

นิพนธ์ต้นฉบับ

ปัจจัยที่สัมพันธ์และผลกระทบของการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผล ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือด

ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลลำปาง

พรกมล บริพัตรโกศล พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลลำปาง

บทคัดย่อ

Received: 25 November 2020

Revised: 25 January 2021

Accepted: 29 January 2021

คำสำคัญ :

การใช้ยาอย่างไม่สมเหตุผล,
ยาปฏิชีวนะ,
ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือด,
ดื้อยาต้านจุลชีพ

ติดต่อขอความรู้ :

พญ.พรกมล บริพัตรโกศล

กลุ่มงานอายุรกรรม รพ.ลำปาง 280

ถ. พหลโยธิน ต. หัวเวียง อ. เมือง จ.ลำปาง

52000 โทรศัพท์ 054-237400 ต่อ 8754

Email: subaruseshiro@gmail.com

ภูมิหลัง : การติดเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพเป็นปัญหาสำคัญและพบมากขึ้นเรื่อยๆ โดยเฉพาะในผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผลอยู่บ่อยครั้ง

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินความสมเหตุผลในการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือด ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการใช้อย่างไม่สมเหตุผลและผลกระทบที่เกิดขึ้น

วัสดุและวิธีการ: เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดที่หอผู้ป่วยอายุรกรรม รพ.ลำปาง ตั้งแต่ 1 ม.ค.-30 เม.ย.2563 ประเมินความสมเหตุผลในการใช้ยาปฏิชีวนะภายหลังจากที่ทราบผลการตรวจเชื้อทางห้องปฏิบัติการ เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มที่ใช้อย่างสมเหตุผลและกลุ่มที่ใช้อย่างไม่สมเหตุผล วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการใช้อย่างไม่สมเหตุผล

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 117 รายเป็นเพศชาย 82 ราย (ร้อยละ 70.9) อายุเฉลี่ย 65 ± 16.6 ปี (พิสัย 23-92) เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยที่สุดคือ *Escherichia coli* 33 ราย (ร้อยละ 28.2) ESBL producing *Escherichia coli* 22 ราย (ร้อยละ 18.8) และ *Klebsiella pneumoniae* 14 ราย (ร้อยละ 12.0) พบการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผล 68 ครั้ง (ร้อยละ 58.1) สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดคือ ใช้น้ำที่ออกฤทธิ์กว้างเกินขอบเขต 34 ราย (ร้อยละ 50.0) ไม่เปลี่ยนรูปแบบยาเป็นชนิดรับประทาน 16 ราย (ร้อยละ 23.5) และเลือกยาไม่ครอบคลุมเชื้อก่อโรค 13 ราย (ร้อยละ 19.1) ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการใช้อย่างไม่สมเหตุผลคือ โรคหลอดเลือดหัวใจ (OR 4.6, 95%CI 1.00-20.40, $p=0.042$) และประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะภายใน 7 วันก่อนนอน รพ. (OR 5.9, 95% CI 1.21-29.14, $p=0.030$) กลุ่มที่ใช้อย่างไม่สมเหตุผลเกิดเชื้อดื้อยาร้อยละ 82.5 สูงกว่ากลุ่มที่ใช้อย่างสมเหตุผลที่พบร้อยละ 7.5 ($p<0.001$) และอัตราการนอนโรงพยาบาลสูงกว่า ($p=0.035$)

สรุป: การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผลเพื่อรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดใน รพ.ลำปาง พบสูงถึงร้อยละ 58 ของผู้ป่วย โดยมีปัจจัยที่สัมพันธ์คือ โรคหลอดเลือดหัวใจและประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะภายใน 7 วันก่อนนอน รพ. ส่งผลให้เพิ่มอัตราการติดเชื้อดื้อยาและการนอนโรงพยาบาลซ้ำ

ORIGINAL ARTICLE

Associated Factors and Impacts of Inappropriate Use of Antibiotics after Documented Gram-Negative Bacteremia at the Medical Wards of Lampang Hospital

Pornkamol Boripatkosol, M.D.

Department of Internal Medicine, Lampang Hospital, Lampang, Thailand

Abstract

Lampang Med J 2020;41(2):84-95

Received: 25 November 2020

Revised: 25 January 2021

Accepted: 29 January 2021

Keywords:

inappropriate use,
antibiotics,
gram-negative bacteremia,
antimicrobial resistance

Background: Antimicrobial resistance due to inappropriate use of antibiotics in gram-negative bacteremia is recognized as a growing and significant healthcare problem.

