

ผลลัพธ์ของไนโตรฟูแรนโทอินในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน

มานัส ลิทธิชัย, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี

e-mail: nat047047@gmail.com

วารสารเภสัชกรรมคลินิก. 2568;31(2):141-50.

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: เชื้อก่อโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนที่พบบ่อยคือ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ซึ่งพบว่าเชื้อดื้อต่อยารักษาหลักคือ โคไทรม็อกซาโซลและนอร์ฟล็อกซาซิน มากกว่าร้อยละ 20 จึงจำเป็นต้องหายาปฏิชีวนะที่เหมาะสมมาทดแทน

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ของไนโตรฟูแรนโทอินในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน กับยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactams, fluoroquinolones, sulfonamides

วิธีการวิจัย: เป็นการศึกษาแบบพรรณนาย้อนหลังเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิก ผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา และการเกิดเป็นซ้ำ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยไนโตรฟูแรนโทอิน จำนวน 127 รายกับกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactams, fluoroquinolones, sulfonamides จำนวน 325 ราย ในระหว่างเดือน เมษายน ถึง กันยายน พ.ศ. 2563

ผลการวิจัย: จากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 452 ราย พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับไนโตรฟูแรนโทอิน (127 ราย) ให้ผลการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนหาย ร้อยละ 14.3 มากกว่าการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactams, fluoroquinolones, sulfonamides (325 ราย) ที่ให้ผลหาย ร้อยละ 10.7 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.002$) และตรวจไม่พบเชื้อในปัสสาวะสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.046$) ร้อยละ 83.3 และร้อยละ 65.8 พบว่าการกลับเป็นซ้ำทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน คือ ร้อยละ 14.0 และ ร้อยละ 9.1 ($p\text{-value} = 0.469$)

สรุปผล: ไนโตรฟูแรนโทอินมีประสิทธิภาพดีกว่ายาปฏิชีวนะอื่น ๆ เหมาะสมเป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน

คำสำคัญ: ไนโตรฟูแรนโทอิน; โรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน

Outcomes of Nitrofurantoin in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections

Manat Sittichai, B.Pharm., M.Pharm. (Clinical Pharmacy)

Pharmacy Department, Prachomklao Hospital, Phetchaburi Province

e-mail: nat047047@gmail.com

Thai J Clin Pharm. 2025;31(2):141-50.

Abstract

Background: *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* are the common causative pathogens of uncomplicated urinary tract infections (UTIs). Currently, the resistance rates to cotrimoxazole and norfloxacin exceed 20%. Therefore, it is necessary to find an appropriate alternative antibiotic for treatment.

Objective: To compare the outcomes of nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated UTIs with those of beta-lactam, fluoroquinolone, or sulfonamide antibiotics.

Methods: This retrospective descriptive study compared clinical outcomes, microbiological outcomes, and recurrence rates between a group treated with nitrofurantoin (127 cases) and a group treated with beta-lactam, fluoroquinolone, or sulfonamide antibiotics (325 cases), from April to September 2020.

Results: The clinical resolution rate for uncomplicated UTIs was 14.3% in the nitrofurantoin group (127 cases) out of a total of 452 cases, which was higher than the rate in the group receiving beta-lactams, fluoroquinolones, and sulfonamides (10.7%, 325 cases). This difference was statistically significant (p -value = 0.002). In addition, the microbiological resolution rate was significantly higher in the nitrofurantoin group compared to the other group (83.3% vs. 65.8%; p -value = 0.046). However, recurrence rates were not significantly different between the two groups (14.0% vs. 9.1%; p -value = 0.469).

Conclusion: Nitrofurantoin demonstrated superior clinical and microbiological outcomes compared to other antibiotics and is appropriate for use as a first-line treatment for uncomplicated UTIs.

