



นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

- ปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ ไคโซพรอกซิล ฟูมาเรท
ณ โรงพยาบาลตติยภูมิชั้นสูง 102
เชิดชัย สุนทรภาส, ภิรุณ มุตสิกพันธ์, รัชฎาพร สุนทรภาส
- การศึกษาผลการใช้ตัวส่งสัญญาณค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้
ทีโนโฟเวียร์ ไคโซพรอกซิล ฟูมาเรท 112
อุดมลักษณ์ จันทรวงศ์, ปฐวี เดชชิต, นพดล ชลอธรรม, นันทวรรณ กิตติกรณารณ
- ความร่วมมือในการใช้ยาและอาการไม่พึงประสงค์จากฟาลิพิราเวียร์
ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 รุนแรงน้อยในระบบ Self-Isolation 130
สรารัฐ กิตติเกษมสุข, ศุภรัตน์ ชื่นประเสริฐ
- ความพึงพอใจต่อการจัดส่งยาทางไปรษณีย์และการกดไวรัสในกระแสเลือดของผู้ติดเชื้อเอชไอวี
ในสถานการณ์แพร่ระบาดของเชื้อโควิด -19 144
นิตยา ดาววงศ์ญาติ
- การพัฒนาตัวชี้วัดประเมินประสิทธิภาพการปฏิบัติงานในโครงการรับยาที่ร้านยา
บริบทเครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์แห่งหนึ่ง 154
นันทวรรณ กิตติกรณารณ, ปฐวี เดชชิต, ศุภรัตน์ วัฒนสมบัติ, สรัญญา สุนันตะ
- ประสิทธิผลของการใช้ Sedation Protocol ต่อความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาแบบอัตราส่วน
และการเกิด Unplanned Extubation ในหอผู้ป่วยวิกฤต 171
ชาตรี ปันอิน
- ประสิทธิผลการพัฒนาระบบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาในโรงพยาบาลขนาดกลาง 186
สิริพร วงศ์บุญ, แสงว วัชรชนกิจ, พีรวัฒน์ จินาทองไทย

พิษวิทยา (Toxicology)

- พิษวิทยาของต้นลำโพง 197
ชนพล นิมสมบุญ, นันทนา นิมสมบุญ

(ต่อ... ปกหลัง)



Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy) Online ISSN: 2774-0102 เป็นวารสารที่บทความได้รับการทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิ (peer-reviewed journal) อย่างน้อย 3 คน จัดทำในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ โดย สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) กำหนดออกปีละ 3 ฉบับ เผยแพร่สำหรับสมาชิกสมาคมฯ และผู้สนใจ บนเว็บไซต์วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล <http://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/>

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเผยแพร่ผลงานวิจัย ผลงานทางวิชาการ และนวัตกรรมที่เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลหรือสถานบริการสาธารณสุข ให้กับเภสัชกร บุคลากรสาธารณสุข บุคลากรทางการแพทย์ นักวิจัย อาจารย์ และนักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา
2. เพื่อให้บริการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์แก่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) และผู้สนใจ
3. เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลความรู้ทางวิชาการ และนวัตกรรมด้านเภสัชกรรม ที่สามารถนำไปปฏิบัติได้จริง รวมทั้งสามารถชี้แนะและขับเคลื่อนการพัฒนางานเภสัชกรรมโรงพยาบาลในระดับประเทศและ/หรือนานาชาติ

ที่ปรึกษา

(Consultants)

รศ. ญ. ธิดา นิงสานนท์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ญ. ปรานี ภิญโญพัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. อำนวย พฤกษ์ภาคภูมิ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

บรรณาธิการ

(Editor in Chief)

รศ.ดร.ญ. บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

รองบรรณาธิการ

(Associate Editors)

ญ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ญ. จันทิมา โยธาพิทักษ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี
รศ.ภก. ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

กองบรรณาธิการ

(Editorial Board)

รศ.ดร.ภก. จีรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ญ.ลักขณา สุวรรณน้อย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ญ. ศยามล สุขชา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ภก. ศุภทัต ชุมชุมวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ศ.ญ. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รศ.ดร.ภก. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผศ.ดร.ญ. สิริพรรณ พัฒนาฤดี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ศ.ดร.ญ. นฤมล เจริญศิริพรกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.ภก. เชิดชัย สุนทรภาส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รศ.ดร.ภก. ชีระ ฤทธิรอด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.ภญ. วีรวรรณ อุทัยภักดี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.ภญ. พัทธวีภา สุวรรณพรหม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
รศ.ดร.ภญ. ศิริตรี สุทธิจิตต์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ผศ.ดร.ภญ. ภูษวัญ อรุณมานะกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ผศ.ภญ. เรวดี เจนร่วมจิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ผศ.ภก. ทวนธน บุญลือ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ผศ.ภก. พีรวัฒน์ จินาทองไทย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ผศ.ดร.ภก. แสงว วัชรชนกิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
รศ.ดร.ภญ. จุราพร พงศ์เวชรัักษ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ผศ.ดร.ภก. คณินท์ รังสาดทอง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
รศ.ดร.ภญ. พรวลัย บุญเมือง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
ผศ.ดร.ภญ. สุวิมล ยี่ภู่ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
รศ.ดร.ภญ. โปยม วงศ์ภูวรักษ์ ผู้ทรงคุณวุฒิ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ภญ. นวกรณ์ วิมลสาระวงศ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
ภญ. มณวรรณ์ เล่าหิรัญพันธ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
ภญ. อัมพร อยู่บาง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ผู้จัดการวารสาร
(TJHP Manager) ภญ. มยุรี องค์กรเจริญ

ฝ่ายศิลป์
(Graphic & Design) ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ

เจ้าของ (Owner) สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
เลขที่ 3850/2 ถนนพระราม 4 แขวงพระโขนง เขตคลองเตย กรุงเทพมหานคร 10110
โทรศัพท์ 02-2499333 โทรสาร 02-2499331 e-mail:hp@thaihp.org

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

Website วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล: <http://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/>

ลิขสิทธิ์: ข้อความภายในบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาลทั้งหมด รวมถึงรูปภาพประกอบ ตาราง เป็นลิขสิทธิ์ของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) การนำเนื้อหา ข้อความหรือข้อคิดเห็น รูปภาพ ตาราง ของบทความไปจัดพิมพ์เผยแพร่ในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อใช้ประโยชน์ในเชิงพาณิชย์ ต้องได้รับอนุญาตจาก บรรณาธิการวารสารฯ หรือนายกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อย่างเป็นลายลักษณ์อักษร

สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อนุญาตให้สามารถนำไฟล์บทความไปใช้ประโยชน์และเผยแพร่ต่อได้ โดยอยู่ภายใต้เงื่อนไข สัญญาอนุญาตครีเอทีฟคอมมอน (Creative Commons License: CC) โดย ต้อง แสดงที่มาจากวารสาร – ไม่ใช่เพื่อการค้า – ห้ามแก้ไขดัดแปลง, Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ปีที่ 33 ฉบับที่ 2 พ.ค. - ส.ค. 2566

Vol 33 No 2 May - Aug 2023

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

ปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา ทีโนโฟเวียร์โคโซพรอกซิลฟูมาเรท ณ โรงพยาบาลตติยภูมิชั้นสูง102
เชิดชัย สุนทรภาส, ภิญญ มุทสิกพันธ์, รัชฎาพร สุนทรภาส

การศึกษาผลการใช้ตัวส่งสัญญาณค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ทีโนโฟเวียร์ โคโซพรอกซิล ฟูมาเรท112
อุดมลักษณ์ จันทรวงศ์, ปฐวี เดชชิต, นพดล ชลธรรม, นันทวรรณ กิติกรณารักษ์

ความร่วมมือในการใช้ยาและการไม่พึงประสงค์จากยาฟิราเวียร์ ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 รุนแรงน้อยในระบบ Self-Isolation130
สราวุธ กิตติเกษมสุข, ศุภรัตน์ ชื่นประเสริฐ

ความพึงพอใจต่อการจัดส่งยาทางไปรษณีย์และการกดไวรัสในกระแสเลือดของผู้ติดเชื้อเอชไอวี ในสถานการณ์แพร่ระบาดของเชื้อโควิด -19144
นิตยา ดาววงศ์ญาติ

การพัฒนาตัวชี้วัดประเมินประสิทธิภาพการปฏิบัติงานในโครงการรับยาที่ร้านยา บริบทเครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์แห่งหนึ่ง154
นันทวรรณ กิติกรณารักษ์, ปฐวี เดชชิต, ศุภรัตน์ วัฒนสมบัติ, สรัญญา สุนันตี

ประสิทธิผลของการใช้ Sedation Protocol ต่อความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาแบบอัตราส่วน และการเกิด Unplanned Extubation ในผู้ป่วยวิกฤต171
ชาตรี ปันอิน

ประสิทธิผลการพัฒนาระบบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาในโรงพยาบาลขนาดกลาง186
สิริพร วงศ์ธนู, แสงว วัชรธนกิจ, พีรวัฒน์ จินาทองไทย

พิษวิทยา (Toxicology)

พิษวิทยาของต้นลำโพง197
ธนพล นิมสมบุรณ์, นันทนา นิมสมบุรณ์

บทความปริทัศน์ (Review Article)

ภาวะปวดเหตุยาพิษประสาทและการรักษาด้วยยาชนิดใหม่ มีโรกาบาลิน206
สุวิมล ยี่ภู่, จุฬามณี สุทธิสีสังข์

ผลของยาด้านเอสจีแอลทีทูในการป้องกันการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง218
เอื้อการย์ ภราดรปัจจัย, สมฤทัย วัชรวิวัฒน์

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

ทาฟามิดิส: ยาชนิดใหม่ในกลุ่มที่ทำให้ Transthyretin คงตัว สำหรับผู้ป่วยคาดีแอคอะมัยลอยโดซิสชนิด เอทีทีอาร์230
พิชชาภา แก้วกัน, นันทวรรณ เลิศศักดิ์ศรีสกุล, ปิตุพล สวนศิริ, วิจารณ์ รัตนวิภาณนท์, ธีรภัทร ยิ่งชนม์เจริญ

คู่มือแบบ: ทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคติดเชื้อชนิดรุนแรง243
รสสุคนธ์ ทาซัด, วริสสารี กอบเพชรพยก

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

สูตรยาสำหรับใช้รักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในปัจจุบัน258
สุวิชา สเวกกุลชล

บทบรรณาธิการ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และโรคเอดส์ ยังคงเป็นโรคติดเชื้อที่เภสัชกรยังต้องรับมือในการดูแลผู้ป่วย ทั้งในเรื่องการส่งเสริมให้ผู้ป่วยร่วมมือในการใช้ยา การเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ ตลอดจนการป้องกันปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยา วารสารฉบับที่ 2 ของปี พ.ศ. 2566 นี้มีบทความวิจัยเกี่ยวกับเรื่องดังกล่าวที่น่าสนใจ จำนวน 4 เรื่องได้แก่

- ปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับทีโนโฟเวียร์ โดโซพรอกซิล ฟูมาเรท ณ โรงพยาบาลตติยภูมิชั้นสูง
- การศึกษาผลการใช้ตัวส่งสัญญาณค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ทีโนโฟเวียร์ โดโซพรอกซิล ฟูมาเรท
- ความร่วมมือในการใช้ยาและอาการไม่พึงประสงค์จากฟาวิพิราเวียร์ ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 รุนแรงน้อยใน

ระบบ Self-Isolation

- ความพึงพอใจต่อการจัดส่งยาทางไปรษณีย์และการกดไวรัสในกระแสเลือดของผู้ติดเชื้อเอชไอวี ในสถานการณ์แพร่ระบาดของเชื้อโควิด-19

ในฉบับยังมีบทความวิจัยอีก 3 เรื่อง ที่น่าสนใจทั้งสิ้น เป็นเรื่องเกี่ยวกับการพัฒนางานบริการทางเภสัชกรรมโรงพยาบาล ได้แก่

- การพัฒนาตัวชี้วัดประเมินประสิทธิภาพการปฏิบัติงานในโครงการรับยาที่ร้านยา บริบทเครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์แห่งหนึ่ง
- ประสิทธิภาพของการใช้ Sedation Protocol ต่อความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาแบบอัตราส่วนและการเกิด Unplanned

Extubation ในหอผู้ป่วยวิกฤต

- ประสิทธิภาพการพัฒนาระบบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาในโรงพยาบาลขนาดกลาง

เหมือนเช่นเคย ผู้อ่านจะได้พบกับบทความพิเศษฉบับนี้เป็นเรื่องของต้นลำโพง ซึ่งเป็นไม้ล้มลุกที่มีลักษณะคล้ายต้นมะเขือ-พวง ลำโพงมีสารสำคัญที่ออกฤทธิ์เป็น anticholinergic agent ผู้ที่รับประทานลำโพงจึงมีกล้ามเนื้อแขนขาอ่อนแรง ลิ้นแข็งพูดไม่ชัด ปัสสาวะไม่ออก หายใจช้าและขัด ชีพจรเต้นเร็ว ไม่มียาด้านพิษในประเทศไทย แต่สามารถให้การรักษาดตามอาการ

บทความเรื่องภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทและการรักษาด้วยยาชนิดใหม่มีโรกาบาลิน และเรื่อง ผลของยาต้านเอสจีแอล-ทีทูในการป้องกันการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เป็นบทความนิพนธ์ปริทัศน์ที่ให้การทบทวนความรู้แก่ผู้อ่าน

ทาฟามิดิส และ ดูปิลูแมบ เป็นยาใหม่ 2 ชนิดที่นำมาใช้ในคดีแอดโคมัยลอสโดซิสชนิด เอทีทีอาร์ และ โรคหัดชนิดรุนแรง ตามลำดับ โดยทาฟามิดิสเป็นยามุ่งเป้า ส่วนดูปิลูแมบเป็นยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี ผู้อ่านจะได้พบกับบทความ 2 เรื่องที่แสดงข้อมูลของยาใหม่ทั้ง 2 ชนิดดังกล่าว

บทความสุดท้าย เป็นบทความการศึกษาต่อเนื่อง เรื่อง สูตรยาสำหรับใช้รักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในปัจจุบัน สามารถอ่านและเข้าไปที่ www.ccpe.pharmacycouncil.org ตอบคำถามเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตได้ 2.0 หน่วยกิต

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสักรหญิง บุษบา จินดาวิจักขณ์
บรรณาธิการ

*“It is not the strongest of the
species that survives, nor the
most intelligent that survives.
It is the one that is most
adaptable to change.”*

Charles Darwin

ปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ไดโซพรอกซิล ฟูมาเรท ณ โรงพยาบาลตติยภูมิชั้นสูง

Risk Factor for Nephrotoxicity in Patients Receiving Tenofovir Disoproxil Fumarate in a Super Tertiary Hospital

เชิดชัย สุนทรภาส, ภ.บ., ปร.ด. (เภสัชศาสตร์ชีวภาพ)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

e-mail: chesoo@kku.ac.th

ภิญญ มุตสิกพันธุ์, พ.บ., ว.ว. (อายุรศาสตร์ทั่วไป)

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

e-mail: piroon_m@hotmail.com

รัชฎาพร สุนทรภาส, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์

ผู้พิมพ์หลัก e-mail: ratwis@kku.ac.th

Cheardchai Soontornpas, B.S.(Pharm),

Ph.D. (Biopharmaceutical Sciences)

Faculty of Pharmaceutical Sciences,

Khon Kaen University

e-mail: chesoo@kku.ac.th

Piroon Mootsikapun, M.D.,

Dip.Thai Board of Internal Medicine

Faculty of Medicine, Khon Kaen University

e-mail: piroon_m@hotmail.com

Ratchadaporn Soontornpas, B.Pharm.,

M.Pharm. (Clinical Pharmacy)

Pharmacy Department, Srinagarind Hospital

Corresponding author e-mail: ratwis@kku.ac.th

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ทีโนโฟเวียร์ไดโซพรอกซิลฟูมาเรท (tenofovir disoproxil fumarate; TDF) เป็นยาลำดับแรกในสูตรยารักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและ/หรือตับอักเสบบีเรื้อรัง เนื่องจากมีประสิทธิภาพดี มีการดื้อยาต่ำ และบริหารยาวันละครั้ง แต่ยาอาจก่อให้เกิดพิษต่อไต ดังนั้น หากทราบปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจาก TDF จะช่วยในการวางแผนป้องกันหรือติดตามผู้ป่วยที่อาจเกิดพิษต่อไต

วัตถุประสงค์: เพื่อค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจาก TDF

วิธีวิจัย: เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลตติยภูมิชั้นสูงระหว่างปีพ.ศ.2561-2563 เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ยาที่ผู้ป่วยได้รับ และผลการตรวจทาง

Abstract

Background: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is the first line agent in the treatment regimen for patients infected with human immunodeficiency virus and/or chronic hepatitis B virus. It has good efficacy with low resistance, and is administered once daily. However, the drug may cause nephrotoxicity. Therefore, information of the risk factors associated with nephrotoxicity induced by TDF may be useful in the planning for prevention or monitoring patient who may develop drug induced nephrotoxicity.

Objectives: To investigate for the risk factors associated with nephrotoxicity from TDF.

Method: The retrospective cohort study

รับบทความ: 24 กุมภาพันธ์ 2566

แก้ไข: 6 มิถุนายน 2566

ตอบรับ: 25 มิถุนายน 2566

ห้องปฏิบัติการ โดยประเมินความเป็นพิษต่อไตจากค่าการทำงานของไตที่ลดลงหรือการเกิดแพนโคโนซินโดรม และวิเคราะห์ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาโดยใช้สถิติถดถอยโลจิสติกส์

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวน 320 ราย อายุเฉลี่ย 43.5 ± 12.6 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 62.5) ป่วยด้วยเอชไอวี (ร้อยละ 78.4) และใช้ยามานานกว่า 2 ปี (ร้อยละ 84.7) พบผู้ป่วยเกิดพิษต่อไต 26 ราย (ร้อยละ 8.1) ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ได้แก่ อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป และการได้รับยาที่ยับยั้งโปรตีเอส

สรุปผล: มีผู้ป่วยส่วนน้อยที่เกิดพิษต่อไตหลังการใช้ TDF โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต 2 ปัจจัย ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปและผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ยับยั้งโปรตีเอสอย่างใกล้ชิด

of patients receiving TDF at Srinagarind hospital, a super tertiary hospital, was conducted. Data including patients' characteristics, medications and laboratory investigations during 2018-2020 were collected from electronic database. Nephrotoxicity was assessed from the occurrence of impaired kidney function or Fanconi syndrome. Logistic regression was used for analysis of risk factors associated with drug induced nephrotoxicity.

Results: There were 320 patients in this study. The average age was 43.5 ± 12.6 years. Most of them were male (62.5%), had HIV-infection (78.4%) and used TDF longer than 2 years (84.7%). Nephrotoxicity was found in 26 patients (8.1%) and risk factors associated with nephrotoxicity were age ≥ 50 years and protease inhibitor use.

Conclusion: The incidence of nephrotoxicity after TDF was low and 2 risk factors were associated with nephrotoxicity. Therefore, patients with age ≥ 50 years and protease inhibitor use should be closely monitored.

คำสำคัญ: ความเป็นพิษต่อไตจากยา; ทีโนโฟเวียร์

การอ้างอิงบทความ:

เชิดชัย สุนทรภาส, ภิญญ มุตสิกพันธุ์, รัชฎาพร สุนทรภาส. ปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิลฟูมาเรท ณ โรงพยาบาลตติยภูมิขั้นสูง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):102-11.

Keyword: drug-induced nephrotoxicity; tenofovir

Citation:

Soontornpas C, Mootsikapun P, Soontornpas R. Risk factor for nephrotoxicity in patients receiving tenofovir disoproxil fumarate in a super tertiary hospital. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):102-11.

บทนำ

ทีโนโฟเวียร์ไดโซพรอกซิลฟูมาเรท (tenofovir disoproxil fumarate; TDF) เป็นยาต้านไวรัสในกลุ่ม nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐ-

อเมริกาให้ใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสอื่นในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus; HIV) ในปี พ.ศ. 2544 และในการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B virus; HBV) ในปี พ.ศ. 2551 เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการยับยั้งการแบ่ง

ตัวของเชื้อไวรัส มีการดื้อยาต่ำ มีผลข้างเคียงน้อย และบริหารยาเพียงวันละครั้ง¹ โดยองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้เลือกใช้ TDF หรือ zidovudine เป็นยาลำดับแรกในสูตรยาต้านรีโทรไวรัส สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันและสามารถหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดท้อง การฟ่อของเนื้อเยื่อไขมัน และภาวะเลือดเป็นกรดเล็กน้อย จากการใช้ stavudine ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553² และยังคงเป็นยาหลักในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบัน³ TDF ยังถูกแนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังแทน adefovir เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีกว่า⁴ หรือใช้แทนที่หรือร่วมกับยาอื่นในกรณีที่พบเชื้อไวรัสดีอียา lamivudine, entecavir หรือ telbivudine⁵ อย่างไรก็ตามการไม่พึงประสงค์จาก TDF ที่สำคัญคือการเกิดพิษต่อไต เนื่องจากยานี้ขับออกผ่านกระบวนการกรองผ่านกลomerulus และการขับออกทางไต จึงทำให้เกิดความเสียหายที่ท่อไตส่วนต้น ทำให้เกิด Fanconi syndrome และอาจพบภาวะไตทำงานบกพร่อง อุบัติการณ์ของภาวะไตทำงานผิดปกติในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับ TDF อยู่ระหว่างร้อยละ 17-22 ซึ่งสูงกว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่ได้รับ TDF ที่พบร้อยละ 6-12 โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ การมีภาวะไตทำงานบกพร่องอยู่แล้ว สูงอายุ น้ำหนักตัวน้อย หรือระดับเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดซีดีโฟร์ (CD4 lymphocyte) ต่ำกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม.⁶ ความผิดปกติของไตจาก TDF อาจเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาไม่กี่สัปดาห์หรือหลังได้รับยามาเป็นระยะเวลา 2-9 ปี⁷ ดังนั้นจึงมีการพัฒนา tenofovir alafenamide (TAF) ที่มีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันกับ TDF แต่มีพิษต่อไตและกระดูกต่ำกว่า แต่มีผลเพิ่มระดับไขมันในเลือดมากกว่า¹ นอกจากนี้แนวทางขององค์การอนามัยโลกและแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทยยังคงแนะนำให้ใช้สูตร TDF เป็นทางเลือกแรกและสูตรยาที่มี TAF เป็นทางเลือกรองสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องหรือมีภาวะกระดูกพรุน^{3,8} การศึกษาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ร้อยละ

13.9-26.6 มีการทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 25 โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคไตเรื้อรัง ระยะเวลาการได้รับ TDF การได้รับยาขับยั้งโปรตีนเอส การมีภาวะไขมันสะสมผิดปกติ การมีภาวะโลหิตจางจาก zidovudine แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁹⁻¹¹ สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุมากกว่า 50 ปี ระดับ CD4 lymphocyte ต่ำกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม. โรคเบาหวาน และการได้รับยากดภูมิคุ้มกันระบบ renin-angiotensin¹² อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่ใช้เกณฑ์การทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 25 ในการบ่งชี้ความเป็นพิษต่อไตจาก TDF ไม่ได้ใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับ Fanconi syndrome และไม่ครอบคลุมการใช้ TDF ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบบี ดังนั้นหากแพทย์และเภสัชกรทราบปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความเป็นพิษต่อไตจาก TDF แล้วจะได้หลีกเลี่ยงการใช้ TDF ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความเป็นพิษต่อไต หรือหากกรณีมีความจำเป็นต้องใช้ TDF ควรเปลี่ยนไปใช้ TAF แทน

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF

วัสดุและวิธีการ

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่โครงการ HE631642

คำนิยามการวิจัย

การเกิดพิษต่อไตจาก TDF (TDF-induced nephrotoxicity) หมายถึง ภาวะไตผิดปกติหรือมีการทำงานของไตลดลงหลังได้รับ TDF นานกว่า 3 เดือน ข้อใด

ข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. Fanconi syndrome เป็นความผิดปกติที่เกิดที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubulopathy) ที่ออกมาจากการกรองที่กลูเมอรูลัส ทำให้กรดอะมิโน กลูโคส กรดยูริก ไบคาร์บอเนตและฟอสเฟตที่ควรถูกดูดซึมกลับไม่ถูกดูดซึมแต่ผ่านไปอยู่ในปัสสาวะแทน เกิดปัญหาดังต่อไปนี้ อย่างน้อย 2 ข้อ ได้แก่ (1) มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 ครั้งหรือมีการเพิ่มขึ้นของ urine/creatinine มากกว่า 15 มิลลิกรัม/มิลลิโมล (2) มีน้ำตาลในปัสสาวะ ในสภาวะที่น้ำตาลในเลือดปกติ (3) มีการลดลงของ estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≤ 90 มิลลิลิตร/นาที่ โดยไม่มีสาเหตุอื่นอธิบาย หรือ (4) มีฟอสเฟตในปัสสาวะ (phosphaturia) ที่ยืนยันว่ามีฟอสเฟตในเลือดต่ำจากการเพิ่มขึ้นของการรั่วฟอสเฟตทางปัสสาวะ⁸

2. การบันทึกรหัสโรคตามบัญชีจำแนกโรคระหว่างประเทศฉบับประเทศไทย ได้แก่ ไตวาย (N17-N19) โรคเบาหวานที่เกิดจากไต (N25.1) ความผิดปกติของการขนส่งกรดอะมิโน (E72.0)¹³

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรคือ ผู้ป่วยนอกที่ได้รับ TDF ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 3,750 ราย

กลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยนอกที่ได้รับ TDF ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์จำนวน 320 ราย คำนวณขนาดตัวอย่างจากสูตร $n = P(1-P) / (e^2/Z^2 + P(1-P)/N)$ โดยที่จำนวนประชากร (N) เท่ากับ 3,750 ราย อัตราการเกิดเหตุการณ์ (P) เท่ากับร้อยละ 15 ระดับความมั่นใจ (Z) เท่ากับ 2.58 ที่ระดับความมั่นใจร้อยละ 99 สัดส่วนของความคลาดเคลื่อนที่ยอมให้เกิดขึ้นได้ (e) เท่ากับ 0.05 คำนวณค่ากลุ่มตัวอย่างได้เท่ากับ 312 ราย เก็บข้อมูลเพื่อเป็น 320 ราย คัดเลือกผู้ป่วยโดยใช้วิธีการสุ่มอย่างง่าย

เกณฑ์คัดกรองเข้าร่วมการศึกษา คือเป็นผู้ป่วยนอกทุกรายที่ได้รับ TDF เพื่อรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีหรือไวรัสตับอักเสบบี และได้รับ TDF มาเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน ส่วนเกณฑ์คัดออกจากการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วย

โรคไต (ไตวายระยะสุดท้าย หรือปลูกถ่ายไต) หรือผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่ครบถ้วน (ขาดผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการได้รับ TDF)

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยประกอบด้วย แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยเพื่อประเมินความเสี่ยงการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล โปรแกรม Microsoft Excel version 2013 และโปรแกรม SPSS version 26.0.0.2

ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

1. การดำเนินการเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ประกอบด้วย

1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย โรคติดเชื้อหลัก (เอชไอวี หรือไวรัสตับอักเสบบี) โรคร่วม (ความดันโลหิตสูง เบาหวาน หรือไตเรื้อรัง)

1.2 ข้อมูลการใช้ยา ได้แก่ ระยะเวลาที่ได้รับ TDF การได้รับยาที่ยังโปรตีเอส และการได้รับยาอื่นที่อาจเป็นพิษต่อไต ได้แก่ ยาลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาต้านจุลชีพ (amphotericin B, aminoglycosides, cotrimoxazole, acyclovir) ยาต้าน renin angiotensin system

1.3 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ข้อมูลค่าพื้นฐานของผู้ป่วยในช่วง 3 เดือนก่อน และข้อมูลหลังได้รับ TDF อย่างน้อย 3 เดือน ได้แก่ ผลตรวจปัสสาวะ (albumin, glucose, phosphate) ผลตรวจเลือด (glucose, phosphate, creatinine) และผลตรวจ CD4 lymphocyte count

2. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ประกอบด้วย

2.1 การวิเคราะห์ข้อมูลคุณลักษณะของผู้ป่วย โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา แสดงผลในรูปค่าความถี่และร้อยละ หรือค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2.2 การวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดความเป็นพิษต่อไต โดยใช้สถิติเชิงอนุมาน Pearson's

chi-square test หรือ Fisher's exact test

2.3 การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปัจจัย-
เสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตโดยใช้วิธีการวิเคราะห์
ถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรทวิ (binary logistic re-
gression) ประกอบด้วยเพศ (ชาย) อายุ (ตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป)
ดัชนีมวลกาย (น้อยกว่า 18.5 กิโลกรัม/ตารางเมตร)
โรคติดเชื้อหลัก (เอชไอวีหรือไวรัสตับอักเสบบี) โรคเรื้อรัง
ไม่ติดต่อ (เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคไตเรื้อรัง)
ระดับ CD4 lymphocyte (ต่ำกว่า 200 เซลล์/ลูกบาศก์
มิลลิเมตร) การได้รับยาต้านไวรัสโปรตีเอส ระยะเวลาการได้
รับ TDF (นานกว่า 2 ปี) และการได้รับยาที่เป็นพิษต่อ
ไต แสดงผลในรูป crude odds ratio ค่า *p*-value และ
95% confidence interval จากนั้นนำปัจจัยเสี่ยงที่มีค่า
นัยสำคัญ (*p*-value < 0.1) มาทำการวิเคราะห์ถดถอย
โลจิสติกส์แบบตัวแปรพหุ (multiple logistic regres-
sion) แสดงผลในรูป adjusted odds ratio ค่า *p*-value
และ 95% confidence interval

ผลการวิจัย

1. คุณลักษณะของผู้ป่วย

ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่าง 320 ราย เป็นเพศชายร้อยละ
62.5 มีอายุระหว่าง 40-49 ปี ร้อยละ 30 มีดัชนีมวลกาย
18.5-22.9 กิโลกรัม/ตารางเมตร ร้อยละ 49.4 เป็นผู้ป่วย
ติดเชื้อเอชไอวี ร้อยละ 78.4 มีโรคความดันโลหิตสูง ร้อย-
ละ 54.9 และได้รับ TDF นานกว่า 2 ปี ร้อยละ 84.7 ไม่
ได้รับยาต้านไวรัสกลุ่มยับยั้งโปรตีเอส ร้อยละ 91.2 และ
ไม่ได้รับยาที่อาจเกิดพิษต่อไต ร้อยละ 82.5 พบการเกิด
ความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วย 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.1
โดยตรวจพบค่าการทำงานของไตที่ลดลง ร่วมกับตรวจ
พบโปรตีนและ/หรือน้ำตาลในปัสสาวะในผู้ป่วย 25 ราย
และมีผู้ป่วย 1 รายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Fanconi
syndrome ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตส่วนใหญ่เป็นเพศชาย
(14 ราย) อายุเฉลี่ย 48.04 ± 12.06 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย
 22.40 ± 3.88 กิโลกรัม/ตารางเมตร ข้อมูลพื้นฐานของผู้-
ป่วยที่เกิดและไม่เกิดความเป็นพิษต่อไตแตกต่างกันอย่าง
ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

2. ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไตจาก

TDF

ผลการทดสอบทางสถิติด้วยวิธีการวิเคราะห์
ถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรทวิ โดยใช้ 12 ตัวแปร
ประกอบด้วย เพศชาย อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ดัชนีมวล
กายต่ำกว่า 18 กิโลกรัม/ตารางเมตร โรคติดเชื้อเอชไอวี
โรคไวรัสตับอักเสบบี ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไต-
วายเรื้อรัง ระดับ CD4 lymphocyte ต่ำกว่า 200 เซลล์/
ลูกบาศก์มิลลิเมตร การได้รับยาต้านไวรัสโปรตีเอส ระยะเวลา
ที่ได้รับ TDF และการได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตร่วม
และพบว่ามี 4 ตัวแปร ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย ความ
ดันโลหิตสูง และการได้รับยาต้านไวรัสโปรตีเอสมีความ
สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตด้วยนัยสำคัญทางสถิติที่
p-value < 0.1 ดังแสดงในตารางที่ 2 และเมื่อนำทั้ง 4
ปัจจัยมาทำการทดสอบทางสถิติด้วยการวิเคราะห์ถด-
ถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรพหุ พบว่ามีเพียง 2 ตัวแปรที่
มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทาง-
สถิติที่ *p*-value < 0.05 ได้แก่ อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป
และการได้รับยาต้านไวรัสโปรตีเอส โดยเพิ่มความเสี่ยงของ
การเกิดพิษต่อไตคิดเป็น 2.63 และ 3.21 เท่าตามลำดับ
ดังแสดงในตารางที่ 3

วิจารณ์ผลการวิจัย

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยนอกที่ได้รับ TDF เพื่อ
รักษาการติดเชื้อเอชไอวีหรือตับอักเสบบี ณ โรงพยาบาล
ศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ในระยะเวลา 3 ปี พบการ
เกิดพิษต่อไตจาก TDF ทั้งหมด 26 รายจากผู้ป่วย
กลุ่มตัวอย่าง 320 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.1 ซึ่งต่ำกว่า
การศึกษาอื่นซึ่งพบผู้ป่วยเกิดความเป็นพิษต่อไตจาก
TDF อยู่ในช่วงร้อยละ 13.98-26.6⁹⁻¹² อาจเป็นผลจาก
คุณลักษณะผู้ป่วย และเกณฑ์การประเมินการเกิดพิษต่อ
ไตที่แตกต่างกัน เช่น การศึกษาของสุนีย์ ชยางคุ¹⁰ และ
การศึกษาของชุลีกร ปรีชาวิบูลย์ และคณะ¹¹ ที่กำหนด
ว่าการทำงานของไตลดลงจากเดิมมากกว่าร้อยละ 25
โดยผู้ป่วยที่พบความเป็นพิษต่อไตในการศึกษานี้ส่วน
ใหญ่ 25 รายมาจากการติดตามค่าการทำงานของไต และ

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)			p-value ^a
	กลุ่มตัวอย่าง (n=320)	เกิดพิษต่อไต (n=26)	ไม่เกิดพิษต่อไต (n=294)	
เพศ				
ชาย	200 (62.5)	14 (53.8)	186 (58.1)	0.342
หญิง	120 (37.5)	12 (46.2)	108 (41.9)	
อายุ				
<30 ปี	47 (14.7)	2 (7.7)	45 (15.3)	0.235
30-39 ปี	68 (21.2)	4 (15.4)	64 (21.8)	
40-49 ปี	96 (30.0)	6 (23.1)	90 (30.6)	
50-59 ปี	79 (24.7)	11 (42.3)	68 (23.1)	
≥60 ปี	30 (9.4)	3 (11.5)	27 (9.2)	
ดัชนีมวลกาย				
<18.5 กก./ตร.ม.	39 (12.2)	6 (23.1)	33 (11.2)	0.112
18.5-22.9 กก./ตร.ม.	158 (49.4)	7 (26.9)	151 (51.3)	
23.0-24.9 กก./ตร.ม.	51 (15.9)	4 (15.4)	47 (16.0)	
25.0-29.9 กก./ตร.ม.	56 (17.5)	7 (26.9)	49 (16.7)	
>30.0 กก./ตร.ม.	16 (5.0)	2 (7.7)	14 (4.8)	
ค่าการทำงานของไต				
≥ 90 มล./นาที	202 (63.1)	190 (64.6)	12 (46.2)	0.806
60-89 มล./นาที	109 (34.1)	97 (33.0)	12 (46.2)	
30-59 มล./นาที	9 (2.8)	7 (2.4)	2 (7.7)	
โรคติดเชื้อหลัก				
เอชไอวี	251 (78.4)	19 (73.1)	232 (78.9)	0.488 ^b
ไวรัสตับอักเสบบี	85 (26.6)	7 (26.9)	78 (26.5)	0.965 ^b
ทั้งสองโรค	16 (5.0)	0	16 (5.4)	-
โรคเรื้อรังไม่ติดต่อ				
ความดันโลหิตสูง	39 (54.9)	6 (54.5)	33 (55.0)	0.109 ^b
เบาหวาน	23 (32.4)	3 (27.3)	20 (33.3)	0.416 ^b
ไตวายเรื้อรัง	9 (12.7)	2 (18.2)	7 (11.7)	0.161 ^b
ระยะเวลาที่ได้รับ TDF				
< 1 ปี	19 (5.9)	1 (3.8)	18 (6.1)	0.839
1-2 ปี	30 (9.4)	3 (11.5)	27 (9.1)	
> 2 ปี	271 (84.7)	22 (84.6)	249 (84.7)	
การได้รับยายับยั้งโปรตีเอส				
ได้รับยา	28 (8.8)	5 (19.2)	23 (7.8)	0.063
ไม่ได้รับยา	292 (91.2)	21 (80.8)	271 (92.2)	

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานกลุ่มตัวอย่าง (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)			p-value ^a
	กลุ่มตัวอย่าง (n=320)	เกิดพิษต่อไต (n=26)	ไม่เกิดพิษต่อไต (n=294)	
ประวัติได้รับยาที่เป็นพิษต่อไต				
ไม่ได้รับ	264 (82.5)	21 (80.8)	243 (82.7)	0.789
ได้รับ	56 (17.5)	5 (19.2)	51 (17.3)	
NSAIDs	12 (3.7)	0	12 (4.1)	
ACEIs	21 (6.6)	1 (3.8)	20 (6.8)	
ARBs	5 (1.6)	2 (7.7)	3 (1.0)	
Co-trimoxazole	17 (5.3)	2 (7.7)	15 (5.1)	
Acyclovir	4 (1.2)	0	4 (1.4)	
Amphotericin B	0	0	0	
Aminoglycosides	0	0	0	
ระดับ CD4 lymphocyte				
<200 เซลล์/ลบ.มม.	40 (12.5)	5 (19.2)	35 (11.9)	0.146 ^c
≥200 เซลล์/ลบ.มม.	155 (48.4)	8 (30.8)	147 (50.0)	
ไม่มีข้อมูล	125 (39.1)	13 (50.0)	112 (38.1)	

^aPearson's chi-square หรือ Fisher's exact test

^bเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีโรคและกลุ่มที่ไม่มีโรค

^cเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีระดับ CD4 lymphocyte

กก./ตร.ม. = กิโลกรัม/ตารางเมตร

มล. = มิลลิลิตร

ลบ.มม. = ลูกบาศก์มิลลิเมตร

ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors

ARBs = angiotensin receptor blockers

NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และมีเพียง 1 รายที่ถูกบันทึกว่าเป็น Fanconi syndrome และเนื่องจากไม่มีการส่งตรวจโปรตีน น้ำตาล และฟอสเฟตในปัสสาวะและในเลือดของผู้ป่วยครบทุกราย ซึ่งค่าเหล่านี้มีความจำเป็นสำหรับการประเมินการเกิดความผิดปกติที่เกิดจากการสะสมของ TDF ที่ทำให้ไมโทคอนเดรียมีความผิดปกติจนเกิดการตายของเซลล์บริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal tubulopathy)¹⁴ จึงอาจทำให้จำนวนผู้ป่วยที่เกิดความเป็นพิษต่อไตจาก TDF ต่ำกว่าความเป็นจริงได้ ดังนั้นแพทย์ผู้ทำการรักษาจึงควรมีการส่งตรวจและติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ทุกรายเป็นระยะ โดยควรทำการตรวจรายสัปดาห์ในเดือนแรก

และต่อไปทุกเดือนเนื่องจากการเกิดพิษต่อไตจาก TDF สามารถเกิดได้ตั้งแต่หลังได้รับยาเป็นสัปดาห์ถึงเป็นเดือน การติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการทุก 3 เดือน เช่นเดียวกับโรคเรื้อรังอื่น ๆ จึงอาจทำให้ตรวจพบความเป็นพิษต่อไตจากยาช้าและไม่ทันในการรักษาหรือแก้ไข

ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากการวิเคราะห์ด้วยสถิติถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรพหุจากการศึกษานี้มี 2 ปัจจัย ปัจจัยแรกคืออายุ ≥ 50 ปี ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของดวงรัตน์ สุวรรณ และอัครวัฒน์ กรจิระเกษมศานต์¹² และ Koh HM และ Kumar S¹⁵ ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้นจะมีความเสื่อมสภาพของอวัยวะหรือการมีโรคร่วมมาก

ตารางที่ 2 ผลวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตจาก TDF ด้วยสถิติถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรทวิ

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		ค่าทางสถิติ		
	เกิดพิษต่อไต (n=26)	ไม่เกิดพิษต่อไต (n=294)	Crude OR	95%CI	p-value ^a
เพศ					
ชาย	14 (53.8)	186 (58.1)	0.677	0.302-1.518	0.344
อายุ (ปี)					
≥50	14 (53.8)	95 (32.3)	2.444	1.088-5.487	0.030
ดัชนีมวลกาย					
<18.5 กก./ตรม.	6 (23.1)	33 (11.2)	2.373	0.889-6.332	0.084
โรคติดเชื้อหลัก					
เอชไอวี	19 (73.1)	232 (74.8)	0.725	0.292-1.803	0.490
ไวรัสตับอักเสบบี	7 (26.9)	78 (25.2)	1.020	0.413-2.521	0.965
โรคร่วม					
ความดันโลหิตสูง	6 (54.5)	33 (55.0)	2.373	0.889-6.332	0.084
เบาหวาน	3 (27.3)	20 (33.3)	1.787	0.494-6.465	0.376
ไตวายเรื้อรัง	2 (18.2)	7 (11.7)	3.417	0.672-17.364	0.139
ระดับ CD4 (n=195)					
<200 เซลล์/ลบ.มม.	5 (19.2)	35 (11.9)	2.625	0.809-8.514	0.108
ยาที่ยังโปรตีเอส					
ได้รับยา	5 (19.2)	23 (7.8)	2.805	0.968-8.131	0.057
ระยะเวลาที่ได้รับ TDF					
>2 ปี	22 (84.6)	249 (84.7)	0.994	0.327-3.021	0.992
ยาที่เป็นพิษต่อไต					
ได้รับยา	5 (19.2)	51 (17.3)	1.134	0.409-3.149	0.809

^aBinary logistic regression

95%CI = 95% confidence interval

OR = odds ratio

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อความเป็นพิษต่อไตจาก TDF ด้วยสถิติถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรพหุ

ปัจจัยเสี่ยง	β	S.E.	p-value	Adjusted OR	95% CI
Intercept	-2.991	0.324	0.000	0.050	-
อายุ ≥50 ปี	0.968	0.420	0.021	2.634	1.157-5.997
PIs based regimen	1.166	0.556	0.036	3.209	1.078-9.548

95%CI = 95% confidence interval, OR = odds ratio, PIs = protease inhibitors, TDF = tenofovir disoproxil fumarate

ขึ้น แต่การศึกษาของสุณี ชยางศุ¹⁰ และการศึกษาของ Zheng S และคณะ¹⁶ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดความเป็นพิษต่อไตจาก TDF ซึ่งอาจเป็นผลเนื่องจากการแบ่งช่วงอายุในการวิเคราะห์เป็นช่วงสูง-กว่าและต่ำกว่า 60 ปี และติดตามผู้ป่วยเพียง 2 ปี ส่วนปัจจัยที่สองคือการได้รับยาต้านไวรัสโปรตีเอสสอดคล้องกับการศึกษาของ Manosuthi W และคณะ ซึ่งพบการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ TDF ร่วมกับยาต้านไวรัสโปรตีเอสมากกว่าผู้ที่ได้รับ TDF ร่วมกับยาต้านไวรัสกลุ่มยับยั้ง non-nucleoside¹⁷ ทั้งนี้เนื่องจากยาต้านไวรัสโปรตีเอสจะไปยับยั้ง multidrug resistance protein ซึ่งทำหน้าที่ขนส่ง TDF เข้าสู่ท่อไตเพื่อกำจัดออก (tenofovir efflux kidney transporter)¹⁴ อย่างไรก็ตามการศึกษาของปอแก้ว เพ็ชรคา และระพีพงศ์ สุพรรณไชยมาตย์ ไม่พบว่าการใช้ยาต้านไวรัสโปรตีเอสมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต⁹ ซึ่งอาจเป็นผลจากความแตกต่างด้านคุณลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุสูงกว่า 50 ปีมีจำนวนน้อยเพียงร้อยละ 3.5 อาจทำให้ผลการศึกษาดังกล่าวได้ สำหรับปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคติดเชื้อเอชไอวี ระดับเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 lymphocyte และโรคร่วม ในการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดความเป็นพิษต่อไตจาก TDF อาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่พบการเกิดความเป็นพิษต่อไตมีจำนวนไม่มากนัก อย่างไรก็ตาม แนวทางการตรวจวินิจฉัยรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565 นอกจากจะแนะนำให้มีการติดตามการทำงานของไตและผลการตรวจปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ที่เป็นผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 50 ปี หรือได้รับ TDF ร่วมกับยาต้านไวรัสโปรตีเอสแล้ว ยังมีข้อเสนอแนะให้มีการติดตามผลการตรวจในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 45 กิโลกรัม และได้รับยาที่มีผลกระทบต่อไตเป็นเวลานาน โดยควรตรวจทุก 6 เดือน และควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง⁸ ในส่วน

ของยาต้านไวรัสโปรตีเอสนั้นถึงแม้จะมีการใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ลดลงในปัจจุบัน แต่ยังคงเป็นยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อกับยาต้านไวรัส จึงควรได้รับการเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับดื้อกับยาต้านไวรัสหากได้รับยากลุ่มนี้ร่วมกับ TDF

การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ข้อมูลบางอย่างจึงอาจไม่ครบถ้วน นอกจากนี้ไม่มีการระบุชัดเจนว่าเกิดพิษต่อไตด้วย ICD-10 ในเวชระเบียน จึงต้องพิจารณาการเกิดพิษต่อไตจากการทำงานของไตที่ลดลงร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจโปรตีนและน้ำตาลในปัสสาวะ ส่วนการตรวจฟอสเฟตในปัสสาวะและในเลือดมีน้อยมาก จึงไม่สามารถประเมินการเกิดความเป็นพิษต่อไตจาก TDF ในผู้ป่วยที่ค่าการทำงานของไตไม่ลดลง การศึกษาต่อไปจึงควรทำแบบดำเนินการไปข้างหน้าและกำหนดให้มีการตรวจฟอสเฟตในผู้ป่วยทุกรายที่ใช้ TDF ด้วย

สรุปผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ส่วนน้อย (ร้อยละ 8.1) มีการเกิดความเป็นพิษต่อไตหลังการใช้ TDF โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต คือ ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป และผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสโปรตีเอส จึงควรเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้อย่างใกล้ชิด หากผู้ป่วยรายใดเกิดความเป็นพิษต่อไตจาก TDF หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากยา แพทย์ควรพิจารณาปรับเปลี่ยนเป็นสูตร TAF แทนสูตร TDF

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณนางสาวนิชาภา จตุพรฤกษ์ และนางสาวพิมพ์จี สรสิทธิ์ นักศึกษาหลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเก็บรวบรวมข้อมูลในการวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Wassner C, Bradley N, Lee Y. A review and clinical understanding of tenofovir: tenofovir disoproxil fumarate versus tenofovir alafenamide. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2020;19:2325958220919231. doi: 10.1177/2325958220919231.
2. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach - 2010 revision [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [cited 2022 Oct 1]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138540/pdf/Bookshelf_NBK138540.pdf
3. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1357089/retrieve>
4. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(10):1145-58. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04869.x.
5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018; 67(4): 1560-99. doi: 10.1002/hep.29800.
6. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat*. 2011;2011:354908. doi: 10.1155/2011/354908.
7. Quinn KJ, Emerson CR, Dinsmore WW, Donnelly CM. Incidence of proximal renal tubular dysfunction in patients on tenofovir disoproxil fumarate. *Int J STD AIDS*. 2010;21(2):150-1. doi: 10.1258/ijsa.2009.009464.
8. เสาวนีย์ วิบูลสันติ, ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล, โอบาส พุทธเจริญ, รังสิมา โล่ห์เลขา, เอกจิตรา สุขกุล, บรรณาธิการ. แนวทางการตรวจวินิจฉัยรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565. กรุงเทพฯ: อักษรกราฟฟิค แอนด์ดีไซน์; 2565.
9. ปอแก้ว เพ็ชรคำ, ระพีพงศ์ สุพรรณไชยมาตย์. อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการได้รับยา tenofovir ของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี. *วารสารวิชาการสาธารณสุข*. 2559;25(1):92-103.
10. สุนีย์ ขยางค์. ผลของการทำงานของไตในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ติดตามเป็นเวลาสองปี. *วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์*. 2560;32(1):1-11.
11. ชลธิกร ปรีชาวิบูลย์, ขวัญดาว ศิลาทอง, พนิดา อยู่เพชร, น้ำทิพย์ จุติพงษ์, ณัฐธมล ยอดสุรงค์. การศึกษาอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อไตในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา tenofovir ร่วมกับ NNRTIs เทียบกับ tenofovir ร่วมกับ protease inhibitors ในโรงพยาบาลราชวิถี. *วารสารกรมการแพทย์*. 2557; 41(5): 91-8.
12. ดวงรัตน์ สุวรรณ, อัครวัฒน์ กรจิระเกษมสานต์. อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยา tenofovir ในโรงพยาบาลนครพิงค์. *วารสารโรงพยาบาลนครพิงค์*. 2563;11(2):168-79.
13. สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์. บัญชีจำแนกโรคระหว่างประเทศฉบับประเทศไทย อังกฤษ-ไทย เวอร์ชัน 2016 เล่มที่ 1 ตารางจัดกลุ่มโรค. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2559.
14. วิศิษฐ์ ดันหยง, พิรัช ภมรศิลป์ธรรม, ฉัตชัย ฉันทไพศาล. ทีโนโฟเวียร์และพิษต่อไตระดับเซลล์. *วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา*. 2561;22(2):248-59.
15. Koh HM, Suresh K. Tenofovir-induced nephrotoxicity: a retrospective cohort study. *Med J Malaysia*. 2016;71(6):308-12. PMID: 28087953.
16. Zheng S, Liu L, Lu J, Zhang X, Shen H, Zhang H, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: a 2-year prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(42):e17590. doi: 10.1097/MD.00000000000017590.
17. Manosuthi W, Prasithsirikul W, Tantanathip P, Chimsuntorn S, Nilkamhang S, Sungkanuparph S. Renal impairment in HIV-1 infected patients receiving antiretroviral regimens including tenofovir in a resource-limited setting. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011;42(3):643-50. PMID: 21706942.

การศึกษาผลการใช้ตัวส่งสัญญาณค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไต จากการใช้ทีโนโฟเวียร์ ไดโซโพรซิล ฟูมาเรต

Assessment Study of Trigger for Detecting Nephrotoxicity from Tenofovir Disoproxil Fumarate

อุดมลักษณ์ จันทรวงศ์, ภ.บ.
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: giveudomluk@gmail.com

Udomluk Janwong, B.Pharm.
Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University
Corresponding author email: giveudomluk@gmail.com

ปฐวี เดชชิต, ภ.บ.(บริหารเภสัชกรรม)
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
e-mail: patawee.d@gmail.com

Patawee Detchit, Pharm.D. (Pharmaceutical Care)
Faculty of Pharmacy, Chiangmai University
e-mail: patawee.d@gmail.com

นพดล ชลอธรรม, ภ.บ., วท.ม.(เทคโนโลยีสารสนเทศและการ
จัดการ), วท.ด.(เภสัชศาสตร์)
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
e-mail: nopphadolc@gmail.com

Nopphadol Chalortham, B.Pharm., M.S.(Information
Technology and Management), Ph.D.(Pharmacy)
Faculty of Pharmacy, Chiangmai University
e-mail: nopphadolc@gmail.com

นันทวรรณ กิติกรณารักษ์, ภ.บ., ภ.บ.(บริหารเภสัชกรรม),
วท.ด.(เภสัชศาสตร์)
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
e-mail: nantawarn.k@cmu.ac.th

Nantawarn Kitikannakorn, B.Pharm.,
Pharm.D. (Pharmaceutical Care), Ph.D.(Pharmacy)
Faculty of Pharmacy, Chiangmai University
e-mail: nantawarn.k@cmu.ac.th

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: การค้นหาเหตุการณ์การเกิดพิษต่อไตจากทีโนโฟเวียร์ ประเมินได้จากค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส การตรวจน้ำตาลและโปรตีนในปัสสาวะ ระดับโพแทสเซียมในเลือด และระดับฟอสเฟตในปัสสาวะ นอกจากนี้ การตรวจระดับฟอสเฟตในเลือดเป็นอีกหนึ่งมาตรฐานในการช่วยวินิจฉัย แต่ผู้ป่วยอาจจะไม่ได้รับการตรวจอันเนื่องจากข้อจำกัดในชุดสิทธิประโยชน์หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า

วัตถุประสงค์: เพื่อพัฒนาระบบและประเมินประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากทีโนโฟเวียร์

วิธีวิจัย: ช่วงที่ 1 เก็บข้อมูลจากเวชระเบียน

Abstract

Background: Tenofovir-induced nephrotoxicity is detected from eGFR, urine glucose, proteinuria, serum potassium, and urine phosphate. Serum phosphorus is another standard diagnosis. Unfortunately, some patients are not investigated for this latter test as it is not included in the Universal Coverage benefit package of National Health Security Office.

Objective: To develop a monitoring system that includes a trigger tool and evaluate its effectiveness in detecting tenofovir-induced nephrotoxicity.

ช่วงเดือนมกราคม 2563 ถึงเดือนธันวาคม 2564 เพื่อประเมินประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณด้วยค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าการทำนายบวก ค่าการทำนายลบ และค่าความแม่นยำ ช่วงที่ 2 เก็บข้อมูลผลฉันทามติต่อการปรับปรุงแนวทางการปฏิบัติงานจากการสนทนากลุ่มสหวิชาชีพในคลินิก HIV

ผลการวิจัย: การเกิดพิษต่อไตจากทีโนโฟเวียร์ พบร้อยละ 6.98 จากการเข้ารับบริการ 1,059 ครั้ง ตัวส่งสัญญาณที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด คือ ระดับฟอสเฟตในเลือด โดยเมื่อใช้เป็นตัวส่งสัญญาณหลักร่วมกับ ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส และการตรวจน้ำตาลในปัสสาวะ จะเพิ่มประสิทธิภาพเป็นร้อยละ 100 ผลการสนทนากลุ่มทำให้พัฒนาแนวทางการติดตามระดับฟอสเฟตในเลือดผู้ป่วยทุกรายที่ตรวจพบน้ำตาลหรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

สรุปผล: การใช้ระดับฟอสเฟตในเลือดร่วมกับค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสและการตรวจน้ำตาลในปัสสาวะสามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ทีโนโฟเวียร์ได้ดี สหวิชาชีพมีส่วนร่วมในการพัฒนาระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาที่เข้าใจง่ายและมีประสิทธิภาพ

Method: Part 1; A retrospective analysis was performed on data from a database between January 2020 and December 2021. The effectiveness of the trigger was calculated based on its sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy. Part 2; A focus group of an HIV clinic's interdisciplinary team was used to gather consensus on workflow improvement.

Result: Among 1,059 visits, 6.98% of them involved tenofovir-induced nephrotoxicity. Serum phosphorus functions as the best trigger. When this trigger was used along with eGFR and urine sugar, the efficiency of trigger tools is 100%. The focus group resulted in the development of a procedure for monitoring serum phosphorus levels in all patients whose tested positive for proteinuria or sugar in the urine.

Conclusion: Urine sugar, eGFR, and serum phosphorus, all can be used to detect tenofovir-induced nephrotoxicity. The workflow for monitoring tenofovir-induced nephrotoxicity has been developed through interdisciplinary collaboration, and as a consequence, it is straightforward and efficient, which can increase patient safety.

คำสำคัญ: การค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์; การเกิดพิษต่อไต; ทีโนโฟเวียร์; ตัวส่งสัญญาณ

การอ้างอิงบทความ:

อุดมลักษณ์ จันทรวงศ์, ปฐวี เดชชิต, นพดล ชลอธรรม, นันทวรรณ กิติกรณารณ. การศึกษาผลการใช้ตัวส่งสัญญาณค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ทีโนโฟเวียร์ ไดโซโพรซิล ฟูมาเรต. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):112-29.

Keyword: adverse effect detection; nephrotoxicity; tenofovir; trigger tool

Citation:

Janwong U, Detchit P, Chalortham N, Kitikannakorn N. Assessment study of trigger for detecting nephrotoxicity from tenofovir disoproxil fumarate. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):112-29.

บทนำ

โรคติดเชื้อเอชไอวี/โรคเอดส์ (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญเนื่องจากเป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาด ผู้ป่วยต้องได้รับยาต้านรีโทรไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (highly active antiretroviral therapy หรือ HAART) ตลอดชีวิต¹ สถิติประเทศไทยในปี พ.ศ. 2564 มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีประมาณ 520,000 ราย ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส 447,061 ราย² โดยโรงพยาบาลสันป่าตองมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีอยู่ระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสจำนวน 1,357 ราย

ทีโนโฟวีร์รูปแบบเกลือฟูมาเรต (tenofovir disoproxil fumarate; TDF) เป็นยาแนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรก ๆ เนื่องจากมีประสิทธิภาพดี อัตราการดื้อยาคต่ำ ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี และการบริหารยาสะดวก^{3,4} แต่การใช้ยาต่อเนื่องมีโอกาสเกิดปัญหาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา^{5,6} โดยผู้ป่วยอาจจะมีการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine (Scr) การลดลงของค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (estimated glomerular filtration rate; eGFR) หรือการลดลงของค่า creatinine clearance (CrCl) การบาดเจ็บของเซลล์ที่ท่อไตบริเวณ proximal tubule การมีโปรตีนในปัสสาวะ การมีกลูโคสในปัสสาวะ การสูญเสียไบคาร์บอเนตซึ่งทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดเมตาบอลิก (metabolic acidosis) และการมีฟอสเฟตในปัสสาวะ ที่ส่งผลให้เกิดภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ (secondary hypophosphatemia)^{3,4,7,8}

แนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565 แนะนำให้มีการเฝ้าระวังภาวะไตผิดปกติจาก TDF ด้วยการตรวจติดตาม Scr และ eGFR ทุก 6 เดือน และการตรวจปัสสาวะ ทุก 1 ปี ยกเว้นในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงได้แก่โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง อายุมากกว่า 50 ปี น้ำหนักน้อยกว่า 45 กิโลกรัม หรือได้รับยาที่มีผลกระทบต่อไต เช่น ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ควรจะตรวจทุก 6 เดือน ส่วนการตรวจระดับ serum phosphorus และ/

หรือการตรวจฟอสเฟตในปัสสาวะขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์และไม่สามารถเบิกค่าใช้จ่ายจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ได้⁵ ในขณะที่ European AIDS Clinical Society (EACS) 2021 มีคำแนะนำให้ตรวจระดับ serum phosphorus ทุก 6-12 เดือน⁹

โรงพยาบาลสันป่าตองพบอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตจาก TDF ในช่วงเดือนมกราคม 2564 - สิงหาคม 2564 จากการสั่งใช้ยา 1,546 ครั้ง โดยการระบุของแพทย์ว่าเกิดภาวะไตทำงานผิดปกติจากการใช้ TDF หรือเกิด Fanconi syndrome และสั่งหยุดใช้ TDF 18 เหตุการณ์ (1.12 ครั้ง ต่อ 100 ครั้งของการสั่งใช้ยา) แต่เนื่องด้วยสถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (องค์การมหาชน) แนะนำให้ใช้ตัวส่งสัญญาณ (trigger tools) เป็นเครื่องมือคัดกรองและทบทวนเวชระเบียนเพื่อเพิ่มโอกาสในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า การคัดกรองโดยบุคลากรที่เชี่ยวชาญถึง 50 เท่า^{10,11} โรงพยาบาลสันป่าตองจึงดำเนินการศึกษานำร่องโดยกำหนดตัวส่งสัญญาณ 4 รายการ คือ urine sugar >50 mg/dL, eGFR <60 mL/min/1.73m², serum potassium ≤3.5 mmol/L และ serum phosphorus ≤2.5 mg/dL พบการส่งสัญญาณ 64, 44, 21, 20 ครั้ง ตามลำดับ ในขณะที่ตัวส่งสัญญาณที่ทำให้ค่าพยากรณ์บวกกับการเกิดพิษต่อไตมากที่สุด คือ serum phosphorus

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาระบบการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจาก TDF โดยใช้ตัวส่งสัญญาณ ในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวีโรงพยาบาลสันป่าตอง จังหวัดเชียงใหม่ และประเมินประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณในการค้นหาเหตุการณ์

วัสดุและวิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบผสมผสาน (mixed methods) แบ่งออกเป็น 2 ช่วง คือ ช่วงที่ 1 เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive

research) ทำการประเมินประสิทธิภาพด้วยค่าต่อไปนี้ ได้แก่ ความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ค่าการทำนายบวก (positive predictive value; PPV) ค่าการทำนายลบ (negative predictive value; NPV) และความแม่นยำ (accuracy) ของตัวส่งสัญญาณ 4 รายการ คือ eGFR $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, serum phosphorus $\leq 2.5 \text{ mg/dL}$, urine sugar $>50 \text{ mg/dL}$, serum potassium $\leq 3.5 \text{ mmol/L}$ ในการเข้ารับบริการหนึ่งครั้งก่อนพบผลวินิจฉัยของแพทย์ระบุว่าผู้ป่วยเกิดพิษต่อไต (nephrotoxicity) หรือระบุว่า Fanconi syndrome หรือระบุ ICD-10 ดังนี้ ได้แก่ N170, N171, N172, N179, N180, N181, N182, N183, N184, N185, N189, N259, N288, N298, R392 และ S370 ในฐานข้อมูลโปรแกรม HOSxP หรือฐานข้อมูลโปรแกรม NAP Plus และช่วงที่ 2 การสนทนากลุ่ม (focus group) ทีมสหวิชาชีพผู้ปฏิบัติงานในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวีโรงพยาบาลสันป่าตอง เพื่อพัฒนาระบบการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF โดยใช้ตัวส่งสัญญาณการศึกษานี้ได้รับการรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลสันป่าตอง เลขที่ 006/2565

ช่วงที่ 1

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรคือผู้ป่วยที่มารับบริการที่คลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวีโรงพยาบาลสันป่าตอง ในช่วง 1 มกราคม 2563 ถึง 31 ธันวาคม 2564

กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยที่มารับบริการที่คลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวีโรงพยาบาลสันป่าตอง ในช่วง 1 มกราคม 2563 ถึง 31 ธันวาคม 2564 จำนวน 672 ราย ที่ผ่านการคัดกรองตามเกณฑ์คัดเข้า

เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าการศึกษา

เป็นผู้ป่วยอายุ 18 ปี ขึ้นไปที่มีการใช้ TDF โดยมีข้อบ่งชี้คือรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวี และมีผลการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เป็นตัวส่งสัญญาณอย่างน้อย 1 ใน 4 รายการที่กำหนดไว้

เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา

1. ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการทำงานของไตผิดปกติ จากการระบุค่าวินิจฉัยของแพทย์ในเวชระเบียน chronic kidney disease (CKD) หรือเกิด Fanconi syndrome หรือ acute kidney injury (AKI) หรือมีการระบุ ICD-10 โดยแพทย์ ได้แก่ N170, N171, N172, N179, N180, N181, N182, N183, N184, N185, N189, N259, N288, N298, R392 และ S370 ตั้งแต่ก่อนได้รับการรักษาด้วย TDF

2. เริ่มรับ TDF น้อยกว่า 5 สัปดาห์

3. ผู้ป่วยขาดการรักษาตามนัดและส่งผลให้ผู้ป่วยขาด TDF ในช่วงเวลาทำการศึกษา

4. ภายใน 1 สัปดาห์ ก่อนถูกวินิจฉัยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจาก TDF มีประวัติดังนี้

4.1 ได้รับการส่งจ่ายยาที่มีพิษต่อไต ได้แก่ vancomycin, ciprofloxacin, ceftriaxone, ceftazidime, กลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), กลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) และกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs)

4.2 ได้รับการส่งจ่าย ritonavir

4.3 ได้รับการส่งจ่ายยาในกลุ่ม phosphate binder (เฉพาะการใช้ระดับฟอสฟอรัสในเลือดเป็นตัวส่งสัญญาณ)

4.4 ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน หรือได้รับการส่งจ่าย dapagliflozin (เฉพาะการใช้ระดับน้ำตาลกลูโคสในปัสสาวะเป็นตัวส่งสัญญาณ)

4.5 ได้รับการส่งจ่าย hydrochlorothiazide, furosemide, amphotericin B (เฉพาะการใช้ระดับโพแทสเซียมในเลือดเป็นตัวส่งสัญญาณ)

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ใช้ข้อมูลการให้บริการผู้ป่วยจากโปรแกรม HOSxP ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2563 ถึง 31 ธันวาคม 2564 คำนวณอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยา และ ประเมินประสิทธิภาพตัวส่งสัญญาณทั้งตัวส่งสัญญาณเดี่ยว คู่ และ กลุ่ม 3 หรือ 4 ด้วยค่าต่อไปนี้

Sensitivity เป็นตัวชี้วัดความสามารถการตรวจพบหรือค้นหาผู้ป่วย

Specificity เป็นตัวชี้วัดความสามารถในการตรวจพบหรือค้นหาผู้ที่ไม่ป่วย

Positive predictive value (PPV) เป็นตัวชี้วัดความสามารถการบอกผลบวกจริงเมื่อผลตรวจเป็นบวก
การตรวจที่มีความจำเพาะสูงมักจะมีค่า PPV สูง

Negative predictive value (NPV) เป็นตัวชี้วัดความสามารถการบอกผลลบจริงเมื่อผู้ป่วยผลตรวจเป็นลบ

Accuracy คือ ความถูกต้องของค่าที่วัดได้เทียบเคียงกับการตรวจมาตรฐาน

มีวิธีการคำนวณค่าข้างต้นดังต่อไปนี้

		การวินิจฉัยจากการตรวจมาตรฐาน gold standard	
		เป็นโรค	ไม่เป็นโรค
		a True positive	b False positive
ผลของการตรวจ ที่ต้องการทดสอบ diagnostic test	ผลบวก		
	ผลลบ	c False negative	d True negative

$$\% \text{ sensitivity} = \frac{a}{a + c} \times 100$$

$$\% \text{ specificity} = \frac{d}{b + d} \times 100$$

$$\% \text{ positive predictive value} = \frac{a}{a + b} \times 100$$

$$\% \text{ negative predictive value} = \frac{d}{c + d} \times 100$$

$$\% \text{ accuracy} = \frac{a + d}{a + b + c + d} \times 100$$

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 (Sp) (1 - Sp)}{e^2 (1 - prevalence)}$$

แทนค่า $Z_{\alpha/2}^2 = 1.96$

$Sp = 0.86$ (ค่า specificity ของ IHI trigger tool จากการศึกษาศึกษาของ Silva และคณะ 2018)

$e = 0.025$ (กำหนดเป็นครึ่งหนึ่งของอุบัติการณ์ เนื่องจากเป็นโรคที่พบได้น้อย อุตการณ์น้อยกว่าร้อยละ 10)

prevalence = 0.05 (จากการศึกษาศึกษาของ Scherzer และคณะ 2012)

ได้ $n = \frac{1.96^2 (0.86) (1 - 0.86)}{0.025^2 (1 - 0.05)} = 779.67$

ดังนั้น งานวิจัยนี้กำหนดให้มีกลุ่มตัวอย่าง อย่างน้อยจำนวน 780 ครั้งของการส่งยา

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนาด้วยโปรแกรม Microsoft Excel เพื่อสรุปข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว น้ำหนักส่วนสูง ค่าดัชนีมวลกาย จำนวนตัวส่งสัญญาณที่พบจำนวนเวชระเบียนที่พบตัวส่งสัญญาณ ข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจากการใช้ TDF โดยแสดงในค่า specificity, sensitivity, PPV, NPV และ accuracy

ช่วงที่ 2

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรและกลุ่มตัวอย่างเป็นกลุ่มเดียวกัน คือ บุคลากรทางการแพทย์ในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวีโรงพยาบาลสันป่าตองทั้งหมด 6 คน ที่ถูกเลือกแบบเฉพาะเจาะจง ประกอบด้วยแพทย์ 1 คน พยาบาลวิชาชีพจำนวน 2 คน เภสัชกร 1 คน และนักเทคนิคการแพทย์จำนวน 2 คน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ผู้วิจัยทำหน้าที่เป็นผู้ให้ข้อมูลนำเข้าสู่การสนทนา และจัดบันทึกการสนทนาในแบบบันทึกการสนทากลุ่ม โดยผู้วิจัยนำสนทนาจากผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณจากช่วงที่ 1

2. สร้างแบบสอบถามกึ่งโครงสร้าง (semi-structured questionnaire) เพื่อใช้รวบรวมความคิดเห็นและการตัดสินใจในแต่ละข้อคำถามที่เกี่ยวข้องกับการใช้ตัวส่งสัญญาณในการปฏิบัติงานในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวีโรงพยาบาลสันป่าตอง โดยการตอบคำถามจะใช้มาตราส่วนประเมินค่า 4 ระดับแบบลิเคิร์ต (Likert 4-scale rating) 1 (ไม่เห็นด้วย) ถึง 4 (เห็นด้วยอย่างยิ่ง) เพื่อหาฉันทามติของกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสียในการพัฒนาขั้นตอนระบบการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF (รูปที่ 1)

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้ค่าสถิติเชิงพรรณนาแสดงผลฉันทามติของกลุ่มตัวอย่างในแต่ละขั้นตอนของระบบ ตามเกณฑ์ 3 ข้อ คือ

ค่ามัธยฐานตั้งแต่ 3.50 ขึ้นไป ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์มีค่าตั้งแต่ 1.50 ลงมา และผลต่างค่ามัธยฐานกับฐานนิยมไม่เกิน 1.00

ผลการศึกษา

ช่วงที่ 1

1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง และอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF

ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปีที่ได้รับ TDF จำนวน 900 ราย มีจำนวนครั้งของการส่งยาจำนวน 1,805 ครั้ง ถูกคัดออก 746 ครั้งเนื่องจากการได้รับยาร่วมกับยาที่มีพิษต่อไต, ritonavir, phosphate binder, hydrochlorothiazide, furosemide ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานมาก่อน ไม่ทราบประวัติการวินิจฉัยโรคไตก่อนเข้าการศึกษา คงเหลือผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 672 ราย จำนวนครั้งของการเข้ารับบริการ 1,059 ครั้ง แยกเป็นเพศชาย 591 ครั้ง (ร้อยละ 55.81) ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 46-60 ปี (ร้อยละ 49.58) โรคร่วมที่พบมากที่สุด คือ โรคไขมันในโลหิตสูง (ร้อยละ 48.25) รองลงมา คือ โรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 15.20) ค่าดัชนีมวลกายส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 18.5-22.99 กก./ตร.ม. 466 ครั้ง (ร้อยละ 44.00) น้ำหนักเฉลี่ย 57.84 ± 12.28 กก. ส่วนสูงเฉลี่ย 161.86 ± 8.99 ซม. พบการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยา TDF ทั้งหมด 74 ครั้ง (ร้อยละ 6.98) (ตารางที่ 1)

2. ประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF

กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 1,059 ครั้งการเข้ารับบริการการส่งสัญญาณเตือนของตัวส่งสัญญาณที่กำหนด 4 รายการ คือ urine sugar >50 mg/dL, eGFR <60 mL/min/1.73m², serum potassium ≤ 3.5 mmol/L และ serum phosphorus ≤ 2.5 mg/dL พบทั้งหมด 109 ครั้ง โดยพบ serum potassium มากที่สุด (50 ครั้ง) (ตารางที่ 2) และการส่งสัญญาณพร้อมกัน 2 ชนิด จำนวน 17 ครั้ง ส่งสัญญาณพร้อมกัน 3 ชนิด จำนวน 5 ครั้ง ส่งสัญญาณพร้อมกัน 4 ชนิด จำนวน 1 ครั้ง (ตารางที่ 3 และ 4)

การประเมินประสิทธิภาพตัวส่งสัญญาณ พบดังนี้

2.1 ตัวส่งสัญญาณเดียวที่มีความไวมากที่สุด คือ serum phosphorus ≤ 2.5 mg/dL มีความไว ร้อยละ 94.44 ตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 2 หรือ 3 หรือ 4 ชนิดที่มี serum phosphorus รวมด้วย จะมีความไวร้อยละ 100.00

2.2 ตัวส่งสัญญาณเดียวที่มีความจำเพาะมากที่สุดถึงร้อยละ 98.71 คือ urine sugar >50 mg/dL ตัว

ส่งสัญญาณกลุ่ม 2 ชนิดที่มีความจำเพาะร้อยละ 100.00 คือกลุ่มที่ใช้ eGFR ร่วมกับตัวส่งสัญญาณอื่น หรือการตรวจ serum phosphorus ร่วมกับ urine sugar ส่วนตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 3 และ 4 ชนิด มีความจำเพาะร้อยละ 100.00 ทั้งหมด

2.3 ตัวส่งสัญญาณเดียวที่มีค่า PPV มากที่สุดในการศึกษานี้ถึงร้อยละ 94.44 คือ serum phosphorus ≤ 2.5 mg/dL ตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 2 ชนิดที่มี PPV

แบบสอบถามชนิดเลือกตอบ

คำชี้แจง โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ในช่องที่ตรงกับความคิดเห็นหรือความรู้สึกของท่านที่มีต่อข้อความนั้น เกี่ยวกับระบบการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไจากการใช้ TDF คลินิกเอชไอวี โรงพยาบาลสันป่าตอง จังหวัดเชียงใหม่ โดยมีคะแนนตามมาตราส่วนประเมินค่า 4 ระดับแบบลิเคิร์ต ดังนี้

ค่าคะแนน	ระดับ	ความหมาย
4	เห็นด้วยอย่างยิ่ง	เห็นด้วยอย่างยิ่ง หากไม่มีจะส่งผลให้ไม่สามารถดำเนินงานได้
3	เห็นด้วย	ควรมี เนื่องจากมีผลดีต่อการปฏิบัติงานและประสิทธิภาพการทำงาน
2	เห็นด้วยน้อย	ไม่มีก็ได้ เพราะไม่ส่งผลต่อประสิทธิภาพของการทำงาน
1	ไม่เห็นด้วย	ไม่จำเป็นต้องมีเพราะยุ่งยากโดยไม่จำเป็น

ที่	ข้อความ	ระดับความคิดเห็น				เหตุผล
		4	3	2	1	
1	การเพิ่มขึ้นขั้นตอนการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไจากการใช้ TDF โดยใช้ตัวส่งสัญญาณ ทำให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยามากขึ้น					
2	การตรวจสอบตัวส่งสัญญาณ (ดึงรายงาน Trigger) ควรทำเป็นประจำสัปดาห์ละ 1 ครั้งโดยเภสัชกรประจำคลินิก					
3	การเพิ่มการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไจากการใช้ TDF ในผังขั้นตอนการปฏิบัติงานของคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี ทำให้การทำงานของท่ายุ่งยากมากขึ้น					
4	แนวทางเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไจากการใช้ TDF สามารถดูแลด้านความปลอดภัยในการใช้ยา สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ TDF ได้อย่างมีประสิทธิภาพ					
5	แนวทางเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไจากการใช้ TDF ดำเนินการถูกต้องตามหลักวิชาการ					
6	แนวทางเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไจากการใช้ TDF เข้าใจง่ายสามารถปฏิบัติตามได้					

