ผลของโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยหนักศัลยกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

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

นิพนธ์ต้นฉบับ **Original Article**

วรวรรณ ปลิโพธ[1]*, กวีศักดิ์ จิตตวัฒนรัตน์[2], ชิดชนก เรือนก้อน[1] และ อรุณรัตน์ ลักษณ์ศิริ[1]

[1] ภาควิชาบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200
[2] ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200

* **ติดต่อผู้นิพนธ์:** bc.vorawan@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2558;10(2):59-66

Vorawan Phaliphot[1]*, Kaweesak Chittawattanarat[2], Chidchanok Ruengorn[1] and Aroonrut Lucksiri[1]

[1] Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy Chiang Mai University, Muang, Chiang Mai, 50200 Thailand
[2] 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

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินผลของโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะในด้านการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) โดยเปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้โปรแกรมฯ วัตถุประสงค์รองเพื่อประเมินผลโปรแกรมฯ ในด้านอัตราการเสียชีวิต ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ และมูลค่ายาปฏิชีวนะที่ใช้ ก่อนและหลังการใช้โปรแกรมฯ **วิธีการศึกษา:** ศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยหนักศัลยกรรมของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ในปี 2551 (ก่อนใช้โปรแกรมฯ) และ 2552 - 2554 (หลังใช้โปรแกรมฯ) **ผลการศึกษา:** พบการเพิ่มขึ้นของอัตราเชื้อ *A. baumanii* และ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่ควบคุมหลังการใช้โปรแกรมฯ เฉพาะเชื้อ *A. baumanii* ที่ดื้อต่อยา meropenem และ cefoperazone-sulbactam (P = 0.042 และ 0.018 ตามลำดับ) และอัตราของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem (P = 0.011) ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม พบการดื้อของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อยา cefoperazone-sulbactam ที่ลดลง (P = 0.375) พบว่าอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกันหลังการใช้โปรแกรมฯ ผลด้านปริมาณการใช้ยาในรูป defined daily dose ต่อ 1000 ประชากร-วัน และมูลค่ายาปฏิชีวนะควบคุมทั้งหมด พบว่ามีค่าลดลงจากก่อนการเริ่มใช้โปรแกรมฯ ร้อยละ 13.3 และร้อยละ 25.9 ตามลำดับ **สรุป:** โปรแกรมการควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะโดยใช้กลยุทธ์ผู้เชี่ยวชาญโรคติดเชื้อยังไม่สามารถลดอัตราเชื้อดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่ควบคุม แต่ประสบความสำเร็จในแง่ของการลดลงของปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ เป็นผลให้สามารถลดภาระค่าใช้จ่ายด้านยาปฏิชีวนะตามไปด้วย โดยไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต

คำสำคัญ: โปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะ, การดื้อต่อยาปฏิชีวนะ, ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ, มูลค่ายาปฏิชีวนะ

Abstract

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.

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

บทนำ

ยาปฏิชีวนะเป็นยาที่มีการสั่งใช้บ่อยและมีการใช้อย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศกำลังพัฒนา ซึ่งพบปัญหาเชื้อดื้อต่อยาปฏิชีวนะเป็นผลทำให้จำนวนวันนอนโรงพยาบาล อัตราการเกิดภาวะทุพพลภาพ และอัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้น นอกจากนี้อาจเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงก่อให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา รวมทั้งภาระค่าใช้จ่ายในการรักษาที่เพิ่มขึ้น[1-3] สำหรับสถานการณ์การดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียในประเทศไทย[4]นั้น พบเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยาหลายขนาน ร้อยละ 13 ในขณะที่พบเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อต่อยาหลายชนิดสูงถึงร้อยละ 55 และแม้แต่ยาที่เคยรักษาภาวะติดเชื้อดังกล่าวได้ดีในอดีต เช่น ยากลุ่ม carbapenems ซึ่งในปี 2543 พบเชื้อที่ดื้อต่อยา imipenem เพียงร้อยละ 1-2 และเพิ่มเป็นร้อยละ 64 ในปี 2554 โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ *A. baumannii* ที่พบในผู้ป่วยหอวิกฤตมีการดื้อต่อยา imipenem สูงถึงร้อยละ 85 ข้อมูลจากหน่วยจุลชีววิทยา โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่[5] ในปี พ.ศ. 2549 ถึง พ.ศ. 2550 พบรายงานการดื้อยากลุ่ม

