

ผลของ Antimicrobial Stewardship Program ต่อความเหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพ



นางสาวมรกต อนันต์วัฒนกิจ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2557

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTS OF ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM
ON APPROPRIATE ANTIBIOTICS USE

Miss Morakot Ananwattanakit



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy
Department of Pharmacy Practice
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2014
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของ Antimicrobial Stewardship Program ต่อ
ความเหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพ
โดย นางสาวมรกต อนันต์วัฒนกิจ
สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. จิตติมา เฟื่องสุภาพ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร
อาจารย์ เภสัชกร ดร. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. รุ่งเพ็ชร สกกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. สุรชาติพิทย์ พิชญไพบูลย์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. จิตติมา เฟื่องสุภาพ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ เภสัชกร ดร. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์)

.....กรรมการ
(อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. ณิชฎาดา อารีเปี่ยม)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร. วิชัย สันติมาลีวรกุล)

มรกต อนันต์วัฒนกิจ : ผลของ Antimicrobial Stewardship Program ต่อความเหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพ (EFFECTS OF ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM ON APPROPRIATE ANTIBIOTICS USE) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. ญ. ดร. จิตติมา เฟิงสุภาพ, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ศ. นพ. ชีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร, อ. ภก. ดร. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์, 82 หน้า.

วัตถุประสงค์: เปรียบเทียบร้อยละความเหมาะสมในการสั่งใช้ และปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ ก่อนและหลังการดำเนินงาน Antimicrobial Stewardship Program (ASP) เมื่อมีและไม่มีเภสัชกร

วิธีดำเนินการวิจัย: ทำการวิจัยรูปแบบ Retrospective cohort study เพื่อประเมินผลของการดำเนินการ Antimicrobial stewardship programs (ASP) ทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของความเหมาะสมในการสั่งยาในกลุ่ม 3rd generation cephalosporins, Beta lactam/beta lactamase inhibitors (BLBIs) และ carbapenems ที่กำหนดให้ต้องติดตามการใช้ รวมทั้งปริมาณการใช้ยาในรูปแบบ Define daily dose ต่อ 1,000 วันนอน (DDD/1,000 วันนอน) ก่อนดำเนินการ ASP และหลังดำเนินการ ASP โดยมีและไม่มีเภสัชกรร่วมปฏิบัติงาน ด้วยการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง

ผลการวิจัย: จากตัวอย่างใบสั่งยาที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้ามีจำนวนทั้งหมด 592 ใบ ของผู้ป่วยจำนวน 445 คน พบว่า ปีที่มีเภสัชกรร่วมในการดำเนินงาน ASP มีสัดส่วนใบสั่งยาต้านจุลชีพที่สั่งใช้เหมาะสมมากที่สุด เท่ากับ ร้อยละ 89.2 รองลงมาคือปีที่มีการดำเนินงาน ASP โดยไม่มีเภสัชกรเข้าร่วม เท่ากับ ร้อยละ 78.2 และน้อยที่สุดคือปีที่ยังไม่มีการดำเนินงาน ASP เท่ากับ ร้อยละ 77.9 โดยสัดส่วนของทั้ง 3 ช่วง มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญที่ค่า $p = 0.011$ ส่วนในด้านปริมาณการใช้ยาพบว่า ยาในกลุ่ม BLBIs มีปริมาณลดลงหลังดำเนินการ ASP ทั้งมีและไม่มีเภสัชกร ($p = 0.045$) แต่ยาในกลุ่ม carbapenems กลับมีแนวโน้มปริมาณการใช้สูงขึ้น โดยเฉพาะ imipenem ที่เพิ่มสูงขึ้นหลังดำเนินการ ASP และสูงที่สุดในปีที่มีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ($p = 0.046$) ซึ่งอาจมีสาเหตุจากการดื้อยาที่มีแนวโน้มสูงขึ้น โดยเฉพาะเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ที่ผลิตเอนไซม์ Extended spectrum betalactamase (ESBL) อย่างไรก็ตามหลังดำเนินการ ASP และหลังจากมีเภสัชกรร่วมดำเนินงานปริมาณการใช้โดยรวมมีแนวโน้มลดลงเล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปผลการวิจัย: ASP ช่วยเพิ่มความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา โดยเฉพาะในด้านขนาดยา และเพิ่มสูงขึ้นอีกเมื่อมีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน แต่ในด้านปริมาณการใช้ยาโดยรวมพบว่าลดลงเพียงเล็กน้อย หลังเริ่มดำเนินการ ASP ทั้งมีและไม่มีเภสัชกร โดย carbapenems กลับมีปริมาณการใช้สูงขึ้น ซึ่งอาจเป็นผลจากอัตราการดื้อยาของเชื้อที่สูงขึ้น

ภาควิชา เภสัชกรรมปฏิบัติ

ลายมือชื่อนิติ
.....

สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
.....

ปีการศึกษา 2557

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม
.....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม
.....

5576221833 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS: ANTIMICROBIAL STEWARDHIP PROGRAM / APPROPRIATE ANTIBIOTICS USE /
ANTIBIOTICS CONSUMPTION / DEFINED DAILY DOSE

MORAKOT ANANWATTANAKIT: EFFECTS OF ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM ON APPROPRIATE ANTIBIOTICS USE. ADVISOR: ASSOC. PROF. THITIMA PENGSUPARP, Ph.D., CO-ADVISOR: PROF. TERAPONG TANTAWICHIEEN, M.D., CHANKIT PUTTILERPONG, Ph.D., 82 pp.

Objective: The proposes of this study are to evaluate the outcomes of Antimicrobial Stewardship Program (ASP) with and without pharmacist participation in improving appropriate antibiotics use and antibiotics consumption.

Method: The data was collected by review medical chart in retrospective cohort design. This study included 592 prescriptions from 445 patients who admitted in hospital before and after ASP was applied with and without pharmacist involved. The appropriateness of antimicrobial prescribing and antibiotics consumption in form of Defined daily dose/1,000 inhabitants of 3rd generation cephalosporins, Beta lactam/beta lactamase inhibitors (BLBIs) and carbapenems were compared.

Result: ASP with pharmacist was associated with the increasing of appropriateness of prescribing. The proportion of appropriate prescribing was 89.2% after pharmacist participated in ASP, this was significantly more than the year before ASP was applied (77.9%) and the year that ASP without pharmacist (78.2%) with the p value of 0.011. After implementation ASP and ASP with pharmacist, carbapenems consumption was increase especially imipenem. The increasing of antibiotics consumption may result from increasing of antimicrobial resistance. However the total antibiotics consumption is slightly decrease but not statistically significant.

Conclusion: The ASP was associated with the increasing in the appropriateness of antimicrobial prescribing. This increasing trend was more pronounced when pharmacist was participated. However, the total antibiotics consumption did not change.

Department: Pharmacy Practice
Field of Study: Clinical Pharmacy
Academic Year: 2014

Student's Signature
Advisor's Signature
Co-Advisor's Signature
Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ มีโอกาสสำเร็จลงได้หากมิได้รับความช่วยเหลือจากบุคคลหลายฝ่าย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง รศ. ภาณุ. ดร.ธิดิมา เฟิงสุภาพ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ศ. นพ.ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร และ อ. ภก. ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่เอาใจใส่ดูแลอย่างใกล้ชิด ให้คำแนะนำอันเป็นประโยชน์ รวมทั้งให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมา

ขอขอบพระคุณ ผศ. ภาณุ. ดร.สุธาทิพย์ พิชญ์ไพบูลย์ อ. ภาณุ. ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยม และ ผศ. ภก. ดร.วิชัย สันติมาลีวรกุล ที่ช่วยให้คำแนะนำและชี้แนะให้งานวิจัยมีความสมบูรณ์มากขึ้น

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ ที่กรุณาถ่ายทอดองค์ความรู้ทั้งหลาย จนมาเป็นส่วนประกอบของงานวิจัยนี้

ขอขอบคุณ อ. ภก.แสง อุชยาพร และ อ. ภาณุ. ดิษยา วัฒนาไพศาล ที่คอยให้คำแนะนำและคอยตอบข้อสงสัยเป็นระยะๆ อย่างเต็มที่ แม้มิได้รับผลตอบแทนใดๆ ผู้วิจัยซาบซึ้งความมีน้ำใจของอาจารย์ทั้งสองเป็นอย่างมาก

ขอขอบคุณ ภาณุ. พวงเพ็ญ ฤทธิธีรวิรุณกุล ฝ่ายเภสัชกรรม ที่เอื้อเพื่อข้อมูล รวมทั้ง ขอขอบคุณ แพทย์ เภสัชกร พยาบาล รวมถึงเจ้าหน้าที่ ทั้งที่หอผู้ป่วยสวัสดิ์ล้อม 3 หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ และหน่วยงานอื่นๆ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่มีได้กล่าวนามทุกท่าน ที่ช่วยอนุเคราะห์ด้านข้อมูล และด้านงานเอกสารต่างๆ ให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จด้วยดี

ขอขอบคุณ ครอบครัวอนันต์วัฒนกิจ ที่คอยยืนอยู่ข้างหลัง เป็นกำลังใจ คอยสนับสนุนผลักดันให้เดินไปข้างหน้า และรอที่จะแสดงความยินดีเมื่อไปถึงความสำเร็จ

ขอขอบคุณ เพื่อน พี่ น้อง กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสิรินธร เพื่อนชาวมิวซิเลจ รุ่น 25 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และเพื่อน พี่ น้อง นิสิตร่วมรุ่นเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต ปีการศึกษา 2555 ที่เป็นกำลังใจ รับฟังปัญหา คอยปลอบใจซึ่งกันและกัน และคอยช่วยเหลือกันจนถึงที่สุด

ขอขอบคุณ ความยากลำบากทั้งหลายก่อนที่งานวิจัยนี้จะเสร็จสิ้น ที่ช่วยสอนในเรื่องความเพียร ความอดทนอดกลั้น และทักษะการใช้ชีวิตหลายอย่าง ที่หาไม่ได้จากการมีชีวิตรอบอย่างสุขสบาย

และสุดท้าย ผู้วิจัยขอขอบคุณตัวเอง ที่ไม่ยอมแพ้ไปเสียก่อนที่งานจะสำเร็จลุล่วง

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	3
1.3 ขอบเขตการวิจัย	3
1.4 คำจำกัดความที่ใช้ในงานวิจัย.....	4
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	8
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	9
2.1 ปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ.....	9
2.2 กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพ	10
2.3 ผลกระทบของปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ	11
2.4 ความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้และการดื้อยา.....	12
2.5 Antimicrobial Stewardship Programs และการประยุกต์ใช้	13
2.6 ปริมาณการใช้ยาในรูปแบบ Defined daily dose (DDD).....	19
2.7 การประเมินความรุนแรงความเจ็บป่วยด้วย APACHE II score.....	20
2.8 การดำเนินการ ASP บนหอผู้ป่วยสวิตช์ล้อม 3.....	21
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	23
3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	23
3.1.1 เกณฑ์คัดเข้าร่วมการวิจัย.....	23

3.1.2 เกณฑ์คัดออกจากการวิจัย	23
3.1.3 การแบ่งกลุ่มตัวอย่าง	23
3.1.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	24
3.2 ขั้นตอนดำเนินงานวิจัย.....	24
3.3 สถิติที่ใช้ในการวิจัย	25
3.4 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม	26
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	27
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	27
4.2 ข้อมูลทางคลินิก	30
4.3 ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา	34
4.4 ปริมาณการใช้ยาด้านจุลชีพ.....	37
4.5 การวิเคราะห์กลุ่มย่อย.....	40
4.5.1 การประเมินความรุนแรงของความเจ็บป่วย	40
4.5.2 ความเหมาะสมการสั่งยาด้านจุลชีพกลุ่มย่อย	41
4.5.3 ปริมาณการใช้ยาด้านจุลชีพกลุ่มย่อย	45
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย	47
5.1 ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา	49
5.2 ปริมาณการใช้ยา.....	54
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	58
6.1 สรุปผลการวิจัย	58
6.2 ข้อเสนอแนะ.....	59
รายการอ้างอิง	61
ภาคผนวก ก ใบประกอบการใช้ยา.....	66

ภาคผนวก ข เกณฑ์ประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา.....	71
ภาคผนวก ค เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัย.....	79
ภาคผนวก ง แบบเก็บข้อมูลความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา	80
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	82



สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 การดำเนินงาน ASP ที่แตกต่างกันในช่วงเวลาการเก็บข้อมูล 3 ช่วง.....	3
ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	29
ตารางที่ 3 ตำแหน่งติดเชื้อ ประเภทในการสั่งใช้ยา และผลการรักษาหลังสิ้นสุดการใช้ยาต้านจุลชีพ.....	32
ตารางที่ 4 ผลทางจุลชีววิทยาและความไวต่อยาต้านจุลชีพ	33
ตารางที่ 5 ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา และ การเปลี่ยนการรักษาจากยาต้านจุลชีพชนิดให้ทางหลอดเลือดดำเป็นชนิดรับประทาน.....	36
ตารางที่ 6 ปริมาณการใช้ยาในรูป DDD/1,000 วันนอน เฉลี่ย	39
ตารางที่ 7 ความรุนแรงการเจ็บป่วยตามเกณฑ์ APACHE II score.....	41
ตารางที่ 8 ความไม่เหมาะสมในการสั่งใช้ยาแยกตามตำแหน่งการติดเชื้อและรายการยา	43
ตารางที่ 9 สาเหตุความไม่เหมาะสมในการสั่งใช้ยาของกลุ่มโรคและรายการยาที่พบการสั่งยาไม่เหมาะสมมากที่สุด.....	44
ตารางที่ 10 ปริมาณการใช้ยาในรูป DDD/1,000 วันนอน เฉลี่ย ของกลุ่มย่อยต่างๆ.....	46

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพเป็นปัญหาที่แพร่กระจายอย่างกว้างขวางทั่วโลก⁽¹⁾ ผลกระทบสำคัญของปัญหาดังกล่าวคือ เป็นสาเหตุของการเพิ่มอัตราการตายและจำนวนวันที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วย จากการศึกษาโดย Carmen Pena และคณะ ในปี ค.ศ. 2012 ทำการศึกษาที่โรงเรียนแพทย์ 10 แห่งในประเทศสเปน พบว่า การติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ในกระแสเลือด ที่ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems มีความสัมพันธ์กับการตายของผู้ป่วย โดยคิดเป็น hazard ratio 2.6 (95% CI 0.8 - 8) ที่ 5 วัน และ 9.9 (95% CI 3.3 - 29.4) ที่ 30 วัน⁽²⁾ ซึ่งสอดคล้องกับ Kraker และคณะ ในปี ค.ศ. 2011 ที่ทำการศึกษาอัตราการตายและจำนวนวันนอนของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Escherichia coli* (*E. coli*) ที่ดื้อยาในกลุ่ม 3rd generation cephalosporin เทียบกับกลุ่มที่ไม่ดื้อยาดังกล่าวในหลายโรงพยาบาลของทวีปยุโรป พบว่า กลุ่มที่ดื้อยามีอัตราการตายจากทุกสาเหตุภายใน 30 วันสูงกว่ากลุ่มไม่ดื้อยา 2.5 เท่า (95% CI 0.9 - 6.8) และมีจำนวนวันที่รักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มไม่ดื้อยา 5 วัน (95% CI 0.4-10.2)⁽³⁾

จากสถิติของศูนย์เฝ้าระวังการดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ⁽⁴⁾ พบว่า เชื้อจุลชีพ 4 อันดับแรกที่ถูกแยกได้มากที่สุดจากทั่วประเทศ ในปี พ.ศ. 2554 คือ *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *P. aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) จากการพิจารณาพบว่าเชื้อแต่ละชนิดมีอัตราการดื้อยาเพิ่มมากขึ้นทุกปี ดังเช่น *E. coli* ที่แยกได้จากกระแสเลือด ในปี พ.ศ. 2549 พบว่าดื้อยา ceftriaxone เท่ากับ ร้อยละ 16.02 เพิ่มขึ้นเป็น ร้อยละ 25.95 ในปี พ.ศ. 2554 สอดคล้องกับ *A. baumannii* ที่แยกได้จากกระแสเลือดในปี พ.ศ. 2549 พบว่าดื้อยา imipenem เท่ากับ 42.25 และเพิ่มขึ้นเป็น ร้อยละ 56.53 ในปี พ.ศ. 2554 จะเห็นว่า ปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย เป็นปัญหาที่มีแนวโน้มความรุนแรงสูงขึ้น

สาเหตุที่ส่งเสริมการดื้อยามีหลายประการ แต่ปัจจัยที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางว่ามีความสัมพันธ์กับการดื้อยา คือ ปริมาณการใช้ยาที่เพิ่มขึ้น จากการใช้ไม่ถูกต้องหรือใช้เกินจำเป็น โดย Koji Miyawaki และคณะ ทำการศึกษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยในประเทศญี่ปุ่น ตั้งแต่ปี ค.ศ.

2004 – 2009 พบว่า ปริมาณการใช้ยา meropenem มีความสัมพันธ์ในทางบวกกับอัตราการดื้อยาของเชื้อ *P. aeruginosa* ($r = 0.9455$, $p < 0.01$)⁽⁵⁾ เช่นเดียวกับ สุไมพร ไพรสุขวิศาล ซึ่งทำการศึกษาที่โรงพยาบาลรามารัตน์ ระหว่างปี พ.ศ. 2537-2548 รายงานถึงเชื้อ *E. coli* ที่ดื้อ ceftriaxone มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาในกลุ่ม cephalosporins ($r = 0.7694$; $p < 0.0001$) และเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยา imipenem สัมพันธ์กับการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ($r = 0.9098$; $p < 0.0001$)⁽⁶⁾

Antimicrobial Stewardship Program (ASP) เป็นกระบวนการหนึ่งที่น่ามาปฏิบัติเพื่อแก้ไขปัญหาเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพ โดย ASP คือระบบการสนับสนุนและส่งเสริมการใช้ยาด้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ทั้งในด้านข้อบ่งใช้ ขนาดยา วิธีการบริหารยา และระยะเวลา เป้าหมายเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี ลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ลดปริมาณการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม ลดค่าใช้จ่าย และลดการเกิดเชื้อดื้อยา⁽⁷⁻⁹⁾ ประกอบด้วยการดำเนินการหลายอย่าง ซึ่งสามารถนำมาปรับใช้ให้เหมาะสมกับทรัพยากรและบริบทของแต่ละสถานพยาบาล สำหรับในประเทศไทยมีการนำ ASP มาประยุกต์ใช้ในโรงพยาบาลอย่างแพร่หลาย โดยในปี พ.ศ. 2556 ธนา ขจรเจริญพร และคณะ ทำการสำรวจโรงพยาบาลขนาด 250 เตียงขึ้นไปที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา จำนวน 204 แห่ง จากทั้งหมด 256 แห่งทั่วประเทศ มีการดำเนินงาน ASP 144 แห่ง คิดเป็น 71%⁽¹⁰⁾

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นหน่วยงานสังกัดสภากาชาดไทย ขนาด 1,439 เตียง นอกจากการให้บริการรักษาพยาบาลผู้ป่วย ยังดำเนินงานร่วมกับคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในการฝึกอบรมนิสิตแพทย์ แพทย์ประจำบ้านและแพทย์ประจำบ้านต่อยอด มีรายการยาด้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อที่พบบ่อย 4 อันดับแรก ตามสถิติของศูนย์เฝ้าระวังการดื้อยาด้านจุลชีพแห่งชาติ ได้แก่ ยาด้านจุลชีพในกลุ่ม 3rd generation cephalosporins, Beta-lactam/Beta-lactamase inhibitors (BLBIs) และ carbapenems จากการสำรวจเบื้องต้นของผู้วิจัย ที่ทำการสำรวจความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาด้านจุลชีพในหอผู้ป่วยอายุรศาสตร์ 3 และสวัสดิล้อม 3 โดยทำการทบทวนใบสั่งยาของผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาลในเดือน มกราคม ถึง มิถุนายน ปี พ.ศ. 2554 ทั้งหมด 107 ใบสั่งยา พบว่า ยังมีการสั่งใช้ยาด้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสมในหอผู้ป่วยดังกล่าวอยู่ถึงร้อยละ 34.6 หลังจากนั้น ในปี พ.ศ. 2555 หอผู้ป่วยสวัสดิล้อม 3 ได้นำเอากระบวนการ ASP มาใช้ในการปรับปรุงการปฏิบัติงาน เพื่อให้การสั่งใช้ยาด้านจุลชีพมีความเหมาะสมมากขึ้น และหวังผลในการลด

ปริมาณการใช้ยา และ มีผลต่อการดื้อยาที่ลดลง แต่การดำเนินการดังกล่าว ยังไม่มีการศึกษาผลลัพธ์ของการปฏิบัติงาน ในด้านความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา รวมถึงความเปลี่ยนแปลงของปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจทำการศึกษาผลลัพธ์ของการใช้ ASP ในด้านความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพเป็นผลลัพธ์ปฐมภูมิ รวมถึงด้านปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพเป็นผลลัพธ์ทุติยภูมิ

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

เปรียบเทียบร้อยละความเหมาะสมในการสั่งใช้ และปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ ก่อนและหลังการดำเนินการ ASP เมื่อมีและไม่มีเภสัชกร

1.3 ขอบเขตการวิจัย

การศึกษานี้ทำการศึกษาที่หอผู้ป่วย ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้แก่ หอผู้ป่วยสวัสดิ์ล้อม 3 ซึ่งเป็นหอผู้ป่วยขนาด 30 เตียง และได้รับความยินยอมจากแพทย์หัวหน้าหอผู้ป่วยให้เก็บข้อมูลเพื่อทำการศึกษาได้ โดยการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยดังกล่าว ซึ่งจะแบ่งเป็น 3 ช่วงระยะเวลาดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การดำเนินงาน ASP ที่แตกต่างกันในช่วงเวลาการเก็บข้อมูล 3 ช่วง

	ระยะเวลา	ASP	การใช้ประเมินการใช้ยา	การจัดอบรมแพทย์	เภสัชกรร่วมปฏิบัติงาน
ช่วงที่ 1	1 ม.ค. – 31 พ.ค. 2555	ก่อนดำเนินการ	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ช่วงที่ 2	1 ม.ค. – 31 พ.ค. 2556	หลังดำเนินการ	มี	มี	ไม่มี
ช่วงที่ 3	1 ม.ค. – 31 พ.ค. 2557	หลังดำเนินการ	มี	มี	มี

เภสัชกรที่เข้าร่วมปฏิบัติงาน ASP คือเภสัชกรประจำบ้านสาขาโรคติดเชื้อ ซึ่งจะหมุนเวียนมาปฏิบัติงานที่หอผู้ป่วยสวัสดิ์ล้อม 3 ผู้วิจัยเพียงแต่ทำการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง ในช่วงเวลาที่ระบุข้างต้นเท่านั้น มิได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการดำเนินการ ASP

1.4 คำจำกัดความที่ใช้ในงานวิจัย

Antimicrobial stewardship (ASP) ในการศึกษาครั้งนี้ ดำเนินการเฉพาะ education approaches หรือการให้ความรู้แก่บุคลากร และ postprescription review หรือการประเมินความเหมาะสมหลังการสั่งจ่ายด้วยใบประเมินการใช้ยา ซึ่งเป็นกระบวนการที่สามารถปฏิบัติได้ด้วยทรัพยากรที่ทางโรงพยาบาลมีอยู่ในปัจจุบัน

ใบประเมินการใช้ยา (Drug use evaluation : DUE) ดังแนบท้ายในภาคผนวก ก มีชื่อเรียกในการปฏิบัติงานว่า “ใบประกอบการใช้ยา” ได้รับการพัฒนาโดย ศ. นพ.ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร ร่วมกับ อ. ภก.แสง อุซยาพร พัฒนาจาก แนวทางการรักษาของ Infectious Diseases Society of America พิจารณาร่วมกับความไวของเชื้อในท้องถิ่น เป็นเครื่องมือใช้ในการประเมินข้อบ่งชี้และเหตุผลในการสั่งยา

ยาต้านจุลชีพ ตามแนวทางการปฏิบัติงาน ASP ของหอผู้ป่วยสวัสดีล้อม 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้กำหนดตัวยาที่ต้องติดตามการใช้ ซึ่งประกอบด้วยยาในกลุ่ม 3rd- 4th generation cephalosporins, BLBIs และ carbapenems ได้แก่ยาดังต่อไปนี้

- cefotaxime
- ceftazidime
- ceftriaxone
- cefepime
- cefoperazone and sulbactam
- piperacillin and tazobactam
- imipenem
- meropenem
- doripenem

เภสัชกร ซึ่งร่วมปฏิบัติงานในกระบวนการ ASP จะต้องเป็นเภสัชกรคลินิก ที่ได้รับการฝึกอบรมด้านโรคติดเชื้อ โดยในการศึกษาคั้งนี้ เภสัชกรที่มาปฏิบัติงานคือ เภสัชกรประจำบ้าน สาขาโรคติดเชื้อ มีหน้าที่เก็บรวบรวมใบประกอบการใช้ยา ตรวจสอบความเหมาะสมของการสั่งจ่ายในด้านต่างๆ และร่วมกันกับแพทย์ หาแนวทางการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย

ผลการรักษาหลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ ในการศึกษาครั้งนี้กำหนดเป็น 3 ลักษณะ และมีเกณฑ์พิจารณาดังต่อไปนี้

1. อาการดีขึ้น ประเมินจาก การที่แพทย์ลงความเห็นโดยบันทึกในเวชระเบียน หรือ หรือมีการเปลี่ยนแปลงการรักษาเป็นยาตัวอื่นๆ ที่ครอบคลุมเชื้อแคบกว่าเดิม หรือหลังจากสิ้นสุดการรักษา ผู้ป่วยมีอาการแสดงและผลทางห้องปฏิบัติการอยู่ในระดับที่ดีกว่าเดิม
2. อาการไม่ดีขึ้น ประเมินจาก การที่แพทย์ลงความเห็นโดยบันทึกในเวชระเบียน หรือ มีการเปลี่ยนแปลงการรักษาเป็นยาตัวอื่นๆ ที่ครอบคลุมเชื้อกว้างกว่าเดิม (โดยการเปลี่ยนแปลงตามผลทางจุลชีววิทยาเป็นตัวยาที่ตรงกับเชื้อก่อโรค จะไม่นับเป็นเกณฑ์ประเมินอาการไม่ดีขึ้น) หรือหลังจากสิ้นสุดการรักษา ผู้ป่วยมีอาการแสดงและผลทางห้องปฏิบัติการอยู่ในระดับที่แย่กว่าเดิม
3. เสียชีวิต ประเมินจาก ผู้ป่วยเสียชีวิตขณะกำลังรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ โดยหากสิ้นสุดการให้ยาแล้ว และผู้ป่วยเสียชีวิตในภายหลัง จะไม่ถือว่าเป็นการเสียชีวิตในการศึกษาครั้งนี้

ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา เกณฑ์ประเมินความเหมาะสม (ภาคผนวก ข) หัวข้อต่างๆ มีการอ้างอิงมาจากแหล่งข้อมูลดังต่อไปนี้

1. ข้อบ่งใช้ พิจารณาตามข้อบ่งใช้ที่ระบุในใบประเมินการใช้ยา
2. ขนาดยา ใช้ขนาดยาที่แนะนำใน Drug information handbook 2010 และ Sanford guide to antimicrobial therapy 2010 ทั้งขนาดยาปกติ ขนาดยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง ผู้ป่วยที่ทำ Hemodialysis และ CAPD
3. กรณีมีการใช้ยานอกเหนือเกณฑ์ที่กำหนด โดยแพทย์ผู้สั่งยาได้มีการปรึกษาหรือขอความเห็นจากแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาโรคติดเชื้อ และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้านโรคติดเชื้อแล้ว คำวินิจฉัยจากผู้เชี่ยวชาญดังกล่าวถือเป็นเกณฑ์พิจารณาความเหมาะสมด้วยเช่นกัน โดยข้อมูลการรักษาดังกล่าว ผู้วิจัยได้จากการทบทวนเวชระเบียน ผู้วิจัยจะประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา จากเกณฑ์ประเมินดังกล่าว วัตถุประสงค์เป็น

