

ผลลัพธ์ทางคลินิกและปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตหลังจากการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงในโปรแกรมการเปลี่ยนแปลงและชี้แนะการใช้ยาต้านจุลชีพของยากุ่มคาร์บาพีเนม ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรม

ธนวรรณ ชื่นจิตต์^{1,2}, กำพล สุวรรณพิมลกุล^{3,4}, โชติรัตน์ นครานุรักษ์²

¹หน่วยบริการเภสัชกรรมคลินิก กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

²ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

³สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

⁴โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงในโปรแกรมการเปลี่ยนแปลงและชี้แนะการใช้ยาต้านจุลชีพของยากุ่ม carbapenems และศึกษาอัตราการตอบรับคำแนะนำจากเภสัชกรโดยแพทย์ **วิธีการ:** การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง เก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่วินิจฉัยติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม carbapenems อย่างน้อย 1 ครั้ง และมีการปรับชนิดยาต้านจุลชีพแคบลงตามผลความไวเชื้อแบคทีเรีย ผู้ป่วยเข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ซึ่งอยู่ในโปรแกรมการเปลี่ยนแปลงและชี้แนะการใช้ยาต้านจุลชีพ โดยมีเภสัชกรร่วมประเมินระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2565 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2567 **ผลการวิจัย:** งานวิจัยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มีการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงทั้งหมด 311 ราย (379 ใบสั่งยา) การสั่งใช้ยาส่วนใหญ่เป็นการรักษาแบบคาดการณ์ (ร้อยละ 80.21) ยา meropenem ถูกสั่งใช้มากที่สุด (ร้อยละ 97.89) อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงพบร้อยละ 19.61 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง คือ ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (adjusted odds ratio (aOR) 1.94, 95% confidence interval (CI) 1.03-3.65) และการใช้เครื่องช่วยหายใจ (aOR 2.15, 95%CI 1.14-4.06) อัตราการตอบรับคำแนะนำจากเภสัชกรเท่ากับร้อยละ 86.30 **สรุป:** ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ได้รับการรักษาแบบคาดการณ์ด้วยยากุ่ม carbapenems ควรปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงตามผลเพาะเชื้อเนื่องจากอัตราการเสียชีวิตและอัตราการติดเชื้อกลับมามีภายใน 30 วันที่ต่ำ แต่ต้องติดตามอาการทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกจากการติดเชื้อและมีการใช้เครื่องช่วยหายใจอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ: ยากุ่มคาร์บาพีเนม โปรแกรมการเปลี่ยนแปลงและชี้แนะการใช้ยาต้านจุลชีพ หอผู้ป่วยอายุรกรรม การปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง เภสัชกร

รับต้นฉบับ: 11 มิ.ย. 2568, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 8 ก.ค. 2568, รับลงตีพิมพ์: 11 ก.ค. 2568

ผู้ประสานงานบทความ: โชติรัตน์ นครานุรักษ์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท เขต

ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 E-mail: chotirat.n@pharm.chula.ac.th

Clinical Outcomes and Factors Associated with Mortality after De-escalation in Carbapenem Antimicrobial Stewardship Program at Internal Medicine Ward

Thanawan Chuenjit^{1,2}, Gompol Suwanpimolkul^{3,4}, Chotirat Nakaranurack²

¹Clinical Pharmacy Unit, Department of Pharmacy, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society

²Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

³Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

⁴King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society

Abstract

Objective: To investigate 30-days mortality rate and factors associated with mortality in patients who received antimicrobial de-escalation in a carbapenem antimicrobial stewardship program, and to assess the acceptance rate of physicians regarding pharmacists' recommendations. **Methods:** A retrospective cohort study collected data from patients with gram-negative bacterial infections who received at least one dose of carbapenems and underwent de-escalation based on antimicrobial susceptibility results. The patients were treated in the internal medicine wards of King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, under an antimicrobial stewardship program with pharmacist evaluation from January 1, 2022, to June 30, 2024. **Results:** This study analyzed data from 311 patients with a total of 379 prescriptions. The majority of the initial prescriptions were for empirical therapy (80.21%). Meropenem was the most frequently prescribed antibiotics (97.89%). Among patients who underwent antimicrobial de-escalation, the mortality rate was 19.61%. Factors significantly associated with mortality in these patients included septic shock (adjusted odds ratio (aOR) 1.94, 95% confidence interval (CI) 1.03-3.65) and being under mechanical ventilation support (aOR 2.15, 95%CI 1.14-4.06). Physicians accepted 86.30% of the recommendations made by pharmacists. **Conclusion:** Antimicrobial de-escalation for patients with gram-negative infections who received carbapenems by antimicrobial susceptibility is recommended, as it leads to low mortality and relapse rates within 30 days. Close monitoring is essential for patients with septic shock and mechanical ventilation support after de-escalation.

Keywords: carbapenems, antimicrobial stewardship program, internal medicine ward, de-escalation, pharmacist

บทนำ

ปัจจุบันสถานการณ์เชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ ข้อมูลจากระบบการรายงานสถานการณ์เชื้อดื้อยา (The Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System: GLASS) ขององค์การอนามัยโลกพบว่า อัตราของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่ดื้อยา meropenem ในปี ค.ศ. 2022 มีค่ามัธยฐานเท่ากับร้อยละ 22.8 (5.5, 44.5) ซึ่งมีอัตราเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับปีก่อนหน้า (1) สำหรับประเทศไทยในปี ค.ศ. 2017 จากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, Thailand) กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ รายงานว่า เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* มีการดื้อยา meropenem ร้อยละ 11.20 และในปี ค.ศ. 2023 เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 13.7 (2) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในกลุ่ม carbapenem-resistant Enterobacteriaceae มีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลสูงถึงร้อยละ 57.4 (3) โดยปัจจัยที่ส่งผลให้เชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพ ได้แก่ การได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานาน การใส่อุปกรณ์ทางการแพทย์ต่าง ๆ และการใช้ยาต้านจุลชีพแบบออกฤทธิ์กว้าง เป็นต้น (4)

