

ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยและค่ายาที่เกิดขึ้นของการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาต้านจุลชีพ กลุ่มฟลูออโรควิโนโลนจากยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นยารับประทานในผู้ป่วยผู้ใหญ่

สุภัทธานา ต้นประยูร¹, ภิญญา รัตนอำมพวัลย์², ชาญกิจ พุฒิเลพงษ์³

¹นิสิตเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

²ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

³ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลลัพธ์เรื่องระยะเวลาการได้รับยาฉีด ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และค่ายาต้านจุลชีพของการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนจากยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นยารับประทาน

วิธีการ: การศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยในโรงพยาบาลศิริราช ระหว่างเดือนมกราคม ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 ตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยในอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำชนิดใดชนิดหนึ่งใน 3 ชนิด ได้แก่ levofloxacin ciprofloxacin และ moxifloxacin ผู้ที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและออกที่กำหนด ถูกสุ่มเลือกแบบเป็นระบบออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา (conversion group: CON) และกลุ่มที่ไม่ปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา (non-conversion group: NCON) การศึกษาเปรียบเทียบผลลัพธ์และค่ายาระหว่าง 2 กลุ่ม **ผลการวิจัย:** ผู้ป่วย 360 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม CON และกลุ่ม NCON 157 ราย และ 203 ราย ตามลำดับ อัตราการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา คือ ร้อยละ 43.6 กลุ่ม CON มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการได้รับยาฉีดน้อยกว่ากลุ่ม NCON คือ 4 วัน และ 8 วัน ตามลำดับ ($P < 0.001$) มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลน้อยกว่ากลุ่ม NCON คือ 10 และ 28 วัน ตามลำดับ ($P < 0.001$) และมีค่ามัธยฐานของค่ายาต้านจุลชีพทั้งหมดน้อยกว่ากลุ่ม NCON คือ 1,876 และ 3,105 บาท ตามลำดับ ($P < 0.001$) **สรุป:** อัตราการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนค่อนข้างต่ำ อย่างไรก็ตาม กลุ่ม CON สามารถลดระยะเวลาการได้รับยาฉีด ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และลดค่ายาต้านจุลชีพลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ: การปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา ฟลูออโรควิโนโลน ยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นยารับประทาน ระยะเวลาการได้รับยาฉีด ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล ค่ายา

รับต้นฉบับ: 6 ก.ค. 2563, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 11 ส.ค. 2563, รับลงตีพิมพ์: 19 ส.ค. 2563

ผู้ประสานงานบทความ: ชาญกิจ พุฒิเลพงษ์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 E-mail: Chankit.P@chula.ac.th

Patient Related Outcomes and Drug Costs on Conversion from Intravenous to Oral Administration of Fluoroquinolones in Adult Patients

Sumunthana Tunprayoon¹, Pinyo Rattanaumpawan², Chankit Puttilerpong³

¹ Master of Pharmacy Student, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

² Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

³ Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Abstract

Objective: To study outcomes of conversion from intravenous to oral administration of fluoroquinolones in term of treatment duration with injection drugs, length of stay in hospital and drug costs. **Methods:** The study retrospectively collected the data from patient medical records in Siriraj Hospital between January and December 2018. Subjects were patients aged 18 and over who received one of three intravenous fluoroquinolones including levofloxacin, ciprofloxacin and moxifloxacin. Those eligible according to inclusion and exclusion criteria were systematically randomized into two groups i. e. , those with the conversion (CON) and those with non-conversion (NCON). The study compared outcomes and drug costs between two groups. **Results:** 360 patients were allocated into the CON and NCON groups with the sample of 157 patients and 203 patients, respectively. Conversion rate of drug administration was 43.6%. Median duration of treatment with injection drug in the CON group was less than that of the NCON group (4 and 8 days, respectively, $P < 0.001$). Median length of stay of the CON group was less than that in the NCON group (10 and 28 days, respectively, $P < 0.001$). Moreover, median antimicrobial cost in the CON group was less than that of the NCON group (1,876 and 3,105 baht, respectively, $P < 0.001$). **Conclusions:** The rate of conversion from intravenous to oral administration of fluoroquinolones was relatively low. However, the CON group showed statistically significant reduction of duration of treatment with injections, length of stay and antimicrobial cost.

Keywords: change of route of drug administration, fluoroquinolone, conversion from intravenous to oral administration, duration of injection drug, length of stay, drug costs

บทนำ

การใช้ยาต้านจุลชีพทั่วโลกมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นรวมทั้งประเทศไทย การใช้ยาต้านจุลชีพที่เพิ่มขึ้นพบว่าเป็นการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมและเกินความจำเป็น ซึ่งการใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสมนี้พบในสถานพยาบาลทุกระดับของประเทศ แม้แต่โรงเรียนแพทย์ก็พบการใช้ยาต้านจุลชีพไม่สมเหตุผลสูงถึงร้อยละ 25-91 (1-3) ปัญหานี้นำไปสู่การเกิดปัญหาเชื้อดื้อยาตามมา ในปี พ.ศ. 2550 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย (Infectious Disease Society of America: IDSA) และสมาคมระบาดวิทยาสุขภาพทางการแพทย์ (Society for healthcare Epidemiology of America: SHEA) ได้ออกแนวทางของระบบสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล (Antimicrobial Stewardship Program: ASP) ขึ้น สำหรับการดำเนินงานในโรงพยาบาล (4) และปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันในปี พ.ศ. 2559 (5) เพื่อเพิ่มความเหมาะสมในการใช้ยา ลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ลดการเกิดปัญหาเชื้อดื้อยา และลดค่าใช้จ่ายในการรักษา สำหรับประเทศไทย มีการกำหนดนโยบายด้านเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพขึ้นในปี พ.ศ. 2560 และกำหนดแผนยุทธศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาอย่างเหมาะสม (6) โดยสนับสนุนให้มีการนำระบบ ASP มาใช้ในสถานพยาบาลแต่ละแห่ง

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคติดเชื้อ ส่วนใหญ่จะเริ่มรักษาด้วยยาต้านจุลชีพชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ เพื่อต้องการให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว และมีระดับยาที่สูงเพียงพอ ณ ตำแหน่งที่ติดเชื้อ การได้รับยาในรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการบริหารยาได้มากกว่า ทำให้ผู้ป่วยต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น และมีค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลที่เพิ่มขึ้นด้วย (7) ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคประเทศสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) ได้แนะนำกระบวนการหรือการดำเนินการของ ASP ไว้หลายรูปแบบ (8) แนวทางหนึ่งของระบบ ASP ที่น่าจะช่วยแก้ปัญหาดังกล่าวได้ คือ การปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาจากยาแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นยาแบบรับประทาน (intravenous to oral conversion) ซึ่งเป็นแนวทางที่ง่ายและสามารถทำได้อย่างปลอดภัย หากคัดเลือกผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม (9) นอกจากนี้ถึงแม้ถึงสภาวะของผู้ป่วยแล้ว ชนิดของยาต้านจุลชีพก็มีความสำคัญ ปัจจุบันยาต้าน

