



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ณ โรงพยาบาลบางบ่อ
Evaluation of the appropriateness of carbapenem prescribing at Bangbo
Hospital

คณะผู้ดำเนินการวิจัย

นสภ. สุพิชญา วสันต์ชื่น รหัส 59210213

นสภ. ชนกนันท์ กรองมะเริง รหัส 59210223

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

ภญ. อ. ดร. จาณพัจน์ เหมพรรณไพเราะ

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ภก. อ. ดร. ณัฐวุฒิ ลีลากนก

ภก. ดร. นินท์ พลเรือง

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2563

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ณ โรงพยาบาลบางบ่อ
Evaluation of the appropriateness of carbapenem prescribing at Bangbo
Hospital

คณะผู้ดำเนินการวิจัย

นสภ. สุพิชญา	วสันต์ชื่น	รหัส 59210213
นสภ. ชนกนันท์	กรองมะเริง	รหัส 59210223

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

ภญ. อ. ดร. จาญพัจน์ เหมพรรณไพเราะ

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ภก. อ. ดร. ณัฐวุฒิ	ลีลากนก
ภก. ดร. นินท์	พลเรือง

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2563
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

โครงการวิจัยเรื่องประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ณ โรงพยาบาลบางบ่อ เป็นส่วนหนึ่งของวิชาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ รหัสวิชา 791591 จัดทำขึ้นเพื่อประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ในด้านความถูกต้องของความครอบคลุมเชื้อ ขนาดยา ระยะเวลาการรักษา รวมทั้งศึกษาปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ ระยะเวลาอนโรงพยาบาล และอัตราเสียชีวิต เพื่อเป็นแนวทางดำเนินกลยุทธ์การส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ตามเป้าประสงค์ของแผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย

สุดท้ายทางคณะผู้วิจัยหวังว่าการศึกษาครั้งนี้จะเป็นประโยชน์หรือแนวทางดำเนินการประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem

คณะผู้วิจัย

31 มีนาคม 2564

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปี การศึกษา 2563

เรื่อง การประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ณ โรงพยาบาลบางบ่อ

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. นสภ. ชนกนันท์ กรองมะเริง รหัสสถิติ 59210223
2. นสภ. สุพิชญา วสันต์ชื่น รหัสสถิติ 59210213

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ภญ. อ. ดร. จาญพจน์ เหมพรรณไพเราะ
2. ภก. อ. ดร. ญัฐวดี ลีลาภนุก
3. ภก. ดร. นินท์ พลเรือง

บทคัดย่อ

ความไม่เหมาะสมของการใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ส่งผลให้มีอุบัติการณ์การติดเชื้อคือยาในกลุ่ม carbapenem เพิ่มขึ้น และมีอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem รวมทั้งศึกษาผลของการใช้ยาที่เหมาะสม ด้านอัตราการเสียชีวิตและปริมาณการใช้ยา

ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วย 314 คน ที่ใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ณ โรงพยาบาลบางบ่อ ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2562 – 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 พบว่า การสั่งใช้ยา carbapenem มีความเหมาะสมด้านข้อบ่งใช้ ร้อยละ 50.3 ประกอบด้วย การรักษากรณีไม่ทราบผลเพาะเชื้อ ร้อยละ 86.5 และทราบผลเพาะเชื้อ ร้อยละ 27.3 ความเหมาะสมด้านขนาดยา ร้อยละ 81.2 ไม่มีความแตกต่างทางสถิติด้านอัตราการเสียชีวิตและระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ระหว่างกลุ่มที่ได้ยาเหมาะสมและไม่เหมาะสมด้านข้อบ่งใช้ยา และขนาดยา แต่พบความต่างด้านปริมาณการใช้ยาสำหรับความเหมาะสมด้านข้อบ่งใช้

การให้ยา carbapenem เมื่อผลเพาะเชื้อออกมีความไม่เหมาะสม เนื่องจากไม่ปรับเปลี่ยนเป็นยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แคบ จึงควรดำเนินการส่งเสริมการกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพให้เหมาะสม

คำสำคัญ : carbapenem, เหมาะสมด้านการใช้ยา, อัตราการเสียชีวิต, ปริมาณการใช้ยา

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

Senior Project Academic Year 2020

: Evaluation of the appropriateness of carbapenem prescribing at Bangbo Hospital

By

- | | | |
|---------------------|--------------|-------------|
| 1. Miss. Chanoknan | Krongmaruang | ID 59210223 |
| 2. Miss. Supitchaya | Vasunchuen | ID 59210213 |

Advisor

- | | | |
|-----------------|--------------|-------------------------|
| 1. Dr. Jatapat | Hemapanpiroa | Pharm D BCP, BCIDP |
| 2. Dr. Nuttawut | Leelakanok | B.S. Pharm, M.S., Ph.D. |
| 3. Dr. Nint | Polruang | Pharm D BCP, BCNSP |

Abstract

The inappropriate of carbapenem use results in higher incidence of carbapenem-resistant microorganisms and mortality rate. The objective of this study was to evaluate the appropriateness of prescribing carbapenem and to study the effects of appropriate dosing in terms of mortality rate and antibiotic consumption.

Data were collected from March 1, 2019, - February 29, 2020, for patients using carbapenem 314 patients at Bang Bo Hospital. Appropriate for prescribing according to the empirical and definitive therapy is 86.5% and 27.3%, respectively. The appropriate carbapenem prescribing is 81.2% of case. Appropriateness of carbapenem prescribing is not significant difference in mortality rate and length of hospital stay but appropriate of indications was difference in antibiotic consumption.

Inappropriate use of carbapenem in definitive therapy because it is not de-escalation therapy. Therefore, Importance of appropriating prescribing of antibiotics and compliance with antibiotic stewardship program.

Keyword: carbapenem, appropriate use, mortality rate, antibiotic consumption

Major Advisor.....

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ประจำปี 2563 เรื่อง การประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา carbapenem ณ โรงพยาบาลบางบ่อ ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความกรุณาและความอนุเคราะห์จากบุคคลหลายท่าน ซึ่งผู้วิจัยขอกล่าวนามเพื่อระลึกถึงพระคุณของทุกท่านเป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้

ขอกราบขอบพระคุณ ญ. อ. ดร. จาญพัจน์ เหมพรรณไพเราะ อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ที่กรุณาให้คำแนะนำ คำปรึกษา ให้ความช่วยเหลือในด้านต่างๆ รวมถึงการตรวจแก้ไขโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้จนเสร็จสมบูรณ์

ขอกราบขอบพระคุณ ภก. อ. ดร. ณัฐวุฒิ สีสากนก อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ร่วม ที่กรุณาให้คำแนะนำ คำปรึกษา และความช่วยเหลือด้านการเก็บข้อมูล รวมถึงแนะนำการวิเคราะห์และแปลผลของข้อมูลในการจัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้

ขอกราบขอบพระคุณ ภก. ดร. นินท์ พลเรือง อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ร่วม ที่กรุณาให้คำแนะนำ คำปรึกษา และความช่วยเหลือด้านการเก็บข้อมูล ในการจัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้

ขอกราบขอบพระคุณ ภก. รศ. ดร. จิตินันท์ เอื้ออำนวย อาจารย์ผู้เชี่ยวชาญจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพาที่ช่วยชี้แนะการคำนวณทางสถิติที่ใช้ในงานวิจัยฉบับนี้ งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอกราบขอบพระคุณ ญ. อ. ดร. สุพรรณิการ์ พรวัฒนทวี และภก. อ. ดร. อนุสรณ์ ธรรมพิทักษ์ ที่ให้เกียรติมาเป็นประธานและคณะกรรมการสอบโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

สุดท้ายนี้คณะผู้จัดทำขอขอบคุณโรงพยาบาลบางบ่อ สำหรับการให้ข้อมูลในงานวิจัยครั้งนี้ และผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับงานวิจัย อาทิ ครอบครัวของคณะผู้จัดทำ พี่และเพื่อนทุกท่าน ที่ให้ความสนับสนุนในการจัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้ให้เสร็จสมบูรณ์

คณะผู้วิจัย

31 มีนาคม 2564

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
บทที่ 1 บทนำ	
ความสำคัญและที่มาของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์.....	3
สมมติฐานการวิจัย.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
กรอบแนวคิดงานวิจัย.....	4
นิยามศัพท์เฉพาะ.....	4
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	
กลไกการออกฤทธิ์ของยา.....	7
โครงสร้างทางเคมีของยา.....	7
ความสามารถในการครอบคลุมเชื้อของยา.....	8
ข้อบ่งใช้ยา.....	9
เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยากลุ่ม carbapenem.....	11
ขนาดยากลุ่ม carbapenem.....	12
ระยะเวลาการให้ยา.....	15

เรื่อง	หน้า
หลักการใช้อยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม.....	16
ความเหมาะสมของยาในกลุ่ม carbapenem ด้านข้อบ่งใช้ตามระยะการรักษาโรคติดเชื้อ.....	16
อุบัติการณ์การดื้อยาในกลุ่ม carbapenem.....	17
การประเมินผลโปรแกรมส่งเสริมและกำกับการใช้อยาต้านจุลชีพ.....	20
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย	
รูปแบบงานวิจัย.....	23
ประชากรเป้าหมายและกลุ่มตัวอย่าง.....	23
วิธีการคัดเลือกตัวอย่าง.....	24
เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล.....	24
ขั้นตอนวิธีการดำเนินงานวิจัย.....	25
บทที่ 4 ผลการศึกษาวิจัย	
ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenem.....	28
ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem.....	31
ผลลัพธ์ทางการรักษาของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem เหมาะสม.....	41
บทที่ 5 สรุป และ อภิปรายผลการศึกษา	
สรุปผลการศึกษาวิจัย.....	45
อภิปรายผลการศึกษาวิจัย.....	46
ข้อจำกัดของการศึกษาวิจัย.....	49

เรื่อง	หน้า
ข้อเสนอแนะของการศึกษาวิจัย.....	49
บรรณานุกรม.....	50
ภาคผนวก.....	55
ภาคผนวก ก.....	56
ภาคผนวก ข.....	65
ภาคผนวก ค.....	68
ภาคผนวก ง.....	70

สารบัญตาราง

เรื่อง	หน้า
ตารางที่ 1 ข้อบ่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem.....	10
ตารางที่ 2 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม carbapenem.....	11
ตารางที่ 3 ขนาดการใช้ยา meropenem.....	12
ตารางที่ 4 ขนาดการใช้ยา imipenem.....	14
ตารางที่ 5 ขนาดยา ertapenem.....	15
ตารางที่ 6 ระยะเวลาการใช้ยา.....	15
ตารางที่ 7 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยากลับ carbapenem.....	29
ตารางที่ 8 ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยากลับ carbapenem ด้านข้อบ่งใช้กรณี empirical therapy.....	32
ตารางที่ 9 ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยากลับ carbapenem ด้านข้อบ่งใช้กรณี definitive therapy	33
ตารางที่ 10 ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยากลับ carbapenem ด้านขนาดยา.....	33
ตารางที่ 11 ลักษณะพื้นฐานและข้อมูลด้านการติดเชื้อของผู้ป่วยที่ได้รับยากลับ carbapenem ด้านความเหมาะสมของข้อบ่งใช้.....	35

ตารางที่ 12 ลักษณะพื้นฐานและข้อมูลด้านการติดเชื้อของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenem ด้าน ความเหมาะสมของขนาดยา.....	38
ตารางที่ 13 ผลลัพธ์ทางการรักษาและปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม carbapenem.....	41
ตารางที่ 14 ผลลัพธ์ทางการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา carbapenem เหมาะสมและไม่เหมาะสม	43
ตารางที่ 15 ปริมาณการใช้ยาระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา carbapenem เหมาะสมและไม่เหมาะสม.....	44

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ปัจจุบันประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทยประสบปัญหาเชื้อแบคทีเรียดื้อยากลุ่ม carbapenem ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้าง และ ถูกสงวนไว้ใช้สำหรับเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา (1-4) เชื้อดื้อยา กลุ่ม carbapenem เป็นปัญหาสำคัญทางการแพทย์ เนื่องจากยาที่ใช้รักษามีอยู่จำกัด และ อัตราเสียชีวิตของผู้ที่ติดเชื้อดื้อยา carbapenem สูงกว่าผู้ติดเชื้อที่ไวต่อยา (5, 6) ศูนย์ป้องกัน และควบคุมเชื้อโรคของประเทศสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) พ.ศ. 2562 รายงานพบว่ามีกรณีการดื้อยาปฏิชีวนะจากการติดเชื้อมากกว่า 2.8 ล้านครั้งในแต่ละปีและมากกว่า 35,000 คนเสียชีวิต และ กำหนดให้เชื้อที่ดื้อยา กลุ่ม carbapenem ทั้ง Enterobacteriaceae และ *Acinetobacter* spp. เป็นเชื้อแบคทีเรียที่เป็นภัยคุกคามเร่งด่วน (urgent threat) ส่วน *Pseudomonas aeruginosa* ดื้อยาเป็นเชื้อที่เป็นภัยคุกคามที่รุนแรง (serious threat) (7) เชื้อดื้อยา carbapenem เป็นเชื้อดื้อยาที่สำคัญ เป็นภัยคุกคามอย่างแรง คุกคามต่อชีวิตของประชากร จำเป็นต้องพัฒนายาอย่างเร่งด่วน รวมทั้งควบคุมการใช้ยาอย่างเหมาะสม และควบคุมไม่ให้มีการแพร่กระจายของเชื้อ โดยสอดคล้องกับแผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560 – 2564 ที่ระบุให้เชื้อเหล่านี้เป็นเชื้อดื้อยาหลักที่ควรเฝ้าระวัง ป้องกัน และ ควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา (8)

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ คือการได้รับยาต้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสม และ เกินความจำเป็น (9, 10) เช่นเดียวกับการดื้อยา กลุ่ม carbapenem ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สัมพันธ์กับการใช้ยา กลุ่ม carbapenem และยาที่มีฤทธิ์ต่อเชื้อ methicillin resistant *Staphylococcus*

aureus (MRSA) ในช่วง 30 วันก่อนที่จะติดเชื้อดื้อยา การเข้ารับรักษาในสถานพยาบาลอื่นก่อนหน้าและใส่ท่อช่วยหายใจ (11) ดังนั้น การควบคุมให้ยาในกลุ่ม carbapenem ถูกใช้อย่างเหมาะสมสามารถลดภาวะเชื้อดื้อยาในกลุ่ม carbapenem และ ลดค่าใช้จ่ายสำหรับการรักษาพยาบาลในผู้ป่วยแต่ละรายได้ (12)

การส่งเสริมและกำกับการใช้ยาอย่างเหมาะสม (antibiotic stewardship) เป็นวิธีการที่ส่งผลให้เกิดการใช้ยาต้านจุลชีพในโรงพยาบาลอย่างเหมาะสมและสอดคล้องกับแผนยุทธศาสตร์การปัญหาเชื้อดื้อยา โดยลดการเกิดเชื้อดื้อยา ลดปริมาณการใช้ยา ลดระยะเวลาการใช้ยา รวมไปถึงลดค่าใช้จ่ายในการรักษา โดยเภสัชกรมีหน้าที่สำคัญในการส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ได้แก่ การให้คำปรึกษาด้านยา การให้ความรู้เรื่องยาแก่บุคลากรทางการแพทย์ สนับสนุนให้เกิดการประเมินผลโปรแกรมส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพ เช่น พัฒนาเครื่องมือและแนวทางดำเนินกลยุทธ์การส่งเสริมและกำกับการใช้ยาในกลุ่ม carbapenem อย่างเหมาะสม (13, 14)

