



ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาต้านจุลชีพ ในสถาบันประสาทวิทยา

เสริมสุข ละอองสุวรรณ*, กรรณิการ์ แจ่มศักดิ์, ธนวดี ช.สรพงษ์, วชิทธิพงษ์ แก้วบุตรา, วศิน เหล่าสืบสกุลไทย

ฝ่ายเภสัชกรรม สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร

* ติดต่อผู้พิมพ์: sermsook201@hotmail.com

บทคัดย่อ

สถาบันประสาทวิทยาเป็นสถานพยาบาลระดับตติยภูมิ มีปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในกลุ่ม carbapenems (CBP) เพิ่มขึ้น งานวิจัยนี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาแนวโน้มปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในหน่วยของ DDD/1,000 ผู้ป่วยใน-วัน และหาความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการดื้อต่อยา imipenem และ meropenem ของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp. ทั้งชนิด multidrug resistance:MDR และ non-MDR กับ DDD/1,000 ผู้ป่วยใน-วัน โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังการใช้ยาต้านจุลชีพในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการนอนพักรักษาตัวในสถาบันประสาทวิทยา 2 ช่วง คือ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2550 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2551 และ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2554 – ธันวาคม พ.ศ. 2559 รวมระยะเวลา 8 ปี และข้อมูลการรายงานความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อในสถาบันประสาทวิทยา (antibiogram) ผลการศึกษาพบว่า แนวโน้มปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพโดยรวมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในยาต้านจุลชีพจำนวน 3 กลุ่มคือ 1. กลุ่ม extended spectrum cephalosporins (ESC) 2. กลุ่ม carbapenems (CBP) และ 3. กลุ่ม fluoroquinolones (FQ) และพบความสัมพันธ์ของร้อยละการดื้อต่อยา meropenem ของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* (MDR) ต่อปริมาณการใช้ meropenem ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 และพบความสัมพันธ์ของร้อยละการดื้อต่อยา meropenem ของเชื้อ *Acinetobacter lowffii* (non-MDR) และ *Acinetobacter baumannii* (non-MDR) ต่อปริมาณการใช้ meropenem เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.01 และ 0.05 ตามลำดับ โดยสรุปปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพของสถาบันประสาทวิทยาในหน่วย DDD/1,000 ผู้ป่วยใน-วัน ในช่วงที่ทำการศึกษามีแนวโน้มเพิ่มขึ้น และพบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพที่เพิ่มขึ้นกับร้อยละของการดื้อยาที่เพิ่มขึ้นของเชื้อแบคทีเรียทั้งที่ดื้อและไม่ดื้อต่อยา ซึ่งข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ในงานควบคุมการติดเชื้อของสถาบันประสาทวิทยาในการแก้ปัญหาการเกิดเชื้อดื้อยาต่อไป

คำสำคัญ: ปริมาณการใช้ยา, การดื้อยาต้านจุลชีพ, Defined Daily Dose (DDD)

CORRELATION BETWEEN THE ANTIMICROBIALS UTILIZATION AND ANTIMICROBIAL- RESISTANCE IN PRASAT NEUROLOGICAL INSTITUTE

Sermsook La-onsuwan*, Kannika Jaemsak, Tanawadee Chor.soraphong, Vajeethip Kaewbutra, Wasin Laosuebsakhunthai

Department of Pharmacy, Prasat Neurological Institute (PNI), Bangkok

* Corresponding author: sermsook201@hotmail.com

ABSTRACT

The use of antimicrobial drugs especially carbapenem group at Prasat Neurological Institute has been increasing. The present study is designed to investigate the trend of antimicrobial utilization in the unit of defined daily dose per 1000 patient-bed days. Also, to study the correlation between resistance rate of imipenem/cilastatin and meropenem of multidrug resistance (MDR) and non-MDR of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* to antimicrobial usage. The data of the antimicrobial use in in-patients was collected in two separated periods, from January 2007 to December 2008 and from January 2011 to December 2016. The total time for data collection was 8 years. Moreover, the information of antibiogram during the data collection period was obtained. The result from this study showed that the use of antimicrobial drugs was significantly increased in three groups which were extended spectrum cephalosporins, carbapenems, and fluoroquinolones groups. This study found the significant correlation in the resistance rate of meropenem in *Pseudomonas aeruginosa* (MDR) and the increasing of meropenem use ($p < 0.05$). And also, the correlation of the resistance rate of meropenem in *Acinetobacter lowffii* (non-MDR) and *Acinetobacter baumannii* (non-MDR) and the increasing of meropenem use was also significant ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively). The findings from the present study may be beneficial in planning and developing for the infectious control system in preventing antimicrobial resistance.