3 กลุ่ม คือ การสั่งเหมาะสม การสั่งยาไม่เหมาะสม และ ไม่สามารถประเมินได้

การสั่งยาเหมาะสม ได้แก่ การสั่งใช้ยาที่เป็นไปตามลักษณะดังที่กำหนดครบทุกข้อ ได้แก่

- การสั่งใช้ยาตามข้อบ่งใช้ที่ระบุในใบ DUE หากมีการสั่งใช้ยานอกเหนือเกณฑ์ข้อบ่งใช้ที่กำหนด แพทย์ผู้สั่งใช้ยา จะทำการปรึกษากับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาโรคติดเชื้อภายใน 72 ชั่วโมง เพื่อตรวจสอบความเหมาะสม และหาแนวทางการรักษาร่วมกันต่อไป
- การสั่งยาในขนาดยาที่เหมาะสมตามเกณฑ์ที่กำหนด โดยทำการปรับขนาดตามค่าการทำงานของไตอย่างเหมาะสม โดยการศึกษาที่ใช้การประมาณค่าการกรองของไตตามสูตรคำนวณของ Cockcroft และ Gault
- การปรับเปลี่ยนคำสั่งการรักษาตามข้อมูลที่ได้จากการเพาะเชื้อและการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ ในกรณีที่มีข้อมูลจากห้องปฏิบัติการ

การสั่งยาไม่เหมาะสม คือ การสั่งใช้ยาที่เข้าได้กับลักษณะใดลักษณะหนึ่งดังต่อไปนี้

- การสั่งยานอกเหนือข้อบ่งชี้ในเกณฑ์ที่ระบุในใบประเมินการใช้ยา โดยไม่มีความเห็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอดและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาโรคติดเชื้อ
- การสั่งยาในขนาดที่ไม่เหมาะสม ตามที่ระบุในเกณฑ์ประเมิน การไม่ปรับขนาดในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง
- การไม่ปรับเปลี่ยนคำสั่งการรักษาตามข้อมูลที่ได้จากการเพาะเชื้อและการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ โดยคำสั่งการรักษาแรกที่เป็น empirical therapy ซึ่งแพทย์สั่งยาขณะยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและผลความไวต่อยาต้านจุลชีพ จะไม่ถือว่าเป็นการสั่งยาที่ไม่เหมาะสมในลักษณะดังกล่าวนี้

ไม่สามารถประเมินความเหมาะสมได้ คือ การสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ ที่เป็นไปตามลักษณะของการสั่งใช้ยาเหมาะสมครบถ้วนทุกข้อ แต่เมื่อผลการเพาะเชื้อออกมาแล้วพบว่า ไม่พบการเจริญของเชื้อก่อโรคในสิ่งส่งตรวจทุกชนิดที่ได้ส่งตรวจ และแพทย์ไม่ได้มีคำสั่งหยุดการใช้ยาต้านจุลชีพภายใน 2 วันหลังการแจ้งผลเพาะเชื้อ

ใบสั่งยา หมายถึง คำสั่งในการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพตั้งแต่เริ่มสั่งใช้จนถึงเมื่อมีคำสั่งให้หยุดใช้ยา นับเป็น 1 ใบสั่งยา แม้ระหว่างช่วงที่สั่งใช้ จะมีคำสั่งเปลี่ยนแปลงขนาดยา หรือวิธีใช้ยา ก็จะไม่ถือว่าเป็นการสั่งใช้ยาตัวเดิม มิได้นับเพิ่มเป็นใบสั่งยาที่ 2 แต่หากมีคำสั่งให้หยุดใช้ยาแล้ว และมีการสั่งใช้ยาตัวเดิม

อีกครั้ง จะถือเป็นการสั่งใช้ยาครั้งใหม่ และนับเพิ่มเป็นใบสั่งยาที่ 2 ซึ่งในการเข้ารับการรักษาของผู้ป่วยแต่ละครั้ง อาจมีหลายใบสั่งยาได้

ปริมาณการใช้ยา เก็บข้อมูลจำนวนยาต้านจุลชีพที่กำหนดให้ต้องติดตามการใช้ 9 รายการ ได้แก่ ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, doripenem, imipenem และ meropenem รวมทั้งตัวยาที่อาจได้รับผลกระทบ จากการจำกัดการใช้ยา 9 รายการข้างต้น ได้แก่ ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, gentamicin, cloxacillin และ penicillin G ที่จ่ายให้แก่ผู้ป่วยทั้งหมด ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา คำนวณเป็นค่า Defined Daily Dose/1,000 วันนอน (DDD/1,000 วันนอน) ตามสูตรคำนวณดังนี้

$$\text{DDD/1,000 วันนอน} = \frac{(\text{ปริมาณยาที่ใช้ทั้งหมดในหน่วย g}) \times 1,000}{\text{DDD}^* \times \text{จำนวนวันนอน}}$$

* ค่า DDD ที่กำหนดโดย WHO ของแต่ละตัวยามีค่าดังนี้

cefotaxime	4	g
ceftazidime	4	g
ceftriaxone	2	g
cefepime	2	g
sulbactam	1	g
piperacillin and enzyme inhibitor	14	g
imipenem และ meropenem	2	g
doripenem	1.5	g
ciprofloxacin	0.5	g
levofloxacin	0.5	g
amikacin	1	g
gentamicin	0.24	g
cloxacillin	2	g
penicillin G	3.6	g

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบผลลัพธ์ของการดำเนินงาน ASP ในด้านความเหมาะสมและปริมาณการใช้ยา
2. ทราบผลของการมีเภสัชกรเข้าร่วมในการดำเนินการ



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ

จากสถิติของศูนย์เฝ้าระวังการดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ⁽⁴⁾ พบว่า เชื้อจุลชีพ 4 อันดับแรกที่ถูกแยกได้มากที่สุดจากทั่วประเทศ ในปี พ.ศ. 2554 คือ

1. *Escherichia coli* (*E. coli*) พบในอัตราส่วน ร้อยละ 19
2. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) พบในอัตราส่วน ร้อยละ 12
3. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) พบในอัตราส่วน ร้อยละ 10
4. *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) พบในอัตราส่วน ร้อยละ 8

เมื่อทำการพิจารณาอัตราการดื้อยาของเชื้อแต่ละชนิด พบว่า

- *E. coli* ที่แยกได้จากกระแสเลือด ในปี พ.ศ. 2549 พบว่าดื้อยา ceftriaxone เพิ่มขึ้น จากเดิม ร้อยละ 16.02 เป็น ร้อยละ 25.95 ในปี พ.ศ. 2554 เช่นเดียวกับ cefotaxime ซึ่งพบว่าดื้อยาเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 15.76 ในปี พ.ศ. 2549 เป็น ร้อยละ 22.82 ในปี พ.ศ. 2554
- *K. pneumoniae* ที่แยกได้จากกระแสเลือดในปี พ.ศ. 2549 พบว่าดื้อยา ceftriaxone เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 26.04 เป็น ร้อยละ 27.50 ในปี พ.ศ. 2554
- *P. aeruginosa* ที่แยกได้จากกระแสเลือดในปี พ.ศ. 2549 พบว่าดื้อยา ceftazidime เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 17.91 เป็น ร้อยละ 19.16 ในปี พ.ศ. 2554 ส่วนอัตราการดื้อยา piperacillin-tazobactam ก็เพิ่มขึ้นอย่างมากจากปี 2549 ดื้อยา ร้อยละ 9.62 เพิ่มเป็น ร้อยละ 33.33 ในปี 2554 เช่นเดียวกับอัตราการดื้อยา imipenem ที่เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 9.97 ในปี พ.ศ. 2549 เป็น ร้อยละ 16.08 ในปี พ.ศ. 2554
- *A. baumannii* ที่แยกได้จากกระแสเลือดในปี พ.ศ. 2549 พบว่าดื้อยา imipenem ร้อยละ 42.25 และเพิ่มขึ้นเป็น ร้อยละ 56.53 ในปี พ.ศ. 2554

นอกจากนี้ มนัส กนกศิลป์ และคณะ ได้ทำการเก็บข้อมูลเชื้อจุลชีพจากผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลจาก 10 จังหวัดทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2547 ถึง พ.ศ. 2553 พบว่า สัดส่วนของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่ผลิต

เอนไซม์ ESBL ที่แยกจากเลือดผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในช่วง 7 ปีที่ทำการศึกษา คือ จากเดิม ร้อยละ 2.9 ในปี พ.ศ. 2547 เป็น ร้อยละ 18 ในปี พ.ศ. 2553 (ค่า $p < 0.001$) สำหรับเชื้อ *E. coli* และ จาก ร้อยละ 10 เป็น ร้อยละ 16.4 ($p = 0.03$) สำหรับ *K. pneumoniae*⁽¹¹⁾ จากข้อมูล ที่กล่าวข้างต้น จะเห็นว่าการดื้อยาของเชื้อหลายชนิดต่อยาต้านจุลชีพหลากหลายกลุ่ม มีแนวโน้ม สูงขึ้น แสดงให้เห็นถึงความรุนแรงที่มากขึ้นของปัญหาเชื้อดื้อยาในประเทศไทย

2.2 กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพ^(12, 13)

กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพมีอยู่หลายกลไก ได้แก่

- การขับยาออกจากเซลล์ โดยกระบวนการ efflux pump หรือการลดการนำยาเข้าสู่เซลล์โดยลดการสร้าง porin ซึ่งเป็นช่องที่ยาสามารถผ่านเข้ามาได้อย่างจำเพาะและลดความสามารถในการยอมให้ยาผ่านเข้าเซลล์โดยตรง เช่น เชื้อที่ดื้อยา meropenem ด้วยกลไกการสร้าง efflux pump หรือเชื้อที่ดื้อยา imipenem ด้วยการลดปริมาณ OprD2 ซึ่งเป็นช่องทางที่ยาจะเข้าสู่เซลล์ ทำให้ยาเข้าตัวเชื้อได้น้อยลง
- การเปลี่ยนแปลงตัวรับไม่ให้จับกับยา ทำให้ยาที่เข้าสู่เซลล์แล้วไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ เช่น การเปลี่ยนแปลง penicillin binding protein (PBP) ทำให้เชื้อดื้อยาในกลุ่ม Beta-lactam หรือการดื้อยาในกลุ่ม quinolone ด้วยการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนบนยีนที่สร้าง DNA gyrases และ topoisomerases IV
- การสร้างเอนไซม์ทำลายยา ซึ่งมีอยู่หลายชนิด แบ่งตาม Amber classification ได้เป็นกลุ่มต่างๆ ดังนี้
 - Group A: Extended spectrum beta lactamase (ESBL), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC) โดย ESBL เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ *E.coli* และ *K. pneumoniae* ดื้อยาในกลุ่ม 3rd generation cephalosporin แต่สามารถยับยั้งได้ด้วย Beta-lactamase inhibitors ส่วน KPC เป็นสาเหตุให้ *E.coli* และ *K. pneumoniae* ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems

- Group B: Verona integron-encoded metallo- β -lactamase (VIM), New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) เชื้อที่สามารถสร้างเอนไซม์เหล่านี้จะดื้อยา carbapenems
 - Group C: AmpC β -lactamase เป็นเอนไซม์ที่ไม่สามารถยับยั้งได้ด้วย Beta-lactamase inhibitors แต่เชื้อที่ผลิตเอนไซม์ดังกล่าวสามารถยับยั้งได้ด้วยยาในกลุ่ม carbapenems โดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่สามารถแยกเชื้อที่ผลิตเอนไซม์ ESBL และ AmpC ออกจากกันได้ ทำให้เมื่อพบเชื้อที่ผลิตเอนไซม์ ESBL ต้องทำการรักษาด้วยยาในกลุ่ม carbapenems เพื่อให้ครอบคลุมเชื้อที่ผลิตเอนไซม์ AmpC ด้วย
 - Group D: oxacillinase (OXA) พบว่า *A. baumannii* ดื้อยา carbapenems ด้วยการสร้างเอนไซม์ดังกล่าว
- การสร้างเป้าหมายอื่นๆ เพื่อให้ยาต้านจุลชีพไม่สามารถจับกับเป้าหมายที่แท้จริง

2.3 ผลกระทบของปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ

ผลกระทบสำคัญของปัญหาเชื้อดื้อยา คือ เป็นสาเหตุของการเพิ่มอัตราการตายและจำนวนวันที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วย จากการศึกษาโดย Pena C. และคณะ ในปี ค.ศ. 2011 ทำการศึกษาในโรงเรียนแพทย์ 10 แห่งในประเทศสเปน พบว่า การติดเชื้อ *P. aeruginosa* ในกระแสเลือด ที่ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems มีความสัมพันธ์กับการตายของผู้ป่วย โดยคิดเป็น hazard ratio 2.6 (95% CI 0.8 - 8) ที่ 5 วัน และ 9.9 (95% CI 3.3 - 29.4) ที่ 30 วัน⁽²⁾ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kraker M. และคณะ ในปี ค.ศ. 2011 ทำการศึกษาอัตราการตายและจำนวนวันนอนของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* ที่ดื้อต่อ 3rd generation cephalosporin เทียบกับกลุ่มที่ไม่ดื้อยาดังกล่าวในหลายโรงพยาบาลของทวีปยุโรป พบว่า กลุ่มที่ดื้อยามีอัตราการตายจากทุกสาเหตุภายใน 30 วันสูงกว่ากลุ่มไม่ดื้อยา 2.5 เท่า (95% CI 0.9-6.8) และมีจำนวนวันที่รักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มไม่ดื้อยา 5 วัน (95% CI 0.4-10.2)⁽³⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Silvana V. และคณะ ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 2004-2006 ที่โรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์ทางตอนใต้ของประเทศบราซิล ศึกษาแบบ case control เปรียบเทียบอัตราการตายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* กลุ่มที่ผลิตเอนไซม์ extended spectrum beta lactamase (ESBL) กับกลุ่มที่ไม่ผลิตเอนไซม์ ESBL พบว่ากลุ่มที่ผลิต

เอนไซม์มีอัตราการตายใน 60 วันสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ผลิตเอนไซม์ (RR 1.71, 95%CI 1.14-2.58, $p = 0.019$) แต่อัตราการตายใน 14 วันไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้งสองกลุ่ม⁽¹⁴⁾ ในประเทศไทยมีการศึกษาผลกระทบด้านสุขภาพและเศรษฐศาสตร์จากการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพโดย ภาณุมาศ ภูมาศ พบว่า ในปี พ.ศ. 2553 เชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* และ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* เป็นเชื้อที่พบบ่อยในการติดเชื้อในโรงพยาบาล ซึ่งพบว่าเชืวดังกล่าวดื้อยาต้านจุลชีพ 87,751 ครั้ง ผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยามีจำนวน วันนอนโรงพยาบาลมากขึ้น 3.24 ล้านวัน เสียชีวิต 38,481 ราย สูญเสียมูลค่ายาต้านจุลชีพ 2 – 6 พันล้านบาท ประมาณมูลค่าความสูญเสียทางเศรษฐกิจที่เกิดจากการเจ็บป่วยและเสียชีวิตอย่างน้อย 4 หมื่นล้านบาท⁽¹⁵⁾

2.4 ความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้และการดื้อยา

สาเหตุที่ส่งเสริมการดื้อยามีหลายประการ แต่ปัจจัยที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางและพบว่ามีความสัมพันธ์กับการดื้อยา คือ ปริมาณการใช้ยาที่มากขึ้น โดย Miyawaki K. และคณะ ทำการศึกษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยในประเทศญี่ปุ่น ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2004 – 2009 พบว่า ปริมาณการใช้ยา meropenem มีความสัมพันธ์ในทางบวกกับอัตราการดื้อยาของเชื้อ *P. aeruginosa* ($r = 0.9455$, $p < 0.01$)⁽⁵⁾ เช่นเดียวกับ Datta S. และคณะ ซึ่งทำการศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพกับการดื้อยาของเชื้อ *K. pneumoniae* ของโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในประเทศอินเดียในช่วงปี ค.ศ. 2000 - 2009 ก็รายงานเช่นเดียวกันว่าพบเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems เพิ่มขึ้นจาก ร้อยละ 2.4 เป็น ร้อยละ 52 ($p < 0.05$) โดยยาที่มีปริมาณการใช้สัมพันธ์กับการดื้อยาของ *K. pneumoniae* ได้แก่ ยาในกลุ่ม carbapenems ($r^2 = 0.56$, $p < 0.05$) และกลุ่ม piperacillin-tazobactam ($r^2 = 0.724$, $p < 0.007$)⁽¹⁶⁾ รวมทั้ง Su CH. และคณะ ซึ่งรายงานการเพิ่มขึ้นของเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems จากร้อยละ 14 ในปี ค.ศ. 2003 เป็น ร้อยละ 46 ในปี ค.ศ. 2008 ($p < 0.001$) ซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ($r = 0.86$, $p < 0.001$)⁽¹⁷⁾ สอดคล้องกับ สุไมพร ไพรสุขวิศาล ที่ทำการศึกษาในโรงพยาบาลรามาริบัติ ระหว่างปี พ.ศ. 2537 – 2548 โดยศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยากับอัตราการดื้อยา พบว่า ปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems สัมพันธ์กับการดื้อยา imipenem

ของเชื้อ *Acinetobacter* spp. อย่างมีนัยสำคัญ ($r = 0.9098$; $p < 0.0001$) เช่นเดียวกับปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม cephalosporins ที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา ceftriaxone ของ *E. coli* ($r = 0.7694$; $p < 0.0001$)⁽⁶⁾ สาเหตุหนึ่งที่ทำให้การใช้ยาต้านจุลชีพมีปริมาณสูงขึ้น คือการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม ในการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ อาจมีการสั่งจ่ายยาอย่างไม่เหมาะสมเกิดขึ้นได้ ดังเช่นรายงานอุบัติการณ์ของการสั่งจ่ายยาไม่เหมาะสมในโรงพยาบาลตติยภูมิในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2548 โดยอนุชา อภิสารธนรักษ์ และคณะ ทำการเก็บข้อมูลความไม่เหมาะสมในการใช้ยาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์เปรียบเทียบกับข้อมูลของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยอีก 3 แห่ง ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า มีการสั่งจ่ายยาไม่เหมาะสมของโรงพยาบาลทั้ง 4 แห่ง คิดเป็น ร้อยละ 52.5, 91, 50 และ 24.8 ตามลำดับ⁽¹⁸⁾ และการสำรวจของ สัจจา ศุภรพันธ์ ทำการศึกษาการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenems ในโรงพยาบาลศิริราช พบว่า มีการเริ่มใช้ขนาดยาที่ไม่เหมาะสมตามเกณฑ์ ร้อยละ 40 ระหว่างการรักษาที่มีการใช้ยาในขนาดที่ไม่เหมาะสมเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 49.5 รวมถึงพบการใช้ขนาดไม่เหมาะสมจากการไม่ได้ปรับขนาดยาตามการทำงานของไต⁽¹⁹⁾

2.5 Antimicrobial Stewardship Programs และการประยุกต์ใช้

มีการศึกษาหากระบวนการที่ช่วยส่งเสริมให้มีการใช้ยาต้านจุลชีพให้เหมาะสมมาใช้ เพื่อช่วยลดปริมาณการใช้ยาในส่วนที่ไม่สมเหตุผล และช่วยลดอัตราการดื้อยา กระบวนการดังกล่าวได้แก่ Antimicrobial Stewardship Programs (ASP) โดยเป้าหมายของกระบวนการมีหลากหลาย แต่เป้าหมายหลักที่ส่งผลต่อระบบสาธารณสุขคือ เพื่อลดอัตราการดื้อยาของเชื้อจุลชีพ และเพื่อรักษายาต้านจุลชีพที่มีอยู่ให้ยังมีฤทธิ์เพียงพอที่จะใช้ในการรักษา จนกว่าจะมีการพัฒนายาใหม่ที่มีฤทธิ์ดีและมีความปลอดภัยขึ้นมาทดแทน ซึ่งกระบวนการดังกล่าว ประกอบด้วยการดำเนินการหลายอย่างที่มีข้อดีและข้อด้อยแตกต่างกัน^(7-9, 20) ได้แก่

- Development of clinical guidelines คือ การพัฒนาแนวทางการสั่งจ่ายยา (clinical guidelines) ตามความเหมาะสมของแต่ละสถานพยาบาล ซึ่งพิจารณาจากลักษณะความไวของเชื้อจุลชีพและเภสัชตำรับในสถานพยาบาลนั้นๆ clinical guideline ดังกล่าวจะช่วยเป็นแหล่งการเรียนรู้และเป็นแนวทางแก่ผู้สั่งจ่ายยา ทำให้การสั่งจ่ายยามีความเหมาะสม โดยมักทำควบคู่กับ

การแนะนำอบรมให้ความรู้แก่บุคลากร เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการทำตามแนวทางการรักษาที่กำหนด

- Education approaches คือ การให้ความรู้แก่บุคลากรเป็นระยะ อาจเป็นรูปแบบการจัดการประชุม การทำจดหมายข่าว เพื่อกระตุ้นเตือนให้เห็นความสำคัญปัญหาการดื้อยา ผลกระทบต่อระบบสาธารณสุข ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการส่งยาตามนโยบายหรือแนวทางการรักษาที่กำหนดในโรงพยาบาล
- Preprescription approval คือ กำหนดชนิดตัวยาที่จะมีการสั่งใช้ยาได้ ก็ต่อเมื่อได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการก่อน โดยคณะกรรมการจะพิจารณาความเหมาะสม ทั้งในด้านชนิดตัวยารูปแบบ ขนาดยา ระยะเวลา หากพบความไม่เหมาะสม จะทำการทบทวนกับแพทย์ผู้สั่งยา เพื่อหาแนวทางเปลี่ยนแปลงเป็นรายการที่เหมาะสมต่อไป การดำเนินการในลักษณะนี้ จะช่วยลดการสั่งใช้ยาที่ไม่เหมาะสมได้อย่างมาก แต่เนื่องจากการใช้ยาบางกรณีอาจจำเป็นต้องใช้อย่างรีบด่วน การรอการอนุมัติการใช้ยาจากคณะกรรมการอาจทำให้การรักษาไม่สะดวกและล่าช้า และอาจได้รับการยอมรับจากบุคลากรน้อย เพราะทำให้รู้สึกถูกรีดรอนสิทธิ์ในการตัดสินใจรักษา นอกจากนี้ผู้มีส่วนที่อนุมัติการใช้ยาอาจต้องรับภาระงานมากเกินไป ในการต้องพิจารณาการใช้ยาที่กำหนดซึ่งมีปริมาณมากในแต่ละวัน
- Postprescription review คือ การทบทวนความเหมาะสมของใบสั่งยาที่ทำการส่งไปแล้ว โดยทั่วไปจะทำการทบทวนหลังการสั่งยาไม่เกิน 3 วัน หากพบความไม่เหมาะสม จะทำการทบทวนกับแพทย์ผู้สั่งยา เพื่อหาแนวทางเปลี่ยนแปลงเป็นรายการที่เหมาะสม ซึ่งจะคล้ายกับ preprescription approval แต่ต่างกันว่า postprescription review จะยอมให้มีการสั่งใช้ยาไปก่อน จึงมีข้อดีที่สามารถทำการรักษาผู้ป่วยได้อย่างรวดเร็ว และได้รับการยอมรับจากแพทย์ผู้สั่งใช้ยามากกว่า
- Antimicrobial order form คือ การสร้างใบสั่งยาด้านจุลชีพโดยเฉพาะขึ้น เป็นเครื่องมือช่วยเพิ่มการสั่งใช้ยาให้เป็นไปตามแนวทางที่สถานพยาบาลกำหนด
- Computer-based decision support คือ การใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ช่วยในการสั่งใช้ยา โดยโปรแกรมที่ใช้อาจมีลักษณะแตกต่างกัน เช่น โปรแกรมช่วยจำกัดการสั่งใช้ยา หากผู้ป่วยไม่มีลักษณะตรงตามที่กำหนดไว้ หรือโปรแกรมที่ช่วยแนะนำการสั่งใช้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย โดย

พิจารณาจากลักษณะการติดเชื้อและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย เป็นต้น แต่การดำเนินการในลักษณะนี้จำเป็นต้องมีการพัฒนาโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ซึ่งต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้านและใช้งบประมาณในการพัฒนา

- Antibiotic cycling คือ การหมุนเวียนการใช้ยาต้านเชื้อจุลชีพ โดยมีตารางการหมุนเวียนการใช้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อเหมือนกัน โดยยาตัวที่อยู่ในช่วงลดการใช้จะลดอัตราการดื้อยาลง แต่ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการหมุนเวียนดังกล่าวยังมีจำกัด
- Switch intravenous to oral antibiotics คือ การเปลี่ยนการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดให้ทางหลอดเลือดดำเป็นชนิดรับประทาน เมื่อผู้ป่วยมีความพร้อม เพื่อเป็นการลดปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดให้ทางหลอดเลือดดำ และช่วยลดจำนวนวันนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยได้
- Dose optimization คือ การปรับขนาดยาต้านจุลชีพ ให้เหมาะสมกับผู้ป่วย ซึ่งความแตกต่างของตัวโรค การทำงานของไต ตำแหน่งติดเชื้อ เกสซ์จลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา มีผลให้ขนาดยาที่เหมาะสมมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละคน การปรับขนาดยาให้เหมาะสม ย่อมทำให้ยาต้านจุลชีพ ออกฤทธิ์ได้เต็มที่และเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและความปลอดภัย

ผู้มีส่วนร่วมในการดำเนินงาน ASP ประกอบด้วยหลายฝ่าย เช่น แพทย์เฉพาะทางโรคติดเชื้อ เภสัชกรคลินิกเฉพาะทางโรคติดเชื้อ ห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยา ฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ คณะกรรมการเภสัชบำบัด รวมถึง ผู้บริหารของโรงพยาบาล โดยบุคลากรที่เป็นแกนหลักของการดำเนินงานได้แก่ แพทย์เฉพาะทางโรคติดเชื้อ และเภสัชกร เนื่องจากมีบทบาทสำคัญในการกำหนดแนวทางการสั่งใช้ยา รวมทั้งทำการประเมินความเหมาะสมของใบสั่งยา⁽²⁰⁾

ในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมา มีการนำ ASP มาใช้อย่างกว้างขวาง เพื่อปรับปรุงคุณภาพในการรักษา ควบคุมปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ ลดค่าใช้จ่าย และลดอัตราการดื้อยา ดังเช่น Amy L. Pakyz A. และคณะได้ทำการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาล 22 แห่งในอเมริกา ซึ่งดำเนินการ ASP ด้วยการกำหนดรายการยาที่จะสั่งใช้ได้เมื่อผ่านการอนุมัติ ระหว่างปี ค.ศ. 2002 ถึง ค.ศ. 2006 พบว่าโรงพยาบาลที่จำกัดการใช้ carbapenems มีปริมาณการใช้ carbapenems น้อยกว่าโรงพยาบาลที่ไม่ได้มีการจำกัดการใช้ ($p = 0.04$) และอัตราการดื้อยาของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่ำกว่าด้วยเช่นกัน ($p = 0.01$)⁽²¹⁾ นอกจากการจำกัดการใช้อีกลักษณะการดำเนินการ ASP ที่ถูกนำมาใช้คือการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์มาช่วยในการจำกัดการสั่งใช้ยา ซึ่ง Yong MK. และคณะทำการพัฒนา

