



ผลลัพธ์ทางคลินิกและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับยา meropenem รักษาภาวะพิษเหตุติดเชื้อหรือภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ

สุภาพร คชายั่งยืน¹, พรพลย์ บุญเมือง^{2,3}, วิชัย สันติมาลีวรกุล^{2,3}, วีรยุทธ์ แซ่ลิ่ม^{2,3,*}

¹ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระพุทธบาท สระบุรี

² สาขาวิชาบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

³ กลุ่มสร้างองค์ความรู้ใหม่ทางเภสัชศาสตร์สำหรับเชื้อแบคทีเรียดื้อยาและโรคติดเชื้อ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

* ติดต่อผู้พิมพ์: saelim_w6@su.ac.th

บทคัดย่อ

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) และภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ (septic shock) มีอัตราการเสียชีวิตที่สูง ปัจจุบันมีการนำยา meropenem มาใช้ในการรักษาแบบคาดการณ์ในผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis และภาวะ septic shock การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์การศึกษาเพื่อ 1) ศึกษาเชื้อสาเหตุของภาวะ sepsis หรือภาวะ septic shock ในผู้ป่วย ณ หน่วยอภิบาล (ไอซียู) 2) ศึกษาผลลัพธ์ทางการรักษาของผู้ป่วย 3) ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต และ 4) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่าคะแนน delta mSOFA (คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลงระหว่างวันที่หลังการได้รับยา meropenem กับวันที่ 1) กับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem การศึกษาเป็นเชิงสังเกตแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ณ โรงพยาบาลพระพุทธบาท ระหว่าง มกราคม พ.ศ. 2561 ถึงเดือน พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษามีจำนวน 74 ราย ทำการเก็บข้อมูลคะแนน mSOFA วันที่ 1, 2, 4, 7 และ 10 ของการได้รับยา meropenem ร่วมกับติดตามอัตราการเสียชีวิตที่ 14 และ 28 วัน ผลการศึกษา พบเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรค 3 อันดับแรก คือ *Escherichia coli* ร้อยละ 35.1 carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ร้อยละ 20.3 และ *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 18.9 ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตที่ 14 และ 28 วัน ร้อยละ 25.7 และ 39.2 ตามลำดับ การวิเคราะห์พหุตัวแปรพบปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน ได้แก่ ค่าคะแนน delta mSOFA ระหว่างวันที่ 4 กับวันที่ 1 น้อยกว่าหรือเท่ากับ -1 (Odd ratio; OR 0.02, 95% CI [0.00,0.20]), septic shock (OR 9.15, 95% CI [1.57,53.26]), และ ความเหมาะสมของการใช้ยา meropenem ตามความไวของเชื้อ (OR 0.01, 95% CI [0.00,0.10]) โดยสรุป การศึกษาพบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock ที่ได้รับยา meropenem ค่อนข้างสูง ทั้งนี้การได้รับยา meropenem ที่เหมาะสม สภาวะ และความรุนแรงของความเจ็บป่วย ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต

คำสำคัญ: เมอโรเพนิม, การติดเชื้อแบคทีเรีย, mSOFA score, ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ, ภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ

รับต้นฉบับ: 24 สิงหาคม 2565; แก้ไข: 24 พฤศจิกายน 2565; ตอรับตีพิมพ์: 24 พฤศจิกายน 2565

CLINICAL OUTCOMES AND MORTALITY RATE AMONG CRITICALLY ILL PATIENTS WITH SEPSIS OR SEPTIC SHOCK TREATED WITH MEROPENEM

Supaporn Kachayangyuen¹, Pornwalai Boonmuang^{2,3}, Wichai Santimaleeworagun^{2,3},
Weerayuth Saelim^{2,3,*}

¹ Department of Pharmacy, Phra Phutthabat Hospital, Saraburi

² Department of Pharmaceutical care, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

³ Pharmaceutical Initiative for Resistant Bacteria and Infectious Diseases Working Group (PIRBIG), Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

* Corresponding author: saelim_w6@su.ac.th

ABSTRACT

Sepsis and septic shock are associated with high mortality. Meropenem is currently used as empirical therapy in patients with sepsis and septic shock. The objectives of this study were 1) to study the causative pathogen of sepsis or septic shock in patients in intensive care units (ICU) 2) to evaluate the clinical outcomes of patients 3) to study factors associated with mortality and 4) to study the relationship between the delta mSOFA score (the changing of mSOFA scores at days after received meropenem and mSOFA score at day 1) and mortality in patients who received meropenem. This retrospective observational study was performed at Phra Phutthabat Hospital from January 2018 to November 2021. Data was collected on a total of 74 patients who met the inclusion criteria. The mSOFA scores were collected on days 1, 2, 4, 7 and 10 of the meropenem treatment. Mortality rates were evaluated on days 14 and 28. The most frequently identified pathogens were *Escherichia coli* (35.1%), carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (20.3%), and *Klebsiella pneumoniae* (18.9%). The 14 and 28 day-mortality rates were 25.7% and 39.2%, respectively. From the multivariable analysis, we found that the significant factors affecting the 28-day mortality were the delta mSOFA between day 4 and day 1 ≤ -1 (Odd ratio; OR 0.02, 95% CI [0.00,0.20]), septic shock (OR 9.15, 95% CI [1.57,53.26]), and the appropriate use of meropenem according to susceptibility testing results (OR 0.01, 95% CI [0.00,0.10]). In conclusion, this study found that patients who were treated with meropenem for sepsis or septic shock had a high mortality rate. In addition, appropriate use of meropenem, patients' conditions, and severity of illness were risk factors for the high mortality rate.

