



TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

A Randomized Trial of a Pharmacist Practitioner Model to Improve Glycemic Control in Type 2 Diabetic Patients

การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มโดยใช้แบบจำลองเภสัชกรเวชปฏิบัติต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ดีขึ้น

ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 9

อังกูร ภาวสุทธิไพศิฐ, รัตนาภรณ์ อาวิพันธ์, กนกพร นิวัฒน์นันท์, วรณดี แท้โสติกุล, สุรเกียรติ อาชานานุภาพ, พัทธวีภา สุวรรณพรหม, อริสรา จันทศรีสุริยวงศ์, พินิจ อัคระแสงรัตน์, วิพล รัชตะพงศ์ธร

ต้นทุน และการคืนทุนของการรักษาโรคมะเร็งผู้ป่วยในที่ได้รับยาเคมีบำบัด

Cost and Cost Recovery of Cancer Care in In-patient on Chemotherapy 24

มาลินี ไทวนิชย์

Quality of Life in Postmenopausal Women with Osteoporosis : A Case Study in One Hospital

คุณภาพชีวิตในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน: กรณีศึกษาในโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง 36

อิสริย์ จรรยาศักดิ์, ฐณัฐฐา กิตติโสภี

Determination of Genistein and Daidzein in Soybeans under Various Extraction Methods by Developed High Performance Liquid Chromatography

การพัฒนายวิธีวิเคราะห์โดยใช้เครื่องโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูงของเจนิสเทอินและไดเซอินจากสารสกัดถั่วเหลือง ด้วยวิธีการสกัดที่แตกต่างกัน 48

ปารภภัทร ไศภารักษ์, รัตนา อินทรานุปกรณ์, มานี เหลืองธนะอนันต์

พิษวิทยา (Toxicology)

พิษวิทยาของผลิตภัณฑ์กำจัดแมลง: เคมีและพิษวิทยาของสารกลุ่มไพรีทริน

Insect Repellents Toxicology: Chemistry and Toxicology of Pyrethrins 59

ธนกร ศิริสมุทร

โรคและยาใหม่ (Diseases and New Drugs)

เมลาโทนิน วงจรรอบวัน กับโรคซึมเศร้า

Melatonin Circadian Rhythm and Major Depressive Disorder 64

สรยุทธ วาลิกนันทน์

Agomelatine 71

สรยุทธ วาลิกนันทน์

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

การคำนวณขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยเด็กอ้วน

Antibiotic Dosage Calculation in Obese Children 81

กฤติยา สรณเสาวภาคย์

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 1-000-HPT-000-0411-01 จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง



รางวัล ความเป็นเลิศด้านคุณภาพห้องปฏิบัติการ ระดับทอง ตามมาตรฐาน ISO/IEC 17025

GMP



ISO 9001 : 2008
QMS 03219/823



ISO 14001:2004



ISO 18001-2007



Accreditation Number 1012/45
ISO/IEC 17025

Ceftriaxone	Isosorbide dinitrate
Ceftazidime	Simvastatin
Cefotaxime	Enalapril
Sulcef	Acyclovir Tab
Meropenem	SWFI

Cavumox*	O-sid*	Zantidon*
Fazolin*	Dosanac*	Lidocaine HCl 1%*
Cefixitin*	Furetic-S*	Solvent for O-Sid*
Furoxime*	Inopin*	Fluozole*
Sulam*	Nausil*	Metrolax inj*
Vilerm*	Onsia*	Glyceol inj*

*Sterility test and Bacterial endotoxin test

siam
Bheasach

สยาม เกล็ส
เป็น ส่วนสำคัญของความสำเร็จ

**บริษัท สยามเภสัช จำกัด บริษัทในเครือ
บริษัท สยามฟาร์มาซูติคอล จำกัด**

กลุ่มบริษัท สยามฟาร์มาซูติคอล จำกัด ในปี พ.ศ. 2545 เป็นบริษัทยาแห่งแรกในประเทศไทยที่ได้รับการรับรอง ISO/IEC 17025 ซึ่งเป็นการรับรองความสามารถ ของห้องปฏิบัติการ ตามมาตรฐานสากล เนื่องจากความถูกต้องและความแม่นยำ ของการ วิเคราะห์ยา เป็นส่วนสำคัญยิ่งในการยืนยันคุณภาพที่ดี ที่มีผลต่อการรักษาโรค ตามนโยบาย คุณภาพที่เรายึดมั่นมา โดยตลอดเพราะ “คุณภาพยาคือความรับผิดชอบของเรา”



วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

วัตถุประสงค์

: เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิก

**บรรณาธิการที่ปรึกษา
(Editorial Consultants)**

: ญญ.คุณหญิงทิพาพร สิตปรีชา, ญญ.รศ.ธิดา นิงสานนท์
ญญ.ทัศนีย์ เขียวขจี, ญญ.อุไร หนูนุกักดี, ภก.ดร.อภิสิทธิ์ ฉัตรทนานนท์

**บรรณาธิการ
(Editor)**

: ญญ.ผศ.มณฑนา ภาณุมาภรณ์

**รองบรรณาธิการ
(Vice-editor)**

: ญญ.รศ.ดร.บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์

**กองบรรณาธิการ
(Editorial Board &
Peer Reviewers)**

: ญญ.รศ.ดร.เพชรรัตน์ พงษ์เจริญสุข, ญญ.รศ.ดร.สุวัฒนา จุฬารัตนพล
ภก.ผศ.ดร.ปรีชา มณฑาทิฏกุล, ญญ.อ.ดร.กฤตติกา ตัญญาแสนสุข
ภก.ผศ.ดร.ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ, ภก.ผศ.ดร.สุรกิจ นาทีสุวรรณ
ภก.รศ.ดร.เนติ สุขสมบูรณ์, ภก.อ.ดร.วิรัตน์ ทองรอด, ภก.อ.ดร.ศรัณย์ กอสนาน
ญญ.ผศ.ดร.อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ญญ.ผศ.ดร.มนรัตน์ ถาวรเจริญทรัพย์
ภก.อ.ธนรัตน์ สรรวลเสน่ห์, ภก.ผศ.ดร.แสวง วัชรชนกิจ

**ผู้จัดการวารสาร
(TJHP Manager)**

: ญญ.ปรานี ภิญญวัฒน์ยากร

**ฝ่ายสนับสนุนวารสาร
(TJHP Supporting Team)**

: ญญ.จันทรกานต์ เทียนเงิน, ญญ.อรรวรรณ เกตุเจริญ, ญญ.พัชรินทร์ สุวรรณภูมิ
ญญ.นวลจันทร์ เทพสุราษฎร์กุล

**ฝ่ายศิลป์
(Graphic & Design)**

: บริษัท ประชาชน จำกัด

**สำนักพิมพ์
(Publisher)**

: บริษัท ประชาชน จำกัด

**เจ้าของ
(Owner)**

: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

Website ของสมาคม

: <http://www.thaihp.org>

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ISSN 1513-4067) เป็นวารสารที่จัดพิมพ์โดยสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เลขที่ 3850/2 ถนนพระราม 4 เขตคลองเตย กรุงเทพมหานคร 10110 โทรศัพท์ 0-2249-9333 โทรสาร 0-2249-9331 e-mail:hp@thaihp.org พิมพ์ปีละ 3 ฉบับจัดส่งให้สมาชิกสมาคมฟรี นอกจาก reprint ซึ่งจะส่งได้ตามที่อยู่ของสมาคมฯ ชำรง

ลิขสิทธิ์ : บทความในวารสาร เป็นกรรมสิทธิ์ของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ห้ามนำบทความทั้งหมดหรือบางส่วนไปใช้ประโยชน์ เช่น พิมพ์ซ้ำ ถ่ายทอดหรือเก็บไว้เป็นข้อมูลในรูปแบบใดรูปแบบหนึ่ง ไม่ว่าโดยทางกายภาพทางอิเล็กทรอนิกส์ หรือถ่ายสำเนา เว้นเสียแต่ว่าจะได้รับอนุญาตจากสมาคมฯ เป็นลายลักษณ์อักษร

บรรณาธิการแถลง

หลังจากฉลองปีใหม่สากลอันยาวนาน สมาชิกคงได้สะสมความสุขไว้มากพอที่จะให้บริการผู้ป่วยอย่างมีคุณภาพต่อไป อย่างน้อยก็ให้ได้จนถึงวันปีใหม่ไทยในเดือนเมษายน แล้วจึงค่อยไปสะสมกันใหม่ วารสารฉบับนี้เป็นฉบับแรกจาก 3 ฉบับของปี 2554 ตั้งใจจะแจกจ่ายให้สมาชิกเพื่อร่วมฉลองปีใหม่ไทยและวันครอบครัวด้วยกัน ในฉบับจะมีบทนิพนธ์ต้นฉบับ 4 เรื่อง รวมทั้งเรื่องทางด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรมด้วย ซึ่งมีไม่บ่อยนัก จึงอยากจะเชิญชวนสมาชิกที่มีงานวิจัยทางด้านนี้ หรือด้าน extemporaneous compounding ส่งเรื่องมาตีพิมพ์ในวารสารเพื่อแบ่งปันความรู้กันบ้าง นอกจากนี้ ยังมีเรื่องการบริหารทางเภสัชกรรมที่น่าสนใจ เป็นเรื่องที่เกี่ยวข้องกับการคิดต้นทุนยามะเร็ง รวมทั้งเรื่องการบริหารทางเภสัชกรรมอีก 2 เรื่อง ซึ่งน่าติดตามอ่านหรือนำไปใช้อ้างอิงบทความการศึกษาต่อเนื่องในฉบับนี้เป็นบทความเกี่ยวกับการคำนวณขนาดยาผู้ป่วยเด็กอ้วน โดยมีตัวอย่างกรณีศึกษาแสดงแนวทางการคำนวณเพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจและนำไปประยุกต์ใช้ได้ ถ้ามีปัญหา ติดต่อผู้นิพนธ์โดยตรงได้เลยค่ะ บทความโรคและยาใหม่ เป็นเรื่องยาแก้มึนเศร้าตัวใหม่ ซึ่งเป็น melatonic agent นิพนธ์โดยอาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ อดีตหัวหน้าภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ รวมทั้งคอลัมน์พิษวิทยาจากหน่วยข้อมูลยา ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งเว้นช่วงไป 1 ฉบับ ฉบับนี้เป็นคำแนะนำเกี่ยวกับพิษของยาฆ่าแมลง ซึ่งยังมีต่ออีกในฉบับต่อไป สมาชิกที่ทำงานโรงพยาบาลอื่น ถ้ามีประสบการณ์เกี่ยวกับพิษวิทยา และอยากแบ่งปันโปรดเขียนมาร่วมตีพิมพ์กับเรา โดยส่งตรงไปที่สมาคม หรือติดต่อหน่วยข้อมูลยา ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราชก็ได้ค่ะ

ในวันที่ 24-26 เดือนพฤษภาคมนี้ สมาคมจะจัดงานประชุมใหญ่สามัญประจำปี 2554 และประชุมวิชาการ เรื่อง “เภสัชกรโรงพยาบาลในยุควิกฤตทางเศรษฐกิจ” รวมทั้งการเสนอผลงานทางด้านวิชาการ ขอเชิญชวนสมาชิกและผู้สนใจส่งบทความวิจัยเพื่อนำเสนอผลงานและลงทะเบียนเข้าร่วมประชุมนะคะ

ขอให้มีความสุขเนื่องในวันครอบครัวค่ะ และคงเจอกันในงานประชุมที่จะถึงนี้



(ภญ.ผศ.มณฑนา ภาณุมาภรณ์)

บรรณาธิการ

คำชี้แจงการส่งเรื่องพิมพ์

บทความที่ได้รับการพิจารณาให้ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล ประกอบด้วย บทนิพนธ์ต้นฉบับ (original research articles), บทความโรคและยาใหม่, บทความการวินิจฉัยทางเภสัชกรรม (pharmaceutical diagnosis), และบทความการศึกษาต่อเนื่อง (continuing pharmaceutical education;CPE) พิมพ์ด้วย Microsoft Word for Window ใช้ font Cordia New ขนาด 14 บนกระดาษ A4 หน้าเดียว

1. ชนิดของบทความ

- 1.1 **นิพนธ์ต้นฉบับ** : ประกอบด้วย บทนำ วัตถุประสงค์ วิธีวิจัย ผลการวิจัย/ทดลอง วิเคราะห์ผล/อภิปรายผล สรุปผล ข้อเสนอแนะ กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง รวมทั้งบทคัดย่อภาษาไทยและอังกฤษ พร้อมทั้งคำสำคัญและ key words ความยาวทั้งบทความประมาณ 12 หน้าพิมพ์กระดาษ A4
- 1.2 **บทความโรคและยาใหม่** : ประกอบด้วย บทความเรื่องโรค มีบทนำ เนื้อเรื่อง และบทสรุป ความยาวไม่เกิน 4 หน้าพิมพ์กระดาษ A4 และ บทความยาใหม่ ตามรูปแบบ monograph พร้อมเอกสารอ้างอิง ความยาวไม่เกิน 8 หน้าพิมพ์กระดาษ A4
- 1.3 **บทความการวินิจฉัยทางเภสัชกรรม** : เป็นกรณีศึกษาของผู้ป่วยหรือคำถามทางคลินิกที่น่าสนใจ และการวินิจฉัยทางเภสัชกรรมเพื่อวิเคราะห์ปัญหา พร้อมเอกสารอ้างอิง ความยาวไม่เกิน 4 หน้าพิมพ์กระดาษ A4
- 1.4 **บทความการศึกษาต่อเนื่อง** : ประกอบด้วยบทคัดย่อ วัตถุประสงค์ เนื้อเรื่อง บทสรุป และเอกสารอ้างอิง พร้อม แบบทดสอบ 5 ตัวเลือกจำนวน 10 - 15 ข้อเพื่อเก็บคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

2. **ชื่อบทความ** ไม่ว่าจะเป็นบทความชนิดใด ควรมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่ใส่ชื่อสถานที่ทำการวิจัย เช่น ชื่อโรงพยาบาล/จังหวัด ไว้ในชื่อเรื่องวิจัย

3. **ชื่อผู้พิมพ์** มีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งวุฒิการศึกษา และสถาบัน/ที่ทำงาน

4. **วิธีอ้างอิงในเนื้อเรื่อง** อ้างอิงด้วยตัวเลขยกขึ้น ตามลำดับเลขที่เอกสารอ้างอิง

5. เอกสารอ้างอิง (References)/บรรณานุกรม (Bibliography)

5.1 วารสาร เรียงตามลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้พิมพ์ (ถ้ามีมากกว่า 3 ชื่อ ใส่ 3 ชื่อแรก ก่อนเติม et al.) ชื่อบทความ ชื่อวารสาร (ใช้ชื่อย่อ) ปีที่พิมพ์ (year) ปีที่ (volume) และหน้า ดังตัวอย่าง

- ชื่อสกุล ชื่อตัว ชื่อกลาง(ย่อ)
1. Chancellor JV, Hill AM, Sabin CA, Simpson KN, et al. Modeling the cost effectiveness of lamivudine/Zidovudine combination therapy in HIV infection. Pharmacoeconomics 1997 ; 12 : 54-6

- ชื่อตัว ชื่อสกุล
2. ประทุม พฤษกรักรักษ์, ไพโรจน์. วารสารสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) 2536 ; 3 : 71.

5.2 หนังสือตำรา เรียงตามลำดับดังนี้

ผู้พิมพ์ ถ้าเป็นบรรณาธิการให้ใส่คำว่าบรรณาธิการไว้ในวงเล็บ ชื่อหนังสือ ครั้งที่พิมพ์ (edition) เมือง/จังหวัดที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปีที่พิมพ์ และหน้า ดังตัวอย่าง

- ชื่อสกุล ชื่อตัว(ย่อ)ของผู้พิมพ์ ชื่อเรื่อง ชื่อหนังสือ เมือง
1. Maldon M, Hurley RW. Physical examination, In:Bohs(ed) Clinical Clerkship Manual. Vancouver: Applied Therapeutics Inc, 1992: 4-24
- ↓
สำนักพิมพ์

2. สุวัฒนา จุฬาวัฒนทล, การติดตามวัดระดับยาในเลือด, ใน:บุษบา จินตาวิจักษณ์,เนติ สุขสมบูรณ์ (บรรณาธิการ).
เภสัชกรรมบำบัดในโรงพยาบาล, กรุงเทพมหานคร: ไทยมิตรการพิมพ์, 2539: 111-22

5.3 เว็บไซต์ เรียงตามลำดับดังนี้

หน่วยงาน (ชื่อผู้พิมพ์) ชื่อบทความ ชื่อเว็บไซต์ที่สืบค้น และวันที่เข้าไปสืบค้น ดังตัวอย่าง

1. Joint Commission on Accreditation of Health Organization. Revision to joint commission standards in support to patient safety and medical/health care error reduction. July 2001. Available at : www.JCAHO.org
Accessed August 17, 2001.

2. ปฏิกริยาต่อกันของยา micronazole oral gel และ warfarin. สืบค้นจาก : [http://www.fda.moph.go.th/fda-net/html/product/apr/about/Drug Bulletin 6-3 pdf](http://www.fda.moph.go.th/fda-net/html/product/apr/about/Drug%20Bulletin%206-3.pdf). วันที่เข้าไปสืบค้น 8 มิถุนายน 2547.

5.4 วิทยานิพนธ์ เรียงตามลำดับดังนี้

ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์ ชื่อวิทยานิพนธ์ ระดับปริญญา จังหวัด สถาบันการศึกษา ปีที่จัดพิมพ์ ดังตัวอย่าง

1. มังกร ประพันธ์วิวัฒน์. การพัฒนาระบบความปลอดภัยด้านยาโดยการจัดการองค์ความรู้: กรณีศึกษาโรงพยาบาลเอกชน
แห่งหนึ่ง. สาธารณสุขศาสตร์ ดุษฎีบัณฑิต. กรุงเทพมหานคร. บัณฑิตมหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล, 2547.

5.5 รายงาน เรียงตามลำดับดังนี้

ชื่อหน่วยงาน ชื่อรายงาน เดือน ปีที่รายงาน ดังตัวอย่าง

1. สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). รายงานกิจกรรมประจำปี 2546. พฤษภาคม 2547.

6. บทคัดย่อ

6.1 ภาษาไทย (ไม่ต้องมีข้อความนำ และไม่ต้องมีหัวข้อย่อ) เริ่มต้นด้วย วัตถุประสงค์ วิธีวิจัยและสถิติที่ใช้ ผลการวิจัย สรุป
และข้อเสนอแนะ รวมทั้งคำสำคัญได้บทคัดย่อ

6.2 ภาษาอังกฤษ เช่นเดียวกับบทคัดย่อภาษาไทย และแปลให้เนื้อเรื่องตรงกัน รวมทั้ง keywords

7. วิธีการส่งบทความ เลือกส่งได้ 2 ช่องทางคือ

7.1 ส่งทางไปรษณีย์ ส่งทางไปรษณีย์ ส่งบทความที่พิมพ์ตามแบบที่กำหนดพร้อมเลขหน้ากำกับ 1 ชุด และแผ่น CD บันทึก
ไฟล์บทความ รวมทั้งแบบฟอร์มส่งบทความที่มีรายละเอียดครบถ้วน วงเล็บมุมซองว่า "บทความวารสาร" ถึง ผู้จัดการ
วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) 3850/2 ชั้น 16 โรงพยาบาลเทพธารินทร์
ถนนพระราม 4 เขตคลองเตย กทม.10110

7.2 ส่งทาง e-mail ส่งไฟล์บทความ (Microsoft Word) พร้อมแบบฟอร์มส่งบทความมาที่ prancee@thaihp.org

แบบฟอร์มส่งบทความเพื่อพิจารณาลงวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว).....

ขอส่งบทความประเภท () นิพนธ์ต้นฉบับ () บทความการศึกษาต่อเนื่อง

ชื่อเรื่อง (ไทย)

(อังกฤษ)

คำสำคัญ (Key words).....

ผู้นิพนธ์ (ไทย)

(อังกฤษ)

สถานภาพสมาชิกของผู้นิพนธ์ชื่อแรก () เป็น () ไม่เป็น

ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้สะดวก.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

e-mail address

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า บทความนี้ () เป็นผลงานของข้าพเจ้าแต่เพียงผู้เดียว

() เป็นผลงานของข้าพเจ้าและผู้ร่วมงานตามชื่อที่ระบุในบทความจริง

โดยบทความนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์ในวารสารใดมาก่อน และจะไม่นำส่งไปเพื่อพิจารณาลงตีพิมพ์ในวารสาร
อื่นภายใน 60 วันนับจากวันที่ข้าพเจ้าได้ส่งบทความฉบับนี้ และได้จัดส่งต้นฉบับบทความที่มีรูปแบบการเขียน
ตามข้อกำหนดที่ชี้แจงไว้ในวารสารมาพร้อมกันนี้

ลงนาม

()

วัน/เดือน/ปี

บทความที่มีรูปแบบและคุณสมบัติครบถ้วนตามข้อกำหนด จะได้รับการตอบรับขั้นต้นภายใน 14 วัน





ใบสมัคร สมาชิก สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ข้าพเจ้า ภก./ภญ. (ยศ).....นามสกุล.....

เกิดวันที่.....เดือน.....ปี พ.ศ..... อายุ.....ปี

จบการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต พ.ศ.จากมหาวิทยาลัย.....

ประเทศ.....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์.....

ที่อยู่ปัจจุบันเลขที่.....ตรอก/ซอย..... ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต..... จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์..... โทรศัพท์มือถือ.....

ที่ทำงาน/สังกัด.....

เลขที่.....ตรอก/ซอย..... ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต..... จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์..... โทรศัพท์..... โทรสาร.....

E-mail address.....

ตำแหน่งปัจจุบัน.....งานวิชาชีพที่สนใจ/ถนัด.....

ต้องการให้ส่งเอกสารที่ ☐ บ้าน ☐ ที่ทำงาน

ขอสมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ตั้งแต่วันที่

(สมาชิกตลอดชีพเสียค่าบำรุงครั้งเดียว 1,000.- บาท หนึ่งพันบาทถ้วน)

พร้อมกันนี้ได้ชำระค่าบำรุงสมาชิกเป็น ☐ เงินสด

☐ ธนาณัติ สั่งจ่าย ปณ.สันติสุข 10113 ในนาม “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”

☐ โอนเงิน เข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารกสิกรไทย สาขาสุขุมวิท 57 เลขที่ 046-2-73779-3 ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”

☐ ต้องการรับวารสารฉบับพิมพ์เล่ม ☐ ไม่ต้องการรับวารสารฉบับพิมพ์เล่ม

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า จะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมฯ ที่มีอยู่แล้วหรือที่จะมีต่อไป และจะปฏิบัติเพื่อประโยชน์ส่วนรวมแห่งความเจริญก้าวหน้าของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ทุกประการ

ลงชื่อ..... ผู้สมัคร

(.....) ตัวจริง

วันที่.....

หมายเหตุ : ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงชื่อ/ที่อยู่ของสมาชิก โปรดแจ้งสมาคมฯ โทร. 0-2249-9333 Fax. 0-2249-9331



A Randomized Trial of a Pharmacist Practitioner Model to Improve Glycemic Control in Type 2 Diabetic Patients

การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มโดยใช้แบบจำลองเภสัชกรเวชปฏิบัติต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ดีขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

Angkoon Pavasudthipaisit, B. Pharm., M.Sc.*; Ratanaporn Awiphan, Ph.D.**; Kanokporn Niwatananan, Ph.D.**; Wandee Taesothikul, M.Sc.*; Surakiet Achananuparp, M.D., M.P.H.***; Puckwipa Suwannaprom, Ph.D.**; Arisara Chansrisuriyawong, M.Sc.*; Pinit Asawasangrat, M.D.****; Wiphol Ratchatapongtorn, M.D.*****

Pavasudthipaisit A, Awiphan R, Niwatananan K, Taesotikul W, Achananuparp S, Suwannaprom P, Chansrisuriyawong A, Asawasangrat P, Ratchatapongtorn W. A Randomized Trial of a Pharmacist Practitioner Model to Improve Glycemic Control in Type 2 Diabetic Patients. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2011, 21(1):9-23.

This study aimed to assess the effectiveness of a pharmacist practitioner model designed to improve hemoglobin A1c (A1c) levels and to reduce cardiovascular risk factors in vulnerable patients with poorly controlled diabetes. A randomized controlled trial of 98 patients with type 2 diabetes and poor glycemic control (A1c $\geq$ 8.0 percent) was conducted at Diabetes Clinic, Out-patient Department, Nongbualamphu Hospital from April 2006 to October 2007. One group of 48 patients received intensive management by pharmacist practitioners (PP) model. They received an assessment of medication-taking adherence and their understanding of diabetes then applied algorithms for managing glucose control and other cardiovascular risk factors. Other 50 patients in the control group received the usual care (UC) from their physicians. Primary clinical outcomes improvement was demonstrated by A1c and fasting plasma glucose (FPG) levels while secondary clinical outcomes improvement was demonstrated by blood pressure, low density lipoprotein (LDL) cholesterol, and microalbuminuria level.

It was found that patients' primary clinical outcomes in the PP group had significantly greater improvement than that of the control group (respectively improved A1c and FPG level were 2.1 vs 0.9 percent and 48 vs 27 mg%, $p<0.01$). However, changes in lipid profiles and systolic blood pressure were not significantly different in both groups. In addition, by the purpose of prevention and diabetes complications treatment, patients in the PP group were monitored more closely than those in the UC group. Thus, implementation of a pharmacist practitioner model substantially improved the process measurements and clinical outcomes of type 2 diabetic patients with poor glycemic control.

Keywords: Type 2 diabetes, glycemic control, pharmacist practitioner model, clinical outcomes improvement

*Clinical Pharmacy Unit, Pharmacy Department, Nongbualamphu Hospital

**Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

***Community Medicine Center, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

****Head of Medicine Department, Nongbualamphu Hospital,

*****Deputy Director, Nongbualamphu Hospital

อังกูร ภาวสุทธิไพศิฐ, รัตนภรณ์ อาวิพันธ์, กนกพร นีวัฒน์นันท์, วรณดี แต่โสติกุล, สุรเกียรติ อาษานาณภาพ, พัทธวีภา สุวรรณพรหม, อริสรา จันทรศรีสุริยวงศ์, พินิจ อัศวะแสงรัตน์, วิพล รัชตะพงษ์ธร. การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มโดยใช้แบบจำลองเภสัชกรเวชปฏิบัติต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ดีขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2554; 21(1):9-23.

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลของแบบจำลองเภสัชกรเวชปฏิบัติต่อการปรับลดระดับน้ำตาลในเม็ดเลือดแดงและปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ โดยการศึกษาทดลองแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้จำนวน 98 ราย ($A1c \geq 8.0\%$) ที่คลินิกเบาหวาน กลุ่มงานผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลหนองบัวลำภู ระหว่างเดือนเมษายน พ.ศ. 2549 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2550 จำแนกเป็นผู้ป่วยกลุ่มแรก 48 รายที่ได้รับการดูแลรักษาอย่างเข้มงวดโดยใช้แบบจำลองเภสัชกรเวชปฏิบัติ ซึ่งประกอบด้วยการประเมินความร่วมมือในการใช้ยา การทำความเข้าใจเกี่ยวกับโรคเบาหวานในมุมมองของผู้ป่วย และพิจารณาปรับเปลี่ยนการใช้ยาเพื่อรักษาระดับน้ำตาลและปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจอื่นๆ ตามข้อกำหนดที่ได้รับการรับรองจากแพทย์ ผู้ป่วยกลุ่มที่สอง 50 รายเป็นกลุ่มควบคุมที่ได้รับการดูแลรักษาตามปกติจากแพทย์ ประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกขั้นต้นจากระดับน้ำตาลในเม็ดเลือดแดงและระดับน้ำตาลในเลือดช่วงอดอาหาร รวมทั้งผลลัพธ์รองจากระดับความดันโลหิต ระดับไขมันในเลือดชนิด LDL และภาวะโปรตีนในปัสสาวะ

ผลการศึกษาพบว่า ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการดูแลโดยเภสัชกรเวชปฏิบัติดีขึ้นกว่าผู้ป่วยกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าการปรับลดระดับน้ำตาลในเม็ดเลือดแดงและระดับน้ำตาลในเลือด เท่ากับ 2.1 กับ 0.9 เปอร์เซ็นต์ และ 48 กับ 27 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ, $p < 0.01$) ในขณะที่ระดับไขมันในเลือดและความดันโลหิตตัวบน (ซิสโตลิก) ทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการดูแลโดยใช้แบบจำลองเภสัชกรเวชปฏิบัติจะได้รับการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด เพื่อป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานมากกว่ากลุ่มควบคุม จึงอาจสรุปได้ว่า การดำเนินการตามแบบจำลองเภสัชกรเวชปฏิบัติ ทำให้ผลลัพธ์จากการตรวจหาภาวะแทรกซ้อนและผลลัพธ์ทางคลินิกดีขึ้นอย่างชัดเจนในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้

คำสำคัญ: โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด แบบจำลองเภสัชกรเวชปฏิบัติ ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้น

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most common form of DM¹ and the prevalence of T2DM has increased dramatically in the past decade.² Patients with diabetes are likely to experience morbidity and mortality from microvascular (retinopathy, nephropathy, and

neuropathy) and macrovascular (heart attacks, stroke, and peripheral vascular disease) complications.³ Several intensive controlled prospective studies showed the efficacy of diabetic treatments.⁴⁻⁸ However, these clinical trials may not reflect the effectiveness in real clinical environments,⁹⁻¹¹ where many factors are

uncontrollable. Previous study¹² addressed the three major barriers of achieving quality of healthcare services, which included healthcare system, provider, and patient-related factors. In order to redesigning the healthcare organization to improve diabetic care, multidisciplinary model was needed. The elements of fundamental theories used in development of pharmacist practitioner (PP) model were disease stage management (DSM), collaborative drug therapy management (CDTM), pharmaceutical care (PC), and explanatory model (EM) to overcome the three major barriers (Figure 1). The structure of pharmacist practitioner (PP) model was developed base on the DSM model. The model was comprised an organization, provider, and patient components including: 1) collaborative practice model, 2) evidence-base practice guidelines, 3) self-management 4) process and outcomes measure 5) feedback report. The CDTM is an interdisciplinary approach that physician delegates prescriptive authority to pharmacist within the terms of a formal agreement.^{13,14} The DSM along with CDTM in T2DM studies showed that diabetic patients improved glycemic, blood pressure, and lipid levels.¹⁵⁻¹⁷ However, these studies did not provide the details regarding what actions were taken during interactions between pharmacists and patients that may have resulted in improvements in clinical outcomes.^{18,19} Additionally, these studies were not focused on drug-therapy problems (DTPs) such as

medication-taking non-adherence which have been commonly found in current medical practices.^{20,21} Therefore the PC model, a new professional practice in which the practitioner takes responsibility for a patient's drug-related needs and holds accountable for this commitment, was integrated to the pharmacist practitioner model. The CDTM and PC models have similar essential features (assessment, care plan, and evaluation). The difference between CDTM and PC is that CDTM focusing on initiating or adjusting medication regimens for achieving the clinical outcomes, whereas the PC model emphasizing on identification, prevention, and correction of the DTPs.

The DSM includes additional interventions which are diabetes self-management education, the process of teaching people to manage their diabetes.²² However, several studies regarding patient's perspective of diabetes by using EM showed that patients' and professionals' understanding about diabetes seem to emphasize on different domains.^{23,24} Patients emphasized on difficulties in the social domain and the impact of diabetes on their lives, while healthcare staffs concerned diabetes primarily as a patho-physiological problem with the impact on patients' physical bodies.^{25,26} Therefore, in the PP model, EM was used for helping the pharmacist practitioners understand the attitudes and beliefs of their patients regarding their illnesses before

providing the education. Therefore, this study was carried out to develop an effective health-care system for caring type 2 diabetic patients under the chronic care concept. The study

emphasized the role of pharmacists in the system, aiming at patients' best clinical and humanistic outcomes. However, this article represented only the clinical results.

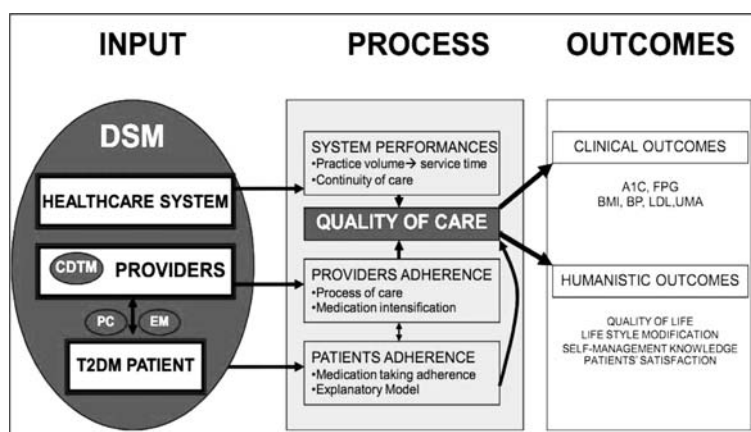


Figure 1. Conceptual model of the relationship between the four fundamental theories, the quality of care and the outcomes.^{13,14,18,24}

Objective

To assess the effectiveness of the PP model on process measurements and clinical outcomes in providing care for vulnerable patients with poorly glycemic controlled diabetes.

Methods

Study Design and Setting. A randomized controlled trial was undertaken to examine the effectiveness of the PP model for type 2 diabetic patients with poor glycemic control from April 2006 to October 2007. All of the clinical practice agreements were approved by the head of medicine department and Nongbualamphu Hospital director. The

study protocol was approved by the Institutional Review Board of Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University (protocol number 1/2006), and written informed consent was obtained from all participants.

Patients and Randomization. The sample size calculation was based on the assumption that the intervention would result in the change of A1c at the level of 1.3 percent (effect size, d), the difference found in a prior study of case management¹⁷ and parameters: $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$.

Therefore, this study needed at least 40 patients in each study arm. The whole population of patients with type 2 diabetes at March 2006 was at 3,523 persons. Only 444

patients, who had at least one A1c performed, were recruited. After checking against the study's selection criteria, 98 patients were eligible for the study. They were high-risk individuals whose recent A1c levels were 8.0 percent or greater without macrovascular complications.

Inclusion criteria

1. Diagnosed with type 2 diabetes for longer than one year
2. Baseline A1c level ≥ 8.0 percent
3. Well-communicated (reading, listening) in Thai
4. Estimated glomerular filtration rate (e-GFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m²
5. Signed informed consent

Exclusion criteria

1. Pregnant women
2. Diagnosed with macrovascular complications (eg. myocardial infarction, stroke, etc.)
3. Diagnosed as having severe concurrent illness (eg. cancer, renal failure, etc.)
4. Have been previously provided care by clinical pharmacists

Eligible patients were, then, randomly assigned into the study arms. Patients were assigned into the PP or controlled group, using stratified random sampling technique to ensure balanced randomization across levels of glycemic control and were randomized to each group by using block of four methods. Patients in controlled group were

provided UC by their physicians or interns. In the PP group, patients were provided care by two pharmacist practitioners. All patients were followed up for 1 year, with data collection occurring at baseline, 6 and 12-month.

Intervention and Follow-up.

The UC Group. Eligible patients were scheduled by an OPD nurse liaison who explained the study to the patient and obtained baseline blood determinations (Figure 2). Patients' blood sugar level were measured directly by a blood glucose testing kit. However, some were investigated by a technician at a clinical laboratory unit, Nongbualamphu Hospital if the physician need to monitor fasting plasma glucose (FPG) level with other laboratory testings (e.g. A1c, lipid profile, etc.). The nurse used appointment sheet in white color for UC group (the green sheet for PP group). The interventions were patients' assessment (interpreted patient's laboratory results, provided physical examination as patient's complaint), development of an individual care plan (physician gathered all data and provided knowledge to the patient), implementation of the care plan (physician provided diabetes-specific pharmacotherapy by evaluation, initiation, intensification and advised dietary regulation or exercise plan), and monitoring outcomes (physician made new appointment and planned to order the next visit).

