

การพัฒนากระบวนการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลในการป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลเลย

ยุทธชัย จันทภา ก.บ., มร.บ., สป.ม.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเลย ถนนมลิวรรณ อำเภอเมืองเลย จังหวัดเลย 42000

Abstract: The System Development of the Antimicrobial Stewardship Program for Antimicrobial Resistance Prevention at Loei Hospital

Chanthapha Y

Pharmacy Department Loei Hospital, Maliwan Rd., Mueang Loei, Loei, 42000

(E-mail: yutthachai09@yahoo.co.th)

(Received: April 10, 2020; Revised: May 13, 2020; Accepted: May 29, 2020)

Background: Antimicrobial resistance is an important public health problem at both the national and global levels. It is also a major problem of Loei hospital that the rate of antimicrobial resistance is likely to increase continuously. **Objective:** To develop the antimicrobial stewardship program (ASP) and evaluate the use of ASP for antimicrobial resistance prevention at Loei Hospital. **Method:** Research and Development design and evaluation with quasi-experimental research/ simple interrupted time series (ITS). Sample was time series data included 24-month data during January 2018 - December 2019, which divided into 14 months pre-ASP system period and 10 months post-ASP system period. The research tools consisted of antimicrobial prescription forms, monthly data record forms and the microbiological laboratory system management program (MLAB program) recorded the sensitivity and resistance of bacteria. Data were collected including the amount of drug use (defined daily doses: DDDs), the expenditure of six ATB: meropenem, levofloxacin, sulperazone, colistin, vancomycin and fosfomycin as well as antimicrobial resistance infection rates were collected. Data were analyzed using statistics including percentage, mean, Pearson' Correlation Coefficient, Spearman correlation and segmented regression of ITS. **Results:** The implement of developed-ASP system reduced the amount of use and expenditure of all antibiotics except fosfomycin. The amount of use of 3 antibiotics correlated significantly with bacterial resistance ($p < 0.05$) that were meropenem (*A.baumannii* $r = 0.576$, *E.Coli* $r = 0.425$), levofloxacin (*P.aeruginosa* $r = 0.439$, *K.Pneumoniae* $r = 0.426$) and sulperazone (*P.aeruginosa* $r = 0.672$). Importantly, analysis with segmented regression analysis after the ASP system, the decrease in the amount of use and the expenditure was indicated only 2 antibiotics: sulperazone (-0.708 DDDs/ -16,074 baht) and meropenem (-2.305 DDDs/ -87,725 baht). However, antimicrobial resistance infection rate was unchanged. **Conclusion:** The ASP system was effective; however, it should integrate the variety of method to promote the appropriate use of antibiotics for preventing and reducing antimicrobial resistance infection.

Keywords: System development, Antimicrobial stewardship, Antimicrobial resistance

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: การดื้อยาด้านจุลชีพเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญทั้งระดับโลกและประเทศ และนับเป็นปัญหาสำคัญของโรงพยาบาลเลยที่พบว่าอัตราการติดเชื้อดื้อยามีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง **วัตถุประสงค์:** เพื่อพัฒนาและประเมินผลระบบการ

ส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล (ASP) ในการป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลเลย **วิธีการ:** การวิจัยและพัฒนา และประเมินผลด้วยการวิจัยกึ่งทดลอง simple Interrupted time series กลุ่มตัวอย่างเป็นข้อมูลอนุกรมเวลา จำนวน 24 เดือน คือ มกราคม 2561-ธันวาคม 2562 แบ่งเป็นก่อนพัฒนาระบบ 14 เดือน

กับหลังการพัฒนาระบบ 10 เดือน เครื่องมือการวิจัยประกอบด้วย ใบสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ แบบบันทึกข้อมูลรายเดือนและโปรแกรมระบบบริหารข้อมูลจุลชีพวิทยา (MLAB program) บันทึกผลความไวและดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย เก็บรวบรวมข้อมูลปริมาณและมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะ 6 ชนิด ได้แก่ meropenem, levofloxacin, sulperazone, colistin, vancomycin และ fosfomycin อัตราการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียและอัตราการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย Pearson's Correlation Coefficient, Spearman correlation และวิเคราะห์อนุกรมเวลาด้วยสมการถดถอยแบบแบ่งช่วง ผล: การพัฒนาระบบ ASP สามารถลดปริมาณและมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะลงได้ทุกชนิด ยกเว้น fosfomycin ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ 3 ชนิดสัมพันธ์กับอัตราการดื้อยาของแบคทีเรียอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ได้แก่ meropenem (*A.baumannii* $r=0.576$, *E.Coli* $r=0.425$), levofloxacin (*P.aeruginosa* $r=0.439$, *K.Pneumoniae* $r=0.426$) และ sulperazone (*P.aeruginosa* $r=0.672$) เมื่อวิเคราะห์ถดถอยแบบแบ่งช่วง หลังการพัฒนาระบบ ASP ปริมาณและมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะเพียง 2 ชนิดที่ลดลง คือ Sulperazone (-0.708 DDDs/-16,074 บาท) และ meropenem (-2.305 DDDs/-87,725 บาท) แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของอัตราการติดเชื้อดื้อยา

สรุป: ระบบ ASP มีประสิทธิภาพแต่ควรเพิ่มมาตรการที่หลากหลายในการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมและการป้องกันและลดอัตราการติดเชื้อดื้อยา

บทนำ

ปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพ (antimicrobial resistance; AMR) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญจากสถานการณ์รายงานการดื้อยาที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องและแพร่กระจายอย่างกว้างขวางทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย^{1,2} ผลกระทบของปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะมีความรุนแรงมากขึ้น โดยพบว่าทั่วโลกมีผู้เสียชีวิตจากโรคติดเชื้อดื้อยาสูงถึง 7 แสน ถึง หลายล้านคนต่อปี³ และได้มีการคาดการณ์ว่าจะสูงมากขึ้นเป็น 10 ล้านคน ในปี ค.ศ.2050⁴ ในประเทศที่พัฒนาแล้วอย่างสหรัฐอเมริกา มีรายงานว่าประชากรอย่างน้อย 2 ล้านคนที่ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตสูงถึง 23,000 คนต่อปี⁵ สำหรับประเทศไทยในปี 2553 พบผู้ป่วย 87,751 รายที่มีการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยต้องนอนในโรงพยาบาลนานขึ้น 3.24 ล้านวัน และผู้ป่วยเสียชีวิตเนื่องจากการติดเชื้อดื้อยาสูงถึง 38,481 คนต่อปี ส่งผลกระทบต่อการสูญเสียทางเศรษฐกิจของการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อใช้ในการรักษาการติดเชื้อดื้อยาประมาณ 2,539 ถึง 6,084 ล้านบาท และต้นทุนทางอ้อมจากการเจ็บป่วยและเสียชีวิตก่อนวัยอันควร จากการติดเชื้อดื้อยาน้อย 40,000 ล้านบาท⁶

ปัญหาที่พบในปัจจุบันและจะพบมากขึ้นในอนาคตคือเชื้อก่อโรคที่ดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistant organisms-MDROs) ซึ่งเป็นการดื้อยาต้านจุลชีพตั้งแต่ 2 กลุ่มขึ้นไป และเชื้อก่อโรคที่ดื้อยาทุกขนาน (Pan - drug resistant organisms) ทำให้ไม่สามารถรักษาโรคติดเชื้อด้วยยาปฏิชีวนะได้โดยเชื้อก่อโรคที่ดื้อยาที่เป็นปัญหาสำคัญทั่วโลกมี 6 ชนิด โดยกำหนดเป็นอักษรย่อคือ ESKAPE⁷ ได้แก่ *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, และ *Enterobacter species* การใช้ยาปฏิชีวนะไม่เหมาะสมเป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดเชื้อดื้อยา เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะมาก่อนโดยเฉพาะยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์กว้าง, การใช้ยาปฏิชีวนะในขนาดยาที่ไม่เหมาะสม ซึ่งมีรายงานบ่งชี้ว่ายังมีมีการใช้ยาปฏิชีวนะมากขึ้นอัตราการดื้อยาของเชื้อก็จะยิ่งมากขึ้นตามไปด้วย^{6,8} การส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล จึงเป็นมาตรการสำคัญในการป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา

การส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุสมผล หรือ antimicrobial stewardship program (ASP) ครอบคลุมทั้งในด้านข้อบ่งใช้ ขนาดยา วิธีการบริหารยา และ ระยะเวลา ช่วยส่งเสริมผลการรักษาที่ดี ลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ลดปริมาณการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม ลดค่าใช้จ่ายและการเกิดเชื้อดื้อยา¹¹ โรงพยาบาลเลยเป็นโรงพยาบาลรัฐขนาด 450 เตียง อัตราการครองเตียงร้อยละ 122.4 แพทย์ประจำบ้าน 60 คน แพทย์เฉพาะทางสาขาอายุรกรรม 14 คน แต่ยังไม่มีความเชี่ยวชาญทางสาขาโรคติดเชื้อ กลุ่มงานเภสัชกรรมมีบุคลากรเภสัชกรจำนวน 30 คน มีบทบาทหน้าที่ในการนำระบบ ASP ไปปฏิบัติโดยตรง เพื่อควบคุมและลดการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่เหมาะสม ปัญหาการติดเชื้อดื้อยานับเป็นปัญหาสำคัญของโรงพยาบาลเลยที่ต้องการการแก้ไขเร่งด่วน จากรายงานอัตราการติดเชื้อดื้อยาพบว่ามีการติดเชื้อดื้อยาเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 12.8 ในปี 2559 เพิ่มสูงขึ้นถึง 3 เท่า เป็นร้อยละ 35.8 และ 58.9 ในปี 2560 และ 2561 ตามลำดับ โดยพบว่าปัญหาเชื้อกรัมลบดื้อยามีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ปริมาณการใช้ยา Meropenem เพิ่มขึ้นในระยะ 5 ปี จาก 8.1 ในปี 2557 เป็น 10.4 DDDs ในปี 2561 สำหรับความไวต่อยา meropenem นั้น เชื้อ *A.baumannii* มีความไวต่ำที่สุดเพียงร้อยละ 26 รองลงมาคือ *P.aeruginosa* ที่มีความไวต่อยาค่อนข้างคงที่ประมาณร้อยละ 70 ส่วนเชื้อ *K.pneumoniae* และ *E.Coli* มีความไวต่อยาสูงและค่อนข้างคงที่ประมาณร้อยละ 90-99 ที่สำคัญคือการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii* ต่อยา meropenem ที่เพิ่มสูงขึ้นมาก นับเป็นปัญหาที่สำคัญและท้าทายในการพัฒนาระบบการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผลให้มีประสิทธิภาพ ในการลดการใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสมและลดโอกาสการเกิดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาบริบทสถานการณ์ปัญหาการติดเชื้อดื้อยา และพัฒนาระบบการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล ในโรงพยาบาลเลย

2. เพื่อประเมินผลการใช้ระบบการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผลที่พัฒนาขึ้นในการป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลเลย ดังนี้

2.1 เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะต่อการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย ในการพัฒนาระบบการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล ในโรงพยาบาลเลย

2.2 เพื่อเปรียบเทียบปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ มูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะ และอัตราการติดเชื้อดื้อยาระหว่างก่อนกับหลังการพัฒนาระบบการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล ในโรงพยาบาลเลย

นิยามศัพท์เฉพาะ

การส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล (anti-microbial stewardship program; ASP) หมายถึง มาตรการต่างๆในการควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพ เช่น การประเมินการใช้ยา การจำกัดตำรับยาของโรงพยาบาล การขออนุมัติก่อนการใช้ยา การสร้างและใช้แนวทางเวชปฏิบัติ โดยระบบดังกล่าวเน้นการประเมินความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ การวัดผลลัพธ์ทางคลินิก รวมถึงมูลค่าการสั่งใช้ยา

การพัฒนาระบบการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล หมายถึง มาตรการหรือแนวทางในการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล ซึ่งได้ปรับปรุงแก้ไขให้นำไปสู่การปฏิบัติที่เหมาะสมกับการปฏิบัติงานมากขึ้น ในการศึกษาครั้งนี้ประกอบด้วย 4 ระบบ ได้แก่ 1) ระบบการสร้างความรู้และความเข้าใจในการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล 2) ระบบการประเมินการใช้ยาปฏิชีวนะ

(DUE) 3) ระบบการสร้างบทบาทของเภสัชกรในการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล และ 4) ระบบการสะท้อนข้อมูลกลับ

การประเมินการใช้ยา (drug use evaluation; DUE) หมายถึง การควบคุมคุณภาพที่ต้องดำเนินไปอย่างเป็นระบบและต่อเนื่องเพื่อการใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพ ในการศึกษาครั้งนี้ประเมินยาปฏิชีวนะจำนวน 6 ชนิด ได้แก่ meropenem, levofloxacin, sulperazone, colistin, vancomycin และ fosfomycin

เชื้อดื้อยา หมายถึง การดื้อยาของเชื้อจุลชีพที่มีต่อยาปฏิชีวนะซึ่งเคยได้ผลดีในการรักษาโรคติดเชื้อชนิดนั้น ประเมินได้จากผลการเพาะเชื้อทางห้องปฏิบัติการและรายงานผลความไว (S) และ การดื้อยา (R) ในการศึกษาครั้งนี้ศึกษาในแบคทีเรีย 7 ชนิด (ESKAPEE) ได้แก่ *Enterococcus faecium* (*E.faecium*), *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*), *Escherichia Coli* (*E.Coli*) และ *Enterobacter species* (*Enterobacter.spp*)

การติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล หมายถึง การติดเชื้อที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 2 วัน และมีการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาด้านแบคทีเรียที่เคยมีประสิทธิภาพต่อเชื้อชนิดนั้นมาก่อน โดยเป็นยาที่มีใช้ในปัจจุบันตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป โดยผู้ป่วยมีอาการแสดงหรือไม่มีอาการของการติดเชื้อก็ได้ คำนวณได้ดังนี้

$$\text{การติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล (ร้อยละ)} = \frac{\text{จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล} \times 100}{\text{จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อในโรงพยาบาลทั้งหมด}}$$

ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ หมายถึง ปริมาณการใช้ยาในแต่ละช่วงเวลาวัดโดยใช้ดัชนี defined daily doses (DDDs) คือ ผลรวมของปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดนั้นๆ ในช่วงเวลาหนึ่ง หากด้วยปริมาณยาปฏิชีวนะที่แนะนำให้ใช้ต่อหนึ่งวัน (WHO-designed

DDDs) โดยปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดชนิดในผู้ป่วยที่ได้รับรักษาในโรงพยาบาลในการศึกษานี้ จะประเมินด้วยดัชนี DDDs ต่อ 100 วันนอนโรงพยาบาล ตามตัวชี้วัดที่กระทรวงสาธารณสุขได้กำหนดไว้ โดยคำนวณตามสูตรดังนี้

$$\text{DDD (เป็นกรัม) / 100 วันนอน} = \frac{\text{ปริมาณยาที่ใช้ทั้งหมดในหน่วย g} \times 100}{\text{DDD} \times \text{จำนวนวันนอน}}$$

* ค่า DDD ที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก (WHO) ของยาปฏิชีวนะแต่ละชนิด

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นรูปแบบการวิจัยและพัฒนา (research and development) เพื่อพัฒนาระบบการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล ในการป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลเลยแบ่งเป็น 3 ระยะ ได้แก่ ระยะศึกษาสภาพปัญหา ระยะพัฒนาระบบ และระยะประเมินผล ดำเนินการวิจัยและเก็บ

รวบรวมข้อมูลการวิจัยในเดือนมกราคม 2561 - ธันวาคม 2562 ประชากรและกลุ่มตัวอย่างในการวิจัยแบ่งเป็น 3 ระยะ ดังนี้

1. ระยะที่ 1 ศึกษาบริบท สภาพปัญหาการใช้ยาปฏิชีวนะและสถานการณ์ติดเชื้อดื้อยา เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) กลุ่มตัวอย่างเป็นข้อมูลรายงานผลการตรวจพบเชื้อดื้อยา รายงานผลความไวและการดื้อยา

