

การศึกษาผลการรักษาโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน จากเชื้อ  
แบคทีเรียเอนเทอโรแบคทีเรียซีอีที่สร้างเอนไซม์เบต้าแลกแทมเมสชนิดมีฤทธิ์กว้าง ด้วยยา  
ปฏิชีวนะปีปเปอร์าซิลิน ทาโซแบคแทมเปรียบเทียบกับยากลุ่มคาร์บาพีแนม



นางสาวร่มเย็น ศักดิ์ทองจีน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

THE CLINICAL OUTCOME OF TREATING ACUTE PYELONEPHRITIS AND ACUTE  
CHOLANGITIS CAUSED BY EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASES-PRODUCING  
ENTEROBACTERIACEAE BY PIPERACILLIN/TAZOBACTAM COMPARE WITH  
CARBAPENEMS

Miss Romyen Sakthongjeen



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาผลการรักษาโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และ  
โรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน จากเชื้อแบคทีเรียเอนเทอโร  
แบคทีเรียซีอีที่สร้างเอนไซม์เบต้าแลกแทมเมสชนิดมีฤทธิ์  
กว้างด้วยยาปฏิชีวนะปีปเปอร์ราซิลินทาโซแบคแทม  
เปรียบเทียบกับยากุ่มคาร์บาพีแนม

โดย

นางสาวร่มเย็น ศักดิ์ทองจีน

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร)

.....กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิง ลลิตา วัฒนะจรรยา)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(นาวาอากาศเอก นายแพทย์ ธนาสนธิ์ ธรรมกุล)

ร่วมเขียน ศักดิ์ทองจีน : การศึกษาผลการรักษาโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน จากเชื้อแบคทีเรียเอนเทอโรแบคทีเรียซีอีที่สร้างเอนไซม์เบต้าแลกแทมเมสชนิดมีฤทธิ์กว้าง ด้วยยาปฏิชีวนะปิเปอราซิลิน ทาโซแบคแทมเปรียบเทียบกับยากลุ่มคาร์บาเพนีม. (THE CLINICAL OUTCOME OF TREATING ACUTE PYELONEPHRITIS AND ACUTE CHOLANGITIS CAUSED BY EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASES-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE BY PIPERACILLIN/TAZOBACTAM COMPARE WITH CARBAPENEMS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ศ. นพ. ชีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร, 73 หน้า.

จากปัญหาการติดเชื้อแบคทีเรียเอนเทอโรแบคทีเรียซีอีที่มาจากชุมชนที่เพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปี ผู้ป่วยที่อยู่อาศัยระยะยาวในโรงพยาบาลมากกว่า 3 เดือน ผู้ป่วยที่เพิ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในช่วง 3 เดือน ผู้ป่วยที่เพิ่งเข้ารับการรักษาโดยการผ่าตัดในช่วง 6 เดือน ผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะไว้เกิน 48 ชั่วโมง และผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 3 เดือน ทำให้มีการนำยา piperacillin/tazobactam มาใช้แทนยากลุ่ม carbapenems ในการรักษาแบบ empirical therapy ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มากขึ้น แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่บ่งชี้ชัดเจนว่า แพทย์สามารถใช้ยา piperacillin/tazobactam ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อย่างมั่นใจ

ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้เก็บรวบรวมข้อมูลแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน หรือโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยาดังกล่าว เพื่อศึกษาผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา piperacillin/tazobactam กับยากลุ่ม carbapenems ที่ 72 – 96 ชั่วโมงและเมื่อสิ้นสุดการรักษา

จากการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 66 คน พบว่าอัตราความล้มเหลวในการรักษาที่ 72-96 ชั่วโมงของผู้ป่วยที่ได้รับยา piperacillin/tazobactam เท่ากับร้อยละ 35.7 (5 ใน 14 คน) และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม carbapenems เท่ากับร้อยละ 25 (13 ใน 52 คน) โดยพบว่าอัตราความล้มเหลวสูงมากอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันและผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดเท่ากับ ร้อยละ 40 และ 50 ตามลำดับ และเมื่อสิ้นสุดการรักษา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม carbapenems มีโอกาสถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลโดยปกติไม่มีภาวะแทรกซ้อนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา piperacillin/tazobactam 2.623 เท่า ( $p=0.007$ ; 95%CI 0.097-0.753) คิดเป็นเท่ากับร้อยละ 69.23 (36 ใน 52 คน) และร้อยละ 35.7 (5 ใน 14 คน) ตามลำดับ

โดยสรุปยา piperacillin/tazobactam ให้ผลการรักษาแบบ empirical therapy ในผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันหรือผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ด้อยกว่ายากลุ่ม carbapenems

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก .....

ปีการศึกษา 2556

# # 5574216330 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: ESBL / CARBAPENEMS / PIPERACILLIN / TAZOBACTAM

ROMYEN SAKTHONGJEEN: THE CLINICAL OUTCOME OF TREATING ACUTE PYELONEPHRITIS AND ACUTE CHOLANGITIS CAUSED BY EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASES-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE BY PIPERACILLIN/TAZOBACTAM COMPARE WITH CARBAPENEMS. ADVISOR: PROF. TEEPAPONG TANTAWICHIEEN, M.D., 73 pp.

The increasing of community acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae infection in current especially in patients with risk factors. The risk factors include aged over than 65 years , long-term resident in the hospital for more than 3 months, admitted to hospital in the last 3 months, surgery in the last 6 months, retained urinary catheter more than 48 hours , and received antibiotics during the 3 months. The piperacillin/tazobactam had been used instead of the carbapenems for empirical therapy in these patients. But no study assured that doctors can use piperacillin/tazobactam in these conditions with confidence.

Therefore, the researchers have collected data prospectively in patients who have been diagnosed with acute pyelonephritis or acute cholangitis with any risk factors above. To study the response to therapy of piperacillin/tazobactam compared with carbapenems at 72-96 hours and at the end of treatment.

The results of 66 patients. The treatment failure rate at 72-96 hours of patients receiving piperacillin/tazobactam was 35.7 % (5 of 14 patients) and carbapenems was 25% (13 of 52 patients). The failure rate is very high with clinical significantly in the patients with acute pyelonephritis and septicemia, 40 and 50 %, respectively. At the end of treatment the patients have been discharged from the hospital normally with improvement and no complications by the carbapenems treatment was 69.23% ( 36 of 52 ) and the piperacillin / tazobactam was 35.7% ( 5 of 14 patients), odd ratios 2.623 (p = 0.007; 95% CI 0.097-0.753).

In conclusion, the piperacillin/tazobactam as empirical therapy of acute pyelonephritis or septicemia in patients with risk factors of ESBL-producing Enterobacteriaceae resulting poorer outcome than carbapenems.

Department: Medicine

Student's Signature.....

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature.....

Academic Year: 2013

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาวิจัยฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์ของบุคคลหลายท่าน ซึ่งไม่อาจจะนามา กล่าวได้ทั้งหมด ผู้มีพระคุณท่านแรกและผู้วิจัยใคร่ขอกราบพระคุณคือท่าน ศ.นพ.ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้สละเวลา ให้ความรู้ คำแนะนำตรวจทานและแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ด้วยความเอาใจใส่ทุกขั้นตอนจนสำเร็จลุล่วงด้วยดี ท่านที่สองคือ อ.ดร.ธนัชฐา ฉัตรสุวรรณ ที่ได้ให้ คำแนะนำตรวจทาน และแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ เกี่ยวกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา และผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา ที่ให้ความรู้และแนะนำหลักการทำวิจัย ทางการแพทย์

และขอขอบพระคุณ คุณนภาวรณ ปุณกบุตร ที่ให้ความช่วยเหลือปฏิบัติการตรวจหา เอนไซม์ ESBL เภสัชกรหญิงนิจร้าไพ ทิพย์ธนาคม ที่ให้ความช่วยเหลือด้านข้อมูลยาปฏิชีวนะ เรือ อากาศโทหญิงขวัญ ลากสมน นักสถิติที่ให้ความช่วยเหลือแนะนำการทดสอบทางสถิติกับการวิจัยทาง การแพทย์เป็นอย่างดี คุณวรุตม ศุภศิริ ที่ให้ความช่วยเหลือด้านโปรแกรมคอมพิวเตอร์

ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณ คณะกรรมการวิทยานิพนธ์ได้แก่ ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา นาวาอากาศเอกธนาสนธิ ธรรมกุล และ อ.พญ.ลลิตา วัฒนะจรรยา ที่ได้คำแนะนำและแก้ไข ข้อบกพร่องต่าง ๆ อย่างละเอียดถี่ถ้วน

สุดท้ายขอขอบพระคุณผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยทุกท่าน อาจารย์แพทย์หน่วยโรคติด เชื้อทุกท่าน เจ้าหน้าที่ประจำหน่วยโรคติดเชื้อ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยโรคติดเชื้อ ที่มีส่วน ช่วยในการพัฒนาความรู้ ความคิด ทางด้านโรคติดเชื้องานวิจัยลุล่วง และคุณพ่อสมศักดิ์ และคุณ แม่อรพิน ศักดิ์ทองจีน ที่อยู่เบื้องหลังให้ความช่วยเหลือสนับสนุนและให้กำลังใจตลอดมา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญภาพ .....	ฌ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ .....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ .....	1
1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาวิจัย.....	1
2. คำถามการวิจัย .....	3
3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
4. สมมติฐาน.....	4
6. ข้อตกลงเบื้องต้น.....	7
7. คำสำคัญ.....	7
8. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	7
9. วิธีการดำเนินโครงการวิจัยโดยย่อ .....	8
10. ข้อจำกัดทางการวิจัย .....	11
11. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	11
บทที่ 2 ปรีทัศน์วรรณกรรม .....	12
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	19
1. วิธีการศึกษา .....	19
2. การรวบรวมข้อมูล .....	21
3. การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา (evaluation of clinical outcome) <sup>(20)</sup> .....	22
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	25

ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ศึกษา .....	27
ส่วนที่ 2 ผลการศึกษาข้อมูลทางคลินิกของประชากร .....	31
ส่วนที่ 3 ผลการศึกษาการตอบสนองต่อการรักษา.....	37
ส่วนที่ 4 ผลการศึกษาเพื่อทดสอบสมมติฐาน .....	49
บทที่ 5 บทวิเคราะห์.....	53
บทที่ 6 บทสรุป.....	65
รายการอ้างอิง .....	67
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ .....	73



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**



## สารบัญภาพ

ภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน.....	5
ภาพที่ 2 กรอบแนวความคิดในการวิจัยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน .....	6
ภาพที่ 3 แสดงกลุ่มประชากรที่ศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์.....	26



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบค่า MIC Interpretive Standards for Enterobacteriaceae, CLSI 2009 (M100-S19) และ CLSI 2010 (M100-S20).....	13
ตารางที่ 2 เปรียบเทียบค่า Disk diffusion breakpoints for Enterobacteriaceae, CLSI 2009 (M100-S19) และ CLSI 2010 (M100-S20).....	13
ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ที่รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วง พ.ย. 2555 – ก.พ. 2556 18	
ตารางที่ 4 แสดงขนาดยาปรับตามการทำงานของไต.....	20
ตารางที่ 5 แสดงการวินิจฉัยโรคของประชากรและชนิดเชื้อก่อโรค.....	27
ตารางที่ 6 เปรียบเทียบความแตกต่างลักษณะพื้นฐานประชากรที่ศึกษา.....	28
ตารางที่ 7 แสดงปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อแบคทีเรียเอนเทอโรแบคทีเรียซีอีที่สร้างเอนไซม์ ESBL.....	29
ตารางที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ของการเลือกใช้ยา 2 กลุ่มในผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาลน้อยกว่า 48 ชั่วโมง จำแนกตามการวินิจฉัยโรค.....	29
ตารางที่ 9 แสดงการดื้อยาของเชื้อแต่ละชนิดที่ก่อโรค.....	30
ตารางที่ 10 แสดงผลความไวต่อยาของเชื้อ <i>E.coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> จากตัวอย่างเลือด.....	31
ตารางที่ 11 เปรียบเทียบ APACHE II score และ predicted death rate จำแนกตามกลุ่มการวินิจฉัยโรค.....	32
ตารางที่ 12 แสดงข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของประชากร.....	32
ตารางที่ 13 แสดงข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน.....	33
ตารางที่ 14 แสดงข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน.....	35
ตารางที่ 15 แสดงการให้ยาปฏิชีวนะเป็น empirical therapy จำแนกตามชนิดและกลุ่มโรค.....	37
ตารางที่ 16 แสดงการให้ยาปฏิชีวนะเป็น definitive therapy จำแนกตามชนิดและกลุ่มโรค.....	37
ตารางที่ 17 แสดงจำนวนวันเฉลี่ยในการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะจำแนกตามกลุ่มโรค.....	39
ตารางที่ 18 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยเป็น °C ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม ตั้งแต่เริ่มต้นการรักษา (Day 0) จนถึงวันที่ 7 (Day 7).....	39
ตารางที่ 19 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยเป็น °C ของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มโรค ตั้งแต่เริ่มต้นการรักษา (Day 0) จนถึงวันที่ 7 (Day 7).....	40
ตารางที่ 20 ผลการตอบสนองของอาการทางคลินิกต่อ empirical therapy ที่ 72 – 96 ชั่วโมง....	44
ตารางที่ 21 แสดงผลการตอบสนองโดยรวมเมื่อสิ้นสุดการรักษาจำแนกตามโรค.....	47
ตารางที่ 22 แสดงระยะเวลาในการรับไว้เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาล.....	48

ตารางที่ 23 แสดงอัตราความล้มเหลวในการรักษาแบบ empirical therapy ..... 50

ตารางที่ 24 แสดงอัตราการกลับมาได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลภายใน 30 วันจำแนกตามกลุ่มโรค  
 ..... 52



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิเส้น 1 เปรียบเทียบอุณหภูมิเฉลี่ยหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม ..... 40

แผนภูมิเส้น 2 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม  
CBP ..... 41

แผนภูมิเส้น 3 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม  
Pip/Tazo ..... 41

แผนภูมิเส้น 4 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม  
CBP ..... 42

แผนภูมิเส้น 5 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม  
Pip/Tazo ..... 42

แผนภูมิเส้น 6 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยติดเชื้อในกระเพาะเลือดกลุ่ม CBP ... 43

แผนภูมิเส้น 7 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยติดเชื้อในกระเพาะเลือดกลุ่ม Pip/Tazo  
..... 43

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
BLBLI	$\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactam inhibitors
CLSI	Clinical Laboratory Standard Institute
CTX – M	CTX-M type $\beta$ -lactamase
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	Extended – Spectrum $\beta$ -lactamase
<i>K.pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>K.oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
LOS	Length Of hospital Stay
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
<i>P.mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
PTZ, Pip/Tazo	piperacillin/tazobactam
SMART	Study for Monitoring Antimicrobial Reistance Trends

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาวิจัย

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ปัญหาการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียเอนโทโรแบคทีเรียซีอีที่สร้างเอนไซม์เบต้า-แลกแทมเมสชนิดมีฤทธิ์กว้าง (ESBL-producing Enterobacteriaceae) เพิ่มขึ้นและเป็นปัญหาทางสาธารณสุขทั่วโลก<sup>(1)</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งในทวีปเอเชียและประเทศไทย เช่น การศึกษาเชิงระบาดวิทยาของ Hoban D.J และคณะใน SMART program ปี ค.ศ. 2009-2010 พบเชื้อ ESBL-producing *E.coli* จากตัวอย่างน้ำปัสสาวะของผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาล 22 แห่งในทวีปเอเชียมากถึงร้อยละ 27.7 ของน้ำปัสสาวะที่พบเชื้อ *E.coli* ทั้งหมดเทียบกับประเทศในแถบละตินอเมริกา ยุโรป ตะวันออกกลาง/แอฟริกา และอเมริกาเหนือ ที่พบเชื้อ ESBL-producing *E.coli* จากตัวอย่างน้ำปัสสาวะที่พบเชื้อ *E.coli* ร้อยละ 23.3, 18.8, 16.2 และ 7.4 ตามลำดับ<sup>(2)</sup> และจากการศึกษาของ Hawser และคณะใน SMART program ปี ค.ศ.2007 ที่พบว่าประเทศไทยมีอุบัติการณ์การพบเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae สูงเป็นอันดับสามรองจากประเทศอินเดียและจีน ในกลุ่มประเทศเอเชียแปซิฟิกซึ่งพบสูงถึงร้อยละ 40 - 50 ของเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae<sup>(3)</sup> ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Kiratisin P. และคณะที่ทำการศึกษาในโรงพยาบาลสังกัดมหาวิทยาลัยในประเทศไทย พบเชื้อ ESBL-producing *E.coli* และ *K.pneumoniae* ในตัวอย่างเลือด เสมหะ ปัสสาวะ และเนื้อเยื่อ สูงถึงร้อยละ 44.5 และ 77.3 ของเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* ทั้งหมดตามลำดับ<sup>(4)</sup> โดยสามารถพบได้ทั้งผู้ป่วยที่ติดเชื้อจากชุมชนและจากโรงพยาบาล<sup>(5)</sup>

เชื้อแบคทีเรียเอนโทโรแบคทีเรียซีอีที่สร้างเอนไซม์เบต้า-แลกแทมเมสชนิดมีฤทธิ์กว้าง (ESBL-producing Enterobacteriaceae) ที่พบบ่อยได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp., และ *Salmonella* spp. ซึ่งเชื้อแบคทีเรียนี้สามารถสร้างเอนไซม์เบต้าแลกแทมเมสที่สามารถย่อยสลายยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillin, first-,second-, และ third-generation cephalosporins, และ monobactam (aztreonam) ได้ด้วยปฏิกิริยา hydrolysis แต่ไม่สามารถย่อยสลายยา cephamycins และยากุ่ม carbapenems ได้ และปฏิกิริยา hydrolysis นี้สามารถถูกยับยั้งได้ด้วยสารยับยั้งเอนไซม์เบต้า-แลกแทมเมส ( $\beta$ -lactamases inhibitors) ได้แก่ clavulanic acid, sulbactam และ tazobactam<sup>(6, 7)</sup>

ยาปฏิชีวนะกลุ่มคาร์บาเพนิม (carbapenems) จึงมีบทบาทสำคัญและถูกใช้อย่างกว้างขวางโดยแพทย์ เมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยน่าจะติดเชื้อและ/หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแสดงว่าเชื้อแบคทีเรีย<sup>(8)</sup> การใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems ที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องและรวดเร็วในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา

มานี้ก่อให้เกิดปัญหาการดื้อยาเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ นั่นคือเชื้อแบคทีเรียที่สามารถพัฒนากลไกดื้อยาในกลุ่ม carbapenems ได้ โดยสร้างเอนไซม์คาร์บาพีเนมเอส (carbapenemase-producing organism) มาทำลายโครงสร้างยาในกลุ่ม carbapenems<sup>(9, 10)</sup> ซึ่งปัจจุบันยังไม่มียาปฏิชีวนะชนิดใหม่ที่กำลังจะออกสู่ตลาดที่สามารถยับยั้งเชื้อกลุ่มนี้ได้อย่างมั่นใจ ดังนั้นปัญหานี้จึงมีความสำคัญและเร่งด่วนอย่างมาก ซึ่งขณะนี้เป็นที่ชัดเจนว่าวงการแพทย์ทั่วโลกต่างกำลังเร่งศึกษาและหาวิธีการแก้ไขอย่างต่อเนื่อง

จากความรู้เกี่ยวกับคุณสมบัติของเอนไซม์ ESBL ที่สามารถทำลายยาในกลุ่ม cephalosporin ชนิดที่มีฤทธิ์กว้าง หรือ oxyimino-cephalosporin เช่น cefotaxime, ceftazidime และ monobactam เช่น aztreonam ได้ แต่ไม่มีฤทธิ์ต้านยาในกลุ่ม cephamycin และ carbapenems และถูกต้านได้ด้วยสารยับยั้งเอนไซม์ betalactamase (betalactamase inhibitor) จึงมีผู้นำยาปฏิชีวนะกลุ่ม  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactam inhibitors (BLBLI) เช่น piperacillin/tazobactam หรือ amoxicillin /clavulanic acid มาใช้รักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL เพื่อแทนที่การใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems ดังกล่าว ซึ่งจากการสืบค้นในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ Scopus ([http:// www.scopus.com](http://www.scopus.com) ) เฉพาะบทความภาษาอังกฤษโดยใช้คำว่า ESBL หรือ extended – spectrum betalactamase และ piperacillin/tazobactam (ข้อมูล ณ วันที่ 14 เมษายน 2556) พบว่า การศึกษาประเภท clinical study ที่แสดงผลสรุปสนับสนุนการใช้ยา piperacillin/tazobactam แทนที่การใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems<sup>(11-20)</sup> ไม่มีการศึกษาใดเป็น randomized controlled trial และการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบ retrospective, retrospective cohort หรือ prospective observation วิเคราะห์ผลการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในระยะ 30 วันหรือนานกว่า โดยเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิต (mortality outcome) ระหว่างยาในกลุ่ม carbapenems และยาในกลุ่มต่าง ๆ ซึ่งยังไม่มีการศึกษาใดที่จะสนับสนุนและให้ความมั่นใจแก่แพทย์ได้ว่าสามารถใช้ยา piperacillin/tazobactam แทนที่การใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ได้จริง

จากการศึกษาของ Schwaber, M. J. และ Y. Carmeli เกี่ยวกับผลกระทบทางคลินิกจากการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ในกระแสเลือดในปี ค.ศ. 2007 พบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae มีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลสูงกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ไม่ได้สร้างเอนไซม์ ESBL 1.85 เท่า (95%CI 1.39, 2.47),  $p < 0.001$  และมีโอกาสได้รับการรักษาที่ได้ผลล่าช้ากว่าถึง 5.56 (95%CI 2.94,10.51),  $p < 0.001$  โดยสาเหตุที่ทำให้ผลการรักษาไม่ดี มักเกิดจากการได้รับยาปฏิชีวนะที่ไม่เหมาะสม<sup>(21)</sup> ด้วยข้อจำกัดเกี่ยวกับความรุนแรงของโรค ความยากในการเลือกการรักษาที่เหมาะสมที่สุด และด้านจริยธรรม จึงไม่สามารถออกแบบการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยาในกลุ่ม carbapenems และ piperacillin/tazobactam โดยตรงได้

แต่อย่างไรก็ตามคำถามและข้อสงสัยดังกล่าวยังคงอยู่ ดังนั้นเพื่อคลี่คลายข้อสงสัยว่ายา piperacillin/tazobactam นั้นสามารถนำมาใช้แทนยาในกลุ่ม carbapenems เพื่อรักษาโรคติดเชื้อจากเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL ได้จริงหรือไม่ จึงเกิดการศึกษานี้ขึ้นโดยศึกษาแบบสังเกตการณ์ไปข้างหน้า (prospective observational study) เปรียบเทียบผลการรักษาแบบ empirical therapy ในผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae และติดเชื้อ ESBL-producing *E.coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca* หรือ *Proteus mirabilis* ด้วยยาปฏิชีวนะ piperacillin/tazobactam เทียบกับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม carbapenems โดยดูผลการตอบสนองของการรักษาแบบ empirical therapy ที่ 72-96 ชั่วโมงและเมื่อสิ้นสุดการรักษา

การศึกษาเชิงระบาดวิทยาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae มีอยู่หลายการศึกษาซึ่งส่วนใหญ่เป็นไปในทางเดียวกัน โดยพบว่าผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในช่วง 3 เดือน (recent hospitalization) ผู้ป่วยที่เพิ่งเข้ารับการผ่าตัดในช่วง 6 เดือน (recent surgery) ผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะมากกว่า 48 ชั่วโมง (retained Foley catheterization) ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 3 เดือน (recent use of antibacterial agents) ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมมาก (co-morbidity) และผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี มีโอกาสการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae สูงกว่าผู้ที่ไม่ปัจจัยเสี่ยง และตำแหน่งที่พบการติดเชื้อบ่อยที่สุดได้แก่ทางเดินปัสสาวะ และทางเดินน้ำดี ซึ่งพบทั้งการติดเชื้อในโรงพยาบาล การติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับการดูแลสุขภาพในโรงพยาบาลจำนวน และการติดเชื้อจากชุมชน<sup>(22-30)</sup>

## 2. คำถามการวิจัย

### ก. คำถามหลักของการวิจัย (primary research question)

แพทย์ควรนำยา piperacillin/tazobactam มาใช้แทนยาในกลุ่ม carbapenems ในการรักษาโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae หรือไม่

### ข. คำถามรอง (secondary research questions)

- 1) ผลการรักษาแบบเฉพาะเจาะจงด้วยยา piperacillin/tazobactam หรือยาในกลุ่ม carbapenems เป็นอย่างไร
- 2) ผลการรักษาแบบเฉพาะเจาะจงด้วยยาในกลุ่ม carbapenems ได้แก่ imipenem, meropenem หรือ ertapenem แตกต่างกันหรือไม่ อย่างไร
- 3) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลการรักษาโรคติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae มีอะไรบ้าง



- 4) รูปแบบการดื้อยาและความไวต่อยา gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, levofloxacin, piperacillin/tazobactam, cefepime, sulfamethoxazole and trimethoprim ของเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ที่ก่อโรคเป็นอย่างไร

