

# ผลการดำเนินงานตามนโยบายการใช้จ่ายปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผลในหญิงคลอดปกติ โรงพยาบาลมหาสารคาม

ศุภมาภรณ์ ไชยสงค์\*  
สุภาพร สุภาภวิวัฒน์†  
สุรศักดิ์ ไชยสงค์‡

พริยา ตียากักตี\*  
ศราวุธ มิกะลา†

ผู้รับผิดชอบบทความ: สุรศักดิ์ ไชยสงค์

## บทคัดย่อ

**ภูมิหลังและเหตุผล:** กระทรวงสาธารณสุขกำหนดให้ “การใช้จ่ายปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด” เป็นตัวชี้วัดหนึ่งของแผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (Service Plan) สาขาการใช้จ่ายอย่างสมเหตุสมผล โดยมีเป้าหมายคือ อัตราการใช้จ่ายปฏิชีวนะไม่เกินร้อยละ 10 ในกรณีนี้ โรงพยาบาลมหาสารคามได้ดำเนินงานตามนโยบายดังกล่าวตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2559 โดยได้จัดการประชุมชี้แจง กำหนดเป้าหมาย กำหนดแนวทางปฏิบัติ และติดตามประเมินผลอย่างสม่ำเสมอ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการดำเนินงานตามนโยบายฯ ต่ออัตราการใช้จ่ายปฏิชีวนะ มูลค่าการใช้จ่ายปฏิชีวนะ อัตราการติดเชื้อในหญิงคลอดปกติฯ เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการพัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วยให้มีประสิทธิภาพต่อไป

**ระเบียบวิธีศึกษา:** ทำการศึกษาแบบย้อนหลังโดยใช้ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และการทบทวนเวชระเบียนของหญิงคลอดปกติฯ ระหว่างเดือนตุลาคม 2558 – เมษายน 2561 ในโรงพยาบาลมหาสารคาม โดยอัตราการใช้จ่ายและมูลค่าการใช้จ่ายปฏิชีวนะนั้น เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูล 43 แฟ้ม ส่วนอัตราการติดเชื้อแผลฝีเย็บ เก็บข้อมูลจากแบบบันทึกการเข้านอนโรงพยาบาลซ้ำของแผนกสูติรีเวชกรรม และรูปแบบการใช้จ่ายปฏิชีวนะช่วงหลังการดำเนินงาน เก็บข้อมูลโดยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในเดือนตุลาคม 2560 – เมษายน 2561 เปรียบเทียบอัตราการใช้จ่ายปฏิชีวนะ มูลค่าการใช้จ่ายปฏิชีวนะ และอัตราการติดเชื้อระหว่างช่วงก่อน (ตุลาคม 2558 – ตุลาคม 2559) และหลังการดำเนินงาน (พฤศจิกายน 2559 – เมษายน 2561) ด้วย Mann-Whitney U test และประเมินผลของนโยบายด้วย segmented regression of interrupted time-series analysis

**ผลการศึกษา:** เมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการดำเนินงาน อัตราการใช้จ่ายปฏิชีวนะและมูลค่าการใช้จ่ายปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติฯ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่ามัธยฐานของอัตราการใช้จ่ายปฏิชีวนะรายเดือนเท่ากับร้อยละ 100 vs ร้อยละ 13.2,  $p < 0.001$ , ค่ามัธยฐานของมูลค่าการใช้จ่ายปฏิชีวนะต่อเดือน เท่ากับ 8,368 บาท vs 1,328 บาท,  $p < 0.001$ ) ส่วนอัตราการติดเชื้อแผลฝีเย็บไม่แตกต่างกัน (ค่ามัธยฐาน ร้อยละ 0 vs ร้อยละ 0,  $p = 0.222$ ) ผลการดำเนินงานตามนโยบายทำให้อัตราการใช้จ่ายปฏิชีวนะลดลง -82.1% (95%CI: -87.3 to -76.9,  $p < 0.001$ ) และมูลค่าการใช้จ่ายปฏิชีวนะต่อเดือนลดลง -6,663.2 บาท (95%CI: -8,396.7 to -4,929.8,  $p < 0.001$ ) แต่ไม่ทำให้อัตราการติดเชื้อแผลฝีเย็บเฉลี่ยต่อเดือนเปลี่ยนแปลงไป (0.063%, 95%CI: -0.280 to 0.406,  $p = 0.709$ ) ในการทบทวนเวชระเบียนของหญิงคลอดปกติฯ ทั้งหมด 721 คน พบว่า มีการใช้จ่ายปฏิชีวนะ 45 คน (ร้อยละ 6.2) เหตุผลของการใช้จ่ายปฏิชีวนะส่วนใหญ่คือ มีแผลฉีกขาดระดับ 3-4 (14 คน, ร้อยละ 31.1) โดยยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยที่สุดคือ Amoxycillin และ Cefazolin

**สรุปและข้อเสนอแนะ:** การดำเนินงานตามนโยบายการใช้จ่ายปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติฯ ทำให้มีการใช้จ่ายปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผลมากขึ้น ส่งผลให้อัตราและมูลค่าการใช้จ่ายปฏิชีวนะของโรงพยาบาลลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่ทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตรายจากการติดเชื้อเพิ่มขึ้น

**คำสำคัญ:** การใช้จ่ายอย่างสมเหตุสมผล, การใช้จ่ายปฏิชีวนะ, หญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด, มูลค่าการใช้จ่าย

\* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม

† กลุ่มงานสูติกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม

‡ หน่วยวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม



## Effect of Rational Drug Use Policy on Antibiotic Prophylaxis Use in Normal Vaginal Delivery in Mahasarakham Hospital

Chutimaporn Chaiyasong\*, Piriya Tiyaapak\*, Supaporn Supathaweewat†, Sarawut Mithala†, Surasak Chaiyasong‡