รูปที่ 1 แบบสอบถามกึ่งโครงสร้าง (semi-structured questionnaire) เพื่อใช้รวบรวมความคิดเห็นและการตัดสินใจในแต่ละข้อคำถามที่เกี่ยวข้องกับการใช้ตัวส่งสัญญาณในการปฏิบัติงานในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลสันป่าตอง

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อได้จากการใช้ TDF

ลักษณะพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) (n=672)	จำนวนครั้งเข้ารับบริการ (ร้อยละ) (n = 1,059)
เพศ		
ชาย	369 (54.91)	591 (55.81)
หญิง	303 (45.09)	468 (44.19)
สูตรยาที่ใช้		
TDF+Lamivudine(3TC)/Emtricitabine (FTC) +Efavirenz (EFV)		827 (78.09)
TDF+3TC/FTC+Nevirapine(NVP)		188 (17.75)
TDF+3TC/FTC+Rilpivirine(RPV)		39 (3.68)
TDF+3TC/FTC+Dolutegravir(DTG)		4 (0.38)
TDF+Zidovudine(AZT)+EFV		1 (0.10)
อายุ		
18-30 ปี		123 (11.61)
31-45 ปี		291 (27.48)
46-60 ปี		525 (49.58)
มากกว่า 60 ปี		120 (11.33)
โรคประจำตัว		
ไขมันในเลือดสูง		511 (48.25)
ความดันโลหิตสูง		161 (15.20)
โรคตับ (ตับอักเสบ/ตับแข็ง)		82 (7.74)
โลหิตจาง		55 (5.19)
หัวใจ		11 (1.04)
เก๊าท์		8 (0.76)
ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)		
BMI <18.5 กก./ตร.ม.		170 (16.05)
BMI 18.5-22.99 กก./ตร.ม.		466 (44.00)
BMI 23-24.99 กก./ตร.ม.		192 (18.13)
BMI >25 กก./ตร.ม.		177 (16.71)
No available data of BMI		54 (5.10)
น้ำหนักเฉลี่ย (กก.)		57.82±12.28 (27-115)
ส่วนสูงเฉลี่ย (ซม.)		161.86±8.99 (135-185)
การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อได้		
เกิด		74 (6.98)
ไม่เกิด		985 (92.92)

TDF = tenofovir disoproxil fumarate; BMI = body mass index; กก. = กิโลกรัม; ตร.ม. = ตารางเมตร; ซม. = เซนติเมตร

ตารางที่ 2 ค่า sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) และ accuracy ของตัวส่งสัญญาณเดี่ยว

Trigger	a	b	c	d	%sensitivity $a/(a+c) \times 100$	%specificity $d/(b+d) \times 100$	%PPV $a/(a+b) \times 100$	%NPV $d/(c+d) \times 100$	%accuracy $(a+d)/(a+b+c+d) \times 100$
eGFR ¹	10	7	13	202	43.48	96.65	58.82	93.95	91.38
Serum potassium ²	8	42	23	155	25.81	78.68	16.00	87.08	71.49
Serum phosphorus ³	17	1	1	19	94.44	95.00	94.44	95.00	94.74
Urine sugar ⁴	9	10	37	763	19.57	98.71	47.37	95.38	94.26

หมายเหตุ

- a = positive trigger and positive nephrotoxicity
- b = positive trigger and non-nephrotoxicity
- c = negative trigger and positive nephrotoxicity
- d = negative trigger and non-nephrotoxicity

¹ eGFR <60 mL/min/1.73 m²

² serum potassium ≤3.5 mmol/L

³ serum phosphorus ≤2.5 mg/dL

⁴ urine sugar >50 mg/dL

ตารางที่ 3 ค่า sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) และ accuracy ของตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 2 ชนิด

Trigger	a	b	c	d	%sensitivity a/(a+c) x 100	%specificity d/(b+d) x 100	%PPV a/(a+b) x 100	%NPV d/(c+d) x 100	%accuracy (a+d)/(a+b+c+d) x 100
eGFR ¹ + serum potassium ²	1	0	4	51	20.00	100.00	100.00	92.73	92.86
eGFR ¹ + serum phosphorus ³	2	0	0	5	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
eGFR ¹ + urine sugar ⁴	1	0	6	84	14.29	100.00	100.00	93.33	93.41
Serum potassium ² + serum phosphorus ³	3	1	0	9	100.00	90.00	75.00	100.00	92.31
Serum potassium ² + urine sugar ⁴	2	1	8	62	20.00	98.41	66.67	88.57	87.67
Serum phosphorus ³ + urine sugar ⁴	6	0	0	5	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

หมายเหตุ

a = positive trigger and positive nephrotoxicity

b = positive trigger and non-nephrotoxicity

c = negative trigger and positive nephrotoxicity

d = negative trigger and non-nephrotoxicity

¹ eGFR <60 mL/min/1.73 m²

² serum potassium ≤3.5 mmol/L

³ serum phosphorus ≤2.5 mg/dL

⁴ urine sugar >50 mg/dL

ตารางที่ 4 ค่า sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) และ accuracy ของตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 3 ชนิด และ 4 ชนิด

Trigger	a	b	c	d	%sensitivity $a/(a+c) \times 100$	%specificity $d/(b+d) \times 100$	%PPV $a/(a+b) \times 100$	%NPV $d/(c+d) \times 100$	%accuracy $(a+d)/(a+b+c+d) \times 100$
eGFR + serum potassium + serum phosphorus	1	0	0	3	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
eGFR + serum potassium + urine sugar	1	0	3	27	25.00	100.00	100.00	90.00	90.32
eGFR + serum phosphorus + urine sugar	1	0	0	1	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Serum potassium + serum phosphorus + urine sugar	2	0	0	4	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
eGFR + serum potassium + serum phosphorus + urine sugar	1	0	0	1	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

หมายเหตุ

a = positive trigger and positive nephrotoxicity
c = negative trigger and positive nephrotoxicity

b = positive trigger and non-nephrotoxicity
d = negative trigger and non-nephrotoxicity

¹ eGFR <60 mL/min/1.73 m²

² serum potassium ≤3.5 mmol/L

³ serum phosphorus ≤2.5 mg/dL

⁴ urine sugar >50 mg/dL

ร้อยละ 100.00 คือกลุ่มที่ใช้ eGFR ร่วมกับตัวส่งสัญญาณอื่น หรือการตรวจ serum phosphorus ร่วมกับ urine sugar ส่วนตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 3 และ 4 ชนิด มี PPV ร้อยละ 100.00 ทั้งหมด

2.4 ตัวส่งสัญญาณเดียวที่มีค่า NPV มากที่สุด ร้อยละ 95.12 ในการศึกษาครั้งนี้ คือ urine sugar >50 mg/dL ตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 2 ชนิดที่มีค่า NPV ร้อยละ 100.00 คือการตรวจ serum phosphorus ร่วมกับตัวส่งสัญญาณอื่น ตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 3 และ 4 ชนิดมีค่า NPV ร้อยละ 100.00 ทั้งหมด ยกเว้น การตรวจ eGFR, serum potassium และ urine sugar

2.5 ตัวส่งสัญญาณเดียวที่มีความแม่นยำมากที่สุด ร้อยละ 94.74 คือ serum phosphorus ≤ 2.5 mg/dL ตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 2 ชนิดที่มีความแม่นยำร้อยละ 100.00 คือ eGFR ร่วมกับ serum phosphorus และ serum phosphorus ร่วมกับ urine sugar ตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 3 และ 4 ชนิดมีความแม่นยำร้อยละ 100.00 ทั้งหมด ยกเว้น การตรวจ eGFR, serum potassium และ urine sugar

ช่วงที่ 2

การประชุมกลุ่มกับผู้มีส่วนได้ส่วนเสียกับการพัฒนาระบบขั้นตอนการทำงานในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลสันป่าตอง สรุปประเด็นสำคัญได้ว่าระบบและขั้นตอนการทำงานในปัจจุบันเหมาะสมและบริการได้รวดเร็วแล้ว แต่มีฉันทมติให้ทำการปรับแผนขั้นตอนการทำงานให้เภสัชกรรวบรวมรายงานตัวส่งสัญญาณรายสัปดาห์เพื่อแจ้งแพทย์ก่อนการตรวจครั้งต่อไป ดังแสดงในรูปที่ 2

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการทุก 6 หรือ 12 เดือน ให้ส่งตรวจและรายงานทั้งค่า Scr และ eGFR เพื่อเพิ่มความสะดวกในการติดตามค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยแต่ละราย ส่วนการส่งสัญญาณของระดับ serum phosphorus มีประสิทธิภาพในการเป็นตัวส่งสัญญาณที่ดีเมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF จึงจะเพิ่มการส่งตรวจในผู้ป่วยทุกรายที่มีการรั่วของโปรตีนหรือกลูโคสในปัสสาวะแม้จะยังไม่อยู่ในชุดสิทธิ-

ประโยชน์การดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวี ค่าใช้จ่ายในการตรวจเพิ่ม 80 บาทต่อครั้ง แต่ใช้ปริมาณเลือดที่ตรวจเท่ากับการตรวจติดตามอื่น เพื่อประกอบการตัดสินใจของแพทย์เมื่อสงสัยว่าจะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไต ค่าใช้จ่ายที่จะเกิดขึ้นเมื่อมีการส่งตรวจระดับ serum phosphorus จะถูกคิดในงบบริการทางการแพทย์เหมาจ่ายรายหัวเป็นที่ยอมรับได้ ดังแสดงในรูปที่ 3

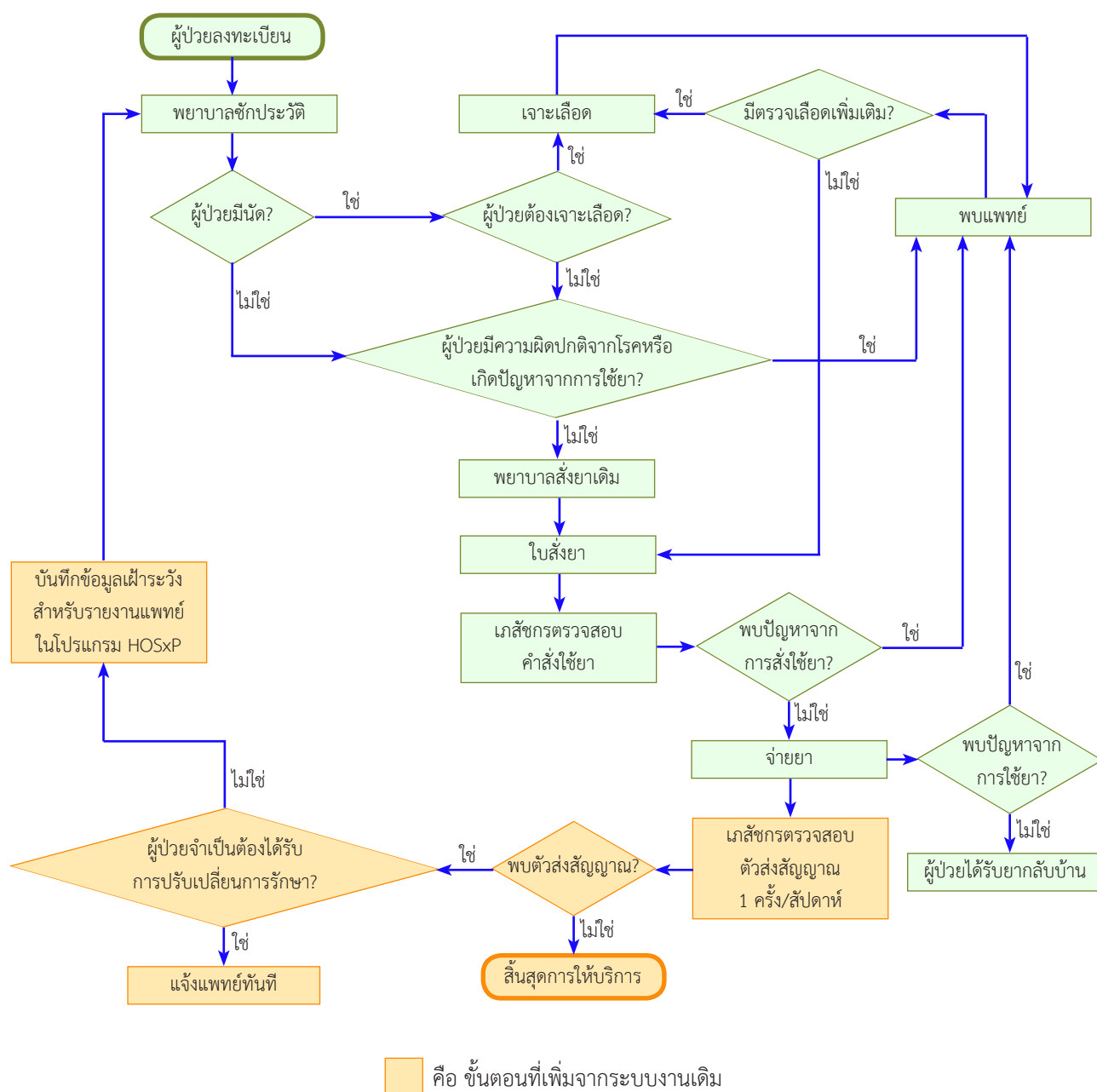
ผลการศึกษาความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับการพัฒนาขั้นตอนการทำงานและการค้นหา TDF-induced nephrotoxicity โดยใช้ตัวส่งสัญญาณ พบว่าอยู่ในระดับมากที่สุดทั้งเรื่องการเพิ่มขั้นตอนการค้นหาในฝั่งขั้นตอนการปฏิบัติงาน ถูกต้องตามหลักวิชาการ เข้าใจง่าย ปฏิบัติตามได้ ดังแสดงในตารางที่ 5 ขั้นตอนการค้นหาสัญญาณควรทำเป็นประจำโดยเภสัชกรเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยามากขึ้นอย่างมีประสิทธิภาพ แต่ยังมีผู้ให้ข้อมูลบางคนที่คิดว่าทำให้การทำงานยุ่งยากมากขึ้น และบางคนให้ความเห็นว่าการค้นหาตัวส่งสัญญาณสัปดาห์ละ 1 ครั้งไม่เพียงพอ ควรทำเป็นประจำทุกวันหรือพัฒนาโปรแกรม HOSxP ให้เตือนโดยส่งสัญญาณเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในขณะแพทย์และเภสัชกรให้บริการแก่ผู้ป่วยทันที

อภิปรายผล

คลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวีโรงพยาบาลสันป่าตอง พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF ร้อยละ 6.98 สอดคล้องกับงานวิจัยของ Scherzer และคณะ¹² ที่พบอุบัติการณ์ร้อยละ 5-17 โรคร่วมที่พบมากที่สุด คือ โรคไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 48.30) ซึ่งอาจมีสาเหตุจากเชื้อไวรัสเอชไอวีและยาต้านไวรัสเอชไอวีอื่นที่ใช้ในการรักษาร่วม โดยเฉพาะยา efavirenz ซึ่งเป็นยาขนานแรก ที่แนะนำการใช้ให้ผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ค่า BMI ของผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาครั้งนี้ (ร้อยละ 43.96) อยู่ในช่วง 18.5-22.99 กก./ตร.ม. จัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่ได้จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตสูง ซึ่งจากการศึกษาของ Kessarín และคณะพบว่าการลดลงของการทำงานของไตที่เกี่ยวข้องกับ TDF พบในผู้ป่วยที่มีค่า BMI ต่ำ¹³

ประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF ที่มีความสามารถในการค้นหาผู้ป่วยได้มากที่สุดในการศึกษานี้ คือ serum phosphorus ≤ 2.5 mg/dL เนื่องจากมีค่าความไวมากที่สุด มีความจำเพาะ ค่า PPV ค่า NPV และความแม่นยำสูง แสดงให้เห็นว่า ระดับ serum phosphorus เป็นตัวส่งสัญญาณที่มีความสามารถในการค้นหาผู้ป่วย

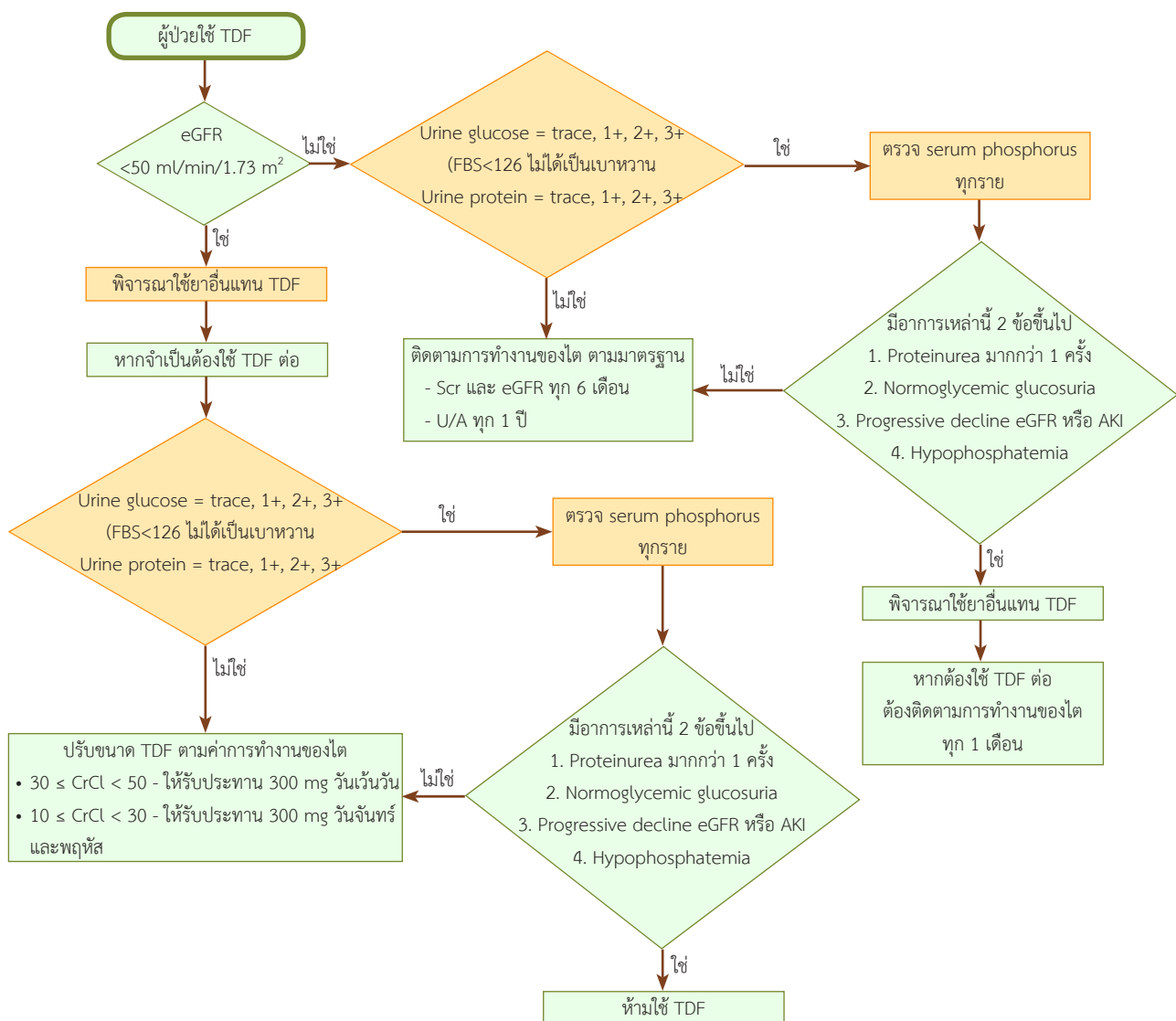
ได้มากที่สุด มีโอกาสน้อยที่จะเกิดผลบวกลวงในคนที่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไต ทั้งนี้การตรวจระดับ serum phosphorus จะไม่ได้ตรวจทุกราย แต่จะตรวจเมื่อแพทย์เห็นว่าผู้ป่วยมีอาการผิดปกติ เช่น อ่อนเพลียหรือสงสัยว่าจะเกิดความผิดปกติต่อไต จึงอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ระดับ serum phosphorus มีค่าความไวและค่า PPV สูง อย่างไรก็ตาม จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผู้



รูปที่ 2 ขั้นตอนการทำงานในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลสันป่าตอง จังหวัดเชียงใหม่

ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจระดับ serum phosphorus มีการส่งสัญญาณและไม่ส่งสัญญาณจำนวนใกล้เคียงกัน และให้ผลบวกจริง (true positive) ใกล้เคียงกับผลลบจริง (true negative) หมายความว่าแพทย์ไม่ได้เลือกตรวจระดับ serum phosphorus ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเกิดความผิดปกติต่อไตเพียงอย่างเดียว แต่ตรวจในผู้ป่วยที่ไม่สงสัยว่ามีความผิดปกติต่อไตด้วย และการที่ให้ผลลบจริงเป็นจำนวนมากส่งผลให้ตัวส่งสัญญาณ serum phosphorus

มีความแม่นยำและมีค่า NPV ที่สูงเช่นเดียวกัน และเมื่อนำ serum phosphorus เป็นตัวส่งสัญญาณร่วมกับตัวส่งสัญญาณที่ได้รับการตรวจเป็นมาตรฐานประจำ ได้แก่ eGFR และ urine sugar สามารถเพิ่มความไวในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เป็นร้อยละ 100.00 ซึ่งสอดคล้องกับหลักฐานการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF บริเวณ proximal tubule ในแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี



คือ ส่วนที่เพิ่มจากแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทยปี 2564/2565

AKI = acute kidney injury; CrCl = creatinine clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FBS = fasting blood sugar

รูปที่ 3 แนวทางเฝ้าระวังการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF (tenofovir disoproxil fumarate)

ตารางที่ 5 ความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ ต่อการพัฒนาขั้นตอนการทำงานและการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF โดยใช้ตัวส่งสัญญาณ

การพัฒนาขั้นตอนการทำงาน	มัธยฐาน	ฐานนิยม	ค่าเฉลี่ย	พิสัยระหว่างควอไทล์	ผลต่างค่ามัธยฐานกับฐานนิยม	ระดับความเห็นด้วย	ความสอดคล้องของผู้เชี่ยวชาญ
1. การเพิ่มขั้นตอนการค้นหา TDF-induced nephrotoxicity ด้วยตัวส่งสัญญาณ ทำให้ผู้ช่วยปลอดภัยจากการใช้ยามากขึ้น	4.00	4.00	3.67	0.75	0.00	มากที่สุด	สอดคล้อง
2. การตรวจสอบตัวส่งสัญญาณควรทำเป็นประจำโดยเภสัชกร	4.00	4.00	3.50	0.75	0.00	มากที่สุด	สอดคล้อง
3. การเพิ่มการค้นหา TDF-induced nephrotoxicity ในผังขั้นตอนการปฏิบัติงานของคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี ทำให้พนักงานทำงานยุ่งยากมากขึ้น	1.50	1.00	1.50	1.00	0.50	น้อยที่สุด	สอดคล้อง
4. แนวทางการเฝ้าระวัง TDF-induced nephrotoxicity ดูแลความปลอดภัยในการใช้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ	4.00	4.00	3.83	0.00	0.00	มากที่สุด	สอดคล้อง
5. แนวทางเฝ้าระวัง TDF-induced nephrotoxicity ดำเนินการถูกต้องตามหลักวิชาการ	4.00	4.00	3.67	0.75	0.00	มากที่สุด	สอดคล้อง
6. แนวทางเฝ้าระวัง TDF-induced nephrotoxicity เข้าใจง่าย สามารถปฏิบัติตามได้	4.00	4.00	3.67	0.75	0.00	มากที่สุด	สอดคล้อง

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

ประเทศไทยปี 2564/2565

Serum potassium ≤ 3.5 mmol/L เป็นตัวส่งสัญญาณที่ประสิทธิภาพต่ำที่สุดในการศึกษานี้ ผลบวกลงในคนที่ไม่มีเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตมีโอกาสพบได้สูง ความสามารถต่ำในการค้นหาผู้ที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากโอกาสเกิดระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำสามารถเกิดขึ้นได้ง่ายจากหลายสาเหตุ เช่น สูญเสียน้ำและเกลือแร่จากภาวะท้องเสีย เป็นต้น ตัวส่งสัญญาณนี้จึงไม่ค่อยมีความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF และการสังเคราะห์ serum potassium ไม่ได้เป็นมาตรฐานการติดตามผู้ป่วย แพทย์จะสังเคราะห์เมื่อผู้ป่วยมีอาการผิดปกติ เช่น แขนขาอ่อนแรง อ่อนเพลีย เป็นต้น

$eGFR < 60$ mL/min/1.73m² เป็นการตรวจมาตรฐานทุก 6 เดือน แต่ sensitivity และค่า PPV ต่ำ ผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF อาจไม่สามารถตรวจพบตัวส่งสัญญาณ สอดคล้องกับ Pappaleo A และคณะ¹⁴ ที่พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของไตบริเวณ proximal tubule ซึ่งจะแสดงภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ กลูโคสรั่วในปัสสาวะ โดยที่ผลน้ำตาลในเลือดปกติ และภาวะ microalbuminuria โดยที่ $eGFR$ ยังปกติได้ จึงน่าจะเป็นสาเหตุที่ $eGFR$ ให้ความไวในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF ต่ำ การศึกษานี้ใช้ค่าตัวส่งสัญญาณ $eGFR < 60$ mL/min/1.73m² ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมาของพสุเพ็ญและคณะ¹⁵ ที่มีการนำตัวส่งสัญญาณ $Scr \geq 1.5$ mg/dL และ $eGFR < 50$ mL/min/1.73m² มาใช้ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และปรับขนาด TDF เนื่องจากมีคำแนะนำให้เริ่มมีการปรับขนาดยาในแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทยปี 2564/2565 เมื่อค่า $CrCl < 50$ mL/min แต่โปรแกรม HOSxP ไม่สามารถคำนวณค่า $CrCl$ แบบอัตโนมัติได้ จึงต้องใช้ค่า $eGFR$ คูณแนวโน้มการทำงานของไต มีการศึกษาของภุริต และคณะ¹⁶ พบว่า เมื่อค่า $CrCl < 60$

mL/min จะมีค่า $eGFR$ ที่สูงกว่าและแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษานี้จึงทำการตั้งค่าตัวส่งสัญญาณไว้ที่ $eGFR < 60$ mL/min/1.73m² เนื่องจากหากตั้งไว้ที่ $eGFR < 50$ mL/min/1.73m² อาจทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีค่า $CrCl < 50$ mL/min แต่มีค่า $eGFR \geq 50$ mL/min/1.73m² ไม่ได้รับการติดตามหรือได้รับยาในขนาดไม่เหมาะสม เมื่อใช้ $eGFR$ เป็นตัวส่งสัญญาณร่วมกับ serum phosphorus จะเพิ่มความไว ความจำเพาะ ค่า PPV ค่า NPV และความแม่นยำ เป็นร้อยละ 100.00

Urine sugar > 50 mg/dL เป็นตัวส่งสัญญาณที่มีความแม่นยำสูง มีความจำเพาะและค่า NPV สูงที่สุด แต่มีความไวต่ำที่สุด จึงมีโอกาสเกิดผลลบลงได้สูง อาจเนื่องจากห้องปฏิบัติการจะสามารถตรวจพบได้เมื่อมีระดับน้ำตาลกลูโคสในปัสสาวะ > 50 mg/dL แต่ภาวะกลูโคสรั่วในปัสสาวะ จะเริ่มเมื่อมีระดับน้ำตาลกลูโคสในปัสสาวะ > 25 mg/dL จึงไม่มีการส่งสัญญาณเมื่อระดับน้ำตาลกลูโคสในปัสสาวะอยู่ในช่วง 25-50 mg/dL แต่เมื่อใช้เป็นตัวส่งสัญญาณร่วมกับ serum phosphorus จะเพิ่มความไว ความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และความแม่นยำ เป็นร้อยละ 100.00

เมื่ออ้างอิงถึงทฤษฎีการกระทำอย่างมีเหตุผลของ Fishbein และ Ajzen¹⁷ อาจอธิบายได้ว่าแม้ค่าใช้จ่ายจากการตรวจระดับ serum phosphorus ครั้งละ 80 บาท จะไม่อยู่ในชุดสิทธิประโยชน์การดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งแตกต่างจากแนวทางของ European AIDS Clinical Society (EACS) 2021 ที่กำหนดให้ตรวจติดตามทุก 6-12 เดือน แต่การที่บุคลากรทางการแพทย์ได้รับข้อมูลถึงประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณและรับรู้ว่าจะเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยจะเกิดการยอมรับที่จะใช้ตัวส่งสัญญาณเพื่อค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF ทีมสหวิชาชีพผู้ปฏิบัติงานในคลินิกเอชไอวี โรงพยาบาลสันป่าตองจึงได้ร่วมกันกำหนดขั้นตอนการปฏิบัติงานเพิ่มเติมจากแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทยปี 2564/2565 โดยจากเดิมการตรวจระดับ serum phosphorus ตามดุลยพินิจของแพทย์ที่อาจเป็นความเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการ

รักษาที่เหมาะสม เปลี่ยนเป็น ให้เพิ่มการตรวจระดับ serum phosphorus เฉพาะผู้ป่วยทุกรายที่มีการรั่วของโปรตีนหรือกลูโคสในปัสสาวะ เมื่อมีการกำหนดติดตามระดับ serum phosphorus ที่แน่นอนและเหมาะสมตามแนวปฏิบัติใหม่อาจจะช่วยลดความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ TDF ในผู้ป่วยได้

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจากการใช้ TDF ในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลสันป่าตอง ร้อยละ 6.98 การใช้ตัวส่งสัญญาณ serum phosphorus ร่วมกับ eGFR และ urine sugar เป็นวิธีที่สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF ได้ดี การมีส่วนร่วมของสหวิชาชีพในการพัฒนาระบบการทำงานส่งผลให้สามารถออกแบบผังขั้นตอนการทำงานที่สะดวกต่อการทำความเข้าใจและปฏิบัติได้อย่างมีประสิทธิภาพในการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ TDF มากยิ่งขึ้น

ข้อจำกัด

การศึกษานี้ทำการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังในช่วง 1 มกราคม 2563 - 31 ธันวาคม 2564 เป็นระยะเวลา 2 ปี ช่วงเวลาดังกล่าวเริ่มมีแพทย์เฉพาะทางอายุรกรรมมาปฏิบัติงานคลินิกเอชไอวีและเริ่มมีการเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF รวมถึงจำนวนผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษามีจำนวนมากจึงทำให้เหลือผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาน้อย การศึกษานี้ใช้ตัวส่งสัญญาณเป็นระดับ serum phosphorus ต่ำอาจ

จะเป็นการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ช้าเกินไป และทำให้ผู้ป่วยเกิดอันตราย ถ้าสามารถตรวจการรั่วของฟอสเฟตในปัสสาวะซึ่งทางโรงพยาบาลสันป่าตองไม่สามารถตรวจได้ อาจจะเป็นตัวส่งสัญญาณที่ดีกว่า นอกจากนี้ รูปแบบการศึกษาเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาที่มีอุบัติการณ์การเกิดต่ำ จำนวนตัวอย่างจะไม่เพียงพอหากทำการศึกษาในรูปแบบการวิเคราะห์ความอ่อนไหว (sensitivity analysis)

ข้อเสนอแนะ

การเลือกใช้ตัวส่งสัญญาณอาจแตกต่างกันไปตามบริบทของโรงพยาบาลและความสามารถในการตรวจผลทางห้องปฏิบัติการ

การศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูลประเมินความคุ้มค่าของตัวส่งสัญญาณ ควรมีการประเมินความคุ้มค่าเพิ่มเติมและอาจเสนอให้ สปสข. เพิ่มการตรวจ serum phosphorus ในชุดสิทธิประโยชน์การดูแลผู้ป่วยเอชไอวีซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสม เนื่องจากแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย ปี 2564/2565 ได้ใช้ serum phosphorus เป็นหนึ่งในเกณฑ์การพิจารณาหยุด TDF เนื่องจากเกิดความผิดปกติของไต

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนวิจัยจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ผู้วิจัยขอขอบคุณทุกท่านที่เข้าร่วมงานวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics - fact sheet 2020 [Internet]. Geneva: The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2020 [cited 2022 Jun 30]. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
2. กรมควบคุมโรค. กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. สรุปสถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์และการติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย 2564 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค;

- 2565 [สืบค้นเมื่อ 30 ต.ค. 2565]. สืบค้นจาก: <https://hivhub.ddc.moph.go.th/epidemic.php>
3. Grim SA, Romanelli F. Tenofovir disoproxil fumarate. *Ann Pharmacother*. 2003;37(6):849-59. doi: 10.1345/aph.1C388.
4. Gallant JE, Pham PA. Tenofovir disoproxil fumarate (Viread®) for the treatment of HIV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2003;1(3):415-22. doi: 10.1586/14787210.1.3.415.
5. เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม, กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ, เพลินจันทร์ เชษฐโชติศักดิ์, สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์, ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล, โอภาส พุทธเจริญ, และคณะ. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค; 2565 [สืบค้นเมื่อ 30 มิ.ย. 2565]. สืบค้นจาก: <https://ddc.moph.go.th/uploads/publish/1281020220531045539.pdf>
6. Eggleston JS, Nagalli S. Highly active antiretroviral therapy (HAART). 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2022 Jun 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554533/>
7. DeJesus E, Haas B, Segal-Maurer S, Ramgopal MN, Mills A, Margot N, et al. Superior efficacy and improved renal and bone safety after switching from a tenofovir disoproxil fumarate- to a tenofovir alafenamide-based regimen through 96 weeks of treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018;34(4):337-42. doi: 10.1089/AID.2017.0203.
8. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(5):773-80. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.01.022.
9. European AIDS Clinical Society. EACS guidelines version 11.0 October 2021 [Internet]. Brussels: European AIDS Clinical Society (EACS); 2021 [cited 2022 Jun 25]. Available from: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
10. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(3):194-200. doi: 10.1136/qhc.12.3.194.
11. สถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (องค์การมหาชน). มาตรฐานโรงพยาบาลและบริการสุขภาพ ฉบับที่ 5 [อินเทอร์เน็ต]. พิมพ์ครั้งที่ 2. นนทบุรี: สถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (องค์การมหาชน); 2565 [สืบค้นเมื่อ 31 ส.ค. 2565]. 256 หน้า. สืบค้นจาก: <https://www.ha.or.th/TH/Posts/หนังสือการพัฒนาคุณภาพ/Details/132#>
12. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012;26(7):867-75. doi: 10.1097/QAD.0b013e328351f68f.
13. Chaisiri K, Bowonwatanuwong C, Kasettrat N, Kier-tiburanakul S. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal function decline among Thai HIV-infected patients with low-body weight. *Curr HIV Res* 2010;8:504-9. doi: 10.2174/157016210793499259.
14. Papaleo A, Warszawski J, Salomon R, Jullien V, Veber F, Dechaux M, et al. Increased beta-2 microglobulinuria in human immunodeficiency virus-1-infected children and adolescents treated with tenofovir. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(10):949-51. doi: 10.1097/INF.0b013e3181256570.
15. พสุเทัญ สุขเกษม, รัตนภรณ์ อาวิพันธ์, นันทวรรณ กิติกรณากรณ์. การพัฒนาระบบการจัดการความปลอดภัยยาทีโนโฟเวียร์ ไดโซโพรซิล ฟูมาเรต สำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวี ในโรงพยาบาลคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2562;15(3):33-44. doi: 10.14456/ijps.2019.31.
16. ภูริต ทรวงธนิตย์, จินตนา ขาวทับ, วิสุทธิ์ กังวานตระกูล, ศิริพร ประวิทยา, ล้อมทอง พรหมดี. ผลเปรียบเทียบค่าประมาณอัตราการกรองของไตระหว่างสูตร MDRD และ CG ที่ 60 mL/min เทียบกับค่ายูเรียไนโตรเจน ครีเอตินิน และอัลบูมิน ในปัสสาวะในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2. ศรีนครินทร์เวชสาร [อินเทอร์เน็ต]. 2558 [สืบค้นเมื่อ 30 มิ.ย. 2565];30(1):19-25. สืบค้นจาก: <https://li01.tci-thaijo.org/index.php/SRIMEDJ/article/view/33577>
17. Rutter DR, Bunce DJ. The theory of reasoned action of Fishbein and Ajzen: a test of Towriss's amended procedure for measuring beliefs. *Br J Soc Psychol*. 1989;28(1):39-46. doi: 10.1111/j.2044-8309.1989.tb00844.x.

ความร่วมมือในการใช้ยาและอาการไม่พึงประสงค์จากฟาวิพิราเวียร์ ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 รุนแรงน้อยในระบบ Self-Isolation

Drug Compliance and Adverse Reactions of Favipiravir in Patients with Mild Coronavirus Disease 2019 in Self-Isolation System

สรารุท กิตติเกษมสุข, ภ.บ.
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: sarawut.k@chulahospital.org

ศุภรัตน์ ชื่นประเสริฐ, ภ.บ., ภ.ม.
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
e-mail: supparat.c@redcross.or.th

Sarawut Kittikasemsook, B. Pharm
Pharmacy Department,
King Chulalongkorn Memorial Hospital
Corresponding author e-mail: sarawut.k@chulahospital.org

Supparat Chanprasert, B. Pharm, M.Sc. in Pharm
Pharmacy Department,
King Chulalongkorn Memorial Hospital
e-mail: supparat.c@redcross.or.th

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ฟาวิพิราเวียร์ เป็นยาต้านไวรัสที่ประเทศไทยนำมารักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เนื่องจากเป็นยาใหม่ วิธีการรับประทายาซับซ้อน จึงต้องติดตามในผู้ป่วยที่ได้รับยา

วัตถุประสงค์: ติดตามความร่วมมือในการใช้ยาและอาการไม่พึงประสงค์จากฟาวิพิราเวียร์

วิธีวิจัย: การศึกษาเชิงพรรณนาลย้อนหลังในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ได้รับฟาวิพิราเวียร์ และเข้าระบบ self-isolation ผู้ป่วยจะได้รับบัตรบันทึกการรับประทายา, QR code แบบสอบถาม google form (G-form), add LINE กลุ่มงานเภสัชกรรม การติดตามใช้รูปแบบผสมผสาน โดยการตอบ G-form ร่วมกับการปรึกษาเภสัชกรรมทางไกล รวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย วัคซีน โรคประจำตัว จากฐานข้อมูลโรงพยาบาลและข้อมูลการติดตามในรูปแบบผสมผสาน

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยที่ติดตามได้จำนวน 354 ราย (ร้อยละ 86.3) จาก 410 ราย อายุเฉลี่ย 36.9 ± 16.1 ปี

Abstract

Background: Favipiravir is an antiviral drug used in Thailand to treat coronavirus disease 2019. Since it is a new drug with complicated administration regimen, monitoring of patients receiving this drug is required.

Objective: This study monitored drug compliance and assessed adverse drug reactions of favipiravir.

Method: This descriptive study was conducted retrospectively in patients infected with coronavirus disease 2019 who received favipiravir and participated in the self-isolation program. Medication record card and QR code for the Google Form (G-form) questionnaire were given to patients. The pharmacy department's LINE contact was also added to patients' contact list. Patient monitoring employed combined

เพศหญิง 215 ราย (ร้อยละ 60.7) กลุ่ม 608 ได้แก่ ผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป 24 ราย (ร้อยละ 6.8) โรคทางเดินหายใจเรื้อรัง 10 ราย (ร้อยละ 2.8) โรคหัวใจและหลอดเลือด 3 ราย (ร้อยละ 0.9) โรคอ้วน (ดัชนีมวลกาย >30 กก./ตร.ม.) 70 ราย (ร้อยละ 19.8) โรคมะเร็ง 2 ราย (ร้อยละ 0.6) และโรคเบาหวาน 10 ราย (ร้อยละ 2.8) ผลการติดตาม ผู้ป่วยร่วมมือในการใช้ยาดี 308 ราย (ร้อยละ 87) ไม่ร่วมมือในการใช้ยา 46 ราย (ร้อยละ 13) อาการไม่พึงประสงค์พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ 20 ราย (ร้อยละ 5.6) เบื่ออาหาร 20 ราย (ร้อยละ 5.6) ท้องเสีย 19 ราย (ร้อยละ 5.4) ผู้ป่วยเกิดผื่นต้องหยุดยา 4 ราย

บทสรุป: การติดตามการใช้ฟาวิพิราเวียร์รูปแบบผสมผสาน เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพ ช่วยให้สามารถประเมินและจัดการอาการไม่พึงประสงค์ได้รวดเร็ว เหมาะสม

method of G-form questionnaire and telepharmacy to collect information from patients, while patients' basic information, vaccination record, and underlying disease were provided by the hospital's database.

Result: Out of 410 eligible patients, 56 were excluded due to loss of follow-up, leaving 354 patients. The mean age was 36.9 years with standard derivation of 16.1 years. The 215 patients (60.7%) were female. Patients who fell under the 608-group comprised of 24 patients (6.8%) of age 60 years or older, 10 patients (2.8%) with chronic respiratory diseases, 3 patients (0.9%) with cardiovascular disease, 70 patients (19.8%) with obesity (BMI >30 kg/m²), 2 patients (0.6%) with cancer, and 10 patients (2.8%) with diabetes. Patient monitoring found that 308 patients (87%) had good drug compliance, while 46 patients (13%) had poor compliance. The most common adverse effects reported were nausea (20 cases, 5.6%), anorexia (20 cases, 5.6%), and diarrhea (19 cases, 5.4%). Four patients developed rash that required drug discontinuation.

Conclusion: The combined method of adherence monitoring is an effective tool that enables quick and appropriate assessment and management of adverse effects.

คำสำคัญ: favipiravir; self-isolation; การบริหารเภสัชกรรมทางไกล; โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

การอ้างอิงบทความ:

สรารุช กิตติเกษมสุข, สุภรัตน์ ชื่นประเสริฐ. ความร่วมมือในการใช้ยาและอาการไม่พึงประสงค์จากฟาวิพิราเวียร์ ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 รุนแรงน้อยในระบบ self-isolation. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):130-43.

Keyword: favipiravir; self-isolation; telepharmacy; coronavirus disease 2019

Citation:

Kittikasemsook S, Chanprasert S. Drug compliance and adverse reactions of favipiravir in patients with mild coronavirus disease 2019 in self-isolation system. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):130-43.

บทนำ

สำหรับประเทศไทย ตั้งแต่ 1 มีนาคม 2565 ทางกระทรวงสาธารณสุขประกาศนโยบาย เจอ จ่าย แจก ให้สถานพยาบาลบริการผู้ป่วยโควิด-19 แบบผู้ป่วยนอก ดังนั้น โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จึงได้เปิดคลินิกโรคอุบัติใหม่และหน่วยจ่ายยาเพื่อรองรับผู้ป่วยที่สงสัยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยเฉพาะ ไม่รวมกับผู้ป่วยกลุ่มอื่น มีการกำหนดแนวทางการดูแลรักษาสำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหรือมีอาการน้อยและไม่มีความเสี่ยงที่โรคจะดำเนินรุนแรงให้กักตัวเองที่บ้าน (self-isolation; SI)¹ มีการจ่ายยาต้านไวรัสฟาวิพิราเวียร์ (favipiravir) แบบผู้ป่วยนอกปริมาณมาก ซึ่ง favipiravir จัดเป็นรายการยาใหม่ที่ต้องติดตามความปลอดภัยอย่างใกล้ชิด เนื่องจากการรับประทานยาจำนวนหลายเม็ดต่อครั้ง และรับประทานยาต่อครั้งไม่เท่ากัน รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการรับประทาน favipiravir

ผู้ป่วยจะได้รับการยืนยันผลการติดเชื้อด้วยวิธี antigen test kit (ATK) ผู้ป่วยที่ผล ATK positive แพทย์จะประเมิน severity ของผู้ป่วยและให้การรักษาตามเกณฑ์ที่โรงพยาบาลกำหนด สำหรับผู้ป่วยที่ผลการตรวจ ATK ยังไม่ชัดเจนแพทย์จะพิจารณาส่งตรวจ real time polymerase chain reaction (RT-PCR) ผู้ป่วยที่ผล ATK negative แพทย์จะประเมินความเสี่ยงในกลุ่ม 608 ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี โรคทางเดินหายใจเรื้อรัง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไตวายเรื้อรัง โรคหลอดเลือดสมอง โรคอ้วน (ดัชนีมวลกาย; body mass index (BMI) >30 กก./ตร.ม.) โรคเบาหวาน หญิงตั้งครรภ์ และแพทย์จะส่งตรวจ RT-PCR เพื่อยืนยันผล

ผู้ป่วยที่แพทย์ให้เข้าระบบ SI และได้รับ favipiravir เกสซ์กรจะเป็นผู้ติดตามการใช้ยา แต่เนื่องจากเกสซ์กรมีจำนวนจำกัด กลุ่มงานเกสซ์กรกรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จึงได้กำหนดการติดตามผู้ป่วยในรูปแบบผสมผสาน ดังรูปที่ 1 และ 2 โดยใช้การรายงานผลการรับประทานยาด้วยตัวผู้ป่วยเองผ่านแบบสอบถาม Google form (G-form) ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รายงานผล เกสซ์กรจะติดตามผู้ป่วยผ่านระบบบริการเกสซ์กรทาง

ไกล (telepharmacy) เพื่อให้การติดตามครอบคลุมผู้ป่วยมากที่สุด

Favipiravir เป็นยาที่มีวิธีการรับประทานที่ซับซ้อน จำนวนเม็ดที่รับประทานแต่ละมื้อไม่เท่ากันและรับประทานครั้งละหลายเม็ด อีกทั้งการรับประทานยาให้ได้ประสิทธิภาพต้องรับประทานยาให้ตรงเวลา ปัจจัยเหล่านี้ อาจส่งผลต่อความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย นอกจากนี้ จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ของ favipiravir ที่พบได้บ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง และเอนไซม์ตับ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น

การให้ความร่วมมือการรับประทานยาตามที่แพทย์สั่งจ่าย (compliance) นั้นมีความสำคัญอย่างมาก จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าสาเหตุของการไม่ให้ความร่วมมือนั้นมีปัจจัย² ดังนี้

1. โรคของผู้ป่วย โรคที่ไม่แสดงอาการ เช่น ความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยจะไม่รับประทานยา หรือยาปฏิชีวนะ ผู้ป่วยจะไม่รับประทานครบจำนวนตามแพทย์สั่ง

2. แผนการรักษา ผู้ป่วยที่ใช้ยาหลายชนิดจะเกิดปัญหาการรับประทานยาโดยเฉพาะจากความคล้ายกันของลักษณะภายนอกของยา ทั้งขนาด สี รูปร่างเม็ดยา ความถี่ในการใช้ยาก็เป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการใช้ยา ผู้ป่วยจะให้ความร่วมมือในการรับประทานยวันละครั้ง มากกว่ายาที่รับประทานวันละหลายครั้ง ระยะเวลาในการรับประทานยาหากต้องรับประทานเป็นเวลานานจะส่งผลต่อความร่วมมือในการรับประทานยา อาการไม่พึงประสงค์จากยา ราคา ยา medication error ความซับซ้อนในการรับประทานยาทั้งจำนวนยาและวิธีรับประทานยา รสชาติของยา สิ่งเหล่านี้จะส่งผลทำให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยลดลง

3. ปฏิสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยและผู้ให้บริการ เป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อความร่วมมือในการรับประทานยา ปฏิสัมพันธ์ที่ไม่มีคุณภาพและไม่มากพอจะส่งผลทำให้ผู้ป่วยไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำ หรือส่งผลต่อความเข้าใจในการใช้ยา

สำหรับการให้บริการเกสซ์กรทางไกล (tele-

pharmacy)³ นั้น คือ การบริบาลเภสัชกรรม (pharmaceutical care) และการให้บริการที่เกี่ยวข้องแก่ผู้ป่วยหรือผู้รับบริการโดยผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมสามารถสื่อสารกับผู้ป่วยหรือผู้รับบริการได้ด้วยเทคโนโลยีการสื่อสาร (telecommunication) ตั้งแต่การสัมภาษณ์ผู้ป่วยเพื่อรวบรวมข้อมูล การวิเคราะห์ใบสั่งยา การค้นหาปัญหาการใช้ยา การส่งมอบยา การติดตามความร่วมมือในการใช้ยาและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เป็นต้น มีการศึกษาหลายการศึกษาพบว่า การบริการเภสัชกรรมทางไกลช่วยลดความคับคั่งและภาระงานของระบบสาธารณสุขที่มีประสิทธิภาพและผู้ป่วยยังคงมีความปลอดภัยในการใช้ยา³⁻¹¹

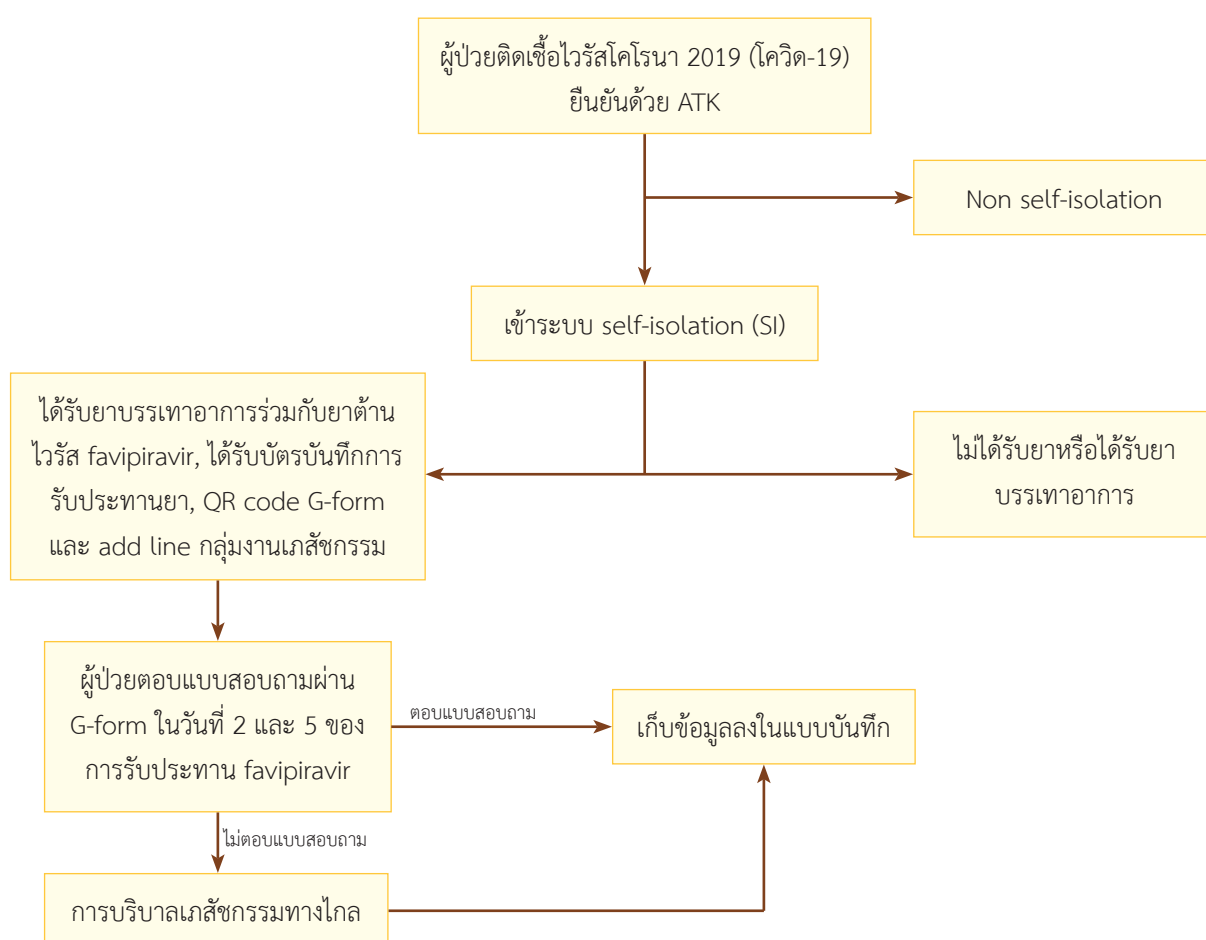
วัตถุประสงค์

1. ติดตามความร่วมมือและปัญหาการใช้ favipiravir ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 รุนแรงน้อยในระบบ self-isolation
2. ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ favipiravir

วิธีการวิจัย

การรับรองจริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย รหัสโครงการวิจัยที่ 0611/65



รูปที่ 1 ขั้นตอนการติดตามผู้ป่วยโควิด-19 ที่ได้รับ favipiravir ในระบบ self-isolation

รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาย้อนหลัง โดยทบทวนประวัติการรักษาและข้อมูลผู้ป่วยที่มีการจัดเก็บจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล และรวบรวมข้อมูลการติดตามรูปแบบผสมผสาน ได้แก่ ความร่วมมือในการรับประทานยา อาการไม่พึงประสงค์จากยา รวมถึงข้อมูลการให้คำปรึกษาด้านยา ปัญหาจากการใช้ยาต่าง ๆ

การติดตามรูปแบบผสมผสาน

เป็นรูปแบบการติดตามผ่านการรายงานด้วยตนเองของผู้ป่วย (self-report) ผ่านแบบสอบถาม Google form (G-form) ร่วมกับการติดตามรูปแบบการบริการเภสัชกรรมทางไกล (telepharmacy)

ประชากร

ผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ได้รับการ

บัตรบันทึกการกิน Favipiravir (ฟาวิพิราเวียร์)

- กินยาห่างกันทุก 12 ชั่วโมง โดยตารางนี้จะกำหนดเวลาที่ 8 โมงเช้าและ 2 ทุ่ม (เริ่มมื้อแรก 2 ทุ่ม) เพื่อสะดวกในการจดจำการกินยา และการติดตามผลการใช้ยา
- เก็บยานี้ที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส (ไม่ต้องเก็บในตู้เย็น)
- หากท่านกินยาแล้วมีอาการข้างเคียงที่รุนแรง ได้แก่ ผื่นคัน ลมพิษ บวมที่ใบหน้า เปลือกตา ริมฝีปาก แน่นหน้าอก หายใจลำบาก โปรดแจ้งแพทย์ ที่ให้การรักษาโควิดด้วยทุกครั้ง ไม่หยุดกินยาเอง เพราะอาจทำให้อาการของท่านแย่ลง
- ท่านต้องกักตัวให้ครบตามที่แพทย์กำหนด ถึงแม้ไม่มีอาการ

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

<กินยาทั้งหมด 10 มื้อ>

โดย 2 มื้อแรกจะมีจำนวนเม็ดยามากกว่ามือื่น

มื้อที่	วันที่	เวลา	จำนวนเม็ด
1	23/5/65	20.00 น.	9 (เก้า)
2	24/5/65	8:00 น.	9 (เก้า)
3	24/5/65	20.00 น.	4 (สี่)
4	25/5/65	8:00 น.	4 (สี่)
5	25/5/65	20.00 น.	4 (สี่)
6	26/5/65	8:00 น.	4 (สี่)
7	26/5/65	20.00 น.	4 (สี่)
8	27/5/65	8:00 น.	4 (สี่)
9	27/5/65	20.00 น.	4 (สี่)
10	28/5/65	8.00 น.	4 (สี่)

บัตรบันทึกการรับประทาน favipiravir



โปรดตอบแบบติดตามการใช้ฟาวิพิราเวียร์ วันที่ 2 และวันที่ 5 เพื่อประโยชน์ในการติดตามการใช้ยา

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการใช้ยา เวลาราชการ ติดต่อ
ห้องจ่ายยา จก 3 โทร. 02-2564000 ต่อ 5137

หน่วยเภสัชสนเทศ โทร 02-2564000 ต่อ 60599 หรือ

Line : @pharmacy.kcmh

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

QR code ติดตามการใช้ favipiravir

รูปที่ 2 บัตรบันทึกการรับประทาน favipiravir และ QR code ติดตามการใช้ยา

รักษาในระบบ SI โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาด-ไทย

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยผล ATK positive ที่ได้รับ favipiravir และเข้ารับการดูแลรักษาในระบบ SI ณ คลินิกโรคอุบัติใหม่ ตึกจกกลนี ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างวันที่ 8 มีนาคม 2565 ถึง วันที่ 30 เมษายน 2565 (โรงพยาบาลเปิดให้บริการผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 แบบผู้ป่วยนอกตั้งแต่ 8 มีนาคม 2565)

วิธีการเข้าถึงข้อมูลของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่มารับบริการจ่ายยาจากหน่วยจ่ายยาตึกจกกลนี ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ผู้วิจัยเป็นผู้จ่ายยาและเป็นผู้แนะนำขั้นตอนการเข้าสู่ระบบติดตามการใช้ favipiravir ผู้วิจัยเข้าถึงข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างโดยศึกษาจากเวชระเบียนของผู้ป่วย ซึ่งขออนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาฯ เมื่อได้รับอนุญาตแล้ว จะนำไปยื่นหัวหน้าฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศต่อไปเพื่อขอเวชระเบียนมาเก็บรวบรวมข้อมูล

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (inclusion criteria)

ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับ favipiravir และเข้ารับการดูแลรักษาในระบบ SI ณ คลินิกโรคอุบัติใหม่ ตึกจกกลนี ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างวันที่ 8 มีนาคม 2565 ถึง วันที่ 30 เมษายน 2565

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ตัดสินใจไม่รับประทาน favipiravir หลังจากได้รับยาไปแล้ว
2. ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงแผนการรักษา เช่น ต้องนอนโรงพยาบาลในระบบผู้ป่วยใน หรือเปลี่ยนไปเข้าระบบการดูแลรักษาอื่นที่ไม่ใช่ SI
3. ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงที่อยู่ เบอร์โทรศัพท์ หลังจากให้ข้อมูลกับโรงพยาบาลแล้ว
4. ผู้ป่วยที่ไม่ตอบแบบสอบถาม G-form และไม่สามารถติดต่อด้วยระบบบริหารเภสัชกรรมทางไกลได้

สำหรับการจัดบริการในรูปแบบ SI ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยผล ATK positive ณ คลินิกโรคอุบัติใหม่ ตึกจกกลนี ชั้น 3 ได้รับ favipiravir ขนาดยาปกติ¹ คือ วันแรกรับประทานขนาด 200 มก. ครั้งละ 9 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง ต่อไปวันที่ 2-5 รับประทานครั้งละ 4 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง ส่วนผู้ป่วยที่น้ำหนักมากกว่า 90 กก. หรือ BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 35 กก./ตร.ม. วันแรก จะได้รับ favipiravir 200 มก. ครั้งละ 12 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง ต่อไป วันที่ 2-5 รับประทาน ครั้งละ 5 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง และผู้ป่วยเด็ก จะได้รับขนาดยาปรับตามน้ำหนัก วันแรก รับประทาน 70 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 2-5 รับประทาน 30 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง โดยกลุ่มงานเภสัชกรรมได้กำหนดให้ผู้ป่วยที่ได้ favipiravir ได้รับการติดตามการใช้ยาโดยเภสัชกรทุกรายที่เข้ารับการดูแลรักษาในระบบ SI โดยผู้ป่วยจะได้รับ

1. บัตรการรับประทาน favipiravir (รูปที่ 2)
2. QR code ติดตามการใช้ favipiravir ด้วยการตอบแบบสอบถาม G-form ในวันที่ 2 และ 5 ของการรับประทาน favipiravir (รูปที่ 2)
3. ให้เพิ่มบัญชีในแอปพลิเคชัน LINE Official Account (OA) “Pharmacy.kcmh” บนโทรศัพท์มือถือเพื่อใช้เป็นช่องทางสื่อสารกับเภสัชกร
4. ผู้ป่วยที่รายงานการใช้ยาด้วยตนเองครบตามที่กำหนดจะได้รับการประเมินโอกาสเกิดปัญหาจากการใช้ยา โดยถ้าไม่พบปัญหาการใช้ยาจะสิ้นสุดการติดตาม แต่ถ้ามีปัญหาการใช้ยาจะได้รับการติดตามทางโทรศัพท์ ส่วนผู้ป่วยที่ไม่รายงานการใช้ยาตามที่กำหนด จะได้รับโทรศัพท์ติดตามการใช้ยาน้อย 1 ครั้งคือ หลังรับประทานยาครบ 5 วัน
5. ยาบรรเทาอาการ
 - 5.1 ยาบรรเทาอาการ ผู้ใหญ่อายุมากกว่า 15 ปี
 - Paracetamol tablet 500 mg
 - Dextromethorphan tablet 15 mg
 - Cetirizine tablet 10 mg

- Simethicone tablet 80 mg
- เกลือแร่

5.2 ยาบรรเทาอาการ เด็กอายุน้อยกว่าหรือ
เท่ากับ 15 ปี

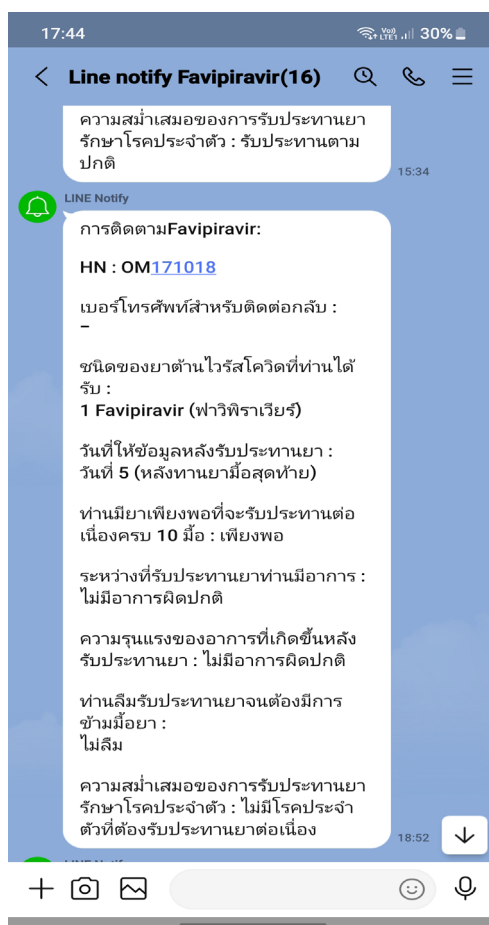
- Paracetamol syrup 100 mg/mL,
120 mg/5 mL, 250 mg/5 mL
- Cetirizine syrup 1 mg/mL
- Domperidone syrup 5 mg/5 mL
- Guaifenesin syrup 100 mg/5 mL
- เกลือแร่

ผู้ป่วยที่ตอบแบบรายงานการรับประทานยา
และอาการไม่พึงประสงค์ด้วยตนเองผ่าน G-form จะมี
ระบบเตือนผ่านกลุ่มเภสัชกรผู้ติดตามด้วยระบบ LINE
notify ดังรูปที่ 3 หากผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์หรือ

พบปัญหาจากการใช้ยาที่เสี่ยงที่จะเกิดความปลอดภัย
เภสัชกรจะติดต่อกลับผู้ป่วยและประสานงานกับแพทย์
ต่อไป

การรวบรวมข้อมูล

การศึกษานี้ รวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย
ประวัติการได้รับวัคซีน ประวัติโรคประจำตัว จากฐาน
ข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภา-
กาชาติไทย มีการรวบรวมข้อมูลจากการติดตามรูปแบบ
ผสมผสาน ได้แก่ ข้อมูลความร่วมมือในการรับประทาน
ยา ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการรับประทานยา
ข้อมูลปัญหาจากการใช้ยา รวมถึงข้อมูลการให้คำปรึกษา
ด้านยา โดยรวบรวมข้อมูลที่ผู้ป่วยตอบแบบรายงานการ
รับประทานยาและอาการไม่พึงประสงค์ด้วยตนเองผ่าน
G-form การโทรศัพท์ติดตามผู้ป่วย และการสื่อสารผ่าน



รูปที่ 3 หน้าจอ Line notify favipiravir

แอปพลิเคชัน LINE รายละเอียดดังนี้

• ความร่วมมือในการรับประทานยา

รวบรวมข้อมูลความร่วมมือในการรับประทานยาตามประเภทของความไม่ร่วมมือ (non-compliance)² ดังนี้

1. ผู้ป่วยไม่ไปรับยาตามใบสั่งแพทย์
2. ผู้ป่วยหยุดรับประทานยาบางมื้อ มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาเป็นเวลานาน (omission of dosage)
3. ผู้ป่วยรับประทานยาผิด ผู้ป่วยใช้ยาผิดวิธีหรือการให้ยาผิด route (error of dosage)
4. ผู้ป่วยรับประทานยาไม่ตรงเวลา รับประทานไม่เหมาะสม เช่น ยาที่ต้องรับประทานตอนท้องว่าง แต่ผู้ป่วยรับประทานหลังอาหาร (error in the time of administration)
5. ผู้ป่วยหยุดการรักษาด้วยตัวเอง เช่น ผู้ป่วยรับประทานยาปฏิชีวนะไม่ครบตามจำนวนที่แพทย์กำหนด ผู้ป่วยหยุดยารักษาความดันโลหิตสูงเอง (pre-mature discontinuation of treatment)

• ปัญหาจากการใช้ยา

แบ่งประเภทปัญหาที่เกี่ยวข้องยา^{12,13} ได้ดังนี้

1. ผู้ป่วยไม่ได้รับยาที่ควรได้รับ (untreated indication)
2. ผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่เหมาะสม (improper drug selection)
3. ผู้ป่วยได้รับขนาดยา ความแรงของยา การบริหารยาที่ไม่เหมาะสม (improper dosage form)
4. ผู้ป่วยไม่ได้รับยาตามแพทย์สั่ง รวมถึงความคลาดเคลื่อนทางยา (failure to receive medication)
5. ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา/อาการข้างเคียง (adverse drug reaction/side effect)
6. ผู้ป่วยเกิดอันตรกิริยาจากยา (drug interaction)
7. ผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่มีข้อบ่งใช้ (unnecessary drug therapy)
8. ผู้ป่วยได้รับยาซ้ำซ้อน (duplication)
9. อื่น ๆ (miscellaneous)

- การตอบแบบสอบถามด้วยตนเองผ่าน G-form การโทรศัพท์ติดตามผู้ป่วย (telepharmacy) และการสื่อสารผ่านแอปพลิเคชัน LINE

รายละเอียดดังแสดงในรูปที่ 4

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 410 ราย มีผู้ป่วยถูกคัดออกจำนวน 56 ราย เนื่องจากไม่สามารถติดตามได้ เหลือผู้ป่วยจำนวน 354 ราย อายุเฉลี่ย 36.9 ± 16.1 ปี เพศหญิง 215 ราย (ร้อยละ 60.7) ผู้ป่วยกลุ่ม 608 ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป 24 ราย (ร้อยละ 6.8) โรคทางเดินหายใจเรื้อรัง 10 ราย (ร้อยละ 2.8) โรคหัวใจและหลอดเลือด 3 ราย (ร้อยละ 0.9) โรคอ้วน (BMI มากกว่า 30 กก./ตร.ม.) 70 ราย (ร้อยละ 19.8) โรคมะเร็ง 2 ราย (ร้อยละ 0.6) โรคเบาหวาน 10 ราย (ร้อยละ 2.8) ได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 จำนวน 4 เข็ม 164 ราย (ร้อยละ 46.3) 3 เข็ม 108 ราย (ร้อยละ 30.5) 2 เข็ม 40 ราย (ร้อยละ 11.3) 1 เข็ม 10 ราย (ร้อยละ 2.8) ยังไม่ได้รับวัคซีน 15 ราย (ร้อยละ 4.2) และไม่มีข้อมูลวัคซีน 17 ราย (ร้อยละ 4.8) ดังแสดงในตารางที่ 1

2. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ 20 ราย (ร้อยละ 5.6) เบื่ออาหาร 20 ราย (ร้อยละ 5.6) ท้องเสีย 19 ราย (ร้อยละ 5.4) ท้องผูก 14 ราย (ร้อยละ 3.9) พบผู้ป่วยที่เกิดผื่นจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 2.3) มี 4 รายที่เกิดผื่นจนต้องหยุดยา อีก 2 ราย รับประทานยาแก้แพ้ร่วมด้วย สามารถรับประทาน favipiravir จนครบ 5 วัน อีก 2 ราย หายได้เองโดยไม่ต้องใช้ยาแก้แพ้ ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

3. ความร่วมมือในการใช้ยาและปัญหาจากการใช้ยาที่พบ

จากผู้ป่วยที่ติดตามได้ทั้งหมด 354 ราย ผู้ป่วย 308 ราย (ร้อยละ 87) มีความร่วมมือในการใช้ยาดีคือรับประทานยาถูกต้องและเวลาไม่คลาดเคลื่อนเกินกว่า 30 นาที พบผู้ป่วยมีปัญหา non-compliance จำนวน

แบบสอบถาม G-form และคำถาม telepharmacy

1. เลขที่จ่ายยาโรงพยาบาล (ดูที่หน้าซองยาเหนือชื่อมুমขวาด้านบน เช่น O-M17-1001)
2. ชนิดของยาด้านไวรัสโควิดที่ท่านได้รับ
3. วันที่ให้ข้อมูลหลังรับประทานยาด้านไวรัส (วันที่ 2 และ 5 ของการรับประทานยา)
4. มือแรกท่านรับประทานยาด้านไวรัสมือละกี่เม็ด
5. มือที่ 3-10 ท่านรับประทานยาด้านไวรัสมือละกี่เม็ด
6. ท่านมียาเพียงพอที่จะรับประทานต่อเนื่องครบ 10 มือ
(กรณีพบว่ายาไม่พอ เช่น อาเจียนเมื่อยา ต้องรับประทานยาเพิ่มให้ติดต่อแพทย์ทันที)
7. ท่านรับประทานยาได้ตรงเวลาหรือคลาดเคลื่อนไม่เกินครึ่งชั่วโมงหรือไม่
8. ท่านลืมรับประทานยาจนต้องมีการข้ามมื่อยาตามเวลาที่กำหนดในตารางรับประทานยาหรือไม่
9. ระหว่างที่รับประทานยาด้านไวรัสท่านมีอาการดังต่อไปนี้หรือไม่ (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)
คลื่นไส้/อาเจียน/ท้องเสีย/เบื่ออาหาร/ท้องผูก/ตัวเหลือง ตาเหลือง/ปวดข้อ/ปวดใต้ซี่โครงด้านขวา/ผื่นขึ้น/
ตาบวม ริมฝีปากบวม หายใจติดขัด/ไม่มีอาการผิดปกติ/อื่น ๆ ระบุ_____
10. ท่านรู้สึกว่าการที่เกิดขึ้นหลังรับประทานยาด้านไวรัสที่ท่านเป็นรุนแรงมากน้อยเพียงใด
11. สำหรับท่านที่เป็นผู้หญิงอายุ 15-45 ปี ท่านทราบหรือไม่ว่ายานี้ห้ามใช้ในผู้หญิงระหว่างตั้งครรภ์
12. ท่านยังรับประทานยารักษาโรคประจำตัวอย่างสม่ำเสมอหรือไม่
13. ท่านรับประทานอาหารเสริม สมุนไพรหรือไม่
14. กรุณาระบุชนิดของอาหารเสริมและสมุนไพร
15. โปรดแจ้งเบอร์โทรศัพท์สำหรับติดต่อกลับ หากท่านต้องการสอบถามเกี่ยวกับอาการที่สงสัยว่าเป็นอาการข้างเคียง
ของยาด้านไวรัสหรือไม่ สามารถระบุคำถามเพิ่มเติมด้านล่าง

รูปที่ 4 แบบสอบถาม G-form และคำถาม telepharmacy

46 ราย โดยมีจำนวน 33 ราย (ร้อยละ 9.3) ที่รับประทานยาถูกต้องแต่เวลาคลาดเคลื่อนเกินกว่า 30 นาที และลืมรับประทานยา 8 ราย (ร้อยละ 2.2) รับประทานยาต่อมือนิดจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 0.9) ไม่รับประทานยา 2 ราย (ร้อยละ 0.6) ปัญหาการใช้ยาอื่นที่พบ ได้แก่ ผู้ป่วยได้รับยาซ้ำซ้อน 3 ครั้ง โดยพบขณะจ่ายยา เกิดจากผู้ป่วยได้รับ favipiravir จากโรงพยาบาลอื่นแล้วทั้ง 3 ราย ปัญหาจ่ายยาผิดจำนวน 1 ครั้ง แต่สามารถติดตามให้ผู้ป่วยมารับยาได้และผู้ป่วยไม่ขาดยา ปัญหาแพทย์สั่งยาขนาดต่ำเกินไปในผู้ป่วยที่น้ำหนักมากกว่า 90 กก. 3 ราย ปัญหาละเมิดวิธี

ใช้ยานอนหลับผิด 1 ราย เนื่องจากแพทย์บันทึกข้อมูลในขนาดยาปกติสำหรับผู้ป่วยน้ำหนักเกิน 90 กก. แต่ผู้ป่วยรับประทานยาได้ถูกต้องเนื่องจากผู้ป่วยรับประทานตามบัตรรับประทานยา ดังแสดงในตารางที่ 3 และ 4

4. เรื่องที่ให้คำปรึกษาผ่าน LINE OA ของกลุ่มงานเภสัชกรรม

ผู้ป่วยทุกรายที่ได้ favipiravir จะได้รับคำแนะนำให้ add LINE OA ของกลุ่มงานเภสัชกรรม ซึ่งใช้เป็นช่องทางในการเตือนการรับประทานยา โดยจะเตือนให้ผู้ป่วยรับประทานยาเวลา 8.00 น. และ 20.00 น.