Objective: To determine the prevalence, associated factors and treatment outcomes of the inappropriate use of antibiotics after documented gram-negative bacteremia.

Material and method: A retrospective cohort study was conducted among patients over 18 years of age who received antibiotic medication for gram-negative bacteremia at Lampang Hospital between 1 January and 30 April 2020. Appropriateness of antibiotic usage was assessed after bacterial identification and drug susceptibility had been documented. Data was statistically compared between the appropriate-usage group and the inappropriate-usage group. Factors associated with inappropriate prescriptions were analyzed.

Results: Among 117 patients enrolled the study, 82 cases were male (70.9%) and the mean age was 65 ± 16.6 years (range, 23-92). The most common pathogens were *Escherichia coli* 33 cases (28.2%), ESBL producing *Escherichia coli* 22 cases (18.8%) and *Klebsiella pneumoniae* 14 cases (12.0%). Inappropriate prescriptions were found in 68 cases (58.1%). The most common causes were too broad spectrum 34 cases (50%), failure of switching to oral antibiotics 16 cases (23.5%), and ineffective against isolated pathogens 13 cases (19.1%). Factors associated with inappropriate prescriptions were cardiovascular disease (OR 4.6, 95%CI 1.00-20.40, $p=0.042$) and history of antibiotic utilization 7-days prior to admission (OR 5.9, 95%CI 1.21-29.14, $p=0.030$). Drug-resistant pathogens were more frequently developed in the inappropriate-usage group than the appropriate-usage group (82.5% vs 7.5%, $p<0.001$), as well as the readmission rate ($p=0.035$).

Conclusions: The prevalence of inappropriate use of antibiotics for treating documented gram-negative bacteremia was as high as 58% of cases, leading to higher incidences of drug-resistant pathogens and readmission rates. Cardiovascular disease and history of antibiotic utilization 7-days prior to admission were significant associated factors.

การดื้อยาต้านจุลชีพเป็นปัญหาสำคัญในการรักษาโรคติดเชื้อ คาดว่าปัญหานี้ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตทั่วโลกมากกว่า 700,000 รายต่อปีและจะเพิ่มขึ้นเป็น 10 ล้านรายต่อปีใน ค.ศ. 2050⁽¹⁾ สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผล (inappropriate use of antibiotics) ในโรงพยาบาล ซึ่งพบถึงร้อยละ 40-80⁽²⁻⁵⁾ ทั้งการใช้ยาปฏิชีวนะมากเกินไป ความจำเป็น ไม่ตรงกับเชื้อก่อโรค ไม่เหมาะสมทั้งขนาดหรือระยะเวลา^(4,6)

การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเป็นสาเหตุที่สำคัญของการติดเชื้อในปอด ระบบทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อในกระแสเลือด (bloodstream infection)^(3,6,7) อาจนำไปสู่ภาวะพิษเหตุติดเชื้ออย่างรุนแรง (severe sepsis) และภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (septic shock) ทำให้เสียชีวิตได้สูงถึงร้อยละ 30⁽⁷⁾ การใช้ยารักษาภาวะดังกล่าวโดยไม่ทราบชนิดและความไวของเชื้อก่อโรค (empirical therapy) ในช่วงแรก หากเลือกใช้อย่างไม่ถูกต้องเหมาะสมจะส่งผลให้เพิ่มระยะเวลานอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิต^(8,9) ในกรณีที่สามารถระบุเชื้อและความไวต่อยาได้ (documented therapy) ก็มักเกิดปัญหาการใช้ยาที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad spectrum) ไม่มีการเปลี่ยนชนิดยาให้ออกฤทธิ์แคบลงโดยที่ยังครอบคลุมเชื้อก่อโรคได้ (de-escalation) หรือปรับขนาดยาตามการทำงานของไต

รพ.ลำปางเป็นโรงพยาบาลศูนย์ขนาด 780 เตียง พบปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดเป็นจำนวนมากและยังไม่เคยมีการศึกษาถึงปัญหานี้มาก่อน การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความสมเหตุผลในการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือด ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผลและผลกระทบที่เกิดขึ้น เพื่อนำไปปรับปรุงแก้ไขต่อไป

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยนี้เป็นแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดในหอผู้ป่วยอายุรกรรม รพ.ลำปาง ตั้งแต่ 1 มกราคม – 30 เมษายน พ.ศ.2563 เกณฑ์คัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 72 ชั่วโมงหลังจาก

