

ผลกระทบของนโยบายการกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ในโรงพยาบาลแพร่

ธนาย วีรณรงค์กร ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมชุมชน)¹, สุกฤษฎ์ กาญจนสุระกิจ ภ.บ.(เภสัชกรรมคลินิก)²

ธราณี สิริชยานุกุล ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมคลินิก)¹

รับบทความ: 12 กุมภาพันธ์ 2569

ปรับแก้บทความ: 29 พฤษภาคม 2569

ตอบรับบทความ: 30 มิถุนายน 2569

บทคัดย่อ

- บทนำ:** การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสมเป็นปัจจัยสำคัญที่ก่อให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาและเพิ่มภาระค่าใช้จ่ายด้านการรักษาพยาบาล โรงพยาบาลจึงได้พัฒนาระบบประเมินการใช้ยา (Drug Use Evaluation; DUE) เพื่อส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผลภายใต้แนวคิดของโปรแกรมกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพ (Antimicrobial Stewardship Program)
- วัตถุประสงค์:** เพื่อประเมินผลกระทบของการดำเนินระบบ DUE ต่อปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพและค่าใช้จ่ายด้านยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาล
- วิธีการศึกษา:** การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงกึ่งทดลอง โดยใช้การวิเคราะห์อนุกรมเวลาแบบ Interrupted Time Series (ITS) ด้วยวิธี segmented regression เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงแนวโน้มของการใช้ยาต้านจุลชีพก่อนและหลังการดำเนินระบบ DUE ข้อมูลถูกรวบรวมรายเดือนเป็นระยะเวลา 24 เดือน (ก่อนการดำเนินระบบ 12 เดือน และหลังการดำเนินระบบ 12 เดือน) ตัวชี้วัดหลัก ได้แก่ ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในหน่วย defined daily dose ต่อ 1,000 bed-days (DDD/1,000 bed-days) และค่าใช้จ่ายยาต้านจุลชีพรายเดือน
- ผลการศึกษา:** ผลการวิเคราะห์ ITS พบว่า หลังการดำเนินระบบ DUE แนวโน้มการใช้ยาต้านจุลชีพบางชนิดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ meropenem ($\beta_3 = -3.47$, $p < 0.001$), piperacillin/tazobactam ($\beta_3 = -2.50$, $p = 0.002$) และ fosfomycin ($\beta_3 = -0.98$, $p < 0.001$) ในขณะที่ ampicillin/sulbactam มีแนวโน้มการใช้เพิ่มขึ้นหลังการดำเนินระบบ ($\beta_3 = 0.42$, $p = 0.021$) นอกจากนี้ การดำเนินระบบ DUE ยังมีส่วนช่วยลดค่าใช้จ่ายจากการใช้ยาต้านจุลชีพ โดยเฉพาะในยาต้านจุลชีพกลุ่มออกฤทธิ์กว้าง
- สรุป:** การดำเนินระบบ DUE มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงแนวโน้มการใช้ยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาล โดยเฉพาะการลดการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม broad-spectrum ซึ่งสะท้อนถึงบทบาทของมาตรการกำกับการใช้ยาในการส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล และอาจช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดเชื้อดื้อยาและลดภาระค่าใช้จ่ายด้านยาของโรงพยาบาลในระยะยาว
- คำสำคัญ:** การประเมินการใช้ยา, การกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพ, Interrupted Time Series, การใช้ยาต้านจุลชีพ, เชื้อดื้อยา

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลแพร่

²คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

Impact of an Antimicrobial Stewardship Policy on Appropriate Antimicrobial use at Phrae Hospital

Thanai Weeranarongkorn B. Sc. in Pharm., M. Pharm (Community Pharmacy)¹

Sukrit Kanchanasurakit, PharmD.²

Taranee Sirichayanugul, B. Sc. in Pharm., M.S. (Clinical Pharmacy)¹

Received: February 23, 2025

Revised: May 29, 2026

Accepted: June 30, 2026

Abstract

Background: Inappropriate use of antimicrobial contributes to antimicrobial resistance and increased healthcare costs. Drug Use Evaluation (DUE) has been widely implemented as part of antimicrobial stewardship programs to promote rational antimicrobial use in hospital settings.

Objective: To evaluate the impact of implementing a Drug Use Evaluation (DUE) system on antimicrobial consumption and expenditure in a hospital.

Study design: A quasi-experimental study using an interrupted time series (ITS) design with segmented regression analysis was conducted to assess changes in antimicrobial utilization before and after implementation of the DUE system. Monthly data were collected over a 24-month period, including 12 months before and 12 months after the intervention. Antimicrobial consumption was measured as defined daily doses per 1,000 bed-days (DDD/1,000 bed-days), and antimicrobial expenditure was calculated as monthly costs in Thai Baht.

Results: Following the implementation of the DUE system, significant decreases in the trend of antimicrobial consumption were observed for meropenem ($\beta_3 = -3.47$, $p < 0.001$), piperacillin/tazobactam ($\beta_3 = -2.50$, $p = 0.002$), and fosfomycin ($\beta_3 = -0.98$, $p < 0.001$). In contrast, ampicillin/sulbactam showed a significant increasing trend after the intervention ($\beta_3 = 0.42$, $p = 0.021$). No significant changes in trend were observed for imipenem, azithromycin, colistin, or cefoperazone/sulbactam. Overall, the implementation of the DUE system was associated with reduced use of several broad-spectrum antimicrobial and decreased antimicrobial expenditure.

Conclusion: Implementation of a DUE system was associated with changes in antimicrobial prescribing patterns, particularly reductions in the use of broad-spectrum antimicrobial. These findings highlight the potential role of DUE as an effective antimicrobial stewardship strategy to promote rational antimicrobial use and reduce healthcare costs.

Keywords: Drug Use Evaluation, Antimicrobial Stewardship, Interrupted Time Series, Antimicrobial Consumption, Antimicrobial Resistance

¹Pharmacy Department, Phrae Hospital

²School of Pharmaceutical Sciences, University of Phayao

บทนำ

ปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ (antimicrobial resistance: AMR) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ และเป็นภัยคุกคามที่ร้ายแรงต่อสุขภาพโลก เป็นปัญหาที่แพร่กระจายอย่างกว้างขวางทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทย⁽¹⁻²⁾ ปัญหาการดื้อยาได้ทวีความรุนแรงมากขึ้นและไม่มีแนวโน้มจะลดลง โดยปัจจุบันทั่วโลก มีผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อดื้อยาปีละ 700,000 คน หากไม่เร่งแก้ไขปัญหา อาจส่งผลให้ประชากรเสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาสูงถึง 10 ล้านคนในปี พ.ศ. 2593 ประเทศในแถบเอเชียมีผู้เสียชีวิตมากที่สุด 4.7 ล้านคน คิดเป็นผลกระทบทางเศรษฐกิจสูงถึง 3.5 พันล้านล้านบาท⁽³⁾ สำหรับประเทศไทยมีการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาประมาณปีละ 88,000 ราย เสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาปีละ 38,000 ราย คิดเป็นร้อยละ 40 ของผู้ติดเชื้อดื้อยา ส่งผลให้ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น 3.24 ล้านวัน มูลค่ายาต้านจุลชีพที่ใช้รักษานานขึ้น 2,538-6,084 ล้านบาท สูญเสียทางเศรษฐกิจโดยรวมสูงถึง 4.2 หมื่นล้านบาท⁽⁴⁾

ผลกระทบจากปัญหาเชื้อดื้อยามีทั้งด้านสุขภาพของผู้ป่วยและด้านเศรษฐศาสตร์ที่เกิดขึ้น ส่งผลให้ในปี พ.ศ. 2550 สมาคมโรคติดเชื้อแห่งสหรัฐอเมริกา (Infectious Diseases Society of America: IDSA) และสมาคมระบาดวิทยาสุขภาพทางการแพทย์ (Society for Healthcare Epidemiology of America: SHEA) ได้ออกแนวทางของระบบสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล (Antimicrobial Stewardship Program: ASP) สำหรับดำเนินงานในโรงพยาบาล⁽⁵⁾ และปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันในปี พ.ศ. 2559⁽⁶⁾ ASP มีลักษณะการทำงานร่วมกันของสหสาขาวิชาชีพ เพื่อลดปัญหาเชื้อดื้อยา ลดค่าใช้จ่ายในการรักษา เพิ่มความเหมาะสมในการใช้ยา และให้ผลดีต่อการรักษาทางคลินิก กอปรกับประเทศไทยมีนโยบายด้านเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560 โดยประกาศแผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560-2564 โดยมียุทธศาสตร์ที่ 2 ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาอย่าง

