

รายงานวิจัย

Research Articles

ผลของโปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพ ต่อความเหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพ

Effects of Antimicrobial Control Program on Appropriate Use of Antibiotics

นันทยา ประครองสาย* นฤพร สุทธิสวัสดิ์* พันธกานต์ ริมศิริ*

Nantaya Prakongsai Narueporn Sutthisawad* Pantakan Rimkeeree**

*กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี

*Department of Pharmacy, Prapokklao Hospital, Chanthaburi

Corresponding authore-mail address: nanphumomi@gmail.com

Received: May 17, 2021

Revised: August 14, 2021

Accepted: August 24, 2021

Abstract

The problem of antimicrobial-resistant is a problem for health systems around the world. The purpose of this quasi-experimental study was to compare the appropriateness of drug use and consumption of piperacillin/tazobactam and meropenem pre- and post-intervention of antimicrobial control program. The study was conducted in patients who used these drugs in the pre-program period (September1, 2019 to February 28, 2020) and after the program period (September 1, 2020 to February 28, 2020). The program comprised educational approaches and introduction of DUE guidelines through intervention made by pharmacists and informed the doctor if an inappropriate prescription was found. Results show that 1,851 and 1,994 patients received piperacillin/tazobactam and meropenem in pre- and post-program respectively. The percentage of appropriate drug use during pre- and post-program were 96.1 % and 90.1 % respectively, ($p < 0.001$). Pharmacists detected 73 cases (3.9 %) and 198 cases (9.9 %) of inappropriate use of antibiotics during the two periods. The doctors changed their prescriptions after 47 interventions made by pharmacists (64.4 %) and 108 from 198 cases (54.5 %) in the two periods, respectively. After doctors used program, they adjusted the antimicrobial doses by 44.9 %. In term of Defined Daily Dose/1,000 inhabitants, showed consumption of piperacillin/tazobactam was significantly decreased, while meropenem consumption was statistically increased. In conclusion, effects of Antimicrobial Control Use Program with pharmacist participation can increase the appropriate use of antimicrobial especially on inappropriate dosage, but not on overall antibiotic consumption.

Keywords: antimicrobial control program, appropriate antibiotic use, pharmacist

Buddhachinaraj Med J 2021;38(2):181-96.

บทคัดย่อ

ปัญหาเชื้อก่อโรคดื้อยาต้านจุลชีพเป็นปัญหาต่อระบบสุขภาพทั่วโลก การศึกษาถึงทดลองครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความเหมาะสมของการใช้ยาและปริมาณการใช้ยา piperacillin/tazobactam และ meropenem ระหว่างก่อนและหลังใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพ โดยศึกษาในผู้ป่วยที่ได้ใช้ยาเหล่านี้ในช่วงก่อนใช้โปรแกรมฯ (1 กันยายน พ.ศ. 2562 ถึง 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563) และช่วงหลังใช้โปรแกรมฯ (1 กันยายน พ.ศ. 2563 ถึง 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564) โปรแกรมฯ ประกอบด้วย การให้ความรู้และการนำแนวทางการใช้ยาตามโปรแกรม มาจัดทำเกณฑ์ประเมินการใช้ยาโดยเภสัชกรประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาและแจ้งข้อมูลแก่แพทย์ หากพบการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม พบว่าก่อนและหลังใช้โปรแกรมฯ มีผู้ป่วยที่ได้ใช้ยาดังกล่าว 1,851 ราย และ 1,994 รายตามลำดับ พบการสั่งใช้ยาเหมาะสมร้อยละ 96.1 และร้อยละ 90.1 ตามลำดับ ($p < 0.001$) พบการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสมเพิ่มจาก 73 ครั้ง (ร้อยละ 3.9) เป็น 198 ครั้ง (ร้อยละ 9.9) ($p < 0.001$) และแพทย์เปลี่ยนคำสั่งใช้ยาหลังได้รับคำแนะนำจากเภสัชกร 47 ครั้ง (ร้อยละ 64.4) และ 108 ครั้ง (ร้อยละ 54.5) ตามลำดับ โดยหลังใช้โปรแกรมฯ แพทย์ปรับขนาดยาต้านจุลชีพร้อยละ 44.9 อีกทั้งพบว่าปริมาณการใช้ยาในรูปแบบยากำหนด DDD/1,000 วันนอนของยา piperacillin/tazobactam ลดลง ขณะที่ปริมาณการใช้ยา meropenem เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) สรุปได้ว่าการใช้โปรแกรมนี้มีส่วนช่วยให้การสั่งใช้ยาต้านจุลชีพสมเหตุสมผลมากขึ้นโดยเฉพาะขนาดยาที่ไม่เหมาะสม แต่ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในภาพรวมไม่ลดลง

คำสำคัญ: โปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพ, ความเหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพ, เภสัชกร
พุทธชินราชเวชสาร 2564;38(2):181-96.

บทนำ

การระบาดของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเป็นปัญหาต่อระบบสุขภาพทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย¹⁻² และจัดเป็น 1 ใน 10 ปัญหาภัยคุกคามสาธารณสุขโลกของศตวรรษที่ 21 เนื่องจากยาต้านจุลชีพบางอย่างไม่สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้อย่างมีประสิทธิภาพ³⁻⁴ ข้อมูลจาก The Review on Antimicrobial Resistance ปี พ.ศ. 2557 ชี้ให้เห็นว่าในแต่ละปีประชากรโลกเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อดื้อยาประมาณ 7 แสนคนและหากยังไม่จัดการปัญหายาจริงจะคาดการณ์ว่าตัวเลขผู้เสียชีวิตจากโรคติดเชื้อดื้อยาทั่วโลกอาจสูงถึง 10 ล้านคน ในปี พ.ศ. 2593⁵ ข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยที่ผ่านมามีพบว่าการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลทั่วประเทศส่งผลให้ผู้ป่วยต้องนอนในโรงพยาบาลนานขึ้น รวมทั้งเพิ่มค่าใช้จ่ายทั้งทางตรงและทางอ้อม โดยเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตใกล้เคียงกับโรคซึ่งเป็นภาระโรคลำดับต้น ๆ ของประเทศ⁶

การใช้ยาต้านจุลชีพในมนุษย์ที่มากขึ้นทั่วโลกทำให้อัตราการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้นตามไปด้วย

กลุ่มยาต้านจุลชีพที่ใช้มากที่สุดคือ cephalosporins และ broad-spectrum penicillins แต่ที่สำคัญคืออัตราการดื้อยาในกลุ่ม carbapenems และ polymyxins ที่เพิ่มขึ้นตามลำดับ⁷ ศูนย์เฝ้าระวังการดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (National Surveillance System for Antimicrobial Resistance, Thailand: NARST) ระบุว่าเชื้อจุลชีพดื้อยาที่พบบ่อยคือ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* โดยมีรายงานว่าในปี พ.ศ. 2558 เชื้อ *A. baumannii* ที่แยกได้จากกระแสเลือดดื้อยา meropenem ร้อยละ 45.5 เพิ่มขึ้นร้อยละ 58.9 ในปี พ.ศ. 2560 และล่าสุดในปี พ.ศ. 2562 พบการดื้อยาร้อยละ 40.5 ส่วนเชื้อ *P. aeruginosa* พบอัตราการดื้อยาระหว่างร้อยละ 18.1-19.3 ในช่วงปี พ.ศ. 2558-2562 ขณะที่อัตราการดื้อยา meropenem ของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปีโดยเฉพาะเชื้อ *K. pneumoniae* ที่มีอัตราการดื้อยา meropenem เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจากร้อยละ 1.3 ในปี พ.ศ. 2555 เป็นร้อยละ 11.5 ในปี พ.ศ. 2562⁸

โรงพยาบาลพระปกเกล้าเป็นโรงพยาบาลศูนย์ขนาด 755 เตียง ในปี พ.ศ. 2562 ได้เริ่มนำนโยบายการจัดการเชื้อดื้อยาอย่างบูรณาการ (antimicrobial resistance: AMR) มาประยุกต์ใช้ในหอผู้ป่วยให้เชื่อมโยงทั้งระบบเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาทางห้องปฏิบัติการ ระบบยาและระบบป้องกันควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล โดยประเมินผลจาก 5 กิจกรรมสำคัญ ได้แก่ 1) กลไกการจัดการเชื้อดื้อยาอย่างบูรณาการ 2) การเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาทางห้องปฏิบัติการ 3) การควบคุมกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพ 4) การเฝ้าระวังป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล และ 5) การวิเคราะห์/สังเคราะห์ข้อมูลอย่างบูรณาการ⁹ มีเป้าหมายเพื่อผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพ ลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ลดปริมาณการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม ลดค่าใช้จ่ายและอัตราการเกิดเชื้อดื้อยา ทั้งนี้บุคลากรที่เป็นแกนหลักของการดำเนินงาน ได้แก่ คณะกรรมการด้านการจัดการ AMR, แพทย์เฉพาะทางโรคติดเชื้อ และเภสัชกร เพราะมีบทบาทสำคัญในการกำหนดการรักษาและแนวทางการสั่งจ่ายยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย รวมทั้งการติดตามประเมินความเหมาะสมของการใช้ยา¹⁰⁻¹¹

อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์ข้อมูลปริมาณการใช้ยา piperacillin/tazobactam และ meropenem ในโรงพยาบาลพระปกเกล้าระหว่างปีงบประมาณ 2560-2562 พบว่าในช่วงเวลาดังกล่าวการใช้ยา meropenem มีปริมาณใกล้เคียงกัน (11.40 DDD/1,000 วันนอนเทียบกับ 11.06 DDD/1,000 วันนอน) และในช่วงเวลาเดียวกันมีปริมาณการใช้ยา piperacillin/tazobactam สูงขึ้น (3.76 DDD/1,000 วันนอนเทียบกับ 4.17 DDD/1,000 วันนอน)¹²

นอกจากนี้การประเมินผลการดำเนินงานในปีงบประมาณ 2563 ตามแบบประเมินของสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขพบว่า การควบคุมกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพยังไม่ได้ดำเนินการหลายกิจกรรม เช่น การกำกับประเมินให้เลือกใช้ยาต้านจุลชีพตาม clinical practice guideline (CPG) ที่ได้รับการปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันและสอดคล้องกับผลความไวต่อยาต้านจุลชีพของโรงพยาบาล การกำหนดมาตรการเปลี่ยนยาต้านจุลชีพจากแบบฉีดมาเป็นแบบกินอย่างเหมาะสม (IV to PO: intravenous to per oral) และการปรับ

การใช้ยาต้านจุลชีพให้เหมาะสมตามหลัก PK/PD (PK: pharmacokinetics/PD: pharmacodynamics) ซึ่งกิจกรรมต่าง ๆ ดังกล่าวสามารถใช้เป็นแนวทางประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพ (drug use evaluation: DUE) เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านจุลชีพอาจส่งใช้ยาไม่สมเหตุผลและเกินจำเป็น¹³ จึงจำเป็นต้องมีระบบควบคุมกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้าง หรือที่ส่งวนไวสำหรับเชื้อดื้อยาให้เหมาะสม โดยเฉพาะยาต้านจุลชีพชนิดออกฤทธิ์กว้างที่มีทั้งปริมาณและมูลค่าการสั่งจ่ายยาสูงเป็นลำดับต้นๆ ในโรงพยาบาล เช่น ยา piperacillin/tazobactam และ meropenem ผู้วิจัยตระหนักถึงความสำคัญดังกล่าวข้างต้นจึงจัดทำโปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพที่เภสัชกรมีส่วนร่วมในการประเมินความเหมาะสมของการใช้ยา การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความเหมาะสมของการใช้ยาและปริมาณการใช้ยา piperacillin/tazobactam และ meropenem ระหว่างก่อนและหลังใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพดังกล่าว เพื่อประโยชน์ในการพัฒนาบทบาทและคุณภาพของการประเมินความเหมาะสมของการใช้ยา piperacillin/tazobactam และ meropenem โดยเภสัชกรตามนโยบายสนับสนุนและส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผลในโรงพยาบาล ทั้งนี้

โปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพ ประกอบด้วยกระบวนการควบคุมกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลให้สอดคล้องกับแนวทางตามแบบประเมินการจัดการ AMR แบบบูรณาการ โดย

1) จัดทำ Clinical Practice Guideline ที่สอดคล้องกับผลความไวของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพของโรงพยาบาลพระปกเกล้า (Antibiogram 2561) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาโรคติดเชื้อของโรงพยาบาลฯ, จัดทำ Standing Order for Nosocomial Infection และผ่านการรับรองจากคณะกรรมการ AMR ของโรงพยาบาล กำหนดให้ใช้เป็นแนวทางพิจารณาใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับรักษาภาวะติดเชื้อในโรงพยาบาลกรณียังไม่ทราบผลเพาะเชื้อ ได้แก่ กรณีสงสัย hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia (HAP/VAP) with septic shock, HAP/VAP with no septic shock

หรือมีภาวะ acute renal failure, central line-associated bloodstream infections (CLABSI) และการติดเชื้อในโรงพยาบาลตำแหน่งอื่น ๆ รวมถึงจัดทำ Standing Order for Severe Sepsis/Septic Shock หรือกรณีที่สูงสีย severe sepsis/septic shock จากเชื้อ *Pseudomonas* โดยกำหนดยาต้านจุลชีพที่ควรพิจารณาเลือกใช้เป็นตัวแรกสำหรับการรักษาผู้ป่วยที่สูงสียการติดเชื้อในภาวะดังกล่าว

2) นำคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยา piperacillin/tazobactam และ meropenem ที่บ่งชี้ประสิทธิภาพในการจัดเชื้อและการรักษา คือ ค่าร้อยละของระยะเวลาที่ความเข้มข้นของระดับยาในเลือดเหนือค่า minimum inhibitory concentration (MIC) (time above the MIC % : % T > MIC) มาปรับวิธีบริหารยา meropenem โดยมุ่งให้ระยะเวลาที่ความเข้มข้นของระดับยาเหนือ MIC นานขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยวิกฤต และปรับวิธีบริหารยา piperacillin/tazobactam ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะ augmented renal clearance (creatinine clearance ≥ 130 มิลลิกรัม/นาที่) ซึ่งอาจเกิดภาวะที่ไตทำงานมากกว่าปกติจนทำให้ระดับยาดำกว่าขนาดการรักษาและส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ทางคลินิกของการรักษาได้ รวมทั้งประยุกต์ใช้ข้อมูลความไวของเชื้อและการคำนวณค่า cumulative fraction of response (CFR) จากการศึกษา The Comparative Activity Of Carbapenem Testing (COMPACT) II¹³ ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อหรือผู้ป่วยวิกฤตซึ่งรายงานความไวของเชื้อที่พบในเอเชียแปซิฟิก รวมทั้งประเทศไทย และข้อมูลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลพระปกเกล้า (Antibiogram 2561) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาดังกล่าวมาประเมินการปรับใช้ยา meropenem ให้เหมาะสมตามหลัก PK/PD

3) กำหนดแนวทางการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับการเปลี่ยนรูปแบบฉีดมาเป็นแบบกินอย่างเหมาะสม (IV to PO) โดยนำแนวทางของโรงพยาบาลอื่นมาปรับใช้ให้เหมาะสมตาม Antibiogram ของโรงพยาบาลพระปกเกล้า รวมทั้งผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการ AMR ของโรงพยาบาล

4) Education approaches ได้แก่ จัดให้บทวนความรู้ระหว่างทีมเภสัชกรที่ปฏิบัติงานประเมินความเหมาะสมของการสั่งยาในหอผู้ป่วยทั้งหมด 8 คน สัปดาห์ละครั้ง ครั้งละประมาณ 1 ชั่วโมงครึ่งต่อเนื่องกัน 3 สัปดาห์ โดยให้บทวนและทำความเข้าใจเกี่ยวกับความรู้เบื้องต้นของการใช้ยาต้านจุลชีพรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย ความรู้ทางจุลชีววิทยาเบื้องต้น การรักษาโรคติดเชื้อที่พบบ่อยในโรงพยาบาล แนวทางปฏิบัติรักษาผู้ป่วย sepsis/severe sepsis ตาม CPG ของโรงพยาบาลพระปกเกล้า การประยุกต์ใช้ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในการปรับใช้ยา piperacillin/tazobactam และ meropenem แนวทางการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับการเปลี่ยนจากแบบฉีดมาเป็นแบบกิน ตลอดจนบทวนเกณฑ์ประเมินความเหมาะสมของการใช้ยา piperacillin/tazobactam และ meropenem และเกณฑ์การปรึกษากับแพทย์ผู้สั่งยาเพื่อหาแนวทางที่เหมาะสมร่วมกันโดย

