

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

ความชุกและผลจากการได้รับยาไม่เหมาะสมในผู้ป่วยสูงอายุ
ที่มีภาวะรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย

Prevalence and outcomes of potentially inappropriate medications
in elderly patients with mild cognitive impairment

อรรณพ บุญยอด, พ.บ.*

Annop Bunyod, M.D.*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลจักราช อำเภोजักราช จังหวัดนครราชสีมา ประเทศไทย 30230

*Department of Medicine, Chakkarat Hospital, Chakkarat District, Nakhon Ratchasima Province, Thailand, 30230

Corresponding author. E-mail address: mickeylondon2589@gmail.com

Received: 12 Jan 2022. Revised: 18 Jan 2022. Accepted: 21 Mar 2022

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล : ปัจจุบันโครงสร้างประชากรผู้สูงอายุทั่วโลกมีแนวโน้มสูงขึ้น ผู้สูงอายุมักมีปัญหาโรคเรื้อรังและการได้รับยาหลายชนิดที่อาจจะไม่เหมาะสม ผู้ป่วยสูงอายุหลายรายมีภาวะรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย และยังได้รับยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic โดยในระยะยาวอาจส่งผลกระทบต่อสุขภาพได้

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาวิเคราะห์แบบตัดขวาง (cross-sectional analytic study) ทำการคัดกรองผู้สูงอายุที่มีภาวะรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย ณ แผนกผู้ป่วยนอก จำนวน 170 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาไม่เหมาะสม 56 คน กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา 114 คน จากนั้นให้ผู้ป่วยทำแบบทดสอบต่างๆ นำข้อมูลที่ได้มาแปลผล โดยโปรแกรมสำเร็จรูป ใช้สถิติร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) มัชฌิมฐาน (median) Fisher's exact test, independent t-test, Mann-Whitney u test, bivariate analysis, multivariate logistic regression

ผลการศึกษา : จากผลการศึกษาพบว่า ความชุกของผู้ที่ได้รับยาไม่เหมาะสมร้อยละ 32.9 (95% CI 25.8-40.1) กลุ่มที่ได้รับยาไม่เหมาะสมมีคะแนนเฉลี่ย MoCA ต่ำกว่า 20 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$) เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วย multivariate logistic regression พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่คะแนน MoCA น้อยกว่า 20 มีโอกาสที่จะได้รับยาไม่เหมาะสมสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา 2.02 เท่า (adjusted odds ratio (aOR) = 2.02 (95% CI 0.95-4.30))

สรุปผลการศึกษา : ผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะรู้คิดบกพร่องเล็กน้อยและได้รับยาไม่เหมาะสมมีคะแนนการทำแบบทดสอบ MoCA ต่ำกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทำให้มีโอกาสที่ผู้ป่วยจะดำเนินเข้าสู่ภาวะสมองเสื่อม ซึ่งส่งผลกระทบต่อทั้งตัวผู้ป่วยเองและผู้ดูแล

คำสำคัญ : ผู้สูงอายุ ภาวะรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย การได้รับยาไม่เหมาะสม

ABSTRACT

- Background** : The world is experiencing growth in the number and proportion of older persons in the population. With multimorbidity increasing among older people, use of potentially inappropriate medications (PIMs), especially anticholinergic drug, in elderly patients with mild cognitive impairment can become an adverse effect in long term.
- Methods** : Cross-sectional analytic study, 170 elderly outpatients with mild cognitive impairment, screening by MoCA and TMSE, comprise 56 patients with PIMs and 114 patients without PIMs. Cognitive, neuropsychological and physical function test were performed. Using percentage, mean, median, Fisher's exact test, independent t-test, Mann-Whitney u test, bivariate analysis, multivariate logistic regression to analyze.
- Results** : Prevalence of PIMs in elderly patients with mild cognitive impairment was 32.9 % (95% CI 25.8-40.1). Number of patients in PIMs group after applying the MoCA tool less than 20 was statistical significance compared with non-PIMs group ($p = 0.008$). In multivariate model shown the risk of patients in PIMs group had increased adjusted odd ratio (AOR) 2.02-fold compared with non-PIMs group (aOR= 2.02 (95% CI 0.95-4.30)), although results did not achieve statistical significance.
- Conclusion** : Elderly patients with mild cognitive impairment, the use of PIMs associated MoCA less than non-PIMs group statistical significance. Long term use of PIMs lead to an adverse event, early intervention still possible before their cognitive performance declined and progresses to dementia and overall compromised health condition.
- Keywords** : Elderly, mild cognitive impairment, potentially inappropriate medications.

หลักการและเหตุผล

จากข้อมูลขององค์การสหประชาชาติในปี พ.ศ.2560⁽¹⁾ พบว่า โครงสร้างของประชากรโลกมีผู้สูงอายุ ตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป จำนวน 962 ล้านคน หรือมากกว่า ร้อยละ 10 ของประชากรทั้งหมดทั่วโลก และจะเพิ่มขึ้น เป็น 2 เท่าในปี พ.ศ.2593 ในประเทศไทย ข้อมูล ณ วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2563⁽²⁾ มีจำนวนผู้สูงอายุทั้งสิ้น 11,672,130 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 17 ในจังหวัด นครราชสีมา มีจำนวนผู้สูงอายุ 473,457 คน หรือคิดเป็น ร้อยละ 17 สำหรับอำเภอจักราชสถานการณ์ผู้สูงอายุ ก็มีแนวโน้มสูงขึ้นเช่นเดียวกัน โดยสัดส่วนผู้สูงอายุตั้งแต่ ปี พ.ศ.2561 ถึง พ.ศ.2563 คิดเป็นร้อยละ 15.1 16.1 และ 13.9 ตามลำดับ