Keywords: meropenem, bacterial infection, mSOFA score, sepsis, septic shock

Received: 24 August 2022; Revised: 24 November 2022; Accepted: 24 November 2022

บทนำ

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) และภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ (septic shock) มีอัตราการเสียชีวิตสูง ร้อยละ 25-30 และร้อยละ 40-60 ตามลำดับ¹ เกณฑ์การวินิจฉัยจาก The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic shock (sepsis-3)² แนะนำให้ใช้คะแนน Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนน บ่งบอกว่าผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าติดตามรวมถึงการรักษาภาวะดังกล่าวอย่างรวดเร็วเนื่องจากสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าร้อยละ 10 กรณีผู้ป่วยอยู่นอกหอผู้ป่วยวิกฤต (เช่น หอผู้ป่วยฉุกเฉินหรือหอผู้ป่วยทั่วไป) ซึ่งต้องการความรวดเร็วในการประเมิน สามารถใช้การประเมินตามเกณฑ์ quick SOFA โดยมีความสามารถพยากรณ์อัตราการเสียชีวิตได้ดีใกล้เคียงกับคะแนน SOFA แต่เกณฑ์ดังกล่าวไม่ได้ใช้ในการทดแทนการประเมินคะแนน SOFA แต่เป็นเกณฑ์เพิ่มเติมเพื่อช่วยในการประเมินผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด sepsis เบื้องต้น³ การวัดคะแนน SOFA เป็นการประเมินผู้ป่วยตามระบบทั้งสิ้น 6 ระบบ อาจมีข้อจำกัดในส่วนของระบบทางเดินหายใจและระบบการทำงานของตับเนื่องจากสถานพยาบาลอาจไม่ได้ใช้ในการตรวจประจำวันเพื่อการประเมินผู้ป่วย จึงมีการนำคะแนน modified SOFA (mSOFA) มาใช้ โดยพบว่าคะแนน mSOFA สามารถทำนายการเสียชีวิตได้เช่นเดียวกับคะแนน SOFA⁴ การศึกษาของ Gholipour และคณะ⁵ ทำการเปรียบเทียบคะแนน mSOFA และ SOFA ในการทำนายอัตราการเสียชีวิตในหอผู้ป่วยวิกฤต พบว่าคะแนน mSOFA และ SOFA มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการวัดคะแนนแรกรับ, 24 ชั่วโมง และ 48 ชั่วโมง จึงกล่าวได้ว่าคะแนน mSOFA และ SOFA มีความแม่นยำ ความไว และความจำเพาะในการทำนายอัตราการเสียชีวิตสูง

เชื้อก่อโรคในผู้ป่วย sepsis และ septic shock มักพบเป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial

infection) พบการศึกษาของ Baharoon S และคณะ⁶ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย sepsis และ septic shock เพื่อหาสาเหตุของการเกิดโรคพบเกิดจากการติดเชื้อ nosocomial ร้อยละ 60 และ การติดเชื้อจากชุมชน (community infections) ร้อยละ 40 โดยตำแหน่งการติดเชื้อที่สำคัญได้แก่ ระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อในช่องท้อง เป็นต้น สำหรับในประเทศไทยพบเชื้อก่อโรคที่พบได้บ่อยคือ *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter baumannii*, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) และ *Enterococci*⁷ โดยพบว่าในปัจจุบันเชื้อเหล่านี้มีพัฒนาการดื้อยามากขึ้นจากข้อมูลการดื้อยาในโรงพยาบาลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistance Surveillance, Thailand; NARST)⁸ พบว่าเชื้อแกรมลบมีการดื้อยาด้านจุลชีพในกลุ่ม beta-lactam ได้แก่ penicillin และ cephalosporin มากขึ้นส่งผลให้ ต้องใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenem มากขึ้นเนื่องจากสามารถครอบคลุมเชื้อได้กว้าง (broad spectrum) ในปัจจุบันมีการนำยา meropenem มาใช้ในการรักษาแบบคาดการณ์ (empirical therapy) ในผู้ป่วย sepsis และ septic shock⁹ อย่างไรก็ตามปริมาณการใช้ยาในกลุ่มนี้ที่สูงขึ้น ส่งผลให้มีการดื้อยากลุ่ม carbapenem ตามมาจึงจำเป็นต้องติดตามประสิทธิภาพการรักษาด้วยยา meropenem ในสถานการณ์เชื้อดื้อยาในปัจจุบัน รวมถึงปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ทางการรักษาด้วย

อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย sepsis และ septic shock พบว่ามีปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต จากการศึกษาของ Seok และคณะ¹⁰ พบว่าระดับ serum lactate เริ่มต้น และดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน (Charlson Comorbidity index) มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตที่ 14 วัน และค่าคะแนน SOFA มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน นอกจากนี้ พบว่ามีการศึกษาที่บ่งบอกถึงปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล ซึ่งปัจจัยดังกล่าวได้แก่

การมีโรคร่วมหลายโรค¹¹ โรคมะเร็ง¹² คะแนน Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) หรือคะแนน SOFA สูง¹¹⁻¹³ ภาวะทางเดินหายใจล้มเหลว การติดเชื้อในโรงพยาบาล^{11,12} การเกิดภาวะติดเชื้อในเลือด¹² การติดเชื้อในเลือดที่เกี่ยวข้องกับการใส่สายสวน ปัสสาวะ¹⁴ การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenem¹⁴ เป็นต้น

ปัจจุบันพบว่าการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง คะแนน mSOFA กับอัตราการเสียชีวิตยังมีอยู่จำกัด และในประเทศไทยยังไม่พบการศึกษาดังกล่าว อีกทั้งภายใน โรงพยาบาลพระพุทธบาทมีการใช้ยา meropenem เป็น ยาหลักในการรักษาผู้ป่วย sepsis และ septic shock โดย มีการศึกษาที่ใช้ยา meropenem ในผู้ป่วย sepsis และ septic shock ดังการศึกษาของ Ahmed N และคณะ¹⁵ และ ทศพล เลิศวัฒน์ชัย และคณะ¹⁶ การศึกษาการใช้ยา meropenem ในผู้ป่วยดังกล่าวจึงน่าจะมีประโยชน์ในการติดตามผลลัพธ์ทางการรักษา และอัตราการเสียชีวิต โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อ 1) ศึกษาเชื้อสาเหตุของ sepsis หรือ septic shock ในหอผู้ป่วย ณ หน่วยอภิบาล (ไอซียู) 2) ศึกษาผลลัพธ์ทางการรักษาของผู้ป่วย 3) ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต 4) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ค่าคะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลงกับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem เพื่อเป็นข้อมูลในการ พัฒนาแนวทางการดูแลผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock และการประยุกต์นำคะแนน mSOFA มาติดตามผลลัพธ์ ทางคลินิก

นิยามศัพท์

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) หมายถึง การตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อที่ส่งผลให้การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลว² โดยประเมินจาก แพทย์ผู้วินิจฉัยสงสัยการติดเชื้อร่วมกับการคัดกรองด้วย qSOFA โดยมีคะแนน ≥ 2 คะแนน หลังจากนั้นจึง ประเมินด้วย SOFA score โดยมีคะแนน ≥ 2 คะแนน

ภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ (septic shock) หมายถึง ภาวะที่มี sepsis ร่วมกับมีความดันโลหิตต่ำอย่างต่อเนื่องแม้ได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอแล้ว ยัง จำเป็นต้องได้ยาช่วยกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด (vasopressors) เพื่อประคองค่าความดันโลหิตเฉลี่ย (mean arterial pressure; MAP) ให้มากกว่า หรือเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอท ร่วมกับมีระดับ serum lactate มากกว่า 2 มิลลิโมลต่อลิตร¹⁷