Keywords: nitrofurantoin; uncomplicated urinary tract infections; UTIs

บทนำ

Urinary tract infections (UTIs) เป็นโรคติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะที่พบได้บ่อย ทั้งแบบติดเชื้อจากชุมชนและการติดเชื้อในโรงพยาบาล โรค UTIs แบ่งตามตำแหน่งที่ติดเชื้อออกเป็น 2 ส่วนหลัก ๆ ได้แก่ การติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะส่วนบน เช่น pyelonephritis และการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง เช่น urethritis, cystitis, prostatitis¹ ในผู้ใหญ่สามารถพบอุบัติการณ์ของ cystitis ในเพศหญิง 70 ต่อ 1000 ในขณะที่พบได้ 10 ต่อ 1000 ในเพศชาย² แม้ว่า UTIs ส่วนใหญ่ที่พบจะไม่รุนแรงแต่สามารถทำให้ผู้ป่วยเกิดการเจ็บป่วยซึ่งส่งผลต่อค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นในระบบสุขภาพและเป็นภาระในการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยได้³ ส่วนใหญ่เชื้อที่พบเป็นต้นเหตุของ UTIs สูงสุด คือ *Escherichia coli* (*E. coli*) ซึ่งมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 65 รองลงมาคือ *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) และ *Proteus mirabilis*⁴ สำหรับ uncomplicated cystitis ของผู้ป่วยนอกส่วนใหญ่ก่อโรคจากเชื้อ *E. coli* สูงถึงร้อยละ 75-90³ สอดคล้องกับข้อมูลของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์พบเชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อใน uncomplicated UTIs เป็น *E. coli*, *K. pneumoniae* และ *Staphylococcus aureus* ร้อยละ 51.2, 8.1 และ 6.9 ตามลำดับ⁵

สถานการณ์ในประเทศไทยปี พ.ศ. 2551 โรงพยาบาลสงขลานครินทร์พบเชื้อก่อโรคในทางเดินปัสสาวะ มีความไวต่อ cotrimoxazole และ norfloxacin เพียงร้อยละ 48.3 และ 59.9 ตามลำดับ⁵ จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าเชื้อก่อโรคนั้นคือตัวยาหลักที่เคยใช้ในการรักษา การดื้อ norfloxacin ที่อยู่ในกลุ่ม fluoroquinolones จะเหนี่ยวนำให้เกิดการดื้อยาผ่านหลายกลไก เช่น multi-drug efflux pumps หรือการถ่ายทอดยีนดื้อยาผ่านพลาสมิด (plasmid) ซึ่งเป็นรูปแบบการดื้อยาที่ถ่ายทอดระหว่างเชื้อได้ง่าย โดยทำให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones รวมถึงการดื้อยาปฏิชีวนะในกลุ่มอื่น ๆ ด้วย⁶ ขณะที่แนวทางการรักษาจาก Infectious Diseases Society of America (IDSA) แนะนำยาทาง-

เลือกแรกในการรักษา acute bacterial cystitis เป็น nitrofurantoin หรือ cotrimoxazole (กรณีมีความชุกของเชื้อ *E. coli* ที่ดื้อต่อ cotrimoxazole น้อยกว่าร้อยละ 20) หรือ fosfomycin trometamol โดยมีทางเลือกสำรองเป็นยาในกลุ่ม fluoroquinolones และยาในกลุ่ม beta-lactams ชนิดรับประทาน เช่น amoxicillin/clavulanate หรือ cephalexin¹ จากสถานการณ์เชื้อดื้อยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษา cystitis ที่เพิ่มสูงขึ้นในช่วงปีที่ผ่านมา ยาทางเลือกแรกที่แนะนำจึงเป็น nitrofurantoin หรือ fosfomycin trometamol^{5,7}

