

ผลลัพธ์ของการตรวจสอบการสั่งยาและให้ข้อเสนอแนะกลับในการสั่งใช้ยา meropenem ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลทั่วไป

สุภาพร ศาขยั้งยืน, ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระพุทธบาท

e-mail: supapornpuyp2@gmail.com

วารสารเภสัชกรรมคลินิก. 2568;31(3):316-26.

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: Antimicrobial stewardship program (ASP) เป็นกระบวนการส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยโรงพยาบาลพระพุทธบาทพบปัญหาเชื้อดื้อยาเพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีการปรับมาใช้ meropenem มากขึ้น แต่บางกรณีอาจมีการใช้ยาไม่เหมาะสม จึงนำกระบวนการตรวจสอบการสั่งใช้ยาและให้ข้อเสนอแนะกลับ (prospective audit and feedback; PAF) ซึ่งเป็นกระบวนการหลักของ ASP มาใช้

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบร้อยละของการ de-escalation จำนวนวันที่ใช้ยาปฏิชีวนะ ผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้น ณ วันที่ 3, 5 และ 7 และอัตราการตายที่ 30 วัน ของผู้ป่วยที่ได้รับ meropenem ในการรักษาแบบ empirical therapy ตามแบบแผนปกติ และกลุ่มที่ได้รับการกระบวนการ PAF

วิธีวิจัย: การศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามแบบแผนปกติ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2565 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2566 และกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามกระบวนการ PAF ระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2566 ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2566 กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 80 ราย แบ่งเป็นกลุ่มละ 40 ราย

ผลการวิจัย: กลุ่มที่ได้รับการรักษาตามแบบแผนปกติ และกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามกระบวนการ PAF พบร้อยละของการ de-escalation เท่ากับ 7.5 และ 30 ตามลำดับ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.01$) เมื่อพิจารณาผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้นในวันที่ 3 พบกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามกระบวนการ PAF สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาตามแบบแผนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.014$) แต่ผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้นในวันที่ 5 และ 7 จำนวนวันที่ใช้ยาปฏิชีวนะ และอัตราการตายที่ 30 วัน ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปผล: การตรวจสอบการสั่งใช้ยาและให้ข้อเสนอแนะกลับช่วยเพิ่มการ de-escalation ส่งผลให้เกิดการใช้ meropenem อย่างเหมาะสม

คำสำคัญ: การตรวจสอบการสั่งยาและให้ข้อเสนอแนะกลับ; meropenem; de-escalation

Clinical Outcomes of Prospective Audit and Feedback of Meropenem Ordering in Medical Ward at Secondary Hospital

Supaporn Kachayangyuen, M.Pharm. (Clinical Pharmacy)

Pharmacy Department, Phraphutthabat Hospital

e-mail: supapornpuyp2@gmail.com

Thai J Clin Pharm. 2025;31(3):316-26.

Abstract

Background: The antimicrobial stewardship program (ASP) is a strategy that promotes the appropriate use of antimicrobials. At Phraphutthabat Hospital, the increasing prevalence of drug-resistant bacteria has led to greater use of meropenem; however, some prescriptions may be inappropriate. Therefore, the hospital implemented the prospective audit and feedback (PAF) process, a core component of ASP.

Objectives: To compare the percentage of de-escalation, days of therapy, clinical improvement on days 3, 5, and 7, and the 30-day mortality rate between patients who received meropenem as empirical therapy under the standard protocol and those managed through the PAF process.

Methods: This retrospective descriptive study compared the standard protocol group (treated from December 2022 to May 2023) with the PAF intervention group (treated from June 2023 to November 2023). A total of 80 patients were enrolled, with 40 patients in each group.

Results: The percentage of de-escalation in the standard protocol group and the PAF process group was 7.5% and 30%, respectively (p -value = 0.01), indicating a statistically significant difference. Clinical improvement on day 3 was significantly higher in the PAF group compared to the standard protocol group (p -value = 0.014). However, clinical improvement on days 5 and 7, days of therapy, and the 30-day mortality rate were not significantly different between the two groups.

Conclusion: The prospective audit and feedback process increased the rate of de-escalation, contributing to more appropriate use of meropenem.

