

ความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาและการดื้อยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลมหาสารคาม

ชุตติมาภรณ์ ไชยสงค์¹, พิริยา ดิยาภักดี¹, สมพิศ ปินะเก², สุรศักดิ์ ไชยสงค์^{3*}

¹เภสัชกร กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม อ.เมือง จ.มหาสารคาม

²นักเทคนิคการแพทย์ กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลมหาสารคาม อ.เมือง จ.มหาสารคาม

³ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยงานวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อ.กันทรวิชัย จ.มหาสารคาม

* ติดต่อผู้พิมพ์: ผศ.ดร.สุรศักดิ์ ไชยสงค์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อ.กันทรวิชัย จ.มหาสารคาม 44150

โทร/แฟกซ์: 043 754 360 อีเมล: surasak.c@msu.ac.th

บทคัดย่อ

ความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาและการดื้อยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลมหาสารคาม

ชุตติมาภรณ์ ไชยสงค์¹, พิริยา ดิยาภักดี¹, สมพิศ ปินะเก², สุรศักดิ์ ไชยสงค์^{3*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2562; 15(2) : 98-105

รับบทความ : 13 ธันวาคม 2561

แก้ไขบทความ: 15 กุมภาพันธ์ 2562

ตอบรับ: 18 กุมภาพันธ์ 2562

เชื้อดื้อยาเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลก เนื่องจากทำให้อัตราการเสียชีวิตและค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มขึ้น ปัจจัยที่ทำให้เกิดการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยามีหลายสาเหตุ เช่น พฤติกรรมของบุคลากรทางการแพทย์ การส่งต่อผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยา และการใช้ยาปฏิชีวนะเกินความจำเป็น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะและการดื้อยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลมหาสารคาม **วิธีการศึกษา:** ทำการศึกษาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลการใช้ยาและ antibiogram ตั้งแต่ปี 2553-2560 ปริมาณการใช้ยาคือหน่วย defined daily dose (DDD) อัตราการดื้อยาคือร้อยละของเชื้อที่รายงานผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพเป็น intermediate susceptible หรือ resistance วิเคราะห์แนวโน้มปริมาณการใช้ยา อัตราการพบเชื้อและอัตราการดื้อยา ด้วย linear regression และใช้ Pearson's correlation ในการแสดงความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยา อัตราการพบเชื้อ และอัตราการดื้อยา **ผลการศึกษา:** พบว่า ระหว่างปี 2553-2560 ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น คือ จาก 96.12 DDD/100 patient-days เป็น 111.65 DDD/100 patient-days ($p=0.019$) อัตราการดื้อยา carbapenems ของ *E.coli* และ *K.pneumoniae* มีแนวโน้มสูงขึ้นจาก 1% เป็น 8%, ($p=0.002$) และ 1% เป็น 16%, ($p=0.001$) ตามลำดับ และอัตราการดื้อยา cefoperzone/sulbactam ของ *A.baumannii* มีแนวโน้มสูงขึ้น จาก 72% เป็น 89%, ($p=0.004$) ปริมาณการใช้ carbapenems มีความสัมพันธ์กับอัตราการดื้อยาของ *E.coli* ($r=0.74, p=0.034$) และ *K.pneumoniae* ($r=0.79, p=0.019$) และอัตราการพบเชื้อ MRSA ($r=0.844, p=0.008$) แต่ปริมาณการใช้ carbapenems ไม่สัมพันธ์กับอัตราการดื้อยาของ *A.baumannii* ($r=0.56, p=0.149$) และ *P.aeruginosa* ($r=-0.07, p=0.862$) ปริมาณการใช้ยา piperacillin/tazobactam สัมพันธ์กับอัตราการพบเชื้อสายพันธุ์ที่สร้าง ESBL ($r=-0.74, p=0.037$) แต่ไม่สัมพันธ์กับอัตราการดื้อยาของ *P.aeruginosa* ($r=0.35, p=0.435$) ปริมาณการใช้ยา vancomycin ไม่สัมพันธ์กับอัตราการดื้อยาของ *E.faecium* ($r=0.10, p=0.904$) **อภิปรายและสรุปผลการศึกษา:** ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems ที่เพิ่มมากขึ้นมีความสัมพันธ์กับอัตราการดื้อยาของเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae และปริมาณการใช้ยา piperacillin/tazobactam มีความสัมพันธ์กับอัตราการพบเชื้อที่สร้าง ESBL ดังนั้นโรงพยาบาลควรเพิ่มความเข้มแข็งของมาตรการ antimicrobial stewardship เพื่อลดและควบคุมเชื้อดื้อยา