The PP Group. The eligible patients were also appointed by OPD nurse who

obtained baseline vital sign and blood determinations as shown in Figure 2. Process of care was developed from the essential features of the general practitioner or case manager¹⁸ and steps approach was modified from CDTM, PC, and EM. Before initiation of the study, the pharmacist practitioners attended a medical education courses, provided by the internist (supervisor), on the topic of the American Diabetes Association's Standards of Medical Care for Management of Type 2 Diabetes and Treatment Algorithms. Then the final treatment algorithms were approved by the internist, head of medical department, and the director of Nongbualamphu Hospital. Following these treatment algorithms, steps of care by a pharmacist practitioner were 1) evaluated patient's understanding of diabetes by interviewing with the EM open-ended questions, 2) assessed of medication-taking adherence by pill counting and patient's self-report, 3) assessed and managed other drug therapy problems, 4) interpreted patient's laboratory results, 5) gathered all data then individualized treatment plan and provided knowledge, 6) provided diabetes-specific pharmacotherapy by evaluation, initiation, and intensification following by clinical practice agreements, 7) prescribed a new medication or intensified a new dose and a pharmacist practitioner provided information regarding common adverse drug reaction, 8) educated regarding dietary control and exercise, and 9) made the new appointment

and ordered laboratory tests for the next visit. All approved treatment and medication intensifications by PP were recorded in patient's medical record without co-signed by internist. PP had accessed to a supervisor if there were complication diabetes managed problems (eg. serum creatinine level rising greater than 1.8 mg/dL, mix-typed dyslipidemia, etc.).

Data Collection. The primary outcomes of interest were A1c and FPG levels. A1c was measured by a boronate affinity binding assay (Nycocard, Reader II, Axis-Shield, Oslo, Norway; normal range 4.5–6.3 percent). FPG was measured by using a hexokinase method (enzymatic UV test) (Olympus AU 400, Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Germany; normal range 74 to 106 mg/dL). The secondary outcomes included blood pressure, low-density lipoprotein (LDL) and microalbuminuria levels. Blood pressure was obtained by nurses who were blinded for the study assignment, using automated blood pressure monitor (Udex II, Ueda, Japan). The patients, who had the first time blood pressure level higher than 140/90 mmHg, would be suggested to rest at least five minutes before the second measurement. The lipid and microalbuminuria testings were calculated using a Automated Chemistry Analyzer AU 400 (Olympus Diagnostica GmbH, Germany). The LDL cholesterol levels were estimated indirectly using the Friedewald formular for patients with plasma triglyceride levels lower

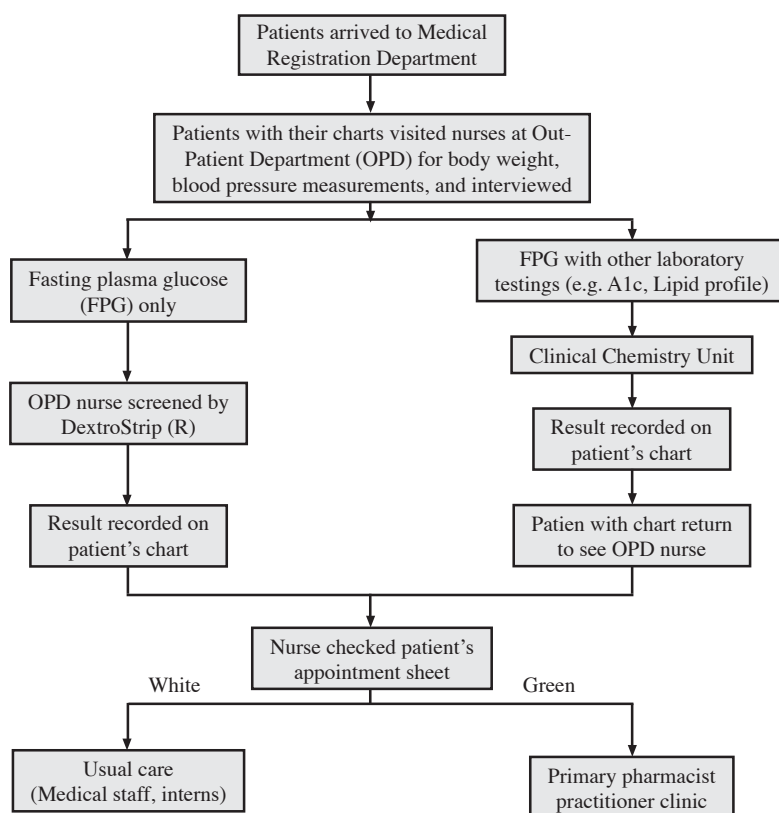


Figure 2. Patient flow diagram

than 400 mg/dL.²⁷ All blood samples were analyzed in the Clinical Chemistry Unit, Laboratory Department, Nongbualamphu Hospital.

Data Analysis. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 11.0 was used to analyze the data. A two-sided significance level of 5 percent was used for all statistical inferences. Baseline variables were compared using descriptive statistics. Continuous outcomes were compared using repeated-measure ANOVA to account for data collection at baseline, 6 and 12-month. A two sample t-test of differences (baseline to 12 months) was performed between comparison and intervention groups. For cate-

gorical variables, the Pearson chi-square (χ^2 -test) was used to test for significant difference in demographic characteristics between the comparison and intervention groups. These analyses were conducted by intention-to-treat.

Results

The baseline demographic characteristics of the PP and UC groups were similar (Table 1). Their clinical characteristics were not statistically different, except the high density lipoprotein (HDL) cholesterol level. The HDL level of patients in the UC group were significantly higher (46 ± 12 mg/dL vs 39 ± 9 mg/dL, $p=0.012$) (Table 2).

Table 1. Baseline demographic characteristics of the patients

Characteristics	UC (n=50)	PP (n=48)	p-Value
	Number (%) or Mean±SD		
Women (%)	80	85	.479 ^a
Age (years)	51.4 ± 9.5	55.4 ± 10.2	.051 ^b
Duration of treatment (years)	5.8 ± 3.5	6.2 ± 3.3	.519 ^b
Family members	4.5 ± 1.3	4.6 ± 1.8	.776 ^b
Income (baht)	4,240 ± 3,691	4,666 ± 4,172	.593 ^b
Health insurance status (%)			1.000 ^a
Universal coverage	44 (88)	42 (88)	
Others	5 (12)	5 (12)	
Education level			.739 ^a
No formal education	5 (10)	2 (4)	
Elementary	42 (84)	43 (90)	
Others	3 (6)	3 (6)	
Occupation			.270 ^a
No occupation or agriculture	41 (82)	43 (90)	
Others	9 (18)	5 (10)	
Concomitant diseases			.245 ^a
No concomitant	15 (30)	19 (40)	
Hypertension or hyperlipidemia or proteinuria	35 (70)	29 (60)	
Medications			.459 ^a
Monotherapy ^c	18 (36)	16 (33)	
Combination therapy ^d	32 (64)	32 (67)	

^aUsing chi-square tests, ^busing t-tests, ^cmonotherapy = used sulfonylurea (SU) or biguanide (BG) or insulin (ISL)

^dcombination therapy = used combination of SU+BG or SU+ISL or BG+ISL or SU+BG+ISL

Table 2. Baseline clinical characteristics

Characteristics	UC (n=50)	PP (n=48)	p-Value
	Mean±SD		
Body mass index (kg/m ²)	27 ± 4	26 ± 4	.102
Systolic blood pressure (mm Hg)	129 ± 19	123 ± 18	.161
Diastolic blood pressure (mm Hg)	79 ± 11	76 ± 12	.303
Hemoglobin A1c (%)	9.9 ± 1.6	9.8 ± 1.4	.639
Fasting plasma glucose (mg/dL)	178 ± 62	176 ± 52	.878
Creatinine clearance (mL/min/1.73 m ³)	74 ± 14	71 ± 11	.176
Total cholesterol (mg/dL)	193 ± 44	178 ± 46	.185
Triglycerides (mg/dL)	247 ± 166	230 ± 150	.653
HDL-cholesterol (mg/dL)	46 ± 12	39 ± 9	.012*
LDL-cholesterol (mg/dL)	103 ± 35	93 ± 33	.266

*Indicate a statistically significant difference at an alpha level of 0.05 using t-tests.

HDL = high-density lipoprotein, kg/m² = kilograms per square meters, LDL = low-density lipoprotein, mg/dL = milligrams per deciliters, mL/min/1.73m² = milliliters per minute per 1.73 square meters, mm Hg = millimeters mercury, SD = standard deviation

1. **Process Measurements.** The process measurements highlighted two particular issues,

1.1 Provider Adherence to ADA's Recommendation to Process-of-Care. (Table 3) At baseline, the proportions of patients

receiving clinical parameter tested were similar between two groups. However, at the end of the study, the effect of the providers management was assessed by using the rate of adhering to diabetes process of care.

Table 3. Provider adherence to ADA's recommendations to process-of-care in UC and PP groups

Parameters	Baseline (%)			12-Month (%)		
	AUC (n=50)	PP (n=48)	p-Value ^a	UC (n=50)	PP (n=48)	p-Value ^a
Retinal examination	2 (4)	0	.162	2 (4)	23 (48)	<.01*
Proteinuria screening	5 (10)	2 (4.2)	.262	12 (24)	40 (83)	<.01*
Foot screening	0	0		0	29 (60)	<.01*
ASA prescribed	5 (10)	7 (15)	.489	11 (22)	42 (88)	<.01*
ACE inhibitor prescribed	17 (34)	14 (29)	.607	20 (40)	36 (75)	<.01*
Lipid profile testing	40 (80)	33 (69)	.202	41 (82)	44 (91)	.158

^aUsing chi-square tests, *indicate a statistically significant difference at an alpha level of 0.05.

ASA = acetyl salicylic acid, ACE = angiotensin-converting enzyme

Adherence to ADA guidelines in the PP group was significantly greater than the UC group. Referrals for evaluation of diabetic retinopathy were 48 and 4 percent ($p<0.01$) and urine sample screening were 83 and 24 percent ($p<0.01$) in the PP and the UC group, respectively. Foot examinations were performed for only patients in the PP group. Aspirin and ACE inhibitors were significantly more prescribed in the PP group compared to the UC group (88 vs 22 percent, $p<0.01$ and 75 vs 40 percent, $p<0.01$, respectively). The frequencies of lipid profile testing in the PP group was higher than the UC group but not statistically significant differences (91 vs 82 percent, $p=.158$).

1.2. Providers Intensified Medications among Patients with Poorly Controlled Clinical Parameters over the ADA's Recommendations. Patients in the PP group were significantly more likely to have their regimens justified or intensified than those in the UC group (56 percent vs 19 percent, $p<0.01$). Patients in the PP group underwent more aggressive treatment for hyperglycemia, hypertension, and dyslipidemia than patients in the UC group. (Table 4)

2. Clinical Outcomes. The model effectiveness was measured by comparing several clinical indicators at baseline at 6 and 12-month after intervention..

Table 4. Frequency of medication regimen intensification in response to poorly controlled clinical parameters

Clinical Parameters	Medication Intensification Rate (%)		p-Value
	UC	PP	
FPG>130 mg/dL	65/287 (22)	123/214 (57)	<0.01*
A1c>7.0 %	29/213 (13)	125/234(53)	<0.01*
SBP>140 mm Hg or DBP>90 mm Hg	3/25 (12)	20/36(55)	<0.01*
LDL-C>100 mg/dL	9/24 (38)	23/29 (79)	<0.01*
Total medication intensified/total visits	106/549 (19)	291/513 (56)	<0.01*

*Indicate a statistically significant difference at an alpha level of 0.05 using chi-square tests for medication intensification.

A1c = hemoglobin A1c, DBP = diastolic blood pressure, FPG = fasting plasma glucose, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, mg/dL= milligrams per deciliters, mm Hg = millimeters mercury, SBP = systolic blood pressure

2.1 Primary Outcomes. The mean A1c and FPG levels are shown in Figures 3. Hyperglycemic patients were treated primarily with sulfonylurea (PP: 93 percent, UC: 92 percent), metformin (PP: 85 percent, UC: 92 percent), and insulin (PP: 52 percent and UC:

30 percent). The A1c and FPG levels improved more in the PP group (Figure 3). From baseline to 12 months, patients in the UC group demonstrated a decrease of 0.8 percent, compared with a decrease of 2.0 percent among patients in the PP group (difference, 1.2 percent, $p<0.01$).

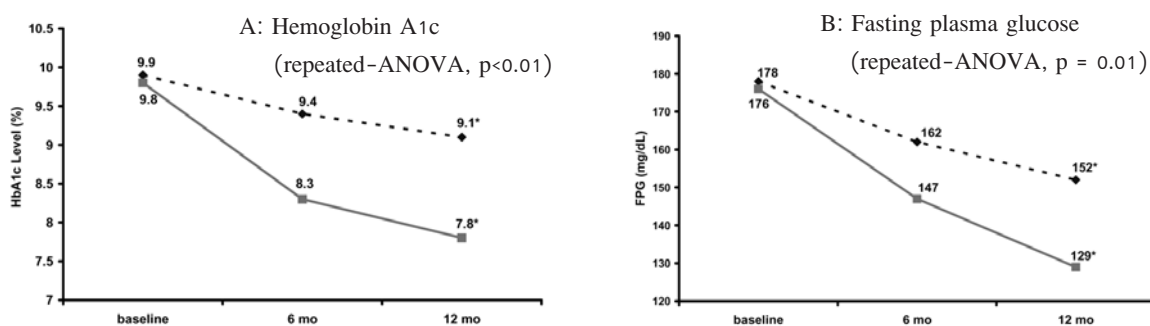


Figure 3. Change in clinical outcomes over time in the PP (solid line) and UC (dashed line) groups.

The proportion of patients whose A1c level achieved the ADA's target of the PP group was significantly greater than the proportion of patients in the UC group (25 vs

4 percent respectively, $p<0.01$). The results were unchanged when controlling for baseline difference in HDL-cholesterol level (Table 5)

Table 5. The proportion of patients whose A1c level achieved ADA's recommendation at the end of study

Hemoglobin A1c Levels	UC	PP
<7.0%	2 (4)	12 (25)*
>7.0%	48 (96)	36 (75)

*tested by chi-square and $p < 0.01$ **2.2 Secondary Outcomes** (Table 6)**2.2.1 Blood pressure (BP).**

Thirty-two percent of all patients were considered as hypertensive since their systolic blood pressure (SBP) at baseline greater than 140 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) greater than 90 mmHg. In both groups, practitioners were equally effective in reducing SBP. However, reduction of DBP in the PP group was significantly greater than those of the UC group ($p = 0.047$).

2.2.2 Low-density lipoprotein cholesterol. The mean LDL-cholesterol value

improved more in the PP group, but the difference was not statistically significant.

2.2.3 Urine microalbumin. Micro-albumin excretion was measured by spot urine collection method. The test was ordered for only in PP group. The mean baseline microalbuminuria of seventeen patients, who received the test, was 389 ± 168 mcg/mg creatinine. Only five patients were ordered to have the second test. Results showed that the microalbumin level decreased slightly to 372 ± 161 mcg/mg creatinine after initiating ACE inhibitor.

Table 6. Comparison of the secondary clinical outcomes of patients within group between before and after study

Clinical Parameters	Pre-test		p-Value	Post-test		p-Value
	UC	PP		UC	PP	
	Mean $\pm$ SD (n)			Mean $\pm$ SD (n)		
SBP > 140 mm Hg	150 $\pm$ 11 (25)	151 $\pm$ 12 (36)	.498	129 $\pm$ 15 (25)	131 $\pm$ 16 (36)	.747
DBP > 90 mm Hg	89 $\pm$ 9 (25)	88 $\pm$ 9 (36)	.485	82 $\pm$ 9 (25)	77 $\pm$ 9 (36)	.047*
LDL-C > 100 mg/dL	128 $\pm$ 16 (17)	138 $\pm$ 19 (19)	.070	112 $\pm$ 38 (11)	97 $\pm$ 20 (16)	.230

*Indicate a statistically significant difference at an alpha level of 0.05 using t-tests

DBP = diastolic blood pressure, LDL-C = Low-density lipoprotein cholesterol, SBP = systolic blood pressure
SD = standard deviation

Discussions

Results showed that pharmacist practitioner model setting in outpatient department at Nongbualumpoo Hospital can improve both process measurements and clinical outcomes in a high-risk diabetic population. The patients in the PP group were more likely to be monitored for prevention and treatment of complications than those in the UC group. The results were consistent with previous studies^{15,17}. However, the rate of non-adherence was lower than that required in the ADA guidelines for two indices, eye and foot examinations. This may be due to several reasons, including: 1) this study has been conducted only for one year; 2) for eye examinations, the thirty-three patients (60 percent) were recommended from pharmacist practitioner for eye examination appointment, but only twenty-three patients (48 percent) had the examination caused by personal reasons such as no one took them to the hospital, there were no symptoms at that time, some were busy, and bad impression about eye examinations due to other people experience of blurred vision, etc. ; and 3) for foot screening, the pharmacist practitioners found only some patients suffering from feet numbness because the patients in the PP group received dosage adjustments (53 to 79 percent) from the evaluation and laboratory testing resulted more often than those in the UC group (12 to 38 percent) (Table 4). One of the reasons for the PP model's success may be the ability of

the program to overcome "*clinical inertia*". Clinical inertia has been defined as "*failure to perform a needed service or make a change in treatment when the health status of the patient indicates that such an action is necessary*".²⁸ Studies on physician management of blood pressure, and diabetes suggest that physicians often fail to make changes in a patient's medications when indicated.²⁹⁻³² The other reasons are practice volume and continuity of care. The higher practice volume of patients in the UC group related to less time of service and patients in the PP group often met the same pharmacist practitioners while the patients in the UC would not met the same physicians in next visit. However, the hypoglycemic agents used in PP group were adjusted around fifty percent from hypoglycemic symptoms, medication-taking non-adherence, and diet problems.

This study demonstrated the effectiveness of using pharmacist practitioners model with treatment algorithms in hospital-based outpatient clinics that have low income patients with type 2 diabetes mellitus. The duration of this study was too short to evaluate the effect of improved glycemic control on chronic microvascular complications. It represents only surrogate outcomes. However, in a 10-year follow up study,⁷ the UKPDS data showed a continuous relationship between the risks of microvascular complications and glycemic, such that for every percentage point decrease

in A1c, there was 35 percent reduction in the risk of microvascular complications, 25 percent reduction in diabetes related deaths, 7 percent reduction in all cause mortality, and 18 percent reduction in fatal and nonfatal myocardial infarction. In addition, by following up ten years later, the UKPDS study found that, the benefits gained from intensive glucose level control in type 2 diabetic patients since the beginning continued to be found at least next ten years after intensive treatment had stopped.³³ Other clinical outcome showed that reduction DBP of high blood pressure patients in the PP group was greater than those in the UC group. This outcome was important for DM patients because there was report that the application of hypertension optimal treatment (HOT) study had a capability to reduce DBP from 85 to 81 mmHg and thus will reduce the risk of cardiovascular events in the diabetes patients by fifty percent.³⁴ Although LDL-cholesterol level was reduced in both groups when compared to the baseline, the mean LDL-cholesterol level at twelve-month in the PP group tended to be lower than those of UC group (97 ± 20 vs 112 ± 38 , $p=.230$).

Results of this study demonstrated that pharmacist practitioners can improve quality of care similar to the results of previous studies.^{15,17} This model can improve glycemic control and the use of recommended screening procedures among high-risk patients. By implementing this model in a Primary Care

Unit (PCU), pharmacists can visit patients at home and learn more regarding the problems whereas the physicians can supervise and caring all patients through health care team. The key success factors are: 1) supporting practice environment, 2) targeting patients likely to benefit from interventions, 3) delegating prescriptive privileges, 4) increasing patient adherence through EM concepts and education, and 5) providing continuity and sufficient time for care. The first key difference from other management interventions is the physician (supervisor) allowed pharmacist practitioners directly intensified the medications following the scope of clinical practice agreements while the other study, physicians had to approve all anticipated medication changes.¹⁵ Second, this study adopted the EM in order to help the pharmacist practitioners understand diseases and illnesses from the patients' perspective³⁵ which other studies have not been evaluated.¹⁵⁻¹⁷ However, there are some limitations in this study. This was a small study involving only 98 patients at a single diabetic clinic in a hospital setting and follow-up only one year, not longer enough for an evaluation of vascular complications. Another, patients did not examine blood glucose levels by themselves. The information of low blood sugar levels might not have been accurate and hypoglycemic information relied on the patients' own views. As a result, the adjustment of treatment could have been delayed.

Conclusions

This study showed that pharmacist practitioners model with treatment algorithms improved glycemic control and adherence to ADA's recommendations among high-risk patients with type 2 diabetes mellitus in a hospital setting. The pharmacist practitioners can work in conjunction with physicians to overcome clinical inertia. Today, decision makers address the high-cost and continuously growing clinical and public health problems of the prevalence of type 2 diabetes in Thai people. These findings have important implications for healthcare policy related to the treatment of type 2 diabetes.

Acknowledgements

Sincere appreciation is expressed for the financial support from the Graduate School, Chiang Mai University and Nongbualamphu Hospital. Special thanks are also given to Assistant Professor Dr.Surarong Chinwon Assistant Professor Dr.Puree Anantachoti for their valuable comments and suggestions; and Assistant Professor Apirudee Haemachudha for inspiring and encouraging all the time. Finally, sincerely thank you to all staffs of Nongbualamphu Hospital and our patients who graciously participated in this study.

References

1. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29(suppl1): S43-8.
2. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
3. Stern MP. The effect of glycemic control on the incidence of macrovascular complications of type 2 diabetes. *Arch Fam Med* 1998; 7: 155-62.
4. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular Events and Their Reduction With Pravastatin in Diabetic and Glucose-Intolerant Myocardial Infarction Survivors with Average Cholesterol Levels: Subgroup Analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Circulation* 1998; 98(23): 2513-9.
5. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20(4): 614-20.
6. UKPDS. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317(7160): 703-13.
7. UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 834-53.
8. UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
9. Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, et al. A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s. *Ann Intern Med* 2002; 136: 565-74.
10. Fleming BB, Greenfield S, Engelgau MM, et al. The diabetes quality improvement project: moving science into health policy to gain an edge on the diabetes epidemic. *Diabetes Care* 2001; 24(10): 1815-20.
11. Saydah S, Fradkin J, Cowie C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291(3): 335-42.

12. Brown JB, Harris SB, Webster-Bogaert S, et al. The role of patient, physician and systemic factors in the management of type 2 diabetes mellitus. *Family Practice* 2002; 19(4): 344-9.
13. Hammond RW, Schwartz AH, Campbell MJ, et al. Collaborative drug therapy management by pharmacists-2003. *Pharmacotherapy* 2003; 23(9): 1210-25.
14. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical care practice*. New York: McGraw-Hill, 1998.
15. Rothman RL, Malone R, Bryant B, et al. A randomized trial of a primary care-based disease management program to improve cardiovascular risk factors and glycated hemoglobin levels in patients with diabetes. *Am J Med* 2005; 118: 276-84.
16. Cioffi S, Caron M, Kalus J, et al. Glycosylated hemoglobin, cardiovascular, and renal outcomes in a pharmacist-managed clinic. *Ann Pharmacother* 2004; 38(5): 771-5.
17. Choe HM, Mitrovich S, Dubay D, et al. Proactive case management of high-risk patients with type 2 diabetes mellitus by a clinical pharmacists: a randomized controlled trial. *Am J Manag Care* 2005; 11(4): 253-60.
18. Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, et al. The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. *Am J Prev Med* 2002; 22(4S): 15-38.
19. Sequist TD. A pharmacist-driven intervention improves diabetes care. *JCOM* 2005; 12(4): 188-9.
20. Rubin RR. Adherence to pharmacology therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2005; 118: 27S-34S.
21. Dailey G, Kim MS, Lian JF. Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a Medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2001; 23(8): 1311-20.
22. ADA. National standards for diabetes self-management education programs. *Diabetes Educator* 1995; 21(3): 189-93.
23. Eisenberg L. Disease and illness: distinctions between professional and popular ideas of sickness. *Cult Med Psychiatry* 1977; 1(1): 9-23.
24. Kleinman A. *Patients and Healers in the Context of Culture*. Berkeley: University of California Press, 1980.
25. Wens J, Vermeire E, Van Royen P, et al. GPs' perspectives of type 2 diabetes patients' adherence to treatment: a qualitative analysis of barriers and solutions. *BMC Family Practice* 2005; 6(1): 20.
26. Cohen MZ, Tripp-Reimer T, Smith C, et al. Explanatory models of diabetes: patient practitioner variation. *Soc Sci Med* 1994; 38(1): 59-66.
27. Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 28: 1379-82.
28. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 825-34.
29. El-Kebbi IM, Ziemer DC, Musey VC, et al. Diabetes in urban African-Americans. IX. Provider adherence to management protocols. *Advances in Patient Safety* 1997; 20: 698-703.
30. El-Kebbi IM, Ziemer DC, Gallina DL, et al. Diabetes in urban African-Americans. XV. Identification of barriers to provider adherence to management protocols. *Diabetes Care* 1999; 22(10): 1617-20.
31. Grant RW, Buse JB, Meigs JB. Quality of diabetes care in US academic medical centers: low rates of medical regimen change. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 337-442.
32. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998; 339: 1957-63.
33. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1-13.
34. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
35. Pavasudhipaisit A, Awiphan R, Niwatananan K, et al. An integration of the explanatory model for caring diabetic patients by clinical pharmacists. *Thai J Hosp Pharm* 2009; 19(1): 28-42.

ต้นทุน และการคืนทุนบริการรักษาโรคมะเร็งผู้ป่วยในที่ได้รับยาเคมีบำบัด Cost and Cost Recovery of Cancer Care in In-patient on Chemo- therapy

มาลินี ไทวนิชย์, ภ.บ.,ส.ม.*

มาลินี ไทวนิชย์. ต้นทุนและการคืนทุนบริการรักษาโรคมะเร็งผู้ป่วยในที่ได้รับยาเคมีบำบัด. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2554; 21(1):24-35.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาต้นทุนในการให้บริการทางการแพทย์ และการคืนทุนบริการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ประเภทผู้ป่วยใน โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ปีงบประมาณ 2551 ศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง อิงสถิติความชุกของโรค และคำนวณต้นทุนบริการทางการแพทย์จากอัตราค่าบริการที่กรมบัญชีกลางกำหนดในมุมมองผู้ให้บริการ

ผู้ป่วยจำนวน 110 ราย มารับบริการรวม 355 ครั้ง ต้นทุนค่าบริการทั้งหมด 14,255,060 บาท ส่วนใหญ่เป็นค่ายาร้อยละ 88.63 รองลงมาเป็นค่าห้องและค่าอาหารร้อยละ 3.58 และค่าบริการทางการแพทย์ร้อยละ 3.07 เมื่อเปรียบเทียบสิทธิการรักษา พบว่า ผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า มีต้นทุนเฉลี่ย 11,398.92 บาท/ครั้ง หรือ 2,730.59 บาท/วันนอน สิทธิประกันสังคมมีต้นทุนค่าบริการเฉลี่ย 18,720.50 บาท/ครั้ง หรือ 3,840.10 บาท/วันนอน สิทธิสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ หรือสิทธิอื่นๆ ที่ใช้วิธีการเรียกเก็บแบบเบิกจ่ายรายวัน มีต้นทุนค่าบริการเฉลี่ย 85,946.50 บาท/ครั้ง หรือ 26,032.80 บาท/วันนอน การคืนทุนในผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า และสิทธิสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ เฉลี่ยร้อยละ 143.53 และ 109.30 ตามลำดับ สำหรับการคืนทุนกรณีผู้ป่วยสิทธิประกันสังคมร้อยละ 24.85 เมื่อวิเคราะห์การคืนทุนโดยจำแนกตามยาเคมีบำบัดที่ใช้และจำนวนวันนอน พบว่า การคืนทุนของผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าต่ำกว่าร้อยละ 100 เมื่อใช้ยา Paclitaxel, Ifosfamide หรือ Carboplatin ร่วมกับยาอื่น หรือเมื่อนอน 3 วันหรือตั้งแต่ 10 วันขึ้นไป มีการคืนทุนร้อยละ 80.59 และ 69.47 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยสิทธิสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการการคืนทุนต่ำกว่าร้อยละ 100 เมื่อผู้ป่วยนอนตั้งแต่ 10 วันขึ้นไป โดยมีอัตราการคืนทุนร้อยละ 91.59 สรุปได้ว่า การให้บริการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ประเภทผู้ป่วยใน ในกรณีผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าโรงพยาบาลจะได้รับการชดเชยเหมาะสมกับค่าใช้จ่าย แต่จะไม่เพียงพอถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองยาสูตรพื้นฐานและจำเป็นต้องใช้ยาเคมีบำบัดสูตรอื่นที่มีหลักฐานว่าได้ผลดีแต่ราคาแพง กรณีผู้ป่วยสิทธิสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ การชดเชยจากกรมบัญชีกลางมีความเหมาะสมผลกับต้นทุนค่าบริการที่เกิดขึ้นจริง ในขณะที่การรักษานผู้ป่วยสิทธิประกันสังคมได้รับการชดเชยที่ไม่เพียงพอ ข้อเสนอแนะโดยสรุปคือ ผู้กำหนดนโยบายการจ่ายเงินชดเชยให้กับสถานพยาบาลควรพิจารณาปรับแนวทางการจ่ายชดเชยให้เหมาะสม สอดคล้องกับโรคและต้นทุนบริการที่เกิดขึ้นจริง ขณะเดียวกันผู้บริหารโรงพยาบาลอาจใช้เป็นแนวทางในการกำหนดนโยบายเพิ่มการพัฒนาคุณภาพผู้ป่วยด้วยต้นทุนที่ต่ำ

คำสำคัญ: ต้นทุนบริการทางการแพทย์โรคมะเร็ง การคืนทุน ยาเคมีบำบัด

Tovanich M, Cost and Cost Recovery of Cancer Care in In-patient on Chemotherapy. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2011; 21(1):24-35.

This study aimed to determine the total cost of in-patient cancer care and cost recovery of chemotherapy at Uttaradit hospital in the fiscal year 2008. It was a prevalence-based retrospective descriptive study. Costs of cancer care were calculated from hospital charge as the Comptroller General Department on provider viewpoint. One hundred and ten cancer patients with 355 admissions. The study showed that; the total costs of medical care were 14,255,060 baht. The highest cost of care was medication cost (88.63 percent). The others were cost of boarding with meals (3.58 percent) and cost of nursing care (3.07 percent) respectively. The total costs of patients with Universal Health Coverage Scheme (UC) were 11,398.92 baht/visit or 2,730.59 baht/day and Social Security Fund (SSF) were 18,720.50 baht/visit or 3,840.10 baht/day. Civil servant medical benefit scheme (CSMBS) or fee for service reimbursement were 85,946.50 baht/visit or 26,032.80 baht/day. With regard to the revenue, the hospital costs were reimbursed by National Health Security Office (NHSO) 143.53, CSMBS 109.30 and SSF 24.85 percent. The cost recovery was calculated by using denominator either the cost of chemotherapeutic drugs or length of stay (LOS). The result indicated that cost recovery was below 100 percent when the UC patients were treated with Paclitaxel, Ifosfamide or Carboplatin combined with other chemotherapeutic drugs, and cost recovery rate of UC patients with 3 days or more than 10 days LOS were 80.59 and 69.47 percent respectively. Cost recovery rate of CSMBS patients with at least 10 days LOS was 91.59 percent. In conclusion, this study indicates that the reimbursement for in-patient cancer care services under the UC scheme covered the cost of medical care, but not covered when high cost drugs being used. The reimbursement under CSMBS scheme was rationale but SSF scheme was not covered. These finding needs to be addressed by responsible authorities. They can provide appropriate adjustment of the reimbursement to cover the total cost of cancer care. The hospital administrator may use these data to determine health policy for improvement at low cost.

