

คำอธิบายในการตัดสินใจเลือกสั่งใช้ meropenem ของแพทย์ : กรณีศึกษาในโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในภาคใต้

อุมาภรณ์ สีสวนแก้ว¹, สุทธิพร ภัทรชยากุล², สงวน ลือเกียรติบัณฑิต³

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์

²ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

³ภาควิชาบริหารเภสัชกิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาคำอธิบายการตัดสินใจเลือกสั่งใช้ยา meropenem ตามมุมมองและประสบการณ์ของแพทย์ที่ปฏิบัติงานในโรงพยาบาล **วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงคุณภาพโดยการสัมภาษณ์เจาะลึกแพทย์จำนวน 9 คนที่สั่งยา meropenem ไม่น้อยกว่า 10 ครั้งต่อปี **ผลการวิจัย:** การตัดสินใจเลือกสั่งยา meropenem เกิดจาก 5 เหตุผล คือ 1) ความรุนแรงของโรคติดเชื้อ ได้แก่ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อรุนแรง ข้ออักเสบติดเชื้อ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อในหญิงตั้งครรภ์และอวัยวะล้มเหลวหลายตำแหน่ง 2) ความต้องการผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้น ทั้งกรณีที่ทราบหรือไม่ทราบผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยา 3) ข้อจำกัดในการใช้ยากลับอื่นซึ่งเกิดจากมีปัจจัยด้านผู้ป่วยและตัวยา 4) ความไม่เชื่อมั่นต่อกระบวนการ และการรายงานผลทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา ได้แก่ การเก็บส่งตรวจเพื่อเพาะเชื้อ การอ่านผลย้อมสีแกรม การรายงานผลความไวของเชื้อ และ 5) การขาดประสบการณ์ใช้ยาต้านจุลชีพชนิดอื่น นอกจากนั้นมีปัจจัยเสริม คือ ความล่าช้าของการรายงานผลเพาะเชื้อ การตัดสินใจของแพทย์ส่วนหนึ่งสมเหตุสมผลตามหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ แต่เมื่อนำมาพิจารณาตามเกณฑ์การใช้ยา meropenem ของโรงพยาบาล กลับพบว่าไม่เหมาะสม ในแง่ของขนาดยา แพทย์ให้ข้อมูลว่า ตนใช้ขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรงเหมือนกับกรณีผู้ป่วยติดเชื้อไม่รุนแรง คือ ใช้ขนาดพุง (maintenance dose) 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ยกเว้นกรณีการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ใช้ขนาดยา 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ผู้ให้ข้อมูลส่วนใหญ่ไม่ได้ให้ยาขนาดโถม (loading dose) ระยะเวลาในการให้ยาสำหรับการติดเชื้ออื่นที่ไม่ใช่เยื่อหุ้มสมองอักเสบ คือ 7-14 วัน และกรณีเยื่อหุ้มสมองอักเสบเป็น 14-21 วัน **สรุป:** ผู้ให้ข้อมูลใช้ meropenem เนื่องจากผู้ป่วยมีการติดเชื้อที่รุนแรง และเกรงว่าอาการผู้ป่วยจะแย่ลง โดยใช้ข้อมูลทางคลินิก และผลรายงานทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา เป็นพื้นฐานในการตัดสินใจ ผู้วิจัยขอเสนอแนวทางสำหรับผู้บริหารโรงพยาบาลเพื่อสนับสนุนให้มีการใช้ meropenem อย่างสมเหตุสมผลมากขึ้น ได้แก่ 1) ปรับเกณฑ์การสั่งใช้ยา meropenem ให้มีความชัดเจนมากขึ้น และเป็นเกณฑ์ที่อยู่บนพื้นฐานของหลักฐานเชิงประจักษ์ และข้อมูลความชุกของเชื้อก่อโรค และร้อยละความไวของเชื้อต่อยาของโรงพยาบาลเอง 2) สนับสนุนเครื่องเพาะเลี้ยงเชื้อและตรวจความไวของเชื้อต่อยาอัตโนมัติเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรายงานผลทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาให้ทันกับการนำไปใช้ในการดูแลผู้ป่วย 3) สนับสนุนทุนการฝึกอบรมเฉพาะทางในสาขาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุสมผลกับบุคลากรที่เกี่ยวข้อง

คำสำคัญ: การสั่งใช้ยา เมอโรเพนิม ยาต้านจุลชีพ การใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล

รับต้นฉบับ: 4 มี.ค. 2563, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 29 เม.ย. 2563, รับลงตีพิมพ์: 11 พ.ค. 2563

ผู้ประสานงานบทความ: อุมาภรณ์ สีสวนแก้ว กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนราธิวาส 96000

E-mail: fonnara2@yahoo.com

Explanation of Physicians' Decision to Prescribe Meropenem : Case Study of a Hospital in Southern Thailand

Umaporn Seesuankaew¹, Sutthiporn Pattharachayakul², Sanguan Lerkiatbundit³

¹Pharmacy Department, Naradiwasrajanakarindra Hospital

²Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University

³Department of Pharmacy Administration, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University

Abstract

Objective: To study the explanation of meropenem prescribing from practicing physicians' perspectives and experiences in hospital. **Methods:** This research was a qualitative study collecting the data using an in-depth interview in 9 physicians who prescribed meropenem for at least 10 times a year. **Results:** Meropenem prescribing could be explained by the following 5 reasons 1) high severity of the disease or patients' symptoms including meningitis, septic shock, sepsis with multiple organ failure, and maternal sepsis, 2) expectation of better treatment outcomes when patients' symptoms did not improved after treatment with other antibiotics in empirical treatment and specific treatment, 3) limitations of the use of other medications resulting from patient and medication factors, 4) loss of confidence in microbiology laboratory process and report e.g. specimen collection process, gram stain reading, susceptibility results and 5) lack of experience of using meropenem sparing antibiotics. Additional factor that force the physicians to prolong use of meropenem was the delay of microbiology laboratory report. Even though some of their decision sound justified, those decision were evaluated as "not appropriate" per the hospital criteria for meropenem indication. The physicians chose to prescribe meropenem dose of 1 g every 8 hours for both severe and non-severe infection cases. Except in meningitis that meropenem was prescribed 2 g q 8 hour. Most physicians notified that they did not prescribe loading dose. Duration of treatment mentioned by the physicians for meningitis and other infections were 14-21 and 7-14 days, respectively. **Conclusion:** Most informants prescribed meropenem based on the fear of patient worst outcomes. They used patients' clinical data and microbiological data as the key information to make decision. We suggested these interventions should be done by hospital executive administrators to promote rational use of meropenem in the hospital 1) modify criteria for meropenem's indication to make it more explicit and evidence based. Additionally, criteria should be guided by local antimicrobial susceptibility data. 2) acquire the automated antimicrobial susceptibility testing to expedite and improve microbiological laboratory process and report. 3) support the training regarding rational use of antimicrobial therapy for related health care professionals.

Keywords: prescribing decision, meropenem, antibiotics, rational drug use

บทนำ

การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสม เช่น การสั่งยาโดยไม่มีข้อบ่งชี้ การสั่งยาเกินความจำเป็น การสั่งยาซ้ำซ้อน นอกจากจะเพิ่มโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ยังทำให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพได้ด้วย (1) ช่วงปี พ.ศ. 2543-2553 การใช้ยาต้านจุลชีพในมนุษย์ทั่วโลกเพิ่มสูงขึ้นถึงร้อยละ 36 (2) ในประเทศไทยมูลค่าการใช้ยากลับรักษาค่าการติดเชื้อมีมูลค่าการใช้สูงสุดของทุกปี โดยอยู่ที่ประมาณร้อยละ 20 ของมูลค่าการบริโภครวม (3) เชื้อดื้อยาที่เป็นปัญหาสำคัญของประเทศ คือ *Acinetobacter baumannii* ซึ่งพบในโรงพยาบาล และทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ และปอดอักเสบ ในระยะเวลา 10 ปีที่ผ่านมา เชื้อดังกล่าวคือยาในกลุ่ม carbapenems จากร้อยละ 1-2 เป็นร้อยละ 63-64 ส่วนเชื้อ *Escherichia coli* เป็นเชื้อดื้อยาที่พบในชุมชน ทำให้เกิดโรคติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อในช่องท้อง และการติดเชื้อในกระแสเลือด ในปี 2553 เริ่มพบเชื้อ *E. coli* ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม carbapenems แล้วเช่นกัน (4) การศึกษาผลกระทบด้านสุขภาพและเศรษฐศาสตร์จากการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่รับรักษาไว้ในโรงพยาบาลทุกระดับของประเทศไทย พบว่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากเชื้อดื้อยา 38,000 ราย คิดเป็นความสูญเสียทางเศรษฐกิจอย่างน้อย 40,000 ล้านบาท (5) ในปีพ.ศ.2559 กระทรวงสาธารณสุขกำหนดนโยบายการพัฒนาระบบบริการสุขภาพเพื่อการใช้ยาอย่างสมเหตุผล เป็นแผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (service plan) สาขาที่ 15 ที่ครอบคลุมการจัดการเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลทั่วไป (6) กลยุทธ์เพื่อส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพสมเหตุผลมีหลากหลาย เช่น การตรวจสอบและสะท้อนข้อมูลกลับ (7-9) การมีผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ (10) การเปลี่ยนวิธีการบริหารยาจากยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นการให้ยาทางปาก (8,10,11) การเปลี่ยนไปใช้ยาที่ออกฤทธิ์แคบ (de-escalation) มาตรการต่าง ๆ เหล่านี้ช่วยลดปัญหาเชื้อดื้อยา ลดอาการไม่พึงประสงค์ และลดค่าใช้จ่ายโดยที่ผู้ป่วยยังคงปลอดภัย (12)

meropenem เป็นยาในกลุ่ม carbapenems ที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมแบคทีเรียได้ทั้งแกรมบวก แกรมลบ และแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน บัญชียาหลักแห่งชาติของประเทศไทยกำหนดให้ใช้ meropenem สำหรับโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่งที่ดื้อยาหลายชนิด ซึ่งควรมีผลการทดสอบความไวทางห้องปฏิบัติ