โปรแกรมการเปลี่ยนแปลงและชี้แนะการใช้ยาต้านจุลชีพ (Antimicrobial stewardship program: ASP) คือ กระบวนการส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพให้เกิดความสมเหตุสมผลทั้งข้อบ่งใช้ ขนาดยา วิธีการให้ยา และระยะเวลาในการรักษา (5) กระบวนการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลง (antimicrobial de-escalation) เป็นหนึ่งในกระบวนการสำคัญของ ASP ที่มีชื่อเรียกว่า antibiotic "timeouts" ส่งผลให้การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพมีความเหมาะสมมากขึ้น แต่ยังไม่สามารถลดปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพที่วัดโดย defined daily dose (DDD) ได้อย่างชัดเจน (6) การศึกษาของ Lew และคณะ พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา meropenem และ imipenem ที่ได้รับคำแนะนำจาก ASP ให้ปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลง มีแนวโน้มอัตราการรักษาหายมากกว่าในกลุ่มที่ไม่มีการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลง (ร้อยละ 89.7 และ 88.5 ตามลำดับ, $P = 0.84$) (7) นอกจากนี้การศึกษาของอนุชา อภิสารธนรักษ์ และคณะ พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการปรับเปลี่ยนชนิดยาให้ออกฤทธิ์แคบลงของยาในกลุ่ม carbapenems คือ การติดเชื้อที่ปอด (aRR, 0.07 [95% CI, 0.01-0.45]; $P = 0.005$) และ

การให้คำปรึกษาโดยแพทย์เฉพาะทางโรคติดเชื้อ (aOR, 1.71 [95% CI, 0.95-3.09]; $P = 0.04$) (8)

การดำเนินงาน ASP ในแต่ละโรงพยาบาลอาจมีความแตกต่างกัน สำหรับ ASP ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ใช้กระบวนการตรวจสอบไปข้างหน้าและสะท้อนกลับ (prospective audit and feedback) เป็นกระบวนการหลักสำหรับติดตามและกำกับการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems โดยเภสัชกร ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรม ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2022 กระบวนการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลงเป็นหนึ่งในกระบวนการหลักใน ASP ในปัจจุบันข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลงทั้งในต่างประเทศและประเทศไทยยังมีอยู่อย่างจำกัด ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงผลลัพธ์ทางคลินิกและปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลง รวมไปถึงศึกษาอัตราของการที่แพทย์ตอบรับคำแนะนำจากเภสัชกร ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) งานวิจัยนี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อวันที่ 18 ตุลาคม 2567 (COA No. 01413/2024)

กลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างเข้าในการศึกษา คือ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2565 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2567 ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ดำเนินงาน ASP จำนวน 6 แห่ง (หอผู้ป่วยอายุรกรรมชายจำนวน 2 แห่ง หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิงจำนวน 2 แห่ง และหอผู้ป่วยรวมจำนวน 2 แห่ง) โดยเป็นผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม carbapenems อย่างน้อย 1 ครั้ง และได้รับการวินิจฉัยการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่มีผลทดสอบความไวเชื้อต่อยาซึ่งบ่งชี้ว่าสามารถปรับเป็นยาด้านจุลชีพที่มีขอบเขตของการออกฤทธิ์แคบลงได้และได้รับการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลง สำหรับเกณฑ์การคัดออกได้แก่ ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาต้านจุลชีพทุกกลุ่มที่สามารถปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลงได้ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม

carbapenems ในข้อบ่งชี้การป้องกันการติดเชื้อจากการผ่าตัด ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม carbapenems และเสียชีวิตภายใน 24 ชั่วโมง การศึกษานี้คัดผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกในช่วงที่ทำการรักษาทุกรายเข้าสู่การศึกษา

การดำเนินงาน ASP

การดำเนินงานโปรแกรมการเปลี่ยนแปลงและชี้้นำการใช้ยาต้านจุลชีพ (ASP) ในยาในกลุ่ม carbapenems ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย มีเภสัชกรเป็นบุคลากรหลักจำนวน 2 คน ประกอบด้วยเภสัชกรที่ผ่านการฝึกอบรมด้านเภสัชบำบัดโรคติดเชื้อ (specialized residency in infectious disease pharmacotherapy) และเภสัชกรคลินิกที่ได้รับประกาศนียบัตรวิชาชีพเภสัชกรรม สาขาโรคติดเชื้อและยาต้านจุลชีพ กระบวนการหลักที่ใช้ คือ กระบวนการตรวจสอบไปข้างหน้าและสะท้อนกลับ โดยเภสัชกรจะติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenems จากเวชระเบียนผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล หลังจากนั้นจะมีการเยี่ยมผู้ป่วยข้างเตียง (round) โดยกระบวนการทั้งหมดที่กล่าวมา เภสัชกรจะปฏิบัติสัปดาห์ละ 2 ครั้ง หากพบการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ที่ไม่เหมาะสม เภสัชกรจะให้คำแนะนำโดยตรงกับแพทย์ประจำบ้านที่ดูแลผู้ป่วย ในกรณีที่พบปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพระหว่างการปฏิบัติงาน เภสัชกรจะจัดกิจกรรมอบรมแก่แพทย์ในที่ประชุมแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ซึ่งจัดขึ้นในวันพุธสุดท้ายของทุกเดือน นอกจากนี้ยังมีการจัดปฐมนิเทศให้แก่แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ปีที่ 1 และแพทย์ประจำบ้านต่อยอดด้านโรคติดเชื้อปีละ 1 ครั้ง สำหรับระบบการติดตามและรายงานผลการดำเนินงานจะนำเสนอในที่ประชุมคณะกรรมการโครงการส่งเสริมใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุสมผลทุก 3-4 เดือน

นิยามศัพท์

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลง (de-escalation) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยาด้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อก่อโรคให้แคบลงตามผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพในระหว่างการรักษาภาวะการติดเชื้อ เช่น ผู้ป่วยที่ติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะและได้รับการรักษาแบบคาดการณ์ด้วยยา meropenem ผลเพาะเชื้อพบว่า เชื้อ *Escherichia coli* (*E. coli*) ซึ่งมีความไวต่อยา ceftriaxone และยาในกลุ่ม

carbapenems แพทย์เลือกปรับการใช้ยาเป็น ceftriaxone ในการรักษาแทนยา meropenem ถือว่าผู้ป่วยรายนี้อยู่ในกลุ่มได้รับการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลง โดยการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลงของงานวิจัยนี้เก็บข้อมูลทั้งจากการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลงโดยแพทย์และการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลงโดยคำแนะนำของเภสัชกร

การวินิจฉัยการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ หมายถึง ข้อมูลการวินิจฉัยโรคหรือข้อมูลอาการทางคลินิกที่แพทย์ระบุในแบบบันทึกสรุปการจำหน่าย (discharge summary) หากไม่มีข้อมูลในแบบบันทึกดังกล่าว จะใช้ข้อมูลการวินิจฉัยการรหัสโรค (ICD 10) ในเวชระเบียนเป็นลำดับถัดไป

เชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา หมายถึง เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ไม่ไวต่อยาต้านจุลชีพ ในงานวิจัยนี้แบ่งชนิดของการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาดังนี้ multidrug-resistant bacteria (MDR) หมายถึง แบคทีเรียที่มีความสามารถในการดื้อต่อยาต้านจุลชีพอย่างน้อย 1 ชนิดใน 3 กลุ่มยาหรือมากกว่านั้น และ extensively drug-resistant (XDR) หมายถึง แบคทีเรียที่มีความสามารถในการดื้อต่อยาต้านจุลชีพอย่างน้อย 1 ชนิดในทุกกลุ่มยา แต่ยังมีกลุ่มยาที่ไวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 กลุ่ม และ pan-drug-resistant bacteria (PDR) หมายถึง แบคทีเรียที่มีความสามารถในการดื้อต่อยาต้านจุลชีพทุกกลุ่ม (9)

อัตราการตอบรับคำแนะนำจากเภสัชกร หมายถึง จำนวนคำแนะนำของเภสัชกรที่ได้รับการยอมรับจากแพทย์ประจำหอผู้ป่วยใน ASP ที่ดูแลผู้ป่วยรายนั้นต่อจำนวนการให้คำแนะนำจากเภสัชกรทั้งหมดแก่แพทย์ประจำหอผู้ป่วยใน ASP

อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน หมายถึง จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วันโดยนับทุกสาเหตุของการเสียชีวิตโดยเริ่มนับวันที่ 1 คือวันที่มีการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพในกลุ่ม carbapenems ต่อจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดในแต่ละช่วงการศึกษา อัตราการติดเชื้อกลับเป็นซ้ำ (relapse infection) ภายใน 30 วัน หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อร่วมกับมีผลเพาะเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเชื้อเดิมจากตำแหน่งการติดเชื้อเดิมภายใน 30 วันหลังจากสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียก่อโรค

ผู้ที่มีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น หมายถึง ผู้ป่วยที่ต้องมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและอาการทางคลินิกในวันที่ 7 และวันที่ 14 หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาที่

ครอบครัวเชื้อแบคทีเรียก่อโรค และมีลักษณะครบตามเกณฑ์ต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่
2. ผู้ป่วยไม่มีกลุ่มอาการตอบสนองต่ออาการอักเสบทั่วร่างกาย (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) ประกอบด้วยอาการและอาการแสดงดังต่อไปนี้มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ข้อ ได้แก่ (10) 2.1 มีไข้หรือมีอุณหภูมิร่างกายต่ำกว่า 36.0 องศาเซลเซียส หรือสูงกว่า 38.0 องศาเซลเซียส 2.2 อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 90 ครั้ง/นาที 2.3 อัตราการหายใจมากกว่า 20 ครั้ง/นาที หรือ PaCO₂ น้อยกว่า 32 มม.ปรอท และ 2.4 มีจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำกว่า 4,000 เซลล์/ลบ.มม. หรือสูงกว่า 12,000 เซลล์/ลบ.มม. หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม หากไม่มีการตรวจวัดค่าเม็ดเลือดขาวในเลือดในวันที่ได้รับการรักษาให้ใช้ค่าจำนวนเม็ดเลือดขาวภายใน 48 ชั่วโมง
3. แพทย์ไม่มีการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพชนิดอื่นเพิ่มเติม

ตัวอย่างของการเก็บข้อมูลเพื่อประเมินอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น คือ ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ แพทย์ให้การรักษาแบบคาดการณ์ด้วยยา meropenem หลังจากนั้นผลทดสอบความไวเชื้อจากปัสสาวะพบเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ไวต่อยา ceftazidime แพทย์เลือกให้การรักษาแบบจำเพาะเจาะจงด้วยยา ceftazidime ในกรณีนี้เริ่มนับวันที่ 1 ของการเก็บข้อมูลเพื่อประเมินอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นหลังจากผู้ป่วยได้รับยา meropenem จนถึงวันที่ 7 การศึกษาประเมินอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 7 หากผู้ป่วยรักษาตัวจนถึงวันที่ 14 นับจากวันแรกที่ได้รับการรักษาด้วยยา meropenem ก็จะเก็บข้อมูลเพื่อประเมินอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 14 ในกรณีที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลไปก่อนวันที่ 7 หรือวันที่ 14 จะถือว่าไม่สามารถเก็บข้อมูลในส่วนนี้ได้

การเก็บข้อมูล

งานวิจัยนี้รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ KCMH_HIS2 ซึ่งข้อมูลที่รวบรวมประกอบไปด้วยข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและใบสั่งยาแหล่งของการติดเชื้อ ชนิดและผลความไวของเชื้อแบคทีเรียชนิดและข้อบ่งชี้ของยาต้านจุลชีพ และคำแนะนำของเภสัชกรที่ให้แก่แพทย์

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม StataNow/SE software for Mac, Version 18.5 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลจุลชีววิทยา อัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน อัตราการติดเชื้อกลับเป็นซ้ำภายใน 30 วัน อาการทางคลินิกที่ดีขึ้น และอัตราการตอบรับคำแนะนำจากเภสัชกร แสดงผลโดยใช้ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation: SD) มัชฐานร่วมกับช่วงควอไทล์ (interquartile range: IQR) และจำนวน (ร้อยละ) การวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลงใช้ logistic regression โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05 แสดงผลในรูปแบบ OR, aOR และ 95% CI