ของเชื้อแบคทีเรีย ปริมาณการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะและอัตราการติดเชื้อดื้อยา ศึกษาข้อมูลย้อนหลังรายปีเป็นระยะเวลา 3 ปี ในปี พ.ศ. 2558-2560

2. ระยะที่ 2 พัฒนาระบบการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล (ASP) โดยนำข้อมูลผลการวิจัยจากระยะที่ 1 ร่วมทบทวนในคณะกรรมการจัดการเชื้อดื้อยา และพัฒนาระบบ ASP ให้ไปสู่การปฏิบัติที่เหมาะสมกับบริบทประกอบด้วย 4 ระบบ ได้แก่ 1) ระบบการสร้างความรู้และความเข้าใจในการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล 2) ระบบการประเมินการใช้ยาปฏิชีวนะ (DUE) 3) ระบบการสร้างบทบาทของเภสัชกรในการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล และ 4) ระบบการสะท้อนข้อมูลกลับ

3. ระยะที่ 3 ประเมินผลการพัฒนาระบบ ASP เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง (quasi-experimental research) รูปแบบ simple interrupted time series โดยนำระบบ ASP ไปปฏิบัติในเดือนมีนาคม 2562

กลุ่มตัวอย่างเป็นข้อมูลอนุกรมเวลาเป็นรายเดือนจำนวน 24 เดือน แบ่งเป็นช่วงเวลาก่อนการพัฒนา

ระบบ ASP 14 เดือน คือ เดือนมกราคม 2561 – กุมภาพันธ์ 2562 กับ ช่วงเวลาหลังการพัฒนาระบบ ASP 10 เดือน คือ เดือน มีนาคม-ธันวาคม 2562 ข้อมูลที่ศึกษาได้แก่ ข้อมูลรายเดือนของปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะโดยเฉลี่ยต่อวัน (DDD) และมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะ 6 ชนิด ได้แก่ meropenem, levofloxacin, sulperazone, colistin, vancomycin และ fosfomycin อัตราการติดเชื้อของแบคทีเรีย และอัตราการติดเชื้อดื้อยาของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

กำหนดเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง (inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่ามีการติดเชื้อดื้อยาขณะรักษาในโรงพยาบาล (hospital acquired infection; HAI) และเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยอย่างน้อย 24 ชั่วโมง และเกณฑ์การคัดออกกลุ่มตัวอย่าง (exclusion criteria) คือผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลน้อยกว่า 6 ชั่วโมง และข้อมูลรายงานผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่สมบูรณ์

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ประกอบด้วย เกณฑ์มาตรฐานการใช้ยาปฏิชีวนะ 6 ชนิด ได้แก่ meropenem, colistin, sulperazone, levofloxacin, vancomycin และ fosfomycin คู่มือการควบคุมและป้องกันแบคทีเรียดื้อยาด้านจุลชีพ ใบประกอบการสั่งใช้ยาด้านจุลชีพ DUE 1 ประเมินการใช้ยาปฏิชีวนะ 4 ชนิด ได้แก่ meropenem, levofloxacin, sulperazone และ colistin ใบประกอบการสั่งใช้ยาด้านจุลชีพ DUE 2 ประเมินการใช้ยาปฏิชีวนะ 2 ชนิด ได้แก่ vancomycin และ fosfomycin แบบบันทึกข้อมูลสำหรับผู้วิจัยสร้างขึ้นประกอบด้วยการบันทึกปริมาณการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะ และมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะ 6 ชนิดรายเดือน และแบบบันทึกข้อมูลอัตราการติดเชื้อดื้อยารายเดือน และโปรแกรม

ระบบบริหารข้อมูลจุลชีววิทยา (MLAB program) บันทึกข้อมูลความไวและความดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียต่อยาปฏิชีวนะรายเดือน รายงานความไวเชื้อแบคทีเรียคือ sensitivity (S) และการดื้อยา คือ resistance (R)

การเก็บรวบรวมข้อมูลตามอนุกรมเวลา แบ่งเป็น 2 ช่วงเวลา คือ ระยะก่อนการพัฒนาระบบ ASP จำนวน 14 เดือน ช่วงเดือนมกราคม 2561 ถึง กุมภาพันธ์ 2562 และระยะหลังการพัฒนาระบบ ASP จำนวน 10 เดือน ช่วงเดือน มีนาคม 2562 ถึง ธันวาคม 2562 โดยเก็บรวบรวมข้อมูลอนุกรมเวลาในเวลาที่เท่ากันทุก 1 เดือน จากแบบบันทึกข้อมูลรายเดือน ได้แก่ ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ (DDDs) และมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะทั้ง 6 ชนิด ข้อมูลอัตราการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลจากรายงานรายเดือนของงานป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล ข้อมูลความไวและการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย ESKAPEE จากโปรแกรม MLAB ของห้องปฏิบัติการ ของเชื้อแบคทีเรีย 7 ชนิด: ESKAPEE

วิเคราะห์ข้อมูลสถานการณ์การติดเชื้อดื้อยา ปริมาณการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะ (DDDs) ความไวและดื้อยาของแบคทีเรียต่อยาปฏิชีวนะ โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ (DDDs) กับการดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียด้วยสถิติ Pearson's Product Moment Correlation หรือ Spearman correlation เมื่อข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ (non-normal distribution) เปรียบเทียบปริมาณการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะ มูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะ และอัตราการติดเชื้อดื้อยา ระหว่างก่อนกับหลังการพัฒนา ASP ด้วยสถิติการวิเคราะห์อนุกรมเวลาด้วยสมการถดถอยแบบแบ่งช่วง (segmented regression of interrupted time series analysis: ITS) ความอิสระของข้อมูลกำหนดด้วยค่า Durbin-Watson test = 1.5-2.5 และกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 ตามสมการพื้นฐานดังนี้

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 * \text{time} + \beta_2 * \text{intervention} + \beta_3 * \text{time after intervention} + \epsilon_t$$

เมื่อ time คือเวลาเป็นเดือนในช่วงพัฒนาระบบ ASP time after intervention คือ เวลาหลังการใช้ระบบ ASP, β_0 คือ ค่าคงที่, β_1 คือ ค่าสัมประสิทธิ์ของแนวโน้มตามเวลา (secular trend) บอกถึงแนวโน้มที่มีอยู่แล้ว, β_2 คือ ค่าสัมประสิทธิ์ของระดับการเปลี่ยนแปลงตามระบบ ASP (change in level) บอกถึงปริมาณการสั่งใช้ยาที่เปลี่ยนแปลงไปหลังการใช้ระบบ ASP, β_3 คือค่าสัมประสิทธิ์ของแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงหลังการใช้ระบบ ASP (change in trend) และ ϵ_t คือ ค่าความคลาดเคลื่อน ทำการวิเคราะห์ ITS แยกตามตัวแปรตาม (Y_t) ได้แก่ ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ มูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะและอัตราการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

ผล

1. บริบทสภาพปัญหาการใช้ยาปฏิชีวนะและสถานการณ์ติดเชื้อดื้อยาก่อนการพัฒนาระบบ ASP

สถานการณ์ของการติดเชื้อดื้อยามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในระยะ 3 ปี (ปี 2558-2560) คือ ร้อยละ 12.8, 35.8 และ 58.9 ตามลำดับ ปัญหาเชื้อแกรมลบดื้อยามีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องพบเชื้อ *A.baumannii* มากที่สุด รองลงมา คือ *E.Coli* ร้อยละ 5.87 และ 4.20, ตามลำดับ เชื้อ *A.baumannii* มีความไวต่อยาปฏิชีวนะ 2 ชนิด คือ meropenem น้อยกว่าร้อยละ 30 และ levofloxacin น้อยกว่าร้อยละ 38 ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะที่มีการใช้เรียงจากมากไปหาน้อย คือ กลุ่มยา cephalosporin ได้แก่ ceftriaxone, ceftazidime และ cefazolin สำหรับปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะทั้ง 6 ชนิดมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องระยะ 3 ปี โดยพบว่า meropenem (8.9, 10.4 และ 10.5 DDDs ตามลำดับ) และ levofloxacin (10.1, 11.2 และ 9.0 DDDs ตามลำดับ) ปริมาณการใช้ใกล้เคียงกันและมากกว่ายาปฏิชีวนะอีก 4 ชนิด ได้แก่ colistin, sulperazone, vancomycin และ fosfomycin ที่มีปริมาณการใช้ยาน้อยกว่า 6, 3, 1.5 และ 0.5 DDDs ตามลำดับ ในปี 2561 เริ่มมีมาตรการควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะโดยมีคณะกรรมการจัดการเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลคูแล และติดตามนโยบายการใช้ยาปฏิชีวนะและควบคุมเชื้อดื้อยาโดยมีเภสัชกรทำหน้าที่เป็นเลขานุการ ระบบการจ่ายยาห้องยาผู้ป่วยในใช้ระบบสแกนใบสั่งใช้ยา ระบบงานยังไม่มีเภสัชกรติดตามกำกับการใช้ยาบนหอผู้ป่วยเต็ม