จุลชีพมีหลายกลุ่ม แต่ละกลุ่มมีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่แตกต่างกัน ในการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาต้องคำนึงถึงค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยารับประทานเป็นสำคัญ ถ้ายาต้านจุลชีพชนิดรับประทานมีค่าชีวประสิทธิผลสูง เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกดูดซึมได้ใกล้เคียงกับยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (7, 10) จึงทำให้มีความมั่นใจในประสิทธิผลของยาในการรักษาโรคติดเชื้อ เช่น ยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนในรูปแบบยารับประทาน มีค่าชีวประสิทธิผลสูงถึงร้อยละ 80-99 (10, 11) ทำให้มีระดับยาในเลือดสูง ยาสามารถกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดี และยากกลุ่มนี้มีรูปแบบยาฉีดและยารับประทานเป็นยาชนิดเดียวกัน ดังนั้นน่าจะทำให้มีการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยากกลุ่มนี้ในอัตราที่สูง การศึกษาของ Belforti และคณะ (12) เปรียบเทียบผลลัพธ์ของการรักษาโรคปอดอักเสบชุมชนระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำกับกลุ่มที่ได้รับยาในรูปแบบรับประทาน ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่าผลลัพธ์ทางการรักษาจากการได้รับยาต้านจุลชีพรูปแบบรับประทานไม่แตกต่างจากการได้รับยาในรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ และยังไม่ได้ทำให้ผลลัพธ์การรักษาแย่ง

การศึกษาของ Park และคณะ (13) พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา (conversion group: CON) มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา (non-conversion group: NCON) คือ 10 และ 14.5 วัน ตามลำดับ ($P < 0.001$) และมีค่ามัธยฐานของมูลค่ายาต้านจุลชีพทั้งหมดของกลุ่ม CON ต่ำกว่ากลุ่ม NCON คือ 144,004 และ 219,341 วอน ตามลำดับ ($P < 0.001$) การศึกษาของ Berha และคณะ (11) พบว่า กลุ่ม CON มีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการได้รับยาฉีดน้อยกว่ากลุ่ม NCON คือ 2.80 ± 1.87 และ 8.50 ± 6.32 วัน ตามลำดับ ($P = 0.009$) และกลุ่ม CON มีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลน้อยกว่ากลุ่ม NCON คือ 9.0 ± 5.23 และ 13.45 ± 5.48 วัน ตามลำดับ ($P = 0.039$) ส่วนค่าใช้จ่ายด้านค่ายาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการศึกษาของ Shrayteh และคณะ (14) พบว่า กลุ่ม CON มีระยะเวลาการได้รับยาฉีดน้อยกว่ากลุ่ม NCON ($P < 0.001$) ส่วนค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล พบว่า ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.227$) แต่ละการศึกษาให้ผลที่ต่างกันเนื่อง จากการดำเนินงานที่แตกต่างกันของแต่ละสถานพยาบาล

โรงพยาบาลศิริราช เป็นโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์ขนาดใหญ่ระดับตติยภูมิ มีจำนวนเตียงรองรับผู้ป่วยประมาณ 2,200 เตียง แต่จำนวนเตียงยังคงไม่เพียงพอกับจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล มักมีอาการรุนแรง และจำเป็นต้องได้รับการรักษาเบื้องต้นด้วยยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ซึ่งยาต้านจุลชีพเป็นหนึ่งในกลุ่มยาที่มีการสั่งใช้ค่อนข้างมาก หากสามารถปรับเปลี่ยนจากยาฉีดเป็นยารับประทานได้จะทำให้ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้เร็วขึ้น ทำให้จำนวนเตียงผู้ป่วยว่างเพียงพอที่จะรองรับผู้ป่วยรายอื่นที่มีความจำเป็นต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาได้ด้วย โรงพยาบาลศิริราชยังไม่เคยมีการศึกษาเรื่องผลลัพธ์ของการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา และยังมีไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนในเรื่องนี้ ผู้วิจัยจึงสนใจเก็บข้อมูลเบื้องต้นเพื่อศึกษาถึงผลลัพธ์ของการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาด้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เนื่องจากเป็นยาในกลุ่มที่มีการสั่งใช้ปริมาณมากในโรงพยาบาลศิริราช เป็นอันดับ 4 รองจากยาในกลุ่มเซฟาโลสปอริน เพนิซิลลิน และคาร์บาพีเนม ตามลำดับ และข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพแห่งชาติ (NARST) ปี พ.ศ. 2562 ของประเทศไทย พบว่า มีปัญหาเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยากลุ่มนี้เพิ่มมากขึ้น (15) ทั้งนี้เนื่องมาจากการใช้ยาด้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนที่ไม่เหมาะสมและเกินความจำเป็น (16-19) นอกจากนี้ การศึกษาแบบนาร์รองที่เก็บข้อมูลการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนของโรงพยาบาลศิริราช ในเดือนมกราคม พ.ศ. 2562 พบว่า อัตราการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาต่อการไม่ปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา คิดเป็นสัดส่วน 1:2 รวมทั้งราคายาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำของยาในกลุ่มนี้ในโรงพยาบาลศิริราชสูงกว่ายารับประทานค่อนข้างมาก จึงเป็นที่มาของการศึกษาถึงผลลัพธ์ของการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาของยาในกลุ่มนี้ การศึกษานี้เก็บข้อมูลผู้ป่วยทุกกลุ่มโรคที่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เพื่อต้องการทราบสถานการณ์ของการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาของกลุ่มนี้ของทุกแผนกในโรงพยาบาล และเปรียบเทียบผลลัพธ์เรื่องระยะเวลาการได้รับยาฉีด ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และค่ายาด้านจุลชีพ ข้อมูลที่ได้น่าจะเป็นประโยชน์ในการช่วยสนับสนุนให้มีการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาด้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนของโรงพยาบาลมากขึ้น รวมทั้งช่วยสนับสนุนระบบ ASP ของโรงพยาบาล

ซึ่งเป็นหนึ่งในแผนยุทธศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาอย่างเหมาะสม

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบตัดขวาง โครงสร้างการวิจัยได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เมื่อวันที่ 31 มกราคม พ.ศ. 2563 (COA no. Si 098/2020)

ตัวอย่าง

ตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยในของโรงพยาบาลศิริราช ระหว่างวันที่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 เกณฑ์การคัดเลือก ได้แก่ เป็นผู้ป่วยในอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ได้รับการรักษาด้วยยาด้านจุลชีพรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนชนิดใดชนิดหนึ่งใน 3 ชนิด ได้แก่ levofloxacin ciprofloxacin และ moxifloxacin อย่างน้อยหนึ่งครั้ง เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนในข้อบ่งใช้สำหรับป้องกันการติดเชื้อจากการผ่าตัด เนื่องจากได้รับยาด้านจุลชีพชนิดฉีดเป็นระยะเวลาสั้น คือ ไม่เกิน 48 ชั่วโมง แล้วหยุดยา

ขนาดตัวอย่างคำนวณจากทุกวัตถุประสงค์ของการศึกษา วัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบมูลค่ายาด้านจุลชีพระหว่างกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่ม ต้องใช้จำนวนตัวอย่างมากที่สุด การศึกษาของ Park และคณะ (13) พบว่า ค่ามัธยฐานของมูลค่ายาด้านจุลชีพในกลุ่ม CON และกลุ่ม NCON เท่ากับ 144,004 วอน (IQR: 114,516 - 183,826.5) และ 219,341 วอน (IQR: 182,329.5 - 366,622.5) ตามลำดับ ข้อมูลดังกล่าวน่าจะการแจกแจงแบบไม่ปกติ ดังนั้น สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมคือ สูตรสำหรับสถิติ Mann-Whitney U test โดยกำหนดค่ามาตรฐาน (standard normal) เท่ากับ 1.96 ระดับนัยสำคัญ 0.05 และอำนาจการทดสอบ $(1 - \beta)$ เท่ากับ ร้อยละ 90 การคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยโปรแกรม nQuery ได้จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 360 ราย

การดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยสืบค้นประชากรเป้าหมายโดยดึงข้อมูลจากประวัติการสั่งจ่ายยาด้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำของแผนกผู้ป่วยใน ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.