เหมาะสม ซึ่งกำหนดให้ปริมาณการบริโภคยาต้านจุลชีพในมนุษย์ลดลงร้อยละ 20⁽⁷⁾

โรงพยาบาลแพร่ เป็นโรงพยาบาลทั่วไป ขนาด 500 เตียง พบอัตราการติดเชื้อดื้อยาในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 7.63 ในปี พ.ศ. 2560 เป็นร้อยละ 15.46 ในปี พ.ศ. 2564 และจากรายงานมูลค่าการส่งใช้ยาต้านจุลชีพในหอผู้ป่วยโรงพยาบาลแพร่ พบปัญหาปริมาณและมูลค่าการส่งใช้ยาต้านจุลชีพชนิดฉีดที่ออกฤทธิ์กว้างเพิ่มขึ้นทุกปี ในปี พ.ศ. 2561-2565 มีมูลค่า 5.90, 6.48, 7.39, 8.76 และ 13.34 ล้านบาท ตามลำดับ นับเป็นปัญหาสำคัญและท้าทายต่อการพัฒนาการดำเนินงาน ASP ในโรงพยาบาลแพร่ที่ดำเนินการอยู่และกำลังพัฒนาให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นแต่ยังไม่เคยมีการวัดผลลัพธ์การดำเนินงานของ ASP ด้านปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพที่สอดคล้องกับนโยบายควบคุมการส่งใช้ยา ผู้วิจัยจึงเล็งเห็นความจำเป็นดังกล่าว จึงทำการศึกษาลดต้นทุนการดำเนินงานระบบสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล ในด้านการใช้ยาต้านจุลชีพในช่วงก่อนพัฒนาระบบและหลังพัฒนาระบบ DUE โดยศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาต่ออัตราการดื้อยาต้านจุลชีพ เปรียบเทียบปริมาณและมูลค่าการใช้ยาและอัตราการติดเชื้อดื้อยา

การศึกษานี้มีประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ ได้แก่ 1) ลดการใช้ยาต้านจุลชีพ และลดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลที่เกิดจากการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่สมเหตุผล 2) ลดอัตราการติดเชื้อดื้อยา 3) สามารถพัฒนาแนวทางการควบคุมกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในโรงพยาบาล ด้วยระบบการทำงานแบบบูรณาการที่มีประสิทธิภาพ 4) เป็นต้นแบบให้สถานพยาบาลอื่นใช้เป็นแนวทางในการควบคุมการส่งใช้ยาต้านจุลชีพต่อไป

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินผลกระทบของการดำเนินงานระบบ DUE ต่อปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ และค่าใช้จ่ายด้านยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาล

นิยามศัพท์เฉพาะ

ระบบสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล (antimicrobial stewardship program; ASP) หมายถึง กระบวนการหรือการดำเนินการอย่างเป็นระบบโดยทีมสหสาขาวิชาชีพ เพื่อส่งเสริมและกำกับให้เกิดการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ทั้งด้านข้อบ่งใช้ ขนาดยา วิธีบริหารยา และระยะเวลาในการให้ยา

การประเมินการใช้ยา (Drug use evaluation; DUE) หมายถึง การควบคุมคุณภาพที่ต้องดำเนินไปอย่างเป็นระบบและต่อเนื่อง เพื่อให้การใช้ยามีความเหมาะสมและมีประสิทธิภาพ ในการศึกษาประเมินการใช้ยาต้านจุลชีพ 10 ชนิด ได้แก่ Ertapenem, Meropenem, Fosfomycin, Ampicillin/Sulbactam, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Cefoperazone/Sulbactam, Vancomycin, Azithromycin, และ Colistin

การติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล หมายถึง การติดเชื้อที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษามานานกว่า 2 วัน และมีการติดเชื้อแบบที่เรียกว่า ดื้อต่อยาต้านแบคทีเรียที่เคยมีประสิทธิภาพต่อเชื้อชนิดนั้นมาก่อน โดยเป็นยาที่ใช้ในปัจจุบันตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป คำนวณได้ดังนี้

การติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล (ร้อยละ) = $\frac{\text{จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล} \times 1000}{\text{จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาลทั้งหมด}}$

ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ หมายถึง ปริมาณการใช้ยาในแต่ละช่วงเวลา วัดโดยใช้ดัชนี defined daily doses (DDD)⁽⁸⁾ คือ ผลรวมของปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดนั้น ๆ ในหน่วยกรัม (g) ที่ใช้ตลอดการรักษา 1 ครั้ง หากด้วยปริมาณยาต้านจุลชีพที่แนะนำให้ใช้ต่อหนึ่งวัน (WHO-designed DDD) โดยปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดใดในผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาล จะประเมินด้วยดัชนี DDD ต่อ 1000 วันนอน

โรงพยาบาล ตามตัวชี้วัดที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนด โดยคำนวณตามสูตร ดังนี้

$$\text{DDD (เป็นกรัม)}/1000 \text{ วันนอน} = \frac{\text{ปริมาณยาที่ใช้ทั้งหมดในหน่วย g} \times 1000}{\text{DDD} \times \text{จำนวนวันนอน}}$$

ค่า DDD ที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก (WHO) ของยาต้านจุลชีพแต่ละชนิด จะมีการเปลี่ยนแปลงในทุกปี จึงต้องตรวจสอบค่า DDD เมื่อนำมาคำนวณก่อนเสมอ โดยตรวจสอบค่า DDD ของยาต้านจุลชีพแต่ละชนิดได้จาก www.whocc.no/atc_ddd_index

วัสดุและวิธีการ

รูปแบบการวิจัย เป็นการวิจัยแบบกึ่งทดลอง (quasi-experimental research) โดยใช้วิธีวิเคราะห์แบบอนุกรมเวลา (interrupted time series; ITS) ด้วยสมการถดถอยแบบแบ่งช่วง (segmented regression analysis; SRA) เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงแนวโน้มของการใช้ยาต้านจุลชีพก่อนและหลังการพัฒนา DUE

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่าง เป็นข้อมูลอนุกรมเวลาเป็นรายเดือนจำนวน 24 เดือน แบ่งเป็นช่วงเวลาก่อนพัฒนา DUE 12 เดือน คือ ตุลาคม 2564-กันยายน 2565 กับช่วงหลังการพัฒนา DUE 12 เดือน คือ ตุลาคม 2565-กันยายน 2566 ข้อมูลที่ศึกษาได้แก่ ข้อมูลรายเดือนของปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพโดยเฉลี่ยต่อวัน (DDD) และมูลค่าการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดใดที่มีการควบคุมปริมาณการใช้และต้องทำ DUE 10 ชนิด ได้แก่ Ertapenem, Meropenem, Fosfomycin, Vancomycin, Ampicillin/Sulbactam, Imipenem/Cilastatin, Piperacillin/Tazobactam, Cefoperazone/Sulbactam, Azithromycin, และ Colistin อัตราการดื้อยาของแบคทีเรีย และอัตราการติดเชื้อดื้อยาของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษามานานกว่า 2 วัน

เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่ามีการติดเชื้อดื้อยาขณะรักษาตัวในโรงพยาบาล (hospital acquired infection; HAI) และเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมอย่างน้อย 24 ชั่วโมง

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลน้อยกว่า 6 ชั่วโมง และข้อมูลรายงานผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่สมบูรณ์