เวลา โดยเริ่มใช้มาตรการควบคุมการใช้ยา colistin เพียง 1 ชนิด เนื่องจากรายงานปริมาณการใช้เพิ่มขึ้นจาก 2,750 ขวดในปี 2557 เป็น 6,322 ขวด ในปี 2559 คิดเป็นอัตราเพิ่มขึ้นร้อยละ 129.9 และมีการสั่งยาที่จำเพาะต่อเชื้อแบคทีเรีย (specific therapy) เพียงร้อยละ 78.2 แต่ภายหลังการใช้มาตรการ 6 เดือนพบว่าปริมาณการใช้ยาโคลิสตินมีแนวโน้มลดลงร้อยละ 6.3 (0.36 DDDs) และการสั่งยาชนิด specific therapy เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 93.1 ปัญหาและอุปสรรคของระบบ ASP ได้แก่ ความตระหนักของแพทย์ในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ การสื่อสารข้อมูลสถานการณ์เชื้อดื้อยาไม่ทั่วถึง การเก็บข้อมูลเฉพาะเชื้อมีความยุ่งยากเนื่องจากโปรแกรมฐานข้อมูลขาดการเชื่อมโยงระหว่างหน่วยงาน และการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลยังไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอและไม่เป็นปัจจุบัน (real time)

2. การพัฒนาระบบการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล (ASP)

เภสัชกรร่วมกับคณะทำงานการจัดการเชื้อดื้อยา ได้ร่วมกันพัฒนาระบบ ASP ให้มีความชัดเจนและครอบคลุมมากขึ้น ประกอบด้วย 4 ระบบ ได้แก่ 1) ระบบการสร้างความรู้และความเข้าใจในการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล 2) ระบบการประเมินการใช้ยาปฏิชีวนะ (DUE) 3) ระบบการสร้างบทบาทของเภสัชกรในการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล และ 4) ระบบการสะท้อนข้อมูลกลับ โดยนำเสนอเปรียบเทียบกับระบบการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลที่ปฏิบัติอยู่เดิม (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การพัฒนาระบบการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลเปรียบเทียบกับระบบที่ปฏิบัติอยู่เดิม

ระบบการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลที่ปฏิบัติอยู่เดิม	การพัฒนาระบบการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล
1. มีมาตรการดำเนินการแต่ไม่มีการจัดแบ่งระบบที่ชัดเจน โดยมีการจัดประชุมวิชาการการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผลเพื่อป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา ปีละ 1 ครั้ง	1. ระบบการสร้างความรู้และความเข้าใจในการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล 1.1 การจัดประชุมวิชาการการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผลเพื่อป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา ปีละ 1 ครั้ง 1.2 เภสัชกรร่วมตรวจเยี่ยมผู้ป่วยและแลกเปลี่ยนเรียนรู้เรื่องการใช้ยาปฏิชีวนะในแผนกอายุรกรรม หอผู้ป่วย 4 แห่ง
2. การควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะ colistin 1 ชนิด เพื่อนำร่องการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล	2. ระบบการประเมินการใช้ยาปฏิชีวนะ (DUE) ประเมินการใช้ยาปฏิชีวนะจำนวน 6 ชนิด โดยทำแบบประเมิน DUE1 ประเมินการใช้ยาปฏิชีวนะ 4 ชนิด ได้แก่ meropenem sulperazone colistin และ levofloxacin ใน DUE 2 ประเมินการใช้ยาปฏิชีวนะ 2 ชนิด ได้แก่ vancomycin และ fosfomycin ซึ่งแพทย์ผู้สั่งใช้ยาจะบันทึกข้อมูลประกอบการพิจารณาการสั่งใช้ยา

ตารางที่ 1 การพัฒนาระบบการส่งเสริมการใช้จ่ายปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลเปรียบเทียบกับระบบที่ปฏิบัติอยู่เดิม (ต่อ)

ระบบการส่งเสริมการใช้จ่ายปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลที่ปฏิบัติอยู่เดิม	การพัฒนาระบบการส่งเสริมการใช้จ่ายปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล
3. เกสซักร่วมตรวจเยี่ยมบนหอผู้ป่วยในการทบทวนการใช้จ่ายร่วมด้วยในตึกอายุรกรรม ซึ่งในการปฏิบัติเดิมเป็นการร่วมตรวจเยี่ยมกับแพทย์ในการร่วมพิจารณาการให้ยาผู้ป่วยทั่วไปในแต่ละราย	3. ระบบการสร้างบทบาทของเกสซักรในการส่งเสริมการใช้จ่ายปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล เกสซักร่วมตรวจเยี่ยมผู้ป่วยกับแพทย์บนหอผู้ป่วยทุกวันในตึกอายุรกรรม 4 แห่ง โดยมีการเพิ่มการทบทวนการใช้จ่ายปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดื้อยาบนหอผู้ป่วย
4. เกสซักรวบรวมข้อมูล DUE โดยการนับด้วยมือ และรายงานข้อมูลสะท้อนปัญหา AMR ให้แก่ผู้เกี่ยวข้องได้แก่ องค์กรแพทย์ ทีมคร่อมสายงาน (PCT) และ เครือข่ายการติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ปีละ 1 ครั้ง	4. ระบบการสะท้อนข้อมูลกลับ 4.1 ใช้โปรแกรม excel ในการบันทึกข้อมูลการสั่งจ่ายปฏิชีวนะ DUE1 และ DUE2 และรายงานข้อมูลให้เป็น real time 4.2 รายงานข้อมูลสถานการณ์ และสะท้อนปัญหาการใช้ระบบ ASP ให้แก่ผู้เกี่ยวข้องทุก 3 เดือน

DUE = Drug utilization evaluation, AMR = Antimicrobial resistance, PCT = Patient care team

3. การประเมินผลการใช้ระบบการส่งเสริมการใช้จ่ายปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล (ASP)

3.1 ปริมาณและมูลค่าการใช้จ่ายปฏิชีวนะลดลง 5 ชนิด หลังการพัฒนาระบบ ASP ได้แก่ meropenem (-1.19 DDDs, -63756.73 บาท), levofloxacin (-1.62 DDDs, -79989 บาท), sulperazone (-0.85 DDDs, -16189.23 บาท), colistin (-2.77 DDDs, -31097.57 บาท) และ vancomycin (-0.18 DDDs, -17320.67 บาท) ยกเว้น fosfomycin มีการเพิ่มขึ้น (+0.24 DDDs,

+17394.50 บาท) สำหรับอัตราการติดเชื้อดื้อยาโดยรวม และอัตราการติดเชื้อดื้อยา CRE (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) หลังการพัฒนาระบบ ASP เพิ่มขึ้นร้อยละ 0.36 และ 3.6 ตามลำดับ แต่อัตราการติดเชื้อดื้อยา MDR (multidrug-resistant) ลดลงร้อยละ 1.61 โดยที่ค่าเฉลี่ยจำนวนผู้ป่วยในเดือนและระยะเวลาวันนอนเฉลี่ยต่อราย ในช่วงเวลาก่อนกับหลังการพัฒนาระบบ ASP มีค่าใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยใน ระยะเวลาวันนอน อัตราการติดเชื้อดื้อยา ปริมาณและมูลค่าการใช้จ่ายปฏิชีวนะ

