจะเปิดเผยได้  
เฉพาะในรูปของผลสรุปการวิจัยเท่านั้น การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่  
เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ข้าพเจ้าอ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบ  
ยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ข้าพเจ้าสามารถติดต่อสอบถามรายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัยนี้ได้ ที่ นายแพทย์พจน์  
อินทลาภพร โทร 081-612-5891 และ เกศจักรหญิงศิริพร แซ่เล้า โทร 089-761-9874 ได้  
ตลอดเวลา

ลงนาม.....(ผู้ยินยอม)

(.....)

ลงนาม.....(ผู้วิจัย/ผู้ช่วยวิจัย)

(.....)

ลงนาม.....(พยาน)

(.....)



ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ แต่ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในใบยินยอมนี้ให้แก่ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดีแล้ว และข้าพเจ้าลงนามหรือประทับลายนิ้วหัวแม่มือขวาของข้าพเจ้าในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม..... ผู้ยินยอม  
(.....)

ลงนาม..... ผู้วิจัย/ผู้ช่วยวิจัย  
(.....)

ลงนาม..... พยาน  
(.....)



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ญ

**เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย**  
(Research Subject Information sheet)

**ชื่อโครงการวิจัย** ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติมิเทตโซเดียม ในการรักษาโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากการติดเชื้อแอซิโนโตแบคเตอร์บอมแมนนิไอ ที่คือต่อขาด้านจุลชีพหลายชนิด

**วันที่ชี้แจง**.....

**ชื่อและสถานที่ทำงานของผู้วิจัย** เกสัชกรหญิงศิริพร แซ่เล่า โรงพยาบาลตากสิน สังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงมหาดไทย

**ชื่อผู้วิจัยร่วม** พันเอก นายแพทย์กิตติ ตระกูลสุน หัวหน้าหน่วยโรคติดเชื้อ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ท่านได้รับการเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจจะเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย

ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยผู้วิจัยที่ทำโครงการนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็น**ความสมัครใจ**ของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อ การได้รับบริการ การรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็นผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมายของผู้ที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย และลงนามแทนในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึงผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยท่านนั้น

## ที่มาของโครงการวิจัยนี้

ปอดอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียคือยาในโรงพยาบาลมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น จึงเหลือยาต้านจุลชีพเพียงไม่กี่ชนิดที่สามารถใช้รักษาอยู่ในปัจจุบัน โคลิสติมิเทต โซเดียม เป็นยาที่ถูกค้นพบและนำมาใช้ในการรักษาโรคตั้งแต่ปีค.ศ. 1960 แต่เนื่องจากในช่วงต้นของการใช้ยานี้ (ค.ศ. 1960 - 1977) มีรายงานอาการข้างเคียงต่อไตและระบบประสาทจำนวนมาก จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ แต่เนื่องจากในสถานการณ์ปัจจุบันพบเชื้อแอซিনিโตแบคเตอร์ บอมแมนนิโอ ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดหนึ่ง คือต่อยาด้านจุลชีพหลายชนิดและมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อย ๆ จึงมีการนำยาโคลิสติมิเทต โซเดียม กลับมาใช้ใหม่ (ตั้งแต่ค.ศ.1995-2005) โดยข้อบ่งใช้หนึ่งคือ รักษาการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบคือต่อยาด้านจุลชีพหลายชนิด เช่น เชื้อแอซিনিโตแบคเตอร์ บอมแมนนิโอ เป็นต้น และจากรายงานข้อมูลการศึกษาผลข้างเคียงต่อไตย้อนหลัง 10 ปีที่ผ่านมา นั้น พบรายงานลดลงจากเดิมพบอุบัติการณ์ผลข้างเคียงต่อไตร้อยละ 20-36 แต่ในปัจจุบันมีรายงานเหตุการณ์ดังกล่าวต่ำกว่าร้อยละ 20 และไม่พบรายงานผลข้างเคียงต่อระบบประสาทชนิดรุนแรง เช่น ระบบกล้ามเนื้อส่วนประสาทถูกปิดกั้นหรือหยุดหายใจ โดยสาเหตุที่ในปัจจุบันพบอาการข้างเคียงลดลง อาจเป็นเพราะกระบวนการผลิตยาในปัจจุบันมีความบริสุทธิ์มากขึ้น มีการให้สารน้ำเสริมอย่างทั่วถึง รวมทั้งขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ในปัจจุบันเป็นขนาดต่ำกว่าเมื่อครั้งในอดีต เนื่องจากพบว่าอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นต่อไตและระบบประสาทรุนแรงขึ้นกับขนาดยาที่ให้ด้วย ถ้าขนาดยาสูงโอกาสพบผลข้างเคียงจะสูงตามไปด้วย วิธีหนึ่งซึ่งป้องกันผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ทำโดยการปรับขนาดยาโคลิสติมิเทต โซเดียม ตามประสิทธิภาพการทำงานของไตอย่างถูกต้องและรวดเร็ว นอกจากนี้ควรมีการติดตามปริมาณปัสสาวะและสถานะของระบบประสาทอย่างใกล้ชิด