Keywords: prospective audit and feedback; meropenem; de-escalation

บทนำ

เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเป็นปัญหาสำคัญระดับประเทศทั่วโลก ประเทศไทยพบปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเพิ่มมากขึ้น โดยมีปัญหาเชื้อดื้อยาที่สำคัญ คือ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในโรงพยาบาล เช่น *Acinetobacter spp.* และ *Pseudomonas spp.* ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต¹ antimicrobial stewardship program (ASP) เป็นกระบวนการปฏิบัติเพื่อแก้ปัญหาดังกล่าว สมาคมโรคติดเชื้อประเทศสหรัฐอเมริกา (Infectious Diseases Society of America; IDSA) และศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) ได้ระบุให้การตรวจสอบการสั่งใช้ยาและให้ข้อเสนอแนะกลับ (prospective audit and feedback; PAF) เป็นกระบวนการหลักในการทำ ASP เพื่อให้เกิดความเหมาะสมในการใช้ยาปฏิชีวนะ โดยกระบวนการดังกล่าวจะประเมินความเหมาะสมของข้อบ่งใช้ การเลือกใช้ยา ขนาดยา การบริหารยา และระยะเวลาที่ได้รับยา เป้าหมายเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี ลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ลดปริมาณการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม ลดค่าใช้จ่าย และลดปริมาณการเกิดเชื้อดื้อยา²⁻³ นอกจากนี้การ de-escalation โดยปรับยาต้านจุลชีพให้ครอบคลุมเชื้อลดลงหรือการปรับจากยาฉีดเป็นยารับประทานก็เป็นแนวทางใน ASP ซึ่งช่วยลดค่าใช้จ่ายด้านยาและไม่ส่งผลให้การรักษาผู้ป่วยแย่ลง⁴⁻⁵

Meropenem เป็นยาในกลุ่ม carbapenem ที่ครอบคลุมเชื้อกว้าง โดยปัจจุบันมีการใช้ meropenem ในการรักษาแบบคาดการณ์ (empirical therapy) มากขึ้น เป็นผลจากเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล ซึ่งพบว่าเชื้อแกรมลบมีการดื้อต่อยาปฏิชีวนะในกลุ่ม beta-lactam กลุ่มเดิมมากขึ้น¹ แต่การใช้ยาดังกล่าวหลังทราบผลเพาะเชื้ออาจไม่เหมาะสมในกรณีที่สามารถปรับเป็นยาต้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อแคบลง ส่งผลให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาในกลุ่ม carbapenem⁶⁻⁷

ในปี พ.ศ. 2565 โรงพยาบาลพระพุทธบาทพบปัญหาเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะเพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีการใช้ meropenem ซึ่งเป็นยาที่ครอบคลุมเชื้อกว้าง พบมีการใช้ mero-

penem ไม่เหมาะสมในกรณีทราบผลเพาะเชื้อซึ่งสามารถปรับเป็นยาต้านปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์แคบลง จึงได้นำกระบวนการ PAF ซึ่งเป็นกระบวนการหลักของ ASP มาช่วยสนับสนุนส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อเปรียบเทียบร้อยละของการ de-escalation และจำนวนวันที่ใช้ยาปฏิชีวนะของผู้ป่วยที่ได้รับ meropenem ในการรักษาแบบ empirical therapy ตามแบบแผนปกติ และกลุ่มที่ได้รับกระบวนการ PAF

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้น ณ วันที่ 3, 5 และ 7 และอัตราการตายที่ 30 วัน ของผู้ป่วยที่ได้รับ meropenem ในการรักษาแบบ empirical therapy ตามแบบแผนปกติ กับกลุ่มที่ได้รับกระบวนการ PAF

นิยามศัพท์

การตรวจสอบการสั่งยาและให้ข้อเสนอแนะกลับ (PAF) หมายถึง การประเมินความเหมาะสมของการให้ยาปฏิชีวนะทั้งในด้านข้อบ่งใช้ การเลือกยาปฏิชีวนะ ขนาดยา การบริหารยา และระยะเวลาที่ได้รับยา ร่วมกับติดตามผลเพาะเชื้อ (ภายใน 3-5 วัน หลังส่งสิ่งส่งตรวจ) และภาวะของผู้ป่วย เพื่อประกอบการให้ข้อเสนอแนะเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม

ผลลัพธ์การรักษที่ดีขึ้น (clinical improve) ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงทางคลินิกของการติดเชื้อที่ดีขึ้นอย่างน้อย 2 ข้อ (ทำการติดตามผู้ป่วยในวันที่ 3, 5, 7 และ 30 วัน) ดังนี้ 1. อุณหภูมิร่างกายอยู่ในช่วงปกติ < 38.3 องศาเซลเซียส สัญญาณชีพของร่างกายคงที่ (MAP $\geq$ 70 อัตราการเต้นของหัวใจ 60-100 ครั้งต่อนาที หรืออัตราการหายใจ 12-20 ครั้งต่อนาที) 2. เซลล์เม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วงปกติ < 11,000 เซลล์ต่อมิลลิเมตร หรือลดลงจากค่าตั้งต้นวันแรกร้อยละ 25⁸