2561 จากนั้นคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าและออกจากการศึกษา เมื่อได้จำนวนผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกแล้ว ทำการเรียงลำดับผู้ป่วยตามหมายเลขของผู้ป่วยใน (admission number) และทำการสุ่มตัวอย่างแบบเป็นระบบ (systematic sampling) เนื่องจากการสุ่มแบบนี้มีการกำหนดกรอบประชากรที่ชัดเจน และสามารถถดถอยในการเลือกตัวอย่างได้ เมื่อได้จำนวนผู้ป่วยครบ 360 รายตามที่คำนวณไว้ ผู้วิจัยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม CON และกลุ่ม NCON ในการศึกษานี้ไม่ได้แบ่งกลุ่มตัวอย่างให้เท่ากันทั้งสองกลุ่มตั้งแต่เริ่มแรก เนื่องจากต้องการทราบข้อมูลอัตราการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนในช่วงที่ผ่านมาด้วย

หลังจากนั้นเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน อิเล็กทรอนิกส์ และบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ซึ่งแบ่งเป็น 4 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ แผนกที่รับผู้ป่วยเข้ารับการรักษาพยาบาล โรคประจำตัว ประวัติแพ้ยา แหล่งที่มาของการติดเชื้อ ตำแหน่งที่สงสัยว่าติดเชื้อ ประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา ส่วนที่ 2 ข้อมูลการบริหารยาต้านจุลชีพ เช่น ชนิดของยาต้านจุลชีพที่ได้รับ ระยะเวลาการได้รับยา ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ยาที่อาจมีผลลดการดูดซึมยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน ส่วนที่ 3 ข้อมูลมูลค่ายาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนที่ผู้ป่วยได้รับ และส่วนที่ 4 ข้อมูลการส่งตรวจผลเพาะเชื้อ

ในการศึกษานี้ ผู้วิจัยเป็นผู้เก็บข้อมูลแต่เพียงผู้เดียว ภายหลังจากบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยแล้ว จะมีขั้นตอนการตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูลที่บันทึก โดยการตรวจสอบทวนซ้ำกับเวชระเบียนผู้ป่วยอีกครั้ง เพื่อลดความไม่ถูกต้องของข้อมูล (information bias) รวมทั้งมีการตรวจสอบความถูกต้องในการลงข้อมูลก่อนที่จะวิเคราะห์ซ้ำอีกครั้ง

นิยามศัพท์เฉพาะ

ในการศึกษานี้ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่วันที่เข้ามารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจนถึงวันที่ออกจากโรงพยาบาล ส่วนค่ายาต้านจุลชีพ หมายถึง ค่ายาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนที่ผู้ป่วยได้รับ คัดรวมมูลค่าการรักษาทั้งยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำและยารับประทานจากราคาขายตามบัญชีรายการยาโรงพยาบาลศิริราช

จำนวนวันในการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่ลดลง (bed-days saved) หมายถึง จำนวนวันเมื่อผู้ป่วยได้รับการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาจากยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นยารับประทานแล้วสามารถกลับไปรับประทานยาที่บ้านได้ โดยนับจำนวนวันตั้งแต่วันที่ได้ออกจากโรงพยาบาลจนถึงวันที่ยาต้านจุลชีพครบระยะเวลาของการรักษา

การติดเชื้อจากชุมชน หมายถึง การได้รับเชื้อจุลชีพจากชุมชนก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยอาจเกิดอาการและอาการแสดงขณะอยู่ในชุมชน หรือเมื่อเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลไม่เกิน 48 ชั่วโมง (20) ส่วนการติดเชื้อในโรงพยาบาล หมายถึง การได้รับเชื้อจุลชีพที่เกิดขึ้นหลังจากเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่า 48 ชั่วโมงขึ้นไป โดยที่ก่อนหน้าผู้ป่วยไม่มีอาการหรืออาการแสดงของการติดเชื้อนั้นมาก่อน (20)

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS statistics version 23.0 (SPSS. Co., Ltd, Bangkok Thailand) ดังนี้ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย และผลการศึกษากرณีเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ นำเสนอเป็น ความถี่และร้อยละ ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณ นำเสนอด้วยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ หรือนำเสนอด้วยค่ามัธยฐานและค่าพิสัยควอไทล์ กรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ สำหรับการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลเชิงกลุ่ม ระหว่างกลุ่ม CON และกลุ่ม NCON ใช้สถิติ Chi-square หรือสถิติ Fisher's exact test และสำหรับข้อมูลต่อเนื่อง ใช้สถิติ Independent t-test กรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ หรือใช้สถิติ Mann-Whitney U test กรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติ 0.05 นอกจากนี้ ในส่วนของผลลัพธ์ของการศึกษา ได้แก่ ระยะเวลาการได้รับยาฉีด ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และค่ายาต้านจุลชีพ ซึ่งเป็นข้อมูลต่อเนื่อง จะควบคุมปัจจัยกวนต่าง ๆ ด้วยสถิติการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นพหุคูณ (multiple linear regression)

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยผ่านเกณฑ์การคัดเข้าจำนวน 1,604 ราย ผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษา 687 ราย คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพฟลูออโรควิโนโลนในข้อบ่งใช้สำหรับป้องกัน การติดเชื้อในการผ่าตัด 548 ราย และมีข้อมูลไม่ครบถ้วน

สมบุรณ์ 139 ราย เมื่อสุ่มตัวอย่างแบบเป็นระบบมา 360 ราย พบว่าเป็นผู้ป่วยกลุ่ม CON 157 ราย และผู้ป่วยกลุ่ม NCON 203 ราย ดังแสดงในรูปที่ 1

กลุ่ม CON และกลุ่ม NCON ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$) ในตัวแปรเพศ อายุ โรคประจำตัว ประวัติแพ้ยา ประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพ ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา ข้อบ่งชี้ของการให้ยาด้านจุลชีพ และยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วยซึ่งมีผลลดการดูดซึมยาด้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน แต่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องแผนกที่รับผู้ป่วยเข้ารักษา ($P=0.001$) สถานะผู้ป่วยตอนจำหน่าย แหล่งที่มาของการติดเชื้อ ตำแหน่งที่สงสัยว่าติดเชื้อ ชนิดยาด้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน รูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำที่ได้รับ และยาด้านจุลชีพกลุ่มอื่นที่ได้รับร่วม มีความแตกต่างกัน ($P<0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 1