การมายืนยัน (13) การศึกษาเกี่ยวกับการประเมินการใช้ยา meropenem พบว่า ส่วนใหญ่แพทย์สั่งใช้กรณีที่ยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยา (empirical treatment) การสั่งใช้ยาที่มีความเหมาะสมเพียงร้อยละ 37-41 (14-17) ปัจจัยที่ทำให้การสั่งยาต้านจุลชีพไม่สมเหตุผลมีหลายประการ เช่น การขาดความรู้ การสั่งยาตามความเคยชิน กิจกรรมส่งเสริมการขายของบริษัทยา การขาดแนวทางการสั่งใช้ เป็นต้น (18)

การประเมินการใช้ยาของโรงพยาบาลทั่วไปซึ่งเป็นสถานที่ทำการศึกษาในปีงบประมาณ 2558-2560 พบว่า meropenem เป็นยาที่มีจำนวนครั้งการสั่งใช้สูงสุดเท่ากับ 349, 386 และ 560 ครั้ง และมีมูลค่ายาเท่ากับ 1.35 1.14 และ 1.54 ล้านบาท ตามลำดับ โดยเป็นการสั่งยาตรงตามเกณฑ์ของโรงพยาบาลร้อยละ 61.89-68.39 การสั่งยาส่วนใหญ่มักใช้ในกรณีที่ยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและการทดสอบความไวของเชื้อ จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับใช้ยา meropenem ไม่พบบางงานวิจัยที่ใช้การสัมภาษณ์เชิงลึกเพื่อศึกษาการตัดสินใจเลือกใช้ยา meropenem ของแพทย์ ตามมุมมองและประสบการณ์ของแพทย์ที่ปฏิบัติงานในโรงพยาบาล ดังนั้นเพื่อช่วยให้เข้าใจถึงปัญหาที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลอย่างแท้จริง ผู้วิจัยจึงศึกษาอธิบายถึงการตัดสินใจเลือกสั่งใช้ยา meropenem ของแพทย์ ผลการศึกษาสามารถใช้เป็นข้อมูลแก่ผู้บริหารองค์กรในการปรับปรุงนโยบายหรือใช้ออกแบบการแทรกแซง รวมทั้งวางแผนสนับสนุนทรัพยากรเพื่อบรรลุเป้าหมายการลดอัตราการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลต่อไป

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงคุณภาพซึ่งได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการวิจัยโรงพยาบาลที่เป็นสถานที่วิจัย (หมายเลข 002/2561) เมื่อวันที่ 20 กรกฎาคม 2561 ผู้วิจัยดำเนินการเก็บข้อมูลระหว่างเดือนสิงหาคม 2561 – พฤษภาคม 2562

ผู้ให้ข้อมูล

การศึกษานี้เลือกผู้ให้ข้อมูลด้วยวิธีการเลือกตามวัตถุประสงค์ของการวิจัย โดยใช้เกณฑ์ คือ เป็นแพทย์ที่สั่งใช้ยา meropenem ไม่น้อยกว่า 10 ครั้งต่อปี ซึ่งสืบค้นได้จากฐานข้อมูลงานประเมินการใช้ยาของกลุ่มงานเภสัชกรรมในโรงพยาบาลที่เป็นสถานที่วิจัย แต่ไม่รวมถึงแพทย์เพิ่มพูนทักษะที่สั่ง meropenem

เครื่องมือวิจัย

ในการวิจัยเชิงคุณภาพ ผู้วิจัยคือเครื่องมือที่สำคัญที่สุด เนื่องจากเป็นผู้ออกแบบ รวบรวม สรุป และแปลผลการวิจัยเอง จึงขอกล่าวถึงภูมิหลังของผู้วิจัย ผู้วิจัยเป็นเภสัชกรปฏิบัติงานที่กลุ่มงานเภสัชกรรมของโรงพยาบาลที่เป็นสถานที่วิจัยเป็นเวลา 19 ปี และเป็นผู้รับผิดชอบงานประเมินการใช้จ่ายตั้งแต่ปี พ.ศ. 2542-2549 ปัจจุบันเป็นหัวหน้างานบริหารเภสัชกรรม ซึ่งรับผิดชอบการพัฒนากระบวนการของโรงพยาบาล ทั้งยังเป็นกรรมการในคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด (Pharmacy and Therapeutic Committee) จึงมีความคุ้นเคยกับแพทย์ซึ่งเป็นผู้ให้ข้อมูล อีกทั้งยังสะดวกในการลงพื้นที่เพื่อเก็บข้อมูล เช่น การตามรอยระบบการทำงาน

แบบสัมภาษณ์เป็นคำถามปลายเปิดประกอบด้วยคำถามดังต่อไปนี้ 1) ในการสั่งยา meropenem ท่านพิจารณาจากอะไรบ้าง 2) ลักษณะอาการของผู้ป่วยเป็นอย่างไร จึงทำให้ท่านตัดสินใจเลือกใช้ meropenem 3) ท่านพิจารณาขนาดยาและระยะเวลาในการให้ยาอย่างไร 4) ท่านทราบหรือไม่ว่า ปัจจุบันโรงพยาบาลใช้ยา meropenem ของบริษัทอะไร 5) ท่านได้ใช้ประโยชน์จากใบประเมินการใช้จ่ายหรือไม่ อย่างไร ผู้วิจัยสร้างแนวคำถามสำหรับการสัมภาษณ์เชิงลึกจากปัญหา วัตถุประสงค์ และจากกรอบทฤษฎีวรรณกรรม

การเก็บและการวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยเก็บรวบรวมข้อมูลด้วยตนเองจากผู้ให้ข้อมูลทุกราย โดยชี้แจงวัตถุประสงค์ในการเก็บข้อมูลและสัมภาษณ์แบบเผชิญหน้า (face to face interview) ในสถานที่ที่ผู้ให้ข้อมูลสะดวก เช่น คลินิกส่วนตัว ห้องพักแพทย์ โดยใช้แนวคำถามดังกล่าวมาแล้ว หากผู้ให้ข้อมูลให้ข้อมูลที่น่าสนใจ ผู้วิจัยจะถามคำถามเพิ่มเติมจนเป็นที่เข้าใจ การสัมภาษณ์ใช้เวลาประมาณ 45 – 60 นาทีต่อราย ผู้วิจัยขออนุญาตผู้ให้ข้อมูลแต่ละรายในการบันทึกเสียงสัมภาษณ์

หากผู้วิจัยมีข้อสงสัยในบางประเด็น จะกลับไปสัมภาษณ์ผู้ให้ข้อมูลซ้ำอีกครั้งจนกว่าจะเข้าใจ ผู้วิจัยวิเคราะห์ข้อมูลพร้อมการเก็บข้อมูล นั่นคือ หลังสัมภาษณ์แต่ละครั้ง ผู้วิจัยถอดเสียงคำสัมภาษณ์แบบคำต่อคำด้วยตนเอง หลังจากอ่านข้อความที่ได้หลายรอบเพื่อทำความเข้าใจ และวิเคราะห์ข้อมูลโดยจัดหมวดหมู่ข้อความที่เกี่ยวข้องตามประเด็นที่ปรากฏ พร้อมให้รหัสข้อความและสรุปผล หลังจากวิเคราะห์ข้อมูลแล้วเสร็จ ผู้วิจัยจึงเริ่มเก็บ

ข้อมูลในผู้ให้ข้อมูลรายต่อไป ผู้วิจัยได้ตรวจสอบรหัสแทนหมวดหมู่ของข้อมูลกับอาจารย์ที่ปรึกษาซึ่งมีความเชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ

การเก็บข้อมูลและการวิเคราะห์จะดำเนินการไปเรื่อย ๆ สลับกันและสิ้นสุดเมื่อข้อมูลมีความอิ่มตัว นั่นคือข้อสรุปที่ได้จากผู้ให้ข้อมูลท่านใหม่ซ้ำกับข้อสรุปเดิมอย่างมาก และผู้วิจัยเข้าใจเงื่อนไขและคำอธิบายของการสั่งยา meropenem นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้สัมภาษณ์ผู้ให้ข้อมูลอื่น ๆ เพิ่มเติมเพื่อให้เข้าใจถึงคำอธิบายในการตัดสินใจสั่งยาของผู้ให้ข้อมูล ได้แก่ เภสัชกรผู้ประเมินการใช้จ่าย 3 คน นักเทคนิคการแพทย์ 1 คน และพยาบาลประจำหอผู้ป่วย 1 คน

การยืนยันความน่าเชื่อถือของข้อค้นพบทำได้โดยการตรวจสอบสามเส้าด้านข้อมูล (data triangulation) ได้แก่ การตรวจสอบข้อมูลที่ได้จากการสัมภาษณ์ในเวลาที่ต่างกัน และจากบุคคลต่างกัน ได้แก่ แพทย์สาขาต่าง ๆ ทั้งอายุรกรรม กุมารเวชกรรม และศัลยกรรม และการตรวจสอบด้านวิธีรวบรวมข้อมูล (methodological triangulation) ด้วยการทวนสอบข้อมูลจากเวชระเบียนหรือบันทึกต่าง ๆ กับข้อมูลจากการสัมภาษณ์ นอกจากนี้ ยังมีการตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลจากผู้ให้ข้อมูล (member check) คือ การให้ผู้ให้ข้อมูลตรวจสอบข้อสรุปที่ได้ เพื่อให้ความเห็นว่าการสรุปตรงกับข้อมูลที่ผู้ให้ข้อมูลต้องการสื่อหรือไม่

ผลการวิจัย

บริบทพื้นที่ศึกษา

โรงพยาบาลที่เป็นสถานที่ศึกษาเป็นโรงพยาบาลทั่วไปในภาคใต้ขนาด 400 เตียง แต่เปิดให้บริการจริง 407 เตียง มีแพทย์ทั้งหมด 50 คนโดยเป็นแพทย์เฉพาะทาง 48 คน โรงพยาบาลมีระบบประเมินการใช้จ่ายด้านจุลชีพที่ควบคุมการใช้จ่าย จำนวน 6 รายการ ขณะผู้ป่วยเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ได้แก่ cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, meropenem, levofloxacin, ertapenem และ vancomycin

คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดมอบหมายให้เภสัชกรประเมินผลความเหมาะสมของการใช้ยาด้านจุลชีพในด้านข้อบ่งใช้ ขนาดยา และสรุปผลการประเมินแก่คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด โรงพยาบาลแห่งนี้ไม่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ และไม่มีแนวทางเวชปฏิบัติรักษาโรคติดเชื้อ การประเมินความเหมาะสมของยาด้านจุลชีพที่ควบคุมใช้เกณฑ์ที่คณะกรรมการ

การเภสัชกรรมและการบำบัดกำหนด โดยโรงพยาบาลมีระเบียบปฏิบัติในการสั่งยาต้านจุลชีพที่ควบคุมการใช้ยา คือ ให้สิทธิ์แพทย์ทุกคนสั่งยา ยกเว้นแพทย์เพิ่มพูนทักษะ ถ้าแพทย์เพิ่มพูนทักษะ ต้องการสั่งยา ต้องขอคำปรึกษาจากแพทย์เจ้าของไข้ที่ดูแลแพทย์เพิ่มพูนทักษะก่อนสั่งยาทุกครั้ง เมื่อแพทย์สั่งยาต้านจุลชีพที่ควบคุมการใช้ยาในใบบันทึกคำสั่งการรักษา (doctor's order sheet) ครั้งแรกแพทย์ต้องเขียนแบบฟอร์มประเมินการใช้ยาแนบมาด้วยการประเมินการใช้ยาส่วนใหญ่จะประเมินขณะที่ผู้ป่วยได้รับยา ถ้าพบการสั่งยาที่ไม่สอดคล้องกับเกณฑ์ เกสัชกรจะขอคำปรึกษาจากแพทย์ผู้สั่งยา ซึ่งแพทย์อาจปรับเปลี่ยนการรักษาหรือยืนยันการใช้ตามเดิม

เภสัชกรที่รับผิดชอบงานประเมินการใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุมการใช้ มีจำนวน 3 คน โดยจบการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต สาขาบริบาลเภสัชกรรม จำนวน 2 คน และประสบการณ์ทำงาน 3 ปี และ 5 ปี ตามลำดับ อีก 1 คนจบการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต สาขาเภสัชอุตสาหกรรม และมีประสบการณ์ทำงาน 9 ปี ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาของโรงพยาบาลมีเจ้าหน้าที่เทคนิคการแพทย์ปฏิบัติงาน 4 คนซึ่งให้บริการทุกวันในช่วงเวลา 8.30 - 16.30 น. ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาจัดทำรายงานความไวของเชื้อต่อยา (antibiogram) ทุกปี

เกณฑ์การสั่งใช้ยา

ยา meropenem ต้องใช้ในข้อบ่งชี้ 4 ข้อ ที่กำหนดโดยคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด คือ 1) กรณีที่ยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและความไวของเชื้อ และคาดว่า เป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่คาดว่าน่าจะเกิดจากเชื้อที่ดื้อยาต้านจุลชีพอื่น ๆ หรือมีข้อมูลว่า ผู้ป่วยอาจเป็นพาหะของเชื้อดื้อยาภายใน 3 เดือนหลังจากออกจากโรงพยาบาล 2) กรณีที่ยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและความไวของเชื้อ และผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้างไม่น้อยกว่า 48 ชั่วโมงแล้วอาการทรุดลง 3) กรณีที่ยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและความไวของเชื้อในผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อรุนแรง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น หญิงตั้งครรภ์ ไตวาย อวัยวะล้มเหลวหลายตำแหน่ง และ 4) กรณีทราบผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยาว่า เชื้อก่อโรคเป็นเชื้อแกรมลบซึ่งดื้อต่อยาทุกตัวยกเว้น meropenem

การประเมินการใช้ยา ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2558 - 2561 พบว่า ปริมาณการใช้ยา defined daily dose

(DDD)/1000 patient days สูงสุด 3 อันดับแรก คือ meropenem, piperacillin/tazobactam และ levofloxacin ตามลำดับ การใช้ยา meropenem สอดคล้องตามข้อกำหนดครบถ้วนทุกข้อ ได้แก่ การสั่งใช้ยาตามข้อบ่งชี้และขนาดยาที่ระบุในแบบฟอร์มประเมินการใช้ยาของโรงพยาบาลเท่ากับ ร้อยละ 67.88 ± 6.64 แพทย์ที่สั่งยา meropenem คือ อายุรแพทย์ กุมารแพทย์ และประสาทศัลยศาสตร์ รายละเอียดของการสั่งยาไม่ตรงตามเกณฑ์ของโรงพยาบาลในด้านข้อบ่งชี้มี 3 ลักษณะ คือ การสั่งใช้ meropenem ก่อนที่จะใช้ยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ ครบ 48 ชั่วโมง หรือการใช้ยา meropenem โดยไม่ใช้ยาต้านจุลชีพชนิดอื่นมาก่อน และหลังทราบผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยา ไม่ได้เปลี่ยนไปใช้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แคบ สำหรับด้านขนาดยาเป็นการสั่งใช้ยาโดยไม่ปรับขนาดยาตามการทำงานของไต

โรงพยาบาลเริ่มติดตามสถานการณ์ผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาในกระแสเลือดตั้งแต่ปี 2560 พบว่า ร้อยละของผู้ป่วยพบเชื้อดื้อยาในกระแสเลือดต่อผู้ป่วยที่ส่งตรวจเพาะเชื้อจากเลือดปี 2560 - 2561 เท่ากับ 0.80 และ 1.10 ซึ่งมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น

ผู้ให้ข้อมูล

ผู้ให้ข้อมูลในการวิจัยมี 9 คน เป็นเพศหญิงจำนวน 7 คน มีอายุระหว่าง 34-48 ปี มีสถานภาพสมรสจำนวน 6 คน นับถือศาสนาพุทธ จำนวน 5 คน ได้รับวุฒิบัตรใน 4 สาขา ได้แก่ ประสาทศัลยศาสตร์ กุมารเวชศาสตร์ สาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป และสาขาอายุรศาสตร์โรคไต มีอายุงานเฉพาะทางตั้งแต่ 2-17 ปี โดยมีประสบการณ์ในสาขาเฉพาะทางตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป จำนวน 4 คน ผู้ให้ข้อมูลมีความถี่ในสั่งใช้ยา meropenem มากที่สุดจำนวนครั้ง 65 ครั้งต่อปี และน้อยที่สุดจำนวน 10 ครั้งต่อปี ผู้ให้ข้อมูลจำนวน 6 คน มีความถี่ในการสั่งยาอยู่ในช่วง จำนวน 31-50 ครั้งต่อปี ผู้ให้ข้อมูลทั้ง 9 คนนี้สั่งยาไม่ตรงตามเกณฑ์ คิดเป็นร้อยละ 42.48 ของการสั่งยาที่ไม่ตรงตามเกณฑ์ทั้งหมด

