

บทที่ 5

บทวิจารณ์

ส่วนที่ 1 : การศึกษาทางห้องปฏิบัติการ

5.1 การศึกษาทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem โดยวิธี E test

ในการศึกษาความไวต่อยาต้านจุลชีพในครั้งนี้เลือกทดสอบโดยวิธี E test ซึ่งเป็นวิธีการทดสอบที่คล้ายคลึงกับวิธี disk diffusion test แต่วิธี E test สามารถทำได้สะดวกและง่ายในห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ทั่วไป ไม่ต้องการเครื่องมือพิเศษ อ่านผลได้ด้วยตาเปล่าแต่ให้ค่าที่เที่ยงตรงและแม่นยำ ในขณะที่การใช้วิธี agar หรือ broth dilution ในการหา MIC จำเป็นต้องมีการเตรียมความพร้อมและการควบคุมเทคนิคทางห้องปฏิบัติการอย่างรัดกุมเพื่อให้ได้ผลที่น่าเชื่อถือ (Brown, et al, 1991; Bonaventura, et al, 1998) พบว่าเชื้อดังกล่าวซึ่งดื้อต่อยา imipenem ทุกตัวยังคงไวต่อยา colistin ทั้งนี้เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยา colistin คือ detergent-like mechanism จะไปรบกวนโครงสร้างและหน้าที่ของ outer และ cytoplasmic membrane ของแบคทีเรีย โดยการไปเกิดปฏิกิริยากับ lipopolysaccharides และ phospholipids ของผนังเซลล์ชั้นนอก ไปรบกวนประจุไฟฟ้าโดยการแทนที่ของ divalent cations (calcium และ magnesium) ที่ negative charged phosphate groups ของ membrane lipids เหล่านี้เป็นผลให้เกิดการทำลาย osmotic barrier นำไปสู่การรั่วไหลของสารในเซลล์ และเซลล์แบคทีเรียตายในที่สุด และ colistin ยังมีรายงานการเกิด mutational resistance น้อยมาก เคยมีรายงาน MICs ของยา colistin ต่อเชื้อ *P. aeruginosa* เท่ากับ 128 - 256 mcg/ml ในผู้ป่วย cystic fibrosis ที่ได้รับยา colistin รูปแบบพ่นติดต่อกันเป็นระยะเวลาสั้นซึ่งกลไกการดื้อยาดังกล่าวไม่ชัดเจน แต่อาจเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเซลล์เมมเบรน (Livermore, 2002) ซึ่งกลไกการดื้อยาเช่นนี้แตกต่างออกไปจากกลไกการดื้อยาของยา imipenem นอกจากนี้ในโรงพยาบาลที่ทำการศึกษาวินิจฉัยในครั้งนี้ยังไม่มีการใช้ colistin ชนิดพ่นหรือชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำในโรงพยาบาล เป็นผลให้เชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ทุกตัวยังคงไวต่อยา colistin

ในขณะที่เชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem มีความไวต่อยา netilmicin เป็นอันดับสองรองจาก colistin โดยความไวต่อยา netilmicin คิดเป็นร้อยละ 62.3 ทั้งนี้อาจเนื่องจากยาในกลุ่ม aminoglycosides มีกลไกการดื้อยาที่แตกต่างไปจากกลไกการดื้อยาของ imipenem โดยกลไกการดื้อยาของยาในกลุ่ม aminoglycosides เกิดจากการลดการผ่านของยาทางผนังเซลล์เมมเบรนชั้นนอกของแบคทีเรีย up-regulation ของ MexXY-OprM การเปลี่ยนแปลงทางเคมีของ aminoglycoside molecule เป็นต้น นอกจากนี้ในช่วงระยะหลังที่ผ่านมา netilmicin ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยเนื่องจากบริษัทมีปัญหาทางด้านการผลิต ทำให้ปริมาณการใช้ยา netilmicin ในโรงพยาบาลที่ทำการศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้ลดลงจากเดิม หรือบางโรงพยาบาลตัดรายการยานี้ออกจากเภสัชตำรับโรงพยาบาล และเมื่อพิจารณาจากข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งชาติของไทย พบว่าอัตราการใช้ยาของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อยา netilmicin ต่ำกว่าอัตราการใช้ของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพตัวอื่น ๆ

ในส่วนของร้อยละของความไวของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ต่อยาด้านจุลชีพตัวอื่น ๆ อันได้แก่ ciprofloxacin, cefoperazone-sulbactam, ceftazidime และ meropenem เท่ากับ 54.1, 44.9, 14.3 และ 13.3 ตามลำดับ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากหากกลไกการดื้อยาของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อยา imipenem เกิดจากการทำงานของ MexEF-OprN efflux system ที่เพิ่มขึ้น จะส่งผลให้เชื้อไวต่อยา ciprofloxacin, cefoperazone-sulbactam, ceftazidime และ meropenem ลดลงเช่นกันเนื่องจากการดื้อยาที่เกิดจากกลไก efflux system เดียวกันนี้ หรือหากกลไกการดื้อต่อยา imipenem ของเชื้อ *P. aeruginosa* เกิดจากการสร้าง metallo- β -lactamases (molecular class B) ซึ่งเอนไซม์นี้สามารถไฮโดรไลซ์ยาในกลุ่ม penicillins, cephalosporins และ carbapenem (Rasmussen, et al, 1997) และ β -lactamase inhibitors ที่มีอยู่ในปัจจุบัน เช่น clavulanic acid, sulbactam และ tazobactam ไม่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้ได้ (Bush, 2001) จะทำให้เชื่อดังกล่าวดื้อต่อยา imipenem, meropenem, ceftazidime และ cefoperazone-sulbactam นอกจากนี้การที่กลไกการดื้อต่อยา imipenem มักเกิดจากการสูญเสีย specific outer membrane porin protein OprD2 จะทำให้ความไวของเชื้อต่อยา meropenem ลดลงเช่นกัน หรือการที่ยา imipenem ผ่านผนังเซลล์ชั้นนอกของเซลล์แบคทีเรีย *P. aeruginosa* ลดลงและกลไกนี้จะทำงานได้เมื่อมีการกระตุ้นเอนไซม์ chromosomal β -lactamase (group 1 cephalosporinase) ร่วมด้วย ดังนั้นการกระตุ้นเอนไซม์ดังกล่าวก็จะส่งผลให้เชื่อดื้อต่อยา ceftazidime นอกจากนี้ ceftazidime ยังเป็นยา