carbapenems ของเชื้อ *A. baumannii* สูงถึงร้อยละ 60-70 นอกจากนี้ยังพบการดื้อยากลุ่ม carbapenems ของเชื้อ *P. aeruginosa* ร้อยละ 30 และจากข้อมูลการสั่งซื้อยาปฏิชีวนะต้นแบบที่มีราคาแพงของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ในปี พ.ศ. 2550 และปี พ.ศ. 2551 พบว่ามีมูลค่าเฉลี่ยสูงถึง 60 - 70 ล้านบาทต่อปี คิดเป็นร้อยละ 50 ของมูลค่าการสั่งซื้อยาปฏิชีวนะทั้งหมดของโรงพยาบาล เนื่องจากโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่เป็นโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์ มีแพทย์ผลัดเปลี่ยนหมุนเวียนเข้าออกบ่อย และจากการทบทวนข้อบ่งใช้ของยาปฏิชีวนะพบการสั่งใช้ยาที่ไม่สมเหตุสมผล ได้แก่ การสั่งใช้ยา meropenem ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อปอดอักเสบในโรงพยาบาล จากเชื้อ *P. aeruginosa* ซึ่งควรพิจารณาสั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์แคบกว่าก่อนเช่น ยา piperacillin-tazobactam เป็นต้น ซึ่งอาจส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของร้อยละการดื้อต่อยาปฏิชีวนะ ทางคณะกรรมการควบคุมการติดเชื้อโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ได้เล็งเห็นความสำคัญของปัญหาดังกล่าว จึงได้พัฒนาโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะโดยผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ (Antibiotic restriction program by an infectious disease specialist; IDS) ขึ้น โดยเริ่มใช้โปรแกรมดังกล่าวตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 เป็นต้นมา

เนื่องจากมีรายงานพบว่ายุทธวิธีจัดการการดื้อยาปฏิชีวนะโดยการให้ IDS เป็นผู้อนุมัติการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุมเป็นกลยุทธ์ที่มีประสิทธิภาพสูงสุด[6,7] การศึกษาส่วนใหญ่ได้แบ่งกลุ่มของยาปฏิชีวนะเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้ ยาปฏิชีวนะกลุ่มแรก เป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์แคบแต่เริ่มมีปัญหาการดื้อยา โดยยากลุ่มนี้สามารถถูกสั่งจ่ายได้โดยแพทย์ทั่วไปภายใน 72 ชั่วโมง หลังจากนั้นต้องปรึกษา IDS ในการพิจารณาสั่งใช้ต่อไป ส่วนยาปฏิชีวนะกลุ่มที่สองเป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง การสั่งจ่ายยากลุ่มนี้ทำโดย IDS เท่านั้น[8-10] โดยการศึกษาส่วนใหญ่มักจะทำในหอพาเผู้ป่วยหนัก[11,12] แต่ในรายละเอียดของกระบวนการอาจมีความแตกต่างกันบางจุด เช่น การศึกษาของ Shahla และคณะ[11] อนุญาตให้แพทย์ทั่วไปสามารถสั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุมได้ภายใน 72 ชั่วโมง หลังจากนั้นเภสัชกรที่ประจำหอผู้ป่วยวิกฤตจะแจ้งเตือนแพทย์ที่ประจำหอผู้ป่วยวิกฤตให้ปรึกษาทีมสหสาขา (ประกอบด้วยแพทย์ที่ให้การดูแลผู้ป่วยในหอผู้ป่วยหนัก, IDS, นักจุลชีววิทยา และศัลยแพทย์) ที่ควบคุมการใช้ยาดังกล่าว กรณีที่ทีมสหสาขาพิจารณาให้ใช้ยาดังกล่าวต่อจะยืนยันการใช้ผ่านทางโทรศัพท์ แต่ถ้าลงความเห็นว่าไม่สมควรใช้ต่อ ยาปฏิชีวนะดังกล่าวจะถูกหยุดใช้โดยอัตโนมัติ เป็นต้น

จากข้อมูลข้างต้นจึงเป็นที่มาของการศึกษาเพื่อประเมินผลของโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ (โปรแกรมฯ) โดยทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยหนักศัลยกรรม เนื่องจากพบอัตราการติดเชื้อในโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยหนักสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยสามัญ[13,14] อีกทั้งยังพบการใช้ยาไม่สมเหตุสมผลในหอผู้ป่วยศัลยกรรมสูงกว่าหอผู้ป่วยอายุรกรรม[8] การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อประเมินผลของโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะในด้านการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) โดยเปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้โปรแกรมฯ โดยมีวัตถุประสงค์รองเพื่อประเมินผลของโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะในด้านอัตราการเสียชีวิต ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ และมูลค่ายาปฏิชีวนะที่ใช้ เปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้โปรแกรมฯ

วิธีการศึกษา

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

ประชากรที่ศึกษาคือ ผู้ป่วยหนักศัลยกรรมของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ กลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยหนักศัลยกรรมของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2551 ถึง 31 ธันวาคม 2554 เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาคือ ผู้ป่วยหนักศัลยกรรมที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรมทั่วไป กึ่งวิกฤตศัลยกรรม 1 และ กึ่งวิกฤตศัลยกรรม 2 ที่มีอายุมากกว่าเท่ากับ 18 ปี มีการติดเชื้อที่เกิดในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ (nosocomial infection) และมีบันทึกข้อมูลผู้ป่วยครบถ้วน เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษาคือ ผู้ป่วยที่ถูกส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น

การติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) หมายถึง การติดเชื้อที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่เท่านั้น ทำการศึกษาเฉพาะเชื้อ *A. baumanii* และเชื้อ *P. aeruginosa* โดยดูการดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่ควบคุม 5 ชนิด ได้แก่ colistin, imipenem, meropenem, piperacillin-tazobactam และ cefoperazone-sulbactam

สำหรับผลการศึกษาด้านปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ และมูลค่ายาปฏิชีวนะนั้น เนื่องจากไม่ได้เป็นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษาผู้วิจัยจึงไม่ได้เก็บข้อมูลของผู้ป่วยเฉพาะราย แต่เก็บข้อมูลจากรายงานของโรงพยาบาล เพียงเพื่อแสดงให้เห็นผลในภาพรวมของข้อมูลในผู้ป่วยหนักศัลยกรรมของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ในช่วงที่ทำการศึกษาเท่านั้น โดยใช้ข้อมูลผู้ป่วยหนักศัลยกรรมทั้งหมดที่ได้รับยาปฏิชีวนะที่ควบคุม 5 ชนิด จำนวน 719 คน เป็นผู้ป่วยก่อนโปรแกรมฯ จำนวน 179 คน และหลังโปรแกรมฯ จำนวน 540 คน

โปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ประกอบด้วยกระบวนการดังนี้ 1) การให้ความรู้โดยจัดอบรมให้ความรู้แก่บุคลากรการแพทย์โดย IDS ปีละ 1 ครั้ง ในด้านสถานการณ์และปัญหาของเชื้อดื้อต่อยาปฏิชีวนะของโรงพยาบาล รวมถึงหลักการและเหตุผลของการจัดให้มีการดำเนินโครงการพัฒนาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการสั่งยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาล ตามด้วย 2) ขั้นตอนการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะ ซึ่งแบ่งเป็น 3 กรณี คือ 2.1) แพทย์ประจำบ้านและแพทย์ใช้ทุนของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ สามารถสั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุมให้กับผู้ป่วยได้เฉพาะในการสั่งใช้ยาภายใน 72 ชั่วโมงแรก หลังจากนั้นระบบคอมพิวเตอร์จะไม่อนุญาตให้มีการสั่งใช้ยาดังกล่าวต่อ 2.2) กรณีที่แพทย์มีความประสงค์จะสั่งใช้ยาปฏิชีวนะดังกล่าวต่อ ต้องทำการส่งแบบฟอร์มอิเล็กทรอนิกส์ขออนุมัติการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุมจาก IDS ซึ่งจะมีข้อมูลของผู้ป่วยเพื่อประกอบการพิจารณา ได้แก่ ไข้ จำนวนเม็ดเลือดขาว ฟิล์มเอกซเรย์ ประเภทสารคัดหลั่งหรือสิ่งส่งตรวจ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น gram stain ผลเพาะเชื้อ ผลความไวของเชื้อต่อยาด้านจุลชีพ เป็นต้น และท้ายสุด 2.3) กรณีที่ IDS พิจารณาเห็นว่าเหมาะสม จะสั่งใช้ยาปฏิชีวนะให้ผู้ป่วยจนครบระยะเวลาของการรักษา แต่กรณีที่ IDSพิจารณาเห็นว่าไม่เหมาะสม จะหยุดการใช้ยาปฏิชีวนะดังกล่าวหรือเปลี่ยนยา สำหรับขั้นตอนสุดท้าย คือ 3) การจัดให้มีโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะที่ดำเนินการควบคู่ไปกับระเบียบปฏิบัติการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาลของหน่วยติดเชื้อ ซึ่งปฏิบัติมาอย่างต่อเนื่อง

ในการดำเนินงานโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่นั้น รายงานการดื้อต่อยาปฏิชีวนะเป็นร้อยละการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรีย โดยพิจารณาจากรายงานผลความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ ทำโดยวิธี Diffusion test (Disc diffusion method, Kirby-Bauer) และอ่านผลโดยใช้ค่าจุดตัดความไวของยา (breakpoint) ในรูปของ inhibition zone size ตามที่กำหนดโดย CLSI ปี ค.ศ. 2008 ถึง ค.ศ. 2011

นอกจากนี้ รายงานอัตราการเสียชีวิตเป็นอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในโรงพยาบาล โดยไม่ได้ลงรายละเอียดของสาเหตุการเสียชีวิตที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล เนื่องจากขาดข้อมูลที่ชัดเจนจากระบบสแกนเวชระเบียนผู้ป่วย