ผู้สูงอายุส่วนใหญ่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงของ ร่างกายที่เสื่อมตามวัย และประสบปัญหาสุขภาพ โดยเฉพาะการเจ็บป่วยด้วยโรคเรื้อรัง⁽³⁾ มีผู้สูงอายุจำนวนหนึ่ง ได้รับยาบางชนิดที่ไม่เหมาะสม (Potentially Inappropriate Medications : PIMs) อาจส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อน ตามมาได้

จากการศึกษาของ Caterina Trevisan et al. 2019⁽⁴⁾ ในประเทศอิตาลีพบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะรู้คิด บกพร่องเล็กน้อยและได้รับยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic เมื่อติดตามไป 1 ปี พบว่าร้อยละ 14 เข้าสู่ภาวะโรค สมองเสื่อม เนื่องจากในผู้ป่วยสูงอายุมีการเปลี่ยนแปลง ทั้งด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์⁽⁵⁾ ทำให้มี

โอกาสที่ระดับยาสูงขึ้นในเลือดมากกว่าคนที่ยังอายุน้อย ส่งผลต่อการทำงานของระบบประสาท ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ตามมาได้เช่นการล้ม การเสื่อมถอยของระบบประสาท (cognitive decline) นำไปสู่ภาวะสมองเสื่อมเร็วขึ้น ทำให้เกิดความยากลำบากในการดำเนินชีวิตทั้งตัวผู้ป่วยเองและผู้ดูแล

การค้นหาคความชุกของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเหล่านี้ได้เร็ว จะช่วยป้องกันหรือชะลอการเสื่อมถอยของระบบประสาท เพิ่มความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวัน ลดอัตราการนอนโรงพยาบาล ลดภาวะหกล้ม ชะลอจำนวนผู้ป่วยที่จะดำเนินเข้าสู่ภาวะสมองเสื่อม และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้สูงอายุได้

วัตถุประสงค์

เพื่อหาความชุกและผลจากการได้รับยาไม่เหมาะสมโดยเฉพายาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย โรงพยาบาลจักราช จังหวัดนครราชสีมา

วิธีการศึกษา

การศึกษาเป็นการศึกษาวิเคราะห์แบบตัดขวาง (cross-sectional analytic study) ทำการศึกษาผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปและมีภาวะรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment : MCI) ที่เข้ารับบริการ ณ แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจักราช ระหว่างเดือนกันยายนถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2564 จำนวน 170 คน โดยได้รับการยินยอมจากผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคน และงานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาด้านจริยธรรมจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา เลขที่ 129/2021

การคำนวณกลุ่มประชากรตัวอย่าง

อ้างอิงการศึกษาของ Klejda Harasani, et al. 2019⁽⁶⁾ ได้ทำการศึกษาแบบตัดขวางในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป และมีภาวะ MCI ในประเทศแอลเบเนีย เพื่อหาความชุกของการได้รับยาไม่เหมาะสม

และปัจจัยที่มีผลต่อผู้ป่วยที่มีภาวะ MCI มีผู้เข้าร่วมศึกษา 174 คน พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่เหมาะสมร้อยละ 40.2 และมีผู้ป่วยที่มีค่า Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ต่ำกว่า 23 คิดเป็นร้อยละ 85 ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาไม่เหมาะสมมีผู้ป่วยที่มีค่า MoCA ต่ำกว่า 23 คิดเป็นร้อยละ 65 โดยกำหนด $\alpha = 0.05$, $b = 0.2$ ดังนั้นต้องมีกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้อย่างน้อยเท่ากับ 168 คน

เกณฑ์การวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีภาวะรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment)

อ้างอิงตามเกณฑ์วินิจฉัย mild neurocognitive disorder ของ DSM-V ปี 2013⁽⁷⁾ คือมีการลดลงของ cognitive domains ในด้านต่างๆ เพียงด้านเดียวหรือหลายด้าน (complex attention, executive function, learning and memory, language, perceptual-motor, or social cognition) เพียงเล็กน้อย ไม่ส่งผลรบกวนการใช้ชีวิตประจำวัน มีการลดลงของ cognitive performances เพียงเล็กน้อยจากการทำแบบทดสอบทางจิตประสาท และไม่ได้เกิดจากภาวะสับสน (delirium) ภาวะซึมเศร้าอย่างรุนแรง (major depressive disorder) หรือจิตเภท (schizophrenia)

เพื่อให้ง่ายต่อการคัดกรองเพื่อนำมาปรับใช้และเหมาะสมกับผู้ป่วยชาวไทย จากการศึกษาของ อดิพันธ์ ธาณิรัตน์ และคณะ 2560⁽⁸⁾ พบว่า จากผลการทำแบบทดสอบ Thai Mental State Examination (TMSE) และ MoCA ในกลุ่มตัวอย่างที่คะแนน TMSE ≥ 24 และคะแนน MoCA ≤ 24 มีแนวโน้มที่จะได้รับการวินิจฉัยเป็น Minor Neurocognitive Disorder

การศึกษานี้จึงใช้คะแนน TMSE ≥ 24 และ MoCA ≤ 24 เป็นการคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าได้กับภาวะ MCI

เกณฑ์คัดเข้า

1. ผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป
2. มีประวัติเรื่องการลิ้มในด้านต่างๆ แต่ยังสามารถใช้ชีวิตประจำวันได้ตามปกติ
3. ทำแบบทดสอบ MoCA มีคะแนน ≤ 24
4. ทำแบบทดสอบจิตประสาทแบบย่อฉบับภาษาไทย TMSE มีคะแนน ≥ 24
5. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