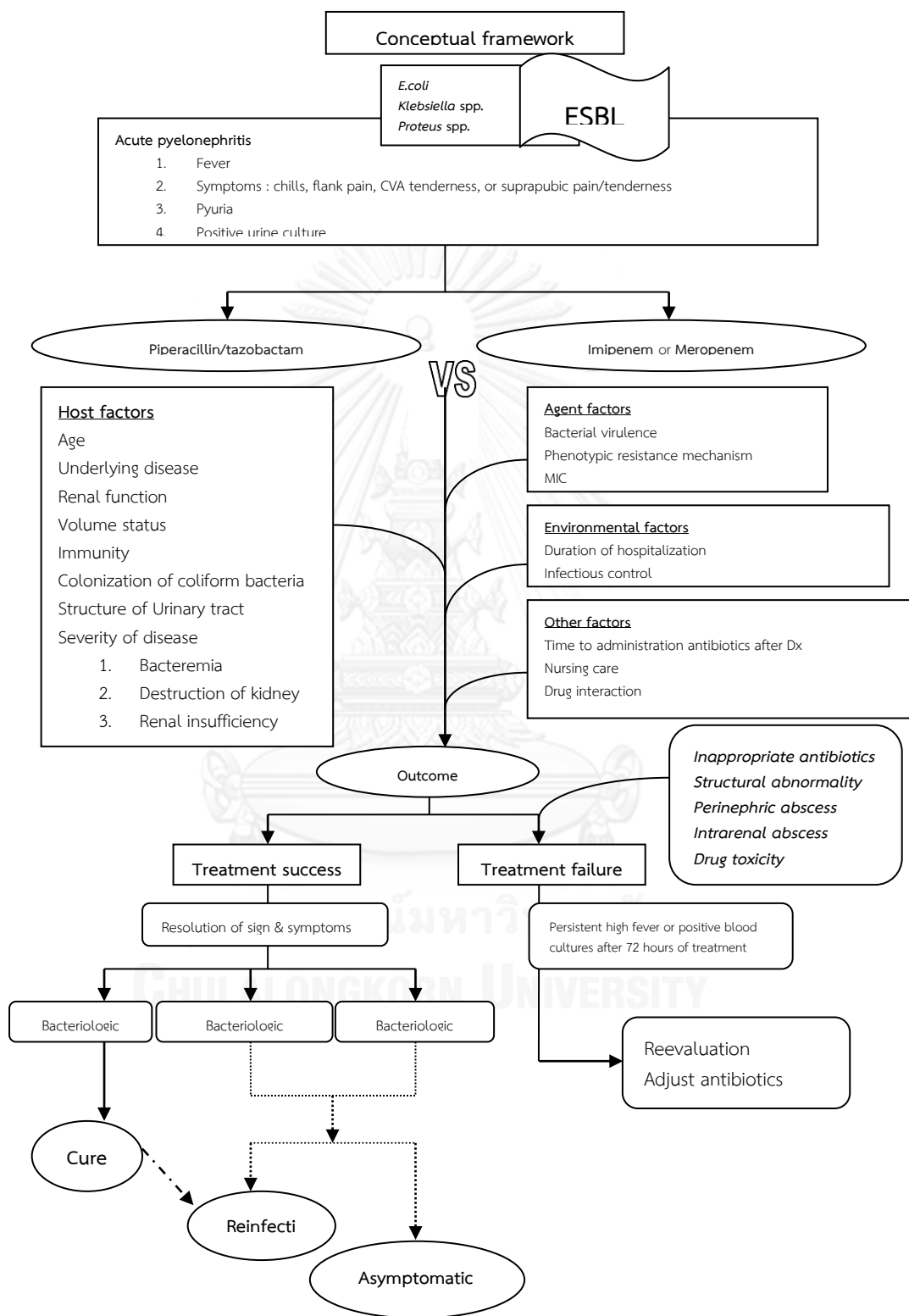
### 3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาผลการรักษาโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ด้วยยาปฏิชีวนะ piperacillin/tazobactam เปรียบเทียบกับยากลุ่ม carbapenems

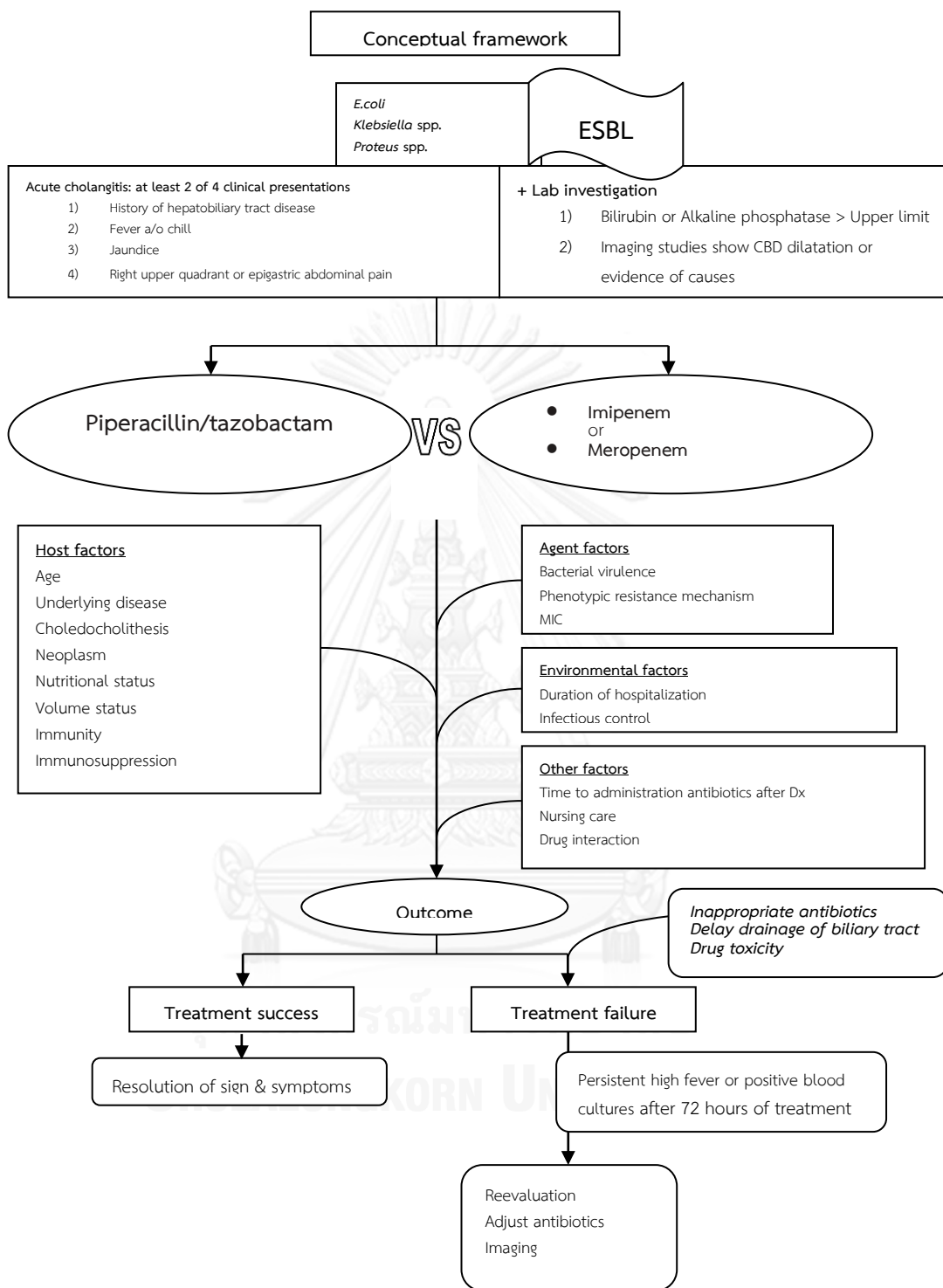
### 4. สมมติฐาน

อัตราความล้มเหลวในการรักษาโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ด้วยยา piperacillin/tazobactam มากกว่ายากลุ่ม carbapenems ร้อยละ 30

5. กรอบแนวความคิดในการวิจัย



ภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน



ภาพที่ 2 กรอบแนวความคิดในการวิจัยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน

## 6. ข้อตกลงเบื้องต้น

ไม่มี

## 7. คำสำคัญ

ESBL

Carbapenems

Piperacillin/tazobactam

## 8. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

ก. การวินิจฉัยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน (acute pyelonephritis)<sup>(20)</sup> ประกอบด้วยลักษณะดังนี้

- 1) มีอาการ และอาการแสดงเข้าได้กับการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะได้แก่ ไข้เกิดใหม่ (new onset of fever) โดยไข้ (fever) หมายถึง อุณหภูมิที่สูงขึ้นกว่าค่าปกติที่ได้จากการวัด<sup>(31-33)</sup>
  - (i) อุณหภูมิที่ได้จากการวัดในทวารหนักมากกว่า 37.5° C
  - (ii) อุณหภูมิที่ได้จากการวัดในช่องปากมากกว่า 37.7 ° C
  - (iii) อุณหภูมิที่ได้จากการวัดใต้รักแร้ หรือในหูมากกว่า 37.2 ° C

ร่วมกับมีอาการข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- (1) อาการหนาวสั่น (chills)
- (2) ปวดบริเวณบั้นเอว (flank pain)
- (3) กดเจ็บชายโครงด้านหลัง (costovertebral angle tenderness)
- (4) กดเจ็บท้องน้อยเหนือหัวหน่าว (suprapubic pain or tenderness)

2) ตรวจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ (pyuria) โดย WBC ที่ได้จากวิธี centrifuged urine  $\geq 5$  cells/hpf หรือ WBC ที่ได้จากวิธี uncentrifuge urine  $\geq 10$  cells/mm<sup>3</sup>

3) ผลการเพาะเชื้อจากปัสสาวะพบ significant bacteriuria คือ

- (1) มี quantitative count  $\geq 10^3$  cfu/mL และ  $\geq 1$  bacterial species จากปัสสาวะที่เก็บขณะผู้ป่วยใส่สายสวนปัสสาวะ (indwelling urethral, indwelling suprapubic, หรือ intermittent catheterization)
- (2) มี quantitative count  $\geq 10^5$  cfu/mL และ  $\geq 1$  bacterial species จากปัสสาวะที่เก็บจาก midstream voided urine ในผู้ป่วยเพศหญิง
- (3) มี quantitative count  $\geq 10^4$  cfu/mL และ  $\geq 1$  bacterial species จากปัสสาวะที่เก็บจาก midstream voided urine ในผู้ป่วยเพศชาย

ข. การวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน (acute cholangitis)<sup>(34)</sup>

- 1) มีอาการ และอาการแสดงเข้าได้กับการติดเชื้อที่ทางเดินน้ำดี 2 ข้อใน 4 ข้อดังต่อไปนี้

- (1) ประวัติของโรคทางเดินน้ำดี ได้แก่ choledocholithiasis, benign and malignant strictures, biliary-enteric anastomotic malfunction หรือ biliary stent malfunction
  - (2) อาการไข้และ / หรือหนาวสั่น
  - (3) อาการดีซ่าน (jaundice)
  - (4) อาการปวดท้อง (ขวาบนหรือช่องท้องด้านบน)
- 2) มีข้อมูลห้องปฏิบัติการเข้าได้กับการติดเชื้อที่ท่อน้ำดี
- (1) ผลการตรวจการทำงานของตับผิดปกติ (liver function test) มีค่า bilirubin หรือ alkaline phosphatase สูงขึ้นกว่าค่าปกติขอบบน (upper normal limit)
  - (2) การตรวจภาพรังสี พบการขยายตัวของท่อน้ำดีหรือหลักฐานของสาเหตุ ได้แก่ การตีบของท่อน้ำดี, นิ่วอุดตัน, หรือการใส่ขดลวดที่ท่อน้ำดี

ค. ESBL-producing Enterobacteriaceae ได้แก่ เชื้อ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* หรือ *Proteus mirabilis* ที่ถูกรายงานว่าติดต่อยา cefazolin, cefotaxime, และ ceftriaxone โดยใช้มาตรฐานของสถาบัน Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) M100-S23 ปี 2013 หรือได้รับการตรวจยืนยัน (phenotypic confirmatory test) ว่าเชื้อดังกล่าวสร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยวิธี double disk <sup>(14, 35, 36)</sup>

ง. Empirical therapy หมายถึงการให้ยาปฏิชีวนะชนิดกว้างโดยแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยตามหลักฐานที่มีอยู่ในขณะที่ยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อก่อโรค โดยคาดหวังครอบคลุมเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae <sup>(37)</sup>

จ. Definitive therapy หมายถึงการให้ยาปฏิชีวนะโดยแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย หลังจากที่ทราบผลการเพาะเชื้อและความไวต่อยาของเชื้อก่อโรคจากห้องปฏิบัติการแล้ว ซึ่งยาปฏิชีวนะที่แพทย์เลือกใช้นั้นจะต้องเป็นยาที่รายงานผล sensitive และเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปในการใช้รักษาแบบเฉพาะเจาะจง <sup>(37)</sup>

## 9. วิธีการดำเนินโครงการวิจัยโดยย่อ

- ก. รูปแบบการวิจัย เชิงสังเกตการณ์ไปข้างหน้า (Prospective observational study)
- ข. ประชากรเป้าหมาย (target population) คือ ผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน หรือโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน และมีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae
- ค. ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (study population) ได้แก่ผู้ป่วยที่มีลักษณะเข้าได้กับเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา และยินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย หลังจากที่ได้รับคำอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้วทุกราย โดยผู้ป่วยจะเป็นผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เก็บข้อมูลในช่วงเดือน กันยายน 2556 ถึง กุมภาพันธ์ 2557

ง. เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (inclusion criteria) มีดังนี้

- 1) ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
- 2) ผู้ป่วยที่มีอาการ อาการแสดง และผลการเพาะเชื้อเข้าได้กับโรคใดโรคหนึ่งดังต่อไปนี้
  - (1) โรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และมีผลการเพาะเชื้อจากปัสสาวะเป็นเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ได้แก่ *Escherichia coli* , *Klebsiella* spp. หรือ *Proteus mirabilis*
  - (2) โรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน และมีผลการเพาะเชื้อจากเลือดหรือน้ำดี อย่างน้อย 1 ชนิด เป็นเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ได้แก่ *Escherichia coli* , *Klebsiella* spp. หรือ *Proteus mirabilis*
- 3) ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้<sup>(22-30)</sup>
  - (1) ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาลนานกว่า 48 ชั่วโมง
  - (2) ผู้ป่วยที่อยู่อาศัยระยะยาวในโรงพยาบาลมากกว่า 3 เดือน (residence in long term care facility)
  - (3) ผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการรักษาทันทีในโรงพยาบาลในช่วง 3 เดือน (recent hospitalization)
  - (4) ผู้ป่วยที่เพิ่งเข้ารับการผ่าตัด (recent surgery) ในช่วง 6 เดือน
  - (5) ผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะมากกว่า 48 ชั่วโมง (retained Foley catheter)
  - (6) ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะชนิดกว้าง (recent use of antibacterial agents) ในช่วง 3 เดือนก่อนเข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาล ได้แก่ยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin, fluoroquinolone, aminoglycosides, amoxicillin/clavulanate, trimethoprim/sulfamethoxazole, piperacillin/tazobactam, และ carbapenems
  - (7) ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี
- 4) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา piperacillin/tazobactam หรือยาในกลุ่ม carbapenems
- 5) ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย หลังจากได้รับคำอธิบายโดยละเอียดแล้ว

จ. เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ได้แก่

- 1) ผู้ป่วยตั้งครรภ์
- 2) ผู้ป่วยโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด
- 3) ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก

- 4) ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะชนิดอื่นที่นอกเหนือจากยาในกลุ่ม carbapenems หรือ piperacillin/tazobactam มาก่อนเป็นระยะเวลามากกว่า 48 ชั่วโมงก่อนเริ่มยาปฏิชีวนะในกลุ่ม carbapenems หรือ piperacillin/tazobactam
- 5) ผู้ป่วยที่มีโรคติดเชื้อชนิดอื่นร่วมด้วยและจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะในเวลาเดียวกันหรือก่อนการศึกษานี้ โดยไม่ใช่ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังจากเริ่มการศึกษา เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบติดเชื้อในเวลาเดียวกับโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน เป็นต้น
- ฉ. จำนวนประชากร คาดว่าจะสังเกตการณ์ประชากรทั้งหมด 80 คน โดยเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenems 40 คน และยา piperacillin/tazobactam 40 คน
- โดยคำนวณจาก hypothesis (two groups comparison)
- อัตราความล้มเหลวในการรักษาโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน จากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ด้วยยา piperacillin/tazobactam มากกว่ายาในกลุ่ม carbapenems ร้อยละ 30
- กำหนดให้  $P = (P_c + P_e)/2$
- $P_c$  = อัตราความล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาในกลุ่ม carbapenems เท่ากับ 0.20
- $P_e$  = ประเมินอัตราความล้มเหลวจากการรักษาด้วยยา piperacillin/tazobactam เท่ากับ 0.50
- $H_0: P_c - P_e > -0.3$
- $H_a: P_c - P_e \leq -0.3$
- สูตรคำนวณ
- $$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_c(1-P_c) + P_e(1-P_e)})^2}{(P_c - P_e)^2}$$
- $\alpha$  หรือ type I error = 0.05
- $\beta$  หรือ type II error = 0.20
- ข. ประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษา โดยอ้างอิงอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ 72- 96 ชั่วโมงหลังได้รับการรักษาและเมื่อสิ้นสุดการรักษา
- ค. การวิเคราะห์ข้อมูล เปรียบเทียบผลการตอบสนองของการรักษาด้วยยาทั้ง 2 กลุ่มและปัจจัยที่เกี่ยวข้องด้วยสถิติ  $\chi^2$  test, independent t-test และ one-way ANOVA

## 10. ข้อจำกัดทางการวิจัย

เนื่องจากการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ก่อให้เกิดผลกระทบทางคลินิกรุนแรง และยากต่อการรักษา อีกทั้งยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ได้รับการพิสูจน์อย่างชัดเจน และการศึกษาแบบ randomized controlled trial ไม่สามารถทำได้ด้วยข้อจำกัดด้านจริยธรรม ดังนั้น การศึกษาโดยใช้รูปแบบการศึกษาแบบสังเกตการณ์ไปข้างหน้าทำให้ควบคุมปัจจัยรบกวนต่าง ๆ ได้ยาก และไม่สามารถกำหนดกลุ่มประชากรที่ใช้ศึกษาได้ด้วยผู้วิจัยเอง ทำให้การศึกษานี้จำนวนประชากรในแต่ละกลุ่มอาจไม่เท่ากัน และมีปัจจัยรบกวนผลการศึกษามาก แต่อย่างไรก็ตามผู้วิจัยมีแนวทางแก้ปัญหาคือพยายามสังเกตการณ์อย่างใกล้ชิด และเก็บรวบรวมข้อมูลปัจจัยด้านต่าง ๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อการรักษาให้มากที่สุด เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการวิเคราะห์ได้อย่างละเอียด นอกจากนี้ผู้วิจัยวางแผนการศึกษาและวิเคราะห์ข้อมูลในช่วงระยะเวลา 6 เดือนซึ่งแพทย์ผู้ดูแลหลักของผู้ป่วย (primary physician) ในหอผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นแพทย์ประจำบ้านชุดเดียวกัน ทำให้จำกัดปัจจัยรบกวนได้มากขึ้น แต่อาจส่งผลให้จำนวนประชากรอาจไม่ครบตามที่คาดหมายไว้ แต่อย่างไรก็ดี ผลการศึกษาที่น่าจะสามารถตอบคำถามและเป็นแนวทางในการศึกษาวิจัยอื่น ๆ ต่อไป

## 11. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

- ก. คลี่คลายความสงสัยและใช้เป็นข้อมูลคัดค้านหรือสนับสนุนการใช้ piperacillin/tazobactam ในการรักษาโรคกรวยไตอักเสบหรือโรคท่อน้ำดีอักเสบ จากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ได้
- ข. เพิ่มทักษะในการทำวิจัยและสร้างองค์ความรู้ใหม่ ๆ
- ค. ใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อต่อยอดในการสืบค้นแนวทางลดปัญหาการดื้อยาจากเชื้อกลุ่มนี้
- ง. กระตุ้นให้ผู้เกี่ยวข้องมีความสนใจและตระหนักเกี่ยวกับปัญหาการติดเชื้อดื้อยามากขึ้น



## บทที่ 2

### ปรีทัศน์วรรณกรรม

เบต้าแลกแทมเมส ( $\beta$  lactamase) เป็นเอนไซม์ที่ถูกสร้างขึ้นโดยแบคทีเรีย สามารถย่อยสลาย (hydrolysis) โครงสร้างส่วนที่เรียกว่าวงเบต้าแลกแทม ( $\beta$ -lactam) ของยาปฏิชีวนะได้ ซึ่งส่งผลให้ประสิทธิภาพของยาสูญเสียไป เอนไซม์เบต้าแลกแทมเมสชนิดมีฤทธิ์กว้าง (extended-spectrum  $\beta$  lactamase, ESBL) เป็นเอนไซม์ที่มีความสามารถในการสลายยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลกแทมได้หลายชนิด ได้แก่ยาในกลุ่ม penicillin, first-,second-, และ third-generation cephalosporins (เช่น cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime), และ monobactam (aztreonam) แต่ไม่สามารถย่อยสลายยา cephamycins (เช่น cefoxitin และ cefotetan) และยาในกลุ่ม carbapenems (เช่น imipenem, meropenem และ ertapenem) ได้ และปฏิกิริยา hydrolysis นี้สามารถถูกยับยั้งได้ด้วยสารยับยั้งเอนไซม์เบต้าแลกแทมเมส ( $\beta$ -lactamases inhibitors) ได้แก่ clavulanic acid, sulbactam และ tazobactam<sup>(6, 7)</sup>

ก่อนปี ค.ศ.2009 เป็นที่ทราบกันดีว่า ในทางคลินิกการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporins มักจะล้มเหลว หากตรวจพบว่าเชื้อก่อโรคนั้นสามารถสร้างเอนไซม์ ESBL ได้ แม้ว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะรายงานว่าเชื้อไวต่อยาดังกล่าว ดังนั้นสถาบัน CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) ประเทศสหรัฐอเมริกาจึงได้ออกแนวทางการตรวจคัดกรองและยืนยันการผลิตเอนไซม์ ESBL ของเชื้อที่ทดสอบและให้รายงานผลความไวต่อยาเป็น resistance (R) ต่อ penicillin, cephalosporin และ aztreonam ทั้งนี้หากพบเชื้อ *E.coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca* และ *P.mirabilis* สามารถสร้างเอนไซม์ ESBL ได้ แต่จากความรู้เกี่ยวกับคุณสมบัติของยาและกลไกการดื้อยาที่เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในปี ค.ศ. 2010 สถาบัน CLSI ได้ปรับเปลี่ยนลด breakpoints ของเชื้อ Enterobacteriaceae ต่อยากลุ่มต่าง ๆ และประกาศให้รายงานผลความไวต่อยาตามความเป็นจริง โดยไม่จำเป็นต้องทำการตรวจคัดกรองและทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBL อีกต่อไป ให้ทำเฉพาะในกรณีที่ต้องการศึกษาในเชิงระบาดวิทยาหรือควบคุมโรค ซึ่งตั้งแต่ปี ค.ศ. 2010 เป็นต้นมา breakpoints ดังกล่าว ได้ถูกใช้เป็นมาตรฐานและทำนายนการสร้างเอนไซม์ ESBL ของเชื้อ Enterobacteriaceae ได้ไวมากและถูกนำมาใช้ในทางคลินิกอย่างแพร่หลาย ดังในการศึกษาของ Wang P. ศึกษาผล susceptibility ของเชื้อ ESBL-producing *E.coli*, *K.pneumoniae* และ *P.mirabilis* ทั้งหมด 382 ตัวอย่าง ต่อยา cefazolin, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime และ aztreonam พบว่าเชื้อทั้งหมด 100% ตื้อต่อยา cefazolin, cefotaxime และ ceftriaxone<sup>(35)</sup> จะเห็นได้ว่าการใช้ breakpoints ที่ต่ำลงดังกล่าว ทำให้ละเว้นการตรวจคัดกรองการสร้างเอนไซม์ ESBL ได้ ทำให้ลดขั้นตอนการรายงานผลความไว และสามารถหลีกเลี่ยงความล้มเหลวในการรักษาด้วยยาในกลุ่ม cephalosporin ได้มากขึ้น

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบค่า MIC Interpretive Standards for Enterobacteriaceae, CLSI 2009 (M100-S19) และ CLSI 2010 (M100-S20)

MIC breakpoints ( $\mu\text{g/ml}$ ):

Agent	CLSI 2009 (M100-S19)			CLSI 2010 (M100-S20) *		
	S	I	R	S	I	R
Cefazolin	$\leq 8$	16	$\geq 32$	$\leq 1$	2	$\geq 4$
Cefotaxime	$\leq 8$	16-32	$\geq 64$	$\leq 1$	2	$\geq 4$
Ceftriaxone	$\leq 8$	16-32	$\geq 64$	$\leq 1$	2	$\geq 4$
Ceftazidime	$\leq 8$	16	$\geq 32$	$\leq 4$	8	$\geq 16$
Aztreonam	$\leq 8$	16	$\geq 32$	$\leq 4$	8	$\geq 16$
Cefepime	$\leq 8$	16	$\geq 32$	$\leq 8$	16	$\geq 32$
Cefoxitin	$\leq 8$	16	$\geq 32$	$\leq 8$	16	$\geq 32$

\*the MIC for *Enterobacteriaceae* of CLSI 2013 (M100-S23) same as CLSI 2010 (M100-S23)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบค่า Disk diffusion breakpoints for Enterobacteriaceae, CLSI 2009 (M100-S19) และ CLSI 2010 (M100-S20)

Disk diffusion breakpoints: Zone Diameter (nearest whole mm)

Agent	CLSI 2009 (M100-S19)			CLSI 2010 (M100-S20) *		
	S	I	R	S	I	R
Cefazolin	$\geq 18$	15-17	$\leq 14$	NA	NA	NA
Cefotaxime	$\geq 23$	15-22	$\leq 14$	$\geq 26$	23-25	$\leq 22$
Ceftriaxone	$\geq 21$	14-20	$\leq 13$	$\geq 23$	20-22	$\leq 19$
Ceftazidime	$\geq 18$	15-17	$\leq 14$	$\geq 21$	18-20	$\leq 17$
Aztreonam	$\geq 22$	16-21	$\leq 15$	$\geq 21$	18-20	$\leq 17$
Cefepime	$\geq 18$	15-17	$\leq 14$	$\geq 18$	15-17	$\leq 14$
Cefoxitin	$\geq 18$	15-17	$\leq 14$	$\geq 18$	15-17	$\leq 14$

\*the MIC for *Enterobacteriaceae* of CLSI 2013 (M100-S23) same as CLSI 2010 (M100-S23)

NA = not available

วิธีตรวจคัดกรอง (screening test) และยืนยัน (phenotypic confirmatory test) เอนไซม์ ESBL เพื่อศึกษาเชิงระบาดวิทยาหรือควบคุมโรค ตามคำแนะนำของสถาบัน CLSI ปีค.ศ. 2013 เป็นดังนี้

### 1. การตรวจคัดกรอง (Screening test) แนะนำ 2 วิธี

- ก. วิธี **disk diffusion** โดยวัดความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone รอบแผ่นยาชนิดใดชนิดหนึ่งที่ 16 - 18 ชั่วโมงโดยใช้ยา cefpodoxime 10 มก., ceftazidime 30 มก., aztreonam 30 มก., cefotaxime 30 มก. หรือ ceftriaxone 30 มก. สำหรับเชื้อ *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* และ *E. coli* และ ใช้ยา cefpodoxime 10 มก. ceftazidime 30 มก. หรือ cefotaxime 30 มก. สำหรับเชื้อ *P. mirabilis* ซึ่งหากพบว่า มี Inhibition zone น้อยกว่าค่าที่กำหนด คือ 17 มม. 22 มม. 27 มม. 27 มม. และ 25 มม. ตามลำดับสำหรับเชื้อ *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* และ *E. coli* และ 22 มม. 22 มม. และ 27 มม. ตามลำดับสำหรับเชื้อ *P. mirabilis* ให้สงสัยว่าเชื้ออาจสร้างเอนไซม์ ESBL และให้ตรวจยืนยันเพิ่มเติมต่อไป
- ข. วิธี **broth microdilution** โดยเตรียมอาหารเหลวให้มีความเข้มข้นของยาดังนี้ cefpodoxime 4 มก. /มล. ceftazidime 1 มก. /มล. aztreonam 1 มก. /มล. cefotaxime 1 มก. /มล. หรือ ceftriaxone 1 มก. /มล. สำหรับเชื้อ *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* และ *E. coli* และ ใช้ยา cefpodoxime 1 มก. /มล. ceftazidime 1 มก. /มล. หรือ cefotaxime 1 มก. /มล. สำหรับเชื้อ *P. mirabilis* ซึ่งหากพบว่าอาหารเลี้ยงเชื้อขุ่น และมี MIC  $\geq$  8 มก. /มล. ของยา cefpodoxime และ MIC  $\geq$  2 มก. /มล. ของยา ceftazidime, aztreonam, cefotaxime หรือ ceftriaxone ต่อเชื้อ *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* และ *E. coli* และ MIC  $\geq$  2 มก. /มล. ของยา cefpodoxime, ceftazidime หรือ cefotaxime ต่อเชื้อ *P. mirabilis* ที่ 16 - 20 ชั่วโมงแสดงว่าเชื้อนี้อาจสร้างเอนไซม์ ESBL และให้ตรวจยืนยันเพิ่มเติมต่อไป