Keywords: Cost of cancer care, cost recovery, chemotherapy

บทนำ

มะเร็งเป็นโรคที่เป็นปัญหาสาธารณสุขของโลก ปี พ.ศ. 2545 มีผู้ป่วยโรคมะเร็งประมาณ 11 ล้านราย องค์การอนามัยโลกคาดการณ์ว่า ปี พ.ศ. 2563 จะมีผู้ป่วยโรคมะเร็งถึง 17 ล้านราย และเพิ่มขึ้นเป็น 27 ล้านรายในปี พ.ศ. 2593 ซึ่งสองในสามของผู้ป่วยโรคมะเร็งเกิดในประเทศที่มีรายได้ต่ำ และสามในห้าของผู้ป่วยโรคมะเร็งเป็นผู้สูงอายุ โรคมะเร็งเป็น 1

ใน 10 ของสาเหตุการตายของประชากรโลก ในปี พ.ศ. 2548 คนทั่วโลกเสียชีวิตด้วยมะเร็งประมาณ 7.9 ล้านราย คิดเป็นร้อยละ 13 ของผู้ที่เสียชีวิตทั้งหมด การเสียชีวิตด้วยมะเร็งมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นประมาณการณไว้ว่าในปี พ.ศ. 2563 ทั่วโลกจะมีประชากรเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งมากกว่า 11 ล้านราย และจะเกิดขึ้นในประเทศกำลังพัฒนามากกว่า 7 ล้านราย นอกจากนี้ ในทวีปเอเชีย อัตราการเสียชีวิต

ด้วยโรคมะเร็งอาจเพิ่มขึ้นถึง 6.4 ล้านราย^{1,2} ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2536 โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับที่ 3 อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในประเทศไทยประมาณ 153.6 ต่อประชากร 100,000 คน สำหรับเพศชาย และประมาณ 123.8 คน ต่อประชากร 100,000 คน สำหรับเพศหญิง ช่วงอายุที่พบเป็นมะเร็งมาก ในเพศชาย 55-75 ปี เพศหญิง 45-65 ปี³ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับ 1 อัตราตายจากโรคมะเร็งมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี โดยประเทศไทยมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็ง 83.1 ราย และ 84.9 ราย ต่อประชากร 100,000 คน ในปี พ.ศ. 2549 และ 2550 ตามลำดับ โดยพบว่าเพศชายพบมะเร็งปอดมากที่สุด รองลงมา คือ มะเร็งตับ สำหรับเพศหญิงพบมะเร็งปากมดลูกมากที่สุด รองลงมา คือ มะเร็งปอดและมะเร็งเต้านม⁴

การรักษาโรคมะเร็งมีได้หลายวิธี ได้แก่ การผ่าตัด การฉายรังสี การใช้ยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ อาจใช้วิธีการสร้างเสริมภูมิคุ้มกัน การรักษาทางด้านจิตวิทยา การใช้เคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็ง เพื่อมุ่งให้หายขาด โดยมีวงจำกัดอยู่เฉพาะมะเร็งบางชนิด และบางระยะของโรคเท่านั้น ทั้งนี้อาจใช้เคมีบำบัดรักษาเพียงอย่างเดียว ใช้เคมีบำบัดร่วมกับการผ่าตัด หรือใช้เคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา และการรักษาเพื่อบรรเทาอาการซึ่งใช้ในกรณีที่เป็มะเร็งระยะแพร่กระจายเป็นส่วนใหญ่ และไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่จะเป็นการยืดอายุผู้ป่วยให้สบายขึ้นชั่วคราว⁵

รัฐบาลไทยมีนโยบายที่จะสร้างหลักประกันสุขภาพให้ครอบคลุมประชาชนทุกคน ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 ขณะเดียวกันก็มีนโยบายควบคุมค่าใช้จ่ายด้านการรักษาพยาบาลของผู้ป่วยด้วย เช่น กรมบัญชีกลางได้มีการเปลี่ยนแปลงการเบิกจ่ายเงินสวัสดิการรักษายาของข้าราชการจากเดิมที่ใช้ระบบการเบิกจ่าย

ตามรายกิจกรรม (fee-for-service) มาเป็นการเบิกจ่ายตามกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม (disease related group: DRG) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 เนื่องจากการรักษาโรคมะเร็งเป็นการรักษาพยาบาลที่มีค่าใช้จ่ายสูง โดยกรมบัญชีกลางได้แยกจ่ายตามการเรียกเก็บสำหรับค่ายาเคมีบำบัดและค่าห้องค่าอาหาร สำหรับค่ารักษาพยาบาลนอกเหนือจากนี้ จ่ายชดเชยตามค่าน้ำหนักสัมพัทธ์ สำนักงานหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า กำหนดให้การรักษาโรคมะเร็งอยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ประเภทการรักษาพยาบาลที่มีราคาแพง การจ่ายเงินค่าบริการจ่ายจากกองทุนบริการที่มีค่าใช้จ่ายสูง กรณีผู้ป่วยนอกจ่ายเท่าที่จ่ายจริง ครั้งละไม่เกิน 4,000 บาท สำหรับกรณีผู้ป่วยใน จ่ายชดเชยตามค่าน้ำหนักสัมพัทธ์ สำนักงานประกันสังคมจ่ายเท่าที่จ่ายจริง แต่ไม่เกินห้าหมื่นบาทต่อรายต่อปี⁶⁻¹¹

โรงพยาบาลอุดรดิตถ์มีการใช้ยาเคมีบำบัดมูลค่าสูงเป็นอันดับที่ 5 ในปีงบประมาณ 2549-2550 และขึ้นเป็นลำดับที่ 4 ปี 2551 มูลค่าการใช้ยาเคมีบำบัดปีงบประมาณ 2549-2551 คิดเป็นร้อยละ 10.22, 9.97, และ 11.51 ตามลำดับ ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่เข้ารักษาและรับยาเคมีบำบัดปีงบประมาณ 2550 จำนวน 1,191 ราย ปี 2551 เพิ่มขึ้นเป็น 1,619 ราย การผสมยาเคมีบำบัดในหน่วยผลิตยาปราศจากเชื้อปีงบประมาณ 2549-2550 จำนวน 1,781 ขวด และ 4,231 ขวด ตามลำดับ และเพิ่มถึง 6,546 ขวดในปี 2551 จากรายงานประจำปีของโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ปีงบประมาณ 2551 ค่าน้ำหนักสัมพัทธ์เฉลี่ยของผู้ป่วยในตาม DRG เท่ากับ 1.1616 ถ้าคิดตามอัตราที่สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สาขาอุดรดิตถ์ ชดเชยให้ 6,638.22 บาท จะได้รับการชดเชยเฉลี่ย 7,710.96 บาท/ราย ต่ำกว่าค่าบริการรักษาผู้ป่วยในสามัญที่มีค่าบริการเฉลี่ย 12,140.02 บาท/ราย^{12,13} ยังไม่เคยมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับค่า

ใช้จ่ายหรือการเรียกเก็บจากกองทุนต่างๆ ขณะที่สถานการณ์การเงินของโรงพยาบาลยังต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิด เพื่อให้การบริการของโรงพยาบาลสามารถดำเนินการได้อย่างมีคุณภาพ จึงจำเป็นที่จะต้องศึกษาต้นทุนบริการทางการแพทย์ รายได้พึงรับจากการเรียกเก็บจากกองทุนต่างๆ เพื่อให้ทราบถึงอัตราการคืนทุนของโรงพยาบาล เพื่อให้ผู้บริหารได้ทราบและใช้ในการวางแผน บริหารจัดการ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการใช้ทรัพยากรที่มีอยู่อย่างจำกัด

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาต้นทุนและอัตราการคืนทุนของบริการรักษาโรคมะเร็งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด จำแนกตามแหล่งงบประมาณ

นิยามศัพท์

1. **ต้นทุนบริการรักษาโรคมะเร็ง (Cost of Cancer Care)** หมายถึง ค่าใช้จ่ายทางการแพทย์ที่เกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยเข้ามารับการรักษาโรคมะเร็งและได้รับยาเคมีบำบัด โดยคิดจากอัตราค่าบริการของโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ที่อ้างอิงจากประกาศกรมบัญชีกลาง เพื่อใช้สำหรับการเบิกจ่ายค่ารักษาพยาบาลในสถานพยาบาลที่บังคับใช้ตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2549¹⁴

2. **การคืนทุน (Cost Recovery)** หมายถึง อัตราส่วนของรายได้ที่ได้รับชดเชยต่อต้นทุนคำนวณเป็นร้อยละ

วิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive study) ต้นทุนบริการทางการแพทย์ศึกษาแบบอิงสถิติความ

ชุกของโรค (prevalence-based approach) ในมุมมองผู้ให้บริการ (provider perspective)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง ประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็ง ยกเว้นผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิตและผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และได้รับยาเคมีบำบัด ประเภทผู้ป่วยในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ในปีงบประมาณ 2551

เหตุผลในการเลือกประชากรที่เป็นผู้ป่วยในครั้งนี้ เนื่องจาก

1. การเรียกเก็บค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยนอก สิทธิสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการเป็นแบบการเบิกจ่ายตามรายกิจกรรม และกระทรวงการคลังใช้วิธีการเบิกจ่ายตรงสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งซึ่งจำเป็นต้องใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีค่าใช้จ่ายสูง 6 ชนิด โดยต้องลงทะเบียนและขออนุมัติการใช้ยาก่อน ซึ่งโรงพยาบาลสามารถเรียกเก็บได้ทั้งหมด ถ้ามีการรักษาตามแนวทางที่กำหนด แต่ผู้ป่วยในใช้หลักเกณฑ์ตามน้ำหนักสัมพัทธ์ในแต่ละกลุ่มโรคร่วม

2. โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เป็นโรคที่จัดอยู่ในกลุ่มโรคที่มีค่าใช้จ่ายสูง มีความซับซ้อนในการตรวจวินิจฉัย กระบวนการรักษาต้องอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและเทคโนโลยีขั้นสูง รวมทั้งค่าเวชภัณฑ์มีราคาแพง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและสมาคมโลหิตวิทยา มีโปรแกรมพิเศษชดเชยค่ารักษาในผู้ป่วยระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

การเก็บรวบรวมและการจัดการข้อมูล

1. เก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งจากฐานข้อมูลการเตรียมยาเคมีบำบัดและจ่ายให้ผู้ป่วยของกลุ่มงานเภสัชกรรม และสืบค้นข้อมูลค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลทุกประเภทจากฐานข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล บันทึกในแบบบันทึกข้อมูลค่าใช้จ่ายโรคมะเร็งและบันทึกลงในโปรแกรม Microsoft Excel

2. เก็บข้อมูลจำนวนเงินที่เป็นรายได้พึงรับของผู้ป่วยสิทธิสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการและสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าตาม DRG และค่าน้ำหนักสัมพัทธ์ที่ปรับตามความรุนแรงของโรค (adjusted relative weight; adj RW) จากฝ่ายบัญชีเชื่อมโยงกับข้อมูลข้างต้นด้วยเลข AN ผู้ป่วยสิทธิประกันสังคมรายได้พึงรับคือ 50,000 บาทต่อปี/รายผู้ป่วยกลุ่มอื่นรายได้พึงรับ คือ ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจริงในการรักษาพยาบาล

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. **ต้นทุนบริการทางการแพทย์** วิเคราะห์จากข้อมูลค่าบริการที่โรงพยาบาลคิดกับผู้ป่วยเมื่อมีกิจกรรมต่างๆในการรักษาพยาบาล ใช้สถิติเชิงพรรณนา

1.1 **ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย** เสนอในรูปความถี่ ร้อยละ และค่าเฉลี่ย

1.2 **ต้นทุนบริการทางการแพทย์** แยกตามรายการค่าบริการ นำเสนอในรูปผลรวม ร้อยละและค่าเฉลี่ย และจำแนกเป็น 3 กลุ่มตามการใช้สิทธิของผู้ป่วย ดังนี้

1.2.1 สิทธิสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ กลุ่มที่เรียกเก็บจากรัฐวิสาหกิจ และผู้ป่วยที่ชำระเงินเอง

1.2.2 สิทธิประกันสังคม

1.2.3 สิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า

2. **อัตราทางการเงิน** วิเคราะห์จากรายได้พึงรับหารด้วยต้นทุนบริการทางการแพทย์คูณด้วย 100 เสนอในรูปร้อยละ โดยวิเคราะห์แยกตามหน่วยที่จ่ายเงินชดเชย 6 หน่วย คือ กรมบัญชีกลาง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ กองทุนประกันสังคม (ในเขต) กองทุนประกันสังคม (นอกเขต) รัฐวิสาหกิจ และผู้ป่วยที่ชำระเงินเอง

3. **วิเคราะห์อัตราทางการเงินที่มีการจ่ายชดเชยตามน้ำหนักสัมพัทธ์ตามกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม** ซึ่งมี 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่ใช้สิทธิสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการและผู้ป่วยที่ใช้สิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า โดยจำแนกการวิเคราะห์เป็น 2 กรณี คือ จำแนกตามยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษา และจำแนกตามวันนอน

ผลการวิจัย

โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ เป็นโรงพยาบาลศูนย์ขนาด 575 เตียง สังกัดสำนักปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข ปีงบประมาณ 2551 มีผู้รับบริการประเภทผู้ป่วยในจำนวน 41,501 ราย จำนวนวันนอนเฉลี่ย 4.92 วัน อัตราการครองเตียง 100.50 มีผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดมารับบริการทั้งหมด 1,619 ครั้ง มีการผสมยาเคมีบำบัดให้ผู้ป่วย 6,546 ขวด มูลค่าการใช้จ่ายยาเคมีบำบัด 41,174,961 ล้านบาท คิดเป็นร้อยละ 11.51 เป็นลำดับที่ 4 ของมูลค่าการใช้จ่ายทั้งหมด กลุ่มตัวอย่างมีจำนวน 110 ราย ใช้บริการทั้งหมด 355 ครั้ง แสดงในตาราง 1

1. **ต้นทุนบริการทางการแพทย์** ค่าบริการทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องมีอยู่ 9 หมวด โครงสร้างต้นทุนบริการทางการแพทย์ส่วนใหญ่เป็นค่ายา ร้อยละ 88.63 โดยเป็นยาเคมีบำบัดถึงร้อยละ 60.98 รองลงมาเป็นค่าห้องค่าอาหาร ร้อยละ 3.58 และค่าบริการพยาบาลทั่วไป ร้อยละ 3.07 ต่ำสุดเป็นค่าตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา ร้อยละ 0.10 เมื่อจำแนกตามสิทธิผู้ป่วย พบว่า ผู้ป่วยที่มีสิทธิสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการและผู้ป่วยหน่วยงานรัฐวิสาหกิจหรือผู้ป่วยสิทธิประกันสังคมนอกเขต (เรียกเก็บ) มีค่ายาสูงสุดถึงร้อยละ 94.57 ผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้ามีค่ายา ร้อยละ 60.72 มีค่าห้อง

ตาราง 1 ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	27	24.5
หญิง	83	75.5
อายุ (ปี)		
30-40	10	9.1
41-50	31	28.2
51-60	23	20.9
61-70	25	22.7
มากกว่า 70	21	19.1
สิทธิผู้ป่วย		
หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า	76	69.1
ประกันสังคม	5	4.5
รัฐวิสาหกิจ	5	4.5
สินเชื่อบำนาญ	23	20.9
ชำระเงิน	1	1.0
ลักษณะโรคมะเร็งที่พบ		
มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก	35	31.8
มะเร็งเต้านม	30	27.3
มะเร็งรังไข่	12	10.9
มะเร็งปากมดลูก	13	11.8
มะเร็งกระเพาะอาหาร	9	8.2
มะเร็งเยื่อโพรงมดลูก	3	2.7
มะเร็งหลอดอาหาร	2	1.8
อื่นๆ เช่น	6	5.5
รวม	110	100.0

และค่าอาหารร้อยละ 11.51 สูงกว่าผู้ป่วยสิทธิอื่นๆ สำหรับผู้ป่วยสิทธิประกันสังคมมีค่ายา ร้อยละ 76.97 รองลงมาเป็นค่าบริการพยาบาลทั่วไป ร้อยละ 8.12 ต้นทุนบริการทางการแพทย์เฉลี่ยในผู้ป่วยสิทธิสวัสดิการรักษายาบำนาญข้าราชการ ผู้ป่วยรัฐวิสาหกิจ และผู้ป่วยสิทธิประกันสังคมนอกเขต (เรียกเก็บ) สูงกว่าสิทธิอื่นๆ มีต้นทุนเฉลี่ยต่อครั้ง 85,946.51 บาท ต้นทุนเฉลี่ยต่อวันนอน 26,082.80 บาท รองลงมา คือ สิทธิประกันสังคม และสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ตามลำดับ ดังแสดงในตาราง 2

2. การคืนทุน การให้บริการ 355 ครั้ง รวมต้นทุนค่าบริการทางการแพทย์ทั้งหมด 14,255,060 บาท รายได้พึงรับ 15,655,295.10 บาท การคืนทุนเฉลี่ย ร้อยละ 109.83 การคืนทุนสูงสุด คือ จากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติร้อยละ 143.53 รองลงมาจากกรมบัญชีกลางในกลุ่มสวัสดิการรักษายาบำนาญข้าราชการเท่ากับ ร้อยละ 109.03 การคืนทุนจากรัฐวิสาหกิจ ร้อยละ 99.80 สำหรับกองทุนประกันสังคมมีอัตราการคืนทุน ร้อยละ 64.14 และ 24.85 กรณีนอกเขตและในเขตตามลำดับ ดังแสดงในตาราง 3

ตาราง 2 โครงสร้างต้นทุนบริการทางการแพทย์จำแนกตามสิทธิผู้ป่วย

โครงสร้าง ต้นทุนค่าบริการ ทางการแพทย์	หลักประกันสุขภาพ				ประกันสังคม		รวมทุกสิทธิ	
	สิทธิ/เรียกเก็บ		ถ้วนหน้า					
	ต้นทุน(บาท)	ร้อยละ	ต้นทุน(บาท)	ร้อยละ	ต้นทุน(บาท)	ร้อยละ	ต้นทุน(บาท)	ร้อยละ
1. ค่าห้องและค่าอาหาร	220,800	1.89	278,100	11.51	12,000	8.01	510,900	3.58
2. ค่ายา								
ยาเคมีบำบัด	7,515,997	64.31	1,076,569	44.55	100,425	67.05	8,692,991	60.98
ยาในบัญชียาหลักฯ	1,330,369	11.38	380,289	15.74	14,820	9.89	1,725,478	12.10
ยานอกบัญชียาหลักฯ	2,205,232	18.87	10,475	0.43	30	0.02	2,215,737	15.54
รวมค่ายา	11,051,598	94.57	1,467,333	60.72	115,275	76.97	12,634,206	88.63
3. ค่าเวชภัณฑ์ที่มีใช้ยา	123,052	1.05	50,878	2.11	2,549	1.70	176,479	1.24
4. ค่าตรวจทางเทคนิค								
การแพทย์								
และพยาธิวิทยา	63,495	0.54	116,240	4.81	1,700	1.14	181,435	1.27
5. ค่าบริการทางโลหิต	19,440	0.17	50,810	2.10	560	0.37	70,810	0.50
6. ค่าตรวจทางรังสีวิทยา	4,680	0.04	9,640	0.40	0	0	14,320	0.10
7. ค่าตรวจวิธีพิเศษอื่นๆ	3,540	0.03	28,050	1.16	400	0.27	31,990	0.22
8. ค่าหัตถการและวิสัญญี	18,800	0.16	15,400	0.64	0	0	34,200	0.24
9. ค่าบริการอื่นๆ								
ค่าบริการทางพยาบาล	138,200	1.18	287,640	11.90	12,160	8.12	438,000	3.07
ค่าผสมยาเคมีบำบัด	45,120	0.38	112,480	4.65	5,120	3.42	162,720	1.14
รวมค่าบริการอื่นๆ	183,320	1.56	400,120	16.55	17,280	11.54	600,720	4.21
รวมค่าบริการ	11,688,725	100	2,416,571	100	149,764	100	14,255,060	100
จำนวนครั้งที่รับบริการ	135		212		8		355	
จำนวนวันนอน(วัน)	449		885		39		1,373	
ต้นทุนเฉลี่ย/ครั้ง	85,946.51		11,398.92		18,720.5		40,155.10	
(บาท)								
ต้นทุนเฉลี่ยต่อวันนอน	26,032.80		2,730.59		3,840.10		10,382.42	
(บาท)								

ตาราง 3 อัตราการคืนทุนของบริการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด

ประเภทบริการ	ต้นทุนรวม (บาท)	จำนวนครั้งที่ เรียกเก็บ	รายได้พึงรับ (บาท)	การคืนทุน (ร้อยละ)
1. บริการที่เรียกเก็บจากสวัสดิการ รักษาพยาบาลข้าราชการ	9,170,942	103	9,999,264.90	109.03
2. บริการที่เรียกเก็บจากรัฐวิสาหกิจ	1,525,258	22	1,522,223	99.80
3. บริการที่ผู้ป่วยชำระเงินเอง	5,729	1	1,000	17.45
4. บริการที่เรียกเก็บจากกองทุน ประกันสังคม(นอกเขต)	986,796	9	627,103	63.55
5. บริการที่เรียกเก็บจาก สปสช.	2,416,571	212	3,468,485.20	143.53
6. บริการผู้ป่วยประกันสังคม	149,764	8	37,219.00	24.85
รวม	14,255,060	355	15,655,295.10	109.83

3. การวิเคราะห์อัตราการคืนทุนกรณีการจ่ายชดเชยตามน้ำหนักสัมพัทธ์ตามกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม

3.1 จำแนกตามยาเคมีบำบัดและมูลค่ายาที่ใช้รักษา ผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าส่วนใหญ่มีการคืนทุนมากกว่าร้อยละ 100 สูงสุดคือ ร้อยละ 220.10 ในกลุ่มที่ใช้ยา 5-FU+leucovorin สำหรับกรณีที่มีการใช้ยา paclitaxel หรือ ifosfamide

หรือ carboplatin+ยาเคมีบำบัดอื่น จำนวน 34 ครั้ง มีการคืนทุนต่ำกว่าร้อยละ 100 ต่ำสุดคือ ร้อยละ 32-50 ในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ที่ใช้ carboplatin+paclitaxel ดังแสดงในตาราง 4 สำหรับผู้ป่วยสิทธิสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการมีการคืนทุนมากกว่าร้อยละ 100 สูงสุดเมื่อใช้ยาเคมีบำบัด carboplatin เพียงชนิดเดียว ดังแสดงในตาราง 5

ตาราง 4 อัตราการคืนทุนของผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าจำแนกตามยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษา

ลำดับ	ยาเคมีบำบัด	จำนวน ครั้ง	ค่ายา (บาท)	ต้นทุน บริการรวม	Adj.RW รวม	รายได้พึงรับ (บาท)	การคืนทุนครั้ง (ร้อยละ)
1	5-FU+leucovorin	100	310,297	891,739	295.67	1,962,698	220.10
2	5-FU+cyclophosphamide	3	9,795	14,500	4.69	31,154.50	214.86
3	Cyclophosphamide+ doxorubicin	12	39,180	72,103	20.47	135,852	188.41
4	Carboplatin	30	66,924	225,253	61.12	405,753	180.13
5	Cisplatin	12	12,350	67,813	17.98	119,356	176.01
6	5-FU+cisplatin	8	25,536	113,434	29.07	192,973	170.12
7	5-FU+cyclophosphamide +methotrexate (CMF)	10	12,886	71,095	15.12	100,348	141.15
8	Leucovorin+methotrexate+ Etoposide+actinomycin	1	5070	10,952	2.25	14963.90	136.63
9	Cisplatin+etoposide	2	4,920	16,496	3.39	22,158.20	134.32
10	5-FU+cyclophosphamide+ doxorubicin (FAC)	7	24,507	110,583	14.51	96,290.70	87.08
11	Ifosfamide	6	68,096	134,563	13.53	89,783.30	66.72
12	5-FU+carboplatin	1	3,983	12,944	1.18	7,836.42	60.54
13	Cisplatin+ifosfamide	4	48,222	92,392	6.69	44,388.50	48.04
14	Paclitaxel	10	283,178	377,154	26.83	1,78132	47.23
15	Carboplatin+paclitaxel	6	157,725	205,550	10.06	66,797.70	32.50
	รวม	212	1,072,669	2,416,571	522.56	3,468,485.20	143.53

3.2 จำแนกตามจำนวนวันนอน ผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า จำนวน 212 ราย มีวันนอนเฉลี่ย 4.2 วัน (สูงสุด 31 วัน ต่ำสุด 1 วัน) มีอัตราการคืนทุนต่ำกว่าต้นทุนบริการเมื่อมีจำนวนวันนอน 3 วันและ 10-31 วัน โดยมีการคืนทุนร้อยละ 80.59 และ 69.47 ตามลำดับ แต่จำนวนวันนอน 1-2 วัน หรือ 4-9 วัน มีการคืนทุนมากกว่า

ร้อยละ 100 ดังแสดงในตาราง 6 สำหรับผู้ป่วยสิทธิสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการมีวันนอนเฉลี่ย 3.33 วัน (สูงสุด 24 วัน ต่ำสุด 1 วัน) อัตราการคืนทุนต่ำกว่าต้นทุนบริการเมื่อผู้ป่วยมีจำนวนวันนอน 10-24 วัน การคืนทุนร้อยละ 91.59 ถ้าจำนวนวันนอนน้อยกว่า 10 วัน มีอัตราการคืนทุนมากกว่าร้อยละ 100 ดังแสดงในตาราง 7

ตาราง 5 อัตราการคืนทุนของผู้ป่วยสิทธิสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการจำแนกตามยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษา

ลำดับ	ยาเคมีบำบัด	จำนวน ครั้ง	ค่ายา (บาท)	ต้นทุนบริการ รวม	Adj.RW รวม	รายได้พึงรับ (บาท)	การคืนทุน (ร้อยละ)
1	Carboplatin	2	4,238	11,596	4.30	59,554.48	513.58
2	5-FU+cisplatin+docetaxel	3	136,309	320,457	13.27	417,444.42	130.27
3	5-FU+cyclophosphamide +methotrexate	1	1,465	72,216	3.69	93,896.57	130.02
4	Cisplatin	3	2,964	22,826	1.50	27,202.96	119.18
5	Docetaxel	1	59,557	75,305	1.16	87,016.5	115.55
6	Ifosfamide	1	9,728	27,513	1.18	31,378.1	114.05
7	Oxaliplatin+xeloda	14	901,970	1,383,584	21.78	1,560,956.9	112.82
8	Carboplatin+paclitaxel	11	357,878	531,918	14.56	590,463.22	111.01
9	Docetaxel+xeloda	4	205,821	353,177	4.29	389,595.94	110.31
10	5-FU+leucovorin+ oxaliplatin	19	873,513	1,508,037	21.99	1,646,806.9	109.20
11	5FU+leucovorin+ oxaliplatin +bevacizumab	17	2,182,049	2,452,543	23.86	2,606,425.1	106.27
12	5-FU+leucovorin+ irinotecan	23	809,234	1,889,013	24.93	1,952,756.6	103.37
13	5-FU+leucovorin+ irinotecan+bevacizumab	3	301,531	443,213	3.82	454,549.76	102.56
14	Docetaxel+doxorubicin+ cyclophosphamide	1	53,589	79,544	0.35	81,217.48	102.10
	รวม	103	5,886,985	9,170,942	140.70	9,999,264.9	109.03

ตาราง 6 อัตราการคืนทุนกรณีผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าจำแนกตามจำนวนวันนอน

ลำดับ	จำนวนวันนอน	จำนวนครั้ง	ต้นทุนบริการรวม (บาท)	Adj.RW รวม	รายได้พึงรับ (บาท)	การคืนทุน (ร้อยละ)
1	1 วัน	39	317,366	69.37	460,501.29	145.10
2	2 วัน	24	260,020	42.60	282,779.54	108.75
3	3 วัน	14	266,355	32.34	214,664.77	80.59
4	4 วัน	69	564,056	208.34	1,382,660.88	245.13
5	5-9 วัน	55	700,090	137.60	913,424.38	130.47
6	10-31 วัน	11	308,684	32.31	214,454.34	69.47
	รวม	212	2,416,571	522.56	3,468,485.20	143.53

ตาราง 7 อัตราการคืนทุน กรณีผู้ป่วยสิทธิสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการจำแนกตามจำนวนวันนอน

ลำดับ	จำนวนวันนอน	จำนวนครั้ง	ต้นทุนบริการรวม (บาท)	Adj.RW รวม	รายได้พึงรับ (บาท)	การคืนทุน (ร้อยละ)
1	1 วัน	13	1,002,896	15.89	1,144,737.46	114.14
2	2 วัน	43	3,625,618	47.89	3,914,992.76	107.98
3	3 วัน	26	2,557,259	36.46	2,792,424.30	109.19
4	4 วัน	8	685,590	9.43	740,398.57	107.99
5	5-9 วัน	8	832,684	21.41	979,072.80	117.58
6	10-24 วัน	5	466,895	9.62	427,639.01	91.59
	รวม	103	9,170,942	140.70	9,999,264.90	109.03

วิจารณ์ผล

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดประเภทผู้ป่วยในที่มีสิทธิต่างกัน มีต้นทุนบริการทางการแพทย์ต่างกัน กลุ่มผู้ป่วยสิทธิสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการมีต้นทุนบริการทางการแพทย์สูงสุด รองลงมาคือ กลุ่มผู้ป่วยสิทธิประกันสังคม และสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ตามลำดับ ค่ายาเป็นต้นทุนบริการทางการแพทย์สูงสุดถึงร้อยละ 88.63 โดยเป็นค่ายาเคมีบำบัดร้อยละ 60.98 ต้นทุนที่ต่างกันเนื่องมาจากค่ายาที่ต่างกันซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาต้นทุนการรักษายาพยาบาลผู้ป่วยใน โรงพยาบาลพุทธชินราช ปี พ.ศ. 2546 ของ กนกพร สุรนิจกุล และคณะ¹⁵ ที่พบว่า สิทธิที่แตกต่างกันมีต้นทุนในการรักษาที่ไม่เท่ากัน กล่าวคือ กลุ่มผู้ป่วยสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการมีต้นทุนสูงกว่ากลุ่มอื่นๆ สำหรับกลุ่มผู้ป่วยประกันสังคมและหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้ามีต้นทุนใกล้เคียงกัน

ต้นทุนบริการทางการแพทย์ในผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าต่ำกว่าสิทธิอื่นๆ แต่กลับมีการคืนทุนสูงสุดร้อยละ 143.53 รองลงมา คือ กลุ่มผู้ป่วยสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการร้อยละ 109.03 รัฐวิสาหกิจร้อยละ 99.80 สำหรับกลุ่มผู้ป่วยประกันสังคมร้อยละ 63.55 กรณีเรียกเก็บนอกเขต และ

ร้อยละ 24.85 กรณีในเขต เนื่องจากวิธีการจ่ายเงินชดเชยของแต่ละกองทุนต่างกัน⁷⁻¹¹ ผู้ป่วยสิทธิสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการ กรมบัญชีกลางได้ใช้กลไกที่สำคัญ 3 กลไก คือ การแจ้งค่าใช้จ่ายส่วนต่างๆ การกำหนดอัตราฐาน และการจ่ายค่ารักษายาพยาบาลส่วนที่ใช้ DRG และส่วนนอกเหนือ DRG ซึ่งเริ่มมาตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2550 โดยค่าห้อง ค่าอาหาร และค่ายารักษาโรคมะเร็ง เป็นส่วนที่นอกเหนือ DRG ชดเชยให้ทั้งหมดตามที่โรงพยาบาลเรียกเก็บ ส่วนที่เหลือเบิกจ่ายตาม DRG ทั้งนี้ให้สถานพยาบาลเบิกได้ในอัตราร้อยละ 80 ไปก่อน ที่เหลืออีกร้อยละ 20 จะต้องมีการวิเคราะห์และคำนวณร่วมกับกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม และจัดสรรเงินจ่ายคืนสถานพยาบาลภายใน 3 เดือน ซึ่งใช้การวินิจฉัยโรคและวิธีการรักษาเป็นตัวแปรในการคิดปริมาณทรัพยากรที่ต้องใช้⁷ เมื่อวิเคราะห์อัตราการคืนทุนโดยจำแนกตามยาเคมีบำบัดที่ใช้ และจำนวนวันนอนพบว่า รายได้พึงรับสอดคล้องกับต้นทุนบริการ ยกเว้นกรณีที่นอนนานมากกว่า 10 วัน มีการคืนทุนร้อยละ 91.59 การเลือกใช้ยาเคมีบำบัดใช้ตามแนวทางที่มีการกำหนดไว้ เช่น ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย สามารถใช้ bevacizumab เป็นยาอันดับแรกในการรักษา (first line therapy) และ

ใช้ร่วมกับยาสูตร IFL: cycle repeat ทุก 6 สัปดาห์ หรือสูตร FOLFOX 4: cycle repeat ทุก 4 สัปดาห์ แต่จะใช้ร่วมกับสูตรอื่นที่ไม่ถูกกำหนดในแนวทางไว้ไม่ได้ ทั้งนี้ต้องมีการลงทะเบียนผู้ป่วยโรคมะเร็งก่อน และต้องส่งข้อมูลการรักษาเพื่อทำการขออนุมัติใช้ก่อนการให้ยา จึงจะเรียกเก็บเงินชดเชยได้ แสดงให้เห็นว่า การชดเชยในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มนี้สะท้อนการใช้ทรัพยากรได้อย่างเหมาะสม

กรณีผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า การบริหารงบประมาณบริการรักษาพยาบาลของสำนักงานหลักประกันสุขภาพ กรณีผู้ป่วยใน ใช้วิธีจัดสรรงบประมาณระบบ DRG with global budget โดยใช้ DRG version 4.0 กล่าวคือ กองทุนสาขาจะตั้งเพดานงบประมาณตามที่ได้จัดสรรไว้ และจ่ายให้โรงพยาบาลเป็นรายงวด โดยหน่วยบริการต้องส่งข้อมูลการให้บริการผู้ป่วยในให้สำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพเพื่อประมวลข้อมูลตามระบบ DRG หาคำนวณน้ำหนักสัมพัทธ์ ซึ่งจะแจ้งให้กองทุนสาขาเพื่อใช้คำนวณเงินที่จะจ่ายให้เบื้องต้นปีงบประมาณ 2551 จังหวัดอุดรธานีได้กำหนดอัตราจ่ายเบื้องต้นกรณีการบริการผู้ป่วยในเขตพื้นที่จำนวนเงิน 6,638.22 บาทต่อ 1 adj RW^{7,16} แม้ว่าอัตราการคืนทุนจะสูงกว่าสิทธิอื่นๆ แต่เมื่อวิเคราะห์การใช้ยาเคมีบำบัดเมื่อผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายต้องใช้ยาสูตร FAC หรือใช้ยา paclitaxel อัตราการคืนทุนเพียงร้อยละ 87.08 และ 47.23 ตามลำดับ แสดงว่า การจัดสรรงบประมาณลักษณะนี้ไม่สอดคล้องกับการใช้ทรัพยากรที่แท้จริง อย่างไรก็ตาม การจัดสรรงบประมาณในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ได้มีการแยกเงินเดือนของบุคลากรภาครัฐออกมาก่อน แล้วจึงจัดสรรเป็นค่าบริการผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยใน บริการส่งเสริมสุขภาพ และ

งบประมาณสำหรับการจัดการโรคเฉพาะ

กรณีผู้ป่วยสิทธิประกันสังคม ใช้วิธีการจ่ายเงินแบบเหมาจ่าย กรณีการให้เคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็ง กองทุนจ่ายเพิ่มให้เท่าที่จ่ายจริงตามความจำเป็นแต่ไม่เกินห้าหมื่นบาทต่อรายต่อปี พบว่า การคืนทุนมีเพียงร้อยละ 24.85 วิธีการนี้ ช่วยให้กองทุนประกันสังคมควบคุมงบประมาณได้เพราะกำหนดวงเงินไว้ล่วงหน้าแล้ว แต่ส่งผลกระทบต่อโรงพยาบาลที่เป็นผู้ให้บริการต้องรับภาระขาดทุน เพราะการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต้องให้ยาลหลายครั้ง สำหรับผู้ประกันตนที่มีชื่อตามทะเบียนที่สำนักงานได้กำหนดกองทุนได้ใช้วิธีเหมาจ่าย (capitated payment system) ในอัตราหนึ่งพันห้าร้อยบาทต่อคนต่อปี¹⁷

สรุปผล

ในการให้บริการรักษาโรคมะเร็งประเภทผู้ป่วยใน การคืนทุนกรณีผู้ป่วยมีสิทธิสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการที่เป็นอยู่เป็นวิธีการที่สอดคล้องกับต้นทุนบริการทางการแพทย์ แต่สำหรับผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า อัตราการจ่ายชดเชยที่กำหนดไว้ไม่เหมาะสมกรณีที่เป็นโรคมะเร็งขั้นระยะลุกลามถ้าจำเป็นต้องใช้ยาตาม protocol เช่นเดียวกับสิทธิรักษาสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการสำหรับผู้ป่วยสิทธิประกันสังคมการจ่ายชดเชยในลักษณะที่เป็นอยู่ในปัจจุบัน มีอัตราการคืนทุนเพียงหนึ่งในสี่ จำเป็นที่ผู้เกี่ยวข้องต้องให้ความสนใจอย่างใกล้ชิด โรงพยาบาลจำเป็นต้องให้ความสนใจกับการบันทึกข้อมูลต่างๆในเวชระเบียนให้สมบูรณ์ถูกต้อง เพราะจะมีผลกระทบต่อ DRG และ adj RW ที่คำนวณได้ซึ่งมีผลต่อการได้รับเงินชดเชย และอาจใช้เป็นแนวทางในการกำหนดนโยบายเพิ่มการพัฒนาคุณภาพผู้ป่วยด้วยต้นทุนที่ต่ำ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาล
นายแพทย์ธีรชัย คฤหาโยธิน เกษตรกรงานผลิตยา

และเจ้าหน้าที่ฝ่ายบัญชี โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ที่ให้
ความอนุเคราะห์และอำนวยความสะดวกในการเก็บ
รวบรวมข้อมูลเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Karol S. Developing a global strategy for cancer. ใน: หนังสือประกอบการประชุมแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ. กระทรวงสาธารณสุข: วันที่ 20 เมษายน 2541.
2. Cavalli F. Cancer in developing world. Nature Clinical Practice Oncology; 2006: 582-3.
3. อาคม เขียรศิลป์. ระบาดวิทยาโรคมะเร็งในประเทศไทย. สืบค้นจาก <http://www.geocities.com/suchartW/epidemiology.htm> วันที่สืบค้น 15 กุมภาพันธ์ 2552.
4. ศูนย์ข้อมูลโรคไม่ติดต่อ สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สืบค้นจาก <http://www.thaincdinfo.com> วันที่สืบค้น 20 กุมภาพันธ์ 2552.
5. วิเชียร ศรีมนรินทร์นิมิต. บทบาทเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็ง. สืบค้นจาก <http://www.si.mahidol.ac.th/sidocor/e-pl/articleDetail.asp?id=238>). วันที่สืบค้น 15 กุมภาพันธ์ 2552.
6. ภูษิต ประครองสาย, สมศักดิ์ ชุณหรัศมิ์, วิโรจน์ ตั้งเจริญเสถียร, และคณะ. รายงานการวิจัยระบบบริการด้านรังสีวิทยากับความต้องการและการเข้าถึงบริการของผู้ป่วยโรคมะเร็งในประเทศไทย ปีงบประมาณ 2545. มิถุนายน 2546.
7. กระทรวงการคลัง. ประกาศเรื่องอัตราค่ารักษาพยาบาลเพื่อใช้สำหรับการเบิกจ่ายประเภทผู้ป่วยในสถานพยาบาลของทางราชการตามกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม (DRG). มิถุนายน 2550.
8. สำนักงานประกันสังคม. ประกาศคณะกรรมการการแพทย์ตามพระราชบัญญัติประกันสังคม พ.ศ. 2533 เรื่องหลักเกณฑ์และอัตราสำหรับประโยชน์ทดแทนในกรณีประสบอันตรายหรือเจ็บป่วยอันมิใช่เนื่องจากการทำงาน. กุมภาพันธ์ 2551.
9. สำนักงานประกันสังคม. ประกาศคณะกรรมการการแพทย์ตามพระราชบัญญัติประกันสังคม พ.ศ. 2533 เรื่องหลักเกณฑ์และอัตราสำหรับประโยชน์ทดแทนในกรณีประสบอันตรายหรือเจ็บป่วยอันมิใช่เนื่องจากการทำงาน. ธันวาคม 2546.
10. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. คู่มือหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2551. นนทบุรี: 2551.
11. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. ประกาศเรื่องการบริหารงบประมาณ ปีงบประมาณ 2551 (ฉบับที่ 2).
12. สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดอุดรดิตถ์. รายงานการประชุมการพิจารณาจัดสรรเงินเหมาจ่ายรายหัว (ค่าบริการทางการแพทย์) ปีงบประมาณ 2551. หน่วยบริการของรัฐในสังกัดสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดอุดรดิตถ์. กุมภาพันธ์ 2551.
13. โรงพยาบาลอุดรดิตถ์. รายงานประจำปี 2551. มีนาคม 2552.
14. กระทรวงการคลัง. ประกาศเรื่องอัตราค่าบริการสาธารณสุขเพื่อใช้สำหรับการเบิกจ่ายค่ารักษาพยาบาลในสถานพยาบาลของทางราชการ. พฤศจิกายน 2549.
15. กนกพร สุรนัฐกุล, ศิรรัตน์ สนชัย, ศุภสิทธิ์ พรพรรณโณทัย. รายงานวิจัยการศึกษารายงานทางการเงินเพื่อแสดงประสิทธิภาพของโรงพยาบาล. สืบค้นจาก <http://www.dspace.hsri.or.th/dspace/handle/123456789/1885>. วันที่สืบค้น 15 กุมภาพันธ์ 2552.
16. สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดอุดรดิตถ์. รายงานการประชุมการพิจารณาจัดสรรเงินเหมาจ่ายรายหัว (ค่าบริการทางการแพทย์) ปีงบประมาณ 2551 หน่วยบริการของรัฐในสังกัดสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดอุดรดิตถ์. กุมภาพันธ์ 2551.
17. สำนักงานประกันสังคม. หลักเกณฑ์และอัตราสำหรับประโยชน์ทดแทนในกรณีประสบอันตรายหรือเจ็บป่วยอันมิใช่เนื่องจากการทำงาน. กรุงเทพฯ: 2551.