ข้อมูล	ก่อน (n=14)	หลัง (n=10)	ผลต่าง
	Mean	Mean	
1. จำนวนผู้ป่วยใน (ราย/ เดือน)	3602.5	3662.8	+60.3
2. ระยะเวลาวันนอน (วัน/ ราย)	4.05	4.12	+0.07
3. อัตราการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล (ร้อยละ)			
1) อัตราการติดเชื้อดื้อยาโดยรวม	47.32	47.68	+0.36
2) อัตราการติดเชื้อดื้อยา MDR	42.31	40.70	-1.61
3) อัตราการติดเชื้อดื้อยา CRE	3.39	6.99	+3.6
4. ปริมาณการสั่งจ่ายปฏิชีวนะ (DDDs/ 100 วันนอน)			
1) Meropenem	10.55	9.36	-1.19
2) Levofloxacin	7.33	5.71	-1.62
3) Sulperazone	2.79	1.94	-0.85
4) Colistin	5.04	2.77	-2.27
5) Vancomycin	0.89	0.71	-0.18
6) Fosfomycin	0.48	0.72	+0.24

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยใน ระยะเวลาวันนอน อัตราการติดเชื้อดื้อยา ปริมาณและมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะ (ต่อ)

ข้อมูล	ก่อน (n=14)	หลัง (n=10)	ผลต่าง
	Mean	Mean	
5. มูลค่าการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะ (บาท)			
1) Meropenem	323,952.59	260,195.86	-63756.73
2) Levofloxacin	338,149.43	258,160.43	-79989.00
3) Sulperazone	52,624.66	36,435.43	-16189.23
4) Colistin	67,880.57	36,783.00	-31097.57
5) Vancomycin	36,346.67	19,026.00	-17320.67
6) Fosfomycin	63,080.47	80,474.97	+17394.50

หมายเหตุ ก่อน n = 14 = ระยะเวลาก่อนการพัฒนาาระบบ ASP 14 เดือน = มกราคม 2561-กุมภาพันธ์ 2562

หลัง n = 10 = ระยะเวลาหลังการพัฒนาาระบบ ASP 10 เดือน = มีนาคม - ธันวาคม 2562

CRE = carbapenem-resistant enterobacteriaceae, MDR = multidrug-resistant

3.2 ความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ (DDDs) กับอัตราการติดเชื้อของเชื้อแบคทีเรีย ภายหลังจากใช้ระบบ ASP ผลการศึกษาพบว่าปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะลดลง 5 ชนิด ได้แก่ meropenem, levofloxacin, sulperazone, colistin และ vancomycin ยกเว้น fosfomycin มีการใช้เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 2) ข้อมูลอัตราการติดเชื้อดื้อยา พบว่า *P.aeruginosa* มีอัตราการติดเชื้อเพิ่มขึ้นต่อยาปฏิชีวนะทุกชนิด ขณะที่ *A.baumannii* มีอัตราการติดเชื้อเพิ่มขึ้นต่อยาปฏิชีวนะทุกชนิดยกเว้น meropenem มีการลดลงเพียงเล็กน้อย สำหรับ *K. Pneumoniae*, *E.Coli* และ *Enterobactor, spp* มีการติดเชื้อยาปฏิชีวนะเพิ่มขึ้นทุกชนิด ยกเว้น การติดเชื้อ colistin ลดลง และ *S.aureus* และ *E.faecium*

ติดเชื้อ vancomycin ลดลงทั้ง 2 ชนิด สำหรับ fosfomycin ห้องปฏิบัติการไม่มีการตรวจความไวของเชื้อแบคทีเรีย (ตารางที่ 3) ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ 3 ชนิดมีความสัมพันธ์กับอัตราการติดเชื้อของแบคทีเรียอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ meropenem สัมพันธ์กับแบคทีเรีย 2 ชนิด คือเชื้อ *A.baumannii* ($r=0.576$, $p=0.05$) และ *E.Coli* ($r=0.425$, $p=0.039$) levofloxacin สัมพันธ์กับแบคทีเรีย 2 ชนิด คือเชื้อ *P.aeruginosa* ($r=0.439$, $p=0.032$) และ *K.Pneumoniae* ($r=0.426$, $p=0.038$) และ sulperazone สัมพันธ์กับเชื้อ *P.aeruginosa* เพียง 1 ชนิด ($r=0.672$, $p=0.017$) สำหรับปริมาณการใช้ยา colistin และ vancomycin ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการติดเชื้อของเชื้อแบคทีเรีย ($p>0.05$) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 อัตราการติดเชื้อของแบคทีเรียจำแนกตามชนิดของยาปฏิชีวนะ 5 ชนิดและระยะเวลาก่อนกับหลังการพัฒนาาระบบ ASP (n=24 เดือน)

ชนิดของเชื้อดื้อยา	Meropenem		Levofloxacin		Sulperazone		Colistin		Vancomycin	
	ก่อน	หลัง	ก่อน	หลัง	ก่อน	หลัง	ก่อน	หลัง	ก่อน	หลัง
ปริมาณการใช้ยา (DDD)	10.55	9.36	7.33	5.71	2.79	1.74	5.04	2.77	0.89	0.71
<i>A.baumannii</i>	72.83	71.83	54.34	55.85	40.71	72.63	2.71	8.77	-	-
<i>P.aeruginosa</i>	25.8	31.04	15.18	29.52	26.51	38.03	2.4	8.92	-	-
<i>K.Pneumoniae</i>	4.39	5.4	21.70	36.03	40.08	47.62	4.01	3.95	-	-
<i>E.Coli</i>	0.76	1.63	49.27	53.48	26.69	27.8	5.11	2.60	-	-
<i>Enterobactor. spp</i>	6.51	4.38	33.81	40.74	49.89	57.27	12.42	8.02	-	-
<i>E. faecium</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	6.25	0
<i>S.aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	8.20	1.32

หมายเหตุ ก่อน n = 14 = ระยะเวลาก่อนการพัฒนาาระบบ ASP 14 เดือน = มกราคม 2561-กุมภาพันธ์ 2562

หลัง n = 10 = ระยะเวลาหลังการพัฒนาาระบบ ASP 10 เดือน = มีนาคม - ธันวาคม 2562

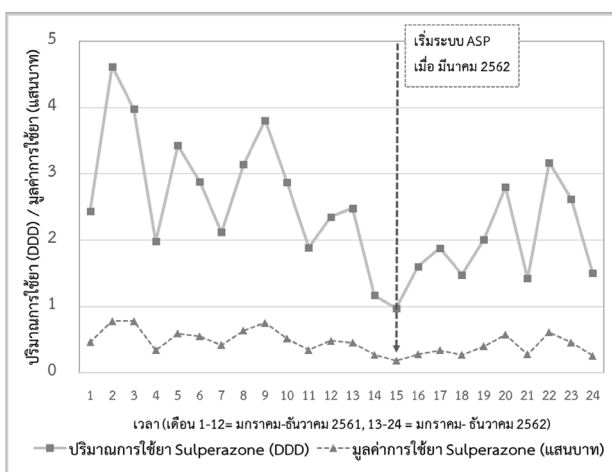
ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะกับอัตราการดื้อยาของแบคทีเรีย ด้วยสถิติ Pearson's Correlation Coefficient หรือ Spearman correlation (n=24)

ชนิดของแบคทีเรีย	N	Meropenem		Levofloxacin		Sulperazone		colistin		Vancomycin	
		r	p-value	r	p-value	r	p-value	r	p-value	r	p-value
1. <i>A.baumannii</i>	224	0.576	0.05*	-0.248	0.243	0.011 ^a	0.958	0.059 ^a	0.785	-	-
2. <i>P.aeruginosa</i>	374	-0.081	0.708	0.439 ^a	0.032*	0.672	0.017*	0.319 ^a	0.129	-	-
3. <i>K.Pneumoniae</i>	842	-0.040	0.854	0.426 ^a	0.038*	0.190	0.376	-0.121	0.573	-	-
4. <i>E.Coli</i>	1268	0.425 ^a	0.039*	0.149	0.497	0.128	0.550	0.331	0.114	-	-
5. <i>Enterobactor.spp</i>	158	0.380 ^a	0.067	-0.162	0.450	0.302	0.151	0.192	0.368	-	-
6. <i>S.aureus</i>	428	-	-	-	-	-	-	-	-	0.268 ^a	0.206
7. <i>E.faecium</i>	53	-	-	-	-	-	-	-	-	0.320 ^a	0.127