นอนโรงพยาบาล ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดมากกว่า 1 ชนิด ได้รับการประเมินหรือปรับยาปฏิชีวนะโดยอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ โดยผู้ป่วยทุกรายมีการติดเชื้อในกระแสเลือดทุติยภูมิ (secondary bacteremia) ที่ได้รับการยืนยันจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาและพบแหล่งที่มา เช่น ระบบทางเดินปัสสาวะ ทางเดินอาหาร เป็นต้น⁽¹⁰⁾ บันทึกข้อมูลทั่วไป ข้อมูลทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประเมินความสมเหตุผลในการใช้ยาปฏิชีวนะโดยอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ 1 คนภายหลังจากที่ทราบผลการตรวจเพาะเชื้อแล้ว โดยอาศัยข้อมูลทางคลินิก ลักษณะโรค ผลการเพาะเชื้อที่ระบุความไวต่อยา (drug susceptibility) กลไกการออกฤทธิ์ของยา ขนาดและระยะเวลาการใช้ยา รวมทั้งแนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วยแต่ละโรค นิยามของการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผล ได้แก่ ใช้ยาไม่ตรงกับเชื้อก่อโรค ออกฤทธิ์กว้างเกินไป ใช้ยามากกว่า 1 ชนิดที่ออกฤทธิ์ซ้ำซ้อนกัน ขนาดหรือระยะเวลาการใช้ยาไม่ถูกต้อง ไม่ปรับชนิดของยาให้ออกฤทธิ์แคบลงหรือเปลี่ยนเป็นยารับประทานหากสามารถปรับได้ และไม่เลือกยาที่มีราคาลดลงโดยที่ยังครอบคลุมเชื้อก่อโรคได้⁽¹¹⁾

การติดตามผลกระทบจากการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผล ได้แก่ การติดเชื้อดื้อยา ภาวะท้องเสียจากเชื้อ *Clostridium difficile* และการเสียชีวิตภายใน 90 วันนับตั้งแต่ได้รับยา เกณฑ์ประเมินอาการของผู้ป่วยที่ 14 วันหลังจำหน่าย แบ่งเป็น ดีขึ้น (โรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดดีขึ้นและไม่พบการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดอีก) และแย่ลง (โรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อรุนแรงมากขึ้นหรือยังคงพบเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือด)

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลและกลุ่มที่ใช้อย่างไม่สมเหตุผลด้วย student's t-test สำหรับข้อมูลชนิดต่อเนื่องและ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลจำแนกประเภท วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผลด้วย logistic regression analysis กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า $p < 0.05$ โครงสร้างวิจัยได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย รพ.ลำปาง

ผลการศึกษา

ในช่วง 1 ม.ค.-30 เม.ย. 2563 มีผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือด 201 ราย คัดออก 84 ราย (ส่งตัวไปรักษาที่โรงพยาบาลใกล้เคียงภายหลังทราบผลการ

ลำปางเวชสาร ปีที่ 41 ฉบับที่ 2 กรกฎาคม - ธันวาคม 2563

ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (n=117)

ข้อมูล	ราย (ร้อยละ)
เพศ ชาย : หญิง	82 : 35 (70.9 : 29.1)
อายุ (ปี) mean $\pm$ SD (min-max)	65 $\pm$ 16.6 (23-92)
ประเภทหอผู้ป่วย	
หอผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป	94 (80.3)
หอผู้ป่วยวิกฤติ	23 (19.7)
Apache II score mean $\pm$ SD (min-max)	15 $\pm$ 5.8 (5-28)
โรคร่วม	
ความดันโลหิตสูง	62 (53.0)
ไขมันในเลือดสูง	43 (36.8)
เบาหวาน	32 (27.4)
ไตเสื่อม	28 (23.9)
โลหิตวิทยา	22 (18.8)
ระบบทางเดินอาหาร	22 (18.8)
มะเร็ง	21 (17.0)
หลอดเลือดสมอง	19 (16.2)
หลอดเลือดหัวใจ	16 (13.7)
กระดูกและข้อ	12 (10.3)
ระบบทางเดินหายใจ	8 (6.8)
จิตเวช	4 (3.4)
ติดเชื้อเอชไอวี	3 (2.6)
อื่นๆ	27 (23.1)
การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน	17 (14.5)
ลักษณะการติดเชื้อ	
Community-acquired	73 (62.4)
Healthcare-associated	40 (34.2)
Hospital-acquired	4 (3.4)