คำสำคัญ: ยาปฏิชีวนะ, การใช้ยาปฏิชีวนะ, เชื้อดื้อยาปฏิชีวนะ, เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพ



Associations between Antibiotic Use and Resistance in Mahasarakham Hospital

Chutimaporn Chaiyasong¹, Piriya Tiyapak¹, Somphit Pinake², Surasak Chaiyasong^{3*}

¹Pharmacist, Department of Pharmacy, Mahasarakham Hospital, Maha Sarakham

² Medical technologist, Department of Medical Technology, Mahasarakham Hospital, Maha Sarakham

³ Assistant Professor, Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Maha Sarakham

* **Corresponding author:** Asst.Prof.Dr. Surasak Chaiyasong, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Kantharawichai, Maha Sarakham 44150 Thailand. Tel/Fax: +66 043 754 360. Email: surasak.c@msu.ac.th

Abstract

Associations between Antibiotic Use and Resistance in Mahasarakham Hospital

Chutimaporn Chaiyasong¹, Piriya Tiyapak¹, Somphit Pinake², Surasak Chaiyasong^{3*}

IJPS, 2019; 15(2) : 98-105

Received: 13 December 2018

Revised: 15 February 2019

Accepted: 18 February 2019

Antibiotic resistance is a worldwide public health problem as it increases mortality rate and health care expenditures. A number of factors associated with antibiotic resistance including habits of healthcare personnel, referral system of infected patients and overuse of antibiotics. The objective of this study is to determine associations between antibiotic use and resistance in Mahasarakham hospital. **Methods:** A retrospective study was conducted using electronic database and antibiogram between 2010 and 2017. Antibiotic use was measured as defined daily dose (DDD). Antibiotic resistance was percentage of reported antibiotic susceptibility as intermediate susceptible or resistance. Trends of antibiotic use, positive culture and antibiotic resistance were analyzed using linear regression. Pearson's correlation was used to determine associations between antibiotic use and resistance. **Results:** Between 2010 and 2017, antibiotic use increased from 96.12 DDD/100 patient-days to 111.65 DDD/100 patient-days ($p=0.019$). Increased carbapenem resistance was found in *E.coli* and *K.pneumoniae* (from 1% to 8%, $p=0.002$ and from 1% to 16%, $p=0.001$, respectively) and cefoperzone/sulbactam resistance increased in *A.baumannii* (from 72% to 89%, $p=0.004$). Carbapenem use was correlated to carbapenem-resistant rate of *E.coli* ($r=0.74$, $p=0.034$) and *K.pneumoniae* ($r=0.79$, $p=0.019$), and correlated to MRSA detection ($r=0.844$, $p=0.008$). There was no association between cabapenem use and rate of carbapenem-resistant *A.baumannii* ($r=0.56$, $p=0.149$) and *P.aeruginosa* ($r=-0.07$, $p=0.862$). Piperacillin/tazobactam use was associated with ESBL positive detection ($r=-0.74$, $p=0.037$) but not associated with piperacillin/tazobactam-resistant *P.aeruginosa* rate ($r=0.35$, $p=0.435$). Vancomycin use was not associated with vancomycin-resistant *E.faecium* rate ($r=0.10$, $p=0.904$). **Discussion and Conclusion:** Increases in carbapenems use was associated with Enterobacteriaceae resistance and increase in piperacillin/tazobactam was associated with ESBL producing strain. The hospital should strengthen antibiotic stewardship program to reduce and control antimicrobial resistance.

Keywords: antibiotics, antibiotic use, antibiotic resistance, antimicrobial resistance

บทนำ

เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ (antimicrobial resistance, AMR) นับเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลก เนื่องจากทำให้อัตราการเสียชีวิต และค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มขึ้น (Friedman *et al.*, 2015; Naylor *et al.*, 2018) จากข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, Thailand (NARST), 2016) พบว่า อัตราการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดมีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งอัตราการดื้อยา imipenem ของเชื้อ *Acinetobacter spp.* ที่เพิ่มขึ้นแบบก้าวกระโดด คือ จาก 5.8% ในปี พ.ศ. 2543 เป็น 67.2% ในปี พ.ศ. 2559 จากปัญหาดังกล่าว ทำให้ประเทศไทยได้กำหนดให้การจัดการปัญหาเชื้อดื้อยาเป็นหนึ่งในยุทธศาสตร์แห่งชาติ ในปี พ.ศ.2560 โดยเน้นการแก้ปัญหาการดื้อยาทั้งในคน สัตว์ และสิ่งแวดล้อม ภายใต้แนวคิด “สุขภาพหนึ่งเดียว” (One Health Approach)