เกณฑ์คัดออก

1. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นจิตเภท โรคสมองเสื่อม มีอาการสับสน (delirium) หรือเป็นโรคซึมเศร้าอย่างรุนแรง
2. ผู้ป่วยที่มีคะแนน TMSE ≤ 23
3. ผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัวตนเองมีอาการหลงลืม
4. ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางสายตา เช่น cataract, glaucoma, retinal disease อื่นๆ
5. ผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการสื่อสาร

เครื่องมือที่ใช้ในการทำวิจัย

1. แบบสอบถามข้อมูลทั่วไป คุณลักษณะทางประชากร จำนวน 6 ข้อ ได้แก่ อายุ เพศ ระดับการศึกษา สูงสุด น้ำหนัก ส่วนสูง และดัชนีมวลกาย
2. แบบประเมิน Thai Mini-Mental State Examination (TMSE)⁽⁹⁾ ซึ่งเหมาะสมกับคนไทย ใช้เวลาน้อย สามารถใช้เป็นเครื่องมือในการคัดกรองผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมได้อย่างรวดเร็ว โดยเกณฑ์การคัดกรองผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมคือ คะแนน ≤ 23
3. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ข้อดีคือสามารถตรวจ cognitive domains ด้านต่างๆ ได้ครอบคลุม ได้แก่ short-term memory, visuospatial skills, executive function, attention, concentration and working memory, language มีคะแนนรวมทั้งหมด 30 คะแนน มีการศึกษาเปรียบเทียบกับ MoCA กับ แบบทดสอบ clinical dementia rating (CDR) พบว่า internal consistency ดีจากผลการศึกษา

แนะนำการคิดคะแนนที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะ MCI น้อยกว่าเท่ากับ 24 โดยมีความไว (sensitivity) ร้อยละ 80 และมีความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 80⁽¹⁰⁾ มีค่าสัมประสิทธิ์ Cronbach's Alpha เท่ากับ 0.80⁽¹¹⁾ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการศึกษาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 ปี จะได้คะแนนเพิ่มขึ้น 1 คะแนน

4. แบบคัดกรองภาวะซึมเศร้า PHQ-9 ฉบับภาษาไทย⁽¹²⁾ ใช้เพื่อคัดกรองผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าในระดับรุนแรง ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะ MCI ได้ โดยคะแนนรวม ≥ 19 คะแนน แสดงว่ามีอาการของโรคซึมเศร้าระดับรุนแรง

5. การประเมินคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพ โดยใช้แบบสอบถาม EQ-5D-5L⁽¹³⁾ ประกอบด้วย 2 ส่วน ส่วนแรกประกอบด้วยมิติทางสุขภาพ 5 ด้าน ได้แก่ การเคลื่อนไหว การดูแลตนเอง กิจกรรมที่ทำเป็นประจำ อาการเจ็บปวด/อาการไม่สบายตัว และความวิตกกังวล/ความซึมเศร้า การแปลผลคือนำคะแนนแต่ละมิติสุขภาพมาแปลงเป็นค่าอรรถประโยชน์ โดยมีค่าตั้งแต่ -1 ถึง 1 โดย 1 หมายถึงสุขภาพแข็งแรงสมบูรณ์ที่สุด 0 หมายถึงสุขภาพที่แย่ที่สุดหรือเสียชีวิต ส่วนค่าอรรถประโยชน์ที่ติดลบ หมายถึงสภาวะที่แย่กว่าตาย (worse than dead) สำหรับส่วนที่สองเป็นแบบประเมินสภาวะสุขภาพทางตรง หรือ Visual Analog Scale (VAS) มีลักษณะเป็นสเกล ตั้งแต่ 0 ถึง 100 โดย 0 หมายถึงสุขภาพที่แย่ที่สุด 100 หมายถึงสุขภาพที่ดีที่สุด

6. ประวัติการล้ม โดยใช้แนวทางการซักประวัติตาม Anne Felicia Ambrose, et al. 2013⁽¹⁴⁾ ส่วนใหญ่การล้มมากกว่าร้อยละ 70 เป็นการล้มชนิดที่ไม่ได้รับบาดเจ็บ และการล้มนั้นต้องไม่เกิดจากภาวะวูบ (syncope) หรือโรคหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) ซึ่งปัจจัยด้านรู้คิด (cognition) เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยล้มได้

7. แบบประเมิน Barthel Index ฉบับภาษาไทย⁽¹⁵⁾ เป็นการประเมินผลความสามารถพื้นฐานในชีวิตประจำวัน ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายทั้งในต่างประเทศรวมถึงประเทศไทย เพราะมีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงและความน่าเชื่อถือสูง ใช้ง่าย ให้ผลประเมินแม่นยำและเชื่อถือได้มากระหว่างผู้ประเมิน

8. ยาที่ไม่เหมาะสมในผู้สูงอายุที่มีภาวะ MCI อ้างอิงตามแนวทางของ The American Geriatrics Society.⁽¹⁶⁾ ในการศึกษาของ Caterina Trevisan, et al. 2019⁽⁴⁾ ประเทศอิตาลี ผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะ MCI และได้รับยา ≥ 3 ชนิดขึ้นไป (mild polypharmacy) ร่วมกับได้รับยาไม่เหมาะสมซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic เป็นประจำทุกวัน เมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นเวลา 1 ปี พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 14 เข้าสู่ภาวะโรคสมองเสื่อม ดังนั้นในการศึกษาวิจัยของเรา เกณฑ์ของการได้รับยาไม่เหมาะสม (PIMs) คือผู้ป่วยต้องมีการใช้ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic เป็นประจำทุกวันอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 1 ปีขึ้นไป นับตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยาชนิดนั้น จนถึงวันที่ได้รับการประเมิน โดยการทำแบบทดสอบสำหรับผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่เหมาะสมตามแนวทางของ The American Geriatrics Society.⁽¹⁶⁾ อื่นๆ ที่ไม่ได้มีฤทธิ์ anticholinergic นั้น ไม่ได้ถูกนำมาประเมินในการศึกษาครั้งนี้

วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้ป่วยซึ่งเป็นอาสาสมัครของการศึกษาทุกคน จะได้รับทราบรายละเอียดตามเอกสารชี้แจงรายละเอียดของโครงการวิจัย หากอาสาสมัครยินดีและสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย อาสาสมัครจะต้องลงนามแสดงความยินยอมทุกคน จะไม่มีกระบวนการใดๆ เกิดขึ้นก่อนที่อาสาสมัครจะลงนามแสดงความยินยอม ข้อมูลที่ได้รวบรวมทั้งหมดจะถูกบันทึกในแบบบันทึกการเก็บข้อมูลเป็นแฟ้มเอกสาร และเป็นไฟล์ข้อมูลในคอมพิวเตอร์ และจะได้รับการป้องกันการเข้าถึงตามมาตรฐานการดำเนินงานวิจัยในมนุษย์

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยโปรแกรม STATA ข้อมูลต่อเนื่องใช้ค่าเฉลี่ย (mean $\pm$ SD) ค่ามัธยฐาน (median, IQR) ตามลักษณะการกระจายตัวของข้อมูล ข้อมูลแจกแจงความถี่ ร้อยละ วิเคราะห์ความชุกการได้รับยาไม่เหมาะสมด้วยค่าสัดส่วนและค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confident interval ; 95% CI) วิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยาไม่เหมาะสมในขั้นตอน

bivariate analysis จะใช้สถิติ Fisher's exact test, independent t-test หรือ Mann-Whitney u test และนำตัวแปรที่สนใจ ได้แก่ MoCA เพศ การได้รับยาหลายชนิดหรือมีค่า p-value < 0.2 เข้าสู่ขั้นตอน multivariable analysis วิเคราะห์ด้วยวิธี multivariate logistic regression ตัวแปรที่มี p-value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จากการศึกษาในกลุ่มประชากรตัวอย่าง 170 คน พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่เหมาะสมจำนวน 56 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 32.9 (95% CI 25.8-40.1) เป็นเพศหญิงส่วนใหญ่ร้อยละ 55.9 กลุ่มอายุที่ทำการศึกษายู่ในช่วงตั้งแต่ 60 ถึง 65 ปีมากที่สุดร้อยละ 43.5 ผู้ป่วยร้อยละ 88.8 มีการศึกษาน้อยกว่าหรือเท่ากับชั้นประถมศึกษาปีที่ 4 มีค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย $23.9(\pm 4.22)$ กิโลกรัมต่อตารางเมตร

เมื่อจำแนกตามการได้ หรือไม่ได้รับยาไม่เหมาะสม พบว่าทั้ง 2 กลุ่ม มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของลักษณะทั่วไปคือ เพศ ดัชนีมวลกาย และการได้รับยาหลายชนิด โดยกลุ่มที่ได้รับยาไม่เหมาะสม มีสัดส่วนของเพศหญิงสูงกว่า ($p = 0.005$) ดัชนีมวลกายสูงกว่า ($p = 0.004$) และการได้รับยาหลายชนิด (polypharmacy) สูงกว่า ($p < 0.001$) ในปัจจัยด้านกลุ่มอายุของผู้ป่วย ($p = 0.778$) ระดับการศึกษาสูงสุด ($p = 0.797$) ของทั้ง 2 กลุ่มนั้น ไม่พบว่ามีแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาทั้งกลุ่มที่ได้รับยาไม่เหมาะสมกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

Characteristic	Total Population = 170(%)	PIMs=56(%)	Non-PIMs =114(%)	p-value
Gender				0.005
Female	95(55.9%)	40(71.4%)	55(48.3%)	
Male	75(44.1%)	16(28.6%)	59(51.8%)	
Age (years)				0.778
60 - 65	74(43.5%)	24(42.9%)	50(43.9%)	
66 - 70	40(23.5%)	15(26.8%)	25(21.9%)	
> 70	56(32.9%)	17(30.4%)	39(34.2%)	
Year of education				0.797
≤ 4 years	151(88.8%)	49(87.5%)	102(89.5%)	
> 4 years	19(11.2%)	7(12.5%)	12(10.5%)	
Living alone	7(4.1%)	3(5.4%)	4(3.5%)	0.685
Polypharmacy (≥ 5 ชนิด)	78(45.9%)	41(73.2%)	37(32.5%)	< 0.001
History of fall	16(9.4%)	8(14.3%)	8(7.0%)	0.163
BMI, mean±SD	23.9±4.22	25.2±4.35	23.3±4.01	0.004

ผลวิเคราะห์ข้อมูลจากการทำแบบทดสอบ (p = 0.004) คะแนนเฉลี่ยของ VAS ต่ำกว่า (p = 0.006) โดยเครื่องมือต่างๆ พบว่าทั้ง 2 กลุ่ม มีความแตกต่างกัน และค่ามัธยฐานของ PHQ-9 สูงกว่า (p = 0.007) เมื่ออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของคะแนน MoCA คะแนน เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา สำหรับคะแนน TMSE และ EQ-5D-5L คะแนน VAS และคะแนน PHQ-9 โดยกลุ่ม คะแนน Barthel index นั้น ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2) ที่ได้รับยาไม่เหมาะสมมีส่วนของคะแนน MoCA < 20 สูงกว่า (p = 0.008) คะแนนเฉลี่ยของ EQ-5D-5L ต่ำกว่า

