



TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

Effect of Fructooligosaccharides on Constipation in Pediatric Patients

ผลของฟรุคโตโอลิโกซาคคาไรด์ต่อภาวะท้องผูกในผู้ป่วยเด็ก 189
พัชรินทร์ วิจิตรเวียงรัตน์, สุญาณี พงษ์ชนานิกร, นิยะดา วิทยาศัย

Pharmacist Participation in Prescribing Error Prevention Among HIV/AIDS Patients

การมีส่วนร่วมของเภสัชกร ในการป้องกันความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ 199
จิตติมา พยัณศิริ, วิทยา กุลสมบุญ

ผลการมีส่วนร่วมของเภสัชกรในการส่งเสริมการนำแนวทางปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน
ลงสู่การปฏิบัติทางคลินิก

The Impact of Pharmacist Intervention to Promote Acute Coronary Syndrome Guidelines Applied in Practice 210

อุไรลักษณ์ เทพวัลย์, จินดา ประจักษ์ฐานต์, นันทกานต์ แกมกล้า, ณัฐกานต์ ทศนาวิวัฒน์

ผลกระทบของระบบเบิกจ่ายตรงต่อค่าใช้จ่ายด้านยาในผู้ป่วยนอกโรคหัวใจและหลอดเลือดภายใต้สวัสดิการรักษายาของข้าราชการ
The Impact of Direct Reimbursement System on the Drug Expenditures in Cardiovascular Outpatients with Civil

Servants' Medical Benefit Scheme 219

ทวีศักดิ์ มโนมยิทธิกาญจน์, เอื้อมเดือน ประวาพ, ภัทพร ตั้งสุจริต

การวัดผลการให้คำปรึกษาด้านยาแก่ผู้ป่วยโรคหืด

Outcomes Measurement on Drug Counseling in Asthmatic Patients 228

ลักขณา คล้ายแก้ว

พิษวิทยา (Toxicology)

การนำยาเด็กโทรเมโธphanไปใช้ในทางที่ผิด

Dextromethorphan: Toxicology and Abuse 237

ธนกร ศิริสมุทร

โรคและยาใหม่ (Diseases and New Drugs)

Itopride 243

ภูมิใจ อ่างแก้ว

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

ข้อจำกัดของยาต้านเอชไอวีและแนวทางการพัฒนายาใหม่

Limitation of Anti-HIV Drugs and New Drug Development 247

พีรยศ ภมรศิลปธรรม, คุ่มขวัญ ภมรศิลปธรรม, วรวิทย์ ตั้งวิไล

รหัส 1-000-HPT-000-0912-01 จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง



Working together for a healthier world™

ท่านทราบหรือไม่ว่า การค้นคว้า วิจัย และพัฒนา เพื่อให้ได้ยารักษาโรค 1 ชนิดนั้น ต้องใช้เวลานานเท่าใด ?

คำตอบ: กว่าที่จะค้นคว้า วิจัย และพัฒนา จนได้
ยารักษาโรคมาใช้ 1 ชนิด ต้องใช้เวลาราวเฉลี่ย
9-16 ปี* ผ่านกระบวนการทดสอบทางวิทยาศาสตร์
อย่างเข้มงวด เพื่อให้ตัวยามีประสิทธิภาพ และ
ความปลอดภัยสูงสุดต่อผู้ป่วย



ไฟเซอร์ บริษัทเวชภัณฑ์ชั้นนำของโลกเรามุ่งเน้นการค้นคว้า วิจัย พัฒนา นวัตกรรมยา และ
การรักษาใหม่ๆ เพื่อผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัย เพื่อให้ทุกคน
มีชีวิตที่ยืนยาว และคุณภาพชีวิตที่ดียิ่งขึ้น





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.มนทรัตม์ ถาวรเจริญทรัพย์
ภก.อ.ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์

ผู้จัดการวารสาร

: ญญ.ปรานี ภิญญวัฒน์ยากร

(TJHP Manager)

ฝ่ายสนับสนุนวารสาร

: ญญ.จันทรวงศ์ เทียนเงิน, ญญ.อรรพรรณ 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 ชำรง

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

บรรณาธิการแถลง

ฉบับนี้หน้าบรรณาธิการแถลงขอพระราชทานพระบรมราชานุญาต อัญเชิญพระราชดำรัสพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว พระราชทานพรปีใหม่ พ.ศ. 2553 แก่พสกนิกรชาวไทย มาถ่ายทอดให้สมาชิกทุกท่านเพื่อเป็นสิริมงคลเช่นเคย

“ประชาชนชาวไทยทั้งหลาย วันนี้ ขึ้นวาระจะขึ้นปีใหม่ ข้าพเจ้าขอส่งความปรารถนาดีมาอวยพรแก่ท่านทุกๆ คน ทั้งขอขอบใจท่านเป็นอย่างมาก ที่วิตรถ ห่วงใย แก่การเจ็บป่วยของข้าพเจ้า และแสดงออกโดยประการต่างๆ จากใจจริง ที่จะให้ข้าพเจ้าหายเจ็บป่วยและมีความสุขสวัสดิ์

ความสุขสวัสดิ์นี้ เป็นสิ่งที่พึงปรารถนาอย่างยิ่งของคนเรา แต่จะสำเร็จผลเป็นจริงได้มากน้อยเพียงใด ต้องขึ้นอยู่กับความสามารถและสติปัญญา และการประพฤติตัว ปฏิบัติงานของแต่ละบุคคล ในปีใหม่นี้จึงขอให้ชาวไทยทุกคนได้ตั้งใจ ตั้งใจให้เที่ยงตรง แน่วแน่ ที่จะประพฤติตัว ปฏิบัติงานให้เต็มกำลังความสามารถ โดยมีสติรู้ตัว และปัญญารู้คิด กำกับอยู่ตลอดเวลา กล่าวคือจะคิดจะทำสิ่งใด ต้องคิดหน้าคิดหลังให้ดี ให้รอบคอบ ทำให้ดีให้ถูกต้อง ข้อสำคัญจะต้องระลึกรู้โดยตระหนักว่า ประโยชน์ส่วนรวมนั้นเป็นประโยชน์ที่แต่ละคนพึงยึดถือเป็นเป้าหมายหลักในการประพฤติตัวและปฏิบัติงาน เพราะเป็นประโยชน์ที่ยั่งยืนแท้จริง ซึ่งทุกคนมีส่วนได้รับทั่วถึงกัน ความสุขความสวัสดิ์จึงได้เกิดขึ้นทั้งแก่บุคคล ทั้งแก่ชาติบ้านเมืองไทย ดังที่ทุกคนทุกฝ่ายตั้งใจปรารถนา

ขออานุภาพแห่งคุณพระศรีรัตนตรัยและสิ่งศักดิ์สิทธิ์ที่ชาวไทยเคารพบูชา จงอภิบาลรักษาท่านทุกคนให้ปราศจากทุกข์ ปราศจากโรคภัย ให้มีความสุขกาย สุขใจ และความสำเร็จสมประสงค์ตลอดศกหน้านี้ โดยทั่วกัน”

แล้วพบกันในปี พ.ศ. 2553 ค่ะ

(ภญ.ผศ.ฉันทนา ภาณุมาภรณ์)

บรรณาธิการ

คำชี้แจงการส่งเรื่องพิมพ์

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

1. ชนิดของบทความ

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

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

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

4. **วิธีอ้างอิงในเนื้อเรื่อง** อ้างอิงด้วยตัวเลขยกขึ้น ตามลำดับเลขที่เอกสารอ้างอิง

5. เอกสารอ้างอิง (References)/บรรณานุกรม (Bibliography)

5.1 วารสาร เรียงตามลำดับ ดังนี้

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

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

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

5.2 หนังสือตำรา เรียงตามลำดับดังนี้

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

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

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

5.3 เว็บไซต์ เรียงตามลำดับดังนี้

หน่วยงาน (ชื่อผู้พิมพ์) ชื่อบทความ ชื่อเว็บไซต์ที่สืบค้น และวันที่เข้าไปสืบค้น ดังตัวอย่าง

1. Joint Commission on Accreditation of Health Organization. Revision to joint commission standards in support to patient safety and medical/health care error reduction. July 2001. Available at : www.JCAHO.org Accessed August 17, 2001.
2. ปฏิกริยาต่อกันของยา micronazole oral gel และ warfarin. สืบค้นจาก : <http://www.fda.moph.go.th/fda-net/html/product/apr/about/Drug Bulletin 6-3 pdf>. วันที่เข้าไปสืบค้น 8 มิถุนายน 2547.

5.4 วิทยานิพนธ์ เรียงตามลำดับดังนี้

ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์ ชื่อวิทยานิพนธ์ ระดับปริญญา จังหวัด สถาบันการศึกษา ปีที่จัดพิมพ์ ดังตัวอย่าง

1. มังกร ประพันธ์วัฒนะ. การพัฒนาระบบความปลอดภัยด้านยาโดยการจัดการองค์ความรู้ : กรณีศึกษาโรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่ง. สาธารณสุขศาสตร์ ดุษฎีบัณฑิต. กรุงเทพมหานคร. บัณฑิตมหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล, 2547.

5.5 รายงาน เรียงตามลำดับดังนี้

ชื่อหน่วยงาน ชื่อรายงาน เดือน ปีที่รายงาน ดังตัวอย่าง

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

6. บทคัดย่อ

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

6.2 ภาษาอังกฤษ เช่นเดียวกับบทคัดย่อภาษาไทย และแปลให้เนื้อเรื่องตรงกัน รวมทั้ง keywords

7. วิธีการส่งบทความ ส่งบทความที่พิมพ์ตามแบบที่กำหนดพร้อมเลขหน้ากำกับ ส่ง 2 ชุด และ diskette ระบุชื่อfile ทางไปรษณีย์ลงทะเบียน พร้อมแนบแบบฟอร์มส่งบทความที่มีรายละเอียดครบถ้วน วงเล็บมุมซองว่า “บทความวารสาร” ถึง ผู้จัดการวารสารสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล(ประเทศไทย) เลขที่ 3850/2 ถนนพระราม 4 เขตคลองเตย กทม.10110 หรือทาง e-mail : pranee@thaihp.org

แบบฟอร์มส่งบทความเพื่อพิจารณาลงวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว).....

ขอส่งบทความประเภท () นิพนธ์ต้นฉบับ () บทความการศึกษาต่อเนื่อง

ชื่อเรื่อง (ไทย)

(อังกฤษ)

คำสำคัญ (Key words).....

ผู้นิพนธ์ (ไทย)

(อังกฤษ)

สถานภาพสมาชิกของผู้นิพนธ์ชื่อแรก () เป็น () ไม่เป็น

ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้สะดวก.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

e-mail address

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า บทความนี้ () เป็นผลงานของข้าพเจ้าแต่เพียงผู้เดียว

() เป็นผลงานของข้าพเจ้าและผู้ร่วมงานตามชื่อที่ระบุในบทความจริง

โดยบทความนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์ในวารสารใดมาก่อน และจะไม่นำไปเพื่อพิจารณาลงตีพิมพ์ในวารสารอื่นภายใน 60 วันนับจากวันที่ข้าพเจ้าได้ส่งบทความฉบับนี้ และได้จัดส่งต้นฉบับบทความที่มีรูปแบบการเขียนตามข้อกำหนดที่ชี้แจงไว้ในวารสารมาพร้อมกันนี้

ลงนาม

()

วัน/เดือน/ปี



บทความที่มีรูปแบบและคุณสมบัติครบถ้วนตามข้อกำหนด จะได้รับการตอบรับขั้นต้นภายใน 14 วัน



ใบสมัคร สมาชิก สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ข้าพเจ้า ภก./ภญ. (ยศ).....นามสกุล.....
เกิดวันที่.....เดือน.....ปี พ.ศ..... อายุ.....ปี
จบการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต พ.ศ.จากมหาวิทยาลัย.....
ประเทศ.....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์.....
ที่อยู่ปัจจุบันเลขที่.....ตรอก/ซอย..... ถนน.....
ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต..... จังหวัด.....
รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์..... โทรสาร.....
ที่ทำงาน/สังกัด.....
เลขที่.....ตรอก/ซอย..... ถนน.....
ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต..... จังหวัด.....
รหัสไปรษณีย์..... โทรศัพท์..... โทรสาร.....
E-mail Address.....
ตำแหน่งปัจจุบัน.....งานวิชาชีพที่สนใจ/ถนัด.....
ต้องการให้ส่งเอกสารที่ ☐ บ้าน ☐ ที่ทำงาน
ขอสมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ตั้งแต่วันที่
(สมาชิกตลอดชีพเสียค่าบำรุงครั้งเดียว 1,000.- บาท หนึ่งพันบาทถ้วน)
พร้อมกันนี้ได้ชำระค่าบำรุงสมาชิกเป็น ☐ เงินสด
☐ ธนาณัติ สั่งจ่าย ปณ.สันติสุข 10113 ในนาม “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”
☐ โอนเงิน เข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารกสิกรไทย สาขาสุขุมวิท 57 เลขที่ 046-2-73779-3 ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”
☐ ต้องการรับวารสารฉบับพิมพ์เล่ม ☐ ไม่ต้องการรับวารสารฉบับพิมพ์เล่ม
ข้าพเจ้าขอรับรองว่า จะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมฯ ที่มีอยู่แล้วหรือที่จะมีต่อไป และจะปฏิบัติเพื่อประโยชน์ส่วนรวมแห่งความเจริญก้าวหน้าของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ทุกประการ

ลงชื่อ.....ผู้สมัคร
(.....) ตัวบรรจง
วันที่.....

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

ส่วนของเจ้าหน้าที่

ใบเสร็จรับเงินเลขที่.....

หมายเลขสมาชิก.....



Original Article: Pharmaceutical Care

Effect of Fructooligosaccharides on Constipation in Pediatric Patients

ผลของฟรักโทโอลิโกซาคคาไรด์ต่อภาวะท้องผูกในผู้ป่วยเด็ก

พัชรินทร์ วิจิตรเวียงรัตน์, ภ.ม.*; สุญาณี พงษ์ธนาภิกร, ส.ด.*; นิยะดา วิทยาศัย, พ.บ.**

Wichitweingrat P, Pongthananikorn S, Vithayasai N. Effect of Fructooligosaccharides on Constipation in Pediatric Patients. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2009; 19(3): 189-98.

The objective of this study was to compare the efficacy of fructooligosaccharide (FOS) with milk of magnesia (MOM) in treating children with chronic constipation. The study enrolled 54 children with chronic constipation at Gastroenterology Clinic, Queen Sirikit National Institute of Child Health. The subjects were assigned randomly to receive either 5 g/day of FOS (n=25) or 1.2-2.4 g/day of MOM (n=29) for 6 weeks. The efficacy of the laxatives was evaluated by improvement of the symptoms which can be observed by the pattern of defecation (frequency, stool consistency and symptoms during defecation). Drug safety was evaluated by observing adverse effects. Dietary pattern and nutritional status assessment were also included in the study.

The constipation symptoms improved significantly both in FOS and MOM group, both after 2 weeks and after 6 weeks of the treatment. Compared with the baseline, stool frequency and consistency improved significantly ($p < 0.001$). No straining, anal pain or blood-streaked stool was observed. The efficacy of FOS and MOM in treatment of constipation were not significantly different ($p = 0.361$). Neither MOM nor FOS interfered with growth status of the subjects. Adverse effects of FOS were abdominal pain, flatulence, flatus, and nausea. The results of this study suggested that FOS could be alternative choice for treating chronic constipation in pediatric patients.

Keywords: Fructooligosaccharides, milk of magnesia, chronic pediatric constipation.

* ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมีคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

พัชรินทร์ วิจิตรเวียงรัตน์, สุญานี พงษ์ธนานิกร, นิยะดา วิทยาศัย. ผลของฟรักโทโอลิโกซาคคาไรด์ต่อภาวะท้องผูกในผู้ป่วยเด็ก. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2552; 19(3):189-98.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของฟรักโทโอลิโกซาคคาไรด์ในผู้ป่วยเด็กท้องผูกเรื้อรัง เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยมิลค์ออฟแมกนีเซีย (milk of magnesia) ซึ่งทำการศึกษาแบบทดลองในผู้ป่วยเด็กท้องผูกเรื้อรังจำนวน 54 ราย ที่คลินิกโรคทางเดินอาหาร สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยมิลค์ออฟแมกนีเซีย (25 ราย) ปริมาณ 1.2-2.4 กรัมต่อวัน และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยฟรักโทโอลิโกซาคคาไรด์ (29 ราย) ปริมาณ 5 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ ตัวชี้วัดประสิทธิผลของการรักษาได้แก่ รูปแบบการถ่ายอุจจาระ (ความถี่ ลักษณะ และอาการของการขับถ่ายอุจจาระ) และอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในแต่ละวัน ตลอดระยะเวลาการศึกษา นอกจากนี้ กลุ่มตัวอย่างได้รับการประเมินรูปแบบการรับประทานอาหาร และภาวะโภชนาการด้วย

หลังจากการได้รับการรักษา 2 และ 6 สัปดาห์ พบว่า ภาวะท้องผูกดีขึ้นทั้งสองกลุ่ม คือ จำนวนครั้งในการถ่ายอุจจาระต่อสัปดาห์เพิ่มขึ้น ลักษณะอุจจาระนิ่มขึ้น ไม่มีการเบ่งถ่ายอุจจาระ รวมทั้งไม่พบการเจ็บปวดและอุจจาระมีเลือดปนขณะถ่ายอุจจาระ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) โดยที่ประสิทธิผลของการรักษาด้วยฟรักโทโอลิโกซาคคาไรด์ต่อภาวะท้องผูกไม่แตกต่างกับการรักษาด้วยมิลค์ออฟแมกนีเซีย ($p=0.361$) นอกจากนี้ การรักษาด้วยฟรักโทโอลิโกซาคคาไรด์และมิลค์ออฟแมกนีเซียไม่มีผลรบกวนการเจริญเติบโตของกลุ่มตัวอย่าง สำหรับอาการข้างเคียงจากการรับประทานฟรักโทโอลิโกซาคคาไรด์ ได้แก่ ปวดท้อง ท้องอืด ผายลม และคลื่นไส้ ซึ่งอาการที่เกิดขึ้นนี้ไม่รุนแรง จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าฟรักโทโอลิโกซาคคาไรด์ สามารถเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยเด็กท้องผูกเรื้อรัง

คำสำคัญ : ฟรักโทโอลิโกซาคคาไรด์ มิลค์ออฟแมกนีเซีย ผู้ป่วยเด็กท้องผูกเรื้อรัง

Introduction

Constipation is a common problem in general population affecting both adults and children. Approximately 3 percent of general pediatric outpatient visits and 25 percent of pediatric gastroenterology consultations are related to difficulties with defecation¹⁻³ The causes are varied with age. Approximately 90-95 percent of constipation in children is idiopathic.⁴ Most constipated patients had

insufficient intakes of dietary fiber and water, poor bowel habit or stool withholding.⁵⁻⁷

The treatment program consists of clearing any existing impaction, preventing re-impaction, and establishing a regular bowel habit. After the initial bowel cleanout, increase in dietary fiber and fluid intakes, toilet training and long-term daily laxative therapy are started.⁸ Laxative therapy such as mineral oil (lubricant laxative), magnesium hydroxide

(milk of magnesia; MOM) and lactulose are commonly used in children.⁹ Caution must be applied when MOM is used in infants because it may induce magnesium poisoning.¹⁰ Fructooligosaccharides (FOS) are prebiotic, non-digestible carbohydrates completely fermented in the colon. They can increase fecal weight, decrease intestinal transit time, increase water holding capacity of stool and fecal weight adsorption in feces, like osmotic laxatives. They also benefit the host by selectively stimulate the growth and activity of the resident microflora.^{11,12} Some studies showed that FOS led to improvement of constipation in adult patients.^{13,14}

However, there is still no study on FOS treatment in children aged between 4-12 years old with chronic constipation. While different laxatives are available, there are few published studies conducted in children that compare different laxatives regarding their efficacy or safety. Therefore, this study was designed to compare the efficacy of FOS versus MOM which are laxatives that are commonly used in children.

Method

Subjects. Pediatric patients attended at the Pediatric Gastroenterology Outpatient Clinic at Queen Sirikit National Institute of Child Health for the first time with the problem of constipation were recruited in this study. The patients were eligible for the study if they

were between 4 and 12 years and had a presence of constipation by duration of more than 3 months with or without fecal incontinence. Constipation was defined as having at least two symptoms of the following Rome III criteria¹⁵: frequency of bowel movement is less than 3 stools/week; having more than 1 episode of fecal incontinence/week; history of retentive posturing (withholding behavior); feeling pain or hard bowel movements; presence of large fecal mass; passing of large diameter stools that may obstructed the toilet. Also, they must not receive any constipation-induced medicines and were not treated with other laxatives during 2 weeks before participating in the study. Children with organic causes of defecation disorders were excluded from this study. These causes included chronic intestinal pseudo-obstruction, Hirschsprung's disease, previous surgery involving the colon or anus, thyroid function disorder, seizure, gastrointestinal diseases, and dysfunctions of liver, pancreas and spleen.

The study protocol was approved by the Institute Ethics Committee of the Queen Sirikit National Institute of Child Health, Bangkok. Written informed consent was obtained from all parents and from children aged above 7 years old.

The number of patients enrolled in this study was calculated as followed:

$$n = \frac{Z^2pq}{d^2}$$

While n = number of sample
 Z = 1.96 ($\alpha = 0.05$)
 p = proportion of MOM treatment were improved in pediatric constipation from Loening-Baucke et al (2006)¹⁶ were 0.55

$$q = 1 - p$$

$$d = \text{standard error from } p = \pm 0.20$$

The number of pediatric patient in this study was

$$\frac{(1.96)^2(0.55)(0.45)}{(0.2)^2}$$

$$n = 23.76 \approx 24$$

Add 10 percent drop out

$$n = 24 + (24 \times 0.10) = 26.40 \approx 27$$

Experimental Procedure. All parents were received questionnaire containing items describing children's bowel habits. The pattern of defecation included age at the time of development of constipation, presence of retentive behavior, frequency of defecation per week, presence of fecal continence/week, size and consistency of stools defecated into toilet, passage of bowel movements that obstructed the toilet, presence of abdominal pain, urinary incontinence during the day or night, and presence of blood in stool. The nutrition status of each subject was also assessed. Such data as the subject's weight, height and dietary intake pattern (24-hour recall) were collected.

The subjects then were assigned to receive either 5 g/day of FOS or 1.2-2.4 g/day

of MOM for 6 weeks. However, the laxative dosage was adjusted if necessary. One normal saline enema daily for three days was given to the subject who was impacted for clearing any rectal fecal remains. All subjects returned to the clinic twice during the study, at 2 weeks, at 6 weeks after the treatment began. At each follow-up visit, each subject was assessed for the nutritional status, pattern of defecation (stool consistency, defecation per week, symptoms during defecation), and adverse effects of the laxatives. The subject's compliance was assessed by counting the amount of returned laxatives.

Bristol Stool Chart

Type 1		Separate hard lumps, like nuts (hard to pass)
Type 2		Sausage-shaped but lumpy
Type 3		Like a sausage but with cracks on its surface
Type 4		Like a sausage or snake, smooth and soft
Type 5		Soft blobs with clear-cut edges (passed easily)
Type 6		Fluffy pieces with ragged edges, a mushy stool
Type 7		Watery, no solid pieces. Entirely Liquid

Fig 1: The Bristol Stool Form Scale¹⁷

Outcomes. The outcomes of this study were the improvement in frequency of

defecation and stool consistency, and overall treatment success at six weeks. An increase in frequency of defecation to three or more per week was considered improved. The stool consistency was interpreted using Bristol Stool Form Scale (Figure 1)¹⁷. The ideal stools are types 3 and 4 (especially type 4). The stool consistency was considered to have improved if it was described as type 4 (4 points or approximately) and abdominal pain, pain at anus or other symptoms of constipation were not found.

Statistical Analyses. Comparisons of outcome variables were made between the initial and follow-up data within and between groups. Statistical analyses included determination of means and standard deviation, independent t-test, repeated measure ANOVA and chi-square test, with significance accepted at the 5 percent level. Results was expressed as mean $\pm$ SD or percentage.

Results

Characteristics of the Subjects. A total of 63 patients were enrolled in this study and were assigned to one of the two groups. Nine subjects were either lost to follow-up or failed to complete the study, leaving 54 subjects who participated in the study throughout 6 weeks. Twenty-five subjects (16 males and 9 females) and 29 subjects (18 males and 11 females) were treated by FOS and MOM respectively. The demographic

data of the subjects are summarized in Table 1. Following the inclusion criteria, all subjects had defecation less than 3 times per week and most of them had feces described as separated hard lumps like nut, and pain on defecation. The baseline characteristics of the two groups were not significantly different ($p>0.07$).

Pattern of Defecation. The key variables in this study were changes in defecation pattern after the treatment, including the frequency of defecation and stool consistency.

Frequency of Defecation. The frequency of defecation in the FOS and MOM groups increased after the interventions. After two weeks, the frequency of defecation increased significantly ($p<0.001$) from baseline. Similarly, after six weeks, it also increased significantly ($p=0.001$) from week 2. However, there was no difference between the FOS and MOM groups either at baseline, after 2 weeks or 6 weeks of treatment (Table 2).

Stool Consistency. Before the intervention, the stools of all subjects looked lumpy and hard (type 1 and 2). The stools looked smoother and softer (type 4-6) both after 2 weeks and at the end of the treatment (Table 2).

Nutritional Status and Dietary Pattern. There were no significant differences in weight, height, and BMI between the FOS and MOM groups. The growth charts showed normal growth status in both groups (data were not

Table 1 Baseline characteristics of the subjects

Characteristics	FOS Group (n = 25)	MOM Group (n = 29)	p-value*
Males, n (percent)	16 (64)	18 (62)	0.884
Age, mean $\pm$ SD (years)	6.68 $\pm$ 2.50	6.21 $\pm$ 2.37	0.755
Normal nutritional status, n (percent)	24 (96)	27 (93)	0.643
Dietary pattern intake, n (percent)			
1-2 times/week of vegetable intake	21 (84)	28 (97)	0.113
< 4 glasses per day of water intake	21 (84)	28 (97)	0.113
Carbonated beverage intake	19 (76)	22 (76)	0.991
Soft drink intake	18 (72)	21 (72)	0.973
Fruit juice intake	13 (52)	21 (72)	0.121
Snack intake	22 (88)	28 (97)	0.121
No exercise, n (percent)	22 (88)	23 (79)	0.411
Frequency of defecation, mean $\pm$ SD (times/week)	1.36 $\pm$ 0.49	1.28 $\pm$ 0.45	0.208
Stool consistency scales, mean $\pm$ SD	1.80 $\pm$ 0.58	1.55 $\pm$ 0.69	0.073
Symptoms of constipation, n (percent)			
- Presence of straining during defecation	19 (76)	26 (90)	0.534
- Presence of pain at anus during defecation	18 (72)	21 (72)	0.807

*p-value from student t-test for variables age, frequency of defecation and stool consistency score and symptoms of constipation ; p-value from chi-square test for variables sex, dietary pattern

shown). Dietary patterns of the subjects in both groups before the intervention were not significantly different. After the intervention, the amount of protein and fat intakes in the MOM group significantly increased. The increase in the proportion of dietary fiber intake was observed in both groups (data were not shown).

Adverse Effects. No serious adverse effects were observed during 8 weeks of the study. However, 10 subjects (18.52 percent), 6 in FOS group (24.0 percent) and 4 in MOM group (13.79 percent), reported adverse effects such as abdominal pain, decrease appetite, diarrhea, flatulence, nausea, flatus,

and vomiting.

Discussion

In this study, most of the pediatric constipated patients were school-age children, of which the average age was 6 years old. The proportion of boys and girls was approximately 2:1. This was consistent with the studies by Lorenzo¹⁸ and Abi-Hanna and Lake¹⁹ that childhood constipation in school-age probably occurred in boys more than girls. Causes of constipation in school-age children included inadequate fluid intake and/or consumption of diet lacking of fiber, because most of them often consumed carbonated beverages, soft

Table 2 The pattern of defecation of the subjects

Outcome Variables	FOS Group (n=25)	MOM Group (n=29)
Frequency of defecation		
Baseline	1.36 ± 0.49	1.28 ± 0.45
After 2 weeks	4.03 ± 1.34 ^a	4.34 ± 1.25 ^a
After 6 weeks	5.14 ± 1.24 ^{a,b}	5.87 ± 1.11 ^{a,b}
Stool consistency		
Baseline (cases) (percent)		
Type 1	24 (96.0)	29 (100)
Type 2	1 (4.0)	-
Type 3	-	-
Type 4	-	-
Type 5, 6, 7	-	-
After 2 weeks (cases) (percent)		
Type 1	-	-
Type 2	-	-
Type 3	2 (8.0)	1 (3.5)
Type 4	12 (48.0)	12 (41.4)
Type 5,6,7	11 (44.0)	16 (55.1)
After 6 weeks (cases) (percent)		
Type 1	-	-
Type 2	-	-
Type 3	-	-
Type 4	18 (72.0)	18 (62.1)
Type 5, 6, 7	(28.0) 11	(37.9)

The frequency of defecation on baseline, after 2 weeks and after 6 weeks were analyses by ANOVA statistics. Between duration of intervention was using Post Hoc analysis: least significant difference (LSD).

^aDifferent from baseline with $p < 0.05$

^bDifferent from 2-week treatment period with $p < 0.05$

drinks, fruit juices, and snacks. Their physical inactivities may be related to reduced colonic motility.²⁰ These causative factors were also found in this study.

FOS treatment increased the frequency of defecations from 1 to 4 times/week at the end of second week and to 5 times/week at the end of sixth week. The stool consistency

was less likely to be described as “hard”, and more likely to be described as “soft” or “loose”. However, the stool consistency was almost likely a sausage or snake, smooth and soft when they were treated using FOS. This was consistent with other clinical trials. Kleessen et al²¹ studied in constipated elderly patients who received 20–40 g/day of FOS for 19 days.

The result showed an increase in frequency of defecation and softer stool consistency. Chen et al¹⁴ studied in constipated elderly patients receiving 10 g/day of FOS for 30 days. It was found that their stool outputs increased significantly. In case of infants, addition of 1.5–3 g/day of FOS led to an increase in stool outputs and softer stools.^{22–24} Furthermore, the subjects in this study who received FOS could pass the stool easily without abdominal pain, pain at anus, or blood-streaked stool. Their incomplete feeling during defecation and frequency of withholding were reduced. These results showed that FOS supplementation could improve the symptoms of constipation.