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลลักษณะพื้นฐาน แบบประเมินการให้ยาต้านจุลชีพ DUE-1 และ DUE-2 แบบบันทึกข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น ได้แก่ บันทึกปริมาณและมูลค่าการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ 10 ชนิดรายเดือน บันทึกข้อมูลอัตราการติดเชื้อดื้อยารายเดือน โปรแกรมบริหารข้อมูลจุลชีววิทยา (MLAB program) บันทึกข้อมูลความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพรายเดือน รายงานความไวของเชื้อแบคทีเรีย (sensitivity; S) และรายงานการดื้อยา (resistance; R)

การเก็บข้อมูลตามอนุกรมเวลา แบ่งเป็น 2 ช่วงเวลา คือ ระยะก่อนการพัฒนา DUE 12 เดือน ระหว่างเดือนตุลาคม 2564 ถึง กันยายน 2565 และระยะหลังการพัฒนา DUE 12 เดือน ระหว่างเดือนตุลาคม 2565 ถึง กันยายน 2566 โดยเก็บรวบรวมข้อมูลอนุกรมเวลาในเวลาที่เท่ากันทุก 1 เดือน จากแบบบันทึกข้อมูลรายเดือน ได้แก่ ปริมาณการให้ยาต้านจุลชีพ (DDD) และมูลค่าการให้ยาต้านจุลชีพ 10 ชนิด ข้อมูลอัตราการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล ข้อมูลความไวและการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย ESKAPEE

การวิเคราะห์ข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลสถานการณ์การติดเชื้อดื้อยา ปริมาณการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ (DDD) ความไวและการดื้อยาของแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพ โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปริมาณการให้ยาต้านจุลชีพ (DDD) กับการดื้อยาต้านจุลชีพของแบคทีเรียด้วยสถิติ Pearson's Product Moment

Correlation หรือ Spearman correlation เมื่อข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ (non-normal distribution) เปรียบเทียบปริมาณการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ มูลค่ายาต้านจุลชีพ และอัตราการติดเชื้อดื้อยา ระหว่างก่อนและหลังการพัฒนา DUE ด้วยสถิติการวิเคราะห์อนุกรมเวลาด้วยสมการถดถอยแบบแบ่งช่วง (segmented regression of interrupted time series analysis: ITS) ความอิสระของข้อมูลกำหนดด้วยค่า Durbin-Watson test = 1.5-2.5 และกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 ตามสมการพื้นฐาน ดังนี้

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 \text{time} + \beta_2 \text{intervention}_t + \beta_3 \text{time after intervention} + e_t$$

เมื่อ Y_t คือ ค่าเฉลี่ยต่อเดือนของปริมาณการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ (DDDs) ทั้ง 10 ชนิด ค่าเฉลี่ยต่อเดือนมูลค่าการให้ยาต้านจุลชีพทั้ง 10 ชนิด อัตราการติดเชื้อดื้อยาต่อเดือนในโรงพยาบาล

time คือ เวลาเป็นเดือนในช่วงที่ศึกษา ทั้งก่อนและหลังพัฒนาระบบ ASP (1 ถึง 24)

intervention คือ การพัฒนาระบบ ASP (0 คือ ก่อนพัฒนาระบบ และ 1 คือ หลังพัฒนาระบบ)

time after intervention คือ เวลาเป็นเดือนหลังมีการพัฒนาระบบ ASP เริ่มจาก 1 เป็นต้นไป

β_0 คือ ค่าคงที่ประมาณระดับพื้นฐาน (baseline level) ณ เวลาที่เป็น 0

β_1 คือ ค่าสัมประสิทธิ์ของแนวโน้มตามเวลา (secular trend) บอกถึงแนวโน้มของการใช้ยาที่มีอยู่แล้วก่อนพัฒนาระบบ

β_2 คือ ค่าสัมประสิทธิ์ของระดับการเปลี่ยนแปลง (level change) หลังพัฒนาระบบ

β_3 คือ ค่าสัมประสิทธิ์ของแนวโน้มการเปลี่ยนแปลง (trend change) บอกถึงแนวโน้มการใช้ยาที่เปลี่ยนแปลงไปหลังพัฒนาระบบ ASP

e_t คือ ค่าความคลาดเคลื่อน

การพิทักษ์สิทธิ์และจริยธรรมการวิจัย

การวิจัยนี้ได้ผ่านความเห็นชอบจาก คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลแพร่ ให้ดำเนินการวิจัยได้ หมายเลข ใบรับรอง 034/2568 ลงวันที่ 24 มีนาคม พ.ศ. 2568

ผลการศึกษา

1. บริบทสภาพปัญหาการใช้ยาต้านจุลชีพและ สถานการณ์การติดเชื้อดื้อยา ก่อนการพัฒนาระบบ

โรงพยาบาลแพร่ ประสบปัญหาการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดออกฤทธิ์กว้างเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะยาต้านจุลชีพชนิดฉีดที่ใช้รักษาการติดเชื้อรุนแรง ส่งผลให้มูลค่าการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยในมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทุกปี จากรายงานการใช้ยาในช่วงปี พ.ศ. 2561–2565 พบว่า มูลค่าการใช้ยาต้านจุลชีพเพิ่มขึ้นจาก 5.90 ล้านบาท เป็น 13.34 ล้านบาท ซึ่งสะท้อนถึงการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะในปริมาณสูง และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในโรงพยาบาล

นอกจากนี้ สถานการณ์การดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียในโรงพยาบาลมีแนวโน้มรุนแรงขึ้น โดยพบว่าอัตราการติดเชื้อดื้อยาในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 7.63 ในปี พ.ศ. 2560 เป็นร้อยละ 15.46 ในปี พ.ศ. 2564 ซึ่งเป็นสัญญาณสำคัญของปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพในระดับโรงพยาบาล ปัญหาดังกล่าวส่วนหนึ่งอาจเกิดจากการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum antibiotics) ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการยืนยันชนิดของเชื้อก่อโรค (empirical therapy) หรือการใช้ยาที่ไม่สอดคล้องกับผลการเพาะเชื้อและการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ ซึ่งอาจก่อให้เกิดแรงกดดันเลือกต่อเชื้อจุลชีพ (selective pressure) และนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย (antimicrobial resistance)

ในช่วงก่อนการพัฒนาระบบสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล (antimicrobial stewardship program; ASP) การประเมินการใช้ยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลยังใช้รูปแบบการประเมินการใช้ยาย้อนหลัง (retrospective drug use evaluation;

retrospective DUE) ซึ่งเป็นการประเมินภายหลังจากผู้ป่วยหยุดใช้ยาแล้ว ทำให้ไม่สามารถแทรกแซงหรือปรับเปลี่ยนการรักษาได้อย่างทันท่วงที ส่งผลให้การใช้ยาต้านจุลชีพบางชนิดอาจไม่เหมาะสม ทั้งในด้านข้อบ่งใช้ (indication) ขนาดยา (dosage) และระยะเวลาการรักษา (duration of therapy)

จากสถานการณ์ดังกล่าว โรงพยาบาลจึงได้พัฒนาระบบสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล (antimicrobial stewardship program; ASP) โดยปรับรูปแบบการประเมินการใช้ยาเป็นการประเมินระหว่างการรักษา (concurrent drug use evaluation; concurrent DUE) การติดตามผลการเพาะเชื้อ (culture monitoring) และการให้คำปรึกษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ (infectious disease consultation) เพื่อส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ลดการใช้ยาที่ไม่จำเป็น และลดความเสี่ยงของการเกิดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

2. การพัฒนาระบบการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล

เภสัชกรเป็นส่วนหนึ่งในคณะกรรมการจัดการเชื้อดื้อยาของโรงพยาบาล ซึ่งร่วมกันพัฒนาระบบ ASP ให้มีความชัดเจนและครอบคลุมมากขึ้น ประกอบด้วย 4 ระบบได้แก่ 1) ระบบการสื่อสารความรู้และสร้างความเข้าใจในการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล ผ่านการประชุมวิชาการและประชุมคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด (PTC) 2) ระบบการประเมินการใช้ยาต้านจุลชีพ (Drug Use Evaluation; DUE) 3) ระบบการสร้างบทบาทของเภสัชกรในการส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล และ 4) ระบบการสะท้อนข้อมูลกลับ (feedback) เพื่อเปรียบเทียบผลการดำเนินงานด้านการใช้ยาต้านจุลชีพของผู้ปฏิบัติงานในแต่ละหน่วยงาน