Keywords: utilization, antimicrobial-resistance, Defined Daily Dose (DDD)

บทนำ

ยาต้านแบคทีเรียกลุ่ม beta – lactams เป็นกลุ่มยาที่มีความสำคัญ เนื่องจากเป็นกลุ่มยาที่มีอัตราการใช้สูงเมื่อเทียบกับยาต้านแบคทีเรียกลุ่มอื่น ๆ¹ กลุ่มที่มีความสำคัญทางคลินิกมาก คือ ยากลุ่ม carbapenems (CBP) เนื่องจากยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ได้กว้างขวางครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ และแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน² ปัญหาการดื้อยากลุ่ม CBP เริ่มปรากฏมากขึ้นในทั่วทุกมุมโลก รวมทั้งประเทศไทย โดยเชื้อที่มักดื้อต่อยากลุ่มนี้ได้แก่ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii*³ องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO)⁴ จึงได้กำหนดค่า DDD (Defined daily dose) เพื่อใช้เป็นตัวชี้วัดปริมาณการใช้ยาโดย DDD หมายถึง ขนาดเฉลี่ยของยาที่กำหนดให้ใช้รักษาอาการต่อวันในผู้ใหญ่ (maintenance dose) สำหรับการให้ตามข้อบ่งใช้หลักของยานั้น เป็นหน่วยที่ใช้ประโยชน์ในการเปรียบเทียบปริมาณการใช้ยาโดยเฉพาะกลุ่มยาด้านจุลชีพ ซึ่งหากมีการใช้ยาเกินความจำเป็นหรือไม่เหมาะสมก็จะส่งผลให้เกิดปัญหาของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาเพิ่มสูงขึ้น⁵

สถาบันประสาทวิทยา เป็นโรงพยาบาลในสังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งเป็นสถานพยาบาลระดับตติยภูมิ ขนาด 250 เตียง มีปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems เพิ่มขึ้นทุกปีงบประมาณ เนื่องจากปัญหาเชื้อดื้อยา งานวิจัยนี้จึงทำขึ้นเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการใช้ยาด้านจุลชีพและการดื้อยาด้านจุลชีพโดยเน้นที่เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* ที่มีอัตราการดื้อยากลุ่ม CBP มากขึ้นเรื่อย ๆ และเป็นปัญหาสำคัญในทุกโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาแนวโน้มปริมาณการใช้ยาด้านจุลชีพในหน่วยของ DDD/1,000 ผู้ป่วยใน-วัน และหาความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการดื้อยา (รวมทั้ง MDR และ non-MDR) ของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ

Acinetobacter spp. ต่อยา imipenem/cilastatin และ meropenem กับปริมาณการใช้ยาทั้งสองชนิดดังกล่าวในหน่วยของ DDD/1,000 ผู้ป่วยใน-วัน

นิยามศัพท์

Multidrug resistance (MDR)⁶ หมายถึง เชื้อที่ดื้อยาตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป ได้แก่ aminoglycosides, cephalosporins, CBP, beta-lactam plus beta-lactamase inhibitors, quinolones