This study found that MOM and FOS has similar efficacy in treatment constipation in pediatric patients. The adherence of each treatment was not different. Several researches had studied about efficacy of other prebiotic (lactulose) or various laxatives in pediatric constipation. One study compared efficacy of polyethylene glycol (PEG) 3350 with lactulose. No differences in stool frequency and consistency were found between the two laxatives, but PEG 3350 could significantly reduced the total colonic transit time.²⁵ When the treatment was extended to 8 weeks, it was found that PEG 3350 was more effective than lactulose.²⁶

The adverse effects of FOS observed in this study included abdominal pain, flatulence, decrease appetite, diarrhea, nausea, flatus, and

vomiting that were similar to MOM treatment. All of these effects were also found in the study of Carabin and Flamm.²⁷ Nonetheless, these adverse effects were common but partly depend on the dosage of FOS.²¹

However, the effective treatment of chronic constipation includes not only using laxatives but also behavioral modification (dietary advice, toilet training, and increased intake of fluids). In this study, the subjects and their parents also received advices about dietary intake and behavioral modification. A proper dietary pattern includes increasing fluid and dietary fiber intakes to meet the recommended amounts for children older than 2 years (age plus 5 g/day).^{28,29} These advices may help to relieve constipation and consequently promote food intake since decreased appetite was frequently found in constipated patients. This study showed increases in intake of total energy, protein, fat, carbohydrate, dietary fiber, and fluids in all subjects. In addition, the amounts of dietary fiber intake in all subjects were in the recommended range, and no difference was found between the FOS and MOM groups.

The subjects in both groups increased in weight and height along their growth curve. Most constipated children often have decreased appetite from vague chronic abdominal pain. The weight loss may be found in these patients⁴ but did not interfere with their development.³⁰

Conclusion

Results of the study showed that both FOS and MOM were effective and safe in the treatment of children with constipation. Therefore, FOS may be used as alternative treatment for constipation. However, the dosage of FOS may be adjusted according to tolerance of each patient. In addition, good eating habit and various food intake are important for children with constipation problem.

Limitation

The number of participants was calculated

by using standard error (d) of 20%, so the sample size was too small. In addition, FOS powder supply was sufficient for approximately 30 patients and the study had limitation of reward budget. However, the duration of research was limited from the Ethics Committee of the Queen Sirikit National Institute of Child Health.

Acknowledgement

This study was supported in part through funding from Ministry of University Affairs (MUA)-CU Thesis Grant.

References

1. Fleisher PR. Diagnosis and treatment of disorders of defecation in children. *Pediatr Ann* 1976; 5: 71-101.
2. Molnar D, Taitz LS, Urwin OM, et al. Anorectal manometry results in defecation disorders. *Arch Dis Child* 1983; 58: 257-61.
3. Taitz LS, Wales JKH, Urwin OM, et al. Factors associated with outcome in management of defecation disorders. *Arch Dis Child* 1986; 61: 472-7.
4. Loening-Baucke V. Chronic constipation in children. *Gastroenterology* 1993; 105: 1557-64.
5. Morais MB, Vitolo MR, Aguirre AN, et al. Measurement of low dietary fiber intake as a risk factor for chronic constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 34: 291-5.
6. Ip KS, Lee WTK, Chan JSH, et al. A community-based study of the prevalence of constipation in young children and the role of dietary fiber. *Hong Kong Med J* 2005; 11(6): 431-6.
7. Lee WTK, Ip KS, Chan JSH, et al. Increased prevalence of constipation in pre-school children is attributable to under-consumption of plant foods: a community-based study. *J Pediatr Child Health* 2008; 44(4): 170-5.
8. William CL, Bollella M, Wynder EL. A new recommendation for dietary fiber in childhood. *Pediatrics* 1995; 96: 985-8.
9. Pashankar D, Tolia V. Pharmacotherapy of constipation in children. *Therapy* 2004; 1(1): 149-57.
10. Biggs WS, Dery WH. Evaluation and treatment of constipation in infants and children. *Am Fam Physician* 2006; 73: 469-77.
11. Benninga MA, Candy DCA, Taminiau JA. New treatment options in childhood constipation?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: S56-S57.
12. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-12.
13. Hidaka H, Tashiro Y, Eida T. Proliferation of bifidobacteria by oligosaccharides and their useful effect on human health. *Bifidobacteria Microflora* 1991; 10: 65-79.
14. Chen HL, Lu YH, Lin JJ, et al. Effect of fructooligosaccharide on bowel function and indicators of nutritional status in constipated elderly men.

- Nutr Res 2000; 20: 1725-33.
15. Rasquin A, Lorenzo CD, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130: 1527-37.
 16. Loening-Baucke V, Pashankar DS. A randomized, prospective, comparison study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics* 2006; 118: 528-34.
 17. Candy DCA, Edwards D. The management of chronic constipation. *Current Paediatr* 2003; 13: 101-6.
 18. Lorenzo CD. Pediatric anorectal disorders. In Rao SSC (ed). *Gastroenterology Clinics of North America "Disorders of the Anorectum"*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001: 269-87.
 19. Abi-Hanna A, Lake AM. Constipation and encopresis in childhood. *Pediatr Rev* 1998; 19: 23-30.
 20. Borowitz SM, Cox DJ, Kovatchev B, et al. Treatment of childhood constipation by primary care physicians: efficacy and predictors of outcome. *Pediatrics* 2005; 115(4): 873-7.
 21. Kleessen B, Sykura B, Zunft HJ, et al. Effects of inulin and lactose on faecal microflora, microbial activity and bowel habit in elderly constipated persons. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1397-1402.
 22. Moore N, Chao C, Yang LP, et al. Effect of fructo-oligosaccharide-supplemented infant cereal: a double-blind, randomized trial. *Br J Nutr* 2003; 90: 581-7.
 23. Euler AR, Mitchell DK, Kline R, et al. Prebiotic effect of fructo-oligosaccharide supplemented term infant formula at two concentrations compared with unsupplemented formula and human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 157-64.
 24. Bettler J, Euler AR. An evaluation of the growth of term infants fed formula supplemented with fructo-oligosaccharide. *Int J Probiotic Prebiotic* 2006; 1(1): 19-26.
 25. Gremse DA, Hixon J, Crutchfield A. Comparison of polyethylene glycol 3350 and lactulose for treatment of chronic constipation in children. *Clin Pediatr* 2002; 41(4): 225-9.
 26. Voskuil W, Lorijn F, Verwijns W, et al. PEG 3350 (transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double-blind, randomized, controlled, multicentre trial. *Gut* 2004; 53: 1590-4.
 27. Carabin IG, Flamm WG. Evaluation of safety of inulin and oligofructose as dietary fiber. *Reg Toxicol Pharmacol* 1999; 30: 268-82.
 28. McClung HJ, Boyne L, Heitlinger L. Constipation and dietary fiber intake in children. *Pediatrics* 1995; 96(5): 999-1001.
 29. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 993-1000.
 30. Waligora-Dupriet A-J, Campeotto F, Nicolis I, et al. Effect of oligosaccharide supplementation on gut microflora and well-being in young children attending a day care centre. *Int J Food Micro* 2007; 113: 108-13.

Original Article : Pharmacy Administration

Pharmacist Participation in Prescribing Error Prevention Among HIV/AIDS Patients

การมีส่วนร่วมของเภสัชกรในการป้องกันความคลาดเคลื่อนจากการสั่ง
ใช้ยาในผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์

จิตติมา พยัษศิริ, ภ.บ.*; วิทยา กุลสมบูรณ์, Ph.D.**

Payaksiri T, Kulsomboon V. Pharmacist Participation in Prescribing Error Prevention Among HIV/AIDS Patients. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2009; 19(3):199-209.

The objectives of this study were to analyse prescribing errors in the prescribing process for HIV/AIDS patients in term of types and rate of error, and to assess change of prescribing errors after pharmacist participation on prescribing process. The study was conducted in the HIV clinic at Samutsakhon hospital, divided into three phases. In phase 1, the prescribing process was observed and prescribing errors were assessed by the investigators for 1.5-month period. In phase 2, pharmacists with physicians and nurses develop the model of pharmacist participation in prescribing process and the model was tested for 1-month period. In phase 3, the role of pharmacist in the model and prescribing errors were evaluated for 1.5-month period. A total of 249 patients in phase 1 and 254 patients in phase 3 were evaluated. There were 123 prescribing errors (19.19 percent) in phase 1 but only 8 prescribing errors (1.20 percent) in phase 3. Types of errors most commonly found were prescribing medication with the incorrect time (not around the clock) 8.58 percent, did not specify strength 4.06 percent, which reduced to 0 percent in phase 3 and incorrect indication of opportunistic infections 13.01 percent which reduced to 0.15 percent in phase 3. Types of physician associated with prescribing errors were internist (45.45 percent), general practitioner (23.17 percent), and medical specialist (13.61 percent). All pharmacists' recommendations to physician were accepted, including clarification of order, time changing, and cessation of drug. The results indicated that a model of pharmacist participation in prescribing error prevention may reduce rates of prescribing errors.

Key words : Prescribing error, pharmacist participation, prescribing process, HIV/AIDS patient

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสมุทรสาคร

** คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จิตติมา พัทธศิริ, วิทยา กุลสมบูรณ์. การมีส่วนร่วมของเภสัชกรในการป้องกันความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยาในคลินิกผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2552; 19(3):199-209.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ความคลาดเคลื่อนทางยาของกระบวนการสั่งใช้ยาแก่ผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ แยกตามประเภท และอัตราการเกิดของความคลาดเคลื่อน รวมทั้งประเมินการเปลี่ยนแปลงของความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยา หลังจากเภสัชกรเข้าไปมีส่วนร่วมในการป้องกันความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยา โดยทำการศึกษาในคลินิกเอชไอวี โรงพยาบาลสมุทรสาคร แบ่งการศึกษาเป็น 3 ช่วง ช่วงที่ 1 เป็นการศึกษากระบวนการสั่งใช้ยาและประเมินความคลาดเคลื่อนในการสั่งใช้ยาโดยผู้สังเกตการณ์เป็นระยะเวลา 1.5 เดือน ช่วงที่ 2 เป็นการพัฒนากระบวนการให้เภสัชกรเข้าไปมีส่วนร่วมในการป้องกันความคลาดเคลื่อนในกระบวนการใช้ยาเป็นระยะเวลา 1 เดือน และช่วงที่ 3 ศึกษาบทบาทเภสัชกรในระบบดังกล่าวและประเมินความคลาดเคลื่อนในการสั่งใช้ยาเป็นระยะเวลา 1.5 เดือน) ผู้ป่วยที่ถูกศึกษาในช่วงที่ 1 มีจำนวน 249 รายคน และในช่วงที่ 3 มีจำนวน 254 รายคน พบความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยา 123 ครั้ง (ร้อยละ 19.19) ในช่วงที่ 1 แต่พบเพียง 8 ครั้ง (ร้อยละ 1.20) ในช่วงที่ 3 ประเภทความคลาดเคลื่อนที่พบมากที่สุดในช่วงที่ 1 ได้แก่ การสั่งใช้ยาผิดเวลา (ไม่เป็นไปตามช่วงเวลา) ร้อยละ 8.58, การสั่งยาไม่ระบุความแรง ร้อยละ 4.06 และไม่พบความคลาดเคลื่อนทั้ง 2 ประเภท ในช่วงที่ 3 พบการสั่งใช้ยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสผิดข้อบ่งใช้ ร้อยละ 2.49 และช่วงที่ 3 พบ ร้อยละ 0.15 ประเภทของแพทย์ที่สั่งจ่ายยาคลาดเคลื่อนคือ แพทย์เสริมทักษะร้อยละ 45.45, แพทย์ตรวจโรคทั่วไปร้อยละ 23.17 และแพทย์เฉพาะทางร้อยละ 13.61 คำแนะนำของเภสัชกรทั้งหมดได้รับการยอมรับจากแพทย์ ซึ่งได้แก่ การตรวจสอบคำสั่งใช้ยาซ้ำ การเปลี่ยนเวลาใช้ยา และการงดยาบางรายการ ผลที่ได้จากการศึกษาบ่งชี้ว่าการมีส่วนร่วมของเภสัชกรในกระบวนการป้องกันความคลาดเคลื่อนก่อนที่แพทย์จะมีการสั่งใช้ยามีผลให้อัตราความคลาดเคลื่อนในการสั่งใช้จ่ายยาคลาดเคลื่อนลดจำนวนลง

คำสำคัญ : ความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยา, กระบวนการสั่งใช้ยา, การมีส่วนร่วมของเภสัชกร, ผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์

INTRODUCTION

The human immunodeficiency virus (HIV) is a retrovirus that infects cells of the human immune system, destroying, or impairing their function. In the early stage of infection, person has no symptom. However, as infection progresses, the immune system becomes weaker, and the person becomes

more susceptible to opportunistic infections.

The most advanced stage of HIV infection is acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). It can take 10-15 years for an HIV-infected person to develop AIDS; antiretroviral drugs can slow down the process even further.

About 33 million people are now living with HIV, of whom more than 30 million

live in low and middle income countries. The World Health Organization (WHO) estimates that at least 9.7 million of these people are in need of antiretroviral treatment (ART). As of December 2007, only 3 million people had access to ART in low- and middle-income countries.¹

In Thailand, about 700,000 people out of a population of 63 million are infected with HIV. It is estimated that 2 percent of men and 1 percent of women are currently living with HIV. There are 30,000 to 50,000 new AIDS and HIV infected patients each year. As a result of successful prevention campaigns, the incidence of newly HIV infected has stabilized.²

Current treatment for HIV infection that is widely acceptable consists of highly active antiretroviral therapy, or HAART, which combine at least three ARV drugs. These ARV drugs belong to, at least, two types of anti-retroviral agents. Typical regimens consist of two nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus either a protease inhibitor or a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)

There are 22 antiretroviral agents within the four classes which were approved for the treatment of HIV infection by the US Food and Drug Administration (FDA). Prescribing ARV therapy is complicated since the medications have multiple names, abbreviations, dosing strategies, and regimen permutations.

In addition, the nationwide shortage of pharmacists places extra time constraints on careful filling, double-checking, and counseling of any complicated medication regimen including ARV. People who are infected with HIV may not be familiar with the number of tablets per dose, frequency of administration, dietary requirements of their regimens, side-effect management, and the dangers of nonadherence-despite multiple educational sessions. These factors as well as others make the ARV agents a target for potential medication errors.³

Pharmacist as an important health care team should have active role in participating in HIV care. Specifically, to improve the efficient use of the ARV, a pharmacist should participate in prescribing error prevention among HIV-AIDS patients. All of the potential medication errors which could be found in prescribing process should be decreased upon pharmacist participation. A model of pharmacist participation in prescribing error prevention may be a complimentary alternative of improving efficiency of ARV care.

Objectives

1. To describe type and error rate of prescribing errors among HIV/AIDs patients.
2. To assess the change in type and error rate of prescribing error after pharmacist participation on prescribing error prevention among HIV/AIDs patients.

Method

1. Study Design This study was a descriptive and quasi-experimental study.

2. Study Population

The study population was patients at the Samutsakhon hospital, outpatient HIV clinic (around 200-250 patients per month). The study was divided into three phases. Data was collected in phase 1 (October 1, 2007 to November 15, 2007) and phase 3 (December 15, 2007 to January 31, 2008). All prescriptions consisting of anti-retroviral and opportunistic infections (OIs) drug were screened to detect prescribing error. Based on the series of clinical trials^{4,5} chemoprophylaxis to prevent initial episodes of certain opportunistic infections (primary prophylaxis) and subsequent episodes (secondary prophylaxis) became the standard of HIV care, thus OIs drug were also investigated.

Inclusion criteria:

Patients who received anti-retroviral medicine

Exclusion criteria:

New HIV/AIDS patient who first received anti-retroviral medicine

Patients who took only OI drugs

3. Instrument Prescribing error collecting forms

4. Step of Investigation

Phase 1: Analysis of Prescribing Error in the Former System of Prescribing Process

1. All prescriptions that contained anti-retroviral (ARV) and opportunistic infections drugs were investigated for prescribing errors. The errors were then classified by types of error including incorrect time, not specified strength, incorrect indication, adverse drug reaction (ADR), drug interaction, incorrect dose, incorrect regimen, incorrect quantity, and incorrect drug. The frequencies were calculated for the prevalence of prescribing errors.

2. Prescribing order was considered to contain a prescribing error if any medical order such as drug name, strength, indication, dose, or others was not in accordance with National ARV Treatment Guideline, Ministry Of Public Health 2006/2007⁶.

Phase 2: The Implementation of Pharmacist Participation on Prescription Error Prevention.

The pharmacist consulted with physician to identify methods to prevent errors. A pharmacist-recommended regimen stamp was finally chosen as a model to prevent medication error. The model consisted of pharmacist's role and doctor's role. Pharmacist's role was on the day before HIV clinic as followed; pharmacist reviewed the latest order of ARV and/or OI, compared the regimen with those

suggested by National ARV Treatment Guideline, Ministry Of Public Health 2006/2007, predicted the number of tablets or capsules left, calculated the number of tablets or capsules to be ordered for this visit, and finally stamped the regimen with calculated number of tablets or capsules on the order. This order was then added into the patient's medical record on the day of HIV clinic and doctor's role started. Doctor had free decision to agree or disagree with the regimen shown on the order.

Phase 3: The Analysis of Prescribing Error after Pharmacist Participation.

One month after implementing the system, all personnel understood and could run the system properly. The orders were investigated again for prescribing errors as were performed in phase 1.

5. Data analysis The following data collected from phase 1 and phase 3 were analyzed:

5.1 Demographic data of patients was described by descriptive statistics.

5.2 For prescribing error rate calculation, errors were counted cumulatively every visit during each evaluation phase (1 and 3) Prescribing error rate was reported as percent error of total opportunities for error [TOE]. TOE was the sum of all regimen and OIs medication prescribing orders.

$$\% \text{ Error} = \frac{\text{Errors} \times 100}{\text{TOE}}$$

Results

1. Demographic data The important demographic data are presented in Table 1. The number of patients in phase 1 was 249. There were 138 males (55.4 percent) and 111 females (44.6 percent). The number of patients in phase 3 was 254. There were 126 males (49.6 percent) and 128 females (50.4 percent). Therefore, in phase 3, the percentage of male patients was less than in phase 1 and the percentage of female patients was greater than phase 1. Most regimens for treatment in phase 1 and 3 were GPO-VIR30 (63.21 and 61.11 percent, respectively). Patients were mostly treated by medical specialist in both phases (56.07 percent in phase 1 and 56.60 percent in phase 3). General practitioner played roles in phase 1 more than phase 3 (40.36 and 35.07 percent) but Internist played roles in phase 1 less than phase 3 (3.57 and 8.33 percent). Most opportunistic infections were Pneumocystis pneumonia and Cryptococcosis both in phase 1 and 3. The major co-disease were the diseases in endocrine and metabolism system and cardiovascular system.

2. Prescribing Errors Prescribing error occurred in 103 patients in phase 1 and 7 patients in phase 3. The number and error rate of prescribing errors are presented in Table 2.

3. Type of physician associated with prescribing errors The type, number, and

Table 1 Characteristics of patients and relating factors in phase 1 and phase 3.

Characteristic	Number of Patients (percent)	
	Phase 1	Phase 3
Sex		
Male	138 (55.42)	126 (49.61)
Female	111 (44.58)	128 (50.39)
Total	249 (100)	254 (100)
Major regimens for treatment		
GPO-VIR 30	177 (63.21)	176 (61.11)
d4T+3TC+EFV	30 (10.71)	41 (14.24)
AZT+3TC+NVP	22 (7.86)	27 (9.38)
GPO-VIR Z	17 (6.07)	10 (3.47)
GPO-VIR 40	13 (4.64)	14 (4.86)
AZT+3TC+EFV	13 (4.64)	13 (4.51)
d4T+3TC+IDV+RTV	5 (1.79)	2 (0.69)
AZT+3TC+RTV+IDV	2 (0.72)	1 (0.35)
DDI+IDV+RTV+NfV	1 (0.36)	1 (0.35)
3TC+EFV+IDV+RTV	0 (0.00)	2 (0.69)
AZT+DDI+RTV+IDV	0 (0.00)	1 (0.35)
Total	280 (100)	288 (100)
Types of physician		
Medical specialist	157 (56.07)	163 (56.60)
General practitioner	113 (40.36)	101 (35.07)
Internist	10 (3.57)	24 (8.33)
Total	280 (100)	288 (100)
The opportunistic infections prophylaxis		
Pneumocystis pneumonia	119 (59.20)	121 (58.74)
Cryptococcosis	74 (36.82)	76 (36.89)
Mycobacterium avium complex	5 (2.49)	3 (1.46)
Toxoplasmic encephalitis	3 (1.49)	4 (1.94)
Penicillosis	0 (0.00)	2 (0.97)
Total	201 (100)	206 (100)
Major co-disease of patient		
Endocrine and metabolism	23 (30.67)	22 (27.85)
Cardiovascular	19 (25.33)	17 (21.52)
Respiratory	15 (20.00)	14 (17.72)
Gastrointestinal	10 (13.33)	15 (18.98)
Dermatology	2 (2.67)	3 (3.80)
Neurology	2 (2.67)	3 (3.80)
Psychiatric	1 (1.33)	2 (2.53)
Other	3 (4.00)	3 (3.80)
Total	75 (100)	79 (100)

Table 2 The number and error rate of prescribing error classified by type of error

Type	Phase 1 (Total Orders=641)		Phase 3 (Total Orders=673)	
	Number of Error	Error Rate (percent)	Number of Error	Error Rate (percent)
Incorrect time*	55	8.58	0	0
Not specified strength	26	4.06	0	0
Incorrect indication				
- drug used without indication	12	1.87	0	0
- untreated indication**	4	0.62	1	0.15
Adverse drug reaction (ADR)	7	1.09	2	0.30
Drug interaction	5	0.78	3	0.45
Incorrect dose	5	0.78	1	0.15
Incorrect regimen	5	0.78	1	0.15
Incorrect quantity	3	0.47	0	0
Incorrect drug	1	0.16	0	0
Total	123	19.19	8	1.20

* physician prescribed drug not around the clock.

** having indication but no treatment

error rate of physicians associated with prescribing errors are shown in Table 3. In phase 1, the types of error frequently found were “*incorrect time*” and “*do not specify*

strength” which occurred in every type of physicians. Considering the internist, this group of physician generates higher incorrect indication errors than other types of errors.

Table 3 The type, number, and error rate of prescribing error associated with type of physician

Type of error	Internist		General Practitioner		Medical Specialist	
	Phase 1	Phase 3	Phase 1	Phase 3	Phase 1	Phase 3
Incorrect time	2	0	28	0	25	0
Not specified strength	1	0	17	0	8	0
Incorrect indication						
- drug used without indication	2	0	3	0	7	0
- untreated indication*	1	0	2	0	1	1
Adverse drug reaction (ADR)	1	2	4	0	2	0
Drug interaction	0	0	2	2	3	1
Incorrect dose	0	0	5	1	0	0
Incorrect regimen	0	0	2	0	3	1
Incorrect quantity	2	0	0	0	1	0
Incorrect drug	0	0	1	0	0	0
Total errors	9	2	64	3	50	3
Total orders	22	55	259	239	360	379
Error rate (%)	40.91	3.64	24.71	1.26	13.89	0.79

* having indication but no treatment

4. Pharmacist's Recommendations for Modifying Physician Order on HIV Clinic Visit Day Pharmacist's recommendations were recorded after pharmacist discussed with the physicians and modifying physician order. Role of pharmacists and their participation in prescribing error pre-

vention was well accepted by physicians, as evidence by the fact that all of the recommendations in the pharmacist-recommended regimen stamp were accepted. The number and type of pharmacist's recommendation in phase 1 and phase 3 are shown in Table 4

Table 4 The number of pharmacist's recommendations classified by type

Type of recommendation	Number (percent)	
	Phase 1	Phase 3
Clarification of order	22 (30.99)	1 (20.00)
Changing time	18 (25.35)	0 (0.00)
Cessation of drug	12 (16.90)	0 (00.00)
Substitution of drug	9 (12.68)	1 (20.00)
Changing dose	5 (7.04)	2 (40.00)
Drug addition	5 (7.04)	1 (20.00)
Total	71 (100)	5 (100)

5. Factor Associated with Medication Errors The regimens for treatment in this study were 11 regimens and classified into 2 groups. First group included one tablet combination regimen (GPO-VIR30, GPO-VIR40 and GPO-VIR Z). The remaining

regimen was in the other group. When testing the error associated with the types of regimen by using chi-square test, the result showed that the group of regimen which contained one tablet combination had error less than other group significantly ($p < 0.06$) as shown in table 5.

Table 5 Types of regimen related to the errors

Types of Regimen	Medication Errors		Total
	Yes	No	
One tablet combination regimen	62	145	207
More than one tablet regimen	46	27	73
Total	108	172	280

$P < 0.06$, $X^2 = 24.89$

Discussion

Error rates in phase 1 and phase 3 were 19.19 and 1.20 percent, respectively. After pharmacist participation in phase 3 the error rates were lower than the error rates in phase 1. There were several explanations for the results. During phase 3, it was possible that physicians received more information on prescribing errors analysis. During phase 3, it was possible that physicians were notified for the prescribing errors previously occurred. Therefore, they paid more attention to drug information consultation with the pharmacist before prescribing the drug. Regimen preparation by pharmacist prior to physician's prescribing provide the opportunity for pharmacist to solve the problem which came from the physician in term of poor handwriting, lack of drug knowledge, prescribing incorrect drug or dose, or forgetting to prescribe drug.

A majority of prescribing error in phase 1 was "*incorrect time*". Physicians usually prescribed drug for bid and written as 1x2 pc, in general it means after breakfast and dinner but did not specify the time. However, for all the NNRTI and NRTI classes, the dosing interval should be 12 hour. (around the clock). Taking medication not on time or skipping a dose can have several possible effects, such as increasing viral load and resistance to treatment^{7,8}

"*Do not specify strength*" was the second frequent type of error. Because of the large

number of patient visits and numerous medications prescribed, physician did not have enough time to specify the strength of medication. Regimens prepared by pharmacists were suitable for solving this problem because the former order was reviewed and drug strength was chosen based on patient's body weight.

In this study, "*incorrect indication*" was found to be associated with drug regimen for prophylaxis opportunistic infections. During phase 1, physicians forgot to prescribe OI drugs in 4 cases and prescribed OI drugs without indication in 12 cases. One error occurred in phase 3 was the regimen prepared by the pharmacist that not covered OI drug. This case was caused by pharmacist error. The reason may be because of knowledge of individual pharmacists in ARV and OI drugs not enough to detect errors.

According to this study, there were many types of regimen for the treatment. Result of the study showed that regimens which were one tablet combination regimen having less error than more than one tablet regimen. In addition, dose, drug-drug interaction, contraindication, and allergy in each item of regimen were needed to be considered. Thus, physicians might make more errors than prescribing one tablet combination regimen.

Concerning polypharmacy in HIV/AIDS patients, these groups of patient usually

received more than three drugs unless they have co-disease. In this study, major co-disease of patient were endocrine and metabolism, cardiovascular, and respiratory. Therefore the patient would be at risk in medication use. Checking regimen by pharmacist before physician prescribing could reduce prescribing errors especially drug-drug interaction and duplicate therapy.

After establishing a system that pharmacist check regimen before physician prescribing, almost every type of prescribing error decreased, especially the errors from prescribing medication with the incorrect time, unspecified strength, incorrect quantity, and incorrect drug. These types of errors were not found in phase 3. The incorrect indication and incorrect regimen still existed in this study because of human error including forgetfulness and carelessness. Errors of drug-drug interaction should be prevented after establishing a system to prepare regimen. However, 3 cases still occurred in phase 3. These errors were found by the investigator after patient went back home. The investigator discussed with the hospital pharmacist for correction in the next visit. Occurrence of drug-drug interactions might come from pharmacist knowledge, workload of pharmacist, and lack of concurrent medication use of patient.

In this study, there were many types of physician prescribed HAART regimen. The internist had high error rate in prescribing

than medical specialist and general practitioners in both phases. The reasons that internists may have high error rate than medical specialist and general practitioners were their less experiences in prescribing HAART and in estimating the risks and benefits of therapies or their poor access to the data sources which can be the reference of their therapeutic decisions.⁹

According to this study, the pharmacist has an important role in the error prevention and alteration of physician's treatment decision. The benefit of pharmacist's recommendation is to prevent drug toxicity and enhance appropriate drug use. Some prescribing errors, that had less effects, were still occurred and not consulted with the physicians. In some cases, physicians allowed the pharmacist to modify the orders such as setting the suitable schedule of follow-up for each patient, adding or decreasing drug quantity to be sufficient till the next visit.

Conclusion

This study was performed to analyze the errors in prescribing process and to assess the pharmacist role in participation in reducing prescribing error. Results indicated the substantially reduction of physician prescribing error rate came from pharmacist participation. Role of pharmacist in prescribing error prevention included collaborating physician to prescribe the appropriate dose

and duration of therapy, screening for drug-drug interaction between HIV's and other drugs used by patients and monitoring adverse drug reaction that might occur to patients.

Results might be a model for other hospitals who want to improve the prescribing process in order to reduce and prevent the prescribing errors.

References

1. World Health Organization. Antiretroviral therapy. Available at: <http://www.who.int/hiv/topics/treatment/en/index.html>. Accessed September 25, 2008.
2. Kraisintu K. 2008. Local resources for global remedies: increasing access towards a sustainable HIV/AIDS solution. Available at: <http://www.asiasource.org/asip/kraisintu.cfm> Accessed January 10, 2008.
3. Cocohoba J, Dong BJ. ARV medication errors: experience of a community-based HIV specialty clinic and review of the literature. *Hosp Pharm*. 2007; 42 : 720-8.
4. Heelon M, Skies D, Tereso G, et al. Effect of a clinical pharmacist's interventions on duration of antiretroviral-related errors in hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 2064-8.
5. Faragon JJ, Lesar TS. Update on prescribing errors with HAART. *AIDS READ*. 13: 268-70, 274-8.
6. Department of Disease Control. ARV Treatment Guideline in Thailand 2006/2007. Thai Agricultural Co-operative Federation of Thailand: MOPH, Thailand.
7. Pharmacy benefits management. National PBM drug monograph. Available at: <http://vaww.pbm.med.va.gov>. Accessed February 10, 2008.
8. McComsey GA. Improvement in lipodystrophy associated with HAART in HIV infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 : 263-70.
9. Ayanian JZ, Hauptman PJ, Guadagnoli E, et al. Knowledge and practices of generalist and specialist physicians regarding drug therapy for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1994; 331: 1136-42.