โรงพยาบาลบางบ่อ เป็นโรงพยาบาลขนาด 120 เตียง ซึ่งดูแลผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่ใช้ยา carbapenem จำนวนมาก แต่ทางโรงพยาบาลมีแพทย์และเภสัชกรเฉพาะทางไม่เพียงพอและโรงพยาบาลยังไม่มีกระบวนการกำกับการใช้ยาในกลุ่ม carbapenem อย่างเหมาะสม การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ในด้านความถูกต้องของวอร์ดครอบคลุมเชื้อ ขนาดยา รวมทั้งศึกษาปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ ระยะเวลาอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิต เพื่อเป็นแนวทางดำเนินกลยุทธ์การส่งเสริม และ กำกับการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม (antimicrobial stewardship strategies) ตามเป้าประสงค์ของแผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย

1.2 วัตถุประสงค์

- 1.2.1 เพื่อประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ณ โรงพยาบาลบางบ่อ
- 1.2.2 เพื่อประเมินผลของการใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ในด้านปริมาณยาในกลุ่ม carbapenem ที่ผู้ป่วยได้รับ ระยะเวลาอนโรนโรงพยาบาล และ อัตราเสียชีวิตภายใน 14 และ 30 วัน ณ โรงพยาบาลบางบ่อ
- 1.2.3 เพื่อเปรียบเทียบปริมาณยาในกลุ่ม carbapenem ที่ผู้ป่วยได้รับ ระยะเวลาการอนโรนโรงพยาบาล และ อัตราเสียชีวิตภายใน 14 และ 30 วัน ระหว่างกลุ่มที่สั่งใช้ยาเหมาะสม และไม่เหมาะสม ณ โรงพยาบาลบางบ่อ

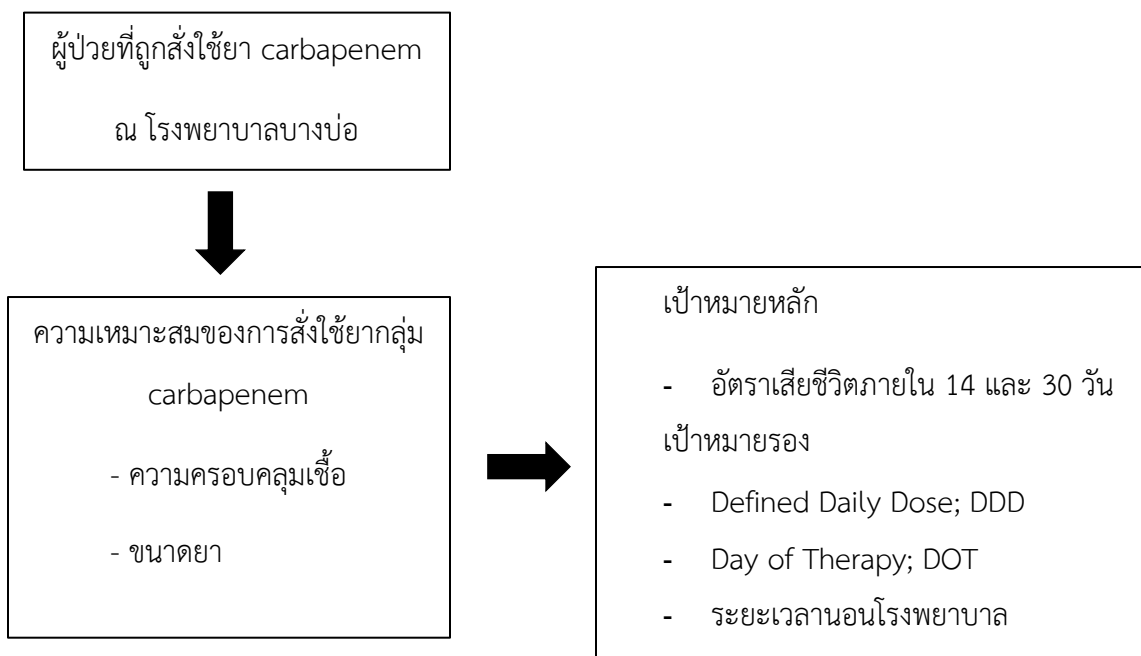
1.3 สมมติฐาน

- 1.3.1 ผู้ป่วยที่ถูกสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem เหมาะสม มีอัตราเสียชีวิตที่ 14 และ 30 วันต่ำกว่ากลุ่มที่สั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ไม่เหมาะสม
- 1.3.2 ผู้ป่วยที่ถูกสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem เหมาะสม ใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ต่ำกว่ากลุ่มที่สั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ไม่เหมาะสม
- 1.3.3 ผู้ป่วยที่ถูกสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem เหมาะสม นอนโรงพยาบาลสั้นกว่ากลุ่มที่สั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ไม่เหมาะสม

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1.4.1 เพื่อพัฒนาเครื่องมือที่เหมาะสมสำหรับการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ณ โรงพยาบาลบางบ่อ
- 1.4.2 เพื่อเป็นแนวทางดำเนินกลยุทธ์การส่งเสริมและกำกับการใช้ยาในกลุ่ม carbapenem อย่างเหมาะสม
- 1.4.3 เพื่อเป็นแนวทางดำเนินกลยุทธ์การส่งเสริมและกำกับการใช้ยาด้านจุลชีพกลุ่มอื่นอย่างเหมาะสม

1.5 กรอบแนวคิด



1.6 นิยามศัพท์

- ยากลุ่ม carbapenem หมายถึง ยา imipenem meropenem และ ertapenem ซึ่งเป็นยาที่มีใช้ในโรงพยาบาลบางบ่อ
- เชื้อดื้อยา carbapenem (carbapenem resistant organism; CRO) หมายถึง เชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยากลุ่ม carbapenem อย่างน้อยหนึ่งชนิด ซึ่งหากเป็น *Acinetobacter spp.* และ *Pseudomonas aeruginosa* จะไม่รวมการดื้อต่อยา ertapenem (15)
- เชื้อ *Acinetobacter spp.* ดื้อยากลุ่ม carbapenem (carbapenem – resistant *Acinetobacter spp.*) หมายถึง เชื้อ *Acinetobacter spp.* ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม carbapenem อย่างน้อยหนึ่งชนิด แต่ไม่รวมการดื้อต่อ ertapenem เนื่องจากเชื้อชนิดนี้ดื้อยา ertapenem โดยธรรมชาติ (intrinsic resistance) อยู่แล้ว (15)

- เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ตื้อยากกลุ่ม carbapenem (carbapenem - resistant *Pseudomonas aeruginosa*) หมายถึง เชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม carbapenem อย่างน้อยหนึ่งชนิด แต่ไม่รวมการดื้อต่อ ertapenem เนื่องจากเชื้อชนิดนี้ดื้อยา ertapenem โดยธรรมชาติ (intrinsic resistance) อยู่แล้ว (15)
- เชื้อ Enterobacteriaceae ตื้อยากกลุ่ม carbapenem (carbapenem - resistant Enterobacteriaceae; CRE) หมายถึง เชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม carbapenem อย่างน้อยหนึ่งชนิด (15)
- Enterobacteriaceae หมายถึง เชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่งที่อาศัยอยู่บริเวณทางเดินอาหาร เช่น *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. เป็นต้น (16)
- Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) คือ เอนไซม์ที่มีฤทธิ์ย่อยสลายยาต้านจุลชีพกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ได้แก่ cefotaxime, ceftriaxone และ ceftazidime เป็นต้น แต่ไม่ย่อยสลายยากกลุ่ม carbapenem เช่น ertapenem, imipenem, meropenem และ ceftazidime (15, 17)
- Empirical therapy คือ การใช้ยาเพื่อรักษาการติดเชื้อของผู้ป่วยโดยยังไม่ทราบชนิดเชื้อก่อโรคและความไวของเชื้อที่ก่อโรคต่อยาที่ใช้รักษา (15)
- Definitive therapy คือ การใช้ยาเพื่อรักษาภาวะการติดเชื้อของผู้ป่วยเมื่อทราบชนิดเชื้อก่อโรคและความไวของเชื้อที่ก่อโรคต่อยาที่ใช้รักษา (15)
- Defined Daily Dose (DDD) หมายถึง ผลรวมของปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดนั้นในช่วงเวลาหนึ่ง ทารด้วยขนาดยาต้านจุลชีพชนิดนั้นที่ WHO แนะนำให้ใช้ต่อหนึ่งวัน (WHO - assigned DDD) กำหนดให้ DDD ของ imipenem มีค่า 2 g/day, meropenem มีค่า 3 g/day และ ertapenem มีค่า 1 g/day (18)
- การสั่งจ่ายเหมาะสม คือ การสั่งจ่ายถูกต้องในด้านความครอบคลุมเชื้อทั้งกรณี empirical therapy และ definitive therapy ด้านขนาดยาในการรักษา และ ระยะเวลาการรักษา (19) โดย

อ้างอิงจากแนวทางการรักษา และ Drug information handbook รวมทั้งเภสัชกรผู้เชี่ยวชาญ
ด้านโรคติดเชื้อ

- Septic shock หมายถึง ภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่มีระดับความดันโลหิตต่ำ และ ต้องได้รับยากระตุ้น
ความดันโลหิตเพื่อพยุง mean arterial pressure ให้มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 65 มิลลิเมตร
ปรอท และ ระดับแลคเตทในเลือดมากกว่า 2 มิลลิโมลต่อลิตร ถึงแม้ได้รับสารน้ำเพียงพอ (20)
- De-escalation การปรับเปลี่ยนการให้ยาต้านจุลชีพให้มีขอบเขตการออกฤทธิ์แคบลง แต่ยังคง
ครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุตามผลเพาะเชื้อและทดสอบความไวยา (15)

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

ยากลุ่ม carbapenem (15)

ยากลุ่ม carbapenem เป็นยาปฏิชีวนะที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็นกลุ่ม beta-lactam ที่ออกฤทธิ์กว้าง ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียที่ใช้ออกซิเจน และไม่ใช้ออกซิเจน ทั้งแกรมบวก และ แกรมลบ

ยากลุ่ม carbapenem ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีอยู่ 2 รุ่น รุ่นที่ 1 ได้แก่ ertapenem และ รุ่นที่ 2 ได้แก่ imipenem meropenem doripenem และ biapenem

กลไกการออกฤทธิ์ของยา

ยากลุ่ม carbapenem ออกฤทธิ์โดยจับกับเอนไซม์ Penicillin-binding protein (PBPs) ทนต่อการทำลายจากเอนไซม์ beta-lactamase ของเชื้อแบคทีเรีย มีผลยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของแบคทีเรีย และทำให้เชื้อแบคทีเรียตายในที่สุด (21)

โครงสร้างทางเคมีของยา

ยากลุ่ม carbapenem ถูกพัฒนาขึ้นมาเมื่อปี พ.ศ. 2523 โดยพัฒนาให้มีโครงสร้างที่ประกอบด้วยวงแหวน beta-lactam เชื่อมต่อกับวงแหวน 5 เหลี่ยม แตกต่างจากกลุ่ม penicillin และ cephalosporin ในการไม่อิมิตัวและมีอะตอมของคาร์บอนแทนอะตอมของซิลเฟอร์ จึงทำให้ยาทนต่อการทำลายโดยเอนไซม์ beta-lactamase และ ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้างกว่ายาปฏิชีวนะในกลุ่ม beta-lactam กลุ่มอื่น ๆ (21)

โครงสร้างของ imipenem ไม่มีหมู่เมทิลที่ตำแหน่งคาร์บอนอะตอมที่ 1 จึงถูกทำลายโดยเอนไซม์ Dehydropeptidase-I ที่สร้างจากไต ทำให้ยามีฤทธิ์สั้น ดังนั้นจึงต้องให้ร่วมกับยา cilastatin ที่มีฤทธิ์ dehydropeptidase-I inhibitor ทำให้ออกฤทธิ์ ฆ่าเชื้อได้นานขึ้น ส่วนโครงสร้างของ

meropenem และ ertapenem มีการเติมหมู่เมทิลที่ตำแหน่งคาร์บอนอะตอมที่ 1 ทำให้ทนต่อเอนไซม์ dehydropeptidase-I และมีการดัดแปลงหมู่เอมีนที่ตำแหน่งคาร์บอนอะตอมที่ 2 ให้อยู่ในรูปวงแหวน pyrrolidine และสามารถเกิดเป็นไอออนสองประจุ (zwitterions) ระหว่างหมู่คาร์บอกซิลที่ตำแหน่งคาร์บอนอะตอมที่ 3 ยาจึงมีความคงตัวทางเคมีมากขึ้น ส่งผลให้ยามีฤทธิ์ต่อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* ยกเว้น ertapenem (22)

ความสามารถในการครอบคลุมเชื้อของยา (23)

สำหรับเชื้อแกรมบวก ยาครอบคลุมเชื้อ *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Streptococcus pneumoniae*, β -Hemolytic streptococci, *Viridans* group streptococci แต่ *Enterococcus faecalis* สามารถคลุมเชื้อด้วย imipenem เนื่องจาก ertapenem, meropenem และ doripenem เชื้อดื้อต่อยามากกว่า imipenem และ *Enterococcus faecium* ไม่มีความไวต่อยากลุ่ม carbapenem

สำหรับเชื้อแกรมลบ ยาครอบคลุมเชื้อ Enterobacteriaceae รวมถึงเชื้อที่ดื้อยา cephalosporin (สร้าง ESBLs และ AmpC β -lactamases) และ *P. aeruginosa* (ยกเว้น ertapenem) ยากลุ่ม carbapenem มีรายงานการดื้อ *A. baumannii* ที่เพิ่มสูงขึ้น และ ไม่มีความไวต่อ ertapenem *S. maltophilia* และ *Burkholderia cepacia* ไม่มีความไวต่อยากลุ่ม carbapenem ยากลุ่ม carbapenem สามารถคลุมเชื้อแบคทีเรียไม่ใช้ออกซิเจน เช่น *Bacteroides fragilis*, non-fragilis species of *Bacteroides*, *Clostridium* spp. ยกเว้น *Clostridium difficile*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp. เป็นต้น

เชื้ออื่น ๆ เช่น *Nocardia* spp. มีความไวต่อยากลุ่ม carbapenem ยกเว้น *Nocardia farcinica* และ *Nocardia otitidiscaviarum* ที่ดื้อยากลุ่ม carbapenem *Actinomyces* spp. มีความไวต่อ carbapenem