ข้อมูลการส่งตรวจผลเพาะเชื้อ พบว่า การส่งตรวจผลเพาะเชื้อ ผลเพาะเชื้อเป็นบวก และการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย ระหว่างกลุ่ม CON และกลุ่ม NCON ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 1

กลุ่ม CON มีการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาจากยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นยารับประทานชนิดเดียวกัน (sequential therapy) มากที่สุด ร้อยละ 93 รองลงมาเป็นการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาจากยาฉีดชนิดออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อก่อโรคกว้าง เป็นยารับประทานชนิดออกฤทธิ์

แคบลง (step down or streamline therapy) และการปรับเปลี่ยนจากยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นยารับประทานต่างชนิดกัน แต่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อก่อโรคเดิม (switch therapy) ร้อยละ 6 และร้อยละ 1 ตามลำดับ โดยยาด้านจุลชีพที่ไม่ใช่ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนชนิดรับประทานที่ได้รับการปรับเปลี่ยน ได้แก่ amoxycillin/clavulanate, dicloxacillin, cefdinir, cephalexin, cotrimoxazole และ nitrofurantoin ดังแสดงในรูปที่ 2

ผลลัพธ์ของการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา

กลุ่ม CON และกลุ่ม NCON มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการได้รับยาด้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ เท่ากับ 4 วัน และ 8 วัน ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) ส่วนระยะเวลาการได้รับยาด้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนทั้งหมดระหว่างกลุ่ม CON และกลุ่ม NCON มีค่ามัธยฐาน 12 และ 8 วัน ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$)

กลุ่ม CON มีระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่สั้นกว่ากลุ่ม NCON โดยมีค่ามัธยฐาน 10 วัน และ 28 วัน ตามลำดับ ซึ่งพบว่ามีมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) นอกจากนี้ พบว่ากลุ่ม CON สามารถลดระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลลงได้ โดยมีค่ามัธยฐาน 5 วัน อย่างไรก็ตามกลุ่ม NCON มีผู้ป่วย 4 รายที่สามารถลดระยะเวลาการ



รูปที่ 1. จำนวนผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกเข้าศึกษา

ตารางที่ 1. ข้อมูลลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลลักษณะทั่วไป	การปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา, จำนวน (ร้อยละ)			P
	ปรับเปลี่ยน (n = 157)	ไม่ปรับเปลี่ยน (n = 203)	รวม (n = 360)	
เพศ				0.277 ¹
ชาย	81 (51.6)	93 (45.8)	174 (48.3)	
หญิง	76 (48.4)	110 (54.2)	186 (51.7)	
อายุ, มัชยฐาน (ค่าพิสัยควอไทล์) (ปี)	69 (55-78.5)	71 (81-59)	70 (56.3-80)	0.132 ²
อายุ < 60 ปี	48 (30.6)	52 (25.6)	100 (27.8)	0.298 ¹
อายุ ≥ 60 ปี	109 (69.4)	151 (74.4)	260 (72.2)	
แผนกที่รับผู้ป่วยเข้า				0.001 ¹
รักษา อายุรกรรม	88 (56.1)	144 (70.9)	232 (64.4)	
ศัลยกรรม	40 (25.5)	27 (13.3)	67 (18.6)	
กระดูกและข้อ	12 (7.6)	4 (2.0)	16 (4.4)	
อื่น ๆ ⁴	17 (10.8)	28 (13.8)	45 (12.5)	
สถานะผู้ป่วยตอนจำหน่าย				<0.001 ¹
รักษาหาย/อาการของโรคดีขึ้น	154 (98.1)	122 (60.1)	276 (76.7)	
ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษา	1 (0.6)	5 (2.5)	6 (1.7)	
เสียชีวิต	2 (1.3)	76 (37.4)	78 (21.7)	
โรคประจำตัว ⁵				0.229 ¹
ไม่มีโรคประจำตัว	21 (13.4)	19 (9.4)	40 (11.1)	
มีโรคประจำตัว	136 (86.6)	184 (90.6)	320 (88.9)	
- โรคเบาหวาน	52 (33.1)	81 (39.9)	133 (36.9)	0.186 ¹
- โรคความดันโลหิตสูง	83 (52.9)	121 (59.6)	204 (56.7)	0.201 ¹
- โรคไขมันในเลือดสูง	52 (33.1)	70 (34.5)	122 (33.9)	0.787 ¹
- โรคระบบทางเดินหายใจ	23 (6.14)	26 (12.8)	49 (6.13)	0.613 ¹
- โรคไตเรื้อรัง	28 (17.8)	61 (30.0)	89 (24.7)	0.008 ¹
- โรคหัวใจและหลอดเลือด	31 (19.7)	64 (31.5)	95 (26.4)	0.012 ¹
- โรคมะเร็ง	31 (19.7)	36 (17.7)	67 (18.6)	0.627 ¹
- อื่น ๆ ⁶	66 (42.0)	81 (39.9)	147 (40.8)	0.683 ¹
ประวัติแพ้ยา				0.516 ¹
ไม่มี	104 (66.2)	141 (69.5)	245 (68.1)	
มี	53 (33.8)	62 (30.5)	115 (31.9)	
แหล่งที่มาของการติดเชื้อ				<0.001 ¹
การติดเชื้อในโรงพยาบาล	66 (0.42)	148 (9.72)	214 (59.4)	
การติดเชื้อจากชุมชน	91 (0.58)	55 (1.27)	146 (40.6)	
ตำแหน่งที่สงสัยว่าติดเชื้อ				<0.001 ¹
ระบบทางเดินหายใจ	59 (37.6)	154 (75.9)	213 (59.2)	<0.001 ¹
ระบบทางเดินปัสสาวะ	29 (18.5)	19 (9.4)	48 (13.3)	0.012 ¹
ระบบเลือด	12 (7.6)	11 (5.4)	23 (6.4)	0.392 ¹

ตารางที่ 1. ข้อมูลลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (ต่อ)