นิพนธ์ต้นฉบับ : การบริหารทางเภสัชกรรม

ผลการมีส่วนร่วมของเภสัชกรในการส่งเสริมการนำแนวทางปฏิบัติการ
ใช้รักษาภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันลงสู่การปฏิบัติทางคลินิก

The Impact of Pharmacist Intervention to Promote Acute Coronary Syndrome Guidelines Applied in Practice

อุโลลักษณ์ เทพวัลย์, ภ.ม.*; จินดา ประจัญสานต์, ภ.บ.*; นัญกานต์ แกมกล้า, ภ.บ.*; ณัฐกานต์ ทศนาวิวัฒน์, ภ.บ.*

อุโลลักษณ์ เทพวัลย์, จินดา ประจัญสานต์, นัญกานต์ แกมกล้า, ณัฐกานต์ ทศนาวิวัฒน์. ผลการมีส่วนร่วมของเภสัชกรในการส่งเสริมการนำแนวทางปฏิบัติการใช้รักษาภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันลงสู่การปฏิบัติทางคลินิก. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2552; 19(3):210-8.

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการมีส่วนร่วมของเภสัชกรในการส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสม โดยพิจารณาในแง่ของความร่วมมือในการสั่งใช้ยาที่สอดคล้องกับแนวปฏิบัติ และการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วย รูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาชนิดไปข้างหน้าก่อน/หลังการมีส่วนร่วม (prospective before/after intervention study) โดยเภสัชกรมีบทบาทในการเฝ้าระวังให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสมตลอดเวลาที่ผู้ป่วยนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ จังหวัดบุรีรัมย์ พร้อมทั้งให้ข้อเสนอแนะทางคลินิกในการเปลี่ยนแปลงแผนการให้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เก็บข้อมูลในผู้ป่วย 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการบริการตามปกติ (pre-measurement group, n=90) และกลุ่มที่ 2 คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการเฝ้าระวังเรื่องการใช้ยาโดยเภสัชกร (post-measurement group, n=130) วิเคราะห์ผลด้วยโปรแกรม SPSS version 15.0 ทดสอบทางสถิติด้วย chi-square test และ student t-test ที่ระดับนัยสำคัญ

ผลการศึกษาพบว่า หลังจากเภสัชกรเข้ามามีส่วนร่วมในการเฝ้าระวังการใช้ยาอย่างเหมาะสมบนหอผู้ป่วย อัตราการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 มากกว่ากลุ่มที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับการใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers (ร้อยละ 64.62 กับ 13.21, $p<0.001$), กลุ่ม ACEIs (ร้อยละ 80.23 กับ 30.00, $p<0.001$), และกลุ่ม statins (ร้อยละ 82.17 กับ 62.50, $p<0.001$) ส่งผลทำให้ภาพรวมของการใช้ยากลุ่มดังกล่าวสอดคล้องตามแนวปฏิบัติเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น ยากลุ่ม beta-blockers (ร้อยละ 82.30 กับ 48.90, $p<0.001$), กลุ่ม ACEIs (ร้อยละ 90.00 กับ 53.30, $p<0.001$), และกลุ่ม statins (ร้อยละ 84.60 กับ 63.30, $p<0.001$) อย่างไรก็ตาม เมื่อวัดผลการตอบสนองทางคลินิก พบว่า อัตราการตายในโรงพยาบาล และจำนวนวันนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

ดังนั้น เภสัชกรซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของสหวิชาชีพ สามารถเข้าไปมีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมให้เกิดแผนการบำบัดทางยาที่เหมาะสมและสอดคล้องกับแนวทางปฏิบัติที่มีหลักฐานวิชาการสนับสนุนได้ และจากผลการวิจัยนี้สามารถนำไปเป็นข้อมูลในการกำหนดกลยุทธ์เชิงรุกร่วมกับการปรับปรุงระบบเพื่อให้เกิดคุณภาพในการใช้ยาอย่างต่อเนื่องและผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยาได้

คำสำคัญ : การใช้ยา แนวปฏิบัติ ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลบุรีรัมย์ จังหวัดบุรีรัมย์

Debavalya U, Prajonsan J, Kamkla N, Tassanawiwat N, The Impact of Pharmacist Intervention to Promote Acute Coronary Syndrome Guidelines Applied in Practice. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2009; 19(3):210-8.

The objective of this study was to determine the impact of pharmacist intervention to promote Acute Coronary Syndrome (ACS) Guideline applied in practice. The study design was prospective before/after intervention study. Medication monitoring and evaluating process was implemented. Pharmacist provided medication and guideline information including pharmacotherapeutic suggestion. Patients with ACS admitted (n=230) to Buriram hospital were studied; 90 were studied before the process was implemented (pre-measurement) and 130 were studied during the process implemented (post-measurement). Program SPSS version 15.0 was used and data were analysed by chi-square and student t-tests at significance level.

Result showed that the medication monitoring and evaluating process correlated with more frequent use of in the hospital; beta-blockers (64.62 percent vs. 13.21 percent, $p<0.001$), ACEIs (80.23 percent vs. 30.00 percent, $p<0.001$), and statins (82.17 percent vs 62.50 percent, $p<0.001$). The process was associated with increasing guideline adherence in the administration of beta-blockers (82.30 percent vs. 48.90 percent, $p<0.001$), ACEIs (90.00 percent vs. 53.30 percent, $p<0.001$), and statins (84.60 percent vs. 63.30 percent, $p<0.001$) on admission. However, inhospital mortality and length of stay were not significantly different between the pre- and post- measurement period ($p>0.05$).

The medication monitoring and evaluating process by pharmacist associated with improved rational used of drug in patients admitted with ACS. This project provides a foundation for future quality improvement.

Keywords: guideline, adherence, acute coronary syndrome

บทนำ

โรคหัวใจขาดเลือด หรือ โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี หมายถึง โรคที่เกิดจากหลอดเลือดแดงที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจตีบหรือตัน อาการสำคัญที่พบได้บ่อย เช่น อาการเจ็บแน่นอก ใจสั่น เหงื่อออกเหนื่อเย็นขณะออกกำลังกาย เป็นลมหมดสติ หรือเสียชีวิตเฉียบพลัน สามารถแบ่งกลุ่มอาการทางคลินิกได้

2 กลุ่ม คือ ภาวะเจ็บแน่นอกคงที่ และภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome; ACS)¹

ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในระดับต้น ๆ และปัจจุบันอัตราการตายมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น จากรายงานสถานะสุขภาพและปัญหาสุขภาพของคนไทย พบว่า

โรคหัวใจขาดเลือดเป็นสาเหตุสำคัญอันดับหกที่ทำให้สูญเสียปีสุขภาวะหรือสูญเสียช่วงอายุของการมีสุขภาพที่ดีของการสูญเสียปีสุขภาวะทั้งหมด² สอดคล้องกับสถิติของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ พบว่าโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรกรรมที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นอันดับหนึ่ง จากสถิติผู้ป่วยใน ปี พ.ศ. 2548-2550 พบอัตราการตายร้อยละ 15.60, 19.85, และ 18.50 ตามลำดับ สาเหตุการตายส่วนหนึ่งเกิดจากภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด เช่น ภาวะช็อกเนื่องจากทำงานไม่มีประสิทธิภาพ (cardiogenic shock), หัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) หรือภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure)³ จากการที่โรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันก่อให้เกิดผลกระทบต่อผู้ป่วยและครอบครัว ทั้งทางด้านค่ารักษาพยาบาลที่ค่อนข้างสูง ภาระที่ต้องได้รับการดูแลจากครอบครัวอย่างใกล้ชิด และการสูญเสียบุคคลภายในครอบครัว กระทรวงสาธารณสุขจึงเล็งเห็นความสำคัญของการให้การรักษาที่ถูกต้องอย่างทัน่วงทีและได้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ขึ้น โดยกำหนดกลุ่มยาต่างๆ ที่ใช้ในการรักษา เช่น fibrinolytic agents, anti-coagulants, anti-platelet agents, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, และ statins¹ ซึ่งยาบางชนิดใช้รักษาโรคในระยะเฉียบพลัน และยาบางชนิดจำเป็นต้องได้รับอย่างต่อเนื่องเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนของหัวใจและหลอดเลือดและลดอัตราการตาย

เพื่อให้ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันได้รับการรักษาที่มีคุณภาพมาตรฐาน โรงพยาบาลบุรีรัมย์ จึงได้พัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วยในลักษณะของทีมสหวิชาชีพ ซึ่งเภสัชกรได้มีส่วนร่วมในการจัดทำแนวปฏิบัติด้านการใช้ยา และยังเปิดบทบาทเชิงรุก

ในการเฝ้าระวังการใช้ยาที่เกิดขึ้นบนหอผู้ป่วยเพื่อส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุผลสอดคล้องกับแนวทางปฏิบัติที่ได้จัดทำขึ้น ดังนั้น การศึกษานี้จึงต้องการศึกษาผลการมีส่วนร่วมของเภสัชกร ในการส่งเสริมให้เกิดการนำแนวทางปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันลงสู่การปฏิบัติทางคลินิกเพื่อให้เกิดการใช้ยาที่เหมาะสม

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลการมีส่วนร่วมของเภสัชกร ในการสนับสนุนให้เกิดการใช้ยาที่เหมาะสม โดยพิจารณาในแง่ของความร่วมมือในการสั่งใช้ยาที่สอดคล้องกับแนวปฏิบัติ และการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยในแง่ของอัตราการตายและระยะเวลาอนรักษาทันในโรงพยาบาล

นิยามศัพท์

1. ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน¹ หมายถึง กลุ่มอาการโรคหัวใจขาดเลือดที่เกิดขึ้นเฉียบพลัน ประกอบด้วยอาการที่สำคัญ คือ เจ็บแน่นอกรุนแรงเฉียบพลัน หรือเจ็บขณะพักนานกว่า 20 นาที หรือเจ็บแน่นอกซึ่งเกิดขึ้นใหม่ หรือรุนแรงกว่าเดิม จำแนกเป็น 2 ชนิด ดังนี้

1.1 ST Elevation Acute Coronary Syndrome คือ ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่พบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจมี ST segment ยกขึ้นอย่างน้อย 2 leads ที่ต่อเนื่องกัน หรือเกิด left bundle branch block (LBBB) ขึ้นมาใหม่ ซึ่งเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการเปิดเส้นเลือดที่อุดตันในเวลาอันรวดเร็ว จะทำให้เกิด acute ST elevation myocardial infarction (STEMI หรือ acute transmural MI หรือ Q-wave MI)

ปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน
ลงสู่การปฏิบัติทางคลินิก

1.2 Non-ST Elevation Acute

Coronary Syndrome คือ ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่พบ ST segment elevation จะพบลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็น ST segment depression และ/หรือ T wave inversion ร่วมด้วย ถ้ามีอาการนานกว่า 30 นาที อาจเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิด non-ST elevation MI (NSTEMI หรือ non-Q wave MI) หรือถ้าอาการไม่รุนแรงอาจเกิดเพียงภาวะเจ็บแน่นอกไม่คงที่ (unstable angina, UA)

2. แนวปฏิบัติการใช้ยา หมายถึง แนวปฏิบัติการใช้ยาเพื่อรักษาโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ซึ่งอ้างอิงจากแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและการรักษาโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข¹

วิธีวิจัย

รูปแบบการศึกษา เป็นชนิดไปข้างหน้าก่อน/หลังการศึกษา (prospective before/after study)

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยทุกราย (ไม่มีการสุ่มตัวอย่าง) ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน และเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมระหว่างวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2550-29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2551 โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ตามช่วงเวลา que ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา ดังนี้

กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาระหว่างวันที่ 1 กันยายน-30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2550 (ผู้ป่วยได้รับการตามปกติ; pre-measurement group)

กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2550-29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2551 (ผู้ป่วยได้รับการเฝ้าระวังให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุผลโดยเภสัชกร; post-measurement group)

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ประกอบด้วย

1. แบบบันทึกเพื่อเฝ้าระวังการใช้ยาในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง ประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐาน ค่าทางห้องปฏิบัติการ ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับด้านเภสัชกรรมบำบัด

2. แนวปฏิบัติด้านการใช้ยารักษาโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ดังแสดงในตาราง 1

ขั้นตอนการดำเนินงาน

1. จัดทำแนวปฏิบัติการใช้ยาและแบบบันทึก
2. เก็บข้อมูล บันทึกรายละเอียดของข้อมูลทั่วไป ค่าทางห้องปฏิบัติการ และปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยยา
3. การแทรกแซงทางคลินิก ระหว่างที่เภสัชกรติดตามการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เพื่อเฝ้าระวังให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ถ้าเกิดการใช้ยาไม่สอดคล้องกับแนวปฏิบัติการใช้ยา เภสัชกรจะปรึกษาแพทย์เพื่อชี้แจงแนวปฏิบัติการใช้ยา พร้อมทั้งให้ข้อเสนอแนะทางคลินิกในการปรับเปลี่ยนแบบแผนการใช้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

รวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ใช้โปรแกรม SPSS for window version 15.0 ทดสอบด้วยสถิติ chi-square และ student t-tests

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 230 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จำนวน 90 ราย และกลุ่มที่ 2 จำนวน 130 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุเพศชาย เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่ม พบว่า ข้อมูลพื้นฐานของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่าง

ตาราง 1 แนวปฏิบัติการใช้ยา

กลุ่มยา	รายการยา	ข้อบ่งใช้	ขนาดยา	ข้อห้าม/ข้อควรระวัง
Fibrinolytic agent	Streptokinase	STEMI	1.5 mu iv drip in 30 min -1 hr	Risk of bleeding, BP>180/110, age>75 y
Anticoagulant	LMWH (Enoxaparin)	ACS ทุกราย	1 mg/kg/dose sc q 12 (CrCl<30 OD) (3-7 days)	Risk of bleeding
Antiplatelet agent	Aspirin	ACS ทุกราย	160-325 mg(เคี้ยว) MD: 75-160 mg/day	Risk of bleeding แพ้ Aspirin ให้ clopidogrel 75 mg OD
Beta-blockers	Propranolol Atenolol Bisoprolol	ACS ทุกราย	20-80 mg bid 50-200 mg/day 5-10 mg/day	HR<50 bpm, SBP<90 mmHg, sever HF, asthma, second and third AV block, cardiogenic shock
ACEIs	Enalapril Fosinopril	ACS ทุกราย (อย่างช้า ก่อน D/C)	Max 40 mg/day Max 40 mg/day	Bilateral renal artery stenosis, renal failure, BP<90/60
Statins	Simvastatin Atorvastatin	ACS ทุกราย (อย่างช้า ก่อน D/C)	10-80 mg/day 10-80 mg/day	Active liver disease

หมายเหตุ: LMWH = low molecular weight heparin, ACS = acute coronary syndrome, MD = maintenance dose, HF = heart failure, Max = maximum dose, D/C = discharge

ตาราง 2 ข้อมูลพื้นฐาน

	จำนวนผู้ป่วย (ราย) (ร้อยละ)		
	กลุ่มที่ 1 (n=90)	กลุ่มที่ 2 (n=130)	p-value ^a
1. เพศชาย	51 (56.70)	76 (58.50)	0.449
2. อายุ (Mean±SD)	63.06±13.31	66.95±11.68	s0.265 ^a
3. การวินิจฉัย			
3.1 UA	38 (42.20)	30 (23.10)	<0.001
3.2 NSTEMI	44 (48.90)	81 (62.30)	0.002
3.3 STEMI	8 (8.90)	19 (14.60)	0.013
4. ประวัติโรคประจำตัวเดิมเป็น ACS	27 (30.00)	66 (50.80)	0.002 ^b
5. โรคประจำตัวเดิมเป็น DM, HT, DLP	59 (65.60)	92 (70.80)	0.250 ^b

^aIndependent t-test,

^bFisher's exact test

DM = diabetic mellitus, HT = hypertension, DLP = dyslipidemia

ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในด้านเพศ อายุ รวมทั้งประวัติโรคประจำตัว เป็นโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง

หรือภาวะไขมันผิดปกติ ดังแสดงในตาราง 2 แต่ชนิดของโรค ACS และจำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติเคย

ปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน
ลงสู่การปฏิบัติทางคลินิก

เป็นโรค ACS มาก่อนแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลหลังจากเภสัชกรเข้าไปมีส่วนร่วมในการเฝ้าระวังการใช้ยาเพื่อสนับสนุนให้เกิดการใช้ยาตามแนวปฏิบัติ พบว่า การสั่งจ่ายในกลุ่ม beta-blockers, ACEIs, และ statins ในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้าม เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) (ตาราง 3) ซึ่งทำให้การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวสอดคล้องกับแนวปฏิบัติการใช้ยาอย่างมีนัย

สำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) (ตาราง 4) ส่วนการใช้ยา fibrinolytic agent ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเป็นไปตามแนวปฏิบัติการใช้ยาทั้งหมด (ผู้ป่วย STEMI ในกลุ่มที่ 1 และ 2 เท่ากับ 8 และ 19 รายตามลำดับ)

อย่างไรก็ตาม จำนวนวันนอนรับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และอัตราการตายในโรงพยาบาลทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตาราง 4

ตาราง 3 การสั่งจ่ายยาในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามใช้ยา

กลุ่มยา	จำนวนผู้ป่วย (ราย) (ร้อยละ)				p-value
	กลุ่มที่ 1 (n=90)		กลุ่มที่ 2 (n=130)		
	ไม่มีข้อห้าม	ได้รับยา	ไม่มีข้อห้าม	ได้รับยา	
Fibrinolytic agent	3	3 (100)	6	6 (100)	-
Anticoagulant	88	76 (86.36)	123	110 (89.43)	0.319
Antiplatelet agent	87	86 (98.85)	128	128 (100)	0.405
Beta-blockers	53	7 (13.21)	65	42 (64.62)	<0.001
ACEIs	60	18 (30.00)	86	69 (80.23)	<0.001
Statins	88	55 (62.50)	129	106 (82.17)	<0.001

^aFisher's exact test เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา

ACEIs = Angiotensin converting-enzyme inhibitors, n = จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดในแต่ละกลุ่ม

ตาราง 4 การใช้ยาตามแนวปฏิบัติและผลการรักษา

กลุ่มยา	การใช้ยาตามแนวปฏิบัติ (ราย) (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มที่ 1 (n=90)	กลุ่มที่ 2 (n=130)	
1. Fibrinolytic agent	8 (100.00)	19 (100.00)	-
2. Anticoagulant	78 (86.70)	117 (90.00)	0.289
3. Antiplatelet agent	89 (98.90)	130 (100.00)	0.409
4. Beta-blockers	44 (48.90)	107 (82.30)	<0.001
5. ACEIs	48 (53.30)	117 (90.00)	<0.001
6. Statins	57 (63.30)	110 (84.60)	<0.001
7. จำนวนวันนอนโรงพยาบาล (mean±SD)	4.63±3.09	4.89±3.48	0.345 ^a
8. ผลการรักษา			
8.1 อาการดีขึ้นและกลับบ้าน	88 (97.80)	121 (93.10)	0.101 ^b
8.2 ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษา	1 (1.10)	4 (3.10)	0.319 ^b
8.3 ตาย	1 (1.10)	5 (3.80)	0.216 ^b

^aIndependent t-test,

^bFisher's exact test

วิจารณ์ผล

สมาคมโรคหัวใจของสหรัฐอเมริกาได้จัดทำและปรับปรุงแนวปฏิบัติการใช้ยาเพื่อรักษาภาวะหัวใจขาดเลือดอย่างต่อเนื่องเพื่อให้เกิดคุณภาพในการรักษาโรค⁴ แต่พบว่าอัตราการใช้ยาสอดคล้องกับแนวปฏิบัติดังกล่าวอยู่ในระดับค่อนข้างต่ำ⁵ สอดคล้องกับข้อมูลของ รพ.บุรีรัมย์ ซึ่งมีการกำหนดแนวปฏิบัติการรักษา ACS (clinical practice guideline, CPG) ตั้งแต่ปี พ.ศ.2548 แต่เมื่อพิจารณาข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 พบว่า อัตราการสั่งจ่ายากลุ่ม beta-blockers, ACEIs, และ statins มีอัตราค่อนข้างต่ำ (ตาราง 3) สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้หลายชิ้นที่พบว่าการใช้ยาทั้งสามกลุ่มมีอัตราค่อนข้างต่ำ ได้แก่ อัตราการใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers ร้อยละ 21-58, lipid-lowerings ร้อยละ 8-49, และ ACEIs ร้อยละ 13-38⁵ ทั้งๆ ที่ยาทั้งสามกลุ่ม มีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนว่าสามารถลดอัตราการตายและการเกิดผลแทรกซ้อนจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้⁴ ปัญหาส่วนหนึ่งเกิดจากผู้สั่งใช้ยาเอง โดยเฉพาะโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ซึ่งแพทย์เพิ่มพูนทักษะมีการหมุนเวียนปฏิบัติงานตลอดเวลา ทำให้มีเวลาค่อนข้างจำกัดในการดูแลหรือผู้ป่วยแต่ละแห่ง ส่งผลให้การถ่ายทอดข้อมูลและแนวนโยบายด้านการใช้ยาลงสู่การปฏิบัติไม่สามารถทำได้อย่างสมบูรณ์ เภสัชกรในฐานะที่เป็นส่วนหนึ่งของสหวิชาชีพซึ่งมีหน้าที่ส่งเสริมให้เกิดแผนการบำบัดทางยาที่สมบูรณ์และสอดคล้องกับแนวทางปฏิบัติที่มีหลักฐานสนับสนุน จึงได้หาทริคในการแก้ไขปัญหาดังกล่าว ด้วยการเพิ่มกลยุทธ์เชิงรุกโดยการมีส่วนร่วมกับสหวิชาชีพในการดูแลผู้ป่วยบนหอผู้ป่วย ซึ่งเภสัชกรจะติดตามการใช้ยาอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาที่ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาล เมื่อประเมินการใช้ยาพบว่าไม่สอดคล้องกับแนวปฏิบัติเภสัชกรจะปรึกษาแพทย์ทันทีเพื่อชี้แจง

แนวปฏิบัติการใช้ยา ให้ข้อมูลด้านการใช้ยาและให้ข้อเสนอแนะทางคลินิกในการเปลี่ยนหรือเพิ่มยา หรือปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

หลังจากที่มีการดำเนินงานในเชิงรุก พบว่าการสั่งจ่ายากลุ่ม beta-blockers, ACEIs, และ statins ในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้าม เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตาราง 3) ทั้งนี้เนื่องจากการใช้กลยุทธ์ในการให้ข้อมูลและสร้างความเข้าใจกับผู้สั่งใช้ยาด้วยตนเองบนพื้นฐานของการมีสัมพันธภาพที่ดีในการปฏิบัติงานในลักษณะของสหวิชาชีพ การส่งผ่านข้อมูลดังกล่าวทำให้ผู้สั่งใช้ยาเกิดความเข้าใจและยินดีที่จะให้ความร่วมมือในการนำแนวนโยบายด้านการใช้ยาลงสู่การปฏิบัติได้ทันที ส่งผลทำให้การใช้ยาดังกล่าวสอดคล้องกับแนวปฏิบัติการใช้ยาเพิ่มขึ้น (ตาราง 4) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า การใช้กลยุทธ์เชิงรุกร่วมกับการแก้ไขปัญหาเชิงระบบสามารถเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาสอดคล้องตามแนวปฏิบัติได้⁶⁻¹⁰

อย่างไรก็ตามยังคงมีการใช้ยาไม่สอดคล้องตามแนวปฏิบัติอีกจำนวนหนึ่ง ส่วนใหญ่เกิดกับการใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers, ACEIs, และ statins ซึ่งยังคงเป็นยาสามกลุ่มหลักที่พบปัญหาดังกล่าวข้างต้น ส่วนหนึ่งเกิดจากแนวปฏิบัติการใช้ยาไม่ได้กำหนดช่วงเวลาความแรงด่วนของการใช้ยาไว้นานพอ และยาบางกลุ่มกำหนดให้ใช้ยานี้ได้อย่างช้าก่อนจำหน่ายผู้ป่วย ซึ่งระบบการทำงานปัจจุบัน เภสัชกรไม่ได้ทำงานบนหอผู้ป่วยเต็มเวลา เภสัชกรจึงไม่สามารถทบทวนรายการยาก่อนกลับบ้านของผู้ป่วยได้ครบถ้วนทุกราย

ในด้านผลการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยเนื่องจากร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาเป็นผู้ป่วยนอกเขตเมือง ซึ่งต้องถูกส่งตัวกลับไปรักษาต่อในโรงพยาบาลชุมชน การประเมินผลการรักษา

ปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน
ลงสู่การปฏิบัติทางคลินิก

ในการศึกษานี้จึงพิจารณาเฉพาะอัตราการตายในโรงพยาบาลซึ่งไม่พบความแตกต่างทางสถิติของผลการรักษาระหว่างสองกลุ่ม ซึ่งแตกต่างกับผลการศึกษาของ Marciniak⁶ ที่พบว่า กลุ่มที่ได้รับการใช้ยาที่สอดคล้องกับแนวปฏิบัติมีอัตราการตายในโรงพยาบาลลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ อาจเกิดจากการกำหนดแนวปฏิบัติการใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers ไม่ได้กำหนดระยะเวลาการใช้ยาที่แน่นอน และกำหนดให้ใช้ยาในกลุ่ม statins อย่างช้าก่อนผู้ป่วยกลับบ้าน ทั้งที่หลักฐานทางวิชาการปัจจุบันสนับสนุนให้ใช้ยาดังกล่าวทันทีกับผู้ป่วยทุกรายที่เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ถ้าไม่มีข้อห้ามเพื่อลดการเกิด reinfarction ภาวะแทรกซ้อนของหัวใจและหลอดเลือดและอัตราการตาย¹¹ การใช้ยาดังกล่าวช้าเกินไปทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับประสิทธิผลสูงสุดจากการใช้ยา อย่างไรก็ตาม ถ้าพิจารณาภาวะโรคตามชนิดของ ACS พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 ได้รับการวินิจฉัยเป็น STEMI และ NSTEMI ซึ่งมีภาวะโรคที่รุนแรงมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 แต่จำนวนวันนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลของทั้งสองกลุ่มกลับไม่แตกต่างกัน

ดังนั้น การเฝ้าระวังและประเมินการใช้ยาอย่างต่อเนื่องบนหอผู้ป่วยมีส่วนสนับสนุนให้เกิด

ความร่วมมือในการสั่งใช้ยาอย่างสมเหตุผลสอดคล้องกับแนวปฏิบัติ จากผลการวิจัยนี้สามารถนำไปเป็นข้อมูลในการพัฒนางานในอนาคตได้ ดังนี้ 1) ทีมสหวิชาชีพควรกำหนดเป้าหมายของอัตราการสั่งใช้ยากลับกลุ่มต่างๆ เพื่อเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีคุณภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาทุกราย 2) นำผลการตอบสนองทางคลินิก ประกอบกับหลักฐานวิชาการปัจจุบันไปปรับปรุงแนวปฏิบัติการใช้ยาให้ชัดเจน กำหนดว่ายากลับใดควรได้รับทันทีเมื่อเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน และยาใดจำเป็นต้องได้รับอย่างต่อเนื่อง เพื่อลดอัตราการตายในระยะยาว และ 3) จัดการแก้ไขเชิงระบบเพื่อลดความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากความไม่ตั้งใจของผู้สั่งใช้ยา เช่น การจัดทำแบบฟอร์มมาตรฐานการสั่งใช้ยาเมื่อรับผู้ป่วยเข้ารักษาครั้งแรก หรือเมื่อจำหน่ายผู้ป่วย

ข้อจำกัดการวิจัย คือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ จำเป็นต้องกลับไปรับการรักษาต่อเนื่องในโรงพยาบาลชุมชนแห่งอื่น ทำให้การวัดผลทางคลินิกอื่น ๆ เช่น อัตราการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลอีกครั้ง หรืออัตราการตายในระยะยาวไม่สามารถทำได้

เอกสารอ้างอิง

1. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัยและรักษาโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน. สำนักพัฒนาวิชาการแพทยกรรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, 2547.
2. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข. การสาธารณสุขไทย 2548-2550. Available at: www.moph.go.th/ops/health_50/2548_2550.html. Accessed September 1, 2008.
3. โรงพยาบาลบุรีรัมย์. รายงานกิจกรรม ประจำปี 2551.
4. Anderson JL, Adams CE, Antman EM, et al. A CC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1-157.
5. Chinwong S, McGlynn S, Hudson S, et al. The need for pharmaceutical care in the prevention of coronary heart disease: an exploratory study in acute myocardial infarction patients. *Pharm World Sci* 2004; 26: 96-101.
6. Marciniak TA, Ellerbeck EF, Radford MJ, et al. Improving the quality of care for Medicare patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1995; 273: 1509-14.
7. Mehta RH, Montoye CK, Eagle KA, et al. Improving quality of care for acute myocardial infarction: the Guidelines Applied in Practice (GAP) initiative. *JAMA* 2002; 287: 1269-76.
8. Montoye CK, Mehta RH, Baker PL, et al. A rapid-cycle collaborative model to promote guidelines for acute myocardial infarction. *Jt Comm J Qual Saf* 2003; 29: 468-78.
9. Mehta RH, Montoye CK, Faul J, et al. Enhancing quality of care for acute myocardial infarction: shifting the focus of improvement from key indicators to process of care and tool use: The American college of Cardiology Acute Myocardial Infarction Guidelines applied in practice project in Michigan: Flint and Saginaw expansion. *JAMA* 2004; 43: 2166-73.
10. Vasaiwala S, Nolan E, Ramanath VS, et al. A quality guarantee in acute coronary syndromes: The American College of Cardiology's Guidelines applied in practice program taken real-time. *Am Heart J* 2007; 153: 16-21.
11. Go AS, Iribarren C, Chandra M, et al. Statin and beta-blocker therapy and the initial presentation of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 229-38.

นิพนธ์ต้นฉบับ : การบริหารทางเภสัชกรรม

ผลกระทบของระบบเบิกจ่ายตรงต่อค่าใช้จ่ายด้านยาในผู้ป่วยนอกโรคหัวใจและหลอดเลือดภายใต้สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ

The Impact of Direct Reimbursement System on the Drug Expenditures in Cardiovascular Outpatients with Civil Servants' Medical Benefit Scheme

ทวีศักดิ์ มโนมยิทธิกาญจน์, ส.ม.(การบริหารสาธารณสุข)*; เอื้อมเดือน ประวาฬ, Ph.D**; ภัทรพร ตั้งสุจริต, วท.ม.*

ทวีศักดิ์ มโนมยิทธิกาญจน์, เอื้อมเดือน ประวาฬ, ภัทรพร ตั้งสุจริต. ผลกระทบของระบบเบิกจ่ายตรงต่อค่าใช้จ่ายด้านยาในกลุ่มผู้ป่วยนอกโรคหัวใจและหลอดเลือดภายใต้สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2552: 19(3):219-27.

