

การจัดทำแนวทางการใช้ยา cefoperazone/sulbactam ในโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

นิตยา ภาพสมุทรา*, ปริญญา จันทน์บรรเจ็ด, กนกกช บุศย์น้ำเพชร, วราภรณ์ ภูมิภักดิ์ และ จิราพร คำแก้ว

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

* Corresponding author: jumjajo@gmail.com

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาลักษณะการสั่งใช้ยา cefoperazone/sulbactam (cef/sul) และจัดทำแนวทางการใช้ยา cef/sul **วิธีการศึกษา:** เป็นส่วนหนึ่งของการวิจัยและพัฒนา (R&D) ระบบยาในโรงพยาบาล โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยใน ระหว่าง 1 มกราคม ถึง 31 มีนาคม 2550 แล้วนำข้อมูลมาวิเคราะห์สรุปปัญหาและสร้างแนวทางการใช้ยา **ผลการศึกษา:** จากผู้ป่วยในที่ใช้ยา cef/sul จำนวน 115 ราย ส่วนมากสั่งจ่ายโดยแพทย์อายุรกรรม (72 ราย, ร้อยละ 63) เป็นการให้ยาแบบคาดการณ์ล่วงหน้า (empiric) (79 ราย, ร้อยละ 69) โดยมีการใช้ยาฆ่าเชื้ออื่นมาก่อน (87 ราย, ร้อยละ 73) เป็นผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลนานกว่า 5 วัน (99 ราย, ร้อยละ 86) ส่วนใหญ่สั่งใช้ใน pneumonia (47 ราย, ร้อยละ 40) โดยเชื้อก่อโรคเป็นเชื้อรุนแรง (62 ราย, ร้อยละ 54) ขนาดยาที่ใช้เป็นขนาดสำหรับรักษาการติดเชื้อทั่วไปไม่ใช่สำหรับการติดเชื้อรุนแรง (100 ราย, ร้อยละ 87) ส่วนมากผลการรักษาดีขึ้น (58 ราย, ร้อยละ 50) และพบผลไม่พึงประสงค์ 4 ราย (ร้อยละ 3.5) โดยพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำ 1 ราย (ร้อยละ 0.8) ในการสร้างแนวทางการใช้ยาจึงได้เน้นเกณฑ์พิจารณาที่ละเอียดสำหรับการใช้ยาแบบคาดการณ์ล่วงหน้า โดยกำหนดให้ใช้ในรายที่สงสัยจะติดเชื้อในโรงพยาบาลและมีการตรวจยืนยันเชื้อ ถ้าเชื่อมีความไวต่อยาอื่นด้วยให้ใช้แนวทาง step-down therapy แนะนำให้ใช้ขนาดยาสำหรับการติดเชื้อรุนแรงประมาณ 7 - 14 วัน ให้ตรวจติดตามการทำงานของตับและไต และให้วิตามินเคเพื่อป้องกันผลไม่พึงประสงค์ต่อเกล็ดเลือด **สรุป:** พบการสั่งใช้ยา cefoperazone/sulbactam ในผู้ป่วยที่ไม่รุนแรง ไม่ส่งเพาะเชื้อและไม่พบเชื้อ และใช้ขนาดการรักษาที่ไม่เหมาะสม จึงจัดทำแนวทางการใช้ยาเพื่อแก้ปัญหาเหล่านี้ และควรรณรงค์การใช้ยาตามแนวทางที่สร้างขึ้นอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุผล เพิ่มประสิทธิภาพการรักษา ลดปัญหาเชื้อดื้อยาและค่าใช้จ่ายที่ไม่จำเป็น

คำสำคัญ: แนวทางการใช้ยา, cefoperazone/sulbactam

ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2553;5(2):107-113[§]

บทนำ

การดื้อยาด้านจุลชีพเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลก โดยมีผลกระทบต่อการรักษาและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อ อีกทั้งยังมีผลด้านภาระทางเศรษฐกิจด้วย โดยพบว่ามีการใช้ยาด้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสมในโรงพยาบาลบางแห่ง โดยเฉพาะการใช้ยาโดยไม่มีข้อบ่งชี้ ชนิดยาไม่ตรงกับเชื้อก่อโรค หรือใช้ขนาดยาไม่เหมาะสม¹⁻⁴

สำหรับประเทศไทย เชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่มีความรุนแรงมักจะเป็นเชื้อในกลุ่มแกรมลบ ได้แก่ ESBL-producing *K. pneumoniae*, ESBL-producing *E. coli*, MDR *P. aeruginosa* และ MDR *A. baumannii*⁵ การพบเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพเหล่านี้ในโรงพยาบาลส่งผลทั้งการเพิ่มค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลในการดูแลรักษาผู้ป่วย และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นการป้องกันหรือการลดอุบัติการณ์เชื้อดื้อยาจึงมีความสำคัญ⁶⁻⁹ ในการนี้ เภสัชกรโรงพยาบาลไม่เพียงแต่ต้องมืองค์ความรู้เกี่ยวกับขอบเขตการฆ่าเชื้อของยาด้านจุลชีพแต่ละชนิด (antimicrobial

spectrum) เท่านั้น หากยังต้องเข้าใจถึงการใช้ยาด้านจุลชีพให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด (antimicrobial optimization) ด้วย ซึ่งรวมถึงการเลือกชนิดยาด้านจุลชีพที่มีโอกาสเกิดการดื้อยาน้อยที่สุด การเลือกขนาดยา (dose) และระยะห่างในการให้ยา (dosing interval) ที่ทำให้มีระดับยาในเนื้อเยื่อที่ติดเชื้อสูง เพียงพอที่จะฆ่าเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่ได้ ลดโอกาสที่เชื้อจะพัฒนาไปเป็นเชื้อดื้อยา ลดระยะเวลาในการใช้ยา (duration) รวมถึงต้องมีกลยุทธ์ในการป้องกันหรือลดอัตราการดื้อยาลง โดยอ้างอิงตามหลักฐานทางวิชาการ