เพาะเชื้อ 34 ราย, เสียชีวิตภายใน 72 ชั่วโมง 22 ราย, ได้รับการประเมินและปรับยาโดยอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ 20 ราย และติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดมากกว่า 1 ชนิด 8 ราย) คงเหลือผู้ป่วยในการวิจัย 117 ราย เป็นเพศชาย 82 ราย (ร้อยละ 70.9) อายุเฉลี่ย 65 ± 16.6 ปี (พิสัย 23-92) รักษาที่หอผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปและหอผู้ป่วยวิกฤติ (intensive care unit, ICU) 94 ราย (ร้อยละ 80.3) และ 23 ราย (ร้อยละ 19.7) ตามลำดับ คะแนนความรุนแรงของโรคเมื่อเข้ารับการรักษาใน ICU (Apache II score) 15 ± 5.8 คะแนน (พิสัย 5-28) โรคร่วมที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ความดันโลหิตสูง 62 ราย (ร้อยละ 53.0) รองลงมาคือ ไชมันในเลือดสูง 43 ราย (ร้อยละ 36.8) และเบาหวาน 32 ราย (ร้อยละ 27.4) ลักษณะการติดเชื้อส่วนใหญ่เป็นแบบ community-acquired 73 ราย (ร้อยละ

62.4, ตารางที่ 1) เชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดที่พบบ่อยที่สุด คือ *Escherichia coli* 33 ราย (ร้อยละ 28.2) รองลงมาคือ extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* 22 ราย (ร้อยละ 18.8) และ *Klebsiella pneumoniae* 14 ราย (ร้อยละ 12.0, ตารางที่ 2) การใช้ยาปฏิชีวนะส่วนใหญ่เป็นยาในกลุ่ม beta-lactam คือ meropenam 29 ราย (ร้อยละ 24.8) ceftriaxone 22 ราย (ร้อยละ 18.9) และ cefixime 18 ราย (ร้อยละ 15.4, ตารางที่ 3)

พบการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผล 68 ราย (ร้อยละ 58.1) สาเหตุที่พบบ่อยที่สุด คือ การใช้ยาที่ออกฤทธิ์กว้างเกินขอบเขต ภายหลังจากที่ทราบเชื้อก่อโรค และผลการทดสอบความไวต่อยา 34 ราย (ร้อยละ 50.0)

ตารางที่ 2 เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบในกระแสเลือด (n=117)

เชื้อแบคทีเรีย	ราย (ร้อยละ)
<i>Escherichia coli</i>	33 (28.2)
ESBL-producing <i>Escherichia coli</i> *	22 (18.8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14 (12.0)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (XDR) *	12 (10.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (8.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	4 (3.4)
ESBL-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> *	4 (3.4)
Other gram-negative bacteria	3 (2.6)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (MDR) *	2 (1.7)
<i>Aeromonas veronii</i>	2 (1.7)
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2 (1.7)
<i>Campylobacter</i> spp.	2 (1.7)
<i>Salmonella</i> spp.	2 (1.7)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (0.9)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1 (0.9)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (0.9)
<i>Escherichia coli</i> (CRE) *	1 (0.9)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (0.9)

* ESBL: extended-spectrum beta-lactamase enzyme, MDR: multidrug-resistant, XDR: extensively drug-resistant, CRE: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*

ตารางที่ 3 ชนิดของยาปฏิชีวนะที่สั่งใช้ (n=117)

ยาปฏิชีวนะ*	ราย (ร้อยละ)
Beta-lactam	
Meropenem	29 (24.8)
Ceftriaxone	22 (18.9)
Cefixime	18 (15.4)
Piperacillin/tazobactam	13 (11.1)
Ceftazidime	10 (8.6)
Ertapenem	7 (6.0)
Fluoroquinolone	
Ciprofloxacin	9 (7.7)
Aminoglycoside	
Amikacin	2 (1.7)
Macrolide	
Azithromycin	1 (0.9)
Others	
Colistin	6 (5.1)
Trimethoprim/sulfamethoxazole	1 (0.9)

*การสั่งใช้ยาปฏิชีวนะ 1 ชนิดต่อการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ 1 ชนิดในผู้ป่วย 1 ราย

รองลงมาคือ การไม่เปลี่ยนรูปแบบยาเป็นชนิดรับประทาน 16 ราย (ร้อยละ 23.5) เลือกชนิดยาไม่ครอบคลุมเชื้อก่อโรค 13 ราย (ร้อยละ 19.1) ระยะเวลาการใช้ยาไม่ถูกต้อง 3 ราย (ร้อยละ 4.4) และความล่าช้าในการใช้ยาอย่างเหมาะสม 2 ราย (ร้อยละ 2.9)