จากรายงานภูมิทัศน์ของสถานการณ์และการจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทยของคณะกรรมการประสานและบูรณาการงานด้านเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพระบุว่า ประเทศไทยมีการผลิตและนำเข้ายาฆ่าเชื้อ (anti-infective drugs) สูงที่สุดติดต่อกันตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 โดยมีมูลค่าการผลิตและนำเข้าประมาณ 20% ของการผลิตและนำเข้ายาทั้งหมดของประเทศ ซึ่งประมาณ 50% ของยาฆ่าเชื้อเหล่านี้ คือ ยาปฏิชีวนะ และหากเปรียบเทียบมูลค่าการผลิตและนำเข้ายาปฏิชีวนะกับยาในกลุ่มอื่น พบว่า ในปี พ.ศ.2552 มูลค่าการผลิตและนำเข้าของยาปฏิชีวนะ คิดเป็น 1.1 หมื่นล้านบาท ในขณะที่ยาในกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด กลุ่มยาสำหรับระบบประสาทส่วนกลางและกลุ่มยาสำหรับโรคมะเร็งมีมูลค่าการผลิตและนำเข้าคิดเป็น 9.2, 9.0 และ 7.9 พันล้านบาทตามลำดับนอกจากนั้น ยังมีการศึกษาหลายการศึกษาพบว่ามีการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผลในสถานพยาบาลทุกระดับในประเทศ (Sumpradit *et al.*, 2015)

ปัจจุบัน มีหลักฐานจากการศึกษาหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การใช้ยาปฏิชีวนะเกินความจำเป็น เป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด เช่น การใช้ยาในกลุ่ม macrolides ปริมาณมาก ทำให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม macrolides ของเชื้อ *S.pneumoniae* (Goossens, 2009) การใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolones ปริมาณมาก เหนี่ยวนำให้เกิดการดื้อยา carbapenems ของเชื้อ *Acinetobacter spp.* และ *P.aeruginosa* ได้ (Peterson, 2005) อย่างไรก็ตาม การศึกษา

เกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการใช้ยากับการดื้อยาหลายการศึกษาที่มีความขัดแย้งกัน ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากรูปแบบการดื้อยาและรูปแบบการใช้ยาปฏิชีวนะในแต่ละพื้นที่มีความแตกต่างกัน

โรงพยาบาลมหาสารคาม เป็นโรงพยาบาลทั่วไปขนาด 580 เตียง ซึ่งพบปัญหาเชื้อดื้อยาและปริมาณการใช้ยาที่มากขึ้นทุกปี แต่ยังไม่มีการศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการใช้ยากับการดื้อยาของโรงพยาบาล การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาและอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาล และใช้เป็นข้อมูลในการกำหนดนโยบายและมาตรการการจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพที่มีประสิทธิภาพต่อไป

วิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาที่เก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) จากฐานข้อมูลการใช้ยาและ antibiogram ของโรงพยาบาลมหาสารคาม การศึกษานี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหาสารคามเลขที่ MSKH REC 61-01-024

แหล่งข้อมูลและตัวแปรในการวิจัย

การวิจัยนี้ศึกษาข้อมูลตั้งแต่ปีพ.ศ. 2553-2560 รวมระยะเวลา 8 ปี ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะในการศึกษานี้เก็บข้อมูลจากปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดของแผนกผู้ป่วยในและแสดงข้อมูลในรูปแบบของ defined daily dose (DDD) ต่อ 100 วันนอน อัตราการพบเชื้อ แสดงในรูปแบบของ จำนวน isolate ต่อ 10,000 วันนอน อัตราการดื้อยาของเชื้อคำนวณจากจำนวน isolate ที่รายงานผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพเป็น intermediate susceptible และ resistance จาก antibiogram ที่จัดทำโดยห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลมหาสารคาม ซึ่งทำการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาด้วยวิธี disk diffusion ตามข้อกำหนดของ The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)