ด้านจุลชีพที่พบว่าเมื่อมีการใช้ยาชนิดนี้แล้วมักทำให้เกิดการดื้อต่อยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ ตามมา ในภายหลังได้สูง และอัตราการใช้ยาชนิดนี้ในโรงพยาบาลสูงกว่า antipseudomonal agents ตัวอื่น ๆ เหล่านี้เป็นผลให้เชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ไวต่อยา meropenem และ ceftazidime น้อยกว่าไวต่อยาต้านจุลชีพตัวอื่น ๆ

เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem โดยใช้วิธี E test ของการวิจัยครั้งนี้ กับข้อมูลรายงาน cross-resistance ของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ในประเทศอื่น ๆ (เนื่องจากไม่มีข้อมูลรายงานของประเทศไทย) เช่น สหรัฐอเมริกา (Gaynes, et al, 1992; Troillet, et al, 1997) อังกฤษ (King, et al, 1995) ญี่ปุ่น (Takigawa, et al, 1995) อิตาลี (Bonfiglio, et al, 1998) และสเปน (Bouza, et al, 1999) พบว่ามีความแตกต่างกันโดยอัตราการเกิด cross-resistance ของการศึกษาดังกล่าวจะต่ำกว่าของการวิจัยครั้งนี้ เช่น การศึกษาอัตราการเกิด cross-resistance ของเชื้อ imipenem-resistant *P. aeruginosa* ต่อยา cefoperazone-sulbactam ในประเทศญี่ปุ่น เมื่อปี ค.ศ. 1995 พบว่าเท่ากับร้อยละ 37 ในขณะที่การศึกษาวิจัยครั้งนี้พบว่าอัตราการเกิด cross-resistance ของเชื้อ imipenem-resistant *P. aeruginosa* ต่อยา cefoperazone-sulbactam เท่ากับร้อยละ 55.1 หรือการศึกษอัตราการเกิด cross-resistance ของเชื้อ imipenem-resistant *P. aeruginosa* ต่อยา ceftazidime ในประเทศอิตาลีและสเปนเมื่อปี ค.ศ. 1998 และ 1999 พบว่าเป็นร้อยละ 35 และ 33 ตามลำดับ ในขณะที่การศึกษาวิจัยครั้งนี้พบว่า อัตราการเกิด cross-resistance ต่อยา ceftazidime สูงถึงร้อยละ 86.7 ทั้งนี้อาจเกิดจากการที่ ข้อมูลการศึกษาของประเทศอื่น ๆ มักเป็นการศึกษาแบบสำรวจย้อนหลังในช่วงก่อนปีพ.ศ. 2542 เมื่อเวลาผ่านไป mutational resistance ของเชื้ออาจเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังมีความแตกต่างในแง่ของประชากร การควบคุมหรือนโยบายการใช้ยาในโรงพยาบาล แนวทางการรักษาโรคติดเชื้อ ซึ่งอาจมีผลต่ออัตราการดื้อยา

พิจารณาความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem (ใช้วิธี E test ในการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อ) แยกตามโรงพยาบาลแหล่งที่มาของเชื้อ พบว่า ส่วนใหญ่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน คือ เชื้อทุกตัวยังคงไวต่อยา colistin รองลงมาคือ netilmicin และ ciprofloxacin ตามลำดับ ยกเว้นในโรงพยาบาลยะลาที่เชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ทุกตัวยังคงไวต่อยา cefoperazone-sulbactam เช่นกันนอกเหนือจากที่ไวต่อยา

colistin และไวต่อยา ciprofloxacin ถึงร้อยละ 95.0 ทั้งนี้อาจเป็นเพราะโรงพยาบาลยะลาเพิ่งเริ่มมีการใช้ยา cefoperazone-sulbactam ในโรงพยาบาลเมื่อเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2544 และเริ่มมีการใช้ยา ciprofloxacin ในโรงพยาบาลเมื่อเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2545 อัตราการใช้ยาเมื่อปี พ.ศ. 2544, 2545 และ 2546 ของยา cefoperazone-sulbactam และ ciprofloxacin เท่ากับ 2.57, 2.91, 5.54 และ 0, 3.00, 1.14 DDD/10,000 patient days ตามลำดับ ดังข้อมูลแสดงในตาราง 17 ซึ่งน้อยกว่าอัตราการใช้ยาของยาทั้ง 2 รายการนี้ในโรงพยาบาลอื่น ๆ ที่ศึกษา นอกจากนี้เชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในโรงพยาบาลยะลาไวต่อยา netilmicin เพียงร้อยละ 20 ซึ่งแตกต่างจากโรงพยาบาลอื่น ๆ ที่ศึกษา อาจเนื่องจากโรงพยาบาลยะลาเริ่มมีการใช้ยา netilmicin มาตั้งแต่ก่อนปีพ.ศ. 2542 และอัตราการดื้อของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา netilmicin ของโรงพยาบาลยะลาเมื่อปี พ.ศ. 2544 เท่ากับร้อยละ 33 ซึ่งสูงกว่าอัตราการดื้อของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อยา netilmicin ของโรงพยาบาลอื่น ๆ แต่อย่างไรก็ตามการพิจารณาความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem แยกตามโรงพยาบาลแหล่งที่มาของเชื้ออาจมีข้อจำกัดเนื่องจากจำนวนตัวอย่างน้อย (ประมาณ 20 ตัวอย่างต่อโรงพยาบาล)

เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ที่ได้จากการทดสอบทางห้องปฏิบัติการของแต่ละโรงพยาบาลที่ศึกษา ซึ่งใช้วิธี disk diffusion test กับผลที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้ซึ่งใช้วิธี E test ในการทดสอบ พบว่าใกล้เคียงและเป็นไปในทิศทางเดียวกัน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในการทดสอบแบบ disk diffusion พบว่ายาต้านจุลชีพทุกตัวที่ศึกษาให้ผลร้อยละของความไวต่อยา (% susceptible) สูงกว่าวิธี E test เล็กน้อย สนับสนุนหลักการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพที่สามารถทำได้หลายวิธีไม่ว่าจะเป็น disk diffusion test, E test ซึ่งจะสามารถใช้ในการรายงานความไวต่อยาต้านจุลชีพได้เช่นเดียวกัน และสอดคล้องกับการศึกษาวิจัยของ Brown และคณะ (1991), Bonaventura และคณะ (1998), Stes และคณะ (1996) ที่ประเมินผลที่ได้จากการใช้วิธี E test กับผลที่ได้จากการใช้วิธี disk diffusion test ในการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *P. aeruginosa* และพบว่าใกล้เคียงกัน โดยจากผลการศึกษาของ Brown และคณะ (1991) ผลที่ได้จากการทดสอบของทั้ง 2 วิธีสอดคล้องกันคิดเป็นร้อยละ 98.85 และจากการศึกษาของ Stes และคณะ (1996) ผลที่ได้จากการทดสอบของทั้ง 2 วิธีสอดคล้องกันคิดเป็นร้อยละ 95

5.2 การหา MICs ของยาด้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem โดยใช้วิธี E test

จากผลการศึกษา in vitro activity ของ antipseudomonal agents ต่อเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem จะเห็นได้ว่า colistin มีฤทธิ์ที่ดีในการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem (MIC₉₀ 2 mcg/ml) ในขณะที่ยาด้านจุลชีพตัวอื่น ๆ มีค่า MIC₉₀ สูงเกิน NCCLS MICs breakpoint ทั้งนี้เนื่องมาจากกลไกการออกฤทธิ์ detergent-like mechanism ของ colistin และการที่ colistin มีรายงานการเกิด mutational resistance น้อยมาก มีกลไกการดื้อยาแตกต่างไปจากกลไกการดื้อต่อยา imipenem ของเชื้อ *P. aeruginosa* ดังนั้นถึงแม้ว่ายา colistin จะถูกเลิกใช้ไปตั้งแต่ประมาณปี ค.ศ. 1980 อันเนื่องมาจากปัญหาด้านผลข้างเคียงจากยาด้าน nephrotoxicity, neurotoxicity และ neuromuscular blockade ปัจจุบันที่มีใช้ส่วนใหญ่จะเป็นในรูปแบบ aerosolized colistin ซึ่งใช้สำหรับป้องกันหรือใช้ร่วมกับยาด้านจุลชีพตัวอื่นในการรักษาภาวะ colonization ของเชื้อ *P. aeruginosa* ในระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วย cystic fibrosis หรือใช้รักษา/ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคปอดบวมในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง แต่ปัจจุบันไม่มีรูปแบบยาดังกล่าวนี้ใช้ในประเทศไทย ดังนั้นหากเกิดภาวะติดเชื้อรุนแรงที่คาดว่ามีสาเหตุมาจาก multidrug-resistant *P. aeruginosa* (เชื้อดื้อต่อยา β -lactams, aminoglycosides และ fluoroquinolones) ยา colistin อาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับพิจารณาว่าจะให้ประโยชน์ในการรักษาแก่ผู้ป่วยหรือไม่ โดยควรติดตามผลข้างเคียงจากการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่อง เว้นแต่จะมียาด้านจุลชีพตัวอื่นหรือยาด้านจุลชีพตัวใหม่ให้พิจารณาเลือกใช้แทน colistin โดย Hamer (2000) ได้รายงานผลการใช้ยา aerosolized colistin ในการรักษาผู้ป่วย 3 รายที่มีภาวะโรค nosocomial pneumonia และ tracheobronchitis ที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยาด้านจุลชีพกลุ่มต่าง ๆ ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นสามารถหายใจได้เองโดยไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจและจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านได้ ระหว่างให้การรักษาและเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยา aerosolized colistin ไม่พบความเป็นพิษต่อไตหรือต่อระบบเลือด หรือจากการศึกษาของ Anna และคณะ (1998) ซึ่งศึกษาผลจากการใช้ colistin ชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำ ในการรักษาโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *P. aeruginosa* หรือ *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยากลุ่มต่าง ๆ ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบันในผู้ป่วยจำนวน 60 ราย พบว่าผู้ป่วยจำนวน 35 ราย (ร้อยละ 58) มีผลการรักษาที่ดี ผลข้างเคียงสำคัญที่พบคือภาวะไตล้มเหลว (ผู้ป่วยร้อยละ 27 ที่ก่อนให้ยาไตทำงานปกติแต่ต่อมามีภาวะไตล้มเหลว,

ผู้ป่วยร้อยละ 58 ที่ก่อนให้ยาระดับ creatinine ผิดปกติและต่อมาการทำหน้าที่ของไตแย่ลง) แต่ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ต้องหยุดการรักษาอันเนื่องมาจากการเกิดพิษต่อไตและไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ ซึ่งปัญหาด้านผลข้างเคียงเหล่านี้เคยเป็นสาเหตุให้ยา colistin ถูกเลิกใช้ไปตั้งแต่ประมาณปี ค.ศ. 1980 และจากการศึกษาของ Conway และคณะ (2000) ซึ่งศึกษาความปลอดภัยในการให้ยา bolus intravenous colistin ในการรักษาอาการกำเริบทางระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วยโรค cystic fibrosis ที่มีการติดเชื้อ *P. aeruginosa* เรื่องจำนวน 12 คน พบว่าไม่มีผลข้างเคียงจากการให้ยาที่รุนแรงและการทำงานของไตไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