ผู้ป่วยที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผล มีอายุเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่มีการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (68 ± 14.6 vs 62 ± 18.8 ปี, $p=0.031$) มีภาวะที่พบบ่อยกว่า ได้แก่ ประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะภายใน 7 วันก่อนนอน รพ. (ร้อยละ 20.6 vs 6.1, $p=0.034$) โรคหลอดเลือดหัวใจ (ร้อยละ 19.1 vs 6.1, $p=0.057$) โรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 58.8 vs 44.9, $p=0.189$) ภาวะ severe sepsis หรือ septic shock (ร้อยละ 58.8 vs 42.9, $p=0.096$) การมี indwelling devices (ร้อยละ

73.5 vs 57.1, $p=0.075$) และการใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม beta-lactam ($p<0.001$, ตารางที่ 4-5) เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยดังกล่าวด้วย multivariate regression analysis พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผลคือ โรคหลอดเลือดหัวใจ (OR 4.6, 95%CI 1.00–20.40, $p=0.042$) และประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะภายใน 7 วันก่อนนอน รพ. (OR 5.9, 95% CI 1.21–29.14, $p=0.030$, ตารางที่ 6)

ผลกระทบภายหลังการใช้ยาปฏิชีวนะพบว่า กลุ่มที่ใช้ยาอย่างไม่สมเหตุผลมีอัตราการเกิดเชื้อดื้อยาร้อยละ 82.5 สูงกว่ากลุ่มที่ใช้ยาอย่างสมเหตุผลที่พบเพียงร้อยละ 7.5 ($p<0.001$) และอัตราการนอนโรงพยาบาลซ้ำสูงกว่า ($p=0.035$, ตารางที่ 7)

ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้ยาอย่างสมเหตุผลและไม่สมเหตุผล (n=117)

ข้อมูล	ใช้ยาสมเหตุผล (n=49)	ใช้ยาไม่สมเหตุผล (n=68)	ค่า p
	ราย (ร้อยละ)	ราย (ร้อยละ)	
เพศชาย	36 (73.5)	46 (67.7)	0.544
อายุ (ปี) mean $\pm$ SD (min-max)	62 $\pm$ 18.8 (56–67)	68 $\pm$ 14.6 (64–71)	0.031
ประเภทหอผู้ป่วย			
หอผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป	42 (85.7)	52 (76.5)	0.246
หอผู้ป่วยวิกฤติ	7 (14.3)	16 (23.5)	
Apache II score mean $\pm$ SD (min-max)	14 $\pm$ 6.6 (8–20)	15 $\pm$ 5.7 (12–18)	0.355
โรคร่วม			
หลอดเลือดหัวใจ	3 (6.1)	13 (19.1)	0.057
ความดันโลหิตสูง	22 (44.9)	40 (58.8)	0.189
การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน	6 (12.2)	11 (16.2)	0.605
ลักษณะการติดเชื้อ			
Community-acquired	34 (69.4)	39 (57.4)	0.325
Healthcare-associated	13 (26.5)	27 (39.7)	
Hospital-acquired	2 (4.1)	2 (2.9)	
เคยนอนโรงพยาบาลในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา	15 (30.6)	28 (41.2)	0.331
ใช้ยาปฏิชีวนะภายใน 7 วันก่อนนอน รพ.	3 (6.1)	14 (20.6)	0.034
ภาวะ severe sepsis หรือ septic shock	21 (42.9)	40 (58.8)	0.096
การมี indwelling devices *	28 (57.1)	50 (73.5)	0.075

* Foley catheter, central venous catheter, double lumen venous catheter, endotracheal tube

ตารางที่ 5 ข้อมูลการติดเชื้อในกระแสเลือดและการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้ยาอย่างสมเหตุผลและไม่สมเหตุผล (n=117)

ข้อมูล	ใช้ยาสมเหตุผล (n=49) ราย (ร้อยละ)	ใช้ยาไม่สมเหตุผล (n=68) ราย (ร้อยละ)	ค่า p
แหล่งที่มาของการติดเชื้อในกระแสเลือด			
Genitourinary system	22 (44.9)	26 (38.2)	0.960
Gastrointestinal system	16 (32.7)	20 (29.4)	
Respiratory system	11 (22.4)	19 (27.9)	
Skin and soft tissue	0 (0.0)	1 (1.5)	
Central line-associated bloodstream infection (CLABSI)	0 (0.0)	1 (1.5)	
Others	0 (0.0)	1 (1.5)	
ชนิดของยาปฏิชีวนะ			
Ceftriaxone	12 (24.5)	10 (14.7)	<0.001
Ceftazidime	1 (2.0)	9 (13.2)	
Piperacillin/tazobactam	0 (0.0)	13 (19.1)	
Cefixime	18 (36.7)	0 (0.0)	
Meropenem	0 (0.0)	29 (42.7)	
Ertapenem	6 (12.2)	1 (1.5)	
Ciprofloxacin	6 (12.2)	3 (4.4)	
Amikacin	0 (0.0)	1 (4.4)	
Azithromycin	1 (2.0)	0 (0.0)	
Colistin	4 (8.2)	2 (2.9)	
Trimethoprim/sulfamethoxazole	1 (2.0)	0 (0.0)	
ผู้สั่งใช้ยาปฏิชีวนะ			
แพทย์เพิ่มพูนทักษะ	1 (2.0)	3 (4.4)	0.527
แพทย์ประจำบ้าน	44 (89.8)	55 (80.9)	
อาจารย์แพทย์	4 (8.2)	10 (14.7)	