Quality of Life in Postmenopausal Women with Osteoporosis : A Case Study in One Hospital

คุณภาพชีวิตในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน: กรณีศึกษาในโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง

Isaree Junyasak, B.Sc.Pharm*; Tanattha Kittisopee, Ph.D.**

Junyasak I, Kittisopee T. Quality of Life in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Case Study in One Hospital. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2011; 21(1):36-47.

The objectives of this study were to measure quality of life (QOL) in postmenopausal women with osteoporosis, using Qualeffo 41 and to examine factors influencing quality of life in postmenopausal women with osteoporosis. A cross-sectional descriptive study investigated quality of life in 45-year-old and older postmenopausal women with low bone mineral density (BMD) (≤ -2.5 standard deviations (SD) below normal peak bone mass), or were diagnosed as an osteoporosis, or taking osteoporosis drug. A total of 134 subjects were recruited from the Police General Hospital during December 2009 to March 2010. The interview-administered questionnaire consists of 4 parts which are demographic and clinical characteristics, quality of life, factors in health concerning, and factors in treatment. The mean, standard deviation, range, and multiple regression analysis were used for statistical analysis. Quality of life assessment was performed using the Qualeffo 41 (Thai version) which express in values ranging from 0 to 100, where 0 represents the best and 100 represents the worst quality of life. Results showed that the mean ($\pm$ SD) total QOL score of postmenopausal women with osteoporosis was 34.86 (± 15.67). In each domain, the result showed that the score of pain domain was 30.34 (± 25.27), physical function domain was 36.82 (± 21.52), social activities domain 44.53 (± 22.35), general health perception domain was 44.47 (± 18.53), and mental domain scored was 24.60 (± 15.59). The patient's QOL was affected by five predictor variables which are type of occupation including; 1) labor, 2) housework, 3) duration of menopause, 4) exercise, and 5) dietary calcium and protein intake. Labor, housework, and duration of menopause were positively related to total score of the QOL. It could be explained that if the subjects do the labor or housework job or have long duration of menopause they might have worse quality of life, while exercise and dietary calcium and protein intake were negatively related to total score of the QOL. Thus, getting more exercise or consuming more calcium and protein diet is recommended in order to have better quality of life.

Keywords: Quality of life, osteoporosis, postmenopausal women, Qualeffo 41

*Master degree student, Pharmacy Administration Unit, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University

**Pharmacy Administration Unit, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

อิสริย์ จรรยาศักดิ์, ฐณัฐรา กิตติโสภี. คุณภาพชีวิตในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน: กรณีศึกษาในโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2554; 21(1):36-47.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาคุณภาพชีวิตในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน โดยใช้แบบสอบถาม Qualeffo 41 และเพื่อศึกษาหาปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน โดยการศึกษาเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional descriptive study) เพื่อหาระดับคุณภาพชีวิตของสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีอายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป ที่มีมวลกระดูก (BMD) น้อยกว่าหรือเท่ากับ ≤ -2.5 หรือ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุนหรือ ได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุน ทำการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่างจำนวน 134 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยโรงพยาบาลตำรวจ ระหว่างเดือนธันวาคม พ.ศ. 2552 ถึง เดือนมีนาคม พ.ศ. 2553 แบบสอบถามที่ใช้ในการศึกษานี้ ประกอบด้วย 4 ส่วน ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย แบบวัดคุณภาพชีวิต (Qualeffo 41) และปัจจัยเกี่ยวกับความสนใจในสุขภาพและปัจจัยเกี่ยวกับการรักษา สถิติที่ใช้ คือ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าสูงสุดและค่าต่ำสุด รวมทั้งใช้การวิเคราะห์ความถดถอยเชิงพหุ (multiple regression analysis) คุณภาพชีวิตมีค่าคะแนนตั้งแต่ 0 ถึง 100 โดยที่ค่าคะแนน 0 แสดงถึงคุณภาพชีวิตที่ต่ำที่สุด และค่าคะแนน 100 แสดงถึงคุณภาพชีวิตที่สูงสุด ผลการศึกษา พบว่า ค่าเฉลี่ยคุณภาพชีวิตของสตรีวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนเท่ากับ 34.86 (± 15.67) โดยในแต่ละด้านมีค่าดังนี้ ด้านความเจ็บปวดมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 30.34 (± 25.27), ด้านการทำงานของร่างกายมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 36.82 (± 21.52), ด้านการใช้เวลาว่างและกิจกรรมทางสังคมมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 44.53 (± 22.35), ด้านการรับรู้เกี่ยวกับสุขภาพโดยทั่วไปมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 44.47 (± 18.53), และด้านจิตใจมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 24.60 (± 15.59) ปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ได้แก่ อาชีพ (ลักษณะใช้แรงงานและงานบ้าน) ระยะเวลาหลังหมดประจำเดือน การออกกำลังกาย และการรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมและโปรตีน โดยที่อาชีพการใช้แรงงานและงานบ้าน และระยะเวลาหลังหมดประจำเดือนมีความสัมพันธ์ทางบวกต่อค่าคะแนนคุณภาพชีวิต นั่นคือ ถ้าผู้ป่วยประกอบอาชีพใช้แรงงานหรืองานบ้านหรือมีระยะเวลาหมดประจำเดือนนาน จะส่งผลให้คุณภาพชีวิตแย่ลง ในขณะที่การออกกำลังกายและการรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมและโปรตีน มีความสัมพันธ์ทางลบต่อค่าคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้น จึงควรสนับสนุนให้มีการออกกำลังกายและรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมและโปรตีนมากขึ้น เพื่อให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

คำสำคัญ: คุณภาพชีวิต โรคกระดูกพรุน สตรีวัยหมดประจำเดือน แบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิต Qualeffo 41

Introduction

Osteoporosis is a common and serious disease associated with aging which affects an estimated 90 million people worldwide.^{1,2} The prevalence of osteoporosis among Thai women rose progressively with increasing age to more than half of woman population after the age of 70. The age adjusted prevalence of

osteoporosis was 19.8, 13.6, and 10.0 percent for lumbar spine, femoral neck, and intertrochanteric in age from 40-80 year.^{3,4} Osteoporosis is a skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration with a resulting decrease bone strength and increase risk of fracture. The World Health Organization's (WHO's) definition of osteo-

porosis is based on bone mineral density in the spine and proximal femur measured with dual energy X-ray absorptiometry (DXA). Osteoporosis is classified as a bone mineral density 2.5 or more standard deviations below normal peak bone mass, which means T score ≤ -2.5 .^{5,6} The disease is more commonly seen in women than in men especially in postmenopausal women. Fracture is the important outcome of osteoporosis affecting mainly the hip, vertebrae, and wrist. In Thailand, almost 6.7 million Thai women more than 50 years old being diagnosed of osteoporosis according to the WHO's criteria, around 42,000 hip fractures occurs annually⁵. Hip fractures always lead to hospitalization and cause pain, serious disability, and excess mortality. Most hip fractures take place after a fall about 80 percent occurs in women and 90 percent in people older than 50 years old. Hip fractures are associated with significant morbidity.⁴ The incidence of vertebral fracture increases with increasing age and the female to male ratio is approximately 2:1. Only about a quarter of vertebral fractures result from falls and most result from routine activities such as bending, lifting objects, and climbing stairs. Vertebral fractures may cause pain and loss of function although no serious symptom revealed. Most wrist fractures happen in women, 50 percent of whom are older than 65 years old. Wrist fractures also leads to acute pain and loss of function but functional recovery is good

or excellent. In addition to pain and disturbance of physical function the osteoporotic fracture may reduce mobility and social interaction and cause emotional problems effecting quality of life impairment.^{2,7,8}

In health services research and in clinical trials, quality of life is used increasingly as an outcome measures in order to evaluate to gain data on the burden of disease, morbidity and health care use, and often in comparison with other diseases.⁷ Health related quality of life can be assessed by two different type instruments which are generic and disease specific instruments. The outcome of generic questionnaires can be compared with other diseases. However, these tools are not specific for any disease or age group. Examples of generic questionnaires are Nottingham Health Profile (NHP), the Short Form 36 of Medical Outcomes Study (SF-36), and the EuroQol (EQ-5D). Disease-specific questionnaires are designed for patients with specific disease such as depression, myocardial infarction, and osteoporosis. There are many instruments are being developed to measured the quality of life in osteoporosis patient, like osteoporosis quality of life questionnaire (OQLQ), osteoporosis assessment questionnaire (OPAQ), quality of life questionnaire of the European foundation for osteoporosis 41 (Qualeffo 41) and quality of life questionnaire in osteoporosis (QUALIOST). In the sense that disease-

specific instruments measure quality of life more accurately in that particular disease than generic instruments because of more relevant questions, shorter administered and being more valid.^{4,7,9,10}

The Qualeffo 41 accepted by the International Osteoporosis Foundation (IOF) is self-administered and the most complete questionnaire. The English version Qualeffo 41 has been translated into various languages and validated in 10 countries in Europe. It contains five domains which are pain, physical function, social function, general health perception, and mental function. Thus, it is more suitable and useful to evaluate quality of life in osteoporosis patients by using Qualeffo 41.

Health related quality of life is one key indicator that can reflect the effectiveness of the treatment. In order to efficiency caring postmenopausal women with osteoporosis, it is critical to concern its influencing factors. There are many factors influenced quality of life in postmenopausal osteoporosis patients including socio-demographic characteristic, health concerning, and treatment. Socio-demographic is a general factor which may influence quality of life in patients such as, occupation, Body mass index (BMI), and duration of menopause. Although many studies have investigated this issue, they produced conflicting results. The association between quality of life and health concerning for instance exercise, dietary calcium and protein taking, and life style habits but few studies in

Thailand has examined in these issues. Furthermore, few studies have examined effect of medications use: duration of osteoporosis drug taking, side effect of osteoporosis drugs, duration of calcium taking, and side effects of calcium on quality of life in patients.

Objectives

1. To measure quality of life in postmenopausal women with osteoporosis, using Qualeffo 41.
2. To examine factors influencing quality of life in postmenopausal women with osteoporosis.

Methods

The subjects of this study were 45 years old and older postmenopausal women with low bone mineral density (BMD) (< -2.5 standard deviations (SD) below normal peak bone mass or were diagnosed as an osteoporosis or taking osteoporosis drugs. All patients were recruited from the Police General Hospital.

A cross-sectional descriptive study investigated quality of life in postmenopausal osteoporotic patients. Quality of life assessment was performed using the Qualeffo 41. Written informed consent was obtained from all participants. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Police General Hospital. Data from all parts were collected using interview-administered questionnaires by the researchers.

Measurement. There were four parts of the questionnaire.

Part 1. Demographic and clinical characteristics questionnaire included occupation, BMI and duration of menopause.

Part 2. Quality of life was evaluated by a specific instrument for osteoporosis, named the quality of life questionnaire of the European foundation for osteoporosis 41 (Qualeffo 41) which presents five domains: pain; physical function (divided in three sub-domains: activities of daily living, jobs around the house, and mobility); social function; general health perception; and mental function. All scores are expressed in values ranging from 0 to 100, where 0 represents the best and 100 represents the worst quality of life. Translation and back translation were done by the researchers and the International Osteoporosis Foundation, independently.

Part 3. The question about factors in health concerning included exercise; dietary calcium and protein intake; and life style habits (caffeine, alcohol taking, and smoking).

Exercise was designed to obtain type and frequency data of physical activity to derive information about the usual exercise behavior pattern during the past 6 months for each subjects. The investigators developed this part considering study objectives and modified from previous study of *“Bouchard Three-Day Physical Activity Record”* for assessment of energy expenditure in adult

in Canada¹¹ which physical activities were separated in to 14 categories. Then for proper apply for Thai postmenopausal women it was modified into 4 categories as follow:

1. Light manual work e.g. quick walking, sweeping, stair climbing.
2. Moderate manual work e.g. plantation work.
3. Light sport or leisure activities e.g. cycling, yoga, thaichi chuan, Chinese dancing, golf.
4. Moderate sport or leisure activities e.g. jogging, aerobics, swimming, tennis, badminton.

In this study, exercise data was calculated for energy expenditure using the approximate energy expenditure (Kcal/d)

Diet questionnaire was designed by the researchers in order to ask patients about their frequency of dietary calcium and protein intake. There are 5 items in this part which ask about milk product, dried prawn or fish product, vegetable, nut product, and meat or egg consuming with 5 choices range in every-day, 4-6 days/week, 2-3 days/week, 1 day/week, and not take in value ranging from 5 to 1, respectively.

The questionnaire about life style habits include 3 yes-no question about caffeine, alcohol drinking, and smoking.

Part 4. The question about factors in treatment included duration of osteoporosis drug taking, side effects of osteoporosis drugs,

duration of calcium taking, and side effects of calcium.

Data Analysis. Collected data from questionnaires and medical record were analyzed by using SPSS statistical package 17.0 for windows

General characteristics of the patients included socio-demographic characteristics, health concerning, and treatment data were described. The results were presented by mean, standard deviation, range in continuous data, and frequencies and percentage in category data. The mean and standard deviation of the Qualeffo 41 score were presented. Factors associated with quality of life in postmenopausal women with osteoporosis were identified by a multiple regression analysis.

Results and Discussions

Demographic and clinical characteristics were shown in Table 1. The mean age of the postmenopausal women with osteoporosis

was 70.23 years (± 8.96). The average body mass index (BMI) was at healthy level. There were only 70 subjects (52.24 percent) confirmed as osteoporosis by measuring with dual energy X-ray absorptiometry (DXA). The remaining 64 patients (47.76 percent) were identified as osteoporosis by the specialists or by mean of osteoporosis drug taking. The average BMD or T-score of the subjects was lower than -2.5 which mean that they suffered from osteoporosis. In addition, age at menopause of the subjects ranged between 45-50 years old. Our data showed a wide range of menopausal duration because of the wide distribution of the subjects which ranged from 49 to 95 years old. The missing data caused by three patients could not remember their ages at menopause. Moreover, the most of the subjects are employed sedentary job (41.79 percent) during working age (20-60 years old) followed by labor (35.07 percent) and housework (23.13 percent).

Table 1 Range, mean, standard deviation of demographic, and clinical characteristics of osteoporosis patients

Patient Characteristics	n	Range	Mean	Standard deviation
Age	133	49.00-95.00	70.23	8.96
Weight (Kg)	134	32.00-89.00	58.06	10.45
Height (cm)	133	139.00-170.00	154.22	5.59
Body mass index (BMI)	133	14.67-35.11	24.35	3.96
BMD (T-score)	70	(-5.20)-(-1.40)	-2.68	0.63
Duration of menopause (year)	131	1.00-51.00	22.23	10.23

The total score of Qualeffo was calculated by summing all answers of questions 1-41. The raw total score ranged from 41 to 205. The mean score of actual quality of life score was 94.69 ± 24.76 which were transformed into standardized quality score (0 to 100) was 34.86 ± 15.67 . As mentioned above 0 represents the best and 100 represents the worst quality of life.

Qualeffo 41 presents five domains which are pain, physical function, social activities, general health perception, and mental function. As shown in Table 2, mental domain revealed the lowest quality of life score which represented highest quality of life level. Mental domain captured both positive and nega-

tive feeling and emotion such as fulfill of energy, hopeful, friendly, tired, downhearted, lonely, upset, and scared. The second high quality of life level was pain domain. This domain was measured by asking about frequency of pain, duration of pain, severity of pain at worst and other time. The third rank was physical function domain which consisted of activities of daily living, jobs around the house, and mobility. The forth rank was general health perception domain, in which subjects evaluated their health comparing to others with the same age at the present and in the past. The last was social activities domain such as doing hobby, playing sport, gardening, going to cinema, visiting friend or relative, and having problems in sexual activity.

Table 2. Range, mean, standard deviation, Cronbach's alpha of total score of each domain, and total quality of life score

Total score	n	Range	Mean	Standard Deviation	Cronbach's Alpha
Pain	134	0.00-100.00	30.34	25.27	0.837
Physical function	134	1.47-98.53	36.82	21.52	0.926
Social activities	134	0.00-100.00	44.53	22.35	0.675
General health perception	134	0.00-100.00	44.47	18.53	0.590
Mental	134	0.00-83.33	24.60	15.59	0.760
Quality of life	134	6.25-80.63	34.86	15.67	0.841

Health concerning variable consisted of five parts which are exercising, dietary calcium and protein consuming, caffeine taking, alcohol drinking, and smoking.

The range, mean, standard deviation of exercising, dietary calcium and protein

consuming presented as energy expenditure and dietary calcium and protein consuming as dietary score which value 5-25 (the higher the score indicated the more patients take calcium and protein food). The score showed in the following Table 3. Most of the subjects

preferred quick walking, sweeping, and stairs climbing which are considered as light manual work. The source of calcium and protein diet, which most of the subject intake were meat, egg, vegetable, milk product, bean product,

and dried prawn or fish respectively. Around 5 percent of subjects drink alcohol. The majority of subjects or 94 percent drink caffeine beverage such as coffee, tea, and cocoa respectively while none of the subjects smoke.

Table 3. Range, mean, standard deviation of energy expenditure, and dietary score

Health Concerning	n	Range	Mean	Standard deviation
Energy expenditure (Kcal/d)	134	0.00–611.33	156.52	132.63
Dietary score	134	5.00–25.00	17.72	3.70

The fourth part: descriptive data of treatment was composed of two parts which were duration of medication taking and having side effect from medication. The duration of osteoporosis drug taking in this study was derived from the sum total of duration of every osteoporotic medication taking. For example, a patient took raloxifene for 3 years and after 2 years of discontinuing the patient took alendronate for 2 years, so the duration of osteoporosis drug taking of

the patient would be 5 years. The drug taken by most patients was risedronate (n=69), in contrast, strontium renelate was taken by few patients (n=12). Moreover, the duration of raloxifene taking was the longest or around 4 years and 3 months in average among the other drugs. As regards calcium, duration of calcium taking ranged between 0 to 21 years with mean score approximately 5 years and 2 months. The data showed in the following Table 4.

Table 4. Range, mean, and standard deviation of duration of medication taking

Health Concerning	n	Range	Mean	Standard deviation
Osteoporosis drugs				
Alendronate ^a	58	2.00–89.00	26.04	24.17
Risedronate ^a	69	1.00–120.00	31.25	27.88
Ibandronate ^a	33	1.00–54.00	19.73	12.88
Raloxifene ^a	23	4.00–126.00	50.83	31.57
Calcitonin nasal spray	17	1.00–78.00	22.12	22.01
Strontium renelate ^a	12	1.00–15.00	5.08	3.92
Treatment duration	134	0.00–126.00	38.43	31.45
Calcium	134	0.00–252.00	61.35	46.07

^aOriginal drugs

Side effects from medication are abdominal pain, dyspepsia, constipation, diarrhea, flatulence, esophageal ulcer, headache, nausea and vomiting for bisphosphonate; leg cramps, hoflushes, myalgia for raloxifene; nausea, vomiting, dizziness for calcitonin nasal spray; and nausea, vomiting, headache for strontium renelate. Most patients did not have side effects from medications but only 14 percent have side effects, as well as, side effects from calcium which did not occur in 90 percent of patients but the rest or 13 patients had side effects which were abdominal pain and constipation.

It was found that patient's QOL was affected by five predictor variables [labor, housework, duration of menopause, energy expenditure (Kcal/d), and dietary score].

Labor, housework, and duration of menopause were positively related to total score of the QOL. Energy expenditure and dietary score were negatively related to total score of the QOL.

As the result shown in Table 5, the standardized regression coefficient value was considered and it indicated that energy expenditure had the highest beta coefficient which is -0.462, followed by labor ($\beta=0.330$), duration of menopause ($\beta=0.173$), housework ($\beta=0.163$) and dietary score ($\beta=-0.160$), respectively. In the other word, energy expenditure had the most influence on quality of life of postmenopausal women with osteoporosis, followed by labor, duration of menopause, housework, and dietary score respectively.

Table 5. Coefficients of selected variables in multiple regression for quality of life of osteoporosis patients

Variables	Coefficients		Standardized		Significance
	Unstandardized Beta	Standard Error	Beta	t	
(Constant)	40.223	9.688		4.152	0.000
Labor	10.701	2.589	0.330	4.133	0.000
Housework	6.049	2.812	0.163	2.151	0.033
Duration of menopause	0.262	0.108	0.173	2.424	0.017
Energy expenditure (Kcal/d)	-0.054	0.008	-0.462	-6.463	0.000
Dietary score	-0.687	0.294	-0.160	-2.334	0.021

Dependent variable: total mean QOL score; $R = 0.696$, $R^2 = 0.484$, $F = 9.163$

The result revealed two ways of relationship directions: positive and negative directions. The positive directions are physical

activities and dietary calcium and protein intake. Physical activities influenced quality of life in the subjects positively, therefore,

patients should be advised to change their lifestyles and get exercising. Besides, dietary calcium and protein intake also affected quality of life in the positive way or caused lower quality of life score which showed that poor intake of calcium was associated with the risk of osteoporosis and may impair quality of life as well.

On the other hand, occupation including; labor, housework and duration of menopause negatively influenced the quality of life in patients, namely these two occupations may cause worse quality of life of patients because of two reasons. One reason is that labor could debilitate patients more than housework and sedentary job and could cause higher risk of fractures. Another reason is that patients who do sedentary job have better way of living. They are well-educated, have a good way of livings and have more chance to seek for better things for themselves, for example, they search information about health in order to take care of themselves, they often go to see the doctor for getting treatment or checking up. They have more opportunities to participate in social activities such as, visiting cinema and playing sports. The questions about occupation are also focused on urban lifestyle which most of patients with sedentary job are live in urban while rural patients mostly do labor job or housework. Additionally, duration of

menopause negatively influenced quality of life. It meant that the longer the time since menopausal is, the worse quality of life could be. The long menopause duration resulted in increasing rate of bone loss which leads to having risk of fracture and impairing quality of life.

Conclusions

The findings presented that the mean ($\pm$ SD) total QOL score of postmenopausal women with osteoporosis was 34.86 ($\pm$ 15.67). The patient's QOL was affected by five predictor variables which are labor, housework, duration of menopause, energy expenditure, and dietary score. Labor, housework, and duration of menopause were positively related to total score of the QOL, while energy expenditure and dietary score were negatively related to total score of the QOL.

According to the result of the study which found that health concerning related to exerting and dietary calcium and protein intake, and then caused higher quality of life. Hence, postmenopausal women should be informed about the advantages of exercising and dietary calcium and protein intake in positively affecting quality of life in order to induce the women to pay more attention on their health. Moreover, women should be advised before they suffer from the osteoporosis.

Limitations of the Study

The first limitation of this study was the accuracy of classifying osteoporosis due to the limitation of DXA in the Police General Hospital. Therefore, the study population consisted of the patients whose bone mass density were measured with DXA and the patients who diagnosed as osteoporosis by specialist or medication taking history. Second, Qualeffo 41 is designed to be a self-administered questionnaire, but in this study the mode of administering was changed to interview-administered questionnaire because of the eye-sighted limitation in these elderly patients or low level of education. Third, some questions in Qualeffo 41 were not fit with Thai lifestyle and culture of the participants. In physical function domain the limitation of the content was found in item 21: Can you use public transport (bus)? According to the fact that public mass transportation system (bus) in Thailand does not provide convenience to the passengers like in developed countries which bring about the invalid measurement, that is the patients could possibly use another transportation apart from bus such as, taxi or sky train,

without difficulty or with little or moderate difficulty. The mode of transportation “*taxi*” would be a good proxy for “*bus*” in Thai version questionnaire. Another limitation of the content is item 26: Can you visit a cinema, theatre? Due to the Thai culture, most of the patients answered ‘*not at all*’ in this item but if they are asked about other activities such as eating out, they can do these activities. Hence, the activity “*eating out*” would be a good proxy for “*visiting a cinema*” in Thai version questionnaire as well. Last, this study asked about the overall frequency of calcium and protein diet intake, not all details in measuring dietary calcium and protein intake.

Acknowledgements

The authors would like to thank the European Foundation for Osteoporosis for the permission to use Qualeffo 41 and also wish to thank Assistant Professor Rungpetch Sakulbumrungsil and Police Colonel Seree Teerapong for helpful suggestions, comments, and advices. Lastly, the authors thank all members at the postmenopausal and orthopedic clinics in the Police General Hospital for providing facilities.

References

1. Johnell O Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17(12): 1726-33.
2. Silverman SL. Quality-of-life issues in osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7(1): 39-45.
3. Limpaphayom KK, Taechakraichana N, Jaisamrarn U, et al. Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai women. *Menopause* 2001; 8(1): 65-9.
4. Pongchaiyakul C, Songpattanasilp T, Taechakraichana N. Osteoporosis: overview in disease, epidemiology, treatment and health economy. *J Med Assoc Thai* 2008; 91(4): 581-94.
5. Pongchaiyakul C, Songpattanasilp T, Taechakraichana N. Burden of osteoporosis in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2008; 91(2): 261-7.
6. Poole KE, Compston JE. Osteoporosis and its management. *BMJ* 2006; 333(7581): 1251-6.
7. Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 447-55.
8. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367(9527): 2010-8.
9. de Oliveira Ferreira N, Arthuso M, de Silva R, et al. Quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: correlation between QUALEFFO 41 and SF-36. *Maturitas* 2009; 62(1): 85-90.
10. Morris R, Masud T. Measuring quality of life in osteoporosis. *Age Ageing* 2001; 30(5): 371-3.
11. Bouchard C, Tremblay A, Leblanc C, et al. A method to assess energy expenditure in children and adults. *Am J Clin Nutr* 1983; 37 : 461-7.

Determination of Genistein and Daidzein in Soybeans under Various Extraction Methods by Developed High Performance Liquid Chromatography

การพัฒนาวิธีวิเคราะห์โดยใช้เครื่องโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูงของเจนิสเทอินและไดเซอินจากสารสกัดถั่วเหลืองด้วยวิธีการสกัดที่แตกต่างกัน

Parapat Sobharaksha, B. Pharm*; Ratana Indranupakorn, Ph.D**; Manee Luangtana-anan, Ph.D*

Sobharaksha P, Indranupakorn R, Luangtana-anan M. Determination of Genistein and Daidzein in Soybeans under Various Extraction Methods by Developed High Performance Liquid Chromatography. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2011; 21(1):48-58.

The objective of this study was to develop a simple and reliable extraction technique that could be used routinely for extraction a broad range of concentrations of the isoflavones in soybeans and soy products. Five commonly extraction methods were chosen, i.e. soxhlet, shaker, stirring, ultrasonication, and vortexing. In order to simplify the analyses, a simple, specific and rapid high performance liquid chromatography (HPLC) method was used for the simultaneous determination of soy isoflavones from different extraction methods was developed and validated using genistein and daidzein, main essential isoflavones, as standards. Genistein and daidzein were baseline separated and quantitated on a C_{18} reversed phase column, using a gradient mobile phase composed of 0.1 percent acetic acid in deionized water and 0.1 percent acetic acid in methanol. The total run time was 30 minutes at a flow rate of 0.5–1.0 mL/min. Retention time was 13.8 and 14.9 minutes for genistein and daidzein respectively. The method was proven to be linear over genistein and daidzein concentrations range of 5 to 30 $\mu\text{g/mL}$ with correlation coefficients of 0.9998 and 0.9999, respectively. Intra- and interassay CVs were 1.56 and 1.59 percent for genistein, and 1.61 and 1.59 percent for daidzein respectively. Mean recoveries were between 94.66 and 97.83 percent respectively. The developed method was successfully applied to quantitatively assay the soy isoflavones from the extraction of different methods. Among five different extraction methods, ultrasonication extraction exhibited a maximum yield of genistein and daidzein.

Key words: Isoflavones, extraction conditions, HPLC, soybeans

*Graduated Student, Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmaceutical Science, Silpakorn University, Nakornpathom Province

**Pharmacognosy Department, Faculty of Pharmaceutical Science, Huachiew Chalermprakiet University, Samutprakarn Province

ปารภัทร ไสภารักษ์, รัตนา อินทรานุปกรณ์, มานี เหลืองธนะอนันต์. การพัฒนาวิธีวิเคราะห์โดยใช้เครื่องโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูงของเจนิสเทอินและไดเซอินจากสารสกัดถั่วเหลืองด้วยวิธีการสกัดที่แตกต่างกัน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2554; 21(1):48-58.

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อศึกษาถึงวิธีการสกัดและพัฒนาวิธีวิเคราะห์ปริมาณไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง ในการทดลองนี้ ได้เลือกวิธีการสกัดห่าวิธีคือ การสกัดแบบชอกเลต การใช้เครื่องเขย่าแนวระนาบ การใช้เครื่องกวนแม่เหล็กไฟฟ้า การใช้คลื่นอัลตราโซนิก และการใช้เครื่องเขย่าผสมสาร เพื่อที่จะเปรียบเทียบหาวิธีที่สามารถสกัดได้สารสำคัญสูงสุด เพื่อนำมาเป็นตัวอย่างในการพัฒนาวิธีวิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง ให้ได้วิธีที่ง่าย สะดวก และรวดเร็วแก่การวิเคราะห์มากที่สุด โดยใชสารที่เป็นองค์ประกอบหลักในไอโซฟลาโวน คือ ไดเซอินและเจนิสเทอินเป็นสารมาตรฐานในการวิเคราะห์ ใช้คอลัมน์ชนิดรีเวิร์สเฟสซี 18 เฟสเคลื่อนที่ คือ 0.1 เปอร์เซ็นต์ของกรดอะซิติกในน้ำและ 0.1 เปอร์เซ็นต์ของกรดอะซิติกในเมทานอล ใช้เวลาในการวิเคราะห์ทั้งสิ้น 30 นาที ด้วยอัตราเร็ว 0.5-1.0 มิลลิลิตรต่อนาที รีเทนชันไทม์ (retention time) ของไดเซอินและเจนิสเทอิน คือ 13.8 และ 14.9 นาที ตามลำดับ พร้อมทั้งทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้น ซึ่งได้ผลดังนี้ คือ ความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์ได้ค่าความแปรปรวนของการทำวิเคราะห์ซ้ำภายในวันเดียวกันของไดเซอินและเจนิสเทอินเท่ากับ 1.61 และ 1.56 ตามลำดับ และค่าความแปรปรวนของการทำวิเคราะห์ซ้ำระหว่างวันของไดเซอินและเจนิสเทอินเท่ากับ 1.59 และ 1.59 ตามลำดับ สำหรับผลในการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ได้ทำการเพิ่มสารมาตรฐานลงในสารสกัดปริมาณ 75 เปอร์เซ็นต์, 100 เปอร์เซ็นต์ และ 125 เปอร์เซ็นต์ ได้ผล %recovery อยู่ในช่วง 94.66-97.83 ในการวิเคราะห์นี้ ได้ทำการเปรียบเทียบกับสารมาตรฐานเจนิสเทอินและไดเซอิน โดยใช้ค่าความเข้มข้นระหว่าง 5-30 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร สำหรับผลการทำ calibration curve ได้ค่า correlation coefficient ของไดเซอินและเจนิสเทอินเท่ากับ 0.9998 และ 0.9999 ตามลำดับ ดังนั้น ในการพัฒนาวิธีวิเคราะห์จากการศึกษาี้สามารถนำไปใช้ป็นวิธีที่เหมาะสมในการวิเคราะห์หาปริมาณไดเซอินและเจนิสเทอินจากสารสกัดถั่วเหลืองได้

คำสำคัญ: ไอโซฟลาโวน เจนิสเทอิน ไดเซอิน โครมาโตกราฟีชนิดเหลว ถั่วเหลือง

Introduction

In recent years, soybeans and soy based products have attracted increased attention owing to their nutritional and health-related beneficial aspects. Soy isoflavones are phytochemicals of prominent interest for some of these beneficial health effects.^{1,2} In addition to isoflavones, soybeans contain a large number of bioactive phytochemicals such as

phytosterols, protease inhibitors, and inositol hexaphosphates.¹⁻³ Isoflavones are a subclass of flavonoids and are also called phytoestrogen compounds due to their weak estrogen activity with potential protective effect against some hormone related diseases.^{4,5} The main isoflavones found in soybeans are aglycones (genistein, daidzein, and glycitein) and their respective conjugated forms with glucose,

malonyl glucose, and acetyl glucose.⁵⁻⁹ These three conjugated of genistein, daidzein, and glycitein are found in an approximately ratio of 6:3:1, respectively.¹⁰ Several studies¹⁰⁻¹³ have been shown that soy isoflavones play an important role in the reduction of cardiovascular disease risk as well as prevention of several hormonally influenced cancers, menopausal symptoms, and osteoporosis. Their abilities to act as antioxidants may also serve to prevent oxidative damage in living tissue. Earlier studies indicated that soy isoflavones, especially genistein, have the antiphotocarcinogenic properties by blocking both the initiation and promotion of skin carcinogenesis via the prevention of DNA adduct formation and inhibition of various oxidative events. Genistein can also significantly decrease UV-induced cutaneous erythema and skin ulceration in human skin.¹⁴⁻¹⁷ Further, isoflavones in soymilk can reduce hair growth and hair follicle dimensions.¹⁸ These findings have encouraged soy isoflavones as possible topical alternative agent and surge of interest from the cosmetic industry.

Different researchers^{3,4,10,11} have deployed various techniques such as stirring, shaker, pressurized liquid extractor, and supercritical fluid extractor for extraction of isoflavones from soybeans. All analyses were determined on different samples using a wide variation of solvent composition for extraction. There were reports of different yields obtained from

different methods. However, none of the studies had investigated on the effect of various extraction techniques on the yield of isoflavones which were performed on one homogenous sample obtained by grinding soybeans procured from a single source. Thus, the comparison of the extraction methods has not been able to conclude. In addition, other studies^{1,2,6,10,14,18} showed some drawbacks of quantification of daidzein and genistein due to long retention time and not simple solvents used. The objective of present investigation was, therefore to develop a simple extraction technique that was applicable for extraction a broad range of concentrations of the isoflavones in soybeans and soy products and to develop simple analysis method for the determination of only daidzein and genistein, the main isoflavones, used in nutraceutical preparation for human intake. The selected solvents for extraction were ethanol and isopropyl alcohol.

Materials and Methods

Plant Materials and Chemicals. The seeds of soybean [*Glycine max* (L.) Merr.] were acquired from a local producer in Nonthaburi province, Thailand (Rhai-Thip Co., Ltd). Two isoflavone standards, genistein and daidzein, were purchased from Sigma-Aldrich (St.Louis, MO). Isopropanol and ethanol (Merck-Darmstadt, Germany), which were the solvents for soybeans extraction, were of analytical grade. Methanol (Merck-Darmstadt,

Germany), solvent was used for HPLC analysis.