ผู้ป่วยวิกฤต (critical illness) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อและมีภาวะล้มเหลวหรือเสี่ยงต่อการเกิด ความล้มเหลวของอวัยวะ¹⁸ หรือได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ sepsis หรือ septic shock และเป็นผู้ป่วย ณ หน่วย อภิบาล (ไอซียู) ซึ่งมีลักษณะตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์ การคัดออก

ผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcomes) หมายถึง ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับผู้ป่วย ประกอบด้วย อาการทางคลินิกที่ดีขึ้น (clinical improve) อัตราการเสียชีวิตที่ 14 และ 28 วัน ระยะเวลาในการนอน โรงพยาบาล ระยะเวลาการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลาที่ใช้ยา vasopressors และระยะเวลาที่ใช้ เครื่องช่วยหายใจ (ทำการติดตามผู้ป่วยในวันที่ 1, 3, 5, 7, 14 และ 28 วัน) โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับ meropenem

อาการทางคลินิกดีขึ้น (clinical improve) หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการ และอาการแสดงทางคลินิกของการติดเชื้อ ที่ดีขึ้น อย่างน้อย 2 ข้อ (ติดตามผู้ป่วยในวันที่ 1, 3, 5 และ 7) 1) อุณหภูมิร่างกายอยู่ในช่วงปกติ < 38.3 องศา เซลเซียส¹⁶ สัญญาณชีพของร่างกายคงที่ (MAP ≥ 70 ² อัตราการเต้นของหัวใจ 60-100 ครั้งต่อนาที หรือ อัตราการหายใจ 12-20 ครั้งต่อนาที¹⁹) 2) เซลล์เม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วงปกติ $< 11,000$ เซลล์ต่อมิลลิลิตร หรือ ลดลงจาก ค่าตั้งต้นวันแรกร้อยละ 25¹⁶ 3) ผู้ป่วยสามารถลดขนาดยา vasopressors จากขนาดยาที่เริ่มการรักษา และ ไม่ต้อง ได้รับเครื่องช่วยหายใจ

ยาช่วยกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด (vasopressors) หมายถึง ยา norepinephrine และ dopamine

อัตราการเสียชีวิต (mortality) หมายถึง การเสียชีวิตของผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock จากสาเหตุใด ๆ ภายในระยะเวลา 14 และ 28 วัน นับจากวันที่ได้รับ meropenem

การวัดคะแนน mSOFA เป็นการประเมินผู้ป่วยตามระบบทั้งสิ้น 6 ระบบ ได้แก่ ระบบการหายใจ การแข็งตัวของเลือด การทำงานของตับ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบประสาทส่วนกลาง และการทำงานของไต โดย mSOFA score ต่างกับ SOFA score ในระบบการหายใจซึ่งจะวัดจากค่าสัดส่วน oxygen saturation /fraction of inspired oxygen (Spo2/FiO2) และ ระบบการทำงานของตับซึ่งวัดจากภาวะดีซ่าน (jaundice) คะแนนต่ำสุดของแต่ละระบบอยู่ที่ 0 คะแนน และคะแนนสูงสุดของแต่ละระบบอยู่ที่ 4 คะแนน คะแนนรวมอยู่ระหว่าง 0-24 คะแนน คะแนนสูงแสดงถึงความรุนแรงของภาวะเจ็บป่วย⁴

คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง (delta mSOFA score) หมายถึงคะแนน mSOFA วันที่ 2, 4, 7 และ 10 ลบกับ คะแนน mSOFA วันที่ 1 หากคะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง เป็นไปในทางลบแสดงว่าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น แต่หากคะแนนไปในทางบวกแสดงว่าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่แย่ลง

การติดเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด (polymicrobial) หมายถึงการติดเชื้อแบคทีเรียซึ่งเป็นสาเหตุของโรคมากกว่า 1 ชนิด

Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) หมายถึง เชื้อแบคทีเรียที่ทดสอบได้เป็นผลบวกด้วยวิธี double disc synergy test (DDST) ตามวิธีมาตรฐานของห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาของโรงพยาบาล

ความเหมาะสมของการใช้ยา meropenem ประกอบด้วย 4 ด้าน ได้แก่ 1) การใช้ยา meropenem

ตรงตามผลความไวของการเพาะเชื้อ 2) การได้รับขนาดยา meropenem ขนาดสูง โดม 1-2 กรัม ในเวลา 30 นาที 3) การได้รับขนาดยาพุง 1-2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ใน 24-48 ชั่วโมงแรก และ 4) การได้รับขนาดยาตามการทำงานไตภายหลัง 48 ชั่วโมงแรก

วิธีการศึกษา

งานวิจัยเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective, descriptive study) โดยเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock ที่ได้รับยา meropenem จากการส่งใช้ยาในเวชปฏิบัติ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2561 จนถึง เดือน พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ และวิเคราะห์สถิติด้วยโปรแกรม SPSS version 27 ผลลัพธ์ทางคลินิกทำการติดตามผลลัพธ์หลัก (primary outcome) จาก delta mSOFA score และอัตราการเสียชีวิตที่ 14 และ 28 วัน ผลลัพธ์รอง (secondary outcome) ติดตามอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น ระยะเวลาการนอนหอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ และการใช้ยา vasopressors ทั้งนี้งานวิจัยได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาและรับรองการทำวิจัย ในมนุษย์ โรงพยาบาลสระบุรี จังหวัดสระบุรี หมายเลขรับรอง EC045/2564

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

งานวิจัยนี้ศึกษาในผู้ป่วยวิกฤต sepsis หรือ septic shock ณ โรงพยาบาลพระพุทธบาท จังหวัดสระบุรี โดยมีเกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา (inclusion criteria) ดังนี้

- 1) ผู้ป่วยอายุ 18 ปี ขึ้นไป
- 2) ผู้ป่วยได้รับยา meropenem ในการรักษาแบบ empirical therapy หรือการรักษาแบบเฉพาะเจาะจง (definitive therapy)

3) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น sepsis หรือ septic shock โดยมีลักษณะ อาการหรืออาการแสดง ดังต่อไปนี้

3.1) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น sepsis หรือ มีคะแนนของ SOFA และ qSOFA ≥ 2 คะแนน

3.2) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น septic shock หรือ ได้รับ vasopressors หรือ มีค่า mean arterial pressure (MAP) < 65 มิลลิเมตรปรอท และมีค่า serum lactate > 2 มิลลิโมลต่อลิตร (18 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)