ข้อมูลลักษณะทั่วไป	การปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา, จำนวน (ร้อยละ)			P
	ปรับเปลี่ยน (n = 157)	ไม่ปรับเปลี่ยน (n = 203)	รวม (n = 360)	
ระบบกระดูกและข้อ	8 (5.1)	2 (1.0)	10 (2.8)	0.024 ³
ระบบทางเดินอาหารและลำไส้	15 (9.6)	3 (1.5)	18 (5.0)	0.001 ³
แผลผ่าตัด	15 (9.6)	6 (3.0)	21 (5.8)	0.008 ¹
อื่น ๆ ⁷	19 (12.1)	8 (3.9)	27 (7.5)	0.004 ¹
ประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา				0.140 ¹
ไม่มี	125 (79.6)	148 (72.9)	273 (75.8)	
มี	32 (20.4)	55 (27.1)	87 (24.2)	
ข้อบ่งชี้ของการให้ยาต้านจุลชีพ				0.934 ¹
การรักษาที่ทราบผลเชื้อก่อโรค	112 (73.1)	144 (70.9)	256 (71.1)	
การรักษาที่ยังไม่ทราบผลเชื้อก่อโรค	45 (28.7)	59 (29.1)	104 (28.9)	
ชนิดยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน รูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำที่ได้รับ				<0.001 ¹
ลิโวฟลอกซาซิน	82 (52.2)	171 (84.2)	253 (70.3)	<0.001 ¹
ไซโปรฟลอกซาซิน	72 (45.9)	32 (15.8)	104 (28.9)	<0.001 ¹
มอกซิฟลอกซาซิน	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.8)	0.082 ³
ยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นที่ได้รับรวม				<0.001 ¹
ไม่มี	107 (2.68)	77 (37.9)	184 (51.1)	
มี	50 (31.8)	126 (62.1)	176 (48.9)	
ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วยและอาจมีผลลดการ ดูดซึมยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน				0.375 ¹
- ยาที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ	42 (26.8)	63 (31.0)	105 (29.2)	0.089 ¹
- ยาที่มีเหล็กเป็นส่วนประกอบ	23 (14.6)	44 (21.7)	67 (18.6)	0.644 ¹
- อื่น ๆ ⁸	26 (16.6)	30 (14.8)	56 (15.6)	1.000 ³
- อื่น ๆ ⁸	4 (2.5)	5 (2.5)	9 (2.5)	1.000 ³
การส่งตรวจผลเพาะเชื้อ	147 (93.6)	199 (98.0)	346 (96.1)	0.051 ³
ผลเพาะเชื้อเป็นบวก	101 (68.7)	143 (71.8)	244 (70.5)	0.218 ¹
การดื้อยาของเชื้อ (n=244)	20 (19.8)	44 (30.8)	64 (26.2)	0.055 ¹

1: ใช้สถิติ Pearson Chi-square test; 2: ใช้สถิติ Mann-Whitney U test; 3: ใช้สถิติ Fisher's exact test;

4: แผนกอื่น ๆ ที่รับผู้ป่วยเข้ารักษา ได้แก่ แผนกตาศัลยกรรม แผนกผู้ป่วยวิกฤต แผนกสูติศาสตร์-นรีเวชศาสตร์ แผนกรังสีรักษา แผนกเวชศาสตร์ฟื้นฟู และแผนกศัลยกรรมหัวใจ;

5: ผู้ป่วย 1 ราย อาจมีโรคประจำตัวได้มากกว่า 1 โรค;

6: โรคประจำตัวอื่น ๆ ได้แก่ โรคแพภูมิตัวเอง โรคไตที่ปลูกถ่ายไต โรคสมองเสื่อม โรคต่อมลูกหมากโต โรคไอบีไพรอยด์ โรคเกาต์ โรคไวรัสตับอักเสบบี โรคไวรัสตับอักเสบบี โรคข้ออักเสบ และโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง;

7: ตำแหน่งอื่น ๆ ที่สงสัยว่าติดเชื้อ ได้แก่ skin and soft tissue, EENT, Infective endocarditis, Jackson drain infection, CIED infection, epidural abscess, permanent catheter infection, fever unknown source;

8: ยาอื่นที่มีผลลดการดูดซึมยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน ได้แก่ zinc sulfate, cholestyramine และ sevelamer



รูปที่ 2. รูปแบบการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนจากยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นยารับประทาน

รักษาตัวในโรงพยาบาลได้ โดยได้รับยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำกลับไปฉีดต่อแบบ ผู้ป่วย นอก (outpatient parenteral antimicrobial therapy) ดังแสดงในตารางที่ 2

สำหรับค่ายาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำของกลุ่ม CON มีค่ามัธยฐาน 1,638 บาท (ค่าพิสัยควอไทล์ 819-2,772 บาท) ต่ำกว่าค่ามัธยฐานของมูลค่ายาฉีดกลุ่ม NCON 3,105 บาท (ค่าพิสัยควอไทล์ 1,885-4,347 บาท) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ส่วนมูลค่ายาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนทั้งหมดในรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำและยารับประทานของกลุ่ม CON และกลุ่ม NCON พบว่า มีค่ามัธยฐานของมูลค่ายาทั้งหมดเป็น 1,876 บาท (ค่าพิสัยควอไทล์ 921-2,847.5 บาท) และ 3,105 บาท (ค่าพิสัยควอไทล์ 1,885-4,347 บาท) ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) (ตารางที่ 3)

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารกับผลลัพธ์ด้านระยะเวลาการได้รับยาฉีด ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และค่ายาต้านจุลชีพ โดยใช้การถดถอยเชิงเส้นพหุคูณควบคุมตัวแปรกวน 7 ตัวแปร ได้แก่ การติดเชื้อที่ตำแหน่งระบบทางเดินหายใจ การติดเชื้อที่ตำแหน่งระบบทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อที่ตำแหน่งกระดูกและข้อ การติดเชื้อที่ระบบทางเดินอาหารและลำไส้ การติดเชื้อตำแหน่งแผลผ่าตัด การติดเชื้อในชุมชน และการไม่ได้รับยาต้านจุลชีพอื่นร่วม เนื่องจากการศึกษานี้เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยทุกกลุ่มโรค พบว่า การปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ด้านระยะเวลาการได้รับยาฉีด ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และค่ายาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) โดยสัมพันธ์กับการลดระยะเวลาการได้รับยาฉีด -3.27 วัน (95%CI -4.76 - -1.78, $P < 0.001$) การลดระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล -18.57 วัน (95%CI

ตารางที่ 2. ระยะเวลาการบริหารยา และระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลของตัวอย่าง

ผลลัพธ์	ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยควอไทล์)		P ¹
	กลุ่มที่ปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา (n = 157)	กลุ่มที่ไม่ปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา (n = 203)	
ระยะเวลาการบริหารยา			
ระยะเวลาการได้รับยาฉีด	4 (3-7)	8 (6-10)	<0.001
ระยะเวลาการได้รับยารับประทาน	7 (5-10)	0 (0-0)	<0.001
ระยะเวลาการได้รับยาต้านจุลชีพทั้งหมด	12 (8-17)	8 (6-10)	<0.001
ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล	10 (6-15)	28 (17-50)	<0.001
ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่ลดลง	5 (2-9)	0 (0-0)	<0.001

1: ใช้สถิติ Mann-Whitney U test

ตารางที่ 3. ค่ายาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนจำแนกตามการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา

ค่ายาต้านจุลชีพ (บาท)	ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยควอไทล์)		P ¹
	กลุ่มที่ปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา (n = 157)	กลุ่มที่ไม่ปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา (n = 203)	
ค่ายาฉีด	1,638 (819-2,772)	3,105 (1,885-4,347)	<0.001
ค่ายารับประทาน	39 (19.5-71.5)	0 (0-0)	<0.001
ค่ายาทั้งหมด	1,876 (921-2,847.5)	3,105 (1,885-4,347)	<0.001

1: ใช้สถิติ Mann-Whitney U test

-27.93- -9.21, P<0.001) และการลดมูลค่ายาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน -922.84 บาท (95%CI -1,707.86- -137.82, P=0.021) ดังแสดงในตารางที่ 4