วัตถุประสงค์การวิจัย เพื่อศึกษาผลกระทบของระบบเบิกจ่ายตรงต่อค่าใช้จ่ายด้านยาในกลุ่มผู้ป่วยนอกโรคหัวใจและหลอดเลือด ภายใต้สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ เป็นการศึกษาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง 4 ปีงบประมาณ (2548 ถึง 2551) จากฐานข้อมูลงานเภสัชกรรมบริการของศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาควิชาเภสัชกรรม มหาวชิราลงกูอนแก่น เป็นเวลา 2 ปี ก่อนและหลังวันประกาศใช้ระบบเบิกจ่ายตรง (1 ตุลาคม 2549) การวิเคราะห์ความแตกต่างของค่าใช้จ่ายด้านยาของแต่ละปีงบประมาณ ใช้สถิติ Mann-Whitney rank sum test และวิเคราะห์ปัจจัยที่อาจจะได้รับผลกระทบ ได้แก่ จำนวนรายการยาเฉลี่ยต่อใบสั่งยา ระยะเวลาเฉลี่ยในการติดตามผล (เดือน/ครั้ง) และอัตราส่วนค่าใช้จ่ายด้านยาของยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติต่อยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ผลการศึกษา พบว่า ค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี ของปีงบประมาณ 2548, 2549, 2550, และ 2551 เท่ากับ 5,996, 7,627, 10,474, และ 10,921 บาทตามลำดับ โดยปีงบประมาณ 2549 และ 2550 แตกต่างจากปีก่อนหน้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ขณะที่ปีงบประมาณ 2551 ไม่แตกต่างจากปีงบประมาณ 2550 ($p < 0.099$) ในระหว่างปีงบประมาณ 2548 ถึง 2551 จำนวนรายการยาเฉลี่ย/ใบสั่งยามีค่าระหว่าง 3.56-4.07 และระยะเวลาในการติดตามผลมีค่าระหว่าง 4.30-4.87 เดือน/ครั้ง ซึ่งจัดว่าเปลี่ยนแปลงน้อยมาก ในขณะที่อัตราส่วนค่าใช้จ่ายด้านยาของยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ/ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องจาก 0.45 เป็น 0.87 แสดงว่า ระบบเบิกจ่ายตรงน่าจะมีผลต่อการสั่งใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติที่สูงขึ้น

คำสำคัญ: ระบบเบิกจ่ายตรง, ค่าใช้จ่ายด้านยา, สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ

* ฝ่ายเภสัชกรรม ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ มหาวชิราลงกูอนแก่น

** ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวชิราลงกูอนแก่น

Manomayitthikan T, Prawan A, Tangsujarit P. The Impact of Direct Reimbursement System on the Drug Expenditures in Cardiovascular Outpatients with Civil Servants' Medical Benefit Scheme. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2009; 19(3):219-27.

The objective of this study was to determine the effect of Direct Reimbursement System (DRS) on drug expenditures of cardiovascular outpatients under the civil servants' medical benefit scheme. A four fiscal years (October 1, 2004 to September 30, 2008) retrospective study was conducted by using administrative database obtained from the Pharmacy Department, Queen Sirikit Heart Center, Khon-Kaen University. Data of drug expenditure were collected for two years prior and after the introduction of DRS on October 1, 2006. Difference of the Annual Mean Cost (AMC) of drug expenditure per case was determined by Mann-Whitney rank sum test. There were three potential factors which might be affected by DRS, namely, drug items per prescription (IPP), the follow up period (FUP), and cost ratio of non-essential drug to essential drug (NED/ED ratio). Results showed that the AMC during budget year 2005 and 2008 were 5,996, 7,627, 10,474, and 10,921 Baht respectively. There were significant differences of AMC between the fiscal year 2005 to 2006, and 2006 to 2007 ($p < 0.001$); however, there was no significant difference between the fiscal years of 2007 and 2008 ($p < 0.099$). During the four-year period, the IPP was 3.56 to 4.07 items while the FUP was 4.30 to 4.87 month per visit. It was obvious that there was no significant fluctuation of both parameters. On the other hand, NED/ED ratio was substantially increased from 0.45 to 0.87, indicating that DRS may affect the surge of non-essential drug prescription usage.

Keywords : Direct reimbursement system, drug expenditure, civil servants' medical benefit scheme

บทนำ

โรคหัวใจและหลอดเลือดนับเป็นโรคเรื้อรังที่มีค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยและรักษาโรคสูงอยู่ในอันดับต้นๆ เนื่องด้วยต้องอาศัยเทคโนโลยีทางการแพทย์พัฒนาากลุ่มใหม่ๆ ที่มีประสิทธิผลในการรักษาและควบคุมอาการของโรคได้ดีขึ้น การใช้ยาตามมาตรฐานการรักษาในระดับสากล โดยอ้างอิงหลักฐานงานวิจัยต่างๆ¹⁻¹³ เป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายด้านยาสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง ภาระค่าใช้จ่ายด้านยาที่

ค่อนข้างสูงนี้ มีผลต่อผู้ป่วยกลุ่มข้าราชการและข้าราชการบำนาญผู้ใช้สิทธิ์ที่จะต้องทอดรองเงินจ่ายล่วงหน้า ทำให้เป็นอุปสรรคต่อการเข้าถึงยา ซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพและประสิทธิผลของการรักษาได้¹⁴

กรมบัญชีกลาง กระทรวงการคลังได้ประกาศใช้หลักเกณฑ์การเบิกจ่ายตรงเงินสวัสดิการเกี่ยวกับการรักษาพยาบาลในสถานพยาบาลของทางราชการ ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2550 เป็นต้นมา (1 ตุลาคม

ในผู้ป่วยนอกโรคหัวใจและหลอดเลือด
ภายใต้สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ

2549)¹⁵ เพื่อลดภาระในการทตรงจ่ายค่ารักษาพยาบาลของข้าราชการชั้นผู้น้อยและครอบครัว โดยผู้มีสิทธิ์ทุกรายสามารถขึ้นทะเบียนกับโรงพยาบาลที่รักษา เพื่อให้โรงพยาบาลเบิกจ่ายค่ารักษาพยาบาลโดยตรงจากกรมบัญชีกลาง

จากรายงานสถิติการใช้จ่ายในอดีตจนถึงปัจจุบัน มีแนวโน้มการเบิกจ่ายงบประมาณสำหรับสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ในปีงบประมาณ 2533 มีรายจ่ายสวัสดิการ-รักษายาบาลข้าราชการทั่วประเทศรวมทั้งสิ้น 4,316 ล้านบาท และภายใน 8 ปี (ปีงบประมาณ 2541) ยอดค่าใช้จ่ายได้เพิ่มเป็น 16,440 ล้านบาท โดยเฉลี่ยยอดค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นปีละ 1,515.50 ล้านบาท หลังจากนั้น มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นมาอย่างต่อเนื่อง จนกระทั่งปีงบประมาณ 2548 มีค่าใช้จ่ายรวมทั้งสิ้น 29,380 ล้านบาท เฉลี่ยเพิ่มขึ้นปีละ 1,848.57 ล้านบาทและในปีต่อมา ปีงบประมาณ 2549 มีค่าใช้จ่ายรวมทั้งสิ้น 37,004 ล้านบาท หรือเพิ่มขึ้น 7,624 ล้านบาท อย่างไรก็ดี ในปีงบประมาณ 2550 หลังจากประกาศใช้ระบบเบิกจ่ายตรงสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ ค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นจากเดิม 9,478 ล้านบาท เป็น 46,482 ล้านบาท และในปีงบประมาณ 2551 มีการเบิกจ่ายรวมทั้งสิ้น 54,900 ล้านบาท หรือเพิ่มขึ้นถึง 8,418 ล้านบาท¹⁶

จากข้อมูลงานวิจัยของ วิโรจน์ ตั้งเจริญเสถียร¹⁷ ซึ่งศึกษาค่ารักษายาบาลผู้ป่วยนอกของกลุ่มตัวอย่างข้าราชการในกรุงเทพมหานคร จำนวน 5,295 ราย ในปี พ.ศ. 2534-2535 พบว่า โรคอันดับ 1 ใน 3 คือ โรคระบบไหลเวียนโลหิต และมีค่าใช้จ่ายในการรักษายาบาล 1,382 บาท ประกอบด้วยค่ายาร้อยละ 87 ค่าตรวจทางรังสีร้อยละ 4, ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการร้อยละ 2, และค่าใช้จ่ายอื่นๆ อีกร้อยละ 7

จากข้อมูลภาพรวมของประเทศดังกล่าวข้างต้น แสดงให้เห็นแนวโน้มการเบิกจ่ายค่ารักษายาบาลของกลุ่มผู้ใช้สิทธิ์สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการที่เพิ่มขึ้นมาก ซึ่งรายจ่ายส่วนใหญ่สำหรับผู้ป่วยนอกจะเป็นค่ายาถึงเกือบร้อยละ 90 นับว่า ค่าใช้จ่ายด้านยาเป็นค่าใช้จ่ายหลักที่มีความสำคัญสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดังนั้น จึงจำเป็นต้องศึกษาต่อไปว่า ในระดับจุลภาค โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเป็นโรคเรื้อรังที่มีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูงนั้น จะมีค่าใช้จ่ายด้านยามากน้อยเพียงใด และระบบเบิกจ่ายตรงมีผลกระทบต่อค่าใช้จ่ายด้านยาอย่างไร

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลกระทบของระบบเบิกจ่ายตรงต่อค่าใช้จ่ายด้านยาในกลุ่มผู้ป่วยนอกโรคหัวใจและหลอดเลือด ภายใต้สิทธิ์สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ

นิยามศัพท์

ระบบเบิกจ่ายตรง หมายถึง ระบบการเรียกเก็บค่ารักษายาบาลของสถานพยาบาลจากกรมบัญชีกลาง กระทรวงการคลัง โดยตรง เพื่อลดภาระการทตรงจ่ายเงินล่วงหน้าของผู้ใช้สิทธิ์

ปีงบประมาณ หมายถึงระยะเวลา 1 ปี นับจาก 1 ตุลาคม ถึง 30 กันยายน ของปีถัดไป

สิทธิ์สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ หมายถึง ผู้ที่มีสิทธิ์สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ ข้าราชการบำนาญ และบิดา มารดา รวมทั้ง บุตรของผู้มีสิทธิ์นั้น

วิธีวิจัย

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (descriptive study) แบบติดตามเก็บข้อมูลย้อนหลัง

(retrospectives)

ขอบเขตการศึกษา ศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยนอก โรคหัวใจและหลอดเลือด ที่ใช้สวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการ และมารับบริการ ณ ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยเก็บข้อมูลปีงบประมาณ 2548 ถึง 2551 เป็นระยะเวลา 2 ปี ก่อนและหลังวันประกาศใช้ระบบเบิกจ่ายตรง (1 ตุลาคม 2549)

วิธีดำเนินการศึกษา

1. ระบุข้อมูลที่จำเป็นต่อการนำมาใช้วิเคราะห์ ได้แก่ เลขที่ใบสั่งยา รหัสประจำตัวผู้ป่วย (HN) วันที่สั่งจ่ายยาสิทธิการรักษาพยาบาล ชื่อยา ราคาต้นทุน ยาต่อหน่วย จำนวนยาที่สั่งจ่าย

2. ประสานงานระบบสารสนเทศ เพื่อกรองข้อมูลดิบจากระบบฐานข้อมูลโรงพยาบาล

3. นำข้อมูลมาจัดการให้อยู่ในรูปฐานข้อมูลตามที่ต้องการด้วยโปรแกรมไมโครซอฟแอคเซส

4. วิเคราะห์ข้อมูล ใช้สถิติพรรณนา ดังนี้

4.1 มูลค่าการใช้ยา = จำนวนยาที่ใช้ × ราคาต้นทุนยาต่อหน่วย

4.2 ค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี = มูลค่าการใช้ยาทั้งปี/จำนวนผู้ป่วยที่มาใช้บริการทั้งปี ค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี นี้ มีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่กว้างมาก ซึ่งอาจจะไม่เหมาะสมในการใช้เป็นตัวแทนในการนำเสนอข้อมูลภาพรวมทั้งหมด คณะผู้วิจัยจึงได้นำข้อมูลดิบมาจัดกลุ่มเป็นช่วงค่าใช้จ่ายด้านยา แล้วสร้างกราฟเพื่อพิจารณาการกระจายตัว ทำให้สามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามค่าใช้จ่ายด้านยา ออกเป็นกลุ่ม 5 กลุ่ม ดังนี้

กลุ่มที่ 1. ค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี ต่ำกว่า 1,000 บาท

กลุ่มที่ 2. ค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี ตั้งแต่ 1,000-5,000 บาท

กลุ่มที่ 3. ค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี ตั้งแต่ 5,001-10,000 บาท

กลุ่มที่ 4. ค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี ตั้งแต่ 10,001-50,000 บาท

กลุ่มที่ 5. ค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี มากกว่า 50,000 บาท

4.3 จำนวนรายการยา/ใบสั่งยา = จำนวนรายการยาที่สั่งจ่ายทั้งปี/จำนวนใบสั่งยาทั้งปี

4.4 จำนวนครั้งที่มาพบแพทย์/ปี = จำนวนใบสั่งยาทั้งปี/จำนวนผู้ป่วยทั้งปี

4.5 ระยะเวลาในการติดตามผล (เดือน/ครั้ง) = 12/จำนวนครั้งที่มาพบแพทย์ใน 1 ปี

4.6 อัตราส่วนค่าใช้จ่ายด้านยาของยา NED/ED = ค่าใช้จ่ายด้านยาของยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติทั้งปี/ค่าใช้จ่ายด้านยาของยาในบัญชียาหลักแห่งชาติทั้งปี (ใช้บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551)

สำหรับสถิติเชิงเปรียบเทียบ มีดังนี้

4.7 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/คน/ปี ในแต่ละปีงบประมาณด้วยโปรแกรม Sigma stat โดยทดสอบการแจกแจงของข้อมูลด้วย Kolmogorov-Smirnov normality test พบว่า ข้อมูลค่าใช้จ่ายด้านยาของผู้ป่วยในแต่ละปี มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ จึงใช้การทดสอบเปรียบเทียบด้วย Mann-Whitney rank sum test

ผลการวิจัย

1. มูลค่ายาและจำนวนผู้ป่วยนอกที่มารับบริการ ในระหว่างปีงบประมาณ 2548, 2549, 2550, และ 2551 ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้ขยายการให้บริการผู้ป่วยนอก ตามอัตรากำลังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่กลับมาปฏิบัติงานหลังจากสำเร็จการศึกษา ทำให้

ในผู้ป่วยนอกโรคหัวใจและหลอดเลือด
ภายใต้สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ

จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการมีจำนวนเพิ่มขึ้นตามลำดับ คือ 1,734, 2,444, 2,958, และ 5,067 ราย โดย มีอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 59.17, 60.43, 62.53 และ 61.72 ปี และมีมูลค่าการใช้ยาในแต่ละปีทั้งหมด จำนวน 10.39, 18.64, 30.98, และ 55.34 ล้านบาท ตามลำดับ ทั้งนี้ ค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี มีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปี จาก 5,996 เป็น 10,921 บาท ซึ่งค่าใช้จ่ายด้านยาสูงสุด/ราย/ปี เท่ากับ 92,165,

90,797, 797,42, และ 1,202,067 บาท ตามลำดับ สำหรับจำนวนรายการยาต่อใบสั่งยาเพิ่มขึ้นเล็กน้อย จาก 3.56 เป็น 4.07 จำนวนครั้งที่มาพบแพทย์ อยู่ระหว่าง 2.46-2.79 ครั้งต่อปี หรือระยะเวลา ติดตามอยู่ระหว่าง 4.30-4.87 เดือนต่อครั้ง อัตราส่วน การใช้ยานอกบัญชีต่อยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน จาก 0.45 เป็น 0.84 (ตาราง 1)

ตาราง 1 มูลค่ายาและจำนวนผู้ป่วยนอกที่มาใช้บริการ

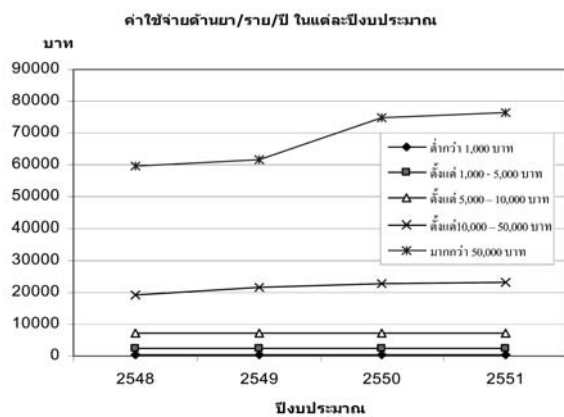
ปี งบประมาณ	ค่าใช้จ่าย ด้านยา เฉลี่ย(บาท) /ราย/ปี ±SD	จำนวน พบแพทย์ ต่อปี /ใบสั่งยา	จำนวน ครั้งที่ พบแพทย์ ต่อปี (เดือน/ครั้ง)	อัตราส่วน ยา NED/ED	มาตรฐาน ค่าใช้จ่าย ด้านยา (บาท) /ราย/ปี	ค่าใช้จ่ายด้าน ยาควอไทล์ ที่ 1 และ 3 (บาท) /ราย/ปี	Mann- Whitney Rank Sum Test
2548	5,996±8,916	3.56	2.79 (4.30)	0.45	2,212	766, 7,507	-
2549	7,627±10,935	3.92	2.65 (4.52)	0.52	2,809	782, 9,783	p<0.001, เทียบกับ 2548
2550	10,474±22,321	3.99	2.46 (4.87)	0.70	3,866	876, 13,231	p<0.001, เทียบกับ 2549
2551	10,921±23,703	4.07	2.66(4.51)	0.84	3,968	1,010, 13.911	p=0.099, เทียบกับ 2550

เมื่อใช้สถิติไม่อิงพารามิเตอร์ (Mann-Whitney rank sum test) เพื่อเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายด้านยา เฉลี่ย/ราย/ปี ในแต่ละปีงบประมาณ พบว่า มาตรฐาน (median) ค่าใช้จ่ายด้านยา/ราย/ปี ระหว่าง ปีงบประมาณ 2548 ถึง 2551 มีมูลค่าสูงขึ้นทุกๆ ปี โดยค่ามาตรฐานค่าใช้จ่ายด้านยา/ราย/ปี ในปี งบประมาณ 2549 มีค่าเพิ่มขึ้นจากปีงบประมาณ 2548 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) (ร้อยละ 26.99) และปีงบประมาณ 2550 มีค่าเพิ่มขึ้นจากปีงบประมาณ 2549 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) (ร้อยละ 37.63) อย่างไรก็ตาม ในปีงบประมาณ 2551 มีค่า เพิ่มขึ้นจากปีงบประมาณ 2550 เพียงร้อยละ 2.64 และมีความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

($p<0.099$)

2. กลุ่มผู้ป่วย เมื่อจัดกลุ่มผู้ป่วยตามช่วงค่า ใช้จ่ายด้านยา 5 กลุ่มย่อย ตามรูป 1 และตาราง 2 เพื่อพิจารณาการกระจายตัว พบว่า ในปีงบประมาณ 2548, 2549, 2550, และ 2551 ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีค่า ใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี ของแต่ละปีงบประมาณ เท่ากับ 497, 491, 489, และ 502 บาท ตามลำดับ (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 230, 221, 224, และ 229) ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2,398, 2,481, 2,499, และ 2,467 บาท (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 1,112, 1,148, 1,142, และ 1,126) ผู้ป่วย กลุ่มที่ 3 มีค่าเท่ากับ 7,170, 7,287, 7,106, และ 7,285 บาท (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 1,508,

1,428, 1,341, และ 1,417) ผู้ป่วยกลุ่มที่ 4 เท่ากับ 19,734, 21,450, 22,626, และ 23,167 บาท (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 8,314, 9,379, 10,665, และ 10,424) และผู้ป่วยกลุ่มที่ 5 เท่ากับ 59,566, 61,722, 74,906, และ 76,390 บาท (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 12,514, 9,952, 89,916, และ 96,879) ตามลำดับ (รูป 1) แสดงให้เห็นแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของค่าใช้จ่ายด้านยา ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี ตั้งแต่ 10,000 บาท ขึ้นไป (กลุ่มที่ 4 และ 5) สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี ต่ำกว่า 10,000 บาท มีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก (กลุ่มที่ 1, 2, และ 3)



รูป 1 แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี ในกลุ่มต่างๆ

ในปีงบประมาณ 2548 กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี ต่ำกว่า 10,000 บาท (ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1, 2, และ 3) มีจำนวนผู้ป่วยรวมคิดเป็นร้อยละ 80.97 ของผู้ป่วยทั้งหมด และมีค่าใช้จ่ายด้านยารวมร้อยละ 34.34 ของค่ายาทั้งหมด ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี มากกว่า 10,000 บาท (ผู้ป่วยกลุ่มที่ 4 และ 5) มีจำนวนผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 19.03 แต่มีค่าใช้จ่ายด้านยาร้อยละ 65.66 และผู้ป่วยกลุ่มหลังนี้ มีจำนวนเพิ่ม

มากขึ้น เป็นร้อยละ 24.56, 30.79, และ 31.60 ในปีงบประมาณ 2549, 2550, และ 2551 และ มีค่าใช้จ่ายด้านยารวมเพิ่มเป็นร้อยละ 74.23, 82.23, และ 82.70 ตามลำดับซึ่งนับว่าเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าใช้จ่ายสูง (ตาราง 2)

วิจารณ์ผล

จากข้อมูลภาพรวมที่แสดงค่าใช้จ่ายด้านยา และจำนวนผู้ป่วยนอกที่ใช้สวัสดิการรักษายาพยาบาล ข้าราชการ ที่รับการรักษา ณ ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาควิทยาศาสตร์ออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างปีงบประมาณ 2549-2551 ค่าใช้จ่ายด้านยา มีมูลค่าเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วคิดเป็นร้อยละ 79.29, 66.21, และ 78.62 และจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นร้อยละ 40.00, 21.04 และ 71.30 ตามลำดับการที่มีอัตราเติบโตของจำนวนผู้ป่วยและมูลค่าการใช้จ่ายอย่างรวดเร็วนี้ เนื่องมาจากการขยายการให้บริการตามอัตรากำลังแพทย์ที่เพิ่มขึ้น หลังจากสำเร็จการศึกษาแล้วกลับมาปฏิบัติงาน

เมื่อพิจารณาค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปี ในช่วงปีงบประมาณ 2548-2549 และปีงบประมาณ 2549-2550 มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะในช่วงปีงบประมาณ 2549-2550 มีการเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน (ร้อยละ 37.33) อย่างไรก็ดี ช่วงปีงบประมาณ 2550-2551 เพิ่มขึ้นร้อยละ 4.27 โดยพบความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลกระทบของระบบเบิกจ่ายตรงต่อปัจจัยที่อาจทำให้ค่าใช้จ่ายด้านยาของผู้ป่วยนอกเพิ่มขึ้น เช่น จำนวนรายการยาเฉลี่ยต่อใบสั่งยา ในปีงบประมาณ 2549 และ 2550 มีค่าเท่ากับ 3.92 และ 3.99 ตามลำดับ ซึ่งแทบจะไม่แตกต่างกัน ดังนั้น การเพิ่มขึ้นของค่าใช้จ่ายด้านยา จึงไม่น่าจะเกิดจากปัจจัยจำนวนรายการยาต่อใบสั่งยา สำหรับจำนวน

ในผู้ป่วยนอกโรคหัวใจและหลอดเลือด
ภายใต้สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ

ตาราง 2 เปรียบเทียบสัดส่วนมูลค่ายาทั้งหมดของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มกับร้อยละจำนวนผู้ป่วย

กลุ่มผู้ป่วย ที่มีค่าใช้จ่าย ด้านยาเฉลี่ย/ ราย/ปี	ปีงบประมาณ 2548		ปีงบประมาณ 2549		ปีงบประมาณ 2550		ปีงบประมาณ 2551	
	มูลค่ายา (ร้อยละ)	จำนวน ผู้ป่วย (ร้อยละ)	มูลค่ายา (ร้อยละ)	จำนวน ผู้ป่วย (ร้อยละ)	มูลค่ายา (ร้อยละ)	จำนวน ผู้ป่วย (ร้อยละ)	มูลค่ายา (ร้อยละ)	จำนวน ผู้ป่วย (ร้อยละ)
1. ต่ำกว่า 1,000 บาท	264,188 (2.54)	531 (30.62)	351,259 (1.88)	714 (29.21)	390,492 (1.26)	798 (26.98)	630,135 (1.14)	1,255 (24.77)
2. ตั้งแต่ 1,001- 5,000 บาท	1,484,712 (14.28)	619 (35.70)	1,953,119 (10.48)	787 (32.20)	2,039,658 (6.58)	816 (27.59)	3,669,365 (6.63)	1,487 (29.35)
3. ตั้งแต่ 5,001- 10,000 บาท	1,821,354 (17.52)	254 (14.65)	2,499,526 (13.41)	343 (14.03)	3,077,042 (9.93)	433 (14.64)	5,274,507 (9.53)	724 (14.29)
4. ตั้งแต่ 10,001- 50,000 บาท	6,171,842 (59.36)	319 (18.40)	12,355,344 (66.28)	576 (23.57)	18,509,676 (59.74)	818 (27.65)	33,314,701 (60.20)	1,438 (28.38)
5. มากกว่า 50,000 บาท	655,228 (6.30)	11 (0.63)	1,481,338 (7.95)	24 (0.98)	6,966,278 (22.48)	93 (3.14)	12,451,647 (22.50)	163 (3.22)
รวม	10,397,324 (100.00)	1,734 (100.00)	18,640,586 (100.00)	2,444 (100.00)	30,983,146 (100.00)	2,958 (100.00)	55,340,355 (100.00)	5,067 (100.00)

ครั้งที่มาพบแพทย์ต่อปี หรือระยะเวลาในการติดตามผลการรักษาต่อครั้งเพิ่มขึ้นเล็กน้อยจาก 4.52 เป็น 4.87 เดือนต่อครั้ง แต่อัตราส่วนค่าใช้จ่ายด้านยาของยานอกบัญชียาหลักต่อยาในบัญชียาหลักแห่งชาติมีค่าเพิ่มขึ้นมากอย่างต่อเนื่องและชัดเจนจาก 0.45 เป็น 0.52, 0.70, และ 0.87 ในปีงบประมาณ 2548 ถึง 2551 ซึ่งเพิ่มขึ้นเกือบ 2 เท่า (อัตราส่วน 0.87 อธิบายได้ว่า ทุกการสั่งใช้ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ 100 บาท จะมีการสั่งใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ 87 บาท) ดังนั้น ปัจจัยการสั่งใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงน่าจะมีผลกระทบต่อค่าใช้จ่ายด้านยาผู้ป่วย ดังจะเห็นได้จากข้อมูลในตาราง 2 ซึ่งชี้ให้เห็นว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการใช้จ่ายเฉลี่ยต่อรายต่อปีมากกว่า 10,000 บาท (กลุ่มที่ 4, 5) มีแนวโน้มเพิ่มจำนวนขึ้น จากร้อยละ 19.03 เป็น ร้อยละ 31.60

จากแนวคิดที่นำระบบเบิกจ่ายตรงมาใช้ เพื่ออำนวยความสะดวกให้กับผู้ใช้สิทธิที่ไม่ต้องสำรองเงินออกไปก่อน แล้วจึงค่อยนำไปเบิกภายหลัง ทำให้

ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาราคาสูงได้อย่างสะดวกยิ่งขึ้น ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายด้านยาเพิ่มขึ้นอย่างก้าวกระโดดระหว่างปีงบประมาณ 2549-2550 แล้ว มีแนวโน้มชะลอตัว ในปีงบประมาณ 2551 อาจอธิบายด้วยปรากฏการณ์กำแพงราคา (price wall phenomenon) ซึ่งใช้อธิบายการเปลี่ยนแปลงระหว่างอุปสงค์และอุปทาน ซึ่งโดยปกติปริมาณการบริโภคสินค้าและบริการของผู้บริโภคจะถูกจำกัดด้วยราคาสินค้า ดังนั้น การเพิ่มขึ้นของอุปสงค์จะค่อยๆ เพิ่มขึ้นแปรผันตามกำลังซื้อของผู้บริโภค เมื่อใดก็ตาม ที่ติดกำแพงราคาออก ผู้บริโภคจะมีกำลังซื้อแบบไม่จำกัด จะทำให้อุปสงค์เพิ่มขึ้นอย่างมากและรวดเร็ว จนกระทั่งอุปสงค์มีความอึดตัวหรือเปลี่ยนแปลงน้อยมาก ซึ่งระบบเบิกจ่ายตรงนั้นส่งผลเปรียบเสมือนการตัดกำแพงราคาค่าใช้จ่ายด้านยาออกไป

นอกจากนี้ การเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนมูลค่ายา/อัตราส่วนจำนวนผู้ป่วยในแต่ละปีงบประมาณ มีแนวโน้มเข้าสู่กฎ 80/20 ของ Pareto Principle¹⁸

กล่าวคือ มูลค่ายาร้อยละ 80 เกิดจากการใช้ยาของผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 20 โดยข้อมูลในการศึกษาครั้งนี้ บ่งชี้ว่าในปีงบประมาณ 2548, 2549, 2550 และ 2551 มีอัตราส่วนดังกล่าว ดังนี้ คือ 65.66/19.03, 74.23/24.56, 82.23/30.79, และ 82.70/31.60 ตามลำดับ

นอกจากนั้น เมื่อพิจารณาค่าใช้จ่ายด้านยาสูงสุด/ราย/ปี ในปีงบประมาณ 2548 และ 2549 (ช่วงก่อนการประกาศใช้ระบบเบิกจ่ายตรง) มีค่าเท่ากับ 92,165 และ 90,797 บาท เปรียบเทียบปีงบประมาณ 2550 และ 2551 (ช่วงหลังการประกาศใช้ระบบเบิกจ่ายตรง) ซึ่งมีค่าใช้จ่ายเพิ่มสูงขึ้นอย่างมาก คือ 797,427 และ 1,202,067 บาท ข้อมูลนี้เป็นบ่งชี้ชัดว่า ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาราคาสูงได้ง่ายขึ้น เมื่อติดตามข้อมูลโดยละเอียดพบว่า เป็นค่าใช้จ่ายของยาที่เป็นสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีภาวะแทรกซ้อนชนิดความดันโลหิตสูงร่วมด้วย โดยค่ายาต่อวันเฉลี่ยประมาณ 2,500-5,000 บาท

ในการศึกษาครั้งนี้ เป็นการศึกษาภาพรวมของค่าใช้จ่ายด้านยา ซึ่งยังไม่ได้ศึกษาวิเคราะห์ถึงประสิทธิผลของการใช้ยาแต่อย่างใด ดังนั้น การเพิ่มขึ้นของค่าใช้จ่ายด้านยา หลังจากประกาศใช้ระบบเบิกจ่ายตรงอาจจะส่งผลได้ทั้งด้านบวกและด้านลบ กล่าวคือ ในเชิงบวก ระบบเบิกจ่ายตรงจะเป็นการเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาราคาสูงได้ง่ายขึ้น

