



TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

การพัฒนาตำรับน้ำเชื่อมมอร์ฟีนเข้มข้นชนิดรับประทาน: การตั้งตำรับยาและการประเมินความคงสภาพ 189

Development of High Concentrated Morphine Oral Solution: Formulation Study and Stability Evaluation

เดชพล ปรีชากุล, ขนิษฐา ดันติศิริจันทร์, ดวงกมล ศักดิ์เลิศสกุล, รพีพรรณ สมัยพัฒนา, จิตติรักษ์ วรพัฒน์ผดุง,
สรารัตน์ เพ็ชรรุ่ง, สรัญญา อติเรกถาวร

ขนาดยาแวกฟารินที่เหมาะสม ปัจจัยที่ใช้ในการทำนายขนาดยาและปัจจัยที่ส่งผลให้ไม่ได้อินเตอร์ ตามเป้าหมาย 199

Optimum and Factors Predicting Warfarin Maintenance Dose and Factors Affecting
the Out of Therapeutic INR Range

สุกัลยา ธรรมวันตา, รุ่งทิวา หมั่นป่า

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการเสริมโครเมียมนิโคเตตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 210

Efficacy and Safety of Chromium Nicotinate Supplementation in Patients with Type 2 Diabetes

สุวาทิ รักขบริสุทธิ์ศรี, อรอนงค์ กังสดาลอำไพ, ลินนา ทองยงค์, ธิติรัตน์ ปานม่วง

ขนาดของยา Pyrazinamide และอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ 221

Pyrazinamide Dosing and Hepatotoxicity Incidence

อนนุช อันพุ่ม

การประเมินการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพด้านเภสัชสนเทศของนิสิต/นักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 4 232

The Assessment of Pharmacy Professional Practice in Drug Information Service
of Fourth Year Pharmacy Students

อุษณีย์ คุณากรศิริ

โรคและยาใหม่ (Diseases and New Drugs)

ยากันชักรุ่นใหม่: แนวทางการพัฒนาสำหรับผู้ป่วยโรคลมชัก 246

New Antiepileptic Drugs: A Milestone for Seizure Free

ชนกร ศิริสมุทร

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว 255

Pharmaceutical Care in Heart Failure Management

ภูวัญย์ อรุณมานะกุล

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 1-000-HPT-000-1210-01 จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

A BREAKTHROUGH IN SMOKING CESSATION

A NEW CLASS OF THERAPY

- CHAMPIX provides a unique combination of agonist and antagonist effects to reduce craving, many withdrawal symptoms, and the reinforcing effects of smoking^{6,10,11}
- CHAMPIX is a non-nicotine agent

GREATER QUITTING POWER

At 12 weeks in 2 pivotal trials:

4x

The odds of quitting smoking with CHAMPIX were approximately 4 times **greater than with placebo** (odds ratios: Gonzales et al=3.85; Jorenby et al=3.85)^{10,11}

2x

The odds of quitting smoking with CHAMPIX were approximately 2 times **greater than with bupropion SR** (odds ratios: Gonzales et al=1.93; Jorenby et al=1.90)^{10,11}

LONGER TREATMENT—GREATER SUCCESS

- Quitters were significantly more likely to stay quit when therapy with CHAMPIX was extended an additional 12 weeks¹³

FAVORABLE SAFETY AND TOLERABILITY PROFILE

- The overall discontinuation rate due to adverse events with varenicline (8.6%) was similar to that with placebo (9.0%)¹⁰
- The most common adverse event with varenicline was nausea^{10,11}

HELP THEM QUIT—AND STAY QUIT—WITH VARENICLINE



CHAMPIX™
varenicline tartrate
POWER TO QUIT

References: 1. Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001;70:439-446. 2. Celli BR, MacNee W, for the ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23:932-946. 3. Foulds J, Burke M, Steinberg M, Williams JM, Ziedonis DM. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2004;9:39-53. 4. Jain A. Treating nicotine addiction. *BMJ.* 2003;327:1394-1395. 5. Raw M, Anderson P, Batra A, for the World Health Organization European Partnership Project to Reduce Tobacco Dependence. WHO Europe evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. *Tob Control.* 2002;11:44-46. 6. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al. Varenicline: an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem.* 2005;48:3474-3477. 7. Picciotto MR, Zoli M, Rimondini R, et al. Acetylcholine receptors containing the $\beta 2$ subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature.* 1998;391:173-177. 8. Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, et al. Nicotine activation of $\alpha 4^*$ receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science.* 2004;306:1029-1032. 9. Cordero-Erausquin M, Marubio LM, Klink R, Changeux J-P. Nicotinic receptor function: new perspectives from knockout mice. *Trends Pharmacol Sci.* 2000;21:211-217. 10. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al, for the Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:47-55. 11. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al, for the Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:56-63. 12. Cappelleri JC, Bushmakina AG, Baker CL, Merkle E, Olufade AO, Gilbert DG. Revealing the multidimensional framework of the Minnesota nicotine withdrawal scale. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:749-760. 13. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, for the Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:64-71.

Further information is available on request

Pfizer (Thailand) Limited. P.O.Box 2513, Bangkok 10500

ใบอนุญาตโฆษณาเลขที่ พศ. 1091/2551

โปรดอ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในเอกสารอ้างอิงฉบับสมบูรณ์และเอกสารกำกับยา



หมายเหตุ เป็นยาใหม่ใช้เฉพาะสถานพยาบาล
แพทย์ควรติดตามผลการรักษา



สำหรับผู้ป่วยโรคศิลปะเท่านั้น



วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

วัตถุประสงค์

: เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิก

บรรณาธิการที่ปรึกษา

: ญญ.คุณหญิงทิพาพร สิตปรีชา, ญญ.รศ.ธิดา นิงสานนท์

(Editorial Consultants)

: ญญ.ทัศนีย์ เขียวขจี, ญญ.อุไร หนูนุกักดี, ภก.ดร.อภิสิทธิ์ ฉัตรทนานนท์

บรรณาธิการ

: ญญ.ผศ.มณฑนา ภาณุมาภรณ์

(Editor)

รองบรรณาธิการ

: ญญ.รศ.ดร.บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์

(Vice-editor)

กองบรรณาธิการ

: ญญ.รศ.ดร.เพชรรัตน์ พงษ์เจริญสุข, ญญ.รศ.ดร.สุวัฒนา จุฬารัตนพล

(Editorial Board &

Peer Reviewers)

: 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 สรวลเสน่ห์, ภก.ผศ.ดร.แสวง วัชรชนกิจ

ผู้จัดการวารสาร

: ญญ.ปรานี ภิญญวัฒน์ยากร

(TJHP Manager)

ฝ่ายสนับสนุนวารสาร

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

(TJHP Supporting Team)

: ญญ.นวลจันทร์ เทพสุราษฎร์กุล

ฝ่ายศิลป์

: บริษัท ประชาชน จำกัด

(Graphic & Design)

สำนักพิมพ์

: บริษัท ประชาชน จำกัด

(Publisher)

เจ้าของ

: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

(Owner)

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 ข้างบน

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



บรรณาธิการแถลง

ฉบับส่งท้ายปี 2553 นี้ ขออัญเชิญพระราชดำรัสพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวและ ส.ค.ส. พระราชทาน
พรปีใหม่แก่พสกนิกรชาวไทยมาเผยแพร่ให้สมาชิกทุกท่าน เพื่อเป็นสิริมงคลรับปีใหม่ที่จะมาถึง

ประชาชนชาวไทยทั้งหลาย

บัดนี้ถึงวาระจะขึ้นปีใหม่ ข้าพเจ้าขอส่งความปรารถนาดีมาอวยพรแก่ทุกท่าน
ทุกๆ คน ให้มีความสำเร็จสมประสงค์ในสิ่งที่ปรารถนา

ความปรารถนาของทุกคน คงไม่แตกต่างกันนัก คือต้องการให้ตนเอง มีความสุข
ความเจริญและให้บ้านเมืองมีความสงบร่มเย็น. ในปีใหม่นี้ ข้าพเจ้าจึงปรารถนาอย่างยิ่ง
ที่จะเห็นคนไทยมีความสุขถ้วนหน้ากัน ด้วยการให้. คือ ให้ความรักความเมตตาแก่กัน ให้
น้ำใจไมตรีกัน ให้อภัยกัน ให้การสงเคราะห์อนุเคราะห์กัน โดยมุ่งดีมุ่งเจริญต่อกัน ด้วย
ความบริสุทธิ์และจริงใจ ทุกคนทุกฝ่าย จะได้สามารถร่วมมือ ร่วมความคิดอ่านกัน
สร้างสรรค์ความสุข ความเจริญมั่นคง ให้แก่ตนและประเทศชาติ อันเป็นสิ่งที่แต่ละคน
ต้องการให้สำเร็จผลได้ ดังที่ตั้งใจปรารถนา.

ขออานุภาพแห่งคุณพระศรีรัตนตรัยและสิ่งศักดิ์สิทธิ์ทั้งหลาย จงดลบันดาลรักษา
ท่านทุกคน ให้มี สุข ไม่ทุกข์ ไม่มีภัย ตลอดศกหน้านี้โดยทั่วกัน.

พบกันในปีเริ่มต้นปี 2554 เร็วๆนี้ค่ะ



(ภญ.ผศ.มณฑนา ภาณุมากรณ์)

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 รวมทั้งบทความย่อภาษาไทยและอังกฤษ 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** : ประกอบด้วยบทความย่อ 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 พฤษศิริรักษ์, ไพโรจน์. วารสารสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) 2536 ; 3 : 71.

5.2 หนังสือ ตำรา 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 จุฬาววัฒนทล, การติดตามวัดระดับยาในเลือด, ใน:บุษบา จินดาวิจักษณ์,เนติ สุขสมบุญรณ์ (บรรณาธิการ).
เภสัชกรรมบำบัดในโรงพยาบาล, กรุงเทพมหานคร: ไทยมิตรการพิมพ์, 2539: 111-22

5.3 เว็บไซต์ เรียงตามลำดับดังนี้

หน่วยงาน (ชื่อผู้พิมพ์) ชื่อบทความ ชื่อเว็บไซต์ที่สืบค้น และวันที่เข้าไปสืบค้น ดังตัวอย่าง

- ชื่อบทความ ↑ ชื่อหน่วยงาน ↑
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.

- ชื่อเว็บไซต์ ↑ ชื่อบทความ ↑ วันที่เข้าไปสืบค้น
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>. วันที่เข้าไปสืบค้น 8 มิถุนายน 2547.

5.4 วิทยานิพนธ์ เรียงตามลำดับดังนี้

ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์ ชื่อวิทยานิพนธ์ ระดับปริญญา จังหวัด สถาบันการศึกษา ปีที่จัดพิมพ์ ดังตัวอย่าง

- ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์ ↑ ชื่อวิทยานิพนธ์ ↑ ระดับปริญญา ↑ จังหวัด ↑ สถาบันการศึกษา ↑ ปีที่จัดพิมพ์ ↑
1. มังกร ประพันธ์วิณะ. การพัฒนาระบบความปลอดภัยด้านยาโดยการจัดการองค์ความรู้ : กรณีศึกษาโรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่ง. สารานุกรมศาสตร์ ดุษฎีบัณฑิต. กรุงเทพมหานคร. บัณฑิตมหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล, 2547.

5.5 รายงาน เรียงตามลำดับดังนี้

ชื่อหน่วยงาน ↑ ชื่อรายงาน ↑ เดือน ↑ ปีที่รายงาน ↑ ดังตัวอย่าง

ชื่อหน่วยงาน ↑ ชื่อรายงาน ↑ เดือน ↑ ปีที่รายงาน ↑

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 บันทึกไฟล์บทความ รวมทั้งแบบฟอร์มส่งบทความที่มีรายละเอียดครบถ้วน วงเล็บมุมซองว่า “บทความวารสาร” ถึง ผู้จัดการวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) 3850/2 ชั้น 16 โรงพยาบาลเทพธารินทร์ ถนนพระราม 4 เขตคลองเตย กทม.10110

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

แบบฟอร์มส่งบทความเพื่อพิจารณานำลงวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (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 และจะไม่นำส่งไปเพื่อพิจารณาลงตีพิมพ์ในวารสารอื่นภายใน 60 วันนับจากวันที่ข้าพเจ้าได้ส่งบทความฉบับนี้ และได้จัดส่งต้นฉบับบทความที่มีรูปแบบการเขียนตามข้อกำหนดที่ชี้แจงไว้ในวารสารมาพร้อมกันนี้

ลงนาม

()

วัน/เดือน/ปี

บทความที่มีรูปแบบและคุณสมบัติครบถ้วนตามข้อกำหนด จะได้รับการตอบรับขั้นต้นภายใน 14 วัน

การพัฒนายาน้ำไอสมอร์ฟินเข้มข้นชนิดรับประทาน: การตั้งตำรับยาและการประเมินความคงสภาพ

Development of High Concentrated Morphine Oral Solution: Formulation Study and Stability Evaluation

เดชพล ปรีชากุล, Ph.D*; ขนิษฐา ดันติศิริพันธ์, ภ.ม**; ดวงกมล ศักดิ์เลิศสกุล, ภ.ม*; รพีพรรณ สมัยพัฒนา***; จิตรีักษ์ วรพัฒน์ผดุง***; สรารัตน์ เพ็ชรรุ่ง***; สรัญญา อติเรกถาวร***;

เดชพล ปรีชากุล, ขนิษฐา ดันติศิริพันธ์, ดวงกมล ศักดิ์เลิศสกุล, รพีพรรณ สมัยพัฒนา, จิตรีักษ์ วรพัฒน์ผดุง, สรารัตน์ เพ็ชรรุ่ง, สรัญญา อติเรกถาวร. การพัฒนาและประเมินความคงสภาพของยาน้ำไอสมอร์ฟินเข้มข้นชนิดรับประทาน: การตั้งตำรับยาและการประเมินความคงสภาพ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2553; 20(3):189-98.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาและทดสอบความคงสภาพของตำรับยาน้ำไอสมอร์ฟินชนิดเข้มข้นสูง ความแรง 20 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรในระยะยาว ช่วงการศึกษาก่อนการตั้งตำรับยา ได้คัดเลือกสารช่วยต่างๆ เช่น glycerin, sorbitol, sodium saccharin, cocoa syrup, และ Syrup USP เป็นต้น เพื่อนำมาใช้กลบรสขมของยา ทั้งนี้ ได้นำตำรับยามาทดสอบความคงสภาพระยะสั้นรวม 20 ตำรับ ในสภาวะเร่งที่ $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 1 เดือน เพื่อคัดเลือกตำรับที่มีความคงสภาพและรสชาติดี จากนั้นนำไปตั้งตำรับและทดสอบความคงสภาพระยะยาว

จากการศึกษา พบว่า ตำรับทั้ง 4 ตำรับที่คัดเลือกได้จากการทดสอบความคงสภาพระยะสั้น เมื่อนำมาทดสอบความคงตัวที่สภาวะเร่งที่ $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ และที่ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 4 และ 12 เดือน ตามลำดับ มีความคงสภาพดี ปริมาณมอร์ฟินคงเหลือมีมากกว่าร้อยละ 90 และ pH ของตำรับมีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก นอกจากนี้ ยังไม่พบการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์เกินมาตรฐานตลอดระยะเวลาที่ศึกษา สรุปว่า ตำรับยาน้ำไอสมอร์ฟินที่มีความเข้มข้นสูงที่พัฒนาขึ้น มีความคงสภาพดีทั้งทางกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยา สามารถเก็บไว้ได้ที่ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลาอย่างน้อย 12 เดือน

คำสำคัญ: มอร์ฟิน ยาน้ำไอ ความเข้มข้นสูง ตำรับยา ความคงสภาพ

* คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** กองควบคุมวัตถุเสพติด สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

*** นักศึกษา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Preechagoon D, Tontisirin K, Saklertsakoon D, Samaiphattana R, Worapatpadung T, Phetroong S, Adirektawon S. Development of High Concentrated Morphine Oral Solution: Formulation Study and Stability Evaluation. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2010; 20(3):189-98.

The aims of this study were to develop high concentrated morphine oral solution (20 mg/mL) and to investigate long-term stability of the formulations. In the preformulation study, the vehicles selected for preformulation determination were such as glycerin, sorbitol, sodium saccharin, cocoa syrup, and Syrup USP. This was to mask bitter taste of morphine. Twenty formulations were prepared and tested at accelerated condition at $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ for one month. The four most stable and taste-accepted formulations were selected for accelerated and long-term stability study, at $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ and at $25\pm 2^{\circ}\text{C}$, for 4 and 12 months, respectively.

It was found that more than 90 percent of morphine were found in all preparations at the two storage conditions. The pH of the preparations was reasonably unchanged. No microbial contamination was found over the limits during the stability period. It can be concluded that the developed formulations of morphine at high concentration were physically, chemically, and microbiologically stable at $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ for at least 12 months.

Keywords: Morphine, oral solution, high concentration, formulation, stability

บทนำ

มอร์ฟีนได้รับการรับรองจากองค์การอนามัยโลก เพื่อใช้สำหรับบรรเทาอาการปวดขั้นปานกลางถึงรุนแรง ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ใช้อย่างบรรเทาอาการปวดอื่นๆ 'ไม่ได้ผล' มอร์ฟีนที่ใช้กันมากอยู่ในรูปเกลือซัลเฟต และคลอไรด์ ในผลิตภัณฑ์ที่บริหารโดยวิธีฉีดและรับประทาน สำหรับยาในรูปแบบรับประทานที่เป็นที่นิยมได้แก่ ยาเม็ดและแคปซูล ซึ่งมีทั้งชนิดที่ปลดปล่อยยาทันที (immediate release) มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ประมาณ 4 ชั่วโมง และชนิดปลดปล่อยยาแบบทยอย (sustained release) มีระยะเวลาการออกฤทธิ์นาน 12-24 ชั่วโมง²⁻⁴ อย่างไรก็ตาม การบริหารยามอร์ฟีนในรูปแบบยาน้ำใส ยังเป็นสิ่งที่ต้องการสำหรับผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยที่กลืนยาลำบาก มอร์ฟีน

รูปแบบยาน้ำใสที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ยังต้องนำเข้าจากต่างประเทศ จึงมีราคาแพงและในบางครั้งเกิดปัญหาการขาดแคลนของยา ส่งผลต่อการบริหารยามอร์ฟีนน้ำใสในโรงพยาบาลเป็นอย่างมาก ดังนั้น เภสัชกรโรงพยาบาลจำเป็นต้องเตรียมยามอร์ฟีนน้ำใสเองจากการบดเม็ดยาหรือจากผงยามอร์ฟีน แล้วเตรียมเป็นยาน้ำรับประทานสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย ซึ่งทำให้เกิดปัญหาจากการเตรียม เนื่องจากการไม่คงสภาพของตำรับ รวมทั้งยังไม่ทราบอายุของยาและความไม่สะดวกในการเตรียม

หลายครั้ง พบว่า การบริหารยาน้ำใสมอร์ฟีนชนิดที่มีความเข้มข้นต่ำ (2 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) แก่ผู้ป่วยเด็กเล็กที่มีอายุ 1-5 ปี มีความไม่สะดวก และผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา ดังนั้น

เพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว จึงมีการเตรียมตำรับยาที่มีความเข้มข้นสูง ในขนาดความแรง 20 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งเหมาะกับการใช้ในผู้ป่วยเด็กเล็ก และสามารถบริหารยาได้โดยใช้หลอดหยด ขนาดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเด็กเล็กของยาน้ำใสมอร์ฟินชนิดที่มีความเข้มข้นสูง คือ 250 ไมโครลิตร ทุก 4 ชั่วโมง นอกจากผู้ป่วยเด็กเล็กแล้ว ตำรับนี้ยังเหมาะกับผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ที่มีภาวะกลืนยาเม็ดลำบากและต้องได้รับยาในขนาดสูงๆ ปัญหาที่สำคัญในการตั้งตำรับยาน้ำใสมอร์ฟินชนิดที่มีความเข้มข้นสูง คือ ความคงสภาพและรสชาติขมของตำรับที่อาจส่งผลกระทบต่อยอมรับของผู้ป่วย ปัจจุบัน ตำรับยาน้ำใสมอร์ฟินความเข้มข้นสูงมีจำหน่ายในต่างประเทศ เช่น ในประเทศสหรัฐอเมริกาและแคนาดา จากข้อมูลการพัฒนาตำรับยาน้ำใสมอร์ฟินชนิดความเข้มข้น 2 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ที่ผู้วิจัยได้ศึกษาไว้ พบว่า pH ที่เหมาะสม และสารช่วยต่างๆ ยกเว้น sodium metabisulfite เป็นปัจจัยหลักที่มีผลเพิ่มความคงสภาพของตำรับ ซึ่งตำรับที่พัฒนาได้ มีความคงสภาพนานไม่ต่ำกว่า 1 ปีเมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้อง⁵ โดยปัจจัยที่เหมาะสมที่ทำให้มอร์ฟินมีความคงตัวดี คือ การใส่ glycerin, ปรับ pH ของตำรับให้เป็น 4, และการไม่เติม sodium metabisulfite ลงไปในตำรับ โดย 2 ปัจจัยหลัง เป็นปัจจัยหลักที่สำคัญ ดังนั้น การตั้งตำรับยาน้ำใสมอร์ฟินชนิดที่มีความเข้มข้นสูงนี้ ต้องคำนึงถึงปัจจัยดังกล่าวด้วย โดยต้องพิจารณาปรับ pH ให้เหมาะสม และเลือกสารช่วยต่างๆ เช่น ตัวทำละลายร่วม สารกันเสีย สารแต่งกลิ่นและรส ฯลฯ เพื่อเพิ่มความคงสภาพของตำรับ และสามารถกลบรสขมของมอร์ฟินได้ งานวิจัยนี้ มีจุดมุ่งหมายเพื่อพัฒนาตำรับยาน้ำใสมอร์ฟินชนิดเข้มข้นสูง และทดสอบความคงสภาพของตำรับยา ซึ่งเป็นการวิจัยต่อยอดจากข้อมูลที่ได้มีการศึกษาตำรับยาน้ำใสมอร์ฟิน

ความเข้มข้นต่ำไว้แล้ว ทั้งนี้ เพื่อเป็นแนวทางที่จะนำไปใช้ในการผลิตในขั้นอุตสาหกรรมต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการพัฒนาตำรับยา และทดสอบความคงสภาพของตำรับยาน้ำใสมอร์ฟินชนิดที่มีความเข้มข้นสูง (20 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) ทั้งทางกายภาพ ทางเคมี และทางจุลชีววิทยาของตำรับยาที่เตรียมขึ้นในสภาวะเร่งและสภาวะปกติ

สารเคมีและอุปกรณ์

สารเคมี ได้แก่ morphine sulphate (Toprak Mahsulleri Ofisi: Turkey Batch number TRAAF 061030-Der/06-02 MS, ชื้อจากกองควบคุมวัตถุเสพติด สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข), acetonitrile (HPLC grade; BDH, UK), methanol (HPLC grade, Merck, Germany), potassium dihydrogen orthophosphate (HPLC grade; BDH, UK), ortho-phosphoric acid 85% (Merck, Germany), sodium acetate (Carloerba, Italy), glycerin ชื้อจาก S Tong Chemicals, Ltd., ประเทศไทย, methyl paraben และ propyl paraben ชื้อจาก Namsiang Ltd, ประเทศไทย; di-sodium phosphate และ sodium phosphate เป็นผลิตภัณฑ์ของ BDH Laboratories Supplies, purified water (Mili-Q system; Milipore, Germany), ผงโกโก้ ชื้อจากบริษัทแหลมทอง ประเทศไทย, และสารเคมีอื่นๆ เป็นสารเคมีที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ

เครื่องมือและอุปกรณ์ ได้แก่ HPLC pump (Perkin Elmer, model 200, US Instrument Division, Norwalk, USA), injector with 20 μ l loop (Rheodyne, model 7125i, California, USA),

4.6x250 mm C₁₈ reversed-phase column (Zorbax, 5- μ m, Agilent Technology, USA), UV visible detector (Perkin Elmer, model 785A, USA), integrator (Perkin Elmer, model 1022, US Instrument Division, Norwalk, USA), pH meter (Mettler, Teledo, USA), hot air oven (WTBBinder, type FE240, Germany)

วิธีวิจัย

แนวทางการดำเนินการวิจัย การศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาต่อยอดจากงานวิจัยเดิมที่ได้มีการศึกษาไว้ โดยมีความแตกต่างที่ความเข้มข้นของมอร์ฟินซึ่งเพิ่มขึ้นเป็น 10 เท่า จึงต้องพิจารณาเลือกตัวทำละลายร่วม (co-solvent) และสารช่วยชนิดใหม่เพิ่มเติม เพื่อช่วยในการละลายและกลบรสขมของมอร์ฟิน แต่ยังคงให้ยามีความคงสภาพดีและมีรสชาติที่ยอมรับได้ ในช่วงการศึกษาก่อนการตั้งตำรับยาได้กำหนดปัจจัยที่จะศึกษาประกอบการพัฒนาตำรับยา และศึกษาความคงสภาพทางด้านกายภาพและเคมีระยะสั้นในสภาวะเร่งที่ $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ จากนั้น พิจารณาเลือกตำรับที่มีความคงสภาพดีไปศึกษาความคงสภาพในระยะยาวต่อไป

วิธีวิเคราะห์ยา การทดลองนี้ใช้ HPLC-UV detector เป็นเครื่องมือในการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสัญคัญคงเหลือที่ระยะเวลาต่างๆ อุปกรณ์หลักประกอบด้วย isocratic pump โดยมี RP column แยกสารสำคัญจาก mobile phase โดย mobile phase ที่ใช้มีส่วนประกอบเป็นสารผสมของน้ำเมทานอล (methanol) และกรดอะซิติก (acetic acid) ผสมกันในอัตราส่วน 300:700:10 ปรับ pH ของ mobile phase ให้ได้เท่ากับ 4.0 โดยใช้สารละลาย 1.0 N NaOH จากนั้น กรองโดยใช้แผ่นกรองที่มีรูขนาด 0.45 ไมโครเมตร และไล่อากาศใน mobile

phase ด้วย sonicator เป็นเวลา 15 นาที ก่อนนำไปใช้ สำหรับอัตราเร็วในการไหล (flow rate) ของ mobile phase กำหนดไว้ที่ 1.0 มิลลิลิตร/นาที UV detector กำหนดไว้ที่ 240 นาโนเมตร และปริมาตรสารที่ฉีด (injection volume) เท่ากับ 20 ไมโครลิตร

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน ชั่งมอร์ฟินอย่างแม่นยำ และเตรียมสารละลายมาตรฐานมอร์ฟินที่ความเข้มข้น 25-250 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรใน volumetric flask ละลายมอร์ฟินด้วยเมทานอลให้ได้ความเข้มข้น 500 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จากนั้นเจือจางสารละลายของ stock solution ดังกล่าวด้วย mobile phase จนได้ความเข้มข้นที่ต้องการ

การศึกษาก่อนการตั้งตำรับยา

1. การเลือกสารช่วยเพื่อกลบรสขมของยา

เนื่องจากมอร์ฟินเป็นสารที่มีรสขมมาก สารแต่งรสหวานที่ใช้เพื่อกลบรสขมของมอร์ฟินที่ได้นำมาทดสอบมีหลายชนิด เช่น mannitol, citric acid, cocoa syrup, และ saccharin sodium เป็นต้น และมีการปรับสัดส่วนของสารช่วยตามความเหมาะสมโดยเน้นที่การกลบรสขม ผู้วิจัยและผู้ช่วยวิจัยจำนวน 3 คน ได้ประเมินและคัดเลือกตำรับ โดยตำรับที่ศึกษาในช่วงการทดลองนี้ มีจำนวนประมาณ 20 ตำรับ ซึ่งเก็บในขวดแก้วสีชาขนาดบรรจุ 60 มิลลิลิตร

2. การทดสอบความคงสภาพในสภาวะเร่ง

ระยะสั้น จากการทดลองเลือกสารช่วยและสารแต่งรสหวานในตำรับข้างต้น ได้คัดเลือกตำรับที่มีรสชาติที่ยอมรับได้ 8 ตำรับ (ตาราง 1) นำมาศึกษาความคงสภาพในสภาวะเร่งที่อุณหภูมิ $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 1 เดือน โดยทำการทดสอบความคงสภาพทางกายภาพและวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสัญคัญคงเหลือ จากนั้นคัดเลือกตำรับที่มีความคงสภาพที่ดีที่สุด 4 ตำรับนำไปตั้งตำรับในปริมาณมาก เพื่อทำการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่อุณหภูมิห้องต่อไป

การตั้งตำรับและการศึกษาความคงสภาพของยา

1. **การตั้งตำรับ** จากการทดสอบความคงสภาพระยะสั้น ในขั้นตอนการศึกษา ก่อนการตั้งตำรับยา ดังกล่าวข้างต้น ได้ตำรับที่มีความคงสภาพดีที่สุด และมีรสชาติที่ดีจำนวน 4 ตำรับ (ตาราง 1 สูตรที่ F1, F3, F6, และ F7) จากนั้น นำมาตั้งตำรับเพื่อศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็น

เวลา 12 เดือน โดยทดสอบความคงสภาพทางกายภาพและเคมีที่เวลา 0, 1, 2, 3, 4, 6, 9, และ 12 เดือน พร้อมกับศึกษาความคงสภาพในสภาวะเร่งที่อุณหภูมิ $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลานาน 4 เดือน โดยทดสอบความคงสภาพทางกายภาพและเคมีที่เวลา 0, 1, 2, 3, และ 4 เดือน สำหรับการทดสอบการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ ทำการทดสอบที่เวลา 0 และ 12 เดือน

ตาราง 1 ตำรับยาสมุนไพรพื้นบ้านความเข้มข้น 20 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร จำนวน 8 ตำรับ ในช่วงการศึกษา ก่อนการตั้งตำรับยา

สาร	สูตรตำรับ							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Morphine sulphate (g)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
Glycerin (mL)	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
Syrup USP (mL)	24.0	12.0	24.0	24.0	24.0	12.0	-	-
Sorbitol (mL)	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
16.67% Mannitol (mL)	-	-	-	-	2.0	2.0	2.0	2.0
10% Mannitol (mL)	-	2.0	2.0	-	-	-	-	-
Cocoa syrup (mL)	-	-	-	-	-	12.0	-	19.0
Honey (mL)	-	-	-	-	-	-	12.0	-
0.8% HPMC (mL)	-	-	-	-	-	-	-	5.0
0.1% EDTA (mL)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Paraben concentrate solution (mL)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
40% NaCl solution (mL)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
30% Sodium citrate (mL)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
30% Tartaric acid (mL)	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
0.1% Saccharin sodium solution (mL)	-	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
Purified water to (mL)	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0

2. การทดสอบความคงสภาพ

2.1 **การทดสอบความคงสภาพทางกายภาพ** ประกอบด้วย การวัด pH ของตำรับยา การสังเกตสี และตรวจสอบลักษณะภายนอกของตำรับยา เช่น การตกตะกอน เป็นต้น โดยเปรียบเทียบคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับยาที่เวลาต่างๆ เทียบกับเวลาเริ่มต้น การวัดการเปลี่ยนแปลงของสีและการเกิด

การตกตะกอนของสาร ใช้การสังเกตด้วยตาเปล่า สำหรับการเปลี่ยนแปลงของ pH ใช้ pH meter ทดสอบตัวอย่าง ตำรับละ 3 ตัวอย่าง

2.2 **การศึกษาความคงตัวทางเคมี** เป็นการศึกษาหาปริมาณคงเหลือของตัวยาสำคัญ คือ มอร์ฟีน ที่ระยะเวลาต่างๆ นาน 12 เดือน และเปรียบเทียบกับปริมาณยาที่เวลาเริ่มต้น เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์

คือ HPLC-UV detector การทดสอบทำโดยการเก็บตัวอย่างครั้งละ 5.0 มิลลิลิตร (เขย่าขวดก่อนเก็บตัวอย่าง) ใส่ลงใน volumetric flask ขนาด 50 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยตัวทำละลาย (น้ำ: เมทานอล: กรดอะซิติก ในอัตราส่วน=300:700:10) ผสมให้เข้ากัน จากนั้นฉีดตัวอย่างปริมาณ 20 ไมโครลิตรเพื่อวิเคราะห์หาปริมาณมอร์ฟีน นำข้อมูลที่ได้ดังรายละเอียดข้างล่างเทียบกับกราฟมาตรฐานเพื่อคำนวณหาปริมาณมอร์ฟีนคงเหลือที่ระยะเวลาต่างๆ ทดสอบตัวอย่างดาร์บละ 3 ตัวอย่าง

2.3 การศึกษาความคงสภาพทางจุลชีววิทยา
การทดสอบความปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ในดาร์บที่เตรียมได้ เป็นการทดสอบการปนเปื้อนเบื้องต้น ทำโดยการทดสอบ total viable count ตามข้อกำหนดของยารับประทานตามมาตรฐานเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา⁶ ในเดือนที่ 0 และ 12 ซึ่งเป็นการทดสอบเพื่อให้ทราบว่าเชื้อจุลินทรีย์ปนเปื้อนในตัวอย่างเป็นไปตามเกณฑ์มาตรฐานหรือไม่ การทดสอบนี้ ดำเนินการโดยศูนย์พัฒนาสมุนไพรและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ซึ่งห้องปฏิบัติการที่ใช้ เป็นห้องปฏิบัติการที่ได้มาตรฐาน เป็นที่ยอมรับ และใช้ทดสอบการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ในเภสัชภัณฑ์และผลิตภัณฑ์สมุนไพรอยู่เป็นประจำ

ผลการวิจัย

กราฟมาตรฐานของสารละลายมอร์ฟีนที่ได้จากการพล็อตระหว่าง peak area กับความเข้มข้นของมอร์ฟีนที่ความเข้มข้น 25-250 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร เป็นเส้นตรง เมื่อคำนวณหาสมการความสัมพันธ์ พบว่า สมการความสัมพันธ์ระหว่าง peak area (Y) กับความเข้มข้น (X) คือ

$$Y = 81103X + 323407 \text{ โดยมีค่า } r^2 = 0.998$$

1. การศึกษาก่อนการตั้งดาร์บยา

1.1 ขั้นตอนการเตรียมดาร์บยา การเตรียมดาร์บยามอร์ฟีนน้ำใส มีลำดับการเตรียมดังนี้

ก. ละลาย 0.1% EDTA, 30% sodium citrate, 10% mannitol, และ 30% tartaric acid solution ลงในน้ำในบีกเกอร์

ข. เติม 40% NaCl solution ลงไป คนจนละลาย

ค. เติม morphine sulphate ตามจำนวนที่กำหนด

ง. เติม Syrup USP ไปช่วยละลายยาจนหมด

จ. เติม glycerin และ sorbitol และสารอื่นๆ ตามตาราง 1

ฉ. เติม saccharin sodium และตามด้วย paraben concentrate solution

ช. ปรับปริมาตรด้วยน้ำจนครบ บรรจุลงในขวด ปิดฝาให้สนิทและปิดฉลาก

2. การศึกษาความคงสภาพระยะสั้นในสภาวะเร่ง นำยามอร์ฟีนจำนวน 8 ตำรับ (ตาราง 1) ที่ผ่านขั้นตอนการศึกษาก่อนการตั้งดาร์บยา มาทดสอบความคงสภาพระยะสั้นในสภาวะเร่งโดยเก็บไว้ที่อุณหภูมิ $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 1 เดือน พบว่าดาร์บยาทั้งหมดมีความคงสภาพดี ไม่พบการเสื่อมของยาชัดเจนหรือมีความแตกต่างกันระหว่างสูตรตำรับ ปริมาณตัวยาสำคัญมอร์ฟีนคงเหลือไม่แตกต่างกัน ความคงสภาพทางกายภาพไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับดาร์บที่เตรียมเสร็จใหม่ๆ จากข้อมูลที่ได้นี้ ผู้วิจัยได้เลือกตำรับที่มีรสชาติดี มีลักษณะทางกายภาพที่ดีจำนวน 4 สูตรตำรับ คือ F1, F3, F6, และ F7 นำมาตั้งดาร์บยา เพื่อศึกษาความคงสภาพในสภาวะเร่งและสภาวะปกติต่อไป

3. ผลการทดสอบความคงสภาพระยะสั้น ในสภาวะเร่งและระยะยาวในสภาวะปกติ

3.1 ความคงสภาพทางกายภาพ ผลการศึกษาความคงสภาพทางกายภาพของตำรับยาทั้ง 4 ตำรับ เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ และ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ ตลอดระยะเวลา 4 และ 12 เดือนตามลำดับในภาพรวมพบว่า เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ สีของตำรับไม่มีการเปลี่ยนแปลงในสองเดือนแรก (ตาราง 2 และ 3) จากนั้นเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงของสีจากสีเหลืองอ่อนเป็นสีเหลืองและคงที่ไปตลอดระยะเวลา 1 ปี สำหรับตำรับที่เก็บไว้ที่ $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ นั้น มีการเปลี่ยน-

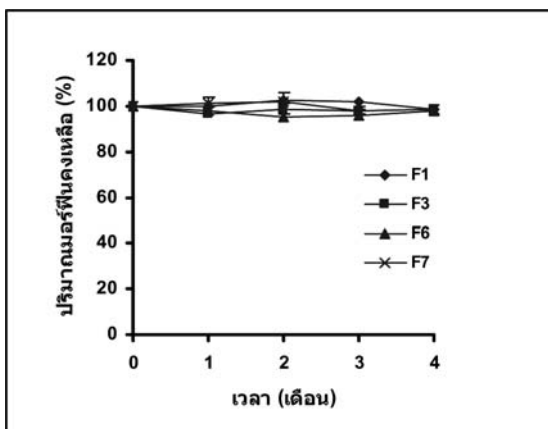
แปลงของสีมากกว่าเมื่อเก็บไว้ที่ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ ดังตาราง 2 โดยตำรับ F1 และ F3 มีการเปลี่ยนแปลงน้อยกว่าอีกสองตำรับที่เหลือ นอกจากนี้ ยังไม่พบว่ามีการตกตะกอนของยาในตำรับอื่นๆ ยกเว้นตำรับที่ใส่ cocoa syrup ซึ่งมีการตกตะกอนของผงโกโก้ ตั้งแต่ตอนแรก (F6) ซึ่งต้องทำการเขย่าขวดทุกครั้งก่อนเก็บตัวอย่าง อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่ามีปัญหาการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางกายภาพดังกล่าว ส่งผลต่อการวิเคราะห์หาปริมาณยาคงเหลือและไม่พบว่ามี การรบกวนของ peak อื่นใดในระหว่างการวิเคราะห์

ตาราง 2 ลักษณะภายนอกและความคงตัวทางกายภาพของตำรับยามอร์ฟีนน้ำไอโซชนิดเข้มข้น 20 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร จำนวน 4 ตำรับ เมื่อเก็บไว้ที่ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 12 เดือน