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

ขนาดกลุ่มตัวอย่างคำนวณโดยอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาของ Merra และคณะ[15] ซึ่งศึกษาผลของการควบคุมระยะเวลาการใช้ยาปฏิชีวนะต่อร้อยละของเชื้อที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยการศึกษาดังกล่าวพบการลดลงของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา imipenem ก่อนและหลังการควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะจากร้อยละ 60 เป็นร้อยละ 38 ตามลำดับ จากสูตรคำนวณ $([\mathbf{Z}_{\alpha}\sqrt{2\boldsymbol{p}(\mathbf{1}-\boldsymbol{p})}+\mathbf{Z}_{\beta}\sqrt{\boldsymbol{p}_1(\mathbf{1}-\boldsymbol{p}_1)+\boldsymbol{p}_2(\mathbf{1}-\boldsymbol{p}_2)}\,]^2)/(\boldsymbol{p}_1-\boldsymbol{p}_2)^2$ เมื่อ $\boldsymbol{p}=(\boldsymbol{p}_1+\boldsymbol{p}_2)/2$ ดังนั้นจึงแทนค่า $\boldsymbol{p}_1$ = 0.60, $\boldsymbol{p}_2$ = 0.38 และ $\boldsymbol{p}$ = (0.60+0.38)/2 =0.49 โดยกำหนดความเชื่อมั่นที่ 95% และกำลังในการทดสอบ 80% และเป็นการทดสอบแบบสองทาง ดังนั้น $\mathbf{z}_{\alpha}$ = 1.96 และ $\mathbf{z}_{\beta}$ = 0.84

ผลการคำนวณจำนวนกลุ่มตัวอย่าง พบว่าการศึกษานี้ต้องการจำนวนผู้ป่วยหนักศัลยกรรมอย่างน้อย 89 คนต่อกลุ่ม เพื่อให้มีกำลังการทดสอบร้อยละ 80 เพื่อให้พบความแตกต่างของความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะก่อนและหลังการใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะ

การศึกษาวิจัยนี้ได้รับการรับรองทางจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โดยผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมวิจัย โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ (เลขอนุมัติ NONE-2556-01722 Research ID: 1722 ลงวันที่ 14 มิถุนายน 2556)

การเก็บข้อมูล

ระบบข้อมูลสารสนเทศของโรงพยาบาลให้รายละเอียดการเข้ารับการบริการของผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย การรายงานผลความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ และราคายา ส่วนระบบสแกนเวชระเบียนผู้ป่วย จะให้รายละเอียดข้อมูลเกี่ยวกับประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะ โรคประจำตัว ประเภทการติดเชื้อของผู้ป่วย การเสียชีวิต เป็นต้น

การศึกษานี้ทำการประเมินร้อยละการดื้อยาปฏิชีวนะโดยพิจารณาเป็นลักษณะของสายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรีย (bacterial strains) โดยเมื่อมีการส่งเพาะเชื้อแล้วพบเชื้อ (organisms) ชนิดเดียวกันจากการเพาะเชื้อในกระแสเลือดหลายครั้ง หรือจากสิ่งส่งตรวจชนิดเดียวกัน และมีรูปแบบของการดื้อยาปฏิชีวนะเหมือนกันในผู้ป่วยคนเดียวกันจะถือว่าเป็นสายพันธุ์เดียวกัน

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วย ใช้สถิติพรรณนาแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและร้อยละ ส่วนการทดสอบความแตกต่างของข้อมูลลักษณะพื้นฐานระหว่างกลุ่มใช้สถิติ Independent t-test หรือ Mann-Withney U test สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง และใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลที่เป็นนามบัญญัติ กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 วิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้โปรแกรม SPSS version 17.0

วิเคราะห์ความเสี่ยงของการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรีย หลังใช้โปรแกรมฯ (พ.ศ. 2552 ถึง 2554) เทียบกับก่อนใช้โปรแกรม (พ.ศ. 2551) โดยใช้สถิติ multivariable logistic regression เพื่อควบคุมตัวแปรกวน ได้แก่ การมีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะ penicillins, cephalosporins, BL-BI, carbapenems ในช่วง 3 เดือนก่อนเข้ารับการรักษาพยาบาล

วิเคราะห์ความเสี่ยงของการเสียชีวิต หลังใช้โปรแกรมฯ (พ.ศ. 2552 ถึง 2554) เทียบกับก่อนใช้โปรแกรม (พ.ศ. 2551) โดยใช้สถิติ multivariable logistic regression เพื่อควบคุมตัวแปรกวน ได้แก่ การมีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 3 เดือนก่อนเข้ารับ

การรักษาพยาบาล, โรคเบาหวาน, โรคมะเร็ง, โรคติดเชื้อเอชไอวี, โรคตับแข็ง, ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

นำเสนอปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะในรูปของค่า defined daily dose (DDD) ต่อ 1000 ประชากร-วัน ตามที่ระบุโดยองค์การอนามัยโลก ใน ATC/DDD Index 2012[16] ค่า DDD เป็นปริมาณยาโดยเฉลี่ยสำหรับการรักษาต่อวัน (ในขนาด maintenance dose) ช่วยให้สามารถเปรียบเทียบปริมาณการใช้ยาที่ต่างกันด้านราคา รูปแบบยา หรือปริมาณการจ่ายยาในแต่ละใบสั่ง หรือเป็นการเปรียบเทียบยาต่างกลุ่มการรักษา รวมถึงเปรียบเทียบการใช้ยาระหว่างพื้นที่ หรือระหว่างประเทศ ค่านี้คำนวณโดยใช้สูตรต่อไปนี้ (ปริมาณการใช้ยาทั้งหมด x1000) / (ค่า DDD ที่ WHO กำหนดx จำนวนประชากร x365 วัน)