อัตราการเสียชีวิต (mortality) หมายถึง การเสียชีวิตของผู้ป่วยจากสาเหตุใด ๆ ภายในระยะเวลา 30

วันนับจากวันที่ได้รับ meropenem วันแรก

กลุ่มทดลอง (intervention group) คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ empirical therapy ด้วย meropenem ในระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2566 ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2566 โดยมีกระบวนการตรวจสอบการสั่งยาและให้ข้อเสนอแนะกลับ ภายใน 3-5 วัน หลังแพทย์สั่งใช้ยา ซึ่งการเสนอแนะยาและขนาดยา แพทย์อาจปรับหรือไม่ปรับขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

กลุ่มควบคุม (control group or pre-intervention group) คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ empirical therapy ด้วย meropenem ในระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2565 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2566 ตามแบบแผนปกติ ซึ่งไม่มีการเสนอแนะการปรับยาภายหลังทราบผลเพาะเชื้อ

Empirical therapy คือ การสั่งใช้ยาโดยการคาดการณ์ล่วงหน้า

Day of therapy คือ จำนวนวันที่ใช้ยาปฏิชีวนะได้จากการนับจำนวนวันที่ใช้ยาปฏิชีวนะแต่ละชนิดรวมกันในการรักษาผู้ป่วยแต่ละครั้ง

De-escalation คือ การปรับเป็นยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แคบลง หรือการหยุดยาต้านจุลชีพ หรือการปรับเป็นยาต้านจุลชีพชนิดรับประทาน ภายใน 3-5 วัน หลังทราบผลเพาะเชื้อ

วิธีการศึกษา

งานวิจัยเป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา (retrospective descriptive study) โดยทำการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยผ่านทางเวชระเบียนออนไลน์ของโรงพยาบาลพระพุทธบาท ในผู้ป่วยที่ได้รับ meropenem ในการรักษาแบบ empirical therapy ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมเปรียบเทียบผลลัพธ์ของผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือกลุ่มควบคุม และกลุ่มทดลอง โดยกลุ่มทดลองจะมีการนำกระบวนการ PAF ซึ่งดำเนินการภายในวันที่ 3-5 หลังแพทย์สั่งใช้ meropenem เนื่องจากเป็นวันที่ทราบผลเพาะเชื้อ เภสัชกรจะนำข้อมูลผลเพาะเชื้อร่วมกับการประเมินอาการทางคลินิกเบื้องต้นของผู้ป่วย หากผู้ป่วยรายใด

สามารถ de-escalation หรือปรับเป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างขึ้น (escalation) เภสัชกรจะให้ข้อเสนอแนะกับแพทย์ผู้รักษา โดยแนะนำรายการยาต้านจุลชีพและขนาดยาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งการเลือกรายการยาจะขึ้นกับผลเพาะเชื้อ ความไวของเชื้อ และภาวะของผู้ป่วย ซึ่งอ้างอิงตามแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานของ IDSA ปี ค.ศ. 2022⁹ ในส่วนของขนาดยา ซึ่งมีการแนะนำปรับตามค่าการทำงานของไตตั้งแต่วันแรก และภายหลังทราบผลเพาะเชื้อ จะปรับตามแนวทางการปรับขนาดยาปฏิชีวนะชนิดฉีดของโรงพยาบาลซึ่งอ้างอิงจาก The Sanford guide to antimicrobial therapy ปี ค.ศ. 2022¹⁰ ติดตามและเก็บข้อมูลร้อยละของการ de-escalation จำนวนวันที่ใช้ยาปฏิชีวนะ ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล ผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้นในวันที่ 3, 5 และ 7 อัตราการตายที่ 30 วัน และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

งานวิจัยนี้ศึกษาในผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลพระพุทธบาท จังหวัดสระบุรี โดยมีเกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา (inclusion criteria) ดังนี้

1. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. ผู้ป่วยได้รับ meropenem เพียงรายการเดียว หรือได้รับยาปฏิชีวนะอื่นร่วมด้วยในการรักษาแบบ empirical therapy

สำหรับเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่ได้รับ meropenem น้อยกว่า 3 วัน
2. ไม่มีข้อมูลการส่งผลเพาะเชื้อของผู้ป่วย

การคำนวณขนาดตัวอย่างจากประชากรใช้สูตรดังต่อไปนี้

$$n = 2 \left(\frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{ES} \right)^2$$

$$ES = \frac{|p_1 - p_2|}{\sqrt{p(1-p)}}$$

n = ขนาดตัวอย่าง

$Z_{\alpha/2}$, Z_{β} = ระดับนัยสำคัญ

p_1 = อัตราความสำเร็จของกลุ่มที่ 1

p_2 = อัตราความสำเร็จของกลุ่มที่ 2

กำหนด $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ (ระดับนัยสำคัญ 0.05)