เหตุผลในการสั่งยา meropenem

การวิเคราะห์ข้อมูลพบเหตุผล 5 ประเด็นในการสั่งใช้ meropenem ของแพทย์ คือ คือ 1) ความรุนแรงของโรคติดเชื้อ 2) ความต้องการผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้น ทั้ง

กรณีที่ทราบหรือไม่ทราบผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อ ยา 3) มีข้อจำกัดในการใช้ยาในกลุ่มอื่นซึ่งเกิดจากมีปัจจัยด้าน ผู้ป่วยและตัวยา 4) ความไม่เชื่อมั่นต่อกระบวนการและการ รายงานผลทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา ได้แก่ การเก็บส่ง ส่งตรวจเพื่อเพาะเชื้อ การอ่านผลย้อมสีแกรม การรายงาน ผลความไวของเชื้อ และ 5) การขาดประสบการณ์ใช้ยาต้าน จุลชีพชนิดอื่น

ความรุนแรงของโรคติดเชื้อ

ทั้งกรณีที่ยังไม่ทราบหรือทราบผลการเพาะเชื้อ และความไวของเชื้อ เมื่อแพทย์พิจารณาเห็นว่า อาการหรือ โรคของผู้ป่วยมีความรุนแรง ได้แก่ เปื่อหุ้มสมองอักเสบ ภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (septic shock) ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ที่มีอวัยวะล้มเหลวหลายตำแหน่ง (multiple organ failure) และภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) ในหญิงตั้งครรภ์ ผู้ให้ข้อมูลบางรายจะสั่งใช้ meropenem โดยไม่ใช้ยาต้านจุลชีพชนิดอื่นก่อน หรือไม่ได้รอผลของการใช้ยาต้านจุลชีพ ชนิดอื่นจนครบ 48 ชั่วโมง หรือแม้ผลเพาะเชื้อและความไว ของเชื้อ ปรากฏว่า เชื้อก่อโรคไวต่อยาต้านจุลชีพชนิดอื่น แต่ผู้ให้ข้อมูลก็ยังคงเลือกสั่งใช้ meropenem ดังคำกล่าว

“ไม่ใช้มาถึงปั๊บ ก็ใช้ meropenem เลย ยกเว้น serum lactate ขึ้นเยอะ film chest X-ray แอลง หรือ neuro sign แอลง คิดว่าให้ antibiotic พวก second, third generation cephalosporin ไม่น่าจะดีขึ้น ก็จะใช้ meropenem เลย หรือ neuro sign แอลง ก็คิดถึง meningitis ไง เลยดู neuro sign กลับไม่ขึ้นเลย CT ก็แอลง ส่วนใหญ่ที่นี้ไม่ยอมเจาะ LP ซึ่งมันจะหาเชื้อยาก เราก็ให้ยา ที่คลุมเชื้อ meningitis ไปเลย” (แพทย์ 1)

“ถ้าคนไข้ shock ก็จะไม่รอนะ ก็จะเปลี่ยนเลย บาง ที่ชั่วโมง 2 ชั่วโมง ก็ไม่ไหวแล้วเว้ย ถ้าไม่ up มันอาจจะตาย ได้...ส่วนใหญ่ให้ ก็เพราะ septic shock นี่แหละ ยิ่งถ้ามี organ failure ก็ยิ่งอยากให้เข้าไปอีก ใส่ tube แล้ว on ventilator แล้ว ประมาณนั้น ยิ่งถ้ามีโรคร่วมเยอะ ๆ อายุ เยอะ ๆ...เค้าคงจะไม่มีโอกาสจะได้ ถ้าเราไม่ให้ในรอบนี้ จะ เป็นครั้งสุดท้ายในชีวิตเค้าแล้ว...” (แพทย์ 2)

“สำหรับเคสที่ใช้เยอะที่สุด ก็เป็น multiple organ failure มี BP drop ให้ high dose levophed ก็ยังไม่ดีขึ้น หรือกรณีคนท้องที่มีภาวะ sepsis เพื่อป้องกัน maternal shockติดเชื้อที่ไหนก็ได้ละ ถ้ามี multiple organ failure

จะให้ meropenem เป็น empiric หมดเลย ไม่ค่อย specific ว่าติดเชื้อที่ไหน” (แพทย์ 3)

“มีผล culture ว่า ขึ้นเชื้อที่ไวต่อยาอะไร ส่วน ใหญ่จะไม่ใช้ยาตัวแรก ยกเว้นคนไข้ clinical แย่มาก หมายถึง sepsis เยอะ multi organ failure เยอะ ก็อาจจะ เป็นตัวแรก แต่โดยปกติแล้วจะไม่ใช้ตัวแรก ไม่ใช่ first line ที่เลือกใช้” (แพทย์ 3)

เภสัชกรผู้รับผิดชอบงานประเมินการใช้ยาสรุปว่า ในจำนวนการสั่งยา meropenem ที่ไม่ตรงตามเกณฑ์ ทั้งหมด มีอยู่ร้อยละ 22.22 เป็นการสั่งในกรณีที่ไม่ทราบผล การเพาะเชื้อและความไวของเชื้อในภาวะช็อกเหตุพิษติด เชื้อ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ และปอดอักเสบรุนแรงที่ติดเชื้อ จากชุมชน โดยไม่มีประวัติใช้ยาต้านจุลชีพชนิดอื่นมาก่อน หรือใช้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แคบกว่า meropenem น้อย กว่า 48 ชั่วโมง

ความต้องการผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้น

ผู้ให้ข้อมูลเชื่อว่า ยาต้านจุลชีพ ซึ่งไม่ใช่ meropenem ที่ตนสั่งจ่ายให้ผู้ป่วยในตอนต้นนั้น อาจไม่ ครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุ หรือเชื้ออาจดื้อต่อยา ต้านจุลชีพดังกล่าว ดังนั้น อาการของผู้ป่วยที่ไม่ดีขึ้นจึงเป็น แรงผลักดันให้แพทย์สั่งจ่าย meropenem โดยคาดหวังถึง อาการทางคลินิกที่ดีขึ้น ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่ผู้ให้ ข้อมูลใช้ในการพิจารณาปรับเปลี่ยนยา เช่น อาการไข้สูง พิล์มเอกซเรย์ปอดมีรอยฝ้า (infiltration) ใหม่ ระดับแลคเตท ในเลือดเพิ่มขึ้น อวัยวะล้มเหลวหลายตำแหน่ง ดังนั้นขณะที่ รอผลเพาะเชื้อ แพทย์จึงเปลี่ยนมาใช้ meropenem ที่ออก ฤทธิ์คลุมเชื้อได้มากกว่า หรือคาดว่าเชื้อมีความไวต่อยา ยา ต้านจุลชีพที่ผู้ให้ข้อมูลใช้ก่อนจะเปลี่ยนเป็น meropenem ได้ แต่ ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam ดังคำ กล่าว

“ถ้าเด็ก newborn ได้ cefotaxime กับ amikacin แล้ว มีอาการแอลง sepsis คือ เจาะ CBC แล้วมี DIC (disseminated intravascular coagulation) platelet ต่ำ ังี้จะ white count ต่ำ มี bleed เช่น เวลาให้นมแล้วมีเลือดออก ทาง OG หรือมีถ่ายเป็นเลือด มีอาการที่มันแอลงในขณะ ที่ ได้ cephalosporin อาจจะต้อง up เป็น meropenem ตอน นั้น เพราะกลัวว่าจะมีเชื้อ ESBL (extended spectrum beta lactamase) หรือเชื้อตัวไหนที่เราหลุดไปรีเปลา” (แพทย์ 4)

“...คนไข้นอนอยู่ ICU มี respiratory failure มี multi organ failure บางทีถ้าให้ antibiotic เบื้องต้นแล้ว แต่ clinical ไม่ดีขึ้น...มีไข้สูงลอยอยู่ตลอด CBC ยัง leukocytosis ไม่สามารถ wean ventilator ได้ รวมไปถึงต้องปรับ ventilator มากขึ้นกว่าเดิม film chest มี new infiltration มากขึ้น ก็อาจจะ step up เป็น meropenem ได้” (แพทย์ 5)