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	139 (39.3)
หญิง	215 (60.7)
อายุ (Mean, SD)	36.9, 16.1
2-5 ปี	1 (0.3)
6-9 ปี	20 (5.7)
10-19 ปี	28 (7.9)
20-29 ปี	82 (23.2)
30-39 ปี	68 (19.2)
40-49 ปี	60 (17)
50-59 ปี	71 (20.1)
60-69 ปี	20 (5.7)
70-81 ปี	4 (1.1)
กลุ่ม 608	
อายุ 60 ปีขึ้นไป	24 (6.8)
โรคทางเดินหายใจเรื้อรัง	10 (2.8)
โรคหัวใจและหลอดเลือด	3 (0.9)
โรคไตวายเรื้อรัง	0 (0)
โรคหลอดเลือดสมอง	0 (0)
โรคอ้วน (BMI>30 กก./ตร.ม.)	70 (19.8)
โรคมะเร็ง	2 (0.5)
โรคเบาหวาน	10 (2.8)
หญิงตั้งครรภ์	0 (0)
ประวัติการฉีดวัคซีน	
ไม่พบประวัติวัคซีน (no vaccination history)	17 (4.8)
ไม่ได้ฉีดวัคซีน	15 (4.2)
1 เข็ม	10 (2.8)
2 เข็ม	40 (11.3)
3 เข็ม	108 (30.5)
4 เข็ม	164 (46.3)

การรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ หรือ สื่อสาร
สอบถามปัญหาการใช้ยา โดยเรื่องที่ให้คำปรึกษามาก
ที่สุด คือ สอบถามอาการสงสัยแพ้ยา 5 ราย ผู้ป่วยขอรับ
การช่วยเหลือเนื่องจากทำยาหาย 5 ราย ผู้ป่วยพบว่าได้

รับยาไม่ครบ 1 ราย ผู้ป่วยเด็กอาเจียนยา 3 ราย และ
ผู้ป่วยมีอาการแสบ 2 ราย โดยทั้งหมดเภสัชกรให้คำ
แนะนำและประสานงานกับแพทย์เพื่อให้การรักษาที่
เหมาะสม หรือเบิกยาเพิ่มและจัดส่งให้ผู้ป่วยเพื่อให้ผู้ป่วย

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์/อาการข้างเคียงจาก favipiravir ที่พบ (จำนวนผู้ป่วยที่รายงาน 354 ราย)

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวน (ร้อยละ)
คลื่นไส้	20 (5.6)
เบื่ออาหาร	20 (5.6)
ท้องเสีย	19 (5.4)
ท้องผูก	14 (3.9)
ผื่น	8 (2.3)
อาเจียน	5 (1.4)
ปวดข้อ	4 (1.1)
อ่อนเพลีย	3 (0.8)
ง่วงซึม	2 (0.6)
ถ่ายเหลว	2 (0.6)
ปากลอก	1 (0.3)
เวียนศีรษะ	1 (0.3)
ปวดใต้ซี่โครงขวา	1 (0.3)
ท้องอืด	1 (0.3)
ปากแห้ง	1 (0.3)

ตารางที่ 3 ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยในการศึกษานี้

ความร่วมมือในการใช้ยา	จำนวน (ร้อยละ)
รับประทานยาได้ครบตามแพทย์สั่งตรงเวลา	308 (87)
Non compliance	
รับประทานยาได้ครบแต่เวลาคลาดเคลื่อน	33 (9.3)
ลืมรับประทาน favipiravir	8 (2.2)
รับประทาน favipiravir ผิดจำนวน	3 (0.9)
ไม่รับประทาน favipiravir	2 (0.6)
รวม	354

รับประทานยาครบตามแผนการรักษา ดังแสดงในตาราง
ที่ 5

อภิปราย

ประเทศไทยได้นำยาต้านไวรัส favipiravir มาใช้
รักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ตั้งแต่ปี พ.ศ.
2563 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากผลการศึกษา
ก่อนหน้านี้ พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่
คลื่นไส้ อาเจียน กรดยริกในเลือดสูง เอนไซม์ตับเพิ่มสูง
ขึ้น¹⁴⁻¹⁶ ในการศึกษาผู้ป่วยในระบบ self-isolation โดย
เภสัชกรให้บริบาลเภสัชกรรมทางไกลแก่ผู้ป่วยทุกราย
ที่เข้าร่วม พบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์สูงกว่า
การศึกษานี้^{17,18} ที่เป็นเช่นนั้นอาจเกิดจากการศึกษานี้ ผู้-

ป่วยส่วนใหญ่รายงานอาการไม่พึงประสงค์ด้วยตนเอง
อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นใหญ่เป็น
อาการคล้ายกัน

ความร่วมมือในการรับประทานยา จากการทบท-
ทวนวรรณกรรมพบว่า มีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อความ
ร่วมมือในการใช้ยา² ทั้งวิธีการรับประทานยาที่ซับซ้อน
ผู้ป่วยบางรายอาจจะคิดว่าอาการของโรคหายแล้วจึงไม่
รับประทานยาต่อจนครบ ในการศึกษาครั้งนี้ได้ใช้สื่อต่าง ๆ
เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยรับประทาน favipiravir ตามที่แพทย์
สั่งจนครบ ทั้งบัตรบันทึกการรับประทานยา การใช้ LINE
Official Account (LINE OA) เตือนการรับประทานยา
ผลการติดตามพบว่าผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรับ-
ประทานยาร้อยละ 87 จากผู้ป่วยที่ติดตามได้ทั้งหมด ซึ่ง

ตารางที่ 4 ปัญหาจากการใช้ยาที่พบ

ประเภทปัญหาการใช้ยา (DRPs)	จำนวน (ราย)
Improper drug selection	1
Improper dosage form (dosage too low)	3
Failure to receive medication	
วิธีใช้ยาบนฉลากผิด	1
จ่ายยาผิดจำนวน	1
Duplication	3
Drug interaction	2
รวม	11

ตารางที่ 5 การให้คำปรึกษาผ่านระบบ LINE OA

เรื่องที่ให้คำปรึกษา	จำนวน (ครั้ง)
ผู้ป่วยสงสัยแพ้ยา	5
ผู้ป่วยได้ยาไม่พอ	2
ผู้ป่วยอาเจียนยา	3
ผู้ป่วยอาการแยลง	2
ผู้ป่วยสอบถามข้อมูลยา	2
รวม	14

สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้^{17,18}

ข้อจำกัดจากการศึกษานี้ เนื่องจากบุคลากรมีจำกัด จึงออกแบบการติดตามรูปแบบผสมผสาน ทำให้มีผลต่อความน่าเชื่อถือของข้อมูล เพราะการรายงานผลการติดตามเป็นการประเมินโดยตัวผู้ป่วยหรือเภสัชกรเป็นผู้ประเมิน การติดตามอาการไม่พึงประสงค์เภสัชกรไม่ได้มีการตรวจสอบข้อมูลที่ผู้ป่วยรายงานทั้งหมด แต่เลือกเฉพาะเหตุการณ์อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ทำให้ไม่สามารถระบุได้อย่างแน่ชัดว่าเกิดจาก favipiravir หรือสาเหตุอื่น เช่น อาการที่เกิดจากโรค หรือยาบรรเทาอาการที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย

สรุป

การติดตามผู้ป่วยในรูปแบบผสมผสาน ทำให้พบ

อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและสามารถแก้ไขเหตุ-การณ์ได้อย่างรวดเร็ว เหมาะสม ทำให้ผู้ป่วยบางรายได้หยุดยาก่อนเกิดอาการที่รุนแรง ผู้ป่วยบางรายสามารถรับประทานยาจนครบโดยมีเภสัชกรติดตาม รวมถึงการให้คำแนะนำต่าง ๆ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยา ร้อยละ 87 ซึ่งแนวทางการติดตามและให้การดูแลรูปแบบนี้ สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ได้

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ ภญ. พวงเพ็ญ ฤทธิ์วีรกุล หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และทีมเภสัชกรโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่เกี่ยวข้อง

เอกสารอ้างอิง

1. คณะทำงานด้านการรักษาพยาบาลและการป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ร่วมกับ คณะอาจารย์ผู้เชี่ยวชาญ จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยต่าง ๆ (คณะกรรมการกำกับดูแลรักษาโควิด-19). แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ฉบับปรับปรุง วันที่ 22 มีนาคม 2565 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กรมการแพทย์; 2565 [สืบค้นเมื่อ 30 เม.ย. 2565]. สืบค้นจาก: https://covid19.dms.go.th/Content/Select_Landding_page?contentId=164
2. Mohiuddin AK. Patient compliance: fact of fiction?. Innov Pharm. 2020;11(1):10.24926/iip.v11i1.3941. doi: 10.24926/iip.v11i1.3941.
3. สภาเภสัชกรรม. ประกาศสภาเภสัชกรรม ที่ 56/2563 เรื่อง การกำหนดมาตรฐานและขั้นตอนการ ให้บริการเภสัชกรรมทางไกล (Telepharmacy) ประกาศ ณ วันที่ 2 มิถุนายน พ.ศ. 2563 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สภาเภสัชกรรม; 2563 [สืบค้นเมื่อ 30 เม.ย. 2565]. สืบค้นจาก: https://www.pharmacycouncil.org/index.php?option=content_detail&menuid=68&itemid=1846&catid=0
4. Wang D, Liu Y, Zeng F, Shi C, Cheng F, Han Y, et al. Evaluation of the role and usefulness of clinical pharmacists at the Fangcang Hospital during COVID-19 outbreak. Int J Clin Pract. 2021;75(8):e14271. doi: 10.1111/ijcp.14271.
5. Ibrahim OM, Ibrahim RM, Abdel-Qader DH, Al Meslmani AZ, Al Mazrouei N. Evaluation of telepharmacy services in light of COVID-19. Telemed JE Health. 2021;27(6):649-56. doi: 10.1089/tmj.2020.0283.
6. Surapat B, Sungkanuparph S, Kirdlarp S, Lekpittaya N, Chunnguleum K. Role of clinical pharmacists in telemonitoring for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Clin Pharm Ther. 2021;46(1):236-9. doi: 10.1111/jcpt.13293.
7. Ibrahim OM, Ibrahim RM, Al Meslmani AZ, Al Mazrouei N. Role of telepharmacy in pharmacist counselling to coronavirus disease 2019 patients and medication dispensing errors. J Telemed Telecare. 2023;29(1):18-27. doi: 10.1177/1357633X20964347.
8. Perez M, Masse M, Deldicque A, Beuscart JB, De Groote

- P, Desbordes J, et al. Analysis of clinical pharmacist interventions in the COVID-19 units of a French university hospital. *Eur J Hosp Pharm.* 2022;29(e1):e30-5. doi: 10.1136/ejpharm-2020-002542.
9. Baldoni S, Amenta F, Ricci G. Telepharmacy services: present status and future perspectives: a review. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):327. doi: 10.3390/medicina55070327.
10. สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. คณะทำงานพัฒนาระบบบริการงานเภสัชกรรมปฐมภูมิ. แนวทางการพัฒนาระบบงานเภสัชกรรมปฐมภูมิของเภสัชกรครอบครัว (Family Pharmacist) สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ปีงบประมาณ พ.ศ. 2565-2567 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กองบริหารการสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2565 [สืบค้นเมื่อ 30 เม.ย. 2565]. สืบค้นจาก: <https://dmsic.moph.go.th/index/detail/8895>
11. กฤษฎี วัฒนธรรม, ชีรพล ทิพย์พยอม, อัจฉนา เฟื่องจันทร์. รูปแบบกิจกรรม และผลลัพธ์การให้บริการเภสัชกรรมทางไกล: บทความปริทัศน์. *วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน.* 2564;17(3):1-15. doi: 10.14456/ijps.2021.13.
12. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug related problems: their structure and function. *DICP.* 1990;24(11):1093-7. doi: 10.1177/106002809002401114.
13. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Pharmaceutical care practice: the patient-centered approach to medication management. New York: McGraw-Hill Professional; 2012.
14. Taisho Toyama Pharmaceutical Co Ltd. Avigan (favipiravir) tablets 200 mg [Internet]. Tokyo: Taisho Toyama Pharmaceutical Co Ltd.; 2017 [cited 2021 Jan 5]. Available from: <https://www.cdc.gov.tw/Uploads/9401abe5-274f-4090-a67e-70d76d9d425c.pdf>
15. Ergür FÖ, Yıldız M, Şener MU, Kavurgacı S, Ozturk A. Adverse effects associated with favipiravir in patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective study. *Sao Paulo Med J.* 2022;140(3):372-7. doi: 10.1590/1516-3180.2021.0489.R1.13082021.
16. Hung DT, Ghula S, Aziz JMA, Makram AM, Tawfik GM, Abozaid AAF, et al. The efficacy and adverse effects of favipiravir on patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis of published clinical trials and observational studies. *Int J Infect Dis.* 2022;120:217-27. doi: 10.1016/j.ijid.2022.04.035.
17. Sungana W, Nakaranurack C, Weeraphon B, Charoenwaiyachet W, Chanprasert S, Torvorapanit P, et al. Telepharmacy during home isolation: drug-related problems and pharmaceutical care in COVID-19 patients receiving antiviral therapy in Thailand. *J Pharm Policy Pract.* 2023;16(1):29. doi: 10.1186/s40545-023-00538-z.
18. Li H, Peng YY, Lu JP. Investigation and analysis of 108 cases of home isolated patients with mild COVID-19. *Disaster Med Public Health Prep.* 2021;15(6):e8-11. doi: 10.1017/dmp.2020.296.

ความพึงพอใจต่อการจัดส่งยาทางไปรษณีย์และการกดไวรัสในกระแสเลือด ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีในสถานการณ์แพร่ระบาดของเชื้อโควิด-19

Satisfaction of Mail Service Pharmacy and Viral Suppression of HIV Infected Patients in Situation of COVID-19 Pandemic

นิตยา ดาหวงศ์ญาติ, ภ.บ.,
ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิกและการบริหาร)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์
e-mail: dawwongyat@hotmail.com

Nidtaya Dawwongyat, B.Sc. (Pharm),
M.Pharm. (Clinical and Administrative Pharmacy)
Pharmacy Department, Sappasitthiprasong Hospital
e-mail: dawwongyat@hotmail.com

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ช่วงปี พ.ศ. 2563 – 2564 สถานการณ์การแพร่ระบาดของเชื้อโควิด-19 ในประเทศไทยมีความรุนแรง รัฐบาลจึงได้ประกาศใช้พระราชกำหนดในการบริหารราชการในสถานการณ์ฉุกเฉิน ทำให้การเดินทางของประชาชนถูกจำกัด โรงพยาบาลของผู้วิจัยจึงเปิดบริการจัดส่งยาทางไปรษณีย์เพื่อให้ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเดินทางมาโรงพยาบาลมาใช้ยาอย่างต่อเนื่อง

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความพึงพอใจและอัตราการกดไวรัสในกระแสเลือดของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รับยาทางไปรษณีย์ในสถานการณ์การแพร่ระบาดของเชื้อโควิด-19

วิธีการศึกษา: การศึกษาเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง โดยให้กลุ่มตัวอย่าง 236 รายที่ยังคงรับการรักษาโดยศูนย์องค์รวม ช่วง 1 เมษายน 2563 – 30 เมษายน 2565 และได้รับยาทางไปรษณีย์นานอย่างน้อย 6 เดือน ทำแบบประเมินความพึงพอใจและติดตามดูผลไวรัสในกระแสเลือดเมื่อกลับมาใช้บริการในโรงพยาบาล

ผลการศึกษา: กลุ่มตัวอย่างมีความพึงพอใจต่อการบริการในระดับมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 94.40 โดยพึงพอใจมากที่สุดคือการส่งยาทางไปรษณีย์ช่วยให้ไม่ขาดยาในสถานการณ์การแพร่ระบาดของเชื้อโควิด-19 และถึงแม้ระยะเวลาเฉลี่ยที่ไม่ได้มาโรงพยาบาลนาน 9.31 ± 3.19 เดือน แต่ร้อยละของกลุ่มตัวอย่างที่มีปริมาณ

Abstract

Background: During 2020-2021, the pandemic situation of COVID-19 in Thailand was violent. Thai government thus announced Decree on public administration in emergency situations that made people limit to travelling. Our hospital consequently implemented a pharmacy service to mail medications to patients so that their medications are continued.

Objective: To study satisfaction and viral suppression of HIV infected patients who received medications that were mailed to home in situation of COVID-19 pandemic.

Methods: The cross-sectional descriptive study including 236 patients who continued treatment by the holistic care center during 1 April 2020 – 30 April 2022 and received medications that were mailed to home for at least 6 months. Patients satisfaction were determined and their viral load were investigated after they revisited to the hospital.

Results: The participants showed the highest level of satisfaction at 94.40%. The most satisfaction item was the mailing of medications

รับบทความ: 15 มีนาคม 2566

แก้ไข: 12 มิถุนายน 2566

ตอบรับ: 25 มิถุนายน 2566

ไวรัสในกระแสเลือดไม่เกิน 50 ก๊อปปี้/มิลลิลิตรมีสูงถึงร้อยละ 98.31

สรุปผล: การจัดส่งยาทางไปรษณีย์เป็นบริการที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีความพึงพอใจในระดับสูงมาก และแม้ไม่ได้มารับบริการในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน ผู้ติดเชื้อเอชไอวียังสามารถกดไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือดได้

prevent them from unintentional discontinuing their antiviral medications in situation of COVID-19 pandemic. Although average time that they could not visit hospital was 9.31 ± 3.19 months but percentage of patients who had viral load in blood not more than 50 copies/mL was 98.31%.

Conclusions: The mailing medications to home is a service that HIV infected patients had high level of satisfaction. Although they could not go to the hospital for a long time but they still could suppress the HIV viral load.

คำสำคัญ: การจัดส่งยาทางไปรษณีย์; การกดไวรัสในกระแสเลือด; ผู้ติดเชื้อเอชไอวี; เชื้อโควิด-19

Keyword: mail service pharmacy; viral suppression; HIV infected patients; COVID-19

การอ้างอิงบทความ:

นิตยา ดาววงศ์ญาติ. ความพึงพอใจต่อการจัดส่งยาทางไปรษณีย์และการกดไวรัสในกระแสเลือดของผู้ติดเชื้อเอชไอวี ในสถานการณ์แพร่ระบาดของเชื้อโควิด-19. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):144-53.

Citation:

Dawwongyad N. Satisfaction of mail service pharmacy and viral suppression of HIV infected patients in situation of COVID-19 pandemic. Thai J Hosp Pharm. 2023; 33(2):144-53.

บทนำ

ในต้นปี พ.ศ. 2563 สถานการณ์การแพร่ระบาดของเชื้อโควิด-19 ได้ทวีความรุนแรงและขยายวงกว้างมีประชาชนจำนวนมากติดเชื้อ องค์การอนามัยโลกได้ประกาศให้การแพร่ระบาดของเชื้อโควิด-19 เป็นการระบาดใหญ่หลังจากเชื้อลุกลามไปอย่างรวดเร็วในทุกภูมิภาคของโลก¹ โดยเชื้อไวรัสสามารถแพร่กระจายจากคนสู่คนได้ผ่านการไอ จาม สัมผัสน้ำมูก น้ำลายที่มีเชื้อโรคเข้าสู่ระบบทางเดินหายใจส่วนมาตรการป้องกันโรคที่สำคัญ คือ วิธีรักษาระยะห่างทางสังคม (social distancing) เพื่อป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อโควิด-19 ทั้งนี้การรักษาระยะห่างทางสังคมจะช่วยลดอัตราการแพร่ระบาดของไวรัสจากคนสู่คนได้² ดังนั้นการลดจำนวนและความถี่ของผู้ป่วยที่มารับบริการที่โรงพยาบาล

จึงเป็นมาตรการหนึ่งซึ่งจะช่วยลดการแพร่กระจายของเชื้อไวรัสลงได้ นอกจากนี้ เพื่อให้การควบคุมการระบาดเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและป้องกันมิให้การระบาดเพิ่มความรุนแรงมากขึ้น รัฐบาลไทยจึงได้ประกาศใช้พระราชกำหนดการบริหารราชการในสถานการณ์ฉุกเฉิน (พ.ร.ก.ฉุกเฉิน) ซึ่งหนึ่งในข้อกำหนดของ พ.ร.ก.ฉุกเฉินนี้คือการควบคุมการเดินทางข้ามจังหวัดในเขตพื้นที่สีแดงหรือพื้นที่ควบคุมสูงสุด โดยมีผลบังคับใช้ตั้งแต่ 26 มีนาคม 2563³ ส่งผลกระทบกับผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนมากที่ไปพักอาศัยและทำงานในพื้นที่ควบคุม เนื่องจากไม่สามารถเดินทางออกจากพื้นที่เหล่านั้นมารับยาที่โรงพยาบาลตามนัดได้ และสำหรับการดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีนั้นให้ความสำคัญกับการรับประทานยาอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ ตรงเวลาทุกวันโดยมีเป้าหมายหลักเพื่อ

ให้ผู้ป่วยสามารถกดเชื้อเอชไอวีในเลือดได้⁴ กล่าวคือ มีปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดอยู่ในระดับต่ำกว่า 50 copies/mL ทางกลุ่มงานเภสัชกรรม แพทย์ และ ศูนย์องค์รวม หนึ่งในหน่วยตรวจของโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์ขนาด 1,188 เตียง ให้บริการตรวจรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี มี 2 คลินิกคือคลินิกศูนย์องค์รวมซึ่งมีแพทย์ตรวจรักษากับคลินิกเติมยาสำหรับผู้ป่วยอาการปกติที่มารับยาเดิม จึงจัดบริการส่งยาทางไปรษณีย์ให้กับผู้ป่วยที่มีอาการคงที่ ผู้ที่อยู่ในเขตพื้นที่ควบคุมที่ไม่สามารถเดินทางมารับยาได้ ผู้ป่วยที่มีความยากลำบากในการเดินทางข้ามจังหวัด หรืออยู่ในช่วงกักตัวออกจากบ้านไม่ได้ เพื่อมุ่งหวังให้ผู้ป่วยได้รับประทานยาต้านไวรัสอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ จากการทบทวนวรรณกรรมพบมีการศึกษาในสหรัฐอเมริกาที่เปรียบเทียบการกดไวรัสของกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาทางไปรษณีย์เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไปรับยาร้านขายยา⁵⁻⁷ แต่ก็เป็นระบบบริการสุขภาพที่แตกต่างจากระบบในประเทศไทย ส่วนการศึกษาในประเทศไทยพบมีการจัดส่งยาทางไปรษณีย์ในหลายโรงพยาบาล⁸⁻¹³ แต่ยังไม่พบการศึกษาที่ดูผลการกดไวรัสในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านไวรัสที่ได้รับทางไปรษณีย์ ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาดูความพึงพอใจและการกดไวรัสเอชไอวีในเลือดของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการจัดส่งยาทางไปรษณีย์ว่าเป็นอย่างไร เพื่อจะได้ใช้เป็นข้อมูลสำหรับโรงพยาบาลอื่น ๆ ในการจัดส่งยาทางไปรษณีย์ในสถานการณ์ฉุกเฉินต่าง ๆ ในอนาคตต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาอัตราการกดไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือดของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รับยาผ่านระบบการจัดส่งยาทางไปรษณีย์
2. เพื่อศึกษาความพึงพอใจของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รับยาผ่านระบบการจัดส่งยาทางไปรษณีย์

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

ใช้การศึกษาแบบเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional descriptive study) และผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ เลขที่รับรอง 048/2565

กลุ่มประชากรที่ศึกษาและกลุ่มตัวอย่าง

1. ประชากรคือผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่ยังรักษาและรับยาจากศูนย์องค์รวม ซึ่งเปิดให้บริการ 2 คลินิก คือ คลินิกศูนย์องค์รวมกับคลินิกเติมยา (refill) ในช่วง 1 เมษายน 2563 – 30 เมษายน 2565
2. กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่ยังรักษาและรับยาจากศูนย์องค์รวม ในช่วง 1 เมษายน 2563 – 30 เมษายน 2565 จำนวนอย่างน้อย 236 ราย โดยมีเกณฑ์การคัดเข้า-ออก ดังต่อไปนี้

เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria)

1. ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส
2. เคยใช้บริการจัดส่งยาทางไปรษณีย์จากศูนย์องค์รวม ในช่วง 1 เมษายน 2563 – 30 เมษายน 2565 โดยจะต้องมีระยะเวลาในการรับยาทางไปรษณีย์และไม่ได้มารับบริการด้วยตนเองในโรงพยาบาล ตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป
3. มีผลการตรวจปริมาณไวรัสในกระแสเลือดอย่างน้อย 1 ครั้ง ในช่วงหลังจากกลับมาใช้บริการในโรงพยาบาลตามปกติ

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

1. ผู้ที่มีความสมัครใจจะออกจากการเข้าร่วมการวิจัย
2. ผู้ที่มีความพิการด้านสายตาไม่สามารถมองเห็นตัวหนังสือได้

ขนาดกลุ่มตัวอย่าง

คำนวณโดยสูตร Cochran¹⁴

$$n = \frac{P(1 - P) \times Z^2}{e^2}$$

n คือ ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

P คือ สัดส่วนของลักษณะที่สนใจในประชากร โดยในการศึกษานี้จะนำอัตราการกดไวรัสจากกลุ่มคนที่ได้รับยาทางไปรษณีย์จากการศึกษาของ Jessica และคณะ⁵ มีค่าเท่ากับ 81% หรือ 0.81

Z คือ ค่าความเชื่อมั่น โดยกำหนดที่ 95% มีค่าเท่ากับ 1.96

e คือ ค่าความคลาดเคลื่อนของการสุ่มตัวอย่างที่ยอมให้เกิดขึ้นได้จะกำหนดไว้ที่ 5% หรือ 0.05

แทนค่าในสูตร

$$n = \frac{0.81 \times 0.19 \times 3.84}{(0.05)^2} = 236$$

การสุ่มตัวอย่าง

ในการศึกษานี้ใช้การสุ่มแบบเจาะจง (purposive sampling) โดยเลือกกลุ่มตัวอย่างที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเข้า-คัดออก ที่มารับบริการที่ศูนย์ย้งค์รวมในช่วงที่ทำการการศึกษา (มิถุนายน 2565 – กันยายน 2565) จนได้จำนวนครบ 236 ราย

ลักษณะและขั้นตอนการส่งยาทางไปรษณีย์

1. ทีมพยาบาล นำเวชระเบียนและใบสั่งยาของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีนัดพบแพทย์ในคลินิกศูนย์ย้งค์รวมก่อนวันนัดล่วงหน้า 1 สัปดาห์ ไปให้แพทย์ทบทวน ส่วนผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รับยาในคลินิกเดิมยา แพทย์กำหนดเกณฑ์การรับยาทางไปรษณีย์ดังต่อไปนี้

1.1 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอยู่ในช่วงปกติ

1.2 พยาบาลโทรศัพท์ซักถามอาการทั่วไป ผู้ติดเชื้อเอชไอวีไม่มีอาการผิดปกติอะไรและประสงค์จะรับยาทางไปรษณีย์

2. แพทย์ลงบันทึกข้อมูลรายละเอียดการรักษาของผู้ติดเชื้อเอชไอวีในเวชระเบียน พร้อมระบุว่าจะจัดส่งยาทางไปรษณีย์ และเขียนใบสั่งยา

3. ทีมพยาบาลโทรศัพท์ติดต่อผู้ติดเชื้อเอชไอวีขอที่อยู่ สำหรับคนที่ไม่สามารถติดต่อได้ ให้มาตามนัดเดิม

4. เภสัชกรนำเวชระเบียนและใบสั่งยามาตรวจ

สอบความถูกต้อง แล้วบันทึกข้อมูลที่อยู่ เบอร์โทรศัพท์เข้าสู่โปรแกรมไปรษณีย์ของห้องยา จากนั้นมีเภสัชกร 2 คนร่วมกันตรวจสอบความถูกต้องของยาและจำนวนไปรษณีย์ แล้วโทรศัพท์หรือ video call เภสัชกรแนะนำเรื่องยาแก่ผู้ป่วย เช่น วิธีใช้ยา อันตรกิริยาระหว่างยาหรืออาการข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น สอบถามเรื่องความร่วมมือในการใช้ยาในช่วงรับยาครั้งก่อน และอาการข้างเคียงหรืออาการผิดปกติอื่น ๆ แล้วจึงปิดกล่องเพื่อส่งยา

5. สำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด-19 หรือเป็นกลุ่มเสี่ยง สามารถติดต่อเข้ารับบริการจัดส่งยาทางไปรษณีย์ผ่านช่องทางต่าง ๆ เช่น ไลน์ หรือเบอร์โทรศัพท์ของศูนย์ย้งค์รวม หรือของเภสัชกร

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา คือ แบบประเมินความพึงพอใจต่อการจัดส่งยาทางไปรษณีย์ ที่จัดทำขึ้นโดยผู้วิจัย แล้วนำไปตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือ โดย

1. ตรวจสอบความเที่ยงตรงเชิงเนื้อหา (validity) โดยผู้เชี่ยวชาญ 3 คน ได้ค่า content validity index เท่ากับ 0.93

2. ตรวจสอบคุณภาพความเชื่อมั่น (reliability) โดยนำแบบสอบถามไปทดสอบในผู้ป่วยที่มีลักษณะเหมือนกลุ่มตัวอย่างแต่ไม่ใช่กลุ่มตัวอย่าง จำนวน 30 คน ได้ค่า Cronbach's alpha เท่ากับ 0.82

3. เกณฑ์การประเมินระดับความพึงพอใจของแบบสอบถาม จะแบ่งเป็น 5 ระดับ ตามเกณฑ์การแบ่งของ บุญชม ศรีสะอาด¹⁵ เป็นดังนี้

- คะแนนเฉลี่ย 4.51 - 5.00 หมายถึง มีความพึงพอใจมากที่สุด
- คะแนนเฉลี่ย 3.51 - 4.50 หมายถึง มีความพึงพอใจมาก
- คะแนนเฉลี่ย 2.51 - 3.50 หมายถึง มีความพึงพอใจปานกลาง
- คะแนนเฉลี่ย 1.51 - 2.50 หมายถึง มีความพึงพอใจน้อย
- คะแนนเฉลี่ย 1.00 - 1.50 หมายถึง มีความพึงพอใจน้อยที่สุด

ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

ใช้แบบสอบถามเก็บข้อมูลทั่วไปและความพึงพอใจ ส่วนปริมาณไวรัสในกระแสเลือด จำนวนครั้งในการจัดส่งยาทางไปรษณีย์ และระยะเวลาที่ไม่ได้มาโรงพยาบาลจะเก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลชื่อ OPserv

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าสูงสุด และ ค่าต่ำสุด ในการแสดงลักษณะข้อมูลทั่วไป ข้อมูลอัตราการกดไวรัสในกระแสเลือด และข้อมูลความพึงพอใจ
2. ใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ คือ Cronbach's alpha ในการวิเคราะห์หาคุณภาพความเชื่อมั่น (reliability) ของแบบสอบถาม

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไป

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้มีจำนวน 236 ราย เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มารับบริการในคลินิกศูนย์องค์รวมที่มีแพทย์ออกตรวจรักษาในจำนวนที่เท่า ๆ กันกับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มารับบริการในคลินิกเดิมยา เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชายเล็กน้อย ส่วนมากอยู่ในวัยทำงาน อายุเฉลี่ย 44.19 ± 10.95 ปี พบร้อยละ 60.59 ใช้สิทธิการรักษาบัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า ส่วนมากมีรายได้ต่ำกว่า 10,000 บาทต่อเดือน รายละเอียดตามตารางที่ 1

2. ข้อมูลการจัดส่งยาทางไปรษณีย์

กลุ่มตัวอย่างส่วนมากร้อยละ 64.29 รอให้พยาบาลติดต่อไป ร้อยละ 22.46 อาศัยในอำเภอเมือง แต่ไม่สะดวกเดินทางมารับยาในโรงพยาบาล เนื่องจากติดเชื้อโควิด-19 หรือเป็นกลุ่มเสี่ยงต้องกักตัว และร้อยละ 30.08 ทำงานหรืออาศัยอยู่ต่างจังหวัด มีปัญหาการเดินทาง เมื่อรัฐบาลประกาศกำหนดพื้นที่สีแดงห้ามเดินทางเป็นช่วง ๆ ตามการระบาดของเชื้อโควิด-19 ทำให้พบตัวอย่างที่ขอรับยาทางไปรษณีย์ ตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไปมากถึงร้อยละ 31.78 ซึ่งปกติทางโรงพยาบาลจะมีการจ่ายยาครั้งละ 3 - 4 เดือน เฉลี่ยจึงไม่ได้มาโรงพยาบาลประมาณ $9.31 \pm$

3.19 เดือน รายละเอียดตามตารางที่ 2

3. ข้อมูลความพึงพอใจต่อการจัดส่งยาทางไปรษณีย์

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษามีความพึงพอใจต่อการจัดส่งยาทางไปรษณีย์ในระดับมากที่สุดในทุกหัวข้อที่สอบถาม โดยมีคะแนนเฉลี่ยอยู่ในช่วง 4.51 - 5.00 ส่วนหัวข้อที่ได้คะแนนน้อยที่สุดคือเรื่องค่าบริการจัดส่งยา ได้คะแนนเฉลี่ย 4.51 ส่วนที่พึงพอใจมากที่สุดคือการส่งยาช่วยให้ไม่ขาดยาในสถานการณ์การแพร่ระบาดของเชื้อโควิด-19 พบได้คะแนน 4.77 รายละเอียดตามตารางที่ 3

4. ข้อมูลปริมาณไวรัสในกระแสเลือดล่าสุดหลังจากได้รับยาทางไปรษณีย์

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาที่ได้รับยาทางไปรษณีย์ไม่ได้มาโรงพยาบาลมากกว่า 6 เดือน หลังจากสถานการณ์โควิด-19 ดีขึ้น ได้กลับมาใช้บริการด้วยตนเองที่โรงพยาบาล เมื่อตรวจเลือดพบว่า ร้อยละ 98.31 มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 copies/mL หมายถึงกดไวรัสในกระแสเลือดได้ รายละเอียดตามตารางที่ 4

อภิปรายผล

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รับยาผ่านระบบบริการการจัดส่งยาทางไปรษณีย์ของทีมศูนย์องค์รวม มีความพึงพอใจและเห็นด้วยกับประโยชน์ของการบริการในระดับมากที่สุดในทุก ๆ ด้าน เช่น การให้คำแนะนำของเจ้าหน้าที่ ความสะดวก รวดเร็ว คุณภาพของยาที่ได้รับ โดยเห็นด้วยมากที่สุดคือการส่งยาทางไปรษณีย์ช่วยให้ไม่ขาดยาในสถานการณ์การแพร่ระบาดของเชื้อโควิด-19 ได้คะแนนเฉลี่ย 4.77 ± 0.56 จากคะแนนเต็ม 5 คะแนน คิดเป็นร้อยละ 95.40 และพึงพอใจน้อยที่สุดคือเรื่องค่าใช้จ่ายในการจัดส่ง ได้คะแนนเฉลี่ย 4.51 ± 0.64 จากคะแนนเต็ม 5 คะแนน คิดเป็นร้อยละ 90.20 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของปิยะวัฒน์ รัตนพันธุ์ และคณะ¹¹ ที่พบว่าผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงมีความพึงพอใจต่อระบบการรับยาทางไปรษณีย์ช่วงการแพร่ระบาดของเชื้อโควิด-19 ในระดับสูงมากถึงร้อยละ

ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (N = 236)

ลักษณะทั่วไป	จำนวน (คน)	ร้อยละ
คลินิกที่มารับบริการตรวจรักษา		
คลินิกศูนย์องค์รวม	119	50.42
คลินิกเตมิยา	117	49.58
เพศ		
หญิง	135	57.20
ชาย	101	42.80
อายุ (ปี) เฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	44.19 $\pm$ 10.95 ปี	
ต่ำกว่า 20 ปี	1	0.42
20-40	82	34.74
41-60	140	59.32
มากกว่า 60 ปี	13	5.52
สิทธิการรักษา		
ชำระเงินสด	3	1.27
บัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า	143	60.59
ประกันสังคม	60	25.43
เบิกจ่ายตรง/อปท./อบต./เบิกต้นสังกัด	30	12.71
ระดับการศึกษา		
ประถมศึกษาหรือต่ำกว่า	62	26.27
มัธยมต้นหรือเทียบเท่า	47	19.92
มัธยมปลายหรือเทียบเท่า	49	20.76
ประกาศนียบัตร/อนุปริญญา	17	7.20
ปริญญาตรี	52	22.03
สูงกว่าปริญญาตรี	9	3.82
รายได้		
ต่ำกว่า 10,000 บาท/เดือน	112	47.46
10,001-15,000 บาท/เดือน	58	24.58
15,001-20,000 บาท/เดือน	26	11.02
20,001-25,000 บาท/เดือน	14	5.93
25,001-30,000 บาท/เดือน	5	2.12
มากกว่า 30,000 บาท/เดือน	21	8.89

อปท. = องค์รปกครองส่วนท้องถิ่น

อบต. = องค์การบริหารส่วนตำบล

ตารางที่ 2 ข้อมูลเรื่องการจัดส่งยาทางไปรษณีย์ (N = 236)

ข้อมูลเรื่องการจัดส่งยาทางไปรษณีย์	จำนวน (คน)	ร้อยละ
ช่องทางติดต่อเข้ารับบริการจัดส่งยาทางไปรษณีย์		
พยาบาลหน้าห้องตรวจโทรศัพท์ติดต่อไป	171	64.29
ติดต่อผ่านไลน์/โทรศัพท์หาเภสัชกรด้วยตนเอง	9	3.38
ติดต่อผ่านไลน์/โทรศัพท์หาพยาบาลด้วยตนเอง	31	11.65
โทรศัพท์มาติดต่อที่เบอร์โทรของศูนย์องค์รวมด้วยตนเอง	41	15.41
โทรศัพท์มาติดต่อที่เบอร์โทรของโรงพยาบาลในบัตรนัดด้วยตนเอง	14	5.27
กรอกข้อมูลผ่าน google form ของโรงพยาบาล	0	0.00
ที่อยู่ในการจัดส่งยาทางไปรษณีย์		
ในเขตอำเภอเมือง จ.อุบลราชธานี	53	22.46
ต่างอำเภอ ในเขต จ.อุบลราชธานี	112	47.46
ต่างจังหวัด	71	30.08
• ในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	41	57.75
• ในเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล	17	23.94
• จังหวัดอื่น ๆ	13	18.31
จำนวนครั้งที่ได้รับการส่งยาทางไปรษณีย์ ในช่วง 1 เมษายน 2563 – 30 เมษายน 2565		
2 ครั้ง	161	68.22
3 ครั้ง	43	18.22
4 ครั้ง	23	9.75
มากกว่า 4 ครั้ง	9	3.81
ระยะเวลาที่รับยาทางไปรษณีย์ (เดือน)		
ระยะเวลาที่รับยาทางไปรษณีย์/ไม่ได้มารับยาในโรงพยาบาล (เฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)		9.31 $\pm$ 3.19
6-12 เดือน	207	87.71
13-24 เดือน	28	11.86
มากกว่า 24 เดือน	1	0.43

ตารางที่ 3 ข้อมูลความพึงพอใจต่อการบริการจัดส่งยาทางไปรษณีย์ (N = 236)

หัวข้อ	ค่าเฉลี่ย	S.D.	ร้อยละ	ระดับ
ส่วนที่ 1 ความพึงพอใจต่อประโยชน์ของการจัดส่งยาทางไปรษณีย์				
1. การส่งยาทางไปรษณีย์ช่วยให้ไม่ขาดยา ในสถานการณ์การแพร่ระบาดของเชื้อโควิด-19	4.77	0.56	95.40	มากที่สุด
2. การส่งยาทางไปรษณีย์ช่วยลดค่าใช้จ่ายในการมาโรงพยาบาล เช่น ค่าเดินทาง ค่าที่พัก ค่าอาหาร เสียรายได้จากการทำงาน	4.69	0.62	93.80	มากที่สุด
3. การส่งยาทางไปรษณีย์ช่วยลดระยะเวลาการรอคอย ที่ใช้ในการมาตรวจ รับประทานยาด้วยตัวเองที่โรงพยาบาล	4.69	0.60	93.80	มากที่สุด
ส่วนที่ 2 ความพึงพอใจต่อการให้บริการส่งยาทางไปรษณีย์ของโรงพยาบาล				
4. การให้คำแนะนำจากพยาบาลขณะโทรศัพท์แจ้ง ขั้นตอนการส่งยาทางไปรษณีย์	4.58	0.62	91.60	มากที่สุด
5. ความสะดวก รวดเร็ว ในการจัดส่งยาทางไปรษณีย์	4.67	0.57	93.40	มากที่สุด
6. คุณภาพของยาที่ได้รับ (สภาพดี ไม่ชำรุดเสียหาย ไม่หมดอายุ)	4.69	0.52	93.80	มากที่สุด
7. ความถูกต้องของยา ฉลากยา และจำนวนที่ได้รับ	4.58	0.59	91.60	มากที่สุด
8. ความเหมาะสมของค่าบริการจัดส่งยา (ปัจจุบันคิด 100 บาท และจัดส่งแบบ EMS)	4.51	0.64	90.20	มากที่สุด
9. ความพึงพอใจโดยรวมต่อการให้บริการ จัดส่งยาทางไปรษณีย์ของโรงพยาบาล	4.72	0.57	94.40	มากที่สุด

S.D. = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

EMS = Express Mail Service

ตารางที่ 4 ข้อมูลปริมาณไวรัสในกระแสเลือดล่าสุดหลังจากได้รับยาทางไปรษณีย์ (N = 236)

ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (copies/mL)	จำนวน (คน)	ร้อยละ
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50	232	98.31
51 – 999	3	1.27
เท่ากับหรือมากกว่า 1,000	1	0.42

96.2 และการศึกษาของหนึ่งหทัย อภิพัทธ์กานต์ และคณะ¹² ที่ศึกษาการส่งยาทางไปรษณีย์ช่วงโควิด-19 ของโรงพยาบาลทันตกรรม พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีความพึงพอใจระดับมากที่สุดร้อยละ 96.65 โดยพึงพอใจมากที่สุด

สุดเรื่องการลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อโควิด-19 ร้อยละ 100 จากการศึกษาครั้งนี้นอกจากกลุ่มตัวอย่างจะพึงพอใจการช่วยให้ไม่ขาดยาช่วงโควิด-19 และยังพึงพอใจที่การส่งยาทางไปรษณีย์ช่วยลดค่าใช้จ่ายในการมาโรง-

พยาบาล เช่น ค่าเดินทาง ค่าที่พัก ค่าอาหาร และการสูญเสียรายได้จากการทำงาน สอดคล้องกับการศึกษาของปฤทัย สารัญญ¹³ ที่พบว่าการรับยาทางไปรษณีย์มีต้นทุนต่ำกว่าการมารับยาที่แผนกผู้ป่วยนอก การศึกษาค้างนี้ยังมีข้อดีอยู่กว่าการศึกษาอื่นคือไม่ได้มีการติดตามระยะเวลาการรับยาของกลุ่มตัวอย่าง แต่โรงพยาบาลใช้การจัดส่งรูปแบบด่วนพิเศษ EMS ซึ่งบริษัทไปรษณีย์ไทยจำกัดประกันระยะเวลาในการส่งพัสดุประมาณ 1 - 2 วันทำการ และไม่พบปัญหาการไม่ได้รับยาของผู้เข้าร่วมการศึกษา ในขณะที่การศึกษาของปิยะวัฒน์ รัตนพันธุ์¹¹ และหนึ่งหทัย อภิพัทธ์กานต์¹² จัดส่งแบบลงทะเบียน แต่การศึกษานี้มีข้อดีที่การศึกษาอื่นในประเทศไทยคือมีการดูแลผลลัพธ์ด้านคลินิกร่วมด้วย

เมื่อพิจารณาคุณภาพของการกดไวรัสในกระแสเลือด ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รับยาผ่านระบบบริการการจัดส่งยาทางไปรษณีย์ของทีมศูนย์องค์รวม พบว่า ถึงแม้กลุ่มตัวอย่างจะไม่ได้มารับบริการที่โรงพยาบาล ไม่ได้มาพบบุคลากรทางการแพทย์เฉลี่ยประมาณ 9.31 ± 3.19 เดือน แต่ยังสามารถกดไวรัสในกระแสเลือดได้มากถึงร้อยละ 98.31 สอดคล้องกับการศึกษาของ Jessica P Ridgway⁵ และการศึกษาของ Justine Choe⁶ ที่พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รับยาผ่านการจัดส่งยาทางไปรษณีย์มีการกดไวรัส

ในกระแสเลือดได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่มารับที่ร้านขายยาตามระบบสุขภาพปกติของสหรัฐอเมริกา และในกลุ่มที่รายได้น้อยจากการศึกษาของ Nathan Pham⁷ ในสหรัฐอเมริกาพบกลุ่มที่รับยาทางไปรษณีย์กดไวรัสในกระแสเลือดได้มากกว่ากลุ่มที่มารับยาที่ร้านขายยา จากการศึกษาครั้งนี้ยังพบว่ากลุ่มตัวอย่างร้อยละ 1.69 ที่มีไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 50 copies/mL ทุกรายมีประวัติดื้อยามาก่อนและยังไม่สามารถกดไวรัสให้ต่ำกว่า 50 copies/mL ได้ แต่ก็ยังไม่เกิน 1,000 copies/mL ดังนั้นจึงไม่ควรส่งยาทางไปรษณีย์ให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ถ้าหากจำเป็นต้องส่งยาทางไปรษณีย์ทางโรงพยาบาลควรจะมีการโทรศัพท์ติดตามเรื่องความร่วมมือในการใช้ยากับผู้ป่วยเป็นระยะ ๆ

สรุปผลการวิจัย

จากผลการศึกษาพบว่าการจัดส่งยาทางไปรษณีย์ของทีมศูนย์องค์รวม เป็นบริการที่ผู้ป่วยมีความพึงพอใจเป็นอย่างมาก ช่วยให้ผู้ป่วยมีyarับประทานต่อเนื่องแม้ในช่วงสถานการณ์โควิด-19 ที่การเดินทางมาโรงพยาบาลไม่สามารถทำได้ในช่วงล็อกดาวน์ และแม้ไม่ได้มารับบริการในโรงพยาบาลเป็นเวลานานผู้ติดเชื้อเอชไอวียังสามารถกดไวรัสในกระแสเลือดได้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Sohrabi C, Alasfi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76:71-6. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.02.034.
2. Ahmed F, Zviedrite N, Uzicanin A. Effectiveness of workplace social distancing measure in reducing influenza transmission: a systematic review. *BMC Public Health*. 2018;18(1):518. doi: 10.1186/s12889-018-5446-1.
3. พระราชกำหนดการบริหารราชการในสถานการณ์ฉุกเฉิน พ.ศ. 2548 [สืบค้นเมื่อ 15 เมษายน 2563]. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 137 ตอนพิเศษ 69 ง (ลงวันที่ 25 มีนาคม พ.ศ.2563). สืบค้นจาก: <http://web.krisdika.go.th/data/slideshow/File/02-Thai.pdf>
4. สุเมธ องค์กรบรรณคดี, ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล, อัญชลี อวิหิงสานนท์, เอกจิตรา สุขกุล, รังสิมา โลเลขา. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ระดับชาติ ปี พ.ศ. 2560. กรุงเทพฯ: ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2560.
5. Ridgway JP, Friedman EE, Choe J, Nguyen CT, Schuble T, Pettit NN. Impact of mail order pharmacy use and travel time to pharmacy on viral suppression among

- people living with HIV. *AIDS Care*. 2020;32(11):1372-8. doi: 10.1080/09540121.2020.1757019.
6. Choe J, Nguyen C, Pettit NN, Ridgway JP. Impact of mail order pharmacy use on viral suppression among HIV-infected patients. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(Suppl 1): S547. doi: 10.1093/ofid/ofy210. 1560.
7. Pham N, Lewis S, Avery A. Impact of pharmacy proximity and delivery services on HIV viral suppression among low income urban patients. *AIDS Behav*. 2018;22(3):1025-9. doi: 10.1007/s10461-017-1823-5.
8. รวิวรรณ วิทวัสสำราญกุล. การประเมินรูปแบบการส่งยาทางไปรษณีย์สำหรับผู้ป่วยนอกด้วยโรคเรื้อรัง ณ โรงพยาบาลเลิดสิน [วิทยานิพนธ์มหาบัณฑิต]. กรุงเทพมหานคร: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล. 2546.
9. ปรียา ยุคันตวนิชชัย. ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่รับยาทางไปรษณีย์ของโรงพยาบาลอุดรธานี [อินเทอร์เน็ต]. วารสารวิชาการสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดมหาสารคาม. 2564 [สืบค้นเมื่อ 16 เม.ย. 2565];5(10):99-114. สืบค้นจาก: <https://thaidj.org/index.php/AJMP/article/view/11238/9757>
10. ฝ่ายเภสัชกรรมและฝ่ายสารสนเทศ โรงพยาบาลศิริราช. ศิริราชก้าวไกล ส่งยาทั่วไทย ทางไปรษณีย์ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล. 2558 [สืบค้นเมื่อ 16 เม.ย. 2565]. สืบค้นจาก: https://www.si.mahidol.ac.th/th/division/um/admin/download_files/230_48_1gbXlaZ.pdf
11. ปิยะวัฒน์ รัตนพันธุ์, สิริยา สุริยา, ประดับ เพ็ชรเจริญ. การพัฒนาระบบจัดส่งยาทางไปรษณีย์สำหรับผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ในสถานการณั้แพร่ระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 [อินเทอร์เน็ต]. เชียงรายเวชสาร. 2563 [สืบค้นเมื่อ 16 เม.ย. 2565];12(2):48-66. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/crmjournal/article/view/244459/166845>
12. Aphiphatkan N, Thanritthaweepon K, Wonginyoo K, Saenprasert S. The development in effectiveness of telemedicine in new normal trend of pharmacy unit of dental hospital, Faculty of Dentist, Khon Kaen University during the pandemic of COVID-19. The 13th NPRU National Academic Conference; 2021 July 8-9; Nakhon Pathom Rajabhat University. Nakhon Pathom: 2021. p. 1422-32.
13. Sumrankong P. Cost – effectiveness analysis of pharmacy mail–order service compared with outpatient department service for schizophrenic patients at Suanprung hospital, Chiang Mai province. *Bulletin of Suanprung*. 2013;29(1):47-59.
14. ธีรวิทย์ เอกะกุล. ระเบียบวิธีวิจัยทางพฤติกรรมศาสตร์และสังคมศาสตร์. อุบลราชธานี: สถาบันราชภัฏอุบลราชธานี; 2543.
15. บุญชม ศรีสะอาด. การวิจัยเบื้องต้น. พิมพ์ครั้งที่ 7. กรุงเทพฯ: สุวีริยาสาส์น; 2545.

การพัฒนาตัวชี้วัดประเมินประสิทธิภาพการปฏิบัติงานในโครงการรับยาที่ร้านยา บริบทเครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์แห่งหนึ่ง

Development of Performance Efficiency Evaluation Indicators for the Medicine Reception at Drugstore Program in the Context of a Central Hospital Network

นันทวรรณ กิติกรณารณ์, ภ.บ.,
ภ.บ.(บริหารเภสัชกรรม), วท.ด. (เภสัชศาสตร์)
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: nantawarn.k@cmu.ac.th

Nantawarn Kitikannakorn, B.Pharm,
Pharm.D.(Pharmaceutical Care), Ph.D (Pharmacy)
Faculty of Pharmacy, Chiangmai University
Corresponding author e-mail: nantawarn.k@cmu.ac.th

ปฐวี เดชชิต, ภ.บ.(บริหารเภสัชกรรม)
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
e-mail: patawee.d@gmail.com

Patawee Detchit, Pharm.D.(Pharmaceutical Care)
Faculty of Pharmacy, Chiangmai University
e-mail: patawee.d@gmail.com

สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ, ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์
e-mail: tacream@hotmail.com

Supharat Wattanasombat, B.Pharm,
M.Pharm.(Clinical Pharmacy)
Pharmacy Department, Chiangrai Prachanukroh Hospital
e-mail: tacream@hotmail.com

สรัญญา สุนันตะ, ภ.บ., ภ.ม. (บริหารเภสัชกิจ)
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) เขต 1
e-mail: saranya.s@nhso.go.th

Saranya Sunanta, B.pharm,
M.Pharm. (Pharmacy Administration)
National Health Security Office (NHSO) Region 1
e-mail: saranya.s@nhso.go.th

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: กระทรวงสาธารณสุขเริ่มโครงการลดความแออัดโดยลดระยะเวลาการรอรับยาที่โรงพยาบาลของผู้ป่วย ให้มารับยาที่ร้านยาเครือข่ายตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2562 แต่การศึกษาก่อนหน้าที่ประเมินผลโครงการยังมีข้อจำกัดของการกำหนดตัวชี้วัดสำหรับประเมินประสิทธิภาพใน 4 ด้าน ได้แก่ ต้นทุน เวลา ความน่าเชื่อถือ และศักยภาพ

วัตถุประสงค์: เพื่อออกแบบตัวชี้วัดประเมินประสิทธิภาพการปฏิบัติงานโครงการนี้ของโรงพยาบาลและร้านยา

Abstract

Background: The Ministry of Public Health has started a congestion reduction project by reducing the waiting time for patients at the hospital. Patients are allowed to receive medicines at drugstores network of hospital since October 2019. However, previous studies evaluating the project have limitation to defy indicators for performance evaluation in four dimensions: cost, time, reliability, and potential.

Objectives: To design performance evaluation

วิธีวิจัย: การวิจัยเชิงคุณภาพโดยสัมภาษณ์เชิงลึกแบบกึ่งโครงสร้างและสังเกตการปฏิบัติงานจริงจากเภสัชกรโรงพยาบาล 2 คน และเภสัชกรร้านยา 4 คนที่มีส่วนร่วมกับโครงการในบริบทเครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์เชียงใหม่รายประชาชนนคราห์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์แห่งหนึ่ง แล้วถอดแบบแผนผังกระบวนการปฏิบัติงานเพื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบกับแบบเก็บข้อมูลจากการสังเกตการปฏิบัติงานจริง แล้วเลือกกระบวนการสำหรับใช้วิเคราะห์ตัวชี้วัดสำหรับประเมินโครงการให้เภสัชกรกลุ่มเดิมประเมินการยอมรับในความสมเหตุผลและความสามารถในการใช้จริง

ผลการวิจัย: การวิเคราะห์แผนผังกระบวนการปฏิบัติงาน พบว่า สามารถออกแบบตัวชี้วัดสำหรับการประเมินประสิทธิภาพของโครงการและความเป็นไปได้ในการเก็บข้อมูล แบ่งออกเป็น ประสิทธิภาพการทำงานของโรงพยาบาลสามารถกำหนดได้ 9 ตัวชี้วัดใน 3 ด้าน ได้แก่ ต้นทุน ความน่าเชื่อถือ และศักยภาพ และประสิทธิภาพการทำงานของร้านยากำหนดได้ 5 ตัวชี้วัดใน 3 ด้าน ได้แก่ เวลา ความน่าเชื่อถือ และศักยภาพ เภสัชกรผู้ร่วมให้ข้อมูลทั้งหมดในการศึกษานี้ยอมรับความสมเหตุผลของการใช้ตัวชี้วัดจากข้อมูลการปฏิบัติงานประจำได้จริง

สรุปผล: ตัวชี้วัดที่พัฒนาขึ้นโดยใช้ข้อมูลจากงานประจำที่มีอยู่ในระบบบริการสามารถใช้แสดงประสิทธิภาพของโครงการได้ เภสัชกรผู้ปฏิบัติงานทั้งโรงพยาบาลและร้านยายอมรับความสมเหตุผลของตัวชี้วัดที่เลือกมาเพราะตัวชี้วัดดังกล่าวมีความน่าเชื่อถือ มีความตรงรวมทั้งไม่มีต้นทุนเพิ่ม

uation indicators for hospitals and community pharmacies participating in the project.

Method: Qualitative research was conducted through semi-structured interviews and practical performance observations. The samples were 2 hospital pharmacists and 4 community pharmacists who participated the project in context of network to Chiangrai Prachanukroh Central Hospital, a central hospital. Workflow process was designed, analyzed and compared with data obtained from observation of practice. Then, the selected variables were specified and used for analyzing indicators to evaluate the project. The indicators were evaluated for rational and practice by the same group of pharmacists.

Results: The analysis of the workflow process reveals performance indicators used for project evaluation and the possibility of data collection. The hospital performance indicators comprise 9 indicators in three dimensions: cost, reliability, and potential. The performance indicators for community pharmacies comprise 5 indicators in three dimensions: time, reliability, and potential. All participated pharmacists accept the rational of using indicators based on actual operational data.

Conclusion: The indicators developed by using available data from routine tasks in the service system can be used to measure project efficiency. Both hospital and community pharmacists accepted the rational of the selected indicators because these indicators are reliable and valid, but have no additional costs.

คำสำคัญ: โรงพยาบาล; ร้านยา; ตัวชี้วัดประสิทธิภาพ

Keyword: hospital; drugstore; key performance indicators

การอ้างอิงบทความ:

นันทวรรณ กิติกรณารณ, ปฐวี เดชชิต, สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ, สรัญญา สุนันตะ. การพัฒนาตัวชี้วัดประเมินประสิทธิภาพการปฏิบัติงานในโครงการรับยาที่ร้านยาบริบทเครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์แห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):154-70.

Citation:

Kitikannakorn N, Detchit P, Wattanasombat S, Sunanta N. Development of performance efficiency evaluation indicators for the medicine reception at drugstore program in the context of a central hospital network. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):154-70.

บทนำ

ในปี พ.ศ. 2562 ผู้มีสิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติใช้บริการผู้ป่วยนอกในโรงพยาบาลถึง 182.69 ล้านครั้ง (3.834 ครั้ง/คน/ปี)¹ ทำให้เกิดความแออัดของการรอรับการรักษาที่หน่วยบริการเป็นเวลานาน และผู้ป่วยจำนวนหนึ่งเสียโอกาสในการเข้าถึงบริการในเวลาที่เหมาะสม ระยะเวลารอคอยของผู้ป่วยตั้งแต่ยื่นบัตรเข้ารับบริการจนถึงขั้นตอนการรับยากลับบ้านที่โรงพยาบาลชุมชนแห่งหนึ่งในจังหวัดสุพรรณบุรี คือ 187.20 ± 7.31 นาที² ในขณะที่ระยะเวลาดังกล่าวของโรงพยาบาลศูนย์จังหวัดขอนแก่นสูงถึง 381.50 ± 140.70 นาที³ ดังนั้นผู้ป่วยส่วนหนึ่งจึงเลือกซื้อยาแผนปัจจุบันมารักษาตนเองเนื่องจากสะดวกในการเดินทาง เข้าถึงง่าย ไม่เสียเวลาทำงาน และค่าใช้จ่ายไม่แพง⁴ กระทรวงสาธารณสุขจึงกำหนดนโยบายลดความแออัดโดยลดระยะเวลาการรอคอยรับยาที่โรงพยาบาลของผู้ป่วยกลุ่มโรคหลัก ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง หอบหืด จิตเวช และโรคเรื้อรังอื่นที่ไม่ซับซ้อน ให้มารับยาที่ร้านยาแผนปัจจุบันประเภท 1 ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562⁵

รายงานการประเมินโครงการนำร่องให้ผู้ป่วยรับยาที่ร้านยาเพื่อลดความแออัดในโรงพยาบาลด้วย model CIPP (Context, Input, Process, Product) โดยเก็บข้อมูลช่วงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2562 – กันยายน พ.ศ. 2563 แสดงผลความสำเร็จของโครงการด้วยข้อมูลการเข้าร่วมของโรงพยาบาล 130 แห่ง ร้านยา 1,033 แห่ง ผู้ป่วยสะสม 17,154 คน จำนวนการรับยา 24,870 ครั้ง ระยะเวลารอรับยาเฉลี่ยที่โรงพยาบาล 41.9 นาที

ซึ่งวิเคราะห์จากฐานข้อมูลโรงพยาบาลที่บันทึกเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยยื่นใบเสร็จรับเงินที่ห้องยาจนถึงเวลาที่เภสัชกรเรียกผู้ป่วยรับยา ส่วนระยะเวลารอรับยาที่ร้านยา 6.2 นาที ซึ่งเก็บข้อมูลจากแบบสอบถามการประเมินเวลาของเภสัชกรร้านยา ระยะเวลาที่เภสัชกรร้านยาอธิบายวิธีการใช้นานกว่าที่โรงพยาบาลถึง 2 เท่า (7.3 นาที เทียบกับ 3.4 นาที) แต่จำนวนผู้ป่วยที่รับยาที่ร้านยายังมีอยู่น้อยมากเมื่อเทียบกับจำนวนผู้ป่วยที่รับบริการในโรงพยาบาลทั้งหมด อย่างไรก็ตาม รูปแบบการปฏิบัติงานโครงการกลับเพิ่มภาระงานเภสัชกรโรงพยาบาลในการคัดกรอง การประสานงาน การจัดทำข้อมูล และการขนส่งยาจากโรงพยาบาลไปร้านยา^{6,7}

โครงการรับยาที่ร้านยาได้กำหนดไว้ 3 รูปแบบ ได้แก่ รูปแบบที่ 1 โรงพยาบาลเป็นผู้จัดซื้อและจัดยาสำหรับผู้ป่วยรายบุคคลแล้วส่งยาไปที่ร้านยาเพื่อจ่ายยาให้กับผู้ป่วย รูปแบบที่ 2 โรงพยาบาลนำยาไปให้สำรองไว้ที่ร้านยา แล้วให้เภสัชกรร้านยาเป็นผู้จัดยาให้ผู้ป่วยรายบุคคลตามใบสั่งยา และรูปแบบที่ 3 ร้านยาเป็นผู้จัดซื้อยา สำรองยา รวมทั้งจัดยาและจ่ายยาให้กับผู้ป่วยรายบุคคลตามใบสั่งยา โดย สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) จะเป็นผู้จ่ายค่าเวชภัณฑ์และค่าบริการให้โรงพยาบาลและร้านยาตามเงื่อนไขของรูปแบบ⁷

โรงพยาบาลศูนย์เชียงใหม่รายงานวิเคราะห์เลือกปฏิบัติงานในรูปแบบที่ 1 โดยโรงพยาบาลจะคัดเลือกยา จัดซื้อและสำรองยา จัดเตรียมยาให้ผู้ป่วยแต่ละราย และจัดส่งให้ร้านยาเพื่อส่งมอบแก่ผู้ป่วยพร้อมทั้งให้คำแนะนำการใช้ยา ผลการดำเนินงานของโรงพยาบาลศูนย์

เชียงรายประชาชนเคราะห์พบว่า มีผู้ป่วยรับยาที่ร้านยา
เครือข่ายมากที่สุดในประเทศ จำนวน 3,515 ราย⁸

อย่างไรก็ตาม โรงพยาบาลศูนย์เชียงรายประชา-
ชนเคราะห์ ก็ยังกำหนดเป้าหมายที่จะลดความแออัดให้ได้
ตามที่ระบุในเอกสารการประชุมคณะกรรมการหลัก-
ประกันสุขภาพแห่งชาติ ครั้งที่ 9/2562 วันที่ 2 กันยายน
พ.ศ. 2562 ที่กำหนดเป้าหมายการลดความแออัดในโรง-
พยาบาลที่ร้อยละ 30⁹ รวมทั้งจัดให้มีระบบการกำกับติด-
ตามและประเมินผลนโยบาย โดยทำการติดตามประ-
สิทธิภาพของโครงการจากจำนวนใบสั่งยาที่ผู้ป่วยไปรับที่
ร้านยา แต่ยังมีข้อจำกัดในการกำหนดตัวชี้วัดประเมิน
ประสิทธิภาพการปฏิบัติงานในโครงการของโรงพยาบาล
และร้านยาเครือข่าย

การประเมินประสิทธิภาพของโครงการในระบบ
สุขภาพสาธารณะจะหมายถึงระดับความสำเร็จของ
โครงการตามวัตถุประสงค์ อัตราส่วนของความสำเร็จ
ตามวัตถุประสงค์จะเป็นคุณลักษณะของกิจกรรมการ
ปฏิบัติงานในโครงการ (Attainment of Objectives;
AO) ต่อทรัพยากรที่ใช้จริงในการทำโครงการ (Actual
Resource expenditure; AR) ซึ่งโดยทั่วไปแล้วการ
ประเมินประสิทธิภาพจะคาดการณ์หรือกำหนดระดับ
ของความสำเร็จไว้เป็นมาตรฐานได้ยากเนื่องจากจะ
ขึ้นกับกิจกรรมเฉพาะการปฏิบัติงานนั้น ๆ รวมทั้งการ
เพิ่มทรัพยากรในการปฏิบัติงานอาจจะไม่ได้เพิ่มความ
สำเร็จของโครงการแบบเป็นสัดส่วนโดยตรง การพัฒนา
ประสิทธิภาพของโครงการจึงจะเป็นความพยายามใน
การปรับปรุงอัตราส่วน AR:AO ให้ดีขึ้นในบริบทการ
ปฏิบัติงานที่เกิดขึ้นจริง งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ
พัฒนาตัวชี้วัดประเมินประสิทธิภาพการปฏิบัติงาน (pro-
cess) สำหรับโครงการด้วยการสะท้อนประสิทธิภาพที่
เพิ่มขึ้นของอัตราส่วน AR:AO โดยตัวชี้วัดของ AR คือ
ตัวชี้วัดการใช้ทรัพยากรจากข้อมูลต้นทุน (cost) ตัวชี้วัด
สมรรถนะในการดำเนินกิจกรรมโดยใช้ข้อมูลเวลาในการ
ทำกิจกรรม (time) และตัวชี้วัดของ AO คือ ความสำเร็จ
ของโครงการ โดยใช้ข้อมูลความน่าเชื่อถือ (reliability)
และศักยภาพ (potentiality)¹⁰

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษากระบวนการปฏิบัติงานของเภสัช-
กรโรงพยาบาลและเภสัชกรร้านยาในโครงการรับยาที่
ร้านยาใกล้บ้านบริบทเครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์เชียง-
รายประชาชนเคราะห์
2. เพื่อพัฒนาตัวชี้วัดประเมินประสิทธิภาพการ
ปฏิบัติงานในโครงการรับยาที่ร้านยาใกล้บ้านบริบทเครือ
ข่ายโรงพยาบาลศูนย์เชียงรายประชาชนเคราะห์

นิยามศัพท์เฉพาะ

**การประเมินประสิทธิภาพ (efficiency evalu-
ation)** หมายถึง วิธีการอย่างเป็นระบบในการรวบรวม
วิเคราะห์ และใช้ข้อมูล เพื่อประเมินการบรรลุตามวัตถุประสงค์
ของกิจกรรมด้วยทรัพยากรที่เหมาะสมทั้งงบ
ประมาณและกำลังคนในโครงการรับยาที่ร้านยาใกล้
บ้านบริบทเครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์เชียงรายประชาชน-
เคราะห์ สำหรับการปรับปรุงอย่างต่อเนื่องของโครงการ

โครงการ (program) หมายถึง กิจกรรมและ
ระบบที่เกี่ยวข้องกันในการปฏิบัติงานให้ถึงเป้าหมายที่
ต้องการของโครงการรับยาที่ร้านยาใกล้บ้านบริบทเครือ
ข่ายโรงพยาบาลศูนย์เชียงรายประชาชนเคราะห์

วิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงคุณภาพ (qualitative
research) โดยการสังเกตกระบวนการปฏิบัติงาน (work
process) และการสัมภาษณ์เชิงลึกแบบกึ่งโครงสร้างจาก
ผู้เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานในโครงการ เพื่อ (1) ศึกษา
กระบวนการปฏิบัติงานของเภสัชกรโรงพยาบาลและ
เภสัชกรร้านยาในโครงการรับยาที่ร้านยาใกล้บ้านบริบท
เครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์เชียงรายประชาชนเคราะห์ และ
(2) พัฒนาตัวชี้วัดประเมินประสิทธิภาพการปฏิบัติงาน
ในโครงการรับยาที่ร้านยาใกล้บ้านตามกรอบแนวคิดการ
ประเมินโครงการระบบสุขภาพสาธารณะที่ดัดแปลงจาก
ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคติดต่อ ประเทศสหรัฐอเมริกา
ซึ่งจะต้องศึกษารายละเอียดของโครงการเพื่อนำไปสู่การ

ออกแบบการประเมินผล โดยการประเมินข้อมูลจากตัวชี้วัดที่พัฒนาขึ้นจะต้องมีรรถประโยชน์ต่อผู้เกี่ยวข้อง ในเวลาที่เหมาะสม (utility) นำไปปฏิบัติจริงได้ง่ายในเวลาปฏิบัติงาน ทรัพยากรที่มี และความสามารถของผู้เกี่ยวข้อง (feasibility) มีความเหมาะสมไม่ละเมิดสิทธิ และทรัพย์สินของผู้เกี่ยวข้องในโครงการ (propriety) และข้อมูลที่ใช้ในการประเมินมีความแม่นยำ (accuracy) โดยได้ความร่วมมือจากผู้เกี่ยวข้องในโครงการ (รูปที่ 1)¹¹

กลุ่มตัวอย่างผู้ให้ข้อมูล

เภสัชกรโรงพยาบาลผู้รับผิดชอบจัดการระบบสนับสนุนการปฏิบัติงานและประสานการปฏิบัติงานกับเภสัชกรร้านยาในโครงการรับยาที่ร้านยาใกล้บ้านบริบท

เครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์เชียงใหม่ประชาชนเคราะห์จำนวน 2 คน และเภสัชกรร้านยาในโครงการรับยาที่ร้านยาใกล้บ้านบริบทเครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์เชียงใหม่ประชาชนเคราะห์ที่ยินดีให้ข้อมูลจำนวน 4 คน ระหว่างวันที่ 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2564 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2564

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบเก็บข้อมูลการสัมภาษณ์กึ่งโครงสร้าง (semi-structured interview) โดยกำหนดข้อคำถามสัมภาษณ์จากร่างขั้นตอนของ สปสช. ในการรับบริการและการขอรับการชดเชยค่าบริการของโครงการนี้⁸ คำถามครอบคลุมในประเด็นข้อมูลนำเข้า (input) ที่เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานตั้งแต่การกำหนดกลุ่มผู้ป่วย



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการประเมินโครงการระบบสุขภาพสาธารณะ
ดัดแปลงจากศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคติดต่อ ประเทศสหรัฐอเมริกา¹¹

ที่จะเข้าร่วมโครงการ การตรวจสอบรายการยา การรับและส่งข้อมูลเกี่ยวกับใบสั่งยาระหว่างโรงพยาบาลและร้านยา การจัดและส่งยาจากโรงพยาบาลไปร้านยา การดูแลและจัดเก็บยาเพื่อรอจ่ายที่ร้านยา การจ่ายยาให้กับผู้ป่วยที่ร้านยา การบันทึกผลการจ่ายยา รวมทั้งการส่งคืนข้อมูลการให้บริการที่ร้านยาเข้าสู่ระบบของโรงพยาบาล และ สปสช. เพื่อเป็นรายละเอียดของข้อมูลนำเข้าถอดแบบแผนผังกระบวนการปฏิบัติงานสำหรับการพัฒนาตัวชี้วัดของโครงการนี้ตามกรอบแนวคิดการประเมินโครงการระบบสุขภาพสาธารณะ

2. แบบเก็บข้อมูลการสังเกตการปฏิบัติงาน (check sheet) เป็นเครื่องมือที่ใช้บันทึกสิ่งที่พบจากการสังเกตการปฏิบัติงานจริงเปรียบเทียบกับการถอดแบบแผนผังกระบวนการปฏิบัติงานที่ได้จากการสัมภาษณ์ผู้เกี่ยวข้องในแต่ละขั้นตอนของกิจกรรม (process evaluation) ทั้งการไหลของวัตถุดิบซึ่งในโครงการนี้คือยาของผู้ป่วย (material flow) และการไหลเชิงข้อมูลสารสนเทศ (information flow) ซึ่งได้แก่ ข้อมูลผู้ป่วยและยาที่มีการสื่อสารระหว่างกัน เพื่อนำข้อมูลจากการสังเกตไปใช้สำหรับการออกแบบตัวชี้วัดประเมินโครงการที่สามารถเก็บข้อมูลได้ง่ายและน่าเชื่อถือจากขั้นตอนการปฏิบัติงานจริง

การเก็บข้อมูล

การเก็บข้อมูลในการวิจัยนี้ใช้วิธีวิจัยแบบผสมดังนี้

1. การสัมภาษณ์กึ่งโครงสร้างจากแบบสัมภาษณ์ที่พัฒนาขึ้น โดยการสัมภาษณ์แบบตัวต่อตัว (face to face interview) ครั้งละ 1 คน แล้วนักวิจัยทำการบันทึกข้อมูลในแบบเก็บข้อมูลร่วมกับการบันทึกเสียงเพื่อนำมาฟังทวนสอบข้อมูลอีกครั้งกับเภสัชกรผู้ให้ข้อมูล เพื่อใช้ถอดแบบแผนผังกระบวนการปฏิบัติการที่เชื่อมต่อยาระหว่างโรงพยาบาล ร้านยา และ สปสช.