$Z_{1-\beta} = 0.84$ (อำนาจการทดสอบ 0.80)

กลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการแทรกแซง $p_1 = 0.32^{11}$

กลุ่มทดลองที่ได้รับการแทรกแซง $p_2 = 0.68^{11}$

$p = (p_1 + p_2)/2$

$n = 2 [(1.96 + 0.84) / 0.72]^2 = 31$

คำนวณ ร้อยละ 10 เพื่อป้องกันการ drop out

$n = (2 \times 31)/0.9 = 69$

จากการคำนวณ พบว่าใช้ขนาดตัวอย่างในแต่ละกลุ่มผู้ป่วยเท่ากับ 35 ราย รวมทั้ง 2 กลุ่ม คือ 70 ราย เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างมีข้อมูลจำนวนค่อนข้างมาก เพื่อให้ผลการศึกษามีความน่าเชื่อถือ จึงเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างเป็นกลุ่มละ 40 ราย รวมทั้ง 2 กลุ่ม คือ 80 ราย

การแบ่งกลุ่มตัวอย่าง ด้วยวิธีจับคู่ (match pair) กลุ่มละ 40 ราย โดยผู้วิจัยนำกลุ่มตัวอย่างมาจับคู่ให้มีคุณสมบัติใกล้เคียงกัน ในแต่ละคู่ ได้แก่ อายุใกล้เคียงกัน และมีภาวะโรคร่วมใกล้เคียงกัน โดยใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics version 27

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

1. เวชระเบียนผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

2. แบบบันทึกข้อมูล ซึ่งประกอบด้วย 1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ตำแหน่งการติดเชื้อ เชื้อก่อโรค ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วม 2) ข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ อุณหภูมิ อัตราการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต ปริมาณปัสสาวะที่ออกต่อวัน ปริมาณเม็ดเลือดขาว ค่าการทำงานของไต ค่าการทำงานของตับ และ antibiotic susceptibility 3) ข้อมูลการ de-escalation จำนวนวันที่ใช้ยาปฏิชีวนะ และค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล และ 4) ข้อมูลผลลัพธ์ทางการรักษาของผู้ป่วย ได้แก่ ผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้น อัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

3. โปรแกรมวิเคราะห์ทางสถิติ IBM SPSS Statis-

tics version 27

การจัดเก็บข้อมูล

ใช้แบบบันทึกซึ่งประกอบด้วย 1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 2) ข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และ 3) ข้อมูลผลลัพธ์ทางการรักษาของผู้ป่วย ได้แก่ การ de-escalation ผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้น อัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน จำนวนวันที่ใช้ยาปฏิชีวนะ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics version 27 เริ่มจากการใช้ Kolmogorov-Smirnov test ทดสอบการแจกแจงปกติของข้อมูล ใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย สถิติที่ใช้ทดสอบความแตกต่างของข้อมูลเชิงปริมาณ ทดสอบด้วย independent t-test (หากมีการแจกแจงของข้อมูลเป็นแบบปกติ) ได้แก่ อายุ ค่าการทำงานของไต หรือ Mann-Whitney test (หากมีการแจกแจงของข้อมูลเป็นแบบไม่ปกติ) ได้แก่ จำนวนวันที่ใช้ยาปฏิชีวนะ ราคาพยาบาล และกรณีข้อมูลเชิงลักษณะทดสอบด้วย Pearson's chi-squared test หรือ Fisher's Exact test ได้แก่ เพศ โรคประจำตัว ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ แหล่งของการติดเชื้อ เชื้อก่อโรค ยาด้านจุลชีพที่ได้รับร่วม การ de-escalation ผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้น อัตราการตายที่ 30 วัน และอาการไม่พึงประสงค์ สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลกำหนดนัยสำคัญทางสถิติ p -value < 0.05 สำหรับการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการ de-escalation ใช้ binary logistic regression ที่ p -value < 0.05

จริยธรรมในการวิจัย

งานวิจัยได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาและรับรองการทำวิจัยในมนุษย์ วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีนคร พะทุมพาท เลขที่โครงการวิจัย IRB No.020/2567 เมื่อวันที่ 24 ธันวาคม พ.ศ. 2567

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับ meropenem สำหรับการรักษาแบบ empirical therapy ในกลุ่มควบคุม