กรณีที่ทราบผลเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยา เกณฑ์ของโรงพยาบาลให้ใช้ meropenem กรณีที่เชื้อก่อโรคไวต่อยา meropenem ชนิดเดียวเท่านั้น ซึ่งผู้ให้ข้อมูลบางรายจะเลือกให้ยาต้านจุลชีพออกฤทธิ์แคบก่อน ดังคำกล่าว

“ให้เมื่อไม่ไวกับตัวอื่น (ยา) เนอะ เพราะถ้าไวกับตัวอื่น ก็จะใช้ตัวอื่นก่อนได้ ถ้าไม่ไวกับตัวอื่นเลย ที่เจอแล้วพบว่าปัญหา ก็จะเป็น Pseudomonas พวก ESBL กลุ่ม Acinetobacter ที่เคยเจอว่า เค้าจะดื้อต่อยาตัวอื่น แต่ยังไม่เฉพาะต่อกลุ่ม carbapenem ตัวเดียว” (แพทย์ 2)

อย่างไรก็ตามผลการประเมินการใช้ยาพบว่า มีการสั่งใช้ meropenem กรณีผลทางห้องปฏิบัติการพบว่า เชื้อก่อโรค คือ แบคทีเรียแกรมลบชนิดสร้างเอนไซม์ extended spectrum beta lactamase (ESBL) และไวต่อยา amikacin, ertapenem, cefoperazone/ sulbactam และ levofloxacin ในโรคปอดอักเสบ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ และติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ เกสซอร์ผู้รับผิดชอบงานประเมินการใช้ยาสรุปว่า การสั่งใช้ยาในลักษณะนี้เป็นการสั่งยาไม่ตรงตามเกณฑ์ ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 22.22 ของการสั่งยาที่ไม่ตรงตามเกณฑ์ทั้งหมด

มีข้อจำกัดในการใช้ยากลุ่มอื่น

ผู้ให้ข้อมูลพิจารณาข้อจำกัดในการใช้ยาชนิดอื่นประกอบการตัดสินใจสั่งใช้ meropenem ข้อจำกัดมีทั้งด้านผู้ป่วย และด้านยา ข้อจำกัดด้านผู้ป่วย มี 2 ข้อ ได้แก่ การที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาและความเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยา

เมื่อผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม beta lactam หรือยาต้านจุลชีพชนิดอื่นที่เชื่อมีความไวต่อยา ผู้ให้ข้อมูลบางราย จะเลือกใช้ meropenem ดังคำกล่าว

“คนไข้ sens ยาทั่วไปก็ได้ แต่ไม่มียาให้เลือกใช้ เนื่องจากคนไข้มีประวัติแพ้ยา....แพ้ยาในกลุ่มอื่นๆ ทุกตัวที่ไวต่อเชื้อนี้ จะมีอาการแพ้ยาแบบไหนก็ไม่ใช้ค่ะ” (แพทย์ 5)

“คนไข้แพ้ยาในกลุ่ม beta lactam ก็เป็นทางเลือกหนึ่งที่อาจต้องลองใช้ carbapenem” (แพทย์ 6)

เกสซอร์ที่รับผิดชอบงานประเมินการใช้ยาสรุปว่า การสั่งใช้ meropenem ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม beta lactam ที่ไม่รุนแรง เช่น แพ้ ceftriaxone แบบ maculopapular rash เป็นการใช้อย่างไม่ตรงตามเกณฑ์

เมื่อผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยา เช่น มีประวัติการนอนโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานาน มีภูมิคุ้มกันไม่ดี หรือผลการทดสอบความไวของเชื้อที่เพาะได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในการรักษาครั้งก่อนหน้านี้เป็นเชื้อดื้อยา ผู้ให้ข้อมูลจะสั่งใช้ meropenem เนื่องจากยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมแบคทีเรียดื้อยา ดังคำกล่าว

“ถ้าคนไข้มี risk ของการเกิด ESBL organism ก็คือ ที่เรารู้กันก็มี คนไข้มีประวัติได้ยา broad spectrum ในกลุ่มของ cephalosporin third generation ขึ้นไปภายใน 3 เดือน หรือว่าคนไข้เคยเข้าออกโรงพยาบาลด้วยการติดเชื้อมาก่อนในช่วง 3 เดือน และมีการ admit ที่มากกว่า 48 ชม. ก็จะนึกถึงเชื้อดื้อยา ...ถ้ายังจับเชื้อไม่ได้ ถ้า tazocin ใช้ไปแล้ว คนไข้ไม่ response ใช้ไป 48-72 ชั่วโมง ก็นึกถึงเชื้อตัวอื่น เช่น Acinetobacter baumannii เชื้อธรรมดาที่อาจจะไม่ sens ต่อ tazocin มากนัก ก็จะพิจารณาถึง meropenem ต่อมา” (แพทย์ 6)

ข้อจำกัดด้านตัวยามี 2 ข้อ ได้แก่ ความคงตัวของยาเมื่อบริหารยาโดยการผสมยากับน้ำยาล้างไตเพื่อให้ทางช่องท้อง ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่เกิดภาวะติดเชื้อในเยื่อช่องท้อง และความสามารถของยาในการเข้าสู่สมอง

เมื่อผลการเพาะเชื้อพบว่า เชื้อก่อโรคไวต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิด แต่ยาชนิดอื่นที่ไม่ใช่ meropenem ขาดความคงตัวเมื่อให้ทางช่องท้อง หรือยาชนิดอื่นเข้าสู่สมองได้ไม่ดี ผู้ให้ข้อมูลจะเลือกใช้ meropenem

“ถ้าคนไข้มาด้วยเรื่อง infected CAPD ถ้าขึ้นเชื้อ Acinetobacter baumannii ซึ่งก็เคยมี ก็ต้องเลือกยาที่มีสูตรในการผสมน้ำ CAPD ให้สูตรคงตัว เราก็ต้องเลือกกลุ่ม carbapenem เพราะ tazocin ยังไม่มีสูตรตายตัวในการผสมก็ต้องเลือก carbapenem มาเป็นอันดับแรกเลย” (แพทย์ 6)

“ยาที่เข้าสู่สมองได้ดี มี meropenem, colistin (..ใส่ colistin เข้าไปใน brain โดยตรง ต้องทำคู่กันอย่างนั้น..) vancomycin ส่วน levofloxacin, sulperazone ไม่ค่อยเท่า

ไทร clindamycin ก็ต้องให้โดสเยอะ ๆ 900 ขึ้นไป metronidazole ก็ใช้ใน GI เป็นส่วนใหญ่” (แพทย์ 7)

ความไม่เชื่อมั่นต่อกระบวนการและการรายงานผลทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา

ความไม่เชื่อมั่นต่อกระบวนการและการรายงานผลทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา มีทั้งหมด 3 ประเด็น ได้แก่ การรายงานผลความไวของเชื้อ การอ่านผลย้อมสีแกรม และการเก็บส่งตรวจเพื่อเพาะเชื้อ ซึ่งส่งผลให้ผู้ให้ข้อมูลตัดสินใจเลือกใช้ meropenem หรือไม่สามารถเปลี่ยนจาก meropenem ไปใช้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แคบกว่า ดังคำกล่าว

“ก็สงสัยอยู่เหมือนว่ามีปัญหาเกี่ยวกับ specimen แต่ไม่เคยตามลงไปตรวจสอบดูว่า ทำไม่ถึงไม่ขึ้นเชื้อ แต่ตามประสบการณ์ที่เจอ ผลเพาะเชื้อในเลือดค่อนข้างน้อยค่ะ ...พอผลไม่ออก ก็ไม่รู้จะ step down เป็นตัวไหนดี แต่ถ้ามีผล sens ก็จะทำให้หมอมั่นใจมาก ว่าควรจะ step down เป็นยาตัวไหน แต่ถ้าไม่มีผล sens ก็จะทำให้ยา meropenem ต้องจนครบคอร์สการรักษา” (แพทย์ 3)

“gram stain เป็นแค่ตัวบอกหายาบ ๆ เองว่าจะเป็นตัวอะไร และต้องมั่นใจก่อนว่า การที่เราอ่าน gram stain เพื่อดูแบคทีเรีย ดังนั้นมันก็แค่บอกว่า เป็นแกรมบวกหรือแกรมลบ รูปร่างเป็นแบบไหนนะครั้น ดังนั้นก็จะบอกได้แค่นั้น หรือ anaerobe มันแค่บอกได้คร่าว ๆ แต่ไม่สามารถบอกเชื้อได้ gram stain ขึ้นกับทักษะของคนอ่าน” (แพทย์ 6)

“เชื้อออกมา sens ตามยาที่ให้ พอให้ยาเสร็จ ใช้ขึ้น ให้ไป 2 วัน ใช้ขึ้น 40, 40 อ้าว...มันก็ไม่น่าจะใช้แล้วถ้าจั้น พอเป็นแบบนี้ เราก็จะ step up ไปทุกเคสแหละ ส่วนเชื้อมันจะขึ้นอะไรมา เราก็แทบจะไม่สนใจแล้ว เพราะพอได้ยาที่ตามเชื้อแล้ว มันไม่ response เราก็จะให้ high ไปเลยอะ มันก็เลยจะเป็น...over ตลอด (หัวเราะ)” (แพทย์ 7)