2. การสังเกตการปฏิบัติงานในบริบทการปฏิบัติงานจริงของเภสัชกรโรงพยาบาล และเภสัชกรร้านยา โดยสังเกตและเปรียบเทียบกับแผนผังกระบวนการปฏิบัติการที่ได้จากการสัมภาษณ์ เครื่องมือและการจัดเก็บ

ข้อมูลสารสนเทศที่ใช้สำหรับปฏิบัติการในขั้นตอนต่าง ๆ ของโครงการ แล้วทำการทวนสอบข้อมูลที่แตกต่างจากการสังเกตกับการสัมภาษณ์ เพื่อหาแบบแผนการปฏิบัติงานที่ตรงกับสถานการณ์จริงมากที่สุด เพื่อใช้สำหรับการพัฒนาตัวชี้วัดของโครงการนี้ตามกรอบแนวคิดการประเมินโครงการระบบสุขภาพสาธารณะ

3. การส่งข้อมูลย้อนกลับให้เภสัชกรผู้เกี่ยวข้องทั้งในส่วน of ร้านยาและโรงพยาบาลเพื่อทวนสอบและตัดสินใจ (key stakeholders judgement) ความสามารถในการนำตัวชี้วัดใช้จริงจากงานประจำ โดยให้ตอบประเมินสำหรับตัวชี้วัดและวิธีการเก็บข้อมูลเชิงปริมาณของตัวชี้วัดแต่ละข้อว่ายอมรับหรือไม่ยอมรับ แล้วผู้วิจัยพิจารณาตัวชี้วัดเป็นคนสุดท้ายจากความเห็นด้วยส่วนใหญ่ของผู้เกี่ยวข้อง

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลจะทำการทบทวนกิจกรรมที่เกิดขึ้นโดยผู้วิจัย 2 คน เพื่อหาข้อสรุปเบื้องต้น (consensus) ที่ระบุข้อมูลสำคัญของการปฏิบัติงาน เช่น จำนวนผู้ปฏิบัติงานที่โรงพยาบาลและร้านยารอบเวลา และความถี่ในการปฏิบัติงาน ขั้นตอนการปฏิบัติงานของเภสัชกรร้านยาที่เกิดคุณค่าในการลดระยะเวลารอคอยตามมุมมองของผู้ป่วย ประโยชน์และผลกระทบจากการปฏิบัติงานที่เกิดขึ้นกับร้านยา เป็นต้น ผู้วิจัยคัดเลือกตัวชี้วัดสำหรับประเมินประสิทธิภาพและนำเสนอการออกแบบวิธีการเก็บข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative research) จากนั้นดำเนินการสอบถามความเห็นด้วยของผู้เกี่ยวข้องเพื่อหาจำนวนการตัดสินใจจากเสียงส่วนใหญ่

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลศูนย์ เชียงรายประชานุเคราะห์ เลขที่ EC CRH 070/64 Ex

ผลการวิจัย

1. การศึกษากระบวนการทำงานของโครงการรับยาที่ร้านยาใกล้บ้านบริบทเครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์ เชียงรายประชานุเคราะห์

แผนผังกระบวนการปฏิบัติงานของโครงการในรูปแบบ

ที่ 2 แสดงองค์ประกอบในแต่ละขั้นตอนของการปฏิบัติงานเป็น 3 ส่วน คือ กระบวนการ (process) ผู้ปฏิบัติงาน (workforce) และระบบข้อมูลสารสนเทศ (information system) กรณีที่ไม่ใช้ระบบข้อมูลสารสนเทศในขั้นตอนใด กล่องข้อมูลนั้นจะเป็นช่องว่าง

ผู้วิจัยได้เริ่มจากการสัมภาษณ์และสังเกตการปฏิบัติงานจริงของเภสัชกรโรงพยาบาล 2 คนที่มีส่วนร่วมในโครงการรับยาที่ร้านยาใกล้บ้านบริบทเครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์เชียงใหม่รายประชาชนเคราะห์ เภสัชกรคนหนึ่งเป็นผู้ออกแบบและกำกับการทำงานโครงการ และเภสัชกรคนที่สองเป็นผู้ปฏิบัติงานจริง พบว่า มีการจัดส่งยาให้ผู้ป่วยที่ร้านยาใกล้บ้านสำหรับผู้ป่วย 4 กลุ่มโรค ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และ โรคต่อหิน โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 3 ประเภท คือ

1. Active case คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาล และเลือกรับยาที่ร้านยาแทนห้องยา OPD
2. By phone clinic คือ ผู้ป่วยที่แพทย์ตรวจติดตามการรักษาผ่านการโทรศัพท์ แล้วสั่งยาให้ผู้ป่วยไปรับยาที่ร้านยา
3. Refilled คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการเติมยาตามรอบใบสั่งยาที่ร้านยา

จากรูปที่ 2 ผู้วิจัยได้ข้อมูลเพิ่มเติมจากการสัมภาษณ์และสังเกตการปฏิบัติงานจริงของเภสัชกรร้านยา ผู้สมัครใจให้ข้อมูล จำนวน 4 คน ซึ่งคุณสมบัติของกลุ่มตัวอย่างคือเภสัชกรผู้ปฏิบัติงานร้านยาเดี่ยวขนาดใหญ่ในอำเภอเมือง เภสัชกรเจ้าของร้านยาเดี่ยวขนาดเล็กในอำเภอเมือง เภสัชกรผู้ปฏิบัติงานร้านยา chain ในอำเภอเมือง และเภสัชกรเจ้าของร้านยาเดี่ยวในต่างอำเภอที่มีจำนวนใบสั่งยาที่ให้บริการมากที่สุดในกลุ่มร้านยานอกเขตอำเภอเมือง

การปฏิบัติงานของโครงการจะเริ่มต้นจากผู้ป่วยลงทะเบียนเข้าร่วมโครงการและเลือกร้านยาปลายทางที่ต้องการรับยา (case registration ①) จากนั้นเภสัชกรโรงพยาบาลจะทำการตรวจสอบรายการยา (prescription verification ②) เจ้าพนักงานเภสัชกรรม 2 คน จะทำการจัดยาของผู้ป่วยแต่ละราย (drug packing ③)

โดยเภสัชกรจะเป็นผู้ตรวจสอบความถูกต้องของการจัดยาอีกครั้ง (drug verification ④) แล้วจัดการบันทึกข้อมูล (data sending ⑤) ดังนี้

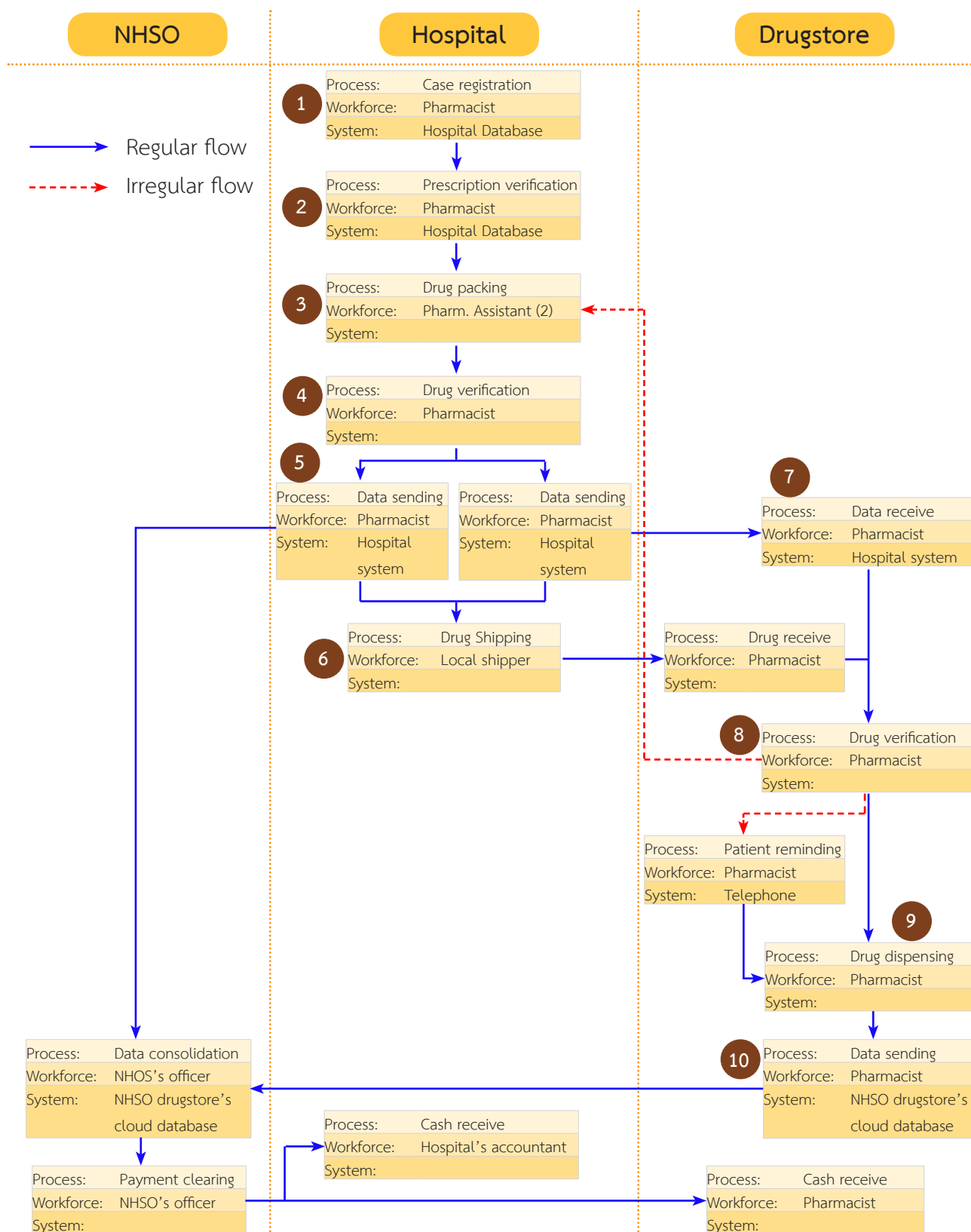
1. บันทึกข้อมูลใบสั่งยาของผู้ป่วยแต่ละรายบนระบบฐานข้อมูลออนไลน์ของ สปสช. ซึ่งเป็นขั้นตอนการทำงานที่เพิ่มเติมจากระบบสารสนเทศปกติของโรงพยาบาล

2. บันทึกข้อมูลการจัดส่งยา (shipping transaction) ไปร้านยาบนระบบฐานข้อมูลออนไลน์ของโรงพยาบาลศูนย์เชียงใหม่รายประชาชนเคราะห์

จากนั้นโรงพยาบาลจะทำการจัดส่งยาที่จัดเตรียมพร้อมกับข้อมูลใบสั่งยาในรูปแบบกระดาษของผู้ป่วยแต่ละรายไปยังร้านยาปลายทาง (drug shipping ⑥) โดยการจัดส่งแบ่งเป็นร้านยาในเขตอำเภอเมืองใช้รถของโรงพยาบาลจัดส่งสัปดาห์ละ 2 รอบ ทุกวันพุธและวันศุกร์ และร้านยาต่างอำเภอใช้รถขนส่งสาธารณะประจำทาง ส่งสัปดาห์ละ 1 รอบ ทุกวันศุกร์ โดยรวมแล้วร้านยาเครือข่ายรับยาใกล้บ้านประกอบด้วยร้านยาในเขตอำเภอเมือง จำนวน 17 ร้าน และร้านยาต่างอำเภอ จำนวน 8 ร้าน ใน 7 อำเภอ ได้แก่ อำเภอพาน อำเภอเวียงป่าเป้า อำเภอเชียงของ อำเภอแม่สาย อำเภอเชียงแสน อำเภอเทิง และอำเภอพญาเม็งราย

การปฏิบัติการของเภสัชกรร้านยาจะเริ่มจากการรับยา (drug receive ⑦) จากนั้นตรวจสอบความถูกต้องของรายการยาและยืนยันข้อมูลการรับยาบนระบบฐานข้อมูลออนไลน์ของโรงพยาบาล (drug verification ⑧) เภสัชกรร้านยาจ่ายยาให้ผู้ป่วยตามวันนัดหมาย บันทึกข้อมูลการจ่ายยาและปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา (ถ้าพบ) บนระบบฐานข้อมูลออนไลน์ของโรงพยาบาล (drug dispensing ⑨) แล้วบันทึกข้อมูลหลังการจ่ายยาบนระบบฐานข้อมูลออนไลน์ของ สปสช. (data sending ⑩) เมื่อสิ้นสุดทุกขั้นตอนแล้ว สปสช. จะจ่ายเงินชดเชยค่าบริการให้โรงพยาบาลและร้านยา

กรณีไม่ปกติ (irregular flow) ที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ (1) เภสัชกรร้านยาตรวจสอบพบความคลาดเคลื่อนของรายการยาที่รับ เภสัชกรจะติดต่อกลับไปโรงพยาบาล



① = case registration; ② = prescription verification; ③ drug packing; ④ = drug verification; ⑤ = data sending; ⑥ = drug shipping;
⑦ = drug receive; ⑧ = drug verification; ⑨ = drug dispensing; ⑩ = data sending

NHSO = National Health Security Office

รูปที่ 2 แผนผังกระบวนการปฏิบัติงานของโครงการรับยาที่ร้านยาใกล้บ้าน
บริบทเครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์เชียงรายประชานุเคราะห์

เพื่อแก้ไขให้จัดส่งยามาอีกครั้ง (2) ผู้ป่วยไม่มาติดต่อรับยาตามวันนัดหมาย เภสัชกรร้านยาจะโทรศัพท์แจ้งเตือน หากติดต่อผู้ป่วยไม่ได้ หรือผู้ป่วยไม่มารับยาล่าช้ากว่าวันนัดหมายเกิน 2 สัปดาห์ จะทำการส่งคืนยาให้กับโรงพยาบาล

2. การออกแบบตัวชี้วัดสำหรับการประเมินประสิทธิภาพของโครงการรับยาที่ร้านยาใกล้บ้านบริบทเครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์เชียงรายประชานุเคราะห์

หลังจากการศึกษาและถอดแบบแผนผังกระบวนการปฏิบัติงานเพื่อออกแบบตัวชี้วัดสำหรับการประเมินประสิทธิภาพและความเป็นไปได้ในการนำไปใช้จริง ผู้วิจัยได้ส่งข้อมูลให้เภสัชกรโรงพยาบาลและเภสัชกรร้านยา ผู้ให้ข้อมูลทั้งหมดทวนสอบความถูกต้องของข้อมูล

ผู้วิจัยได้ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการบริหารการปฏิบัติการ (operations management) ซึ่งคือการจัดการให้การดำเนินงานต่าง ๆ ตามแผนผังกระบวนการปฏิบัติงานที่ทวนสอบแล้วให้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ และสอดคล้องตามวัตถุประสงค์ที่คาดหวัง ผู้วิจัยร่างตัวชี้วัดสำหรับการประเมินประสิทธิภาพของโครงการใน 4 ด้าน ได้แก่ ต้นทุน เวลา ความน่าเชื่อถือ และ ศักยภาพ โดยข้อมูลจำนวนตัวชี้วัดที่ประเมินของแต่ละด้านสำหรับโรงพยาบาลและร้านยา แสดงใน **ตารางที่ 1** ที่สามารถเก็บข้อมูลเพื่อวิเคราะห์ได้จากข้อมูลที่มีในระบบบริการหรือฐานข้อมูลงานประจำอยู่แล้ว จากนั้นได้ส่งตัวชี้วัดและคำอธิบายทั้งหมดให้เภสัชกรโรงพยาบาลและเภสัชกรร้านยาผู้ให้ข้อมูลในครั้งแรกทั้ง 6 คนเพื่อพิจารณา ผู้วิจัยสัมภาษณ์ผู้ให้ข้อมูลที่ละคน พบว่า ทุกคนยอมรับความสมเหตุผลในการใช้ตัวชี้วัดทั้งหมดนี้ และยอมรับว่าสามารถวิเคราะห์ข้อมูลตัวชี้วัดทุกตัวแปรได้จริงจากฐานข้อมูลที่เก็บในงานประจำอยู่แล้ว ตัวชี้วัดที่พิจารณาเลือกทั้งหมด ดังนี้

1. ตัวชี้วัดประสิทธิภาพการดำเนินการในบริบทของโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ที่มีความสำคัญและเป็นไปได้ในการเก็บข้อมูล ประกอบด้วย 3 ด้าน จาก 4 ด้าน จำนวนรวม 9 ข้อ ได้แก่ ต้นทุน (5 ข้อ) ความน่าเชื่อถือ (3 ข้อ) และศักยภาพ (1 ข้อ) โดยไม่

ได้ทำการประเมินด้านเวลาเนื่องจากกิจกรรมที่เกี่ยวข้องต้องทำในงานประจำอยู่แล้ว (**ตารางที่ 1**)

ข้อมูลในช่วงเวลาเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2564 พบว่า โรงพยาบาลได้ส่งยาให้ผู้ป่วยไปรับที่ร้านยาเฉลี่ย 93 ใบสั่งยาต่อเดือน แบ่งเป็น ความดันโลหิตสูง ร้อยละ 24.17 ต้อหิน ร้อยละ 23.33 ไชมันโนเลือดสูง ร้อยละ 15.83 เบาหวาน ร้อยละ 12.50 ความผิดปกติเกี่ยวกับดวงตา ร้อยละ 9.17 ไตวายเรื้อรัง ร้อยละ 3.33 โรคผิวหนัง ร้อยละ 2.5 ความผิดปกติของทางเดินหายใจ ร้อยละ 1.67 และอื่น ๆ ร้อยละ 7.50

รายละเอียดของแต่ละตัวชี้วัดแสดงได้ดังนี้

1.1 ตัวชี้วัดด้านต้นทุน

1.1.1 ต้นทุนรวมต่อใบสั่งยา (DS1C, unit cost per prescription) เป็นตัวชี้วัดที่ใช้แสดงต้นทุนรวมของโรงพยาบาลที่ใช้ในการบริหารจัดการการส่งยาและเวชภัณฑ์ไปยังร้านยา โดยเปรียบเทียบผลรวมค่าวัสดุอุปกรณ์ ค่าแรง และค่าขนส่ง ต่อจำนวนใบสั่งยา

1.1.2 ต้นทุนค่าวัสดุต่อใบสั่งยา (DS2C, material cost per prescription) เป็นตัวชี้วัดย่อยของตัวชี้วัดต้นทุนรวมต่อใบสั่งยา ใช้แสดงต้นทุนค่าวัสดุอุปกรณ์ของโรงพยาบาลต่อจำนวนใบสั่งยา

1.1.3 ต้นทุนการบริหารจัดการต่อใบสั่งยา (DS3C, operational cost per prescription) เป็นตัวชี้วัดย่อยของตัวชี้วัดต้นทุนรวมต่อใบสั่งยา ใช้แสดงต้นทุนค่าแรงของโรงพยาบาลต่อจำนวนใบสั่งยา

1.1.4 ต้นทุนค่าขนส่งต่อใบสั่งยา (DS4C, shipping cost per prescription) เป็นตัวชี้วัดย่อยของตัวชี้วัดต้นทุนรวมต่อใบสั่งยา ใช้แสดงต้นทุนค่าขนส่งของโรงพยาบาลต่อจำนวนใบสั่งยา

1.1.5 ต้นทุนการตีกลับของยา (DS5C, re-turned cost of medicine) เป็นตัวชี้วัดที่ใช้แสดงต้นทุนของโรงพยาบาลที่ใช้ในการตีกลับยาและเวชภัณฑ์จากร้านยาคลับมายังโรงพยาบาลในกรณีที่รายการยาที่จัดส่งจากโรงพยาบาลไปยังร้านยาไม่มีความผิดพลาด หรือผู้ป่วยไม่สามารถรับยาที่ร้านยาได้ ตลอดระยะเวลา 1 เดือน

1.2 ตัวชี้วัดด้านความน่าเชื่อถือ

ตารางที่ 1 ตัวชี้วัดประสิทธิภาพการปฏิบัติการรับยาที่ร้านยาเครือข่ายของโรงพยาบาลศูนย์เชียงรายประชานุเคราะห์ สมการคำนวณข้อมูล และคำอธิบาย

ด้าน	ตัวชี้วัด	การคำนวณข้อมูล	คำอธิบายตัวแปรในสมการคำนวณ
ต้นทุน	DS1C	$C1 + C2 + C3$	C1 คือ ค่าวัสดุสำหรับใช้ในการเตรียมและจัดส่งยาไปยังร้านยา เช่น ค่ากล่องบรรจุยา ค่ากระดาษสำหรับพิมพ์ใบส่งยาหรือใบรับยา ค่าสติ๊กเกอร์สำหรับพิมพ์ผลึกยา ค่าวัสดุกันกระแทกสำหรับการขนส่งยา แต่ค่าวัสดุสำหรับ DS2C ไม่รวมค่าของยาและค่าสติ๊กเกอร์เวลา
	DS2C	$\frac{C1}{C4}$	เนื่องจากเป็นต้นทุนปกติของการจ่ายยาไม่ว่าจะเป็นการจ่ายยาในโรงพยาบาลหรือการส่งยาไปร้านยาที่ร้านยา
	DS3C	$\frac{C2}{C4}$	C2 คือ ค่าแรงรวมของเภสัชกร หรือผู้ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการจัดเตรียมและตรวจสอบรายการยาสำหรับส่งไปที่ร้านยา คำนวณได้จาก 2 กรณี 1. กรณีปฏิบัติงานในเวลาราชการ คำนวณจากผลรวมของผลคูณของจำนวนชั่วโมงการทำงานในการจัดเตรียมและตรวจสอบกับเงินเดือนหารด้วยจำนวนชั่วโมงการทำงานรวมใน 1 เดือน (Summation of [(Packing and verify hour x Salary) / Total working hour])
	DS4C	$\frac{C3}{C4}$	2. กรณีปฏิบัติงานนอกเวลาราชการ (overtime; OT) คำนวณจากผลรวมของผลคูณของอัตราค่าแรงกับชั่วโมงการทำงานในการจัดเตรียมและตรวจสอบยา (Summation of [Packing and verify hour x OT rate])
	DS5C	$C5$	C3 คือ ผลรวมของค่าขนส่งที่โรงพยาบาลจ่ายให้กับบริษัทขนส่งในทุกเส้นทาง ตลอดระยะเวลา 1 เดือน ในกรณีที่โรงพยาบาลใช้รถของโรงพยาบาลขนส่งไปยังร้านยาเอง สามารถคำนวณค่าขนส่งได้จาก ผลรวมของผลคูณระยะทางกับอัตราเบิกชดเชยค่าน้ำมัน (Summation of [Distance x Fuel reimbursement rate])
ความน่าเชื่อถือ	DS1R	$\frac{R1}{R7} \times 100$	C4 คือ จำนวนใบส่งยาที่ส่งผู้ป่วยออกไปรับยาที่ร้านยา
	DS2R	$\frac{R2}{R7} \times 100$	C5 (Summation of [Distance x Fuel reimbursement rate]) คือ ผลรวมของค่าขนส่งที่โรงพยาบาลจ่ายให้กับบริษัทขนส่งในทุกเส้นทาง ตลอดระยะเวลา 1 เดือนเพื่อส่งยาจากร้านยากลับมายังโรงพยาบาล ในกรณีที่โรงพยาบาลใช้รถของโรงพยาบาลไปรับยาร้านยา คำนวณค่าขนส่งได้จาก ผลรวมของ ผลคูณระยะทางกับอัตราเบิกชดเชยค่าน้ำมัน
	DS3R	$\frac{R3}{R7} \times 100$	R1 คือ จำนวนใบส่งยาที่ร้านยามีการส่งยาและเวชภัณฑ์กลับคืนมายังโรงพยาบาล ตลอดระยะเวลา 1 เดือน เนื่องจากการยารายการที่โรงพยาบาลจัดส่งให้ร้านยามีความผิดพลาด ผู้ป่วยไม่มารับยาที่ร้านยาปลายทาง หรือ สภาวะโรคของผู้ป่วยไม่คงที่ทำให้ไม่สามารถรับยาที่ร้านยาได้
			R2 คือ จำนวนใบส่งยาทั้งหมดที่รายการยาสูญหายระหว่างกระบวนการขนส่งจากร้านยาไปยังร้านยา ตลอดระยะเวลา 1 เดือน ทั้งในกรณีที่ยารายการสูญหายไปบางรายการจากการยารายการที่ยังหมดในใบส่งยา หรือ รายการยาสูญหายทั้งหมดทั้งใบส่งยา
			R3 คือ ผลรวมจำนวนใบส่งยาที่ร้านยาทุกร้านในโครงการตรวจพบความคลาดเคลื่อนทางยา ตลอดระยะเวลา 1 เดือน ทั้งในกรณีที่เกิดความผิดพลาดที่สามารถแก้ไขได้ที่ร้านยา เช่น ชื่อยาผิด วิธีการบริหารยาผิด หรือ ในกรณีที่เกิดความผิดพลาดที่ต้องส่งยกกลับคืนโรงพยาบาล
			R7 คือ จำนวนใบส่งยาทั้งหมดที่โรงพยาบาลส่งผู้ป่วยออกไปรับยาที่ร้านยาตลอดระยะเวลา 1 เดือน

ตารางที่ 1 ตัวชี้วัดประสิทธิภาพการปฏิบัติการของโรงพยาบาลโครงการรับยาที่ร้านยาเครือข่ายของโรงพยาบาลศูนย์เชียงใหม่ที่ สภากาชาด และ
คำอธิบาย (ต่อ)

ด้าน			ตัวชี้วัด	การคำนวณข้อมูล	คำอธิบายตัวแปรในสมการคำนวณ
ศักยภาพ	DS1P _i			$\frac{P1_i}{P2} \times 100$	P1 _i คือ จำนวนใบสั่งยาที่มี ICD-10 (i) ของโรคที่สนใจและส่งออกใบรับยาที่ร้านยา
					P2 คือ ผลรวมจำนวนโรคในแต่ละใบสั่งยา
					ตัวอย่างการคำนวณ เช่น

DS1C = unit cost per prescription
DS2C= material cost per prescription
DS2R = rate of loss medicine
DS3R = rate of medication error
DS1P_i = proportion of disease

1.2.1 อัตราการตีกลับของยา (DS1R, rate of returned medicine) เป็นตัวชี้วัดที่แสดงถึงอัตราการส่งยาจากร้านยาคลับมายังโรงพยาบาล ตลอดระยะเวลา 1 เดือน

1.2.2 อัตราการสูญหายของยา (DS2R, rate of loss medicine) เป็นตัวชี้วัดที่แสดงถึงอัตราการสูญหายของยาระหว่างการขนส่งจากโรงพยาบาลไปยังร้านยาปลายทาง ตลอดระยะเวลา 1 เดือน ซึ่งสะท้อนความน่าเชื่อถือของโรงพยาบาลในการเลือกรูปแบบการจัดการและผู้ให้บริการในการขนส่งยาและเวชภัณฑ์

1.2.3 อัตราความคลาดเคลื่อนทางยาที่ร้านยาตรวจพบ (DS3R, rate of medication error) เป็นตัวชี้วัดที่แสดงถึงอัตราการตรวจพบความคลาดเคลื่อนทางยาที่เกิดจากโรงพยาบาล ตลอดระยะเวลา 1 เดือน

1.3 ตัวชี้วัดด้านศักยภาพ

1.3.1 สัดส่วนของโรคที่ส่งออกไปรับยาที่ร้านยา (DS1P, proportion of disease) เป็นตัวชี้วัดที่แสดงถึงสัดส่วนของผู้ป่วยในแต่ละโรคที่โรงพยาบาลส่งออกไปรับยาที่ร้านยา ตลอดระยะเวลา 1 เดือน

2. ตัวชี้วัดประสิทธิภาพการดำเนินการในบริบทของร้านยาเครือข่ายโรงพยาบาลศูนย์เชียงราย-ประชาชนนคราห์ ที่มีความสำคัญและเป็นไปได้ในการเก็บข้อมูลประกอบด้วย 3 ด้าน จาก 4 ด้าน จำนวน 5 ข้อ ได้แก่ เวลา (1 ข้อ) ความน่าเชื่อถือ (3 ข้อ) และศักยภาพ (1 ข้อ) โดยไม่ได้ทำการประเมินต้นทุนเนื่องจากยาและบรรจุภัณฑ์ดำเนินการที่โรงพยาบาล (**ตารางที่ 2**) การเก็บข้อมูลในช่วงเวลาเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2564 พบว่าร้านยาที่รับใบสั่งยามากที่สุดคือ 35 ใบต่อเดือน ระยะเวลาถือครองยาเฉลี่ยก่อนจ่ายยาประมาณ 12 วัน รายละเอียดของแต่ละตัวชี้วัดแสดงได้ ดังนี้

2.1 ตัวชี้วัดด้านเวลา

2.1.1 ระยะเวลาเฉลี่ยในการถือครองยา (DS1T, average inventory days) เป็นตัวชี้วัดที่แสดงถึงระยะเวลาเฉลี่ยในการถือครองยาของร้านยา สะท้อนความสามารถเบื้องต้นในการบริหารจัดการการไหลของยาภายในร้านยา และการติดตามผู้ป่วยเพื่อมารับยา

2.2 ตัวชี้วัดด้านความน่าเชื่อถือ

2.2.1 อัตราความคลาดเคลื่อนทางยาที่โรงพยาบาลตรวจพบ (DS4R, rate of medication error) เป็นตัวชี้วัดที่แสดงถึงอัตราการตรวจพบความคลาดเคลื่อนทางยาที่เกิดจากร้านยา ตลอดระยะเวลา 1 เดือน

2.2.2 อัตราการตีกลับยาจากการไม่มารับยา (DS5R, rate of returned due to not picking up) เป็นตัวชี้วัดที่แสดงถึงอัตราการตีกลับของยาจากการที่ผู้ป่วยไม่มารับยา ตลอดระยะเวลา 1 เดือน

2.2.3 อัตราการร้องเรียนของผู้รับบริการ (DS6R, rate of complaint) เป็นตัวชี้วัดที่แสดงถึงอัตราการร้องเรียนของผู้รับบริการ ตลอดระยะเวลา 1 เดือน

2.3 ตัวชี้วัดด้านศักยภาพ

2.3.1 อัตราการตีกลับยาจากภาวะของผู้ป่วย (DS2P, rate of return due to patient's condition) เป็นตัวชี้วัดที่แสดงถึงอัตราการตีกลับของยาจากการที่ผู้ป่วยไม่มารับยา ตลอดระยะเวลา 1 เดือน เช่น ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาลอย่างกะทันหัน หรือร้านยาตรวจพบว่าผู้ป่วยมีอาการไม่คงที่และจำเป็นต้องได้รับการตรวจรักษาเพิ่มเติมที่โรงพยาบาล

อภิปรายผล

โครงการลดความแออัดของหน่วยบริการในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติที่ประกาศเริ่มดำเนินงานเมื่อปี พ.ศ. 2562 ทำให้มีการกระจายการดูแลรักษาให้ผู้ป่วยเลือกรับยาได้ที่ร้านยาแผนปัจจุบันประเภท 1 ซึ่งเป็นสถานบริการสุขภาพภาคเอกชนที่มีศักยภาพการดูแลอย่างต่อเนื่องทั้งประสิทธิภาพในการรักษาและความปลอดภัยจากการใช้ยาของผู้ป่วยโรคเรื้อรังจากเภสัชกรร้านยา โครงการนี้มีเป้าหมายเพื่อช่วยลดความแออัดของโรงพยาบาลและอำนวยความสะดวกแก่ผู้ป่วย แต่การประเมินโครงการในปี พ.ศ. 2564 ของทีมวิจัยโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (Health Intervention and Technology Assessment Program - HITAP) พบว่าภาพรวมของจำนวนผู้ป่วยที่เลือกรับยาที่ร้านยามีอยู่น้อยมากเมื่อเทียบกับจำนวนผู้ป่วยที่

ตารางที่ 2 ตัวชี้วัดประสิทธิภาพการปฏิบัติการของร้านยาในโครงการรับยาที่ร้านยาเครือข่ายของโรงพยาบาลศูนย์เชียงใหม่ที่ 1 สมการคำนวณข้อมูลและคำอธิบาย

ด้าน	ตัวชี้วัด	การคำนวณข้อมูล	คำอธิบายตัวแปรในสมการคำนวณ
เวลา	DS1T	$\sum_{i=1}^n \frac{(T2_i - T1_i)}{T3} + 1$	T1i คือ วันที่ร้านยาได้รับเข้าคลังของใบสั่งยานั้น ๆ T2i คือ วันที่ร้านยาจ่ายยาในใบสั่งยานั้น ๆ ให้กับผู้ป่วย T3 คือ จำนวนใบสั่งยาทั้งหมดที่ร้านยาได้รับตลอดระยะเวลา 1 เดือน
	DS4R	$\frac{R4}{R8} \times 100$	R4 คือ จำนวนใบสั่งยาที่โรงพยาบาลตรวจพบความคลาดเคลื่อนทางยาที่เกิดจากการจ่ายยาที่ร้านยา ตลอดระยะเวลา 1 เดือน
	DS5R	$\frac{R5}{R8} \times 100$	R5 คือ จำนวนใบสั่งยาที่ร้านยาส่งกลับจากการที่ผู้ป่วยไม่มารับยา
	DS6R	$\frac{R6}{R8} \times 100$	R6 คือ จำนวนการถูกร้องเรียนจากผู้รับบริการ
	DS2P	$\frac{P3}{P4} \times 100$	R8 คือ จำนวนใบสั่งยาทั้งหมดที่ร้านยาได้รับตลอดระยะเวลา 1 เดือน
ศักยภาพ	DS2P	$\frac{P3}{P4} \times 100$	P3 คือ จำนวนใบสั่งยาที่ร้านยาส่งกลับจากการที่ผู้ป่วยไม่มารับยา เช่น ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาคิดว่าโรงพยาบาลจ่ายยาอย่างกระตือรือร้นหรือร้านยาตรวจพบว่าผู้ป่วยมีอาการไม่คงที่และจำเป็นต้องได้รับการตรวจรักษาเพิ่มเติมที่โรงพยาบาล
	DS2P	$\frac{P3}{P4} \times 100$	P4 คือ จำนวนใบสั่งยาทั้งหมดที่ร้านยาได้รับตลอดระยะเวลา 1 เดือน

DS1T = average inventory days

DS4R = rate of medication error

DS5R = rate of returned due to not picking up

DS6R = rate of complaint

DS2P = rate of return due to patient's condition

รับบริการในโรงพยาบาลทั้งหมดซึ่งเกิดจากหลายสาเหตุ มีเพียงบางโรงพยาบาลเท่านั้นที่มีจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการจำนวนมาก⁷

จุดเด่นของโครงการรับยาที่ร้านยาในรูปแบบที่ 1 โดยให้โรงพยาบาลจัดยารายบุคคลส่งให้เภสัชกรร้านยา จ่ายให้กับผู้ป่วย คือ ความเสี่ยงด้านการจัดยาและความคลาดเคลื่อนทางยาไม่แตกต่างจากการให้บริการโดยฝ่ายเภสัชกรรมของโรงพยาบาล ยาที่ผู้ป่วยได้รับเหมือนกับของโรงพยาบาล และร้านยาไม่ต้องลงทุนเพิ่มเติมด้านสถานที่หรือครุภัณฑ์⁷

ข้อมูลการจ่ายยาตามใบสั่งยา สปสช. ณ วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 มีจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการรับยาที่ร้านยาจำนวน 29,299 ครั้ง ซึ่งครอบคลุมการจ่ายยาให้ผู้ป่วย 4 กลุ่มโรค คือ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง หอบหืด จิตเวช หรือโรคเรื้อรังที่ไม่มีความซับซ้อนในการดูแล การศึกษาประเมินผลลัพธ์ตามเป้าหมายในปีงบประมาณ 2564 ได้แสดงผลของผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงเข้าร่วมโครงการสูงถึงร้อยละ 74.51 ของเป้าหมาย⁷ แต่รายงานผลประเมินขาดความครอบคลุมเป้าหมายผู้ป่วยโรคอื่น ๆ

การประเมินผลลัพธ์ตามเป้าหมายของโครงการรับยาที่ร้านยาใกล้บ้านในระยะต่อไปควรเพิ่มเติมระบบการกำกับติดตามและประเมินที่ครอบคลุมผู้ป่วยทุกกลุ่มเป้าหมาย ต้นทุนและอัตราค่าบริการของโรงพยาบาลและร้านยาที่เหมาะสม และตัวชี้วัดที่สะท้อนคุณภาพการบริการที่เกิดกับประชาชน⁹ ในการศึกษาครั้งนี้ จึงเสนอตัวชี้วัด DS1P₁ ที่จะแสดงสัดส่วนของผู้ป่วยแต่ละโรคตามรหัสการวินิจฉัย (diagnosis with ICD-10 code) ที่โรงพยาบาลส่งไปรับยาที่ร้านยา เพื่อเป็นเครื่องมือบอกทิศทางผลลัพธ์ของการดำเนินโครงการ

ต้นทุนค่าวัสดุและครุภัณฑ์ของโรงพยาบาลต่อ 1 ใบสั่งยาของการให้บริการโครงการในรูปแบบที่ 1 เหมือนกับบริบทของโรงพยาบาลเชิงรายประชาชนเคราะห์นั้น การศึกษาก่อนหน้าได้ประเมินไว้ที่ 10.20 บาทต่อใบสั่งยาซึ่งครอบคลุมค่าอินเทอร์เน็ตสำหรับการประสานงาน ค่ากระดาษ ค่าน้ำมันและค่าเสื่อมราคาของโรงพยาบาลใน

การจัดส่งของ⁷ ในขณะที่ต้นทุนค่าวัสดุของตัวชี้วัดในการศึกษานี้เป็นต้นทุนของแต่ละใบสั่งยาซึ่งรวมวัสดุสำหรับใช้ในการเตรียมและจัดส่งยาไปยังร้านยา เช่น ค่ากล่องบรรจุยา ค่ากระดาษสำหรับพิมพ์ใบนำส่งยาหรือใบนัดรับยา ค่าสติ๊กเกอร์สำหรับพิมพ์ผลแลกรยา ค่าวัสดุกันกระแทกสำหรับการขนส่งยา เป็นต้น ซึ่งน่าจะสะท้อนต้นทุนที่เป็นภาระของโรงพยาบาลที่ชัดเจนขึ้น

ภาระงานระยะนำร่องที่เกิดขึ้นกับโรงพยาบาลและร้านยาที่บริการรูปแบบที่ 1 นอกจากจะไม่ลดภาระงานของโรงพยาบาลแล้วยังเพิ่มภาระงานในหลาย ๆ ส่วน ทั้งการคัดกรองและเชิญชวนผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการ การขนส่งยาจากโรงพยาบาลไปร้านยา โดยเฉพาะขั้นตอนการประสานงานและการจัดทำกรไลของข้อมูลรายละเอียดผู้ป่วยและยาอย่างเป็นระบบ และบันทึกข้อมูลซ้ำสำหรับการเบิกจ่ายค่าชดเชยระหว่างโรงพยาบาลกับร้านยาในระบบสารสนเทศของ สปสช. ซึ่งสอดคล้องกับความเห็นของเภสัชกรที่ประเมินโครงการนี้เป็นการสร้างภาระงานที่มากขึ้นและค่าตอบแทนไม่คุ้มกับการปฏิบัติงาน อย่างไรก็ตาม สปสช. ได้พัฒนาระบบสารสนเทศแล้วเสร็จในปี พ.ศ. 2564^{3,7} ผู้ปฏิบัติงานจะลดภาระด้านการจัดการสารสนเทศของโครงการนี้ จึงน่าจะมีเวลาที่เหลือในการให้บริการผู้ป่วยที่รอรับยาได้รวดเร็วและมีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการติดตามประเมินผลในระหว่างที่ดำเนินการโครงการรับยาใกล้บ้านเครือข่ายโรงพยาบาลนครปฐมที่พบว่าระยะเวลารอคอยผู้ป่วยนอกกลุ่มผู้ป่วยทางเดิน ผู้ป่วยฉีดยาต่อเนื่อง และผู้ป่วยที่มีรายการยาน้อยกว่า 6 รายการต่อใบสั่งยามีเวลารอรับยาเฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹²

ระบบบริการจ่ายยาตามใบสั่งยาให้ผู้ป่วยโรคเรื้อรัง (เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และภาวะไขมันในเลือดสูง) ที่โรงพยาบาลพระสมุทรเจดีย์สวาทยานนท์และโรงพยาบาลมหาสารคามกับเครือข่ายร้านยาคุณภาพพบว่า ผู้ป่วยมีความพึงพอใจต่อการบริการ และการควบคุมโรคทำได้ดีในการติดตามผล 6 เดือน^{13,14} ในการศึกษานี้ออกแบบตัวชี้วัด DS2P ที่แตกต่างโดยแสดงอัตราการตีกลับยาจากร้านยาเมื่อพบภาวะของผู้ป่วยไม่คงที่ ซึ่ง

สามารถติดตามศักยภาพนี้ของการปฏิบัติงานร้านยาได้ทันทีจากข้อมูลที่บันทึกในงานประจำเพื่อติดตามแก้ไขปัญหาดังกล่าวอย่างรวดเร็วกว่าการรอให้ผู้ป่วยครบกำหนดกลับไปตรวจที่โรงพยาบาลอีกครั้ง ส่วนการติดตามความพึงพอใจของผู้รับบริการสามารถใช้ตัวชี้วัด DS6R ที่แสดงถึงอัตราการร้องเรียนของผู้รับบริการ แทนการใช้ปัจจัยนำเข้าจากการสำรวจความพึงพอใจเป็นระยะ ๆ ที่อาจจะเกิดอคติจากการสำรวจได้

การประเมินผลจากการศึกษาเบื้องต้นพบว่า ปัจจัยแห่งความสำเร็จของโครงการนี้ต้องมีระบบขนส่งยาที่ดีและรอบการขนส่งยาบ่อยและสม่ำเสมอเพื่อไม่ให้ผู้ป่วยรอรับยานาน อย่างไรก็ตามต้นทุนค่าขนส่งยังไม่ได้ถูกรวมไปกับต้นทุนดำเนินการที่รวมไว้เพียงค่าแรง ค่าวัสดุ และค่าครุภัณฑ์⁷ การศึกษานี้จึงเพิ่มการนำเสนอต้นทุนค่าขนส่งต่อใบสั่งยา (DS4C) เป็นตัวชี้วัดย่อยของตัวชี้วัดต้นทุนรวมต่อใบสั่งยาที่ใช้แสดงต้นทุนค่าขนส่งของโรงพยาบาลต่อจำนวนใบสั่งยา เนื่องจากเป็นค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจริงสำหรับโครงการรับยาที่ร้านยาแบบที่ 1 และสามารถใช้กำกับติดตามประเมินประสิทธิผลการขนส่งที่เหมาะสมกับต้นทุนส่วนนี้ด้วย

การประเมินผลเชิงพัฒนาของโครงการนำร่องในบริบทโรงพยาบาลจังหวัดขอนแก่น พบว่า นอกจากการบันทึกข้อมูลหลังการจ่ายยาบนระบบฐานข้อมูลออนไลน์ของ สปสช. แล้ว เภสัชกรร้านยาจะเพิ่มขึ้นตอนการรายงานปัญหาจากการใช้ยา (drug related problems; DRPs) โดยบันทึกใน google form ของเครือข่าย ซึ่งเป็นปัญหาการเพิ่มภาระงานของเภสัชกรร้านยา ในการศึกษาครั้งนี้จึงได้ออกแบบตัวชี้วัด DS4R ที่แสดงอัตราการตรวจพบความคลาดเคลื่อนทางยา รวมถึงปัญหาจากการใช้ยาที่บันทึกบนฐานข้อมูลของ สปสช.

ในขณะที่หลายการศึกษาก่อนหน้าที่ทำการประเมินโครงการนี้ให้ความสำคัญกับการรายงานเวลารอคอยรับยาที่โรงพยาบาลเปรียบเทียบกับร้านยา^{3,7,13,14} ผลการสำรวจความพึงพอใจของผู้ป่วยรับยาที่โรงพยาบาลขอนแก่นต่อโครงการนำร่องให้ผู้ป่วยรับยาที่ร้านยาเพื่อลดความแออัดในโรงพยาบาล พบว่า ผู้ป่วยให้ความ

สำคัญมากที่สุดในเรื่องเภสัชกรจ่ายยาที่ถูกต้องตรงกับตัวผู้ป่วย และให้ความสำคัญน้อยที่สุดในเรื่องเวลารอคอยรับยาไม่นาน³ รวมทั้งข้อจำกัดของการประเมินด้านเวลารับบริการคือร้านยาจะไม่ได้บันทึกเวลาที่แท้จริงในการให้บริการแต่ละครั้ง ดังนั้นระบบการติดตามและประเมินผลจะทำได้ยาก และเพิ่มภาระงานหรือต้นทุนในการติดตามผล การศึกษานี้จึงเพิ่มการให้ความสำคัญกับตัวชี้วัด DS1R, DS2R, และ DS3R จะแสดงความน่าเชื่อถือของการให้บริการจากจำนวนใบสั่งยาที่ร้านยามีการส่งยาและเวชภัณฑ์กลับคืนมายังโรงพยาบาล เนื่องจากรายการยาที่โรงพยาบาลจัดส่งให้ร้านยามีความผิดพลาดหรือคลาดเคลื่อน รายการยาสูญหาย ผู้ป่วยไม่มารับยาที่ร้านยาปลายทาง หรือสภาวะโรคของผู้ป่วยไม่คงที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับยาที่ร้านยาได้

ข้อดีของการศึกษานี้คือ การทบทวนแผนผังกระบวนการปฏิบัติงานเพื่อออกแบบตัวชี้วัดสำหรับการประเมินประสิทธิภาพและความเป็นไปได้ในการเก็บข้อมูลตามบริบทของพื้นที่ได้ครบทั้ง 4 ด้าน ได้แก่ ต้นทุน เวลา ความน่าเชื่อถือ และ ศักยภาพ ซึ่งยังไม่พบจากรายงานอื่นที่ประเมินโครงการแบบเดียวกันนี้^{3,7} และด้วยการยอมรับความสมเหตุสมผลของตัวชี้วัด รวมทั้งตัวแปรในการวิเคราะห์หาได้จริงจากฐานข้อมูลในระบบบริการของโรงพยาบาล ไม่เพิ่มต้นทุนและกระบวนการในการบันทึกข้อมูลเพื่อการวิเคราะห์ซึ่งผู้ปฏิบัติอาจจะทำได้ไม่ต่อเนื่องเนื่องจากไม่ใช่ภาระงานประจำ ข้อมูลเหล่านี้สามารถใช้สะท้อนรายงานในระบบการกำกับติดตามและประเมินผลนโยบายนี้ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2562- 2563 ที่ต้องครอบคลุมทั้งอัตราการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยาที่โรงพยาบาลตรวจพบ (DS4R) อัตราความคลาดเคลื่อนทางยาที่ร้านยาตรวจพบ (DS3R) และการคงอยู่ของผู้ป่วยในการรับยาที่ร้านยาจากอัตราการตีกลับยาจากสภาวะโรคของผู้ป่วย (DS2P)

ประสิทธิภาพการทำงานของโรงพยาบาลสามารถประเมินจาก 9 ตัวชี้วัดใน 3 ด้าน ได้แก่ ต้นทุน ความน่าเชื่อถือ และศักยภาพ และร้านยาประเมินจาก 5 ตัวชี้วัดใน 3 ด้าน ได้แก่ เวลา ความน่าเชื่อถือ และศักยภาพ ซึ่ง

เป็นตัวชี้วัดที่ได้รับการยอมรับมีความจำเพาะเจาะจงและเป็นกลางเนื่องจากเป็นข้อมูลสำคัญจากกิจกรรมที่เกิดขึ้นจริง การวัดผลการปฏิบัติงานได้ง่ายในเวลาที่กำหนดจากข้อมูลที่ต้องบันทึกในระบบงานประจำอยู่แล้ว วัดได้คงที่หรือใกล้เคียงกันทุกครั้ง และไม่ใช้ต้นทุนในการวัดมาก เพราะไม่ได้เพิ่มเติมขั้นตอนการทำงาน

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ ตัวชี้วัดยังไม่ได้นำไปใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลจริง เนื่องด้วยสถานการณ์การระบาดของโรค COVID-19 ทำให้จำนวนผู้ป่วยและขั้นตอนการปฏิบัติงานโครงการรับยาที่ร้านยาใกล้บ้านบริบทเครือข่ายโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์เปลี่ยนแปลงไปจากระบบปกติและการจำกัดการเข้าออกโรงพยาบาลของนักวิจัยในช่วงสถานการณ์ไม่ปกติดังกล่าว ผู้วิจัยจึงไม่สามารถเก็บข้อมูลเพื่อวิเคราะห์ผลลัพธ์ที่สะท้อนการปฏิบัติงานได้จากการสังเกตขั้นตอนและจับเวลาจากการปฏิบัติงานจริงได้ ซึ่งควรจะเก็บข้อมูลผลการประเมินของแต่ละตัวชี้วัดอีกครั้งในอนาคต

สรุปผลการวิจัย

การพัฒนาตัวชี้วัดประเมินประสิทธิภาพการปฏิบัติงานในโครงการรับยาที่ร้านยา ประกอบด้วยด้านต้นทุน เวลา ความน่าเชื่อถือ และศักยภาพ แบ่งเป็นตัวชี้วัดของโรงพยาบาล 9 ข้อ และร้านยา 5 ข้อ การประเมินจะใช้ข้อมูลที่ถูกบันทึกในขั้นตอนแผนผังการปฏิบัติงานของโครงการอยู่แล้ว จึงไม่ละเมิดสิทธิในการเข้าถึงข้อมูลของผู้ป่วยและผู้เกี่ยวข้องเพิ่มเติมจากระบบบริการปกติ

ทำให้ไม่เสียเวลาบันทึกข้อมูลเพิ่มเติม และการติดตามประเมินตัวชี้วัดของโครงการสามารถรวบรวมได้ง่ายและน่าเชื่อถือในเวลาที่ต้องการ โดยเภสัชกรทั้งโรงพยาบาลและร้านยาไม่ต้องใช้ต้นทุนทรัพยากรอื่นในการประเมินผล

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะสำหรับการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้ตัวชี้วัดที่ออกแบบมีความน่าเชื่อถือและสามารถนำไปใช้งานได้จริงในวงกว้าง ตัวชี้วัดที่พัฒนาขึ้นควรมีกระบวนการประเมินจากผู้เชี่ยวชาญในโครงการนำร่องให้ผู้ป่วยรับยาที่ร้านยาเพื่อลดความแออัดในโรงพยาบาล เช่น ผู้บริหารในระดับต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง นักวิชาการด้านการออกแบบตัวชี้วัด เภสัชกรโรงพยาบาลและเภสัชกรร้านยาที่มีประสบการณ์ในการทำงานมายาวนาน เพื่อพิจารณาด้านต่าง ๆ เช่น ความครอบคลุมของตัวชี้วัด ความสมเหตุสมผลของตัวชี้วัดแต่ละตัว และความสามารถในการชี้วัดประสิทธิภาพของตัวชี้วัดแต่ละตัว ฯลฯ

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับงบประมาณสนับสนุนจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) เขต 1 โดยนักวิจัยทุกคนไม่มีส่วนได้ส่วนเสียเชิงนโยบายจากผลลัพธ์ของการศึกษานี้ ผู้วิจัยขอขอบคุณเภสัชกรจากโรงพยาบาลและเภสัชกรร้านยาในเครือข่ายโครงการรับยาที่ร้านยาใกล้บ้านบริบทโรงพยาบาลศูนย์เชียงรายประชานุเคราะห์

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. รายงานการสร้างระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ประจำปีงบประมาณ 2562 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ; 2563 [สืบค้นเมื่อ 30 ธันวาคม 2565]. 235 หน้า. สืบค้นจาก: <https://e-library.nhso.go.th/assets/portals/1/>

ebookcategory/11_annualreport2019-1/annualreport2019-1/

2. ปรีตรา มั่นเหมาะ, ธัญญา วสุศรี. การจำลองสถานการณ์เพื่อลดเวลารอคอยของผู้ป่วย แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลชุมชน จังหวัดสุพรรณบุรี. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2562; 15(2):51-62. doi: 10.14456/ijps.2019.20.

3. นุศราพร เกษสมบุรณ์, วรณีย์ ชัยเฉลิมพงษ์, อรุณช ทองจัน-
ติ, สุภัณฑา หมวดทอง, กิตติยา ปิยะศิลป์, นิสร่า ศรีสุระ. การ
ประเมินผลเชิงพัฒนา (developmental evaluation) โครงการ
การนำร่องผู้ป่วยรับยาที่ร้านยาเพื่อลดความแออัดในโรง-
พยาบาลจังหวัดขอนแก่น [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: คลังข้อมูล
และความรู้ระบบสุขภาพ สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข;
2563 [สืบค้นเมื่อ 30 ธันวาคม 2565]. สืบค้นจาก: [https://
kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228/5463](https://kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228/5463)
4. รังสรรค์ ศรีภิรมย์, ธนรรจ์ รัตนโชติพานิช, ภาณุมาศ
ภูมาศ, สมนต์ สกลไชย, กรแก้ว จันทภาษา, สุพล ลิม-
พัฒนานนท์, และคณะ. การดูแลรักษาพยาบาลตนเองของ
ประชาชนไทยโดยการซื้อยาจากร้านขายยาแผนปัจจุบัน
[อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: คลังข้อมูลและความรู้ระบบสุขภาพ
สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข; 2560 [สืบค้นเมื่อ 30 ธันวาคม
2565]. สืบค้นจาก: [https://kb.hsri.or.th/dspace/han-
dle/11228/4773](https://kb.hsri.or.th/dspace/han-
dle/11228/4773)
5. Isranews. วันแรก “ผู้ป่วยรับยาใกล้บ้าน” 35 โรงพยาบาล
300 ร้านยา ร่วมลดความแออัด รพ. [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพ-
มหานคร: สำนักข่าวอิศรา; 2562 [สืบค้นเมื่อ 30 ธันวาคม
2565]. สืบค้นจาก: [https://www.isranews.org/content-
page/item/81062-isranews-81062.html](https://www.isranews.org/content-
page/item/81062-isranews-81062.html)
6. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. สปสช.เดินทางรับ
ยาใกล้บ้าน “โมเดล 3” ดีเด่นเริ่ม 1 ก.ย. นี้ เพิ่มรูปแบบ
[อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สำนักงานหลักประกันสุขภาพ
แห่งชาติ; 2563 [สืบค้นเมื่อ 30 ธันวาคม 2565]. สืบค้นจาก:
<https://www.nhso.go.th/news/2838>
7. รุ่งนภา คำผาง, ศรีเพ็ญ ต้นติเวสส, พัชรา ลิขหรรค์, อารยา
ญาณพิบูลย์, กุณที พลรักดี, อรรถวิทย์ ยางอิสาร, และคณะ.
การประเมินโครงการนำร่องให้ผู้ป่วยรับยาที่ร้านขายยาเพื่อ
ลดความแออัดในโรงพยาบาล ระยะที่ 2 [อินเทอร์เน็ต].
นนทบุรี: คลังข้อมูลและความรู้ระบบสุขภาพ สถาบันวิจัย
ระบบสาธารณสุข; 2564 [สืบค้นเมื่อ 30 ธันวาคม 2565].
สืบค้นจาก: [https://kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228
/5445](https://kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228
/5445)
8. เว็บไซต์ Hfocus.org เจาะสิทธิระบบสุขภาพ. สปสช. เผยโครง-
การรับยาใกล้บ้านทะลุเป้า ลดความแออัดใน รพ. 10-20%
[อินเทอร์เน็ต]. ม.ป.ท.: สำนักข่าว Hfocus เจาะสิทธิระบบ
สุขภาพ; 2563 [สืบค้นเมื่อ 30 ธันวาคม 2565]. สืบค้นจาก:
<https://www.hfocus.org/content/2020/08/20007>
9. สุวัชชัย ชื่นเมืองปักข์. เอกสารการประชุมคณะกรรมการ
หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ครั้งที่ 9/2562 วันที่ 02 ก.ย.
62 เลขที่ประชุม 3 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สำนักงาน
หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ; 2562 [สืบค้นเมื่อ 30 ธันวาคม
2565]. สืบค้นจาก: [https://www.nhso.go.th/board_re-
solution/1234](https://www.nhso.go.th/board_re-
solution/1234)
10. Deniston OL, Rosenstock IM, Welch W, Getting VA.
Evaluation of program efficiency. Public Health Rep
(1896). 1968;83(7):603-10. PMID: 4969692; PMCID:
PMC1891877.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Office
of Policy, Performance, and Evaluation. Program
evaluation [Internet]. Atlanta: Centers for Disease
Control and Prevention; 2023 [updated 2023 Mar
10, cited 2023 Jul 28]. Available from: [https://www.
cdc.gov/evaluation/index.htm](https://www.
cdc.gov/evaluation/index.htm)
12. อรอนงค์ เหล่าตระกูล. ความสำเร็จของโครงการรับยาใกล้-
บ้านตามมาตรการบริการทางการแพทย์วิถีใหม่ในจังหวัด
นครปฐม. วารสารแพทย์เขต 4-5 [อินเทอร์เน็ต]. 2564
[สืบค้นเมื่อ 30 ธันวาคม 2565];40(2):283-94. สืบค้นจาก:
[https://he02.tci-thaijo.org/index.php/reg45/article/
view/251837](https://he02.tci-thaijo.org/index.php/reg45/article/
view/251837)
13. ระพีพรรณ ฉลองสุข, สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนวย, วิชัย สันติมาลี-
วรกุล. การศึกษาเปรียบเทียบระบบบริการจ่ายยาตามใบสั่ง
แพทย์ให้ผู้ป่วยโรคเรื้อรัง ที่โรงพยาบาลกับที่ร้านยาคุณภาพ
[อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: คลังข้อมูลและความรู้ระบบสุขภาพ
สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข; 2550. สืบค้นจาก: [https://
kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228/88](https://
kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228/88)
14. วิลาวัลย์ ทุนดี, ปวีตรา พูลบุตร, สายทิพย์ สุทธิรักษา, ภัทริ-
นทร์ กิตติบุญญาคุณ, ปาริโมก เกิดจันทิก, สมคิด เจนกลาง,
และคณะ. การบริหารทางเภสัชกรรมและจ่ายยาต่อเนื่อง
สำหรับ ผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 2 ในร้านยามหาวิทยาลัย.
วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [สืบค้นเมื่อ 30
ธันวาคม 2565];9(1):192-203. สืบค้นจาก: [https://he01.
tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/169853](https://he01.
tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/169853)

ประสิทธิผลของการใช้ Sedation Protocol ต่อความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยา แบบอัตราส่วนและการเกิด Unplanned Extubation ในหอผู้ป่วยวิกฤต

The Efficacy of Using Sedation Protocol on Medication Error of Proportion Drug Use and Incidence Rate of Unplanned Extubation in Intensive Care Unit

ชาตรี ปันอิน, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระพุทธบาท
email: rxtidex@gmail.com

Chatree Pan-in, Pharm.D. (Pharm. Care)
Pharmacy Department, Phraphutthabat Hospital
email: rxtidex@gmail.com

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: พบรายงานความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้และบริหารยาฉีด fentanyl และ midazolam ที่ใช้แบบอัตราส่วนในผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจ พยาบาลผู้ปฏิบัติงานประสบปัญหาการแปลความหมายคำสั่งใช้ยาดังกล่าวเนื่องจากยังไม่มีข้อกำหนดแนวทางที่ชัดเจน โดยหอผู้ป่วยวิกฤตมีสัดส่วนการใช้ยาดังกล่าวมากที่สุด ในโรงพยาบาล และยังพบว่าเกิดเหตุการณ์ท่อช่วยหายใจเลื่อนหลุดโดยไม่ได้วางแผนในอัตราที่สูงกว่าเป้าหมาย จึงได้พัฒนา sedation protocol ขึ้นซึ่งคาดว่าจะช่วยลดปัญหาดังกล่าวลงได้

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของการใช้ sedation protocol ต่อการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา อัตราการเกิดท่อช่วยหายใจเลื่อนหลุดโดยไม่ได้วางแผน และความพึงพอใจของแพทย์และพยาบาลในการใช้ sedation protocol

วิธีวิจัย: การศึกษาแบบกึ่งทดลอง เก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจในหอผู้ป่วยวิกฤต ระหว่างวันที่ 15 พฤศจิกายน 2565 - 15 กุมภาพันธ์ 2566 วิเคราะห์ผลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา, Fisher's exact test และ Chi-squared test

ผลการวิจัย: ภายหลังจากการใช้ sedation protocol พบว่าความคลาดเคลื่อนทางยาชนิด prescribing error

Abstract

Background: Prescribing errors and administration errors occurred with proportion use of fentanyl and midazolam injection for endotracheal intubated patients. Nurses caring of these patients experienced problems to interpret medication orders because there are no clear guidelines. It was found that these 2 drugs were mostly used in intensive care unit (ICU). It was also found that the incidence rate of unplanned extubation (UE) was higher than the target. Therefore, a sedation protocol has been developed. It is expected that these problems can be solved.

Objectives: The purpose of this study was to examine the effect of sedation protocol on medication error, UE rate, and determine physicians and nurses satisfaction of this sedation protocol.

Method: This is quasi-experimental study. Data of patients in ICU between November 15, 2022 - February 15, 2023 were collected. The results were analyzed using descriptive statis-

และ administration error ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากร้อยละ 2.68 (9/336) เป็นร้อยละ 0 (0/527) (p -value < 0.001) อัตราการเกิดท่อช่วยหายใจเลื่อนหลุดโดยไม่ได้วางแผนในหอผู้ป่วยวิกฤตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากร้อยละ 13.19 (15.67 ครั้ง ต่อ 1,000 วันอุปกรณ์) เป็นร้อยละ 2.70 (2.43 ครั้ง ต่อ 1,000 วันอุปกรณ์) (p -value < 0.016) ร้อยละ 96.00 ของแพทย์และพยาบาล ($n=50$) มีคะแนนความพึงพอใจต่อการใช้ sedation protocol ในระดับ ≥ 4 (ค่าเฉลี่ย=4.34/5, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน=0.56)

สรุปผล: การใช้ sedation protocol สามารถช่วยป้องกันความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาแบบอัตราส่วนและช่วยลดการเกิดท่อช่วยหายใจเลื่อนหลุดโดยไม่ได้วางแผนในหอผู้ป่วยวิกฤตได้ โดยแพทย์และพยาบาลมีความพึงพอใจต่อการใช้ sedation protocol

tics, Fisher's exact test and Chi-squared test.

Results: After the sedation protocol was implemented, prescribing error and administration error were significantly decreased from 2.68% (9/336) to 0% (0/527) (p -value < 0.001). The incidence rate of UE in ICU was significantly decreased from 13.19% (15.67 episodes per 1,000 device days) to 2.70% (2.43 episodes per 1,000 device days) (p -value < 0.016). There were 96% of physicians and nurses ($n=50$) who satisfied at level of ≥ 4 satisfaction scores with the use of the sedation protocol (mean=4.34/5, standard deviation=0.56).

Conclusion: The use of sedation protocol can help prevent medication errors of proportion drug use and reduce the incidence rate of UE in ICU. Physicians and nurses satisfied with the use of the sedation protocol.

คำสำคัญ: ความคลาดเคลื่อนทางยา; ท่อช่วยหายใจเลื่อนหลุดโดยไม่ได้วางแผน; sedation protocol

การอ้างอิงบทความ:

ชาตรี ปันอิน. ประสิทธิภาพของการใช้ sedation protocol ต่อความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาแบบอัตราส่วนและการเกิด unplanned extubation ในหอผู้ป่วยวิกฤต. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):171-85.

Keyword: medication error; unplanned extubation; sedation protocol

Citation:

Pan-in C. The efficacy of using sedation protocol on medication error of proportion drug use and incidence rate of unplanned extubation in intensive care unit. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):171-85.

บทนำ

ผู้ป่วยที่เข้ารักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต (intensive care unit) นั้น ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะคุกคามต่อชีวิตและมีอัตราการเสียชีวิตสูง โดยผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพื่อช่วยชีวิต ได้แก่ การใส่ท่อช่วยหายใจ (endotracheal intubation) และใช้เครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilation)¹ ทำให้ผู้ป่วยต้องเผชิญกับ

ปัญหาที่พบได้บ่อยที่สุดได้แก่ ความปวด² โดยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 77 ประสบปัญหาความปวดระดับ moderate-severe pain ระหว่างที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต³ ซึ่งหากไม่ได้รับยาบรรเทาปวดที่เพียงพอจะก่อให้เกิดภาวะกายใจไม่สงบ (agitation) ตามมาซึ่งพบได้ร้อยละ 42-71⁴ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆ เช่น การใส่สายสวนต่างๆ ความวิตกกังวล ภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) การหายใจที่

ไม่สัมพันธ์กับเครื่องช่วยหายใจ (ventilator dyssynchrony) ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เป็นต้น^{1,3} ประกอบกับระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วยที่ลดลง การเกิดภาวะสับสน การได้รับยาระงับความรู้สึกไม่เพียงพอ วิธีการผูกยึดทำให้ผู้ป่วยดึงท่อช่วยหายใจออกเอง (self extubation) และเกิดท่อช่วยหายใจเลื่อนหลุดโดยไม่ได้วางแผน (unplanned extubation; UE) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเลื่อนหลุดของท่อช่วยหายใจ ได้แก่ ปัจจัยทางด้านผู้ป่วย เช่น ความเจ็บปวด ความไม่สุขสบาย ระดับความรู้สึกตัว เพศ อายุ พยาธิสภาพของโรค ปัจจัยด้านบุคลากร เช่น ความรู้และประสบการณ์ของพยาบาล สัตว์สวนพยาบาลที่ดูแลต่อผู้ป่วย และปัจจัยด้านการให้การพยาบาล เช่น การประเมินความรู้สึกตัวของผู้ป่วย การผูกยึดผู้ป่วย และประสิทธิภาพการยึดตรึงของท่อช่วยหายใจ⁵ โดยพบอุบัติการณ์ของ UE จากการศึกษานานาชาติและประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ในอัตราร้อยละ 8.7-22.5 และพบอุบัติการณ์ในหอผู้ป่วยวิกฤตร้อยละ 3-16 โดยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ร้อยละ 56-59 จำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจซ้ำ⁶ ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ได้แก่ การบาดเจ็บของหลอดลม การติดเชื้อปอดอักเสบที่เกิดจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ เป็นต้น ส่งผลต่อการรักษาพยาบาลในภาพรวม ได้แก่ ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ภาระงานในการดูแลหรือทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต

การให้ยาระงับปวดและยารักษาภาวะกายใจไม่สงบจึงเป็นองค์ประกอบที่สำคัญอย่างหนึ่งในการดูแลผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจในหอผู้ป่วยวิกฤต ยาที่มีการใช้บ่อยได้แก่ ยาระงับปวดกลุ่ม opioids เช่น morphine, fentanyl, remifentanyl ยาระงับประสาทได้แก่ ยาในกลุ่ม benzodiazepines เช่น diazepam, lorazepam, midazolam และยาในกลุ่ม non-benzodiazepines เช่น propofol, dexmedetomidine⁷ ซึ่งพบอุบัติการณ์ของ UE ในอัตราร้อยละ 8.3-85 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาระงับประสาท⁸ ทั้งนี้การสั่งใช้ยากลุ่มดังกล่าวในรูปแบบอัตราส่วนที่ไม่ชัดเจนจะส่งผลให้เกิดความคลาด-

เคลื่อนทางยาได้ โดยพบว่าการสื่อสารระหว่างบุคลากรสาธารณสุขที่ผิดพลาดเป็นหนึ่งในสาเหตุของการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา เช่น การใช้คำย่อหรือคำอื่น ๆ ที่ไม่เป็นสากล โดยเฉพาะอย่างยิ่งการสั่งใช้ยาในรูปแบบที่เป็นอัตราส่วนโดยไม่มีการระบุหน่วยของยาในกลุ่มยาที่มีความเสี่ยงสูง (high alert drugs) เช่น dopamine 1:1, dobutamine 2:1 เป็นต้น เป็นสาเหตุให้การตีความหมายของคำสั่งใช้นั้น ๆ เป็นได้หลายแบบและมีความเสี่ยงให้เกิดความคลาดเคลื่อนทางยา จากรายงานการเยี่ยมสำรวจโรงพยาบาลขององค์กรวิชาชีพเภสัชกรรม โรงพยาบาลพบความคลาดเคลื่อนในการเตรียมผสมยาจากการแปลความหมายของคำสั่งใช้ยา adrenaline แบบอัตราส่วนไม่ตรงกันจนส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับอันตราย⁹ นอกจากนี้แล้วจากการศึกษาความเข้าใจของพยาบาลวิชาชีพต่อคำสั่งใช้ยากลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ dopamine, dobutamine และ adrenaline ซึ่งแพทย์สั่งจ่ายแบบอัตราส่วนในสถานการณ์ต่าง ๆ นั้น พบความเข้าใจคลาดเคลื่อนถึงร้อยละ 2.9-79.11¹⁰

โรงพยาบาลพระพุทธบาทเป็นโรงพยาบาลทั่วไป ขนาด 315 เตียง โดยหอผู้ป่วยวิกฤตมีสัดส่วนผู้ป่วยและการใช้ยาดังกล่าวมากที่สุด ข้อมูลอัตราการเกิด UE ใน 3 ปีย้อนหลังมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 15.17 ครั้ง ต่อ 1,000 วัน อุปกรณ์ ซึ่งยังสูงกว่าระดับเป้าหมายคือ ≤ 10 และในช่วงกลางปี 2561 พบว่ามีปริมาณการใช้ยาสำหรับ sedation ได้แก่ fentanyl และ midazolam injection แบบอัตราส่วนเพิ่มสูงขึ้นอย่างมาก ซึ่งยังไม่มีกำหนดแนวทางการใช้ยาที่ชัดเจน ประกอบกับแพทย์ เภสัชกร และพยาบาลยังไม่คุ้นชินกับรูปแบบการใช้ยาดังกล่าว จากข้อมูลรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาพบความคลาดเคลื่อนประเภท prescribing error ซึ่งเป็นการสั่งใช้ผิดอัตราส่วน 7 ครั้ง และประเภท administration error 2 ครั้ง รวมทั้งสิ้น 9 ครั้ง เมื่อสำรวจปัญหาการใช้ยา fentanyl และ midazolam injection ของพยาบาล (n=46) พบว่าร้อยละ 69.57 ประสบปัญหาจากคำสั่งใช้ยาและการบริหารยาดังกล่าวในรูปแบบอัตราส่วน จากการวิเคราะห์ปัญหาร่วมกับทีมแพทย์และ

พยาบาลใน patient care team (PCT) อายุรกรรม พบปัญหาด้านความไม่ชัดเจนของคำสั่งใช้ยาและการสั่งใช้ผิดอัตราส่วน เช่น fentanyl injection 5:1, 1:10 เป็นต้น ซึ่งยามีหน่วยเป็นไมโครกรัม ส่งผลให้การแปลความหมายมีความแตกต่างกัน ไม่มีการระบุขนาดและปริมาณยาในการปรับเพิ่มลด ประกอบกับแนวปฏิบัติทางการพยาบาลยังไม่ครอบคลุมตามแนวทางที่กำหนด ได้แก่ การจัดการความปวดและแบบแผนการใช้ยา โดยยังไม่มี การใช้แนวทางประเมินคะแนนระดับความรู้สึกตัวและพฤติกรรมเคลื่อนไหว (motor activity assessment scale, MAAS) ที่เข้าใจตรงกันของแพทย์และพยาบาล จึงได้พัฒนา sedation protocol ขึ้น ซึ่งประกอบด้วย แบบแผนการสั่งใช้ยาของแพทย์ที่เป็นแนวทางเดียวกัน อัตราส่วนการผสมยา แนวทางบริหารยาและการประเมิน เพื่อใช้ประเมิน ปรับเพิ่มหรือลดขนาดยา และแนวปฏิบัติ การให้ยา sedation ในผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจ โดยได้เริ่มใช้ตั้งแต่ปี 2562 เป็นต้นมา เพื่อเป็นเครื่องมือที่ช่วยป้องกัน ปัญหาความไม่ชัดเจนในการสั่งใช้ยา การแปลความหมายคำสั่งใช้ยาและบริหารยาอันจะนำมาสู่การเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาผลของการใช้ sedation protocol ต่อ การเกิดความคลาดเคลื่อนทางยาแบบอัตราส่วนและ อัตราการเกิดท่อช่วยหายใจเลื่อนหลุดโดยไม่ได้วางแผน ในหอผู้ป่วยวิกฤต

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาความพึงพอใจของแพทย์และพยาบาล ผู้ปฏิบัติงานต่อการใช้ sedation protocol

วิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การศึกษาแบบกึ่งทดลอง (quasi-experimental study) โดยเปรียบเทียบข้อมูลก่อนและหลังการใช้ sedation protocol ในหอผู้ป่วยวิกฤต โรงพยาบาลพระพุทธ-

บาท

กลุ่มตัวอย่าง

เป็นผู้ป่วย แพทย์ และพยาบาล ที่มีคุณสมบัติตาม เกณฑ์คัดเข้าและออก ดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า

- ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจทางปากและ มีคำสั่งใช้ยาตาม sedation protocol ในหอผู้ป่วยวิกฤต
- แพทย์ผู้สั่งใช้ยาและพยาบาลผู้บริหารยาตาม sedation protocol

เกณฑ์คัดออก

- ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจระยะเวลา น้อยกว่า 24 ชั่วโมง หรือเสียชีวิตภายใน 24 ชั่วโมงภาย หลังการใส่ท่อช่วยหายใจ

เครื่องมือการวิจัย

sedation protocol ที่พัฒนาขึ้นและแบบสอบถามความพึงพอใจ

วิธีการวิจัย

1. ขั้นตอนการพัฒนา sedation protocol

1.1 ทบทวนอุบัติการณ์ความคลาดเคลื่อนทาง ยาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาแบบอัตราส่วน แนวปฏิบัติใน sedation protocol ร่วมกับทบทวนรูปแบบและแนว ปฏิบัติทางการพยาบาลเพื่อป้องกันการถอดท่อช่วย หายใจโดยไม่ได้วางแผนในหอผู้ป่วยวิกฤตร่วมกับทีม แพทย์และพยาบาลใน PCT อายุรกรรม

1.2 พัฒนา sedation protocol โดยสหสาขา วิชาชีพ ประกอบด้วยแบบแผนการสั่งใช้ยาของแพทย์ให้ เป็นแนวทางเดียวกันและเข้าใจตรงกัน แบบแผนอัตรา ส่วนการผสมยา ตารางการบริหารและปรับเพิ่มหรือลด ขนาดยา แนวปฏิบัติการให้ยาระงับปวด/ยาระงับประ สาทในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ และมีการปรับปรุง แนวปฏิบัติทางการพยาบาลเดิมเรื่องการป้องกันการถอด ท่อช่วยหายใจโดยไม่ได้วางแผน (WI-NUR-004, 2559) เครื่องมือ sedation protocol ที่พัฒนาขึ้นได้รับการ ตรวจสอบความตรงตามเนื้อหา โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ด้านอายุรกรรมของโรงพยาบาลพระพุทธบาท จำนวน 3 คนและพยาบาลวิชาชีพหัวหน้าหอผู้ป่วยวิกฤต จำนวน 1

คน

2. ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

2.1 ข้อมูลก่อนใช้ sedation protocol เก็บรวบรวมจากการทบทวนข้อมูลแบบย้อนหลังจากรายงานความคลาดเคลื่อนทางยา รายงานอุบัติการณ์ท่ช่วยเหลือหายใจเลื่อนหลุดโดยไม่ได้วางแผนในหอผู้ป่วยวิกฤตระหว่างวันที่ 1 สิงหาคม 2561 - 31 ตุลาคม 2561 ก่อนเริ่มใช้ sedation protocol

2.2 ข้อมูลหลังใช้ sedation protocol เก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยเหลือหายใจและได้รับการสั่งใช้ยาตาม sedation protocol ในหอผู้ป่วยวิกฤต โรงพยาบาลพระพุทธบาท ระหว่างวันที่ 15 พฤศจิกายน 2565 - 15 กุมภาพันธ์ 2566

2.3 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ได้แก่ รายงานความคลาดเคลื่อนทางยา รายงานอุบัติการณ์ท่ช่วยเหลือหายใจเลื่อนหลุดโดยไม่ได้วางแผนในหอผู้ป่วยวิกฤต ในระบบรายงาน E-risk โรงพยาบาลพระพุทธบาท และแบบสอบถามความพึงพอใจต่อการใช้ sedation protocol

3. การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีนี พระพุทธบาท หนังสือรับรองเลขที่ IRB.009/2565 ลงวันที่ 3 พฤศจิกายน 2565

นิยามคำศัพท์ในการวิจัย

Sedation protocol หมายถึง แนวทางการใช้ยา fentanyl และ midazolam injection ที่กำหนดขึ้นโดย PCT อายุรกรรม โรงพยาบาลพระพุทธบาท สำหรับใช้เพื่อระงับประสาทและควบคุมความปวดในผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยเหลือหายใจในหอผู้ป่วยวิกฤต ประกอบไปด้วย 3 ส่วน

ส่วนที่ 1 การกำหนดรูปแบบคำสั่งใช้ยาแบบอัตราส่วนของแพทย์ตาม sedation protocol หมายถึง การใช้ยาที่ความเข้มข้นหรืออัตราส่วนมาตรฐานของยาที่ใช้ 2 รายการ ดังนี้ (รูปที่ 1)

- Fentanyl injection ความเข้มข้น 5 mcg/mL หรือ 10 mcg/mL โดยเตรียมจาก fentanyl injection

ความแรง 100 mcg/2 mL ขนาด 2 mL/ampule (การเตรียม 5 mcg/mL ใช้ fentanyl injection 100 mcg/2 mL จำนวน 5 ampules + สารน้ำ 90 mL และการเตรียม 10 mcg/mL ใช้ fentanyl injection 100 mcg/2 mL จำนวน 10 ampules + สารน้ำ 80 mL)

- Midazolam injection ความเข้มข้น 0.1 mg/mL หรือ 0.2 mg/mL โดยเตรียมจาก midazolam injection ความแรง 5 mg/mL ขนาด 1 mL/ampule (การเตรียม 0.1 mg/mL ใช้ midazolam injection 5 mg/mL จำนวน 2 ampules + สารน้ำ 98 mL และการเตรียม 0.2 mg/mL ใช้ midazolam injection 5 mg/mL จำนวน 4 ampules + สารน้ำ 96 mL)

ส่วนที่ 2 ขนาดการใช้ยาเริ่มต้น ขนาดการปรับยาเพิ่มหรือลด โดยพิจารณาตามค่า MAAS score โดยระบุให้บริหารยาในอัตราที่ทำให้ผู้ป่วยมีค่า MAAS score อยู่ในช่วง 2-3 โดยหากการบริหารยาในอัตรานั้น ๆ แล้ว ผู้ป่วยมีค่า MAAS score ช่วง 4-6 สามารถปรับเพิ่มขนาดยาได้ และหากมีค่า MAAS score ช่วง 0-1 สามารถปรับลดขนาดยาได้ โดยในช่วงการเริ่มให้ยาใน 1 ชั่วโมงแรก ซึ่งจะยังไม่สามารถทราบอัตราการให้ยาที่เหมาะสมเพื่อทำให้ผู้ป่วยมีค่า MAAS score ช่วง 2-3 สามารถปรับเพิ่มยาได้ทุก 5-10 นาที โดยพิจารณาเริ่มให้ยาในขนาดต่ำสุดก่อนและปรับเพิ่มตามช่วงขนาดยาตามตารางที่แสดงในรูปที่ 2 หรือเริ่มตามอัตราที่แพทย์ระบุในคำสั่งใช้ยา โดยเมื่อผ่านช่วง 1 ชั่วโมงแรกแล้ว ให้ประเมิน MAAS score ทุก 4 ชั่วโมง เพื่อใช้ในการพิจารณาปรับเพิ่มหรือลดขนาดยา และบันทึกติดตามขณะที่บริหารยาด้วยแบบบันทึกเพื่อติดตามการบริหารยาตาม sedation protocol ดังแสดงในรูปที่ 3

ส่วนที่ 3 ระเบียบปฏิบัติการให้ยา sedation ในผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยเหลือหายใจของ PCT อายุรกรรม โรงพยาบาลพระพุทธบาท ฉบับเมษายน 2562

motor activity assessment scale (MAAS) หมายถึง แบบประเมินเพื่อนำมากำหนดคะแนนระดับความรู้สึกตัวและพฤติกรรมเคลื่อนไหวของผู้ป่วย โดยจะกำหนดออกมาในรูปของค่า MAAS score ซึ่งมี

6 ระดับคะแนน เพื่อใช้เป็นเกณฑ์ในการปรับเพิ่มหรือลดขนาด fentanyl และ midazolam injection ตาม sedation protocol รายละเอียดดังแสดงในรูปที่ 4

ความคลาดเคลื่อนจากการสั่งจ่ายยา (prescribing error) หมายถึง คำสั่งจ่ายยาของแพทย์หรือการรับคำสั่งจ่ายยาจากแพทย์โดยพยาบาลที่มีการสั่งจ่ายยา fentanyl และ midazolam injection แบบอัตราส่วน

นอกเหนือจากที่กำหนดใน sedation protocol ของโรงพยาบาลพระพุทธบาท โดยยกเว้นคำสั่งจ่ายยาที่แพทย์ระบุให้ใช้ตาม protocol

ความคลาดเคลื่อนจากการบริหารยา (administration error) หมายถึง ความคลาดเคลื่อนจากการบริหารยา fentanyl และ midazolam injection ตามคำสั่งจ่ายยาของแพทย์ใน sedation protocol ที่รายงานใน

SEDATION PROTOCOL

รพ.พระพุทธบาท จ.สระบุรี

Date	Order for One day	Order for Continue	Progress Note
	1. Light Sedation ☐ Fentanyl inj. (100 mcg/2 mL.) 50 mcg IV bolus เข้าได้ q 5-10 min. (Max. 200 mcg/hr.) ☐ Midazolam inj. (5 mg/mL.) 2 mg IV bolus เข้าได้ q 5-10 min. (Max. 10 mg/hr.) 2. Moderate Sedation (Titrate ตามตารางปรับขนาดยาของ รพ.) ☐ Fentanyl inj. (100 mcg/2 mL.) (ยา 5 amps + สารน้ำ 90 mL = 100 mL) - IV drip 25 - 200 mcg/hr เริ่ม 25 mcg/hr. ปรับเพิ่มได้ q 5-10 min. (Max. 200 mcg/hr.) ☐ Midazolam inj. (5 mg/1 mL.) (ยา 2 amps + สารน้ำ 98 mL = 100 mL) - IV drip 1 mg/hr. เริ่มที่ 1 mg/hr. ปรับเพิ่มได้ q 5-10 min. (Max. 10 mg/hr.) <u>หมายเหตุ</u> กรณียา fentanyl inj. ขนาด 100 mcg ขาด: ใช้ fentanyl inj. ขนาด 500 mcg จำนวน 1 amp + สารน้ำ 90 mL)	Goal: - Record V/S ทุก 1 ชม. - ประเมิน MAAS ทุก 4 ชม. โดยให้ MAAS = 2-3 หาก - MAAS 4-6 ----> ปรับเพิ่มยา - MAAS 0-1 ----> ปรับลดยา (titrate ตามตารางปรับขนาดยา) - Hold Sedation at. 8.00 น. ทุกวัน ก่อนแพทย์มา round	เกณฑ์พิจารณา Sedation ICU ☐ MAAS 4-6 คะแนน ประเมิน q4hr. (ใช้ค่ามากที่สุด) ☐ Pain score $\geq 4/10$ ☐ พยายามดึงท่อช่วยหายใจ 1. Fentanyl Inj. ADR ที่ต้องเฝ้าระวัง: Respiratory/CNS depression, Hypotension, Bradycardia ค่า Critical point: หยุดบริหารยา/รายงานแพทย์ทันที เมื่อ - RR <10 ครั้ง/นาที - BP <90/60 mmHg - HR <60 ครั้ง/นาที 2. Midazolam Inj. ADR ที่ต้องเฝ้าระวัง: Over sedation: ง่วงซึมมาก ปลุกตื่นยาก/ไม่ตื่น หรือค่า MAS <2 ค่า Critical point: หยุดบริหารยา/รายงานแพทย์ทันที เมื่อ - RR <10 ครั้ง/นาที - BP <90/60 mmHg - O₂ Sat <90%

รูปที่ 1 แบบแผนการสั่งจ่ายยาของแพทย์ใน sedation protocol

ตารางปรับขนาดยา Fentanyl inj./Midazolam inj.