### 2. การตรวจยืนยัน (phenotypic confirmatory test) แนะนำ 2 วิธี

- 1) วิธี **double disk** เป็นวิธีแรกที่ Jarlier และคณะ พัฒนาขึ้นโดยอาศัยหลักว่าเอนไซม์ ESBL ถูกยับยั้งด้วยสารต้านเบต้าแลคทาเมส โดยวางแผ่นยา ceftazidime-clavulanic acid และแผ่นยา cefotaxime-clavulanic acid ขนาด 30/10 มก. บนศูนย์กลางของผิวหน้าของอาหารเลี้ยงเชื้อ (Mueller-Hinton agar) คู่กับแผ่นยา ceftazidime และแผ่นยา cefotaxime 30 มก. ตามลำดับ โดยให้จุดศูนย์กลางของแผ่นยาทั้งสองห่างกัน 30 มม. ซึ่งหากพบว่า Inhibition zone ทางด้านใกล้กับแผ่นยาที่มี clavulanic acid ขยายออกไปจากวงปรกติที่ระยะเวลา 16 - 18 ชั่วโมง ให้ อ่านผลว่า “บวก” แสดงว่าเชื้อมีการสร้างเอนไซม์ ESBL

2) วิธี **broth microdilution** โดยเปรียบเทียบค่า MIC ที่เปลี่ยนแปลงตามการเติบโตของเชื้อ ในอาหารเหลวที่มีความเข้มข้นของยา ceftazidime 0.25 - 128 มก. / มล. เทียบกับยา ceftazidime - clavulanic acid 0.25/4 - 128/4 มก. / มล. และยา cefotaxime 0.25 - 64 มก. / มล. เทียบกับยา cefotaxime - clavulanic acid 0.25/4 - 64/4 มก. / มล. ที่ 16 - 20 ชั่วโมง ซึ่งหากพบว่าค่า MIC ต่อเชื้อในหลอดทดลองที่มีกรด clavulanic ลดลง  $\geq 8$  เท่า (3 twofold dilution) แสดงว่าเชื้อสร้างเอนไซม์ ESBL

อย่างไรก็ตาม การตรวจยืนยันแบบ phenotypic methods ดังกล่าวไม่สามารถที่จะแยกแยะชนิดของเอนไซม์ ESBLs ได้ ซึ่งแบ่งออกเป็นสามกลุ่มได้แก่ TEM, SHV และ CTX-M ดังนั้นในงานวิจัยหลาย ๆ งานหรือห้องปฏิบัติการ มักใช้ genotypic methods เพื่อตรวจหาชนิดของเอนไซม์ ESBLs เนื่องจากสามารถตรวจพบเชื้อที่ดื้อยาในระดับต่ำ ๆ ได้ (ชนิดที่ตรวจไม่พบด้วย phenotypic methods) และด้วยการใช้เทคนิคโมเลกุล (molecular technique) สามารถตรวจชนิดของเอนไซม์ได้จากตัวอย่างทางคลินิกโดยตรง โดยไม่ต้องผ่านการเพาะเลี้ยงแบคทีเรียก่อน ซึ่งสามารถย่นระยะเวลาในการตรวจสอบได้มาก การตรวจหาพันธุกรรมและชนิดของเอนไซม์ ESBLs นั้นให้ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับการป้องกันและควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียกลุ่มนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการวางแผนในการเฝ้าระวัง (surveillance systems)<sup>(7, 38-40)</sup>

การปรากฏตัวของ ESBLs ก่อให้เกิดความยุ่งยากและซับซ้อนในการเลือกยาปฏิชีวนะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้ออย่างรุนแรงเช่น bacteremia เนื่องจากแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL มักจะดื้อต่อยาปฏิชีวนะหลายขนานยาปฏิชีวนะที่ใช้เป็นประจำสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อที่มาจากชุมชน เช่น cephalosporins รุ่นที่สามมักจะไม่มีประสิทธิภาพกับเชื้อแบคทีเรียที่สร้าง ESBL ซึ่งการเลือกใช้ยาในการรักษาแบบครอบคลุมเริ่มแรกก่อนที่จะทราบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการนั้นมีความสำคัญมาก โดยต้องอาศัยอาการทางคลินิก ร่วมกับระบาดวิทยา และข้อมูลความไวต่อยาในสถานที่นั้น ๆ ในหลายการศึกษายังคงแสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL เป็นปัจจัยสำคัญก่อให้เกิดความล้มเหลวในการรักษาหรือความล่าช้าในการได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมซึ่งนำไปสู่การตายที่เพิ่มขึ้น<sup>(7, 21, 41-44)</sup>

เนื่องจากปัญหาการดื้อยาและความล้มเหลวในการรักษา ยาในกลุ่ม carbapenems ได้แก่ imipenem, meropenem และ ertapenem จึงเป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวางว่าเป็นยาในกลุ่มแรกที่เป็นตัวเลือก (first choice) ในการใช้รักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae เนื่องจากคุณสมบัติของยา กลุ่ม carbapenems ที่มีความเสถียรภาพสูงไม่ถูกย่อยโดยเอนไซม์ ESBL สามารถกระจายไปตามเนื้อเยื่อของร่างกายในระดับความเข้มข้นสูง และไม่มี inoculum effect ส่วนข้อบกพร่องที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ค่าใช้จ่ายสูง จำเป็นต้องบริหารยาทางหลอดเลือด ฤทธิ์ในการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียของยาที่กว้างมาก ซึ่งส่งเสริมให้เกิดการติดเชื้อยีสต์และแบคทีเรียที่มีศักยภาพของสายพันธุ์ carbapenems ได้ในเวลาต่อมา<sup>(42, 45, 46)</sup>

จากการสืบค้นในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ Scopus ([http:// www.scopus.com](http://www.scopus.com) ) เฉพาะบทความภาษาอังกฤษโดยใช้คำว่า ESBL หรือ extended – spectrum betalactamase และ piperacillin/tazobactam (ข้อมูล ณ วันที่ 14 เมษายน 2556) พบว่า การศึกษาประเภท clinical study ที่แสดงผลสนับสนุนการใช้ยา piperacillin/tazobactam แทนที่การใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems<sup>(11-20)</sup> ไม่มีการศึกษาใดเป็น randomized controlled trial และการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบ retrospective, retrospective cohort หรือ prospective observation วิเคราะห์ผลการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBL ในระยะ 30 วันหรือนานกว่า โดยเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิต (mortality outcome) ระหว่างยากกลุ่ม carbapenems และยากกลุ่มต่าง ๆ จากการศึกษาของ Rodriguez-Bano, J และคณะ ดำเนินการวิเคราะห์แบบ post hoc ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ที่สร้างเอนไซม์ ESBL (ESBL-EC) จาก 6 วรรณกรรมที่ถูกตีพิมพ์ ประสิทธิภาพของการรักษาโดยคิดเป็นอัตราการตายและระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล (mortality rate และ length of stay) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่ม  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactam inhibitors (BLBLI) ได้แก่ amoxicillin/clavulanic (AMC) และ piperacillin/tazobactam (PTZ) หรือนำมาเปรียบเทียบเป็น 2 แขนงคือ เปรียบเทียบประสิทธิผลจากการรักษาแบบ empirical therapy และเปรียบเทียบประสิทธิผลจากการรักษาแบบ definitive therapy โดยควบคุมปัจจัยรบกวน ด้วยการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร ผลการศึกษาพบว่าในการรักษาแบบ empirical therapy cohort รวม 103 ราย (BLBLI, 72; carbapenems, 31) และ definitive therapy cohort รวม 174 (BLBLI, 54; carbapenem, 120) อัตราการตายที่ 30 วันสำหรับผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย BLBLI กับ carbapenems เป็น 9.7% เทียบกับ 19.4% สำหรับ empirical therapy cohort และ 9.3% เทียบกับ 16.7% สำหรับ definitive therapy cohort ตามลำดับ (P > 2, log rank test) หลังจากการปรับตัวแปรแล้ว ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการรักษาแบบ empirical therapy หรือ definitive therapy ด้วยยา BLBLI (adjusted hazard ratio [HR], 1.14; 95% [CI], 0.29-4.40, P = .84 และ adjusted HR, 0.76, 95% CI, 0.28-2.07, P = .5 ตามลำดับ) และไม่พบว่าการรักษาด้วยการ BLBLI ส่งผลต่อระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล ผลลัพธ์งานวิจัยเหล่านี้สรุปว่ายาปฏิชีวนะกลุ่ม BLBLI และ carbapenems รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดจากการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะหรือการติดเชื้อที่ทางเดินน้ำดีที่ไม่อยู่ในภาวะช็อกได้ โดยมีอัตราการตายและระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลไม่แตกต่างกัน<sup>(17)</sup>

ตามการศึกษาของ Ben-Ami, R และคณะ วิเคราะห์ผลการศึกษาเชิงระบาดวิทยาของปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ในผู้ป่วยจาก 6 ศูนย์ในทวีปยุโรป เอเชีย และอเมริกาเหนือ ระหว่างปี ค.ศ.1999 จนถึงปี ค.ศ.2006 พบว่า เชื้อที่ก่อโรคในผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 983 isolates แยกแยะเป็นเชื้อ *Escherichia coli* 890 isolates [90.5%], *Klebsiella*

spp. 68 isolates [6.9%] และ *Proteus mirabilis* 25 isolates [2.5%] ซึ่งในจำนวนนี้พบเชื้อที่มีการสร้างเอนไซม์ ESBL ทั้งหมด 339 isolates [34.5%] และผลิตเอนไซม์ ชนิด CTX – M บ่อยที่สุด (คิดเป็น 65%) และมีอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะ ciprofloxacin สูง > 70% และปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่สำคัญและมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการวิเคราะห์หลายตัวแปร ได้แก่ ผู้ป่วยที่อยู่อาศัยระยะยาวในโรงพยาบาลมากกว่า 3 เดือน (residence in long term care facility) ผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในช่วง 3 เดือน (recent hospitalization) ผู้ป่วยที่เพิ่งเข้ารับการผ่าตัดในช่วง 6 เดือน (recent surgery) ผู้ป่วยที่ได้รับการคาสายสวนปัสสาวะมากกว่า 48 ชั่วโมง (retained Foley catheterization) ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 3 เดือน (recent use of antibacterial agents) ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมมาก (co-morbidity) และผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี มีโอกาสการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae สูงกว่าผู้ที่ไม่ปัจจัยเสี่ยง<sup>(22-30)</sup>

จากการศึกษาของ Rodriguez-Bano, J และคณะแบบสังเกตการณ์ไปข้างหน้าเกี่ยวกับการติดเชื้อ ESBL-producing *Escherichia coli* จำนวน 43 ราย พบว่า 70% ของเชื้อผลิตประเภทเอนไซม์ชนิด CTX- M และตำแหน่งที่พบการติดเชื้อบ่อยที่สุดได้แก่ทางเดินปัสสาวะ (46%) และทางเดินน้ำดี (21%) ซึ่งเป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาลจำนวน 21 ราย (49%) และการติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับการดูแลสุขภาพในโรงพยาบาลจำนวน 14 ราย (32%) และการติดเชื้อจากชุมชนจำนวน 8 ราย (19%) ผู้ป่วยจำนวน 9 คน (21%) เสียชีวิต ซึ่งวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของอัตราการตายและการรักษาแบบ empirical therapy ด้วยยา BLBLIs และ carbapenems เทียบกับยากลุ่ม cephalosporins หรือ fluoroquinolones อัตราการตายเท่ากับ 9% เทียบกับ 35% ตามลำดับ (P =.05) และผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการเปลี่ยนแปลงยาปฏิชีวนะที่ได้รับการรักษาคิดเป็น 24% เทียบกับ 78% ตามลำดับ (P =.001) หรือหมายถึงอัตราความล้มเหลวในการรักษาแบบ empirical therapy ด้วยยา BLBLIs และยา carbapenems เท่ากับ 24% แต่ไม่มีข้อมูลระบุแน่ชัดเกี่ยวกับอัตราความล้มเหลวเปรียบเทียบกันของยา piperacillin/tazobactam และ carbapenems เลย<sup>(47)</sup>

ผู้วิจัยจึงได้ทำการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (retrospective survey) ผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงเดือน พ.ย. 2555 – ก.พ. 2556 และได้รับการการรักษาโรคติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ด้วยยากลุ่ม carbapenems จำนวน 11 คน พบว่า ผู้ป่วย 1 คนเสียชีวิตหลังให้การรักษา 1 วันและผู้ป่วยอีก 1 คนยังคงมีไข้สูงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่ดีขึ้น ภายหลังให้การรักษาไปแล้ว 72-96 ชั่วโมง คิดเป็นอัตราความล้มเหลวในการรักษาด้วยยา กลุ่ม carbapenems เท่ากับ 19% แสดงได้ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ที่รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วง พ.ย. 2555 – ก.พ. 2556

ID	Sex	Age	U/D	Risk	U/C	Rx	days	Outcome	LOS
1	F	89	CA head of pancrease , DM		E.coli	mero	14	good	217
2	F	84	DM,HT,IHD,stroke,AF		E.coli	mero	6	Failure	37
3	F	60	disseminated TB, paraparesis, bed sore	prior ATB	E.coli	imepe	11	good	56
4	M	87	large MCA infaction, AF, TVD, COPD	long hospital stay	E.coli	mero	14	good	94
5	F	80	DM	prior ATB	E.coli	mero	death	failure	14
6	M	45	post pancreatic transplant	immunosuppressive	E.coli	erta	7	good	7
7	F	55	SLE, cryoglobulinemia,HCV cirrhosis		E.coli	mero	17	good	46
8	F	60	cholangiocarcinoma		KP	erta	7	good	39
9	M	59		prior ATB	E.coli	erta	9	good	6
10	f	54	MS	immunosuppressive	E.coli	erta	12	good	9
11	F	86	MDS	hospice	EC,KP	mero	5	good	7

F = female, M = male, ATB = antibiotics, Bt = body temperature, U/A = urinary analysis, WBC (cell/hpf), U/C = urine culture, days = duration of treatment, LOS = length of hospital stay

ซึ่งผลลัพธ์จากการศึกษานี้ ใกล้เคียงกับข้อมูลทางอ้อมที่มีอยู่ในปัจจุบัน ผู้วิจัยจึงใช้อัตราความล้มเหลวดังกล่าวเป็นตัวแทนของกลุ่ม control มาคำนวณหาจำนวนประชากรที่ใช้ในการศึกษา และวิเคราะห์ข้อมูล

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 1. วิธีการศึกษา

1. สืบค้นหาผู้ป่วยจากการใช้ยา piperacillin/tazobactam หรือยาในกลุ่ม carbapenems ตามหอผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. ผู้ป่วยที่มีสถานะตามเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา และไม่มีสถานะตามเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา จะได้รับการอธิบายถึงการศึกษาวิจัย และผู้ป่วยที่มีความยินยอมที่จะเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย จึงจะคัดเป็นผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย
3. ชักประวัติตรวจร่างกาย
  - 1) อาการนำหรืออาการสำคัญ
  - 2) ประวัติปัจจุบัน ประวัติปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae
  - 3) โรคประจำตัว, ประวัติแพ้ยา, ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ
  - 4) ตรวจร่างกาย ตรวจหน้าท้อง เคาะบริเวณหลังบั้นเอวสองข้าง
  - 5) ประเมิน APACHE II score
  - 6) ลงบันทึกในแบบบันทึกข้อมูล
4. ลงบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามที่แพทย์เจ้าของไข้ส่งตรวจ
  - 1) ผลตรวจเลือด complete blood count, renal function test, liver function test
  - 2) ผลตรวจเพาะเชื้อในกระแสเลือด
  - 3) ผลตรวจปัสสาวะ (urinary analysis) ซึ่งการส่งเพาะเชื้อปัสสาวะในผู้ป่วยที่สงสัยโรคติดเชื้อกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน ทำตามขั้นตอนดังนี้<sup>(48)</sup>
    - สำหรับผู้ป่วยหญิงและผู้ป่วยชายที่สามารถเก็บปัสสาวะเองได้ แพทย์ให้คำแนะนำผู้ป่วยเก็บปัสสาวะดังนี้
      - ผู้ป่วยหญิงใช้มือจับแยกแคมทั้งสองข้างให้ห่างออกจากกัน แล้วปัสสาวะทิ้งตอนต้น เก็บปัสสาวะช่วงกลางใส่ลงขวดปราศจากเชื้อ อย่างน้อย 10 ml
      - ผู้ป่วยชายใช้มือดึงหนังหุ้มปลายอวัยวะเพศขึ้น แล้วปัสสาวะทิ้งตอนต้น เก็บปัสสาวะช่วงกลางใส่ลงขวดปราศจากเชื้อ อย่างน้อย 10 ml
    - สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถเก็บปัสสาวะเองได้ ใช้วิธีสวนปัสสาวะด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อ โดยทิ้งปัสสาวะตอนต้นไปก่อน แล้วเก็บช่วงกลางใส่ลงขวดปราศจากเชื้อ อย่างน้อย 10 ml



- สำหรับผู้ป่วยที่ใส่สายสวนปัสสาวะอยู่แล้ว ใช้วิธีเปลี่ยนสายสวนปัสสาวะด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อแล้วเก็บจากสายสวนปัสสาวะใหม่ โดยทิ้งปัสสาวะตอนต้นไปก่อนแล้วเก็บช่วงกลางใส่ลงขวดปราศจากเชื้อ อย่างน้อย 10 ml
  - ปัสสาวะที่เก็บส่งตรวจนำส่งห้องตรวจภายใน 2 ชั่วโมง
- 4) กรณีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีอักเสบแล้วมีการทำหัตถการเพิ่มเติม ได้แก่ การส่องกล้อง endoscopic retrograde cholangiography ขอให้แพทย์ผู้ทำหัตถการส่งน้ำดีส่งตรวจเพาะเชื้อแบคทีเรียในวันทำหัตถการ
  - 5) ในกรณีที่สามารถติดต่อห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจคัดกรองและยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBL จากตัวอย่างปัสสาวะ น้ำดีหรือเลือดในผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างได้ ให้ส่งตรวจตามมาตรฐานของสถาบัน CLSI ดังได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น
5. บันทึกผลตรวจทางรังสีวิทยาตามข้อบ่งชี้เพื่อการวินิจฉัยโรค
  6. บันทึกขนาดยาและการบริหารยาที่ผู้ป่วยได้รับ เพื่อนำมาวิเคราะห์เทียบกับขนาดยาที่ปรับตามค่าการทำงานของไต ดังนี้<sup>(49)</sup>

ตารางที่ 4 แสดงขนาดยาปรับตามการทำงานของไต

Drug	Dose	Adjustment (CrCl), mL/min			Hemodialysis, CAPD
		>50-90	10-50	<10	
<b>Meropenem</b>	1.0 gm q8h	1.0 gm q8h	1.0 gm q12h CRRT	0.5 gm q24h	HEMO: Dose AD CAPD: Dose for CrCl <10
		250-500 mg q6-8h	250 mg q6-12h CRRT: 0.5-1 gm q12h	125-250 mg q12h	HEMO: Dose AD CAPD: Dose for CrCl <10
<b>Imipenem</b>	0.5 gm q6h	250-500 mg q6-8h	250 mg q6-12h CRRT: 0.5-1 gm q12h	125-250 mg q12h	HEMO: Dose AD CAPD: Dose for CrCl <10
<b>Ertapenem</b>	1.0 gm q24h	1.0 gm q24h	0.5 gm q24h (CrCl <30)	0.5 gm q24h HEMO	if dosed <6 hrs prior to HD, give 150 mg supplement AD
<b>Pip /Tazo</b>	3.375 - 4.5 gm q6-8h	100%	2.25 gm q6h <20: q8h, CRRT	2.25 gm q8h HEMO	HEMO: + 0.75 gm AD CAPD: 4.5 gm q12h

AD = after dialysis, CAPD = continuous ambulatory peritoneal dialysis, CRRT = continuous renal replacement therapy, HEMO = hemodialysis

7. บันทึก Adverse effect ที่อาจเกิดจากยา เช่น
  - 1) อาการแพ้ยา ได้แก่ อาการผื่นคัน ท้องเสีย หรือ หายใจลำบาก
  - 2) อาการท้องเสียจาก *clostridium difficile* toxin (CDAD)
  - 3) อาการชัก ในกลุ่มผู้ป่วยรอยโรค หรือแวนโวมเกิดอาการชัก

8. ประเมินผลการตอบสนองทางคลินิกภายหลังการรักษาที่ 72 – 96 ชั่วโมง โดยบันทึกอาการ อาการแสดง อุณหภูมิร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
9. บันทึกผลตรวจปัสสาวะและเพาะเชื้อจากปัสสาวะในผู้ป่วยที่เป็นโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน ภายหลังการรักษาที่ 72 – 96 ชั่วโมง
10. บันทึกผลตรวจเพาะเชื้อจากเลือดภายหลังการรักษาที่ 72 – 96 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่ถูกตรวจพบเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae จากเลือดก่อนเริ่มการรักษา
11. ประเมินอัตราความล้มเหลวในการรักษาที่ 72 – 96 ชั่วโมง และบันทึกการเปลี่ยนแปลงของอาการทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการรักษา
12. ประเมินผลการตอบสนองทางคลินิกภายหลังการรักษาไปแล้วอย่างน้อย 7 วัน โดยบันทึกอาการ อาการแสดง อุณหภูมิร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
13. ประเมินผลการตอบสนองทางคลินิก ณ วันที่สิ้นสุดการรักษาโดยบันทึกอาการ อาการแสดง อุณหภูมิร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

## 2. การรวบรวมข้อมูล

ตามเอกสารบันทึกข้อมูล (case record form) แบ่งเป็น 4 ส่วน ได้แก่

### ก. ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ดังนี้

- 1) เลขประจำตัวผู้ป่วยที่ผู้วิจัยกำหนดให้ (code number)
- 2) เพศ, อายุ, เชื้อชาติ
- 3) โรคประจำตัว ได้แก่ malignancy, diabetes mellitus, solid organ transplantation, hypertension, coronary heart disease, neutropenia (white blood cell count less than  $0.5 \times 10^9/l$ ), corticosteroid use, use of an immunosuppressive agent within 30 days prior to admission, hepatobiliary diseases
- 4) น้ำหนัก (กิโลกรัม), ส่วนสูง (เซนติเมตร)
- 5) ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae
- 6) วันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

### ข. ส่วนที่ 2 ข้อมูลการวินิจฉัย acute pyelonephritis และ acute cholangitis

ประกอบด้วยอาการ อาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

### ค. ส่วนที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับความเจ็บป่วยของผู้ป่วย ดังนี้

- 1) ไข้ (วัดเป็นองศาเซลเซียส)
- 2) อาการสำคัญและประวัติการเจ็บป่วยปัจจุบัน

- 3) อาการทางคลินิก (subjective symptoms) ได้แก่
  - 1) อาการหนาวสั่น (chills)
  - 2) ปวดบริเวณบั้นเอว (flank pain)
  - 3) อาการปวดท้อง (abdominal pain)
- 4) ข้อมูลจากการตรวจร่างกาย (objective signs)
  - 1) กดเจ็บชายโครงด้านหลัง (costovertebral angle tenderness)
  - 2) กดเจ็บท้องน้อยเหนือหัวหน่าว (suprapubic pain or tenderness)
  - 3) อาการดีซ่าน (jaundice)
- 5) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- 6) ผลการตรวจทางรังสีวิทยา
- 7) APACHE II score<sup>(50)</sup>
- 8) การใส่สายสวนปัสสาวะ (urinary catheter)
- 9) การใช้เครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilator)
- 10) การทำหัตถการ เช่น การส่องกล้อง ERCP (endoscopic retrograde cholangiography)

ง. **ส่วนที่ 4 ข้อมูลเพื่อนำมาแปลผล** ดังนี้

1. ยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษา ขนาดและการบริหารยา
2. ผลการเพาะเชื้อแบคทีเรียและความไวต่อยา
3. อาการทางคลินิกภายหลังการรักษา 72 - 96 ชั่วโมง
4. ผลการเพาะเชื้อจากปัสสาวะหรือเลือดหลังการรักษาที่ 72 - 96 ชั่วโมงหลังการรักษา
5. อัตราความล้มเหลวในการรักษาโดยให้ยา empirical therapy ที่ 72 - 96 ชั่วโมง
6. การรักษาแบบ definitive therapy ภายหลังจากทราบผลการเพาะเชื้อ
7. การเปลี่ยนแปลงการรักษา เช่น การเปลี่ยนยาปฏิชีวนะ การเพิ่มยาปฏิชีวนะตัวอื่น หรือการทำหัตถการ
8. การตรวจพิเศษทางห้องปฏิบัติการ หรือการทำหัตถการเพิ่มเติม
9. อาการทางคลินิกภายหลังการรักษาไปแล้ว 7 วัน
10. ระยะเวลาการให้ยาปฏิชีวนะ
11. อาการทางคลินิก ณ วันที่สิ้นสุดการรักษา

3. การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา (evaluation of clinical outcome)<sup>(20)</sup>

ก. เปรียบเทียบอัตราความล้มเหลวในการรักษาโรครวยไตอักเสบ และโรคท่อน้ำดีอักเสบจากการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ด้วยยา piperacillin/tazobactam และ

ยา กลุ่ม carbapenems โดยประเมิน อาการไข้และผลการเพาะเชื้อจากตัวอย่างเลือดที่ 72 – 96 ชั่วโมงหลังการรักษา

- 1) treatment failure = ผู้ป่วยมีไข้สูงเท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้น หรือผลการเพาะเชื้อจากเลือดยังรายงานว่ามีเชื้อเดิมอยู่ หรือแพทย์ผู้ดูแลเปลี่ยนแปลงการรักษาโดยให้ความเห็นว่าการรักษาแบบ empirical therapy นั้นล้มเหลว
- 2) treatment stable = ผู้ป่วยมีไข้ลดลงจากวันที่เริ่มการรักษาและผลการเพาะเชื้อจากเลือดไม่พบเชื้อเดิม