ผลการวิจัย

ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

งานวิจัยนี้มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกเข้าสู่การวิจัยทั้งหมด 311 ราย (379 ใบสั่งยา) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ของการศึกษาเป็นเพศหญิง (ร้อยละ 51.45) ค่ามัธยฐานของอายุ (IQR) เท่ากับ 70 (85-80) ปี โรคประจำตัวส่วนใหญ่เป็นโรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 54.34) โครงการหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าเป็นสิทธิการรักษาที่มีการใช้มากที่สุด (ร้อยละ 43.09) และการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องร้อยละ 27.97 (ตารางที่ 1)

จากใบสั่งยาทั้งหมด 379 ใบสั่งยา พบว่ามีการรักษาแบบคาดการณ์เป็นข้อบ่งชี้หลักร้อยละ 80.21 ยา meropenem เป็นยาต้านจุลชีพที่มีการสั่งใช้มากที่สุด (ร้อยละ 97.89) ยาต้านจุลชีพที่มีการสั่งใช้ก่อนใช้ยาในกลุ่ม carbapenems 3 อันดับแรก คือ ceftriaxone (ร้อยละ 23.47) ceftazidime (ร้อยละ 19.29) และ piperacillin/tazobactam (ร้อยละ 15.11) ยาต้านจุลชีพที่มีการสั่งใช้หลังจากปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลง คือ cephalosporins (ร้อยละ 46.70) beta-lactam/beta-lactamase inhibitors (ร้อยละ 23.22) fluoroquinolones (ร้อยละ 16.09) ertapenem (ร้อยละ 12.93) และ co-trimoxazole (ร้อยละ 1.06) (ตารางที่ 2)

แหล่งของการติดเชื้อส่วนใหญ่ที่พบ คือ การติดเชื้อในกระแสเลือดแบบทุติยภูมิ (ร้อยละ 43.09) การติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 25.40) และการติดเชื้อที่ปอด (ร้อยละ 18.33) เชื้อแบคทีเรียส่วนใหญ่ที่พบเป็นเชื้อในกลุ่ม Enterobacterales (ร้อยละ 68.73) งานวิจัยนี้พบ

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาทั้งหมด 162 ราย (ร้อยละ 52.09) มีการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาทั้งหมด 203 ครั้ง ลักษณะการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียที่พบมากที่สุด คือ third-generation cephalosporin-resistance จำนวน 149 ครั้ง (ร้อยละ 73.40)

ผลลัพธ์ทางคลินิก

จากใบสั่งยาทั้งหมด 379 ใบของผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง พบอัตราการติดเชื้อกลับเป็นซ้ำภายใน 30 วัน จำนวน 27 ใบสั่งยา (ร้อยละ 7.12) จากใบสั่งยาทั้งหมด 379 ใบสั่งยา มีใบสั่งยาที่สามารถรวบรวม

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง จำนวน 311 ราย

ตัวแปร	จำนวน	ร้อยละ
เพศหญิง	160	51.45
อายุ (ปี, มัธยฐาน (IQR))	70 (85-80)	
โรคประจำตัว		
โรคความดันโลหิตสูง	169	54.34
โรคเบาหวาน	117	37.62
โรคไขมันในเลือดสูง	123	39.55
โรคไต	92	29.58
โรคหัวใจและหลอดเลือด	87	27.97
โรคตับ	12	3.86
โรคระบบทางเดินหายใจ	11	3.54
อื่น ๆ	188	60.45
ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง	87	27.97
การรักษาโดยใช้ยาที่ควบคุมระบบภูมิคุ้มกันและ/หรือยาชีววัตถุ	34	39.08
การอักเสบเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มสเตียรอยด์	31	35.63
โรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด	14	16.09
การติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์	8	9.20
สิทธิการรักษา		
หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า	134	43.09
สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ	98	31.51
ประกันสังคม	35	11.25
ชำระเงินเอง	19	6.11
สิทธิสำหรับเจ้าหน้าที่สภากาชาดไทยและครอบครัว	11	3.54
อื่น ๆ	14	4.50
เชื้อแบคทีเรียก่อโรค (371 ชนิด)		
<i>Escherichia coli</i>	162	43.67
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	79	21.29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	58	15.63
<i>Enterobacter cloacae</i>	14	3.77
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11	2.96
อื่น ๆ	47	12.67

หมายเหตุ: IQR หมายถึง ช่วงระหว่างควอไทล์ (interquartile range)

ตารางที่ 2. ข้อมูลทั่วไปของใบสั่งยาในกลุ่ม carbapenems จำนวน 379 ใบสั่งยา

ตัวแปร	จำนวน	ร้อยละ
ข้อบ่งชี้ของยากกลุ่ม carbapenems		
การรักษาแบบคาดการณ์ ^a	304	80.21
การรักษาแบบจำเพาะเจาะจง ^b	75	19.79
ยาในกลุ่ม carbapenems ที่สั่งใช้ครั้งแรก		
meropenem	371	97.89
ertapenem	7	1.85
imipenem/cilastatin	1	0.26
ใบสั่งยาที่สามารถผ่านกระบวนการ pre-authorization ^c	300	79.16
ยาต้านจุลชีพชนิดแรกที่สั่งใช้ก่อนยาในกลุ่ม carbapenems ที่มี ความสามารถในการครอบคลุมเชื้อก่อโรค	144	37.99
ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (septic shock) ^d	87	22.96
การใช้เครื่องช่วยหายใจ	76	20.05
การเข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤติ	33	8.71
การติดเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดร่วมกัน ^e	71	18.73
การติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน ^f	203	53.56
การติดเชื้อ ceftriaxone-resistant Enterobacterales	149	39.31
การขอคำปรึกษาจากแพทย์เฉพาะทางโรคติดเชื้อ	164	43.27
การให้คำแนะนำโดยเภสัชกร	73	19.26