หนึ่งในมาตรการสำคัญของระบบดังกล่าว คือ การกำหนดระบบหยุดยาอัตโนมัติ (auto-stop order) สำหรับการรักษาแบบเชิงประจักษ์ (empirical

therapy) โดยเมื่อแพทย์เริ่มสั่งใช้ยาต้านจุลชีพชนิดควบคุม เกสซ์กรจะจ่ายยาในระยะเวลาที่กำหนด เช่น 3 วันแรกของการรักษา หลังจากนั้นหากแพทย์ต้องการให้การรักษาต่อเนื่อง จำเป็นต้องมีการประเมินการใช้ยาผ่านแบบประเมินการใช้ยา (Drug Use Evaluation form; DUE-2) พร้อมทั้งพิจารณาผลการเพาะเชื้อและผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ (culture and antimicrobial susceptibility results) เพื่อยืนยันความเหมาะสมของการรักษา ทั้งนี้เกสซ์กรมีบทบาทในการตรวจสอบเอกสาร การติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ และให้ข้อเสนอแนะต่อแพทย์ในกรณีที่พบความไม่เหมาะสมของการใช้ยา

นอกจากนี้ เกสซ์กรยังมีบทบาทสำคัญในการรวบรวมและบันทึกข้อมูลการใช้ยาต้านจุลชีพในระบบฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล เพื่อนำข้อมูลไปใช้ในการติดตามแนวโน้มการใช้ยา วิเคราะห์ปริมาณการใช้ยาตามตัวชี้วัด defined daily dose (DDD) และจัดทำรายงานผลการดำเนินงานเสนอแก่คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด (Pharmacy and Therapeutics Committee; PTC) รวมทั้งทำงานร่วมกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ (Infectious Disease specialist) และทีมควบคุมการติดเชื้อ เพื่อให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

การดำเนินการดังกล่าวทำให้เกสซ์กรมีบทบาทเชิงรุกในการกำกับติดตามการใช้ยาต้านจุลชีพในกระบวนการรักษา ช่วยลดการใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่จำเป็น ส่งเสริมการใช้ยาอย่างเหมาะสม และสนับสนุนการควบคุมปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาล

3. การประเมินผลการใช้ระบบการส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล (ASP)

3.1 การเปลี่ยนแปลงปริมาณการใช้และค่าใช้จ่ายยาต้านจุลชีพภายหลังการดำเนินระบบ DUE

จากการเปรียบเทียบข้อมูลก่อนและหลังการพัฒนาระบบสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล (DUE system) พบว่าปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพบางชนิดมีแนวโน้มเปลี่ยนแปลงโดยยา meropenem มีค่าเฉลี่ยการใช้ลดลงจาก 62.51 ± 9.02 เป็น 57.36 ± 11.24 DDD/1,000 bed-days ในช่วงหลังการดำเนินนโยบาย ในขณะที่ ertapenem และ azithromycin มีแนวโน้มการใช้เพิ่มขึ้นเล็กน้อย

ในด้านมูลค่าการใช้ยา พบว่าหลังการดำเนินนโยบายมีแนวโน้มลดลงอย่างชัดเจนในหลายชนิดยา โดยเฉพาะ meropenem ซึ่งมีค่าใช้จ่ายเฉลี่ยลดลงจาก $268,471.51 \pm 38,567.54$ บาทต่อเดือน เป็น $95,714.71 \pm 17,914.68$ บาทต่อเดือน และ piperacillin/tazobactam ลดลงจาก $192,739.16 \pm 23,245.01$ บาทต่อเดือน เป็น $65,029.89 \pm 10,615.64$ บาทต่อเดือน

นอกจากนี้การใช้ ampicillin/sulbactam และ cefoperazone/sulbactam ลดลงอย่างชัดเจนทั้งในด้านปริมาณการใช้และค่าใช้จ่ายเมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงก่อนและหลังการดำเนินนโยบาย (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 สถิติเชิงพรรณนาของปริมาณการใช้และมูลค่าการใช้ยาต้านจุลชีพก่อนและหลังการดำเนินระบบประเมินการใช้ยา (DUE) รูปแบบใหม่

Antibiotic Agents	Consumption (DDD/1,000 bed-days)		Expenditure (Baht/month)	
	Pre-DUE (n=12)	Post-DUE (n=12)	Pre-DUE (n=12)	Post-DUE (n=12)
Imipenem	0.98 (0.46-2.14)*	1.33 (0.32-2.01)*	10,111.50 (4,959.45-25,230.60)*	3,081.60 (1,011.15-6,066.90)*
Meropenem	62.51 ± 9.02	57.36 ± 11.24	268,471.51 ± 38,567.54	95,714.71 ± 17,914.68
Ertapenem	8.17 ± 1.93	11.05 ± 2.72	139,965.27 ± 41,204.56	113,234.71 ± 27,385.58
Pip/Tazo	52.64 ± 6.80	53.26 ± 9.14	192,739.16 ± 23,245.01	65,029.89 ± 10,615.64
Vancomycin	13.62 ± 3.21	12.64 ± 4.71	51,607.17 ± 12,570.48	12,150.00 (8,033.30 -14,121.15)*
Fosfomycin	8.95 ± 3.05	7.68 ± 3.08	95,097.05 ± 32,462.09	59,289.41 ± 20,461.49
Azithromycin	8.93 ± 3.23	12.67 ± 4.29	71,346.73 ± 23,873.07	94,967.81 ± 31,851.65
Colistin	11.35 ± 4.39	10.28 ± 2.79	45,203.33 ± 15,823.85	22,637.17 ± 6,621.04
Ampicillin/Sulbactam	4.17 (2.18-5.95)*	0.10 (0.00-0.54)*	96,651.75 (43,732.00 - 116,533.75)*	1,685.25 (1,243.88 - 4,333.50)*
Cefoperazone/Sulbactam	2.50 ± 1.25	0.04 (0.00- 0.64)*	8,814.66 (5,025.79- 10,578.56)*	82.39 (35.31-718.77)*

หมายเหตุ * รายงานค่าเป็น median (IQR)

3.2 ผลการวิเคราะห์ Interrupted Time Series ต่อปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ

ผลการวิเคราะห์อนุกรมเวลาแบบ Interrupted Time Series (ITS) ด้วยวิธี segmented regression เพื่อประเมินผลกระทบของการดำเนินระบบประเมินการใช้ยา (Drug Use Evaluation; DUE) ต่อปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ (ตารางที่ 2 และ รูปที่ 1)

ก่อนการดำเนินระบบ DUE พบว่าแนวโน้มการใช้ยาต้านจุลชีพมีความแตกต่างกันในแต่ละชนิดยา โดย ertapenem และ vancomycin มีแนวโน้มการใช้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\beta_1 = -0.28$, $p=0.018$ และ $\beta_1 = -0.54$, $p=0.033$ ตามลำดับ) ในขณะที่ fosfomycin มีแนวโน้มการใช้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($\beta_1 = 0.54$, $p=0.003$)

ภายหลังการดำเนินระบบ DUE ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับการใช้ยาในทันที (level change) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในยาส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตาม พบการเปลี่ยนแปลงของแนวโน้มการใช้ยา (trend change) อย่างมีนัยสำคัญในบางชนิด ได้แก่ meropenem ($\beta_3 = -3.47$, $p<0.001$), piperacillin/tazobactam ($\beta_3 = -2.50$, $p=0.002$) และ fosfomycin ($\beta_3 = -0.98$, $p<0.001$) ซึ่งสะท้อนถึงแนวโน้มการใช้ยาที่ลดลงอย่างต่อเนื่อง ภายหลังการดำเนินระบบ