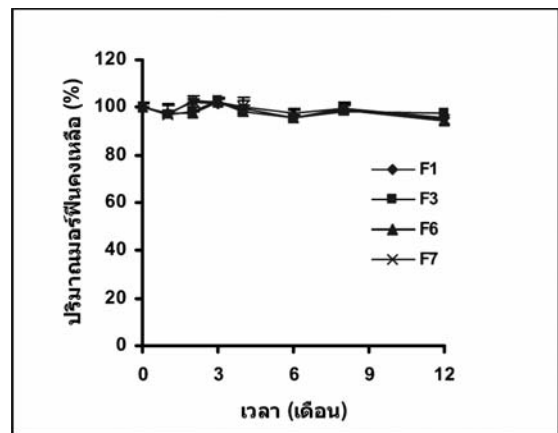
ตำรับ	ลักษณะทางกายภาพของตำรับยา (สี/ตกตะกอน)/เดือนที่							
	0	1	2	3	4	6	9	12
F1	เหลืองอ่อน/ ไม่มีตะกอน	เหลืองอ่อน/ ไม่มีตะกอน	เหลืองอ่อน/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน
F3	เหลืองอ่อน/ ไม่มีตะกอน	เหลืองอ่อน/ ไม่มีตะกอน	เหลืองอ่อน/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน
F6	น้ำตาล/ มีตะกอน	น้ำตาล/ มีตะกอน	น้ำตาล/ มีตะกอน	น้ำตาล/ มีตะกอน	น้ำตาล/ มีตะกอน	น้ำตาล/ มีตะกอน	น้ำตาล/ มีตะกอน	น้ำตาล/ มีตะกอน
F7	เหลืองอ่อน/ ไม่มีตะกอน	เหลืองอ่อน/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน

ตาราง 3 ลักษณะภายนอกและความคงตัวทางกายภาพของตำรับยามอร์ฟีนน้ำไอโซชนิดเข้มข้น 20 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร จำนวน 4 ตำรับ เมื่อเก็บไว้ที่ $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 4 เดือน

ตำรับ	ความคงตัวลักษณะทางกายภาพของตำรับยา (สี/ตกตะกอน)/เดือนที่				
	0	1	2	3	4
F1	เหลืองอ่อน/ ไม่มีตะกอน	เหลืองอ่อน/ ไม่มีตะกอน	เหลืองอ่อน/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน
F3	เหลืองอ่อน/ ไม่มีตะกอน	เหลืองอ่อน/ ไม่มีตะกอน	เหลืองอ่อน/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน
F6	น้ำตาลอ่อน/ มีตะกอน	น้ำตาลอ่อน/ มีตะกอน	น้ำตาล/ มีตะกอน	น้ำตาล/ มีตะกอน	น้ำตาล/ มีตะกอน
F7	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน	เหลือง/ ไม่มีตะกอน



(a)



(b)

รูป 1 ปริมาณมอร์ฟิงงเหลือของ 4 สูตรตำรับเมื่อเก็บไว้ที่ $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ (a) และ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ (b) เป็นเวลา 4 เดือน และ 12 เดือน ตามลำดับ

3.2 ความคงสภาพทางเคมี รูป 1 แสดง ผลการศึกษาปริมาณตัวยาสำคัญมอร์ฟิงงเหลือที่ เวลาต่างๆ ของตำรับยาทั้ง 4 ตำรับเมื่อเก็บไว้ที่ อุณหภูมิ $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ และ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 4 และ 12 เดือนตามลำดับ พบว่า ทุกตำรับมีตัวยาสำคัญ มากกว่าร้อยละ 94 ตลอดระยะเวลาที่ศึกษา และ ไม่พบความแตกต่างของปริมาณตัวยาสำคัญมอร์ฟิงงเหลือในช่วงเวลา 4 เดือนแรกของทั้งสองสภาวะ การเก็บ นอกจากนี้ ยังพบว่า pH ของสารละลายยา ทุกตำรับในทุกสภาวะการเก็บตลอดระยะเวลาที่ทดสอบ มีการเปลี่ยนแปลงน้อยมากเมื่อเทียบกับ pH เริ่มต้น โดยพบว่า pH ของทุกตำรับมีการเปลี่ยนแปลงในช่วง แคบๆ ไม่เกิน 0.3 หน่วย และอยู่ในช่วง pH 3.9-4.3

3.3 ความคงสภาพทางจุลชีววิทยา การ ทดสอบการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์เพื่อหา total bacterial count ของตำรับยาทั้ง 4 ตำรับ ที่สภาวะ การเก็บที่ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ ที่เวลาเริ่มต้นและที่เวลา 12 เดือน พบว่ามีการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์อยู่น้อยกว่า 10 cfu/mL ซึ่งจัดได้ว่าผ่านเกณฑ์พื้นฐาน (ไม่เกิน 100 cfu/mL) ถ้าต้องดำเนินการทดสอบทางจุลชีววิทยาต่อ

ขั้นต่อไปที่ต้องทำการศึกษา คือ การทดสอบหาการ ปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรค (pathogenic)

อภิปรายผล

งานวิจัยนี้ เป็นการศึกษาความคงสภาพของ ยาน้ำไอสมอร์ฟีนชนิดความเข้มข้นสูงที่เตรียมได้ ซึ่ง จากข้อมูลเบื้องต้น พบว่า ปัญหาความไม่คงสภาพ ของมอร์ฟีนเกิดจาก pH ของสารละลายที่ไม่เหมาะสม และการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน^{3,5} ปัญหาสำคัญอีก ประการหนึ่งในการพัฒนาตำรับยานี้ คือ รสชาติที่ ขมมากของมอร์ฟีนเนื่องจากยาน้ำไอสมอร์ฟีนชนิด ความเข้มข้นสูงมีความเข้มข้นเป็น 10 เท่าเมื่อเทียบ กับตำรับยาน้ำไอสมอร์ฟีนเดิมที่ได้ศึกษาไว้แล้ว ดังนั้น จึงต้องพัฒนาสูตรตำรับให้สามารถกลบรสขมได้โดย การเพิ่มสารช่วยต่างๆ เช่น sorbitol, cocoa syrup, honey, และสารเพิ่มความหวานอื่นๆ เช่น saccharin sodium เป็นต้น⁷

จากการทดสอบตำรับที่เตรียมได้ทั้งหมด ประมาณ 20 ตำรับ พบว่า ตำรับที่มีรสชาติดอมรับได้ มี 8 ตำรับ โดย cocoa syrup สามารถกลบรสขม

ของมอร์ฟินได้เป็นอย่างดี อย่างไรก็ตาม เมื่อทิ้งไว้สักกระยะหนึ่ง ผงโกโก้จะตกตะกอนอยู่กันขวดบางส่วน แต่เมื่อทำการเขย่า ผงโกโก้สามารถกระจายตัวได้หมด และเมื่อนำมาทดสอบความคงสภาพระยะสั้นในสภาวะเร่ง ที่อุณหภูมิ $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 1 เดือน ทั้ง 8 ตำรับ ไม่พบว่า ยามีการตกตะกอน แสดงให้เห็นว่า ตำรับทั้งหมดมีความคงสภาพทางกายภาพดี และเมื่อวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญมอร์ฟินเมื่อเก็บไว้ 1 เดือน พบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน ปริมาณมอร์ฟินยังคงเหลืออยู่ใกล้เคียงกับที่เวลาเริ่มต้น แสดงว่า สารช่วยที่ใช้เพิ่มเติมเพื่อกลบรสขมนั้น น่าจะไม่มีผลต่อความคงสภาพของมอร์ฟินเช่นเดียวกับตำรับยาน้ำใสชนิดความเข้มข้นต่ำ สามารถนำไปทดสอบระยะยาวในสภาวะเร่งและสภาวะการเก็บปกติได้ จึงได้คัดเลือกสูตรตำรับจำนวน 4 ตำรับที่มีรสชาติที่ดี มาตั้งตำรับยาและทดสอบความคงสภาพระยะยาวต่อไป สำหรับสูตรตำรับที่มี cocoa syrup เป็นส่วนผสมซึ่งมีรสชาติดี ไม่มีรสขมของยาเลย แต่การตกตะกอนของผงโกโก้ทำให้ผู้วิจัยคัดเลือกมาเพียงสูตรที่มี cocoa syrup ตำรับเดียวเพื่อศึกษาในขั้นตอนต่อไป

ในการศึกษาความคงสภาพระยะยาวมีการทดสอบสองสภาวะ ได้แก่ การทดสอบความคงสภาพระยะยาวที่อุณหภูมิ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 12 เดือน และการทดสอบในสภาวะเร่งที่อุณหภูมิ $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 4 เดือน การศึกษาที่การเก็บที่อุณหภูมิ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ นั้น เป็นอุณหภูมิเก็บในห้องปรับอากาศที่งานเภสัชกรรมใช้เก็บยาโดยทั่วไป จัดเป็นการศึกษาตามการเก็บในสภาพจริง สำหรับการศึกษาที่ $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 4 เดือนนั้น เป็นแนวทางการปฏิบัติเดิมของการศึกษาความคงสภาพในสภาวะเร่ง ทั้งนี้เพื่อจำกัดเวลาให้สั้นลง แต่ได้ผลการศึกษาที่น่าเชื่อถือเช่นเดียวกับการศึกษาที่ $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 6 เดือน

ตามแนวทางปฏิบัติของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผลการศึกษาพบว่า ตำรับยาที่มีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก ทั้งด้านกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยา มีการเปลี่ยนแปลงของสีเล็กน้อยในเดือนที่ 1 ของทั้งสองสภาวะการเก็บ หลังจากนั้น ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกัน แสดงว่า สารช่วยที่ใช้เพิ่มเติมในตำรับ ไม่มีผลต่อความคงสภาพของมอร์ฟินแต่อย่างใด และที่สำคัญพบว่า pH ของตำรับยาทั้งหมดตลอดระยะเวลาการเก็บ 12 เดือน มีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก ซึ่งน่าจะเป็นสาเหตุสำคัญที่ช่วยให้ตำรับยา มีความคงสภาพจาก pH-rate profile ของมอร์ฟินที่ยาจะคงสภาพดีที่ pH ต่ำกว่า 4.3-5.0 ซึ่งปัจจัยนี้เป็นแนวทางในการศึกษาและเพิ่มความคงสภาพของตำรับยามอร์ฟินได้เป็นอย่างดี ทั้งนี้แม้ว่าตำรับที่นำมาศึกษามีส่วนประกอบของสารช่วยที่แตกต่างกัน แต่มี pH ที่ใกล้เคียงกัน พบว่า มีความคงตัวเหมือนกันตลอดการเก็บรักษา แสดงให้เห็นว่า pH มีบทบาทที่สำคัญต่อความคงตัวของมอร์ฟินมากกว่าปัจจัยอื่น ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมา⁵

ตามทฤษฎีการกลบรสขมของยา มีความนิยมในการนำผงโกโก้มาใช้ เนื่องจากรสชาติของโกโก้เป็นที่ยอมรับว่า สามารถกลบความขมของยาที่มีรสขมได้ดี แต่ปัญหาที่เกิดจากการใช้ผงโกโก้ที่พบในการศึกษาวิจัยนี้ คือ การตกตะกอนของผงโกโก้ เมื่อทิ้งไว้สักกระยะ และการกระจายตัวยากพอสมควรเมื่อเขย่า ขวด ประกอบกับการศึกษานี้ มุ่งหวังพัฒนาตำรับให้ไดยาในรูปแบบยาน้ำใส จึงไม่ได้เติมสารช่วยแขวนตะกอน (suspending agent) ลงไปในตำรับ ซึ่งถ้าในอนาคตมีการพัฒนาตำรับต่อไป ควรมีการศึกษการใช้สารช่วยแขวนตะกอน เพื่อช่วยการกระจายตัวของผงโกโก้

จากผลการศึกษา พบว่า การเพิ่มความเข้มข้นของมอร์ฟินเป็น 10 เท่าและการใช้หลักการตั้งตำรับยา

จากการศึกษาความคงสภาพตัวของยาน้ำไฮมอร์ฟิน ความเข้มข้นต่ำ (10 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร) ที่ได้เคยศึกษาวิจัยมาแล้วนั้น ได้ผลการศึกษาเป็นที่น่าพอใจว่า ตำรับยาที่พัฒนาขึ้น มีความคงสภาพดีเช่นเดิม ทั้งทางกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยา ไม่มีการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์เกินมาตรฐานที่กำหนดตามเภสัชตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกาฉบับที่ 28 ซึ่งจะทำได้ สามารถนำสูตรตำรับที่ได้จากการศึกษานี้ไปพัฒนาในระดับอุตสาหกรรมต่อไปได้

สรุปผล

จากผลการศึกษาสรุปได้ว่า ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพของตำรับยาน้ำไฮมอร์ฟินชนิดความเข้มข้นต่ำ สามารถนำมาปรับใช้กับการตั้งตำรับยาน้ำไฮมอร์ฟินชนิดความเข้มข้นสูงที่มีขนาดความแรงของมอร์ฟินแตกต่างกัน 10 เท่าได้ โดยไม่พบความแตกต่างในเรื่องของความคงสภาพของมอร์ฟินแต่อย่างใด แม้ว่าตำรับยาน้ำไฮมอร์ฟินชนิดความเข้มข้น

สูง มีส่วนประกอบของสารช่วยแตกต่างจากตำรับยาน้ำไฮมอร์ฟินชนิดความเข้มข้นต่ำในบางส่วนก็ตาม แสดงว่า ปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพของมอร์ฟินมากที่สุด คือ pH ของตำรับ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยเดิม นอกจากนี้ ยังพบว่า ตำรับที่มีผงโกโก้เป็นส่วนประกอบ สามารถกลบรสขมของมอร์ฟินได้เป็นอย่างดี ซึ่งเป็นประเด็นปัญหาที่สำคัญของงานวิจัยนี้ แต่มีข้อด้อยในส่วนที่มีการตกตะกอนของผงโกโก้ ข้อเสนอแนะ คือ ควรมีการพัฒนาการตั้งตำรับยาที่มีโกโก้เป็นส่วนประกอบโดยศึกษาผลของการใช้สารช่วยแขวนตะกอน เพื่อให้ผงโกโก้แขวนตะกอนได้ดี

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากงบประมาณทุนอุดหนุน สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ประจำปีงบประมาณ 2551 และผู้วิจัยขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่สนับสนุนสถานที่และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva: 1986.
2. Yeh SY, Lach JL. Stability of morphine in aqueous solution. III. Kinetics of morphine degradation in aqueous solution. J Pharm Sci 1961; 50: 35-42.
3. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists. 2nded. New York: Wiley-Interscience, 1986: 150-4.
4. Vermeire A, Remon JP. Stability and compatibility of morphine. Int J Pharm 1999; 187: 17-51.
5. Preechagoon D, Sumyai V, Tontisirin K, et al. Formulation development and stability testing of oral morphine solution utilizing preformulation approach. J Pharm Pharmaceut Sci 2005; 8(2): 362-9.
6. The United States Pharmacopeia and National Formulary: USP 24-NF 19. Asian edition. India: Tata Donnelley, Ltd, 2000: 1809-23.
7. Kibbe AH. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3rded. London: Pharmaceutical Press, 2000.

ขนาดยาวาร์ฟารินที่เหมาะสม ปัจจัยที่ใช้ในการทำนายขนาดยาและปัจจัยที่ส่งผลให้ไม่ได้ INR ตามเป้าหมาย

Optimum and Factors Predicting Warfarin Maintenance Dose and Factors Affecting the Out of Therapeutic INR Range

สุกัลยา ธรรมวันตา, ภ.บ.*; รุ่งทิวา หมั่นปา, ปร.ด.*

สุกัลยา ธรรมวันตา, รุ่งทิวา หมั่นปา. ขนาดยาวาร์ฟารินที่เหมาะสม ปัจจัยที่ใช้ในการทำนายขนาดยาและปัจจัยที่ส่งผลให้ไม่ได้ INR ตามเป้าหมาย. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2553; 20(3): 199-209.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาขนาดยาวาร์ฟารินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในจังหวัดลำปาง ปัจจัยที่ใช้ในการทำนายขนาดยา และปัจจัยที่ส่งผลทำให้ไม่ได้ค่า international normalized ratio (INR) ตามเป้าหมาย ใ้รูปแบบการศึกษาแบบภาคตัดขวางในผู้ป่วยนอกที่มารับบริการ ณ คลินิกผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant Care Clinic; ACC) โรงพยาบาลลำปาง จำนวน 1,000 ราย ในปี พ.ศ. 2551 ที่ได้รับยาวาร์ฟารินต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน และมีการติดตามค่า INR อย่างน้อย 1 ครั้ง เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย, ข้อบ่งใช้และขนาดยาวาร์ฟาริน, ค่า INR, และความร่วมมือในการรับประทานยา วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา, regression model, และ multiple polytomous logistic regression

ผลการศึกษา พบว่า จากการติดตามผู้ป่วยทั้งหมด 4,942 ครั้ง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ยาวาร์ฟารินเพื่อรักษาโรคหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะที่มีลิ้นหัวใจผิดปกติมากที่สุด ขนาดยาวาร์ฟารินเฉลี่ยที่เหมาะสมในการควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในเป้าหมาย สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ต้องการเป้าหมาย INR 2.0-3.0 คือ 2.9 ± 1.3 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ต้องการเป้าหมาย INR 2.5-3.5 คือ 3.3 ± 1.3 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยาได้แก่ อายุ และน้ำหนัก และปัจจัยที่ส่งผลให้ระดับ INR ต่ำกว่าเป้าหมาย ได้แก่ เพศหญิง ($RRR=1.37, p=0.003$) และการที่ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา ($RRR=4.29, p<0.001$) สำหรับปัจจัยที่ส่งผลให้ระดับ INR สูงกว่าเป้าหมาย ได้แก่ การที่ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา ($RRR=2.77, p=0.044$) สรุปได้ว่า ข้อเสนอแนะขนาดยาวาร์ฟารินสำหรับผู้ป่วยจังหวัดลำปางควรอยู่ในช่วง 1.6 ถึง 4.2 มิลลิกรัมต่อวัน (เป้าหมาย INR 2.0-3.0) และ 2.0 ถึง 4.6 มิลลิกรัมต่อวัน (เป้าหมาย INR 2.5-3.5) ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับ อายุ และน้ำหนักของผู้ป่วย ผู้ป่วยเพศหญิงมีความเสี่ยงที่จะมีระดับ INR ต่ำกว่าเป้าหมาย สำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาความร่วมมือในการรับประทานยา มีความเสี่ยงทั้งระดับ INR ต่ำกว่าและสูงกว่าเป้าหมาย ดังนั้น ในการคำนวณขนาดยาให้กับผู้ป่วย แพทย์ควรคำนึงถึงอายุและน้ำหนักของผู้ป่วย และเภสัชกรผู้ให้การบริบาลผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟาริน ควรให้การดูแลผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงดังกล่าวข้างต้นอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ: วาร์ฟาริน ขนาดยา INR

Thamwanta S, Muenpa R. Optimum and Factors Predicting Warfarin Maintenance Dose and Factors Affecting the Out of Therapeutic INR Range. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2010; 20(3):199-209.

The objectives of this study were to determine an optimum maintenance dose for warfarin patients in Lampang province, factors used to predict warfarin dose requirement and factors affecting the out of therapeutic INR range. A cross-sectional analytical study was done at Anticoagulation Care Clinic (ACC), Lampang Hospital. All 1,000 warfarin patients who were followed at the clinic for at least 3 consecutive months in year 2008 and obtained at least one INR value were studied. Patient general data, warfarin indication and dosing, INR value, and medication compliance were collected. Data were analyzed using descriptive statistics, regression model, and multiple polytomous logistic regression.

From total of 4,942 visits, the most common indication was atrial fibrillation with valvular heart disease. An average warfarin daily dose for patients with target INR of 2.0-3.0 was 2.9 ± 1.3 mg and with target INR of 2.5-3.5 was 3.3 ± 1.3 mg. Warfarin maintenance dose requirement was found to depend on patients age and weight. Factors affecting a sub-therapeutic INR were female sex (RRR=1.37, $p=0.003$) and non-compliance (RRR=4.29, $p<0.001$), whereas factors affecting a supra-therapeutic INR was non-compliance (RRR=2.77, $p=0.044$). Conclusion about recommendation in order to obtain therapeutic INR is: the maintenance warfarin daily dose for Lampang patients range from 1.6 to 4.2 mg (for INR 2.0-3.0) and range from 2.0 to 4.6 mg (for INR 2.5-3.5) depending on patients age and weight. Female patients have risk of sub-therapeutic INR whereas non-compliance patients have risk of both sub- and supra- therapeutic INR. Thus, pharmacist who works at ACC should pay more attention for such patients.

Keywords: Warfarin, dose, INR

บทนำ

วาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulant) ที่มีประโยชน์ทางคลินิก และมีข้อดีหลายประการในการรักษาและป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic disorders) ทั้งในหลอดเลือดดำ หลอดเลือดแดง และภาวะแทรกซ้อนของการเกิดลิ่มเลือด

จากโรคหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation) หรือโรคความผิดปกติของลิ้นหัวใจที่มีการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (cardiac valve replacement) ลดความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction, Stroke)¹ ยาถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้โดยการรับประทาน ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด 2-8 ชั่วโมง ความสามารถในการจับกับ

โปรตีน (protein-binding) โดยเฉพาะอัลบูมิน เกือบสมบูรณ์ ร้อยละ 99 ถูกเปลี่ยนแปลงเป็นรูปที่ไม่มีฤทธิ์ที่ตับ ผ่าน cytochrome P450 2C9 เป็นหลัก ยามีค่าครึ่งชีวิต (half-life) 20-60 ชั่วโมง ระยะเวลาการออกฤทธิ์ 2-5 วัน ยาวาร์ฟารินในขนาดที่ใช้รักษาลดปริมาณบั๊จจี้การแข็งตัวของเลือด ซึ่งอาศัยวิตามินเค ในการสร้างจากตับได้ร้อยละ 30-50 ยาจะไม่ผลต่อฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดจากบั๊จจี้การแข็งตัวของเลือด (clotting factor) ที่มีในกระแสเลือด ดังนั้น ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ของยา 24-72 ชั่วโมง ขึ้นอยู่กับอัตราเร็วในการถูกกำจัดออกของบั๊จจี้ ที่มีอยู่ในกระแสเลือด กล่าวคือ ผลในการต้านการแข็งตัวของเลือดขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตของบั๊จจี้ต่างๆดังกล่า¹⁻³

การติดตามผลการรักษาและความปลอดภัยของยา วาร์ฟาริน (effectiveness and safety) จากค่า international normalized ratio (INR) โดยคำแนะนำที่เป็นสากลและเป็นที่ยอมรับสำหรับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสำหรับยา วาร์ฟาริน คือ ACCP (American College of Chest Physicians) หรือ Chest Guideline และ American College of Cardiology/American Heart Association แนะนำค่า INR ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยตามข้อบ่งใช้ เช่น โรคหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะและโรคความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (valvular heart diseases) มีระดับ INR เป้าหมายคือ 2.0-3.0 โรคความผิดปกติของลิ้นหัวใจที่มีการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (mechanical prothetic valve) มีระดับ INR เป้าหมาย คือ 2.5-3.5 เป็นต้น^{2,4-8} โดยขนาดยา วาร์ฟาริน สำหรับผู้ใหญ่ คือ เริ่มต้น 2-5 มิลลิกรัมต่อวัน และขนาดรักษา คือ 2-10 มิลลิกรัมต่อวัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับบั๊จจี้ที่เกี่ยวข้องของผู้ป่วย เช่น ภาวะการทำงานของตับ อายุ ภาวะ

โภชนาการ เป็นต้น¹ จากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่า เพศ^{9,10} อายุ น้ำหนัก ความสูง การใช้ยา ร่วมที่สามารถเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP450 (enzymes inducers) และลักษณะทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) ของ CYP2C9 และ vitamin K 2,3 epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) มีผลต่อขนาดยา วาร์ฟาริน ที่ต้องการในแต่ละวัน จึงอาจกล่าวได้ว่าเชื้อชาติมีผลต่อขนาดยา วาร์ฟาริน ซึ่งผลการศึกษาขนาดยา วาร์ฟาริน ที่เหมาะสมสำหรับชาวเอเชียในแต่ละการศึกษา มีความแตกต่างกันไประหว่าง 2.7 มิลลิกรัมต่อวัน ถึง 5.5 มิลลิกรัมต่อวัน¹¹⁻¹⁹ จากการศึกษาประเมินคุณภาพการควบคุมระดับ INR ของผู้ป่วยโรงพยาบาลลำปางปี พ.ศ. 2550 พบว่า ระดับ INR ควบคุมได้ตามเป้าหมายร้อยละ 39.14 ต่ำกว่าเป้าหมายร้อยละ 36.77 และสูงกว่าเป้าหมายร้อยละ 24.09²⁰ ระดับ INR ที่ต่ำกว่าเป้าหมาย ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อน คือ การเกิดก้อนเลือดอุดตันที่อวัยวะต่างๆทั่วร่างกาย เช่น สมอง ปอด ขา เป็นต้น ในทางกลับกัน ถ้าระดับ INR สูงกว่าเป้าหมาย จะทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อน คือ การเกิดภาวะเลือดออก (hemorrhagic complications) ดังนั้น การหาขนาดยา วาร์ฟาริน ที่เหมาะสมที่ทำให้ระดับ INR อยู่ในเป้าหมาย จะช่วยเป็นข้อมูลให้แพทย์พิจารณาปรับขนาดยา วาร์ฟาริน แก่ผู้ป่วยได้อย่างถูกต้อง

สำหรับสมการคำนวณขนาดยา วาร์ฟาริน ของการศึกษาก่อนหน้านี้ เช่น สมการของ Sconce et al¹¹ ได้ศึกษาหาสมการ regression model สำหรับคำนวณขนาดยา วาร์ฟาริน ต่อวัน โดยอาศัย อายุ, genotype, และความสูง มีทั้งหมด 5 models ได้แก่

Model 1:

$$\text{Dose} = 2.85 - 0.0137(\text{age}) \quad (p=.001)$$

Model 2:

$$\text{Dose} = 2.01 - 0.252(\text{CYP}^*2) - 0.454 (\text{CYP}^*3) \quad (p=.001)$$

Model 3:

$$\text{Dose} = 2.41 - 0.297(\text{VKORC1}) \quad (p=.001)$$

Model 4:

$$\text{Dose} = 2.12 + 0.0237(\text{height}) \quad (p=.001)$$

Model 5:

$$\begin{aligned} \text{Dose} = & 0.628 - 0.0135(\text{age}) - 0.240(\text{CYP}^*2) \\ & - 0.370(\text{CYP}^*3) - .241(\text{VKORC1}) + 0.0162(\text{height}) \\ & (p=.001) \end{aligned}$$

โดยที่ อายุ คิดเป็นปี CYP2C9 genotype กำหนดให้ใส่ 0, 1, หรือ 2 ตามจำนวน *2 และ *3 ของรูปแบบของยีนของผู้ป่วยนั้นๆ สำหรับ VKORC1 genotype กำหนดให้ใส่ 1 ถ้าเป็น GG, 2 ถ้าเป็น GA, และ 3 ถ้าเป็น AA สำหรับความสูง คิดเป็นเซนติเมตร นอกจากนี้ Kamali et al.¹² ได้ศึกษาหาสมการ regression model สำหรับคำนวณขนาดยารวาร์ฟาริน โดยอาศัยอายุ, genotype (CYP2C9*3), และทั้ง 2 ส่วน ได้สมการมา 3 models ดังนี้

Model 1:

$$\text{Dose} = 8.09 - 0.06\text{xage} \quad (p=.000)$$

Model 2:

$$\text{Dose} = 4.06 - 1.36 \quad (p=.01034)$$

Model 3:

$$\text{Dose} = 8.05 - 0.06\text{xage} - 1.12[p=.000 (\text{age}), p=0.0089(\text{genotype})]$$

อย่างไรก็ตาม สมการดังกล่าวข้างต้น ยังไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยของโรงพยาบาลลำปางได้ เนื่องจากยังไม่มี การตรวจวัดลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP2C9 และ VKORC1 ในโรงพยาบาลลำปาง ในการศึกษาครั้งนี้ จึงศึกษาปัจจัยอื่นๆที่มีผลต่อขนาดยารวาร์ฟาริน เช่น เพศ อายุ และน้ำหนัก เพื่อพัฒนาแบบแผนการให้ยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในจังหวัดลำปาง ตลอดจนศึกษาปัจจัยปัจจัยที่ส่งผลให้ระดับ INR ไม่อยู่ใน

เป้าหมายการรักษา เพราะถ้าควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในช่วงที่ต้องการได้ จะสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในจังหวัดลำปาง
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่ใช้ในการทำนายขนาดยาด้วยสมการทำนายขนาดยารวาร์ฟาริน และ
3. เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลให้ระดับ INR ไม่อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา

วิธีวิจัย

เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (cross sectional analytical study) ในผู้ป่วยนอกที่ได้รับบริการคลินิกผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด โรงพยาบาลลำปาง ในช่วงวันที่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2551 ที่ได้รับยารวาร์ฟารินต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน และมีการติดตามค่า INR อย่างน้อย 1 ครั้ง โดยจำแนกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มตามระดับ INR ที่ต้องการ ดังนี้

กลุ่ม 1 ผู้ป่วยที่มีค่า INR เป้าหมายอยู่ในช่วง 2.0-3.0

1.1 ใช้เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือด (systemic embolism) ในผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจชนิด tissue heart valves, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน, โรคลิ้นหัวใจผิดปกติ, และโรคหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ

1.2 การรักษา ลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis)

1.3 การป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (การผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูง)

1.4 การรักษา ลิ่มเลือดในหลอดเลือดปอด (pulmonary embolism)

กลุ่ม 2 ผู้ป่วยที่มีค่า INR เป้าหมายอยู่ในช่วง 2.5-3.5 ใช้เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม (ผู้ที่มีความเสี่ยงสูง)

การรวบรวมข้อมูล รวบรวมจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ โปรแกรม SSB และโปรแกรม Warfarin Manager 2008 งานบริบาลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด โรงพยาบาลลำปาง โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลการเจ็บป่วย ข้อมูลการใช้ยา ค่า INR ความร่วมมือในการรับประทานยา และพฤติกรรมส่วนบุคคลดังนี้

ก. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เลขประจำตัวผู้ป่วย (HN) อายุ เพศ สถานะภาพ โรคร่วมอื่นๆ ข้อบ่งชี้ยา ระดับ INR เป้าหมาย วัน เดือน ปี ที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาล

ข. ข้อมูลค่า INR ทุกค่าในช่วงเวลาที่ศึกษา

ค. ข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาอาร์ฟาริน ได้แก่ ขนาดยา ความแรงของยา วันที่ได้รับยา มิลลิกรัมต่อวัน

ง. ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการได้รับยาจากโรงพยาบาล ได้แก่ ชื่อยา ความแรงของยา ขนาดและวิธีใช้ ยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วม โดยพิจารณาข้อมูลของปฏิกริยาระหว่างยาที่คาดว่าจะเกิดขึ้น ได้แก่ คู่ยาที่คาดว่าจะเกิดปฏิกริยา

จ. ข้อมูลเรื่องภาวะโรคร่วมอื่นๆ

ฉ. ข้อมูลพฤติกรรมส่วนบุคคล ได้แก่ ยาที่ซื้อมารับประทานเอง สมุนไพร ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร อาหาร ความร่วมมือในการรับประทานยา พฤติกรรมทางสังคม เช่น การสูบบุหรี่และดื่มสุรา เป็นต้น

ช. ข้อมูลความร่วมมือในการรับประทานยาอาร์ฟาริน ได้แก่ รับประทานยาคลาดเคลื่อน (เกินขนาดต่ำกว่าขนาด) ลืมรับประทานยา และหยุดยาเอง เป็นต้น

การวิเคราะห์ วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา สร้างสมการทางคณิตศาสตร์อย่างง่าย เพื่อคำนวณขนาดยาอาร์ฟาริน โดยใช้สมการ regression และหาบั๊จจี้ที่ส่งผลทำให้ไม่ได้ระดับ INR ตามเป้าหมายโดยใช้สถิติ multiple polytomous logistic regression

ผลการวิจัย

1. **ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย** จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาอาร์ฟารินอย่างต่อเนื่อง จำนวน 1,000 ราย (ตาราง 1) พบว่า ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 56.7) มีอายุเฉลี่ย 55.3 ± 12.5 ปี (ช่วงอายุ 20 ปีถึง 87 ปี) สิทธิในการรักษาพยาบาลส่วนใหญ่ใช้บัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้าและบัตรประกันสังคม (ร้อยละ 78.4) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ยาอาร์ฟารินเพื่อรักษาโรคหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะที่มีลิ้นหัวใจผิดปกติ (ร้อยละ 28.5) รองลงมา คือ ผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจผิดปกติ (ร้อยละ 21.2) ผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ (ร้อยละ 18.0) และผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม (ร้อยละ 17.8) ผู้ป่วยสามในสี่ ใช้ยาอาร์ฟารินโดยมี INR เป้าหมายที่ 2.0-3.0 (ร้อยละ 75.2) ในช่วง 1 ปี มีการติดตามผลการรักษา ตั้งแต่ 1 ถึง 10 ครั้ง มีค่าเฉลี่ยของการติดตาม 4 ครั้ง

2. **ขนาดยาอาร์ฟารินต่อวัน (Daily Maintenance Dose)** จากการติดตามผู้ป่วยทั้งหมด 4,942 ครั้ง พบว่ามีการให้ยาในขนาดตั้งแต่ 0.25 มิลลิกรัม/วัน จนถึง 16 มิลลิกรัม/วัน เฉลี่ยเท่ากับ 2.97 ± 1.42 มิลลิกรัม/วัน ซึ่งขนาดยาอาร์ฟารินเฉลี่ยที่ทำให้ได้ระดับ INR อยู่ในเป้าหมายการรักษาสำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (เป้าหมาย INR 2.0-3.0) จากการติดตาม 1,539 ครั้ง คือ 2.93 ± 1.34 มิลลิกรัม/วันและสำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 (เป้าหมาย INR 2.5-3.5) จากการติดตาม 425 ครั้ง คือ 3.32 ± 1.28 มิลลิกรัม/วัน

ตาราง 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n=1,000)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	433 (43.3)
หญิง	567 (56.7)
อายุ (ปี), mean±SD (min-max)	55.3±12.5 (20-87)
สิทธิการรักษาพยาบาล	
บัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า ประกันสังคม	784 (78.4)
สวัสดิการข้าราชการ รัฐวิสาหกิจ	203 (20.3)
ชำระเงินเอง	13 (1.3)
ข้อบ่งชี้ยาของผู้ป่วย	
Valvular heart disease+atrial fibrillation	285 (28.5)
Valvular heart disease	212 (21.2)
Atrial fibrillation	180 (18.0)
Mechanical prosthetic valves (high risk)	178 (17.8)
Mechanical valve replacement+atrial fibrillation	70 (7.0)
Prevention of systemic embolism	39 (3.9)
Treatment of venous thrombosis	31 (3.1)
AMI (to prevent systemic embolism)	3 (0.3)
Tissue heart valves	1 (0.1)
Bileaflet mechanical valve in aortic position	1 (0.1)
กลุ่มผู้ป่วยแบ่งตาม Target INR	
Target INR 2.0-3.0	752 (75.2)
Target INR 2.5-3.5	248 (24.8)
ความถี่ของการติดตามผลการรักษา (ครั้งต่อราย)	
1 ครั้ง	26 (2.6)
2 ครั้ง	50 (5.0)
3 ครั้ง	246 (24.6)
4 ครั้ง	392 (39.2)
5 ครั้ง	175 (17.5)
6 ครั้ง	71 (7.1)
7 ครั้ง	22 (2.2)
8 ครั้ง	13 (1.3)
9 ครั้ง	3 (0.3)
10 ครั้ง	2 (0.2)
จำนวนครั้งของการติดตามการรักษาในช่วงที่ศึกษา, mean±SD (min-max)	4±1.3 (1-10)

3. บั๊จยัที่ทำนายขนาดยา (Daily Maintenance Dose Requirements) จากการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สมการ regression เพื่อศึกษาบั๊จยัที่มีผลต่อขนาดยารพารินที่ต้องการในแต่ละวันในกลุ่มผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาดี พบว่า อายุและน้ำหนักของผู้ป่วย เป็นบั๊จยัที่สามารถใช้ทำนายขนาดยารพารินได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตาราง 2) ทั้งผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จากการติดตาม 643 ครั้ง และผู้ป่วย

กลุ่มที่ 2 จากการติดตาม 188 ครั้ง ซึ่งสามารถนำมาคำนวณหาขนาดยารพารินต่อวันได้ดังสมการต่อไปนี้
ขนาดยารพารินต่อวันที่มีผลให้ระดับ INR อยู่ในเป้าหมายการรักษา

1. Target INR 2.0-3.0

$$\text{Dose} = 3.38 + 0.02 (\text{น้ำหนัก}) - 0.03 (\text{อายุ})$$

2. Target INR 2.5-3.5

$$\text{Dose} = 3.98 + 0.04 (\text{น้ำหนัก}) - 0.06 (\text{อายุ})$$

ตาราง 2 บั๊จยัที่ทำนายขนาดยา

ตัวแปร	Target INR 2-3 (n=643)			Target INR 2.5-3.5 (n=188)		
	Coefficient	95% CI	p-value	Coefficient	95% CI	p-value
น้ำหนัก	0.02	0.012 to 0.031	<0.001	0.04	0.025 to 0.056	<0.001
อายุ	-0.03	-0.037 to -0.020	<0.001	-0.06	-0.073 to -0.043	<0.001
ค่า constant	3.38	2.635 to 4.127	<0.001	3.98	2.878 to 5.077	<0.001

4. บั๊จยัที่สัมพันธ์ต่อการควบคุมระดับ INR ที่ไม่อยู่ในเป้าหมาย จากการติดตามทั้งหมด 4,942 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยมีระดับ INR อยู่ในเป้าหมาย 1,981 ครั้ง (ร้อยละ 40.1) INR ต่ำกว่าเป้าหมาย 2,198 ครั้ง (ร้อยละ 44.5) และสูงกว่าเป้าหมาย 763 ครั้ง (ร้อยละ 15.4) เมื่อจำแนกตามระดับ INR เป้าหมาย พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ที่ติดตามทั้งหมด 3,614 ครั้ง มีระดับ INR อยู่ในเป้าหมาย 1,553 ครั้ง (ร้อยละ 42.7) ต่ำกว่าเป้าหมาย 1,457 ครั้ง (ร้อยละ 40.0) และสูงกว่าเป้าหมาย 631 ครั้ง (ร้อยละ 17.3) สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ที่ติดตามทั้งหมด 1,301 ครั้ง มีระดับ INR อยู่ในเป้าหมาย 428 ครั้ง (ร้อยละ 32.9) ต่ำกว่าเป้าหมาย 741 ครั้ง (ร้อยละ 57.0) และสูงกว่าเป้าหมาย 132 ครั้ง (ร้อยละ 10.1) เมื่อวิเคราะห์โดยใช้สถิติ multiple polytomous logistic regression เพื่อศึกษาบั๊จยัที่มีผลทำให้ระดับ INR ไม่อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษา โดยพิจารณาถึงเพศน้ำหนัก ความร่วมมือในการรับประทานยา

