

## ผลของโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยหนักศัลยกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

### Effects of Antibiotic Restriction Program in Critical Care Surgery Patients at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital

#### นิพนธ์ฉบับ

#### Original Article

วรวรรณ พลipot<sup>1\*</sup>, กรศักดิ์ จิตตวัฒน์รัตน์<sup>2</sup>, ชิดชนก เรือนก้อน<sup>1</sup> และ  
อรุณรัตน์ ลักษณศิริ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200  
<sup>2</sup>ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200

\* ติดต่อผู้พิมพ์: bc.vorawan@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2558;10(2):59-66

Vorawan Phalipot<sup>1\*</sup>, Kaweesak Chittawattanasat<sup>2</sup>, Chidchanok  
Ruengorn<sup>1</sup> and Aroonrut Luksiri<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy Chiang Mai University, Muang,  
Chiang Mai, 50200 Thailand  
<sup>2</sup> Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy Chiang Mai University, Muang,  
Chiang Mai, 50200 Thailand

\* Corresponding author: bc.vorawan@gmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2015;10(2):59-66

#### บทคัดย่อ

#### Abstract

**วัตถุประสงค์:** เพื่อประเมินผลของโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะในด้านการ  
คือต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial  
infection) โดยเปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้โปรแกรม วัตถุประสงค์รองเพื่อ  
ประเมินผลโปรแกรม ในด้านอัตราการเสียชีวิต ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ และ  
มูลค่ายาปฏิชีวนะที่ใช้ ก่อนและหลังการใช้โปรแกรม **วิธีการศึกษา:** ศึกษาข้อมูล  
แบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยหนักศัลยกรรมของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ในปี  
2551 (ก่อนใช้โปรแกรม) และ 2552 - 2554 (หลังใช้โปรแกรม) **ผลการศึกษา:**  
พบการเพิ่มขึ้นของอัตราเชื้อ *A. baumannii* และ *P. aeruginosa* ที่คือต่อยา  
ปฏิชีวนะที่ควบคุมหลังการใช้โปรแกรม เฉพาะเชื้อ *A. baumannii* ที่คือต่อยา  
meropenem และ cefoperazone-sulbactam ( $P = 0.042$  และ  $0.018$  ตามลำดับ)  
และอัตราของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่คือต่อยา imipenem ( $P = 0.011$ ) ที่เพิ่มขึ้น  
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม พบการคือของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อยา  
cefoperazone-sulbactam ที่ลดลง ( $P = 0.375$ ) พบว่าอัตราการเสียชีวิตไม่  
แตกต่างกันหลังการใช้โปรแกรม ผลด้านปริมาณการใช้ยาในรูปแบบ defined daily  
dose ต่อ 1000 ประชากร-วัน และมูลค่ายาปฏิชีวนะควบคุมทั้งหมด พบว่ามีค่า  
ลดลงจากก่อนการเริ่มใช้โปรแกรม ร้อยละ 13.3 และร้อยละ 25.9 ตามลำดับ  
**สรุป:** โปรแกรมการควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะโดยใช้กลยุทธ์ผู้เชี่ยวชาญโรคติดเชื้อ  
ยังไม่สามารถลดอัตราเชื้อคือต่อยาปฏิชีวนะที่ควบคุม แต่ประสบความสำเร็จ  
ในแง่ของการลดลงของปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ เป็นผลให้สามารถลดภาระ  
ค่าใช้จ่ายด้านยาปฏิชีวนะตามไปด้วย โดยไม่พบความแตกต่างของอัตราการ  
เสียชีวิต

**Objective:** To evaluate the outcome of the antibiotic restriction program  
with regard to the resistance patterns of nosocomial infection between  
before and after program implementation. Secondary objective was to  
compare mortality, antibiotic consumption and expenditure between the two  
periods. **Method:** In this retrospective cohort research, we recruited  
patients in critical care surgical ward at Maharaj Nakorn Chiang Mai  
Hospital between year 2008 (before) and year 2009 – 2011 (after).  
**Results:** The findings showed an increase in the percentage of organisms'  
resistant to the restricted antibiotics after program implementation for both  
*A. baumannii* and *P. aeruginosa*. Only the percentages of *A. baumannii*  
resistant to meropenem and cefoperazone-sulbactam ( $P = 0.042$  and  
 $0.018$ , respectively) and the percentage of *P. aeruginosa* resistant to  
imipenem ( $P = 0.011$ ) before and after the program implementation were  
statistically significant. However, *P. aeruginosa* resistant to cefoperazone-  
sulbactam was decreased ( $P = 0.375$ ). Mortality rate did not change  
significantly after the program. There were declines of gross antibiotic  
utilization (measured by defined daily dose, DDD/1000 patient-days) and  
expenditure of all restricted antibiotics after the program (13.3% and 25.9%,  
respectively). **Conclusion:** The antibiotic restriction program by an  
infectious disease specialist did not decrease the percentage of organisms  
resistant to the restricted antibiotics but succeed in the reduction in  
antibiotics utilization and expenditure, with no difference in mortality.

**คำสำคัญ:** โปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะ, การคือต่อยาปฏิชีวนะ, ปริมาณ  
การใช้ยาปฏิชีวนะ, มูลค่ายาปฏิชีวนะ

**Keywords:** antibiotic restriction program, antibiotic resistance, antibiotic  
consumption, antibiotic expenditure

#### บทนำ

ยาปฏิชีวนะเป็นยาที่มีการสั่งใช้บ่อยและมีการใช้อย่าง  
แพร่หลาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศกำลังพัฒนา ซึ่งพบ  
ปัญหาเชื้อคือต่อยาปฏิชีวนะเป็นผลทำให้จำนวนวันนอน  
โรงพยาบาล อัตราการเกิดภาวะทุพพลภาพ และอัตราการเสียชีวิต  
เพิ่มสูงขึ้น นอกจากนี้อาจเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียง  
ก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตระหว่างยา รวมทั้งภาระค่าใช้จ่ายในการ  
รักษาที่เพิ่มขึ้น<sup>1-3</sup> สำหรับสถานการณ์การคือต่อยาปฏิชีวนะของ  
เชื้อแบคทีเรียในประเทศไทย<sup>4</sup> นั้น พบเชื้อ *P. aeruginosa* ที่คือต่อ