4) ผู้ป่วยเข้าพักรักษาตัวที่หอผู้ป่วยวิกฤต

5) ผู้ป่วยพบการติดเชื้ออย่างน้อย 1 จาก 4 ตำแหน่ง ตามการวินิจฉัยตำแหน่งการติดเชื้อจากแพทย์ ร่วมกับผลการเพาะเชื้อ ได้แก่ ปอด ช่องท้อง ทางเดินปัสสาวะ และ เลือด

สำหรับเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ได้แก่

1) ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยา meropenem ภายใน 1 สัปดาห์ก่อนการคัดเลือก

2) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสืบค้นข้อมูลผลการรักษาที่จำเป็นได้ครบถ้วน ข้อมูลดังกล่าว ได้แก่ ผลเพาะเชื้อ ผลทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น

คำนวณจำนวนขนาดตัวอย่างโดย ใช้อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock จากการศึกษาก่อนหน้านี้²⁰ โดยมีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลที่ร้อยละ 26 ค่าระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (Z) เท่ากับ 1.96 และ ค่าความแม่นยำ (precision) ที่ 0.1 คำนวณจำนวนขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมได้ประมาณ 74 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

1. เวชระเบียนผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

2. แบบบันทึกข้อมูล ซึ่งประกอบด้วย 1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ตำแหน่ง

การติดเชื้อ เชื้อก่อโรค การประเมินความรุนแรงของโรค และ 2) ข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ 3) ข้อมูลขนาดและความเหมาะสมของการใช้ยา meropenem ที่ผู้ป่วยได้รับ และ 4) ข้อมูลผลลัพธ์ทางการรักษาของผู้ป่วย ได้แก่ delta mSOFA score ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้น อัตราการเสียชีวิตที่ 14 และ 28 วัน ระยะเวลานอนในหอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลานอนในโรงพยาบาล ระยะเวลาที่ใช้ยา vasopressors และระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ

3. โปรแกรมวิเคราะห์สถิติ SPSS version 27

การเก็บข้อมูล

การเก็บข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกซึ่งประกอบไปด้วย

1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ตำแหน่งการติดเชื้อ เชื้อก่อโรค การประเมินความรุนแรงของโรคด้วยคะแนน SOFA และ APACHE II 2) ข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ 3) ข้อมูลขนาดและความเหมาะสมของการใช้ยา meropenem ที่ผู้ป่วยได้รับ และ 4) ข้อมูลผลลัพธ์ทางการรักษาของผู้ป่วย ได้แก่ delta mSOFA score (โดยคะแนน mSOFA ประเมินจาก SpO₂, FiO₂, serum creatinine (Scr), platelet count (PLT)) ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้น อัตราการเสียชีวิตที่ 14 และ 28 วัน ระยะเวลานอนในหอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลานอนในโรงพยาบาล ระยะเวลาที่ใช้ยา vasopressors และระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ทางสถิติทำโดยใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics version 27 ใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ตำแหน่งการติดเชื้อ เชื้อจุลชีพที่พบ ความไวของเชื้อสาเหตุ การได้รับยาด้านจุลชีพร่วม และผลลัพธ์ทางการรักษาของผู้ป่วย โดยรายงานเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน และ ค่าพิสัยควอไทล์ สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) ใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test โดยกำหนดนัยสำคัญสถิติ $\alpha = 0.05$

การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต มีเกณฑ์โดยใช้การวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรตัวเดียว (univariate analysis) ที่ p -value เท่ากับ 0.1 และนำปัจจัยที่ p -value < 0.1 ไปวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรหลายตัว (multivariate analysis) โดยใช้ logistic regression ที่ p -value < 0.05

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างค่า delta mSOFA score และ อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน ใช้สถิติ Chi-square โดยกำหนดนัยสำคัญสถิติ $\alpha = 0.05$

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

จากการรวบรวมผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock ที่ได้รับยา meropenem จำนวน 74 ราย แบ่งเป็นการรักษาแบบ empirical therapy 30 ราย (ร้อยละ 40.5) และการรักษาแบบ definitive therapy 44 ราย (ร้อยละ 59.5) เป็นเพศชาย จำนวน 37 ราย (ร้อยละ 50) อายุเฉลี่ย 67 ปี ($\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 15 ปี) โรคประจำตัว 3 อันดับแรก คือ โรคเบาหวานจำนวน 27 ราย (ร้อยละ 36.5) รองลงมาคือโรคตับจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 14.9) และอันดับที่ 3 คือ โรคหลอดเลือดสมอง 8 ราย (ร้อยละ 10.8) และ โรคแผลกระเพาะอาหาร 8 ราย (ร้อยละ 10.8) ค่ามัธยฐาน (median) ของคะแนน SOFA ในวันแรกของภาวะ sepsis และ septic shock 8.5 (พิสัยควอไทล์ 6,12) ค่าเฉลี่ย (mean) คะแนน APACHE II 19.76 ($\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 6.7) โดยตำแหน่งการติดเชื้อที่พบส่วนใหญ่ 3 อันดับแรก คือ ระบบทางเดินหายใจ จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 40.5) รองลงมาคือ ระบบทางเดินปัสสาวะ จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 29.7) และ เลือดจำนวน 18 ราย (ร้อยละ 24.3) เชื้อก่อโรคที่พบ 3 อันดับแรก คือ *Escherichia coli* (ร้อยละ 35.1) carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) (ร้อยละ 20.3) และ

Klebsiella pneumoniae (ร้อยละ 18.9) รายละเอียดข้อมูลทั่วไป แสดงดังตารางที่ 1

จากผลความไวของเชื้อ ซึ่งแสดงเชื้อที่เป็นสาเหตุก่อโรคที่พบมากในการศึกษา 4 isolates พบว่าเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* มีความไวต่อยา meropenem ร้อยละ 100, 100, 80 และ 6.7 ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 2

จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมงานวิจัยมีผู้ป่วยจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 23) ได้รับยาต้านจุลชีพอื่นร่วมด้วย โดยพบได้ร่วมกับยา colistin มากที่สุด จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 12.2) รองลงมาคือ clindamycin จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 8.1) และ metronidazole จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 2.7) ตามลำดับ รายการยาต้านจุลชีพที่ใช้รวมแสดงดังตารางที่ 3