รพารินและยาร่วมที่เกิดอันตรกิริยากับยารพาริน พบว่าบั๊จยัที่ส่งผลให้ระดับ INR ต่ำกว่าเป้าหมาย ได้แก่ เพศหญิง (RRR=1.37, p=0.003) การไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยารพาริน (RRR=4.28, p<0.001) สำหรับบั๊จยัที่ส่งผลให้ระดับ INR สูงกว่าเป้าหมาย คือ การไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยารพาริน (RRR=2.77, p=0.044) (ตาราง 3)

วิจารณ์ผล

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ขนาดยารพารินเฉลี่ยที่ทำให้ระดับ INR อยู่ในเป้าหมายเท่ากับ 2.93 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับผู้ป่วยที่ต้องการระดับ INR 2.0-3.0 และขนาดยารพารินเฉลี่ยเท่ากับ 3.32 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับผู้ป่วยที่ต้องการระดับ INR 2.5-3.5 โดยส่วนใหญ่ต้องการเป้าหมาย INR ที่ 2.0-3.0 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาที่มุ่งเน้นศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วยชาวเอเชีย ที่มีระดับ INR

ตาราง 3 ปัจจัยที่ทำให้ค่า INR ไม่อยู่ในระดับการรักษา^a

ตัวแปร	ระดับ INR ต่ำกว่าเป้าหมาย			ระดับ INR สูงกว่าเป้าหมาย		
	RRR	95% CI	p-value	RRR	95% CI	p-value
1. เพศ (เพศหญิง)	1.367	1.110–1.683	0.003	1.077	0.807–1.439	0.613
2. น้ำหนัก	0.987	0.978–0.997	0.011	0.981	0.968–0.995	0.007
3. ความร่วมมือในการ รับประทานยาไม่ดี	4.284	1.967–9.330	<0.001	2.771	1.027–7.473	0.044
4. ยาร่วมที่มีอันตรกิริยา กับยารวาร์ฟาริน	0.710	0.575–0.877	0.001	0.902	0.677–1.202	0.483

^aเมื่อพิจารณาถึงเพศ น้ำหนัก ความร่วมมือในการรับประทานยารวาร์ฟาริน และยาร่วมที่เกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟาริน และกำหนดให้กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า INR ตามเป้าหมายเป็นกลุ่มควบคุม

2.0–3.0 เช่น การศึกษาผู้ป่วยชาวจีนขนาดยารวาร์ฟารินต่อวันที่เหมาะสมคือ 1.9 ถึง 4.30 มิลลิกรัมต่อวัน¹³ และการศึกษาในผู้ป่วยเอเชียอเมริกัน (Asian-American) ขนาดยารวาร์ฟารินต่อวันที่เหมาะสมคือ 3.42 มิลลิกรัม¹⁴ และมีการศึกษาในประเทศไทยสำหรับผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมที่ต้องการระดับ INR 2.5–3.5 พบว่า ขนาดยาที่เหมาะสมที่ไม่ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และภาวะเลือดออก อยู่ระหว่าง 2.50–3.37 มิลลิกรัมต่อวัน¹⁶ แต่มีหนึ่งการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่าในผู้ป่วยเอเชีย (Asian) ขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมคือ 5.50 มิลลิกรัมต่อวัน¹⁵ จะเห็นว่า การศึกษาส่วนใหญ่รวมถึงการศึกษานี้ พบว่า ขนาดยารวาร์ฟารินสำหรับผู้ป่วยชาวเอเชียจะมีขนาดต่ำกว่าเชื้อชาติอื่น ซึ่งอาจเนื่องมาจากความแตกต่างทางพันธุกรรม ซึ่งการศึกษาผลทางพันธุกรรมของยีน VKORC1 haplotype และ cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) genotype ต่อขนาดยารวาร์ฟาริน พบว่า ผู้ป่วยที่มี CYP2C9 homocygous wild-type 1*/1* allele มีการขจัดยารวาร์ฟารินได้ดีที่สุด ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับยารวาร์ฟารินในขนาดที่สูงที่สุด ซึ่งมากกว่า 1*/2*, 1*/3*, 2*/2*, 2*/3*, และ 3*/3* allele ดังนั้น ผู้ป่วยชาวเอเชียส่วนใหญ่ น่าจะมียีน CYP2C9

ชนิดที่ไม่ใช่ homocygous wild-type 1*/1* allele จึงทำให้ต้องการยารวาร์ฟารินในขนาดต่ำ สำหรับผู้ป่วยที่มียีน VKORC1 ชนิด GG genotype หรือ non-A/non-A alleles ต้องได้รับยารวาร์ฟารินในขนาดที่สูงที่สุด ซึ่งมากกว่า non-A/A และ A/A alleles^{11,18} ดังการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า คนผิวเหลือง (Asian-American) มีสัดส่วนของยีน VKORC1 ชนิดที่ตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินได้ดี¹⁸ ซึ่งอาจเป็นเหตุผลที่ช่วยอธิบายปรากฏการณ์ทางคลินิกที่พบว่าขนาดยารวาร์ฟารินที่ต้องใช้ในการรักษาระดับ INR ให้ได้ตามเป้าหมายของผู้ป่วยชาวเอเชีย รวมถึงชาวไทยน้อยกว่าผู้ป่วยเชื้อชาติอื่น

สมการทำนายขนาดยารวาร์ฟาริน เพื่อให้ได้ระดับ INR ในเป้าหมายการรักษา ที่ได้จากการศึกษานี้ พบว่า สัมพันธ์กับอายุและน้ำหนัก โดยอายุที่เพิ่มขึ้น ทำให้ต้องลดขนาดยารวาร์ฟาริน แต่น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ทำให้ต้องเพิ่มขนาดยารวาร์ฟาริน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้^{11,12,14,18} สำหรับเพศไม่มีผลต่อขนาดยารวาร์ฟาริน ดังนั้น สมการทำนายขนาดยารวาร์ฟารินที่ได้จากการศึกษานี้ สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการคำนวณหาขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่เริ่มต้นใช้ยารวาร์ฟาริน จากนั้น ติดตามค่า PT, INR, และปรับขนาดยาอย่างใกล้ชิดในช่วง 3 เดือนแรก

น่าจะช่วยให้ผู้ป่วยมีระดับ INR เข้าสู่เป้าหมายการรักษาได้มากขึ้น อย่างไรก็ตาม สมการทำนายขนาดยาอาร์ฟารินที่ได้จากการศึกษานี้ อาจเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในจังหวัดลำปาง ถ้าเป็นผู้ป่วยในพื้นที่อื่นอาจมีความแตกต่างด้านพฤติกรรมรับประทาน อาหาร โดยเฉพาะอาหารที่มีวิตามินเคสูง ถ้าต้องการนำไปประยุกต์ใช้ ควรมีการพิสูจน์สมการหรือมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมจากการศึกษานี้ เพื่อทดสอบความแม่นยำของสมการ ก่อนนำไปใช้จริง นอกจากนี้ จากข้อจำกัดของการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถแสดงความสัมพันธ์ของขนาดยากับส่วนสูงได้ ซึ่งมีการศึกษาอื่นก่อนหน้านี้ที่แสดงให้เห็นว่า ความสูงมีผลต่อขนาดยาอาร์ฟารินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹¹ ดังนั้น ถ้าทำการศึกษาค้างต่อไป ควรเก็บข้อมูลส่วนสูงมาใช้ในการวิเคราะห์ด้วย อาจทำให้ได้สมการทำนายขนาดยาอาร์ฟารินมีความแม่นยำมากขึ้น สำหรับบั๊จยัอื่นๆ เช่น ภาวะโรคร่วม (โรคตับหรือโรคไต) และลักษณะทางพันธุกรรมของยีน VKORC1 และ CYP2C9 ควรมีการศึกษาต่อไป เพื่อพัฒนาแบบแผนการให้ยาอาร์ฟารินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยชาวไทย ถ้าค่าใช้จ่ายในการตรวจวัดไม่สูงมากนัก

การศึกษาค้างนี้ พบว่า บั๊จยัที่มีผลทำให้ระดับ INR ไม่อยู่ในเป้าหมาย ได้แก่ ผู้ป่วยเพศหญิง ซึ่งมีโอกาสที่ระดับ INR จะต่ำกว่าเป้าหมายมากกว่าเพศชาย ทั้งนี้ อาจเนื่องจากในทางเวชปฏิบัติ แพทย์มีแนวโน้มที่จะสั่งใช้ยาอาร์ฟารินสำหรับผู้ป่วยเพศหญิงในขนาดยาที่ต่ำกว่าผู้ป่วยเพศชาย ดังผลการศึกษานี้พบว่า ค่ามัธยฐานขนาดยาสำหรับผู้ป่วยเพศหญิง คือ 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับค่ามัธยฐานขนาดยาสำหรับผู้ป่วยเพศชาย คือ 3.0 มิลลิกรัมต่อวัน เช่นเดียวกับที่มีการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่พบว่า ขนาดยา

ในเพศหญิงต่ำกว่าเพศชาย⁹⁻¹¹ ด้วยเหตุนี้ อาจเป็นผลให้ผู้ป่วยเพศหญิงมีโอกาสที่ระดับ INR จะต่ำกว่าเป้าหมายได้มากกว่าผู้ป่วยเพศชาย สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยาอาร์ฟารินส่วนใหญ่รับประทานยาต่ำกว่าขนาดที่แพทย์สั่ง หรือลืมรับประทานยาก่อนมาพบแพทย์ มีโอกาสที่ระดับ INR จะต่ำกว่าเป้าหมายมากกว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาได้ถูกต้อง นอกจากนี้ จากการศึกษา ยังพบว่า ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยาอาร์ฟารินซึ่งส่วนใหญ่รับประทานยาเกินขนาดที่แพทย์สั่ง มีโอกาสที่จะทำให้ระดับ INR สูงกว่าเป้าหมายสำหรับน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ทำให้โอกาสที่ระดับ INR จะอยู่นอกเป้าหมายลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจมาเนื่องจากผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวมาก สามารถปรับขนาดยาอาร์ฟารินได้ง่ายกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อย โดยสามารถปรับเพิ่มหรือลดขนาดยาได้มากกว่าผลการศึกษานี้ ยังพบว่า การใช้ยาพร้อมที่มีอันตรกิริยากับยาอาร์ฟารินทำให้โอกาสที่ระดับ INR จะต่ำกว่าเป้าหมายลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ เนื่องจากการศึกษานี้เก็บข้อมูลในส่วนของการเกิดอันตรกิริยากับยาอาร์ฟาริน ไม่ได้จำแนกประเภทของการเกิดอันตรกิริยาว่าเป็นการเกิดอันตรกิริยาที่เพิ่มหรือลดฤทธิ์ของยา อาร์ฟารินรวมถึงไม่ได้ระบุระดับนัยสำคัญ (significant) ระดับความรุนแรง (severity) ของผลลัพธ์ที่เกิดจากอันตรกิริยานั้นๆ และไม่ได้ระบุจำนวนของยาพร้อมที่เกิดอันตรกิริยากับยาอาร์ฟาริน พิจารณาแต่เพียงว่ามียาที่เกิดอันตรกิริยากับยาอาร์ฟารินหรือไม่เท่านั้น ดังนั้น การศึกษาค้างต่อไป ควรมีการพิจารณาเพิ่มเติมว่า ยาพร้อมที่เกิดอันตรกิริยากับยา อาร์ฟารินที่ทำให้เพิ่มหรือลดฤทธิ์ยาอาร์ฟาริน มีผลต่อการควบคุมระดับ INR ให้อยู่ในเป้าหมายอย่างไร

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

การประมาณขนาดยา วาร์ฟาริน สำหรับผู้ป่วย จังหวัดลำปาง สามารถพิจารณาได้จาก อายุและ น้ำหนัก ปัจจัยที่อาจมีผลทำให้ระดับ INR ต่ำกว่า เป้าหมาย ได้แก่ ผู้ป่วยเพศหญิงและการไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา วาร์ฟาริน สำหรับปัจจัยที่อาจมีผลทำให้ระดับ INR สูงกว่าเป้าหมาย คือ การไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา วาร์ฟาริน ดังนั้น ในการคำนวณขนาดยา ให้กับผู้ป่วย แพทย์ ควรคำนึงถึงอายุและน้ำหนักของผู้ป่วย และเภสัชกร ผู้ให้การบริบาลผู้ป่วยที่ใช้ยา วาร์ฟาริน ควรให้การ

ดูแลผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงดังกล่าวข้างต้นอย่างใกล้ชิด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลลำปาง ที่ อนุญาตให้ทำการศึกษาวิจัยในโรงพยาบาล คณะกรรมการส่งเสริมงานวิจัย โรงพยาบาลลำปาง ที่ให้ทุนสนับสนุนในการทำวิจัย ให้คำปรึกษาและสนับสนุนองค์ความรู้ในการทำวิจัย หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม และเภสัชกรห้องจ่ายยาผู้ป่วยนอก ที่ให้กำลังใจ และขอบคุณผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องทุกคนที่ทำให้งานวิจัยนี้ สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et al, editors. Drug Information Handbook. 17thed. Ohio: Lexicomp, 2009: 1667-70.
2. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. Foundation guide to warfarin therapy. In: American Heart Association/American College of Cardiology. JACC 2003; 41: 1633-52.
3. อธิกา จารุโชติกมล. ยาด้านการแข็งตัวของเลือด ยาละลายลิ่มเลือด ยาต้านการละลายลิ่มเลือด และยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด. ใน: วิลาสินี หิรัญพานิช, ปวีตรา พูลบุตร, อธิกา จารุโชติกมล (บรรณาธิการ). เภสัชวิทยา 2. มหาสารคาม: โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา, 2547: 319-20.
4. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8thed. Chest 2008; 133(6 suppl): 71s-109s.
5. Goodman SG, Menon V, Cannon CP, et al. Acute ST-segment elevation myocardial infarction. In: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8thed. Chest 2008; 133(6 suppl): 708s-775s.
6. Deeb N, O'Gara PT, Madias C, et al. Valvular and structural heart disease. In: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 8thed. Chest 2008; 133(6 suppl): 593s-629s.
7. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. In: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8thed. Chest 2008; 133(6 suppl): 546s-592s.
8. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/nonST-Elevation Myocardial Infarction: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients with unstable angina/nonST-elevation myocardial infarction), developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Intervention, and the Society of Thoracic Surgeons, endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1-157.
9. Absher RK, Moore ME, Parker MH. Patient-specific factors predictive of warfarin dosage requirements. Ann Pharmacother 2002; 36: 512-17.

10. Oates A, Jackson PR, Austin CA, et al. A new regimen for start-vitamine K therapy in outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 157- 61.
11. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106(7): 2329-33.
12. Kamali F, Khan TI, King BP, et al. Contribution of age, body size, and CYP2C9 genotype to anticoagulant response to warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75(3): 204-12.
13. Chenhsu RY, Chiang SC, Chou MH, et al. Long-term treatment with warfarin in Chinese population. *Ann Pharmacother* 2000; 34(12): 1395-401.
14. Dang MT, Hambleton J, Kayser SR. The influence of ethnicity on warfarin dosage requirement. *Ann Pharmacother* 2005; 39(6): 1008-12.
15. Blann A, Hewitt J, Siddiqui F, et al. Racial background is a determinant of average warfarin dose required to maintain the INR between 2.0 and 3.0. *Br J Haematol* 1999; 107(1): 207-9.
16. Talalak P, Bhakeecheep S, Chotmonggol V, et al. Long term oral anticoagulant therapy after heart valve prostheses at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai* 1989; 72(5): 250-4.
17. Whitley HP, Fermo JD, Chumney EC, et al. Effect of patient-specific factors on weekly warfarin dose. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3(3): 499-504.
18. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352(22): 2285-93.
19. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during Initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358(10): 999-1008.
20. ฐิรญา เทพสนองสุข, พิชญ์า ดิลกพัฒน์มกค. การประเมินคุณภาพการควบคุมระดับ international normalized ratio (INR) ในผู้ป่วยที่ใชัยาด้านการแข็งตัวของเลือด: ปริญญาเภสัชศาสตรบั้ณฑิต. กรุงเทพมหานคร: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2550.

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการเสริมโครเมียมนิโคติเนตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

Efficacy and Safety of Chromium Nicotinate Supplementation in Patients with Type 2 Diabetes

สุวาทิ รักษาบริสุทธิ์ศรี, ภ.ม.*; อรอนงค์ กังสดาลอำไพ, Ph.D.*; ลินดา ทองยงค์, D.Sc.*; ธิดิรัตน์ ปานม่วง, วท.ม.*

สุวาทิ รักษาบริสุทธิ์ศรี, อรอนงค์ กังสดาลอำไพ, ลินดา ทองยงค์, ธิดิรัตน์ ปานม่วง. ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการเสริมโครเมียมนิโคติเนตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2553; 20(3):210-20.

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการเสริมโครเมียมนิโคติเนตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่โรงพยาบาลตากสิน กรุงเทพมหานคร จำนวน 57 ราย แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 28 รายและกลุ่มควบคุม 29 ราย กลุ่มทดลองรับประทานโครเมียมนิโคติเนตเสริมขนาด 100 ไมโครกรัมต่อแคปซูล ครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 8 สัปดาห์ และกลุ่มควบคุมรับประทานยาหลอก ผลการศึกษา พบว่า กลุ่มทดลองมีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง ระดับฮีโมโกลบินเอวันซี โคเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ แอลดีแอล-โคเลสเตอรอลและเอชดีแอล-โคเลสเตอรอลแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) โดยระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดทุกค่าเปลี่ยนแปลงจากเมื่อเริ่มต้นการศึกษาอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ปริมาณยูเรียไนโตรเจน ระดับครีเอตินินในซีรัม ค่าเอนไซม์ aspartate aminotransferase และ เอนไซม์ alanine aminotransferase และความสมบูรณ์ของเลือดอยู่ในระดับปกติ สรุปได้ว่า การเสริมโครเมียมนิโคติเนตขนาด 400 ไมโครกรัมต่อวัน ระยะเวลา 8 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่มีผลต่อระดับน้ำตาลและระดับไขมันในเลือด และไม่พบความผิดปกติในการทำงานของไต ตับ และเลือด

คำสำคัญ: โครเมียมนิโคติเนต ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ความปลอดภัย

Rugborisudhisri S, Kangsadalampai O, Tongyonk L, Panmuang T. Efficacy and Safety of Chromium Nicotinate Supplementation in Patients with Type 2 Diabetes. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2010; 20(3):210-20.

The objective of this study was to study the efficacy and safety of chromium nicotinate supplementation in type 2 diabetic outpatients. 57 outpatients with type 2 diabetes at Taksin Hospital (Bangkok Metropolitan Administration) were investigated. The subjects were randomly assigned into the experimental (N=28) and the control (N=29) groups. Each subject in the experimental group was supplemented with 2 capsules of chromium nicotinate (100 microgram/capsule) twice daily for 8 weeks while the control group received placebo. After supplementation with chromium nicotinate, the levels of mean fasting plasma glucose, hemoglobin A_{1c}, total cholesterol, triglyceride, LDL- and HDL-cholesterol in the experimental group were not different from those in the control group ($p>0.05$). Plasma glucose and lipid profiles showed no significant change from the baselines ($p>0.05$). Safety parameters, including blood urea nitrogen, serum creatinine, aspartate aminotransferase enzyme, alanine aminotransferase enzyme and complete blood count values in both groups were in normal ranges.

In conclusion, supplementation of 400 micrograms chromium nicotinate per day for 8 weeks in type 2 diabetic patients did not affect blood glucose and lipid profiles. In addition, the abnormalities of renal, liver and hematologic functions were not found.

Keywords: Chromium nicotinate, type 2 diabetes, safety

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นกลุ่มโรคทางเมตาบอลิซึมที่มีระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูง พบได้ในบุคคลทุกเพศทุกวัย จากการรวบรวมข้อมูลโดยองค์การอนามัยโลกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 พบประชากรทั่วโลกป่วยด้วยโรคเบาหวานประมาณ 171 ล้านราย และคาดว่าในปี พ.ศ. 2573 จะมีจำนวนเพิ่มขึ้นถึง 366 ล้านราย สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานในประเทศไทยปี พ.ศ. 2543 มีจำนวน 1,536,000 ราย ซึ่งคาดว่าในปี พ.ศ. 2573 จะเพิ่มจำนวนเป็น 2,739,000 ราย^{1,2} จึงจัดได้ว่าโรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหา

สุขภาพของประชากรไทยและทั่วโลก

การรักษาโรคเบาหวานมีจุดมุ่งหมายที่สำคัญคือ ให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวและมีความสุข ปราศจากอาการต่างๆ ของโรคเบาหวาน ปราศจากภาวะแทรกซ้อนหรือเกิดขึ้นน้อยที่สุด ควบคุมให้มีน้ำตาลในเลือดต่ำไม่มากหรือน้อยเกินไป มีระดับน้ำตาลในเลือดระดับฮีโมโกลบินเอวีนซี (hemoglobin A_{1c}; HbA_{1c}) และระดับไขมันในเลือดอยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย^{3,4} อาหารสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานมีลักษณะเหมือนกับอาหารของคนปกติ คือต้องได้รับพลังงานและสารอาหารครบถ้วนตามความต้องการของร่างกาย แต่

ต้องคำนึงถึงปริมาณ เวลาในการรับประทานอาหาร และสัดส่วนที่เหมาะสมของสารอาหารที่ให้พลังงาน คือ คาร์โบไฮเดรต ไขมันและโปรตีน เนื่องจากสารอาหารเหล่านี้ มีผลต่อระดับน้ำตาลและระดับไขมันในเลือด นอกจากนี้ มีการศึกษาพบว่า วิตามินและแร่ธาตุบางชนิด เช่น วิตามินอี (vitamin E) ไบโอติน (biotin) สังกะสี (zinc) แมกนีเซียม (magnesium) และโครเมียม (chromium) เป็นสารอาหารที่มีความสำคัญต่อการควบคุมโรคเบาหวาน การขาดวิตามินและแร่ธาตุบางชนิดอย่างเรื้อรังอาจส่งผลให้เกิดโรคเบาหวานหรือเกิดความผิดปกติในผู้ป่วยโรคเบาหวานได้^{5,6} อย่างไรก็ตาม การจะให้สารอาหารเหล่านี้ในผู้ป่วยควรมีข้อมูลที่เพียงพอ สำหรับวิตามินอีมีการศึกษาพบว่าสามารถลดการทำลายเซลล์จากปฏิกิริยาออกซิเดชันและป้องกันการเกิดเปอร์ออกซิเดชันของไขมัน (lipid peroxidation) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานได้ แต่ผลต่อการป้องกันการเกิดออกซิเดชันของโปรตีนและดีเอ็นเอ (DNA) ยังไม่ชัดเจน ต้องมีการศึกษาวิจัยต่อไป⁷⁻⁹

โครเมียมในรูปโครเมียมไตรวาเลนท์เป็นแร่ธาตุที่มีบทบาทสำคัญต่อเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตและไขมัน เป็นส่วนประกอบสำคัญของสารประกอบอินทรีย์ที่ช่วยการทำงานของอินซูลินในการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ต่าง ๆ (glucose tolerance factor; GTF) อาหารที่มีปริมาณโครเมียมสูง ได้แก่ บริเวอร์ยีสต์ (brewer's yeast) หอยนางรม ตับ และมันฝรั่ง¹⁰ ปริมาณโครเมียมที่เพียงพอกับความต้องการในแต่ละวัน (adequate intake; AI) สำหรับเพศชายและเพศหญิงอายุมากกว่า 50 ปี เท่ากับ 30 และ 20 ไมโครกรัมต่อวัน ตามลำดับ¹¹ เมื่อร่างกายขาดโครเมียมอาจทำให้การใช้น้ำตาลกลูโคสบกพร่อง ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลสูงทั้งในเลือดและในปัสสาวะ โคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง เฮซติแอล-โคเลสเตอรอลต่ำ

และระดับอินซูลินในเลือดสูงขึ้น¹²⁻¹⁴ การศึกษาของ Jeejeebhoy et al¹⁵ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือด (total parenteral nutrition; TPN) เป็นระยะเวลานาน มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงโดยไม่สามารถควบคุมให้อยู่ในระดับปกติได้ด้วยอินซูลินเมื่อทดลองเสริมโครเมียมคลอไรด์ในสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือด พบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงจนอยู่ในเกณฑ์ปกติ การศึกษาเกี่ยวกับการเสริมโครเมียมในมนุษย์และสัตว์ทดลอง พบว่า โครเมียมมีผลเพิ่มความไวต่ออินซูลิน ลดระดับน้ำตาลในเลือดระดับอินซูลิน ระดับไขมันในเลือด ฮีโมโกลบินเอวันซี และเพิ่มมวลกล้ามเนื้อ อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาที่ไม่พบประสิทธิผลจากการรับประทานโครเมียม^{14,16}

โครเมียมที่นำมาใช้ในการศึกษาส่วนใหญ่เป็นโครเมียมพิโคลิเนต (chromium picolinate) เนื่องจากถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดีกว่าโครเมียมในรูปแบบอื่นๆ ทั้งในผู้ป่วยโรคเบาหวานหรือผู้มีภาวะการใช้น้ำตาลกลูโคสบกพร่อง (impaired glucose tolerance; IGT) และในคนปกติ^{17,18} การเสริมโครเมียม-พิโคลิเนตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถลดระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดได้¹⁴ แต่บางการศึกษาไม่พบผลของการเสริมโครเมียมต่อระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด^{19,20}

โครเมียมนิโคติเนต (chromium nicotinate) เป็นสารประกอบโครเมียมซึ่งถูกดูดซึมได้ในปริมาณใกล้เคียงกับโครเมียมพิโคลิเนต (chromium picolinate) ได้มีการศึกษาการเสริมโครเมียมนิโคติเนตในคนปกติ²¹ และผู้ที่มีภาวะน้ำหนักตัวเกิน²² แต่ยังไม่พบข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวาน จึงเป็นที่น่าสนใจที่จะศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการเสริมโครเมียมนิโคติเนตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในประชากรไทยเพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาการเสริมโครเมียมในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการเสริมโครเมียมไนโคติเนตในผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่โรงพยาบาลตากสิน กรุงเทพมหานคร โดยศึกษาผลของการเสริมโครเมียมไนโคติเนตต่อระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose; FPG) ระดับฮีโมโกลบินเอวันซี ระดับโคเลสเตอรอลรวม (total cholesterol; Total-C) ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride; TG) แอลดีแอล-โคเลสเตอรอล (LDL-cholesterol; LDL-C) และเอชดีแอล-โคเลสเตอรอล (HDL-cholesterol; HDL-C) ร่วมกับประเมินการทำงานของตับโดยการวัดระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) เอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) และประเมินการทำงานของไตโดยการวัดปริมาณยูเรียไนโตรเจน (blood urea nitrogen; BUN), ระดับครีเอตินินในซีรัม (serum creatinine; SCr) และความสมบูรณ์ของเลือด (complete blood count; CBC)

นิยามศัพท์

ประสิทธิผล (Efficacy) หมายถึง ผลของการเสริมโครเมียมไนโคติเนต 100 ไมโครกรัม ครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและเย็น เป็นเวลา 8 สัปดาห์ต่อระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารนาน 8 ชั่วโมง ระดับฮีโมโกลบินเอวันซี ระดับไขมันในเลือด (โคเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ แอลดีแอล- และเอชดีแอล-โคเลสเตอรอล)

ความปลอดภัย (Safety) หมายถึง ความปลอดภัยของการเสริมโครเมียมไนโคติเนต 100 ไมโครกรัมต่อแคปซูล ครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและเย็น เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ซึ่งประเมินจากข้อมูลดังนี้

1. ผลการตรวจร่างกาย

2. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase, เอนไซม์ alanine aminotransferase, ปริมาณยูเรียไนโตรเจนในเลือด, ค่าครีเอตินินในซีรัม, และความสมบูรณ์ของเลือด ซึ่งประกอบด้วย จำนวนเม็ดเลือดแดง (RBC), จำนวนเม็ดเลือดขาว (WBC), ความเข้มข้นฮีโมโกลบิน (Hb), ฮีมาโตคริต (Hematocrit; Hct), และจำนวนเกล็ดเลือด (platelet; PLT)

วิธีวิจัย

การศึกษานี้ต้องการผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 60 ราย (จำนวน 2 กลุ่มๆ ละ 30 ราย) โดยคำนวณกลุ่มตัวอย่าง²³ ดังนี้

$$N=2 [(Z_{\alpha}+Z_{\beta}) SD/D]^2$$

N = จำนวนผู้ป่วยต่อกลุ่ม

D = ผลการเสริมโครเมียมไนโคติเนตขนาด 400 ไมโครกรัมต่อวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมงลดลงเท่ากับ 0.8 ± 1.5 มิลลิโมลต่อลิตร หรือลดลงประมาณ 1 ± 1.5 มิลลิโมลต่อลิตร¹⁷

SD = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมงเท่ากับ 1.5 มิลลิโมลต่อลิตร

$Z_{\alpha} = 1.64$ เมื่อกำหนดให้ $\alpha=0.05$ (one-sided) $Z_{\beta}=0.84$ เมื่อกำหนดให้ $\beta=0.20$ ²³ เมื่อแทนค่าในสูตรจะได้ $N=2[(1.64+0.84) \times 1.5/1]^2=27$ ราย/กลุ่ม เมื่อคาดว่าจะมีผู้ป่วยร้อยละ 10 ออกจากการวิจัยก่อนกำหนด (drop-out rate=10 percent) จำนวนผู้ป่วยต่อกลุ่ม=27/(1-0.10)=30 ราย

การศึกษาทางคลินิก แบบ double-blind, placebo controlled ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 60 ราย ผู้ป่วยที่คัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา (inclusion criteria) เป็นผู้ป่วยเพศชายและเพศหญิง ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และได้รับการรักษาด้วยยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยผู้ป่วยมีระดับ FPG 140-250 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร อายุระหว่าง 40-70 ปี ผู้ป่วยต้องไม่มีความผิดปกติด้านการได้ยิน สามารถอ่านและเขียนได้ และสมัครใจเข้าร่วมการศึกษา โครงการวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาโดยคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยในคน สำนักงานแพทย์ กรุงเทพมหานคร (registered number 0092.48)

กลุ่มตัวอย่างแบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 30 ราย และกลุ่มควบคุม 30 ราย โดยเมื่อเริ่มต้นการศึกษา (สัปดาห์ที่ 0) กลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดทุกตัวแปรที่ต้องการศึกษา ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับคำอธิบายเกี่ยวกับการรับประทานยา และคำชี้แจงเกี่ยวกับผลการรับประทานโครเมียมเสริมต่อระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด กลุ่มทดลองได้รับโครเมียมนิโคตินเตเทียบเท่าโครเมียม 100 ไมโครกรัมต่อแคปซูล รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและเย็น (400 ไมโครกรัมต่อวัน) สำหรับกลุ่ม

ควบคุมได้รับแคปซูลยาหลอกรับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและเย็น ทั้งสองกลุ่มจะได้รับการเจาะเลือดในสัปดาห์สุดท้ายของการศึกษา (สัปดาห์ที่ 8) ตลอดการศึกษากลุ่มตัวอย่างสามารถดำเนินชีวิต ทำงาน และรับประทานยาได้ตามปกติ โดยไม่มีการปรับเปลี่ยนขนาดยาลดระดับน้ำตาล

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลทั่วไป เมื่อสิ้นสุดการวิจัยรวมระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า มีผู้ป่วยที่ให้ข้อมูลครบถ้วน และสามารถเข้าร่วมตลอดการวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 57 ราย (เพศชาย 15 ราย และเพศหญิง 42 ราย) กลุ่มทดลอง 28 ราย (เพศชาย 11 ราย และเพศหญิง 17 ราย) กลุ่มควบคุม 29 ราย (เพศชาย 4 ราย และเพศหญิง 25 ราย) ผู้ป่วยจำนวน 3 รายที่ไม่สามารถร่วมตลอดการวิจัย เนื่องจากเจ็บป่วยด้วยโรคอื่น 2 ราย สำหรับอีก 1 รายไม่สามารถติดตามผลการวิจัยได้

กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีอายุเฉลี่ย ระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวาน ดัชนีมวลกาย อัตราส่วนรอบเอวต่อสะโพกแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลด้วย independent sample t-test (ตาราง 1)

ตาราง 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างเมื่อเริ่มต้นการศึกษา (สัปดาห์ที่ 0)

ข้อมูลผู้ป่วย	กลุ่มทดลอง (N=28)	กลุ่มควบคุม (N=29)	p-value
เพศ ^a - ชาย	11 (39.3)	4 (13.8)	
- หญิง	17 (60.7)	25 (86.2)	
อายุ (ปี) ^b	55.5±8.3	59.8±7.4	0.781
ระยะเวลาเฉลี่ยที่เป็นโรคเบาหวาน(ปี) ^b	6.1±3.3	6.8±3.3	0.414
ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย (กก./ม ²) ^b	26.5±3.4	26.0±3.2	0.572
อัตราส่วนรอบเอวต่อสะโพก ^b	0.93±0.06	0.94±0.08	0.465

หมายเหตุ: กก/ม²=กิโลกรัม/ตารางเมตร

^aแสดงข้อมูลเป็นจำนวน (ร้อยละ)

^bแสดงข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิต+ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบข้อมูลด้วยสถิติ independent sample t-test

2. ผลการเสริมโครเมียมไนโคติเนตต่อระดับน้ำตาลและระดับไขมันในเลือด เมื่อเริ่มต้นการศึกษาพบว่า กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ในสัปดาห์ที่ 8 พบว่ากลุ่มทดลองมีระดับ FPG สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ระดับ HbA_{1c} , โคลเล-

สเตอรอลรวม, ไตรกลีเซอไรด์, LDL-C และ HDL-C แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม พบว่าระดับ FPG, HbA_{1c} , โคลเลสเตอรอลรวม, ไตรกลีเซอไรด์, LDL-C และ HDL-C ในสัปดาห์ที่ 8 แตกต่างจากสัปดาห์ที่ 0 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) (ตาราง 2)

ตาราง 2 ผลการเสริมโครเมียมไนโคติเนตต่อระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด*

ตัวแปร	สัปดาห์ที่	กลุ่มทดลอง (N=28)	กลุ่มควบคุม (N=29)
FPG (มก./ดล.)	0	185±46	173±35
	8	186±40 ^a	170±47 ^b
HbA_{1c} (%)	0	8.95±1.38	8.44±1.11
	8	8.75±1.43	8.32±1.35
Total-C (มก./ดล.)	0	195±40	197±29
	8	195±42	200±50
TG (มก./ดล.)	0	166±65	172±92
	8	178±92	156±57
LDL-C (มก./ดล.)	0	112±33	112±21
	8	111±37	119±40

หมายเหตุ : มก./ดล.=มิลลิกรัม/เดซิลิตร

*แสดงข้อมูลด้วยค่าเฉลี่ยเลขคณิต±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

^{a,b}ตามแผนอนอักษร์ที่ต่างกันมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ใช้สถิติ repeated measure ANOVA และ independent sample t-test

ข้อมูลตามแนวตั้งของแต่ละตัวแปรแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ใช้สถิติ paired sample t-test

3. ผลความปลอดภัยของการเสริมโครเมียมไนโคติเนต เมื่อเริ่มต้นการวิจัย กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีปริมาณยูเรียไนโตรเจนในเลือด, ระดับครีเอตินินในซีรัม, ระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase และ alanine aminotransferase, จำนวนเม็ดเลือดแดง, ความเข้มข้นฮีโมโกลบิน, และจำนวนเกล็ดเลือด อยู่ในเกณฑ์ปกติและแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ independent sample t-test (ตาราง 3) กลุ่มควบคุมมีจำนวนเม็ดเลือดขาวและค่าฮีมาโตคริต

ต่ำกว่ากลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) และมีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ

เมื่อสิ้นสุดการศึกษา พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด, ครีเอตินินในซีรัม, เอนไซม์ AST, ALT, จำนวนเม็ดเลือดขาวและจำนวนเกล็ดเลือด แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) และทุกตัวแปรมีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ สำหรับจำนวนเม็ดเลือดแดง ความเข้มข้นฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตของกลุ่มควบคุมมีค่าต่ำกว่ากลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) และพบว่าค่าเฉลี่ย

ตาราง 3 ตัวแปรความปลอดภัยของกลุ่มตัวอย่าง*

ตัวแปร	สัปดาห์ที่	กลุ่มทดลอง (N=28)	กลุ่มควบคุม (N=29)	ค่าปกติ ⁽²⁴⁾
BUN (มก./ดล.)	0	14.5±3.8	16.7±7.7	10-20
	8	14.9±5.4	17.7±7.7	
SCr (มก./ดล.)	0	1.0±0.2	1.1±0.3	<1.5
	8	1.1±0.2	1.1±0.3	
AST (ยูนิต/ลิตร)	0	27.3±10.8	28.0±15.1	0-35
	8	24.3±9.2	27.5±14.0	
ALT (ยูนิต/ลิตร)	0	31.3±14.0	29.8±21.3	0-35
	8	28.1±12.5	30.9±23.1	
RBC (x10 ⁶ เซลล์/ลบ.มม.)	0	4.8±0.5	4.5±0.7	4.15-4.90
	8	4.8±0.4 ^a	4.5±0.7 ^b	
WBC (x10 ³ เซลล์/ลบ.มม.)	0	7.9±1.4 ^a	6.9±2.0 ^b	4.3-10.8
	8	8.0±1.8	7.3±2.2	
Hb (ก./ดล.)	0	13.4±1.4	12.7±1.9	12-18
	8	13.5±1.5 ^a	12.5±1.8 ^b	
Hct(ร้อยละ)	0	41.1±3.9 ^a	38.8±4.7 ^{b, 1}	37-52
	8	41.4±3.7 ^a	38.1±4.3 ^{b, 2}	
PLT (x10 ⁵ เซลล์/ลบ.มม.)	0	3.2±0.8	2.9±0.9	1.3-4.0
	8	3.2±0.8	2.9±0.8	