^a การรักษาแบบคาดการณ์ล่วงหน้า (empiric therapy) หมายถึง การใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาการติดเชื้อของผู้ป่วยโดยไม่ทราบชนิดของเชื้อแบคทีเรียและความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพ

^b การรักษาแบบจำเพาะเจาะจง (documented therapy) หมายถึง การใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาการติดเชื้อของผู้ป่วยโดยทราบชนิดของเชื้อแบคทีเรียและความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพ

^c ใบสั่งยาที่สามารถผ่านกระบวนการ pre-authorization หมายถึง การสั่งใช้ยาต้านจุลชีพที่ต้องขอการอนุมัติจากแพทย์เฉพาะทางโรคติดเชื้อ ในงานวิจัยนี้หมายถึงยา ertapenem

^d ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ หมายถึง ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยากระตุ้นโลหิต เช่น epinephrine, norepinephrine หรือ dopamine เป็นต้น (11)

^e การติดเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดร่วมกัน หมายถึง ในแหล่งของการติดเชื้อเดียวกันมีเชื้อแบคทีเรียแกรมลบขึ้นร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด

^f การติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน หมายถึง การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ผลทดสอบความไวเชื้อที่ไม่ไวต่อยาต้านจุลชีพ ซึ่งหมายรวมถึงการดื้อยาแบบ MDR, XDR และ PDR

ข้อมูลเพื่อประเมินอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 7 ได้จำนวน 328 ใบสั่งยา พบใบสั่งยาที่มาจากผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 7 จำนวน 220 ใบสั่งยา (ร้อยละ 67.07) นอกจากนี้ จากใบสั่งยาทั้งหมด 379 ใบสั่งยา มีใบสั่งยาที่สามารถรวบรวมข้อมูลเพื่อประเมินอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 14 ได้จำนวน 202 ใบสั่งยา พบใบสั่งยาที่มาจากผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 14 จำนวน 108 ใบสั่งยา (ร้อยละ 53.47) สำหรับอัตราการ

เสียชีวิตภายใน 30 วันพบร้อยละ 19.61 (61 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 311 ราย)

ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง ($P < 0.10$) ได้แก่ ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (OR 2.07, 95% CI 1.11-3.86,

ตารางที่ 3. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง (311 ราย)

ปัจจัย	univariate analysis ^a			multivariate analysis ^b		
	OR	95%CI	P	aOR	95%CI	P
อายุ (น้อยกว่า 85 ปี)	0.62	0.26-1.44	0.265			
ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ	1.04	0.55-1.97	0.912			
ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ	2.07	1.11-3.86	0.022	1.94	1.03-3.65	0.041
ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต	1.77	0.74-4.20	0.199			
การใช้เครื่องช่วยหายใจ	2.28	1.22-4.27	0.010	2.15	1.14-4.06	0.018
การติดเชื้อในกระแสเลือด	0.96	0.54-1.71	0.890			
การติดเชื้อในปอด	1.47	0.71-3.02	0.299			
การติดเชื้อของอวัยวะในช่องท้อง	1.38	0.62-3.10	0.430			
การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ	0.47	0.19-1.15	0.099			NS
การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	0.91	0.10-7.94	0.931			
การติดเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดร่วมกัน	1.03	0.50-2.13	0.942			
การติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน	0.83	0.46-1.48	0.522			
ceftriaxone-resistant Enterobacterales	0.66	0.35-1.26	0.205			
ยาต้านจุลชีพที่ส่งใช้เป็นชนิดแรกครอบคลุมเชื้อก่อโรค	0.70	0.35-1.21	0.177			
การขอคำปรึกษากับแพทย์เฉพาะทางโรคติดเชื้อ	1.03	0.57-1.85	0.925			
ยาต้านจุลชีพที่อยู่ใน pre-authorization	0.95	0.46-1.97	0.887			

หมายเหตุ: OR หมายถึง odds ratio, aOR หมายถึง adjusted odds ratio, 95%CI หมายถึง 95% confidence interval และ NS = non significance; ^aunivariate analysis; ^bmultivariate analysis โดยใช้วิธีการ backward stepwise

P = 0.022) การใช้เครื่องช่วยหายใจ (OR 2.28, 95% CI 1.22-4.27, P = 0.010) และการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (OR 0.47, 95% CI 0.19-1.15, P = 0.099) สำหรับการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้ตัวแปรต้น 3 ตัวที่พบว่ามีนัยสำคัญในการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียวเป็นปัจจัยทำนาย พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง ได้แก่ ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (aOR 1.94, 95% CI 1.03-3.65, P = 0.041) และการใช้เครื่องช่วยหายใจ (aOR 2.15, 95% CI 1.14-4.06, P = 0.018) (ตารางที่ 3)

