

ผลของการมีเภสัชกรร่วมในโปรแกรมการเปลี่ยนแปลงและชี้แนะการใช้ยาต้านจุลชีพ กลุ่ม Carbapenems ต่อความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา

จारी ลิ้มพันธ์^{1*}, ธัญญา สองเมือง²

¹อ.ภ. (เภสัชบำบัด), ²ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก), กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลวารินชำราบ จ.อุบลราชธานี

* ติดต่อผู้พิมพ์: จารี ลิ้มพันธ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลวารินชำราบ อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190

โทร 045-424250-3 อีเมล: poy_ja555@hotmail.com

บทคัดย่อ

ผลของการมีเภสัชกรร่วมในโปรแกรมการเปลี่ยนแปลงและชี้แนะการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม Carbapenems ต่อความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา

จारी ลิ้มพันธ์^{1*}, ธัญญา สองเมือง²

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2566; 19(2) : 1-15

รับบทความ: 18 มีนาคม 2565

แก้ไขบทความ: 21 ตุลาคม 2565

ตอบรับ: 12 มิถุนายน 2566

Antimicrobial Stewardship Program (ASP) เป็นกระบวนการที่นำมาปฏิบัติเพื่อแก้ไขปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ โดยผลจากความรู้อันมีเภสัชบำบัดโรคติดเชื้อ งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการมีเภสัชกรร่วมในโปรแกรมการเปลี่ยนแปลง และชี้แนะ การใช้ยาต้านจุลชีพต่อความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenems และวัดผลลัพธ์ทางคลินิก **วิธีดำเนินการวิจัย:** ศึกษาข้อมูลย้อนหลังเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ได้ยากลับ carbapenems (ได้แก่ ertapenem, meropenem และ imipenem) ณ โรงพยาบาลวารินชำราบ ระหว่างเดือน เม.ย. 63 ถึง มี.ค. 64 แบ่งเป็นสองช่วงเวลาได้แก่ ช่วงที่ไม่มีเภสัชกรร่วมงาน ASP (เม.ย. 63 – ก.ย. 63) และช่วงที่มีเภสัชกรร่วมงาน ASP (ต.ค. 63 – มี.ค. 64) ประเมินผลโดยเปรียบเทียบความแตกต่าง ด้านความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา และปริมาณการใช้ยาในรูปแบบขนาดยาที่กำหนด และระยะเวลาในการรักษาต่อ 1,000 วันนอน **ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยคัดเข้าร่วม 485 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ไม่มีเภสัชกรร่วมงาน ASP 269 คน และกลุ่มที่มีเภสัชกรร่วมงาน ASP 216 คน พบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรมีความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาด้านข้อบ่งชี้เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 92.9 เป็น 98.2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.007) ด้านขนาดยาเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 77 เป็น 80.4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.002) ด้านปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพคำนวณในรูปแบบ Defined Daily Dose/1,000 วันนอน และผลลัพธ์ ด้านปริมาณการใช้ยา ด้านจุลชีพ คำนวณในรูปแบบ Days of Therapy/1,000 วันนอน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้งก่อนและหลังกระบวนการ ASP แต่มีแนวโน้มลดลง **สรุปผลการวิจัย:** การมีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยในร่วมกระบวนการ ASP ทำให้การสั่งใช้ยาเหมาะสมตามข้อบ่งชี้และขนาดยามากขึ้น ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลวารินชำราบได้รับประโยชน์สูงสุดในการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems ด้วยข้อบ่งชี้และขนาดยาที่เหมาะสม ขณะเดียวกันปริมาณการใช้ยาก็มีแนวโน้มที่จะสามารถลดปริมาณการใช้ยาลงได้ อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงอัตราการเสียชีวิต ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจน จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

คำสำคัญ: โปรแกรมการเปลี่ยนแปลงและชี้แนะการใช้ยาต้านจุลชีพ, ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา, เภสัชกร



Effects of Pharmacist Participation in a Carbapenem Antimicrobial Stewardship Program on Appropriate Antibiotic Use

Jaree Limphan^{1*}, Thanatcha Songmuang²

¹BCP, Department of Pharmacy, Warinchumrab Hospital

²M.pharm.(Clinical pharmacy), Department of Pharmacy, Warinchumrab Hospital

*Corresponding author: Jaree Limphan, Warinchumrab Hospital, 34190

Tel: 045-424250-3 E-mail: Poy_ja555@hotmail.com

Abstract

Effects of Pharmacist Participation in a Carbapenem Antimicrobial Stewardship Program on Appropriate Antibiotic Use

Jaree Limphan^{1*}, Thanatcha Songmuang²

IJPS, 2023; 19(2) : 1-15

Received: 18 March 2022

Revised: 21 October 2022

Accepted: 12 June 2023

Antimicrobial Stewardship Program (ASP) is the process that apply in the practice for solving the antimicrobial resistance, which needs to be integrated the knowledge of pharmacotherapy in infectious diseases. **Objective:** This study was to evaluate the effect of pharmacists, who participate in changing and guidance of antimicrobial use in the program, on the appropriateness of prescribing, number of carbapenems use, and clinical outcome. **Method:** Patients who had received carbapenems (ertapenem, meropenem and imipenem) at Warinchumrab hospital during April 2020 to March 2021 were retrospectively reviewed by medical records. Two groups were classified according to the period of without pharmacist involved in ASP (Apr. 2020 – Sep. 2020) and pharmacist involved in ASP (Oct. 2020 – Mar. 2021). The appropriateness of prescription, antibiotic consumption in terms of Defined Daily Dose, and Days of Therapy/1,000 patient-days were compared. **Results:** Among the 485 included patients, there were 269 and 216 patients in the period of without pharmacist involved and pharmacist involved in ASP, respectively. The rate of appropriateness of prescription statistically increased from 92.9% to 98.2% after having pharmacist in the program (p-value 0.007). The appropriate dosing also significantly increased from 77.0% to 80.4% (p-value = 0.002). Although, the antibiotic consumption in terms of Defined Daily Dose/1,000 patient-days and Days of Therapy/1,000 patient-days were not significant difference between pre- and post- ASP. However, there was a trend toward decreasing of carbapenems use. **Conclusion:** Pharmacist involved in the ASP can increase the appropriateness of antimicrobial prescribing according to indication and dosing, which promote the greatest benefit of carbapenems use for patient in Warinchamrab hospital. Furthermore, the antibiotic consumption tends to decrease. However, the effects on mortality rate are still unclear, which needs further study.

Keywords: Antimicrobial Stewardship Program (ASP), appropriated antibiotics use, pharmacist

บทนำ

การดื้อยาต้านจุลชีพ (Antimicrobial resistance: AMR) เป็นภัยคุกคามที่สำคัญทางสาธารณสุขในปัจจุบัน และนับวันจะยิ่งส่งผลกระทบต่อความรุนแรงมากขึ้น แม้ว่าการดื้อยาต้านจุลชีพจะเป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นได้ตามธรรมชาติ แต่การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสม ไม่ว่าจะเป็น การใช้มากเกินไป ความจำเป็น การใช้โดยไม่มีข้อบ่งชี้ เป็นปัจจัย ที่สำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการดื้อยาต้านจุลชีพเร็วขึ้น และเพิ่มมากขึ้น หลายปีที่ผ่านมาปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการดื้อต่อยาต้านแบคทีเรีย ได้ทวีความรุนแรงมากขึ้นจนกลายเป็นภัยคุกคามความมั่นคงทางสุขภาพ (Jitraknatee et al., 2011) ปัญหาที่เกิดขึ้นไม่เพียงแต่ส่งผลกระทบต่อประเทศไทย แต่เป็นวิกฤตร่วมของ ประเทศและของโลก เนื่องจากเชื้อแบคทีเรียสามารถแพร่กระจาย อย่างไม่ธรรมดาทั่วโลก อีกทั้งยังสามารถแพร่กระจายระหว่างคน สัตว์ และสิ่งแวดล้อมได้อีกด้วย (Rosenthal et al., 2012) จากการสำรวจทั่วโลก พบว่า เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) ดื้อต่อยา ceftazidime ร้อยละ 27, *Escherichia coli* (*E.coli*) ดื้อต่อยา ceftazidime ร้อยละ 8.1 *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ดื้อต่อยา imipenem ร้อยละ 26.1 (Rosenthal et al., 2016) ข้อมูลการดื้อยา carbapenems ในประเทศไทย จากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ (NARST) สถานการณ์เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพปี พ.ศ. 2543 - 2564 พบว่า เชื้อ *Acinetobacter* spp. มีการดื้อต่อยา imipenem และ meropenem มากขึ้นคิดเป็นร้อยละ 70.1 และ 69 ตามลำดับ และ *P. aeruginosa* มีการดื้อต่อยา imipenem และ meropenem ลดลงเล็กน้อย คิดเป็นร้อยละ 19.4 และ 16.8 ตามลำดับ ในขณะที่ข้อมูลการดื้อยาของเชื้อ *E.coli* และ *K. pneumoniae* มีแนวโน้มมากขึ้น โดยเฉพาะดื้อต่อยา ertapenem ดังนั้นจะพบว่า ในปัจจุบันการรักษาโรคติดเชื้อยังเป็นปัญหาสำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีภาวะทุพพลภาพ หรือเสียชีวิตได้ การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม และการจัดการแหล่งการติดเชื้อ จึงเป็นแผนการรักษาที่สำคัญ รวมถึงการควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลอย่างมีประสิทธิภาพเพื่อป้องกันการแพร่ระบาดของเชื้อ

ยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems ได้แก่ imipenem, meropenem, ertapenem และ doripenem ซึ่งยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์กว้างครอบคลุมทั้งแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ และแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobes) นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์สามารถครอบคลุมแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ extended

spectrum beta-lactamase (ESBL) และ Amp-C รวมทั้งสามารถครอบคลุมเชื้อที่ก่อโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล ได้แก่ *P.aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*) ยกเว้นยา ertapenem ที่ไม่สามารถครอบคลุมเชื้อ 2 ชนิดนี้ ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีการนำยากลุ่มนี้มาใช้มากขึ้น ซึ่งหากมีการใช้ที่ไม่เหมาะสมอาจเกิดปัญหาการดื้อยาตามมาได้

Antimicrobial Stewardship Program (ASP) เป็นกระบวนการหนึ่งที่น่าสนใจเพื่อแก้ไขปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ โดยผสมผสานกับความรู้ทางด้านเภสัชบำบัดโรคติดเชื้อ ซึ่งวัตถุประสงค์ของ ASP คือ เพื่อให้เกิดผลการรักษาที่ดี และเหมาะสมกับผู้ป่วยทั้งในด้านข้อบ่งชี้ ขนาดยา วิธีการบริหารยา และระยะเวลาในการรักษา โดยอาศัยความร่วมมือกันของทีมสหวิชาชีพ โดยผู้มีส่วนร่วมในการดำเนินงาน ASP ประกอบด้วยหลายฝ่าย แต่แกนนำหลักของการดำเนินงาน ได้แก่ แพทย์เฉพาะทางและเภสัชกรคลินิก เนื่องจากมีบทบาทในการกำหนดแนวทางการสั่งจ่ายยา และประเมินความเหมาะสมของใบสั่งยา นอกจากนี้ยังช่วยลดการใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสม ส่งผลให้ปัญหาเชื้อดื้อยาลดลง และลดค่าใช้จ่ายให้แก่ผู้ป่วยโดยไม่กระทบกับกระบวนการรักษา ซึ่งกระบวนการนี้สอดคล้องกับประกาศแผนยุทธศาสตร์การจัดการ การดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560-2564 โดยมียุทธศาสตร์ในข้อที่ 2 เกี่ยวข้องกับการใช้ยาอย่างเหมาะสม ซึ่งกำหนดให้ปริมาณการบริโภคยาต้านจุลชีพลดลงร้อยละ 20

โรงพยาบาลวารินชำราบ เป็นโรงพยาบาลขนาด 250 เตียง (M1) ให้การรักษาพยาบาลผู้ป่วย ร่วมกับฝึกอบรมแพทย์ Intern มีแพทย์เฉพาะทางหลายสาขา ร่วมกับมีเภสัชกรคลินิก งานบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยใน มีนโยบายนำกระบวนการ ASP มาประยุกต์ใช้ ตั้งแต่ ปี 2563 เป็นต้นมา โดยบทบาทเภสัชกรในการดำเนินงาน ASP ในช่วงที่ไม่มีเภสัชกร (เม.ย.63 – ก.ย.63) มีการดำเนินการเพียงจัดทำแบบฟอร์ม Drug Use Evaluation (DUE) ให้สำหรับแพทย์เพื่อประกอบการตัดสินใจสั่งจ่ายยาเท่านั้น ส่วนช่วงที่เภสัชกรมีส่วนร่วมในกระบวนการ ASP นั้น (ต.ค. 63 – มี.ค. 64) มีเภสัชกรบริหารในโรงพยาบาลวารินชำราบ กล่าวคือมีการจัดทำแบบฟอร์ม DUE ให้สำหรับแพทย์เพื่อประกอบการตัดสินใจสั่งจ่ายยา ร่วมผลักดันการใช้แบบฟอร์ม DUE และเภสัชกรประเมินการสั่งจ่ายาร่วมกับแพทย์ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม carbapenems ทุกราย ประเมินการได้รับยาปฏิชีวนะทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล ร่วมตรวจเยี่ยมผู้ป่วยในเพื่อแก้ปัญหาจากยา



ร่วมกับทีมแพทย์ นอกจากนี้ได้จัดกิจกรรมให้ความรู้เรื่องยาปฏิชีวนะแก่สหสาขาวิชาชีพ

เภสัชกรจึงถือเป็นหนึ่งในบุคลากรที่เป็นแกนหลักในการดำเนินงาน โดยเภสัชกรมีบทบาทหน้าที่ในการทวนสอบความเหมาะสมในการสั่งยาของแพทย์ ทั้งในด้านข้อบ่งใช้ ขนาดยา และระยะเวลาการรักษา รวมทั้งร่วมมือกับพยาบาลเพื่อหาแนวทางการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเฉพาะราย มีหลายการวิจัยที่ศึกษาผลของการมีเภสัชกรเข้าร่วมอยู่ในกระบวนการ ASP แต่การศึกษาลักษณะดังกล่าวยังไม่มีการวัดผลลัพธ์ในโรงพยาบาลวารินชำราบ ผู้วิจัยเล็งเห็นถึงประเด็นดังกล่าว จึงจัดทำการศึกษาโดยมีผลลัพธ์ปฐมภูมิ (primary outcomes) คือ ศึกษาผลของการมีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ASP ในด้านความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ ด้านข้อบ่งใช้ และขนาดยา ผลลัพธ์ทุติยภูมิ (secondary outcomes) ในด้านปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยหลังสิ้นสุดการรักษา และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยใน ที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenems ได้แก่ ertapenem, meropenem และ imipenem ในสองช่วงเวลา ได้แก่ ช่วงที่ไม่มีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ASP และช่วงที่มีเภสัชกรดำเนินงาน ASP ด้วยการทวนทวนเวชระเบียนย้อนหลังในโรงพยาบาลวารินชำราบ โดยกลุ่มตัวอย่างมาจาก 2 ช่วงเวลา ได้แก่ ช่วงที่ไม่มีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ASP (1 เม.ย. 63 - 30 ก.ย. 63) และช่วงที่มีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ASP (1 ต.ค. 63 - 31 มี.ค. 64)

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่

1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยผ่านโปรแกรม google form ในการสร้างแบบสอบถาม
2. เวชระเบียนคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล โปรแกรม hospital information system (version 6)
3. เกณฑ์ประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา (drug use evaluation form)

โดยข้อมูลที่ต้องการได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก โรคประจำตัว ค่าการทำงานของไต ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ การวินิจฉัยโรคติดเชื้อ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ จำนวนตัวอย่างที่ส่งเพาะเชื้อ ผลเพาะเชื้อและความไวต่อยา จำนวนวันนอน ยาต้านจุลชีพที่ใช้ จำนวนวันที่ใช้ยาต้านจุลชีพดังกล่าว เหตุผลในการสั่งยา ความเหมาะสมการสั่งใช้ยา ผลการรักษาเมื่อสิ้นสุดการรักษา เช่น อาการดีขึ้น