ตาม Sedation Protocol รพ.พระพุทธบาท

Fentanyl inj.			Midazolam inj. (5 mg/1ml)		
ใช้ 500 mcg จำนวน 1 amp (10 mL.) + สารน้ำ 90 ml ใช้ 100 mcg จำนวน 5 amps (10 mL.) + สารน้ำ 90 ml Conc. 5 mcg/ml Dose: IV drip 25 - 200 mcg/hr. (เริ่มให้ยาที่ 25 mcg/hr.) ปรับเพิ่มได้ ทุก 5-10 min. (Max. 200 mcg/hr.)			ใช้ยา 2 amps (2 ml) + สารน้ำ 98 ml รวม 100 ml Conc. 0.1 mg/ml Dose: IV drip 1 mg/hr. (เริ่มให้ยาที่ 1 mg/hr. ปรับเพิ่มได้ ทุก 5-10 min. (Max. 10 mg/hr.)		
Dose (ขนาดยา)	อัตราการให้ยา mL/hr.	เวลาปรับยา ตาม MAAS score (ทุก 5-10 นาที)	Dose (ขนาดยา)	อัตราการให้ยา mL/hr.	เวลาปรับยา ตาม MAAS score (ทุก 5-10 นาที)
เริ่ม: 25 mcg/hr.	5		เริ่ม: 1 mg/hr.	10	
50 mcg/hr.	10		2 mg/hr.	20	
75 mcg/hr.	15		3 mg/hr.	30	
100 mcg/hr.	20		4 mg/hr.	40	
125 mcg/hr.	25		5 mg/hr.	50	
150 mcg/hr.	30		6 mg/hr.	60	
175 mcg/hr.	35		7 mg/hr.	70	
Max: 200 mcg/hr.	40		8 mg/hr.	80	
			9 mg/hr.	90	
			Max: 10 mg/hr.	100	

Monitor: หากมี feeding intolerance หรือท้องอืดมาก หรือ Critical point ให้ notify แพทย์ทันที

Fentanyl Inj.

ADR ที่ต้องเฝ้าระวัง:

- Respiratory/CNS depression
- Hypotension - Bradycardia

ค่า Critical point: หยุดบริหารยา/รายงานแพทย์ เมื่อ

- RR <10 ครั้ง/นาที
- BP <90/60 mmHg
- HR <60 ครั้ง/นาที

Midazolam Inj.

ADR ที่ต้องเฝ้าระวัง:

Oversedation: ง่วงซึมมาก ปลุกตื่นยาก/ไม่ตื่น
หรือค่า MAS <2

ค่า Critical point: หยุดบริหารยา/รายงานแพทย์ เมื่อ

- RR <10 ครั้ง/นาที
- BP <90/60 mmHg
- O₂ Sat <90%

รูปที่ 2 ตัวอย่างแบบแผนอัตราส่วนการผสมยาและการปรับเพิ่มหรือลดขนาดยาใน sedation protocol

The Efficacy of Using Sedation Protocol on Medication Error of Proportion Drug Use and Incidence Rate of Unplanned Extubation

The Efficacy of Using Sedation Protocol on Medication Error of Proportion Drug Use and Incidence Rate of Unplanned Extubation

The Efficacy of Using Sedation Protocol on Medication Error of Proportion Drug Use and Incidence Rate of Unplanned Extubation

- # The Efficacy of Using Sedation Protocol on Medication Error of Proportion Drug Use and Incidence Rate of Unplanned Extubation

The Efficacy of Using Sedation Protocol on Medication Error of Proportion Drug Use and Incidence Rate of Unplanned Extubation

- # The Efficacy of Using Sedation Protocol on Medication Error of Proportion Drug Use and Incidence Rate of Unplanned Extubation

The Efficacy of Using Sedation Protocol on Medication Error of Proportion Drug Use and Incidence Rate of Unplanned Extubation

The Efficacy of Using Sedation Protocol on Medication Error of Proportion Drug Use and Incidence Rate of Unplanned Extubation

The Efficacy of Using Sedation Protocol on Medication Error of Proportion Drug Use and Incidence Rate of Unplanned Extubation

The Efficacy of Using Sedation Protocol on Medication Error of Proportion Drug Use and Incidence Rate of Unplanned Extubation

- # The Efficacy of Using Sedation Protocol on Medication Error of Proportion Drug Use and Incidence Rate of Unplanned Extubation

The Efficacy of Using Sedation Protocol on Medication Error of Proportion Drug Use and Incidence Rate of Unplanned Extubation

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

[illegible]

Behavior Pain Scale (BPS) on Ventilator			
Score	สีหน้า	การเคลื่อนไหว	การดันเครื่อง
1	ผ่อนคลาย สงบ หลับ	ไม่มีการเคลื่อนไหว	หายใจตามเครื่อง
2	ใบหน้าแฉะ ขมวดคิ้ว	เคลื่อนไหวเล็กน้อย ในแนวราบ	โอ ขยับตัวไปมา
3	คิ้วขมวด เม้มปาก หลับตา ทางตาหย่อน	เคลื่อนไหวรุนแรง นั่งงอแง เกร็งแขนขา	หายใจไม่สัมพันธ์ กับเครื่อง
4	คิ้วขมวด เม้มมุมปากแน่น	เกร็งทั้งตัว	หายใจดัน เครื่องช่วยหายใจ

- ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ได้ตอบได้ ประเมิน pain โดยใช้ NRS (0-10)

- ผู้ป่วย on ventilator ประเมิน pain ด้วย BPS (3-12)
(3= ไม่ปวด 4-6=ปวดเล็กน้อย 7-9=ปวดปานกลาง 10-12=ปวดมาก)

[illegible]

ชาตรี ปันอิน

ระบบรายงานอุบัติการณ์ ของโรงพยาบาลพระพุทธบาท ความรุนแรงระดับ category C ขึ้นไป

การเกิดท่อช่วยหายใจเลื่อนหลุดโดยไม่ได้วางแผน (unplanned extubation, UE) หมายถึง จำนวน ครั้งของการเลื่อนหลุดของท่อช่วยหายใจในหอผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจทางปาก โดยผู้ป่วยดึงท่อช่วยหายใจออกเองหรือเกิดจากอุบัติเหตุในระหว่าง ให้การรักษาพยาบาลในหอผู้ป่วยวิกฤตที่มีการรายงาน ในแบบบันทึกอุบัติการณ์ E-risk หมวดการเกิดท่อช่วยหายใจเลื่อนหลุดโดยไม่ได้วางแผน ในโรงพยาบาลพระพุทธรบาท

การวิเคราะห์ผล

วิเคราะห์ผลโดยเปรียบเทียบกับข้อมูลก่อนการใช้ sedation protocol รายงานผลการศึกษาโดยใช้ สถิติเชิงพรรณนา Fisher's exact test สำหรับวิเคราะห์ ความคลาดเคลื่อนทางยา และ Chi-squared test สำหรับการวิเคราะห์อัตราการเกิดท่อช่วยหายใจเลื่อนหลุด โดยไม่ได้วางแผน

ผลการวิจัย

จากการเก็บข้อมูลพบว่ามียุทธผู้ป่วยก่อนใช้ sedation protocol จำนวน 91 ราย แบ่งเป็นเพศชายร้อยละ 63.74 และเพศหญิงร้อยละ 36.23 อายุเฉลี่ย 64.27 ปี ได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคระบบทางเดินหายใจร้อยละ 29.67 โรคระบบหัวใจและหลอดเลือดร้อยละ 20.88 โรคติดเชื้อในร่างกายร้อยละ 25.27 โรคระบบประสาทและสมองร้อยละ 5.49 โรคระบบทางเดินอาหารร้อยละ 4.40 และโรคอื่น ๆ ร้อยละ 14.29 จำนวนวันอุปกรณ์รวมเท่ากับ 766 วัน ส่วนกลุ่มหลังใช้ sedation protocol จำนวน 74 ราย แบ่งเป็นเพศชายร้อยละ 54.05 และเพศหญิงร้อยละ 45.95 อายุเฉลี่ย 61.93 ปี โรคระบบทางเดินหายใจร้อยละ 28.38 โรคระบบหัวใจและหลอดเลือดร้อยละ 29.73 โรคติดเชื้อในร่างกายร้อยละ 17.57 โรคระบบประสาทและสมองร้อยละ 2.70 โรคระบบทางเดินอาหารร้อยละ 2.70 และโรคอื่น ๆ ร้อยละ 18.92 จำนวนวันอุปกรณ์รวมเท่ากับ 822

วัน โดยข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับเพศ อายุ และการวินิจฉัยโรคไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่มีความแตกต่างกันในชนิดของยาที่ใช้สำหรับ sedation ดังแสดงในตารางที่ 1

ภายหลังดำเนินการใช้ sedation protocol พบคำสั่งการใช้ยา fentanyl และ midazolam injection จำนวน 527 ครั้ง ไม่พบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาทั้งประเภท prescribing error และ administration error โดยความคลาดเคลื่อนทางยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) เทียบกับข้อมูลก่อนการใช้ sedation protocol ซึ่งพบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาชนิด prescribing error จำนวน 7 ครั้ง (ร้อยละ 2.08) และพบความคลาดเคลื่อนทางยาชนิด administration error จำนวน 2 ครั้ง (ร้อยละ 0.6) รวม 9 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 2.68 จากคำสั่งใช้ยาจำนวน 336 ครั้ง ดังแสดงในรูปที่ 5

จากข้อมูลในผู้ป่วยกลุ่มก่อนใช้ sedation protocol จำนวน 91 ราย พบรายงานอุบัติการณ์ UE ร้อยละ 13.19 โดยคิดเป็นอัตรา 15.67 ครั้ง ต่อ 1,000 วัน อุปกรณ์ และในกลุ่มผู้ป่วยหลังการใช้ sedation protocol จำนวน 74 ราย พบรายงานอุบัติการณ์ UE คิดเป็นร้อยละ 2.70 คิดเป็นอัตรา 2.43 ครั้ง ต่อ 1,000 วัน อุปกรณ์ ซึ่งพบว่าการเกิด UE ในหอผู้ป่วยวิกฤตภายหลังการใช้ sedation protocol ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.016) ดังแสดงในรูปที่ 6

ข้อมูลจากแบบสอบถามความพึงพอใจของแพทย์และพยาบาลซึ่งเป็นผู้ใช้ sedation protocol จำนวน 50 คน โดยแบบสอบถามกำหนดระดับคะแนนความพึงพอใจ ช่วง 1-5 (1 หมายถึง น้อยที่สุด, 2 หมายถึง น้อย, 3 หมายถึง ปานกลาง, 4 หมายถึง มาก และ 5 หมายถึง มากที่สุด) พบว่าผู้ตอบแบบสอบถามมีความพึงพอใจต่อการใช้ sedation protocol ระดับคะแนน ≥ 4 คิดเป็นร้อยละ 96.00 (คะแนนเฉลี่ย 4.34 จากคะแนนสูงสุด 5, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 0.56) และเห็นว่า sedation protocol ช่วยป้องกันความผิดพลาดจากการใช้ยาของแพทย์และพยาบาลได้ ในระดับคะแนน ≥ 4 คิดเป็น

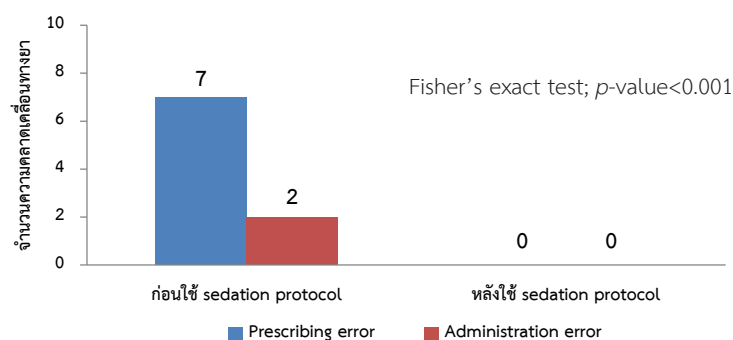
ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยกลุ่มก่อนและหลังใช้ sedation protocol ในหอผู้ป่วยวิกฤต

ข้อมูลผู้ป่วย	กลุ่มก่อนใช้ sedation protocol (N=91)		กลุ่มหลังใช้ sedation protocol (N=74)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
1. เพศ					
- ชาย	58	63.74	40	54.05	0.21*
- หญิง	33	36.27	34	45.95	
2. อายุเฉลี่ย (ปี)	64.27		61.93		0.13*
3. การวินิจฉัยโรค					
- โรคระบบทางเดินหายใจ	27	29.67	21	28.38	0.86*
- โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด	19	20.88	22	29.73	0.19*
- โรคติดเชื้อในร่างกาย	23	25.27	13	17.57	0.23*
- โรคระบบประสาทและสมอง	5	5.49	2	2.70	0.46**
- โรคระบบทางเดินอาหาร	4	4.40	2	2.70	0.69**
- โรคอื่น ๆ	13	14.29	14	18.92	0.39**
4. ยาที่ใช้สำหรับ sedation					
- morphine inj., diazepam inj.	62	68.13	0	0	<0.05*
- fentanyl inj., midazolam inj.	29	31.87	74	100	
5. จำนวนวันอุปกรณ์ (วัน)	766		822		
6. จำนวนการสั่งใช้ยาแบบอัตราส่วน (ครั้ง)	336		527		

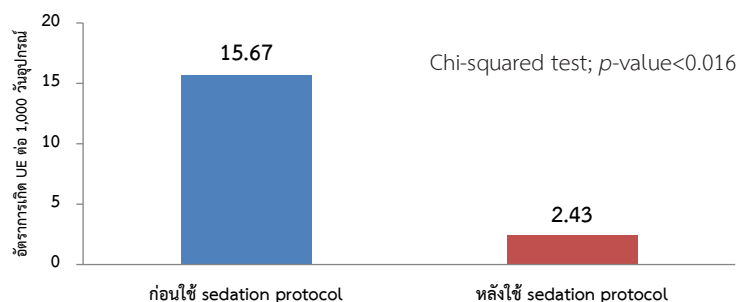
* Chi-squared test;

** Fisher's exact test;

inj. = injection



รูปที่ 5 จำนวนความคลาดเคลื่อนทางยาก่อนและหลังใช้ sedation protocol



รูปที่ 6 อัตราการเกิด unplanned extubation (UE) ต่อ 1,000 วันอุปกรณ์ ในหอผู้ป่วยวิกฤต

ตารางที่ 2 คะแนนความพึงพอใจต่อการใช้ sedation protocol

ข้อคำถาม	คะแนนเฉลี่ย	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
1. Protocol มีความชัดเจน เข้าใจง่ายและสะดวกในการปฏิบัติตาม ทั้งการสั่งใช้ยา การบริหารยาและแนวทางในการประเมินผู้ป่วย เพื่อปรับขนาดยา	4.04	0.40
2. Protocol ช่วยลดความหลากหลายและลดความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยาหรือการแปลความหมายของคำสั่งใช้ยา	4.08	0.49
3. การมี protocol ที่กำหนดรูปแบบคำสั่งใช้ยา การผสมยา การปรับขนาดยา ช่วยป้องกันความผิดพลาดจากการสั่งใช้/บริหารยาแบบ อัตราส่วนของท่านได้	4.52	0.61
4. Protocol ที่จัดทำขึ้นเป็นประโยชน์ต่อทั้งตัวผู้ปฏิบัติงานและตัวผู้ป่วย	4.58	0.50
5. ท่านมีความพึงพอใจโดยรวมต่อการใช้ sedation protocol ในระดับใด	4.34	0.56

ร้อยละ 94.00 (คะแนนเฉลี่ย 4.52 จากคะแนนสูงสุด 5, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 0.61) รายละเอียดดังแสดงใน

ตารางที่ 2

วิจารณ์ผลการศึกษา

ภายหลังการใช้ sedation protocol ซึ่งกำหนดรูปแบบการสั่งใช้ยา กำหนดแนวทางการผสมยาแบบอัตราส่วน การปรับยาเพิ่มหรือลดตามค่า MAAS score มี

ระเบียบและแนวปฏิบัติการให้ยา sedation ที่เป็นระบบ ชัดเจนและเข้าใจตรงกัน สามารถช่วยลดความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาลดอัตราการเกิดท่อช่วยหายใจเลื่อนหลุดโดยไม่ได้วางแผนได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แพทย์และพยาบาลมีความพึงพอใจต่อการใช้ sedation protocol

โดยการพัฒนา sedation protocol ขึ้นมาใช้นั้น เป็นไปตามแนวคิดของ Institute for Healthcare Im-

provement และกรอบงานพื้นฐานระบบยาของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ในการปรับปรุงกระบวนการเพื่อความปลอดภัยจากยาที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ การจัดทำชุดคำสั่งใช้ยาหรือการจัดทำ protocols เป็นต้น การลดความหลากหลายโดยการกำหนดมาตรฐานความเข้มข้นและขนาดยาให้มีน้อยที่สุดเท่าที่จำเป็น ซึ่งจะช่วยให้การใช้ยามีความเข้าใจตรงกันและป้องกันความคลาดเคลื่อนจนนำไปสู่อันตราย^{11,12} โดยความคลาดเคลื่อนทางยาที่ลดลงในการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาผลของการปฏิบัติตาม medication management standards ที่ระบุเกี่ยวกับการใช้คำสั่งแพทย์ที่ชัดเจนและการแปลคำสั่งแพทย์อย่างถูกต้อง พบว่าการกำหนดนโยบายเพื่อปฏิบัติตามมาตรฐานเกี่ยวกับแนวทางการสั่งยาของแพทย์เพื่อให้ผู้ปฏิบัติตามคำสั่งสามารถแปลความได้อย่างถูกต้อง สามารถช่วยลดรูปแบบการสั่งยาที่ไม่ถูกต้องตามนโยบายได้¹³ และการศึกษาความคลาดเคลื่อนทางยาและการแก้ไขปัญหาของการใช้ยาเคมีบำบัดโดยการพัฒนาแบบฟอร์มในการสั่งยาเคมีบำบัด ตารางผสมยา การคำนวณและการปรับขนาดยาเฉพาะราย และแนวทางปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องยาเคมีบำบัด พบว่าสามารถลดอัตราการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยาได้จากร้อยละ 16.46 เป็น 2.54 โดยแพทย์พยาบาลและผู้เกี่ยวข้องมีความพึงพอใจ¹⁴ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้แนวปฏิบัติทางคลินิกสำหรับการป้องกันความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาที่พบว่าหลังการใช้แนวปฏิบัติดังกล่าว อัตราการเกิดความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาของพยาบาลลดลงจาก 4.19 เป็น 2.09 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน¹⁵

สำหรับการเกิด UE ที่ลดลงในการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาในโรงพยาบาลค่ายประจักษ์ศิลปาคม พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้แนวปฏิบัติการพยาบาลมีการเลื่อนหลุดของท่อช่วยหายใจน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้แนวปฏิบัติการพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$)¹⁶ และการศึกษาผลของการใช้แนวปฏิบัติการพยาบาลต่ออัตราการถอดท่อช่วยหายใจโดยไม่ได้วางแผนในผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจ หอผู้ป่วยหนักสถาบันบำราศ-

นราดูร พบว่ากลุ่มทดลองมีอัตราการถอดท่อช่วยหายใจโดยไม่ได้วางแผนต่ำกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ ($p\text{-value} < 0.05$)¹⁷

การใช้ยาสำหรับระงับปวดหรือระงับประสาทแบบอัตราส่วนในผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจในหอผู้ป่วยวิกฤตนั้น มีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดพลาดจากการใช้ยา ได้แก่ ความไม่ชัดเจนของคำสั่งใช้ยา โดยเฉพาะยาที่มีหน่วยการใช้แตกต่างจากยาที่ใช้ทั่วไป ได้แก่ fentanyl injection ซึ่งยามีหน่วยเป็นไมโครกรัม อาจทำให้เกิดความสับสนต่อทั้งแพทย์ผู้สั่งใช้ยา เภสัชกรผู้จ่ายยา และพยาบาลผู้บริหารยา จากความไม่เชี่ยวชาญหรือไม่คุ้นชินในการใช้ยา การไม่มีแนวทางที่เข้าใจตรงกันของการใช้ยาทั้งระบบและการประเมินผู้ป่วย ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดความคลาดเคลื่อนทางยาที่กระทบต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย เพื่อให้สามารถดูแลผู้ป่วยให้ได้รับประโยชน์สูงสุดเภสัชกรควรใช้องค์ความรู้ทางด้านเภสัชกรรมในการติดตามปัญหาการใช้ยาและเป็นจุดเชื่อมกับสหสาขาวิชาชีพเพื่อปรับให้ระบบยาเกิดความปลอดภัยสูงสุด การพัฒนา sedation protocol ขึ้นมาใช้ในโรงพยาบาลพระพุทธบาท จึงเป็นอีกหนึ่งตัวอย่างของเครื่องมือที่เป็นประโยชน์จากการพัฒนาร่วมกันของทีมสหสาขาวิชาชีพและนำมาประยุกต์ใช้จริงในทางปฏิบัติ สามารถช่วยป้องกันความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยาที่ผิดพลาดหรือการสั่งใช้ยาที่แตกต่างกันของแพทย์ ลดความคลาดเคลื่อนของพยาบาลในการแปลความหมายคำสั่งใช้ยา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผลของการใช้ protocol ในภาพรวม ซึ่งอาจมีข้อจำกัดด้านปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจกระทบต่อผลการศึกษา เช่น สภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย ความรุนแรงของโรค ขนาดยาหรือระยะเวลาในการใช้ยาที่ใช้ร่วม ความแตกต่างในการประเมินผู้ป่วย เป็นต้น นอกจากนี้อาจมีการศึกษาผลลัพธ์เกี่ยวกับประสิทธิภาพด้านอื่น ๆ เช่น จำนวนวันของการใส่ท่อช่วยหายใจ ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ขนาดยา/ระยะเวลาที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย อาการไม่พึงประสงค์ เป็นต้น และควรมีการทบทวนและชี้แจงต่อบุคลากรที่เกี่ยวข้องเป็นระยะ ๆ เพื่อค้นหาปัญหาและทำความเข้าใจแนวทางปฏิบัติทั้งแพทย์ใช้-

ทุน พยาบาลและเภสัชกร ตลอดจนขยายผลใช้ทั้งโรงพยาบาลและกำกับติดตามอย่างต่อเนื่อง

สรุปผลการศึกษา

การใช้ sedation protocol ในโรงพยาบาลพระพุทธรบาท สามารถช่วยลดความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาแบบอัตราส่วน ลดการเกิดท่อช่วยหายใจเลื่อนหลุด โดยไม่ได้วางแผนในหอผู้ป่วยวิกฤตได้ แพทย์และพยาบาลผู้ใช้ sedation protocol มีความพึงพอใจ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ น.พ.กัมพล โกสินทร์ตระการ ประธาน PCT อายุรกรรม น.พ.อภิชาติ สุวรรณจันทร์ศรี มีที่ปรึกษาในการจัดทำ sedation protocol คุณเพ็ญศรี จาบประไพ หัวหน้าหอผู้ป่วยวิกฤต และพยาบาลประจำหอผู้ป่วยวิกฤตทุกท่าน ที่เอื้อเฟื้อข้อมูลและผู้มีส่วนร่วมในการพัฒนา sedation protocol มาประยุกต์ใช้ในโรงพยาบาลพระพุทธรบาทจนประสบผลสำเร็จ และ รศ. ดร. ภก.ปิยะเมธ ดิลกธรรสกุล ที่ปรึกษาในการสรุปผลข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. N Engl J Med. 2014; 370(5):444-54. doi: 10.1056/NEJMra1208705.
2. Stein-Parbury J, McKinley S. Patients' experiences of being in an intensive care unit: a select literature review. Am J Crit Care. 2000;9(1):20-7. PMID: 10631387.
3. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med. 2013;41(1):263-306. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
4. Fraser GL, Prato BS, Riker RR, Berthiaume D, Wilkins ML. Frequency, severity, and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU. Pharmacotherapy. 2000;20(1):75-82. doi: 10.1592/phco.20.1.75.34663.
5. da Silva PS, Fonseca MC. Unplanned endotracheal extubations in the intensive care unit: systematic review, critical appraisal, and evidence-based recommendations. Anesth Analg. 2012;114(5):1003-14. doi: 10.1213/ANE.0b013e31824b0296.
6. สมจิตต์ แสงศรี. การพัฒนาและประเมินผลแนวปฏิบัติการพยาบาลเพื่อป้องกันการถอดท่อช่วยหายใจโดยไม่ได้วางแผนในหอผู้ป่วยผู้ป่วยศัลยกรรม โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ [วิทยานิพนธ์ปริญญาพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต (การพยาบาลผู้ใหญ่)]. สงขลา: มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2555.
7. Patel SB, Kress JP. Sedation and analgesia in the mechanically ventilated patient. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(5):486-97. doi: 10.1164/rccm.201102-0273CI.
8. Huang YT. Factors leading to self-extubation of endotracheal tubes in the intensive care unit. Nurs Crit Care. 2009;14(2):68-74. doi: 10.1111/j.1478-5153.2008.00320.x.
9. มังกร ประพันธ์วัฒน์. การจัดการยาที่ต้องระมัดระวังสูง. ใน: มังกร ประพันธ์วัฒน์, บรรณาธิการ. ระบบยาเพื่อความปลอดภัย. กรุงเทพฯ: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2553. หน้า 259-86.
10. ฐิติมา ดั่งเงิน, ชานนท์ หนูสวัสดิ์, ศุภาพิชญ์ สกฤตเวช. ความเข้าใจคำสั่งใช้ยาแบบอัตราส่วนในกลุ่มยาที่มีความเสี่ยงสูงของพยาบาลวิชาชีพและการคำนวณเพื่อเตรียมยาตามคำสั่งใช้ยา. วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [สืบค้นเมื่อ 17 ก.ค. 2566];8(1):128-38. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/169707>
11. อภิตติ เหมะจุฑา. ความปลอดภัยในการใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูง [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง

- ทางเภสัชศาสตร์ สมาเภสัชกรรม; 2560 [สืบค้นเมื่อ 17 ก.ค. 2566]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=275
12. สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). กรอบงานพื้นฐานระบบยา. กรุงเทพฯ: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2563.
13. Laselle TJ, May SK. Medication orders are written clearly and transcribed accurately - implementing medication management standard 3.20 and national patient safety goal 2b. Hosp Pharm. 2010;41(1):82-7. doi: 10.1310/hpj4101-82.
14. ณัฐนิชา กลับลสุวรรณ. ความคลาดเคลื่อนทางยาและการแก้ไข้ปัญหาของการใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ [วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต]. เชียงใหม่: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2549.
15. ฉัตรสุตา จำรัส, ขนิษฐา แก้วพรม, สายพิน โสภารัตนากุล, เทวัญ ยอดยิ่ง, นราวิชญ์ เหล่ากาวิ. ประสิทธิภาพของการใช้แนวปฏิบัติทางคลินิกสำหรับการป้องกันความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาแก่ผู้ป่วย โรงพยาบาลแพรว. วารสารโรงพยาบาลแพรว [อินเทอร์เน็ต]. 2565 [สืบค้นเมื่อ 17 ก.ค. 2566];30(2): 43-55. สืบค้นจาก: <https://thaidj.org/index.php/jpph/article/view/12848/10812>
16. มณีนุช สุทธสนธิ์, ขนิษฐา แก้วกัลยา, วาสนา นัยพัฒน์. ผลของการใช้แนวปฏิบัติการพยาบาลต่ออัตราการเกิดท่อช่วยหายใจเลื่อนหลุดในผู้ป่วยอาการหนักที่ใส่ท่อช่วยหายใจ. วารสารการพยาบาลและการศึกษา [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [สืบค้นเมื่อ 17 ก.ค. 2566];10(2):58-70. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JNAE/article/view/122507>
17. สมพร นรขุน, รัชนี นามจันทรา, วารินทร์ บินโฮเซ็น. ผลของการใช้แนวปฏิบัติการพยาบาลต่ออัตราการเกิดการถอดท่อช่วยหายใจโดยไม่ได้วางแผนในผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจ. วารสารพยาบาลโรคหัวใจและทรวงอก [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [สืบค้นเมื่อ 17 ก.ค. 2566];27(1):72-84. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/journalthaicvtnurse/article/view/69766>

ประสิทธิผลการพัฒนาระบบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยา ในโรงพยาบาลขนาดกลาง

Effectiveness of Development of Medication Errors Reporting System in Middle Size Hospital

สิริพร วงศ์ธนู, ภ.บ.

นักศึกษาหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

e-mail: siriporn.wo.62@ubu.ac.th

Siriporn Wongtanu, B.Pharm.

Master of Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

e-mail: siriporn.wo.62@ubu.ac.th

แสวง วัชรธนากิจ, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมโรงพยาบาล),

Ph.D. (Pharmacy Health Care Administration)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

e-mail: sawaeng.w@ubu.ac.th

Sawaeng Watcharathanakij,

B.S.(Pharm), M.Sc. in Pharm (Hospital Pharmacy),

Ph.D. (Pharmacy Health Care Administration)

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

e-mail: sawaeng.w@ubu.ac.th

พีรวัฒน์ จินาทองไทย, ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: peerawat.j@ubu.ac.th

Peerawat Jinatongthai, B.S.(Pharm), BCP.

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

Corresponding author e-mail: peerawat.j@ubu.ac.th

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ระบบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาที่เหมาะสมจะช่วยส่งเสริมความถูกต้องในการรายงาน

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิผลภายหลังการปรับปรุงระบบการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยา ณ โรงพยาบาล 50 พรรษา มหาวชิราลงกรณ์

วิธีวิจัย: การวิจัยเชิงปฏิบัติการ เปรียบเทียบอัตราความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาก่อนการปรับปรุงระบบระหว่างตุลาคม 2562 ถึงพฤษภาคม 2563 และหลังการปรับปรุงระบบระหว่างกุมภาพันธ์ 2564 ถึงพฤษภาคม 2564 วิเคราะห์ผลโดยสถิติเชิงพรรณนาและเปรียบเทียบอัตราความถูกต้องก่อนและหลังการปรับปรุงระบบด้วยสถิติเชิงอนุมาน indepen-

Abstract

Background: The appropriate medication error reporting system can promote the accuracy of reports.

Objectives: To evaluate the effectiveness of the medication error reporting system after a renovation at the 50th Anniversary Mahavajiralongkorn Hospital.

Method: This action research compared the accuracy rate of medication error reports between a pre-renovative system between October 2019 and May 2020 and a post-renovative system between February 2021 and May 2021. The data was analyzed by descriptive sta-

รับบทความ: 15 มีนาคม 2566

แก้ไข: 7 สิงหาคม 2566

ตอบรับ: 10 สิงหาคม 2566

dent Chi-squared

ผลการวิจัย: จากรายงานความคลาดเคลื่อนทางยา ก่อนและหลังการปรับปรุงระบบ จำนวน 624 และ 611 รายงาน ตามลำดับ พบว่าอัตราความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาเพิ่มสูงขึ้นจากร้อยละ 84.94 เป็นร้อยละ 92.80 ($p\text{-value} < 0.001$) เมื่อจำแนกในแต่ละหัวข้อพบว่า อัตราความถูกต้องสูงขึ้นในด้าน “ชนิด” (ร้อยละ 94.23 เป็นร้อยละ 99.18; $p\text{-value} < 0.001$) และ “ความรุนแรง” (ร้อยละ 96.79 เป็นร้อยละ 99.02; $p\text{-value} < 0.007$) ในขณะที่ด้าน “ประเภท” ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 93.75 เป็นร้อยละ 94.27; $p\text{-value} = 0.699$) โดยเภสัชกรมีอัตราการรายงานที่ถูกต้องเพิ่มสูงขึ้นจากร้อยละ 92.98 เป็นร้อยละ 98.79 ($p\text{-value} < 0.001$) ในขณะที่อัตราการรายงานที่ถูกต้องโดยพยาบาลลดลงจากร้อยละ 71.96 เป็นร้อยละ 66.66 ($p\text{-value} = 0.308$) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้อัตราการรายงานถูกต้องภายหลังการปรับปรุงระบบในช่วงเวลาราชการสูงกว่านอกเวลาราชการอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 93.79 เทียบกับร้อยละ 86.25; $p\text{-value} = 0.015$)

สรุปผล: การปรับปรุงระบบการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาของโรงพยาบาล 50 พรรษา มหาวชิราลงกรณสามารถช่วยเพิ่มอัตราความถูกต้องของการรายงานได้

tistics and compared the accuracy rate between pre- and post-renovation by inferential statistics independent Chi-squared test.

Results: The medication error reports during pre- and post-renovation were 624 and 611, respectively. Of these, the accuracy rate of medication error reporting increased from 84.94% to 92.80% ($p\text{-value} < 0.001$). The accuracy rate was further classified by domain of report and found to be increased in the domain of “types” (94.23% to 99.18%; $p\text{-value} < 0.001$), and “severity” (96.79% to 99.02%; $p\text{-value} < 0.007$). Whereas the “subject” domain had no significant difference (93.75% to 94.27%; $p\text{-value} = 0.699$). The accuracy rate of report by pharmacist was increased from 92.98% to 98.79% ($p\text{-value} < 0.001$), while this rate declined from 71.96% to 66.66% ($p\text{-value} = 0.308$) in the report by nurse but it was not statistically significant. Moreover, the accuracy rate of report after renovation of the system was higher during the office hours when compared with the out of office hours (93.79% vs. 86.25%; $p\text{-value} = 0.015$)

Conclusion: The renovation of medication error reporting system at the 50th Anniversary Mahavajiralongkorn Hospital can help in increasing the accuracy rate of report.

คำสำคัญ: รายงานความคลาดเคลื่อนทางยา; ระบบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยา; ความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยา

การอ้างอิงบทความ:

สิริพร วงศ์ธนู, แสง วุฒะธนกิจ, พีรวัฒน์ จินาทองไทย. ประสิทธิภาพการพัฒนาระบบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาในโรงพยาบาลขนาดกลาง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33 (2):186-96.

Keyword: medication error reports; medication errors reporting system; accuracy of medication error reports

Citation:

Wongtanu S, Watcharathanakij S, Jinatongthai P. Effectiveness of development of medication errors reporting system in middle size hospital. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):186-96.

บทนำ

ความคลาดเคลื่อนทางยา (medication error) เป็นตัวชี้วัดที่สำคัญในระบบยา เกิดขึ้นได้ทุกจุดบริการที่มีการสำรองหรือให้ยา สะท้อนถึงโครงสร้างการจัดการระบบยาและความเชื่อมโยงของการทำงานเป็นทีมสหวิชาชีพที่ดีในโรงพยาบาลได้¹ นอกจากนี้ความคลาดเคลื่อนทางยาสามารถก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วย นำมาซึ่งผลกระทบทางร่างกายและจิตใจ เกิดความพิการ การสูญเสียชีวิต และการสูญเสียทางเศรษฐกิจได้ โดยการศึกษาของ Thomas L. และคณะ² ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยได้รับผลจากความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาประมาณ 400,000 คนต่อปี คิดเป็นมูลค่าความเสียหายถึง 20,000 ล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี ตลอดจนเป็นสาเหตุที่ทำให้เสียชีวิตได้ถึง 100,000 คนต่อปี สำหรับข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทยพบว่า อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์สูงถึงประมาณร้อยละ 10 จากจำนวนความคลาดเคลื่อนทางยาที่เกิดขึ้น และมีผลทำให้ผู้ป่วยพิการหรือรุนแรงจนกระทั่งเสียชีวิตได้เช่นกัน³

อย่างไรก็ตาม ความคลาดเคลื่อนทางยาส่วนใหญ่เป็นอุบัติการณ์ที่ป้องกันได้ และมักเกิดจากความผิดพลาดส่วนบุคคลหรือจากระบบที่ไม่มีประสิทธิภาพในการควบคุมหรือคัดกรองความคลาดเคลื่อน² นอกจากนี้ในทางปฏิบัติยังพบการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาที่ไม่ถูกต้องหรือไม่ดำเนินการรายงาน ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่ มักเกิดจากความยุ่งยากในการรายงาน ความไม่เข้าใจหรือความกังวลต่อผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นหากรายงานไม่เหมาะสม³ ด้วยเหตุนี้บุคลากรทางการแพทย์ในระบบยาที่มีหน้าที่ในการรายงานข้อมูลดังกล่าวจึงจำเป็นต้องมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับความคลาดเคลื่อนทางยาว่า เหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้นในขั้นตอนใด (medication use process) เป็นปัญหาชนิดใด (type of medication problem) ความรุนแรงเป็นอย่างไร (category) และเกิดในช่วงเวลาเวรทำงานใด (time work shift) การปรับปรุงระบบและเครื่องมือในการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาให้มีความสะดวกป้องกันความคลาดเคลื่อนรวมทั้งปกปิดข้อมูลอ่อนไหวได้อย่างเหมาะสมจะช่วย

ทำให้ข้อมูลที่ได้จากการรายงานมีความถูกต้องและเป็นปัจจุบัน^{4,5} ตลอดจนสามารถนำไปใช้วิเคราะห์และวางแผนปรับปรุงระบบยาของโรงพยาบาลเพื่อยกระดับผลลัพธ์ของการดูแลผู้ป่วยได้ ข้อมูลจากรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาของโรงพยาบาล 50 พรรษา มหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรราช ซึ่งเป็นโรงพยาบาลทั่วไป (ระดับ S) ขนาด 180 เตียง เมื่อตรวจสอบย้อนหลังในปีงบประมาณ 2562 พบว่า ข้อมูลดังกล่าวมีการบันทึกอย่างถูกต้องเพียงร้อยละ 62.71 และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 84.78 ในช่วงเดือนตุลาคม 2562 - พฤษภาคม 2563 โดยรายงานที่ไม่ถูกต้องส่วนใหญ่เกิดจากการบันทึกประเภทความคลาดเคลื่อนทางยาร้อยละ 41.05 รองลงมาเป็น การเลือกความคลาดเคลื่อนทางยาไม่ถูกชนิดร้อยละ 37.90 และเลือกความรุนแรง (A-I) ไม่ถูกร้อยละ 21.05 นอกจากนี้เมื่อจำแนกตามประเภทผู้รายงานพบว่า พยาบาลบันทึกรายงานถูกต้องร้อยละ 89.26 และเภสัชกรบันทึกรายงานถูกต้องร้อยละ 95.68 ส่งผลต่อการสรุปข้อมูลที่อาจเกิดความไม่ถูกต้องและทำให้นำไปใช้ประโยชน์ในการทบทวนความคลาดเคลื่อนทางยาในโรงพยาบาลเกิดความไม่น่าเชื่อถือ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาล 50 พรรษา มหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรราช จึงได้มีการทบทวนและปรับปรุงระบบการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรายงานดังกล่าวให้มีความถูกต้องและเป็นปัจจุบันมากยิ่งขึ้น ทั้งนี้ข้อมูลและระบบสารสนเทศที่ดีจะช่วยในการปรับปรุงและพัฒนาระบบยาของโรงพยาบาลต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินประสิทธิผลการปรับปรุงระบบการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยา ณ โรงพยาบาล 50 พรรษา มหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรราช

วัสดุและวิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการ (action research) เพื่อประเมินผลของการปรับปรุงระบบการรายงาน

ความคลาดเคลื่อนทางยาของโรงพยาบาล ซึ่งดำเนินการโดยคณะกรรมการบริหารความเสี่ยงของโรงพยาบาลในช่วงระหว่าง มิถุนายน 2563 - ธันวาคม 2563 ดังนี้

1. จัดทำนิยามและการจัดกลุ่มความคลาดเคลื่อนทางยาประเภทต่าง ๆ ตลอดจนคู่มือและแนวทางการดำเนินการ

2. จัดอบรมให้แก่พยาบาลวิชาชีพ จำนวน 1 ครั้ง และประชุมกลุ่มย่อยให้แก่เภสัชกร 1 ครั้ง ด้วยเนื้อหาเกี่ยวกับ

2.1 นิยามและการจัดกลุ่มความคลาดเคลื่อนทางยาประเภทต่าง ๆ

2.2 การใช้และการลงบันทึกข้อมูลด้วยโปรแกรมรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาในโรงพยาบาล

3. ปรับปรุงโปรแกรมรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาให้มีตัวเลือก ประเภท ชนิด ความรุนแรง ครบทุกหัวข้อ และเพิ่มส่วนบันทึกช่วงเวลาที่เกิดความคลาดเคลื่อนทางยา เพื่อให้ข้อมูลครบถ้วนมากขึ้น

เครื่องมือการวิจัย

คือโปรแกรมรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาโรงพยาบาล 50 พรรษา มหาวชิราลงกรณ (ผ่าน <http://www.50pansa.go.th/rm/index.php> ภายใต้เครือข่าย intranet ของโรงพยาบาล) รวบรวมข้อมูลที่ได้จากโปรแกรมรายงานในรูปแบบตารางด้วยโปรแกรม Microsoft Excel®

วิธีการวิจัย

เก็บข้อมูลรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาแบบย้อนหลังช่วงก่อนปรับปรุงระบบระหว่างตุลาคม 2562 - พฤษภาคม 2563 และเก็บข้อมูลไปข้างหน้าช่วงกุมภาพันธ์ 2564 - พฤษภาคม 2564 ซึ่งเป็นช่วงหลังปรับปรุงระบบ โดยประสิทธิผลของการปรับปรุงระบบการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาจะประเมินจากอัตราความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยา ทั้งนี้ ข้อมูลการรายงานจะได้รับการทวนสอบความถูกต้องใน 3 หัวข้อ ได้แก่ ประเภท ชนิด และความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนทางยา โดยมีเภสัชกรที่ดูแลการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาในโรงพยาบาล 50

พรรษา มหาวชิราลงกรณ จำนวน 2 คนเป็นผู้ทวนสอบกรณีข้อมูลที่ทวนสอบมีความเห็นไม่ตรงกันจะให้เภสัชกรคนที่ 3 เป็นผู้ตัดสิน โดยอัตราการรายงานที่ถูกต้องจะคำนวณจากรายงานความคลาดเคลื่อนที่รายงานได้ถูกต้องทั้ง 3 หัวข้อต่อจำนวนรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาทั้งหมดของแต่ละช่วงการศึกษา นอกจากนี้ ช่วงหลังการปรับปรุงระบบมีการสัมภาษณ์ผู้รายงานความคลาดเคลื่อนทางยาเพื่อหาสาเหตุของการรายงานไม่ถูกต้อง ตลอดจนเพื่อค้นหาหัวข้อที่จะช่วยสนับสนุนให้การรายงานถูกต้องมากขึ้น

การศึกษานี้ได้รับอนุญาตจากกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี หมายเลขรับรอง UBU-REC-24/2564

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในงานวิจัยคือข้อมูลการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาทั้งหมดที่ถูกบันทึกลงโปรแกรมรายงานในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา จำนวนขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยใช้วิธีการประเมินขนาดกลุ่มตัวอย่างสำหรับการศึกษาเปรียบเทียบ 2 กลุ่มที่วัดผลลัพธ์แบบระดับนามมาตรา (nominal scale)⁶ โดยจากข้อมูลในช่วงก่อนการปรับปรุงระบบพบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยา 624 รายงาน มีอัตราความถูกต้องของรายงานโดยพยาบาลร้อยละ 89.11 และเภสัชกรร้อยละ 95.68 ทั้งนี้ หากคาดการณ์อัตราความถูกต้องช่วงหลังการปรับปรุงระบบการรายงานที่ร้อยละ 95 ระดับความเชื่อมั่นในการคำนวณขนาดตัวอย่างร้อยละ 95 และกำลังการทดสอบ (power) ร้อยละ 80 ดังนั้นจะต้องใช้ข้อมูลรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาประมาณ 320 รายงาน ในช่วง 4 เดือนหลังการปรับปรุงระบบ สำหรับประเมินผลอัตราความถูกต้องในการรายงาน

วิเคราะห์ผล

แสดงผลข้อมูลลักษณะทั่วไป รูปแบบ และแหล่งของการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาด้วยสถิติเชิงพรรณนา และเปรียบเทียบอัตราความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาระหว่างก่อนและหลังการปรับปรุงระบบการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาใน

ภาพรวม และจำแนกตาม ประเภท ชนิด ระดับความรุนแรง กลุ่มบุคลากร และช่วงเวลาเวลาที่เกิดความคลาดเคลื่อนทางยาเฉพาะในช่วงหลังการปรับปรุงระบบโดยใช้สถิติเชิงอนุมาน independent Chi-squared ด้วยโปรแกรม IBM SPSS® Statistics Base Authorized User License V.29 (license code f2268b1c797a95cc101c) โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ $\alpha = 0.05$

ผลการศึกษา

ข้อมูลลักษณะทั่วไป

ตลอดช่วงระยะเวลาการศึกษาพบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาทั้งหมด 1,235 รายงาน โดย

หน่วยงานที่รายงานความคลาดเคลื่อนทางยามากที่สุดคือ กลุ่มงานเภสัชกรรม 882 รายงาน เภสัชกรเป็นบุคลากรทางการแพทย์ที่รายงานความคลาดเคลื่อนทางยามากที่สุดจำนวน 882 รายงาน เมื่อจำแนกตามช่วงระยะเวลาที่เก็บข้อมูลพบว่า ก่อนการปรับปรุงระบบมีการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาจำนวน 624 รายงาน จาก 236,870 ใบสั่งยา และหลังการปรับปรุงระบบมีการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยา 611 รายงาน จาก 113,002 ใบสั่งยา ดังแสดงในตารางที่ 1

ประสิทธิภาพผลความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยา

ในช่วงก่อนการปรับปรุงระบบ พบอัตราความถูก-

ตารางที่ 1 ลักษณะของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยา

ลักษณะของรายงาน	ก่อนการปรับปรุงระบบ	หลังการปรับปรุงระบบ	รวม
จำนวนรายงาน	624	611	1,235
จำนวนใบสั่งยา	236,870	113,002	349,872
อัตราการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา (ครั้งต่อ 1,000 ใบสั่งยา)	2.63	5.41	3.53
หน่วยงานที่รายงาน (ร้อยละ)			
- ผู้ป่วยนอก	5 (0.8)	1 (0.16)	6 (0.49)
- ห้องฉุกเฉิน	29 (4.65)	3 (0.49)	32 (2.59)
- ห้องไตเทียม	1 (0.16)	1 (0.16)	2 (0.16)
- หอผู้ป่วยอายุรกรรม	82 (13.14)	43 (7.04)	125 (10.12)
- หอผู้ป่วยหนัก	57 (9.13)	13 (2.13)	70 (5.67)
- หอผู้ป่วยศัลยกรรม	23 (3.69)	3 (0.49)	26 (2.11)
- หอผู้ป่วยพิเศษ	21 (3.37)	34 (5.56)	55 (4.45)
- หอผู้ป่วยเด็ก	17 (2.72)	15 (2.45)	32 (2.59)
- ห้องผ่าตัด	4 (0.64)	1 (0.16)	5 (0.40)
- เภสัชกรรม	385 (61.7)	497 (81.34)	882 (71.42)
บุคลากรที่รายงาน (ร้อยละ)			
- พยาบาล	239 (38.3)	114 (18.66)	353 (28.58)
- เภสัชกร	385 (61.7)	497 (81.34)	882 (71.42)

ต้องของรายงานร้อยละ 84.94 (รายงานถูกต้องในทุกหัวข้อ 530 รายงาน จากจำนวนทั้งหมด 624 รายงาน) โดยเมื่อจำแนกตามหัวข้อที่รายงานพบอัตราความถูกต้องของรายงานตาม ประเภท ชนิด และความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนทางยา ร้อยละ 93.75, 94.23 และ 96.79 ตามลำดับ ในขณะที่อัตราความถูกต้องของรายงานในช่วงหลังการปรับปรุงระบบเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ที่ร้อยละ 92.80 (รายงานถูกต้องในทุกหัวข้อ 567 รายงาน จากจำนวนทั้งหมด 611 รายงาน) และเป็นไปในทิศทางเดียวกันเมื่อพิจารณาความถูกต้องของรายงานตาม ประเภท (ร้อยละ 94.27, p -value = 0.699) ชนิด (ร้อยละ 99.18, p -value < 0.001) และความรุนแรง (ร้อยละ 99.02, p -value < 0.007) ของความคลาดเคลื่อนทางยา ดังแสดงในตารางที่ 2

เมื่อจำแนกตามประเภทบุคลากรทางการแพทย์พบว่า กลุ่มพยาบาลมีอัตราความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาลดลงภายหลังการปรับปรุงระบบจากร้อยละ 71.96 เป็นร้อยละ 66.66 (p -value = 0.308) ในขณะที่เภสัชกรมีอัตราความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาสูงขึ้นจากการปรับปรุง

ระบบร้อยละ 92.98 เป็น 98.79 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ดังแสดงในตารางที่ 3

จากข้อมูลหลังการปรับปรุงระบบสารสนเทศที่ได้มีการเพิ่มส่วนบันทึกข้อมูลช่วงเวลาที่เกิดความคลาดเคลื่อนทางยาพบว่า อัตราความถูกต้องของการรายงานในช่วงเวลาราชการ (ร้อยละ 93.79) สูงกว่าช่วงนอกเวลาราชการ (ร้อยละ 86.25) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.015) และเมื่อจำแนกในแต่ละหัวข้อที่รายงานถูกต้องพบว่า อัตราความถูกต้องของรายงานตาม ประเภท ชนิด และความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนทางยา ในเวลาราชการคิดเป็นร้อยละ 95.1, 99.06 และ 99.25 ตามลำดับ และนอกเวลาราชการคิดเป็นร้อยละ 88.75, 100 และ 97.5 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4

เมื่อพิจารณาจำแนกตามประเภทบุคลากรที่รายงานพบว่า กลุ่มพยาบาลมีอัตราความถูกต้องของรายงานในเวลาราชการและนอกเวลาราชการคิดเป็นร้อยละ 66.66 และร้อยละ 66.66 ตามลำดับ (p -value = 1.0) และอัตราความถูกต้องของรายงานโดยกลุ่มเภสัชกรในเวลาราชการและนอกเวลาราชการคิดเป็นร้อยละ 99.09 และร้อยละ 96.22 ตามลำดับ (p -value < 0.001) ดังแสดงในตารางที่ 5 ทั้งนี้ สาเหตุส่วนใหญ่ของการรายงาน

ตารางที่ 2 อัตราความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาภาพรวม

ประเภทรายงาน	ก่อนการปรับปรุงระบบ (N=624)		หลังการปรับปรุงระบบ (N=611)		p -value*
	รายงาน ถูกต้อง	อัตรา ความถูกต้อง [#]	รายงาน ถูกต้อง	อัตรา ความถูกต้อง [#]	
ถูกต้องทุกหัวข้อ	530	84.94	567	92.8	< 0.001
ถูกต้องในหัวข้อ					
- ประเภท	585	93.75	576	94.27	0.699
- ชนิด	588	94.23	606	99.18	< 0.001
- ความรุนแรง	604	96.79	605	99.02	< 0.007

* ทดสอบด้วยสถิติ independent Chi-squared ที่ระดับ 0.05

[#] ร้อยละ

ตารางที่ 3 อัตราความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาจำแนกตามประเภทบุคลากรทางการแพทย์

ประเภทรายงาน	ก่อนการปรับปรุงระบบ			หลังการปรับปรุงระบบ			p-value*
	จำนวน	รายงานถูกต้อง	อัตราความถูกต้อง [#]	จำนวน	รายงานถูกต้อง	อัตราความถูกต้อง [#]	
ภาพรวม	624	530	84.94	611	567	92.8	< 0.001
จำแนกตามกลุ่ม							
- พยาบาล	239	172	71.96	114	76	66.66	0.308
- เภสัชกร	385	358	92.98	497	491	98.79	< 0.001

* ทดสอบด้วยสถิติ independent Chi-squared ที่ระดับ 0.05

[#] ร้อยละ

ตารางที่ 4 อัตราความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาตามช่วงเวลาการรายงาน ภายหลังการปรับปรุงระบบ

ประเภทรายงาน	ในเวลาราชการ (N=531)		นอกเวลาราชการ (N=80)		p-value*
	รายงานถูกต้อง	อัตราความถูกต้อง [#]	รายงานถูกต้อง	อัตราความถูกต้อง [#]	
ถูกต้องในทุกหัวข้อ	498	93.79	69	86.25	0.015
ถูกต้องในหัวข้อ					
- ประเภท	505	95.1	71	88.75	0.023
- ชนิด	526	99.06	80	100	0.383
- ความรุนแรง	527	99.25	78	97.5	0.14

* ทดสอบด้วยสถิติ independent Chi-squared ที่ระดับ 0.05

[#] ร้อยละ

ตารางที่ 5 อัตราความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาตามช่วงเวลาการรายงานภายหลังการปรับปรุงระบบ จำแนกตามประเภทบุคลากรทางการแพทย์ผู้รายงาน

ประเภทรายงาน	ในเวลาราชการ (N=531)			นอกเวลาราชการ (N=80)			p-value*
	จำนวน	รายงานถูกต้อง	อัตราความถูกต้อง [#]	จำนวน	รายงานถูกต้อง	อัตราความถูกต้อง [#]	
จำแนกตามกลุ่ม							
- พยาบาล	87	58	66.66	27	18	66.66	1.0
- เภสัชกร	444	440	99.09	53	51	96.22	0.07

* ทดสอบด้วยสถิติ independent Chi-squared ที่ระดับ 0.05

[#] ร้อยละ

ไม่ถูกต้องเกิดจากการเลือกข้อมูลในแต่ละหัวข้อความคลาดเคลื่อนทางยาไม่ถูกต้อง บางส่วนเข้าใจว่าให้ลงสาเหตุที่ทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนทางยา

นอกจากนี้หัวข้อสำคัญจากการสัมภาษณ์ที่ผู้รายงานมองว่าจะช่วยเพิ่มความถูกต้องในการรายงาน ได้แก่ การเพิ่มช่องรายงานสาเหตุและผลการแก้ไขซึ่งจะช่วยในการทวนสอบข้อมูลและติดตามผลได้ดีขึ้น เพิ่มความเสถียรของระบบสารสนเทศและการเข้าถึงที่ง่ายขึ้นผ่านอุปกรณ์สื่อสารอิเล็กทรอนิกส์ เช่น สมาร์ทโฟน แท็บเล็ต เป็นต้น ซึ่งจะช่วยอำนวยความสะดวกในการรายงาน ลดภาระและความยุ่งยากในการรายงาน นำมาซึ่งข้อมูลที่เป็นจริงและครบถ้วนมากขึ้น

อภิปรายผล

อัตราความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาภาพรวมสูงขึ้นจากช่วงก่อนการปรับปรุงระบบร้อยละ 84.94 เป็น 92.80 ในช่วงหลังการปรับปรุงระบบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากโดยภาพรวมในช่วงหลังการปรับปรุงระบบพบว่าบุคลากรมีความเข้าใจในการจำแนกชนิดและความรุนแรงได้ถูกต้องมากขึ้น ในขณะที่เดียวกันหัวข้อประเภทของความคลาดเคลื่อนทางยาที่สามารถจำแนกได้ถูกต้องมากขึ้นเช่นกัน แต่ไม่มีความแตกต่างกับช่วงก่อนการปรับปรุงระบบ ซึ่งทำให้เห็นได้ชัดเจนขึ้นว่ายังมีบุคลากรที่ไม่เข้าใจคำนิยามของความคลาดเคลื่อนทางยาแต่ละประเภทอยู่ ดังนั้นองค์กรต้องหากกลยุทธ์เพื่อทำให้บุคลากรเหล่านี้มีความเข้าใจที่ถูกต้องมากขึ้นและเข้าใจตรงกันกับผู้ตรวจสอบความถูกต้องของรายงานด้วย

จำนวนของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาทั้งก่อนและหลังการปรับปรุงระบบพบว่า ถูกรายงานโดยเภสัชกรมากที่สุด รองลงมาคือพยาบาล ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Alshaiikh และคณะ ที่พบว่าเภสัชกรรายงานความคลาดเคลื่อนทางยามากที่สุด⁷ ในขณะที่การศึกษานี้ไม่มีการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาโดยแพทย์เลย สัมพันธ์กับการศึกษาของเปรมวดี ศิริวิพัฒนานนท์ และมณีรัตน์ รัตนมหัทธนะ⁸ ซึ่งรายงานว่า

แพทย์มีร้อยละของความตั้งใจที่จะรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาบ่อยหรือเป็นประจำน้อยกว่าเภสัชกรและพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) อย่างไรก็ตามข้อมูลจากผลการศึกษานี้อาจมีอคติในการรายงานผล เนื่องจากในการประชุมกลุ่มย่อยของเภสัชกรได้มีการทบทวนประเมินตนเองเพื่อเตรียมความพร้อมสำหรับรับการเยี่ยมสำรวจต่ออายุการรับรองกระบวนการคุณภาพ (re-accreditation survey) จากสถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (สรพ.) ในช่วงเวลานั้นพอดี ซึ่งพบว่ามีรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาจากการจ่ายยาสูงกว่าการคัดลอกคำสั่งยาและการจัดยา จึงมีส่วนกระตุ้นให้เภสัชกรเกิดความตื่นตัว พยายามคัดกรองความคลาดเคลื่อนทางยาให้ได้มากขึ้นจึงส่งผลให้มีรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาเป็นจำนวนที่มากขึ้นด้วยในช่วงหลังการปรับปรุงระบบ แต่ในอีกด้านหนึ่งก็ทำให้ความคลาดเคลื่อนทางยาที่เกิดขึ้นในกระบวนการจ่ายยาและบริหารยาซึ่งส่วนใหญ่แล้วถูกรายงานโดยพยาบาลนั้นลดลงไปด้วย จึงเป็นสาเหตุให้สัดส่วนของการรายงานโดยพยาบาลน้อยลงในช่วงหลังการปรับปรุงระบบ หรืออาจเกิดจากการไม่รายงานก็เป็นไปได้ ซึ่งการศึกษาของ Rutledge และคณะ พบว่าจากการวิเคราะห์ปัจจัยที่สำคัญที่ส่งผลต่อการไม่รายงานความคลาดเคลื่อนทางยาของพยาบาลในโรงพยาบาลมี 4 ปัจจัย ได้แก่ ความกลัว วัฒนธรรมองค์กร ขาดความรู้/ความเข้าใจ และความสามารถในการรายงาน⁹ ส่วนการศึกษาของ Kim และคณะพบว่าเหตุผลที่พยาบาลไม่รายงานความคลาดเคลื่อนทางยามากที่สุดคือกลัวถูกมองว่าเป็นผู้ทำความผิด แต่พยาบาลก็เห็นด้วยกับการมีกิจกรรมพัฒนาคุณภาพเพื่อลดการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา¹⁰

รายงานความคลาดเคลื่อนทางยาที่รายงานโดยกลุ่มเภสัชกรมีอัตราความถูกต้องสูงขึ้นจากช่วงก่อนการปรับปรุงระบบคือ จากร้อยละ 92.98 เป็น 98.79 ในช่วงหลังการปรับปรุงระบบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.001$) อาจเป็นเพราะใช้รูปแบบการประชุมกลุ่มย่อย หากสงสัยจะเกิดการซักถามและพูดคุยเพื่อให้เกิดความเข้าใจที่ตรงกันได้ แต่ในขณะที่กลุ่มพยาบาล

มีอัตราความถูกต้องลดลงจากร้อยละ 71.96 เป็น 66.66 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.308) เห็นได้ชัดเจนว่าช่วงหลังการปรับปรุงระบบมีจำนวนรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาจากพยาบาลลดลงจาก 239 เป็น 114 รายงาน โดยลดลงประมาณ 1 เท่าตัว ซึ่งอาจเป็นผลจากความไม่มั่นใจในการดำเนินการตามระบบที่ปรับปรุงใหม่ ส่งผลให้การรายงานโดยเภสัชกรเพิ่มสูงขึ้นแทน ดังนั้น การอบรมเกี่ยวกับความคลาดเคลื่อนทางยาตามแนวทางปฏิบัติของโรงพยาบาลเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอต่อการส่งเสริมให้วิชาชีพอื่นที่นอกเหนือจากเภสัชกรเข้าใจและสามารถจำแนกความคลาดเคลื่อนทางยาให้ถูกต้องตามคำนิยามต่าง ๆ รวมถึงเข้าใจในการบันทึกรายงานในโปรแกรม และยังไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดการรายงานเป็นจำนวนที่มากขึ้นได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Rutledge และคณะที่พบว่าพยาบาลยังขาดความเข้าใจและต้องการการเรียนรู้นิยามและระดับความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนทางยาเพิ่มเติม⁹ อีกทั้งการศึกษาของ Kim และคณะ พบว่าพยาบาลเลือกตอบเห็นด้วยอย่างยิ่งว่าไม่สามารถจำแนกประเภทของความคลาดเคลื่อนทางยาได้¹¹

หลังการปรับปรุงระบบพบว่าช่วงเวลาที่เกิดความคลาดเคลื่อนทางยามากที่สุดคือ ในเวลาราชการ (เวรเช้า) 531 รายงาน มากกว่านอกเวลาราชการ (เวรบ่ายและเวรดึก) คือ 80 รายงาน ซึ่งส่วนนี้อาจมาจากสาเหตุของภาระงานในเวลาราชการที่สูงกว่านอกเวลาราชการตลอดจนความซับซ้อนของการรักษาในเวลาราชการซึ่งเป็นช่วงที่ให้บริการผู้ป่วยทุกแผนก ผลดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาในโรงพยาบาลแห่งหนึ่งของประเทศซาอุดีอาระเบียของ Aseeri และคณะ พบว่าความคลาดเคลื่อนทางยาเกิดในเวรเช้ามากที่สุดคือร้อยละ 77.4¹² เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Kim และคณะ ศึกษาความคลาดเคลื่อนทางยาในโรงพยาบาล 7 แห่งของประเทศเกาหลีใต้ พบว่าช่วงเวลาที่เกิดความคลาดเคลื่อนทางยามากที่สุดคือเวรเช้า โดยเกิดความคลาดเคลื่อนทางยาถึงร้อยละ 43.3¹⁰ รวมทั้งการศึกษาของ Nguyen และคณะ ศึกษาความคลาดเคลื่อนทางยาในแผนกผู้ป่วยในของโรง-

พยาบาล 2 แห่งประเทศเวียดนาม พบว่าเกิดความคลาดเคลื่อนทางยามากที่สุดคือช่วงเช้า (07.00-11.00 น.) เช่นกัน¹³ อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Zeraatchi และคณะ¹⁴ พบว่าการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยาในแผนกฉุกเฉินโรงพยาบาลของสถานศึกษาในประเทศอิหร่านแห่งหนึ่งมักเกิดช่วงกลางคืน (19:00 - 07:00 น.) เมื่อเทียบกับช่วงเวลาทำงานปกติในเวลากลางวันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001)

อัตราความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาในเวลาราชการมีความถูกต้องมากกว่านอกเวลาราชการอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเกิดจากในเวลาราชการมีอัตรากำลังของผู้ปฏิบัติงานมากกว่านอกเวลาราชการ หากเกิดข้อสงสัยในการรายงานสามารถสอบถามเพื่อนร่วมงานได้ และส่วนใหญ่แล้วในเวลาราชการผู้ปฏิบัติงานมักมีคุณสมบัติและมีประสบการณ์การรายงานความคลาดเคลื่อนทางยา อย่างไรก็ตามทั้งพยาบาลและเภสัชกรมีอัตราความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาในเวลาราชการและนอกเวลาราชการไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปผลการวิจัย

การปรับปรุงระบบการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาควบคู่ไปกับการให้ความรู้และทบทวนวิธีการดำเนินงานของระบบสามารถช่วยเพิ่มความถูกต้องของรายงานในภาพรวมของโรงพยาบาล 50 พรรษา มหาวชิราลงกรณได้ โดยมีอัตราความถูกต้องสูงขึ้นจากก่อนการปรับปรุงระบบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษาสามารถนำไปใช้ในการวางแผนปรับปรุงระบบเพิ่มเติมเพื่อให้เกิดความเหมาะสมและส่งเสริมการรายงานให้มีความถูกต้องยิ่งขึ้น

ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้อาจมีข้อจำกัดในด้านการตรวจสอบความถูกต้องของรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาที่มีเพียงเภสัชกร อาจทำให้การตีความเกิดจากเภสัชกรเพียงด้านเดียว ดังนั้นควรให้มีแพทย์หรือพยาบาลร่วม

ตรวจสอบความถูกต้องด้วย เนื่องจากบุคลากรทุกวิชาชีพสามารถรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาได้ แต่ทั้งนี้ในช่วงที่ศึกษางานวิจัยนี้ยังคงไม่พบการรายงานจากแพทย์และคาดว่าจะยังมีข้อมูลตกหล่นที่ไม่ถูกรายงานอีกเป็นจำนวนไม่น้อย นอกจากนี้การเก็บข้อมูลควรเก็บจำนวนรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาของแต่ละกลุ่มบุคลากรและจำนวนใบสั่งยาให้มีความใกล้เคียงกันทั้งก่อนและหลังการศึกษา

ในส่วนของการจัดอบรมบุคลากรเกี่ยวกับความคลาดเคลื่อนทางยาอย่างเดียวยังอาจไม่เพียงพอที่จะทำให้บุคลากรสามารถเข้าใจและบันทึกรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาได้ถูกต้อง ควรเพิ่มการฝึกปฏิบัติโดยใช้กรณีศึกษาร่วมด้วย หรือใช้การประชุมกลุ่มย่อยซึ่งทำให้เข้าถึงผู้อบรมได้มากกว่าการอบรมที่มีคนจำนวนมาก และควรจัดเป็นประจำทุกปีพร้อมทั้งประเมินผลการอบรมของบุคลากรว่ามีความรู้ความเข้าใจมากขึ้นอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ ตลอดจนค้นหาสาเหตุอื่นนอกเหนือจากเรื่องความรู้ที่อาจทำให้เกิดความไม่ถูกต้องของการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยา เพื่อใช้ประมวลผลคู่กับการวิจัยในครั้งต่อไป อย่างไรก็ตามนอกจากการกำหนดนโยบายให้รายงานความคลาดเคลื่อนทางยาแล้ว ควรกระตุ้นให้บุคลากรทุกระดับเห็นความสำคัญและมีบทบาทร่วมกันเพื่อรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาได้ทุกวิชาชีพ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาล 50 พรรษา มหาวชิราลงกรณ ที่อนุญาตให้ทำการศึกษาในครั้งนี้ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม บุคลากรและคณะทำงานความคลาดเคลื่อนทางยา ตลอดจนคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ที่ให้ความร่วมมือในการวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. จันทร์จาริก รัตนเดชสกุล, ภาสกร รัตนเดชสกุล. ความคลาดเคลื่อนทางยา (medication error) กับการใช้ประโยชน์ในระบบจัดการด้านยา [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2560 [สืบค้นเมื่อ 24 ส.ค. 2562]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=303
2. Rodziewicz TL, Houseman B, Hipskind JE. Medical error reduction and prevention. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499956/>
3. เรวดี ศิรินคร. ประสพการณ์การเฝ้าระวังเรื่องการบริหารยา. ใน: ธิดา นิงสานนท์, ปรีชา มณฑานติกุล, สุวัฒนา จุฬารัตนพัฒน์, บรรณาธิการ. การบริหารยาเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2554. หน้า 27-32.
4. ปัญญฉัตร ชอสุขไพบุลย์. ระบบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาจากโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่พัฒนาขึ้นในโรงพยาบาลขนาดใหญ่แห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2555 [สืบค้นเมื่อ 10 ต.ค. 2564];4(1):3-16. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/169294>
5. เพียงเพ็ญ ชนาเทพาพร. การพัฒนาโปรแกรมเพื่อรายงานผลความคลาดเคลื่อนการสั่งจ่ายยาของโรงพยาบาลศรีนครินทร์. ศรีนครินทร์เวชสาร [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [สืบค้นเมื่อ 29 มิ.ย. 2563];34(3):261-70. สืบค้นจาก: <http://thaidj.org/index.php/SMNJ/article/view/6494>
6. Sharma SK, Mudgal SK, Thakur K, Gaur R. How to calculate sample size for observational and experimental nursing research studies? Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2020;10(1):1-8. doi: 10.5455/njppp.2020.10.0930717102019.
7. Alshaikh M, Mayet A, Aljadhey H. Medication error

- reporting in a university teaching hospital in Saudi Arabia. *J Patient Saf.* 2013;9(3):145-9. doi: 10.1097/PTS.0b013e3182845044.
8. เปรมวดี ศิริวิวัฒนานนท์, มณีรัตน์ รัตนมัทธนะ. ความตั้งใจที่จะรายงานและเหตุผลที่ไม่รายงานความคลาดเคลื่อนทางยาของบุคลากรทางการแพทย์: กรณีศึกษาโรงพยาบาลประจำจังหวัดแห่งหนึ่งในประเทศไทย. *วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน.* 2556;9(3):43-52. doi: 10.14456/ijps.2013.19.
9. Rutledge DN, Retrosi T, Ostrowski G. Barriers to medication error reporting among hospital nurses. *J Clin Nurs.* 2018;27(9-10):1941-9. doi: 10.1111/jocn.14335.
10. Kim KS, Kwon SH, Kim JA, Cho S. Nurses' perceptions of medication errors and their contributing factors in South Korea. *J Nurs Manag.* 2011;19(3):346-53. doi: 10.1111/j.1365-2834.2011.01249.x.
11. Kim J, An K, Kim MK, Yoon SH. Nurses' perception of error reporting and patient safety culture in Korea. *West J Nurs Res.* 2007;29(7):827-44. doi: 10.1177/0193945906297370.
12. Aseeri M, Banasser G, Baduhduh O, Baksh S, Ghalibi N. Evaluation of medication error incident reports at a tertiary care hospital. *Pharmacy (Basel).* 2020;8(2):69. doi: 10.3390/pharmacy8020069.
13. Nguyen HT, Nguyen TD, van den Heuvel ER, Haaijer-Ruskamp FM, Taxis K. Medication errors in vietnamese hospitals: prevalence, potential outcome and associated factors. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138284. doi: 10.1371/journal.pone.0138284.
14. Zeraatchi A, Talebian MT, Nejati A, Dashti-Khavidaki S. Frequency and types of the medication errors in an academic emergency department in Iran: the emergent need for clinical pharmacy services in emergency departments. *J Res Pharm Pract.* 2013;2(3):118-22. doi: 10.4103/2279-042X.122384.

พิษวิทยาของต้นลำโพง

Toxicology of *Datura* spp.

ธนพล นิมสมบุญ, ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมชุมชน)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: thanapon.nim@mahidol.edu

นันทนา นิมสมบุญ, ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมชุมชน)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

e-mail: nuntana.nim@mahidol.ac.th

Thanapon Nimsomboon, B.Sc. in Pharm.,

M.Pharm. (Community Pharmacy)

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

Corresponding author e-mail: thanapon.nim@mahidol.edu

Nuntana Nimsomboon, B.Sc. in Pharm.,

M.Pharm. (Community Pharmacy)

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

e-mail: nuntana.nim@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

ต้นลำโพงเป็นไม้ล้มลุกที่มีลักษณะคล้ายต้นมะเขือ พวงพบได้ในหลายทวีปทั่วโลกในเขตร้อนและเขตกึ่งร้อน สปีชีส์ที่พบในประเทศไทย คือ *Datura metel* L. มี 2 สายพันธุ์หลัก คือ ลำโพงขาว และ ลำโพงกาสลัก ลำโพง มีสารสำคัญในกลุ่มแอลคาลอยด์ คือ hyoscyne, atropine และ hyoscyamine โดยพบ hyoscyne ในปริมาณ สูงสุดในเมล็ด สารเหล่านี้ออกฤทธิ์เป็น anticholinergic agent มีการนำส่วนประกอบของต้นลำโพงมาใช้ ประโยชน์ทางยา ได้แก่ รักษาแผลและฝี ลดอาการปวด อักเสบ และบรรเทาอาการของโรคหืด อย่างไรก็ตาม การใช้ลำโพงที่ไม่ถูกต้อง อาจทำให้เกิดพิษและเกิดอาการ ผิดปกติ เช่น มีไข้ ผิวแห้ง ปวดศีรษะ กระสับกระส่าย ประสาทหลอน ชัก ชีพจรเต้นเร็ว ลับสน มึนงง ตื่นเต้น ตาพร่า ม่านตาขยาย กล้ามเนื้อทำงานไม่ประสานกัน หายใจช้าและขัด ปัสสาวะคั่ง ท้องผูก และอาการแพ้ ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการรุนแรงถึงแก่ชีวิต ยาต้านพิษ คือ physostigmine แต่ไม่มีในประเทศไทย การรักษาที่ แนะนำ คือ การรักษาตามอาการ ควรสังเกตอาการผู้ป่วย นานอย่างน้อย 24-36 ชั่วโมง

Abstract

Datura spp. is a herbaceous plant that resembles a pea eggplant. It is found in many tropical and sub-tropical continents around the world. The species found in Thailand is *Datura metel* L. There are two main types, *Datura metel* L. var. *metel* and *Datura metel* L. var. *fastuosa* (Bernh.) Danert. *Datura* spp. contains hyoscyne (main component), atropine and hyoscyamine. The highest level of alkaloid is found in seeds. These substances act as anticholinergic agents. *Datura* spp. can be used for treating wounds and abscesses, reducing pain and inflammation, and relieving asthma symptoms. However, it may cause poisoning and abnormal symptoms such as fever, dry skin, headache, agitation, hallucination, seizure, tachycardia, confusion, numbness, excitement, blurred vision, dilated pupils, muscle incoordination, difficulty breathing, urinary retention, constipation, and delirium. The severity of symptom can be life-threatening. The specific antidote is physostigmine. As physostigmine injection is not available in Thai-

รับบทความ: 25 กันยายน 2565

แก้ไข: 24 มิถุนายน 2566

ตอบรับ: 26 มิถุนายน 2566

land, symptomatic treatment is recommended and patients should be observed for at least 2-36 hours.