สำหรับโรงพยาบาลนพรัตนราชธานีมีการใช้ยาด้านจุลชีพเป็นจำนวนมาก พบว่าผลความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยา cefoperazone/sulbactam ลดลงอย่างรวดเร็ว โดยข้อมูลในปี 2546 ระบุว่าเชื้อ *A. baumannii* มีความไวต่อยา cefoperazone/sulbactam ร้อยละ 88 จากนั้นลดลงเป็นร้อยละ 48, 40 และ 32 ในปี 2548, 2549 และ 2550 ตามลำดับ⁶

ในการส่งเสริมการใช้ยาอย่างเหมาะสมนั้น คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด (Pharmacy and Therapeutic Commit-

[§] 15th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

tee) ควรจัดให้มีระบบติดตามการใช้ยาที่ดี เป็นไปตามมาตรฐานวิชาชีพและหลักฐานทางวิชาการ ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพื่อให้ทราบปัญหาที่อาจเกิดจากการสั่งใช้ยาในระบบเดิมที่ไม่มีการควบคุม โดยเฉพาะยาที่พบว่ามีปัญหาในการสั่งใช้ เช่น cefoperazone/sulbactam และนำปัญหาที่พบและแนวทางที่สอดคล้องมาจัดทำแนวทางการใช้ยาพร้อมประกาศและรณรงค์ให้มีการใช้ยาตามแนวทางที่จัดทำขึ้น เพื่อลดปัญหาเชื้อดื้อยา ลดค่าใช้จ่ายที่ไม่จำเป็นของโรงพยาบาล และเป็นการส่งเสริมกระบวนการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล (rational drug use) โดยการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์จำเพาะคือ เพื่อศึกษาลักษณะการสั่งใช้ยา cefoperazone/sulbactam และเพื่อจัดทำและประกาศใช้แนวทางการใช้ยา cefoperazone/sulbactam ที่ถูกต้องเหมาะสม

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงค้นคว้าพัฒนา (research and development) ใช้ระเบียบวิธีวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive study) โดยศึกษาลักษณะการสั่งใช้ยาจากข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) ของแฟ้มประวัติผู้ป่วยในที่ใช้ยา cefoperazone/sulbactam ช่วงวันที่ 1 มกราคม ถึง 31 มีนาคม 2550 โครงการวิจัยนี้ได้รับการรับรองด้านจริยธรรมจากโรงพยาบาลนพรัตนราชธานีแล้ว

ในกระบวนการศึกษา ผู้วิจัยได้ทบทวนวรรณกรรมเพื่อนำมาสร้างเครื่องมือ โดยศึกษาตามขั้นตอนดังนี้ ผู้วิจัยค้นหารายชื่อ เลขประจำตัวผู้ป่วย (hospital number) และเลขประจำตัวผู้ป่วยใน (admission number) ที่นอนโรงพยาบาลและมีการใช้ยา cefoperazone/sulbactam ในช่วงที่ศึกษาจากระบบคอมพิวเตอร์ จากนั้นศึกษาข้อมูลทั่วไป ข้อมูลรูปแบบการสั่งใช้ยา ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พร้อมทั้งผลการรักษาจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยใน และบันทึกข้อมูลลงในแบบประเมินการสั่งใช้ยาที่สร้างขึ้น โดยการสั่งใช้ยาแบบคาดการณ์ล่วงหน้า (empirical therapy) หมายถึง การสั่งใช้ยาเมื่อยังไม่มีผลการตรวจเชื้อจากห้องปฏิบัติการในขณะที่สั่งใช้ยา โดยแพทย์ใช้ประสบการณ์และข้อมูลระบาดวิทยาในการวินิจฉัยรักษาโรคติดเชื้อนั้น ๆ สำหรับการสั่งใช้ยาแบบจำเพาะที่รู้เชื้อแน่นอน (specific therapy) หมายถึง การสั่งใช้ยาภายหลังที่ทราบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่แสดงถึงการติดเชื้อภายใน 48 ชั่วโมงก่อนเริ่มสั่งใช้ยา

เมื่อวิเคราะห์และนำเสนอข้อมูลในรูปแบบความถี่และร้อยละแล้ว นำผลการศึกษามาสรุปปัญหาและเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น ๆ แล้วร่างแนวทางการใช้ยา cefoperazone/sulbactam จากนั้นเสนอร่างดังกล่าวให้ผู้เชี่ยวชาญและคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดให้เสนอข้อแนะนำ จากนั้นปรับปรุงแก้ไขตามข้อเสนอแนะ เพื่อให้เกิดความสะดวกแก่ผู้ปฏิบัติงานและส่งเสริมให้สามารถปฏิบัติตามได้อย่างเป็นระบบ เมื่อแนวทางดังกล่าวผ่านการอนุมัติของ

คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด ได้นำแนวทางการใช้ยา cefoperazone/sulbactam นี้ ไปใช้จริง โดยได้ประกาศและรณรงค์แนวทางการใช้ยา cefoperazone/sulbactam ให้ทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้องได้ทราบอย่างกว้างขวาง

ผลการศึกษาและอภิปรายผลการศึกษา

รูปแบบการสั่งใช้ยาจากการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง

จากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังช่วงวันที่ 1 มกราคม ถึง 31 มีนาคม 2550 พบผู้ป่วยใช้ยา cefoperazone/sulbactam จำนวน 115 ราย โดยเป็นการสั่งใช้ในแผนกอายุรกรรมมากที่สุด (ร้อยละ 63) โดยมีมากถึงสองในสาม (ร้อยละ 69) ที่เป็นการสั่งใช้แบบคาดการณ์ล่วงหน้า (empirical therapy) โดยมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ได้รับคำสั่งใช้ยาด้านจุลชีพชนิดอื่นมาก่อน (ร้อยละ 73) และผู้ป่วยส่วนมากมีวันนอนมากกว่า 5 วันก่อนได้รับการสั่งใช้ยา cefoperazone/sulbactam (ร้อยละ 86) (ตารางที่ 1)

สำหรับข้อบ่งใช้ พบว่าการสั่งใช้ยา cefoperazone/sulbactam เกือบครึ่งเป็นการสั่งใช้ใน pneumonia (47 ราย, ร้อยละ 40) รองลงมาคือ septicemia (17 ราย, ร้อยละ 18) และ surgical wound (12 ราย, ร้อยละ 11) และพบว่ามีข้อบ่งใช้มากกว่า 1 ข้อ ในผู้ป่วย 13 ราย (ร้อยละ 11) และไม่มีข้อบ่งใช้ใน 1 ราย (ตารางที่ 2) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของรวิวรรณ เพียรวิทยาพันธ์ และคณะ¹⁰ ซึ่งพบว่าการสั่งใช้ยาส่วนใหญ่สั่งใช้ในผู้ป่วย pneumonia รองลงมาคือ septicemia ซึ่งพบว่าภาวะทั้งสองมักเป็นสาเหตุทำให้เกิด sepsis ที่พบได้บ่อย

เกี่ยวกับรูปแบบการสั่งใช้นั้น พบว่าในแต่ละข้อบ่งใช้เป็นการสั่งใช้แบบคาดการณ์ล่วงหน้ามากกว่าแบบจำเพาะที่รู้เชื้อแน่นอน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการสั่งใช้สำหรับข้อบ่งใช้ surgical wound (ร้อยละ 11 และ 0 ตามลำดับ) (ตารางที่ 2)

เมื่อพิจารณาเชื้อที่เป็นสาเหตุ พบว่ามี 21 จาก 115 รายที่ไม่ได้ส่งตรวจเชื้อที่เป็นสาเหตุ (ร้อยละ 18) มีการใช้ยาแยกตามการส่งเพาะเชื้อและผลการทดสอบความไวดังตารางที่ 3 โดยใน 94 รายที่ส่งเพาะเชื้อ (ร้อยละ 82) พบเชื้อ 79 ราย (ร้อยละ 84) โดยเชื้อที่พบมากที่สุด คือ *A. baumannii* 19 ราย (ร้อยละ 17 ของผู้ป่วยทั้งหมด) และพบ *A. baumannii* และ/หรือร่วมกับ *P. aeruginosa* และ ESBL-producing *K. pneumoniae* / *E.coli* 19 ราย (ร้อยละ 17 ของผู้ป่วยทั้งหมด) และอีกส่วนหนึ่งเป็น *P. aeruginosa* 10 ราย (ร้อยละ 9 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ซึ่งมีรายงานพบว่าเชื้อทั้ง 3 นี้มักเป็นสาเหตุที่เป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) ซึ่งรวมทั้งในโรงพยาบาลนพรัตนราชธานีด้วย

เมื่อวิเคราะห์เชิงลึกด้านความไวต่อยาของเชื้อพบว่าในผู้ที่ติดเชื้อ *A. baumannii* 38 ราย มี 13 รายที่ไวต่อยา cefoperazone/

sulbactam ชนิดเดี่ยว และผู้ที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* 23 ราย พบว่า 1 รายดื้อยาทุกตัว ที่เหลือไวต่อยาหลายชนิด และผู้ที่ติดเชื้อ ESBL-producing *K. pneumoniae/E.coli* จำนวน 24 ราย มี 5 รายที่ไวต่อ imipenem และ meropenem เท่านั้น ที่เหลือ 19 รายไวต่อยาอื่น ๆ หลายตัว (ไม่แสดงรายละเอียดข้อมูล)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ใช้ยา cefoperazone/sulbactam (N = 115)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนราย (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	54 (47)
หญิง	61 (53)
อายุ	
ต่ำกว่า 12 ปี	2 (2)
12 – 60 ปี	52 (45)
มากกว่า 60 ปี	61 (53)
แผนกที่ส่งไข	
อายุรกรรม	72 (63)
ศัลยกรรม	41 (35)
เด็ก	2 (2)
รูปแบบการใช้ยา	
Empiric (คาดการณ์ล่วงหน้า)	79 (69)
Specific (ระบุเชื้อแน่นอน)	36 (31)
มีการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะอื่นมาก่อน	
ไม่มีการใช้	30 (26)
มีการใช้	85 (73)
การใช้ยาปฏิชีวนะอื่นร่วมด้วย	
ไม่มี	69 (60)
มี	46 (40)
จำนวนวันนอนก่อนเริ่มให้ยา	
มากกว่า 5 วัน	99 (86)
น้อยกว่า 5 วัน	16 (14)