กลุ่มยาปฏิชีวนะที่แสดงในการศึกษานี้ ได้แก่ 1. กลุ่ม carbapenems ประกอบด้วยยา imipenem, meropenem, ertapenem 2. กลุ่ม aminoglycosides ประกอบด้วยยา gentamicin, amikacin, netilmycin 3. กลุ่ม fluoroquinolones ประกอบด้วยยา ciprofloxacin, levofloxacin 4. กลุ่ม penicillins

ประกอบด้วย penicillin G sodium, benzathine penicillin, amoxicillin/clavulanate, ampicillin, ampicillin/sulbactam, cloxacillin และ 5. กลุ่ม 3rd cephalosporins ประกอบด้วย ceftriazone, cefotaxime, ceftazidime, cefoperazone/sulbactam การดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียในการศึกษานี้ ทำการศึกษาในเชื้อแบคทีเรีย 6 ชนิด ได้แก่ *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.coli*, *S.aureus*, *E.faecium* โดยการดื้อยา carbapenems ของเชื้อ *A.baumannii* และ *P.aeruginosa* หมายถึง มีการดื้อ imipenem หรือ meropenem อย่างน้อย 1 ชนิด ส่วนการดื้อยา carbapenems ของเชื้อ *K.pneumoniae* และ *E.Coli* หมายถึง มีการดื้อ imipenem, meropenem, หรือ ertapenem อย่างน้อย 1 ชนิด

การคำนวณ DDD

$DDD/100 \text{ วันนอน} = \frac{\text{ปริมาณยาที่ใช้ทั้งหมดในหน่วยกรัม} \times 100}{DDD^* \times \text{จำนวนวันนอน}}$

*ค่า DDD ที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก (WHO) ของแต่ละตัวยา (WHO Collaborating Center for Drug Statistic Methodology, 2018)

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์แนวโน้มปริมาณการใช้ยา อัตราการพบเชื้อ และอัตราการดื้อยา ด้วย linear regression และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาและอัตราการดื้อยาด้วย Pearson's correlation โดยใช้โปรแกรม STATA กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

จำนวนวันนอนของผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2553 -2560 เท่ากับ 170,624, 176,153, 183,070, 175,914, 179,302, 180,158, 194,407 และ 195,081 วัน ตามลำดับ และจำนวน isolate ทั้งหมดที่พบ เท่ากับ 3,203, 3,201, 4,080, 4,532, 4,953, 5,657, 6,596 และ 6,940 isolate ตามลำดับ

ในปี พ.ศ. 2553 – 2560 ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลมหาสารคามโดยรวม มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นคือ จาก 96.12 DDD/100 patient-days เป็น 111.65 DDD/100 patient-days ($p=0.019$) โดยยาปฏิชีวนะที่มีปริมาณการใช้สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ meropenem, vancomycin, piperacillin/tazobactam, clindamycin และ colistin (จาก 1.56,

0.30, 1.06, 4.79 และ 1.63 DDD/100 patient-days เป็น 10.14, 0.96, 3.04, 9.51 และ 5.12 DDD/100 patient-days, $p=0.001$, 0.004, 0.005, <0.001 และ 0.003 ตามลำดับ) ส่วนยาปฏิชีวนะที่มีปริมาณการใช้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ imipenem และ gentamicin (จาก 2.73 และ 3.98 DDD/100 patient-days เป็น 0.74 และ 1.40 DDD/100 patient-days, $p=0.042$ และ 0.005 ตามลำดับ) ส่วนยาในกลุ่ม fluoroquinolones, penicillins, และ cephalosporins มีปริมาณการใช้คงที่ (ตารางที่ 1)

ชนิดของแบคทีเรียที่พบมากที่สุดจำนวนแบคทีเรีย 6 ชนิดที่ทำการศึกษา คือ *A.baumannii* (6,212 isolates) รองลงมาคือ *E.coli* (6,042 isolates), *K.pneumoniae* (4,930 isolates), *P.aeruginosa* (2,879 isolates), *S.aureus* (1,881 isolates) และ *E.faecium* (225 isolates) ตามลำดับ และเมื่อคำนวณเป็นปริมาณการพบเชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิดในแต่ละปี ต่อ 10,000 วันนอน พบว่า มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทุกเชื้อ ยกเว้น *E.faecium* (ตารางที่ 2) โดยอัตราการดื้อของเชื้อ *A.baumannii* ดื้อยา cefoperazone/sulbactam มีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จาก 72% เป็น 89% ($p=0.004$), และอัตราการดื้อของเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* ดื้อยา carbapenems มีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (จาก 1% และ 1% เป็น 8% และ 16%, $p=0.002$ และ 0.001 ตามลำดับ) (ตารางที่ 3)