คำสำคัญ: ลำโพง; ลำโพงขาว; ลำโพงกาสลัก; พิษ; รักษา

Keyword: *Datura*; *Datura metel*; *Datura metel* L. var. *fastuosa*; toxic; treatment

การอ้างอิงบทความ:

ชนพล นิมสมบุญ, นันทนา นิมสมบุญ. พิษวิทยาของต้นลำโพง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):197-205.

Citation:

Nimsomboon T, Nimsomboon N. Toxicology of *Datura* spp. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):197-205.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. ให้ข้อมูลเกี่ยวกับพิษที่เกิดขึ้นได้จากการบริโภคส่วนต่าง ๆ ของต้นลำโพงให้แก่บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไปได้
2. ให้คำแนะนำเกี่ยวกับแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษจากต้นลำโพง

บทนำ

ต้นลำโพงเป็นไม้ล้มลุกชนิดหนึ่ง จัดอยู่ในอาณาจักร Plantae ชั้น Magnoliopsida ลำดับ Solanales วงศ์ Solanaceae และสกุล *Datura*¹ ทั่วโลกมีหลายสปีชีส์ ได้แก่ *Datura stramonium*, *Datura ferox*, *Datura fastuosa*, *Datura atrox*, *Datura metel*, *Datura inoxia* และ *Datura discolor*²⁻⁶ สำหรับสปีชีส์ที่พบในประเทศไทย คือ *Datura metel* L. ซึ่งมี 2 สายพันธุ์หลัก คือ ลำโพงขาว (*Datura metel* L. var. *metel*) และลำโพงกาสลัก (*Datura metel* L. var. *fastuosa* (Bernh.) Danert)⁵ ในประเทศไทยมีการเรียกชื่อทั่วไปของต้นลำโพง ได้แก่ ลำโพงขาว ลำโพงดอกขาว มะเขือ-บ้า ลำโพงกาสลัก กาสลัก มะเขือบ้าดอกดำ ละอองกะและ เลี้ยก เป็นต้น แตกต่างกันตามท้องถิ่น และชนิดของต้นลำโพง สำหรับชื่อทั่วไปอื่น ๆ ในต่างประเทศของต้นลำโพง ได้แก่ Thorn Apple, Apple of Peru, Green Thorn Apple, Hindu *Datura*, *Metel*, มั่วโต๊ะโละ (ภาษาจีน), เล้าเอื่องฮวย (ภาษาจีน), หยางจินฮัว (ภาษาจีนกลาง) และ ม่านหัวหลัว (ภาษาจีนกลาง) เป็นต้น^{2,3}

ข้อมูลทางพฤกษศาสตร์

ต้นลำโพงเป็นพืชที่มีลักษณะคล้ายต้นมะเขือพวง มีความสูงประมาณ 1-2 เมตร ลักษณะเป็นพุ่ม โดยอยู่ในวงศ์เดียวกับต้นมะเขือ ต้นลำโพงมีอายุประมาณ 1-2 ปี คาดว่ามีถิ่นกำเนิดอยู่ในประเทศปากีสถาน และประเทศอัฟกานิสถาน ต่อมาได้กระจายไปในพื้นที่ต่าง ๆ ทั่วโลก ในเขตร้อน และเขตกึ่งร้อน^{5,7,8} สำหรับสปีชีส์ *Datura metel* พบในประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก รายละเอียดแสดงตามตารางที่ 1

สำหรับประเทศไทย พบต้นลำโพงเจริญเติบโตได้ในทุกภาคของประเทศ ทั้งที่มีการขยายพันธุ์และเจริญเติบโตขึ้นเองในธรรมชาติ และการนำมาเพาะปลูกเพื่อใช้ประโยชน์ทางยา ต้นลำโพงที่พบในประเทศไทยมี 2 สายพันธุ์ คือ ลำโพงขาว และลำโพงกาสลัก ซึ่งสามารถจำแนกได้จากลักษณะของกลีบดอก และสีของลำต้น^{5,7,8} ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของต้นลำโพงมีรายละเอียดดังนี้^{5,7,8}

ลำต้น: ลำต้นกลม ตั้งตรง แตกกิ่งก้านสาขาออกเป็นพุ่ม คล้ายมะเขือพวง

ตารางที่ 1 การกระจายของต้นลำโพง (สปีชีส์ *Datura metel*) ที่พบในประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก⁶

ทวีป	ประเทศ/พื้นที่/รัฐ
Africa	Egypt, Ghana, Kenya, Mauritius, Mayotte, Seychelles, South Africa, Sudan, Tanzania และ Uganda
Asia	Afghanistan, Bhutan, Brunei, China, Fujian, Guangdong, Guangxi, Guizhou, Hainan, Yunnan, Hong Kong, India, Andhra Pradesh, Delhi, Jammu, Kashmir, Maharashtra, Odisha, Tamil Nadu, Indonesia, Java, Iran, Israel, Japan, Maldives, Myanmar, North Korea, Pakistan, Philippines, Singapore, South Korea, Sri Lanka, Taiwan, ประเทศไทย และ Turkey
Europe	Hungary
North America	Antigua and Barbuda, Bahamas, Bermuda, Cuba, Dominican Republic, Haiti, Honduras, Jamaica, Martinique, Mexico, Netherlands Antilles, Nicaragua, Panama, Puerto Rico, Saint Vincent and the Grenadines, U.S. Virgin Islands, United States, Arkansas, Delaware, Florida, Hawaii, Massachusetts, New Mexico, New York, North Carolina และ Wisconsin
Oceania	Australia, Christmas Island, Cook Islands, Federated States of Micronesia, Fiji, French Polynesia, Guam, Kiribati, Marshall Islands, Nauru, New Caledonia, Niue, Northern Mariana Islands และ Palau
South America	Bolivia, Brazil, Colombia, Ecuador, Galapagos Islands, French Guiana และ Suriname

ใบ: ต้นลำโพงเป็นพืชใบเลี้ยงคู่แผ่นใบแท้เป็นรูปไข่ ความกว้างประมาณ 8-15 เซนติเมตร ความยาวประมาณ 10-20 เซนติเมตร ก้านใบยาวประมาณ 2-6 เซนติเมตร ขอบใบแยกเป็นหยัก ๆ ห่าง ๆ กัน ปลายใบแหลม โคนใบเฉียงเข้าหากัน

ดอก: ดอกลำโพงจะออกบริเวณง่ามใบ หรือ ยอด ลำต้น กลีบดอกมี 5 กลีบ เชื่อมติดกันตั้งแต่โคนดอกจนถึงปลายกลีบดอก แต่จะแยกออกจากกันเล็กน้อยเป็น 5 แฉกบริเวณส่วนปลายของกลีบดอก ทำให้มองดูลักษณะคล้ายแตร หรือ ลำโพง และเป็นที่มาของชื่อ “ลำโพง” ลำโพงขาวจะมีกลีบดอกสีขาวเพียง 1 ชั้นเชื่อมติดกัน ส่วนลำโพงกาสลักจะมีกลีบดอกสีม่วง-ดำ จำนวนหลายชั้น (2-7 ชั้น) กลีบดอกมีความยาวประมาณ 7-15 เซนติเมตร

เส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 2.5-7.5 เซนติเมตร กลีบเลี้ยงมีสีเขียวยาวประมาณ 4-6 เซนติเมตร เกสรตัวผู้มี 1 อัน ที่ส่วนกลางของดอก ส่วนเกสรตัวผู้ผู้มีจำนวน 5 อัน เรียงอยู่โดยรอบชิดกับกลีบดอก

ผล: ผลมีรูปร่างเป็นทรงกลม มีขนาดใกล้เคียงมะเขือเปราะ (ประมาณ 1-1.5 นิ้ว) ผิวด้านนอกของผลจะมีลักษณะคล้ายหนามแหลมปกคลุมตลอดทั้งผล ผลมีสีเขียวเมื่อยังอ่อน และเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลเมื่อแก่จัด ภายในมีเมล็ดรูปร่างเป็นสามเหลี่ยมแบน เมื่อแก่จัดมีสีน้ำตาล-ดำ

ความแตกต่างของลำโพงขาว และลำโพงกาสลัก มีรายละเอียดแสดงดัง **ตารางที่ 2** และ **รูปที่ 1** และ **2**

ตารางที่ 2 ความแตกต่างของลำโพงขาว และลำโพงกาสลัก²⁻⁴

ส่วนของต้นลำโพง	ลำโพงขาว	ลำโพงกาสลัก
ลำต้น	สีเขียวอ่อน	สีแดง-ดำ หรือ สีม่วง-ดำ
ใบ	สีเขียวอ่อน หรือ สีเขียว-เหลือง	สีเขียวเข้ม
ดอก	กลีบดอกมีสีขาว เชื่อมกันเป็นหลอด จำนวน 1 ชั้น ลักษณะคล้ายแตร หรือ ลำโพง	กลีบดอกมีสีม่วง-ดำ เชื่อมกันเป็นหลอด ลักษณะคล้ายแตร หรือ ลำโพง จำนวน 2-7 ชั้น ซ้อนกัน



รูปที่ 1 ลำโพงขาว (ลำต้นและใบมีสีเขียวอ่อน กลีบดอกสีขาวเชื่อมกันเป็นหลอด 1 ชั้น ลักษณะคล้ายแตร หรือ ลำโพง ผลสีเขียวอ่อนและมีหนามปกคลุม)



รูปที่ 2 ลำโพงกาสลัก (ลำต้นสีแดง-ดำ หรือ ม่วง-ดำ ใบสีเขียวเข้ม กลีบดอกสีม่วง-ดำ เชื่อมกันเป็นหลอด ซ้อนกันหลายชั้น ผลอ่อนสีเขียวเข้มและมีหนามปกคลุม)

การนำมาใช้ประโยชน์ทางยา

ต้นลำโพงมีสารสำคัญเป็นกลุ่มแอลคาลอยด์ สารที่พบส่วนใหญ่ (ร้อยละ 75 ของปริมาณสารแอลคาลอยด์ทั้งหมด) คือ hyoscyne [(-)-scopolamine] สารแอลคาลอยด์อื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ atropine และ hyoscyamine^{5,9,10,11} สารแอลคาลอยด์นี้พบได้ในทุกส่วนของต้นลำโพง โดยในระยะที่เจริญเติบโตเต็มที่ จะพบแอลคาลอยด์ที่เมิลิดในปริมาณสูงที่สุด^{7,9} แต่ในระยะต้นอ่อนจะพบปริมาณแอลคาลอยด์สูงสุดที่ลำต้นและใบ⁹ สารแอลคาลอยด์นี้ไม่สลายตัวด้วยความร้อน^{5,9} จากตำรายาไทย หรือ ตำรายาพื้นบ้าน มีการนำส่วนต่าง ๆ ของต้นลำโพงมาใช้ประโยชน์ทางยา โดยมีรายละเอียดแสดงดังตารางที่ 3

อย่างไรก็ตาม การนำต้นลำโพงมาใช้เพื่อประโยชน์ทางยา ต้องใช้ภายใต้การดูแลของผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น ประชาชนทั่วไปไม่ควรนำมาใช้เอง เนื่องจาก ต้นลำโพงมีความเป็นพิษสูง โดยเฉพาะในผู้ที่รับประทานผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของต้นลำโพงในปริมาณมาก อาจเกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์ ผู้ป่วยโรคตับ/โรคไต⁷

การกิดพิษจากต้นลำโพง

ข้อมูลจากศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามาธิบดี รวบรวมตั้งแต่ 1 มกราคม 2544 ถึง 31 ธันวาคม 2553 พบว่า มีผู้ป่วยที่สัมผัสต้นลำโพงจำนวน 120 คน (คิดเป็นร้อยละ 4.2 จากจำนวนผู้ป่วยที่สัมผัสพืชพิษทั้งหมด 2,889 คน)¹⁰ สำหรับข้อมูลของศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช รวบรวมตั้งแต่ 1 มกราคม 2550 ถึง 31 กรกฎาคม 2565 พบว่า มีผู้ป่วยที่สัมผัสต้นลำโพงจำนวน 10 คน การกิดพิษจากต้นลำโพง มีสาเหตุมาจากสารกลุ่มแอลคาลอยด์ ได้แก่ hyoscyne, atropine และ hyoscyamine ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง muscarinic acetylcholine receptors (ออกฤทธิ์เป็น muscarinic antagonists) จึงมีฤทธิ์ anticholinergic ทำให้เกิดอาการผิดปกติต่อระบบประสาท ได้แก่ มีไข้ ผิวแห้ง ปวดศีรษะ กระสับกระส่าย ประสาทหลอน ชัก ชีพจรเต้นเร็ว สับสน มึนงง ตื่นเต้น ตาพร่า ม่านตาขยาย กล้ามเนื้อทำงานไม่ประสานกัน หายใจช้าและขัด ปัสสาวะคั่ง ท้องผูก และ อาการเพ้อ (delirium) ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ ผู้ป่วยที่รับประทานเมล็ดและ

ตารางที่ 3 การนำส่วนต่าง ๆ ของต้นลำโพงมาใช้ในตำรายาไทย หรือ ตำรายาพื้นบ้าน^{5,7,8}

ส่วนของต้นลำโพงที่มีการนำมาใช้ประโยชน์ทางยา	สรรพคุณ (ตำรายาไทย หรือ ตำรายาพื้นบ้าน)
ใบ	นำใบมาตำ ใช้พอกฝี ผิวหนังบริเวณที่เป็นกลากเกลื้อน แผลเรื้อรัง แก้พิษจากสัตว์กัด/ต่อย บรรเทาอาการปวดบวมอักเสบ
ดอก	นำมาหั่นแล้วตากแดดให้แห้ง ใช้ผสมกับยาสูบ เพื่อแก้หอบหืด โพรงจมูกอักเสบ ริดสีดวงจมูก ช่วยขยายหลอดลม
เมล็ด	- นำเมล็ดมาคั่วด้วยความร้อนให้หมดน้ำมัน แล้วนำเมล็ดที่ได้มาปรุงยาแก้ไข้ ส่วนน้ำมันจากเมล็ด นำมาใช้ปรุงยาใส่แผล แก้กลากเกลื้อน ผื่นคัน - นำเมล็ดมาทุบให้แตก แล้วแช่ในน้ำมันพืชนานประมาณ 7 วัน ใช้ทาแก้ปวดเมื่อย บรรเทาอาการขัดยอก ใช้หยอดบริเวณที่มีพิษเพื่อบรรเทาอาการปวดฟัน
ราก	- นำมาฝนกับน้ำ ใช้ทาแก้ปวดบวม แก้อักเสบ - นำมาเผาเป็นถ่าน ใช้ปรุงยารับประทานลดไข้

ใบของต้นลำโพง จะแสดงอาการผิปกติภายในเวลา 30-60 นาที และอาจมีอาการผิปกติยาวนาน 24-48 ชั่วโมง^{4,7,9,11} มีรายงานว่า ปริมาณเมล็ดลำโพงที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต คือ 50-100 เมล็ด⁴

ผู้ป่วยที่เกิดพิษจากการสัมผัสต้นลำโพง มีทั้งผู้ที่ตั้งใจรับประทาน การดื่มน้ำชาจากส่วนประกอบของต้นลำโพง และการนำส่วนประกอบของใบหรือดอกมาสูบบางรายสัมผัสส่วนประกอบของต้นลำโพงโดยอุบัติเหตุ ทั้งนี้ เคยมีรายงานผู้ป่วยในประเทศไทยที่รับประทานขนมจีนน้ำยาที่มีส่วนประกอบของต้นลำโพงปนอยู่ ทำให้เกิดอาการเวียนศีรษะ ตาพร่า ปากแห้ง คอแห้ง ใจสั่น และปัสสาวะคั่ง⁷ ในต่างประเทศเคยมีรายงานว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษจากการรับประทานส่วนประกอบของต้นลำโพง โดยอุบัติเหตุแบบเป็นหมู่คณะ คือ รายงานจากประเทศ Uganda ที่มีการเจือปนของส่วนประกอบของต้นลำโพง ในอาหารบรรเทาทุกข์ตามหลักมนุษยธรรม (humanitarian relief food) ที่ได้แจกจ่ายไปในหลายจังหวัดของประเทศ Uganda ในช่วงเดือนมีนาคม-เมษายน พ.ศ. 2562 พบว่า มีผู้ป่วยที่เกิดอาการผิปกติหลังรับประทานอาหารดังกล่าวจำนวน 293 คน ในจำนวนนี้มีผู้ที่เสียชีวิต 5 คน (คิดเป็นร้อยละ 1.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด) สาเหตุที่เกิดการปนเปื้อนดังกล่าว คาดว่าเกิดจากการพบต้นลำโพงอยู่ในไร่ข้าวโพดที่ใช้เป็นส่วนประกอบในการเตรียมอาหาร¹²

การรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษจากต้นลำโพง

ผู้ป่วยที่รับประทานส่วนประกอบของต้นลำโพง ภายในเวลาไม่เกิน 4 ชั่วโมงแรก และเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามใช้ผงถ่านกัมมันต์ สามารถให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) ได้อย่างไรก็ตาม ห้ามให้ผงถ่านกัมมันต์ ในผู้ป่วยที่ซึม หดสติ และผู้ป่วยที่มีการหายใจผิปกติ เนื่องจากผู้ป่วยอาจสำลักได้นอกจากนี้ ควรประเมินเสี่ยงการเคลื่อนไหวของลำไส้ก่อนพิจารณาให้ผงถ่านกัมมันต์ เนื่องจาก สารแอลคาลอยด์ในลำโพงมีฤทธิ์ anticholinergic effect ส่งผลให้เกิดภาวะลำไส้ติด (paralytic ileus)¹³ นอกจากนี้ ควรให้ผู้ป่วยพักอยู่ในห้องพักที่

มืด เนื่องจาก ผู้ป่วยอาจมีอาการตาสู้แสงไม่ได้ เนื่องจาก ม่านตาขยาย และควรเช็ดตัวผู้ป่วยด้วย เนื่องจาก ผู้ป่วยอาจมีไข้ร่วมด้วย⁵ ในผู้ป่วยที่มีอาการจาก anticholinergic effect เพียงเล็กน้อยอาจไม่จำเป็นต้องให้ยาด้านพิษ แต่ในรายที่มีอาการกระสับกระส่าย ประสาทหลอนมาก ไม่สามารถควบคุมผู้ป่วยได้ อาจพิจารณาทำการยึดยั้งร่างกายผู้ป่วย (physical restraint) หรือ ให้ยาในกลุ่ม benzodiazepines ทางหลอดเลือดดำแก่ผู้ป่วย เช่น ยา midazolam ในผู้ป่วยที่มีอาการชักหรือ ประสาทหลอน (ไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม antipsychotics ในผู้ป่วยที่มีประสาทหลอน เนื่องจาก ยาในกลุ่ม antipsychotics อาจส่งเสริมอาการพิษจากลำโพง ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ) นอกจากนี้ควรให้การดูแลรักษาตามอาการ (supportive care) ร่วมด้วย¹³

ยาด้านพิษที่จำเพาะ (specific antidote) สำหรับผู้ป่วยที่เกิดอาการพิษจากต้นลำโพงอย่างรุนแรง (ผู้ป่วยที่มีไข้ ประสาทหลอน หรือ ชีพจรเต้นเร็ว) คือ physostigmine ขนาดยาที่แนะนำ คือ 0.5-2 มิลลิกรัม ให้ยาทางหลอดเลือดดำช้า ๆ ด้วยอัตราเร็วในการบริหารยาไม่เกิน 1 มิลลิกรัมต่อนาที^{14,15} อย่างไรก็ตาม ไม่มียา physostigmine ในประเทศไทย ดังนั้น การรักษาที่แนะนำ คือ การดูแลรักษาตามอาการเป็นหลัก เช่น การให้ยาในกลุ่ม benzodiazepines ทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่มีอาการกระสับกระส่าย¹⁵ และการให้ยาหยอดตา pilocarpine ในผู้ป่วยที่มีภาวะม่านตาขยาย⁵ โดยควรให้ผู้ป่วยนอนดูอาการที่โรงพยาบาลเป็นเวลาอย่างน้อย 24-36 ชั่วโมง¹⁵

กรณีศึกษาที่ 1

แพทย์จากโรงพยาบาลแห่งหนึ่งโทรศัพท์มาปรึกษากับศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช โดยให้รายละเอียดว่า ผู้ป่วยชาย อายุ 33 ปี น้ำหนักตัว 60 กิโลกรัม ทดลองรับประทานเมล็ดมะเขือบ้าจำนวน 6 เมล็ด หลังจากนั้น ผู้ป่วยนอนหลับไปเองประมาณ 2 ชั่วโมง ต่อมามีผู้ป่วยตื่นนอน สังเกตว่าตนเองมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงทั่วตัว ลูกไม่ขึ้น และพูดไม่ชัด อาการดังกล่าวเป็นอยู่นานประมาณ 1 ชั่วโมง แล้วอาการค่อย ๆ ดีขึ้นเอง แต่ยังคง

มีอาการพูดไม่ชัดเล็กน้อยอยู่ อีก 1 ชั่วโมงต่อมา ผู้ป่วยจึงเดินทางมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่ง แรกแรกที่ห้องฉุกเฉินของโรงพยาบาล แพทย์ตรวจร่างกาย พบว่าผู้ป่วยพูดเป็นคำ ฟังรู้เรื่อง แต่พูดไม่ชัด ไม่มีอาการคอแข็ง ไม่มีลิ้นแข็ง การหายใจปกติ ไม่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรง ผู้ป่วยรู้ตัวดี แต่มีอาการปัสสาวะไม่ออก ตรวจร่างกายในระบบอื่น ๆ ไม่พบอาการผิดปกติ

V/S แรกรับ: HR 120 ครั้งต่อนาที
RR 16 ครั้งต่อนาที
BP 112/72 มิลลิเมตรปรอท
T 36.5°C
Oxygen saturation = 100 %RA

Coma score: E₄ V₅ M₆

Pupil: 3 มิลลิเมตร ตอบสนองต่อแสงทั้ง 2 ข้าง
คำแนะนำที่ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราชให้แก่แพทย์ คือ มะเขือขี้เป็นชื่อพืชของต้นลำโพง มีสารสำคัญกลุ่มแอลคาลอยด์ ได้แก่ hyoscyne, atropine และ hyoscyamine ซึ่งมีฤทธิ์ anticholinergic อาจเป็นสาเหตุให้ผู้มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง และพูดไม่ชัดได้ เนื่องจาก ไปขัดขวางการออกฤทธิ์ของสารสื่อประสาท acetylcholine ที่ neuromuscular junction ทำให้ผู้ป่วยมีอาการผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อ นอกจากนี้อาจมีผลรบกวนการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบที่กระเพาะปัสสาวะ ทำให้ปัสสาวะไม่ออก สำหรับผู้ป่วยรายนี้ แนะนำให้สังเกตอาการของผู้ป่วยที่โรงพยาบาลเป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง หลังรับประทานเมล็ดมะเขือขี้ โดยให้การรักษาตามอาการ กรณีที่ปัสสาวะไม่ออก อาจทำการสวนปัสสาวะ ผู้ป่วยรายนี้ไม่จำเป็นต้องทำการล้างท้อง หรือ การให้ผงถ่านกัมมันต์ เนื่องจาก ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลหลังจากรับประทานเมล็ดมะเขือขี้เป็นเวลาเกิน 4 ชั่วโมง คาดว่าสารสำคัญกลุ่มแอลคาลอยด์ถูกดูดซึมไปแล้วจากระบบทางเดินอาหาร

จากการติดตามอาการของผู้ป่วยในวันต่อมาพบว่า ผู้ป่วยมีอาการปกติดี ไม่มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ไม่มีอาการพูดไม่ชัดแล้ว อาการอื่นเป็นปกติดี แพทย์จึงอนุญาตให้ผู้ผู้ป่วยกลับบ้านได้

อภิปรายกรณีศึกษาที่ 1

ผู้ป่วยรายนี้รับประทานเมล็ดของต้นลำโพง ซึ่งมีสารสำคัญกลุ่มแอลคาลอยด์ที่มีฤทธิ์ anticholinergic อาการสำคัญเกิดกับระบบกล้ามเนื้อเป็นหลัก ทำให้ผู้ป่วยมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง นอกจากนี้ ผู้ป่วยยังมีการปัสสาวะลำบากซึ่งสามารถอธิบายได้ด้วยฤทธิ์ anticholinergic ได้ อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาค่าสัญญาณชีพของผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยมีชีพจรเต้นเร็วกว่าปกติอาการดังกล่าวสามารถอธิบายได้ด้วยฤทธิ์ anticholinergic เช่นเดียวกัน สำหรับอาการที่พบในผู้ป่วยรายนี้มีความรุนแรงน้อย และสามารถหายเป็นปกติได้เอง โดยไม่จำเป็นต้องให้ยาต้านพิษ ทั้งนี้ อาจเกิดจากผู้ป่วยรับประทานเมล็ดของต้นลำโพงในจำนวนน้อย

กรณีศึกษาที่ 2

แพทย์จากโรงพยาบาลแห่งหนึ่งโทรศัพท์มาปรึกษากับศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช โดยให้รายละเอียดว่า ผู้ป่วยหญิง อายุ 50 ปี น้ำหนักตัว 65 กิโลกรัม เก็บใบของมะเขือขี้มาลวกก่อนรับประทาน ไม่ทราบจำนวนใบที่ผู้ป่วยรับประทาน หลังจากนั้น 2 ชั่วโมง ผู้ป่วยมีอาการสับสน พูดไม่รู้เรื่อง ปากแห้ง คอแห้ง และมีอาการลิ้นแข็งเล็กน้อย ทำให้ผู้ป่วยพูดไม่ชัด ญาติจึงพาผู้ป่วยมาพบแพทย์ แรกที่แพทย์ตรวจร่างกาย พบว่าผู้ป่วยพูดไม่ชัด มีอาการลิ้นแข็งเล็กน้อย ตรวจไม่พบการทำงานผิดปกติของกล้ามเนื้อแขนขา ผู้ป่วยพูดจาสับสน การรับรู้ ในเรื่องเวลา สถานที่ และ บุคคลเสียไป การหายใจปกติดี

V/S แรกรับ: HR 86 ครั้งต่อนาที
RR 22 ครั้งต่อนาที
BP 140/80 มิลลิเมตรปรอท
T 36°C
Oxygen saturation = 100 %RA

Coma score: E₃ V₄ M₅

Pupil: 5 มิลลิเมตร ตอบสนองต่อแสงเล็กน้อย
ทั้ง 2 ข้าง

คำแนะนำที่ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราชให้

แก่แพทย์ คือ ให้ข้อมูลว่ามะเขือบ้า (ต้นลำโพง) มีสารสำคัญกลุ่มแอลคาลอยด์ ได้แก่ hyoscyne, atropine และ hyoscyamine ซึ่งมีฤทธิ์ anticholinergic ทำให้เกิดอาการต่าง ๆ ได้แก่ อาการกระสับกระส่าย ปากแห้ง คอแห้ง ประสาทหลอน และอาการลื่นแข็งได้ แนะนำให้ผู้ป่วยนอนในห้องมืด เงียบสงบแยกจากผู้ป่วยอื่น หากผู้ป่วยมีอาการกระสับกระส่ายและประสาทหลอนมาก สามารถให้ยา diazepam ครั้งละ 5-10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำโดยอาจให้ซ้ำได้ทุก 5-10 นาที ถ้าผู้ป่วยยังคงมีอาการกระสับกระส่ายและประสาทหลอนมาก ร่วมกับการให้การรักษาตามอาการ

จากการติดตามอาการของผู้ป่วยในวันต่อมาพบว่า ผู้ป่วยรู้ตัวดี พูดคุยรู้เรื่องดี ไม่มีอาการปากแห้ง คอแห้ง ลื่นแข็ง และไม่มีอาการประสาทหลอน V/S : HR 90 ครั้งต่อนาที; RR 20 ครั้งต่อนาที; BP 155/80 มิลลิเมตรปรอท; T 36°C แพทย์จึงอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้

อภิปรายกรณีศึกษาที่ 2

จากกรณีศึกษาที่ 2 ผู้ป่วยรับประทานใบของต้นลำโพงที่ผ่านการนำไปลวกด้วยความร้อน หลังจากนั้น ผู้ป่วยเกิดอาการผิดปกติต่าง ๆ ได้แก่ ปากแห้ง คอแห้ง ลื่นแข็ง และประสาทหลอน ซึ่งสามารถอธิบายได้ด้วยฤทธิ์ anticholinergic ของสารสำคัญกลุ่มแอลคาลอยด์ในต้นลำโพง แม้จะนำใบลำโพงไปผ่านความร้อนโดยการลวกในน้ำร้อน ก็ไม่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของสารแอลคาลอยด์ดังกล่าว สำหรับผู้ป่วยรายนี้มีอาการทางระบบประสาทร่วมด้วย ซึ่งสามารถบรรเทาลงภายหลังจากการให้ยา diazepam ทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่มีอาการประสาทหลอน และกระสับกระส่ายอย่างรุนแรง อาจพิจารณาให้ยาด้านพิษ physostigmine แต่ยาดังกล่าวไม่มีในประเทศไทย และไม่สามารถให้ยา neostigmine ทดแทน เนื่องจาก neostigmine ไม่สามารถผ่านเข้าสมอง การดูแลรักษาที่สามารถทำได้ จึงเป็นการรักษาตามอาการ

จากกรณีศึกษาที่ 1 และ 2 ผู้ป่วยทั้งสองราย รับประทานส่วนประกอบของต้นลำโพง เนื่องจาก ไม่ทราบ

หรือ ไม่มีความรู้เกี่ยวกับอาการพิษที่จะเกิดขึ้นจากการรับประทานพืชพิษชนิดนี้ เกษตรกรและบุคลากรทางการแพทย์ที่มีบทบาทในการเยี่ยมบ้านผู้ป่วย หรือ ผู้ที่ดูแลด้านสาธารณสุขของชุมชนควรให้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการเกิดพิษจากต้นลำโพงแก่ประชาชน ไม่ควรปลูกต้นลำโพงในบริเวณบ้าน เนื่องจาก ต้นลำโพงมีลักษณะคล้ายต้นมะเขือ นอกจากนี้ เกษตรกรที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการกำกับดูแลการขายยากำพร้า ควรพิจารณากำหนดให้ physostigmine เป็นรายการยากำพร้าที่ควรมีในประเทศไทย เพื่อนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษจากการรับประทานต้นลำโพง หรือ ใช้เพื่อวัตถุประสงค์ทางการแพทย์อื่น ๆ

บทสรุป

ต้นลำโพงเป็นพืชที่มีการนำมาใช้ประโยชน์ทางยา แต่หากนำมาใช้อย่างไม่ถูกต้อง อาจทำให้เกิดพิษได้ โดยพิษของลำโพงเกิดจากคุณสมบัติของสารสำคัญกลุ่มแอลคาลอยด์ ได้แก่ hyoscyne, atropine และ hyoscyamine ที่สามารถพบได้ทุกส่วนของต้นลำโพง แต่พบในเมล็ดในปริมาณสูงสุด สารสำคัญเหล่านี้มีคุณสมบัติทนต่อความร้อน และมีฤทธิ์ anticholinergic ทำให้เกิดอาการผิดปกติต่าง ๆ ได้แก่ มีไข้ ผิวแห้ง ปวดศีรษะ กระสับกระส่าย ประสาทหลอน ชัก ชีพจรเต้นเร็ว สับสน มึนงง ตื่นเต้น ตาพร่า ม่านตาขยาย กล้ามเนื้อทำงานไม่ประสานกัน หายใจช้าและขัด ปัสสาวะคั่ง ท้องผูก และอาการเพ้อ โดยอาจมีความรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ในผู้ป่วยที่ได้รับสารกลุ่มแอลคาลอยด์ในปริมาณมาก ยาต้านพิษสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการไข้ ประสาทหลอน หรือกระสับกระส่าย คือ ยาฉีด physostigmine อย่างไรก็ตาม ไม่มียานี้ในประเทศไทย ดังนั้น การรักษาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่เกิดพิษจากการสัมผัสสารสำคัญในต้นลำโพงจึงเป็นการรักษาตามอาการ โดยควรสังเกตอาการของผู้ป่วยที่โรงพยาบาลเป็นเวลาอย่างน้อย 24-36 ชั่วโมง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการผิดปกติไม่รุนแรง สามารถหายเป็นปกติได้เองโดยไม่จำเป็นต้องให้ยาด้านพิษ

เอกสารอ้างอิง

1. Integrated taxonomic information system (ITIS). Report *Datura metel* L. Taxonomic serial no: 821259. [Internet]. [cited 2022 August 22]. Available from: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=821259#null
2. Passos ID, Mironidou-Tzouveleki M. Chapter 71. Hal-lucinogenic plants in the Mediterranean countries. In: Preedy VR, editor. Neuropathology of drug addic-tions and substance misuse Volume 2 [Internet]. n.p.: Academic Press – Elsevier; 2016 [cited 2022 August 22]. p. 761-72. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00071-6>
3. Koulapur V V, Jirli P S, Honnungar R S, Pujar S S, Patil S. Poisoning due to *Datura*-a rare case report. Indian J Forensic Community Med [Internet]. 2015 [cited 2022 August 22];2(1):64-6. Available from: <https://www.ijfcm.org/article-details/350>
4. Pillay VV, Sasidharan A. Oleander and datura poiso-ning: an update. Indian J Crit Care Med. 2019;23(Suppl 4):S250-5. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23302.
5. พิษานันท์ ลีแก้ว. ลำโพง:ไม้ประดับมีพิษ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2558 [สืบค้นเมื่อ 22 สิงหาคม 2565]. สืบค้นจาก: <https://pharmacy.mahidol.ac.th/th/nowledge/article/297/ดอกลำโพง-ไม้ประดับมีพิษ/service-nowledge-article.php>
6. Datiles M J, Acevedo-Rodríguez P. *Datura metel* (Hindu datura). In: Invasive species CABI compen-dium [Internet]. Wallingford: CABI digital library, CABI International; 2014 Aug 27 [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://www.cabi.org/isc/data-sheet/18005> doi: 10.1079/cabicompndium.18005.
7. เมดไทย. ลำโพง สรรพคุณและประโยชน์ของต้นลำโพงขาว 35 ข้อ ! [อินเทอร์เน็ต]. ม.ป.ท.: Medthai; ปรับปรุงเมื่อ 30 พฤษภาคม 2020 [สืบค้นเมื่อ 22 สิงหาคม 2565]. สืบค้น จาก: <https://medthai.com/ลำโพงขาว/>
8. ฐานข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราช-ธานี. ลำโพง [อินเทอร์เน็ต]. อุบลราชธานี: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี; 2553 [สืบค้นเมื่อ 22 สิงหาคม 2565]. สืบค้นจาก: <http://www.phargarden.com/main.php?action=viewpage&pid=105>
9. Sharma M, Dhaliwal I, Rana K, Delta AK, Kaushik P. Phytochemistry, pharmacology, and toxicology of *Datura* species-a review. Antioxidants (Basel). 2021; 10(8):1291. doi: 10.3390/antiox10081291.
10. Sriapha C, Tongpoo A, Wongvisavakorn S, Rittilert P, Trakulsrichai S, Srisuma S, et al. Plant poisoning in Thailand: a 10-year analysis from Ramathibodi poison center. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2015;46(6):1063-76. PMID: 26867365.
11. Naudé T W. Chapter 70 – *Datura* spp. and other related plants. In: Gupta R C, editor. Veterinary toxi-cology. London: Academic Press; 2007. p. 892-906.
12. Mutebi RR, Ario AR, Nabatanzi M, Kyamwine IB, Wibabara Y, Muwerezwa P, et al. Large outbreak of Jimsonweed (*Datura stramonium*) poisoning due to consumption of contaminated humanitarian relief food: Uganda, March-April 2019. BMC Public Health. 2022;22(1):623. doi: 10.1186/s12889-022-12854-1.
13. เมษญา ขาติกุล, จุฬธิดา โฉมฉาย. พิษกลุ่มแอลคาลอยด์ อโทรปีนและกลุ่มเห็ดโอสถลงจิต. ใน: สัมมน โฉมฉาย, จุฬ-ธิดา โฉมฉาย, บรรณาธิการ. ภาวะพิษจากสารเสพติดเพื่อพ่อน คลายในวัยรุ่น. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์เดือนตุลา; 2560. หน้า 163-72.
14. Garcia E. Anticholinergics. In: Olson KR, Smollin CG, editors. Poisoning & drug overdose. 8th ed. San-Fran-cisco: McGraw-Hill; 2022. p. 98-9.
15. Massachusetts and Rhode Island poison control system. Clinical toxicology review: datura plant poi-soning [Internet]. Boston: Regional Center for Poison Control and Prevention Serving Massachusetts & Rhode Island; 2001 [cited 2022 August 22]. Available from: <http://www.maripoisoncenter.com/assets/images/pdfs/ctrs/CTR%20Datura%20Plant%20Poi-soning.pdf>

ภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทและการรักษาด้วยยาชนิดใหม่ มิโรกาบาลิน

Neuropathic Pain and New Drug Treatment with Mirogabalin

สุวิมล ยี่ภู, ภ.บ., ภ.ม., ประด.

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ผู้พิมพ์หลัก email: suwimony@g.swu.ac.th

จุฑามณี สุทธิสีสังข์, ภ.บ., วท.ม., ประด.

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

email: chuthamane.sut@mahidol.ac.th

Suwimon Yeephu, B.Pharm., M.Sc.(Pharm), Ph.D.

Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University

Corresponding author email: suwimony@g.swu.ac.th

Chuthamane Suthisisang, B.S.(Pharm), M.Sc., Ph.D.

Faculty of Pharmacy, Mahidol University

email: chuthamane.sut@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

ภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ส่วนใหญ่มักเป็นความปวดแบบเรื้อรังและรบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การรักษามุ่งเน้นที่การจัดการสาเหตุของความปวดร่วมกับการรักษาเฉพาะเพื่อบรรเทาอาการปวดที่เกิดขึ้น ความปวดชนิดนี้มักไม่สามารถบรรเทาได้ด้วยยาแก้ปวดทั่วไป เช่น ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ โดยยาหลักที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ ยาแก้ปวดและยารักษาโรคซึมเศร้า ถึงแม้ปัจจุบันความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทจะชัดเจนขึ้น แต่พบว่าความสำเร็จของการรักษาในภาพรวมยังคงไม่เป็นที่น่าพอใจ วิธีการรักษาและยาใหม่ ๆ ที่ให้ประสิทธิผลในการลดความปวดที่ดีขึ้นรวมถึงมีวิธีการไม่พึ่งประสงค่น้อยลงยังเป็นที่ต้องการเพื่อเพิ่มทางเลือกสำหรับการรักษา ยา มิโรกาบาลินเป็นยาชนิดใหม่ในกลุ่มกาบาเพนตินอยด์ที่มีความสามารถในการลดความปวดมากขึ้นและออกฤทธิ์ลดความปวดได้ยาวนานขึ้น รวมทั้งมีวิธีการไม่พึ่งประสงค่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ง่วงซึม เวียนศีรษะ และเดินเซ ลดน้อยลงเมื่อเทียบกับยาชนิดดั้งเดิม (กาบาเพนตินและพรีกาบาลิน) ดังนั้นยา มิโรกาบาลินจึงน่าจะเป็นทางเลือกที่ดีอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษาภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท

Abstract

Neuropathic pain is one of the most common chronic pain conditions found in clinical practice with a major impact on quality of life. The management primarily focuses on treatment of underlying conditions as well as alleviating pain symptoms. Unfortunately, traditional analgesics like non-steroidal anti-inflammatory drugs are ineffective in the management of this pain condition. The first line drugs for neuropathic pain are antiepileptics and antidepressants. Although the understanding of neuropathic pain pathology has become clearer, the desired treatment outcomes have not yet been achieved. New therapeutic strategies and novel drugs with higher efficacy and better safety profile are continuously being developed to expand the treatment options. Mirogabalin, a novel gabapentinoid, shows greater potency and more sustained analgesia with fewer central nervous system adverse effects such as somnolence, dizziness and ataxia compared to those of conventional gabapentinoids (gabapentin and pregabalin). Therefore, mirogabalin might be an alternative treatment option for neuropathic pain patients.

รับบทความ: 13 กุมภาพันธ์ 2566

แก้ไข: 19 กรกฎาคม 2566

ตอบรับ: 22 กรกฎาคม 2566

คำสำคัญ: ภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท; ยาแก้-
ปวด; ยาใหม่; มีโรกาบาลิน

การอ้างอิงบทความ:

สุวิมล ยี่ภู่, จุฑามณี สุทธิสีสังข์. ภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพ
ประสาทและการรักษาด้วยยาชนิดใหม่มีโรกาบาลิน. วารสารเภ-
สัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):206-17.

Keyword: neuropathic pain; analgesics; new
drug; mirogabalin

Citation:

Yeephu S, Suthisisang C. Neuropathic pain and new
drug treatment with mirogabalin. Thai J Hosp Pharm.
2023;33(2):206-17.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายอาการและพยาธิกำเนิดของความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทได้
2. อธิบายแนวทางการรักษาและยาที่ใช้ในการรักษาความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทได้
3. อธิบายข้อมูลที่สำคัญของ mirogabalin ซึ่งเป็นยาใหม่ที่ใช้รักษาความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทได้

บทนำ

ภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท (neuro-
pathic pain) หมายถึง ความปวดที่เป็นผลจากการมี
พยาธิสภาพหรือโรคที่ส่งผลกระทบต่อระบบประสาท
รับความรู้สึก (somatosensory nervous system)¹
ความปวดชนิดนี้พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติซึ่งส่วนใหญ่
มักปวดแบบเรื้อรังและรบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย
สาเหตุการเกิดมีได้หลากหลายทั้งจากความผิดปกติของ
ระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathic
pain) หรือระบบประสาทส่วนกลาง (central neuro-
pathic pain) ขึ้นกับบริเวณที่เกิดรอยโรคหรือการบาด-
เจ็บ ตัวอย่างภาวะที่เป็นสาเหตุของ peripheral neu-
ropathic pain ที่พบบ่อย ได้แก่ postherpetic neu-
ralgia (PHN), diabetic peripheral neuropathic
pain (DPNP), chemotherapy-induced peripheral
neuropathy, HIV-related neuropathy, trigeminal
neuralgia, post-surgery neuropathy, post-trau-
matic neuropathy และ radiculopathies ส่วนภาวะ
ที่เป็นสาเหตุของการเกิด central neuropathic pain
ที่พบบ่อย ได้แก่ post-stroke pain และ spinal cord
injury^{2,3}

อาการและอาการแสดง พบได้ใน 2 ลักษณะ คือ

1. อาการทางลบ เกิดจากการที่ระบบประสาท

บริเวณที่บาดเจ็บสูญเสียการทำหน้าที่ โดยผู้ป่วยจะมีการ
รับสัมผัสลดลง และเกิดอาการชา เมื่อตรวจร่างกายอาจ
พบว่าร่างกายมีการรับความรู้สึกที่ลดลง เช่น hypoes-
thesia (ลด sensation ต่อตัวกระตุ้นที่ปกติไม่ทำให้ปวด)
หรือ hypoalgesia (ลด sensation ต่อตัวกระตุ้นที่ปกติ
ทำให้ปวด)^{4,5}

2. อาการทางบวก เกิดจากการปรับตัวที่ผิดปกติ
(maladaptive plasticity) ในการส่งสัญญาณความปวด
ภายหลังการเกิดรอยโรคหรือการบาดเจ็บของระบบ
ประสาท ผู้ป่วยจะมีความปวดเกิดขึ้นมาเอง และมีการ
ขยายสัญญาณของการรับความรู้สึก ส่งผลให้เกิดอาการ
ต่าง ๆ เช่น อาการปวดเสียวแปลบเหมือนไฟช็อต (lanci-
nating) แสบร้อน รู้สึกยิบ ๆ ซ้ำ ๆ (tingling) ปวดคล้าย
ถูกเข็มตำ ความรู้สึกสัมผัสที่ผิดปกติ (paresthesia) หรือ
dysesthesia (paresthesia ที่มีอาการมากจนผู้ป่วย
ไม่พึงพอใจ) นอกจากนี้จะเกิดความปวดเมื่อมีการตรวจ
ร่างกาย (evoked sensations) โดยอาจพบภาวะ allo-
dynia (เกิดความปวดขึ้นจากตัวกระตุ้นซึ่งปกติไม่ทำให้
ปวด) หรือ hyperalgesia (มีความรู้สึกปวดได้มากกว่า
ปกติต่อตัวกระตุ้นซึ่งปกติก็ทำให้เกิดความปวด)^{5,6}

พยาธิกำเนิด พบว่าการเกิด neuropathic pain
เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุลของระบบ
ประสาทมากมายหลายกลไก โดยกลไกที่สำคัญ ได้แก่⁷⁻⁹

1. การเพิ่ม expression ของ $\alpha_2\delta$ subunits ของ N-type calcium channels บริเวณ dorsal root ganglia (DRG) และ presynaptic terminals โดย N-type calcium channels นี้เป็นเป้าหมายของการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม gabapentinoids ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษา neuropathic pain

2. การเกิด upregulation ของ voltage-gated sodium channels (Na_v) โดยเฉพาะ $Na_v1.7$, $Na_v1.8$, $Na_v1.9$ บริเวณเส้นประสาทที่เกิดการบาดเจ็บ ดังนั้นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง sodium channels เช่น carbamazepine จึงช่วยลดการส่งสัญญาณความปวดในผู้ป่วย neuropathic pain ได้

3. การลดลงของ descending inhibition ซึ่งส่งผลให้เพิ่มการเกิด pain transmission โดยยาที่นำมาใช้รักษา คือ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ serotonin และ norepinephrine ทำให้เพิ่มการทำงานของ descending inhibitory pain pathway เช่น ยารักษาโรคซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) และ serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)

4. การเกิด phosphorylation ของ transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV-1) โดย protein kinase C ดังนั้นการใช้ยา capsaicin ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้น TRPV-1 receptor ที่อยู่บน nociceptive fibers จนในที่สุดทำให้เกิดการ desensitize ของ TRPV-1-containing sensory axons จึงช่วยลดการส่งสัญญาณความปวดได้

นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่น ๆ ที่อาจเกี่ยวข้อง ได้แก่ การกระตุ้น spinal N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors และการเพิ่ม expression ของ cannabinoid receptors ใน peripheral และ central nervous system และใน glial cells เป็นต้น

แนวทางการรักษาภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท

การรักษา neuropathic pain ควรคำนึงถึงการจัดการสาเหตุที่ทำให้เกิดความปวด ร่วมกับการรักษา

เฉพาะเพื่อบรรเทาอาการปวดที่เกิดขึ้น การกำหนดเป้าหมายในการรักษาร่วมกับผู้ป่วยเป็นขั้นตอนที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วย โดยเป้าหมายในการรักษาควรอยู่บนพื้นฐานที่เป็นไปได้และสามารถปฏิบัติได้จริง คือลดความปวดลงอย่างน้อยร้อยละ 30–50 หรือลดความปวดให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ ร่วมกับการทำให้ผู้ป่วยมีการทำงานของร่างกาย (physical function) และคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น รวมทั้งเกิดผลไม่พึงประสงค์จากการรักษาน้อยที่สุด^{6,10,11}

โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีภาวะ neuropathic pain จะไม่ตอบสนองต่อ traditional analgesics เช่น non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs³ เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาไม่สัมพันธ์กับพยาธิสภาพของความปวดที่เกิดขึ้น สำหรับยากลุ่ม opioids นั้นไม่แนะนำให้เลือกใช้เป็นยาทางเลือกหลัก เนื่องจากความปวดชนิดนี้มักจะตอบสนองต่อยา opioids ได้ไม่ดีนัก ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ functional down regulation และ/หรือ desensitization ของ μ opioid receptors ใน dorsal horn ของ spinal cord ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย neuropathic pain¹² จึงมีการแนะนำให้เลือกใช้ยา opioids เฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาที่เป็นยาทางเลือกหลัก และ/หรือ ยาทางเลือกรอง นอกจากนี้การใช้ยากลุ่ม opioids ยังมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มาก และยังคงต้องเฝ้าระวังการเกิด tolerance และการนำยาไปใช้ในทางที่ผิดด้วย¹³

จากกลไกสำคัญของการเกิด neuropathic pain ยาหลักที่ใช้ในภาวะนี้จึงได้แก่ ยาแก้ชัก และยารักษาโรคซึมเศร้า นอกจากนี้ยังมียาอื่น ๆ ที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าอาจสามารถนำมาใช้ได้ โดยรายละเอียดของยาสำหรับ neuropathic pain ที่ใช้บ่อยในประเทศไทย แสดงใน

ตารางที่ 1

Mirogabalin

ยากันชักกลุ่ม gabapentinoids ชนิดดั้งเดิม (gabapentin และ pregabalin) เป็นยาหลักที่สำคัญในการรักษา neuropathic pain ออกฤทธิ์โดยการจับกับ $\alpha_2\delta$ subunit ของ voltage-gated calcium channels

ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลของยาที่ใช้สำหรับรักษาภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทที่ใช้อยู่ในประเทศไทย^{3,6}

รายการยา ^a	กลไกการออกฤทธิ์	ภาวะที่ใช้รักษา ^b	ขนาดยา ^c	อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ	ข้อมูลเพิ่มเติม หรือข้อควรระวัง
Antiepileptic drugs					
Gabapentin	ยับยั้ง calcium channels	- DPNP - PHN	300-2,400 มก./วัน	ง่วงซึม วิงเวียน peripheral edema	• ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไตในรูปแบบเดิม จึงต้องลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง • ระวังการใช้ในผู้สูงอายุ ผู้ที่เสี่ยงต่อการพลัดตกหกล้ม
Pregabalin		- Phantom limb pain - Central pain	75-600 มก./วัน	น้ำหนักตัวเพิ่ม	
Carbamazepine*	ยับยั้ง sodium channels	- TGN - Phantom limb pain	200-1,200 มก./วัน	คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ เห็นภาพซ้อน (oxcarbazepine มีผลไม่พึงประสงค์น้อยกว่า carbamazepine)	
Oxcarbazepine*		- Central pain	300-1,800 มก./วัน		• ทำให้โซเดียมในเลือดต่ำโดยเฉพาะในผู้ที่ได้รับยาขับปัสสาวะ • ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคตับ โรคไขกระดูก • ก่อนเริ่มยานำให้ตรวจคัดกรองทางพันธุกรรม HLA-B*1502 อัลลีล เพื่อป้องกันการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง
Tricyclic antidepressants (TCAs)					
Amitriptyline	เพิ่มการทำงานของ descending inhibitory pain pathway	- DPNP - PHN	10-75 มก./วัน	ง่วงซึม หัวใจเต้นเร็ว น้ำหนักตัวเพิ่ม อ่อนล้า ผลไม่พึงประสงค์ด้าน anticholinergic (nortriptyline มีผลไม่พึงประสงค์น้อยกว่า amitriptyline)	• หลีกเลี่ยงหรือระงับการใช้ในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยสมองเสื่อม ผู้ป่วยโรคหัวใจ โรคตับ และผู้ป่วยที่ต้องระวังอาการไม่พึงประสงค์ด้าน anticholinergic
Nortriptyline		- Phantom limb pain - Central pain			
Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)					
Duloxetine	เพิ่มการทำงานของ descending inhibitory pain pathway	- DPNP - PHN	30-60 มก./วัน	คลื่นไส้ วิงเวียน ใจสั่น ความดันโลหิตเพิ่ม	• ระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจ โรคตับ โรคไต • ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้
Venlafaxine			75-150 มก./วัน	ท้องผูก อาหารไม่ย่อย ท้องเสีย ปากแห้ง เบื่ออาหาร	

ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลของยาที่ใช้สำหรับรักษาภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทที่ใช้บ่อยในประเทศไทย^{3,6} (ต่อ)

รายการยา ^a	กลไกการออกฤทธิ์	ภาวะที่ใช้รักษา ^b	ขนาดยา ^c	อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ	ข้อมูลเพิ่มเติม หรือข้อควรระวัง
Weak opioids					
Tramadol	กระตุ้น μ opioid receptors; เพิ่มการทำงานของ descending inhibitory pain pathway	- DPNP - PHN - Spinal cord injury - กรณีปวดรุนแรงและต้องได้รับการระงับปวดอย่างรวดเร็ว อาจใช้ยานี้ร่วมกับยาทางเลือกหลักในระหว่างปรับขนาดยา	50-400 มก./วัน	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก วิงเวียน ง่วงซึม ปวดศีรษะ ทำให้ชักได้ง่ายขึ้น	- หลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยโรคลมชัก ผู้ที่มีประวัติใช้สารเสพติด - การใช้ร่วมกับยาที่มีผลเพิ่ม serotonin เช่น TCAs, SNRIs อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด serotonin syndrome
Topical agents					
Capsaicin lotion 0.075%	กระตุ้น TRPV-1 receptor บน nociceptive fibers	- Localized pain - DPNP - PHN	ทาบริเวณที่ปวด วันละ 3-4 ครั้ง	แสบร้อน เกิดผื่นแดง หรืออาจคันบริเวณที่ทา	- ใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ localized neuropathic pain - ให้ทาผิวแห้งปกตินี้ที่ไม่มีรอยแผล (intact skin)

^a สมาคมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย แนะนำยาทางเลือกหลัก ได้แก่ gabapentin, pregabalin, amitriptyline, nortriptyline, duloxetine และยาทางเลือกรอง ได้แก่ carbamazepine, oxcarbazepine, venlafaxine, tramadol

^b ยกตัวอย่างการใช้ยาในโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุของ neuropathic pain บางชนิดที่อาจพบบ่อย โดยอ้างอิงตามคำแนะนำเวชปฏิบัติของสมาคมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย

^c อ้างอิงตามขนาดยาที่แนะนำโดยสมาคมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย

* carbamazepine และ oxcarbazepine จัดเป็นยาทางเลือกหลักในผู้ป่วย trigeminal neuralgia

คำย่อ: DPNP = diabetic peripheral neuropathic pain

PHN = postherpetic neuralgia

TGN = trigeminal neuralgia

TRPV-1 = transient receptor potential vanilloid-1

(VGCCs) ซึ่งเมื่อจับแล้วโมเลกุลของยาจะปิดกั้นการไหลเข้าเซลล์ของ calcium ส่งผลให้ excitatory neurotransmitters เช่น glutamate, substance P และ calcitonin gene-related peptide (CGRP) ถูกหลั่งออกจากปลายประสาทลดลงจึงช่วยลดการส่งสัญญาณความปวด¹⁴ ข้อจำกัดของการใช้ยา คือ ผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ง่วงซึม เวียนศีรษะ และปวด

ศีรษะ จึงได้มีการพัฒนายาใหม่เพื่อให้ผลไม่พึงประสงค์น้อยลงและน่าจะให้ประสิทธิภาพในการลดปวดได้ดีขึ้น ได้แก่ mirogabalin^{15,16} โดยกลไกการออกฤทธิ์ดังแสดงในรูปที่ 1

ผลของ mirogabalin ต่อ $\alpha_2\delta$ subunit ของ VGCCs เปรียบเทียบกับ pregabalin

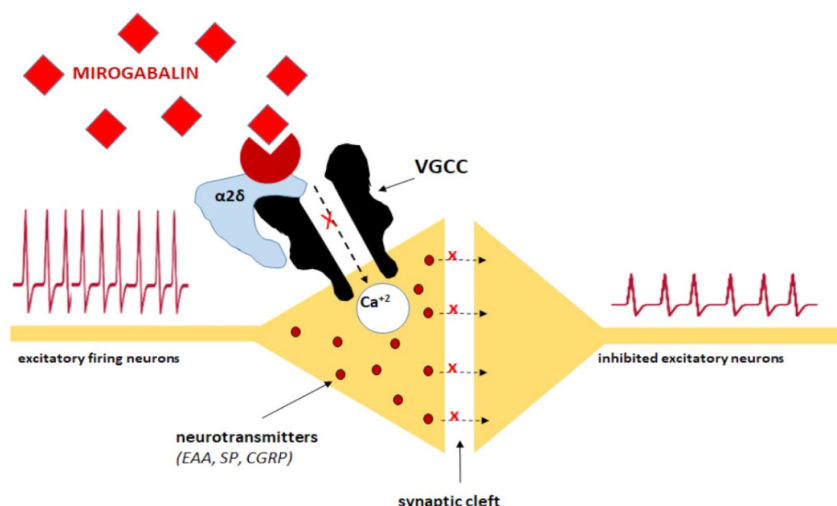
ความชอบจับ (binding affinity) ของยา

ต่อโมเลกุลเป้าหมายวัดโดยค่า equilibrium dissociation constant (K_d) โดยค่ายิ่งต่ำแสดงถึงความชอบจับที่ยิ่งสูง จากการศึกษาเปรียบเทียบความชอบจับของ mirogabalin และ pregabalin ต่อ human $\alpha_2\delta$ -1 subunit (เกี่ยวข้องกับความปวดและความวิตกกังวล) และ $\alpha_2\delta$ -2 subunit (เกี่ยวข้องกับผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ง่วงซึม เวียนศีรษะ เหน็ดเหนื่อย)¹⁷ (ตารางที่ 2) พบว่ายาทั้งสองชนิดมีความชอบจับกับ $\alpha_2\delta$ -1 มากกว่า $\alpha_2\delta$ -2 subunit (จากการที่ค่า K_d ต่อ $\alpha_2\delta$ -1 subunit ต่ำกว่าค่า K_d ต่อ $\alpha_2\delta$ -2 subunit) โดย mirogabalin มีความแรงในการจับกับ subunit ทั้งสองมากกว่า pregabalin และเมื่อเปรียบเทียบค่าครึ่งชีวิตของการหลุดจากเป้าหมายพบว่า mirogabalin มีความสามารถในการจับกับ $\alpha_2\delta$ -1 ได้นานกว่าเมื่อเทียบกับ $\alpha_2\delta$ -2 subunit (11.1 ชั่วโมง vs 2.4 ชั่วโมง) ในขณะที่ pregabalin จับกับทั้งสอง subunit ได้นานเท่ากัน (1.4 ชั่วโมง) ดังนั้นการที่ mirogabalin จับกับเป้าหมายที่ช่วยลดความปวด คือ $\alpha_2\delta$ -1 subunit ได้นาน

จึงทำให้นี้สามารถใช้เพียงวันละ 1-2 ครั้ง จากผลต่อ $\alpha_2\delta$ subunit ที่กล่าวมาแสดงให้เห็นว่า mirogabalin น่าจะให้ฤทธิ์ลดปวดใน neuropathic pain ได้ดีกว่า และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลางน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ pregabalin เนื่องจากมีความชอบจับกับ $\alpha_2\delta$ -1 subunit สูงและจับได้ยาวนานในขณะที่มีความชอบจับกับ $\alpha_2\delta$ -2 ต่ำกว่า $\alpha_2\delta$ -1 และหลุดออกจาก $\alpha_2\delta$ -2 subunit ได้เร็ว¹⁶

เภสัชจลนศาสตร์ของ mirogabalin^{15,16,18}

Mirogabalin ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วจากทางเดินอาหาร มีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์มากกว่าร้อยละ 85 อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา เวลาที่ให้ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (time to maximum plasma concentration; T_{max}) เท่ากับ 1 ชั่วโมง ทั้งค่าระดับยาสูงสุดในพลาสมา (maximum plasma concentration; C_{max}) และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลาถึงเวลาอนันต์ (area under the plasma concentration time curve up to infinity; AUC_{inf}) เพิ่มขึ้น



EAA = excitatory amino acid

SP = substance P

CGRP = calcitonin gene-related peptide

VGCC = voltage-gated calcium channel

(ขอบคุณรูปจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14)

รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของ mirogabalin

เป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้ (dose-dependent manner)

Mirogabalin จับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณร้อยละ 25 ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาประมาณ 2.96-3.37 ชั่วโมง ถูกเปลี่ยนสภาพโดยเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferase ประมาณร้อยละ 13-21 โดยส่วนใหญ่ คือ ประมาณร้อยละ 76 ถูกขับออกทางไตในรูปเดิม ดังนั้นจึงต้องมีการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต ดังรายละเอียดใน **ตารางที่ 3**

ข้อมูลเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์และขนาดยาระงับปวดสมมูล (equianalgesic dose) ของ mirogabalin กับ gabapentinoids ชนิดดั้งเดิม แสดงดัง **ตารางที่ 4**

อาการไม่พึงประสงค์ของ mirogabalin^{14,21}

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ง่วงซึม เวียนศีรษะ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น peripheral edema และปวด

ศีรษะ โดยส่วนใหญ่มีความรุนแรงอยู่ในระดับอ่อนถึงปานกลาง และดีขึ้นโดยไม่ต้องให้การรักษา

การใช้ mirogabalin ในขนาดสูงสุด คือ 30 มก./วัน ไม่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี โดยอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะต่อระบบประสาทส่วนกลางต่ำกว่ายา gabapentin และ pregabalin อย่างชัดเจน

มีการศึกษาที่พบว่า mirogabalin มีความเป็นไปได้ที่จะถูกนำไปใช้ในทางที่ผิดต่ำกว่า diazepam หรือ pregabalin โดยผู้ป่วยที่มีประวัติการนำยาหรือสารเสพติดมาใช้เพื่อความบันเทิงหรือความหย่อนใจ (recreational purposes) สามารถทนต่อยานี้ได้ดี¹⁴ อย่างไรก็ตาม จากการที่ปัจจุบันมีรายงานการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับการนำ gabapentin และ pregabalin มาใช้ในทางที่ผิดร่วมกับยาในกลุ่ม opioids หรือสารเสพติดอื่นเพิ่มมาก

ตารางที่ 2 พารามิเตอร์แสดงความชอบจับและการหลุดออก (binding-dissociation kinetic parameters) ของ ³H-mirogabalin และ ³H-pregabalin ต่อ human $\alpha_2\delta$ subunit¹⁷

พารามิเตอร์	Mirogabalin	Pregabalin
Binding affinity		
K_d ต่อ $\alpha_2\delta$ -1 subunit	13.5 นาโนโมล/ลิตร	62.5 นาโนโมล/ลิตร
K_d ต่อ $\alpha_2\delta$ -2 subunit	22.7 นาโนโมล/ลิตร	125 นาโนโมล/ลิตร
Dissociation rate		
K_{off} ต่อ $\alpha_2\delta$ -1 subunit	0.0672 ต่อชั่วโมง	0.5051 ต่อชั่วโมง
K_{off} ต่อ $\alpha_2\delta$ -2 subunit	0.2837 ต่อชั่วโมง	0.5103 ต่อชั่วโมง
Dissociation half life		
$t_{1/2}$ ต่อ $\alpha_2\delta$ -1 subunit	11.1 ชั่วโมง	1.4 ชั่วโมง
$t_{1/2}$ ต่อ $\alpha_2\delta$ -2 subunit	2.4 ชั่วโมง	1.4 ชั่วโมง

K_d = equilibrium dissociation constant ค่ายิ่งต่ำแสดงถึงความชอบที่ยิ่งสูงของ ligand ในการจับกับโมเลกุลเป้าหมาย

K_{off} = dissociation rate constant คือ อัตราที่ ligand หลุดจากโมเลกุลเป้าหมาย ค่ายิ่งต่ำแสดงว่ายิ่งจับกับเป้าหมายได้นาน

Dissociation half life = ค่าครึ่งชีวิตของการหลุดออกจากโมเลกุลเป้าหมาย ค่ายิ่งสูงแสดงว่ายิ่งจับกับเป้าหมายได้นาน

$t_{1/2}$ = dissociation half-life

ตารางที่ 3 การปรับขนาด mirogabalin ตามสภาวะการทำงานของไต^{15,16}

ขนาดยา*	ความผิดปกติของไต		
	ระดับน้อย (90 > CrCL ≥ 60 mL/min)	ระดับปานกลาง (60 > CrCL ≥ 30 mL/min)	ระดับรุนแรง และ ESRD (CrCL < 30 mL/min)
ขนาดยาเริ่มต้น	5 มก. วันละ 2 ครั้ง	2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง	2.5 มก. วันละครั้ง
ขนาดยาต่อวัน	10-30 มก.	5-15 มก.	2.5-7.5 มก.
ขนาดยาที่ให้ผลในการรักษา			
- ขนาดยาต่ำสุด	10 มก. วันละ 2 ครั้ง	5 มก. วันละ 2 ครั้ง	5 มก. วันละครั้ง
- ขนาดยาแนะนำ	15 มก. วันละ 2 ครั้ง	7.5 มก. วันละ 2 ครั้ง	7.5 มก. วันละครั้ง

* ขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติ แนะนำให้เริ่มต้นด้วยขนาด 5 มก. วันละ 2 ครั้ง และค่อย ๆ ปรับขนาดยาเพิ่มครั้งละ 5 มก. โดยมีระยะห่างของการปรับขนาดยาแต่ละครั้งอย่างน้อย 1 สัปดาห์ และปรับขนาดไปจนถึง 15 มก. วันละ 2 ครั้ง ที่สัปดาห์ที่ 3

CrCL = creatinine clearance

ESRD = end-stage renal disease

mL = milliliter

มก. = มิลลิกรัม

ตารางที่ 4 เภสัชจลนศาสตร์และขนาดยาระงับปวดสมมูลของยาในกลุ่ม gabapentinoids¹⁵⁻²⁰

	Gabapentin ^{16,19,20}	Pregabalin ^{16,19,20}	Mirogabalin ¹⁵⁻¹⁸
ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์	ร้อยละ 27-60	มากกว่าร้อยละ 90	มากกว่าร้อยละ 85
เวลาที่ให้ระดับยาสูงสุดในพลาสมา	2-3 ชั่วโมง	1 ชั่วโมง	1 ชั่วโมง
ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา	5-7 ชั่วโมง	5.5-6.7 ชั่วโมง	2.96-3.37 ชั่วโมง*
การจับกับโปรตีนในพลาสมา	น้อยกว่าร้อยละ 3	ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมา	น้อยกว่าร้อยละ 25
การกำจัดยาทางไต	กำจัดในรูปเดิม ร้อยละ 100	กำจัดในรูปเดิม ร้อยละ 92-99	กำจัดในรูปเดิม ร้อยละ 76
เภสัชจลนศาสตร์แบบ linear (linear pharmacokinetics)	ไม่ใช่ (เป็น zero order PK)	ใช่ (เป็น first order PK)	ใช่ (เป็น first order PK)
ความถี่ในการให้ยา	วันละ 3-4 ครั้ง	วันละ 2-3 ครั้ง	วันละ 1-2 ครั้ง
ขนาดยาระงับปวดสมมูล ¹⁶ (equianalgesic dose)	มากกว่า 1,200 มก.	600 มก.	30 มก.

* แม้ยาจะมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาสั้น แต่มีค่าครึ่งชีวิตต่อ $\alpha_2\delta$ -1 subunit ยาว จึงออกฤทธิ์ลดปวดได้นานและสามารถให้วันละ 1-2 ครั้งได้

มก. = มิลลิกรัม PK = pharmacokinetics

ขึ้น ดังนั้น จึงควรมีการติดตามการใช้ยาในกลุ่ม gaba-pentinoids เป็นระยะ เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

อันตรกิริยาระหว่าง mirogabalin กับยาชนิดอื่น ๆ¹⁴⁻¹⁶

การใช้ mirogabalin ร่วมกับยาหรือสารอื่นที่มีผลกดระบบประสาทส่วนกลาง เช่น lorazepam, zolpidem, tramadol และ ethanol อาจเกิดการเสริมฤทธิ์กันและทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลางเพิ่มมากขึ้น เช่น ง่วงซึม เวียนศีรษะ และปวดศีรษะ

จากการที่ mirogabalin ไม่ได้ถูกเปลี่ยนสภาพโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP450) และไม่มีฤทธิ์เป็นตัวเหนี่ยวนำหรือตัวยับยั้ง CYP450 ดังนั้นยานี้จึงไม่มีปัญหาการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ ในกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับ CYP450

การศึกษาทางคลินิกของ mirogabalin

Mirogabalin มีข้อบ่งใช้หลักสำหรับรักษาภาวะ peripheral neuropathic pain โดยมีการศึกษาทางคลินิกที่น่าสนใจ ดังนี้

1. Postherpetic neuralgia (PHN)

การศึกษา phase 3 แบบสุ่มและปกปิดสองทาง เปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วย PHN ชาวเอเชีย²² พบว่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนนความปวดรายวันเฉลี่ย (average daily pain score; ADPS) ที่สัปดาห์ 14 จาก baseline ของ mirogabalin ทั้ง 3 ขนาด (15 มก./วัน 20 มก./วัน และ 30 มก./วัน) มีความแตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และกลุ่ม mirogabalin มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี ADPS ลดลงจาก baseline $\geq$ ร้อยละ 30 มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี ADPS ลดลงจาก baseline $\geq$ ร้อยละ 50 ในกลุ่ม mirogabalin 30 มก./วัน มากกว่ากลุ่มยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่า mirogabalin ทุกขนาดช่วยเพิ่มคุณภาพการนอนหลับและคะแนนคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ได้แก่ ง่วงซึม เยื่อจมูกและคอ

อักเสบ เวียนศีรษะ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และ บวม

2. Diabetic peripheral neuropathic pain (DPNP)

การศึกษา phase 3 แบบสุ่มและปกปิดสองทาง เปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วย DPNP ชาวเอเชีย²³ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของ ADPS ที่สัปดาห์ 14 จาก baseline ของกลุ่มที่ได้รับ mirogabalin 30 มก./วัน มีความแตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี ADPS ลดลงจาก baseline $\geq$ ร้อยละ 50 ในกลุ่ม mirogabalin 30 มก./วัน มากกว่ากลุ่มยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่า mirogabalin 30 มก./วัน ช่วยเพิ่มคุณภาพการนอนหลับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยส่วนใหญ่พบภาวะเยื่อจมูกและคออักเสบ ง่วงซึม เวียนศีรษะ peripheral edema และ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

3. Switching จาก pregabalin เป็น mirogabalin

การศึกษาแบบไปข้างหน้าแบบมีการเปิดเผยชื่อยา และไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ MIROP study²⁴ เพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของการเปลี่ยนยาจาก pregabalin ไปเป็น mirogabalin ในผู้ป่วย peripheral neuropathic pain ที่ได้รับการรักษาด้วย pregabalin มาเป็นเวลาอย่างน้อย 28 วันและมีความปวดระดับปานกลางขึ้นไป โดยหลังจากค่อย ๆ ลดขนาดยา pregabalin ลงจนหยุดยาได้ จึงเริ่มให้ mirogabalin (day 1) แบบปรับขนาดเป็นลำดับขั้นตามการทำงานของไต ผลการศึกษาพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระดับความรุนแรงน้อย ได้แก่ ง่วงซึม เวียนศีรษะ และ peripheral edema และสามารถปรับขนาดยาได้จนถึงขนาดที่ให้ผลในการรักษา โดยเมื่อสิ้นสุดการศึกษา (day 29) พบว่าคะแนน visual analog scale เฉลี่ย ลดลงจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

รูปแบบ mirogabalin และข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรอง

Mirogabalin ในรูปเกลือ besylate เป็นยาชนิด

เม็ดสำหรับรับประทานที่มีจำหน่ายในความแรง 2.5, 5, 10 และ 15 มก.