Sample Preparation. The dried soybean seeds were ground in a bench coffee grinder. The ground material was then passed through a standard mesh sieve (particle size < 0.4287 mm), mixed thoroughly and stored in a freezer until extraction. Prior to extraction, the ground soybean seeds were defatted by isopropanol (10 mL/g of sample) using a magnetic stirrer (500 rpm) for 2 hours. After extraction, the mixture was centrifuged at 4500xg for 10 minutes and the supernatant was discarded. The remaining material was dried at room temperature under fume hood and used as sample for the experimental extraction.

Solvent Extraction Methods. The soybean isoflavones were extracted with 85% ethanol by using five different methods: soxhlet (A), shaker (B), stirring (C), ultrasonication (D), and vortexing extractions (E). All extraction methods were carried out with one gram of ground soybean seeds using the single extraction solvent (85% ethanol) and extraction time of 1 hour for all methods.

1. Extraction by Using a Soxhlet Apparatus. An exact amount of 10 grams of ground soybean seeds was placed in a thimble inside soxhlet extraction apparatus. The extraction was carried out using 85% ethanol as solvent (10 mL/g of sample) for 1 hour. The crude extract was concentrated by reduced pressure evaporation (45°C) and then

centrifuged at 2140xg for 10 minutes. The supernatant was taken into 10 mL volumetric flask. Two millilitres of the extract was filtered through 0.45 µm PTFE (polytetrafluoroethylene) syringe filter for isoflavone analysis by using HPLC (sample A). Three replicate HPLC analyses of the extract were carried out.

2. Extraction by Using a Shaker, Stirring, Ultrasonication, and Vortexing Procedures. In each method, 1-g of sample was weighed and 10 mL of 85% ethanol was added to each flask. For shaker, sample was vigorously shaken on a horizontal shaker (HS 501 digital, Kika Labortechnik, Staufen, Germany) at a high speed for 1 hour (sample B). For stirring, extraction was carried out by placing extraction flask on a magnetic stirrer (Heidolph hot plate magnetic stirrers, Kelheim, Germany) for 1 hour (sample C). Extraction with ultrasonication, sample flask was placed in a ultrasonic bath (Branson 3510, Ultrasonic Corporation, Danbury, CT, USA) for 1 hour (sample D). For vortexing procedure, 20 mL tube with sample was placed on a Daigger Vortex Genie 2 (Scientific Industries, Inc., NY, USA) for 1 hour (sample E).

The crude extract from each procedure was centrifuged at 2140xg for 10 minutes. The supernatant was taken into 10 mL volumetric flask. Two millilitres of the extract was filtered through 0.45 µm PTFE syringe filter for isoflavone analysis by using HPLC. Three

replicate HPLC analysis of each extract were carried out for each sample.

Identification and Quantification of Soy isoflavones by Using Developed High Performance Liquid Chromatographic (HPLC) Method. Analyses were carried out by HPLC. A Finnigan modular LC system with a Model P4000 dual pump equipped with a Rheodyne 7725i injector linked to a 20 μ L loop and a Model UV 6000 photodiode array detector was used for analysis by liquid chromatography. A Phenomenex C18 column (250x4.6 mm I.D., particle size 10 μ m) was

used for chromatographic separations. The chromatographic data were obtained by a professional component (PC) system, and a software ChromQuest from Thermo Fisher Scientific was used to acquire and process the data. The extracted solutions obtained were analysed by HPLC. Gradient elution was needed for complete separation of the analysis. The mobile phase consisted of two eluents: (A) 0.1 percent acetic acid in deionized water and (B) 0.1 percent acetic acid in methanol. The optimized gradient elution program is shown in Figure 1.

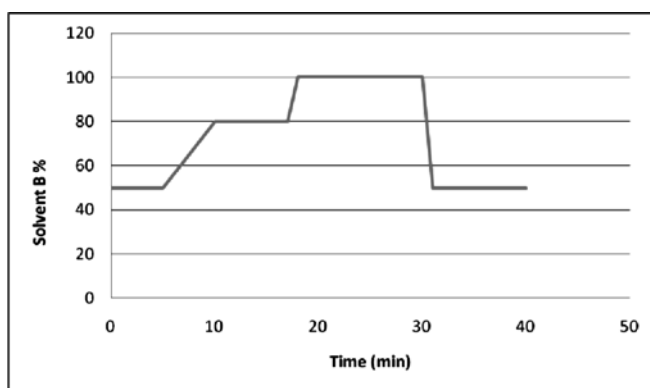


Figure 1. Gradient profile in the HPLC analysis of soy isoflavones

The system was maintained at 50 percent (B) for 5 minutes with the flow rate of 1 mL/min, then, increased to 80 percent in 5 minutes with the flow rate of 0.5 mL/min and held at 80 percent for another 7 minutes with the flow rate of 1 mL/min. At the end, the system was set to increase solvent (B) from 80 to 100 percent within 2 minutes, holding these conditions for 11 minutes and then returned

to the original condition, 50 percent (B), for 10 minutes. Total run time 40 minutes including 10 minutes stabilization time. The chromatographic analysis was performed at an ambient temperature and detection wave-length at 254 nm. Injection volume was 20 μ L.

The stock solutions of genistein and daidzein were dissolved in methanol and dimethylsulfoxides respectively. These solutions

were diluted to a final concentration between 5 and 30 µg/mL with the same solvents and analyzed by HPLC. The identification of the separated compounds in soybean extracts was assigned by a comparison of retention times and co-chromatogram with authentic standards. Quantification was carried out by integration of the peak areas using the external standard method. Calibration curves were made for each standard with five different concentrations at 5.00, 8.00, 10.00, 20.00, and 30.00 µg/mL and observed good linear relationships for all the calibration curves. The extracted samples obtained from various extraction procedures were quantitatively analyzed one by one. The best extraction procedure was then selected the ultrasonicate method for validation test.

Statistical Analysis. All statistical analyses were conducted using ANOVA ($\alpha=0.05$) and Scheffe using a Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS version 16 for windows from SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Results and Discussions

1. Identification of Isoflavones in Soybeans from Various Extraction Methods by HPLC. The HPLC chromatogram of the isoflavone standards, genistein, and daidzein, is represented in Figure 2 (a). The use of a Pheno minex C18 column with gradient elution consisted of 0.1% acetic acid (A) and 0.1%

acetic acid/methanol (B) as binary mobile phase, resulted in a good resolution of standards about within 30 minutes. The chromatograms of the isoflavones extracted from ground soybean seeds by using different methods, i.e. soxhlet, shaker, stirring, ultrasonication, and vortex (sample A-E) showed differences in the isoflavone profile [Figure 2(b)-2(f)]. Genistein and daidzein obtained from samples were identified by comparison of retention times with pure standards, as well as by photodiode array detection and spiking the standard component in the extract. The retention times were 13.8 and 14.9 minutes for genistein and daidzein respectively. Results indicated that the developed HPLC could be used to identify genistein and daidzein.

2. Quantification of Isoflavones in Soybeans from Various Extraction Methods by HPLC. The extraction efficiency of soybean isoflavones with single extraction solvent mixture (85 percent ethanol in deionized water) was carried out by using five commonly extraction methods (soxhlet, shaker, stirring, ultrasonication, and vortex). The contents of individual isoflavones (genistein and daidzein) were calculated from peak areas of compounds are listed in Table 1, A-E. The chromatograms of the isoflavones standard and the extracts from ground soybean seeds by using different methods showed differences in the isoflavone profile [Figure 2(a)]. Results indicated that optimum yields of genistein and daidzein were

obtained with ultrasonication procedure, which showed the amounts of 272.27 ± 6.83 and 343.53 ± 6.18 $\mu\text{g/g}$ respectively; while the lowest yields of genistein (101.45 ± 5.75 $\mu\text{g/g}$) and daidzein (165.64 ± 8.89 $\mu\text{g/g}$) were obtained by using soxhlet and vortexing procedures respectively. The highest yield of ultrasonication was the result of higher frequency of ultrasound causing the penetration onto water (liquid mediums). This had a potential to cause stream waves and bubbles called “cavitation”. Cavitation is the phenomenon of formation

of very low size air bubbles, approximately 1 in 1 million meter (micron), produced by a flowing liquid, generating high power of energy, accordingly.¹⁹ The production of highest energy allowing greater penetration of solvent into the sample matrix, in comparison to other techniques, was possibly attributed to the optimum isolation of essential substances from soybean. The developed HPLC method, hence, could be proved to determine the essential substances of soybean obtained from various extraction methods.

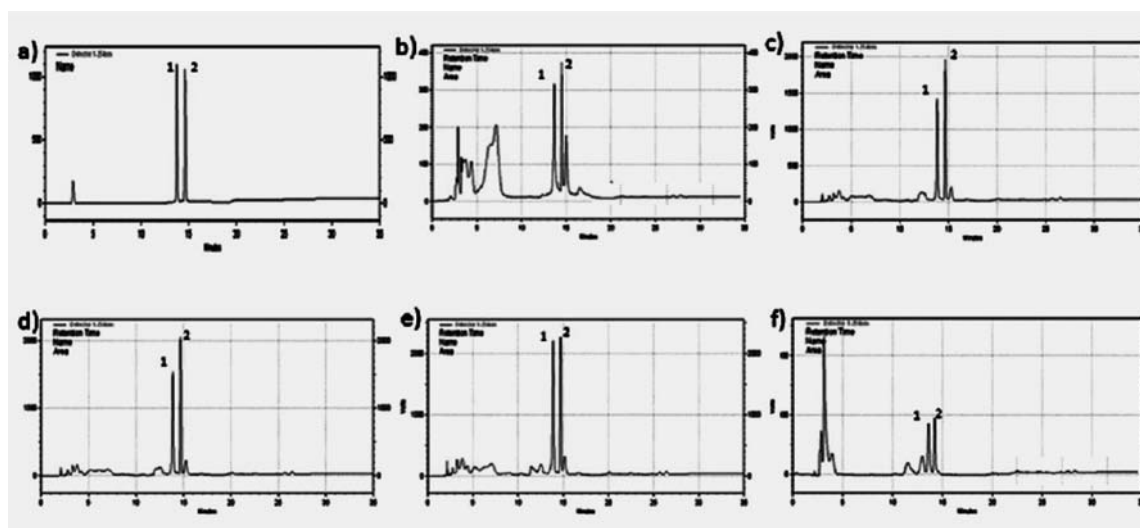


Figure 2. RP-HPLC chromatograms of isoflavones, standard mixture (a) genistein (1) and daidzein (2); isoflavones extracted from ground soybean seeds by using soxhlet (b), shaker (c), stirring (d), ultrasonication (e), and vortexing procedures (f).

Values were expressed as means $\pm$ SD ($n=3$); values differing at $p \leq 0.05$ were mostly considered significant with each other by least significant difference test.

3. Validation of Analytical Method.

Isoflavones obtained by ultrasonication method was used for validation study. The accuracy of the method was evaluated by recovery assay,

Table 1. Amount of isoflavones, genistein and daidzein, extracted soybean seeds using different extraction methods

Extraction Methods	Genistein ($\mu\text{g/g}$)	CV	Daidzein ($\mu\text{g/g}$)	CV
Soxhlet (A)	101.45 $\pm$ 5.75	5.67	186.11 $\pm$ 6.31	3.39
Shaker (B*)	242.24 $\pm$ 8.42	3.48	235.48 $\pm$ 10.22	4.34
Stirring (C*)	248.69 $\pm$ 5.12	2.06	251.01 $\pm$ 3.54	1.41
Ultrasonication (D)	272.27 $\pm$ 6.83	2.51	343.53 $\pm$ 6.18	1.80
Vortex (E)	173.27 $\pm$ 5.65	3.26	165.64 $\pm$ 0.89	0.54

*Only shaker and stirring methods were not significantly different

CV = coefficient of variation, $\mu\text{g/g}$ = microgram/gram

adding known amounts of each isoflavone standard to a known amount of sample D (extraction by ultrasonication), to obtain three different levels (75, 100, and 125 percent) of addition. Spiked amounts ranged from 100.41–167.35 $\mu\text{g/g}$ for genistein and 106.27–177.12 $\mu\text{g/g}$ for daidzein. Each sample was analysed quantitatively in triplicate. The mean recovery and %RSD (relative standard deviation) were calculated. The expected values for isoflavones and the recoveries for each level are summarized in Table 2. Average recoveries of spiked isoflavones were between 94.72 and 97.84 percent for genistein and daidzein, respectively. No considerable differences had been found between recoveries at different spiked levels, which indicated good accuracy of the method. The obtained results of genistein and daidzein had shown recoveries between 90–107 percent, within the range of the Association of Official Agricultural Chemist (AOAC) guidelines.²⁰

To assess the precision of the method, six replicates of the sample D were determined on the same day (intraday precision) and one time injection on five consecutive days (inter-day precision). The results showed acceptable precision with the developed HPLC method as revealed by coefficient of variation (CV) data presented in table 2. Intra- and interassay CVs were 1.56 and 1.59 percent for genistein and 1.61 and 1.59 percent for daidzein, respectively, with no differences in CVs between compounds at high or low concentrations. The data showed ± 2.0 %RSD, therefore, complying with the evaluation criterion of the AOAC guidelines.²⁰

The linearity was determined using five concentrations of both standard solutions of genistein and daidzein in the range of 5–30 $\mu\text{g/mL}$ ($n=3$). The regression equations were found by plotting the peak area (y) versus the isoflavone concentration (x) expressed in $\mu\text{g/mL}$. The result showed good linearity with

calibration curves for genistein and daidzein were $Y = 6.0806 \times 10^8 + 354440$ and $Y = 4.8209 \times 10^8 + 200815$, respectively. The correlation coefficient (r^2) for genistein and daidzein was 0.9998

and 0.9999, respectively, as shown in Table 3 and Figures 3. The (r^2) demonstrated the excellent relationship between peak area and concentration of each isoflavone standard.

Table 2. Accuracy and precision of the developed HPLC method

Isoflavone	Concentration ($\mu\text{g/g}$)	Accuracy			CV	Precision	
		Added ($\mu\text{g/g}$)	Found ($\mu\text{g/g}$)	Recovery (%)		Intraassay CV (n=6)	Intraassay CV (n=6)
Genistein	133.88	100.41	221.75	94.65	3.23	1.56	1.59
		133.88	265.78	99.26	1.09		
		167.35	271.30	90.06	2.27		
Daidzein	141.69	106.27	247.51	99.82	0.21	1.61	1.59
		141.69	284.11	100.25	6.15		
		177.12	297.90	93.44	0.49		

$\mu\text{g/g}$ = microgram/gram, CV = coefficient of variation; n = number of repeated analysis

Table 3. Concentrations and peak areas of standard isoflavones; genistein and daidzein, to illustrate linearity

Isoflavones	Concentration ($\mu\text{g/g}$)		Peak Area				CV	R^2
			n1	n2	n3	Average		
Genistein	5.00		3396729	3361784	3340710	3366408	0.8405	0.9998
	8.00		5115110	5127858	5133449	5125472	0.1834	
	10.00		6345273	6600104	6619991	6521789	2.3489	
	20.00		12393783	12975419	12485599	12618267	2.4780	
	30.00		18466908	18595508	18522613	18528343	0.3480	
Daidzein	5.00		2611420	2701351	2642957	2651909	1.7206	0.9999
	8.00		4031109	4059774	4120455	4070446	1.1207	
	10.00		4996506	4862336	5126701	4995181	2.6463	
	20.00		9900767	10031130	9363960	9765286	3.6211	
	30.00		14677211	14752713	14710353	14713426	0.2572	

$\mu\text{g/g}$ = microgram/gram, CV = coefficient of variation, R = correlation coefficient, n = number of analysis

Conclusions

The isoflavone extraction methods presented in this article has been developed by using one simple single step and avoiding the use of special technique that could be

used routinely for extraction a broad range of concentrations of the isoflavones in soybeans and soy products. The most suitable extraction method for isoflavones proved to be the ultrasonication. The developed HPLC method for

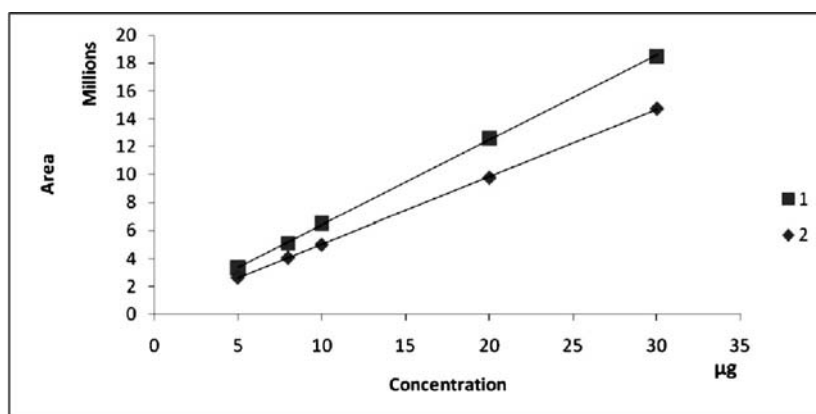


Figure 3. The calibration curves of standard genistein (1) and daidzein (2) by a HPLC system

quantification of genistein and daidzein has been validated and shown to be reliable, accurate, precise, and linear (in the concentration range of 5–30 µg/mL). The validity of the method has met the requirement of AOAC

guidelines. Therefore it can be used as an accurate routine procedure for the quantification of genistein and daidzein in soybeans and soy products with short retention times (13.8 and 14.5 minutes respectively) and simple.

References

1. Rostagno MA, Araujo JMA, Sandi D. Supercritical fluid extraction of isoflavones from soybean flour. *Food Chem* 2002; 78: 111–7.
2. Rostagno MA, Palma M, Barroso CG. Solid-phase extraction of soy isoflavones. *J Chromatogr A* 2005; 1076: 110–7.
3. Georgetti SR, Casagrande R, Souza CRF, et al. Spray dry of the soybean extract: effects on chemical properties and antioxidant activity. *LWT* 2008; 41: 1521–7.
4. Rostagno MA, Palma M, Barroso CG. Microwave assisted extraction of soy isoflavones. *Anal Chim Acta* 2007; 588: 274–82.
5. Pe?alvo JL, Nurmi T, Adlercreutz H. A simplified HPLC method for total isoflavones in soy products. *Food Chem* 2004; 87: 297–305.
6. Rostagno MA, Palma M, Barroso CG: Ultrasound-assisted extraction of soy isoflavones. *J Chromatogr A* 2003; 1012: 119–28.
7. Kao T, Chien J, Chen B. Extraction yield of isoflavones from soybean cake as affected. *Food Chem* 2007; 107: 1728–36.
8. Yu J, Liu Y, Qiu A, et al. Preparation of isoflavones-enriched soy protein isolate from defatted soy hypocotyls by supercritical CO₂. *LWT* 2007; 40: 800–6.
9. Rostagno MA, Palma M, Barroso CG. Short-term stability of soy isoflavones extracts: sample conservation aspects. *Food Chem* 2005; 93: 557–64.
10. Rostagno MA, Palma M, Barroso CG. Pressurized liquid extraction of isoflavones from soybeans. *Anal Chim Acta* 2004; 522: 169–77.
11. Liggins J, Bluck LJC, Coward WA, et al. Extraction and quantification of daidzein and genistein in food. *Anal Biochem* 1998; 264: 1–7.
12. Achouri A, Boye JI, Belanger D. Soybean isoflavones: efficacy of extraction conditions and effect of food type on extractability. *Food*

- Research Inter 2005; 38: 1199-204.
13. Dixon RA, Ferreira D. Genistein. *Phytochemistry* 2002; 60: 205-11.
 14. Kim S, Kim S, Lee J, et al. Protective effects of dietary soy isoflavones against UV-induced skin-aging in hairless mouse model. *J Am Coll Nutr* 2004; 23(2): 157-62.
 15. Draelos, ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther* 2007; 20: 308-13.
 16. Chiu A, Kimball AB. Topical vitamins, minerals and botanical ingredients as botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage. *Br J Dermatol* 2003; 149: 681-91.
 17. Lazarus MC, Baumann IS. The use of cosmeceutical moisturizers. *Dermatol Ther* 2001; 14: 200-7.
 18. Seiberg M, Liu JC, Babiarz L, et al. Soymilk reduces hair growth and hair follicle. *Exp Dermatol* 2001; 10: 405-13.
 19. Siriwan S, Nanthana C, Patcharaporn P, et al. Improved extraction method for evaluate and andrographolide in fahtalaijone using sonication. *Agricultural Sci J* 2006; 37(6): 419.
 20. Ruengvisaet N. Method validation. In: Sripa K, Hemintaraporn J, Ratanavijit P, et al, ed. *Good Laboratory Practice: Drug Quality Assurance*. Bangkok: Mahidol University Press, 2005: 95-101.

คอลัมน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลทางวิชาการจากประสบการณ์การดำเนินงานด้านพิษวิทยาของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีการให้บริการโดยเภสัชกรตลอด 24 ชั่วโมงมาเป็นเวลากว่า 3 ปี และมีแพทย์จากโรงพยาบาลต่างๆ ทั่วประเทศใช้บริการอย่างกว้างขวาง

พิษวิทยาของผลิตภัณฑ์กำจัดแมลง: เคมีและพิษวิทยาของสารกลุ่มพัยริธริน

Insect Repellents Toxicology: Chemistry and Toxicology of Pyrethrins

ธนกร ศิริสมทร, ภ.ม. (เภสัชวิทยา)*

บทนำ

ประเทศไทยเป็นประเทศในเขตร้อน ที่เป็นแหล่งที่อยู่อาศัยและแพร่พันธุ์ของยุง เช่น ยุงลาย ยุงก้นปล่อง ซึ่งเป็นพาหะในการนำเชื้อไข้เลือดออก และไข้มาเลเรียตามลำดับ การกำจัดแหล่งเพาะพันธุ์ยุงลายเป็นวิธีการที่ดี แต่ยังไม่สามารถทำได้ครอบคลุมทั้งหมด การใช้ผลิตภัณฑ์กำจัดหรือไล่แมลงที่มีสารพัยริธริน (Pyrethrins) จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่นิยมใช้ และเนื่องจากเป็นผลิตภัณฑ์ในครัวเรือนที่หาซื้อได้ง่ายและมีเก็บไว้ในบ้าน จึงเป็นความเสี่ยงในการเกิดพิษสำหรับบุคคลที่อยู่ในบ้าน

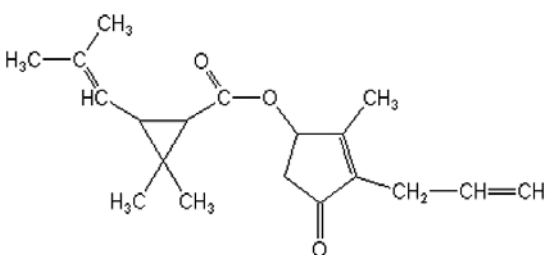
พัยริธริน (Pyrethrins)^{1,2}

พัยริธรินเป็นสารเคมีที่เป็นอนุพันธ์ (derivatives) ของสารสกัดกลุ่ม pyrethrum จากดอกไม้ตระกูลเบญจมาศ (chrysanthemum) ชนิดของ

พัยริธรินถ้าแบ่งตามโครงสร้างทางเคมีจะได้เป็น 2 ชนิด

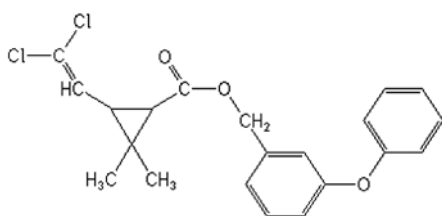
พัยริธรินชนิดที่ 1 (Type I Pyrethrins)

เป็นพัยริธรินที่ไม่มีหมู่ไซยาโน (cyano group) ในโครงสร้าง ตัวอย่างเช่น allethrin, bioallethrin, cismethrin, permethrin, phenothrin, resmethrin, และ tetramethrin



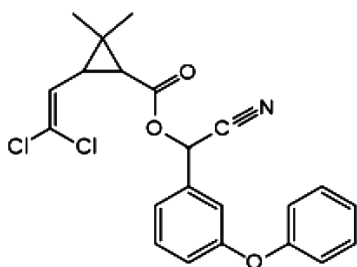
รูป 1 โครงสร้างทางเคมีของ allethrin³

*หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล

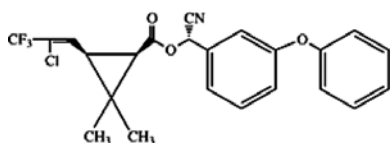


รูป 2 โครงสร้างทางเคมีของ
permethrin⁴

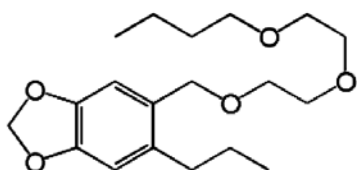
พyrethrin ชนิดที่ 2 (Type II Pyrethrins)
เป็นพyrethrin ที่มีหมู่ไซยาโน (cyano group) ใน
โครงสร้าง cyhalothrin, cypermethrin, deltamethrin, esfenvalerate, และ fenvalerate



รูป 3 โครงสร้างทางเคมีของ
cypermethrin⁵



รูป 4 โครงสร้างทางเคมีของ
cyhalothrin⁶



รูป 5 โครงสร้างทางเคมีของ
piperonyl

ความแตกต่างกันของพyrethrin ที่มีหรือไม่มี
หมู่ไซยาโน จะเกี่ยวข้องกับลักษณะความเป็นพิษ
ที่เกิดขึ้น โดยที่พyrethrin ชนิดที่ 1 จะทำให้มีความเป็น
พิษในลักษณะของอาการสั่น (fine tremor) มีการ
ตอบสนองที่ไวเกิน (reflex hyperexcitability) การ
รับสัมผัสความรู้สึกที่ผิดปกติ (paresthesia) ตัวร้อน
มีอาการไข (hyperthermia)^{2,8,9} ขณะที่พyrethrin
ชนิดที่สอง จะทำให้เกิดความเป็นพิษในลักษณะของ
การมีน้ำลายออกมากผิดปกติ (profuse watery
salivation) อาการสั่น (coarse tremor) มีอาการชัก
(seizure) หมดสติ (coma) อาการบวม (pul-
monary edema)^{2,8,9} โดยทั่วไปแล้วพyrethrin ชนิด
ที่ 2 จะมีความเป็นพิษมากกว่าชนิดที่ 1 การกระตุ้น
ระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic activation)
ที่มากเกินไปนั้น เป็นผลมาจากการที่พyrethrin มีผลต่อ
อะดรีนาลิน (adrenaline) และนอร์อะดรีนาลิน
(noradrenaline) ซึ่งพบได้ทั้งความเป็นพิษที่เกิดจาก
พyrethrin ชนิดที่ 1 และที่ 2

กลไกความเป็นพิษ (Toxicological Mechanism)^{2,8,9}

กลไกความเป็นพิษของพyrethrin นั้นค่อนข้าง
จะซับซ้อนมีสมมติฐานอธิบายไว้หลายประการ โดยที่
เป้าหมายการออกฤทธิ์จะอยู่ที่ sodium และ chloride
channels ที่ความเข้มข้นสูง พyrethrin จะยับยั้งการ
เกิดศักยไฟฟ้าขณะทำงาน (action potential) ใน
ครั้งต่อไป เกิดปรากฏการณ์ที่เรียกว่า “conduction
block” ขณะที่พyrethrin ความเข้มข้นต่ำจะไปเปลี่ยน
การทำงานของประสาทรับความรู้สึก (sensory neu-
ron function) พyrethrin ชนิดที่ 2 จะมีผลต่อ chloride
channels ที่เกี่ยวข้องกับตัวรับ GABA (GABA-
gated chloride channels) ซึ่งเป็นกลไกที่อธิบาย
อาการชักในผู้ที่ได้รับพิษจากพyrethrin ชนิดที่ 2

โดยทั่วไป ไพริธรินและไพริทรอยด์จะมีความจำเพาะในการเกิดพิษ (selective toxicity) สูง กล่าวคือ จะมีความเป็นพิษต่อแมลงมากกว่าในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม โดยพบว่า ความเป็นพิษในแมลงนั้นจะมากกว่าพิษที่เกิดในมนุษย์ประมาณ 2250 เท่า ไพริธรินทำให้เกิดความเป็นพิษในลักษณะการทำให้เกิดอัมพาต (paralytic poison) ในแมลงได้อย่างรวดเร็ว เรียกว่าเป็น “quick knockdown” และในขนาดที่สูงเพียงพอจะทำให้ตายได้ ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ไพริธรินและไพริทรอยด์เป็นสารพิษที่ออกฤทธิ์ต่อ sodium channels ซึ่งทำให้เกิดอาการพิษแบบที่หนึ่ง (type I motor symptoms) แต่ความเป็นพิษที่ต่ำในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมนั้นอาจมาจากการมีการเปลี่ยนแปลงของสารเคมีอย่างรวดเร็วโดยกระบวนการสลายพันธะเอสเทอร์ (ester cleavage) แล้วตามด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชัน ในสัตว์ปีก เช่น นก จะดื้อ (resistant) ต่อไพริธรินและไพริทรอยด์ แต่ปลาจะมีความไวต่อสารเคมีกลุ่มนี้มากที่สุด สัตว์กัณฑ์ (rodents) ในขนาดที่สูงมาก ๆ จะทำให้เกิดอาการชัก สั่น เดินไม่ตรงทาง (ataxia) ได้ มีการศึกษาป้อนหนูด้วยไพริธรินเป็นเวลานาน ๆ จะทำให้เกิดการตายของเซลล์ (necrosis) ตับและไต

สารสกัดตามธรรมชาติของไพริธรินจะมีสารปนเปื้อน (impurities) อยู่ เช่น pyrethrosin ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารก่อภูมิแพ้ (allergens) ดังนั้นอาจจะพบปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั้งทางผิวหนังและระบบทางเดินหายใจได้ นอกจากไพริธรินแล้ว ในสูตรของผลิตภัณฑ์กำจัดแมลงยังอาจจะมีการใส่สารประกอบที่ชื่อ piperonyl butoxide อีกด้วย (รูป 5) โดยที่กลไกความเป็นพิษของ piperonyl butoxide นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าจะมีความสัมพันธ์กับการยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลายไพริธรินในแมลง ทำให้ไพริธรินออกฤทธิ์ได้นานขึ้น ในขณะที่ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม piperonyl butoxide จะออกฤทธิ์

เหนี่ยวนำเอนไซม์ (enzyme inducer) สำหรับ hepatic microsomal enzymes¹⁰ ที่ใช้อื่น ๆ ของ piperonyl butoxide คือ ใช้ผสมกับไพริธริน ในแชมพูที่สระให้ม้า และใช้ในปศุสัตว์เพื่อกำจัดปรสิตที่อาศัยอยู่ในสัตว์

การรักษา^{2,8,9} จะเป็นการรักษาแบบประคับประคองและรักษาตามอาการ (supportive and symptomatic treatment) การกินไพริธรินจะทำให้เจ็บในลำคอ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง บางรายที่กินเข้าไปในปริมาณมาก หรือความเข้มข้นสูง อาจเกิดแผลในปากหรืออาการกลืนลำบากได้ บางรายอาจมีน้ำลายไหลออกมาก (watery salivation) จนอาจเข้าใจว่าผู้ป่วยสัมผัสสารกำจัดศัตรูพืชกลุ่มออร์แกโนฟอสฟอรัส (organophosphorus) มา อาการพิษทั่วกาย (systemic toxicity) จะเกิดขึ้นภายใน 4-48 ชั่วโมงหลังสัมผัส อาการเวียนศีรษะ ปวดศีรษะ และเพ้อเป็นอาการผิดปกติที่พบบ่อยสำหรับอาการใจสั่น แขนหน้าอก เป็นอาการที่พบได้ไม่บ่อย และท้ายสุด อาการชักและหมดสติเป็นอาการที่รุนแรงที่สุดในบรรดาความเป็นพิษจากไพริธริน ในรายที่ไม่มีอาการแทรกซ้อน อาการจะหายไปได้เองใน 6 วัน ความผิดปกติเกี่ยวกับการรับสัมผัสทางผิวหนัง (paresthesia) จะหายไปได้เองภายใน 12-24 ชั่วโมง ไม่มีการรักษาจำเพาะ แต่การใช้วิตามินอีทาบริเวณที่เป็นสามารถช่วยได้ในระดับหนึ่ง

กรณีศึกษา

ครึ่งชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล เด็กหญิงอายุ 7 เดือน หยิบยาชดกันยุงที่ผู้ปกครองเผลอวางไว้กินไปประมาณ 1 ช้อนนิ้วมือ เด็กแหงออกมา แต่อาการอื่น ๆ ปกติ ไม่มีคลื่นไส้ อาเจียน

Physical examination: WNL E4V5M6, no seizure

Assessment: ยาขดกันยุงยี่ห้อที่เด็กกินประกอบ ด้วย 0.3% d-allethrin ซึ่งเป็นพัยริธรินชนิดที่ 1 อาการที่อาจพบได้ คือ อาการชัก มีปฏิกิริยาภูมิแพ้ (anaphylactic reaction) และหลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm)

Management: ไม่ต้องล้างท้อง แต่แนะนำให้ผงถ่านกัมมันต์ในขนาด 1 กรัมต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วย 1 กิโลกรัม 1 ครั้ง ติดตามผู้ป่วยประมาณ 6-8 ชั่วโมง สังเกตอาการชัก อาการแพ้ และหลอดลมหดเกร็ง โดยรักษาตามอาการ

Follow up: ผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ ไม่มีชักเกร็ง ไม่มีปฏิกิริยาภูมิแพ้ สามารถจำหน่ายกลับบ้านได้ในวันรุ่งขึ้น

วิจารณ์ เนื่องจากสารกำจัดศัตรูพืชกลุ่ม พัยริธรินมีความจำเพาะในการเกิดพิษต่อแมลงสูง (selective toxicity) ทำให้เป็นที่นิยมใช้ในผลิตภัณฑ์ กำจัดแมลงตามบ้านเรือน และมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด พิษต่อมนุษย์

การสัมผัสพัยริธรินในขนาดน้อยไม่ทำให้เกิด อาการพิษ โดยมากเป็นการรักษาตามอาการ การลด การดูดซึม (GI decontamination) สามารถทำได้ ถ้าไม่มีข้อห้าม โดยปกติแล้ว ถ้าสัมผัสสารกลุ่ม พัยริธรินในรูปของแข็ง เช่น ยากันยุง แผ่นกันยุงที่ ใช้กับเครื่องไล่ยุงไฟฟ้า สามารถล้างท้องและให้ผงถ่าน กัมมันต์ได้ ในกรณีที่สัมผัสในรูปแบบของสเปรย์พ่น ที่มีสารขับเคลื่อน (propellent) หรือของเหลวที่ถูก อิมัลซิไฟด์ (emulsified concentrated) การล้างท้อง จะมีความเสี่ยงในการเกิดทำให้สำลัก (aspiration) และ จะเกิดปอดบวมจากสารเคมี (chemical pneumonitis) นอกจากนั้น ยังไม่มีหลักฐานว่าผงถ่านกัมมันต์ จะช่วยลดการดูดซึมน้ำมันไม่ให้เข้าสู่ร่างกายได้

เนื่องจากระยะเวลาในการเกิดพิษ (onset of toxicity) จะอยู่ที่ประมาณ 4 ชั่วโมงเป็นอย่างน้อย การรับผู้ป่วยไว้ตรวจติดตามอาการจึงเป็นสิ่งจำเป็น

โดยเฉพาะกรณีที่ได้รับพัยริธรินมาเป็นจำนวนมาก หรือเป็นประชากรกลุ่มพิเศษ เช่น เด็กเล็ก ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีโรคประจำตัว และผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิด อาการแทรกซ้อนจากการเกิดพิษ

การเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ (anaphylactic reaction)^๑ ให้ epinephrine (adrenaline) โดย ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือเข้าใต้ผิวหนัง (เช่น 0.2-0.5 มิลลิกรัม ทุก 5 นาที) หรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (เช่น ให้ epinephrine ในความเข้มข้น 4 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร หยดเข้าหลอดเลือดในอัตราเร็ว 1-10 ไมโครกรัม/นาที) นอกจากนั้น ถ้าอาการยังไม่ดีขึ้น ต้องให้คอร์ติโคสเตียรอยด์แบบฉีด ให้ออกซิเจนที่ เพียงพอ ดูแลระบบทางเดินหายใจ และให้สารน้ำ ทดแทน

การเกิดหลอดลมหดเกร็ง (broncho spasm)^๑ ให้ 0.5% salbutamol 2.5 มิลลิกรัม พ่น เข้าสู่ทางเดินหายใจ (inhalation) นาน 5-15 นาที วันละ 3-4 ครั้ง โดยติดตามอัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตด้วย