ปริมาณการใช้ carbapenems ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับอัตราการดื้อยา carbapenems ของ *E.coli* ($r=0.74$, $p=0.034$), *K.pneumoniae* ($r=0.79$, $p=0.019$) และอัตราการพบเชื้อ methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) ($r=0.844$, $p=0.008$) แต่ไม่สัมพันธ์กับอัตราการดื้อยา carbapenems ของ *A.baumannii* ($r=0.56$, $p=0.149$) และ *P.aeruginosa* ($r=-0.07$, $p=0.862$) ปริมาณการใช้ยา piperacillin/tazobactam ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับอัตราการพบเชื้อสายพันธุ์ที่สร้าง extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) ($r=-0.74$, $p=0.037$) แต่ไม่สัมพันธ์กับอัตราการดื้อยาของ *P.aeruginosa* ($r=0.35$, $p=0.435$) ปริมาณการใช้ยา vancomycin ที่สูงขึ้นไม่สัมพันธ์กับอัตราการดื้อยา vancomycin ของ *E.faecium* ($r=0.10$, $p=0.904$) (ตารางที่ 4)



ตารางที่ 1 แนวโน้มของปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ (DDD/100 patient-days)

Organiam	2553	2554	2555	2556	2557	2558	2559	2560	p-value
กลุ่ม carbapenems	5.5570	5.6214	7.9807	7.6608	10.0364	10.3244	13.8083	11.6707	0.001
ertapenem	1.2659	1.2398	1.2274	1.2398	1.9336	1.5392	1.2896	0.7869	0.754
meropenem	1.5572	1.3667	2.8590	2.9779	5.0889	6.0755	11.1310	10.1432	0.001
imipenem	2.7338	3.0149	3.8943	3.4432	3.0139	2.7097	1.3877	0.7406	0.042
กลุ่ม aminoglycosides	4.8161	3.7115	3.1818	2.3638	3.0324	2.4906	2.4840	2.1706	0.006
gentamicin	3.9840	2.9143	2.4195	1.5731	1.7730	1.5666	1.6335	1.3992	0.005
amikacin	0.8097	0.7698	0.7300	0.7649	1.2312	0.9189	0.8505	0.7535	0.661
netilmicin	0.0224	0.0274	0.0323	0.0258	0.0282	0.0051	0.0000	0.0179	0.098
กลุ่ม fluoroquinolones	3.1974	3.5823	4.5245	4.8191	6.1733	4.4255	2.7558	3.3218	0.891
ciprofloxacin	1.4758	1.5114	1.7906	2.1431	2.1898	2.2838	1.5884	1.6194	0.538
levofloxacin	1.7216	2.0709	2.7339	2.6760	3.9835	2.1417	1.1674	1.7024	0.682
กลุ่ม penicillins	14.9998	9.0060	11.0810	10.6789	16.8769	13.1939	12.8060	12.1687	0.746
penicillin G sodium	0.4834	0.3716	0.3823	0.2833	0.4582	0.5476	0.3926	0.3927	0.905
benzathine penicillin G	0.0009	0.0010	0.0010	0.0002	0.0009	0.0001	0.0000	0.0016	0.793
amoxicillin/clavulanate	3.5714	3.3740	3.6028	3.4289	6.7034	2.5274	2.5695	2.4730	0.554
ampicillin	4.9463	1.9683	2.7001	2.0077	2.4898	3.4152	3.6969	4.2879	0.671
ampicillin/sulbactam	3.4690	1.4050	2.0435	2.4313	4.4779	4.8241	3.9371	2.8480	0.26
cloxacillin	2.5287	1.8861	2.3513	2.5274	2.7468	1.8795	2.2098	2.1655	0.638
piperacillin/tazobactam	1.0590	1.3843	1.7587	1.4744	2.2924	1.9786	1.9658	3.0417	0.005
กลุ่ม 3rd cephalosporins	38.1675	39.1420	37.3470	40.5211	41.7184	41.4736	40.5641	38.5751	0.292
cefazolin	12.3195	13.7918	13.0588	11.8440	13.2549	12.5233	12.1913	12.1174	0.299
ceftriazone	24.9338	24.0947	21.5688	23.9125	22.3720	22.5741	23.6375	23.2565	0.412
cefotaxime	1.7695	1.5115	1.7216	1.5323	1.6145	1.5680	1.7153	1.2726	0.185
ceftazidime	9.7732	12.0844	13.0514	13.2167	15.2374	15.7749	14.0004	12.7576	0.093
cefoperazone/sulbactam	1.6910	1.4514	1.0051	1.8596	2.4945	1.5566	1.2108	1.2884	0.797
กลุ่มอื่น ๆ									
clindamycin	4.7915	6.0255	7.2156	7.7251	8.7638	9.2430	9.7364	9.5102	<0.001
colistin	1.6290	1.2075	2.6998	4.5943	5.9615	5.5168	6.6248	5.4154	0.003
tigecycline	0.0032	0.2924	0.9712	0.6705	0.3229	0.3619	0.2482	0.4683	0.841
vancomycin	0.2986	0.3092	0.5107	0.6132	1.1550	0.9540	1.0576	0.9625	0.004
DDD รวมยาทุกชนิด	96.6179	93.2599	100.2228	104.6064	122.8254	116.2119	117.2500	111.6522	0.019