ผลลัพธ์ทางการรักษา

จากการติดตามผู้ป่วย จำนวน 74 ราย ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของขนาดยา meropenem 2.5 กรัม/วัน และระยะเวลาการให้ยาที่ 14 วัน ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 2.7) โดยพบผลลัพธ์ทางการรักษาของผู้ป่วย มีค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) ของค่า delta mSOFA score ในวันที่ 2,4,7 และ 10 ลบกับ คะแนน mSOFA วันที่ 1 เท่ากับ 0 (-1,1), -1 (-2,1), -1 (-3.5,1) และ -3 (-5,-0.5) ตามลำดับ ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตที่ 14 และ 28 วัน จำนวน 19 ราย (ร้อยละ 25.7) และ 29 ราย (ร้อยละ 39.2) ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีผลลัพธ์ทางการรักษาดีขึ้นในวันที่ 5 และ 7 จำนวน 27 ราย (ร้อยละ 36.5) และ 36 ราย (ร้อยละ 48.6) ตามลำดับ ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) ของระยะเวลาการนอนรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต 13 วัน (6.8, 19.8) ระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาล 19 วัน (10.8, 31.8) ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ 10 วัน (5,18.3) และระยะเวลาการใช้ยา vasopressors 3 วัน (3, 6) แสดงในตารางที่ 4 และ 5

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยวิกฤตภาวะพิษเหตุติดเชื้อ หรือภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ ที่ได้รับยา meropenem

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
เพศชาย	37 (50)
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย ($\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	67 (15)
โรคประจำตัว	
กล้ามเนื้อหัวใจตาย	4 (5.4)
ภาวะหัวใจล้มเหลว	7 (9.5)
โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน	1 (1.4)
โรคหลอดเลือดสมอง	8 (10.8)
ภาวะสมองเสื่อม	1 (1.4)
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	7 (9.5)
โรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	2 (2.7)
โรคแผลกระเพาะอาหาร	8 (10.8)
โรคตับ	11 (14.9)
โรคเบาหวาน	27 (36.5)
โรคไตเรื้อรังระดับปานกลางถึงรุนแรง	5 (6.8)
เนื้องอก	3 (4.1)
โรคเอดส์	3 (4.1)
การติดเชื้อจากชุมชน (community infection)	16 (21.6)
การติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection)	58 (78.4)
Charlson comorbidity score, มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	4 (3, 5)
การทำงานของไต (renal function)	
eGFR Cockcroft-Gault (mL/min/1.73m ²), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	41 (20.8, 72.3)
การใส่ท่อช่วยหายใจ	69 (93.2)
APACHE II score, ค่าเฉลี่ย ($\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	19.8 (6.7)
SOFA score, มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	8.5 (6, 12)
mSOFA score, มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	9 (5.2, 12)
Septic shock	47 (63.5)
ยาช่วยกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด	
norepinephrine	46 (62.2)
dopamine	1 (1.4)
แหล่งของการติดเชื้อ	
ทางเดินหายใจ	30 (40.5)
ทางเดินปัสสาวะ	22 (29.7)
เลือด	18 (24.3)
มากกว่า 1 แหล่ง	4 (5.4)

MDRD = Modification of diet in Renal Disease, eGFR = estimated glomerular filtration rate, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยวิกฤตภาวะพิษเหตุติดเชื้อ หรือภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ ที่ได้รับยา meropenem (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
เชื้อก่อโรค	
<i>Escherichia coli</i>	26 (35.1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14 (18.9)
ESBL Enterobacteriaceae	19 (25.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (6.8)
CR <i>Acinetobacter baumannii</i>	15 (20.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1.4)
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (1.4)
Gram-negative pathogen*	6 (8.1)
Polymicrobial	6 (8.1)

**Proteus mirabilis*, *Salmonella* serogroup D, *Plesiomonas shigelloides*, *Klebsiella aerogene*

ESBL = Extended-Spectrum β -lactamases, CR = Carbapenem Resistant

ตารางที่ 2 ข้อมูลความไวของเชื้อที่เป็นสาเหตุการก่อโรค

Antibiotics	Pathogens (isolates)			
	<i>E. coli</i> (n=26)	<i>K. pneumoniae</i> (n=14)	<i>P. aeruginosa</i> (n=5)	<i>A. baumannii</i> (n=15)
Penicillin				
Ampicillin	7.7	7.1	NA	NA
Piperacillin/Tazobactam	73.1	64.3	80.0	6.7
Cephalosporins				
Ceftriaxone	38.5	57.1	20.0	0.0
Ceftazidime	42.3	64.3	100.0	6.7
Carbapenems				
Ertapenem	57.7	85.7	NA	NA
Meropenem	100.0	100.0	80.0	6.7
Aminoglycoside				
Amikacin	100.0	100.0	100.0	13.3
Gentamicin	73.1	92.9	100.0	13.3
Other				
Ciprofloxacin	34.6	64.3	100.0	0.0
Co-trimoxazole	30.8	57.1	20.0	13.3
Colistin	NA	NA	20.0	80.0
Tigecycline	NA	NA	NA	100.0

NA: not report

ตารางที่ 3 รายการยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษา

ยาต้านจุลชีพ	จำนวน (ร้อยละ)
Meropenem เดี่ยว	57 (77.0)
ยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับ meropenem	17 (23.0)
Colistin	9 (12.2)
Amikacin	1 (1.4)
Cefazolin	1 (1.4)
Clindamycin	6 (8.1)
Vancomycin	1 (1.4)
Metronidazole	2 (2.7)

ตารางที่ 4 ขนาดยา ระยะเวลา และความเหมาะสมของการใช้ยา meropenem

Meropenem (n=74)	
ขนาดยา meropenem (กรัม/วัน), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	2.5 (1.7, 3.0)
ขนาดยา meropenem วันที่ 1 (กรัม/วัน), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	3 (2.0, 3.0)
ระยะเวลาที่ใช้ meropenem (วัน), มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	14 (9.8, 14.0)
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาตามความเหมาะสม, ราย(%)	
การใช้ยาตามความไวของเชื้อ	63 (85.1)
การได้รับยาขนาดสูงเกิน	3 (4.1)
การได้รับยาขนาดพุง	43 (58.1)
การปรับขนาดยาตามทำงานของไตภายหลัง 48 ชั่วโมงแรก	74 (100)
การได้รับยา meropenem ตามความเหมาะสมทั้ง 4 ด้าน	2 (2.7)

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน

เมื่อทำการวิเคราะห์ univariate analysis โดยใช้ปัจจัยด้านอายุ เพศ โรคร่วม การวินิจฉัยโรคติดเชื้อ คะแนน SOFA ค่า delta mSOFA score ภาวะช็อก ความเหมาะสมของการใช้ยา meropenem ตามความไวของเชื้อ และการติดเชื้อดื้อยา พบปัจจัยที่มีค่า p -value < 0.1 จำนวน 4 ปัจจัย และเมื่อทำการวิเคราะห์ multivariate analysis พบปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต คือ ค่า delta mSOFA score ในวันที่ 4 ลบกับวันที่ 1 น้อยกว่าหรือเท่ากับ -1 (Odd ratio; OR 0.02, 95% CI [0.00,0.20]; p -value=0.001) ภาวะช็อก (OR 9.15, 95% CI [1.57,53.26]; p -value=0.01) และ ความ