ตารางที่ 6 ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผล เมื่อวิเคราะห์ด้วย multivariate logistic regression analysis

ปัจจัย	adjusted odds ratio	95% CI	ค่า p
โรคหลอดเลือดหัวใจ	4.6	1.00 - 20.40	0.042
การใช้ยาปฏิชีวนะภายใน 7 วันก่อนนอน รพ.	5.9	1.21 - 29.14	0.030

ตารางที่ 7 ผลกระทบภายหลังการใช้ยาปฏิชีวนะ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้ยาอย่างสมเหตุผลและไม่สมเหตุผล (n=117)

ข้อมูล	ใช้ยาสมเหตุผล (n=49) ราย (ร้อยละ)	ใช้ยาไม่สมเหตุผล (n=68) ราย (ร้อยละ)	ค่า p
จำนวนวันนอนโรงพยาบาล (วัน)			
median (interquartile range)	5 (4-15)	8 (5-14)	0.096
การติดเชื้อดื้อยา	7 (14.3)	33 (48.6)	<0.001
ภาวะท้องเสียจากเชื้อ <i>Clostridium difficile</i>	2 (4.01)	3 (4.4)	1.000
อาการที่ 14 วันหลังจำหน่าย			
ดีขึ้น	34 (69.4)	31 (45.6)	0.090
แย่ลง	3 (6.1)	4 (5.9)	
เสียชีวิต	12 (24.5)	33 (48.5)	
เสียชีวิตภายใน 90 วัน	17 (34.7)	36 (52.9)	0.061
การนอนโรงพยาบาลซ้ำ			
ภายใน 30 วัน	5 (10.2)	18 (26.5)	0.035
ภายใน 31-90 วัน	3 (6.1)	9 (13.2)	

วิจารณ์

การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผลเพื่อรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดใน รพ.ลำปาง พบความชุกถึงร้อยละ 58.1 ของผู้ป่วย ซึ่งสูงกว่าการศึกษาที่ใกล้เคียงกันในประเทศที่พบร้อยละ 43–55.8^(12,13) เนื่องมาจากงานวิจัยนี้ศึกษาการใช้ยาปฏิชีวนะภายหลังทราบผลการตรวจเพาะเชื้อแล้ว แต่งานวิจัยอื่นศึกษาภาพรวมการใช้ยาปฏิชีวนะที่เป็น empirical therapy หรือหากเป็น documented therapy ก็เป็นการติดเชื้อหลายระบบมากกว่าที่เป็นการศึกษาติดเชื้อในกระแสเลือดเพียงอย่างเดียว ในขณะที่การศึกษาในโรงพยาบาล

มหาวิทยาลัยของประเทศไทย ช่วงปี พ.ศ.2533–2551 พบความชุกเพียงร้อยละ 16-20 อาจเนื่องจากความแตกต่างของกลุ่มประชากร กระบวนการวิจัย นิยามของการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผลและปีที่ทำการศึกษา^(2–5,14)

ลักษณะของการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผลที่พบมากที่สุดคือ การใช้ยาที่ออกฤทธิ์กว้าง ไม่ปรับยาให้ออกฤทธิ์แคบลง โดยเฉพาะยาในกลุ่ม beta-lactam คือ meropenam และ piperacillin/tazobactam ที่พบร้อยละ 42.7 และ 19.1 ตามลำดับ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้อยู่ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป เป็นการติดเชื้อแบบ community-acquired เชื้อก่อโรคส่วนใหญ่คือ *E. coli*, ESBL-producing *E. coli* และ *K. pneumoniae*