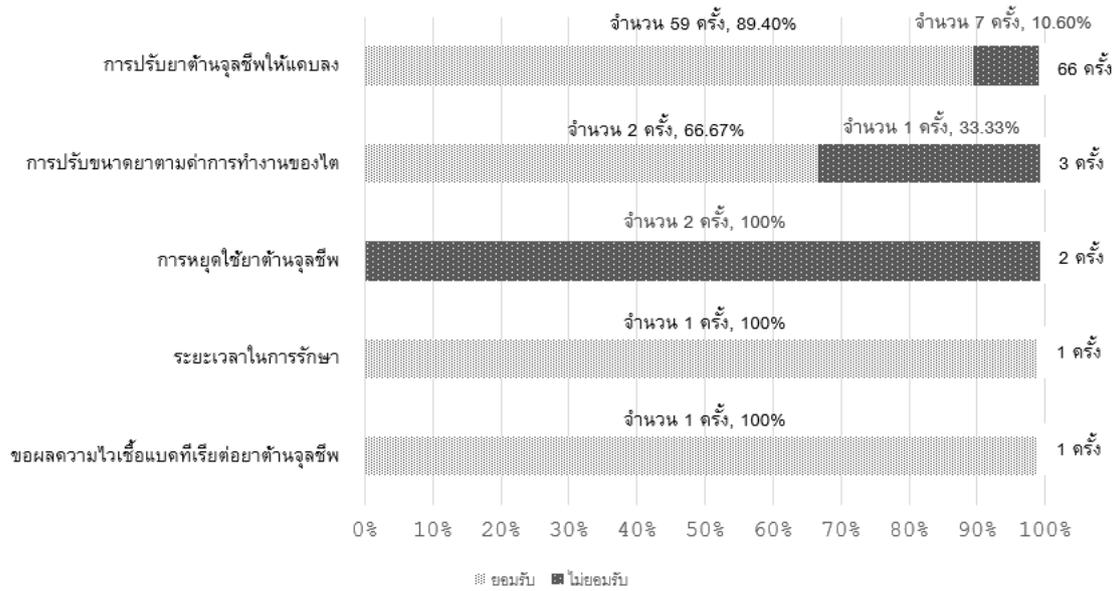
อัตราการตอบรับคำแนะนำจากเภสัชกร

เภสัชกรให้คำแนะนำแก่แพทย์ทั้งหมด 73 คำแนะนำ แพทย์ยอมรับคำแนะนำของเภสัชกรทั้งหมด 63 ครั้ง (ร้อยละ 86.30) คำแนะนำที่เภสัชกรให้แก่แพทย์มาก

ที่สุด คือ การปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงตามผลความไวเชื้อ (66 ครั้งหรือร้อยละ 90.41) (รูปที่ 1)

การอภิปรายผล

ASP ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ใช้การตรวจสอบไปข้างหน้าและสะท้อนกลับเป็นกระบวนการหลัก โดยมีเภสัชกรเป็นบุคลากรหลักในการดำเนินงาน ซึ่งตรงกับงานวิจัยของ Dolgova และคณะ กับ Yoo และคณะ ซึ่งดำเนิน ASP ในยาในกลุ่ม carbapenems โดยมีเภสัชกรเป็นผู้ดำเนินโครงการหลักเช่นกัน ซึ่งทั้ง 2 งานวิจัยก่อนหน้ามีข้อแตกต่างจากงานวิจัยฉบับนี้ คือ ก่อนที่เภสัชกรจะให้คำแนะนำเกี่ยวกับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงนั้นจะต้องผ่านความเห็นชอบจากแพทย์เฉพาะทางโรคติดเชื้อก่อน (12, 13) ในขณะที่งานวิจัยนี้เภสัชกรสามารถให้ความเห็นหรือข้อเสนอแนะแก่แพทย์ประจำบ้าน



รูปที่ 1. อัตราการตอบรับคำแนะนำจากเภสัชกร

ที่ดูแลผู้ป่วยได้โดยตรงเนื่องจากเภสัชกรผู้ปฏิบัติงาน ASP ของการศึกษานี้ผ่านการฝึกอบรมด้านเภสัชบำบัดโรคติดเชื้อ และเภสัชกรคลินิกได้รับประกาศนียบัตรวิชาชีพเภสัชกรรม สาขาโรคติดเชื้อและยาต้านจุลชีพ นอกจากนี้งานวิจัยได้รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเฉพาะในหอผู้ป่วยอายุรกรรมที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในทุกแห่งการติดเชื้อ ซึ่งมีความแตกต่างจากงานวิจัยของ Dolgova และคณะ ที่ศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกหรือแกรมลบในระบบทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน โดยผู้ป่วยในงานวิจัยก่อนหน้าเข้ารับการรักษาทั้งในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและหอผู้ป่วยศัลยศาสตร์ (13) ส่งผลให้ระดับความรุนแรงของผู้ป่วยในงานวิจัยนี้และงานวิจัยก่อนหน้ามีความแตกต่างกัน เนื่องจากงานวิจัยนี้รวบรวมข้อมูลเฉพาะใบสั่งยาที่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง ดังนั้นอัตราการยอมรับคำแนะนำของแพทย์ต่อเภสัชกรในการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงในการศึกษานี้ (ร้อยละ 89.40) จึงมีมากกว่างานวิจัยก่อนหน้า (ร้อยละ 69.10) (13) ผลงานวิจัยฉบับนี้เป็นไปในทิศทางเดียวกับงานวิจัยของ Ramadas และคณะ ที่ใช้กระบวนการตรวจสอบไปข้างหน้าและสะท้อนกลับเช่นกัน อัตราการยอมรับของแพทย์ต่อคำแนะนำของเภสัชกรในเรื่องการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงสูงถึงร้อยละ 80.6 โดยคำแนะนำที่ให้แก่แพทย์มากที่สุดของงานวิจัยก่อนหน้าคือ การหยุดใช้ยาต้านจุลชีพ (14) ซึ่งแตกต่างจาก

งานวิจัยนี้ที่พบว่าเป็นคำแนะนำเรื่องการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง (ร้อยละ 90.41 ของคำแนะนำที่เภสัชกรให้แก่แพทย์ทั้งหมด)

งานวิจัยนี้พบอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วัน เท่ากับร้อยละ 19.61 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของ Dolgova และคณะ เกี่ยวกับผลลัพธ์ทางคลินิกจากการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงที่พบว่า อัตราการเสียชีวิตใน 30 วันที่ร้อยละ 16.3 ซึ่งมีค่าน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง (ร้อยละ 25.10) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) (15) การศึกษานี้พบอัตราการติดเชื้อกลับเป็นซ้ำภายใน 30 วัน ร้อยละ 7.12 ซึ่งมีค่าน้อยกว่างานวิจัยของ Aldardeer และคณะ ในผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตที่พบอัตราดังกล่าวร้อยละ 16.20 ขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงมีอัตราการติดเชื้อกลับมาน้อยกว่า (ร้อยละ 11.30) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.545$) (16) ความแตกต่างระหว่างการศึกษานี้เกิดจากการทำงานวิจัยนี้ศึกษาในผู้ป่วยของหอผู้ป่วยอายุรกรรมซึ่งมีระดับความรุนแรงของโรคที่ต่ำกว่างานวิจัยนี้มีใบสั่งยาที่สามารถเก็บข้อมูลเพื่อประเมินอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 7 จำนวน 328 ใบสั่งยา พบใบสั่งยาที่มีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 7 จำนวน 220 ใบสั่งยา (ร้อยละ 67.07) และใบสั่งยาที่สามารถเก็บข้อมูลเพื่อประเมินอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 14 ได้จำนวน 202 ใบสั่งยา พบใบสั่งยาที่มีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 14