และกลุ่มทดลอง จำนวนกลุ่มละ 40 ราย จากการวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีความคล้ายคลึงกัน แต่เชื้อก่อโรค *Escherichia coli* (*E. coli*) และภาวะที่ไม่พบเชื้อมีความแตกต่างกัน เมื่อพิจารณาแหล่งของการติดเชื้อของกลุ่มควบคุม พบการติดเชื้อทางเดินหายใจและทางเดินปัสสาวะมากที่สุดซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อจากแหล่งดังกล่าวเท่ากันร้อยละ 27.5 ขณะที่กลุ่มทดลอง พบการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมากที่สุดร้อยละ 37.5 เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุสำคัญคือเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ โดยกลุ่มควบคุมพบเชื้อ *E. coli* มากที่สุด ร้อยละ 20 ขณะที่กลุ่มทดลองพบเชื้อ *P. aeruginosa* มากที่สุด ร้อยละ 7.5 เมื่อพิจารณารายการยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาทั้ง 2 กลุ่มมีการใช้ meropenem เดียวมากที่สุด ดังแสดงในตารางที่ 1

เมื่อพิจารณาร้อยละของการ de-escalation พบกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ร้อยละ 30 และร้อยละ 7.5 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยในกลุ่มทดลองจำนวน 40 รายมีการให้ข้อเสนอแนะจำนวน 16 ราย และแพทย์ยอมรับข้อเสนอแนะจำนวน 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 75 จำนวนวันที่ใช้ยาปฏิชีวนะทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ราคายาและค่ารักษาพยาบาลในกลุ่มทดลองน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้นในวันที่ 3 ของกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้นในวันที่ 5 และ 7 ของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน

อัตราการตายที่ 30 วัน ในกลุ่มทดลองน้อยกว่ากลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาการไม่พึงประสงค์จากยาทั้ง 2 กลุ่มพบอาการท้องเสียซึ่งไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 3

การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการ de-escalation ด้วย binary logistic regression โดยใช้ปัจจัยกระบวนการ PAF ซึ่งเป็นตัวแปรที่งานวิจัยต้องการศึกษา ภาวะ no growth และ เชื้อ *Escherichia coli* ซึ่งเป็นตัวแปรที่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม การวิเคราะห์พบ PAF เป็น

ปัจจัยที่มีค่า odd ratio = 1.15; 95% CI: 0.25-5.72, p -value < 0.05 ดังแสดงในตารางที่ 4

อภิปรายผล

Antimicrobial stewardship program (ASP) เป็นกระบวนการปฏิบัติที่สำคัญในการควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพให้เกิดความเหมาะสม โดยกระบวนการหลักที่นำมาปฏิบัติควรเลือกใช้ให้เหมาะสมกับบริบทของสถานพยาบาล จากการศึกษากระบวนการการตรวจสอบการสั่งใช้ยาและให้ข้อเสนอแนะกลับเป็นกระบวนการใน ASP ที่นำมาปฏิบัติและส่งผลให้เกิดการใช้ยาที่เหมาะสม ลดการใช้ยาที่ครอบคลุมเชื้อกว้าง

ร้อยละของการ de-escalation ในผู้ป่วยที่ได้รับ meropenem ในการรักษาแบบ empirical therapy ของกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.01) สอดคล้องกับการศึกษาของ Okada N และคณะ¹¹ ที่พบร้อยละของการ de-escalation ในกลุ่มทดลองซึ่งได้รับกระบวนการ PAF และกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ร้อยละ 68.4 และ 32.4 ตามลำดับ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ ผลของการ de-escalation ที่มากกว่าในกลุ่มทดลอง อาจเกิดจากกลุ่มทดลองมีความไวต่อเชื้อมากกว่ากลุ่มควบคุม รวมทั้งกลุ่มทดลองพบ no growth มากถึงร้อยละ 65 นอกจากนี้ ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าอัตราการยอมรับของแพทย์ (acceptance rate) ในกลุ่มทดลองร้อยละ 75 สอดคล้องกับการศึกษาของ Hammond KM และคณะ¹² ที่พบ acceptance rate จากกระบวนการ PAF ในยาปฏิชีวนะที่ควบคุมร้อยละ 82

จำนวนวันเฉลี่ยที่ใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมเท่ากัน 9.5 วัน ระยะเวลาที่ใช้ยาปฏิชีวนะจึงไม่แตกต่างกัน แตกต่างจากการศึกษาของ Ohashi K และคณะ¹³ ที่พบระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะรูปแบบฉีดของกลุ่มที่ได้รับกระบวนการ PAF มีระยะเวลาการใช้ยาที่สั้นกว่า แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.036) ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าการให้ยาด้วยระยะเวลาเฉลี่ยดังกล่าวยังไม่เหมาะสม การให้