\* Department of Pharmacy, Mahasarakham Hospital

† Department of Obstetrics and Gynecology, Mahasarakham Hospital

‡ Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

Corresponding author: Surasak Chaiyasong, surasak.c@msu.ac.th

### Abstract

**Background & Rationale:** Ministry of Public Health introduced “antibiotic use in vaginal delivery of normal term labor” as an indicator of rational drug use (RDU) service plan with target goal of not more than 10% use. Mahasarakham Hospital implemented this RDU policy in October 2016 via meetings, setting a goal and practice guideline together with regular monitoring and evaluation. The objective of the present study was to examine effects of the RDU policy on antibiotic use, expenditure on antibiotic and infection rate after implementing the policy among vaginal delivery of normal term labor in Mahasarakham Hospital. **Methodology:** A retrospective study was conducted using hospital data of vaginal delivery of normal term labor during October 2015 to April 2018. Antibiotic use and expenditure were obtained from the 43-file standard dataset. Infection rate was collected from readmission record of obstetrics and gynecology department. Patterns of antibiotic use after implementing the policy were investigated from medical record reviews between October 2017 and April 2018. Mann-Whitney U test was performed to compare antibiotic use rate and expenditure and infection rate between before (October 2015 – October 2016) and after (November 2016 – April 2018) policy implementation. Segmented regression of interrupted time-series analysis was applied to examine policy effects. **Results:** Comparing before and after policy implementation, the antibiotic use rate and expenditure were declined significantly (median antibiotic use rate: 100% vs 13.2%,  $p < 0.001$  and median expenditure per month: 8,368 baht vs 1,328 baht,  $p < 0.001$ ). The infection rates were not significantly different (median: 0% vs 0%,  $p = 0.222$ ). From time-series analysis, the policy significantly decreased antibiotic use rate (-82.1%, 95%CI: -87.3 to -76.9,  $p < 0.001$ ) and decreased monthly-expenditure of antibiotic use (-6,663.2 baht, 95%CI: -8,396.7 to -4,929.8,  $p < 0.001$ ) but no effects on infection rate by month (0.063%, 95%CI: -0.280 to 0.406,  $p = 0.709$ ). From chart review of 721 vaginal normal deliveries, 45 women (6.2%) used antibiotics. The major reason of antibiotic use was the 3<sup>rd</sup> - 4<sup>th</sup> degree tear (14 women, 31.11%). Amoxicillin and Cefazolin were mostly used antibiotics. **Conclusion:** The findings of this study indicate that implementation of the RDU policy significantly reduced antibiotic use and expenditure and did not increase infection rate. The policy could improve rational use of antibiotic prophylaxis in vaginal delivery of normal term labor.

**Keywords:** rational drug use, antibiotic use, normal vaginal delivery, drug expenditure

### ภูมิหลังและเหตุผล

ในปีงบประมาณ 2560 กระทรวงสาธารณสุข มีนโยบายการพัฒนาาระบบบริการสุขภาพเพื่อการใช้ยาอย่างสมเหตุผล โดยกำหนดให้เป็นแผนพัฒนาระบบ

บริการสุขภาพ (Service Plan) สาขาที่ 15 เพื่อคุ้มครองให้ประชาชนได้รับการรักษาด้วยยาอย่างมีประสิทธิภาพ มีความปลอดภัย และลดความเสี่ยงทางเศรษฐกิจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่สมเหตุผล อันจะนำ

ไปสู่ปัญหาเชื้อดื้อยาซึ่งเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญทั่วโลก และหนึ่งในเป้าหมายการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลตามแนวทางการพัฒนาของ Service Plan คือ การใช้ยาปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด (antibiotic prophylaxis in vaginal delivery of normal term labor: APL) เนื่องจากในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดนั้น กระบวนการทำหัตถการและการดูแลบาดแผลอย่างเหมาะสมมีความสำคัญที่สุด<sup>(1)</sup> มีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยหลังคลอดมีอัตราการติดเชื้อเพียงร้อยละ 6 โดยผู้ที่ได้รับการผ่าท้องคลอด (cesarean section) มีอัตราการติดเชื้อร้อยละ 7.4 และผู้ที่คลอดทางช่องคลอดปกติ (normal labor) มีอัตราการติดเชื้อร้อยละ 5.5<sup>(2)</sup> ซึ่งการใช้ยาปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติทางช่องคลอดทั่วไปที่ไม่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อนั้นไม่ได้มีประโยชน์ในการทำให้อัตราการติดเชื้อแผลฝีเย็บลดลง<sup>(3,4)</sup> ดังนั้นกระทรวงสาธารณสุขจึงกำหนดเป้าหมายให้โรงพยาบาลมีอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด ไม่เกินร้อยละ 10<sup>(5)</sup>

การใช้ยาปฏิชีวนะแก่มารดาหลังคลอดอย่างไม่สมเหตุผล ทำให้ทารกได้รับยาปฏิชีวนะผ่านทางน้ำนมโดยไม่จำเป็น ซึ่งการได้รับยาปฏิชีวนะในเด็กแรกเกิดเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะเด็กอ้วน<sup>(6)</sup> หรือโรคหอบหืด โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ได้<sup>(7)</sup> และยิ่งไปกว่านั้น การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผลยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยาในทารกแรกคลอดมากขึ้น โดยมีการศึกษาพบว่าทารกแรกคลอดน้ำหนักน้อยที่คลอดในช่วงปี ค.ศ. 1998 – 2000 มีการติดเชื้อแกรมบวก Group B Streptococci ในกระแสเลือดน้อยกว่าทารกที่คลอดในช่วง ค.ศ. 1991 – 1993 แต่กลับมีการติดเชื้อจากเชื้อแกรมลบ *Escherichia coli* (*E.coli*) เพิ่มมากขึ้น<sup>(8)</sup> และการติดเชื้อ *E.coli* ที่พบเป็นเชื้อ *E.coli* ที่ดื้อยา Ampicillin เพิ่มมากขึ้น โดยทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนมีการติดเชื้อ *E.coli* ชนิดดื้อยา Ampicillin มากกว่าทารกที่คลอดจากมารดาที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ ซึ่งการติดเชื้อ *E.coli* ที่ติดต่อ