สมควรใช้ยาที่ออกฤทธิ์แคบ แต่ผู้ป่วยมักมีภาวะ severe sepsis หรือ septic shock ร่วมกับมี indwelling devices จึงทำให้ยังไม่มีมีการปรับยาให้ออกฤทธิ์แคบลง นอกจากนี้ ผู้ส่งยาปฏิชีวนะส่วนใหญ่เป็นแพทย์ประจำบ้านหรือแพทย์เพิ่มพูนทักษะซึ่งขาดความตระหนักในการใช้ยาอย่างสมเหตุผล สำหรับการไม่เปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็นแบบรับประทานพบร้อยละ 23.5 เนื่องจากเชื่อก่อโรคส่วนใหญ่มาจากกระบบทางเดินปัสสาวะ ตับและทางเดินน้ำดี และปอด ซึ่งไม่ใช่ข้อห้ามของการใช้ยาปฏิชีวนะแบบรับประทาน^(15,16) โดยเฉพาะยากลุ่ม fluoroquinolone เช่น ciprofloxacin หรือ levofloxacin ที่ดูดซึมได้สูงถึงร้อยละ 80–90 นอกจากนี้ยังพบการใช้ยาที่ไม่ครอบคลุมเชื่อก่อโรคร้อยละ 19.1 อาจเนื่องจากการขาดความรู้เกี่ยวกับลักษณะโรคและข้อบ่งชี้ในการใช้ยา

โรคหลอดเลือดหัวใจและประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะภายใน 7 วันก่อนนอนโรงพยาบาลเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการให้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผลในการศึกษานี้ อธิบายได้ว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีอาการรุนแรง เช่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน หัวใจล้มเหลวร่วมกับระบบทางเดินหายใจล้มเหลว จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจและใส่ indwelling devices ส่งผลต่อการตัดสินใจเลือกให้ยาปฏิชีวนะ การศึกษานี้พบการใช้ยา amoxycillin 12 ราย ciprofloxacin 4 ราย และ ofloxacin 1 ราย ในช่วง 7 วันก่อนนอนโรงพยาบาล ทำให้แพทย์เลือกให้ยาที่ออกฤทธิ์กว้างเพื่อครอบคลุมเชื่อก่อโรค

กลุ่มที่ใช้ยาอย่างไม่สมเหตุผลมีอัตราการเกิดเชื้อดื้อยาสูงกว่ากลุ่มที่ใช้ยาอย่างสมเหตุผล ทั้งนี้การดื้อยาดังกล่าวพบภายหลังจากการติดตามเป็นระยะเวลา 90 วัน โดยไม่สามารถจำแนกได้อย่างชัดเจนว่าเกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะก่อนนอนโรงพยาบาลหรือภายหลังการใช้ยาที่ไม่สมเหตุผลในโรงพยาบาล ยกเว้นกรณีผู้ป่วยไม่เคยได้รับยาปฏิชีวนะหรือนอนโรงพยาบาลมาก่อนในช่วง 3 เดือน จึงสามารถอธิบายได้ว่าการดื้อยานั้นเกิดจากการใช้ยาไม่สมเหตุผลในโรงพยาบาล สอดคล้องกับ Hsueh และคณะ⁽¹⁷⁾ ที่ศึกษาการติดเชื้อในระบบต่างๆของผู้ป่วยโรคเลือดและโรคมะเร็งที่เป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาลและรักษาที่ ICU พบว่าการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผลทำให้เกิดเชื้อดื้อยาและแพร่กระจายเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะแบคทีเรียแกรมลบ และการศึกษาของ Shime และคณะ⁽¹⁸⁾ พบว่า การไม่ปรับยาให้ออกฤทธิ์แคบลงส่งผลให้เพิ่มอัตราการตายและความล้มเหลวในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดทั้งแบบ empirical และ documented

therapy การศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ใช้ยาอย่างสมเหตุผลมีอัตราการนอนโรงพยาบาลสั้นกว่ากลุ่มที่ Seah และคณะ⁽¹⁹⁾ ที่ศึกษาวิธีควบคุมและคัดกรองการสั่งใช้ยา carbapenem อย่างเหมาะสมที่หอผู้ป่วยเด็กและสูตินรีเวชในประเทศสิงคโปร์ พบว่าช่วยลดอัตราการตายภายใน 30 วันแต่ไม่ลดจำนวนวันนอนและอัตราการนอนโรงพยาบาลซ้ำ

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ได้แก่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วน อาจนำไปสู่การแปลผลที่ผิดพลาดได้ เป็นการศึกษาเฉพาะหอผู้ป่วยอายุรกรรมเท่านั้นและการประเมินความสมเหตุผลในการให้ยาปฏิชีวนะควรประเมินโดยอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ 3 คนและใช้เสียงส่วนใหญ่เพื่อลดความลำเอียง อย่างไรก็ตาม งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแรกใน รพ.ลำปางเกี่ยวกับความสมเหตุผลของการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดเพื่อให้แพทย์ผู้สั่งใช้ยาตระหนักถึงความสำคัญและผลกระทบ ข้อมูลที่ได้อาจนำไปใช้กำหนดนโยบายและปรับปรุงการดำเนินงานโครงการดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาล (Thailand antimicrobial resistance) ต่อไป