ในทางตรงกันข้าม ampicillin/sulbactam มีแนวโน้มการใช้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังการดำเนินระบบ ($\beta_3 = 0.42$, $p=0.021$) ขณะที่ยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ได้แก่ imipenem, azithromycin,

colistin และ cefoperazone/sulbactam ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของแนวโน้มการใช้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

รูปที่ 1 แสดงกราฟอนุกรมเวลาของปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพรายเดือนก่อนและหลังการดำเนินระบบ DUE โดยเส้นแนวตั้งแสดงช่วงเวลาที่มีการดำเนินนโยบาย และเส้น regression แสดงแนวโน้มก่อนและหลังการแทรกแซง ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์เชิงสถิติที่พบว่า การดำเนิน

ระบบ DUE มีความสัมพันธ์กับการลดลงของแนวโน้มการใช้ยาต้านจุลชีพบางชนิด โดยเฉพาะ broad-spectrum antibiotics

โดยรวม ผลการวิเคราะห์ ITS สนับสนุนว่าการดำเนินระบบ DUE มีบทบาทสำคัญในการปรับเปลี่ยนรูปแบบการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาล และอาจมีส่วนช่วยลดการใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่จำเป็นในระยะยาว

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์อนุกรมเวลาแบบ Interrupted Time Series (Segmented regression) ของผลกระทบจากการดำเนินระบบประเมินการใช้ยา (DUE) ต่อปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ (DDD ต่อ 1,000 วันนอน)

Antibiotic Agents	Baseline trend (β_1) Coef. (95% CI) [p-value]	Level change (β_2) Coef. (95% CI) [p-value]	Trend change (β_3) Coef. (95% CI) [p-value]	Model Used
Imipenem	0.03 (-0.18, 0.23) [p=0.785]	-0.13 (-1.88, 1.62) [p=0.880]	-0.06 (-0.30, 0.19) [p=0.628]	Newey-West AR(0)
Meropenem	1.03 (-0.27, 2.34) [p=0.115]	5.02 (-5.05, 15.09) [p=0.311]	-3.47 (-5.09, -1.85) [p<0.001]	Newey-West AR(0)
Ertapenem	-0.28 (-0.51, -0.05) [p=0.018]	3.95 (0.11, 7.80) [p=0.045]	0.36 (-0.15, 0.87) [p=0.161]	Newey-West AR(0)
Pip/Tazo	0.96 (-0.08, 2.0) 0) [p=0.069]	5.35 (-6.12, 16.83) [p=0.342]	-2.50 (-3.97, -1.03) [p=0.002]	Newey-West AR(0)
Vancomycin	-0.54 (-1.03, -0.05) [p=0.033]	6.29 (-1.41, 13.98) [p=0.104]	-0.12 (-0.99, 0.76) [p=0.779]	Newey-West AR(0)
Fosfomycin	0.54 (0.21, 0.88) [p=0.003]	-1.60 (-4.77, 1.56) [p=0.302]	-0.98 (-1.43, -0.54) [p<0.001]	Prais-Winsten AR(1)
Azithromycin	0.18 (-0.26, 0.61) [p=0.404]	4.44 (-1.59, 10.47) [p=0.140]	-0.44 (-1.32, 0.45) [p=0.318]	Newey-West AR(0)
Colistin	-0.19 (-0.72, 0.33) [p=0.447]	1.21 (-3.86, 6.27) [p=0.625]	0.01 (-0.59, 0.60) [p=0.979]	Newey-West AR(0)
Ampicillin/Sulbactam	-0.58 (-0.84, -0.32) [p<0.001]	0.59 (-1.87, 3.05) [p=0.624]	0.42 (0.07, 0.77) [p=0.021]	Prais-Winsten AR(1)
Cefoperazone/Sulbactam	-0.09 (-0.41, 0.22) [p=0.530]	-0.31 (-2.62, 1.99) [p=0.780]	-0.07 (-0.49, 0.34) [p=0.711]	Prais-Winsten AR(1)

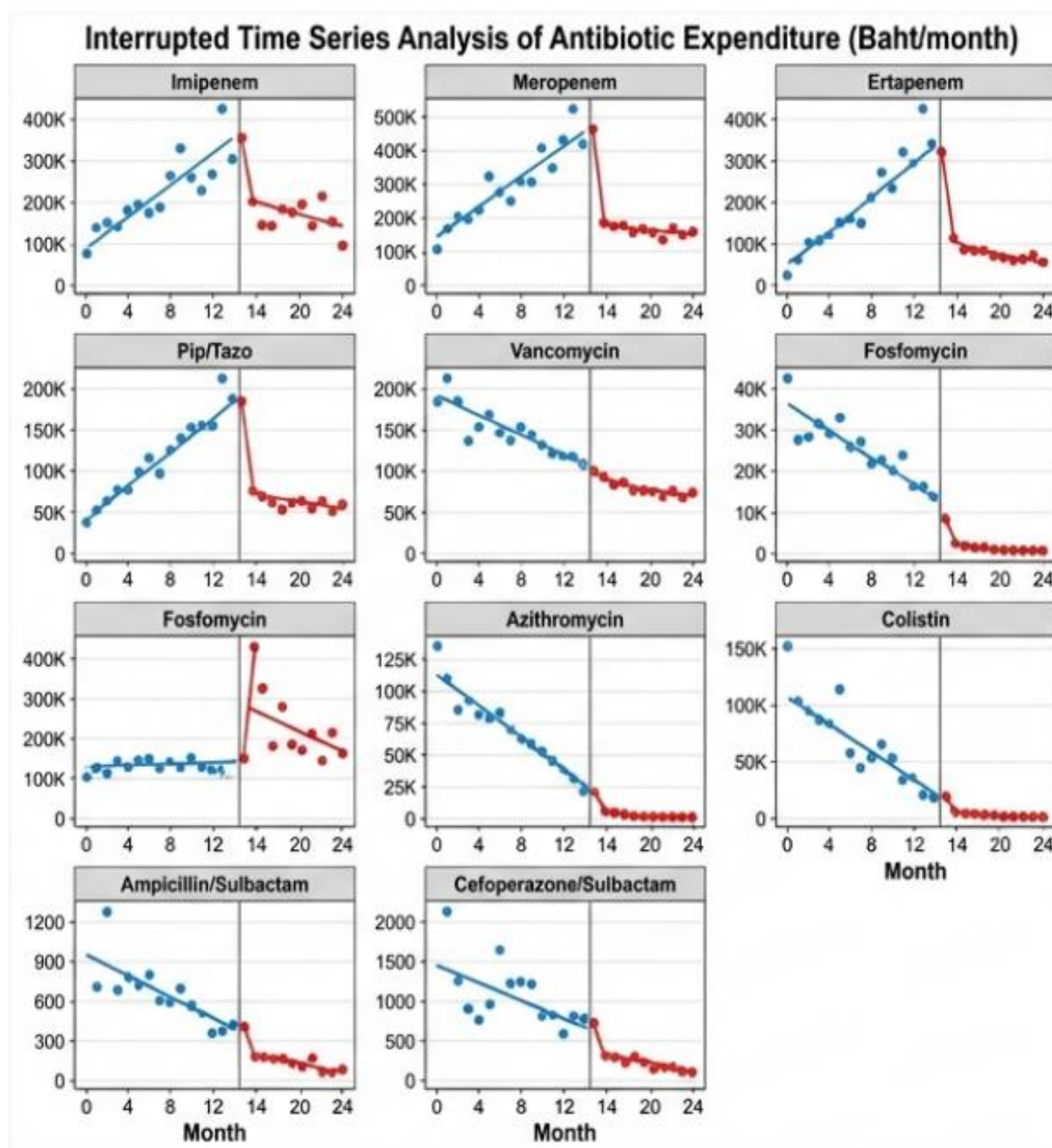
หมายเหตุ

β_1 แสดงแนวโน้มพื้นฐานของปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพก่อนการดำเนินระบบ (baseline trend before intervention)

β_2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับปริมาณการใช้ยาทันทีหลังการดำเนินระบบ (immediate level change after intervention)