หมายเหตุ: N = number of isolates = จำนวนที่มีการเพาะแยกเชื้อแบคทีเรีย
a = ข้อมูลแจกแจงไม่ปกติวิเคราะห์ความสัมพันธ์ด้วยสถิติ Spearman correlation, * = p<0.05

3.3 ระดับการเปลี่ยนแปลง (change in level) และแนวโน้มการเปลี่ยนแปลง (change in trend) ของปริมาณและมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะวิเคราะห์อนุกรมเวลาถดถอยแบบแบ่งช่วง ภายหลังจากพัฒนาระบบ ASP พบว่ามีการลดลงของปริมาณและมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเพียง 2 ชนิด คือ sulperazone ปริมาณการใช้ก่อนพัฒนาระบบเฉลี่ย 3.693 DDDs (p<0.001) และมีแนวโน้มลดลง -.119 DDDs (p= 0.027) การใช้ระบบ ASP ลดระดับปริมาณการใช้ลง -0.708 DDDs แต่กลับพบว่าแนวโน้มเพิ่มขึ้น .234 DDDs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.026) มูลค่าการใช้ยา sulperazone ก่อนพัฒนาระบบเฉลี่ย 66,117 บาท แต่แนวโน้มมูลค่ายาไม่เปลี่ยนแปลง (p=0.078) หลังการใช้ระบบ ASP ลดระดับมูลค่าการใช้ยาลง -16,074 บาท แต่มีแนวโน้มมูลค่ายาเพิ่มขึ้น 3,904 บาทอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.050) (รูปที่ 1, ตารางที่ 5) และ meropenem ปริมาณการใช้ก่อนพัฒนาระบบ ASP เฉลี่ย 9.149 DDDs แต่แนวโน้มการใช้ยาไม่เปลี่ยนแปลง (p= 0.098) การใช้ระบบ ASP ลดปริมาณ

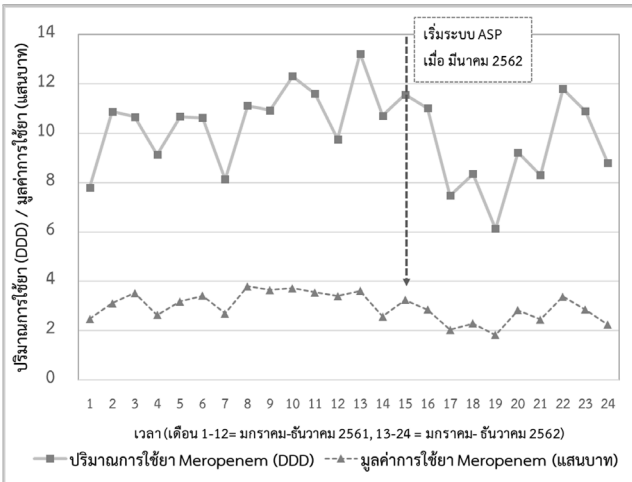
การใช้ลงได้ -2.356 DDDs แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.103) และแนวโน้มการใช้ยาไม่เปลี่ยนแปลง (p=0.326) มูลค่าการใช้ยา meropenem ก่อนการพัฒนาระบบ เฉลี่ย 296,534 บาท และแนวโน้มมูลค่ายาไม่เปลี่ยนแปลง (p=0.275) การใช้ระบบ ASP ลดมูลค่าการใช้ยาลง -87,725 บาท อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.05) และแนวโน้มมูลค่ายาไม่เปลี่ยนแปลง (p=0.512) (รูปที่ 2, ตารางที่ 6) สำหรับยาปฏิชีวนะอีก 4 ชนิดหลังการใช้ระบบ ASP ปริมาณและมูลค่าการใช้และแนวโน้มเปลี่ยนแปลงไม่แตกต่างจากการใช้ระบบ ASP (p>0.05) ได้แก่ levofloxacin (level change = 0.35, p=.712, trend change =0.060, p=0.674), colistin (level change = 0.144, p=0.915, trend change = -0.209, p=0.316), vancomycin (level change = 0.129, p=0.647, trend change = 0.015, p=0.712) และ fosfomycin (level change = 0.47, p=0.996, trend change = -0.059, p=0.252) (ไม่ได้นำเสนอข้อมูล)



รูปที่ 1 ปริมาณและมูลค่าการใช้ยา sulperazone เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระหว่างก่อน กับหลังการพัฒนาระบบ ASP

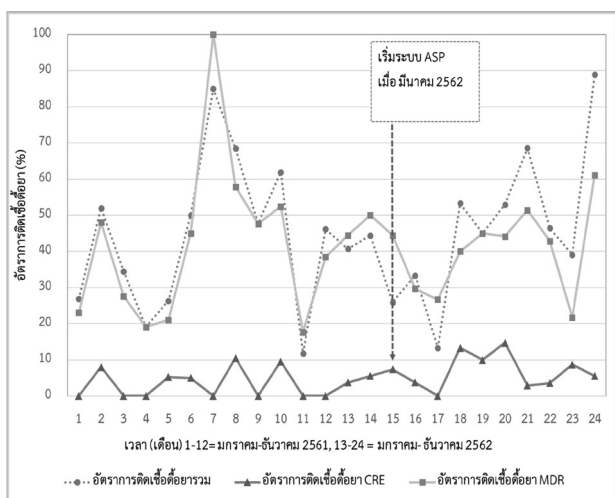
ตารางที่ 5 การเปลี่ยนแปลงระดับและแนวโน้มปริมาณและมูลค่าการใช้ยา sulperazone วิเคราะห์อนุกรมเวลาแบบถดถอยแบ่งช่วง (ITS)

	Coefficient	Standard error	95% CI		t	p-value
			lower	Upper		
ปริมาณการใช้ยา Sulperazone (DDD)						
Constant (Intercept) β_0	3.693	.427	.2803	4.583	8.656	.000***
Baseline trend (β_1)	-.119	.050	-.224	-.015	-2.384	.027**
Level change after ASP (β_2)	-.708	.643	-2.049	.633	-1.101	.284
Trend change after ASP (β_3)	.234	.097	.032	.437	2.413	.026*
Durbin-Watson = 2.234, * = p< 0.05, *** = p<0.001						
มูลค่าการใช้ยา Sulperazone (บาท)						
Constant (Intercept) β_0	66117.09	8234.58	48940.05	83294.13	8.029	.000***
Baseline trend (β_1)	-1798.990	967.10	-3816.33	218.35	-1.860	.078
Level change after ASP (β_2)	-16074.131	12410.11	-41961.16	9812.89	-1.295	.210
Trend change after ASP (β_3)	3904.14	1874.68	-6.368	7814.65	2.083	.050*
Durbin-Watson = 2.129, * = p< 0.05, *** = p<0.001						



รูปที่ 2 ปริมาณและมูลค่าการใช้ยา meropenem เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระหว่างก่อน กับหลังการพัฒนาระบบ ASP

3.4 ระดับการเปลี่ยนแปลงและแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของอัตราการติดเชื้อดื้อยา วิเคราะห์หอนุกรมเวลาถดถอยแบบแบ่งช่วง อัตราการติดเชื้อดื้อยารวมหลังการใช้ระบบ ASP ไม่เปลี่ยนแปลง (ก่อน = 47.32%, หลัง 47.68%) แต่อัตราการติดเชื้อดื้อยา MDR หลังการใช้ระบบ ASP ลดลง (ก่อน = 42.31%, หลัง = 40.40%), ในขณะที่อัตราการติดเชื้อดื้อยา CRE หลังการใช้ระบบ ASP เพิ่มสูงขึ้น (ก่อน = 3.39%, หลัง = 6.99%), การวิเคราะห์ถดถอยแบบแบ่งช่วงประเมินการเปลี่ยนแปลงและแนวโน้มการเปลี่ยนแปลง หลังการพัฒนาระบบ ASP พบว่าอัตราการติดเชื้อดื้อยารวม, การติดเชื้อ MDR และ CRE ก่อนการพัฒนาระบบเฉลี่ย