พิจารณา MICs ของยาต้านจุลชีพต่อเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดีดื้อยา imipenem แยกตามโรงพยาบาลแหล่งที่มาของเชื้อ ก็ยังคงพบว่า colistin เป็นยาที่มี in vitro activity ที่ดีต่อเชื้อดังกล่าว ($MIC_{90} \leq 8$ mcg/ml) และจากข้อมูลของโรงพยาบาลยะลา ก็ยังพบว่า ciprofloxacin และ cefoperazone-sulbactam มี in-vitro activity ที่ดีต่อเชื้อดังกล่าวด้วยเช่นกัน (MIC_{90} เท่ากับ 0.380 และ 16 mcg/ml ตามลำดับ) ทั้งนี้อาจเนื่องจากยาทั้งสองรายการนี้เพิ่งเริ่มมีใช้ในโรงพยาบาลยะลา และถึงแม้ว่าในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชไม่มี meropenem ในคลังตำรับโรงพยาบาลและในโรงพยาบาลยะลาเพิ่มเริ่มใช้ meropenem เมื่อประมาณปีพ.ศ. 2543 แต่อย่างไรก็ตาม MIC_{90} ของยา meropenem ใน 2 โรงพยาบาลนี้ก็ไม่แตกต่างจากโรงพยาบาลอื่น ๆ ($MIC_{50} \geq 32$ mcg/ml) ซึ่งน่าจะเกิดจากกลไกการดื้อยา meropenem ที่คล้ายคลึงกับกลไกการดื้อยาของ imipenem นั่นเอง

ส่วนที่ 2 : การศึกษาข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย

5.3 การหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี multivariate logistic regression พบว่า

- ผู้ป่วยที่ได้รับยา imipenem มาก่อนมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา imipenem มาก่อนประมาณ 3 เท่า (adjusted OR, 3.172; 95% CI, 1.312-7.666; $P = 0.010$) ซึ่งเป็นไปตามสมมติฐานที่ตั้งไว้ว่าการได้รับยา imipenem มาก่อนอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ imipenem-resistant *P. aeruginosa* infection และสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Carmeli และคณะ (1999) ที่พบว่าการใช้ยา imipenem ในการรักษาภาวะติดเชื้อเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด emergence of resistance ของเชื้อ *P. aeruginosa* (HR, 2.9; $P = 0.008$) และสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Amari และคณะ (2001) ที่พบว่า การได้รับยา imipenem มาก่อนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการดื้อต่อยา imipenem ของเชื้อ *P. aeruginosa* (crude OR, 2.7; $P = 0.02$) ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากธรรมชาติของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่มักเกิดปัญหาในการดื้อต่อยาที่เคยให้ผลในการรักษาได้บ่อย และ imipenem อยู่ในกลุ่มยาต้านจุลชีพที่พบว่าเมื่อมีการใช้ยาชนิดนี้แล้วมักทำให้เกิดการดื้อต่อยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ ตามมาในภายหลังได้สูง มักกระตุ้นให้เกิดการทำงานของเอนไซม์ chromosomal β -lactamase ซึ่งเมื่อกลไกนี้ทำงานร่วมกับการสูญเสีย specific outer membrane porin protein OprD2 ก็จะทำให้เกิดการดื้อต่อยา imipenem นอกจากนี้ จากข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่นำมาศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ในครั้งนี้พบว่า ร้อยละ 86 ของผู้ป่วยเป็นภาวะดื้อยาตั้งแต่เริ่มแรก (resistance at baseline) อีกร้อยละ 14 เป็นภาวะดื้อยาที่เกิดขึ้นภายหลัง (emergence of resistance) ดังนั้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อยาตั้งแต่เริ่มแรกอาจเกิดจากการได้รับเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem จากในโรงพยาบาลที่ทำการศึกษา, จากผู้ป่วยรายอื่น ทำให้การที่ผู้ป่วยได้รับยา imipenem มาก่อนเกิดภาวะติดเชื้อดื้อยาดังกล่าวอาจไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อดื้อยาในครั้งนี้ แต่อย่างไรก็ตามปัจจัยกวนจากการที่ผู้ป่วยอาจได้รับเชื้อที่ดื้อยาตั้งแต่เริ่มแรกนี้ ถูกป้องกันด้วยวิธีการวิจัยที่พยายามเลือกกลุ่มควบคุมโดยวิธีจับคู่กับกลุ่มศึกษาในช่วงระยะเวลาศึกษาที่ใกล้เคียงกันมากที่สุด และพิจารณาที่ความเหมือนกันของ

โรงพยาบาลที่ศึกษา ประเภทของหอผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและในกลุ่มศึกษามีโอกาสได้รับเชื้อในโรงพยาบาล ได้รับการดูแลรักษาจากบุคลากรทางการแพทย์ในลักษณะที่ใกล้เคียงกันมากที่สุด และเนื่องจากผู้ป่วยที่เกิดภาวะดื้อยาที่เกิดขึ้นในภายหลังในการวิจัยครั้งนี้ มีจำนวนน้อยเพียงร้อยละ 14 ทำให้ไม่สามารถแยกวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ตามลักษณะของการเกิดภาวะติดเชื้อดื้อยา (กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อยาดังแต่เริ่มแรกกับ กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อยาที่เกิดขึ้นภายหลัง) ได้

- ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพชนิดรับประทานหรือชนิดฉีดมาก่อนในช่วงระยะเวลา 1 เดือน ก่อนมีรายงานผลการเพาะเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem มาเป็นระยะเวลานานกว่า มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อนเป็นระยะเวลาที่สั้นกว่า (adjusted OR, 1.501; 95% CI, 0.911-2.473; $P = 0.111$) จึงไม่สอดคล้องกับสมมติฐานที่ตั้งไว้ว่า การได้รับยาต้านจุลชีพมาเป็นระยะเวลานานอาจทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ imipenem-resistant *P. aeruginosa* infection และไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Muder และคณะ (1997) ที่พบว่าระยะเวลาของการได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อน เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการดื้อยาดังกล่าว (adjusted OR, 1.07; $P = 0.011$) ทั้งนี้อาจเนื่องจากมีความแตกต่างของวิธีการศึกษาวิจัยโดยการศึกษาของ Muder และคณะ (1997) เป็นการศึกษาระยะเวลาในการได้รับยาต้านจุลชีพของผู้ป่วยในช่วงระยะเวลา 3 เดือนก่อนมีรายงานผลการเพาะเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem, จำนวนตัวอย่างในการศึกษาน้อยเพียง 24 ราย และอาจมีความแตกต่างของชนิดของยาต้านจุลชีพที่ได้รับ, แนวทางการรักษา, แนวทางการควบคุมการใช้ยาในโรงพยาบาล, ตำแหน่งของการติดเชื้อ เป็นต้น