ยา Ampicillin นั้น เป็นสาเหตุที่ทำให้ทารกแรกคลอดเสียชีวิตเพิ่มขึ้น<sup>(8,9)</sup>

โรงพยาบาลมหาสารคาม เป็นโรงพยาบาลทั่วไปขนาด 580 เตียง ซึ่งได้ดำเนินงานตามนโยบายการใช้ยาอย่างสมเหตุผลมาตั้งแต่ปีงบประมาณ 2560 โดยเริ่มดำเนินงานตามนโยบายการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดตั้งแต่เดือนตุลาคม 2559 แต่ยังไม่ได้มีการประเมินผลการดำเนินงานอย่างครอบคลุมทั้งมิติด้านประสิทธิผล ต้นทุนค่าใช้จ่าย และความปลอดภัย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการดำเนินงานตามนโยบายการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดของโรงพยาบาลมหาสารคาม เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการพัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วยให้มีประสิทธิภาพต่อไป

## ระเบียบวิธีศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยอาศัยการวิเคราะห์ข้อมูลทุติยภูมิจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ในช่วงก่อนและหลังการดำเนินงานตามนโยบายการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดของโรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2558 ถึง 30 เมษายน 2561 ทำการวิเคราะห์ข้อมูลอนุกรมเวลาด้วยสมการถดถอยแบบเป็นช่วง การศึกษานี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลมหาสารคามเลขที่ COA No. 61/028

## การดำเนินงานตามนโยบายการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด

หลังจากกระทรวงสาธารณสุขประกาศนโยบายการใช้ยาอย่างสมเหตุผลในปีงบประมาณ 2560 โรงพยาบาลมหาสารคาม ได้นำแนวนโยบายในเรื่องการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่อง



คลอดเข้าประชุมเพื่อปรึกษาหารือร่วมกับแพทย์และพยาบาลกลุ่มงานสูติกรรม เพื่อกำหนดแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดในช่วงปลายเดือนตุลาคม 2559 โดยอ้างอิงแนวทางปฏิบัติที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนด คือ ไม่ใช้ยาปฏิชีวนะเป็น routine ในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะในรายที่มีการฉีกขาดของแผลฝีเย็บระดับ 3 หรือ 4 โดยใช้ยานีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียวภายในเวลาไม่เกิน 60 นาทีก่อนเย็บแผล ดังนี้ cefazolin 1-2 กรัม หรือ ampicillin-sulbactam 3 กรัม หากแพ้ penicillin ใช้ clindamycin 600-900 มิลลิกรัม<sup>(5)</sup> ตั้งเป้าหมายการใช้ยาปฏิชีวนะในการป้องกันการติดเชื้อในหญิงคลอดปกติทางช่องคลอด คือ “ไม่เกินร้อยละ 10”

หลังจากนั้น ทำการติดตามตัวชี้วัดทุกเดือน และสะท้อนข้อมูลดังกล่าวทั้งในเชิงปริมาณและเชิงคุณภาพให้แก่กลุ่มงานสูติกรรมทุกเดือนจนกระทั่งผลการดำเนินงานบรรลุเป้าหมาย โดยในแต่ละเดือนมีการสรุปข้อมูลผู้ป่วยแต่ละรายที่ได้รับยาปฏิชีวนะ ได้แก่ ข้อมูลยาที่ใช้ ระยะเวลาการใช้ เหตุผลการใช้ แพทย์ผู้สั่งใช้ และความเหมาะสมตามแนวทางการใช้ยาที่กำหนด ส่งข้อมูลทั้งหมดโดยไม่ปกปิดชื่อแพทย์ให้หัวหน้ากลุ่มงานเพื่อทบทวนการสั่งใช้ยาในกลุ่มงาน และมีการประชุมร่วมกันในรูปแบบสหสาขาวิชาชีพในบางโอกาส รวมทั้งติดตามผลการดำเนินงานในที่ประชุมคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดของโรงพยาบาลทุกไตรมาสอย่างต่อเนื่อง ตลอดจนจัดประชุมให้ความรู้เรื่องการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลแก่แพทย์และบุคลากรใหม่ทุกปี โดยในช่วงระยะเวลาของการศึกษาไม่มีแนวปฏิบัติอื่นๆ ที่เป็น co-intervention ของการใช้ยาปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดเพิ่มเติมในโรงพยาบาล

## แหล่งข้อมูลและตัวแปรในการวิจัย

ตัวแปรสำคัญในการวิจัยนี้ ได้แก่ อัตราการใช้ยาและมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะ อัตราการติดเชื้อแผลฝีเย็บและรูป

แบบการใช้ยาปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด โดยข้อมูลอัตราและมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะรวมทั้งอัตราการติดเชื้อแผลฝีเย็บ เป็นข้อมูลภาพรวมระดับหน่วยงาน (aggregate data) ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2558 - เมษายน 2561 (จำนวน 31 เดือน) ซึ่งมากพอสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลอนุกรมเวลาด้วยสมการถดถอยแบบเป็นช่วง ที่ควรมีขนาดตัวอย่างหรือจำนวนจุดที่วัดอย่างน้อย 20 จุด<sup>(10,11)</sup> ส่วนข้อมูลรูปแบบการใช้ยาปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด เป็นข้อมูลระดับบุคคล (individual data) โดยอธิบายแหล่งข้อมูลและการวัดตัวแปรดังนี้