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยตามรูปแบบการใช้ยา cefoperazone/sulbactam ในแต่ละข้อบ่งชี้

ข้อบ่งชี้	จำนวนรายผู้ป่วย (ร้อยละ) ตามรูปแบบการสั่งจ่ายยา		
	Empiric	Specific	รวม
Respiratory tract infection (pneumonia)	28 (24)	19 (16)	47 (40)
Septicemia	12 (10)	5 (4)	17 (18)
Urinary tract infection	3 (2)	4 (4)	7 (6)
Abdominal infection	6 (5)	4 (4)	10 (8)
Skin and soft tissue	8 (7)	0	8 (7)
Surgical wound	12 (11)	0	12 (11)
Pancytopenia	1 (1)	0	1 (1)
มีข้อบ่งชี้มากกว่า 1 ข้อ	9 (8)	4 (4)	13 (11)
รวม	79 (69)	36 (31)	115 (100)

ตารางที่ 3 การส่งเพาะเชื้อและชนิดเชื้อที่ตรวจพบ (N = 115)

การส่งเพาะเชื้อ	จำนวน (ร้อยละ)
ไม่ส่งเพาะเชื้อ	21 (18)
ส่งเพาะเชื้อ	94 (82)
- ไม่พบเชื้อ	15 (16)*
- พบเชื้อ	79 (84)*
• <i>A. baumannii</i>	19 (17)**
• <i>P. aeruginosa</i>	10 (9)**
• ESBL-producing <i>K. pneumoniae / E.coli</i>	14 (12)**
• <i>A. baumannii</i> และ/หรือ <i>P. aeruginosa</i> และ/หรือ ESBL-producing <i>K. pneumoniae / E. coli</i> ร่วมกัน	19 (17)**
• อื่น ๆ เช่น <i>Candida albican, E. coli, Streptococcus, Staphylococcus</i>	17 (14)**

* ร้อยละเทียบจากจำนวนที่ส่งเพาะเชื้อ (n = 94)

** ร้อยละจากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด

ในด้านขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้ยา cefoperazone/sulbactam จากผู้ป่วยทั้งหมด 115 ราย ซึ่งใน 2 รายที่เป็นผู้ป่วยเด็กนั้นมีการใช้ยาในขนาดยาสำหรับการติดเชื้อทั่วไปทั้ง 2 ราย (ตารางที่ 4) ส่วนในผู้ใหญ่พบว่ามีคนไข้ในขนาดยาสำหรับการติดเชื้อทั่วไป (1 – 2 กรัมของ cefoperazone ต่อวัน) (100 ราย หรือร้อยละ 87) มีเพียง 11 ราย (ร้อยละ 9) ที่ใช้ในขนาดยาสำหรับการติดเชื้อรุนแรง (3 – 6 กรัม/วัน) และพบว่ามีคนไข้ในขนาดต่ำกว่าขนาดการรักษาจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 2)

สำหรับระยะเวลาในการใช้ยาส่วนใหญ่ใช้น้อยกว่า 7 วัน (55 ราย หรือร้อยละ 48) (ตารางที่ 4) ที่เป็นเช่นนี้อาจเกิดจากผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการแยลง จึงต้องเปลี่ยนยาหรือเสียชีวิตก่อน 7 วัน ที่เหลือใช้เวลา 7 – 14 วัน (35 ราย หรือร้อยละ 30) และอีกส่วนหนึ่งใช้มากกว่า 14 วัน (25 ราย หรือร้อยละ 22) ซึ่งในรายที่ใช้ยาเกินกว่า 14 วัน อาจจำเป็นต้องมีการทบทวนว่าจำเป็นต้องใช้เกิน 14 วันหรือไม่

ตารางที่ 4 ขนาดและระยะเวลาใช้ยา cefoperazone/sulbactam

รูปแบบการสั่งจ่าย	ขนาดการรักษา*	จำนวนราย (ร้อยละ)
ขนาดยาในเด็ก		
การติดเชื้อทั่วไป	20 – 40 มก./กก./วัน	2 (2)
การติดเชื้อรุนแรง	80 มก./กก./วัน	0
ขนาดยาในผู้ใหญ่		
ขนาดต่ำกว่าขนาดรักษา	น้อยกว่า 1 กรัม/วัน	2 (2)
การติดเชื้อทั่วไป	1 – 2 กรัม/วัน	100 (87)
การติดเชื้อรุนแรง	3 – 6 กรัม/วัน	11 (9)
ระยะเวลาในการใช้ยา		
น้อยกว่า 7 วัน		55 (48)
7 – 14 วัน		35 (30)
มากกว่า 14 วัน		25 (22)