อาการไม่ดีขึ้นหรือเสียชีวิต ปฏิเสธการรักษา จากข้อมูลแพทย์สรุปในเวชระเบียน เกณฑ์การประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาซึ่งประเมินโดยเภสัชกร มีดังต่อไปนี้

การสั่งใช้ยาเหมาะสม ได้แก่ การสั่งใช้ยาที่เป็นไปตามลักษณะ ดังที่กำหนดครบถ้วนทุกข้อ ได้แก่ การสั่งใช้ยาตามข้อบ่งใช้ที่มีหลักฐานวิชาการ ตามแนวทางการรักษาของ Infectious Diseases Society of America (IDSA) practice guidelines หรือตามผลความไวต่อยาที่ตรวจพบ และการสั่งยาในขนาดยาที่เหมาะสมตามเกณฑ์ที่กำหนดโดยปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตอย่างเหมาะสม ตามแนวทางของ The sanford guide to antimicrobial therapy 2017 และ drug information handbook 2017 การปรับเปลี่ยนคำสั่งการรักษาตามข้อมูลทางจุลชีววิทยา

การสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม คือ การสั่งยานอกเหนือจากข้อบ่งชี้ตามหลักฐานทางวิชาการ ขนาดยาที่ไม่เหมาะสมหรือไม่ปรับขนาดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่สามารถประเมินความเหมาะสมได้ คือ ผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยาโดยเริ่มยามาจากโรงพยาบาลอื่นมาก่อน หรือในกรณีที่ข้อมูลที่ได้จากการทวนทวนเวชระเบียนไม่เพียงพอในการพิจารณาความเหมาะสม

ทั้งนี้เกณฑ์ประเมินที่ประกอบด้วยเกณฑ์ด้านข้อบ่งใช้ และขนาดยา ซึ่งอ้างอิงจากแหล่งข้อมูลดังต่อไปนี้

- 1) ด้านข้อบ่งใช้ พิจารณาตามข้อบ่งใช้ที่ระบุในใบประเมินการใช้ยา อ้างอิงตามหลักฐานทางวิชาการจาก IDSA practice guidelines และ The sanford guide to antimicrobial therapy 2017 พิจารณาจากผลเชื้อ และผลความไวต่อยาต้านจุลชีพ ในการประเมินข้อบ่งใช้ และเหตุผลในการสั่งยา
 - 2) ด้านขนาดยา ใช้ขนาดยาที่แนะนำใน The sanford guide to antimicrobial therapy 2017 และ drug information handbook
 - 3) การประเมินเชื้อดื้อยา โดยเชื้อดื้อยา Multi-Drug Resistant (MDR) คือ การดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน หมายถึงการดื้อยาต้านจุลชีพอย่างน้อย 1 ขนาน ในยาอย่างน้อย 3 กลุ่มที่ใช้รักษาการติดเชื้อแบคทีเรียนั้น
 - 4) ใช้โปรแกรม Microsoft excel และโปรแกรม STATA: statistical software for data science (version 17.0) ในการคำนวณทางสถิติ
- ประชากรที่เข้ารับการศึกษา**
เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (inclusion criteria)

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาบนหอผู้ป่วยในโรงพยาบาลวาริน ชำราบ ที่ได้รับยา ertapenem, imipenem หรือ meropenem ในช่วงเวลาที่กำหนด ได้แก่ ช่วงที่ไม่มีเภสัชกรดำเนินงาน ASP (1 เม.ย. 63 - 30 ก.ย. 63) และช่วงที่มีเภสัชกรร่วมดำเนินงาน ASP (1 ต.ค. 63 - 31 มี.ค. 64) ระยะเวลาได้รับยาปฏิชีวนะไม่น้อยกว่า 3 วัน

เกณฑ์การคัดแยกอาสาสมัครออกจากโครงการ (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการใช้ยา ertapenem, imipenem หรือ meropenem ระยะเวลาไม่น้อยกว่า 3 วัน (เนื่องจากระยะเวลาที่ได้รับยาต้านจุลชีพที่สั้นเกินไปอาจส่งผลต่อการวัดผลลัพธ์ด้านคลินิก)
2. มีการสั่งใช้ยา ertapenem, imipenem หรือ meropenem ในผู้ป่วยที่เริ่มยาจากโรงพยาบาลอื่นมาก่อน
3. ข้อมูลที่ได้จากการทบทวนเวชระเบียนไม่ครบถ้วนเพียงพอในการนำมาวิเคราะห์ผลการศึกษา

การเก็บรวบรวมข้อมูล ติดตามข้อมูลผู้ป่วย โดยประเมินเพื่อวัดผลลัพธ์ด้านความเหมาะสมของการใช้ ปริมาณการสั่งใช้ยา และผลลัพธ์ด้านคลินิกหลังสิ้นสุดการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูลและการทดสอบสมมติฐานทางสถิติ ในส่วนข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย คือ ผู้ป่วยแต่ละคน ส่วนข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย และประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา คือ ใบสั่งยาแต่ละใบ ด้านข้อมูลปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพมีหน่วยของการวิเคราะห์ คือ ตัวยาแต่ละชนิด โดยวัดเป็นปริมาณการใช้ Defined Daily Dose (DDD)/1,000 วันนอน และ Days of Therapy (DOT)/1,000 วันนอน

DDD คือปริมาณผลรวมของปริมาณยาต้านจุลชีพชนิดนั้นๆ ในช่วงเวลาหนึ่ง หากด้วยปริมาณยาต้านจุลชีพที่แนะนำให้ใช้ต่อหนึ่งวัน (WHO-Assigned DDD) ซึ่ง WHO-Assigned DDD ของยาต้านจุลชีพ แต่ละขนานสามารถดูได้จาก http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

สูตรการคำนวณ DDD

DDD/1,000 วันนอน = (ปริมาณยาที่ใช้ทั้งหมดในหน่วย g) x 1,000 / DDD* x จำนวนวันนอน

*ค่า DDD ของยา ertapenem = 1 g, imipenem = 2 g, meropenem = 3 g

กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก (WHO) ของแต่ละตัวยา

DOT เป็นหน่วยที่แสดงถึงจำนวนวันทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพชนิดหนึ่งๆ ต่อครั้งการรักษา

สูตรการคำนวณ DOT

DOT/1,000 วันนอน = จำนวนวันที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพ x 1,000/จำนวนวันนอน

ในการวัดผลลัพธ์ทางคลินิกเพื่อสะท้อนถึงความปลอดภัยจากการดำเนินงาน ASP เก็บข้อมูลผลการรักษาหลังสิ้นสุดยาต้านจุลชีพ เช่นอาการดีขึ้น อาการไม่ดีขึ้นหรือเสียชีวิต ปฏิเสธการรักษา และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล เป็นต้น วัดผลโดยประเมินจากเวชระเบียนคอมพิวเตอร์ ซึ่งแพทย์เป็นผู้สรุปผลการรักษา

สำหรับการวิเคราะห์และนำเสนอผลการวิเคราะห์นั้น ข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) แสดงผลในรูปจำนวนนับ และร้อยละ ทดสอบความแตกต่างด้วยสถิติ Chi square และ Fisher's exact test (กรณีมีเซลล์ที่ค่าคาดหวังน้อยกว่า 5 อยู่มากกว่าร้อยละ 20) ส่วนข้อมูลเชิงจำนวน (numerical data) แสดงผลในรูปค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และทดสอบความแตกต่างด้วยสถิติ independent t-test หรือ nonparametric statistic คือ Mann-Whitney U test หากข้อมูลมีการกระจายที่ไม่ใช่ปกติ กำหนดการทดสอบทางสถิติทั้งหมดเป็นการทดสอบแบบสองทาง (two-sided) และกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า p-value < 0.05 ประมวลผลทางสถิติโดยใช้โปรแกรม stata: statistical software for data science (version 17.0)

การพิทักษ์สิทธิ์ การวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุข จ.อุบลราชธานี รหัสโครงการคือ SSJ.UB 099 วันที่รับรอง 13 ธันวาคม 2564 ข้อมูลที่ได้ถูกนำเสนอในภาพรวม ไม่ระบุถึงตัวบุคคล