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics: PD)
หมายถึง การออกฤทธิ์ของยาต่อร่างกาย¹⁵

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics: PK)
หมายถึง การเปลี่ยนแปลงของยาเมื่อยาเข้าสู่ร่างกาย¹⁵

วัสดุและวิธีการ

การศึกษากึ่งทดลอง (quasi-experimental study) ครั้งนี้แบ่งเป็น 2 ช่วง เก็บข้อมูลความเหมาะสมของการใช้ยาที่ได้จากการประเมินในช่วงเวลาเดียวกันของปี เพื่อลดความแตกต่างของโรคที่พบบ่อยตามฤดูกาล โดยศึกษาในผู้ป่วยทุกรายที่แพทย์ได้สั่งใช้ยา piperacillin/tazobactam และ meropenem ซึ่งผ่านการประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาโดยเภสัชกรในช่วงก่อนใช้โปรแกรมฯ คือระหว่างวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2562 ถึงวันที่ 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 และช่วงหลังใช้โปรแกรมฯ คือ ระหว่างวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2563 ถึง 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 **เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา**คือ 1) การสั่งใช้ยา piperacillin/tazobactam และ meropenem ที่ไม่ได้ผ่านการประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาโดยเภสัชกร 2) การสั่งใช้ยาต่อจากสถาน

พยาบาลอื่น และ 3) ข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียน ไม่เพียงพอต่อการพิจารณาความเหมาะสมช่วงก่อนและหลังใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพตามรูปที่ 1

สำหรับปริมาณการใช้ยาคำนวณในรูปแบบขนาดยาที่กำหนดต่อ 1,000 วันนอน (defined daily dose/ 1,000 วันนอน: DDD/1,000 วันนอน) เป็นปริมาณการใช้ยาเฉลี่ยต่อวันในข้อบ่งใช้หลักสำหรับผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่โดยเปรียบเทียบปริมาณการใช้ยา แต่ไม่ได้บ่งบอกความเหมาะสมของขนาดยาที่ใช้รักษาโดย DDD (กรัม)/ 1,000 วันนอน = ปริมาณยาที่ใช้ทั้งหมด (กรัม) x 1,000/ DDD* x จำนวนวันนอน (DDD*: ค่า DDD ที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลกของแต่ละยาแล้ว) รวบรวมข้อมูลการใช้ยาต้านจุลชีพในช่วงเวลาที่ทำวิจัยในแบบบันทึกข้อมูล (ประกอบด้วยข้อมูลส่วนบุคคล สัญญาฉันทา โรคประจำตัว

ประวัติการใช้ยาต้านจุลชีพภายใน 3 เดือน ผลการติดเชื้อจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เหตุผลการใช้ยา ขนาดยาที่ใช้ จำนวนวันที่ใช้ยาต้านจุลชีพ ปริมาณยาที่ใช้เป็นต้น) ตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วนของข้อมูล ระบุดัชนี บันทึกผลคอมพิวเตอร์วิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป นำเสนอข้อมูลเป็นจำนวน ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างก่อนและหลังใช้โปรแกรมฯ ด้วยสถิติ chi square, Fisher's exact, independent t และ Mann-Whitney U กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

อนึ่ง การวิจัยนี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จังหวัดจันทบุรี ตามเอกสารรับรองหมายเลข 055/63 ลงวันที่ 23 มิถุนายน พ.ศ. 2563

โรคยอดฮิตคร่าชีวิตคนไทย

1. มะเร็ง

ครองแชมป์มาหลายปี เพราะมีผู้เสียชีวิตจากมะเร็งเฉลี่ยชั่วโมงละ 6 คน

2. หัวใจและหลอดเลือด

อีกหนึ่งโรคที่พบบ่อย หากพบอาการเจ็บหน้าอก ใจสั่น หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ ควรรีบไปพบแพทย์ทันที

3. โรคของต่อมไร้ท่อ

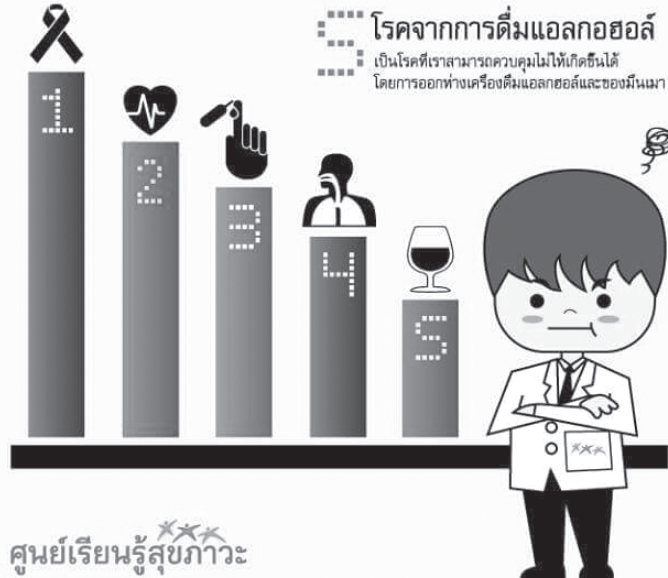
เช่น เบาหวาน ไทรอยด์ ซึ่งเกิดจากพฤติกรรมการบริโภค

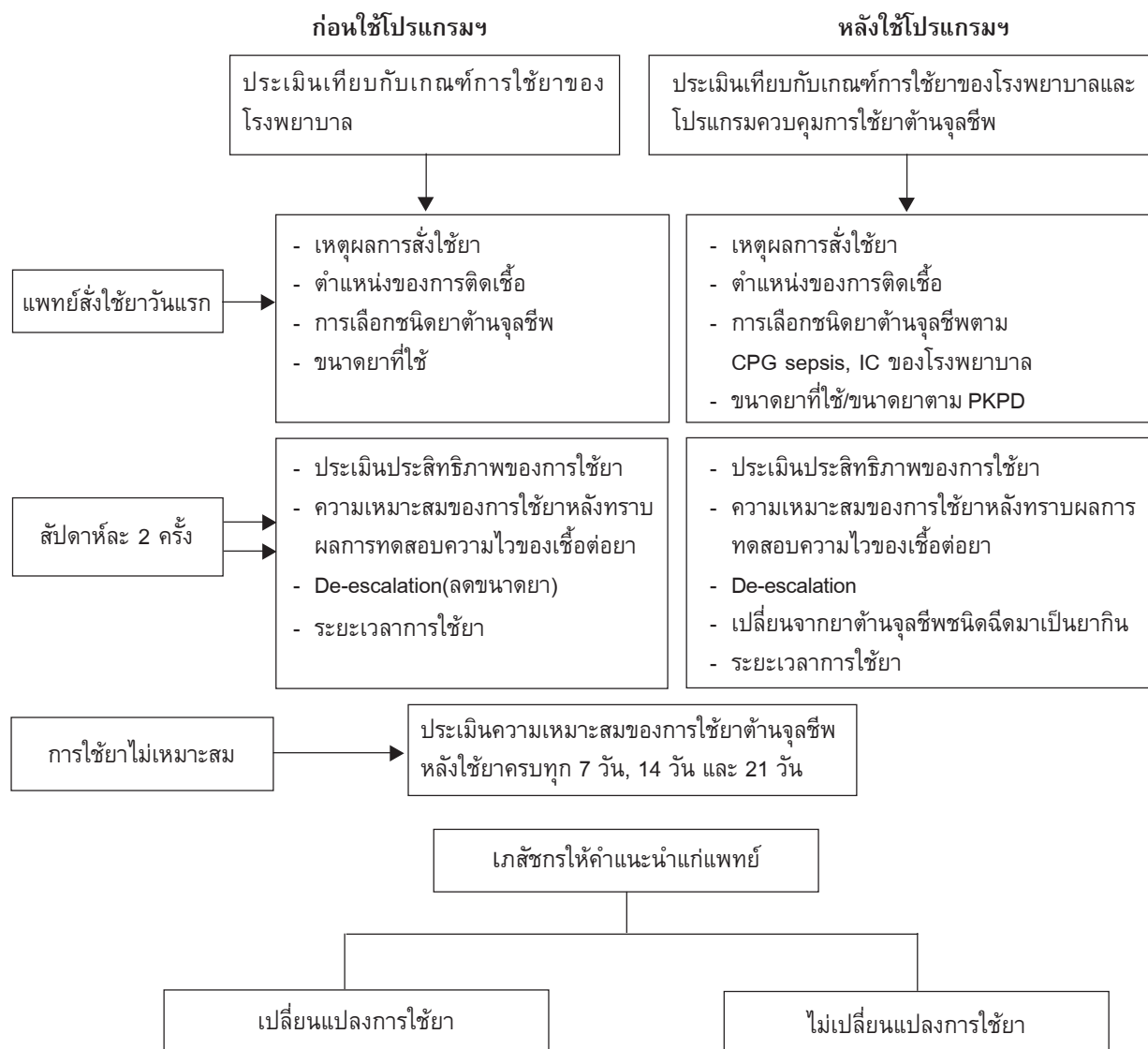
4. โรคระบบทางเดินหายใจ

เช่น วัณโรค ปอดอักเสบ คนไทยราว 20 ล้านคน มีเชื้อวัณโรคในตัวพร้อมทั้งเสี่ยงหากสุขภาพทรุดโทรม เกิดจากการสูบบุหรี่ ดื่มเหล้าจัด หรือติดเชื้อเอชไอวี