Nitrofurantoin ออกฤทธิ์เป็น bactericidal ต่อเชื้อโรคในระบบทางเดินปัสสาวะส่วนใหญ่ทั้งเชื้อแกรมบวกและแกรมลบ มีประสิทธิภาพในการต่อต้านเชื้อ Enterococci, Staphylococci, Streptococci และ Corynebacteria ในหลอดทดลอง โดยเชื้อ *E. coli* ส่วนใหญ่มีความไวต่อ nitrofurantoin ในขณะที่ *Enterobacter* และ *Klebsiella spp* ไวต่อยาน้น้อยกว่าหรือบางครั้งอาจดื้อต่อยานี้ ส่วนเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Proteus spp* มักดื้อต่อยานี้⁸ อาการไม่พึงประสงค์โดยรวมอยู่ที่ประมาณร้อยละ 10 โดยมีผลข้างเคียงส่วนใหญ่เป็นผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน และเบื่ออาหาร อาการเหล่านี้สัมพันธ์กับขนาดยา ส่วนผลข้างเคียงที่รุนแรงพบน้อย^{8,9} โดยเป็นผลข้างเคียงของปอดและระบบประสาท และสัมพันธ์กับการใช้ยาเป็นเวลานานเพื่อป้องกันการเกิดเป็นซ้ำ¹⁰

ดังนั้นการศึกษานี้จะเป็นหลักฐานทางวิชาการประกอบการสร้าง clinical practice guideline (CPG) ในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่ไม่ซับซ้อนต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ของ nitrofurantoin ในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย nitrofurantoin และกลุ่มที่รักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactams, fluoroquinolones, sulfonamides

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. Uncomplicated UTIs เป็นโรคที่มีอาการผิดปกติของทางเดินปัสสาวะส่วนล่างในผู้หญิงที่มีทางเดินปัสสาวะปกติ ไม่มีการใช้เครื่องมือหรือสายสวนในทางเดินปัสสาวะ โดยอาการจำกัดอยู่ที่ทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง¹¹

2. Uncomplicated cystitis เป็น uncomplicated UTIs ในหญิงที่มีสุขภาพดี ไม่มีประจำเดือน ไม่ตั้งครรภ์ และไม่มีความผิดปกติทางโครงสร้างของระบบทางเดินปัสสาวะ¹

3. ผลลัพธ์หลัก เป็นผลลัพธ์ทางคลินิก ภายหลังการรักษาเสร็จสิ้น 28 (±7) วัน

3.1 หาย (resolution): การหายขาดจากการแสดงอาการของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ เช่น ผู้ป่วยไม่กลับมารักษาที่โรงพยาบาลอีกด้วยอาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ โดยไม่มีการรักษาล้มเหลว¹²

3.2 ล้มเหลว (failure): มีความจำเป็นต้องเพิ่มหรือเปลี่ยนชนิดของยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษา เนื่องจากการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ หรือการหยุดการรักษาเนื่องจากการรักษานั้นขาดประสิทธิภาพ¹²

3.3 คาดการณ์ว่าผู้ป่วยหายจากโรค (presumptive resolution): กรณีผู้ป่วยมาตรวจรักษาที่โรงพยาบาลด้วยโรคอื่น ๆ การแปลผลเป็นการคาดการณ์ว่าผู้ป่วยหายจากโรค

4. ผลลัพธ์รอง เป็นผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา และการกลับเป็นซ้ำภายหลังการรักษาเสร็จสิ้น 28 (±7) วัน

4.1 ผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา

4.1.1 หาย (resolution): การกำจัดเชื้อที่ก่อโรคโดยไม่มีการกลับเป็นซ้ำของแบคทีเรียในปัสสาวะ โดยพบเชื่อน้อยกว่า 10^3 colony-forming units (cfu) ต่อมิลลิลิตร¹²

4.1.2 ล้มเหลว (failure): การตรวจพบแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ก่อโรคในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 10^3 cfu ต่อมิลลิลิตร¹²

4.2 การกลับเป็นซ้ำ (recurrence): การกลับเป็นซ้ำของ UTIs 2 ครั้งขึ้นไปใน 6 เดือน หรือ 3 ครั้งขึ้นไป

ไปใน 1 ปี¹¹

ระเบียบวิธีวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา โดยรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง (retrospective descriptive study) เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ของ nitrofurantoin ในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย nitrofurantoin และกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactams, fluoroquinolones, sulfonamides

ประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยนอกเพศหญิงอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่ไม่ซับซ้อน และได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่โรงพยาบาลสมุทรสาคร ระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2563 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2563

กลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเข้า คือ ผู้ป่วยที่มารับบริการแบบผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลสมุทรสาคร เป็นเพศหญิงมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี และได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน กำหนดตามรหัส International Classification of Diseases and Related Health Problem 10th Revision (ICD 10) N30.0, N30.1, N30.2, N30.8, N30.9, N39.0

เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่ใส่อุปกรณ์หรือสายสวนปัสสาวะ ผู้ป่วยมีโรคเบาหวาน หรือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยศัลยแพทย์ทางเดินปัสสาวะ

การคำนวณขนาดตัวอย่าง คำนวณตามสูตรของ Cochran ดังนี้

$$n = \frac{Z^2 \times P \times (1-P)}{d^2}$$

เมื่อกำหนดให้

n = ขนาดกลุ่มตัวอย่าง

Z = 1.96

d = ความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ = 0.05

P = ร้อยละของความสำเร็จในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนด้วย nitrofurantoin

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่าความสำเร็จในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนด้วย nitrofurantoin และ fosfomycin trometamol เป็นร้อยละ 70 และร้อยละ 58 ตามลำดับ¹²

$$P = (0.7 + 0.58)/2 = 0.64$$

$$n = [(1.96)^2 \times 0.64 \times (1-0.64)] / (0.05)^2 = 355$$

สำรองเก็บข้อมูลเพิ่มร้อยละ 20 ดังนั้น จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ต้องคัดเข้าร่วมการศึกษาเป็น 426 ราย

จากการสำรวจข้อมูลพบว่าผู้ป่วยนอกเพศหญิงที่อายุมากกว่าเท่ากับ 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่ไม่ซับซ้อน จำนวน 1,032 ราย ทำการสุ่มด้วยวิธี systematic random sampling ได้จำนวนผู้ป่วยเลขคู่จำนวน 516 ราย คัดผู้ป่วยที่อาจเป็น complicated UTIs ออกจำนวน 64 ราย คงเหลือผู้ป่วยจำนวน 452 ราย จึงทำการศึกษาข้อมูลในผู้ป่วยจำนวน 452 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. กระบวนการเก็บข้อมูล เก็บข้อมูลจาก electronic medical record (EMR) จากโปรแกรม HOSxP และข้อมูลจากภาพอิเล็กทรอนิกส์เวชระเบียนผู้ป่วย

2. วิเคราะห์ข้อมูลผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองด้วยโปรแกรม Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA) โดยเป็นการประเมินเฉพาะผู้ป่วยรายที่มีข้อมูลจำเป็นในการประเมินผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองบันทึกไว้ในเวชระเบียน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. สืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่ไม่ซับซ้อน (ICD10: N30.0, N30.1, N30.2, N30.8, N30.9, N39.0)

2. เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย

2.1 ข้อมูลประชากร ได้แก่ รหัสของผู้ป่วย เลขประจำตัวผู้ป่วย (HN) เลขที่การเข้ารับรักษาตัวแบบผู้ป่วยนอก (VN) แผนกที่ให้บริการตรวจรักษา เพศ อายุ น้ำหนัก และ ส่วนสูง

2.2 ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ โรคติดเชื้อที่เป็น

เชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อ ตำแหน่งของการติดเชื้อ ยาปฏิชีวนะที่ได้รับก่อนการติดเชื้อครั้งนี้ 3 เดือน โรคที่เป็นร่วม (comorbidity) ระดับ creatinine ในซีรัม ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา ผลการรักษา (clinical outcome) การรักษาที่ให้ทดแทนแก่ผู้ป่วยเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาลำดับแรกที่เลือกใช้

2.3 ข้อมูลทางจุลชีววิทยา ได้แก่ จำนวนเม็ดเลือดขาว (WBC count) ในปัสสาวะ และจำนวนเม็ดเลือดแดง (RBC count) ในปัสสาวะ

สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

เปรียบเทียบข้อมูลผลลัพธ์ของการใช้ nitrofurantoin สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนเป็น inferential statistics โดยใช้ Chi square test และถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า *p*-value น้อยกว่า 0.05

ด้านจริยธรรม

การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการวิจัยและพิจารณาจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาลสมุทรสาคร เลขที่หนังสือรับรอง SKH REC 24/2564/V1 วันที่ 15 มีนาคม พ.ศ. 2564

ผลการวิจัย

การศึกษานี้ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเพศหญิงอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่มาใช้บริการในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่ไม่ซับซ้อนทั้งหมด 452 ราย มีอายุเฉลี่ย 39.62 ± 16.36 ปี เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ nitrofurantoin และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม beta-lactams, fluoroquinolones, sulfonamides ร้อยละ 28.1 และร้อยละ 71.9 ตามลำดับ พบว่าลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีความคล้ายคลึงกัน ผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มอายุ 18-49 ปี มากที่สุด ร้อยละ 74.3 ผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนภายใน 3 เดือน ร้อยละ 85.3 และผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนภายในระยะเวลา 3 เดือน ร้อยละ 70.8 ผลการตรวจปัสสาวะพบผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ < 10 เซลล์/HPF ร้อยละ 43.4 มีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ < 10 เซลล์

/HPF ร้อยละ 71.1 การศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่ไม่ซับซ้อนด้วยยาปฏิชีวนะชนิดเดียว ร้อยละ 96.9 ได้รับการรักษาแบบ combination therapy ร้อยละ 3.1 เป็นการรักษาร่วมกับ ceftriaxone มากที่สุด ร้อยละ 71.4 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการรักษาในกลุ่มที่ได้รับ nitrofurantoin และกลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม beta-lactams, fluoroquinolones, sulfonamides คือ 7 วัน และ 5 วัน ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

การศึกษานี้ได้ประเมินผลลัพธ์ทางคลินิก ผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา และการกลับเป็นซ้ำ ในผู้ป่วยรายที่มีข้อมูลจำเป็นในการประเมิน จำนวน 388, 191 และ 204 ราย ตามลำดับ โดยผลการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนด้วย nitrofurantoin มีผลลัพธ์ทางคลินิกเป็น resolution สูงกว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม beta-lactams, fluoroquinolones, sulfonamides อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.002) ร้อยละ 14.3 และ 10.7 และมีผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยาเป็น resolution สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.046) ร้อยละ 83.3 และร้อยละ 65.8 สำหรับการกลับเป็นซ้ำทั้ง

2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.469) ร้อยละ 14.0 และร้อยละ 9.1 ดังแสดงในตารางที่ 2

อภิปรายผล

ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนด้วย nitrofurantoin มีผลลัพธ์ทางคลินิกเป็น resolution สูงกว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม beta-lactams, fluoroquinolones, sulfonamides อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.002) สอดคล้องกับงานวิจัยของ Doesschate TT และคณะ² ที่พบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วย nitrofurantoin มี clinical failure ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย trimethoprim เป็นระยะเวลา 3 หรือ 7 วัน และกลุ่มที่ได้รับการรักษา fosfomycin-trometamol แบบรับประทานครั้งเดียว ทั้งนี้ระยะเวลาการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนด้วย nitrofurantoin ของการศึกษานี้มีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 7 วัน ซึ่งมีความเหมาะสมสอดคล้องตามแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานของสมาคมโรคติดเชื้อประเทศสหรัฐอเมริกา (Infectious Disease Society of Ame-

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)		
	Nitrofurantoin	Non-nitrofurantoin	Chi Sq (sig)
อายุ (n=452)			5.767 ^a (0.056)
18-49 ปี (n=336)	102 (80.3)	234 (72.0)	
50- 64 ปี (n=71)	19 (15.0)	52 (16.0)	
≥65 ปี (n=45)	6 (4.7)	39 (12.0)	
รวม	127 (28.1)	325 (71.9)	
ประวัติติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนภายใน 3 เดือน (n=407)			2.947 ^b (0.086)
ไม่เคย (n=347)	98 (90.7)	249 (83.3)	
เคย (n=60)	10 (9.3)	50 (16.7)	
รวม	108 (26.5)	299 (73.5)	