β_3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของแนวโน้มการใช้ยาภายหลังการดำเนินระบบ (change in trend after intervention)

ค่าประมาณสัมประสิทธิ์แสดงเป็น Coefficient (95% Confidence Interval) และกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p<0.05$



รูปที่ 1 การวิเคราะห์หอนุกรมเวลาแบบ Interrupted Time Series ของค่าใช้จ่ายยาต้านจุลชีพรายเดือนก่อนและหลังการดำเนินระบบประเมินการใช้ยา (DUE)

จุดข้อมูลแสดงค่าใช้จ่ายยาต้านจุลชีพรายเดือน (บาทต่อเดือน) ของยาต้านจุลชีพแต่ละชนิด เส้นแนวตั้งแสดงช่วงเวลาที่เริ่มดำเนินระบบประเมินการใช้จ่าย (DUE) เส้น regression แสดงแนวโน้มก่อนและหลังการแทรกแซงตามแบบจำลอง segmented regression

3.3 การวิเคราะห์ Interrupted Time Series ต่อค่าใช้จ่ายยาปฏิชีวนะ

ผลการวิเคราะห์ ITS ของค่าใช้จ่ายยาต้านจุลชีพ ดังแสดงในตารางที่ 3 พบว่าก่อนการดำเนินระบบ DUE ค่าใช้จ่ายของยาต้านจุลชีพบางชนิดมีแนวโน้มเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ertapenem และ vancomycin ซึ่งมีแนวโน้มลดลงก่อนการดำเนินระบบ ($\beta_1 = -7,579.54$, $p < 0.001$ และ $\beta_1 = -2,386.69$, $p = 0.022$ ตามลำดับ) ขณะที่ piperacillin/tazobactam และ fosfomycin มีแนวโน้มค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญก่อนการดำเนินระบบ ($\beta_1 = 3,229.11$, $p = 0.003$ และ $\beta_1 = 5,071.30$, $p = 0.003$ ตามลำดับ)

ภายหลังการดำเนินระบบ DUE พบการลดลงของค่าใช้จ่ายในทันที (level change) อย่างมีนัยสำคัญในบางชนิดยา ได้แก่ meropenem ($\beta_2 = -159,795.66$, $p < 0.001$), piperacillin/tazobactam ($\beta_2 = -126,771.65$, $p < 0.001$), vancomycin ($\beta_2 = -18,597.74$, $p = 0.027$), fosfomycin ($\beta_2 = -46,745.25$, $p = 0.004$) และ ampicillin/sulbactam ($\beta_2 = -54,417.36$, $p = 0.039$)

นอกจากนี้ยังพบแนวโน้มค่าใช้จ่ายลดลงอย่างมีนัยสำคัญภายหลังการดำเนินระบบใน meropenem, piperacillin/tazobactam และ fosfomycin ($\beta_3 = -6,747.31$, $p = 0.028$; $\beta_3 = -5,609.33$, $p < 0.001$; และ $\beta_3 = -7,979.26$, $p < 0.001$ ตามลำดับ)

ผลการศึกษานี้สะท้อนให้เห็นว่าการดำเนินระบบ DUE มีส่วนช่วยลดค่าใช้จ่ายของยาต้านจุลชีพ โดยเฉพาะในยาต้านจุลชีพกลุ่มออกฤทธิ์กว้างที่มีค่าใช้จ่ายสูง

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์อนุกรมเวลาแบบ Interrupted Time Series (Segmented regression) ของผลกระทบจากการดำเนินระบบประเมินการใช้จ่าย (DUE) ต่อค่าใช้จ่ายยาต้านจุลชีพ (บาทต่อเดือน)

Antibiotic Agents	Baseline trend (β_1)	Level change (β_2)	Trend change (β_3)	Model Used
Imipenem			-432.34 (-2,758.37, 1,893.69) [p=0.702]	Newey-West AR(0)
Meropenem	169.03 (-2,108.14, 2,446.20) [p=0.879]	-11,255.65 (-26,822.90, 4,311.60) [p=0.147]	-159,795.66 (-199,085.42, -120,505.90) [p=0.001]	Newey-West AR(0)
Ertapenem	-7,579.54 (-11,639.40, -3,519.67) [p<0.001]	14,638.07 (-22,045.56, 51,321.71) [p=0.415]	7,628.58 (1,849.93, 13,407.23) [p=0.012]	Newey-West AR(0)
Pip/Tazo			-5,609.33 (-8,316.05, -2,902.62) [p<0.001]	Prais-Winsten AR(1)

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์อนุกรมเวลาแบบ Interrupted Time Series (Segmented regression) ของผลกระทบจากการดำเนินระบบประเมินการใช้ยา (DUE) ต่อค่าใช้จ่ายยาต้านจุลชีพ (บาทต่อเดือน) (ต่อ)

Antibiotic Agents	Baseline trend (β_1)	Level change (β_2)	Trend change (β_3)	Model Used
Vancomycin	-2,386.69 (-4,398.51, -374.87) [p=0.022]	-18,597.74 (-34,862.66, -2,332.82) [p=0.027]	1,307.05 (-905.29, 3,519.39) [p=0.232]	Newey-West AR(0)
Fosfomycin	5,071.30 (1,931.48, 8,211.11) [p=0.003]	-46,745.25 (-76,255.96, -17,234.54) [p=0.004]	-7,979.26 (-12,178.72, -3,779.79) [p<0.001]	Prais-Winsten AR(1)
Azithromycin	1,029.64 (-2,578.19, 4,637.46) [p=0.558]	33,505.64 (-12,803.31, 79,814.59) [p=0.147]	-3,421.57 (-10,355.09, 3,511.95) [p=0.316]	Newey-West AR(0)
Colistin	-1,028.76 (-3,028.23, 970.72) [p=0.296]	-13,955.06 (-31,497.21, 3,587.09) [p=0.113]	574.45 (-1,572.86, 2,721.77) [p=0.583]	Newey-West AR(0)
Ampicillin/Sulbactam	-4,718.74 (-11,236.49, 1,799.02) [p=0.147]	-54,417.36 (-105,784.99, -3,049.74) [p=0.039]	4,544.77 (-1,987.11, 11,076.65) [p=0.162]	Newey-West AR(0)
Cefoperazone/Sulbactam	-668.27 (-1,678.04, 341.49) [p=0.182]	-3,104.23 (-10,040.08, 3,831.62) [p=0.361]	497.34 (-859.86, 1,854.54) [p=0.453]	Prais-Winsten AR(1)