* ขนาดการรักษาเทียบตาม cefoperazone activity

เมื่อพิจารณาผลการรักษาจากผู้ป่วยทั้งหมด 115 ราย พบผู้ป่วยส่วนมากมีอาการและอาการแสดงดีขึ้น (58 ราย หรือร้อยละ 50.4) ตามด้วยผู้ป่วยที่อาการแยลงหรือเสียชีวิต (45 ราย หรือร้อยละ 39.2) และอีกจำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถประเมินได้ (12 ราย หรือร้อยละ 10.4) เนื่องจากหลายสาเหตุ ได้แก่ หยุดยาหรือใช้ยาในระยะสั้นไม่ถึง 3 วัน มีผลเพาะเชื้อแสดงว่าเชื้อที่สงสัยไม่ควรใช้ยานี้และมียาอื่นที่ไวกว่า ผู้ป่วยแพ้ยา และผลการทบทวนการใช้ยาพบว่าไม่จำเป็นต้องใช้ยานี้ เช่น กรณีก่อนหรือหลังการผ่าตัด

เมื่อพิจารณาผลการรักษาเฉพาะในผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรง 62 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรงได้รับยาในขนาดต่ำกว่าขนาดรักษาและไม่ตอบสนองต่อยา 1 ราย (ตารางที่ 5) ในบรรดาผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรงที่ได้รับยาในขนาดการติดเชื้อทั่วไป (1 – 2 กรัม/วัน) ซึ่งเป็นขนาดที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรงจำนวนทั้งสิ้น 52 ราย พบว่ามีการตอบสนองต่อยาดีเพียง 21 ราย (ร้อยละ 40) และผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรงและได้รับยาในขนาดการติดเชื้อรุนแรง (3 – 6 กรัม/วัน) ทั้งสิ้น 9 ราย พบว่ามีการตอบสนองต่อยาดี 5 ราย (ร้อยละ 56) แสดงว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรงที่ใช้ยาในขนาดของการติดเชื้อรุนแรงตามที่ระบุในเอกสารทางวิชาการได้ผลการรักษาที่ดีกว่า แม้ไม่ต่างกันมากนัก ซึ่งการให้ยาในขนาดที่เหมาะสมเป็นไปตามหลักการให้ยาเพื่อป้องกันการดื้อยาด้วย

ตารางที่ 5 แสดงผลการรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรง (N = 62)

ขนาดการใช้ยา (ของ cefoperazone)	จำนวนราย (ร้อยละ) ตามผลการรักษา		
	ประเมินไม่ได้	ตอบสนองไม่ดี	ตอบสนองดี
ต่ำกว่าขนาดการรักษา (<1 กรัม/วัน) (n = 1)	0	1 (100)	0
ขนาดการติดเชื้อทั่วไป (1 – 2 กรัม/วัน) (n = 52)	6 (12)	25 (48)	21 (40)
ขนาดการติดเชื้อรุนแรง (3 – 6 กรัม/วัน) (n = 9)	1 (11)	3 (33)	5 (56)

ผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

จากผู้ป่วยทั้งหมด 115 ราย พบการเกิดผลไม่พึงประสงค์จากยา 4 ราย (ร้อยละ 3.5) โดยเกิดผื่นแพ้ยา 3 ราย (ร้อยละ 2.7) และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ 1 ราย (ร้อยละ 0.8) ทั้งนี้มีผู้ป่วยได้รับวิตามินเคเพื่อป้องกันการเกิดเกล็ดเลือดต่ำ 12 ราย (ร้อยละ 10.4) พบว่าผลไม่พึงประสงค์จากยาที่รุนแรง คือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ที่พบในผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 0.8) นั้นใกล้เคียงกับการศึกษาของรวิวรรณ เพียรวิทยาพันธ์ ซึ่งพบร้อยละ 1.3¹⁰