ทำให้ได้รับโอกาสในการรักษาโรคอย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งในกรณีนี้ ได้มีหลักฐานยืนยันว่า การที่ผู้ป่วยได้รับยาอย่างเหมาะสม สามารถลดความรุนแรง ลดอัตราการตาย และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้⁴ แต่ในเชิงลบ ระบบเบิกจ่ายตรงอาจจะทำให้เกิดการใช้ยาเกินความจำเป็น ซึ่งมีข้อมูลว่าอาจเสนอแนวทางแก้ไขได้โดยใช้นโยบายงบประมาณปลายปิด หรือ ใช้นโยบายการจ่ายร่วมบางส่วน (benefit-base co-pay)¹⁹ ดังนั้น จึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจ และควรจะได้มีการศึกษาต่อไปในอนาคตถึงผลกระทบของระบบเบิกจ่ายตรงต่อความคุ้มค่าของการรักษา

สรุปผล

หลังจากที่มีการประกาศใช้ระบบเบิกจ่ายตรง สวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการ สรุปได้ว่าปัจจัยด้านจำนวนรายการยาเฉลี่ย/ใบสั่งยา และระยะเวลาในการติดตามผล/ครั้ง ได้รับผลกระทบจากระบบเบิกจ่ายตรงน้อยมาก ในขณะที่การสั่งจ่ายยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติมีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัด สอดคล้องกับอัตราส่วนจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่มีค่าใช้จ่ายด้านยาเฉลี่ย/ราย/ปีมากกว่า 10,000 บาท และ 50,000 บาทขึ้นไป มีสัดส่วนเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน ทั้งนี้ อาจเป็นผลจากการเข้าถึงยาราคาแพงของข้าราชการทุกระดับชั้นที่เป็นไปได้ง่ายขึ้น ผู้ใช้สิทธิและโรงพยาบาลผู้ให้บริการได้รับความสะดวกมากยิ่งขึ้นในการเรียกเก็บค่าใช้จ่าย

เอกสารอ้างอิง

1. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582-7.
2. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1667-75.
3. Jones P, Kafonek S, Laurona I, et al. Comparative dose efficacy of atorvastatin versus sim-

ในผู้ป่วยนอกโรคหัวใจและหลอดเลือด
ภายใต้สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ

- vastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-7.
4. HPS Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individual: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
 5. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
 6. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-converting enzyme inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 337-45.
 7. Fallen E, Cairns J, Dafoe W, et al. Management of the postmyocardial infarction patient: a consensus report-revision of the 1991 CCS Guildlines. *Can J Cardiol* 1995; 11: 477-86.
 8. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA guildlines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guildlines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999; 100: 1016-30.
 9. Lui P, Arnold JM, Belenkie I, et al. The 2001 Canadian Cardiovascular Society consensus guideline update for the management and prevention of heart failure. *Can J Cardiol* 2001; 17(Suppl E): 5E-24.
 10. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. Evaluation and management of chronic heart failure in the adult: ACC/AHA practice guildlines. *J Am Coll Cardiol* 2001; 28: 2101-13.
 11. McAlister FA, Levine M, Zarnke KB, et al. The 2000 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part one-Therapy. *Can J Cardiol* 2001; 17: 543-59.
 12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
 13. Fodor JG, Frohlich JJ, Genest JJ, et al. Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia. Report of the Working Group on Hypercholesterolemia and other Dyslipidemias. *CMAJ* 2000; 162: 1441-7.
 14. Paula AR, Jerry HG. Prescribing for Seniors. Available at: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/282/2/113>. Accessed March 2, 2009.
 15. กระทรวงการคลัง. หลักเกณฑ์การเบิกจ่ายตรงเงินสวัสดิการเกี่ยวกับการรักษาพยาบาลในสถานพยาบาลของทางราชการ. สืบค้นจาก: www.cgd.go.th/knowl-data_detail.asp?id=2527&cat=21 วันที่เข้าไปสืบค้น 2 มีนาคม 2552.
 16. มติชนรายวัน 22 มกราคม 2552 หน้า 10. ล้อมคอกคำรักษาพยาบาล “ชรก.” สวรส. หุ่น “ระบบบงขปลายปิตีสืบค้นจาก : www.kroobannok.com/view.php?article_id=4955 วันที่เข้าไปสืบค้น 2 มีนาคม 2552.
 17. วิโรจน์ ตั้งเจริญเสถียร. คำรักษาพยาบาลผู้ป่วยนอกภายใต้สวัสดิการรักษายาบาลของข้าราชการ สืบค้นจาก : http://110.164.197.218-library-research-22_36.htm วันที่เข้าไปสืบค้น 2 มีนาคม 2552
 18. F.John Reh. Pareto's principle-The 80-20 Rule. Available at : <http://management.about.com/cs/generalmanagement/a/Pareto081202.htm> Accessed March 2,2009.
 19. A. MF, Dean GS, Michael EC, et al. A Benefit-Base Co-pay for Prescription Drugs: Patient Contribution Base on Total Benefits, Not Drug Acquisition Cost. Available at: www.sph.umich.edu/vbidcenter/pdfs/ajmc9_01%20benefit_based%20copay.pdf. Accessed March 2, 2009.

นิพนธ์ต้นฉบับ : การบริบาลทางเภสัชกรรม

การวัดผลการให้คำปรึกษาด้านยาแก่ผู้ป่วยโรคหืด

Outcomes Measurement on Drug Counseling in Asthmatic Patients

ลักขณา คล้ายแก้ว, ภ.ม.*

ลักขณา คล้ายแก้ว. การวัดผลการให้คำปรึกษาด้านยาแก่ผู้ป่วยโรคหืด วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2552; 19(3):228-36.

งานวิจัยเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้านี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหืดหลังจากได้รับการให้คำแนะนำการใช้ยาจากเภสัชกรในคลินิกโรคหืด โรงพยาบาลสงขลา โรงพยาบาลประจำจังหวัดสงขลาซึ่งอยู่ทางภาคใต้ของประเทศไทย โดยรวบรวมปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาและประเมินผลการใช้ยาในผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปี จำนวน 114 ราย ที่มารับการรักษา ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2550 ถึง วันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2551 ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 31-60 ปี (ร้อยละ 36.84) มีผู้ป่วย 112 ราย (ร้อยละ 98.24) ได้รับยาปรับประทุและยาพ่นสูดร่วมกัน พบลักษณะของความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ดังนี้ ใช้ยาพ่นสูดไม่ถูกวิธี 59 ราย (ร้อยละ 51.75) ไม่มาพบแพทย์ตามนัด 29 ราย (ร้อยละ 25.43) ตั้งใจหยุดยาเอง 23 ราย (ร้อยละ 20.17) และไม่รับประทานยาตามแพทย์สั่ง 18 ราย (ร้อยละ 15.78) หลังจากเภสัชกรในคลินิกโรคหืดให้คำปรึกษาและแนะนำวิธีการใช้ยา ผู้ป่วย 59 รายที่ใช้ยาพ่นสูดไม่ถูกวิธี สามารถใช้ยาพ่นสูดได้อย่างถูกต้องจำนวน 26 ราย (ร้อยละ 44.1) และเมื่อเปรียบเทียบผลทางคลินิกโดยวัดอัตราเร็วสูงสุดของลมหายใจออกของผู้ป่วยจำนวน 70 ราย พบว่า ผู้ป่วยมีอัตราเร็วสูงสุดของลมหายใจออกเพิ่มขึ้น 38 ราย (ร้อยละ 54.28)

จากผลการศึกษาดังกล่าว แสดงให้เห็นว่า เภสัชกรควรมีบทบาทในการให้คำแนะนำการใช้ยาเพื่อร่วมประเมิน แก้ไขและป้องกันปัญหาการใช้ยา โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคหืดที่ต้องใช้ยาเทคนิคพิเศษเพื่อให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยาและควบคุมโรคหืดได้

คำสำคัญ : ปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วยโรคหืด, อัตราเร็วสูงสุดของลมหายใจออก

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสงขลา จังหวัดสงขลา

Klaikaew L. Outcomes Measurement on Drug Counseling in Asthmatic Patients. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2009; 19(3):228-36.

The objectives of this prospective descriptive study were to identify the impact of pharmacy counseling on medication non-adherence problems and clinical outcomes of asthma treatment. The study was performed at Songkhla hospital, a provincial hospital located in southern Thailand. Pharmacists who work in asthma clinic evaluated patients' medication problems among 114 patients (age more than 15 years) during October 1, 2007 to September 30, 2008. Data regarding number and types of patients' medication non-adherence, treatment outcome were prospectively collected. Of these 114 patients; median age 31-60 years old (36.84 percent), 112 patients (98.2 percent) received both oral and inhaled medications. Non-adherence problems were as follows; inappropriate technique in 59 patients (51.8 percent), lost follow up in 29 patients (25.4 percent), discontinuation of medication in 23 patients (20.2 percent) and not taking the prescribed drugs in 18 patients (15.8 percent). Among those 59 patients who used inhalers with inappropriate technique, 26 patients (44.1 percent) used them appropriately after pharmacists' counseling. We found that 38 patients (54.3 percent) had increased maximum expiratory flow rate after experiencing pharmacy counseling.

Thus, pharmacists should take a role in patient counseling in order to evaluate, prevent and correct patients' problems. Especially, in asthmatic patients who need special technique medication in order to control asthmatic symptoms.

Keywords : Non-adherence problems in asthmatic patients, maximum expiratory flow rate

บทนำ

โรคหืดเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญโรคหนึ่ง จากการศึกษานในประเทศไทย เมื่อปี พ.ศ. 2549 พบว่ามีผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้มากกว่า 3 ล้านคน และมีอัตราการเสียชีวิตเฉลี่ย 1,000 ราย ต่อปี¹ ความไม่ร่วมมือในการใช้ยาเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้การรักษาผู้ป่วยโรคเรื้อรังไม่ประสบความสำเร็จ แม้ว่าจะมีการสั่งใช้ยาที่เหมาะสมก็ตาม การค้นพบปัญหาที่เกิดขึ้นจึงเป็นสิ่งสำคัญเพื่อที่จะหาทางป้องกัน และแก้ไขได้อย่างเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย จาก

การศึกษาในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง พบว่าอัตราความร่วมมือในการใช้ยามีเพียงร้อยละ 43-78² และเมื่อศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคหืด พบว่าผู้ป่วยโรคหืดมีความร่วมมือในการใช้ยาเพียงร้อยละ 20-73³ ซึ่งความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยทำให้เพิ่มความเสี่ยงจากการตายด้วยโรคหืดถึง 5.2 เท่า⁴ ความไม่ร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วยโรคหืดที่พบคือ ผู้ป่วยใช้ยามากหรือน้อยกว่าที่แพทย์สั่ง การใช้ยาสมุนไพรหรือซื้อยามารับประทานเอง ปัญหาด้านเทคนิคการใช้ยาฟันสุดที่ไม่ถูกวิธี และจากกลไกของโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของ

ทางเดินหายใจ สเตียรอยด์จึงเป็นยาหลักในการรักษาโรคนี้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น persistent asthma พบว่าการใช้ยาสเตียรอยด์รักษาอย่างสม่ำเสมอสามารถลดอัตราการตายจากโรคหืดได้⁵ ปัจจุบันมียาพ่นสูดสเตียรอยด์หลายรูปแบบ ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่จะต้องเลือกรูปแบบให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย การใช้ยาไม่ถูกวิธี ทำให้ยาเข้าไปในระบบทางเดินหายใจได้ไม่เต็มที่ จากรายงานของโรงพยาบาลพุทธชินราช จังหวัดพิษณุโลก พบว่า การใช้ยาพ่นสูดโดยผู้ป่วยไทยนั้นสามารถทำได้ถูกต้องทุกขั้นตอนเพียงร้อยละ 1.97 เท่านั้น ในปัจจุบันจึงได้มีการพัฒนาอุปกรณ์ เพื่อช่วยในการพ่นสูดยาให้ง่ายและมีประสิทธิภาพมากขึ้น อย่างไรก็ตาม การเลือกชนิดของเครื่องมือให้กับผู้ป่วยแต่ละรายนั้น คงต้องคำนึงถึงผลดี-ผลเสีย และที่สำคัญที่สุดคือการตรวจสอบผู้ป่วยว่าใช้ยาที่แพทย์สั่งให้ได้อย่างถูกต้อง ก่อนที่จะนำยากลับไปใช้ที่บ้าน⁶

การวินิจฉัยโรคหืดนอกจากจะทำจากการซักประวัติและการตรวจร่างกายแล้ว การทดสอบสมรรถภาพปอด⁷ (lung function test) จะช่วยในการประเมินความรุนแรงของโรค และยังช่วยในการติดตามผลการรักษาว่าประสบความสำเร็จหรือไม่ ซึ่งทำได้โดยการใช้ spirometer วัดค่าปริมาตรอากาศที่หายใจออกใน 1 วินาทีแรก (forced expiratory volume in 1 second; FEV₁) หรือที่สะดวกกว่าและควรมีไว้ในคลินิก คือ peak flow meter สำหรับตรวจวัดอัตราเร็วสูงสุดของลมหายใจออก (peak expiratory flow rate; PEF) โดยที่การวินิจฉัยโรคหืดพิจารณาจากการที่ผู้ป่วยมีค่า PEF, FEV₁ < 80 เปอร์เซ็นต์ของค่าที่ทำนาย (predicted value) หรือของค่าที่เคยเป่าได้ดีที่สุด และเมื่อรักษาด้วยยาพ่นขยายหลอดลมแล้วค่าดังกล่าวจะสูงขึ้น โดยค่า FEV₁ มีค่าสูงขึ้น > 12 เปอร์เซ็นต์ หรือ PEF > 20 เปอร์เซ็นต์

ปัญหาสำคัญที่พบในโรงพยาบาลสงขลา คือ การที่ผู้ป่วยมารับยาค่อนข้างบ่อยและมีผู้ป่วยจำนวนมากมาพ่นยาที่ห้องฉุกเฉินหรือต้องมานอนโรงพยาบาลเนื่องจากอาการหอบ ทำให้โรงพยาบาลต้องรองรับค่าใช้จ่ายด้านยาและการรักษาค่อนข้างมาก นอกจากนี้ที่โรงพยาบาลยังมีรูปแบบยาพ่นสูดใหม่ๆ ที่นำมาใช้ในการรักษาโรคหืดหลายรายการซึ่งมีวิธีการใช้ที่แตกต่างกันไป การที่ผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามสั่งอาจทำให้แพทย์สั่งใช้ยาตัวใหม่ที่มีราคาเพิ่มสูงขึ้น จึงเป็นการเพิ่มค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลอีกทางหนึ่ง การศึกษาจึงดำเนินการขึ้นเพื่อวัดผลการให้คำแนะนำปรึกษาด้านยาโดยเภสัชกรในคลินิกโรคหืด ปัญหาความร่วมมือในการใช้ยา ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นและวัดอัตราเร็วสูงสุดของลมหายใจออกด้วย peak flow meter เพื่อนำไปหาวิธีการแก้ไขให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้อย่างถูกต้องต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของการให้คำปรึกษาด้านยาในผู้ป่วยคลินิกโรคหืดโดยเภสัชกร

วิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า

ประชากร คือ ผู้ป่วยโรคหืดที่เข้ารับการรักษาในคลินิกพิเศษโรคหืด การศึกษานี้ ไม่มีการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วย แต่ทำการศึกษาในผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับบริการในคลินิกโรคหืด

วิธีดำเนินการ

1. การรวบรวมข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย
เภสัชกรเตรียมข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละราย โดยทบทวนจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก เพื่อให้ได้ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลการใช้ยา ประวัติการเจ็บป่วย

คำนวณค่า PEFR ทำนาย (predicted PEFR) ในผู้ป่วยแต่ละราย ดังสมการ

$$\text{ค่า PEFR ทำนาย} = [0.86 * 3A + 313.4] * [H] * [S]$$

H = ความสูงเป็นเมตร

A = อายุเป็นปี

S = 1 (เพศชาย) หรือ 0.7 (เพศหญิง)

ประเมินความรุนแรงของโรคโดยการเปรียบเทียบค่า PEFR ที่วัดได้กับค่า PEFR ทำนาย เกสซกรบันทึกข้อมูลในเอกสารที่จัดทำขึ้นร่วมกับแพทย์เพื่อรวบรวมข้อมูลและติดตามค่า PEFR ในทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ และปัญหาการใช้ยาที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละราย

2. การประเมินปัญหาของผู้ป่วย เกสซกร จะทำการสัมภาษณ์ผู้ป่วยก่อนพบแพทย์เพื่อประเมินผู้ป่วยในเรื่อง

2.1 ปัญหาการใช้ยาตามคำแนะนำ โดยการสัมภาษณ์ ดังนี้

2.1.1 ปัญหาผู้ป่วยไม่มารับยาตามแพทย์นัด ถามผู้ป่วยว่า “วันนี้มาพบแพทย์ตามนัดหรือไม่” พร้อมทั้งตรวจสอบข้อมูลวันนัดในบัตรผู้ป่วยนอก (OPD card) ว่า ผู้ป่วยมาตามนัดจริงหรือไม่

2.1.2 ปัญหาผู้ป่วยรับประทานยาไม่ตรงตามแพทย์สั่ง และปัญหาผู้ป่วยรับประทานยาในเวลาอื่นซึ่งไม่ตรงตามฉลากแนะนำไว้ ถามผู้ป่วยว่า “ยาที่รับประทานที่เม็ด วันละกี่ครั้ง รับประทานก่อนหรือหลังอาหาร หรือเฉพาะมีอาการ”

2.1.3 ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาพ่นสุดท้าย จะถามผู้ป่วยว่า “เคยใช้ยามาก่อนหรือไม่” ถ้าเคยให้ผู้ป่วยสาธิตการใช้ยาพ่นสุดท้ายให้ดู โดยเกสซกรจะเป็นผู้ประเมินเทคนิคการใช้ยาพ่นสุดท้ายก่อนและหลังให้คำแนะนำ ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ ผู้ป่วยได้รับยาพ่นสุดท้ายชนิดต่างๆ ตามที่มีในโรงพยาบาล

2.1.4 ปัญหาผู้ป่วยหยุดยาเอง ถามผู้ป่วยว่า “หยุดใช้ยาตัวไหนไปแล้วบ้าง”

2.1.5 กรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาข้อใดข้อหนึ่ง เกสซกรจะถามถึงสาเหตุที่ทำให้เกิดปัญหานั้น ๆ เพื่อที่จะได้แก้ไขปัญหานั้นได้ตรงจุด

2.1.6 ค้นหาปัญหาอื่น ๆ โดยเกสซกรจะถามคำถามดังต่อไปนี้

“นอกจากยาที่ได้รับจากโรงพยาบาลแล้ว ผู้ป่วยยังใช้ยาอะไรอีกบ้าง”

“ระหว่างใช้ยาแต่ละชนิดมีอาการข้างเคียงเกิดขึ้นอย่างไรบ้าง เช่น เสียงแหบ ใจสั่น มีกลิ่น ระบายท้อง หรืออาการอื่น ๆ”

2.1.7 กรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหา จะทำการแก้ไขปัญหานั้นที่

2.1.8 ให้คำแนะนำเกี่ยวกับวิธีการใช้ยา รับประทานและยาพ่นสุดท้ายที่ถูกต้อง โดยแนะนำวิธีการใช้ยาอย่างละเอียดให้ผู้ป่วย

2.2 วัดค่า PEFR ของผู้ป่วยโดยให้ผู้ป่วย เป่า peak flow meter 3 ครั้งและบันทึกค่าที่ดีที่สุด คำนวณเป็นร้อยละเปรียบเทียบกับค่า PEFR ทำนาย

ในกรณีที่พบปัญหาจะทำการบินที่ลงในแบบบันทึกการให้คำแนะนำปรึกษาเรื่องยา การบันทึกจะมีประโยชน์ในการติดตามความร่วมมือของผู้ป่วย ติดตามผลสัมฤทธิ์ของการให้คำแนะนำปรึกษาและมีประโยชน์สำหรับการนัดผู้ป่วยเพื่อติดตามผล

3. การป้องกันและแก้ไขปัญหเกี่ยวกับยาของผู้ป่วย เกสซกรจะให้ความรู้ รวมทั้งคำแนะนำแก่ผู้ป่วยในเรื่องต่อไปนี้

3.1 โรคหืดและภาวะแทรกซ้อน

3.2 เทคนิคการใช้ยาแบบต่าง ๆ

รวมทั้งวิธีการบริหารยาเฉพาะเมื่อมีอาการหรือใช้ยาอย่างต่อเนื่อง

3.3 อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่อาจเกิดขึ้น

3.4 การปฏิบัติตัวของผู้ป่วยเมื่อมีภาวะเจ็บตึงข้อ การสังเกตอาการว่าควรจะต้องมาโรงพยาบาล รวมถึงการหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นที่จะทำให้เกิดอาการได้

4. การให้คำแนะนำปรึกษาเรื่องยาที่ได้รับก่อนจ่ายยา หลังจากแพทย์นัดตรวจและสั่งยาให้กับผู้ป่วย ผู้ป่วยนำใบสั่งยาไปรับยาที่ห้องจ่ายยา เภสัชกร ณ ห้องจ่ายยาจะให้คำแนะนำเรื่องยาแก่ผู้ป่วยในกรณีที่มีการสั่งยาเพิ่มหรือมีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบยาพันธุ์และอธิบายยาโรคอื่นที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วย

5. การติดตามผู้ป่วย เภสัชกรเก็บรวบรวมข้อมูลในแบบบันทึกการให้คำแนะนำปรึกษาเรื่องยา และติดตามข้อมูลต่าง ๆ ในวันนัดครั้งถัดมา กรณีพบปัญหาการใช้ยา

ระยะเวลาที่ทำการวิจัย ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2550 - 30 กันยายน พ.ศ. 2551

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลทั่วไป การค้นหาปัญหาการไม่ใช้ยาตามแนะนำ และการใช้ยาชนิดรับประทานยาพันธุ์รูปแบบต่าง ๆ สำหรับโรคหืด

2. เอกสารประกอบการสอน ได้แก่ แผ่นพับอธิบายเรื่องโรคและการใช้ยาพันธุ์

3. Peak flow meter จำนวน 2 เครื่อง และ mouth piece จำนวน 30 อัน

4. ยาพันธุ์รูปแบบต่าง ๆ ที่บรรจุยาหลอด การวิเคราะห์ข้อมูล แสดงผลในรูปแบบร้อยละ และค่าเฉลี่ย

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยคลินิกโรคหืด โรงพยาบาลสงขลาที่ศึกษา

แสดงดังตาราง 1 ในระยะที่ทำการศึกษามีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาทั้งหมด 114 ราย เป็นเพศหญิง 76 ราย (ร้อยละ 66) และเพศชาย 38 ราย (ร้อยละ 33) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุอยู่ในช่วง 31-45 ปี (ร้อยละ 36.84) ร้อยละ 48.24 ของผู้ป่วยอยู่ในสภาวะแวดล้อมที่บุคคลในครอบครัวสูบบุหรี่ซึ่งปัจจัยดังกล่าวอาจเหนี่ยวนำให้ผู้ป่วยมีอาการของโรคหืดเพิ่มมากขึ้น

ผู้ป่วยมีความถี่เฉลี่ยของการมาอนโรงพยาบาลย้อนหลัง 1 ปี คือ 0.1 ครั้ง/ปี และความถี่เฉลี่ยของการมาพ่นยาที่ห้องฉุกเฉินย้อนหลัง 1 ปี คือ 0.6 ครั้ง/ปี โดยในการศึกษานี้จะคิดค่าเฉลี่ยจากการที่ผู้ป่วยมาพ่นยาหรือมาอนโรงพยาบาลเนื่องจากอาการหอบที่โรงพยาบาลสงขลาเท่านั้น

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (112 ราย, ร้อยละ 98.24) ได้รับทั้งยารับประทานร่วมกับยาพันธุ์จากโรงพยาบาล โดยผู้ป่วย 113 ราย จะได้รับยาพันธุ์สุดท้ายหลอดลมเพื่อบรรเทาอาการ ร่วมกับยาพันธุ์สเตียรอยด์ ยาพันธุ์สเตียรอยด์ที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับ มีหลายรูปแบบ ขึ้นกับความรุนแรงและความสามารถในการควบคุมโรค

2. ผลการให้คำแนะนำเรื่องการใช้ยาในผู้ป่วยโรคหืด เภสัชกรได้ค้นหาข้อมูลปัญหาความไม่ร่วมมือในการรักษาโดยการสัมภาษณ์ผู้ป่วยดังแสดงในตาราง 2 พบว่า ปัญหาความไม่ร่วมมือในการรักษาที่มากที่สุด คือ ผู้ป่วยใช้ยาพันธุ์ไม่ถูกต้อง ในเรื่องของเทคนิคการใช้ยา 59 ราย (ร้อยละ 51.75) ดังนั้น เพื่อประเมินเทคนิคการใช้ยาพันธุ์ในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยมารับยาที่แผนกจ่ายยา ผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลสงขลา ถ้าผู้ป่วยยังไม่เคยใช้ยามาก่อน เภสัชกรจะให้คำแนะนำเรื่องการใช้ยาพันธุ์แก่ผู้ป่วยแต่ละรายแล้วให้ผู้ป่วยทำให้อูด้วยรวมทั้งติดตามเทคนิคการใช้ยาโดยเภสัชกรอีกครั้งหนึ่งตามวันที่แพทย์นัดในครั้งที่ 2

ตาราง 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ประเภทข้อมูล	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	38	83.00
หญิง	76	66.00
อายุ (ปี)		
16-30	19	16.66
31-45	42	36.84
46-60	40	35.08
60 ขึ้นไป	13	11.40
สภาวะแวดล้อมของผู้ป่วย		
ผู้ป่วยสูบบุหรี่	22	19.29
ผู้ป่วยไม่สูบบุหรี่	37	32.45
มีบุคคลในครอบครัวสูบบุหรี่	55	48.24
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาประเภทต่าง ๆ		
ยาปรับประทุกัน	1	0.87
ยาปรับประทุกัน + ยาพ่นสูด	112	98.24
ยาพ่นสูด	1	0.87
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาพ่นสูดขยายหลอดลมเดี่ยว ๆ	113	99.12
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาพ่นสูดที่มีสเตียรอยด์		
Budesonide 200 mcg	57	50.00
Budesonide 160 mcg & formoterol fumarate 4.5 mcg	43	37.72
Salmeterol xinafoate 50 mcg & fluticasone propionate 250 mcg	36	31.57

หมายเหตุ: mcg = microgram

ตาราง 2 ปัญหาความไม่ร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยโรคหืด

ปัญหาความไม่ร่วมมือ	จำนวนราย (ร้อยละ)
ผู้ป่วยไม่มาพบแพทย์ตามนัด	29 (25.43)
ผู้ป่วยรับประทานยาไม่ตรงตามที่แพทย์สั่ง	18 (15.78)
ผู้ป่วยใช้ยาพ่นสูดไม่ถูกต้อง	59 (51.75)
ผู้ป่วยตั้งใจหยุดยาเอง	23 (20.17)

หมายเหตุ: ผู้ป่วยคนเดียวอาจมีปัญหาการไม่ใช้ยาตามแนะนำหลายปัญหา

จากการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเรื่องเทคนิคการใช้ยาพ่นสูด พบผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำตามเทคนิคของยาพ่นสูดที่แพทย์สั่งให้ ซึ่งเภสัชกรได้แจ้งให้แพทย์ทราบ และแพทย์มีการปรับเปลี่ยนยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยรวม 26 ราย นอกจากนี้ พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยาพ่นสูดสเตียรอยด์ร่วมกัน 2 ชนิด

จำนวน 4 ราย เนื่องจากมีอาการในระดับรุนแรงและไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้

ในผู้ป่วยที่ต้องใช้ยารักษาโรคหืดร่วมกันหลายชนิด เภสัชกรได้ติดตามอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นพบว่า อาการเสียงแหบและเชื้อราในช่องปากเกิดจากการใช้ยาพ่นสูดชนิดสเตียรอยด์ เนื่องจากผู้ป่วย

จะลืมหือละเลยการบ้านปากหลังพ้นสุดยา และอาการใจสั่นเกิดจากการรับประทานยาขยายหลอดเลือด โดยได้ปรึกษาแพทย์เรื่องการปรับเปลี่ยนขนาดและชนิดของยา รวมถึงวิธีการใช้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

ในการศึกษาค้างนี้ เภสัชกรได้ประเมินสมรรถภาพปอดด้วยการวัดอัตราเร็วสูงสุดของลมหายใจออก (PEFR) ในการติดตามผู้ป่วยที่มาที่คลินิกโรคหืด 2 ครั้ง ได้ผลแสดงในตาราง 3 โดยสามารถติดตามวัดค่า PEFR ของผู้ป่วยทั้ง 2 ครั้ง

ได้เพียง 70 ราย เนื่องจากผู้ป่วยจำนวน 15 รายมีอาการหอบในครั้งที่ 2 และผู้ป่วย 29 รายไม่ได้มาพบแพทย์ในครั้งที่ 2

ค่า PEFR ของผู้ป่วยที่วัดได้จะนำมาเปรียบเทียบกับค่า PEFR ทำนาย ถ้าผู้ป่วยมีค่า PEFR มากกว่า 80 เปอร์เซ็นต์ของค่าที่ทำนายได้จะนับว่าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้น และมีคุณภาพชีวิตเทียบเท่ากับคนปกติ โดยในการศึกษาค้างนี้ สามารถแบ่งระดับความรุนแรงของโรคจากค่า PEFR ของผู้ป่วย ดังแสดงในตาราง 4

ตาราง 3 เปรียบเทียบอัตราเร็วสูงสุดของลมหายใจออกของผู้ป่วยจากการติดตาม 2 ครั้ง (จำนวนผู้ป่วย 70 ราย)

ผลเปรียบเทียบอัตราเร็วสูงสุดของลมหายใจออก (PEFR)	จำนวนราย (ร้อยละ)
ผู้ป่วยที่มีอัตราเร็วสูงสุดของลมหายใจออก เพิ่มขึ้น	38 (54.28)
ผู้ป่วยที่มีอัตราเร็วสูงสุดของลมหายใจออก ลดลง	16 (22.85)
ผู้ป่วยที่มีอัตราเร็วสูงสุดของลมหายใจออก ไม่เปลี่ยนแปลง	16 (22.85)