สรุป

การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผลเพื่อรักษาผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดใน รพ.ลำปางพบร้อยละ 58 ของผู้ป่วย โดยมีปัจจัยที่สัมพันธ์คือ โรคหลอดเลือดหัวใจและประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะภายใน 7 วันก่อนนอน รพ. ส่งผลให้เพิ่มอัตราการติดเชื้อดื้อยาและการนอนโรงพยาบาลซ้ำ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ ผศ.(พิเศษ) ญ. รุ่งทิพา หมีนป้า ที่ช่วยเหลือในด้านการวิเคราะห์ข้อมูล และ Mr. Richard Michael Rice ที่ช่วยตรวจทานภาษาอังกฤษ

เอกสารอ้างอิง

1. Pumart P, Phodha P, Thamlikitkul V, Riewpaiboon A, Prakongsai P, Limwattananon S. Health and economic impacts of antimicrobial in Thailand. J

- Health Syst Res. 2012;9:352–60.
2. Udomthavornsuk B, Tatsanavivat P, Patjanasoontorn B, Khomthong R, Bhuripanyo K, Saengnipanthkul S, et al. Antibiotic use at a university hospital. Antibiotic Working Group of Srinagarind Hospital. J Med Assoc Thai. 1990;73(3):168–74.
 3. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Bailey TC, Fraser VJ. Inappropriate antibiotic use in a tertiary care center in Thailand: an incidence study and review of experience in Thailand. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27(4):416–20.
 4. 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.
 5. Thamlikitkul V, Danchaivijitr S, Kongpattanakul S, Ckokoikaew S. Impact of an educational program on antibiotic use in a tertiary care hospital in a developing country. J Clin Epidemiol. 1998;51(9):773–8.
 6. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Prevalence, treatment, and outcome of infection due to extended-spectrum Beta-lactamase-producing microorganisms. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27(3):326–7.
 7. Morris S, Cerceo E. Trends, epidemiology, and management of multi-drug resistant gram-negative bacterial infections in the hospitalized setting. Antibiotics (Basel). 2020;9(4):196.
 8. Shorr AF, Micek ST, Welch EC, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH. Inappropriate antibiotic therapy in gram-negative sepsis increases hospital length of stay. J Crit Care Med. 2011;39(1):46–51.
 9. Sexton DJ, Miller BA, Anderson DJ. Measuring the effect of inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with gram-negative sepsis: an imprecise science. J Crit Care Med. 2011;39(1):199–200.
 10. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control. 2008;36(5):309–32.
 11. Blinova E, Lau E, Bitnun A, Cox P, Schwartz S, Atenafu E, et al. Point prevalence survey of antimicrobial utilization in the cardiac and pediatric critical care unit. Pediatr Crit Care Med. 2013;14(6):e2808.
 12. Shime N, Kosaka T, Fujita N. De-escalation of antimicrobial therapy for bacteremia due to difficult-to-treat gram-negative bacilli. Infection. 2013;41(1):203–10.
 13. Lee CC, Lee NY, Chen PL, Hong MY, Chan TY, Chi CH, et al. Impact of antimicrobial strategies on clinical outcomes of adults with septic shock and community-onset Enterobacteriaceae bacteremia: de-escalation is beneficial. Diagn Microbiol Infect Dis. 2015;82(2):158–64.
 14. Aswapokee N, Vaithayapichet S, Heller RF. Pattern of antibiotic use in medical wards of a university hospital, Bangkok, Thailand. Rev Infect Dis. 1990;12(1):136–41.
 15. Mahatumarat T, Pinmanee N, Injai W, Chaiwarith R. Inappropriateness of intravenous antibiotic prescriptions at hospital discharge at a tertiary care hospital in Thailand. Drug Healthc Patient Saf. 2019;11:125–9.
 16. Béique L, Zvonar R. Addressing concerns about changing the route of antimicrobial administration from intravenous to oral in adult inpatients. Can J Hosp Pharm. 2015;68(4):318–26.
 17. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991–2003 at a university hospital in Taiwan. Int J Antimicrob Agents. 2005;26(6):463–72.
 18. Shime N, Satake S, Fujita N. De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia

due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. *Infection*. 2011;39(4):319–25.

19. Seah VXF, Ong RYL, Lim ASY, Chong CY, Tan NWH, Thoon KC. Impact of a carbapenem antimicrobial stewardship program on patient outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9):717–26