โปรแกรมคอมพิวเตอร์ช่วยในการสั่งยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมกับคนไข้ในโรงพยาบาลในออสเตรเลีย พบว่า ความไวของเชื้อ *Pseudomonas* spp. ต่อยา imipenem เพิ่มขึ้น ร้อยละ 18.3 ต่อปี (95% CI 4.9-31.6,) และ Gentamicin เพิ่มขึ้น ร้อยละ 11.6 ต่อปี (95% CI 1.8-21.5, $p < 0.002$)⁽²²⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Niwa T. และคณะทำการศึกษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยในประเทศ ญี่ปุ่น ในปี ค.ศ. 2012 ดำเนินการ ASP ด้วยการให้การศึกษอบรมแก่บุคลากร และการทบทวนการสั่งใช้ยาโดยเภสัชกร พบว่า การดำเนินงาน ASP จำนวนวันนอนลง 2.9 วัน อัตราการพบเชื้อ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ลดลงจากร้อยละ 47.6 เป็นร้อยละ 39.5 ($p = 0.026$) และลดค่าใช้จ่ายยาต้านจุลชีพลงร้อยละ 11.7 ซึ่งเป็นผลจากการดำเนินงานหลายอย่าง หนึ่งในนั้นคือ การที่เภสัชกรได้ทำการตรวจสอบความถูกต้องของใบสั่งยาเบื้องต้นก่อนทวนสอบอีกครั้งกับสมาชิกอื่นๆ ของ ASP⁽²³⁾

ในประเทศไทยมีการนำการดำเนินการ ASP มาประยุกต์ใช้ในโรงพยาบาลอย่างแพร่หลาย โดยในปี พ.ศ. 2556 ธนา ขจรเจริญพร และคณะ ทำการสำรวจโรงพยาบาลขนาด 250 เตียงขึ้นไปที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา จำนวน 204 แห่ง จากทั้งหมด 256 แห่งทั่วประเทศ มีการดำเนินงาน ASP 144 โรงพยาบาล คิดเป็น ร้อยละ 71⁽¹⁰⁾ ขณะที่ ศิริตรี สุทธจิตต์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2555 ทำการศึกษามาตรการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลในโรงพยาบาลจำนวน 102 แห่ง จาก 9 จังหวัด ซึ่งเป็นตัวแทนของ 5 ภูมิภาคของประเทศไทย รายงานสัดส่วนโรงพยาบาลที่มีมาตรการ ASP มากถึง ร้อยละ 88⁽²⁴⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่ศึกษาผลการดำเนินงาน ASP ดังเช่น การศึกษาประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพก่อนและหลังการใช้มาตรการควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพ 10 ชนิด โดย ศศิมา กุสุมา ณ อัยุยา ซึ่งทำการศึกษาที่โรงพยาบาลรามาริบัติ ในปี พ.ศ. 2546 มาตรการควบคุมดังกล่าวได้แก่ การใช้นโยบายผู้บริหารร่วมกับใบสั่งยาที่ออกแบบพิเศษ การขอความร่วมมือจากแพทย์ผู้สั่งใช้ยาบนหอผู้ป่วย การตรวจสอบและให้คำปรึกษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคติดเชื้อ พบว่า การใช้มาตรการควบคุมมีผลให้การสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ เหมาะสมมากขึ้น จากร้อยละ 40 เป็น ร้อยละ 44 และทำให้การใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมลดลงจากร้อยละ 32 เป็นร้อยละ 25 การใช้ยาอย่างเหมาะสมมากขึ้นชัดเจนในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ($p = 0.011$) ยาที่ใช้เหมาะสมมากขึ้นได้แก่ vancomycin แต่สำหรับตัวยา carbapenems ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ในด้านมูลค่ายาที่จำกัดการใช้พบว่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังมีมาตรการควบคุมการใช้ยา ($p = 0.0001$)

แม้ว่าปริมาณการใช้โดยรวมจะไม่มี ความแตกต่าง นอกจากนี่ยังรายงานผลลัพธ์ด้านสัดส่วนผู้ป่วยที่อาการดีขึ้น ซึ่งหลังดำเนินการ ASP เท่ากับร้อยละ 63 มากกว่า ก่อนดำเนินการที่มีสัดส่วนเท่ากับร้อยละ 54 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.025$)⁽²⁵⁾ และการศึกษาของ อนุชา อภิสารธนรักษ์ และคณะ ซึ่งทำการศึกษา ที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ในปี พ.ศ. 2548 เปรียบเทียบผลลัพธ์ก่อนและหลังการดำเนินงาน ASP ด้วยการจัดทำแนวทางการใช้ยาต้านจุลชีพของโรงพยาบาล จัดทำใบสั่งยาเฉพาะสำหรับสั่งยาต้านจุลชีพ การจัดอบรมบุคลากรและการอภิปรายข้างเตียงผู้ป่วยระหว่างสมาชิก ASP เพื่อหาแนวทางการรักษาที่เหมาะสม พบว่า การสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมลดลง จากก่อนดำเนินการ ร้อยละ 42 เป็นร้อยละ 20 หลังดำเนินการ ($p < 0.001$) ปริมาณการใช้ยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญจำนวน 2 กลุ่มยา คือ 3rd generation cephalosporins และ glycopeptides ขณะที่ 1st generation cephalosporin และ quinolones มีปริมาณการใช้สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนในด้านความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพพบว่า อัตราการดื้อยาของเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae* และ *A. baumannii* ต่อยาในกลุ่ม 3rd generation cephalosporin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) หลังดำเนินการ ASP⁽²⁶⁾

จากสมาชิกในกระบวนการ ASP ที่กล่าวข้างต้น Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America (IDSA และ SHEA) แนะนำว่าเภสัชกรเฉพาะทางด้านโรคติดเชื้อ ถือเป็นหนึ่งในบุคลากรสำคัญที่เป็นแกนหลักในการดำเนินงาน⁽²⁰⁾ เภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการกำหนดแนวทางการสั่งใช้ยา และยังมีหน้าที่ในการทวนสอบความเหมาะสมในการสั่งใช้ยากับแพทย์ ทั้งในด้านข้อบ่งใช้ ขนาดยา และระยะเวลาการรักษา มีหลายการศึกษาที่ทำการศึกษาผลของการมีเภสัชกรเข้าร่วมอยู่ในกระบวนการ ASP ดังเช่นการศึกษาของ Cappelletty D. และคณะ ในปี ค.ศ. 2012 ศึกษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยในรัฐโอไฮโอ ประเทศสหรัฐอเมริกา ดำเนินการ ASP ด้วยการทบทวนการใช้ยาโดยเภสัชกรหลังการสั่งใช้ยา โดยทำการเก็บข้อมูลความเปลี่ยนแปลงของความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา micafungin, imipenem และ Linezolid ในช่วงเวลา 3 เดือน ที่เภสัชกรไม่สามารถร่วมดำเนินงาน ASP พบว่า การสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมมีสัดส่วนเพิ่มขึ้นร้อยละ 35, 27 และ 39 ระยะเวลาการใช้ยาเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 3.2, 0.7 และ 4.0 วัน ตามลำดับ เมื่อเทียบกับในช่วงเวลาเดียวกันของปีก่อนหน้า ซึ่งมีเภสัชกรร่วมปฏิบัติงาน (การศึกษาไม่ได้รายงานค่าความแตกต่างด้วยสถิติ)⁽²⁷⁾ นอกจากนี่ยังมีการศึกษาของ Benson JM.

ทำการศึกษาที่โรงพยาบาลในเมืองซอลท์เลคซิตี ประเทศอังกฤษ ซึ่งก่อนปี ค.ศ. 2010 โรงพยาบาลดังกล่าวมีการดำเนินงาน ASP อยู่แล้ว แต่มีจำนวนเภสัชกรไม่พอที่จะทำการประเมินการสั่งใช้ยาและทวนสอบกับแพทย์ผู้สั่งใช้ยาได้อย่างทันที่ที่ โรงพยาบาลจึงนำนักศึกษาเภสัชกรที่มาฝึกเฉพาะทางด้านโรคติดเชื้อจำนวน 6 คนมาปฏิบัติหน้าที่ในกระบวนการ ASP โดยเภสัชกรมีหน้าที่ ตรวจสอบขนาดยา ช้อบ่งใช้ ระยะเวลาการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประเมินความเหมาะสม และทำการทวนสอบกับแพทย์ผู้สั่งใช้ยา เมื่อศึกษาผลลัพธ์ของการมีเภสัชกรปฏิบัติงานอย่างเพียงพอพบว่า ค่าใช้จ่ายด้านยาต้านจุลชีพ ในรูปแบบ cost/patient day ลดลง ร้อยละ 14.9 ($p = 0.022$) สามารถประหยัดค่าใช้จ่ายได้ถึง 261,630 ดอลลาร์ ในช่วงเวลา 2 ปีที่ทำการศึกษา⁽²⁸⁾ และการศึกษาที่โรงพยาบาลโรคหัวใจในประเทศบราซิล โดย Magedanz L. และคณะ ในปี ค.ศ. 2012 ซึ่งแบ่งการดำเนินงานออกเป็น 3 ช่วง คือ ช่วงแรกที่ยังไม่เริ่มดำเนินการ ASP เพื่อเก็บข้อมูลพื้นฐาน ช่วงที่ 2 เริ่มดำเนินการ ASP ด้วยวิธีจำกัดให้สั่งใช้ยาต้านจุลชีพที่กำหนดได้ก็ต่อเมื่อได้รับการอนุมัติโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ และช่วงที่ 3 ดำเนินการโดยมีเภสัชกรเข้าร่วม พบว่า หลังดำเนินงาน ASP ปริมาณการใช้ยา fluoroquinolones, carbapenems และ vancomycin มีปริมาณลดลง แต่ในช่วงที่ 3 อัตราการดื้อยาที่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพโดยรวมเพิ่มขึ้นตามไปด้วย⁽²⁹⁾

การศึกษาเกี่ยวกับ ASP มีการรายงานผลลัพธ์ของการดำเนินงานหลากหลายรูปแบบ โดย Wagner B. และคณะ ทำการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ จากฐานข้อมูล Medline ในช่วงปี ค.ศ. 2000 ถึง ค.ศ. 2013 เพื่อทำการประเมินผลของ ASP ต่อผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล สามารถแบ่งกว้างๆ ได้ 3 รูปแบบ คือ ผลลัพธ์ด้านการสั่งใช้ยา ผลลัพธ์ด้านการดื้อยาของเชื้อจุลชีพ และผลลัพธ์ต่อตัวผู้ป่วย พบว่าการศึกษาเกี่ยวกับ ASP ส่วนใหญ่มีรายงานผลในด้านการสั่งใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพ ซึ่งส่วนใหญ่พบว่า ASP ช่วยปรับปรุงการสั่งใช้ยาให้เหมาะสมยิ่งขึ้น ปริมาณการใช้ยาที่ลดลง ลดรายจ่าย รวมทั้งลดอัตราการดื้อยา แต่มีการศึกษาเพียงส่วนน้อยที่รายงานผลลัพธ์ต่อผู้ป่วย ไม่ว่าจะเป็นอัตราการตาย ระยะเวลาในโรงพยาบาล หรือการกลับเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลอีกครั้ง อีกทั้งการศึกษาที่มีการรายงานผลลัพธ์ในส่วนนี้กลับมีความน่าเชื่อถือของหลักฐานหรือรูปแบบการศึกษา ไม่เพียงพอที่จะยืนยันถึงความสัมพันธ์ของ ASP ต่ออัตราการตาย

หรือผลลัพธ์อื่นๆ ต่อผู้ป่วย โดยจาก 29 การศึกษาที่ทำการทบทวน ไม่พบว่าการศึกษาใดที่ ASP มีผลต่ออัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญ⁽³⁰⁾

2.6 ปริมาณการใช้ยาในรูปแบบ Defined daily dose (DDD)

Defined daily dose (DDD) ถูกคิดค้นขึ้นเพื่อใช้ในการศึกษา drug utilization โดย Norwegian Medicinal Depo โดยใช้ร่วมกับระบบระบบจำแนกประเภทยาตามการรักษาทางกายวิภาคศาสตร์ หรือ Anatomical therapeutic chemical classification (ATC/DDD) เริ่มใช้เป็นครั้งแรกในประเทศนอร์เวย์ ในปี ค.ศ. 1970 และถูกแนะนำให้ใช้ในการศึกษาเกี่ยวกับ drug utilization โดยองค์การอนามัยโลกในปี ค.ศ. 1981

DDD คือ ปริมาณการใช้ยาเฉลี่ยต่อวันในข้อบ่งใช้หลักสำหรับผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่⁽³¹⁾ ปริมาณเฉลี่ยดังกล่าว พิจารณาเฉพาะส่วนประกอบสำคัญในตำรับ การกำหนดปริมาณการใช้ยาเฉลี่ยต่อวัน จะกำหนดตามขนาดยาในข้อบ่งใช้หลักที่แนะนำจากบริษัทผู้ผลิตยาร่วมกับขนาดยาที่ใช้จริง DDD ไม่ได้บ่งบอกความถูกต้องเหมาะสมของขนาดยาในการรักษา แต่เป็นหน่วยที่ใช้ประโยชน์ในการเปรียบเทียบปริมาณการใช้ โดยเฉพาะในการศึกษาด้าน drug utilization

ข้อดีของการคำนวณปริมาณการใช้ยาในรูปแบบ DDD คือ เป็นหน่วยที่เน้นการใช้งานในเชิงสถิติ และการเปรียบเทียบ สามารถคำนวณได้ง่าย ไม่ยุ่งยาก และเป็นหน่วยที่สามารถนำมาใช้ในการเปรียบเทียบปริมาณการใช้ยา แม้ยาเหล่านั้นจะมีขนาดบรรจุหรือรูปแบบยาแตกต่างกัน แต่การคำนวณในรูปแบบดังกล่าว ก็มีข้อจำกัดในหลายประการ เช่น เนื่องจากเป็นเพียงการคำนวณคร่าวๆ ค่าคำนวณมาจากข้อมูลประชากร แต่ในความเป็นจริงขนาดยาที่ใช้อาจต้องพิจารณาเป็นรายบุคคล ค่าที่คำนวณได้จึงไม่ใช่ปริมาณการใช้ที่แท้จริง แต่เป็นเพียงค่าประมาณ ไม่สามารถบ่งบอกถึงประสิทธิภาพในการใช้ยาและผลการรักษา อีกทั้งการคำนวณดังกล่าวมีข้อยกเว้นในยาบางกลุ่มที่ไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้ เช่น วัคซีน ยาต้านมะเร็ง หรือยาเฉพาะที่^(32, 33)

การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการประเมินด้านยาหลายการศึกษาได้นำการคำนวณในรูปแบบ Defined daily dose มาใช้ เช่นการศึกษาของ Yong MK. และคณะ ในปี ค.ศ. 2010 ศึกษาผลของการพัฒนาโปรแกรมคอมพิวเตอร์ช่วยในการสั่งยา antibiotics ที่เหมาะสมกับคนไข้ในโรงพยาบาลในออสเตรเลีย โดยทำการเปรียบเทียบปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในรูปแบบ DDD/1,000 วันนอน ก่อนและหลังการใช้โปรแกรมดังกล่าว⁽²²⁾ หรือการศึกษาของ อนุชา อภิสารธนรักษ์ และคณะ

ในปี พ.ศ. 2549 ซึ่งทำการศึกษเปรียบเทียบผลลัพธ์ก่อนและหลังการดำเนินงาน ASP โดยเปรียบเทียบผลลัพธ์ด้านปริมาณการใช้ยาทั้งหมด 10 กลุ่มยา ในรูปแบบ DDD/1,000 คนวัน⁽²⁶⁾ เป็นต้น

2.7 การประเมินความรุนแรงความเจ็บป่วยด้วย APACHE II score

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II หรือ APACHE II score คือเกณฑ์ประเมินความรุนแรงของความเจ็บป่วย คิดค้นโดยนายแพทย์ Knaus และคณะในปี ค.ศ. 1985⁽³⁴⁾ โดยเกณฑ์ประเมินดังกล่าวมีคะแนนตั้งแต่ 0-71 คะแนนสูงจะหมายถึงมีความรุนแรงในการเจ็บป่วยมากกว่าคะแนนต่ำ คำนวณคะแนนจากค่าทางคลินิกต่างๆ ได้แก่ อายุ อุณหภูมิกาย อัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจ การตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (complete blood count: hematocrit, white blood cell count) ค่าความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ย (mean arterial blood pressure) ค่าก๊าซในหลอดเลือดแดง (arterial blood gas: PaO₂, FiO₂, arterial pH, HCO₃) ค่าเคมีในเลือด (blood chemistry : serum sodium, serum potassium, serum creatinine) และการประเมินระดับความรู้สึกตัว (Glasgow Coma Scale) ร่วมกับการประเมินภาวะอวัยวะล้มเหลวและภาวะพร่องภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยที่มีค่าทางคลินิกดังกล่าวข้างต้น อยู่ในเกณฑ์ปกติจะมีคะแนนเท่ากับ 0 แต่หากมีค่าผิดไปจากค่าปกติ ไม่ว่าจะสูงกว่าหรือต่ำกว่า จะมีคะแนนเท่ากับ +1 ไปจนถึง +4 ถึงแม้ว่าเกณฑ์ประเมินดังกล่าว ในช่วงแรกจะแนะนำให้ใช้สำหรับการประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก แต่ก็มีการศึกษาที่ใช้เกณฑ์ APACHE II score ประเมินความรุนแรงในการเจ็บป่วยพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา โดยมิได้จำกัดการใช้เฉพาะผู้ป่วยหออภิบาลผู้ป่วยหนัก เช่น การศึกษาอุบัติการณ์ของการสั่งจ่ายยาไม่เหมาะสมในโรงพยาบาล ตติยภูมิในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2548 โดยอนุชา อภิสารธนรักษ์ และคณะ ทำการเก็บข้อมูลความไม่เหมาะสมในการใช้ยาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ จากหอผู้ป่วยอายุรกรรม ศัลยกรรม และ สูติรีเวชกรรม พบว่า มีการสั่งจ่ายยาอย่างไม่เหมาะสมร้อยละ 24.8 และเมื่อทำการเปรียบเทียบความรุนแรงของการเจ็บป่วยของผู้ป่วยกลุ่มการสั่งจ่ายยาอย่างเหมาะสมและกลุ่มสั่งจ่ายยาอย่างไม่เหมาะสมด้วย APACHE II score พบว่าทั้งสองกลุ่มมีความรุนแรงการเจ็บป่วยไม่แตกต่างกัน⁽¹⁸⁾

2.8 การดำเนินการ ASP บนหอผู้ป่วยสวิตช์ล้อม 3

หอผู้ป่วยสวิตช์ล้อม 3 เป็นหอผู้ป่วยแรกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่นำแนวทาง ASP มาปฏิบัติ ประกอบด้วยการดำเนินการหลายรูปแบบ ดังต่อไปนี้

1. Education approaches คือ มีการจัดการอบรมให้ความรู้โดยอาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อเกี่ยวกับสถานการณ์และผลกระทบของปัญหาเชื้อดื้อยา รวมถึงหลักการและเหตุผลในการดำเนินงาน ASP แก่แพทย์ประจำบ้านทุกกลุ่มที่มีการหมุนเวียนมาประจำที่หอผู้ป่วย
2. Postprescription review โดยมีขั้นตอนการดำเนินงานดังนี้
 - เมื่อมีการสั่งใช้ยาในกลุ่ม 3rd generation cephalosporins, BLBIs และ carbapenems แพทย์ประจำบ้านผู้สั่งยา จะทำการกรอกข้อมูลในใบประกอบการใช้ยา (ภาคผนวก ก) ซึ่งประกอบด้วย ข้อมูลผู้ป่วย (ชื่อสกุล HN AN) ข้อมูลแพทย์ผู้สั่งใช้ยา วันที่เริ่มใช้ยา ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา เหตุผลในการใช้ยา (Empirical therapy, Specific therapy) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น (gram's stain, ผลการเพาะเชื้อ, ผลความไวเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ) โดยหากมีการสั่งใช้ยานอกเหนือข้อบ่งชี้ที่กำหนดไว้ในใบประเมินการใช้ยา (DUE) แพทย์ประจำบ้านจะทำการปรึกษากับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาโรคติดเชื้อภายใน 3 วัน
 - เกสซ์กรประจำบ้านสาขาโรคติดเชื้อที่เวียนไปประจำที่หอผู้ป่วยสวิตช์ล้อม เป็นผู้เก็บรวบรวมและตรวจสอบข้อมูลจากใบประเมินการใช้ยา รวมทั้งตรวจสอบขนาดยา ระยะเวลาการใช้ยา วิธีและรูปแบบการบริหารยา การปรับขนาดยา หากพบความไม่เหมาะสมในการสั่งยา เกสซ์กรประจำบ้านทำการปรึกษากับแพทย์ผู้สั่งใช้ยาเพื่อหาแนวทางที่เหมาะสมร่วมกัน
 - หากมีการสั่งยาที่อาจไม่เป็นตามข้อบ่งชี้ที่แพทย์ระบุในใบประเมินการใช้ยา เกสซ์กรประจำบ้านขอคำปรึกษาจากแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาโรคติดเชื้อภายใน 3 วันหลังการสั่งใช้ยา

ผู้วิจัยได้ทำการสำรวจเบื้องต้นโดยการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรศาสตร์ 3 และ สวิตช์ล้อม 3 ในช่วงเดือน มกราคม – มีนาคม พ.ศ. 2554 ที่มีการสั่งใช้ยาในกลุ่ม 3rd generation cephalosporins, BLBIs และ carbapenems พบว่าจากใบสั่งยาทั้งหมด

107 ใบสั่งยา เป็นการสั่งยาที่ถูกพิจารณาว่าไม่เหมาะสม ร้อยละ 34.6 โดยเหตุผลที่ทำให้มีการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมมากที่สุดคือ การสั่งใช้ยาในขนาดที่ไม่เหมาะสม รองลงมาคือการสั่งใช้ยาในข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม หากสามารถลดการสั่งใช้ยาที่ไม่เหมาะสมดังกล่าว น่าจะเป็นแนวทางที่ดีในการลดปริมาณการใช้ยา เพื่อหวังผลลดการเกิดเชื้อดื้อยาต่อไปในอนาคต การดำเนินการ ASP ก็เป็นอีกแนวทางหนึ่งที่จะช่วยให้การสั่งใช้ยาเป็นไปอย่างสมเหตุสมผลมากขึ้น ช่วยลดปริมาณการใช้ยาซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดเชื้อดื้อยา โดยหอผู้ป่วยสวัสดิ์ล้อม 3 นำแนวทางดังกล่าวมาใช้ในเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2555 แต่เนื่องจากปัญหาขาดแคลนบุคลากร ในช่วงครึ่งปีแรกของ พ.ศ. 2556 จึงไม่มีเภสัชกรเข้าร่วมการปฏิบัติงาน หลังจากช่วงเวลาดังกล่าว ได้มีเภสัชกรประจำบ้านสาขาโรคติดเชื้อมาสานต่อการดำเนินงานอย่างต่อเนื่อง คือ ตั้งแต่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2556 จนถึงปัจจุบัน แต่การดำเนินการดังกล่าวยังไม่มีการศึกษาผลลัพธ์ของการปฏิบัติงาน ไม่ว่าจะเป็นในด้านการเพิ่มความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา หรือด้านปริมาณการใช้ ดังนั้น การวิจัยในครั้งนี้จึงทำการศึกษาผลลัพธ์ของการใช้ ASP ในด้านความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาด้านจุลชีพเป็นผลลัพธ์ปฐมภูมิ รวมถึงด้านปริมาณการใช้ยาด้านจุลชีพเป็นผลลัพธ์ทุติยภูมิ โดยจะทำการศึกษาแบ่งกลุ่มตัวอย่างตามช่วงเวลาที่แตกต่างกัน ได้แก่ ช่วงก่อนดำเนินการ ASP ช่วงหลังดำเนินการ ASP โดยไม่มีเภสัชกรร่วมปฏิบัติงาน และช่วงหลังดำเนินการ ASP ที่มีเภสัชกรร่วมปฏิบัติงาน

บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้ทำการวิจัยรูปแบบ Retrospective cohort study เพื่อประเมินผลของการดำเนินการ Antimicrobial Stewardship Programs (ASP) ทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของความเหมาะสมในการสั่งยาในกลุ่ม 3rd generation cephalosporins, Beta lactam/beta lactamase inhibitors (BLBIs) และ carbapenems ที่กำหนดให้ต้องติดตามการใช้ รวมทั้งปริมาณการใช้ยาในรูปแบบ Defined daily dose ต่อ 1,000 วันนอน (DDD/1,000 วันนอน) ก่อนดำเนินการ ASP และหลังดำเนินการ ASP โดยมีและไม่มีเภสัชกรร่วมปฏิบัติงาน ด้วยการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง

3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

จากใบสั่งยาของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยสวัสดิ์ล้อม 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้วิจัยทำการคัดเลือกใบสั่งยาของผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยดังกล่าวในช่วงเวลาที่กำหนด ที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าร่วมการวิจัยและเกณฑ์คัดออกจากการวิจัยดังต่อไปนี้

3.1.1 เกณฑ์คัดเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion criteria)

ใบสั่งยาที่มีการสั่งใช้ยาในกลุ่ม 3rd generation cephalosporins, BLBIs และ carbapenems ที่กำหนดให้ต้องติดตามการใช้

3.1.2 เกณฑ์คัดออกจากการวิจัย (Exclusion criteria)

- มีระยะเวลาการใช้น้อยกว่า 3 วัน
- ใบสั่งยาที่มีการสั่งใช้ยาในกลุ่มที่กำหนดให้ต้องติดตามการใช้ มาจากหอผู้ป่วยอื่น
- ข้อมูลที่ได้จากการทบทวนเวชระเบียน ไม่เพียงพอในการพิจารณาความเหมาะสม

3.1.3 การแบ่งกลุ่มตัวอย่าง (Random allocation)

แบ่งกลุ่มตัวอย่างตามช่วงเวลาที่แตกต่างกัน ดังต่อไปนี้

ช่วงที่ 1 : ใบสั่งยาของผู้ป่วยที่รักษาตัวระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31 พฤษภาคม 2555 เป็นช่วงก่อนดำเนินการ ASP

ช่วงที่ 2 : ใบสั่งยาของผู้ป่วยที่รักษาตัวระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31 พฤษภาคม 2556 เป็นช่วงหลังดำเนินการ ASP โดยไม่มีเภสัชกรร่วมปฏิบัติงาน

ช่วงที่ 3 : ไบรสังยาของผู้ป่วยที่รักษาตัวระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31 พฤษภาคม 2557 เป็นช่วงหลังดำเนินการ ASP ที่มีเภสัชกรประจำบ้านสาขาโรคติดเชื้อร่วมปฏิบัติงาน ผู้วิจัยกำหนดให้ไบรสังยาของแต่ละกลุ่ม มาจากช่วงเดียวกันของปี ซึ่งมีข้อดีคือ สามารถตัดตัวแปรทวนเกี่ยวกับฤดูกาล เทศกาล ซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดโรค หรือโรคระบาดที่แตกต่างกันได้

3.1.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากการศึกษาเบื้องต้นของผู้วิจัยโดยการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในหอผู้ป่วย อายุรศาสตร์ 3 และ สวัสดิ์ล้อม 3 ในช่วงเดือน มกราคม – มีนาคม พ.ศ. 2554 ที่มีการสั่งใช้ยาในกลุ่ม 3rd generation cephalosporins, BLBIs และ carbapenems ที่กำหนดให้ต้องติดตามการใช้ พบว่าจากไบรสังยาทั้งหมด 107 ไบรสังยา เป็นการสั่งยาที่ถูกพิจารณาว่าเหมาะสมร้อยละ 65.4 ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการประมาณสัดส่วนของไบรสังยาด้านจุลชีพที่มีความเหมาะสม โดยกำหนดความคลาดเคลื่อนไม่เกินร้อยละ 10 ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 จะสามารถคำนวณดังนี้

$$n/\text{group} = \frac{(Z_{0.025})^2(pq)}{e^2} ; \text{เมื่อ } Z_{0.025} = 1.96, p = 0.654, q = 1 - p = 0.346, e = 0.1$$

$$n/\text{group} = \frac{(1.96)^2(0.654)(0.346)}{(0.1)^2}$$

$$n/\text{group} = 86.9 \sim 87 \text{ ไบ}$$

กำหนดอัตราการสูญหาย (Dropout rate) เป็นร้อยละ 20

ขนาดตัวอย่าง $87 + (87 \times 20/100) = 104.4 \sim$ อย่างน้อย 105 ไบรสังยา/ช่วงเวลา