“ผลเพาะเชื้อเจอ Acinetobacter ซึ่งเป็นตัวแรง แต่ดูผล sens ของเชื้อพบว่า sens ceftriaxone แต่เราก็ไม่กล้าที่จะ switch จาก fortum ไปเป็น ceftriaxone ให้ fortum ต่อถ้าใช้ลดลง แต่ถ้าใช้ไม่ลงหลังจากให้ fortum ไป 4-5 วันแล้ว ก็ต้องเปลี่ยนมาเป็นตัวนี้ (meropenem)” (แพทย์ 8)

การขาดประสบการณ์ใช้ยาต้านจุลชีพชนิดอื่น

เมื่อผลทดสอบความไวของเชื้อ พบว่าเชื้อไวต่อยาหลายชนิด แต่ถ้าผู้ให้ข้อมูลขาดประสบการณ์การใช้ยาด้าน

จุลชีพชนิดอื่นที่เชื้อไวต่อยา ผู้ให้ข้อมูลจะไม่ใช้ยาชนิดนั้น แต่จะใช้ meropenem เนื่องจากมีประสบการณ์ใช้ meropenem มากกว่า ดังคำกล่าว

“ผลออกมา resist fortum แต่ sens sulcef กับ pip/tazo ก็จะใช้ sulperazone ก่อน อาจจะเป็นความเคยชินของเรา ใช้ pip/tazo ใน head นะใช้น้อย เพราะเราไม่ค่อยชินเท่าไร ก็จะใช้ meropenem sulperazone ยกเว้นว่ามัน resist ไปไม่เหลือตัวยาที่เราคุ้นเท่าไร เราถึงจะใช้ตัวนั้น” (แพทย์ 8)

“ไม่ชินกับการใช้ ertapenem ไม่แน่ใจว่ามี paper หรือเปล่า เพราะที่ training มาไม่เคยเจอ ต้องลองถาม staff เด็กที่เพิ่งจบ” (แพทย์ 9)

ในการตัดสินใจเลือกใช้ยา ผู้ให้ข้อมูลส่วนใหญ่ได้สะท้อนสิ่งที่อยากให้ผู้เกี่ยวข้องปรับปรุงการปฏิบัติงาน ได้แก่ ความรวดเร็วในการรายงานผลของห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา เนื่องจากการรายงานผลที่ล่าช้าทำให้ผู้ให้ข้อมูลต้องคาดการณ์จากอาการทางคลินิกเป็นหลัก หรือไม่ได้เปลี่ยนยาต้านจุลชีพให้สอดคล้องกับผลการทดสอบความไวของเชื้อได้ทันเวลาที่ ดังคำกล่าว

“ส่วนใหญ่ให้ไปก่อน โดยไม่รู้ผลเชื้อ เพราะว่า hemoculture ก็ไม่ออก sputum ก็ไม่ออก คนไข้ดูแลแล้ว จะไปรอผล อย่าง hemoculture กว่าจะออกก็ 5 วัน คนไข้ก็ตายก่อน ที่นี้ culture ขึ้นช้า ใช้เวลา 5 วันค่ะ ตั้งแต่มานานไม่เคยมี 3 วันเลย คนไข้ newborn นอนโรงพยาบาลผ่านไป 3 วัน ผลยังไม่ออกเลย โรงพยาบาลเราผลออกช้า ช้าทุกอย่างเลย” (แพทย์ 1)

“ถ้าแล็บออกเร็ว ก็จะช่วยให้อำนาจยา antibiotic ได้สมเหตุสมผลมากขึ้น เช่น การ empiric antibiotic ด้วย meropenem พอผลเพาะเชื้อขึ้นเร็ว ก็จะได้ step down antibiotic ได้อย่างเหมาะสม หรือถ้าขึ้นว่าเป็นเชื้อดื้อยา หรือต่อให้ขึ้นเชื้อไม่ดื้อยาก็ดูแลแต่เราจะสั่ง antibiotic ได้เหมาะสม แต่แล็บโรงพยาบาลเราไม่เอื้อตรงนี้เพราะการรายงานผลค่อนข้างช้า ร่วมกับ lab hemoculture ไม่มีการรายงานแล็บวิกฤตนอกเวลาราชการ คือ จะทำงานแค่ 8 ชั่วโมง ช่วงเช้า” (แพทย์ 5)

ขนาดยา ระยะเวลาการรักษา แบบประเมน

สำหรับขนาดยา meropenem ที่ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง ผู้ให้ข้อมูลส่วนใหญ่ใช้ยาในขนาดพียง

(maintenance dose) เท่ากับโรคทั่วไปคือ ในผู้ใหญ่ ขนาด 1 กรัมทุก 8 ชั่วโมง หรือในเด็ก ขนาด 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง ยกเว้นเยื่อหุ้มสมองอักเสบในผู้ใหญ่ ขนาด 2 กรัมทุก 8 ชั่วโมง หรือในเด็ก ขนาด 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง ผู้ให้ข้อมูลส่วนใหญ่ไม่ให้น้ำหนักตัวมาก ทั้งนี้ผู้ให้ข้อมูลส่วนใหญ่จะปรับขนาดยาตามการทำงานของไต ผู้ให้ข้อมูลจำนวน 2 คน ใช้ขนาดยาที่ระบุในแบบฟอร์มประเมินการใช้ยา เป็นแนวทางปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง สำหรับระยะเวลาการให้ยาสำหรับการติดเชื้ออื่นที่ไม่ใช่เยื่อหุ้มสมองอักเสบ คือ 7-14 วัน และกรณีเยื่อหุ้มสมองอักเสบเป็น 14-21 ถ้าผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยาไม่พบเชื้อ ผู้ให้ข้อมูลจะให้ meropenem จนครบคอร์สการรักษา

ผู้ให้ข้อมูลทั้งหมดไม่ทราบว่า ยา meropenem ที่ใช้ในโรงพยาบาลในปัจจุบันเป็นของบริษัทใด ส่วนใหญ่ใช้แบบฟอร์มประเมินการใช้ยาเป็นแนวทางในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ผู้ให้ข้อมูลส่วนใหญ่พอใจเกณฑ์ที่มีในแบบฟอร์มประเมินการใช้ยาแล้ว มีเพียงผู้ให้ข้อมูล 1 คนที่ต้องการให้เพิ่มเกณฑ์การใช้ต่อเนื่องจากโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย

การอภิปรายผล

การศึกษานี้พบว่า ผู้ให้ข้อมูลส่วนใหญ่พิจารณาสั่งใช้ meropenem ตามความรุนแรง ของการติดเชื้อและความต้องการผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้น ผู้ให้ข้อมูลบางรายใช้ meropenem เมื่อพิจารณาว่า อาการของผู้ป่วยรุนแรง ได้แก่ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อในหญิงตั้งครรภ์ หรือภาวะพิษเหตุติดเชื้อมีอวัยวะล้มเหลวหลายตำแหน่ง โดยไม่ใช้ยาด้านจุลชีพชนิดอื่นก่อน หรือไม่ได้รอผลของยาด้านจุลชีพชนิดอื่นจนครบ 48 ชั่วโมง นอกจากนี้กรณีที่ทราบผลเพาะเชื้อและความไวของเชื้อ แม้เชื้อก่อโรคจะไวต่อยาด้านจุลชีพชนิดอื่นก็ตาม ผู้ให้ข้อมูลบางรายก็ยังใช้ meropenem หากผู้ป่วยอยู่ในภาวะวิกฤต การสั่งใช้ลักษณะข้างต้นเภสัชกรในงานประเมินการใช้ยาจะประเมินว่า เป็นการสั่งใช้ที่ไม่ตรงตามเกณฑ์ของโรงพยาบาล เนื่องจากผู้ให้ข้อมูลสั่งใช้ meropenem ในผู้ป่วยช็อกเหตุพิษติดเชื้อ ภาวะพิษเหตุติด

เชื้อรุนแรง และเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่ติดเชื้อจากชุมชนโดยไม่ใช้ยาด้านจุลชีพชนิดอื่นมาก่อน