ยาได้รับการรับรองให้ใช้ครั้งแรกในประเทศญี่ปุ่นสำหรับ peripheral neuropathic pain ในปี ค.ศ. 2019 และได้รับการรับรองให้ใช้ในประเทศเกาหลีสำหรับ peripheral neuropathic pain และในไต้หวันสำหรับภาวะ PHN และ DPNP ในปี ค.ศ. 2020¹⁵

ต่อมาในปี ค.ศ. 2022 mirogabalin ได้รับการรับรองเพิ่มเติมสำหรับรักษาภาวะ central neuropathic pain ในประเทศญี่ปุ่น²⁵ โดยอ้างอิงข้อมูลจากผลการศึกษา phase 3 แบบสุ่มและปกปิดสองทางเปรียบเทียบยาหลอกเป็นเวลา 14 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีภาวะ central neuropathic pain จากการบาดเจ็บของไขสันหลัง²⁶ ที่แสดงประสิทธิผลของ mirogabalin ในการลดความปวดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและทางคลินิก และพบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีโดยไม่มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

สำหรับในประเทศไทย mirogabalin ทั้ง 4 ความแรง ได้รับการรับรองในปี ค.ศ. 2022 สำหรับใช้ในการรักษาภาวะ peripheral neuropathic pain²⁷

บทสรุป

Neuropathic pain เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยใน

เวชปฏิบัติ ส่วนใหญ่มีอาการแบบเรื้อรัง ก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานและกระทบต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย ยากลุ่มหลักที่มักถูกแนะนำให้เลือกใช้เป็นลำดับแรกในการรักษา ได้แก่ ยากันชักกลุ่ม gabapentinoids และยารักษาโรคซึมเศร้ากลุ่ม TCAs และ SNRIs ข้อจำกัดสำคัญของการรักษา neuropathic pain ในปัจจุบันคือ ประสิทธิภาพของยาที่ยังอาจต่ำกว่าที่คาดหวังร่วมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ค่อนข้างมากทำให้การปรับขนาดยาขึ้นจนถึงขนาดเป้าหมายเป็นไปได้ยาก mirogabalin เป็นยาชนิดใหม่ในกลุ่ม gabapentinoids ที่มีความแรงในการลดความปวดมากขึ้นและออกฤทธิ์ลดความปวดได้ยาวนานขึ้น โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ง่วงซึม เวียนศีรษะ ลดน้อยลงเมื่อเปรียบเทียบกับ gabapentin และ pregabalin ยานี้สามารถปรับขนาดยาเป็นลำดับขึ้นจนถึงขนาดเป้าหมายหรือขนาดสูงสุดโดยไม่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง การศึกษาทางคลินิกพบว่า mirogabalin มีประสิทธิภาพสูงเมื่อใช้ในการรักษาภาวะ peripheral neuropathic pain โดยเฉพาะ PHN และ DPNP รวมทั้ง central neuropathic pain และผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี ดังนั้นยานี้จึงน่าจะเป็นทางเลือกที่ดีอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษา neuropathic pain

เอกสารอ้างอิง

1. IASP. Terminology [Internet]. Washington, D.C.: International Association for the Study of Pain; 2011 [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#Neuropathicpain>.
2. Kalso E, Aldington DJ, Moore RA. Drugs for neuropathic pain. BMJ. 2013;347:f7339. doi: 10.1136/bmj.f7339.
3. Brooks KG, Kessler TL. Treatments for neuropathic pain. Pharm J [Internet]. 2017 [updated

2021 Feb 12, cited 2022 Aug 7];9(12):doi:10.1211/PJ.2017.20203641. Available from: <https://pharmaceutical-journal.com/article/research/treatments-for-neuropathic-pain>

4. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain – a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol. 2006; 2(2):95-106. doi: 10.1038/ncpneuro0113.
5. Baron R. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. Dtsch Arztebl. 2006;103:A2720–30.
6. สมาคมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย. คำแนะนำ

- เวชปฏิบัติในภาวะปวดเหตุยาพิษภาพประสาท พ.ศ. 2563. กรุงเทพมหานคร: ธนาพรส; 2563.
7. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev.* 2021; 101(1):259-301. doi: 10.1152/physrev.00045.2019.
 8. Snutch TP. Targeting chronic and neuropathic pain: the N-type calcium channel comes of age. *NeuroRx.* 2005; 2(4):662-70. doi: 10.1602/neurorx.2.4.662.
 9. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ.* 2014;348:f7656. doi: 10.1136/bmj.f7656.
 10. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. *Diabetic peripheral neuropathic pain.* *Mayo Clin Proc.* 2006;81(4 Suppl): S12-25. doi: 10.1016/s0025-6196(11)61475-4.
 11. Lindsay TJ, Rodgers BC, Savath V, Hettinger K. Treating diabetic peripheral neuropathic pain. *Am Fam Physician.* 2010;82(2):151-8. PMID: 20642268.
 12. Smith HS. Opioids and neuropathic pain. *Pain Physician* [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 1];15:ES93-110. Available from: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MTcwOA%3D%3D&journal=68>
 13. Finnerup NB. Treatment of neuropathic pain: opioids, cannabinoids, and topical agents. In: Raja SN, Sommer CL, editors. *Pain 2014: refresher course*, 15th World Congress on Pain. Washington, D.C.: IASP Press; 2014. p. 239-45.
 14. Zajackowska R, Mika J, Leppert W, Kocot-Kępska M, Malec-Milewska M, Wordliczek J. Mirogabalin- a novel selective ligand for the $\alpha_2\delta$ calcium channel subunit. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(2):112. doi: 10.3390/ph14020112.
 15. Kato J, Inoue T, Yokoyama M, Kuroha M. A review of a new voltage-gated Ca^{2+} channel $\alpha_2\delta$ ligand, mirogabalin, for the treatment of peripheral neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(17):2311-22. doi: 10.1080/14656566.2021.1958780.
 16. Kim JY, Abdi S, Huh B, Kim KH. Mirogabalin: could it be the next generation gabapentin or pregabalin? *Korean J Pain.* 2021;34(1):4-18. doi: 10.3344/kjp.2021.34.1.4.
 17. Domon Y, Arakawa N, Inoue T, Matsuda F, Takahashi M, Yamamura N, et al. Binding characteristics and analgesic effects of mirogabalin, a novel ligand for the $\alpha_2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018;365(3):573-82. doi: 10.1124/jpet.117.247551.
 18. Brown K, Mendell J, Ohwada S, Hsu C, He L, Warren V, et al. Tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of mirogabalin in healthy subjects: results from phase 1 studies. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6(5):e00418. doi: 10.1002/prp2.418.
 19. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(1):38-56. doi: 10.1177/2042098613505614.
 20. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(10):661-9. doi: 10.2165/11536200-000000000-00000.
 21. Tang H, Lu J, Duan Y, Li D. The clinical application and progress of mirogabalin on neuropathic pain as a novel selective gabapentinoids. *Mediators Inflamm.* 2023;2023:4893436. doi: 10.1155/2023/4893436.
 22. Kato J, Matsui N, Kakehi Y, Murayama E, Ohwada S, Sugihara M. Mirogabalin for the management of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study in Asian patients. *Pain.* 2019;160(5):1175-85. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001501.
 23. Baba M, Matsui N, Kuroha M, Wasaki Y, Ohwada S. Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients. *J Diabetes Investig.* 2019;10(5):1299-1306. doi: 10.1111/jdi.13013.
 24. Kimura Y, Yamaguchi S, Suzuki T, Kato J, Chiba S, Hirakawa N, et al. Switching from pregabalin to mirogabalin in patients with peripheral neuro-

- pathic pain: a multi-center, prospective, single-arm, open-label study (MIROP Study). *Pain Ther.* 2021;10(1):711-27. doi: 10.1007/s40122-021-00255-y.
25. Daiichi Sankyo Co., Ltd. Tarlige® tablets approved in Japan for treatment of patients with neuropathic pain [Internet, press release]. Tokyo: Daiichi Sankyo Co., Ltd.; 2022 [cited 2023 Jul 19]. Available from: https://www.daiichisankyo.com/files/news/pressrelease/pdf/202203/20220328_E.pdf
26. Ushida T, Katayama Y, Hiasa Y, Nishihara M, Tajima F, Katoh S, et al. Mirogabalin for central neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study in Asia. *Neurology.* 2023;100(11):e1193-206. doi: 10.1212/WNL.000000000000201709.
27. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. TARLIGE® 2.5 MG ใน: แสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ยา [Details of Medicinal Product] [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2565 [สืบค้นเมื่อ 19 ก.ค. 2566]. สืบค้นจาก: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?New-code=U1DR1C1012650001711C

ผลของยาต้านเอสจีแอลทีทูในการป้องกันการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Nephroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease Patients

เอื้อการย์ ภราดรปัจจาย, ภ.บ. (การบริบาลทางเภสัชกรรม)
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
e-mail: aerkarn@hotmail.com

สมฤทัย วัชรวิวัฒน์, Pharm.D., อ.ภ.
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: somratai.v@pharm.chula.ac.th

Ueakan Pharadonpadjai, Pharm.D. (Pharm Care)
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University
e-mail: aerkarn@hotmail.com

Somratai Vadcharavivad, Pharm.D., BCP.
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University
Corresponding author
e-mail: somratai.v@pharm.chula.ac.th

บทคัดย่อ

SGLT2 inhibitors เป็นยาลดน้ำตาลในเลือด ออกฤทธิ์โดยยับยั้งโปรตีน sodium-glucose cotransporter type 2 ที่ท่อไตส่วนต้น เพิ่มการขจัดน้ำตาลออกจากปัสสาวะ ทำให้น้ำตาลในเลือดลดลง โดยมีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะแสดงให้เห็นประโยชน์ของยาคานากลิโฟลซิน ดาพากลิโฟลซิน และ เอ็มพากลิโฟลซิน ที่ทำให้การดำเนินเข้าสู่โรคไตระยะสุดท้าย การเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าของครีเอตินีนในซีรัม การลดลงของค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส และการตายจากสาเหตุทางไตและสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือดได้ในภาพรวมประมาณร้อยละ 30 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งที่มีและไม่มีเบาหวาน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาเหล่านี้ยังคงมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะในระดับปานกลางถึงรุนแรงแม้ได้รับยา renin-angiotensin system inhibitor ในขนาดสูงเท่าที่จะทนได้แล้ว และมีข้อควรระวังเกี่ยวกับการติดเชื้อราที่อวัยวะเพศ ภาวะของเหลวในร่างกายพร่อง และภาวะน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกับเลือดเป็นกรดซึ่งควรได้รับการติดตามอย่างเหมาะสม

Abstract

SGLT2 inhibitors are blood glucose-lowering agents that inhibit sodium-glucose cotransporter type 2 in the renal proximal tubule. SGLT2 inhibitors increase glycosuria, and therefore blood glucose reduced. Randomized control trials in chronic kidney disease patients with proteinuria demonstrated the benefits of canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin in approximately 30% reduction of the composite outcomes of end-stage kidney disease, a doubling of serum creatinine or a sustained decline in the estimated glomerular filtration rate, and death from renal or cardiovascular causes among chronic kidney disease patients with or without diabetes mellitus. Most of the study patients had moderate to severe proteinuria despite receiving maximum tolerated renin-angiotensin system inhibitor treatment. Genital fungal infection, volume depletion, and diabetic ketoacidosis are concerns that need to be appropriately monitored.

รับบทความ: 17 กุมภาพันธ์ 2566

แก้ไข: 14 มิถุนายน 2566

ตอบรับ: 25 มิถุนายน 2566

คำสำคัญ: คานากลิโฟลซิน; ดาพากลิโฟลซิน; เอ็มพากลลิโฟลซิน; ยาด้านเอสจีแอลทีทู; โรคไตเรื้อรัง

การอ้างอิงบทความ:

เอื้อการย์ ภราดรปัจจัย, สมฤทัย วัชรารวิวัฒน์. ผลของยาด้านเอสจีแอลทีทูในการป้องกันการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):218-29.

Keyword: canagliflozin; dapagliflozin; empagliflozin; SGLT2 inhibitors; chronic kidney disease

Citation:

Pharadonpadjai U, Vadcharavivad S. Nephroprotective effect of SGLT2 inhibitors in chronic kidney disease patients. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):218-29.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

เพื่อให้ผู้อ่านมีความรู้ความเข้าใจถึงผลของยา SGLT2 inhibitors ในการป้องกันการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

บทนำ

ยาด้านเอสจีแอลทีทู (SGLT2 inhibitors) มีฤทธิ์ยับยั้งโปรตีน sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) ที่ท่อไต เพิ่มการขจัดน้ำตาลออกจากปัสสาวะ ทำให้น้ำตาลในเลือดลดลง ในปี พ.ศ. 2378 ยา phlorizin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ชนิดแรกถูกค้นพบจากเปลือกต้นแอปเปิ้ล¹ โดยพบว่ามีฤทธิ์ลดไข้ และได้ถูกนำไปทดสอบฤทธิ์ต่าง ๆ จนทราบว่าทำให้น้ำหนักลดและมีน้ำตาลในปัสสาวะ จึงเกิดการพัฒนาคอยอดจนได้ SGLT2 inhibitors ชนิดอื่น ๆ สำหรับใช้ในการรักษาเบาหวาน ในเวลาต่อมา อาทิเช่น canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin และ ertugliflozin

คำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2565 (ฉบับปรับปรุง)² ของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับคำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในสากล ได้แก่ แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในการรักษาโรคเบาหวาน พ.ศ. 2565 ของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)³ ซึ่งให้ข้อควรปฏิบัติในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตเรื้อรังไว้ว่าควรพิจารณาใช้ metformin และ/หรือ ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors เป็นยาอันดับแรกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ตามความเหมาะสม และ

ให้ข้อควรปฏิบัติในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะไว้ว่าให้พิจารณาใช้ SGLT2 inhibitors โดยหวังผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เป็นเบาหวาน ตลอดจนแนะนำให้พิจารณาใช้ SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่เป็นเบาหวานตามคำแนะนำการใช้ยา^{2,3} โดยพิจารณาเริ่มยาในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 20 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และให้หยุดยาเมื่อเริ่มการบำบัดทดแทนไต² นอกจากนี้ แนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวานของ American Diabetes Association (ADA) ปี พ.ศ. 2566 แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors หรือยาในกลุ่ม glucagon-like peptide 1 receptor agonists ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตเรื้อรังหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม renin-angiotensin system inhibitors ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้แล้ว และพิจารณาให้ร่วมกับ metformin ตามความเหมาะสม⁴

การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว พบว่ายาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors มีประโยชน์อื่นนอกจากการลดระดับน้ำตาลในเลือดด้วย เช่น ลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ลดอัตราการ

เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และลดอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต ลดอัตราการดำเนินเข้าสู่โรคไตระยะสุดท้าย ตลอดจนชะลอการดำเนินไปของโรคไต โดยส่งผลต่อทั้งค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (estimated glomerular filtration rate, eGFR) และภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ⁵⁻⁹

บทความนี้รวบรวมข้อมูลของการศึกษาในรูปแบบ RCT ที่มีวัตถุประสงค์หลักในการประเมินผลการป้องกันการเสื่อมของไตของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คือ การศึกษา CREDESCENCE¹⁰, DAPA-CKD¹¹, และ EMPA-KIDNEY¹² โดยมุ่งหมายให้เกิดความเข้าใจใน “place of therapy” ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors สำหรับใช้ในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ดีขึ้น และมุ่งหวังให้เกิดความสะดวกกับการนำข้อมูลไปใช้ในการปฏิบัติงาน โดยควรพิจารณานำไปใช้ประกอบกับข้อมูลสำคัญเกี่ยวกับการใช้ยาในด้านอื่น ๆ ในการดูแลผู้ป่วยในการปฏิบัติงานทางคลินิก

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors

ในปัจจุบัน มีโปรตีน sodium-glucose cotransporter (SGLT) ที่ถูกค้นพบแล้วอย่างน้อย 6 ชนิด ในจำนวนนี้มี 2 ชนิดที่เป็นที่รู้จักพอควรคือ SGLT type 1 (SGLT1) ซึ่งทำหน้าที่ขนส่งน้ำตาลกลูโคสที่บริเวณลำไส้เล็กกลับสู่กระแสเลือด และ SGLT2 ซึ่งทำหน้าที่ขนส่งน้ำตาลกลูโคสที่ถูกกรองออกจากโกลเมอรูลัสกลับเข้าสู่กระแสเลือด¹¹ พบ SGLT2 ได้มากที่ renal proximal convoluted tubules โดยปกติ SGLT2 จะขนส่งกลูโคสในปริมาณเกือบทั้งหมดที่ถูกกรองออกมาทางโกลเมอรูลัสกลับสู่กระแสเลือด (มากกว่าร้อยละ 90) ทั้งนี้พบ SGLT1 ที่ไตด้วย แต่ SGLT1 มีบทบาทในการขนส่งน้ำตาลกลูโคสที่ถูกกรองออกจากโกลเมอรูลัสกลับเข้าสู่กระแสเลือดน้อยกว่า SGLT2

ในกระบวนการพัฒนายา ได้มีการมุ่งเน้นพัฒนายาที่จำเพาะต่อ SGLT2 เพื่อให้ได้ยาที่มีประสิทธิภาพดี

ในการลดน้ำตาลในกระแสเลือดและลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการยับยั้งการทำงานของ SGLT1 เช่น ความผิดปกติในการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสและกาแลคโตส และอาการท้องเสียรุนแรงซึ่งอาจนำไปสู่การขาดน้ำได้^{12,13} โดยมีรายงานว่า empagliflozin มีความจำเพาะในการจับกับ SGLT2 สูงที่สุด รองลงมาคือ ertugliflozin, dapagliflozin, canagliflozin และ sotagliflozin ตามลำดับ¹⁴

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ออกฤทธิ์ต่อโปรตีน SGLT2 ลดการดูดกลับน้ำตาลกลูโคสที่ท่อไตส่วนต้น ลดระดับกลูโคสที่สูงจนมีการขับออกทางไต และเพิ่มการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ โดยมีสมมติฐานของกลไกที่อาจเกี่ยวข้องกับผลในการป้องกันการเสื่อมของไตของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors นอกเหนือไปจากการลดระดับน้ำตาล ว่าการป้องกันการเสื่อมของไตน่าจะเกิดจากการยับยั้งการดูดกลับของกลูโคสและโซเดียมที่อาศัยตัวรับ SGLT2 ทำให้ปริมาณโซเดียมที่ท่อไตส่วนท้ายเพิ่มขึ้น กระตุ้น tubuloglomerular feedback system ซึ่งเป็นหนึ่งในกลไกควบคุมอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส ส่งผลให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด afferent arteriole ยับยั้ง renin angiotensin aldosterone system ลดความดันภายในหลอดเลือดไต และลด glomerular hyperperfusion นอกจากนี้ มีข้อมูลจากการทดลองต่าง ๆ ที่ทำให้มีข้อสันนิษฐานว่ายากลุ่ม SGLT2 inhibitors อาจส่งผลโดยตรงต่อ podocytes และ mesangial cells ตลอดจนอาจมี anti-inflammatory effect และ anti-fibrotic effect ต่อเซลล์หลอดเลือดและเซลล์ท่อไต นอกจากนี้ยังอาจมี pleiotropic effects อื่น ๆ เช่น ด้านอนุมูลอิสระ ลดความดันโลหิต ลดน้ำหนักตัว และป้องกันภาวะกล้ามเนื้อหัวใจหนาผิดปกติ^{13,15-19}

ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ในการป้องกันการเสื่อมของไต

รายงานผลการศึกษาของ Neal และคณะ ในปี พ.ศ. 2560⁵ และ McMurray และคณะ ในปี พ.ศ. 2562⁷ ที่ว่า canagliflozin และ dapagliflozin ป้องกัน

การเสื่อมของไตได้รับความสนใจอย่างมาก อย่างไรก็ตาม แม้ว่าการศึกษาทั้งสองนี้มีรูปแบบการศึกษาเป็น RCT แต่เนื่องจากผลในการป้องกันการเสื่อมของไตที่รายงานไว้เป็นเพียงผลการศึกษาของวัตถุประสงครองของการศึกษาเหล่านี้^{5,7} จึงนำไปสู่การออกแบบการศึกษาที่มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อประเมินผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ในการป้องกันการเสื่อมของไตในเวลาต่อมา

บทความนี้รวบรวมข้อมูลจากรายงานผลการศึกษารูปแบบ RCT ที่มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อประเมินประโยชน์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ในการป้องกันการเสื่อมของไต จำนวน 3 การศึกษา¹⁰⁻¹² คือ การศึกษา CRENDENCE¹⁰ ปี พ.ศ. 2562 ซึ่งศึกษาผลของ canagliflozin ขนาด 100 มก. ต่อวัน ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตเรื้อรังและมีภาวะแอลบูมินรั่วในปัสสาวะ จำนวน 4,401 ราย การศึกษา DAPA-CKD¹¹ ในปี พ.ศ. 2563 ซึ่งศึกษาผลของ dapagliflozin ขนาด 10 มก. ต่อวัน ในผู้ป่วย CKD ที่มีภาวะแอลบูมินรั่วในปัสสาวะ จำนวน 4,304 ราย แต่หากผู้ป่วยในการศึกษาไม่สามารถทนต่อยาได้อาจปรับลดขนาด dapagliflozin ลงเป็น 5 มก. ต่อวัน แล้วพยายามปรับขนาดยากลับขึ้นเป็น 10 มก. ต่อวันโดยเร็วที่สุด และการศึกษา EMPA-KIDNEY¹² ปี พ.ศ. 2566 ซึ่งรายงานผลของยา empagliflozin ขนาด 10 มก. ต่อวัน ในผู้ป่วย CKD จำนวน 6,609 ราย เปรียบเทียบกับยาหลอก ทั้งนี้ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งสามฉบับเป็นชาวผิวขาวโดยส่วนใหญ่ (ประมาณร้อยละ 50-60) โดยมีผู้ป่วยชาวเอเชียเข้าร่วมในการศึกษาร้อยละ 20 ถึง 36 ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา CRENDENCE¹⁰ เป็นเบาหวาน ในขณะที่มีผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งที่เข้าร่วมในการศึกษา DAPA-CKD¹¹ และ EMPA-KIDNEY¹² เป็นเบาหวาน ระยะเวลาที่ติดตามผลลัพธ์ในแต่ละการศึกษาแตกต่างกันไป แต่ทั้งสามการศึกษามีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ติดตามผลลัพธ์ไม่ต่ำกว่า 2 ปี ได้สรุปข้อมูลลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาเหล่านี้ไว้ใน **ตารางที่ 1**

การศึกษาทั้งสามฉบับนี้คัดเลือกผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มี eGFR อยู่ในช่วงตั้งแต่ประมาณ 20-30 มล./

นาที/1.73 ตร.ม. ไปจนถึง 75-90 มล./นาที/1.73 ตร.ม. เข้าร่วมในการศึกษา¹⁰⁻¹² โดยผู้ป่วยในการศึกษา CRENDENCE¹⁰ มีค่าเฉลี่ย eGFR สูงที่สุดเมื่อเทียบกับการศึกษา DAPA-CKD¹¹ และ EMPA-KIDNEY¹² คือ 56.2, 43.2 และ 37.4 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ตามลำดับ และผู้ป่วยในการศึกษา CRENDENCE¹⁰ และ DAPA-CKD¹¹ มีค่ามัธยฐานของ urine albumin-creatinine ratio (UACR) ใกล้เคียงกันคือ 927 และ 965 มก./ก. ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยในการศึกษา EMPA-KIDNEY¹² มีค่ามัธยฐานของ UACR ต่ำที่สุด คือ 331 มก./ก.

ผลลัพธ์หลักของทั้งสามการศึกษา¹⁰⁻¹² คือผลลัพธ์รวมของการดำเนินไปของโรคไตรวมถึงการเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต และการเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด โดยมีการกำหนดนิยามของผลลัพธ์แตกต่างกันไปในรายละเอียดบางส่วน ดังแสดงใน **ตารางที่ 2**

ผลลัพธ์หลักที่ได้จากทั้งสามการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน กล่าวคือการใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ให้ผลลัพธ์รวมของการชะลอการดำเนินไปของโรคไต รวมถึงการลดการเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต และลดการเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาได้เกือบร้อยละ 30 ถึง 40 โดยประมาณ โดยในการศึกษา CRENDENCE¹⁰ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ canagliflozin มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดการดำเนินไปของโรคไต หรือเสียชีวิตจากสาเหตุทางไตหรือจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 30 (hazard ratio (HR): 0.70; ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% CI): 0.59 - 0.82; p -value<0.001) ส่วนการศึกษา DAPA-CKD¹¹ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดการดำเนินไปของโรคไต หรือเสียชีวิตจากสาเหตุทางไตหรือจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 39 (HR: 0.61; 95% CI: 0.51 - 0.72; p -value<0.001) และการศึกษา EMPA-KIDNEY¹² พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ empagliflozin มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดการดำเนินไปของโรคไต หรือเสียชีวิตจากสาเหตุทางไตหรือจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

ตารางที่ 1 ข้อมูลของผู้ป่วยในขณะเริ่มต้นการศึกษา CREDENCE, DAPA-CKD, และ EMPA-KIDNEY¹⁰⁻¹²

การศึกษา	CREDENCE ¹⁰	DAPA-CKD ¹¹	EMPA-KIDNEY ¹²
จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด (คน)	4,401	4,304	6,609
ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา	ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 30 ปีขึ้นไป เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 (HbA1C 6.5–12%) ร่วมกับโรคไตเรื้อรัง (eGFR 30 - <90 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และมี UACR >300–5,000 มก./ก.)	ผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคไตเรื้อรัง ที่มี eGFR 25 – 75 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ร่วมกับมี UACR 200 – 5,000 มก./ก.	ผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคไตเรื้อรัง ที่มี eGFR 20 – <45 มล./นาที/1.73 ตร.ม. หรือมี eGFR 45 – <90 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ร่วมกับ UACR อย่างน้อย 200 มก./ก.
จำนวนผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors (คน)	2,202	2,152	3,304
จำนวนสถาบันในการศึกษา	690 แห่ง ใน 34 ประเทศ	386 แห่ง ใน 21 ประเทศ	241 แห่ง ใน 8 ประเทศ
ชนิดและขนาดยา	canagliflozin 100 มก.ต่อวัน	dapagliflozin 10 มก.ต่อวัน ^d	empagliflozin 10 มก.ต่อวัน
คู่เปรียบเทียบ	ยาหลอก	ยาหลอก	ยาหลอก
ยาที่ผู้ป่วยต้องได้รับก่อนเริ่มต้นการศึกษา	ACEI หรือ ARB 1 ชนิด ในขนาดคงที่อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมการศึกษา (ขนาดสูงสุดหรือขนาดที่ไม่สัมพันธ์กับการเกิดอาการข้างเคียงที่ทำให้ทนต่อยาไม่ได้)	ACEI หรือ ARB 1 ชนิด ในขนาดคงที่อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ก่อนการคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา (ยกเว้นมีประวัติว่าไม่สามารถรับยาได้)	RASi 1 ชนิด ในขนาดที่เหมาะสมทางคลินิก ก่อนเข้าร่วมการศึกษา (ยกเว้นกรณีที่มีผู้ป่วยที่วิจยระบุความเห็นว่าไม่มีข้อบ่งใช้หรืออาจทนต่อยาไม่ได้)
ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ศึกษา (ปี)	2.62 (พิสัย 0.02 - 4.53)	2.4 [พิสัยควอไทล์ 2.0 - 2.7]	2.0 [พิสัยควอไทล์ 1.5 - 2.4]
อายุ (ปี) ^{a,b}	62.9 ± 9.2	61.8 ± 12.1	63.9 ± 13.9
ร้อยละของผู้ป่วยหญิง ^a	34.6	32.9	33.2
ร้อยละของผู้ป่วยชาย ^a	65.4	67.1	66.8
ดัชนีมวลกาย (กก./ตร.ม.) ^{a,b}	31.4 ± 6.2	29.4 ± 6.0	29.7 ± 6.7
เชื้อชาติของผู้ป่วยในการศึกษา ^a			
- ร้อยละของชาวผิวขาว	67.5	52.2	58.7
- ร้อยละของชาวผิวดำ	5.1	4.8	3.9
- ร้อยละของชาวเอเชีย	19.3	34.8	36.1
- ร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มอื่น ๆ	8.1	8.1	1.3
eGFR (มล./นาที/1.73 ตร.ม.) ^{a,b}	56.3 ± 18.2	43.2 ± 12.3	37.4 ± 14.5
UACR (มก./ก.) ^{a,c}	923 [459 – 1,794]	965 [472 – 1,903]	331 [46 – 1,061]
ร้อยละของผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ^a	100	67.6	46.2

ตารางที่ 1 ข้อมูลของผู้ป่วยในขณะเริ่มต้นการศึกษา CREDENCE, DAPA-CKD, และ EMPA-KIDNEY¹⁰⁻¹² (ต่อ)

การศึกษา	CREDENCE ¹⁰	DAPA-CKD ¹¹	EMPA-KIDNEY ¹²
ร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่น ๆ ก่อนเข้าร่วมในการศึกษา ^a	Insulin 65.9, Sulfonylurea 27.8, Biguanides 57.9, GLP1-agonist 4.0, DPP4-inhibitor 17.2, RASi 99.9, Beta-blocker 40.1, Statin 69.8, ยาขับปัสสาวะ 46.6, ยาต้านการแข็งตัวของเลือด 60.9	ACEi 31.3, ARB 67.1, Statin 64.8, ยาขับปัสสาวะ 43.1	RASi 85.7, ยาลดไขมัน 66.3, ยาขับปัสสาวะ 41.2

eGFR = ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส

UACR = สัดส่วนของแอลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ

GLP-1 agonist = ยากลุ่ม glucagon-like peptide-1 agonists

ARB = ยากลุ่ม angiotensin-receptor blockers

N/A = ไม่ระบุข้อมูล

^a แสดงข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors

^b แสดงข้อมูลเป็น ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

^c แสดงข้อมูลเป็น ค่ามัธยฐาน [พิสัยควอไทล์]

^d ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาได้ สามารถลดขนาดยา dapagliflozin ลงเป็น 5 มก.ต่อวัน แล้วพยายามปรับกลับเป็น 10 มก.ต่อวันโดยเร็วที่สุด

HbA1C = hemoglobin A1C

DPP-4 inhibitor = ยากลุ่ม dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

ACEi = ยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors

RASi = ยากลุ่ม renin-angiotensin system inhibitors

ตารางที่ 2 นิยามผลลัพธ์หลักในการศึกษา CREDENCE, DAPA-CKD, และ EMPA-KIDNEY¹⁰⁻¹²

การศึกษา	CREDENCE ¹⁰	DAPA-CKD ¹¹	EMPA-KIDNEY ¹²
ปีที่รายงาน	พ.ศ. 2562	พ.ศ. 2563	พ.ศ. 2566
ผลลัพธ์หลัก	ผลลัพธ์รวมของ - ESKD (ฟอกเลือดนาน 30 วันขึ้นไป, ปลุกถ่ายไต, หรือ eGFR ต่ำกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และคงอยู่อย่างน้อย 30 วัน) - Scr เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าและคงอยู่อย่างน้อย 30 วัน - การเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต - การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด	ผลลัพธ์รวมของ - eGFR ลดลงร้อยละ 50 ขึ้นไป - ESKD (ฟอกเลือดนาน 28 วันขึ้นไป, ปลุกถ่ายไต, หรือ eGFR ต่ำกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และคงอยู่อย่างน้อย 28 วัน) - การเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต - การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด	ผลลัพธ์รวมของ - การดำเนินไปของโรคไต (ESKD หมายถึงได้รับการฟอกเลือดแบบถาวรหรือ ปลุกถ่ายไต, eGFR ต่ำกว่า 10 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และคงอยู่, eGFR ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 40, หรือ เสียชีวิตจากสาเหตุทางไต) - การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด

eGFR = ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส; ESKD = โรคไตระยะสุดท้าย; Scr = ค่าครีเอตินินในซีรัม

ร้อยละ 28 (HR: 0.72; 95% CI: 0.64 - 0.82; p -value <0.001) ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยประโยชน์ดังกล่าว ยังคงอยู่เมื่อแยกวิเคราะห์ subgroup analysis ในผู้ที่มี และไม่มีโรคเบาหวาน^{11,12}

ในการศึกษาทั้งสามฉบับ¹⁰⁻¹²พบว่าในระยะต้นของการศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ทั้งสามชนิดมีการลดลงของ eGFR มากกว่ากลุ่มยาหลอก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงเดือนแรก ๆ หลังเริ่มใช้ยา แต่เมื่อติดตามผู้ป่วยไปจนถึงสิ้นสุดการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีการลดลงของ eGFR มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors และทั้งสามการศึกษารายงานผล

ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อภาวะ proteinuria ไปในทิศทางเดียวกันโดยพบว่าการลดลงของ UACR ประมาณร้อยละ 20-40¹⁰⁻¹²

นอกเหนือจากการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังแล้ว ยังมีรายงานผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์รวมที่มีการกำหนดอย่างจำเพาะมาก่อน (pre-specified exploratory composite outcomes) ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหัวใจ และหลอดเลือดโดยอาศัยข้อมูลที่ได้มาจากการศึกษา VERTIS CV¹⁹ ซึ่งรายงานประโยชน์ของ ertugliflozin ต่อไตในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่ว่าจะมีโรคไตเรื้อรังและภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะหรือไม่

ตารางที่ 3 ผลของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ในการป้องกันการเสื่อมของไต และการเสียชีวิต¹⁰⁻¹²

ผลลัพธ์ในการศึกษา	CRENCE ¹⁰	DAPA-CKD ¹¹	EMPA-KIDNEY ¹²
ผลลัพธ์รวมหลัก			
ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	4.32	4.6	6.85
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	6.12	7.5	8.96
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.59–0.82)	0.61 (0.51–0.72)	0.72 (0.64–0.82)
p -value	0.00001	<0.001	<0.001
ค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า			
ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	2.07	N/A	N/A
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	3.38	N/A	N/A
Hazard ratio (95% CI)	0.60 (0.48–0.76)	N/A	N/A
p -value	<0.001	N/A	N/A
ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50			
ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	N/A	2.6	N/A
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	N/A	4.8	N/A
Hazard ratio (95% CI)	N/A	0.53 (0.42–0.67)	N/A
p -value	N/A	N/A	N/A
ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสลดลงและคงอยู่ต่ำกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม.			
ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	1.36	1.9	N/A
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	2.22	2.8	N/A
Hazard ratio (95% CI)	0.60 (0.45–0.80)	0.67 (0.51–0.88)	0.69 (0.54–0.87) ^a
p -value	N/A	N/A	N/A

ตารางที่ 3 ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ในการป้องกันการเสื่อมของไต และการเสียชีวิต¹⁰⁻¹² (ต่อ)

ผลลัพธ์ในการศึกษา	CREDENCE ¹⁰	DAPA-CKD ¹¹	EMPA-KIDNEY ¹²
ฟอกเลือดหรือปลูกถ่ายไต			
ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	1.33	N/A	N/A
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	1.77	N/A	N/A
Hazard ratio (95% CI)	0.74 (0.55–1.00)	0.66 (0.49-0.90)	N/A
p-value	N/A	N/A	N/A
การดำเนินไปของโรคไต			
ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	2.70 ^b	3.3 ^c	6.09 ^d
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	4.04 ^b	5.8 ^c	8.09 ^d
Hazard ratio (95% CI)	0.66 (0.53–0.81) ^b	0.56 (0.45–0.68) ^c	0.71 (0.62–0.81) ^d
p-value	<0.001 ^b	<0.001 ^c	N/A
การเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต			
ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	0.03	0.0	N/A
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	0.09	0.1	N/A
Hazard ratio (95% CI)	N/A	N/A	0.90 (0.22-3.66)
p-value	N/A	N/A	N/A
การเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด			
ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	1.90	1.4	0.91
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	2.44	1.7	1.06
Hazard ratio (95% CI)	0.78 (0.61–1.00)	0.81 (0.58–1.12)	0.84 (0.60–1.19)
p-value	0.05	N/A	N/A
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ			
ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	2.90	2.2	2.28
ยาหลอก (เหตุการณ์/100 คน-ปี)	3.50	3.1	2.58
Hazard ratio (95% CI)	0.83 (0.68–1.02)	0.69 (0.53–0.88)	0.87 (0.70–1.08)
p-value	N/A	0.004	0.21

^a Hazard ratio ของเหตุการณ์การมีค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส <10 มล./นาที/1.73 ตร.ม.

^b ฟอกเลือดนาน 30 วันขึ้นไป, ปลูกถ่ายไต, ค่าครีเอตินินในซีรัมเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า, หรือ มีค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส <15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และคงอยู่อย่างน้อย 30 วัน

^c ฟอกเลือดนาน 28 วันขึ้นไป, ปลูกถ่ายไต, ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส <15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และคงอยู่อย่างน้อย 28 วัน, ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 หรือ เสียชีวิตจากสาเหตุทางไต

^d ฟอกเลือดแบบถาวร, ปลูกถ่ายไต, มีค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสคงอยู่ <10 มล./นาที/1.73 ตร.ม., มีค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสลดลงอย่างน้อยร้อยละ 40 หรือ เสียชีวิตจากสาเหตุทางไต

CI = confidence interval

N/A = not available

พบว่ามีการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹⁰⁻¹² กล่าวคือพบรายงานผลลัพธ์รวมของค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40, ฟอกเลือดและเสียชีวิตจากสาเหตุทางไต 6.0 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มที่ได้ ertugliflozin เทียบกับ 9.0 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอก คิดเป็นโอกาสเสี่ยงเท่ากับ 0.66 เท่า (95% CI: 0.50-0.88; p -value<0.01) ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 จำนวน 5.8 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มที่ได้ ertugliflozin เทียบกับ 8.8 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอก คิดเป็นโอกาสเสี่ยงเท่ากับ 0.65 เท่า (95% CI: 0.49-0.87; p -value<0.01) และการดำเนินไปของภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ 94.8 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่ม ertugliflozin เทียบกับ 120.7 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอก คิดเป็นโอกาสเสี่ยงเท่ากับ 0.79 เท่า (95% CI: 0.72-0.86; p -value<0.01)¹⁹

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

การศึกษาทั้งสามฉบับ¹⁰⁻¹² วางแผนการติดตามการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไว้แตกต่างกัน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รายงานส่วนใหญ่ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม (ยาหลอก) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าจะไม่พบการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (serious adverse events) หรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่นำไปสู่การหยุดยาที่แตกต่างไปจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ เช่น การตัดแขนขา การติดเชื้อแบคทีเรียในระบบทางเดินปัสสาวะ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง กระดูกหัก ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจากการใช้ยาและโรคมะเร็ง¹⁰⁻¹² มีเพียงอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างที่พบว่ามีอุบัติการณ์สูงกว่ายาหลอก เช่น ในการศึกษา CRE-DENCE¹⁰ รายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับ canagliflozin เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกับเลือดเป็นกรด (diabetic ketoacidosis, DKA) 2.2 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี เทียบกับ 0.2 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอก คิดเป็น

โอกาสเสี่ยงเท่ากับ 10.80 เท่า (95% CI: 1.39-83.65) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁰ หากเกิดภาวะ DKA ควรหยุดยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ทันทีและให้การรักษาด้วยการให้สารน้ำทางหลอดเลือดและคาร์โบไฮเดรตทดแทนร่วมกับให้ยาอินซูลินอย่างเหมาะสม²⁰ และเพื่อป้องกันความเสี่ยงในการเกิด ketoacidosis จึงควรหยุดยา SGLT2 inhibitors ชั่วคราวหากผู้ป่วยเจ็บป่วยขึ้นวิกฤติ เข้ารับการผ่าตัด หรือมีภาวะที่รับประทานอาหารและน้ำได้น้อย เช่น มีไข้ คลื่นไส้ อาเจียน³

พบการติดเชื้อราที่อวัยวะเพศในผู้ป่วยชาย 8.4 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี เทียบกับ 0.9 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอกคิดเป็นโอกาสเสี่ยง 9.30 เท่า (95% CI: 2.83-30.60) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และพบการติดเชื้อราที่อวัยวะเพศในผู้ป่วยหญิง 12.6 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี เทียบกับ 6.1 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอกคิดเป็นโอกาสเสี่ยง 2.10 เท่า (95% CI: 1.00-4.45) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁰ และในการศึกษา DAPA-CKD¹¹ รายงานว่าผู้ป่วยที่ใช้ dapagliflozin มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะของเหลวในร่างกายพร่อง (volume depletion) ร้อยละ 5.9 เมื่อใช้ dapagliflozin เทียบกับร้อยละ 4.2 ในยาหลอก (p -value=0.01) ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุหรือได้รับยาขับปัสสาวะเนื่องจากเป็นกลุ่มเสี่ยงในการเกิดภาวะขาดน้ำ (dehydration) หรืออาจพิจารณาลดขนาดยาขับปัสสาวะก่อนเริ่มยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors^{3,20}

อนึ่ง มีข้อกังวลเกี่ยวกับรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในการศึกษา CANVAS⁵ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจลดลงและได้รายงานว่ามีการตัดขา (lower limb amputation) ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ canagliflozin 6.3 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี เปรียบเทียบกับ 3.4 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก คิดเป็นโอกาสเสี่ยงเท่ากับ 1.97 เท่า (95% CI: 1.41-2.75) เทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตาม การศึกษาต่อ ๆ มา ได้แก่ DAPA-HF⁷ ซึ่งศึกษาผลของ dapagliflozin และการศึกษา EMPEROR-Preserved⁹ รวมถึงการเปรียบเทียบภายหลังของการศึกษา EMPA-

REG OUTCOME²¹ ซึ่งศึกษาผลของ empagliflozin ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดต่าง ๆ กลับไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์การตัดแขนขาเมื่อเทียบกับยาหลอก สำหรับในการศึกษา CREDESCENCE¹⁰, DAPA-CKD¹¹ และ EMPA-KIDNEY¹² รายงานว่ามีอุบัติการณ์ของการตัดขา 12.3 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยา canagliflozin เทียบกับ 11.2 เหตุการณ์/1,000 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอก คิดเป็นโอกาสเสี่ยงเท่ากับ 1.11 เท่า (95% CI: 0.79-1.56) พบรายงานร้อยละ 1.6 ในกลุ่มยา dapagliflozin เทียบกับร้อยละ 1.8 ในกลุ่มยาหลอก (p -value = 0.73) และพบรายงาน 0.43 เหตุการณ์/100 คน-ปี ในกลุ่มยา empagliflozin เทียบกับ 0.29 เหตุการณ์/100 คน-ปี ในกลุ่มยาหลอก คิดเป็นโอกาสเสี่ยงเท่ากับ 1.43 เท่า (95% CI: 0.80-2.57) ตามลำดับ ในการนำไปใช้ทางคลินิกจึงอาจพิจารณาตรวจหาปัจจัยเสี่ยงการตัดแขนขา เช่น โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน ความผิดปกติของเส้นประสาทและเท้าเบาหวาน ก่อนเริ่ม canagliflozin และติดตามการติดเชื้อหรือการเกิดแผลที่เท้าเป็นระยะ ตามความเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง²⁰

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทั้งสามฉบับสนับสนุนการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยแสดงให้เห็นประโยชน์ในการชะลอการดำเนินไปของโรคไตโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะในระดับปานกลางถึงรุนแรงแม้ว่าจะได้รับยากลับ renin-angiotensin system inhibitors ในขนาดคงที่และสูงเท่าที่จะทนได้แล้ว ทั้งที่มีเบาหวานหรือไม่มีเบาหวานร่วมด้วย โดยสามารถเริ่มยาได้ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 20 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และให้หยุดยาเมื่อเริ่มการบำบัดทดแทนไต อนึ่ง การให้ยากลับ SGLT2 inhibitors ทำให้ค่าอัตราการกรองของไตลดลงได้โดยเฉลี่ยประมาณ 5 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ในช่วงเดือนแรก ๆ หลังเริ่มยา^{8,9} อัตราการ

กรองที่ลดลงนี้ไม่มีความสัมพันธ์กับการบาดเจ็บของเนื้อไต จึงมีข้อแนะนำว่าไม่จำเป็นต้องหยุดยา³ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาและอธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์โดยเฉพาะอย่างยิ่งในไตรมาสที่ 2 และ 3 ของการตั้งครรภ์ และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเหล่านี้ในมารดาที่ให้นมบุตร ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำข้อมูลสำคัญต่าง ๆ เกี่ยวกับการใช้ยา โดยพิจารณาให้ความสำคัญเรื่องความเข้าใจเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวในระหว่างได้รับยารวมถึงสิ่งแสดงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญในทางคลินิก และได้รับการติดตามการใช้ยาอย่างเหมาะสมเพื่อเฝ้าระวังการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน เป็นต้น

บทสรุป

ผลการศึกษาในรูปแบบ RCT ที่ประเมินผลลัพธ์ในการป้องกันการเสื่อมของไตจากการใช้ canagliflozin, dapagliflozin และ empagliflozin ซึ่งล้วนเป็นการศึกษาขนาดใหญ่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะก่อนการบำบัดทดแทนไตที่มีและไม่มีเบาหวาน แต่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะในระดับต่าง ๆ แสดงให้เห็นผลลัพธ์ของการใช้ยาเหล่านี้ในการป้องกันการเสื่อมของไต โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากลับ renin-angiotensin system inhibitors มาก่อนในขนาดสูงสุดตามความเหมาะสม โดยได้ยากลับ renin-angiotensin system inhibitors ในขนาดคงที่แล้วและยังมีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะอยู่ในระดับปานกลางถึงรุนแรง น่าจะได้ประโยชน์จากการใช้ยากลับ SGLT2 inhibitors เหล่านี้ในภาพรวมของการลดความเสี่ยงต่อการดำเนินไปของโรคไตกับการเสียชีวิตจากสาเหตุทางไตและจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังลงไปได้อีกประมาณ 1 ใน 3

เอกสารอ้างอิง

1. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(1):31–8. doi: 10.1002/dmrr.532.
2. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. ข้อเสนอแนะแนวปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2565 ฉบับปรับปรุงเพิ่มเติม. กรุงเทพฯ: ศรีเมืองการพิมพ์; 2565.
3. Rossing P, Caramori ML, Chan JC, Heerspink HJ, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int.* 2022;102(5):990–9. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.013.
4. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. The American Diabetes Association (ADA) pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl1):S140–57. doi: 10.2337/dc23-S009.
5. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
8. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089–98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
9. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompaint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
11. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
12. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117–27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
13. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010;27(2):136–42. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x.
14. Zeng Q, Zhou Q, Liu W, Wang Y, Xu X, Xu D. Mechanisms and perspectives of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:636152. doi: 10.3389/fcvm.2021.636152.
15. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2015;75(1):33–59. doi: 10.1007/s40265-014-0337-y.
16. Tsai KF, Chen YL, Chiou TTY, Chu TH, Li LC, Ng HY, et al. Emergence of SGLT2 inhibitors as powerful antioxidants in human diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(8):1166. doi: 10.3390/antiox10081166.
17. Miyata KN, Zhang SL, Chan JSD. The rationale and evidence for SGLT2 inhibitors as a treatment for nondiabetic glomerular disease. *Glomerular Dis.* 2021;1(1):21–33. doi: 10.1159/000513659.
18. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in

- heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation*. 2017;136(17):1643–58. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.117.030012.
19. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, Dago-
go-Jack S, McGuire DK, Pratley R, et al. Effects of
ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal
function and albuminuria in patients with type 2
diabetes mellitus: an analysis from the randomised
VERTIS CV trial. *Diabetologia*. 2021;64(6):1256–67.
doi: 10.1007/s00125-021-05407-5.
20. McGill JB, Subramanian S. Safety of sodium-glucose
co-transporter 2 inhibitors. *Am J Cardiol*. 2019;132(10
Suppl):S49-57. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.08.006.
21. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagli-
flozin and assessment of lower-limb amputations
in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*.
2018;41(1):e4-5. doi: 10.2337/dc17-1551.

ทาฟามิดิส: ยาชนิดใหม่ในกลุ่มที่ทำให้ Transthyretin คงตัว สำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจแอมัยลอยโดซิสชนิดเอทีทีอาร์

Tafamidis: A Novel Drug in the Transthyretin Stabilization Group for ATTR-Cardiac Amyloidosis

พิชชาภา แก้วกัน, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม), บธ.ม.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี

ผู้พิมพ์หลัก e-mail: pitchapa073@gmail.com

นันทวรรณ เลิศศักดิ์ศรีสกุล, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี

e-mail: Fernun38@gmail.com

ปีติพล สวนศิริ, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี

e-mail: Pitiphon.sua@gmail.com

วิภารักษ์ รัตนวิภาณนท์, ภ.บ. ว.ภ. (เภสัชบำบัด)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: wipharak.bun@mahidol.ac.th

ธีรภัทร ยิ่งชนม์เจริญ, พ.บ., ว.ว.(อายุรศาสตร์), ว.ว.

(อายุรศาสตร์โรคหัวใจ)

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

e-mail: teerapat.yin@mahidol.ac.th

Pitchapa Kaewkan,

Pharm.D. (Pharmaceutical Care), MBA

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

Corresponding author e-mail: pitchapa073@gmail.com

Nuntawan Loessaksrisakul,

Pharm.D. (Pharmaceutical Care)

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

e-mail: Fernun38@gmail.com

Pitiphon Suansiri,

Pharm.D. (Pharmaceutical Care)

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

e-mail: Pitiphon.sua@gmail.com

Wipharak Rattanaivanon, B.S.(Pharm), BCP.

Faculty of Pharmacy, Mahidol University

e-mail: wipharak.bun@mahidol.ac.th

Teerapat Yingchoncharoen, MD, FACC, FASE

Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital

e-mail: teerapat.yin@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันแนวทางการรักษาโรคหัวใจแอมัยลอยโดซิส อาศัยการออกฤทธิ์ของยาตามลักษณะของการเกิดโรค โดยโรคหัวใจแอมัยลอยโดซิสชนิดเอทีทีอาร์ จะใช้ยาที่มีเป้าหมายต่อ transthyretin (TTR) เพื่อลดการสะสมของโปรตีนอะมัยลอยด์ โดยสามารถแบ่งกลุ่มของยาตามกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้ (1) TTR silencing (2) TTR stabilization และ (3) TTR disruption ทั้งนี้ ทาฟามิดิส คือยาใหม่ในกลุ่ม TTR stabilization เป็นยาที่ทำหน้าที่ป้องกันการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของโปรตีนทำให้ไม่เกิดการสะสมของ amyloid fibril

Abstract

One of the currently available treatments for cardiac amyloidosis (CM) is a disease-modifying therapy. In case of the ATTR subtypes of CM (ATTR-CM), it is suggested to use the drug targeting at the transthyretin protein (TTR) to reduce an accumulation of the amyloid protein. There are three main drug groups, which can be characterized by their mechanism of action as follows (1) TTR silencing, (2) TTR stabilization, and (3) TTR disruption. Tafamidis is

รับบทความ: 10 พฤศจิกายน 2565

แก้ไข: 22 พฤษภาคม 2566

ตอบรับ: 4 มิถุนายน 2566

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทย อนุมัติการใช้ทาฟามิดิสในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2565 ในข้อบ่งใช้เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเข้าโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดชนิดเอทีทีอาร์ รวมถึงเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วย ยาที่ถูกดูดซึมได้ดี จับกับโปรตีนในเลือดได้สูง และกำจัดออกทางอุจจาระในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นหลัก อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีการเปลี่ยนแปลงยาผ่าน cytochromes P450 เนื่องจากทาฟามิดิสสามารถเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP2B6 และ CYP3A4 ได้ นอกจากนี้ ทาฟามิดิสยังสามารถยับยั้ง efflux transporter ที่มีชื่อว่า breast cancer resistance protein (BCRP) ได้ จึงมีโอกาสเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นที่เป็น substrate ของ BCRP

a novel drug in the TTR stabilization group. It prevents accumulation of the amyloid fibrils by preventing protein disfiguration. This drug was approved by the Thai FDA in May 2022. Its indication of use is in the ATTR-CM to reduce mortality rate and admission rate. The drug also increases the quality of life. It is well absorbed, highly protein bound and eliminated via feces in unchanged form. However, tafamidis must be used with caution when taking with other drug that is metabolized by cytochromes P450 as it can induce CYP2B6 and CYP3A4. The drug can inhibit breast cancer resistance protein (BCRP) efflux transporter and thus may have drug-drug interaction with BCRP substrate.

คำสำคัญ: โรคหัวใจและหลอดเลือดชนิดเอทีทีอาร์; โรคหัวใจและหลอดเลือดชนิดเอทีทีอาร์; โปรตีน transthyretin; ทาฟามิดิส

Keyword: cardiac amyloidosis; transthyretin; ATTR-CM; tafamidis

การอ้างอิงบทความ:

พิชชาภา แก้วกัน, นันทวรรณ เลิศศักดิ์ศรีสกุล, ปิติพล สวนศิริ, วิภากรักษ์ รัตนวิภาณนท์, อธิภัทร ยิ่งชนม์เจริญ. ทาฟามิดิส: ยาชนิดใหม่ในกลุ่มที่ทำให้ transthyretin คงตัว สำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดชนิดเอทีทีอาร์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):230-42.

Citation:

Kaewkan P, Loessaksrisakul N, Suansiri P, Rattanavipanon W, Yingchoncharoen T. Tafamidis: a novel drug in the transthyretin stabilization group for ATTR-cardiac amyloidosis (ATTR-CM). Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):230-42.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายพยาธิสรีรวิทยา และแนวทางการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดชนิดเอทีทีอาร์ (cardiac amyloidosis)
2. สามารถอธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา และผลลัพธ์ทางคลินิกของ tafamidis
3. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริบาลทางเภสัชกรรมในการดูแลผู้ป่วยได้

บทนำ

โรคหัวใจและหลอดเลือดชนิดเอทีทีอาร์ (cardiac amyloidosis) จัดเป็นโรคหายาก พบได้น้อยและมีอุบัติการณ์เพียง 9 คนต่อประชากร 1 ล้านคนต่อปี พบในเพศชาย

มากกว่าเพศหญิง และในผู้สูงอายุที่มีอายุเฉลี่ย 65 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี จะมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยประมาณร้อยละ 10 หลังจากการวินิจฉัยจากแพทย์ประมาณ 13 เดือนเท่านั้น จากสถิติใน

ประเทศสหรัฐอเมริกา พบอุบัติการณ์การเกิดโรคแตกต่างกันตามชนิดของ cardiac amyloidosis โดยอุบัติการณ์ของ amyloid light chain amyloidosis (AL amyloidosis) 3,000 ราย ต่อปี และในจำนวนนี้จะมี cardiac involvement ถึงร้อยละ 50 สำหรับชนิด hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRh) ทั้งชนิด familial amyloid polyneuropathy (FAP) และ familial amyloid cardiomyopathy (FAC) พบอุบัติการณ์ ร้อยละ 4 ในกลุ่มประชากรแอฟริกัน-อเมริกัน คิดเป็นจำนวน 25,000 ถึง 120,000 คนในประเทศสหรัฐอเมริกา และชนิด wild-type transthyretin cardiac amyloidosis (ATTRwt) ซึ่งพบมากที่สุดคือร้อยละ 10-25 ในประชากรที่มีอายุมากกว่า 80 ปี คิดเป็นจำนวน 1 ล้านคน โดยประมาณ^{1,2}

พยาธิสรีรวิทยา

กลไกการเกิดโรค amyloidosis เกิดจากการสร้าง amyloid protein ที่มีความผิดปกติทางโครงสร้างของโปรตีนตั้งต้นทำให้การม้วนพับของโปรตีนผิดไปจากธรรมชาติ (protein misfold) และมีคุณสมบัติเปลี่ยนไปจากเดิมโดยเฉพาะความสามารถในการละลายน้ำ กลายเป็น insoluble fibrils หรือ amyloid สะสมตามเนื้อเยื่อของอวัยวะต่าง ๆ เช่น ตับ หัวใจ ระบบทางเดินอาหาร และระบบประสาท จนทำให้ระบบการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ เกิดความผิดปกติ³

โรค cardiac amyloidosis หรือภาวะหัวใจแข็ง (stiff heart syndrome)² พบได้ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย amyloidosis ทั้งหมด โดย amyloid protein จะไปสะสมที่กล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้มีการหนาตัวของกล้ามเนื้อทั้งหัวใจทั้งห้องบนและล่าง ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการหัวใจล้มเหลวเนื่องจากการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจบกพร่อง (cardiomyopathy)⁴ แบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ (1) AL amyloidosis ซึ่งเป็น primary amyloidosis พบได้มากที่สุด เกิดจาก plasma cell ในไขกระดูกสร้าง immunoglobulin light chain มากผิดปกติ โดยไม่ทราบสาเหตุ ส่งผลกระทบต่ออวัยวะทั่วร่างกาย เช่น

ตับ ไต หัวใจ ลำไส้และเส้นประสาท (2) ATTR cardiac amyloidosis (ATTR-CM) เกิดจาก transthyretin protein (TTR) ซึ่งเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง เกิดการสะสมตามอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะตามเส้นประสาทและหัวใจ¹

การรักษา AL amyloidosis สามารถรักษาได้ด้วยการให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ร่วมกับยามุ่งเป้า (targeted therapy) เพื่อควบคุมการผลิต immunoglobulin light chain ที่มากผิดปกติจาก plasma cell ทำให้ผลิตโปรตีนซ้ำลงและหากผู้ป่วยมีอาการของโรคที่รุนแรงอาจรักษาด้วยวิธี stem cell transplant หรือใช้วิธีรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับหรือหัวใจ สำหรับ ATTR-CM เกิดจากโปรตีน TTR ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างผิดปกติ ทำให้เกิดการสะสมของโปรตีนตามอวัยวะต่าง ๆ การรักษาจึงมีความหลากหลายมากกว่า AL amyloidosis โดยมีจุดประสงค์เพื่อยับยั้งและป้องกันการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ TTR เป็นหลัก⁵

ATTR cardiac amyloidosis

ATTR-CM เกิดจาก TTR ซึ่งเป็น prealbumin ที่ถูกสร้างจากตับ โครงสร้างมีลักษณะเป็น tetrameric structure ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน (amino acid) 127 ชนิด มีน้ำหนัก 55 kD ทำหน้าที่ขนส่ง thyroxine และ retinol-binding protein-retinol (vitamin A) complex การที่ TTR เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง ทำให้โครงสร้างที่มีความคงตัวในรูปแบบ tetrameric structure มีเสถียรภาพลดลง เกิดการแยกตัวเป็น monomer แล้วมีการรวมกันใหม่เป็น dimer และพัฒนาไปเป็นโครงสร้างใหม่ในรูปแบบ oligomers หรือ soluble oligomers protofilaments กลายเป็น amyloid fibrils (ดังแสดงในรูปที่ 1) จากกระบวนการ fibrillation ในที่สุดถูกแบ่งย่อยได้เป็น 2 ชนิด คือ

1. Senile systemic amyloidosis (SSA) เกิดจากการสะสม amyloid ของ TTR ชนิด wild type (wt) มักพบในผู้สูงอายุ 80 ปี ขึ้นไป
2. Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRh) หรือ TTR variant (ATTRv) แบ่งเป็น fami-

lial amyloidosis (familial amyloid polyneuropathy; FAP และ familial amyloid cardiomyopathy; FAC) ที่เกิดจาก TTR กลายพันธุ์ (TTR variant; TTRv) โดยที่ FAP ส่งผลกระทบต่อระบบประสาท พบได้ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่วัยรุ่นจนถึง 60 ปี ส่วน FAC ส่งผลกระทบต่อระบบหัวใจ ทำให้เกิด ATTR-CM โดยจะพบในคนที่มีอายุมากกว่า 40 ปี ขึ้นไป

ผลจากการวิจัยจนถึงปัจจุบัน พบการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนบนโมเลกุล TTR มากกว่า 48 ตำแหน่งที่สัมพันธ์กับโรค TTR amyloidosis โดยที่ TTR variant ชนิด Val30Met (valine ที่ตำแหน่ง 30 ถูกแทนที่ด้วย methionine) เป็นชนิดที่ก่อให้เกิดโรค FAP ที่พบได้บ่อยที่สุด และ Leu55Pro (leucine ที่ตำแหน่ง 55 ถูกแทนที่ด้วย proline) เป็นชนิดที่เกิดเป็น amyloid fibril ได้เร็วและก่อให้เกิดอาการรุนแรงที่สุด โดย TTR variant ทั้ง 2 ชนิดนี้มักถูกใช้เป็นเครื่องมือในการทดสอบเพื่อหาวิธีการรักษาหรือยับยั้งโรค TTR amyloidosis⁷

อาการและอาการแสดงของ cardiac amyloidosis

อาการที่พบบ่อยมีดังนี้ เหนื่อย อ่อนเพลีย ใจสั่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ อาการหน้ามืด คล้ายจะเป็นลมขณะเปลี่ยนท่าทาง อาการบวม น้ำคั่งอยู่ในร่างกายตามส่วนต่างๆ เช่น ท้องขา ข้อเท้า หายใจลำบากเมื่ออยู่ในท่านอน หากรุนแรงมากจะมีอาการน้ำท่วมปอด อาจมีอาการทางระบบประสาทร่วมด้วย เช่น อาการชาปลายมือ ปลายเท้า โดยเฉพาะ ATTR amyloidosis⁵

การวินิจฉัย cardiac amyloidosis

Cardiac amyloidosis เป็นโรคที่วินิจฉัยยาก เนื่องจากมีอาการและอาการแสดงที่ไม่จำเพาะและเกี่ยวข้องกับระบบต่าง ๆ ในร่างกายหลายระบบ แพทย์จะทำการซักประวัติร่วมกับการตรวจร่างกาย หากพบความผิดปกติทางระบบหัวใจ เช่น ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่าร้อยละ 50 (heart failure with preserved ejection fraction) โดยไม่มีประวัติโรคความดันโลหิตสูง

มาก่อน ร่วมกับมีกล้ามเนื้อหัวใจหนาตั้งแต่ 12 มิลลิเมตรขึ้นไป แพทย์จะพิจารณาตรวจหา cardiac amyloidosis เพิ่มเติม ซึ่งโดยทั่วไปแพทย์จะตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมด้วยวิธีการ ได้แก่ เอกซเรย์ปอด (chest X-ray) ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram) ตรวจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (echocardiography) ตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging) ตรวจเลือด ดูภาวะซีด หรือวัดระดับ immunoglobulin light chain และ serum immunofixation electrophoresis ตรวจปัสสาวะดูภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และ urine immunofixation electrophoresis หลังจากแปลผลด้วยแพทย์ผู้ชำนาญจึงจะวินิจฉัย cardiac amyloidosis

นอกจากนี้ยังมีการตรวจทางรังสีวิทยา ^{99m}Tc-pyrophosphate scan หรือ bone scan เพื่อแยกชนิดของ cardiac amyloidosis และการตรวจชิ้นเนื้อด้วย light microscope ย้อมติด congo red และ apple birefringence เมื่อดูด้วย polarized light ตำแหน่งที่นิยมตัดชิ้นเนื้อไปตรวจ ได้แก่ ไขมันบริเวณหน้าท้อง ไชกระดูก และต่อมน้ำลาย และเมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น cardiac amyloidosis ชนิด ATTR แพทย์ผู้ชำนาญด้านพันธุศาสตร์จะทำการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน TTR (TTR mutation) เพื่อแยกว่าเกิดโรคเกิดจากพันธุกรรมหรือเกิดจากวัย เพื่อเป็นข้อมูลในการพยากรณ์โรคและการดูแลตัวเองของผู้ป่วยต่อไป⁵

การรักษา cardiac amyloidosis

การรักษา cardiac amyloidosis มีพื้นฐานการรักษาเพื่อยับยั้งการเกิดโรคหรือ disease-modifying therapy โดยมีเป้าหมายที่ TTR ดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งประกอบไปด้วย

1. TTR suppression หรือ silencing ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน TTR จากตับ โดยยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าวได้แก่ patisiran และ inotersen
2. TTR stabilization ออกฤทธิ์โดยจับกับ TTR

tetramer ป้องกันการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง ทำให้ไม่เกิดการสะสมของ amyloid fibril ได้แก่ diflunisal, tafamidis และ acoramidis (AG10)

3. TTR disruption ออกฤทธิ์ที่การกำจัด amyloid fibril จากเนื้อเยื่อ ได้แก่ การให้ doxycycline ร่วมกับ tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) และ epigallocatechin-3-gallate (EGCG) ใน green tea และในปัจจุบันอยู่ในระหว่างการศึกษา preclinical study ของยาในกลุ่ม TTR disruption ตัวใหม่ ในรหัสยา PRX004 อีกด้วย

ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะยาในกลุ่ม TTR stabilization โดยจะมุ่งเน้นรายละเอียดของ tafamidis^{5,8}

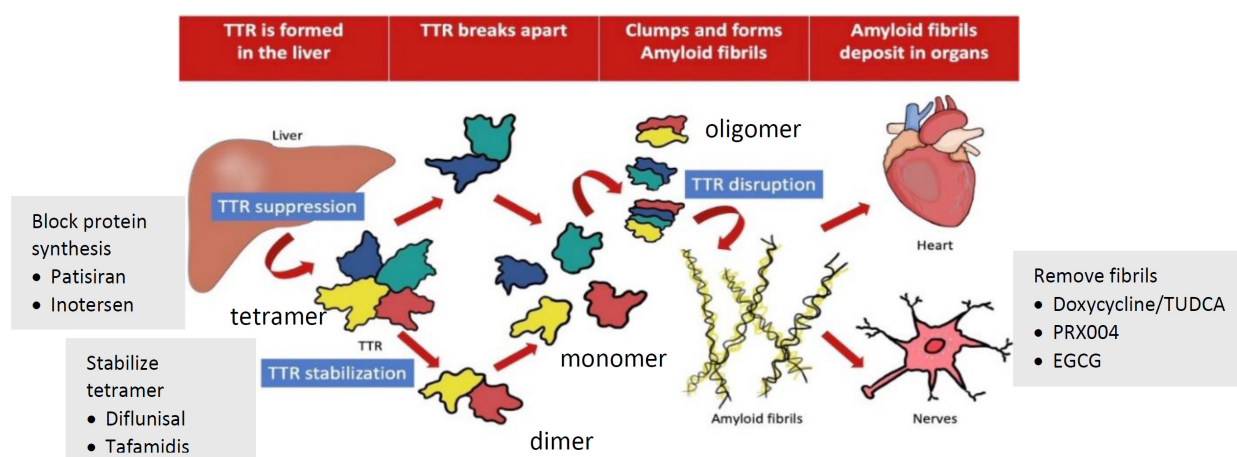
TTR stabilization⁸

สามารถแบ่งยาที่มีฤทธิ์ TTR stabilization ออกเป็น 3 กลุ่มดังนี้

1. Diflunisal เป็นยาในกลุ่ม nonsteroidal

anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ที่สามารถชะลอการดำเนินไปของโรคและลดอาการ polyneuropathy ในผู้ป่วย ATTRh ได้ โดยพบในการศึกษาแบบ randomized trial นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในรูปแบบ single-center retrospective analyses ที่ทำการศึกษาถึงความปลอดภัยในการใช้ยาอีกด้วย อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาในรูปแบบ controlled trial⁹

2. Tafamidis ออกฤทธิ์โดยการจับกับ TTR ที่ตำแหน่ง thyroxine binding site จากการศึกษา the tafamidis in transthyretin cardiomyopathy clinical trial (ATTR-ACT) ในผู้ป่วย cardiac amyloidosis ชนิด ATTRwt หรือ ATTRv ยาสามารถลดอัตราการตายในทุกสาเหตุได้อย่างมีนัยสำคัญ ลดอัตราการเข้าโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจและหลอดเลือดหลังจากได้รับยา 30 เดือน นอกจากนี้ยายังมีผลในการชะลอการลดลงของ 6-minute walk distance (p -value<0.001) และชะลอการลดลงของคุณภาพชีวิตเมื่อใช้แบบทดสอบ



AG10 = acoramidis

PRX004 = รหัสยา TTR disruption ใน preclinical study

TUDCA = tauroursodeoxycholic acid

EGCG = epigallocatechin-3-gallate

TTR = transthyretin

รูปที่ 1 ลักษณะการเปลี่ยนแปลงรูปร่างโปรตีน transthyretin (TTR) และตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาสำหรับรักษา cardiac amyloidosis (ดัดแปลงจาก <https://healthjade.net/transthyretin/>)

Kansas City cardiomyopathy questionnaire-overall summary (KCCQ-OS) score (p -value<0.001) องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงอนุมัติการใช้ tafamidis สำหรับข้อบ่งใช้ ATTR-CM ในเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2562^{10, 11}

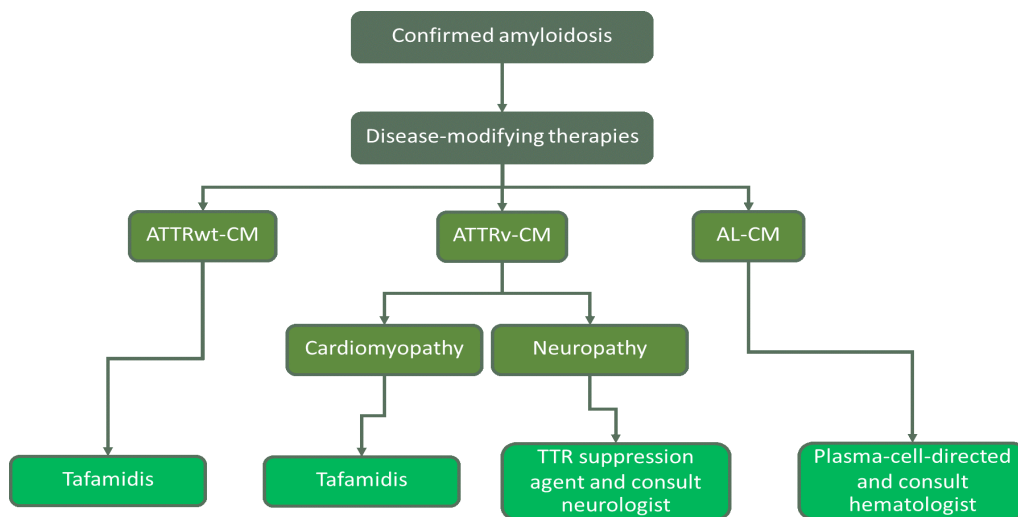
3. AG10 ออกฤทธิ์โดยจับกับ tetramer และเลียนแบบโครงสร้างของ TTR จึงสามารถป้องกันการสังเคราะห์ amyloid fibril และป้องกันการสะสมของ amyloid ที่เนื้อเยื่อได้ จากการศึกษาใน phase 2 study AG10 ได้รับการยอมรับว่ามีความปลอดภัยในการใช้ยา และยังมีผลการศึกษารูปแบบ open label พบว่า AG10 ลดอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเข้าโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่ายาหลอก อย่างไรก็ตามขณะนี้อยู่ในกระบวนการวิจัยช่วง phase 3 study¹²

จากแนวทางการรักษา ACC expert consensus decision pathway on comprehensive mul-

tidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis ปี ค.ศ. 2023 แบ่งการรักษาตามชนิดของ amyloidosis โดยผู้ป่วย cardiac amyloidosis ชนิด ATTRwt-CM และ ATTRv-CM เฉพาะที่มี cardiomyopathy แนะนำให้ใช้ tafamidis ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม TTR stabilizer แต่ผู้ป่วย AL-CM และ ATTRv-CM ที่มี neuropathy แนะนำให้ใช้ TTR suppressor หรือ silencer ร่วมกับปรึกษาแพทย์เฉพาะทางระบบประสาทหากผู้ป่วยมี neuropathy และปรึกษาแพทย์เฉพาะทางโรคเลือดในกรณีผู้ป่วย AL-CM⁵ ดังแสดงในรูปที่ 2

การรักษาในปัจจุบันในประเทศไทย

ที่ผ่านมาในประเทศไทยมีการใช้ยาเพื่อรักษา cardiac amyloidosis ด้วยการให้ยาร่วมกันตามเป้าหมายการออกฤทธิ์ที่ต่างกัน เช่น การให้ diflunisal ร่วมกับ doxycycline และเนื่องจากไม่มี TUDCA ในประเทศไทย



ATTR = transthyretin amyloidosis

ATTRwt-CM = wild-type ATTR cardiomyopathy

ATTRv-CM = hereditary ATTR cardiomyopathy หรือ variant transthyretin amyloid cardiomyopathy

AL = amyloidosis หรือ primary amyloidosis

รูปที่ 2 แนวทางการรักษา cardiac amyloidosis แบ่งการรักษาตามชนิดของ amyloidosis
(ดัดแปลงจาก เอกสารอ้างอิงหมายเลข 5)

จึงมีการใช้ UDCA แทนการใช้ TUDCA ถึงแม้ยังไม่มีการศึกษาถึงผลทางคลินิกของ UDCA อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาในรูปแบบ controlled trial ของ diflunisal และ diflunisal เป็นยาแก้ปวดเนื่องจากผู้ผลิตหยุดการผลิตและจำหน่ายยา

ในปัจจุบัน tafamidis ได้รับการอนุมัติการใช้จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในข้อบ่งใช้ ATTR-CM ตั้งแต่เดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2565¹² เป็นที่เรียบร้อยแล้ว นอกจากนี้ยังได้รับการสนับสนุนการใช้ยาจากบริษัทผู้ผลิต ให้ใช้ในผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัย ATTR-CM โดยผลทางห้องปฏิบัติการในรูปแบบของยา expanded access & compassionate use ภายใต้โครงการ B00NPS¹³

ข้อมูลของ tafamidis

ข้อมูลทั่วไป¹⁴

Tafamidis มีโครงสร้างทางเคมี คือ 2-(3,5-dichloro-phenyl)-benzoxazole-6-carboxylic acid และบรรจุใน gelatin capsule ในรูปแบบของ tafamidis meglumine ยาจัดอยู่ในกลุ่ม non-NSAIDs ที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก และมีเภสัชพลศาสตร์ที่เฉพาะเจาะจงกับ TTR tetramer โดยเป็นยาประเภท TTR stabilizer ที่จับกับ thyroxine-binding site จึงยับยั้ง TTR tetramer ซึ่งเกิดความผิดปกติจากอายุที่มากขึ้นหรือมาจากพันธุกรรมสะสมตาม extracellular space ในรูปแบบของ amyloid fibrils นำไปสู่การเสื่อมของอวัยวะต่าง ๆ ซึ่งจากกลไกนี้เองทำให้อัตราการรุดหน้าของโรคชะลอลงทั้งในแง่ของ cardiomyopathy และ peripheral neuropathy^{6,14}

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

จากการศึกษาในหลอดทดลอง (nonclinical in vitro and ex vivo experiments) พบว่า tafamidis มีความจำเพาะเจาะจงกับ recombinant wtTTR และ TTR ในเลือด (high affinity, and negative cooperativity; $K_{D1} \sim 2$ nM, $K_{D2} \sim 200$ nM) โดยสามารถยับยั้งการเปลี่ยนโครงสร้างของ wtTTR และ heterotetra-

mers ได้มากกว่า TTR mutants รวมถึง Val30Met และ Val122Ile ซึ่งเป็น mutant ที่พบได้บ่อยที่สุด¹⁴

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์¹⁵

การดูดซึมยา

ระดับยาในเลือดสูงสุดที่ 4 ชั่วโมง หลังรับประทาน tafamidis และ อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา

การกระจายยา

Tafamidis meglumine ที่ระดับยาคงที่ (steady state) จะมีค่าการกระจายยา (volume of distribution; Vd) อยู่ที่ 16 ลิตร และ tafamidis free acid ที่ steady state มี Vd อยู่ที่ 18.5 ลิตร ยาจับกับโปรตีนในเลือดได้สูง โดยมีอัตราการจับกับโปรตีนในเลือด โดยเฉพาะ albumin ได้สูงถึงร้อยละ 99.5

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา

Tafamidis ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพผ่านกระบวนการ glucuronidation เป็นหลัก

การกำจัดยา

ค่าครึ่งชีวิต (half-life; $T_{1/2}$) ของยาที่ steady state อยู่ที่ 59 ชั่วโมง และอัตราการกำจัดยาในรูปแบบ tafamidis meglumine มีค่าประมาณที่ 0.228 ลิตรต่อชั่วโมง และในรูปแบบ tafamidis free acid มีค่าประมาณที่ 0.263 ลิตรต่อชั่วโมง ยาถูกขับออกมาในรูปแบบของ glucuronide metabolite ทางปัสสาวะที่ร้อยละ 22 และ อีกร้อยละ 59 ผ่านทางอุจจาระโดยไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

ปฏิกิริยาระหว่างยา

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า tafamidis กระตุ้นการทำงานของ cytochrome P450 (inducer) ชนิด CYP2B6 และ CYP3A4 จึงมีปฏิกิริยากับยาที่เป็น substrate ของ CYP ดังกล่าว

นอกจากนี้ ยายังมีผลในการยับยั้ง breast cancer resistant protein (BCRP) ดังนั้น การให้ tafamidis ร่วมกับยาที่เป็น BCRP substrate เช่น methotrexate, rosuvastatin, imatinib สามารถเพิ่มระดับของยาและเพิ่มผลข้างเคียงของยาที่เกี่ยวข้องได้ จึงควรมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์และอาจปรับขนาดยาให้มีความเหมาะสม

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ tafamidis และยาหลอก (placebo)

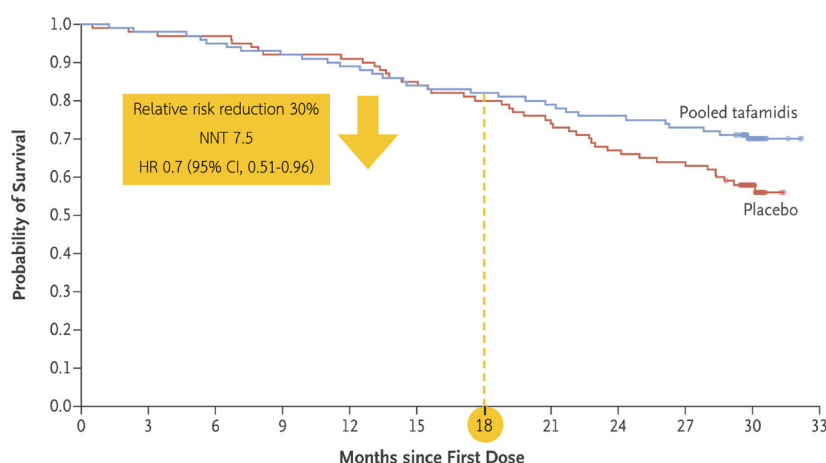
การศึกษาแบบ randomized controlled trial tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy (Fx-005 study)¹⁶ เป็นการศึกษาใน phase II และ III รูปแบบ multicenter, international, randomized, placebo-controlled, double-blind trial เป็นการศึกษาแรกของ tafamidis ในผู้ป่วย TTR-FAP ชนิด Val30Met ระยะที่ 1 (ผู้ป่วยสามารถเดินได้โดยไม่ต้องให้ความช่วยเหลือ) ที่มีอาการทางระบบประสาทและ the New York Heart Association (NYHA) functional class น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 จำนวน 128 คน โดยผู้ป่วยจะได้รับ tafamidis 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 18 เดือน เปรียบเทียบกับการได้รับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทประเมินจาก neuropathy impairment score in the lower limbs (NIS-LL) ที่ดีขึ้นร้อยละ 60 ในกลุ่มที่ได้ tafamidis และ ดีขึ้นร้อยละ 38.1 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก (p -value=0.041) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ tafamidis มีคุณภาพชีวิตประเมินจาก Norfolk quality of life-diabetic neuropathy total score ที่เปลี่ยนแปลงจากเดิม 0.1 และเปลี่ยนแปลง 8.9 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก (p -value=0.045) นอกจากนี้ในเดือนที่ 18 ยังพบว่า TTR คงตัวถึงร้อยละ 98