ข้อบ่งชี้ยา

ยากลุ่ม carbapenem ถือเป็นยาทางเลือกในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดจาก Enterobacteriaceae ที่สร้าง เอนไซม์ ESBL และ Amp C เดิมมีการแนะนำให้ BL/BIs เป็น empirical therapy สำหรับการสงสัยว่าจะมีการติดเชื้อแกรมลบรวมถึงเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBL แต่เชื้อที่มีการผลิต β -lactamases จำนวนมาก ทำให้ประสิทธิภาพ ของ BL/BIs ลดลง จึงมีการเลือกใช้ยากลุ่ม carbapenem เป็น empirical therapy ซึ่งรายงานว่ามีประสิทธิภาพ โดยการรักษาแบบ empirical และ definitive therapy ควรพิจารณารายบุคคล โดยพิจารณาจากปัจจัยของ ผู้ป่วย เชื้อก่อโรคและ ปัญหาการดื้อยา (24) (25)

ปัจจุบันพบเอนไซม์ carbapenemase มากขึ้น เอนไซม์นี้สามารถ hydrolyze ยากลุ่ม β -lactam ได้ทั้งหมด รวมถึงยากลุ่ม carbapenem ส่งผลให้เกิดการดื้อยาโดยสัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะ ที่ไม่เหมาะสม เช่น การใช้ยากลุ่ม carbapenem ที่มากเกินไป

ตารางที่ 1 ข้อบ่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem (15)

carbapenem	ข้อบ่งใช้
Imipenem	<ul style="list-style-type: none"> - ติดเชื้อในกระแสเลือด - ติดเชื้อบริเวณกระดูกและข้อ - ติดเชื้อบริเวณผิวหนัง - ติดเชื้อบริเวณอวัยวะเพศหญิง - ติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ - ติดเชื้อบริเวณช่องท้อง - ติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจ - ภาวะไข้จากระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ
Meropenem	<ul style="list-style-type: none"> - ติดเชื้อบริเวณเยื่อหุ้มสมอง - ติดเชื้อในกระแสเลือด - ติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ - ติดเชื้อบริเวณช่องท้อง - ติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจ - ภาวะไข้จากระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ
Ertapenem	<ul style="list-style-type: none"> - ติดเชื้อในกระแสเลือด - ติดเชื้อบริเวณข้อ - ติดเชื้อบริเวณผิวหนัง - ติดเชื้อบริเวณอวัยวะเพศหญิง - ติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ - ติดเชื้อบริเวณช่องท้อง - ติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจ

เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาในกลุ่ม carbapenem

ร้อยละของระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาอยู่เหนือค่า MIC โดย %Time > MIC สำหรับการต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและแกรมบวกของยาในกลุ่ม carbapenem ประมาณร้อยละ 40-50 และ 25-45 ตามลำดับ ดังนั้น ขนาดยาที่เหมาะสมของยาในกลุ่ม carbapenem จึงกำหนดค่า %Time > MIC ประมาณร้อยละ 40 ขึ้นไป (26)

ตารางที่ 2 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม carbapenem (27)

พารามิเตอร์	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
ขนาดยาที่ใช้ (กรัม)	0.5 - 1	0.5-1	1	0.5
ขนาดยาต่อวัน (กรัม)	2 - 3	3	1	3
ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยา (มิลลิกรัมต่อลิตร)	30 - 70	26 - 60	155	20
ค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลา (มิลลิกรัม. ชั่วโมงต่อลิตร)	42 - 186	27 - 32, 67 - 77	572	44
ร้อยละการจับกับโปรตีน	20	2	92	9
ค่าการกระจายตัวของยา (ลิตรต่อกิโลกรัม)	0.23 - 0.31	0.23 - 0.35	8.2	ND
ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (ชั่วโมง)	1	1	4	0.93
ร้อยละการกำจัดยาทางไต	60 - 70	70	44	75

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด คือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน (1-20%) ท้องร่วง ผื่น ปวดบริเวณที่ฉีด หลอดเลือดดำอักเสบ ปวดศีรษะและอาการหนาวสั่น ยาในกลุ่ม carbapenem อาจเกี่ยวข้องกับอาการชักโดยสัมพันธ์กับโครงสร้าง γ -aminobutyric acid (GABA) แม้ว่าอุบัติการณ์ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่ำ แต่มีปัจจัยเสี่ยงสูงในผู้ที่มีภาวะไตบกพร่องและมีความผิดปกติทางสมอง

ขนาดยาในกลุ่ม carbapenem

ตารางที่ 3 ขนาดการใช้ยา meropenem (28-31)

แหล่งอ้างอิง	ข้อบ่งใช้	CrCl > 50	CrCl > 25 – 50	Cr 10 - ≤ 25	CrCl < 10	IHD, CAPD
Sanford	Usual dose	1 g q 8 h	1 g q 12 h	500 mg q 12 h	500 mg q 24 h	500 mg q 24 h after dialysis
	Prolonged infusion, meningitis (over 3 h)	2 g q 8 h	CrCl 30 – 49: 1 g q 8 h CrCl 10 – 29: 1 g q 12 h			
Lexicomp, Micromedex	Fully susceptible organisms (intermittent or extended infusion)	1 g q 8 h	1 g q 12 h	500 mg q 12 h	500 mg q 24 h	500 mg q 24 h after dialysis

	Less susceptible organisms, severe infection, meningitis (intermittent infusion or extended infusion)	2 g q 8 h	2 g q 12 h	1 g q 12 h	1 g q 24 h	1 g q 24 h after dialysis
คู่มือเภสัชกร : การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม/ สมาคมเภสัชกร รรม โรงพยาบาล		1 g q 8 h	500 mg q 8 h 500 mg q 12 h 1 g q 8 h 1 g q 12 h	500 mg q 24 h 1 g q 24 h	500 mg q 24 h 1 g q 24 h after dialysis	

ตารางที่ 4 ขนาดการใช้ยา imipenem (28-31)

แหล่งอ้างอิง	ข้อบ่งใช้	CrCl \geq 90	CrCl 60 - < 90	CrCl 30 - < 60	CrCl 15 - < 30	IHD	CAPD
Sanford, Micromedex, Lexicomp	Usual dose	500 mg q 6 h	400 mg q 6 h	300 mg q 6 h	200 mg q 6 h	200 mg q 6 h after dialysis	125 - 250 mg q 12 h
		1 g q 8 h	500 mg q 6 h	500 mg q 8 h	500 mg q 12 h	500 mg q 12 h after dialysis	
	Intermedi ate susceptibi lity	1 g q 6 h	750 mg q 8 h	500 mg q 6 h	500 mg q 12 h	500 mg q 12 h after dialysis	
คู่มือเภสัชกร : การใช้ยาต้านจุ ลชีพอ่างเหม าะสม/ สมาคมเภสัชก กรรม โรงพยาบาล		500 mg q 6 h	CrCl > 50: 500 mg q 6 h CrCl 10 - 50: 250 mg q 6 h CrCl < 10: 250 mg q 12 h	250 mg q 12 h after dialysis	250 mg q 12 h	คู่มือเภสัชกร ร : การใช้ยาต้ านจุลชีพอ ่างเหมาะ สม/ สมาคมเภสั ชกรรม โรงพยาบาล	

ตารางที่ 5 ขนาดยา ertapenem (28-31)

แหล่งอ้างอิง	CrCl >30	CrCl ≤ 30	IHD	CAPD
Sanford, Micromedex, Lexicomp, คู่มือเภสัชกร : การใช้ยาต้านจุลชีพ อย่างเหมาะสม/ สมาคมเภสัชกรรม โรงพยาบาล	1 g q 24 h	500 mg q 24 h	500 mg q 24 h (supplement dose 150 mg after dialysis when the daily dose is given within 6 hours prior to HD) 1 g 3 times/week after dialysis	500 mg q 24 h

ระยะเวลาการให้ยา แสดงดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ระยะเวลาการให้ยา (28)

โรคติดเชื้อ	ระยะเวลา
Community acquired pneumonia	อย่างน้อย 5 วัน
Nosocomial pneumonia	อย่างน้อย 8 วัน
Pyelonephritis	10 – 14 วัน
Cystitis	5 - 7 วัน
cellulitis	5 วัน
Intraabdominal infection (source control)	4 - 7 วัน
Osteomyelitis	6 – 8 สัปดาห์
Septic arthritis	14 – 28 วัน
Bacteremia (ไม่รวม infective endocarditis)	อย่างน้อย 10 - 14 วัน
Meningitis จากเชื้อแกรมลบรูปแท่ง	21 วัน

หลักการใช้อย่างเหมาะสม (15)

1. การเลือกชนิดยาต้านจุลชีพให้ถูกต้อง
 - ใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ
 - เลือกยาให้เหมาะสมกับตำแหน่งการติดเชื้อและเชื้อก่อโรค
 - ใช้ยาต้านจุลชีพหลายขนานร่วมกัน เฉพาะกรณีที่มีข้อบ่งชี้
 - ปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แคบลงเมื่อทราบผลความไวของเชื้อ
 - หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีอันตรกิริยาระหว่างยา
2. การเลือกใช้ในขนาดที่เหมาะสม
 - ปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับอายุ น้ำหนัก โรคประจำตัวและการติดเชื้อ
3. การเลือกใช้ในเวลาที่เหมาะสม
 - ใช้ยาต้านจุลชีพในระยะเวลาที่เหมาะสมไม่สั้นหรือยาวจนเกินไป โดยพิจารณาจากตำแหน่งการติดเชื้อ และการตอบสนองของผู้ป่วย

ความเหมาะสมของยาในกลุ่ม carbapenem ทางด้านข้อบ่งชี้ตามระยะการรักษาโรคติดเชื้อ (17)

แบ่งเป็น

1. Empirical therapy
 - มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBL ได้แก่
 - มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ได้แก่ Cefotaxime, Ceftriaxone, Cefoperazone, Ceftazidime, Cefdinir และ Cefixime, Cefpodoxime proxetil, Ceftibuten, Cefditoren pivoxil และ รุ่นที่ 4 ได้แก่ Cefepime ภายใน 90 วัน
 - มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างชนิดฉีดภายใน 90 วัน เช่น fluoroquinolones
 - มีประวัตินอนในโรงพยาบาลภายใน 90 วัน
 - มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่สร้างเอนไซม์ cephalosporinase ได้แก่ มีประวัติติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่สร้างเอนไซม์ Amp C betalactamase หรือ เชื้อที่ดื้อยาในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3, 4 ภายใน 90 วัน เช่น *Enterobater spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*

- มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในโรงพยาบาล และมีอาการรุนแรง ได้แก่ ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือ ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน
- ล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกหลัก

2. Definitive therapy

- ติดเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ดื้อยา cephalosporin รุ่น 3, 4
- แบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยากลุ่มอื่น แต่ไว carbapenems

อุบัติการณ์การดื้อยาในกลุ่ม carbapenem

จากการศึกษาของภัทรชัย กิริตสินและคณะ พ.ศ. 2555 รายงานผลความไวของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบต่อยากลุ่ม carbapenem ในแถบ Asia-Pacific โดยงานวิจัยนี้ได้ศึกษายากลุ่ม carbapenem ที่ประกอบด้วย meropenem imipenem และ doripenem โดยรายงานอุบัติการณ์ของการดื้อยาในกลุ่ม carbapenem ในประเทศไทย พบว่า *Pseudomonas aeruginosa* มีการดื้อยาร้อยละ 28.7 Enterobacteriaceae มีการดื้อยาร้อยละ 0.4 และ *Acinetobacter baumannii* มีการดื้อยามากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 76.3 ซึ่งอุบัติการณ์การดื้อยาของประเทศไทยจัดอยู่ในอันดับที่ 2 และรายงานอุบัติการณ์การพบเชื้อประเภท Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae โดยพบในประเทศเวียดนามและประเทศไทย มากที่สุดร้อยละ 55.1 และ 45.2 ตามลำดับ) (32)

จากการศึกษาของ Xiaoli Zhang และคณะ พ.ศ. 2558 ได้ทำการศึกษาอัตราการดื้อยาในกลุ่ม carbapenem ต่อเชื้อ *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa* พบว่า อัตราการดื้อยา imipenem และ meropenem ต่อเชื้อ *Escherichia coli* เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 0 ในปี พ.ศ. 2547 เป็นร้อยละ 2.8 ในปี พ.ศ. 2554 เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* มีอัตราการดื้อยา imipenem และ meropenem เพิ่มขึ้น จากร้อยละ 0 ในปี พ.ศ. 2547 เป็น ร้อยละ 30.0 และ 35.5 ในปี พ.ศ. 2554 ตามลำดับ ในส่วนของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* พบว่า *Pseudomonas aeruginosa* มีอัตราการดื้อยา imipenem และ

meropenem เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 7.1 และ 7.6 เป็น ร้อยละ 45.9 และ 46.5 ตามลำดับ และเชื้อ *Acinetobacter baumannii* มีอัตราการดื้อยา imipenem และ meropenem เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 10.0 เป็น ร้อยละ 83.5 และ 82.1 ตามลำดับ (33)

จากการศึกษาของจารุภรณ์ วิศาลสวัสดิ์ พ.ศ. 2551 พบเชื้อแบคทีเรียรูปแท่งแกรมลบที่มีการดื้อยาต้าน จุลชีพหลายขนานในแต่ละปีมากเป็นอันดับหนึ่งคือ เชื้อ *Acinetobacter baumannii* ร้อยละ 56, 58, 59, 55 และ 70 ของเชื้อแบคทีเรียรูปแท่งแกรมลบที่มีการดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานทั้งหมดตามลำดับ โดยเชื้อแกรมลบ ดื้อยาต้านจุลชีพมีแนวโน้มสูงขึ้นมาก โดยเฉพาะมีการดื้อต่อยากลุ่ม carbapenem ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์กว้าง สำหรับใช้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพและผู้ป่วยที่ติดเชื้อหลายชนิด ทำให้มีข้อจำกัดในการใช้ยาต้านจุลชีพ ส่งผลทำให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น ค่ารักษาพยาบาลสูงขึ้น และอัตราการตายของผู้ป่วย ที่ติดเชื้อเพิ่มขึ้น (34)

จากการศึกษาของ Adrian J. Brink พ.ศ. 2562 ได้ศึกษาการระบาดของการติดเชื้อดื้อ ยากลุ่ม carbapenem พบว่า การดื้อยากลุ่ม carbapenem มีการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว เกิดจากการถ่ายโอนยีน carbapenemase และแบคทีเรียแกรมลบ ความเสี่ยงในการติดเชื้อดื้อยา carbapenem ต่อ *Acinetobacter baumannii* เพิ่มขึ้นเป็น 4 เท่า และสัมพันธ์กับการติดเชื้อดื้อยาต่อ *Pseudomonas aeruginosa* ส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้น การติดเชื้อดื้อยา carbapenem ต่อ *Klebsiella pneumoniae* เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE) มากที่สุด และเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้้อตราเสียชีวิตจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลสูงขึ้น จึงถือเป็นภัยคุกคามระดับโลกที่เติบโตอย่างรวดเร็ว (35)

Antimicrobial Stewardship Program (ASP) เป็นกระบวนการหนึ่งที่น่ามาใช้ในการแก้ไขปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียโดยเป็นกระบวนการที่ส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพให้มีความเหมาะสม โดยบทบาทหน้าที่ความรับผิดชอบของเภสัชกรในการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อ รวมถึงการส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ได้แก่ การเลือกยาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วย การปรับขนาดยา การลดระดับการรักษา และ ติดตามผลการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ การทำงานร่วมกับบุคลากรทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาเพื่อให้แน่ใจว่ามีการ ทดสอบความไวต่อเชื้อแบคทีเรียอย่างเหมาะสม สร้างและ

วิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ เพื่อใช้ แสดงการวิเคราะห์ผลลัพธ์ทางคลินิกและทาง เศรษฐศาสตร์ รวมถึงพัฒนาแนวทางในการเลือกใช้อาต้านจุลชีพ อย่างเหมาะสม บทบาทหน้าที่เภสัชกร ในด้านการลดการแพร่กระจายเชื้อ ได้แก่ มีส่วนร่วมในการป้องกัน และ ควบคุมการติดเชื้อ กำหนด นโยบายขั้นตอนการปฏิบัติงาน และจัดทำโปรแกรมควบคุมคุณภาพเพื่อป้องกันการปน เปื้อนเชื้อใน ผลิตภัณฑ์ยา ส่งเสริมให้ใช้บรรจุภัณฑ์ฆ่าเชื้อสำหรับใช้ครั้งเดียวแทนที่จะเป็นภาชนะบรรจุหลายขนาด ทำ การตรวจคัดกรองโรคติดต่อตามนโยบายระบบสุขภาพของรัฐบาล และพัฒนาแนวทางสำหรับการประเมิน ความเสี่ยงในการรักษาและติดตามผู้ป่วยติดเชื้อหรือบุคลากรทางการแพทย์ที่สัมผัสกับผู้ติดเชื้อ และ บทบาทของ เภสัชกรในด้านการให้ความรู้ ได้แก่ ให้การศึกษาและข้อมูลเกี่ยวกับยาต้านจุลชีพ จัดให้มีการ อบรม หรือจัดทำ จดหมายข่าว ในหัวข้อต่าง ๆ เช่น การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมและการดื้อยาต้าน จุลชีพ ให้คำแนะนำใน การปฏิบัติตัวให้กับผู้ป่วยหรือผู้ดูแล จัดให้มีการดูแลยาต้านจุลชีพและแนวทาง ปฏิบัติในการป้องกัน และ ควบคุม การติดเชื้อ (36)

ผลลัพธ์จากการใช้โปรแกรม Antimicrobial Stewardship Program (ASP) สรุปลงได้จาก การศึกษาของ Apisarn Thanarak และ คณะ พ.ศ. 2549 เปรียบเทียบก่อนและหลังมีการควบคุม การใช้ ยาต้านจุลชีพ พบว่า ความไม่เหมาะสมของการใช้ยา โดยรวมลดลงจากร้อยละ 42.0 เป็นร้อยละ 20.0 อย่างมีนัย สำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณการใช้ยาลดลงจาก 640 เป็น 400 DDD/1000 วัน นอน และค่าใช้จ่ายด้านยาในหน่วย เงินดอลลาร์ลดลงจากเดิม 32,231 ดอลลาร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (37)

จากการศึกษาของ มรกต อนันต์วัฒนกิจ (2557) เปรียบเทียบความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา ต้านจุลชีพ พบว่า ความเหมาะสมของการใช้ยาโดยรวมเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 77.9 เป็นร้อยละ 89.2 อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ ในจำนวนนี้เป็นความเหมาะสมของการปรับเปลี่ยนไปใช้ยาที่ออกฤทธิ์แคบลงเพิ่มขึ้น จากร้อยละ 98.6 เป็นร้อยละ 99.0 ขนาดยาที่ใช้เหมาะสมเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 92.9 เป็นร้อยละ 97.5 และ พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีผลการรักษาดี ขึ้นมีจำนวนเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 74.5 เป็นร้อยละ 81.6 รวมถึง ปริมาณการใช้ยาในหน่วย DDD/1000 วันนอน โดย รวมไม่แตกต่างกัน (38)

จากการศึกษาของ วรวรรณ ปลิวโพธ (2558) ประเมินผลของโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะ ในด้าน การดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล โดยเปรียบเทียบ ก่อนและ หลังการใช้โปรแกรมฯ พบว่า อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกันหลังการใช้โปรแกรมฯ ผลด้านปริมาณการใช้ยาในรูปแบบ defined daily dose ต่อ 1000 ประชากร-วัน และมูลค่ายาปฏิชีวนะควบคุมทั้งหมด พบว่ามี ค่าลดลงจากก่อนการเริ่มใช้โปรแกรมฯ ร้อยละ 13.3 และร้อยละ 25.9 ตามลำดับ ดังนั้น โปรแกรมควบคุม การใช้ยาปฏิชีวนะยังไม่สามารถ ลดอัตราเชื้อดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่ควบคุม แต่ประสบความสำเร็จในแง่ของ การลดลงของปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ เป็นผลให้สามารถลดภาระค่าใช้จ่ายด้านยาปฏิชีวนะตามไปด้วย โดยไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต (39)

การประเมินผลโปรแกรมส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพ (15)

การดำเนินงานส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมต้องมีการวัดผลการดำเนินการ โดยดัชนีการ วัดผลที่เป็นเป้าหมาย ประกอบด้วย

1. ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ ได้แก่

- จำนวนวันที่ใช้ยาต้านจุลชีพ (Days of therapy; DOT) หมายถึง การนับจำนวนวันทั้งหมดที่ ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพชนิดหนึ่ง ๆ ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยามากกว่า 1 ชนิด ก็จะนับวันที่ได้รับ ยาแต่ละชนิดรวมกัน

ตัวอย่างการคำนวณ DOT

ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพ 2 ชนิดระหว่างการนอนโรงพยาบาลครั้งนี้ ได้แก่ meropenem 1 กรัม ชนิดฉีด ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับ vancomycin 1 กรัม ชนิด ฉีด ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 วัน

ดังนั้น ผู้ป่วยรายนี้ได้รับยา meropenem 7 วัน = 7.0 DOTs และได้รับยา vancomycin 5 วัน = 5.0 DOTs โดยสรุปผู้ป่วยรายนี้ได้รับยาต้านจุลชีพรวม 12 DOTs ระหว่าง การนอนโรงพยาบาลครั้งนี้

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย (Infectious Disease Society of America : IDSA) แนะนำเป็นลำดับแรกเนื่องจากสามารถนำเสนอข้อมูลได้ตามความเป็นจริง และไม่แปรผันไปตามการทำงานของไตหรือขนาดน้ำหนักตัวของผู้ป่วย

ข้อเสียของ DOT การคำนวณทำได้ยากไม่สามารถใช้ข้อมูลโดยรวมมาใช้ในการคำนวณได้ จำเป็นต้องใช้ข้อมูลระดับบุคคล (Individual patient level data) โดยต้องพิจารณาวันและเวลาที่เริ่มสงสัย อย่างไรก็ตามข้อมูลจากรายบุคคลจากฝ่ายเภสัชกรรมอาจจะไม่ตรงกับระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาจริง ดังนั้นการคำนวณ DOT ที่ถูกต้องควรต้องทบทวนระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาจริง จำเป็นต้องใช้เวลาและแรงงานบุคลากรมาก ด้วยเหตุนี้เอง ทาง IDSA จึงได้แนะนำ DDD เป็นตัวแปรทางเลือกในกรณีไม่สามารถคำนวณ DOT ได้

- Defined Daily Dose (DDD) หมายถึง ผลรวมของปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดนั้นในช่วงเวลาหนึ่ง หากด้วยขนาดยาต้านจุลชีพชนิดนั้นที่ WHO แนะนำให้ใช้ต่อหนึ่งวัน (WHO - assigned DDD)

ตัวอย่างการคำนวณ DDD

ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพ 2 ชนิดระหว่างการนอนโรงพยาบาลครั้งนี้ ได้แก่ meropenem 1 กรัม ชนิดฉีด ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับ vancomycin 1 กรัม ชนิดฉีด ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 วัน

WHO - assigned DDD ของ meropenem คือ 2 กรัมต่อวัน

WHO - assigned DDD ของ vancomycin คือ 2 กรัมต่อวัน

ดังนั้น ผู้ป่วยรายนี้ได้รับยา meropenem = $(1 \text{ กรัม} \times 3 \text{ ครั้งต่อวัน} \times 7 \text{ วัน}) / 2 = 10.5 \text{ DDDs}$ และ vancomycin = $(1 \text{ กรัม} \times 2 \text{ ครั้งต่อวัน} \times 5 \text{ วัน}) / 2 = 5.0 \text{ DDDs}$ โดยสรุปผู้ป่วยรายนี้ได้รับยาต้านจุลชีพรวม 15.5 DDDs ระหว่างการนอนโรงพยาบาลในครั้งนี้

ค่า DDD ในหน่วยที่นำไปเปรียบเทียบกันได้ เช่น DDD/1000 วันนอนผู้ป่วยใน (แสดงปริมาณการใช้ยาของผู้ป่วยในโดยรวม), DDD/hospitalization (แสดงปริมาณการใช้ยาแต่ละครั้งที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล), DDD/prescription (แสดงปริมาณการใช้ยาของแต่ละครั้งที่รักษา) และ DDD/1000 visits (แสดงปริมาณการใช้ยาของผู้ป่วยนอกโดยรวม) เป็นต้น

2. การดื้อยาต้านจุลชีพ ได้แก่ สัดส่วนของเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล เช่น เชื้อแกรมลบดื้อยา carbapenem และ เชื้อ Enterobacteriaceae ดื้อยา carbapenem เป็นต้น
3. ผลการรักษาผู้ป่วย ได้แก่ อัตราการติดเชื้อดื้อยา อัตราป่วย และการเสียชีวิตจากการติดเชื้อดื้อยา ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล การกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำ การติดเชื้อ *Clostridiodes difficile* และ ผลการตอบสนองทางคลินิก เป็นต้น
4. ขั้นตอนการดำเนินงาน ได้แก่ อัตราการใช้ยาต้านจุลชีพตามแนวทางเวชปฏิบัติของโรงพยาบาล ระยะเวลาการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาการติดเชื้อต่าง ๆ และ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยนชนิดของยาต้านจุลชีพให้เหมาะสมหลังทราบผลตรวจทางจุลชีววิทยา เป็นต้น
5. ผลด้านค่าใช้จ่าย ได้แก่ ค่ายาต้านจุลชีพ และ ค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาล เป็นต้น

บทที่ 3

วิธีการดำเนินงานวิจัย

3.1 รูปแบบงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective cohort study) ของผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ที่รักษาตัว ณ โรงพยาบาลบางบ่อ ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2562 – 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563

3.2 ประชากรเป้าหมายและกลุ่มตัวอย่าง

1. ประชากรเป้าหมาย หมายถึง ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลบางบ่อ และ ถูกสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ในช่วงวันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2562 – 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563

2. กลุ่มตัวอย่าง หมายถึง ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลบางบ่อ และ ถูกสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ในช่วงวันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2562 – 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 และ ตรงตามเกณฑ์การคัดเลือก และ คัดออกของโครงการวิจัย

คำนวณขนาดตัวอย่างจากสูตรของ Taro Yamane โดยกำหนดความคลาดเคลื่อน 5%

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2}$$

$$n = \frac{352}{1 + (352)(0.05)(0.05)}$$

$$n = \frac{352}{1.88} = 187.23$$

$$n \approx 188 \text{ หน่วย}$$

ดังนั้น ควรมีผู้ป่วยอย่างน้อย 188 ราย เข้าร่วมโครงการวิจัย

3.3 วิธีการคัดเลือกตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า

1. ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. ผู้ป่วยที่ถูกสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ได้แก่ meropenem imipenem และ ertapenem ที่รักษาตัว ณ

โรงพยาบาลบางปะกอก ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2562 – 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563

เกณฑ์การคัดออก

-

เกณฑ์ถอนออกจากโครงการวิจัย

1. ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม carbapenem ไม่ครบระยะเวลาการรักษาเนื่องจากไม่สมัครใจรักษาต่อ หรือ ย้ายไปโรงพยาบาลอื่น

3.4 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

1. Data collection log sheet เพื่อป้องกันความลับของผู้ป่วย
2. ข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์
3. แบบฟอร์มเก็บข้อมูล

3.5 ขั้นตอนวิธีการดำเนินงานวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วย ยากลุ่ม carbapenem โครงสร้างทางเคมีของยา การออกแบบและการพัฒนายากลุ่ม carbapenem กลไกการออกฤทธิ์ ข้อมูลจุลชีววิทยาและความไวของยา ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ ข้อบ่งใช้ของยากลุ่ม carbapenem ความเหมาะสมของการใช้ยากลุ่ม carbapenem ขนาดยาปกติ และ ขนาดยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง การประเมินผลโปรแกรมส่งเสริม และ กำกับการใช้ยาต้านจุลชีพ

2. สร้างเครื่องมือวิจัย ประกอบด้วย

2.1 Data collection log sheet เพื่อป้องกันความลับของผู้ป่วย

2.2 แบบฟอร์มเก็บข้อมูล ประกอบด้วย

2.2.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก โรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยา ค่าการทำงานของไต

2.2.2 ข้อมูลด้านการติดเชื้อ และ ยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษา ได้แก่ ความรุนแรงของการติดเชื้อ เชื้อที่แยกได้ ผลความไวของเชื้อต่อยา ข้อบ่งใช้ยา ขนาดยา

2.2.3 ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยากลุ่ม carbapenem ทั้งด้านข้อบ่งชี้ และ ขนาดยา

- ด้านข้อบ่งชี้ประเมินทั้ง Empirical therapy และ definitive therapy ดังนี้
Empirical therapy การสั่งใช้ยากลุ่ม carbapenem มีความเหมาะสมเมื่อใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBL ได้แก่

1) มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ได้แก่ cefotaxime, ceftriaxone, cefoperazone, ceftazidime, cefdinir และ cefixime, cefpodoxime proxetil, ceftibuten, cefditoren pivoxil และ รุ่นที่ 4 ได้แก่ cefepime ภายใน 90 วัน

2) มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างชนิดฉีดภายใน 90 วัน เช่น fluoroquinolones

3) มีประวัตินอนในโรงพยาบาลภายใน 90 วัน มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่สร้างเอนไซม์ cephalosporinase ได้แก่ มีประวัติติดเชื้อ *Enterobater spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.* ล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกหลัก และ มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในโรงพยาบาลและมีอาการรุนแรง ได้แก่ ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

Definitive therapy การสั่งใช้ยากลุ่ม carbapenem มีความเหมาะสมเมื่อเชื้อที่ก่อโรคมีความไวต่อยากลุ่ม carbapenem และ ไม่ไวต่อยาที่มีฤทธิ์แคบกว่ายากลุ่ม carbapenem เช่น ไม่ไวต่อยากลุ่ม cephalosporin รุ่น 3, 4 เป็นต้น

- ด้านขนาดยา มีการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต ดังตารางที่ 3 – 5 หากผู้วิจัยไม่สามารถประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาได้จะทำการปรึกษาเภสัชกรผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ

2.2.4 ข้อมูลด้านผลลัพธ์ของการรักษา ได้แก่ การเสียชีวิตภายใน 14 และ 30 วัน หลังจากติดเชื้อที่ต้องรักษาด้วยยากลุ่ม carbapenem และ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล โดยเก็บข้อมูลจากวันที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล

3. ดำเนินการขอจริยธรรมแก่คณะกรรมการจริยธรรม มหาวิทยาลัยบูรพา

4. ดำเนินการขอจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลบางปะ

5. ดำเนินการเก็บข้อมูล

5.1 สืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนทั้งโดยเภสัชกร นินท์ พลเรือง เภสัชกรโรงพยาบาลบางปะเป็นผู้สืบค้นข้อมูล และ ปกปิดข้อมูลที่เชื่อมโยงถึงผู้ป่วยให้แก่ผู้วิจัย โดยข้อมูลจากเวชระเบียนที่ทำการสืบค้นประกอบด้วย ข้อมูลแรกรับ, doctor order sheet, progress note, ฟอรัมปรอท, ผลเพาะเชื้อและความไวยา, ใบสรุปชาร์ท

5.2 กำหนดรหัสแทนชื่อ และ หมายเลขของผู้ป่วย โดยใช้ data collection log sheet เพื่อปกปิดข้อมูลของผู้ป่วย

5.3 คัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

5.4 บันทึกข้อมูลผู้ป่วยลงในแบบฟอร์มเก็บข้อมูล

6. วิเคราะห์ข้อมูล

ใช้วิธีทางสถิติโดยหาค่า p-value น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ และ ใช้สถิติ Kolmogorov-Smirnov test ทดสอบการแจกแจงของข้อมูลที่สังเกตได้ว่าแตกต่างจากการแจกแจงที่คาดหวังตามทฤษฎีหรือไม่ เพื่อเลือกใช้สถิติสำหรับวิเคราะห์การเปรียบเทียบข้อมูลในข้อ 6.2

6.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลด้านการติดเชื้อ การรักษา และ ผลลัพธ์ทางการรักษา ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics)

6.2 ข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีการส่งไขยาเหมาะสม และไม่เหมาะสม หากเป็นข้อมูลต่อเนื่องใช้สถิติ independent t-test (ข้อมูลกระจายตัวแบบปกติ) หรือ Mann-Whitney U test (ไม่ทราบการกระจายตัวของข้อมูล) และ หากเป็นข้อมูลกลุ่มใช้สถิติ Chi-Square test

7. สรุป และ อภิปรายผลการศึกษา

8. นำเสนอผลการศึกษาวิจัย

บทที่ 4

ผลการศึกษาวิจัย

4.1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม carbapenem

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ผลการประเมินการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลบางบ่อและได้รับการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม พ.ศ.2562 – 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 รวมระยะเวลา 1 ปี มีผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenem จำนวน 352 คน และเมื่อคัดเลือกตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง เหลือผู้เข้าร่วมงานวิจัย 314 คน ซึ่งได้รับยา meropenem 283 คน ertapenem 28 คน และ imipenem 3 คน

ผู้ที่ได้รับยา carbapenem ประกอบด้วยเพศชายและเพศหญิงในสัดส่วนใกล้เคียงกัน คือ เพศหญิง ร้อยละ 54.1 และเพศชาย ร้อยละ 45.9 อายุเฉลี่ย 65.9 ปี โรคประจำตัวที่พบบ่อย ได้แก่ โรคเบาหวาน ร้อยละ 39.2 แสดงดังตารางที่ 7

ผู้ได้รับยาส่วนใหญ่รักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรม และเป็นการติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับชุมชน ตำแหน่งติดเชื้อที่พบได้บ่อย คือ การติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ คิดเป็นร้อยละ 40.4 (134 คน) และการติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจ ร้อยละ 27.4 (91 คน) แสดงดังตารางที่ 7

ผู้ป่วยได้รับยา carbapenem สำหรับรักษากรณี empirical และ definitive ในสัดส่วนใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 40.4 และ 43.3 ตามลำดับ และมีผู้ได้รับทั้ง empirical และ definitive therapy ร้อยละ 16.2 ส่วนใหญ่ carbapenem ถูกสั่งใช้เป็นยาชนิดเดียว ร้อยละ 91.4 แสดงดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenem (N=314)

ลักษณะพื้นฐาน	จำนวน	ร้อยละ
เพศหญิง	170	54.1
อายุ, เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ปี	65.9 \pm 17.6	-
โรคร่วม		
- โรคหัวใจและหลอดเลือด	47	15.0
- โรคหลอดเลือดสมอง	14	4.5
- โรคความดันโลหิตสูง	101	32.2
- โรคไขมันผิดปกติ	105	33.4
- โรคเบาหวาน	123	39.2
- โรคไตวายระยะสุดท้าย	29	9.2
- โรคตับแข็ง	10	3.2
- โรคมะเร็งชนิดก้อน	3	1.0
- โรคเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน	1	0.3
- โรคทางระบบหายใจ	19	6.1
ค่า creatinine clearance* (ml/min)		
- มากกว่า 50	136	43.3
- 31-50	56	17.8
- 16-30	83	26.4
- น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15	37	11.8
หอผู้ป่วย		
- หอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม	21	6.7
- หอผู้ป่วยอายุรกรรม	253	80.6
- หอผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรม	1	0.3
- หอผู้ป่วยศัลยกรรม	39	12.4

ตารางที่ 7 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenem (ต่อ)

ลักษณะพื้นฐาน	จำนวน	ร้อยละ
ใส่ท่อช่วยหายใจ	107	34.1
มีภาวะ septic shock	61	19.4
การติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับชุมชน	270	86.0
ชนิดของการติดเชื้อ		
- ติดเชื้อในกระแสเลือด	38	11.4
- ติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง	88	26.5
- ติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะส่วนบน	46	13.9
- ติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจ	91	27.4
- ติดเชื้อบริเวณช่องท้อง	17	5.1
- ติดเชื้อบริเวณทางเดินอาหาร	15	4.5
- ติดเชื้อบริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	34	10.2
- ติดเชื้อบริเวณกระดูก	1	0.3
- ติดเชื้อบริเวณเยื่อหุ้มสมอง	2	0.6
ชนิดของยา carbapenem		
- Ertapenem	28	8.9
- Imipenem	3	1.0
- Meropenem	283	90.1
รูปแบบการรักษา		
- Empirical therapy	127	40.4
- Definitive therapy	136	43.3
- Empirical therapy และ definitive therapy	51	16.2
รักษาด้วยยาชนิดเดียว (monotherapy)	287	91.4

หมายเหตุ: *คำนวณจากสูตร Cockcroft-Gault

4.2 ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem

ผู้ที่ได้รับการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ด้านข้อบ่งใช้เหมาะสม 158 คน คิดเป็นร้อยละ 50.3 โดยแบ่งเป็นความเหมาะสมกรณีรักษาแบบ empirical ร้อยละ 86.5 และแบบ definitive ร้อยละ 27.3 ส่วนด้านขนาดยามีความเหมาะสม ร้อยละ 81.2 แสดงดังตารางที่ 8 – 10

ผู้ที่ได้รับการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem กรณีรักษาแบบ empirical therapy เหมาะสม ส่วนใหญ่มีประวัติได้ยาในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 และ 4 ภายใน 3 เดือนก่อนหน้า คิดเป็นร้อยละ 60.4 แสดงดังตารางที่ 8

ส่วนการรักษากรณี definitive therapy มีความเหมาะสมเพียงร้อยละ 27.3 สาเหตุที่ไม่เหมาะสมส่วนใหญ่ไวต่อยาในกลุ่มอื่นที่ครอบคลุมเชื้อแคบกว่ายาในกลุ่ม carbapenem ที่ได้รับ โดยสาเหตุที่พบบ่อย คือ สั่งใช้ meropenem สำหรับรักษาการติดเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ดีต่อ cephalosporin รุ่นที่ 3 และ 4 แต่ไวต่อ ertapenem 73 คน ร้อยละ 57.5 และร้อยละ 42.5 ไวต่อยา cephalosporin แต่ให้ carbapenem

ตารางที่ 8 ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ด้านข้อบ่งใช้กรณี empirical therapy (N=178)

รูปแบบการรักษา	จำนวน	ร้อยละ
Empirical therapy เหมาะสม	154	86.5
ประวัติได้ยากกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 และ 4 ภายใน 3 เดือน	93	60.4
ประวัติได้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างชนิดฉีด ภายใน 3 เดือน	10	6.5
ประวัตินอนโรงพยาบาลใน 3 เดือน	24	15.6
ภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือได้ยากดภูมิคุ้มกัน	14	9.1
ประวัติติดเชื้อที่ต่อยากกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 และ 4 ภายใน 3 เดือน	5	3.2
ล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยาชนิดอื่นมาก่อน	19	12.3
- Ceftriaxone	13	68.4
- Ceftazidime	5	26.3
- Piperacillin/Tazobactam	1	5.3

ตารางที่ 9 ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ด้านข้อบ่งใช้กรณี definitive therapy (N=187)

รูปแบบการรักษา	จำนวน	ร้อยละ
Definitive therapy เหมาะสม	51	27.3
Enterobacteriaceae ที่ดื้อยา cephalosporin รุ่นที่ 3 และ 4	37	72.6
แบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาในกลุ่มอื่น แต่ไว carbapenem	11	21.6
แบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยา carbapenem แต่ให้ carbapenem เป็นยาเสริม*	3	5.9
Definitive therapy ไม่เหมาะสม	136	72.7
ไวต่อยาในกลุ่มอื่นที่ครอบคลุมเชื้อแคบกว่ายาในกลุ่ม carbapenem ที่ได้รับ#	127	93.4
ติดเชื้อที่ไม่ไวต่อ carbapenem และให้ carbapenem เพียงชนิดเดียว	9	6.6

หมายเหตุ: *ให้ร่วมกับ colistin, #รวมถึงกรณีไว ertapenem และได้รับ meropenem หรือ imipenem

ตารางที่ 10 ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ด้านขนาดยา (N=314)

รูปแบบการรักษา	จำนวน	ร้อยละ
ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ด้านขนาดยา		
ขนาดยาเหมาะสม	255	81.2
ขนาดยาไม่เหมาะสม	59	18.8
- ขนาดสูงกว่าขนาดยาที่แนะนำ*	48	81.4
- ขนาดต่ำกว่าขนาดยาที่แนะนำ*	11	18.6

หมายเหตุ: *Lexicomp, Sanford, คู่มือเภสัชกร : การใช้ยาด้านจุลชีพออย่างเหมาะสม/ สมาคมเภสัชกรกรมโรงพยาบาล

ตัวแปรที่มีความแตกต่างกันในกลุ่มที่ได้ยา carbapenem เหมาะสมและไม่เหมาะสมด้านข้อบ่งใช้ คือ ติดเชื้อบริเวณทางเดินอาหาร ($P=0.031$) การติดเชื้อ Enterobacteriaceae ($P<0.001$) และชนิดของยา carbapenem ที่สั่งใช้ ($P=0.001$) แสดงดังตารางที่ 11

เชื้อ Enterobacteriaceae ที่พบความแตกต่างด้านความเหมาะสมด้านข้อบ่งใช้ ประกอบด้วย *E. coli* ($P<0.001$; OR 0.078) ทั้งที่ไวและดื้อต่อยากลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 และ 4 ($P=0.011$ และ $P < 0.001$ ตามลำดับ) และ *K. pneumoniae* ($P=0.018$; OR 0.232)

ตัวแปรที่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ยาขนาดเหมาะสมและไม่เหมาะสม คือ อายุ โรคไต วายระยะสุดท้าย การทำงานของไตจากค่า creatinine clearance ใส่ท่อช่วยหายใจ และภาวะ septic shock โดยผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาเหมาะสมมีอายุเฉลี่ยน้อยกว่าผู้ที่ได้รับขนาดยาไม่เหมาะสม ($P=0.011$) มีภาวะไตวายระยะสุดท้าย ($P=0.024$) มีภาวะ septic shock ($P<0.001$) และใส่ท่อช่วยหายใจ ($P=0.009$) แสดงดังตารางที่ 12

ตารางที่ 11 ลักษณะพื้นฐานและข้อมูลด้านการติดเชื้อของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม carbapenem ด้านความเหมาะสมของข้อบ่งใช้

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)		P-value
	เหมาะสม (N=158)	ไม่เหมาะสม (N=156)	
เพศหญิง	86 (54.4)	84 (53.8)	1.0
อายุ, เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ปี	66.1 \pm 17.3	66.8 \pm 17.9	0.867
โรคร่วม			
- โรคหัวใจและหลอดเลือด	30 (19.0)	17 (10.9)	0.057
- โรคหลอดเลือดสมอง	9 (5.7)	5 (3.2)	0.413
- โรคความดันโลหิตสูง	101 (63.9)	100 (64.1)	1.000
- โรคไขข้ออักเสบ	55 (34.8)	50 (32.1)	0.634
- โรคเบาหวาน	60 (38.0)	63 (40.4)	0.729
- โรคไตวายระยะสุดท้าย	20 (12.7)	9 (5.8)	0.050
- โรคตับแข็ง	4 (2.5)	6 (3.8)	0.540
- โรคมะเร็งชนิดก้อน	2 (1.3)	1 (0.6)	1.0
- โรคเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน	1 (0.6)	0	1.0
- โรคทางระบบหายใจ	7 (4.4)	12 (7.7)	0.246

ตารางที่ 11 ลักษณะพื้นฐานและข้อมูลด้านการติดเชื้อของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม carbapenem ด้านความเหมาะสมของข้อบ่งใช้ (ต่อ)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)		P-value
	เหมาะสม (N=158)	ไม่เหมาะสม (N=156)	
ค่า creatinine clearance* (mL/min)			0.320
- CrCl > 50	62 (39.5)	74 (47.7)	
- CrCl 31-50	32 (20.4)	24 (15.5)	
- CrCl 16-30	41 (26.1)	42 (27.1)	
- CrCl < 15	22 (14.0)	15 (9.7)	
ใส่ท่อช่วยหายใจ	55 (34.8)	52 (33.3)	0.812
มีภาวะ septic shock	32 (20.3)	29 (18.6)	0.776
หอผู้ป่วย			0.762
- หอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม	10 (6.3)	11 (7.1)	
- หอผู้ป่วยอายุรกรรม	127 (80.4)	126 (80.8)	
- หอผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรม	1 (0.6)	0	
- หอผู้ป่วยศัลยกรรม	20 (12.7)	19 (12.2)	
การติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับชุมชน	136 (86.1)	134 (85.9)	1.0
ชนิดของการติดเชื้อ			
- ติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจ	46 (29.1)	45 (28.8)	1.0
- ติดเชื้อบริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	14 (8.9)	20 (12.8)	0.281
- ติดเชื้อบริเวณกระดูก	0	1 (0.6)	0.497