การสร้างแนวทางการใช้ยา cefoperazone / sulbactam

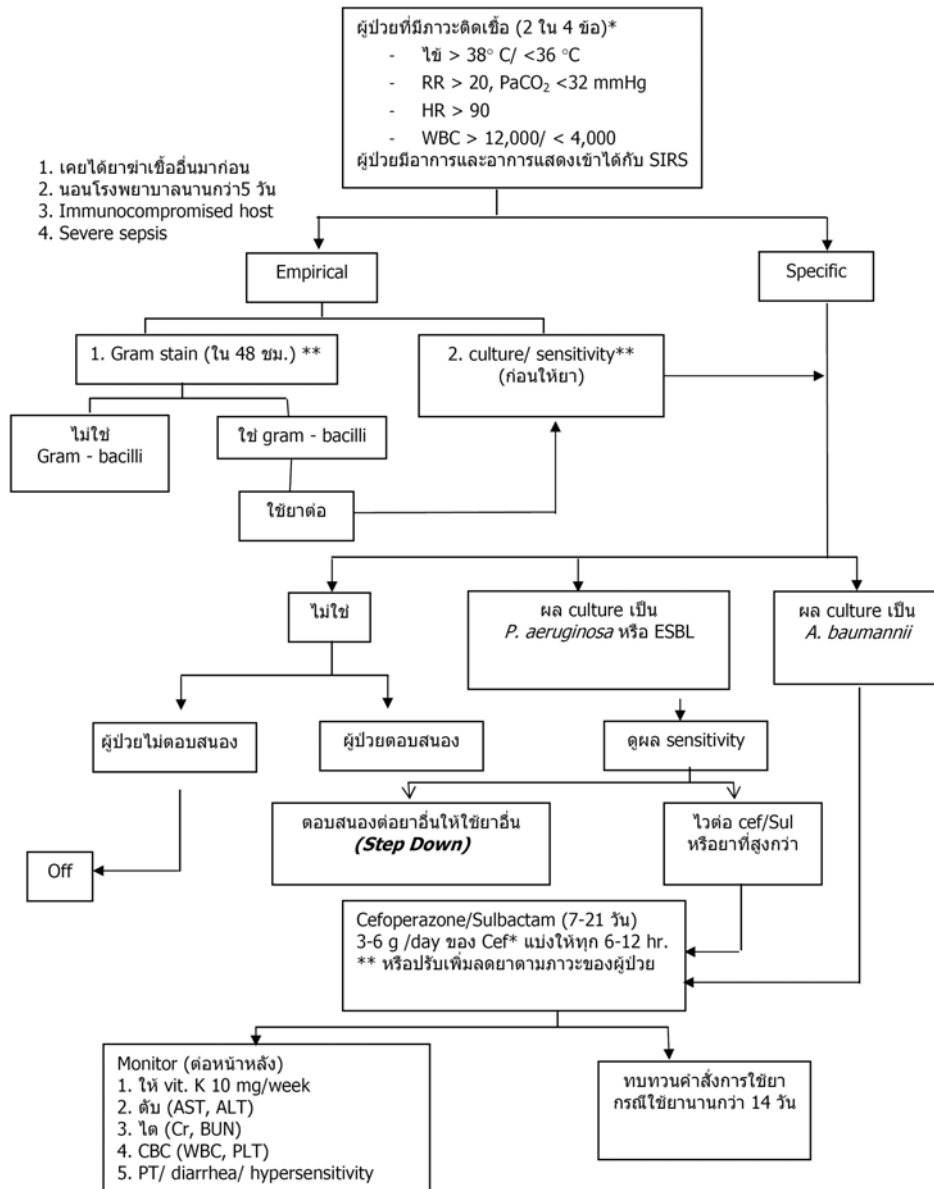
จากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจะเห็นว่าส่วนใหญ่มีการใช้ยาแบบคาดการณ์ล่วงหน้า (empiric treatment) ดังนั้นการจัดทำแนวทางการใช้ยา cefoperazone/sulbactam จึงให้ความสำคัญในรายละเอียดของแนวทางในส่วนนี้เป็นพิเศษ (รูปที่ 1) โดยเน้นว่าเมื่อให้ยาแบบคาดการณ์ล่วงหน้าควรให้ได้ผลการรักษาที่ดี เลือกยาได้ตรงกับเชื้อก่อโรค ป้องกันการดื้อยา และพยายามลดการใช้ยาในกรณีที่สงสัยเชื้อก่อโรคไม่ใช่เชื้อรุนแรง โดยกำหนดเกณฑ์เบื้องต้นในการให้ยาในผู้ที่มีความเสี่ยงจะติดเชื้อรุนแรง อย่างเช่น การติดเชื้อในโรงพยาบาล ได้แก่ เชื้อกลุ่ม gram negative bacilli, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* และ ESBL-producing *K. pneumoniae*/*E.coli* เช่น ผู้ที่เคยได้รับยาต้านจุลชีพอื่นมาก่อน ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลนานกว่า 5 วัน หรือเป็น immunocompromised host ส่วนในแง่การตรวจยืนยัน ควรต้องตรวจ gram stain เพื่อยืนยันเบื้องต้นประเภทเชื้อที่เป็น และต้องตรวจระบุชนิดและความไวของเชื้อ (culture/sensitivity) หากเชื้อก่อโรคไม่ใช่เชื้อที่สงสัยหรือมีความไวต่อยาอื่นด้วย ควรพยายามหยุดยาให้เร็วที่สุดเพื่อป้องกันการดื้อยาหรือเปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่นที่เชื่อมีความไว และเป็นกลุ่มยาที่สอดคล้องตามหลัก step-down therapy

ส่วนในด้านขนาดยา เนื่องจากเป็นแนวทางการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรง ดังนั้นขนาดการรักษาจึงแนะนำให้ใช้ในขนาดการรักษาสำหรับผู้ติดเชื้อรุนแรง และลดระยะเวลาการให้ยาลง กล่าวคือ ให้ขนาดสูงถึง 3 – 6 กรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 – 12 ชั่วโมง โดยปรับลดได้ตามสภาวะของผู้ป่วย ส่วนระยะเวลาที่ให้ประมาณ 7 – 14 วัน ดังนั้นหากมีการใช้ยานานเกินกว่า 14 วัน ต้องทบทวนคำสั่งการใช้ยา ส่วนการเฝ้าระวังผลไม่พึงประสงค์จากยา เนื่องจากโครงสร้างของยาสามารถทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้ โดยเฉพาะในแนวทางการใช้ยานี้ซึ่งแนะนำให้ใช้ขนาดสูง จึงแนะนำให้ต้องให้วิตามินเค ขนาด 10 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในผู้ป่วยทุกราย

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยพัฒนาที่ไร้ระเบียบวิจัยเชิงพรรณนา โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะการสั่งใช้ยา cefoperazone/sulbactam และนำผลการศึกษาที่ได้มาสร้างแนวทางการใช้ยาที่เหมาะสม โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยในช่วงเดือนมกราคม ถึงมีนาคม 2550 โดยพบว่าในผู้ป่วย 115 ราย ส่วนมากมีการใช้ยา cefoperazone / sulbactam ในผู้ใหญ่ โดย