ผลการวิจัย

จากข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดที่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้าร่วมการวิจัย 485 ราย พบว่า ลักษณะผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน จะมีลักษณะแตกต่างกันบางอย่าง ได้แก่ กลุ่มที่มีกระบวนการ ASP ที่มีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยใน มีโรคไข้มันในเลือดสูงมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีกระบวนการ ASP ที่ไม่มีเภสัชกร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.014) ดังตารางที่ 1 โดยทางผู้วิจัยได้ทำการทดสอบการกระจายตัวของข้อมูล โดยใช้สถิติ Kolmogorov-Smirnov test ซึ่งข้อมูลมีลักษณะการแจกแจงแบบปกติ



ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ตัวแปร	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		P-value	
	กลุ่มที่ไม่มีเกสซกรบริบาล (จำนวน 269 คน)	กลุ่มที่มีเกสซกรบริบาล (จำนวน 216 คน)		
เพศ				
ชาย	142 (52.8)	114 (52.8)	0.998 ^a	
หญิง	127 (47.2)	102 (47.2)		
หอผู้ป่วย				
อายุรกรรม	161 (59.9)	136 (63.0)	0.955 ^a	
ศัลยกรรม	47 (17.5)	30 (13.9)		
กระดูกและข้อ	16 (5.9)	12 (5.5)		
วิกฤติ	45 (16.7)	38 (17.6)		
อายุ (ปี)				
0-19	5 (1.9)	4 (1.9)	0.876 ^b	
20-39	17 (6.3)	16 (7.4)		
40-59	87 (32.3)	71 (32.9)		
60-79	128 (47.6)	101 (46.8)		
>80	32 (11.9)	24 (11.1)		
ช่วงอายุต่ำสุด-สูงสุด (ปี)	16-94	13-98		
อายุเฉลี่ย (ปี)	62.56 ± 15.62	62.78 ± 15.72		
eGFR^s (ml/min/1.73m²)				
≥ 90 (Stage 1)	79 (29.4)	63 (29.2)	0.814 ^b	
60-89 (Stage 2)	51 (19.0)	36 (16.7)		
45-59 (Stage 3a)	31 (11.5)	24 (11.1)		
30-44 (Stage 3b)	24 (8.9)	31 (14.4)		
15-29 (Stage 4)	24 (8.9)	26 (12.0)		
<15 (Stage 5)	60 (22.3)	36 (16.7)		
ช่วง eGFRต่ำสุด-สูงสุด (ml/min/1.73m ²)	1.8-162.3	0.9-207.0		
ช่วง eGFR เฉลี่ย (ml/min/1.73m ²)	59.84 ± 41.00	60.74 ± 42.74		
CrCl^{ss} (ml/min)				
≥ 90	37 (13.8)	25 (11.6)		0.691 ^b
50-89	94 (34.9)	87 (40.3)		
10-49	69 (25.7)	49 (22.7)		
<10	69 (25.7)	55 (25.5)		
ช่วง CrCl ต่ำสุด-สูงสุด (ml/min)	1.8-217.9	0.4-207.0		
ช่วง CrCl เฉลี่ย (ml/min)	56.01 ± 41.52	57.58 ± 44.67		

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

ตัวแปร	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		P -value
	กลุ่มที่ไม่มีเภสัชกรบริหาร (จำนวน 269 คน)	กลุ่มที่มีเภสัชกรบริหาร (จำนวน 216 คน)	
โรคประจำตัว			
โรคเบาหวาน	92 (34.2)	73 (33.8)	0.926 ^a
โรคความดันโลหิตสูง	106 (39.4)	83 (38.4)	0.826 ^a
โรคไขมันในเลือดสูง	22 (8.2)	33 (15.3)	0.014 ^a
โรคไตเรื้อรัง ระยะ 2-4	40 (14.9)	32 (14.8)	0.986 ^a
โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย	48 (17.8)	35 (16.2)	0.634 ^a
โรคหลอดเลือดและหัวใจ	29 (10.8)	31 (14.4)	0.235 ^a
โรคหลอดเลือดสมอง	23 (8.6)	21 (9.7)	0.655 ^a
โรคมะเร็ง	21 (7.8)	24 (11.11)	0.213 ^a
อื่น ๆ	36 (13.4)	21 (9.7)	0.213 ^a

a = Pearson chi-square test, b = Independent t-test, c = Mann-whitney rank sum test

\$ = eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) อัตราการกรองของไต คือ ปริมาณเลือดที่ไหลผ่านตัวกรองของไตในหนึ่งนาที (มล./นาที/1.73 ตร.ม.) เป็นค่าที่บ่งบอกการทำงานของไต

\$\$ = CrCl (Creatinine Clearance) คือ การวัดอัตราส่วนของสารครีเอตินินที่ขับออกจากร่างกายโดยผ่านการกรองของโกลเมอรูลัสมีหน่วยเป็น มล. ต่อนาที สามารถคำนวณหาค่า CrCl ได้จาก Cockcroft-Gault equation

ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย

พบว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนล่างมากที่สุด รองลงมาคือ ติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะและติดเชื้อผิวหนัง เนื้อเยื่ออ่อน ตามลำดับ เหตุผลในการสั่งจ่ายยาต้านจุลชีพของแพทย์ พบว่า เป็นการสั่งจ่ายแบบ

empirical therapy มากกว่า specific therapy ในทั้งสองกลุ่ม เมื่อวิเคราะห์ผลทางสถิติของเหตุการณ์สั่งจ่ายยาของแพทย์ทั้งสองกลุ่ม พบว่า แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.000) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย

ตัวแปร	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มที่ไม่มีเภสัชกรบริหาร (จำนวน 269 คน)	กลุ่มที่มีเภสัชกรบริหาร (จำนวน 216 คน)	
การวินิจฉัยโรคติดเชื้อ			
ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง	91 (33.8)	80 (37.0)	0.423 ^a
ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ	87 (32.3)	73 (33.8)	0.163 ^a
ติดเชื้อผิวหนัง เนื้อเยื่ออ่อน	47 (17.5)	30 (13.9)	0.616 ^a
ติดเชื้อในกระแสเลือด	18 (6.7)	12 (5.6)	0.985 ^a
ติดเชื้อกระดูกและข้อ	16 (6.0)	12 (5.6)	0.445 ^a
ติดเชื้อในเยื่อช่องท้อง	9 (3.3)	5 (2.3)	0.959 ^a
ติดเชื้อระบบประสาทและสมอง	1 (0.4)	2 (0.9)	0.439 ^a
อื่น ๆ	0 (0.0)	2 (0.9)	0.114 ^a

ตารางที่ 2 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย (ต่อ)

ตัวแปร	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มที่ไม่มีเภสัชกรบริบาล (จำนวน 269 คน)	กลุ่มที่มีเภสัชกรบริบาล (จำนวน 216 คน)	
เหตุผลการสั่งใช้ยา			
empirical therapy	155 (57.6)	158 (73.1)	0.000 ^a
specific therapy	114 (42.4)	58 (26.9)	

a = Pearson chi-square test

เมื่อพิจารณาผลทางจุลชีววิทยาจากทุกสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วย พบว่า กลุ่มที่มีกระบวนการ ASP ที่มี และไม่มีเภสัชกรบริบาล ผู้ป่วยมีการตรวจพบเชื้อแกรมลบ ได้แก่ *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii* ไม่แตกต่างกัน รวมทั้งเชื่อดังกล่าวที่ดื้อต่อยา MDR และดื้อต่อยากลุ่ม

carbapenems ทุกสิ่งส่งตรวจ พบว่า ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตาม พบว่า ทั้ง *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii* ที่ดื้อต่อยาแบบ MDR มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลทางจุลชีววิทยาและความไวต่อยาต้านจุลชีพ (จากทุกสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วย)

ผลทางจุลชีววิทยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		P-value ^a
	กลุ่มที่ไม่มีเภสัชกรบริบาล (จำนวน 269 คน)	กลุ่มที่มีเภสัชกรบริบาล (จำนวน 216 คน)	
<i>E.coli</i>	12 (4.5)	8 (3.7)	0.388
<i>E.coli</i> MDR	57 (21.2)	49 (22.7)	
<i>E.coli</i> ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems	2 (0.7)	0 (0.0)	
<i>K.pneumoniae</i>	23 (8.6)	12 (5.6)	0.225
<i>K.pneumoniae</i> MDR	25 (9.3)	23 (10.6)	
<i>K.pneumoniae</i> ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems	2 (0.7)	0 (0.0)	
<i>P.aeruginosa</i>	12 (4.5)	13 (6.0)	0.640
<i>P.aeruginosa</i> MDR	8 (3.0)	9 (4.2)	
<i>P.aeruginosa</i> ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems	0 (0.0)	1 (0.5)	
<i>A.baumannii</i>	3 (1.1)	2 (0.9)	0.292
<i>A.baumannii</i> MDR	5 (1.9)	10 (4.6)	
<i>A.baumannii</i> ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems	0 (0.0)	0 (0.0)	
อื่น ๆ	74 (27.5)	53 (24.5)	0.459

a = Pearson chi-square test, การวิจัยนี้จำนวนผู้ป่วยที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ไม่นับรวมในกลุ่ม MDR

ด้านความเหมาะสมของการสั่งจ่ายยา พบว่า สัดส่วนเวช
 ระเบียบที่สั่งจ่ายอย่างเหมาะสมตามข้อบ่งชี้ และขนาดยา มี
 มากขึ้น ในกลุ่มที่มีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยในร่วมกระบวนการ

ASP (ข้อบ่งชี้จากเดิมร้อยละ 92.9 เป็น 98.2 ขนาดยาจากเดิม
 ร้อยละ 77.0 เป็น 80.4) โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
 (p-value = 0.007 และ 0.002 ตามลำดับ) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความเหมาะสมในการสั่งจ่ายยาต้านจุลชีพ

ตัวแปร	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value ^a
	กลุ่มที่ไม่มีเภสัชกรบริบาล (จำนวน 269 คน)	กลุ่มที่มีเภสัชกรบริบาล (จำนวน 216 คน)	
ข้อบ่งชี้ยา			
เหมาะสม	250 (92.9)	212 (98.2)	0.007
ไม่เหมาะสม	19 (7.1)	4 (1.85)	
ขนาดยา			
เหมาะสม	186 (77.0)	176 (80.4)	0.002
ไม่เหมาะสม	83 (23.0)	40 (19.6)	
ขนาดยาไม่เหมาะสมตามคำแนะนำ			
ขนาดสูงกว่าคำแนะนำ	49 (18.2)	22 (10.2)	0.013
ขนาดต่ำกว่าคำแนะนำ	34 (12.6)	18 (8.3)	0.128

a = Pearson chi-square test

ด้านปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในรูปของ DDD/1,000
 วันนอน และ DOT/1,000 วันนอน พบว่า DDD/1,000 วันนอน
 หรือค่าเฉลี่ยของขนาดยา ertapenem, imipenem และ
 meropenem ที่ใช้ต่อ 1,000 วันนอน ในกลุ่มที่มีกระบวนการ

ASP ที่มีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยในมีแนวโน้มที่ลดลง อย่างไรก็ตาม
 ตามผลการทดสอบทางสถิติ พบว่าไม่แตกต่างกัน (p-value
 =0.541, 0.215 และ 0.142 ตามลำดับ) ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพคำนวณในรูป Defined Daily Dose/1,000 วันนอน

ชนิดยา	ค่าเฉลี่ย DDD/1,000 วันนอน ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน		p-value ^b
	กลุ่มที่ไม่มีเภสัชกรบริบาล	กลุ่มที่มีเภสัชกรบริบาล	
ertapenem	684.50 ± 513.86	576.60 ± 364.57	0.541
imipenem	146.85 ± 64.67	145.28 ± 64.71	0.215
meropenem	218.05 ± 151.09	195.33 ± 89.39	0.142

b = Independent t-test

ส่วนการวัดปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพที่รายงานในรูป
 ของ DOT/1,000 วันนอน ทั้งยา ertapenem, imipenem และ
 meropenem พบว่าผลการทดสอบทางสถิติในทั้งสองกลุ่มไม่
 แตกต่างกัน โดยยา meropenem มีจำนวนวันที่ผู้ป่วยได้รับยา

มากที่สุด ส่วนยา imipenem และ ertapenem มีแนวโน้ม
 จำนวนวันที่ผู้ป่วยได้รับยาลดลงจาก 109.19 เป็น 83.40 และ
 155.22 เป็น 117.46 ต่อ 1,000 วันนอน ตามลำดับ ในกลุ่มที่มี
 กระบวนการ ASP ที่มีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยใน ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพคำนวณในรูป Days Of Therapy/1000 วันนอน

ชนิดยา	ค่าเฉลี่ย DOT/1,000 วันนอน \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน		p-value ^b
	กลุ่มที่ไม่มีเภสัชกรบริบาล	กลุ่มที่มีเภสัชกรบริบาล	
ertapenem	155.22 \pm 377.58	117.46 \pm 288.27	0.2241
imipenem	109.19 \pm 254.74	83.40 \pm 226.63	0.2454
meropenem	384.22 \pm 474.58	382.52 \pm 354.05	0.9651

b = Independent t-test

ตารางที่ 7 ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยหลังสิ้นสุดการรักษา

ผลการรักษาหลังสิ้นสุดยาต้านจุลชีพ	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		P-value
	กลุ่มที่ไม่มีเภสัชกรบริบาล (จำนวน 269 คน)	กลุ่มที่มีเภสัชกรบริบาล (จำนวน 216 คน)	
อาการดีขึ้น	218 (81.0)	168 (77.8)	0.193 ^a
อาการไม่ดีขึ้นหรือเสียชีวิต	42 (15.7)	45 (20.8)	
ปฏิเสธการรักษา	9 (3.3)	3 (1.4)	
จำนวนวันนอน (วัน)			
ต่ำสุด-สูงสุด (วัน)	3-138	3-84	
จำนวนวันนอนเฉลี่ย (วัน)	16.81 \pm 16.80	17.95 \pm 12.99	0.007 ^b

a = Pearson chi-square test b = Mann-whitney rank sum test

เมื่อสิ้นสุดการรักษาพบว่าผู้ป่วยอาการดีขึ้นและอาการไม่ดีขึ้นหรือเสียชีวิตในทั้งสองกลุ่ม มีผลลัพธ์ไม่แตกต่างกัน (p-value = 0.193) และจำนวนวันนอนเฉลี่ยกลุ่มที่มีกระบวนการ ASP ที่ไม่มีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยในน้อยกว่ากลุ่มที่มีกระบวนการ ASP ที่มีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยใน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.007) ดังตารางที่ 7

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

จากผลการวิจัยพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยในดำเนินงานกระบวนการ ASP กับทีมสหวิชาชีพ มีการสั่งจ่ายยาที่มีความเหมาะสมตามข้อบ่งใช้ และขนาดยามากขึ้น โดยแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.007 และ 0.002 ตามลำดับ) ข้อมูลผลลัพธ์ด้านการใช้ยาต้านจุลชีพแสดงให้เห็นว่า ASP มีแนวโน้มช่วยลดปริมาณการใช้ยาได้ถึงเช่นกัน ส่วนผลลัพธ์ทางคลินิกในด้านการเสียชีวิตพบว่าไม่แตกต่างกัน (p-value = 0.193) ในด้านจำนวนวันนอนเฉลี่ย พบว่า กลุ่มที่มีกระบวนการ ASP มีวันนอนเฉลี่ยสูงกว่า (p-value = 0.007)

จากข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยพบว่า ทั้งสองกลุ่มมีลักษณะใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนล่างทั้งสองกลุ่มมากที่สุด และไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม ทั้งนี้ภาวะการติดเชื้อในระบบดังกล่าว ไม่ได้ส่งผลต่อการประเมินการใช้ยา และการวัดผลลัพธ์การวิจัยโดยตรง แต่เนื่องจากรูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน จึงมีข้อจำกัดในการคัดผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย เนื่องจากไม่มีการสุ่มผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัยในครั้งนี้ (randomisation) และแพทย์มีการสั่งจ่ายยาแบบ empirical therapy มากกว่า specific therapy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม ซึ่งอาจมีสาเหตุจากการส่งสิ่งส่งตรวจตามตำแหน่งที่ติดเชื้อ เพื่อเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อต่อยา แต่พบว่าผลเพาะเชื้อไม่ขึ้น จึงทำให้แพทย์ต้องให้ยาแบบ empirical therapy ครอบคลุมเชื้อที่สงสัย กรณีที่ผู้ป่วยยังมีอาการทางคลินิกที่รุนแรง เพื่อลดอัตราการเสียชีวิต ซึ่งเหมาะสมตามแนวทางของการใช้ยาแล้ว ซึ่งการวิจัยนี้ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม พบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรบริบาล มีการสั่งยาแบบ empirical therapy ร้อยละ 73.1 ซึ่งมากกว่าอีกกลุ่มที่ไม่มี