แนวทางการใช้ยาด้านจุลชีพกรณีมีอาการของผู้ป่วยรุนแรง เช่น ช็อกเหตุพิษติดเชื้อ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ควรเริ่มต้นการรักษาทันที โดยพิจารณาจากอาการทางคลินิกของผู้ป่วยในขณะที่รอผลความไวของเชื้อต่อยา เนื่องจากผลการทดสอบความไวของเชื้อต้องใช้เวลา 24 -72 ชั่วโมงในการทดสอบ ทั้งนี้การตัดสินใจเลือกใช้ยาขึ้นกับตำแหน่งที่ติดเชื้อ เชื้อก่อโรคในตำแหน่งนั้น รวมทั้งรายงานร้อยละของเชื้อที่ไวต่อยาในพื้นที่นั้น (19,20) โดยทั่วไปยาด้านจุลชีพแนะนำในภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่รุนแรง หรือช็อกเหตุพิษติดเชื้อที่ผู้ป่วยติดเชื้อหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 48 ชั่วโมง หรือการติดเชื้อในคนที่ภูมิคุ้มกันต่ำคือ meropenem (กรณีเสี่ยงต่อ ESBL) และ piperacillin/tazo bactam (21) กรณีผู้ป่วยช็อกเหตุพิษติดเชื้อที่สงสัยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากชุมชน ยาด้านจุลชีพที่แนะนำคือ ceftriaxone เมื่อสงสัยเยื่อหุ้มสมองอักเสบหลังจากผ่าตัดสมอง ยาด้านจุลชีพที่แนะนำคือ ceftazidime, cefepime หรือ meropenem การเลือกใช้ยาขึ้นกับความชุกของการพบเชื้อ ESBL และ *Acinetobacter spp.* ในโรงพยาบาล (22,23) จากคำอธิบายของผู้ให้ข้อมูล คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดควรปรับปรุงเกณฑ์การใช้ยา meropenem ให้ชัดเจนว่า ควรใช้ meropenem ในกรณีช็อกเหตุพิษติดเชื้อที่ติดเชื้อจากสถานพยาบาลหรือในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ

โรงพยาบาลที่ศึกษากำหนดการใช้ meropenem กรณีที่ทราบผลการเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยาว่า ผลการทดสอบต้องปรากฏว่า เชื้อไวต่อยา meropenem เพียงชนิดเดียวเท่านั้น อย่างไรก็ตาม ในกรณีผู้ป่วยวิกฤตเมื่อเชื้อก่อโรคเป็นเชื้อ ESBL ซึ่งไวต่อยาด้านจุลชีพชนิดอื่น ผู้ให้ข้อมูลจะยังคงเลือกใช้ meropenem ทำให้ผลการประเมินการใช้ยาสรุปว่าเป็นการสั่งยาไม่ตรงตามเกณฑ์ หากมีทีมทบทวนการสั่งยาและการให้ความเห็นการใช้ยาเยี่ยมผู้ป่วยร่วมกับแพทย์เจ้าของไข้ อาจช่วยให้แพทย์มีความมั่นใจในการปรับเปลี่ยนยาเพิ่มขึ้น เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า การเปลี่ยนเป็นยาด้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แคบลง ยังคงทำให้ผู้ป่วยปลอดภัยและลดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ (12,24,25) การที่ผู้ให้ข้อมูลเลือกให้ meropenem ทั้งที่เชื้อก่อโรคไวต่อยาด้านจุลชีพชนิดอื่นเนื่องจากไม่มีประสบการณ์ใช้ยาอื่น จึงขาดความมั่นใจ การ

จัดอบรมให้ความรู้แก่แพทย์อย่างต่อเนื่อง อาจช่วยให้แพทย์มีความมั่นใจในการใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่คุ้นเคยเพิ่มขึ้น

กรณีที่ยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยาหลังจากผู้ให้ข้อมูลใช้ยาต้านจุลชีพชนิดอื่นเป็นเวลา 48-72 ชั่วโมงแล้ว ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น ผู้ให้ข้อมูลจึงคิดว่ายาไม่ครอบคลุมเชื้อหรือเชื้อดื้อต่อยา จึงเปลี่ยนยาเป็น meropenem อย่างไรก็ตามก็มีปัจจัยอื่น ๆ ที่ควรพิจารณาก่อนที่จะตัดสินใจเปลี่ยนยา ได้แก่ ขนาดยาต้านจุลชีพที่ให้อาจไม่เพียงพอ เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤตหรือมีภาวะช็อก จำเป็นต้องใช้ยาในขนาดที่สูงขึ้นกว่าปกติ (26) หรือผู้ป่วยอาจไม่ได้ติดเชื้อแบคทีเรีย (20)

กรณีที่ทราบผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยาและให้ยาต้านจุลชีพชนิดอื่นตามผลความไวของเชื้อ แต่อาการผู้ป่วยไม่ดีขึ้นหลังจากนั้น ก็มีปัจจัยหลายอย่างที่ต้องพิจารณาร่วมด้วย ได้แก่ 1. การเก็บตัวอย่างส่งตรวจที่ไม่เหมาะสม ทำให้เชื้อที่เพาะได้ไม่ใช่เชื้อก่อโรคที่แท้จริง แต่เป็นเชื้อที่ปนเปื้อน 2. การที่เชื้อสร้างไบโอฟิล์ม ทำให้การซึมผ่านของยาต้านจุลชีพไปยังเชื้อลดลง ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ใส่สายสวน (catheter) เป็นเวลานาน 3. ขนาดยาหรือวิธีการบริหารยาที่ไม่เหมาะสม ทำให้ระดับยาในเลือดไม่เพียงพอต่อการฆ่าเชื้อ ดังนั้นทีมคณะกรรมการสหสาขาวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง เช่น คณะกรรมการควบคุมเชื้อดื้อยา ควรติดตามการปฏิบัติที่หน้างานเพื่อหาทางแก้ไขให้ตรงประเด็น

ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาต้านจุลชีพกลุ่มเบต้าแลคแตม เช่น cephalosporin การแพ้ยา cephalosporin นั้นเกิดเฉพาะกลุ่มยาที่มีโครงสร้างเหมือนกันเท่านั้น ยากลุ่ม cephalosporin ที่มีโครงสร้างคล้ายกันในโรงพยาบาลแห่งนี้มีเพียง 1 คู่ คือ ceftriaxone และ cefotaxime (27) ถ้าอาการแพ้ยาของผู้ป่วยไม่ได้รุนแรง อาจพิจารณาให้ยา cephalosporin ชนิดอื่นก่อน meropenem ดังนั้นคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดควรปรับปรุงเกณฑ์การใช้ meropenem กรณีทราบผลการเพาะเชื้อและความไวของเชื้อให้ชัดเจนยิ่งขึ้น

การศึกษาครั้งนี้พบว่า ระยะเวลาการรักษาส่วนใหญ่ คือ 7-14 วัน ระยะเวลาการรอผลการทดสอบความไวของเชื้อใช้เวลาอย่างน้อย 3-4 วัน กรณีที่แพทย์ต้องการให้ยา 7 วัน จึงให้ meropenem จนครบระยะเวลาการรักษา จึงไม่ได้ปรับไปใช้ยาต้านจุลชีพชนิดออกฤทธิ์แคบ ดังนั้นทีมคณะกรรมการสหสาขาวิชาชีพควรร่วมกันวางระบบการ

รายงานผลเพาะเชื้อโดยเฉพาะผลการเพาะเชื้อจากเลือด รวมถึงการประกันคุณภาพส่งตรวจ ผู้บริหารควรสนับสนุนเครื่องเพาะเลี้ยงเชื้ออัตโนมัติซึ่งเครื่องชนิดนี้สามารถลดระยะเวลาการรอคอยผลเชื้อ รวมถึงระบุชนิดของเชื้อก่อโรค โดยไม่ต้องอาศัยความชำนาญของนักจุลชีววิทยาที่ปฏิบัติงาน และควรสนับสนุนทุนเฉพาะทางด้านโรคติดเชื้อแก่แพทย์ เภสัชกร นักเทคนิคการแพทย์ และพยาบาล เพื่อให้มีการจัดตั้งทีมทบทวนการสั่งใช้ยาและการให้ความเห็นการใช้ยา ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาควรจัดทำรายงานความไวของเชื้อในโรงพยาบาลที่มีรายละเอียดสมบูรณ์อย่างสม่ำเสมอเป็นประจำทุกปี เพื่อให้การสั่งยากรณีที่ทราบผลเพาะเชื้อและความไวของเชื้อมีความเหมาะสมตามบริบทของโรงพยาบาลและขยายเวลาให้บริการนอกเวลาราชการเพื่อให้รายงานผลได้รวดเร็วยิ่งขึ้น

ผู้ให้ข้อมูลส่วนใหญ่ให้ยา meropenem ในภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ และโรคอื่นๆ โดยไม่มีขนาดโดส และใช้ขนาดพยาง 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ยกเว้นเยื่อหุ้มสมองอักเสบให้ยาขนาดพยาง 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ซึ่งในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง และมีภาวะการทำงานของไตปกติ เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤตหรือมีภาวะช็อก มีเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไป ควรให้ยาในขนาดโดสเป็น 2 กรัม เพื่อให้ระดับยาในเลือดและระดับยาที่ตำแหน่งการติดเชื้อสูงเพียงพอที่จะทำลายเชื้อก่อโรค และเพิ่มความสามารถในการทำลายเชื้อ รวมทั้งบริหารยาต้านจุลชีพกลุ่มเบต้าแลคแตม แบบหยดเข้าหลอดเลือดอย่างช้าๆ 3-4 ชั่วโมง เพื่อให้ระดับยาในเลือดสูงกว่าระดับยาต่ำสุดที่จะทำลายเชื้อก่อโรค (minimum inhibitory concentration; MIC) ได้นานพอ (28)