หมายเหตุ: มก./ดล.=มิลลิกรัม/เดซิลิตร, ลบ.มม.=ลูกบาศก์มิลลิเมตร, ก./ดล.=กรัม/เดซิลิตร

*แสดงข้อมูลด้วยค่าเฉลี่ยเลขคณิต±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

^{a,b}ตามแนวนอน อักษรที่ต่างกันแสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)

^{1,2}ตามแนวตั้ง ตัวเลขที่ต่างกันแสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)

ของตัวแปรทั้งสองกลุ่มยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ สำหรับผล การเปลี่ยนแปลงของตัวแปรความปลอดภัยภายใน กลุ่มหลังการรับประทานโครเมียมโคติเนตเทียบกับ ก่อนรับประทาน (สัปดาห์ที่ 0) พบว่า ปริมาณ ยูเรียไนโตรเจนในเลือด, ระดับครีอะตินินในซีรัม, เอนไซม์ AST และ ALT, จำนวนเม็ดเลือดแดง, จำนวนเม็ดเลือดขาว, จำนวนเกล็ดเลือด, ความเข้มข้น ฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตแตกต่างกันอย่างไม่มี นัยสำคัญทางสถิติ (p>0.05) โดยทุกตัวแปรมีค่า อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ตลอดการวิจัย พบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมา เฝ้าติดตามเวลานัด และเมื่อตรวจสอบจำนวน ยาเม็ดโครเมียมและยาหลอกที่เหลือเมื่อผู้ป่วยมาพบ

แพทย์ในสัปดาห์ที่ 8 พบว่า กลุ่มทดลองรับประทาน โครเมียมที่จ่ายให้คิดเป็นร้อยละ 95.33 และกลุ่มควบคุม รับประทานยาหลอกร้อยละ 95.69

วิจารณ์ผล

กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีอายุเฉลี่ย ระยะ เวลาที่ป่วยเป็นโรคเบาหวาน ค่าดัชนีมวลกาย อัตรา ส่วนรอบเอวต่อสะโพก แตกต่างกันอย่างไม่มีนัย สำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มให้ความร่วมมือใน การวิจัยเป็นอย่างดี และความร่วมมือในการรับประทาน โครเมียมและยาหลอกที่จ่ายให้อยู่ในเกณฑ์ดี โดย ตรวจสอบจากจำนวนยาเม็ดโครเมียมและยาหลอก ที่เหลือเมื่อผู้ป่วยมาพบแพทย์ในสัปดาห์ที่ 8

เมื่อเริ่มต้นการวิจัย ผู้ป่วยกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง เฉลี่ยเท่ากับ 185 ± 46 และ 173 ± 35 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ (ตาราง 2) ซึ่งสูงกว่าระดับน้ำตาลในเลือดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานคือ 90-130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร³ ระดับฮีโมโกลบินเอวันซี ไตรกลีเซอไรด์ และแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลสูงกว่าเกณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานคือระดับฮีโมโกลบินเอวันซีไม่เกินร้อยละ 7 ระดับไตรกลีเซอไรด์ และแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลน้อยกว่า 150 และ 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ³ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีน้ำหนักตัวเกินและอ้วน กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีการทำงานของตับ ไต และความสมบูรณ์ของเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติเมื่อเริ่มการวิจัย^{15,24}

กลุ่มทดลองที่รับประทานโครเมียมไนโคติเนต 400 ไมโครกรัมต่อวัน ระยะเวลา 8 สัปดาห์ และกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก มีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมงและระดับฮีโมโกลบินเอวันซีเมื่อเริ่มต้นและสิ้นสุดการวิจัยไม่แตกต่างกัน โดยทั้งสองกลุ่มมีระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงกว่าเกณฑ์เป้าหมายสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวาน ซึ่งการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ชาวตะวันตกที่มีภาวะอ้วนที่รับประทานโครเมียมพิโคลิเนตขนาด 500 และ 1000 ไมโครกรัมต่อวัน เป็นเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับฮีโมโกลบินเอวันซีและน้ำหนักตัว¹⁹ การเสริมโครเมียมพิโคลิเนต 800 ไมโครกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 เดือน¹⁹ หรือการเสริมโครเมียมพิโดเลต (chromium pidolate) ขนาด 400 ไมโครกรัมต่อวัน เป็นเวลา 6 เดือน²⁰ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่พบการเปลี่ยนแปลงต่อระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารและระดับฮีโมโกล-

บินเอวันซี ขณะที่ระดับโครเมียมในซีรัมของกลุ่มที่ได้รับการเสริมโครเมียมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ การเสริมโครเมียมจากยีสต์ขนาด 160 ไมโครกรัมต่อวัน เป็นเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะการใช้น้ำตาลกลูโคสบกพร่องไม่มีผลต่อระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือดหลังอดอาหารเช่นกัน¹⁸

อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาต่างจากการศึกษาที่มีการเสริมโครเมียมพิโคลิเนตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ชาวจีน ขนาด 200 และ 1000 ไมโครกรัมต่อวัน ซึ่งพบว่า สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารได้ในเวลา 2 เดือนและลดระดับฮีโมโกลบินเอวันซีได้ในเวลา 2-4 เดือน¹⁴ เช่นเดียวกับการเสริมโครเมียมพิโคลิเนตขนาด 400 ไมโครกรัมต่อวัน ระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ชาวอินเดีย พบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁷

เมื่อเริ่มต้นและสิ้นสุดการวิจัย ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีระดับไตรกลีเซอไรด์ แอลดีแอล-โคเลสเตอรอลในเลือดสูงกว่าเกณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวาน คือทั้งสองกลุ่มมีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่า 150 และแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลสูงกว่า 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แต่มีระดับโคเลสเตอรอลรวมต่ำกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และเอชดีแอล-โคเลสเตอรอลสูงกว่า 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวาน³ จากผลการวิจัยนี้พบว่าการเสริมโครเมียมไนโคติเนต 400 ไมโครกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 นั้นระดับโคเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ แอลดีแอล-และเอชดีแอล-โคเลสเตอรอลแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ระดับไขมันในเลือดแตกต่างจากเมื่อเริ่มต้นการวิจัยอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

ในทำนองเดียวกัน มีรายงานการเสริมโครเมียมพิโคลิเนตขนาด 400 ไมโครกรัมต่อวัน หรือ 800 ไมโครกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 เดือน ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่า ระดับโคเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ แอลดีแอล- และเอชดีแอล-โคเลสเตอรอล ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มควบคุม^{17,25} การศึกษาของ Anderson et al.²⁰ ที่เสริมโครเมียมพิโคลิเนตขนาด 400 ไมโครกรัมต่อวัน เป็นเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่พบการลดลงของระดับโคเลสเตอรอลรวมและแอลดีแอล-โคเลสเตอรอล

อย่างไรก็ตาม Anderson et al.¹⁴ ได้ศึกษาการเสริมโครเมียมพิโคลิเนตขนาด 1000 ไมโครกรัมต่อวัน ระยะเวลา 4 เดือนในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่า สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการเสริมโครเมียมพิโคลิเนต 200 ไมโครกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันสูงในเลือดโดยไม่เป็นโรคเบาหวานระยะเวลา 6 สัปดาห์²⁶ และระยะเวลา 2 เดือน²⁷ สามารถลดระดับโคเลสเตอรอลรวม แอลดีแอล-โคเลสเตอรอล และอะโปไลโปโปรตีนชนิดบี (apolipoprotein B) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การวิจัยนี้ได้ประเมินผลความปลอดภัยของการเสริมโครเมียมนิโคติเนต โดยประเมินจากการทำงานของไต ตับ และความสมบูรณ์ของเลือดของผู้ป่วยกลุ่มทดลองเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และเปรียบเทียบผลเมื่อการวิจัยครบ 8 สัปดาห์กับตอนเริ่มการวิจัย (สัปดาห์ที่ 0) พบว่า เมื่อเริ่มต้นการวิจัยกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มมีการทำงานของไต ตับ และความสมบูรณ์ของเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ตาราง 3)

การทำงานของไตประเมินจากปริมาณยูเรียไนโตรเจนในเลือดและครีเอตินินในซีรัม พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติและแตกต่างกันอย่าง

ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ²⁸ ในสัปดาห์ที่ 8 หลังจากเสริมโครเมียมนิโคติเนต 400 ไมโครกรัมต่อวัน พบว่า ปริมาณยูเรียไนโตรเจนในเลือดและครีเอตินินในซีรัมแตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและอยู่ในเกณฑ์ปกติเช่นเดียวกับเมื่อเริ่มต้นการวิจัย

การทำงานของตับประเมินจากระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase และ alanine aminotransferase พบว่า ในสัปดาห์ที่ 0 และสัปดาห์ที่ 8 ทั้งสองกลุ่มมีระดับเอนไซม์แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และมีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ²⁸

ความสมบูรณ์ของเลือดประเมินจากจำนวนเม็ดเลือดขาว จำนวนเม็ดเลือดแดง ความเข้มข้นฮีโมโกลบิน และจำนวนเกล็ดเลือด เมื่อเริ่มต้นการวิจัย ค่าความสมบูรณ์ของเลือดของผู้ป่วยกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติและแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้น จำนวนเม็ดเลือดขาวและฮีมาโตคริต ที่มีค่าแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยังมีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ ในสัปดาห์ที่ 8 พบว่า จำนวนเม็ดเลือดขาวและจำนวนเกล็ดเลือดแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่จำนวนเม็ดเลือดแดง ความเข้มข้นฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ทุกตัวแปรยังมีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ และจากผลการวิจัยพบว่า เมื่อสิ้นสุดการวิจัย (สัปดาห์ที่ 8) กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีจำนวนเม็ดเลือดแดง จำนวนเม็ดเลือดขาว ความเข้มข้นฮีโมโกลบิน และจำนวนเกล็ดเลือด อยู่ในเกณฑ์ปกติ และเปลี่ยนแปลงจากสัปดาห์ที่ 0 อย่างไม่มีนัยสำคัญสำหรับค่าฮีมาโตคริต แม้จะลดลงจากเมื่อเริ่มต้นการวิจัย แต่ยังคงอยู่ในเกณฑ์ปกติเช่นกัน ทำนองเดียวกัน ได้มีรายงานการเสริมโครเมียมพิโคลิเนต 400 ไมโครกรัมต่อวันในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ระยะเวลา

12 สัปดาห์ และการเสริมโครเมียมไนโคติเนต 600 ไมโครกรัม ระยะเวลา 2 เดือน ในสตรีที่มีน้ำหนักตัวเกิน ไม่พบความผิดปกติในการทำงานของไต ตับ และเลือดเช่นกัน^{17,22} การศึกษาต่างๆ แสดงว่า การเสริมโครเมียมขนาด 200-600 ไมโครกรัมต่อวัน มีความปลอดภัยและไม่ทำให้เกิดอาการข้างเคียง แต่การเสริมโครเมียมในขนาดรับประทานที่สูงกว่า 600 ไมโครกรัมต่อวัน หรือการรับประทานโครเมียมเสริมเป็นระยะเวลานานควรติดตามและประเมินการทำงานของไตร่วมด้วย²⁹ เนื่องจากมีรายงานการได้รับโครเมียมพิโคลิเนตปริมาณ 600-2400 ไมโครกรัม เป็นเวลานาน 4-5 เดือน มีผลต่อการทำงานของตับและไต^{30, 31}

สรุปผล

การวิจัยนี้ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการเสริมโครเมียมไนโคติเนตในผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่โรงพยาบาลตากสิน กรุงเทพมหานคร ผู้ป่วยกลุ่มทดลองได้รับการเสริมโครเมียมไนโคติเนตขนาด 400 ไมโครกรัมต่อวัน ระยะเวลา

8 สัปดาห์ ติดตามประเมินประสิทธิผลจากการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรระดับน้ำตาลในเลือดและระดับไขมันในเลือด และประเมินความปลอดภัยจากค่าการทำงานของไต ตับ และความสมบูรณ์ของเลือด พบว่าการเสริมโครเมียมในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลและระดับไขมันในเลือด อย่างไรก็ตาม การเสริมโครเมียมไนโคติเนตในการวิจัยนี้ ไม่พบความผิดปกติในการทำงานของไต ตับ และความสมบูรณ์ของเลือด

กิตติกรรมประกาศ

ขอบคุณนายแพทย์ไพบุลย์ คำพันธ์ หน่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลตากสิน กรุงเทพมหานคร เจ้าหน้าที่และพยาบาลแผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก แผนกคลินิกเบาหวาน และเจ้าหน้าที่กองชั้นสูตรโรค โรงพยาบาลตากสินทุกท่านที่ได้ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัยจนสำเร็จ ขอขอบพระคุณ บัณฑิตวิทยาลัย และคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่สนับสนุนทุนสำหรับการวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Wild S, Sicree R., Roglic G, et al. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
2. วิโรจน์ เจียมจรัสรังษี. อัตราชุกและอัตราอุบัติการณ์ประมาณการของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในประชากรวัยทำงานเขตกรุงเทพมหานคร : รายงานการศึกษเบื้องต้น. *จุฬาลงกรณ์เวชสาร* 2548; 49(2): 73-81.
3. American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (S1): S4-S33.
4. อภิชาติ วิษญานรัตน์. ตำราโรคเบาหวาน . กรุงเทพมหานคร: เรือนแก้วการพิมพ์. 2546: 60-5.
5. Anderson RA. Nutrition factors influencing the glucose/insulin system: chromium. *J Amer Coll Nutr* 1997 ; 16(5): 404-10.

6. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Complementary therapies for diabetes: the case for chromium, magnesium, and antioxidants. *Arch Med Res* 2005; 36: 250-7.
7. Pazdro R, Burgess JR. The role of vitamin E and oxidative stress in diabetes complications. *Mech Aging Dev* 2010; 131: 276-86.
8. Fardoun RZ. The use of vitamin E in type 2 diabetes mellitus. *Clin Exper Hypert* 2007;29: 135-48.
9. Vassort G, Turan B. Protective role of antioxidants in diabetes-induced cardiac dysfunction. *Cardiovasc Toxicol* 2010; 10: 73-86.
10. Franz MJ. Medical nutrition therapy for diabetes mellitus and hypoglycemia of nondiabetic origin. In Mahan LK, and Escott-Stump S, eds, *Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy*. 12th ed. St. Saunders

- Elsvier, Louis 2008: 764-809.
11. กองโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. ปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย พ.ศ. 2546.
 12. Anderson RA. Chromium and diabetes. *Nutrition* 1999; 15(9): 720-1.
 13. Anderson RA. Chromium in the prevention and control of diabetes. *Diabetes Metab* 2000; 26(1): 22-7.
 14. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, et al. 1997. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *J. Diabetes* 1997; 46(11):1786-91.
 15. Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, et al. Chromium deficiency, glucose intolerance and neuropathy reversed by chromium supplementation in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1977; 30(4): 531-8.
 16. Linder MC. *Nutrition biochemistry and metabolism with clinical applications* 2nd ed. New York : Prentice-Hall International, 1991: 248-55.
 17. Ghosh D, Bhattacharya B, Mukherjee B, et al. Role of chromium supplementation in Indian with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 690-7.
 18. Uusitupa MI, Mykkanen L, Siitonen O, et al. Chromium supplementation in impaired glucose tolerance of elderly: effects on blood glucose, plasma insulin, C-peptide and lipid levels. *Br J Nutr* 1992; 68(1): 209-16.
 19. Kleefstra N, Houweling ST, Jansman FG, et al. Chromium treatment has no effect in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes in an obese Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29(3): 521-5.
 20. Anderson RA, Roussel A, Zouari N, et al. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *J Amer Coll Nutr* 2001; 20(3): 212-8.
 21. Wilson BE, Gordon A. Effect of chromium supplementation on fasting insulin levels and lipid parameters in healthy, non-obese young subjects. *Diabetes Res Clin Prac* 1995; 28: 179-84.
 22. Crawford V, Scheckenbach R, Preuss HG. Effects of niacin-bound chromium supplementation on body composition in overweight African-American women. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1: 331-7.
 23. เต็มศรี ชำนิจารกิจ. สถิติประยุกต์ทางการแพทย์. กรุงเทพมหานคร : สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2544: 99-144.
 24. Lamson DS, Plaza SM. The safety and efficacy of high-dose chromium. *Altern Med Rev* 2002; 7(3): 218-35.
 25. Gunton JE, Cheung NW, Hitchman R, et al. 2005. Chromium supplementation does not improve glucose tolerance, insulin sensitivity, or lipid profile: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial of supplementation in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 712-3.
 26. Press RI, Geller J, Evans GW. The effect of chromium picolinate on serum cholesterol and apoprotein fractions in human subjects. *West J Med* 1990; 152(1): 41-5.
 27. Lee NA, Reasner CA. Beneficial effect of chromium supplementation on serum triglyceride levels in NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17(12): 1449-52.
 28. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison's Manual of Medicine*. 15th ed. Singapore: McGraw-Hill: Medical Publishing Division 2002: 937-48.
 29. Ryan GJ, Wanko NS, Redman AR, et al. Chromium as adjunctive treatment for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2003; 37(6): 876-85.
 30. Wasser WG, Feldman NS, D'Agati VD. Chronic renal failure after ingestion of over-the-counter chromium picolinate. *Ann Intern Med* 1997; 126(5): 410-1.
 31. Cerulli J, Grabe DW, Gauthier I, et al. Chromium picolinate toxicity. *Ann Pharmacother* 1998; 32(4): 428-31.

ขนาดของยา Pyrazinamide และอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ Pyrazinamide Dosing and Hepatototoxicity Incidence

อนงนุช อันพุ่ม, ภ.บ.*

อนงนุช อันพุ่ม. ขนาดของยา Pyrazinamide และอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ.วารสารเภสัชกรรม
โรงพยาบาล 2553; 20 (3):221-31.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา pyrazinamide ที่ขนาดต่างๆ เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2550-มิถุนายน พ.ศ. 2552 การวิเคราะห์ใช้ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) พบว่า มีผู้ป่วยทั้งหมด 391 ราย อายุระหว่าง 16-103 ปี (ค่าเฉลี่ย 49.9 ± 17.3) เป็นเพศชาย 273 ราย (ร้อยละ 70) เพศหญิง 118 ราย (ร้อยละ 30) เป็นผู้ป่วยใหม่ 331 ราย (ร้อยละ 85) มีโรคร่วมที่เสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ ได้แก่ HIV/โรคตับแข็ง/โรคพิษสุราเรื้อรัง/โรคตับอักเสบ(บี/ซี/ไม่ระบุ) 89 ราย (ร้อยละ 23) เกิดพิษต่อตับ 20 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่รับยา 15-25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จำนวน 84 ราย เกิดพิษต่อตับ 2 ราย (2 ต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์) อัตราอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับที่ 2 สัปดาห์ เป็น 18 รายต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่รับยาสูงกว่า 25 แต่ไม่เกิน 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จำนวน 160 ราย เกิดพิษต่อตับ 5 ราย (4 รายต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์) อัตราอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับที่ 1, 2, 3, และ 4 สัปดาห์ เป็น 5, 11, 6, และ 6 รายต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์ ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วยที่รับยาสูงกว่า 30 แต่ไม่เกิน 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จำนวน 147 ราย เกิดพิษต่อตับ 13 ราย (12 ราย ต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์) อัตราอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับที่ 1, 2, 3, 4, 5, และ 9 สัปดาห์ เป็น 7, 29, 23, 24, 10, และ 16 รายต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์ ตามลำดับ ซึ่งความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับของกลุ่มที่รับยาขนาดสูงกว่า 30 แต่ไม่เกิน 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มากกว่ากลุ่มที่รับยา 15-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted hazard ratio ด้วยเพศ อายุ และโรคร่วม=3.33, 95%CI=1.30-8.50, p-value=0.007) จึงควรใช้ยา pyrazinamide ไม่เกิน 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

คำสำคัญ: ยา pyrazinamide พิษต่อตับ อุบัติการณ์ ระยะปลอดเหตุการณ์

Onpum A. Pyrazinamide Dosing and Hepatotoxicity Incidence. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2010; 20(3):221-31.

The aimed of this study was to compare the incidence rate of pyrazinamide (PZA) induced hepatotoxicity at difference doses. This retrospective cohort study was performed using survival analysis for cases registered during October 2007-June 2009. Among 391 patients with age ranged between 16-103 years (average 49.9 ± 17.3), 273 (70 percent) were male, 118 (30 percent) were female, 331 (85 percent) were new cases, 89 (23 percent) had co-morbidity associated with hepatotoxicity including HIV/cirrhosis/alcoholism/hepatitis (B/C/unspecified), and 20 developed PZA induced hepatotoxicity. Of 84 patients treated with PZA 15-25 milligram/ kilogram/day, 2 developed hepatotoxicity (2 per 1,000 person-week) with incidence rates of 18 per 1,000 person-week at 2nd week. Five of 160 patients treated with PZA higher than 25 but not exceed 30 milligram/kilogram/day developed hepatotoxicity (4 per 1,000 person-week) with incidence rates of 5, 11, 6, and 6 per 1,000 person-week at 1st, 2nd, 3rd, and 4th week; respectively. Thirteen of 147 patients treated with PZA higher than 30 but not exceed 40 milligram/kilogram/day developed hepatotoxicity (12 per 1,000 person-week) with incidence rates of 7, 29, 23, 24, 10, and 16 per 1,000 person-week at 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th, and 9th week; respectively. The risk of hepatotoxicity among those with PZA higher than 30 but not exceed 40 milligram/ kilogram/day was greater than those with PZA 15-30 milligram/kilogram/day with statistical significance (hazard ratio adjusted by age, sex, and co-morbidity=3.33, 95% CI 1.30-8.50, p-value=0.007). Accordingly, PZA prescription should not higher than 30 milligram/ kilogram/day.

Keywords: Pyrazinamide, hepatotoxicity, incidence, survival analysis.

บทนำ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศต่างๆ ทั่วโลก ในรายงานปี พ.ศ. 2552 องค์การอนามัยโลกจัดให้ประเทศไทยอยู่อันดับที่ 18 ของกลุ่ม 22 ประเทศที่มีปัญหาวัณโรคมาก (high burden countries)¹ ปัญหาที่สำคัญอย่างหนึ่งของการรักษาวัณโรค คือ อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งอาการที่พบบ่อย คือ พิษต่อตับ ในประเทศไทยมีรายงานการเกิดพิษต่อตับ

ร้อยละ 4.52 โดยสาเหตุเกิดมาจากการใช้ยา pyrazinamide (PZA) มากที่สุด³

พิษต่อตับเป็นอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคชนิดรุนแรง (major adverse drug reaction)⁴ ซึ่งเมื่อเกิดขึ้นแล้วจะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยทั้งในแง่ของความปลอดภัยต่อร่างกาย และในแง่ของการรักษา โดยทำให้การรักษามีความซับซ้อนมากขึ้น และระยะเวลาในการรักษานานขึ้น พิษต่อตับจากการใช้ยา PZA เกิดจากการตายของเซลล์ตับ (liver cell

necrosis) ทำให้ระดับเอนไซม์ transaminase สูงขึ้น บางรายมีระดับบิลิรูบิน (bilirubin) สูงขึ้นร่วมด้วย อุตบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจาก PZA ขึ้นกับขนาดยา การใช้ยาในขนาดสูง (สูงกว่า 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) และใช้เป็นเวลานาน จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับ สำหรับอาการไข้ ปวดข้อ ผื่น และ eosinophilia พบได้ไม่มาก ทั้งหมดเป็นการสนับสนุนว่า เป็นกลไกการเกิดพิษโดยตรง (direct toxic) มากกว่าโดยระบบภูมิคุ้มกัน (immunologic)⁵⁻⁷ ทั้งนี้ มีงานวิจัยไม่มากนักที่ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA ที่ขนาดต่างๆ โดยการศึกษาการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA ที่ผ่านมา พบว่า มีอุบัติการณ์ร้อยละ 4.8-15 เมื่อใช้ยาขนาด 40-50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน⁶⁻¹⁰ และร้อยละ 1-1.25 เมื่อใช้ยาขนาด 20-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน^{11,12}

ปัจจุบันขนาดของยา PZA ที่แนะนำให้ใช้ในการรักษา คือ 15-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน^{4,13-18} อย่างไรก็ตาม แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติปี พ.ศ. 2548¹⁴ กำหนดให้ผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 30-39 กิโลกรัม ใช้ยาในขนาด 1000 มิลลิกรัม น้ำหนักตัว 40-49 กิโลกรัม ใช้ยาในขนาด 1500 มิลลิกรัม และน้ำหนักตัวตั้งแต่ 50 กิโลกรัมขึ้นไป ใช้ยาในขนาด 2000 มิลลิกรัม ซึ่งทำให้ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว 30-33 และ 40-66 กิโลกรัม จะได้รับยาในขนาดสูงกว่าขนาดที่แนะนำ (สูงกว่า 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ต่อมาในปี พ.ศ. 2551 สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข¹⁹ ได้มีการปรับลดขนาดของยา PZA ลง โดยกำหนดให้ใช้ยาขนาด 1000 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว 30-39 กิโลกรัม 1250 มิลลิกรัม สำหรับน้ำหนักตัว 40-49 กิโลกรัม และ 1500 มิลลิกรัม สำหรับน้ำหนักตัวตั้งแต่ 50 กิโลกรัมขึ้นไป อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มี

น้ำหนัก 30-33 และ 40-41 กิโลกรัม ยังคงได้รับยาในขนาดสูงกว่าขนาดที่แนะนำอยู่เช่นเดิม

สำหรับโรงพยาบาลพัทลุง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 เป็นต้นมา มีแนวทางการใช้ยา PZA ดังนี้ ผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 30-39 กิโลกรัม ใช้ยาในขนาด 1000 มิลลิกรัม น้ำหนัก 40-69 กิโลกรัม ใช้ยาในขนาด 1500 มิลลิกรัม และน้ำหนักตั้งแต่ 70 กิโลกรัมขึ้นไป ใช้ยาในขนาด 2000 มิลลิกรัม ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว 30-33 และ 40-49 กิโลกรัม ได้รับยาในขนาดสูงกว่าขนาดที่แนะนำเช่นกัน จากการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคแบบเข้ม (intensive ADR monitoring) ณ คลินิกวัณโรค โรงพยาบาลพัทลุง ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2550-มิถุนายน พ.ศ. 2552 พบว่า มีผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 391 ราย เกิดพิษต่อตับ 32 ราย (ร้อยละ 8.2) โดยมีสาเหตุจากยา PZA มากที่สุด 20 ราย (ร้อยละ 5.1) รองลงมา คือ PZA หรือ rifampicin (RMP) [เนื่องจากไม่มีการทดลองให้ยาซ้ำ (rechallenge) จึงไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดว่าเกิดจากยาชนิดใด] 9 ราย (ร้อยละ 2.3) และจาก RMP 3 ราย (ร้อยละ 0.8) ด้วยเล็งเห็นถึงปัญหาทั้งการเกิดพิษต่อตับ และการใช้ยาในขนาดสูงกว่าขนาดที่แนะนำ ตามที่กล่าวมาข้างต้น จึงได้ทำการศึกษาการเกิดพิษต่อตับ จากการใช้ยา PZA ที่ขนาดต่าง ๆ ขึ้น

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา pyrazinamide ที่ขนาดต่างๆ

วิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า โดยรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study) กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาได้แก่ ผู้ป่วย

วัณโรคทุกรายซึ่งขึ้นทะเบียนรักษา ณ คลินิกวัณโรค โรงพยาบาลพัทลุง ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2552 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2552

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา คือ มีอายุ ตั้งแต่ 15 ปี ขึ้นไป และได้รับการรักษาวัณโรค โดยใช้สูตรยาที่มี PZA, RMP, และ isoniazid (INH)

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา คือ ไม่มีข้อมูลการรักษา มีภาวะไตวาย และได้รับ PZA ตามครีเอตินินเคลียร์แรนซ์ (creatinine clearance) หรือเกิดพิษต่อดับจากยาต้านวัณโรค แต่ไม่ทราบ ชนิดของยาที่เป็นสาเหตุ (ไม่ได้ทดลองให้ยา RMP และ PZA ซ้ำ)

เกณฑ์การวินิจฉัยการเกิดพิษต่อดับจาก ยา PZA คือ ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเกิดพิษต่อดับ มีการเพิ่มขึ้นของ AST หรือ ALT มากกว่า หรือเท่ากับ 3 เท่าของค่าปกติสูงสุด และมีอาการของพิษต่อดับ ซึ่งได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย ไม่มีแรง และมีดีซ่าน (ตัวเหลือง ตาเหลือง) ร่วมด้วย หรือมีการเพิ่มขึ้นของ AST หรือ ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติสูงสุด² และได้รับการทดลองให้ยาซ้ำ พบว่า เกิดพิษต่อดับจากการใช้ยา PZA หรือทดลองให้ยาซ้ำ พบว่า สามารถใช้ยา INH และ RMP ได้โดยไม่เกิดพิษต่อดับจากยาดังกล่าว

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ได้แก่ ค้นหา รายชื่อผู้ป่วยวัณโรคซึ่งขึ้นทะเบียนรักษาระหว่างเดือน ตุลาคม พ.ศ. 2550-มิถุนายน พ.ศ. 2552 จากทะเบียนผู้ป่วยวัณโรค รวบรวมและตรวจสอบข้อมูลตัวแปรต่างๆ ได้แก่ อายุ, เพศ, ชนิดของวัณโรค, ผลเสมหะเมื่อเริ่มรักษา, ประเภทของการขึ้นทะเบียน, น้ำหนักเมื่อเริ่มรักษาและระหว่างการรักษา, สูตรยาที่ได้รับ, ขนาดยา PZA ที่ได้รับตลอดการรักษา, จำนวนวัน

ขาดยา, ผลการรักษาจากบัตรบันทึกการรักษาวัณโรค [tuberculosis (TB) treatment card], สมุดทะเบียนผู้ป่วยวัณโรค (TB register book), โปรแกรม Smart TB, โปรแกรมบริหารโรงพยาบาล HomC, โปรแกรม ICD-10 (international classification of disease and related health problems tenth revision), และแฟ้มประวัติผู้ป่วย

บันทึกข้อมูลลงในโปรแกรมคอมพิวเตอร์ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป และสรุปผลการวิจัย

การจัดการข้อมูล สำหรับการวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) ให้การเกิดพิษต่อดับเป็นความล้มเหลว (failure) และเหตุการณ์อื่นๆ (ตาย ขาดยาเกิน 2 เดือน หยุดยาเนื่องจากสาเหตุอื่น และสิ้นสุดการติดตามในการศึกษา) เป็นเซนเซอร์ (censor) ระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ คือระยะเวลาดังแต่เริ่มได้ PZA จนเกิดล้มเหลว หรือเซนเซอร์ กรณีผู้ป่วยได้รับ PZA ไม่ต่อเนื่อง ใช้การตัดข้อมูลเป็นอีกบันทึก (record) หนึ่ง เมื่อมีการขาดยามากกว่า 3 วัน [5 ครึ่งชีวิต (half life) ของ PZA]

การเลือกตัวแปรเข้า model เลือกตัวแปรที่มีผลการศึกษาว่า เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อดับ และตัวแปรที่มีค่า p-value ในการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว น้อยกว่า 0.2 การทดสอบตัวแปรใน model ใช้ likelihood ratio test การทดสอบความเหมาะสมของ model ได้แก่ ทดสอบ proportional hazard assumption ใช้ graphical assessment และ goodness-of-fit test (Schoenfeld residuals)

สถิติเชิงพรรณนาที่ใช้ ได้แก่ ร้อยละ พิสัย ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน มัธยฐาน การทดสอบความแตกต่างของลักษณะของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มต่างๆ ใช้ chi-square test สำหรับตัวแปรกลุ่ม และ t-test หรือ analysis of variance สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง

การทดสอบความแตกต่างของการเกิดพิษต่อตับระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา PZA ขนาดต่างๆ ใช้ multi-variate Cox regression โดยใช้พหุคูณทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาวัณโรค ณ โรงพยาบาลพัทลุง ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2550-มิถุนายน พ.ศ. 2552 มีจำนวนทั้งหมด 444 ราย เป็นผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์การศึกษาหรือถูกคัดออกจากการศึกษา รวม 53 ราย (ตาราง 1) เหลือผู้ป่วย 391 ราย

ในการวิเคราะห์ แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามขนาดยา PZA ที่ได้รับต่อน้ำหนักตัวต่อวัน คือ 1) 15-25, 2) >25-30, และ 3) >30-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน พบว่า ลักษณะที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุและการมีโรคร่วม ($p\text{-value}$ 0.019 และ 0.028 ตามลำดับ) (ตาราง 2) การจัดการแยกบันทึกเมื่อมีการขาดยามากกว่า 3 วัน ทำให้มีหน่วยของการวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์รวม 469 หน่วย ระยะเวลาที่เสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับรวม 23,552 วัน เกิดพิษต่อตับรวม 20 ครั้ง ในผู้ป่วย 20 ราย (ตาราง 3) อัตราอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA เท่ากับ 6 ราย ต่อ 1,000 ราย-

สัปดาห์ โดยคิดเป็น 2, 4, และ 12 รายต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์ เมื่อใช้ยาในขนาด 15-25, >25-30, และ >30-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ตามลำดับ ซึ่งการเกิดพิษต่อตับพบมากที่สุดที่สัปดาห์ที่ 2 ของการใช้ยา คิดเป็น 18 ราย ต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์ และพบว่า อัตราอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA ในขนาด >30-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน สูงกว่าการใช้ยาขนาด 15-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในทุกช่วงสัปดาห์ (ตาราง 4, รูป 1)

ในการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว พบว่า ตัวแปรที่มีความสำคัญต่อ model ความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับ มีเพียงตัวแปรเดียวที่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ขนาดยาที่ได้รับ ($p\text{-value}=0.010$) (ตาราง 5) การวิเคราะห์ตัวแปรหลายตัวซึ่งแก้ไขการ violate proportional hazard assumption ของตัวแปรชนิดของการขึ้นทะเบียนด้วย stratified analysis พบว่า ความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ได้รับยา PZA ขนาดสูงกว่า 30 แต่ไม่เกิน 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็น 4.26 เท่า ของกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 15-25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และกลุ่มที่ได้รับยาขนาด >25-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มีความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับเป็น 1.44 เท่า ของกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 15-25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

ตาราง 1 ผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์การศึกษาหรือถูกคัดออกจากการศึกษา

ลักษณะ	จำนวน (ราย)
อายุน้อยกว่า 15 ปี	6
เริ่มรักษาด้วยสูตรยาที่ไม่มี PZA	21
มารับการรักษาในระยะต่อเนื่อง (continuation phase)	10
ใช้ยา CAT 4	1
ไม่สามารถหาข้อมูลการรักษาได้	2
มีภาวะไตบกพร่อง และได้รับยา PZA ตามระดับครีเอตินินเคลียร์แรนซ์	4
เกิดพิษต่อตับจากยาด้านวัณโรคแต่ไม่ทราบชนิดของยาที่เป็นสาเหตุ (ไม่ได้ทดลองให้ยา RMP และ PZA ซ้ำ)	9
รวม	53

ตาราง 2 ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง

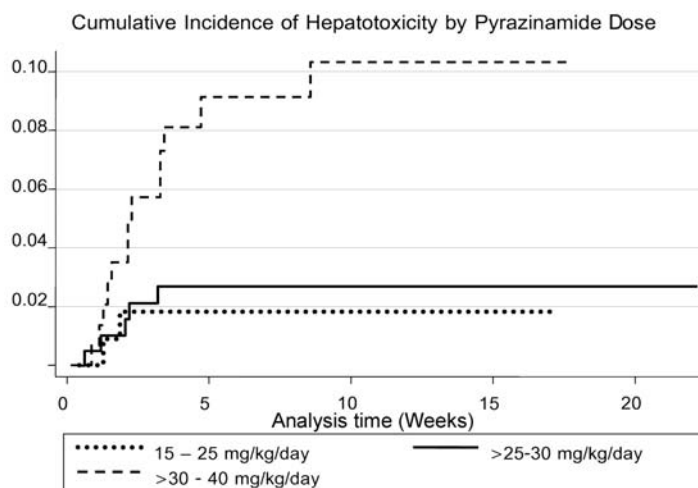
ลักษณะ	จำนวนราย ผู้ป่วยทั้งหมด (ร้อยละ) n=391	ขนาดยา (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)			p-Value
		15-25 n=84	>25-30 n=160	>30-40 n=147	
เพศ					0.161
ชาย	273 (69.8)	64 (76.2)	114 (71.2)	95 (64.6)	
หญิง	118 (30.2)	20 (23.8)	46 (28.8)	52 (35.4)	
อายุ					
พิสัย	16-103	19-87	16-103	19-91	
ค่าเฉลี่ย	49.9±17.3	48.9±14.0	49.4±17.7	51.0±18.5	0.019
ค่ามัธยฐาน	48	48	48	48	
อายุ 15-35 ปี	90 (23.0)	14 (16.7)	44 (27.5)	32 (21.8)	0.125
อายุ >35-60 ปี	188 (48.1)	50 (59.5)	70 (43.8)	68 (46.3)	
อายุ >60 ปี	113 (28.9)	20 (23.8)	46 (28.8)	47 (32.0)	
ชนิดของวัณโรค					0.745
ปอด	304 (77.8)	67 (79.8)	123 (76.9)	114 (77.5)	
นอกปอด	76 (19.4)	16 (19.0)	33 (20.6)	27 (18.4)	
ปอด+นอกปอด	11 (2.8)	1 (1.2)	4 (2.5)	6 (4.1)	
การขึ้นทะเบียน					0.269
รายใหม่	331 (84.6)	70 (83.3)	141 (88.1)	120 (81.6)	
รายเก่า ^a	60 (15.4)	14 (16.7)	19 (11.9)	27 (18.4)	
ผลเสมหะเริ่มรักษา					0.809
บวก	229 (58.6)	51 (60.7)	91 (56.9)	87 (59.2)	
ลบ	99 (25.3)	19 (22.6)	40 (25.0)	40 (27.2)	
HIV					0.108
บวก	83 (21.2)	16 (19.0)	27 (16.9)	40 (27.2)	
ลบ	305 (78.0)	67 (79.8)	133 (83.1)	105 (71.4)	
ไม่มีข้อมูล	3 (0.8)	1 (1.2)	0 (0)	2 (1.4)	
Hepatitis B					0.774
บวก	3 (0.8)	0 (0)	1 (0.6)	2 (1.4)	
ลบ	34 (8.7)	6 (7.1)	14 (8.8)	14 (9.5)	
ไม่มีข้อมูล	354 (90.5)	78 (92.9)	145 (90.6)	131 (89.1)	
Hepatitis C					0.583
บวก	15 (3.8)	2 (2.4)	6 (3.8)	7 (4.8)	
ลบ	26 (6.7)	4 (4.8)	9 (5.6)	13 (8.8)	
ไม่มีข้อมูล	350 (89.5)	78 (92.9)	145 (90.6)	127 (86.4)	
Unspecified Hepatitis					0.435
บวก	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	
ลบ/ไม่มีข้อมูล	390 (99.7)	84 (100)	160 (100)	146 (99.3)	
โรคพิษสุราเรื้อรัง (Alcoholism)					0.543
เป็น	5 (1.3)	1 (1.2)	1 (0.6)	3 (2.0)	
ไม่เป็น/ไม่มีข้อมูล	386 (98.7)	83 (98.8)	159 (99.4)	144 (98.0)	
โรคตับแข็ง (Cirrhosis)					
ไม่มีข้อมูล	391(100)	84 (100)	160 (100)	147 (100)	-
การเกิดพิษต่อตับ					0.033
เกิดพิษต่อตับ	20 (5.1)	2 (2.4)	5 (3.1)	13 (8.8)	
ไม่เกิดพิษต่อตับ	371 (94.9)	82 (97.6)	155 (96.9)	134 (91.2)๗	