รูปที่ 3 อัตราการติดเชื้อดื้อยา MDR และ CRE เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระหว่างก่อน กับหลังการพัฒนาระบบ ASP

หมายเหตุ MDR = Multiple drug resistance, CRE = Carbapenem-resistant enterobacteriaceae

ตารางที่ 6 การเปลี่ยนแปลงระดับและแนวโน้มปริมาณและมูลค่าการใช้ยา meropenem วิเคราะห์หอนุกรมเวลาแบบถดถอยแบ่งช่วง (ITS)

	Coefficient	Standard error	95% CI		t	p-value
			lower	Upper		
ปริมาณการใช้ยา Meropenem (DDD)						
Constant (Intercept) β_0	9.149	.915	7.240	11.058	9.998	.000***
Baseline trend (β_1)	.186	.107	-0.038	.411	1.734	.098
Level change after ASP (β_2)	-2.356	1.379	-5.232	.521	-1.708	.103
Trend change after ASP (β_3)	.194	.208	-6.29	.240	-9.933	.362
Durbin-Watson = 2.08, *** = p<0.001						
มูลค่าการใช้ยา Meropenem (บาท)						
Constant (Intercept) β_0	296534.43	27763.18	238621.46	354447.39	10.681	.000***
Baseline trend (β_1)	3655.76	3260.62	-3145.78	10457.29	1.121	.275
Level change after ASP (β_2)	-87725.45	41841.091	-171704.43	2853.54	-2.018	.05*
Trend change after ASP (β_3)	-4218.24	6320.538	-17402.66	8966.17	.667	.512
Durbin-Watson = 2.21, * = p< 0.05, *** = p<0.001						

40.52, 30.71, และ 2.71 ตามลำดับและแนวโน้มของการติดเชื้อดื้อยาทั้ง 3 ชนิดก่อนการพัฒนาระบบไม่เปลี่ยนแปลง (p>0.05) การใช้ระบบ ASP ลดอัตราการติดเชื้อดื้อยารวมลงร้อยละ -12.82 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และแนวโน้มหลังการใช้ระบบ ASP ไม่เปลี่ยนแปลง หลังการใช้ระบบ ASP ลดการติดเชื้อ MDR ลงร้อยละ -16.02 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และแนวโน้มหลังการใช้ระบบ ASP ไม่เปลี่ยนแปลง ในขณะที่อัตราการติดเชื้อดื้อยา CRE หลังการใช้ระบบ ASP อัตราการติดเชื้อเพิ่มสูงขึ้นร้อยละ 2.67 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและแนวโน้มหลังการใช้ระบบ ASP ไม่เปลี่ยนแปลง (รูปที่ 3, ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 การเปลี่ยนแปลงระดับและแนวโน้มของอัตราการติดเชื้อดื้อยา MDR และ CRE วิเคราะห์หอนุกรมเวลาแบบถดถอยแบ่งช่วง (ITS)

	Coefficient	Standard error	95% CI		t	p-value
			Lower	Upper		
อัตราการติดเชื้อดื้อยารวม						
Constant (Intercept) β_0	40.516	10.991	17.589	63.443	3.686	.001**
Baseline trend (β_1)	.907	1.291	-1.785	3.600	.703	.490
Level change after ASP (β_2)	-12.820	16.564	-47.372	21.733	-.774	.448
Trend change after ASP (β_3)	.418	2.502	-4.802	5.637	.167	.869
Durbin-Watson = 1.511, ** = p<0.01						
อัตราการติดเชื้อดื้อยา MDR						
Constant (Intercept) β_0	33.709	10.436	11.940	55.478	3.230	.004**
Baseline trend (β_1)	1.146	1.226	-1.411	3.702	.935	.361
Level change after ASP (β_2)	-16.019	15.728	-48.826	16.789	-1.019	.321
Trend change after ASP (β_3)	.122	2.376	-4.834	5.078	.051	.960
Durbin-Watson = 1.593, ** = p<0.01						
อัตราการติดเชื้อดื้อยา CRE						
Constant (Intercept) β_0	2.709	2.529	-2.567	7.984	1.071	.297
Baseline trend (β_1)	.092	.297	-.528	.711	.309	.760
Level change after ASP (β_2)	2.672	3.811	-5.278	10.623	.701	.491
Trend change after ASP (β_3)	-0.34	.576	-1.235	1.167	-0.60	.953
Durbin-Watson = 2.439						

วิจารณ์

การส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล (ASP) เป็นมาตรการสำคัญในการจัดการปัญหาการใช้ยาปฏิชีวนะไม่เหมาะสม¹² ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งของการเกิดเชื้อก่อโรคดื้อยาปฏิชีวนะทั้งการใช้ยาปฏิชีวนะที่มากเกินไปจนความจำเป็น การใช้ยาปฏิชีวนะไม่เหมาะสมกับชนิดของเชื้อก่อโรค และการใช้ยาปฏิชีวนะขนาดต่ำเกินไปจนไม่สามารถทำลายเชื้อก่อโรคได้ โดยมีรายงานการใช้ยาปฏิชีวนะไม่เหมาะสมในโรงพยาบาลคือการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างสูงถึงร้อยละ 50 และไม่เคยเปลี่ยนแปลงให้ลดลงได้จนถึงปัจจุบัน จากการใช้ระบบ ASP ในการศึกษาครั้งนี้ลดปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะลงทุกชนิด ได้แก่ meropenem, levofloxacin, sulperazone, colistin และ vancomycin ยกเว้น fosfomycin มีการใช้เพิ่มขึ้น เนื่องจากมีการปรับขนาดยาจาก 2 กรัม เป็น 4 กรัมต่อขวด ทำให้ปริมาณการใช้ยาเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามการคำนวณปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะนั้นใช้ค่า DDDs ซึ่งคิดสัดส่วนต่อ 100 วันนอนของผู้ป่วย ทำให้ปริมาณการใช้ยาที่อาจผันไปตามฤดูกาลที่มีผลต่อจำนวนผู้ป่วยได้รับการควบคุมให้มีการเปรียบเทียบปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะที่เท่ากันที่ 100 วันนอนของผู้ป่วย การใช้มาตรการประเมินความเหมาะสมของการใช้ยา (DUE) นั้นเป็นมาตรการที่มีการนำมาใช้ในโรงพยาบาลเป็นส่วนใหญ่และพบว่าได้ผลดีในการลดปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะลงได้ จากรายงานการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ระบบ ASP ในต่างประเทศด้วยวิธีการทบทวนอย่างเป็นระบบ (systemic review) พบว่าร้อยละ 92 ของการศึกษาที่รายงานระบบ ASP ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างชัดเจน มีการลดลงของชนิดยาปฏิชีวนะที่มีการควบคุมเฉพาะ การลดขนาดและระยะเวลาของการใช้ยาปฏิชีวนะ ส่งผลให้ลดงบประมาณค่าใช้จ่ายของการใช้ยาปฏิชีวนะลงได้¹² สำหรับการดื้อยาของแบคทีเรียพบว่าเชื้อ *P.aeruginosa* มีการดื้อยาเพิ่มขึ้นต่อยาปฏิชีวนะทุกชนิดรวมถึงยา colistin แต่ *A.baumannii* ดื้อต่อยา meropenem ลดลงเพียงเล็กน้อย ขณะที่ *K.Pneumoniae* และ *E.Coli* ดื้อต่อยา colistin ลดลงเพียงชนิดเดียวเช่นกัน และ *Enterobacter. Spp* มีการดื้อต่อยาทั้ง meropenem และ colistin ลดลง ซึ่งอาจเป็นผลเนื่องจากการใช้ colistin ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้เป็นทางเลือกในการรักษาเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในโรงพยาบาลมากขึ้น และรายงานที่พบว่าหลังจากมีการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม colistin¹³ จะเริ่มพบการดื้อต่อยา colistin ได้แก่ colistin-resistant *K. pneumoniae* (CoR KP) และ colistin-resistant *E.Coli* (CoR *E. coli*) เมื่อพิจารณาการดื้อต่อยา meropenem พบว่า *A.baumannii* ดื้อต่อ meropenem สูงมากที่สุดถึงเกือบร้อยละ 80 รองลงมา คือ *P.aeruginosa* ประมาณร้อยละ 30 สูงกว่ารายงานของ National Antimicrobial Resistance Surveillance Center: NARST¹⁴ ที่ทำการศึกษาในโรงพยาบาล 85 แห่งในปี 2561 พบรายงานการดื้อต่อยา meropenem ของเชื้อ *A.baumannii* ที่ร้อยละ 42 และ