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็น การเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) โดยมีเกณฑ์การคัดเลือก คือ ผู้ป่วยที่นอนพักรักษาตัวในสถาบันประสาทวิทยา 2 ช่วง คือ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2550 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2551 และ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2554 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2559 รวมระยะเวลา 8 ปี โดยเก็บข้อมูลเฉพาะเชื้อของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp. ต่อยา imipenem/cilastatin และ meropenem ทั้งแบบ MDR และ non-MDR แบบรายปี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 ถึง 2551 และ ตั้งแต่ พ.ศ. 2554 – พ.ศ. 2559 รวมระยะเวลา 8 ปี ที่รวบรวมไว้เป็น antibiogram โดยห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาของสถาบันประสาทวิทยา ซึ่งมีการทำทดสอบความไวของเชื้อต่อยาด้วยวิธี disk diffusion และการรวบรวมข้อมูลปริมาณการใช้ยาด้านจุลชีพจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์เป็นรายปี เพื่อนำมาคำนวณค่า define daily dose (DDD/1,000 ผู้ป่วยใน-วัน) ยาด้านจุลชีพในการศึกษานี้ครอบคลุมยาด้านจุลชีพแบบฉีด ดังต่อไปนี้ 1. กลุ่มยา carbapenems (CBP) ประกอบด้วยยา imipenem, meropenem, ertapenem และ doripenem 2. กลุ่มยา β -lactam/ β -lactamase inhibitors (BLBI) ประกอบด้วยยา cefoperazone/sulbactam, ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam, amoxicillin/clavulanate 3. cloxacillin 4. กลุ่มยา glycopeptides ประกอบด้วย

ยา vancomycin และ teicoplanin 5. fosfomycin 6. Clindamycin 7. Colistin 8. Tigecycline 9. linezolid 10. กลุ่มยา aminoglycoside (AG) ประกอบด้วยยา gentamicin และ amikacin 11. กลุ่มยา extended spectrum cephalosporins (ESC) ประกอบด้วยยา ceftriaxone, ceftazidime และ cefotaxime 12. กลุ่มยา fluoroquinolones (FQ) ประกอบด้วย ciprofloxacin และ levofloxacin

การคำนวณ DDD

$$\text{สูตรการคำนวณค่า DDD/1000 patient-days} = \frac{(\text{ปริมาณยาที่ใช้ทั้งหมดในหน่วยกรัม}) \times 1,000}{\text{DDD} \times \text{จำนวนวันนอน}}$$

* ค่า DDD ที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก (WHO) ของแต่ละตัวยา

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพและแนวโน้มปริมาณการใช้ยาในแต่ละปี หาความสัมพันธ์โดยการวิเคราะห์ค่าสหสัมพันธ์เพียร์สัน (Pearson's correlation coefficient) ระหว่างร้อยละการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย (รวมทั้ง MDR และ non-MDR) ของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp. ต่อยา imipenem/cilastatin และ meropenem กับปริมาณการบริโภคยาทั้งสองชนิดดังกล่าว ในหน่วยของ DDD/1,000 ผู้ป่วยใน-วัน โดยใช้โปรแกรม SPSS 16.0

ผลการศึกษา

ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สำคัญ จำนวน 5 กลุ่ม คือ 1. กลุ่ม CBP 2. กลุ่ม extended spectrum cephalosporins (ESC) 3. กลุ่ม β -lactam/B-lactamase inhibitors (BLBI) 4. กลุ่ม fluoroquinolones (FQ) และ

5. กลุ่ม aminoglycosides (AG) พบว่า ปริมาณการใช้รวมมีแนวโน้มสูงขึ้นในช่วงแรกคือ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 จนถึง ปี พ.ศ. 2555 คือค่า DDD รวมเพิ่มจาก 193.56/1,000 ผู้ป่วยใน-วัน เป็น 352.28/1,000 ผู้ป่วยใน-วัน จากนั้นลดลงในปีพ.ศ. 2556 เป็น 347.05/1,000 ผู้ป่วยใน-วัน และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอีกตั้งแต่ปีพ.ศ. 2557 จนถึงปี พ.ศ. 2559 DDD รวมในปี พ.ศ. 2559 เท่ากับ 394.53/1,000 ผู้ป่วยใน-วัน คิดเป็นการเพิ่มขึ้นร้อยละ 103.83 เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณการใช้ในปี พ.ศ. 2550 และพบว่าแนวโน้มปริมาณการใช้ยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับ 0.01 ในยาด้านจุลชีพจำนวน 3 กลุ่ม คือ กลุ่ม CBP, FQ และ ESC ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

imipenem/cilastatin มีปริมาณการใช้ไม่แน่นอน ขณะที่ meropenem มีปริมาณการใช้เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทุกปี ข้อมูลการรายงานความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อในสถาบันประสาทวิทยา พบว่าในปี พ.ศ. 2559 ร้อยละการดื้อยา imipenem/cilastatin และ meropenem ของเชื้อแบคทีเรียแบบ MDR คือ *Acinetobacter lowffii* (MDR) และ *Pseudomonas* spp. (MDR) ดื้อยา imipenem/cilastatin และ meropenem ร้อยละ 100 และ *Acinetobacter baumannii* (MDR) ดื้อร้อยละ 99 ขณะที่ *Pseudomonas aeruginosa* (MDR) ดื้อร้อยละ 92 ตามลำดับ