ด้วยเหตุผลดังกล่าวข้างต้น บทบาทหนึ่งของเภสัชกรคือ ช่วยเหลือแพทย์ในการติดตามผลลัพธ์จากการใช้ยา ทั้งในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย เพื่อให้การดูแลรักษาผู้ป่วย เป็นไปอย่างครบวงจร

## วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติมิเทต โซเดียมในการรักษาโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากการติดเชื้อแอซিনিโตแบคเตอร์ บอมแมนนิโอ ที่ต่อยาด้านจุลชีพหลายชนิด

**ท่านได้รับเชิญเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติเหมาะสมครบถ้วนตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้**

1. ท่านได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลอื่นเนื่องมาจากการติดเชื้อแอสซิติโดแบคเตอร์ บอมแมนนิไอ คือต่อขาด้านจุลชีพหลายชนิด และรับรักษาไว้ในโรงพยาบาล
2. ท่านได้รับการรักษาด้วยยาที่มีและไม่มีโคลิสติมิเทร่วม ทางหลอดเลือดดำในระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2550 ถึง 30 มิถุนายน 2551
3. ได้รับยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติมิเทร่ว ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลาอย่างน้อย 72 ชม.
4. มีการทำงานของไตเป็นปกติ ณ วันที่เริ่มให้ยา
5. มีอายุไม่ต่ำกว่า 18 ปี

**ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้**

1. ท่านที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบมาก่อนหน้านี้แล้วจากโรงพยาบาลอื่น โดยอาจได้รับยาต้านจุลชีพด้วยหรือไม่ก็ตาม
2. ท่านที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์และไม่สามารถติดตามข้อมูลนั้น ๆ ได้
3. ท่านที่ไม่สามารถติดตามจนสิ้นสุดการรักษาได้ เช่น ท่าน/ญาติ ขอย้ายโรงพยาบาล

**สถานที่ทำการวิจัย**

จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่โรงพยาบาลราชวิถี สังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข และโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า สังกัดกรมการแพทย์ทหารบก กระทรวงกลาโหม โดยมีผู้เข้าร่วมโครงการทั้งสิ้น 46 คน

**ระยะเวลาที่ท่านจะต้องเข้าร่วมโครงการวิจัย**

ผู้วิจัยจะเข้าไปเก็บข้อมูลกับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยหรือญาติวันละ 1 ครั้ง จนกระทั่งแพทย์สั่งหยุดยาต้านจุลชีพที่ใช้เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบ อันเนื่องมาจากการติดเชื้อแอสซิติโดแบคเตอร์ บอมแมนนิไอ ที่ต่อขาด้านจุลชีพหลายชนิด

**การปฏิบัติตัวเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้**

เมื่อเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านไม่ต้องปฏิบัติอะไรเพิ่มเติม เนื่องจากแพทย์จะเป็นผู้เลือกให้ยา โดยผู้ทำวิจัยไม่มีส่วนให้ความเห็น จนกระทั่งเมื่อแพทย์ได้เริ่มให้ยาแล้ว ผู้วิจัยจะคอยติดตามผลการตอบสนองทางคลินิกหลังจากให้ยา โดยพิจารณาจากอาการของท่านที่ได้จากการสอบถามท่านและหรือญาติ บันทึกผลการตรวจร่างกายของแพทย์ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ นอกจากนี้จะติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้หลังจากที่แพทย์ให้ยา

แล้ว โดยผู้วิจัยจะสอบถามถึงอาการของท่านในวันแรกที่แพทย์เริ่มสั่งให้ยาและติดตามอาการไปเรื่อย ๆ เมื่อพบความผิดปกติ จะปรึกษากับเภสัชกรและหรือแพทย์เจ้าของไข้ เพื่อให้ทีมบุคลากรทางการแพทย์พิจารณาการรักษาที่เหมาะสมแก่ท่านต่อไป

### ความไม่สุขสบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัย

เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลด้วยแบบบันทึกและแบบสอบถาม จึงไม่มีความเสี่ยงหรืออันตรายใด ๆ นอกจากอาจทำให้ท่านเสียเวลา สำหรับการแพทย์อาจเกิดขึ้นได้ แต่เป็นผลสืบเนื่องจากการรักษาของแพทย์

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

1. ได้ข้อมูลพื้นฐานซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยเกี่ยวกับยาที่นำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากการติดเชื้อแอสสิโทแบคเตอร์ บอมแมนนิไอ ที่คือต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิด ซึ่งปัจจุบันยังเป็นโรคที่มีอัตราเสียชีวิตสูง
2. ได้ข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสติมิเทตโซเดียมเพื่อนำข้อมูลที่ได้อไปประกอบในการตัดสินใจเลือกใช้ยาของแพทย์ ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการนี้ ท่านจะได้รับการรักษาเช่นเดียวกับเมื่อท่านเข้าร่วมโครงการวิจัย เพียงแต่ผู้ทำวิจัยไม่สามารถเก็บข้อมูลและประเมินผลการรักษาได้ สำหรับค่าใช้จ่ายในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใด ๆ แต่ท่านต้องรับผิดชอบค่ารักษาพยาบาลตามปกติ

หากท่านมีคำถามที่สงสัยหรือต้องการรายละเอียดเพิ่มเติม ท่านสามารถติดต่อเภสัชกรหญิงศิริพร แซ่เล่า โทร 089-761-9874 หรือ พันเอก นายแพทย์กิตติ ตระกูลสุน โทร 089-814-2770 ได้ตลอดเวลา และหากท่านรู้สึกว่าจะได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย พบ. เบอร์โทร 02-3547600-28 ต่อ 94270 ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัย จะนำไปเพื่อประโยชน์ทางวิชาการ โดยไม่มีการเปิดเผยชื่อนามสกุล ที่อยู่ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยเป็นรายบุคคล และจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปของผลสรุปการวิจัยเท่านั้น การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวท่านต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น เมื่อท่านไม่สมัครใจเข้าร่วมโครงการ ท่านมีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการได้ตลอดเวลาโดยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาที่ท่านจะได้รับต่อไป หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้น โดยผู้วิจัยหรือผู้ร่วมวิจัยทันที

## หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed Consent)

รับรองโดยคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

**ชื่อโครงการวิจัย** ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาฉีดผสมที่มีและไม่มีโคลิสตีมิเทตโซเดียม ในการรักษาโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากการติดเชื้อแอสซิโทแบคเตอร์บอมแมนนิไอ ที่คือต่อยาด้านจุลชีพหลายชนิด