เชื้อ *P.aeruginosa* ที่ร้อยละ 16.9 สำหรับการดื้อยา colistin พบว่า *A.baumannii*, *P.aeruginosa* และ *Enterobacter.spp* มีอัตราการดื้อยาสูงถึงร้อยละ 8.77, 8.92 และ 8.02 ตามลำดับ แม้ว่าจะมีการใช้มาตรการควบคุมการใช้ยา colistin ตั้งแต่ปี 2561 เป็นเวลากว่า 2 ปี แต่เกิดผลกระทบการดื้อต่อยา colistin เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะทั้ง 3 ชนิดมีความสัมพันธ์กับการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ meropenem มีความสัมพันธ์ในระดับปานกลางกับการดื้อยาของเชื้อ *A.baumannii* และ *E.Coli*, levofloxacin มีความสัมพันธ์ในระดับปานกลางกับการดื้อยาของเชื้อ *P.aeruginosa* และ *K.Pneumoniae* และ sulperazone มีความสัมพันธ์ในระดับปานกลางกับการดื้อยาของเชื้อ *P.aeruginosa* สอดคล้องกับการศึกษาของ Chaiyasong¹⁵ รายงาน carbapenems มีความสัมพันธ์กับอัตราการดื้อยาของ *E.coli* และ *K.pneumoniae* แต่แตกต่างกันที่พบว่าไม่สัมพันธ์กับการดื้อยาของ *A.baumannii* และ *P.aeruginosa* เมื่อเปรียบเทียบระดับการเปลี่ยนแปลงและแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงหลังการพัฒนา ระบบ ASP ด้วยการใช้วิเคราะห์ถดถอยแบบแบ่งช่วง (segmented Interrupt time series regression: ITS) พบว่ามีเพียงยาปฏิชีวนะ 2 ชนิด คือ sulperazone และ meropenem ที่มีการลดลงของปริมาณการใช้และมูลค่าการใช้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีแนวโน้มลดลงหลังการใช้ระบบ ASP สำหรับอัตราการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลหลังการใช้ระบบ ASP อัตราการติดเชื้อดื้อยารวม และอัตราการติดเชื้อดื้อยา MDR ลดลง แต่อัตราการติดเชื้อดื้อยา CRE เพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) จากผลการศึกษาสะท้อนให้เห็นว่าการพัฒนาระบบ ASP ลดปริมาณการใช้ยาและมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะลงได้ แต่การลดปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะยังไม่มากเพียงพอที่จะลดอัตราการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย ส่งผลให้ยังไม่สามารถลดอัตราการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลลงได้ และเนื่องจากการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง จึงควรต้องเพิ่มมาตรการที่หลากหลายในการดำเนินการใช้ระบบ ASP เช่น การสนับสนุนของผู้นำองค์กร การมอบหมายบุคลากรในการกำหนดมาตรการ การมีผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้านการใช้ยาปฏิชีวนะ การสร้างองค์ความรู้ให้กับบุคลากรสุขภาพ รวมถึงการสนับสนุนด้านอุปกรณ์เครื่องมือที่จำเป็นและงบประมาณ¹² ซึ่งเป็นมาตรการที่ส่งเสริมและสนับสนุนความสำเร็จของการใช้ระบบ ASP ในการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม ในการป้องกันและลดปัญหาการเกิดเชื้อดื้อยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ

สรุป

ผลลัพธ์การพัฒนาและนำระบบ ASP ไปปฏิบัติ ลดปริมาณการใช้และมูลค่ายาปฏิชีวนะลงได้ทุกชนิด ได้แก่ meropenem, levofloxacin, sulperazone, colistin และ vancomycin ยกเว้น fosfomycin ปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ 3 ชนิดมีความสัมพันธ์ระดับปานกลางกับการดื้อยาของแบคทีเรีย ได้แก่ meropenem,

levofloxacin และ sulperazone การวิเคราะห์ถดถอยแบบแบ่งช่วงสะท้อนการเปลี่ยนแปลงและแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงที่ลดลงหลังการพัฒนาระบบ ASP ของยาปฏิชีวนะเพียง 2 ชนิด คือ sulperazone และ meropenem แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งอัตราการติดเชื้อและแนวโน้มของการติดเชื้อดื้อยา รวมถึง MDR และ CRE โดยสรุประบบ ASP มีประสิทธิภาพในการลดปริมาณและมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะซึ่งส่งผลต่อการดื้อยาของแบคทีเรีย แต่ควรต้องเพิ่มมาตรการที่หลากหลายและติดตามประเมินผลอย่างต่อเนื่อง เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผลและส่งผลในการป้องกันและลดอัตราการติดเชื้อดื้อยา

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลเลยที่สนับสนุนและอนุญาตให้ดำเนินการวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบคุณ คุณภัทรวดี วงษ์มีมา หัวหน้างานจุลชีววิทยาคลินิกและคุณศุภมิตร โตรอด หัวหน้างานป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่สนับสนุนด้านข้อมูลเกี่ยวกับการติดเชื้อดื้อยา และขอขอบคุณ ดร.กุลรัตน์ บริรักษ์วานิชย์ หัวหน้าศูนย์วิจัย โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ ที่ให้คำปรึกษาและเสนอแนะด้านระเบียบวิธีวิจัยและการใช้สถิติในการวิเคราะห์ข้อมูล สุดท้ายขอขอบคุณเภสัชกรและบุคลากรกลุ่มงานเภสัชกรรม และกลุ่มตัวอย่างทุกท่านที่สนับสนุนให้การเก็บรวบรวมข้อมูลและข้อเสนอแนะต่างๆอันเป็นประโยชน์ทำให้การศึกษาครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยดี

References

1. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenem are producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1791-8.
2. World Health Organization. Antibiotic resistance. [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 26]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/>.
3. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 15]. Available from: apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf.
4. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis. Part 1: Causes and Threats. *P T* 2015; 40: 277-83.
5. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 24]. Available from: http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf.
6. Phumart P, Phodha T, Thamlikitkul V, Riewpaiboon A, Prakongsai P, Limwattananon S. Health and Economic Impacts of Antimicrobial Resistant Infections in Thailand: A Preliminary Study. *Journal of Health Systems Research* 2012; 6: 352-60.
7. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 21]. Available from: [https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_Accessed with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_Accessed%20with%20cover.pdf).
8. Health Product Vigilance Center. Thai FDA-HPVC (2014). AE Overall statistic 1984-2017. [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 26]. Available from: <http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihpvc/Public/Webpage/main.jsf>.
9. World Health Organization. Promoting rational use of medicines: core components. *WHO Policy Perspectives on Medicines*; 2002.
10. World Health Organization. World Health Day 2011. Director general statement. Geneva: World Health Organization; 2011.
11. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25: 245-60.
12. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2019; 8: 13-4.
13. Ngamprasertchai T, Boonyasiri A, Charoenpong L, Nimitvilai S, Lorichirachoonkul N, Wattanamongkornsil L. Effectiveness and safety of polymyxin B for the treatment of infections caused by extensively drug-resistant gram-negative bacteria in Thailand. *Infect Drug Resist* 2018; 11: 1219-24.
14. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center: NARST [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 1]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2018-12M.pdf>.
15. Chaiyasong C, Tiayapak P, Pinake S, Chaiyasong S. Associations between antibiotic use and resistance in Mahasarakham Hospital. *IJPS* 2019; 15: 98-105.
16. Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, Davey P. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003; 16: 1-7.