ตารางที่ 2 แนวโน้มของปริมาณการพบเชื้อแบคทีเรียต่อ 10,000 วันนอน

Organism	Number of isolates	2553	2554	2555	2556	2557	2558	2559	2560	p-value
<i>A.baumannii</i>	6,212	19.40	27.53	35.78	43.77	48.86	46.29	54.73	61.36	<0.001
<i>E. coli</i>	6,042	25.85	32.64	30.92	38.37	43.56	50.96	55.71	51.41	<0.001
<i>K. pneumoniae</i>	4,930	23.03	28.67	30.86	37.63	34.86	36.91	34.77	43.01	0.003
<i>P. aeruginosa</i>	2,879	16.76	16.97	13.93	15.86	19.30	20.20	25.56	28.35	0.007
<i>S. aureus</i>	1,881	11.84	8.06	9.56	11.03	14.00	11.71	16.87	19.38	0.012
<i>E.faecium</i>	225	n/a	n/a	n/a	n/a	4.18	2.55	3.55	1.79	0.053

ตารางที่ 3 แนวโน้มของอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรีย

Organism	2553	2554	2555	2556	2557	2558	2559	2560	p-value
% resistance <i>A. baumannii</i> ต่อ carbapenems*	76	80	87	85	86	90	84	85	0.096
% resistance <i>A. baumannii</i> ต่อ CFP/SUL	72	74	74	74	79	88	81	89	0.004
% resistance <i>P. aeruginosa</i> ต่อ carbapenems*	34	18	19	13	16	23	23	23	0.688
% resistance <i>P. aeruginosa</i> ต่อ TZP	n/a	16	13	9	7	11	18	20	0.392
% resistance <i>P. aeruginosa</i> ต่อ ceftazidime	44	22	16	12	14	19	13	16	0.085
% ESBL ของ <i>K.pneumoniae</i>	45	46	46	42	37	40	39	45	0.226
% resistance <i>K. pneumoniae</i> ต่อ carbapenems**	1	0	6	7	6	9	9	16	0.001
% resistance <i>K. pneumoniae</i> ต่อ TZP	n/a	32	31	33	28	31	19	32	0.357
% ESBL ของ <i>E.coli</i>	51	59	55	57	65	62	62	62	0.025
% resistance <i>E. coli</i> ต่อ carbapenems**	1	1	1	3	4	4	4	8	0.002
% resistance <i>E. coli</i> ต่อ TZP	n/a	13	12	12	20	15	12	15	0.607
% ESBL ของ Enterobacteriaceae	48	53	51	50	52	53	53	54	0.032
% MRSA	4	11	17	14	13	17	26	16	0.036
% resistance <i>E. faecium</i> ต่อ vancomycin	n/a	n/a	n/a	n/a	3	2	14	6	0.502

Note: n/a = not available, CFP/SUL=cefoperazone/sulbactam, TZP=piperacillin/tazobactam

*meropenem or imipenem

**ertapenem, meropenem or imipenem

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาและการดื้อยาปฏิชีวนะ ปี 2553-2560