การเกิดอาการชัก (convulsion)^๑ ให้ diazepam 5-10 มิลลิกรัม (ผู้ใหญ่) 0.2-0.5 มิลลิ-กรัม/กิโลกรัม(เด็ก) เข้าได้ทุก 5-15 นาที กรณีให้ยา diazepam ไปแล้ว 30 มิลลิกรัมแล้วยังไม่หยุดชัก พิจารณาให้ยา phenobarbital หรือ propofol

บทสรุป

พัยริธริน เป็นสารฆ่าแมลงที่มีความจำเพาะใน การเกิดพิษสูง นิยมใช้เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์ กำจัดแมลงตามบ้านเรือน เช่น สเปรย์ฉีดยุงและยาจุด กันยุง ซึ่งเป็นความเสี่ยงที่ผู้ใช้ หรือสมาชิกในบ้าน จะได้รับพิษ ความเป็นพิษขึ้นกับชนิดและปริมาณของ พัยริธรินที่ได้รับ การแก้ไขภาวะความเป็นพิษยังเป็น การรักษาตามอาการ แต่ส่วนใหญ่มีอันตรายร้ายแรง น้อย

เอกสารอ้างอิง

1. National Pesticide Information Center. Pyrethrins & Pyrethroids. available at: <http://npic.orst.edu/factsheets/pyrethrins.pdf> Accessed Apr 1, 2011.
2. Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, et al. Poisoning due to pyrethroids. Toxicol Rev 2005; 24 (2): 93-106.
3. Anonymous. available at: <http://www.alanwood.net/pesticides/allethrin.html> Accessed Mar 31, 2011.
4. Anonymous. available at: <http://www.alanwood.net/pesticides/permethrin.html> Accessed Mar 31, 2011.
5. Anonymous. available at: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/86/Cypermethrin.svg> Accessed Mar 31, 2011.
6. Anonymous. available at: <http://www.farmchemicalsinternational.com/images/structures/largeview/lambda-cyhalothrin.gif> Accessed Mar 31, 2011.
7. Anonymous. available at: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/02/Piperonyl_butoxide.png Accessed Mar 31, 2011.
8. Soderlund DM, Bloomquist JR. Neurotoxic actions of pyrethroid insecticides. Annu Rev Entomol 1989; 34: 77-96.
9. Klasco RK (ed): POISINDEX? System. Greenwood Village, Colorado: Thomson Reuters, (Vol. 148 expires [6/2011]).
10. Committee for Veterinary Medicinal Products. Piperonyl butoxide. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015679.pdf Accessed Apr 1, 2011

เมลาโทนิน วงจรรอบวัน กับโรคซึมเศร้า

Melatonin Circadian Rhythm and Major Depressive Disorder

สรยุทธ วาสิกนันนท์, พ.บ.*

โรคซึมเศร้าชนิด major depressive disorder (MDD) เป็นโรคที่พบได้บ่อยโดยมีอัตราความชุกชั่วชีวิต (lifetime prevalence) ประมาณร้อยละ 12-16 ในประเทศสหรัฐอเมริกาและในยุโรป^{1,2} ในเอเชีย แม้จะพบความชุกโรคซึมเศร้าน้อยกว่า เช่น ในประเทศญี่ปุ่นพบความชุกที่ 12 เดือน (12-month prevalence) ร้อยละ 2.93 และในประเทศจีน พบความชุกชั่วชีวิตเพียงร้อยละ 1.96⁴ ส่วนประเทศไทยจากการสำรวจเมื่อปี พ.ศ. 2546 พบความชุกร้อยละ 3.2 ซึ่งประมาณการว่า มีผู้ป่วยโรคซึมเศร้าถึง 871,744 ราย⁵ ในระดับโลกประมาณว่า ในปี ค.ศ. 2020 โรคซึมเศร้าจะทำให้มีผู้ป่วยทุพพลภาพมากเป็นอันดับสองรองจากโรกระบบหัวใจและหลอดเลือด⁶

การรักษาโรคซึมเศร้าในปัจจุบันส่วนใหญ่รักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้าที่ออกฤทธิ์ปรับระบบสารสื่อประสาทชนิด serotonin และ norepinephrine ได้แก่ ยาแก้ซึมเศร้าชนิดสามวง (tricyclic antidepressants; TCAs), MAOIs (monoamine oxidase inhibitors, SSRIs (specific serotonergic reuptake inhibitors), หรือ SNRIs (serotonin norepinephrinergic reuptake inhibitor) ซึ่งเป็นที่ยอมรับถึงประสิทธิภาพในการรักษา แต่ต้องใช้เวลานาน 4-6 สัปดาห์ จึงจะเห็นผล⁷ ข้อเสียคือ ยาแก้ซึมเศร้าชนิด TCAs เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อสารนำสื่อประสาท (neurotransmitter) ที่ไม่เฉพาะแต่ระบบ monoamines จึงทำให้เกิดผล

อันไม่พึงประสงค์ได้มาก⁸ ในขณะที่ยาแก้ซึมเศร้าชนิด SSRIs หรือ SNRIs เกิดผลอันไม่พึงประสงค์น้อยกว่า แต่เกิดผลกระทบต่อการทำงานด้านเพศ (sexual functions) ทั้งด้านการตื่นตัว (arousal) และการถึงจุดสุดยอด (orgasm) ได้ถึงร้อยละ 36 ถึง 43^{9,10} จึงเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการรักษา (non-compliant)¹¹ นอกจากนี้ในทางคลินิก พบว่า มีผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 30 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเหล่านี้^{12,13} จากการศึกษาหลายศูนย์ (multicenters) ในสหรัฐอเมริกา ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ได้รับ citalopram ในเวลา 14 สัปดาห์ พบว่า มีอัตราตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 47 (ไม่ตอบสนองร้อยละ 53) และมีอัตราหายจากอาการ (remission) ร้อยละ 33¹⁴ จากการศึกษาในประเทศไทยโดย ธนชัย คงสกลธ¹⁵ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาชนิด TCAs หรือ SSRIs มีอัตราการไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่ 12 สัปดาห์ ร้อยละ 27.3 และ 43.8 ตามลำดับ และมีผู้ป่วยหายจากอาการ ที่ 12 สัปดาห์ ร้อยละ 50

วงจรรอบวัน (Circadian Rhythm)

ในรอบ 24 ชั่วโมง สภาพแวดล้อมที่กำหนดวงจรรอบวันจากภายนอก อันได้แก่ กลางวัน (สว่าง) และกลางคืน (มืด) ส่งผลต่อการกำหนดช่วงเวลากิจกรรมชีวิต ทั้งการหลับ/การตื่น การทำงาน/การพักผ่อน รวมทั้งการทำงานของระบบสรีรวิทยา

*อดีตหัวหน้าภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

หลายอย่างในร่างกาย อาทิเช่น ระดับอุณหภูมิภายในร่างกาย จังหวะการหลั่งฮอร์โมนต่างๆ อัตราการขับของเสียทางไต หรือ อัตราการบีบตัวของตัวของลำไส้^{16,17} ซึ่งโดยปกติ วงจรเหล่านี้จะถูกกำกับโดยตัวกำหนดจังหวะภายใน (internal pace maker) จากศูนย์ควบคุมที่ suprachiasmatic nucleus (SCN) ในส่วนไฮโปทาลามัส (hypothalamus) ของสมอง โดยไม่ขึ้นกับสภาพความมืดหรือสว่างจากภายนอก¹⁸ การทำงานของเซลล์ประสาทใน SCN สามารถถูกปรับได้โดย serotonergic pathway จาก raphe nuclei และ เมลาโท닌 (melatonin) จากต่อมไพเนียล (pineal gland) ซึ่งหลั่งมากในเวลากลางคืน และน้อยลงในช่วงกลางวัน เนื่องจากแสงสว่างมีผลยับยั้งการหลั่งสารนี้¹⁷ ดังนั้น วงจรรอบวันของการหลั่งเมลาโท닌 จึงจัดเป็นตัวชี้วัด (indicator) ที่ดีที่สุดของภาวะวงจรรอบวันของร่างกาย (endogenous circadian body clock)¹⁹

การกำหนดจังหวะอิสระภายใน (free-running rhythm) จะมีรอบวงจรที่ 24.5 ถึง 25.25 ชั่วโมง^{20,21} ทำให้มีความแตกต่างจากวงจรเวลารอบวันภายนอกเล็กน้อย ถ้าไม่มีกระบวนการปรับเวลาร่างกายกับภายนอกให้สอดคล้องกันเป็นระยะ ความไม่สอดคล้องของวงจรทั้งสองก็จะห่างขึ้นเรื่อยๆ ตัวอย่างเช่น ผู้ที่บินข้ามเขตเวลา (time zone) ไปยังจุดหมายปลายทางที่เวลาร่างกายต่างจากเวลาดันทางมาก ความไม่สอดคล้องของวงจรเวลาร่างกายกับวงจรรอบวันภายนอก จะทำให้เกิดกลุ่มอาการเจ็ตแล็ก (jet-lag) ซึ่งประกอบด้วย อาการอ่อนเพลียในเวลากลางวัน เบื่ออาหาร ความตื่นตัวต่อภายนอกและความสามารถในการทำงานลดลง เวลาหลับ/ตื่นเปลี่ยนไป และอาจทำให้โรคความผิดปกติทางอารมณ์แย่ลง²² วงจรเวลาของร่างกายจะค่อยๆ ปรับตามตัวบอกเวลาร่างกาย เช่น เวลาเข้านอน มีอาหาร และกิจกรรมทางสังคม

อื่นๆ^{16,23-25} รวมทั้งแสงสว่างในเวลากลางวันที่ส่งผลยับยั้งการหลั่งเมลาโท닌^{26,27} ซึ่งเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นผ่านทาง retinohypothalamic tract ทำให้ลดอาการง่วงนอน และเพิ่มการตื่นตัวในการทำงานในคนปกติ²⁸ และสามารถลดอาการในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า รวมทั้งทำให้เวลาของการหลั่งเมลาโท닌 ในตอนกลางคืน (advance phase) เกิดเร็วขึ้น^{29,30} เมลาโท닌ที่หลั่งตามธรรมชาติและ/หรือที่ได้รับจากภายนอก จะทำหน้าที่ปรับวงจรรอบวันและการนอนได้^{31,32} การให้เมลาโทนีก่อนนอน จึงช่วยปรับวงจรรอบวันของร่างกายให้สอดคล้องกับเวลาร่างกาย และช่วยเรื่องการนอนในผู้ที่เกิดอาการเจ็ตแล็ก³³

โรคซึมเศร้ากับความผิดปกติของวงจรรอบวัน

อาการและความผิดปกติทางร่างกายของโรคซึมเศร้าที่บ่งบอกถึงความสัมพันธ์กับความผิดปกติของวงจรรอบวัน ได้แก่

1. การมีวงจรการหลับ/ตื่นผิดปกติ³⁴⁻³⁶

ผู้ป่วยโรคซึมเศร้ากว่าร้อยละ 90 มีปัญหาเรื่องการนอนหลับ และมีอาการง่วง อ่อนเพลียในเวลากลางวัน และปัญหาการนอนเป็นปัจจัยหลักที่ทำให้ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าไปพบแพทย์ มีการศึกษาพบว่า ถ้าให้ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าอดนอนทั้งคืน (total sleep deprivation) สามารถลดอาการซึมเศร้าระยะสั้นได้ร้อยละ 40-60^{37,38} ซึ่งอาจเป็นผลจากการตั้งค่าใหม่ (resetting) ของวงจรรอบวันในผู้ป่วย³⁹

2. การเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของอารมณ์เศร้าในรอบวัน (Diurnal Variation)

เช่น ผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ชนิด melancholia จะมีอารมณ์ซึมเศร้ามากกว่าในช่วงเช้าของวัน และดีขึ้นในช่วงเย็น⁴⁰ เป็นต้น

3. อาการซึมเศร้าเป็นตามฤดูกาล (Seasonal Affective Disorder)⁴¹

พบว่า ผู้ป่วยโรค

ซึมเศร้าจะมีอาการในช่วงหน้าหนาว⁴¹ เพราะวงจรรอบวันภายนอกในหน้าหนาวมีช่วงเวลากลางคืนที่ยาวขึ้น ได้รับแสงแดดในช่วงกลางวันน้อยลง จากการศึกษาของ Murray et al⁴² พบว่า จังหวะวงจรรอบวันที่เลื่อนออก (phase delay) มีความสัมพันธ์กับอารมณ์เศร้าในหน้าหนาว

4. ความผิดปกติในการทำงานของระบบ hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) ในคนปกติ ฮอร์โมนคอร์ติซอล (cortisol) จะหลังเป็นวงจรรอบวัน โดยหลังสูงสุดในช่วงเช้า และค่อยๆ ลดลงในช่วงกลางวัน จนถึงจุดต่ำสุด (nadir) ในช่วงเวลากลางคืนหลังหลับ¹⁷ แต่ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าพบว่า วงจรรอบวันของการหลั่งคอร์ติซอลจะเปลี่ยนไป โดยช่วงเวลากลางคืน การหลั่งคอร์ติซอลไม่ลดลงเท่าที่ควร ทำให้ค่าเฉลี่ยการหลั่งคอร์ติซอลในรอบวันสูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งบ่งบอกถึงความผิดปกติของวงจรรอบวันในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า⁴³

5. ความผิดปกติในการทำงานของระบบ hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT) ในคนปกติ ฮอร์โมนกระตุ้นต่อมไทรอยด์ (thyroid stimulating hormone; TSH) จะมีการหลั่งแบบวงจรรอบวันเช่นกัน โดยมีระดับ TSH สูงขึ้นในช่วงกลางคืน แต่ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ไม่พบการเพิ่มขึ้นของระดับ TSH อย่างชัดเจน เป็นผลให้การหลั่งไทรอยด์ฮอร์โมน (thyroid hormone) น้อยลงในช่วงนั้น⁴⁴

6. ความผิดปกติของการหลั่งเมลาโทนิน เมลาโทนินซึ่งเป็นสารที่บ่งบอกเวลาหลัก (phase marker) ของวงจรรอบวันมีความสัมพันธ์กับอุณหภูมิภายในร่างกายและเวลาเริ่มหลับ^{45,46} พบว่า ในช่วงภาวะซึมเศร้า มีการเปลี่ยนแปลงทั้งปริมาณและระยะเวลาเริ่มหลั่งเมลาโทนิน โดยผู้ป่วยโรคซึมเศร้าชนิดเป็นตามฤดูกาล จังหวะการหลั่งเมลาโทนินจะเลื่อน

ออกไป⁴⁷ การรักษาด้วยการให้ผู้ป่วยได้รับแสงจ้า (bright light treatment) จะช่วยยับยั้งการหลั่งเมลาโทนินในช่วงกลางวัน และทำให้เวลาเริ่มหลั่งเมลาโทนินในช่วงกลางคืนเร็วขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับการลดอาการซึมเศร้า²⁹ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Avery et al⁴⁸

Lewy⁴⁹ ได้ตั้งสมมุติฐานด้านการเคลื่อนเวลา (phase shift hypothesis) อธิบายว่า โรคซึมเศร้าเป็นผลจากวงจรรอบวันภายในเลื่อนออกไป เมื่อเปรียบเทียบกับเวลาภายนอก ทำให้เกิดความไม่สัมพันธ์ (dys-synchronize) ของวงจรการหลับ/ตื่น รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงวงจรรอบวันของฮอร์โมนต่างๆ และอุณหภูมิภายในร่างกาย⁴⁹⁻⁵¹ ด้วยเหตุนี้ จึงมีการพัฒนาการรักษาโรคซึมเศร้าแนวทางใหม่ด้วยยาซึ่งออกฤทธิ์ที่ melatonergic receptor เพื่อปรับวงจรรอบวันที่ผิดปกติ โดยยา agomelatine เป็น melatonergic antidepressant ตัวแรกที่มีการยอมรับและขึ้นทะเบียนกับ European Medicines Agency ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2009 และอยู่ระหว่างการขึ้นทะเบียนกับองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA)^{52,53} และเป็นยาแก้ซึมเศร้าที่กลุ่ม CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment) แนะนำเป็น first line recommendation สำหรับรักษาโรคซึมเศร้า⁵⁴ ในขณะที่ quetiapine ซึ่งเป็นยาด้านโรคจิตรุ่นใหม่ ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม second line recommendation เช่นเดียวกับ trazodone และ selegiline transdermal ดังสรุปในตาราง 1

บทสรุป

โรคซึมเศร้า เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่มีความสำคัญมากขึ้นในปัจจุบัน ด้วยสมมุติฐาน mono-amine hypothesis of depressant ยาแก้ซึมเศร้าส่วนใหญ่จะออกฤทธิ์ต่อสารสื่อประสาทที่เชื่อว่าเป็น

ตาราง 1 ยาแก้ซึมเศร้าที่กลุ่ม CANMAT แนะนำให้ใช้รักษา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 54)

Antidepressants	Mechanism	Dose (mg) / day
<i>First-line recommendations</i>		
Agomelatine	MT1, MT2 agonist, 5HT2 antagonist	25-50
Bupropion	NDRI	150-300
Citalopram	SSRI	20-60
Desvenlafaxine	SNRI	50-100
Duloxetine	SNRI	60-120
Escitalopram	ASRI	10-20
Fluoxetine	SSRI	20-80
Fluvoxamine	SSRI	100-300
Mianserin	alpha2 adrenergic agonist, 5HT2 antagonist	60-120
Milnacipran	SNRI	100-200
Mirtazapine	alpha2 adrenergic agonist, 5HT2 antagonist	30-60
Moclobemide	Reversible inhibitor of MAO-A	300-600
Paroxetine	SSRI	20-60, 25-50 for CR version
Roboxetine	Noradrenergic reuptake inhibitor	8-12
Sertraline	SSRI	50-200
Tianeptine	Serotonin reuptake enhancer	25-200
Venlafaxine	SNRI	37-375
<i>Second-line recommendations</i>		
Amitriptyline, clomipramine & others	TCA	various
Quetiapine	Atypical antipsychotic	150-300
Selegiline transdermal	Irreversible MAO-B	6-12
Trazodone	Serotonin reuptake inhibitor, 5HT2 antagonist	150-300
<i>Third-line recommendations</i>		
Phenelzine	Irreversible MAO inhibitor	45-90
Tranylcypromine	Irreversible MAO inhibitor	30-60

5-HT = 5-hydroxytryptamine; ASRI = allosteric serotonin reuptake inhibitor; MAO = Monoamine reuptake inhibitor; MT = melatonin; NDRI = noradrenergic and dopamine reuptake inhibitor; SNRI = serotonin and noradrenergic reuptake inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; TCA = tricyclic antidepressant

สาเหตุของโรค ซึ่งยังเป็นที่ยอมรับถึงประสิทธิภาพ แต่ต้องใช้เวลา นานกว่าจะเห็นผลในการรักษา และมีโอกาสเกิดผลไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยา ปัจจุบัน สมมติฐานด้านการเคลื่อนเวลาที่ค้นพบ ความสัมพันธ์ระหว่างโรคซึมเศร้ากับความผิดปกติ

ของวงจรรอบวัน ได้นำไปสู่การศึกษาและพัฒนา melatonergic agent เป็นยาแก้ซึมเศร้ารุ่นใหม่ อย่างไรก็ตาม ยังคงต้องมีการศึกษาทดลองเพื่อพัฒนา ยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุดในการ รักษาโรคซึมเศร้าต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289(23): 3095-105.
2. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004; 420: 21-7.
3. Kawakami N, Takeshima T, Ono Y, et al. Twelve-month prevalence, severity, and treatment of common mental disorders in communities in Japan: preliminary finding from the World Mental Health Japan Survey 2002-2003. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59(4): 441-52.
4. Lu J, Ruan Y, Huang Y, et al. Major depression in Kunming: prevalence, correlates and comorbidity in a south-western city of China. *J Affect Disord* 2008; 111(2-3): 221-6.
5. Porntep Sirwanarangsun. Prevalence of Mental disorders in Thailand: A national survey 2003. *Journal of Mental Health of Thailand* 2004; 12(3): 177-88.
6. Mathers CD, Vos ET, Stevenson CE, et al. The Australian burden of disease study: measuring the loss of health from diseases, injuries and risk factors. *Med. J. Aust* 2000; 172(12): 592-6.
7. Lam RW. The importance of early symptom relief in antidepressant treatment: focus on agomelatine. *J Psychopharmacol* 2010; 24(suppl 2): 27-30.
8. Popoli M. Agomelatine: innovative pharmacological approach in depression. *CNS Drugs* 2009; 23 (suppl. 2): 27-34.
9. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, et al. Anti-depressant-induced sexual dysfunction. *Annals Pharmacother* 2002; 36(10): 1577-89.
10. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4): 357-66.
11. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 3):10-21.
12. Kennedy SH, Eisfeld BS, Meyer JH, et al. Anti-depressants in clinical practice: limitations of assessment methods and drug response. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16(1): 105-14.
13. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(9): 851-5.
14. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163(1): 28-40.
15. Kongsakon R, Udomsubpayakul U, Buranapichet U, et al. Clinical response of depressive patients in a Thai psychiatric care setting. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(8): 1110-14.
16. Boyce P, Barriball E. Circadian rhythms and depression. *Aust Fam Physician* 2010; 39(5): 307-10.
17. Monteleone P, Maj M. The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(10): 701-11.
18. Inouye ST, Kawamura H. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic "island" containing the suprachiasmatic nucleus *PNAS* 1979; 76(11): 5962-6.
19. Folkard S. Do permanent night workers show circadian adjustment? A review based on the endogenous melatonin rhythm. *Chronobiology Int* 2008; 25(2-3): 215-24.
20. Kennaway DJ, Van Dorp CF. Free-running rhythms of melatonin, cortisol, electrolytes, and sleep in humans in Antarctica. *Am J Physiol* 1991; 260(6 pt.2): R1137-R1144 .
21. Orth DN, Besser GM, King PH, et al. Free-running circadian plasma cortisol rhythm in blind human subject. *Clin Endocrinol* 1979; 10(6): 603-17.

22. Srinivasan V, Singh J, Pandi-Perumal SR, et al. Jet lag, circadian rhythm sleep disturbances, and depression: the role of melatonin and its analogs. *Adv Ther* 2010; 27(11): 796-813.
23. Zulley J, Wever R, Aschoff J. The dependence of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflügers Arch* 1981; 391(4): 314-8.
24. Edmonds SC. Food and light as entrainers of circadian running activity in the rat. *Norman Physiol Behav* 1977; 18(5): 915-9.
25. Stephan FK. The "other" circadian system: food as a zeitgeber. *J Biol Rhythms* 2002; 17(4): 284-92.
26. Czeisler CA, Richardson GS, Zimmerman JC, et al. Entrainment of human circadian rhythms by light-dark cycles: a reassessment. *Photochem Photobiol* 1981; 34(2): 239-47.
27. Wever RA, Polašek J, CM. Bright light affects human circadian rhythms. *Pflügers Archiv* 1983; 396(1): 85-7.
28. Jo PN, Jennifer RR, Derk-Jan DIJK, et al. Daytime exposure to bright light, as compared to dim light, decreases sleepiness and improves psychomotor vigilance performance. *Sleep* 2003; 26(6): 695-700.
29. Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, et al. Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science* 1987; 235(4786): 352-4.
30. Lievever R, Van Someren EJW, Nielen MMA, et al, Hoogendijk WJG. Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(1): 61-70.
31. Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol* 2003; 15(4): 432-7.
32. Cagnacci A, Elliott JA, Yen SS. Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(2): 447-52.
33. Dodson ER, Zee PC. Therapeutics for circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Clin* 2010; 5(4): 701-15.
34. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl 17): 28-31.
35. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 2005; 65(7): 927-47.
36. Giles DE, Kupfer DJ, John Rush JA, et al. Controlled comparison of electrophysiological sleep in families of probands with unipolar depression. *Am J Psychiatry* 1998; 155(2): 192-9.
37. Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M, et al. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med* 2005; 35(7): 939-44.
38. Giedke H, Schwälzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002; 6(5): 361-77.
39. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther* 2007; 114(2): 222-32.
40. David W, Morris DW, Trivedi MH, et al. Diurnal mood variation in outpatients with major depressive disorder. *Depression and Anxiety* 2009; 26(9): 851-63.
41. Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101(3): 176-84.
42. Murray G, Allen NB, Trinder J. Seasonality and circadian phase delay: prospective evidence that winter lowering of mood is associated with a shift towards eveningness. *J Affect Disord* 2003; 76(1-3): 15-22.
43. Deuschle M, Schweiger U, Weber B, et al. Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1): 234-8.
44. Bartalena L, Placidi GF, Martino E, et al. Nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge and the TSH

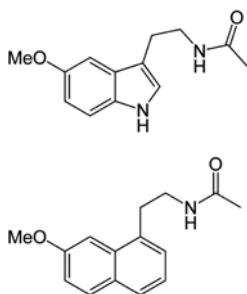
- response to TSH-releasing hormone: dissociated behavior in untreated depressives. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(3): 650-5.
45. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21(suppl1): S11-5.
46. Benloucif S, Guico MJ, Reid KJ, et al. Stability of melatonin and temperature as circadian phase markers and their relation to sleep times in humans. *J Biol Rhythms* 2005; 20(2): 178-88.
47. Srinivasan V, Smits M, Warren W, et al. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7(3): 138-51.
48. Avery DH, Dahl K, Savage MV, et al. Circadian temperature and cortisol rhythms during a constant routine are phase-delayed in hypersomnic winter depression. *Biol Psychiatry* 1997; 41(11): 1109-23.
49. Lewy AJ, Emens JS, Songer JB, et al. Winter depression: integrating mood, circadian rhythms, and the sleep/wake and light/dark cycles into a bio-psycho-social-environmental model. *Sleep Med Clin* 2009; 4(2): 285-99.
50. Murray G, Allen NB, Trinder J. Seasonality and circadian phase delay: prospective evidence that winter lowering of mood is associated with a shift towards eveningness. *J Affect Disord* 2003; 76(1-3): 15-22.
51. Howland RH. Critical appraisal and update on the clinical utility of agomelatine, a melatonergic agonist, for the treatment of major depressive disease in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 563-76.
52. Manikandan S. Agomelatine: A novel melatonergic antidepressant. *J Pharmacol Pharmacother* 2010; 1(2): 122-3.
53. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Haddad PM, et al. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25(2): 95-102.
54. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guidelines for the Management of Major Depressive Disorder in Adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009; 117(suppl 1): S26-43.

Agomelatine

สรยุทธ วาสิกนันทน์, พ.บ.*

ข้อมูลทั่วไป^{1,2}

ชื่อสามัญ:	Agomelatine
ชื่อการค้า:	Valdoxan
ผู้แทนจำหน่าย:	ผลิตโดย Les Laboratoires Servier Industries จัดจำหน่ายโดยบริษัท เอฟ อี ซิลลิก
ชื่อทางเคมี:	เป็นสารกำเนิดเดียวกัน (homologue) กับสารเมลาโทนิน (melatonin) ในสมอง มี โครงสร้างต่างกัน เพียงเปลี่ยนกลุ่ม NH ของเมลาโทนิน เป็นกลุ่ม HC=CH (รูป 1)



รูป 1 โครงสร้างทางเคมีของเมลาโทนิน (บน) agomelatine (ล่าง)²

รูปแบบยา: film-coated tablet รูปรี่ สีเหลืองส้ม
ด้านหนึ่งพิมพ์โลโก้บริษัท servier สีน้ำเงิน

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic)

Agomelatine ออกฤทธิ์ agonist ต่อ melatonin¹ (MT1), melatonin² (MT2) receptors ที่ suprachiasmatic nucleus (SCN) ในสมอง³ ซึ่งการกระตุ้น MT1/MT2 receptors ที่ SCN ในสัตว์

ทดลอง จะทำให้วงจรรอบวันเลื่อนเร็วขึ้นและสัมพันธ์กับการนอนหลับ^{4,5} รวมทั้งออกฤทธิ์ antagonist ต่อ serotonin ชนิด 5-HT_{2c} receptor^{5,6} ด้วย จากการศึกษาทั้งในคนและสัตว์ทดลอง เมื่อให้สาร m-chlorophenylpiperazine (mCPP) ซึ่งเป็น selective 5-HT_{2c} agonist จะกระตุ้นให้เกิดภาวะวิตกกังวล⁷ และพบว่า ในสัตว์ทดลอง เมื่อให้สาร/ยาที่ออกฤทธิ์เป็น selective 5-HT_{2c} antagonist จะช่วยลดอาการ

*อดีตหัวหน้าภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

วิตกกังวลลงได้⁸⁻¹⁰ รวมทั้งการศึกษาของ Stein et al¹¹ ที่พบว่า agomelatine 25-50 มิลลิกรัม/วัน สามารถลดอาการวิตกกังวลในกลุ่มผู้ป่วยโรควิตกกังวลทั่วไป (generalized anxiety disorder) ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ การออกฤทธิ์ 5-HT_{2c} antagonist ของ agomelatine จึงอาจช่วยลดอาการวิตกกังวลที่พบในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าด้วย¹² นอกจากนี้ การยับยั้งที่ 5-HT_{2c} receptor ทำให้เกิดการปลดปล่อยทั้ง norepinephrine และ dopamine ที่ frontocortical dopaminergic และ adrenergic pathway^{4,13} ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์แก้ซึมเศร้า^{13,14} เช่นเดียวกับยา mirtazapine ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง 5-HT_{2c} receptor¹⁵ รวมทั้งในสัตว์ทดลองที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้า fluoxetine หรือ roboxetine นาน 3 สัปดาห์ พบว่ามีการลดลงของการควบคุม 5-HT_{2c} receptor ที่ frontal และ prefrontal cortex¹⁶ ซึ่งอาจนำไปสู่การ disinhibition ของ mesolimbic dopamine system ที่ใช้อธิบายผลการแก้ซึมเศร้าของยา¹⁷

จากการทดลองให้ agomelatine ในสัตว์ทดลองนาน 3 สัปดาห์ พบว่า มีผลในการป้องกันเซลล์ประสาทโดยเพิ่มกระบวนการสร้างและเจริญเติบโตของเซลล์ประสาทในสมองส่วน ventral hippocampus ซึ่งเป็นบริเวณสมองที่สำคัญต่อโรคความผิดปกติทางอารมณ์ ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับ BDNF (brain-derived neurotrophic factor)¹⁸⁻²⁰ และการศึกษาของ Harmer et al²¹ เปรียบเทียบผลของการให้ยา agomelatine 25 มิลลิกรัม/วัน ในคนปกติ นาน 7 วัน กับการให้ยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา agomelatine ประเมินตนเองว่า มีความเศร้าลดลง การแสดงอารมณ์เศร้าทางสีหน้าลดลง มีความจำที่สัมพันธ์กับอารมณ์เชิงบวกดีขึ้น และลดแนวโน้มการเกิดอารมณ์ฉุนเฉียว

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic)

การดูดซึมและการกระจายยา (Absorption and Distribution) เมื่อให้โดยการรับประทาน agomelatine จะถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารได้อย่างรวดเร็ว¹⁴ โดยยาในกระแสเลือดจะจับกับพลาสมาโปรตีนสูงกว่าร้อยละ 95^{14,22}

เมตาบอลิซึม (Metabolism) ยาเกือบทั้งหมดจะมีเมตาบอลิซึมที่ตับ (first pass metabolism) ทำให้มีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ (absolute bioavailability) เพียงร้อยละ 5 ถึง 10⁴ ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ ในเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย ผู้ป่วยสูงอายุจะมีค่ามากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย เนื่องจากปัจจัยด้านเพศและอายุ มีผลต่อระบบไหลเวียนของเลือดผ่านตับ (hepatic blood flow) และความสามารถของเอนไซม์ตับในการกำจัดยา แต่ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนขนาดยาในการรักษา¹⁴ เมื่อยาผ่านไปที่ตับร้อยละ 90 จะถูกเมตาบอลิซึมด้วย cytochrome P450 ชนิด CYP1A2 ส่วนที่เหลือจะถูกเมตาบอลิซึมด้วย CYP2C9²² และมีส่วนน้อยที่ถูกเมตาบอลิซึมด้วย CYP1A1 และ CYP2C19^{4,14} ได้สารหลัก คือ 3-hydroxy-7-desmethyl-agomelatine ซึ่งมีค่า affinity ต่อ MT₁, MT₂, และ 5-HT_{2c} receptors ต่ำ^{4,23}

การกำจัดยา (Elimination) เมตาบอลิซึมส่วนใหญ่ (ร้อยละ 61-81) ถูกขับออกทางปัสสาวะที่เหลือถูกขับออกทางอุจจาระ⁴ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอาจทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้นได้ร้อยละ 25 เมื่อเทียบกับคนปกติ¹⁴ agomelatine มีครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half-life) เฉลี่ยเพียง 2.3 ชั่วโมง^{4,22}

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ไม่ควรให้ยา agomelatine ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจาก

ระดับโปรตีนในเลือดต่ำ จะทำให้มียาในส่วนอิสระ (free form) สูงขึ้น 50 ถึง 100 เท่า ของที่พบในคนปกติ^{14,22}

อันตรกิริยาระหว่างยา

จากการที่ยา agomelatine ถูกเมตาบอลิส์ ด้วย CYP1A2, 2C9, และ 2C19 จึงอาจเกิดปฏิกิริยากับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งหรือกระตุ้นเอนไซม์เหล่านี้ในระดับต่างๆ ดังนี้

- ยา fluvoxamine มีคุณสมบัติเป็นตัวยับยั้งชนิดแรง (strong inhibitor) ต่อเอนไซม์ CYP 1A2 และชนิดปานกลาง (moderate inhibitor) ต่อเอนไซม์ CYP 2C9 จึงห้ามใช้ยานี้ร่วมกับ agomelatine เนื่องจากจะเพิ่มระดับ agomelatine ในเลือดได้มาก^{14,22,24}

- ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP 1A2 ได้แก่ cimetidine, ciprofloxacin, และ ticlopidine ไม่ควรใช้ร่วมกับ agomelatine เพราะจะเพิ่มระดับยา agomelatine ในเลือด²⁵

- ยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งปานกลางต่อเอนไซม์ CYP1A2 เช่น paroxetine และยากุมกำเนิดที่มีเอสโตรเจน เมื่อให้ร่วมกัน จะเพิ่มระดับยา agomelatine ในเลือดเล็กน้อย สำหรับ lithium, lorazepam, แอลกอฮอล์, และ valproic acid จะไม่พบผลกระทบที่สำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ agomelatine

- ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่หรือได้รับยาที่มีคุณสมบัติกระตุ้นเอนไซม์ CYP1A2 เช่น ยากลุ่ม proton pump inhibitors อย่าง omeprazole ถ้าวินิจฉัยร่วมกัน ต้องปรับเพิ่มขนาดยา agomelatine¹⁴ สำหรับยา agomelatine เองไม่มีคุณสมบัติกระตุ้นหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP450 ในมนุษย์ จึงไม่ส่งผลต่อยาอื่นที่ใช้ร่วม

การศึกษาทางคลินิก

1. การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาอาการซึมเศร้า Léo et al²⁸ ศึกษาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 711 ราย เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา agomelatine ในขนาด 1, 5, และ 25 มิลลิกรัม/วัน กลุ่มที่ได้รับยา paroxetine 20 มิลลิกรัม/วัน และกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก พบว่า ในเวลา 8 สัปดาห์ agomelatine ในขนาด 25 มิลลิกรัม/วัน และ paroxetine ให้ผลการรักษาดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Kennedy et al²⁷ และ Olie et al²⁸ เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ agomelatine 25-50 มิลลิกรัม/วัน กับยาหลอกในเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า agomelatine สามารถลดอาการซึมเศร้า และ มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาสูงกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับผลการศึกษาแบบวิเคราะห์รวม (pool analysis) ของ Montgomery et al²⁹ ที่พบว่าผู้ป่วยที่ยังมีอาการรุนแรงมาก จะสามารถลดคะแนน HAM-D ได้ดีกว่ายาหลอก มากขึ้นด้วย

2. การศึกษาประสิทธิภาพการแก้ปัญหาการนอนของผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ปัญหาความผิดปกติด้านการนอนของผู้ป่วย มีทั้งการนอนหลับยาก (initial insomnia) การตื่นบ่อยระหว่างการหลับ (middle insomnia) การตื่นเช้าเกิน (terminal insomnia) หรือการนอนหลับมากเกินไป (hypersomnia) ทำให้มีอาการง่วง อ่อนเพลียในเวลากลางวัน และเมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการการนอน จะพบความผิดปกติของโครงสร้างการนอนหลับ (sleep architecture) หลายประการ³⁰ ดังสรุปในตาราง 1