เหมาะสมของการใช้ยา meropenem ตามความไวของเชื้อ (OR 0.01, 95% CI [0.00,0.10]; p -value=0.00) แสดงดังตารางที่ 6

การหาความสัมพันธ์ระหว่าง delta mSOFA score และ อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันของผู้ป่วย จำนวน 74 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการเสียชีวิตที่ delta mSOFA score ในวันที่ 2 กับวันที่ 1 ที่จุดตัด น้อยกว่า 0, -1 และ -3 เท่ากับ ร้อยละ 32.1 (p -value=0.065), 31 (p -value=0.331) และ 20 (p -value=0.298) ตามลำดับ delta mSOFA score ในวันที่ 4 กับวันที่ 1 ที่จุดตัด น้อยกว่า 0, -1 และ -3 เท่ากับ ร้อยละ 22.4 (p -value=0), 18.4 (p -value=0) และ 5.9 (p -value=0.001) ตามลำดับ delta

mSOFA score ในวันที่ 7 กับวันที่ 1 ที่จุดตัด น้อยกว่า 0, -1 และ -3 เท่ากับ ร้อยละ 24.5 (p -value=0.013), ร้อยละ 22.7 (p -value=0.011) และ ร้อยละ 4.8 (p -value=0.011) ตามลำดับ delta mSOFA score ในวันที่ 10 กับวันที่ 1 ที่จุดตัด น้อยกว่า 0, -1 และ -3 เท่ากับ ร้อยละ 20.4 (p -value=0.003), ร้อยละ 19.6 (p -value=0.007) และ ร้อยละ 16.1 (p -value=0.026) ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 7

อธิบายผลการศึกษา

การศึกษานี้พบเชื้อที่เป็นสาเหตุการก่อโรค ได้แก่ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ทั้งสายพันธุ์ที่ไวต่อยาและสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา โดยพบว่ายา meropenem มีความไวต่อเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae* แต่ดื้อต่อเชื้อ *A. baumannii* ซึ่งสอดคล้องกับความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (antibiogram) ในโรงพยาบาล โดยพบเชื้อดื้อยา CRAB มากที่สุด ส่งผลให้ยา meropenem ไม่สามารถครอบคลุม

การรักษาเมื่อใช้เป็นยาหลักเพียงชนิดเดียว รวมถึงมีการใช้ยา meropenem ในเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae* และ *P. aeruginosa*

การใช้ยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับ meropenem พบการใช้ในการรักษา definitive therapy โดยมีการใช้ colistin ร่วมมากที่สุด เนื่องจากเชื้อที่พบเป็นเชื้อดื้อยา CRAB ในผู้ป่วยที่มีแหล่งการติดเชื้อหลักที่ปอด การให้ยาต้านจุลชีพร่วมจึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะปอดอักเสบ การศึกษาของ วสันต์ กาติบ และคณะ²¹ แสดงให้เห็นว่าการได้รับ colistin ร่วมกับ meropenem ให้ประสิทธิภาพดีกว่าการได้รับยา colistin เดี่ยว รองลงมาพบการใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกับ meropenem คือ clindamycin โดยใช้เพื่อครอบคลุมเชื้อ *S. aureus* ซึ่งเป็นเชื้อที่พบภายหลังในผู้ป่วยที่มีแผลเรื้อรัง

จากการติดตามผลลัพธ์ทางการรักษาของผู้ป่วยจำนวน 74 ราย พบว่า ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตที่ 14 และ 28 วัน ร้อยละ 25.7 และ 39.2 ตามลำดับ การศึกษาของ ทศพล เลิศวัฒน์ชัย และคณะ¹⁶ ทำการเปรียบเทียบ

ตารางที่ 5 ผลลัพธ์ทางคลินิก

ผลลัพธ์ทางคลินิก	
คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง, มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	
คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง วันที่ 2 และวันที่ 1	0 (-1, 1)
คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง วันที่ 4 และวันที่ 1	-1 (-2, 1)
คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง วันที่ 7 และวันที่ 1	-1 (-3.5, 1)
คะแนน mSOFA ที่เปลี่ยนแปลง วันที่ 10 และวันที่ 1	-3 (-5, -0.5)
อัตราการเสียชีวิตที่ 14 วัน, ราย(%)	19 (25.7)
อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน, ราย(%)	29 (39.2)
ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นวันที่ 3, ราย(%)	9 (12.2)
ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นวันที่ 5, ราย(%)	27 (36.5)
ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นวันที่ 7, ราย(%)	36 (48.6)
ระยะเวลา, วัน, มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	
การนอนในหอผู้ป่วยวิกฤต	13 (6.8, 19.8)
การนอนในโรงพยาบาล	19 (10.8, 31.8)
การใช้เครื่องช่วยหายใจ	10 (5, 18.3)
การใส่ยากระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด	3 (3, 6)

ตารางที่ 6 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน (n=74)

ปัจจัย	Univariate analysis OR (95%CI)	p-value	multivariate analysis Adjusted OR (95%CI)	p-value
อายุ ≥ 60 ปี	0.67 (0.25-1.79)	0.45		
เพศชาย	0.71 (0.28-1.82)	0.63		
โรคร่วม				
โรคเบาหวาน	0.52 (0.19-1.43)	0.23		
โรคไตเรื้อรังระดับปานกลางถึงรุนแรง	1.04 (0.16-6.62)	1.00		
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	2.24 (0.46-10.84)	0.42		
ภาวะหัวใจล้มเหลว	1.18 (0.25-5.72)	1.00		
โรคหลอดเลือดสมอง	0.48 (0.09-2.57)	0.47		
การวินิจฉัยโรคติดเชื้อ				
ทางเดินหายใจ	1.34 (0.52-3.45)	0.63		
ทางเดินปัสสาวะ	1.45 (0.53-3.98)	0.60		
เลือด	0.23 (0.06-0.89)	0.03	0.45 (0.07-3.06)	0.41
SOFA score ≥ 5	2.49 (0.48-12.91)	0.47		
Delta mSOFA score	0.12 (0.04-0.36)	0.00	0.02 (0.00-0.20)	0.001
Day4-Day1 ≤ -1				
ภาวะช็อก	2.65 (0.85-8.29)	0.10	9.15 (1.57-53.26)	0.01
ความเหมาะสมของการใช้ยา meropenem*	0.19 (0.05-0.78)	0.02	0.01 (0.00-0.10)	<0.001
การติดเชื้อดื้อยา				
การติดเชื้อ CRAB	1.27 (0.42-3.91)	0.78		
<i>E. coli</i> producing <i>ESBLs</i>	0.73 (0.22-2.40)	0.77		
<i>K. pneumoniae</i> producing <i>ESBLs</i>	0.50 (0.05-5.05)	1.00		
ESBL Enterobacteriaceae	0.78 (0.27-2.28)	0.79		