- ผู้ป่วยที่มีภาวะโรค hypertension หรือ stroke หรือ cerebral hemorrhage ร่วมด้วย มีโอกาสเสี่ยงลดลงในการเกิดภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะโรคร่วมดังกล่าว (adjusted OR, 0.397; 95% CI, 0.214-0.737; $P = 0.003$) ทั้งนี้เมื่อพิจารณาปัจจัยแวดล้อมอื่น ๆ ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะ hypertension หรือ stroke หรือ cerebral hemorrhage ร่วมด้วยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อนแต่ยาต้านจุลชีพที่ได้รับไม่ใช่ยา imipenem (มีผู้ป่วยเพียงประมาณร้อยละ 20 ที่ได้รับยา imipenem มาก่อน)

ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเสี่ยงลดลงในการเกิดภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem

- ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม second generation cephalosporins มาก่อนมีโอกาสร้อยละลดลงในการเกิดภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาในกลุ่ม second generation cephalosporins มาก่อน (adjusted OR, 0.436; 95% CI, 0.247-0.770; $P = 0.004$) ทั้งนี้อาจเนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม second generation cephalosporins มาก่อนมีโอกาสน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาในกลุ่ม second generation cephalosporins มาก่อนในการที่จะได้รับ antipseudomonal agents ตัวอื่น ๆ เช่น ciprofloxacin, ceftazidime, cefoperazone-sulbactam ซึ่งหาก ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่มดังกล่าวข้างต้นอาจกระตุ้นให้เชื้อเกิดการดื้อต่อยาเหล่านั้น เช่น สร้างเอนไซม์ chromosomal β -lactamase, up-regulation of efflux system ซึ่งกลไกการดื้อยาที่เกิดขึ้นดังกล่าวเกี่ยวข้องกับหรือเป็นกลไกเดียวกันกับกลไกการดื้อยาของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อยา imipenem ทำให้โอกาสที่จะพบผู้ป่วยที่ได้รับยา antipseudomonal agents มาก่อนเกิดภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ก็อาจเพิ่มมากขึ้น

ส่วนปัจจัยอื่น ๆ พบว่าไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดภาวะติดเชื้อดื้อยาดังกล่าว เช่น ระยะเวลาอนโรงพยาบาลก่อนเกิดการติดเชื้อ (P value = 0.724), การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยหนัก (P value = 0.841) จึงไม่เป็นไปตามสมมติฐานที่วางไว้ที่คาดว่าระยะเวลาอนโรงพยาบาลก่อนเกิดการติดเชื้อหรือการเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยหนัก น่าจะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ imipenem-resistant *P. aeruginosa* infection และไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Gaynes และคณะ (1992) ที่พบว่าผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวใน ICU มีอัตราการดื้อยาดังกล่าวมากกว่าใน noncritical care area ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ Gaynes และคณะ ทำการศึกษาตั้งแต่เมื่อปี ค.ศ. 1991-1992 ซึ่งแนวทางการรักษาหรือนโยบายการควบคุมการใช้ยาหรือปัจจัยอื่น ๆ อาจมีความแตกต่างไปจากในปัจจุบันและในการศึกษานี้ไม่ได้ควบคุมปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจเกี่ยวข้องดังกล่าว

5.4 การศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ไวต่อยา imipenem

เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิก เช่น อัตราตายที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อดังกล่าว ภายหลังสิ้นสุดการรักษา อัตราการรักษาล้มเหลวภายหลังสิ้นสุดการรักษา อัตราการพบเชื้อในตำแหน่งที่ติดเชื้อภายหลังสิ้นสุดการรักษา ระยะเวลานอนโรงพยาบาลภายหลังเกิดการติดเชื้อ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ไวต่อยา imipenem พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงไม่เป็นไปตามสมมติฐานที่วางไว้ที่คาดว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ imipenem-resistant *P. aeruginosa* infection จะมีอัตราการตาย อัตราการรักษาล้มเหลว อัตราการพบเชื้อในตำแหน่งที่ติดเชื้อภายหลังสิ้นสุดการรักษา และระยะเวลานอนโรงพยาบาลภายหลังเกิดการติดเชื้อดังกล่าว สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ imipenem-susceptible *P. aeruginosa* infection แต่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Brooklyn Antibiotic Resistance Task Force (2002) ที่พบว่า overall hospital mortality ในผู้ป่วย 2 กลุ่มนี้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ถึงแม้ว่าระยะเวลาอนโรงพยาบาลภายหลังเกิดภาวะติดเชื้อของกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา carbapenem จะมากกว่าระยะเวลาอนโรงพยาบาลภายหลังเกิดภาวะติดเชื้อของกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ไวต่อยา carbapenem อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Arruda และคณะ (1999) ที่พบว่าผลการรักษา (หาย, ดีขึ้น หรือเสียชีวิต) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ multiresistant *P. aeruginosa* กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ไวต่อยาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem แต่จากผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อดังกล่าวโดยวิธี E test ของการวิจัยครั้งนี้หรือโดยวิธี disk diffusion test ของแต่ละโรงพยาบาลที่ศึกษา พบว่าเชื้อดังกล่าวยังคงไวต่อยาต้านจุลชีพที่มีอยู่ในเภสัชตำรับโรงพยาบาลตัวใดตัวหนึ่งอย่างน้อย 1 ตัว และได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ มีผู้ป่วยเพียง 3 รายในกลุ่มที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ที่พบว่าไม่มียาต้านจุลชีพตัวใดในเภสัชตำรับโรงพยาบาลที่เชื้อดังกล่าวไวต่อยา (susceptible) และมีผู้ป่วยเพียง 3 รายในกลุ่มที่มีภาวะติดเชื้อ