ตาราง 3 ลักษณะหน่วยของการวิเคราะห์ (unit of analysis) ระยะปลอดเหตุการณ์

ลักษณะ	หน่วยของการ วิเคราะห์ ทั้งหมด n=469	ขนาดยา (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)		
		15-25 n=116	>25-30 n=199	>30-40 n=154
ขนาดยา PZA ที่ได้รับ				
พิษ	15.38-39.02	15.38-25	25.38-30	30.30-39.02
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	28.51 $\pm$ 4.32	23.30 $\pm$ 1.43	27.64 $\pm$ 1.44	33.57 $\pm$ 2.34
ค่ามัธยฐาน	27.91	23.48	27.40	33.33
ระยะเวลาที่เสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ (วัน)	23,552	5,792	10,044	7,716
การเกิดพิษต่อตับ (ราย)	20	2	5	13

ตาราง 4 อัตราอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับ ณ สัปดาห์ต่างๆ จำแนกตามขนาดยา pyrazinamide ที่ได้รับ

สัปดาห์ที่	อัตราอุบัติการณ์ (รายต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์)			
	ขนาดยา (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)			ทั้งหมด
	15 - 25	>25 - 30	>30 - 40	
1	0	5.1	6.6	4.3
2	18.4	10.8	28.6	18.4
3	0	5.7	23.10	9.8
4	0	5.8	24.2	10.1
5	0	0	9.7	3.0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
8	0	0	0	0
9	0	0	, 15.8	5.5
รวม	2.4	3.5	11.8	5.9



รูป 1 อัตราอุบัติการณ์สะสมของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา pyrazinamide ที่ขนาดต่างๆ

ตาราง 5 Univariate survival analysis

Variables	IR (95% CI)	HR (95% CI)	p-Value ^a
เพศ			0.067
หญิง	10.3 (5.5-19.1)	2.30 (0.96-5.52)	
ชาย	4.2 (2.2-7.8)	1	
อายุ (ปี)			
>60	7.6 (3.6-16.0)	1.37 (0.41-4.68)	
>35 - 60	5.3 (2.8-10.3)	1.07 (0.33 - 3.48)	
15-35	5.3 (2.0-14.0)	1	
ชนิดของวัณโรค			0.810
วัณโรคปอด+นอกปอด	11.8 (1.7-83.7)	1.76 (0.23-13.24)	
วัณโรคนอกปอด	5.4 (1.7-16.7)	0.80 (0.23-2.75)	
วัณโรคปอด	5.9 (3.6-9.6)	1	
ชนิดของการขึ้นทะเบียน			0.092
รายใหม่	5.0 (3.0-8.5)	0.42 (0.16-1.08)	
รายเก่า ^b	10.5 (4.7-23.4)	1	
ผลเสมหะเริ่มรักษา			0.245
บวก	5.6 (3.2-9.9)	0.71 (0.28-1.81)	
ไม่มีผล	2.1 (0.3-15.3)	0.22 (0.03-1.80)	
ลบ	9.1 (4.3-19.1)	1	
HIV			0.767
บวก	7.4 (3.1-17.7)	1.30 (0.47-3.57)	
ไม่มีข้อมูล	0	#	
ลบ	5.6 (3.4-9.4)	1	
โรคตับอักเสบบี (Hepatitis B)			0.241
บวก	36.8 (5.2-261.5)	14.18 (0.89-226.97)	
ไม่มีข้อมูล	5.9 (3.7-9.3)	1.60 (0.21-11.97)	
ลบ	3.8 (0.5-27.2)	1	
โรคตับอักเสบซี (Hepatitis C)			0.059
บวก	0	#	
ไม่มีข้อมูล	5.2 (3.2-8.5)	0.27 (0.09-0.80)	
ลบ	21.8 (8.2-58.2)	1	
โรคตับอักเสบที่ไม่ระบุรายละเอียด (Unspecified Hepatitis)			0.763
บวก	0	#	
ลบ/ไม่มีข้อมูล	6.0 (3.8-9.2)		
โรคพิษสุราเรื้อรัง			0.195
เป็น	38.3 (5.4-271.5)	0.19 (0.03-1.41)	
ไม่เป็น/ไม่มีข้อมูล	5.7 (3.6-8.9)	1	
โรคตับแข็ง			
ไม่มีข้อมูล	5.9 (3.8-9.2)	#	
การมีโรคร่วม^c			0.368
มีโรคร่วม	8.4 (3.8-18.7)	1.57 (0.60-4.10)	
ไม่มีโรคร่วม	5.3 (3.1-8.9)	1	
ขนาดยา PZA ที่ได้รับ (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)			0.010
>30 - 40	11.8 (6.8-20.3)	5.03 (1.14-22.31)	
>25-30	3.5 (1.5-8.4)	1.45 (0.28-7.50)	
15-25	2.4 (0.6-9.7)		
รวม	5.9 (3.8-9.2)		

^aPartial likelihood ratio test^bรายเก่า ได้แก่ กลับเป็นซ้ำ รับโอน รักษาซ้ำหลังจากล้มเหลว รักษาซ้ำหลังจากขาดยาอื่นๆ^cโรคร่วม ได้แก่ HIV, โรคตับอักเสบบี (บี/ซี/ไม่ระบุ), โรคพิษสุราเรื้อรัง, โรคตับแข็ง^dหมายถึง ไม่สามารถคำนวณได้

อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตาราง 6) เมื่อแบ่งกลุ่มขนาดยาที่ได้รับเป็น 2 กลุ่ม พบว่า ความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ได้รับยา PZA ขนาด >30-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็น 3.33 เท่าของกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 15-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/

วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI=1.30-8.50, p-value=0.007) (ตาราง 7) และไม่พบว่า เพศ อายุ และการมีโรคร่วมเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA (ตาราง 6 และ 7) การทดสอบแนวโน้มความสัมพันธ์ระหว่าง

ตาราง 6 Multivariate survival analysis: model with 3 groups of pyrazinamide doseⁿ

Variables	Adjusted HR (95% CI)	p-Value ⁿ
ขนาดยา (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)		0.025
>30-40		
4.26 (0.94-19.22)		
>25-30	1.44 (0.28-7.51)	
15-25	1	
เพศ		0.117
หญิง	2.17 (0.89-5.32)	
ชาย	1	
อายุ (ปี)		0.734
>60	1.59 (0.43-5.88)	
>35-60	1.19 (0.36-3.95)	
15-35	1	
การมีโรคร่วม^a		0.418
มีโรคร่วม	1.27 (0.42-3.81)	
ไม่มีโรคร่วม	1	

ⁿStratified โดยชนิดของการขึ้นทะเบียน

ⁿPartial likelihood ratio test

^aโรคร่วม ได้แก่ HIV, โรคตับอักเสบ (บี/ซี/ไม่ระบุ), โรคพิษสุราเรื้อรัง, โรคตับแข็ง

ตาราง 7 Multivariate survival analysis: model with 2 groups of pyrazinamide doseⁿ

Variables	Adjusted HR (95% CI)	p-Value ⁿ
ขนาดยา (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)		0.007
>30 - 40	3.33 (1.30-8.50)	
>15 - 30	1	
เพศ		0.112
หญิง	2.19 (0.90-5.36)	
ชาย	1	
อายุ (ปี)		0.733
>60	1.59 (0.43-5.89)	
>35-60	1.16 (0.35 - 3.85)	
15-35	1	
การมีโรคร่วม^a		0.419
มีโรคร่วม	1.28 (0.43-3.83)	
ไม่มีโรคร่วม	1	

ⁿStratified โดยชนิดของการขึ้นทะเบียน

ⁿPartial likelihood ratio test

^aโรคร่วม ได้แก่ HIV, โรคตับอักเสบ (บี/ซี/ไม่ระบุ), โรคพิษสุราเรื้อรัง, โรคตับแข็ง

ขนาดยากับการเกิดพิษต่อตับ พบว่า การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อขนาดของยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}=0.019$)

วิจารณ์ผล

การวิจัยนี้จะเป็นการศึกษาแรกที่เปรียบเทียบอัตราอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA ที่ขนาดต่างๆ และถึงแม้ว่าการศึกษาแบบควบคุมกลุ่มเปรียบเทียบ (randomized controlled trial) อาจจะเป็นรูปแบบการวิจัยที่ดีที่สุดสำหรับการเปรียบเทียบแต่ไม่น่าจะดำเนินการได้ด้วยเหตุผลด้านจริยธรรม

ในการศึกษานี้ พบว่า ความแตกต่างของการเกิดพิษต่อตับในตัวแปรร่วมตัวอื่น ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากข้อจำกัดเรื่องความครบถ้วนของข้อมูลโรคร่วมอื่นๆ ที่ไม่ใช้การติดเชื้อ HIV ส่วนสำหรับการพิสูจน์ว่า เพศและอายุ เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ อาจต้องใช้จำนวนผู้ป่วยมากกว่าในการศึกษา

ข้อควรคำนึงในการแปลผล ได้แก่ การประเมินการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA อยู่ในระดับที่น่าจะเป็นไปได้ (probable) เนื่องจากไม่ได้มีการทดลองให้ยา PZA ชั่ว และมีการแยกบันทึก เมื่อมีการขาดยา PZA มากกว่า 3 วัน ซึ่งมีผลต่อการคำนวณอัตราอุบัติการณ์

ข้อจำกัดของการศึกษา คือ เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ไม่มีข้อมูลเส้นฐาน (baseline) ของค่าการทำงานของตับที่ตรวจได้ (liver function test), ระดับอัลบูมิน (albumin) ในเลือด และข้อมูลโรคตับแข็งและโรคพิษสุราเรื้อรังมีไม่ครบถ้วน

สรุปผล

อัตราอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา PZA ขนาด 15-25, >25-30 และ >30-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เท่ากับ 2, 4, และ 12 รายต่อ 1,000 ราย-สัปดาห์ ตามลำดับ โดยความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับในกลุ่มที่ได้รับยา PZA ขนาด >25-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็น 1.44 เท่าของกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 15-25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับในกลุ่มที่ได้รับยา PZA ขนาดสูงกว่า 30 แต่ไม่เกิน 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็น 3.33 เท่า ของกลุ่มที่ได้รับยา 15-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อเสนอแนะ

ควรใช้ยา pyrazinamide ไม่เกิน 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ นายแพทย์ชัยศิลป์ ดำดั่ง ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพัทลุง ที่อนุญาตให้ดำเนินงานวิจัย ดร. แพทย์หญิงเพชรวรรณ ฟังรัมย์ ผู้อำนวยการศูนย์โรคที่ 12 จังหวัดยะลา สำหรับคำแนะนำเรื่องระเบียบวิธีวิจัยและสถิติ เภสัชกรส่งศักดิ์ วรรณกุล หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพัทลุง ที่สนับสนุนการทำวิจัย เภสัชกรหญิงมณฑาทิพย์ รุ่งศิลป์ หัวหน้างานเภสัชกรรมคลินิกและการวิจัย เภสัชกรปรีชา ฤทธิ์ทอง เภสัชกรหญิงพรศรี แซ่เซ เภสัชกรหญิงดวงลักษณ์ คงขาว ที่ให้คำแนะนำและกำลังใจ และคุณสายใจ จันแดง สำหรับความช่วยเหลือในการเก็บรวบรวมข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. สรุปสาระสำคัญการอบรมระยะสั้น เรื่อง “What the Doctor should know about TB and Allied Diseases”. สืบค้นจาก: http://203.155.220.217/health_km/data/What%20the%20Doctor%20should%20know%20about%20TB%20and%20Allied%20Diseases.html วันที่เข้าไปสืบค้น 11 มิถุนายน 2552.
2. วิชาสมมนาด้านการบริบาลทางเภสัชกรรม (561-591). พิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค: กลไกและการจัดการ. สืบค้นจาก: <http://www.toxicmanagement.html> วันที่เข้าไปสืบค้น 11 มิถุนายน 2552.
3. วุฒินันท์ อนุสรณ์วงศ์ชัย, ฉันทชัย สิทธิพันธ์. การใช้ยารักษาวัณโรค. สืบค้นจาก: www.med.cmu.ac.th/dept/pharmacology/data_391.392/391-02TB%20drug.html วันที่เข้าไปสืบค้น 11 พฤศจิกายน 2552.
4. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et al. Drug Information Handbook with International Trade Name Index. 17th ed. Ohio: American Pharmacist Association, 2008-2009: 863, 1349, 1396.
5. Ramathibodi Poison Center. ความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยารักษาวัณโรค. สืบค้นจาก: <http://www.ra2.mahidol.ac.th/poisoncenter/bulletin/bul97/5n4/TB.html> วันที่เข้าไปสืบค้น 11 มิถุนายน 2552.
6. ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ. ความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรค (ตอนที่1). P&D Information Bulletin 1997; 527-9.
7. Durand F, Jebrak G, Pessayre, et al. Hepatotoxicity of Antitubercular treatment : Rational for Monitoring Liver status. Drug Saf 1996; 15: 394-405.
8. ดวงพร ทองงาม, พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์, จตุรงค์ อมรรัตน์โกศล, และคณะ. พิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค. จุฬาลงกรณ์เวช 2544; 14: 40-6.
9. Ramakrishnan CV, Janardhanam B, Krishnamurthy DV, et al. Toxicity of Pyrazinamide Administer one weekly in high dosage in tuberculosis patients. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1968/Vol39/Vol39-No5/bulletin_1968_39\(5\)_775-779.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1968/Vol39/Vol39-No5/bulletin_1968_39(5)_775-779.pdf) Accessed June 11, 2009.
10. Garg PK, Tandon RK. Antituberculous agent induce Liver Injury. Available at: http://books.google.co.th/books?id=iLx_4onN8HEC&printsec=frontcover&source=gbs_v2_summary_r&cad=0#v=onepage&q=&f=false Accessed June 11, 2009.
11. นิธิพัฒน์ เจียรกุล, สุพจน์ พงศ์ประสพชัย. ภาวะแทรกซ้อนต่อตับจากยาต้านวัณโรค. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 2540; 18: 47-52.
12. American Thoracic Society. Drug in current use. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 619-22.
13. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis : Guidelines for National Programmes. Available at : http://www.whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.313eng.html Accessed June 11, 2009.
14. กลุ่มงานวัณโรค สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. =แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ. พิมพ์ครั้งที่ 1 (ฉบับปรับปรุง). กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ, 2548: 26-37.
15. สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย และ สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. เอกสารประกอบการบรรยาย งานประชุมวิชาการ เรื่อง Battle Against Tuberculosis. กรุงเทพมหานคร: โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า, 2549: 77-88.
16. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR 2003 ; 52(RR11): 1-77.
17. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al. Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children. 5th ed. United state of America: American College of Physician, 2007:72.
18. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 39th ed. United state of America: Antimicrobial Therapy Inc, 2009: 114.
19. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางวัณโรคแห่งชาติ. พิมพ์ครั้งที่ 2 (ฉบับปรับปรุง). กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2551: 35-58.

การประเมินการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพด้านเภสัชสนเทศของนิสิต/นักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 4

The Assessment of Pharmacy Professional Practice in Drug Information Service of Fourth Year Pharmacy Students

อุษณีย์ คุณากรศิริ, ภ.บ.*

อุษณีย์ คุณากรศิริ. การประเมินการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพด้านเภสัชสนเทศของนิสิต/นักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 4. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2553; 20(3):232-45.

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความรู้ด้านเภสัชสนเทศและทัศนคติต่องานเภสัชสนเทศของนิสิต/นักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 4 รวมถึงประเมินการจัดการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพของฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลอุดรธานีในปีการศึกษา 2552 โดยใช้แบบทดสอบความรู้ด้านเภสัชสนเทศก่อนและหลังฝึกปฏิบัติงาน แบ่งนิสิต/นักศึกษาซึ่งมีทั้งหมด 30 คน เป็น 2 กลุ่มจำนวน 16 คน และ 14 คน ตามผลัดที่เข้าฝึกปฏิบัติงานในช่วงเดือนมีนาคม ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2552 โดยในแต่ละกลุ่มจะแบ่งเป็นกลุ่มย่อย กลุ่มละ 4-5 คน เข้าฝึกทุกงานของกลุ่มงานเภสัชกรรม หมุนเวียนกันไป โดยมีระยะเวลาในการฝึกงานเภสัชสนเทศเป็นเวลา 5 วัน ผลการศึกษา พบว่า นิสิต/นักศึกษา 27 คน (ร้อยละ 90) มีความรู้ด้านเภสัชสนเทศเพิ่มขึ้นโดยทำคะแนนหลังฝึกปฏิบัติงานได้มากกว่าก่อนเข้าฝึกปฏิบัติงาน และการได้คะแนนมากหรือน้อยไม่ขึ้นกับการเรียนในหลักสูตร 5 หรือ 6 ปี แต่ขึ้นกับความตั้งใจในการทำแบบทดสอบ และการเฝ้าหาความรู้ในขณะฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ อย่างไรก็ตาม พบว่า นิสิต/นักศึกษายังขาดมุมมองของการทำงานที่เป็นสหวิชาชีพ ผลการตรวจสอบคุณภาพแบบทดสอบความรู้ด้านเภสัชสนเทศ พบว่า ยังต้องมีการปรับแก้ในรายละเอียดของข้อสอบ 9 ข้อจาก 17 ข้อ นิสิต/นักศึกษาทั้ง 2 กลุ่ม มีทัศนคติต่องานเภสัชสนเทศในระดับสูง ($\text{mean} \pm \text{SD} = 4.07 \pm 0.78$ และ 4.17 ± 0.71) กล่าวคือ เห็นว่างานเภสัชสนเทศเป็นงานที่มีประโยชน์แก่ผู้ป่วยและบุคลากรสาธารณสุข นิสิต/นักศึกษาบางคนยังมีความคิดว่า งานเภสัชสนเทศเป็นงานปิดทองหลังพระ และจะไม่ตัดสินใจเลือกทำงานเภสัชสนเทศเป็นอันดับแรกถ้าเลือกได้ นิสิต/นักศึกษาส่วนใหญ่เห็นว่า ผู้ที่ไม่ใช่เภสัชกรไม่สามารถทำงานเภสัชสนเทศได้ ยกเว้นในกลุ่มที่ 1 บางคนที่มีความเห็นแตกต่าง

ผลการประเมินการจัดการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพของนิสิต/นักศึกษายู่ในระดับดีทั้ง 2 กลุ่ม ($\text{mean} \pm \text{SD} = 4.16 \pm 0.27$ และ 4.45 ± 0.18) ทั้งการวางแผนการเรียนการสอนและวิธีการสอน การประเมินความรู้ก่อนเข้าฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพจะก่อประโยชน์ คือ ทำให้แหล่งฝึกทราบถึงส่วนขาดของนิสิต/นักศึกษา เพื่อเพิ่มพูนความรู้ในส่วนที่ขาดให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ และนำผลการประเมินที่ได้รับมาเพิ่มประสิทธิภาพและพัฒนาการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพของนิสิต/นักศึกษาเภสัชศาสตร์และสะท้อนกลับไปยังคณะเภสัชศาสตร์ เพื่อให้เกิดความร่วมมือกันในการพัฒนาหลักสูตรการเรียนการสอนในอนาคต

คำสำคัญ: การฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ งานเภสัชสนเทศ การประเมินความรู้ การประเมินทัศนคติ การจัดการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพเภสัชกรรม

*หน่วยเภสัชสนเทศ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี จังหวัดอุดรธานี

Khunarkornsiri U. The Assessment of Pharmacy Professional Practice in Drug Information Service of Fourth Year Pharmacy Students. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2010; 20(3):232-45.

This study aimed to assess knowledge and attitude of 4th year pharmacy students towards Drug Information Service (DIS) including the management of professional practice of Pharmacy Department at Udonthani Hospital in academic year 2009, using a pre-test and post-test assessment. Of total 30 students, they were divided into 2 groups of 16 and 14 students who attended the professional practice in different periods during March to May 2009. In each particular group, the students were further divided into a small group of 4-5 students to attend every Pharmacy Unit at Udonthani Hospital in rotated fashion. Period of practice in DIS was 5 days. Results showed that 27 students (90 percent) gained more DIS knowledge after the end of practice, which did not depend on whether they were under the 5- or 6-year-curriculum but owing to the intention of doing the assessment and the enthusiastic learning during practice period. However, the students still lacked of the perspective to work as a multidisciplinary health team. The quality of knowledge assessment showed that the test should have been refined in more specific details for 9 in 17 questions. The attitude towards DIS were high in both groups (mean±SD=4.07±0.78 and 4.17±0.71) since all students believed that DIS is useful to patients and healthcare professionals. Some students would not decide to choose DIS as the first working option, if they can do and some students in group 1 commented that anyone who was not a pharmacist could work effectively in DIS.

The assessments of the management of professional practice were also in high level in both groups (mean±SD=4.16±0.27 and 4.45±0.18) because of well planned and teaching methods. Benefit from knowledge assessment prior to professional practice is to identify weak points of the students that lead to increase training efficacy and to provide feedback to the Faculty of Pharmacy. Then the co-operation in curriculum development and professional practice process will be developed in the future.

Keywords: Professional practice, Drug Information Service (DIS), knowledge assessment, attitude assessment, management of pharmacy professional practice

บทนำ

งานเภสัชสนเทศ (Drug Information Service; DIS) เป็นงานหนึ่งที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนดให้โรงพยาบาลในสังกัดต้องมีการดำเนินการตามมาตรฐานวิชาชีพเภสัชกรรม¹ งานเภสัชสนเทศของโรงพยาบาลอุดรธานีมีหน้าที่ตอบคำถามทางยา

เผยแพร่ข้อมูล ประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction; ADR) จัดทำข้อมูลยาใหม่ (drug monograph) เพื่อให้ข้อมูลแก่คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดประกอบ การพิจารณาใหม่เข้าโรงพยาบาล จัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยา (drug specification) เพื่อ

จัดซื้อยาที่มีคุณภาพและราคาเหมาะสม รวมทั้งดำเนินงาน ด้านการพัฒนาทรัพยากรมนุษย์ (human resource development; HRD) โดยเป็นอาจารย์แหล่งฝึกให้แก่บัณฑิต/นักศึกษาเภสัชศาสตร์และนักศึกษาเจ้าพนักงานเภสัชกรรม นอกจากนั้น ยังต้องสามารถนำปัญหาจากการใช้ยาที่พบจากการทำงานต่างๆ เช่น การตอบคำถามและการประเมิน ADR มาแก้ไขในเชิงระบบ เพื่อสร้างระบบความปลอดภัยด้านยาในโรงพยาบาล และเพื่อให้บุคลากรสาธารณสุขในโรงพยาบาลใช้ยาอย่างเหมาะสม เป็นการประหยัดงบประมาณและเป็นผลให้ผู้ป่วยได้รับยาอย่างปลอดภัย เภสัชกรที่ทำหน้าที่เภสัชสนเทศควรมีคุณสมบัติสนใจการศึกษาค้นคว้า เพื่อให้ได้ข้อมูลที่เป็นปัจจุบันและหลากหลาย มีความรับผิดชอบ มีทักษะในการสื่อสารและมีความสามารถในการใช้เทคโนโลยี

ปัจจุบันหลักสูตรเภสัชศาสตร์ของคณะเภสัชศาสตร์จัดให้มีการเรียนการสอนเป็น 2 หลักสูตรคือ

1. หลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิต ที่จัดการเรียนการสอนเป็น 5 ปีการศึกษา โดยในบางมหาวิทยาลัย จะมีการแบ่งแยกสาขาเฉพาะทางในชั้นปีที่ 3 หรือปีที่ 4 เทอมที่ 2 หรือปีที่ 5 เป็นสาขาเภสัชกรรมคลินิกและสาขาอื่นๆ เช่น เภสัชกรรมการผลิต เภสัชกรรมการวิเคราะห์ และเภสัชกรรมการตลาด เป็นต้น

2. หลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิตสาขาวิชาบริหารเภสัชกรรม ซึ่งจัดการเรียนการสอนเป็น 6 ปีการศึกษา

โดยทั้งสองหลักสูตรต้องจัดให้มีการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพเภสัชกรรมโรงพยาบาลสำหรับนิสิต/นักศึกษาชั้นปีที่ 4 ในช่วงการศึกษาภาคฤดูร้อน เพื่อให้มีความเข้าใจโครงสร้างองค์กรของโรงพยาบาลทราบบทบาทหน้าที่และความรับผิดชอบของเภสัชกร

โรงพยาบาล เข้าใจงานบริหารเภสัชกรรม ระบบการประกันคุณภาพหรือมาตรฐานการให้บริการเภสัชกรรมโรงพยาบาล และได้เรียนรู้ระบบประสานงานระหว่างกลุ่มงานและฝ่ายต่างๆ ในโรงพยาบาล²

โรงพยาบาลอุดรธานี เป็นแหล่งฝึกปฏิบัติงานให้แก่บัณฑิต/นักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 4 จากทั่วประเทศ เข้ารับการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพเป็นเวลา 5-6 สัปดาห์ มากกว่า 20 ปี ติดต่อกัน จากเดิมที่มีนิสิต/นักศึกษาเข้าฝึกงาน 8 คน ต่อปี จนถึงปัจจุบันเพิ่มเป็นปีละประมาณ 30 คน ในการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพนั้น จะมีการจัดตารางการฝึกงานให้สอดคล้องกับระยะเวลาและวัตถุประสงค์ของแต่ละงาน โดยจะมีการปฐมนิเทศและปัจฉิมนิเทศก่อนและหลังการฝึกงาน^{3,4}

เมื่อเสร็จสิ้นการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ จะมีการประเมินผล⁵⁻⁷ ในภาพรวมที่จัดทำโดยคณะเภสัชศาสตร์ แต่ยังไม่เคยมีการแลกเปลี่ยนผลการประเมินเหล่านั้น อีกทั้งที่ผ่านมา ทางกลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี ยังไม่เคยจัดให้มีการประเมินการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพอย่างเป็นทางการ ดังนั้น กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานีโดยงานเภสัชสนเทศ จึงได้จัดให้มีการประเมินการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพด้านเภสัชสนเทศของนิสิต/นักศึกษาเภสัชศาสตร์ในปีการศึกษา 2552 ขึ้น เพื่อนำผลจากการประเมินมาเพิ่มประสิทธิภาพการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพอันจะเป็นประโยชน์ต่อนิสิต/นักศึกษา กลุ่มงานเภสัชกรรม และคณะเภสัชศาสตร์

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินความรู้ด้านเภสัชสนเทศ ประเมินทัศนคติต่องานเภสัชสนเทศของนิสิต/นักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 4 และประเมินการจัดการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพของกลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี

วิธีวิจัย

การวิจัยมีขั้นตอนการดำเนินการ 7 ขั้นตอน คือ

ตอนที่ 1 การจัดทำคู่มือการออกข้อสอบ (Table of Specification) กลุ่มงานเภสัชกรรมได้จัดทำคู่มือการออกข้อสอบประเมินความรู้ทางเภสัชสนเทศขึ้น โดยกำหนดวัตถุประสงค์ของการเรียนรู้ซึ่งครอบคลุมขอบเขตงานของเภสัชกรงานเภสัชสนเทศที่นิสิต/นักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 4 พึงได้เรียนรู้หลังฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ และกำหนดจำนวนข้อสอบสำหรับแต่ละวัตถุประสงค์ โดยในการประเมินความรู้ ใช้ข้อสอบ ทั้งสิ้น 17 ข้อ แบ่งเป็นข้อสอบปรนัย 16 ข้อ 16 คะแนน และข้อสอบอัตนัย 1 ข้อ 4 คะแนน รวมเป็นคะแนนเต็ม 20 คะแนน

ตอนที่ 2 การจัดทำแบบทดสอบความรู้ด้านเภสัชสนเทศก่อนและหลังฝึกปฏิบัติงาน ผู้วิจัยได้พัฒนาแบบทดสอบความรู้ด้านเภสัชสนเทศเพื่อใช้ในการประเมินความรู้ก่อนและหลังการฝึกปฏิบัติงานซึ่งจะเป็นข้อสอบชุดเดียวกัน ตามคู่มือการออกข้อสอบ

ตอนที่ 3 การจัดทำแบบประเมินทัศนคติ ผู้วิจัยใช้แบบประเมิน 12 ข้อโดยใช้มาตรวัดแบบไลเคิร์ต 5 ระดับ (five-point Likert scale)^{8,9}

ตอนที่ 4 การจัดทำแบบประเมินการจัดการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ ใช้แบบประเมิน 12 ข้อ โดยแบ่งเป็นการประเมินการวางแผนการสอน 6 ข้อ และประเมินวิธีการสอน 6 ข้อ โดยใช้มาตรวัดแบบไลเคิร์ต 5 ระดับ (five-point Likert scale)

ตอนที่ 5 การวัดความตรงเชิงเนื้อหา (Content Validity) นำแบบประเมินความรู้ แบบประเมินทัศนคติ และแบบประเมินการจัดการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพมาวัดความตรงเชิงเนื้อหา⁸ โดยอาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 2 ท่าน

ตอนที่ 6 การกำหนดเข้าฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ นิสิต/นักศึกษาที่เข้าฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ จะมี 2 ช่วงเวลา คือ กลุ่มที่ 1 จำนวน 16 คน เข้าฝึกวันที่ 9 มีนาคมถึง 10 เมษายน พ.ศ. 2552 และกลุ่มที่ 2 จำนวน 14 คน เข้าฝึกวันที่ 20 เมษายน ถึง 22 พฤษภาคม พ.ศ. 2552 ในแต่ละกลุ่ม จะแบ่งนิสิต/นักศึกษาเป็นกลุ่มย่อย กลุ่มละ 4-5 คน เข้าฝึกทุกงานของกลุ่มงานเภสัชกรรมหมุนเวียนกันไป โดยจะฝึกงานเภสัชสนเทศเป็นเวลา 5 วัน

ตอนที่ 7 การวิเคราะห์ข้อมูล หลังจากที่ทำแบบทดสอบความรู้ด้านเภสัชสนเทศก่อนเข้าฝึกปฏิบัติงานเสร็จสิ้นแล้ว จะมีการคำนวณค่าความยากง่ายและค่าอำนาจจำแนกของข้อสอบปรนัยโดยใช้เทคนิค 25 เปอร์เซนต์¹⁰ และของข้อสอบอัตนัยโดยใช้สูตรของอุทุมพร จามรมาน¹¹

7.1 วิธีวิเคราะห์ข้อสอบแบบปรนัยด้วยเทคนิค 25 เปอร์เซนต์¹⁰

สูตรการหาค่าความยากง่าย (difficulty) ของข้อสอบแบบปรนัยแทนด้วย p

$$p = \frac{H + L}{N}$$

ในเมื่อ

p คือ ค่าความยากง่ายของข้อสอบ

H คือ จำนวนคนที่ตอบถูกในกลุ่มสูง 25 เปอร์เซนต์ ของกระดาษคำตอบ

L คือ จำนวนคนที่ตอบถูกในกลุ่มต่ำ 25 เปอร์เซนต์ของกระดาษคำตอบ

N คือ จำนวนคนทั้งกลุ่มสูงและกลุ่มต่ำ รวมกัน

ค่า p จะมีค่าอยู่ระหว่าง 0-1.00 โดยค่าที่ได้จะแปลความได้ดังนี้

p = 0.81-1.00 เป็นข้อสอบที่ง่ายมาก เป็นข้อสอบที่ไม่ดี ต้องปรับปรุง

$p = 0.61-0.80$ เป็นข้อสอบที่ค่อนข้างง่าย
เป็นข้อสอบที่ดี

$p = 0.40-0.60$ เป็นข้อสอบที่ยากพอเหมาะ
เป็นข้อสอบที่ดี

$p = 0.20-0.39$ เป็นข้อสอบที่ค่อนข้างยาก
เป็นข้อสอบที่ดี

$p = 0.00-0.19$ เป็นข้อสอบที่ยากมาก เป็น
ข้อสอบที่ไม่ดี ต้องปรับปรุง

สูตรการหาค่าอำนาจจำแนก (discrimination)

ของข้อสอบแบบปรนัยแทนด้วย r

$$r = \frac{H - L}{N/2}$$

ค่า r จะมีค่าอยู่ระหว่าง -1 ถึง 1 โดยค่าที่ได้
จะแปลความได้ดังนี้

$r = 0.20$ ถึง 1.00 เป็นข้อสอบที่สามารถ
จำแนกได้ เป็นข้อสอบที่ดี

$r = -0.19$ ถึง $+0.19$ เป็นข้อสอบที่จำแนก
ไม่ได้ เป็นข้อสอบที่ไม่ดี ต้องปรับปรุง

$r = -0.20$ ถึง -1.00 เป็นข้อสอบที่จำแนก
กลับ เป็นข้อสอบที่ไม่ดี คือ คนเก่งตอบผิด
แต่คนไม่เก่ง กลับตอบถูก ต้องปรับปรุง
หรือตัดทิ้ง

7.2 วิเคราะห์ข้อสอบแบบอัตนัยของ

อุทุมพร จามรมาน¹¹

สูตรการหาค่าความยากง่ายและค่าอำนาจ
จำแนกของข้อสอบแบบอัตนัย (ข้อที่ 17) มีวิธีการ
คำนวณดังนี้

$$\text{ดัชนีความยาก} = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2}{2}$$

$$\text{ค่าอำนาจจำแนก} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{2}$$

ในเมื่อ

$\bar{x}_1$ คือ คะแนนเฉลี่ยของกลุ่มคะแนนสูง และ

$\bar{x}_2$ คือ คะแนนเฉลี่ยของกลุ่มคะแนนต่ำ

ค่าความยากง่ายและค่าอำนาจจำแนกจะแปล

ความได้ดังนี้ คือ

7.2.1 ค่าความยากง่ายมีค่าตั้งแต่ 0 ถึง 100

เปอร์เซ็นต์ การแปลผลได้กำหนดดังนี้

ค่าความยากสูงกว่า 66 เปอร์เซ็นต์ของ
คะแนนเต็ม คือ ง่าย

ค่าความยากระหว่าง 33-66 เปอร์เซ็นต์
ของคะแนนเต็ม คือ ปานกลาง

ค่าความยากต่ำกว่า 33 เปอร์เซ็นต์ของ
คะแนนเต็ม คือ ยาก

7.2.2 ค่าอำนาจจำแนกมีค่าตั้งแต่ค่าติดลบ

จนถึง 100 เปอร์เซ็นต์ การแปลผลได้กำหนดดังนี้

ค่าอำนาจจำแนกสูงกว่า 66 เปอร์เซ็นต์
ของคะแนนเต็ม คือ จำแนกสูง

ค่าอำนาจจำแนกระหว่าง 33-66 เปอร์-
เซ็นต์ของคะแนนเต็ม คือ จำแนกได้พอควร

ค่าอำนาจจำแนกติดลบจนถึง 32 เปอร์-
เซ็นต์ของคะแนนเต็ม คือ จำแนกต่ำ

7.3 มาตรฐานแบบไลเคิร์ต 5 ระดับ (five-
point Likert scale) มีวิธีคิดดังนี้

ค่าสูงสุดที่เป็นไปได้-ค่าต่ำสุดที่เป็นไปได้

จำนวนช่วง

คือ $5-1$ หารด้วย $3=1.33$

การจัดระดับการประเมินทัศนคติ/การจัดการ
ฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพตามช่วงคะแนนที่ได้ ดังนี้

ค่าเฉลี่ย 1.00-2.33 จัดอยู่ในระดับที่มีทัศน-
คติต่องานเภสัชสนเทศต่ำ/ระดับความคิดเห็นต้อง
ปรับปรุง

ค่าเฉลี่ย 2.34-3.67 จัดอยู่ในระดับที่มีทัศนคติ
ต่องานเภสัชสนเทศปานกลาง/ระดับความคิดเห็นพอใช้

ค่าเฉลี่ย 3.68-5.00 จัดอยู่ในระดับที่มีทัศนคติ
ต่องานเภสัชสนเทศสูง/ระดับความคิดเห็นดี

ผลการวิจัย

นิสิต/นักศึกษาทั้งสิ้น 30 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก 16 คน เข้าฝึกวันที่ 9 มีนาคม ถึง 10 เมษายน พ.ศ. 2522 และกลุ่มที่สอง 14 คนเข้าฝึกวันที่ 20 เมษายน ถึง 22 พฤษภาคม พ.ศ. 2552 (ตาราง 1)

ผลการตรวจสอบคุณภาพแบบทดสอบความรู้ ด้านเภสัชสนเทศข้อสอบแบบปรนัย 16 ข้อ ก่อนเข้าฝึกปฏิบัติงานของนิสิต/นักศึกษา 30 คน ด้วยเทคนิค

25 เปอร์เซนต์ พบว่าเป็นข้อสอบที่ไม่ดีและจำแนกไม่ได้ 4 ข้อ เป็นข้อสอบที่ไม่ดีแต่จำแนกดี และข้อสอบที่ดีแต่จำแนกไม่ได้ 4 ข้อ และเป็นข้อสอบที่ดีและจำแนกดี 8 ข้อ (ตาราง 2)

สำหรับข้อที่ 17 ซึ่งเป็นข้อสอบอัตนัย ผลการหาค่าความยากง่ายและค่าอำนาจจำแนกจากนิสิต/นักศึกษาทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า เป็นข้อสอบที่ไม่ดีและจำแนกไม่ได้ ดังแสดงในตาราง 3

ตาราง 1 ข้อมูลทั่วไปของนิสิต/นักศึกษาที่เข้ารับการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพรวม 30 คน

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มที่ 1 (คน)	กลุ่มที่ 2 (คน)	รวม (คน)
เพศหญิง	12	13	25
เพศชาย	4	1	5
รวม	16	14	30
หลักสูตร 6 ปี	5	5	10
หลักสูตร 5 ปี:	11	9	20
- สาขาเภสัชกรรมคลินิก	7	5	12
- สาขาอื่นๆ	4	4	8