ยาหลายขนาน ร้อยละ 13 ในขณะที่พบเชื้อ *A. baumannii* ที่คือ  
ต่อยาหลายชนิดสูงถึงร้อยละ 55 และแม้แต่ยาที่เคยรักษาภาวะติดเชื้อ  
ดังกล่าวได้ดีในอดีต เช่น ยาในกลุ่ม carbapenems ซึ่งในปี 2543  
พบเชื้อที่คือต่อยา imipenem เพียงร้อยละ 1-2 และเพิ่มเป็นร้อย  
ละ 64 ในปี 2554 โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ *A. baumannii* ที่พบใน  
ผู้ป่วยหอวิกฤตมีการคือต่อยา imipenem สูงถึงร้อยละ 85 ข้อมูล  
จากหน่วยจุลชีววิทยา โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่<sup>5</sup> ในปี  
พ.ศ. 2549 ถึง พ.ศ. 2550 พบรายงานการคือยาในกลุ่ม

carbapenems ของเชื้อ *A. baumannii* สูงถึงร้อยละ 60-70 นอกจากนี้ยังพบการดื้อยาในกลุ่ม carbapenems ของเชื้อ *P. aeruginosa* ร้อยละ 30 และจากข้อมูลการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะต้นแบบที่มีราคาแพงของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ในปี พ.ศ. 2550 และปี พ.ศ. 2551 พบว่ามีมูลค่าเฉลี่ยสูงถึง 60 - 70 ล้านบาทต่อปี คิดเป็นร้อยละ 50 ของมูลค่าการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะทั้งหมดของโรงพยาบาล เนื่องจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่เป็นโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์ มีแพทย์ผลัดเปลี่ยนหมุนเวียนเข้าออกบ่อย และจากการทบทวนข้อบ่งชี้ของยาปฏิชีวนะพบการสั่งจ่ายที่ไม่สมเหตุผลสมควร ได้แก่ การสั่งจ่าย meropenem ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อปอดอักเสบในโรงพยาบาล จากเชื้อ *P. aeruginosa* ซึ่งควรพิจารณาสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์แคบกว่าก่อนเช่น ยา piperacillin-tazobactam เป็นต้น ซึ่งอาจส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของร้อยละการดื้อยาปฏิชีวนะ ทางคณะกรรมการควบคุมการติดเชื้อโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ได้เล็งเห็นความสำคัญของปัญหาดังกล่าว จึงได้พัฒนาโปรแกรมควบคุมการจ่ายยาปฏิชีวนะโดยผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ (Antibiotic restriction program by an infectious disease specialist; IDS) ขึ้น โดยเริ่มใช้โปรแกรมดังกล่าวตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 เป็นต้นมา

เนื่องจากมีรายงานพบว่ายูทริวิจจัดการการดื้อยาปฏิชีวนะโดยการให้ IDS เป็นผู้อนุมัติการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะที่ควบคุมเป็นกลยุทธ์ที่มีประสิทธิภาพสูงสุด<sup>6,7</sup> การศึกษาส่วนใหญ่ได้แบ่งกลุ่มของยาปฏิชีวนะเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้ ยาปฏิชีวนะกลุ่มแรก เป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์แคบแต่เริ่มมีปัญหาดการดื้อยา โดยยาในกลุ่มนี้สามารถถูกส่งจ่ายได้โดยแพทย์ทั่วไปภายใน 72 ชั่วโมง หลังจากนั้นต้องปรึกษา IDS ในการพิจารณาสั่งจ่ายต่อไป ส่วนยาปฏิชีวนะกลุ่มที่สองเป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง การสั่งจ่ายยาในกลุ่มนี้ทำโดย IDS เท่านั้น<sup>8-10</sup> โดยการศึกษาส่วนใหญ่มักจะทำในหอผู้ป่วยหนัก<sup>11,12</sup> แต่ในรายละเอียดของกระบวนการอาจมีความแตกต่างกันบางจุด เช่น การศึกษาของ Shahla และคณะ<sup>11</sup> อนุญาตให้แพทย์ทั่วไปสามารถสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะที่ควบคุมได้ภายใน 72 ชั่วโมง หลังจากนั้นเภสัชกรที่ประจำหอผู้ป่วยวิกฤตจะแจ้งเตือนแพทย์ที่ประจำหอผู้ป่วยวิกฤตให้ปรึกษาทีมสหสาขา (ประกอบด้วยแพทย์ที่ให้การดูแลผู้ป่วยในหอผู้ป่วยหนัก, IDS, นักจุลชีววิทยา และสัตวแพทย์) ที่ควบคุมการจ่ายดังกล่าว กรณีที่ทีมสหสาขาพิจารณาให้จ่ายดังกล่าวต่อไปจะยืนยันการใช้ผ่านทางโทรศัพท์ แต่ถ้าลงความเห็นที่ไม่สมควรใช้ต่อ ยาปฏิชีวนะดังกล่าวจะถูกหยุดใช้โดยอัตโนมัติ เป็นต้น

จากข้อมูลข้างต้นจึงเป็นที่มาของการศึกษาเพื่อประเมินผลของโปรแกรมควบคุมการจ่ายยาปฏิชีวนะของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (โปรแกรมฯ) โดยทำการศึกษากลุ่มผู้ป่วยหนัก คัลยกรรม เนื่องจากพบอัตราการติดเชื้อในโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยหนักสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยสามัญ<sup>13,14</sup> อีกทั้งยังพบการจ่ายยาไม่สมเหตุผลสมควรในหอผู้ป่วยหนักสูงกว่

ผู้ป่วยอายุรกรรม<sup>15</sup> การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อประเมินผลของโปรแกรมควบคุมการจ่ายยาปฏิชีวนะในด้านการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) โดยเปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้โปรแกรมฯ โดยมีวัตถุประสงค์รองเพื่อประเมินผลของโปรแกรมควบคุมการจ่ายยาปฏิชีวนะในด้านอัตราการเสียชีวิต ปริมาณการจ่ายยาปฏิชีวนะ และมูลค่ายาปฏิชีวนะที่ใช้ เปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้โปรแกรมฯ

## วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort research) นาน 4 ปี โดยเปรียบเทียบผลก่อนเริ่มใช้โปรแกรมฯ ในปี พ.ศ. 2551 และภายหลังการใช้โปรแกรมฯ ในปี พ.ศ. 2552 ถึง 2554 เนื่องจากโปรแกรมควบคุมการจ่ายยาปฏิชีวนะเริ่มใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 แต่พบว่าฐานข้อมูลจากระบบสแกนเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ก่อนปี พ.ศ. 2551 นั้นขาดความสมบูรณ์ จึงเป็นที่มาของการเก็บข้อมูลผู้ป่วยก่อนเริ่มใช้โปรแกรมควบคุมการจ่ายยาปฏิชีวนะได้เพียง 1 ปีเท่านั้น ทำให้ปีที่ใช้ในการศึกษาก่อนและหลังการใช้โปรแกรมฯ มีจำนวนไม่เท่ากัน

ประชากรที่ศึกษาคือ ผู้ป่วยหนัก คัลยกรรมของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ กลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยหนัก คัลยกรรมของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2551 ถึง 31 ธันวาคม 2554 เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาคือ ผู้ป่วยหนัก คัลยกรรมที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต คัลยกรรมทั่วไป กึ่งวิกฤต คัลยกรรม 1 และ กึ่งวิกฤต คัลยกรรม 2 ที่มีอายุมากกว่าเท่ากับ 18 ปี มีการติดเชื้อที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (nosocomial infection) และมีบันทึกข้อมูลผู้ป่วยครบถ้วน เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษาคือ ผู้ป่วยที่ถูกส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น

การติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) หมายถึง การติดเชื้อที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล มหาวิทยาลัยเชียงใหม่เท่านั้น ทำการศึกษาเฉพาะเชื้อ *A. baumannii* และเชื้อ *P. aeruginosa* โดยดูการดื้อยาปฏิชีวนะที่ควบคุม 5 ชนิด ได้แก่ colistin, imipenem, meropenem, piperacillin-tazobactam และ cefoperazone-sulbactam