สรุป จะต้องใช้ไบรสังยาทั้งหมดอย่างน้อย 105 ไบ ต่อช่วงเวลา ในการประมาณสัดส่วนไบรสังยาด้านจุลชีพที่มีความเหมาะสม

3.2 ขั้นตอนดำเนินงานวิจัย

3.2.1 ยื่นโครงร่างงานวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อพิจารณาเห็นชอบ และดำเนินการวิจัยหลังโครงการวิจัยผ่านการพิจารณาจริยธรรมเรียบร้อยแล้ว โดยโครงการวิจัยนี้ได้รับเอกสารรับรองจริยธรรมในงานวิจัยหมายเลข 138/57 (ภาคผนวก ค)

3.2.2 ติดต่อขอข้อมูลเวชระเบียนของกลุ่มตัวอย่าง จากฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.2.3 ทำการเก็บข้อมูลโดยการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง และทำการบันทึกข้อมูลในแบบเก็บข้อมูล (ภาคผนวก ง) เพื่อนำไปวิเคราะห์ต่อไป ข้อมูลที่ต้องการได้แก่

- ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง
- ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ ตำแหน่งติดเชื้อ จำนวนวันนอน โรคร่วม สัญญาณชีพ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (urinalysis, chest x-ray, hematology, blood chemistry, microbiology) ยาด้านจุลชีพที่ใช้ จำนวนวันที่ใช้ยาด้านจุลชีพดังกล่าว เหตุผลในการสั่งใช้ยา ผลการรักษาเมื่อสิ้นสุดการใช้ยา วินิจฉัยโรคหลักและสาเหตุการเสียชีวิตซึ่งแพทย์ทำการบันทึกด้วยระบบบัญชีจำแนกทางสถิติระหว่างประเทศของโรคและปัญหาสุขภาพที่เกี่ยวข้อง ฉบับทบทวนครั้งที่ 10 (ICD-10) รวมถึงรายงานสรุปการรักษาของแพทย์เจ้าของไข้โดยข้อมูลดังกล่าว ใช้เพื่อประกอบการพิจารณาความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา

3.2.4 ติดต่อฝ่ายเภสัชกรรม ภาควิชาอายุรศาสตร์ และฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ ในการขอข้อมูลจำนวนยาที่จ่ายขึ้นไปยังหอผู้ป่วยสวัสดิ์ล้อม 3 และจำนวนวันนอนในช่วงเวลาที่ต้องการ เพื่อนำไปคำนวณปริมาณการใช้ยา ตามสูตรคำนวณ DDD/1,000 วันนอน

3.2.5 วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS 17.0 เพื่อทำการสรุปและอภิปรายผลการศึกษาต่อไป

3.3 สถิติที่ใช้ในการวิจัย

3.3.1 ข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) ได้แก่ เพศ ตำแหน่งติดเชื้อ ความถี่ในการสั่งใช้ยา วินิจฉัยโรคหลัก ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา ลักษณะความไม่เหมาะสมในการสั่งใช้ยา แสดงผลในรูปแบบ จำนวนนับและร้อยละ ทดสอบความแตกต่างด้วยสถิติ chi square และ Fisher's exact test

3.3.2 ข้อมูลเชิงจำนวน (numerical data) ได้แก่ อายุ จำนวนวันนอน ปริมาณการใช้ยาในรูปแบบ DDD/1,000 วันนอน จำนวนวันที่ใช้ยาด้านจุลชีพ แสดงผลในรูปแบบ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ทดสอบความแตกต่างด้วยสถิติ One way ANOVA

3.3.3 การประมวลผลด้านสถิติ ประมวลผลโดยใช้โปรแกรม SPSS เวอร์ชัน 17.0 กำหนดให้การทดสอบทั้งหมดในการศึกษานี้เป็นการทดสอบแบบสองหาง และจะพิจารณาว่าข้อมูลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า $p < 0.05$

3.4 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

การวิจัยนี้ทำการศึกษาโดยใช้เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาตัวในหอผู้ป่วยสวัสดิ์ล้อม 3 ผู้วิจัยจะใช้รหัสแทนตัวผู้ป่วย (โดยรหัสดังกล่าวมิใช่ HN หรือ AN ของผู้ป่วย) บุคคลอื่นจะไม่ทราบว่ารหัสนั้นๆ คือผู้ป่วยคนใด โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย รวมถึงข้อมูลการเจ็บป่วยและข้อมูลด้านจุลชีววิทยา ชื่อแพทย์ผู้ทำการรักษา ชื่อโรงพยาบาล ผู้วิจัยจะเก็บในเครื่องคอมพิวเตอร์ส่วนตัวของผู้วิจัย ไม่นำเปิดเผยต่อบุคคลอื่น และจะทำการลบแฟ้มข้อมูลหลังจากงานวิจัยเสร็จสมบูรณ์จนได้รับการตีพิมพ์ ผู้วิจัยคัดเลือกเวชระเบียนเพื่อนำมาทบทวนโดยไม่มีอคติในการคัดเลือกผู้ป่วย เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยตัวยาที่กำหนดให้มีการควบคุมการใช้ทุกรายที่เข้าตามเกณฑ์คัดเข้า จะได้นำมาทบทวนความเหมาะสม งานวิจัยนี้ผู้ป่วยอาจไม่ใช่ผู้ที่ได้รับผลประโยชน์โดยตรง แต่ข้อมูลที่ได้นำไปวิเคราะห์และนำไปต่อยอดเพื่อใช้ในการงานวิจัยขึ้นไป เพื่อพัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วย ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น ผู้วิจัยได้ยื่นโครงร่างงานวิจัยเสนอต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อพิจารณาเห็นชอบ และดำเนินการวิจัยหลังโครงการวิจัยผ่านการพิจารณาจริยธรรมเรียบร้อยแล้ว โดยโครงการวิจัยนี้ได้รับเอกสารรับรองจริยธรรมในงานวิจัยหมายเลข 138/57 (ภาคผนวก ค)

บทที่ 4

ผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผลลัพธ์ของกระบวนการ Antimicrobial stewardship program (ASP) ในหอผู้ป่วยสวัสดีล้อม 3 โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการดำเนินงานด้านความเหมาะสมในการสั่งใช้และปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพใน 3 ช่วงเวลาที่มีการดำเนินงาน ASP ที่แตกต่างกัน ผลการวิจัยประกอบด้วยข้อมูล 5 ส่วน ดังนี้

- 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
- 4.2 ข้อมูลทางคลินิก
- 4.3 ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา
- 4.4 ปริมาณการใช้ยา
- 4.5 การวิเคราะห์กลุ่มย่อย

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ตัวอย่างใบสั่งยาจากหอผู้ป่วยสวัสดีล้อม 3 ที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้ามีจำนวนทั้งหมด 592 ใบ ซึ่งมาจากผู้ป่วยจำนวน 445 คน เนื่องจากการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วย 1 คน อาจมีการสั่งใช้ยามากกว่า 1 ครั้ง ทำให้มีจำนวนใบสั่งยามากกว่าจำนวนผู้ป่วยได้ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 2 จากการพิจารณาพบว่า ลักษณะส่วนใหญ่ของผู้ป่วยทั้ง 3 ปี ไม่แตกต่างกัน ไม่ว่าจะเป็น อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยหรือจำนวนวันนอนเฉลี่ย ทั้งสามช่วงที่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ การวินิจฉัยโรคหลักที่พบมากที่สุดคือ โรคติดเชื้อ สัดส่วนการวินิจฉัยโรคหลักของผู้ป่วยทั้ง 3 ปี เมื่อเปรียบเทียบกัน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ โรคร่วมที่พบมากที่สุด คือ โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด ขณะที่สัดส่วนผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันและสัดส่วนผู้ป่วยที่ล้างไตด้วยการฟอกเลือดของทั้ง 3 ปีไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่ก็มีลักษณะบางประการที่พบว่ามี ความแตกต่างกัน ได้แก่ สัดส่วนของเพศ ซึ่ง ปี พ.ศ. 2555 และ พ.ศ. 2557 มีสัดส่วนเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ขณะที่ปี พ.ศ. 2556 มีสัดส่วนเพศชายมากกว่าเพศหญิง เมื่อทดสอบความแตกต่างของสัดส่วนเพศจากทั้ง 3 ปี พบว่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.017$) นอกจากนี้สัดส่วนผู้ป่วยที่มีโรคร่วมในระบบทางเดินอาหาร ของปี พ.ศ. 2556

มากกว่าอีก 2 ปีอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.042$) โดยโรคร่วมในระบบอื่นๆ มีสัดส่วนผู้ป่วยของทั้ง 3 ปี
ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ



ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ตัวแปร	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)			p value
	พ.ศ. 2555 ไม่มี ASP (n=162)	พ.ศ. 2556 มี ASP ไม่มีเกล็ดชกร (n=132)	พ.ศ. 2557 มี ASP มีเกล็ดชกร (n=151)	
เพศชาย	61 (37.7)	71 (53.8)	63 (41.7)	0.017* [†] _{a,c}
เพศหญิง	101 (62.3)	61 (46.2)	88 (58.3)	
อายุ (ปี) 0-19	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	
20-39	20 (12.3)	10 (7.6)	10 (6.6)	
40-59	56 (34.6)	41 (31.1)	44 (29.1)	
60-79	54 (33.3)	60 (45.5)	62 (41.1)	
80-99	32 (19.8)	20 (15.2)	33 (21.9)	
100-119	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.7)	
ช่วงอายุ ต่ำสุด-สูงสุด (ปี)	26-97	23-101	16-113	
อายุเฉลี่ย (ปี)	61.64 ± 17.52	63.39 ± 15.63	65.83 ± 17.18	0.089 ^{††}
จำนวนวันนอน ต่ำสุด-สูงสุด (วัน)	2-165	2-289	2-141	
จำนวนวันนอนเฉลี่ย (วัน)	16.99 ± 23.15	20.55 ± 31.56	18.15 ± 23.23	0.499 ^{††}
วินิจฉัยโรคหลัก				
โรคติดเชื้อ	59 (36.4)	51 (38.6)	49 (32.5)	0.751 [†]
โรกระบบหัวใจและหลอดเลือด	23 (14.2)	22 (16.7)	35 (23.2)	
โรกระบบทางเดินอาหาร	22 (13.6)	13 (9.8)	17 (11.3)	
โรคมะเร็ง	19 (11.7)	15 (11.4)	16 (10.6)	
โรคปอด	8 (4.9)	7 (5.3)	12 (7.9)	
โรกระบบประสาทและสมอง	9 (5.6)	5 (3.8)	5 (3.3)	
อื่นๆ	22 (13.6)	19 (14.4)	17 (11.3)	
โรคร่วม				
โรคติดเชื้อ	41 (25.3)	39 (29.5)	50 (33.1)	0.351 [†]
โรกระบบหัวใจและหลอดเลือด	100 (61.7)	79 (59.8)	109 (72.2)	0.058 [†]
โรกระบบทางเดินอาหาร	32 (19.8)	39 (29.5)	27 (17.9)	0.042* [†] _a
โรคมะเร็ง	35 (21.6)	31 (23.5)	31 (20.5)	0.833 [†]
โรคปอด	22 (13.6)	24 (18.2)	35 (23.2)	0.089 [†]
โรกระบบประสาทและสมอง	33 (20.4)	27 (20.5)	46 (30.5)	0.062 [†]
อื่นๆ	54 (33.3)	48 (36.4)	59 (39.1)	0.572 [†]
ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ	29 (17.9)	27 (20.5)	38 (25.2)	0.283 [†]
ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน	26 (16.0)	23 (17.4)	23 (15.2)	0.881 [†]
ผู้ป่วยที่ล้างไตด้วยวิธีฟอกเลือด	11 (6.8)	6 (4.5)	12 (7.9)	0.504 [†]

[†]Pearson chi-square ^{††}One way ANOVA* = มีอย่างน้อย 1 ปี มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

a = พ.ศ. 2556 แตกต่างจาก พ.ศ. 2557; p < 0.05, c = พ.ศ. 2555 แตกต่างจาก พ.ศ. 2556; p < 0.05

4.2 ข้อมูลทางคลินิก

จากใบสั่งยาทั้งหมด 592 ใบ นำมาวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยในด้านตำแหน่งติดเชื้อ เหตุผลในการสั่งใช้ยา และผลการรักษาหลังสิ้นสุดการใช้ยาต้านจุลชีพ ดังแสดงผลในตารางที่ 3 เมื่อพิจารณาข้อมูล พบว่า ตำแหน่งที่มีผู้ป่วยติดเชื้อมากที่สุด 3 อันดับแรก ของปี พ.ศ. 2555 และ พ.ศ. 2557 คือ ระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง ระบบทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อในช่องท้อง ตามลำดับ ส่วนปี พ.ศ. 2556 ตำแหน่งติดเชื้อที่พบมากเป็นอันดับ 1 คือ ระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง เช่นเดียวกับอีก 2 ปี แต่อันดับที่ 2 เป็นการติดเชื้อในช่องท้อง และการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ พบเป็นอันดับที่ 3 แทน โดยสัดส่วนการติดเชื้อในแต่ละระบบ เทียบกัน 3 ปี พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อในระบบนั้นๆ ไม่แตกต่างกันทางสถิติ เมื่อทดสอบด้วยสถิติ chi square ยกเว้น การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ มีอย่างน้อย 1 ปีที่สัดส่วนแตกต่างจากปีอื่น ($p = 0.047$) เมื่อทำการทดสอบเพื่อหาปีที่มีสัดส่วนแตกต่างกัน พบว่าปี พ.ศ. 2556 มีสัดส่วนน้อยกว่าปี พ.ศ. 2557 อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.009$) ทั้งนี้อาจเกี่ยวข้องกับการที่สัดส่วนเพศหญิงในปี พ.ศ. 2556 น้อยกว่ากว่าอีกสองปี ทำให้ปีดังกล่าว มีสัดส่วนการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะน้อยที่สุด เนื่องจากเพศหญิงมีโอกาสเกิดการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะได้มากกว่าเพศชาย

ประเภทการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพของแพทย์ แบ่งเป็นการสั่งโดยคาดการณ์ล่วงหน้า (empirical therapy) และการสั่งตามข้อมูลด้านจุลชีววิทยา (documented therapy/specific therapy) จากใบสั่งยาที่ผ่านเข้าการศึกษา พบว่าเป็นการสั่งใช้ยาโดยคาดการณ์ล่วงหน้าเป็นส่วนใหญ่เช่นเดียวกันทั้งสามปี ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน คือร้อยละ 88.7, 82.7 และ 82.6 ในปี พ.ศ. 2555, 2556 และ 2557 ตามลำดับ เมื่อทดสอบด้วยสถิติ chi square พบว่าสัดส่วนการสั่งยาแบบคาดการณ์ล่วงหน้าของทั้ง 3 ปี ไม่แตกต่างกัน ผลดังกล่าวอาจแสดงให้เห็นว่าการดำเนินงาน ASP ทั้งมีและไม่มีเภสัชกร ไม่ได้ส่งผลเปลี่ยนแปลงรูปแบบการสั่งใช้ยาของแพทย์จากก่อนเริ่มดำเนินงาน ทั้งนี้ เนื่องจากเหตุผลด้านความจำเป็นเร่งด่วนในการรักษา

เมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ ผู้วิจัยบันทึกผลการรักษาของผู้ป่วยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ อาการดีขึ้น และอาการไม่ดีขึ้น โดยผู้ป่วยที่เสียชีวิตจะถูกจัดอยู่ในกลุ่มอาการไม่ดีขึ้น จากการเปรียบเทียบสัดส่วนผลการรักษาของทั้ง 3 ปีด้วยสถิติ chi square พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่แนวโน้มผู้ป่วยที่อาการดีขึ้นจะเพิ่มมากขึ้นหลังเริ่มดำเนินงาน ASP และมากที่สุดในปีที่ร่วม

ดำเนินงานโดยเภสัชกร เช่นเดียวกับเมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่เสียชีวิต พบว่า ทั้ง 3 ปีมีสัดส่วนผู้เสียชีวิตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่แนวโน้มผู้เสียชีวิตลดลงหลังเริ่มดำเนินการ ASP และลดลงน้อยที่สุดในปีที่ร่วมดำเนินการโดยเภสัชกร โดยปีที่มีเภสัชกรร่วมดำเนินการ มีสัดส่วนผู้ป่วยเสียชีวิตน้อยกว่าปีที่ยังไม่เริ่มดำเนินการ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า $p = 0.018$ จากผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า การดำเนินการ ASP โดยมีเภสัชกรมีความสัมพันธ์กับสัดส่วนผู้เสียชีวิตที่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนดำเนินงาน



ตารางที่ 3 ตำแหน่งติดเชื้อ ประเภทในการสั่งใช้ยา และผลการรักษาหลังสิ้นสุดการใช้ยาต้านจุลชีพ

ตัวแปร	จำนวนใบสั่งยา (ร้อยละ)			p value [†]
	พ.ศ. 2555 ไม่มี ASP (n=212)	พ.ศ. 2556 มี ASP ไม่มีเภสัชกร (n=179)	พ.ศ. 2557 มี ASP มีเภสัชกร (n=201)	
ตำแหน่งติดเชื้อ				
ระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง	62 (29.2)	62 (34.6)	78 (38.8)	0.121
ระบบทางเดินปัสสาวะ	48 (22.6)	30 (16.8)	55 (27.4)	0.047* _a
ช่องท้อง	42 (19.9)	44 (24.6)	30 (14.9)	0.060
การติดเชื้อในกระแสเลือด	29 (13.7)	20 (11.2)	28 (13.9)	0.681
ภาวะเซพซิส	19 (9.0)	17 (9.5)	19 (9.5)	0.979
ระบบผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	10 (4.7)	14 (7.8)	13 (6.5)	0.445
ไม่ทราบตำแหน่งติดเชื้อ	17 (8.0)	7 (3.9)	10 (5.0)	0.187
ใช้นิวโทรพีเนีย	12 (5.7)	7 (3.9)	7 (3.5)	0.520
การติดเชื้อในกระแสโลหิตจากการใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง	8 (3.8)	5 (2.8)	5 (2.5)	0.729
กระดูกและข้อ	2 (0.9)	6 (3.4)	3 (1.5)	0.191
ระบบประสาทและสมอง	3 (1.4)	2 (1.1)	5 (2.5)	0.543
อื่นๆ	5 (2.4)	2 (1.1)	6 (3.0)	0.454
ประเภทการสั่งใช้ยา				
สั่งยาโดยคณาจารย์ล่วงหน้า	188 (88.7)	148 (82.7)	166 (82.6)	0.145
ผลการรักษาหลังสิ้นสุดการใช้ยาต้านจุลชีพ				
อาการดีขึ้น				
อาการดีขึ้น	158 (74.5)	129 (72.1)	164 (81.6)	0.073
อาการไม่ดีขึ้น/เสียชีวิต	54 (25.5)	50 (27.9)	37 (18.4)	
การเสียชีวิตหลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ				
การเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ ⁺⁺⁺⁺	3 (1.6)	3 (2.5)	1 (16.7)	0.866

[†] Pearson chi-square, ⁺⁺⁺⁺ คำนวณร้อยละเทียบกับจำนวนผู้เสียชีวิตหลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพทั้งหมด

* = มีอย่างน้อย 1 ปี มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

a = พ.ศ. 2556 แตกต่างจาก พ.ศ. 2557; p < 0.05

b = พ.ศ. 2555 แตกต่างจาก พ.ศ. 2557; p < 0.05

ตารางที่ 4 แสดงผลการเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพจากทุกสิ่งส่งตรวจพบว่า เชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae* และ *A. baumannii* มีแนวโน้มสัดส่วนการดื้อยาสูงขึ้นทุกปี โดยสัดส่วนเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยา 3rd generation cephalosporins ในปี พ.ศ. 2557 มากกว่าปี พ.ศ. 2555 อย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับ เชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่ม BLBIs ในปี พ.ศ. 2557 ก็มีสัดส่วนมากกว่าปี พ.ศ. 2555 อย่างมีนัยสำคัญ ส่วน เชื้อ *E. coli* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม BLBIs และ เชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems แม้สัดส่วนของทั้ง 3 ปี จะไม่แตกต่างกันทางสถิติ แต่ก็มีแนวโน้มสูงขึ้นเช่นกัน มีเพียงเชื้อ *P. aeruginosa* เท่านั้น ที่สัดส่วนการดื้อยาในกลุ่ม BLBIs และ carbapenems จากปี พ.ศ. 2555 มีแนวโน้มลดลงในปี พ.ศ. 2556 และเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในปี พ.ศ. 2557 แต่สัดส่วนดังกล่าวไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4 ผลทางจุลชีววิทยาและความไวต่อยาต้านจุลชีพ

ผลทางจุลชีววิทยา	จำนวนใบสั่งยา (ร้อยละ)			p value [†]
	พ.ศ. 2555 ไม่มี ASP	พ.ศ. 2556 มี ASP ไม่มีเกล็ดซกร	พ.ศ. 2557 มี ASP มีเกล็ดซกร	
<i>Escherichia coli</i>	45	31	42	
<i>E. coli</i> ที่ดื้อต่อยากลุ่ม 3 rd generation cephalosporins	12 (26.7)	17 (54.8)	28 (66.7)	0.001* _b
<i>E. coli</i> ที่ดื้อต่อยากลุ่ม BLBIs	4 (8.9)	5 (16.1)	5 (11.9)	0.631
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	22	28	
<i>K. pneumoniae</i> ที่ดื้อต่อยากลุ่ม 3 rd generation cephalosporins	1 (7.7)	12 (54.5)	16 (57.1)	0.008* _b
<i>K. pneumoniae</i> ที่ดื้อต่อยากลุ่ม BLBIs	0 (0)	9 (40.9)	14 (50)	0.007* _b
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	35	19	
ดื้อต่อยากลุ่ม BLBIs	7 (53.8)	9 (25.7)	7 (36.8)	0.183
ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems	7 (53.8)	8 (22.9)	5 (26.3)	0.105
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	20	19	
ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems	8 (80)	18 (90)	18 (94.7)	0.460

[†]Pearson chi-square

* = มีอย่างน้อย 1 ปี มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

a = พ.ศ. 2556 แตกต่างจาก พ.ศ. 2557; p < 0.05

b = พ.ศ. 2555 แตกต่างจาก พ.ศ. 2557; p < 0.05

4.3 ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา

จากตัวอย่างใบสั่งยาทั้งหมด 592 ใบ เมื่อนำมาพิจารณาความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ การสั่งใช้ยาอย่างเหมาะสม การสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม และไม่สามารถประเมินความเหมาะสมได้ เปรียบเทียบกัน 3 ปี ดังตารางที่ 5 พบว่า ใบสั่งยาของปี พ.ศ. 2557 ซึ่งเป็นปีที่มีเภสัชกรร่วมในการดำเนินงาน ASP มีสัดส่วนใบสั่งยาที่สั่งใช้ยาอย่างเหมาะสมมากที่สุด เท่ากับร้อยละ 73.6 รองลงมาคือปี พ.ศ. 2556 ซึ่งมีการดำเนินงาน ASP แต่ไม่มีเภสัชกรเข้าร่วม เท่ากับร้อยละ 64.2 และน้อยที่สุดคือปี พ.ศ. 2555 ซึ่งยังไม่มีการดำเนินงาน ASP เท่ากับร้อยละ 63.2 แต่เมื่อทดสอบความแตกต่างของสัดส่วนใบสั่งยาที่สั่งใช้ยาอย่างเหมาะสมดังกล่าวด้วยสถิติ chi square พบว่า ทั้ง 3 ปี ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

เพื่อวิเคราะห์เฉพาะใบสั่งยาที่สามารถประเมินผลได้ตามเกณฑ์ที่การศึกษากำหนด ผู้วิจัยจึงได้ทำการตัดข้อมูลใบสั่งยาส่วนที่ไม่สามารถประเมินความเหมาะสมได้ออกไป แล้วพบว่า สัดส่วนใบสั่งยาที่สั่งใช้ยาอย่างเหมาะสมมีมากขึ้น และยังเป็นไปในทิศทางเดิม คือ ปีที่มีเภสัชกรร่วมในการดำเนินงาน ASP มีสัดส่วนใบสั่งยาที่สั่งใช้ยาอย่างเหมาะสมมากที่สุด เท่ากับร้อยละ 89.2 รองลงมาคือปีที่มีการดำเนินงาน ASP โดยไม่มีเภสัชกรเข้าร่วม เท่ากับร้อยละ 78.2 และน้อยที่สุดคือปีที่ยังไม่มีการดำเนินงาน ASP เท่ากับร้อยละ 77.9 เมื่อทดสอบความแตกต่างของสัดส่วนดังกล่าว พบว่า ปีที่มีเภสัชกรร่วมในการดำเนินงาน ASP มีสัดส่วนความเหมาะสมมากกว่าปีที่ไม่มีการดำเนินงานโดยไม่มีเภสัชกรเข้าร่วมและปีที่ไม่มีการดำเนินงาน ASP อย่างมีนัยสำคัญที่ค่า $p = 0.007$ และ 0.004 ตามลำดับ แต่เมื่อเปรียบเทียบเฉพาะปีที่ดำเนินงาน ASP โดยไม่มีเภสัชกรกับปีที่ไม่มีการดำเนินงาน ASP พบว่า ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า กระบวนการ ASP ที่มีเภสัชกรร่วมดำเนินงานสัมพันธ์กับความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาที่มากขึ้น สะท้อนว่า การมีเภสัชกรมีบทบาทสำคัญต่อความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา

จากข้อมูลสาเหตุของการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม ดังแสดงในตารางที่ 5 แสดงให้เห็นสาเหตุที่พบว่ามีสัดส่วนมากที่สุดของทั้ง 3 ปี ตามลำดับดังนี้ การสั่งใช้ยาข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม การสั่งใช้ยาในขนาดที่ไม่เหมาะสม และ การไม่ปรับเปลี่ยนการสั่งใช้ยาตามผลเพาะเชื้อและผลความไวต่อยาต้านจุลชีพ โดยหากพิจารณาสัดส่วนของแต่ละสาเหตุเทียบกัน 3 ปี ด้วยสถิติ chi square พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นการสั่งยาในขนาดที่ไม่เหมาะสม พบว่า

หลังดำเนินงาน ASP โดยมีเกษตรกรเข้าร่วมมีสัดส่วนการสั่งใช้ยาในขนาดที่ไม่เหมาะสมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับปีที่ไม่มีการดำเนินงาน ASP ($p = 0.03$) และปีที่มีการดำเนินงานโดยไม่มีเกษตรกร ($p = 0.047$) เมื่อพิจารณาการสั่งใช้ยาในขนาดที่ไม่เหมาะสมแยกเป็นการสั่งยาในขนาดสูงเกินไปและการสั่งยาในขนาดต่ำเกินไป พบว่า ในปีเดียวกัน สัดส่วนการสั่งยาที่สูงเกินไปและต่ำเกินไปมีความใกล้เคียงกัน และเมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของสัดส่วนในแต่ละปี พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากข้อมูลความเหมาะสมในการสั่งยาแล้ว ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลการเปลี่ยนการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพชนิดให้ทางหลอดเลือดดำเป็นชนิดรับประทาน พบว่า ปีที่ไม่มีกระบวนการ ASP มีสัดส่วนการเปลี่ยนเป็นยาต้านจุลชีพชนิดรับประทานน้อยที่สุด รองลงมาคือปีที่มีกระบวนการ ASP แต่ไม่มีเกษตรกรร่วมดำเนินงาน และปีที่มีเกษตรกรร่วมดำเนินงานเป็นปีที่มีสัดส่วนการเปลี่ยนแปลงเป็นยาชนิดรับประทานมากที่สุด แม้สัดส่วนดังกล่าวจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็แสดงให้เห็นแนวโน้มการเปลี่ยนยาต้านจุลชีพมาเป็นชนิดรับประทานที่เพิ่มขึ้นหลังมีกระบวนการ ASP และการมีเกษตรกรร่วมดำเนินงาน