### 1) อัตราการใช้และมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด

ใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูล 43 แพ้ม แผนกผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2558 ถึง 30 เมษายน 2561 โดยการดึงข้อมูลการคลอดทางช่องคลอดจากระหัส ICD-10 O800 และตัดผู้ที่คลอดก่อนกำหนดรหัส O601 ออก อัตราการใช้ยาปฏิชีวนะ คำนวณจากสูตร  $B^*100/A$  โดย A (ตัวหาร) คือ จำนวน AN ของหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดทั้งหมดและ B (ตัวตั้ง) คือ จำนวน AN ของหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดใดชนิดหนึ่งอย่างน้อย 1 dose ส่วนมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะคำนวณจากผลรวมของมูลค่ายาปฏิชีวนะที่ใช้ทั้งหมดระหว่างช่วงการเข้านอนโรงพยาบาลครั้งนั้น สร้างตัวแปรเป็นอัตราการใช้ยาและมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะต่อเดือน

### 2) อัตราการติดเชื้อแผลฝีเย็บในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด

ใช้ข้อมูลจากแบบบันทึกสถิติการเข้านอนโรงพยาบาลซ้ำของแผนกสูติกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2558 ถึง 30 เมษายน 2561 อัตราการติดเชื้อ คำนวณจากสูตร  $B^*100/A$  โดย A คือ จำนวนหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดทั้งหมด และ B คือ จำนวนหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดที่ติด

เชื้อแผลฝีเย็บ สร้างตัวแปรเป็นอัตราการติดเชื้อต่อเดือน

### 3) รูปแบบการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติ ครบกำหนดทางช่องคลอด

ทำการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในของหญิงที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาสารคาม โดยการคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด และได้รับยาปฏิชีวนะตั้งแต่ 1 dose ขึ้นไป ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2560 ถึง 30 เมษายน 2561 โดยเหตุผลของการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะทำการประเมินด้วยเหตุผลที่แพทย์ระบุในเวชระเบียน และในกรณีที่ไม่มีการระบุ ทีมผู้วิจัยจึงประกอบไปด้วยสูติแพทย์และพยาบาลห้องคลอดจะเป็นผู้ร่วมประเมิน

### การวิเคราะห์ข้อมูล

นำเสนอข้อมูลเชิงพรรณนาเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน และผลรวมทั้งหมด เปรียบเทียบอัตราการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะ มูลค่าการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะ และอัตราการติดเชื้อระหว่างช่วงก่อนการดำเนินงานตามนโยบาย (1 ตุลาคม 2558 – 31 ตุลาคม 2559 เป็นเวลา 13 เดือน) และช่วงหลังการดำเนินงานตามนโยบาย (1 พฤศจิกายน 2559 - 30 เมษายน 2561 เป็นเวลา 18 เดือน) ด้วยสถิติ Mann-Whitney U test และประเมินผลของการดำเนินงานตามนโยบายต่ออัตราการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะ มูลค่าการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะ และอัตราการติดเชื้อแผลฝีเย็บในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด ด้วยการวิเคราะห์เชิงข้อมูลอนุกรมด้วยสมการถดถอยแบบเป็นช่วง (segmented regression of interrupted time-series analysis: ITS) เพื่อควบคุมแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงไปตามเวลาและปัจจัยที่รบกวนผลลัพธ์ของการศึกษาตามสมการนี้<sup>(10)</sup>

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

เมื่อ time คือเวลาเป็นเดือนในช่วงที่ศึกษา intervention คือการดำเนินงานตามนโยบาย time after intervention คือเวลาหลังการมีนโยบาย  $\beta_0$  คือค่าคงที่  $\beta_1$

คือค่าสัมประสิทธิ์ของแนวโน้มตามเวลา (secular trend) หรือแนวโน้มที่มีอยู่แล้วก่อนการมีนโยบาย  $\beta_2$  คือค่าสัมประสิทธิ์ของการเปลี่ยนแปลงจากนโยบาย และ  $\beta_3$  คือค่าสัมประสิทธิ์ของการเปลี่ยนแปลงแนวโน้มจากการมีนโยบายหรือการเปลี่ยนแปลงแนวโน้มหลังการมีนโยบาย  $\epsilon_t$  คือค่าความคลาดเคลื่อน

ทำการวิเคราะห์ ITS แยกตามตัวแปรตาม ( $Y_t$ ) ได้แก่ อัตราการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะ มูลค่าการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะและอัตราการติดเชื้อแผลฝีเย็บ เมื่อทดสอบ first-order autocorrelation พบค่า Durbin-Watson statistics ของแต่ละโมเดลอยู่ที่ 1.5, 2.6 และ 2.3 จึงวิเคราะห์ด้วย generalized least squares estimator ของ Prais-Winsten method ทำให้ค่า Durbin-Watson statistics เข้าใกล้ 2.0 (เท่ากับ 1.8, 2.1 และ 2.0 ตามลำดับ) ซึ่งแสดงว่าไม่มีปัญหา autocorrelation กำหนดระดับนัยสำคัญที่  $p < 0.05$  วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม STATA version 15

### ผลการศึกษา

นำเสนอผลการศึกษาเป็น 2 ส่วน ได้แก่ 1) ผลของการดำเนินงานตามนโยบายการใช้จ่ายอย่างสมเหตุผลต่ออัตราการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะ มูลค่าการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะ และอัตราการติดเชื้อแผลฝีเย็บในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดและ 2) รูปแบบการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด

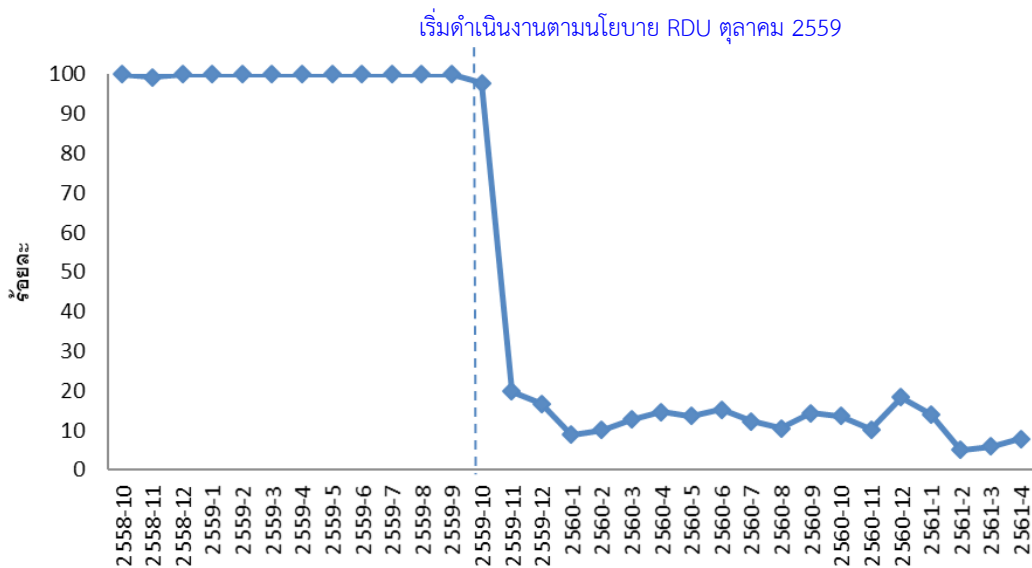
1) ผลของการดำเนินงานตามนโยบายการใช้จ่ายอย่างสมเหตุผลต่ออัตราการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะ มูลค่าการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะ และอัตราการติดเชื้อแผลฝีเย็บในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด

ในการศึกษานี้มีหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดทั้งสิ้น 3,660 คน แบ่งเป็นช่วงก่อนดำเนินงาน 1,549 คน และช่วงหลังดำเนินงาน 2,111 คน โดยมีผู้ได้รับยาปฏิชีวนะ 1,545 คน และ 269 คน มีผู้ติดเชื้อแผลฝีเย็บจำนวน 0 คน และ 2 คน ในช่วงก่อนและหลังดำเนินงานตามลำดับ

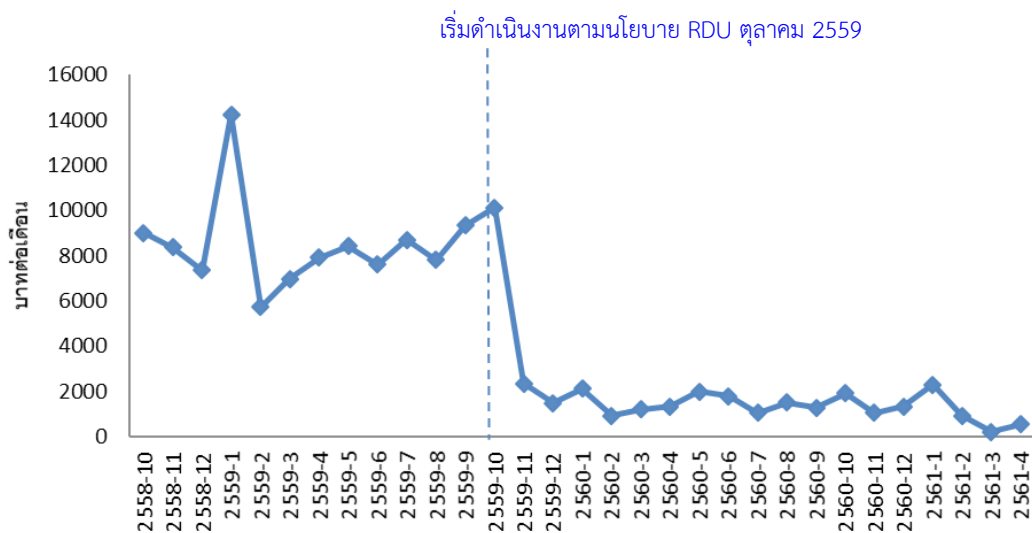
### ผลของนโยบายจากการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยในช่วงก่อนและหลังการดำเนินงาน

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการดำเนินงานตามนโยบาย อัตราการใช้ยาปฏิชีวนะและมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่ามัธยฐานของอัตราการใช้ยา

ปฏิชีวนะต่อเดือน เท่ากับ 100% vs 13.18%,  $p < 0.001$ , ค่ามัธยฐานของมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะต่อเดือน เท่ากับ 8,368 บาท vs 1,328 บาท,  $p < 0.001$ ) โดยในช่วงเดือน กุมภาพันธ์ – เมษายน 2561 มีอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะลดลงน้อยกว่าร้อยละ 10 ตามเป้าหมายของ Service Plan (ภาพที่ 1 และ 2) ส่วนอัตราการติดเชื้อแผลฝีเย็บไม่แตก



ภาพที่ 1 อัตราการใช้ยาปฏิชีวนะต่อเดือน ระหว่างเดือน ตุลาคม 2558 ถึง เมษายน 2561



หมายเหตุ: เดือนธันวาคม 2558 ยา Amoxicillin 500 mg ขาด และใช้ยา Amoxicillin 250 mg แทน จึงทำให้มูลค่าการใช้ยาสูงกว่าปกติ