สำหรับผลการศึกษาด้านปริมาณการจ่ายยาปฏิชีวนะ และมูลค่ายาปฏิชีวนะนั้น เนื่องจากไม่ได้เป็นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษาผู้วิจัยจึงไม่ได้เก็บข้อมูลของผู้ป่วยเฉพาะราย แต่เก็บข้อมูลจากรายงานของโรงพยาบาล เพียงเพื่อแสดงให้เห็นผลในภาพรวมของข้อมูลในผู้ป่วยหนัก คัลยกรรมของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ในช่วงที่ทำการศึกษานั้น โดยใช้ข้อมูลผู้ป่วยหนัก คัลยกรรมทั้งหมดที่ได้รับยาปฏิชีวนะที่ควบคุม 5 ชนิด จำนวน 719 คน เป็นผู้ป่วยก่อนโปรแกรมฯ จำนวน 179 คน และหลังโปรแกรมฯ จำนวน 540 คน

โปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะของโรงพยาบาลมหาราช นครเชียงใหม่ ประกอบด้วยกระบวนการดังนี้ 1) การให้ความรู้ โดยจัดอบรมให้ความรู้แก่บุคลากรการแพทย์โดย IDS ปีละ 1 ครั้ง ในด้านสถานการณ์และปัญหาของเชื้อคือตัวยาปฏิชีวนะของ โรงพยาบาล รวมถึงหลักการและเหตุผลของการจัดให้มีการดำเนิน โครงการพัฒนาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการสั่งยาปฏิชีวนะใน โรงพยาบาล ตามด้วย 2) ขั้นตอนการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะ ซึ่ง แบ่งเป็น 3 กรณี คือ 2.1) แพทย์ประจำบ้านและแพทย์ใช้ทุนของ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ สามารถสั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่ ควบคุมให้กับผู้ป่วยได้เฉพาะในการสั่งใช้ยาภายใน 72 ชั่วโมงแรก หลังจากนั้นระบบคอมพิวเตอร์จะไม่อนุญาตให้มีการสั่งใช้ยา ดังกล่าวต่อ 2.2) กรณีที่แพทย์มีความประสงค์จะสั่งใช้ยาปฏิชีวนะ ดังกล่าวต่อ ต้องทำการส่งแบบฟอร์มอิเล็กทรอนิกส์ขออนุมัติการ สั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุมจาก IDS ซึ่งจะมีข้อมูลของผู้ป่วยเพื่อ ประกอบการพิจารณา ได้แก่ ใช้ จำนวนเม็ดเลือดขาว พิล์ม เอกซเรย์ ประเภทสารคัดหลั่งหรือสิ่งส่งตรวจ ผลการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ เช่น gram stain ผลเพาะเชื้อ ผลความไวของเชื้อ ต่อยาต้านจุลชีพ เป็นต้น และท้ายสุด 2.3) กรณีที่ IDS พิจารณา เห็นว่าเหมาะสม จะสั่งใช้ยาปฏิชีวนะให้ผู้ป่วยจนครบระยะเวลา ของการรักษา แต่กรณีที่ IDS พิจารณาเห็นว่าไม่เหมาะสม จะหยุด การใช้ยาปฏิชีวนะดังกล่าวหรือเปลี่ยนยา สำหรับขั้นตอนสุดท้าย คือ 3) การจัดให้มีโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะที่ดำเนินการ ควบคุมไปกับระเบียบปฏิบัติการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อใน โรงพยาบาลของหน่วยติดเชื้อ ซึ่งปฏิบัติมาอย่างต่อเนื่อง

ในการดำเนินงานโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะของ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ นั้น รายงานการติดตามยา ปฏิชีวนะเป็นร้อยละการติดเชื้อของเชื้อแบคทีเรีย โดย พิจารณาจากรายงานผลความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ ทำโดยวิธี Diffusion test (Disc diffusion method, Kirby-Bauer) และอ่านผล โดยใช้ค่าจุดตัดความไวของยา (breakpoint) ในรูปของ inhibition zone size ตามที่กำหนดโดย CLSI ปี ค.ศ. 2008 ถึง ค.ศ. 2011

นอกจากนี้ รายงานอัตราการเสียชีวิตเป็นอัตราการเสียชีวิต ของผู้ป่วยในโรงพยาบาล โดยไม่ได้ลงรายละเอียดของสาเหตุการ เสียชีวิตที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล เนื่องจากขาดข้อมูลที่ ชัดเจนจากระบบสแกนเวชระเบียนผู้ป่วย

#### การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

ขนาดกลุ่มตัวอย่างคำนวณโดยอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาของ Merra และคณะ<sup>15</sup> ซึ่งศึกษาผลของการควบคุมระยะเวลาการใช้ยา ปฏิชีวนะต่อร้อยละของเชื้อที่ติดต่อยาปฏิชีวนะในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยการศึกษาดังกล่าวพบการลดลงของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ติด ต่อยา imipenem ก่อนและหลังการควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะจาก ร้อยละ 60 เป็นร้อยละ 38 ตามลำดับ จากสูตรคำนวณ 
$$n = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$
 เมื่อ  $p = (p_1 + p_2)/2$  ดังนั้นจึงแทนค่า  $p_1 = 0.60$ ,  $p_2 = 0.38$  และ  $p =$

$(0.60+0.38)/2 = 0.49$  โดยกำหนดความเชื่อมั่นที่ 95% และกำลัง ในการทดสอบ 80% และเป็นการทดสอบแบบสองทาง ดังนั้น  $z_{\alpha} = 1.96$  และ  $z_{\beta} = 0.84$

ผลการคำนวณจำนวนกลุ่มตัวอย่าง พบว่าการศึกษานี้ต้องการ จำนวนผู้ป่วยหนักคล้ายกรรมอย่างน้อย 89 คนต่อกลุ่ม เพื่อให้มี กำลังการทดสอบร้อยละ 80 เพื่อให้พบความแตกต่างของความไว ของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะก่อนและหลังการใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ ยาปฏิชีวนะ

การศึกษานี้ได้รับการรับรองทางจริยธรรมการวิจัยใน มนุษย์โดยผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรม วิจัย โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ (เลขอนุมัติ NONE-2556-01722 Research ID: 1722 ลงวันที่ 14 มิถุนายน 2556)

#### การเก็บข้อมูล

ระบบข้อมูลสารสนเทศของโรงพยาบาลให้รายละเอียดการเข้า รับการบริการของผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย การรายงาน ผลความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ และราคายา ส่วนระบบสแกน เวชระเบียนผู้ป่วย จะให้รายละเอียดข้อมูลเกี่ยวกับประวัติการใช้ ยาปฏิชีวนะ โรคประจำตัว ประเภทการติดเชื้อของผู้ป่วย การ เสียชีวิต เป็นต้น