ตารางที่ 5 ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา และการเปลี่ยนการรักษาจากยาต้านจุลชีพชนิดให้ทางหลอดเลือดดำเป็นชนิดรับประทาน

ตัวแปร	จำนวนใบสั่งยา (ร้อยละ)			p value
	พ.ศ. 2555 ไม่มี ASP (n=212)	พ.ศ. 2556 มี ASP ไม่มีเภสัชกร (n=179)	พ.ศ. 2557 มี ASP มีเภสัชกร (n=201)	
ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา				
เหมาะสม	134 (63.2)	115 (64.2)	148 (73.6)	0.055 [†]
ไม่เหมาะสม	38 (17.9)	32 (17.9)	18 (9.0)	
ไม่สามารถประเมินได้	40 (18.9)	32 (17.9)	35 (17.4)	
ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา (ตัดกลุ่มไม่สามารถประเมินได้ออก)				
เหมาะสม	134 (77.9)	115 (78.2)	148 (89.2)	0.011 ^{*†} _{a,b}
ไม่เหมาะสม	38 (22.1)	32 (21.8)	18 (10.8)	
เหตุผลการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม				
ข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม	38 (9.4)	32 (8.9)	18 (5.5)	0.277 [†]
ขนาดยาไม่เหมาะสม	15 (7.1)	12 (6.7)	5 (2.5)	0.078 [†] _{a,b}
- ขนาดยาค่ำเกินไป ⁺⁺⁺	8 (53.3)	6 (50)	3 (60)	1.000 ⁺⁺⁺
- ขนาดยาสูงเกินไป	7 (46.7)	6 (50)	2 (40)	
ไม่ปรับการรักษาตามข้อมูล จุลชีววิทยา	3 (1.4)	7 (3.9)	2 (1.0)	0.134 ⁺⁺⁺
การเปลี่ยนจากยาต้านจุลชีพ				
ชนิดให้ทางหลอดเลือดดำเป็น ชนิดรับประทาน	50 (23.6)	47 (26.3)	62 (31.0)	0.231 [†]

[†]Pearson chi-square ⁺⁺⁺Fisher's exact test, ⁺⁺⁺ คำนวณร้อยละเทียบกับจำนวนการสั่งยาขนาดไม่เหมาะสม

* = มีอย่างน้อย 1 ปี มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

a = พ.ศ. 2556 แตกต่างจาก พ.ศ. 2557; p < 0.05

b = พ.ศ. 2555 แตกต่างจาก พ.ศ. 2557; p < 0.05

4.4 ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ

ข้อมูลปริมาณยาที่จ่ายขึ้นสู่หอผู้ป่วยสวัสดิ์ล้อม 3 ทั้งหมด จากฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อนำมาคำนวณในรูป DDD/1,000 วันนอน พบว่า ตัวยาที่มีปริมาณการใช้มากที่สุด มีลักษณะเหมือนกันทั้ง 3 ปี คือ ceftriaxone มีการใช้มากที่สุดเป็นอันดับ 1 ส่วนอันดับ 2 คือ ceftazidime และอันดับที่ 3 คือ meropenem เมื่อนำแต่ละชนิดมาเปรียบเทียบค่า DDD/1,000 วันนอน เฉลี่ย 5 เดือน เพื่อหาความแตกต่างของปริมาณการใช้ยาใน 3 ปี ด้วยสถิติ One way ANOVA ดังแสดงผลในตารางที่ 6 พบว่า

- Ceftriaxone, ceftazidime, cefoperazone/sulbactam และ meropenem มีค่าเฉลี่ยปริมาณการใช้ยาไม่แตกต่างกันทั้ง 3 ปี
- Piperacillin/tazobactam ปี พ.ศ. 2555 มีค่าเฉลี่ยปริมาณการใช้ยามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับปี พ.ศ. 2556 และ พ.ศ. 2557 ที่ค่า $p = 0.004$ และ 0.005 ตามลำดับ โดยที่ปริมาณการใช้ปี พ.ศ. 2557 เทียบกับ พ.ศ. 2556 พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- Imipenem ปี พ.ศ. 2556 และ พ.ศ. 2557 มีค่าเฉลี่ยปริมาณการใช้ยาเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับปี พ.ศ. 2555 ที่ค่า $p = 0.036$ และ 0.026 ตามลำดับ โดยที่ปี พ.ศ. 2556 และ พ.ศ. 2557 มีปริมาณการใช้ยาไม่แตกต่างกัน

เมื่อพิจารณาปริมาณการใช้ยาตามกลุ่มยา พบว่า 3rd generation cephalosporins และ BLBIs มีแนวโน้มลดลงหลังดำเนินงาน ASP และลดลงมากขึ้นเมื่อมีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน แต่สัดส่วนของทั้งสามปีไม่พบว่ามีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ยาในกลุ่ม carbapenems มีปริมาณการใช้ยาเพิ่มขึ้น และเพิ่มขึ้นมากที่สุดหลังมีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ASP แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติเช่นเดียวกัน

รายการยาอื่นๆ ที่ไม่ได้ถูกควบคุมการใช้ในกระบวนการ ASP แต่อาจได้รับผลกระทบด้านปริมาณการใช้ เนื่องจากครอบคลุมเชื้อในลักษณะใกล้เคียงกับรายการยาที่ถูกควบคุม ซึ่งได้แก่ amikacin, gentamicin, penicillin G sodium (PGS), cloxacillin, ciprofloxacin และ levofloxacin เมื่อนำปริมาณการใช้ในหน่วยกรัม มาคำนวณในรูปแบบ DDD/1,000 วันนอน และทำการหาค่าเฉลี่ยก็พบว่ารายการยาส่วนใหญ่มีปริมาณการใช้มากขึ้นหลังเริ่มดำเนินงาน ASP ในปี พ.ศ.

2556 และลดลงเล็กน้อยหลังมีเกสซ์กรร่วมดำเนินงาน ในปี พ.ศ. 2557 แต่ก็ไม่ได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ 3 ปี มีเพียง PGS ที่มีปริมาณการใช้ในปี พ.ศ. 2556 มากกว่าปี พ.ศ. 2557 อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.026$) และ ciprofloxacin ที่มีปริมาณการใช้ปี พ.ศ. 2556 มากกว่าปี พ.ศ. 2555 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.038$)

เมื่อพิจารณาปริมาณการใช้ยาในภาพรวม เปรียบเทียบกัน 3 ปี พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยตัวยาที่ถูกควบคุมด้วย ASP จะมีปริมาณการใช้ลดลงหลังเริ่มดำเนินการในปี พ.ศ. 2556 และเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในปี พ.ศ. 2557 ซึ่งมีเกสซ์กรเข้าร่วมดำเนินการ ส่วนตัวยาที่ไม่ได้ถูกควบคุมการใช้ กลับมีปริมาณการใช้สูงขึ้นทุกกลุ่มยาหลังเริ่มดำเนินการ ASP และลดลงเล็กน้อยในปีที่มีเกสซ์กรร่วมดำเนินการ การที่ปริมาณการใช้ยาที่ไม่ถูกควบคุมเพิ่มขึ้นหลังเริ่มดำเนินการ ASP เรียกว่า squeezing the balloon คือ การควบคุมการใช้ยาในกลุ่มหนึ่งแล้วทำให้ยาอีกกลุ่มหนึ่งถูกใช้มากขึ้น ซึ่งปัญหาดังกล่าวมีแนวโน้มลดลงหลังมีเกสซ์กรร่วมดำเนินงาน แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการมีเกสซ์กรในกระบวนการ ASP

ตารางที่ 6 ปริมาณการใช้ยาในรูป DDD/1,000 วันนอนเฉลี่ย

ตัวยา	DDD/1,000 วันนอน ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน			p value ^{††}
	พ.ศ. 2555 ไม่มี ASP	พ.ศ. 2556 มี ASP ไม่มีเภสัชกร	พ.ศ. 2557 มี ASP มีเภสัชกร	
3 rd generation cephalosporins	402.62 \pm 74.73	416.73 \pm 77.14	387.87 \pm 137.47	0.903
ceftriaxone	241.10 \pm 62.11	238.78 \pm 32.90	245.82 \pm 92.39	0.986
ceftazidime	161.53 \pm 53.32	177.96 \pm 75.59	142.04 \pm 55.74	0.669
BLBIs	323.55 \pm 235.42	161.91 \pm 83.60	144.78 \pm 173.39	0.246
piperacillin/tazobactam	125.69 \pm 46.43	47.97 \pm 32.54	49.33 \pm 20.52	0.006 ^{*_{b,c}}
cefoperazone/sulbactam	197.86 \pm 202.00	60.74 \pm 164.41	95.45 \pm 73.53	0.552
carbapenems	167.81 \pm 74.80	154.85 \pm 52.29	211.60 \pm 62.45	0.378
imipenem	8.69 \pm 7.30	50.61 \pm 32.74	53.96 \pm 35.65	0.046 ^{*_{b,c}}
meropenem	159.12 \pm 68.57	104.24 \pm 32.23	157.64 \pm 30.45	0.154
รวม	893.98 \pm 298.75	733.50 \pm 196.82	744.24 \pm 304.43	0.592
aminoglycosides	1.16 \pm 1.67	11.22 \pm 15.14	0.65 \pm 1.46	0.145
amikacin	1.16 \pm 1.66	11.12 \pm 15.23	0.00	0.134
gentamicin	0.00	0.11 \pm 0.24	0.65 \pm 1.45	0.456
beta-lactams	85.20 \pm 68.60	173.44 \pm 62.48	25.00 \pm 7.41	0.003 ^{a,c}
PGS	56.66 \pm 63.44	99.59 \pm 68.44	11.92 \pm 17.29	0.077 ^a
cloxacillin	28.55 \pm 18.37	73.85 \pm 75.91	13.08 \pm 18.59	0.141
fluoroquinolones	21.20 \pm 10.30	82.84 \pm 62.48	54.80 \pm 33.99	0.103
ciprofloxacin	14.01 \pm 11.14	39.15 \pm 25.33	30.01 \pm 10.17	0.101 ^c
levofloxacin	7.20 \pm 9.88	43.70 \pm 48.96	24.79 \pm 38.69	0.321
รวม	107.57 \pm 73.42	267.51 \pm 114.02	80.46 \pm 27.88	0.006_c

†† One way ANOVA

a = พ.ศ. 2556 แตกต่างจาก พ.ศ. 2557; p < 0.05

b = พ.ศ. 2555 แตกต่างจาก พ.ศ. 2557; p < 0.05

c = พ.ศ. 2555 แตกต่างจาก พ.ศ. 2556; p < 0.05

4.5 การวิเคราะห์กลุ่มย่อย

4.5.1 การประเมินความรุนแรงของความเจ็บป่วย

เนื่องจากการศึกษาในครั้งนี้ทำการเปรียบเทียบผลลัพธ์การดำเนินงาน ASP ซึ่งศึกษาเป็นระยะเวลา 3 ปี แม้จะคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจากช่วงเวลาเดียวกันของปี เพื่อลดปัจจัยกวนเกี่ยวกับฤดูกาลและเทศกาล ซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดโรค หรือโรคระบาดที่แตกต่างกันได้ แต่ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในช่วงเดียวกันก็อาจมีความรุนแรงของการเจ็บป่วยที่แตกต่างกันได้ และอาจเป็นปัจจัยกวนที่ทำให้ไม่สามารถทราบผลลัพธ์ของการดำเนินงาน ASP ที่แท้จริง ในข้อมูลที่แสดงข้างต้น มีการแสดงข้อมูลผู้ป่วยเกี่ยวกับการวินิจฉัยโรคหลัก โรคร่วม และจำนวนผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ เพื่อเป็นการเปรียบเทียบลักษณะผู้ป่วยในเบื้องต้น แต่ตัวแปรทั้งสองอาจยังไม่สามารถเป็นเกณฑ์ที่บอกความรุนแรงในการเจ็บป่วยแต่ละครั้งได้ ผู้วิจัยจึงใช้เกณฑ์ Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II หรือ APACHE II score มาประเมินความรุนแรงของความเจ็บป่วย โดยเกณฑ์ประเมินดังกล่าวมีคะแนนตั้งแต่ 0-71 คะแนนสูงจะหมายถึงมีความรุนแรงในการเจ็บป่วยมากกว่าคะแนนต่ำ คำนวณคะแนนจากข้อมูลทางคลินิกต่างๆ เช่น อายุ อุณหภูมิกาย ค่าความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ย (mean arterial blood pressure) ค่าก๊าซในหลอดเลือดแดง (arterial blood gas) และค่าเคมีในเลือด (blood chemistry) แต่เนื่องจากข้อจำกัดของการศึกษาด้วยการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง ทำให้มีผู้ป่วยเพียงส่วนหนึ่งเท่านั้น ที่มีข้อมูลซึ่งใช้ในการประเมินครบทุกข้อ หากพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มีข้อมูลครบถ้วน จะได้ผลการประเมินดังตารางที่ 7 จะเห็นว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่สามารถประเมินคะแนนได้ของทุกปีไม่แตกต่างกัน รวมถึงคะแนนเฉลี่ยของทั้ง 3 ปี ก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงอาจกล่าวได้ว่า ผู้ป่วยทั้ง 3 ปี มีความรุนแรงของความเจ็บป่วยไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 7 ความรุนแรงการเจ็บป่วยตามเกณฑ์ APACHE II score

APACHE II score	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)			p value
	พ.ศ. 2555	พ.ศ. 2556	พ.ศ. 2557	
	ไม่มี ASP (n=162)	มี ASP ไม่มีเเกสซ์กร (n=132)	มี ASP มีเเกสซ์กร (n=151)	
สามารถประเมินได้	47 (29.0)	46 (34.6)	61 (40.4)	0.106 [†]
ช่วงคะแนน สูงสุด-ต่ำสุด	9-34	7-40	6-36	
คะแนนเฉลี่ย	21.57 ± 6.11	20.22 ± 6.37	19.72 ± 6.55	0.315 ^{††}

[†]Pearson chi-square ^{††}One way ANOVA

4.5.2 ความเหมาะสมการสั่งยาต้านจุลชีพกลุ่มย่อย

เมื่อพิจารณาสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม แยกตามตำแหน่งติดเชื้อ ดังตารางที่ 8 พบว่าตำแหน่งที่มีการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมมากที่สุดคือ การสั่งใช้ยาเพื่อรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง คิดเป็นร้อยละ 31.8 ของการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมทั้งหมด และอันดับ 2 คือ การสั่งใช้ยาเพื่อรักษาการติดเชื้อที่ไม่ทราบตำแหน่งติดเชื้อ คิดเป็นร้อยละ 27.3 และหากพิจารณาตามรายการยา พบว่ารายการยาที่มีการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมมากที่สุดคือ ceftriaxone คิดเป็นร้อยละ 29.5 ของการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมทั้งหมด อันดับที่ 2 คือ piperacillin/tazobactam คิดเป็นร้อยละ 28.4 และอันดับที่ 3 คือ ceftazidime คิดเป็นร้อยละ 23.9

ตารางที่ 8 แสดงสาเหตุการสั่งยาอย่างไม่เหมาะสมของกลุ่มการติดเชื้อที่พบความไม่เหมาะสมในการสั่งยามากที่สุดสองอันดับแรก จากการพิจารณาพบว่า การสั่งใช้ยาในระบบทางเดินหายใจส่วนล่างมีสาเหตุการสั่งยาไม่เหมาะสมจากการสั่งยาขนาดไม่เหมาะสมมากที่สุด โดยสัดส่วนของทั้ง 3 ปี มีแนวโน้มลดลงหลังมีเเกสซ์กรร่วมดำเนินงาน ASP แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รองลงมาคือสาเหตุการสั่งยาไม่เหมาะสมจากการสั่งยาในข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม ซึ่งพบว่า มีสัดส่วนลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังมีเเกสซ์กรร่วมดำเนินงาน ASP ($p = 0.043$) ขณะที่การสั่งยาเพื่อรักษาการติดเชื้อที่ไม่ทราบตำแหน่งติดเชื้อ พบว่า เป็นการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสมจากการสั่งยาในข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสมมากที่สุด โดยพบว่า สัดส่วนของทั้งสามปีไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่สัดส่วนมีแนวโน้มลดลงหลังดำเนินการ ASP และ หลังมีเเกสซ์กรร่วมดำเนินงาน

เมื่อพิจารณาสาเหตุการสั่งยาอย่างไม่เหมาะสมของรายการยาที่พบความไม่เหมาะสมในการสั่งยามากที่สุดสามอันดับแรก ดังตารางที่ 9 พบว่า piperazillin/tazobactam มีสาเหตุการสั่งยาไม่เหมาะสมมากที่สุดคือ การสั่งใช้ยาในข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม แต่เมื่อพิจารณาสัดส่วนดังกล่าวของทั้งสามปี พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับ ceftriaxone และ ceftazidime ที่พบว่าสาเหตุการสั่งยาไม่เหมาะสมที่พบมากที่สุดคือ การสั่งใช้ยาในข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม สัดส่วนของทั้งสามปีไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกันทั้งสองรายการยา โดยสัดส่วนการสั่งใช้ยาในข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสมของ ceftriaxone มากขึ้นหลังดำเนินการ ASP และลดลงหลังมีเภสัชกรร่วมดำเนินการ ขณะที่สัดส่วนการสั่งใช้ยาในข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสมของ ceftazidime มีสัดส่วนลดลงหลังเริ่มดำเนินการ ASP และลดลงอีกหลังมีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ขณะที่สาเหตุการสั่งยาไม่เหมาะสมอันดับสองของทุกตัวยาคือ การสั่งใช้ยาในขนาดยาไม่เหมาะสม พบว่า สัดส่วนของทั้งสามปีไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่สัดส่วนจะลดลงที่สุดหลังดำเนินการ ASP โดยมีเภสัชกรร่วมดำเนินการ

ตารางที่ 8 ความไม่เหมาะสมในการสั่งใช้ยาแยกตามตำแหน่งการติดเชื้อและรายการยา

การสั่งยาไม่เหมาะสม	รวม	จำนวนใบสั่งยา (ร้อยละ)			p value
		พ.ศ. 2555 ไม่มี ASP	พ.ศ. 2556 มี ASP ไม่มีเภสัชกร	พ.ศ. 2557 มี ASP มีเภสัชกร	
	88	38	32	18	
ตำแหน่งการติดเชื้อ					
ระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง	28 (31.8)	9 (23.7)	15 (46.9)	4 (22.2)	0.090 [†]
ระบบทางเดินปัสสาวะ	8 (9.1)	6 (15.8)	1 (3.1)	1 (5.6)	0.195 ^{†††}
ช่องท้อง	6 (6.8)	2 (5.3)	3 (9.4)	1 (5.6)	0.862 ^{†††}
การติดเชื้อในกระแสเลือด	4 (4.5)	2 (5.3)	2 (6.3)	0 (0)	0.826 ^{†††}
ภาวะเซพติส	11 (12.5)	4 (10.5)	6 (18.8)	1 (5.6)	0.496 ^{†††}
ระบบผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	10 (11.36)	2 (5.3)	4 (12.5)	4 (22.2)	0.176 ^{†††}
ไม่ทราบตำแหน่งติดเชื้อ	24 (27.3)	11 (28.9)	7 (21.9)	6 (33.3)	0.643 [†]
ใช้นิวโทรปีเนีย	4 (4.5)	2 (5.3)	1 (3.1)	1 (5.6)	1.000 ^{†††}
การติดเชื้อในกระแสโลหิตจากการใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง	1 (1.1)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1.000 ^{†††}
กระดูกและข้อ	4 (4.5)	2 (5.3)	2 (6.3)	0 (0)	0.826 ^{†††}
ระบบประสาทและสมอง	1 (1.1)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1.000 ^{†††}
อื่นๆ	5 (5.7)	2 (5.3)	0 (0)	3 (16.7)	0.052 ^{†††}
รายการยา					
ceftriaxone	26 (29.5)	8 (21.1)	14 (43.8)	4 (22.2)	0.087 [†]
piperacillin/tazobactam	25 (28.4)	14 (36.8)	7 (21.9)	4 (22.2)	0.310 [†]
ceftazidime	21 (23.9)	11 (28.9)	7 (21.9)	3 (16.7)	0.570 [†]
meropenem	13 (14.8)	4 (10.5)	3 (9.4)	6 (33.3)	0.048 ^{*a†††}
imipenem	3 (3.5)	1 (2.6)	1 (3.1)	1 (5.6)	1.000 ^{†††}
cefoperazone/sulbactam	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA

[†]Pearson chi-square ^{†††}Fisher's exact test, NA = ไม่สามารถทดสอบความแตกต่างได้

* = มีอย่างน้อย 1 ปี มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

a = พ.ศ. 2556 แตกต่างจาก พ.ศ. 2557; p < 0.05

ตารางที่ 9 สาเหตุความไม่เหมาะสมในการสั่งจ่ายยาของกลุ่มโรคและรายการยาที่พบการสั่งจ่ายไม่เหมาะสมมากที่สุด

ตัวยา	จำนวนใบสั่งยา (ร้อยละ)			p value ⁺⁺⁺
	พ.ศ. 2555	พ.ศ. 2556	พ.ศ. 2557	
	ไม่มี ASP	มี ASP ไม่มีเภสัชกร	มี ASP มีเภสัชกร	
กลุ่มการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง	9	15	4	
ข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม	4 (44.4)	4 (26.6)	0 (0)	0.043* _{a,b}
ขนาดยาไม่เหมาะสม	5 (55.5)	7 (46.7)	3 (86.6)	0.197
ไม่ปรับการรักษาตามข้อมูลจุลชีววิทยา	0 (0)	4 (26.6)	1 (25.0)	0.072
กลุ่มการติดเชื้อที่ไม่ทราบตำแหน่งติดเชื้อ	11	7	6	
ข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม	10 (90.9)	7 (100.0)	6 (100.0)	0.090
ขนาดยาไม่เหมาะสม	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
ไม่ปรับการรักษาตามข้อมูลจุลชีววิทยา	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)	1.000
กลุ่ม piperacillin/tazobactam	14	7	4	
ข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม	7 (50)	2 (28.6)	3 (75.0)	1.000
ขนาดยาไม่เหมาะสม	6 (42.9)	5 (71.4)	1 (25.0)	0.083
ไม่ปรับการรักษาตามข้อมูลจุลชีววิทยา	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	1.000
กลุ่ม ceftriaxone	8	14	4	
ข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม	6 (75.0)	9 (64.3)	3 (75.0)	0.135
ขนาดยาไม่เหมาะสม	1 (12.5)	2 (14.3)	1 (25.0)	1.000
ไม่ปรับการรักษาตามข้อมูลจุลชีววิทยา	1 (12.5)	3 (21.4)	0 (0)	0.107
กลุ่ม ceftazidime	11	7	3	
ข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม	7 (63.6)	3 (42.8)	2 (66.6)	0.240
ขนาดยาไม่เหมาะสม	4 (36.4)	2 (28.6)	1 (33.4)	0.298
ไม่ปรับการรักษาตามข้อมูลจุลชีววิทยา	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	0.066

⁺⁺⁺ Fisher's exact test, NA = ไม่สามารถทดสอบความแตกต่างได้

* = มีอย่างน้อย 1 ปี มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

a = พ.ศ. 2556 แตกต่างจาก พ.ศ. 2557; $p < 0.05$

b = พ.ศ. 2555 แตกต่างจาก พ.ศ. 2557; $p < 0.05$

4.5.3 ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่มย่อย

เมื่อนำปริมาณการใช้ยาในรูปแบบ DDD/1,000 วันนอน มาทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย เพื่อลดปัจจัยกวนในการวิเคราะห์ให้น้อยลง โดยคิดปริมาณการใช้ตามกลุ่มยา ได้แก่ กลุ่ม 3rd generation cephalosporins, กลุ่ม BLBIs และกลุ่ม carbapenems ผลการวิเคราะห์แสดงดังตารางที่ 10 พบว่า

- กลุ่มที่มีการสั่งใช้ยาอย่างเหมาะสมและกลุ่มที่ไม่สามารถประเมินความเหมาะสมได้ พบว่า ปริมาณการใช้ยาของทั้งสามปีไม่มีความแตกต่างกัน แต่เฉพาะกลุ่มที่มีการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม พบว่า ปริมาณการใช้ยากกลุ่ม 3rd generation cephalosporins มีความแตกต่างกัน โดยปริมาณการใช้ยาในปีที่มีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ASP น้อยกว่าปีก่อนเริ่มดำเนินงาน อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.007$) ส่วนปริมาณการใช้ยาของกลุ่ม BLBIs และ carbapenems ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่า การดำเนินงาน ASP โดยมีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ช่วยลดปริมาณการใช้ยาในส่วนที่เป็นการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม
- กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใส่เครื่องช่วยหายใจ ปริมาณการใช้ยาไม่มีความแตกต่างกันทั้งก่อนและหลังดำเนินงาน ASP แต่กลุ่มที่ไม่ใส่เครื่องช่วยหายใจ พบว่า การใช้ยาในกลุ่ม BLBIs มีปริมาณลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังดำเนินงาน ASP ($p = 0.011$) และหลังมีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ($p = 0.006$) แสดงให้เห็นว่า การดำเนินงาน ASP ช่วยลดปริมาณการใช้ยากกลุ่ม BLBIs ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใส่เครื่องช่วยหายใจลงได้ และลดลงอีกเมื่อมีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน
- เมื่อพิจารณากลุ่มโรคติดเชื้อตามระบบที่พบบ่อย ได้แก่
 - กลุ่มโรคติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง พบว่า ปริมาณการใช้ยาของ 3 ปี ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกกลุ่มยา
 - กลุ่มโรคติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะ พบว่า ปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม BLBIs กลุ่ม 3rd generation cephalosporins และกลุ่ม carbapenems ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 10 ปริมาณการใช้ยาในรูปแบบ DDD/1,000 วันนอน เฉลี่ย ของกลุ่มย่อยต่างๆ