แนวทางการใช้ยา cefoperazone/sulbactam



* หากผู้ป่วยไม่แสดงอาการติดเชื้อแต่จำเป็นต้องให้ยาป้องกันการเกิดผลเสียที่รุนแรง เช่น มี colonization พบ *A. baumannii* ให้ใช้ยาได้ตามการวินิจฉัยและขนาดการให้ยาที่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญระบุ
 ** หากมีปัญหาไม่สามารถเก็บ specimen ได้ ให้พิจารณาข้ามขั้นตอนนี้ได้ ทั้งนี้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์
 *** ยาในรพ. มี 2 รายการ คือ cefoperazone 500 mg + sulbactam 500 mg และ cefoperazone 1 gm + sulbactam 500 mg สามารถใช้ยาได้ทั้ง 2 รายการ โดยคำนวณเทียบยา cefoperazone เป็นหลัก และหากมีภาวะของโรคตับให้ปรับลดขนาดยา cefoperazone และโรคไตให้ปรับลดขนาด sulbactam ตามแนวทางด้านล่าง

รูปที่ 1 แนวทางการใช้ยา cefoperazone/sulbactam โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

แผนกอายุรกรรม เป็นการให้ยาแบบคาดการณ์ล่วงหน้า (empiric treatment) ในผู้ป่วย pneumonia และ septicemia โดยเชื้อก่อโรคประมาณครึ่งหนึ่งเป็นเชื้อที่รุนแรง เช่น การติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) เช่น เชื้อ *A. baumannii*, *P. aeruginosa* และ ESBL-producing *K. pneumoniae* / *E. coli* ส่วนที่เหลือมี

การสั่งใช้ในผู้ที่ติดเชื้อไม่รุนแรง และไม่ส่งเพาะเชื้อ และสำหรับผลการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อ *A. baumannii* ประมาณ 1 ใน 3 คือ ยาทุกชนิด และไวต่อ cefoperazone / sulbactam เท่านั้น สำหรับ *P. aeruginosa* และ ESBL-producing *K. pneumoniae* / *E. coli* มีความไวต่อยาอื่นอีกหลายตัว ขนาดการใช้ยาส่วนมากใช้

ในขนาดการรักษาทั่วไป แม้แต่ในกลุ่มที่ติดเชื้อรุนแรงจึงพบว่าผู้ป่วยเกือบครึ่งมีอาการแยลงหรือเสียชีวิต ส่วนข้อมูลด้านผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา พบการเกิดผื่นแพ้ยา ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และให้วิตามินเคเพื่อป้องกันผลไม่พึงประสงค์บ้าง

สำหรับส่วนการสร้างแนวทางการใช้ยา cefoperazone / sulbactam พบว่าต้องเน้นแนวทางการให้ยาแบบคาดการณ์ล่วงหน้า สำหรับการให้ยาในผู้ที่เสี่ยงติดเชื้อรุนแรง อย่างเช่นการติดเชื้อในโรงพยาบาล และควรต้องตรวจ gram stain เพื่อยืนยันเบื้องต้นประเภทของเชื้อสาเหตุ และต้องตรวจระบุชนิดและความไวของเชื้อ หากพบว่าไม่ใช่เชื้อที่สงสัยหรือมีความไวต่อยาอื่นด้วย ต้องหยุดยาให้เร็วที่สุดหรือเปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่นที่มีความไวตามหลัก step-down therapy สำหรับขนาดยาให้เน้นการใช้ในขนาดรักษาสำหรับผู้ติดเชื้อรุนแรง และลดระยะเวลาการให้ยาลง และต้องทบทวนการสั่งใช้ยาหากใช้นานเกิน 14 วัน เนื่องจากยาทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้โดยเฉพาะการใช้ในขนาดสูง จึงควรให้วิตามินเคขนาด 10 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ในผู้ป่วยทุกราย

ผลการศึกษานี้มีข้อเสนอแนะดังต่อไปนี้ เพื่อให้แนวทางการใช้ยาที่สร้างขึ้นมีประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย องค์กร และผู้ปฏิบัติงาน ควรทดลองใช้แนวทางและปรับปรุงแก้ไข ตามข้อเสนอแนะ และเพื่อประเมินผลแนวทางที่สร้างขึ้นควรศึกษาเปรียบเทียบลักษณะการใช้ยากับก่อนและหลังการใช้แนวทางที่จัดทำขึ้น นำผลที่ได้มาพัฒนาแนวทางและการดำเนินประเมินการใช้ยาต่อไป สำหรับการศึกษาลักษณะการสั่งใช้ยานั้น ควรเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective) จะทำให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนสมบูรณ์มากกว่า และสามารถแก้ไขปัญหาในการใช้ยาที่ไม่เป็นไปตามแนวทาง โดยการปรึกษากับทีมผู้ร่วมดูแลผู้ป่วยได้ทันที และท้ายที่สุด ข้อจำกัดอย่างน้อยประการหนึ่งของการศึกษานี้ คือการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนอาจทำให้ไม่ทราบเหตุผลที่แท้จริงในการสั่งใช้ยาของแพทย์ หากระบบการบันทึกเวชระเบียนไม่สมบูรณ์เพียงพอ