*ความเหมาะสมของการใช้ยา meropenem ตามความไวของเชื้อ

univariate analysis (p -value < 0.1) และ multivariate analysis (p -value < 0.05)OR = Odd ratio, SOFA = The Sequential Organ Failure Assessment, delta mSOFA = delta modified SOFA score, ESBL = Extended-Spectrum β -lactamases, CRAB = Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย sepsis และ septic shock ซึ่งได้รับ meropenem ขนาดมาตรฐานกับ meropenem ขนาดสูง พบอัตราการเสียชีวิตที่ 14 วัน และ 28 วัน เท่ากับร้อยละ 15.8 และ 44.7 ตามลำดับ ขนาดยามาตรฐานเป็นขนาดเดียวกับการศึกษาอื่น โดยอัตราการเสียชีวิตที่ 14 วัน สูงกว่า ทั้งนี้ อาจเกิดจากการพบเชื้อ

CRAB ที่มากกว่า และพบความรุนแรงของโรคซึ่งประเมินจากคะแนน APACHE II และ mSOFA ที่สูงกว่า

ในการศึกษานี้พบ ความเหมาะสมของการได้รับยา meropenem ทั้ง 4 ด้านเพียง ร้อยละ 2.7 ซึ่งขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับในวันแรกอาจไม่เหมาะสม เนื่องจากพบเพียง ร้อยละ 4.1 ที่ผู้ป่วยได้รับยาขนาดโถม (loading dose)

ตารางที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า delta mSOFA score กับอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน

deltamSOFA score	อัตราการเสียชีวิต (ร้อยละ)	p-value
deltaD2-D1≤0	32.1	0.065
deltaD2-D1>0	57.1	
deltaD4-D1≤0	22.4	<0.001
deltaD4-D1>0	72.0	
deltaD7-D1≤0	24.5	0.013
deltaD7-D1>0	62.5	
deltaD10-D1≤0	20.4	0.003
deltaD10-D1>0	66.7	
deltaD2-D1≤-1	31.0	0.331
deltaD2-D1>-1	44.4	
deltaD4-D1≤-1	18.4	<0.001
deltaD4-D1>-1	61.1	
deltaD7-D1≤-1	22.7	0.011
deltaD7-D1>-1	57.1	
deltaD10-D1≤-1	19.6	0.007
deltaD10-D1>-1	60.0	
deltaD2-D1≤-3	20.0	0.298
deltaD2-D1>-3	42.2	
deltaD4-D1≤-3	5.9	0.001
deltaD4-D1>-3	49.1	
deltaD7-D1≤-3	4.8	0.001
deltaD7-D1>-3	47.7	
deltaD10-D1≤-3	16.1	0.026
deltaD10-D1>-3	43.3	

และพบการปรับขนาดยาตามการทำงานของไตตั้งแต่วันแรก ทำให้ขนาดยาอาจไม่เพียงพอ โดยขนาดยาวันแรกของการรักษา ควรได้รับขนาดยาสูงโดยไม่คำนึงถึงการทำงานของไต^{22,23} ขนาดยาเริ่มต้นของยา meropenem ที่แนะนำผู้ป่วย sepsis คือ ขนาดสูงโกรม 1-2 กรัม ตามด้วย 1-2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง²⁴ ดังนั้นเภสัชกรควรมีบทบาทในการให้คำแนะนำเรื่องขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock เพื่อให้ได้รับขนาดยาเพียงพอต่อการรักษา ในส่วนของระยะเวลาการได้รับยามีค่ามัธยฐานที่ 14

วัน ซึ่งยาวนานกว่าการศึกษาอื่น จากแนวทางการรักษาผู้ป่วย sepsis และ septic shock ของ Martinez และคณะ²⁵ และ Dugar และคณะ²⁶ แนะนำระยะเวลาของการใช้ยาต้านจุลชีพควรให้ระยะเวลาที่ 7-10 วันหรือสั้นกว่า ขึ้นกับชนิดของการติดเชื้อ ทั้งนี้หากให้ยาเป็นระยะเวลานานอาจเกิดภาวะดื้อยาต้านจุลชีพ

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน พบว่ามีความสัมพันธ์กับค่า delta mSOFA score ในวันที่ 4 ลบกับวันที่ 1 น้อยกว่าหรือเท่ากับ -1 ซึ่งแสดงถึง

ความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่ลดลง สอดคล้องกับการศึกษาของ Sendagire และคณะ²⁷ ภาวะช็อกเป็นปัจจัยที่ส่งผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย สอดคล้องกับการศึกษาของ Öz E และคณะ²⁸ ซึ่งผู้ป่วยมีภาวะช็อกพบเป็นปัจจัยที่ทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น OR = 3.24, 95% CI [1.27 - 8.25] และความเหมาะสมของการใช้ยา meropenem ตามความไวของเชื้อ ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต สอดคล้องกับการศึกษาของ Vélez JW และคณะ²⁹ พบผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพแบบ empirical therapy ที่เหมาะสมส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต RR = 0.38, 95% CI [0.18-0.82] นอกจากนี้ปัจจัยที่อาจส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต จากการวิเคราะห์ univariate analysis พบการติดเชื้อ ESBL Enterobacteriaceae ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตเมื่อได้รับยา meropenem สอดคล้องกับการศึกษาของ Harris PNA และคณะ³⁰ ศึกษาผลของการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBL พบอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ meropenem น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ piperacillin/tazobactam เช่นเดียวกับการติดเชื้อดื้อยา CRAB ซึ่งส่งผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตเมื่อได้รับ meropenem จากการวิเคราะห์ univariate analysis สอดคล้องกับการศึกษาของ Kim YJ และคณะ³¹ ซึ่งพบผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CRAB แสดงค่า OR = 7.29, 95% CI [1.57-33.8]

ในส่วนของปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem ในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock พบว่าแตกต่างจากการศึกษาของ Ahmed N และคณะ¹⁵ พบปัจจัยที่มีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ การบริหารยา meropenem แบบไม่ต่อเนื่อง (intermittent infusion) และ คะแนน SOFA ที่สูง