ร้อยละการดื้อยา imipenem/cilastatin และ meropenem ของเชื้อแบคทีเรียทั้ง 4 ชนิดแบบ non-MDR มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น เช่น ร้อยละการดื้อยา Imipenem/cilastatin ของ *Acinetobacter baumannii* (non-MDR) เพิ่มจากร้อยละ 33 ในปี พ.ศ. 2550 เป็นร้อยละ 79 ในปี 2558 เป็นต้น (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 จำนวนวันนอนและความสัมพันธ์ของปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพแยกตามกลุ่มยาสำคัญ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 ถึง พ.ศ. 2551 และ พ.ศ. 2554 ถึง พ.ศ. 2559

Antimicrobials	Annual consumption (DDDs/1,000 patients-days) by year								Correlation	
	2550	2551	2554	2555	2556	2557	2558	2559	r	P value
วันนอน (วัน)	57,347	54,770	56,003	57,278	49,568	49,683	53,462	48,336		
Extended-spectrum cephalosporins	97.36	94.97	124.69	140.46	131.03	133.72	141.05	143.72	0.91 ^{**}	0.002
β -lactam/ β -lactamase inhibitors	46.02	65.58	76.76	76.72	66.59	65.09	68.15	59.81	0.27	0.522
Carbapenems	21.61	46.32	63.70	74.42	91.21	101.37	111.94	100.91	0.97 ^{**}	0.000
Fluoroquinolones	10.46	17.20	51.32	53.81	51.63	59.66	69.99	75.02	0.91 ^{**}	0.000
Aminoglycosides	18.11	14.52	6.29	6.88	6.59	9.54	6.07	15.07	-0.41	0.310
Total	193.56	238.60	322.76	352.28	347.05	369.38	397.20	394.53	0.96 ^{**}	0.000

(** หมายถึง มีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับ 0.01)

ตารางที่ 2 ปริมาณการใช้ยา imipenem/cilastatin 500 mg และ meropenem 1 gram และร้อยละการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียทั้งแบบ MDR และ non-MDR ต่อยา imipenem/cilastatin และ meropenem ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2550 ถึง พ.ศ. 2551 และ พ.ศ. 2554 ถึง พ.ศ. 2559

DDD of antimicrobials (ต่อ 1,000 ผู้ป่วยใน-วัน)	2550	2551	2554	2555	2556	2557	2558	2559
Imipenem/cilastatin	5.63	10.95	5.93	8.62	9.27	13.56	4.77	3.20
meropenem	15.98	32.98	55.35	64.34	76.86	81.00	93.98	91.14
เชื้อ	% imipenem resistance / number of samples							
<i>Acinetobacter baumannii</i> (MDR)	97/66	97/175	96/93	99/154	95/127	97/94	100/149	99/125
<i>Acinetobacter baumannii</i> (non-MDR)	33/30	65/102	56/72	71/84	59/90	74/61	79/96	75/60
<i>Acinetobacter lowffii</i> (MDR)	93/15	100/3	100/1	100/2	100/3	100/8	100/5	100/7
<i>Acinetobacter lowffii</i> (non-MDR)	33/6	50/16	54/13	57/14	74/19	66/32	84/25	73/22

ตารางที่ 2 ปริมาณการใช้ยา imipenem/cilastatin 500 mg และ meropenem 1 gram และร้อยละการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียทั้งแบบ MDR และ non-MDR ต่อยา Imipenem/cilastatin และ meropenem ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2550 ถึง พ.ศ. 2551 และ พ.ศ. 2554 ถึง พ.ศ. 2559 (ต่อ)