5. โรคจากการดื่มแอลกอฮอล์

เป็นโรคที่เราสามารถควบคุมไม่ให้เกิดขึ้นได้ โดยการออกห่างเครื่องดื่มแอลกอฮอล์และของมันเมา





รูปที่ 1 กระบวนการประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพ Piperacillin/Tazobactam และ Meropenem ก่อนและหลังใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพ

CPG: clinical practice guideline

IC: infection control

PK: pharmacokinetics (เภสัชจลนศาสตร์) หมายถึง การเปลี่ยนแปลงของยาเมื่อยาเข้าสู่ร่างกาย¹⁵

PD: pharmacodynamics (เภสัชพลศาสตร์) หมายถึง การออกฤทธิ์ของยาต่อร่างกาย¹⁵

การประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาก่อนใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพ หมายถึง เกณฑ์การประเมินความสอดคล้องของการใช้ยาต้านจุลชีพในหอผู้ป่วยเทียบกับเกณฑ์การใช้ยาของโรงพยาบาล ที่ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด (Pharmacy and Therapeutic Committee: PTC) ของโรงพยาบาลพระปกเกล้า ซึ่งใช้เป็นเกณฑ์สนับสนุนส่งเสริมให้ใช้ยาอย่างสมเหตุผล โดยเกณฑ์ประกอบด้วยเหตุผลการใช้ขนาดยาที่ใช้และวิธีปรับขนาดยา รวมทั้งระยะเวลาการใช้ยาตามลักษณะและความรุนแรงของการติดเชื้อ

การประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาหลังใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพ หมายถึง เกณฑ์การประเมินความสอดคล้องของการใช้ยาต้านจุลชีพในหอผู้ป่วยเทียบกับเกณฑ์การใช้ยาของโรงพยาบาลร่วมกับแนวทางการใช้ยาตามโปรแกรม ควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพ

การใช้ยาเหมาะสม คือ การใช้ยาตามเกณฑ์ที่กำหนดครบถ้วนทุกข้อ ได้แก่ การใช้ยาตามข้อบ่งใช้ที่ระบุในใบประกอบการสั่งใช้ยาและตามโปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพการใช้ยาตามข้อบ่งใช้ที่ระบุใน Standing Order for Nosocomial Infection ซึ่งเป็นไปตาม CPG ที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการ AMR ของโรงพยาบาล การใช้ขนาดยาตามเกณฑ์ที่กำหนดโดยปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต รวมถึงการปรับการใช้ยาตามหลัก PK/PD อย่างเหมาะสม การปรับเปลี่ยนคำสั่งการรักษาตามข้อมูลผลเพาะเชื้อ และการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพโดยระยะเวลาการใช้ยาเป็นไปตามเกณฑ์

การใช้ยาไม่เหมาะสม คือ การใช้ยาที่เข้าได้กับลักษณะใดลักษณะหนึ่งดังต่อไปนี้ การใช้ยาไม่สอดคล้องตามข้อบ่งชี้ในเกณฑ์ที่ระบุในใบประกอบการสั่งใช้ยาหรือไม่เป็นไปตาม CPG ที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการ AMR ของโรงพยาบาล การใช้ขนาดยาที่ไม่เหมาะสมตามที่ระบุในเกณฑ์ประเมินหรือการไม่ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง รวมถึงการไม่ปรับการใช้ยาตามหลัก PK/PD การไม่ปรับเปลี่ยนคำสั่งการรักษาตามผลเพาะเชื้อและการ

ทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ ยกเว้นคำสั่งการรักษาแรกที่เป็น empirical therapy ซึ่งแพทย์ยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อและผลความไวต่อยาต้านจุลชีพนั้นไม่ถือว่าเป็นการสั่งยาที่ไม่เหมาะสมในลักษณะดังกล่าวนี้

กรณีไม่สามารถประเมินความเหมาะสมได้ คือ การใช้ยาต้านจุลชีพแบบ empirical therapy ที่ไม่ได้ส่งเพาะเชื้อก่อนหรือพร้อมการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ แต่การใช้ยาต้านจุลชีพแบบ empirical therapy สอดคล้องตามเกณฑ์การใช้ยาเหมาะสมครบถ้วนทุกข้อหรือการใช้ยาต้านจุลชีพแบบ empirical therapy สอดคล้องตามเกณฑ์การใช้ยาเหมาะสมครบถ้วนทุกข้อ แต่เมื่อทราบผลการเพาะเชื้อว่าไม่พบการเจริญของเชื้อก่อโรคในสิ่งส่งตรวจทุกชนิดแล้วแพทย์ไม่ได้มีคำสั่งหยุดการใช้ยาต้านจุลชีพภายใน 2 วันหลังการแจ้งผลเพาะเชื้อซึ่งใบสั่งยาในลักษณะดังกล่าวจะถูกตัดออกไม่นำมาวิเคราะห์ในสัดส่วนความเหมาะสมของการใช้ยาเนื่องจากผู้ป่วยอาจมีอาการแสดงทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อแต่ยังระบุเชื้อที่เป็นสาเหตุไม่ได้และไม่สามารถประเมินผลได้ตามเกณฑ์การศึกษาที่กำหนด

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ใช้ยา piperacillin/tazobactam และ meropenem ในหอผู้ป่วยโรงพยาบาลพระปกเกล้าที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าการศึกษาก่อนและหลังใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพมีจำนวน 1,851 ราย และ 1,994 รายตามลำดับ ซึ่งก่อนและหลังใช้โปรแกรมฯ ผู้ป่วยเป็นเพศชาย 1,009 ราย (ร้อยละ 54.5) และ 1,123 ราย (ร้อยละ 56.3) ตามลำดับ ($p = 0.260$) อายุมากกว่า 60 ปี 1,025 ราย (ร้อยละ 55.4) และ 1,140 ราย (ร้อยละ 57.2) ตามลำดับ ($p = 0.262$) มีโรคประจำตัว 1,319 ราย (ร้อยละ 71.3) และ 1,339 ราย (ร้อยละ 67.2) ตามลำดับ ($p = 0.006$) มีผู้ป่วยโรคหัวใจ 148 ราย (ร้อยละ 8) และ 199 ราย (ร้อยละ 10) ตามลำดับ ($p = 0.032$) และผู้ป่วยโรคมะเร็ง 154 ราย (ร้อยละ 8.3) และ 266 ราย (ร้อยละ 13.3) ตามลำดับ ($p < 0.001$) มีประวัติได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อนภายใน 3 เดือน 653 ราย (ร้อยละ 35.3) และ 763 ราย (ร้อยละ 38.3) ตามลำดับ ($p = 0.055$) โดยใช้ยากลุ่ม

cephalosporins 434 ราย (ร้อยละ 23.5) และ 556 ราย (ร้อยละ 27.9) ตามลำดับ ($p = 0.002$) ปริมาณการใช้ยา piperacillin/tazobactam เฉลี่ย 4.26 กรัมและ 3.9 กรัมตามลำดับ ($p < 0.001$) ส่วนปริมาณการใช้ยา

meropenem เฉลี่ย 10.7 กรัมและ 13.1 กรัมตามลำดับ ($p < 0.001$) ทั้งนี้ จำนวนวันที่ใช้ยาต้านจุลชีพเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 12.3 วันและ 8 วันตามลำดับ ($p < 0.001$) (ดูรายละเอียดในตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วยก่อนและหลังใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพ

ข้อมูลส่วนบุคคล	จำนวน (ร้อยละ)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน		p-value
	ก่อนใช้โปรแกรมฯ (n = 1,851)	หลังใช้โปรแกรมฯ (n = 1,994)	
เพศ			0.260 ^a
ชาย	1,009 (54.5)	1,123 (56.3)	
อายุ (ปี)			0.262 ^a
≤ 60	826 (44.6)	854 (42.8)	
> 60	1,025 (55.4)	1,140 (57.2)	
โรคประจำตัว			0.006 ^a
ไม่มี	532 (28.7)	655 (32.8)	
มี	1,319 (71.3)	1,339 (67.2)	
โรคเบาหวาน	341 (18.5)	331 (16.6)	0.137 ^a
โรคหัวใจ	148 (8.0)	199 (10.0)	0.032 ^a
โรคติดเชื้อเอชไอวี	41 (2.2)	28 (1.4)	0.058 ^a
โรคมะเร็ง	154 (8.3)	266 (13.3)	< 0.001 ^a
โรคไต	145 (7.8)	187 (9.4)	0.114 ^a
อื่น ๆ	490 (26.5)	328 (16.5)	NA
มีประวัติได้รับยาต้านจุลชีพในช่วง 3 เดือน*	653 (35.3)	763 (38.3)	0.055 ^a
Cephalosporins	434 (23.5)	556 (27.9)	0.002 ^a
BL-BI	157 (8.5)	141 (7.1)	0.102 ^a
Carbapenems	26 (1.4)	28 (1.4)	0.999 ^a
Quinolones	19 (1.0)	19 (0.9)	0.818 ^a
อื่น ๆ	17 (0.9)	19 (1.0)	NA
ปริมาณการใช้ยา (กรัม) (DDD/1,000 วันนอน)			
ยา Piperacillin/Tazobactam	4.26 $\pm$ 0.11	3.90 $\pm$ 0.06	< 0.001 ^b
ยา Meropenem	10.7 $\pm$ 1.01	13.1 $\pm$ 1.34	< 0.001 ^b
จำนวนวันที่ใช้ยาต่อผู้ป่วย 1 ราย (วัน)	12.3 $\pm$ 6.06	8.0 $\pm$ 4.20	< 0.001 ^b

*ก่อนเข้ารับการรักษาพยาบาล,

BL-BI: betalactam-betalactamase inhibitors, DDD: defined daily dose, NA: not available

^aChi-square test, ^bIndependent t-test

ตำแหน่งที่พบการติดเชื้อมากที่สุด คือ ระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง ซึ่งก่อนและหลังใช้โปรแกรมฯ มีจำนวน 610 ราย (ร้อยละ 33) และ 680 ราย (ร้อยละ 34.1) ตามลำดับ ($p = 0.452$) รองลงมา คือ ในกระแสเลือด ซึ่งพบ 271 ราย (ร้อยละ 14.6) และ 357 ราย (ร้อยละ 17.9) ตามลำดับ ($p = 0.006$) และระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งพบ 253 ราย (ร้อยละ 13.7) และ 325 ราย (ร้อยละ 16.3) ตามลำดับ ($p = 0.023$) สำหรับเหตุการณ์ส่งช้ยาทั้งก่อนและหลังใช้โปรแกรมฯ นั้นพบว่าเพื่อรักษา

ภาวะติดเชื้อของผู้ป่วยโดยยังไม่ทราบชนิดและความไวของเชื้อต่อยาที่ใช้รักษา (empirical therapy) 1,739 ราย (ร้อยละ 93.9) และ 1,829 ราย (ร้อยละ 91.7) ตามลำดับ ($p = 0.008$) โดยเมื่อสิ้นสุดด้วยการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพพบว่าก่อนและหลังใช้โปรแกรมฯ พบผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้น 1,342 ราย (ร้อยละ 72.5) และ 1,463 ราย (ร้อยละ 73.4) ตามลำดับ ($p = 0.873$) (ดูรายละเอียดในตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยก่อนและหลังใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพ

ข้อมูลทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)		p-value ^a
	ก่อนใช้โปรแกรมฯ (n = 1,851)	หลังใช้โปรแกรมฯ (n = 1,994)	
ตำแหน่งติดเชื้อ			
ระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง	610 (33.0)	680 (34.1)	0.452
ในกระแสเลือด	271 (14.6)	357 (17.9)	0.006
ระบบทางเดินปัสสาวะ	253 (13.7)	325 (16.3)	0.023
ช่องท้อง	243 (13.1)	275 (13.8)	0.547
ระบบผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	197 (10.6)	210 (10.5)	0.911
โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ	94 (5.1)	30 (1.5)	< 0.001
ไขวุ้นโพรงโพรง	71 (3.8)	101 (5.1)	0.065
อื่น ๆ	112 (6.1)	16 (0.8)	NA
เหตุการณ์ส่งช้ยา			0.008
Empirical therapy	1,739 (93.9)	1,829 (91.7)	
Definitive therapy	112 (6.1)	165 (8.3)	
ผลการรักษาหลังสิ้นสุดการใช้ยาต้านจุลชีพ			0.873
อาการดีขึ้น	1,342 (72.5)	1,463 (73.4)	
อาการไม่ดีขึ้น/เสียชีวิต	509 (27.5)	531 (26.7)	

^aChi-square test

NA: not available

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการช่วงหลังใช้โปรแกรมฯ พบเชื้อ *E. coli* คือต่อยากลุ่ม 3rd generation cephalosporins แต่ยังไม่ต่อยากลุ่ม carbapenems มีสัดส่วนใกล้เคียงกันเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังใช้โปรแกรมฯ ส่วนสัดส่วนเชื้อ *K. pneumoniae* คือต่อยากลุ่ม 3rd generation cephalosporins พบเพิ่มขึ้นร้อยละ

0.4 ($p = 0.345$) โดยเป็นเชื้อดื้อยาที่ผลิตเอนไซม์ ESBL และหลังใช้โปรแกรมฯ พบเชื้อ *K. pneumoniae* คือต่อยา meropenem มีสัดส่วนเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 0.9 เป็นร้อยละ 1.2 ($p = 0.300$) เช่นเดียวกันกับพบเชื้อ *A. baumannii* คือต่อยา meropenem มีสัดส่วนเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 1.3 เพิ่มขึ้นร้อยละ 5.0 ($p < 0.001$) (ดูรายละเอียดในตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลการเพาะเชื้อและทดสอบความไวต่อยาก่อนและหลังใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพ*

ชนิดของเชื้อจุลชีพ	จำนวน (ร้อยละ)		p-value
	ก่อนใช้โปรแกรมฯ (n = 1,851)	หลังใช้โปรแกรมฯ (n = 1,994)	
<i>Escherisia coli</i>	132 (7.1)	162 (8.1)	0.247 ^a
<i>E. coli</i> ที่ดื้อต่อยากลุ่ม 3 rd cephalosporins	100 (5.4)	108 (5.4)	0.985 ^a
<i>E. coli</i> ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems	4 (0.2)	5 (0.3)	1.000 ^b
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	88 (4.8)	139 (7.0)	0.004 ^a
<i>K. pneumoniae</i> ที่ดื้อต่อยากลุ่ม 3 rd cephalosporins	23 (1.2)	32 (1.6)	0.345 ^a
<i>K. pneumoniae</i> ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems	16 (0.9)	24 (1.2)	0.300 ^a
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	73 (3.9)	141 (7.1)	< 0.001 ^a
<i>P. aeruginosa</i> ที่ดื้อต่อยากลุ่ม BL-BI	4 (0.2)	18 (0.9)	0.005 ^a
<i>P. aeruginosa</i> ที่ดื้อต่อยากลุ่ม BL-BI	2 (0.1)	19 (1.0)	< 0.001 ^a
<i>Acinetobacter baumannii</i>	51 (2.8)	78 (3.9)	0.047 ^a
<i>A. baumannii</i> ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems	24 (1.3)	99 (5.0)	< 0.001 ^a
อื่น ๆ	44 (2.4)	39 (2.0)	NA