ตารางที่ 11 ลักษณะพื้นฐานและข้อมูลด้านการติดเชื้อของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenem ด้านความเหมาะสมของข้อบ่งใช้ (ต่อ)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)		P-value
	เหมาะสม (N=158)	ไม่เหมาะสม (N=156)	
- ติดเชื้อบริเวณช่องท้อง	9 (5.7)	8 (5.1)	1.0
- ติดเชื้อบริเวณทางเดินอาหาร	12 (7.6)	3 (1.9)	0.031* (OR 4.19)
- ติดเชื้อบริเวณเยื่อหุ้มสมอง	2 (1.3)	0	0.498
- ติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ ส่วนล่าง	38 (24.1)	50 (32.1)	0.132
- ติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ ส่วนบน	19 (12.0)	27 (17.3)	0.204
- ติดเชื้อในกระแสเลือด	25 (15.8)	13 (8.3)	0.056
เชื้อก่อโรค			
- <i>Enterobacteriaceae</i>	41 (26.1)	113 (72.4)	<0.001* (OR 0.13)
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (5.7)	16 (10.3)	0.149
- <i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (1.9)	8 (5.1)	0.137
ชนิดของยา carbapenem			0.001*
- Ertapenem (N =28)	23 (14.6)	5 (3.2)	
- Imipenem (N=3)	1 (0.6)	2 (1.3)	
- Meropenem (N=283)	134 (84.8)	149 (95.5)	
รักษาด้วยยาชนิดเดียว (monotherapy)	143 (90.5)	144 (92.3)	0.688

หมายเหตุ: *คำนวณจากสูตร Cockcroft-Gault

ตารางที่ 12 ลักษณะพื้นฐานและข้อมูลด้านการติดเชื้อของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenem ด้านความเหมาะสมของขนาดยา

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)		P-value
	เหมาะสม (N=255)	ไม่เหมาะสม (N= 59)	
เพศหญิง	137 (53.7)	33 (55.9)	0.774
อายุ, เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ปี	64.74 \pm 17.87	71.20 \pm 15.29	0.011*
โรคร่วม			
โรคหัวใจและหลอดเลือด	36 (14.1)	11 (18.6)	0.418
โรคหลอดเลือดสมอง	12 (4.7)	2 (3.4)	1.0
โรคความดันโลหิตสูง	162 (63.5)	39 (66.1)	0.765
โรคไขมันผิดปกติ	85 (33.3)	20 (33.9)	1.0
โรคเบาหวาน	101 (39.6)	22 (37.3)	0.769
โรคไตวายระยะสุดท้าย	28 (11.0)	1 (1.7)	0.024*(OR=7.15)
โรคตับแข็ง	7 (2.7)	3 (5.1)	0.405
โรคมะเร็งชนิดก้อน	2 (0.8)	1 (1.7)	0.466
โรคเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน	1 (0.4)	0	1.0
โรคทางระบบหายใจ	14 (5.5)	5 (8.5)	0.370
ใส่ท่อช่วยหายใจ	78 (30.6)	29 (49.2)	0.009* (OR 0.45)
มีภาวะ septic shock	38 (14.9)	23 (39.0)	0.000* (OR 3.65)

ตารางที่ 12 ลักษณะพื้นฐานและข้อมูลด้านการติดเชื้อของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenem ด้านความเหมาะสมของขนาดยา (ต่อ)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)		P-value
	เหมาะสม (N=255)	ไม่เหมาะสม (N= 59)	
ค่า creatinine clearance* (mL/min)			<0.001*
- CrCl > 50	133 (52.6)	3 (5.1)	
- CrCl 31-50	25 (9.9)	31 (52.5)	
- CrCl 16-30	65 (25.7)	18 (30.5)	
- CrCl < 15	30 (11.9)	7 (11.9)	
หอผู้ป่วย			0.526
- หอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม	15 (5.9)	6 (10.2)	
- หอผู้ป่วยอายุรกรรม	209 (82.0)	44 (74.6)	
- หอผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรม	1 (0.4)	0	
- หอผู้ป่วยศัลยกรรม	30 (11.76)	9 (15.3)	
การติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับชุมชน	222 (87.1)	48 (81.4)	0.297
ชนิดของการติดเชื้อ			
- ติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจ	70 (27.5)	21 (35.6)	0.265
- ติดเชื้อบริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	27 (10.6)	7 (11.9)	0.816
- ติดเชื้อบริเวณกระดูก	1 (0.4)	0	1.0
- ติดเชื้อบริเวณช่องท้อง	14 (5.5)	3 (5.1)	1.0
- ติดเชื้อบริเวณทางเดินอาหาร	11 (4.3)	4 (6.8)	0.495

ตารางที่ 12 ลักษณะพื้นฐานและข้อมูลด้านการติดเชื้อของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenem ด้านความเหมาะสมของขนาดยา (ต่อ)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)		P-value
	เหมาะสม (N=255)	ไม่เหมาะสม (N= 59)	
- ติดเชื้อบริเวณเยื่อหุ้มสมอง	1 (50.0)	1 (50.0)	0.341
- ติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ ส่วนล่าง	71 (27.8)	17 (28.8)	0.873
- ติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ ส่วนบน	40 (15.7)	6 (10.2)	0.413
- ติดเชื้อในกระแสเลือด	31 (12.2)	7 (11.9)	1.0
เชื้อก่อโรค			
- <i>Enterobacteriaceae</i>	131 (51.6)	23 (39.0)	0.085
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19 (7.5)	6 (10.2)	0.436
- <i>Acinetobacter baumannii</i>	10 (3.9)	1 (1.7)	0.696
ชนิดของยา carbapenem			0.079
- Ertapenem (N =28)	25 (9.8)	3 (5.1)	
- Imipenem (N=3)	1 (0.4)	2 (3.4)	
- Meropenem (N=283)	229 (89.8)	54 (91.5)	
รักษาด้วยยาชนิดเดียว (monotherapy)	231 (90.6)	56 (94.9)	0.214

หมายเหตุ: *คำนวณจากสูตร Cockcroft-Gault

4.3 ผลลัพธ์ทางการรักษาของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem เหมาะสม

ปริมาณการใช้ยา และผลลัพธ์ทางการรักษา แสดงดังตารางที่ 13 โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenem เสียชีวิตภายใน 14 วัน และ 30 วัน ร้อยละ 17.5 และ 19.7 ตามลำดับ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย คือ 17.75 วัน แสดงดังตารางที่ 13

ตารางที่ 13 ผลลัพธ์ทางการรักษาและปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม carbapenem

	จำนวน (N = 314)	ร้อยละ
ผลลัพธ์ทางการรักษา		
เสียชีวิตภายใน 14 วัน	55	17.5
เสียชีวิตภายใน 30 วัน	62	19.7
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล, เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, วัน	17.8 \pm 19.2	
ปริมาณการใช้ยา		
Day of therapy (DOT), เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, วัน	7.5 \pm 4.4	
Defined daily dose (DDD)	6.4 \pm 4.9	

สำหรับการรักษา empirical treatment กลุ่มที่ได้รับยา carbapenem เหมาะสม เสียชีวิตที่ 14 และ 30 วัน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาไม่เหมาะสม แต่หากเป็นการให้ยาสำหรับ definitive treatment กลุ่มที่ได้ carbapenem เหมาะสม เสียชีวิตที่ 14 และ 30 วัน น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาไม่เหมาะสม ส่วนปริมาณการใช้ยา กลุ่มที่ได้รับ carbapenem เหมาะสมด้านข้อบ่งใช้ยา มีปริมาณการใช้ยาดำกว่ากลุ่มที่ได้ยาไม่เหมาะสม แสดงดังตารางที่ 14 และ 15

ความเหมาะสมของขนาดยาไม่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้านปริมาณการใช้ยา และผลลัพธ์ทางการรักษา แสดงดังตารางที่ 14 และ 15

ตารางที่ 14 ผลลัพธ์ทางการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา carbapenem เหมาะสมและไม่เหมาะสม

	จำนวน (ร้อยละ)		
	เสียชีวิตที่ 14 วัน (N=55)	เสียชีวิตที่ 30 วัน (N=62)	ระยะเวลาการนอน โรงพยาบาล, เฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน, วัน
เหมาะสมด้านข้อบ่งใช้ยา			
เหมาะสม	30 (54.5)	34 (54.8)	15.78 ± 16.61
ไม่เหมาะสม	24 (45.5)	28 (45.2)	19.74 ± 21.45
P-value	0.55	0.48	0.069
Empirical treatment			
เหมาะสม	36 (65.5)	41 (66.1)	16.5 ± 17.34
ไม่เหมาะสม	19 (34.5)	21 (33.9)	19 ± 20.9
P-value	0.008* (OR 2.26)	0.003* (OR 2.4)	0.72
Definitive treatment			
เหมาะสม	2 (3.6)	3 (4.8)	18.5 ± 15.2
ไม่เหมาะสม	53 (96.4)	59 (95.2)	17.6 ± 19.9
P-value	0.004* (0.16)	0.006* (OR 0.21)	0.26
เหมาะสมด้านขนาดยา			
เหมาะสม	40 (72.7)	45 (72.6)	18.2 ± 15.7
ไม่เหมาะสม	15 (27.3)	17 (27.4)	15.7 ± 12.1
P-value	0.088	0.068	0.37

ตารางที่ 15 ปริมาณการใช้ยาระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา carbapenem เหมาะสมและไม่เหมาะสม

	เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	
	DDD	DOT
เหมาะสมด้านบ่งชี้ยา		
เหมาะสม	5.6 \pm 4.8	6.6 \pm 3.9
ไม่เหมาะสม	7.1 \pm 4.8	8.4 \pm 4.7
P-value	0.008*	<0.001*
Empirical treatment		
เหมาะสม	5.8 \pm 4.6	7.2 \pm 4.5
ไม่เหมาะสม	6.9 \pm 5.0	7.8 \pm 4.4
P-value	0.039*	0.193
Definitive treatment		
เหมาะสม	6.8 \pm 5.5	7.7 \pm 3.9
ไม่เหมาะสม	6.3 \pm 4.7	7.5 \pm 4.5
P-value	0.471	0.734
เหมาะสมด้านขนาดยา		
เหมาะสม	6.3 \pm 4.9	7.6 \pm 4.5
ไม่เหมาะสม	6.7 \pm 4.6	7.1 \pm 4.2
P-value	0.571	0.431

บทที่ 5

สรุป และ อภิปรายผลการศึกษา

5.1 สรุปผลการศึกษาวิจัย

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ในผู้ที่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลบางบ่อ ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม พ.ศ.2562 – 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 รวมระยะเวลา 1 ปี โดยมีตัวอย่างที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenem 314 ราย ประกอบด้วยยา meropenem มากที่สุด ร้อยละ 90.13 รองลงมาคือ ertapenem และ imipenem ร้อยละ 8.9 และ ร้อยละ 1.0 ตามลำดับ ผลการวิจัยมีดังนี้

5.1.1 ผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenem ส่วนใหญ่รักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรม และติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับชุมชน โดยตำแหน่งติดเชื้อที่พบการใช้ carbapenem บ่อย คือ การติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ ร้อยละ 40.4 และการติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจ ร้อยละ 27.4

5.1.2 ผู้ป่วยได้รับยา carbapenem สำหรับรักษากรณี empirical และ definitive ในสัดส่วนใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 40.4 และ 43.3 ตามลำดับ มีผู้ที่ได้รับทั้ง empirical และ definitive therapy ร้อยละ 16.2 ส่วนใหญ่ carbapenem ถูกสั่งใช้เป็นยาชนิดเดียว ร้อยละ 91.4

5.1.3 ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem พบว่า การสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem มีความเหมาะสมด้านข้อบ่งใช้ ร้อยละ 50.3 โดยมีความเหมาะสมกรณีรักษาแบบ empirical ร้อยละ 86.5 และแบบ definitive ร้อยละ 27.3 ส่วนด้านขนาดยามีความเหมาะสม ร้อยละ 81.2

5.1.4 สาเหตุส่วนใหญ่ที่การรักษากรณี definitive therapy ไม่เหมาะสม คือ วัตถุประสงค์ของยาที่ครอบคลุมเชื้อแคบกว่ายา carbapenem ที่ได้รับ โดยพบการสั่งใช้ meropenem สำหรับรักษาการติดเชื้อ Enterobacteriaceae ที่คือ cephalosporin รุ่นที่ 3 และ 4 แต่ไวต่อ ertapenem ร้อยละ 57.5 และร้อยละ 42.5 ไวต่อยา cephalosporin แต่ให้ยา carbapenem

5.1.5 ผู้ที่ได้รับยา carbapenem เหมาะสมด้าน empirical treatment เสียชีวิตภายใน 14 วัน และ 30 วัน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาไม่เหมาะสม ผู้ป่วยที่ได้รับยา carbapenem เหมาะสมด้าน definitive treatment เสียชีวิตภายใน 14 วัน และ 30 วัน น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาไม่เหมาะสม ไม่มีความแตกต่างทางสถิติด้านการเสียชีวิตระหว่างกลุ่มที่ได้ขนาดยาเหมาะสมและไม่เหมาะสม

5.1.6 ไม่มีความแตกต่างทางสถิติด้านระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ระหว่างกลุ่มที่ได้ยาเหมาะสมและไม่เหมาะสมด้านข้อบ่งใช้ยา และขนาดยา

5.1.7 ผลการศึกษาด้านปริมาณการใช้ยา พบว่า DOT และ DDD ในกลุ่มที่ใช้ยาเหมาะสมด้านข้อบ่งใช้ มีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ยาไม่เหมาะสม

5.2 อภิปรายผลการศึกษาวิจัย

จากการศึกษาพบว่า ยา carbapenem ถูกสั่งใช้ด้วยความเหมาะสมด้านการรักษา แบบ empirical ร้อยละ 86.5 และ definitive ร้อยละ 27.3 ส่วนด้านขนาดยาที่มีความเหมาะสม ร้อยละ 81.2 ซึ่งจะเห็นว่าการรักษากรณี empirical treatment ส่วนใหญ่มีความเหมาะสม เนื่องจากกรณีการรักษาแบบไม่ทราบผลเพาะเชื้อ การสั่งใช้ยา carbapenem จะถูกสั่งใช้ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่คือยา carbapenem รุ่นที่ 3 และ 4 หรือเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBL และ cephalosporinase ซึ่งจากการศึกษานี้ เห็นได้ว่าแพทย์มักประเมินปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อต่อยา ก่อนการใช้ยา carbapenem

การรักษาแบบ definitive therapy ใช้ยาไม่เหมาะสมร้อยละ 72.7 โดยสาเหตุส่วนใหญ่ คือ การที่เชื้อไวต่อยากลุ่มอื่นที่ครอบคลุมเชื้อแคบกว่ายากลุ่ม carbapenem ที่ได้รับ เมื่อผลเพาะเชื้อออกไม่มีการ de-escalation therapy ซึ่งเป็นหนึ่งในกลยุทธ์การควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพส่งเหตุผลผลกระทบของการไม่ de-escalation therapy คือ การเพิ่มขึ้นของการติดเชื้อดื้อยา การท้อเสียที่สัมพันธ์กับการใช้ยาต้านจุลชีพจากการติดเชื้อ และอุบัติการณ์การเกิด *C. difficile* associated diarrhea (CDAD) ดังการศึกษาของ Kaung Yuan Lew และคณะ (2015) ที่พบว่ากลุ่มที่ทำ de-escalation therapy มีเชื้อดื้อยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 2 แต่กลุ่มไม่ de-escalation therapy พบการดื้อยาเพิ่มขึ้น ร้อยละ 7.3 และอัตราการเกิดอาการท้อเสียที่สัมพันธ์กับการใช้ยาต้านจุลชีพ พบในกลุ่ม de-escalation therapy ร้อยละ 4.4 แต่หากไม่ de-escalation therapy พบร้อยละ 12.5 นอกจากนี้ยังพบอุบัติการณ์ในการเกิด CDAD เพียงร้อยละ 1.0 ในกลุ่ม de-escalation therapy แต่หากไม่ de-escalation therapy พบร้อยละ 4.2 (40)