ส่วนมูลค่ายาปฏิชีวนะรายงานในรูปค่าเฉลี่ยของค่าเงินบาทต่อรายคนไข้ (บาท/คน)

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลในการศึกษานี้พบข้อมูลแสดงผลความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียสูญหายร้อยละ 13.3 ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 629 ราย เป็นผู้ป่วยก่อนเริ่มใช้โปรแกรมฯ จำนวน 154 คน และผู้ป่วยหลังใช้โปรแกรมฯ จำนวน 475 คน (ตารางที่ 1) พบผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 60 เป็นเพศชาย มีอายุอยู่ในช่วง 50 - 60 ปี โดยลักษณะของผู้ป่วยดังกล่าวนี้ในช่วงก่อนและหลังการใช้โปรแกรมฯ แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางทางสถิติ

ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจำแนกตามรายปี

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ก่อนโปรแกรม (n = 154)	หลังโปรแกรม (n = 475)	*P*-value*
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†
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
- ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน	1 (0.6)	1 (0.2)	0.401
- โรคหัวใจและหลอดเลือด	20 (13.0)	82 (17.3)	0.211
- โรคไขมันในเลือดสูง	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
ผู้ป่วยมีประวัติได้รับได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 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#	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 # betalactam/betalactamase inhibitors

อย่างไรก็ตาม พบผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 52.6 ในช่วงก่อนเริ่มใช้โปรแกรมฯ เป็นร้อยละ 64.0 ในช่วงหลังใช้โปรแกรมฯ (*P*-value = 0.012) เมื่อพิจารณาประวัติได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 3 เดือนก่อนเข้ารับการรักษาพยาบาลในการศึกษานี้ พบจำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 11.7 ในช่วงก่อนเริ่มใช้โปรแกรมฯ เป็นร้อยละ 15.2 ในช่วงหลังใช้โปรแกรมฯ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ผลการศึกษาการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *A. baumanii* เปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้โปรแกรมฯ พบว่าร้อยละการดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่ควบคุมทั้ง 5 ชนิดเพิ่มขึ้น โดยพบว่ายา meropenem และ cefoperazone-sulbactam มีการเพิ่มขึ้นของเชื้อที่ดื้อต่อยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*-value = 0.042 และ 0.018 ตามลำดับ) สำหรับผลการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *P. aeruginosa* เปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้โปรแกรมฯ 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†

ยาปฏิชีวนะ	*A. baumannii* (จำนวน bacterial strains)			*P. aeruginosa* (จำนวน bacterial strains)		
	ก่อนโปรแกรม (n = 127)	หลังโปรแกรม (n = 372)	*P*-value*	ก่อนโปรแกรม (n = 88)	หลังโปรแกรม (n = 283)	*P*-value*
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

† ผู้ป่วยหนึ่งรายอาจพบการติดเชื้อได้มากกว่า 1 ชนิด

ผลการวิเคราะห์ความเสี่ยงของการดื้อต่อยาต่าง ๆ หลังการใช้โปรแกรมฯ เทียบกับก่อนใช้โปรแกรม ด้วย multivariable logistic regression โดยควบคุมตัวแปรร่วมได้แก่ ปีที่ทำการศึกษา และผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะ penicillins, cephalosporins, BI-BL, carbapenems ในช่วง 3 เดือนก่อนเข้ารับการรักษาพยาบาล พบว่าเชื้อ *A. baumanii* 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 การดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *A. baumanii* และเชื้อ *P. aeruginosa* ที่หลังการใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะเทียบกับก่อนการใช้โปรแกรมฯ ด้วย multivariable logistic regression*

ยาปฏิชีวนะ[$]	Adjusted OR (95% CI)	
	A. baumanii,	*P. aeruginosa*
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)

* ควบคุมตัวแปรร่วม ได้แก่ ปีที่ทำการศึกษา, ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะ penicillins, cephalosporins, BL-BI, carbapenems ในช่วง 3 เดือนก่อนเข้ารับการรักษาพยาบาล

[†] *P*-value < 0.05

[$] colistin เป็นยาปฏิชีวนะตัวเดียวที่ไม่ได้ปรับตัวแปร 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, โรคมะเร็ง, โรคติดเชื้อเอชไอวี, โรคตับแข็ง, ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน 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

การศึกษานี้ประเมินผลของโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะในด้านการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) โดยเปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้โปรแกรมฯ ณ ในผู้ป่วยหนักศัลยกรรมของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของเชื้อ *A. baumanii* และ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่ควบคุมหลังการใช้โปรแกรมฯ เฉพาะร้อยละของเชื้อ *A. baumanii* 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 ส่วนปริมาณการใช้ในรูป defined daily dose ต่อ 1000 ประชากร-วัน และมูลค่ายาปฏิชีวนะควบคุมทั้งหมด พบว่าลดลงจากก่อนการใช้โปรแกรมฯ ร้อยละ 13.3 และร้อยละ 25.9 ตามลำดับ