ตาราง 4 จำนวนผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงของโรคหืด

ระดับความรุนแรงของโรคหืด	จำนวนราย (ร้อยละ)
ระดับเล็กน้อย (mild, PEFR > 80% ของ predicted value)	36 (31.57)
ระดับปานกลาง (moderate, PEFR 60-80%: variability 20-30%)	27 (23.68)
ระดับรุนแรง (severe, PEFR < 60%: variability > 30%)	51 (44.73)

วิจารณ์ผล

จากการศึกษา พบปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยามากที่สุด คือ ผู้ป่วยใช้ยาพ้นสุดไม่ถูกวิธี ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้ผลตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี เภสัชกรมีบทบาทสำคัญอย่างมากในการสอนผู้ป่วยโรคหืดเกี่ยวกับการใช้ยาพ้นสุดให้ถูกต้อง ผู้ป่วยที่ใช้ยาพ้นสุดในการรักษา จำเป็นต้องได้รับคำแนะนำอย่างใกล้ชิด สาริตเป็นขั้นตอน (step by step) และควรทดสอบเทคนิคการพ่นยาโดยให้ผู้ผู้ป่วยแสดงวิธีการพ่นยาให้ดู เพราะความถูกต้องของขั้นตอนการพ่นยามีแนวโน้มลดลงเมื่อไม่มีการเตือนอย่าง

สม่ำเสมอ จากการประเมินข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการที่ผู้ป่วยจะใช้ยาได้ถูกต้องนั้นต้องอาศัยความเข้าใจในเรื่องการใช้ยาอย่างจริงจังและเภสัชกรต้องช่วยให้เห็นความสำคัญของเทคนิคการใช้ยา หลังจากเภสัชกรได้ให้คำแนะนำเรื่องโรคและเรื่องการใช้ยาแก่ผู้ป่วยแล้ว ได้มีการติดตามประเมินการใช้ยา พบว่ามีผู้ป่วยซึ่งใช้ยาพ้นสุดไม่ถูกวิธีจำนวน 59 ราย โดยผู้ป่วยบางคนไม่สามารถใช้ยาพ้นสุดบางรูปแบบได้เนื่องด้วยข้อจำกัดที่เกิดจากผู้ป่วยสูงอายุ การให้ความร่วมมือในการใช้ยา หรือข้อจำกัดในเรื่องของแรงสูด จากผลการจำแนกความรุนแรงของโรค จะช่วยให้

เภสัชกรจัดแผนการดูแลการใช้ยาให้แก่ผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยเภสัชกรสามารถประเมินได้ว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาน้อยกว่าที่ควรหรือผู้ป่วยมีอาการเลวลง และมีอาการแสดงใดบ้างที่เลวลงเพื่อติดต่อแจ้งแพทย์ผู้รักษา รวมถึงแนะนำให้ผู้ป่วยไปพบแพทย์เร็วขึ้น ตลอดจนการติดตามแก้ไขปัญหที่อาจเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีอาการเจ็บปวณที่บ้าน และให้ความรู้ทั้งในเรื่องโรคและรายละเอียดเกี่ยวกับยาแต่ละชนิดที่ผู้ป่วยได้รับ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถปฏิบัติตัวและใช้ยาแต่ละชนิดได้อย่างถูกต้อง มีคุณภาพชีวิตที่ใกล้เคียงกับคนปกติมากที่สุด สอดคล้องกับการศึกษาของสุภารัตน์⁹ ที่ศึกษาในผู้ป่วยโรคหืด พบว่าการประเมินประสิทธิผลการใช้ยาของผู้ป่วยหลังจากได้รับคำแนะนำจากเภสัชกร โดยพิจารณาจากผลการรักษาและจำนวนปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยาพบว่าอาการทางคลินิก การทำงานของปอดดีขึ้นและมีการใช้ยาถูกต้องมากขึ้น

จากการติดตามอัตราเร็วสูงสุดของลมหายใจออก ซึ่งเป็นวิธีประเมินผลทางคลินิกของผู้ป่วย พบว่าหลังการใช้ยาผู้ป่วยมีสมรรถภาพปอดที่ดีขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของเฉลิมเกียรติ¹⁰ ที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย

โรคหืด พบว่า การให้คำปรึกษาด้านยาโดยเภสัชกรทำให้ผู้ป่วยมีความรู้เกี่ยวกับโรคหืด เทคนิคการใช้ยาพ่นสูด รวมทั้งผลทางคลินิกและคุณภาพชีวิตดีขึ้นสำหรับปัญหาผู้ป่วยที่ไม่มาพบแพทย์ตามนัด ตั้งใจหยุดยาเองเนื่องจากไม่มีอาการหืดแล้ว หรือปัญหาผู้ป่วยที่ไม่รับประทานยาตามแพทย์สั่งนั้น พบว่าการให้คำแนะนำโดยเภสัชกร จะทำให้ผู้ป่วยเข้าใจและตระหนักถึงความสำคัญของการใช้ยา สามารถใช้ยาได้อย่างถูกต้องเหมาะสมในแต่ละราย สอดคล้องกับการศึกษาของ Spector¹⁰ ที่แสดงให้เห็นว่า อาการข้างเคียงจากยาเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการใช้ยา นอกจากนี้ วิธีการบริหารยาที่ไม่เหมาะสม ความถี่ของการใช้ยาก็เป็นปัญหาที่ต้องได้รับการแก้ไข การให้ความรู้แก่ผู้ป่วย จึงเป็นสิ่งสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยใช้ยาตามแพทย์สั่ง ถึงแม้ว่า ในการศึกษาครั้งนี้ อาจจะรวบรวมข้อมูลได้ไม่สมบูรณ์ เนื่องจากมีข้อจำกัดเรื่องบุคลากรและระยะเวลาที่ทำการเก็บข้อมูล อย่างไรก็ตาม โรงพยาบาลสงขลามีแนวคิดที่จะพัฒนาวิธีการเก็บข้อมูลและติดตามแนวทางการรักษาที่ทันสมัย รวมถึงวิธีการแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้นในระหว่างการปฏิบัติงานต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. ชัยเวช นุชประยูร. บทความพิเศษวันหืดโลก. ข่าวสารและความรู้จากชมรมผู้ป่วยโรคหืดภาคกลาง; 2549: 1-2.
2. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.
3. Vlasnik JJ, Aliotta SL, DeLor B. Medication adherence: factors influencing compliance with prescribed medication plans. *Case Manager* 2005; 16: 47-51.
4. Rea HH, Scragg R, Jackson R, et al. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986; 41: 833-9.
5. Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghe MA, et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 832-6.
6. อารณ จตุรภัทรวงศ์. คู่มือการให้คำปรึกษาและแนะนำผู้ป่วยโรคหืด. อุบลราชธานี: กลุ่มเภสัชกรโรงพยาบาลชุมชน จังหวัดอุบลราชธานี; 2542: 122-3.
7. Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J* 2008; 31: 539-46.
8. สุภารัตน์ ปัญญาโชโต. การเพิ่มประสิทธิผลการใช้ยาของผู้ป่วยโรคหืดโดยการให้คำปรึกษาแนะนำในโรงพยาบาลตำรวจ. วิทยานิพนธ์ เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต. กรุงเทพมหานคร: บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2540.
9. เฉลิมเกียรติ เชื้อนเพชร. ผลของการให้คำปรึกษาด้านยาแก่ผู้ป่วยโรคหืดในโรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชตะพานหิน. วิทยานิพนธ์เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต. กรุงเทพมหานคร: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร, 2547.
10. Spector S. Noncompliance with asthmatic therapy. *J Asthma* 2000; 37: 381-8.

พิษวิทยา: Toxicology

คอลัมน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลทางวิชาการจากประสบการณ์การดำเนินงานด้านพิษวิทยาของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีการให้บริการโดยเภสัชกรตลอด 24 ชั่วโมงมาเป็นเวลากว่า 3 ปี และมีแพทย์จากโรงพยาบาลต่างๆ ทั่วประเทศใช้บริการอย่างกว้างขวาง

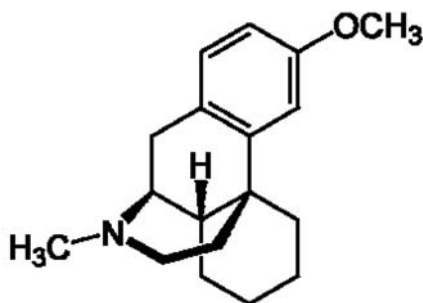
การนำยาเด็กโตรเมโธฟานไปใช้ในทางที่ผิด

Dextromethorphan: Toxicology and Abuse

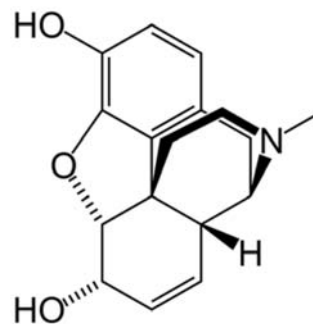
ธนกร ศิริสมุทร, ภ.ม. (เภสัชวิทยา)*

บทนำ

Dextromethorphan เป็นยาระงับอาการไอ (anti-tussive, cough suppressant) ที่มีการใช้ในทางคลินิกมาเป็นเวลานานแล้ว ในปัจจุบันยานี้ถูกนำไปใช้ในทางที่ผิดมากขึ้น เนื่องด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาที่เอื้อต่อการนำไปใช้ dextromethorphan นอกจากจะนำไปใช้ในทางที่ผิดแบบเดี่ยว ๆ แล้วยังถูกนำไปผสมกับสารหรือยาอื่น ๆ เพื่อให้เกิดฤทธิ์ตามที่ต้องการใช้อีกด้วย จึงจำเป็นที่จะต้องทราบถึงพิษวิทยาที่อาจจะเกิดขึ้นเพื่อเป็นแนวทางในการให้การรักษาต่อไป



รูป 1 โครงสร้างของ dextromethorphan¹



รูป 2 โครงสร้างของ morphine²

เภสัชวิทยาของ dextromethorphan³⁻⁵

Dextromethorphan หรือ [d-3-methoxy-N-methylmorphine] เป็นยาที่มีโครงสร้างอยู่ในกลุ่ม opiates หรือเรียกได้อีกอย่างว่า morphinan anti-tussive (รูป 1 และ 2) แต่การออกฤทธิ์ของยานี้ไม่สัมพันธ์กับโครงสร้างเพราะ dextromethorphan ไม่ได้ออกฤทธิ์ผ่านตัวรับโอปิออยด์ (non-opioid receptors) ยานี้มีสรรพคุณในการเป็นยาระงับอาการไอที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2499 โดยยาจะไปออกฤทธิ์ระงับอาการไอ

* หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล

ที่สมองส่วนเมดัลลาอบลองกาตา (medulla oblongata) ที่ขนาดยาทั่วไปนั้น ยามีฤทธิ์ทำให้ม่านตาขยายเล็กน้อยแต่ไม่มีผลกดการหายใจไม่ทำให้เกิดอาการท้องผูก นอกจากนั้น ยังพบว่า dextromethorphan นั้น ออกฤทธิ์ต่อตัวรับ NMDA (N-methyl-D-aspartate receptor) ในลักษณะที่เป็น antagonist สำหรับการกระจายยานั้น พบว่า dextromethorphan มีการกระจายไปยังของเหลวที่หล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid; CSF) รวมทั้งสมองส่วนคอร์ติคอล (cortical tissue) โดยพบว่าความเข้มข้นของยาใน CSF จะสูงกว่าในพลาสมาร้อยละ 32.8 ถึง 80

การออกฤทธิ์ระับการไอของ dextromethorphan เกิดขึ้นภายใน 15-30 นาที หลังรับประทานยา ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ระับอาการไอยู่ที่ 5-6 ชั่วโมง โดยที่ยาจะมีค่าครึ่งชีวิต 1.4-3.5 ชั่วโมง ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นส่วนใหญ่ โดย CYP 450 2D6 ได้เป็นเมแทบอลิท์ชนิดต่างๆ กล่าวคือ dextrophan (เมแทบอลิท์ที่มีฤทธิ์), 3-methoxymorphinan (เมแทบอลิท์ที่ไม่มีฤทธิ์), morphinan-3-ol (เมแทบอลิท์ที่ไม่มีฤทธิ์) ซึ่งพบว่า มีความผันแปรของสมรรถนะของเอนไซม์ CYP 450 2D6 ในการเปลี่ยน dextromethorphan ด้วย (polymorphism of enzyme activity)

การขจัดยา dextromethorphan นั้น จะขับถ่ายออกทางไตเป็นหลักทั้งในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง (excreted unchanged) และในรูปแบบเมแทบอลิท์ที่ดึงหมู่เมทิลออกแล้ว (demethylated metabolite) โดย dextromethorphan มีค่าครึ่งชีวิต 1.4 ถึง 3.9 ชั่วโมง และ dextrophan มีค่าครึ่งชีวิต 3.4 ถึง 5.6 ชั่วโมง

พิษวิทยาของ dextromethorphan⁶

Dextromethorphan มีฤทธิ์ต่อการส่งกระแสประสาทชนิดอาศัยเซโรโตนิน (serotonergic neurotransmission) โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาทเซโรโตนิน (serotonin reuptake inhibition) ซึ่งทำให้เกิดอาการที่เป็นพิษแบบเซโรโตนิน (serotonin syndrome) นอกจากนั้นแล้ว dextrophan ยังมีฤทธิ์ต่อตัวรับ NMDA และ calcium channel อีกด้วย

ช่วงความเป็นพิษ (range of toxicity)

ข้อมูลในเด็กพบว่า การได้รับ dextromethorphan ในขนาดที่น้อยกว่า 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม จะไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษ ในผู้ใหญ่ ความเป็นพิษเฉียบพลัน (acute overdosage) จะไม่ทำให้เกิดอาการที่รุนแรง ยกเว้นจะรับประทานเข้าไปในปริมาณมาก มีรายงานผู้ใหญ่หมดสตินานประมาณ 36 ชั่วโมง หลังจากที่ยา dextromethorphan เข้าไป 720 มิลลิกรัม (48 เม็ด)

การได้รับ dextromethorphan ในรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่นจะยิ่งทำให้เกิดความเป็นพิษมากยิ่งขึ้น อาการพิษตามระบบ (systemic toxicity) ของ dextromethorphan สรุปดังตาราง 1

การรักษา ถ้าผู้ป่วยเพิ่งรับประทานยาไม่นาน (ไม่เกิน 1 ชั่วโมง) และไม่มีการเปลี่ยนแปลงของการรับรู้ (no alteration of consciousness) ก็สามารถทำการล้างท้อง (gastric lavage) และให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) ได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงของการรับรู้ เช่น ซึม ไม่ให้ความร่วมมือ หรือรับประทานมานานแล้ว การล้างท้องและการให้ผงถ่านกัมมันต์ ไม่มีความจำเป็น อย่างไรก็ตาม การตัดสินใจจะขึ้นกับคำแนะนำของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านพิษวิทยาเป็นหลัก

ตาราง 1 อาการพิษตามระบบที่เกิดจาก dextromethorphan⁶

ระบบหรืออวัยวะ	อาการพิษที่พบ
ประสาทและจิตประสาท	มึนงง ชีမ် เดินเซตัวแข็งเกร็ง หมดสติ กระวนกระวาย กระสับกระส่าย ชัก ประสาทหลอน (hallucination) กลัว (paranoia) เคลิบเคลิ้ม (euphoria) เสียความสามารถในการรับรู้สถานการณ์ที่เป็นจริง (disorientation) และเสพติด (drug dependence)
ตา	มองเห็นภาพไม่ชัด ม่านตาขยาย หรือม่านตาหด ตาเหลือกเกร็ง (nystagmus)
หัวใจและหลอดเลือด	ความดันโลหิตสูง หรือความดันโลหิตตก หัวใจเต้นเร็ว หัวใจเต้นผิดจังหวะ คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ และหัวใจหยุดเต้น
ระบบทางเดินอาหาร	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย หรือท้องผูก ปากแห้ง
ระบบทางเดินหายใจ	กดการหายใจ (respiratory depression) สำลัก
กล้ามเนื้อ	สั่น (tremor) เกร็งกระตุก (myoclonic jerk)
ระบบทางเดินปัสสาวะ	ปัสสาวะไม่ออก หรือกลั้นปัสสาวะไม่อยู่
สมดุลกรด-ด่าง	ภาวะคลอไรด์ในเลือดสูง (hyperchloremia) ภาวะพิษจากโบรไมด์ (bromism)
ผิวหนัง	ผื่นคัน และ fixed drug eruption

นอกจากนั้น การรักษาแบบประคับประคอง รวมทั้งการรักษาตามอาการ (supportive and symptomatic treatment) มีความจำเป็นมาก ผู้ป่วยควรได้รับสารน้ำที่เพียงพอ การดูแลตรวจ

ติดตามสัญญาณชีพ (vital signs monitoring) การตรวจติดตามทางระบบประสาท (neurological signs monitoring) ตามรายละเอียดใน ตาราง 2

ตาราง 2 แนวทางการรักษาตามอาการในกรณีที่เกิดความเป็นพิษจาก dextromethorphan⁶

อาการ	การรักษา
ชัก	Benzodiazepines IV, phenobarbital IV, การใส่ท่อช่วยหายใจ (intubation)
การกดการหายใจ ร่วมกับภาวะที่มีการกดประสาท	Naloxone IV, การใส่ท่อช่วยหายใจ (intubation)
ความดันโลหิตสูง	การติดตามสัญญาณชีพ มักไม่ต้องใช้ยา
ความดันโลหิตต่ำ	การให้สารน้ำ (IV fluid supplementation) การให้ยาจะใช้ vasopressor agents เช่น norepinephrine และ epinephrine
Hyperthermia (ภาวะที่มีอุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น)	การให้น้ำพ่นฝอยเป็นละอองร่วมกับการให้ลมเป่าผ่านร่างกาย การตรวจติดตามภาวะ rhabdomyolysis (CPK, BUN, Cr)
อาการแข็งเกร็งของร่างกาย (dystonia)	Benzotropine IV หรือ diphenhydramine IV/oral, อาจใช้ trihexyphenidyl oral ได้ ถ้าไม่มียาข้างต้น

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับ dextromethorphan ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของเซโรโตนิน (serotonin reuptake inhibitors) หรือยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส (monoamine oxidase inhibitors; MAOIs) จะทำให้เกิดอาการพิษเพิ่มเติมที่เรียกว่า ‘serotonin syndrome’ โดยเกี่ยวข้องกับการเกิดความดันโลหิตสูงหรือความดันโลหิตต่ำ หัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ อาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อ ความร้อนจากร่างกายสูงขึ้น (hyperthermia) เลือดเป็นกรด (acidosis) กล้ามเนื้อกระตุกกระสับกระส่าย สับสน หมดสติได้⁶

การรักษาผู้ที่มี dextromethorphan เกินขนาด ร่วมกับการมี serotonin syndrome จำเป็นที่ต้องทำทันที นอกจากนั้น ยังมีข้อควรระวัง คือ ห้ามให้ propranolol ในผู้ที่มี serotonin syndrome ที่ได้รับยากลุ่ม sympathomimetic drugs (เช่น pseudoephedrine) ร่วมด้วยอย่างเด็ดขาด เพราะจะเกิดความดันโลหิตสูงแบบควบคุมไม่ได้ (uncontrolled hypertension) ในกรณีนี้ นอกจากการรักษาแบบประคับประคองและตามอาการตามตารางข้างต้นแล้ว cyproheptadine ซึ่งเป็น non-specific serotonin antagonist จะถูกนำมาใช้เพื่อรักษาอาการ serotonin syndrome ด้วย⁶

การนำไปใช้ทางที่ผิด^{3,4,7}

มีรายงานอย่างเป็นทางการเกี่ยวกับการนำ dextromethorphan ไปใช้ในทางที่ผิดครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2507 และปี พ.ศ. 2510 หลังจากนั้นก็พบรายงานเป็นระยะๆ³

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่นำมาอธิบายการนำมามีใช้ในทางที่ผิดนั้น พบว่า dextrophan ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ของ dextromethorphan นั้น จะออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ NMDA ซึ่งมีความคล้ายคลึง

กับการออกฤทธิ์ของ phencyclidine (PCP) และ ketamine ดังนั้น เมื่อมีการใช้ในขนาดที่สูง ก็จะได้ฤทธิ์จากเมแทบอลิต์สูงตามไปด้วยสำหรับการทดลองในหนู mice นั้น พบว่าหนู mice ที่ได้รับยา dextromethorphan ตั้งแต่อายุในครรภ์จะมีการเปลี่ยนแปลงด้านพฤติกรรม มีความผิดปกติด้านการเคลื่อนไหว รวมทั้งมีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกัน กล่าวคือมีการบกพร่องในการทำงานของ บี เซลล์ (B cell) และเซลล์นักฆ่า (natural killer cell) ซึ่งให้ผลคล้ายคลึงกับหนู mice ที่ได้รับ PCP⁴

อาการข้างเคียงที่อาจจะพบได้ในกรณีการใช้ยาเกินขนาด เช่น ปากแห้ง คอแห้ง หัวใจเต้นเร็ว สมาธิเสียไป (inability to concentrate) ที่ขนาดยา มากกว่า 120 มิลลิกรัม (8 เม็ด) หรือมากกว่า 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (มากกว่าขนาดยาที่ใช้ในการรักษา 5-10 เท่า) dextromethorphan จะออกฤทธิ์คล้ายเคตามีน (ketamine) หรือ phencyclidine (PCP) ซึ่งอาการโดยรวม จะเป็นลักษณะการหลอน ประสาท ความผิดปกติของการรับรู้ ความรู้สึกเคลิบเคลิ้ม ซึ่งเป็นฤทธิ์ที่ต้องการของผู้ใช้ ทำให้เกิดความต้องใช้ใช้เรื่อยๆ กลายเป็นนิสัย (habituation) นอกเหนือไปจากการเสพติดทางกาย (physical dependence)^{3,4}

ในปี พ.ศ. 2543 มีรายงานพิษจาก dextromethorphan ที่รายงานเข้าไปยังศูนย์พิษวิทยาแมรี่แลนด์ (Maryland Poison Center) โดยที่ 16 ราย เป็นการตั้งใจรับประทานและเป็นกรณีที่เกิดในวัยรุ่นตอนปลายถึงผู้ใหญ่ตอนต้น จากการศึกษาย้อนหลัง 5 ปี โดยศูนย์พิษวิทยาแคลิฟอร์เนีย (California Poison Control System) ในช่วงปี พ.ศ. 2542 ถึง พ.ศ. 2547 พบว่า มีรายงานผู้ที่เกิดผลข้างเคียงจาก dextromethorphan จำนวน 1,382 ราย โดยสามารถสรุปได้ว่า ในช่วง 5 ปีนั้น มีอัตราการเพิ่มขึ้น

ของการนำ dextromethorphan ไปใช้ในทางที่ผิด ถึง 10 เท่า (ในทุกช่วงอายุ) และเพิ่มขึ้นถึง 15 เท่า (เมื่อนับเฉพาะช่วงวัยรุ่น) โดยช่วงอายุที่พบมากที่สุด คือ 15 และ 16 ปี จากการศึกษาพบว่า ฤทธิ์ที่ทำให้เกิดอาการเคลิบเคลิ้มหลอนประสาทนั้น เป็นฤทธิ์ที่ทำให้ได้รับความนิยมในการใช้ กอปรกับความง่ายในการเข้าถึงยา และความเชื่อว่ายานี้มีความปลอดภัย แม้จะใช้ในขนาดที่สูง⁷

สำหรับประเทศไทยนั้น มีข่าวการได้รับพิษจากยาแก้ไอ dextromethorphan เกินขนาดจากการนำไปใช้ในทางที่ผิด โดยมีการจำหน่ายกันในกลุ่มเด็กนักเรียนประถมศึกษา ซึ่งอ้างว่า กินเข้าไปแล้วเวลาครูตีจะไม่เจ็บ เป็นวิตามินบำรุง หรือทำให้เกิดประสบการณ์ที่แปลกใหม่ (เป็นผลมาจากฤทธิ์หลอนประสาทของยาเมื่อเกินขนาด) ส่งผลให้มีเด็กนักเรียนประถมศึกษาเกิดอาการพิษและต้องนำส่งโรงพยาบาลจำนวนหลายสิบคน ซึ่งเด็กแต่ละคนกินยาคนละหลาย ๆ เม็ด นอกจากนี้ dextromethorphan ยังถูกนำไปเป็นส่วนประกอบของสารเสพติดในรูปเครื่องดื่มที่เรียกว่า “สี่คูณร้อย” เพื่อใช้ผ่อนคลายอารมณ์ (recreational purpose) ซึ่งแพร่ระบาดในจังหวัดชายแดนภาคใต้ สูตรผสมของ “สี่คูณร้อย” มีความหลากหลาย ตามการศึกษาของสำนักงานปปส. พบว่า ปัจจุบันมี “สี่คูณร้อย” อยู่ 5 สูตร คือ

- ก. สูตรที่มีน้ำตาลัมโบกระท่อม โค้ก ยาแก้ไอ
- ข. สูตรที่มีน้ำตาลัมโบกระท่อม ยาแก้ไอ ยาแก้แพ้
- ค. สูตรที่มีน้ำตาลัมโบกระท่อม ยากันยุง

ง. สูตรที่มีน้ำตาลัมโบกระท่อม และอื่น ๆ เช่น เคตามีน ยาแก้หวัดที่มี pseudoephedrine

จ. สูตรที่ไม่มีน้ำตาลัมโบกระท่อม แต่มี โค้ก ยาแก้ไอ ยาแก้แพ้ ยาแก้ไอเจียน

ยาแก้ไอที่นำมาใช้เดิมเป็นยาแก้ไอที่มีส่วนผสมของโคเดอีน ซึ่งถูกจำกัดการจ่ายมากขึ้น จึงหันมาใช้ยาแก้ไอที่มีส่วนผสมของ dextromethorphan แทน เครื่องดื่มผสมดังกล่าวมีการออกฤทธิ์แบบผสมผสาน ทำให้มีเมามา สนุก กล้าแสดงออก ลืมตัว บ้าปิ่น หรือบางรายจะเหม่อลอย ซึม ตามแต่ส่วนผสมที่ปรุงขึ้น ดังนั้นเมื่อเกิดพิษจากการดื่มเครื่องดื่มดังกล่าวจะทำให้ยากต่อการวินิจฉัยและให้การช่วยเหลือ เพราะเป็นการยากที่จะจำแนกลงไปว่า อาการทางคลินิก ที่แสดงออกเป็นผลมาจากสารเคมีชนิดใด⁸

สรุป

Dextromethorphan เป็นยารับอาการไอที่ประสิทธิภาพและมีการใช้มาเป็นเวลานานแล้ว เมื่อใช้เกินขนาด ด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ทำให้เกิดความเคลิบเคลิ้ม หลอนประสาท ทำให้มีการนำยานี้ไปใช้ในทางที่ผิดและเกิดอันตรายขึ้น นอกจากนั้น dextromethorphan ยังถูกนำไปใช้เป็นส่วนผสมในเครื่องดื่มที่ทำให้เกิดฤทธิ์เสพติดด้วย จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องเรียนรู้พิษวิทยาของยาและแนวทางการรักษาตามอาการในกรณีที่เกิดความเป็นพิษจากยานี้ รวมทั้งเฝ้าระวังการใช้เพื่อมิให้มีการนำไปใช้ในทางที่ผิด จนเกิดอันตรายต่อผู้ใช้

เอกสารอ้างอิง

1. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e5/Dextromethorphan_skeletal.png Available at: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e5/Dextromethorphan_skeletal.png .. Accessed March 2, 2010.
2. <http://z.about.com/d/chemistry/1/0/f/e/smorphine.jpg> Available at: <http://z.about.com/d/chemistry/1/0/f/e/morphine.jpg> Accessed March 2, 2010.
3. Schwartz RH. Adolescent abuse of dextromethorphan. Clin Pediatr 2005; 44: 565-8. Available at: <http://cpj.sagepub.com/cgi/reprint/44/7/565> Accessed March 2, 2010.
4. Shin EJ, Lee PH, Kim HJ, et al. Neuropsychotoxicity of abused drugs: potential of dextromethorphan and novel neuroprotective analogs of dextromethorphan with improved safety profiles in terms of abuse and neuroprotective effects. J Pharmacol Sci 2008; 106: 22-27. Available at: http://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/106/1/22/_pdf Accessed March 2, 2010.
5. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol. 143 expires [3/2010]).
6. Klasco RK (Ed): POISINDEX® System. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol. 143 expires [3/2010]).
7. Bryner JK, Wang UK, Hui JW, et al. Dextromethorphan abuse in adolescence an increasing trend 1999-2004. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160: 1217-22. Available at: <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/reprint/160/12/1217> Accessed March 2, 2010.
8. สำนักงานคณะกรรมการป้องกันและปราบปรามยาเสพติด. สืบค้นร้อย. สืบค้นจาก: <http://nctc.oncb.go.th/images/stories/article/4x100.pdf> วันที่เข้าไปสืบค้น 2 มีนาคม 2553.