การที่เชื้อไวต่อยากลุ่มอื่นที่ครอบคลุมเชื้อแคบกว่ายากลุ่ม carbapenem ที่ได้รับ ประกอบด้วยเชื้อไวกลุ่ม cephalosporin แต่ยังให้ยากลุ่ม carbapenem และเชื้อไวต่อ ertapenem แต่ให้การรักษาด้วย meropenem ซึ่งครอบคลุมเชื้อกว้างกว่า ertapenem เมื่อเปรียบเทียบยา ertapenem และ meropenem ด้านราคาพบว่า meropenem ที่ใช้ในโรงพยาบาลมีราคาสูงกว่ายา ertapenem เนื่องจากยา ertapenem ที่ใช้ในโรงพยาบาลเป็นยาต้นแบบ ด้วยสาเหตุนี้จึงไม่มีการปรับจาก meropenem เป็น ertapenem เมื่อทราบผลความไวของเชื้อ

การศึกษาวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาแบบ de-escalation therapy ของยา carbapenem group 1 (ertapenem) และ group 2 (imipenem, meropenem, doripenem, biapenem) ของ Pinyo Rattanaumpawan และ คณะ (2017) ที่กล่าวว่า การใช้ ertapenem แบบ de-escalation therapy ในการรักษาการติดเชื้อ ESBL-producing Enterobacteriaceae พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ ertapenem มีความปลอดภัย และ อัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วัน รวมถึงมีระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ carbapenem group 2 (41)

การศึกษาวิจัยนี้ไม่พบว่าการใช้ยาเหมาะสมด้านข้อบ่งใช้และขนาดยาส่งผลต่อการเสียชีวิตที่ 14 และ 30 วัน และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Youn Jeong Kim และคณะ (2012) ที่กล่าวว่า ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อและได้รับยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมจะมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 14 ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านจุลชีพไม่เหมาะสม ร้อยละ 13.8 และ 59.5 ตามลำดับ (42) หากแยกรูปแบบการรักษาจะพบว่าการรักษาแบบ empirical treatment มีการเสียชีวิตที่มากกว่ากลุ่มใช้ยาไม่เหมาะสม ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา carbapenem เหมาะสม มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่ดื้อยาทั้ง Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* ซึ่งผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยาจะมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อดื้อยา ดังการศึกษาของ Marya D. Zilberberg และคณะ (2017) ที่กล่าวว่า การรักษาแบบ empirical treatment ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ดื้อยา Enterobacteriaceae ส่งผลให้มีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นร้อยละ 12 ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลมากกว่า 5.2 วัน และ ค่าใช้จ่ายสำหรับการรักษาพยาบาลเพิ่มสูงขึ้น (43) ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ได้ยากลับ carbapenem เหมาะสมและไม่เหมาะสม ส่วนใหญ่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้น ผู้ที่ได้รับยาไม่เหมาะสมด้าน empirical ติดเชื้อบริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนมากกว่า จึงอาจเป็นไปได้ที่กลุ่มที่ได้ยาไม่เหมาะสมเสียชีวิตน้อยกว่าเนื่องจากติดเชื้อไม่รุนแรง

การใช้ยาเหมาะสมสำหรับการรักษาแบบ definitive treatment มีอัตราการเสียชีวิตที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ยาไม่เหมาะสม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา Svetlana Sadyrbaeva-Dolgova และคณะ (2019) ที่พบว่าสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน (44)

การใช้ยาเหมาะสมไม่ส่งผลต่อระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีโรคหรือสภาวะอื่นที่ส่งผลต่อระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล สอดคล้องกับการศึกษาของ Kaung Yuan Lew และคณะ (2015) ที่พบว่า กลุ่มใช้ยาเหมาะสมไม่ส่งผลต่อระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล แต่ระยะเวลาในการใช้ยา carbapenem จะสั้นกว่ากลุ่มที่ใช้ยาไม่เหมาะสม (40) ปริมาณการใช้ยาในกลุ่มที่ใช้ยาเหมาะสมด้านข้อบ่งใช้น้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ยาไม่เหมาะสม ดังการศึกษาของ Mohammad Sistanizad และคณะ (2013) ที่พบว่าหลังจากมีการจำกัดการใช้ยา DDD ต่อ 100 วันนอนของยา carbapenem ลดลง (45)

ส่วนใหญ่การสั่งใช้ยามีความเหมาะสมด้านขนาดยา เนื่องจากการมีเภสัชกรประจำหอผู้ป่วย สามารถปรับขนาดยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย รวมทั้งการมีแหล่งข้อมูลที่เข้าถึงขนาดยาได้ง่าย แต่มีผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาที่ไม่เหมาะสม ซึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่อการได้รับขนาดยาไม่เหมาะสมหรือตามข้อมูลที่กำหนด คือ การทำงานของไตของผู้ป่วย ซึ่งอาจมีการใช้สูตรที่แตกต่างกันคำนวณการทำงานของไต น้ำหนักของผู้ป่วย สภาวะสัญญาณชีพของผู้ป่วย ทำให้การกำหนดขนาดยามีความแตกต่างกัน ความเหมาะสมด้านขนาดการใช้ยาไม่ได้ส่งผลต่อผลลัพธ์ทางการรักษา และปริมาณการใช้ยา อาจเป็นไปได้ว่ากลุ่มตัวอย่างมีผู้ป่วยวิกฤตจำนวนน้อย

ผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock และมีการใส่ท่อช่วยหายใจ ได้รับยาในขนาดที่ไม่เหมาะสม เนื่องจากภาวะ septic shock ผู้ป่วยต้องได้รับสารน้ำจำนวนมาก และยากระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือด ทำให้หากได้ยาในขนาดปกติ ระดับยาด้านจุลชีพจะไม่เพียงพอต่อการรักษา จึงไม่สามารถนำมาประเมินร่วมกับผู้ป่วยทั่วไปได้จึงควรประเมินแยกจากผู้ป่วยทั่วไป และถือเป็นข้อจำกัดของการศึกษานี้

5.3 ข้อจำกัดของการศึกษาวิจัย

เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน ซึ่งข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วนในด้านอาการของผู้ป่วย ห้องปฏิบัติการที่เก็บสิ่งส่งตรวจไม่สามารถบอกคุณภาพของสิ่งส่งตรวจได้ ส่งผลต่อการประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา ทั้งข้อบ่งใช้ยา ขนาดยา รวมถึงระยะเวลาการรักษา

5.4 ข้อเสนอแนะของการศึกษาวิจัย

5.4.1 ควรทำการศึกษาแบบ prospective study เพื่อประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา

5.4.2 ควรดำเนินการควบคุมการใช้ยาด้านจุลชีพอย่างเหมาะสม หรือมีมาตรการเพื่อสนับสนุนการสั่งใช้ยาที่มีความเหมาะสมเพิ่มขึ้น

บรรณานุกรม

1. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(Supplement_7):S521-S8.
2. Chamieh A, El-Hajj G, Zmerli O, Afif C, Azar E. Carbapenem resistant organisms: A 9-year surveillance and trends at Saint George University Medical Center. *Journal of infection and public health*. 2019.
3. NARST. ANTIMICROBIAL RESISTANCE THAILAND2019 2019 [cited 2020 5 MAY]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2019-06M.pdf>.
4. Chotiprasitsakul D, Srichatrapimuk S, Kirdlarp S, Pyden AD, Santanirand P. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a 5-year experience at a tertiary care hospital. *Infection and drug resistance*. 2019;12:461-8.
5. Balkhair A, Al-Muharrmi Z, Al'Adawi B, Al Busaidi I, Taher HB, Al-Siyabi T, et al. Prevalence and 30-day all-cause mortality of carbapenem-and colistin-resistant bacteraemia caused by *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae*: Description of a decade-long trend. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2019;85:10-5.
6. Falagas M, Tansarli G, Karageorgopoulos D, Vardakas K. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Emerging infectious diseases*. 2014;20:1170-5.
7. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. 2019.
8. กระทรวงเกษตรและสหกรณ์ ก. แผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2560-2564 Thailand2014 [cited 2020 11 May]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/documentation/AMR%20strategy%202560-2564.pdf>.
9. Elshamy AA, Aboshanab KM. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future Science OA*. 2020;6(3):FSO438.

10. Ogutlu A, Guclu E, Karabay O, Utku AC, Tuna N, Yahyaoglu M. Effects of Carbapenem consumption on the prevalence of Acinetobacter infection in intensive care unit patients. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2014;13:7.
11. Richter SE, Miller L, Needleman J, Uslan DZ, Bell D, Watson K, et al. Risk Factors for Development of Carbapenem Resistance Among Gram-Negative Rods. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019;6(3).
12. Wanla W, Katip W, Supakul S, Apiwatnakorn P, Khamsarn S. Effects of an antimicrobial restriction system on appropriate carbapenem use in a hospital without infectious diseases consultation. *International journal of general medicine*. 2017;10:443-9.
13. Svetlana Sadyrbaeva-Dolgova PA-P, Alberto Jimenez-Morales, Manuela Expósito-Ruiz, Miguel Ángel Calleja-Hernández, Carmen Hidalgo-Tenorio. Pharmacist recommendations for carbapenem de-escalation in urinary tract infection within an antimicrobial stewardship program. *Journal of infection and public health*. 2020;3(4):558-63.
14. Tristan T. Timbrook P, MBA, BCPS, corresponding author John M. Hurst, PharmD, BCPS, and John A. Bosso, PharmD. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Antimicrobial Utilization, Bacterial Susceptibilities, and Financial Expenditures at an Academic Medical Center. *Hospital pharmacy*. 2016;51:703-11.
15. รัตนาอัมพวัลย์ ภ. การส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในโรงพยาบาล. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์ศิริราช สังกัดงานวิชาการทสำนักงานคณบดี คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล; 2018.
16. Tankeshwar A. Enterobacteriaceae Family: Common Characteristics 2013 [cited 2020 11 May]. Available from: <https://microbeonline.com/seven-common-characteristics-family-enterobacteriaceae/>.
17. วิชาญ จ. พัฒนาการของยาปฏิชีวนะกลุ่มเซฟาโลสปอริน 2016 [cited 2020 11 May]. Available from: <https://pharmacy.hcu.ac.th/upload/files/CPE HCU/2559/Development of Cephalosporins.pdf>.
18. methodology Wccfds. [cited 2020 30 Nov]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01DH.

19. AJBrink CF, D C Grolman, D Muckart, J Pretorius, G A Richards, M Senekal, W Sieling. Appropriate Use of the Carbapenems 2004 [cited 2020 24 August]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/8161599_Appropriate_use_of_the_carbapenems#read.
20. Andre Kalil M, MPH. Septic Shock 2019 [cited 2020 11 May]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/168402-overview>.
21. Laurence L. Brunton P. Goodman & Gilman's. 12 ed: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011. 2108 p.
22. Wenling Qin MPaSB. β -Lactam Antibiotics Renaissance. Antibiotics. 2014.
23. JOHN E. BENNETT M, MACP, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. MANDELL, DOUGLAS, AND BENNETT'S Principles and Practice of INFECTIOUS DISEASES. 8 ed: SMTEBOOKS; 2015. 4908 p.
24. J.S. Bradley JG, H. Lode, K.V.I. Rolston, S.E. Wilson, J.P. Quinn. Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. International Journal of Antimicrobial Agents. 1999.
25. Bonomo DLPaRA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS. 2005.
26. April Barbour FS, Hartmut Derendorf. Class-dependent relevance of tissue distribution in the interpretation of anti-infective pharmacokinetic/pharmacodynamic indices. International Journal of Antimicrobial Agents. 2010;35(5):431-8.
27. Tiphaine M. Goulenok KMaMM. Role and Impact of Carbapenem in Nosocomial Infections. Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery. 2011.
28. Sanford G. Duration of therapy, Antimicrobial [cited 2020 18 May]. Available from: <https://www.sanfordguide.com/>.
29. carbapenem [Internet]. 2016. Available from: <http://online.lexi.com>.
30. Carbapenem [Internet]. In Micromedex (Columbia Basin College Library ed.). 2015. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/>.
31. สันติมาลีวรกุล ว. คู่มือเภสัชกร : การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2013.

32. Pattarachai Kiratisin RAK, David P Nicolau. Pharmacodynamic profiling of doripenem, imipenem and meropenem against prevalent Gram-negative organisms in the Asia-Pacific region. *Int J Antimicrob Agents*. 2013.
33. Xiaoli Zhang BG, Yaning Mei, Yi Wen , Wenyong Xia Increasing resistance rate to carbapenem among blood culture isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in a university-affiliated hospital in China, 2004-2011. *J Antibiot (Tokyo)*. 2015.
34. วิศาลสวัสดิ์ จ. การดื้อยาของกลุ่ม carbapenem ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดที่ต่อยาต้านจุลชีพหลายขนานในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา. *เวชสารโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา*. 2008;32.
35. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *current opinion in infectious disease*. 2019.
36. ASHP Statement on the Pharmacist's Role in Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention and Control. *Medication Therapy and Patient Care: Specific Practice Areas–Statements*. 2010;67(7).
37. Anucha Apisarntharak SD, Thana Khawcharoenporn, Julajak Limsrivilai, Boonyasit Warachan, Thomas C Bailey, Victoria J Fraser, . Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clinical Infectious Diseases*. 2006.
38. Morakot Ananwattanakit SU, Teerapong Tantawichien, Chankit Puttilerpong, Thitima Pengsuparp. Effects of Pharmacist Participation in an Antimicrobial Stewardship Program on Appropriate Antibiotic Use. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal*. 2014;10.
39. Vorawan Phaliphot KC, Chidchanok Ruengorn and Aroonrut Luksiri. Effects of Antibiotic Restriction Program in Critical Care Surgery Patients at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal*. 2015;10.
40. Kaung Yuan Lew TMN, Michelle Tan, Sock Hoon Tan, Ee Ling Lew, Li Min Ling, Brenda Ang, David Lye, Christine B. Teng. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(4):1219-25.