ภาพที่ 2 มูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะต่อเดือน ระหว่างเดือน ตุลาคม 2558 ถึง เมษายน 2561

ต่างกัน (ค่ามัธยฐาน 0% vs 0%,  $p=0.222$ ) ลักษณะของผู้ป่วยที่พบการติดเชื้อแสดงในตารางที่ 1

### ผลของนโยบายจากการวิเคราะห์ Segmented regression of interrupted time-series analysis

จากการวิเคราะห์เชิงอนุกรมเวลาเพื่อควบคุมอิทธิพลของแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงตามเวลาแล้ว พบว่า ในช่วงก่อนการดำเนินงานตามนโยบายการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลไม่มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงตามเวลา (secular trend) สำหรับตัวแปรที่ศึกษาทั้งสามตัว ได้แก่ อัตราการใช้ยาปฏิชีวนะ มูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะและอัตราการติดเชื้อ

เชื้อฝีเย็บ โดยการดำเนินงานตามนโยบายฯ ทำให้อัตราการใช้จ่ายปฏิชีวนะต่อเดือนลดลง -82.1% (95%CI: -87.3 to -76.9,  $p<0.001$ ) และมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะต่อเดือนลดลง -6,663.2 บาท (95%CI: -8,396.7 to -4,929.8,  $p<0.001$ ) แต่ไม่มีผลต่ออัตราการติดเชื้อฝีเย็บเฉลี่ยต่อเดือน (0.063%, 95%CI: -0.280 to 0.406,  $p=0.709$ ) นอกจากนี้ยังพบว่า การดำเนินตามนโยบายฯ มีผลต่อแนวโน้มของการใช้จ่ายปฏิชีวนะโดยช่วงหลังการดำเนินงานตามนโยบายมีแนวโน้มการใช้จ่ายปฏิชีวนะเฉลี่ยต่อเดือนลดลง -0.4% (95%CI: -0.8% to -0.1%,  $p=0.013$ ) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ลักษณะของผู้ป่วยที่พบการติดเชื้อแผลฝีเย็บ

อายุ (ปี)	อาการ	ผลเพาะเชื้อ	ยาปฏิชีวนะที่ได้รับหลังคลอด	ปัจจัยส่งเสริมการติดเชื้อ
24	แผลฝีเย็บไม่ติด	ไม่ได้ส่งเพาะเชื้อ	ไม่ได้รับ	-
29	แผลฝีเย็บไม่ติด	<i>E.coli</i>	Amoxycillin	แผลฝีเย็บฝึกขาระดับ 4

ตารางที่ 2 ผลของนโยบายจากการวิเคราะห์ segmented regression of interrupted time-series analysis

	Coefficient	95%CI		p-value
		Lower limit	Upper limit	
<b>อัตราการใช้จ่ายปฏิชีวนะเฉลี่ยต่อเดือน (%)</b>				
แนวโน้มช่วงก่อน intervention	-0.1	-0.7	0.4	0.622
ผลของ intervention ต่ออัตราการใช้จ่าย	<b>-82.1</b>	<b>-87.3</b>	<b>-76.9</b>	<b>&lt;0.001</b>
ผลของ intervention ต่อแนวโน้ม	<b>-0.4</b>	<b>-0.8</b>	<b>-0.1</b>	<b>0.013</b>
ค่า constant	100.5	96.2	104.7	<0.001
<b>มูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะเฉลี่ยต่อเดือน (บาท)</b>				
แนวโน้มช่วงก่อน intervention	7.1	-159.3	173.5	0.931
ผลของ intervention ต่อมูลค่าการใช้ยา	<b>-6,663.2</b>	<b>-8,396.7</b>	<b>-4,929.8</b>	<b>&lt;0.001</b>
ผลของ intervention ต่อแนวโน้ม	-55.5	-156.1	45.1	0.267
ค่า constant	8,509.9	7,195.5	9,824.2	<0.001
<b>อัตราการติดเชื้อฝีเย็บเฉลี่ยต่อเดือน (%)</b>				
แนวโน้มช่วงก่อน intervention	0.000	-0.033	0.033	0.988
ผลของ intervention ต่ออัตราการติดเชื้อ	0.063	-0.280	0.406	0.709
ผลของ intervention ต่อแนวโน้ม	0.005	-0.015	0.025	0.623
ค่า constant	0.001	-0.260	0.262	0.993



ตารางที่ 3 เหตุผลของการใช้ยาปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด

เหตุผลในการใช้ยาปฏิชีวนะ	จำนวน (n=45)	ร้อยละ
มีแผลฉีกขาดระดับ 3-4 (3 <sup>rd</sup> - 4 <sup>th</sup> degree tear)	14	31.11
มีภาวะแทรกซ้อน เช่น ทำคลอดนาน มีรกติด มีอุจจาระปน	12	26.67
ใช้เพื่อรักษาการติดเชื้อระบบอื่นที่ไม่ใช่จากการคลอดเช่น UTI	9	20.00
มีน้ำเดินมากกว่า 18 ชม. (prolong PROM)	7	15.56
ตั้งใจผ่าคลอด ได้ยาปฏิชีวนะแล้วแต่คลอดปกติ	1	2.22
ไม่ทราบสาเหตุ	2	4.44

ตารางที่ 4 ชนิด ระยะเวลา และมูลค่าของยาปฏิชีวนะที่ใช้ในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด

เหตุผลในการใช้ยาปฏิชีวนะ	ชนิดของยาปฏิชีวนะ	ระยะเวลาการใช้ยา, วัน Median (min-max)	ค่ายาปฏิชีวนะ, บาท Median (min-max)
มีแผลฉีกขาดระดับ 3-4	Amoxycillin (n=6)	3.5 (2-7)	30 (12-56)
	Cefazolin, Amoxycillin (n=3)	2 (2-3)	49 (36-55)
	Cefazolin (n=2)	1 (1-1)	39 (16-62)
	Ampicillin, Amoxycillin (n=1)	10	186
	Amoxycillin+Metronidazole (n=1)	2	16
	Clindamycin+Metronidazole (n=1)	2	252
มีภาวะแทรกซ้อน	Amoxycillin (n=6)	5 (1-5)	43 (12-48)
	Cefazolin (n=2)	1 (1-1)	47 (16-78)
	Cefazolin, Amoxycillin (n=1)	6	89
	Ceftriaxone, Amoxycillin (n=1)	11	192
	Ceftriaxone+Metronidazole, Cefalexin (n=1)	7	392
	Ampicillin (n=1)	1	26
ใช้เพื่อรักษาการติดเชื้อระบบอื่น	Amoxycillin (n=5)	5 (1-7)	40 (8-48)
	Ampicillin, Amoxycillin (n=2)	8.5 (8-9)	266 (248-284)
	Cefazolin, Amoxycillin (n=1)	7	91
	Penicillin V (n=1)	3	11
มีน้ำเดินมากกว่า 18 ชม.	Ampicillin (n=7)	1 (1-2)	104 (78-260)
ตั้งใจผ่าคลอด แต่คลอดปกติ	Ampicillin (n=1)	1	26
ไม่ทราบสาเหตุ	Amoxycillin+Metronidazole (n=1)	7	102
	Amoxycillin (n=1)	7	60



## 2) รูปแบบการใช้ยาปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติ ครบกำหนดทางช่องคลอด

ผลการศึกษาพบว่า จากหญิงคลอดปกติฯ ทั้งสิ้น 721 คน มีผู้ได้รับยาปฏิชีวนะจำนวน 45 คน (6.24%) โดยเหตุผลในการใช้ยาปฏิชีวนะส่วนใหญ่ คือ มีแผลฉีกขาดระดับ 3-4 (14 คน, 31.11%) โดยยาปฏิชีวนะที่ใช้ในเหตุผลดังกล่าวมากที่สุดคือ Amoxycillin ชนิดรับประทาน และ Cefazolin ชนิดฉีด รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 3 และ 4

### วิจารณ์และข้อยุติ

ในช่วงก่อนการดำเนินงานตามนโยบาย โรงพยาบาลมีอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดสูงถึงร้อยละ 100 เนื่องจากมีการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะในหญิงหลังคลอดทุกราย ซึ่งเป็นแนวปฏิบัติที่สืบต่อกันมายาวนานโดยไม่ได้ทำการทบทวนข้อมูลใหม่ที่ทันสมัย แต่หลังการดำเนินงานตามนโยบาย พบว่าอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และลดลงเรื่อยๆ จนบรรลุเป้าหมายที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนด ( $\leq 10\%$ ) ซึ่งส่งผลให้มูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะลดลงประมาณ 6,663 บาทต่อเดือน โดยไม่ทำให้อัตราการติดเชื้อแผลฝีเย็บเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษานี้ได้ดำเนินการตามนโยบายโดยการให้ความรู้แก่แพทย์ผู้สั่งใช้ยา (clinician education) ปีละครั้ง และการประเมินการสั่งใช้ยาและคืนข้อมูลแก่ผู้สั่งใช้ยา (prescriptions audit and feedback) ให้แก่ผู้สั่งใช้ยาเป็นรายบุคคล ผ่านทางหัวหน้ากลุ่มงานสูติกรรมทุกเดือน ซึ่งวิธีการดังกล่าวล้วนเป็นวิธีการให้ intervention ที่มีการศึกษายืนยันแล้วว่าสามารถทำให้การใช้ยาปฏิชีวนะลดลงได้<sup>(12,13)</sup>

แม้ว่าภายหลังการดำเนินงานตามนโยบายฯ แล้ว โรงพยาบาลจะมีผลการดำเนินงานบรรลุตามเป้าหมายที่กำหนด แต่จากผลการศึกษาพบว่าการใช้ยาปฏิชีวนะด้วยเหตุผลอื่นๆ นอกเหนือจากแนวทางที่กระทรวงสาธารณสุขแนะนำอีกหลายเหตุผล ตลอดจนยังมีการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อในผู้ที่มีแผลฉีกขาดระดับ 3-4 ไม่ตรง

ตามแนวทางที่กำหนด เช่น ใช้ยาชนิดรับประทานแบบต่อเนื่อง ดังนั้นโรงพยาบาลควรมีการทบทวนประเด็นการใช้ยาดังกล่าวเพิ่มเติม นอกจากนั้น การศึกษานี้ยังพบว่าหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดที่ติดเชื้อแผลฝีเย็บในช่วงหลังดำเนินการมีจำนวนมากกว่าช่วงก่อนดำเนินการ แม้ว่าจะไม่พบนัยสำคัญทางสถิติแต่โรงพยาบาลควรทำการเฝ้าระวังและติดตามผลลัพธ์ดังกล่าวอย่างใกล้ชิดต่อไป