Organism	Resistance	Trend	Antibiotic	Trend	Coefficient (r)	p-value
<i>A.baumannii</i>	CFP/SUL	↑	CFP/SUL	↔	-0.12	0.781
	carbapenems	↔	carbapenems	↑	0.56	0.149
<i>P.aeruginosa</i>	Ceftazidime	↔	ceftazidime	↔	-0.75	0.032
	TZP	↔	TZP	↑	0.35	0.435
	carbapenems	↔	carbapenems	↑	-0.07	0.862
<i>K.pneumoniae</i>	TZP	↔	TZP	↑	-0.08	0.870
	carbapenems	↑	carbapenems	↑	0.79	0.019
<i>E.coli</i>	TZP	↔	TZP	↑	0.51	0.241
	carbapenems	↑	carbapenems	↑	0.75	0.034
Enterobacteriaceae (<i>K.pneumoniae</i> and <i>E.coli</i>)	ESBL-positive	↑	3 rd cephalosporins	↔	0.33	0.426
			TZP	↑	0.74	0.037
			carbapenems	↑	0.67	0.070
			fluoroquinolones	↔	-0.12	0.781
			aminoglycosides	↓	-0.63	0.094
<i>S.aureus</i>	(cefoxitin) MRSA	↑	penicillins	↔	-0.17	0.684
			carbapenems	↑	0.84	0.008
			fluoroquinolones	↔	-0.14	0.735
<i>E.faecium</i>	vancomycin	↔	vancomycin	↑	0.10	0.904

Note: n/a = not available, CFP/SUL=cefoperazone/sulbactam, TZP=piperacillin/tazobactam

อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้ พบว่า ปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems สูงขึ้น โดยเมื่อพิจารณาตามชนิดของยา พบว่า ยา meropenem มีปริมาณการใช้สูงขึ้น ในขณะที่ปริมาณการใช้ยา imipenem ลดลง ผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของอรอนงค์ หงษ์ชุมแพ และวิชัย สันติมาสิวรกุล ซึ่งทำการศึกษาในโรงพยาบาลหัวหิน (Hongchumpae and Santimareeworagun, 2016) และการศึกษาของเสริมสุข ละอองสุวรรณ และคณะ ซึ่งทำการศึกษาในโรงพยาบาลประสาทวิทยา (La-ongsuwan *et al.*, 2017) ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากยา imipenem มีอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่สำคัญคือ ทำให้เกิดอาการชักได้สูง (Miller *et al.*, 2011) จึงทำให้ยา meropenem ถูกนำมาใช้ในการรักษามากขึ้นเนื่องจากมีความปลอดภัยมากกว่า อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบปริมาณการใช้ยา meropenem ในหน่วย DDD/1,000 patient-days พบว่า ปริมาณการใช้ยา meropenem ในการศึกษาที่สูงกว่าการศึกษาทั้ง 2 การศึกษาที่กล่าวมา ซึ่งแสดงให้เห็นว่าโรงพยาบาลมหาสารคามมีการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems มากกว่า

การศึกษานี้พบว่า อัตราการดื้อยาในกลุ่ม carbapenems ของเชื้อ *E.coli* และ *K.pneumoniae* สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และอัตราการดื้อยาดังกล่าวสัมพันธ์กับปริมาณการใช้ยา carbapenems ที่มากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาหลายการศึกษาที่ผ่านมา (McLaughlin *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2015) อย่างไรก็ตาม ปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ที่เพิ่มขึ้นในการศึกษานี้ ไม่สัมพันธ์กับอัตราการดื้อยาของ *A.baumannii* ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Mascarello *et al.* (2017) แต่สอดคล้องกับการศึกษาของ Granovet *et al.* (2016) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากอัตราการดื้อยา carbapenems ของเชื้อ *A.baumannii* ในการศึกษา และการศึกษาของ Granovet *et al.* (2016) เดิมสูงอยู่แล้วตั้งแต่เริ่มทำการศึกษาในขณะที่การศึกษาของ Mascarello *et al.* (2017) ไม่พบการดื้อยาเมื่อเริ่มทำการศึกษา