41. Pinyo Rattanaumpawan PW, Anupop Jitmuang, Pattarachai Kiratisin, Thamlikitkul aV. Efficacy and safety of de-escalation therapy to ertapenem for treatment of infections caused by extended-spectrum- β -lactamaseproducing Enterobacteriaceae: an openlabel randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases*. 2017.
42. Youn Jeong Kim SIK, Kyung-Wook Hong. Risk Factors for Mortality in Patients with Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: Impact of Appropriate Antimicrobial Therapy. *Journal of Korean medical science*. 2012.
43. Zilberberg MD, Nathanson, B.H., Sulham, K. et al. Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC Infectious Diseases*. 2017.
44. Svetlana Sadyrbaeva-Dolgova PA-P, Juan Pasquau Liaño, Manuela Expósito-Ruiz, Miguel ÁngelCalleja Hernández, Carmen Hidalgo-Tenorio. Clinical outcomes of carbapenem de-escalation regardless of microbiological results: A propensity score analysis. 2019;85:80-7.
45. Mohammad Sistanizad MK, Mohammad Miri, Reza Goharani, Mehrdad Solouki, Ladan Ayazkhoo, Masoumeh Foroumand, Majid Mokhtari. Carbapenem Restriction and its Effect on Bacterial Resistance in an Intensive Care unit of a Teaching Hospital. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2013.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลผู้ป่วย

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล

Code number :

เพศ ชาย หญิง อายุ.....ปี น้ำหนัก.....กกALL: ไม่แพ้ยา แพ้ยา

โรคประจำตัว heart disease dyslipidemia hypertension diabetes
 stroke CKD stage(based line Scr, CrCl)
 cirrhosis CP epilepsy asthma COPD
 hematologic malignancy solid cancer SLE

Admission date วันที่ติดเชื้อ

Discharge date

หอผู้ป่วย หน้าอายุรกรรม อายุรกรรม หน้าศัลยกรรม
 ศัลยกรรม

Diagnosis pneumonia skin and soft tissue infection
 osteomyelitis septic arthritis
 gastrointestinal infection intra abdominal infection
 catheter related bloodstream infection
 meningitis (เฉพาะ meropenem ที่มีข้อบ่งใช้สำหรับ meningitis)
 urinary tract infection septicemia
 Upper UTI
 Lower UTI

Severity: septic shock ET-tube

Community infection Nosocomial infection

ยาในกลุ่ม carbapenem ที่ได้รับ

Imipenem(...../...../..... -/...../.....)

Meropenem(...../...../..... -/...../.....)

Ertapenem(...../...../..... -/...../.....)

monotherapy combination therapy

..... (...../...../..... -/...../.....)

..... (...../...../..... -/...../.....)

Empirical therapy

เหมาะสม

มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ได้แก่ Cefotaxime, Ceftriaxone, Cefoperazone, Ceftazidime, Cefdinir และ Cefixime, Cefpodoxime proxetil, Ceftibuten, Cefditoren pivoxil และรุ่นที่ 4 ได้แก่ Cefepime ภายใน 90 วัน

มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างชนิดฉีดภายใน 90 วัน

มีประวัตินอนในโรงพยาบาลภายใน 90 วัน

ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

มีประวัติติดเชื้อแบคทีเรียที่เรียกว่าสแตฟิโลค็อกคัส Amp C betalactamase หรือเชื้อที่ต่อยาในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3, 4 ภายใน 90 วัน เช่น Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp., Proteus spp.

ล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกหลัก(...../...../..... -/...../.....)

ไม่เหมาะสม

Definitive therapy

Specimen blood sputum/ tracheal suction urine CSF
 synovial fluid bone peritoneal fluid pus

Pathogen E. coli K. pneumoniae P. aeruginosa
 A. baumannii

S	I	R

เหมาะสม

Enterobacteriaceae ที่ดื้อยา cephalosporin รุ่น 3, 4

แบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยากลุ่มอื่น แต่ไว carbapenems

ไม่เหมาะสม

ไวต่อยากลุ่มอื่นที่ครอบคลุมเชื้อแคบกว่ายาในกลุ่ม carbapenems

เชื้อไมไวต่อ carbapenems

ขนาดการใช้ยา Scr CrCl AKI

ขนาดยากรัม IV drip ชั่วโมง ทุก ชั่วโมง

เหมาะสม Sanford Micromedex Lexicomp

คู่มือเภสัชกร : การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม/ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ไม่เหมาะสม เนื่องจาก ขนาดต่ำกว่าขนาดยาที่แนะนำ

ขนาดสูงกว่าขนาดยาที่แนะนำ

ไม่ให้ยาขนาดโถมกรณีการบริหารยาด้วยวิธี prolonged infusion

ระยะเวลาการให้ยา วัน

เหมาะสม ตามตารางที่ 4

อื่น ๆ

ไม่เหมาะสม ระยะเวลาการใช้นานโดยไม่มีควมจำเป็น

อื่น ๆ

ไม่ทราบ เนื่องจากย้ายไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่น หรือ ปฏิเสธการรักษา

Outcome Dead

การเสียชีวิตภายใน 14 วัน หลังจากติดเชื้อที่ต้องรักษาด้วยยากุ่มคาร์บาพีเนม

การเสียชีวิตภายใน 30 วัน หลังจากติดเชื้อที่ต้องรักษาด้วยยากุ่มคาร์บาพีเนม

วันที่ออกจากโรงพยาบาล

ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล วัน

ตารางที่ 1 ขนาดยา meropenem

แหล่งอ้างอิง	ข้อบ่งใช้	CrCl > 50	CrCl >25 – 50	Cr 10 - ≤ 25	CrCl < 10	IHD, CAPD
Sanford	Usual dose	1 g q 8 h	1 g q 12 h	500 mg q 12 h	500 mg q 24 h	500 mg q 24 h after dialysis
	Prolonged infusion, meningitis (over 3 h)	2 g q 8 h	CrCl 30 – 49: 1 g q 8 h CrCl 10 – 29: 1 g q 12 h			
Lexicomp, Micromedex	Fully susceptible organisms (intermittent infusion or extended infusion)	1 g q 8 h	1 g q 12 h	500 mg q 12 h	500 mg q 24 h	500 mg q 24 h after dialysis
	Less susceptible organisms, severe infection, meningitis (intermittent infusion or extended infusion)	2 g q 8 h	2 g q 12 h	1 g q 12 h	1 g q 24 h	1 g q 24 h after dialysis

คู่มือเภสัชกร : การใช้ยาต้าน จุลชีพอย่าง เหมาะสม/ สมาคมเภสัช กรรม โรงพยาบาล		1 g q 8 h	500 mg q 8 h 500 mg q 12 h 1 g q 8 h 1 g q 12 h	500 mg q 24 h 1 g q 24 h	500 mg q 24 h 1 g q 24 h after dialysis
-----------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------	----------------------------------------------------------	--------------------------------	-----------------------------------------------------

ตารางที่ 2 ขนาดยา imipenem

แหล่งอ้างอิง	ข้อบ่งใช้	CrCl \geq 90	CrCl 60 – < 90	Cr 30 - <60	CrCl 15 - < 30	IHD	CAPD
Sanford, Micromedex, Lexicomp	Usual dose	500 mg q 6 h	400 mg q 6 h	300 mg q 6 h	200 mg q 6 h	200 mg q 6 h after dialysis	125 – 250 mg q 12 h
		1 g q 8 h	500 mg q 6 h	500 mg q 8 h	500 mg q 12 h	500 mg q 12 h after dialysis	
	Intermediate susceptibility	1 g q 6 h	750 mg q 8 h	500 mg q 6 h	500 mg q 12 h	500 mg q 12 h after dialysis	

คู่มือเภสัชกร : การใช้ยาต้านจุล ชีพอ่าง เหมาะสม/ สมาคมเภสัช กรรม โรงพยาบาล		500 mg q 6 h	CrCl > 50: 500 mg q 6 h CrCl 10 – 50: 250 mg q 6 h CrCl < 10: 250 mg q 12 h	250 mg q 12 h after dialysis	250 mg q 12 h
----------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------	---------------------

ตารางที่ 3 ขนาดยา ertapenem

แหล่งอ้างอิง	CrCl >30	CrCl ≤ 30	IHD	CAPD
Sanford, Micromedex, Lexicomp, คู่มือเภสัช กร : การใช้ยาต้านจุล ชีพอ่างเหมาะสม/ สมาคมเภสัชกรรม โรงพยาบาล	1 g q 24 h	500 mg q 24 h	- 500 mg q 24 h (supplement dose 150 mg after dialysis when the daily dose is given within 6 hours prior to HD) - 1 g 3 times/week after dialysis	500 mg q 24 h

ตารางที่ 4 ระยะเวลาการให้ยา

Infectious disease	ระยะเวลา
Community acquired pneumonia	อย่างน้อย 5 วัน
Nosocomial pneumonia	อย่างน้อย 8 วัน
Pyelonephritis	10 – 14 วัน
Cystitis	5 - 7 วัน
cellulitis	5 วัน
Intraabdominal infection (source control)	4 - 7 วัน
Osteomyelitis	6 – 8 สัปดาห์
Septic arthritis	14 – 28 วัน
Bacteremia (ไม่รวม infective endocarditis)	อย่างน้อย 10 - 14 วัน
Meningitis จากเชื้อแกรมลบรูปแท่ง	21 วัน

ภาคผนวก ข

เอกสารรับรองจริยธรรมมหาวิทยาลัย

เอกสารรับรองจริยธรรมมหาวิทยาลัย



บันทึกข้อความ

ส่วนงาน สำนักงานอธิการบดี กองบริหารการวิจัยและนวัตกรรม งานมาตรฐานและจริยธรรมในงานวิจัย โทร. ๒๒๒๐

ที่ ฮว ๘๑๐๐/-

วันที่ ๑ เดือน ธันวาคม พ.ศ. ๒๕๖๓

เรื่อง ขอลงเอกสารรับรองผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา

เรียน คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์

ตามที่นักวิจัยในสำนักงานของท่าน ได้อื่นเอกสารรับรองเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา ชุดที่ ๑ (กลุ่มคลินิก/ วิทยาศาสตร์สุขภาพ/ วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี) รหัสโครงการวิจัย HS 04B/2563 โครงการวิจัย เรื่อง การประเมินความเหมาะสมของการตั้งไขว่ยาคุมกำเนิดใน ณ โรงพยาบาลบางบ่อ โดยมี อาจารย์จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็นหัวหน้าโครงการวิจัย นั้น

บัดนี้ โครงการวิจัยดังกล่าว ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา ชุดที่ ๑ (กลุ่มคลินิก/ วิทยาศาสตร์สุขภาพ/ วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี) เป็นที่เรียบร้อยแล้ว กองบริหารการวิจัยและนวัตกรรม ในฐานะผู้ประสานงาน จึงขอส่งเอกสารรับรองผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา จำนวน ๑ ฉบับ (หมายเลขใบรับรองที่ ๐๖๙/๒๕๖๓) เพื่อแจ้งนักวิจัยที่มีรายชื่อข้างต้น นำไปใช้ในการเก็บข้อมูลจากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยต่อไป

จึงเรียนมาเพื่อโปรดแจ้งให้นักวิจัยทราบ จะขอบคุณยิ่ง

รองศาสตราจารย์วิฑูรี แจ่มเอียด

(รองศาสตราจารย์วิฑูรี แจ่มเอียด)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ชุดที่ ๑ กลุ่มคลินิก/วิทยาศาสตร์สุขภาพ/วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี



เอกสารรับรองจริยธรรมมหาวิทยาลัย

สำเนา



เอกสารรับรองผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา ได้พิจารณาโครงการวิจัย

รหัสโครงการวิจัย : H5048/2563

โครงการวิจัยเรื่อง : การประเมินความเหมาะสมของการสั่งจ่ายกลุ่มคาร์บิเนม ณ โรงพยาบาลบางบัว

หัวหน้าโครงการวิจัย : นางสาวจุกุจน์ เหมพรมไพเราะ

หน่วยงานที่สังกัด : คณะเภสัชศาสตร์

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา ได้พิจารณาแล้วเห็นว่า โครงการวิจัยดังกล่าวเป็นไปตามหลักการของจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โดยที่ผู้วิจัยเคารพสิทธิและศักดิ์ศรีในความเป็นมนุษย์ไม่มีการล่วงละเมิดสิทธิ สวัสดิภาพ และไม่ก่อให้เกิดภัยอันตรายแก่ตัวอย่างการวิจัยและผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

จึงเห็นสมควรให้ดำเนินการวิจัยในขอบข่ายของโครงการวิจัยที่เสนอได้ (ดูตามเอกสารตรวจสอบ)

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| ๑. แบบเสนอเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ | ฉบับที่ ๒ วันที่ ๓ เดือน พฤศจิกายน พ.ศ. ๒๕๖๓ |
| ๒. เอกสารโครงการวิจัยฉบับภาษาไทย | ฉบับที่ ๑ วันที่ ๒๓ เดือน กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๓ |
| ๓. เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย | ฉบับที่ ๑ วันที่ ๒๓ เดือน กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๓ |
| ๔. เอกสารแสดงความยินยอมของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย | ฉบับที่ ๑ วันที่ ๒๓ เดือน กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๓ |
| ๕. เอกสารแสดงรายละเอียดเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยซึ่งผ่านการพิจารณาจากผู้ทรงคุณวุฒิแล้ว หรือชุดที่ใช้เก็บข้อมูลจริงจากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย | ฉบับที่ ๑ วันที่ ๒๓ เดือน กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๓ |
| ๖. เอกสารอื่น ๆ (ถ้ามี) | ฉบับที่ ____ วันที่ ____ เดือน ____ พ.ศ. ____ |

วันที่รับรอง : วันที่ ๘ เดือน พฤศจิกายน พ.ศ. ๒๕๖๓

วันที่หมดอายุ : วันที่ ๘ เดือน พฤศจิกายน พ.ศ. ๒๕๖๔

ธนาฉม รองศาสตราจารย์วิทิต แฉงเยี่ยม
(รองศาสตราจารย์วิทิต แฉงเยี่ยม)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา
ชุดที่ ๑ กลุ่มคณบดี/วิทยาศาสตร์สุขภาพ/วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี



ภาคผนวก ค
แบบฟอร์มรายงานการเงิน

รายงานสรุปการเงิน
โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา
ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2563 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ การประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ณ โรงพยาบาลบางบ่อ

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน ภาญ. อ. ดร. จาณพัจน์ เหมพรรณไพเราะ

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2563 ถึงวันที่ 20 มีนาคม พ.ศ. 2564

ระยะเวลาดำเนินการ 1 ปี 0 เดือน ตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2563

รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ 6,000 บาท เมื่อ 1 กุมภาพันธ์ 2564

รายจ่าย

รายการ	งบประมาณที่ตั้งไว้	งบประมาณที่ใช้จริง	จำนวนเงินคงเหลือ/เกิน
1. ค่าตอบแทน	-	-	-
2. ค่าจ้าง	1,000 บาท	500 บาท	500 บาท
3. ค่าวัสดุ	2,000 บาท	1,900 บาท	100 บาท
4. ค่าใช้สอย	3,000 บาท	3,000 บาท	0 บาท
5. ค่าครุภัณฑ์	-	-	-
6. ค่าใช้จ่ายอื่น ๆ (โปรดระบุเป็นข้อย่อย)	-	-	-
รวม	6,000 บาท	5,400 บาท	เหลือ 600 บาท

(.....)

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

ภาคผนวก ง

ผลการตรวจสอบอักษรวิสุทธิ

เอกสารการตรวจสอบการคัดลอกของจุลินิพนธ์โดยใช้โปรแกรมอักขราวิสุทธิ์ในการตรวจสอบ

Plagiarism Checking Report

Created on Apr 1, 2021 at 07:21 AM

[Print Report](#)

Submission Information

ID	SUBMISSION DATE	SUBMITTED BY	ORGANIZATION	FILENAME	STATUS	SIMILARITY INDEX
2013923	Apr 1, 2021 at 07:21 AM	59210213@go.buu.ac.th	มหาวิทยาลัยบูรพา	โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์.docx	Completed	0.00 %