การศึกษานี้ทำการประเมินร้อยละการติดต่อยาปฏิชีวนะโดย พิจารณาเป็นลักษณะของสายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรีย (bacterial strains) โดยเมื่อมีการส่งเพาะเชื้อแล้วพบเชื้อ (organisms) ชนิด เดียวกันจากการเพาะเชื้อในกระแผลเลือดหลายครั้ง หรือจากสิ่งส่ง ตรวจชนิดเดียวกัน และมีรูปแบบของการติดต่อยาปฏิชีวนะเหมือนกัน ในผู้ป่วยคนเดียวกันจะถือว่าเป็นสายพันธุ์เดียวกัน

#### การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วย ใช้สถิติ พรรณนาแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและร้อยละ ส่วนการทดสอบความ แตกต่างของข้อมูลลักษณะพื้นฐานระหว่างกลุ่มใช้สถิติ Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูล ต่อเนื่อง และใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลที่เป็นามบัญญัติ กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 วิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้โปรแกรม SPSS version 17.0

วิเคราะห์ความเสี่ยงของการติดเชื้อของเชื้อ แบคทีเรีย หลังใช้โปรแกรมฯ (พ.ศ. 2552 ถึง 2554) เทียบกับก่อน ใช้โปรแกรมฯ (พ.ศ. 2551) โดยใช้สถิติ multivariable logistic regression เพื่อควบคุมตัวแปรกวน ได้แก่ การมีประวัติได้รับยา ปฏิชีวนะ penicillins, cephalosporins, BL-BI, carbapenems ในช่วง 3 เดือนก่อนเข้ารับการรักษาพยาบาล

วิเคราะห์ความเสี่ยงของการเสียชีวิต หลังใช้โปรแกรมฯ (พ.ศ. 2552 ถึง 2554) เทียบกับก่อนใช้โปรแกรมฯ (พ.ศ. 2551) โดยใช้ สถิติ multivariable logistic regression เพื่อควบคุมตัวแปรกวน ได้แก่ การมีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 3 เดือนก่อนเข้ารับ

การรักษาพยาบาล, โรคเบาหวาน, โรคมะเร็ง, โรคติดเชื้อเอชไอวี, โรคตับแข็ง, รับประทานยาคุมกำเนิด และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

นำเสนอปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะในรูปของค่า defined daily dose (DDD) ต่อ 1000 ประชากร-วัน ตามที่ระบุโดยองค์การอนามัยโลก ใน ATC/DDD Index 2012<sup>16</sup> ค่า DDD เป็นปริมาณยาโดยเฉลี่ยสำหรับการรักษาต่อวัน (ในขนาด maintenance dose) ช่วยให้สามารถเปรียบเทียบปริมาณการใช้ยาที่ต่างกันด้านราคา รูปแบบยา หรือปริมาณการจ่ายยาในแต่ละใบสั่ง หรือเป็นการเปรียบเทียบยาต่างกลุ่มการรักษา รวมถึงเปรียบเทียบการใช้ยาระหว่างพื้นที่ หรือระหว่างประเทศ คำนี้อ้างอิงโดยใช้สูตรต่อไปนี้ (ปริมาณการใช้ยาทั้งหมด x1000) / (ค่า DDD ที่ WHO กำหนด x จำนวนประชากร x365 วัน)

ส่วนมูลค่ายาปฏิชีวนะรายงานในรูปค่าเฉลี่ยของค่าเงินบาทต่อรายคนไข้ (บาท/คน)

## ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลในการศึกษานี้พบข้อมูลแสดงผลความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียสเตรปโตค็อกคัส 13.3 ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 629 ราย เป็นผู้ป่วยก่อนเริ่มใช้โปรแกรมหยา จำนวน 154 คน และผู้ป่วยหลังใช้โปรแกรมหยา จำนวน 475 คน (ตารางที่ 1) พบผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 60 เป็นเพศชาย มีอายุอยู่ในช่วง 50 - 60 ปี โดยลักษณะของผู้ป่วยดังกล่าวนี้ในช่วงก่อนและหลังการใช้โปรแกรมหยา แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

**ตารางที่ 1** ลักษณะข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจำแนกตามรายปี

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ก่อนโปรแกรม		P-value*
	(n = 154)	(n = 475)	
เพศ			
ชาย	103 (66.9)	323 (68.0)	0.797
หญิง	51 (33.1)	152 (32.0)	
อายุ (ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงมาตรฐาน)	54.3 ± 19.9	56.8 ± 18.5	0.150 <sup>†</sup>
โรคประจำตัว			
ไม่มี	73 (47.4)	171 (36.0)	0.012
มี	81 (52.6)	304 (64.0)	
- โรคเบาหวาน	9 (5.8)	52 (10.9)	0.063
- โรคมะเร็ง	29 (18.8)	86 (18.1)	0.840
- โรคติดเชื้อเอชไอวี	1 (0.6)	2 (0.4)	0.721
- โรคตับแข็ง	1 (0.6)	24 (5.1)	0.015
- รับประทานยาคุมกำเนิด	1 (0.6)	1 (0.2)	0.401
- โรคหัวใจและหลอดเลือด	20 (13.0)	82 (17.3)	0.211
- โรคไขข้ออักเสบ	10 (6.5)	22 (4.6)	0.361
- โรคความดันโลหิต	30 (19.5)	110 (23.2)	0.340
- โรคไต	13 (8.4)	64 (13.5)	0.098
ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 3 เดือนก่อนเข้ารับการรักษาพยาบาล			
ไม่เคย	136 (88.3)	403 (84.8)	0.285
เคย	18 (11.7)	72 (15.2)	
- Penicillins	7 (4.5)	34 (7.2)	0.254
- Cephalosporins	11 (7.1)	48 (10.1)	0.273
- BL-BI <sup>#</sup>	4 (2.6)	7 (1.5)	0.355
- Carbapenems	3 (1.9)	8 (1.7)	0.828
- Quinolones	12 (7.8)	24 (5.1)	0.203

\* Chi-square test

† Independent t-test

‡ ผู้ป่วยแต่ละคนอาจมีโรคประจำตัวมากกว่าหนึ่งโรค

# beta-lactam/beta-lactamase inhibitors

อย่างไรก็ตาม พบผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 52.6 ในช่วงก่อนเริ่มใช้โปรแกรม เป็นร้อยละ 64.0 ในช่วงหลังใช้โปรแกรม ( $P$ -value = 0.012) เมื่อพิจารณาประวัติได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 3 เดือนก่อนเข้ารับการรักษาพยาบาลในการศึกษานี้ พบจำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 11.7 ในช่วงก่อนเริ่มใช้โปรแกรม เป็นร้อยละ 15.2 ในช่วงหลังใช้โปรแกรม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ผลการศึกษาคือการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *A. baumannii* เปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้โปรแกรมหยา พบว่าร้อยละการดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่ควบคุมทั้ง 5 ชนิดเพิ่มขึ้น โดยพบว่ายา meropenem และ cefoperazone-sulbactam มีการเพิ่มขึ้นของเชื้อที่ดื้อต่อยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P$ -value = 0.042 และ 0.018 ตามลำดับ) สำหรับผลการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *P. aeruginosa* เปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้โปรแกรมหยา พบร้อยละของการดื้อต่อยา colistin, imipenem, meropenem และ piperacillin-tazobactam เพิ่มขึ้น โดยพบว่ามีเพียงยา imipenem เท่านั้นที่เพิ่มขึ้นของเชื้อดื้อต่อยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P$ -value = 0.011) ท้ายสุด การศึกษานี้พบการลดลงของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา cefoperazone-sulbactam จากร้อยละ 20.0 เหลือร้อยละ 15.3 โดยความต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 2** ร้อยละของสายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ<sup>†</sup>