ตารางที่ 2 แสดงผลการทำแบบทดสอบต่างๆของกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาทั้งกลุ่มที่ได้รับยาไม่เหมาะสมกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

Variables	Total Population = 170(SD)	PIMs=56(SD)	Non-PIMs =114(SD)	p-value
MOCA, mean	19.1(3.5)	18.0(3.6)	19.6(3.4)	
MOCA(%)				0.008
20-24	77(44.5.3%)	17(30.4%)	60(52.6%)	
< 20	93(54.7%)	39(69.6%)	54(47.4%)	
TMSE, mean	25.5(1.24)	25.32(1.27)	25.59(1.22)	0.190
EQ-5D-5L, mean	0.849(0.164)	0.790(0.208)	0.878(0.128)	0.004
VAS, mean	73.2(21.24)	66.0(25.43)	76.7(17.95)	0.006
Barthel index, mean	98.7(4.74)	98.5(6.39)	98.9(3.71)	0.683
PHQ-9, median (IQR)	3(1, 5)	4(2, 7)	3(1, 4)	0.007#

#Mann-whitney test

เมื่อนำข้อมูลการทำแบบทดสอบ MoCA และด้านความคิดเชิงนามธรรม (p = 0.040) โดยกลุ่มที่ มาวิเคราะห์ domains ด้านต่างๆ พบว่าทั้ง 2 กลุ่ม ได้รับยาไม่เหมาะสมมีคะแนนเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านของ รับยา สำหรับการประเมินของ domains อื่นๆ ของทั้ง ความตั้งใจ เมื่อทำแบบทดสอบการทวนตัวเลข (p=0.032) 2 กลุ่มนั้นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้านภาษาเมื่อทำแบบทดสอบพูดตามคำบอก (p=0.001) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 แสดงผลการทำแบบทดสอบ MoCA โดยจำแนกตามแต่ละ domains ของกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษ ทั้งกลุ่มที่ได้รับยาไม่เหมาะสมกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

Domain ของ MoCA (คะแนนเต็ม)	PIMs (SD)	Non-PIMs (SD)	p-value
การมองเห็นและมิติสัมพันธ์/การบริหารจัดการ			
Trail making test (1)	0.1(0.3)	0.2(0.4)	0.331
วาดลูกบาศก์ (1)	0.1(0.3)	0.1(0.3)	0.309
วาดรูปนาฬิกา (3)	1.8(1.1)	1.9(0.9)	0.132
การเรียกชื่อ (3)	2.7(0.6)	2.8(0.5)	0.253
ความตั้งใจ			
ทวนตัวเลข (2)	1.8(0.5)	1.9(0.3)	0.032
เคาะโต๊ะเมื่อได้ยินเลข 1 (1)	0.6(0.5)	0.6(0.5)	0.981
100 เลข 7 ไปเรื่อยๆ (3)	1.7(0.9)	1.8(0.9)	0.590
ภาษา			
พูดตามคำบอก (2)	0.4(0.7)	0.8(0.8)	0.001
Letter fluency (1)	0.2(0.4)	0.2(0.4)	0.372
การคิดเชิงนามธรรม (2)	0.5(0.7)	0.7(0.8)	0.040
Delayed recall (5)	1.6(1.7)	1.8(1.5)	0.585
Orientation (6)	5.7(0.7)	5.8(0.5)	0.138

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่ความสัมพันธ์กับการได้รับยาไม่เหมาะสมพบว่า เพศ การได้รับยาหลายชนิด คะแนน MoCA และการทำแบบประเมิน EQ-5D-5L สามารถร่วมอธิบายการได้รับยาไม่เหมาะสมร้อยละ 19.4 โดยพบว่าเพศหญิง มีโอกาสที่จะได้รับยาไม่เหมาะสมสูงกว่าเพศชาย (adjusted odds ratio (aOR) = 2.57 (95% CI 1.20 -5.53)) การได้รับยาหลายชนิดมีโอกาสที่จะได้รับยาไม่เหมาะสมสูงกว่า 5.2 เท่า เทียบกับกลุ่ม

ที่ไม่ได้รับยา (aOR = 5.17 (95% CI 2.44-10.98)) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีคะแนน MoCA 20-24 คะแนน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่คะแนน MoCA < 20 มีโอกาสที่จะได้รับยาไม่เหมาะสมสูงกว่า 2.0 เท่า (aOR = 2.02 (95%CI 0.95-4.30)) และทุกๆ คะแนนที่เพิ่มขึ้นของ EQ-5D-5L จะสัมพันธ์กับโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยาไม่เหมาะสมลดลง (aOR=0.13 (95%CI 0.01-1.44)) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ ที่ได้จากการวิเคราะห์โดยวิธี multivariate logistic regression

Variable	n	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
Sex			
Female	40	2.68	2.57(1.20-5.53)
Male	16	1	Ref.
Polypharmacy			
≥ 5 ชนิด	41	5.69	5.17(2.44 -10.98)
< 5 ชนิด	15	1	Ref.
MOCA			
20-24	17	1	Ref.
< 20	39	2.55	2.02(0.95-4.30)
EQ-5D-5L	170	0.032	0.13(0.01-1.44)

ตารางที่ 5 จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่เหมาะสม (PIMs group) ที่มีฤทธิ์ anticholinergic แต่ละชนิด (n = 56)*

Medication	Amount (%)	Medication	Amount(%)
Lorazepam	23(41.1%)	Cyproheptadine	3(5.4%)
Orphenadrine	18(32.1%)	Chlorpheniramines	1(1.8%)
Cetirizine	13(23.2%)	Clorazepate	1(1.8%)
Amitriptyline	11(19.6%)	Diazepam	1(1.8%)
Dimenhydrinate	6(10.7%)	Nortriptyline	1(1.8%)
Bethahistine	4(7.1%)	Hyoscine	1(1.8%)
Tramadol	3(5.4%)		

* ผู้ป่วยบางรายได้รับยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic มากกว่า 1 ชนิด

ตารางที่ 6 แสดงโรคประจำตัวของกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาทั้งกลุ่มที่ได้รับยาไม่เหมาะสมกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

โรคประจำตัว	PIMs (n)	Non-PIMs (n)
เบาหวาน	25	30
ความดันโลหิตสูง	42	71
ไขมันในเลือดสูง	40	57
Stroke/TIA	3	7
Atrial fibrillation	4	17
อื่นๆ	19	25
ไม่มีโรคประจำตัว	2	14

อภิปราย

จากการศึกษานี้พบว่าความชุกของผู้ป่วยที่มีภาวะ MCI และได้รับยาไม่เหมาะสมร้อยละ 32.9 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในต่างประเทศของ Viviana Bonfiglio, et al. 2019⁽¹⁷⁾ ที่ได้ทำการศึกษาความชุกของผู้ป่วยที่มีภาวะ MCI และมีภาวะสมองเสื่อมเล็กน้อย พบความชุกของกลุ่มที่ได้รับยาไม่เหมาะสมร้อยละ 33.8 แต่พบมากกว่าการศึกษาของ Andrea L. Weston, et.al 2009⁽¹⁸⁾ ที่ได้ทำการศึกษาความชุกในผู้ป่วยที่มีภาวะ MCI และได้รับยาไม่เหมาะสมเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาใน Alzheimer's Disease Research Centers of California (ACSSs) พบว่ามีผู้ป่วยที่มีภาวะ MCI และได้รับยาไม่เหมาะสมร้อยละ 20.8 ส่วนการศึกษานี้ที่เราใช้อ้างอิงในการคำนวณกลุ่มตัวอย่างของ Klejda Harasani, et al. 2019⁽⁶⁾ นั้น พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่เหมาะสมร้อยละ 40.2

เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไปของกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา พบว่าเพศหญิงมีโอกาสได้รับยาไม่เหมาะสมสูงกว่าเพศชาย การได้รับยาหลายชนิด (polypharmacy) มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Andrea L. Weston, et.al 2009⁽¹⁸⁾ ที่มีปัจจัยเรื่องเพศหญิง ($p < 0.01$) จำนวนยาที่ใช้ประจำวัน ($9.7(\pm 3.8)$, $p < 0.01$) และมีประวัติของโรคซึมเศร้า ($p < 0.01$) นั้นมีความสัมพันธ์ที่จะได้รับยาไม่เหมาะสมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Caterina Trevisan, et al. 2019⁽⁴⁾ ในประเทศอิตาลี ได้ทำการศึกษากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่เหมาะสมและได้รับยาหลายชนิดเล็กน้อย (mild polypharmacy) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลายชนิดเล็กน้อยแต่ไม่ได้รับยาไม่เหมาะสมนั้น พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่เหมาะสมมีโอกาส

เข้าสู่ภาวะสมองเสื่อมสูงกว่า 6 เท่า (odds ratio (OR) = 6.04, 95% CI 1.19-30.74) ซึ่งมีแนวโน้มสอดคล้องกับการศึกษาครั้งนี้ที่พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะ MCI มีสัดส่วนในการทำแบบประเมิน MoCA ต่ำกว่า 20 คะแนน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และคะแนนเฉลี่ย MoCA ของกลุ่มที่ได้รับยาไม่เหมาะสมคือ $18.0(\pm 3.6)$ ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาที่คะแนนเฉลี่ย $19.6(\pm 3.4)$ สอดคล้องกับการศึกษาของ Alexandra J. Weigand, et al. 2020⁽¹⁹⁾ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 230 คน ผู้ป่วย 117 คน ได้รับยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 51 ได้รับการวินิจฉัยเป็น MCI เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ 192 คน ซึ่งมีผู้ป่วยร้อยละ 42 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น MCI เนื่องจาก acetylcholine มีหน้าที่เป็นการสื่อสารประสาททั้งใน central และ peripheral nervous system การได้รับยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic จะรับการทำงานของการสื่อสารประสาทเหล่านี้ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีโอกาสเข้าสู่ภาวะสมองเสื่อมได้เพิ่มขึ้น

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ MCI ที่ได้รับยาไม่เหมาะสม คะแนนเฉลี่ย TMSE 25.3 (± 1.3) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาได้คะแนน 25.6(± 1.2) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.190$) ซึ่งยังไม่มีการศึกษาลักษณะเช่นนี้เปรียบเทียบในประเทศไทย มีเพียงการศึกษาที่ใกล้เคียงของเบญจมาศ สุขสถิตย์ และคณะ, 2017⁽¹¹⁾ ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ MCI เมื่อเปรียบเทียบกับการทำแบบทดสอบ The Mini-Mental State Exam (MMSE) ฉบับภาษาไทยและ MoCA พบว่ามีเพียงคะแนน MMSE เท่านั้น ที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะรู้คิดปกติและผู้ป่วยที่มีภาวะ MCI ($p < 0.001$)