ตาราง 2 ค่าความยากง่ายและค่าอำนาจจำแนกคำนวณโดยเทคนิค 25 เปอร์เซนต์ ของข้อสอบปรนัย 16 ข้อ

ความยากง่ายและอำนาจจำแนก	กลุ่มที่ 1 (n=16)	กลุ่มที่ 2 (n=14)	ทั้งหมด (n=30)
เป็นข้อสอบที่ดีและจำแนกดี	7 ข้อ	9 ข้อ	8 ข้อ
เป็นข้อสอบที่ดีแต่จำแนกไม่ได้	2 ข้อ	1 ข้อ	1 ข้อ
เป็นข้อสอบที่ไม่ดีแต่จำแนกดี	2 ข้อ	4 ข้อ	3 ข้อ
เป็นข้อสอบที่ไม่ดีและจำแนกไม่ได้	5 ข้อ	2 ข้อ	4 ข้อ

ตาราง 3 ค่าความยากง่ายและค่าอำนาจจำแนกของข้อสอบอัตนัยข้อที่ 17

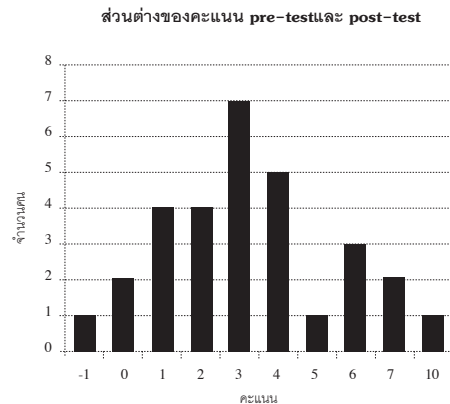
ความยากง่ายและอำนาจจำแนก	กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2
คะแนนเฉลี่ยของกลุ่มคะแนนสูง, $\bar{X}_1$	1.25	1
คะแนนเฉลี่ยของกลุ่มคะแนนต่ำ, $\bar{X}_2$	1	1
ดัชนีความยาก	1.125	1
คิดเป็นร้อยละของคะแนนเต็ม	28	25
แปลความหมาย	ยาก	ยาก
ค่าอำนาจจำแนก	0.125	0
คิดเป็นร้อยละของคะแนนเต็ม	3.125	0
แปลความหมาย	จำแนกต่ำ	จำแนกต่ำ

ตาราง 4 แสดงผลการประเมินความรู้ด้านเภสัชสนเทศโดยใช้ข้อสอบทั้งสิ้น 17 ข้อ คะแนน ในกลุ่มที่ 2 จะกระจายมากกว่า และมีคะแนนเฉลี่ยหลังฝึกปฏิบัติงานมากกว่ากลุ่มที่ 1 โดยคะแนนความรู้

หลังฝึกปฏิบัติงานของทั้ง 2 กลุ่มสูงขึ้น เมื่อเทียบกับคะแนนก่อนเข้าฝึกปฏิบัติงาน

ตาราง 5 แสดงจำนวนนิสิต/นักศึกษาที่ทำคะแนนความรู้ด้านเภสัชสนเทศหลังฝึกปฏิบัติงานได้มากกว่าก่อนเข้าฝึกปฏิบัติงาน มีทั้งสิ้น 27 ใน 30 คน คิดเป็นร้อยละ 90 โดยมี 2 คน ที่ได้คะแนนความรู้หลังฝึกปฏิบัติงานเท่ากับก่อนเข้าฝึกปฏิบัติงาน และมี 1 คน ที่มีคะแนนความรู้หลังการฝึกปฏิบัติงานน้อยกว่าก่อนเข้าฝึกปฏิบัติงาน ทั้งนี้ คะแนนความรู้ด้านเภสัชสนเทศหลังฝึกปฏิบัติงาน เพิ่มขึ้นจากก่อน

เข้าฝึกปฏิบัติงาน ส่วนใหญ่อยู่ที่ 3 ถึง 4 คะแนน ซึ่งมีจำนวน 12 คน คิดเป็นร้อยละ 40 ของนิสิต/นักศึกษาทั้งหมด (รูป 1)



รูป 1 ส่วนต่างของคะแนนความรู้ด้านเภสัชสนเทศก่อนและหลังฝึกปฏิบัติงานของนิสิต/นักศึกษาทั้งหมด

ตาราง 4 รายละเอียดคะแนนความรู้ด้านเภสัชสนเทศก่อนและหลังฝึกปฏิบัติงานของนิสิต/นักศึกษา 2 กลุ่ม

กลุ่มที่ 1 (n=16)				กลุ่มที่ 2 (n=14)			
คะแนน Pre-test	จำนวน (คน)	คะแนน Post-test	จำนวน (คน)	คะแนน Pre-test	จำนวน (คน)	คะแนน Post-test	จำนวน (คน)
8	1	13	6	8	2	12	1
10	4	14	3	9	1	14	3
12	6	15	2	11	1	15	2
13	1	16	3	12	5	16	4
14	4	18	2	13	2	17	2
-	-	-	-	14	2	18	1
-	-	-	-	15	1	19	1
Mean±SD		Mean±SD		Mean±SD		Mean±SD	
11.81±1.74		14.62±1.69		11.71±2.08		15.64±1.76	

ตาราง 5 จำนวนนิสิต/นักศึกษาที่มีความรู้ด้านเภสัชสนเทศหลังการฝึกปฏิบัติงานเทียบกับก่อนฝึกปฏิบัติงาน

คะแนนแบบทดสอบของนักศึกษา	จำนวนนักศึกษา (คน)	หมายเหตุ
post-test > pre-test	27	
post-test = pre-test	2	ข้อที่เคยตอบผิดข้อที่ 13, 15 แล้วตอบถูก แต่ตอบผิดข้อที่เคยตอบถูก คือ ข้อที่ 6 และ 8 ข้อที่ตอบผิด 2 ครั้งคือ ข้อที่ 11
post-test < pre-test	1	ข้อที่เคยตอบผิดข้อที่ 8, 11, 15 แล้วตอบถูก แต่ตอบผิด ข้อที่เคยตอบถูกคือ ข้อที่ 1, 2, 15, 16 ข้อที่ตอบผิดทั้ง 2 ครั้งคือ ข้อที่ 13

ตาราง 6 การประเมินทัศนคติต่องานเภสัชสนเทศของนิสิต/นักศึกษารวม 30 คน

ข้อคำถาม	กลุ่มที่ 1 (n=16)			กลุ่มที่ 2 (n=14)		
	Mean	SD	แปลผล	Mean	SD	แปลผล
1. งานเภสัชสนเทศเป็นงานที่มีประโยชน์แก่ผู้ป่วย	4.31	0.66	สูง	4.64	0.47	สูง
2. งานเภสัชสนเทศเป็นงานที่มีประโยชน์แก่บุคลากรสาธารณสุข	4.87	0.33	สูง	4.85	0.34	สูง
3. ถ้าเลือกได้ งานเภสัชสนเทศเป็นงานที่ท่านจะเลือกทำเป็นอันดับแรก	3.12	0.33	ปานกลาง	3.21	0.77	ปานกลาง
4. การทำงานเภสัชสนเทศ ทำให้เกิดการพัฒนาดนเองตลอดเวลา	4.44	0.49	สูง	4.64	0.48	สูง
5. เภสัชกรที่ทำงานเภสัชสนเทศ ควรมีความรู้ด้านคอมพิวเตอร์ (Microsoft office)	4.44	0.49	สูง	4	0.76	สูง
6. เภสัชกรที่ทำงานเภสัชสนเทศ ควรทำการสืบค้นข้อมูลทางอินเทอร์เน็ต (internet) ได้	4.75	0.43	สูง	4.71	0.45	สูง
7. เภสัชกรที่ทำงานเภสัชสนเทศ ควรมีมนุษยสัมพันธ์ที่ดี	4.44	0.60	สูง	4.5	0.50	สูง
8. เภสัชกรที่ทำงานเภสัชสนเทศ ควรมีความรู้ภาษาอังกฤษเป็นอย่างดี	4.56	0.60	สูง	4.14	0.63	สูง
9. เภสัชกรที่ทำงานเภสัชสนเทศ ต้องรู้จักบริหารเวลา	4.50	0.5	สูง	4.5	0.62	สูง
10. งานเภสัชสนเทศเป็นงานปิดทองหลังพระ	2.19	0.94	ต่ำ	2.28	1.09	ต่ำ
11. ในความเป็นจริงแล้ว ผู้ที่ไม่ใช่เภสัชกรก็สามารถทำงานเภสัชสนเทศได้	3.37	0.92	ปานกลาง	3.92	0.88	สูง
12. งานเภสัชสนเทศเป็นงานที่จำเป็นสำหรับโรงพยาบาลทุกขนาด	4.19	0.88	สูง	4.64	0.61	สูง
เฉลี่ย	4.07	0.78	สูง	4.17	0.71	สูง

จากตาราง 6 ผลการประเมินทัศนคติต่องานเภสัชสนเทศ 12 ข้อ โดยรวมทั้ง 2 กลุ่มมีคะแนนเฉลี่ยอยู่ในระดับสูง ($\text{mean} \pm \text{SD} = 4.07 \pm 0.78$ และ 4.17 ± 0.71) ประเด็นที่นิสิต/นักศึกษาทั้ง 2 กลุ่ม มีทัศนคติสูงที่สุดต่องานเภสัชสนเทศ คือ เห็นว่า งานเภสัชสนเทศเป็นงานที่มีประโยชน์แก่ผู้ป่วยและบุคลากรสาธารณสุข ($\text{mean} \pm \text{SD} = 4.87 \pm 0.33$ และ 4.85 ± 0.3) สำหรับประเด็นที่ทั้งสองกลุ่มมีทัศนคติต่องานเภสัชสนเทศต่ำที่สุด คือ เห็นว่างานเภสัชสนเทศเป็นงานปิดทองหลังพระ ($\text{mean} \pm \text{SD} = 2.19 \pm 0.94$ และ 2.28 ± 1.09) สำหรับข้อที่ 3 ทั้ง 2 กลุ่มมีความเห็นคล้ายกัน คือ นิสิต/นักศึกษาบางส่วนเท่านั้นที่ตอบว่า ถ้าเลือกได้ จะเลือกทำงาน DIS เป็นอันดับแรก ($\text{mean} \pm \text{SD} = 3.12 \pm 0.33$ และ 3.21 ± 0.77)

ใน 12 ข้อทั้ง 2 กลุ่มมีทัศนคติที่คล้ายกันยกเว้นข้อที่ 11 ในกลุ่มที่ 1 บางคนเห็นว่าในความเป็นจริงแล้วผู้ที่ไม่ใช่เภสัชกรจะสามารถทำงานเภสัชสนเทศได้ ($\text{mean} \pm \text{SD} = 3.37 \pm 0.92$)

ผลการประเมินการจัดการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ 12 ข้อของทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า คะแนนเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ดี ($\text{mean} \pm \text{SD} = 4.16 \pm 0.27$ และ 4.45 ± 0.18 , ตาราง 7) ข้อที่ได้คะแนนสูงสุดสำหรับกลุ่มที่ 1 คือ ข้อ 10: อาจารย์แหล่งฝึกกระตุ้นให้นิสิต/นักศึกษาคิดและสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติม ($\text{mean} \pm \text{SD} = 4.69 \pm 0.43$) และกลุ่มที่ 2 คือ ข้อ 8: อาจารย์แหล่งฝึกเปิดโอกาสให้ซักถามและแสดงความคิดเห็น ($\text{mean} \pm \text{SD} = 4.93 \pm 0.28$) ข้อที่ได้คะแนนต่ำที่สุดของกลุ่มที่ 1 คือ ข้อ 3: โดยภาพรวมของการฝึกงาน อาจารย์แหล่งฝึก

จัดสรรระยะเวลาในการฝึกงานแต่ละงานของกลุ่มงาน
เภสัชกรรมอย่างเหมาะสม (mean±SD=3.68±0.58)
และกลุ่มที่ 2 คือ ข้อ 11: อาจารย์แหล่งฝึกมีการแทรก
จริยธรรมและจรรยาบรรณ/ประสบการณ์ในวิชาชีพ
เภสัชกร (mean±SD=4.21±0.55) โดยรวมข้อที่ 1
ถึง 6 ในการประเมินการวางแผนการสอน ส่วนใหญ่

เห็นว่า มีการวางแผนการสอนที่ดียกเว้นข้อ 3: โดยภาพรวมของการฝึกงาน อาจารย์แหล่งฝึกจัดสรรระยะเวลาในการฝึกงานแต่ละงานของกลุ่มงานเภสัชกรรมอย่างเหมาะสม ซึ่งกลุ่มที่ 1 ตอบปานกลาง สำหรับวิธีการสอนในข้อที่ 7 ถึง 11 ทั้ง 2 กลุ่มเห็นว่าดี มีข้อเสนอแนะจากกลุ่มที่ 2 คือ ต้องการให้อาจารย์

ตาราง 7 การประเมินการจัดการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพโดยนิสิต/นักศึกษา

ข้อคำถาม	กลุ่มที่ 1 (n=16)			กลุ่มที่ 2 (n=14)		
	Mean	SD	แปลผล	Mean	SD	แปลผล
การวางแผนการสอน						
1. อาจารย์แหล่งฝึกชี้แจงวัตถุประสงค์และวิธีการวัดผลของเนื้อหาวิชาได้อย่างชัดเจน	4.12	0.33	ดี	4.57	0.49	ดี
2. อาจารย์แหล่งฝึกแนะนำหนังสือหรือบทความ (articles) ที่จำเป็นในการฝึกปฏิบัติวิชาชีพ	4.31	0.77	ดี	4.28	0.70	ดี
3. โดยภาพรวมของการฝึกงานในโรงพยาบาล อุดรธานี อาจารย์แหล่งฝึกจัดสรรระยะเวลาในการฝึกงานแต่ละงานของกลุ่มงานเภสัชกรรมอย่างเหมาะสม	3.68	0.58	พอใช้	4.42	0.49	ดี
4. อาจารย์แหล่งฝึกจัดสรรระยะเวลาในการฝึกงานเภสัชสนเทศ อย่างเหมาะสม	4.00	0.35	ดี	4.36	0.61	ดี
5. งานเภสัชสนเทศที่อาจารย์แหล่งฝึกมอบหมายให้ทำ มีปริมาณเหมาะสม	4.06	0.55	ดี	4.43	0.62	ดี
6. งานเภสัชสนเทศที่อาจารย์แหล่งฝึกมอบหมายให้ทำมีความยากเหมาะสม	3.94	0.43	ดี	4.43	0.49	ดี
วิธีการสอน						
7. อาจารย์แหล่งฝึกมีอุปกรณ์การสอน สื่อ/เอกสารที่เหมาะสมกับเนื้อหา	4.12	0.59	ดี	4.36	0.48	ดี
8. อาจารย์แหล่งฝึกเปิดโอกาสให้ซักถาม และแสดงความคิดเห็น	4.62	0.48	ดี	4.93	0.28	ดี
9. อาจารย์แหล่งฝึกมีแนวทางการสอนที่ทำให้ ผู้เรียนสนใจ	4.19	0.57	ดี	4.43	0.49	ดี
10. อาจารย์แหล่งฝึกกระตุ้นให้คิด และสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติม	4.69	0.43	ดี	4.57	0.62	ดี
11. อาจารย์แหล่งฝึกมีการแทรกจริยธรรมและจรรยาบรรณ/ประสบการณ์ในวิชาชีพเภสัชกรรม	4.06	0.66	ดี	4.21	0.55	ดี
เฉลี่ยรวม 11 ข้อ	4.16	0.27	ดี	4.45	0.18	ดี
12. ข้อเสนอเพื่อพัฒนาการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพในด้านเภสัชสนเทศโรงพยาบาลอุดรธานี						
1. อยากให้อาจารย์แหล่งฝึกมอบหมายงานตอบคำถามมากกว่านี้ ไม่ว่าจะเป็นคำถามที่ถามบ่อยๆ คำถามที่คิดขึ้นมาเอง คำถามที่เคยตอบแล้วอยากให้นิสัย/นักศึกษาหรือศึกษาเพิ่มเติม						
2. ระบบแล่นไร้สายของโรงพยาบาลช้ามากและไม่เสถียร ทำให้มีปัญหาค้นหาข้อมูลทางอินเทอร์เน็ต						
3. จัดให้มีแหล่งข้อมูลที่ใช้ในการค้นคว้ามากกว่านี้						

แหล่งฝึกมอบหมายการตอบคำถามให้มากกว่าเดิม และแลนไร้สาย (wireless Lan) ของโรงพยาบาล อุตรธานีเข้ามา รวมทั้งต้องการให้มีแหล่งข้อมูลที่ ใช้ค้นคว้ามามากขึ้น (ตาราง 7)

วิจารณ์ผล

จากการวิเคราะห์ข้อสอบปรนัย 16 ข้อ เมื่อนำคะแนนของทั้ง 2 กลุ่มรวมกัน จะมีข้อสอบที่ไม่ดี และจำแนกไม่ดี 4 ข้อ เป็นข้อสอบที่ไม่ดีแต่จำแนกดี หรือข้อสอบที่ดีแต่จำแนกไม่ดี 4 ข้อ โดยมีข้อสอบที่ดี และจำแนกดี 8 ข้อ คิดเป็นร้อยละ 50 ของจำนวน ข้อสอบทั้งหมด ข้อสอบข้อที่ 10 และ 11 ซึ่งเป็น ข้อสอบที่ไม่ดีและจำแนกไม่ดีในกลุ่มที่ 1 แต่กลับเป็น ข้อสอบที่ดีและจำแนกดีในกลุ่มที่ 2

สำหรับข้อสอบที่ไม่ดีและจำแนกไม่ดี 4 ข้อ นั้น ได้แก่ข้อที่ 2 ประเมินการจัดทำข้อมูลยาใหม่ที่เสนอ เข้าในโรงพยาบาล ข้อที่ 3 และ 6 ประเมินความเข้าใจ ขั้นตอนการบริการตอบข้อมูลยาอย่างเป็นระบบ และข้อที่ 15 ประเมินเข้าใจความหมายของการแพ้ยา ข้ำ ทั้งนี้ อาจเป็นไปได้ว่านิสิต/นักศึกษามีความรู้ จากการได้ศึกษาภาคทฤษฎีจากคณะเภสัชศาสตร์ มาแล้ว ส่วนใหญ่จึงทำคะแนนในข้อเหล่านี้ได้ดีจน จำแนกไม่ได้ว่าใครเก่งใครอ่อนในข้อเหล่านี้ จากผล การตรวจสอบคุณภาพข้อสอบครั้งนี้ ทำให้ทราบว่า ประเด็นใดบ้างที่นิสิต/นักศึกษามีความรู้ความเข้าใจ ดีอยู่แล้วและประเด็นใดบ้างที่ยังต้องมีการเพิ่มเติม ส่วนขาด อย่างไรก็ตาม ในการวางแผนการประเมิน ความรู้ในปีต่อไป ยังจำเป็นต้องคงหัวข้อเหล่านี้ไว้ ตามคู่มือการออกข้อสอบ เนื่องจากเป็นความรู้หลัก ที่จำเป็นต้องประเมิน แต่อาจต้องปรับเปลี่ยนรายละเอียดของข้อคำถามรวมถึงตัวเลือกเพื่อให้สามารถ จำแนกได้ว่านิสิต/นักศึกษามีความรู้ความเข้าใจต่อ เรื่องเหล่านี้มากน้อยเพียงใด ผลการประเมินความรู้ ด้านเภสัชสนเทศที่ได้จากการฝึกปฏิบัติงานเภสัช-

สนเทศ ทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า ร้อยละ 90 ได้คะแนน ความรู้ด้านเภสัชสนเทศหลังฝึกปฏิบัติงานมากกว่า ก่อนเข้าฝึกปฏิบัติงาน โดยคะแนนของนิสิต/นักศึกษา กลุ่มที่ 2 จะกระจายมากกว่าและได้คะแนนเฉลี่ย หลังฝึกปฏิบัติงานมากกว่ากลุ่มที่ 1 อาจเนื่องจาก นิสิต/นักศึกษากลุ่มที่ 2 ได้รับการฝึกปฏิบัติงาน วิชาชีพที่งานอื่นมาก่อน จึงเป็นผลทำให้สามารถทำ คะแนนได้ดีกว่า นิสิต/นักศึกษาที่ทำคะแนนได้สูงสุด ทั้งก่อนและหลังการฝึกปฏิบัติงาน ไม่ได้จำกัดอยู่ที่ การเป็นนิสิต/นักศึกษาในหลักสูตร 5 ปี หรือ หลักสูตร 6 ปี แต่ขึ้นกับความตั้งใจในการทำแบบ ทดสอบและการเฝ้าหาความรู้ในขณะฝึกปฏิบัติงาน วิชาชีพ อีกทั้งระยะเวลาหลังฝึกปฏิบัติที่หน่วยเภสัช- เสนเทศ จนถึงวันที่ทำแบบทดสอบของนิสิต/นักศึกษา จะต่างกัน เนื่องจากแต่ละกลุ่มต้องหมุนเวียนกันเข้า ฝึกงานเภสัชสนเทศ ซึ่งอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ มีผลต่อคะแนนหลังฝึกปฏิบัติงานได้

จากการวิเคราะห์ผลการทดสอบความรู้ด้าน เภสัชสนเทศ คะแนนรายข้อเมื่อเทียบกับคู่มือการออก ข้อสอบ พบว่า กลุ่มที่ 1 หลังทำแบบทดสอบก่อนเข้า ฝึกปฏิบัติงาน ข้อที่ได้คะแนนต่ำสุด 3 อันดับแรก คือ ข้อที่ 12, 11 (ระบุวิธีการประเมิน ADR และการระบุ ข้อมูลที่ใช้ในการกรอกรายงานเพื่อนำส่งสำนักงาน คณะกรรมการอาหารและยา) และข้อ 16 (ความหมาย ของ impact factor) กลุ่มที่ 2 หลังทำแบบทดสอบ ก่อนเข้าฝึกปฏิบัติงาน พบว่า ข้อที่ได้คะแนนต่ำสุด 3 อันดับแรก คือ ข้อที่ 12, 13 (ระบุวิธีการประเมิน ADR) และข้อ 8 (ไม่ทราบว่า risography คืออะไร ในการช่วยจัดทำ effective publication) ซึ่งอาจ เป็นเพราะนิสิต/นักศึกษาได้ฝึกปฏิบัติการประเมิน ADR น้อย และเนื่องจากนิสิต/นักศึกษาที่ไม่ได้เรียน หลักสูตร 6 ปี สาขาบริบาลเภสัชกรรม และหลักสูตร 5 ปี สาขาเภสัชกรรมคลินิก บางส่วนยังไม่ได้เรียน การประเมินวรรณกรรม

ประโยชน์ที่ได้จากการประเมินความรู้ก่อนเข้าฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ ประการหนึ่งคือ ทำให้แหล่งฝึกทราบถึงส่วนขาดของนักศึกษา จึงมีการใช้เทคนิคการฝึกต่างๆ เพื่อเพิ่มพูนความรู้ในส่วนที่ขาดไปให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ อย่างไรก็ตาม ยังมีแบบทดสอบความรู้ด้านเภสัชสนเทศบางข้อที่หลังฝึกปฏิบัติงานแล้ว นิสิต/นักศึกษากลับได้คะแนนน้อยกว่าคะแนนก่อนเข้าฝึกปฏิบัติงาน ทั้งนี้อาจมีสาเหตุจากการที่นิสิต/นักศึกษาขาดความตั้งใจในการอ่านโจทย์ หรือเข้าใจโจทย์ผิด เช่น ข้อที่ 16 และ ปัจจุบันมีการสืบค้นข้อมูลจากอินเทอร์เน็ต ซึ่งเป็นปัจจุบันและรวดเร็วกว่า จนนิสิต/นักศึกษาอาจเข้าใจว่าแหล่งข้อมูลบนอินเทอร์เน็ต มีความน่าเชื่อถือ ทำให้ตอบคำถามในข้อที่ 4 ผิด

สำหรับข้อสอบอัตนัยข้อที่ 17 ที่ให้เขียนวิธีสร้างระบบความปลอดภัยของการใช้ยาในโรงพยาบาล เพื่อป้องกันเหตุการณ์แพ้ยาซ้ำ ผลจากการหาคำความยากง่ายและคำอ่านจำแนกของทั้ง 2 กลุ่มพบว่า เป็นข้อสอบที่ไม่ดีและจำแนกไม่ดี ซึ่งอาจมีสาเหตุจากการที่นิสิต/นักศึกษาไม่เข้าใจคำว่า “ระบบ” และยังขาดมุมมองของการทำงานที่เป็นสหวิชาชีพ นิสิต/นักศึกษาส่วนใหญ่ตอบว่า เภสัชกรต้องมีการบันทึกข้อมูลแพ้ยาของผู้ป่วยในบัตรผู้ป่วยนอก (OPD card) ทำการออกบัตรแพ้ยาให้แก่ผู้ป่วย และลงบันทึกในคอมพิวเตอร์เพื่อแจ้งเตือนเมื่อมีการสั่งใช้ยาที่เคยแพ้ซ้ำ ซึ่งเป็นมุมมองเฉพาะในบริบทของเภสัชกรแต่ในทางปฏิบัติ การสร้างระบบความปลอดภัยด้านยานั้น สหวิชาชีพต้องเข้ามามีส่วนร่วมในการกำหนดนโยบายและแนวทางการดำเนินงาน รวมถึงการติดตามและประเมินผลเพื่อทราบถึงปัญหาและอุปสรรคต่างๆ อันจะนำมาสู่การแก้ไขและพัฒนาให้การดำเนินงานเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพโดยมีเภสัชกรเป็นผู้ประสานงานหลัก ในการประเมินความรู้ต่อไป จึงควรคงหัวข้อนี้ไว้แต่ต้องปรับคำถามให้มี

รายละเอียดมากขึ้น

หลังจากฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพที่โรงพยาบาลอุดรธานีแล้ว นิสิต/นักศึกษาส่วนใหญ่ร้อยละ 90 มีความรู้และมีความมั่นใจในการทำงานเภสัชสนเทศเพิ่มขึ้น แสดงถึงการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพในแหล่งฝึกมีประโยชน์ที่จะทำให้นิสิต/นักศึกษาได้รับความรู้เพิ่มขึ้น การประเมินความรู้ก่อนเข้าฝึกและการมีคู่มือฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ มีส่วนช่วยให้การฝึกปฏิบัติงานมีทิศทางที่ชัดเจนขึ้น ผลที่ออกมาจึงเป็นที่น่าพึงพอใจ

ผลการประเมินทัศนคติต่องานเภสัชสนเทศ นิสิต/นักศึกษาทุกคนเห็นว่า งานเภสัชสนเทศเป็นงานที่เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยและบุคลากรสาธารณสุข แต่มีบางคนเท่านั้นที่จะเลือกงานเภสัชสนเทศเป็นอันดับแรก ถ้าเลือกได้ จากการอภิปรายร่วมกับนิสิต/นักศึกษา หลังการทำแบบทดสอบความรู้หลังฝึกปฏิบัติงานแล้ว นิสิต/นักศึกษาได้แสดงความคิดเห็นว่า งานเภสัชสนเทศเป็นงานที่ยาก ต้องบูรณาการองค์ความรู้หลายด้านเข้าด้วยกัน นอกเหนือจากการตอบคำถามให้ถูกต้องแล้ว ยังต้องนำปัญหาที่พบจากการตอบคำถามมาจัดการในเชิงระบบ ซึ่งจะต้องประสานกับแพทย์ พยาบาล และบุคลากรที่เกี่ยวข้อง ทำการสืบค้นข้อมูลทางอินเทอร์เน็ตได้ มีความสามารถในการใช้เทคโนโลยี สรุปโดยรวม นิสิต/นักศึกษาส่วนใหญ่จึงเห็นว่า ผู้ที่จะทำงานเภสัชสนเทศได้ดีควรเป็นเภสัชกรที่มีประสบการณ์ในการทำงานโรงพยาบาลมาก่อน เพื่อให้การประสานงานกับสหวิชาชีพเป็นไปได้ดี

นิสิต/นักศึกษาบางส่วนมีความเห็นว่างานเภสัชสนเทศเป็นงานปิดทองหลังพระ แต่มีบางส่วนได้แย้งว่าในทางปฏิบัติ แม้ว่างานเภสัชสนเทศบางครั้งไม่ได้สัมผัสกับผู้ป่วยโดยตรง (ยกเว้นการประเมิน ADR) แต่จะมีบทบาทในการกำหนดนโยบายของระบบยาไม่ว่าจะเป็นการจัดทำข้อมูลเพื่อประกอบการ

พิจารณานำยาใหม่เข้ามาใช้ในโรงพยาบาล การจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยา เพื่อให้การจัดซื้อยาเป็นไปตามมาตรฐานวิชาชีพ การจัดทำสื่อเผยแพร่ความรู้ เพื่อให้บุคลากรสาธารณสุขใช้อย่างเหมาะสม เป็นต้น ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะมีเวลาจำกัดในการฝึกปฏิบัติงานจึงทำให้นิสิต/นักศึกษาไม่สามารถทราบถึงทุกบทบาทของเภสัชกรในงานเภสัชสนเทศ

นิสิต/นักศึกษากลุ่มที่ 1 บางคน มีความเห็นว่าเป็นความจริงแล้ว ผู้ที่ไม่ใช่เภสัชกรก็สามารถทำงานเภสัชสนเทศได้ ทั้งนี้อาจเนื่องจากปัจจุบันมีการเข้าถึงข้อมูลได้ง่ายขึ้นผ่านทางอินเทอร์เน็ตนิสิต/นักศึกษาจึงเห็นว่าบางคำถาม บุคคลทั่วไปที่สืบค้นทางอินเทอร์เน็ตได้ดี จะสามารถตอบคำถามทางยาได้เช่นกัน แต่ในความเป็นจริง ถึงแม้ว่าบางคำถามทางยา ผู้ที่ไม่ใช่เภสัชกรสามารถตอบได้ก็จริง แต่ไม่สามารถนำไปเชื่อมโยงกับปัญหาในเชิงระบบ เช่น คำถาม “*amiodarone* มียาด้านพิษเฉพาะหรือไม่” คำตอบคือ “*amiodarone* ไม่มียาด้านพิษเฉพาะ เน้นการรักษาตามอาการหรือประคับประคอง (*supportive treatment*)” เมื่อได้คำตอบแล้ว บทบาทหน้าที่ของเภสัชกรคือการย้อนระบบเพื่อระบุร่องรอยของความเสี่ยงหรือปัจจัยสาเหตุที่ทำให้เกิดคำถามนี้ว่ามีอะไรบ้าง พร้อมทั้งหาแนวทางแก้ไขในเชิงระบบ โดยประสานกับบุคลากรที่เกี่ยวข้องไม่ว่าจะเป็นแพทย์พยาบาล และคณะกรรมการการให้ยาที่มีความเสี่ยงสูง เป็นต้น

ผลการประเมินการจัดการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ ปรากฏว่า ผลการประเมินการวางแผนการเรียนการสอนข้อ 1-6 อยู่ในระดับดี อาจเป็นเพราะมีการประชุมวางแผนเตรียมการสอน และได้มีการศึกษาคู่มือฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพที่ทางคณะเภสัชศาสตร์จัดส่งให้มาก่อน ซึ่งคู่มือฯ ดังกล่าวมีการกำหนดแนวทางการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพที่ชัดเจนอันประกอบด้วย วัตถุประสงค์ แนวทางกิจกรรมแผนการฝึกปฏิบัติ และวิธีประเมินผลนิสิต/นักศึกษา และได้จัดส่งมา

ให้แหล่งฝึกได้เตรียมตัวล่วงหน้า นอกจากนี้ หน่วยเภสัชสนเทศเองได้มีการวางแผนการฝึกปฏิบัติงานให้ตรงกับวัตถุประสงค์และได้เตรียมงานที่จะมอบหมายให้นิสิต/นักศึกษาได้ฝึกหัดสืบค้นข้อมูล เช่น ทบทวนยาด้านพิษ (*antidote*) หรือจัดทำข้อมูลยาเพื่อเผยแพร่ออนไลน์ (*online*) บนอินทราเน็ต (*intranet*) ของโรงพยาบาลอุดรธานี ประกอบกับทางโรงพยาบาลอุดรธานีมีความพร้อมเรื่องวัสดุอุปกรณ์ในการทำงาน เช่น ตำราวิชาการทั้งภายในกลุ่มงานและห้องสมุดกลาง มีระบบอินเทอร์เน็ตที่ห้องสมุดกลาง และมีอินเทอร์เน็ตไร้สายที่กลุ่มงานเภสัชกรรม นอกจากนั้น ยังมีอินทราเน็ตหลายจุดที่จะให้นิสิต/นักศึกษาได้ทำงานที่อาจารย์แหล่งฝึกมอบหมายได้ทันเวลา แม้ว่าในช่วงที่ผ่านมาระบบแลนไร้สายจะมีปัญหา ไม่เสถียร ทำให้การใช้งานไม่ต่อเนื่อง ซึ่งได้แจ้งไปยังหน่วยงานที่เกี่ยวข้องทราบเพื่อดำเนินการแก้ไขต่อไป

ในประเด็นอาจารย์แหล่งฝึกมีความเห็นว่าการจัดสรรระยะเวลาในการฝึกปฏิบัติงานแต่ละงานของกลุ่มงานเภสัชกรรมมีความเหมาะสม ซึ่งกลุ่มที่ 1 บางคนเห็นว่าอยู่ในระดับพอใช้ อาจเนื่องมาจากงานผสมเคมีบำบัดและผลิดยาทั่วไป งานคลังเวชภัณฑ์ และวัสดุการแพทย์มีเพียงปฐมนิเทศครึ่งวัน ประกอบกับนิสิต/นักศึกษาไม่มีโอกาสได้ฝึกปฏิบัติ เนื่องจากเวลาไม่เพียงพอและลักษณะงานไม่ได้สัมผัสกับผู้ป่วยโดยตรง จึงทำให้ความพึงพอใจลดน้อยลง

ผลการประเมินวิธีการสอนข้อ 7-11 อยู่ในระดับดี อาจเป็นเพราะโรงพยาบาลมีอุปกรณ์และสื่อการสอนที่เหมาะสมกับเนื้อหา มีการใช้เทคนิคที่หลากหลายตลอดระยะเวลาที่ฝึกปฏิบัติงานเภสัชสนเทศ ซึ่งประกอบด้วย⁷

1. การบรรยาย (*lecture*) เช่น วิธีการจัดทำสื่อเผยแพร่ จะบรรยายวิธีการอย่างเป็นลำดับขั้น
2. ทดลองปฏิบัติ (*workshop*) เช่น มอบ-

หมายงานให้แต่ละกลุ่มประเมินวรรณกรรม 1 เรื่อง เพื่อเป็นการเรียนรู้และร่วมกันแสดงความคิดเห็นระหว่างนิสิต/นักศึกษาต่างสถาบัน หรือการเขียนรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเพื่อนำส่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เป็นต้น

3. สังเกตการณ์ (observation) และการซักถาม บางหัวข้ออาจไม่ได้สอนโดยตรงแต่ต้องอาศัยการสังเกตการณ์หรือซักถามจากอาจารย์แหล่งฝึก

4. อภิปรายกลุ่ม (group discussion) เช่น การประเมิน อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

5. การระดมสมอง (brain storming) เช่น การตอบคำถามร่วมกันซึ่งเป็นคำถามใหม่ที่เพิ่งได้รับหรือการจัดทำจดหมายข่าวเภสัชสนเทศ

6. แผนที่ความคิด (mind map) เช่น แสดงให้เห็นระบบการป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ก่อนแล้วจึงอธิบายวิธีวางแผนทางในการสร้างความปลอดภัยในการใช้ยา

7. การมอบหมายงานให้นิสิต/นักศึกษาได้ฝึกปฏิบัติ ซึ่งนอกจากจะทำให้เข้าใจและทราบวิธีคิดของนิสิต/นักศึกษาแล้ว ยังได้มีโอกาสแลกเปลี่ยนกับนิสิต/นักศึกษาเป็นระยะๆ กระตุ้นให้ฝึกคิดและค้นคว้าด้วยตัวเอง โดยอาจารย์แหล่งฝึกจะช่วยแนะแนว มีการเน้นระดมสมองหรืออภิปรายกลุ่ม ซึ่งเป็นการสอนที่มีปฏิสัมพันธ์ 2 ทางกับผู้เรียน (two-way communication) มากกว่าการนั่งฟังการบรรยายเพียงอย่างเดียว (one-way communication) โดยมีการนำประสบการณ์ตรงของผู้สอนหรือตัวอย่างที่ได้เกิดขึ้นจริงในโรงพยาบาลอุดรธานีเป็นกรณีศึกษา เพื่อให้เห็นภาพได้ชัดเจนขึ้น

ข้อเสนอแนะ

1. ข้อเสนอแนะต่อแหล่งฝึก

1.1 ในปีต่อไปควรมีการประเมินความรู้นของนิสิต/นักศึกษาก่อนเข้าฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ

และควรทำในทุกงานที่นิสิต/นักศึกษาจะต้องเข้าฝึกปฏิบัติยกเว้นงานที่มีเพียงปฐมนิเทศอย่างเดียว

1.2 พิจารณาทบทวนข้อสอบที่มีค่าความยากง่ายและค่าอำนาจจำแนกไม่ดี เนื่องจากยังมีความจำเป็นที่จะต้องใช้ประเมินนิสิต/นักศึกษาเพื่อให้ตรงตามวัตถุประสงค์ของการฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ โดยคงไว้ตามหัวข้อในคู่มือการออกข้อสอบ แต่อาจปรับแก้ในรายละเอียดแทนที่จะตัดออกไปทั้ง 4 ข้อ

1.3 พิจารณาปรับปรุงคำถามอัตนัยให้มีรายละเอียดมากขึ้น

1.4 ในอนาคต ควรมีการประเมินทักษะที่ได้รับจากการฝึกปฏิบัติงานด้วย

2. ข้อเสนอแนะต่อคณะเภสัชศาสตร์ เพื่อให้ให้นิสิต/นักศึกษาสามารถฝึกปฏิบัติงานเภสัชสนเทศได้อย่างมีคุณภาพ

2.1 ควรมีการสอนวิธีการประเมินวรรณกรรมในทุกสาขาวิชาก่อนออกฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ

2.2 ควรมีการสอนวิธีคิดและการทำงานร่วมกับสหวิชาชีพนอกเหนือจากบทบาทของเภสัชกรในโรงพยาบาล

2.3 สถาบันการศึกษาควรเข้ามามีส่วนร่วมในการจัดทำแบบประเมินความรู้ร่วมกัน

2.4 ในการเรียนการสอนควรมีการชี้แนะให้เห็นว่า งานเภสัชสนเทศเป็นงานที่มีความสำคัญและจำเป็นสำหรับโรงพยาบาลทุกขนาดในการสร้างความปลอดภัยด้านยาให้แก่ผู้ป่วย และปัจจุบันงานนี้ได้รับการยอมรับจากสหวิชาชีพและผู้ที่ไม่ใช่เภสัชกรแล้วว่าไม่สามารถทำงานแทนได้

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงการ From Routine to Research ผู้วิจัยขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้แก่ อาจารย์ ดร.วรรณิ ชัยเฉลิมพงษ์และผู้ช่วย

ศาสตราจารย์วรรณวิไล เลาลัดดา ในการตรวจสอบ
โครงร่างงานวิจัย แบบประเมินทั้ง pre-test และ post-
test นายแพทย์พิชาติ ดลเฉลิมยุทธนา ผู้อำนวยการ
โรงพยาบาลอุดรธานี แพทย์หญิงสุภลักษณ์ รายยวา

ทันตแพทย์หญิงสิริรัตน์ วีระเศรษฐกุล และเภสัชกร
ดำรงเกียรติ ตั้งเจริญ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม
โรงพยาบาลอุดรธานีที่ได้สนับสนุนและอนุมัติเงินทุน
ในการทำวิจัยครั้งนี้

บรรณานุกรม

1. มังกร ประพันธ์วิณะ. DIS position statement
หน้าที่และความรับผิดชอบของงานเภสัชสนเทศใน
โรงพยาบาล. เอกสารประกอบการประชุมเชิงปฏิบัติการ
การพัฒนาเภสัชสนเทศในโรงพยาบาล. สำนักพัฒนา
ระบบบริการสุขภาพกระทรวงสาธารณสุข นนทบุรี:
วันที่ 7-8 สิงหาคม 2551.
2. คณะกรรมการประสานงานการฝึกปฏิบัติงานเชิงวิชาชีพ
เภสัชกรรม ศูนย์ประสานงานการศึกษาเภสัชศาสตร์
แห่งประเทศไทย (ศ.ศ.ภ.ท.). คู่มือฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพ
เภสัชกรรมโรงพยาบาล (Manual of Hospital Phar-
macy Professional Practice) ประจำปีการศึกษา
2550-2551. มกราคม 2551:1-4.
3. ชูชัย สมितिไกร. การฝึกอบรมบุคลากรในองค์กร. พิมพ์
ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2542:
4-25.
4. Jacobs RL. Structured On-the-Job Training:
Unleashing Employee Expertise in the Workplace.
San Francisco: Berrett-Koehler, 2003: 115-
30.
5. Sisson GR. Hands-On Training การฝึกปฏิบัติ
ในงานจริง. แปลและเรียบเรียงโดย ยุดา รักไทย. พิมพ์
ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: เอ็กซ์เปอร์เน็ทบุ๊คส์, 2545:10-
34.
6. Kirkpatrick DL. Evaluating Training Programs:
The Four Levels. 2nd ed. San Francisco: Berrett-
Kochler Publisher 1998:19-22.
7. นันทวัฒน์ สุขผล. เทคนิคการฝึกอบรมอย่างมีประสิทธิภาพ. กรุงเทพมหานคร: เอ็กซ์เปอร์เน็ท, 2543:25-35.
8. ปรีชา บุญรอด. มาตรฐานการวิจัยทางสังคมศาสตร์
(ตอนที่ 2). ฝ่ายวิจัยสังคมศาสตร์ ศูนย์วิจัยธุรกิจ และ
สังคมศาสตร์ มหาวิทยาลัยอัสสัมชัญ. สืบค้นจาก: http://www.journal.au.edu/abac_newsletter/1998/june98/scale.htm. วันที่สืบค้น 25 กรกฎาคม 2552.
9. วีระวัฒน์ ปันนิตามัย. การประเมินผลการปฏิบัติงาน:
แนวพินิจเชิงระบบ. วารสารข้าราชการ 2540; 42:46-
70.
10. รังสรรค์ ไกรศรานนท์. การวิเคราะห์ข้อสอบด้วยเทคนิค
25%. งานทะเบียนและประมวลผล ฝ่ายวิชาการ
สถาบันเทคโนโลยีไทย-ญี่ปุ่น. สืบค้นจาก: <http://www.hrcenter.co.th/HRKnowView.asp?id=54&mode=disp.htm>. วันที่สืบค้น 20 มิถุนายน 2552.
11. ผดุงชัย ภูพัฒน์. แบบทดสอบแบบความเรียง (Subjective or Essay Test). สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า
เจ้าคุณทหารลาดกระบัง. สืบค้นจาก <http://www.rmuti.ac.th/support/research/newweb/manager/files/10.%20padungchai.doc>. วันที่สืบค้น 25 มิถุนายน 2552.

ยากันชักรุ่นใหม่: แนวทางการพัฒนาสำหรับผู้ป่วยโรคลมชัก

New Antiepileptic Drugs: A Milestone for Seizure Free

ธนกร ศิริสมุทร, ภ.ม. (เภสัชวิทยา)*

บทนำ

โรคลมชักเป็นกลุ่มอาการของความผิดปกติของระบบประสาทที่มีการชักซ้ำ (recurrent seizure) ซึ่งอาจจะทราบสาเหตุหรือไม่ก็ได้ ตามข้อมูลขององค์การอนามัยโลก แม้ว่าโรคลมชักจะมีผลกระทบต่อผู้ป่วยเพียงร้อยละ 1 ของประชากรทั่วไป แต่ความสูญเสียที่เกี่ยวข้องอันเนื่องมาจากการชักอาจประเมินค่าไม่ได้ และถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะมียากันชักเป็นจำนวนมากแล้ว แต่ก็ยังมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 70 เท่านั้นที่ตอบสนองต่อยากันชัก และยังมีผู้ป่วยลมชักจำนวนหนึ่งซึ่งไม่สามารถควบคุมการชักได้ด้วยยากันชักรุ่นเก่า (conventional antiepileptic drugs) นอกจากนี้ ยากันชักรุ่นเก่าบางชนิด มีเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่เหมาะสม ทำให้ยังมีความจำเป็นที่จะต้องแสวงหายากันชักรุ่นใหม่ เพื่อที่จะมาใช้ควบคู่ (adjunct) เพื่อให้สามารถควบคุมการชักให้ได้มากที่สุด

ปัญหาของยากันชักรุ่นเก่า [Limitations of Conventional Antiepileptic Drugs (AEDs)]

ปัญหาของยากันชักรุ่นเก่าสามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเด็น คือ

1. **ปัญหาด้านเภสัชจลนศาสตร์** ยากันชักรุ่นเก่าจะมีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่เหมาะสม เช่น มีการจับกับพลาสมาโปรตีนที่สูง ทำให้มีความ

เสี่ยงในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่จับกับพลาสมาโปรตีนสูงด้วยกัน หรือยามีคุณสมบัติในการเหนี่ยวนำหรือยับยั้งสมรรถนะของเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลายยา (drug-metabolizing enzymes induction or inhibition) หรือยามีค่าครึ่งชีวิตที่สั้น เป็นต้น

2. **ปัญหาด้านเภสัชพลศาสตร์** ยากันชักรุ่นเก่าเป็นยาที่ไม่ได้ถูกพัฒนามาบนพื้นฐานของความรู้ระดับโมเลกุล โดยมักจะค้นพบฤทธิ์กันชักโดยบังเอิญในสัตว์ทดลอง เมื่อนำยามาทดสอบกลไกการออกฤทธิ์จึงพบว่ายาจะมีเป้าหมายการออกฤทธิ์ที่แคบหรือครอบคลุมชนิดของการชักได้ไม่กี่ชนิด

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์โดยรวมของยากันชักรุ่นเก่าแสดงในตาราง 1 และ 2

การพัฒนายากันชักรุ่นใหม่ (How to Develop New Molecule of Antiepileptic Drugs)

การพัฒนายากันชักเช่นเดียวกับการพัฒนายาอื่นๆ ในแง่ของการที่ต้องมีความรู้ความเข้าใจพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรค ความรู้ในระดับโมเลกุล สารเคมี ตัวรับ (receptor) ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิด (pathogenesis) เพื่อที่จะสังเคราะห์ยา ได้ตรงกับจุดที่มีความผิดปกติ (rational drug design) ทำให้ยามีประสิทธิภาพและอาการข้างเคียง

*หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล

ลดลง การพัฒนายากันชักรุ่นใหม่ จะเป็นการดัดแปลงโมเลกุลยากันชักเดิม หรืออาจเป็นการสังเคราะห์ยากันชักชนิดใหม่ขึ้นมา เช่น fluorofelbamate เป็นการดัดแปลงโมเลกุล felbamate โดยการเติมอะตอมของฟลูออรีนเข้าไปในโมเลกุลของ felbamate และ pregabalin เป็นยากันชักรุ่นใหม่ที่ดีแปลงโดยมี

ความต่อเนื่องจาก gabapentin หรือ oxcarbazepine เป็นการดัดแปลงที่หมู่ฟังก์ชัน (functional group) ของ carbamazepine เป็นต้น ขณะที่ ganaxolone เป็นยากันชักที่สังเคราะห์เลียนแบบโครงสร้างของนิวโรสเตียรอยด์ (neurosteroids) เดิมที่มีอยู่ในระบบประสาท

ตาราง 1 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากันชักทั้งรุ่นเก่าและรุ่นใหม่¹

ยา	ร้อยละของการจับกับพลาสมาโปรตีน	ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	ระยะเวลาในการถึงระดับยาที่คงที่ (วัน)	ความถี่ในการบริหารยา	ความถี่ของการวัดระดับยาในเลือดในช่วงแรก	ระดับยาที่เป็นช่วงการรักษา (มก/มล)
Carbamazepine	70-80	11-17 (การให้ยาซ้ำ)	3-10	BID, TID, QID	สัปดาห์ที่ 3, 6, 9	4-12
Ethosuximide	0	40-50	6-12	OD, BID, TID	ทุก 2-3 สัปดาห์	40-100
Felbamate	25	20-23	5-10	BID, TID	ดูในเอกสารกำกับยา	32-137
Gabapentin	0	5-7	1-2	TID	ไม่มี	2-3
Lamotrigine	50-55	10-15 (ใช้ร่วมกับ EIAEDs*) 40-60 (ใช้ร่วมกับ VPA)	5-15	BID	ไม่มี	ไม่มีกำหนด
Levetiracetam	<10	7-8	3-4	BID	ไม่มี	ไม่มีกำหนด
Oxcarbazepine	40	8-10	3-4	BID, TID	ไม่มี (แต่แนะนำให้ตรวจระดับโซเดียมทุก ๆ 2-4 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโซเดียมในเลือดต่ำ)	ไม่มีกำหนด
Phenobarbital	40-60	30-50	16-21	OD, BID	ทุก 3-4 สัปดาห์	10-40
Phenytoin	90	15-30	5-15	OD, BID	ทุก 2-3 สัปดาห์	10-20
Pregabalin	0	6	2	BID, TID	ไม่มี	ไม่มีกำหนด
Tiagabine	96	5-9	3	BID, TID, QID	ไม่มี	ไม่มีกำหนด
Topiramate	9-17	20-24	5-7	BID	ไม่มี	ไม่มีกำหนด
Valproate	60-95 (การจับลดลงถ้าระดับยาในเลือดมากกว่า 100 มก/มล)	6-18	2-4	BID, TID	ทุก 1-2 สัปดาห์	50-150
Zonisamide	40-60	50-68	12-14	OD, BID	ไม่มี	ไม่มีกำหนด

*EIAEDs=Enzyme-inducing antiepileptic drugs เช่น phenytoin และ carbamazepine

หมายเหตุ: มก=ไมโครกรัม, มล=มิลลิลิตร, OD=วันละครั้ง, BID=วันละ 2 ครั้ง, TID=วันละ 3 ครั้ง, QID=วันละ 4 ครั้ง

ตาราง 2 เป้าหมายการออกฤทธิ์และที่ใช้ทางคลินิกของยากันชักรุ่นเก่าและใหม่²

Drugs	Sodium Channels	Calcium Channels	GABA System	Glutamate Receptors	Partial Seizure	GTC Seizure	Absence Seizure	Myoclonic Seizure	Infantile Spasms	Lennox-Gastaut
กลไกการออกฤทธิ์หลักต่อ sodium (calcium) channels										
PHT	X				+	+	-	-		
CBZ	X				+	+	-	-		
OXC	X				+	+	-	-		
LTG	X	X			+	+	+	(+)		+
ZNS	X	X			+	+	(+)	(+)	(+)	(+)
กลไกการออกฤทธิ์ผสม ซับซ้อนหรือไม่เป็นที่เข้าใจ										
VPA	X	X	X		+	+	+	+		(+)
FBM	X	X	X	X	+	+	(+)			+
TPM	X	X	X	X	+	+	(+)	(+)	(+)	+
ETX	X	X			-	-	+			
GBP		X	X		+	+	-	-		
LEV		X	X	+	(+)	(+)	(+)			
PB		X	X	X	+	+	-			
กลไกที่ผ่าน GABA เป็นหลัก										
BDZs			X		+	+	+	+		(+)
VGB			X		+	+	-	-	+	(+)
TGB			X		+	+	-			

หมายเหตุ: PHT=Phenytoin, CBZ=Carbamazepine, OXC=Oxcarbazepine, LTG=Lamotrigine, ZNS=Zonisamide, VPA=Valproic acid, FBM=Felbamate, TPM=Topiramate, ETX=Ethosuximide, GBP=Gabapentin, LEV=Levetiracetam, PB=Phenobarbital, BDZ= Benzodiazepines, VGB= Vigabatrin, TGB= Tiagabine

ตัวเอน คือ ยากันชักรุ่นใหม่

เป้าหมายการออกฤทธิ์ที่ไม่ได้แสดงทั้งหมด และไม่ได้รับ subtype ของ ion channels

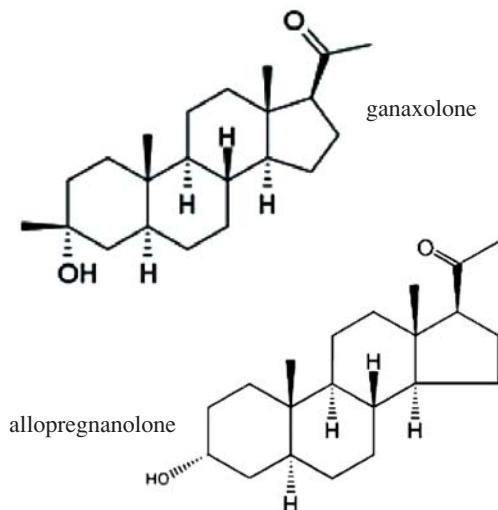
+ : มีการยอมรับการใช้ ด้วยการศึกษาแบบควบคุมหรือการศึกษาแบบเปิดหลายชิ้น

(+) : มีการยอมรับการใช้ แต่ไม่แน่นอนของหลักฐานลดลง

- : ไม่แนะนำให้ใช้หรือใช้แล้วทำให้แย่ลง

ยากันชักรุ่นใหม่ที่มีโครงสร้างแตกต่างจากยาเดิม (A New Structural AEDs)

Ganaxolone เป็นยารุ่นใหม่ที่มีสังเคราะห์ขึ้นโดยอาศัยพื้นฐานของการเลียนแบบนิวโรสเตียรอยด์ (endogenous neurosteroids) โดยจากความรู้ที่ว่าอนุพันธ์ของโปรเจสเตอโรน (progesterone) บางชนิดคือ allopregnanolone มีฤทธิ์ด้านการชัก จึงมีการดัดแปลงหมู่ฟังก์ชันและได้เป็นยาใหม่ออกมา (รูป 1) **ยากันชักรุ่นใหม่ที่มีโครงสร้างคล้ายกับยารุ่นเดิม (A Derivatives of Existing AEDs)**



รูป 1 โครงสร้างทางเคมีของ ganaxolone และ allopregnanolone^{3,4}

เนื่องจากยากันชักเดิมบางชนิดเป็นยาที่มีคุณสมบัติดีอยู่แล้ว การพัฒนายาใหม่อาจเป็นการดัดแปลงหรือเติมหมู่ฟังก์ชันบางชนิดลงไป ซึ่งเป็นลักษณะของการพัฒนายาใหม่หลายๆกลุ่ม ด้วยวิธีนี้ทำให้ได้ยากันชักรุ่นใหม่จากยากันชักรุ่นเก่าๆ หลายชนิด ดังตัวอย่าง

1. Oxcarbazepine เป็นอนุพันธ์ของ carbamazepine ที่มีการดัดหมู่อะมิโน (amino group) ออกไป

2. Valpromide, 2,2,3,3-tetramethyl-cyclopropane carboxylic acid (TMCA)

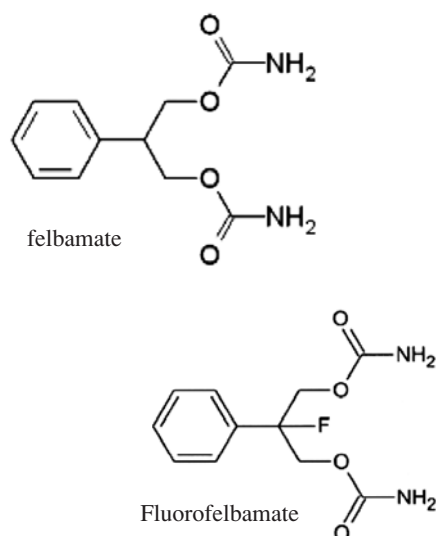
3. Valroceamide เป็นอนุพันธ์ของกรดวาลโปรอิก (valproic acid) ที่มีการเพิ่มวงแหวนอัลคิล (alkyl ring) หรือการเติมหมู่อะมิโนเข้าไปในสายกรดคาร์บอกซิลิก (carboxylic acid) เดิม

4. Pregabalin เป็นอนุพันธ์ของ GABA ซึ่งเป็นสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ที่มีอยู่ในร่างกาย แต่การพัฒนาจาก gabapentin ซึ่งเป็นยากันชักนั้น จะเปลี่ยนจากวงแหวน cyclohexyl เป็น isobutyl แทน

5. Brivaracetam และ seletacetam เป็นอนุพันธ์ของ levetiracetam

6. Fluorofelbamate เป็นอนุพันธ์ที่ได้จากการเติมอะตอมของฟลูออรีน (fluorine; F) เข้าไปในโมเลกุล felbamate (รูป 2)

สำหรับข้อมูลโดยสรุปของยากันชักรุ่นใหม่บางชนิดที่มีการใช้ทางคลินิกแล้ว แสดงในตาราง 3, 4, 5, 6, 7, และ 8⁷



รูป 2 ตัวอย่างการพัฒนายากันชักรุ่นใหม่จากยากันชักที่มีอยู่เดิม^{5,6}

ตาราง 3 ข้อดี-เสียของยา vigabatrin (VGB®)

	ข้อดี	ข้อเสีย
Efficacy	ใช้ในผู้ป่วย partial seizures และ infantile spasms, ออกฤทธิ์นาน (sustained control), และออกฤทธิ์เร็ว (rapid onset of action)	ใช้ไม่ได้กับ absence, myoclonic seizures
Tolerability	ระยะสั้น (short-term) ผลข้างเคียงที่รุนแรงพบไม่บ่อย	1. ใน infantile spasms ผลอาจจะทำให้เกิดการสูญเสียลานสายตา (visual field defects) ได้ร้อยละ 30-50 2. ทำให้บุคลิกภาพเปลี่ยนได้
Clinical use	1. ไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยาที่สำคัญ 2. ใช้เวลาในการเพิ่มขนาดยาไม่นาน 3. ให้ยาเพียงวันละครั้ง หรือ 2 ครั้ง 4. ใช้ได้กับทุกช่วงอายุ	1. ไม่มียารูปแบบฉีด 2. ไม่สามารถให้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาการสูญเสียลานสายตาได้

ตาราง 4 ข้อดี-เสียของยา lamotrigine (LTG)

	ข้อดี	ข้อเสีย
Efficacy	1. มีฤทธิ์กว้าง (broad spectrum) 2. จะออกฤทธิ์นาน ถ้าสามารถควบคุมอาการได้แล้ว	1. ความถี่การชักอาจลดลงแต่อาจไม่สามารถป้องกันการชักซ้ำได้ 2. อาการทางคลินิกที่ตื้อขึ้นอาจจะช้า 3. อาจทำให้อาการชักแบบ myoclonic แยก
Tolerability	1. มีค่าดัชนีในการรักษา (therapeutic index) ที่ดี 2. ยังไม่พบผลก่อลูกรูปร่าง 3. ผลข้างเคียงเมื่อใช้ไปนาน ๆ ยังไม่พบ	1. การเพิ่มขนาดยาที่เร็วเกินไปทำให้เกิดผื่น โดยเฉพาะถ้าใช้ร่วมกับ VPA 2. พบการอาเจียนได้บ่อยที่ขนาดยาสูง ๆ
Clinical use	1. ให้ยาเพียงวันละ 1-2 ครั้ง 2. ใช้ได้กับทุกช่วงอายุ	1. มีอันตรกิริยากับ VPA, CBZ, หรือยาที่เหนี่ยวนำเอนไซม์ (enzyme inducer) 2. ไม่มียารูปแบบฉีด

ตาราง 5 ข้อดี-เสียของยา gabapentin (GBP)

	ข้อดี	ข้อเสีย
Efficacy	1. ทำให้เกิด paradoxical effect น้อยมาก 2. ประสิทธิภาพของยาสามารถรักษาระดับอยู่ได้	1. ใช้ได้แต่เฉพาะ partial seizures 2. ทำให้การชักแบบ myoclonic กำเริบได้
Tolerability	1. ผู้ใช้ยาทนยาได้ดี 2. ไม่มีข้อมูลด้านฤทธิ์ก่อลูกรูปร่าง 3. ไม่มีข้อมูลด้านปฏิกิริยาแบบ idiosyncratic	1. อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรมได้ 2. อาจทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มได้
Clinical use	1. ไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยา 2. ให้ยาวันละ 2 ครั้ง 3. รูปแบบยาที่ให้ทางปากมีความหลากหลาย 4. สามารถเพิ่มขนาดยาอย่างรวดเร็วได้	1. ประสิทธิภาพอาจน้อยกว่ายากลุ่มอื่น 2. มีข้อมูลการใช้ในเด็ก 3. ไม่มียารูปแบบฉีด

ตาราง 6 ข้อดี-เสียของยา topiramate (TPM)

	ข้อดี	ข้อเสีย
Efficacy	มีฤทธิ์กว้าง	ไม่สามารถคุมอาการชักได้ทันที
Tolerability	มีค่าดัชนีการรักษาที่ดี	1. ทำให้น้ำหนักลด 2. ทำให้เกิดนิ่วได้ (น้อยมาก) 3. มีปัญหาด้านการรับรู้ (cognition) 4. ต้องใช้ยานานอย่างน้อยและเพิ่มขนาดยาไม่เร็วเกินไป เพื่อลดอาการข้างเคียงจากยา
Clinical use	1. ไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยาที่สำคัญ 2. สามารถให้ยาได้วันละครั้งหรือ 2 ครั้ง 3. ใช้ได้กับทุกช่วงอายุ	1. จำเป็นที่จะต้องเพิ่มขนาดยาไม่เร็วเกินไป ใช้ขนาดต่ำ ๆ 2. ไม่มียารูปแบบฉีด 3. ยามีผลต่อน้ำหนักตัวและการรับรู้

ตาราง 7 ข้อดี-เสียของยา tiagabine (TGB)

	ข้อดี	ข้อเสีย
Efficacy	1. ใช้ได้ใน partial seizures 2. ประสิทธิภาพของยาสามารถรักษาระดับอยู่ได้	ยังไม่มีข้อมูลพอในชนิดการชักแบบอื่น
Tolerability	อาการไม่พึงประสงค์ขึ้นกับขนาดยา	1. ทำให้เกิดอาการมึนงง ความรู้สึกอยู่ไม่สุข 2. ข้อมูลการทนายในเด็กไม่เพียงพอ 3. ไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคตับ
Clinical use	ใช้ใน partial seizures และอาการชักที่ไม่ตอบสนองต่อยา (refractory)	1. ข้อมูลการใช้ยาในทารก เด็กเล็กยังจำกัด 2. มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำเอนไซม์ ต้องเพิ่มขนาดยาเมื่อใช้ประยชน์หนึ่ง 3. ต้องเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ 4. ต้องให้วันละ 3 ครั้ง 5. มีแต่รูปแบบยาเม็ด

ตาราง 8 ข้อดี-เสียของยา felbamate (FBM)

	ข้อดี	ข้อเสีย
Tolerability	อาการไม่พึงประสงค์ขึ้นกับขนาดยา	1. ทำให้เกิด idiosyncratic reaction ได้ [ภาวะไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia) และตับวาย] 2. ทำให้เบื่ออาหาร น้ำหนักลดได้
Clinical use	1. ควรใช้กับโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยากันชักอื่น 2. ให้วันละครั้งหรือ 2 ครั้ง	1. จำเป็นต้องตรวจติดตามค่าทางเคมีคลินิกและโลหิตวิทยา 2. จำเป็นต้องเริ่มยาในขนาดต่ำ ๆ ก่อน

ยากันชักรุ่นเก่า VS ยากันชักรุ่นใหม่ : ข้อดีและข้อเสีย (Conventional vs. New Antiepileptic Drugs: Pros and Cons?)

ข้อได้เปรียบของยากันชักรุ่นใหม่ คือ มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีขึ้น จับกับพลาสมาโปรตีนต่ำ (low plasma protein binding) (ยกเว้น TGB ที่มีการจับกับพลาสมาโปรตีนสูง) ซึ่งเป็นการลดความเสี่ยงในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในกรณีที่ใช้ร่วมกับยาที่จับกับพลาสมาโปรตีนสูงเช่นกัน (เช่น วาร์ฟาริน) คุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่เป็นภาระเหี้ยวนำหรือยับยั้งสมรรถนะของเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลายยา (drug-metabolizing enzymes induction หรือ inhibition) พบน้อยลง (แต่ยังมีบ้าง เช่น LTG และ TGB) ยากันชักรุ่นใหม่จะมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว (ยกเว้น GBP และ TGB) ทำให้สามารถบริหารยาได้น้อยครั้งลง จะเห็นได้ว่าแทบไม่มีสูตรที่ออกฤทธิ์นาน (extended-release formulation) ในยากันชักรุ่นใหม่ อย่างไรก็ตาม ยากันชักรุ่นใหม่ยังมีข้อเสียเปรียบในด้านข้อมูลระดับยาในเลือด ซึ่งจะเห็นได้ว่ายากันชักรุ่นใหม่หลายชนิดไม่มีข้อมูลของระดับยาในเลือดที่เป็นช่วงการรักษา ทำให้ไม่สามารถทำนายความเป็นพิษได้ นอกจากนั้นแล้ว ในปัจจุบันยังไม่สามารถทำการตรวจวัดระดับยาในเลือด [ในเชิงที่เป็นบริการทางคลินิก (clinical service)] สำหรับยากันชักรุ่นใหม่ได้เลย จึงต้องดูการตอบสนองทางคลินิกเป็นหลัก ประเด็นสุดท้าย คือ ความหลากหลายของรูปแบบเภสัชภัณฑ์ มีเพียง levetiracetam เท่านั้นที่ขณะนี้มีในรูปแบบยาฉีด ซึ่งอาจเป็นปัญหาในการปรับเปลี่ยนยาถ้าผู้ป่วยลมชักที่ใช้ยากันชักรุ่นใหม่ไม่สามารถรับประทานยาทางปากได้ ขณะที่ยากันชักรุ่นเก่านั้น มีความหลากหลายของรูปแบบเภสัชภัณฑ์มากกว่า เช่น valproic acid มีทั้งรูปแบบยาเม็ดออกฤทธิ์เร็ว ยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น ยาน้ำ และยาฉีดเป็นต้น หรือ phenytoin มีทั้งรูปแบบ

ยาเม็ดออกฤทธิ์เร็ว แคปซูลออกฤทธิ์เนิ่น และยาฉีดเป็นต้น

ในส่วน of ข้อมูลด้านเภสัชพลศาสตร์นั้น แสดงให้เห็นว่า โดยมากยากันชักรุ่นใหม่จะมีกลไกการออกฤทธิ์ที่เป็นกลไกการออกฤทธิ์ผสม (mixed) หรือมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ยังไม่แน่ชัด ซึ่งเป็นข้อที่ได้เปรียบกว่ายากันชักรุ่นเก่าซึ่งจะมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แคบ (ยกเว้น VPA) ดังนั้น ยากันชักที่มีกลไกการออกฤทธิ์ผสม (mixed) หรือมีกลไกที่ยังไม่แน่ชัด จะเป็นยากันชักที่พึงประสงค์มากกว่า เพราะสามารถใช้กับการชักได้หลายชนิด ซึ่งจากความเข้าใจนี้จะนำไปสู่ ก) การเลือกใช้ยาหลายชนิดแบบ polytherapy ได้อย่างสมเหตุผลและมีประสิทธิภาพ เช่น สามารถใช้ phenytoin คู่กับ valproic acid ได้ เพราะมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน ข) การค้นหาโมเลกุลหรือการออกแบบยาใหม่ที่มีเป้าหมายการออกฤทธิ์ที่หลากหลาย (various targets of action) เพื่อหวังว่าจะได้ยากันชักที่มีฤทธิ์กว้าง (broad spectrum)

ยากันชักที่อยู่ในระหว่างการพัฒนา

จากความรู้เรื่องประสาทวิทยาศาสตร์ที่ก้าวหน้าไป รูปแบบการศึกษา *in vitro* ที่มีความทันสมัยมากขึ้น การแสดงออก (expression) ของตัวรับที่ทำได้ในหลอดทดลอง ความรู้เรื่อง genome และเทคโนโลยีในการทำ knock-out mice ทำให้สามารถพบตัวรับหรือ ion channels ที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคลมชักมากขึ้น โดยพบว่า โรคลมชักหลายชนิดมีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของ ion channels มาแต่กำเนิด โดยเฉพาะความผิดปกติของ potassium channels (KCN) และ sodium channels (SCN) ที่ก่อให้เกิดโรคลมชักบางชนิดที่ไม่ตอบสนองต่อยา the Eight Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs [EILAT VIII]^๑ ได้มีการสรุปข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับ

ยากันชักที่กำลังอยู่ในการพัฒนา โดยมีการสรุปข้อมูลด้านเภสัชวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ความเป็นไปได้ในการที่จะนำไปศึกษาในทางคลินิก (clinical trials) มียากันชักหลายชนิดที่อยู่ในสายท่อ (pipeline) ดังนี้ brivaracetam, eslicarbazepine acetate (BIA-2-093), fluorofelbamate, ganaxolone, huperzine, lacosamide, retigabine, rufinamide, seletacetam, stiripentol, talampanel, valroceamide, JZP-4, NS1209, PID, และ RWJ-333369 โดยมีความหวังว่าโมเลกุลใหม่ๆ นี้จะมาช่วยให้คุณภาพของการดูแลผู้ป่วยโรคลมชักดีขึ้น

บทสรุป

ยากันชักรุ่นใหม่เกิดจากความพยายามในการแก้ไขจุดบกพร่องของยากันชักรุ่นเก่า รวมทั้งพยายามที่จะให้ยากันใหม่นี้สามารถทำให้เกิดการปลอดการชัก (seizure free) ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยารุ่นเก่า ความรู้ความเข้าใจในพยาธิกำเนิด กลไกการออกฤทธิ์ ระดับโมเลกุลช่วยให้การพัฒนายากันชักเป็นไปอย่างตรงจุด สมเหตุสมผลมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ยังมีจุดบกพร่องในยากันชักรุ่นใหม่อีกหลายประการซึ่งทำให้การพัฒนายากันชักใหม่ๆ ดำเนินต่อไปอย่างไม่มีที่สิ้นสุด

เอกสารอ้างอิง

- Schachter SC. Currently available antiepileptic drugs. *Neurotherapeutics* 2007; 4 (1): 4-11.
- Donner EJ, Snead OC. New generation anticonvulsants for the treatment of epilepsy in children. *NeuroRx* 2006; 3 (2): 170-80.
- Anonymous. Ganaxolone. Available at: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/thumb/b/b3/Ganaxolone.png/200px-Ganaxolone.png> Accessed August 9, 2010.
- Anonymous. Allopregnanolone. Available at: <http://www.cyberlipid.org/images/pict522.jpg> Accessed August 9, 2010.
- Anonymous. Felbamate. Available at: <http://www.psicofarmacos.info/images/formulas4/Felbamato.png> Accessed August 9, 2010.
- White HS, Perucca E, Privitera MD. Investigational drugs: brivaracetam, carisbamate, eslicarbazepine, fluorofelbamate, ganaxolone, isovaleramide, lacosamide (Harkoseride; SPM927), losigamine, retigabine, safinamide, seletacetam, stiripentol, talampanel, and valroceamide. Available at: <http://www.msdlatinamerica.com/ebooks/EpilepsyAComprehensive%20Textbook/sid-2034311.html> Accessed August 9, 2010.
- Wallace SJ. Newer antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Brain Dev* 2001; 23: 277-83.
- Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, et al. Program report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eight Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Res* 2007; 73: 1-52.

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 และตอบคำถามท้ายบทความ แล้วส่งกระดาษคำตอบมายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ทางไปรษณีย์มายังที่ทำการสมาคมฯ

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

2. ท่านสามารถอ่านบทความทางวิชาการที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถามท้ายบทความ ใน web site ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org) ถ้าตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความนั้นจะถูกส่งไปยังสภาเภสัชกรรมทันที และท่านสามารถตรวจสอบคะแนนสะสมได้ทันที เช่นกัน ในกรณีนี้ท่านไม่ต้องส่งกระดาษคำตอบในวารสารของสมาคมฯ ที่เป็นบทความเรื่องเดียวกันมายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อีก

กรณีที่ท่านเป็นเภสัชกรแต่ไม่ได้เป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. ท่านสามารถสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ และปฏิบัติตามคำชี้แจงข้างต้น

2. หากท่านไม่ต้องการสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ท่านยังสามารถอ่านบทความ และส่งกระดาษคำตอบมายังสมาคมฯ เพื่อขอรับการตรวจได้ แต่สมาคมฯ จะเรียกเก็บค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนไปยังสภาเภสัชกรรมเป็นเงินจำนวน 100 บาท/1 บทความ ไม่ว่าท่านจะตอบข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไปหรือไม่ซึ่งท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบนี้มาพร้อมกับกระดาษคำตอบ มิฉะนั้นสมาคมฯ จะไม่ตรวจกระดาษคำตอบหรือดำเนินการใดๆ ต่อไป

หลังจากนั้น สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) จะจัดส่งเอกสารแก่ท่านดังต่อไปนี้

1. กรณีที่ท่านทำข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะส่งเฉลยไปทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายของถึงตัวท่านเองมาพร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

2. กรณีที่ท่านทำข้อสอบไม่ผ่านตามเกณฑ์ สมาคมฯ จะแจ้งผลให้ท่านทราบทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายของถึงตัวท่านเองมาพร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

บทความการศึกษาต่อเนื่อง

การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว Pharmaceutical Care in Heart Failure Management



รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 1-000-HPT-000-1210-01

จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 11 ธันวาคม 2553

วันที่หมดอายุ : 10 ธันวาคม 2555

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ

ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

ภญ.อรรณมานะกุล, ภ.บ., วท.ม.(เภสัชศาสตร์), Pharm.D.

ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

ความซับซ้อนของโรคหัวใจล้มเหลว และลักษณะของผู้ป่วยซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุและมีโรคร่วมอื่นๆ ส่งผลให้มีการใช้ยาหลายชนิดพร้อมกัน จำเป็นต้องมีการดูแลปรับขนาดยาให้สามารถควบคุมอาการทางคลินิกของผู้ป่วย ดังนั้นการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมจะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษามะเร็งหัวใจล้มเหลวได้ เริ่มต้นตั้งแต่การซักประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยก่อนที่ผู้ป่วยจะพบแพทย์ การมีส่วนร่วมในการประเมินอาการของผู้ป่วยเพื่อประกอบการตัดสินใจเรื่องการเลือกจ่ายยา สามารถให้ข้อมูลแก่แพทย์ผู้รักษาเพื่อส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสม ตลอดจนให้คำแนะนำปรึกษาเรื่องยาแก่ผู้ป่วย เพื่อให้มีการใช้ยาอย่างถูกต้อง และทำให้ผู้ป่วยมีความตระหนักและเห็นความสำคัญในการรักษาอย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้ เภสัชกรควรศึกษาและทำความเข้าใจเกี่ยวกับหลักการจ่ายยาในการรักษาโรคหัวใจล้มเหลว โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่เป็นยาหลัก เรียนรู้อาการและผลทางห้องปฏิบัติการที่ต้องเฝ้าระวังติดตามในผู้ป่วยที่ใช้ยาทั้งในด้านผลการรักษาและการเกิดผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแต่ละกลุ่ม รวมทั้งยาที่มีผลทำให้ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวมีอาการเลวลง

คำสำคัญ: ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว การบริหารทางเภสัชกรรม ประสิทธิภาพการรักษา หลักการจ่ายยา

วัตถุประสงค์ หลังจากอ่านบทความนี้แล้ว เภสัชกรจะ

1. เรียนรู้และตระหนักถึงความสำคัญในการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว
2. สามารถประเมินอาการผู้ป่วยด้วยการเรียนรู้ค่าจำกัดในการทำกิจวัตรประจำวัน (functional limitation) จากโรคหัวใจล้มเหลว เพื่อใช้ประกอบการพิจารณาแนวทางการรักษา
3. เรียนรู้หลักการจ่ายยาในการรักษาโรคหัวใจล้มเหลว โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่เป็นยาหลัก รวมทั้งอาการและผลทางห้องปฏิบัติการที่ต้องเฝ้าระวังติดตามในผู้ป่วยที่ใช้ยา ทั้งในด้านผลในการรักษาและการเกิดผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
4. เรียนรู้ยาที่ทำให้อาการของโรคหัวใจล้มเหลวเลวลง

บทนำ

โรคหัวใจล้มเหลวเป็นปัญหาสำคัญทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย ความซับซ้อนของโรคและยาในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวได้นำไปสู่การพัฒนาระบบดูแลรักษาผู้ป่วยด้วยทีมสหสาขาวิชาชีพในรูปแบบของคลินิกโรคหัวใจล้มเหลว มีหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการดูแลผู้ป่วยแบบองค์รวมโดยแพทย์ พยาบาล และเภสัชกร สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ลดอัตราการกลับเข้าพักรักษาในโรงพยาบาล และลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้¹⁻⁴ และมีหลายการศึกษาประเมินผลลัพธ์ของการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว ตัวอย่างเช่น การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อปี พ.ศ. 2542 ชื่อ PHARM study (the Pharmacist in Heart Failure Assessment Recommendation and Monitoring study)⁵ การศึกษาในประเทศแคนาดาเมื่อปี พ.ศ. 2546⁶ การศึกษาเชิงคุณภาพจากประเทศสกอตแลนด์ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว⁷ นอกจากนี้ ยังมีบทความทบทวนผลลัพธ์ของการที่เภสัชกรมีส่วนร่วมในการให้คำแนะนำผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลว ผู้ป่วยที่กำลังจะกลับบ้าน หรือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจากคลินิกโรคหัวใจล้มเหลวแบบผู้ป่วยนอกอย่างต่อเนื่อง พบว่า สามารถลดอัตราการเสียชีวิตและการกลับเข้ารับรักษาตัวที่โรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญ⁸

บทบาทของเภสัชกร

เนื่องจากความซับซ้อนของโรคและลักษณะของผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุและมีโรคร่วมอื่นๆ ส่งผลให้มีการใช้ยาหลายชนิดพร้อมๆ กัน รวมทั้งความจำเป็นในการปรับขนาดยาเพื่อให้สามารถควบคุมอาการทางคลินิกของผู้ป่วยได้

เช่น การปรับขนาดยาขับปัสสาวะ การปรับเพิ่มหรือลดขนาดยาหลัก ได้แก่ ยาในกลุ่ม beta blockers และ ACE inhibitors เพื่อเป้าหมายในการลดอัตราการเจ็บป่วย (morbidity) และอัตราการตาย ส่งผลให้ผู้ป่วยบางรายเกิดความสับสน และอาจใช้ยาไม่ถูกต้องหรือผลข้างเคียงบางประการจากยา อาจทำให้ผู้ป่วยบางรายตัดสินใจหยุดยาเอง เนื่องจากไม่ทราบถึงความจำเป็นในการใช้ยารักษาอย่างต่อเนื่อง^{4,9,10}

เภสัชกรสามารถเริ่มต้นด้วยการซักประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยก่อนที่ผู้ป่วยจะพบแพทย์ ซึ่งการทราบประวัติการใช้ยาอย่างถูกต้องตามความเป็นจริงจะมีประโยชน์อย่างมากต่อการตัดสินใจปรับขนาดยาสำหรับการรักษา ทั้งนี้เภสัชกรควรมีความเข้าใจหลักการใช้ยาในการรักษาโรคหัวใจล้มเหลว โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่เป็นยาหลัก เรียนรู้อาการและผลทางห้องปฏิบัติการที่ต้องเฝ้าระวังติดตามในผู้ป่วยที่ใช้ยาทั้งในด้านผลการรักษาและการเกิดผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา นอกจากนี้ ยังมีประเด็นในการให้คำปรึกษาผู้ป่วยสำหรับยาแต่ละชนิด ซึ่งจะได้แยกกล่าวในรายละเอียดของยาแต่ละกลุ่มต่อไป

เภสัชกรอาจช่วยประเมินอาการของผู้ป่วยได้ถ้าเข้าใจความเปลี่ยนแปลงของสภาวะผู้ป่วย ทำให้สามารถตัดสินใจเรื่องการให้ยาได้ดีขึ้น โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจะมีอาการและสิ่งตรวจพบคือ อาการเหนื่อยหรือหมดแรงขณะออกกำลังกาย ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะมาด้วยอาการบวมบริเวณขาหรือท้อง หรือไม่มีอาการใดๆ ถ้าสามารถควบคุมอาการได้ดี¹¹

การประเมินค่าความจำกัดในการทำกิจวัตรประจำวัน (functional limitation) จากโรคหัวใจล้มเหลวมีหลายแบบ แต่ที่ใช้กันมากที่สุด คือ จำแนกตาม New York Heart Association Functional Classification system (NYHA) ซึ่งมีประโยชน์

ในการประเมินผู้ป่วยทางคลินิก ดังนี้

Functional Class I - ไม่มีอาการเหนื่อย
ทำกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ

Functional Class II - มีอาการ แต่ยังสามารถ
ทำกิจวัตรประจำวันได้

Functional Class III - มีอาการ ยังสามารถ
ทำกิจวัตรประจำวันได้ แต่น้อย

Functional Class IV - มีอาการแม้แต่
ในขณะพัก

ยาหลักที่ใช้ในการรักษาโรคหัวใจล้มเหลวและ ข้อควรเฝ้าระวัง

ACE Inhibitors (ACEIs)¹¹⁻¹⁴ ยาในกลุ่ม ACE inhibitors (ตาราง 1) จะลด preload โดยทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดดำและเกิด anti-aldosterone effects นอกจากนี้ ยังลด after-load โดยทำให้เส้นเลือดใหญ่ขยายตัว (arterial vasodilatation) ส่งผลให้อัตราการส่งเลือดออกจากหัวใจใน 1 นาที (cardiac output; CO) เพิ่มขึ้น ผลที่สำคัญอีกประการของ ACE inhibitors คือ การยับยั้ง angiotensin II เป็นผลให้การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic) ลดลง ยาในกลุ่ม ACE inhibitors จะยับยั้งภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต (left ventricular hypertrophy) และยับยั้งการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของหัวใจ (cardiac remodeling) ผลดีทางคลินิกของการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวมีการยืนยันจากการศึกษาใหญ่หลายชิ้น อย่างไรก็ตาม การใช้ ACE inhibitors อาจเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา ดังนี้

1. ทำให้การทำงานของไตลดลง ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตลดลง (renal insufficiency) หรือมีภาวะหัวใจล้มเหลวขั้นรุนแรง จะต้องอาศัย angiotensin II เพื่อทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasocon-

strict) ในระดับที่จะคงสภาพความดันใน efferent arteriole แต่ผลของการให้ ACE inhibitor จะไปหยุดการหดตัวของหลอดเลือด และทำให้อัตราการกรองที่ไต (glomerular filtration rate; GFR) ลดลง ดังนั้น เพื่อป้องกันไม่ให้งานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว จึงควรเริ่มยา ACE inhibitor ในขนาดต่ำ และปรับขนาดยาขึ้นอย่างค่อยเป็นค่อยไป

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ ACE inhibitor ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตลดลงอย่างรุนแรง เช่น ผู้ป่วยที่มีค่าครีเอตินีน (creatinine) ในเลือดมากกว่า 3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร อีกทั้งห้ามใช้ ACE inhibitor ในผู้ป่วยที่เส้นเลือดแดงที่ไตตีบทั้งสองข้าง (bilateral renal artery stenosis) เพราะอาจทำให้เกิดภาวะไตวาย

2. ทำให้ความดันโลหิตลดต่ำลง ผู้ป่วยอาจมีอาการเวียนศีรษะ มึนงง บางรายอาจมีภาวะหมดสติ อาการเหล่านี้อาจพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาครั้งแรก หรือมีการปรับขนาดยาสูงขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ หรือมีการเพิ่มขนาดของของยาขับปัสสาวะร่วมด้วย การลดผลข้างเคียงดังกล่าว อาจทำได้โดยการเริ่มยาในขนาดต่ำและปรับเพิ่มขนาดอย่างค่อยเป็นค่อยไป และไม่เพิ่มขนาดของยาขับปัสสาวะพร้อมกับการเพิ่มขนาดของ ACE inhibitor

3. ทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงขึ้น การเพิ่มขึ้นของค่าโปแตสเซียมในเลือดเป็นภาวะที่พบได้บ่อย แต่ไม่ทุกกรณีที่จะเพิ่มจนนอกนอกช่วงปกติ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีแนวโน้มในการเพิ่มขึ้นของค่าโปแตสเซียมในเลือดอย่างต่อเนื่อง ควรระมัดระวังในการเพิ่มขนาดของ ACE inhibitor นอกจากนี้ ควรมีการเฝ้าระวังค่าโปแตสเซียมในเลือดอย่างใกล้ชิด ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง ได้รับยาขับปัสสาวะชนิดเก็บโปแตสเซียม (K-sparing diuretics) หรืออยู่ในระหว่างได้รับโปแตสเซียม

ทดแทนการให้ ACE inhibitor จึงเป็นข้อห้ามในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่มีค่าโปแตสเซียมในเลือดสูงเกินกว่า 5 มิลลิเอควิวาเลนซ์/ลิตร ตลอดเวลา

4. ทำให้ไอ ปัญหานี้เป็น “class effect” มีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 5-15 เชื่อว่ากลไกเกิดจากการสะสมของ tissue bradykinin ลักษณะอาการจะไอแห้งๆ ถ้าอาการไม่มาก อาจทดลองให้ผู้ป่วยรับประทานยาในเวลากลางคืน หรือใช้ยาจิบแก้ไอร่วมด้วย ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการไอมาก เช่น ต้องตื่นมาไอกลางดึก อาจพิจารณาเปลี่ยนจาก ACE inhibitors เป็นยาในกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs)

Beta Blockers จัดเป็นยาอันดับแรก (first line therapy) ของการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว ผลดีของการใช้ยาในกลุ่ม beta blockers แสดงให้เห็นในหลายการศึกษา ได้แก่ การทำให้ระบบไหลเวียนโลหิตดีขึ้น (hemodynamic improvements) การบีบตัวของหัวใจที่แสดงด้วยค่าการทำงานของหัวใจ (ejection fraction; EF) ดีขึ้น โครงสร้างของหัวใจที่เปลี่ยนแปลงไปแล้วกลับคืนสู่ภาวะใกล้เคียงปกติ (reverse remodeling) มีการลดลงของขนาดและรูปร่างของหัวใจและเพิ่มความทนต่อการออกกำลังกาย (exercise tolerance) นอกจากนี้ ในแง่การพัฒนาของโรค ยาในกลุ่ม beta blockers ยังลดอัตราการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และลดอัตราการตายของผู้ป่วย¹¹⁻¹⁴ อย่างไรก็ตาม การใช้ยาในกลุ่มนี้ในช่วงสองสัปดาห์แรก อาจทำให้อาการโรคหัวใจล้มเหลวเลวลง ผู้ป่วยบางรายอาจหยุดใช้ยา ดังนั้น การเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด การปรับขนาดยาอย่างเหมาะสม และการให้คำแนะนำที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วย จะทำให้การใช้ยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

ยาในกลุ่ม beta blockers จะต้องเริ่มให้ในขนาดต่ำ แล้วจึงค่อยปรับเพิ่มขนาดยาจนกระทั่งถึงขนาด

เป้าหมาย (target dose) ผู้ป่วยอาจมีอาการเหนื่อยง่ายในช่วง 1-2 สัปดาห์แรก แต่จะดีขึ้นในเวลาต่อมา เกสซักรจึงควรแจ้งผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มนี้เป็นครั้งแรก (หรือผู้ที่มีการปรับเพิ่มขนาดยา) ถึงอาการเหนื่อยที่อาจเกิดขึ้น และอธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงผลดีของยาต่อการรักษาโรคหัวใจล้มเหลวในระยะยาว เพื่อให้ผู้ป่วยใช้ยาอย่างต่อเนื่อง

ยาในกลุ่ม beta blockers ที่มีการศึกษาแสดงให้เห็นผลว่าสามารถลดอัตราการตายได้ (ตาราง 2) ได้แก่

1. Carvedilol¹⁵⁻¹⁹ เป็น non-selective beta blocker ที่มีผลปิดกั้นตัวรับ alpha-1 (alpha-1 receptor blocking effect) ยานี้เป็น beta blocker ตัวแรกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) เมื่อปี พ.ศ. 2540 ให้ใช้สำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวขั้นอ่อน (mild), ปานกลาง (moderate), และรุนแรง (severe) ขนาดยาเริ่มต้นที่ 3.125 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง แล้วเพิ่มขนาดยาขึ้นสองเท่าทุกสองสัปดาห์ โดยพิจารณาความทนต่อยาของผู้ป่วยร่วมด้วย จนถึงขนาดยาเป้าหมาย ที่ 25 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (หรือ 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ถ้าผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวมากกว่า 85 กิโลกรัม)

2. Bisoprolol^{11,12,20} เป็น beta-1 selective blocker ขนาดยาเริ่มต้นที่ 1.25 มิลลิกรัม วันละครั้ง แล้วเพิ่มขนาดยาขึ้นสองเท่าทุกสองสัปดาห์ โดยพิจารณาความทนต่อยาของผู้ป่วยร่วมด้วย จนถึงขนาดยาเป้าหมาย ที่ 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

3. Metoprolol^{11,12} เป็น beta-1 selective blocker ในการศึกษาใช้ metoprolol ในรูปแบบควบคุมการปลดปล่อย (controlled release; CR/XL) ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้สำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจ

ตาราง 1 ขนาดเริ่มต้นและปริมาณสูงสุดของยาในกลุ่ม ACE inhibitors และ angiotensin receptor blockers ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว¹²

Drug	Initial Daily Dose(s)	Maximum Dose(s)
ACE inhibitors		
Captopril	6.25 mg 3 times	50 mg 3 times
Enalapril	2.5 mg twice	10 to 20 mg twice
Fosinopril	5 to 10 mg once	40 mg once
Lisinopril	2.5 to 5 mg once	20 to 40 mg once
Perindopril	2 mg once	8 to 16 mg once
Quinapril	5 mg twice	20 mg twice
Ramipril	1.25 to 2.5 mg once	10 mg once
Trandolapril	1 mg once	4 mg once
Angiotensin receptor blockers		
Candesartan	4 to 8 mg once	32 mg once
Losartan	25 to 50 mg once	50 to 100 mg once
Valsartan	20 to 40 mg twice	160 mg twice

ตาราง 2 ขนาดเริ่มต้นและปริมาณสูงสุดของยากกลุ่ม beta blockers ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว¹²

	Initial Daily Dose	Maximum Daily Dose
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 mg once	10 mg once
Carvedilol	3.125 mg twice	25 mg twice 50 mg twice for patients > 85 kg
Metoprolol succinate extended release (metoprolol CR/XL)	12.5 to 25 mg once	200 mg once

ล้มเหลวเล็กน้อยและปานกลาง ขนาดยาเริ่มต้นที่ 12.5-25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง แล้วเพิ่มขนาดยาขึ้นสองเท่าทุกสองสัปดาห์ โดยพิจารณาความทนต่อยาของผู้ป่วยร่วมด้วย จนถึงขนาดยาเป้าหมายที่ 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

การใช้ยากกลุ่ม beta blockers ควรมีการพิจารณาปรับขนาดยาให้เหมาะสมตามอาการทาง

คลินิก เช่น ถ้าผู้ป่วยมีอาการเวียนศีรษะจากภาวะความดันโลหิตต่ำ อาจพิจารณาเลือกปรับลดขนาดยาขับปัสสาวะหรือยา beta blocker ในกรณีผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจล้มเหลวเลวลง คือ มีอาการเหนื่อยง่ายหรือภาวะบวม น้ำ อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาขับปัสสาวะ หรือให้ยา beta blocker ในขนาดที่ต่ำลงหรือพิจารณาหยุดยาถ้าจำเป็น

ตาราง 3 ขนาดเริ่มต้นและปริมาณสูงสุดของยาขับปัสสาวะที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว¹²

Drug	Initial Daily Dose(s)	Maximum Total Daily Dose	Duration of Action
Loop diuretics			
Bumetanide	0.5 to 1.0 mg once or twice	10 mg	4 to 6 hours
Furosemide	20 to 40 mg once or twice	600 mg	6 to 8 hours
Torsemide	10 to 20 mg once	200 mg	12 to 16 hours

ยาขับปัสสาวะ ส่วนมากจะเป็นยาในกลุ่ม loop diuretics (ตาราง 3) เช่น furosemide กลไกของยาคือ ลดระดับโซเดียมในเลือดและภาวะน้ำคั่งในร่างกาย ส่งผลให้เกิดการลด preload ทำให้ลดอาการเหนื่อยและอาการนอนราบไม่ได้ และช่วยให้อาการบวมของผู้ป่วยดีขึ้น ยาขับปัสสาวะจะถูกใช้เป็นยาตัวแรกๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นครั้งแรกว่าเป็นโรคหัวใจล้มเหลว เนื่องจากออกฤทธิ์เร็วและมีผลลดภาวะน้ำคั่งในร่างกายได้ดี^{11-13, 21} อย่างไรก็ตาม จากการศึกษา พบว่า ยาขับปัสสาวะไม่ได้ชะลอการเกิดโรคหัวใจล้มเหลวให้ช้าลง รวมทั้งไม่สามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วย

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความพร้อม ควรได้รับคำแนะนำให้เฝ้าระวังการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวกำเริบด้วยการชั่งน้ำหนักตัวและบันทึกทุกวัน ถ้าน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นวันละ 1-2 กิโลกรัม ติดต่อกันหลายวัน อาจเพิ่มขนาดยาขับปัสสาวะเองได้ หรือให้ติดต่อกับมาทางบุคลากรสาธารณสุขที่คลินิกโรคหัวใจล้มเหลว

Digoxin ประโยชน์ของการใช้ digoxin เชื่อว่าเกิดจากผลของนิวโรฮอร์โมน (neuro-hormonal effect) โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากการลดการไหลออกของประสาทซิมพาเทติก (sympathetic outflow) และทำให้ตัวรับรู้การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต (baroreceptor) ทำงานได้ดีขึ้น ช่วยเพิ่มการทำงานของประสาทอัตโนมัติ (autonomic function) และ vagal tone¹¹⁻¹³ ผลของนิวโรฮอร์โมนนี้ พบได้ในการ

ใช้ digoxin ขนาดต่ำ ซึ่งเชื่อว่า digoxin ในขนาดนี้มีผลกระตุ้นการบีบตัวของหัวใจน้อยมาก

จากการศึกษา DIG trial (Digitalis Investigation Group trial)²² พบว่า ปริมาณความเข้มข้นของ digoxin ในกระแสเลือด (serum digoxin concentration; SDC) ขนาดต่ำ (0.5-1.1 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) มีความปลอดภัยต่อผู้ป่วยมากกว่าและมีประสิทธิภาพเท่ากับการที่มีปริมาณความเข้มข้นยาในเลือดสูง (>1.2 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) โดยพบว่า SDC ที่ระดับ 0.5-0.8 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ผู้ป่วยมีอัตราการตายร้อยละ 29.9 ซึ่งต่ำกว่าการใช้ยาหลอก (อัตราการตายร้อยละ 36.2) ในขณะที่ SDC 0.9-1.1 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ผู้ป่วยมีอัตราการตายร้อยละ 38.8 ซึ่งไม่แตกต่างกับการใช้ยาหลอก และเมื่อระดับ SDC >1.2 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ผู้ป่วยจะมีอัตราการตายร้อยละ 48.0 สูงกว่าการใช้ยาหลอก

ดังนั้น เป้าหมายของการให้ digoxin คือ การให้ยาในระดับต่ำ ค่าความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดอยู่ที่ 0.86 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และขนาดของยาโดยเฉลี่ย คือ 0.25 มิลลิกรัม/วัน และอาจต้องลดขนาดยาในผู้ป่วยเพศหญิงเนื่องจากมีแนวโน้มที่จะมีค่า SDC สูงกว่าผู้ป่วยเพศชาย

ประโยชน์ของ digoxin ได้แก่ ทำให้อาการของโรคหัวใจล้มเหลวดีขึ้น เพิ่มขีดความสามารถในการออกกำลังกายของผู้ป่วย และเพิ่มคุณภาพชีวิต อย่างไรก็ตาม จากการศึกษา พบว่า การใช้ digoxin

ไม่ได้ชะลอการดำเนินไปของโรคและไม่ลดอัตราการตาย

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษของ digoxin ได้แก่ การทำงานของไตบกพร่อง (renal impairment), ภาวะระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia), ภาวะระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesi-mia), และภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ในร่างกายต่ำ (hypo- thyroidism) ยาบางชนิดเมื่อให้ร่วมกับ digoxin อาจมีผลทำให้ระดับยา digoxin ในเลือดสูงขึ้น ได้แก่ clarithromycin, erythromycin, amiodarone, itraconazole, cyclosporine, verapamil, หรือ quinidine

Aldosterone Antagonists ยาในกลุ่มนี้ที่มีการนำมาใช้ คือ spironolactone ซึ่งนอกจากจะมีฤทธิ์เป็น aldosterone receptor antagonist แล้ว ยังจับกับตัวรับ androgen และ progesterone ด้วย ผลของยา spironolactone ไม่ได้มาจากฤทธิ์ในการขับปัสสาวะ แต่มาจากผลในการลดการกระตุ้นนิวโรฮอร์โมน¹¹⁻¹³ จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว functional class III หรือ IV จำนวน 1,663 ราย²³ พบว่า การให้ spironolactone ในขนาดต่ำ คือ 25 มิลลิกรัม/วัน (ตาราง 4) จะลดอัตราการตายได้ร้อยละ 11 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีอัตราการตาย ร้อยละ 46 และลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหัวใจล้มเหลวได้ ร้อยละ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีอัตราการเข้ารับการรักษาใน

โรงพยาบาล ร้อยละ 45

ปัญหาที่พบในการใช้ยา spironolactone คือ การเกิดก้อนเต้านมในเพศชาย (gynecomastia) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 10 ในผู้ป่วยเพศชาย นอกจากนี้ สิ่งที่ต้องระวังในการใช้ยา spironolactone คือ การเกิดภาวะระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ ดังนั้น การใช้ยา spironolactone จึงควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีค่าครีเอตินีนในเลือด >2.0-2.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือมีค่าครีเอตินีนเคลียแรนซ์ (creatinine clearance) น้อยกว่า 50 มิลลิตร/นาที หรือมีค่าโปแตสเซียมในเลือดมากกว่า 5 มิลลิอีควิวเลนซ์/ลิตร นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับยา ควรได้รับการติดตามประเมินผลการทำงานของไตและค่าครีเอตินีนในเลือดอย่างสม่ำเสมอ

ยาที่ทำให้ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวมีอาการเลวลง

ยาบางชนิด มีผลทำให้อาการของโรคหัวใจล้มเหลวเลวลงได้ ดังนี้

1. Negative Inotropic Agents ยาลดการบีบตัวของหัวใจ มีอยู่ 3 กลุ่ม ได้แก่

- Antiarrhythmics เช่น disopyramide, flecainide, และ propafenone
- Beta blockers เช่น propranolol, metoprolol, และ atenolol เป็นต้น
- Calcium channel blockers เช่น verapamil, diltiazem, และยาในกลุ่ม dihydropyridine

ตาราง 4 ขนาดยา aldosterone antagonist ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว¹²

	Daily Dose	Maximum Dose
Aldosterone antagonists		
Spironolactone	12.5 to 25 mg once	25 mg once or twice
Eplerenone	25 mg once	50 mg once

2. ยาที่ทำให้เกิดการคั่งของเกลือและน้ำ ยาในกลุ่มนี้ จะทำให้มีการเพิ่ม preload ได้แก่

- Nonsteroidal anti-inflammatory agents และ cox-2 inhibitors มีฤทธิ์ยับยั้ง prostaglandin ที่ไต ทำให้ afferent arterioles หดตัว นำไปสู่การลดลงของอัตราการกรองที่ไต และ เกิดภาวะน้ำคั่งในที่สุด ปัญหาจะเกิดขึ้นได้อย่างเด่นชัดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของไตลดลง ยาในกลุ่มนี้ เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย และอาจได้รับการมองข้าม ถ้าไม่มีผู้ใดซักถามข้อมูลจากผู้ป่วย

- Glitazones พบว่า ทำให้เกิดการคั่งของน้ำในปริมาณร้อยละ 6-7 ของผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มนี้ และร้อยละ 2-5 ของผู้ป่วยเกิดภาวะบวมที่ขาและเท้า (peripheral edema) ซึ่งภาวะบวมนี้ไม่สามารถรักษาให้หายด้วยการใช้ยาขับปัสสาวะ แต่อาการจะดีขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อผู้ป่วยหยุดใช้ยา ทั้งนี้พบว่าภาวะบวมน้ำจากการใช้ยา glitazones นี้ จะเกิดขึ้นภายหลังจากการใช้ยาเป็นระยะเวลาหลายเดือน

Guideline ของ AHA/ADA แนะนำให้ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว functional class I และ II ใช้ยาในกลุ่ม glitazones ด้วยความระมัดระวัง และเริ่มต้นด้วยขนาดยาที่ต่ำสุด รวมทั้งควรมีการเฝ้าระวังอาการของโรคหัวใจล้มเหลวอย่างใกล้ชิด ในส่วนของผู้ป่วย functional class III และ IV การใช้ยาในกลุ่ม glitazones จัดว่าเป็นข้อห้าม

เอกสารอ้างอิง

1. Kanoksilp A, Hengrussamee K, Wuthiaropas P. A comparison of one-year outcome in adult patients with heart failure in two medical setting: heart failure clinic and daily physician practice. J Med Assoc Thai 2009; 92 (4): 466-70.
2. Murray MD, Young JM, Morrow DG, et al. Methodology of an ongoing, randomized, controlled

- Salicylate high dose

- Sodium containing drugs ได้แก่ ยา carbenicillin sodium, ticarcillin sodium, kayexalate, และยาลดกรด (antacids) บางชนิด

- Glucocorticoids

- Androgen และ estrogen

3. ยาที่มีพิษต่อกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรง ได้แก่ doxorubicin และ daunorubicin

บทสรุป

การดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวแบบองค์รวมโดยแพทย์ พยาบาล และเภสัชกร สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ลดอัตราการกลับเข้าพักรักษาในโรงพยาบาล และลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกรซึ่งอยู่ในทีมสหสาขาวิชาชีพสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว ทั้งในด้านการให้ข้อมูลแก่บุคลากรสาธารณสุข ส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสม ให้ความรู้และคำแนะนำปรึกษาเรื่องยาแก่ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว ทำให้ผู้ป่วยใช้ยาอย่างถูกต้อง มีความตระหนักและเห็นความสำคัญในการรักษาอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ เภสัชกรยังสามารถติดตามค้นหาปัญหาจากการใช้ยา และเฝ้าระวังการเกิดผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ ทำให้เกิดการเพิ่มประสิทธิผลในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวด้วย

trial to improve drug use for elderly patients with chronic heart failure. Am J Geriatric Pharm 2004; 2(1): 53-65.

3. Sani M. Chronic heart failure management of the diseases. Hospital Pharmacist 2004; 11: 92-100.
4. Edwardson SR. Patient education in heart failure. Heart Lung 2007; 36: 244-52.

5. Gattis WA, Hasselblad V, Whellan DJ, et al. Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team: results of the Pharmacist in Heart failure Assessment Recommendation and Monitoring (PHARM) study. *Arch Intern Med* 1999; 159(16): 1939-45.
6. Bucci C, Jakevicius C, McFarlane K. Pharmacist contribution in a heart function clinic: patient perception and medication appropriateness. *Can J Cardiol* 2003; 19(4): 391-6.
7. Clark AM, McMurray JJ, Morrison KE, et al. A qualitative study of the contribution of pharmacists to heart failure management in Scotland. *Pharm World Sci* 2005; 27: 453-8.
8. Ponniah A, Anderson B, Shakib S, et al. Pharmacists' role in the post-discharge management of patients with heart failure: a literature review. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 343-52.
9. DeWalt DA, Malone RM, Bryant ME, et al. A heart failure self-management program for patients of all literacy levels: a randomized, controlled trial. *BMC Health Services Research* 2006; 6(30): 1-9.
10. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.
11. Parker RB, Patterson JH, Johnson JA. Heart failure. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yees GC, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 6thed. New York: McGraw-Hill, 2007: 219-60.
12. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2009 Focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(15): 1343-82.
13. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
14. Arnold JMO, Liu P, Demers C, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006; 22(1): 23-45.
15. Krum H, Ninio D, MacDonald P. Baseline predictors of tolerability to carvedilol in patients with chronic heart failure. *Heart* 2000; 84: 615-9.
16. Castro P, Vukasovic JL, Chiong M, et al. Effects of carvedilol on oxidative stress and chronotropic response to exercise in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2005; 7: 1033-9.
17. Macdonald PS, Keogh AM, Aboyoun CL, et al. Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 924-31.
18. Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PF, et al. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 1290-5.
19. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JE. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
20. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
21. Bouvy ML, Heerdink ET, Urquhart J, et al. Effect of a pharmacist-led intervention on diuretic compliance in heart failure patients: a randomized controlled study. *J Cardiac Failure* 2003; 9(5): 404-11.
22. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871-8.
23. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.

แบบทดสอบบทความการศึกษาต่อเนื่อง

จงเลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงข้อเดียว

1. การให้คำแนะนำโดยทั่วไปเกี่ยวกับยาในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวต่อไปนี้ถูกทุกข้อ ยกเว้น
 - ก. บอกเป้าหมายของการรักษาด้วยยา อธิบายฤทธิ์และผลข้างเคียงของยาที่ควรเฝ้าระวัง
 - ข. อธิบายว่า ยาบางชนิดจำเป็นต้องค่อยๆ เพิ่มขนาด และอาจไม่เห็นผลการรักษาในทันที ต้องรอนานหลายเดือนกว่าอาการจะดีขึ้นชัดเจน
 - ค. ควรสอนให้ผู้ป่วยปรับขนาดยาขับปัสสาวะได้เองในระดับหนึ่ง ตามน้ำหนักตัวและอาการที่เปลี่ยนแปลง ถ้าถึงขนาดที่แนะนำแล้ว ยังมีอาการบวมหรือน้ำคั่ง ควรกลับมาพบแพทย์
 - ง. อธิบายเกี่ยวกับยาขับปัสสาวะให้ผู้ป่วยเข้าใจว่ามีสองตัวด้วยกันคือ furosemide และ spironolactone
 - จ. อาการวิงเวียนหน้ามืด โดยเฉพาะเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ อาจเป็นภาวะความดันต่ำ ซึ่งเกิดจากยา

กรณีศึกษาสำหรับตอบคำถามข้อ 2-5

ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 69 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจล้มเหลวมา 2 ปี โดยมีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) ผู้ป่วยมาคลินิกโรคหัวใจล้มเหลววันนี้ด้วยอาการหายใจหอบเหนื่อย เวลานอนจะตื่นขึ้นมาหอบเหนื่อยตอนกลางดึก อาการดังกล่าวเป็นมาได้ประมาณหนึ่งอาทิตย์ น้ำหนักตัวของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น 5 กิโลกรัม จากนัดเมื่อสองเดือนที่แล้ว ผู้ป่วยมีเท้าบวม pitting edema 2+ พอเดินได้ด้วยตนเองแต่ต้องมี

ญาติช่วยพยุง ยาที่ผู้ป่วยได้รับมีดังนี้ enalapril 5 mg 1x2, metoprolol 25 mg OD, furosemide 40 mg OD, digoxin 0.25 mg OD, ASA 81 mg OD, simvastatin 40 mg OD

BP 146/98, heart rate 56, serum digoxin = 1.6 ng/mL, serum potassium 4.2, serum creatinine 0.7

2. ผู้ป่วยรายนี้จัดอยู่ใน functional classใด
 - ก. Functional class I
 - ข. Functional class II หรือ III
 - ค. Functional class IV
 - ง. Functional class V
 - จ. เกสัซกรไม่สามารถประเมินได้
3. แนวทางการใช้ ACEIs รักษาโรคหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยรายนี้ ข้อใดถูกต้อง
 - ก. ใช้ยาในขนาดเดิม การเพิ่มขนาดยาทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension)
 - ข. เพิ่มขนาดยาจาก 5 mg 1x2 เป็น 10 mg 1x2 และติดตามผลอีกสองอาทิตย์
 - ค. ใช้ยาในขนาดเดิมเนื่องจากอาการของผู้ป่วยยังอยู่ในภาวะไม่คงที่ในขณะนี้
 - ง. เพิ่มขนาดยาให้ถึงขนาดสูงสุด (maximum dose) จาก 5 mg 1x2 เป็น 20 mg 1x2 เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์ (benefit) สูงสุดจากยา
 - จ. เปลี่ยนชนิดยาจาก enalapril เป็น lisinopril เนื่องจากได้ผลในการรักษาดีกว่า

4. ข้อใดถูกต้องสำหรับการใช้ยา beta-blocker ในผู้ป่วยรายนี้
 - ก. ควรปรับเพิ่มขนาดยา metoprolol เพื่อให้ใกล้เคียงกับขนาดสูงสุด
 - ข. ควรปรับลดขนาดยา metoprolol เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อย
 - ค. ควรหยุดยา metoprolol เนื่องจากผู้ป่วยมีอัตราการเต้นของหัวใจต่ำ
 - ง. ควรใช้ยา metoprolol ในขนาดเดิม โดยเฝ้าระวัง (monitor) อาการทางคลินิกของภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) อย่างใกล้ชิด
 - จ. ควรหยุดยา metoprolol ไปก่อน เมื่ออาการของผู้ป่วยคงที่ค่อยวางแผนเริ่มให้ metoprolol อีกครั้ง
5. แพทย์สอบถามเภสัชกรเกี่ยวกับการใช้ digoxin ในผู้ป่วยรายนี้ เภสัชกรควรให้ความเห็นกับแพทย์ในข้อใด
 - ก. ใช้ยาในขนาดเดิมเนื่องจากขนาดของยาถูกต้องเหมาะสมดีแล้ว
 - ข. ลดขนาดยาลงจาก 0.25 mg ต่อวัน เป็น 0.125 mg ต่อวัน เนื่องจากผู้ป่วยเกิดอาการพิษจาก digoxin
 - ค. ลดขนาดยาลงจาก 0.25 mg/วัน เป็น 0.125 mg/วัน เนื่องจากระดับยาในเลือดของผู้ป่วยอยู่ในช่วงที่เพิ่มความเสี่ยง (risk) ต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์ (adverse outcome) มากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ
 - ง. หยุดการใช้ digoxin เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ไม่น่าจะได้รับประโยชน์จากการใช้ยา digoxin
 - จ. หยุดการใช้ยา digoxin เนื่องจากยาตัวนี้ไม่สามารถช่วยลดอัตราการตาย (mortality rate)
6. หลักการใช้ ACEIs รักษาโรคหัวใจล้มเหลว ข้อใดถูกต้อง
 - ก. ในกรณีที่ซักประวัติพบว่า ผู้ป่วยมีภาวะไอมากจนไม่สามารถทนได้ ควรพิจารณาลดขนาดยา ACEI
 - ข. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินีนในเลือด (serum creatinine) อย่างต่อเนื่อง ควรพิจารณาลดขนาดยา ACEI
 - ค. ในกรณีที่ซักประวัติพบว่า ผู้ป่วยมีภาวะวิงเวียนศีรษะ ควรพิจารณาลดขนาดยา ACEI
 - ง. ในกรณีที่ซักประวัติพบว่าผู้ป่วยมีภาวะบวมบริเวณใบหน้าและรอบๆดวงตา ควรพิจารณาลดขนาดยา ACEI
 - จ. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียม (sodium) ในกระแสเลือด ควรลดการใช้ ACEI
7. ยาเหล่านี้สามารถทำให้ภาวะหัวใจล้มเหลวเลวลง (worsening heart failure) ได้ ยกเว้นยาใด
 - ก. Prednisolone
 - ข. Metoprolol
 - ค. Cyclophosphamide
 - ง. Glibenclamide
 - จ. Piroxicam
8. จากการซักประวัติผู้ป่วย ทุกประเด็นสามารถทำให้ภาวะหัวใจล้มเหลวเลวลงได้ ยกเว้นประเด็นในข้อใด
 - ก. ผู้ป่วยแจ้งว่าไปซื้อยาชุดจากร้านขายยามารับประทานได้ 1 อาทิตย์แล้ว
 - ข. ผู้ป่วยแจ้งว่าขณะนี้ที่บ้านมีปัญหาทางเศรษฐกิจ ทำให้เกิดความตึงเครียด

- ค. ผู้ป่วยแจ้งว่ายาที่แพทย์สั่งบางชนิดหมด
ประมาณ 1 อาทิตย์แล้ว ทำให้รับประทานยา
ไม่ครบ
- ง. ผู้ป่วยแจ้งว่าได้เพิ่มขนาด furosemide เอง
จาก 1 เม็ดเช้า เป็น 1 เม็ดเช้าและ 1 เม็ดเที่ยง
มาได้ 1 อาทิตย์
- จ. ผู้ป่วยไปคลินิกโรคกระดูกและข้อ ได้รับยา
ibuprofen มารับประทานได้ 1 อาทิตย์
9. ในการซักประวัติจากผู้ป่วย เพื่อให้ได้ข้อมูลด้าน
ผลข้างเคียงของการใช้ยา การจับคู่คำถามกับผล
ข้างเคียงที่เภสัชกรท่านพยายามหาข้อมูล ข้อใด
ต่อไปนี้ไม่ถูกต้อง
- A: ช่วงนี้มีอาการคัดตึงเต้านม บ้างหรือเปล่าคะ?
- B: ช่วงนี้มีอาการวิงเวียนศีรษะเวลาเปลี่ยน
อิริยาบถหรือไม่?
- C: มีอาการคลื่นไส้อาเจียน เห็นแสงสีเขียวน้ำเหลือง
บ้างหรือไม่?
- D: มีอาการเหนื่อยง่าย ในช่วงสองสามสัปดาห์
แรกที่ได้รับยาหรือไม่?
1. Digoxin 2. Spironolactone
3. Metoprolol 4. Enalapril
- ก. A กับ 2
- ข. C กับ 1
- ค. B กับ 3
- ง. D กับ 4
- จ. D กับ 3
10. เภสัชกรสอนให้ผู้ป่วยปรับขนาดยา furosemide
โดยจะกล่าวถึงทุกประเด็นดังต่อไปนี้ยกเว้นข้อใด
- ก. แนะนำให้ผู้ป่วยชั่งน้ำหนักตัวทุกวัน เพื่อเฝ้า
ระวังภาวะการหัวใจล้มเหลวกำเริบ
- ข. ถ้ามีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 1 กิโลกรัม/วัน เป็น
เวลาติดต่อกันหลายวัน ผู้ป่วยอาจเพิ่มขนาดยา
เอง 1.5-2 เท่า
- ค. อธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงประโยชน์ของยา
ในด้านการลดอัตราการเสียชีวิต
- ง. ในกรณีที่เพิ่มขนาดยาเอง 1.5-2 เท่าแล้ว
อาการยังไม่ดีขึ้น ให้กลับมาพบแพทย์
- จ. ในกรณีที่เพิ่มขนาดยาแล้วน้ำหนักตัวลดลง
เป็นปกติ ให้กลับมารับประทานยา furose-
mide ในขนาดเดิม

กระดาษคำตอบ

เรื่อง การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว

Pharmaceutical Care in Heart Failure Management

รหัส 1-000-HPT-000-1210-01 จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

ภุชวัญ อรุณมานะกุล

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
 การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว
Pharmaceutical Care in Heart Failure Management
 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					