การอภิปรายผล

การศึกษานี้พบว่า อัตราการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนของโรงพยาบาลศิริราชอยู่ที่ร้อยละ 43.6 ซึ่งเป็นอัตราที่ค่อนข้างต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Park และคณะ (13) ที่มีการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาสูงถึงร้อยละ 79.8 ทั้งนี้เนื่องมาจากการศึกษาของ Park และคณะ กำหนดเกณฑ์การปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาที่ชัดเจนร่วมกันระหว่างทีมแพทย์สาขาโรคติดเชื้อและเภสัชกร ซึ่งอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้มีความร่วมมือในการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยามากขึ้น ยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเป็นยาที่สามารถครอบคลุมเชื้อก่อโรคได้กว้าง และคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้มีค่าชีวประสิทธิผลที่ใกล้เคียงกันทั้งในรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำและยารับประทาน ทำให้สามารถปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาได้ง่าย แต่การศึกษา

นี้พบอัตราการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาของยากลุ่มนี้ค่อนข้างต่ำ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่โรงพยาบาลไม่มีการกำหนดแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนในเรื่องนี้ ถ้าหากมีการกำหนดนโยบายที่ชัดเจนอาจทำให้มีอัตราการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาเพิ่มมากขึ้น รวมทั้งอาจเป็นไปได้ว่า ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอาการของโรคที่รุนแรงกว่าการศึกษาของ Park และคณะ เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่ม NCON ส่วนใหญ่มีการติดเชื้อในโรงพยาบาล ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคที่มีความรุนแรง และมักเป็นเชื้อดื้อยา จึงอาจมีความจำเป็นต้องได้รับยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนภาพรวมของโรงพยาบาล ซึ่งต้องการทราบข้อมูลเบื้องต้นว่ามีการใช้ยากลุ่มนี้ในการรักษาโรคติดเชื้อใดบ้าง และมีการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยามากน้อยเพียงใดในแต่ละโรค จึงเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มนี้จากทุกแผนก ทำให้การศึกษานี้มีผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่มีความหลากหลาย นอกจากนี้ ทำให้ทราบข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนของโรงพยาบาลว่า แผนกอายุรศาสตร์มีการสั่งใช้ยากลุ่มนี้ค่อนข้างมาก และใช้ยาเพื่อ

ตารางที่ 4. การวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้นพหุคูณเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาและผลลัพธ์ด้านระยะเวลาการได้รับยาฉีด ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และค่ายาต้านจุลชีพ

ผลลัพธ์ ¹	สัมประสิทธิ์ถดถอยพหุคูณ	SE	95%CI	P
ระยะเวลาการได้รับยาฉีด	-3.27	0.75	-4.76- -1.78	<0.001
ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล	-18.57	4.75	-27.93- -9.21	<0.001
มูลค่ายาต้านจุลชีพ	-922.84	399.14	-1,707.86- -137.82	0.021

1: เมื่อควบคุมตัวแปร ได้แก่ การติดเชื้อที่ตำแหน่งระบบทางเดินหายใจ การติดเชื้อที่ตำแหน่งระบบทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อที่ตำแหน่งกระดูกและข้อ การติดเชื้อที่ระบบทางเดินอาหารและลำไส้ การติดเชื้อตำแหน่งแผลผ่าตัด การติดเชื้อในชุมชน และการไม่ได้รับยาต้านจุลชีพอื่นร่วม

รักษาโรคติดเชื้อตำแหน่งระบบทางเดินหายใจมากที่สุด ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยในการศึกษานี้ที่ติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาล (ร้อยละ 63.4) จึงน่าจะเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมากกว่า เพราะเชื่อก่อนโรครวมในโรงพยาบาลมักเป็นเชื้อที่รุนแรงหรือเชื้อดื้อยา เช่นเดียวกับการศึกษาของ Park และคณะ ที่พบผู้ป่วยติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจอยู่ในกลุ่ม NCON มากกว่า คิดเป็นร้อยละ 61.5 (13) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้พิจารณาถึงอาการทางคลินิกของผู้ป่วยร่วมด้วย ซึ่งอาจมีผลต่อการพิจารณาปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาได้เช่นกัน ดังนั้น โรงพยาบาลควรมีการกำหนดแนวทางที่ชัดเจนเกี่ยวกับการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาในกลุ่มผู้ป่วยโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ เพื่อสนับสนุนและส่งเสริมให้มีการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาอย่างเหมาะสมเป็นกลุ่มแรก

สำหรับข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่ม ในการศึกษานี้ มีข้อมูลที่น่าจะเป็นประโยชน์และนำไปเป็นแนวทางในการพิจารณาปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนได้ ได้แก่ ข้อมูลแหล่งที่มาของการติดเชื้อ พบว่า ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อจากชุมชนมีการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยามากกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาล ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการติดเชื้อจากชุมชน มักเป็นเชื่อก่อนโรคที่ไม่รุนแรง ทำให้อาการผู้ป่วยไม่รุนแรงเท่ากับการติดเชื้อในโรงพยาบาล ซึ่งมักเป็นเชื่อก่อนโรครุนแรงและดื้อยา นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นร่วมกับยาต้านจุลชีพฟลูออโรควิโนโลน ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม NCON ทั้งนี้อาจเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่ม NCON ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาล ทำให้การได้รับยาต้านจุลชีพฟลูออโรควิโนโลนเพียงชนิดเดียวอาจไม่สามารถครอบคลุมเชื่อก่อนโรคที่มีความรุนแรงและอาจเป็นเชื้อดื้อยา จึงได้รับยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นร่วมด้วย ในการศึกษาครั้งนี้ยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นที่ได้รับรวมมากที่สุด คือ meropenem รองลงมาเป็น piperacillin/tazobactam และ colistin ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้าง และแพทย์มักสั่งใช้ยาในผู้ป่วยติดเชื้อที่มีอาการรุนแรง เช่นเดียวกับการศึกษาของ Park และคณะ ที่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นร่วมด้วยอยู่ในกลุ่ม NCON มากกว่ากลุ่ม CON คิดเป็นร้อยละ 50 และ 37.9 ตามลำดับ ยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นที่ได้รับรวมส่วนใหญ่ คือ ยา piperacillin/tazobactam (13) ดังนั้นข้อมูลในส่วนนี้อาจแสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นร่วมด้วย

มีโอกาสได้รับการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพฟลูออโรควิโนโลนเพียงชนิดเดียว

สำหรับการทราบผลเพาะเชื้อเป็นบวกพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Shrayteh และคณะ ที่พบว่า การทราบผลเพาะเชื้อเป็นบวก ทำให้มีการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยามากกว่าการไม่ปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา (ร้อยละ 27.1 และ 18 ตามลำดับ) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.035$) (14) ทั้งนี้การพิจารณาปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา นอกจากการทราบผลเพาะเชื้อที่เป็นบวก อาจต้องพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วย ได้แก่ ข้อมูลผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ และยารับประทานที่เหมาะสมที่ครอบคลุมเชื้อได้ (21) การวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยที่ทราบผลเพาะเชื้อเป็นบวกและเชื้อที่มีผลความไวต่อยาต้านจุลชีพ พบว่า มีการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยามากกว่าในกลุ่ม CON พบว่า มีการปรับเปลี่ยนเป็นยาต้านจุลชีพฟลูออโรควิโนโลนชนิดเดียวกับยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำที่ผู้ป่วยได้รับ (sequential therapy) มากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Shrayteh และคณะ การศึกษาดังกล่าวยังพบว่า ยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเป็นยาต้านจุลชีพที่มีการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยามากที่สุด คือ ร้อยละ 60.3 เมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่น (14) ทั้งนี้เนื่องจากยาต้านจุลชีพชนิดนี้เป็นยาชนิดเดียวกับยารับประทาน ขนาดยาที่สั่งใช้ในยาฉีดก็เท่ากับขนาดยารับประทานซึ่งมีค่าชีวประสิทธิผลที่สูง (22-24) ดังนั้นจึงทำให้การปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาทำได้ง่าย สะดวก และมีความมั่นใจในประสิทธิภาพของยารับประทาน