**วันที่ลงนาม** .....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจและไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง

ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกนี้จะไม่ผลต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับในปัจจุบันและในอนาคต

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผลการวิจัยโดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของข้าพเจ้า การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือยินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่นักวิจัยเก็บไว้เป็นส่วนตัวข้าพเจ้าเอง 1 ชุด

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว มีความเข้าใจดีทุกประการ และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ.....ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย  
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....ผู้ดำเนินโครงการวิจัย  
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน  
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน  
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยไม่สามารถตัดสินใจได้ด้วยตนเอง และไม่สามารถลงลายมือชื่อด้วยตนเอง

ข้าพเจ้า.....ในฐานะเป็น.....

(ผู้แทนโดยชอบธรรม/ผู้ปกครอง/บิดา-มารดา/สามี-ภรรยา)

ของ.....อนุญาตให้.....เข้าร่วมในโครงการวิจัยในครั้งนี้

ลงชื่อ.....ผู้แทนโดยชอบธรรม/ผู้ปกครอง/บิดา-มารดา/สามี-ภรรยา)

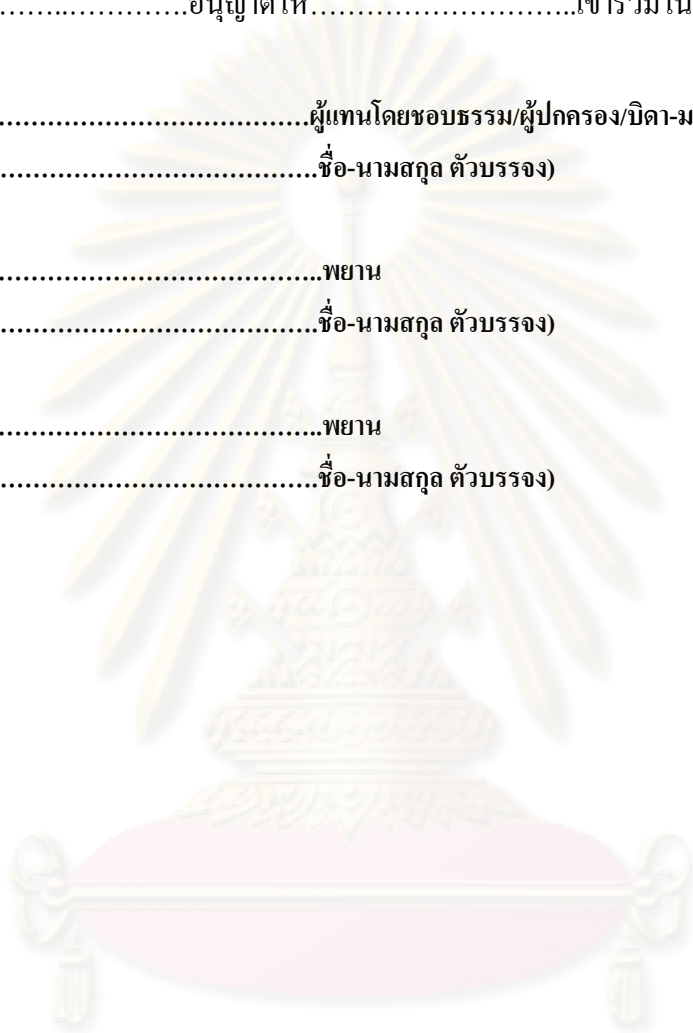
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวศิริพร แซ่เล่า เกิดเมื่อวันที่ 5 เมษายน พ.ศ. 2522 จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาปริญญาตรี เกษศาสตรบัณฑิต คณะเกษตรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2544 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเกษตรศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเกษตรกรรมคลินิก ที่ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2549 ปัจจุบันทำงานตำแหน่งเกษตรกร 4 ห้องจ่ายยานอกโรงพยาบาลตากสิน สังกัดสำนักงานการแพทย์ กรุงเทพมหานคร



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย