

การส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมโดยเภสัชกร
ในผู้ป่วยชาวไทยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

นางสาวกิตติยา จันทธานีวิวัฒน์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรการฝึกอบรมเป็นผู้มีความรู้

ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม สาขาเภสัชบำบัด

วิทยาลัยเภสัชบำบัดแห่งประเทศไทย

พ.ศ. 2563

ลิขสิทธิ์ของภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

วิทยานิพนธ์

เรื่อง

การส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมโดยเภสัชกร
ในผู้ป่วยชาวไทยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

กิตติยา จันทรานีวัฒน์

นางสาวกิตติยา จันทรานีวัฒน์
ผู้วิจัย



รองศาสตราจารย์ปรีชา มณฑานติกุล
Pharm.D., อ.ภ. (เภสัชบำบัด)
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก



ศาสตราจารย์อนุชา อภิสารธนรักษ์
พ.บ., Diplomate of the American Board of
Internal Medicine and Infectious disease
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

สุทนต์ สัทธยาภว

ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุทนต์ สัทธยาภว
ภ.บ., Pharm.D., อ.ภ. (เภสัชบำบัด)
ประธานวิทยาลัยเภสัชบำบัดแห่งประเทศไทย

ไกรสรณ์ สรวลเสน่ห์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ไกรสรณ์ สรวลเสน่ห์
M.Sc. (Clinical Pharmacy), อ.ภ. (เภสัชบำบัด)
ประธานสถาบันฝึกอบรม คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล

วิทยานิพนธ์

เรื่อง

การส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมโดยเภสัชกร
ในผู้ป่วยชาวไทยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

ได้รับการพิจารณาให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรการฝึกอบรมเป็นผู้มีความรู้

ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม สาขาเภสัชบำบัด

วันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2563

..... กิตติยา จันทระณีวัฒน์

นางสาวกิตติยา จันทระณีวัฒน์

ผู้วิจัย

.....

รองศาสตราจารย์ปรีชา มนทกานติกุล

Pharm.D., อ.ภ. (เภสัชบำบัด)

กรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....

รองศาสตราจารย์ ดร.วิชัย สันติมาลีวรกุล

ปร.ด. (เภสัชกรรมคลินิก), อ.ภ. (เภสัชบำบัด)

ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....

ศาสตราจารย์อนุชา อภิสารธนรักษ์

พ.บ., Diplomate of the American Board of

Internal Medicine and Infectious disease

กรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ศุภทัต ชุมมนวัฒน์

Pharm.D., B.C.P.S.

กรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ศุภทัต ชุมมนวัฒน์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุทธิพร ภัทรชยากุล

Pharm.D., อ.ภ. (เภสัชบำบัด)

ประธานวิทยาลัยเภสัชบำบัดแห่งประเทศไทย

..... ศุวัณณา จุฬาวัดนทล

รองศาสตราจารย์ ดร.ศุวัณณา จุฬาวัดนทล

Ph.D. (Clinical Pharmacokinetics)

คณบดี

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สำเร็จลงได้ด้วยความกรุณาและความช่วยเหลืออย่างดียิ่ง จากรองศาสตราจารย์ปรีชา มณฑกานติกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ในการให้คำแนะนำ ทั้งการเริ่มต้นกระบวนการวิจัย การวิเคราะห์ข้อมูล รวมทั้งเป็นที่ปรึกษาหลักในการแก้ไขปัญหา อุปสรรคต่างๆที่เกิดขึ้นจากการดำเนินงานวิจัย จนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี และขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์อนุชา อภิสารธนรักษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาให้คำแนะนำในการดำเนินงานวิจัย คำแนะนำในการประสานงานติดต่อสถานที่ทำการวิจัย และผู้ที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย รวมทั้งให้คำแนะนำในการวิเคราะห์ข้อมูล เพื่อให้ได้ข้อมูลที่สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณอายุรแพทย์ และอาจารย์แพทย์ จากหน่วยโรคติดเชื้อ และหน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ เป็นอย่างยิ่งที่กรุณาให้ความร่วมมือในการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมและให้คำแนะนำอันทรงคุณค่าในการเก็บข้อมูล และดำเนินงานวิจัย

ขอขอบพระคุณผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย และบุคลากรทางการแพทย์ทุกท่าน ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิงสามัญ อายุรกรรมหญิงพิเศษ อายุรกรรมชายสามัญ และอายุรกรรมชายพิเศษ ณ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ กรุณาให้ความอนุเคราะห์แก่ผู้วิจัยในการดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม อีกทั้งให้คำแนะนำอันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการดำเนินงานวิจัย

สุดท้ายขอขอบคุณครอบครัวของข้าพเจ้า และมูลนิธิอาจารย์เกษม ปังศรีวงศ์ ที่สนับสนุนการศึกษาในหลักสูตรวุฒิปัตรมุขีความรู้ ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม สาขาเภสัชบำบัด จนกระทั่งข้าพเจ้าสามารถจัดทำวิทยานิพนธ์ได้สำเร็จ

นางสาวกิตติยา จันทธานีวัฒน์

การส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยเภสัชกร ในผู้ป่วยชาวไทยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

PHARMACIST-DRIVEN ANTIBIOTIC STEWARDSHIP PROGRAM IN THAI FEBRILE NEUTROPENIA PATIENTS

นางสาวกิตติยา จันทธานิววัฒน์

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: รองศาสตราจารย์ปรีชา มณฑานติกุล, Pharm.D., อ.ภ. (เภสัชบำบัด),

ศาสตราจารย์อนุชา อภิสารธนรักษ์, พ.บ., Diplomate of the American Board of Internal Medicine and Infectious disease
บทคัดย่อ

การส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มีความจำเป็นอย่างยิ่ง เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง และมีค่าทางเภสัชทางจุลชีววิทยาที่เปลี่ยนแปลงไป การส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยเภสัชกรเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่สามารถส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพเหมาะสมมากขึ้นได้ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาบทบาทของเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ การศึกษานี้ได้ดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ แบบไปข้างหน้า ตั้งแต่เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2562 ถึงเมษายน พ.ศ. 2563 มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อเปรียบเทียบความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมายระหว่างหอผู้ป่วยที่มีเภสัชกรดำเนินการและ หอผู้ป่วยที่ไม่มีเภสัชกรดำเนินการ ตามแนวทางการรักษาของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย ปีค.ศ. 2010 จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ 45 ครั้ง ในแต่ละกลุ่ม การมีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมทำให้เกิดความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพโดยรวมแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบความเหมาะสมมากกว่าในกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการ (ร้อยละ 88.9 และ 53.3, $p < 0.001$ ตามลำดับ) ในกรณีที่ยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อพบว่าขนาดการใช้ยาเหมาะสมแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 97.8 และ 77.8, $p = 0.007$ ตามลำดับ) และ ระยะเวลาใช้ยาต้านจุลชีพกรณีที่ยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อแล้ว มีความเหมาะสมแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 93.2 และร้อยละ 75.6, $p = 0.039$ ตามลำดับ) ทั้งนี้การส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยเภสัชกรมีอัตราการตายในระยะเวลา 30 วันไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ($p = 0.772$) และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ($p = 0.592$)

การศึกษานี้สนับสนุนเภสัชกรเป็นอีกวิชาชีพหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

คำสำคัญ การส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม/ ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ/ ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ/ เภสัชกร/ ผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยา

PHARMACIST-DRIVEN ANTIBIOTIC STEWARDSHIP PROGRAM IN THAI FEBRILE NEUTROPENIA PATIENTS

KITTIYA JANTARATHANEEWAT

THESIS ADVISORS: PREECHA MONTAKANTIKUL, Pharm.D., B.C.P., ANUCHA APISARNTHANARAK, M.D., Diplomate of the American Board of Internal Medicine and Infectious disease

ABSTRACT

Antibiotic stewardship program (ASP) is a necessary part of febrile neutropenia treatment as a result of immunocompromised status and pharmacokinetic alteration in these patients. Pharmacist-driven antibiotic stewardship program is one of the meaningful approaches to improve an appropriateness of antibiotic usage in numerous aspects. This is the first study to determine role of pharmacist in antibiotic stewardship program for febrile neutropenia patients. We prospectively studied at Thammasat university hospital between August 2019 to April 2020. The primary outcome of our study is to compare appropriateness of target antibiotics between pharmacist-driven ASP group and control group according to IDSA 2010 guideline. The results showed 45 febrile neutropenia attacks in each group. An appropriateness was significantly higher in pharmacist-driven ASP group than the control group (88.9% and 53.3%, $p < 0.001$). Furthermore, there was greater appropriateness of dosage regimen as empirical therapy in pharmacist-driven ASP group than one in the control group (97.8% and 77.8%, $p = 0.007$, respectively) and proper duration of target antibiotics in documented therapy was more than one in the control group (93.2% and 75.6%, $p = 0.039$, respectively). However, pharmacist-driven ASP did not influence 30-days mortality and length of stay ($p = 0.772$ and 0.592 , respectively).

In conclusion, our study supported that pharmacist could implement antibiotic stewardship program for febrile neutropenia patient. Pharmacist-driven ASP could be one of the great opportunities to improve antibiotic appropriateness in febrile neutropenia patients.

KEY WORDS: antibiotic stewardship/ febrile neutropenia/ appropriateness/ pharmacist-driven/ hemato-oncologic patient

109 PAGES

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ค
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญรูปภาพ	ณ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ญ
บทที่ 1 บทนำ	1
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	3
บทที่ 3 วิธีการวิจัย	27
บทที่ 4 ผลการวิจัย	39
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย	77
บทที่ 6 สรุป	86
บรรณานุกรม	88
ภาคผนวก	96
ภาคผนวก ก แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย	97
ภาคผนวก ข เอกสารรับรองจริยธรรมในการวิจัย	104
ภาคผนวก ค สื่อโปสเตอร์ให้ความรู้	106
ภาคผนวก ง ค่า ATC/DDD index ในยาต้านจุลชีพในการศึกษา	107
ประวัติผู้วิจัย	108

สารบัญตาราง

ตาราง		หน้า
1	สูตรยาเคมีบำบัดกับความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ (มากกว่าร้อยละ 20) คัดแปลงจากแนวทางการรักษาของ NCCN	4
2	สูตรยาเคมีบำบัดกับความเสี่ยงปานกลางในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 10-20) คัดแปลงจากแนวทางการรักษาของ NCCN	6
3	การแบ่งระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำตามแนวทางการรักษาของ NCCN	8
4	เกณฑ์การประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำของ MASCC	10
5	ค่าเป้าหมายเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพที่ไข้บ่อย ในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ	14
6	การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ	20
7	ยาต้านจุลชีพที่แนะนำในการใช้รักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ กรณีที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อของ IDSA ปี ค.ศ. 2010 และ NCCN ปี ค.ศ. 2019 และขนาดการใช้ยาต้านจุลชีพที่แนะนำโดยเภสัชกร โดยได้รับการรับรองจากหน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์	34
8	ค่า ATC/DDD index ในยาต้านจุลชีพกลุ่มเป้าหมาย	37
9	ลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา	41
10	เชื้อก่อโรคที่พบในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา	49
11	แหล่งก่อเชื้อโรคที่พบในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา	51
12	ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ ในขั้นตอนที่ 1 ไม่ทราบผลเพาะเชื้อ	53
13	ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ ในขั้นตอนที่ 2 การปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพหลังจากทราบผลเพาะเชื้อ	55
14	ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ ในขั้นตอนที่ 2 กรณีไม่พบผลเพาะเชื้อ และ/หรือ ไม่ทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน	56

สารบัญตาราง

ตาราง		หน้า
15	ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ ในขั้นตอนที่ 2 กรณีพบผลเพาะเชื้อ และ ทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรครอย่างชัดเจน	59
16	ยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับในขั้นตอนที่ 2 กรณีพบผลเพาะเชื้อในเลือดอย่าง ชัดเจน เชื้อก่อโรคที่พบ และผลความไวของเชื้อต่อยา	61
17	ข้อมูลยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับ อัตราส่วนระดับยาในอวัยวะเป้าหมายต่อ ระดับยาในเลือด เชื้อก่อโรคที่พบ และความไวของเชื้อต่อยา ในกลุ่มทดลอง	62
18	ข้อมูลยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับ อัตราส่วนระดับยาในอวัยวะเป้าหมายต่อ ระดับยาในเลือด เชื้อก่อโรคที่พบ และความไวของเชื้อต่อยา ในกลุ่มควบคุม	64
19	การปรับเปลี่ยนต้านจุลชีพในขั้นตอนที่ 2	66
20	ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลและ อัตราการตายในระยะเวลา 30 วัน	67
21	ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ DDD/1000 patient day แสดงในรูปแบบค่าเฉลี่ย รายเดือน และแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงปริมาณการใช้ยา	72
22	ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ DDD/1000 patient day แสดงในรูปแบบค่าเฉลี่ย รายเดือน และแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงปริมาณการใช้ยาก่อนเริ่มทำการรักษา	73

สารบัญรูปรภาพ

รูปรภาพ	หน้า
1 แนวทางการประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำดัดแปลงจากแนวทางการรักษาของ NCCN	9
2 แนวทางการส่งเสริมและกำกัับดูแลการใช้ยาด้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ และการประเมินความเหมาะสมในการใช้ยาด้านจุลชีพ	33
3 การใช้ยาด้านจุลชีพในกรณีที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อ	54
4 ยาด้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในขั้นตอนที่ 2 กรณีไม่พบผลเพาะเชื้อ และ/หรือ ไม่ทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน	57
5 ยาด้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยาหลักในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในขั้นตอนที่ 2 กรณีไม่พบผลเพาะเชื้อ และ/หรือ ไม่ทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน	57
6 ยาด้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในขั้นตอนที่ 2 กรณีพบผลเพาะเชื้อ และทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน	59
7 ยาด้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยาหลักในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในขั้นตอนที่ 2 กรณีพบผลเพาะเชื้อ และทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน	60
8 แผนภูมิวงกลมจำแนกร้อยละของประเภทของคำแนะนำโดยเภสัชกร	68
9 กรรภาพแสดงอัตราการใช้ยาด้านจุลชีพเป้าหมายในแต่ละเดือน	69
10 กรรภาพแสดงอัตราการใช้ยาด้านจุลชีพอื่นนอกเหนือจากยาด้านจุลชีพเป้าหมายในแต่ละเดือน	74

คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ

%	Percentage
aHR	Adjusted hazard ratio
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia
ANC	Absolute neutrophil count
AUC	Area under the curve
AUC_{0-24}/MIC	Area under the curve 0-24 hr above the minimal inhibitory concentration
$fAUC_{0-24}/MIC$	Free area under the curve 0-24 hr above the minimal inhibitory concentration
BLBIs	Beta lactam/ beta lactamase inhibitors
BUN	Blood urea nitrogen
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
Cells/mm ³	Cells per cubic millimeters
CI	Confidence interval
CL	Clearance
CLL	Chronic Lymphoblastic Leukemia
C_{max}	Maximum serum concentration
CNS	Central nervous system
CrCl	Creatinine clearance
$C_{ss,ave}$	Average drug concentration at steady state
DDD	Defined daily dose
DDD/1000 pt-day	Defined daily dose per 1000 patient day
ECIL-4	4 th European Conference on Infectious in Leukemia
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELF	Epithelial lining fluid
ESBLs	Extended spectrum beta-lactamase
FEV	Forced expiratory volume

คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ

$fT > MIC$	Free time above the minimal inhibitory concentration
g	Gram
GVHD	Graft-versus-host disease
HCT	Hematopoietic cell transplant
HIV	Human immunodeficiency virus
HR	Hazard ratio
hr	Hour
IDSA	Infectious Disease Society of America
IQR	Interquartile range
IV	Intravenous
Kg	Kilogram
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MDR	multidrug resistance
mg	Milligram
mg/dL	Milligrams per deciliter
mg/kg	Milligram per kilogram
mg/L	Milligrams per liters
MIC	Minimal inhibitory concentration
ml/min	Milliliters per minute
mmHg	Millimeter of mercury
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non-small-cell lung carcinoma
OR	Odd ratio
RR	Risk ratio
SD	Standard deviation
SIADH	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ

T > MIC	Time above the minimal inhibitory concentration
TDM	Therapeutic drug monitoring
Vd	Volume of distribution
VRE	Vancomycin resistance <i>enterococci</i>
XDR	Extensive drug resistance
กก.	กิโลกรัม
กก./ม. ²	กิโลกรัมต่อตารางเมตร
ซม.	เซนติเมตร

บทที่ 1

บทนำ

ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ เป็นภาวะแทรกซ้อนอย่างหนึ่งที่เกิดขึ้นหลังจากการได้รับยาเคมีบำบัด รวมถึงยาที่มีผลข้างเคียงในการกดการทำงานของไขกระดูก ส่งผลทำให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันลดลง และมีโอกาสติดเชื้อได้ง่ายขึ้น ทั้งนี้ก่อให้เกิดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลยาวนาน รวมทั้งมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 30 (1) ผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าวจำเป็นต้องได้รับยาต้านจุลชีพเพื่อครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่อาจพบได้ในโรงพยาบาล โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ซึ่งมีอัตราการตายสูง อย่างไรก็ตามภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ อาจพบเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุในกระแสเลือดได้เพียงร้อยละ 20 (2) รวมทั้งไม่ทราบแหล่งที่มาของไข้อย่างชัดเจน ซึ่งเพิ่มโอกาสใช้ยาต้านจุลชีพชนิดออกฤทธิ์กว้างเป็นระยะเวลายาวนานขึ้น ส่งผลทำให้เกิดการใช้ยาต้านจุลชีพเกินความจำเป็น และอาจส่งผลต่อการดื้อยาในอนาคตได้ อีกทั้งผู้ป่วยมะเร็งมีความจำเป็นต้องได้รับยาเคมีบำบัดจนกว่าการรักษาจะสิ้นสุด ส่งผลทำให้เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ และเกิดการติดเชื้อตามมาได้ง่าย รวมทั้งมีโอกาสได้รับยาต้านจุลชีพบ่อยครั้งมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด นอกจากนี้แล้วยังพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มีการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์มากกว่าผู้ป่วยปกติ และการมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง จะไม่สามารถกำจัดเชื้อโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพ จึงทำให้การได้รับขนาดยาปกติในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่าไม่เพียงพอที่จะมีระดับอยู่ในเป้าหมายที่ต้องการได้

การส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ พบว่าเป็นอีกหนึ่งวิธีที่จะช่วยทำให้เกิดการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมมากยิ่งขึ้น เพื่อสงวนยาต้านจุลชีพชนิดออกฤทธิ์กว้าง และลดการดื้อยาที่อาจเกิดขึ้นในอนาคตได้ โดยมีการศึกษาที่ออกมาสนับสนุนการควบคุมกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วยมะเร็ง รวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ได้ (3) ทั้งนี้การส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมจำเป็นต้องใช้สหสาขาวิชาชีพในการดำเนินการเป็นทีม (4) โดยเภสัชกรจะมีบทบาทหน้าที่เป็นผู้เชี่ยวชาญด้านยา และมีหลายการศึกษาที่สนับสนุนการควบคุมกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยเภสัชกร พบว่าสามารถลดความไม่เหมาะสมจากการสั่งจ่ายยาได้อย่างมีนัยสำคัญ (5-9)

เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ของแต่ละพื้นที่อาจแตกต่างกัน โดยในทวีปยุโรป และทวีปอเมริกาเหนือ พบว่าเชื้อแกรมลบมักเป็นสาเหตุหลัก (10-12) ในขณะที่ประเทศไทยพบว่าเชื้อแกรมลบมักเป็นสาเหตุหลัก (13) อีกทั้งการศึกษาก่อนการส่งเสริม

และกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยโรคมะเร็งมีมาก่อนหน้านี้พบว่า มักไม่ได้ระบุจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างชัดเจน และเน้นการศึกษาในยาต้านจุลชีพที่สามารถครอบคลุมเชื้อแกรมบวกเป็นหลัก ซึ่งอาจมีบริบทต่างกับประเทศไทยที่พบว่าเชื้อแกรมลบมักเป็นสาเหตุหลักมากกว่า (14-19) ดังนั้นการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในทางปฏิบัติของประเทศไทย อาจเน้นการควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพที่แตกต่างจากทวีปยุโรปและ ทวีปอเมริกาเหนือ

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่เกี่ยวกับบทบาทของเภสัชกรในการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในประเทศไทยอย่างชัดเจน รวมทั้งการปรับขนาดยา และวิธีการใช้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งเป็นหนึ่งในปัจจัยที่สำคัญที่ช่วยเพิ่มความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งอาจนำไปสู่การลดอัตราการตายลงได้ ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาผลของการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยเภสัชกร โดยมีวัตถุประสงค์หลัก เพื่อเปรียบเทียบอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ระหว่างหอผู้ป่วยที่มีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ และหอผู้ป่วยที่ไม่มีเภสัชกรร่วมดำเนินการ วัตถุประสงค์รองเพื่อเปรียบเทียบอัตราการตาย ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพต่อ 1000 วันนอน ระหว่างหอผู้ป่วยที่มีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ และหอผู้ป่วยที่ไม่มีเภสัชกรร่วมดำเนินการ

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

2.1 ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) คือภาวะไข้ในช่วงที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ซึ่งเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลเป็นหนึ่งในกลไกการป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียของร่างกายมนุษย์ โดยมักจะมีปริมาณลดลงครึ่งหนึ่ง หรืออย่างน้อย 2 ใน 3 ของจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวทั้งหมด ดังนั้นเมื่อจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ลดลง จึงเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียได้มากขึ้นกว่าในสภาวะปกติ และความรุนแรงของการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น รวมทั้งเชื้อประจำถิ่นในร่างกายซึ่งไม่ก่อโรคในภาวะที่มีภูมิคุ้มกันปกติ อาจทำให้เกิดโรคติดเชื้อได้เนื่องจากภูมิคุ้มกันของร่างกายบกพร่องลง (20) โดยตามนิยามของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ คือมีไข้ โดยวัดอุณหภูมิร่างกายทางปากได้อย่างน้อย 38.3°C เพียง 1 ครั้ง หรือวัดอุณหภูมิทางปากได้อย่างน้อย 38°C เป็นระยะเวลาติดกันอย่างน้อย 1 ชั่วโมง และมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Absolute neutrophil count [ANC]) ต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (cells/mm^3) หรือน้อยกว่า 1,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร แต่มีแนวโน้มที่จะลดลงน้อยกว่า 500 ตัวต่อไมโครลิตรในอีก 48 ชั่วโมงถัดไป (21) ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ เกิดจากสาเหตุได้หลายปัจจัย อาทิ เช่น การได้รับยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรดังตารางที่ 1 และตารางที่ 2 ได้รับการฉายแสงบำบัดและยาบางชนิด เช่น azathioprine ซึ่งกดภูมิคุ้มกันร่างกายได้ รวมถึงตัวโรคเองด้วย เช่น โรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา โรคไขกระดูกฝ่อ เป็นต้น ในการประเมินความเสี่ยงในเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ตามแนวทางการรักษาของ NCCN ดังตารางที่ 3 และรูปภาพที่ 1 โดย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ สามารถรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ และ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ แต่ควรรักษาในโรงพยาบาลเพื่อให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยาอย่างเหมาะสม โดยอาจใช้ เกณฑ์ของ Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) ในการร่วมประเมินความเสี่ยง ดังตารางที่ 4 โดยหากได้คะแนนอย่างน้อย 21 คะแนนขึ้นไป จะถือว่ามีความเสี่ยงต่ำในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในขณะที่คะแนนน้อยกว่า 21 คะแนน จะถือว่ามีความเสี่ยงสูงเพิ่มมากขึ้น (22)

ตารางที่ 1 สูตรยาเคมีบำบัดกับความเสียหายสูง ในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ
(มากกว่าร้อยละ 20) คัดแปลงจากแนวทางการรักษาของ NCCN (23)

โรคมะเร็ง	สูตรยาเคมีบำบัด
Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	selected ALL regimens as directed by treatment protocol
Hodgkin Lymphoma	Escalated BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone)
	Brentuximab vedotin + AVD (doxorubicin, vinblastine, dacarbazine)
Multiple myeloma	DT-PACE (dexamethasone/ thalidomide/ cisplatin/ doxorubicin/ cyclophosphamide/ etoposide) and/or bortezomib (VTD-PACE)
Non-Hodgkin's Lymphomas	Dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin)
	ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)
	Dose-dense CHOP-14 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)
	MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide)
	DHAP (dexamethasone, cytarabine, cisplatin)
	ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin)
	HyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone)
Breast cancer	Dose-dense AC (doxorubicin, cyclophosphamide) followed by dose-dense paclitaxel
	TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide)
	TC (docetaxel, cyclophosphamide)
	TCH (docetaxel, carboplatin, trastuzumab)
Kidney cancer	doxorubicin/gemcitabine
Soft tissue sarcoma	MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)
	doxorubicin
	ifosfamide/doxorubicin

ตารางที่ 1 สูตรยาเคมีบำบัดกับความถี่สูงในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ
(มากกว่าร้อยละ 20) คัดแปลงจากแนวทางการรักษาของ NCCN (23) (ต่อ)

โรคมะเร็ง	สูตรยาเคมีบำบัด
Ovarian cancer	topotecan
	docetaxel
Small cell lung cancer	topotecan
Testicular cancer	VeIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin)
	VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin)
	TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin)
Bladder cancer	Dose-dense MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin)
Bone cancer	VAI (vincristine, doxorubicin or dactinomycin, ifosfamide,)
	VDC-IE (vincristine, doxorubicin or dactinomycin, and cyclophosphamide alternating with ifosfamide and etoposide)
	Cisplatin/doxorubicin
	VDC (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin or dactinomycin)
	VIDE (vincristine, ifosfamide, doxorubicin or dactinomycin, etoposide)
Colorectal cancer	FOLFOXIRI (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, irinotecan)
Head and Neck squamous cell carcinoma	TPF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil)
Melanoma	Dacarbazine-based combination with interleukin-2, interferon alfa (dacarbazine, cisplatin, vinblastine, interleukin-2, interferon alfa)
Pancreatic cancer	FOLFIRINOX (oxaliplatin, irinotecan, leucovorin, fluorouracil)

ตารางที่ 2 สูตรยาเคมีบำบัดกับความเสียงปานกลางในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ
(ร้อยละ 10-20) ดัดแปลงจากแนวทางการรักษาของ NCCN (23)

โรคมะเร็ง	สูตรยาเคมีบำบัด
Breast cancer	docetaxel
	AC (doxorubicin, cyclophosphamide) plus sequential docetaxel (taxane portion only)
	paclitaxel every 21 days
Non-Hodgkin's Lymphomas	GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin/carboplatin)
	CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) including regimens with pegylated liposomal doxorubicin
	CHP (cyclophosphamide, doxorubicin, prednisolone) plus brentuximab vedotin
	bendamustine
Non-Small cell Lung Cancer	cisplatin/paclitaxel
	cisplatin/vinorelbine
	cisplatin/docetaxel
	cisplatin/etoposide
	carboplatin/paclitaxel
	docetaxel
Cervical cancer	cisplatin/topotecan
	paclitaxel/cisplatin
	topotecan
	irinotecan
Esophageal and gastric cancers	Irinotecan/cisplatin
	epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil
	epirubicin/cisplatin/capecitabine
Small Cell Lung cancer	etoposide/carboplatin
Occult Primary-Adenocarcinoma	gemcitabine/docetaxel

ตารางที่ 2 สูตรยาเคมีบำบัดกับความถี่ปานกลางในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ
(ร้อยละ 10-20) ดัดแปลงจากแนวทางการรักษาของ NCCN (23) (ต่อ)

โรคมะเร็ง	สูตรยาเคมีบำบัด
Colorectal cancer	FOLFOX (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin)
Ovarian cancer	carboplatin/docetaxel
Uterine sarcoma	docetaxel
Testicular cancer	etoposide/cisplatin
	BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin)
Prostate cancer	cabazitaxel

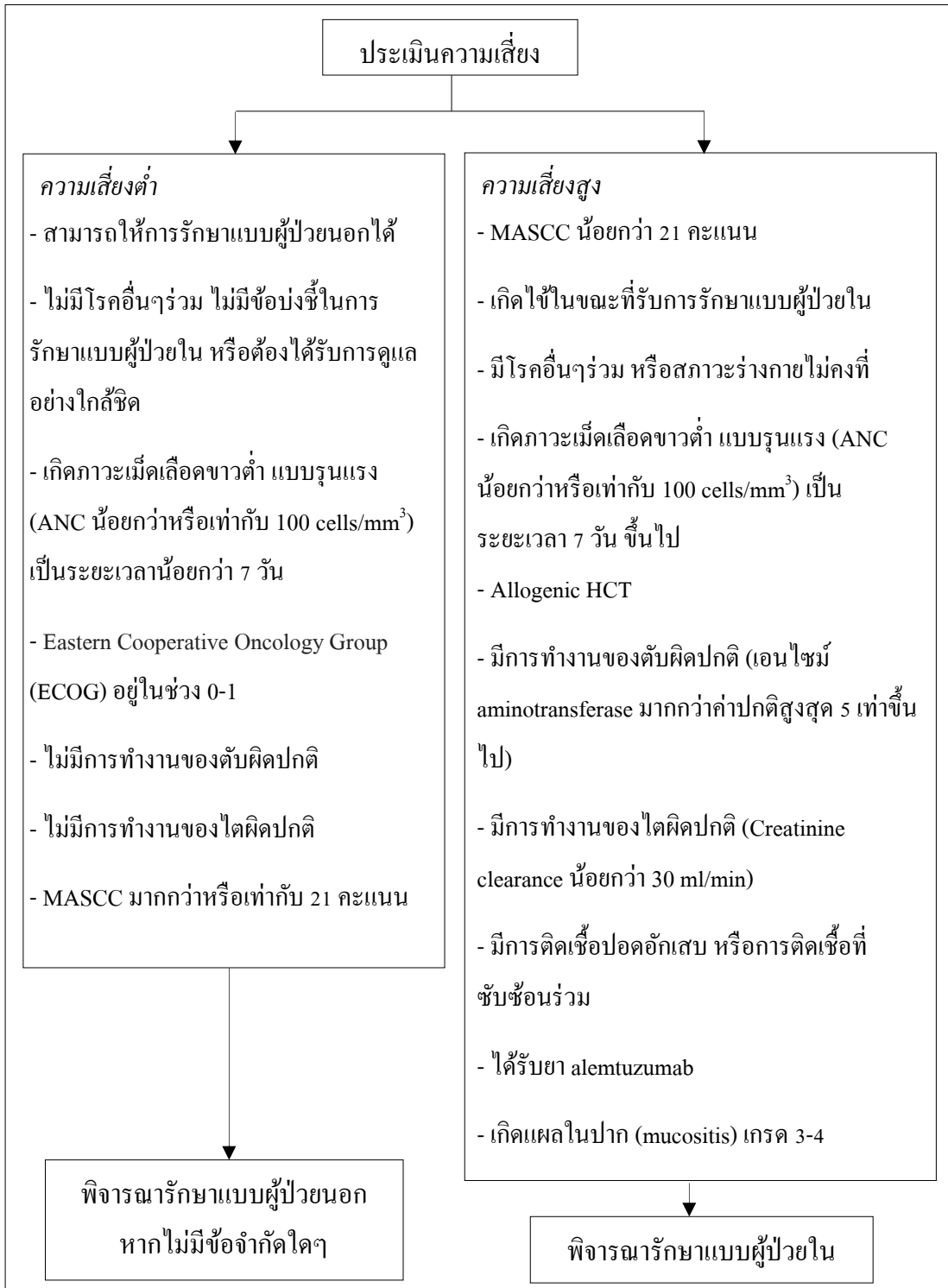
ตารางที่ 3 การแบ่งระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ
ตามแนวทางการรักษาของ NCCN (23)

ความเสี่ยงในการเกิด ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ	ตัวอย่างโรคและภาวะ	ความเสี่ยง ในการติดเชื้อ
ต่ำ	<ul style="list-style-type: none"> - สูตรเคมีบำบัดสำหรับการรักษามะเร็งชนิดก้อน - เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ น้อยกว่า 7 วัน 	ต่ำ
สูง	<ul style="list-style-type: none"> - Autologous HCT - Lymphoma - Multiple myeloma - CLL - ได้รับความเคมีบำบัดสูตรที่เป็น purine analog เช่น fludarabine, clofarabine, nelarabine, cladarabine - เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ประมาณ 7-10 วัน 	ปานกลาง
	<ul style="list-style-type: none"> - Allogeneic HCT including cord blood - Acute leukemia กรณีได้รับความเคมีบำบัดสูตร induction หรือ consolidation/maintenance - การได้รับความ alemtuzumab - ภาวะ GVHD ที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในขนาดสูง (มากกว่า 20 mg ต่อวัน) - เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มากกว่า 10 วัน 	สูง

CLL; chronic lymphocytic leukemia, GVHD; graft-versus-host disease,

HCT; hematopoietic cell transplant

รูปภาพที่ 1 แนวทางการประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ
 คัดแปลงจากแนวทางการรักษาของ NCCN (11)



ตารางที่ 4 เกณฑ์การประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ของ MASCC (22)

ลักษณะของผู้ป่วย	คะแนน
ไม่มีอาการ หรือ อาการรุนแรงน้อย	5
ไม่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ (systolic blood pressure มากกว่า 90 mmHg)	5
ไม่มีภาวะหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง ¹	4
เป็นมะเร็งชนิดก้อน หรือมะเร็งเม็ดโลหิตวิทยาที่ไม่มีประวัติการ ติดเชื้อรา หรือ ได้รับการต้านเชื้อรากรณีการรักษาโดยยังไม่ทราบผล เพาะเชื้อรามาก่อน	4
ไม่ได้มีภาวะขาดน้ำที่ต้องการสารน้ำ	3
อาการรุนแรงปานกลาง	3
เป็นผู้ป่วยนอก	3
อายุน้อยกว่า 60 ปี	2

¹ รวมถึงภาวะหลอดลมอักเสบเรื้อรัง ถุงลมโป่งพอง ค่าปริมาณอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็วจนหมด เมื่อหายใจเข้าเต็มที่ (Forced Expiratory Volume; FEV) ลดลง และผู้ป่วยต้องการ การบำบัดด้วยออกซิเจน และ/หรือ ยาสเตียรอยด์ และ/หรือ ยาขยายหลอดลม

อุบัติการณ์ในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวไทย ณ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2551 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2556 จำนวน 145 ราย พบอัตราการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ร้อยละ 14.9 คิดเป็น จำนวน 133 ครั้ง จากการได้รับยาเคมีบำบัดทั้งหมด 893 ครั้ง โดยปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ได้แก่ การได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก (adjusted hazard ratio [aHR] 4.1, 95% confidence interval [CI] = 2.0-8.4, $p < 0.001$), ค่า hemoglobin น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 g/dL ในวันที่ได้รับเคมีบำบัด (aHR 3.7, 95% CI = 1.9-7.2, $p < 0.001$), ค่า platelet น้อยกว่าหรือเท่ากับ 140,000 ต่อไมโครลิตรในวันที่ได้รับเคมีบำบัด (aHR 2.7, 95% CI = 1.3-5.7, $p = 0.009$) และการได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อรักษามะเร็งเม็ดเลือดชนิด acute myeloid leukemia (aHR 20.8, 95% CI = 3.4-127.6, $p < 0.001$) ทั้งนี้ค่าเฉลี่ยเดือนที่ผู้ป่วยรอดชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ พบว่าต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

(61.7 เดือน และ 20.8 เดือน ตามลำดับ, Cox's proportional hazard ratio = 5.0, 95% CI 2.7-9.1, $p < 0.001$) (24)

การประเมินภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ อาศัยทั้งการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยการตรวจร่างกายเพื่อหาตำแหน่งที่น่าจะมีการติดเชื้อ ซึ่งบริเวณที่พบได้บ่อยคือ ปาก คอหอย ระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินอาหาร ผิวหนัง บริเวณที่ใส่สายสวน บริเวณที่เจาะไขกระดูก รวมถึงบริเวณที่แทงเข็มผ่านหลอดเลือดดำด้วย ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการนั้น ควรเก็บตัวอย่างเพื่อส่งตรวจหาเชื้อก่อโรค เช่น ผลเพาะเชื้อในเลือด ควรเก็บตัวอย่างเลือดจากเส้นหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral) และกรณีที่มีสายสวน (catheter) ควรเก็บตัวอย่างเลือดจากเส้นสายสวนด้วย เก็บตัวอย่างปัสสาวะ เก็บอุจจาระกรณีมีอาการท้องเสียร่วมด้วย รวมถึงการถ่ายภาพรังสีที่ทรวงอก เป็นต้น

เชื้อก่อโรคที่มักเป็นสาเหตุในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในสหรัฐอเมริกา มักพบเชื้อแกรมบวกเป็นหลัก โดยเฉพาะ coagulase-negative staphylococci (10, 11) ส่วนประเทศแถบยุโรปพบว่าเชื้อแกรมลบ และแกรมลบเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ใกล้เคียงกัน (12) และส่วนการศึกษาในประเทศสเปนพบว่า เชื้อแกรมลบ โดยเฉพาะสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาหลายขนานมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น (25) ในประเทศไทยพบเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเป็นสาเหตุหลักในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 77) ซึ่งแตกต่างจากประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศแถบยุโรปบางประเทศ โดยพบ *Klebsiella pneumoniae* มากที่สุด (ร้อยละ 25.7) รองลงมาได้แก่ *Escherichia coli* (ร้อยละ 20.2), *Pseudomonas aeruginosa* (ร้อยละ 12.2), *Aeromonas hydrophila* (ร้อยละ 6.7), *Acinetobacter baumannii* (ร้อยละ 5.4), *Proteus mirabilis* (ร้อยละ 1.4) และ *Klebsiella oxytoca* (ร้อยละ 1.4) ตามลำดับ ทั้งนี้ยังพบว่า มีเชื้อแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ Extended spectrum beta-lactamase (ESBLs) มากถึงร้อยละ 29 และความไวต่อยาต้านจุลชีพ ceftazidime คิดเป็นร้อยละ 74.1, cefepime คิดเป็นร้อยละ 74.1, piperacillin/tazobactam คิดเป็นร้อยละ 87.5, imipenem คิดเป็นร้อยละ 92.9 และ meropenem คิดเป็นร้อยละ 91.1 ส่วนเชื้อแกรมบวกพบได้ร้อยละ 16.3 โดยพบเชื้อ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ร้อยละ 4 ส่วนเชื้อราพบได้ถึงร้อยละ 6.7 โดยพบ non-albicans *Candida* spp. ร้อยละ 4 และ *Candida albicans* ร้อยละ 2.7 (13) นอกจากนี้แล้วมีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ พบอัตราการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบคือยาหลายขนาน (multidrug resistance [MDR]) ในเลือดถึงร้อยละ 14.8 โดย *P. aeruginosa* พบการดื้อยาแบบ MDR ร้อยละ 33.1 คือต่อยากลุ่ม carbapenems ร้อยละ 37.5 และจัดเป็น Extensive drug resistance (XDR) ร้อยละ 25.7 ในขณะที่เชื้อ *K. pneumoniae* พบการสร้างเอนไซม์ ESBLs ร้อยละ 35.8 และดื้อต่อยากลุ่ม carbapenem ร้อยละ 6 (2) โดยจากการ

สำรวจการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติพบเชื้อก่อโรคมามากที่สุดได้แก่ Enterobacteriaceae (ร้อยละ 32.5) รองลงมาได้แก่ *Aspergillus* spp. (ร้อยละ 24.7) โดยมีอัตราการเกิดเชื้อคือยาหลายขนานร้อยละ 18.8 แบ่งเป็น ESBL-producing Enterobacteriaceae (ร้อยละ 13.5), MDR- *A. baumannii* (ร้อยละ 3.8) และ MDR- *P. aeruginosa* (ร้อยละ 0.8) (26)

แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ที่มีความเสี่ยงสูง หรือต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ส่วนใหญ่มักเริ่มด้วยการให้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้างรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เพื่อครอบคลุมเชื้อที่เป็นสาเหตุโดยเฉพาะเชื้อคือยา ทั้งนี้ควรครอบคลุมเชื้อ *P. aeruginosa* ด้วยเนื่องจากพบอัตราการตายที่สูง ซึ่งยาต้านจุลชีพที่แนะนำได้แก่ piperacillin/tazobactam, carbapenems, cefepime และ ceftazidime โดยการใช้ยาในกลุ่ม beta-lactams เพียงตัวเดียวพบว่ามีผลข้างเคียงจากการใช้ยาน้อยกว่า อัตราการเจ็บป่วยน้อยกว่า และอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยา beta-lactam ร่วมกับ aminoglycosides (10) และจากการศึกษาแบบอภิมานวิเคราะห์พบว่ายาทั้ง 4 ตัวนี้มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน แต่อย่างไรก็ตาม ยังพบผลการศึกษาที่ขัดแย้งกันในการใช้ยา cefepime เพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยมีการศึกษาแบบอภิมานวิเคราะห์พบว่าม้อัตราการตายใน 30 วันมากกว่าการใช้ยาในกลุ่ม beta lactams ตัวอื่นๆ (Risk ratio [RR] 1.41, 95%CI 1.08-1.84) (27) ในขณะที่การศึกษาขององค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าการใช้ยา cefepime ไม่เพิ่มอัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.2 ,95% CI 0.82-1.76) (10) ทั้งนี้ในการเลือกให้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ อย่างเหมาะสมควรพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ ร่วมที่เกี่ยวข้องด้วยเช่น โรคร่วมของผู้ป่วย ประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพเพื่อการป้องกันการติดเชื้อระหว่างการได้รับยาเคมีบำบัด ประวัติการติดเชื้อในอดีต และอุบัติการณ์เชื้อคือยาในแต่ละพื้นที่ เป็นต้น รวมทั้งการพิจารณาการใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกันมากกว่า 1 กลุ่ม อาจพิจารณาเฉพาะราย ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะเชื้อจากการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย โดยอาจมีสาเหตุมาจากเชื้อแกรมบวกเป็นหลัก เป็นต้น

ระยะเวลาในการให้ยาต้านจุลชีพในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ตามแนวทางการให้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (Infectious Disease Society of America ;IDSA) ได้แนะนำระยะเวลาในการให้ยาต้านจุลชีพโดยกรณีพบหลักฐานการติดเชื้อ หรือมีอาการแสดงของการติดเชื้อที่ตำแหน่งใดๆในร่างกายอย่างชัดเจน ระยะเวลาการให้ยาต้านจุลชีพนั้นจะขึ้นอยู่กับผลเพาะเชื้อที่ได้ และตำแหน่งของการติดเชื้อ และควรให้ยาต้านจุลชีพจนกระทั่งพ้นระยะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ โดยมีค่า ANC อย่างน้อย 500 cells/mm^3 ในกรณีที่ผู้ป่วยที่ไม่ทราบที่มาของไข้ ควรให้ยาต้านจุลชีพ

จนกระทั่งพื้นระยะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ โดยมีค่า ANC อย่างน้อย 500 cells/mm^3 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ยังคงมีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ แต่อาการที่บ่งบอกว่าการติดเชื้อได้รับการรักษาจนหายแล้ว อาจพิจารณาให้ยากกลุ่ม fluoroquinolones รูปแบบรับประทานจนกระทั่งพื้นระยะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (10) อย่างไรก็ตามคำแนะนำดังกล่าวอาจทำให้เกิดการใช้ยาต้านจุลชีพยาวนานมากยิ่งขึ้น ในขณะที่แนวทางการรักษาของ 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4) แนะนำว่าเดิมมักมีการใช้ยาต้านจุลชีพแบบออกฤทธิ์กว้างจนกว่าจะพื้นภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเป็นมาตรฐานในการรักษา โดยมีที่มาจากการศึกษาของ Pizzo et al ในปีค.ศ. 1979 ซึ่งจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาค่อนข้างน้อย และพบว่าการหยุดยาด้านจุลชีพในวันที่ 7 ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำมีการติดเชื้อ และอัตราการตายที่มากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาต้านจุลชีพนานจนกระทั่งพื้นภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (12)

2.2 ปัญหาการใช้ยาต้านจุลชีพที่พบในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

ในการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ นั้น ควรคำนึงถึงหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องร่วมด้วย เช่น เชื้อก่อโรคที่ควรครอบคลุม ขนาดยาที่ได้รับ เกสซ์จลนศาสตร์ โดยผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มักมีค่าเกสซ์จลนศาสตร์ที่แตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป ดังนั้นการใช้ขนาดยาตามปกติในการรักษาอาจไม่เพียงพอ ทั้งนี้ผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็ง มักเกิดสภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก (cachexia) ระดับโปรตีนแอลบูมินในร่างกายต่ำ หรือเกิดภาวะน้ำเกินในสัณฐานใดส่วนหนึ่งของร่างกาย (effusion) ซึ่งส่งผลต่อทำให้ปริมาณการกระจายเพิ่มขึ้น อีกทั้งเพิ่มการขับยาออกไต ทำให้ส่งผลกระทบต่อระดับยาลดลงได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มยาที่มีความชอบน้ำ เช่น beta-lactams, aminoglycosides และ glycopeptides เป็นต้น ดังนั้นการใช้ยาต้านจุลชีพในขนาดปกติอาจไม่เพียงพอ (28-29) ดังเช่นยากกลุ่ม beta-lactams พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มักมีค่าครึ่งชีวิตของยาลดลง และมีปริมาณการกระจายตัวเพิ่มมากขึ้น การจัดยาเพิ่มมากขึ้น ทั้งในการศึกษาระดับสัตว์ทดลอง และมนุษย์ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มักมีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่องกว่าคนปกติ ทำให้ร่างกายไม่สามารถอาศัยภูมิคุ้มกันของตนเองในการต่อสู้กับเชื้อโรคได้ ดังนั้นการใช้ยาต้านจุลชีพเป็นสิ่งที่สำคัญสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้มาก และจากการศึกษาก่อนหน้านี้ในหนูทดลองที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ พบว่าเป้าหมายเภสัชพลศาสตร์ของยาที่ต้องการคือร้อยละของเวลาที่ระดับยาอยู่เหนือค่าความเข้มข้นต่ำที่สุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (Minimal Inhibitory Concentration [MIC]) ($\%T > MIC$) เพิ่มสูงขึ้นกว่าปกติร้อยละ 50 - 100 อีกทั้งพบว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองทางคลินิกที่ดี มักมีค่า

เป้าหมายเภสัชพลศาสตร์ของยา meropenem %T > MIC มากกว่าร้อยละ 75 ($p = 0.01$) (30) โดยค่าเป้าหมายเภสัชพลศาสตร์ของยาด้านจุลชีพที่ใช้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ค่าเป้าหมายเภสัชพลศาสตร์ของยาด้านจุลชีพที่ใช้บ่อย
ในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ (28)

กลุ่มยาด้านจุลชีพ	เป้าหมายเภสัชพลศาสตร์ ของยาด้านจุลชีพที่ต้องการ	แนวทางการใช้ยาเพื่อให้ได้ตาม เป้าหมายเภสัชพลศาสตร์
beta-lactam antibiotics	% $fT > MIC$: 40%–70% 80%–100% ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกัน บกพร่อง	พิจารณาการหยุดยาเป็นระยะ เวลานานยิ่งขึ้น หรือหยุดยา ต่อเนื่อง
Aminoglycosides	AUC_{0-24}/MIC : >150	พิจารณาให้ยารวันละครั้ง และ ควรติดตามวัดระดับยา
Glycopeptides: vancomycin	AUC_{0-24}/MIC : >400 (total drug, protein binding 50%)	ควรติดตามวัดระดับยา
Lipopeptides: daptomycin	AUC_{0-24}/MIC : >800 (total drug, protein binding 90%)	ให้ยาในขนาดสูงวันละครั้ง และ ควรติดตามวัดระดับยา
Oxazolidinones: linezolid	AUC_{0-24}/MIC : >100 และ % T > MIC: > 85% (total drug, protein binding 30%)	ควรติดตามวัดระดับยา
Quinolones	$fAUC_{0-24}/MIC$: 70–90 และ >250 กรณีที่ ต้องการประสิทธิภาพของยาอย่างสูงสุด	ให้ยาในขนาดสูง และควร ติดตามวัดระดับยา

AUC_{0-24}/MIC ; area under the curve 0-24 hr above the minimal inhibitory concentration, $fAUC_{0-24}/MIC$; free area under the curve 0-24 hr above the minimal inhibitory concentration, T > MIC; time above the minimal inhibitory concentration, $fT > MIC$; free time above the minimal inhibitory concentration

นอกจากนี้แล้วระยะเวลาการเริ่มใช้ยาด้านจุลชีพอย่างเหมาะสมเมื่อได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ เป็นอีกหนึ่งตัวแปรที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ เนื่องจากหากผู้ป่วยได้รับยาด้านจุลชีพที่เหมาะสมเมื่อได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ นานกว่า 3 ชั่วโมง พบว่าส่งผลต่ออัตราการตายใน 30 วันได้มากยิ่งขึ้น (Odd ratio

[OR] 1.57, $p = 0.04$) (31) อีกทั้งจากแนวทางการรักษาของ IDSA แนะนำว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ควรได้รับยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมภายใน 2 ชั่วโมง (10)

ระยะเวลาการใช้ยาต้านจุลชีพในการรักษา จัดเป็นอีกปัจจัยสำคัญที่ควรคำนึงถึงในการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ เนื่องจากหากมีการใช้ยาเป็นระยะเวลานาน และใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสม อาจส่งเสริมทำให้เกิดเชื้อดื้อยาเพิ่มมากขึ้น ในปัจจุบันมีการศึกษาที่สนับสนุนว่าสามารถหยุดยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ก่อนที่จะพ้นระยะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยไม่เพิ่มอัตราการตายจากการติดเชื้อแบคทีเรียมากขึ้น โดยอาจพิจารณาระยะเวลาการหยุดใช้ยาต้านจุลชีพ เมื่อผู้ป่วยไม่มีไข้อย่างน้อยติดกัน 2 วัน ไม่ได้มีหลักฐานการติดเชื้ออย่างชัดเจน และได้รับยาต้านจุลชีพมาแล้วอย่างน้อย 72 ชั่วโมง โดยมีสภาวะร่างกายคงที่ (12) และการศึกษาของ Le Clech L et al พบว่าการใช้ยาต้านจุลชีพระยะสั้นเป็นระยะเวลา 5 วัน ในผู้ป่วยที่มีไข้ไม่ทราบสาเหตุ มีอัตราการตายในโรงพยาบาล การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ และการกลับมามีไข้ใหม่ ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่พิจารณาหยุดยาด้านจุลชีพตามแนวทางการรักษาของ ECIL-4 อย่างมีนัยสำคัญ (32) ดังนั้นการใช้ยาต้านจุลชีพเป็นระยะเวลานานอย่างไม่เหมาะสม จะส่งเสริมให้เกิดแบคทีเรียดื้อยาและ ผลข้างเคียงของยาเพิ่มมากขึ้น รวมทั้งค่าใช้จ่ายสูงขึ้น จึงควรมีการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยอาจพิจารณาลดความกว้างของขอบเขตการออกฤทธิ์ของยาให้แคบลง และ ระยะเวลาการใช้ยาให้สั้นลง เมื่อทราบผลเพาะเชื้อ (2) นอกจากนี้แล้วการตรวจวัดระดับ procalcitonin เพื่อเป็นแนวทางในการหยุดใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ยังไม่มีการศึกษาที่รองรับมากเพียงพอ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจมีระดับ procalcitonin สูงตั้งแต่เริ่มต้นแล้ว โดยมีปัจจัยมาจากโรคมะเร็งของผู้ป่วยเองด้วย เช่น โรคมะเร็งทางเม็ดเลือด จะพบค่าเฉลี่ยของระดับ procalcitonin สูงกว่ามะเร็งชนิดก่อน (0.230 ng/ml และ 0.156 ng/ml ตามลำดับ, $p < 0.0001$) (33) และการวัดระดับ procalcitonin เพื่อแยกระหว่างการติดเชื้อที่อาจพบ หรือไม่พบเชื้อในกระแสเลือด หรือการติดเชื้อในอวัยวะ โดยมีอาการแสดงทางคลินิก และการเกิดไข้ไม่ทราบสาเหตุชัดเจน พบว่ามีค่าความไวเพียงร้อยละ 55 และค่าความจำเพาะร้อยละ 89.8 (34) ดังนั้นการนำมาใช้ในทางปฏิบัติจริงยังไม่แพร่หลายมากนัก

ผลของการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ อย่างไม่เหมาะสม พบว่าทำให้อัตราการตายเพิ่มขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอ้างอิงจากการศึกษาแบบย้อนหลังของ Tang et al หากผู้ป่วยไม่ได้รับยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมใน 72 ชั่วโมงแรกของการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ พบว่ามีอัตราการตายใน 7 วันมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 29.9 และร้อยละ 7 ตามลำดับ, $p < 0.05$) ซึ่งเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการตายเพิ่มขึ้นอีกด้วย (OR 4.860, 95% CI 1.541 – 15.323, $p = 0.013$) (35) และในการศึกษาของ Martinez-Nadal et al พบว่าการใช้ยาต้าน

จุลชีพกรณิที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้ออย่างไม่เหมาะสม พบอัตราการตายเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่ติดแกรมลบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเชื้อ *P. aeruginosa* (ร้อยละ 48 และร้อยละ 31 ตามลำดับ, $p < 0.027$) อีกทั้งเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการตายเพิ่มขึ้นเช่นกัน (aOR 3.02, 95% CI 1.29-7.07, $p = 0.011$) (25) ส่วนการศึกษาในประเทศไทย พบการศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลัง 6 ปี ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ณ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ โดยสำรวจความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ และนิยามความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพคือ การใช้ยาในขนาดและความถี่ที่เหมาะสม รวมทั้งมีความไวต่อเชื้อก่อโรค จากผลการศึกษาพบว่ายาต้านจุลชีพที่มีอัตราการใช้สูงสุด ได้แก่ ยา piperacillin/tazobactam คิดเป็นร้อยละ 49.6 รองลงมาได้แก่ ceftazidime (ร้อยละ 23.3) และ carbapenems (ร้อยละ 19.6) ตามลำดับ โดยมีอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมกรณียังไม่ทราบเชื้อก่อโรคร้อยละ 75.2 ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมพบอัตราการตายใน 30 วัน ร้อยละ 14 และอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพในช่วงที่ทราบผลเพาะเชื้อก่อโรคแล้วอย่างเหมาะสมร้อยละ 78.5 โดยมีอัตราการตายใน 30 วันเท่ากับร้อยละ 32 และเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาหาย และเสียชีวิต พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาหายมีอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 81.1 และ 51.9 ตามลำดับ, $p = 0.002$) ซึ่งสอดคล้องกับปัจจัยการได้รับยาต้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสมทั้งกรณีไม่ทราบผลเพาะเชื้อ และทราบผลเพาะเชื้อแล้ว จะทำให้เกิดการเสียชีวิตในระยะเวลา 30 วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (aOR 9.54, 95% CI = 1.09 -82.37, $p = 0.041$) (26)

2.3 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ และบทบาทของเภสัชกร

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทยได้สนับสนุนให้ดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อน หรือเม็ดเลือดที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ (weak recommendation, low-quality evidence) (10, 36) โดยมีหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนการดำเนินการเพื่อลดการใช้ยาต้านจุลชีพเกินความจำเป็น เช่น การศึกษาของ Nucci et al เปรียบเทียบผลการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ตามแนวทางการรักษาของ IDSA ปีค.ศ. 1997 กับการรักษาตามมาตรฐานในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา หรือผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกพบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาตามแนวทางการรักษาของ IDSA ปีค.ศ. 1997 มีการใช้ยาในกลุ่ม glycopeptides ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 43 และร้อยละ 73 ตามลำดับ, $p = 0.0008$) อัตราการรักษาหาย ระยะเวลาใช้ลดลง ระยะเวลาการใช้ยาต้านจุลชีพในการรักษา และ

อัตราการตายไม่แตกต่างกัน (37) นอกจากนี้แล้วยังมีการศึกษาที่พบว่า การส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็ง สามารถลดอัตราการตายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio [HR] 0.36, 95% CI 0.14 – 0.92) และพบว่ากลุ่มที่รอดชีวิตมีอัตราการให้ความร่วมมือกับการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มากกว่ากลุ่มที่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 56.1 และ 20.7 ตามลำดับ, HR 0.21, 95% CI 0.08 – 0.53) ส่วนการให้ความร่วมมือกับการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็ง พบว่าอัตราการตายลงได้ (HR 0.36, 95% CI 0.14 – 0.92) (3)

จากการศึกษาเกี่ยวกับผลของการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ พบว่ายังมีการศึกษาจำนวนไม่มากดังรายละเอียดในตารางที่ 6 (14-19) ส่วนใหญ่มักมีเป้าหมายของการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย การลดอัตราการคือยา และการลดค่าใช้จ่าย เป็นต้น (38) ทั้งนี้มีการนำวิธีการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมของผู้ป่วยโดยทั่วไปมาประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ดังนี้

2.3.1 การจำกัดการใช้ยาต้านจุลชีพ (Antibiotic restriction)

จากการศึกษาของ Shaikh et al พบว่าเมื่อมีการจำกัดการใช้ยา vancomycin หลังจากใช้ยาอย่างน้อย 72 ชั่วโมง ในสถาบันผู้ป่วยมะเร็ง สามารถลดจำนวนการติดเชื้อ vancomycin-resistance *enterococci* (VRE) ลงได้จาก 0.437 เป็น 0.229 ต่อ 1000 วันนอน ($p = 0.008$) และลดอัตราการใช้ยา vancomycin ลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) (39) แต่อย่างไรก็ตามการดำเนินการดังกล่าวอาจไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้กับผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำได้ทุกราย และในทุกสถาบัน เพราะอาจทำให้เกิดความล่าช้าในการได้รับยาต้านจุลชีพ ซึ่งส่งผลอันตรายต่อผู้ป่วยได้

2.3.2 การหมุนเวียนการใช้ยาต้านจุลชีพ (Antibiotic cycling)

มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการสลับเปลี่ยนหมุนเวียนการใช้ยา cefepime และ piperacillin/tazobactam ร่วมกับ amikacin ในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ส่งผลต่ออัตราการตายไม่แตกต่างจากก่อนการเริ่มใช้มาตรการการสลับเปลี่ยนหมุนเวียนการใช้ยาต้านจุลชีพ รวมทั้งอัตราการเกิดเชื้อคือยา VRE ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (incidence rate ratio 0.982; 95% CI 0.65 – 1.48; $p = 0.99$) (40) อย่างไรก็ตามผลการศึกษาการใช้วิธีการหมุนเวียนการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยมะเร็ง ยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันอยู่ ทั้งในด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และ

ผลต่อเชื้อแบคทีเรียคือยา (38) อีกทั้งจากแนวการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมของ IDSA ไม่แนะนำวิธีการดังกล่าวอีกเช่นกัน (10)

2.3.3 วิธีการติดตามความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมาย และให้คำแนะนำการปรับยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมแก่แพทย์ผู้สั่งใช้ยา (Prospective audit and feedback)

มีหลายการศึกษาที่บ่งบอกถึงผลของวิธีการติดตามความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมาย และให้คำแนะนำการปรับยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมแก่แพทย์ผู้สั่งใช้ยาในผู้ป่วยมะเร็ง สามารถลดปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ โดยรวม (Defined daily dose [DDD]) (15-16) ลดอัตราการตายในกลุ่มที่มีการติดตามความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา และให้คำแนะนำการปรับยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมแก่แพทย์ผู้สั่งใช้ยา เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการควบคุมกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม (ร้อยละ 11 และ 30 ตามลำดับ, $p = 0.024$) และอัตราการใช้ยาอย่างเหมาะสมเพิ่มมากขึ้น ทั้งการเพิ่มยา และการปรับเปลี่ยนยา ($p = 0.006$) หรือการเลือกใช้ยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์แคบลง การใช้ยาต้านจุลชีพเดิมต่ออย่างเหมาะสม และการหยุดใช้ยา ($p < 0.006$) โดยไม่ได้ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มากขึ้น (19) นอกจากนี้ยังพบว่าช่วยลดค่าใช้จ่าย ลดการเกิดเชื้อดื้อยา เช่น เชื้อ *E. coli* ที่ดื้อต่อยา piperacillin/tazobactam และ ceftazidime หรืออาจไม่ได้มีผลเปลี่ยนแปลงอัตราการเกิดเชื้อดื้อยาแตกต่างจากเดิมมากนัก (16, 38) ทั้งนี้การส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยวิธีการติดตามความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมาย และให้คำแนะนำการปรับยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมแก่แพทย์ผู้สั่งใช้ยา เป็นอีกหนึ่งวิธีที่ทาง IDSA แนะนำ และสามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้ ในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ (10, 38)

2.3.4 การปรับลดขอบเขตการออกฤทธิ์ของยา และการหยุดใช้ยาต้านจุลชีพ (De-escalation and discontinuation)

จากการศึกษาของ Kroll et al ศึกษาผลทางด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในการปรับลดขอบเขตการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพจากยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง เช่น piperacillin/tazobactam, cefepime, meropenem หรือ aztreonam ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแกรมบวก เปลี่ยนเป็นยา levofloxacin ในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ และได้รับยาต้านจุลชีพที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างอย่างน้อย 14 วันแล้วแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง พบว่าจำนวนของผู้ป่วยที่ยังคงไม่มีไข้ หรือไม่มีการติดเชื้อใหม่ เมื่อปรับเปลี่ยนมาแล้ว 72 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้รับการปรับเปลี่ยนเป็นยา levofloxacin มีจำนวนใกล้เคียงกับกลุ่มที่ยังคงยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างไว้

ต่อเนื่องอีก 72 ชั่วโมง หลังจากได้รับยามาเป็นระยะเวลา 14 วันแล้ว (ร้อยละ 61.5 และ 80.7 ตามลำดับ, $p = 0.11$) (41) และจากการศึกษาวิเคราะห์ผลในช่วงระยะเวลาที่มีการส่งเสริมการปรับลดขอบเขตการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม beta-lactam ตามการจัดอันดับของ Weiss et al และการหยุดใช้ยาต้านจุลชีพเมื่อครบกำหนดระยะเวลาของการรักษา พบว่ามีแนวโน้มการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (level change = -135.28 ± 59.49 , $p = 0.04$; trend change = -1.97 ± 13.5 , $p = 0.89$) ซึ่งสอดคล้องกับปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems โดยรวม (DDD) ที่ลดลงเฉลี่ย 135.28 DDD/1000 อัตราการครองเตียง นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการกลับมาติดเชื้ออีกครั้ง อัตราการย้ายไปหอผู้ป่วยวิกฤติ อัตราการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด และอัตราการติดเชื้อ *C. difficile* ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงก่อนเริ่มกระบวนการส่งเสริมการปรับลดขอบเขตการออกฤทธิ์ของยา และการหยุดใช้ยาต้านจุลชีพ และหลังจากการดำเนินการ (42) ดังนั้นกระบวนการดังกล่าวอาจเป็นอีกหนึ่งกลยุทธ์ที่นำมาปรับใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

การปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย (dose optimization) เป็นอีกบทบาทหนึ่งของเภสัชกรในการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมที่จะช่วยให้เพิ่มผลการรักษาที่ดีขึ้น และลดอัตราการเกิดเชื้อดื้อยาได้ อีกทั้งจากคำแนะนำของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคของประเทศสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention [CDC]) การส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยเภสัชกร สามารถกระทำได้หลากหลายวิธีรวมทั้งการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย หากผู้ป่วยไม่ได้รับการปรับขนาดยาที่เหมาะสมอาจส่งผลกระทบต่อการรักษาได้ โดยหากมีขนาดยาที่ต่ำเกินไปจะทำให้การรักษาไม่ได้ผล และมีโอกาสที่เชื้อดื้อยาได้ในอนาคต ในขณะที่การให้ขนาดยาที่สูงเกินไป จะทำให้ผลข้างเคียงจากยาได้มากขึ้น การปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายนั้นรวมถึงการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับน้ำหนักตัว ค่าการทำงานของตับ และไตของผู้ป่วย การปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุ บริเวณที่สงสัยการติดเชื้อ และการปรับวิธีการใช้ยาให้เหมาะสมกับคุณสมบัติเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ของยา เพื่อทำให้มีระดับยาเพียงพอ กับเป้าหมายของเภสัชพลศาสตร์ของยาแต่ละชนิด ดังเช่นการเพิ่มระยะเวลาการหยุดยาในกลุ่ม beta-lactams ให้นานยิ่งขึ้น จะช่วยเพิ่มระยะเวลาที่มียาอยู่เหนือค่า MIC ให้นานมากยิ่งขึ้น เป็นต้น (43)

ทั้งนี้ในการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม เภสัชกรสามารถเป็นผู้นำ หรือร่วมดำเนินการกับหลากหลายสหสาขาวิชาชีพ โดยพบว่ามีหลายการศึกษาจำนวนมากที่สนับสนุนการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยเภสัชกร พบว่าสามารถลดความไม่เหมาะสมจากการสั่งใช้ยาได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการ

ดำเนินการ หรือดำเนินการ โดยอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ นอกจากนี้ยังสามารถลดค่าปริมาณผลรวมของการใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมาย และลดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลได้อีกด้วย (5, 6) โดยการศึกษาในประเทศไทย พบว่ามีการศึกษาเปรียบเทียบการประเมินการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมระหว่าง เกศษกร ณ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ พบผลการศึกษาไปในแนวทางเดียวกันคือ การดำเนินการ โดยเกศษกรพบว่าสามารถเพิ่มความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพมากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน อีกทั้งอัตราการตาย และผลการรักษาที่ดี รวมทั้งผลทางจุลชีววิทยาที่ดีไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีเกศษกรร่วมดำเนินการ (7-9)

ตารางที่ 6 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะ¹ใช้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

สถานที่ทำการศึกษาระดับและลักษณะประชากรที่ทำการศึกษา	กิจกรรมการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม	ยาต้านจุลชีพเป้าหมาย	ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับยาต้านจุลชีพ	ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อดื้อยา
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, United States. 2005. (14) [ผู้ป่วยในทุกราย; ไม่ได้รับมูร็อยดะของผู้ป่วยที่มีภาวะ ¹ ใช้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ]	- ทีมประกอบด้วยอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ เภสัชกรคลินิก 2 ท่าน และผู้จัดการข้อมูล - ช่วงเวลาดำเนินการ: ค.ศ. 2004 - กิจกรรม 1. แจกผลเลือดตรวจพบเชื้อ coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> โดยใช้กระดาษ 2. ตรวจสอบการใช้ยา vancomycin ในเวชระเบียนผู้ป่วยตามแนวทางการใช้ยาของโรงพยาบาล	ไม่พบรายงาน	- ลดการใช้ยา vancomycin อย่างไม่เหมาะสม (จากร้อยละ 44 เป็นร้อยละ 26, $p = 0.04$) - ลดค่าใช้จ่ายโดยประมาณมากกว่า 173,000 ดอลลาร์สหรัฐ	ไม่พบรายงาน

ตารางที่ 6 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในเลือด (ต่อ)

สถานที่ทำการศึกษา และ ลักษณะประชากรที่ ทำการศึกษา	กิจกรรมการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม	ยาต้านจุลชีพเป้าหมาย	ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับยาต้านจุลชีพ	ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับผลลัพธ์
Queen Mary Hospital, Hong Kong. 2009. (15) (pre-post study) [ผู้ป่วยในทุกราย ยกเว้น ผู้ป่วยในหอวิกฤติ ผู้ป่วย ปลุกถ่ายในกระดูก ผู้ป่วย เด็ก และผู้ป่วยที่อยู่ในหอผู้ป่วยพิเศษ; ไม่ได้รับรายละเอียดของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในเลือดขาวต่ำ]	<ul style="list-style-type: none"> - ทีมประกอบด้วยอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ และพยาบาลควบคุมโรคติดเชื้อ 2 ท่าน - ช่วงเวลาดำเนินการ: ค.ศ. 2005 - 2007 - กิจกรรม <ol style="list-style-type: none"> 1. ตรวจสอบรายงานการจ่ายยาโดยอัตโนมัติจากฝ่ายเภสัชกรรมทุกวัน 2. แจ้งแพทย์กรณีที่มีการใช้ยาไม่เหมาะสมเป็นกระด้างส่งให้รายบุคคล 3. ให้การศึกษาแก่บุคลากรทางการแพทย์ 4. สร้างแนวทางการใช้ยาต้านจุลชีพที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างของโรงพยาบาล 	<ul style="list-style-type: none"> - piperacillin-tazobactam - ceftoperazone-sulbactam - ceftazidime - cefepime - imipenem - meropenem 	<ul style="list-style-type: none"> - อัตราการใช้ยาอย่างเหมาะสมร้อยละ 79.4 - ลดปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพโดยรวม (DDD) จาก 73.06 เป็น 64.01 ต่อ 1,000 วันนอน - เพิ่มปริมาณการใช้ meropenem โดยจาก 11 เป็น 21 ต่อ 1,000 วันนอน - อัตราการตายไม่แตกต่างกัน 	<ul style="list-style-type: none"> - เพิ่มอัตราเชื้อ <i>A. baumannii</i> ต่ออายุ - อัตราเชื้อ <i>P. aeruginosa</i> ต่ออายุ - ไม่เปลี่ยนแปลง - ลดอัตราเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ที่ติดต่อ - ยา ceftazidime และ piperacillin-tazobactam

ตารางที่ 6 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อเม็ดเลือดขาวต่ำ (ต่อ)

สถานที่ทำการศึกษาระดับนานาชาติ	กิจกรรมการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม	ยาต้านจุลชีพเป้าหมาย	ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับยาต้านจุลชีพ	ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อดื้อยา
National University Hospital, Singapore. 2011. (16) (pre-post study) ผู้ป่วยผู้ใหญ่ในหอผู้ป่วยมะเร็ง รวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อเม็ดเลือดขาวต่ำ และผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก; ไม่ได้รับร้อยละของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อเม็ดเลือดขาวต่ำ	- ทีมประกอบด้วยอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ เภสัชกรคลินิก และนักจุลชีววิทยาทางคลินิก - ช่วงเวลาดำเนินการ: ค.ศ. 2008 - 2010 - กิจกรรม: ตรวจสอบการใช้ยาในวันที่ 4 และวันที่ 7 ของการรักษา	- carbapenems - 3 rd , 4 th generation cephalosporins - piperacillin/tazobactam - vancomycin	- อัตราการใช้ยาไม่เหมาะสมร้อยละ 34 - เพิ่มปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพโดยรวม แต่มีแนวโน้มที่ลดลง - พบอัตราการรักษาดังกล่าวจากการแนะนำลดขอบเขตการออกฤทธิ์ของยาร้อยละ 6.3	- อัตราเชื้อ <i>E. coli</i> และ <i>K. pneumoniae</i> ที่ติดเชื้อดื้อยา - ค่า ceftriaxone และ carbapenems ไม่เปลี่ยนแปลง - ลดความชุกของการติดเชื้อ MRSA จาก 1.954 เป็น 1.055 ต่อ 1,000 วันนอน

ตารางที่ 6 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะ¹ใช้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ (ต่อ)

สถานที่ทำการศึกษา และ ลักษณะประชากรที่ทำการศึกษา	กิจกรรมการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม	ยาต้านจุลชีพเป้าหมาย	ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับยาต้านจุลชีพ	ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อดื้อยา
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain. 2017. (17) (pre-post study) [ผู้ป่วยโรคมะเร็งโลหิตที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ; ไม่ได้รับเชื้อของเชื้อผู้ป่วยที่มีภาวะ ¹ ใช้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ]	- ทีมประกอบด้วยอายุรแพทย์สาขาผู้ป่วยวิกฤติที่เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ เกสตริกคลินิก และนักจุลชีววิทยา - ช่วงเวลาดำเนินการ: ค.ศ. 2013 - 2015 - กิจกรรม: วิธีการติดตามความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมาย และให้คำแนะนำการรับยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมแก่แพทย์ผู้สั่งใช้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์	- penicillin - BLBIs - cephalosporins - carbapenems - quinolones - linezolid - daptomycin - antifungal	- ไม่พบความแตกต่างในแง่ของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล อัตราการตายในหอผู้ป่วยวิกฤติ อัตราการกลับเข้ามารักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ	- ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 6 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะใช้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ (ต่อ)

สถานที่ทำการศึกษา และลักษณะประชากร ที่ทำการศึกษา	กิจกรรมการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม	ยาต้านจุลชีพเป้าหมาย	ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับยาต้านจุลชีพ	ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อดื้อยา
Princess Margaret Cancer centre, Canada, 2017. (18) (pre-post study) [ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย leukemia จำนวน ทั้งหมด 3 แห่ง; ไม่ได้ระบุรายละเอียดของผู้ป่วยที่มีภาวะใช้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ]	- ทีมประกอบด้วยอายุรแพทย์ สาขาโรคติดเชื้อ และเภสัชกรคลินิก - ช่วงเวลาดำเนินการ: ค.ศ. 2005 – 2013 - กิจกรรม: วิธีการติดตามความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมาย และให้คำแนะนำการปรับยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมแก่แพทย์ผู้สั่งใช้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์	ยาต้านจุลชีพ ประกอบด้วยยาต้านแบคทีเรีย และยาต้านเชื้อรา (ไม่ได้ระบุชนิด และเชื้อยา)	- ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (278 และ 247 DDD/100 patient day, $p < 0.01$) - ค่าใช้จ่ายด้านยาต้านจุลชีพลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.03$) - ไม่พบความแตกต่างในแง่ของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และอัตราการตาย (0.29 และ 0.64 ตามลำดับ)	- ไม่พบความแตกต่างในแง่ของการติดเชื้อ <i>C. difficile</i> (0.66 และ 0.77 cases per 1000 patient day, $p = 0.27$)

ตารางที่ 6 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ (ต่อ)

สถานที่ทำการศึกษาระดับภูมิภาคและลักษณะประชากรที่ทำการศึกษา	กิจกรรมการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม	ยาต้านจุลชีพเป้าหมาย	ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับยาต้านจุลชีพ	ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อดื้อยา
American hospital, Istanbul, Turkey. 2018. (19) (pre-post study) [ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่เข้ารับการรักษา และมีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ]	- ทีมประกอบด้วยแพทย์และพยาบาลสาขาโรคติดเชื้อ นักจุลชีววิทยา แพทย์สาขาโลหิตวิทยา สาขามะเร็งวิทยา และกุมารแพทย์ - ช่วงเวลาดำเนินการ: ค.ศ. 2015 - 2017 - กิจกรรม: 1. แนะนำให้แพทย์ใช้ยาตามแนวทางรักษายาของโรงพยาบาล 2. ติดตามอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพ และอัตราเชื้อดื้อยาที่พบ 3. ให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์	แนวทางการใช้ยาของโรงพยาบาล ขั้นตอนที่ 1 กรณียังไม่ทราบผลเพาะเชื้อ - MASSC ≥ 21 : cipfloxacin แบบรับประทาน ร่วมกับยา amoxicillin/clavulanate - MASSC < 21: cefazidime, cefepime, piperacillin/tazobactam, carbapenems ขั้นตอนที่ 2 ประเมินอาการทางคลินิก - vancomycin หากมีข้อบ่งชี้ - metronidazole หากมีข้อบ่งชี้ - antifungal หากมีข้อบ่งชี้ ขั้นตอนที่ 3 การหยุดยา	- อัตราการเพิ่มขึ้นของยา หรือเปลี่ยนแปลงของยาเหมาะสมมากขึ้น ($p = 0.006$) - อัตราการใช้ยาต่อเนื่อง หรือการลดขอบเขตของการออกฤทธิ์ของยา หรือการใช้ยาเหมาะสมมากขึ้น ($p < 0.001$) - อัตราการตายลดลงจากร้อยละ 30 เป็นร้อยละ 11 ($p = 0.024$)	- เชื้อ MRSA ลดลงจากร้อยละ 67 เป็นร้อยละ 50 ($p = 0.025$) - เชื้อ <i>K. pneumoniae</i> ที่ดื้อยากลุ่ม carbapenems ลดลงจากร้อยละ 31 เป็นร้อยละ 7 ($p = 0.005$)

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้ดำเนินการในรูปแบบไปข้างหน้า (Prospective cohort study) ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมของโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 4 แห่ง โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มควบคุมจำนวน 2 แห่ง และกลุ่มทดลองจำนวน 2 แห่ง ในกลุ่มควบคุม คือหอผู้ป่วยที่มีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมประกอบด้วยหอผู้ป่วยอายุรกรรมสามัญหญิงและ อายุรกรรมชายพิเศษ และกลุ่มทดลอง คือหอผู้ป่วยที่มีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมประกอบด้วยหอผู้ป่วยอายุรกรรมสามัญหญิงและ อายุรกรรมชายพิเศษ

3.2 วัตถุประสงค์

3.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

3.2.1.1 เปรียบเทียบอัตราการการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ระหว่างหอผู้ป่วยที่มีเภสัชกรดำเนินการ และหอผู้ป่วยที่ไม่มีเภสัชกรดำเนินการ

3.2.2 วัตถุประสงค์รอง

3.2.2.1 เปรียบเทียบอัตราการตายในระยะเวลา 30 วัน ระหว่างหอผู้ป่วยที่มีเภสัชกรดำเนินการ และหอผู้ป่วยที่ไม่มีเภสัชกรดำเนินการ

3.2.2.2 เปรียบเทียบระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ระหว่างหอผู้ป่วยที่มีเภสัชกรดำเนินการ และหอผู้ป่วยที่ไม่มีเภสัชกรดำเนินการ

3.2.2.3 เปรียบเทียบปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมาย (DDD) ต่อ 1000 วันนอน ระหว่างหอผู้ป่วยที่มีเภสัชกรดำเนินการ และหอผู้ป่วยที่ไม่มีเภสัชกรดำเนินการ

3.3 สมมติฐานของการศึกษา

การศึกษานี้มีสมมติฐานว่างคือ การดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม และสมมติฐานทางเลือกคือ การดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมแตกต่างจากกลุ่มควบคุม

3.4 นิยามคำศัพท์ในการศึกษา

3.4.1 ยาเป้าหมาย

หมายถึงยาที่มีวัตถุประสงค์ใช้ในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ตามแนวทางการรักษาของ IDSA ปีค.ศ. 2010 และ NCCN ปี ค.ศ. 2019 เช่น ceftazidime, cefepime, meropenem, piperacillin/tazobactam และ imipenem เป็นต้น

3.4.2 ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ

หมายถึง ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพจากการประเมินโดยแบ่งออกเป็น 2 ขั้นตอน และใช้เกณฑ์โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Madran et al (19) และการศึกษาของ Kollef et al (44-46) ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 การเริ่มใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยไม่ทราบผลเพาะเชื้อ (empirical therapy)

1. ข้อบ่งชี้เหมาะสม ได้แก่
 - 1.1 ผู้ป่วยต้องได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ
 - 1.2 ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ดังรูปที่ 1
 - 1.3 ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยาต้านจุลชีพที่ใช้ชนิดรุนแรง เช่น anaphylaxis
 - 1.4 ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพ โดยไม่ก่อให้เกิดอันตรายรุนแรงระดับ D ขึ้นไป กับยาอื่นๆที่ได้รับร่วม
 - 1.5 ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามระดับยาในเลือด หากได้รับยาที่มีช่วงของการรักษาแคบและมีคำแนะนำในการตรวจวัดระดับยาในเลือด
2. ชนิดของยา ขนาดของยา และวิธีการให้ยาต้านจุลชีพเหมาะสม ดังตารางที่ 7

หากตรงตามเกณฑ์ทั้งข้อ 1 และข้อ 2 จึงจัดเป็นการใช้ยาอย่างเหมาะสม

ขั้นตอนที่ 2 การปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพหลังจากทราบผลเพาะเชื้อ

2.1 กรณีไม่พบผลเพาะเชื้อ และ/หรือ ไม่ทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคร้อย่างชัดเจน

(Unknown source of infection)

1. ข้อบ่งชี้เหมาะสม
 - 1.1 ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ
 - 1.2 ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำดังรูปที่ 1
 - 1.3 ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยาต้านจุลชีพที่ใช้ชนิดรุนแรง เช่น anaphylaxis

1.4 ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพโดยไม่ก่อให้เกิดอันตรกิริยารุนแรงระดับ D ขึ้นไป กับยาอื่นๆที่ได้รับร่วม

1.5 ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามระดับยาในเลือด หากได้รับยาที่มีช่วงของการรักษาแคบและมีคำแนะนำในการตรวจวัดระดับยาในเลือด

2. ชนิดของยา ขนาดของยาและวิธีการให้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมดังตารางที่ 7

3. ระยะเวลาการให้ยาเหมาะสม

3.1 อาการผู้ป่วยคงที่ และตอบสนองต่อการรักษา พิจารณาหยุดใช้ยาต้านจุลชีพ เมื่อผู้ป่วยไม่มีไข้อย่างน้อยติดกัน 2 วัน

3.2 อาการผู้ป่วยไม่คงที่ พิจารณาเปลี่ยนยาต้านจุลชีพ โดยปรับเปลี่ยนยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างขึ้น

หากตรงตามเกณฑ์ทั้งข้อ 1 ถึง 3 จึงจัดเป็นการให้ยาอย่างเหมาะสม

2.2 กรณีพบผลเพาะเชื้อ และทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน (Specific therapy)

1. ข้อบ่งชี้เหมาะสม

1.1 ผลเพาะเชื้อไวต่อยาต้านจุลชีพ

1.2 ยาต้านจุลชีพ สามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะเป้าหมายได้ดี

1.3 มีการปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพ เมื่อทราบว่าผลเพาะเชื้อพบว่าสามารถปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพอื่นๆที่ออกฤทธิ์แคบลงได้

1.4 ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพโดยไม่ก่อให้เกิดอันตรกิริยารุนแรงระดับ D ขึ้นไปกับยาอื่นๆที่ได้รับร่วม

1.5 ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามระดับยาในเลือด หากได้รับยาที่มีช่วงของการรักษาแคบ และมีคำแนะนำในการตรวจวัดระดับยาในเลือด

2. ขนาดของยาและวิธีการให้ยาเหมาะสมตามแนวทางการให้ยาของโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ที่ พัฒนาโดยเภสัชกร ร่วมกับหน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ และกลุ่มงานเภสัชกรรม พ.ศ.2562 หรือตามหลักฐานทางวิชาการ หรือการศึกษาที่น่าเชื่อถือรองรับ

3. ระยะเวลาการให้ยาเหมาะสม

พิจารณาตามเชื้อก่อโรค และอวัยวะที่ติดเชื้อในระยะเวลาที่เหมาะสมตามแนวทางการรักษา ขององค์กร เช่น IDSA เป็นต้น หรือการศึกษาที่มีความน่าเชื่อถือ

หากตรงตามเกณฑ์ทั้งข้อ 1 ถึง 3 จึงจัดเป็นการใช้ยาอย่างเหมาะสม

3.4.3 ระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาล

หมายถึงระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จนกระทั่งถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

3.4.4 ระยะเวลาการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

หมายถึงระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีค่า ANC ต่ำกว่า 500 cells/mm^3 หรือน้อยกว่า $1,000 \text{ cells/mm}^3$ แต่มีแนวโน้มที่จะลดลงน้อยกว่า 500 ตัวต่อไมโครลิตรในอีก 48 ชั่วโมงถัดไป จนกระทั่งผู้ป่วยพ้นจากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ โดยค่า ANC มากกว่า 500 cells/mm^3 ขึ้นไป

3.4.5 ระยะเวลาการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ จนกระทั่งได้รับยาต้านจุลชีพ

หมายถึงระยะเวลานับจากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ จนกระทั่งได้รับยาต้านจุลชีพสำหรับการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ กรณีที่ไม่ได้เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ขณะรับการรักษาในโรงพยาบาล จะเริ่มพิจารณาจากระยะเวลาที่ทราบผลทางโลหิตวิทยาจนกระทั่งได้รับยาต้านจุลชีพสำหรับการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

3.4.6 อัตราการตายในระยะเวลา 30 วัน

หมายถึงการตายที่เกิดขึ้นในระยะเวลา 30 วัน โดยเริ่มนับจากวันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

3.4.7 ค่า ATC/DDD index

หมายถึงค่า Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) ต่อค่า Defined Daily Dose (DDD) ซึ่งเป็นหน่วยวัดการใช้ยาต้านจุลชีพที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก เพื่อเป็นมาตรฐานในการประเมินอัตราการใช้ยา

3.5 ประชากรกลุ่มตัวอย่าง

3.5.1 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร

ประชากรที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ อาสาสมัครที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ และได้รับยาต้านจุลชีพสำหรับการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ขณะเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยที่ทำการศึกษา โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาดังต่อไปนี้

3.5.1.1 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัย

1) ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ และได้รับยาต้านจุลชีพสำหรับการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

2) อายุ 18 ปีขึ้นไป

3.5.1.2 เกณฑ์การคัดออกจากงานวิจัย

- 1) ได้รับความด้านจุลชีพสำหรับการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ไม่เกิน 24 ชั่วโมง
- 2) อาสาสมัครที่กำลังให้นมบุตร หรือสตรีมีครรภ์

3.5.2 ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างสำหรับการศึกษาเชิงวิเคราะห์ แบบ cohort study ที่มีผลลัพธ์การศึกษาเป็นสัดส่วนได้ดังนี้ (47)

$$n_1 = \frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \times PQ \times (r + 1)}{(P_1 - P_0)^2 \times r}$$

n_1 = จำนวนกลุ่มทดลอง

n_0 = จำนวนกลุ่มควบคุม

r = สัดส่วนกลุ่มควบคุม ต่อกลุ่มทดลอง ($r = \frac{n_0}{n_1}$)

Z_α = ค่ามาตรฐานจากตาราง Z ที่ระดับ type I error ที่ α

Z_β = ค่ามาตรฐานจากตาราง Z ที่ระดับ type II error ที่ β

P = สัดส่วนของผลลัพธ์เฉลี่ยระหว่าง 2 กลุ่ม ($P = \frac{P_1 + rP_0}{1+r}$)

Q = $1 - P$

P_1 = สัดส่วนของกลุ่มทดลองที่เกิดผลลัพธ์

P_0 = สัดส่วนของกลุ่มควบคุมที่เกิดผลลัพธ์

จากข้อมูลการศึกษาของ Madran et al (19) พบว่าการดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มีความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพกรณีที่ทราบผลเพาะเชื้อร้อยละ 85 (P_1) เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงระยะเวลาก่อนเริ่มดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมซึ่งคิดเป็นร้อยละ 53 (P_0) โดยกำหนดให้มีสัดส่วนกลุ่มควบคุมต่อกลุ่มทดลองเท่ากัน ($r = 1$) และ การศึกษานี้ต้องการระดับความเชื่อมั่นที่ 95 % และ power 80% ($Z_\alpha = 1.96$, $Z_\beta = 0.84$) จากข้อมูลดังกล่าวสามารถคำนวณขนาดตัวอย่างได้ดังนี้

$$n_1 = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \times (0.69 \times 0.31) \times (1 + 1)}{(0.85 - 0.53)^2 \times 1}$$

$N = 33$

ผู้วิจัยจะต้องเก็บอย่างน้อย 33 ตัวอย่างต่อแต่ละ 1 กลุ่ม ทั้งหมดรวมเป็น 66 ตัวอย่าง

3.6 ระเบียบวิธีการวิจัย

3.6.1 สถานที่เก็บข้อมูล

การศึกษานี้ดำเนินการเก็บข้อมูลในหอผู้ป่วยอายุกรรมสามัญหญิง หอผู้ป่วยอายุกรรมสามัญชาย หอผู้ป่วยอายุกรรมพิเศษหญิง และหอผู้ป่วยอายุกรรมพิเศษชาย โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ โดยเริ่มเก็บข้อมูลหลังจากที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน รวมทั้งการดำเนินการวิจัยในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติแล้ว

3.6.2 การจัดแบ่งเข้ากลุ่ม

3.6.2.1 กลุ่มทดลอง

กลุ่มทดลองของการศึกษานี้ ประกอบด้วยหอผู้ป่วยที่มีเกณฑ์ดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยดำเนินการศึกษาในหอผู้ป่วยอายุกรรมสามัญหญิงและ อายุกรรมชายพิเศษ ในกลุ่มการทดลองนั้นมีการดำเนินการดังต่อไปนี้ ร่วมกับการประเมินการใช้ยาต้านจุลชีพ ด้วยใบประเมินการใช้ยาต้านจุลชีพตามมาตรฐานการรักษาของโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

1) เกณฑ์ส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ร่วมกับทีมแพทย์ ได้แก่ อายุรแพทย์โรคติดเชื้อ และอายุรแพทย์โลหิตวิทยา โดยเกณฑ์ทบทวนการสั่งใช้ยาและ ให้ความเห็นแก่แพทย์ผู้สั่งใช้ยาว่าเหมาะสมหรือไม่ทุกวัน ตามเกณฑ์รูปภาพที่ 2 คัดแปลงจากการศึกษาของ Madran et al (19) และการศึกษาของ Kollaf et al (44-46) ประกอบด้วย การแนะนำชนิดของยา ขนาดยา และระยะเวลาในการใช้ยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

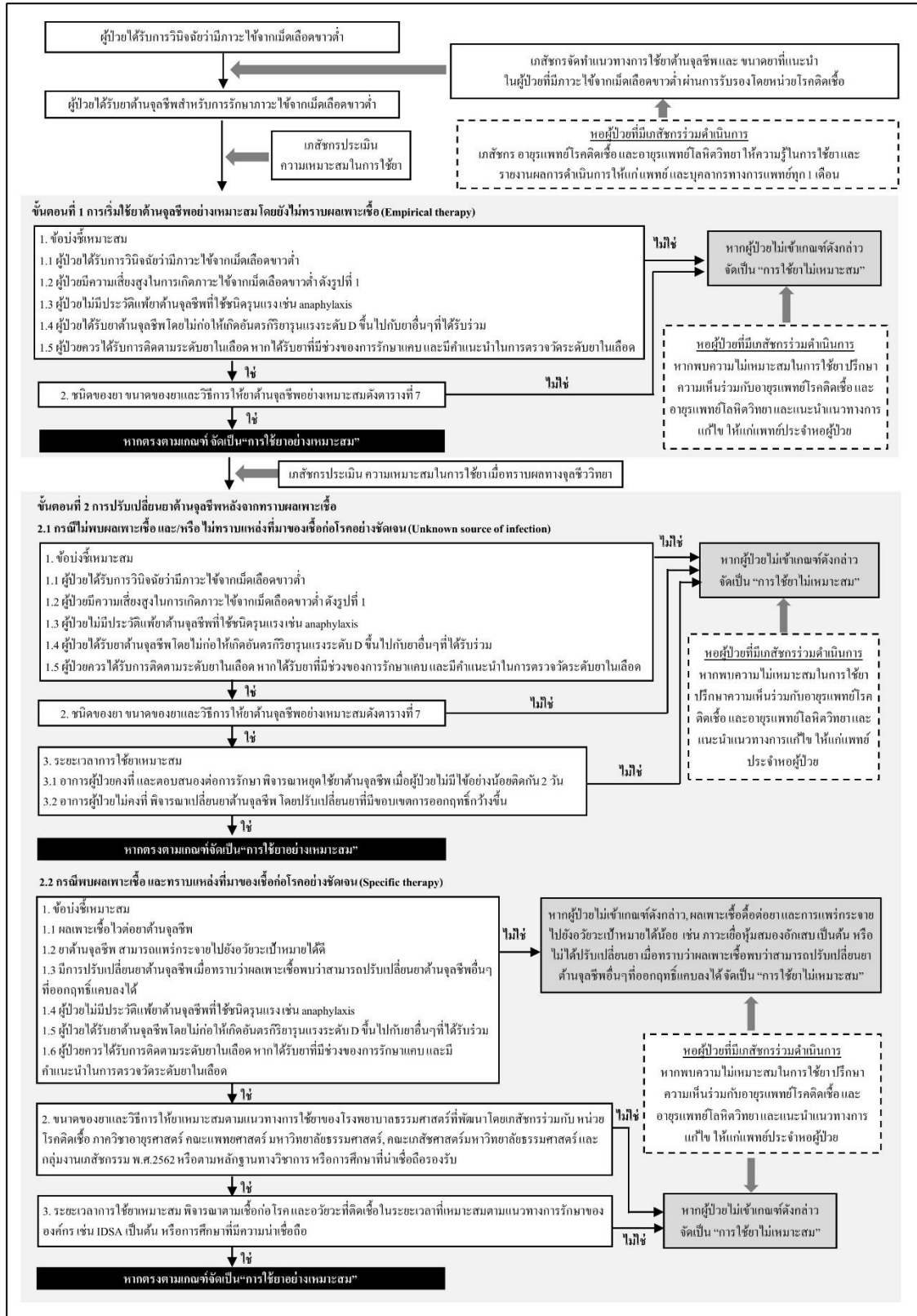
2) เกณฑ์รายงานความเหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพ และปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ แก่บุคลากรทางการแพทย์ในหอผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทดลองทุก 1 เดือน

3) เกณฑ์จัดการให้ความรู้ในการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่มีภาวะไขจากเม็ดเลือดขาวต่ำ แก่บุคลากรทางการแพทย์ในหอผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทดลองทุก 1 เดือน

3.6.2.2 กลุ่มควบคุม

กลุ่มควบคุมของการศึกษานี้ประกอบด้วย หอผู้ป่วยที่ไม่มีเกณฑ์ส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยดำเนินการศึกษาในหอผู้ป่วยอายุกรรมสามัญชายและ อายุกรรมหญิงพิเศษ และเก็บข้อมูลหลังจากที่ผู้ป่วยจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลแล้ว โดยในกลุ่มควบคุมผู้ป่วยจะยังคงได้รับการประเมินการใช้ยาต้านจุลชีพด้วยใบประเมินการใช้ยาต้านจุลชีพตามมาตรฐานการรักษาของโรงพยาบาล เช่นเดียวกันกับกลุ่มทดลอง

รูปที่ 2 แนวทางการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ และการประเมินความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ



ตารางที่ 7 ยาต้านจุลชีพที่แนะนำในการใช้รักษาภาวะใช้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ กรณีที่มีทราบผลเพาะเชื้อของ IDSA ปี ค.ศ. 2010 และ NCCN ปี ค.ศ. 2019 และขนาดการใช้ยาต้านจุลชีพที่แนะนำโดยเภสัชกร โดยได้รับการรับรองจากหน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ยาต้านจุลชีพที่แนะนำ	CrCl > 50 ml/min		CrCl 10-50 ml/min			CrCl < 10 ml/min	Intermittent hemodialysis
	CrCl > 60 ml/min	2 g IV every 8 hr	CrCl 30-50 ml/min	CrCl 10-29 ml/min	CrCl 10-50 ml/min		
Ceftazidime		2 g IV every 8 hr	2 g IV every 12 hr	2 g IV every 24 hr	2 g IV every 24 hr	1 g IV every 24 hr	1 g IV every 24 hr วันที่ HD ให้หลัง HD
Cefepime	CrCl > 60 ml/min	2 g IV every 8 hr	1 g IV every 8 hr	1 g IV every 12 hr	1 g IV every 24 hr	1 g IV every 24 hr	1 g IV every 24 hr วันที่ HD ให้หลัง HD
Piperacillin/tazobactam (suggest drip in 4 hr)		4.5 g IV every 6 hr	4.5 g IV every 6 hr	4.5 g IV every 8 hr	4.5 g IV every 6 hr	2.25 g IV every 6 hr	2.25 g IV every 8 hr PLUS 750 mg post dialysis
			4.5 g IV every 8 hr	4.5 g IV every 6 hr			
			2.25 g IV every 6 hr	2.25 g IV every 6 hr			
Meropenem (suggest drip in 3 hr)		1-2 g IV every 8 hr	1 g IV every 8 hr	1 g IV every 12 hr	1 g IV every 24 hr	1 g IV every 24 hr	1 g IV every 24 hr วันที่ HD ให้หลัง HD
			500 mg IV every 6 hr	500 mg IV every 8 hr	500 mg IV every 12 hr	250 mg IV every 12 hr PLUS 250 mg post dialysis	
Imipenem (suggest drip in 3 hr)	CrCl > 70 ml/min	1 g IV every 8 hr	500 mg IV every 6 hr	500 mg IV every 8 hr	500 mg IV every 12 hr	500 mg IV every 12 hr	
	CrCl 51-69 ml/min						
Vancomycin*	Loading dose 20-30 mg/kg						
		15-20 mg/kg IV every 8-12 hr	15-20 mg/kg IV every 24 hr	15-20 mg/kg IV then TDM	15-20 mg/kg IV then TDM	15-20 mg/kg IV then TDM	15-20 mg/kg IV then TDM
Amphotericin B*	1-1.5 mg/kg IV every 24 hr		No dosage adjustment			No dosage adjustment	No dosage adjustment consider liposomal amphotericin B if available

หมายเหตุ

- ขนาดยานอกเหนือจากตารางที่ 5 แต่มีหลักฐานทางวิชาการ หรือการศึกษาที่น่าเชื่อถือรองรับชัดเจนเป็นการใช้ขนาดยาอย่างเหมาะสม
- ในการได้รับยาครั้งแรก พิจารณาให้ขนาดโดม เพื่อให้มีปริมาณยาในเลือดมากเพียงพอ และถึงระดับคงที่อย่างรวดเร็ว
- กรณีแพ้ยา กลุ่ม beta-lactam แบบ immediate type hypersensitivity reaction พิจารณาใช้ยา ciprofloxacin 400 mg IV every 8 hr ร่วมกับ clindamycin 600 mg IV every 8 hr
- * พิจารณาใช้เฉพาะรายที่มีข้อบ่งชี้ดังนี้

1. Vancomycin พิจารณาใช้ยาแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เฉพาะกรณีผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแกรมบวกแบบรุนแรงดังนี้

- 1.1 สงสัยการติดเชื้อบริเวณสายหลอดเลือดดำ (IV catheter-related infection)
- 1.2 ผลเพาะเชื้อในเลือดพบเชื้อแกรมบวก โดยยังไม่ทราบชื่อเชื้อ และความไวของเชื้อต่อยา
- 1.3 มีเชื้อ MRSA หรือ penicillin/cephalosporin-resistant pneumococci ประจําถิ่นอยู่ในร่างกาย
- 1.4 อาการผู้ป่วยไม่คงที่ เช่น มีภาวะช็อค
- 1.5 สงสัยการติดเชื้อบริเวณผิวหนัง บริเวณที่มีความชุ่มชื้นของเชื้อ MRSA

2. Amphotericin B พิจารณาใช้ยาแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เพื่อครอบคลุมเชื้อราแบบสาย กรณีผู้ป่วยที่มีภาวะ neutropenia แบบความเสี่ยสูงดังนี้

- 2.1 สงสัยติดเชื้อรา โดยอาจมีหลักฐานบ่งบอกถึงการติดเชื้อรา เช่น ผลตรวจเอกซเรย์ปอดทางคอมพิวเตอร์ เป็นต้น
- 2.2 ผู้ป่วยที่ยังคงมีไข้โดยไม่ทราบสาเหตุ ไม่ทราบเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุ และยังอยู่ในช่วง neutropenia แต่อาการทางคลินิกดี ถึงแม้ว่าได้รับยาด้านจุลชีพอย่างเหมาะสมแล้วอย่างน้อย 4-7 วันขึ้นไป
- 2.3 อาการของผู้ป่วยไม่คงที่ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา ถึงแม้ว่าได้รับยาด้านจุลชีพอย่างเหมาะสมแล้วอย่างน้อย 4-7 วันขึ้นไป

3.6.3 ระยะเวลาที่จะเริ่มนับการเกิดเหตุการณ์

อาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในแต่ละครั้ง และได้รับยาต้านจุลชีพ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ติดตามจนกระทั่งครบระยะเวลาการให้ยาต้านจุลชีพ และ/หรือ ฟ้นระยะเม็ดเลือดขาวต่ำ

3.6.4 การหยุดการศึกษา

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษานี้ จะสามารถหยุดเข้าร่วมการศึกษาได้ หากได้รับการประเมินจากแพทย์ว่าเกิดผลข้างเคียงอย่างรุนแรงอันตรายถึงแก่ชีวิตจากยาต้านจุลชีพ จนไม่สามารถให้ยาต่อได้ หรืออาสาสมัคร หรือแพทย์ผู้ทำการรักษาขอถอนตัวจากการศึกษา

3.7 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย (Research Instruments)

ผู้วิจัยจะจัดเก็บข้อมูลในแบบเก็บข้อมูลงานวิจัย โดยเก็บข้อมูลดังต่อไปนี้

3.7.1 ข้อมูลทั่วไป

ได้แก่ เพศ, อายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, ดัชนีมวลกาย, ประวัติการแพ้ยา, โรคประจำตัวที่ได้รับการวินิจฉัย, สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับการรักษา, ความเสี่ยงในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ, ประวัติเคยเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ, ประวัติติดเชื้อมาก่อนโรครื้อยต้านจุลชีพหลายขนานมาก่อนหน้านี้ในช่วงระยะเวลา 3 เดือนที่ผ่านมา, ประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อนหน้านี้ในช่วงระยะเวลา 3 เดือนที่ผ่านมา, การได้รับยาป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย, การได้รับยาป้องกันการติดเชื้อรา, โรคประจำตัวอื่นๆ, Charlson comorbidity index, MASCC score, ECOG score, ระยะเวลาการนอนรักษาในโรงพยาบาล, ระยะเวลาการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ จนกระทั่งได้รับยาต้านจุลชีพ, ระยะเวลาการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ, ประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพก่อนเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ, พบแหล่งก่อเชื้อโรคที่สงสัยอย่างชัดเจน, ระยะเวลาการให้ยาต้านจุลชีพ

3.7.2 ค่าทางห้องปฏิบัติการวันที่สั่งให้ยา

ได้แก่ blood urea nitrogen (BUN) (mg/dl), serum creatinine (mg/dl), creatinine clearance ตามสูตร Cockcroft-Gault (ml/min), ต้องได้รับการฟอกไต, absolute neutrophil counts (cells/mm³), การพบเชื้อก่อโรค, สิ่งส่งตรวจที่พบเชื้อก่อโรคชัดเจน, รูปแบบการคือยา, เชื้อก่อโรคที่สงสัย กรณีที่ไม่พบเชื้อก่อโรคชัดเจน

3.7.3 การประเมินการให้ยาเหมาะสมตามเกณฑ์ของการศึกษาดังรูปที่ 2

ได้แก่ ขั้นตอนที่ 1 การเริ่มให้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อ และขั้นตอนที่ 2 การปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพหลังจากทราบผลเพาะเชื้อ โดยเลือกระหว่าง กรณีไม่

พบผลเพาะเชื้อ และ/หรือ ไม่ทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน และกรณีพบผลเพาะเชื้อ และทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจนอย่างใดอย่างหนึ่ง

3.7.4 การปรับเปลี่ยนการได้รับยาต้านจุลชีพในขั้นตอนที่ 2

3.7.5 การได้รับคำแนะนำโดยเภสัชกร และอัตราการยอมรับผลการดำเนินการ โดยเภสัชกร

3.7.6 การได้รับการปรึกษาอายุรแพทย์เฉพาะทางด้านโรคติดเชื้อ

3.7.7 ผลการรักษาหลังจากสิ้นสุดการรักษา การเสียชีวิตในระยะเวลา 30 วัน อัตราการตายที่เกี่ยวข้องกับโรคติดเชื้อ

3.7.8 อัตราการใช้ยาต้านจุลชีพ (DDD) ต่อ 1000 วันนอน ของยาเป้าหมาย

ข้อมูลอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพในแต่ละเดือน จะดึงข้อมูลมาจากโปรแกรม E-PHIS ของโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ และนำมาคำนวณหาค่า DDD ต่อ 1000 วันนอน โดยใช้สูตรดังนี้

$$DDD = \frac{\text{จำนวนยาที่เบิกใช้ในแต่ละเดือน} \times \text{ขนาดของยาต่อ } 1 \text{ vial} \times 1000}{\text{ค่า ATC/DDD index} \times \text{จำนวนวันนอนในแต่ละเดือน}}$$

ค่า ATC/DDD index ในยาต้านจุลชีพกลุ่มเป้าหมาย จากฐานข้อมูลขององค์การอนามัยโลก ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ค่า ATC/DDD index ในยาต้านจุลชีพกลุ่มเป้าหมาย (48)

ยาต้านจุลชีพกลุ่มเป้าหมาย	ATC/DDD index
ceftazidime	4
cefepime	4
piperacillin /tazobactam	14
meropenem	3
imipenem	2

3.8 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลของผู้ป่วย ระหว่างกลุ่มควบคุม และกลุ่มทดลอง โดยใช้โปรแกรม SPSS version 19 แบ่งการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป และผลการศึกษา ตามประเภทของข้อมูลดังนี้

3.8.1 ข้อมูลเชิงคุณภาพ

รายงานเป็นจำนวน และร้อยละ โดยใช้สถิติ chi-square ในการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม และใช้สถิติ fisher exact ในกรณีขนาดตัวอย่างมีน้อย โดยเมื่อนำข้อมูลมาพลอตเป็นตาราง 2x2 แล้วมีเซลล์อย่างน้อยหนึ่งเซลล์ มีจำนวนข้อมูลน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 โดยพิจารณาว่ามีความสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$

3.8.2 ข้อมูลเชิงปริมาณแบบต่อเนื่อง

กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ จะรายงานเป็นค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยใช้สถิติ independent T-test ในการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม กรณีข้อมูลไม่ใช้การแจกแจงแบบปกติ จะรายงานเป็น ค่ากลาง และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ โดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test ในการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม ทั้งนี้ทดสอบรูปแบบการแจกแจงข้อมูลโดยใช้วิธี Shapiro-Wilk โดยพิจารณาว่ามีความสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$

3.8.3 ข้อมูล DDD

จะถูกนำเสนอในรูปแบบ DDD ต่อ 1000 วันนอน ของยาต้านจุลชีพเป้าหมาย ในรูปกราฟแบบรายเดือน และวิเคราะห์ด้วยวิธี linear logistic regression เพื่อดูค่าสัมประสิทธิ์ บ่งบอกถึงแนวโน้มอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพ โดยพิจารณาว่ามีความสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$

3.9 การรับรองจริยธรรมการวิจัยในคน

การศึกษานี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงการวิจัยบทบาทของเภสัชกรคลินิกในการส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพ และยาต้านเชื้อราอย่างเหมาะสม ในผู้ป่วยอายุรกรรม และศัลยกรรม ซึ่งผ่านการรับรองการพิจารณาด้านจริยธรรมงานวิจัยในคน คณะอนุกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 1 (คณะแพทยศาสตร์) เมื่อวันที่ 21 มิถุนายน พ.ศ. 2562 (หนังสือรับรองเลขที่ 125/2562 รหัสโครงการ MTU-EC-OO-0-078/62)

3.10 ระยะเวลาการดำเนินการ

1 สิงหาคม พ.ศ. 2562 ถึง 30 เมษายน พ.ศ. 2563

บทที่ 4

ผลการวิจัย

1. ลักษณะผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมงานการศึกษาทั้งสิ้น 66 ราย เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ทั้งหมด 90 ครั้ง แต่แต่ละกลุ่มเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ทั้งหมด 45 ครั้ง อายุเฉลี่ยทั้งสองกลุ่มเท่ากับ 51.8 ± 15.6 ปี ผู้ป่วยในการศึกษานี้พบเพศชายร้อยละ 46.7 โดยในกลุ่มทดลองส่วนมากเป็นเพศหญิง ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีสัดส่วนของเพศชายและ เพศหญิงใกล้เคียงกัน ($p = 0.035$) นอกจากนี้แล้วพบว่าน้ำหนัก ส่วนสูง คชนิมมวลกาย และประวัติการแพ้ยา รวมถึงยาต้านจุลชีพพบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกัน และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 9

สาเหตุของการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ หลักของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม คือการได้รับยาเคมีบำบัดคิดเป็นร้อยละ 73.3 ($p = 1.000$) ส่วนสาเหตุอื่นๆนอกเหนือจากการได้รับยาเคมีบำบัด พบว่าส่วนใหญ่เกิดจากโรคความผิดปกติทางโลหิตวิทยาเป็นหลัก เช่น acute myeloid leukemia และ aplastic anemia เป็นต้น รองลงมาคือ สาเหตุจากยา และสาเหตุอื่นๆ โดยไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มการศึกษา ($p = 1.000$) ส่วนมากมักเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลคิดเป็นร้อยละ 68.9 โรคมะเร็งหลักที่ทำให้ต้องเข้ารับการรักษาและเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ส่วนใหญ่เกิดจากโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยามากกว่ามะเร็งชนิดก่อน (89.5 และ 10.5 ตามลำดับ) สอดคล้องกับสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับสูตรที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ สูง (ร้อยละ 75.8) คะแนน MASCC เฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มเท่ากับ 20 คะแนน ($p = 0.103$) และพบผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ สูง เมื่อพิจารณาจากคะแนน MASCC น้อยกว่า 21 คะแนน คิดเป็นร้อยละ 50 และคะแนน ECOG เฉลี่ยเท่ากับ 1 คะแนน ($p = 0.212$) โรคประจำตัวร่วมของผู้ป่วยทั้งกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมพบว่ามีลักษณะคล้ายคลึงกัน โดยพบว่าผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยามากที่สุดถึงร้อยละ 76.7 ส่วนมะเร็งชนิดก่อนพบร้อยละ 13.3 ทั้งนี้คะแนน Charlson comorbidity index เฉลี่ยเท่ากับ 3 คะแนน ($p = 0.724$) โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมดังแสดงในตารางที่ 9

ค่าทางห้องปฏิบัติการที่ตรวจพบเมื่อเข้าร่วมการศึกษาพบค่า blood urea nitrogen (BUN) เฉลี่ยเท่ากับ 14 mg/dL ($p = 0.367$) serum creatinine เฉลี่ยเท่ากับ 0.76 mg/dL ($p = 0.091$) creatinine clearance เฉลี่ยเท่ากับ 93.4 ± 45.9 ml/min ($p = 0.524$) โดยมีผู้ป่วยที่ต้องฟอกเลือดทางไตเพียงร้อยละ 2.2 และค่า ANC เฉลี่ยขณะได้รับยาต้านจุลชีพในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ครั้งแรกเมื่อเข้าร่วมการศึกษาเท่ากับ 153.9 ($p = 0.198$)

นอกจากนี้ผู้ป่วยมีประวัติการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มาก่อนมากกว่าครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 51.1) โดยทั้งสองกลุ่มมีผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มาก่อนไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วยมีประวัติการติดเชื้อคือยาหลายขนานประมาณร้อยละ 20 ส่วนมากมีประวัติเคยติดเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs เป็นหลัก อีกทั้งผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติได้รับยาต้านจุลชีพในช่วง 3 เดือนก่อนหน้านี้ คิดเป็นร้อยละ 55.6 โดยยาต้านจุลชีพกลุ่ม BLBIs พบว่าได้รับมากที่สุดในช่วง 3 เดือนก่อนหน้านี้ถึงร้อยละ 61.2 รองลงคือยาในกลุ่ม cephalosporins, carbapenems, vancomycin และ fluoroquinolones ตามลำดับ (ร้อยละ 55.1, 32.7, 24.5 และ 2 ตามลำดับ) ส่วนยาต้านเชื้อราพบว่ามีประวัติเคยได้รับมาในช่วง 3 เดือนก่อนหน้านี้ร้อยละ 10.2 นอกจากนี้ผู้ป่วยบางส่วนยังได้รับยาต้านจุลชีพ หรือยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อระหว่างได้รับยาเคมีบำบัดอีกด้วย (ร้อยละ 33.3 และ 7.8 ตามลำดับ) โดยในกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.655$ และ 0.694 ตามลำดับ)

ด้านระยะเวลาการได้รับยาต้านจุลชีพ โดยพิจารณาจากระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ จนกระทั่งได้ยาต้านจุลชีพเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วย พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.497$) ทั้งนี้มีผู้ป่วยร้อยละ 28.9 ได้รับยาต้านจุลชีพอื่นๆที่ไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มาก่อนหน้านี้แล้ว ส่วนระยะเวลาการเกิดภาวะ neutropenia พบว่ากลุ่มทดลองมีแนวโน้มนานกว่า และระยะเวลาการได้รับยาต้านจุลชีพทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน นอกจากนี้ทั้งกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมมากกว่าครึ่งหนึ่งได้รับการปรึกษาจากอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม ($p = 0.463$)

ตารางที่ 9 ลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ลักษณะโดยทั่วไป	ทั้งหมด (90 ครั้ง)	กลุ่มทดลอง (45 ครั้ง)	กลุ่มควบคุม (45 ครั้ง)	P-value
อายุ (ปี) (mean \pm SD)	51.8 \pm 15.6	51.6 \pm 14.6	52 \pm 16.8	0.894
เพศชาย (n (%))	42 (46.7)	16 (35.6)	26 (57.8)	0.035
น้ำหนัก (กก.) (median (IQR))	58 (49-66.9)	55 (49-70)	60 (49-66)	0.628
ส่วนสูง (ซม.)	162.1 \pm 9.8	161.1 \pm 9.1	163.2 \pm 10.3	0.307
ดัชนีมวลกาย (กก./ม. ²)	22.6 \pm 4.7	22.6 \pm 4.2	22.7 \pm 5.2	0.937
มีประวัติแพ้ยา	10 (11.1)	5 (11.1)	5 (11.1)	1.000
ประวัติแพ้ยาต้านจุลชีพ	6 (6.7)	4 (8.9)	2 (4.4)	0.677
สาเหตุของการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ				
จากการได้รับยาเคมีบำบัด	66 (73.3)	33 (73.3)	33 (73.3)	1.000
ไม่ได้เกิดจากการได้รับยาเคมีบำบัด	24 (26.7)	12 (26.7)	12 (26.7)	1.000
โรคความผิดปกติทางโลหิตวิทยา	20 (83.3)	10 (83.3)	10 (83.3)	1.000
Acute myeloid leukemia	5 (5.6)	1 (2.2)	4 (8.9)	
Acute lymphocytic leukemia	2 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	
Aplastic anemia	4 (4.4)	3 (6.7)	1 (2.2)	
Bicytopenia	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	
Hodgkin lymphoma	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	
Idiopathic hemophagocytic lymphohistiocytosis	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	
Multiple myeloma	2 (2.2)	2 (4.4)	0 (0)	
Myelodysplastic syndromes	2 (2.2)	0 (0)	2 (4.4)	
Polycythema vera	2 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	
ยา	2 (8.3)	1 (8.3) ^a	1 (8.3) ^b	1.000
สาเหตุอื่นๆ	2 (8.3)	1 (8.3) ^c	1 (8.3) ^d	1.000

^a methotrexate, ^b zidovudine, ^c ภาวะติดเชื้อรุนแรง, ^d ภาวะขาดวิตามินบี 12

ตารางที่ 9 ลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (ต่อ)

ลักษณะโดยทั่วไป	ทั้งหมด (90 ครั้ง)	กลุ่มทดลอง (45 ครั้ง)	กลุ่มควบคุม (45 ครั้ง)	P-value
เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล	62 (68.9)	33 (73.3)	29 (64.4)	0.362
โรคมะเร็งหลักที่ต้องได้รับการรักษาครั้งนี้	76 (84.4)	37 (82.2)	39 (86.7)	0.561
มะเร็งทางโลหิตวิทยา	68 (89.5)	33 (89.2)	35 (89.7)	1.000
มะเร็งชนิดก่อน	8 (10.5)	4 (10.8)	4 (10.3)	1.000
สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับในการรักษามะเร็ง ความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะไข้จาก เม็ดเลือดขาวต่ำ	50 (75.8)	25 (75.8)	25 (75.8)	0.533
5+2	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	
7+3	11 (12.2)	6 (13.3)	5 (11.1)	
ALL protocol	2 (2.2)	2 (4.4)	0 (0)	
CODOX-M	2 (2.2)	2 (4.4)	0 (0)	
CVP for lymphoma	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	
DA-EPOCH	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	
Gemcitabine plus eribulin	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	
HD-MTX-Ara-C	7 (7.8)	2 (4.4)	5 (11.)	
HiDAC	5 (5.6)	3 (6.7)	2 (4.4)	
Hyper CVAD	12 (13.3)	5 (11.1)	7 (15.6)	
ICE	3 (3.3)	2 (4.4)	1 (2.2)	
R-CHOP	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	
R-CODOX	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	
R-hyper CVAD	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	
TPOG plus L-asparaginase	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	

ตารางที่ 9 ลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (ต่อ)

ลักษณะโดยทั่วไป	ทั้งหมด (90 ครั้ง)	กลุ่มทดลอง (45 ครั้ง)	กลุ่มควบคุม (45 ครั้ง)	P-value
ความเสี่ยงปานกลางในการเกิดภาวะ ไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ	8 (12.1)	5 (15.2)	3 (9.1)	0.708
CHOP	4 (4.4)	3 (6.7)	1 (2.2)	
Cy-Dex	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	
Cytarabine	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	
GDP for lymphoma	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	
mFOLFOX6	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	
ความเสี่ยงต่ำในการเกิดภาวะไข้จาก เม็ดเลือดขาวต่ำ	8 (12.1)	3 (9.1)	5 (15.2)	0.708
Carboplatin	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	
Cisplatin plus 5-fluorouracil	2 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	
Doxorubicin	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	
Doxorubicin plus cyclophosphamide and dexamethasone	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	
HD-MTX	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	
Hydroxyurea	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	
PAC	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	

หมายเหตุ 5+2 (cytarabine, idurubicin); 7+3 (cytarabine, daunorubicin); ALL protocol (Acute Lymphoblastic Leukemia); CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone); CODOX-M (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, high dose methotrexate); CVP (Cyclophosphamide, vincristine, prednisolone); DA-EPOCH (Dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin)); HD-MTX-Ara-C (high dose methotrexate, cytarabine); HiDAC (high dose cytarabine); Cy-Dex (cyclophosphamide, dexamethasone); GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin/carboplatin); mFOLFOX6 (5-fluorouracil, oxaliplatin, leucovorin); HD-MTX (high dose methotrexate); PAC (cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide); Hyper CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone); ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide); R-CHOP (rituximab plus CHOP); R-CODOX (rituximab plus cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin); R-hyper CVAD (rituximab plus hyper CVAD); TPOG (Taiwan Pediatric Oncology Group regimen)

ตารางที่ 9 ลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (ต่อ)

ลักษณะโดยทั่วไป	ทั้งหมด (90 ครั้ง)	กลุ่มทดลอง (45 ครั้ง)	กลุ่มควบคุม (45 ครั้ง)	P-value
ECOG (คะแนน)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0.212
MASCC Score (คะแนน)	20 (17-21)	19 (12-21)	21 (18-21)	0.130
MASCC น้อยกว่า 21 คะแนน	45 (50)	25 (55.6)	20 (44.4)	0.292
โรคประจำตัว				
Hypertension	28 (31.1)	13 (28.9)	15 (33.3)	0.649
Dyslipidemia	18 (20)	9 (20)	9 (20)	1.000
Coronary artery disease	2 (2.2)	2 (4.4)	0 (0)	0.494
Atrial fibrillation	4 (4.4)	2 (4.4)	2 (4.4)	1.000
Congestive heart failure	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	1.000
History of gastrointestinal bleeding	4 (4.4)	1 (2.2)	3 (6.7)	0.616
Hepatitis B viral infection	5 (5.6)	3 (6.7)	2 (4.4)	1.000
Hepatitis C viral infection	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	1.000
Alcoholic cirrhosis	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	1.000
Diabetes mellitus	12 (13.3)	7 (15.6)	5 (11.1)	0.535
SIADH	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	1.000
Obstructive sleep apnea	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	1.000
Chronic kidney disease	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	1.000
Benign prostatic hyperplasia	3 (3.3)	2 (4.4)	1 (2.2)	1.000
Cerebrovascular accident	7 (7.8)	2 (4.4)	5 (11.1)	0.434
Deep venous thrombosis	6 (6.7)	3 (6.7)	3 (6.7)	1.000
Rheumatoid arthritis	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	1.000
Gout	2 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1.000
HIV infection	3 (3.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	1.000

หมายเหตุ SIADH ; Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

ตารางที่ 9 ลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (ต่อ)

ลักษณะโดยทั่วไป	ทั้งหมด (90 ครั้ง)	กลุ่มทดลอง (45 ครั้ง)	กลุ่มควบคุม (45 ครั้ง)	P-value
มะเร็งทางโลหิตวิทยา	69 (76.7)	33 (73.3)	36 (80)	0.455
Acute myeloid leukemia	21 (23.3)	10 (22.2)	11 (24.4)	0.803
Acute lymphocytic leukemia	23 (25.6)	11 (24.4)	12 (26.7)	0.809
Burkitt's lymphoma	3 (3.3)	3 (6.7)	0 (0)	0.242
Chronic lymphocytic leukemia	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	1.000
Chronic myeloid leukemia	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	1.000
Diffuse large B-cell lymphoma	7 (7.8)	2 (4.4)	5 (11.1)	0.434
Hodgkin lymphoma	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	1.000
Multiple myeloma	3 (3.3)	3 (6.7)	0 (0)	0.242
Non-Hodgkin lymphoma	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	1.000
Polycythema vera	2 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1.000
T-cell lymphoma	3 (3.3)	1 (2.2)	2 (4.4)	1.000
Others lymphoma	4 (4.4)	2 (4.4) ^e	2 (4.4) ^f	1.000
ความผิดปกติทางระบบโลหิตวิทยา	8 (8.9)	5 (11.1)	3 (6.7)	0.714
Aplastic anemia	4 (4.4)	3 (6.7)	1 (2.2)	0.616
Bicytopenia	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	1.000
Idiopathic hemophagocytic lymphohistiocytosis	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	1.000
Myelodysplastic syndromes	3 (3.3)	1 (2.2)	2 (4.4)	1.000
มะเร็งชนิดก้อน	12 (13.3)	6 (13.3)	6 (13.3)	1.000
Breast cancer	2 (2.2)	0 (0)	2 (4.4)	0.494
Colon cancer	2 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1.000
Duodenal cancer	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	1.000
Endometrial cancer with NSCLC	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	1.000

^e lymphoma 1; high grade lymphoma 1^f Mantle cell lymphoma 1; primary CNS lymphoma

ตารางที่ 9 ลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (ต่อ)

ลักษณะโดยทั่วไป	ทั้งหมด (90 ครั้ง)	กลุ่มทดลอง (45 ครั้ง)	กลุ่มควบคุม (45 ครั้ง)	P-value
Esophageal cancer	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	1.000
Gallbladder cancer	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	1.000
Intra-abdominal sarcoma	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	1.000
Penile cancer	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	1.000
Prostate cancer	1 (1.1)	0 (0)	1 (2.2)	1.000
Thymoma	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	1.000
Charlson comorbidity index (คะแนน)	3 (2-5)	3 (2-4.5)	3 (2-5.5)	0.724
Blood urea nitrogen (mg/dL)	14 (10.8 – 21.3)	14 (10-23)	15 (12-20)	0.367
Serum creatinine (mg/dL)	0.76 (0.57-0.95)	0.69 (0.54-0.94)	0.80 (0.60-1.01)	0.091
Creatinine clearance (ml/min)	93.4 ± 45.9	96.53 ± 39.85	90.31 ± 51.59	0.524
Hemodialysis	2 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1.000
Absolute neutrophil count (cells/mm ³)	153.9 (18.5-520.5)	184 (32.5-646)	77 (12.45-423.5)	0.198
มีประวัติการเกิดภาวะไข้จากเม็ด เลือดขาวต่ำมาก่อน	46 (51.1)	20 (44.4)	26 (57.8)	0.206
มีประวัติการติดเชื้อคือยาหลาย ขนานในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา	21 (23.3)	9 (20)	12 (26.7)	0.455
ESBL-producing Enterobacteriaceae	13 (65)	4 (50)	9 (75)	0.356
MRSA	1 (5)	0 (0)	1 (9.1)	1.000

ตารางที่ 9 ลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (ต่อ)

ลักษณะโดยทั่วไป	ทั้งหมด (90 ครั้ง)	กลุ่มทดลอง (45 ครั้ง)	กลุ่มควบคุม (45 ครั้ง)	P-value
มีประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพ ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา	50 (55.6)	25 (55.6)	25 (55.6)	1.000
cephalosporins	27 (55.1)	12 (50)	15 (60)	0.482
carbapenems	16 (32.7)	8 (33.3)	8 (32)	0.921
BLBIs	30 (61.2)	15 (62.5)	15 (60)	0.858
fluoroquinolones	1 (2)	0 (0)	1 (4)	1.000
vancomycin	12 (24.5)	5 (20.8)	7 (28)	0.56
มีประวัติการได้รับยาต้านเชื้อรา ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา	5 (10.2)	2 (8.3)	3 (12)	1.000
ได้รับยาป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย	30 (33.3)	14 (31.1)	16 (35.6)	0.655
ได้รับยาป้องกันการติดเชื้อรา	7 (7.8)	3 (6.7)	4 (8.9)	0.694
ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวินิจฉัยการเกิด ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำจนกระทั่ง ได้รับยาต้านจุลชีพ (ชม.)	1 (0-4.13)	1.5 (0-4.25)	1 (0-4.25)	0.497
ได้รับยาต้านจุลชีพก่อนเกิดภาวะไข้จาก เม็ดเลือดขาวต่ำ	26 (28.9)	12 (26.7)	14 (31.1)	0.642
ระยะเวลาการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (วัน)	7 (4-14)	8 (4-14)	6 (4-10.5)	0.435
ระยะเวลาการได้รับยาต้านจุลชีพ (วัน)	17.8 (9.8-22)	14 (9.5-24)	15 (9.5-21)	0.948
ปรึกษาอายุรแพทย์หน่วยโรคติดเชื้อ	50 (55.6)	27 (60)	23 (52.3)	0.463

2. เชื้อก่อโรค และตำแหน่งการก่อโรคที่พบ

ในการศึกษานี้พบเชื้อก่อโรคจากสิ่งส่งตรวจร้อยละ 54.4 ($p = 0.525$) โดยพบจากเลือดมากที่สุด (ร้อยละ 27.8) รองลงมาได้แก่ ปัสสาวะ (ร้อยละ 12.2), เสมหะ (ร้อยละ 8.9), หนอง หรือของเหลวในร่างกาย (ร้อยละ 3.3), อุจจาระ (ร้อยละ 1.1) และเนื้อเยื่อ (ร้อยละ 1.1) ตามลำดับ ($p = 0.492$) เชื้อก่อโรคที่พบในการศึกษานี้ส่วนมากเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (ร้อยละ 77.6) ซึ่งมากกว่าเชื้อแกรมบวก (ร้อยละ 24.5) เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบมากที่สุดได้แก่ *Escherichia coli* (ร้อยละ 33.3) รองลงมาได้แก่ *Klebsiella pneumoniae* (ร้อยละ 25.6), *Pseudomonas aeruginosa* (ร้อยละ 10.3) และ *Acinetobacter baumannii* (ร้อยละ 7.7) ตามลำดับ ($p = 0.316$) เชื้อแกรมลบที่ดื้อยาพบมากถึงร้อยละ 71.8 และจัดเป็นเชื้อแกรมลบดื้อยาหลายขนานคิดเป็นร้อยละ 69 โดยพบการดื้อยาในกลุ่ม penicillin มากที่สุด (ร้อยละ 93.1) รองลงมาคือ fluoroquinolones (ร้อยละ 65.5), cephalosporins (ร้อยละ 58.6), cotrimoxazole (ร้อยละ 55.2), aminoglycosides (ร้อยละ 27.6), BLBIs (ร้อยละ 24.1), carbapenems (ร้อยละ 17.2) และ tetracyclines (ร้อยละ 6.9) ตามลำดับ ทั้งนี้พบการดื้อยาแบบสร้างเอนไซม์ ESBLs ร้อยละ 41.4 โดยกลุ่มควบคุมมีแนวโน้มพบมากกว่ากลุ่มทดลอง (ร้อยละ 56.3 และ 23.1 ตามลำดับ, $p = 0.130$) ดังตารางที่ 10

เชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่พบได้แก่ *Enterococci* spp. พบร้อยละ 41.7 โดยพบเชื้อดื้อยา Ampicillin-resistance *enterococci* spp. ร้อยละ 20 ของเชื้อ *Enterococci* spp. ทั้งหมด, เชื้อ *Staphylococcus aureus* พบร้อยละ 33.3 โดยพบเชื้อดื้อยา Methicillin-resistance *S. aureus* ร้อยละ 25 ของเชื้อ *S. Aureus* ทั้งหมด, *Corynebacterium* spp. พบร้อยละ 16.7 และ Coagulase negative *Staphylococcus* spp. พบร้อยละ 8.3 ทั้งนี้เชื้อแกรมบวกดื้อยาคิดเป็นร้อยละ 25 ของเชื้อแกรมบวกที่พบทั้งหมด และในการศึกษานี้พบเชื้อราเป็นสาเหตุของการเกิดโรคเพียงร้อยละ 6.1 โดยพบเชื้อราได้แก่ *Candida albicans*, *Aspergillous* spp. และ *Cunninghamella* spp. ($p = 0.223$)

นอกจากนี้แล้วยังพบว่ามียิ่งสิ่งส่งตรวจที่พบเชื้อก่อโรคมมากกว่า 1 ชนิด ร้อยละ 16.3 โดยพบการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมกันในกลุ่มทดลอง ได้แก่ *S. aureus* และ *K. pneumoniae*, *Enterococcus* spp. และ *Corynebacterium* spp., Coagulase negative *Staphylococcus* spp. และ *A. baumannii*, *K. pneumoniae* และ *P. aeruginosa*, *P. aeruginosa* และ *Corynebacterium* spp. ร่วมกับ ESBL-producing *E. coli* ส่วนกลุ่มควบคุม พบการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด ได้แก่ *E. coli* และ *A. baumannii*, *E. coli* และ *Corynebacterium* spp., *Corynebacterium* spp. และ *Micrococcus* spp.

ตารางที่ 10 เชื้อก่อโรคที่พบในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ผลทางจุลชีววิทยา	ทั้งหมด (90 ครั้ง)	กลุ่มทดลอง (45 ครั้ง)	กลุ่มควบคุม (45 ครั้ง)	P-value
จำนวนสิ่งส่งตรวจที่พบเชื้อก่อโรค	49 (54.4)	26 (57.8)	23 (51.1)	0.525
เลือด	25 (27.8)	13 (28.9)	12 (26.7)	0.492
เสมหะ	8 (8.9)	6 (13.3)	2 (4.4)	
ปัสสาวะ	11 (12.2)	4 (8.9)	7 (15.6)	
หนอง หรือของเหลวในร่างกาย	3 (3.3)	1 (2.2)	2 (4.4)	
เนื้อเยื่อ	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	
อุจจาระ	1 (1.1)	1 (2.2)	0 (0)	
เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก	12 (24.5)	7 (26.9)	5 (21.7)	0.674
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (33.3)	3 (42.9)	1 (20)	0.264
Methicillin-resistance <i>S. aureus</i>	1 (25)	1 (33.3)	0 (0)	
<i>Enterococci spp.</i>	5 (41.7)	3 (42.9)	2 (40)	
Ampicillin-resistance <i>enterococci spp.</i>	1 (20)	1 (33.3)	1 (33.3)	
Coagulase negative <i>Staphylococcus spp.</i>	1 (8.3)	1 (14.3)	0 (0)	
<i>Corynebacterium spp.</i>	2 (16.7)	0 (0)	2 (40)	
เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ	39 (79.6)	20 (76.9)	19 (82.6)	0.731
<i>Escherichia coli</i>	13 (33.3)	6 (30)	7 (36.8)	0.316
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (25.6)	3 (15)	7 (36.8)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (10.3)	3 (15)	1 (5.3)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (7.7)	3 (15)	0 (0)	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (2.6)	1 (5)	0 (0)	
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (2.6)	0 (0)	1 (5.3)	
<i>Salmonella spp.</i>	2 (5.1)	1 (5)	0 (0)	
<i>Serratia marcescens</i>	1 (2.6)	1 (5)	0 (0)	
<i>Hemophilus influenzae</i>	1 (2.6)	1 (5)	0 (0)	

ตารางที่ 10 เชื้อก่อโรคที่พบในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (ต่อ)

ผลทางจุลชีววิทยา	ทั้งหมด (90 ครั้ง)	กลุ่มทดลอง (45 ครั้ง)	กลุ่มควบคุม (45 ครั้ง)	P-value
<i>Acinetobacter ursingii</i>	1 (2.6)	1 (5)	0 (0)	
<i>Providencia stuartii</i>	1 (2.6)	0 (0)	1 (5.3)	
<i>Aeromonas veronii</i>	1 (2.6)	0 (0)	1 (5.3)	
เชื้อแกรมลบดื้อยา	28 (71.8)	13 (65)	15 (78.9)	0.480
คือต่อยากลุ่ม cephalosporins	17 (58.6)	7 (53.8)	10 (62.5)	0.716
คือต่อยากลุ่ม carbapenems	5 (17.2)	4 (30.8)	1 (6.3)	0.144
คือต่อยากลุ่ม fluoroquinolones	19 (65.5)	11 (84.6)	8 (50)	0.114
คือยาหลายขนาน (MDR pathogens)	20 (69)	11 (84.6)	9 (56.3)	0.130
คือยาแบบสร้างเอนไซม์ ESBLs	12 (41.4)	3 (23.1)	9 (56.3)	0.130
เชื้อรา	3 (6.1)	2 (7.7)	1 (4.3)	1.000
<i>Candida albicans</i>	1 (33.3)	0 (0)	1 (100)	0.223
<i>Aspergillus spp.</i>	1 (33.3)	1 (50)	0 (0)	
<i>Cunninghamella spp.</i>	1 (33.3)	1 (50)	0 (0)	
จำนวนสิ่งส่งตรวจที่พบเชื้อก่อโรคมกกว่า 1 ชนิด	8 (16.3)	5 (19.2)	3 (13)	0.706
ไม่พบเชื้อก่อโรค	41 (45.6)	19 (42.2)	22 (48.9)	0.525

ในการศึกษานี้พบสิ่งส่งตรวจร้อยละ 45.6 ไม่พบเชื้อก่อโรคชัดเจน โดยแบ่งเป็นกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมเท่ากับร้อยละ 42.2 และ 48.9 ตามลำดับ (p -value = 0.525) พบใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อครอบคลุมเชื้อแกรมลบทุกราย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อครอบคลุมเชื้อ *P. aeruginosa* เป็นหลัก (ร้อยละ 94.7 ในกลุ่มทดลอง และร้อยละ 95.5 ในกลุ่มควบคุม) ส่วนการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อครอบคลุมเชื้อแกรมบวก พบเฉพาะในกลุ่มทดลองคิดเป็นร้อยละ 26.3 (p -value = 0.016) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อครอบคลุมเชื้อ MRSA (ร้อยละ 60), *Bacillus cereus* (ร้อยละ 20) และ *C. difficile* (ร้อยละ 20) ตามลำดับ

แหล่งก่อโรคที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้คือการติดเชื้อในเลือดปฐมภูมิ คิดเป็นร้อยละ 42.9 รองลงมาได้แก่ การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 24.5), การติดเชื้อในปอด (ร้อยละ 18.4), การติดเชื้อบริเวณผิวหนัง (ร้อยละ 10.2), ท้องเสียจากการติดเชื้อ (ร้อยละ 4.1), การติดเชื้อในกระดูก (ร้อยละ 2) และการติดเชื้อในช่องท้อง (ร้อยละ 2) ตามลำดับ โดยทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญดังตารางที่ 11

ตารางที่ 11 แหล่งก่อเชื้อโรคที่พบในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

แหล่งก่อเชื้อโรค	ทั้งหมด (90 ครั้ง)	กลุ่มทดลอง (45 ครั้ง)	กลุ่มควบคุม (45 ครั้ง)	P-value
พบแหล่งก่อเชื้อโรคชัดเจน	49 (54.4)	26 (57.8)	23 (51.1)	0.525
ติดเชื้อในเลือดปฐมภูมิ	21 (42.9)	10 (38.5)	11 (47.8)	0.509
ติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ	12 (24.5)	4 (15.4)	8 (34.8)	0.183
ติดเชื้อในปอด	9 (18.4)	7 (26.9)	2 (8.7)	0.145
ติดเชื้อบริเวณผิวหนัง	5 (10.2)	5 (19.2)	0 (0)	0.052
ท้องเสียจากการติดเชื้อ	2 (4.1)	2 (7.7)	0 (0)	0.491
ติดเชื้อในกระดูก	1 (2)	0 (0)	1 (4.3)	0.469
ติดเชื้อในช่องท้อง	1 (2)	0 (0)	1 (4.3)	0.469

3. ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ

ความเหมาะสมของยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในการศึกษา
นี้แบ่งการประเมินออกเป็น 2 ขั้นตอน ได้แก่ ขั้นตอนที่ 1 คือการประเมินความเหมาะสมกรณีไม่
ทราบผลเพาะเชื้อ และขั้นตอนที่ 2 คือการปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพหลังจากทราบผลเพาะเชื้อ ทั้งนี้
ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพทั้งสองขั้นตอนโดยรวมพบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการ
แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการมีแนวโน้ม
ความเหมาะสมมากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 88.9 และ 53.3 ตามลำดับ, $p < 0.001$)

3.1 ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อ

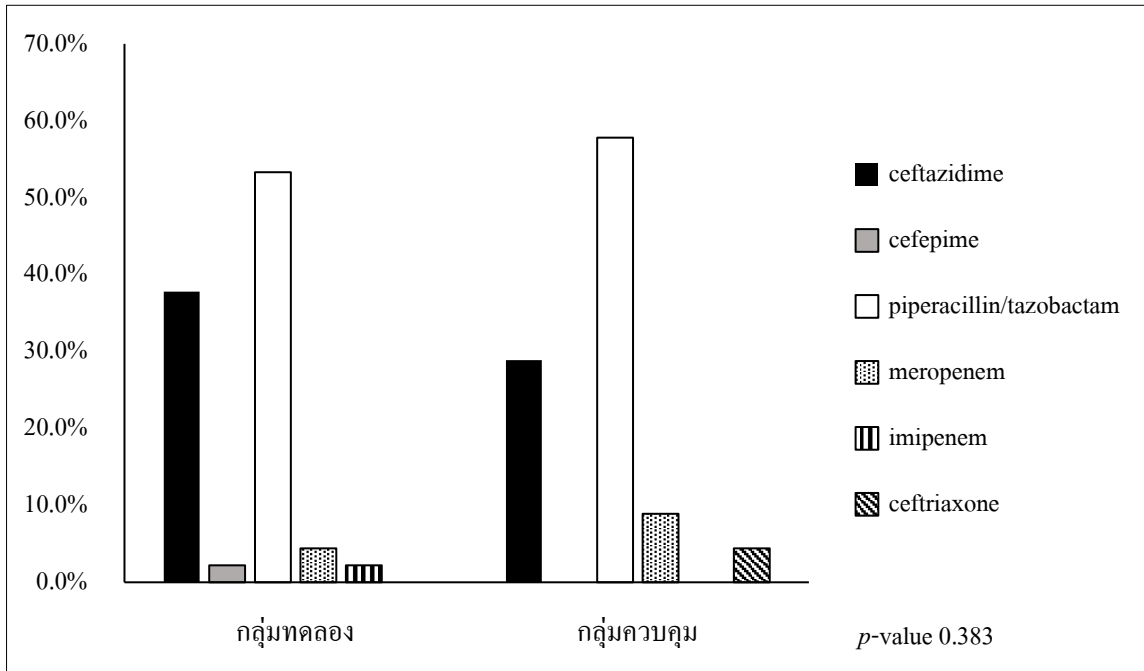
กรณีที่ยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อนั้น พบว่ากลุ่มที่มีการดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแล
การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยเภสัชกร พบความเหมาะสมแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 97.8 และ 77.8 ตามลำดับ, $p = 0.007$) จากการประเมินพบว่า มีข้อบ่งชี้
เหมาะสมทั้งหมด ในแง่ของการได้รับการวินิจฉัยภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ, ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูง
ต่อการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ, ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยาต้านจุลชีพที่ใช้ชนิดรุนแรง เช่น
anaphylaxis และได้รับยาต้านจุลชีพโดยไม่ก่อให้เกิดอันตรายรุนแรงระดับ D ขึ้นไป กับยาอื่นๆที่
ได้รับร่วมกัน แต่พบชนิดของยา ขนาดของยาและวิธีการให้ยาไม่เหมาะสมในกลุ่มควบคุมทั้งหมด
10 ครั้งจากการได้รับยาทั้งหมด 45 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 22.2 ($p = 0.007$) ดังตารางที่ 12 โดยแบ่งเป็น
ผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่ครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่สงสัยร้อยละ 40 เช่น สงสัยการติดเชื้อ *P.aeruginosa* แต่
ได้รับยา ceftriaxone, ผู้ป่วยมีแผลที่ปากแต่ไม่ได้รับยาที่ครอบคลุมแกรมบวก รวมถึงเชื้อก่อโรคใน
ปาก และผู้ป่วยมีประวัติเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยา หรือได้รับเชื้อดื้อยามาก่อน มาก่อนแต่ไม่ได้รับยาที่
ครอบคลุมเชื้อก่อโรคดื้อยา เป็นต้น นอกจากนี้แล้ว ผู้ป่วยได้รับขนาดยาคต่ำกว่าขนาดยาที่แนะนำ
ร้อยละ 30 และได้รับขนาดยาสูงกว่าขนาดยาที่แนะนำร้อยละ 30

ตารางที่ 12 ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ ในขั้นตอนที่ 1 ไม่ทราบผลเพาะเชื้อ

ผลการศึกษา	กลุ่มทดลอง (45 ครั้ง)	กลุ่มควบคุม (45 ครั้ง)	P-value
ความเหมาะสมในขั้นตอนที่ 1 ไม่ทราบผลเพาะเชื้อ (empirical therapy)	44 (97.8)	35 (77.8)	0.007
ข้อบ่งชี้เหมาะสม	45 (100)	45 (100)	
ชนิดของยา ขนาดของยา และวิธีการให้ยาต้านจุลชีพเหมาะสม	44 (97.8)	35 (77.8)	0.007
- ขนาด และวิธีการให้ยาเหมาะสม	44 (97.8)	39 (86.7)	0.110
- ครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่สงสัย	45 (100)	41 (91.1)	0.117

การใช้ยาต้านจุลชีพในกรณีที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อพบว่า ยาต้านจุลชีพที่ให้มากที่สุดทั้งกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมคือยา piperacillin/tazobactam (ร้อยละ 55.6) รองลงมาคือ ceftazidime (ร้อยละ 33.3) และยา meropenem (ร้อยละ 6.7) ตามลำดับ โดยการเลือกให้ยาต้านจุลชีพทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.383$) ดังรูปที่ 3 นอกจากนี้พบการใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกันมากกว่า 1 ชนิดขึ้นไปทั้งกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 20 และ 15.6 ตามลำดับ, $p = 0.581$) โดยยาต้านจุลชีพที่นิยมใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพหลักในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำมากที่สุดคือยา vancomycin (ร้อยละ 88.9 และ 57.1 ตามลำดับ, $p = 0.262$) รองลงมาคือยา clindamycin (ร้อยละ 11.1 และ 14.3 ตามลำดับ, $p = 1.000$) ส่วนยา amphotericin B พบว่าใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพหลักในกลุ่มทดลอง 1 ราย ยา metronidazole และ doxycycline พบว่าใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพหลักในกลุ่มควบคุมอย่างละ 1 รายตามลำดับ

รูปที่ 3 ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ
กรณีไม่ทราบผลเพาะเชื้อ (empirical therapy)



3.2 ความเหมาะสมในการปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพหลังจากทราบผลเพาะเชื้อ

การใช้ยาต้านจุลชีพเมื่อทราบผลเพาะเชื้อ แบ่งออกเป็นกรณีไม่พบผลเพาะเชื้อ และ/หรือไม่ทราบที่มาของแหล่งก่อเชื้อโรคอย่างชัดเจน และกรณีพบเชื้อก่อโรคชัดเจน โดยความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพขั้นตอนที่ 2 โดยรวมพบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรร่วมดำเนินการมีความเหมาะสมแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 90.9 และ 64.4 ตามลำดับ, $p = 0.004$) ทั้งนี้ในกลุ่มทดลองได้รับการประเมิน 24 ครั้ง จากทั้งหมด 25 ครั้ง เนื่องจากผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนทราบผลเพาะเชื้อ 1 ครั้ง โดยที่ยังไม่ได้เกิดการปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพในขั้นตอนที่ 2 นอกจากนี้พบว่าข้อบ่งชี้ และชนิดของยา ขนาดการให้ยา และวิธีการให้ยาต้านจุลชีพพบความเหมาะสมไม่แตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม ในขณะที่ระยะเวลาการให้ยาเหมาะสมพบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการมีความเหมาะสมมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตารางที่ 13 (ร้อยละ 93.2 และ 75.6 ตามลำดับ, $p = 0.0039$)

ตารางที่ 13 ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ ในขั้นตอนที่ 2
การปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพหลังจากทราบผลเพาะเชื้อ

ผลการศึกษา	กลุ่มทดลอง (44 ครั้ง) ^๕	กลุ่มควบคุม (45 ครั้ง)	P-value
ความเหมาะสมในขั้นตอนที่ 2 การปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพหลังจากทราบผลเพาะเชื้อ	40 (90.9)	29 (64.4)	0.004
ข้อบ่งชี้เหมาะสม	43 (97.7)	40 (91.1)	0.361
ชนิดของยา ขนาดของยาและวิธีการให้ยาต้านจุลชีพเหมาะสม	44 (100)	43 (93.3)	0.242
ระยะเวลาในการใช้ยาต้านจุลชีพเหมาะสม	41 (93.2)	34 (75.6)	0.039

^๕ ในกลุ่มทดลองได้รับการประเมินทั้งหมด 44 ครั้ง และไม่สามารถประเมิน 1 ครั้ง เนื่องจากผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนทราบผลเพาะเชื้อ

3.2.1 กรณีไม่พบผลเพาะเชื้อ และ/หรือ ไม่ทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรค อย่างชัดเจน

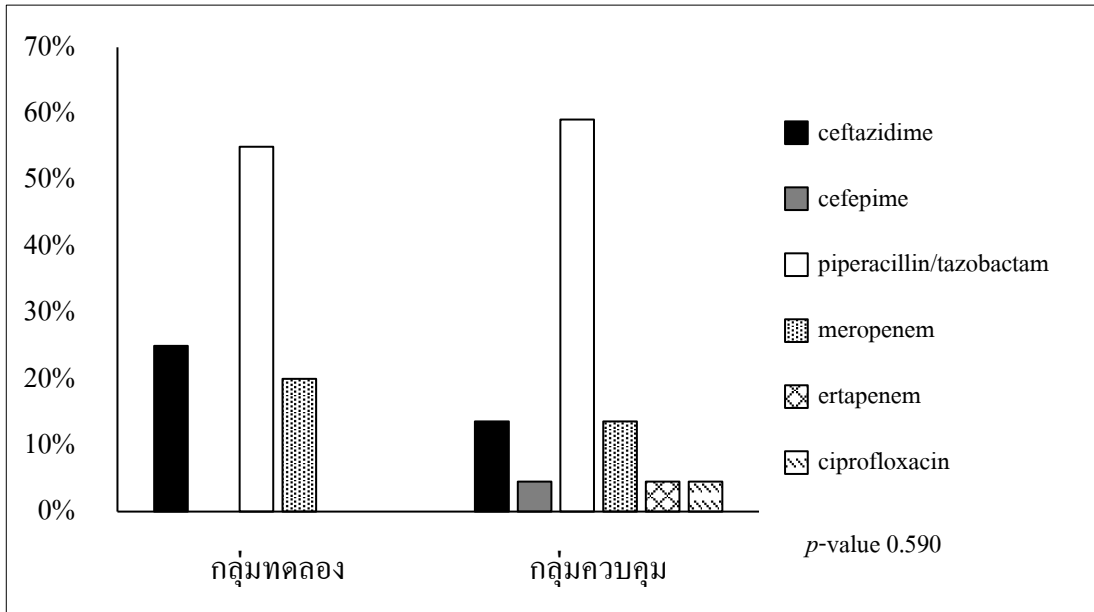
ในการศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่มีเกสรดำเน้นการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม มีความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 90 และ 54.5 ตามลำดับ, $p = 0.017$) ดังตารางที่ 14 โดยมีข้อบ่งชี้เหมาะสมทั้งหมด ชนิดของยา ขนาดของยาและวิธีการให้ยาต้านจุลชีพพบมีความเหมาะสมใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม ส่วนระยะเวลาในการใช้ยาพบว่ากลุ่มที่มีเกสรดำเน้นการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 90 และ 59.1 ตามลำดับ, $p = 0.035$)

ยาต้านจุลชีพที่พบการใช้บ่อยที่สุดกรณีที่ไม่พบเชื้อก่อโรคชัดเจนหรือไม่ทราบที่มาของแหล่งก่อเชื้อโรคคือยา piperacillin/tazobactam (ร้อยละ 58.5) รองลงมาคือ ยา ceftazidime (ร้อยละ 19) และ meropenem (ร้อยละ 16.1) โดยไม่พบความแตกต่างในการใช้ยาต้านจุลชีพทั้งกลุ่มทดลองและ กลุ่มควบคุม ($p = 0.590$) ดังรูปที่ 4 นอกจากนี้พบการใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกัน 2 ชนิดขึ้นไปทั้งหมด 9 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 20.9 (กลุ่มทดลอง ร้อยละ 28.6 และ กลุ่มควบคุม ร้อยละ 13.6, $p = 0.281$) ยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยาหลักได้แก่ vancomycin นิโคเข้าหลอดเลือดดำ (ร้อยละ 55.6) , vancomycin รูปแบบรับประทาน (ร้อยละ 33.3) , ยา amphotericin B (ร้อยละ 44.4) และ metronidazole (ร้อยละ 11.1) ดังแสดงในรูปที่ 5 เมื่อเปรียบเทียบการใช้ยาต้านจุลชีพแต่ละชนิดของทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่แตกต่างกัน ($p > 0.05$)

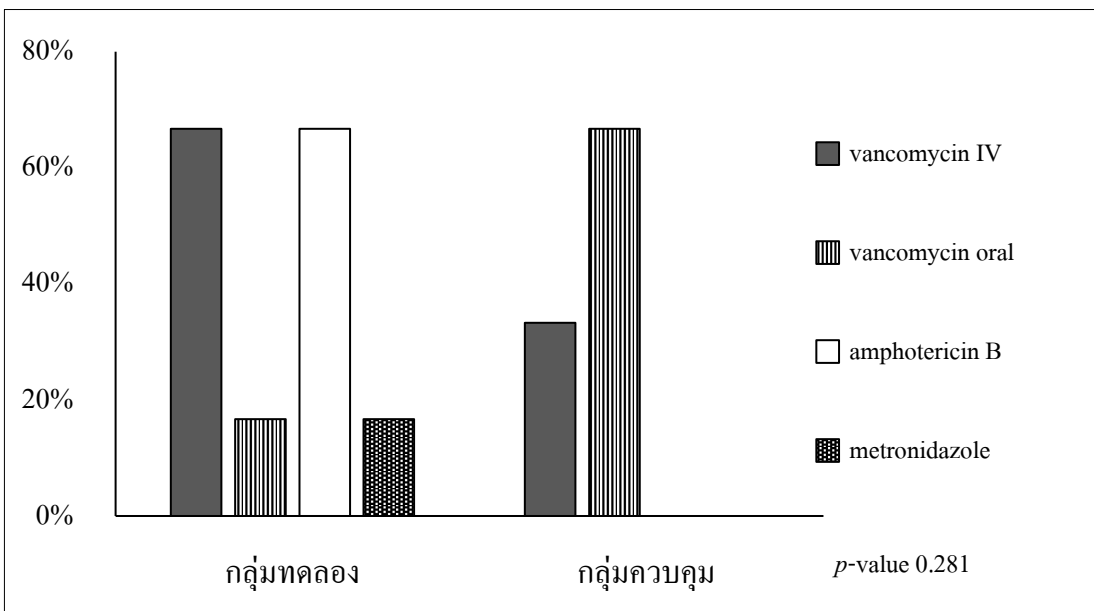
ตารางที่ 14 ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ ในขั้นตอนที่ 2
กรณีไม่พบผลเพาะเชื้อ และ/หรือ ไม่ทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน

ผลการศึกษา	กลุ่มทดลอง (20 ครั้ง)	กลุ่มควบคุม (22 ครั้ง)	P-value
ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ	18 (90)	12 (54.5)	0.017
ข้อบ่งชี้เหมาะสม	20 (100)	22 (100)	
ชนิดของยา ขนาดของยาและ วิธีการให้ยาต้านจุลชีพเหมาะสม	20 (100)	20 (90.9)	0.489
ระยะเวลาการใช้ยาเหมาะสม	18 (90)	13 (59.1)	0.035

รูปที่ 4 ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในขั้นตอนที่ 2 กรณีไม่พบผลเพาะเชื้อ และ/หรือ ไม่ทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน



รูปที่ 5 ยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยาหลักในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในขั้นตอนที่ 2 กรณีไม่พบผลเพาะเชื้อ และ/หรือ ไม่ทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน



3.2.2 กรณีพบผลเพาะเชื้อ และทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน

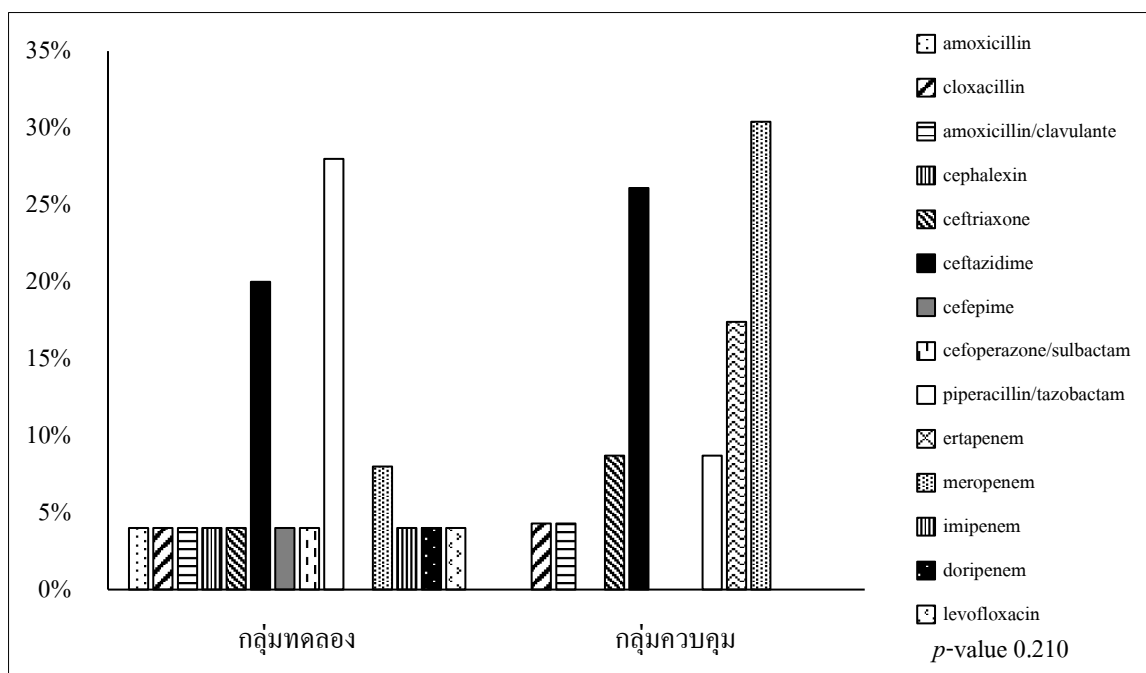
ในการศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม มีความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมดังตารางที่ 15 (ร้อยละ 91.7 และ 73.9 ตามลำดับ, $p = 0.137$) เมื่อพิจารณาข้อบ่งชี้ในการใช้ยาอย่างเหมาะสมพบกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการมีความเหมาะสม ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 95.8 และ 82.6 ตามลำดับ, $p = 0.673$) การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพทั้งสองกลุ่มพบว่า ไวต่อเชื้อและแพร่ผ่านอวัยวะเป้าหมายได้ดังรายละเอียดในตารางที่ 16-18 ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ได้รับยาต้านจุลชีพ โดยไม่ก่อให้เกิดอันตรายรุนแรงระดับ D ขึ้นไปกับยาอื่นๆที่ได้รับร่วม และได้รับการติดตามระดับยาในเลือด หากได้รับยาที่มีช่วงของการรักษาแคบ และมีคำแนะนำในการตรวจวัดระดับยาในเลือดทุกราย ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการพบแนวโน้มการปรับยาด้านจุลชีพที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์แคบลงเมื่อทราบผลเพาะเชื้อ ได้รับขนาดยา และมีวิธีการให้ยาเหมาะสม รวมทั้งระยะเวลาการใช้ยาเหมาะสมมากกว่ากลุ่มควบคุมดังแสดงในตารางที่ 15

ยาต้านจุลชีพที่พบการใช้บ่อยที่สุดกรณีที่พบเชื้อก่อโรคชัดเจน และทราบทราบที่มาของแหล่งก่อเชื้อโรคคือ ยา ceftazidime (ร้อยละ 22.9) รองลงมาได้แก่ยา piperacillin/tazobactam และ meropenem (ร้อยละ 18.8) โดยไม่พบความแตกต่างในการใช้ยาต้านจุลชีพทั้งกลุ่มทดลองและ กลุ่มควบคุม ($p = 0.210$) ดังรูปที่ 6 นอกจากนี้พบการใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกัน 2 ชนิดขึ้นไปทั้งหมด 18 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 38.3 (กลุ่มทดลอง ร้อยละ 41.7 และ กลุ่มควบคุมร้อยละ 34.8, $p = 0.627$) โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มยาด้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยาหลักดังแสดงในรูปที่ 7 โดยยาด้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อแกรมบวกพบร้อยละ 20 ได้แก่ vancomycin ยาด้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อแกรมลบพบร้อยละ 23.5 โดยยาที่ใช้ได้แก่ colistin และ fosfomycin ยาด้านจุลชีพที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแบบไม่พึ่งพาออกซิเจนในการเจริญเติบโตพบร้อยละ 29.4 โดยยาที่ใช้ได้แก่ metronidazole และ clindamycin ส่วนยาด้านเชื้อราที่ใช้ร่วมคิดเป็นร้อยละ 29.4 โดยยาที่ใช้ได้แก่ amphotericin B และ voriconazole เมื่อเปรียบเทียบการใช้ยาต้านจุลชีพแต่ละชนิดของทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่แตกต่างกัน ($p > 0.05$)

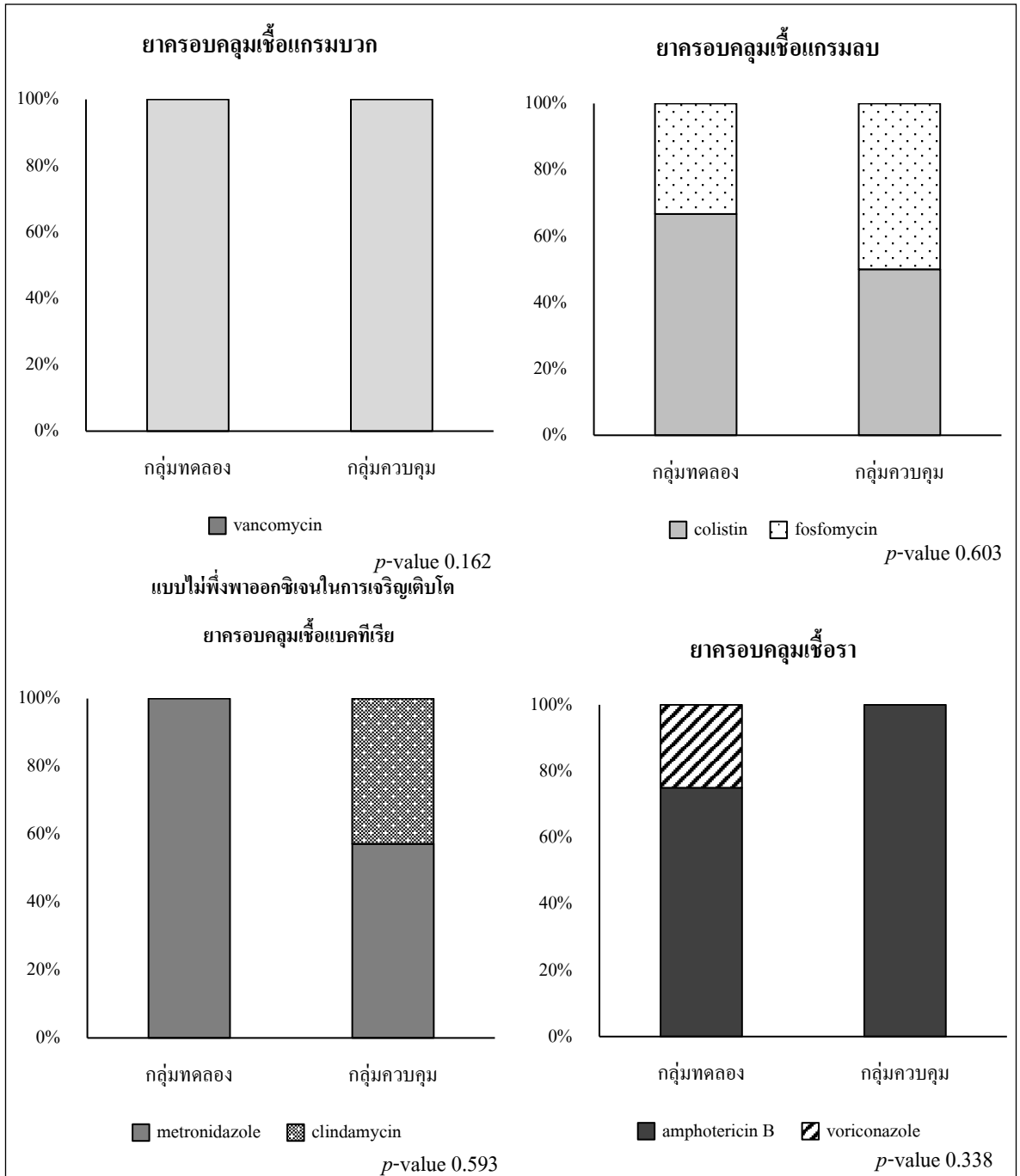
ตารางที่ 15 ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ ในขั้นตอนที่ 2
กรณีพบผลเพาะเชื้อ และทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน

ผลการศึกษา	กลุ่มทดลอง (24 ครั้ง)	กลุ่มควบคุม (23 ครั้ง)	P-value
ความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ	22 (91.7)	17 (73.9)	0.137
ข้อบ่งชี้เหมาะสม	23 (95.8)	19 (82.6)	0.188
ผลเพาะเชื้อไวต่อยาต้านจุลชีพ	24 (100)	23 (100)	
ยาต้านจุลชีพ สามารถแพร่	24 (100)	23 (100)	
กระจายไปยังอวัยวะเป้าหมายได้ดี			
ปรับยาต้านจุลชีพให้แคบลงได้	22 (91.7)	18 (78.3)	0.245
ไม่เกิดอันตรกิริยารุนแรงระหว่างยา	24 (100)	23 (100)	
ได้รับการติดตามระดับยาในเลือดเมื่อมีข้อบ่งชี้	24 (100)	23 (100)	
ขนาดของยาและวิธีการให้ยาเหมาะสม	24 (100)	22 (95.7)	0.489
ระยะเวลาการให้ยาเหมาะสม	23 (95.8)	21 (91.3)	0.609

รูปที่ 6 ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในขั้นตอนที่ 2
กรณีพบผลเพาะเชื้อ และทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน



รูปที่ 7 ยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยาหลักในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในขั้นตอนที่ 2
กรณีพบผลเพาะเชื้อ และทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคร้อย่างชัดเจน



ตารางที่ 16 ยาด้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับในขั้นตอนที่ 2 กรณีพบผลเพาะเชื้อในเลือดอย่างชัดเจน
เชื้อก่อโรคที่พบ และผลความไวของเชื้อต่อยา

ยาที่ได้รับ	เชื้อก่อโรค	ความไวของ เชื้อต่อยา
กลุ่มทดลอง		
cephalexin	Methicillin susceptible <i>S.aureus</i>	Susceptible
cloxacillin	Methicillin susceptible <i>S. aureus</i>	Susceptible
ceftazidime	<i>P. aeruginosa</i>	Susceptible
	<i>A. ursingii</i>	Susceptible
	<i>E. coli</i>	Susceptible
ceftriaxone	Methicillin susceptible <i>S. aureus</i> and <i>K. pneumoniae</i>	Susceptible
cefepime	Enterococci spp. with <i>Corynebacterium</i> spp.	Susceptible
piperacillin/tazobactam	<i>P. aeruginosa</i> and <i>K. pneumoniae</i>	Susceptible
meropenem	ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i>	Susceptible
doripenem	ESBL-producing <i>E. coli</i>	Susceptible
meropenem plus vancomycin	ESBL-producing <i>E. coli</i> with <i>P. aeruginosa</i> and <i>E. faecium</i>	Susceptible
กลุ่มควบคุม		
cloxacillin	Methicillin susceptible <i>S. aureus</i>	Susceptible
ceftriaxone	<i>K. pneumoniae</i>	Susceptible
	<i>A. verinii</i>	Susceptible
ceftazidime	<i>P. aeruginosa</i>	Susceptible
piperacillin/tazobactam	<i>P. mirabilis</i>	Susceptible
	<i>Salmonella</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp. and <i>Micrococcus</i> spp.	Susceptible
ertapenem	ESBL-producing <i>E. coli</i>	Susceptible
meropenem	ESBL-producing <i>E. coli</i>	Susceptible
	ESBL-producing <i>E. coli</i> and <i>Corynebacterium</i> spp.	Susceptible
	Carbapenems resistance <i>K. pneumoniae</i>	use combination ^h

^h เนื่องจากผู้ป่วยติดเชื้อคือยาในกลุ่ม carbapenems ต้องได้รับยาหลายชนิดร่วมกันตามการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้ (49) จึงถือว่าผู้ป่วยได้รับยาด้านจุลชีพเหมาะสม

ตารางที่ 17 ข้อมูลยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับ อัตราส่วนระดับยาในอวัยวะเป้าหมายต่อระดับยาในเลือด เชื้อก่อโรคที่พบ และความไวของเชื้อต่อยา ในกลุ่มทดลอง

ยาที่ได้รับ	อัตราส่วนระดับยาในอวัยวะเป้าหมายต่อระดับยาในเลือด	เชื้อก่อโรค	ความไวของเชื้อต่อยา
1. ติดเชื้อในปอด			
amoxicillin/clavulanic acid 1 g orally every 12 hr	- amoxicillin 500 mg orally (50) bronchial: serum = 1.41 - clavulanic acid 250 mg orally (50) bronchial: serum = 0.69	<i>H. influenzae</i>	Susceptible
ceftazidime 2 g IV every 8 hr	- ceftazidime 2 g IV every 8 hr (51) ELF: serum = 0.31	<i>S. marcescens</i>	Susceptible
cefoperazone/sulbactam 4 g IV every 8 hr plus colistin 75 mg nebulizer every 8 hr	- cefoperazone 1 g IV (52) pleural effusion: serum = 0.06 - sulbactam 1 g IV (51) pleural effusion: serum = 0.163 - colistin 2 million unit nebulizer (53) ELF: serum = 63.53	Carbapenems resistance <i>A. baumannii</i>	Susceptible
levofloxacin 750 mg IV every 24 hr	- levofloxacin 750 mg IV every 24 hr (54) ELF: serum = 1.72 – 2.06	<i>S. maltophilia</i>	Susceptible
amphotericin B 50 mg IV every 24 hr (1 mg/kg/day)	- amphotericin B 1 mg/kg/day (55) [animal model] ELF: serum = 1.29 lung tissue: serum = 7.97	<i>Aspergillus spp.</i>	Susceptible
2. ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ			
piperacillin/tazobactam 4.5 g IV every 6 hr	- piperacillin/tazobactam 4.5 g IV drip in 30 minutes พบระดับยาในปัสสาวะร้อยละ 46.1 ของขนาดยาที่ได้รับ (56)	<i>E. coli</i>	Susceptible
		<i>Enterococci spp.</i>	Susceptible
3. ติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร			
amoxicillin 500 mg orally 3 times/day	- amoxicillin 20 mg/kg (57) [animal model] สัตว์ผ่านการแพร่ผ่านไป ยังเนื้อเยื่อบริเวณลำไส้เล็ก ในหมู่วัดติด เชื้อ <i>Samonella spp.</i> = 0.22-0.36	<i>Salmonella spp.</i>	Susceptible

ตารางที่ 17 ข้อมูลยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับ อัตราส่วนระดับยาในอวัยวะเป้าหมายต่อระดับยาในเลือด เชื้อก่อโรคที่พบ และความไวของเชื้อต่อยา ในกลุ่มทดลอง (ต่อ)

ยาที่ได้รับ	อัตราส่วนระดับยาในอวัยวะเป้าหมายต่อระดับยาในเลือด	เชื้อก่อโรค	ความไวของเชื้อต่อยา
4. ดิจเชื้อที่เนื้อเยื่อบริเวณคอ			
amphotericin B 105 mg IV every 24 hr (1.4 mg/kg/day)	- amphotericin B total dose 75-1110 mg ในผู้ป่วยมะเร็ง พบระดับยาในเนื้อเยื่อเฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 38.3 จากขนาดของยาที่ได้รับ (58)	<i>Cunninghamella spp.</i>	Susceptible
5. ดิจเชื้อที่ฝักรอบบริเวณทวารหนัก			
imipenem 1 g IV every 8 hr plus fosfomycin 4 g IV every 8 hr	- imipenem 64 mg/kg subcutaneous every 4 hr for 3 days [animal model] % T > MIC ในเลือดเท่ากับร้อยละ 63 และในหนองเท่ากับร้อยละ 45 (59) - fosfomycin 8 g IV abscess: serum at 8 hr = 0.35 stimulation fosfomycin 8 g IV every 8 hr พบ $C_{ss,ave} = 182 \pm 64$ mg/L ในหนอง (60)	Carbapenems resistance <i>K. pneumoniae</i>	ⁱ use combination

ⁱ เนื่องจากผู้ป่วยดิจเชื้อคือยาในกลุ่ม carbapenems ต้องได้รับยาหลายชนิดร่วมกันตามการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้ (49) จึงถือว่าผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพเหมาะสม

ตารางที่ 18 ข้อมูลยาต้านจุลชีพที่ผู้ป่วยได้รับ อัตราส่วนระดับยาในอวัยวะเป้าหมายต่อระดับยาในเลือด เชื้อก่อโรคที่พบ และความไวของเชื้อต่อยา ในกลุ่มควบคุม

ยาที่ได้รับ	อัตราส่วนระดับยาในอวัยวะเป้าหมายต่อระดับยาในเลือด	เชื้อก่อโรค	ความไวของเชื้อต่อยา
1. ติดเชื้อในปอด			
ertapenem 1 g IV every 24 hr	- ertapenem 1 g IV every 24 hr (61) ELF: serum = 0.32	ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i>	Susceptible
meropenem 1 g IV every 8 hr	- meropenem 1 g IV every 8 hr (62) ELF: serum = 0.41	ESBL-producing <i>E. coli</i> and <i>A. baumannii</i>	Susceptible
2. ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ			
amoxicillin/ clavulanic acid 1 g orally every 12 hr	- amoxicillin/clavulanic acid 500/250 mg พบระดับยา amoxicillin ในปัสสาวะคิดเป็นร้อยละ 51-55 และ clavulanic acid ร้อยละ 29-34 ของขนาดยาที่ได้รับ (63)	<i>Enterococci spp.</i>	Susceptible
ceftazidime 2 g IV every 8 hr	- ceftazidime 2 g พบระดับยาในปัสสาวะคิดเป็นร้อยละ 60 ของขนาดยาที่ได้รับ (64)	<i>E. coli</i>	Susceptible
		<i>K. pneumoniae</i>	Susceptible
		<i>P. stuartii</i>	Susceptible
vancomycin 1 g IV every 12 hr	- vancomycin 15 mg/kg IV every 12 hr (65) Urine: serum = 0.58	<i>E. faecium</i>	Susceptible
ertapenem 1 g IV every 24 hr	- ertapenem 1 g IV every 24 hr ระดับยาในปัสสาวะคิดเป็นร้อยละ 76.8 ของขนาดยาที่ได้รับ และพบค่า 40% T > MIC ในเลือดมีค่ามากกว่าร้อยละ 80 เมื่อเชื้อก่อโรคมียุ่ค่า MIC = 1 mg/L (66)	ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i>	Susceptible
3. ติดเชื้อที่หนองบริเวณไส้ติ่ง			
meropenem 1 g IV every 8 hr	- meropenem 1 g IV every 8 hr ในผู้ป่วยติดเชื้อในช่องท้อง ส่วนใหญ่บริเวณไส้ติ่ง พบว่ามีค่า Vd และ CL เพิ่มขึ้น ในขณะที่ Cmax และ AUC ลดลง โดยผู้วิจัยสรุปว่าขนาดยาดังกล่าวยังเพียงพอต่อการรักษา (67) colon tissue: serum at 5 hr = 0.33 (68)	ESBL-producing <i>E. coli</i>	Susceptible
4. ติดเชื้อที่น้ำไขข้อ			
ertapenem 1 g IV every 24 hr	- ertapenem 1 g IV (69) synovial fluid:serum = 0.37	ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i>	Susceptible

3.2.3. การปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพในขั้นตอนที่ 2

ในการศึกษานี้พบว่ามีการปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพในขั้นตอนที่ 2 ใกล้เคียงกันระหว่างกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมกับกลุ่มควบคุม ดังแสดงในตารางที่ 19 ทั้งในแง่ของการเปลี่ยนเป็นยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์แคบลง (de-escalation) หรือกว้างขึ้น (escalation) รวมทั้งเพิ่มชนิดของยาต้านจุลชีพที่แตกต่างจากเดิม เช่น ยาต้านเชื้อรา ส่วนการหยุดยาต้านจุลชีพพบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการ ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม แต่พบว่ามีแนวโน้มหยุดใช้ยาต้านจุลชีพมากกว่ากลุ่มควบคุม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ไม่มีความจำเป็นต้องใช้ยาต้านจุลชีพต่อ (ร้อยละ 27.3 และ 12.5 ตามลำดับ, $p = 0.603$) นอกจากนี้พบการปรับขนาดของยาโดยปรับวิธีการให้ยาตามเภสัชจลนศาสตร์ของยาเพียง 1 ครั้ง ในกลุ่มทดลอง คือการปรับเพิ่มระยะเวลาการหยดยา ceftazidime ให้นานขึ้นเพื่อให้เข้าถึงเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์มากยิ่งขึ้น ส่วนปรับยาต้านจุลชีพรูปแบบรับประทาน แทนการฉีดเข้าหลอดเลือดดำพบทั้งสองกลุ่ม โดยทั้งหมดเป็นการปรับขอบเขตการออกฤทธิ์ให้แคบลงกว่ายาแบบฉีด (step down therapy) กรณีปรับให้ฉีดยาต้านจุลชีพแบบผู้ป่วยนอกแทน พบจำนวน 1 ครั้งในกลุ่มควบคุม นอกจากนี้แล้วยังพบว่าไม่ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนหรือหยุดยาต้านจุลชีพ ทั้งนี้ในกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการพบว่ามีสาเหตุจากการย้ายผู้ป่วยไปยังหอผู้ป่วยที่อยู่นอกขอบเขตของการศึกษานี้

ตารางที่ 19 การปรับเปลี่ยนด้านจุดชีพในขั้นตอนที่ 2

ผลการศึกษา	กลุ่มทดลอง (45 ครั้ง)	กลุ่มควบคุม (45 ครั้ง)	P-value
1. การเปลี่ยนยาต้านจุดชีพ	26 (57.8)	29 (64.4)	0.517
เปลี่ยนเป็นยาที่มีขอบเขตของการออกฤทธิ์แคบลง (de-escalation)	6 (23)	9 (31)	0.508
เปลี่ยนเป็นยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างขึ้น (escalation)	15 (57.7)	16 (55.2)	0.851
เพิ่มชนิดของยาต้านจุดชีพที่แตกต่างจากเดิม เช่น ยาต้านเชื้อรา	5 (19.2)	4 (13.8)	0.721
2. หยุดการใช้ยาต้านจุดชีพ	11 (24.4)	8 (17.8)	0.438
ครบกำหนดระยะเวลาการรักษา	8 (72.7)	7 (87.5)	0.603
ไม่มีความจำเป็นต้องใช้ยาต้านจุดชีพต่อ	3 (27.3)	1 (12.5)	0.603
3. ปรับขนาดยา โดยปรับวิธีการให้ยาตามเภสัชจลนศาสตร์ของยา	1 (2.2)	0 (0)	1.000
4. ปรับยาต้านจุดชีพรูปแบบรับประทาน แทนการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	5 (11.1)	2 (4.4)	0.434
5. ปรับให้ฉีดยาต้านจุดชีพแบบผู้ป่วยนอกแทน	0 (0)	1 (2.2)	1.000
6. ไม่มีการปรับเปลี่ยนหรือหยุดยาต้านจุดชีพ	3 (6.7)	3 (6.7)	1.000

4. ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และอัตราการตาย

ในการศึกษานี้พบว่าระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มที่มีเกษตรกรดำเนินการพบแนวโน้มน้อมมากกว่ากลุ่มควบคุม (28 วัน และ 23 วัน ตามลำดับ, $p = 0.689$) ในด้านอัตราการตายในระยะเวลา 30 วันพบว่ากลุ่มควบคุมมีแนวโน้มน้อยกว่ากลุ่มทดลอง ($p = 0.772$) เมื่อวิเคราะห์สาเหตุการตายพบว่ากลุ่มควบคุมมีสาเหตุมาจากโรคติดเชื้อร้อยละ 33.3 ในขณะที่กลุ่มทดลองไม่พบสาเหตุการตายมาจากโรคติดเชื้อ ($p = 0.165$) ดังตารางที่ 20

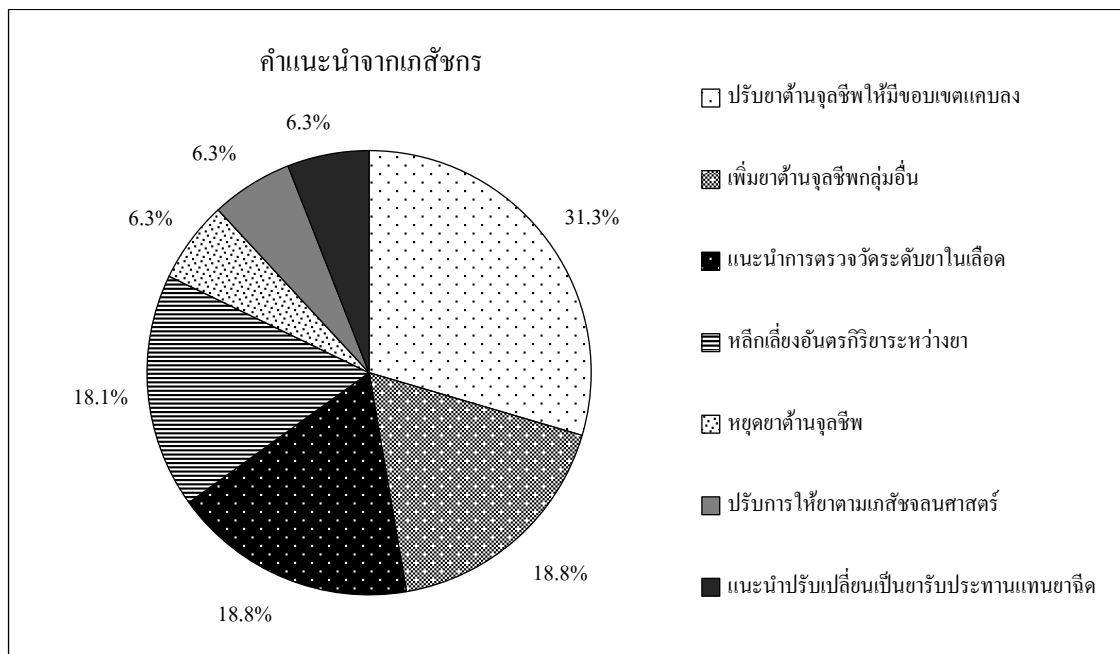
ตารางที่ 20 ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลและ อัตราการตายในระยะเวลา 30 วัน

ลักษณะโดยทั่วไป	ทั้งหมด (90 ครั้ง)	กลุ่มทดลอง (45 ครั้ง)	กลุ่มควบคุม (45 ครั้ง)	P-value
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (วัน)	25.5 (16 – 41.25)	28 (17 - 42)	23 (16 – 38)	0.689
อัตราการตายในระยะเวลา 30 วัน	14 (15.6)	8 (17.8)	6 (13.3)	0.772
สาเหตุการตายจากโรคติดเชื้อ	2 (14.3)	0 (0)	2 (33.3)	0.165

5. การได้รับคำแนะนำโดยเภสัชกร และอัตราการยอมรับ

ในกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ได้รับคำแนะนำจากเภสัชกรทั้งหมด 16 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 35.6 ดังรูปที่ 8 โดยคำแนะนำที่พบมากที่สุดคือ การปรับยาต้านจุลชีพให้มีขอบเขตการออกฤทธิ์แคบลง (ร้อยละ 31.3) รองลงมาคือ คำแนะนำการเพิ่มยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่น (ร้อยละ 18.8) การแนะนำการตรวจวัดระดับยาในเลือด (ร้อยละ 18.8) และการหลีกเลี่ยงอันตรกิริยาระหว่างยาต้านจุลชีพที่ได้รับ กับยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกัน (ร้อยละ 18.1) นอกจากนี้ยังมีคำแนะนำของเภสัชกรที่เกี่ยวกับการหยุดยาต้านจุลชีพ การปรับการให้ยาตามคุณสมบัติเภสัชจลนศาสตร์ และการแนะนำเปลี่ยนเป็นยารับประทานแทนยาฉีด (ร้อยละ 6.3) โดยอัตราการยอมรับคำแนะนำจากเภสัชกร 15 ครั้ง จากทั้งหมด 16 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 93.8

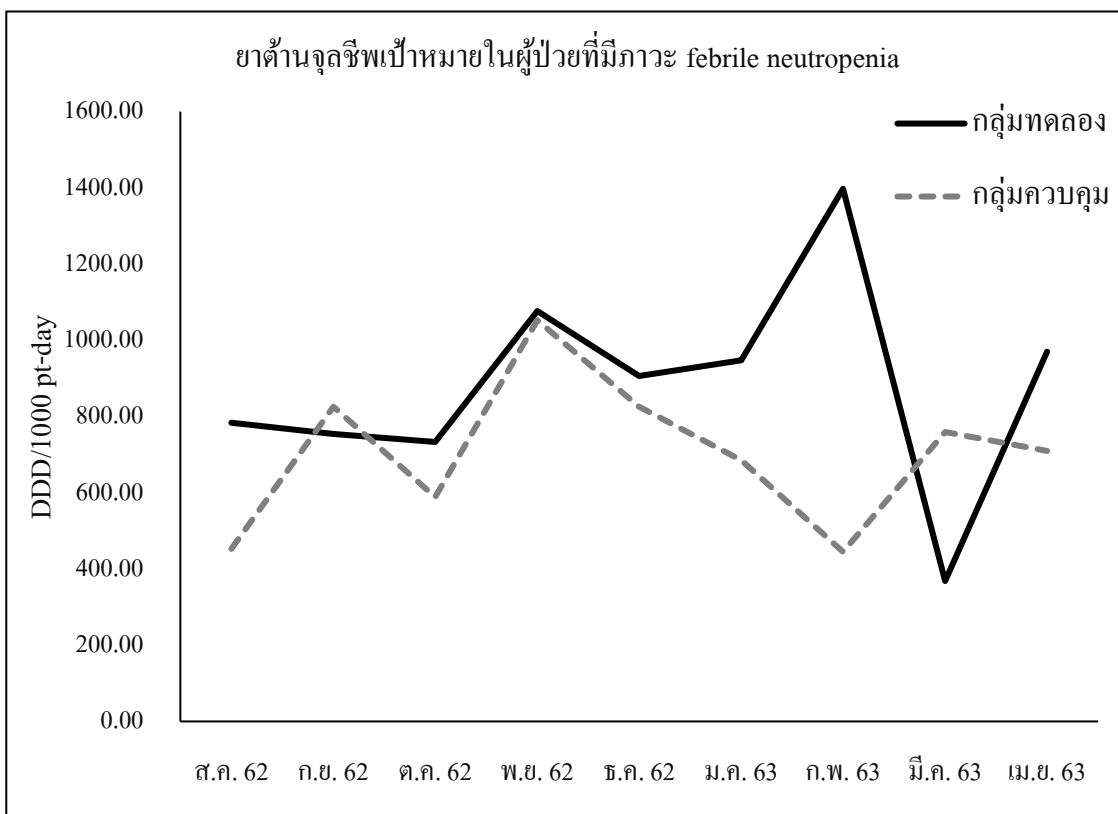
รูปที่ 8 แผนภูมิวงกลมจำแนกร้อยละของประเภทของคำแนะนำโดยเภสัชกร



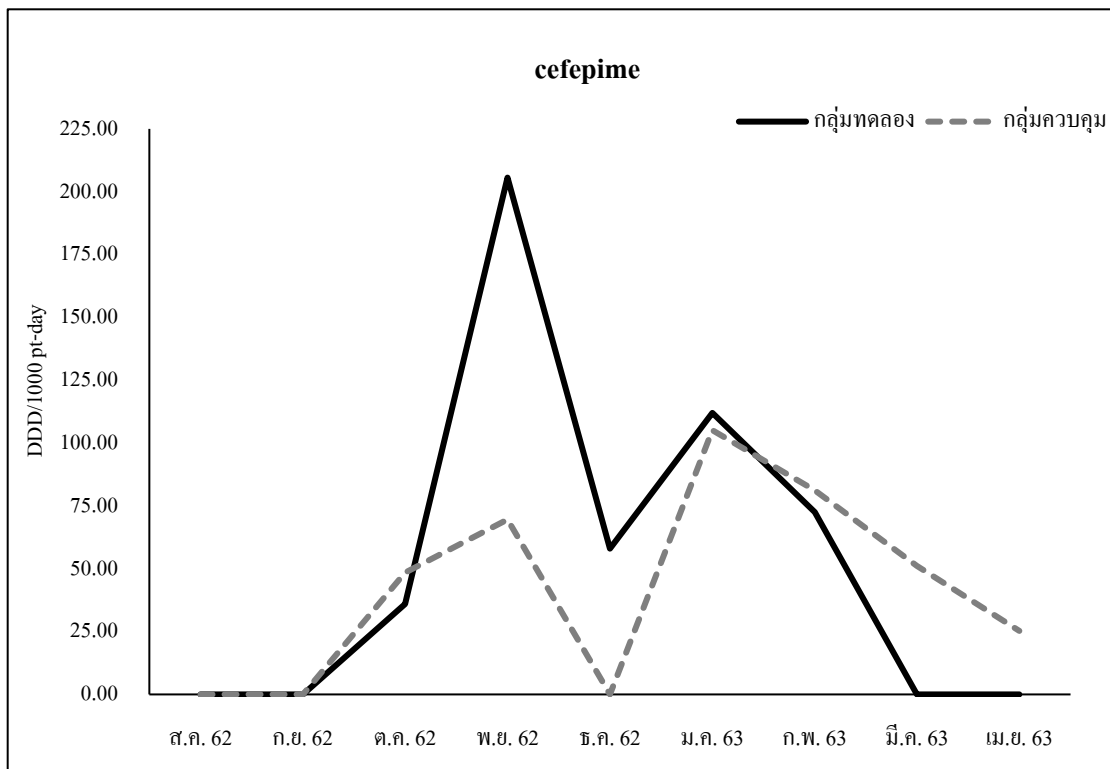
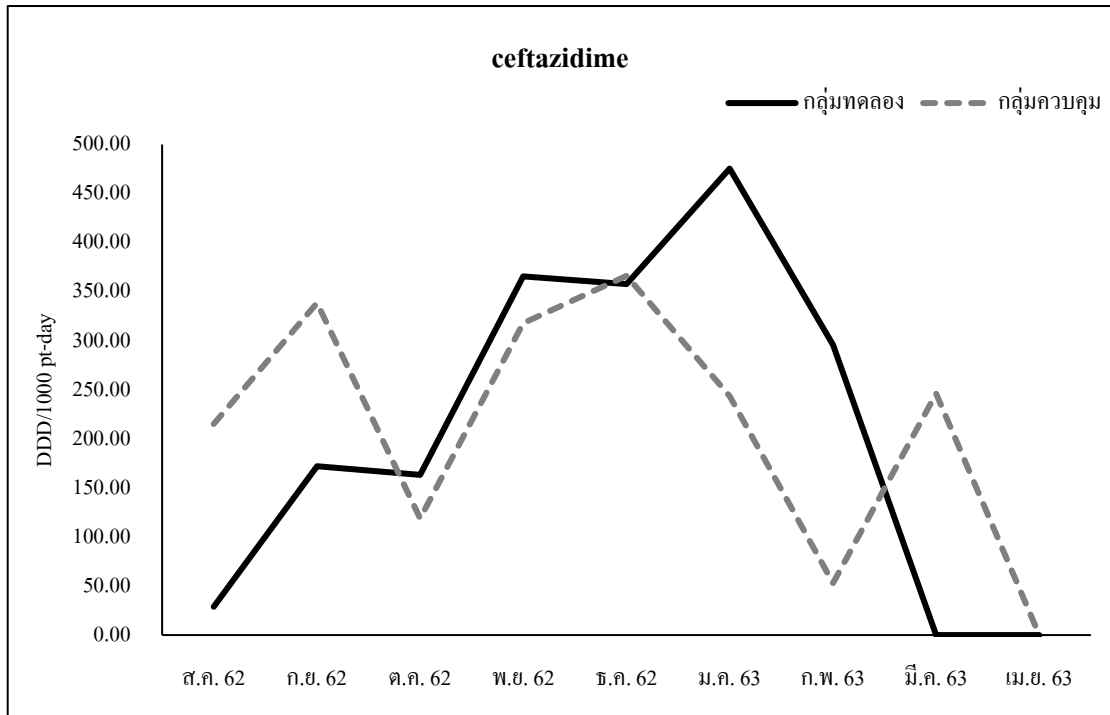
6. ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ

จากผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม มีอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมายโดยรวมในแต่ละเดือน มีแนวโน้มสูงมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีเภสัชกรดำเนินการ (882 DDD/1000 patient day และ 705.1 DDD/1000 patient day) เมื่อพิจารณาเป้าหมายแต่ละชนิดพบว่า การใช้ยา meropenem ในกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการ มีแนวโน้มลดลง (coefficient -6.363, $p = 0.610$) ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีแนวโน้มการใช้ยาเพิ่มมากขึ้น (coefficient 17.472, $p = 0.086$) เช่นเดียวกันกับยา cefepime พบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการ มีแนวโน้มลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุม ในขณะที่การใช้ยา ceftazidime มีแนวโน้มลดลงทั้งกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการ (coefficient -4.286, $p = 0.194$) และกลุ่มควบคุม (coefficient -22.39, $p = 0.194$) ส่วนการใช้ยา piperacillin/tazobactam แนวโน้มเพิ่มมากขึ้นทั้งสองกลุ่ม และไม่พบการใช้ยา imipenem ในกลุ่มควบคุม ดังตารางที่ 21 รูปที่ 9 นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพในช่วงระยะเวลาก่อนดำเนินการศึกษา 6 เดือน ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ดังตารางที่ 22

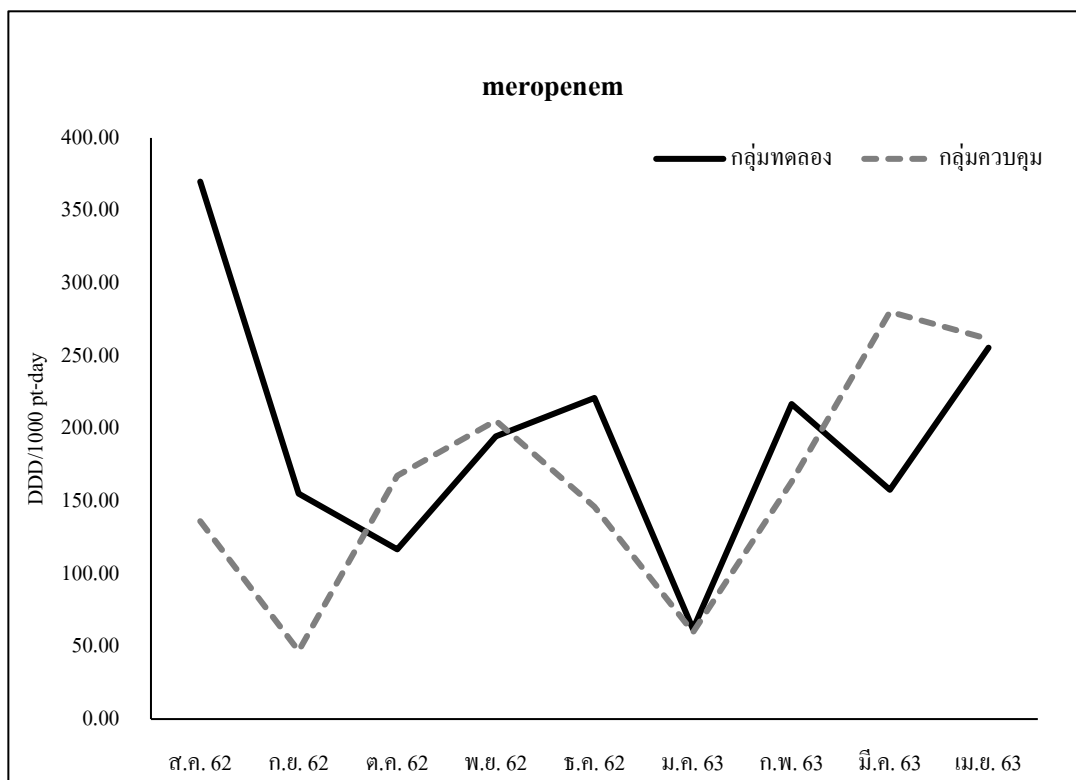
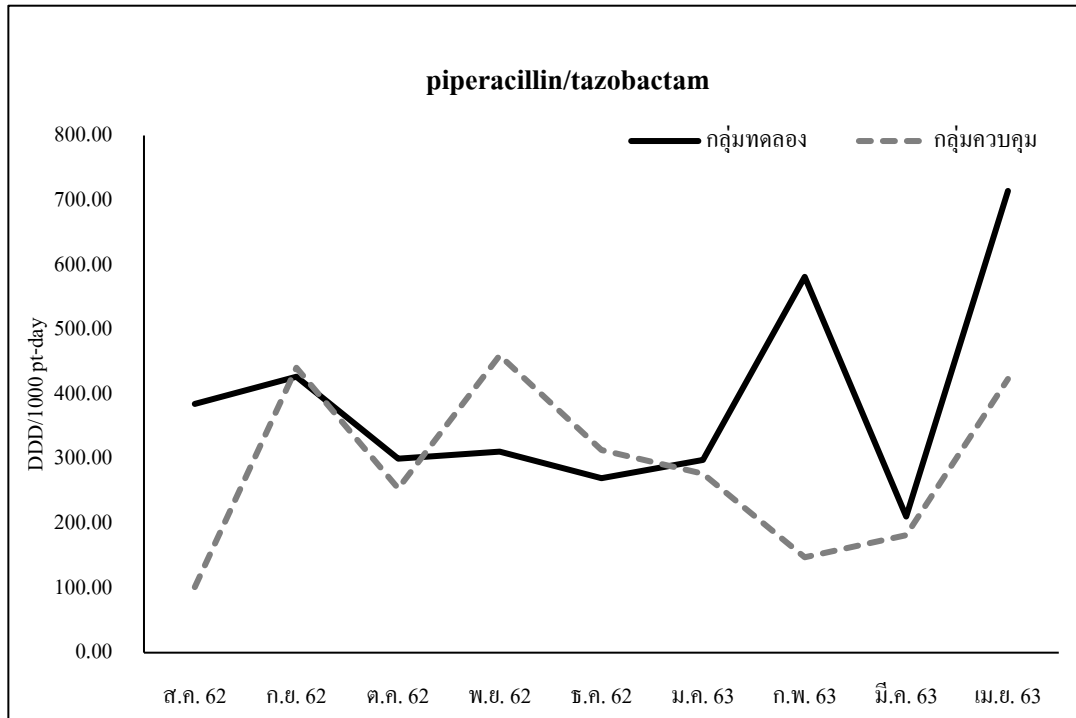
รูปที่ 9 กราฟแสดงอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมายในแต่ละเดือน



รูปที่ 9 กราฟแสดงอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมายในแต่ละเดือน (ต่อ)



รูปที่ 9 กราฟแสดงอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมายในแต่ละเดือน (ต่อ)



ตารางที่ 21 ปริมาณการใช้ต้านจุลชีพ DDD/1000 patient day แสดงในรูปแบบค่าเฉลี่ยรายเดือน และแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงปริมาณการใช้ยา

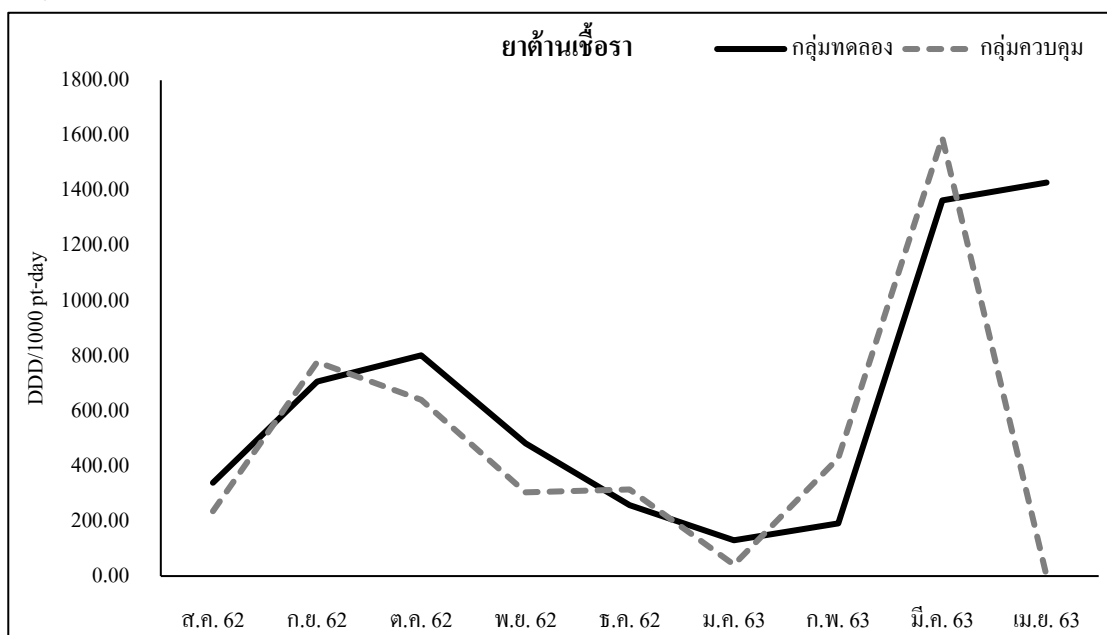
DDD/1000 patient day	กลุ่มทดลอง			กลุ่มควบคุม				
	Mean ± SD	coefficient	Standard error	P value	Mean ± SD	coefficient	Standard error	P value
Ceftazidime	206.56 ± 176.20	-4.286	24.264	0.865	211.04 ± 128.47	-22.390	15.581	0.194
Cefepime	53.79 ± 69.55	-0.343	9.598	0.972	42.30 ± 38.68	5.927	27.268	0.656
Piperacillin/tazobactam	388.60 ± 163.01	20.315	21.147	0.369	288.75 ± 131.69	1.915	18.161	0.919
Meropenem	194.43 ± 88.19	-6.363	11.932	0.610	163.01 ± 79.39	17.472	8.743	0.086
Imipenem	38.61 ± 81.75	3.801	11.191	0.744	0.00	-	-	-
Total target antibiotics	882.00 ± 280.30	13.124	38.366	0.742	705.10 ± 193.01	2.923	26.615	0.916
Antifungal	633.08 ± 487.23	79.347	60.186	0.229	481.15 ± 486.33	13.612	66.922	0.845
Vancomycin	156.56 ± 81.58	-11.130	10.444	0.322	155.44 ± 78.43	-2.921	10.769	0.794
Total antibiotics	1249.32 ± 475.86	-2.726	65.666	0.968	1107.74 ± 242.28	46.542	28.437	0.146
Total carbapenems	342.80 ± 176.29	23.928	22.587	0.325	225.60 ± 85.55	22.958	8.007	0.024
Total cephalosporins	293.13 ± 230.61	-17.206	31.156	0.598	283.38 ± 143.30	-17.748	18.604	0.372
Total fluoroquinolones	17.09 ± 27.03	-4.066	3.399	0.271	52.62 ± 76.97	3.860	10.524	0.725

ตารางที่ 22 ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพ DDD/1000 patient day แสดงในรูปแบบค่าเฉลี่ยรายเดือน และแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงปริมาณการใช้ยา ก่อนเริ่มทำการรักษา

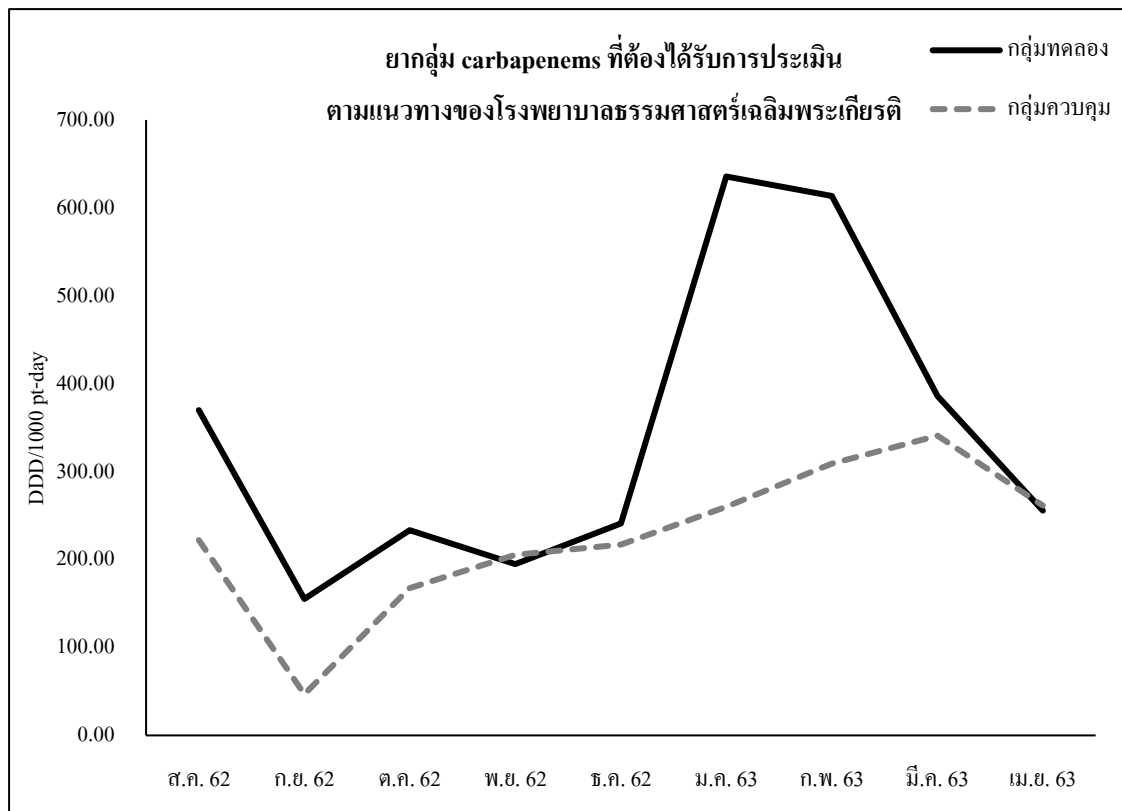
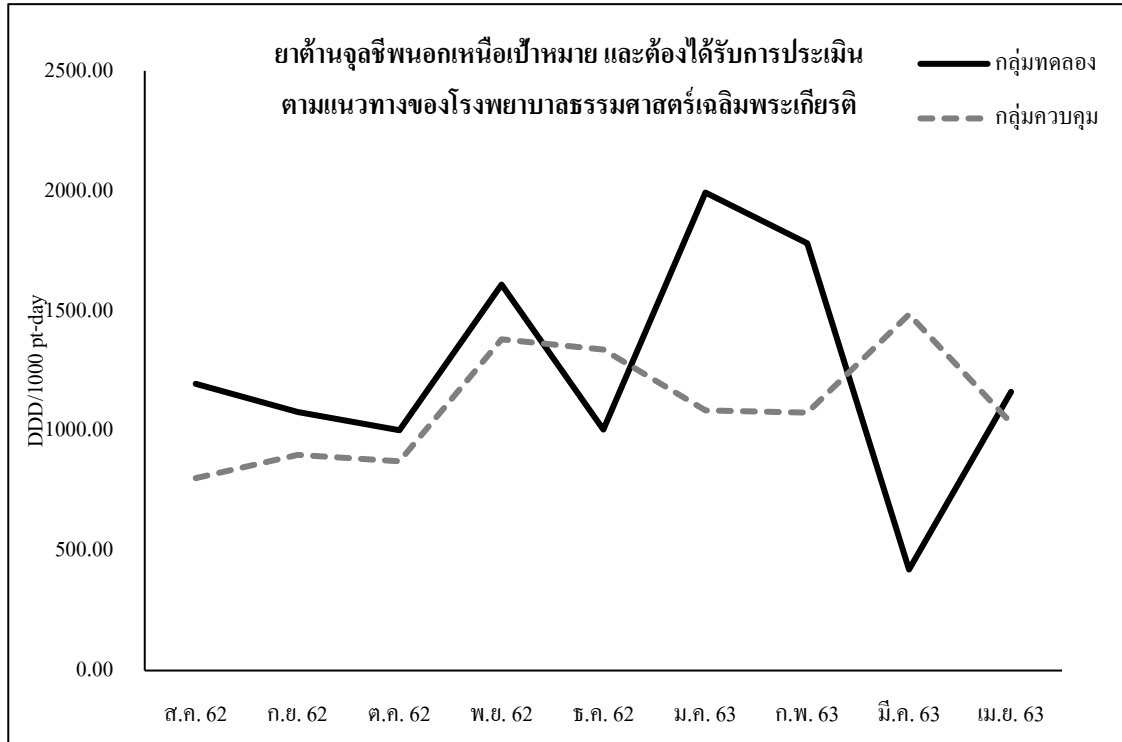
DDD/1000 patient day	กลุ่มทดลอง			กลุ่มควบคุม				
	Mean ± SD	coefficient	Standard error	P value	Mean ± SD	coefficient	Standard error	P value
Ceftazidime	147.05 ± 85.66	-26.333	6.379	0.004	261.04 ± 224.54	-18.857	30.159	0.552
Cefepime	16.622 ± 34.74	-4.247	4.518	0.379	14.58 ± 30.48	7.200	3.207	0.060
Piperacillin/tazobactam	318.45 ± 158.59	7.352	21.711	0.745	429.78 ± 246.57	23.356	32.865	0.500
Meropenem	76.83 ± 97.67	-2.019	13.458	0.885	104.93 ± 180.68	-9.627	24.669	0.708
Imipenem	34.77 ± 69.7	6.310	9.320	0.520	-	-	-	-
Total target antibiotics	593.72 ± 225.84	-18.935	30.336	0.552	810.332 ± 133.96	2.073	18.471	0.914
Antifungal	466.49 ± 323.73	24.017	43.747	0.600	181.19 ± 363.33	68.049	43.045	0.158
Vancomycin	108.05 ± 117.50	14.128	15.313	0.387	82.30 ± 93.56	-12.174	12.065	0.347
Total antibiotics	973.34 ± 300.47	44.016	37.985	0.285	956.77 ± 175.16	-9.478	23.908	0.704
Total carbapenems	140.56 ± 139.06	7.135	19.002	0.718	104.93 ± 180.68	-9.627	24.669	0.708
Total cephalosporins	233.11 ± 113.72	-20.081	13.737	0.187	284.09 ± 211.46	-10.102	28.933	0.737
Total fluoroquinolones	37.58 ± 54.22	12.288	5.867	0.074	6.60 ± 19.80	2.971	2.492	0.272

เมื่อพิจารณาข่าอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยอาจได้รับเช่น ยาต้านเชื้อรา พบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการมีแนวโน้มการใช้ยาต้านเชื้อรามากกว่ากลุ่มทดลอง (coefficient 79.347, $p = 0.229$ และ coefficient 13.612, $p = 0.845$ ตามลำดับ) โดยยาต้านเชื้อราที่นำมาใช้ในการประเมินได้แก่ amphotericin B deoxycholate, liposomal amphotericin B, fluconazole, voriconazole, posaconazole และ micafungin ในขณะที่การใช้ยา vancomycin ในกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการพบแนวโน้มการใช้ยาลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุม (coefficient -11.130, $p = 0.322$ และ coefficient -2.921, $p = 0.794$ ตามลำดับ) นอกจากนี้แล้วหากพิจารณาต้านจุลชีพโดยรวมทั้งยาต้านจุลชีพเป้าหมายและยาต้านจุลชีพนอกเหนือเป้าหมายแต่ต้องได้รับการประเมินความเหมาะสมในการใช้ยาในโรงพยาบาล ธรรมชาติเคมีม พระเกียรติเมื่อมีการสั่งยา ประกอบด้วยยา ceftriaxone, cefotaxime, cefoperazone/sulbactam, ampicillin/sulbactam, ciprofloxacin, levofloxacin, ertapenem, doripenem, colistin, tigecycline, fosfomycin และ sulbactam พบกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการมีแนวโน้มการใช้ยาต้านจุลชีพทั้งหมดลดลง (coefficient -2.736, $p = 0.968$) ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีแนวโน้มการใช้ยาต้านจุลชีพมากขึ้น (coefficient 46.542, $p = 0.146$) เมื่อวิเคราะห์แยกเฉพาะยาในกลุ่ม carbapenems พบว่ากลุ่มควบคุมมีแนวโน้มการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (coefficient 22.958, $p = 0.024$) และมีแนวโน้มการใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolones เพิ่มขึ้น (coefficient 3.860, $p = 0.725$) ในขณะที่กลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการมีแนวโน้มการใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolones ลดลง ส่วนยาในกลุ่ม cephalosporins มีแนวโน้มการใช้ลดลงใกล้เคียงกัน ดังแสดงในตารางที่ 19 และรูปที่ 10

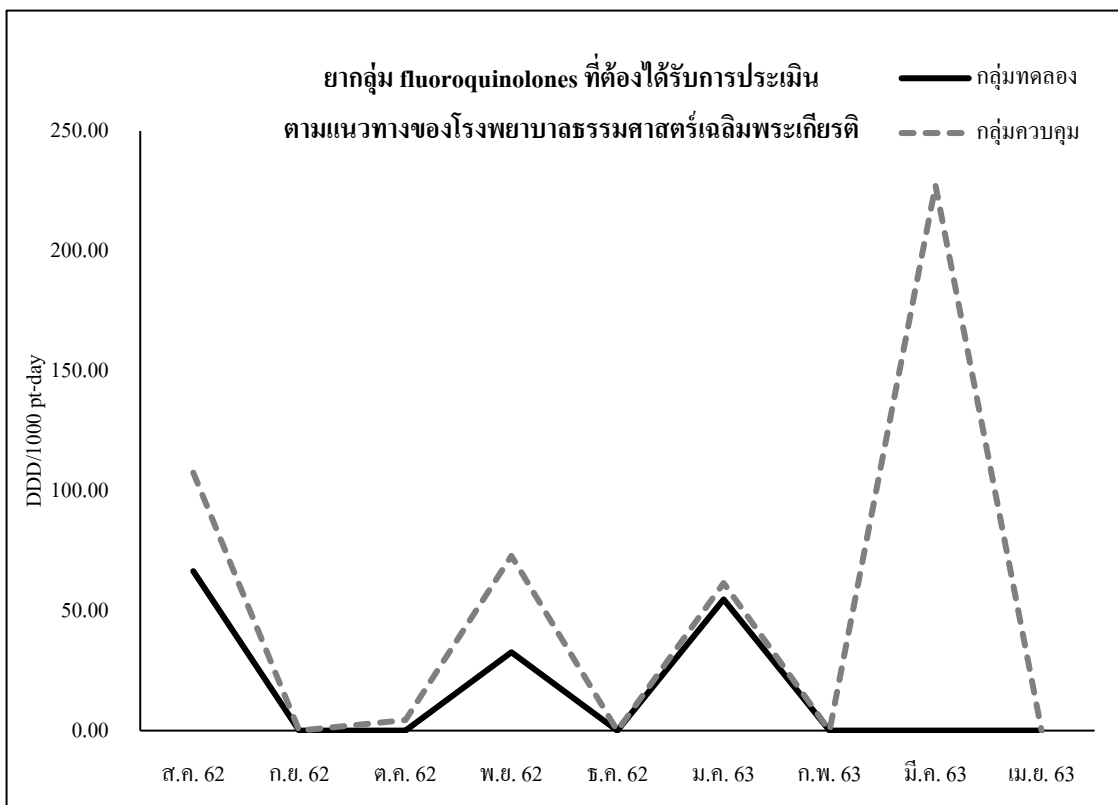
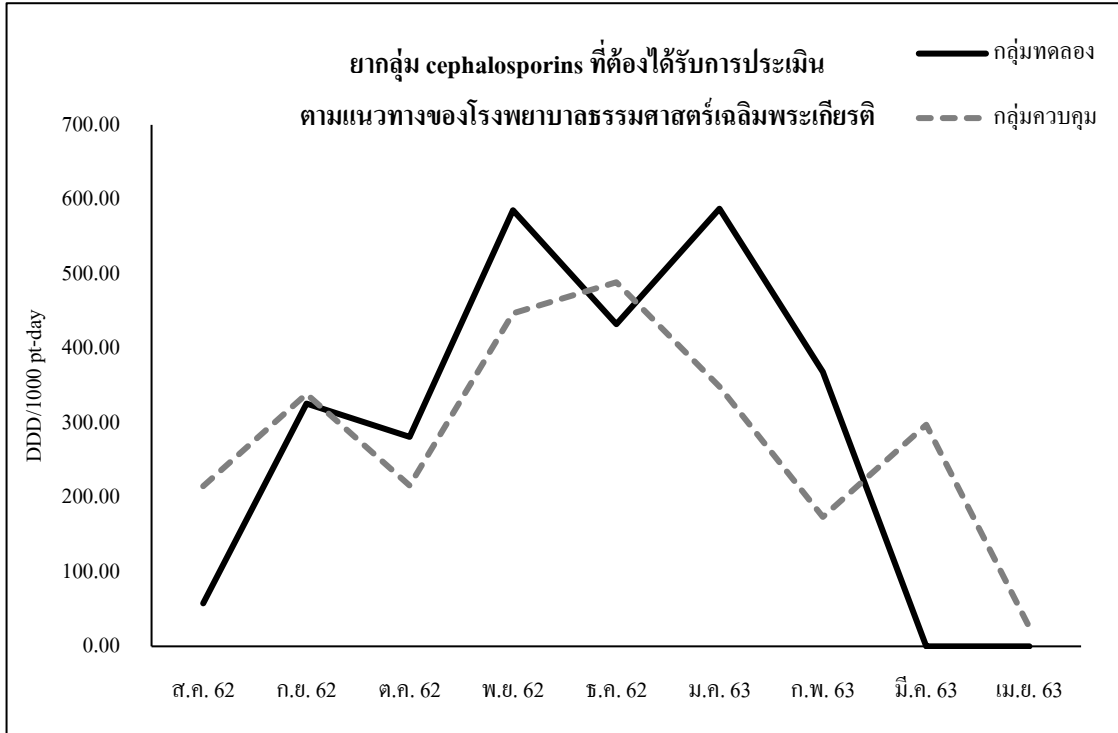
รูปที่ 10 กราฟแสดงอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพอื่น ๆ นอกเหนือจากยาต้านจุลชีพเป้าหมายในแต่ละเดือน



รูปที่ 10 กราฟแสดงอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพอื่นๆนอกเหนือจากยาต้านจุลชีพเป้าหมายในแต่ละเดือน (ต่อ)



รูปที่ 10 กราฟแสดงอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพอื่นๆนอกเหนือจากยาต้านจุลชีพเป้าหมายในแต่ละเดือน (ต่อ)



บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้พบว่ากรณีการมีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ พบความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพโดยรวมแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่มีเภสัชกรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการมีแนวโน้มความเหมาะสมมากกว่า (ร้อยละ 88.9 และ 53.3 ตามลำดับ, $p < 0.001$) และในกรณีที่ยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อยังคงพบความเหมาะสมแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่มีเภสัชกรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 97.8 และ 77.8 ตามลำดับ, $p = 0.007$) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Madran et al ที่พบความเหมาะสมไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่มีการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม (19) ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษาของ Madran et al ประเมินความเหมาะสมของการใช้ยากรณีที่ยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อจากชนิดของยาต้านจุลชีพที่ใช้ จากแนวทางการใช้ยาของโรงพยาบาล โดยไม่ได้ระบุถึงขนาดยาที่ควรใช้ อาจส่งผลทำให้เกณฑ์การประเมินความเหมาะสมของยาที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำไม่จำเพาะเจาะจง จึงอาจทำให้ไม่พบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม ในขณะที่การศึกษานี้ประเมินความเหมาะสมของยาต้านจุลชีพ ทั้งในแง่ของข้อบ่งชี้ และขนาดการใช้ยาที่เหมาะสม เมื่อพิจารณาความเหมาะสมของข้อบ่งชี้ในการใช้ยาต้านจุลชีพไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (ร้อยละ 100 ทั้งสองกลุ่ม) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Madran et al (ร้อยละ 77 ในกลุ่มที่มีการดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม และร้อยละ 73 ในกลุ่มควบคุม, $p = 0.603$) (19) ทั้งนี้การศึกษานี้ของ Madran et al ใช้เกณฑ์การประเมินตามแนวทางการรักษามาตรฐานของ IDSA ปีค.ศ. 2011 เช่นเดียวกันกับการศึกษานี้ (10) และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มีจำนวนใกล้เคียงกันทั้งสองการศึกษา (19)

เมื่อพิจารณาถึงความเหมาะสมของขนาดยา และชนิดของยาที่ได้รับในการศึกษานี้ พบว่ามีความเหมาะสมในกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 97.8 และ 77.8 ตามลำดับ, $p = 0.007$) สอดคล้องกับผลการศึกษาของโรงพยาบาล King Abdulaziz Medical City-Western Region ณ ประเทศซาอุดีอาระเบีย ที่ได้จัดทำแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ กรณีไม่ทราบผลเพาะเชื้อเพียงอย่างเดียว โดยไม่มีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม พบว่ามีแพทย์ไม่ปฏิบัติตาม

แนวทางของโรงพยาบาลมากถึงร้อยละ 55 โดยส่วนใหญ่เป็นการใช้ขนาดยาที่ไม่ถูกต้องตามแนวทางการรักษาของโรงพยาบาล (70) และจากการศึกษาของ DeWitt et al พบว่าเมื่อมีเภสัชกรร่วมทีมดูแลผู้ป่วยในการรักษา ทำให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมมากยิ่งขึ้นถึง 6.5 เท่า (71) ในขณะที่การศึกษาของ Madran et al ไม่ได้กล่าวถึงขนาดยาที่แนะนำ และไม่มีเภสัชกรร่วมดำเนินการ จึงอาจทำให้ไม่พบความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพแตกต่างกันระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน ทั้งนี้การปรับขนาดยาให้เหมาะสมจัดเป็นหนึ่งในตัวชี้วัดทางคุณภาพที่สำคัญในการประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพอีกด้วย (72)

นอกจากนี้แล้วเมื่อพิจารณาลักษณะการดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมพบว่าในการศึกษานี้ดำเนินการในรูปแบบการติดตามและให้คำแนะนำเหมาะสมในการใช้ยาโดยเภสัชกรร่วมกับทีมอายุรแพทย์ทุกวันในกลุ่มทดลอง ในขณะที่การศึกษาของ Madran et al ดำเนินการ โดยจัดทำแนวทางการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ของโรงพยาบาลร่วมกับจัดประชุมสหสาขาวิชาชีพสัปดาห์ละ 1 ครั้ง (19) ทั้งนี้จำนวนความถี่ในการดำเนินการของการศึกษาอาจส่งผลต่อการยอมรับคำแนะนำของทีมส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมได้ ดังเช่นการศึกษาของ So M พบว่าการเพิ่มความถี่ในการดำเนินกระบวนการส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพด้วยวิธีติดตามและให้คำแนะนำเหมาะสมจากสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็น 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ทำให้แพทย์ประจำหอผู้ป่วยยอมรับคำแนะนำการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด leukemia จากทีมส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพมากขึ้น (18) ดังนั้นแสดงให้เห็นว่าการมีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ผ่านรูปแบบติดตามความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมาย และให้คำแนะนำการปรับยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมแก่แพทย์ผู้สั่งใช้ยา ร่วมกับการให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์ จะทำให้เกิดความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพมากยิ่งขึ้น

การดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยเฉพาะกรณีที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อ จะเห็นได้ว่าเภสัชกรจะมีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ จะค่าเภสัชจลนศาสตร์แตกต่างจากประชากรโดยทั่วไป การได้รับขนาดยาตามปกติจะไม่เพียงพอในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ (28-30) การมีเภสัชกรช่วยปรับขนาดยาในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ จะเพิ่มความเหมาะสมในการใช้ยาได้มากยิ่งขึ้น ซึ่งในการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าหากได้รับความร่วมมือในการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็ง จะพบว่าช่วยอัตราการตายลงได้ถึงร้อยละ 64 (3) ดังนั้นเภสัชกรจึงเป็นบุคลากรทางการแพทย์ที่สำคัญอีกวิชาชีพหนึ่งในการดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยา

ด้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยการศึกษาเป็นการศึกษาแรก ที่แสดงให้เห็นถึงบทบาทของเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยเฉพาะ การปรับขนาดยาให้เหมาะสม ซึ่งนำไปสู่การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมได้มากยิ่งขึ้น

ความเหมาะสมในการปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพเมื่อทราบผลเพาะเชื้อ โดยรวมพบว่าใน กลุ่มที่มีเภสัชกรร่วมดำเนินการมีความเหมาะสมแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 90.9 และ 64.4 ตามลำดับ, $p = 0.004$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้ (19) โดย การศึกษานี้ได้จำแนกองค์ประกอบในการประเมินออกเป็นข้อบ่งชี้ในการใช้ยา ขนาดของยา และ ระยะเวลาในการใช้ยา ทั้งนี้พบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรร่วมดำเนินการมีระยะเวลาการใช้ยาอย่างเหมาะสม แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 93.2 และ 75.6 ตามลำดับ, $p = 0.039$) สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่พบว่า การส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยเภสัชกรสามารถลดระยะเวลาการใช้ยาต้านจุลชีพได้ (73) ในขณะที่ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา และ ขนาดของยาไม่พบความแตกต่างระหว่างทั้งสองกลุ่ม

ในขณะที่การศึกษาของ Madran et al จำแนกการประเมินออกเป็นขั้นตอนการ ปรับเปลี่ยนชนิดของยาให้เหมาะสม และระยะเวลาการใช้ยา โดยประเมินจากชนิดของยา และ ระยะเวลาในการใช้ยา ว่ามีความถูกต้องตามแนวทางการรักษาของโรงพยาบาล โดยไม่ได้กล่าวถึง ความไวของเชื้อต่อยา และการแพร่ผ่านของยาไปยังอวัยวะเป้าหมาย ทั้งนี้ในการศึกษาของ Madran et al พบการปรับเปลี่ยนเป็นชนิดของยาที่เหมาะสม และระยะเวลาการใช้ยาในกลุ่มทดลองมีความ เหมาะสมแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.06$ และ $p < 0.01$ ตามลำดับ) (19) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ที่ได้จำแนกรายละเอียดในการประเมินชนิดของยาที่เหมาะสมออกเป็นข้อ บ่งชี้ในการใช้ยา ความไวของเชื้อต่อยา และการแพร่ผ่านของยาไปยังอวัยวะเป้าหมาย แต่อย่างไรก็ ตามผลการศึกษาของ Madran et al ให้ผลที่สอดคล้องกับการศึกษานี้ ในแง่มุมมองของการส่งเสริมและ กำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ทำให้ระยะเวลาของการใช้ยา มีความเหมาะสมมาก ยิ่งขึ้น ทั้งนี้ตามความเหมาะสมในการเลือกใช้ชนิดของยา และขนาดของยาในการศึกษานี้ไม่พบ ความแตกต่างระหว่างกลุ่ม เนื่องจากจำแนกการประเมินชนิดของยาที่เหมาะสมตามความไวของเชื้อ ต่อยา และการแพร่ผ่านของยาไปยังอวัยวะเป้าหมาย ดังนั้นการพบผลเพาะเชื้อก่อโรคที่ชัดเจน และ ทราบผลความไวของเชื้อต่อยา ทำให้แพทย์สามารถเลือกใช้ยาได้อย่างเหมาะสมมากขึ้น นอกเหนือจากนี้แล้วเมื่อพิจารณาเชื้อก่อโรคที่พบในกลุ่มควบคุม มีอัตราการติดเชื้อแกรมลบที่สร้าง เอนไซม์ ESBLs มากกว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรร่วมดำเนินการ จึงมีความจำเป็นต้องใช้ยากลับ carbapenems ผ่านการปรึกษาอายุรแพทย์โรคติดเชื้อทุกครั้ง ซึ่งอายุรแพทย์โรคติดเชื้อสามารถให้ คำแนะนำการใช้ยาที่เหมาะสมแก่แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมได้ทั้งในแง่มุมมองของชนิดของยา

ด้านจุลชีพที่เหมาะสม และขนาดการใช้ยาที่เหมาะสม อีกทั้งทีมอายุรแพทย์โรคติดเชื้อที่ดูแลผู้ป่วย ทั้งสองกลุ่มในการศึกษานี้ เป็นทีมเดียวกัน จึงอาจนำความรู้ที่เภสัชกรได้เสนอในกลุ่มทดลองไป ปรับใช้กับกลุ่มควบคุม ทำให้พบความเหมาะสมทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งต่างจากกรณีไม่ทราบ ผลเพาะเชื้อ เนื่องจากแพทย์ประจำหอผู้ป่วยเป็นผู้สั่งใช้ยาด้านจุลชีพเบื้องต้น โดยไม่มีอิทธิพลของ การได้รับคำแนะนำจากอายุรแพทย์โรคติดเชื้อเป็นปัจจัยรบกวน นอกจากนี้แล้วกลุ่มที่มีเภสัชกรร่วม ดำเนินการ พบการหยุดใช้ยาด้านจุลชีพเนื่องจากไม่มีความจำเป็นต้องใช้ และการปรับเปลี่ยนจากยา ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นยาในรูปแบบรับประทาน ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม แต่พบ แนวโน้มมากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 27.3 และ 12.5, $p = 0.603$; ร้อยละ 11.1 และ 4.4, $p = 0.434$ ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่มีเภสัชกรร่วมดำเนินการจำนวนหนึ่งที่ไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนยา ด้านจุลชีพเนื่องจากผู้ป่วยถูกย้ายออกไปยังหอผู้ป่วยที่อยู่นอกเหนือการศึกษา ดังนั้นในอนาคตควร พิจารณาทำการศึกษาทั้งโรงพยาบาลเพื่อลดปัญหาที่เกิดขึ้น

นอกจากนี้แล้ว ในการศึกษานี้ได้แบ่งการประเมินความเหมาะสมในกรณีที่ไม่ทราบผล เพาะเชื้อออกเป็นสองกรณีได้แก่ กรณี ไม่พบผลเพาะเชื้อ และ/หรือ ไม่ทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อ โรคอย่างชัดเจน กับกรณีพบผลเพาะเชื้อ และทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน โดยกรณีที่ ไม่พบผลเพาะเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน พบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการยังคงมีความเหมาะสมในการ ใช้ยาด้านจุลชีพแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 90 และ 54.5 ตามลำดับ, $p = 0.017$) อีกทั้งพบว่าระยะเวลาการใช้ยาในกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการมีความเหมาะสมแตกต่าง จากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 90 และ 59.1 ตามลำดับ, $p = 0.035$) แสดงให้เห็น ว่าเภสัชกรมีบทบาทส่งเสริมการใช้ยาด้านจุลชีพให้มีระยะเวลาในการใช้ยาเหมาะสมมากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่พบผลเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน ส่วนกรณีพบผลเพาะเชื้อ และทราบแหล่งที่มา ของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจนนั้น พบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการ ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม แต่พบ แนวโน้มความเหมาะสมในการใช้ยาด้านจุลชีพแนวโน้มมากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 91.7 และ 73.9 ตามลำดับ, $p = 0.137$) โดยพบว่าข้อบ่งชี้ในการใช้ยาอย่างเหมาะสมพบกลุ่มที่มีเภสัชกร ดำเนินการมีความเหมาะสมไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 95.8 และ 82.6 ตามลำดับ, $p = 0.188$) ทั้งนี้ขนาดของยา และระยะเวลาในการใช้ยาในกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการ พบว่ามีความ เหมาะสมไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม แต่มีแนวโน้มที่มีความเหมาะสมมากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 100 และ 95.7, $p = 0.489$; ร้อยละ 95.8 และ 91.3, $p = 0.609$ ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา ก่อนหน้านี้ที่พบว่าการมีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาด้านจุลชีพอย่าง เหมาะสม จะช่วยลดขอบเขตการใช้ยาด้านจุลชีพที่ให้แคบลงได้ และลดการใช้ยาด้านจุลชีพ (74)

จากผลการศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการมีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม จะสามารถช่วยให้เกิดความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ ทั้งกรณีที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ได้มากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะการเลือกใช้นาชาดยาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยให้สอดคล้องกับค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และกรณีที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อ โดยเฉพาะระยะเวลาการใช้ยาที่เหมาะสม ซึ่งผลการศึกษางานวิจัยนี้สอดคล้องจากแนวทางการดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพของ IDSA ที่แนะนำการให้ความรู้ร่วมกับกิจกรรมอื่นๆมากกว่าการให้ความรู้เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้แล้วผลการศึกษานี้อาจเป็นหลักฐานในการสนับสนุนให้เกิดการดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำมากยิ่งขึ้น ซึ่งจากแนวทางการดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพของ IDSA พบว่ากรณีของผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มีหลักฐานสนับสนุนในปัจจุบันจำนวนเพียงเล็กน้อยเท่านั้น โดยมีน้ำหนักคำแนะนำที่ต่ำ และคุณภาพของหลักฐานต่ำ (36)

ในด้านอัตราการตายในระยะเวลา 30 วันไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการ และกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 17.8 และ 13.3 ตามลำดับ, $p = 0.772$) แตกต่างจากการศึกษาของ Madran et al ทั้งนี้เมื่อพิจารณาลักษณะกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างของการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาร้อยละ 89 และมะเร็งชนิดก้อนร้อยละ 10 มากกว่าการศึกษาของ Madran et al (ร้อยละ 70 และ 4 ตามลำดับ) อีกทั้งเมื่อพิจารณาระยะเวลาการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำพบว่าการศึกษานี้มีระยะเวลายาวนานกว่าการศึกษาของ Madran et al (7 วัน และ 4.2 วัน) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าระยะเวลาการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำยาวนานมากกว่า 7 วันขึ้นไป ส่งผลต่ออัตราการตายเพิ่มมากขึ้นได้ (75) เมื่อพิจารณาลักษณะเชื้อก่อโรคที่พบในการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มทดลองมีอัตราการติดเชื้อแกรมลบที่คือต่อยากกลุ่ม carbapenems ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม แต่มีแนวโน้มที่มากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 30.8 และ 6.3, $p = 0.114$) ในขณะที่การศึกษาของ Madran et al พบว่าอัตราการติดเชื้อแกรมลบที่คือต่อยากกลุ่ม carbapenems ในกลุ่มทดลองน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 7 และ 31, $p = 0.005$) ทั้งนี้การติดเชื้อแกรมลบคือต่อยากกลุ่ม carbapenems ยังไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจน อีกทั้งการติดเชื้อดังกล่าวส่งผลทำให้พบอัตราการตายในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ร้อยละ 33 ถึง 71 และเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตได้ถึง 4.89 เท่า (76) จึงอาจทำให้ผลการศึกษาของ Madran et al พบว่ากลุ่มควบคุมที่มีการติดเชื้อแกรมลบคือต่อยากกลุ่ม carbapenems มีอัตราการตายสูงมากกว่ากลุ่มทดลอง ทั้งนี้เมื่อวิเคราะห์สาเหตุของการตายในการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มควบคุมมีสาเหตุการตายมาจากโรคติดเชื้อ 2 ราย ในขณะที่กลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการไม่พบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีสาเหตุ

มาจากโรคติดเชื้อ ($p = 0.165$) นอกจากนี้แล้วยังมีการศึกษาอื่นๆที่ดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ รวมทั้งผู้ป่วยโรคมะเร็งที่พบว่าอัตราการตายไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมอีกด้วย (16,18, 76-80) ส่วนระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลพบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่ากลางเท่ากับ 25.5 โดยมีค่าอยู่ในช่วงระหว่างเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25 และ 75 เท่ากับ 16 ถึง 41.25 วัน เมื่อพิจารณาระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างกัน (ค่ากลางเท่ากับ 28 วัน ในช่วงระหว่างเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25 และ 75 เท่ากับ 17 ถึง 42 วัน ในกลุ่มทดลอง และ ค่ากลางเท่ากับ 23 วัน ในช่วงระหว่างเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25 และ 75 เท่ากับ 16 ถึง 38 วัน ในกลุ่มควบคุม, $p = 0.689$) ซึ่งคล้ายคลึงกับผลการศึกษาของ So et al ที่พบว่าการดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิวคีเมีย ด้วยวิธีการติดตามและให้คำแนะนำเหมาะสมในการใช้ยา พบระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาลไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมเช่นกัน (18)

ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมายโดยรวมของกลุ่มที่มีเกสเซอร์ดำเนินการพบว่ามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุม (882 DDD/1000 patient day, coefficient 13.124, $p = 0.742$ และ 705.1 DDD/1000 patient day, coefficient 2.923, $p = 0.916$) ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาของ Yeo et al ที่พบว่าปริมาณการใช้ยาเพิ่มมากขึ้นหลังจากได้ดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม (16) ทั้งนี้เมื่อวิเคราะห์ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมายแต่ละชนิดในการศึกษานี้พบว่ายา cefepime มีปริมาณการใช้ลดลงในกลุ่มทดลองลดลง (53.79 DDD/1000 patient day, coefficient -0.343, $p = 0.972$) ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีแนวโน้มการใช้ยา cefepime เพิ่มขึ้น (42.3 DDD/1000 patient day, coefficient 5.927, $p = 0.656$) เช่นเดียวกันกับยา meropenem พบปริมาณการใช้ยาในกลุ่มทดลองมีแนวโน้มลดลง ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีแนวโน้มการใช้ยาเพิ่มมากขึ้น (coefficient -6.363, $p = 0.610$ และ coefficient 17.472, $p = 0.086$ ตามลำดับ) ส่วนปริมาณการใช้ยา piperacillin/tazobactam พบมีแนวโน้มการใช้ยาเพิ่มมากขึ้นทั้งในกลุ่มทดลอง (388.6 DDD/1000 patient day, coefficient 20.315, $p = 0.369$) และกลุ่มควบคุม (288.75 DDD/1000 patient day, coefficient 1.915, $p = 0.919$) ส่วนปริมาณการใช้ยา ceftazidime พบแนวโน้มการใช้ยาลดลงทั้งสองกลุ่ม (กลุ่มทดลอง 206.56 DDD/1000 patient day, coefficient -4.286, $p = 0.865$ และ กลุ่มควบคุม 211.04 DDD/1000 patient day, coefficient -22.39, $p = 0.194$)

ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่าคล้ายคลึงกับการศึกษาของ Yeo et al ที่พบว่าอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมายเพิ่มมากขึ้นหลังจากได้ดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม(16) แต่เมื่อวิเคราะห์แนวโน้มการใช้ยาต้านจุลชีพรายชนิด พบว่ามีแนวโน้มปริมาณการใช้ยากลับ carbapenems และ cephalosporins ลดลง ในขณะที่การใช้ยา piperacillin/tazobactam ไม่

พบการเปลี่ยนแปลงปริมาณการใช้ยาอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้แล้วการลดปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ลงได้ในการศึกษานี้พบว่าอาจมีอิทธิพลมาจากกระบวนการจำกัดการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ของโรงพยาบาล ทำให้ช่วยลดปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems ลงได้มาก เช่นเดียวกับการศึกษาของ Kirk et al ที่ใช้วิธีการจำกัดการใช้ยา meropenem ในหอผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือด เช่นเดียวกับโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ที่ผู้วิจัยได้ทำการศึกษา ดังนั้นการจำกัดการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems จึงอาจเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้พบว่าสามารถลดการใช้ยา meropenem แต่ทำให้มีการใช้ยา piperacillin/tazobactam มากขึ้นแทน (78) ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำในการศึกษานี้ไม่พบเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจนร้อยละ 45 จึงทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้รับยาต้านจุลชีพเดิมต่อไปอีก โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มักได้รับยา piperacillin/tazobactam มากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 58.5 ของกรณีผลเพาะเชื้อไม่พบเชื้อก่อโรคที่ชัดเจนทั้งหมด และขนาดยา piperacillin/tazobactam ที่เภสัชกรแนะนำให้แก่แพทย์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ สูงเพิ่มมากขึ้นจาก piperacillin/tazobactam 4.5 g IV ทุก 8 ชั่วโมง เป็นทุก 6 ชั่วโมง จึงอาจทำให้พบแนวโน้มการใช้ยา piperacillin/tazobactam เพิ่มมากขึ้นได้ในกลุ่มทดลอง อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาที่พบว่าการดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ สามารถช่วยลดปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพลงได้ (15, 18) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากในช่วงของการใช้ยาต้านจุลชีพกรณียังไม่ทราบผลเพาะเชื้อ พบว่ากลุ่มทดลองเลือกใช้ยาที่แนะนำตามแนวทางของการรักษา IDSA ทั้งหมด ในขณะที่กลุ่มควบคุมพบการใช้ยาตามจุลชีพนอกเหนือเป้าหมาย ซึ่งยาดังกล่าวไม่ได้ถูกแนะนำให้ใช้ในการเริ่มต้นรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ จึงอาจทำให้ยานอกเหนือเป้าหมายเหล่านี้ไม่ได้นำมาคำนวณปริมาณการใช้ยา อีกทั้งในกลุ่มควบคุมมีแนวโน้มการใช้ยาต้านจุลชีพในขนาดที่ต่ำกว่าคำแนะนำ ซึ่งอาจทำให้เมื่อนำมาคำนวณปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมายต่ำกว่าความเป็นจริง ส่วนกรณีการเลือกใช้ยาเมื่อทราบผลเพาะเชื้อยังคงพบในกลุ่มทดลองมีการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่อยู่ในเป้าหมายการศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 80 และ 75 ตามลำดับ) จึงอาจเป็นไปได้ว่าเมื่อนำมาคำนวณปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมายทำให้กลุ่มทดลองพบว่าปริมาณการใช้ยาสูงขึ้น

นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพอื่นๆที่ต้องได้รับการประเมินการสั่งใช้ยาตามแนวทางของโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติทั้งยาต้านจุลชีพเป้าหมาย และยาต้านจุลชีพนอกเหนือเป้าหมายของการศึกษานี้ พบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม มีแนวโน้มการใช้ยาต้านจุลชีพทั้งหมดทั้งหมดลดลง (coefficient -2.736, $p = 0.968$) ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีแนวโน้มการใช้ยาต้านจุลชีพมากขึ้น (coefficient 46.542, $p = 0.146$) อีกทั้งพบว่ากลุ่มควบคุมมีปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems

เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (coefficient 22.958, $p = 0.024$) และมีแนวโน้มการใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolones เพิ่มขึ้น (coefficient 3.860, $p = 0.725$) จากผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยมีเภสัชกรร่วมดำเนินการนั้น สามารถช่วยลดปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพทั้งหมดได้ ในขณะที่กลุ่มควบคุมซึ่งไม่มีเภสัชกรร่วมดำเนินการพบปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพเพิ่มมากขึ้น แม้ว่าโรงพยาบาลจะมีนโยบายในการจำกัดการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems แล้วก็ตาม อย่างไรก็ตาม อย่างไรก็ตามปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพโดยรวมนั้น ได้รวมการปริมาณการใช้ยา colistin และยา tigecycline ด้วย โดยการสั่งใช้ยาทั้งสองชนิด จะสามารถสั่งใช้ได้เฉพาะ โดยอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ ซึ่งอาจทำให้เกิดความเหมาะสมในการใช้ยามากขึ้นได้ เมื่อพิจารณาปริมาณการใช้ยาทั้งสองชนิดในกลุ่มทดลองมีแนวโน้มปริมาณการใช้ยาลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และปริมาณการใช้ยาทั้งสองชนิดในกลุ่มควบคุมมีแนวโน้มการใช้ยาเพิ่มมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามพบว่าความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพในกลุ่มทดลองยังคงมีแนวโน้มมากกว่ากลุ่มควบคุม ดังนั้นการควบคุมการสั่งใช้ยา colistin และ tigecycline โดยอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ อาจไม่ได้ส่งผลกระทบต่อความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพในการศึกษานี้มากนัก

ยาต้านจุลชีพในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำในประเทศไทย ต้องพิจารณาให้เหมาะสมกับระดับวิทยาของเชื้อแบคทีเรียในปัจจุบันอีกด้วย ดังจะเห็นได้จากผลเพาะเชื้อในการศึกษานี้พบเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเป็นสาเหตุหลักในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยพบเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบคือยามากถึงร้อยละ 71.8 อัตราการคือยามากที่สุดได้แก่ ยาในกลุ่ม fluoroquinolones คิดเป็นร้อยละ 65.5 รองลงมาคือยาในกลุ่ม cephalosporins คิดเป็นร้อยละ 58.6 โดยเป็นการคือยาแบบสร้างเอนไซม์ ESBLs เป็นหลัก และ ยาในกลุ่ม carbapenems คิดเป็นร้อยละ 17.2 ตามลำดับ ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าวชี้ให้เห็นถึงความสำคัญในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพในประเทศไทย กรณียังไม่ทราบผลเพาะเชื้อ อาจจะมีคามจำเป็นต้องเลือกใช้ยาที่สามารถครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียคือยาแกรมลบเหล่านี้ด้วย อีกทั้งอาจนำไปสู่การปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำโดยควรคำนึงถึงระดับวิทยาของเชื้อคือยาในแต่ละพื้นที่ร่วมด้วย

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการดังเช่น แพทย์ประจำหอผู้ป่วยจะมีการหมุนเวียนไปประจำตามหอผู้ป่วยต่างๆ จึงอาจส่งผลต่อการสั่งใช้ยาอย่างเหมาะสมได้ อีกทั้งอาจทำให้อาจไม่สามารถสรุปผลการศึกษาดังกล่าวได้อย่างชัดเจนว่าเกิดจากผลของการดำเนินการทดลองอย่างแท้จริงเนื่องจากอาจมีปัจจัยอื่นๆรบกวน เช่น การรับรู้แนวทางการใช้ยาสั่งใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมของแพทย์ที่ปฏิบัติงานในกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นปัจจัยที่ผู้วิจัยไม่สามารถควบคุมได้ อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาจากผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมแตกต่างจากกลุ่มควบคุม ทั้งนี้ในการศึกษาได้ดำเนินการวิจัยในเฉพาะหอ

ผู้ป่วยอายุรกรรม ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยถูกย้ายไปยังหอผู้ป่วยอื่นๆนอกเหนือจากหอผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา เช่น หอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม เป็นต้น ทำให้ไม่สามารถดำเนินการศึกษาต่อเนื่องได้ในผู้ป่วยเหล่านั้น อีกทั้งช่วงระยะเวลาที่ทำการวิจัยนั้น โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติยังไม่ได้จัดตั้งหอผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างเป็นทางการ จึงอาจทำให้ไม่สามารถดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมอย่างเต็มที่ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโอกาสสูงในการเกิดภาวะใช้จากเม็ดเลือดขาวต่ำได้ เช่น การสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพในเวลารวดเร็วมากขึ้นก่อนที่ผู้ป่วยจะถูกย้ายเข้ามายังหอผู้ป่วยที่ทำการรักษา ซึ่งไม่สามารถดำเนินการได้ในหอผู้ป่วยหรือ ห้องฉุกเฉินที่อยู่นอกเหนือขอบเขตของการศึกษา เป็นต้น นอกจากนี้แล้วจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวนตัวอย่างมาจากความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ แต่อาจมีจำนวนไม่สูงมากเพียงพอที่จะแสดงให้เห็นถึงอัตราการตายที่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมได้อย่างชัดเจน รวมทั้งการประเมินผลกระทบต่ออัตราการพบเชื้อดื้อยาในการศึกษานี้ไม่ได้ทำการประเมิน เนื่องจากสถานที่ทำการวิจัยเป็นหอผู้ป่วยอายุรกรรม มีโอกาสที่เชื้อดื้อยาอาจมาจากผู้ป่วยอื่นๆที่อยู่นอกเหนือการศึกษาได้ และอาจส่งผลกระทบต่อผลการรักษาได้ อีกทั้งระยะเวลาการดำเนินการส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพในการศึกษาที่ผ่านมาดำเนินการมายาวนานถึง 3 ปี (6, 22) ในขณะที่วิจัยนี้ดำเนินการในระยะเวลาอันสั้นกว่าจึงอาจไม่เห็นความแตกต่างในด้านปริมาณการใช้ยา และผลต่อเชื้อดื้อยาได้ชัดเจน นอกจากนี้แล้วบริบทของเภสัชกรในประเทศไทยแตกต่างจากเภสัชกรในประเทศอื่นๆ โดยเภสัชกรในประเทศไทยไม่สามารถดำเนินการปรับเปลี่ยนหรือหยุดยาด้านจุลชีพได้ด้วยตนเอง ดังนั้นหากมีความร่วมมือระหว่างอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ และเภสัชกรที่ดีในการให้คำแนะนำในการใช้ยาต้านจุลชีพแก่แพทย์ประจำหอผู้ป่วย รวมทั้งทำความเข้าใจที่ถูกต้องแก่แพทย์หลากหลายสาขา อาจจะทำให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยาต้านจุลชีพได้ดียิ่งขึ้น และลดปริมาณการใช้ยาได้

บทที่ 6

สรุป

ผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มักมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องกว่าผู้ป่วยทั่วไป และจำเป็นต้องได้รับยาต้านจุลชีพในการรักษา การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมจึงเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่จะทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น และช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ ทั้งนี้การส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยเภสัชกร เป็นอีกวิธีที่ช่วยก่อให้เกิดความเหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพเพิ่มมากขึ้น ทั้งในแง่ของชนิดของยา ที่ต้องครอบคลุมเชื้อก่อโรคมกกว่าผู้ป่วยทั่วไป และ ขนาดการใช้ยาที่เพิ่มขึ้นมากรกว่าปกติ ทั้งนี้เนื่องจากค่าเภสัชทางจลนศาสตร์ของยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยเหล่านี้มีค่าเปลี่ยนแปลงไปจากปกติ หากผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยาในขนาดปกติ อาจทำให้ไม่เพียงพอต่อการรักษาได้ จากผลการศึกษาที่บ่งชี้ว่าการปรับขนาดยาให้เหมาะสมเป็นอีกบทบาทหนึ่งที่สำคัญของเภสัชกร ในการเพิ่มประสิทธิภาพการดูแล ผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ทั้งในแง่ของกรณีที่ยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อ โดยพบขนาดยาเหมาะสมร้อยละ 97.8 ในกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการ และร้อยละ 77.8 ในกลุ่มควบคุม ($p = 0.007$) นอกจากนี้เภสัชกรยังสามารถช่วยทำให้เกิดการใช้ยาต้านจุลชีพในระยะเวลาเหมาะสม เมื่อทราบผลเพาะเชื้อ (ร้อยละ 93.2 ในกลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการ และร้อยละ 75.6 ในกลุ่มควบคุม ตามลำดับ, $p = 0.0039$) โดยเฉพาะกรณีที่ไม่จำเป็นต้องได้รับยาต้านจุลชีพได้มากยิ่งขึ้น อีกทั้งส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพที่มีขอบเขตแคบลงเมื่อทราบผลเพาะเชื้อ ลดการใช้ยาต้านจุลชีพที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างโดยไม่จำเป็น และช่วยในการปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นรูปแบบรับประทาน ทำให้ผู้ป่วยสะดวกในการใช้ยามากยิ่งขึ้น นอกจากนี้แล้ว นอกจากนี้แล้วการมีเภสัชกรดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม พบว่ากลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการมีอัตราการใช้ยาต้านจุลชีพเป้าหมายโดยรวมในแต่ละเดือน มีแนวโน้มสูงมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีเภสัชกรร่วมดำเนินการ (882 DDD/1000 patient day, coefficient 13.124, $p = 0.742$ และ 705.1 DDD/1000 patient day, coefficient 2.923, $p = 0.916$) เมื่อพิจารณาการใช้ยา meropenem พบว่ามีแนวโน้มปริมาณการใช้ยา meropenem ลดลง (coefficient -6.363, $p = 0.610$) อีกทั้งปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพทั้งหมดลดลงเช่นกัน (coefficient -2.736, $p = 0.968$)

ทั้งนี้การดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมโดยเภสัชกร อัตราการตายในระยะเวลา 30 วัน ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 17.8 และ 13.3 ตามลำดับ, $p = 0.772$) และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่มีเภสัชกรร่วมดำเนินการ (กลุ่มที่มีเภสัชกรดำเนินการ 28 วัน [IQR 17 – 42] และกลุ่มควบคุม 23 วัน [IQR 16 – 38], $p = 0.689$)

จากผลการศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่าเภสัชกรอาจเป็นอีกวิชาชีพหนึ่งที่มีศักยภาพเพียงพอในการร่วมดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ได้ ดังนั้นกรณีที่สถานพยาบาลนั้นๆ ไม่มีอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการรักษาโรคติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เภสัชกรเป็นอีกวิชาชีพหนึ่งที่สามารถดำเนินการส่งเสริมและกำกับดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมเพื่อร่วมดูแลการใช้ยาต้านจุลชีพผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำได้อย่างมีประสิทธิภาพ

บรรณานุกรม

1. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med.* 1988;148(12):2561-8.
2. Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suarez-Lledo M, Rodriguez-Nunez O, Morata L, Feher C, et al. Current time-to-positivity of blood cultures in febrile neutropenia: a tool to be used in stewardship de-escalation strategies. *Clin Microbiol Infect.* 2018.
3. Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP. Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropenia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:286.
4. Apisarntharak A, Kwa AL, Chiu CH, Kumar S, Thu LTA, Tan BH, et al. Antimicrobial stewardship for acute-care hospitals: An Asian perspective. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(10):1237-45.
5. Magedanz L, Silliprandi EM, dos Santos RP. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(2):290-4.
6. Storey DF, Pate PG, Nguyen AT, Chang F. Implementation of an antimicrobial stewardship program on the medical-surgical service of a 100-bed community hospital. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012;1(1):32.
7. Rattanaumpawan P, Thamlikitkul V, Upanan P. 239A Cluster-Randomized Controlled Trial of Trained Pharmacists and Infectious Disease Clinical Fellows for Approval of Restricted Antibiotics in Hospitalized Medical Patients at Siriraj Hospital. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(suppl_1):S103-S.
8. Apisarntharak A, Lapcharoen P, Vanichkul P, Srisaeng-Ngoen T, Mundy LM. Design and analysis of a pharmacist-enhanced antimicrobial stewardship program in Thailand. *Am J Infect Control.* 2015;43(9):956-9.

9. มรกต อนันต์วัฒนกิจ, ชีระพงษ์ ตันทวิเชียร, ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์, ธิตติมา เฟ็งสุภาพ. ผลของการมีเภสัชกรร่วมในโปรแกรมการเปลี่ยนแปลงและชี้แนะการใช้ยาต้านจุลชีพต่อความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ. *ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ*. 2558;10(1):1-9.
10. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):427-31.
11. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. 2019;15(1):19-24.
12. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826-35.
13. Auesomwang C SB, Chayakulkeeree M. Changes in Etiologic Microorganisms in Thai Patients with Chemotherapy-Induced Neutropenia and Fever. *J Med Assoc Thai*. 2018;101(2):173-80.
14. Paskovaty A, Pflomm JM, Myke N, Seo SK. A multidisciplinary approach to antimicrobial stewardship: evolution into the 21st century. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25(1):1-10.
15. Cheng VC, To KK, Li IW, Tang BS, Chan JF, Kwan S, et al. Antimicrobial stewardship program directed at broad-spectrum intravenous antibiotics prescription in a tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(12):1447-56.
16. Yeo CL, Chan DS, Earnest A, Wu TS, Yeoh SF, Lim R, et al. Prospective audit and feedback on antibiotic prescription in an adult hematology-oncology unit in Singapore. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(4):583-90.
17. Ruiz-Ramos J, Frassetto J, Poveda-Andres JL, Roma E, Salavert-Lleti M, Castellanos A, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program on critical haematological patients. *Fam Hosp*. 2017;41(4):479-87.
18. So M, Mamdani MM, Morris AM, Lau TTY, Broady R, Deotare U, et al. Effect of an antimicrobial stewardship programme on antimicrobial utilisation and costs in patients with leukaemia: a retrospective controlled study. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(8):882-8.

19. Madran B, Keske S, Tokca G, Donmez E, Ferhanoglu B, Cetiner M, et al. Implementation of an antimicrobial stewardship program for patients with febrile neutropenia. *Am J Infect Control*. 2018;46(4):420-4.
20. Patel K, West H. Febrile neutropenia. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1751.
21. Network NCC. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov, 23]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#infections.
22. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):3038-51.
23. Network NCC. Hematopoietic growth factors version 2.2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 March, 11]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf.
24. Limvorapitak W, Khawcharoenporn T. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Febrile Neutropenia in Thai Hematologic Malignancy Patients Receiving Chemotherapy: A 6-year Retrospective Cohort Study. *APJCP*. 2015;16(14):5945-50.
25. Martinez-Nadal G, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Cardozo C, Albasanz-Puig A, Marco F, et al. Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients With Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 25. pii: ciz319. [Epub ahead of print]
26. Limvorapitak W, Khawcharoenporn T. Appropriate Antimicrobial Therapy Reduced Mortality in Hematological Cancer Patients with Febrile Neutropenia in The Era of Multidrug Resistance. *J Med Assoc Thai*. 2017;100 (Suppl. 5): S7-S17.
27. Horita N, Shibata Y, Watanabe H, Namkoong H, Kaneko T. Comparison of antipseudomonal beta-lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(10):723-9.
28. Theuretzbacher U. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues for antimicrobial therapy in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1785-92.
29. Lortholary O, Lefort A, Tod M, Chomat AM, Darras-Joly C, Cordonnier C. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(10):612-20.

30. Ariano RE, Nyhlen A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GK, Zelenitsky SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *Ann Pharmacother.* 2005;39(1):32-8.
31. Daniels LM, Durani U, Barreto JN, O'Horo JC, Siddiqui MA, Park JG, et al. Impact of time to antibiotic on hospital stay, intensive care unit admission, and mortality in febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2019 Nov; 27(11): 4171-4177.
32. Le Clech L, Talarmin JP, Couturier MA, Ianotto JC, Nicol C, Le Calloch R, et al. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. *Infect Dis (Lond).* 2018;50(7):539-49.
33. Chaftari A-M, Hachem R, Reitzel R, Jordan M, Jiang Y, Yousif A, et al. Role of Procalcitonin and Interleukin-6 in Predicting Cancer, and Its Progression Independent of Infection. *PloS one.* 2015;10(7):e0130999.
34. Robinson JO, Lamoth F, Bally F, Knaup M, Calandra T, Marchetti O. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia: what is its utility for initial diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? *PloS one.* 2011;6(4):e18886.
35. Tang Y, Wu X, Cheng Q, Li X. Inappropriate initial antimicrobial therapy for hematological malignancies patients with Gram-negative bloodstream infections. *Infection.* 2019 Nov 1.
36. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51-77.
37. Nucci M, Landau M, Silveira F, Spector N, Pulcheri W. Application of the IDSA guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients: impact on reducing the use of glycopeptides. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(10):651-3.
38. Tverdek FP, Rolston KV, Chemaly RF. Antimicrobial stewardship in patients with cancer. *Pharmacotherapy.* 2012;32(8):722-34.
39. Shaikh ZH, Osting CA, Hanna HA, Arbuckle RB, Tarr JJ, Raad, II. Effectiveness of a multifaceted infection control policy in reducing vancomycin usage and vancomycin-resistant enterococci at a tertiary care cancer centre. *J Hosp Infect.* 2002;51(1):52-8.

40. Tan BH, Guzman MRT, Donato LKS, Kalimuddin S, Lee WHL, Tan AL, et al. Impact of an alternating first-line antibiotics strategy in febrile neutropenia. *PloS one*. 2018;13(11):e0208039.
41. Kroll AL, Corrigan PA, Patel S, Hawks KG. Evaluation of empiric antibiotic de-escalation in febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(5):696-701.
42. la Martire G, Robin C, Oubaya N, Lepeule R, Beckerich F, Leclerc M, et al. De-escalation and discontinuation strategies in high-risk neutropenic patients: an interrupted time series analyses of antimicrobial consumption and impact on outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(10):1931-40.
43. Ontario PH. Antimicrobial Stewardship Strategy: Dose optimization [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov, 23]. Available from: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/asp-dose-optimization.pdf?la=en>.
44. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2000;31 Suppl 4:S131-8.
45. Kollef MH. The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital-acquired infections. *Am J Med*. 2003;115(7):582-4.
46. Kollef MH. Rebuttal From Dr Kollef. *Chest*. 2017;151(4):744-5.
47. พรรณี ปิติสุทธิธรรม และชยันต์ พิเชียรสุนทร. ตำราการวิจัยทางคลินิก. ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: อมรินทร์พริ้นติ้งแอนด์พับลิชชิ่ง; 2555.
48. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2020 [Internet]. 2019 [cited 2020 March, 11]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index.
49. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(2): ofv050.
50. Gould IM, Harvey G, Golder D, Reid TM, Watt SJ, Friend JA, et al. Penetration of amoxicillin/clavulanic acid into bronchial mucosa with different dosing regimens. *Thorax*. 1994;49(10):999-1001.
51. Nicolau DP, Siew L, Armstrong J, Li J, Edeki T, Learoyd M, et al. Phase 1 study assessing the steady-state concentration of ceftazidime and avibactam in plasma and epithelial lining fluid following two dosing regimens. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(10):2862-9.
52. Kajiki A, Tao Y, Tsuda T, Yamazaki H, Kido M, Kuroiwa A. Penetration of sulbactam/cefoperazone into pleural effusion. *Chemotherapy*. 1990;38(12):1187-92.

53. Boisson M, Jacobs M, Grégoire N, Gobin P, Marchand S, Couet W, et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(12):7331-9.
54. Rodvold KA, Danziger LH, Gotfried MH. Steady-state plasma and bronchopulmonary concentrations of intravenous levofloxacin and azithromycin in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(8):2450-7.
55. Groll AH, Lyman CA, Petraitis V, Petraitiene R, Armstrong D, Mickiene D, et al. Compartmentalized intrapulmonary pharmacokinetics of amphotericin B and its lipid formulations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(10):3418-23.
56. Sörgel F, Kinzig M. Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam. *Intensive Care Med.* 1994;20 Suppl 3: S14-20.
57. Agersø H, Friis C, Nielsen JP. Pharmacokinetics and tissue distribution of amoxicillin in healthy and *Salmonella Typhimurium*-inoculated pigs. *Am J Vet Res.* 2000;61(8):992-6.
58. Collette N van der Auwera P, Lopez AP, Heymans C, Meunier F. Tissue concentrations and bioactivity of amphotericin B in cancer patients treated with amphotericin B-deoxycholate. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1989;33(3):362-8.
59. Stearne LE, Buijk SL, Mouton JW, Gyssens IC. Effect of a single percutaneous abscess drainage puncture and imipenem therapy, alone or in combination, in treatment of mixed-infection abscesses in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2002;46(12):3712-8.
60. Sauermann R, Karch R, Langenberger H, Kettenbach J, Mayer-Helm B, Petsch M, et al. Antibiotic abscess penetration: fosfomicin levels measured in pus and simulated concentration-time profiles. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(11):4448-54.
61. Boselli E, Breilh D, Saux MC, Gordien JB, Allaouchiche B. Pharmacokinetics and lung concentrations of ertapenem in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2006;32(12):2059-62.
62. Tomaselli F, Maier A, Matzi V, Smolle-Jüttner FM, Dittrich P. Penetration of meropenem into pneumonic human lung tissue as measured by in vivo microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(6):2228-32.