ยาปฏิชีวนะ	<i>A. baumannii</i>			<i>P. aeruginosa</i>		
	(จำนวน bacterial strains)		P-value*	(จำนวน bacterial strains)		P-value*
	ก่อนโปรแกรม (n = 127)	หลังโปรแกรม (n = 372)		ก่อนโปรแกรม (n = 88)	หลังโปรแกรม (n = 283)	
Colistin	0 (107)	0.3 (348)	0.579	0 (69)	0.4 (258)	0.604
Imipenem	67.3 (110)	75.3 (255)	0.114	19.7 (76)	35.7 (199)	0.011*
Meropenem	60.9 (64)	73.6 (292)	0.042*	21.1 (38)	25.4 (224)	0.562
Piperacillin-Tazobactam	68.8 (109)	73.5 (321)	0.342	6.8 (73)	12.1 (248)	0.206
Cefoperazone-Sulbactam	50.0 (96)	63.7 (289)	0.018*	20.0 (65)	15.3 (215)	0.375

\* Chi-square test

† ผู้ป่วยหนึ่งรายอาจพบการดื้อได้มากกว่า 1 ชนิด

ผลการวิเคราะห์ความเสี่ยงของการดื้อต่อยาต่าง ๆ หลังการใช้โปรแกรมหยา เทียบกับก่อนใช้โปรแกรม ด้วย multivariable logistic regression โดยควบคุมตัวแปรร่วมได้แก่ ปีที่ทำการรักษา และผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะ penicillins, cephalosporins, BI-BL, carbapenems ในช่วง 3 เดือนก่อนเข้ารับการรักษาพยาบาล พบว่าเชื้อ *A. baumannii* ดื้อมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อยา meropenem (adjusted OR = 1.795, 95% CI = 1.007-3.202) และต่อยา cefoperazone-sulbactam (adjusted OR = 1.764, 95% CI = 1.103-2.822) และเชื้อ *P. aeruginosa* ดื้อต่อยา imipenem เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (adjusted OR = 2.311, 95% CI = 1.212 - 4.406) (ตารางที่ 3)



**ตารางที่ 3** การดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *A. baumannii* และเชื้อ *P. aeruginosa* ที่หลังการใช้โปรแกรมควบคุมการให้ยาปฏิชีวนะเทียบกับก่อนการใช้โปรแกรมฯ ด้วย multivariable logistic regression\*

ยาปฏิชีวนะ <sup>§</sup>	Adjusted OR (95% CI)	
	<i>A. baumannii</i> ,	<i>P. aeruginosa</i>
Imipenem	1.473 (0.897 - 2.421)	2.311 (1.212 - 4.406)†
Meropenem	1.795 (1.007 - 3.202) †	1.267 (0.544 - 2.949)
Piperacillin-Tazobactam	1.229 (0.760 - 1.989)	1.944 (0.698 - 5.412)
Cefoperazone-Sulbactam	1.764 (1.103 - 2.822) †	0.695 (0.333 - 1.450)

\* ความคุมตัวแปรร่วม ได้แก่ ปีที่การศึกษา, ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะ penicillins, cephalosporins, BL-BI, carbapenems ในช่วง 3 เดือนก่อนเข้ารับการรักษาพยาบาล

† P-value < 0.05

§ colistin เป็นยาปฏิชีวนะตัวเดียวที่ไม่ได้รับตัวแปร เนื่องจากค่า baseline เป็นศูนย์ทำให้เปรียบเทียบไม่ได้

ในการศึกษานี้พบร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตเปรียบเทียบในช่วงก่อนและหลังการใช้โปรแกรมฯ เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 22.1 เป็นร้อยละ 27.8 ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตหลังใช้โปรแกรมฯ เทียบกับก่อนโปรแกรมฯ วิเคราะห์ด้วย multivariable logistic regression โดยควบคุมตัวแปรร่วม ได้แก่ ปีที่ทำการศึกษา, ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 3 เดือนก่อนเข้ารับการรักษาพยาบาล, โรคเบาหวาน, โรคเมะเร็ง, โรคติดเชื้อเอชไอวี, โรคตับแข็ง, ได้รับความกดภูมิคุ้มกัน และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง พบว่าความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR = 1.267, 95% CI = 0.807-1.989)

เมื่อเปรียบเทียบปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุมทั้ง 5 ชนิด ก่อนและหลังการใช้โปรแกรมฯ พบว่าร้อยละของปริมาณการใช้ยา imipenem, meropenem, piperacillin-tazobactam และ cefoperazone-sulbactam ลดลง ยกเว้นปริมาณการใช้ยา colistin ที่เพิ่มขึ้น โดยปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุมทั้ง 5 ชนิดหลังเริ่มใช้โปรแกรมฯ พบว่าลดลงโดยเฉลี่ยร้อยละ 13.3 (ตารางที่ 4)

**ตารางที่ 4** ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะเป็น defined daily dose ต่อ 1000 ประชากร-วัน

ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ	ก่อนโปรแกรม (n = 179)	หลังโปรแกรม (n = 540)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง
Colistin	99.2	102.3	+3.1
Imipenem	13.7	11.5	-15.8
Meropenem	28.3	21.9	-22.6
Piperacillin-Tazobactam	20.3	13.5	-33.3
Cefoperazone-Sulbactam	21.1	9.0	-57.2
รวม	182.6	158.3	-13.3

เมื่อเปรียบเทียบมูลค่ายา imipenem, meropenem, piperacillin-tazobactam และ cefoperazone-sulbactam ก่อนและหลังเริ่มใช้โปรแกรมฯ พบว่ามูลค่าของยาปฏิชีวนะลดลงหลังใช้โปรแกรมฯ ยกเว้นมูลค่าของยา colistin ที่สูงขึ้น อย่างไรก็ตามมูลค่าของยาปฏิชีวนะที่ควบคุมทั้ง 5 ชนิด ภายหลังการใช้โปรแกรมฯ พบว่าลดลงโดยเฉลี่ยร้อยละ 25.9 (ตารางที่ 5)

**ตารางที่ 5** มูลค่าของค่าใช้จ่ายของยาปฏิชีวนะ

มูลค่าของค่าใช้จ่ายของยาปฏิชีวนะ (บาท/คน)	ก่อนโปรแกรม (n = 179)	หลังโปรแกรม (n = 540)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง
Colistin	6,372.0	6,570.1	+3.1
Imipenem	14,149.9	11,793.4	-16.7
Meropenem	21,719.0	1,6202.6	-25.4
Piperacillin-Tazobactam	15,825.6	7,827.5	-50.5
Cefoperazone-Sulbactam	3,631.2	3,310.9	-8.8
รวม	61,697.7	45,704.4	-25.9

## อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้ประเมินผลของโปรแกรมควบคุมการให้ยาปฏิชีวนะในด้านการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) โดยเปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้โปรแกรมฯ ณ ในผู้ป่วยหนักศัลยกรรมของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของเชื้อ *A. baumannii* และ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่ควบคุมหลังการใช้โปรแกรมฯ เฉพาะร้อยละของเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยา meropenem และ cefoperazone-sulbactam ( $P$ -value = 0.042 และ  $P$ -value = 0.018 ตามลำดับ) และร้อยละของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ( $P$ -value = 0.011) ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามพบการดื้อของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อยา cefoperazone-sulbactam ที่ลดลง ( $P$ -value = 0.375) พบอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน ส่วนปริมาณการใช้ในรูปแบบ defined daily dose ต่อ 1000 ประชากร-วัน และมูลค่ายาปฏิชีวนะควบคุมทั้งหมด พบว่าลดลงจากก่อนการใช้โปรแกรมฯ ร้อยละ 13.3 และร้อยละ 25.9 ตามลำดับ

ยุทธวิธีจัดการการดื้อยาปฏิชีวนะมีหลากหลาย แต่การใช้กลยุทธ์จัดการการดื้อยาปฏิชีวนะโดยการให้ IDS เป็นผู้อนุมัติการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุม พบการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลเพิ่มสูงขึ้น<sup>17,18</sup>

โดยโปรแกรมควบคุมการให้ยาปฏิชีวนะประกอบด้วยกระบวนการหลายส่วนตั้งแต่การให้ความรู้แก่บุคลากรการแพทย์ ขั้นตอนการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะ รวมถึงระเบียบปฏิบัติการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่มีกระบวนการของโปรแกรมควบคุมการให้ยาปฏิชีวนะคล้ายคลึงกัน โดยอาจมีความแตกต่างกันของขั้นตอนการสั่งใช้ยา<sup>8-10</sup>

ผู้ป่วยในการศึกษาทั้งสองกลุ่มมีลักษณะของข้อมูลทั่วไปไม่แตกต่างกัน เช่น อายุ เพศ ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ อย่างไรก็ตาม พบผู้ป่วยหลังการใช้โปรแกรมฯ มีจำนวนโรคประจำตัวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P$  = 0.012) จากการประเมินโปรแกรมควบคุมการให้ยาปฏิชีวนะโดย IDS ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าหลังการใช้โปรแกรมฯ ยังไม่สามารถลดร้อยละการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *A. baumannii* และเชื้อ *P. aeruginosa* ซึ่งพบเพียงการลดลงของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา cefoperazone-sulbactam จากร้อยละ 20.0 เหลือร้อยละ 15.3 ซึ่งให้ผลแตกต่างไปจากการศึกษาในอดีตที่ผ่านมา<sup>8-10</sup> แม้ว่าจจะพบผลต่อร้อยละการ

คือต่อยาของเชื้อของโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะโดย IDS ที่หลากหลาย แต่โดยส่วนใหญ่พบร้อยละของเชื้อดื้อยาที่ลดลง เช่น การลดลงของร้อยละการดื้อของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อกลุ่ม carbapenems<sup>8,9</sup> และ piperacillin-tazobactam<sup>9</sup> และการลดลงของร้อยละการดื้อของเชื้อ *A. baumannii* ต่อยา imipenem<sup>8,10</sup> และยาในกลุ่ม carbapenems<sup>9</sup> อย่างไรก็ตาม สำหรับยาบางชนิดในการศึกษาเหล่านี้ พบการเพิ่มขึ้นของเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยา meropenem<sup>8</sup> และ piperacillin-tazobactam<sup>9</sup> ภายหลังการใช้กลยุทธ์ควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะดังกล่าวด้วย โดยลักษณะของโรงพยาบาลที่ทำการศึกษานั้นคล้ายกับการศึกษานี้คือทำการศึกษาในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ซึ่งเป็นโรงเรียนแพทย์ มีความหลากหลายของกลุ่มแพทย์<sup>8-10</sup>

เนื่องจากโรงพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์มีความหลากหลายของกลุ่มแพทย์และมีการหมุนเวียนแพทย์เข้าออกบ่อย และอาจมีความชำนาญในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่แตกต่างกัน โดยกลยุทธ์ควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะของโปรแกรมนี้ได้รวมถึงการให้ความรู้แก่นักวิชาการแพทย์ ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของ Zulal และคณะ<sup>8</sup> แต่การศึกษานี้พบปัญหาของการให้ความร่วมมือเข้ารับการอบรมของแพทย์ โดยมีเพียงเภสัชกรและพยาบาลที่เข้ารับการอบรม ซึ่งแพทย์ผู้เป็นกลุ่มเป้าหมายหลักของการจัดการอบรมเข้าฟังน้อยมาก

การศึกษาในอดีตทำการศึกษาช่วงของระยะเวลาที่ปล่อยให้โปรแกรมการควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะดำเนินไปนั้นแตกต่างกันได้แก่ 8 เดือน<sup>9</sup> 10 เดือน<sup>15</sup> 1 ปี<sup>10</sup> และ 2 ปี<sup>10</sup> โดยการศึกษาส่วนใหญ่พบร้อยละการดื้อยาที่ลดลง สอดคล้องกับที่ Austin<sup>19</sup> พบว่าภายในระยะเวลาอันสั้นสามารถที่จะเห็นการชะลอของการดื้อยาได้ ถึงแม้ช่วงเวลาของการเกิดการดื้อยาภายใต้แรงกดดันที่เกิดขึ้นตลอดเวลาสามารถเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วกว่าระยะเวลาที่ลดลงของการหยุดใช้หรือลดการใช้ยาปฏิชีวนะ ซึ่งแม้ว่าการศึกษานี้ใช้ระยะเวลาในการศึกษานาน 3 ปี แต่ยังไม่พบการลดลงของร้อยละการดื้อยา จากผลการศึกษาพบว่าการโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะโดยกลยุทธ์การปรึกษา IDS นั้น อาจยังไม่สามารถลดปริมาณเชื้อดื้อยาได้ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา แต่การเพิ่มขึ้นของการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *P. aeruginosa* ก็ลดลงเมื่อเวลาผ่านไป เช่น การดื้อต่อยา imipenem ซึ่งพบร้อยละ 19.7 ก่อนเริ่มใช้โปรแกรมฯ (พ.ศ. 2551) และภายหลังการใช้โปรแกรมฯ ในปี พ.ศ. 2552 และ 2553 เพิ่มขึ้นร้อยละ 41.8 และ 54.2 และลดลงเป็นร้อยละ 20.2 ในปี 2557 นอกจากนี้ พบการดื้อต่อยา piperacillin-tazobactam ของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อร้อยละ 6.8 ก่อนเริ่มใช้โปรแกรมฯ (พ.ศ. 2551) เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 10.5 และ 16.5 ภายหลังการใช้โปรแกรมฯ ในปี พ.ศ. 2552 และ 2553 ตามลำดับ และลดลงเป็นร้อยละ 9.6 ในปี 2554 เป็นต้น