ยุทธวิธีจัดการการดื้อยาปฏิชีวนะมีหลากหลาย แต่การใช้กลยุทธ์จัดการการดื้อยาปฏิชีวนะโดยการให้ IDS เป็นผู้อนุมัติการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุม พบการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลเพิ่มสูงขึ้น[17,18] โดยโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะประกอบด้วยกระบวนการหลายส่วนตั้งแต่การให้ความรู้แก่บุคลากรการแพทย์ ขั้นตอนการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะ รวมถึงระเบียบปฏิบัติการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่มีกระบวนการของโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะคล้ายคลึงกัน โดยอาจมีความแตกต่างกันของขั้นตอนการสั่งใช้ยา[8-10]

ผู้ป่วยในการศึกษาทั้งสองกลุ่มมีลักษณะของข้อมูลทั่วไปไม่แตกต่างกัน เช่น อายุ เพศ ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ อย่างไรก็ตาม พบผู้ป่วยหลังการใช้โปรแกรมฯ มีจำนวนโรคประจำตัวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.012) จากการประเมินโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะโดย IDS ในการศึกษานี้พบว่าหลังการใช้โปรแกรมฯ ยังไม่สามารถลดร้อยละการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *A. baumanii* และเชื้อ *P. aeruginosa* ซึ่งพบเพียงการลดลงของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยา cefoperazone-sulbactam จากร้อยละ 20.0 เหลือร้อยละ 15.3 ซึ่งให้ผลแตกต่างไปจากการศึกษาในอดีตที่ผ่านมา[8-10] แม้ว่าจะพบผลต่อร้อยละการ

ดื้อต่อยาของเชื้อของโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะโดย IDS ที่หลากหลาย แต่โดยส่วนใหญ่พบร้อยละของเชื้อดื้อยาที่ลดลง เช่น การลดลงของร้อยละการดื้อของเชื้อ *P. aeruginosa* ต่อกลุ่ม carbapenems[8,9] และ piperacillin-tazobactam[9] และการลดลงของร้อยละการดื้อของเชื้อ *A. baumanii* ต่อยา imipenem[8,10] และยากลุ่ม carbapenems[9] อย่างไรก็ตาม สำหรับยาบางชนิดในการศึกษาเหล่านี้ พบการเพิ่มขึ้นของเชื้อ *A. baumanii* ที่ดื้อต่อยา meropenem[8] และ piperacillin-tazobactam[9] ภายหลังการใช้กลยุทธ์ควบคุมการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะดังกล่าวด้วย โดยลักษณะของโรงพยาบาลที่ทำการศึกษานั้นคล้ายกับการศึกษานี้คือ ทำการศึกษาในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ซึ่งเป็นโรงเรียนแพทย์ มีความหลากหลายของกลุ่มแพทย์[8-10]

เนื่องจากโรงพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์มีความหลากหลายของกลุ่มแพทย์และมีการหมุนเวียนแพทย์เข้าออกบ่อย และอาจมีความชำนาญในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่แตกต่างกัน โดยกลยุทธ์ควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะของโปรแกรมนี้ได้รวมถึงการให้ความรู้แก่บุคลากรการแพทย์ ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของ Zulal และคณะ[8] แต่การศึกษานี้พบปัญหาของการให้ความร่วมมือเข้ารับการอบรมของแพทย์ โดยมีเพียงเภสัชกรและพยาบาลที่เข้ารับการอบรม ซึ่งแพทย์ผู้เป็นกลุ่มเป้าหมายหลักของการจัดการอบรมเข้าฟังน้อยมาก

การศึกษาในอดีตทำการศึกษาช่วงของระยะเวลาที่ปล่อยให้โปรแกรมการควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะดำเนินไปนั้นแตกต่างกัน ได้แก่ 8 เดือน[9] 10 เดือน[15] 1 ปี[8] และ 2 ปี[10] โดยการศึกษาส่วนใหญ่นั้นพบร้อยละการดื้อยาที่ลดลง สอดคล้องกับที่ Austin[19] พบว่าภายในระยะเวลาอันสั้นสามารถที่จะเห็นการชะลอของการดื้อยาได้ ถึงแม้ช่วงเวลาของการเกิดการดื้อยาภายใต้แรงกดดันที่เกิดขึ้นตลอดเวลานั้นสามารถเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วกว่าระยะเวลาที่ลดลงของการหยุดใช้หรือลดการใช้ยาปฏิชีวนะ ซึ่งแม้ว่าการศึกษานี้ใช้ระยะเวลาในการศึกษานาน 3 ปี แต่ยังไม่พบการลดลงของร้อยละการดื้อยา จากผลการศึกษานี้พบว่าโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะโดยกลยุทธ์การปรึกษา IDS นั้น อาจยังไม่สามารถลดปริมาณเชื้อดื้อยาได้ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา แต่การเพิ่มขึ้นของการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *P.aeruginosa* ก็ลดลงเมื่อเวลาผ่านไป เช่น การดื้อต่อยา imipenem ซึ่งพบร้อยละ 19.7 ก่อนเริ่มใช้โปรแกรมฯ (พ.ศ. 2551) และภายหลังการใช้โปรแกรมฯ ในปี พ.ศ. 2552 และ 2553 เพิ่มเป็นร้อยละ 41.8 และ 54.2 และลดลงเป็นร้อยละ 20.2 ในปี 2557 นอกจากนี้ พบการดื้อต่อยา piperacillin-tazobatam ของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อร้อยละ 6.8 ก่อนเริ่มใช้โปรแกรมฯ (พ.ศ. 2551) เพิ่มเป็นร้อยละ 10.5 และ 16.5 หลังการใช้โปรแกรมฯ ในปี พ.ศ. 2552 และ 2553 ตามลำดับ และลดลงเป็นร้อยละ 9.6 ในปี 2554 เป็นต้น