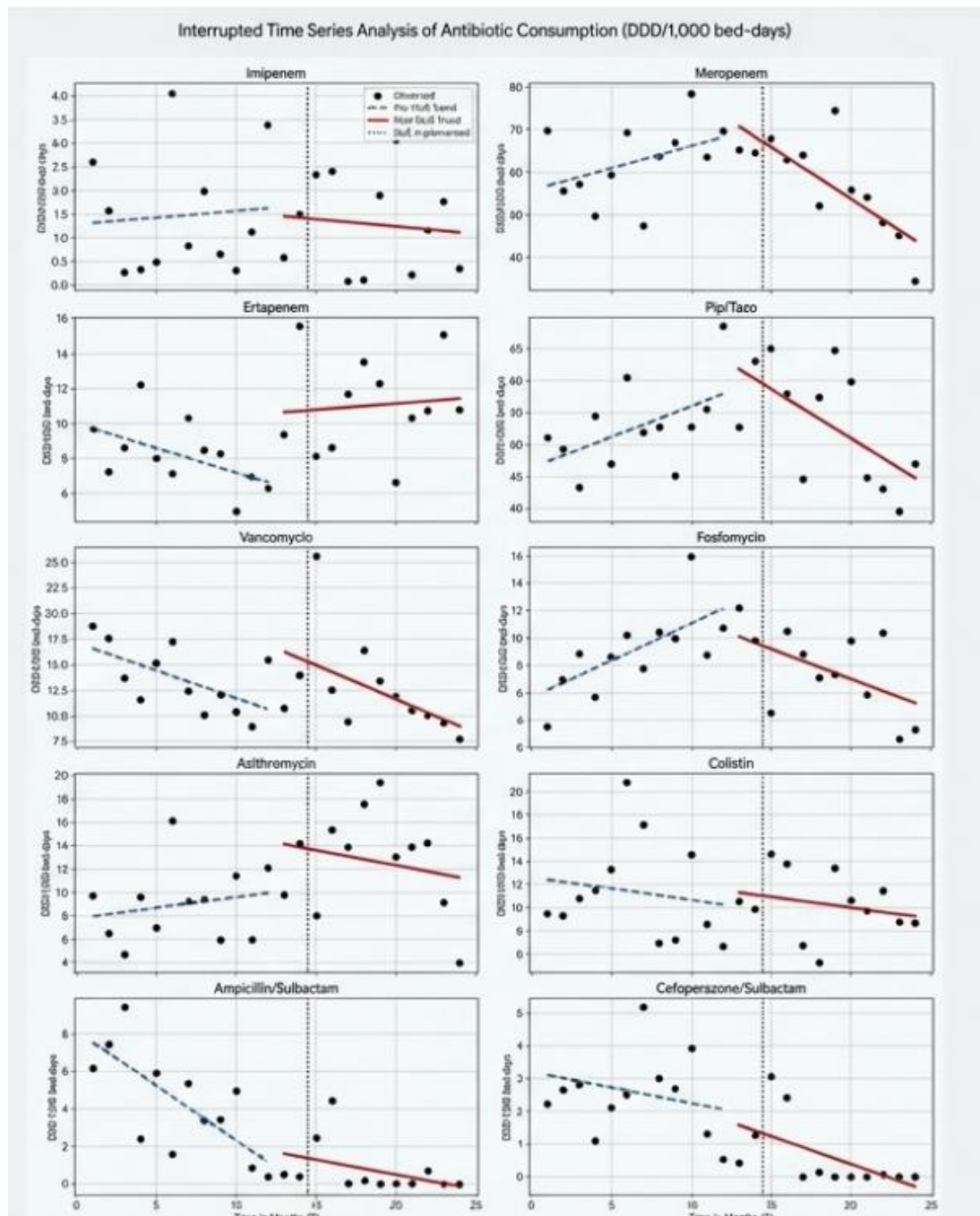
หมายเหตุ:

β_1 แสดงแนวโน้มพื้นฐานของค่าใช้จ่ายยาต้านจุลชีพก่อนการดำเนินระบบประเมินการใช้ยา (baseline trend before intervention)

β_2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับค่าใช้จ่ายยาต้านจุลชีพทันทีหลังการดำเนินระบบ (immediate level change after intervention)

β_3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของแนวโน้มค่าใช้จ่ายยาต้านจุลชีพภายหลังการดำเนินระบบ (change in trend after intervention)

ค่าประมาณสัมประสิทธิ์แสดงเป็น Coefficient (95% Confidence Interval) และกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p<0.05



รูปที่ 2 การวิเคราะห์อนุกรมเวลาแบบ Interrupted Time Series ของปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพรายเดือน ก่อนและหลังการดำเนินระบบประเมินการใช้ยา (Drug Use Evaluation; DUE)

3.4 การวิเคราะห์ Interrupted Time Series ต่ออัตราการติดเชื้อดื้อยา

จุดข้อมูลแสดงปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะรายเดือนของยาต้านจุลชีพแต่ละชนิด วัดในหน่วย defined daily dose ต่อ 1,000 bed-days (DDD/1,000 bed-days) โดยเส้นแนวตั้งแบบเส้นประแสดง

ช่วงเวลาที่เริ่มดำเนินระบบ Drug Use Evaluation (DUE) เส้นประสีน้ำเงินแสดงแนวโน้มการใช้ยาก่อนการดำเนินระบบ (baseline trend) และเส้นสีแดงแสดงแนวโน้มหลังการดำเนินระบบ (post-intervention trend) ซึ่งได้จากแบบจำลอง segmented regression ของ Interrupted Time

Series เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของแนวโน้มการใช้ยาต้านจุลชีพก่อนและหลังการดำเนินมาตรการกำกับการใช้ยาในโรงพยาบาล.

4. การวิเคราะห์ Interrupted Time Series ต่ออัตราการติดเชื้อดื้อยา

ผลการวิเคราะห์ ITS ของอัตราการติดเชื้อดื้อยา ดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่า ก่อนการดำเนินระบบ DUE อัตราการติดเชื้อ EC-CRE มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\beta_1=0.39$, $p=0.020$) ขณะที่ CRAB และ KP-CRE ไม่พบแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ

ภายหลังการดำเนินระบบ DUE ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับอัตราการติดเชื้อดื้อยาในทันทีอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม พบว่าแนวโน้มของการติดเชื้อ EC-CRE ลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังการดำเนินระบบ ($\beta_3=-0.72$, $p=0.003$) ขณะที่ CRAB และ KP-CRE ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของแนวโน้มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่าการดำเนินระบบ DUE อาจมีบทบาทในการช่วยควบคุมแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของเชื้อดื้อยาบางชนิดในโรงพยาบาล

ตารางที่ 4 สถิติเชิงพรรณนาและการวิเคราะห์อนุกรมเวลาแบบ Interrupted Time Series ของอัตราการติดเชื้อดื้อยา ก่อนและหลังการดำเนินระบบประเมินการใช้ยา (DUE)

Resistance Pathogen	Pre-DUE Rate (Mean % $\pm$ SD)	Post-DUE Rate (Mean % $\pm$ SD)	Baseline trend (β_1) Coef. (95% CI) [p-value]	Level change (β_2) Coef. (95% CI) [p-value]	Trend change (β_3) Coef. (95% CI) [p-value]	Model Used
CRAB	84.98 $\pm$ 6.51	78.65 $\pm$ 7.51	0.18 (-2.04, 2.41) [p=0.864]	-5.84 (-20.46, 8.78) [p=0.414]	-0.50 (-3.49, 2.49) [p=0.729]	Prais-Winsten AR(1)
EC-CRE	4.11 (2.48 - 5.07)*	4.14 (3.12 - 5.85)*	0.39 (0.07, 0.71) [p=0.020]	0.52 (-3.34, 4.37) [p=0.784]	-0.72 (-1.17, -0.27) [p=0.003]	Newey-West AR(0)
KP-CRE	4.68 $\pm$ 2.21	6.74 (4.92 - 9.11)*	0.07 (-1.11, 1.24) [p=0.908]	7.93 (-1.04, 16.90) [p=0.080]	-0.85 (-2.43, 0.72) [p=0.272]	Prais-Winsten AR(1)

หมายเหตุ

ค่าอัตราการติดเชื้อดื้อยาก่อนและหลังการดำเนินระบบรายงานเป็น ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) หรือค่ามัธยฐานและช่วงควอไทล์ (median; interquartile range, IQR) ตามลักษณะการกระจายของข้อมูล

β_1 แสดงแนวโน้มพื้นฐานของอัตราการติดเชื้อดื้อยาก่อนการดำเนินระบบประเมินการใช้ยา (baseline trend before intervention)

β_2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับอัตราการติดเชื้อดื้อยาในทันทีหลังการดำเนินระบบ (immediate level change after intervention)

β_3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของแนวโน้มอัตราการติดเชื้อดื้อยาภายหลังการดำเนินระบบ (change in trend after intervention)

ค่าประมาณสัมประสิทธิ์รายงานเป็น Coefficient (95% Confidence Interval) และกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

* รายงานค่าเป็น median (IQR)

วิจารณ์

การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์อนุกรมเวลาแบบ Interrupted Time Series (ITS) เพื่อประเมินผลกระทบของการดำเนินระบบประเมินการใช้ยา (Drug Use Evaluation; DUE) ต่อรูปแบบการใช้ยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาล ผลการศึกษาพบว่า การดำเนินระบบ DUE มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงแนวโน้มการใช้ยาต้านจุลชีพบางชนิด โดยเฉพาะยาต้านจุลชีพกลุ่มออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum antibiotics) ซึ่งสะท้อนถึงบทบาทของมาตรการกำกับกับการใช้ยาในการปรับพฤติกรรมการสั่งใช้ยาของแพทย์ในระยะยาว