เภสัชกร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่ากลุ่มไม่มีเภสัชกร
บริบาลแพทย์สั่งยาแบบ specific therapy มากกว่ากลุ่มที่มี
เภสัชกรบริบาล อาจเนื่องมาจากในกลุ่มที่ไม่มีเภสัชกรบริบาล
พบผลทดสอบความไวของเชื้อมีความไวต่อยากลุ่มอื่นที่
ครอบคลุมเชื้อแคบกว่ายากลุ่ม carbapenems ที่ได้รับ
สอดคล้องกับการศึกษาของสุพิชญา และคณะ (Vasunchuen
et al., 2020) พบว่าแพทย์สั่งยา meropenem สำหรับการติด
เชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ติดต่อ cephalosporins รุ่นที่ 3 และ
4 แต่ไวต่อ ertapenem ร้อยละ 57.5 และร้อยละ 42.5 ที่ไวต่อ
cephalosporins แต่ให้ยากลุ่ม carbapenems ซึ่งอาจเป็นการสั่ง
ยาที่ไม่เหมาะสม แต่หลังจากมีเภสัชกรบริบาลทำให้การสั่งใช้ยา
มีความเหมาะสมมากขึ้น นอกจากนี้ผลการวิจัยนี้ ยังสอดคล้อง
กับการศึกษาของนันทยา และคณะ (Prakongsai et al., 2021)
พบว่า แพทย์สั่งยาแบบ empirical therapy มากกว่า specific
therapy โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
เช่นเดียวกับการวิจัยนี้ รวมทั้งสอดคล้องกับการศึกษาของพรณี
และคณะ (Klowutthiwatt P., et al. 2021) พบว่าหลังดำเนินการ
พัฒนาระบบ ASP โดยเภสัชกร มีการใช้ยาแบบ empirical
therapy ร้อยละ 77.85 และ specific therapy ร้อยละ 22.15 แต่
เหตุผลการสั่งใช้ยาตามกับการศึกษาของมรกต และคณะ
(Ananwattanakit et al., 2015) พบว่าการสั่งใช้ยาแบบ
empirical therapy ก่อนมีกระบวนการ ASP เท่ากับร้อยละ 88.7
หลังดำเนินการ ASP แต่ไม่มีเภสัชกรเข้าร่วมเท่ากับร้อยละ
82.7 และปีที่เภสัชกรเข้าร่วมดำเนินการ ASP เท่ากับร้อยละ
82.6 ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการ
ดำเนินการ ASP และการมีหรือไม่มีเภสัชกรร่วมในกระบวนการ
อาจไม่มีความสัมพันธ์กับลักษณะในการสั่งใช้ยา สาเหตุที่ทำให้
เกิดความเหมือนหรือต่างกันของแต่ละการศึกษา ในช่วงก่อน
หรือหลังการมีกระบวนการ ASP ที่มีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยใน
อาจไม่ได้มีผลโดยตรงต่อเหตุผลการสั่งใช้ยาของแพทย์ อาจ
ขึ้นกับเชื้อก่อโรคที่สงสัย การระบาดของเชื้อในพื้นที่ ความไว
ของเชื้อต่อยาที่ใช้ในโรงพยาบาล และอาการทางคลินิกของ
ผู้ป่วยเป็นหลักที่ส่งผลต่อการพิจารณาเลือกใช้ยาของแพทย์

เมื่อพิจารณาผลทางจุลชีววิทยาจากทุกสิ่งส่งตรวจของ
ผู้ป่วยพบว่าก่อนและหลังการมีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยใน
กระบวนการ ASP ผู้ป่วยมีการตรวจพบเชื้อแกรมลบ ได้แก่
E. coli, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* และ
เชื้อดังกล่าวที่ติดต่อยาแบบ MDR และติดต่อยากลุ่ม
carbapenems ทุกสิ่งส่งตรวจ ทั้งกลุ่มที่ไม่มีและมีเภสัชกร

บริบาลผู้ป่วยในกระบวนการ ASP ไม่แตกต่างกัน สอดคล้องกับ
การศึกษา การพัฒนาระบบการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่าง
สมเหตุสมผลในการป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลเลย
(Chanthapha Y., 2020) ซึ่งพบว่า หลังการใช้ระบบ ASP ลด
การติดเชื้อ MDR ลงร้อยละ 16.02 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ
ในขณะที่อัตราการติดเชื้อดื้อยากลุ่ม carbapenems หลังการใช้
ระบบ ASP พบเพิ่มสูงขึ้นร้อยละ 2.67 อย่างไม่มีนัยสำคัญทาง
สถิติ ทั้งนี้จึงอาจกล่าวได้ว่าผลลัพธ์การพัฒนาและนำระบบ ASP
ไปปฏิบัติไม่มีการเปลี่ยนแปลงด้านอัตราการติดเชื้อ และลด
แนวโน้มของการติดเชื้อดื้อยาได้ ดังนั้นเมื่อพิจารณาจากผลลัพธ์
การวิจัยนี้ พบว่าอัตราการดื้อยาอาจยังวัดไม่ได้ในทันที
เนื่องจากรูปแบบการวิจัยที่ใช้ และระยะเวลาในการเก็บข้อมูล
ค่อนข้างสั้น อาจยังไม่สามารถสรุปได้ว่า การดำเนินงาน ASP ที่
มีเภสัชกรมีส่วนร่วมจะสามารถช่วยลดอัตราการดื้อยาได้

ผลลัพธ์ด้านปริมาณการใช้ยาด้านจุลชีพ ค่านวนในรูปแบบ
DDD และ DOT โดยการศึกษาครั้งนี้ได้จากการคำนวณ นำ
ข้อมูลมาจากปริมาณยาที่ใช้ทั้งหมดจากข้อมูลการจ่ายยาของ
ห้องจ่ายยา ส่วนจำนวนวันที่ผู้ป่วยได้รับยาด้านจุลชีพได้จากการ
เก็บข้อมูลผ่านเวชระเบียนคอมพิวเตอร์ตามจำนวนวันที่ผู้ป่วย
ได้รับยาจริง เพื่อใช้คำนวณ DDD และ DOT ตามลำดับ DDD มี
ข้อจำกัดบางกรณี เช่น ผู้ป่วยมีการทำงานของไตผิดปกติ ผู้ป่วย
เด็กมีน้ำหนักตัวน้อย เป็นต้น โดยผู้ป่วยเหล่านี้ใช้ยาปริมาณ
น้อยกว่าปกติ ทำให้ DDD ที่คำนวณได้อาจมีปริมาณน้อยกว่าที่
ควรเป็น จึงอาจนำ DOT มาใช้แทน โดย DOT เป็นตัวชี้วัดที่
IDSA แนะนำให้ใช้เพื่อติดตามการดำเนินงาน ASP เนื่องจาก
DOT จะไม่ผันแปรตามปริมาณยาที่ใช้ หรือคุณลักษณะของ
ผู้ป่วย อย่างไรก็ตามดัชนี DDD และ DOT มีประโยชน์ในการ
ติดตามปริมาณการใช้ยาด้านจุลชีพเพื่อทราบแนวโน้มของการ
ใช้ยาในช่วงระยะเวลาต่างๆ และยังใช้เปรียบเทียบปริมาณการ
ใช้ยาด้านจุลชีพระหว่างสถานพยาบาลด้วย