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

	จำนวนราย (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มควบคุม (n = 40)	กลุ่มทดลอง (n = 40)	
เพศชาย	20 (50)	15 (37.5)	0.260
อายุ (ปี); ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	66.2 $\pm$ 16.9	62.5 $\pm$ 17.6	0.349
โรคประจำตัว			
กล้ามเนื้อหัวใจตาย	1 (2.5)	0	1.000
ภาวะหัวใจล้มเหลว	6 (15)	3 (7.5)	0.481
โรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน	2 (2.5)	1 (2.5)	1.000
โรคหลอดเลือดสมอง	4 (10)	5 (12.5)	1.000
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	0 (0)	1 (2.5)	1.000
โรคเบาหวาน	14 (35)	16 (40)	0.644
โรคไตเรื้อรังระดับปานกลางถึงรุนแรง	19 (47.5)	10 (25)	0.062
เนื้องอก	3 (7.5)	3 (7.5)	1.000
โรคเอดส์	1 (2.5)	4 (10)	0.359
CrCl Cockcroft-Gault (ml/min/1.73m ²); ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	65.6 $\pm$ 41.5	62.7 $\pm$ 39.7	0.745
Septic shock	8 (20)	10 (25)	0.592
แหล่งของการติดเชื้อ			
ทางเดินหายใจ	11 (27.5)	11 (27.5)	1.000
ทางเดินปัสสาวะ	11 (27.5)	15 (37.5)	0.340
เลือด	9 (22.5)	11 (27.5)	0.606
มากกว่า 1 แหล่ง	7 (17.5)	3 (7.5)	0.176
อื่น ๆ	2 (5)	0	0.494
เชื้อก่อโรค			
<i>Escherichia coli</i>	8 (20)	2 (5)	0.043*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (7.5)	1 (2.5)	0.615
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (12.5)	3 (7.5)	0.712
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6 (15)	1 (2.5)	0.108
Gram-positive pathogen	4 (10)	2 (5)	0.675
Gram-negative pathogen	0	4 (10)	0.116
Polymicrobial	1 (2.5)	1 (2.5)	1.000
No growth	13 (32.5)	26 (65)	<0.001*
รายการยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษา			
Meropenem เดียว	30 (75)	30 (75)	1.000
ยาปฏิชีวนะร่วมตั้งแต่ 1 ตัวขึ้นไป	10 (25)	10 (25)	1.000

ตารางที่ 2 แบบแผนการใช้ยา ระยะเวลา และ ค่ารักษาพยาบาล

	จำนวนราย (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มควบคุม (n = 40)	กลุ่มทดลอง (n = 40)	
De-escalation	3 (7.5)	12 (30)	0.010*
การปรับเป็นยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แคบลง	3 (7.5)	4 (10)	1.000
การปรับเป็นยาต้านจุลชีพชนิดรับประทาน	0	5 (12.5)	0.055
การหยุดยาด้านจุลชีพ	0	3 (7.5)	0.241
จำนวนวันที่ใช้ยาปฏิชีวนะ (วัน); มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	9.5 (7, 14)	9.5 (7, 14)	0.463
ราคายา (บาท); มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	4,200 (3038, 6413)	3,000 (1688, 3713)	0.003*
ค่ารักษาพยาบาล (บาท); มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	52,984 (25353, 94687)	22,122 (15306, 59086)	0.040*

ตารางที่ 3 การตอบสนองทางคลินิก และอาการไม่พึงประสงค์จากยา

	จำนวนราย (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มควบคุม (n = 40)	กลุ่มทดลอง (n = 40)	
Clinical improve day 3	4 (10)	13 (32.5)	0.014*
Clinical improve day 5	5 (12.5)	9 (22.5)	0.239
Clinical improve day 7	9 (22.5)	7 (17.5)	0.576
30 days mortality	9 (22.5)	4 (10)	0.130
อาการไม่พึงประสงค์			
ท้องเสีย	3 (7.5)	2 (5)	1.000

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อการ de-escalation

ปัจจัย	Odd ratio	95% CI	p-value
PAF	1.15	0.25-5.72	0.003*
No growth	3.95	0.95-16.37	0.058
<i>Escherichia coli</i>	0.29	0.04-2.15	0.228

ยาปฏิชีวนะควรใช้ระยะสั้นในโรคติดเชื้อทั่วไปซึ่งให้ผลในการรักษาไม่แตกต่างกับการได้รับยาปฏิชีวนะระยะยาว¹⁴ การศึกษาของผู้วิจัยพบแหล่งของการติดเชื้อส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อทางเดินหายใจ และทางเดินปัสสาวะ ซึ่งมีคำแนะนำระยะเวลาการใช้ยาปฏิชีวนะ 5-7 วัน¹⁵⁻¹⁶ ดังนั้น การศึกษานี้จึงมีระยะเวลาการใช้ยาปฏิชีวนะเฉลี่ยที่ยาวนานกว่า จึงควรมีมาตรการเพิ่มเติม เช่น การให้แพทย์มีการพบทบทวนการใช้ยาปฏิชีวนะ ณ วันที่ 7, 14 เป็นต้น

ผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้นในวันที่ 3 ของกลุ่มทดลองสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งงานวิจัยของ Morley D และคณะ¹⁷ พบผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อในชุมชนจะมีความคงตัวทางคลินิกเฉลี่ยที่ 2-4 วันและหากการรักษาไม่ดีขึ้นใน 3 วัน แนะนำให้ปรับการรักษาสอดคล้องกับการติดตามผลการรักษาในวันที่ 3 แต่ผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้นในวันที่ 3 จากงานวิจัยนี้เป็นผลจากการได้รับ empirical therapy ด้วย meropenem แต่ผลการศึกษามีความแตกต่างกัน ซึ่งอาจเกิดจากกลุ่มทดลองพบภาวะ no growth มากกว่าและมีความรุนแรงของโรคที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุม สำหรับผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้นในวันที่ 5 และ 7 ไม่มีความแตกต่างกัน

อัตราการตายที่ 30 วัน ในกลุ่มทดลองมีแนวโน้มน้อยกว่ากลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Okada N และคณะ¹¹ ซึ่งความแตกต่างของเชื้อก่อโรคที่พบอาจส่งผลต่ออัตราการตายที่ 30 วัน เนื่องจากกลุ่มควบคุมจะพบเชื้อดื้อยา *A. baumannii* (CRAB) มากกว่ากลุ่มทดลอง อัตราการตายจากเชื้อดื้อยาดังกล่าวอาจสูงกว่า เมื่อพิจารณาผลข้างเคียงจากยาพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการ de-escalation พบว่ามีความสัมพันธ์กับ PAF เป็นปัจจัยที่ส่งผลเพิ่มการ de-escalation odds ratio = 1.15, p -value = 0.003 สอดคล้องกับการศึกษาของ Carreno JJ และคณะ¹⁸ พบว่า กระบวนการ ASP ซึ่งมีการนำ PAF มาใช้เพิ่มการปฏิบัติตามแนวทางการป้องกันการติดเชื้อ (มีกระบวนการ de-escalation ในแนวทางดังกล่าว) adjusted odds

ratio = 2.70, p -value < 0.001

เมื่อพิจารณาภาวะ no growth พบมีผลเพิ่มการ de-escalation และเชื้อ *E. coli* มีผลลดการ de-escalation เนื่องจากเชื้อที่พบส่วนใหญ่เป็น *E. coli* ESBL จากการศึกษาของ Harris PNA และคณะ¹⁹ พบอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ meropenem น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ piperacillin/tazobactam จึงไม่สามารถ de-escalation ได้ โดยปัจจัย no growth และ เชื้อ *E. coli* มีความสัมพันธ์อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อจำกัดของการศึกษา 1) ระยะเวลาในการศึกษาอาจสั้นเกินไปควรขยายระยะเวลาในการศึกษาเพื่อดูผลของเชื้อดื้อยาที่อาจลดลงจากการใช้ meropenem ที่น้อยลง 2) การศึกษานี้ยังไม่ได้ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการตายที่ควรนำมาวิเคราะห์ เช่น เชื้อก่อโรค ความรุนแรงของภาวะโรค 3) ควรมีการศึกษาให้ครอบคลุมผู้ป่วยศัลยกรรมเพื่อให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสม 4) เนื่องจากการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลการศึกษาที่ได้อาจไม่ครบถ้วน อีกทั้งจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษายังไม่เพียงพอ ดังนั้น ควรมีการศึกษาไปข้างหน้าเพิ่มเติม

ข้อเสนอแนะ ควรมีการติดตามแบบแผนการดื้อยาหลังปรับใช้กระบวนการ PAF เพื่อประเมินผลของกระบวนการดังกล่าว

สรุปผลการวิจัย

กระบวนการการตรวจสอบการสั่งใช้ยาและให้ข้อเสนอแนะกลับ เพิ่มร้อยละของการ de-escalation ส่งผลให้เกิดการใช้ meropenem อย่างเหมาะสม ผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้นในวันที่ 5 และ 7 และอัตราการตายที่ 30 วันไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณโรงพยาบาลพระพุทธบาท แพทย์พยาบาล เภสัชกร และเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่อนุเคราะห์การดำเนินงานวิจัยนี้จนสำเร็จลุล่วง