BL-BI: Betalactam-betalactamase inhibitors, NA: not available

^aChi-square test, ^bFisher's exact test

ผลลัพธ์จากการประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาก่อนและหลังใช้โปรแกรมฯ พบความเหมาะสมของการสั่งจ่าย piperacillin/tazobactam และ meropenem ร้อยละ 96.1 และร้อยละ 90.1 ตามลำดับ ($p < 0.001$) เกณฑ์การพบความไม่เหมาะสมของการสั่งจ่ายยาในภาพรวมเพิ่มจากก่อนใช้โปรแกรมฯ 73 ครั้ง เป็น 198 ครั้ง หลังใช้โปรแกรมฯ ($p < 0.001$) โดยสาเหตุของการสั่งจ่ายยาไม่เหมาะสมช่วงก่อนใช้โปรแกรมฯ คือ เหตุผลการสั่งจ่ายยาไม่เหมาะสมร้อยละ 80.8 ซึ่งได้แก่ ข้อบ่งใช้ยาไม่เหมาะสม (ร้อยละ 13.7) การไม่ปรับเปลี่ยนชนิดยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แคบลงแต่ยังครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุตามผลการเพาะเชื้อและทดสอบความไวยา (de-escalation) (ร้อยละ 67.1) ขณะที่หลังใช้โปรแกรมฯ พบขนาดยาที่ใช้ในการรักษาไม่เหมาะสมมากที่สุดร้อยละ 54.5 รองลงมา คือ เหตุผล

การสั่งจ่ายยาไม่เหมาะสม (ข้อบ่งใช้ยาไม่เหมาะสมและการไม่ปรับเปลี่ยนชนิดยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แคบลงแต่ยังครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุตามผลการเพาะเชื้อและทดสอบความไวยา) ร้อยละ 35.9 และระยะเวลาการใช้ยาไม่เหมาะสมร้อยละ 8.6 (ดูรายละเอียดในตารางที่ 4) โดยเภสัชกรได้ปรึกษาแพทย์ เมื่อพบความไม่เหมาะสมของการสั่งจ่ายยา 55 ครั้ง (ร้อยละ 75.3) และ 134 ครั้ง (ร้อยละ 67.7) ตามลำดับ ($p < 0.001$) ซึ่งหลังจากได้รับคำแนะนำจากเภสัชกร แพทย์ได้ปรับเปลี่ยนคำสั่งจ่ายยาให้เหมาะสมสอดคล้องตามเกณฑ์การใช้ยา 47 ครั้ง (ร้อยละ 64.4) และ 108 ครั้ง (ร้อยละ 54.5) ในช่วงก่อนและหลังใช้โปรแกรมฯ ตามลำดับ รายละเอียดการปรับเปลี่ยนคำสั่งจ่ายยาต้านจุลชีพของแพทย์หลังได้รับคำแนะนำจากเภสัชกรก่อนและหลังใช้โปรแกรมฯ แสดงดังตารางที่ 5 และรูปที่ 2

ตารางที่ 4 ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพก่อนและหลังใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพ

ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ	จำนวน (ร้อยละ)		p-value
	ก่อนใช้โปรแกรมฯ (n = 1,851)	หลังใช้โปรแกรมฯ (n = 1,994)	
ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา			< 0.001 ^a
เหมาะสม	1,778 (96.1)	1,796 (90.1)	
ไม่เหมาะสม	73 (3.9)	198 (9.9)	
ลักษณะการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม			
เหตุผลการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม			
ข้อบ่งใช้ยาไม่เหมาะสม	10 (13.7)	10 (5.1)	0.014 ^a
ไม่มี De-escalation	49 (67.1)	44 (22.2)	0.374 ^a
ควรได้รับยาต้านจุลชีพอื่นร่วมด้วย	3 (4.1)	1 (0.5)	0.111 ^b
ควรหยุดใช้ยาต้านจุลชีพอื่นที่ซ้ำซ้อนกัน	1 (1.4)	2 (1.0)	0.481 ^b
ควรเปลี่ยนจากยาฉีดเป็นยากิน	1 (1.4)	0	0.481 ^b
ขนาดยาไม่เหมาะสม	6 (8.2)	108 (54.5)	< 0.001 ^a
ระยะเวลาการใช้ยาไม่เหมาะสม	3 (4.1)	17 (8.6)	0.003 ^a

^aChi-square test, ^bFisher's exact test

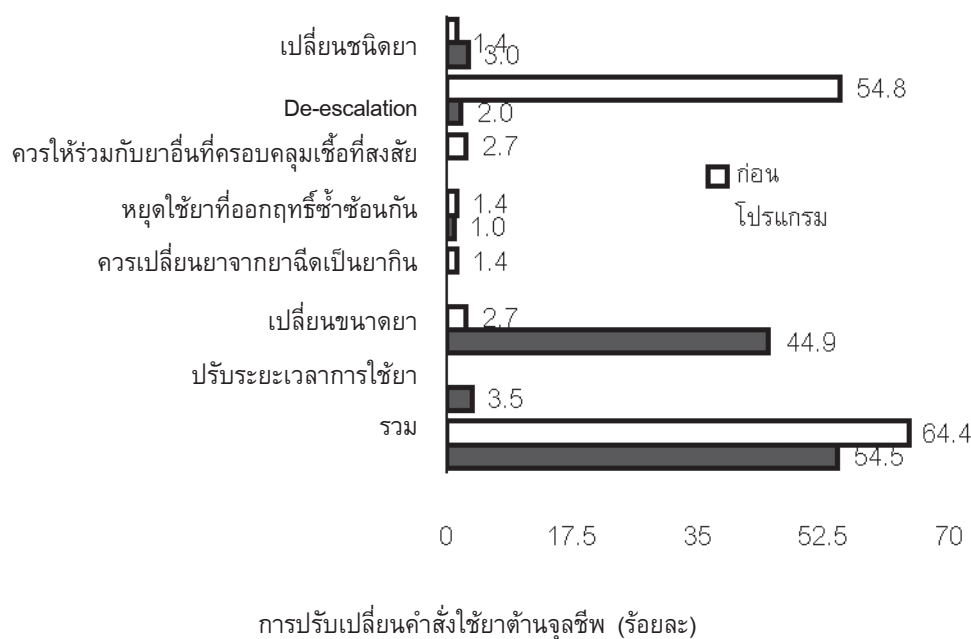
De-escalation: เปลี่ยนชนิดยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แคบลงแต่ยังคงครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุตามผลการเพาะเชื้อและทดสอบความไวยา

ตารางที่ 5 การปรับเปลี่ยนคำสั่งใช้ยาของแพทย์หลังได้รับคำแนะนำจากเภสัชกร

ข้อมูลการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพไม่เหมาะสม	จำนวน (ร้อยละ)		p-value
	ก่อนใช้โปรแกรมฯ (n = 73)	หลังใช้โปรแกรมฯ (n = 198)	
การปรึกษาแพทย์			< 0.001 ^a
มี	55 (75.3)	134 (67.7)	
ไม่มี	18 (24.7)	64 (32.3)	
การปรับเปลี่ยนคำสั่งใช้ยาหลังได้รับคำแนะนำจากเภสัชกร	47 (64.4)	108 (54.6)	
เปลี่ยนชนิดยา	1 (1.4)	6 (3.0)	0.126 ^b
De-escalation	40 (54.8)	4 (2.0)	< 0.001 ^a
ให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่นที่ครอบคลุมเชื้อที่สงสัย	2 (2.7)	0	0.232 ^b
หยุดใช้ยาที่ออกฤทธิ์ซ้ำซ้อนกัน	1 (1.4)	2 (1.0)	1.000 ^b
เปลี่ยนจากยาฉีดเป็นยากิน	1 (1.4)	0	0.481 ^b
เปลี่ยนขนาดยา	2 (2.7)	89 (44.9)	< 0.001 ^a
ปรับระยะเวลาการใช้ยา	0	7 (3.5)	0.016 ^b

^aChi-square test, ^bFisher's exact test

De-escalation: เปลี่ยนชนิดยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แคบลงแต่ยังคงครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุตามผลการเพาะเชื้อและทดสอบความไวยา



รูปที่ 2 ร้อยละการปรับเปลี่ยนคำสั่งใช้ยาต้านจุลชีพของแพทย์หลังได้รับคำแนะนำจากเภสัชกรระหว่างก่อนและหลังใช้โปรแกรมฯ

De-escalation: เปลี่ยนชนิดยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แคบลงแต่ยังครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุตามผลการเพาะเชื้อและทดสอบความไวยา