สำหรับผลลัพธ์ด้านระยะเวลาการบริหารยา พบว่ากลุ่ม CON มีระยะเวลาการได้รับยาแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำสั้นลง ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษา (11, 13, 14, 25-28) และมีผลทำให้ลดการใช้ยาฉีดลงได้ แต่การศึกษานี้พบว่า ระยะเวลาการได้รับยาต้านจุลชีพทั้งหมดในกลุ่ม CON ยาวนานกว่ากลุ่ม NCON ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Park และคณะ (13) ที่ระยะเวลาการได้รับยาต้านจุลชีพทั้งหมดในกลุ่ม CON สั้นกว่ากลุ่มที่ไม่ปรับเปลี่ยนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.001$) ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษานี้เก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคติดเชื้อทุกโรคที่มีการใช้ยาต้านจุลชีพฟลูออโรควิโนโลน ทำให้มีผู้ป่วยโรคติดเชื้อบางประเภทที่จำเป็นต้องได้รับยาต้านจุลชีพเป็นระยะเวลานาน แต่สามารถปรับเปลี่ยนเป็นยาแบบ

รับประทานได้ เช่น โรคกระดูกอักเสบจากการติดเชื้อ (osteomyelitis) โรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อ (septic arthritis) วัณโรค (tuberculosis) ในขณะที่การศึกษาของ Park และคณะ (13) คัดเลือกผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาต้านจุลชีพเป็นระยะเวลาสั้นออกจากการศึกษา

สำหรับผลลัพธ์ด้านระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล พบว่า กลุ่ม CON มีระยะเวลาสั้นกว่ากลุ่ม NCON สอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ (13, 26, 29) แต่แตกต่างกับการศึกษาของ Shrayteh และคณะ (14) ที่พบว่า ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน หลายการศึกษา (14, 30, 31) แสดงให้เห็นว่า หลังจากหยุดยาด้านจุลชีพชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ สามารถให้ผู้ป่วยกลับไปรับประทานยาที่บ้านได้อย่างปลอดภัย โดยไม่จำเป็นต้องพักรักษาตัวต่อในโรงพยาบาลเพื่อดูอาการหลังจากที่เปลี่ยนเป็นยารับประทาน ซึ่งจะช่วยลดระยะเวลาพักรักษาตัวในโรงพยาบาลลงได้ การศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่หยุดยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำแล้วได้รับยากลับไปรับประทานที่บ้านทันที โดยไม่ได้ดูอาการหลังจากปรับเปลี่ยน มีทั้งหมด 65 ราย (ร้อยละ 41.4) นอกจากนี้ยังพบว่า กลุ่ม CON มีระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่ลดลงประมาณ 5 วัน ดังนั้นการที่ผู้ป่วยได้รับยารับประทาน ทำให้ผู้ป่วยสามารถนำยากลับไปรับประทานที่บ้านได้ เพิ่มความสะดวกสบายให้ผู้ป่วย อีกทั้งทำให้เตียงผู้ป่วยว่างมากขึ้นเพียงพอที่จะรองรับผู้ป่วยรายอื่นได้ อย่างไรก็ตาม กลุ่ม NCON ก็สามารถลดระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลได้เช่นกัน ซึ่งในการศึกษานี้ พบว่า มีผู้ป่วย 4 รายที่ได้รับยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำกลับไปฉีดต่อแบบผู้ป่วยนอก

สำหรับผลลัพธ์ด้านค่ายาด้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน พบว่า กลุ่ม CON มีมูลค่ายาด้านจุลชีพต่ำกว่ากลุ่ม NCON สอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ (11, 13, 32) ทำให้เห็นว่า การปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายด้านยาได้ เนื่องจากตามบัญชีรายการยาของโรงพยาบาลศิริราช ยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำมีราคาแพงกว่ายารับประทานมาก อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้คิดเฉพาะค่ายาซึ่งเป็นค่าใช้จ่ายทางตรงเท่านั้น ไม่ได้คิดรวมค่าใช้จ่ายทางอ้อม เช่น ค่าสารน้ำที่ใช้ในการบริหารยาฉีด อุปกรณ์เตรียมยาฉีด ค่าจ้างพยาบาลในการเตรียมและบริหารยาฉีด

ข้อจำกัดของการวิจัยนี้ คือ เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ไม่มีข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยใน

เรื่องการกลับเป็นซ้ำของโรคติดเชื้อ (relapse) การกลับเข้ารับรักษาตัวซ้ำในโรงพยาบาล (readmission) การหายหรือไม่หายจากโรคภายหลังการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ต้องอาศัยการติดตามผลไปข้างหน้า เนื่องจากผู้ป่วยบางรายมีโอกาสที่จะไปรับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่น ทำให้เก็บข้อมูลส่วนนี้ได้ยาก ประกอบกับงานวิจัยนี้เก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคติดเชื้อทุกชนิดที่ได้รับยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน ทำให้มีความหลากหลายของกลุ่มโรคและระดับความรุนแรง ซึ่งอาจเป็นปัจจัยกวนที่สำคัญในการวิเคราะห์ผลลัพธ์ได้

การวิเคราะห์ถดถอยพหุคูณพบว่า การปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาสามารถลดระยะเวลาการได้รับยาฉีด ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และค่ายาด้านจุลชีพลงได้ ผลการศึกษานี้ยังทำให้ทราบถึงข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาด้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน และผลลัพธ์เบื้องต้นที่ได้จากการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยา การศึกษาครั้งต่อไปควรทำการวิจัยแบบเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า โดยควบคุมปัจจัยกวนต่าง ๆ เช่น ระดับความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกัน โดยอาจใช้ APACHE II SCORE มาช่วยจำแนก ระบุข้อมูลผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยาที่ชัดเจน เก็บข้อมูลแยกตามตำแหน่งของการติดเชื้อ และเก็บข้อมูลโดยการสอบถามความคิดเห็นหรือเหตุผลจากแพทย์ในการพิจารณาปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาร่วมด้วย รวมทั้งเก็บข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกในเรื่องการกลับเป็นซ้ำของโรค การกลับเข้ารับรักษาตัวซ้ำในโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตด้วย เพื่อจะได้ทราบข้อมูลผลลัพธ์ที่ชัดเจนของการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาที่เกิดประสิทธิผลและความปลอดภัยต่อผู้ป่วย ซึ่งสามารถนำข้อมูลที่นำไปพัฒนาต่อยอดเป็นแนวทางปฏิบัติในการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาด้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน จากยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นยารับประทานของโรงพยาบาลได้อย่างชัดเจนขึ้น