จากค่า delta mSOFA score ที่ได้จากการศึกษาของวันที่ 2, 4, 7 และ 10 กับวันที่ 1 มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 0, -1, -1 และ -3 ตามลำดับ เมื่อนำค่ามัธยฐานที่ 0, -1 และ -3 หาความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตพบว่าหากมี

ค่าเป็นลบมากขึ้นจะแสดงถึงอัตราการเสียชีวิตที่ลดลง สอดคล้องกับการศึกษาของ Sendagire และคณะ²⁷ ซึ่งพบกลุ่มที่รอดชีวิตมีค่า delta mSOFA score เฉลี่ยเท่ากับ -1.7

เนื่องจากการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลการศึกษาที่ได้ อาจไม่ครบถ้วน ในแง่ข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา อีกทั้งจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาอาจไม่เพียงพอ ดังนั้นควรมีการศึกษาไปข้างหน้าเพิ่มเติม

สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาการติดเชื้อในผู้ป่วย sepsis หรือ septic shock พบการติดเชื้อ nosocomial และพบอัตราการเสียชีวิตที่ 14 และ 28 วัน ค่อนข้างสูง ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยดังกล่าวได้แก่ ค่า delta mSOFA score ในวันที่ 4 ลบกับวันที่ 1 น้อยกว่าหรือเท่ากับ -1 ภาวะช็อก และความเหมาะสมของการใช้ยา meropenem ตามความไวของเชื้อ อีกทั้งพบว่า คะแนน mSOFA เป็นเครื่องมือในการประเมินและวัดผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยวิกฤตภาวะ sepsis หรือ septic shock โดย delta mSOFA score ในทางลบมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนการวิจัยประเภทนักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา (RGG 003/2565) คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

เอกสารอ้างอิง

1. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;392(10141):75-87.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
3. Plevin R, Callcut R. Update in sepsis guidelines: what is really new? *Trauma Surg Acute Care Open* 2017;0:1-6.

4. Grissom CK, Brown SM, Kuttler KG, Boltax JP, Jones J, Jephson AR, et al. A modified sequential organ failure assessment score for critical care triage. *Disaster Med Public Health Prep.* 2010;4(4):277-84.
5. Gholipour Baradari A, Sharifi H, Firouzian A, Daneshiyan M, Aarabi M, Talebiyan Kiakolaye Y, et al. Comparison of proposed modified and original sequential organ failure assessment scores in predicting ICU mortality: a prospective, observational, follow-up study. *Scientifica (Cairo).* 2016;2016:7379325.
6. Baharoon S, Telmesani A, Tamim H, Alsafi E, Aljohani S, Mahmoud E, et al. Community- versus nosocomial-acquired severe sepsis and septic shock in patients admitted to a tertiary intensive care in Saudi Arabia, etiology and outcome. *J Infect Public Health.* 2015;8(5):418-24.
7. Indrawattana N, Vanaporn M. Nosocomial infection. *J Med Health Sci.* 2015;22:81-90.
8. ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (NARST) สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. สถานการณ์เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพปี 2000-2019. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2019-12M.pdf>
9. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs.* 2007;67(7):1027-52.
10. Seok H, Song J, Jeon JH, Choi HK, Choi WS, Moon S, et al. Timing of antibiotics in septic patients: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(11):1495-500
11. Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiol Infect.* 2009;137(9):1333-41.
12. Zhou J, Qian C, Zhao M, Yu X, Kang Y, Ma X, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland China. *PLoS One.* 2014;9(9):e107181.
13. Angkasekwinai N, Rattanaumpawan P, Thamlikitkul V. Epidemiology of sepsis in Siriraj Hospital 2007. *J Med Assoc Thai.* 2009; 92(Suppl2): S68-78.
14. Santimaleeworagun W, Wacharasint P, Saelim W, Suphanklang J, Duangmee K, Ruenroengbun N, et al. Clinical outcomes and mortality risk factors among intensive care unit patients with bacteremia at a university hospital. *SEHS.* 2021;21050008-.
15. Ahmed N, Jen S-P, Altshuler D, Papadopoulos J, Pham VP, Dubrovskaya Y. Evaluation of meropenem extended versus intermittent infusion dosing protocol in critically ill patients. *J Intensive Care Med.* 2020;35(8):763-71.
16. Lertwattanachai T, Montakantikul P, Tangsujaritvijit V, Sanguanwit P, Sueajai J, Auparakkitanon S, et al. Clinical outcomes of empirical high-dose meropenem in critically ill patients with sepsis and septic shock: a randomized controlled trial. *J Intensive Care.* 2020;8:26.
17. Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19(2):117-25.
18. Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Med.* 2017;45(2):253-62.
19. Sapra A, Malik A, Bhandari P. Vital Sign Assessment: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
20. Liang C-A, Lin Y-C, Lu P-L, Chen H-C, Chang H-L, Sheu C-C. Antibiotic strategies and clinical outcomes in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(8):908. e1-. e7.
21. Katip W, Uitrakul S, Oberdorfer P. A comparison of colistin versus colistin plus meropenem for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a propensity score-matched analysis. *Antibiotics.* 2020;9(10):647
22. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(2):25-31.
23. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva.* 2015;39(9):563-72.
24. Shahrami B, Sharif M, Sefidani Forough A, Najmeddin F, Arabzadeh AA, Mojtahedzadeh M. Antibiotic therapy in sepsis: No next time for a second chance! *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(4):872-6.
25. Martinez ML, Plata-Menchaca EP, Ruiz-Rodriguez JC, Ferrer R. An approach to antibiotic treatment in patients with sepsis. *J Thorac Dis.* 2020;12(3):1007-21.
26. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(1):53-64.
27. Sendagire C, Lipnick MS, Kizito S, Kruisselbrink R, Obua D, Ejoku J, et al. Feasibility of the modified sequential organ

- function assessment score in a resource-constrained setting: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1):12.
28. Öz E, Saltürk C, Karakurt Z, Adıgüzel N, Güngör G, Devran Ö, et al. Risk factors for multiorgan failure and mortality in severe sepsis patients who need intensive care unit follow-up. *Tuberkuloz ve toraks.* 2015;63(3):147-57.
29. Vélez JW, Aragon DC, Donadi EA, Carlotti AP. Risk factors for mortality from sepsis in an intensive care unit in Ecuador: A prospective study. *Medicine.* 2022;101(11):e29096.
30. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E. coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(10):984-94.
31. Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kim YR, Park YJ, Kang MW. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. *J Korean Med Sci.* 2012;27(5):471-5.