เชื้อ	2550	2551	2554	2555	2556	2557	2558	2559
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (MDR)	53/32	78/96	94/81	92/129	96/89	100/65	96/95	92/38
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (non-MDR)	26/104	30/242	27/175	25/177	25/163	54/124	59/197	53/249
<i>Pseudomonas spp.</i> (MDR)	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	80/5	100/5	100/15	100/7	100/1
<i>Pseudomonas spp.</i> (non-MDR)	78/9	72/71	33/6	92/13	44/9	62/8	82/11	75/4
% meropenem resistance /number of samples								
<i>Acinetobacter baumannii</i> (MDR)	97/66	95/175	95/87	99/153	95/128	97/94	100/149	99/133
<i>Acinetobacter baumannii</i> (non-MDR)	30/30	68/107	57/63	54/85	59/90	74/61	80/94	72/64
<i>Acinetobacter lowffii</i> (MDR)	93/15	100/3	100/1	100/2	100/3	100/8	100/5	100/7
<i>Acinetobacter lowffii</i> (non-MDR)	33/6	50/16	58/12	58/12	72/18	66/32	84/25	74/23
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (MDR)	58/31	86/96	95/80	92/130	97/89	100/67	96/95	92/38
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (non-MDR)	22/99	35/249	29/162	28/176	19/162	58/129	62/198	53/249
<i>Pseudomonas spp.</i> (MDR)	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	100/4	80/5	100/15	100/7	100/1
<i>Pseudomonas spp.</i> (non-MDR)	75/8	74/70	50/4	92/13	50/10	71/7	92/12	75/4

ความสัมพันธ์ของการตรวจพบการดื้อยาของเชื้อกลุ่ม MDR ต่อปริมาณการใช้ imipenem/cilastatin และ meropenem โดยใช้ข้อมูลในตารางที่ 2 พบว่า เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* (MDR) ดื้อต่อยา meropenem เพิ่มขึ้นเมื่อมีการใช้ meropenem เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ความสัมพันธ์ของการตรวจพบการดื้อยาของเชื้อกลุ่ม non-MDR ต่อปริมาณการใช้ imipenem/

cilastatin และ meropenem โดยใช้ข้อมูลในตารางที่ 2 พบว่าเชื้อ *Acinetobacter lowffii* ดื้อต่อยา meropenem เพิ่มขึ้นเมื่อมีการใช้ meropenem เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.01 และ *Acinetobacter baumannii* ดื้อต่อยา meropenem เพิ่มขึ้นเมื่อมีการใช้ meropenem เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ของการดื้อยา imipenem/cilastatin และ meropenem ของเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม MDR และ non-MDR ต่อปริมาณการใช้ยา imipenem/cilastatin และ meropenem

	DDD of imipenem/cilastatin		DDD of meropenem	
	r	P value	r	P value
MDR				
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-0.54	0.172	0.50	0.206
<i>Acinetobacter lowffii</i>	0.25	0.558	0.70	0.055
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.20	0.637	0.81*	0.015
<i>Pseudomonas spp.</i>	-0.10	0.872	0.22	0.726
Non-MDR				
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0.13	0.767	0.77*	0.024
<i>Acinetobacter lowffii</i>	-0.10	0.807	0.96**	0.000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-0.13	0.751	0.65	0.079
<i>Pseudomonas spp.</i>	-0.13	0.753	0.12	0.778

(* หมายถึง มีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับ 0.05, ** หมายถึง มีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับ 0.01)

ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพของสถาบันประสาทวิทยาในหน่วย DDD/1,000 ผู้ป่วยใน-วัน ในช่วงที่ทำการศึกษามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นร้อยละ 103.83 เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณการใช้ในปีพ.ศ. 2550 สอดคล้องกับข้อมูลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารที่ระบุว่า ยาต้านจุลชีพเป็นกลุ่มยาที่มีมูลค่าการผลิตและนำเข้าสูงที่สุดติดต่อกันตั้งแต่ พ.ศ. 2543 โดยใน พ.ศ. 2552 มูลค่าการผลิตและนำเข้ายาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (ยาปฏิชีวนะ) สูงถึงประมาณ 1.1 หมื่นล้านบาท ซึ่งคิดเป็น