จุดเด่นของการศึกษานี้ คือ เป็นการวิจัยโดยการสัมภาษณ์เชิงลึกทำให้ทราบรายละเอียดและประเด็นต่าง ๆ เกี่ยวกับการพิจารณาการเลือกใช้ยาของแพทย์ ความคิดและความรู้สึกของแพทย์ที่สั่งยาโดยตรง รวมทั้งปัญหาและอุปสรรคที่มีผลต่อการปฏิบัติงานของแพทย์ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ คือ ผู้ให้ข้อมูลไม่สามารถจดจำผู้ป่วยที่รักษาได้หมด จึงอาจให้เหตุผลในการตัดสินใจไม่ครบถ้วนทุกประเด็น

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

การศึกษาครั้งนี้พบว่า แพทย์ส่วนใหญ่ใช้ meropenem เพราะหวังผลลัพธ์การรักษาที่ดี ทั้งในกรณี

ยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและความไวของเชื้อ และทราบผลทดสอบความไวของเชื้อ การสั่งยาที่ไม่ตรงตามเกณฑ์ในบางประเด็นเหมาะสมสอดคล้องตามหลักฐานเชิงประจักษ์ แต่ถูกประเมินว่าไม่ตรงตามเกณฑ์เนื่องจากเกณฑ์ที่ไม่ชัดเจน และบางครั้งการสั่งยาของแพทย์ที่ไม่ตรงตามเกณฑ์ ก็ไม่สอดคล้องกับหลักฐานเชิงประจักษ์ ดังนั้นคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดควรปรับเกณฑ์การสั่งยา meropenem ให้ชัดเจนยิ่งขึ้น ทั้งกรณีที่ทราบและไม่ทราบผลความไวของเชื้อต่อยา โดยใช้หลักฐานเชิงประจักษ์ที่สอดคล้องกับความชุกของเชื้อ และรายงานร้อยละของเชื้อที่ไวต่อยาในโรงพยาบาล รวมทั้งกำหนดแนวทางการใช้ยาขนาดโดสกรณีที่ติดเชื้อรุนแรง และกำหนดระยะเวลาในการรักษา

ลักษณะการสั่งยาของผู้ให้ข้อมูล พบว่าผู้ให้ข้อมูลส่วนใหญ่สั่งยา meropenem โดยใช้ข้อมูลทางคลินิก และผลรายงานทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา ซึ่งความไม่เชื่อมั่นในผลรายงานทางห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยา และระยะเวลารอคอยผลเพาะเชื้อที่ล่าช้า เป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการสั่งยา meropenem จึงควรประกันคุณภาพของมาตรฐานการปฏิบัติงานที่ครอบคลุมตั้งแต่ การเก็บส่งส่งตรวจเพื่อเพาะเชื้อ การรายงานผลชนิดและความไวของเชื้อ และวางระบบรายงานผลความไวของเชื้อแก่แพทย์ ผู้บริหาร ควรสนับสนุนเครื่องเพาะเลี้ยงเชื้ออัตโนมัติ ซึ่งนอกจากจะช่วยลดระยะเวลาการรอคอยผลความไวเชื้อ ยังช่วยระบุเชื้อก่อโรคแทนการทำย้อมสีแกรม และผลความไวของเชื้อต่อยาด้วย และสนับสนุนทุนเฉพาะทางด้านโรคติดเชื้อแก่บุคลากรที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้มีผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ และก่อตั้งทีมทบทวนการสั่งยาในอนาคต ผู้เกี่ยวข้องควรจัดทำรายงานร้อยละของเชื้อที่ไวต่อยาจำแนกตามแผนการรักษา (หอผู้ป่วยวิกฤตหรือหอผู้ป่วยทั่วไป) และจำแนกตามสิ่งส่งตรวจ (เลือด เสมหะ หรือปัสสาวะ) เพื่อให้การเลือกยาในกรณีที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อและความไวต่อยาเป็นไปอย่างเหมาะสมตามบริบทของโรงพยาบาล

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณแพทย์ทุกท่านที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้ และขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาล หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม ตลอดจนเภสัชกรผู้รับผิดชอบงานประเมินการใช้ยา พยาบาลประจำหอผู้ป่วย และนักเทคนิคการแพทย์ ที่ให้ความร่วมมือในการวิจัยครั้งนี้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Ofori-Asenso R, Agyeman A. Irrational use of medicines-A summary of key concepts. *Pharmacy* 2016; 4:35. doi: 10.3390/pharmacy4040035.
2. 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: 742–50.
3. Katesomboon N, Manomyittikarn T, Limpananon K. Consumption situations. In: Sirisinsuk Y, Pengsuparp T, editors. *Drug system situations 2012-2016*. Bangkok: Thaidrugwatch; 2018. p. 64–9.
4. Anon. Antimicrobial resistance, crisis and solutions for Thai society. *HSRI Forum* 2012; 1: 3–6.
5. 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* 2013; 6: 352–60.
6. Junkunapas P, Bunyarit P, Prapasoe N, Sreesupan W, Leungreungrong P. AMR hospital management guideline. Nonthaburi: Health Administration Division; 2016.
7. Høgli JU, Garcia BH, Skjold F, Skogen V, Småbrekke L. An audit and feedback intervention study increased adherence to antibiotic prescribing guidelines at a Norwegian hospital. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 96. doi: 10.1186/s12879-016-1426-1.
8. Bos JM, Natsch S, van den Bemt PMLA, Pot JLW, Nagtegaal JE, Wieringa A, et al. A multifaceted intervention to reduce guideline non-adherence among prescribing physicians in Dutch hospitals. *Int J Clin Pharm* 2017; 39: 1211–9.
9. Ananwatanakit M, Usayaporn S, Tantawichien T, Puttillerpong C, Pengsuparp T. Effects of pharmacist participation in an antimicrobial stewardship program on appropriate antibiotic use. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal* 2015; 10: 1–9.

10. Pulcini C, Botelho-Nevers E, Dyar OJ, Harbarth S. The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 963–72.
11. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 51–77.
12. Lew KY, Ng TM, Tan M, Tan SH, Lew EL, Ling LM, et al. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1219-25. doi: 10.1093/jac/dku479.
13. National Drug System Development Committee. National list of essential medicines [online]. 2018 [cited Sep 21, 2019]. Available from: www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/New/nlem2561.PDF
14. Farsad BF, Hadavand N, Kopaiee HS, Shekari F. Carbapenems, linezolid, teicoplanin utilization evaluation in a large teaching based hospital (Shahid Rajaie Heart Center, Tehran): A quality improvement study. *Biomed Pharmacol J* 2016; 9: 525–32.
15. Salehifar E, Shiva A, Moshayedi M, Kashi T, Chabara A. Drug use evaluation of meropenem at a tertiary care university hospital: A report from Northern Iran. *J Res Pharm Pract* 2015; 4: 222-25.
16. Sanhoury OM, Eldalo AS. Evaluation of meropenem utilization in intensive care unit in Sudan. *Int J Clin Pharmacol Pharmacother*. 2016; 1: 106. doi:10.15344/2456-3501/2016/106
17. Kaengklang S. Drug use evaluation of parenteral imipenem/cilastatin, meropenem, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam and levofloxacin for in-patient at Nongkhai hospital [master thesis]. Khon Kaen: Khon Kaen University; 2011.
18. Holloway KA. Promoting the rational use of antibiotics. *Regional Health Forum* 2011; 15: 122–30.
19. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 156–67.
20. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleve Clin J Med* 2020; 87: 53–64.
21. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304–77.
22. Hussein K, Bitterman R, Shofty B, Paul M, Neuberger A. Management of post-neurosurgical meningitis: narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 621–8.
23. Kim B-N, Peleg AY, Lodise TP, Lipman J, Li J, Nation R, et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter species*. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 245–55.
24. Moraes RB, Guillén JAV, Zabaleta WJC, Borges FK. De-escalation, adequacy of antibiotic therapy and culture positivity in septic patients: an observational study. *Rev Bras Ter Intensiva* [online]. 2016 [cited Apr 14, 2020]. Available from: www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20160044
25. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 960-7. doi: 10.1016/j.cmi.2016.05.023.
26. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med* 2013; 39: 2070–82.
27. Yuson CL, Katelaris CH, Smith WB. Cephalosporin allergy label is misleading. *Aust Prescr* 2018; 41: 37–41.

28. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med* 2013; 39: 2070–82.