จากผลการวิเคราะห์ ITS พบว่าหลังการดำเนินระบบ DUE แนวโน้มการใช้ meropenem, piperacillin/tazobactam และ fosfomycin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจสะท้อนถึงประสิทธิผลของมาตรการกำกับกับการใช้ยาต้านจุลชีพที่มุ่งเน้นการลดการใช้ยาในกลุ่ม broad-spectrum ที่ไม่จำเป็น โดยเฉพาะการนำระบบ concurrent DUE มาใช้ร่วมกับมาตรการควบคุมการสั่งใช้ยา เช่น ระบบ auto-stop order, การติดตามผลเพาะเชื้อ และการให้คำปรึกษาโดยผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ มาตรการเหล่านี้ช่วยส่งเสริมให้เกิดการปรับการรักษาตามผลตรวจทางจุลชีววิทยาและลดการใช้ยาต้านจุลชีพเชิงประจักษ์ที่ไม่เหมาะสม

ในทางตรงกันข้าม พบว่า ampicillin/sulbactam มีแนวโน้มการใช้เพิ่มขึ้นหลังการดำเนินระบบ DUE ซึ่งอาจสะท้อนถึงการปรับเปลี่ยนรูปแบบการรักษาไปใช้ยาที่มีสเปกตรัมแคบกว่าแทนการใช้ broad-spectrum antibiotics การเปลี่ยนแปลงลักษณะนี้ ถือเป็นเป้าหมายสำคัญของโปรแกรม Antimicrobial Stewardship (ASP) ซึ่งมุ่งเน้นการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมและลดแรงกดดันในการคัดเลือกเชื้อดื้อยา (selective pressure)

ผลการศึกษา สอดคล้องกับรายงานจากหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการดำเนินโปรแกรม Antimicrobial Stewardship สามารถลดการใช้

ยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสมและปรับปรุงคุณภาพการใช้ยาในโรงพยาบาลได้อย่างมีนัยสำคัญ งานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่ามาตรการ prospective audit and feedback รวมถึงการติดตามการใช้ยาต้านจุลชีพโดยทีมสหสาขาวิชาชีพ สามารถลดการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenems และ broad-spectrum antibiotics ได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า การดำเนินระบบกำกับกับการใช้ยาต้านจุลชีพสามารถช่วยลดค่าใช้จ่ายด้านยาและปรับปรุงความเหมาะสมของการรักษาได้

ผลการศึกษาจึงสนับสนุนหลักฐานจากการศึกษาก่อนหน้านี้ว่าการนำมาตรการกำกับกับการใช้ยาต้านจุลชีพมาใช้ในระดับโรงพยาบาลสามารถส่งผลต่อรูปแบบการใช้ยาต้านจุลชีพในระยะยาว โดยเฉพาะในยากลุ่มที่มีความสำคัญต่อการรักษาการติดเชื้อรุนแรง

• กลไกที่อธิบายผลของมาตรการกำกับกับการใช้ยาต้านจุลชีพ

ผลการเปลี่ยนแปลงแนวโน้มการใช้ยาต้านจุลชีพที่พบในการศึกษานี้ อาจอธิบายได้จากหลายกลไก ประการแรก การใช้ concurrent DUE ทำให้สามารถประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาได้ในระหว่างการรักษา ส่งผลให้สามารถปรับเปลี่ยนการรักษาได้อย่างทันท่วงทีเมื่อมีข้อมูลทางจุลชีววิทยาเพิ่มเติม ประการที่สอง การมีส่วนร่วมของเภสัชกรคลินิกในการติดตามการใช้ยาและให้คำแนะนำแก่แพทย์ช่วยเพิ่มการตัดสินใจทางคลินิกที่อิงหลักฐาน นอกจากนี้ มาตรการเชิงระบบ เช่น auto-stop order และการติดตามผลเพาะเชื้อ ยังช่วยลดการใช้ยาต้านจุลชีพเชิงประจักษ์ที่เกินความจำเป็น

การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวสะท้อนถึงกระบวนการปรับพฤติกรรมการสั่งใช้ยาของแพทย์ ซึ่งมักเกิดขึ้นอย่างค่อยเป็นค่อยไป จึงสอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบการเปลี่ยนแปลงของแนวโน้มการใช้ยาในระยะยาว มากกว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับการใช้ยาในทันที

- **นัยสำคัญเชิงนโยบายและการนำไปใช้ทางคลินิก**

ผลการศึกษานี้มีนัยสำคัญต่อการพัฒนา นโยบายด้านการกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพใน โรงพยาบาล โดยแสดงให้เห็นว่าการนำระบบ Drug Use Evaluation มาใช้ร่วมกับมาตรการของ Antimicrobial Stewardship Program สามารถ ช่วยปรับปรุงความเหมาะสมของการใช้ยาต้าน จุลชีพและลดการใช้ยาในกลุ่ม broad-spectrum ได้ นอกจากนี้ยังอาจช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดเชื้อ ดื้อยาและลดภาระค่าใช้จ่ายด้านยาของโรงพยาบาลใน ระยะยาว

ผลลัพธ์จากการศึกษานี้จึงสามารถใช้เป็น ข้อมูลสนับสนุนในการพัฒนาระบบกำกับการใช้ยา ต้านจุลชีพในโรงพยาบาลอื่น รวมถึงการกำหนด นโยบายด้านการจัดการปัญหา antimicrobial resistance (AMR) ในระดับประเทศ

ข้อจำกัดของการศึกษา

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดบาง ประการ เนื่องจากเป็นการศึกษาในโรงพยาบาล แห่งเดียว จึงอาจมีข้อจำกัดในการนำผลไปประยุกต์ ใช้ในบริบทของโรงพยาบาลอื่น นอกจากนี้ การศึกษา ยังไม่ได้พิจารณาปัจจัยทางคลินิกบางประการ เช่น ความรุนแรงของโรคหรือรูปแบบการติดเชื้อใน ผู้ป่วยแต่ละช่วงเวลา ซึ่งอาจมีผลต่อรูปแบบการใช้ ยาต้านจุลชีพ

สรุป

การดำเนินระบบ DUE มีความสัมพันธ์กับ การเปลี่ยนแปลงแนวโน้มการใช้ยาต้านจุลชีพใน โรงพยาบาล โดยเฉพาะการลดการใช้ยาต้านจุลชีพ กลุ่ม broad-spectrum antibiotics ผลการศึกษานี้สนับสนุนบทบาทสำคัญของมาตรการกำกับการ ใช้ยาในการส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสม เหตุผล และอาจเป็นแนวทางสำคัญในการจัดการ ปัญหาเชื้อดื้อยาในระบบบริการสุขภาพ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ พญ.จุฑารัตน์ ปิติ พุทธิพงศ์ ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม การวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลแพร่ และขอขอบคุณ กลุ่มงานเภสัชกรรม แพทย์และทีมสหสาขาวิชาชีพ ทุกท่านที่ให้ความร่วมมือและเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้ งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011;17(10): 1791-8. doi:10.3201/eid1710.110655.
2. Kanoksil M, Jatapai A, Peacock SJ, Limmathurotsakul D. Epidemiology, microbiology and mortality associated with community-acquired bacteremia in northeast Thailand: a multicenter surveillance study. *PLoS One* 2013;8(1):e54714. doi:10.1371/journal.pone.0054714.
3. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44(2):159-77. doi: 10.1086/510393.

4. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(10):e51-77. doi: 10.1093/cid/ciw118.
5. Rattanaumpawan P. Antimicrobial stewardship in hospitals. Bangkok: Siriraj Academic Affairs; 2018.
6. Ananwattanakit M. Effects of antimicrobial stewardship program on appropriate antibiotics use [thesis]. Bangkok: Chulalongkorn University; 2014.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. Atlanta (GA): US Department of Health and Human Services, CDC; 2014.
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2018. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2017.