สรุป

อัตราการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาด้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนจากยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นยารับประทานของโรงพยาบาลศิริราชยังมีอัตราที่ค่อนข้างต่ำอยู่ อย่างไรก็ตาม ในกลุ่ม CON มีระยะเวลาการได้รับยาฉีด ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายด้านยาด้านจุลชีพน้อยกว่ากลุ่ม NCON อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อมูลเบื้องต้นที่ได้จากการวิจัยนี้มีประโยชน์ต่อตัวผู้ป่วยและโรงพยาบาล เพราะสามารถนำข้อมูลนี้ไปสนับสนุนให้โรงพยาบาลกำหนดแนวทางปฏิบัติสำหรับการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาที่ชัดเจน เพื่อส่งเสริมให้มีการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาเพิ่มมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับนโยบายสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณโรงพยาบาลศิริราชที่ให้ทุนพระราชทานพัฒนาศิริราชสนับสนุนการทำวิจัยในครั้งนี้ และขอบคุณความอนุเคราะห์จากทุกท่านในการให้คำปรึกษาและช่วยเหลือในเรื่องต่าง ๆ ระหว่างทำวิจัย จนทำให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Sumpradit N, Suttajit S, Poolpolsup S, Chuanchuen R, Prakongsai P. Landscape of antimicrobial resistance situation and action in Thailand. Nonthaburi: Bureau of Drug Control; 2015.
2. 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: 768-75.
3. Thamlikitkul V, Apisitwittaya W. Implementation of clinical practice guidelines for upper respiratory infection in Thailand. *Int J Infect Dis*. 2004; 8: 47-51.
4. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 159-77.
5. 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.
6. Ministry of Public Health. Thailand national strategic plan on antimicrobial resistance 2017-2021 [online]. 2017 [cited Jul 25, 2020]. Available from: [www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared% 20Documents/AMR/04.pdf](http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/AMR/04.pdf).
7. Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014; 5: 83-7.
8. Centers for Disease Control and Prevention. The core elements of hospital antibiotic stewardship programs [online]. 2019 [cited Jul 25, 2020]. Available from: www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf.
9. Rattanaumpawan P. Antimicrobial stewardship in hospitals. Bangkok: Siriraj Academic Affairs; 2018.
10. Cunha CB. Antimicrobial stewardship program perspective: iv-to-po switch therapy. *R I Med J* 2018; 101 : 31-4.
11. Beyene Berha A, Kassie GM. Current practice and barriers to an early antimicrobial conversion from intravenous to oral among hospitalized patients at Jimma University Specialized Hospital: prospective observational study. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2019; 2019: 7847354. doi: 10.1155/2019/7847354.
12. Belforti RK, Lagu T, Haessler S, Lindenauer PK, Pekow PS, Priya A, et al. Association between initial route of fluoroquinolone administration and outcomes in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016; 63: 1-9.
13. Park SM, Kim HS, Jeong YM, Lee JH, Lee E, Lee E, et al. Impact of intervention by an antimicrobial stewardship team on conversion from intravenous to oral fluoroquinolones. *J Infect Chemother*. 2017; 49: 31-7.
14. Shrayteh ZM, Rahal MK, Malaeb DN. Practice of switch from intravenous to oral antibiotics. *Springerplus*. 2014; 3: 717. doi: 10.1186/2193-1801-3-717.
15. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center Thailand (NARST). Antimicrobial resistance

- 2000- 2019 [online]. 2019 [cited Jul 24, 2020]. Available from: narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2019-12M.pdf.
16. Lautenbach E, Larosa LA, Kasbekar N, Peng HP, Maniglia RJ, Fishman NO. Fluoroquinolone utilization in the emergency departments of academic medical centers: prevalence of, and risk factors for, inappropriate use. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 601-5.
17. Méan M, Pavese P, P Vittoz J, Foroni L, Decouchon C, Stahl JP, et al. Prospective assessment of fluoroquinolone use in a teaching hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 25: 757-63.
18. Werner NL, Hecker MT, Sethi AK, Donskey CJ. Unnecessary use of fluoroquinolone antibiotics in hospitalized patients. *BMC Infect Dis.* 2011; 11:187. doi: 10.1186/1471-2334-11-187.
19. Rose L. Future of fluoroquinolones: Benefits of antibiotic workhorse [online]. 2019 [cited Jul 27, 2020]. Available from: www.contagionlive.com/publications/contagion/2019/april/future-of-fluoroquinolones-risks-benefits-of-antibiotic-workhorse.
20. Venditti M. Definitions and challenges in every-day-practice: how to establish that an infection is healthcare associated [online]. 2009 [cited Jul 26, 2020]. Available from: www.who.int/gpsc/information_centre/venditti-mario.pdf?ua=1.
21. Lefkowitz A. Focus on converting from iv to po antibiotic therapy [online]. 2016 [cited June 23, 2020]. Available from: www.omnicare.com/media/1093/4_iv_to_po_antibiotic_therapy.pdf.
22. Gauthier TP. A resource to help with changing from iv to po antibiotics [online]. Promoting clinical pharmacy and antimicrobial stewardship. 2018 [cited May 28, 2019]. Available from: www.idstewardship.com/resource-help-changing-iv-po-antibiotics/.
23. Wetzstein GA. Intravenous to oral (iv:po) anti-infective conversion therapy. *Cancer control.* 2000; 7: 170-6.
24. Nathwani D, Tillotson G, Davey P. Sequential antimicrobial therapy--the role of quinolones. *J Antimicrob Chemother.* 1997; 39: 441-6.
25. Laing RB, Mackenzie AR, Shaw H, Gould IM, Douglas JG. The effect of intravenous-to-oral switch guidelines on the use of parenteral antimicrobials in medical wards. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 42: 107-11.
26. McLaughlin CM, Bodasing N, Boyter AC, Fenelon C, Fox JG, Seaton RA. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. *QJM.* 2005; 98: 745-52.
27. Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64: 188-99.
28. Buyle F, Vogelaers D, Peleman R, Van Maele G, Robays H. Implementation of guidelines for sequential therapy with fluoroquinolones in a Belgian hospital. *Pharm World Sci.* 2010; 32: 404-10.
29. Sze WT, Kong MC. Impact of printed antimicrobial stewardship recommendations on early intravenous to oral antibiotics switch practice in district hospitals. *Pharm Pract (Granada).* 2018; 16: 1-6.
30. Dunn AS, Peterson KL, Schechter CB, Rabito P, Gotlin AD, Smith LG. The utility of an in-hospital observation period after discontinuing intravenous antibiotics. *Am J Med.* 1999; 106: 6-10.
31. Boyter AC, Stephen J, Fegan PG, Nathwani D. Why do patients with infection remain in hospital once changed to oral antibiotics?. *J Antimicrob Chemother.* 1997; 39: 286-8.
32. van Niekerk AC, Venter DJ, Boschmans SA. Implementation of intravenous to oral antibiotic switch therapy guidelines in the general medical wards of a tertiary-level hospital in South Africa. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 756-62.