63. Weber DJ, Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Amoxicillin and potassium clavulanate: an antibiotic combination. Mechanism of action, pharmacokinetics, antimicrobial spectrum, clinical efficacy and adverse effects. *Pharmacotherapy*. 1984;4(3):122-36.
64. Lüthy R, Blaser J, Bonetti A, Simmen H, Wise R, Siegenthaler W. Comparative multiple-dose pharmacokinetics of cefotaxime, moxalactam, and ceftazidime. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981;20(5):567-75.
65. Shokouhi S, Alavi Darazam I, Ayoubian Z, Sajadi MM. Urine Vancomycin Level as a Method for Drug Monitoring in Patients With Normal and Decreased Kidney Function. *Iran J Kidney Dis*. 2017;11(5):367-70.
66. Zhou J, Sulaiman Z, Llorin RM, Hee KH, Lee LS, Lye DC, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in outpatients with complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(9):2517-21.
67. Bedikian A, Okamoto MP, Nakahiro RK, Farino J, Heseltine PN, Appleman MD, et al. Pharmacokinetics of meropenem in patients with intra-abdominal infections. *J Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(1):151-4.
68. Condon RE, Walker AP, Hanna CB, Greenberg RN, Broom A, Pitkin D. Penetration of meropenem in plasma and abdominal tissues from patients undergoing intraabdominal surgery. *Clin Infect Dis*. 1997;24 Suppl 2: S181-3.
69. Boselli E, Breilh D, Djabarouti S, Bel JC, Saux MC, Allaouchiche B. Diffusion of ertapenem into bone and synovial tissues. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(4):893-6.
70. Naeem D, Alshamrani MA, Aseeri MA, Khan MA. Prescribing Empiric Antibiotics for Febrile Neutropenia: Compliance with Institutional Febrile Neutropenia Guidelines. *Pharmacy (Basel, Switzerland)*. 2018;6(3).
71. DeWitt KM, Weiss SJ, Rankin S, Ernst A, Sarangarm P. Impact of an emergency medicine pharmacist on antibiotic dosing adjustment. *Am J Emerg Med*. 2016;34(6):980-4.
72. van den Bosch CMA, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher MEJL, Perl TM. Quality Indicators to Measure Appropriate Antibiotic Use in Hospitalized Adults. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):281-91.

73. Ohashi K, Matsuoka T, Shinoda Y, Mori T, Yoshida S, Yoshimura T, et al. Clinical outcome of pharmacist-led prospective audit with intervention and feedback after expansion from patients using specific antibiotics to those using whole injectable antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(3):593-600.
74. Ford BA, Martello JL, Wietholter JP, Piechowski KL. Antibiotic de-escalation on internal medicine services with rounding pharmacists compared to services without. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(2):772-6.
75. Calik S, Ari A, Bilgir O, Cetintepe T, Yis R, Sonmez U, et al. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Saudi Med J.* 2018;39(9):878-85.
76. Righi E, Peri AM, Harris PN, Wailan AM, Liborio M, Lane SW, et al. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(3):668-77.
77. Ko JH, Kim SH, Kang CI, Cho SY, Lee NY, Chung DR, et al. Evaluation of a Carbapenem-Saving Strategy Using Empirical Combination Regimen of Piperacillin-Tazobactam and Amikacin in Hemato-Oncology Patients. *J Korean Med Sci.* 2019;34(2):e17.
78. Kirk A, Pierce J, Doll M, Lee K, Pakyz A, Kim J, et al. Effect of carbapenem restriction on prescribing trends for immunocompromised wards at an academic medical center. *Am J Infect Control.* 2019;47(8):1035-7.
79. Snyder M, Pasikhova Y, Baluch A. Early Antimicrobial De-escalation and Stewardship in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Retrospective Review. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):ofx226.
80. Paskovaty A, Pastores SM, Gedrimaite Z, Kostelecky N, Riedel ER, Seo SK. Antimicrobial de-escalation in septic cancer patients: is it safe to back down? *Intensive Care Med.* 2015; 41(11):2022-3.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย

แบบเก็บข้อมูลงานวิจัยการดำเนินกระบวนการส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ febrile neutropenia โดยเภสัชกร	เลขที่อาสาสมัครวิจัย วันที่เก็บข้อมูล.....
1. กลุ่ม <input type="checkbox"/> Intervention <input type="checkbox"/> control	
2. หอผู้ป่วย <input type="checkbox"/> อายุรกรรมหญิงสามัญ <input type="checkbox"/> อายุรกรรมชายสามัญ <input type="checkbox"/> อายุรกรรมหญิงพิเศษ <input type="checkbox"/> อายุรกรรมชายพิเศษ	
3. ข้อมูลทั่วไป	
1) เพศ <input type="checkbox"/> ชาย <input type="checkbox"/> หญิง	
2) อายุ.....ปี วันเกิด.....	
3) น้ำหนัก.....กิโลกรัม	
4) ส่วนสูง เซนติเมตร	
5) ประวัติแพ้ยา <input type="checkbox"/> ไม่มี <input type="checkbox"/> มี ระบุ.....	
6) สาเหตุการเกิด febrile neutropeniaจากการได้รับยาเคมีบำบัดรักษาโรคมะเร็ง <input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่ ระบุสาเหตุ.....	
3.6.1. โรคมะเร็งหลักที่พบ.....	
<input type="checkbox"/> solid malignancy <input type="checkbox"/> hematologic malignancy	
3.6.2. สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ.....	
3.6.2.1. ความเสี่ยงในการเกิด febrile neutropenia <input type="checkbox"/> High risk <input type="checkbox"/> Intermediate risk <input type="checkbox"/> Low risk	
7) มีประวัติเคยเกิดภาวะ febrile neutropenia มาก่อนหรือไม่ <input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
8) มีประวัติติดเชื้อก่อโรคก่อนหน้านั้นในช่วงระยะเวลา 3 เดือนที่ผ่านมา ระบุ..... <input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
9) มีประวัติการได้รับยาต้านจุลชีพก่อนหน้านั้นในช่วงระยะเวลา 3 เดือนที่ผ่านมา ระบุ..... <input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
10) ได้รับยาป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย ระบุ..... <input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
11) ได้รับยาป้องกันการติดเชื้อรา ระบุ..... <input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
12) โรคประจำตัวอื่นๆ <input type="checkbox"/> มี <input type="checkbox"/> ไม่มี	
<input type="checkbox"/> Cardiovascular disorders..... <input type="checkbox"/> Ophthalmic and Otolaryngologic disorders.....	
<input type="checkbox"/> Gastrointestinal disorders..... <input type="checkbox"/> Dermatologic disorders.....	
<input type="checkbox"/> Endocrinologic disorders..... <input type="checkbox"/> Hematologic disorders.....	
<input type="checkbox"/> Respiratory disorders..... <input type="checkbox"/> Oncology disorders.....	
<input type="checkbox"/> Renal disorders..... <input type="checkbox"/> Immunologic disorders.....	
<input type="checkbox"/> Urologic disorders..... <input type="checkbox"/> Rheumatologic disorders.....	
<input type="checkbox"/> Neurologic disorders..... <input type="checkbox"/> Infectious diseases.....	
<input type="checkbox"/> Psychiatric disorders..... <input type="checkbox"/> อื่นๆระบุ.....	
16) Charlson comorbidity index [†]	
17) MASCC score ^E <input type="checkbox"/> < 21 (ความเสี่ยงสูง) <input type="checkbox"/> ≥ 21 คะแนน (ความเสี่ยงต่ำ)	
18) มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะ febrile neutropenia ^S <input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
19) ECOG score <input type="checkbox"/> 0 มีความสามารถปกติ สามารถออกแรง ทำงานได้เหมือนก่อนป่วย โดยไม่มีข้อจำกัดใด ๆ	
<input type="checkbox"/> 1 ทำกิจกรรมที่ต้องออกแรงมากได้จำกัด แต่ยังสามารถเคลื่อนไหวร่างกาย และทำกิจวัตรประจำวันได้	
<input type="checkbox"/> 2 เคลื่อนไหวและช่วยเหลือตัวเองได้ แต่ไม่สามารถทำงานได้ ต้องพักบนเตียงหรือนั่งน้อยกว่า 50% ของเวลาที่ตื่น	
<input type="checkbox"/> 3 ช่วยเหลือตัวเองได้บางส่วนต้องพักบนเตียงหรือนั่ง มากกว่าร้อยละ 50 ของเวลาที่ตื่น	
<input type="checkbox"/> 4 ไร้สมรรถภาพ ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้เลย ต้องนั่งหรือนอนบนเตียงตลอดเวลา	
20) ระยะเวลาการนอนรักษาในโรงพยาบาล วันที่เข้ารับการรักษาวันที่จำหน่ายออก รวม วัน	
21) เกิดภาวะ febrile neutropenia ขณะรับการรักษาในโรงพยาบาล <input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	
1.21.1. ระยะเวลาการเกิดภาวะ febrile neutropenia วันที่ ถึงวันที่ รวม วัน	
22) ระยะเวลาการเกิดภาวะ febrile neutropenia จนกระทั่งได้รับยาต้านจุลชีพ ชั่วโมง	
กรณีไม่ได้เกิดภาวะ febrile neutropenia ขณะรับการรักษาในโรงพยาบาล ให้พิจารณาระยะเวลาที่ทราบผลทางโลหิตวิทยาตั้งแต่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจนกระทั่งได้ยาต้านจุลชีพ	

4. ค่าทางห้องปฏิบัติการวันที่ส่งใช้ยา			
1)	Serum creatinine	mg/dl
2)	BUN	mg/dl
3)	Creatinine clearance	ml/min
4)	Hemodialysis	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
5)	Absolute neutrophil counts วันที่เริ่มใช้ยา	cells/mm ³
5. ผลการเพาะเชื้อทางจุลชีววิทยา			
1)	พบเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
1.	จากสิ่งส่งตรวจ วันที่.....	<input type="checkbox"/> blood	<input type="checkbox"/> sputum <input type="checkbox"/> urine
		<input type="checkbox"/> pus/fluid	<input type="checkbox"/> tissue <input type="checkbox"/> อื่นๆ.....
2.	พบเชื้อก่อโรคมมากกว่า 1 เชื้อ	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
3.	เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
1.	เชื้อที่พบ	<input type="checkbox"/> <i>S. aureus</i>	<input type="checkbox"/> <i>Streptococcus</i> spp. <input type="checkbox"/> <i>Enterococcus</i> spp. <input type="checkbox"/> อื่นๆระบุ.....
2.	ดื้อต่อยาต้านจุลชีพ	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
	▪ Pattern	<input type="checkbox"/> MRSA	<input type="checkbox"/> VRE <input type="checkbox"/> อื่นๆ
	ระบุ.....		
	▪ MDR	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
4.	เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
1.	เชื้อที่พบ	<input type="checkbox"/> <i>E. coli</i>	<input type="checkbox"/> <i>K. pneumoniae</i> <input type="checkbox"/> <i>P. aeruginosa</i> <input type="checkbox"/> <i>A. baumannii</i>
		<input type="checkbox"/> <i>S. maltophilia</i>	<input type="checkbox"/> <i>E. cloacae</i> <input type="checkbox"/> <i>P. mirabilis</i> <input type="checkbox"/> อื่นๆระบุ.....
2.	ดื้อต่อยาต้านจุลชีพ	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
	▪ Pattern	<input type="checkbox"/> Penicillin resistance	<input type="checkbox"/> Cephalosporin resistance
		<input type="checkbox"/> Carbapenem resistance	<input type="checkbox"/> Fluoroquinolones resistance
		<input type="checkbox"/> Aminoglycoside resistance	<input type="checkbox"/> Tetracycline resistance
		<input type="checkbox"/> อื่นๆระบุ.....	
	▪ MDR	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
5.	เชื้อรา	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
1.	เชื้อราที่พบ	<input type="checkbox"/> <i>Candida albicans</i>	<input type="checkbox"/> <i>Candida non-albicans</i>
		<input type="checkbox"/> <i>Aspergillus</i> spp.	<input type="checkbox"/> อื่นๆระบุ.....
6.	เชื้ออื่นๆ	<input type="checkbox"/> ใช่ ระบุ.....	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
2)	ไม่พบเชื้อ	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
1.	เชื้อก่อโรคที่สงสัย (กรณีไม่พบเชื้อก่อโรคชัดเจน)		
1.	เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก	<input type="checkbox"/> ใช่ ระบุ.....	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
2.	เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ	<input type="checkbox"/> ใช่ ระบุ.....	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
3.	เชื้อรา	<input type="checkbox"/> ใช่ ระบุ.....	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
4.	เชื้ออื่นๆ	<input type="checkbox"/> ใช่ ระบุ.....	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
6. พบแหล่งก่อเชื้อโรคที่สงสัยอย่างชัดเจน			
1)	แหล่งก่อเชื้อโรค	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
	<input type="checkbox"/> Pneumonia/ tracheobronchitis	<input type="checkbox"/> Bacteremia	<input type="checkbox"/> Skin & soft tissue infection <input type="checkbox"/> Urinary tract infection
	<input type="checkbox"/> CRBSI	<input type="checkbox"/> Bone and joint infection	<input type="checkbox"/> Intra-abdominal infection <input type="checkbox"/> Meningitis/ CNS infection
	<input type="checkbox"/> Infective endocarditis	<input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ.....	

7. ความเหมาะสมของยาต้านจุลชีพ

1) ขั้นตอนที่ 1 การเริ่มใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม โดยยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อ
 ยาต้านจุลชีพที่สั่งใช้ และวิธีการใช้ยา

1) ข้อบ่งชี้เหมาะสม

1) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ febrile neutropenia	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
2) ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ febrile neutropenia สูง	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
3) ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยาต้านจุลชีพที่ได้รับชนิดรุนแรง เช่น anaphylaxis	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
4) ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพโดยไม่ก่อให้เกิดอันตรกิริยารุนแรงระดับ D ขึ้นไปกับยาอื่น ๆ ที่ได้รับร่วม	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
5) ผู้ป่วยได้รับการติดตามระดับยาในเลือด หากได้รับยาที่มีช่วงของการรักษาแคบและมีค่านำมา ในการตรวจวัดระดับยาในเลือด	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่

2) ชนิดของยา ขนาดของยาและวิธีการให้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม

	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
--	------------------------------	---------------------------------

ผลการประเมิน

	<input type="checkbox"/> เหมาะสม	<input type="checkbox"/> ไม่เหมาะสม
--	----------------------------------	-------------------------------------

2) ขั้นตอนที่ 2 การปรับเปลี่ยนการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม (เลือกข้อ 5.2.1. หรือ 5.2.2. เพียงข้อใดข้อหนึ่ง)

2.1 กรณีไม่พบผลเพาะเชื้อ และ/หรือ ไม่ทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน

	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
--	------------------------------	---------------------------------

1) มีการปรับเปลี่ยนการใช้ยาต้านจุลชีพ

	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
--	------------------------------	---------------------------------

1) ระบุยา และขนาดยาที่ใช้.....

2) ข้อบ่งชี้เหมาะสม

1) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ febrile neutropenia	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
2) ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ febrile neutropenia สูง	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
3) ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ยาต้านจุลชีพที่ได้รับชนิดรุนแรง เช่น anaphylaxis	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
4) ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพโดยไม่ก่อให้เกิดอันตรกิริยารุนแรงระดับ D ขึ้นไปกับยาอื่น ๆ ที่ได้รับร่วม	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
5) ผู้ป่วยได้รับการติดตามระดับยาในเลือด หากได้รับยาที่มีช่วงของการรักษาแคบและมีค่านำมา ในการตรวจวัดระดับยาในเลือด	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่

3) ชนิดของยา ขนาดของยาและวิธีการให้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม

	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
--	------------------------------	---------------------------------

4) ระยะเวลาการใช้ยาเหมาะสม

1) อาการผู้ป่วยคงที่ และตอบสนองต่อการรักษา พิจารณาหยุดใช้ยาต้านจุลชีพเมื่อผู้ป่วยไม่มีไข้อย่างน้อยติดกัน 2 วัน	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
2) อาการผู้ป่วยไม่คงที่ พิจารณาปรับเปลี่ยนเป็นยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างขึ้น	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่

2.2 กรณีพบผลเพาะเชื้อ และทราบแหล่งที่มาของเชื้อก่อโรคอย่างชัดเจน

	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
--	------------------------------	---------------------------------

1) มีการปรับเปลี่ยนการใช้ยาต้านจุลชีพ

	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
--	------------------------------	---------------------------------

1.1) ระบุยา และขนาดยาที่ใช้.....

2) ข้อบ่งชี้เหมาะสม*

1) ผลเพาะเชื้อไวต่อยาต้านจุลชีพ	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
2) ยาต้านจุลชีพสามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะที่มีหลักฐานบ่งชี้ว่าติดเชื้อได้ดี	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
3) มีการปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพ เมื่อทราบว่าผลเพาะเชื้อพบว่าสามารถปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์แคบลงได้	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
4) ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพโดยไม่ก่อให้เกิดอันตรกิริยารุนแรงระดับ D ขึ้นไปกับยาอื่น ๆ ที่ได้รับร่วม	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
5) ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามระดับยาในเลือด หากได้รับยาที่มีช่วงของการรักษาแคบและมีค่านำมา ในการตรวจวัดระดับยาในเลือด	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่

3) ขนาดของยาและวิธีการให้ยาต้านจุลชีพเหมาะสม

	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
--	------------------------------	---------------------------------

4) ระยะเวลาการใช้ยาเหมาะสม โดยพิจารณาตามเชื้อก่อโรค และอวัยวะที่ติดเชื้อตามแนวทางการรักษา
ขององค์กร หรือการศึกษาที่มีความน่าเชื่อถือ เช่น IDSA เป็นต้น"

	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
--	------------------------------	---------------------------------

ผลการประเมิน (จากข้อ 2.1 และ 2.2 เพียงข้อใดข้อหนึ่ง)

	<input type="checkbox"/> เหมาะสม	<input type="checkbox"/> ไม่เหมาะสม
--	----------------------------------	-------------------------------------

หมายเหตุ

*หากผลเพาะเชื้อคือต่อยาต้านจุลชีพ และ/หรือการแพร่กระจายไปยังอวัยวะเป้าหมายได้น้อย จัดเป็น "การใช้ยาไม่เหมาะสม"

<p>8. การปรับเปลี่ยนการใช้ยาต้านจุลชีพในขั้นตอนที่ 2</p>		
<p>1) เปลี่ยนยาด้านจุลชีพ</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>1. De-escalation.....</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>2. Escalation.....</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>3. เปลี่ยนชนิดของยา เนื่องจากไม่ครอบคลุมเชื้อก่อโรค.....</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>4. อื่นๆ.....</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>2) หยุดการใช้ยาต้านจุลชีพ</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>1. ครบกำหนดระยะเวลาการรักษา.....</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>2. ไม่มีความจำเป็นต้องใช้ยาต้านจุลชีพต่อ.....</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>3) ปรับขนาดยา</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>1. เพิ่ม หรือลดขนาดของยา.....</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>2. เพิ่ม หรือลดความถี่ในการให้ยา.....</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>3. ปรับวิธีการให้ยาตามเภสัชจลนศาสตร์ของยา.....</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>4. ปรับอัตราเร็วการให้ยา.....</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>4) ปรับยาด้านจุลชีพรูปแบบรับประทาน แทนการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>1. Sequential.....</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>2. Switching.....</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>3. Step down.....</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>5) ปรับให้ฉีดยาด้านจุลชีพแบบผู้ป่วยนอกแทน.....</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>6) อื่นๆ ระบุ</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>7) ระยะเวลาการใช้ยาต้านจุลชีพทั้งหมด วันที่ ถึงวันที่ รวม วัน</p>		
<p>9. การได้รับคำแนะนำโดยเภสัชกร</p>		
<p>1) รายละเอียดคำแนะนำ.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>2) ผลการดำเนินการโดยเภสัชกร</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>10. เหตุผลที่ไม่ยอมรับ ระบุ</p> <p>.....</p> <p>.....</p>		
<p>11. ปรึกษาอายุรแพทย์เฉพาะทางด้านโรคติดเชื้อ</p>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>12. ผลการรักษาหลังจากสิ้นสุดการรักษา</p>		
<p>1) เสียชีวิตในระยะเวลา 30 วันหลังจากเริ่มรักษา</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>2) สาเหตุจากโรคติดเชื้อ</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

^E เกณฑ์การประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะ febrile neutropenia ของ MASCC

ลักษณะของผู้ป่วย	คะแนน	คะแนนที่ได้
ไม่มีอาการ หรือ อาการรุนแรงน้อย	5	
ไม่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ (systolic blood pressure > 90 mmHg)	5	
ไม่มีภาวะหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง ¹	4	
เป็นมะเร็งชนิดก้อน หรือมะเร็งเม็ดโลหิตวิทยาที่ไม่มีประวัติการติดเชื้อมาก่อน หรือได้รับยาต้านเชื้อรากรณีการรักษาโดยยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อรามาก่อน	4	
ไม่ได้มีภาวะขาดน้ำที่ต้องการสารน้ำ	3	
อาการรุนแรงปานกลาง	3	
เป็นผู้ป่วยนอก	3	
อายุน้อยกว่า 60 ปี	2	
รวม	29	

¹ รวมถึงภาวะหลอดลมอักเสบเรื้อรัง ถุงลมโป่งพอง ค่าปริมาณอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็วจนหมด เมื่อหายใจเข้าเต็มที่ (Forced Expiratory Volume; FEV) ลดลง และผู้ป่วยต้องการการบำบัดด้วยออกซิเจน และหรือ ยาขยายหลอดลม/หรือ ยาสเตียรอยด์ และ/

^S แนวทางการประเมินความเสี่ยงสูงของผู้ป่วยในการเกิดภาวะ febrile neutropenia ดัดแปลงจากแนวทางการรักษาของ NCCN

- MASCC < 21 คะแนน
- เกิดใช้ในขณะที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน
- มีโรคอื่นร่วม หรือสภาวะร่างกายไม่คงที่
- เกิดภาวะ neutropenia แบบรุนแรง (ANC \leq 100 cells/mcL) เป็นระยะเวลา 7 วัน ขึ้นไป
- Allogenic HCT
- มีการทำงานของตับผิดปกติ (เอนไซม์ aminotransferase มากกว่าค่าปกติสูงสุด 5 เท่าขึ้นไป)
- มีการทำงานของไตผิดปกติ (Creatinine clearance < 30 ml/min)
- มีการติดเชื้อมาก่อน หรือการติดเชื้อที่ซับซ้อนร่วม
- รับประทาน alemtuzumab
- เกิดแผลในปาก (mucositis) เกรด 3-4

†Charlson comorbidity index

Charlson comorbidity index	point
Age: < 50 years (0), 50-59 years (+1), 60-69 years (+2), 70-79 years (+3), ≥ 80 years (+4)	
Myocardial infarction (+1): History of definite or probable MI (EKG changes and/or enzyme changes)	
Congestive heart failure (+1): Exertional or paroxysmal nocturnal dyspnea and has responded to digitalis, diuretics, or afterload reducing agents	
Peripheral vascular disease (+1): Intermittent claudication or past bypass for chronic arterial insufficiency, history of gangrene or acute arterial insufficiency, or untreated thoracic or abdominal aneurysm (≥6 cm)	
Cerebrovascular accident or transient ischemic attack (+1)	
Dementia (+1)	
Chronic obstructive pulmonary disease (+1)	
Connective tissue disease (+1)	
Peptic ulcer disease: (+1): Any history of treatment for ulcer disease or history of ulcer bleeding	
liver disease: Mild = chronic hepatitis (or cirrhosis without portal hypertension) (+1) Moderate = cirrhosis and portal hypertension but no variceal bleeding history (+3) Severe = cirrhosis and portal hypertension with variceal bleeding history (+3)	
Diabetes: Uncomplicated (+1), Diabetes with end-organ damage (+2)	
Hemiplegia (+2)	
Moderate to severe chronic kidney disease (+2): Severe = on dialysis, status post kidney transplant, uremia, moderate = creatinine >3 mg/dL (0.27 mmol/L)	
Solid tumor: localized (+2), metastatic (+6)	
Leukemia (+2)	
Lymphoma (+2)	
AIDS/HIV (+6)	
Total	

$$\% \text{ estimated 10 - year survival} = 0.938^{(e^{CCI \times 0.9})}$$

where CCI; Charlson comorbidity index

ภาคผนวก ข เอกสารรับรองจริยธรรมในงานวิจัย



หนังสือรับรองการพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในคน
คณะอนุกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 1 (คณะแพทยศาสตร์)

95 หมู่ 8 ถ.พหลโยธิน ต.คลองหนึ่ง อ.คลองหลวง จ. ปทุมธานี 12120

โทร. 02-9269704 , โทรสาร 02-5644444 ต่อ 7535

หนังสือรับรองเลขที่	125/2562
โครงการวิจัย	บทบาทของเภสัชกรคลินิกในการส่งเสริม และกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพ และยาต้านเชื้อรา อย่างเหมาะสม ในผู้ป่วยอายุรกรรม และศัลยกรรม : Role of clinical pharmacist in antibiotic and antifungal stewardship program implementation in 6medicine and surgical patients.
รหัสโครงการวิจัย	MTU-EC-OO-0-078/62
ผู้วิจัย	อ.กิตติยา จันทธานีวิวัฒน์ ศ.นพ.อนุชา อภิสารธนรักษ์ รศ.ภก.ปรีชา มณฑานติกุล
หน่วยงานที่รับผิดชอบ	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ โทร. 062-478-4455

เอกสารที่รับรอง

1. โครงร่างการวิจัย ฉบับปรับปรุงแก้ไขครั้งที่ 2 วันที่ 28 พฤษภาคม 2562
2. เอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย ฉบับปรับปรุงแก้ไขครั้งที่ 2 วันที่ 28 พฤษภาคม 2562
3. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ฉบับปรับปรุงแก้ไขครั้งที่ 2 วันที่ 28 พฤษภาคม 2562
4. แบบบันทึกข้อมูล ฉบับปรับปรุงแก้ไขครั้งที่ 2 วันที่ 28 พฤษภาคม 2562

คณะอนุกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 1 (คณะแพทยศาสตร์)
พิจารณาจริยธรรมการวิจัยโดยยึดหลักของ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guidelines
และ the International Practice (ICH-GCP) ได้พิจารณาอนุมัติด้านจริยธรรมการทำวิจัยในคนให้ดำเนินการวิจัย
ข้างต้นได้ ตามมติที่การพิจารณาโครงการวิจัยแบบ Expedited Review

ระยะเวลาที่อนุมัติ 1 ปี


กำหนดส่งรายงานความก้าวหน้า 1 ปี : วันที่ 20 มิถุนายน 2563

ลงชื่อ.....
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ไวพจน์ จันทร์วิเมื่อง)
ประธานคณะอนุกรรมการฯ

ลงชื่อ.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุมาลี คอนโต)
อนุกรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ

อนุมัติ ณ วันที่ 21 มิถุนายน 2562
หมดอายุ วันที่ 20 มิถุนายน 2563

ภาคผนวก ค สื่อโปสเตอร์ให้ความรู้



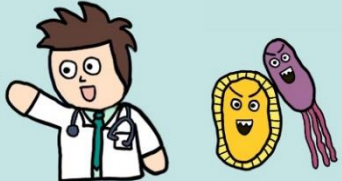
FEBRILE NEUTROPENIA


ภาวะที่มีไข้ โดยวัดอุณหภูมิร่างกายได้อย่างน้อย 38.3 °C เพียง 1 ครั้ง หรืออย่างน้อย 38°C เป็นระยะเวลาติดกันอย่างน้อย 1 ชั่วโมง ร่วมกับระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล < 500 cells/mcL หรือ < 1,000 cells/mcL แต่มีแนวโน้มที่จะลดลง < 500 cells/mcL ในอีก 48 ชั่วโมงถัดไป

แตกต่างจากผู้ป่วยอื่นอย่างไร

- มีภูมิคุ้มกันในการต่อสู้กับเชื้อโรคลดลง
- มีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา

โดยมีการกระจายตัวของยา และการจัดยามากขึ้น ดังนั้นขนาดและวิธีการใช้ยาต้องเพียงพอ เพื่อทำให้มีประสิทธิภาพในการรักษาอย่างสูงสุด





ทำไมต้องให้ยาอย่างรวดเร็ว

ผู้ป่วยควรได้รับยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมรวดเร็ว ภายใน 2 ชั่วโมง หลังจากได้รับการวินิจฉัย

ภาวะ febrile neutropenia

- ลดอัตราการตายได้
- ให้ยาแบบโดส (Loading dose)

ปรับขนาดยาในเลือดมากเพียงพอ และถึงภาวะคงที่ (steady state) อย่างรวดเร็ว

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ*

ยาต้านจุลชีพที่แนะนำ	CrCl > 50 ml/min	CrCl 10-50 ml/min	CrCl < 10 ml/min	Intermittent hemodialysis
Ceftazidime	2 g IV every 8 hr	CrCl 30-50 ml/min: 2 g IV every 12 hr CrCl 10-29 ml/min: 2 g IV every 24 hr	1 g IV every 24 hr	1 g IV every 24 hr วันที่ HD ให้หลัง HD
Cefepime	CrCl > 60 ml/min: 2 g IV every 8 hr	CrCl 30-60 ml/min: 1 g IV every 8 hr CrCl 10-29 ml/min: 1 g IV every 12 hr	1 g IV every 24 hr	1 g IV every 24 hr วันที่ HD ให้หลัง HD
Piperacillin/tazobactam (suggest drip in 4 hr)	4.5 g IV every 6 hr	CrCl 41-50 ml/min: 4.5 g IV every 6 hr CrCl 20-40 ml/min: 4.5 g IV every 8 hr CrCl 10-19 ml/min: 2.25 g IV every 6 hr	2.25 g IV every 6 hr	2.25 g IV every 8 hr PLUS 750 mg post dialysis
Meropenem (suggest drip in 3 hr)	1-2 g IV every 8 hr	CrCl 26-50 ml/min: 1 g IV every 8 hr CrCl 10-25 ml/min: 1 g IV every 12 hr	1 g IV every 24 hr	1 g IV every 24 hr วันที่ HD ให้หลัง HD
Imipenem (suggest drip in 3 hr)	CrCl > 70 ml/min: 1 g IV every 8 hr CrCl 51-69 ml/min: 500 mg IV every 6 hr	CrCl 41-50 ml/min: 500 mg IV every 6 hr CrCl 21-40 ml/min: 500 mg IV every 8 hr CrCl 10-20 ml/min: 500 mg IV every 12 hr	500 mg IV every 12 hr	250 mg IV every 12 hr PLUS 250 mg post dialysis
Vancomycin*	Loading dose 20-30 mg/kg 15-20 mg/kg IV every 8-12 hr	CrCl 30-50 ml/min: 15-20 mg/kg IV every 24 hr CrCl 10-29 ml/min: 15-20 mg/kg IV then TDM	15-20 mg/kg IV then TDM	15-20 mg/kg IV then TDM
Amphotericin B*	1-1.5 mg/kg IV every 24 hr	no dosage adjustment		no dosage adjustment consider liposomal amphotericin B if available

หมายเหตุ * ควรให้ยาแบบโดสขนาดสูงสมมติว่าการทำงานของไตปกติในครั้งแรกทุกราย หลังจากนั้นจึงค่อยพิจารณาปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต

- กรณีแพ้ยากลุ่ม beta-lactam แบบ immediate type hypersensitivity reaction มีสารละลาย ciprofloxacin 400 mg IV every 8 hr ร่วมกับ clindamycin 600 mg IV every 8 hr

* มีสารบางชนิดที่อาจมีข้อบ่งชี้ ดังนี้

Vancomycin เมื่อกรณีผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบริลโลแบคทีเรีย

1. สมบัติการคัดเลือกรวมผลของเลือดดำ (IV catheter-related infection)
2. ผลเพาะเชื้อในเลือดแบบเชื้อแกรมลบ โดยยังไม่ทราบเชื้อแน่ชัด และความไวของเชื้อต่อยา
3. มีเชื้อ MRSA หรือ penicillin/cephalosporin-resistant pneumococci ตรวจจับในผู้ป่วยร่างกาย
4. อาการผู้ป่วยไม่คงที่ เช่น มีภาวะช็อค
5. สมบัติการคัดเลือกรวมผลของนม ปริมาณที่มีความถูกต้องเชื้อ MRSA

Amphotericin B เมื่อกรณีผู้ป่วยมีอาการของภาวะ neutropenia แบบความรุนแรงสูง


1. สมบัติคัดเลือกรวมผลของนม โดยอาจมีผลกับภาวะติดเชื้อรา เช่น ผลตรวจเอกซเรย์ปอดทรวงอกพบวัณโรค เป็นต้น
2. ผู้ป่วยที่อ่อนแอโดยไม่ทราบสาเหตุ ไม่ทราบเชื้อก่อโรคร่วมเป็นสาเหตุ และยังไม่พบภาวะ neutropenia แต่ทำการทางคลินิกถึงแม้ว่าได้รับยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมแล้วอย่างน้อย 4-7 วันขึ้นไป
3. อาการของผู้ป่วยไม่คงที่ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา ถึงแม้ว่าได้รับยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมแล้วอย่างน้อย 4-7 วันขึ้นไป

หากไม่ทราบผลเพาะเชื้อก่อโรค และอาการของผู้ป่วยคงที่

อาจพิจารณาหยุดใช้ยาต้านจุลชีพหลังจากที่ผู้ป่วยไม่มีไข้อย่างน้อย 48 ชั่วโมง และได้รับยาต้านจุลชีพมาแล้วอย่างน้อย 72 ชั่วโมง

หากทราบผลเพาะเชื้อก่อโรค

ปรับการให้ยาต้านจุลชีพให้เหมาะสมกับขอบเขตของการออกฤทธิ์ของยา



ผลการเกิดผลดีต้องหากการให้ยาต้านจุลชีพที่เพียงพอของการออกฤทธิ์จึงเป็นระยะเวลาที่น่าพอใจ

จัดทำโดย

หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ภาคผนวก ง ค่า ATC/DDD index ในยาต้านจุลชีพในการศึกษา (48)

ยาต้านจุลชีพกลุ่มเป้าหมาย	ATC/DDD index
ceftazidime	4
cefepime	4
piperacillin /tazobactam	14
meropenem	3
imipenem	2
ยาต้านจุลชีพนอกเหนือกลุ่มเป้าหมาย	ATC/DDD index
ampicillin/sulbactam (IV)	6
cefoperazone/sulbactam	4
ceftriaxone	2
cefotaxime	4
ciprofloxacin (IV)	0.8
levofloxacin (IV)	0.5
colistin	9
doripenem	1.5
ertapenem	1
fosfomycin	8
sulbactam	1
tigecycline	0.1
vancomycin	2
amphotericin B	0.035
liposomal amphotericin B	0.15
fluconazole (oral)	0.2
fluconazole (IV)	0.2
voriconazole (oral)	0.4
posaconazole (oral, suspension)	0.3
miconazole	0.1

ประวัติผู้วิจัย

ชื่อ - สกุล	นางสาวกิตติยา จันทรธานีวัฒน์
วัน เดือน ปีเกิด	3 สิงหาคม พ.ศ. 2534
สถานที่เกิด	จังหวัดกรุงเทพมหานคร ประเทศไทย
วุฒิการศึกษา	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2557 เภสัชศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับสอง)
ที่อยู่ปัจจุบัน	600/1088 หมู่ 14 หมู่บ้านสีวลี ถนนพหลโยธิน ตำบลคูคต อำเภอลำลูกกา จังหวัดปทุมธานี 12130 โทรศัพท์ 062-478-4455 e-mail: kittiyaj@tu.ac.th
ตำแหน่งหน้าที่ปัจจุบัน และสถานที่ทำงาน	อาจารย์ สาขาการบริหารทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ 99 หมู่ 18 ถนนพหลโยธิน ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอกลองหลวง จังหวัด ปทุมธานี 12120 โทรศัพท์ 02-986-9213 ต่อ 4399
การเผยแพร่ผลงานทางวิชาการ	<ol style="list-style-type: none">1. Kangwantas K, Pongwecharak J, Rungsardthong K, Jantarathaneewat K, Sappruetthikun P, Maluangnon K. Implementing a flipped classroom approach to a course module in fundamental nutrition for pharmacy students. Pharmacy Education, 2017; 17 (1) 329 - 3342. Pongthananikorn S, Jantarathaneewat K, Somnikha P, Jaturapullarp S, Meksawan K. Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients Receiving the Highly Active Antiretroviral Therapy. Topics in Clinical Nutrition 2018; 33(1): 41-49.

3. **Jantarathaneewat K**, Chansirikarnjana S, Tidwong N, Mundy LM, Apisarnthanarak A. Antibiotic prescribing behavioral assessment of physicians involved in surgical care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019 Sep;40(9):1079-1081.
4. Apisarnthanarak A, **Jantarathaneewat K**, Chansirikarnjana S, Tidwong N, Mundy L. 2022. Antibiotic Prescribing Behavior Among Surgeon. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 2):S679.
5. Apisarnthanarak A, **Jantarathaneewat K**, Weber DJ. Gap analysis on antimicrobial stewardship program in central Thailand. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019 Sep;40(9):1077-1079.
6. **Jantarathaneewat K**, Jedsadayamata A, Kangwantas K, Maluangnon K, Pongwecharak J, Rungsardthong K, Sarppreuttikun P. Perceived Benefits of Experiential Learning Activities in Hospital Pharmacy among Second- and Third-Year Pharmacy Students. Poster session presented at: Thai Pharmacy Education National Conference 2016 as Pre-conference workshop of U.S. Thai Consortium; 2015 May 30-31; Bangkok, Thailand. (Poster presentation)