Quera Salva et al³¹ ได้ศึกษาโครงสร้างการนอนในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 15 ราย ที่ได้รับยา agomelatine 25 มิลลิกรัม วันละครั้งเป็นเวลา 20.00 น. ทุกวัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยเริ่มหลับได้

ตาราง 1 การเปลี่ยนแปลงด้านการนอนที่พบในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า³⁰

Subjective changes
Insomnia (early, middle, or late)
Hypersomnia
Fatigue
Daytime drowsiness
Objective changes
Impaired sleep continuity and duration
Decreased deep sleep (slow wave sleep, or SWS)
Reduction in time spent in SWS
Decreased delta sleep ratio
Decreased REM (rapid eye movement sleep) latency
Shortening of the time between onset of sleep and the 1 st REM period
Increased in the portion of REM sleep early in the night
Increased time spent in REM sleep
Prolongation of 1 st REM period
Increase REM density

เร็วขึ้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญ และที่สัปดาห์ที่ 6 พบว่า ประสิทธิภาพการนอน (sleep efficacy) (ซึ่งคำนวณจาก เวลานอนหลับ/เวลาที่นอน x100) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีช่วงเวลานอนหลับสั้นลง และมีค่าร้อยละของการนอนหลับขั้น 3-4 (sleep stage 3-4) สูงขึ้น สำหรับการนอนหลับขั้น 1 และ 2 รวมทั้งระยะเวลา REM latency และค่าร้อยละของการนอนหลับชนิด REM แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ การวิเคราะห์ผลทางคลินิกจาก 4 รายงานการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ได้รับยา agomelatine 24-50 มิลลิกรัม/วัน (258 ราย) กับยาหลอก (363 ราย) ในเวลา 6-8 สัปดาห์ พบว่า agomelatine ช่วยลดอาการนอนไม่หลับได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

3. การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาของ agomelatine เปรียบเทียบกับยาแก้ซึมเศร้าอื่นๆ

3.1 การศึกษาของ Hale et al³² พบว่า ในระยะเวลา 8 สัปดาห์ การให้ยา agomelatine

25-50 มิลลิกรัม/วัน สามารถลดอาการซึมเศร้าได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine 20-40 มิลลิกรัม/วัน อัตราตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา fluoxetine อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.06$) และอัตราการถอนตัวจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ fluoxetine (ร้อยละ 11.9 และ 18.6 ตามลำดับ)

3.2 Kennedy et al³³ ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine 25-50 มิลลิกรัม/วัน เปรียบเทียบกับ venlafaxine XR 75-150 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีการลดลงของอาการซึมเศร้าในแต่ละสัปดาห์ใกล้เคียงกัน และมีอัตราหายจากโรค (remission) ที่ 12 สัปดาห์ใกล้เคียงกัน แต่จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine หยุดการรักษาเนื่องจากผลอันไม่พึงประสงค์ (adverse events) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา venlafaxine XR (กลุ่ม agomelatine ร้อยละ 2.2 และ กลุ่ม venlafaxine XR ร้อยละ 8.6) สอดคล้องกับการศึกษาของ

Lemoine et al³⁴ ซึ่งได้ผลเช่นเดียวกัน และพบว่าคุณภาพการนอนของผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้ venlafaxine อย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์แรกจนตลอดการรักษา

3.3 การศึกษาแบบ multicenter (37 แห่งใน 6 ประเทศของทวีปยุโรป) ของ Kasper et al³⁵ เปรียบเทียบผลการให้ agomelatine 25-50 มิลลิกรัม/วัน (154 ราย) กับ sertraline 50-100 มิลลิกรัม/วัน (159 ราย) เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า ที่ 6 สัปดาห์ผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine สามารถลดอาการซึมเศร้าได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.031$) อัตราตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยา sertraline อย่างไม่มีนัยสำคัญ ($p=0.119$) เช่นเดียวกับอัตราการหายจากโรค ($p=0.469$) ผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine ร้อยละ 2.6 และผู้ป่วยที่ได้รับยา sertraline ร้อยละ 11.3 ถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ของยา และในการศึกษานี้ ผลการประเมินคุณภาพการนอน และระยะเวลาก่อนหลับ (sleep latency) พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ agomelatine มีคุณภาพการนอนสูงกว่า และระยะเวลาก่อนหลับสั้นกว่ากลุ่มที่ได้ sertraline อย่างมีนัยสำคัญทุกสัปดาห์ตลอดการศึกษา

4. ประสิทธิภาพในการป้องกันการกำเริบ การศึกษาแบบ multicenter (57 แห่งใน 5 ประเทศ) ของ Goodwin et al³⁶ ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 339 ราย ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย agomelatine 8-10 สัปดาห์มาก่อน โดยสุ่มให้ agomelatine ในขนาดเดิม (25-50 มิลลิกรัม/วัน, $n=165$) หรือให้ยาหลอก ($n=174$) นาน 24 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine เกิดการกำเริบ (relapse) ร้อยละ 20.6 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (ร้อยละ 41.4) อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.0001$) เมื่อแยกวิเคราะห์ในกลุ่ม

ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการรุนแรงเมื่อเริ่มต้น พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine เกิดการกำเริบน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ [(ร้อยละ 21.9 และ 45.1 ตามลำดับ; ($p<0.0001$)]

ความปลอดภัยและการทนต่อยา (Safety and Tolerability)

อาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ เวียนศีรษะ ปากแห้ง ท้องเสีย ง่วงนอน (somnolence) อ่อนเพลีย ปวดท้อง และวิตกกังวล โดยมีความรุนแรงระดับน้อยถึงปานกลาง¹⁴ ซึ่งเป็นอาการที่พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเช่นเดียวกันในอัตราที่มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ²⁸ (ตาราง 2) จำนวนผู้ป่วยที่ต้องหยุดการรักษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์มีร้อยละ 4.4 แต่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีมากถึงร้อยละ 6.6²⁹

เมื่อเปรียบเทียบกับยาแก้ซึมเศร้าอื่นๆ พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ต้องหยุดการรักษาจากอาการไม่พึงประสงค์ของยา agomelatine มีน้อยกว่า เช่น อัตราการหยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ของ agomelatine กับ fluoxetine พบร้อยละ 3.97 และ 6.46 ตามลำดับ³² เปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine กับ sertraline พบร้อยละ 3.2 และ 8.8 ตามลำดับ³⁵ และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ agomelatine กับ venlafaxine พบร้อยละ 4.2 และ 13.2 ตามลำดับ³⁴

ผลต่อน้ำหนักตัว จากการวิเคราะห์ข้อมูลรวมถึงผลของยาแก้ซึมเศร้าต่อน้ำหนักตัวในระยะเวลา 6 เดือน โดย Kennedy et al³⁷ พบว่า agomelatine มีผลต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วยไม่ต่างจากยาหลอก

ผลต่อการทำงานด้านเพศ (Sexual Function) ผู้ป่วยที่ไม่มีความบกพร่องการทำงานด้านเพศ (sexual dysfunction) เมื่อได้ยาแก้ซึมเศร้าต่างๆ

ตาราง 2 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 28)

Adverse event	Agomelatine(%)	Placebo(%)	p-value for the Difference*
Headache	5.1	14.2–	0.027
Fatigue	5.1	1.7	0.170
Nausea	4.2	5.0	1.000
Dizziness	4.2	4.2	1.000
Nasopharyngitis	3.4	5.8	0.539
Influenza	2.5	3.3	1.000
Dry mouth	2.5	0.8	0.368
Nightmare	0	3.3	0.122

*Fisher's exact test

ได้แก่ citalopram, paroxetine, venlafaxine, sertraline, fluvoxamine, fluoxetine, mirtazapine, nefazodone, amineptine, และ moclobemide พบว่า ร้อยละ 59.1 เกิดความบกพร่องการทำงานด้านเพศ (พบในเพศชายและหญิง ร้อยละ 62.4 และ 56.9 ตามลำดับ)³⁸ จากการศึกษาของ Montejo et al³⁹ ผลต่อการทำงานด้านเพศ ของ agomelatine 25 มิลลิกรัม/วัน และ 50 มิลลิกรัม/วัน, paroxetine 20 มิลลิกรัม/วัน, กับยาหลอก ในคนปกติ 92 ราย เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine ทั้ง 2 ขนาด เกิดความบกพร่องด้านเพศ น้อยกว่าผู้ที่ได้ paroxetine อย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่ สัปดาห์ที่ 2 ถึง 8 และที่ 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine 25 มิลลิกรัม/วัน และ 50 มิลลิกรัม/วัน เกิดความบกพร่องด้านเพศ ร้อยละ 22.7 และ 4.8 ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าอัตราที่พบในผู้ที่ได้รับยา paroxetine (ร้อยละ 85.7) อย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kennedy et al³³ ที่พบว่า แม้ประสิทธิภาพในการรักษากลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้าด้วยยา agomelatine 50 มิลลิกรัม/วัน และกลุ่มที่ได้รับยา venlafaxine 150 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ แต่เมื่อประเมินผลกระทบต่อการทำงานด้านเพศ พบการมีความ

ต้องการทางเพศลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine (ร้อยละ 6) แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยา venlafaxine (ร้อยละ 16.7) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อวิเคราะห์ผลแยกตามเพศ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine จะเกิดความบกพร่องทางเพศ (ความต้องการทางเพศลดลงในเพศชาย และความบกพร่องของการถึงจุดสุดยอดในเพศหญิง) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา venlafaxine ถึง 5 เท่า นอกจากนี้ การศึกษา meta-analysis ของ Serretti et al⁴⁰ พบว่า ยาแก้ซึมเศร้าที่มีผลต่อการทำงานด้านเพศร้อยละ 25.8 ถึง 80.3 เรียงลำดับจากมากไปน้อย คือ sertraline, venlafaxine, citalopram, paroxetine, fluoxetine, imipramine, phenelzine, duloxetine, escitalopram, และ fluvoxamine ในขณะที่ยา agomelatine, amineptine, bupropion, moclobemide, mirtazapine, และ nefazodone มีผลต่อการทำงานด้านเพศ ไม่แตกต่างจากผู้ที่ได้รับยาหลอก

ผลต่อการทำงานของตับ จากงานวิจัยทางคลินิก ผู้ป่วยที่ได้รับยา agomelatine ในขนาด 25 มิลลิกรัม/วัน และ 50 มิลลิกรัม/วัน จะพบค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นชัดเจน (ร้อยละ 1.04 และ 1.39 ตามลำดับ) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกพบเพียงร้อยละ 0.7214 ซึ่งเป็นความผิดปกติที่ตรวจพบทาง

ห้องปฏิบัติการโดยไม่พบอาการทางคลินิก³⁷ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับนี้ อาจเกิดขึ้นเมื่อไรก็ได้ใน 6 เดือนแรกของการรักษา¹⁴ ดังนั้น จึงควรตรวจวัดการทำงานของตับก่อนการให้ยา และทุก 6 สัปดาห์ในการติดตามการรักษา^{22,24} แต่ไม่ควรให้ยานี้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับและมีการทำงานของตับบกพร่อง

ข้อบ่งใช้และขนาดใช้^{1,14,22,24,25}

ใช้รักษาโรคซึมเศร้า ขนาดยาที่แนะนำคือ 25-50 มิลลิกรัม (1-2 เม็ด) วันละครั้ง ก่อนนอน โดยให้รับประทานพร้อมอาหารหรือท้องว่างก็ได้ และควรรับประทานติดต่อกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ก่อนประเมินอาการและผลการรักษา

ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง และห้ามใช้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งหรือกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2, 2C9, และ 2C19

ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี และผู้ป่วยสูงอายุ รวมทั้งหญิงมีครรภ์และให้นมบุตร เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการศึกษาความปลอดภัยในผู้ป่วยเหล่านี้

บทสรุป

Agomelatine เป็นยาแก้ซึมเศร้าตัวแรกที่

ออกฤทธิ์ผ่านเมลาโทนิน ร่วมกับ 5-HT_{2c} receptor ซึ่งการออกฤทธิ์เป็น M₁/M₂ agonist ทำให้เกิดการเลื่อนเร็วขึ้นของวงจรรอบวัน จึงเป็นการตั้งค่าใหม่ของวงจรรอบวันในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า และยังช่วยแก้ปัญหาการนอนหลับ โดยไม่เกิดผลตกค้างของยาในวันรุ่งขึ้น ส่วนการออกฤทธิ์เป็น 5-HT_{2c} antagonist มีผลลดอาการวิตกกังวล ทำให้เกิดการปลดปล่อยทั้ง norepinephrine และ dopamine ที่ frontocortical dopaminergic และ adrenergic pathway ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์แก้ซึมเศร้าด้วย

จากการศึกษาทางคลินิก พบว่า agomelatine มีประสิทธิภาพทั้งการรักษาอาการซึมเศร้าและการป้องกันการกำเริบของโรคซึมเศร้าได้ดีกว่ายาหลอก โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการรุนแรง และมีประสิทธิภาพเทียบเคียงกับยาแก้ซึมเศร้าในกลุ่ม serotonin reuptake inhibitor แต่ agomelatine จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการนอนหลับได้ดีกว่า รวมทั้งเกิดผลไม่พึงประสงค์น้อยกว่า โดยมีอัตราการหยุดยาเนื่องจากผลไม่พึงประสงค์ต่ำกว่า และมีผลกระทบต่อการทำงานด้านเพศไม่ต่างจากยาหลอก ดังนั้น จากข้อมูลความปลอดภัยและการทนต่อยา การให้ยา agomelatine จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคซึมเศร้า โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือดื้อต่อการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Valdoxan. Summary of Product Characteristics. Available at: <http://www.valdoxan.com/index.php/summary-of-product-characteristics/#E3>. Accessed April 3, 2011.
2. Kennedy SH. Agomelatine: an antidepressant with a novel mechanism of action. *Future Neurol* 2007; 2(2): 145-51.
3. Dubocovich M. Melatonin receptors: Role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med* 2007; 8(suppl 3): 34-42.
4. Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, et al. A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8(3): 287-304.
5. Dubocovich ML, Hudson RL, Sumaya IC, et al. Effect of MT₁ melatonin receptor deletion on melatonin-mediated phase shift of circadian rhythms in the C57BL/6 mouse. *J Pineal Res* 2005; 39(2): 113-20.
6. Dubovsky SL, Warren C. Agomelatine, a mela-

- tonin agonist with antidepressant properties. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18(10): 1533-40.
7. Wood MD. Therapeutic potential of 5-HT_{2C} receptor antagonists in the treatment of anxiety disorders. *Curr Drug Target CNS Neurol Disord*. 2003; 2(6):383-7.
 8. Heisler LK, Zhou L, Bajwa P, et al. Serotonin 5-HT_{2C} receptors regulate anxiety-like behavior. *Genes Brain Behav* 2007; 6(5): 491-6.
 9. Millan MJ, Brocco M, Gobert A, et al. Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melato-ninergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade. *Psychopharmacology*. (Berl) 2005; 177(4): 448-58.
 10. Dekeyne A, Mannoury la Cour C, Gobert A, et al. S32006, a novel 5-HT_{2C} receptor antagonist displaying broad-based antidepressant and anxiolytic properties in rodent models. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 199(4): 549-68.
 11. Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(5): 561-6.
 12. Kasper S, Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10(2): 117-26.
 13. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306(3): 954-64.
 14. Howland RH. Critical appraisal and update on the clinical utility of agomelatine, a melatonergic agonist, for the treatment of major depressive disease in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 563-76.
 15. Millan MJ, Gobert A, Rivet JM, et al. Mirtazapine enhances frontocortical dopaminergic and corticolimbic adrenergic, but not serotonergic, transmission by blockade of alpha₂-adrenergic and serotonin_{2C} receptors: a comparison with citalopram. *Eur J Neurosci* 2000; 12(3): 1079-95.
 16. Barbon A, Orlandi C, La Via L, et al. Antidepressant treatments change 5-HT_{2C} receptor mRNA expression in rat prefrontal/frontal cortex and hippocampus. *Neuropsychobiology* 2011; 63(3): 160-8.
 17. Serretti A, Artioli P, De Ronchi D. The 5-HT_{2C} receptor as a target for mood disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2004; 8(1): 15-23.
 18. Banasr M, Soumier A, Hery M, et al. Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 2006; 59(11): 1087-96.
 19. Gressens P, Schwendimann L, Husson I, et al. Agomelatine, a melatonin receptor agonist with 5-HT(2C) receptor antagonist properties, protects the developing murine white matter against excitotoxicity. *Eur J Pharmacol* 2008; 588(1): 58-63.
 20. Soumier A, Banasr M, Lortet S, et al. Mechanisms contributing to the phase-dependent regulation of neurogenesis by the novel antidepressant, agomelatine, in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(11): 2390-403.
 21. Harmer CJ, de Bodinat C, Dawson GR, et al. Agomelatine facilitates positive versus negative affective processing in healthy volunteer models. *J Psychopharmacol* 2010; Jul 21. [Epub ahead of print] DOI:10.1177/0269881110376689.
 22. Manikandan S. Agomelatine: a novel melatonergic antidepressant. *J Pharmacol Pharmacother* 2010; 1(2): 122-3.
 23. Dolder CR, Nelson M, Snider M. Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 2008; 2(12):1822-31.
 24. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Haddad PM, et al. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25(2): 95-102.
 25. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treat-

- ments (CANMAT) Clinical Guidelines for the Management of Major Depressive Disorder in Adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009; 117(Suppl 1): S26–S43.
26. L  o H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17(5): 239–47.
 27. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16(2): 93–100.
 28. Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10(5): 661–73.
 29. Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(5): 283–91.
 30. Quera-Salva MA, Lemoine P, Guilleminault C. Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep-wake cycles in depressed patients. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25(3): 222–9.
 31. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10(5): 691–6.
 32. Hale A, Corral RM, Mencacci C, et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25(6): 305–14.
 33. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(3): 329–33.
 34. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(11): 1723–32.
 35. Kasper S, Hajak G, Wulff K, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circa-dian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(2): 109–20.
 36. Emsley R, Rembry S, Rouillon F. Agomelatine Study Group. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Goodwin GM. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(8): 1128–37.
 37. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs* 2010; 24(6): 479–99.
 38. Murray G, Allen NB, Trinder J. Seasonality and circadian phase delay: prospective evidence that winter lowering of mood is associated with a shift towards eveningness. *J Affect Disord* 2003; 76(1–3): 15–22.
 39. Montejo AL, Prieto N, Terleira A, et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSEXDQ-SALSEX scale. *J Psychopharmacol* 2010; 24(1): 111–20.
 40. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(3): 259–66.

คำชี้แจงในการเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการ

ตามที่สภาเภสัชกรรมได้มอบอำนาจให้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เป็นผู้ผลิต รับรอง และกำหนดกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ทั้งการจัดประชุมวิชาการและบทความทางวิชาการทั้ง online และ off line ทางสมาคมฯ จึงได้จัดเสนอบทความทางวิชาการชนิด online ใน www.cpethai.org และ บทความทางวิชาการชนิด off line ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ฉบับละอย่างน้อย 1 เรื่อง โดยการเข้าร่วมกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องดังกล่าวมีเกณฑ์ดังนี้

กรณีที่ท่านเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. เมื่ออ่านบทความทางวิชาการที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง และตอบคำถาม ท้ายบทความ แล้วส่งกระดาษคำตอบมายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ทางไปรษณีย์มายัง ที่ทำการสมาคมฯ

หากท่านตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะบันทึกจำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและ ส่งไปยังสภาเภสัชกรรมทุก 3 เดือน ซึ่งท่านสามารถตรวจสอบคะแนนได้จาก web site ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org)

2. ท่านสามารถอ่านบทความทางวิชาการที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบ คำถามท้ายบทความ ใน web site ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org) ถ้าตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความนั้นจะถูกส่งไปยังสภาเภสัชกรรมทันที และท่านสามารถ ตรวจสอบคะแนนสะสมได้ทันที เช่นกัน ในกรณีนี้ท่านไม่ต้องส่งกระดาษคำตอบในวารสารของสมาคมฯ ที่เป็น บทความเรื่องเดียวกันมายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อีก

กรณีที่ท่านเป็นเภสัชกรแต่ไม่ได้เป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. ท่านสามารถสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ และปฏิบัติตามคำชี้แจงข้างต้น

2. หากท่านไม่ต้องการสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ท่านยังสามารถอ่านบทความ และส่งกระดาษคำตอบ มายังสมาคมฯ เพื่อขอรับการตรวจได้ แต่สมาคมฯ จะเรียกเก็บค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนไปยังสภาเภสัชกรรม เป็นเงินจำนวน 100 บาท/1 บทความ ไม่ว่าท่านจะตอบข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไปหรือไม่ซึ่งท่านต้องจ่ายค่า ตรวจข้อสอบนี้มาพร้อมกับกระดาษคำตอบ มิฉะนั้นสมาคมฯ จะไม่ตรวจกระดาษคำตอบหรือดำเนินการใดๆ ต่อ ไป

หลังจากนั้น สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) จะจัดส่งเอกสารแก่ท่านดังต่อไปนี้

1. กรณีที่ท่านทำข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะส่งเฉลยไปทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้ง ในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายของถึงตัว ท่านเองมาพร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

2. กรณีที่ท่านทำข้อสอบไม่ผ่านตามเกณฑ์ สมาคมฯ จะแจ้งผลให้ท่านทราบทาง e-mail ตามที่ท่าน แจ้งในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายของ ถึงตัวท่านเองมาพร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

บทความการศึกษาต่อเนื่อง

การคำนวณขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยเด็กอ้วน Antibiotic Dosage Calculation in Obese Children



รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 1-000-HPT-000-0411-01

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : วันที่ 11 เมษายน 2554

วันที่หมดอายุ : วันที่ 11 เมษายน 2556

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ

ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

กฤติยา สรณเสาวภาคย์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

บทคัดย่อ

ปัจจุบันปัญหาเด็กอ้วนมีมากขึ้น และขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยเด็กจะกำหนดเป็น มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (mg/kg/day) หรือ มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ขนาดใช้ (mg/kg/dose) จึงมีคำถามเกี่ยวกับน้ำหนักตัวผู้ป่วยเด็กอ้วนว่าควรจะใช้น้ำหนักแบบใดในการคำนวณขนาดยา โดยเฉพาะยาต้านจุลชีพ จากการศึกษาคุณสมบัติทางเคมีและเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านจุลชีพกลุ่มต่างๆ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรผู้ใหญ่ ได้มีการพิจารณาเลือกแบบน้ำหนัก [total body weight (TBW) หรือ actual body weight (ABW), ideal body weight (IBW), และ adjusted body weight] ร่วมกับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับปริมาณการกระจายยาในส่วนของเนื้อเยื่อไขมันและน้ำในร่างกายของยาต้านจุลชีพบางกลุ่ม โดยเฉพาะ vancomycin, aminoglycosides และ colistin เพื่อกำหนดเป็นสูตรสำหรับคำนวณขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยอ้วน แนวทางการคำนวณขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยเด็กอ้วนอาจพิจารณาใช้สูตรที่แนะนำดังกล่าว โดยคำนึงถึงคุณสมบัติทางเคมีและเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละชนิดร่วมกับข้อควรระวังเฉพาะของยานั้นๆ ทั้งนี้ การคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วนที่มีน้ำหนักมากกว่า 40 กิโลกรัม ต้องเพิ่มความระมัดระวังไม่ให้นายาส่งเกินกว่าขนาดยาสูงสุดที่กำหนดไว้สำหรับผู้ใหญ่ และสำหรับยาที่มีค่าดัชนีการรักษาแคบ ควรมีการส่งตรวจวัดระดับยาในเลือดด้วยเพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพ และความปลอดภัย

คำสำคัญ: ผู้ป่วยเด็กอ้วน น้ำหนักตัว คำนวณขนาดยาต้านจุลชีพ คุณสมบัติทางเคมีและเภสัชจลนศาสตร์ การกระจายยา

วัตถุประสงค์ หลังจากอ่านบทความนี้แล้ว เภสัชกรจะทราบถึง

1. การเลือกใช้แบบน้ำหนักเพื่อกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยอ้วน
2. คุณสมบัติทางเคมีและเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านจุลชีพที่ส่งผลต่อการปรับปัจจัยที่ใช้ในการคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วน
3. แนวทางการคำนวณขนาดยาต้านจุลชีพสำหรับผู้ป่วยเด็กอ้วนจากตัวอย่างกรณีศึกษา

บทนำ

มีผู้นิยามกลุ่มผู้ป่วยเด็กอ้วน (obese) ไว้หลายแบบ¹ แต่โดยทั่วไป ในต่างประเทศจะจัดกลุ่มผู้ป่วยเด็กน้ำหนักเกินหรืออ้วนจากค่าเปอร์เซ็นต์ไขมันมวลกาย [BMI (body mass index) percentile] หรือจากค่าดัชนีมวลกาย ที่สัมพันธ์กับเด็กในช่วงอายุและเพศเดียวกัน โดยอ้างอิงค่ามาตรฐานเปอร์เซ็นต์ไขมันมวลกายของผู้ป่วยเด็กอายุ 2-20 ปี จาก the Center for Diseases Control and Prevention (CDC) และ the Institute of Medication (IOM)² สำหรับประเทศไทย ส่วนใหญ่จะอ้างอิงจากกราฟแสดงเกณฑ์การเจริญเติบโตของเด็กตั้งแต่แรกเกิดถึง 18 ปี จากสำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข³ เนื่องจากปัจจุบัน ปัญหาเด็กอ้วนมีมากขึ้น และขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยเด็กจะอ้างอิงจากน้ำหนักผู้ป่วยเป็น มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (mg/kg/day) หรือ มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ขนาดใช้ (mg/kg/dose) คำถามจากบุคลากรสาธารณสุข เกี่ยวกับการคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงเกิดขึ้นบ่อย โดยเฉพาะคำถามเกี่ยวกับน้ำหนักตัวผู้ป่วยว่า ควรจะใช้น้ำหนักแบบใดในการคำนวณขนาดยา ซึ่งได้แก่ total body weight (TBW) หรือบางครั้งใช้คำว่า actual body weight (ABW), ideal body weight (IBW), และ adjusted body weight สำหรับบทความนี้ ขอกล่าวถึงยาต้านจุลชีพ เนื่องจากเป็นยาที่พบคำถามได้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก

นิยามศัพท์ (บางส่วนดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 4)

Total Body Weight หรือ Actual Body Weight คือ น้ำหนักจริงผู้ป่วย

Ideal Body Weight คือ น้ำหนักในอุดมคติ หรือน้ำหนักที่ควรจะเป็น ในทางปฏิบัติสามารถอ้างอิงได้จากกราฟแสดงเกณฑ์การเจริญเติบโตของเด็ก

ตั้งแต่แรกเกิดถึง 18 ปี จากสำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข

Adjusted Body Weight คือ น้ำหนักที่ปรับให้เหมาะสมสำหรับใช้ในการคำนวณขนาดยา ซึ่งเท่ากับ $IBW + DWCF (TBW - IBW)$ โดย DWCF คือ dosing weight correction factor

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และปัจจัยที่ควรคำนึงเมื่อคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยอ้วน^{1,4-6}

การมีเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) มากเกินไปในผู้ป่วยอ้วน อาจส่งผลเปลี่ยนแปลงการกระจายของยาในร่างกาย โดยปริมาณการกระจายของยา (volume of distribution; Vd) ที่เปลี่ยนแปลงขึ้นกับ ความชอบ (affinity) และปริมาณยาที่จับกับเนื้อเยื่อไขมัน ซึ่งเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติของยาที่ละลายได้ดีในน้ำหรือในไขมัน ยาที่มีคุณสมบัติชอบน้ำหรือละลายได้ดีในน้ำ (hydrophilic drugs) มีแนวโน้มที่จะไม่กระจายไปยังเนื้อเยื่อไขมัน ปริมาณการกระจายของยาจึงไม่เปลี่ยนแปลงมากนักในผู้ป่วยอ้วนเมื่อเทียบกับผู้ป่วยปกติ⁴ แต่จะมีความสัมพันธ์กับน้ำหนักมวลกล้ามเนื้อ (lean body mass) มากกว่า¹ ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ beta-lactam, glycopeptides, aminoglycosides, polymyxins, และ fosfomycin⁶ เป็นต้น ในขณะที่ยาที่มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมัน (high lipid solubility) มีโอกาสสะสมในเนื้อเยื่อไขมันได้มาก และเพิ่มปริมาณการกระจาย ของยาในผู้ป่วยอ้วนเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักปกติ⁴ และมีความสัมพันธ์กับค่า TBW มากกว่า¹ ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ macrolides, co-trimoxazole, และ rifampicin⁶ นอกจากนี้ ยังต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่นร่วมด้วย⁶ เช่น ระดับของยาที่จับกับโปรตีน (degree of protein binding) การจับสัมพันธ์ในเนื้อเยื่อไขมัน และเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อ (lean tissue) ปริมาณเลือดที่ไหลไปยัง

เนื้อเยื่อไขมัน และการเกิดเมตาบอลิก (metabolic activity) ที่เนื้อเยื่อไขมัน รวมทั้งค่าที่แสดงการกำจัดยาทางไต (creatinine clearance) ในผู้ป่วยอ้วนที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยปกติ⁴

ขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วน^{2,4,7-8}

โดยปกติ การคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยเด็กจะกำหนดให้ใช้จากฐานน้ำหนักตัว (weight-based dosing) เป็น มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วันหรือขนาดยาอย่างไรก็ตาม American Academy of Pediatrics (AAP) ได้แนะนำว่า เพื่อป้องกันความคลาดเคลื่อนของขนาดยาในผู้ป่วยเด็ก ขนาดยาที่คำนวณจากน้ำหนักตัวต้องไม่เกินกว่าขนาดยาสำหรับผู้ใหญ่⁷ ซึ่งสอดคล้องกับ Pediatric Pharmacy Advocacy Group (PPAG) ที่สรุปว่า วิธีที่ใช้ฐานน้ำหนักตัวในการคำนวณขนาดยานี้ เหมาะสำหรับผู้ป่วยเด็กที่อายุน้อยกว่า 18 ปี และมีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 40 กิโลกรัม² สำหรับผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 40 กิโลกรัม อาจใช้ฐานน้ำหนักตัวในการคำนวณขนาดยาได้ ถ้าขนาดยาแต่ละมื้อหรือขนาดยาต่อวันที่คำนวณได้ ไม่เกินขนาดยาสูงสุดสำหรับผู้ใหญ่ในข้อบ่งชี้ใดๆ แต่ถ้าเกินขนาดยาสูงสุดสำหรับผู้ใหญ่ ให้คำนวณจากขนาดยาผู้ใหญ่แทน อย่างไรก็ตาม ควรพิจารณาคุณสมบัติทางเคมีและเภสัชจลนศาสตร์ของยานั้นๆร่วมด้วย เพื่อให้ได้ขนาดยาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยสูงสุด ซึ่งข้อมูลดังกล่าวอาจมีน้อยหรือไม่มีเลยสำหรับผู้ป่วยเด็ก² นอกจากนี้ ยังต้องคำนึงถึงการเลือกใช้สูตรในการคำนวณด้วย โดยทั่วไปความแตกต่างระหว่าง IBW และ TBW ในเด็กมีไม่มาก จึงอาจใช้ IBW คำนวณขนาดยาปฏิบัติได้ในทุกสถานการณ์⁴ แต่จากข้อมูลการศึกษาขนาดยาต้านจุลชีพบางชนิดในกลุ่มผู้ป่วยเด็กอ้วน มีการแนะนำที่แตกต่างกัน เช่น ขนาดยาเริ่มต้น (loading dose)

ของ cefazolin ให้คำนวณจากน้ำหนักจริงผู้ป่วย ในขณะที่ขนาดยาเริ่มต้นของ tobramycin แนะนำให้คำนวณจากสูตร $IBW + 0.4(TBW - IBW)^8$ เป็นต้น มีการสรุปข้อมูลเกี่ยวกับสูตรที่ใช้คำนวณขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยอ้วน ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในประชากรผู้ใหญ่ ตามตาราง 1 ซึ่งอาจเป็นเกณฑ์เบื้องต้นที่เภสัชกรจะนำมาเลือกใช้ในการคำนวณขนาดยาต้านจุลชีพกลุ่มต่างๆในผู้ป่วยเด็กอ้วนได้ โดยพิจารณาคุณสมบัติทางเคมีและเภสัชจลนศาสตร์ของยาร่วมด้วย ดังนี้

1. ยากลุ่ม Beta-lactam⁴ โดยทั่วไป ยากลุ่มนี้จับกับโปรตีนได้ดี ชอน้ำ และละลายน้ำได้ดี กระจายตัวไม่ดีในเนื้อเยื่อไขมัน แม้ว่ายากลุ่ม beta-lactam จะมีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อที่ไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาในเลือด แต่ขนาดยาที่เหมาะสมจะมีความสำคัญต่อผลการรักษา เพราะถ้าระดับยาในเลือดต่ำกว่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (minimum inhibitory concentration; MIC) อาจทำให้การรักษาล้มเหลวได้ แต่เนื่องจากยากลุ่มนี้ มีค่าดัชนีการรักษา (therapeutic index) และช่วงขนาดในการรักษา (therapeutic range) ค่อนข้างกว้าง ประกอบกับไม่พบอาการข้างเคียงจากยาที่รุนแรงจากระดับความเข้มข้นของยาในเลือด จึงไม่มีการวัดระดับยาในเลือดในการรักษาโดยทั่วไป และอาจเป็นสาเหตุให้ไม่มีการศึกษาขนาดยาในผู้ป่วยอ้วนที่ละเอียด มีเพียงแนวทางการปรับน้ำหนักตัว โดยใช้ค่า 0.3 จากพื้นฐานของปริมาณน้ำในเนื้อเยื่อไขมันที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยอ้วนเท่านั้น และยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่ยืนยันความถูกต้องในการคำนวณตามแนวทางนี้ ซึ่งในทางปฏิบัติ การกำหนดขนาดยาที่มีช่วงขนาดยาค่อนข้างกว้างในผู้ป่วยอ้วนนั้น ควรพิจารณาข้อมูลสภาวะผู้ป่วยแต่ละรายประกอบการกำหนดขนาดยาด้วย เช่น meropenem ที่มี

ตาราง 1 น้ำหนักที่ใช้ในการคำนวณขนาดยาต้านจุลชีพที่มีการรายงานในผู้ป่วยอ้วน⁹⁻¹⁸

ยาต้านจุลชีพ	น้ำหนักที่ใช้ในการคำนวณขนาดยา	เอกสารอ้างอิง
ยาต้านจุลชีพ		
ยาากลุ่ม beta-lactam	Empirical : $IBW+0.3(ABW-IBW)$	ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิก ⁴
Aminoglycosides (AGs)	Amikacin และ gentamicin ใช้ IBW คำนวณขนาดยา เป็นมิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จะแม่นยำกว่าคำนวณจาก TBW ในผู้ป่วยโรคอ้วน (morbid obesity) ขนาดยาอาจคำนวณได้จากสูตร $IBW+0.4(TBW-IBW)$	9,10
	Gentamicin ขนาดยาควรคำนวณจาก IBW ยกเว้นในทารกแรกเกิด (neonate) การคำนวณขนาดยาควรอิงน้ำหนักจริงของผู้ป่วย นอกจากทารกแรกเกิดจะเป็นโรคบางโรค เช่น โรคหัวบาตร (hydrocephalus) หรือ โรคท้องบาตร (hydrops fetalis)	11
Gentamicin	$IBW+0.43(ABW-IBW)$	12
Amikacin	$IBW+0.38(ABW-IBW)$	13
Vancomycin	คำนวณจากน้ำหนักจริงผู้ป่วย	4
	ขนาดยาเริ่มต้น (initial dose) ควรอิงจากน้ำหนักจริงของผู้ป่วย จากนั้น ควรปรับขนาดยาตามระดับความเข้มข้นของยาในเลือด (trough level)	14
	ผู้ป่วยอ้วน (>ร้อยละ 30 เหนือค่า IBW) ผู้ซึ่งมีความเข้มข้นของซีรัมหรือดินนํกติ การกำจัดยาที่ไตจะเพิ่มขึ้น เนื่องจากอัตราการกรองของไตเพิ่มขึ้น การคำนวณขนาดยาที่ดีที่สุด ควรคิดจาก TBW	15
Colistin	ขนาดยาสำหรับเด็กเล็ก วัยรุ่น และผู้ใหญ่ ควรคำนวณจาก IBW	16,17
Ciprofloxacin	$IBW+0.45(ABW-IBW)$	18
Antifungals		
Amphotericin B	Empirical : ABW	ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิก ⁴
Fluconazole	6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน	4