P. aeruginosa ที่ดื้อต่อยา imipenem ได้รับการรักษาแบบ supportive therapy และไม่ได้รับยาต้านจุลชีพตัวใด ๆ ในการรักษาเนื่องจากมีการพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดี จึงอาจทำให้ผลการรักษาทางคลินิกระหว่างกลุ่ม ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อและไวต่อยา imipenem ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษาวิจัยครั้งนี้เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจทั้งหมด ซึ่งการวินิจฉัยหรือการติดตามผลการรักษาโรคปอดบวมที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล สามารถทำได้ค่อนข้างยากโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเป็นโรคปอดบวมที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ ปัญหาที่อาจพบได้จากการวินิจฉัยโรคปอดบวมที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล ได้แก่

- การวินิจฉัยโดยประเมินอาการแสดงทางคลินิกอาจไวเกินจริงเนื่องจากการที่มีอาการแสดงของโรคปอดบวมที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล เช่น ไข้, lung infiltrate อาจมีสาเหตุมาจากภาวะโรคอื่น เช่น โรคหัวใจล้มเหลวโดยกำเนิด, ภาวะปอดของทารกที่ไม่ขยายออก, ภาวะหายใจลำบากเฉียบพลัน
- การวินิจฉัยโดยใช้เทคนิคทางจุลชีววิทยาที่ต้องอาศัยการทำหัตถการ ทำได้ยากต้องอาศัยทักษะและความชำนาญ รวมทั้งเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น
- การเก็บเสมหะเพื่อส่งเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อต่อยาควรให้ได้เสมหะที่มีความเหมาะสมและไม่มีการปนเปื้อน เพื่อบ่งบอกว่าเป็นแหล่งของการติดเชื้อที่แท้จริง โดยเมื่อนำเสมหะไปย้อมสีกรัมควรพบ epithelial cells < 25/LPF (กองโรงพยาบาล ภูมิภาค, 2542)
- เชื้อที่เพาะได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยอาจเป็นเชื้อที่มีปริมาณเพิ่มขึ้นในระบบทางเดินหายใจของผู้ป่วยแต่ไม่ได้ก่อให้เกิดโรค หรือไม่ใช่เชื้อที่เป็นสาเหตุที่แท้จริงของการติดเชื้อ
- อาจมากถึงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่เกิดโรคปอดบวมที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล ดังกล่าวมีสาเหตุจากเชื้อจุลินทรีย์หลายชนิด ซึ่งในการวิจัยครั้งนี้กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อและไวต่อยา imipenem มีภาวะติดเชื้ออื่นร่วมด้วยในขณะเดียวกันนั้นมากถึงร้อยละ 66 และ 64 ตามลำดับ

การวินิจฉัยและติดตามผลการรักษาโรคปอดบวมที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล ค่อนข้างยาก อาจทำให้การแปลผลการรักษาทางคลินิกยากตามไปด้วย

ผู้ป่วย 3 รายในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ที่ผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อดังกล่าวโดยวิธี E test ของการวิจัยครั้งนี้หรือโดยวิธี disk diffusion test ของแต่ละโรงพยาบาลที่ศึกษาพบว่าไม่มียาต้านจุลชีพตัวใดในเภสัชตำรับโรงพยาบาลนั้น ๆ ที่เชื้อไวต่อยาในระดับ susceptible และภายหลังสิ้นสุดการรักษากลับพบว่าผู้ป่วย 1 รายล้มเหลวในการรักษาและเสียชีวิตภายใน 22 วันภายหลังเกิดภาวะติดเชื้อดังกล่าวโดยผู้ป่วยรายนี้ได้รับยา ceftazidime ในการรักษาเป็นเวลา 13 วัน (จากผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาทั้งโดยวิธี E test และ disk diffusion test พบว่าเชื้อดื้อต่อยา ceftazidime) และผู้ป่วยอีก 2 ราย มีอาการหรืออาการแสดงของโรคติดเชื้อดีขึ้นภายใน 7 และ 14 วันหลังเริ่มให้การรักษา ไม่มีอาการหรืออาการแสดงของโรคติดเชื้อภายหลังสิ้นสุดการรักษาและจำหน่ายกลับบ้านได้ โดยผู้ป่วยทั้ง 2 รายนี้ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่ผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยา ทั้งโดยวิธี E test และ disk diffusion test พบว่าเชื้อไวต่อยาที่ผู้ป่วยได้รับนั้นในระดับปานกลาง และผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพนั้นในขนาดยาปกติ การที่ผลการรักษาทางคลินิกเป็นเช่นนี้อาจเกิดจากเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem นี้ไม่ใช่สาเหตุที่แท้จริงของการเกิดภาวะติดเชื้อของผู้ป่วย แต่เป็นเชื้อที่มีปริมาณเพิ่มขึ้นในระบบทางเดินหายใจของผู้ป่วยที่ไม่ได้ก่อให้เกิดโรค และมีเชื้ออื่นที่เป็นสาเหตุที่แท้จริงของภาวะติดเชื้อนี้ ซึ่งไม่พบเชื้อนี้ในสิ่งส่งตรวจเนื่องจากการเก็บเสมหะไม่ได้ใช้ invasive microbiological technique และเชื้อดังกล่าวที่เป็นสาเหตุที่แท้จริงของภาวะติดเชื้อของผู้ป่วยไวต่อยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับในการรักษาจึงทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา แต่อย่างไรก็ตามผลการรักษาทางคลินิกเช่นนี้พบในผู้ป่วยเพียง 2 ใน 50 รายของกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem

พิจารณาผลการรักษาทางคลินิกแยกตามความสัมพันธ์ระหว่างยาที่ผู้ป่วยได้รับกับความไวของเชื้อ imipenem-resistant *P. aeruginosa* ต่อยานั้น ๆ เมื่อใช้วิธี disk diffusion test หรือใช้วิธี E test ในการทดสอบ พบว่าผลการรักษาทางคลินิกหลังสิ้นสุดการรักษา อัตราการตายที่เกี่ยวข้องกับภาวะติดเชื้อดังกล่าว ผลด้านการกำจัดเชื้อภายหลังสิ้นสุดการรักษาและระยะเวลานอนโรงพยาบาลภายหลังเกิดภาวะติดเชื้อระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในการรักษาสอดคล้องกับระดับความไวของเชื้อต่อยานั้น ๆ กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในการรักษาไม่สอดคล้องกับระดับความไวของเชื้อต่อยานั้น ๆ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามประมาณร้อยละ 70 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในการรักษาสอดคล้องกับระดับความไวของเชื้อต่อยานั้น ๆ มีผลการรักษาที่ดีขึ้นหรือหายจากภาวะติดเชื้อ ดังนั้นแสดงให้เห็นได้ว่า in vitro activity ของยาต้าน