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ คือ ทำการศึกษาอัตราการดื้อยาในทุกสิ่งส่งตรวจ (specimen) ไม่ได้เลือกศึกษาเฉพาะการติดเชื้อในกระแสเลือดเพียงอย่างเดียว ซึ่งการเก็บสิ่งส่งตรวจอื่นๆ นอกเหนือจากเลือดมีโอกาสปนเปื้อนสูงกว่าผลการดื้อยาที่พบจึงอาจไม่ใช่ผลการดื้อยาที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่แท้จริง อัตราการดื้อยาในการศึกษานี้คำนวณจากจำนวน isolate ที่พบเชื้อทั้งหมด ไม่ได้ตัด isolate ที่พบเชื้อชนิดเดิมซ้ำจึงอาจทำให้อัตราการดื้อยาที่พบสูงกว่าความจริง และการศึกษานี้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในช่วงเวลาที่

ยาวนาน ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงของ break point ที่ใช้ในการกำหนดความไวของเชื้อ อาจส่งผลต่ออัตราการดื้อยาที่พบ

จากผลการศึกษาในครั้งนี้ สรุปได้ว่า ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่ พ.ศ 2553 - 2560 โรงพยาบาลมหาสารคาม มีการใช้ยาปฏิชีวนะมากขึ้น มีปริมาณการพบเชื้อมากขึ้น และมีอัตราการดื้อยาของเชื้อสูงขึ้น โดยปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม carbapenems และ piperacillin/tazobactam ที่เพิ่มมากขึ้นมีความสัมพันธ์กับอัตราการดื้อยาของเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae ดังนั้น โรงพยาบาลควรเพิ่มความเข้มแข็งของมาตรการ antimicrobial stewardship เพื่อลดและควบคุมปัญหาเชื้อดื้อยาในระยะยาวต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณโรงพยาบาลมหาสารคามที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูลสำหรับการวิจัยในครั้งนี้

References

- Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *ClinMicrobiol Infect.* 2016;22(5):416-22.
- Granov D, Ljubovic AD, Zec SL, Granov N, Hukic M. The Impact of Antibiotic Consumption on Development of *Acinetobacter baumannii* Resistance. *Mater Sociomed.* 2016;28(6):449-53.
- Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *ClinMicrobiol Infect.* 2009; 15(Suppl 3):12-5.
- Hongchumpae O, Santimareeworagun W. The Correlation between Defined Daily Dose/1000 Patient-day of Antimicrobials and the Resistance Rate of *P.aeruginosa* and *A.baumannii*: A Case Study at Hua-Hin Hospital. *Thai Pharm Health Sci J.* 2016;11(1):27-32.[in Thai].
- La-ongsuwan S, Jaemsak K, Chor.soraphong T, Kaewbutra V, Laosuebsakhunthai W. Correlation between the Antimicrobials Utilization and Antimicrobial-Resistance in Prasat Neurological Institute. *Thai Bull Pharm Sci.* 2017;12(2): 21-9.[in Thai].



- Lee HS, Loh YX, Lee JJ, Liu CS, Chu C. Antimicrobial consumption and resistance in five gram-negative bacterial species in a hospital from 2003 to 2011. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(6):647-54.
- Mascarello M, Simonetti O, Knezevich A, Carniel LI, Monticelli J, Busetti M, Schincariol P, Torelli L, Luzzati R. Correlation between antibiotic consumption and resistance of bloodstream bacteria in a University Hospital in North Eastern Italy, 2008-2014. *Infection.* 2017;45(4):459-67.
- McLaughlin M, Advincula MR, Malczynski M, Qi C, Bolon M, Scheetz MH. Correlations of Antibiotic Use and Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(10): 5131-3.
- Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, Dornblaser EK, Bennett CL. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations. *Pharmacotherapy.* 2011;31(4):408-23.
- Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, Knight GM, Robotham JV. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018 Apr 25;7:58. doi: 10.1186/s13756-018-0336-y. eCollection 2018.
- National Antimicrobial Resistant Surveillance Center, Thailand. Antimicrobial Resistance rates of *Acinetobacter spp.* by year. 2016. [online]. [cited 2018 Mar 11]. Available from <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2016.pdf.2561>. [in Thai].
- Peterson LR. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11 Suppl.5:4-16.
- Sumpradit N, Suttajit S, Poonplosup S, Chuanchun R, Prakongsai P. Landscape of antimicrobial resistance situations and actions in Thailand. Bangkok: Aksorn graphic and design publishers; 2015. [in Thai].
- WHO Collaborating Center for Drug Statistic Methodology. ATC/DDD Index [Online]. [cited 2018 Dec 13]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/