มูลค่ามากกว่ายาโรคหัวใจและหลอดเลือด ยาระบบประสาทส่วนกลาง และยารักษาเมเร็ง ซึ่งมีมูลค่าการผลิตและนำเข้าประมาณ 9.2, 9.0 และ 7.9 พันล้านบาทตามลำดับ⁷ และการศึกษาการบริโภคยาปฏิชีวนะในประเทศไทยทั่วโลก ในช่วงปี ค.ศ. 2000 - 2010 พบว่ามีปริมาณการใช้เพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 36 อีกทั้งพบว่าปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สำคัญ คือ 1.กลุ่ม CBP 2. กลุ่ม ESC และ 3. กลุ่ม FQ มีปริมาณการใช้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r =$

0.97, and $P = 0.001$) ซึ่งอาจส่งผลให้แบคทีเรียแกรมลบดื้อต่อยาในกลุ่มที่กล่าวข้างต้นและดื้อต่อยาในกลุ่มอื่นเพิ่มขึ้นได้⁸

การศึกษาในประเทศไต้หวัน⁹ และสิงคโปร์¹⁰ พบว่าการบริโภคยาในกลุ่ม FQ ที่สูงขึ้น มีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มขึ้นของการดื้อต่อยา ciprofloxacin ของเชื้อ *Escherichia coli* การดื้อยา piperacillin/ tazobactam ของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และการดื้อยา ceftazidime ของเชื้อ *Serratia marcescens* จนส่งผลทำให้ต้องเลือกยาที่เป็นทางเลือกสุดท้าย เช่น colistin เป็นต้น

การศึกษานี้พบความสัมพันธ์ของการดื้อยาของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* (MDR) ที่เพิ่มขึ้นเมื่อมีการใช้ยา meropenem เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 สอดคล้องกับการศึกษาหลายศูนย์แบบไปข้างหน้า (prospective multicenter study)¹¹ ที่พบว่าการเลือกใช้ CBP เป็น empirical therapy ในอันดับแรกจะส่งผลให้เกิดการดื้อยาของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* โดยในการศึกษาดังกล่าวมีการเลือกใช้ยาในกลุ่ม CBP เป็น empirical therapy ร้อยละ 36 ซึ่งส่งผลให้ระยะเวลาในการรักษาโรคติดเชื้อนานกว่า และจำเป็นต้องให้การรักษาร่วมกับยาต้านจุลชีพตัวอื่นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ดื้อยา¹² สำหรับการดื้อยาของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* (non-MDR) และ *Acinetobacter baumannii* (non-MDR) พบดื้อยา meropenem เพิ่มขึ้นเมื่อมีการใช้ยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั้น พบว่าสอดคล้องกับศึกษาของโรงพยาบาลในประเทศสิงคโปร์ที่พบว่าการสั่งใช้ยาในกลุ่ม CBP รักษาการติดเชื้อในกระแสเลือด ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ imipenem-resistant *Acinetobacter* spp. และถึงแม้เปลี่ยนการสั่งใช้ยาจาก imipenem มาเป็น meropenem ก็ให้แนวโน้มดังเดิม¹³

การศึกษานี้พบว่าแนวโน้มปริมาณการใช้ยา meropenem ในหน่วย DDD/1,000 ผู้ป่วยใน-วัน เพิ่มขึ้น

อย่างต่อเนื่องทุกปี แตกต่างกับยา imipenem/cilastatin ที่มีการใช้น้อยกว่าและมีความผันแปรในแต่ละปี ซึ่งอาจจะมีสาเหตุมาจากยา imipenem/cilastatin มีรายงานการเกิดอาการชักร้อยละ 3-33% ขณะที่ยา meropenem พบน้อยกว่าร้อยละ 1¹⁴ จึงถูกสั่งใช้มากกว่าในผู้ป่วยเฉพาะทางโรคระบบประสาทที่มีการติดเชื้อ

นอกจากปัจจัยด้านปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลต่อการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียที่เพิ่มขึ้นแล้ว พบว่ายังมีปัจจัยอื่นด้วย เช่น ระยะเวลาการพักรักษาตัวโรงพยาบาลและหอผู้ป่วยหนักเป็นระยะเวลานาน การมีอุปกรณ์การทางแพทย์สอดใส่ในตัวผู้ป่วย การพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยที่มีการดื้อยา และประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพโดยเฉพาะกลุ่ม CBP มาก่อนแล้วแต่เพิ่มโอกาสให้เกิดการดื้อยามากขึ้น¹⁵