เอกสารอ้างอิง

1. ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (NARST). สถานการณ์เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพปี2000-2020(12M) [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (NARST) สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์; 2565 [สืบค้นเมื่อ 1 ม.ค. 2566]. สืบค้นจาก: <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2022-12M.pdf>
2. Parente DM, Morton J. Role of the pharmacist in antimicrobial stewardship. *Med Clin North Am.* 2018;102(5):929-36. doi: 10.1016/j.mcna.2018.05.009.
3. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am.* 2011;25(1):245-60. doi: 10.1016/j.idc.2010.11.011.
4. Mathieu C, Pastene B, Cassir N, Martin-Loeches I, Leone M. Efficacy and safety of antimicrobial de-escalation as a clinical strategy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(2):79-88. doi: 10.1080/14787210.2019.1561275.
5. Uda A, Tokimatsu I, Koike C, Osawa K, Shigemura K, Kimura T, et al. Antibiotic de-escalation therapy in patients with community-acquired nonbacteremic pneumococcal pneumonia. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(6):1611-7. doi: 10.1007/s11096-019-00926-z.
6. Chotiprasitsakul D, Srichatrapimuk S, Kirdlarp S, Pyden AD, Santanirand P. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a 5-year experience at a tertiary care hospital. *Infect Drug Resist.* 2019;12:461-8. doi: 10.2147/IDR.S192540.
7. Gharbi M, Moore LS, Gilchrist M, Thomas CP, Bamford K, Brannigan ET, et al. Forecasting carbapenem resistance from antimicrobial consumption surveillance: lessons learnt from an OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a West London renal unit. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46(2):150-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.03.005.
8. สุภาพร คชายังยืน, พรวลัย บุญเมือง, วิชัย สันติมาลีวรกุล, วัชรุทธิ์ แซ่ลิ้ม. การศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกและอัตราการตายในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับยา meropenem จากภาวะพิษเหตุติดเชื้อ หรือภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ. *ไทยเฝ้าระวังนิพนธ์ [อินเทอร์เน็ต].* 2023 [สืบค้นเมื่อ 2 มี.ค. 2566];18(1):71-86. สืบค้นจาก: <https://li01.tci-thaijo.org/index.php/TBPS/article/view/255812>
9. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 2022;75(2):187-212. doi: 10.1093/cid/ciac268.
10. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT, Black D. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2022. 46th ed. n.p.: Antimicrobial Therapy, Inc; 2022.
11. Okada N, Azuma M, Tsujinaka K, Abe A, Takahashi M, Yano Y, et al. Clinical impact of a pharmacist-driven prospective audit with intervention and feedback on the treatment of patients with bloodstream infection. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(9):1144. doi: 10.3390/antibiotics11091144.
12. Hammond KM, Kabbani D, Doucette KE, Smith SW, Lau C, Bains S, et al. How does

- the antimicrobial stewardship provider role affect prospective audit and feedback acceptance for restricted antibiotics in a Canadian tertiary-care center? *Infection Control Hosp Epidemiol.* 2024;45(2):234-6. doi: 10.1017/ice.2023.152.
13. Ohashi K, Matsuoka T, Shinoda Y, Mori T, Yoshida S, Yoshimura T, et al. Clinical outcome of pharmacist-led prospective audit with intervention and feedback after expansion from patients using specific antibiotics to those using whole injectable antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(3):593-600. doi: 10.1007/s10096-018-03465-z.
14. Lee RA, Stripling JT, Spellberg B, Centor RM. Short-course antibiotics for common infections: what do we know and where do we go from here? *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(2):150-9. doi:10.1016/j.cmi.2022.08.024.
15. Zhao X, Wu JF, Xiu QY, Wang C, Zhang DP, Huang JA, et al. A randomized controlled clinical trial of levofloxacin 750 mg versus 500 mg intravenous infusion in the treatment of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;80(2):141-7. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.008.
16. van Nieuwkoop C, van der Starre WE, Stalenhoef JE, van Aartrijk AM, van der Reijden TJ, Vollaard AM, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. *BMC Med.* 2017;15(1):70. doi: 10.1186/s12916-017-0835-3.
17. Morley D, Torres A, Cillóniz C, Martin-Loeches I. Predictors of treatment failure and clinical stability in patients with community acquired pneumonia. *Ann Transl Med.* 2017;5(22):443. doi: 10.21037/atm.2017.06.54.
18. Carreno JJ, Kenney RM, Bloome M, McDonnell J, Rodriguez J, Weinmann A, et al. Evaluation of pharmacy generalists performing antimicrobial stewardship services. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(15):1298-303. doi: 10.2146/ajhp140619.
19. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(10):984-94. doi: 10.1001/jama.2018.12163.