ข้อมูลด้านปริมาณการใช้ยาด้านจุลชีพในรูปแบบของ
DDD/1,000 วันนอน พบว่า ค่าเฉลี่ยของขนาดยา ertapenem,
imipenem และ meropenem ที่ใช้ต่อ 1,000 วันนอนขณะก่อน
และหลังมีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยในร่วมกระบวนการ ASP มี
แนวโน้มที่ลดลง อย่างไรก็ตาม ผลการทดสอบทางสถิติ
พบว่า ไม่แตกต่างกัน แนวโน้มที่ลดลงมีความสอดคล้องกับ
การศึกษาของ Karanika และคณะ (Karanika et al., 2016)
พบว่า การมีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยในร่วมกระบวนการ ASP
สามารถลดปริมาณการบริโภคยาด้านจุลชีพได้แก่ ยาในกลุ่ม

third-generation หรือ fourth-generation cephalosporins, imipenem, meropenem และ fluoroquinolones ได้ถึงร้อยละ 9-26 รวมถึงการศึกษาของ Jose Pablo Diaz-Madriz และคณะ (Díaz-Madriz et al., 2020) ศึกษาที่โรงพยาบาลในประเทศ Costa Rica ศึกษาผลของการดำเนินการทำ ASP โดยไม่มีเภสัชกร (Period I) กับมีการทำ ASP โดยเภสัชกร (Period II) พบว่า DDD ต่อ 1,000 วันนอน พบว่า การใช้ levofloxacin และ ceftriaxone ลดลงจาก period I อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001 และ p -value = 0.003 ตามลำดับ) ในทางกลับกัน cefazolin และ cefuroxime มี DDD เพิ่มขึ้นจาก period I อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001 และ p -value < 0.001 ตามลำดับ) เนื่องมาจากการลด spectrum ของยาในกลุ่มที่มีการทำ ASP โดยเภสัชกร อย่างไรก็ตาม ertapenem มี DDD เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (เพิ่มขึ้นร้อยละ 15.6, p -value = 0.041) ซึ่งจากการศึกษาดังกล่าว สาเหตุที่ทำให้ DDD ของ ertapenem เพิ่มขึ้น เป็นไปได้ว่าแพทย์ de-escalate ยาจาก imipenem, meropenem เป็น ertapenem ตามผลการเพาะเชื้อที่ตรวจพบ ทำให้กลุ่มที่มีการทำ ASP ยังคงใช้ยา ertapenem มากขึ้น ซึ่งเมื่อเทียบกับผลลัพธ์ของการวิจัยนี้ พบว่า ertapenem มีแนวโน้มค่า DDD ลดลง ซึ่งคาดว่าค่า DDD มีแนวโน้มลดลงอาจเนื่องมาจากการวิจัยนี้เภสัชกรมีการกำกับติดตามการใช้ยาให้เหมาะสมทั้งข้อบ่งใช้ และขนาดยาที่ต้องปรับตามการทำงานของไต

อย่างไรก็ตามแม้ว่า ผลการศึกษาในโรงพยาบาลวารินชำราบมีแนวโน้มค่า DDD ที่ลดลง แต่ผลลัพธ์ก็ยังคงแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สาเหตุคาดว่าเนื่องมาจากเภสัชกรในกระบวนการ ASP มีการกำกับ ติดตามดูแลด้านความเหมาะสมในขนาดคำสั่งใช้ยา ให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยเฉพาะราย โดยปรับขนาดยาในกลุ่ม carbapenems ตามการทำงานของไต ทำให้ค่า DDD มีแนวโน้มที่ลดลง แต่เนื่องจากข้อจำกัดด้านระยะเวลาการเก็บข้อมูลในการวิจัยค่อนข้างสั้น จึงทำให้หาข้อสรุปยังไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างชัดเจน ทั้งนี้อาจจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

ส่วนการวัดปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพที่รายงานในรูปแบบของ DOT/1,000 วันนอน ทั้งยา ertapenem, imipenem และ meropenem มีค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่ได้รับยาต่อ 1,000 วันนอน ไม่แตกต่างกันหลังมีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยในร่วมกระบวนการ ASP อาจเป็นเพราะว่าอัตราการดีของเชื้อในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งจากการศึกษาของ Jose Pablo Diaz-Madriz

และคณะ (Díaz-Madriz et al., 2020) พบว่า DOT ของยา ertapenem เพิ่มขึ้นหลังมีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยในร่วมกระบวนการ ASP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.037) ซึ่งอาจเกิดจากกระบวนการ ASP อาจยังไม่มี ความเข้มข้นในการดำเนินงาน เช่นยังขาดกระบวนการที่ช่วยการเปลี่ยนแปลงการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ขาดกระบวนการทบทวนระยะเวลาการสั่งใช้ยาของผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้มีการใช้ยานานเกินไป ส่งผลให้กลุ่มที่มีการทำ ASP มีระยะเวลาการใช้ยา ertapenem ที่นานเกินกว่าแนวทางการรักษาที่กำหนดไว้ในขณะที่ DOT ของยา meropenem ลดลงหลังมีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยในร่วมกระบวนการ ASP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value=0.020)

ด้านผลลัพธ์คลินิกหลังสิ้นสุดการรักษา โดยเกณฑ์การประเมินจากอาการดีขึ้น อาการไม่ดีขึ้นหรือเสียชีวิต ตามที่แพทย์ระบุในเวชระเบียน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีผลการรักษาที่ดีขึ้น และเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า การศึกษาส่วนใหญ่ทำการศึกษาผลลัพธ์การรักษาหลังสิ้นสุดการใช้ยาต้านจุลชีพหลังมีเภสัชกรบริบาลผู้ป่วยในกระบวนการ ASP พบว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญตามการศึกษาของ มรกต และคณะ (Ananwattanakit et al., 2015) และไม่แตกต่างกันตามการศึกษาของ นันทยา และคณะ (Prakongsai et al., 2021) นอกจากนี้การศึกษาในภาคพื้นเอเชีย-แปซิฟิก โดย Honda และคณะ (Honda H et al., 2017) พบว่า การดำเนินงาน ASP ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย แต่จากการศึกษาของ Lee และคณะ (Lee CF et al., 2018) พบว่า กลุ่มที่มีการดำเนินงาน ASP มีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีการดำเนินงาน การศึกษาที่กล่าวมาให้ผลการศึกษาไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน จึงไม่สามารถสรุปชัดเจนได้ว่าการดำเนินงาน ASP ที่มีเภสัชกรมีส่วนร่วม โดยประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาจะมีส่วนช่วยลดการเสียชีวิตหรือไม่ รวมถึงการมีตัวแปรกวนจำนวนมากที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต จึงต้องรอผลการศึกษาในอนาคตต่อไป แต่ทั้งนี้เมื่อพิจารณาข้อบ่งใช้ของยา และขนาดยา ในกลุ่มที่มีเภสัชกรพบว่ามี ความเหมาะสมมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีเภสัชกร

ด้านระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล โดยการศึกษาของ Davey และคณะ (Davey et al., 2017) พบว่า ASP สามารถลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลเท่ากับ 1.12 วัน (95%CI, -1.54 ถึง -0.70) สอดคล้องกับการศึกษาของ Karanika และคณะ (Karanika et al., 2016) ที่พบการลดลงเท่ากับ 0.09 วัน (95%

CI, -0.13 ถึง -0.05) จะเห็นได้ว่า ผลการดำเนินงาน ASP สามารถลดวันนอนโรงพยาบาลได้ประมาณ 1 วันเท่านั้น จากงานวิจัยในครั้งนี้นี้พบความแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้า โดยพบวันนอนเฉลี่ยในทั้ง 2 กลุ่มแตกต่างกัน (p -value = 0.007) ทั้งนี้อาจเป็นเพราะระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามพบว่า ผลลัพธ์ด้านคลินิกทั้งการเสียชีวิต และระยะเวลาอนในโรงพยาบาล มักมีตัวแปรกว่นเป็นจำนวนมาก โดยเฉพาะความรุนแรงของโรค จากผลลัพธ์ที่ได้จึงไม่สามารถสรุปถึงผลของ ASP ที่มีเภสัชกรมีส่วนร่วมในการประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาต่อผลลัพธ์ด้านคลินิกได้อย่างชัดเจน จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