ผลการศึกษาครั้งนี้ยังพบว่าคะแนน EQ-5D-5L คะแนน VAS ของกลุ่มที่ได้รับยาไม่เหมาะสมเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยานั้น มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Viviana Bonfiglio et al. 2019⁽¹⁷⁾ ที่พบว่าไม่มีเพียงค่า frailty phenotype ($p=0.035$) และค่า Charlson comorbidity index score ($p=0.009$) เท่านั้นที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยร่วมที่สนใจและอธิบายถึงความสัมพันธ์ที่ผู้ป่วยได้รับยาไม่เหมาะสมพบว่าทั้ง 4 ปัจจัย ได้แก่ เพศหญิง การได้รับยาหลายชนิด คะแนน MoCA ที่น้อยกว่า 20 มีโอกาสที่จะได้รับยาไม่เหมาะสมเพิ่มขึ้นและคะแนน EQ-5D-5L ที่สูงขึ้นมีโอกาสดังกล่าวจะได้รับยาไม่เหมาะสมลดลง มีเพียงการศึกษาของ Klejda Harasani, et al. 2019⁽⁶⁾ ที่ได้ทำการศึกษาของปัจจัยร่วมที่มีผลต่อการได้รับยาไม่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะ MCI พบว่าคะแนน MoCA ≤ 23 มีโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยาไม่เหมาะสมสูงขึ้น (aOR = 2.11 (95% CI 0.91-4.89)) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาครั้งนี้

จากการศึกษาของ วลี รัตนวัตรและคณะ 2018⁽¹⁰⁾ ได้หาความชุกของผู้ที่มีภาวะ MCI และศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อ cognitive function ของบุคลากรวัยก่อนเกษียณ ในโรงพยาบาลรามารัตนบุรี พบว่ามีผู้ป่วยที่มีภาวะ MCI ร้อยละ 30.8 โดยปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่มีผลต่อ cognitive function คือ เพศชาย ($p = 0.039$) การศึกษาระดับต่ำกว่ามัธยม ($p<0.001$) ลักษณะการทำงานทั่วไปที่ไม่เกี่ยวกับวิชาชีพเฉพาะ ($p<0.001$) และการสูบบุหรี่ ($p=0.039$) ในการศึกษาครั้งนี้ของเราไม่ได้ศึกษาในแง่ปัจจัยเรื่องการสูบบุหรี่ แต่เป็นเรื่องที่น่าสนใจในอนาคตในการทำการศึกษาเพิ่มเติม เนื่องจากถ้าสามารถลดปัจจัยเหล่านี้จะช่วยชะลอการเข้าสู่ภาวะ MCI หรือภาวะสมองเสื่อมได้ในอนาคตของผู้ป่วยได้

นอกจากผู้ป่วยที่มีภาวะ MCI และยังได้รับยาไม่เหมาะสมจะส่งผลต่อการดำเนินเข้าสู่ภาวะสมองเสื่อมแล้ว อาจส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาอีกด้วย ศิริลักษณ์ ผ่องจิตศิริ 2020⁽²⁰⁾ ได้ทำการศึกษาความชุกและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความไม่ร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคเรื้อรัง พบว่าการที่ได้รับยาหลายชนิด ($p=0.02$) และภาวะที่มีการบกพร่องด้านความจำโดยใช้คะแนน MMSE ($p = 0.01$) ส่งผลต่อความไม่ร่วมมือในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อจำกัดในการศึกษา

1. จากที่ผู้ทำการวิจัยได้ศึกษาค้นคว้าพบว่าการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกของประเทศไทยที่มีการศึกษาในลักษณะดังกล่าว จึงไม่มีกลุ่มตัวอย่างที่เป็นประชากรชาติเดียวกันนำมาเปรียบเทียบได้
2. ในกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาน้อยกว่าหรือเท่ากับชั้นประถมศึกษาปีที่ 4 อาจมีเรื่องของกระบวนการคิดหรือการวิเคราะห์ เข้ามามีส่วนรบกวนในการแปลผลเมื่อทำแบบทดสอบต่างๆ
3. เนื่องจากการเป็นการศึกษาแบบตัดขวาง ทำให้ไม่สามารถบอกทิศทางความสัมพันธ์แบบ causal relation ได้ และผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่เหมาะสมทุกคนจะได้รับการหยุดยาทันทีที่ตรวจพบ

สรุป

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะ MCI และได้รับยาไม่เหมาะสมคือยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic นานเกิน 1 ปี ร้อยละ 32.9 หรือคิดเป็น 1 ใน 3 ซึ่งเป็นตัวเลขที่สูง เนื่องจากการได้รับยาไม่เหมาะสมนี้ จะส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ตามมาได้ เช่น การล้ม การเสื่อมถอยของระบบประสาทนำไปสู่ภาวะสมองเสื่อมเร็วขึ้น ทำให้เกิดความยากลำบากในการดำเนินชีวิตทั้งตัวผู้ป่วยเองและผู้ดูแล การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงคะแนนการทำแบบประเมิน MoCA ในกลุ่มที่ได้รับยาไม่เหมาะสมมีค่าเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การค้นหาผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่เหมาะสมได้เร็ว จะช่วยลดการเสื่อมถอยของระบบประสาทลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่อาจตามมา ส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและผู้ดูแลดียิ่งขึ้น และสามารถนำการศึกษาไปปรับปรุงระบบบริการได้ในอนาคตต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. United Nations. Department of Economic and Social Affairs Population Division. World Population Ageing 2017 report. World Popul Ageing 2017 [Internet]. 2017. [Cited 2021 Sep 7]. Available from: URL: http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Report.pdf.
2. กรมกิจการผู้สูงอายุ. สถิติผู้สูงอายุของประเทศไทย 77 จังหวัด. [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 7 กันยายน 2564]. ค้นได้จาก: URL: https://www.dop.go.th/download/knowledge/th1610815306-335_0.pdf.
3. ศิรสา เรื่องฤทธิ์ชาญกุล. อรพิชญา ไกรฤทธิ์, กรองทอง พุฒิโกสิน, สิริรินทร์ ฉันทศิริกาญจน, ทวีวัฒน์ อัครโกลี, ศุภศิลป์ สระเยี่ยม. การใช้ยาร่วมกันหลายขนานของผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการรักษาแผนกตรวจโรคผู้ป่วยนอกอายุรกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี. วารสารพิษวิทยาไทย 2561;33(1):35-50.
4. Trevisan C, Limongi F, Siviero P, Noale M, Cignarella A, Manzato E, et al. Mild polypharmacy and MCI progression in older adults: the mediation effect of drug-drug interactions. Aging Clin Exp Res 2021;33(1): 49-56. doi: 10.1007/s40520-019-01420-2.
5. ศิรสา เรื่องฤทธิ์ชาญกุล. การใช้ยาร่วมกันหลายขนานในผู้สูงอายุ. วารสารการแพทย์โรงพยาบาลรามธิบดี 2561;41(1):95-104.
6. Harasani K, Xhafaj D, Begolli A, Olvera-Porcel MC. Prevalence of potentially inappropriate prescriptions in primary care and correlates with mild cognitive impairment. Pharm Pract (Granada) 2020;18(3):2017. doi: 10.18549/PharmPract.2020.3.2017.

7. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste D V., Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol* 2014;10(11): 634-42. doi: 10.1038/nrneurol.2014.181
8. อธิพันธ์ ชานีรัตน์, อุบุญรัตน์ จุริราช, บุญลือ เพ็ชรรักษ์, ปิยนุช กิมเสาว์, ขวัญชนก หงษ์ชูเกียรติ, บุญธรรม ตีตวง. การพัฒนาเครื่องมือแบบคัดกรองภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุไทย. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย* 2560;62(2):177-86.
9. อรวรรณ คูหา, จิตนภา วาณิชโรตม์, บุรีณี บุญมีพิพิธ, นันทศักดิ์ ธรรมานวัตร. โครงการการประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์การเปรียบเทียบความสัมพันธ์แบบทดสอบสภาพสมองเสื่อมเบื้องต้นฉบับภาษาไทย (MMSE-Thai) 2002 และแบบทดสอบสมรรถภาพสมองไทย (Thai Mini-Mental State Examination; TMSE) ในการคัดกรองผู้สูงอายุภาวะสมองเสื่อม. *นันทบุรี: สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ กรมการแพทย์กระทรวงสาธารณสุข*; 2551.
10. วลีรัตน์วัตร, ดาวชมพู นาคะวิโร, ภัทรพร วิสาจันทร์. ความชุกของภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อยในบุคลากรโรงพยาบาลช่วงวัยก่อนเกษียณ. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย* 2561; 63(1):55-64.
11. เบญจมาศ สุขสถิตย์, ผดุงธรรม เทียงบุรณธรรม. ภาวะพุทธิปัญญาบกพร่องเล็กน้อยในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด: ความชุก ลักษณะเฉพาะ และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง. *พยาบาลสาร* 2560;44(1):149-60.
12. สฤณีพงศ์ แซ่หลี่, ปิยะภัทร เดชพระธรรม. การศึกษาความตรงเชิงเกณฑ์ของแบบสอบถาม PHQ-9 และ PHQ-2 ฉบับภาษาไทย ในการคัดกรองโรคซึมเศร้าในผู้สูงอายุชาวไทย. *เวชศาสตร์ฟื้นฟูสาร* 2560;27(1):30-7.
13. จันทนา พัฒนเกสซ์. แบบสอบถามคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพ Eq-5D-5L. บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์. 2560. [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 7 กันยายน 2564]. ค้นได้จาก:URL: file:///C:/Users/libraly/Downloads/A6003_EQ5D.pdf.
14. Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM. Risk factors for falls among older adults: a review of the literature. *Maturitas* 2013;75(1):51-61. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.02.009.
15. ปิยภัทร เดชพระธรรม, รัตนา มีนะพันธ์, ประเสริฐ พรจันทร์, สมลักษณ์ เพ็ชรมานะกิจ, เสาวลักษณ์ จันทระเกษมจิต, อำไพ อยู่วัล. ความน่าเชื่อถือของแบบประเมินบาร์เรตต์ภาษาไทยในผู้ป่วยโรคอัมพาตหลอดเลือดสมอง. *เวชศาสตร์ฟื้นฟูสาร* 2549;16(1):1-9.
16. The American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67(4):674-94. doi: 10.1111/jgs.15767.
17. Bonfiglio V, Umegaki H, Kuzuya M. Potentially Inappropriate Medications and Polypharmacy: A Study of Older People with Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia. *J Alzheimers Dis* 2019;71(3): 889-97. doi: 10.3233/JAD-190284.
18. Weston AL, Weinstein AM, Barton C, Yaffe K. Potentially inappropriate medication use in older adults with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65(3):318-21. doi: 10.1093/gerona/ glp158.

19. Weigand AJ, Bondi MW, Thomas KR, Campbell NL, Galasko DR, Salmon DP, et al. Association of anticholinergic medications and AD biomarkers with incidence of MC among cognitively normal older adults. *Neurology* 2020;95(16):e2295-e2304. doi: 10.1212/WNL.00000000000010643.
20. ศิริลักษณ์ ผ่องจิตศิริ. ความชุกและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความไม่ร่วมมือในการใช้ยาในผู้สูงอายุโรคเรื้อรังที่มารับบริการที่หน่วยบริการปฐมภูมิอำเภอเมือง จังหวัดฉะเชิงเทรา. วารสารการแพทย์ชั้นคลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า. 2564;38(2): 97-104.