ผลการศึกษาที่พบในงานวิจัยนี้คือ ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่มสำคัญเพิ่มสูงขึ้น และส่งผลให้เกิดเชื้อดื้อยาสูงขึ้น แนวทางการแก้ไขปัญหาดังกล่าว เช่น การจำกัดการเข้าถึงยาในกลุ่มสำคัญโดยการกำหนดผู้สั่งใช้ยา หรือการถอนยาที่มีแนวโน้มทำให้เกิดการดื้อยาออกแล้วนำยาที่มีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันแต่ทำให้ดื้อยาน้อยกว่าเข้ามาทดแทน¹⁶ การทำ drug use evaluation (DUE) การเพิ่มความหลากหลายของการใช้ยาต้านจุลชีพ¹⁷ จะช่วยแก้ไขสถานการณ์เชื้อดื้อยาได้

เอกสารอ้างอิง

1. Elander, R. P. Industrial production of beta-lactam antibiotics. Appl Microbiol Biotechnol. 2003;61:385-92.
2. Breilh D, Texier-Maugein J, Allaouchiche B, Saux MC, Boselli E. Carbapenems. J Chemother. 2013;25(1):1-17.
3. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis. 2006;43(2):S49-S56.
4. World Health Organization. 2009. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. DDD definition and general considerations. Available from: http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considerations

5. Monroe S, Polk R. Antimicrobial use and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol.* 2000;3:496-501.
6. Falagas ME and Karageorgopoulos DE. Pandrug Resistance (PDR), Extensive Drug Resistance (XDR) and Multidrug Resistance (MDR) among Gram-negative bacilli : Need for International Harmonization in Terminology. *Clin Infect Dis.* April 2008.
7. Jitruknatee A. Cost of Antibioticss. In: Kiatyinganksulee N, Katesomboon N, Maleewong U, editors. The annual report of medication system in 2010: The incidence report of multidrug resistance and antibiotics consumption. BKK: Usa Printing Co.Ltd. 2011:21-5. (in Thai)
8. Boeckel Thomas P van, Gandra Sumanth, Ashok Ashvin, Caudron Quentin, Grenfell Bryan T, Levin Simon A and et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:742-50.
9. Lai Chih-Cheng, Wang Cheng-Yi, Chu Chen-Chen, Tan Che-Kim, Lu ching-Lan, Lee Yi-chieh, et al. Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *Antimicrob Chemother* 2011;66(6):1374-82.
10. Hsu Li-Yang, Tan Thean-Yen, Tam Vincent H, Kwa Andrea, Fisher Dale Andrew, Koh Tse-Hsein and the network for Antimicrobial Resistance Surveillance (Singapore). Surveillance and Correlation of Antibiotic Prescription and Resistance of Gram-Negative Bacteria in Singaporean Hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):1173-8.
11. Pena Carmen, Suarez Cristina, Gozalo Monica, Murillas Javier, Almirante Benito, Pomar Virginia and et al. Prospective Multicenter Study of the Impact of Carbapenem Resistance on Mortality in *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(3):1265-72.
12. Gilbert David N, Chambers Henry F, Ellopoulos George M, Saag Michael S. The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2014. 44th Ed.
13. Hsu Li-Yang, Tan Thean-Yen, Tam Vincent H, Kwa Andrea, Fisher Dale Andrew, Koh Tse-Hsien and et al. Surveillance and Correlation of Antibiotic Prescription and Resistance of Gram-Negative Bacteria in Singaporean Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;(MAR):1173–78.
14. Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, Dornblaser EK, Bennett CL. Epileptogenic Potential of Carbapenem Agents: Mechanism of Action, Seizure Rates, and Clinical Considerations. *Pharmacother.* 2011;31(4): 408-23.
15. Canton Rafael and Morosini Maria-Isabel. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbial Rev.* 2011;35:977-91.
16. Bantar carlos, Sartori Beatriz, Vesco Eduardo, Heft Claudia, Saul Mariano, Salamone Francisco et al. A Hospitalwide Intervention Program to optimize the Quality of Antibiotic Use: Impact on Prescribing Practice, Antibiotic Consumption, Cost Savings, and Bacterial Resistance. *CID* 2003;37(15 july):180-86.
17. Pluss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Muhlemann K. and Zanetti G. Impact of Antibiotic Use on Carbapenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*; Is there a Role for Antibiotic Diversity? *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(4):1709-13.