วิจารณ์

การศึกษานี้ได้นำกระบวนการของ Antimicrobial stewardship program (ASP) ซึ่งเป็นกระบวนการสนับสนุนส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุสมผลที่สอดคล้องกับระบบจัดการเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ (Antimicrobial Resistance: AMR) ในโรงพยาบาลและแนวทางการจัดการป้องกันและแก้ไขปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแบบบูรณาการ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข⁹ ทั้งนี้ การดำเนินการตามโปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพนั้นเภสัชกรมีส่วนร่วมในการควบคุมกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพให้เป็นไปอย่างเหมาะสมตามแนวทางดังกล่าว ซึ่งกระบวนการ ASP ในการศึกษาประกอบด้วย education approaches คือ การทบทวนความรู้และพูดคุยแลกเปลี่ยนเกี่ยวกับแนวทางการประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาระหว่างสมาชิกในทีมเภสัชกรผู้มีหน้าที่ปฏิบัติงานดังกล่าวร่วมกับการทบทวนข้อมูลการประเมินความเหมาะสมการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพของแพทย์แบบย้อนหลัง ซึ่งมีหลายการศึกษาที่ดำเนินการ ASP ในลักษณะเดียวกันนี้¹⁶⁻¹⁸

นอกจากนี้การจัดทำแนวทางการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพเฉพาะของโรงพยาบาลซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของโปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ยังสอดคล้องกับกระบวนการ ASP ในการศึกษาของ Ananwattanakit และคณะ¹⁸ ด้วยเช่นเดียวกัน

ผลการศึกษาพบว่า การสั่งใช้ยาต้านจุลชีพช่วงก่อนและหลังใช้โปรแกรมฯ มากกว่าร้อยละ 90 เป็นแบบ empirical therapy และหลังจากการนำแนวทางการใช้ยาตามโปรแกรมฯ มาเป็นเกณฑ์ประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาร่วมกับเกณฑ์การใช้ยาที่ใช้อยู่เดิมของโรงพยาบาล พบความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในช่วงก่อนและหลังใช้โปรแกรมฯ ร้อยละ 96.1 และร้อยละ 90.1 ตามลำดับ ทั้งนี้ข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้าที่สนับสนุนบทบาทของเภสัชกรในการช่วยลดปริมาณการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมและส่งเสริมให้ใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมลดค่าใช้จ่ายและอัตราการเกิดเชื้อดื้อยา¹⁸⁻²⁰ รวมทั้งการศึกษาผลของการมีส่วนร่วมในกระบวนการ ASP ทำให้เภสัชกรพบสัดส่วน

การสั่งใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสมเพิ่มขึ้น เช่น การศึกษาของ Niwa และคณะ¹⁶ ซึ่งศึกษาผลของ ASP โดยทีมควบคุมการติดเชื้อของโรงพยาบาลที่ประกอบด้วย แพทย์ เภสัชกร พยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ เป็นเวลา 3 ปี แบ่งช่วงเวลาก่อนและหลังดำเนินการ ASP เป็น 3 ระยะ โดยเภสัชกรมีส่วนร่วมในปีที่ 2 และ ปีที่ 3 พบว่าหลังดำเนินการปีแรกเภสัชกรพบการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพไม่เหมาะสมร้อยละ 1.6 และในปีถัดไป พบเพิ่มขึ้นร้อยละ 3.07 โดยเภสัชกรให้คำแนะนำแก่ แพทย์ผู้สั่งใช้ยาเพื่อป้องกันการสั่งยาต้านจุลชีพ อย่างไม่เหมาะสมเพิ่มขึ้นด้วย สำหรับผลการศึกษานี้ ช่วงก่อนใช้โปรแกรม เภสัชกรพบสัดส่วนการสั่งใช้ยา piperacillin/tazobactam และ meropenem ไม่เหมาะสม ร้อยละ 3.9 และพบเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 9.9 ในช่วงเวลาที่ศึกษา (ตารางที่ 4) โดยหลังใช้โปรแกรม เภสัชกร พบความไม่เหมาะสมของการสั่งใช้ยา 198 ครั้งเมื่อ เทียบกับก่อนการใช้โปรแกรม ที่พบเพียง 73 ครั้ง ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เช่นเดียวกับผลการศึกษานี้ ๑ ที่กล่าวถึงข้างต้น

เมื่อพิจารณาความไม่เหมาะสมของการสั่งใช้ยา ที่พบจากการศึกษาครั้งนี้ในช่วงก่อนใช้โปรแกรม ความไม่เหมาะสมของการสั่งใช้ยามีสาเหตุจากเหตุผล ของการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสมร้อยละ 80.8 ขณะที่หลัง ใช้โปรแกรม พบขนาดยาที่ใช้ในการรักษาไม่เหมาะสม มากที่สุดร้อยละ 54.5 ส่วนเหตุผลการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม พบเพียงร้อยละ 35.4 โดยหลังใช้โปรแกรม เภสัชกร พบสัดส่วนความไม่เหมาะสมของขนาดยาที่ใช้ในการ รักษาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งน่าจะเนื่องจากการ นำข้อมูลความไวของเชื้อและขนาดยาจากการ ศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อหรือ ผู้ป่วยวิกฤตที่สอดคล้องกับข้อมูลความไวของเชื้อต่อยา ต้านจุลชีพในโรงพยาบาลพระปกเกล้า (antibiogram) รวมทั้งการปรับขนาดยาในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะ augmented renal clearance ซึ่งยาอาจถูกขับออก ทางไตเพิ่มขึ้นมาประยุกต์ใช้เป็นแนวทางการปรับ ขนาดยา piperacillin/tazobactam และ meropenem ตามโปรแกรมที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ ซึ่งช่วยให้เภสัชกร มีข้อมูลแจ้งให้แพทย์ผู้สั่งใช้ยาและร่วมกันกำหนด

ขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยได้เพิ่มขึ้นจาก 47 ครั้ง ในช่วงก่อนใช้โปรแกรม เป็น 108 ครั้งหลังใช้ โปรแกรม จากผลลัพธ์ในการป้องกันและแก้ไขการ ใช้ยาไม่เหมาะสมดังกล่าว จึงสนับสนุนบทบาทของ เภสัชกรในการมีส่วนร่วมให้การใช้อย่างสมเหตุผล มากขึ้นทั้งในด้านการเลือกชนิดยาให้เหมาะสมตาม ข้อบ่งใช้และการ De-escalation หลังทราบผลเพาะเชื้อ และความไวของเชื้อต่อยาอย่างเหมาะสม การปรับขนาด การใช้ยาให้เหมาะสมโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตที่ จำเป็นต้องใช้ยา piperacillin/tazobactam หรือ meropenem ดังกล่าว

เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ของการดำเนินการ ASP ตามโปรแกรมควบคุมการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการ ศึกษาต่อปริมาณการใช้ยาพบว่าไม่ได้ช่วยให้ปริมาณ การใช้ยาต้านจุลชีพในภาพรวมลดลง แม้ว่าหลังใช้โปรแกรม แพทย์สั่งใช้ยา piperacillin/tazobactam ปริมาณลดลง แต่ปริมาณการสั่งใช้ยา meropenem กลับเพิ่มขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับช่วงเวลาเดียวกัน ก่อนใช้โปรแกรม เช่นเดียวกับผลการศึกษาก่อนหน้า ที่พบว่าหลังการดำเนินงาน ASP ปริมาณการใช้ยา ต้านจุลชีพในภาพรวมไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญสถิติ และเมื่อพิจารณาเป็นกลุ่มยาพบว่ายาในกลุ่ม carbapenems มีปริมาณการใช้เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน¹⁸⁻²¹ ในขณะที่ บางการศึกษาพบว่าหลังดำเนินการ ASP ช่วยให้อัตราการดื้อยาของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อยาในกลุ่ม carbapenems ลดลงได้²² และช่วยให้ปริมาณการใช้ยา ต้านจุลชีพลดลง¹⁸ ทั้งนี้อาจมีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อ ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ โดยเฉพาะความไวของเชื้อ ต่อยาต้านจุลชีพ ซึ่งในผลการศึกษานี้หลังใช้โปรแกรม พบเชื้อ *P. aeruginosa* และ *A.baumannii* ดื้อต่อยา กลุ่ม carbapenems มีจำนวนเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ ($p < 0.001$) ส่งผลต่อการปรับใช้ขนาด ยาต้านจุลชีพที่สูงขึ้นสำหรับการติดเชื้อในโรงพยาบาล และการรักษาผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อรุนแรง

ผลการศึกษาทั้งก่อนและหลังใช้โปรแกรม พบเชื้อ *E. coli* ดื้อต่อยาในกลุ่ม third generation cephalosporins มีสัดส่วนมากที่สุด (ก่อนใช้โปรแกรม พบ 100 รายในผู้ที่ผลการเพาะเชื้อพบเชื้อ *E. coli* 132 ราย