จุลชีพมีความสัมพันธ์กับผลการรักษาทางคลินิก แต่ที่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในการรักษาสอดคล้องกับระดับความไวของเชื้อต่อนั้น ๆ กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในการรักษาไม่สอดคล้องกับระดับความไวของเชื้อต่อนั้น ๆ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะจำนวนตัวอย่างที่น้อย มีความยากในการวินิจฉัยและประเมินผลการรักษาโรคปอดบวมที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล และผู้ป่วยอาจเสียชีวิตหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้ถึงแม้ว่าจะได้รับยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมแล้วก็ตาม ทั้งนี้เพราะการใช้ยาต้านจุลชีพเป็นการเปลี่ยนแปลงสมดุลระหว่างความรุนแรงในการก่อโรคของเชื้อกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ดังนั้นถึงแม้ว่าจะใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมแล้วก็ตาม แต่หากภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่เพียงพอก็ไม่สามารถทำให้ภาวะติดเชื้อที่เกิดขึ้นก่อนหน้านั้นหายไปหรือกลับคืนสู่สภาวะปกติได้ ซึ่งภูมิคุ้มกันของร่างกายขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ภาวะความเจ็บป่วยเรื้อรัง ภาวะทุพโภชนาการ การทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ภาวะการหายใจล้มเหลว เป็นต้นถึงแม้ว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้จะมีระดับความรุนแรงของภาวะเจ็บป่วย (SAPSII หรือ PRISMS ณ เวลาที่เริ่มมีภาวะติดเชื้อ) อายุ เพศ ภาวะติดเชื้ออื่นร่วมด้วยในขณะนั้น และประเภทของหอผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษายู่ในขณะนั้น (หอผู้ป่วยวิกฤต, หอผู้ป่วยสามัญ) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม

พิจารณาผลการรักษาทางคลินิกเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ไวต่อยา imipenem โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้ไม่มีภาวะติดเชื้ออื่นร่วมด้วยในขณะเดียวกันนั้นพบว่าระยะเวลาอนโรยในโรงพยาบาลภายหลังเกิดภาวะติดเชื้อและผลการรักษาทางคลินิกภายหลังสิ้นสุดการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเกิดจากการที่จำนวนตัวอย่างน้อยเกินไป (มีเพียงร้อยละ 35 ของจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดที่ไม่มีภาวะติดเชื้ออื่นร่วมด้วยในขณะเดียวกันนั้น) มีความแตกต่างของระดับภูมิคุ้มกันของร่างกาย มีความยากในการวินิจฉัยและประเมินผลการรักษาโรคปอดบวมที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล มีความยากในการเก็บเสมหะเพื่อให้ได้เสมหะที่เหมาะสม และจากผลการส่งเสมหะของผู้ป่วยเพื่อเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อต่อนยา พบว่าเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยส่วนใหญ่ (คิดเป็นร้อยละ 94 ของจำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษา) ยังคงไวต่อยาต้านจุลชีพที่มีอยู่ในเภสัชตำรับโรงพยาบาลนั้น ๆ อย่างน้อย 1 ชนิด มีผู้ป่วยเพียง 3 ใน 50 รายที่ไม่พบว่าเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยไวต่อยาต้านจุลชีพตัวใดที่มีอยู่ในเภสัชตำรับโรงพยาบาล ทำให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา

imipenem ส่วนใหญ่ยังคงมียาต้านจุลชีพที่ผลทางห้องปฏิบัติการรายงานว่าเชื้อไวต่อยาสำหรับใช้ในการรักษาผู้ป่วย

พิจารณายาที่ใช้ในการรักษา ระดับความไวของเชื้อต่อนั้น ๆ และผลด้านการกำจัดเชื้อ *P. aeruginosa* พบว่า 1 ใน 8 ราย (ร้อยละ 12.5) ของผู้ป่วยที่มีการส่งเพาะเชื้อซ้ำภายหลังสิ้นสุดการรักษายังคงพบเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ถึงแม้ว่าจะได้รับยาต้านจุลชีพที่สอดคล้องกับระดับความไวของเชื้อต่อนั้น ๆ แล้วก็ตาม ซึ่งผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นภายใน 3 วันหลังให้การรักษาแต่ยังไม่หมดไปแม้ว่าจะสิ้นสุดการรักษาไปแล้วก็ตาม สอดคล้องกับการศึกษาของ Brewer และคณะ (1996) ที่พบว่าสามารถพบเชื้อ *P. aeruginosa* จากทางเดินหายใจได้เป็นเวลานานหลายวันภายหลังให้การรักษาถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษาก็ตาม ทั้งนี้อาจเป็นเพราะโดยปกติผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เช่น นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลา นาน ใส่เครื่องช่วยหายใจ ได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อน มีโอกาสเกิด colonization ของเชื้อ *P. aeruginosa* ในระบบทางเดินหายใจ ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพในการรักษาที่ผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการพบว่าสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *P. aeruginosa* ได้ ทำให้เชื้อไม่เพิ่มจำนวนมากขึ้น ลดความรุนแรงในการก่อโรคของเชื้อ แต่ก็ยังมีเชื้อเหลืออยู่ในปริมาณหนึ่งซึ่งไม่เพียงพอต่อการทำให้เกิดโรค