กระบวนการของโปรแกรมที่ใช้อาจยังไม่เข้มงวดพอ เพราะแม้จะมีผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อพิจารณาความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะออกฤทธิ์กว้าง แต่ก็ยังอนุญาตให้แพทย์ทั่วไปสามารถสั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุมให้ผู้ป่วยได้ในการสั่งใช้ยาครั้งแรกตลอดไปถึงช่วง 72 ชั่วโมงแรก ซึ่งแตกต่างไปจากการศึกษาอื่น[8-10] ที่มีการควบคุมการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างตั้งแต่ครั้งแรกโดย IDS เท่านั้น และเนื่องจากสถานที่ศึกษาเป็นโรงเรียนแพทย์ จึงมีบัญชียาในโรงพยาบาลจำนวนมาก รวมทั้งมียาปฏิชีวนะที่มีชื่อสามัญทางยาเดียวกันอยู่หลายบริษัท ทำให้พบการสั่งใช้ชื่อยาต่างบริษัทได้ในครั้งที่สองโดยไม่ผ่านการปรึกษา IDS ซึ่งเป็นจุดอ่อนของโปรแกรมฯ จึงควรมีการพัฒนาระบบโปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการปิดกั้นการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่มีชื่อสามัญทางยาซ้ำกัน

นอกจากนี้ ยังมีปัญหาของสถานการณ์การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสมในชุมชนและสิ่งแวดล้อม[20] เช่น การที่ประชาชนได้รับยาต้านจุลชีพจากแหล่งอื่นอย่างไม่สมเหตุสมผล หรือจากการใช้ยาต้านจุลชีพในการเลี้ยงสัตว์หรือปลูกพืช ซึ่งทำให้เชื้อที่ดื้อต่อยาต่าง ๆ เพิ่มขึ้นอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ เพราะทุกครั้งที่มีการใช้ยาย่อมส่งผลให้เชื้อที่ไวต่อยาปฏิชีวนะตาย เหลือแต่เชื้อที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะซึ่งเพิ่มจำนวนขึ้นภายหลัง หรือที่เรียกว่า selective pressure[21] หรืออาจเนื่องจากลักษณะการดื้อยาเฉพาะของเชื้อแกรมลบทั้ง 2 ตัวซึ่งทำให้ยังคงเป็นปัญหาสำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาลในปัจจุบันอยู่ทั่วโลก[22]

สำหรับลักษณะการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบทั้ง 2 ตัวในการศึกษานี้ เชื้อ *P. aeruginosa* เป็นเชื้อที่เกิดการดื้อยาปฏิชีวนะทั้งตามธรรมชาติและภายหลังเชื้อสัมผัสกับยาปฏิชีวนะได้โดยง่าย มีผลลดประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะผ่านหลายกลไกการดื้อยา[22] ส่วนเชื้อ *A. baumanii* เกิดการดื้อยาทั้ง 2 แบบเหมือนกับเชื้อ *P. aeruginosa* แต่เชื้อ *A. baumanii* มีพัฒนาการการดื้อยาจากหลายกลไกมากกว่า ซึ่งพบว่าสามารถทำลายยากลุ่มเบต้าแลกแตมได้ทั้งกลุ่มรวมถึงยากลุ่ม carbapenems กลไกการดื้อต่อยาในเชื้อแต่ละตัวนั้นอาจเกิดจากกลไกใดกลไกหนึ่ง หรืออาจเกิดจากหลายกลไกร่วมกันได้ ส่งผลให้เชื้อ *A. baumanii* มีการดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิดพร้อมกัน ทำให้การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพรักษาการติดเชื้อ *A. baumanii* ค่อนข้างจำกัด[23,24]

ผลการศึกษาในแง่ของอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยหนักศัลยกรรมเปรียบเทียบก่อนเริ่มใช้โปรแกรมฯ และหลังการใช้โปรแกรมฯ ซึ่งคล้ายคลึงกับผลการศึกษาของ Bilgin และคณะ[9] ที่พบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยก่อนการศึกษาร้อยละ 0.58 และหลังการศึกษาร้อยละ 0.62 อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษานี้พบว่าหลังจากการเริ่มใช้โปรแกรมฯ 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[8] ที่สามารถลดปริมาณ

การใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุมทั้งหมดทั้งหมดลงร้อยละ 44.8 DDD ต่อ 1000 ประชากร-วัน และประหยัดค่าใช้จ่ายด้านยาปฏิชีวนะที่ควบคุมทั้งหมดได้ร้อยละ 18.5

การใช้เพียงกลยุทธ์ใดกลยุทธ์หนึ่งนั้นอาจยังไม่เพียงพอที่จะช่วยลดร้อยละการดื้อยาของเชื้อ ควรต้องมีการผสมผสานหลายๆ กลยุทธ์ไปพร้อมกัน ซึ่งกลยุทธ์ที่เหมาะสมนั้นอาจมีความแตกต่างกันไปตามสิ่งแวดล้อมของแต่ละประเทศหรือโรงพยาบาลแต่ละแห่งอีกด้วย อย่างไรก็ตามกรณีที่แพทย์ผู้ปฏิบัติงานมีการผัดเปลี่ยนหมุนเวียนตลอดเวลาดังเช่นในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย การให้ความรู้แก่บุคลากรการแพทย์อย่างสม่ำเสมอ การจัดทำคู่มือการใช้ยาปฏิชีวนะให้กับบุคลากรทางการแพทย์ รวมถึงการพัฒนาแนวทางปฏิบัติการใช้ยาปฏิชีวนะตามพื้นฐานของระบาดวิทยาและความไวต่อยาของบริเวณนั้นๆ[19,25,26] อาจมีส่วนช่วยลดการใช้ยาเกินความจำเป็น การใช้ยาที่ไม่สมเหตุผล ซึ่งจะเป็นการลดปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดเชื้อดื้อยาต่อไป

กล่าวโดยสรุป โปรแกรมการควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะโดย IDS ยังไม่สามารถลดร้อยละการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรีย การใช้กลยุทธ์ที่เข้มงวดมากขึ้น เช่น การให้ IDS เป็นผู้สั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุมตั้งแต่แรกอาจมีความจำเป็น ร่วมกับการใช้กลยุทธ์อื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น การป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อ การรักษาสภาพแวดล้อมในหอผู้ป่วยวิกฤตให้เป็นระบบปิด สำหรับโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะนี้ประสบความสำเร็จในแง่ของการลดลงของปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะที่ควบคุม เป็นผลให้สามารถลดภาระค่าใช้จ่ายด้านยาปฏิชีวนะของโรงพยาบาลตามไปด้วย โดยไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต

การศึกษานี้มีข้อจำกัดดังนี้ 1) เนื่องจากโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะเริ่มใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 แต่พบฐานข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ก่อนปี พ.ศ. 2551 นั้นขาดความสมบูรณ์ จึงเป็นที่มาของการเก็บข้อมูลผู้ป่วยก่อนเริ่มใช้โปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะได้เพียง 1 ปีเท่านั้น ทำให้จำนวนปีที่ใช้ในการศึกษาก่อนและหลังการใช้โปรแกรมโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะไม่เท่ากัน 2) กระบวนการทำงานยังมีจุดอ่อนบางประการ ได้แก่ การวางยาปฏิชีวนะที่ใช้ทดสอบไม่ครบถ้วนจากการที่ตัวอย่างยาที่ใช้ทดสอบขาดจากบริษัทผู้ผลิต เป็นผลให้จำนวนสายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรียที่นำมาคำนวณไม่เท่ากัน และ 3) ถึงแม้ผู้วิจัยจะทำการศึกษาร้อยละการดื้อยาเฉพาะเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาลแต่ก็ไม่สามารถกำจัดปัจจัยกวนในแง่ของสิ่งแวดล้อมที่ปนเปื้อนยาจุลชีพ เช่นการใช้ยาปฏิชีวนะในการเกษตรและปศุสัตว์ ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดการปนเปื้อนในอาหารและสิ่งแวดล้อมและพัฒนาของการดื้อยาตามมา

จากการดำเนินงานและข้อจำกัดดังกล่าวข้างต้น จึงมีข้อเสนอแนะในการศึกษาครั้งต่อไปดังนี้ ควรมีการศึกษาต่อในแง่ของการให้ความร่วมมือ (compliance) ของแพทย์ต่อโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะ เพื่อประเมินความหย่อนของโปรแกรมเมื่อเวลาผ่านไป จะได้นำไปปรับปรุงแก้ไขโปรแกรมฯ ให้มีความสมบูรณ์ตลอดระยะเวลาที่ใช้งาน

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคุณมนัสนันท์ 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)
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. *JPMA* 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.whocc.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 Antmicrob 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. Puttilerpong C. MDR *Pseudomonas aeruginosa* and MDR *Acinetobacter baumannii*. In: Santimaleeworakul W, Puttilerpong 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 baumanii*. *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, Puttilerpong 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