หมายเหตุ: ABW = actual body weight, IBW = ideal body weight, TBW = total body weight

ช่วงขนาดยา 60-120 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน อาจพิจารณาขนาดยาที่ให้ตามความรุนแรงของการติดเชื้อ และสำหรับผู้ป่วยเด็ก ควรมีการคำนวณกลับเพื่อให้แน่ใจว่า ขนาดยาที่ได้รับไม่สูงกว่าขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่

2. ยาากลุ่ม Aminoglycosides (AGs)^{1,4,8-13,}

¹⁹⁻²⁰ ข้อมูลจาก Pediatric Drug Information Handbook¹¹ กล่าวว่า ขนาดของยาากลุ่มนี้ ควรคำนวณจาก IBW ยกเว้นในทารกแรกเกิด และขนาด

ยาในประชากรผู้ใหญ่ที่เป็นโรคอ้วน กำหนดว่า สูตรน้ำหนักที่ใช้คำนวณขนาดยา = $IBW+0.4(TBW-IBW)$ ^{9,10} โดยมีรายงานว่า การคำนวณขนาดยา AGs จากน้ำหนักจริงผู้ป่วย อาจส่งผลให้ได้ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงกว่าระดับที่ต้องการ ในขณะที่การใช้ IBW อาจทำให้ความเข้มข้นของยาดำกว่าระดับที่ต้องการ⁴ ทั้งนี้อาจอธิบายได้ว่า เนื่องจากยาากลุ่มนี้ ละลายได้ดีในน้ำและกระจายอยู่ในน้ำภายนอกเซลล์ (extracellular fluid) เป็นหลัก ปริมาณการกระจาย

ยาจึงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยอ้วน ดังนั้น น้ำหนักที่ใช้ในการคำนวณขนาดยา ควรเป็นน้ำหนักที่ปรับแล้ว (adjusted body weight) โดยพิจารณาจากปัจจัยที่มาจากสัดส่วนการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักจากน้ำหนักปกติ (TBW-IBW)¹ ร่วมกับปริมาณของน้ำภายนอกเซลล์ในเนื้อเยื่อไขมัน มีการศึกษาหลายชิ้นรายงานพบว่า ปัจจัยที่ใช้ในการปรับน้ำหนักผู้ป่วยเพื่อคำนวณขนาดยา AGs มีค่าแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายระหว่าง 0.38-0.58^{8,12-13,19} สอดคล้องกับการที่เนื้อเยื่อไขมันมีปริมาณน้ำภายนอกเซลล์ประมาณร้อยละ 40 ของเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อ²⁰ จึงเป็นที่มาของการปรับปริมาณการกระจายของยาดัวยค่า 0.4 และคำนวณขนาดยาที่ใช้ น้ำหนักที่ปรับด้วย 0.4 เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้เป็นยาที่มีค่าดัชนีการรักษาแคบ จึงควรมีการส่งตรวจวัดระดับยาในเลือดด้วย

3. Vancomycin^{1,4,15-21} สำหรับผู้ป่วยอ้วน (> ร้อยละ 30 เหนือค่า IBW) ที่มีค่าซีรัมครีเอตินีนปกติ การกำจัดยา vancomycin จะเพิ่มขึ้น จึงควรใช้ TBW คำนวณขนาดยา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Rebecca et al⁴ ที่พบว่า การคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยอ้วนจาก TBW ทำให้ค่าความเข้มข้นของยา vancomycin ในเลือดอยู่ในช่วงที่ต้องการ นอกจากนี้ การศึกษาของ Bauer et al²¹ ในผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีการทำงานของไตปกติ 24 ราย พบว่า การกำจัดยา vancomycin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ สูงกว่าคนปกติประมาณ 2.5 เท่า ซึ่งเป็นผลจากอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) ที่เพิ่มขึ้น และ TBW มีความสัมพันธ์กับการกำจัดยามากกว่า IBW^{1,21} จึงควรใช้ TBW ในการคำนวณขนาดยา^{1,15} นอกจากนี้ ค่าการกำจัดยาที่เพิ่มขึ้นในขณะที่ปริมาณการกระจายของยามีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย ส่งผลให้ค่า $t_{1/2}$ ลดลงตามสูตร $t_{1/2} = (0.693 * Vd)/CI$ จึงควรปรับระยะห่างการให้ยา vancomycin ให้สั้นลง เช่น

จากปกติ ที่ให้ทุก 12 ชั่วโมงอาจต้องพิจารณาให้ ทุก 8 ชั่วโมงแทน เพื่อป้องกันความเข้มข้นของยาในเลือดต่ำกว่าที่ต้องการ อย่างไรก็ตาม vancomycin เป็นยาที่มีค่าดัชนีการรักษาแคบ จึงควรตรวจหาความเข้มข้นของยาในเลือดเพื่อให้แน่ใจว่ามีระดับตามต้องการ

4. Colistin¹⁶⁻¹⁷ จากค่า Vd^{17} adult = 0.09±0.03 ลิตร/กิโลกรัม: การคำนวณขนาดยาในเด็กวัยรุ่น และผู้ใหญ่ควรคำนวณจาก IBW

5. Quinolone⁴ ยา ciprofloxacin มีการกระจายไปยังเนื้อเยื่อไขมันได้น้อยเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่ออื่นๆ ถ้าคำนวณขนาดยาจากน้ำหนักจริงของผู้ป่วย อาจได้ขนาดยามากกว่าที่ต้องการ จึงควรคำนวณจากสูตร $IBW + 0.45(ABW - IBW)$

6. Antifungal⁴ ยา amphotericin B มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมัน มีเพียงกรณีศึกษาที่รายงานการคำนวณขนาดยาดัวยาน้ำหนักจริงของผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ไม่มีการตรวจวัดความเข้มข้นของยาในเลือดเพื่อยืนยันผล

กรณีศึกษาเพื่อทดลองคำนวณขนาดยา

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 9 ปี 2 เดือน น้ำหนักจริง 56 กิโลกรัม IBW ประมาณ 31 กิโลกรัม

Underlying disease: VSD, epilepsy, Down's syndrome

CC: flu positive

วันแรก: ผู้ป่วยตรวจพบ flu และมีอาการติดเชื้อในกระแสโลหิต (sepsis)

คำถาม : ถ้าต้องการให้ยา vancomycin, meropenem, azithromycin, และ oseltamivir ควรให้ในขนาดเท่าไร

คำตอบ : แนวทางการคำนวณ เปรียบเทียบกับขนาดยาที่แพทย์สั่งใช้ คือ

1. Vancomycin

1.1 จากเอกสารอ้างอิงแนะนำให้ใช้ TBW หรือน้ำหนักจริงผู้ป่วยในการคำนวณ เนื่องจากเหตุผลที่ว่า ผู้ป่วยอ้วนมีการเพิ่มการกำจัดยาที่ไต และการเพิ่มขึ้นนั้นสัมพันธ์กับ TBW มากกว่า IBW^{1,4,15,21} อย่างไรก็ตาม จะแนะนำการคำนวณด้วย TBW เป็นขนาดยาเริ่มต้นเท่านั้น เนื่องจากในต่างประเทศ มีการตรวจวัดระดับความเข้มข้นของ vancomycin ในเลือดอย่างสม่ำเสมอ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีแนวโน้มว่ามีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ต่างจากประชากรปกติ ดังเช่นผู้ป่วยรายนี้ ความอ้วนอาจส่งผลให้ปริมาณการกระจายยาและการกำจัดยาแตกต่างจากประชากรทั่วไป และในขณะเดียวกัน สภาวะของผู้ป่วยต้องการระดับความเข้มข้นของ vancomycin ที่เหมาะสมในการฆ่าเชื้อพร้อมกับหลีกเลี่ยงพิษต่อไตซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่สำคัญของยา

จากขนาดยาปกติของ vancomycin ในเด็ก คือ 40-60 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ทุก 6-8 ชั่วโมง สูงสุด 1 กรัม/ขนาดใช้²² ขนาดยาในผู้ป่วยรายนี้คำนวณจาก TBW คือ 56 กิโลกรัม และขนาดยา 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จะได้ขนาดยา 2240 มิลลิกรัม หรือประมาณ 560 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง

1.2 เนื่องจากน้ำหนักผู้ป่วยมากกว่า 40 กิโลกรัม กลุ่ม PPAG² แนะนำให้ใช้ขนาดยาของผู้ใหญ่เพื่อหลีกเลี่ยงการได้รับยาสูงกว่าขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่ ขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่ คือ 0.5 กรัม IV ทุก 6 ชั่วโมง หรือ 1 กรัม IV ทุก 12 ชั่วโมง¹⁰ หรือ 2-3 กรัม/วัน (20-45 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)⁹ แบ่งให้ทุก 6-12 ชั่วโมง : สูงสุด 3 กรัม/วัน เป็นต้น และที่ขนาดยา 500 มิลลิกรัม IV ทุก 6 ชั่วโมง จะได้ 2 กรัม/วัน ตรงตามขนาดยาของผู้ใหญ่

สำหรับผู้ป่วยรายนี้ แพทย์สั่งขนาดยา 500 มิลลิกรัม IV ทุก 6 ชั่วโมง ในวันแรก ซึ่งขนาดยาเริ่มต้นสอดคล้องกับข้อมูลที่มี อย่างไรก็ตาม ควรติดตามระดับความเข้มข้นของยาในเลือดต่อไป โดยเฉพาะระดับยาดำสุด

2. Meropenem

2.1 การศึกษายาในกลุ่มนี้ยังมีไม่มาก แต่จากความรู้พื้นฐานว่าเป็นยาชอบน้ำ ละลายน้ำได้ดี และไม่สามารถกระจายได้ดีในเนื้อเยื่อไขมัน จึงควรใช้สูตร $IBW + 0.3(ABW - IBW)$ ผู้ป่วยรายนี้ มี $IBW = 31$ กิโลกรัม ดังนั้น น้ำหนักที่ใช้ในการคำนวณขนาดยา = $31 + 0.3(56 - 31) = 38.5$ กิโลกรัม จากขนาดยาปกติในเด็ก 60-120 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง (ขนาดยาสูงสุด 2 กรัม)²³ เมื่อคำนวณจากน้ำหนัก 38.5 กิโลกรัม จะได้ขนาดยา 2310-4620 มิลลิกรัม/วัน แต่เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตตอนแรกเริ่ม ถ้าพิจารณาขนาดยาเป็น 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จะเท่ากับ 3850 มิลลิกรัม/วัน ถ้าแบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง ขนาดยาจะเท่ากับ 1283 มิลลิกรัม IV ทุก 8 ชั่วโมง หรือปรับเป็น 1200 มิลลิกรัม IV ทุก 8 ชั่วโมง

2.2 PPAG แนะนำให้ใช้ขนาดยาของผู้ใหญ่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีน้ำหนักมากกว่า 40 กิโลกรัม ซึ่งขนาดยา meropenem ที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่ คือ 1.5 - 6 กรัม/วัน แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง การติดเชื้อในระดับน้อยถึงปานกลาง ให้ 1.5-3 กรัม/วัน แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง สำหรับโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) unlabeled use = 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง²³ ขนาดยาที่คำนวณได้ 1200 มิลลิกรัม IV ทุก 8 ชั่วโมง จากข้อ 2.1 ยังอยู่ในช่วงขนาดยาที่แนะนำไว้สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่

สำหรับผู้ป่วยรายนี้ แพทย์สั่ง 1400 มิลลิกรัม IV ทุก 6 ชั่วโมง เนื่องจากคุณสมบัติการฆ่าเชื้อของ

ยากกลุ่มนี้ขึ้นกับเวลา (time-dependent) ในกรณีที่มีการติดเชื้อรุนแรง แพทย์จึงสั่งให้ทุก 6 ชั่วโมง แทนทุก 8 ชั่วโมง และเนื่องจาก meropenem ไม่ใช่ยาที่มีค่าดัชนีการรักษาแคบ และบางครั้งเป็นยาที่ใช้เพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วย ประกอบกับมีช่วงขนาดยาในการรักษากว้าง จึงอาจพิจารณาเลือกขนาดยาค่อนข้างสูงในช่วงขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงได้ สำหรับขนาดยาที่แพทย์สั่ง 5600 มิลลิกรัม/วัน ไม่เกินขนาดยาแนะนำสำหรับผู้ใหญ่ แต่เป็นขนาดยาที่ค่อนข้างสูง แม้ว่าจะไม่มีการข้างเคียงรุนแรงที่ต้องระวังเป็นพิเศษ ถ้าผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง ต้องทำการปรับลดขนาดยา

3. Azithromycin

3.1 เนื่องจากไม่มีการศึกษาในยากกลุ่มนี้ เมื่อพิจารณาจากคุณสมบัติยา azithromycin ที่ละลายได้ดีในไขมัน⁵ จากค่า Vd 31.1 ลิตร/กิโลกรัม^{24,26} แสดงว่า มีค่าการกระจายสูง มีแนวโน้มจะกระจายไปยังเนื้อเยื่อไขมัน การใช้ IBW คำนวณ อาจได้ความเข้มข้นของยาในเลือดค่อนข้างต่ำ

ขนาดยาปกติสำหรับระบบทางเดินหายใจในเด็กคือ 10 มิลลิกรัม/วัน (ขนาดยาสูงสุดเท่ากับ 500 มิลลิกรัม/วัน²⁵) ถ้าคำนวณขนาดยาจากน้ำหนัก 56 กิโลกรัม จะได้ 560 มิลลิกรัม/วัน เกินขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ แต่เนื่องจากไม่ใช่ยาที่มีค่าดัชนีการรักษาแคบ และไม่มีอาการข้างเคียงที่รุนแรง ดังนั้น อาจให้ในขนาด 500 มิลลิกรัม/วัน ได้

3.2 PPAG แนะนำให้ใช้ขนาดยาของผู้ใหญ่ในกรณีที่ผู้ป่วยเด็กมีน้ำหนักมากกว่า 40 กิโลกรัม และขนาดยา azithromycin ที่แนะนำสำหรับการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจในผู้ใหญ่ คือ 500 มิลลิกรัม/วัน

สำหรับผู้ป่วยรายนี้แพทย์สั่งให้ยา 500 มิลลิกรัม/วัน

4. Oseltamivir

4.1 เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาขนาดยา oseltamivir ในผู้ป่วยอ้วน และเมื่อพิจารณาจากคุณสมบัติยา พบว่า ละลายน้ำได้ดี²⁶ ค่า Vd = 0.33-0.37 ลิตร/กิโลกรัม²⁷ แต่ค่าการกระจายในร่างกายต่ำ มีแนวโน้มที่ยาจะไม่กระจายไปยังเนื้อเยื่อไขมัน ดังนั้น การใช้ น้ำหนักจริงผู้ป่วย น่าจะได้ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่สูงกว่าความต้องการ อย่างไรก็ตาม ถ้าอาการรุนแรง อาจให้ยานี้ในขนาดสูงได้ เนื่องจากไม่ได้เป็นยาที่มีค่าดัชนีการรักษาแคบ หรือมีผลข้างเคียงรุนแรงที่ขึ้นกับขนาดยา และแนะนำให้เพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าได้ในผู้ป่วยที่อาการรุนแรง²⁸ ขนาดยา oseltamivir ที่แนะนำไว้²⁷ คือ น้ำหนักมากกว่า 23-40 กิโลกรัม ให้ 60 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ถ้า น้ำหนักมากกว่า 40 กิโลกรัม ให้ 75 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยรายนี้ มีอาการรุนแรง จากผล flu positive อายุ 9 ปี และน้ำหนักมากกว่า 40 กิโลกรัม จึงพิจารณาให้ยาในขนาด 75 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ได้

4.2 PPAG แนะนำให้ผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนักมากกว่า 40 กิโลกรัม ใช้ขนาดยาของผู้ใหญ่ และขนาดยา oseltamivir ที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่⁶ คือ 75 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

ผู้ป่วยรายนี้ แพทย์สั่งให้ยาในขนาด 75 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง

คำถาม : วันที่ 7 และ 9 หลังเข้ารับการรักษา ถ้าให้ยา colistin และ cefoperazone/sulbactam ควรให้ขนาดเท่าไร

คำตอบ : แนวทางการคำนวณเปรียบเทียบกับขนาดยาที่แพทย์สั่งใช้ คือ

5. Colistin

5.1 เอกสารอ้างอิงแนะนำให้ใช้ IBW ในการคำนวณ^{16,17} อาจเนื่องจาก colistin มีปริมาณการกระจายค่อนข้างน้อย ค่า V_d^{17} adult = 0.09 ± 0.03 ลิตร/กิโลกรัม ไม่น่าจะมีการกระจายของยาไปยังเนื้อเยื่อไขมัน ขนาดยา colistin ที่แนะนำ คือ 2.5-5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ทุก 6-12 ชั่วโมง เนื่องจากการออกฤทธิ์ของยาขึ้นกับความเข้มข้นของยาในเลือด จึงเลือกให้ทุก 12 ชั่วโมง จาก IBW 31 กิโลกรัม คำนวณขนาดยาที่ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ได้ 155 มิลลิกรัม หรือ 77.5 มิลลิกรัม IV ทุก 12 ชั่วโมง ซึ่งอาจปรับเป็น 75 มิลลิกรัม เพื่อความสะดวก

5.2 PPAG แนะนำให้ผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนักมากกว่า 40 กิโลกรัม ใช้ขนาดยาของผู้ใหญ่ และขนาดยา colistin ที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่ในการรักษาการติดเชื้อโดยทั่วไป¹⁶ คือ 2.5-5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ทุก 6-12 ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในโรค cystic fibrosis คือ 80 มิลลิกรัม และข้อมูลขนาดยาสำหรับผู้ใหญ่ แนะนำให้ใช้ IBW ในการคำนวณด้วยเช่นกัน¹⁶ ขนาดยาที่คำนวณได้ 75 มิลลิกรัม IV ทุก 12 ชั่วโมง ไม่เกินขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่ และมีความสะดวกเนื่องจากขนาดบรรจุของ colistin คือ 150 มิลลิกรัม/vial

สำหรับผู้ป่วยรายนี้ แพทย์สั่งให้ยา 75 มิลลิกรัม IV ทุก 12 ชั่วโมง

6. Cefoperazone/Sulbactam

6.1 มีการศึกษาในผู้ป่วยอ้วนไม่มาก จากความรู้พื้นฐานว่า ยาชอบน้ำ ละลายน้ำได้ดี และไม่สามารถกระจายได้ดีในเนื้อเยื่อไขมัน แนะนำให้ใช้สูตร $IBW + 0.3(ABW - IBW)$ เมื่อคำนวณจาก IBW 31 กิโลกรัม = $31 + 0.3(56 - 31) = 38.5$ กิโลกรัม ขนาดยา cefoperazone/sulbactam ปกติในเด็ก คือ 40-

160 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ทุก 6-12 ชั่วโมง¹⁸ เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตเมื่อแรกรับ ถ้าพิจารณาขนาดยาเป็น 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จะเท่ากับ 3850 มิลลิกรัม/วัน (คิดจากน้ำหนัก 38.5 กิโลกรัม) แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง ตามคุณสมบัติการฆ่าเชื้อของยาที่ขึ้นกับเวลา จะได้ขนาดยา 962 มิลลิกรัม IV ทุก 6 ชั่วโมง หรือปรับเป็น 1000 มิลลิกรัม IV ทุก 6 ชั่วโมง โดยขนาดยาสูงสุดแนะนำที่ 160 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน คือ 6160 มิลลิกรัม/วัน

6.2 PPAG แนะนำให้ผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนักมากกว่า 40 กิโลกรัม ใช้ขนาดยาของผู้ใหญ่ และขนาดยา cefoperazone/sulbactam ที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่ คือ 2-4 กรัม/วัน แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง²⁰ กรณีติดเชื้อรุนแรงอาจเพิ่มเป็น 8 กรัม/วัน

ขนาดยาที่คำนวณได้ 1000 มิลลิกรัม IV ทุก 6 ชั่วโมง อยู่ในช่วงขนาดยาที่แนะนำไว้สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ และยังสามารถเพิ่มขนาดยาได้ถึง 8 กรัม/วัน สำหรับผู้ป่วยรายนี้ แพทย์สั่ง 1400 มิลลิกรัม IV ทุก 6 ชั่วโมง คิดเป็น 5600 มิลลิกรัม/วัน ซึ่งไม่เกินขนาดยาในที่แนะนำไว้สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีการติดเชื้อรุนแรง อย่างไรก็ตาม เป็นขนาดยาที่ค่อนข้างสูง ควรเฝ้าระวังอาการข้างเคียงจากยา และมีการติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด เนื่องจากถ้าผู้ป่วยมีการทำงานของไตที่บกพร่อง ต้องทำการปรับขนาดยา sulbactam ดังแสดงในตาราง 2

คำถาม : วันที่ 11 ของการรักษา ผู้ป่วยมี SCr เพิ่มขึ้นเป็น 1.91 ควรดำเนินการอย่างไร
คำตอบ : ผู้ป่วยรายนี้ได้รับยาที่มีพิษต่อไตร่วมกัน 2 ชนิด คือ vancomycin และ colistin จึงควรตรวจวัดระดับยา vancomycin ในเลือด เนื่องจากข้อมูลที่แนะนำให้ใช้ TBW ในการคำนวณขนาดยาเป็นการแนะนำในขนาดเริ่มต้นที่นำมาจากข้อมูล

ตาราง 2 ค่า BUN และ Scr ตลอด 11 วันของการรักษาด้วยยา

วันที่	1	2	3	4	7	9	11
BUN/Scr	10.63/0.81	7.66/0.74	6.24/0.53	8.72/0.29	19.82/0.49		54.42/1.91
ยา	Meropenem D1					Off meropenam	
	Vancomycin D1						Vancomycin D11
					Colistin D1		Colistin D 5
						cefoperazone/ sulbactam D1	cefoperazone/ sulbactam D3

หมายเหตุ : Scr = serum creatinine

ของกลุ่มประชากรอ้วนโดยทั่วไป ซึ่งอาจไม่ตรงกับความเป็นจริงในผู้ป่วยรายนี้ นอกจากนี้ การวัดระดับยาในเลือดจะช่วยบอกว่าขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเพียงพอสำหรับการรักษาหรือไม่ (peak level) และมีแนวโน้มจะเกิดพิษต่อไตหรือไม่ เกสซกรควรตระหนักว่าการตรวจติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดมีความสำคัญโดยเฉพาะกรณีที่ได้รับยาที่มีพิษต่อไตหลายชนิดร่วมกัน

บทสรุป

ปัจจุบัน การศึกษาเกี่ยวกับการคำนวณขนาด

ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยเด็กอ้วนยังมีค่อนข้างน้อย เกสซกรจึงควรศึกษาข้อมูลคุณสมบัติทางเคมีและเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านจุลชีพแต่ละชนิด โดยเฉพาะการกระจายของยา ซึ่งสัมพันธ์กับคุณสมบัติการละลายของยาในน้ำหรือไขมัน เพื่อเลือกใช้สูตรในการคำนวณขนาดยาได้อย่างเหมาะสม นอกจากนี้ การคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วนที่มีน้ำหนักมากกว่า 40 กิโลกรัม ต้องเพิ่มความระมัดระวัง ไม่ให้ขนาดยาสูงเกินกว่าขนาดยาสูงสุดที่กำหนดไว้สำหรับผู้ใหญ่ และในกรณีที่เป็ยยาที่มีค่าดัชนีการรักษาแคบควรมีการส่งตรวจวัดระดับยาในเลือดด้วย

เอกสารอ้างอิง

- David TB, Keith AR. Dosage adjustments for antibacterial in obese patients. Clin Pharmacokinet 2000; 38: 415-26.
- Medication Dosing in Overweight and Obese Children. Pediatric pharmacy advocacy group. Available at: <http://www.ppag.org/obesedose> Accessed December 3, 2010.
- สำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. กราฟแสดงเกณฑ์อ้างอิงการเจริญเติบโตเด็กไทย ตั้งแต่แรกเกิดถึง 18 ปี. <http://nutrition.anamai.moph.go.th/temp/mainview.php?group=1&id=315> Accessed December 3, 2010.
- Rebecca W, Gail I, Keith R. Antimicrobial dosing in obese patients. Clinical Infectious Diseases 1997; 25: 112-8.
- Bauer LA. Drug dosing in special populations: renal and hepatic disease, dialysis, heart failure, obesity, and drug interaction. Clinical Pharmacokinetic Handbook. The McGraw-Hill Companies, 2006: 33-52.
- Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. Lancet 2010; 375: 248-51.
- Committee on Drugs and Committee on Hospital Care. Prevention of medication errors in the

- pediatric inpatient setting. *Pediatrics* 2003; 112: 431-6.
8. Koshida R, Nakashima E, Taniguichi N, et al. Prediction of the distribution volumes of cefazolin and tobramycin in obese children based on physiological pharmacokinetic concepts. *Pharm Res* 1989; 6: 486-91.
 9. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et al, eds. *Drug Information Handbook*. 19th ed. Ohio: Lexicomp, 2010: 85-7.
 10. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et al, eds. *Drug Information Handbook*. 19th ed. Ohio: Lexicomp, 2010: 756-8.
 11. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, eds. *Pediatric Dosage Handbook*. 16thed. Ohio: Lexicomp, 2009: 586-8.
 12. Traynor AM, Nafziger AN, Bertino JS. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients for patients of various body sizes. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 545-8.
 13. Bauer LA, Bouin RA, Griffen WO, et al. Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37: 519-22.
 14. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et al, eds. *Drug Information Handbook*. 19th ed. Ohio: Lexicomp, 2010: 1717-20.
 15. Bauer LA. Vancomycin. *Clinical Pharmacokinetic Handbook*. New York: The McGraw-Hill Companies, 2006: 101-36.
 16. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et al, eds. *Drug Information Handbook*. 19th ed. Ohio: Lexicomp, 2010: 396-7.
 17. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, eds. *Pediatric Dosage Handbook*. 16thed. Ohio: Lexicomp, 2009: 324-5.
 18. Allard S, Kinzig M, Boivin G, et al. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 368-73.
 19. Blouin RA, Mann HJ, Griffen WO Jr, et al. Tobramycin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26:508-12.
 20. Bauer LA. Aminoglycoside Antibiotics. *Clinical Pharmacokinetic Handbook*. The McGraw-Hill Companies ,2006: 55-100.
 21. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 621-5.
 22. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, eds. *Pediatric Dosage Handbook*. 16thed. Ohio: Lexicomp, 2009: 1255-7.
 23. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, eds. *Pediatric Dosage Handbook*. 16thed. Ohio: Lexicomp, 2009: 800-1.
 24. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et al, eds. *Drug Information Handbook*. 19th ed. Ohio: Lexicomp, 2010: 172-4.
 25. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, eds. *Pediatric Dosage Handbook*. 16thed. Ohio: Lexicomp, 2009: 147-50.
 26. Roche.Safety data sheet oseltamivir phosphate <http://www.roche.com/pages/csds/english/out/0471755.20070104.7029.pdf> Accessed December 3, 2010.
 27. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, eds. *Pediatric Dosage Handbook*. 16thed. Ohio: Lexicomp, 2009: 927-9.
 28. Clinicaltrials.gov The U.S. National Institutes of Health. High-Dose Versus Standard-Dose Oseltamivir to Treat Severe Influenza and Avian Influenza. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00298233> Accessed December 3, 2010.
 29. MIMS 120thed. Bangkok,Thailand: TIMS (Thailand) Ltd, 2010: 192-4,198-9.

แบบทดสอบบทความการศึกษาต่อเนื่อง

จงเลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงข้อเดียว

- พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ข้อใดสำคัญที่สุดในการคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วน
 - F
 - Vd
 - % first pass metabolism
 - ClCr
 - Tmax
- ข้อใดไม่มีผลต่อการพิจารณาขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วน
 - คุณสมบัติการละลายน้ำของยา
 - ความสามารถของยาในการจับกับเนื้อเยื่อไขมันและเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อ
 - ความกว้างหรือแคบของค่าดัชนีการรักษาของยา
 - การช้ยาทางไตที่อาจเพิ่มขึ้นตามน้ำหนักตัวผู้ป่วย
 - ไม่มีข้อใดถูก
- ข้อใด คือ น้ำหนักที่ถูกต้องในการคำนวณขนาดยาในกลุ่ม aminoglycosides ในผู้ป่วยเด็กอ้วน
 - น้ำหนักจริงของผู้ป่วย
 - IBW
 - TBW
 - $IBW + 0.4(TBW - IBW)$ ในผู้ป่วยโรคอ้วน
 - ข้อ ข และ ค
- ข้อใดผิดสำหรับการคำนวณขนาดยา vancomycin ในผู้ป่วยเด็กอ้วน
 - ขนาดยาเริ่มต้นและตลอดการรักษาคำนวณจากน้ำหนักจริงของผู้ป่วย
 - การช้ยาทางไตในผู้ป่วยอ้วนสัมพันธ์กับ TBW มากกว่า IBW
 - เนื่องจากค่า $t_{1/2}$ อาจลดลง อาจต้องให้ยาถี่ขึ้น/
 - ควรมีการตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยาในเลือด
 - ไม่มีข้อใดผิด
- ข้อใดผิดสำหรับยา meropenem
 - ยามีค่าดัชนีการรักษากว้าง การศึกษาขนาดยา meropenem ในผู้ป่วยอ้วนจึงมีจำนวนน้อย
 - มีการแนะนำให้คำนวณน้ำหนักผู้ป่วยอ้วนจาก $IBW + 0.3(ABW - IBW)$
 - เนื่องจากคุณสมบัติการฆ่าเชื้อของยาขึ้นกับเวลา (time-dependent) ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดและขนาดยาที่เหมาะสมจึงไม่มีความสำคัญ
 - ช่วงขนาดยาในการรักษาค่อนข้างกว้าง สามารถปรับขนาดยาได้ตามความรุนแรงของการติดเชื้อ โดยไม่ให้เกินขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในผู้ใหญ่
 - ไม่มีข้อใดผิด

6. ข้อใดผิดสำหรับยา colistin

ก. ยามีค่า Vd ต่ำ

ข. ขนาดยาสำหรับเด็กอ้วนควรคำนวณจาก IBW

ค. ขนาดยาสำหรับในผู้ใหญ่ควรคำนวณจาก TBW

ง. ควรมีการตรวจติดตามการทำงานของไตเป็นระยะ

จ. ไม่มีข้อใดผิด

7. ยาใดมีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนให้คำนวณขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วยอ้วนจาก TBW

ก. Meropenem

ข. Amikacin

ค. Colistin

ง. Vancomycin

จ. Gentamicin

8. ข้อใด คือ ความเข้าใจผิดเกี่ยวกับการพิจารณาขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วน

ก. การคำนวณขนาดยาควรคำนวณในรูปมิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในผู้ป่วยทุกราย

ข. ข้อมูลสำคัญที่ใช้ในการพิจารณาเพื่อกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม คือ คุณสมบัติทางเคมีและเภสัชจลนศาสตร์ของยา

ค. ยาที่มีการละลายน้ำได้ดี (Vd ต่ำ) มีแนวโน้มที่จะใช้ IBW ในการคำนวณขนาดยามากกว่า TBW

ง. ขนาดยาในเด็กอ้วนที่คำนวณได้ไม่ควรเกินขนาดยาที่แนะนำในผู้ใหญ่

จ. ไม่มีข้อใดเข้าใจผิด

9. The Pediatric Pharmacy Advocacy Group (PPAG) แนะนำว่า การใช้น้ำหนักในการคำนวณขนาดยาผู้ป่วยเด็ก อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่ากี่กิโลกรัม

ก. 25

ข. 30

ค. 35

ง. 40

จ. 45

10. ผู้ป่วยอายุ 5 ปี 8 เดือน น้ำหนัก 25 กิโลกรัม ได้รับยา A ซึ่งละลายน้ำได้ดี ค่า Vd 0.1 ลิตร/กิโลกรัม เป็นยาที่มีค่าดัชนีการรักษาคแคบ และมีอาการข้างเคียงต่อไต จากข้อมูลข้างต้น ข้อใดถูกต้องในการคำนวณขนาดยาสำหรับผู้ป่วยรายนี้

a. ควรพิจารณาขนาดยาจากขนาดยาที่แนะนำในผู้ใหญ่ โดยไม่ต้องใช้น้ำหนักผู้ป่วย

b. ควรคำนวณขนาดยาด้วย IBW

c. ถ้าใช้ IBW คำนวณขนาดยา ไม่มีความจำเป็นต้องส่งตรวจวัดระดับยาในเลือด

d. การคำนวณขนาดยาด้วย TBW อาจส่งผลให้ผู้ป่วยได้ขนาดยาสูงกว่าที่ควร

e. ควรติดตามการทำงานของไตเป็นระยะ

ก. ข้อ a และ e

ข. ข้อ a และ d

ค. ข้อ b และ c

ง. ข้อ b, d และ e

จ. ข้อ b, c, d และ e

กระดาษคำตอบ

เรื่อง การคำนวณขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยเด็กอ้วน

Antibiotic Dosage Calculation in Obese Children

รหัส 1-000-HPT-000-0411-01 จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

กฤติยา สอนสาวภาคย์

ชื่อ-นามสกุล (ภก./ภญ.)..... เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์/วิชาชีพ. ภ.....

เลขที่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) (ถ้ามี)

กรณีที่ท่านไม่เป็นสมาชิก ท่านต้องการ

- () สมัครเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ในอัตรา 1000 บาทตลอดชีพ
(ท่านไม่ต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนจำนวน 100 บาทโดยเริ่มต้นตั้งแต่บทความนี้เป็นต้นไป
กรุณากรอกใบสมัครสมาชิกในเล่ม และส่งใบสมัครสมาชิกพร้อมกระดาษคำตอบนี้)
- () ไม่สมัครเป็นสมาชิกเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
(ท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนจำนวน 100 บาทสำหรับบทความนี้)

การชำระเงิน

- () ธนาคารดี ส่งจ่าย ปณ. สันติสุข 10113 ในนาม “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”
- () โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธ. กสิกรไทย สาขาสุขุมวิท 57 เลขที่ 046-2-73779-3 ชื่อบัญชี
“สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” (โปรดแนบหลักฐานการโอนเงินพร้อมชื่อผู้โอน)

● ค่าสมัครสมาชิก 1,000 บาท ตลอดชีพ	บาท
● ค่าตรวจและส่งคะแนน 100 บาท (กรณีที่ท่านเป็นสมาชิกหรือสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ไม่ต้องจ่ายในส่วนนี้)	บาท
รวม	บาท

ท่านต้องการให้แจ้งผลการตรวจข้อสอบไปยัง

- () E-mail ของท่าน คือ
- () ไปรษณีย์บัตรหรือซองเปล่าติดแสตมป์จำนวนหน้าของถึงตัวท่านเอง ซึ่งได้แนบมาพร้อมกับกระดาษคำตอบนี้แล้ว



ทำเครื่องหมายกากบาท (X) ในตัวเลือกเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อที่	ก	ข	ค	ง	จ
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

ลายเซ็นของท่าน

ความคิดเห็นต่อบทความและคำถามเรื่อง

การคำนวณขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยเด็กอ้วน

Antibiotic Dosage Calculation in Obese Children

ใส่เครื่องหมาย (X) ในช่องที่ท่านเลือก

	เห็นด้วย อย่างยิ่ง	เห็นด้วย	เฉย ๆ	ไม่เห็น ด้วย	ไม่เห็น ด้วย อย่างยิ่ง
1. ท่านคิดว่าบทความเรื่องนี้ มีเนื้อหาเหมาะสม					
2. ท่านคิดว่าท่านได้ใช้ประโยชน์จากบทความนี้ ในการปฏิบัติงานของท่าน					
3. ท่านคิดว่าคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					
4. ท่านคิดว่าจำนวนคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					