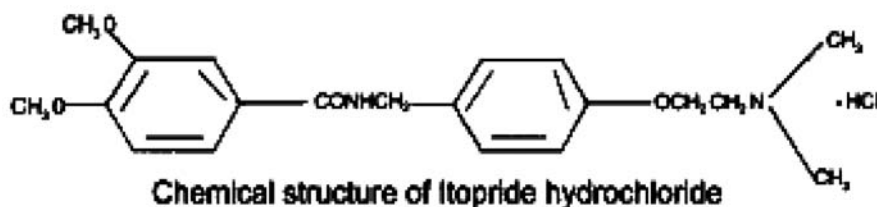
โรคและยาใหม่

Itopride

ภูมิใจ อ่างแก้ว, ภ.บ, M.S (Nutrition)*

ข้อมูลทั่วไป^{1,2}

ชื่อสามัญ:	Itopride hydrochloride
ชื่อการค้า:	Ganaton
ผู้แทนจำหน่าย:	Abbott Laboratories
ชื่อทางเคมี:	N-[[4-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]methyl]-3,4-dimethoxybenzamide มีมวลโมเลกุลเท่ากับ 358.43 มีโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูป 1



รูป 1 โครงสร้างทางเคมีของยา itopride

กลไกการออกฤทธิ์^{1,2}

Itopride ออกฤทธิ์เพิ่มระดับของ acetylcholine โดยการยับยั้งตัวรับ dopamine D2 ร่วมกันกับการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ระดับของ acetylcholine ที่สูงขึ้น จะช่วยเพิ่มการบีบรัด (peristalsis) ของระบบทางเดินอาหาร เพิ่มแรงดันที่กล้ามเนื้อหูรูดของหลอดอาหารด้านล่าง และช่วยกระตุ้นการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร ช่วยเร่งการส่งผ่านอาหารจากกระเพาะอาหารไปยังลำไส้

ข้อบ่งใช้^{1,2}

ใช้รักษาอาการของระบบทางเดินอาหารที่มีสาเหตุมาจากการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารน้อยลง (functional dyspepsia) ทำให้มีอาการท้องอืดท้องเฟ้อ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง อาการจุกเสียด หรือแสบอก หรือกระเพาะอาหาร

ขนาดและวิธีใช้ยา^{1,2}

ขนาดยาที่แนะนำ คือ รับประทานครั้งละ 50 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้ง โดยรับประทานก่อนอาหาร

* กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา^{1,2}

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้จากการใช้ยา itopride ได้แก่ ท้องเสีย เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ปวดท้อง ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ระดับโพรแลคติน (prolactin) ในเลือดสูง

ข้อห้ามหรือข้อควรระวังในการใช้ยา¹

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา itopride หรือสารที่มีส่วนประกอบ benzamides หรือผู้ที่อยู่ในระหว่างการให้นมบุตร

นอกจากนี้ ควรระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรค Parkinson หรือมีภาวะที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทำงานของโดปามีน (dopamine) ตลอดจนไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic

การศึกษาทางคลินิก³⁻⁷

จากการศึกษาการใช้ยา itopride ในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารน้อยลง จำนวน 523 ราย ผู้ป่วยถูกสุ่มให้รับยาขนาด 50 มิลลิกรัม 100 มิลลิกรัม หรือ 200 มิลลิกรัมต่อวัน และยาหลอกเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 50 มิลลิกรัม 100 มิลลิกรัม หรือ 200 มิลลิกรัมต่อวัน มีอาการดีขึ้น คิดเป็นร้อยละ 57, 59, และ 64 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 41) อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)³

ในด้านการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาพบความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญ ($p = 0.9$) ระหว่างกลุ่มที่ใช้ยา itopride กับยาหลอก โดยกลุ่มที่ได้รับยา itopride พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 38.2 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบร้อยละ 37.3 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ส่วนใหญ่เป็นอาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ และท้องผูก³

นอกจากนี้ มีการทดลองศึกษาการใช้ยา itopride ในกลุ่มผู้ป่วย GERD (gastro-esophageal reflux disease) ที่มีอาการไม่รุนแรงจำนวน 26 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้รับยาในขนาด 150 มิลลิกรัม หรือ 300 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการทดลองพบว่า ทั้งสองกลุ่มมีอาการที่ดีขึ้นอย่างชัดเจน โดยเฉพาะอาการแสบอก (heartburn) ซึ่งเป็นอาการหลักของ GERD ในด้านของจำนวนครั้งของการเกิดกรดไหลย้อน (acid refluxes) พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยา 300 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดการเกิดได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา 150 มิลลิกรัมต่อวัน⁴

Masayuki et al⁵ ทำการศึกษาการใช้ยา itopride ขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วย diabetic gastroparesis พบว่า ผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารดีขึ้น มีการส่งผ่านอาหารไปจากกระเพาะอาหารดีขึ้นหลังจากได้รับยา นอกจากนี้ มีการศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิผล (efficacy) และการทนยา (tolerability) ระหว่างยา itopride และ domperidone ในผู้ป่วย non-ulcer dyspepsia⁶ พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยา itopride ขนาด 50 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้งมีอาการดีขึ้นหรือหาย คิดเป็นร้อยละ 81 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา domperidone ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง มีอาการดีขึ้นหรือหาย คิดเป็นร้อยละ 70 แต่เมื่อนำผลไปเปรียบเทียบกันทางสถิติพบว่ามีความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญ และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มทั้งในด้านระดับโพรแลคตินในเลือด ระดับเม็ดเลือดขาว ค่าการทำงานของตับ รวมทั้งค่า QT interval ด้วย เช่นเดียวกับ Gupta et al⁷ ได้ทำการศึกษาการใช้ยา itopride ขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยศึกษาผลของยาต่อ QT interval ในอาสาสมัครสุขภาพดี ซึ่งพบความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญ

บทสรุป

Itopride เป็นยาใช้รักษาอาการของระบบทางเดินอาหารที่มีสาเหตุมาจากการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารน้อยลงทำให้มีอาการท้องอืดท้องเฟ้อ คลื่นไส้ จุกเสียด หรือแสบอกโดยยาออกฤทธิ์เพิ่มระดับของ acetylcholine โดยการยับยั้ง

ตัวรับ dopamine D2 ร่วมกันกับการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ขนาดยาที่แนะนำ คือ รับประทานครั้งละ 50 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร อาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่เป็นอาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ และท้องผูก เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Itopride. Available at: <http://en.wikipedia.org/wiki/itopride>. Accessed January 3, 2010.
2. Gupta S, Kapoor V, Kapoor B. Itopride: a novel prokinetic agent. JK Science 2004; 6(2): 106-8.
3. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, et al. A placebo - controlled trial of itopride in functional dyspepsia. N Eng J Med 2006; 354: 832-40.
4. Kim YS, Kim TH, Choi CS, et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. World J Gastroenterol 2005; 11(27): 4210-14.
5. Masayuki N, Yasuhisa K, Toshiya O, et al. Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis. Clinical Report 1997; 31(8): 2785-91.
6. Sawant P, Das HS, Desai N, et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. JAPI 2004; 52: 626-8.
7. Gupta S, Kapoor V, Gupta BM, et al. Effect of itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers. JK-Practitioner 2005; 12(4): 207-16.

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 และท่านสามารถตรวจสอบคะแนนสะสมได้ทันทีเช่นกัน 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

ข้อจำกัดของยาต้านเอชไอวีและแนวทางการพัฒนายาใหม่
Limitation of Anti-HIV Drugs and New Drug Development

รหัส 1-000-HPT-000-0912-01

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 11 ธันวาคม 2552

วันที่หมดอายุ : 10 ธันวาคม 2554

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ

ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

พริยศ ภมรศิลป์ธรรม, Ph.D.

ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร จ. นครปฐม

คัมภีร์ ภูมิศิลป์ธรรม, ภ.ม.(เภสัชกรรม)

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมะเร็ง จ.กาญจนบุรี

วรวิทย์ ตั้งวิไล, ภ.ม.(เภสัชวิทยา)

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จ. นครสวรรค์

บทคัดย่อ

ปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดข้อจำกัดในการใช้ยารักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ได้แก่ ปัญหาเชื้อดื้อยาต้านเอชไอวี ปัญหาจากอาการไม่พึงประสงค์ของยา และแบบแผนการรักษาที่เลือกใช้ ปัจจัยแรก เกิดจากผู้ป่วยรับประทานยาไม่ได้ตามแพทย์สั่ง และช่วงเวลาที่หยุดรับประทานยา เชื้อเอชไอวีจะเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วและเกิดการทำงานของเอนไซม์ที่ผิดปกติ เกิดการกลายพันธุ์ภายในยีนของเชื้อเอชไอวีทำให้เพิ่มโอกาสการดื้อยา ปัจจุบันวิธีทดสอบการดื้อยาต้านเอชไอวีที่ได้รับการยอมรับและนิยมใช้ในประเทศไทยคือวิธีตรวจจีโนไทป์ โดยผลการทดสอบจะนำมาใช้ในการพิจารณาเลือกใช้ยารักษาขนานแรกเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการดื้อยาหรือเกิดน้อยที่สุดได้ ปัจจัยที่สองคือปัญหาจากอาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านเอชไอวีทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาได้อย่างต่อเนื่อง การให้คำแนะนำผู้ป่วยให้ปฏิบัติตัวอย่างถูกต้องจะช่วยป้องกันและลดความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างได้ สำหรับแบบแผนการรักษา ปัจจุบันมีการค้นคว้าศึกษาอย่างกว้างขวาง เพื่อให้ได้แบบแผนที่ส่งผลดีในการรักษา เช่น highly active antiretroviral therapy (HAART) แต่อาจเป็นข้อจำกัดที่มีผลต่อความร่วมมือของผู้ป่วยได้เช่นกัน จึงต้องทำให้ผู้ป่วยมีความเข้าใจเกี่ยวกับเป้าหมายการรักษาด้วย ทั้งนี้ แนวทางการพัฒนายาใหม่เพื่อลดปัญหาดังกล่าวมี 2 ลักษณะ คือ พัฒนาจากยากลุ่มเดิมโดยเฉพาะกลุ่มยายับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส และพัฒนาโดยพิจารณาจากเป้าหมายของการออกฤทธิ์ใหม่

การมีส่วนร่วมระหว่างทีมรักษาพยาบาลและผู้ป่วยจะสามารถช่วยให้การควบคุมและรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีมีประสิทธิภาพ และทำให้ผู้ป่วยดำรงชีวิตได้อย่างปกติในสังคม ทั้งนี้ เภสัชกรควรมีบทบาทสำคัญในการสื่อสารและอธิบายผู้ป่วยให้มีการใช้ยาอย่างถูกต้อง รวมทั้งมีส่วนร่วมในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวี โดยติดตามความรู้ใหม่ๆ และ ความก้าวหน้าทางการศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่อง

คำสำคัญ : เอชไอวี ยาต้านเอชไอวี

วัตถุประสงค์ หลังจากอ่านบทความนี้แล้ว เภสัชกรจะทราบถึง

1. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านเอชไอวีชนิดต่างๆ เพื่อใช้ในการติดตามและให้คำแนะนำผู้ป่วย
2. ปัญหาการเกิดเชื้อดื้อยาที่ใช้รักษา รวมทั้งวิธีการตรวจสอบการดื้อยา
3. แนวทางการพัฒนายาใหม่ เพื่อรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวี

บทนำ

โรคติดเชื้อเอชไอวี (HIV ; human immunodeficiency virus) เป็นโรคที่เป็นปัญหาสาธารณสุขทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทยเป็นเวลานานกว่า 20 ปี จากรายงานเมื่อเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2552 พบผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีทั้งสิ้น 349,516 ราย และมีผู้เสียชีวิตแล้ว 94,590 ราย เพิ่มจากเดือนมีนาคม พ.ศ. 2546 ที่พบว่า มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยรวมทั้งสิ้น 293,328 ราย และมีผู้เสียชีวิตแล้ว 67,288 ราย¹ ถึงแม้ว่าในปัจจุบัน โรคนี้ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่การรักษาด้วยยาสามารถควบคุมความรุนแรงของโรคได้ โดยการให้ยาต้านเอชไอวี (anti-HIV drug) เพื่อลดระดับจำนวนเชื้อเอชไอวี และเมื่อผู้ป่วยมีระดับภูมิคุ้มกันร่างกายสูงขึ้น จะชะลอการดำเนินไปของโรค ส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น การติดเชื้อโรคฉวยโอกาสน้อยลง และทำให้มีจำนวนผู้เสียชีวิตจากโรคเอดส์ลดลง อย่างไรก็ตาม แม้ว่า รายงานผู้ติดเชื้อเอชไอวี มีแนวโน้มการระบาดของโรคลดลง^{1,2} แต่ยังคงมีจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีในกลุ่มอายุวัยทำงาน ช่วงอายุ 25-40 ปี มากกว่าร้อยละ 60 และมีรายงานผู้ป่วยเอดส์ที่พบภาวะแทรกซ้อนของโรคติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic Infection) มากที่สุด 5 อันดับแรก²

ยาต้านเอชไอวีที่ใช้อยู่ จำแนกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ 1) ยายับยั้งเอนไซม์ reverse transcriptase (reverse transcriptase inhibitors; RTIs)³⁻⁵ ซึ่งมีทั้งกลุ่มที่มีโครงสร้างคล้ายนิวคลีโอไซด์ (nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NRTIs) ได้แก่ zidovudine (AZT), stavudine (d4T), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC), lamivudine (3TC), abacavir เป็นต้น และกลุ่มที่มีโครงสร้างไม่คล้ายกับนิวคลีโอไซด์ (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs) ตัวอย่างเช่น nevirapine,

delavirdine, และ efavirenz (EFV) ซึ่งจับกับเอนไซม์ในตำแหน่งที่ต่างกับ NRTIs จึงใช้ร่วมกันได้ 2) ยายับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส (protease inhibitors; PIs)⁶⁻⁹ ยากลุ่มนี้สามารถใช้รักษาการติดเชื้อเอชไอวีทั้งในช่วงที่มีการติดเชื้อในระยะเฉียบพลันและในระยะที่มีการติดเชื้อแบบเรื้อรัง ตัวอย่างยากลุ่มนี้ได้แก่ nelfinavir, ritonavir, และ saquinavir

ข้อจำกัดของการใช้ยาต้านเอชไอวี

การใช้ยาต้านเอชไอวีอย่างถูกต้องสามารถควบคุมการดำเนินไปของโรคติดเชื้อเอชไอวีได้ดี มีประสิทธิภาพ แต่ปัญหาที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาที่ไม่สามารถควบคุมหรือลดปริมาณเอชไอวีได้ดีพอ มีสาเหตุสำคัญจาก การรับประทานยาไม่ได้ตามแพทย์สั่ง^{10,11} โดยพบได้หลายลักษณะเช่น ผู้ป่วยลืมรับประทานยา รับประทานยาไม่ถูกต้อง เนื่องจากยาบางชนิดต้องเตรียมหรือรับประทานเป็นพิเศษ (เช่น ไม่รับประทาน EFV พร้อมอาหารที่มีไขมันเป็นต้น) ผู้ป่วยไม่เข้าใจแผนการรักษา และบางครั้งแผนการรักษามีจำนวนเม็ดยาที่ต้องรับประทานต่อวันจำนวนมาก ทำให้ผู้ป่วยเกิดการล่าในการรับประทานยา ปัญหาการดื้อยา¹²⁻¹⁴ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยาต้านเอชไอวี¹⁵ และแผนการรักษาจึงเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดข้อจำกัดในการใช้ยาต้านเอชไอวี ที่แพทย์ผู้ดูแลรักษาเภสัชกร และทีมงานสุขภาพรวมทั้งผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีทุกรายควรตระหนักและให้ความสำคัญโดยเฉพาะการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมจะสามารถช่วยลดปัญหาการไม่ใช้ยาตามแพทย์สั่งลงได้^{16,17}

ปัญหาการดื้อต่อยาต้านเอชไอวี

จากรายงานผลการวิจัยในประเทศไทย¹⁰ โดยการสุ่มตัวอย่างแบบมีระบบ (systematic random

sampling) ในผู้ป่วยนอกที่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 115 ราย โดยใช้แบบสัมภาษณ์เกี่ยวกับพฤติกรรม การรับประทานยาต้านเอชไอวี พบว่า ผู้ป่วยที่ ติดเชื้อเอชไอวีเคยมีพฤติกรรมรับประทานยา ไม่ถูกต้องและล้มรับประทานยาสูงถึงร้อยละ 47.2 และ 47.8 ตามลำดับ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ พฤติกรรมรับประทานยา คือ จำนวนขนานยา ด้านไวรัสและรายได้ต่อเดือนของผู้รับยา ($p < 0.05$)¹⁰ เมื่อผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้รับยาไม่สม่ำเสมอ ระดับยา ในร่างกายไม่คงที่ มีจำนวนไวรัสเพิ่มขึ้นในช่วงที่

ระดับยาไม่ถึงขนาดรักษา ทำให้แผนการรักษา ไม่ประสบผลสำเร็จ การลดปริมาณไวรัสในร่างกาย ไม่มีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ พบว่าอาการไม่พึง ประสงค์จากยา ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาได้อย่าง ไม่สม่ำเสมอ^{11,12} และในเวลาที่หยุดรับประทานยา มีการเพิ่มจำนวนของไวรัสอย่างรวดเร็ว มีโอกาสที่ การทำงานของเอนไซม์ผิดปกติ จึงเกิดเชื้อเอชไอวี ที่มีสายพันธุ์กรรมแตกต่างออกไป และผลจาก การกลายพันธุ์ภายในยีนของเชื้อเอชไอวีจะเพิ่มโอกาส การดื้อต่อยา ดังสรุปในตาราง 1^{12,18}

ตาราง 1 กลุ่มยาต้านเอชไอวี ที่มีการศึกษาการเกิดการก่อกลายพันธุ์ต่อเอนไซม์ที่เป็นเป้าหมายของยา¹⁸

กลุ่มยา	ตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์ (Mutation)
RTIs	
Nucleoside analogues	
Zidovudine	M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E
Zalcitabine	K65R, T69D, M184V
Didanosine	K65R, T69D, M184V
Stavudine	M41L, D67N, K70R (V75T/M/S/A), L210W, T215Y/F, K219Q/E
Lamivudine	(E44D, V118I), M184V/I
Abacavir	M41L, K65R, D67N, K70R, L74V, Y115F, M184V, L210W, T215Y/F, K219Q/E
NNRTIs	
Nevirapine	K103N, V106A, Y181C/I, Y188L/C/H, G190A/S
Delavirdine	L100I, K103N, Y181C/I, Y188L, G190E, P236L
Efavirenz	L100I, K103N, Y188L, G190S/A/T/Q
PIs	
Saquinavir	L10I/R/V, G48V, I54V/L, A71V/T, G73S, V77I, V82A, I84V, L90M
Ritonavir	L10I/R/V, K20M/R, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I54V/L, A71V/T, V77I, V82A/F/T/S, I84V, L90M
Indinavir	L10I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, M36I, M46I/L, I54V, A71V/T, G73S/A, V77I, V82A/F/T/S, I84V, L90M
Nelfinavir	L10F/I, D30N, M36I, M46I/L, A71V/T, V77I, V82A/F/T/S, I84V, N88D/S, L90M
Amprenavir	L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M64I/L, I47V, I50V, F53L, I54L/V, L63P, A71V/T, G73S,
Lopinavir/ ritonavir	V82A/F/T/S, I84V, L90M

หมายเหตุ: การเรียก resistance mutation ใช้ลำดับของนิวคลีโอไทด์ 3 ตัวที่กำหนดลำดับของกรดอะมิโน เรียกว่า codon การเรียกตำแหน่ง (codon) ที่เกิดการกลายพันธุ์ ประกอบด้วยอักษร 1 ตัวตามด้วยตัวเลข และอักษรอีก 1 ตัว (ดังในตาราง โดยที่ อักษรตัวหน้าระบุชนิดของกรดอะมิโนในสายโปรตีนที่ควรเป็น ตัวเลขระบุตำแหน่งของกรดอะมิโนในสายโปรตีน และอักษรตำแหน่ง หลังจะระบุชนิดกรดอะมิโนที่มีการกลายพันธุ์ไป ยกตัวอย่างเช่น การดื้อยา didanosine พบว่า มี M184V คือ ที่ตำแหน่ง 184 มีการเกิดการกลายพันธุ์ในสายโปรตีนจากเดิมmethionine (M) เปลี่ยนไปเป็นvaline (V) แทนที่ตำแหน่งนี้

การทดสอบการดื้อยาต้านเอชไอวี (anti-HIV resistance testing) สามารถทำได้หลายวิธี^{12,13,19} แต่วิธีที่ได้รับการยอมรับและมีการใช้อย่างกว้างขวางมีอยู่ 3 วิธี¹⁹ คือ การวิเคราะห์หาลำดับพันธุกรรมหรือการตรวจจีโนไทป์ (genotypic

assay) การวิเคราะห์ลักษณะฟีโนไทป์ (phenotypic assay) และวิธีเวอร์ชวลฟีโนไทป์ (virtual phenotype) โดยการทดสอบ 2 วิธีแรกมีจุดเด่นจุดด้อยดังแสดงในตาราง 2 สำหรับในประเทศไทยวิธีตรวจจีโนไทป์ได้รับความนิยมมากกว่าวิธีอื่นๆ

ตาราง 2 เปรียบเทียบจุดเด่น จุดด้อยของการทดสอบการดื้อยาด้วยวิธีจีโนไทป์และฟีโนไทป์

การทดสอบการดื้อยา	จุดเด่น	จุดด้อย
การวิเคราะห์หาลำดับพันธุกรรม (genotypic assay)	- ทำได้ง่าย รวดเร็ว - ค่าใช้จ่ายถูกกว่า - ใช้ทำนายการดื้อยาในระยะเริ่มแรกได้	- ความยุ่งยากของการแปลผล - ต้องการฐานข้อมูลของไวรัสเพื่อเปรียบเทียบ - ไม่สามารถบอกผลการดื้อยาแบบข้ามกลุ่มได้
การวิเคราะห์ลักษณะฟีโนไทป์ (phenotypic assay)	- สามารถใช้ข้อมูลเพื่อเลือกใช้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยได้ - ตรวจและแปลผลได้ทันที - รายงานผลเป็นค่า IC₅₀, IC₉₀ แปลผลได้ง่าย	- ค่าใช้จ่ายสูง ใช้เวลาทดสอบนาน - ความน่าเชื่อถือของการวัดต้องมีปริมาณไวรัส (viral load) อย่างน้อย 500-1,000 copies/mL

การทดสอบการดื้อยา สามารถนำไปใช้ทางคลินิกเพื่อการพิจารณาเลือกใช้ยารักษานานแรก (initial regimen) หรือเพื่อศึกษาอุบัติการณ์เชื้อดื้อยาชนิดที่ได้รับเชื้อดื้อยามาจากผู้อื่น (primary drug resistance) การตรวจพบการกลายพันธุ์ หรือความไวต่อยาที่ลดลงจากการทดสอบการดื้อยา ในขณะที่มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณเอชไอวี แสดงให้เห็นว่ามีการดื้อยาที่ใช้รักษาชัดเจน แต่ถ้าผลตรวจไม่พบการกลายพันธุ์หรือความไวของยาไม่ลดลง ขณะที่มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณเอชไอวี ให้สงสัยว่า ผู้ป่วยมีการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอหรือขนาดยาและชนิดยาที่ไม่เพียงพอ ในทั้งสองกรณีจะต้องมีการปรับเปลี่ยนยาให้ ถ้าผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอจะต้องทำการสอบสวนหาสาเหตุ เช่น อาการข้างเคียงของยาทำให้ผู้ป่วยไม่รับประทานยาหรือรับประทานยาไม่ได้ หรือวิธีรับประทานยายุ่งยากเกินไป ปฏิบัติ

ได้ลำบาก ไม่เหมาะกับชีวิตประจำวันของผู้ป่วยเป็นต้น

จากรายงานแรกที่มีการศึกษาการดื้อต่อยา zidovudine ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ทำให้ปัญหาของการดื้อยาด้านเอชไอวีมีการศึกษาอย่างกว้างขวาง²⁰ และมีรายงานการดื้อยาที่ใช้รักษาเพิ่มขึ้นอย่างมาก โดยในประเทศไทย การศึกษาระหว่างปี พ.ศ. 2543-2548¹² ในผู้ป่วย 1,880 ราย ที่พบว่า มีประวัติการรักษาล้มเหลว พบอุบัติการณ์การดื้อต่อยาด้านเอชไอวีมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น จากการทดสอบจีโนไทป์ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาทั้งสามกลุ่มพบว่า ในกลุ่มยา RTIs มีการดื้อยาที่ตำแหน่ง M184V/I (919/1,880; ร้อยละ 48.9) และมีการดื้อต่อยาในกลุ่ม NNRTIs ที่ตำแหน่ง K103S/H (416/1,880; ร้อยละ 22.1) มากที่สุด ในกลุ่มที่ได้รับยา PI พบว่า เกิดการกลายพันธุ์เล็กน้อย (minor mutations หรือ polymorphisms)¹²

หลักการรักษาผู้ป่วยที่มีการดื้อยา เมื่อผู้ป่วยดื้อต่อยาที่ใช้รักษาในครั้งแรกแล้ว โอกาสที่จะรักษาให้ประสบผลสำเร็จในครั้งต่อไปจะลดลงเรื่อยๆ^{6,8,15} จึงต้องให้ความสำคัญกับการให้ยาที่ถูกต้องตั้งแต่แรก เพื่อป้องกันไม่ให้ไวรัสเอชไอวีเกิดการดื้อยาหรือให้เกิดขึ้นน้อยที่สุด เมื่อไม่สามารถควบคุมการดื้อยาของไวรัสได้ ต้องพยายามหาสาเหตุที่เกิดขึ้นและแก้ไข ถึงแม้จะไม่มี การตรวจการดื้อยารักษา เพราะสาเหตุอื่นๆ จะเกิดขึ้นอีกในการรักษาครั้งถัดไป และเมื่อมีการตัดสินใจเปลี่ยนยา (switch therapy) ต้องมุ่งเป้าหมายการรักษาให้สามารถควบคุมปริมาณไวรัสได้นานที่สุดและควรดำเนินการทันที เพราะถ้ายังคงการรักษาแบบเดิมไว้ จะทำให้เกิดการคัดเลือกให้เกิดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาสูง และแนวโน้มการดื้อยาจะสูงขึ้น

ปัญหาอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านเอชไอวี

ภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกจากการใช้ยาต้านเอชไอวี พบได้ตั้งแต่ในระยะแรกเริ่มของการรักษา หรือในระหว่างที่ทำการรักษา โดยที่ทีมงานสุขภาพทั้งแพทย์ เภสัชกรและพยาบาล รวมทั้งผู้ป่วยควรมีความเข้าใจในการใช้ยาอย่างถูกต้อง เพื่อแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ของยาที่อาจจะเกิดขึ้นได้อย่างเหมาะสม และทำให้แผนการรักษามีประสิทธิภาพ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยา แบ่งตามกลุ่มของยา ได้ดังนี้

1. อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยาากลุ่ม NRTIs และ NNRTIs เกิดจากเมแทบอลิซึมของยา มีผลยับยั้งการทำงานของไมโทคอนเดรียในเซลล์ และเอนไซม์มนุษย์ สามารถเกิดอาการต่างๆ (ตาราง 3)^{5,8,15,20} เช่น ภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติกกึ่ง โดยเฉพาะยา d4T, ddI, AZT แต่พบอุบัติการณ์ได้น้อยมาก หรือภาวะกดการทำงานของไขกระดูก และเกิดพยาธิสภาพทางระบบประสาท

จากยา AZT, ddI, ddC, d4T สำหรับยา 3TC ยังไม่มีรายงานดังกล่าว ยาในกลุ่มของยาต้านเอชไอวี NNRTIs เช่น ยา abacavir พบภาวะภูมิไวเกิน (ร้อยละ 2-5) และอาจจะมีอาการไข้ คลื่นไส้ อาเจียน หายใจลำบาก ไอ สำหรับยา nevirapine อาจจะทำให้เกิดผื่น (ร้อยละ 15-30) แต่ที่สำคัญตัวยานี้พบรายงานอาการตับอักเสบแบบรุนแรง^{4,5} พบอุบัติการณ์เฉลี่ยร้อยละ 4 (ร้อยละ 2.5 - 11) ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้และพบภายใน 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา โดยมีอาการเจ็บปื้นคล้ายไข้หวัดใหญ่ อ่อนเพลีย ไม่อยากอาหาร คลื่นไส้ ปวดกล้ามเนื้อ ตัวเหลือง ตับโต เภสัชกรจำเป็นต้องให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยที่รับประทานยานี้ และควรติดตามการรักษาในระยะเริ่มต้น โดยติดตามค่า AST และ ALT ทุก 2 สัปดาห์ในเดือนแรก หรือเมื่อมีอาการผิดปกติดังกล่าว โดยเฉพาะที่เกี่ยวกับช่องท้องควรแจ้งผู้ป่วยให้รีบมาพบแพทย์ทันที

2. อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยา กลุ่ม PIs คือ ค่าการทำงานของเอนไซม์ตับ aminotransferase ในเลือดสูงขึ้น แต่ไม่พบอาการตับอักเสบ อาการในระบบทางเดินอาหาร และภาวะไขมันในเลือดสูง^{6,8,20} พบอุบัติการณ์ร้อยละ 47-75 สำหรับอาการโรคนิ่วไต (nephrolithiasis) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของการใช้ยา indinavir และสามารถพบอุบัติการณ์ได้ภายใน 2-3 วัน หลังจากเริ่มใช้ยา โดยตรวจพบอาการปวดบริเวณสีข้าง (ตำแหน่งบริเวณไต) ในการทดลองทางคลินิก พบโรคนิ่วไตได้ร้อยละ 3-15 เนื่องจากยา indinavir มีค่าการละลายน้ำไม่ดีซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ crystalluria และ nephrolithiasis จากการตกตะกอนของยาบริเวณท่อหน่วยไต ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำเพิ่มเติมให้ดื่มน้ำอย่างน้อย 1.5 ลิตรต่อวัน หรือดื่มน้ำเพิ่มขึ้นจากปริมาณที่บริโภคอยู่เป็นประจำ ยา nelfinavir ทำให้เกิดอาการท้องเสียได้ แต่เป็น

แบบขึ้นกับขนาดยา (dose-limiting side effect) อาการคลื่นไส้ อาเจียน และปวดท้องพบได้บ่อยเมื่อ
สามารถควบคุมได้ด้วยยาแก้ท้องเสียร่วมด้วย ไข้ยา ritonavir โดยเฉพาะในช่วง 2-3 สัปดาห์แรก
เช่น loperamide หรือการให้อาหารเส้นใยเพิ่มขึ้น ของการรักษา

ตาราง 3 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านเอชไอวี ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง^{5,6,8,19,20}