ข. การตอบสนองของอาการทางคลินิกที่ 72 – 96 ชั่วโมง (clinical outcome) แบ่งเป็น

- 1) excellent = อาการไข้ อาการและอาการแสดงทางคลินิกทั้งหมดหายไป (resolution of clinical manifestation related to infection)
- 2) fair = อาการไข้ อาการหรืออาการแสดงทางคลินิกอย่างหนึ่งอย่างใดยังคงอยู่ และไม่มี การเปลี่ยนแปลงการรักษาหลัก ซึ่งหมายถึงไม่มีการเปลี่ยนยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษา
- 3) poor or failure of treatment = อาการไข้ อาการหรืออาการแสดงทางคลินิกไม่ดีขึ้นเลย หรือแย่ลงจากเดิม หรือผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนการรักษา ได้แก่ ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะ ชนิดอื่นร่วมด้วย หรือเปลี่ยนไปใช้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่น

ค. ผลการตอบสนองทางห้องปฏิบัติการที่ 72 – 96 ชั่วโมงหลังการรักษา

#### โรคกรวยไตอักเสบ

1. Pyuria แบ่งเป็น

- 1) cleared =  $WBC < 5 \text{ cells/hpf}$  for centrifuge urine,  $WBC < 10 \text{ cells/mm}^3$  for uncentrifuge urine
- 2) decreased = จำนวนเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะของผู้ป่วยลดลง เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา และไม่จัดอยู่ในกลุ่ม cleared
- 3) unchanged = จำนวนเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะของผู้ป่วยไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา

2. bacteriologic responses (urine culture) แบ่งเป็น

- (1) eradicated = ไม่พบเชื้อแบคทีเรีย หรือพบเชื้อแบคทีเรียแต่มี quantitative count  $\leq 10^3$  cfu/mL จากปัสสาวะที่เก็บขณะผู้ป่วยใส่สายสวนปัสสาวะ , มี quantitative count  $\leq 10^5$  cfu/mL จากปัสสาวะที่เก็บจาก midstream voided urine ในผู้ป่วยเพศหญิง และมี quantitative count  $\leq 10^4$  cfu/mL จากปัสสาวะที่เก็บจาก midstream voided urine ในผู้ป่วยเพศชาย
- (2) persistent = พบเชื้อแบคทีเรียก่อโรคชนิดเดิมและมี significant bacteriuria

(3) replaced = พบเชื้อแบคทีเรียชนิดใหม่และมี significant bacteriuria

ง. การตอบสนองของผู้ป่วยหลังสิ้นสุดการรักษา (outcome) แบ่งได้เป็น 3 กลุ่มดังนี้

- 1) improve = อาการไข้ อาการและอาการแสดงทางคลินิกทั้งหมดหายไป ผู้ป่วยสามารถจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้หลังสิ้นสุดการรักษา
- 2) complication = เมื่อสิ้นสุดการรักษาแล้วผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนตามมา และจำเป็นต้องอยู่รับการรักษาในโรงพยาบาลยาวนานขึ้น หรือได้รับความทุพพลภาพอื่น ๆ แต่สุดท้ายผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้วจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้
- 3) death = ผู้ป่วยเสียชีวิตขณะได้รับการรักษาหรือมีภาวะแทรกซ้อนจนเป็นเหตุนำไปสู่การเสียชีวิตในเวลาต่อมา



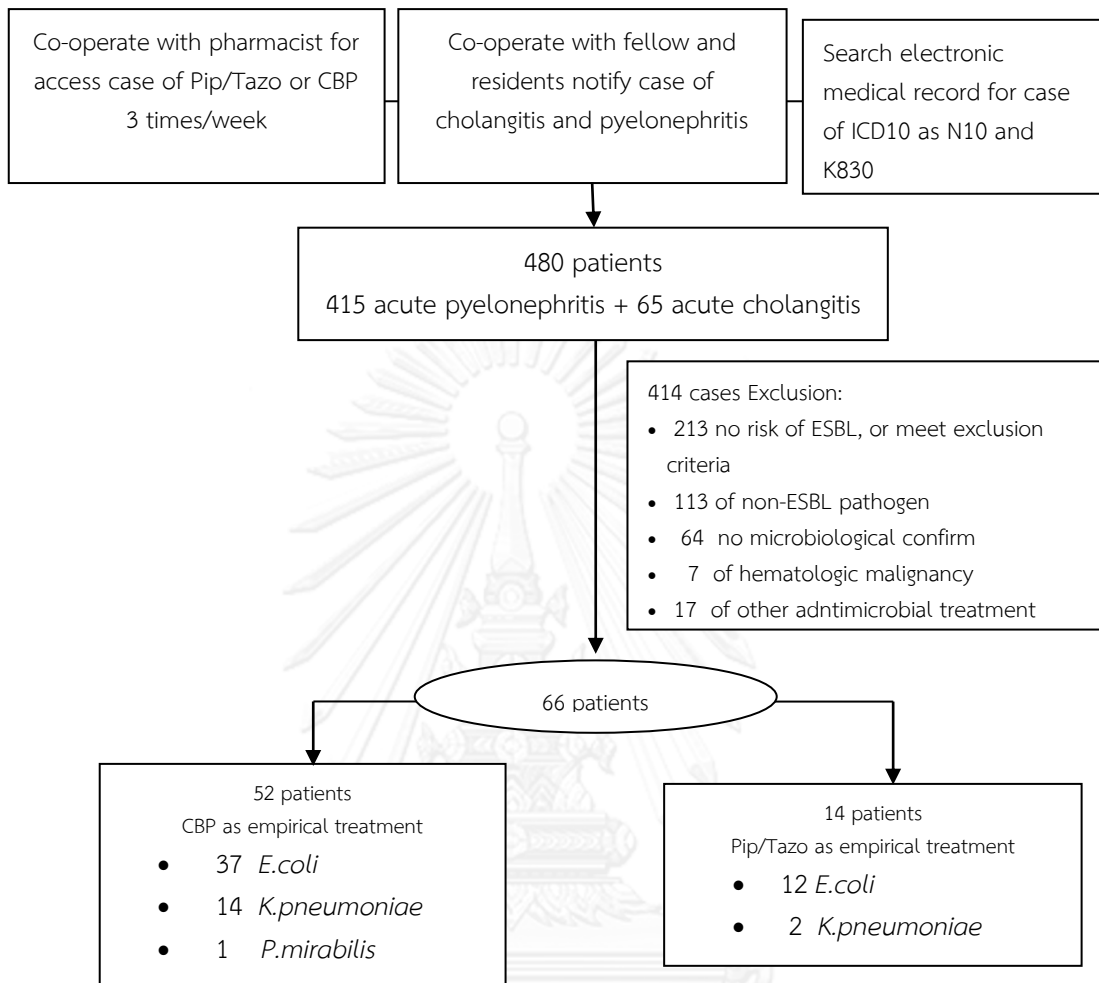
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## บทที่ 4

### ผลการศึกษา

ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2556 จนถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2557 ผู้วิจัยได้ติดตามสังเกตการณ์ ผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรียเอนเทอโรแบคทีเรียซีอีที่สร้างเอนไซม์ ESBL ที่ได้รับการรักษาด้วยยา piperacillin/tazobactam หรือยาในกลุ่ม carbapenems ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้งหมด 66 คน โดยเป็นผู้ป่วยในแผนกอายุรกรรมจำนวน 51 คน และผู้ป่วยในนอกแผนกอายุรกรรมจำนวน 15 คน คิดเป็นร้อยละ 77.3 และ 22.7 ตามลำดับ แบ่งเป็นกลุ่มประชากร 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม carbapenems (CBP) จำนวน 52 คน และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา piperacillin/tazobactam (Pip/Tazo) จำนวน 14 คน

ภาพที่ 3 แสดงกลุ่มประชากรที่ศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



## ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ศึกษา

ในกลุ่มประชากรที่สนใจศึกษาทั้งหมด 66 คน ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae อย่างน้อย 1 ปัจจัย และได้รับการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันจำนวน 19 คน และโรคกรวยไตอักเสบจำนวน 47 คน โดยพบว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุก่อโรคสูงสุดคือเชื้อ *E.coli* รองลงมาคือ *K. pneumoniae* และ *P. mirabilis* ตามลำดับ และพบการติดเชื้อในกระแสเลือดด้วยในผู้ป่วยจำนวน 32 คน คิดเป็นร้อยละ 48.48 ของประชากรทั้งหมด ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติของประชากรทั้งสองกลุ่มการรักษา ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงการวินิจฉัยโรคของประชากรและชนิดเชื้อก่อโรค

Diagnosis	CBP (n = 52)	Pip/Tazo (n = 14)	P-value
<b>all cases</b>	52	14	
<i>E.coli</i> pathogen	37 (71.16)	12 (85.72)	0.327
<i>K. pneumoniae</i> pathogen	14 (26.92)	2 (14.28)	0.488
<i>P. mirabilis</i> pathogen	1 (1.92)	0	
<b>Acute cholangitis (n=19)</b>	15 (28.85)	4 (28.57)	
<b>acute pyelonephritis (n=47)</b>	37 (71.15)	10 (71.43)	
<b>Bacteremia (n=32)</b>	28 (53.85)	4 (28.57)	0.093
<i>E.coli</i> bacteremia	22 (42.30)	4 (28.57)	0.350
<i>K. pneumoniae</i> bacteremia	6 (11.55)	0	0.328
<i>P. mirabilis</i> bacteremia	0	0	

Data in each variable represent the number and percentage (in parenthesis)

ลักษณะพื้นฐานของประชากรจำแนกตามเพศ อายุ และโรคประจำตัว ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันโดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงร้อยละ 63 อายุเฉลี่ยของประชากรกลุ่ม CBP เท่ากับ 68 ปี และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 66 ปี โรคประจำตัวที่พบบ่อยที่สุดของทั้งสองกลุ่มคือโรคความดันโลหิตสูง (hypertension) กลุ่ม CBP พบ 32 คน กลุ่ม Pip/Tazo พบ 7 คน คิดเป็นร้อยละ 61.5 และ 50 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 6



ตารางที่ 6 เปรียบเทียบความแตกต่างลักษณะพื้นฐานประชากรที่ศึกษา

Variable	CBP (n=52)	Pip/Tazo (n=14)	P-value
Male	17 (32.7)	7 (50.0)	0.348
Female	35 (67.3)	7 (50.0)	0.348
Mean age (years)	68.2115	66.6429	0.744
range	31 - 97	39 - 94	
Underlying disease			
diabetes mellitus	19 (36.65)	5 (35.7)	0.955
hypertension	32 (61.5)	7 (50.0)	0.436
dyslipidemia	12 (23.1)	3 (28.6)	0.896
cerebrovascular disease	15 (28.8)	3 (28.6)	0.580
chronic kidney disease	17 (32.7)	1 (7.1)	0.089
cirrhosis	9 (17.3)	1 (7.1)	0.675
autoimmune disease	1(1.9)	1 (7.1)	0.382
malignancy	25 (48.1)	5 (35.7)	0.410
others	34 (65.4)	10 (71.4)	0.759

Data in each variable represent the number and percentage (in parenthesis)

จากการศึกษาในอดีตพบว่าปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียเอนเทอโรแบคทีเรียซีอีที่สร้างเอนไซม์ ESBL มี 7 ประการดังได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าปัจจัยเสี่ยงของกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่หากดูในกลุ่มย่อยเกี่ยวกับระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาตัวไว้ในโรงพยาบาลก่อนได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อ จะพบว่าผู้ป่วยที่มาจากบ้านหรือรับไว้ในโรงพยาบาลน้อยกว่า 48 ชั่วโมง ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม CBP มากกว่า หรือมีแนวโน้มจะได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม carbapenems สูงกว่ายา piperacillin/tazobactam ถึง 5.413 เท่า (P-value = 0.011; 95%CI 1.346-21.766) ดังแสดงในตารางที่ 7 และเมื่อจำแนกย่อยผู้ป่วยตามการวินิจฉัยโรค พบว่าปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวมีความแตกต่างกันเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน โดยผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae และถูกรับไว้ในโรงพยาบาลน้อยกว่า 48 ชั่วโมงนั้นมีแนวโน้มจะได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม carbapenems สูงกว่ายา piperacillin/tazobactam ถึง 8.333 เท่า (P-value = 0.011; 95%CI 1.529 - 45.411) ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 7 แสดงปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อแบคทีเรียเอนเทอโรแบคทีเรียซีอีที่สร้างเอนไซม์ ESBL

Risk factor	CBP (n=52)	Pip/Tazo (n=14)	P-value	Odd ratio	95% CI
age > 65 years	36 (69.23)	7 (50.00)	0.215		
admit > 48 hrs	21 (40.38)	11 (78.57)	0.011		
admit ≤ 48 hrs	31 (59.61)	3 (21.42)	0.011	5.413	1.346-21.766
long term care > 3 months	4 (7.69)	1 (7.14)	1.0		
recent admission within 3 months	38 (73.07)	7 (50.00)	0.117		
recent surgery within 6 months	8 (15.38)	5 (35.71)	0.128		
retained foley catheter > 48 hours	14 (26.92)	5 (35.71)	0.523		
recent antibiotics within 3 months	46 (88.46)	13 (92.85)	1.0		

Data in each variable represent the number and percentage (in parenthesis)

ตารางที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ของการเลือกใช้ยา 2 กลุ่มในผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาลน้อยกว่า 48 ชั่วโมง จำแนกตามการวินิจฉัยโรค

Admit ≤ 48 hrs	CBP (n = 52)	Pip/Tazo (n = 14)	P-value	Odd ratio	95% CI
all cases	31 (59.61)	3 (21.42)	0.011	5.413	1.346-21.766
Acute cholangitis (n=19)	6	1	1		
acute pyelonephritis (n=47)	25	2	0.011	8.333	1.529 - 45.411
Bacteremia (n=32)	18	2	0.620		

Data in each variable represent the number and percentage (in parenthesis)

จากการศึกษาพบว่าเชื้อก่อโรค ESBL-producing Enterobacteriaceae ส่วนใหญ่คือ *E.coli* จำนวน 49 ตัวอย่างคิดเป็นร้อยละ 74.24 ของเชื้อทั้งหมด, *K. pneumoniae* จำนวน 16 ตัวอย่างคิดเป็นร้อยละ 24.24 และ *P. mirabilis* จำนวน 1 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 1.52 ซึ่งตัวอย่างเชื้อทั้งหมด ต่อยาปฏิชีวนะ ampicillin, cefazolin, ceftriaxone และ ceftazidime คิดเป็นร้อยละ 100 และมี การดื้อยาชนิดอื่น ๆ (antibiotics susceptibility pattern) แสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แสดงการดื้อยาของเชื้อแต่ละชนิดที่ก่อโรค

Drug	<i>E. coli</i> (n=49)	<i>K. pneumoniae</i> (n=16)	<i>P. mirabilis</i> (n=1)
Ampicillin	49 (100)	16 (100)	1
Cefazolin	49 (100)	16 (100)	1
Tetracycline	41 (83.7)	14 (87.5)	1
Amoxicillin/clav	19 (38.8)	9 (56.2)	1
Gentamicin	25 (51)	7 (43.8)	1
Amikacin	1 (2)	0	0
Ciprofloxacin	37 (75.5)	10 (62.5)	1
Pip/tazo	3 (6.1)	5 (31.2)	0
Cefotaxime	49 (100)	16 (100)	1
Ceftriaxone	49 (100)	16 (100)	1
Ceftazidime	25 (51)	15 (93.8)	0
Cefepime	18 (36.7)	11 (68.8)	1
Co-trimoxazole	38 (76.6)	14 (87.5)	1
Levofloxacin	37 (75.5)	8 (50)	1
Cefoxitin	7 (14.3)	5 (31.2)	0
imipenem	0	0	0
Meropenem	0	0	0
Ertapenem	0	0	0

Data in each variable represent the number and percentage (in parenthesis)

จากการศึกษาโดยจำแนกย่อยเฉพาะเชื้อก่อโรคที่พบในกระแสเลือดจำนวน 32 ตัวอย่าง พบว่าเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ส่วนใหญ่คือ *E. coli* จำนวน 26 ตัวอย่างคิดเป็น ร้อยละ 81.25 และ *K. pneumoniae* จำนวน 6 ตัวอย่างคิดเป็นร้อยละ 18.75 ซึ่งตัวอย่างเชื้อ *E. coli* ทั้งหมดไวต่อยากลุ่ม carbapenems ร้อยละ 100 แต่เชื้อ *K. pneumoniae* ไวต่อยา meropenem และ imipenem ร้อยละ 100 แต่ไวต่อยา ertapenem ร้อยละ 83.3 และมีความไวแบบกึ่งกลาง (intermediate sensitivity) ร้อยละ 16.7 ส่วนยา piperacillin/tazobactam พบว่าเชื้อ *E. coli* ไวต่อยาร้อยละ 84.6 มีความไวแบบกึ่งกลางร้อยละ 11.5 และดื้อต่อยาร้อยละ 3.8 เชื้อ *K. pneumoniae* ไวต่อยาร้อยละ 50 มีความไวแบบกึ่งกลางร้อยละ 33.3 และดื้อต่อยาร้อยละ 16.7 ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 แสดงผลความไวต่อยาของเชื้อ *E.coli* และ *K. pneumoniae* จากตัวอย่างเลือด

Drug	<i>E. coli</i> (n=26)			<i>K. pneumoniae</i> (n=6)		
	S	I	R	S	I	R
Ampicillin	-	-	26 (100)	-	-	6 (100)
Cefazolin	-	-	26 (100)	-	-	6 (100)
Tetracycline	4 (15.4)	-	22 (84.6)	1 (16.7)	-	5 (83.3)
Amoxicillin/clav	10 (38.5)	5 (19.2)	11 (42.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50)
Gentamicin	13 (50)	-	13 (50)	4 (66.7)	-	2 (33.3)
Amikacin	23 (88.5)	3 (11.5)	-	5 (83.3)	1 (16.7)	-
Ciprofloxacin	9 (34.6)	1 (3.8)	16 (61.5)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
Pip/tazo	22 (84.6)	3 (11.5)	1 (3.8)	3 (50)	2 (33.3)	1 (16.7)
Cefotaxime	-	-	26 (100)	-	-	6 (100)
Ceftriaxone	-	-	26 (100)	-	-	6 (100)
Ceftazidime	8 (30.8)	6 (23.1)	12 (46.2)	-	-	6 (100)
Cefepime	14 (53.8)	2 (7.7)	10 (38.5)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50)
Co-trimoxazole	5 (19.2)	1 (3.8)	20 (76.9)	-	1 (16.7)	5 (83.3)
Levofloxacin	9 (34.6)	1 (3.8)	16 (61.5)	-	-	2 (33.3)
Cefoxitin	22 (84.6)	1 (3.8)	3 (11.5)	3 (50)	1 (16.7)	2 (33.3)
imipenem	26 (100)	-	-	6 (100)	-	-
Meropenem	26 (100)	-	-	6 (100)	-	-
Ertapenem	26 (100)	-	-	5 (83.3)	1 (16.7)	-

Data in each variable represent the number and percentage (in parenthesis)

## ส่วนที่ 2 ผลการศึกษาข้อมูลทางคลินิกของประชากร

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการประเมินระดับความรุนแรงของอาการทางคลินิกด้วยการคำนวณ APACHE II score ซึ่งพบว่า ค่าเฉลี่ยของประชากรกลุ่ม CBP เท่ากับ 16.32 คะแนน คาดคะเนอัตราตายของผู้ป่วย (predicted death rate) ขณะรับการรักษาในโรงพยาบาลได้ร้อยละ 27.39 และค่าเฉลี่ยของประชากรกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 15 คะแนน คาดคะเนอัตราตายของผู้ป่วยขณะรับการรักษาในโรงพยาบาลได้ร้อยละ 21.09 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจำแนกย่อยเปรียบเทียบ APACHE II score และ predicted death rate ตามกลุ่มการวินิจฉัย ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 เปรียบเทียบ APACHE II score และ predicted death rate จำแนกตามกลุ่มการวินิจฉัยโรค

	Variable	CBP (n=52)	Pip/Tazo (n=14)	P-value
all cases (n = 66)	mean score	16.3261	15.0000	0.544
	predicted death rate	27.3913	21.9091	0.357
Acute cholangitis (n=19)	mean score	13.3333	12.0000	0.673
	predicted death rate	19.6667	15.0000	0.542
acute pyelonephritis (n=47)	mean score	17.3824	16.1250	0.638
	predicted death rate	30.1176	24.5000	0.451
Bacteremia (n=32)	mean score	16.5217	16.3333	0.968
	predicted death rate	28.5217	23.3333	0.687

ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน หรือโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน วันที่ได้รับการวินิจฉัยและก่อนได้รับการรักษาแบบ empirical therapy ด้วยยากลุ่ม CBP หรือ Pip/tazo ได้แก่อาการไข้ จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือด (total WBC count; cells/mm<sup>3</sup>) สัดส่วนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil; PMN) ค่าความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hematocrit) ค่า BUN (mg/dl), creatinine (mg/dl) และค่าเฉลี่ย eGFR ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 แสดงข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของประชากร

variable	CBP (n=52)	Pip/Tazo (n=14)	P-value
Fever D0 (°C)	38.57	38.55	0.955
TotalWBC D0 (cells/mm <sup>3</sup> )	15,556	12,827	0.250
PMN D0 (%)	86.6577	81.9692	0.062
Hct D0 (%)	30.5981	32.2231	0.314
Plt D0 (%)	244,270	321,852	0.083
BUN D0 (mg/dl)	29.84	24.57	0.447
Creatinine D0 (mg/dl)	1.82	1.67	0.737
eGFR	60.0806	69.6164	0.392

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน และโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดก่อนรักษาแบบ empirical therapy แสดงได้ดังตารางที่ 13

ตารางที่ 13 แสดงข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน

variable	Acute cholangitis			with bacteremia	
	CBP n=15)	Pip/Tazo (n=4)	P-value	CBP (n=11)	Pip/Tazo (n=1)
Age (years)	60.06	68.50	0.305	61.45	92.00
Male	7	3	0.582	6	0
Biliary disease					
Choledocholithiasis	2	1		2	1
Benign /malignant stricture	11	3	0.846	7	0
Indwelling stent	7	3		7	0
Stent/anastomotic abnormal	7	3		7	0
Clinical characteristic					
Fever D0 (°C)	39.05	38.13	0.037	39.07	38.40
Chill	11	2	0.489	8	1
Jaundice	12	4	1	8	1
Abdominal pain	11	3	1	8	1
Laboratory data					
TotalWBC D0 (cells/mm3)	14,034	12,150	0.554	12,211	13,620
PMN D0 (%)	88.78	83.70	0.090	89.50	84.10
Hct D0 (%)	31.22	31.85	0.790	30.22	34.00
Plt D0 (%)	197,672	366,502	0.172	182,000	272,000
BUN D0 (mg/dl)	18.60	18.50	0.989	21.54	17.00
Creatinine D0 (mg/dl)	1.51	1.55	0.971	1.80	1.30
eGFR	81.08	71.36	0.641	74.24	41.28
Liver function test					
Total bilirubin D0 ( )	10.08	6.27	0.543	11.71	3.26
Direct bilirubin	8.04	4.72	0.528	9.58	2.68
Alkaline phosphatase	325.21	401.50	0.761	318.50	88.00
Bile culture: <i>E. coli</i>	1	2	0.097		
Bile culture <i>K. pneumoniae</i>	3	1	1		
Hemoculture <i>E. coli</i>	9	1		9	1
Hemoculture <i>K. pneumoniae</i>	2	0	1	2	0

ผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน มักมีสาเหตุหลักมาจากความผิดปกติของทางเดินน้ำดี ซึ่งจากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม CBP มีความผิดปกติของทางเดินน้ำดีส่วนใหญ่คือ การตีบตันของทางเดินน้ำดีจากโรคมะเร็ง (malignant stricture) ซึ่งพบในผู้ป่วยทั้งหมด 11 คน ได้แก่ มะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) จำนวน 4 คน มะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma) 3 คน มะเร็งที่ลุกลามมาที่ตับ (liver metastasis) 3 คน โดยลุกลามมาจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ 2 คน และมะเร็งเต้านม 1 คน และเป็นผู้ป่วยมะเร็งถุงน้ำดี (CA gallbladder) 1 คน โดยผู้ป่วย 7 คนในผู้ป่วยโรคมะเร็ง 11 คนนี้ ได้รับการใส่ท่อระบายน้ำดีไว้แล้ว โดยเป็นชนิด Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage (PTBD) 3 ราย และ internal biliary stent ชนิด plastic stent 3 ราย และ metallic stent 1 ราย ซึ่งขณะเกิดโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน ท่อระบายน้ำดีที่ใส่ไว้แล้วนี้มีการระบายได้ลดลง และจำเป็นต้องทำหัตถการเพิ่มเติม อีกทั้งมีผู้ป่วย 2 รายที่หลังจากทำหัตถการเปลี่ยนท่อระบายน้ำดีแล้วมีการติดเชื้อในกระแสเลือดตามมา ความผิดปกติของทางเดินน้ำดีที่พบรองลงมา คือ ผู้ป่วยมีนิ่วในท่อน้ำดี 2 ราย และมีการระบายน้ำดีได้ลดลงหลังจากการผ่าตัด whipple operation บริเวณส่วนต้นของตับอ่อนต่อกับท่อน้ำดี 1 ราย ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo นั้นมีความผิดปกติของทางเดินน้ำดีคล้ายกันคือ ผู้ป่วย 3 คนมีการตีบตันของทางเดินน้ำดีจากโรคมะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma) และผู้ป่วย 1 คนมีนิ่วอุดตันที่ท่อน้ำดี (CBD stone)

การวินิจฉัยโรคทางเดินน้ำดีอักเสบเฉียบพลันที่พบเชื้อก่อโรคนั้น มักจะน้อยกว่าจำนวนผู้ป่วยจริงที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาจากอาการทางคลินิก ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้และมีผลการเพาะเชื้อยืนยันส่วนใหญ่มาจากตัวอย่างเลือดที่เก็บตรวจได้ตั้งแต่ก่อนเริ่มให้การรักษาแบบ empirical therapy โดยพบว่า ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย 12 คนในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด 19 คน คิดเป็นร้อยละ 63.15 ผู้ป่วยกลุ่ม CBP มีการติดเชื้อในกระแสเลือด จำนวน 11 คน คิดเป็นร้อยละ 73.33 โดยเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่เป็นเชื้อ *E.coli* 9 ราย และ *K.pneumoniae* 2 ราย ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo มีการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ *E.coli* 1 ราย

นอกจากนี้ลักษณะอื่น ๆ ที่พบ คือ ค่าเฉลี่ยของ serum creatinine ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มสูงกว่าค่าเฉลี่ยปกติ (0.7-1.2 mg/dl) โดยผู้ป่วยกลุ่ม CBP มีค่าเฉลี่ยของ serum creatinine เท่ากับ 1.51 mg/dl และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 1.55 mg/dl

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยโรคกรวยไตเฉียบพลัน และโรคกรวยไตเฉียบพลันที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ก่อนที่จะได้รับการรักษาแบบ empirical therapy แสดงได้ดังตารางที่ 14