5.5 การศึกษารูปแบบการสั่งจ่ายยาของแพทย์ในการรักษาภาวะติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่มที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ได้รับยา cefoperazone-sulbactam ในการรักษาภาวะติดเชื้อดังกล่าว (ร้อยละ 41.7) และยาที่ถูกเลือกใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อส่วนใหญ่สอดคล้องกับระดับความไวของเชื้อต่อนั้นที่ปรากฏในรายงานผลการเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อของแต่ละโรงพยาบาล ซึ่งใช้วิธี disk diffusion test (ร้อยละ 66.0) และถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาในการรักษาที่ไม่สอดคล้องกับระดับความไวของเชื้อต่อนั้น ๆ แต่มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 12.8 ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาในการรักษาไม่สอดคล้องกับระดับความไวของเชื้อต่อนั้น ๆ ที่ผลการรักษาล้มเหลวหรือเสียชีวิตภายหลังสิ้นสุดการรักษา แสดงให้เห็นว่าแพทย์เลือกจ่ายยาในการรักษาโดยพิจารณาผลการรักษาทางคลินิกร่วมด้วย นอกเหนือจากการพิจารณารายงานผลการเพาะเชื้อและทดสอบ

ความไวของเชื้อทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งมักมีข้อจำกัดด้านวิธีการเก็บสิ่งส่งตรวจที่ไม่สามารถใช้เทคนิคทางจุลชีววิทยาที่ต้องมีการทำหัตถการ ได้ทำให้เชื้อที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจอาจไม่ใช่เชื้อก่อโรคที่แท้จริงเสมอไป จึงมีความจำเป็นในการพิจารณาการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยร่วมด้วย หรือถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาในการรักษาภาวะติดเชื้อสอดคล้องกับระดับความไวของเชื้อต่อนั้น ๆ แต่ก็มีโอกาสที่จะเกิดภาวะการรักษาล้มเหลวภายหลังสิ้นสุดการรักษา (ร้อยละ 17) หรือเสียชีวิตโดยมีสาเหตุเกี่ยวกับภาวะติดเชื้อดังกล่าวภายหลังสิ้นสุดการรักษาได้ (ร้อยละ 17) ทั้งนี้อาจเกิดจากความบกพร่องของการทำหน้าที่ของระบบภูมิคุ้มกันด้านทานของผู้ป่วย การไม่ได้ใช้เทคนิคทางจุลชีววิทยาที่ต้องมีการทำหัตถการในการวินิจฉัย ความยากของการวินิจฉัยและติดตามผลการรักษาโรคปอดบวมที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล ธรรมชาติของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตสูงกว่าเชื้ออื่นเป็นสาเหตุของภาวะติดเชื้อ

เมื่อพิจารณารูปแบบการสั่งใช้ยาในการรักษาภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่คือต่อยา imipenem และไม่มีภาวะติดเชื้อชนิดอื่นร่วมด้วยในขณะเดียวกันนั้น พบว่าแพทย์พิจารณาให้ยาในการรักษากระจายไปยังยาด้านจุลชีพทุกตัวที่มีอยู่ขึ้นกับระดับความไวของเชื้อต่อยาด้านจุลชีพ

ดังนั้นถึงแม้ว่าจากผลการศึกษาจะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผลการรักษาทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่คือต่อยา imipenem กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ไวต่อยา imipenem แต่เพื่อให้ผู้ป่วยมีทางเลือกมากขึ้นสำหรับการได้รับยาด้านจุลชีพในการรักษาภาวะติดเชื้อเนื่องจากหากผู้ป่วยจะได้รับยาด้านจุลชีพที่สอดคล้องกับระดับความไวของเชื้อต่อนั้น ๆ แล้วแต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ก็ยังมีทางเลือกอื่นสำหรับผู้ป่วย และเมื่อทราบว่า การได้รับยา imipenem มาก่อน เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่คือต่อยา imipenem หรือเพื่อป้องกันปัญหาเชื้อดื้อยาที่มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นในอนาคตซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจและสาธารณสุข จึงควรนำข้อมูลนี้ไปใช้ประกอบในการควบคุมการเกิดการดื้อยาในโรงพยาบาล ซึ่งแนวทางการควบคุมการเกิดการดื้อยาในโรงพยาบาลสามารถทำได้โดย

- การติดตามและประเมินผลการใช้ยาทางคลินิก (drug use evaluation) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ยา imipenem หรือการใช้ยาด้านจุลชีพที่อยู่ในกลุ่มยาด้านจุลชีพที่พบว่าเมื่อมีการใช้ยานี้แล้วมักทำให้เกิดการดื้อต่อยาด้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ ตามมาในภายหลังได้สูง ตัวอย่างยาด้านจุลชีพในกลุ่มดังกล่าว ได้แก่ ยา ceftazidime

- การศึกษาและเฝ้าระวังการเกิดการดื้อยาของเชื้อในโรงพยาบาล ทั้งจากข้อมูลของ ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งชาติและจากข้อมูลของหน่วยงานจุลชีววิทยาของโรงพยาบาลนั้น ๆ
- มีแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างถูกต้องเหมาะสม เพื่อเป็นการป้องกันการใช้ยาต้านจุลชีพในปริมาณและระยะเวลามากเกินไปจนเกิดความจำเป็น
- มีการคัดเลือกและจัดหาให้มียาต้านจุลชีพที่มีคุณสมบัติเหมาะสมและมีจำนวนชนิดของยาเท่าที่จำเป็นสำหรับการบำบัดรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาล

และสิ่งสำคัญอย่างยิ่ง คือ การปฏิบัติตามนโยบายหรือแนวทางการควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพที่ได้กำหนดไว้

นอกจากนี้ในอนาคตควรมีการศึกษาในเชิงที่เกี่ยวกับกลไกการดื้อยาในระดับโมเลกุลของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ในประเทศไทยเนื่องจากเชื้อที่มีกลไกการดื้อยาที่แตกต่างกันก็จะมีควมไวต่อยาต้านจุลชีพในระดับที่แตกต่างกัน และศึกษาผลการรักษาทางคลินิกของการใช้ยาต้านจุลชีพที่สามารถยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ได้ รวมทั้งทำการศึกษาในโรงพยาบาลขนาดใหญ่หรือในโรงพยาบาลสังกัดทบวงมหาวิทยาลัย ซึ่งอาจพบปัญหา *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพทุกตัวที่มีอยู่ในเภสัชตำรับโรงพยาบาล ทั้งนี้เพื่อให้ได้ข้อมูลประกอบแนวทางการรักษาอย่างเหมาะสมต่อไป