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)		
	Nitrofurantoin	Non-nitrofurantoin	Chi Sq (sig)
ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะที่ได้ภายใน 3 เดือน (n=411)			5.351 ^a (0.069)
ไม่เคย (n=291)	85 (77.3)	206 (68.4)	
เคยได้ยากลุ่ม fluoroquinolones (n=46)	6 (5.5)	40 (13.3)	
เคยได้ยากลุ่มอื่น (n=74)	19 (17.3)	55 (18.3)	
รวม	110 (26.8)	301 (73.2)	
ประเภทการรักษา (n=452)			1.364 ^c (0.367)
Monotherapy (n=438)	125 (98.4)	313 (96.3)	
Combination therapy (n=14)	2 (1.6)	12 (3.7)	
Fluoroquinolones ^d + beta lactams ^e (n=10)	0	10	
Nitrofurantoin + beta-lactams ^e (n=2)	2	0	
Beta-lactams ^e + beta-lactams ^e (n=2)	0	2	
รวม	127 (28.1)	325 (71.9)	
เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ (เซลล์/HPF) (n=362)			6.686 ^a (0.083)
<10 (n=157)	36 (33.3)	121 (47.6)	
10 - <50 (n=109)	40 (37.0)	69 (27.2)	
50 - 100 (n=34)	12 (11.1)	22 (8.7)	
> 100 (n=62)	20 (18.5)	42 (16.5)	
รวม	108 (29.8)	254 (70.2)	
เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (เซลล์/HPF) (n=353)			1.582 ^a (0.453)
<10 (n=251)	76 (71.7)	175 (70.9)	
10 - <50 (n=54)	13 (12.3)	41 (16.6)	
>50 - 100 (n=48)	17 (16.0)	31 (12.6)	
รวม	106 (30.0)	247 (70.0)	
มัธยฐานระยะเวลาการรักษา	7	5	

มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

^aPearson chi-square

^bChi-square test with continuity correction

^cFisher's exact test

^dยากลุ่ม fluoroquinolones ได้แก่ norfloxacin, ciprofloxacin

^eยากลุ่ม beta-lactams ได้แก่ ceftriaxone, cefixime, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์การรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน

ผลลัพธ์	จำนวน (ร้อยละ)		Chi Sq (sig)
	Nitrofurantoin	Non-nitrofurantoin	
ผลลัพธ์ทางคลินิก (n=388)			12.769 ^a (0.002)
Resolution (n=45)	14 (14.3)	31 (10.7)	
Presumptive resolution (n=160)	53 (54.1)	107 (36.9)	
Failure (n=183)	31 (31.6)	152 (52.4)	
รวม	98 (25.3)	290 (74.7)	
ผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา (n=191)			3.984 ^b (0.046)
Resolution (n=133)	35 (83.3)	98 (65.8)	
Failure (n=58)	7 (16.7)	51 (34.2)	
รวม	42 (22.0)	149 (78.0)	
การกลับเป็นซ้ำ (n=204)			0.525 ^b (0.469)
ไม่เป็นซ้ำ (n=183)	43 (86.0)	140 (90.9)	
เป็นซ้ำ (n=21)	7 (14.0)	14 (9.1)	
รวม	50 (24.5)	154 (75.5)	