จำนวน 108 ใบสั่งยา (ร้อยละ 53.47) งานวิจัยของ Lew และคณะ พบอัตราการความสำเร็จในการรักษาในวันที่ 7 หลังจากได้รับคำแนะนำในการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง เท่ากับร้อยละ 89.70 เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง (ร้อยละ 88.50) ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.84$) (7) ความแตกต่างของกลุ่มผู้ป่วยระหว่างงานวิจัยนี้และงานวิจัยก่อนหน้าอาจส่งผลให้อัตราความสำเร็จในการรักษาแตกต่างกัน คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงในงานวิจัยก่อนหน้ามีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องเพียงร้อยละ 10.3 (7) แต่ในงานวิจัยนี้พบถึงร้อยละ 27.97 นอกจากนี้งานวิจัยก่อนหน้ามีแหล่งของการติดเชื้อส่วนใหญ่ คือ การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 38.2) (7) ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยนี้ที่พบแหล่งของการติดเชื้อส่วนใหญ่ คือ การติดเชื้อในกระแสเลือดแบบทุติยภูมิ (ร้อยละ 43.09) ในแง่ของการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาพบว่า งานวิจัยนี้พบการดื้อยาแบบ third-generation cephalosporin-resistance สูงถึงร้อยละ 73.40 จากการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาทั้งหมด ในขณะที่การศึกษาก่อนหน้าพบการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาแบบ ESBL-producing Enterobacteriaceae ร้อยละ 22.10 และ chromosome AmpC beta-lactamase-producing ร้อยละ 5.9 (7) ซึ่งมีจำนวนน้อยกว่างานวิจัยนี้

งานวิจัยนี้พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง คือ ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (aOR 1.94, 95% CI 1.03-3.65) และการใช้เครื่องช่วยหายใจ (aOR 2.15, 95% CI 1.14-4.06) ซึ่งตรงกับงานวิจัยของ Zhao และคณะ ที่พบว่า ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตภายใน 14 วันในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ คือ การใช้เครื่องช่วยหายใจ (aOR 15.328, 95% CI 3.11-75.531) (17) นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยของ Garnacho และคณะ ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤติพบว่าการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงเป็นปัจจัยป้องกันการเสียชีวิตในโรงพยาบาล (OR 0.55, 95%CI 0.32-0.98) และปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตที่ 90 วัน คือ ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (OR 1.81, 95%CI 1.10-2.98) (18) ซึ่ง ตรงกับงานวิจัยฉบับนี้

งานวิจัยนี้พบว่าเภสัชกรให้คำแนะนำแก่แพทย์ทั้งหมด 73 คำแนะนำ คำแนะนำที่พบมากที่สุด คือ การปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงตามผลทดสอบความไวเชื้อ (ร้อยละ 90.41) และมีอัตราการยอมรับจากแพทย์ที่ร้อยละ

89.40 ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยของ Winya ที่พบว่าประเภทคำแนะนำที่ให้แก่แพทย์มากที่สุดคือ การปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตจำนวน 86 ครั้งจากคำแนะนำทั้งหมด 127 ครั้ง รองลงมา คือ การปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงจำนวน 25 ครั้ง และการยอมรับของแพทย์ต่อคำแนะนำของเภสัชกรทั้งสองประเภทเท่ากับ 73 ครั้ง (ร้อยละ 84) และ 21 ครั้ง (ร้อยละ 85) ตามลำดับ (19) โดยอัตราการยอมรับคำแนะนำเกี่ยวกับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงใกล้เคียงกับงานวิจัยนี้ เช่นเดียวกับงานวิจัยของ Teng และคณะ ซึ่งพบว่าอัตราการยอมรับจากแพทย์เกี่ยวกับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงในกลุ่ม carbapenems ทั้ง 49 คำแนะนำของทีม ASP เท่ากับร้อยละ 63.27 (31 คำแนะนำ) (20)

การศึกษานี้มีจุดเด่นคือ เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง โดยเก็บข้อมูลจากทุกแหล่งของการติดเชื้อ ร่วมกับจำนวนตัวอย่างค่อนข้างมาก จึงสามารถพบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงอัตราการตอบรับคำแนะนำจากเภสัชกร โดยเฉพาะคำแนะนำเกี่ยวกับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลบางส่วนได้ครบถ้วน เช่น ข้อมูลเพื่อประเมินอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นของผู้ป่วย การศึกษานี้รวบรวมข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลง ดังนั้นจึงไม่สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่นได้ การเก็บข้อมูลจำกัดอยู่เฉพาะผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอายุรกรรมเท่านั้น และไม่ได้พิจารณาความรุนแรงของผู้ป่วย ทำให้ผลการศึกษาที่ได้อาจไม่สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยได้ทุกราย เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤติ หรือหอผู้ป่วยศัลยกรรม เป็นต้น สำหรับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงของการศึกษานี้อาจส่งผลมาจากแพทย์ประจำหอผู้ป่วยที่เห็นผลทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียแล้วปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงไปก่อน ดังนั้นจึงมีผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูลในเรื่องคำแนะนำโดยเภสัชกร ประกอบกับเภสัชกรดำเนินกระบวนการตรวจสอบไปข้างหน้าและสะท้อนกลับเพียงสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ทำให้เป็นหนึ่งในข้อจำกัดที่สำคัญต่อการให้คำแนะนำในใบสั่งยาที่ควรได้รับคำแนะนำแต่ไม่ได้รับคำแนะนำ การศึกษานี้ศึกษาเพียงกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงเท่านั้น

ดังนั้นจึงอาจมีอคติในการเลือกกลุ่มตัวอย่าง (selection bias) ซึ่งส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่ไม่รุนแรง อาจส่งผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูลในแง่ของอัตราการปรับยาด้านจุลชีพได้