กลุ่มยา/ ชื่อยา	อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
กลุ่มยา RTIs	
- NRTIs	
Zidovudine (AZT)	- เม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 2-31) ซีดและภาวะเลือดจาง (ร้อยละ 1-7) เก็ดเลือดต่ำ ปวดศีรษะ (ร้อยละ 12-18) กล้ามเนื้ออ่อนแรง (ร้อยละ 6-18) คลื่นไส้ อาเจียน (ร้อยละ 4-26)
Didanosine (ddI)	- ชาตามปลายมือปลายเท้า (ร้อยละ 2-20) ท้องเสีย (ร้อยละ 15-28) ตับอ่อนอักเสบ (ร้อยละ 5-9)
Zalcitabine (ddC)	- ชาตามปลายมือปลายเท้า (ร้อยละ 10-30) แผลในปาก (ร้อยละ 2-17) ตับอ่อนอักเสบ
Stavudine (d4T)	- ชาตามปลายมือปลายเท้า (ร้อยละ 13-24) ค่าเอนไซม์ของตับ transaminase สูง (ร้อยละ 8) ไขมันฝ่อ (lipotropy) แก้มตอบ ไขมันใต้ผิวหนังลดลง ท้องเดิน พบภาวะ lactic acidosis (ร้อยละ 10)
Lamivudine (3TC)	- ตับอ่อนอักเสบ โดยเฉพาะในเด็ก คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ
Abacavir (ABC)	- มีไข้ ผื่นผิวหนังใน 6 สัปดาห์แรก (hypersensitivity syndrome ร้อยละ 3-5) คลื่นไส้ อ่อนเพลีย ท้องเสีย ปวดท้อง ระดับ transaminase ขึ้นสูง ควรหยุดยา และห้ามรับประทาน ยาอีก
- Acyclic Nucleoside Phosphonate	
Tenofovir (TDF)	- พิษต่อไต พบระดับ creatinine ในเลือดสูง มีโปรตีนหรือน้ำตาลในปัสสาวะ ระดับฟอสเฟตและ โปแตสเซียมในเลือดต่ำ และอาการ nephrogenic diabetes insipidus Fanconi syndrome ควรหยุดยา และควรเปลี่ยนยาอื่น คลื่นไส้ อ่อนเพลีย ท้องเสีย และท้องอืด
- NNRTIs	
Nevirapine (NVP)	- ผื่นผิวหนัง จะเกิดใน 2-3 สัปดาห์แรก (ร้อยละ 16) ตับอักเสบ (ร้อยละ 3-8) ต้องดูแล อย่างใกล้ชิด
Delavirdine (DLV)	- ปวดศีรษะ (ร้อยละ 3-11)
Efavirenz (EFV)	- ผื่นผิวหนัง (ร้อยละ 1-2) อาการทางระบบประสาท เช่น นอนไม่หลับ ผื่นผดผื่น ปรมาณ 2 สัปดาห์แล้วดีขึ้น
กลุ่มยา PIs	
Saquinavir (SQV)	- ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ตับอักเสบ ไขมันในเลือดสูง น้ำตาลในเลือดสูง ภาวะไขมันกระจายตัว ผิดปกติ
Indinavir (IDV)	- เช่นเดียวกับ saquinavir และนิวไนไต (ร้อยละ 3-5) ภาวะดีซ่าน มีค่า indirect bilirubin สูง (ร้อยละ 10)
Ritonavir (RTV)	- เช่นเดียวกับ saquinavir และมีอาการชาบริเวณรอบปาก บริเวณแขนขา (ร้อยละ 3-6)
Nefinavir (NFV)	- เช่นเดียวกับ saquinavir
Amprenavir	- เช่นเดียวกับ saquinavir และอาการผื่น
Atazanavir	- เช่นเดียวกับ saquinavir และภาวะดีซ่าน, prolong PR interval, ความผิดปกติของการเต้น หัวใจ

แบบแผนการรักษา

ในประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุข ได้กำหนดแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีสำหรับแพทย์ และผู้ปฏิบัติงานเกี่ยวข้องอื่นๆ¹⁹ เนื่องจากการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยจะต้องเข้าใจถึงความสำคัญของการรับประทานยาอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ โดยมีเป้าหมายเพื่อลดปริมาณไวรัสให้มีระดับต่ำที่สุดและนานที่สุด รวมถึงให้ระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 (CD4+ lymphocyte) กลับสู่ระดับปกติมากที่สุด และผู้ป่วยไม่เสี่ยงต่อการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส จากแผนการรักษาแบบ highly active antiretroviral therapy (HAART) คือ การใช้ยาร่วมกันในการรักษา 3-4 ชนิด อาทิเช่น ใช้ตัวยา 2 NRTIs + 1 PI หรือ 2 NRTIs + 1 NNRTI หรือรูปแบบอื่นๆ ซึ่งมีผลการศึกษาว่า ได้ผลการรักษาดีมาก และสามารถควบคุมปริมาณไวรัสได้อย่างมีนัยสำคัญ^{6,8,19,20} อย่างไรก็ดี ในแผนการรักษา HAART ผู้ป่วยต้องรับประทานยาเป็นระยะเวลานานหรือตลอดชีวิต และมีค่าใช้จ่ายสูงในการรักษา จึงเป็นปัญหาในการรับภาระค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยประกอบกับมีรายงานผู้ติดเชื้อเอชไอวีในสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมนีที่มีการหยุดการใช้ยาและต่อมาพบว่าสามารถหยุดใช้ยาไปตลอดโดยสามารถดำรงชีวิตได้อย่างปกติ เป็นกรณีศึกษาตัวอย่างที่ทำให้มีนักวิจัยได้พยายามศึกษาแผนการรักษาที่แตกต่างกันไป²⁰⁻²² เพื่อลดระยะเวลาในการได้รับยาของผู้ป่วยเพิ่มความร่วมมือในการรักษาและลดอาการไม่พึงประสงค์จากยาหรือที่เรียกว่าการรักษาแบบหยุดยา (intermittent HAART)²² การศึกษาดังกล่าวเป็นที่วิพากษ์และยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน ยกตัวอย่างเช่น ในการศึกษาโดย the HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration (HIV-NAT) 001.4²³ สำหรับแผน

การรักษาแบบหยุดยา โดยใช้ระดับของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 เป็นเกณฑ์ในการตัดสินใจหยุดยาหรือให้ยา พบว่า ในผู้ป่วย 74 รายที่เข้ารับการศึกษา กลุ่มแรก (26 ราย) ที่ได้รับแผนการรักษาแบบหยุดยาเป็นสัปดาห์ (ได้รับยา 1 สัปดาห์ และหยุดยา 1 สัปดาห์) ที่สัปดาห์ 72 ต้องเปลี่ยนแผนการรักษาในกลุ่มที่สอง (25 ราย) ได้รับยาต่อเนื่อง และกลุ่มที่สาม ได้รับยาตามระดับค่าเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 (23 ราย) ในกลุ่มที่สามสามารถควบคุมระดับไวรัสในพลาสมาได้ดีเมื่อเทียบกับกลุ่มที่สอง ในด้านอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านเอชไอวีพบได้คล้ายกันในทุกกลุ่ม โดยในกลุ่มที่สามสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายเรื่องยาได้ ร้อยละ 54 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษา Staccato Randomised Trial²⁴ ในผู้ป่วย 430 ราย พบว่า การให้ยาแบบหยุดยาเป็นสัปดาห์ (หรือตามกำหนดเวลา) ทำให้เกิดปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการควบคุมไวรัสเอชไอวี (virologic failure) ซึ่งนำไปสู่การหยุดการให้ยาในลักษณะดังกล่าว โดยพบว่า การหยุดให้ยาในระยะยาวทำให้ไวรัสเกิดการเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว (rebound) ในช่วงระยะที่ไม่ได้รับยาด้านไวรัส แม้ว่าการรักษาแบบ HAART จะให้ผลดี แต่ในอีกหนึ่งการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวี 5,742 ราย²⁵ ที่มีการแบ่งกลุ่มให้รับประทานยาต่อเนื่องและกลุ่มที่รับประทานยาเมื่อระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 ต่ำกว่า 250 เซลล์/ไมโครลิตร พบว่ามีการเพิ่มของโอกาสที่เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสมากขึ้นหรือเสียชีวิตจากโรคอื่นๆ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่รับประทานยาต่อเนื่อง และในกลุ่มที่ได้รับประทานยาไม่ต่อเนื่องไม่ได้ลดอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยการกลับมาเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวีในระยะที่รับประทานยาไม่สม่ำเสมอ จะทำให้เชื้อเอชไอวีเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วและเพิ่มโอกาสของการดื้อต่อยาของยาที่ใช้

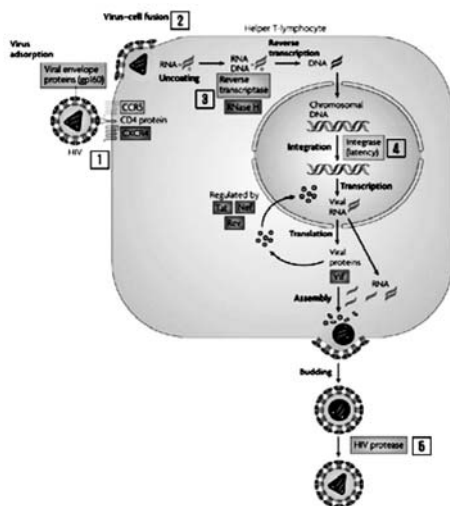
รักษา นอกจากนี้ ในบางตำแหน่งของร่างกาย ยาต้านเอชไอวีไม่สามารถกำจัดเชื้อไวรัสได้ เช่น น้ำไขสันหลัง และอวัยวะ²⁶

การรักษาแบบหยุดยาเพิ่มปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกที่ทำให้เกิดการดำเนินไปของโรคเอดส์เมื่อร่างกายมีระดับของเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/ไมโครลิตร มีแนวโน้มการเกิดการติดเชื้อเมื่อผู้ป่วยหยุดการรักษาด้วยยาทันที²¹ และในการศึกษาด้วยวิธี qualitative systematic review ระหว่างปี พ.ศ. 2539-2548 จากการค้นหาในฐานข้อมูล 9 แหล่ง²⁷ พบ 33 การศึกษาที่มีการใช้แบบแผนการหยุดยา โดยหยุดยาแบบมีระยะเวลาแน่นอน (1 สัปดาห์หรือ 1 เดือน) และติดตามระดับไวรัสและปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 อย่างใกล้ชิด มีรายงานของการเกิดการพัฒนาก่อนของไวรัสที่ติดเชื้อในหลายการศึกษา และไม่พบข้อดีอย่างมีนัยสำคัญทางภูมิคุ้มกันวิทยาและไวรัสวิทยา ขณะเดียวกันมีรายงานการได้รับประโยชน์จากแบบแผนการรักษา

โดยลดค่าใช้จ่ายเรื่องยา ลดโอกาสเกิดการกลายพันธุ์ของไวรัส และมีความร่วมมือในการรักษามากขึ้น แต่ถ้ามพิจารณาในการรักษาระยะยาวด้านภูมิคุ้มกันวิทยาและไวรัสวิทยาและอาการทางคลินิกจะมีค่าใช้จ่ายสูงขึ้น อาจกล่าวได้ว่า การใช้แบบแผนการรักษาที่ให้หยุดยาเป็นมาตรฐานสำหรับดูแลผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีในระยะยาว ยังไม่มีข้อสรุป ต้องมีการศึกษาหาข้อมูลยืนยันในการทดลองกลุ่มใหญ่ (เช่น SMART, Windows, ISS-Part, Staccato, DART) และต้องการการประเมินผลของการใช้วิธีการแบบนี้ในระยะเวลาที่ยาวนานขึ้น²⁷

แนวทางการพัฒนายาต้านเอชไอวีชนิดใหม่

ในปัจจุบันความก้าวหน้าทางชีวโมเลกุลระดับเซลล์ ทำให้การค้นหายาต้านเอชไอวีมีความก้าวหน้า และได้พัฒนาออกแบบ เพื่อใช้เป็นยารักษาโรคติดเชื้อไวรัสชนิดนี้ โดยสามารถศึกษาถึงวงจรชีวิตของไวรัส (ดังรูป 1)^{28,29}



รูป 1 วงจรชีวิตของเอชไอวีและตำแหน่งที่มีการพัฒนายาใหม่

เริ่มจากตัวเชื้อไวรัสที่มีเปลือกนอก ประกอบด้วยไกลโคโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการจับกับเป้าหมายบนผิวเซลล์และไวรัสจะผ่านเข้าสู่เซลล์เป้าหมาย ทำการสังเคราะห์สารพันธุกรรมและจำลองตัวเอง โดยใช้เอนไซม์ reverse transcriptase เอนไซม์ integrase และเอนไซม์โปรติเอส ตัวเลข 1-5 คือ ตำแหน่งที่มีการพัฒนายาใหม่เพื่อใช้เป็นยาต้านเอชไอวี (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 29)

การพัฒนาใหม่สามารถแบ่งได้ 2 ลักษณะ คือ พัฒนาใหม่จากยาที่มีอยู่ในกลุ่มเดิม และพัฒนาใหม่โดยพิจารณาจากเป้าหมายของการออกฤทธิ์ใหม่

ในลักษณะแรกนั้น มีหลายบริษัทที่ได้มีการพัฒนาใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อเอชไอวี โดยเฉพาะการพัฒนาในกลุ่ม PI แม้จะมียาให้เลือกใช้มาก แต่พบว่า ยังมีข้อจำกัดของตัวยาดังกล่าวอยู่ เช่น เกล็ดเลือดต่ำ ไขมันในเลือดสูง ค่าชีวิตประโยชน์หรืออันตรกิริยาระหว่างยาอื่นๆ จึงมี PI ชนิดใหม่^{29,30} ได้แก่

1. Atazanavir (ATV) มีเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสม สามารถบริหารได้ง่าย รับประทานยาเพียงวันละ 1 ครั้ง

2. Fosamprenavir เป็นบรรพเภสัชหรือยาในรูปไม่แสดงฤทธิ์ (prodrug) ของยา amprenavir^{31,32} และในการศึกษาทางคลินิกของ NEAT เมื่อเปรียบเทียบกับยา nelfinavir (NFV) พบว่ามีปัญหาในด้านการดื้อยาน้อยกว่า³²

3. Tipranavir เป็นยากกลุ่ม PIs จัดเป็น non-peptidic PIs (NPPIs)³³ ที่อยู่ในการศึกษาทางคลินิก ผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่าการให้ยา tipranavir ร่วมกับยา ritonavir จะให้ผลดีในการยับยั้งเชื้อเอชไอวี และแม้ว่ายาชนิดนี้มีโครงสร้างคล้ายกับยา warfarin แต่ยังไม่มียารายงานการมีเลือดออก³⁴

การพัฒนาต้านเอชไอวีในลักษณะที่สอง เน้นไปที่เป้าหมายใหม่ของการออกฤทธิ์ของยา²⁹ ได้แก่

1. ยาด้านเอชไอวีที่ยับยั้งเอนไซม์ integrase ชื่อ ยา raltegravir ใช้ในการรักษาระยะสั้น 5-24 สัปดาห์ และในอนาคตอาจเป็นตัวยาทางเลือกในการใช้รักษาการติดเชื้อเอชไอวีต่อไป ข้อดีคือ เอนไซม์ integrase เป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญต่อเชื้อเอชไอวี และมีลักษณะที่ไม่เปลี่ยนแปลง (highly conserved

enzyme)³⁵ แต่อาจมีโอกาสดื้อต่อยาได้สูง เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของลำดับกรดอะมิโนเพียง 1 หรือ 2 ตำแหน่งเท่านั้น นอกจากนี้ยังมียาใหม่ชื่อ elvitegravir ซึ่งพัฒนาขึ้นในเดือนกันยายน ปี พ.ศ. 2550 และอยู่ในระหว่างการทดลองทางคลินิก³⁶

2. ยาที่จับกับโปรตีนของไวรัสและช่วยป้องกันเซลล์เม็ดเลือดขาว จากการเกาะติดของไวรัสเอชไอวีบนผิวเซลล์ โดยเน้นที่ตัวลิแกนด์ CXCR4 และ CCR5 ยา CXCR4 antagonists ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการติดเชื้อเอชไอวีได้ในการศึกษาทางคลินิก ได้แก่ ยา AMD3100 (plerixafor) เป็นยาที่ใช้สำหรับ adjunctive mobilization of stem cells ในผู้ป่วยมะเร็ง ผลการศึกษาวิจัยล่าสุดพบความปลอดภัยในระดับหนึ่ง เมื่อใช้ร่วมกับ G-CSF แต่ยังคงศึกษาเรื่องความปลอดภัยในระยะยาว เนื่องจากยากกลุ่มนี้อาจยับยั้งเป้าหมายของยาด้านจุลชีพที่เป้าหมายเดียวกัน³⁷ ตัวอย่างยา CCR5 antagonist ได้แก่ maraviroc เป็นยาชนิดแรกที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในกลุ่มของ entry inhibitors มีฤทธิ์ในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีในระยะสั้นเช่นกัน ชนิดที่สองคือ vicriviroc อยู่ระหว่างการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3³⁸

3. ยายับยั้งการเชื่อมติด (fusion inhibitor) ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ได้แก่ ยา enfuvirtide (T-20) โดยยับยั้งการจับของโปรตีน gp41 ของไวรัสเอชไอวีกับเซลล์เม็ดเลือดขาวของมนุษย์

4. ยาที่มีเป้าหมายที่โปรตีนของเชื้อเอชไอวี (HIV regulating protein) ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมการสร้างไวรัสเช่น nef protein (ทำหน้าที่ยับยั้งการตายของเซลล์เจ้าบ้าน) การใช้สารเคมีเพื่อต่อต้านการทำงานของโปรตีน nef (nef antagonist) จะทำให้เกิดการดื้อยาได้รวดเร็วมาก และไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของอาร์เอ็นเอไวรัสได้³⁹ ยา

ในกลุ่มนี้ ออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตีน-โปรตีนหรือโปรตีน-นิวคลีอิกแอซิด ซึ่งทำได้ยากกว่าการยับยั้งเอนไซม์ เพราะต้องการข้อมูลของโครงสร้างและมีบริเวณที่อาจเกิดปฏิสัมพันธ์กันได้สูง

5. ยาที่มีเป้าหมายที่โปรตีนหรือเอนไซม์ของมนุษย์ เช่น APOBEC3G เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytidine deaminase^{40,41} ซึ่งพบในเซลล์เมื่อเกิดกระบวนการป้องกันตัว โดยจะเข้าไปรวมกับอนุภาคของไวรัสและสามารถยับยั้งการทำงานของอาร์เอ็นเอไวรัส หรือดีเอ็นเอไวรัสได้⁴²

บทสรุป

การใช้ยาด้านเอชไอวีเป็นเรื่องที่ต้องการความเข้าใจทั้ง แพทย์ เภสัชกร ทีมงานสุขภาพรวมถึงตัวผู้ป่วยด้วย ความรู้ความเข้าใจและการติดตามความู้ที่เกิดขึ้นใหม่ตลอดเวลา ตั้งแต่การเกิดโรคติดเชื้อ

เอกสารอ้างอิง

1. สุวดี ตีวงษ์ และเพ็ญศรี จิตรนำทรัพย์. สถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์และผู้ติดเชื้อเอดส์ที่มีอาการในประเทศไทย ณ วันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2546, หนังสือเวียน 2546: เมษายน 3; 1.
2. สำนักระบาดวิทยา. สถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย (30 กันยายน 2552). กระทรวงสาธารณสุข ตุลาคม 2552 สืบค้นจาก : <http://203.157.15.4/index.php?page=5061>. วันที่เข้าไปสืบค้น 15 ตุลาคม 2552.
3. Sarafianos SG, Marchand B, Das K, et al. Structure and function of HIV-1 reverse transcriptase: molecular mechanisms of polymerization and inhibition. *J Mol Biol* 2009; 385(3): 693-713.
4. De Clercq E, The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. *Antiviral Res* 1998; 38(3): 153-79.

เอชไอวีการเกิดพยาธิสภาพต่างๆ จนถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคติดเชื้อไวรัสแต่ละชนิดทำให้วางแผนการรักษาได้อย่างเหมาะสมและช่วยให้เกิดการใช้อย่างถูกต้อง การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยประเมินผลการรักษาและติดตามการรักษาเริ่มมีมากขึ้นแม้จะไม่ทั่วถึง แต่ช่วยให้ติดตามผลการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีได้ดีขึ้น ลดโอกาสการเกิดความล้มเหลวในการรักษาและป้องกันการเกิดเชื้อไวรัสดื้อยา และเนื่องจากปัจจุบันมีการพัฒนายาด้านเอชไอวีอย่างต่อเนื่อง ซึ่งยาแต่ละชนิดมีรายละเอียดและข้อควรระวังในการใช้ยาที่ต้องพิจารณาเพิ่มมากขึ้น การติดตามผลการรักษาโดยดูจากผลของระดับเม็ดเลือดขาว หรือปริมาณไวรัสในพลาสมาและการติดตามอาการข้างเคียงของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการรักษา จะให้ผลดีต่อทั้งผู้ป่วย แพทย์ที่รักษาและให้ผลดีต่อการควบคุมการติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยด้วย

5. De Clercq E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): past, present, and future. *Chem Biodivers* 2004; 1(1): 44-64.
6. Piacenti FJ, An update and review of antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy* 2006; 26(8): 1111-33.
7. Wlodawer A and Erickson JW, Structure-based inhibitors of HIV-1 protease. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 543-85.
8. ประพันธ์ ภาณุภาพ. แนวทางการใช้ยาด้านไวรัสเอดส์สำหรับรักษาผู้ใหญ่อที่ติดเชื้อ HIV พ.ศ. 2546, สารราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ 2003; 19(5): 9-17.
9. Noel AF, Bilsel O, Kundu A, et al. The folding free-energy surface of HIV-1 protease: insights into the thermodynamic basis for resistance to inhibitors. *J Mol Biol* 2009; 387(4): 1002-16.
10. กนกพร เมืองชนะ, วิไลวรรณ พร้อมมูล, ปิยนุช สมทน. พฤติกรรมการรับประทานยาด้านเรโทรไวรัสของผู้ป่วย

- นอก. สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล. สืบค้นจาก : http://www.thaihp.org/index.php?option=other_detail&lang=th&id=16&sub=26. วันที่เข้าไปสืบค้น 15 ตุลาคม 2552.
11. วาสี ศิริเสาวลักษณ์. รายงานวิจัยเรื่องการให้บริการด้านบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยโรคเอดส์ที่บ้าน. โรงพยาบาลนครพิงค์. เภสัชกรรมคลินิก 2542-2543; 8 (1-2): 49.
 12. Sukasem C, Churdboonchart V, Sukepaisarncharoen W, et al. Surveillance of genotypic resistance mutations in chronic HIV-1 treated individuals after completion of the National Access to Antiretroviral Program in Thailand. *Infection* 2007; 35(2): 81-8.
 13. Sukasem C, Churdboonchart V, Chasombat S, et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance in treated HIV-1 infected patients: under the initiative of access to the NNRTI-based regimen in Thailand. *J Chemother* 2007; 19(5): 528-35.
 14. Miller V and Larder BA. Mutational patterns in the HIV genome and cross-resistance following nucleoside and nucleotide analogue drug exposure. *Antivir Ther* 2001; 6 (suppl 3): 25-44.
 15. Lesho EP and Gey DC. Managing issues related to antiretroviral therapy. *Am Fam Physician* 2003; 68(4): 675-86.
 16. พงษ์พันธ์ บุญชู, สามารถ เอื้อมเก็บ, อภิสิทธิ์ เทียนชัยโรจน์. การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคเอดส์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล. สืบค้นจาก : http://www.thaihp.org/index.php?option=other_detail&lang=th&id=17&sub=26. วันที่เข้าไปสืบค้น October 15, 2009.
 17. พัชร ศิริศักดิ์. การติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ เอช ไอ วี ที่ได้รับยาต้านไวรัส สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล. สืบค้นจาก : http://www.thaihp.org/index.php?option=other_detail&lang=th&id=47&sub=26. วันที่เข้าไปสืบค้น 15 ตุลาคม 2552.
 18. Menendez-Arias L. Targeting HIV: antiretroviral therapy and development of drug resistance. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23(8): 381-8.
 19. การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี ใน: สมนึก สังฆานภาพ (บรรณาธิการ). แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย พ.ศ. 2549/2550, กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2009: 30-5.
 20. Aoki FY and Rosser S, Drug and viruses. In: Clive P, Michael G, Morley S, editors. *Integrated Pharmacology*. China: Mosby International Ltd, 2004: 104-7.
 21. McKinnon JE, Mellors JW, Swindells S. Simplification strategies to reduce antiretroviral drug exposure: progress and prospects. *Antivir Ther* 2009; 14(1): 1-12.
 22. Ananworanich J and Hirschel B. Intermittent therapy for the treatment of chronic HIV infection. *AIDS* 2007; 21(2): 123-34.
 23. Ananworanich J, Siangphoe U, Hill A, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) retreatment in patients on CD4-guided therapy achieved similar virologic suppression compared with patients on continuous HAART: the HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration 001.4 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(5): 523-9.
 24. Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Le Braz M, et al. CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: results of the Staccato randomised trial. *Lancet* 2006; 368 (9534): 459-65.
 25. El-Sadr WM, Lundgren JD, Clumeck N, et al. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355(22): 2283-96.
 26. Pierson T, McArthur J, Siliciano RF. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 665-708.
 27. Pai NP, Lawrence J, Reingold AL, et al. Structured treatment interruptions (STI) in chronic suppressed HIV infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4): CD005482.
 28. Barbaro G, Scozzafava A, Mastrolorenzo A, et al. Highly active antiretroviral therapy: current state

- of the art, new agents and their pharmacological interactions useful for improving therapeutic outcome. *Curr Pharm Des* 2005; 11(14): 1805-43.
29. Flexner C. HIV drug development: the next 25 years. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6(12): 959-66.
 30. Sohma Y, Hayashi Y, Ito T, et al. Development of water-soluble prodrugs of the HIV-1 protease inhibitor KNI-727: importance of the conversion time for higher gastrointestinal absorption of prodrugs based on spontaneous chemical cleavage. *J Med Chem* 2003; 46(19): 4124-35.
 31. Ross L, Vavro C, Wine B, et al. Fosamprenavir clinical study meta-analysis in ART-naïve subjects: rare occurrence of virologic failure and selection of protease-associated mutations. *HIV Clin Trials* 2006; 7(6): 334-8.
 32. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(1): 22-32.
 33. Luna B, Townsend MU. Tipranavir: the first nonpeptidic protease inhibitor for the treatment of protease resistance. *Clin Ther* 2007; 29(11): 2309-18.
 34. Orman JS, Perry CM. Tipranavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2008; 68(10): 1435-63.
 35. Ceccherini-Silberstein F, Malet I, D'Arrigo R, et al. Characterization and structural analysis of HIV-1 integrase conservation. *AIDS Rev* 2009; 11(1): 17-29.
 36. Loizidou EZ, Zeinalipour-Yazdi CD, Christofides T, et al. Analysis of binding parameters of HIV-1 integrase inhibitors: Correlates of drug inhibition and resistance. *Bioorg Med Chem* 2009; 17(13): 4806-18.
 37. Dugan MJ, Maziarz RT, Bensinger WI, et al. Safety and preliminary efficacy of plerixafor (Mozobil) in combination with chemotherapy and G-CSF: an open-label, multicenter, exploratory trial in patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma undergoing stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*, 2009.
 38. Kiser JJ. Pharmacologic characteristics of investigational and recently approved agents for the treatment of HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2008; 3(3): 330-41.
 39. Federico M. Targeting the Nef induced increase of HIV infectivity. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2004; 4(4): 321-6.
 40. Browne EP, Allers C, Landau NR. Restriction of HIV-1 by APOBEC3G is cytidine deaminase-dependent. *Virology* 2009; 387(2): 313-21.
 41. Friew YN, Boyko V, Hu WS, et al. Intracellular interactions between APOBEC3G, RNA, and HIV-1 Gag: APOBEC3G multimerization is dependent on its association with RNA. *Retrovirology* 2009; 6: 56.
 42. Cen S, Guo F, Niu M, et al. The interaction between HIV-1 Gag and APOBEC3G. *J Biol Chem* 2004; 279(32): 33177-84.

แบบทดสอบบทความการศึกษาต่อเนื่อง

จงเลือกคำตอบที่ถูกต้อง

- ข้อใด มีส่วนสำคัญให้การใช้ยารักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี ไม่ได้ผล
 - การไม่รับประทานยาตามแพทย์สั่ง
 - อาการไม่พึงประสงค์จากยา
 - การที่เชื้อเอชไอวีดื้อต่อยาที่ใช้รักษา
 - การล่าในการรับประทานยา
 - ถูกทุกข้อ
- ข้อใดไม่ใช่ยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อเอชไอวี
 - Zidovudine
 - Didanosine
 - Abacavir
 - Enfuvirtide
 - Stanol ester
- ยาในข้อใดที่จัดอยู่ในกลุ่มยาใหม่ สำหรับรักษาการติดเชื้อเอชไอวี
 - Zidovudine
 - Didanosine
 - Abacavir
 - Enfuvirtide
 - Lamivudine
- อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สำคัญของยา nevirapine (NVP) คือ
 - ปวดศีรษะ
 - ผื่นที่ผิวหนัง และตับอักเสบ
 - ชาตามปลายมือปลายเท้า
 - เม็ดเลือดขาวต่ำ และซีด
 - ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน
- อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในการใช้ยากลุ่ม protease inhibitors คือ
 - ปวดศีรษะ
 - ผื่นที่ผิวหนัง
 - ชาตามปลายมือปลายเท้า
 - เม็ดเลือดขาวต่ำ และซีด
 - ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน และไขมันในเลือดสูง
- การเกิดการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี สามารถตรวจสอบได้หลายวิธี ยกเว้น
 - การตรวจจีโนไทป์ (genotypic assay)
 - การตรวจฟีโนไทป์ (phenotypic assay)
 - การตรวจเวอร์ช่วลฟีโนไทป์ (virtual phenotype)
 - การตรวจแบบสุ่ม (screening assay)
 - สามารถตรวจได้ทุกข้อ
- Raltegravir เป็นยาใหม่ ที่มีกลไกออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งใดของเชื้อเอชไอวี
 - CXCR4
 - โปรตีนในไวรัสเอชไอวี
 - Integrase
 - gp41 protein
 - HIV protease
- ข้อใดเป็นเป้าหมายใหม่ของการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี
 - CXCR4
 - โปรตีนในไวรัสเอชไอวี
 - Integrase

- ง. T-20 protein
- จ. ถูกเฉพาะข้อ ก, ข, และ ค.
9. การรักษาการติดเชื้อเอชไอวีข้อใดน่าจะได้ประโยชน์น้อยที่สุด
- รักษาแบบให้ยาและหยุดยาสลับกัน
 - รักษาและให้คำแนะนำการปฏิบัติที่ถูกต้อง
 - วางแผนการรักษาร่วมกัน ทีมสุขภาพและผู้ป่วย
 - ติดตามการรับประทานยาของผู้ป่วยสม่ำเสมอ
- จ. รักษาโดยให้ผู้ป่วยทานยาต่อเนื่องสม่ำเสมอ
10. การพัฒนายาใหม่เพื่อรักษาการติดเชื้อเอชไอวีข้อใดจำเป็นน้อยที่สุด
- การหลีกเลี่ยงปัญหาเชื้อดื้อยารักษา
 - การพัฒนาที่เป้าหมายใหม่ของยา
 - การพัฒนายาให้มีค่าทางเภสัชจลนพลศาสตร์ที่ดีขึ้น
 - การพัฒนายาที่มีอาการไม่พึงประสงค์น้อย
 - การพัฒนายาให้ออกฤทธิ์ช้าเชื่อได้กว้าง

กระดาษคำตอบ

เรื่อง ข้อจำกัดของยาต้านเอชไอวีและแนวทางการพัฒนาใหม่

Limitation of Anti-HIV Drugs and New Drug Development

รหัส 1-000-HPT-000-0912-01 จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

พิริยศ ภูมิศิลปกรรม, คัมภีร์ ภูมิศิลปกรรม, วรวิทย์ ตั้งวิไล

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

ข้อจำกัดของยาต้านเอชไอวีและแนวทางการพัฒนายาใหม่

Limitation of Anti-HIV Drugs and New Drug Development

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					