การศึกษานี้ประเมินผลของนโยบายทั้งจากวิธีการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของตัวแปรตามระหว่างช่วงก่อนและหลังการดำเนินงานตามนโยบายซึ่งทำให้เข้าใจได้ง่าย และวิธีการวิเคราะห์อนุกรมเวลาด้วยสมการถดถอยแบบช่วง (segmented regression analysis of time-series data) ที่ทำให้สามารถควบคุมแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงที่อาจมีอยู่แล้ว (non-stationary) การเปลี่ยนแปลงตามช่วงเวลา (seasonality) และปัจจัยที่รบกวนผลลัพธ์ของการศึกษาได้<sup>(10,11)</sup> นอกจากนี้ยังสามารถประมาณค่าสัมประสิทธิ์ผลของนโยบายต่อปริมาณและมูลค่าการใช้ยาได้ ดังตัวอย่างของงานวิจัยประเมินผลของนโยบายควบคุมการใช้ยาก่อนนี้<sup>(13-15)</sup> ซึ่งการศึกษานี้มีจำนวนข้อมูลอนุกรมเวลาที่มากพอ ทำให้สามารถแสดงผลกระทบของการดำเนินงานตามนโยบายต่ออัตราการใช้ยา มูลค่าการใช้ยาและอัตราการติดเชื้อแผลฝีเย็บได้อย่างเข้มแข็ง<sup>(10,11)</sup>

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการตามลักษณะของการศึกษาแบบย้อนหลังที่ใช้ข้อมูลที่เก็บรวบรวมไว้แล้ว อาจส่งผลให้ข้อมูลเรื่องอัตราการติดเชื้อของแผลฝีเย็บที่พบต่ำกว่าความเป็นจริงหากผู้ที่ติดเชื้อแผลฝีเย็บแล้วไปรับการรักษาที่สถานพยาบาลอื่นๆ ตลอดจนไม่สามารถอธิบายสาเหตุของการติดเชื้อที่แท้จริงเพื่อนำมาใช้ในการพัฒนาแนวทางการดูแลผู้ป่วยได้ ดังนั้นการศึกษาในอนาคต ควรทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าเพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อแผลฝีเย็บในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอด เพื่อนำมาใช้เป็นแนวทางพัฒนาคุณภาพการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้ดียิ่งขึ้นต่อไป นอกจากนั้น การใช้ข้อมูลแบบ aggregate data ทำให้ขาดรายละเอียดของข้อมูลที่



จำเป็นบางประการ รวมถึงไม่สามารถควบคุมคุณภาพของข้อมูลได้ดีเท่าที่ควร

การศึกษานี้ทำการศึกษาเฉพาะในโรงพยาบาลมหาสารคาม ซึ่งเป็นโรงพยาบาลทั่วไปขนาด 580 เตียงเพียงโรงพยาบาลเดียว ผลการศึกษาที่พบอาจไม่สามารถนำไปใช้อ้างอิงกับโรงพยาบาลขนาดเล็ก ที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อยๆ ได้ ดังนั้น การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยความสำเร็จ และปัจจัยความไม่สำเร็จของการดำเนินงานตามนโยบาย จึงเป็นสิ่งสำคัญที่ควรมีการวิเคราะห์ในระดับประเทศต่อไป เพื่อใช้ในการปรับปรุงตัวชี้วัดตลอดจนการกำหนดแนวทางปฏิบัติที่ครอบคลุมมากยิ่งขึ้นในอนาคต

การศึกษานี้ สามารถสรุปได้ว่า การดำเนินงานตามนโยบายการใช้ยาปฏิชีวนะในหญิงคลอดปกติครบกำหนดทางช่องคลอดในโรงพยาบาลมหาสารคามทำให้มีการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลมากขึ้น ส่งผลให้อัตราการใช้ยาและมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะของโรงพยาบาลลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่ทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตรายจากการติดเชื้อเพิ่มขึ้น

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ โรงพยาบาลมหาสารคามที่อนุเคราะห์ข้อมูลเพื่อการวิจัยในครั้งนี้

## References

- Jongtrakul P. Antibiotic prophylaxis in vaginal delivery. Reasonable drug use in primary care. 10<sup>th</sup> ed. Bangkok: Wanida Publishers; 2017. p.187-9. (in Thai)
- Yokoe DS, Christiansen CL, Johnson R, Sands KE, Livingston J, Shtatland ES, et al. Epidemiology of and surveillance for postpartum infections. *Emerg Infect Dis* 2001;7(5): 837-41.
- Bonet M, Ota E, Chibueze CE, Oladapo OT. Antibiotic prophylaxis for episiotomy repair following vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD012136. doi: 10.1002/14651858.CD012136.pub2.
- Bonet M, Ota E, Chibueze CE, Oladapo OT. Routine antibiotic prophylaxis after normal vaginal birth for reducing maternal infectious morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD012137. doi: 10.1002/14651858.CD012137.pub2.
- Rational Drug Use Sub-Committee. Rational drug use hospital manual. 2<sup>nd</sup> ed. Bangkok: The Agricultural Co-operative Federation of Thailand; 2016. (in Thai)
- Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(1):16-23.
- Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119(1):54-8.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347:240-7.
- Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000;105:21-6.
- Lagarde M. How to do (or not to do) assessing the impact of a policy change with routine longitudinal data. *Health Policy Plan* 2012;27:76-83.
- Lagarde M, Palmer N. The impact of user fees on health service utilization in low-and middle-income countries: how strong is the evidence? *Bull World Health Organ* 2008;86:839-48.
- Ranji SR, Steinman MA, Shojania KG, Gonzales R. Interventions to reduce unnecessary antibiotic prescribing: a systematic review and quantitative analysis. *Med Care* 2008 Aug;46(8):847-62.
- Zhen L, Jin C, Xu HN. The impact of prescriptions audit and feedback for antibiotic use in rural clinics: interrupted time series with segmented regression analysis. *BMC Health Serv Res* 2018;18(1):777. doi: 10.1186/s12913-018-3602-z.
- Chaiyasong S, Chaiyasong C. Impacts of esomeprazole injection control policy on utilization and expenditure in Mahasarakham Hospital. *Isan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2014;10(2):161-72. (in Thai).
- Oekaroek S, Chaiyasong S. Impacts of drug use control measures on utilization and expenditure of non-national essential statins in a provincial hospital. *Isan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2017;13(Supplement):658-68. (in Thai).