กระบวนการของโปรแกรมที่เข้ามายังไม่เข้มงวดพอ เพราะแม้จะมีผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อพิจารณาความเหมาะสมของการสั่ง

ใช้ยาปฏิชีวนะออกฤทธิ์กว้าง แต่ก็ยังอนุญาตให้แพทย์ทั่วไปสามารถสั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุมให้ผู้ป่วยได้ในกรณีสั่งใช้ยาครั้งแรกตลอดไปถึงช่วง 72 ชั่วโมงแรก ซึ่งแตกต่างไปจากการศึกษาอื่น<sup>8-10</sup> ที่มีการควบคุมการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างตั้งแต่วินาทีแรกโดย IDS เท่านั้น และเนื่องจากสถานที่ศึกษาเป็นโรงเรียนแพทย์ จึงมีบัญชียาในโรงพยาบาลจำนวนมาก รวมทั้งมียาปฏิชีวนะที่มีชื่อสามัญทางยาเดียวกันอยู่หลายบริษัท ทำให้พบการสั่งใช้ชื่อยาต่างบริษัทได้ในครั้งที่สองโดยไม่ผ่านการปรึกษา IDS ซึ่งเป็นจุดอ่อนของโปรแกรมฯ จึงควรมีการพัฒนากระบวนการคอมพิวเตอร์ในการปิดกั้นการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่มีชื่อสามัญทางยาซ้ำกัน

นอกจากนี้ ยังมีปัญหาของสถานการณ์การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสมในชุมชนและสิ่งแวดล้อม<sup>20</sup> เช่น การที่ประชาชนได้รับยาต้านจุลชีพจากแหล่งอื่นอย่างไม่สมเหตุสมผล หรือจากการใช้ยาต้านจุลชีพในการเลี้ยงสัตว์หรือปลูกพืช ซึ่งทำให้เชื้อที่ดื้อต่อยาต่าง ๆ เพิ่มขึ้นอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ เพราะทุกครั้งที่มีการใช้ยาย่อมส่งผลให้เชื้อที่ไวต่อยาปฏิชีวนะตาย เหลือแต่เชื้อที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะซึ่งเพิ่มจำนวนขึ้นภายหลัง หรือที่เรียกว่า selective pressure<sup>21</sup> หรืออาจเนื่องจากลักษณะการดื้อยาเฉพาะของเชื้อแกรมลบทั้ง 2 ตัวซึ่งทำให้ยังคงเป็นปัญหาสำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาลในปัจจุบันอยู่ทั่วโลก<sup>22</sup>

สำหรับลักษณะการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบทั้ง 2 ตัวในการศึกษานี้ เชื้อ *P. aeruginosa* เป็นเชื้อที่เกิดการดื้อยาปฏิชีวนะทั้งตามธรรมชาติและภายหลังเชื้อสัมผัสกับยาปฏิชีวนะได้โดยง่าย มีผลลดประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะผ่านหลายกลไกการดื้อยา<sup>22</sup> ส่วนเชื้อ *A. baumannii* เกิดการดื้อยาทั้ง 2 แบบเหมือนกับเชื้อ *P. aeruginosa* แต่เชื้อ *A. baumannii* มีพัฒนาการการดื้อยาจากหลายกลไกมากกว่า ซึ่งพบว่าสามารถทำลายยาในกลุ่มเบต้าแลกแทมได้ทั้งกลุ่มรวมถึงยาในกลุ่ม carbapenems กลไกการดื้อต่อยาในเชื้อแต่ละตัวนั้นอาจเกิดจากกลไกใดกลไกหนึ่ง หรืออาจเกิดจากหลายกลไกรวมกันได้ ส่งผลให้เชื้อ *A. baumannii* มีการดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิดพร้อมกัน ทำให้การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพรักษาการติดเชื้อ *A. baumannii* ค่อนข้างจำกัด<sup>23,24</sup>

ผลการศึกษาในแง่ของอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยหนักศัลยกรรมเปรียบเทียบก่อนเริ่มใช้โปรแกรมฯ และหลังการใช้โปรแกรมฯ ซึ่งคล้ายคลึงกับผลการศึกษาของ Bilgin และคณะ<sup>9</sup> ที่พบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยก่อนการศึกษาร้อยละ 0.58 และหลังการศึกษาร้อยละ 0.62 อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาพบว่าการหลังจากการเริ่มใช้โปรแกรมฯ สามารถลดปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุมทั้งหมดได้ร้อยละ 13.3 DDD ต่อ 1000 ประชากร-วัน (ยกเว้นปริมาณการใช้ยา colistin ที่เพิ่มสูงขึ้นร้อยละ 3.1 DDD ต่อ 1000 ประชากร-วัน) นอกจากนี้ ยังพบการลดลงของมูลค่ายาปฏิชีวนะที่ควบคุมทั้งหมดถึงร้อยละ 25.9 ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาของ Zulal และคณะ<sup>8</sup> ที่สามารถลดปริมาณ

การใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุมทั้งหมดทั้งหมดลดลงร้อยละ 44.8 DDD ต่อ 1000 ประชากร-วัน และประหยัดค่าใช้จ่ายด้านยาปฏิชีวนะที่ควบคุมทั้งหมดได้ร้อยละ 18.5

การใช้เพียงกลยุทธใดกลยุทธหนึ่งนั้นอาจยังไม่เพียงพอที่จะช่วยลดร้อยละการดื้อยาของเชื้อ ควรต้องมีการผสมผสานหลายๆ กลยุทธไปพร้อมกัน ซึ่งกลยุทธที่เหมาะสมนั้นอาจมีความแตกต่างกันไปตามสิ่งแวดล้อมของแต่ละประเทศหรือโรงพยาบาลแต่ละแห่งอีกด้วย อย่างไรก็ตามกรณีแพทย์ผู้ปฏิบัติงานมีการเปลี่ยนแปลงหมุนเวียนตลอดเวลาดังเช่นในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย การให้ความรู้แก่บุคลากรการแพทย์อย่างสม่ำเสมอ การจัดทำคู่มือการใช้ยาปฏิชีวนะให้กับบุคลากรทางการแพทย์ รวมถึงการพัฒนาแนวทางปฏิบัติการใช้ยาปฏิชีวนะตามพื้นฐานของระบาดวิทยาและความไวต่อยาของบริเวณนั้นๆ<sup>19,25,26</sup> อาจมีส่วนช่วยลดการใช้จ่ายเกินความจำเป็น การใช้ยาที่ไม่สมเหตุผล ซึ่งจะเป็นการลดปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดเชื้อดื้อยาต่อไป

กล่าวโดยสรุป โปรแกรมการควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะโดย IDS ยังไม่สามารถลดร้อยละการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรีย การใช้กลยุทธที่เข้มงวดมากขึ้น เช่น การให้ IDS เป็นผู้สั่งจ่ายยาปฏิชีวนะที่ควบคุมตั้งแต่แรกอาจมีความจำเป็น ร่วมกับการใช้กลยุทธอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น การป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อ การรักษาสภาพแวดล้อมในหอผู้ป่วยวิกฤตให้เป็นระบบปิด สำหรับโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะนี้ประสบความสำเร็จในแง่ของการลดลงของปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุม เป็นผลให้สามารถลดภาระค่าใช้จ่ายด้านยาปฏิชีวนะของโรงพยาบาลตามไปด้วย โดยไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต

การศึกษานี้มีข้อจำกัดดังนี้ 1) เนื่องจากโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะเริ่มใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 แต่พบฐานข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ก่อนปี พ.ศ. 2551 นั้นขาดความสมบูรณ์ จึงเป็นที่มาของการเก็บข้อมูลผู้ป่วยก่อนเริ่มใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะได้เพียง 1 ปี เท่านั้น ทำให้จำนวนปีที่ใช้ในการศึกษาก่อนและหลังการใช้โปรแกรมโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะไม่เท่ากัน 2) กระบวนการทำงานยังมีจุดอ่อนบางประการ ได้แก่ การวางยาปฏิชีวนะที่ใช้ทดสอบไม่ครบถ้วนจากการที่ตัวอย่างยาที่ใช้ทดสอบขาดจากบริษัทผู้ผลิต เป็นผลให้จำนวนสายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรียที่นำมาคำนวณไม่เท่ากัน และ 3) ถึงแม้ผู้วิจัยจะทำการศึกษาร้อยละการดื้อยาเฉพาะเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาลแต่ก็ไม่สามารถกำจัดปัจจัยกวนในแง่ของสิ่งแวดล้อมที่ปนเปื้อนยาจุลชีพ เช่น การใช้ยาปฏิชีวนะในการเกษตรและปศุสัตว์ ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดการปนเปื้อนในอาหารและสิ่งแวดล้อมและพัฒนาของการดื้อยาตามมา

จากการดำเนินงานและข้อจำกัดดังกล่าวข้างต้น จึงมีข้อเสนอแนะในการศึกษาครั้งต่อไปดังนี้ ควรมีการศึกษาต่อในแง่ของการให้ความร่วมมือ (compliance) ของแพทย์ต่อโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะ เพื่อประเมินความหย่อนของ

โปรแกรมเมื่อเวลาผ่านไป จะได้นำไปปรับปรุงแก้ไขโปรแกรมฯ ให้มีความสมบูรณ์ตลอดระยะเวลาที่ใช้งาน

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคุณณนัสนันท์ บุญชู หัวหน้าหน่วยปฏิบัติการจุลชีววิทยา รวมทั้งเภสัชกรโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ที่มีส่วนช่วยเหลือ สนับสนุน และให้กำลังใจในการทำงานวิจัยครั้งนี้

## References

1. French GL. Clinical impact and relevance of antibiotic resistance. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57:1514-1527.
2. Monroe S, Polk R. Antimicrobial use and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol* 2000;3:496-501.
3. Fishman N. Antimicrobial Stewardship. *Am J Med*. 2006;119(6A):53-61.
4. National Antimicrobial Resistance Surveillance of Thailand (NARST) WHO Collaborating for Antimicrobial Resistance Surveillance and Training. Antimicrobial resistance incidence. (Accessed on May 29, 2012, at <http://nih.dmsc.moph.go.th/fsheet/showimgpic.php?id=5>)
5. Diagnostic Laboratory Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. Microbiology: bacterial laboratory. (Accessed on May 4, 2012, at [http://www.med.cmu.ac.th/hospital/lab/2011/index.php?option=com\\_content&view=article&id=76&Itemid=560](http://www.med.cmu.ac.th/hospital/lab/2011/index.php?option=com_content&view=article&id=76&Itemid=560))
6. Hirschman SZ, Meyers BR, Bradbury K, Mehl B, Gendelman S, Kimelblatt B. Use of antimicrobial agents in a university teaching hospital. Evolution of comprehensive control program. *Arch Intern Med* 1988;148:2001-2007.
7. McGowan JE, Jr. Minimizing antimicrobial resistance: The key role of the infectious disease physician. *Clin Infect Dis* 2004;38:939-942.
8. Ozkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:338-343.
9. Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T, et al. Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2007;55:41-48.
10. Altunsoy A, Aypak C, Azap A, Ergönül O, Balık I. The impact of a nationwide antibiotic restriction program on antibiotic usage and resistance against nosocomial pathogens in Turkey. *IJMS* 2011; 8(4):339-344.
11. Siddiqui S, Hussein K, Manasia R, et al. Impact of antibiotic restriction on broad spectrum antibiotic usage in the ICU of a developing country. *JPMMA* 2007;57(10):484-487.
12. Ntagiopoulos PG, Paramythiotou E, Antoniadou A, Giamarellou H, Karabinis A. Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms in an Intensive Care Unit in Greece. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:360-365.
13. Brown RB, Hosmer D, Chen HC, Teres D, Sands M, Bradley S. A comparison of infection in different ICUs within the same hospital. *Crit Care Med* 1985;13(6):472-476.
14. Daschner F. Nosocomial infections in intensive care units. *Crit Care Med* 1985;11:284-287.

15. Marra AR, Almeida SM, Correa L, et al. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am J Infect Control* 2009;37:204-209.
16. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) classification index with defined daily doses (DDDs). (Accessed on Mar. 5, 2012, at <http://www.whooc.no/atcddd/>)
17. Lemmen SW, Becker G, Frank U, Daschner FD. Influence of an infectious disease consulting service on quality and costs of antibiotic prescriptions in a university hospital. *Scand J Infect Dis* 2001;33:219-221.
18. Erbay A, Colpan A, Bodur H, Cevik MA, Samore MH, Ergonul O. Evaluation of antibiotic use in a hospital with an antibiotic restriction policy. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:308-312.
19. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1152-1156.
20. Luvira V. Overview of antibiotic resistance. *Songklanagarind Med J* 2006;24(5):454-458. (in Thai).
21. McGowan JE. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983;5:1033-1048.
22. Puttlerpong C. MDR *Pseudomonas aeruginosa* and MDR *Acinetobacter baumannii*. In: Santimaleeworakul W, Puttlerpong C, Jangkong N, Montakantikul P, eds. Pharmacist Handbook: Appropriate antimicrobial drug use. Vol 1. Bangkok. The People Co., Ltd, 2013: pp.41-86. (in Thai)
23. Santimaleeworakul W, Pattharachayakul S, Wongpoowarak P. Infection and the mechanisms of drug resistance in bacteria *Acinetobacter baumannii*. *TBPS* 2009;4(3):161-174. (in Thai).
24. Vattanavanit V, Chayakul P. Acinetobacter Infections in the Intensive Care Unit. *Songkla Med J* 2013;31(2):91-100.
25. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 1):s11-s23.
26. Rattanaumpawan P. Antimicrobial stewardship program. In: Santimaleeworakul W, Puttlerpong C, Jangkong N, Montakantikul P, eds. Pharmacist Handbook: Appropriate antimicrobial drug use. Vol 1. Bangkok. The People Co., Ltd, 2013: pp.337-343. (in Thai)

Editorial note  
 Manuscript received in original form on Mar 1, 2015;  
 accepted in final form on May 27, 2015