^aPearson chi-square^bChi-square test with continuity correction

rica; IDSA) ปี ค.ศ. 2010¹³ ในด้านราคา nitrofurantoin เป็นยาที่มีราคาต่อการรักษาสูงเมื่อเปรียบเทียบกับยาชนิดอื่น ๆ เช่น ยาในกลุ่ม fluoroquinolones อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Mckinnell J และคณะ¹⁴ ได้แนะนำให้ใช้ nitrofurantoin เป็นยาทางเลือกที่เหมาะสมสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่ไม่ซับซ้อนแทน trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) และยาในกลุ่ม fluoroquinolones เมื่อคำนึงถึงผลกระทบด้านปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อต่อยาร่วมกับประสิทธิภาพและราคา โดยพบว่ามีความเหมาะสมที่จะนำ nitrofurantoin มาใช้เป็นยาทางเลือกในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน เมื่อสถานพยาบาลนั้นมีอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะในกลุ่ม fluoroquinolones สูงกว่าร้อยละ 12 หรือมีอัตราการดื้อ TMP-SMX สูงกว่าร้อยละ 17 ทั้งนี้ จากสถานการณ์ของประเทศไทยที่มี

อัตราการดื้อ TMP-SMX และกลุ่ม fluoroquinolones ประมาณร้อยละ 40-50⁵ nitrofurantoin จึงเป็นยาที่มีความเหมาะสมที่จะแนะนำให้ใช้รักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน และควรมีการศึกษาด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในประเทศไทยเพิ่มเติม

ด้วยปัญหาเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะที่พบสูงขึ้น ทำให้มีการศึกษาทางเลือกในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนโดยไม่ใช้ยาปฏิชีวนะ เช่น การใช้ผลิตภัณฑ์จากแครนเบอร์รี่ ผลิตภัณฑ์จากสมุนไพร หรือกลุ่มโปรไบโอติกส์ แต่ยังไม่มีความชัดเจนทางวิชาการชัดเจนที่สนับสนุนการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนโดยใช้ทางเลือกอื่นแทนการใช้ยาปฏิชีวนะ ดังนั้น การใช้ยาปฏิชีวนะจึงยังเป็นทางเลือกหลักที่แนะนำในการรักษา⁴ ในการศึกษาครั้งนี้พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน

ด้วย nitrofurantoin มีอัตราการการกลับเป็นซ้ำอยู่ที่ร้อยละ 14.0 ซึ่งเป็นอัตราที่ต่ำกว่าอัตราการการกลับเป็นซ้ำที่เคยมีรายงานไว้ที่ร้อยละ 20-30¹¹ ผลจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า nitrofurantoin เป็นทางเลือกที่มีความเหมาะสมให้ใช้เป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนที่มีประสิทธิภาพ

อย่างไรก็ตาม มาตรการเพื่อป้องกันการติดเชื้อเป็นสิ่งสำคัญที่บุคลากรทางการแพทย์ต้องแนะนำผู้ป่วย เช่น การหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ หรือแม้แต่การให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยรายที่จำเป็น⁴

สรุปผลการวิจัย

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนด้วย nitrofurantoin มีผลลัพธ์ทางคลินิกและมีผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยาเป็น resolution สูงกว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม beta-lactams, fluoroquinolones, sulfonamides อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การกลับเป็นซ้ำไม่แตกต่างกัน แสดงให้เห็นว่า nitrofurantoin เป็นยาที่มีความเหมาะสมในการเป็นยาทางเลือกแรกสำหรับรักษาผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียในทางเดินปัสสาวะส่วนล่างชนิดไม่ซับซ้อน

ข้อจำกัดของการศึกษา

การคัดผู้ป่วยโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อนเข้าในการศึกษาโดยใช้รหัส ICD 10 อาจมีข้อจำกัดในกรณีที่มีการวินิจฉัยหรือมีการลงรหัส ICD 10 คลาด-

เคลื่อน เหตุดังกล่าวอาจทำให้ได้กลุ่มตัวอย่างที่มีคุณสมบัติที่ไม่ตรงตามเกณฑ์ นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดในการประเมินผลลัพธ์การรักษา เนื่องจากอาจมีผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่หายและไปรับการรักษาจากสถานพยาบาลอื่น หรือร้านขายยา

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาในครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง จึงมีข้อจำกัดด้านความสมบูรณ์ของการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียน รวมถึงขาดข้อมูลในส่วนที่มาจากผู้ป่วย เช่น การเกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากยา ดังนั้น ในการศึกษาครั้งถัดไปอาจมีการเพิ่มส่วนการบันทึกการสอบถามถึงอาการเกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากยาไว้ในเวชระเบียน หรือเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดีด้วยความกรุณาของ ดร.ภญ.จิตชนก เรือนก้อน ภาควิชาบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และ ดร.สมหมาย คชนาม ผู้จัดการสำนักงานวิจัยและสถิติ ที่ได้ให้คำแนะนำเรื่องกระบวนการวิจัยและสถิติ คุณไพโรจน์ รี้ลาวัฒน์ นักวิชาการคอมพิวเตอร์ โรงพยาบาลสมุทรสาคร ที่อำนวยความสะดวกด้านข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ รวมทั้ง ภก.เลอศักดิ์ ประจวบอารีย์ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระจอมเกล้าจันทบุรี ที่ให้การสนับสนุนการศึกษานี้

เอกสารอ้างอิง

1. Bader MS, Loeb M, Leto D, Brooks AA. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med.* 2020;132(3):234-50. doi: 10.1080/00325481.2019.1680052.
2. Ten Doesschate T, van Haren E, Wijma RA, Koch BCP, Bonten MJM, van Werkhoven CH.

The effectiveness of nitrofurantoin, fosfomycin and trimethoprim for the treatment of cystitis in relation to renal function. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(10):1355-60. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.001.

3. Al-Zahrani J, Al Dossari K, Gabr AH, Ahmed AF, Al Shahrani SA, Al-Ghamdi S. Antimicrobial resistance patterns of uropathogens isolated

- from adult women with acute uncomplicated cystitis. *BMC Microbiol.* 2019;19(1):237. doi: 10.1186/s12866-019-1612-6.
4. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(4):821-8. doi: 10.1007/s00404-019-05256-z.
 5. Sangsuwan T, Jamulitrat S, Phengmak M. Nitrofurantoin and fosfomycin susceptibility among outpatient uropathogens in a tertiary care center in southern Thailand. *J Health Sci Med Res.* 2018;36(2):135–45; doi: 10.31584/jhsmr.2018.36.2.7.
 6. Pedela RL, Shihadeh KC, Knepper BC, Haas MK, Burman WJ, Jenkins TC. Preferential use of nitrofurantoin over fluoroquinolones for acute uncomplicated cystitis and outpatient *Escherichia coli* resistance in an integrated healthcare system. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(4):461-8. doi: 10.1017/ice.2016.315.
 7. Percival KM, Valenti KM, Schmittling SE, Strader BD, Lopez RR, Bergman SJ. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on urinary tract infection treatment in the ED. *Am J Emerg Med.* 2015;33(9):1129-33. doi: 10.1016/j.ajem.2015.04.067.
 8. Howard B, Furman B. Nitrofurantoin. In: Reference module in biomedical sciences. n.p.: Elsevier; 2018. p.1-5. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.98024-3.
 9. Mahdizade Ari M, Dashtbin S, Ghasemi F, Shahrhoodian S, Kiani P, Bafandeh E, et al. Nitrofurantoin: properties and potential in treatment of urinary tract infection: a narrative review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1148603. doi: 10.3389/fcimb.2023.1148603.
 10. Wijma RA, Fransen F, Muller AE, Mouton JW. Optimizing dosing of nitrofurantoin from a PK/PD point of view: what do we need to know? *Drug Resist Updat.* 2019;43:1-9. doi: 10.1016/j.drug.2019.03.001.
 11. Lodhia S, Sharaf A, Foley C. Management of recurrent urinary tract infections in adults. *Surgery (Oxford).* 2020;38(4):197–203. doi: 10.1016/j.mpsur.2020.01.012.
 12. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319(17):1781-9. doi: 10.1001/jama.2018.3627.
 13. 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. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257.
 14. McKinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(6):480-8. doi: 10.4065/mcp.2010.0800.