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ นายแพทย์สวัสดิ์ เถกิงเดช และผู้บริหารโรงพยาบาลนพรัตนราชธานีทุกท่านที่อนุญาติเงินอุดหนุนการวิจัย ขอพระคุณเภสัชกรหญิงนวลจันทร์ เทพสุภรังษิกุล หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรมที่สนับสนุนและเป็นกำลังใจแก่คณะผู้วิจัย ขอขอบคุณแพทย์หญิงผุสดี ธรรมานวัตร นักสถิติและเจ้าหน้าที่ที่กลุ่มงาน

สนับสนุนวิชาการที่ให้ความช่วยเหลือ และท้ายที่สุดขอขอบคุณแพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี และคณะแพทย์ในกลุ่มงานอายุรศาสตร์และกลุ่มงานตลยศาสตร์ ที่ช่วยตรวจทานและให้ข้อเสนอแนะในการจัดทำแนวทางการใช้ยานี้

เอกสารอ้างอิง

1. คณะกรรมการโครงการศึกษาวิเคราะห์ระบบยาของประเทศไทย. ระบบยาของประเทศไทย (Thai drug system): ภาพรวมระบบยาในประเทศไทย. กรุงเทพมหานคร. โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2545.
2. ผ่องศรี กัลยานสูตร. การศึกษาเบื้องต้นของรูปแบบการสั่งใช้ยาด้านจุลชีพ ในโรงพยาบาลชยันนาท. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2539;5(3): 546-552.
3. รุ่งทิวา หมั่นปา, เจริญ ตรีศักดิ์, ชุตติมา อรรถสิทธิ์ และคณะ. พรมแดนแห่งความรู้: หนึ่งทศวรรษของการประเมินการใช้ยาในโรงพยาบาล. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2547;13(2):277-290.
4. สุกัญญา พิทักษ์ศิริพรรณ, สายสุณี ยิ่งเสรี, สิทธิชัย อำนวยศิริสุข. กลยุทธ์เพื่อชะลอและควบคุมการดื้อยาด้านจุลชีพของโรงพยาบาลลำปาง. *ลำปางเวชสาร* 2546;23(1):1-25.
5. ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งชาติ กระทรวงสาธารณสุข. 2548.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Campaign to prevent antimicrobial resistance in healthcare settings. (Accessed on Sep. 15, 2007, at <http://www.cdc.gov.drugresistance/healthcare/overview.htm>)
7. Department of Essential Drugs and Medicine Policy, World Health Organization. WHO workshop on the containment of antimicrobial resistance in Europe. Germany. Meeting report. Wernigerode . 26 – 27 February 2004.
8. Chaiwarith R, Mahathanaphak S, Boonchoo M, Supparatpinya K, Sirisanthana T. Pandrug resistant *Acinetobacter baumannii* at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2005;22:1-8.
9. Nopparat Rajathanee Hospital . Clinical Microbiology Laboratory Report 2005-2007. Bangkok.
10. รวีวรรณ เพียรวิทยาพันธ์, วนิดา เตชวาทัน, วาทีณี เพชรอุดมสุข. การประเมินการใช้ยาฉีด cefoperazone/ sulbactam ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี. *วารสารกุมารเวชสารก้าวหน้า* 2549;13(3):207-214.

Development of a Guideline of Cefoperazone/Sulbactam Use in Nopparat Rajathanee Hospital

Nittaya Papsamoot*, Parinda Chanbancherd, Kanokkoj Budnampet, Waraporn Pumapirat and Jiraporn Kumkaew

Department of Pharmacy, Nopparat Rajathanee Hospital

* Corresponding author: jumjajo@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To identify prescribing pattern of cefoperazone/sulbactam (cef/sul) and develop an official prescribing guideline for the drug. **Method:** This study was a part of research and development of Nopparat Rajathanee hospital. We used retrospective drug utilization review to analyze cef/sul use pattern from inpatient charts from 1 January 2007 to 31 March 2007, and developing a guideline of cefo/sul use accordingly. **Results:** From the charts review, cel/sul was prescribed in 115 inpatients. Most cef/sul uses were prescribed by internists (72 patients or 63%), for empirical therapy (69%), and prescribed after prior use of other antimicrobials (73%). Of 115 inpatients with cef/sul prescriptions, 86% were hospitalized more than 5 days, 40% were prescribed for pneumonia, 54% had serious pathogens, 87% were prescribed for non-serious infections, and 50% had clinical improvement. Adverse drug events were found in 4 patients (3.5%) including 1 case with thrombocytopenia (0.8%). Based on retrospective review, rationale of cef/sul empirical prescribing was emphasized in guideline development. The guideline suggested the use for the suspected nosocomial infections and the confirmed cases, and the use of stepped-down approach when the pathogens were susceptible to other drugs according to susceptibility test. Dose of cef/sul should be the one for serious infection and duration of use should be 7 – 14 days. Liver and kidney functions should be monitored and vitamin K supplement was needed to prevent the adverse event on platelet. **Conclusion:** Cefoperazone/sulbactam was prescribed for cases with non-serious infection, no susceptibility test, and inappropriate dose. The guideline was developed to encourage rational prescribing pattern. After guideline implementation, persistent effort should be put to facilitate rational prescribing process to achieve effective antibiotic use, reduced drug-resistance and limited unnecessary expenditure.

Keywords: guideline, cefoperazone/sulbactam, drug use review

Thai Pharm Health Sci J 2010;5(2):107-113