ตารางที่ 14 แสดงข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน

variable	Acute pyelonephritis			with bacteremia	
	CBP (n=37)	Pip/Tazo (n=10)	P-value	CBP (n=17)	Pip/Tazo (n=3)
Age (years)	71.51	65.90	0.327	69.00	65.33
Male	10	4	0.456	5	0
KUB disease	28	5		11	1
Obstructive uropathy (n=13)	11	2		4	0
KUB stone (n=4)	4	0	0.223	2	0
Neurogenic bladder (n=9)	7	2		2	1
CKD (n=9)	8	1		4	0
Retained Foley catheter	13	5	0.473	4	0
Clinical characteristic					
Fever D0 (°C)	38.39	38.71	0.387	38.34	39.75
Chill	17	3	0.704	8	2
flank pain	4	0	0.572	3	0
CVA tenderness	3	0	1	3	0
Laboratory data					
TotalWBC D0 (cells/mm3)	16,173	13,128	0.330	17,767	13,790
PMN D0 (%)	85.79	81.20	0.169	90.11	85.36
Hct D0 (%)	30.34	32.38	0.331	32.1	29.9
Plt D0 (%)	263,160	302,000	0.488	213,820	224,000
BUN D0 (mg/dl)	34.40	27.00	0.408	39.11	32.00
Creatinine D0 (mg/dl)	1.93	1.71	0.671	2.07	2.08
eGFR	51.56	68.91	0.169	49.78	40.2
Urinary culture					
<i>E.coli</i>	27	9	0.413	13	3
<i>K. pneumonia</i>	9	1	0.664	4	0
<i>P. mirabilis</i>	1	0		0	0
Hemoculture <i>E. coli</i>	13	3		13	3
Hemoculture <i>K. pneumoniae</i>	4	0	1	4	0

ผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบส่วนใหญ่ ตรวจพบความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะทั้งแบบโครงสร้างและการทำงาน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 68.08 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดคือการอุดตันทางเดินปัสสาวะ (obstructive uropathy) ซึ่งพบในผู้ป่วยทั้งหมด 13 คน ผู้ป่วยกลุ่ม CBP 11 คน มีสาเหตุการอุดตันทางเดินปัสสาวะจากมะเร็งปากมดลูก (cervical cancer) ที่ได้รับการผ่าตัด



และฝังแร่รังสีแล้วทั้งหมด 5 คน รองลงมาได้แก่ภาวะต่อมลูกหมากโตในผู้ป่วยชาย 4 คน ภาวะมะเร็งลุกลามมาในช่องท้องจากมะเร็งกระเพาะอาหาร (peritoneal metastasis from CA stomach) ในผู้ป่วย 1 คน และเนื้องอกที่ชั้นกล้ามเนื้อดลูกในผู้ป่วยหญิง 1 คน (myoma uteri) ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo พบสาเหตุการอุดตันทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วย 2 คน จากเนื้องอกที่ชั้นกล้ามเนื้อดลูกในผู้ป่วยหญิง 1 คน (myoma uteri) และมะเร็งของระบบประสาท schwannoma ระยะลุกลาม 1 คน และสาเหตุทางโครงสร้างของระบบทางเดินปัสสาวะอื่น ๆ คือ โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) และโรคนิ่วในไต (KUB stone) โดยเป็นผู้ป่วย CKD ทั้งหมด 9 คน อยู่ในกลุ่ม CBP 8 คน โดยมีผู้ป่วย 2 คนที่มีได้รับการปลูกถ่ายไตมาก่อน (cadaveric kidney transplantation) และผู้ป่วย 1 คนมีไตเพียง 1 ข้างจากการผ่าตัดไตออกไปแล้วข้างหนึ่งเนื่องจากมีนิ่วขนาดใหญ่และเกิดการติดเชื้อรุนแรงมาก่อน และผู้ป่วย KUB stone 4 คนอยู่ในกลุ่ม CBP ทั้งหมด

ผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยมีทั้งหมด 20 คน จากผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบทั้งหมด 47 คน คิดเป็นร้อยละ 42.55 โดยเป็นผู้ป่วยกลุ่ม CBP 17 คน ติดเชื้อ *E.coli* 13 ราย และเชื้อ *K.pneumoniae* 4 ราย และกลุ่ม Pip/Tazo 3 คน ติดเชื้อ *E.coli* ทั้ง 3 ราย

นอกจากนี้ลักษณะอื่น ๆ ที่พบ คือ ค่าเฉลี่ยของ serum creatinine ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มสูงกว่าค่าเฉลี่ยปกติ (0.7-1.2 mg/dl) โดยผู้ป่วยกลุ่ม CBP มีค่าเฉลี่ยของ serum creatinine เท่ากับ 1.93 mg/dl และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 1.71 mg/dl อีกทั้งผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยมีค่าเฉลี่ยของ serum creatinine สูงขึ้นอีก กลุ่ม CBP เท่ากับ 2.07 mg/dl และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 2.08 mg/dl โดยเมื่อกำหนดค่าทำงานของไต (estimated GFR) แล้วได้เท่า 49.78 ml/min และ 40.2 ml/min ตามลำดับ

### ส่วนที่ 3 ผลการศึกษาการตอบสนองต่อการรักษา

การใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems ซึ่งได้แก่ meropenem, imipenem, และ ertapenem หรือ piperacillin/tazobactam จำแนกย่อยตามการวินิจฉัยโรค โดยให้ยาเป็น empirical therapy และ definitive therapy แสดงได้ดังตารางที่ 15 และ 16 ตามลำดับ

ตารางที่ 15 แสดงการใช้ยาปฏิชีวนะเป็น empirical therapy จำแนกตามชนิดและกลุ่มโรค

	CBP (n=52)			Pip/Tazo (n=14)
	Meropenem	Imipenem	Ertapenem	
all cases (n = 66)	40 (60.6)	10 (15.2)	2 (3.0)	14 (21.2)
Acute cholangitis (n=19)	9 (47.4)	5 (26.3)	1 (5.3)	4 (21.1)
acute pyelonephritis(n=47)	31 (66.0)	5 (10.1)	1 (2.6)	10 (21.3)
Bacteremia (n=32)	24 (75.0)	4 (12.5)	-	4 (12.5)

Data in each variable represent the number and percentage (in parenthesis)

ตารางที่ 16 แสดงการใช้ยาปฏิชีวนะเป็น definitive therapy จำแนกตามชนิดและกลุ่มโรค

	Meropenem	Imipenem	Ertapenem	Pip/Tazo	Others
<b>all cases (n = 66)</b>					
CBP group	34	8	5	3	2
Pip/Tazo group	5	0	0	8	1
<b>Acute cholangitis (n=19)</b>					
CBP group	9	5	1	0	0
Pip/Tazo group	1	0	0	3	0
<b>acute pyelonephritis (n=47)</b>					
CBP group	25	3	4	3	2
Pip/Tazo group	4	0	0	5	1
<b>Bacteremia (n=32)</b>					
CBP group	19	4	2	1	2
Pip/Tazo group	2	0	0	2	0

Data in each variable represent the number and percentage (in parenthesis)

จากการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 11 คน ได้รับการเปลี่ยนกลุ่มยาปฏิชีวนะในการรักษาแบบ definitive therapy โดยสาเหตุการเปลี่ยนยาเกิดจาก treatment failure จำนวน 5 รายในผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo เป็นผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน 1 คนเปลี่ยนเป็นยา meropenem และเป็นผู้ป่วยโรครวญไตอักเสบ 4 คน ซึ่งพบการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย 2 คน เปลี่ยนเป็นยา meropenem ทั้ง 4 คน ส่วนผู้ป่วยอีก 6 รายที่ได้รับการเปลี่ยนยาในการรักษาแบบ definitive therapy นั้น เป็นผู้ป่วยกลุ่ม CBP 5 คน โดยเปลี่ยนเป็นยา piperacillin/tazobactam 3 คนและ ciprofloxacin 2 คน และเป็นผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo 1 คนได้รับการเปลี่ยนเป็นยา amoxicillin/clavulanic acid ในการรักษาโรครวญไตอักเสบเฉียบพลันทั้ง 6 ราย

ระยะเวลาโดยเฉลี่ยในการให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยกลุ่ม CBP เท่ากับ 10.82 วัน จำนวนวันการได้รับยาอยู่ในช่วง 5 – 27 วัน และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 10.64 วัน จำนวนวันการได้รับยาอยู่ในช่วง 1 – 26 วัน ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ข้อมูลแจกแจงดังตารางที่ 17

ตารางที่ 17 แสดงจำนวนวันเฉลี่ยในการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะจำแนกตามกลุ่มโรค

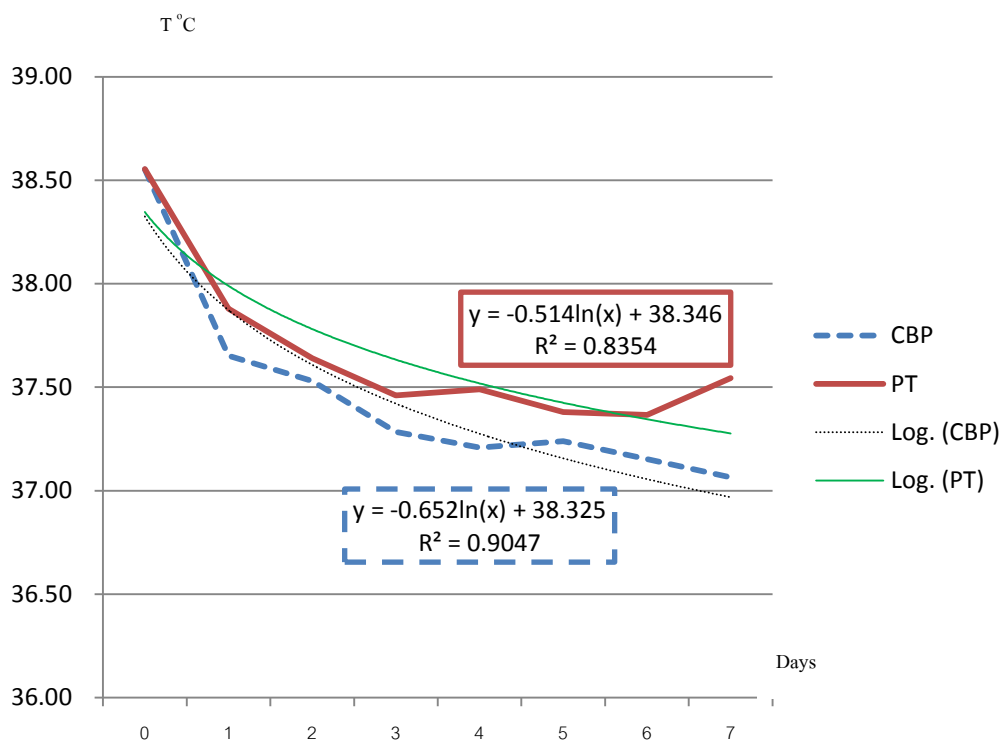
Variable	CBP (n=52)	Pip/Tazo (n=14)	P-value
all cases (n = 66)			
mean ATB days	10.82	10.64	0.899
Interval (days)	5-27	1-26	
Acute cholangitis (n=19)			
mean ATB days	11.46	9.25	0.056
Interval (days)	7-14	7-10	
acute pyelonephritis (n=47)			
mean ATB days	10.56	11.20	0.747
Interval (days)	5-27	1-26	
Bacteremia (n=32)			
mean ATB days	11.50	14.25	0.560
Interval (days)	5-24	7-26	

หลังจากผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ผู้วิจัยได้ติดตามอาการทางคลินิกใน 7 วัน และเมื่อสิ้นสุดการรักษา การตอบสนองต่อการรักษาในเรื่องอาการไข้ ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและแผนภูมิดังนี้

ตารางที่ 18 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยเป็น °C ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม ตั้งแต่เริ่มต้นการรักษา (Day 0) จนถึงวันที่ 7 (Day 7)

วันที่ กลุ่ม	0	1	2	3	4	5	6	7
CBP	38.55	37.65	37.53	37.28	37.21	37.24	37.15	37.07
PT	38.55	37.88	37.64	37.46	37.49	37.38	37.37	37.54

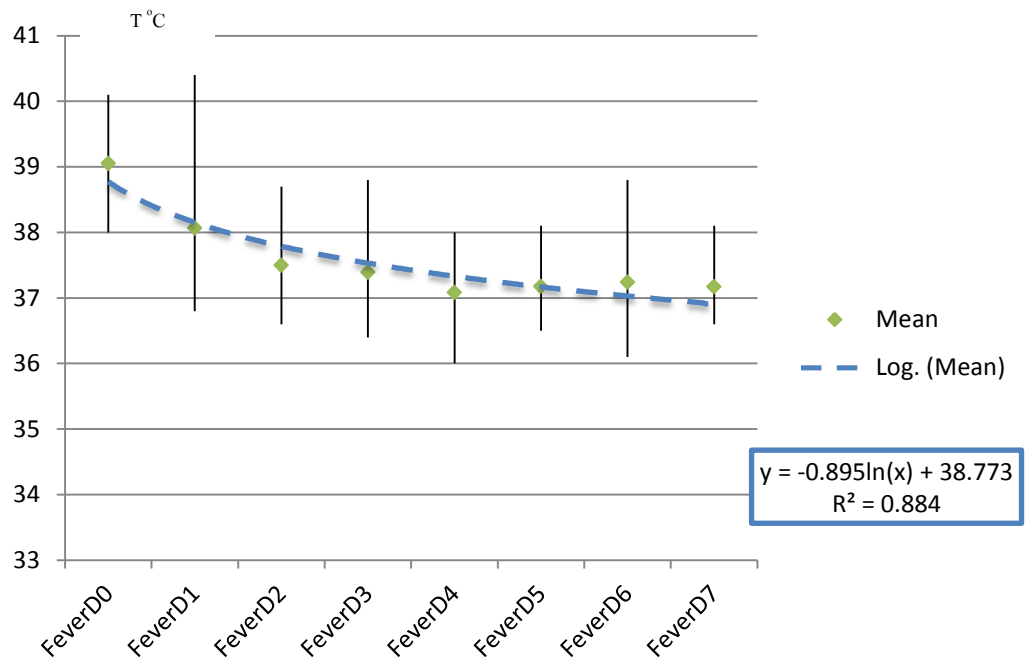
อุณหภูมิเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในแต่ละวันไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยวิธีทดสอบ independent T-test แต่จะสังเกตได้ว่าอุณหภูมิเฉลี่ยของกลุ่ม CBP ลดลงมาต่ำกว่า 37.8 °C ตั้งแต่วันแรกหลังได้รับการรักษา ส่วนกลุ่ม Pip/tazo นั้นอุณหภูมิเฉลี่ยลดลงมาต่ำกว่า 37.8 °C ในวันที่สองหลังจากได้รับการรักษา แสดงเป็นแผนภูมิเส้นได้ดังต่อไปนี้



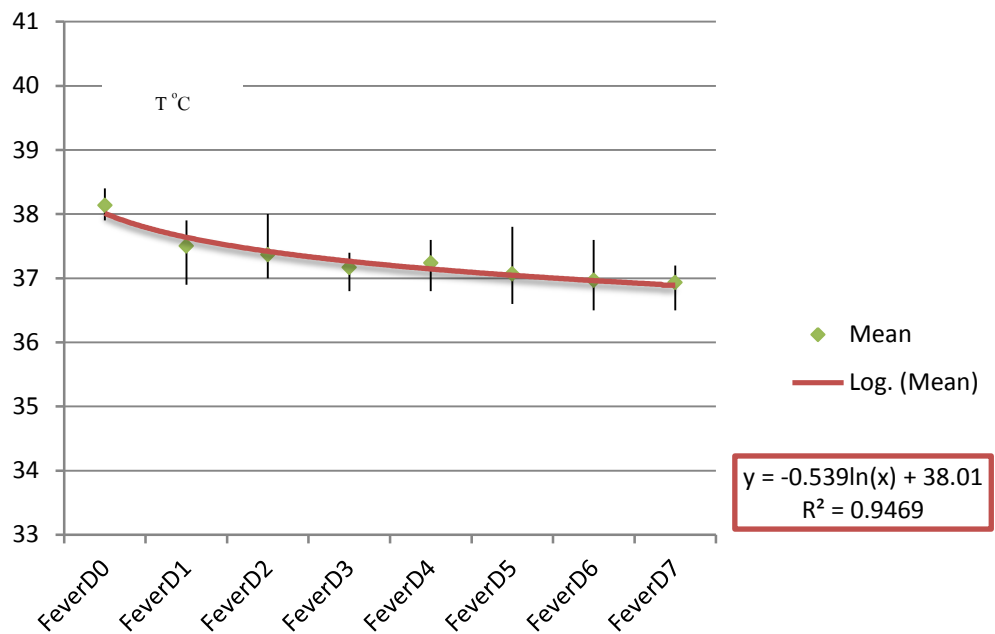
แผนภูมิเส้น 1 เปรียบเทียบอุณหภูมิเฉลี่ยหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม

ตารางที่ 19 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยเป็น °C ของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มโรค ตั้งแต่เริ่มต้นการรักษา (Day 0) จนถึงวันที่ 7 (Day 7)

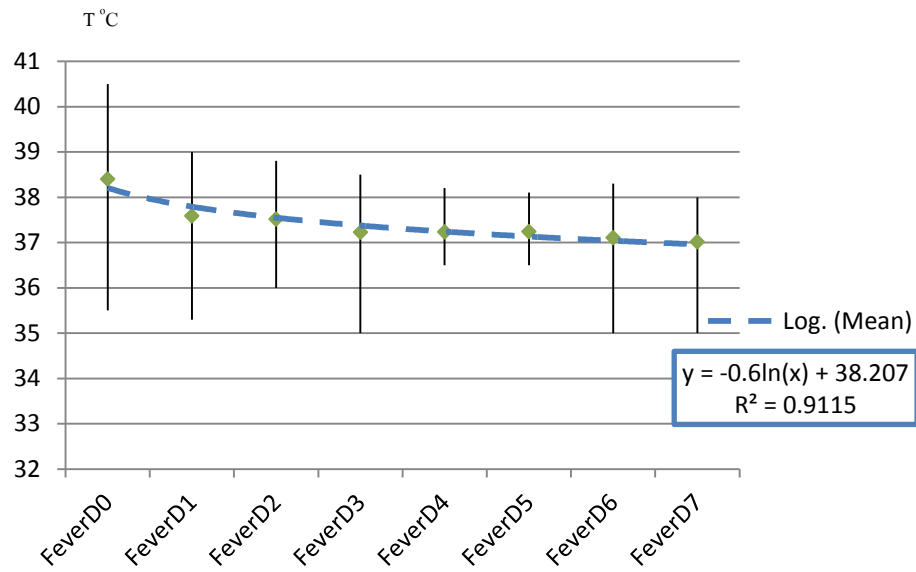
วันที่	0	1	2	3	4	5	6	7
<b>กลุ่ม</b>								
Acute cholangitis								
CBP	39.05	38.07	37.50	37.39	37.08	37.18	37.24	37.17
PT	38.13	37.50	37.37	37.17	37.23	37.07	36.97	36.93
Acute pyelonephritis								
CBP	38.40	37.58	37.51	37.22	37.23	37.24	37.10	37.01
Pip/Tazo	38.71	38.04	37.76	37.59	37.60	37.51	37.57	37.85
Bacteremia								
CBP	38.60	37.68	37.48	37.38	37.17	37.39	37.18	37.15
Pip/Tazo	39.30	38.70	38.27	37.83	37.67	37.57	37.50	38.25



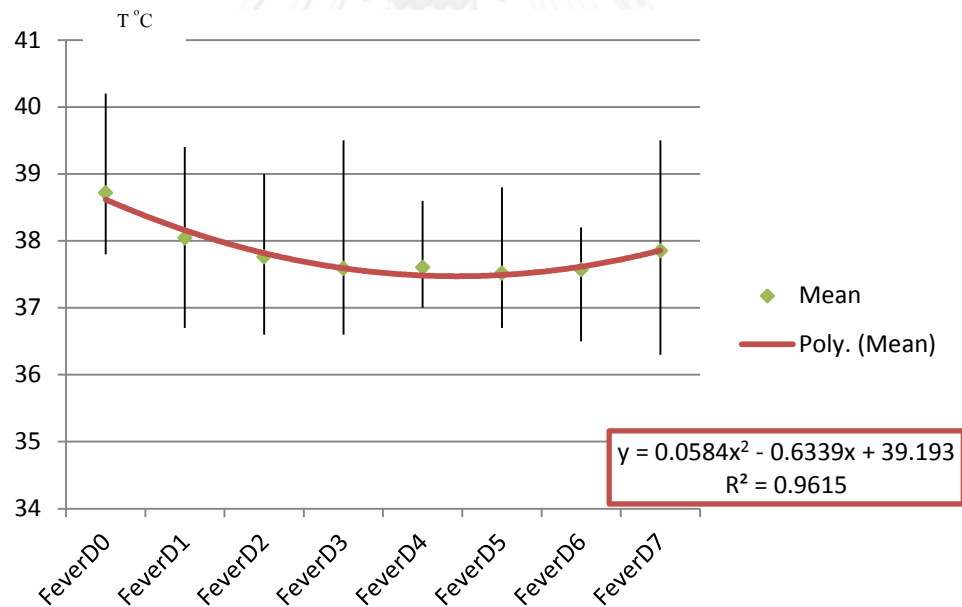
แผนภูมิเส้น 2 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP



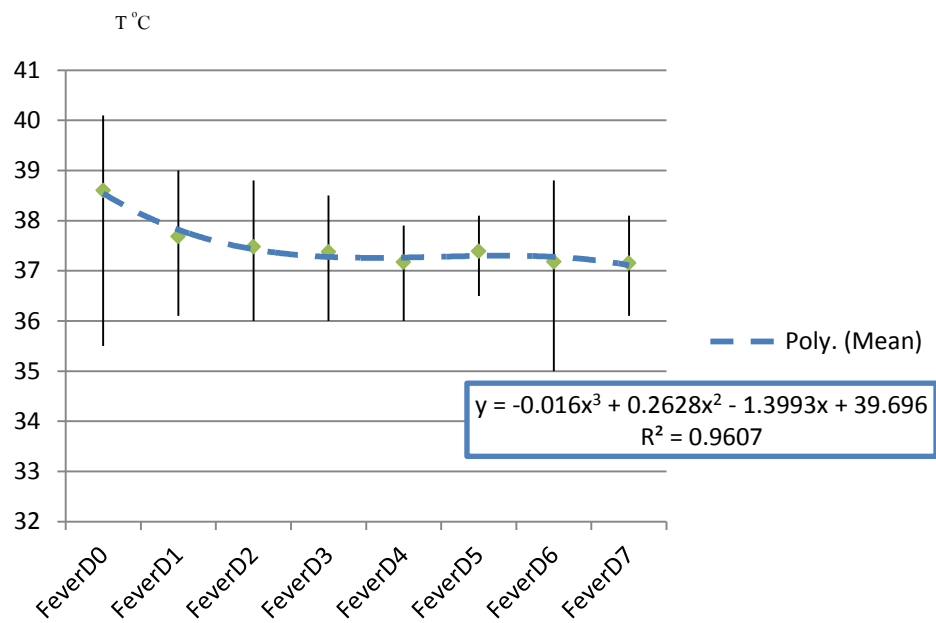
แผนภูมิเส้น 3 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม Pip/Tazo



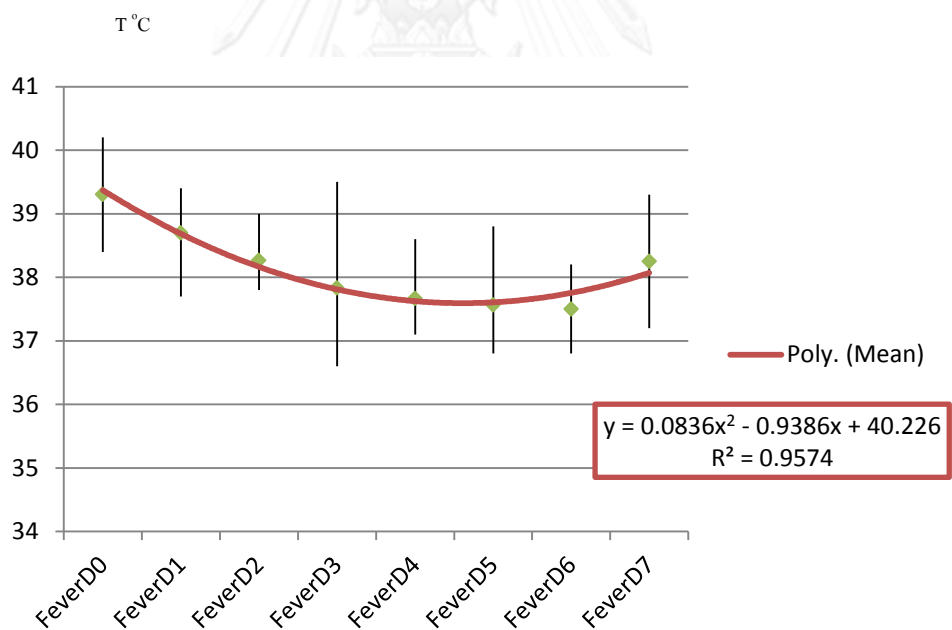
แผนภูมิเส้น 4 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP



แผนภูมิเส้น 5 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม Pip/Tazo



แผนภูมิเส้น 6 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดกลุ่ม CBP



แผนภูมิเส้น 7 แสดงอุณหภูมิเฉลี่ยหลังได้รับการรักษาของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดกลุ่ม Pip/Tazo



การตอบสนองของอาการทางคลินิกที่ 72-96 ชั่วโมง ซึ่งหมายความถึงอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยหลังจากการได้รับการรักษาไปแล้ว โดยการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo มีการตอบสนองด้อยกว่ากลุ่ม CBP ในภาพรวม โดยผู้ป่วยมี poor clinical outcome คืออาการและอาการแสดงยังคงอยู่ และแพทย์ผู้ดูแลมีการเปลี่ยนแปลงยาปฏิชีวนะ ซึ่งจากการทดสอบทางสถิติพบว่ากลุ่ม CBP มีโอกาสเกิด poor clinical outcome เป็น 0.108 เท่า ( $P= 0.003$ ; 95% CI 0.025 – 0.477) ของผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo โดยหากจำแนกวิเคราะห์ที่ตามกลุ่มโรคแล้วพบว่า ผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันและผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ที่ได้รับการรักษาแบบ empirical therapy มีการตอบสนองต่อการรักษาดีด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenems อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 20