และหลังใช้โปรแกรมฯ พบ 108 รายในผู้ที่ผลการเพาะเชื้อพบเชื้อ *E. coli* 162 ราย) รองลงมาคือเชื้อดื้อยา *K. pneumonia* โดยเชื้อ *K. pneumoniae* ดื้อต่อยาทั้ง 3rd generation cephalosporins และกลุ่ม carbapenems เพิ่มขึ้นโดยมีสัดส่วนดื้อต่อยา meropenem เพิ่มขึ้นร้อยละ 0.3 รวมทั้งพบสัดส่วนการดื้อยาของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อยาในกลุ่ม BL-BI และยาในกลุ่ม carbapenems เพิ่มขึ้นร้อยละ 0.7 และร้อยละ 0.9 ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.005$, $p < 0.001$ ตามลำดับ) (ดูรายละเอียดในตารางที่ 3)

จากอัตราการดื้อยาที่เพิ่มขึ้นดังกล่าวเป็นสาเหตุให้การพิจารณาใช้ยา meropenem เพิ่มขึ้นตามไปด้วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ปริมาณเฉลี่ย 10.7 ± 1.01 และ 13.1 ± 1.34 กรัมตามลำดับ, $p < 0.001$) ในขณะที่ปริมาณการใช้ยา piperacillin/tazobactam ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ปริมาณเฉลี่ย 4.26 ± 0.11 และ 3.9 ± 0.06 กรัมตามลำดับ, $p < 0.001$) ซึ่งนอกจากการเปลี่ยนแปลงความไวของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพตำแหน่งที่ติดเชื้อ และความรุนแรงของโรคติดเชื้อแล้วความร่วมมือของแพทย์ก็มีส่วนสำคัญอย่างมาก เนื่องจากในการศึกษาไม่ได้จำกัดการสั่งจ่ายของแพทย์อย่างเข้มงวด อย่างไรก็ดี เมื่อพิจารณาจำนวนวันที่ใช้ยาต้านจุลชีพทั้งสองชนิดในการศึกษานี้พบว่าหลังใช้โปรแกรมฯ จำนวนวันของการใช้ยาเฉลี่ยลดลงจากช่วงก่อนใช้โปรแกรมฯ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8.0 ± 4.20 และ 12.3 ± 6.06 วันตามลำดับ, $p < 0.001$) ซึ่งน่าจะเป็นผลจากแพทย์ปรับเปลี่ยนชนิดยาด้านจุลชีพหลังทราบผลความไวของเชื้อดื้อยาทำให้ระยะเวลาการใช้ยาต้านจุลชีพลดลง นอกจากนี้เมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพทั้งก่อนและหลังใช้โปรแกรมฯ จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นไม่แตกต่างกัน [1,342 ราย (ร้อยละ 72.5) และ 1,463 ราย (ร้อยละ 73.4) ตามลำดับ, $p = 0.873$]

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากการบันทึกข้อมูลตามโปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพที่เพิ่งเริ่มดำเนินการในปี พ.ศ. 2563 มีรายละเอียดแตกต่างกันบ้างกับฐานข้อมูลของการติดตามประเมินการใช้ยาช่วงก่อนใช้โปรแกรมฯ ในปี พ.ศ. 2562 เช่น

ข้อมูลผลเพาะเชื้อและความไวของเชื้อดื้อยา เนื่องจากช่วงเวลาที่ศึกษาได้เปลี่ยนแปลงระบบการรายงานผลทางห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาล อีกทั้งการประยุกต์ใช้ antibiogram ใน DUE program จะเหมาะสมสำหรับโรงพยาบาลนั้น ๆ ตามระบาดวิทยา อาจไม่สามารถทำ multicenter ได้ยกเว้น DUE program นั้นมีความยืดหยุ่นมากสำหรับการปรับตาม antibiogram

ข้อมูลที่น่าสนใจสรุปได้ว่ากระบวนการ ASP ตามโปรแกรมควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการศึกษานี้ส่งผลให้การประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพของเภสัชกรพบความไม่เหมาะสมของการสั่งจ่ายยาและให้คำแนะนำแก่แพทย์เพื่อปรับเปลี่ยนการสั่งจ่ายที่สอดคล้องตามเกณฑ์ที่กำหนดได้เพิ่มขึ้น นั่นคือสามารถนำกระบวนการ ASP ดังกล่าวไปประยุกต์ใช้ในการควบคุมกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาล รวมถึงการประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาโดยเภสัชกรให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทีมแพทย์ พยาบาล และเภสัชกรงานเภสัชกรรมคลินิก แผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลพระปกเกล้าทุกคนที่มีส่วนช่วยเหลือและสนับสนุนการดำเนินงานวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011;17(10): 1791-8.
2. Kanoksil M, Jatapai A, Peacock SJ, Limmathurtsakul D. Epidemiology, microbiology and mortality associated with community acquired bacteremia in northeast Thailand: a multicenter surveillance study. *PLoS One* 2013;8(1):e54714. doi:10.1371/journal.pone.0054714
3. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, Cosgrove S, Goossens H, Holmes A, et al. Antimicrobial

- resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013;2(1):31. doi:10.1186/2047-2994-2-31
4. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis. part 1: causes and threats. *PT* 2015; 40(4 Pt1):277-83.
 5. World Health Organization. Antibiotic resistance [Internet]. 2020 [cited 2020 May 17]. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>
 6. Phumart P, Phodha T, Thamlikitkul V, Riewpaiboon A, Prakongsai P, Limwattananon S. Health and economic impacts of antimicrobial resistant infections in Thailand: a preliminary study. *J Health Syst Res* 2012;6(3):352-60.
 7. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014;14(8): 742-50.
 8. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center. Top ten isolates [Internet]. 2020 [updated 2020 April 4; cited 2020 May 17]. Available from: URL: <http://narst.dmsc.moph.go.th/a7.php>
 9. Office of the Permanent Secretary. Ministry of Public Health. Self assessment for Integrated AMR Management System. Bangkok, Thailand: Health Administration Division; 2018.
 10. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, Warachan B, Bailey TC, et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis* 2006;42(6):768-75.
 11. Phaliphot V, Chittawattananat K, Ruengorn C, Lucksiri A. Effects of antibiotic restriction program in critical care surgery patients at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *Thai Pharm Health Sci J* 2015;10(2):59-66.
 12. Prapokklao Hospital. Meeting of the Antimicrobial Stewardship Committee 1st 2019; 2019 Nov 12; Prapokklao Hospital, Chanthaburi.
 13. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. Geneva, Switzerland: WHO; 2012.
 14. Kiratisin P, Chongthaleong A, Tan TY, Lagamayo E, Roberts S, Garcia J, et al. Comparative in vitro activity of carbapenems against major Gram-negative pathogens: results of Asia-Pacific Surveillance from the COMPACT II Study. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39(4):311-6.
 15. Khalil F, Läer S. Physiologically based pharmacokinetic modeling: methodology, applications, and limitations with a focus on its role in pediatric drug development. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:907461. doi: 10.1155/2011/907461
 16. Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Yasuda M, Ohta H, et al. Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital. *Int J Clin Pract* 2012;66(10):999-1008.
 17. Thipmontri W. Antimicrobial Stewardship Program Maharaj Nakhonratchasima Hospital. In: Thipmontri W, Wiwatrojanakul S, Promthanjai K, editors. Bangkok, Thailand: Agricultural Cooperative Association of Thailand Printing House: 2018. p.54-6.

18. Ananwattanakit M, Usayaporn S, Tantawichien T, Puttlerpong C, Pengsuparp T. Effects of pharmacist participation in an Antimicrobial Stewardship Program on appropriate antibiotic use. *Thai Pharm Health Sci J* 2015;10(1):1-9.
19. Ungsamran K. Antimicrobial stewardship: among carbapenems, tigecycline at Department of Medicine. *Maharakham Hosp J* 2018;15(2):23-33.
20. Mahmoudi L, Sepasian A, Firouzabadi D, Akbari A. The impact of an Antibiotic Stewardship Program on the consumption of specific antimicrobials and their cost burden: a hospital-wide intervention. *Risk Manag Healthc Policy* 2020;13:1701-9. doi: 10.2147/RMHP.S265407
21. Chaiyasong C, Tiypak P, Pinake S, Chaiyasong S. Associations between antibiotic use and resistance in Maharakham Hospital. *IJPS* 2019;15(2):98-105.
22. Stultz JS, Arnold SR, Shelton CM, Bagga B, Lee KR. Antimicrobial stewardship impact on *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to meropenem at a tertiary pediatric institution. *Am J Infect Control* 2019;47(12):1513-5.