ตัวยา	DDD/1,000 วันนอน ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน			p value ^{††}
	พ.ศ. 2555 ไม่มี ASP	พ.ศ. 2556 มี ASP ไม่มีเภสัชกร	พ.ศ. 2557 มี ASP มีเภสัชกร	
กลุ่มการสั่งใช้ยาเหมาะสม				
3 rd generation cephalosporins	133.41 \pm 50.53	121.98 \pm 32.34	117.14 \pm 34.59	0.806
BLBIs	78.36 \pm 105.38	40.71 \pm 31.67	61.52 \pm 92.14	0.776
carbapenems	72.60 \pm 31.71	62.43 \pm 25.49	82.81 \pm 45.44	0.667
กลุ่มการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม				
3 rd generation cephalosporins	32.10 \pm 32.10	50.90 \pm 32.63	8.90 \pm 7.30	0.021* _b
BLBIs	22.94 \pm 18.61	11.97 \pm 19.24	4.28 \pm 6.45	0.217
carbapenems	10.68 \pm 18.36	6.12 \pm 7.35	18.64 \pm 17.37	0.445
กลุ่มที่ไม่ใช้เครื่องช่วยหายใจ				
3 rd generation cephalosporins	151.62 \pm 58.38	128.79 \pm 26.95	121.55 \pm 49.71	0.642
BLBIs	28.63 \pm 12.85	10.19 \pm 8.60	8.12 \pm 6.76	0.011* _{b,c}
carbapenems	19.75 \pm 14.11	19.25 \pm 5.18	24.91 \pm 23.17	0.827
กลุ่มที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ				
3 rd generation cephalosporins	29.68 \pm 26.14	39.38 \pm 31.89	27.60 \pm 16.78	0.747
BLBIs	17.06 \pm 10.50	13.37 \pm 25.13	6.31 \pm 6.23	0.578
carbapenems	14.48 \pm 24.38	12.89 \pm 16.19	25.62 \pm 16.65	0.546
กลุ่มโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง				
3 rd generation cephalosporins	35.96 \pm 20.38	78.98 \pm 40.70	63.56 \pm 40.23	0.187
BLBIs	83.73 \pm 130.10	34.39 \pm 27.27	58.16 \pm 93.91	0.715
carbapenems	22.99 \pm 21.42	39.02 \pm 29.58	35.37 \pm 21.70	0.571
กลุ่มโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ				
3 rd generation cephalosporins	43.92 \pm 25.35	34.53 \pm 25.29	48.82 \pm 14.38	0.601
BLBIs	33.16 \pm 38.75	0.00	4.35 \pm 4.83	0.077
carbapenems	28.47 \pm 28.75	14.87 \pm 12.07	22.53 \pm 12.83	0.558
กลุ่มโรคติดเชื้อในช่องท้อง				
3 rd generation cephalosporins	40.95 \pm 22.60	47.71 \pm 7.72	22.41 \pm 20.57	0.116
BLBIs	2.52 \pm 4.27	14.41 \pm 32.23	0.00	0.455
carbapenems	33.75 \pm 26.78	27.10 \pm 15.78	22.39 \pm 9.11	0.639

^{††}One way ANOVA, post hoc analysis: LSD

b = พ.ศ. 2555 แตกต่างจาก พ.ศ. 2557; p < 0.05,

c = พ.ศ. 2555 แตกต่างจาก พ.ศ. 2556; p < 0.05

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

Antimicrobial Stewardship Program (ASP) เป็นกระบวนการหนึ่งที่น่ามาปฏิบัติเพื่อแก้ไขปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ โดยการสนับสนุนและส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม หอผู้ป่วยสวัสดิ์ล้อม 3 นำกระบวนการ ASP มาประยุกต์ใช้ แต่เนื่องจากความขาดแคลนด้านบุคลากร การดำเนินงาน ASP ที่หอผู้ป่วยสวัสดิ์ล้อม 3 จึงมีเภสัชกรประจำบ้านสาขาโรคติดเชื้อปฏิบัติหน้าที่เฉพาะในปี พ.ศ. 2557 เท่านั้น ซึ่งตั้งแต่เริ่มดำเนินการกระบวนการ ASP ยังไม่มีการศึกษาผลลัพธ์ของการปฏิบัติงาน การศึกษานี้จึงมุ่งเน้นศึกษาผลลัพธ์ของการดำเนินงาน ASP ในด้านความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพเป็นผลลัพธ์ปฐมภูมิ รวมถึงด้านปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพเป็นผลลัพธ์ทุติยภูมิ เปรียบเทียบก่อนดำเนินการ ASP และหลังดำเนินการ ASP โดยมีและไม่มีเภสัชกรร่วมปฏิบัติงาน

การศึกษาในครั้งนี้ศึกษาในหอผู้ป่วยที่ดำเนินการ ASP ซึ่งประกอบไปด้วย การจัดอบรมให้ความรู้แก่แพทย์ผู้สั่งใช้ยา (education approaches) และ การทบทวนการสั่งใช้ยาด้วยใบประเมินการใช้ยา (postprescription review) โดยเภสัชกรประจำบ้านสาขาโรคติดเชื้อที่เวียนมาปฏิบัติงานที่หอผู้ป่วยเป็นผู้มีหน้าที่ประเมินความเหมาะสมและทวนสอบกับแพทย์ผู้สั่งใช้ยา และหาแนวทางการรักษาที่เหมาะสมร่วมกัน ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่ก็มีกระบวนการ ASP ในลักษณะเดียวกันนี้^(23, 25-29) แต่แตกต่างกันในรายละเอียด เช่น มีการใช้ใบสั่งยาเฉพาะสำหรับยาต้านจุลชีพ หรือมีการอภิปรายระหว่างสมาชิก ASP ข้างเตียงผู้ป่วยทุกๆ วัน นอกจากนี้หลายๆ การศึกษายังมีการจัดทำแนวทางการใช้ยาต้านจุลชีพเฉพาะของโรงพยาบาล^(25, 26) หรือการจำกัดการสั่งใช้ยาได้เมื่อได้รับการอนุมัติ⁽²¹⁾ ซึ่งเป็นกระบวนการที่ไม่ได้ปฏิบัติในการศึกษานี้

ข้อมูลจากใบสั่งยา ทั้งหมด 592 ใบ ของผู้ป่วย 445 คน จาก 3 ช่วงเวลาซึ่งมีการดำเนินงาน ASP ในลักษณะแตกต่างกัน คือ ปี พ.ศ. 2555 ยังไม่มีการดำเนินงาน ASP ปี พ.ศ. 2556 มีการดำเนินการ ASP โดยไม่มีเภสัชกรร่วมปฏิบัติงาน และปี พ.ศ. 2557 ดำเนินการ ASP โดยมีเภสัชกรร่วมปฏิบัติงาน เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม พบว่า มีลักษณะใกล้เคียงกัน ไม่ว่าจะเป็นลักษณะทั่วไป เช่น อายุ ลักษณะทางคลินิก เช่น การวินิจฉัยโรคหลัก ตำแหน่งติดเชื้อ จำนวนผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ จำนวนวันนอน นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังเก็บข้อมูล

ความรุนแรงของการเจ็บป่วยตามเกณฑ์ APACHE II score เพื่อประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม จากข้อจำกัดของการศึกษาด้วยการทบทวนเวชระเบียน ทำให้ไม่สามารถประเมินผู้ป่วยได้ครบทุกคน เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะใช้ในการคำนวณคะแนนความรุนแรง แต่หากพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่สามารถประเมินได้ ดังแสดงผลในส่วนการวิเคราะห์กลุ่มย่อย จะพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม มีคะแนนความรุนแรงของการเจ็บป่วยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงถึงความคล้ายคลึงกันของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่ว่าจะในด้านข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกที่กล่าวไปข้างต้น หรือด้านความรุนแรงในความเจ็บป่วยที่ใกล้เคียงกัน ยกเว้นเพียง สัดส่วนของเพศ ที่มีความแตกต่างกัน คือปี พ.ศ. 2556 มีสัดส่วนของเพศหญิงน้อยกว่าปี พ.ศ. 2555 และ ปี พ.ศ. 2557 อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.017$) ปัจจัยด้านเพศส่งผลต่อการเกิดโรคติดเชื้อบางชนิดเป็นอย่างมาก โดยเฉพาะการติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะ ที่เพศหญิงมีโอกาสเกิดได้มากกว่าเพศชาย ซึ่งในปี พ.ศ. 2556 ที่มีอัตราส่วนเพศหญิงน้อยที่สุด ก็พบว่าการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะน้อยที่สุด เช่นเดียวกัน คือพบเพียง ร้อยละ 16.8 ซึ่งน้อยกว่าปี พ.ศ. 2555 (ร้อยละ 22.6) และ ปี พ.ศ. 2557 (ร้อยละ 27.4) อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.047$)

การสั่งยาในการศึกษานี้เป็นการรักษาโดยคาดการณ์ล่วงหน้า (empirical therapy) เป็นส่วนใหญ่ คือ ก่อนมีกระบวนการ ASP เท่ากับ ร้อยละ 88.7 หลังดำเนินการ ASP แต่ไม่มีเภสัชกรเข้าร่วม เท่ากับ ร้อยละ 82.7 และ ปีที่มีเภสัชกรเข้าร่วมดำเนินการ ASP เท่ากับ ร้อยละ 82.6 ซึ่งไม่แตกต่างกับอย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่า การดำเนินการ ASP และการมีหรือไม่มีเภสัชกรร่วมในกระบวนการ ไม่มีความสัมพันธ์กับลักษณะในการสั่งจ่ายยา เป็นไปในแนวทางเดียวกับการศึกษาที่โรงพยาบาลรามาริบัติในปี พ.ศ. 2546 ของ ศศิมา กุสุมา ณ อยุธยา ที่พบว่า การสั่งจ่ายยาส่วนใหญ่เป็นการรักษาโดยคาดการณ์ล่วงหน้า จำนวนร้อยละ 81 ก่อนมีมาตรการควบคุมการจ่ายยาและ ร้อยละ 83 หลังมีมาตรการ ซึ่งไม่มีความแตกต่างจากก่อนมีมาตรการควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ⁽²⁵⁾ ในขณะที่การศึกษาของ อนุชา อภิสารธนรักษ์ และคณะ ซึ่งทำการศึกษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ในปี พ.ศ. 2548 ก็พบว่า ก่อนและหลังการมีกระบวนการ ASP สัดส่วนของการรักษาโดยคาดการณ์ล่วงหน้าไม่มีความแตกต่างกัน⁽²⁶⁾ แต่สัดส่วนในการศึกษาดังกล่าวจะน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาครั้งนี้ คือ เท่ากับ ร้อยละ 41 ก่อนดำเนินการ และ ร้อยละ 39 หลังดำเนินการ เนื่องจากการศึกษาของ อนุชา อภิสารธนรักษ์ และคณะ ทำการศึกษาทั้งในหอผู้ป่วยอายุรกรรม สูติ

นรีเวชกรรม และศัลยกรรม ทำให้มีการแบ่งการส่งใช้ยาออกเป็น 3 ลักษณะคือ การรักษาโดย คาดการณ์ล่วงหน้า การส่งยาตามข้อมูลด้านจุลชีววิทยา (documented therapy) และ การป้องกันการติดเชื้อก่อนการผ่าตัด (surgical prophylaxis) ซึ่งจะพบมากในหอผู้ป่วยศัลยกรรม ทำให้การรักษาโดยคาดการณ์ล่วงหน้ามีส่วนน้อยกว่าการศึกษาในครั้งนี้

จากข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย พบว่า เมื่อมีการดำเนินการ ASP สัดส่วนผู้ป่วย เสียชีวิต และสัดส่วนการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อมีแนวโน้มลดลง และยิ่งลดน้อยลงเมื่อมี เกสซ์กรร่วมดำเนินงาน แต่สัดส่วนดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ส่วนผลการรักษาหลังสิ้นสุด การให้ยาต้านจุลชีพ พบว่า ในปีที่มีเกสซ์กรร่วมดำเนินงานมีสัดส่วนผู้ป่วยที่อาการดีขึ้นมากที่สุด แม้จะไม่ได้มากกว่าอีกสองปีก่อนหน้าอย่างมีนัยสำคัญ แต่ก็แสดงถึงแนวโน้มของผลการรักษาที่ดีขึ้น หลังมีเกสซ์กรร่วมดำเนินงาน ASP สอดคล้องกับการศึกษาของ ศศิมา กุสุมา ณ อยุรยา ในปี พ.ศ. 2546 ซึ่งเมื่อพิจารณาผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการเก็บข้อมูล พบว่า สัดส่วนผู้ป่วยที่อาการดีขึ้น หลังดำเนินการ ASP เท่ากับ ร้อยละ 63 มากกว่าก่อนดำเนินการซึ่งมีสัดส่วนเท่ากับร้อยละ 54 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.025$) และมากกว่าอย่างชัดเจน เมื่อแยกพิจารณาเฉพาะข้อมูลของ หอผู้ป่วยกุมารเวชกรรม ($p = 0.002$) ซึ่งผลดังกล่าว แสดงให้เห็นถึงผลลัพธ์ที่ดีของการดำเนินการ ASP ต่อผู้ป่วย⁽²⁵⁾

5.1 ความเหมาะสมในการส่งใช้ยา

จากวัตถุประสงค์งานวิจัยที่ต้องการเปรียบเทียบร้อยละความเหมาะสมในการส่งใช้ยา ก่อน และหลังการดำเนินการ ASP เมื่อมีและไม่มีเกสซ์กร ผลการวิจัยพบว่า ไบสังยาของปีที่มีเกสซ์กรร่วม ในการดำเนินงาน ASP มีสัดส่วนไบสังยาที่ส่งใช้ยาอย่างเหมาะสมมากที่สุด เท่ากับร้อยละ 73.6 รองลงมาคือปีที่มีการดำเนินงาน ASP แต่ไม่มีเกสซ์กรเข้าร่วม เท่ากับ ร้อยละ 64.2 และน้อยที่สุดคือ ปีที่ไม่มีการดำเนินงาน ASP เท่ากับ ร้อยละ 63.2 แต่เมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนความเหมาะสมของทั้ง 3 ปี พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สัดส่วนความเหมาะสมข้างต้น มาจากการ แบ่งไบสังยาออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มการส่งใช้ยาอย่างเหมาะสม กลุ่มการส่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม และกลุ่มไม่สามารถประเมินได้ ผู้วิจัยได้ทำการตัดข้อมูลไบสังยาส่วนที่ไม่สามารถประเมินความ เหมาะสมได้ออกไป เพื่อวิเคราะห์เฉพาะไบสังยาที่สามารถประเมินผลได้ตามเกณฑ์ที่การศึกษา

กำหนด พบว่า สัดส่วนใบสั่งยาที่สั่งใช้ยาอย่างเหมาะสมมีมากขึ้น และยังเป็นไปในทิศทางเดิม คือ ใบสั่งยาของปีที่มีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ASP มีสัดส่วนใบสั่งยาที่สั่งใช้ยาอย่างเหมาะสมมากที่สุด เท่ากับ ร้อยละ 89.2 รองลงมาคือปีที่มีการดำเนินงาน ASP โดยไม่มีเภสัชกรเข้าร่วม เท่ากับร้อยละ 78.2 และน้อยที่สุดในปีที่ยังไม่มีการดำเนินงาน ASP เท่ากับร้อยละ 77.9 สัดส่วนความเหมาะสมของทั้ง 3 ปีมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.011$) โดยเมื่อทดสอบความแตกต่างในแต่ละปี พบว่า ปีที่มีเภสัชกรร่วมในการดำเนินงาน ASP มีสัดส่วนความเหมาะสมมากกว่าปีที่ไม่มีเภสัชกรร่วมดำเนินการ และปีที่ยังไม่เริ่มดำเนินการ ASP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$ และ 0.005 ตามลำดับ) ส่วนปีที่ดำเนินงานโดยไม่มีเภสัชกรเข้าร่วม เปรียบเทียบกับปีที่ยังไม่เริ่มดำเนินการ ASP นั้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า การที่มีเภสัชกรเข้าร่วมดำเนินงาน ASP มีความสัมพันธ์กับความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาที่มากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการมีกระบวนการ ASP ที่ไม่มีเภสัชกร และเมื่อไม่มีกระบวนการ ASP ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ ศศิมา กุสุมา ณ อยุธยา ในปี พ.ศ. 2546 ซึ่งทำการศึกษาผลของการควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพที่โรงพยาบาลรามาริบัติ ด้วยการให้การศึกษแก่แพทย์ผู้สั่งใช้ยาและการทบทวนใบสั่งยา พบว่าสัดส่วนความเหมาะสมก่อนและหลังกระบวนการควบคุมไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อตัดข้อมูลในส่วนที่ไม่สามารถประเมินได้ออก พบว่า สัดส่วนความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาหลังมีกระบวนการควบคุมมีมากกว่าก่อนมีกระบวนการควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.030$)⁽²⁵⁾

การศึกษาของ ศศิมา กุสุมา ณ อยุธยา ในปี พ.ศ. 2546 ที่กล่าวไปข้างต้น มุ่งเน้นศึกษาผลลัพธ์ของกระบวนการควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพเพียงอย่างเดียว มิได้ศึกษาถึงผลของการมีหรือไม่มีเภสัชกรร่วมในกระบวนการ ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Cappelletty D. และคณะ ทำการศึกษาในโรงพยาบาลที่ดำเนินการ ASP ด้วยการทบทวนการใช้ยาโดยเภสัชกรหลังการสั่งใช้ยา ในปี ค.ศ. 2012 ซึ่งมุ่งศึกษาผลของการมีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ASP โดยทำการเก็บข้อมูลการเปลี่ยนแปลงความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา micafungin, imipenem และ linezolid ในช่วงเวลา 3 เดือน ที่เภสัชกรไม่สามารถมาร่วมดำเนินงาน ASP พบว่า ด้วยยาสามชนิดดังกล่าวมีสัดส่วนการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมเพิ่มขึ้นคิดเป็น ร้อยละ 35 ร้อยละ 27 และ ร้อยละ 39 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับในช่วงเวลาเดียวกันของปีก่อนหน้า ซึ่งมีเภสัชกรร่วมปฏิบัติงาน (การศึกษาไม่ได้รายงานค่าความแตกต่างด้วยสถิติ)⁽²⁷⁾ และการศึกษาของ Niwa T. และคณะ ทำการศึกษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย

ในประเทศญี่ปุ่น ในปี ค.ศ. 2012 พบว่า หลังดำเนินการ ASP ด้วยการให้การศึกษอบรมแก่บุคคลากร และการทบทวนการสั่งใช้ยาโดยเภสัชกร สามารถป้องกันการสั่งยาอย่างไม่เหมาะสมได้มากกว่าก่อนดำเนินงาน ซึ่งเป็นผลจากการดำเนินงานหลายอย่าง หนึ่งในนั้นคือ การที่เภสัชกรได้ทำการตรวจสอบความถูกต้องของใบสั่งยาเบื้องต้นก่อนทวนสอบอีกครั้งกับสมาชิกอื่นๆ ของ ASP⁽²³⁾ ทั้งสองการศึกษาดังกล่าว มีกระบวนการดำเนินงาน ASP คล้ายคลึงกับการศึกษาในครั้งนี้ และให้ผลลัพธ์ในทิศทางเดียวกัน คือ ปีที่มีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ASP มีสัดส่วนใบสั่งยาที่สั่งใช้ยาอย่างเหมาะสมมากกว่าปีที่ไม่ดำเนินงานโดยไม่มีเภสัชกร แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของการมีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ASP กับการเพิ่มความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา

มีการศึกษาอื่นๆ ที่ศึกษาผลการดำเนินงาน ASP ซึ่งมีวิธีปฏิบัติงานที่ต่างจากการศึกษาในครั้งนี้ ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ อนุชา อภิสารธนรักษ์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2549 ทำการเปรียบเทียบสัดส่วนการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม ของการดำเนินการ ASP 3 ช่วง โดยช่วงที่ 1 และ 2 เป็นการเก็บข้อมูลพื้นฐานและเริ่มมีการดำเนินงาน ASP โดยใช้ใบสั่งเฉพาะสำหรับยาต้านจุลชีพ ที่พัฒนาจากแนวทางการสั่งใช้ยาของโรงพยาบาลร่วมกับการอบรมบุคลากร ส่วนช่วงที่ 3 จะเพิ่มการอภิปรายการรักษาข้างเตียงผู้ป่วยระหว่างสมาชิก ASP ได้แก่ แพทย์ เภสัชกร และนักจุลชีววิทยา พบว่า การสั่งยาอย่างไม่เหมาะสมลดลงจาก ร้อยละ 42 เป็น ร้อยละ 20 หลังดำเนินการในระยะที่ 3⁽²⁶⁾ จะเห็นว่าแม้วิธีการดำเนินงาน ASP จะแตกต่างกัน แต่การที่เภสัชกรและสมาชิก ASP อื่นๆ เข้าไปมีส่วนร่วม ก็ยังได้ผลลัพธ์เพิ่มความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาเช่นเดียวกับการศึกษาครั้งนี้

ในการศึกษาครั้งนี้เก็บข้อมูล โดยแบ่งสาเหตุของการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมออกเป็น 3 ประเด็น ได้แก่ การสั่งใช้ยาในข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม การสั่งใช้ยาในขนาดที่ไม่เหมาะสม และการไม่ปรับเปลี่ยนคำสั่งใช้ยาตามผลทางจุลชีววิทยา ซึ่งเกณฑ์พิจารณาความไม่เหมาะสมของการสั่งใช้ยานี้ มีความคล้ายคลึงกับการศึกษาของ ศศิมา กุสุมา ณ อยุธยา ในปี พ.ศ 2546 แต่การศึกษาดังกล่าวพิจารณาความไม่เหมาะสมด้านระยะเวลาการใช้ด้วยอีก 1 สาเหตุ โดยหลังดำเนินงาน ASP พบว่า การสั่งใช้ยาไม่เหมาะสมด้านระยะเวลา มีสัดส่วนสูงขึ้น (การศึกษาไม่ได้รายงานค่าความแตกต่างทางสถิติ)⁽²⁵⁾ ขณะที่การศึกษาของ อนุชา อภิสารธนรักษ์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2548 มีเกณฑ์พิจารณาสาเหตุของการสั่งใช้ยาที่ไม่เหมาะสมแตกต่างออกไป โดยแยกเป็น 5 สาเหตุ ได้แก่ การป้องกันการติดเชื้อก่อนผ่าตัดอย่างไม่เหมาะสม การใช้ยาต้านจุลชีพโดยไม่มีหลักฐานการติดเชื้อ การใช้ยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุม

เชื้อซ้ำซ้อนกัน การใช้ยาที่เชื้อดื้อต่อยานั้น และการไม่ปรับเปลี่ยนเป็นยาต้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อ แคบกว่าเมื่อมีข้อมูล หลังดำเนินการ ASP การสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมจาก 4 สาเหตุ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ⁽²⁶⁾ ขณะที่การศึกษาครั้งนี้ไม่พบว่ามี ความแตกต่างในทุกสาเหตุเมื่อเทียบกัน 3 ปี แต่หากพิจารณาแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงจะพบว่า สัดส่วนของการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมทุกสาเหตุ มีแนวโน้มลดลงหลังเริ่มดำเนินงาน ASP และลดน้อยลงอีกเมื่อมีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน

จากข้อมูลการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสมทั้ง 3 สาเหตุที่มีแนวโน้มลดลงมากที่สุดในปีที่มีเภสัชกร เป็นเหตุผลสนับสนุนในเรื่องการมีเภสัชกรเข้าร่วมในกระบวนการ ASP มีส่วนช่วยให้การสั่งใช้ยา มีความเหมาะสมมากขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากเภสัชกรที่ร่วมในกระบวนการ มีหน้าที่ตรวจสอบ ข้อบ่งใช้ และขนาดยาต้านจุลชีพที่แพทย์สั่งใช้ โดยเฉพาะการสั่งยาขนาดไม่เหมาะสม ไม่ว่าจะเป็นการสั่งยาขนาด สูงเกินไปที่มักเกิดจากการที่แพทย์ไม่ได้ปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต หรือการสั่งยาขนาดต่ำเกินไปซึ่งมักเกิดจากแพทย์ไม่ได้ปรับขนาดยาตามความรุนแรงของการติดเชื้อ หากพบว่าไม่เหมาะสม ก็จะทำการทวนสอบกับแพทย์ผู้สั่งใช้ยา และร่วมกันหาขนาดยาหรือชนิดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยต่อไป รวมถึงการแจ้งเตือนแพทย์หากผลทางจุลชีววิทยาและอาการทางคลินิกของผู้ป่วยไม่มีสัญญาณที่แสดง ถึงการติดเชื้อ เพื่อให้แพทย์ปรับเปลี่ยนการรักษาให้เหมาะสมยิ่งขึ้น จากบทบาทยเภสัชกรดังกล่าว จึงทำให้การสั่งใช้ยาที่มีความเหมาะสมมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกรณีไม่มีเภสัชกรร่วมในกระบวนการ หรือการไม่ได้ดำเนินการ ASP

การศึกษาครั้งนี้พบว่า โรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนล่างและการติดเชื้อที่ไม่ทราบ ตำแหน่งติดเชื้อ มีการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมมากที่สุด สาเหตุของความไม่เหมาะสม มาจากการสั่ง ใช้ยาในข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสมเช่นเดียวกันทั้งสองโรค โดยโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง มักพบการรักษาแบบคาดการณ์ล่วงหน้าไม่ตรงกับสาเหตุการติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อจากชุมชน แต่ใช้ ยาที่ออกฤทธิ์กว้างซึ่งเหมาะสำหรับเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพที่ดื้อยาในโรงพยาบาลในการรักษาแบบ คาดการณ์ล่วงหน้า ส่วนโรคติดเชื้อที่ไม่ทราบตำแหน่งการติดเชื้อมักเป็นการใช้ยาโดยที่ผู้ป่วยไม่ได้มี ข้อบ่งชี้การติดเชื้อชัดเจน เช่น ผู้ป่วยมีอาการใช้ไม่ทราบสาเหตุเป็นเวลานาน ทำให้มักมีการใช้ยาต้าน จุลชีพรักษาติดต่อกันเป็นเวลานานจนกว่าไข้จะลด เป็นต้น และหากพิจารณาความไม่เหมาะสมแยก ตามรายการยา พบว่า ceftriaxone เป็นตัวยาที่พบมีการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมมากที่สุด สาเหตุความไม่เหมาะสมส่วนใหญ่มาจากการสั่งยาในข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม เช่น การรักษาแบบ

คาดการณ์ล่วงหน้าในผู้ป่วยที่มีอาการไข้ไม่ทราบสาเหตุเป็นเวลานาน และการรักษาการติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับการรักษาตัวในสถานพยาบาลในผู้ป่วยที่เคยรักษาตัวในสถานพยาบาลภายใน 3 เดือนก่อนหน้า ซึ่งมักติดเชื้อที่มีลักษณะคือยาต้านจุลชีพหลายชนิดซึ่ง ceftriaxone อาจไม่สามารถครอบคลุมเชื้อดังกล่าวได้ ขณะที่ piperacillin/tazobactam ที่มีการสั่งใช้อย่างไม่เหมาะสมเป็นอันดับที่สอง พบว่าสาเหตุส่วนใหญ่มาจากการสั่งยาในข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม เช่นการสั่งใช้ piperacillin/tazobactam ในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ได้มีการใช้ยาในกลุ่ม 3rd generation cephalosporin มาก่อน หรือสั่งใช้ในการรักษาการติดเชื้อจากชุมชน เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่าสาเหตุการสั่งยาไม่เหมาะสมจากการสั่งยาขนาดไม่เหมาะสมมีสัดส่วนใกล้เคียงกับการสั่งยาในข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม ทั้งนี้เนื่องจาก piperacillin/tazobactam เป็นยาที่ต้องปรับขนาดตามการทำงานของไต และยังมีขนาดในการรักษาในบางข้อบ่งใช้แตกต่างจากข้อบ่งใช้อื่น เช่นการรักษาการติดเชื้อปอดอักเสบที่มีความรุนแรง อาจต้องใช้ขนาดยาสูงกว่าการรักษาการติดเชื้อปกติ จึงทำให้การเลือกขนาดยาในการรักษาเกิดความไม่เหมาะสมได้ง่าย และรายการยาที่พบว่าสั่งใช้อย่างไม่เหมาะสมเป็นอันดับที่สามคือ ceftazidime ก็มีลักษณะสาเหตุความไม่เหมาะสมเช่นเดียวกับอีกสองรายการยาที่กล่าวมาข้างต้น คือสาเหตุความไม่เหมาะสมส่วนใหญ่มาจากการสั่งในข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม และการสั่งใช้ยาขนาดไม่เหมาะสมก็พบใกล้เคียงกับข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม ทั้งนี้เนื่องจาก ceftazidime เป็นตัวยาที่ต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต และยังสามารถใช้ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตได้ จึงอาจเกิดความไม่เหมาะสมได้ง่าย