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาในอนาคตควรเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าเพื่อเพิ่มความครบถ้วนของข้อมูล นอกจากนี้ควรเพิ่มการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับการเปรียบเทียบปริมาณการใช้ยาและอัตราการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย ข้อมูลเหล่านี้อาจทำให้เห็นถึงประโยชน์ของการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลงได้ชัดเจนมากยิ่งขึ้น การศึกษาในอนาคตควรเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มการศึกษา คือกลุ่มที่ได้รับการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลงกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลง และควรใช้เทคนิคทางสถิติ เช่น propensity score matching ร่วมด้วย เพื่อให้สามารถศึกษาผลลัพธ์อาการทางคลินิกของผู้ป่วยได้ชัดเจนขึ้น การศึกษาในอนาคตควรเพิ่มการวิเคราะห์หัตถ์ตัวแปรเพื่อหาปัจจัยที่ส่งผลต่อเรื่องการติดเชื้อกลับเป็นซ้ำที่ 30 วัน และอาการทางคลินิกที่ตีขึ้นซึ่งเป็นผลลัพธ์ทางการรักษาที่สำคัญ ในอนาคตควรทำการศึกษาในหลายโรงพยาบาล (multicenter study) เพื่อให้สามารถนำผลการศึกษามาประยุกต์ใช้กับโรงพยาบาลหลายระดับได้มากยิ่งขึ้น

สรุป

การปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลงเป็นหนึ่งในกระบวนการสำคัญของการ ASP โดยเภสัชกรเป็นหนึ่งในบุคลากรที่สำคัญต่อการดำเนินงานดังกล่าว สำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ได้รับการรักษาแบบแคบดาวน์ด้วยยากลุ่ม carbapenems แนะนำให้ปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลงตามผลเพาะเชื้อเนื่องจากอัตราการเสียชีวิตและอัตราการติดเชื้อกลับมามีภายใน 30 วันที่ต่ำ ทั้งนี้ต้องพิจารณาอาการทางคลินิกของผู้ป่วยด้วยเสมอ อย่างไรก็ตามควรติดตามอาการทางคลินิกอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกจากการติดเชื้อและมีการใช้เครื่องช่วยหายใจภายหลังการปรับยาด้านจุลชีพให้แคบลง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการส่งเสริมการใช้ยาด้านจุลชีพอย่างสมเหตุสมผล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ร่วมกันพัฒนางาน ให้คำแนะนำ และ

ดำเนินงานโปรแกรมการเปลี่ยนแปลงและชี้้นำการใช้ยาด้านจุลชีพอย่างตั้งใจ และขอขอบคุณแพทย์ พยาบาล และบุคลากรทางการแพทย์ทุกท่านที่ให้การสนับสนุนการดำเนินงานโปรแกรมการเปลี่ยนแปลงและชี้้นำการใช้ยาด้านจุลชีพเสมอ

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. AMR (antimicrobial resistance) dashboard [online]. 2024 [cited Apr 6, 2025]. Available from: worldhealthorg.shinyapps.io/glass-dashboard/_w_f795169e327647059dba20d0688df75a#!/amr.
2. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, Department of Science, Ministry of Public Health, Thailand (NARST). National AMR Dashboard [online]. 2024 [cited Apr 6, 2025]. Available from: narst.dmsc.moph.go.th/Dashborad.
3. Wang Q ZY, Yao X, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016; 35: 1679-89.
4. Gopal Rao G. Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria. Drugs. 1998; 55: 323-30.
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: e51-77.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Core elements of hospital antibiotic stewardship programs [online]. 2019 [cited Apr 6, 2025]. Available from: www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf.
7. 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.

8. Apisarnthanarak A BN, Yapraser A, Mundy LM. Carbapenem de-escalation therapy in a resource-limited setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 1310-3.
9. Magiorakos AP SA, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268-81.
10. Singer M DC, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 762-75.
11. Braunwald E FA, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill Professional; 2011.
12. Yoo JS, Park JY, Chun HJ, Kim YR, Kim EJ, Choi YH, et al. Impact of prolonged carbapenem use-focused antimicrobial stewardship on antimicrobial consumption and factors affecting acceptance of recommendations: a quasi-experimental study. *Sci Rep* 2023; 13: 14501.
13. Sadyrbaeva-Dolgova S, Aznarte-Padial P, Jimenez-Morales A, Expósito-Ruiz M, Calleja-Hernández MÁ, Hidalgo-Tenorio C. Pharmacist recommendations for carbapenem de-escalation in urinary tract infection within an antimicrobial stewardship program. *J Infect Public Health* 2020; 13: 558-63.
14. Ramadas A, Ambaras Khan R, Khalid KE, Leong CL, Makmor-Bakry M. Clinical impact of multidisciplinary carbapenem stewardship interventions: a retrospective cohort study. *J Pharm Policy Pract* 2023; 16: 94.
15. Sadyrbaeva-Dolgova S A-PP, Pasquau-Liaño J, Expósito-Ruiz M, Calleja Hernández MÁ, Hidalgo-Tenorio C. Clinical outcomes of carbapenem de-escalation regardless of microbiological results: A propensity score analysis. *Int J Infect Dis* 2019; 85: 80-7.
16. Aldardeer N, Qushmaq I, AlShehail B, Ismail N, AlHameed A, Damfu N, et al. Effect of broad spectrum antibiotic de-escalation on critically ill patient outcomes: a retrospective cohort study. *J Epidemiol Glob Health* 2023; 13: 444-52.
17. Zhao K ZZ, Liang Y, Wang Y, Cai Y. Effect of antimicrobial de-escalation strategy on 14-day mortality among intensive care unit patients: a retrospective propensity score-matched cohort study with inverse probability-of-treatment weighting. *BMC Infect Dis* 2023; 23: 508.
18. Garnacho-Montero J G-PA, Escobresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2014; 40: 32-40.
19. Winya S. Pharmacist role in providing care for patients with septicemia in Lampang hospita. *Isan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2022; 18: 61-81.
20. Teng CB NT, Tan MW, Tan SH, Tay M, Lim SF, et al. Safety and effectiveness of improving carbapenem use via prospective review and feedback in a multidisciplinary antimicrobial stewardship programme. *Ann Acad Med Singapore* 2015; 44: 19-25.