ตารางที่ 20 ผลการตอบสนองของอาการทางคลินิกต่อ empirical therapy ที่ 72 – 96 ชั่วโมง

	clinical outcome 72 -96 hrs			P-value	Remark
	good	fair	poor		
<b>all cases (n = 66)</b>					Poor outcome
CBP group	38	12	2	0.005	OR CBP/Pip-Tazo = 0.108 (95% CI; 0.023 – 0.497)
Pip/Tazo group	6	3	5		
<b>Acute cholangitis (n=19)</b>					
CBP group	11	4		0.557	
Pip/Tazo group	2	2			
<b>acute pyelonephritis (n=47)</b>					Poor outcome
CBP group	27	8	2	0.005	OR CBP/Pip-Tazo = 0.108 (95% CI; 0.025 – 0.477)
Pip/Tazo group	4	1	5		
<b>Bacteremia (n=32)</b>					Poor outcome
CBP group	19	8	1	0.041	OR CBP/Pip-Tazo = 0.071 (95% CI; 0.008 – 0.619)
Pip/Tazo group	2	0	2		

OR = Odd Ratio

ผู้ป่วยที่มี poor clinical outcome ทั้งหมด 7 คน เป็นผู้ป่วยกลุ่ม CBP 2 คน ได้แก่ผู้ป่วยหญิงอายุ 82 ปี มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันสามเส้นใส่ขดลวดหัวใจมาได้ 3 ปี (triple vessel disease s/p PCI with DES) โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดสมองตีบตัน โรคไตเรื้อรัง และมีกระดูกต้นขาข้อสะโพกด้านขวาหักทำให้ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยเรื่องภาวะน้ำเกินและปัสสาวะออกน้อย ใส่สายสวนปัสสาวะขณะอยู่โรงพยาบาลแล้วเกิดการติดเชื้อ ESBL-producing *K.pneumoniae* ในทางเดินปัสสาวะ และกระแสเลือด ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยา

meropenem เป็นเวลา 3 วันแล้วเสียชีวิต ผู้ป่วยคนที่ 2 เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 33 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค Systemic Lupus Erythematosus (SLE) มา 1 ปี ได้รับ immunosuppressive therapy เป็น prednisolone 15 mg/day และ hydroxychloroquine 400 mg/day มารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการตัวบวมมากขึ้นมา 1 เดือน ซึ่งพบว่าเป็นอาการกำเริบของโรค SLE with multiple organ involvement ได้รับ immunosuppressive ขนาดสูงได้แก่ IVIG, dexamethasone, cyclophosphamide และการทำ plasmapheresis ร่วมกับการคาสายสวนปัสสาวะด้วย ต่อมาเกิดการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและกระแสเลือดจากเชื้อ ESBL-producing *K.pneumoniae* และได้รับการรักษาด้วยยา meropenem ในช่วงเวลา 96 ชั่วโมง แต่พบว่าไข้ไม่ลดลงและมีการติดเชื้อ *Candida sp.* ในกระแสเลือดร่วมด้วย ส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม Pip/Tazo ที่มี poor clinical outcome 5 คนได้แก่ (1) ผู้ป่วยชายอายุ 69 ปี เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่ห้องฉุกเฉินเป็นเวลา 3 วันด้วยอาการเลือดออกภายในทางเดินอาหารและได้รับการใส่สายสวนปัสสาวะเป็นเวลา 3 วัน เป็นเหตุให้เกิดการติดเชื้อ ESBL-producing *E.coli* ในทางเดินปัสสาวะและเข้าสู่ภาวะ septic shock จนเสียชีวิตในเวลา 1 วัน (2) ผู้ป่วยหญิงอายุ 76 ปี มีโรคประจำตัวได้แก่ โรคไตวายเรื้อรัง โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง และโรคหลอดเลือดสมอง ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ อีกทั้งมี neurogenic bladder และใส่สายสวนปัสสาวะร่วมด้วย ได้รับการวินิจฉัยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันและติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ ESBL-producing *E.coli* และได้รับการรักษาด้วยยา piperacillin/tazobactam 3 วันแรกแต่พบว่าไข้สูงและซึมอยู่ แพทย์จึงเปลี่ยนการรักษาเป็นยา meropenem นาน 26 วัน (3) ผู้ป่วยหญิงอายุ 73 ปี มีโรคประจำตัวได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง ไทรอยด์เป็นพิษ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ atrial fibrillation และมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการผ่าตัดแล้ว มารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (cardioembolic stroke) มีแขนขาอ่อนแรงด้านซ้าย ช่วยเหลือตนเองไม่ได้ ต่อมาเกิดการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในโรงพยาบาลครั้งที่ 1 ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ceftazidime 3 วันและ meropenem 7 วัน ภายหลังจากหยุดยาปฏิชีวนะดังกล่าว 4 วันต่อมีไข้เกิดใหม่และได้รับการวินิจฉัยโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะจากเชื้อ ESBL-producing *K.pneumoniae* ซึ่งได้รับการรักษาแบบ empirical therapy ด้วยยา piperacillin/tazobactam แล้วยังมีอาการไข้สูงอยู่ จึงได้รับการเปลี่ยนการรักษาเป็น meropenem นาน 7 วัน (4) พระภิกษุอายุ 59 ปี มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน โรคหลอดเลือดสมองตีบตัน และ c-spondylosis เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากจะผ่าตัดกระดูกต้นคอ หลังผ่าตัดมีภาวะแทรกซ้อนได้แก่หลอดเลือดสมองตีบตันเพิ่มขึ้นเป็นเหตุให้ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ และต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ อีกทั้งใส่สายสวนปัสสาวะ ต่อมาเกิด aspiration pneumonia ได้รับยา amoxicillin/clavulanic acid และ piperacillin/tazobactam หลังจากอาการทางระบบหายใจดีขึ้น ผู้ป่วยมีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะจากเชื้อ ESBL-

producing *E.coli* และได้รับการรักษาด้วยยา piperacillin/tazobactam เป็นเวลา 3 วันพบว่าไข้ไม่ลดลง แพทย์จึงเปลี่ยนเป็นยา meropenem และให้ต่อนาน 23 วัน (5) ผู้ป่วยหญิงอายุ 63 ปี มีโรคประจำตัวเป็น SLE with Lupus Nephritis, COPD มารับการรักษาด้วยเรื่อง compressive fracture ที่ตำแหน่ง T7-T11 ได้รับการใส่สายสวนปัสสาวะและติดเชื้อ ESBL-producing *E.coli* ในทางเดินปัสสาวะและกระแสเลือด ได้รับการรักษาด้วย piperacillin/tazobactam เป็นเวลา 3 วันแล้วไข้ไม่ลดลง แพทย์จึงเปลี่ยนเป็นยา meropenem นาน 10 วัน

ผู้ป่วยที่มี fair clinical outcome ทั้งหมด 15 คน เป็นกลุ่ม CBP 12 คน โดยเป็นผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน 4 คนและโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน 8 คน และเป็นกลุ่ม Pip/Tazo 3 คน โดยเป็นผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน 2 คนและโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน 1 คน ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการไข้ อาการหรืออาการแสดงทางคลินิกอย่างหนึ่งอย่างใดยังคงอยู่ และไม่มี การเปลี่ยนแปลงยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาที่ 72-96 ชั่วโมง

เมื่อสิ้นสุดการรักษาผู้วิจัยได้ประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษา โดยแบ่งผลการรักษาออกเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1. Improve หมายถึงผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้ เมื่อสิ้นสุดการรักษา โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนใด ๆ ที่เป็นเหตุให้ต้องยืดระยะเวลาอนโรงพยาบาลออกไปนานเกินสมควร หรือเกิดความทุพพลภาพขึ้น
2. Complication หมายถึงผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาขณะรับการรักษาตัวในโรงพยาบาลอันเป็นเหตุให้ต้องยืดระยะเวลาอนโรงพยาบาลออกไปนานเกินสมควร หรือเกิดความทุพพลภาพขึ้น
3. Death หมายถึงผู้ป่วยเสียชีวิตขณะรับการรักษาในโรงพยาบาลครั้งนี้

จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันที่จัดอยู่ในกลุ่ม CBP นั้นมีผลการตอบสนองโดยรวมเมื่อสิ้นสุดการรักษามากกว่าผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo กล่าวคือผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลด้วยอาการหายจากโรค ไม่ทุพพลภาพ หรือเสียชีวิต มากกว่ากลุ่ม Pip/Tazo 2.623 เท่า ( $P = 0.007$ ; 95% CI 0.097 – 0.753) และโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ น้อยกว่า คิดเป็น 0.27 เท่าของกลุ่ม Pip/Tazo ( $P = 0.024$ ; 95% CI 0.097 – 0.753) ดังแสดงได้ดังตารางที่ 21

ตารางที่ 21 แสดงผลการตอบสนองโดยรวมเมื่อสิ้นสุดการรักษาจำแนกตามโรค

	outcome			P-value	Remarks
	improve	complication	death		
<b>all cases (n = 66)</b>					
CBP group	36	9	7	0.052	
Pip/Tazo group	5	6	3		
<b>Acute cholangitis (n=19)</b>					
CBP group	7	4	4	1.000	
Pip/Tazo group	2	1	1		
<b>acute pyelonephritis (n=47)</b>					
CBP group	29	5	3	0.013	Improve OR = 2.623 (95% CI; 0.999 – 6.835) Complication OR = 0.27 (95% CI; 0.097 – 0.753)
Pip/Tazo group	3	5	2		
<b>Bacteremia (n=32)</b>					
CBP group	19	4	5	0.252	
Pip/Tazo group	2	2	0		

OR = Odd Ratio

ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อน ขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอันเป็นเหตุให้ต้องยืดระยะเวลาอนโรพยาบาลออกไปนานเกินสมควร หรือเกิดความทุกข์พลภาพขึ้น ทั้งหมด 15 คน เป็นผู้ป่วยกลุ่ม CBP 9 คน และกลุ่ม Pip/Tazo 6 คน โดยสาเหตุที่ทำให้ผลการรักษาไม่เป็นไปตามที่คาดหวังในผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP 4 คน ได้แก่ (1) ผู้ป่วย 3 รายมี recurrent cholangitis ทำให้จำเป็นต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น และผู้ป่วย 1 รายมี *C.difficile* associated diarrhea ร่วมด้วย (2) ผู้ป่วย 1 รายมีอาการรุนแรงจนต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ และผู้ป่วยในกลุ่ม Pip/Tazo 1 ราย มี acute tubular necrosis และ recurrent cholangitis ต่อเนื่องกัน ส่วนผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP 5 คนพบว่าสาเหตุที่ทำให้ผลการรักษาไม่เป็นไปตามที่คาดหวัง เกิดจาก (1) ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแต่ด้วยโรคประจำตัวที่ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ทำให้จำเป็นต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้นเพื่อเตรียมความพร้อมก่อนกลับบ้าน 1 ราย (2) ผู้ป่วยมีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันแทรกซ้อนตามมาขณะอยู่โรงพยาบาล 1 ราย (3) ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วยโรคอื่น และโรคกรวยไตอักเสบที่เกิดขึ้นนั้นเป็นโรคแทรกซ้อนขณะอยู่โรงพยาบาล ทำให้ผู้ป่วยต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น ได้แก่โรค Guillain-Barré syndrome 1 รายและผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 1 ราย (4) ผู้ป่วยมี recurrent UTI และผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม Pip/Tazo 5 คน สาเหตุที่ทำให้ผลการรักษาไม่เป็นไปตามที่คาดหวัง เกิดจาก (1) ผู้ป่วยเกิดโรคปอดอักเสบจากการติด

เชื้อในโรงพยาบาล 1 ราย (2) ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วยโรคอื่นและโรคกรวยไตอักเสบที่เกิดขึ้นนั้น เป็นโรคแทรกซ้อนขณะอยู่โรงพยาบาล ทำให้ผู้ป่วยต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง 1 ราย , schwannoma with retroperitoneal metastasis 1 ราย, COPD with difficult weaning ventilator 1 ราย และ compression fracture T7-T11 1 ราย

ระยะเวลาในการรับไว้เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลมีความแตกต่างและการกระจายของจำนวน วันสูงมากคือต่ำสุดเท่ากับ 1 วันและสูงสุดเท่ากับ 136 วัน ซึ่งเป็นความแตกต่างหรือความแปรปรวน ภายในกลุ่มเองมาก ซึ่งในที่นี้ไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบได้อย่างแม่นยำในเชิงสถิติ ซึ่งทดสอบ ค่าเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 22

ตารางที่ 22 แสดงระยะเวลาในการรับไว้เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาล

Variable	CBP (n=52)	Pip/Tazo (n=14)	P-value
<b>all cases (n = 66)</b>			
LOS	19.11	34.57	0.151
Interval (days)	5 -127	1 -136	
<b>Acute cholangitis (n=19)</b>			
LOS	22.73	23.50	0.921
Interval (days)	8 -64	14 -38	
<b>acute pyelonephritis (n=47)</b>			
LOS	17.64	39.00	0.158
Interval (days)	5 -127	1 -136	
<b>Bacteremia (n=32)</b>			
LOS	21.32	47.50	0.449
Interval (days)	5 -127	7 -136	

LOS = length of stay

#### ส่วนที่ 4 ผลการศึกษาเพื่อทดสอบสมมติฐาน

**สมมติฐาน :** อัตราความล้มเหลวในการรักษาแบบ empirical therapy โรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ด้วยยา piperacillin/tazobactam มากกว่ายาในกลุ่ม carbapenems

**H0:** อัตราความล้มเหลวในการรักษาแบบ empirical therapy โรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ด้วยยา piperacillin/tazobactam ไม่แตกต่างจากยาในกลุ่ม carbapenems

**H1:** อัตราความล้มเหลวในการรักษาแบบ empirical therapy โรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ด้วยยา piperacillin/tazobactam แตกต่างจากยาในกลุ่ม carbapenems

#### โดยกำหนดให้

**ตัวแปรต้น** คือ ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม carbapenems และยาปฏิชีวนะ piperacillin/tazobactam

**ตัวแปรตาม** คือ อัตราความล้มเหลวต่อการรักษาโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ที่ 72-96 ชั่วโมง

**Treatment failure rate** คือ ตัวชี้วัดผลการตอบสนองต่อการรักษาแบบ empirical therapy โรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ที่ 72-96 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อดังกล่าว โดยหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะไป 72-96 ชั่วโมงแล้วยังมีไข้สูงเท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้น หรือผลการเพาะเชื้อจากเลือดยังรายงานว่าพบเชื้อเดิมอยู่ หรือแพทย์ผู้ดูแลเปลี่ยนแปลงการรักษาโดยให้ความเห็นว่าการรักษาแบบ empirical therapy นั้นล้มเหลว

จากการศึกษาพบว่า อัตราความล้มเหลวของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม CBP คิดเป็นร้อยละ 25 และกลุ่ม Pip/Tazo คิดเป็นร้อยละ 35.7 และเมื่อจำแนกเป็นผู้ป่วยตามกลุ่มโรคต่าง ๆ ก็พบว่าอัตราความล้มเหลวของการใช้ยา piperacillin/tazobactam เป็น empirical therapy ในผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันเท่ากับร้อยละ 40 และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยเท่ากับร้อยละ 50 ซึ่งมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenems ที่มีอัตราความล้มเหลวเท่ากับร้อยละ 24.3 และร้อยละ 28.6 ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันนั้น อัตราความล้มเหลวของกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับร้อยละ 25 และกลุ่ม CBP เท่ากับร้อยละ 26.7 ซึ่งเมื่อนำมาทดสอบทางสถิติด้วยวิธี Chi-square test ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงได้ดังตารางที่ 23

ตารางที่ 23 แสดงอัตราความล้มเหลวในการรักษาแบบ empirical therapy

	Treatment		P- value
	Stable	Failure	
<b>all cases (n = 66)</b>			
CBP group	39 (75)	13 (25)	0.503
Pip/Tazo group	9 (64.3)	5 (35.7)	
<b>Acute cholangitis (n=19)</b>			
CBP group	11 (73.3)	4 (26.7)	1.000
Pip/Tazo group	3 (75)	1 (25)	
<b>acute pyelonephritis (n=47)</b>			
CBP group	28 (75.7)	9 (24.3)	0.429
Pip/Tazo group	6 (60)	4 (40)	
<b>Bacteremia (n=32)</b>			
CBP group	20 (71.4)	8 (28.6)	0.572
Pip/Tazo group	2 (50)	2 (50)	

Data in each variable represent the number and percentage (in parenthesis)

ความล้มเหลวในการรักษาตามคำจำกัดความ treatment failure ซึ่งหมายถึงหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะไป 72-96 ชั่วโมงแล้วยังมีไข้สูงเท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้น หรือผลการเพาะเชื้อจากเลือดยังรายงานว่ามีเชื้อเดิมอยู่ หรือแพทย์ผู้ดูแลเปลี่ยนแปลงการรักษาโดยให้ความเห็นว่าการรักษาแบบ empirical therapy นั้นล้มเหลว ผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP ทั้งหมด 4 คน การรักษานั้นล้มเหลว เนื่องจากไข้ยังคงสูงลอยอยู่หลังจากได้รับการรักษาไปแล้ว 96 ชั่วโมง โดยพบว่าเป็นผู้ป่วย intrahepatic cholangiocarcinoma 2 รายที่ได้รับการใส่ PTBD stent ไว้อยู่เดิม และติดเชื้อ ESBL-producing *K.pneumoniae* และเป็นผู้ป่วย HCV cirrhosis with unresectable HCC invasion to posterior branch of right portal vein and bleeding to CBD 1 ราย ติดเชื้อ ESBL-producing *E.coli* ผู้ป่วยอีก 1 รายเป็น HBV cirrhosis with unresectable HCC with stricture of bile duct and retained plastic stent มีการติดเชื้อ ESBL-producing *E.coli* ในกระแสเลือดหลังทำหัตถการเปลี่ยนท่อระบายน้ำดี ส่วนผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP พบว่าล้มเหลวในการตอบสนองต่อการรักษาแบบ empirical therapy ทั้งหมด 9 คน เนื่องจากไข้ยังคงสูงลอยอยู่หลังจากได้รับการรักษาไปแล้ว 96 ชั่วโมง โดยพบว่าเป็นผู้ป่วยที่มีนิ่วในทางเดินปัสสาวะ 3 คน ติดเชื้อ ESBL-producing *E.coli* 1 ราย และติดเชื้อ ESBL-producing *K.pneumoniae* 2 ราย ซึ่งติดเชื้อในกระแสเลือดด้วย 1 ราย ผู้ป่วยที่มี obstructive uropathy 2

คนติดเชื้อ ESBL-producing *E.coli* และติดเชื้อในกระแสเลือดด้วย 1 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย  
เรื้อรัง 3 คนติดเชื้อ ESBL-producing *E.coli* 1 รายและติดเชื้อ ESBL-producing *K.pneumoniae*  
2 รายซึ่งติดเชื้อในกระแสเลือดด้วย 1 ราย และผู้ป่วยอีก 1 คนมีภาวะ neurogenic bladder ติดเชื้อ  
ESBL-producing *E.coli* ในกระแสเลือดด้วย

ความล้มเหลวในการรักษาของผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo ทั้งหมดนั้นได้กล่าวไว้แล้วในกลุ่มผู้ป่วยที่  
มีการตอบสนองทางคลินิกแบบ poor clinical outcome โดยผู้ป่วยทั้งหมดยังคงมีไข้สูงอยู่ที่ 72-96  
ชั่วโมงและได้รับการเปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็นยา meropenem

ผู้ป่วยที่ล้มเหลวในการรักษาแบบ empirical therapy นี้ไม่มีผู้ป่วยคนใดมีผลการเพาะเชื้อ  
จากตัวอย่างเลือดที่ 72-96 ชั่วโมงเป็นเชื้อก่อโรคตัวเดิมเลย

จากผลการศึกษาดังกล่าว แม้ว่าข้อมูลจะแสดงว่าไม่พบความแตกต่างทางสถิติ แต่ในทางคลินิก  
นั้น มักเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า การให้การรักษาแบบ empirical therapy นั้น แพทย์คาดหวัง  
ผลเพื่อครอบคลุมเชื้อก่อโรคเป็นวงกว้าง นั้นหมายถึงต้องการให้ความล้มเหลวในการรักษาเกิดขึ้นน้อย  
ที่สุด หากผลการรักษาที่ดูจะกำกวมหรือค่อนข้างล้มเหลว เช่นในกรณีของผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบ  
เฉียบพลันหรือผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย ที่มีอัตราความล้มเหลวสูงถึง ร้อยละ 40  
และ 50 ตามลำดับ นับได้ว่ามีความสำคัญทางคลินิกและจำเป็นต้องวิเคราะห์อย่างละเอียดก่อนจะนำ  
ข้อมูลไปประยุกต์ใช้

นอกเหนือจากนี้ผู้วิจัยได้ติดตามการกลับมาได้รับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยภายใน 30  
วัน หลังจากสิ้นสุดการรักษา พบว่าอัตราการกลับมารักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่  
แตกต่างกันทางสถิติ ผู้ป่วยกลุ่ม CBP กลับมาเข้ารับการรักษาโรงพยาบาลภายใน 30 วันแรก  
ทั้งหมด 13 คนใน 52 คน เท่ากับร้อยละ 25 ซึ่งพบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 8 คนที่กลับเข้านอนโรงพยาบาล  
ด้วยโรคเดิม ได้แก่ โรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน 4 คนและโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน 4 คน ผู้ป่วย  
อีก 5 คน เข้ารับการรักษาด้วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ 1 คน โรคหลอดเลือดสมองอักเสบ 1 คน โรค small  
bowel ileus 1 คน และ โรค drug induce aplastic anemia จากยาเคมีบำบัด 1 คน ส่วนผู้ป่วย  
กลุ่ม Pip/Tazo พบว่ามี 1 คนกลับมาได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลภายใน 30 วัน ด้วยโรคท่อน้ำดี  
อักเสบเฉียบพลันกลับเป็นซ้ำ คิดเป็นร้อยละได้เท่ากับ 7.2 ดังแสดงในตารางที่ 24



ตารางที่ 24 แสดงอัตราการกลับมารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลภายใน 30 วันจำแนกตามกลุ่มโรค

	Readmission within 30 days		P- value
	None	Readmit	
<b>all cases (n = 66)</b>			
CBP group	39 (75)	13 (25)	0.269
Pip/Tazo group	13 (92.8)	1 (7.2)	
<b>Acute cholangitis (n=19)</b>			
CBP group	11 (73.3)	4 (26.7)	1.000
Pip/Tazo group	3 (75)	1 (25)	
<b>acute pyelonephritis (n=47)</b>			
CBP group	28 (75.7)	9 (24.3)	0.172
Pip/Tazo group	10 (100)	0	
<b>Bacteremia (n=32)</b>			
CBP group	21 (75)	7 (25)	0.552
Pip/Tazo group	4 (100)	0	

Data in each variable represent the number and percentage (in parenthesis)

## บทที่ 5

### บทวิเคราะห์

ในช่วงระยะเวลา 6 เดือนที่เก็บรวบรวมข้อมูลวิจัย พบว่ามีผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ด้วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน ทั้งหมด 480 คน ผู้ป่วยที่มีลักษณะเข้าได้กับเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเพื่อการศึกษาวิจัยทั้งหมด 66 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 13.75 ของผู้ป่วยทั้งหมด แบ่งเป็นกลุ่มประชากร 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม carbapenems (CBP) จำนวน 52 คน และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา piperacillin/tazobactam (Pip/Tazo) จำนวน 14 คน ซึ่งจำนวนประชากรที่เข้าร่วมการศึกษานี้ น้อยกว่าจำนวนประชากรที่คาดหวังไว้คือ 80 คน โดยแบ่งเป็นประชากร 2 กลุ่มเท่า ๆ กัน เพื่อนำมาวิเคราะห์และแปลผลใช้เป็นตัวแทนของประชากรเป้าหมาย แต่เนื่องจากการศึกษานี้ไม่สามารถดำเนินการวิจัยแบบทดลอง (experimental or interventional study) ด้วยข้อจำกัดในด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ รูปแบบการศึกษานี้จึงเป็นแบบสังเกตการณ์ไปข้างหน้า (prospective observational study) ทำให้ไม่สามารถควบคุมปัจจัยรบกวนหลาย ๆ ด้านและแบ่งกลุ่มประชากรให้จำนวนเท่ากันได้อีกทั้งด้วยระยะเวลาของการศึกษาวิจัยนี้ที่ต้องการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยแพทย์ด้วยมาตรฐานเดียวกัน เป็นแพทย์ประจำบ้านชุดเดียวกันในระยะเวลา 6 เดือน จำนวนประชากรที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจึงมีทั้งหมด 66 คน ในทางสถิติอาจไม่สามารถเป็นตัวแทนของผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน หรือโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ทุกคนได้ แต่อย่างไรก็ตามผลการศึกษาในจำนวนผู้ป่วยร้อยละ 13.75 ของประชากรโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันและโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันทั้งหมด ในระยะเวลาหกเดือนก็นับเป็นจำนวนไม่น้อย และมีความสำคัญทางคลินิก ซึ่งจะเป็ประโยชน์ในการนำมาใช้ประกอบการตัดสินใจในการรักษาผู้ป่วยได้

จากลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae พบว่าปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae เรียงตามลำดับสามอันดับแรกได้แก่ ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะชนิดกว้าง ในช่วงสามเดือนก่อนการวินิจฉัย (cephalosporin, fluoroquinolone, aminoglycosides, amoxicillin/clavulanate, trimethoprim/sulfamethoxazole, piperacillin/tazobactam, และ carbapenems) ประวัติการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นผู้ป่วยในในช่วงระยะเวลาสามเดือนก่อนการวินิจฉัย และผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาเชิงระบาดวิทยาของ Ronen Ben Ami และคณะ<sup>(30)</sup> ที่ได้รวบรวมและวิเคราะห์ผลการศึกษาจาก 6 งานวิจัย ที่ศึกษาเกี่ยวกับระบาดวิทยาและปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ใน

ผู้ป่วยที่มาจากชุมชน ในทวีปยุโรป เอเชีย และอเมริกาเหนือ จำนวนทั้งสิ้น 983 คน พบว่าปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลระยะยาวภายในสถานพยาบาล (long term care facility) ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ cephalosporin ในช่วงสามเดือน อายุมากกว่า 65 ปี และมีประวัติเข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาลเป็นผู้ป่วยในช่วงระยะเวลาสามเดือน โดยผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้จะมีโอกาสติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae มากกว่าผู้ที่ไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงเป็น 7.5, 3.6, 3.5 และ 2.9 เท่า เรียงตามลำดับ ซึ่งเมื่อผู้ป่วยติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae แล้ว ความยากและความท้าทายของแพทย์ผู้ดูแลรักษาคือการวินิจฉัยและเลือกยาปฏิชีวนะเพื่อการรักษาแบบ empirical therapy โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อตั้งแต่ออกจากชุมชน (community-acquired infection)