จากการวิเคราะห์กลุ่มความไม่เหมาะสม พบว่า การสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมทั้งที่แยกตามตำแหน่งการติดเชื้อและแยกตามรายการยา มีแนวโน้มลดลงหลังมีการดำเนินการ ASP และเมื่อพิจารณาความถี่ของสาเหตุการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสมก็ลดลงทุกกลุ่ม หลังมีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ASP ไม่ว่าจะเป็นในด้านข้อบ่งใช้ ด้านขนาดยา หรือ การไม่ปรับเปลี่ยนการรักษาตามผลทางห้องปฏิบัติการ แสดงให้เห็นว่า การมีเภสัชกรร่วมในการดำเนินงาน ASP สามารถช่วยลดความไม่เหมาะสมในการสั่งใช้ยาได้ในทุกๆ สาเหตุ

5.2 ปริมาณการใช้ยา

ในส่วนของปริมาณการใช้ยาซึ่งเป็นผลลัพธ์ทุติยภูมิของงานวิจัยในครั้งนี้ เมื่อคำนวณปริมาณยาที่จ่ายจากฝ่ายเภสัชกรรมสู่ผู้ป่วยส่วสดีล้อม 3 ในรูป DDD/1,000 วันนอน ผลการวิจัยพบว่ารายการยาที่มีปริมาณการใช้มากที่สุด มีลักษณะเหมือนกันทั้ง 3 ปี คือ ceftriaxone มีการใช้มากที่สุดเป็นอันดับ 1 ceftazidime เป็นอันดับที่ 2 และ meropenem ใช้มากเป็นอันดับที่ 3 เมื่อนำแต่ละรายการมาเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย DDD/1,000 วันนอน 5 เดือน พบว่า ตัวยาส่วนใหญ่มีค่าเฉลี่ยไม่แตกต่างกัน ยกเว้น piperacillin/tazobactam ซึ่งมีปริมาณการใช้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังดำเนินการ ASP ทั้งมีและไม่มีเภสัชกรเข้าร่วม ($p = 0.004$ และ 0.005 ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับปีก่อนดำเนินงาน ตรงข้ามกับ imipenem ที่หลังการดำเนินงาน ASP ทั้งมีและไม่มีเภสัชกร มีค่าเฉลี่ยปริมาณการใช้ยาเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับก่อนดำเนินงาน ($p = 0.036$ และ 0.026 ตามลำดับ) ซึ่งเมื่อพิจารณาจำแนกตามกลุ่มยา พบว่า ปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems มีแนวโน้มสูงขึ้นหลังดำเนินงาน ASP

สาเหตุที่แม้มีกระบวนการ ASP มาควบคุมการใช้ และการสั่งใช้ยามีความเหมาะสมมากขึ้น แต่ปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems กลับเพิ่มขึ้น อาจเกิดจากอุบัติการณ์การเกิดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพที่เพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาด้วยการผลิตเอนไซม์ ESBL ซึ่งจากการเก็บข้อมูลในการศึกษาครั้งนี้ พบว่า เชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ดื้อต่อยากลุ่ม 3rd generation cephalosporin แต่ไวต่อตัวยา cefoxitin และไวต่อยากลุ่ม carbapenems ซึ่งมีความเป็นไปได้ว่าจะเป็นเชื้อที่ดื้อยาด้วยการผลิตเอนไซม์ ESBL มีสัดส่วนสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.001$ และ 0.008 ตามลำดับ) เมื่อทำการเปรียบเทียบในช่วง 3 ปีที่ทำการเก็บข้อมูล ซึ่งอุบัติการณ์เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในการศึกษาครั้งนี้ สอดคล้องกับผลของการศึกษาของ มนัส กนกศิลป์ และคณะ ทำการเก็บข้อมูลเชื้อจุลชีพจากผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2547 ถึง พ.ศ. 2553 พบว่า สัดส่วนของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ซึ่งผลิตเอนไซม์ ESBL ที่แยกจากเลือดผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในช่วง 7 ปีที่ทำการศึกษา ($p < 0.001$ และ 0.03 ตามลำดับ)⁽¹¹⁾ และเป็นไปในแนวทางเดียวกับรายงานจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ ที่รายงานการดื้อยา ceftriaxone ของเชื้อ *E. coli* ที่แยกได้จากกระแสเลือด ที่เพิ่มขึ้นจาก ร้อยละ 16.02 ในปี พ.ศ. 2549 เป็น ร้อยละ 25.95 ในปี พ.ศ.

2554 เช่นเดียวกับเชื้อ *K. pneumoniae* ที่แยกได้จากกระแสเลือด เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 26.04 ในปี พ.ศ. 2549 เป็นร้อยละ 27.50 ในปี พ.ศ. 2554⁽⁴⁾ ซึ่งเชื้อที่ดื้อยาในกลไกดังกล่าวจะไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม 3rd generation cephalosporins ในการรักษาได้ อีกทั้งยาในกลุ่ม BLBIs ก็ไม่สามารถครอบคลุมเชื้อในกลุ่มนี้ได้ดี ดังนั้น เมื่อผลความไวต่อยาต้านจุลชีพแสดงผลในลักษณะที่อาจเป็นการดื้อยาด้วยการผลิตเอนไซม์ ESBL จึงจำเป็นต้องเลือกใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ในการรักษา และอาจเป็นสาเหตุให้ปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems เพิ่มสูงขึ้นกว่ากลุ่มอื่นๆ ได้

ผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ เป็นผลลัพธ์อีกด้านหนึ่งของการดำเนินงาน ASP ดังเช่น การศึกษาของ Yong MK. และคณะ ทำการศึกษาผลของการพัฒนาโปรแกรมคอมพิวเตอร์ช่วยในการสั่งยาต่อการเปลี่ยนแปลงความไวของยาต้านจุลชีพ จากการเก็บข้อมูลเป็นเวลา 4 ปี (หลังเริ่มใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ ในปี ค.ศ. 2002-2006 เป็นเวลา 18 ไตรมาส) พบว่า ความไวของเชื้อ *Pseudomonas* spp. ต่อยา imipenem เพิ่มขึ้น ร้อยละ 18.3 ต่อปี (95% CI 4.9-31.6) และ gentamicin เพิ่มขึ้น ร้อยละ 11.6 ต่อปี (95% CI 1.8-21.5, $p < 0.002$)⁽²²⁾ หรือการศึกษาของ ออนุชา อภิสารธนรักษ์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2548 จากการเก็บข้อมูลหลังดำเนินการ ASP อย่างเต็มรูปแบบเป็นเวลา 1 ปี พบว่า การดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อทุกชนิดที่ทำการศึกษา รวมทั้งเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่ผลิตเอนไซม์ ESBL มีอัตราการลดลงอย่างมีนัยสำคัญ⁽²⁶⁾ ซึ่งแตกต่างจากข้อมูลเชื้อดื้อยาในการศึกษานี้ที่เพิ่มสูงขึ้น แม้ว่าจะมีการดำเนินนโยบายควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพจนมีความเหมาะสมมากขึ้น อาจเกิดจากระยะเวลาในการดำเนินการ ASP อย่างเต็มรูปแบบรวมถึงระยะเวลาการเก็บข้อมูลในการศึกษานี้ ยังไม่นานเพียงพอที่จะเห็นความเปลี่ยนแปลงความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ ต่างจากการศึกษาอื่นๆ ซึ่งเก็บข้อมูลเป็นระยะเวลามากกว่า 1 ปี ดังนั้นการศึกษานี้จึงไม่น่าจะนำการเปลี่ยนแปลงความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพมาเป็นผลลัพธ์ที่ใช้วัดผลการดำเนินงาน ASP

จากผลการศึกษานี้พบว่า ปริมาณการใช้ยาไม่ได้มีแนวโน้มลดลงทุกรายการยา และส่วนใหญ่ปริมาณการใช้หลังดำเนินการ ASP ทั้งมีและไม่มีเภสัชกรไม่มีความแตกต่างกันกับก่อนดำเนินการอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า มีหลายการศึกษาให้ผลไม่สอดคล้องกับการศึกษาในครั้งนี้ ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Pakyz A. และคณะได้ทำการศึกษาการดำเนินการ Formulary restriction ในโรงพยาบาล 22 แห่งในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า โรงพยาบาลที่จำกัดการใช้ carbapenems มีปริมาณการใช้ carbapenems น้อยกว่าโรงพยาบาลที่ไม่ได้มีการจำกัดการ

ใช้ ($p = 0.04$)⁽²¹⁾ และการศึกษาของ ศศิมา กุสุมา ณ อยุธา ในปี พ.ศ. 2546 ซึ่งพบว่า มูลค่ายาที่จำกัดการใช้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังมีมาตรการควบคุมการใช้ยา ($p = 0.0001$) แม้ว่าปริมาณการใช้โดยรวมจะไม่แตกต่างกัน แต่เนื่องจากยาที่มีราคาสูง เช่น ยาในกลุ่ม carbapenems เมื่อมีปริมาณการใช้ยาลดลง ทำให้มูลค่ายาโดยรวมลดลงด้วย⁽²⁵⁾ แต่ก็ยังมีอีกหลายการศึกษาที่ให้ผลเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับการศึกษาในครั้งนี้ เช่น การศึกษาที่โรงพยาบาลโรคหัวใจในประเทศบราซิล โดย Magedanz L. และคณะ ในปี ค.ศ. 2012 ที่พบว่า หลังดำเนินงาน ASP ด้วยวิธีจำกัดให้สั่งใช้ยาต้านจุลชีพที่กำหนดได้ก็ต่อเมื่อได้รับการอนุมัติ (Preprescription approval) กลับมีปริมาณการใช้ยาโดยรวมเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ⁽²⁹⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาของ อนุชา อภิสารณรักษ์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2548 ซึ่งพบว่า ยาต้านจุลชีพที่ทำการศึกษาส่วใหญ่มีปริมาณการใช้ยาเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญถึง 2 กลุ่มยา⁽²⁶⁾ สอดคล้องกับรายงานการสำรวจโรงพยาบาลในเครือข่ายเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ โดย ศิริตรี สุทธจิตต์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2553 ที่พบว่า ในหลายๆ โรงพยาบาลมีการดำเนินงานเพื่อควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพ แต่ปริมาณการใช้ยาและอัตราการดื้อยาก็ยังคงสูงขึ้น ซึ่งอาจต้องทำการศึกษาลึกลงไปอีกที่มีผลต่อการใช้ยาต้านจุลชีพ ไม่ว่าจะเป็นระดับชาติของโรคติดเชื้อ แร่กระตุ้นทางการตลาดจากบริษัทยา และอื่นๆ ซึ่งจะช่วยให้มีความเข้าใจพฤติกรรมการใช้ยา และนำไปสู่การวางแผนป้องกันเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลได้⁽³⁵⁾

เมื่อพิจารณาสูตรคำนวณปริมาณการใช้ยาในรูปแบบ Defined daily dose ที่นำจำนวนยาที่ใช้ในหน่วยกรัม หารด้วยค่า DDD โดยค่า DDD เป็นค่าที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก มีที่มาจากปริมาณการใช้ยาต่อวันในขนาดยาปกติ^(31, 32) แต่ในการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันหรือไตวายเรื้อรังที่มีการล้างไต จะต้องมีการปรับขนาดยาให้ใช้ยาในขนาดที่ต่ำลง เมื่อคำนวณในสูตรจะทำให้ได้ค่า DDD/1,000 วันนอน น้อยกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดปกติ ดังนั้นหากปีใดมีผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันหรือไตวายเรื้อรังที่มีการล้างไตเป็นจำนวนมาก อาจทำให้ปริมาณการใช้ยาดูต่ำกว่าปีอื่นๆ จากข้อมูลในการศึกษาคั้งนี้พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันและผู้ป่วยที่ล้างไตด้วยวิธีฟอกเลือดของทั้งสามปี ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงอาจกล่าวได้ว่าผู้ป่วยทั้งสามปี ไม่มีความแตกต่างในด้านการทำงานของไต และมีได้ส่งผลถึงปริมาณการใช้ยาโดยรวมของทั้งสามปี

นอกจากปัจจัยด้านความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพและการทำงานของไตของผู้ป่วยแล้ว ยังอาจมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อปริมาณการใช้ยา เช่น ความรุนแรงในการเจ็บป่วย ตำแหน่งติดเชื้อ รวมทั้งความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา ดังจะเห็นได้จากการวิเคราะห์กลุ่มย่อย เพื่อลดปัจจัยกวนในการวิเคราะห์ด้านปริมาณการใช้ยา เมื่อเปรียบเทียบปริมาณการใช้ยาเฉพาะในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง เช่น กลุ่มที่มีการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช้เครื่องช่วยหายใจ จะเห็นความแตกต่างด้านปริมาณการใช้ยาของทั้ง 3 ปี อย่างน้อย 1 กลุ่มยา แสดงให้เห็นว่า ปริมาณการใช้ยามีหลายปัจจัยมาเกี่ยวข้อง ทำให้ในภาพรวม ปริมาณการใช้ยาส่วนใหญ่ของทั้ง 3 ปีไม่แตกต่างกัน ถึงแม้ว่าความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญก็ตาม

การศึกษานี้ทำการเก็บข้อมูลปริมาณการใช้ยารายการอื่นๆ ที่ไม่ได้ถูกควบคุมการใช้ในกระบวนการ ASP ด้วย เนื่องจากยาดังกล่าวครอบคลุมเชื้อในลักษณะใกล้เคียงกับรายการยาที่ถูกควบคุม เมื่อจำกัดการใช้ยากลับหนึ่ง จึงอาจทำให้ยาอีกกลุ่มถูกใช้มากขึ้น ผลการศึกษาพบว่า ปริมาณการใช้ยากลับที่ไม่ได้ถูกควบคุมส่วนใหญ่มีแนวโน้มสูงขึ้นหลังดำเนินการ ASP เรียกเหตุการณ์ดังกล่าวว่า squeezing the balloon แต่หลังจากมีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน พบว่า รายการยาส่วนใหญ่มีปริมาณการใช้ที่ลดลง แม้การเปลี่ยนแปลงของปริมาณการใช้ยาจะพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็แสดงให้เห็นว่า ถึงแม้จะเกิด squeezing the balloon หลังดำเนินการ ASP แต่การมีเภสัชกรเข้าร่วมในการดำเนินงาน ASP ก็สามารถช่วยลดการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวได้

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

6.1 สรุปผลการวิจัย

Antimicrobial Stewardship Program (ASP) ที่หอผู้ป่วยสวัสดิ์ล้อม 3 มุ่งเน้นส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ลดการใช้ยาเกินจำเป็น เพื่อลดปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบผลลัพธ์ของการปฏิบัติงาน ASP ในด้านความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ รวมถึงด้านปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ เปรียบเทียบก่อนดำเนินการ ASP และหลังดำเนินการ ASP โดยมีและไม่มีเภสัชกรประจำบ้านสาขาโรคติดเชื้อร่วมปฏิบัติงาน จากการศึกษาพบว่า การดำเนินงาน ASP มีความสัมพันธ์กับความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา โดยทำให้การสั่งใช้ยาที่มีความเหมาะสมมากขึ้น และการมีเภสัชกรประจำบ้านสาขาโรคติดเชื้อเข้าร่วมดำเนินการด้วย ทำให้การสั่งใช้ยาที่มีความเหมาะสมมากยิ่งขึ้น เนื่องจากเภสัชกรมีหน้าที่ช่วยในการทบทวนความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา ทั้งในด้านข้อบ่งใช้ ขนาดยา วิธีบริหารยา และระยะเวลาการใช้ยา จากบทบาทของเภสัชกรดังกล่าว ทำให้เห็นผลในการลดการสั่งใช้ยาในขนาดยาที่ไม่เหมาะสมได้อย่างชัดเจนที่สุด

ในส่วนของปริมาณการใช้ การศึกษาครั้งนี้พบว่า การดำเนินงาน ASP ไม่มีความสัมพันธ์กับปริมาณการใช้ยาโดยรวม ถึงแม้ว่าการใช้ยาในกลุ่ม BLBIs จะมีปริมาณลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังมีการดำเนินงาน ASP และหลังมีเภสัชกรร่วมปฏิบัติงาน แต่ยาในกลุ่ม carbapenems กลับมีปริมาณการใช้สูงขึ้นหลังดำเนินการ ASP ทั้งมีและไม่มีเภสัชกร ทั้งนี้อาจเกิดจากการเพิ่มขึ้นของเชื้อดื้อยา ทำให้จำเป็นต้องเลือกใช้ยาที่ออกฤทธิ์กว้าง เพื่อให้ผลการรักษาที่ดี ทำให้ปริมาณการใช้ยาโดยรวมลดลงเพียงเล็กน้อย และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาความเหมาะสมในการสั่งใช้ยากับปริมาณการใช้ พบว่า ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยามากขึ้นเมื่อมีการดำเนินงาน ASP แต่ปริมาณการใช้ยากลับไม่ได้ลดลง เนื่องจากความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาได้เป็นปัจจัยเดียวที่ส่งผลต่อปริมาณการใช้ แต่ยังมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณการใช้ยา เช่น ความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ ดังที่กล่าวข้างต้น อีกทั้ง ตำแหน่งติดเชื้อของผู้ป่วย ความรุนแรงของโรคในการเข้ารับการรักษาตัวในครั้งนั้นๆ ก็ส่งผลต่อปริมาณการใช้ยาด้วยเช่นกัน ดังจะเห็นได้จากการวิเคราะห์กลุ่มย่อย เพื่อตัดปัจจัยแทรกซ้อนบางอย่างออกไป จึงจะพบว่าปริมาณการใช้ยาของทั้ง 3 ปี มีความแตกต่างกัน ขณะที่ปริมาณการใช้

ยากกลุ่มที่ไม่ได้ถูกควบคุมการใช้ด้วย ASP พบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน ทั้งก่อนและหลังดำเนินการ ASP แต่ทุกรายการยามีแนวโน้มของปริมาณการใช้ยาที่ลดลง เมื่อมีเภสัชกรปฏิบัติงานร่วมกับการดำเนินการ ASP

6.2 ข้อเสนอแนะ

- 6.2.1 จากผลการศึกษาในครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า การดำเนินงาน ASP และการมีเภสัชกรเข้าร่วมปฏิบัติงานในหอผู้ป่วยสวัสดิ์ล้อม 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีผลทำให้การสั่งใช้ยาต้านจุลชีพมีความเหมาะสมมากขึ้น ทั้งนี้ เภสัชกรที่ปฏิบัติงานใน ASP ควรเป็นเภสัชกรที่มีความเชี่ยวชาญหรือผ่านการฝึกอบรมในด้านโรคติดเชื้อ ดังเช่นการศึกษา ในครั้งนี้ ที่เป็นเภสัชกรประจำบ้านสาขาโรคติดเชื้อมาปฏิบัติงาน เพื่อสามารถวิเคราะห์ตรวจสอบการรักษาได้อย่างถูกต้อง สามารถแนะนำแนวทางการรักษาแก่แพทย์ได้อย่างเหมาะสม และมีความน่าเชื่อถือเพียงพอที่แพทย์จะให้ความร่วมมือปฏิบัติตาม
- 6.2.2 การศึกษานี้ศึกษาในสถานพยาบาลแห่งเดียว ทำให้อาจขาดความหลากหลายของตัวอย่างใบสั่งยา ในการศึกษาต่อไปอาจเพิ่มปริมาณใบสั่งยาที่คัดเข้าการศึกษา โดยเก็บข้อมูลในหอผู้ป่วยมากกว่า 1 แห่ง หรือมากกว่า 1 โรงพยาบาล และเพิ่มการศึกษาผลลัพธ์ในด้านอื่นๆ ที่อาจเกิดจากกระบวนการ ASP เช่น อัตราการติดเชื้อต้านจุลชีพ ระยะเวลาการใช้ยา หรือค่าใช้จ่ายในการรักษา
- 6.2.3 การเปลี่ยนแปลงความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ อาจต้องใช้เวลา ดังนั้นหากการศึกษาต้องการแสดงผลลัพธ์ของ ASP ในด้านความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ อาจต้องเพิ่มระยะเวลาการเก็บข้อมูลให้นานเพียงพอที่จะเห็นความเปลี่ยนแปลงดังกล่าว
- 6.2.4 การดำเนินการ ASP เพียงหอผู้ป่วยเดียว จะไม่สามารถเห็นผลของการลดการติดเชื้อต้านจุลชีพได้ เนื่องจากมีการเคลื่อนย้ายผู้ป่วยไปมาระหว่างหอผู้ป่วย ทำให้อาจมีการแพร่กระจายของเชื้อต่อยาจากหอผู้ป่วยอื่นมาสู่หอผู้ป่วยที่มีกระบวนการ ASP ได้ ดังนั้น เพื่อให้การดำเนินการ ASP มีประสิทธิภาพเต็มที่ ควรดำเนินการทั้งโรงพยาบาล โดยเป็นนโยบายของโรงพยาบาล เพื่อการยอมรับของผู้ปฏิบัติงานและได้ผลการดำเนินงานเกี่ยวกับการลดการติดเชื้อต้านจุลชีพที่ดีขึ้น

- 6.2.5 ASP ประกอบด้วยการทำงานหลายอย่าง ในการศึกษาครั้งนี้ ดำเนินการให้ความรู้แก่บุคลากร และการประเมินความเหมาะสมหลังการสั่งใช้ยาด้วยใบประเมินการใช้ยา (DUE) ในอนาคต สามารถนำการดำเนินการอื่นๆ เข้ามาใช้เพิ่มเติม เช่น การสร้างแนวทางการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ หรือการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการควบคุมการใช้ยา เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการทำงาน ทั้งในด้านความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาและปริมาณการใช้ยา ซึ่งจำเป็นต้องทำการศึกษาผลลัพธ์การทำงานต่อไป
- 6.2.6 การศึกษาครั้งนี้ทำการศึกษาด้วยการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง ทำให้มีข้อมูลบางอย่างที่สูญหาย และไม่สามารถทำการประเมินได้ เช่น การประเมิน APACHE II score ดังนั้น การศึกษาครั้งต่อไปควรดำเนินการศึกษาแบบไปข้างหน้า เพื่อสามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วนมากขึ้น
- 6.2.7 หนึ่งในเป้าหมายของการทำ ASP คือ เพื่อลดการเกิดเชื้อดื้อยา ดังนั้นจึงควรดำเนินการควบคู่กับการควบคุมการติดเชื้อ (infectious control programs) เพื่อป้องกันเชื้อที่มีการดื้อยาไม่ให้แพร่กระจายออกสู่ผู้ป่วยอื่น หรือแพร่กระจายออกไปในวงกว้าง

รายการอ้างอิง

1. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(10):1791-8.
2. Pena C, Suarez C, Gozalo M, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Prospective multicenter study of the impact of carbapenem resistance on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(3):1265-72.
3. de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(2):398-407.
4. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center. Topen Isolates 2013 [cited 2013 May, 1]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/a7.php>.
5. Miyawaki K, Miwa Y, Seki M, Asari S, Tomono K, Kurokawa N. Correlation between the consumption of meropenem or doripenem and meropenem susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in a university hospital in Japan. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(6):946-9.
6. สุไมพร ไพรสุขวิศาล. ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพและอัตราการดื้อยาของเชื้อแกรมลบในโรงพยาบาล. กรุงเทพมหานคร: มหาวิทยาลัยมหิดล; 2550.
7. Martin C, Goff DA, Karam GH, Dombrowski SR, DeChant R. Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in health systems 2012. Available from: <http://www.leadstewardship.org/>.
8. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infectious disease clinics of North America*. 2011;25(1):245-60.
9. Chung GW, Wu JE, Yeo CL, Chan D, Hsu LY. Antimicrobial stewardship: A review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. *Virulence*. 2013;4(2):151-7.

10. Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Mundy LM. National survey of antimicrobial stewardship programs in Thailand. *American journal of infection control*. 2013;41(1):86-8.
11. Kanoksil M, Jatapai A, Peacock SJ, Limmathurotsakul D. Epidemiology, microbiology and mortality associated with community-acquired bacteremia in northeast Thailand: a multicenter surveillance study. *PLoS One*. 2013;8(1):e54714.
12. วิชัย สันติมาลีวรกุล. Evidence-base management of pneumonia in the era of antibiotic resistance. In: ชามุกิจ พุฒิเลอพงค์, ณัฏฐดา เปี่ยมอารี, editors. *Pharmacotherapy in infectious disease V*. กรุงเทพมหานคร2556. p. 179-202.
13. ปวีณา สนธิสมบัติ. Antimicrobial Resistance: Trends and Tips for Management 2005 [cited 2013 May 1]. Available from: http://www.google.co.th/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDMOFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.pharmacafe.com%2Fboard%2Fdownload%2Ffile.php%3Fid%3D8517&ei=_OmAUfn6EpCyrAfJsIDABA&usq=AFOjCNHn439Vzri413ejGPhlpjFVB9Bqvg&bvm=bv.45921128,d.bmk..
14. Superti SV, Augusti G, Zavascki AP. Risk factors for and mortality of extended-spectrum-betalactamase producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2009;51(4):211-6. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
15. ภูมาศ ภาณุมาศ, วิษณุ ธรรมลิขิตกุล, ภูษิต ประคองสาย, ดวงรัตน์ โพธิ์, อาทร รวีไพบูลย์, สุพล ลิ้มวัฒนานนท์. ผลกระทบด้านสุขภาพและเศรษฐศาสตร์จากการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย : การศึกษาเบื้องต้น. *วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข*. 2555;6(3):352-60.
16. Datta S, Wattal C, Goel N, Oberoi JK, Raveendran R, Prasad KJ. A ten year analysis of multi-drug resistant blood stream infections caused by *Escherichia coli* & *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital. *Indian J Med Res*. 2012;135(6):907-12.
17. Su C-H, Wang J-T, Hsiung CA, Chien L-J, Chi C-L, Yu H-T, et al. Increase of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in acute care hospitals in Taiwan: association with hospital antimicrobial usage. *PLoS One*. May 2012;7(5):e37788.

18. Apisarntharak A, Danchaivijitr S, Bailey TC, Fraser VJ. Inappropriate antibiotic use in a tertiary care center in Thailand: an incidence study and review of experience in Thailand. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2006;27(4):416-20.
19. สัจจา ศุภรพันธ์. การประเมินการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ในหออภิบาล โรงพยาบาลศิริราช. กรุงเทพมหานคร: มหาวิทยาลัยมหิดล; 2551.
20. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., 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(2):159-77.
21. Pakyz A, Oinonen M, Polk R. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. May 2009 53(5):1983-6.
22. Yong MK, Buising KL, Cheng AC, Thursky KA. Improved susceptibility of Gram-negative bacteria in an intensive care unit following implementation of a computerized antibiotic decision support system. *J Antimicrob Chemother*. May 2010 65(5):1062-9.
23. Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Yasuda M, Ohta H, et al. Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital. *International journal of clinical practice*. 2012;66(10):999-1008.
24. ศิริตรี สุทธจิตต์, นิธิมา สุ่มประดิษฐ์, เสาวลักษณ์ ชุนนางกูร, ภูษิต ประคองสาย, วิษณุ ธรรมลิขิตกุล. มาตรการควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลและการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผลในโรงพยาบาลรัฐและเอกชนในประเทศไทย. *วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข*. 2556;7(2):281-95.
25. ศศิมา กุสุมา ณ อยุธยา. การประเมินการใช้ยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย [วิทยานิพนธ์เภสัชศาสตร์ดุสิตบัณฑิตสาขาเภสัชศาสตร์ชีวภาพ]. กรุงเทพมหานคร: มหาวิทยาลัยมหิดล; 2546.
26. Apisarntharak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, Warachan B, Bailey TC, et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):768-75.