เมื่อพิจารณาในบริบทของโรงพยาบาลวชิรพยาบาล พบว่า ปัจจัยสำคัญที่ทำให้มีการสั่งจ่ายยาทั้งข้อบ่งใช้และขนาดยาที่เหมาะสมมากขึ้น หลังจากมีเภสัชกรบริหารผู้ป่วยในร่วมกระบวนการ ASP เนื่องจากเภสัชกรมีการรณรงค์ใช้แบบฟอร์ม DUE มากขึ้น จัดกิจกรรมให้ความรู้ทีมสหวิชาชีพ จัดทำตารางขนาดยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenems ติดที่รถเข็นใส่เวชระเบียนระหว่างราวนี้ให้แก่แพทย์ ร่วมตรวจเยี่ยมผู้ป่วย (round ward) ร่วมกับแพทย์ เหล่านี้สะท้อนให้เห็นถึงบทบาทของเภสัชกรบริหารด้านการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ด้านปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพทั้ง DDD และ DOT มีแนวโน้มลดลงหลังมีเภสัชกรบริหารผู้ป่วยในร่วมกระบวนการ ASP แต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ สะท้อนให้เห็นว่า การมีเภสัชกรบริหารผู้ป่วยในร่วมกระบวนการ ASP มีแนวโน้มอาจลดปริมาณและระยะเวลาการใช้ยาปฏิชีวนะ ertapenem, imipenem และ meropenem ในผู้ป่วยในของโรงพยาบาลวชิรพยาบาลได้

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการเนื่องจากเป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective study) จึงอาจทำให้ข้อมูลบางส่วนขาดหาย ไม่ครบถ้วนและจากช่วงระยะเวลาการศึกษาเป็นคนละช่วงในรอบปีซึ่งเชื่อถือตามฤดูกาล อาจเป็นปัจจัยกวนอย่างหนึ่ง อีกทั้งยังพบว่า ข้อมูล antibiogram ของโรงพยาบาลประกอบการพิจารณาการสั่งจ่ายยาในช่วงที่มีการศึกษา ยังไม่มีการปรับปรุงให้เป็นปัจจุบัน ผลการศึกษาเป็นเพียงการเก็บข้อมูลในบางช่วงของปีและในพื้นที่ของโรงพยาบาลวชิรพยาบาลที่เป็นโรงพยาบาลระดับ M1 มีการส่งต่อการรักษาไปยังโรงพยาบาลศูนย์ที่อยู่ใกล้เคียงจึงอาจจะทำให้กระบวนการ ASP ไม่มีความต่อเนื่องและขาดการติดตาม

นอกจากนี้ผลของการศึกษาเป็นเพียงผลที่ได้จากการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ได้รับยากลุ่ม carbapenems ในโรงพยาบาลวชิรพยาบาลซึ่งอาจมีความแตกต่างในด้านของเชื้อดื้อยา ความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพจึงมีข้อจำกัดในการนำผลการศึกษาไปใช้ในโรงพยาบาลระดับอื่นหรือพื้นที่อื่น ๆ โดยควรยึดตามผลของ antibiogram ของแต่ละโรงพยาบาล และข้อจำกัดด้านระยะเวลาการศึกษาที่ค่อนข้างจำกัดและด้วยสถานการณ์โควิดจึงเกิดความยุ่งยากในการปฏิบัติงานบริหารบนหอผู้ป่วยนอกจากนี้ควรต้องเพิ่มมาตรการที่หลากหลายและติดตามประเมินผลอย่างต่อเนื่อง เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลและส่งผลในการป้องกันและลดอัตราการติดเชื้อดื้อยา

ประโยชน์และการนำไปประยุกต์ใช้จากการศึกษานี้พบว่า การมีเภสัชกรบริหารผู้ป่วยในร่วมกระบวนการ ASP ทำให้การสั่งจ่ายยาเหมาะสมตามข้อบ่งใช้และขนาดยาตามคำแนะนำมากขึ้นทำให้ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลวชิรพยาบาลได้รับประโยชน์สูงสุดในการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems ด้วยข้อบ่งใช้และขนาดยาที่เหมาะสม อีกทั้งผลการศึกษาในยังสามารถนำไปสรุปผลของการมีเภสัชกรร่วมดำเนินการตามกระบวนการ ASP เพื่อนำไปปรับปรุงพัฒนาสอดคล้องตามนโยบายในประกาศแผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย ระดับประเทศได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณท่านผู้อำนวยการ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม และบุคลากรโรงพยาบาลวชิรพยาบาลที่ช่วยเหลือเพื่อการดำเนินงานบริหารทางเภสัชกรรมและการทำวิจัยในครั้งนี้

References

- Ananwatanakit M, Usayaporn S, Tantawichien T, et al., Effects of Pharmacist Participation in an Antimicrobial Stewardship Program on Appropriate Antibiotic Use. Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2015;10(1):1-9.
- Cappelletty D, Jacobs D. Evaluating the impact of a pharmacist's absence from an antimicrobial stewardship team. American Journal of Health-System pharmacy 2013;70(12):1065-1069.



- Chanthapha Y. The System Development of the Antimicrobial Stewardship Program for Antimicrobial Resistance Prevention at Loei Hospital. *Journal of The Department of Medical Services* 2020;45(2):54-64.
- Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, *et al.*, Interventions to improve antibiotic Prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003543.
- Díaz-Madriz JP, Cordero-García E, Chaverri-Fernández JM, Zavaleta-Monestel E, Murillo-Cubero J, Piedra-Navarro H, *et al.*, Impact of a pharmacist-driven antimicrobial stewardship program in a private hospital in Costa Rica. *Revista Panamericana de Salud Pública [Internet].* 2020 Sep 23 [cited 2022 Feb 13];44:1. Available from: <https://dx.doi.org/10.26633%2FRPSP.2020.57>.
- Drug and Medical supply Information Center, Ministry of Public Health. Strategic Plan for Antimicrobial Resistance Management in Thailand 2017–2021 [Internet]. dmsic.moph.go.th. 2016 [cited 2022 Feb 12]. Available from: <http://dmsic.moph.go.th/index/detail/6849>.
- Eungsamran K. Antimicrobial Stewardship: Carbapenems, Tigecycline in Medical ward. *Maharakham Hospital Journal* 2561;15(2):23-33.
- Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Black D, Freedman D, *et al.*, The sanford guide to antimicrobial therapy 2017. 47th ed. United States: Antimicrobial therapy; 2017.
- Jitraknatee A, Kiatyingangsakul N, Kessomboon N, Maleewong A, editors. National drug report in 2010: Antimicrobial use and Antimicrobial resistance. 1st ed. National action plan on surveillance and development of antibiotics. Bangkok; 2011. (in Thai)
- Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 2016; 60: 4840-52.
- Klowutthiwatt P, *et al.*, Effect of Antimicrobial Stewardship Programme (ASP) Development in Nakornping Hospital. *Journal of Nakornping Hospital* 2021;12(1):65-76.
- Lexicomp Online, Lexi-Drugs Online. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; August 24, 2021. <https://online.lexi.com>.
- NARST : National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, THAILAND. Antimicrobial resistance situation 2000-2020 [Internet]. narst.dmsc.moph.go.th. 2022. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/>
- NARST : National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, THAILAND 2000-2020 [Internet]. narst.dmsc.moph.go.th. 2022. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/>
- National Antimicrobial Resistant Surveillance Center, Thailand [internet] 2019 [cited 8 Sep 2021]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms/2019/12/Jan-Dec2019-All.pdf>.
- Prakongsai N, Sutthisawad N, Rimkeeree P. Effets of Antimicrobial Control Program on Appropriate Use of Antibiotics. *Buddhachinaraj Medical Journal [Internet].* 2021 [cited 2022 Feb 12];38(2):181-96.
- Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El-Kholy AA, AlKhwaja SAA, Leblebicioglu H, Mehta Y, *et al.*, International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module. *Am J Infect Control* 2016 1;44:1495- 504.



Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak

A, Medeiros EA, *et al.*, International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *American Journal Infection Control* 2012 ;40:396–407.

Thanawut N, Surapan S, Rojpiboolsatid M, *et al.*, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University. *Trends in infectious Disease Pharmacotherapy* 2011. Bangkok: Prachachon; 2011.

Vasunchuen S, Krongmaruang C. Evaluation of the appropriateness of carbapenem prescribing at Bangbo Hosiptal [Online]. 2020 Mar [cited 2023 May 7]; [82 screens]. Available from: <https://opac1.lib.buu.ac.th/medias3/b00332043/59210213.pdf>.

WHO Collaboration Center for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index 2019 (online). 2019 [cite 2022 Feb 25]. Available from: www.whocc.no/atc_ddd_index/.

World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. *Whooint* [Internet]. 2015 [cited 2022 Feb 25];(9789241509763). Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193736>.