จากการศึกษาพบว่าเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่ได้แก่ *E.coli* (74.24%) และ *K.pneumoniae* (24.24%) ตามลำดับ โดยมีแบบแผนการดื้อยารุนแรง คือดื้อต่อยาปฏิชีวนะ ceftazidime 51% และ 93.8% , cefepime 36.7% และ 68.8%, ciprofloxacin 75.5% และ 62.5%, levofloxacin 75.5% และ 50%, co-trimoxazole 76.6% และ 87.5%, amoxicillin/clavulanic acid 38.8% และ 56.2%, gentamicin 51% และ 43.8% ตามลำดับ ซึ่งเป็นสัดส่วนที่แพทย์ไม่ยอมรับ กล่าวคือไม่ควรใช้ยาดังกล่าวในการรักษาแบบ empirical therapy เนื่องจากอาจเกิด clinical failure ได้มาก ซึ่งก็ตรงกับหลาย ๆ การศึกษาก่อนหน้านี้ที่ไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มนี้รักษาการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae โดยมักพบแบบแผนการดื้อยาหลายขนานไปพร้อม ๆ กัน เนื่องจากการดื้อยาโดยการสร้างเอนไซม์ ESBL นั้นถูกถ่ายทอดผ่านเชื้อแบคทีเรียหนึ่งไปสู่อีกแบคทีเรียหนึ่งทาง plasmid ทำให้ genes ที่ดื้อยาชนิดอื่น ๆ ที่อยู่ภายใน plasmid เดียวกันได้รับการถ่ายทอดไปด้วย ส่วนใหญ่ได้แก่ gene ดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolone, co-trimoxazole และ aminoglycosides<sup>(7)</sup> นอกจากนี้ยังสังเกตได้ว่าอัตราการดื้อยาของเชื้อ *K.pneumoniae* นั้นสูงกว่า *E.coli*

ส่วนอัตราการดื้อยาของเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* ดื้อยา amikacin เท่ากับ 2% และ 0%, piperacillin/tazobactam เท่ากับ 6.1% และ 31.2% ตามลำดับและไม่พบการดื้อยาในกลุ่ม carbapenems เลย ในทางคลินิกยา amikacin อาจไม่เหมาะสมนักในการใช้เป็นยาตัวแรกและตัวเดียวในการรักษาแบบ empirical therapy เนื่องจากฤทธิ์ในการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแคบกว่าซึ่งเด่นทางแบคทีเรียแกรมลบ อีกทั้งยังมีผลข้างเคียงต่อการทำงานของไตมาก แต่จากแบบแผนความไวนี้ จะเห็นว่าเชื้อเกือบทั้งหมดไวต่อยา amikacin ซึ่งในทางคลินิกนั้น เป็นไปได้ว่าในกรณีที่ต้องการทางเลือกเพิ่มเติมในการรักษาผู้ป่วย หรือใช้เป็น combination therapy ยา amikacin จัดเป็นยาอีกตัวหนึ่งที่น่าสนใจ การดื้อยา piperacillin/tazobactam ของเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* มี

ความแตกต่างกันมาก โดยเห็นได้ชัดว่าเชื้อ *K.pneumoniae* มีอัตราการดื้อยาสูงกว่าและมากถึง 31.2% ซึ่งในกรณีนี้อาจเป็นสาเหตุของความล้มเหลวในการรักษาแบบ empirical therapy ได้

หากพิจารณาเลือกใช้ยาเพื่อ empirical therapy เชื้อ ESBL-producing

Enterobacteriaceae ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จากแบบแผนความไวต่อยาเพียงอย่างเดียว ยากลุ่ม carbapenems จะให้ความคาดหวังดีกว่ายา piperacillin/tazobactam เนื่องจากไม่พบเชื้อดื้อต่อยา meropenem และ imipenem เลย มีเพียงเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ได้จากตัวอย่างเลือด 1 ตัวอย่างเท่านั้นที่ให้ผล intermediate sensitivity ต่อยา ertapenem ดังแสดงในตารางที่ 10 และการใช้ยา piperacillin/tazobactam ในการรักษาแบบ empirical therapy ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ ESBL-producing *E.coli* จะให้ความคาดหวังดีกว่าการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae* ส่วนยา ciprofloxacin, co-trimoxazole ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะทั่วไปนั้น ไม่ควรนำมาใช้ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae เลย

ในการศึกษาแม้ว่าจำนวนประชากรของสองกลุ่มจะไม่เท่ากัน แต่เมื่อนำมาเปรียบเทียบลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรจำแนกตามเพศ อายุ และโรคประจำตัว ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง โรคหลอดเลือดสมอง โรคไตวายเรื้อรัง โรคตับแข็ง โรคแพ้ภูมิตนเอง และโรคมะเร็ง ด้วยสถิติ chi-square แล้วพบว่าไม่แตกต่างกัน โดยลักษณะดังกล่าวเป็นไปตามที่คาดหมาย กล่าวคือ ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญประการหนึ่งของโรคติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae คืออายุของผู้ป่วยที่มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งอายุเกิน 65 ปี ซึ่งผู้สูงอายุเหล่านี้มักจะมีโรคประจำตัวข้างต้นอยู่แล้ว โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก คือ โรคความดันโลหิตสูง โรคมะเร็ง และโรคเบาหวาน อายุเฉลี่ยของประชากรกลุ่ม CBP เท่ากับ 68.2 ปี และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 66.6 ปี ข้อมูลเหล่านี้เน้นให้แพทย์เห็นถึงความสำคัญของโรคต่าง ๆ ที่เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะโรคติดเชื้อที่รุนแรง ในยุคที่จำนวนประชากรสูงอายุเพิ่มมากขึ้นด้วย

จากผลการศึกษาลักษณะทางคลินิกของประชากรพบว่า ประชากรกลุ่ม CBP มี APACHE II score เฉลี่ยเท่ากับ 16.32 คะแนน และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 15 คะแนนต่อคะแนนเต็ม 71 คะแนน อัตราตายคาดคะเนขณะอยู่ในโรงพยาบาลเท่ากับร้อยละ 27.3 และ 21.9 ตามลำดับ ซึ่งนับว่าเป็นอัตราตายคาดคะเนที่สูงมาก ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรเพิ่มความระมัดระวังและทุ่มเทการรักษา ตลอดจนสื่อสารแก่ผู้ป่วยและญาติของผู้ป่วยให้เข้าใจกันด้วยดี นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมีอุณหภูมิเฉลี่ยสูงมากกว่า  $38.5^{\circ}\text{C}$ , ค่าเฉลี่ย total white blood cell count  $> 12,000$  cells/mm<sup>3</sup> และ PMN  $>80\%$  ซึ่งคล้ายกับเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ SIRS (systemic inflammatory response syndrome) โดยทั่วไป หรืออาจกล่าวได้ว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีภาวะ SIRS ร่วมด้วยใน

ขณะที่ได้รับการวินิจฉัยโรคติดเชื้อ ซึ่งแพทย์ผู้ดูแลควรสังเกตและเร่งการรักษาให้ทันเวลา ก่อนผู้ป่วยจะมีอาการแย่งหรือคืบหน้าไปสู่ภาวะ septic shock

จากการรวบรวมข้อมูลแบบสังเกตการณ์ไปข้างหน้า ทำให้ผู้วิจัยสามารถศึกษาลักษณะหรือพฤติกรรมจริง ๆ ของแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ ซึ่งพบว่าแพทย์ผู้ดูแลส่วนใหญ่เลือกใช้ยาในกลุ่ม carbapenems เป็นการรักษาแบบ empirical therapy ผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน ในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae มากกว่ายา piperacillin/tazobactam อย่างชัดเจน คิดเป็นร้อยละ 78.78 และ 21.22 ตามลำดับ ซึ่งยาในกลุ่ม carbapenems ที่แพทย์เลือกใช้เรียงตามลำดับได้แก่ meropenem, imipenem และ ertapenem คิดเป็นร้อยละ 60.6, 15.2 และ 3 ส่วนเหตุผลในการเลือกใช้ยาต่างกัมนั้น ผู้วิจัยเห็นว่าประกอบด้วยปัจจัยหลายอย่าง ทั้งด้านลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ความถนัดการใช้ยานั้น ๆ ของแพทย์ ปฏิกริยาของยาที่เลือกใช้กับยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ (drug interaction) ความสะดวกในการบริหารยา และข้อมูลการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ ซึ่งแนวโน้มพฤติกรรมกรการใช้ยาที่เป็นไปในลักษณะนี้พบโดยทั่วไปในหลาย ๆ สถาบันการแพทย์ดังที่ Vardakas K.Z. และคณะ<sup>(37)</sup> ได้รวบรวมและทำการวิเคราะห์ทอภิมหาทบทวน (systematic review and meta-analysis) งานวิจัยแบบทั้งหมด 21 การศึกษา พบว่าการรักษาแบบ empirical therapy ในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อ ESBL-producing *E.coli* หรือ *K. pneumoniae* แพทย์ผู้ดูแลมักใช้ยาเรียงตามลำดับจากมากไปน้อยดังนี้ กลุ่ม carbapenems, BL/BLIs (piperacillin/tazobactam, amoxicillin/clavulanic acid) , fluoroquinolones, และ cephalosporins ส่วนผลการรักษานั้นพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenems มีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม fluoroquinolones, และ cephalosporins แต่อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม carbapenems และ BL/BLIs และเมื่อพิจารณาการเลือกใช้ยาแต่ละชนิดในกลุ่ม carbapenems เองนั้น พบว่าแนวโน้มการเลือกใช้ยา ertapenem เป็น empirical therapy น้อยที่สุด ซึ่งน่าจะเกิดจากความมุ่งหวังของแพทย์ในการครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* หรือ enterococci ที่พบบ่อยในโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลและยา ertapenem ไม่มีฤทธิ์ทำลายเชื้อดังกล่าว<sup>(51)</sup>

ส่วนการรักษาแบบ definitive therapy นั้น ผู้ป่วย 55 คน (ร้อยละ 83.33) ใช้ยาชนิดเดิมในการรักษา และผู้ป่วย 11 คนได้รับการเปลี่ยนยา ซึ่งผู้ป่วย 3 ใน 11 คน ได้รับการเปลี่ยนกลุ่มยาจากการใช้ยา piperacillin/tazobactam เป็น meropenem เนื่องจากล้มเหลวต่อการรักษาทั้ง 3 คน แต่ไม่พบผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยา carbapenems แล้วถูกเปลี่ยนเป็นยา piperacillin/tazobactam โดยสาเหตุที่ทำให้ล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยา piperacillin/

tazobactam นั้นอาจเป็นไปได้จาก 5 สาเหตุหลัก ๆ ด้วยกันคือ (1) ยา piperacillin/tazobactam ด้อยกว่ายา carbapenem (2) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา piperacillin/tazobactam มีอาการรุนแรงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา carbapenems ในทางคลินิก (3) เชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ที่ก่อโรคนั้นมีกลไกการดื้อยามากกว่า 1 ชนิดด้วยกัน โดยเฉพาะการสร้าง AmpC-type Beta-lactamase ซึ่งยาในกลุ่ม BL/BLIs (piperacillin/tazobactam) ไม่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้ได้ โดยความแตกต่างที่เราอาจจะทำนายการสร้างเอนไซม์ชนิดนี้คือ การพบว่าผล susceptibility pattern เหมือน ESBL อื่น ๆ แต่อาจดื้อต่อยา cefoxitin<sup>(52)</sup> ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าเชื้อ *E.coli* ร้อยละ 14.3 และ *K.pneumoniae* ร้อยละ 31.2 ดื้อต่อยา cefoxitin ดังแสดงในตารางที่ 9 (4) ปริมาณเชื้อก่อโรคในตำแหน่งที่เกิดโรค ได้แก่ บริเวณท่อน้ำดี หรือกรวยไต มีปริมาณสูงมาก หรือมี inoculum effect ทำให้การตอบสนองทางคลินิก ไม่เป็นไปตามที่คาดการณ์ไว้จากผล susceptibility pattern ที่ไวต่อ piperacillin/tazobactam<sup>(17)</sup> (5) Pharmacokinetic/pharmacodynamics ของผู้ป่วยและยา piperacillin/tazobactam ไม่เป็นไปตามเป้าหมายโดยระดับยาในตำแหน่งที่มีการติดเชื้ออาจน้อยเกินไปจนไม่สามารถทำลายเชื้อก่อโรคได้<sup>(17)</sup>

จากคำถามวิจัยว่าแพทย์ควรนำยา piperacillin/tazobactam มาใช้แทนยาในกลุ่ม carbapenems ในการรักษาโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน และท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae หรือไม่ ผลการศึกษาอัตราความล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยาทั้งสองกลุ่มแบบ empirical therapy คือที่ 72-96 ชั่วโมง ก่อนทราบผลการเพาะเชื้อและความไวต่อยา (primary outcome) พบว่าอัตราความล้มเหลวของการรักษาด้วยยา piperacillin/tazobactam เท่ากับร้อยละ 35.7 สูงกว่า การรักษาด้วยยาในกลุ่ม carbapenems ที่มีอัตราความล้มเหลวเท่ากับร้อยละ 25 แม้ว่าอัตราความล้มเหลวดังกล่าวจะไม่แตกต่างกันในทางสถิติ ซึ่งอาจเกิดได้จากความไม่แตกต่างกันจริง หรือจำนวนประชากรที่ใช้ในการศึกษานี้น้อยเกินไปจนไม่สามารถบ่งบอกความแตกต่างกันได้ หรือเกิดความแตกต่างกันในเชิงคลินิก (clinical significant) ด้วยอัตราความล้มเหลวที่มากกว่าร้อยละ 30 ซึ่งการรักษาแบบ empirical therapy นั้น ความคาดหวังของแพทย์คือต้องการให้ครอบคลุมเชื้อทั้งหมดและล้มเหลวต่ำที่สุดซึ่งโดยทั่วไปควรจะน้อยกว่าร้อยละ 25-30 ดังนั้นหากเปรียบเทียบในเชิงคลินิกยา piperacillin/tazobactam อาจให้ผลด้อยกว่าหรืออัตราความล้มเหลวสูงกว่า

เมื่อจำแนกประเมินอัตราความล้มเหลวต่อการรักษาในแต่ละกลุ่มโรคพบว่า ผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP ประสบความล้มเหลวในการรักษาแบบ empirical therapy เท่ากับ 4 คนใน 15 คน คิดเป็นร้อยละ 26.7 และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 1 ใน 4 คนคิดเป็นร้อยละ 25 ซึ่งไม่แตกต่างกันทั้งในทางสถิติและทางคลินิก ผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP ประสบความ

ล้มเหลวในการรักษาแบบ empirical therapy เท่ากับ 9 คนใน 37 คน คิดเป็นร้อยละ 24.3 และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 4 ใน 10 คนคิดเป็นร้อยละ 40 และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยกลุ่ม CBP ประสบความสำเร็จในการรักษาแบบ empirical therapy เท่ากับ 8 คนใน 28 คน คิดเป็นร้อยละ 28.6 และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 2 คนใน 4 คนคิดเป็นร้อยละ 50

จากลักษณะพื้นฐานและอาการทางคลินิกของประชากรของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม อาจสรุปได้ว่าสาเหตุที่ทำให้อัตราความล้มเหลวไม่แตกต่างกันนี้อาจเกิดจาก ลักษณะพื้นฐานของประชากรทั้งสองกลุ่มที่ประสบความสำเร็จในการรักษาไม่แตกต่างกัน โดยยาที่เลือกใช้เป็น empirical therapy ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน เนื่องจากความล้มเหลวที่เกิดขึ้นจะเกิดจาก (1)โรคทางเดินน้ำดีที่เป็นสาเหตุให้เกิดการติดเชื้อยังคงอยู่ เช่นผู้ป่วยกลุ่ม CBP ทั้ง 4 รายเป็นมะเร็งชนิด cholangiocarcinoma 2 ราย และ hepatocellular carcinoma 2 ราย และผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo 1 รายเป็น cholangiocarcinoma (2) การรักษาโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันที่มีสาเหตุมาจากการอุดตันของทางเดินน้ำดี จะต้องอาศัยการทำหัตถการร่วมกับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ซึ่งสังเกตได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการทำหัตถการและกำจัดสาเหตุของการอุดตันที่ทางเดินน้ำดีออกไปได้ ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกันระหว่างยา 2 กลุ่ม

ผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP ประสบความสำเร็จในการรักษาแบบ empirical therapy เท่ากับ 9 คนใน 37 คน คิดเป็นร้อยละ 24.3 และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 4 ใน 10 คนคิดเป็นร้อยละ 40 โดยความไม่แตกต่างกันในทางสถิติอาจเกิดจากความไม่แตกต่างกันจริงของผลการรักษาซึ่งความล้มเหลวอาจเกิดจาก (1) สาเหตุที่ทำให้เกิดการติดเชื้อยังคงอยู่ เช่นผู้ป่วยมี KUB stone, obstructive uropathy, neurogenic bladder และการใส่สายสวนปัสสาวะ (2) ผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการรักษาที่มีความรุนแรงจากโรคมามากกว่า (3) เชื้อก่อโรคก่อให้เกิดความรุนแรงทางคลินิกมากกว่า<sup>(53)</sup> เช่นผู้ป่วยกลุ่ม CBP ที่ล้มเหลวพบว่าการติดเชื้อ *K.pneumoniae* จำนวน 4 คนใน 9 คน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 44.4 มากกว่าสัดส่วนของเชื้อ *K.pneumoniae* ที่ก่อโรคในผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันทั้งหมด (ร้อยละ 21.27) หรือความแตกต่างกันในเชิงคลินิกอาจเกิดจาก (1) ยา piperacillin/tazobactam ให้ผลการรักษาแบบ empirical therapy ในผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันด้อยกว่ากลุ่ม carbapenems

ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยกลุ่ม CBP ประสบความสำเร็จในการรักษาแบบ empirical therapy เท่ากับ 8 คนใน 28 คน คิดเป็นร้อยละ 28.6 และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 2 คนใน 4 คนคิดเป็นร้อยละ 50 โดยกลุ่ม CBP เป็นผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน 1 คนและโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน 8 คน ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo เป็นโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันทั้ง 2 คน ซึ่งสาเหตุที่อาจทำให้กลุ่ม Pip/Tazo มีอัตราความล้มเหลวสูงกว่า อาจเกิดได้จาก (1) ยา

piperacillin/tazobactam ให้ผลการรักษาแบบ empirical therapy ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดดีกว่ากลุ่ม carbapenems (2) สัดส่วนประชากรที่นำมาศึกษาแตกต่างกันมากในประชากร 2 กลุ่ม

จากอัตราความล้มเหลวดังกล่าวสรุปได้ว่า การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ piperacillin/tazobactam เพื่อการรักษาแบบ empirical therapy แก่ผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน หรือโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด และมีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ข้อใดข้อหนึ่งที่สามารถรับการรักษานในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้น อาจประสบความสำเร็จมากกว่าการเลือกใช้ยาในกลุ่ม carbapenems สำหรับผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันที่ไม่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยอาจให้ผลไม่แตกต่างกัน ซึ่งข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้านี้แสดงเฉพาะผลการรักษาหรืออัตราการเสียชีวิตที่ 30 วันหลังจากสิ้นสุดการรักษาเท่านั้นไม่มีข้อมูลอัตราความล้มเหลวภายหลัง empirical therapy โดยพบว่าการรักษาด้วยยาในกลุ่ม carbapenems เปรียบเทียบกับกลุ่ม BL/BLIs, cephalosporins (ceftriaxone , cefepime) และ fluoroquinolones ยา กลุ่ม carbapenems ส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตน้อยกว่ายาในกลุ่มอื่น แต่สำหรับยาในกลุ่ม BL/BLIs ไม่ต่างกัน ซึ่งเนื่องจากรูปแบบการวิจัยที่เป็น retrospective study ทำให้ไม่สามารถบอกความแตกต่างของการตอบสนองต่อการรักษาแบบ empirical therapy ได้ โดยผลการรักษาเมื่อสิ้นสุดการรักษานั้น ความไม่แตกต่างอาจเกิดจาก definitive therapy ที่เปลี่ยนไปจากเดิมก็ได้ และยา cefepime ส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นในการนำมาใช้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดแม้ว่าผล susceptibility test จะไวต่อยา<sup>(8, 10, 12)</sup>

จากผลการศึกษาการตอบสนองทางคลินิกซึ่งแบ่งเป็นอัตราการลดลงของอุณหภูมิ อาการ และอาการแสดงโดยรวมที่ 72-96 ชั่วโมงภายหลังการได้รับยาปฏิชีวนะพบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม CBP ตอบสนองต่อการรักษาดี คืออาการไข้และอาการแสดงหายไป 72-96 ชั่วโมงแรก 38 คนใน 52 คน คิดเป็นร้อยละเท่ากับ 73.07 เทียบกับผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo ที่ตอบสนองต่อการรักษาดี 6 คนใน 14 คน หรือร้อยละ 42.85 และอัตราการลดลงของอุณหภูมิเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่ม CBP ลดลงเร็วกว่าผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo โดยอุณหภูมิของผู้ป่วยกลุ่ม CBP ลดลงต่ำกว่า 37.8 °C ในเวลา 1 วันและอุณหภูมิของผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo ลดลงในเวลา 2 วันภายหลังเริ่มการรักษาตามลำดับ และลดลงต่ำกว่า 37.5 °C ภายใน 2.5 วัน และ 4 วัน ตามลำดับ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวแม้ว่าไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ และยังไม่มีการศึกษาใดเปรียบเทียบอัตราการลดลงของอุณหภูมิกับผลการรักษาว่าสัมพันธ์กันหรือไม่ แต่ในทางคลินิกผู้วิจัยเห็นว่าการรักษาที่สามารถจัดอาการแสดงได้รวดเร็ว ย่อมเป็นที่ต้องการของผู้ป่วยและแพทย์ผู้ดูแล และเมื่อจำแนกเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการรักษาตามกลุ่มโรคพบว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยกลุ่ม CBP มีการตอบสนองต่อการรักษาดีเท่ากับ 19 คนใน 28 คน คิดเป็นร้อยละ 67.85 และผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 2 คนใน 4 คนคิดเป็นร้อยละ 50 ผู้ป่วย



โรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP มีการตอบสนองดีเท่ากับ 11 คนใน 15 คน คิดเป็นร้อยละ 73.33 และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 2 ใน 4 คน คิดเป็นร้อยละ 50 ผู้ป่วยโรครวญไตอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP มีการตอบสนองดีเท่ากับ 27 คนใน 37 คนคิดเป็นร้อยละ 72.97 และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 4 คนใน 10 คนคิดเป็นร้อยละ 40 ด้วยข้อจำกัดในการศึกษาวิจัยนี้ทำให้ผลการทดสอบในทางสถิติไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในทางคลินิกผู้วิจัยเห็นว่าอัตราการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา piperacillin/tazobactam ที่น้อยกว่าร้อยละ 50 ในทุกกลุ่มโรคนั้นทำให้ยา piperacillin/tazobactam ดูด้อยกว่าในกรณีแพทย์จะพิจารณาเลือกใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาแบบ empirical therapy ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae

จากผลการศึกษาจำนวนวันของการให้ยาปฏิชีวนะโดยเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่ม ผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo ได้รับยาปฏิชีวนะโดยเฉลี่ยเท่ากับ 10.64 วัน และผู้ป่วยกลุ่ม CBP เท่ากับ 10.82 วัน ซึ่งไม่แตกต่างกันในทางสถิติ และเมื่อจำแนกตามกลุ่มโรคพบว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยและได้รับยา piperacillin/tazobactam มีจำนวนวันเฉลี่ยของการได้รับยาปฏิชีวนะสูงสุดคือ 14.25 วัน (7-26 วัน) ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม CBP จำนวนวันเฉลี่ยเท่ากับ 11.50 วัน (5-24 วัน) ผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม Pip/Tazo ได้รับยาปฏิชีวนะโดยเฉลี่ยเท่ากับ 9.25 วัน (7-10 วัน) และกลุ่ม CBP เท่ากับ 11.46 วัน (7-14 วัน) ซึ่งเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบกับมาตรฐานการรักษาตาม Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo guidelines ปี ค.ศ. 2007<sup>(34)</sup> ที่แนะนำให้ยาปฏิชีวนะเป็นอย่างน้อย 5-7 วัน ในกรณีที่อาการรุนแรงปานกลางถึงมาก และอาจให้ยาเพียง 2-3 วันในกรณีที่อาการรุนแรงน้อย พบว่าระยะเวลาการได้รับยาปฏิชีวนะของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน เป็นไปตามคำแนะนำดังกล่าว ส่วนผู้ป่วยโรครวญไตอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม Pip/Tazo ได้รับยาปฏิชีวนะโดยเฉลี่ย 11.20 วัน (1-26 วัน) และกลุ่ม CBP เท่ากับ 10.56 วัน (5-27 วัน) ซึ่งเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบกับมาตรฐานคำแนะนำในการรักษาโรครวญไตอักเสบเฉียบพลัน ที่ออกโดย Infectious Diseases Society of America (IDSA) ปี ค.ศ. 2010<sup>(54)</sup> ที่แนะนำให้รักษาด้วยยาปฏิชีวนะเป็นระยะเวลาประมาณ 10-14 วัน และอาจให้ยานานขึ้นเป็น 14-21 วันในกรณีที่มีอาการรุนแรงมาก พบว่าระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็นไปตามคำแนะนำ มีผู้ป่วยเพียง 3 คนเท่านั้นที่ระยะเวลาการได้รับยาปฏิชีวนะไม่เป็นไปตามคำแนะนำ โดยมีผู้ป่วย 1 คนได้รับยาปฏิชีวนะ piperacillin/tazobactam เพียง 1 วันคือ ผู้ป่วยชายอายุ 69 ปี เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่ห้องฉุกเฉินเป็นเวลา 3 วันด้วยอาการเลือดออกภายในทางเดินอาหารและได้รับการใส่สายสวนปัสสาวะเป็นเวลา 3 วัน เป็นเหตุให้เกิดการติดเชื้อ ESBL-producing *E.coli* ในทางเดินปัสสาวะและเข้าสู่ภาวะ septic shock จนเสียชีวิตในเวลา 1 วัน และผู้ป่วยอีก 2 คนได้รับยาปฏิชีวนะเป็นระยะเวลา 26 วัน และ 27 วันตามลำดับ ได้แก่ ผู้ป่วยหญิงอายุ 76 ปี มีโรคประจำตัว

ได้แก่ โรคไตวายเรื้อรัง โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง และโรคหลอดเลือดสมอง ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ อีกทั้งมี neurogenic bladder และใส่สายสวนปัสสาวะร่วมด้วย ได้รับการวินิจฉัยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ ESBL-producing *E.coli* และได้รับการรักษาด้วยยา piperacillin/tazobactam 3 วันแรกแต่พบว่าอาการและอาการแสดงไม่ดีขึ้นแพทย์ผู้ดูแลจึงเปลี่ยนเป็นยา meropenem รวมระยะเวลาการรักษาทั้งหมด 26 วัน และผู้ป่วยหญิงอายุ 63 ปี มีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคไตวายเรื้อรัง โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคโลหิตจาง ได้รับการวินิจฉัยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ ESBL-producing *K.pneumoniae* ซึ่งขณะอยู่โรงพยาบาลผู้ป่วยมีหลอดเลือดหัวใจตีบตันและภาวะหัวใจล้มเหลวตามมาและได้รับยาปฏิชีวนะ meropenem ทั้งหมด 27 วัน

ระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลโดยเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่ม CBP เท่ากับ 19.11 วัน และของผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 34.57 วัน ซึ่งเมื่อจำแนกตามกลุ่มโรคพบว่า ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยกลุ่ม CBP มีระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลเฉลี่ยเท่ากับ 21.32 วัน และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 47.50 วัน ผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบกลุ่ม CBP มีระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลเฉลี่ยเท่ากับ 22.73 วันและกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 23.50 วัน ผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP มีระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลเฉลี่ยเท่ากับ 17.64 วันและกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 39 วัน ซึ่งด้วยวิธีทดสอบทางสถิติพบว่าไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับการศึกษาที่เคยมีมาก่อนหน้านี้ ได้แก่การศึกษาของ Rodriguez-Bano, J. และคณะตีพิมพ์ใน Clinical Infectious Diseases ปีค.ศ.2012<sup>(17)</sup> ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ในกระแสเลือดและได้รับยา carbapenems มีระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลโดยเฉลี่ย เท่ากับ 13 วัน (9-22 วัน) และผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม Beta-Lactam/Beta Lactamases Inhibitor หรือ piperacillin/tazobactam มีระยะเวลาในการรับการรักษาตัวในโรงพยาบาลโดยเฉลี่ยเท่ากับ 12 วัน (8-27 วัน) และการศึกษาในประเทศไทยโดย Apisarntharak, A.<sup>(55)</sup> พบว่าระยะเวลาในการรับการรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วยติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ในกระแสเลือดโดยเฉลี่ยเท่ากับ 8 วัน (1-43 วัน) กล่าวได้ว่าผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันและผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันที่มีการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ในกระแสเลือดร่วมด้วยและมารับการรักษาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์มีระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลยาวนานกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เคยมีการศึกษามาก่อน ซึ่งอาจเกิดจากกลุ่มประชากรที่คัดเลือกเข้ามาศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวมาก อีกทั้งเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อมาจากชุมชนและติดเชื้อในโรงพยาบาลรวมกัน และในทางคลินิกระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่ยาวนานกว่าเป็นอีกตัวชี้วัดหนึ่งในแง่ของผลการรักษาด้วย โดยอาจสรุปได้ว่าผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันและผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย หากได้รับการ

รักษาด้วยยา piperacillin/tazobactam อาจส่งผลให้ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลยืดยาวกว่าการรักษาด้วยยา กลุ่ม carbapenems

ผลการตอบสนองโดยรวมเมื่อสิ้นสุดการรักษาโดยวิเคราะห์จากลักษณะการจำหน่ายจากโรงพยาบาลได้ทันทีเมื่อการรักษาสิ้นสุดหรืออาการทางคลินิกดีขึ้นอย่างมากจนสามารถกลับไปดำเนินชีวิตประจำวันได้ตามปกติ ซึ่งเป็นลักษณะหรือผลการรักษาที่แพทย์คาดหวังให้เป็น ส่วนการที่ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนตามมาหรือมีความทุพพลภาพเกิดขึ้นภายหลังจากสิ้นสุดการรักษาแต่ยังมีชีวิตอยู่และการเสียชีวิตของผู้ป่วยในขณะที่เข้ารับการรักษานี้เป็นการตอบสนองที่แพทย์ไม่คาดหวังให้เกิดขึ้น เมื่อเปรียบเทียบผลการตอบสนองในประเด็นดังกล่าวแล้วพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม CBP มีผลการตอบสนองโดยรวมเมื่อสิ้นสุดการรักษาดีหรือจำหน่ายจากโรงพยาบาลโดยปกติจำนวน 36 คนใน 52 คน คิดเป็นร้อยละ 69.23 และผู้ป่วยกลุ่ม Pip/Tazo จำนวน 5 คนใน 14 คนคิดเป็นร้อยละ 35.71 โดยเมื่อจำแนกตามกลุ่มโรคพบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยกลุ่ม CBP มีผลการตอบสนองโดยรวมเมื่อสิ้นสุดการรักษาดีหรือจำหน่ายจากโรงพยาบาลโดยปกติจำนวน 19 คนใน 28 คนคิดเป็นร้อยละ 67.85 และกลุ่ม Pip/Tazo จำนวน 2 คนใน 4 คนคิดเป็นร้อยละ 50 ผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP มีผลการตอบสนองโดยรวมเมื่อสิ้นสุดการรักษาดีหรือจำหน่ายจากโรงพยาบาลโดยปกติจำนวน 7 คนใน 15 คนคิดเป็นร้อยละ 46.66 และกลุ่ม Pip/Tazo จำนวน 2 คนใน 4 คนคิดเป็นร้อยละ 50 ผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP มีผลการตอบสนองโดยรวมเมื่อสิ้นสุดการรักษาดีหรือจำหน่ายจากโรงพยาบาลโดยปกติจำนวน 29 คนใน 37 คนคิดเป็นร้อยละ 78.37 และกลุ่ม Pip/Tazo จำนวน 3 คนใน 10 คนคิดเป็นร้อยละ 30 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือกลุ่มผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบที่ได้รับยากกลุ่ม carbapenems มีโอกาสให้ผลการตอบสนองโดยรวมเมื่อสิ้นสุดการรักษาดีมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา piperacillin/tazobactam 2.623 เท่า ( $P=0.013$ ; 95%CI 0.999-6.835) ส่วนอัตราการเสียชีวิตในช่วงที่รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลครั้งนี้ ของผู้ป่วยกลุ่ม CBP เท่ากับ 7 คนใน 52 คนคิดเป็นร้อยละ 13.46 และกลุ่ม Pip/Tazo เท่ากับ 3 คนใน 14 คนคิดเป็นร้อยละ 21.42 โดยเมื่อจำแนกตามกลุ่มโรคพบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยกลุ่ม CBP เสียชีวิตขณะอยู่โรงพยาบาลเท่ากับ 5 คนใน 28 คนคิดเป็นร้อยละ 17.85 แต่ไม่พบการเสียชีวิตในกลุ่ม Pip/Tazo จำนวน 4 คนเลย ผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP เสียชีวิตขณะอยู่โรงพยาบาลเท่ากับ 4 คนใน 15 คนคิดเป็นร้อยละ 16 และกลุ่ม Pip/Tazo จำนวน 1 คนใน 4 คนคิดเป็นร้อยละ 25 ผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันกลุ่ม CBP เสียชีวิตขณะอยู่โรงพยาบาลเท่ากับ 3 คนใน 37 คนคิดเป็นร้อยละ 8.1 และกลุ่ม Pip/Tazo จำนวน 2 คนใน 10 คนคิดเป็นร้อยละ 20 ซึ่งทั้งหมดไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติและในเชิงคลินิกนั้นผู้วิจัยเห็นว่าอัตราเสียชีวิตดังกล่าวเป็นไปตามที่คาดหมายไว้โดยเปรียบเทียบกับการศึกษา ก่อน ๆ ซึ่ง Rodriguez-Bano, J และคณะได้รวบรวมไว้<sup>(3)</sup> โดยอัตราเสียชีวิตที่ 30 วันของ

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae โดยเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 24 และจากลักษณะทางคลินิกเบื้องต้นของประชากรที่มี APACHE II score สูงมากกว่า 15 คะแนนหรืออัตราการเสียชีวิตคาดคะเนได้ประมาณร้อยละ 25

ดังนั้นจากผลการศึกษาทั้งหมดนี้สรุปได้ว่า ยา piperacillin/tazobactam ที่แพทย์นำมาใช้ในการรักษาแบบ empirical therapy ในผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันหรือโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันในกรณีที่สงสัยว่าเกิดจากการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae นั้นมีโอกาสให้ผลการรักษาล้มเหลวใน 72-96 ชั่วโมงแรกสูงกว่ายาในกลุ่ม carbapenems โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันและผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย และให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาเชิงคลินิกคือทำให้ผู้ป่วยหายจากอาการและอาการแสดงของโรคใน 72-96 ชั่วโมงแรกน้อยกว่า จำนวนวันของการบริหารยายาวกว่า และระยะเวลาของการรับการรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันและผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดยาวนานกว่าการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ส่วนการตอบสนองของการรักษาเมื่อสิ้นสุดการรักษาโดยรวมนั้นพบว่ายาในกลุ่ม carbapenems ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าในเชิงคลินิกและดีกว่า 2.623 เท่าในผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันในทางสถิติ แต่อัตราการเสียชีวิตด้วยการรักษาโดยยาทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

สุดท้ายผู้วิจัยเห็นว่าการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อการรักษาผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันและโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน ที่สงสัยการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae นั้นแพทย์ควรพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ก่อนยา piperacillin/tazobactam ในกรณีดังต่อไปนี้ (1) ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคกรวยไตอักเสบ เช่น obstructive uropathy, kidney transplant, neurogenic bladder หรือ KUB stone เป็นต้น (2) ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง เช่นภาวะช็อค (3) ผู้ป่วยที่มีหลักฐานว่าเคยติดเชื้อ ESBL-producing *K.pneumoniae* แต่หากผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่ม carbapenems อาจเลือกพิจารณาใช้ยา piperacillin/tazobactam ต่อมาโดยผลการรักษาอาจด้อยกว่าแต่อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน นอกจากนั้นการศึกษาชิ้นนี้ยังทำให้เห็นถึงปัญหาที่อาจจะเกิดตามมาในเวลาภายหน้านั้นคือ แพทย์เหลือทางเลือกในการรักษาโรคติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae น้อยลงไปเรื่อย ๆ ซึ่งยาในกลุ่ม carbapenems ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันนี้มีเพียง 4 ชนิด ได้แก่ meropenem, imipenem , ertapenem และ doripenem และในการศึกษานี้เริ่มพบว่าเชื้อ *K.pneumoniae* ต่อดื้อยา ertapenem แล้ว หากปัญหาเชื้อดื้อยา ESBL-producing Enterobacteriaceae ยังไม่ได้รับการแก้ไข หรือไม่มียาในกลุ่มใหม่มาทดแทนยาในกลุ่ม carbapenems ที่เชื้อเริ่มดื้อต่อยาแล้ว อัตราการเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อนี้จะเพิ่มมากขึ้นตามลำดับด้วย ส่วนยา amikacin แม้ว่าผล susceptibilities pattern ชัดเจนว่าเชื้อส่วนใหญ่ยังไวต่อยาอยู่ แต่ยังไม่มีการศึกษาใดรับรองการใช้ amikacin เป็นยาเดี่ยวในการรักษาโรคติดเชื้อ

ESLB=producing Enterobacteriaceae ซึ่งผู้วิจัยเห็นว่าในกรณีที่จำเป็นอาจพิจารณาเลือกใช้ amikacin เป็น combination อีกทางเลือกหนึ่ง ซึ่งยังคงรอการศึกษาเพิ่มเติมอยู่

อย่างไรก็ตามการศึกษาวิจัยนี้มีข้อจำกัดในการวิจัยอยู่มาก ในเรื่องรูปแบบการศึกษาวิจัยที่ไม่สามารถควบคุมปัจจัยรบกวนและกำหนดจำนวนประชากรในแต่ละกลุ่มให้เท่ากันได้ และระยะเวลาในการศึกษาวิจัยทำได้ในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ คือ 6 เดือน ทำให้สามารถเก็บข้อมูลประชากรที่ศึกษาได้น้อยกว่าที่คาดหวังไว้ และมีความแตกต่างของข้อมูลเชิงจำนวนนับ เชิงปริมาณ และเชิงคุณภาพอยู่มาก เช่นจำนวนวันในการรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล หรืออัตราการกลับมารักษาตัวในโรงพยาบาลซ้ำ ซึ่งไม่สามารถนำมาวิเคราะห์เชิงอภิปรายได้ ส่งผลให้ข้อมูลดังกล่าวอาจเป็นตัวแทนของกลุ่มประชากรเป้าหมายได้ไม่เต็มที่ ซึ่งแพทย์หรือผู้อ่านงานวิจัยชิ้นนี้ควรพิจารณาข้อจำกัดดังกล่าวก่อนนำข้อมูลไปใช้เป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วย ผู้วิจัยคิดว่าจุดแข็งของงานวิจัยนี้อยู่ที่การสังเกตการณ์ไปข้างหน้าอย่างใกล้ชิด ทำให้เห็นพฤติกรรมการใช้ยาของแพทย์ การตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิก และสภาพแวดล้อมจริง โดยมีปัจจัยรบกวนต่าง ๆ ตามสภาพที่เกิดขึ้นจริง ทำให้ข้อมูลที่ได้น่าจะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์และผู้อ่านงานวิจัยทางคลินิก และเป็นพื้นฐานของงานวิจัยที่จะเกิดขึ้นต่อไปได้

## บทที่ 6

### บทสรุป

ปัญหาการดื้อยาของเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae เพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ มาตลอดทศวรรษที่ผ่านมา ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่ายาที่ยังมีประสิทธิภาพดีในการรักษาเชื้อกลุ่มนี้คือยาในกลุ่ม carbapenems ซึ่งได้แก่ meropenem, imipenem, ertapenem และ doripenem ซึ่งการใช้ยาในกลุ่มนี้กลุ่มเดียวอย่างแพร่หลาย ทำให้พบว่าในสถานพยาบาลหลายแห่งเริ่มพบเชื้อดื้อยากลับในกลุ่ม carbapenems แล้ว ทำให้เกิดความกังวลในวงการแพทย์เป็นวงกว้าง และเริ่มมีการใช้ยา piperacillin/tazobactam มาเป็นยาทางเลือกอีกทางหนึ่งเพื่อใช้ในการรักษาการติดเชื้อกลุ่มนี้ด้วย แต่จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดพิสูจน์ให้แพทย์ได้มั่นใจในการใช้ยา piperacillin/tazobactam ว่าเป็นทางเลือกที่ดีและสามารถใช้แทนยากลับในกลุ่ม carbapenems ได้เลย

การศึกษาวินิจฉัยขั้นนี้จึงเกิดขึ้นเพื่อคาดหวังว่าจะเป็นประโยชน์และคลี่คลายความสงสัยเกี่ยวกับการใช้ยา piperacillin/tazobactam แทนยากลับในกลุ่ม carbapenems ในการรักษาโรคติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ได้ในเบื้องต้น และเป็นแนวทางในการวางแผนการออกแบบวิจัยแบบ RCT ต่อไป รูปแบบการศึกษานี้จึงเป็นแบบ prospective observational study โดยเลือกกลุ่มประชากรที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ คือ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ป่วยที่อยู่อาศัยระยะยาวในโรงพยาบาลมากกว่า 3 เดือน ผู้ป่วยที่เพิ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในช่วง 3 เดือนก่อนครั้งนี้ ผู้ป่วยที่เพิ่งเข้ารับการรักษาโดยการผ่าตัดในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา ผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะไว้เกิน 48 ชั่วโมง หรือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา และเข้ามาได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนกันยายน 2556 จนถึง กุมภาพันธ์ 2557 โดยผู้วิจัยเลือกทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันและโรคท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน เนื่องจากมีการศึกษาก่อนหน้านี้แล้วว่า อัตราตายของผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่เพิ่มขึ้นในรายที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยและได้รับการรักษาด้วย piperacillin/tazobactam แต่ข้อด้อยของงานวิจัยก่อนหน้านี้คือไม่ได้แสดงผลการตอบสนองต่อการรักษาในด้านอื่น ๆ เลยซึ่งผู้วิจัยคิดว่า การศึกษาขั้นนี้จะสามารถตอบคำถามเชิงคลินิกที่เป็นประโยชน์ต่อแพทย์ในการเลือกใช้ได้

จากการสังเกตการณ์ไปข้างหน้าในกลุ่มประชากรที่สนใจทั้งหมดจำนวน 66 คน พบว่าแพทย์ส่วนใหญ่เลือกใช้ยา carbapenems ในการรักษาแบบ empirical therapy มากกว่ากลุ่ม piperacillin/tazobactam คิดเป็นร้อยละ 78.78 และ 21.22 ตามลำดับ อัตราความล้มเหลวของการรักษาด้วยยา piperacillin/tazobactam เท่ากับร้อยละ 35.7 สูงกว่า การรักษาด้วยยากลับในกลุ่ม carbapenems ที่มีอัตราความล้มเหลวเท่ากับร้อยละ 25 โดยพบว่าอัตราความล้มเหลวสูงมากอย่าง

มีนัยสำคัญทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันและผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระเพาะปัสสาวะ ร้อยละ 40 และ 50 ตามลำดับ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการรักษาส่วนใหญ่มักมีโรคประจำตัวที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่ไม่สามารถแก้ไขได้ ได้แก่ obstructive uropathy จากโรคมะเร็งปากมดลูก มะเร็งที่ลูกกลามมาในช่องท้อง โรคต่อมลูกหมากโต การได้รับการปลูกถ่ายไต neurogenic bladder และ นิ่วในไต และพบว่าผู้ป่วยที่ล้มเหลวมีสัดส่วนในการติดเชื้อก่อโรค ESBL-producing *K.pneumoniae* มากกว่าด้วย และเมื่อสิ้นสุดการรักษา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenems มีโอกาสถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลโดยปกติไม่มีภาวะแทรกซ้อนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา piperacillin/tazobactam 2.623 เท่า ( $p=0.007$ ; 95% CI 0.097-0.753)

สรุปได้ว่าการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อการรักษาผู้ป่วยโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลันและโรคท่อปัสสาวะอักเสบเฉียบพลัน ที่สงสัยการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae นั้น แพทย์ควรพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ก่อนยา piperacillin/tazobactam ในกรณี (1) ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคกรวยไตอักเสบ เช่น obstructive uropathy, kidney transplant, neurogenic bladder หรือ KUB stone เป็นต้น (2) ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง เช่น ภาวะช็อค (3) ผู้ป่วยที่มีหลักฐานว่าเคยติดเชื้อ ESBL-producing *K.pneumoniae* ซึ่งสามารถคาดหวังผลการรักษาที่ดีกว่าได้ แต่หากผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่ม carbapenems อาจเลือกพิจารณา ยา piperacillin/tazobactam ต่อมาโดยผลการรักษาอาจด้อยกว่าแต่อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน

## รายการอ้างอิง

1. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *The Lancet infectious diseases*. 2008 Mar;8(3):159-66.
2. Hoban DJ, Nicolle LE, Hawser S, Bouchillon S, Badal R. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009-2010. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2011 Aug;70(4):507-11.
3. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE, Hsueh PR, Paterson DL. Emergence of high levels of extended-spectrum-beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in the Asia-Pacific region: data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program, 2007. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009 Aug;53(8):3280-4.
4. Kiratisin P, Chattammanat S, Sa-Nguansai S, Dansubutra B, Nangpatharapornthawee P, Patthamalai P, et al. A 2-year trend of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Thailand: an alert for infection control. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008 May;102(5):460-4.
5. Sasaki T, Hirai I, Niki M, Nakamura T, Komalamisra C, Maipanich W, et al. High prevalence of CTX-M beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in stool specimens obtained from healthy individuals in Thailand. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010 Apr;65(4):666-8.
6. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *The New England journal of medicine*. 2005 Jan 27;352(4):380-91.
7. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clinical microbiology reviews*. 2005 Oct;18(4):657-86.
8. Rodriguez-Bano J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert review of anti-infective therapy*. 2008 Oct;6(5):671-83.
9. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet infectious diseases*. 2010 Sep;10(9):597-602.
10. Schwaber MJ, Carmeli Y. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a potential threat. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008 Dec 24;300(24):2911-3.



11. Borer A, Gilad J, Menashe G, Peled N, RiesenberG K, Schlaeffer F. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae strains in community-acquired bacteremia in Southern Israel. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2002 Jan;8(1):CR44-7.
12. Hsueh PR, Hoban DJ, Carmeli Y, Chen SY, Desikan S, Alejandria M, et al. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. *The Journal of infection*. 2011 Aug;63(2):114-23.
13. Ozden E, Bostanci Y, Yakupoglu KY, Akdeniz E, Yilmaz AF, Tulek N, et al. Incidence of acute prostatitis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* after transrectal prostate biopsy. *Urology*. 2009 Jul;74(1):119-23.
14. Park YS, Adams-Haduch JM, Shutt KA, Yarabinec DM, 3rd, Johnson LE, Hingwe A, et al. Clinical and microbiologic characteristics of cephalosporin-resistant *Escherichia coli* at three centers in the United States. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012 Apr;56(4):1870-6.
15. Pathak A, Marothi Y, Kekre V, Mahadik K, Macaden R, Lundborg CS. High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing pathogens: results of a surveillance study in two hospitals in Ujjain, India. *Infection and drug resistance*. 2012;5:65-73.
16. Poon LM, Jin J, Chee YL, Ding Y, Lee YM, Chng WJ, et al. Risk factors for adverse outcomes and multidrug-resistant Gram-negative bacteraemia in haematology patients with febrile neutropenia in a Singaporean university hospital. *Singapore medical journal*. 2012 Nov;53(11):720-5.
17. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, Picon E, Pascual A. beta-Lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012 Jan 15;54(2):167-74.
18. Roshan M, Ikram A, Mirza IA, Malik N, Abbasi SA, Alizai SA. Susceptibility pattern of extended spectrum ss-lactamase producing isolates in various clinical specimens. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2011 Jun;21(6):342-6.
19. Taneja N, Rao P, Arora J, Dogra A. Occurrence of ESBL & Amp-C beta-lactamases & susceptibility to newer antimicrobial agents in complicated UTI. *The Indian journal of medical research*. 2008 Jan;127(1):85-8.

20. Arakawa S, Tanaka K, Miura T, Shigemura K, Takenaka A, Matsui T, et al. Usefulness and problems of the urinary tract infection criteria for evaluating drug efficacy for complicated urinary tract infections. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2007 Oct;13(5):279-84.
21. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007 Nov;60(5):913-20.
22. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006 Apr 1;42(7):925-34.
23. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martinez-Martinez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *Journal of clinical microbiology*. 2004 Mar;42(3):1089-94. PubMed PMID: 15004058.
24. Arpin C, Dubois V, Coulange L, Andre C, Fischer I, Noury P, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in community and private health care centers. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003 Nov;47(11):3506-14.
25. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005 Nov;56(5):914-8.
26. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gomez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006 Apr;57(4):780-3.
27. Pitout JD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli*-producing extended-spectrum beta-lactamases: importance of community isolates with blaCTX-M genes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004 Jun 15;38(12):1736-41.

28. Arpin C, Dubois V, Maugein J, Jullin J, Dutilh B, Brochet JP, et al. Clinical and molecular analysis of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteria in the community setting. *Journal of clinical microbiology*. 2005 Oct;43(10):5048-54.
29. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive care medicine*. 2002 Dec;28(12):1718-23.
30. Ben-Ami R, Rodriguez-Bano J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009 Sep 1;49(5):682-90.
31. Axelrod YK, Diring MN. Temperature management in acute neurologic disorders. *Neurologic clinics*. 2008 May;26(2):585-603, xi.
32. Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. *Critical care medicine*. 2009 Jul;37(7 Suppl):S273-8.
33. Barone JE. Fever: Fact and fiction. *The Journal of trauma*. 2009 Aug;67(2):406-9.
34. Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2007;14(1):52-8. PubMed PMID: 17252297.
35. Wang P. Susceptibility of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae according to the new CLSI breakpoints. 2011 Sep;49(9):3127-31.
36. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Information. p. 44-61.
37. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012 Dec;67(12):2793-803.
38. Tenover FC. Rapid detection and identification of bacterial pathogens using novel molecular technologies: infection control and beyond. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007 Feb 1;44(3):418-23.
39. Wiegand I, Geiss HK, Mack D, Sturenburg E, Seifert H. Detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases among Enterobacteriaceae by use of semiautomated

microbiology systems and manual detection procedures. *Journal of clinical microbiology*. 2007 Apr;45(4):1167-74.

40. Woodford N, Sundsfjord A. Molecular detection of antibiotic resistance: when and where? *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005 Aug;56(2):259-61.

41. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001 Apr 15;32(8):1162-71.

42. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2000 Sep;6(9):460-3.

43. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005 Jul;56(1):52-9.

44. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007 Jun;51(6):1987-94.

45. del Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S, Beceiro A, Llinares P, Canle D, et al. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005 Jul;11(7):540-6.

46. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001 Dec;45(12):3548-54.

47. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Rios MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta -lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006 Dec 1;43(11):1407-14.

48. R. P, FGW. M. The Clinician and the Microbiology Laboratory. In: L. G, JEB M, Dolin R, editors. Principle and practice of infectious diseases 7th ed. United State: Churchill Livingstone Eslsvier; 2010. p. p. 233-65.
49. Gilbert DND. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Harleysville: Alcom Printing; 2010.
50. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985 Oct;13(10):818-29.
51. Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2004 Jun;53 Suppl 2:ii67-74.
52. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995 Jun;39(6):1211-33.
53. Pitout JD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs*. 2010 Feb 12;70(3):313-33.
54. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011 Mar 1;52(5):e103-20.
55. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Mundy LM. Predictors of mortality from community-onset bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2008 Jul;29(7):671-4.

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ แพทย์หญิงร่มเย็น ศักดิ์ทองจีน

วันเดือนปีเกิด 7 สิงหาคม พ.ศ.2525

ที่อยู่ 35/168 หมู่บ้านอินนิซิโอ ถนนเลียบบคลองสาม คลองสาม คลองหลวง ปทุมธานี 12120

### ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2531 – 2537 ระดับประถมศึกษา โรงเรียนवासูเทวี กรุงเทพมหานคร  
พ.ศ. 2537 – 2540 ระดับมัธยมศึกษาตอนต้น โรงเรียนवासูเทวี กรุงเทพมหานคร  
พ.ศ. 2540 – 2543 ระดับมัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนมาแตร์เดอีวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร  
พ.ศ. 2543 – 2549 ปริญญาแพทยศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์  
พ.ศ. 2552 – 2555 **วุฒิปัตรอายุรศาสตร์**

### ประสบการณ์การทำงาน

พ.ศ. 2545 – 2546 กรรมการนักศึกษาแพทย์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ปีการศึกษา 2545  
พ.ศ. 2549 – 2550 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลพุทธชินราช จังหวัดพิษณุโลก  
พ.ศ. 2550 – 2552 แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก  
พ.ศ. 2552 – 2555 แพทย์ประจำบ้านกองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรุงเทพมหานคร  
พ.ศ. 2555 – 2557 แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### ประสบการณ์การทำวิจัย

มิถุนายน 2554 – กุมภาพันธ์ 2555

เรื่อง การศึกษาการตอบสนองต่อการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ ESBL ด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่ม Non-carbapenem

### การศึกษาที่ได้รับตีพิมพ์

1. **Sakthongjeen R.**, Nilgate S. and Suankratay C. A retrospective study of clinical and microbiological data of invasive pneumococcal infection at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand; Oral presentation 37th Infectious Disease Association of Thailand Meeting, Chonburi, Thailand. October 2011
2. **Sakthongjeen R.**, et al. Hepatic Echinococcosis in Thailand; Poster presentation the 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Berlin, Germany. May 2013