27. Cappelletty D, Jacobs D. Evaluating the impact of a pharmacist's absence from an antimicrobial stewardship team. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2013;70(12):1065-9.
28. Benson JM. Incorporating pharmacy student activities into an antimicrobial stewardship program in a long-term acute care hospital. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2014;71(3):227-30.
29. Magedanz L, Silliprandi EM, dos Santos RP. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *International journal of clinical pharmacy*. 2012;34(2):290-4.
30. Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2014;35(10):1209-28.
31. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo: WHO collaborating center for drug statistics methodology; 2012.
32. Clarke KW, Gray D. The defined daily dose as a tool in pharmacoeconomics. Advantages and limitations. *PharmacoEconomics*. 1995;7(4):280-3.
33. Truter I, Wiseman IC, Kotze TJ. The defined daily dose as a measure of drug consumption in South Africa. A preliminary study. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 1996;86(6):675-9.
34. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29.
35. Suttajit S, Srisupharangkul J, Boonsan N, Udomsri B, Dejsirilert S. Antibiotic policy, antibiotic consumption, and antibiotic resistance: situation of hospitals participating in the national antimicrobial resistance surveillance Thailand program. Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, 2010



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก
ใบประกอบการใช้ยา

ใบประกอบการใช้ยา piperacillin-tazobactam และ cefoperazone-sulbactam

ผู้ป่วยชื่อ..... Ward สล 3 HN..... AN.....

แพทย์ผู้สั่ง..... รหัสแพทย์..... เริ่มใช้ยาวันที่.....

ข้อบ่งชี้ในการสั่งยา piperacillin-tazobactam และ cefoperazone-sulbactam สำหรับผู้ป่วยรายนี้คือ

- Empiric therapy for febrile neutropenia* (เคยได้รับ IV 3rd cephalosporin ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา)
- Empiric therapy for healthcare-associated หรือ hospital-acquired pneumonia*
- Empiric therapy for healthcare-associated/nosocomial complicated intra-abdominal infection*
- Empiric therapy for healthcare-associated หรือ hospital-acquired severe sepsis/septic shock*
- De-escalation of antimicrobial therapy

ตำแหน่งที่ติดเชื้อ.....

ผลเพาะเชื้อ.....

ผล susceptibility test (โปรดแนบ).....

- ข้อบ่งชี้อื่นๆ (ระบุ)..... (Consult หน่วยโรคติดเชื้อภายใน 3 วัน)

*การครอบคลุมเชื้อในกลุ่ม anaerobic bacteria สามารถให้ metronidazole หรือ clindamycin ร่วมกับ 3rd – 4th generation cephalosporin ได้

เหตุผลในการให้ยาปฏิชีวนะ

1. Empirical therapy

ท่านได้ทำ Gram's stain หรือไม่ ไม่ได้ทำ ทำ ผล.....

ท่านได้ส่งตรวจหาเชื้อที่เป็นสาเหตุแล้วหรือยัง?

ไม่ได้ส่ง เพราะ.....

ส่งแล้ว

Hemoculture CSF Sputum Urine Wound/pus Medical device others.....

2. Specific therapy

ผลการเพาะเชื้อ *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* *Klebsiella pneumoniae*

Escherichia coli *Acinetobacter baumannii* *Stenotrophomonas maltophilia*

others.....

ผล Sensitivity.....

ตรวจทานโดย.....

ใบประกอบการใช้ยา ceftazidime และ cefepime

ผู้ป่วยชื่อ..... Ward สล 3 HN..... AN.....

แพทย์ผู้สั่ง..... รหัสแพทย์..... เริ่มใช้ยาวันที่.....

ข้อบ่งชี้ในการสั่งยา ceftazidime และ cefepime สำหรับผู้ป่วยรายนี้คือ

- Empiric therapy for febrile neutropenia
- Empiric therapy for healthcare-associated หรือ hospital-acquired lower respiratory tract infection
- Empiric therapy for catheter-related bloodstream infection
- Empiric therapy for device-associated infection
- Empiric therapy for nosocomial CNS infection, including shunt infection
- Empiric therapy for healthcare-associated complicated intra-abdominal infection (in combination with metronidazole)
- Empiric therapy for healthcare-associated หรือ hospital-acquired severe sepsis/septic shock
- Infection due to *Burkholderia pseudomallei*, specify site.....(สำหรับ ceftazidime)
- De-escalation of antimicrobial therapy
- ตำแหน่งที่ติดเชื้อ.....
- ผลเพาะเชื้อ.....
- ผล susceptibility test (โปรดแนบ).....
- ข้อบ่งชี้อื่นๆ (ระบุ).....(Consult หน่วยโรคติดเชื้อภายใน 3 วัน)
- เหตุผลในการให้ยาปฏิชีวนะ
1. Empirical therapy
- ท่านได้ทำ Gram's stain หรือไม่ ไม่ได้ทำ ทำ ผล.....
- ท่านได้ส่งตรวจหาเชื้อที่เป็นสาเหตุแล้วหรือยัง?
- ไม่ได้ส่ง เพราะ.....
- ส่งแล้ว Hemoculture CSF Sputum Urine Wound/pus Medical device
- others.....
2. Specific therapy
- ผลการเพาะเชื้อ *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* *Klebsiella pneumoniae*
- Escherichia coli* *Acinetobacter baumannii* *Stenotrophomonas maltophilia* others...
- ผล Sensitivity..... ตรวจทานโดย.....

ใบประกอบการใช้ยา ceftriaxone และ cefotaxime

ผู้ป่วยชื่อ..... Ward สล 3 HN..... AN.....

แพทย์ผู้สั่ง..... รหัสแพทย์..... เริ่มใช้ยาวันที่.....

ข้อบ่งชี้ในการสั่งยา ceftriaxone และ cefotaxime สำหรับผู้ป่วยรายนี้คือ

- Empiric therapy for acute bacterial meningitis ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 1 เดือน
 - Empiric therapy for bacterial brain abscess
 - Empiric therapy for community-acquired pneumonia สำหรับผู้ป่วยที่ต้องนอนโรงพยาบาล
 - Empiric therapy for community-acquired UTI (ในกรณีที่มีผล Cr \geq 2 หรือคาดว่าเชื้อก่อโรคติดต่อยา aminoglycoside)
 - Empiric therapy for community-acquired intra-abdominal infection of mild-to-moderate severity
 - Empiric therapy for hospital-acquired pneumonia สำหรับผู้ป่วยที่เป็น non-immunocompromised host, ติดเชื้อภายใน 3-5 วันแรกหลังนอนโรงพยาบาล (early-onset HAP)
 - Empiric therapy for native joint gram-ve arthritis หรือผล gram stain หรือ culture ไม่พบเชื้อก่อโรค
 - Empiric therapy for severe community-acquired sepsis (inflammatory response syndrome plus end organ damage eg. Hypoemia, lactic acidosis, acute renal failure)
 - *Serious skin and soft-tissue infection, bone infection ที่เชื้อก่อโรคเป็นเชื้อแกรมลบ
 - Gram negative bacteremia จากเชื้อก่อโรคที่ไวต่อยา ceftriaxone หรือ cefotaxime
 - *Endocarditis ในกรณีที่เกิดจากเชื้อ gram-negative bacilli eg. Enterobacteriaceae
 - *Endocarditis ในกรณีที่เกิดจากเชื้อ Streptococci ที่ต้องรักษาโดยการให้ยาฉีด IV แบบผู้ป่วยนอก
 - Gonococcal infection:
 - Disseminated gonococcal infection, arthritis, pharyngitis, conjunctivitis, ophthalmic neonatorum
 - Uncomplicated gonococcal infection of the cervix, urethra and rectum
 - เปลี่ยนจาก antibiotic อื่นมาใช้ ceftriaxone หรือ cefotaxime (downstream antibiotic) เนื่องจากผลเพาะเชื้อได้เชื้อ.....ซึ่งไวต่อยา ceftriaxone หรือ cefotaxime โดยติดต่อ ampicillin และ cephalosporin
 - โปรตรระบุโรคของผู้ป่วยที่ใช้ยาในข้อบ่งชี้.....
 - แพ้ยา..... ซึ่งเป็น first-line drug ในการรักษาโรคคือ.....
 - ข้อบ่งชี้อื่นๆ (ระบุ).....(Consult หน่วยโรคติดเชื้อภายใน 3 วัน)
- *หมายถึง อาจต้องใช้ยา ceftriaxone หรือ cefotaxime ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่นในการรักษาโรค

มีต่อหน้าถัดไป

เหตุผลในการให้ยาปฏิชีวนะ

1. Empirical therapy

ท่านได้ทำ Gram's stain หรือไม่ ไม่ได้ทำ ทำ ผล.....

ท่านได้ส่งตรวจหาเชื้อที่เป็นสาเหตุแล้วหรือยัง?

ไม่ได้ส่ง เพราะ.....

ส่งแล้ว Hemoculture CSF Sputum Urine Wound/pus Medical device

others.....

2. Specific therapy

ผลการเพาะเชื้อ *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* *Klebsiella pneumoniae*

Escherichia coli *Acinetobacter baumannii* *Stenotrophomonas maltophilia*

others.....

ผล Sensitivity.....

ตรวจทานโดย.....

หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ใบประกอบการใช้ยา imipenem, meropenem และ doripenem

ผู้ป่วยชื่อ..... Ward สล 3 HN..... AN.....

แพทย์ผู้สั่ง..... รหัสแพทย์..... เริ่มใช้ยาวันที่.....

ข้อบ่งชี้ในการสั่งยา imipenem และ meropenem สำหรับผู้ป่วยรายนี้คือ

- *Empiric therapy for hospital-acquired pneumonia/ ventilator-associated pneumonia
- *Empiric therapy for health care-associated biliary tract infection of any severity
- *Empiric therapy for acute cholangitis following bilio-enteric anastomosis of any severity
- *Empiric therapy for health-care associated/nosocomial intra-abdominal infection
- *Empiric therapy for catheter-related blood stream infection
- *Empiric therapy for hospital-acquired acute pyelonephritis

* สำหรับผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อก่อโรคที่ดื้อต่อ antibiotic ต่อไปนี้ ceftazidime, cefepime, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam ร่วมกับมีภาวะต่อไปนี้

.....Septic shock (hypotension plus end organ damage)

.....APACHE II score > 15

.....ICU patient

Empiric therapy for high-risk febrile neutropenia (เคยได้รับ IV 3rd generation cephalosporin ในระยะ 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา

เปลี่ยนจาก antibiotic อื่นมาใช้ imipenem หรือ meropenem

เนื่องจากผลเพาะเชื้อได้เชื้อ.....ซึ่งไวต่อยา imipenem หรือ meropenem โปรตรระบุโรคที่ใช้ยาในข้อบ่งชี้

แพ้ยา.....ซึ่งเป็น 1st line drug ในการรักษาโรค.....

ข้อบ่งชี้อื่นๆ (ระบุ).....(Consult หน่วยโรคติดเชื้อภายใน 3 วัน)

ข้อบ่งชี้ในการสั่งยา doripenem สำหรับผู้ป่วยรายนี้คือ

การติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ไวต่อยา doripenem และดื้อต่อ imipenem และ meropenem เหตุผลในการให้ยาปฏิชีวนะ

1. Empirical therapy

ท่านได้ทำ Gram's stain หรือไม่ ไม่ได้ทำ ทำ ผล.....

ท่านได้ส่งตรวจหาเชื้อที่เป็นสาเหตุแล้วหรือยัง?

ไม่ได้ส่ง เพราะ.....

ส่งแล้ว Hemoculture CSF Sputum Urine Wound/pus Medical device others...

2. Specific therapy

ผลการเพาะเชื้อ *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* *Klebsiella pneumoniae*

Escherichia coli *Acinetobacter baumannii* *Stenotrophomonas maltophilia* others.....

ผล Sensitivity..... ตรวจทานโดย.....

หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ภาคผนวก ข

เกณฑ์ประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา

เกณฑ์ประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา^(36, 37)

เกณฑ์ประเมินการสั่งยา ceftazidime และ cefepime

ข้อบ่งใช้

1. Empiric therapy (ยังไม่มีรู้เชื้อที่เป็นสาเหตุ)
 - Empiric therapy for febrile neutropenia
 - Empiric therapy for healthcare-associated หรือ hospital-acquired lower respiratory tract infection
 - Empiric therapy for catheter-related bloodstream infection
 - Empiric therapy for device-associated infection
 - Empiric therapy for nosocomial CNS infection, including shunt infection
 - Empiric therapy for healthcare-associated complicated intra-abdominal infection (in combination with metronidazole)
 - Empiric therapy for healthcare-associated หรือ hospital-acquired severe sepsis/septic shock
2. Specific therapy สั่งใช้เมื่อทราบผลเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ
 - Infection due to Burkholderia pseudomallei
 - De-escalation of antimicrobial therapy

ขนาดยา

ceftazidime

ขนาดยาในผู้ใหญ่: 0.5-2 g IV/IM q 8-12 hr

Severe life threatening infection: 2 g q 8 hr

ขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

CrCl > 50 mL/min ไม่ต้องปรับขนาดยา

CrCl 31-50 mL/min: 1-2 g q 12 hr

CrCl 16-30 mL/min: 1 g q 24 hr

CrCl 6-15 mL/min: 0.5 g q 24 hr

CrCl <5 mL/min: 0.5 g q 48 hr

ขนาดยาในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis: ให้ยาอีก 1 g หลัง hemodialysis

ขนาดยาในผู้ป่วยที่ทำ CAPD: 0.5 g q 24 hr

cefepime

ขนาดยาในผู้ใหญ่: การติดเชื้อทั่วไป 1-2 g IV q 12 hr

Febrile neutropenia 2 g IV q 8 hr

ขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางแสดงขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ขนาดยาปกติ CrCl (mL/min)	500 mg q 12 hr	1 g q 12 hr	2 g q 12 hr	2 g q 8 hr
> 60	ไม่ต้องปรับขนาดยา	ไม่ต้องปรับขนาดยา	ไม่ต้องปรับขนาดยา	ไม่ต้องปรับขนาดยา
30-60	500 mg q 24 hr	1 g q 24 hr	2 g q 24 hr	2 g q 12 hr
11-29	500 mg q 24 hr	500 mg q 24 hr	1 g q 24 hr	2 g q 24 hr
<11	250 mg q 24 hr	250 mg q 24 hr	500 mg q 24 hr	1 g q 24 hr

ขนาดยาในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis: ให้ยาอีก 1 dose หลัง hemodialysis

ขนาดยาในผู้ป่วยที่ทำ CAPD: ให้ยา 1 dose q 48 hr

เกณฑ์ประเมินการสั่งยา ceftriaxone และ cefotaxime

ข้อบ่งใช้

1. Empiric therapy (ยังไม่มีรู้เชื้อที่เป็นสาเหตุ)

- Empiric therapy for acute bacterial meningitis ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 1 เดือน
- Empiric therapy for bacterial brain abscess
- Empiric therapy for community-acquired pneumonia สำหรับผู้ป่วยที่ต้องนอนโรงพยาบาล
- Empiric therapy for community-acquired UTI (ในกรณีที่มีผล Cr \geq 2 หรือคาดว่าเชื้อก่อโรคคือตัวยยา aminoglycoside)
- Empiric therapy for community-acquired intra-abdominal infection of mild-to-moderate severity
- Empiric therapy for hospital-acquired pneumonia สำหรับผู้ป่วยที่เป็น non-immunocompromised host, ติดเชื้อภายใน 3-5 วันแรกหลังนอนโรงพยาบาล (early-onset HAP)
- Empiric therapy for native joint gram-negative arthritis หรือผล gram stain หรือ culture ไม่พบเชื้อก่อโรค
- Empiric therapy for severe community-acquired sepsis (inflammatory response syndrome plus end organ damage eg. hypoemia, lactic acidosis, acute renal failure)

2. Specific therapy สั่งใช้เมื่อทราบผลเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยาต้านจุล

- เปลี่ยนจาก antibiotic อื่นมาใช้ ceftriaxone หรือ cefotaxime (downstream antibiotic) เนื่องจากผลเพาะเชื้อได้เชื้อซึ่งไวต่อยา ceftriaxone หรือ cefotaxime โดยติดต่อ ampicillin และ cephalosporin
- Serious skin and soft-tissue infection, bone infection ที่เชื้อก่อโรคเป็นเชื้อแกรมลบ
- Gram negative bacteremia จากเชื้อก่อโรคที่ไวต่อยา ceftriaxone หรือ cefotaxime
- Endocarditis ในกรณีที่เกิดจากเชื้อ gram-negative bacilli eg. Enterobacteriaceae

- Endocarditis ในกรณีที่เกิดจากเชื้อ Streptococci ที่ต้องรักษาโดยการให้ยาฉีด IV แบบผู้ป่วยนอก
- Gonococcal infection
- Disseminated gonococcal infection, arthritis, pharyngitis, conjunctivitis, ophthalmic neonatorum
- Uncomplicated gonococcal infection of the cervix, urethra and rectum

ขนาดยา

ceftriaxone

ขนาดยาในผู้ใหญ่: 2 g IV/IM q 24 hr maximum 4 g/d

Bacterial meningitis 4 g/day แบ่งให้ q 12 hr หรือ q 24 hr

ขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง: ไม่ต้องปรับขนาดยา

หากผู้ป่วยมีภาวะตับและไตบกพร่อง ขนาดยาไม่เกิน 2 g/day

cefotaxime

ขนาดยาในผู้ใหญ่: 1-2 g IV/IM q 6-8 hr

Bacterial meningitis 2 g q 4-6 hr

ขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง:

CrCl < 20 ml/min: ลดขนาดยาลง 50%

ขนาดยาในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis: ให้ยาอีก 1 dose หลัง hemodialysis

ขนาดยาในผู้ป่วยที่ทำ CAPD: ให้ยา 0.5-1 g q 24 hr

เกณฑ์ประเมินการสั่งยา piperacillin-tazobactam และ cefoperazone-sulbactam

ข้อบ่งใช้

1. Empiric therapy (ยังไม่รู้เชื้อที่เป็นสาเหตุ)

- Empiric therapy for febrile neutropenia (เคยได้รับ IV 3rd cephalosporin ในระยะเวลา 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา)
- Empiric therapy for healthcare-associated หรือ hospital-acquired pneumonia
- Empiric therapy for healthcare-associated/nosocomial complicated intra-abdominal infection
- Empiric therapy for healthcare-associated หรือ hospital-acquired severe sepsis/septic shock

2. Specific therapy สั่งใช้เมื่อทราบผลเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (คือ 3rd generation cephalosporin)

- De-escalation of antimicrobial therapy

ขนาดยา piperacillin-tazobactam

ขนาดยาในผู้ใหญ่: 3.375g IV q 6 hr หรือ 4.5 g q 8 hr

Nosocomial pneumonia: 4.5 g q 6 hr

ขนาดยาในผู้ป่วยการทำงานของไตบกพร่องแสดงในตารางที่ 10

ตารางแสดงขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง:

	All indication	nosocomial pneumonia
CrCl > 40 mL/min:	ไม่ต้องปรับขนาดยา	
CrCl 20 - 40 mL/min:	2.25g q 6 hr	3.375 g q 6 hr
CrCl < 20 mL/min:	2.25g q 8 hr	2.25g q 6 hr
ขนาดยาในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis	2.25 g q 12 hr, 0.75 g AD	2.25g q 8 hr, 0.75 g AD
ขนาดยาในผู้ป่วยที่ทำ CAPD	2.25 g q 12 hr	2.25g q 8 hr

cefoperazone-sulbactam

ขนาดยาในผู้ใหญ่: moderately severe 1.5-3 g q 12 hr

severe, life threatening 3 - 4 g q 8 hr หรือ 3 - 6 g q 12 hr

(max: 12 g sulperazone/day)

ขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับและไตบกพร่อง: cefoperazone ไม่เกิน 2 g/day

(sulperazone 3 g ทุก 12 ชม.)

ขนาดยาในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis: ควรปรับเวลาให้ยาเป็นช่วงหลังทำ hemodialysis



เกณฑ์ประเมินการสั่งยา imipenem และ meropenem

ข้อบ่งใช้

1. Empiric therapy (ยังไม่รู้เชื้อที่เป็นสาเหตุ) สำหรับผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อมาก่อนโรคที่ดื้อต่อ antibiotic ต่อไปนี้ ceftazidime, cefepime, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam

- Empiric therapy for hospital-acquired pneumonia/ ventilator-associated pneumonia
- Empiric therapy for health care-associated biliary tract infection of any severity
- Empiric therapy for acute cholangitis following bilio-enteric anastomosis of any severity
- Empiric therapy for health-care associated/nosocomial intra-abdominal infection
- Empiric therapy for catheter-related blood stream infection
- Empiric therapy for hospital-acquired acute pyelonephritis
- Empiric therapy for high-risk febrile neutropenia (เคยได้รับ IV 3rd gen cephalosporin ในระยะ 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา

2. Specific therapy สั่งใช้เมื่อทราบผลเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (MDR GNB)

- เปลี่ยนจาก antibiotic อื่นมาใช้ imipenem หรือ meropenem เนื่องจากผลเพาะเชื้อได้เชื้อ ซึ่งไวต่อยา imipenem หรือ meropenem

ขนาดยา*imipenem*

ขนาดยาในผู้ใหญ่: 500 mg q 6 hr

ติดเชื้อรุนแรง 1 g q 6-8 hr

ขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง:

CrCl > 70 mL/min: ไม่ต้องปรับขนาดยา

CrCl 30-70 mL/min: decrease daily dose 50% แบ่งให้ q 6-8 hr

CrCl 20-30 mL/min: decrease daily dose 65% แบ่งให้ q 8-12 hr

CrCl 6-20 mL/min: decrease daily dose 75% แบ่งให้ q 12 hr

CrCl < 6 mL/min: ไม่แนะนำให้ใช้หากไม่ได้ทำ hemodialysis

ขนาดยาในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis: decrease daily dose 75% แบ่งให้ q 12 hr และให้ยาอีก

1 dose หลัง hemodialysis

meropenem

ขนาดยาในผู้ใหญ่: 0.5 - 1g q 8 hr

Bacterial meningitis 2 g q 8 hr

ขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง:

CrCl > 50 mL/min: ไม่ต้องปรับขนาดยา

CrCl 26-50 mL/min: usual dose q 12 hr

CrCl 10-25 mL/min: 50% usual dose q 12 hr

CrCl < 10 mL/min: 50% usual dose q 24 hr

ขนาดยาในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis: ให้ยาอีก 1 dose หลัง hemodialysis

ขนาดยาในผู้ป่วยที่ทำ CAPD: ขนาดเท่า CrCl < 10 mL/min

ภาคผนวก ง

แบบเก็บข้อมูลความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา

<p>1. ข้อมูลผู้ป่วย หมายเลข..... หอผู้ป่วย สวัสดิ์ล้อม 3 เพศ หญิง / ชาย อายุ.....ปี น้ำหนัก.....กก. ส่วนสูง.....ซม. วันที่ Admit.....วันที่ d/c.....จำนวนวันนอน.....วัน โรคร่วม.....แพทย์..... site of infection: <input type="checkbox"/> Bone & joint <input type="checkbox"/> CNS <input type="checkbox"/> Febrile neutropenia <input type="checkbox"/> Intra-abdominal <input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> Skin & soft tissue <input type="checkbox"/> UTI <input type="checkbox"/> Vascular line <input type="checkbox"/> other.....</p>	
<p>2. ยาด้านจุลชีพที่สั่งใช้..... วันที่เริ่มใช้ยา.....รวม.....วัน ขนาดยาและการบริหาร..... เหตุผลในการให้ยา <input type="checkbox"/> Empiric <input type="checkbox"/> Specific ยาด้านจุลชีพอื่นที่ใช้ร่วม.....ขนาด.....วันที่เริ่มใช้ยา.....</p>	
<p>3. SIRS <input type="checkbox"/> BT < 36 หรือ \geq 38 °c <input type="checkbox"/> HR \geq 90 bpm. <input type="checkbox"/> RR \geq 20/min or PaCO₂ < 32 mmHg. <input type="checkbox"/> WBC \leq 4000 or \geq 12000 สรุป: <input type="checkbox"/> มี SIRS (\geq 2 ข้อ) <input type="checkbox"/> ไม่มี SIRS</p>	<p>4. ค่าการทำงานของไต วันที่ BUN(7-10) SCr (0.5-1) CrCl</p>
<p>5. ผลทางห้องปฏิบัติการ Gram's stain: <input type="checkbox"/> ไม่ได้ทำ <input type="checkbox"/> ทำ ผล..... Culture: <input type="checkbox"/> ไม่ได้ส่ง <input type="checkbox"/> ส่ง..... สิ่งส่งตรวจ: <input type="checkbox"/> blood <input type="checkbox"/> CSF <input type="checkbox"/> sputum <input type="checkbox"/> Urine <input type="checkbox"/> Stool <input type="checkbox"/> wound/pus <input type="checkbox"/> medical device <input type="checkbox"/> other..... ผลเพาะเชื้อ.....</p>	
<p>6. หลังทราบผลเพาะเชื้อ มีการเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือไม่ <input type="checkbox"/> เปลี่ยน <input type="checkbox"/> ไม่เปลี่ยน เหตุผล:</p>	<p>7. ผลการรักษา <input type="checkbox"/> Improved <input type="checkbox"/> Not improved <input type="checkbox"/> Dead</p>
<p>สรุป การสั่งใช้ยาในครั้งนี้นี้เหมาะสมหรือไม่ <input type="checkbox"/> เหมาะสม <input type="checkbox"/> ไม่เหมาะสม เนื่องจาก <input type="checkbox"/> การสั่งยานอกเหนือข้อบ่งชี้ที่ระบุในใบประเมินการใช้ยา <input type="checkbox"/> สั่งยาผิดขนาด <input type="checkbox"/> ไม่ปรับขนาดในผู้ป่วยโรคไต <input type="checkbox"/> ไม่ปรับเปลี่ยนคำสั่งการรักษาตามข้อมูลที่ได้จากการเพาะเชื้อและการทดสอบความไวต่อยาด้านจุลชีพ</p>	

แบบเก็บข้อมูลลักษณะผู้ป่วยเพิ่มเติม

No.....

Principle diagnosis	<input type="checkbox"/> CVD	Co morbidity	<input type="checkbox"/> CVD
	<input type="checkbox"/> CA		<input type="checkbox"/> CA
	<input type="checkbox"/> GI disease		<input type="checkbox"/> GI disease
	<input type="checkbox"/> Lung disease		<input type="checkbox"/> Lung disease
	<input type="checkbox"/> Infectious disease		<input type="checkbox"/> Infectious disease
	<input type="checkbox"/> CNS		<input type="checkbox"/> CNS
	<input type="checkbox"/> Other		<input type="checkbox"/> Other
Culture <input type="checkbox"/> NG, ไม่ใช่เชื้อที่ต้องการ			
<input type="checkbox"/> E. coli		<input type="checkbox"/> P.aeruginosa	
<input type="checkbox"/> ESBL E. coli to 3 rd gen cef		<input type="checkbox"/> P.aeruginosa to BLBI	
<input type="checkbox"/> ESBL E. coli to BLBI		<input type="checkbox"/> P.aeruginosa to carbapenem	
<input type="checkbox"/> K. pneumoniae		<input type="checkbox"/> A. baumannii	
<input type="checkbox"/> ESBL K. pneumoniae to 3 rd gen cef		<input type="checkbox"/> A. baumannii to carbapenem	
<input type="checkbox"/> ESBL K. pneumoniae to BLBI			
Ventilator	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes	APACHE II score	

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวมรกต อนันต์วัฒนกิจ เกิดเมื่อวันที่ 13 พฤษภาคม พ.ศ. 2528 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สำเร็จการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ในปี พ.ศ. 2551 และได้รับราชการในตำแหน่งเภสัชกรปฏิบัติการ ที่โรงพยาบาลสิรินธร เขตประเวศ สังกัด สำนักงานแพทย์ กรุงเทพมหานคร ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 จนถึงปัจจุบัน ในระหว่างรับราชการได้ลาศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2555