การศึกษา long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (Fx-006 study)¹⁶ เป็นการศึกษาถึงผลด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ tafamidis ต่อเนื่องจาก Fx-005 study ในรูปแบบ single-arm, open-label โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย Val30Met TTR จำนวน 86 คน ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจาก Fx-005 study จะได้รับ tafamidis 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และกลุ่มที่ได้ยาอยู่แล้วจะให้ยาต่อไป ทำการศึกษาเป็นเวลา 12 เดือน ผลการศึกษาพบว่า tafamidis มีประสิทธิภาพในการเพิ่ม NIS-LL ในเดือนที่ 30 และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้ tafamidis

อย่างต่อเนื่องจะมีอาการทางระบบประสาทดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกมาก่อน การศึกษานี้จึงแนะนำให้เริ่ม tafamidis โดยเร็วในผู้ป่วยกลุ่ม TTR-CM

มีการศึกษา tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-ACT)¹⁷ ใน phase III โดย Muarar และคณะ ซึ่งทำในรูปแบบ multicenter, international, double-blind, placebo-controlled trial การศึกษาแบ่งผู้ป่วย TTR-CM ชนิด ATTRwt และ mutated transthyretin (ATTRm) ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว NYHA class I-III ที่ได้รับยา tafamidis และ placebo ออกเป็น 3 กลุ่มตาม intervention ดังนี้ (1) ผู้ป่วยได้รับ tafamidis 80 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (2) ผู้ป่วยได้รับ tafamidis 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และ (3) ผู้ป่วยได้รับยาหลอก พบว่า tafamidis ทั้งสองขนาดสามารถลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ตั้งแต่ 18 เดือนแรก คิดเป็น relative risk reduction ที่ร้อยละ 30 และ number needed to treat (NNT) เท่ากับ 7.5 (ดังแสดงในรูปที่ 3) และยังสามารถลดความเสี่ยงจากการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางหัวใจและหลอดเลือด คิดเป็น relative risk reduction ที่ร้อยละ 32 และ NNT เท่ากับ 4.4 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังพบว่าที่ 30 เดือน กลุ่มที่ได้รับ tafamidis มีผลรวมของอัตราการเสียชีวิตในทุกสาเหตุและอัตราการเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจและหลอดเลือดลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (tafamidis 80 มิลลิกรัม: p -value=0.0030 และ tafamidis 20 มิลลิกรัม: p -value=0.0048) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ tafamidis 80 มิลลิกรัม และ 20 มิลลิกรัม มีอัตราการลดลงของระยะทางในการเดิน 6 นาที (6 minute walk test; 6MWT) และอัตราการลดลงของ KCCQ-OS score น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอีกด้วย (p -value<0.0001) ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง และอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับ tafamidis 2 ขนาด ไม่แตกต่างกันอีกด้วย

การศึกษาความปลอดภัยในการใช้ tafamidis



CI = confidence interval

HR = hazard ratio

NNT = number needed to treat

รูปที่ 3 ผลของการลดลงของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

จากการศึกษา tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 17)

จาก post hoc analysis

มีการศึกษา the effect of tafamidis on the QTc interval in healthy subjects¹⁸ เพื่อติดตามการยืดของระยะคิวที (QT interval prolongation) ของอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี หลังจากได้รับ tafamidis ขนาดสูง (supra-therapeutic doses) 400 มิลลิกรัม 1 ครั้ง เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับ moxifloxacin 400 มิลลิกรัม พบว่า QT interval ของผู้ป่วยหลังจากที่ได้รับ tafamidis ต่างจาก QT interval เริ่มต้นน้อยกว่า 10 msec ดังนั้นการศึกษาสรุปว่าการได้รับ tafamidis ไม่สัมพันธ์กับการเกิด QT prolongation

นอกจากนี้ยังมีการศึกษา effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis (Fx1A-201 study)¹⁶ ใน phase II ต่อเนื่องจาก Fx-005 study โดยทำในรูปแบบ multicenter, open-label trial ในผู้ป่วย TTR-CM จำนวน 21 คน โดยผู้ป่วยจะได้รับ tafamidis 20 มิลลิกรัม วันละ 1

ครั้งเป็นเวลา 12 เดือน ผลการศึกษาพบว่าหลังจากได้รับ tafamidis เป็นเวลา 6 สัปดาห์ TTR คงตัวร้อยละ 94.7 ในการศึกษาไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ คือ หกล้ม ร้อยละ 24 ท้องเสีย ร้อยละ 24 และอาการปวดบริเวณระยางค์ ร้อยละ 19

การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ tafamidis และการรักษามาตรฐาน

การศึกษา tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes (FX1B-201 study)¹⁶ ใน phase II รูปแบบ open-label trial โดยศึกษาการให้ tafamidis 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานเป็นเวลา 12 เดือน ในผู้ป่วย ATTRwt-CM 31 คน และ ATTR Val122Ile CM 4 คน พบว่ากลุ่มที่ได้ tafamidis เป็นเวลา 6 สัปดาห์ มี TTR คงตัวถึงร้อยละ 96.8 หลังจากได้รับยาเป็นเวลา 6 สัปดาห์ อัตราการรอดชีวิตที่ 30 เดือน (หลังจากการวินิจฉัย) เพิ่มขึ้นร้อยละ 87.5 อัตราการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

ด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างน้อย 1 ครั้ง ร้อยละ 25.7 และ NYHA class เพิ่มขึ้น ใน 12 เดือน ร้อยละ 75 ในการศึกษาพบอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่ม ATTR-wt-CM คือ อาการท้องเสีย 7 คนจาก 31 คน

ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรอง

จากการศึกษา ATTR-ACT ทำให้ tafamidis ได้รับการอนุมัติการใช้จากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อเดือนมีนาคม พ.ศ. 2562 และได้รับการอนุมัติการใช้โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทยในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2565 ในข้อบ่งใช้ cardiomyopathy of wild-type or hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (ATTR-CM) ในผู้ใหญ่ เพื่อลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงการเข้าโรงพยาบาลด้วยสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด¹⁹

คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา

ขนาดยาและวิธีการให้ยา²⁰

Tafamidis อยู่ในรูปแบบแคปซูลสำหรับรับประทาน โดยมี 2 ขนาดคือ tafamidis meglumine 20 มิลลิกรัม (ชีวสมมูลเทียบเท่า tafamidis free acid 12.2 มิลลิกรัม) และ tafamidis free acid 61 มิลลิกรัม ขนาดยาสำหรับการรักษา ATTR-CM คือ tafamidis meglumine 80 มิลลิกรัม (4 แคปซูล) หรือ tafamidis free acid 61 มิลลิกรัม (1 แคปซูล) วันละ 1 ครั้ง โดยทั้ง 2 ขนาดมีความชีวสมมูลกัน ทั้งนี้ควรกลืนยาทั้งเม็ดและสามารถรับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารได้

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ²⁰

ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยในด้าน อายุ เชื้อชาติ และการทำงานของไต จึงยังไม่มีคำแนะนำในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง

ผู้ป่วยที่มี moderate hepatic impairment ที่มี Child-Pugh Score 7-9 คะแนน พบว่า tafamidis มี systemic exposure ลดลงประมาณร้อยละ 40 และเพิ่มการขับออกประมาณร้อยละ 68 เมื่อเทียบกับคนสุขภาพดี ผู้ป่วย mild hepatic impairment ที่มี Child-Pugh

Score 5-6 คะแนน ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ tafamidis ไม่แตกต่างจากคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วย severe hepatic impairment และยังไม่มีคำแนะนำการปรับขนาดยาในผู้ป่วย hepatic impairment

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่พบการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ tafamidis ในเด็กที่อายุต่ำกว่า 18 ปี

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

ยังไม่มีข้อมูลจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปี

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า เมื่อให้ tafamidis meglumine ในกระต่าย ขนาดยาสูงเป็น 9 เท่าของ AUC ที่แนะนำในคน อาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อการเจริญเติบโตของสัตว์ทดลองได้ เช่น embryofetal mortality น้ำหนักตัวลดลง และ ทารกวิรูป

เนื่องจากข้อมูลการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ยังมีจำกัดจึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์ และให้คุมกำเนิด แต่หากจำเป็นต้องใช้ยาในระหว่างตั้งครรภ์ ต้องให้คำแนะนำเกี่ยวกับความเสี่ยงในการเกิดทารกวิรูปในระหว่างการใช้ยา

การติดตามผลการรักษา

การติดตามผลการรักษาโรค ATTR-CM จากการใช้ tafamidis ยังไม่มีการติดตามการรักษาที่เฉพาะเจาะจง เนื่องจากยังมีข้อจำกัดของการศึกษาในปัจจุบัน ทำได้โดยการติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (echocardiogram) การตรวจหัวใจด้วยภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (cardiac magnetic resonance imaging: cardiac MRI) การตรวจสแกนกระดูกทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ (scintigraphy with bone tracers) เพื่อวินิจฉัย infiltrative cardiomyopathy และควรพิจารณาติดตามผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ของผู้ป่วยร่วมด้วย คือ liver function test, renal function test, complete blood count, thyroid function test, prothrombin time, biomarkers of heart failure (NT-proBNP และ Tropo-

nin I) นอกจากนี้ควรติดตามคุณภาพชีวิตจากการประเมิน KCCQ-OS และ 6MWT ตามการศึกษา ATTR-ACT อีกด้วย²⁰

อาการไม่พึงประสงค์^{15,18}

จากการศึกษา ATTR-ACT study ที่ติดตามผู้ป่วย 30 เดือน พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่าง tafamidis 20 มิลลิกรัม tafamidis 80 มิลลิกรัม และยาหลอกนั้นสามารถพบได้เหมือนกัน โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้บ่อยคือ ท้องอืดท้องเฟ้อ ร้อยละ 4.5 และค่าการทำงานของตับที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อย

ข้อห้ามใช้¹⁵

ปัจจุบันยังไม่พบข้อห้ามใช้ยา ยกเว้นในผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาหรือส่วนประกอบของ tafamidis

การเก็บรักษา

เก็บยาที่อุณหภูมิห้อง 20-25 องศาเซลเซียส

อภิปราย

ATTR-CM ถูกจัดว่าเป็นโรคหายากและพบได้น้อย แต่ในปัจจุบันเทคโนโลยีในการหาต้นกำเนิดของโรคมีการพัฒนาไปมาก จึงพบผู้ป่วยกลุ่มนี้มากขึ้น อย่างไรก็ตามการรักษาทำได้เพียงเป็นการรักษาตามอาการและการประคับประคองเท่านั้น ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ไม่ดีและมีอัตราการเสียชีวิตที่ค่อนข้างสูง การให้ disease modified therapy โดยการใช้ tafamidis ซึ่งเป็นยาใหม่ในกลุ่ม transthyretin tetramer (TTR) stabilizer ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงกับ TTR ทำให้ TTR คงตัวมากขึ้น ไม่เปลี่ยนรูปจาก tetramer เป็นรูป monomer ที่เป็นต้นกำเนิดของ amyloid fibril สะสมตามอวัยวะสำคัญของร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งสะสมที่หัวใจของผู้ป่วยได้จากการศึกษาพบว่าหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับ tafamidis จะมีอัตราการเสียชีวิตจากในทุกลักษณะ และอัตราการเข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจและหลอดเลือดลดลง ในเดือนที่ 30 นอกจากนี้ยังพบว่าการลดลงของ 6MWT และ KCCQ-OS score น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยา

หลอก นอกจากนี้ยังไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก

อย่างไรก็ตามการใช้ tafamidis ซึ่งเป็นยาราคาแพง โดยมีค่าใช้จ่ายในการรักษาประมาณ \$225,000 ต่อปี หรือ \$18,750 ต่อเดือน ทำให้ผู้ป่วยในประเทศสหรัฐอเมริกาจำนวนมากมีปัญหาทางการเงินหลังจากการใช้ยา แม้ว่าจะได้รับการครอบคลุมค่าใช้จ่ายในการรักษาบางส่วนจากบริษัทประกันสุขภาพก็ตาม ในประเทศไทยการใช้ tafamidis ก็มีค่าใช้จ่ายในการรักษาประมาณ 200,000-300,000 บาทต่อเดือนขึ้นกับโรงพยาบาลและยังไม่สามารถเบิกค่ารักษาด้วยสิทธิการรักษาขั้นพื้นฐานได้ ดังนั้นการพิจารณาการรักษาด้วยยาที่มีราคาแพง ถึงแม้มีรายงานการเกิดอาการข้างเคียงที่เล็กน้อย แต่โรคนี้มีการดำเนินไปอย่างช้า ๆ บุคลากรทางการแพทย์จึงควรพิจารณาการใช้ยาเฉพาะในผู้ป่วยที่คาดว่าจะได้รับประโยชน์จากยามากที่สุดเพื่อให้เกิดการคุ้มค่าในการรักษา

บทสรุป

Tafamidis เป็นยารักษา ATTR cardiac amyloidosis ตัวแรกที่ทำหน้าที่เป็น TTR stabilizer ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงกับ transthyretin tetramer ลดการเกิด amyloid fibril ที่สะสมบริเวณหัวใจของผู้ป่วย ทำให้ลดอัตราการเสียชีวิตจากในทุกลักษณะ และลดอัตราการเข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจและหลอดเลือด และยังไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยา ข้อควรระวังการใช้ยาคือการใช้ร่วมกับยาที่เป็น BCRP substrates เช่น methotrexate, rosuvastatin และ imatinib เนื่องจาก tafamidis มีผลในการยับยั้ง BCRP และเพิ่มการทำงานของ CYP2B6 และ CYP3A4 ทำให้เกิดการเพิ่มระดับของยาและเพิ่มผลข้างเคียงของยาที่เกี่ยวข้องได้ ดังนั้นจึงต้องมีการเฝ้าติดตามอาการไม่พึงประสงค์และอาจปรับขนาดยาที่เกี่ยวข้องให้เหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554–68. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
2. Sperry BW, Saeed IM, Raza S, Kennedy KF, Hanna M, Spertus JA. Increasing rate of hospital admissions in patients with amyloidosis (from the National Inpatient Sample). *Am J Cardiol*. 2019;124(11):1765–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.08.045.
3. Tan SY, Pepys MB, Hawkins PN. Treatment of amyloidosis. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(2):267–85. doi: 10.1016/0272-6386(95)90647-9.
4. Park GY, Jamerlan A, Shim KH, An SSA. Diagnostic and treatment approaches involving transthyretin in amyloidogenic diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2982. doi: 10.3390/ijms20122982.
5. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: a report of the American college of cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(11):1076–126. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.022.
6. ศิริภา อันนารณท์, พรทิพย์ ประพันธ์พจน์. ความเป็นพิษของ transthyretin กลายพันธุ์ชนิด V30M และ L55P ที่มีต่อเซลล์มนุษย์. *วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา*. 2564;26(1):1-18
7. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10–21. doi: 10.1016/j.tcm.2017.07.004.
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
9. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(24):2658–67. doi: 10.1001/jama.2013.283815.
10. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. Pharmacochemochemical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2240–52. doi: 10.1056/NEJMoa1615066.
11. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, Maurer MS, Shah SJ, Witteles RM, et al. Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):285–95. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.012.
12. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. แสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ยา VYNDAMAX ใน: ตรวจสอบผลิตภัณฑ์ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 27 กรกฎาคม 2565 [สืบค้นเมื่อ 20 ตุลาคม 2565]. สืบค้นจาก: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012651507211C
13. Pfizer Inc. Compassionate use programs: expanded access to investigational drugs [Internet]. n.p.: Pfizer Inc.; 2023 [cited 2023 May 22]. Available from: <https://www.pfizer.com/science/clinical-trials/expanded-access>
14. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, Fleming JA, Judge DP, Kelly JW, et al. Mechanism of action and clinical application of tafamidis in hereditary transthyretin amyloidosis. *Neurol Ther*. 2016;5(1):1–25. doi: 10.1007/s40120-016-0040-x.
15. Verma B, Patel P. Tafamidis. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574508/>
16. Waddington Cruz M, Benson MD. A review of tafamidis for the treatment of transthyretin-related amyloidosis. *Neurol Ther*. 2015;4(2):61–79. doi: 10.1007/s40120-015-0031-3.

17. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018; 379(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
18. Klamerus KJ, Watsky E, Moller R, Wang R, Riley S. The effect of tafamidis on the QTc interval in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(6):918-25. doi:10.1111/bcp.12561.
19. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new treatments for heart disease caused by a serious rare disease, transthyretin mediated amyloidosis [Internet]. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2019 [cited 2022 Oct 17]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatments-heart-disease-caused-serious-rare-disease-transthyretin-mediated>
20. VYNDAREL[®] and VYNDAMAX[®] [Package insert]. Pfizer Labs; 2019.

คู่มือฉบับ: ทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง

Dupilumab: A New Option for Severe Asthma

รสสุคนธ์ ทาขัต, ภ.บ. (บริบาลทางเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: PR008945@gmail.com

Rossukon Takhad, Pharm.D. (Pharmaceutical Care)
Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital
Corresponding author e-mail: PR008945@gmail.com

วรวิสาร กอบเพชรหยก, ภ.บ.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
e-mail: warissa.kob@gmail.com

Warissa Kobpetchyok, B.Sc. in Pharm.
Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital
e-mail: warissa.kob@gmail.com

บทคัดย่อ

โรคหืดชนิดรุนแรงมีพยาธิสรีรวิทยาที่ซับซ้อน ปัจจุบันมียาชีววัตถุหลายชนิดที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง โดยพิจารณาจากชนิดของ phenotype และมีเป้าหมายต่อไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับ type 2 inflammation เป็นหลัก ดูปิลูแมบเป็นยาในกลุ่ม interleukin-4 receptor antagonist ซึ่งเป็น human monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์จับกับ alpha subunits ของ interleukin-4R α receptor ส่งผลให้การส่งสัญญาณทั้ง interleukin-4 และ interleukin-13 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการอักเสบของโรคทางเดินหายใจชนิดเรื้อรังทั้งส่วนบนและส่วนล่างหลายชนิด ยามีข้อบ่งใช้ในการรักษาแบบเสริมของการรักษาโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงชนิด type 2 inflammation ที่เกิดจากการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลในผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไป จากการรวบรวมงานวิจัยที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพพบว่า การใช้ ดูปิลูแมบ ทำให้ควบคุมอาการของโรคหืดได้ ลดอัตราการเกิดโรคหืดกำเริบใน 1 ปีได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ช่วยเพิ่มสมรรถภาพปอดได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระดับอีโอซิโนฟิลในเลือดสูงกว่า 150 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือมีระดับก๊าซไนโตรเจนออกไซด์ในลมหายใจออกสูงกว่า 25 ส่วนในพันล้านส่วน ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี และลดขนาดการใช้ยากลูโค-

Abstract

Pathophysiology of severe asthma is complicated. Several biologic agents targeting cytokines involved in type 2 inflammation have been approved for the treatment of uncontrolled severe asthma based on phenotype. Dupilumab, an interleukin-4 receptor antagonist, is a human monoclonal antibody that specifically binds to the interleukin-4R α receptor alpha subunit, thus inhibits the dual signaling pathways of both interleukin-4 and interleukin-13 which are associated with inflammation in many chronic upper and lower respiratory tract diseases. The drug is recommended as an add-on agent for long-term treatment in patients, 12 years of age and older, who suffer from moderate-to-severe asthma from type 2 inflammation caused by the eosinophilic phenotype. According to a pool analysis of efficacy trials, dupilumab significantly reduced severe exacerbations in one year and was better for asthma control over placebo. This agent also improved lung function, particularly in patients

รับบทความ: 27 กุมภาพันธ์ 2566

แก้ไข: 15 สิงหาคม 2566

ตอบรับ: 18 สิงหาคม 2566

คอร์ติโคอยด์ชนิดรับประทานได้ อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อย คือ มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา และภาวะอีโอซิโนฟิลล์ในเลือดสูง เมื่อวิเคราะห์ทางเภสัชเศรษฐศาสตร์พบว่ายามีความคุ้มค่าในการใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดรุนแรง ที่เกิดจากการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์ที่ต้องการรักษา

with blood eosinophil count above 150 cells/microliter or exhaled nitric oxide level above 25 parts per billion. In addition, it improved quality of life while decreasing the need for oral glucocorticoid use. Injection-site reactions and hyper-eosinophilia were the most common adverse effects of dupilumab. Pharmacoeconomic analysis showed that dupilumab was cost-effective as an add-on agent for maintenance therapy in adult patients with refractory eosinophilic asthma.

คำสำคัญ: ดูปิลูแมบ; โรคหืด; human monoclonal antibody; interleukin-4 receptor antagonist

Keyword: dupilumab; asthma; anti-eosinophil; interleukin-4 receptor antagonist

การอ้างอิงบทความ:

รสสุคนธ์ ทาซัด, วรวิสาร กอบเพชรหยก. ดูปิลูแมบ: ทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):243-57.

Citation:

Takhad R, Kobpetchyok W. Dupilumab: a new option for severe asthma. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):243-57.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. เพื่อทบทวนเกี่ยวกับโรคหืดชนิดรุนแรงและการรักษาแบบมุ่งเป้า
2. เพื่อให้ทราบข้อมูลทางเภสัชวิทยาและบทบาทของ dupilumab ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง
3. เพื่อให้ทราบถึงหลักฐานทางวิชาการเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ dupilumab

บทนำ

โรคหืดชนิดรุนแรง^{1,2}

โรคหืดเป็นโรคที่มีการอักเสบของหลอดลม ทำให้มีการอุดกั้นของหลอดลม เกิดอาการหอบเป็นช่วง ๆ อาการที่พบบ่อย ได้แก่ ไอ หายใจเสียงหวีด (wheezing) หายใจไม่เต็มอิ่ม แน่นหน้าอก โดยอาการจะมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นกับสิ่งกระตุ้น ระยะเวลา และความรุนแรง

การประเมินความรุนแรงของโรคหืด ขึ้นอยู่กับความยากในการรักษาเพื่อควบคุมอาการและการเกิดหืดกำเริบ โดย นิยามของหืดชนิดรุนแรงคือ หืดที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้ แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วย high dose

inhaled corticosteroid (ICS)/long-acting beta2-agonist (LABA) เป็นเวลา 3 – 6 เดือน หรือต้องใช้ high dose ICS/LABA ในการป้องกันอาการ โดยที่ผู้ป่วยมีการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง มีเทคนิคในการสูดพ่นยาถูกต้อง และมีการตัดปัจจัยอื่น ๆ เช่น การวินิจฉัยโรคผิด โรคที่พบร่วมกับหืด (comorbidity) และการสัมผัสปัจจัยกระตุ้นไปแล้ว แต่ยังไม่สามารถคุมอาการของโรคหืดได้ ซึ่งกรณีหืดรุนแรงนี้ควรส่งต่อผู้ป่วยไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อประเมิน phenotype และพิจารณาให้การรักษาเพิ่มเติม

Phenotype และ endotype ของโรคหืด^{3,4,5}

นิยามของคำว่า phenotype หมายถึง อาการ

แสดงของผู้ป่วยแต่ละราย โดยไม่ได้คำนึงถึงกลไกทางพยาธิสรีรวิทยา ดังนั้น ในโรคที่มีความซับซ้อนซึ่งมีพยาธิสรีรวิทยาแบบผสมผสาน หากให้การรักษาโดยพิจารณาเฉพาะ phenotype อาจไม่เพียงพอที่จะควบคุมโรคได้ ส่วน endotype หมายถึง ลักษณะทางพยาธิสรีรวิทยาหรือกลไกการเกิดโรค ซึ่งทำให้ทราบถึงความแตกต่างในด้านการแสดงออกของอาการ รวมทั้งการตอบสนองในการรักษาของผู้ป่วย ส่งผลให้สามารถนำมาประกอบการตัดสินใจที่จะทำการรักษาแบบมุ่งเป้าได้ (targeted therapy) การนำ endotype มาใช้ในทางปฏิบัติจะต้องวัดหรือระบุตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biological indicator) หรือเรียกว่า biomarker

ความเข้าใจเกี่ยวกับลักษณะทางพยาธิสรีรวิทยาของโรคหืดในปัจจุบันพบว่าเกี่ยวข้องกับกลไกการอักเสบที่เรียกว่า type 2 (T2) inflammation ซึ่งเกี่ยวข้องกับทั้งระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immunity) และระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (adaptive immunity) เป็นพยาธิสรีรวิทยาของโรคเรื้อรังของทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่างหลายชนิด เช่น โรคหืด โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก (chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CRSwNP) โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) เป็นต้น

T2 inflammation เกิดจาก helper T cell ชนิดที่ 2 (Th2) และ innate lymphoid cell กลุ่มที่ 2 (ILC2) ซึ่งผลิตไซโตไคน์ (cytokine) ชนิดที่ 2 ได้แก่ interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13 รวมทั้งสารสื่ออักเสบอื่น ๆ (inflammatory mediator) โดย IL-5 มีบทบาทสำคัญในการแบ่งตัว และเพิ่มจำนวนของ eosinophil ในไขกระดูก ส่งผลให้เพิ่มระดับ eosinophil ในเลือดและเนื้อเยื่อหลอดลมซึ่งมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของโรคหืด นอกจากนี้ IL-5 ยังช่วยสนับสนุนการเจริญเติบโตของเซลล์ชนิดที่ 2 อื่น ๆ เช่น mast cell และ basophil เป็นต้น ส่วน IL-4 และ IL-13 มีบทบาทในการเหนี่ยวนำ B cell ให้สร้าง IgE ส่งผลให้เกิด basophil และ mast

cell degranulation ปลดปล่อยสารสื่ออักเสบและเกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อ (barrier disruption and tissue remodeling) IL-13 มีความเกี่ยวข้องกับการสร้างสารคัดหลั่ง และการเกิด goblet cell hyperplasia ซึ่งส่งผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินหายใจ และทำให้เพิ่มการสร้าง nitric oxide จากการกระตุ้นเอนไซม์ nitric oxide synthase ได้ ส่งผลให้ระดับก๊าซไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออก (fractional exhaled nitric oxide; FeNO) เพิ่มขึ้น กล่าวโดยสรุป คือ IL-4, IL-5 และ IL-13 เป็นไซโตไคน์ที่อธิบายพยาธิสรีรวิทยาของ T2 inflammation ซึ่งส่งผลต่ออาการของผู้ป่วย เช่น การมีสมรรถภาพปอดลดลง หายใจมีเสียงหวีด แน่นหน้าอก ไอ ในผู้ป่วยโรคหืด และมักพบ T2 inflammation เป็นหลัก ในผู้ป่วยที่เป็นหืดชนิดรุนแรง

โรคหืดสามารถแบ่ง endotype ได้เป็น 2 ชนิดหลัก ได้แก่ T2-high asthma และ T2-low asthma ซึ่งเป็นกลไกทางพยาธิสรีรวิทยา ดังรูปที่ 1

- หืดชนิด T2-high มีกลไกสำคัญเกี่ยวข้องกับ T2 inflammation ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น จะพบ eosinophil เป็นหลักในกระบวนการอักเสบของทางเดินหายใจ ซึ่งสัมพันธ์กับการมีระดับ eosinophil ในเลือดสูงขึ้น หรือมี FeNO เพิ่มขึ้น สามารถแบ่งชนิดของ T2-high เป็น 2 ชนิด ได้แก่ allergic และ non-allergic eosinophilic asthma

- หืดชนิด T2-low หรือ non-T2 พบได้น้อยกว่าชนิด T2-high แต่รวมไปถึง phenotype ของหืดที่เกี่ยวข้องกับโรคอ้วน การสูบบุหรี่ การประกอบอาชีพ (occupational exposure) และหืดในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุมากกว่า 40 ปี (late-onset asthma) ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มเหล่านี้มักติดต่อ ICS สำหรับไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ IL-8, IL-17, IL-22 และ alarmins ซึ่งประกอบด้วย IL-25, IL-33 และ thymic stromal lymphopoietin (TSLP) พบว่า alarmins เป็นสารที่หลั่งจากเยื่อบุทางเดินหายใจ เพื่อตอบสนองในกรณีที่มีการติดเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรีย หรือมีการอักเสบจากสิ่งกระตุ้น มักพบว่าหืดชนิด T2-low มีการเพิ่มขึ้นของ

neutrophil จึงเรียกหัตถ์ชนิดนี้ว่า neutrophilic asthma นอกจากนี้ หัตถ์ชนิด T2-low ยังหมายรวมถึง paucigranulocytic asthma (PGA) ซึ่งจะตรวจพบระดับ eosinophil ในเสมหะน้อยกว่าร้อยละ 1-3 และระดับ neutrophil ในเสมหะน้อยกว่าร้อยละ 60

โรคหัตถ์ชนิดรุนแรงพบได้ในผู้ป่วยโรคหัตถ์ที่เป็นผู้ใหญ่ร้อยละ 10 และในเด็กร้อยละ 2.5 ซึ่งทำให้คุณภาพชีวิตลดลง รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต ซึ่งเมื่อแบ่งขึ้น endotype ของผู้ป่วยที่เป็นหัตถ์ชนิดรุนแรงได้ จะทำให้สามารถพยากรณ์ความรุนแรงของโรค รวมทั้งเลือกใช้ยาชีววัตถุได้อย่างเหมาะสม โดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่ได้รับ oral corticosteroid (OCS) ต่อเนื่องทุกวัน หรือได้รับ

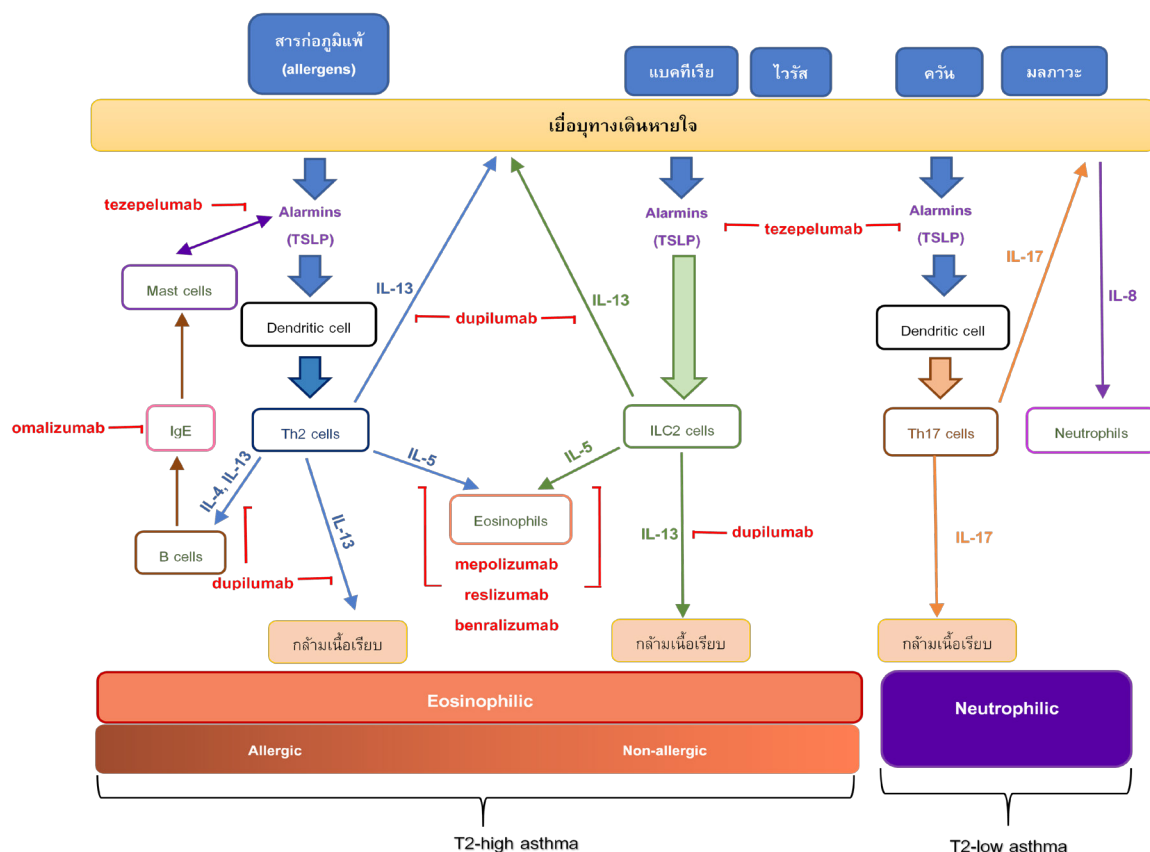
high dose ICS มักเป็น T2-high เมื่อตรวจ biomarker จะพบอย่างน้อยข้อใดข้อหนึ่ง ได้แก่ ระดับ eosinophil ในเลือด ≥ 150 เซลล์ต่อไมโครลิตร และ/หรือ FeNO ≥ 20 ส่วนในพันล้านส่วน และ/หรือ ระดับ eosinophil ในเสมหะ $\geq$ ร้อยละ 2 และ/หรือ อาการของโรคหัตถ์เกิดจากสารก่อภูมิแพ้ (allergens)²

การรักษามุ่งเป้าในหัตถ์ชนิดรุนแรง^{2,4,5,6}

จากแนวทางของ GINA ปี ค.ศ. 2022 ได้จำแนกยาชีววัตถุเป็น 4 กลุ่ม ที่ใช้ในการรักษาหัตถ์ชนิดรุนแรง ดังต่อไปนี้

1. anti-IgE ได้แก่ omalizumab

ยาเป็น monoclonal antibody ต่อ immuno-



IgE = immunoglobulin E

T2 = Type 2

TSLP = thymic stromal lymphopoietin

IL = interleukin

Th = helper T cells

รูปที่ 1 กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาของโรคหัตถ์ และยาชีววัตถุที่ใช้ในหัตถ์ชนิดรุนแรง (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 4)

globulin E (IgE) มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการจับกับ IgE ที่อยู่ในกระแสเลือดโดยตรง ส่งผลยับยั้ง IgE ที่จะไปจับกับ IgE receptor จึงช่วยป้องกันการปลดปล่อยสารสื่ออักเสบที่กระตุ้นโดย IgE และทำให้เกิดการ downregulation ของ IgE receptor บน mast cell และ basophil ทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้ลดลง ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-IgE คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงจากสารก่อภูมิแพ้ (allergic asthma) โดยผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาได้ดีมีระดับ eosinophil ในเลือด ≥ 260 เซลล์ต่อไมโครลิตร มี FeNO ≥ 20 ส่วนในพันล้านส่วน มีอาการหืดกำเริบเมื่อสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดตั้งแต่อายุน้อยกว่า 18 ปี (childhood-onset asthma)

2. anti-IL-5 และ anti-IL-5R ได้แก่ mepolizumab, reslizumab และ benralizumab

IL-5 ทำให้เกิดกระบวนการสร้าง แบ่งตัว และกระตุ้น eosinophil ส่งผลให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบบริเวณหลอดลม สร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) สร้าง mucus และทำให้เกิดการซ่อมสร้างหลอดลม (airway remodeling) ทำให้หลอดลมตีบแคบลง โดยยาที่เป็น monoclonal antibody ต่อ IL-5 ได้แก่ mepolizumab และ reslizumab มีกลไกการออกฤทธิ์โดยจับกับ IL-5 โดยตรง ทำให้ยับยั้งการจับของ IL-5 กับ alpha chain ของ IL-5 receptor บน eosinophil และ basophil ส่งผลให้ eosinophil ในกระแสเลือดและเนื้อเยื่อลดลง สำหรับ benralizumab เป็น monoclonal antibody ออกฤทธิ์จับโดยตรงบริเวณ IL-5 alpha receptor บนผิวของ eosinophil และ basophil ทำให้ IL-5 และ IL-5 alpha receptor ไม่สามารถจับกันได้ นอกจากนี้ยังสามารถทำให้ eosinophil และ basophil ตายได้จากกระบวนการ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity โดยลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-IL-5 หรือ anti-IL-5R คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดรุนแรงชนิด eosinophilic ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาได้ดีมีระดับ eosinophil ในเลือดสูงมาก (≥ 150 เซลล์ต่อไมโครลิตร) มีหืดกำเริบหลายครั้งในช่วงปีที่ผ่านมา ได้

รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดตั้งแต่อายุ 18-40 ปี (adult-onset asthma) และมีโรคกรดไหลย้อนร่วมด้วย (nasal polyposis)

3. anti-IL-4R α ได้แก่ dupilumab

ยาเป็น monoclonal antibody ต่อ IL-4 receptor บริเวณ alpha subunit ส่งผลยับยั้งกระบวนการส่งสัญญาณของทั้ง IL-4 และ IL-13 ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-IL-4R α คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดรุนแรงชนิด eosinophilic หรือ T2-high ซึ่งมีระดับ eosinophil ในเลือดสูง ≥ 150 และ $\leq 1,500$ เซลล์ต่อไมโครลิตร หรือ FeNO ≥ 25 ส่วนในพันล้านส่วน หรือรับประทาน OCS อย่างต่อเนื่องทุกวัน

4. anti-TSLP ได้แก่ tezepelumab

TSLPถูกสร้างขึ้นจากการกระตุ้นเยื่อผิวของปอดเนื่องจากมีการตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมต่าง ๆ เช่น ไวรัส แบคทีเรีย สารก่อภูมิแพ้ สารเคมีที่ก่อให้เกิดการระคายเคือง และการบาดเจ็บทางร่างกาย เป็นต้น TSLP ถือเป็น upstream inflammatory cascade ดังนั้นจึงส่งผลได้อย่างกว้างขวางต่อไซโตไคน์ต่าง ๆ เมื่อ TSLP จับที่ dendritic cell จะส่งผลเพิ่มการตอบสนองใน T2 inflammation (IL-4, IL-5, IL-13)

Tezepelumab เป็น monoclonal antibody โดยตรงต่อ TSLP receptor ส่งผลลดการกระตุ้น dendritic cell ได้ ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-TSLP คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดรุนแรง ซึ่งมีระดับ eosinophil ในเลือดสูง หรือ FeNO สูง

บทความนี้จะนำเสนอข้อมูล dupilumab ซึ่งเป็นยามุ่งเป้าสำหรับโรคหืดรุนแรงที่ออกฤทธิ์ต่อ IL-4R α เท่านั้น

Dupilumab

ข้อมูลทั่วไป^{7,8}

Dupilumab เป็น monoclonal antibody (mAb) มีสูตรทางเคมีคือ $C_{6512}H_{10066}N_{1730}O_{2052}S_{46}$ มีจำหน่ายในประเทศไทยในชื่อการค้าคือ Dupixent® โดยบริษัท ซาโนฟี-อเวนติส (ประเทศไทย) จำกัด เป็นผู้แทนจำหน่าย มีรูป

แบบยาเป็นผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่เป็นสารละลายใสถึงขั้นเล็กน้อย ไม่มีสีถึงมีสีเหลืองอ่อน บรรจุในกระบอกฉีดยาพร้อมฉีดยา สำหรับใช้ครั้งเดียวที่มีปลอกหุ้มเข็มฉีดยา (solution in a single-use pre-filled syringe with needle shield) มีขนาด 300 mg/2 mL และ 200 mg/1.14 mL

ข้อบ่งใช้⁷

Dupilumab มีข้อบ่งใช้ดังนี้

1. โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยอายุ 6 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก ที่ไม่สามารถควบคุมโรคได้อย่างเพียงพอจากการรักษาด้วยยาเฉพาะที่หรือไม่สามารถรักษาด้วยวิธีการรักษาดังกล่าวได้ สามารถใช้ dupilumab ร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดทาเฉพาะที่หรือไม่ได้

2. ใช้เป็นการรักษาแบบเสริมของการรักษาโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงชนิด T2 inflammation ในผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไป (โดยประเมินความรุนแรงของโรคหืดจากระดับ eosinophil ในเลือดหรือการวัด FeNO)

จาก GINA guidelines ปี ค.ศ. 2022 แนะนำให้ใช้ยา anti-IL-4R α เป็นยาควบคุมโรคหืดขั้นที่ 5 (step 5 controller) ซึ่งผู้ป่วยควรได้รับการดูแลรักษาในสถานพยาบาลที่มีความเชี่ยวชาญ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมโรคด้วยยา high dose ICS ผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวร่วมกับยาอื่น ๆ² ดังนั้น dupilumab ซึ่งเป็น anti-IL-4R α จึงมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงและควบคุมไม่ได้ที่เกิดจาก T2 inflammation โดยแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี

ขนาดและวิธีการให้ยาสำหรับรักษาโรคหืด⁷

1. แนะนำให้ใช้ dupilumab เริ่มต้นด้วยขนาด 400 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้ง และตามด้วยขนาด 200 มิลลิกรัม ในครั้งถัดไป ให้ยาทุก 2 สัปดาห์ ทั้งนี้ ขนาดยาอาจเพิ่มได้ถึง 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ขึ้นอยู่กับการประเมินของแพทย์

2. แนะนำให้ใช้ dupilumab เริ่มต้นด้วยขนาด 600 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้ง และตามด้วยขนาด 300 มิลลิกรัม ในครั้งถัดไป ทุก 2 สัปดาห์ สำหรับ

ผู้ป่วยโรคหืดที่ได้รับการรักษาด้วย OCS หรือผู้ป่วยโรคหืดที่เป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังระดับปานกลางถึงรุนแรงร่วมด้วย

การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

สามารถบริหาร dupilumab ได้ด้วยตนเองโดยการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังที่ต้นขาหรือหน้าท้อง ยกเว้นบริเวณที่ห่างจากรอบสะดือไม่เกิน 5 เซนติเมตร หากผู้อื่นจะดำเนินการฉีดยาให้ ก็สามารถฉีดเข้าบริเวณต้นแขนได้ สำหรับผู้ป่วยโรคหืดที่ใช้ยาขนาด 400 มิลลิกรัม จะบริหารยาโดยการฉีด dupilumab ขนาด 200 มิลลิกรัม จำนวนสองครั้งติดต่อกันในตำแหน่งที่แตกต่างกันของการฉีดยา แนะนำให้มีการเปลี่ยนตำแหน่งที่ฉีดในการฉีดยาทุกครั้ง ไม่ควรฉีดยาเข้าไปในผิวหนังที่มีลักษณะนูน แฉง มีการบาดเจ็บ มีรอยฟกช้ำ หรือมีรอยแผลเป็น (เมื่อนำยาออกจากตู้เย็นควรรอให้ยามีอุณหภูมิเท่ากับอุณหภูมิห้อง ประมาณ 30-45 นาทีก่อนฉีดยา) กรณีลืมฉีดยาควรฉีดยาครั้งที่ลืมโดยเร็วที่สุด หลังจากนั้นให้ฉีดยาตามกำหนดการปกติ

การเก็บรักษา⁷

- เก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2 - 8 องศาเซลเซียส ในกล่องบรรจุเดิมเพื่อป้องกันแสง ห้ามแช่แข็ง ห้ามโดนความร้อน ห้ามเขย่า ห้ามใช้หลังวันหมดอายุที่ระบุอยู่บนกล่องและฉลากของภาชนะบรรจุ

- ถ้าเก็บยานอกตู้เย็น ควรเก็บที่อุณหภูมิสูงสุดไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส และควรใช้ภายใน 14 วัน

- เมื่อเปิดบรรจุภัณฑ์แล้ว ควรใช้ให้หมดในครั้งเดียว

ข้อห้ามใช้⁷

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาการแพ้ต่อยา ด้วยยาสำคัญหรือส่วนประกอบอื่นของยา

คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษ⁷

- ไม่ควรใช้ dupilumab เพื่อรักษาอาการหืดกำเริบเฉียบพลัน ห้ามใช้ยาในการรักษาภาวะหลอดลมหดเกร็งเฉียบพลันหรือภาวะที่ผู้ป่วยมีอาการโรคหืดกำเริบอย่างรุนแรง

- ผู้ป่วยไม่ควรหยุดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน ฉีดยา หรือสูดพ่น ทันทีเมื่อเริ่มต้นการ

รักษาด้วย dupilumab การปรับลดขนาดยาคอร์ติโค-
สเตียรอยด์ตามความเหมาะสมควรทำอย่างค่อยเป็นค่อย
ไปและดำเนินการภายใต้การดูแลโดยตรงของแพทย์

- ถ้ามีปฏิกิริยาการแพ้แบบทั่วร่างกายเกิดขึ้น (ทั้ง
ชนิดที่เกิดขึ้นแบบทันทีและเกิดขึ้นช้า) ต้องหยุดการใช้
dupilumab ทันทีและเริ่มให้การรักษาที่เหมาะสม

- หากผู้ป่วยติดเชื้อหนองพยาธิในระหว่างที่
ได้รับการรักษาด้วย dupilumab และไม่ตอบสนองต่อการ
รักษาหนองพยาธิให้หยุดการรักษาด้วย dupilumab จน
กว่าจะหายจากการติดเชื้อ

- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dupilumab แล้วเกิด
ภาวะเยื่อตาอักเสบที่ไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยการรักษา
มาตรฐาน หรือมีอาการแสดงและอาการของภาวะกระ-
จกตาอักเสบควรได้รับการตรวจวินิจฉัยจากจักษุแพทย์
ตามความเหมาะสม

- ผู้ป่วยไม่ควรได้รับวัคซีนเชื้อเป็นในระหว่างที่ใช้
dupilumab เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกเกี่ยว-
กับความปลอดภัยจากใช้ยาร่วมกับวัคซีนเชื้อเป็น

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ⁷

การใช้ยาในเด็ก

ไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความ
ปลอดภัยของ dupilumab ในผู้ป่วยเด็กโรคหิด ที่มีอายุ
ต่ำกว่า 12 ปี

น้ำหนักตัว

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามน้ำหนักตัวในผู้-
ป่วยโรคหิดที่มีอายุ 12 ปี ขึ้นไป

ผู้ป่วยสูงอายุ (≥65 ปี)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไต
บกพร่องชนิดไม่รุนแรงหรือรุนแรงปานกลาง อย่างไรก็ตาม
ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง
อย่างรุนแรงมาก

ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง

ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับ
บกพร่อง

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

ข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์ยังคงมีอยู่
อย่างจำกัด การศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองไม่พบผลที่เป็น
อันตรายทั้งทางตรงและทางอ้อมที่เกี่ยวข้องกับความเป็น
พิษต่อระบบสืบพันธุ์ ควรใช้ dupilumab ในระหว่างการ
ตั้งครรภ์เฉพาะกรณีที่มีการประเมินแล้วว่าประโยชน์ที่
เกิดขึ้นมีมากกว่าความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์

การใช้ยาในมารดาให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลว่า dupilumab ถูกขับออกทางน้ำนม
ของมนุษย์หรือไม่ ดังนั้นจึงต้องมีการตัดสินใจว่าจะหยุด
การให้นมบุตรหรือจะหยุดการรักษาด้วย dupilumab
โดยพิจารณาถึงประโยชน์ของการให้นมบุตรต่อทารก
และประโยชน์ที่ได้จากการรักษาต่อมารดา

การสืบพันธุ์

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าไม่มีผลต่อการ
สืบพันธุ์

เภสัชพลศาสตร์^{2,3,7,9}

Dupilumab เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดี (IgG4)
ซึ่งจะยับยั้งการส่งสัญญาณของ IL-4 และ IL-13 โดยจับ
อย่างเฉพาะเจาะจงกับตัวรับชนิด interleukin-4 alpha
(IL-4Rα) ซึ่งเป็นหน่วยย่อยที่ใช้ร่วมกันของตัวรับ IL-4
และ IL-13 ดังนั้นยาจึงยับยั้งการออกฤทธิ์ของทั้ง IL-4
และ IL-13 ได้ โดยยาจะยับยั้งการส่งสัญญาณของ IL-4
ผ่านตัวรับชนิดที่ 1 (IL-4Rα/γc) และยับยั้งการส่งสัญญาณ
ของทั้ง IL-4 และ IL-13 ผ่านตัวรับชนิดที่ 2 (IL-4Rα/
IL-13Rα) ซึ่งทั้ง IL-4 และ IL-13 เป็นไซโตไคน์ชนิดที่ 2
ที่สำคัญ ซึ่งเกี่ยวข้องกับโรคภูมิแพ้ (รูปที่ 2)

เภสัชจลนศาสตร์⁷

การดูดซึมยา

หลังการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง ระดับความเข้มข้นของยา
จะมีค่าสูงสุดในซีรัมที่เวลา 3-7 วัน และค่าชีวประสิทธิผล
สัมบูรณ์อยู่ระหว่างร้อยละ 61-64

การกระจายยา

ยามีค่าปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 4.6 ลิตร
(4.8±1.3)

การขจัดยา

การขจัดยาเกิดขึ้นแบบวิถีเชิงเส้นและวิถีที่ไม่ใช่เชิงเส้นคู่ขนานกัน (linear and nonlinear pathways) ในระดับความเข้มข้นของยาที่สูง การขจัดยาจะเกิดผ่านกระบวนการย่อยสลายโปรตีนที่ไม่มีการอิ่มตัว ในขณะที่ระดับความเข้มข้นที่ต่ำกว่าการขจัดยาจะเกิดผ่านกระบวนการแบบเชิงเส้นที่มีเป้าหมายที่ IL-4R α ที่มีการอิ่มตัวเป็นหลัก หลังการได้รับยาครั้งสุดท้ายที่ทำให้มีระดับยาในเลือดคงที่พบว่า ค่ากลางของระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาจะลดลงต่ำกว่าระดับต่ำสุดที่สามารถวัดได้จากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรคือ 10 สัปดาห์ สำหรับการให้ยาขนาด 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์และ 13 สัปดาห์ สำหรับการให้ยาขนาด 300 มิลลิกรัม ทุกสัปดาห์ และ 9 สัปดาห์สำหรับการให้ยาขนาด 200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์

ปฏิกิริยาระหว่างยา⁷

จากการประเมินการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อวัคซีน ไม่พบปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในกรณีที่เป็นวัคซีนที่ไม่ใช่เชื้อเป็น ดังนั้น ในระหว่างที่ได้รับ dupilumab ผู้ป่วยอาจได้รับการฉีดวัคซีนที่ไม่ใช่เชื้อเป็นพร้อมกันได้ นอกจากนี้ dupilumab ไม่มีผลต่อการออก

ฤทธิ์ของเอนไซม์ cytochrome P-450 (CYP) จึงไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน

อาการไม่พึงประสงค์⁷

อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่พบ ได้แก่ ผื่นแดง บวม ปวดและคันบริเวณที่ฉีด ผื่นผิวหนังอักเสบชนิด eczema herpeticum ปวดข้อ ภาวะเยื่อตาอักเสบและกระจกตาอักเสบ ภาวะ eosinophil ในเลือดสูง นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบรุนแรง (anaphylaxis) และอาการบวมของเนื้อเยื่อบริเวณใต้ผิวหนัง (angioedema) ได้

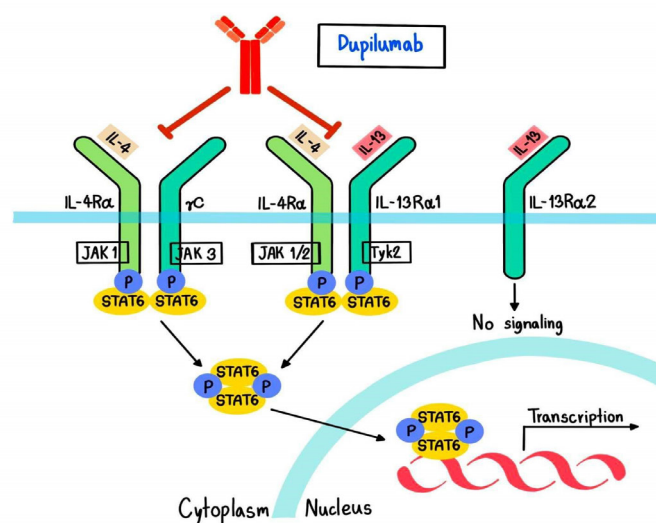
การได้รับยาเกินขนาด⁷

ไม่มีการรักษาที่จำเพาะสำหรับการใช้ dupilumab เกินขนาด ในกรณีที่มีเหตุการณ์การใช้ยาเกินขนาดเกิดขึ้น ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามการเกิดอาการแสดงหรืออาการไม่พึงประสงค์ และให้การรักษาตามอาการอย่างเหมาะสมตามมาตรฐานของโรงพยาบาลทันที

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ dupilumab เปรียบเทียบกับยาหลอก

งานวิจัยที่ 1



IL = interleukin; JAK= Janus kinase; STAT = signal transducer and activator of transcription; Tyk = tyrosine kinase.

รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของ dupilumab ต่อ IL-4 และ IL-13 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9)

ในปี ค.ศ. 2016 Wenzel S และคณะ¹⁰ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดกลางถึงสูงร่วมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวจำนวน 776 คน อายุ 18 ปี ขึ้นไป รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่ม ผู้ป่วยได้รับ dupilumab ขนาด 200 หรือ 300 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 หรือ 4 สัปดาห์ เทียบกับยาหลอก ทำการศึกษา 24 สัปดาห์ ผลลัพธ์หลักของการศึกษา (primary endpoint) คือ การเปลี่ยนแปลงของค่าสมรรถภาพปอดที่ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นในผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือดอย่างน้อย 300 เซลล์ต่อไมโครลิตรและศึกษาความปลอดภัยในการใช้ dupilumab

ผลการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือดอย่างน้อย 300 เซลล์ต่อไมโครลิตร พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab สามารถเพิ่มสมรรถภาพปอด (forced expiratory volume in one second; FEV1) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; mean change = 0.43 ลิตร, mean difference 0.26; 95% CI 0.11–0.40; p -value = 0.0008 และ 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; mean change = 0.39 ลิตร, mean difference 0.21; 95% CI 0.06–0.36; p -value = 0.0063) และพบว่าสามารถเพิ่มสมรรถภาพปอดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจนสิ้นสุดการรักษาเมื่อเทียบกับยาหลอก

ผลการศึกษาที่ 24 สัปดาห์ พบว่า dupilumab สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบรุนแรงใน 1 ปี (annualized severe exacerbation) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; event rate 0.269; 95% CI 0.157–0.462; p -value = 0.0002 และขนาด 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; event rate 0.265; 95% CI 0.157–0.445; p -value = 0.0001) โดยพบว่าสามารถลดการเกิดหืดกำเริบรุนแรงได้ถึงร้อยละ 70

คะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของหืดดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก

โดยดูจากค่า ACQ-5 (asthma control questionnaire) ที่ลดลง (200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; mean difference -0.35; 95%CI -0.57 ถึง -0.14; p -value = 0.0015 และ 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; mean difference -0.31; 95%CI -0.52 ถึง -0.09; p -value = 0.0049) และค่า AQLQ (asthma quality of life questionnaire) ที่เพิ่มขึ้น (200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; mean difference 0.31; 95%CI 0.08 - 0.55; p -value = 0.0090 และ 300 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์; mean difference 0.36; 95%CI 0.12 - 0.59; p -value = 0.0027) แสดงให้เห็นว่ายาสามารถควบคุมอาการโรคหืดได้และมีคุณภาพชีวิตที่ดี นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการเกิดหืดกำเริบรุนแรงใน 1 ปี ลดลงและสมรรถภาพปอดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือด หรือค่า FeNO สูงกว่าซึ่งเป็น biomarker ที่บ่งชี้ถึงการอักเสบชนิดที่ 2

ด้านความปลอดภัย พบว่า การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 75-83 ในกลุ่มที่ได้รับ dupilumab และร้อยละ 75 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ ที่พบบ่อยคือ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา ปวดศีรษะ เยื่อจมูกและลำคออักเสบ และหลอดลมอักเสบ เป็นต้น

งานวิจัยที่ 2

ในปี ค.ศ. 2018 Castro M และคณะ (QUEST trial)¹¹ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมโรคได้ จำนวน 1,902 คน อายุ 12 ปี ขึ้นไป รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่ม ผู้ป่วยได้รับ dupilumab ขนาด 200 หรือ 300 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับยาหลอก ทำการศึกษา 52 สัปดาห์ ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ อัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี และการเปลี่ยนแปลงของค่าสมรรถภาพปอด ผลลัพธ์รอง คือ อัตราการเกิดหืดกำเริบและการเปลี่ยนแปลงของค่าสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือด 300 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือมากกว่า

ผลการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab สามารถเพิ่ม FEV1 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; mean change = 0.32 ลิตร, mean difference 0.14; 95% CI 0.08–0.019; p -value <0.001 และ 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; mean change = 0.34 ลิตร, mean difference 0.13; 95% CI 0.08–0.18; p -value <0.001) นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อติดตามไปถึง 52 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab ยังคงมีการทำงานของปอดที่ดีขึ้นอย่างต่อเนื่องเมื่อเทียบกับยาหลอก

ผลการศึกษาที่ 52 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (ขนาด 200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ (rate 0.456, RR 0.523; 95% CI 0.413–0.662; p -value <0.001) และ 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ (rate 0.524, RR 0.54; 95% CI 0.43–0.68; p -value <0.001))

คะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของหืดดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยดูจากค่า คะแนน ACQ-5 ที่ลดลง (200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ mean difference -0.39; 95% CI -0.53 ถึง -0.25 และ 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ mean difference -0.22; 95% CI -0.36 ถึง -0.08) และค่า AQLQ ที่เพิ่มขึ้น (200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ mean difference 0.29; 95% CI 0.15 ถึง 0.44 และ 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ mean difference 0.26; 95% CI 0.12 ถึง 0.40)

ด้านความปลอดภัย พบว่า เกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 81 ในกลุ่มที่ได้รับ dupilumab และร้อยละ 83 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน หลอดลมอักเสบ ไส้ซ้ออักเสบ มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา เป็นต้น

งานวิจัยที่ 3

ในปี ค.ศ. 2022 Wechsler ME และคณะ (TRAVERSE Trial)¹² ทำการศึกษา open-label extension study เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ

dupilumab ขนาด 300 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์ ทำการศึกษา 96 สัปดาห์ ในผู้ป่วยอายุ 12-84 ปี ที่มีโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงหรือผู้ป่วยโรคหืดที่ต้องได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จำนวน 2,282 คน ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ผลลัพธ์ คือ อัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี การเปลี่ยนแปลงของค่าสมรรถภาพปอด คะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของโรคหืด ระดับ eosinophil ในเลือด ระดับ IgE ในเลือด และการเกิด anti-drug antibodies (ADAs)

ผลการศึกษาที่ 96 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab มี FEV1 ที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก (mean change 0.22-0.33 ลิตร) มีอัตราการเกิดอาการกำเริบของโรคหืดที่ลดลง (rate 0.227-0.327) นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อติดตามไปถึง 148 สัปดาห์ผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab ยังคงมีอัตราการกำเริบของโรคหืดที่ลดลง และมีการทำงานของปอดที่ดีขึ้นอย่างต่อเนื่องเมื่อเทียบกับยาหลอก

ผลการศึกษาที่ 48 สัปดาห์ พบว่าคะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของโรคหืดดีขึ้น (ค่า ACQ-5 ที่ลดลง และ AQLQ(S) ที่เพิ่มขึ้น) ในกลุ่มที่ได้รับ dupilumab มีอัตราการตอบสนองที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ด้านความปลอดภัยพบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 76.3-94.7 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ เยื่อจมูกและลำคออักเสบ (ร้อยละ 17.5-25.9) มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ร้อยละ 2.2-23.4) หลอดลมอักเสบ (ร้อยละ 9.3-19.0) หืดกำเริบรุนแรง (ร้อยละ 0.5-3.6) และปอดอักเสบ (ร้อยละ 0.7-2.7)

งานวิจัยที่ 4

ในปี ค.ศ. 2019 Xiong XF และคณะ¹³ ทำการศึกษาแบบวิเคราะห้ห่อหุ้ม (meta-analysis) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ dupilumab ในการรักษาโรคหืดที่ควบคุมไม่ได้เทียบกับยาหลอก จาก 5 การศึกษา ที่เป็น randomized controlled trials ผลการวิเคราะห์จากงานวิจัยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ dupilumab

จาก 5 การศึกษา สามารถเพิ่ม FEV1 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (mean difference 4.29; 95% CI 2.78 - 5.81; p -value <0.001) นอกจากนี้ ยาสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดหืดกำเริบรุนแรงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก จาก 4 การศึกษา (risk ratio 0.73; 95% CI 0.67- 0.79; p -value < 0.001)

คะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของโรคหืด จาก 3 การศึกษา พบว่าค่า ACQ-5 มีค่าลดลงในกลุ่มที่ได้รับ dupilumab (mean difference -4.95; 95% CI:-7.30 ถึง -2.60, p -value <0.001) และค่า AQLQ มีค่าเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ dupilumab (mean difference 4.39; 95% CI: 1.44 - 7.34, p -value = 0.004) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ค่า FeNO จาก 3 การศึกษา พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ dupilumab มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (mean difference -2.40; 95% CI:-3.64 ถึง-1.17, p -value <0.001)

อาการไม่พึงประสงค์ จาก 5 การศึกษา แสดงให้เห็นว่าทั้งกลุ่มที่ได้รับ dupilumab และยาหลอกเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 79.2 และ 78.6 ตามลำดับ) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน ปวดศีรษะ เยื่อจมูกและลำคออักเสบ หลอดลมอักเสบ และ ไซนัสอักเสบ

การวิเคราะห์ห่อภิณฉบับนี้ยังมีข้อจำกัด เนื่องจากข้อมูลการศึกษาที่รวบรวมได้ยังมีน้อยและมีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในระดับที่สูง จึงต้องรอข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

งานวิจัยที่ 5

เป็นการศึกษาความสามารถในการลดขนาดการใช้ OCS ที่ใช้สำหรับควบคุมอาการโรคหืดเมื่อเทียบกับขนาดเริ่มต้น เมื่อใช้ dupilumab เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยในปี ค.ศ. 2018 Rabe KF และคณะ (VENTURE trial)¹⁴ ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ dupilumab ขนาด 300 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2

สัปดาห์ เป็นเวลา 24 สัปดาห์ ในการลดขนาด OCS ที่ใช้สำหรับควบคุมอาการในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงที่ได้รับยาควบคุมอาการอยู่แล้ว จำนวน 210 คน รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่ม ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ ร้อยละของการลดลงของขนาด OCS ที่ 24 สัปดาห์ ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ผลลัพธ์รอง คือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการลดลงของขนาด OCS อย่างน้อยร้อยละ 50 และมีการลดลงของขนาด OCS น้อยกว่า 5 มิลลิกรัมต่อวัน นอกจากนี้ยังมีการประเมินการเกิดหืดกำเริบและการเปลี่ยนแปลงของค่าสมรรถภาพปอดร่วมด้วย

ผลการศึกษาที่ 24 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab สามารถลดขนาดการใช้ OCS เมื่อเทียบกับเริ่มต้นการวิจัยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สามารถลดได้ ร้อยละ 70 กับร้อยละ 41.9 เมื่อเทียบกับยาหลอกตามลำดับ (p -value < 0.001) สามารถลดขนาด OCS ได้จนถึงน้อยกว่า 5 มิลลิกรัมต่อวันได้มากกว่ายาหลอก 4.48 เท่า (95% CI 2.39-8.39; p -value < 0.001) (ร้อยละ 69 กับ 33 ตามลำดับ) รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 1

ผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab มีอัตราการเกิดโรคหืดกำเริบรุนแรงน้อยกว่าร้อยละ 59 เมื่อเทียบกับยาหลอก (RR 0.407; 95% CI 0.263-0.630)

ผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab มีการเพิ่มขึ้นของค่า FEV1 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (mean difference 0.22; 95% CI 0.09-0.34) และค่า ACQ-5 ลดลง (mean difference -0.47; 95% CI -0.76 ถึง -0.18) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและพบว่ากลุ่มที่ได้รับ dupilumab สามารถลดระดับ FeNO ได้ตั้งแต่ 2 สัปดาห์จนถึงสิ้นสุดการศึกษาวินิจฉัย นอกจากนี้ ข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่าทั้ง 2 กลุ่มเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน โดยอาการที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสในระบบทางเดินหายใจส่วนบน หลอดลมอักเสบ ไซนัสอักเสบ ไข้หวัดใหญ่ และ eosinophil สูง

ความคุ้มค่าในการใช้

การเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis)¹⁵

ผลจากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น พบว่า dupilumab มีความคุ้มค่าในการใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรง โดยทำให้ผู้ป่วยมีอาการหืดกำเริบรุนแรงน้อยกว่าและเพิ่มคุณภาพชีวิตโดยวัดจากจำนวนปีชีพ (life-years; LYs) และปีสุขภาวะ (quality-adjusted LYs; QALYs) เมื่อเปรียบเทียบกับ benralizumab และ mepolizumab นอกจากนี้ พบว่า dupilumab มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio; ICER) ที่ดีกว่า mepolizumab (1,010,921 เยน (9,190 ดอลลาร์สหรัฐ)) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับ omalizumab พบว่า dupilumab มี ICER

ต่ำกว่า (10,802,368 เยน (98,203 ดอลลาร์สหรัฐ)) แต่มี QALYs สูงกว่าและลดอาการหืดกำเริบรุนแรงได้อย่างไรก็ตาม เกณฑ์ในการพิจารณาว่ายามีความคุ้มค่าและราคาภายในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกัน ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาข้อมูลด้านความคุ้มค่าในประเทศไทยต่อไปเพิ่มเติม

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบโดยตรงระหว่างยากกลุ่ม anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4R α และ anti-TSLP แต่มีข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบว่ายาทั้ง 4 กลุ่ม สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบ เพิ่ม FEV1 และทำให้ผู้ป่วยสามารถ

ตารางที่ 1 การศึกษาความสามารถในการลดขนาดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน เมื่อเทียบกับขนาดเริ่มต้นของ dupilumab เปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁴

ผลการศึกษา	กลุ่มใช้ dupilumab (103 คน)	กลุ่มใช้ ยาหลอก (107 คน)	p-value
1. ค่าเฉลี่ยร้อยละการลดลงของขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานต่อวันเมื่อเทียบกับขนาดการใช้เริ่มต้น (ร้อยละ) และความแตกต่าง (ร้อยละ)	70.1 $\pm$ 4.91	41.9 $\pm$ 4.6	<0.001
2. ร้อยละการลดลงของขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานต่อวันเมื่อเทียบกับขนาดการใช้เริ่มต้น ที่ 24 สัปดาห์ (ร้อยละ)	28.2 (95% CI; 15.8-40.7)		
- ลดลงเท่ากับ 100	52.4	29.0	
- ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 90	55.3	30.8	
- ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 75	68.9	39.3	
- ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 50	79.6	53.3	
- ลดลงมากกว่า 0	86.4	68.2	
- ไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์	13.6	31.1	
3. สัดส่วนของการลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานได้น้อยกว่า 5 มิลลิกรัมต่อวัน (ร้อยละ)	71.8	37.4	<0.001
Odds ratio (95% CI)	4.48 (2.39-8.39)		

ควบคุมอาการของโรคหืดได้ดีและมีคุณภาพชีวิตที่ดี นอกจากนี้ยังพบว่ายาในกลุ่ม anti-IL-5/5R และ anti-IL-4R α สามารถลดขนาดการใช้ยา glucocorticosteroid ชนิดรับประทานได้ ส่วนด้านความปลอดภัย ไม่พบว่าทั้ง 4 กลุ่มทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง¹⁶

ยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยในขณะนี้คือ anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5R (benralizumab) และ anti-IL-4R α (dupilumab) หากจำเป็นต้องเลือกยากให้กับผู้ป่วยโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรง ซึ่งไม่สามารถควบคุมโรคหืดได้ในการรักษาขั้นที่ 4-5 ต้องพิจารณาดังนี้

1. อายุของผู้ป่วย omalizumab แนะนำให้ใช้ผู้ป่วยอายุ 6 ปีขึ้นไป ส่วนยา benralizumab และ dupilumab แนะนำให้ใช้ผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไป

2. ข้อบ่งใช้ของยา

2.1 omalizumab แนะนำให้ใช้ผู้ป่วยโรคหืดที่เกิดจากภูมิแพ้ มีระดับ IgE ในเลือด ≥ 30 -1,500 หน่วยต่อมิลลิกรัม FeNO ≥ 25 ส่วนในพินล้านส่วน และระดับ eosinophil ในกระแสเลือด ≥ 150 เซลล์ต่อไมโครลิตร

2.2 benralizumab แนะนำให้ใช้ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดที่เกิดจากภูมิแพ้และการอักเสบจาก eosinophil ที่มีระดับ eosinophil ในเลือด ≥ 150 เซลล์ต่อไมโครลิตร

2.3 dupilumab แนะนำให้ใช้เป็นยาเสริมในผู้ป่วยโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงที่เกิดจากภูมิแพ้และการอักเสบจาก eosinophil ที่มีระดับ eosinophil ในเลือด ≥ 150 เซลล์ต่อไมโครลิตร และ FeNO ≥ 25 ส่วนในพินล้านส่วน

3. วิธีการให้ยาและความถี่ของการให้ยา ซึ่งมีผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (omalizumab ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2-4 สัปดาห์ benralizumab 3 เข็มแรก ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นฉีดทุก 8 สัปดาห์ ส่วน dupilumab ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์)

4. โรคร่วมอื่น ๆ ของผู้ป่วยเช่น ผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ไช้น้ำอักเสบเรื้อรัง โรคผิวหนังอักเสบ เป็นต้น

บทสรุป

Dupilumab เป็นยาที่ออกฤทธิ์จับแบบเฉพาะเจาะจงกับ IL-4R α

ยามีข้อบ่งใช้ในการให้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยหอบหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงชนิดที่เกิดจากการอักเสบชนิด eosinophil สูงที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้ แม้จะใช้ยา corticosteroid ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวแล้วก็ตาม

จากการรวบรวมงานวิจัยที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพ พบว่า การใช้ dupilumab ลดอัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี เพิ่ม FEV1 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก คะแนนผลการประเมินอาการของโรคหืดโดยใช้แบบประเมิน ACQ-5 และ AQLQ พบว่า คะแนน ACQ-5 ลดลง และ AQLQ เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการของโรคหืดได้ดี และมีคุณภาพชีวิตที่ดี สามารถลดขนาดการใช้ยา glucocorticosteroid ชนิดรับประทานได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ dupilumab ในผู้ป่วยที่มีระดับเริ่มต้นของ biomarker ที่บ่งชี้ถึงการอักเสบชนิดที่ 2 (ระดับ eosinophil ในเลือด และ FeNO) ที่สูง ยังคงมีประสิทธิภาพเมื่อเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วนในด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาพบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน เยื่อจมูกและลำคออักเสบเฉียบพลัน หลอดลมอักเสบ และภาวะ eosinophil ในเลือดสูง เป็นต้น หากเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล พบว่า dupilumab มีความคุ้มค่าในการใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดรุนแรง ที่เกิดจาก eosinophil phenotype ที่ดื้อต่อการรักษา (refractory eosinophilic asthma) แต่เนื่องจากยามีราคาค่อนข้างแพงและยังขาดข้อมูลการวิจัยดังกล่าวในประเทศไทยจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติม

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคหืดสำหรับผู้ใหญ่ในประเทศไทย 2565 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร:สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย; 2565 [สืบค้นเมื่อ 1 ก.พ. 2566]. สืบค้นจาก: <https://www.tac.or.th/wp-content/uploads/2022/03/แนวทางการรักษาโรคหืดในประเทศไทย-TAC-2022-TK-edited.pdf>
2. GINA. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2022) [Internet]. Fontana: Global Initiative for Asthma – GINA; 2022 [cited 2023 Feb 1]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
3. Kuruville ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-33. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1.
4. Chheang C, Guinand S, von Garnier C, Sartori C. New perspectives of biological therapy for severe asthma in adults and adolescents. *Swiss Med Wkly*. 2022;152:w30176. doi: 10.4414/smw.2022.w30176.
5. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157-71. doi: 10.1056/NEJMra2032506.
6. Wenzel S. Treatment of severe asthma in adolescents and adults [Internet]. n.p.: UpToDate, Inc.; 2023. [cited 2023 Feb 12]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-severe-asthma-in-adolescents-and-adults?section-Name=Antithymic%20stromal%20lymphopoietin%20\(tezepelumab\)&search=severe%20asthma&topicRef=544&anchor=H2019731393&source=see_link#H2019731393](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-severe-asthma-in-adolescents-and-adults?section-Name=Antithymic%20stromal%20lymphopoietin%20(tezepelumab)&search=severe%20asthma&topicRef=544&anchor=H2019731393&source=see_link#H2019731393)
7. Sanofi-aventis. Dupixent® [package insert]. Bangkok (Thailand): Sanofi-aventis (Thailand) Ltd.; 2021.
8. DrugBank. Drug information: dupilumab [Internet]. n.p.: DrugBank online; 2022 [cited 2023 Jan 14]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12159>
9. Barranco P, Phillips-Angles E, Dominguez-Ortega J, Quirce S. Dupilumab in the management of moderate-to-severe asthma: the data so far. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:1139-49. doi: 10.2147/TCRM.S125964.
10. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31-44. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5.
11. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-96. doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
12. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(1):11-25. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2.
13. Xiong XF, Zhu M, Wu HX, Fan LL, Cheng DY. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Res*. 2019;20(1):108. doi: 10.1186/s12931-019-1065-3.
14. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.
15. Tohda Y, Matsumono H, Miyata M, Taguchi Y, Ueyama M, Joulain F, et al. Cost-effectiveness analysis of dupilumab among patient with oral corticosteroid-dependent uncontrolled severe asthma in Japan. *J Asthma*. 2022;59(11):2162-73. doi: 10.1080/02770903.2021.1996596.
16. Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) in severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2022;190:106555. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106555.

mab) for severe allergic asthma: a systematic review
for the EAACI guidelines - recommendations on

the use of biologicals in severe asthma. Allergy.
2020;75(5):1043-57. doi: 10.1111/all.14235.

สูตรยาสำหรับใช้รักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในปัจจุบัน

Current Drug Regimens for *Helicobacter pylori* Treatment

การศึกษาต่อเนื่อง

สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-08-2566

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2566

วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2567

สุวิชา สเวกกุลชล, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

e-mail: dsb35833@gmail.com

Suwittha Sawekkulchol, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department,

King Chulalongkorn Memorial Hospital

e-mail: dsb35833@gmail.com

บทคัดย่อ

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคกระเพาะอาหารอักเสบและมะเร็งกระเพาะอาหาร ซึ่งสามารถให้การรักษาได้ ในปัจจุบันมีสูตรยาให้เลือกใช้หลากหลายสูตรซึ่งแตกต่างกันตามแนวทางเวชปฏิบัติของแต่ละประเทศ โดยส่วนใหญ่ขึ้นอยู่กับนโยบายทางสาธารณสุขและการเข้าถึงยาในการรักษาของแต่ละประเทศ สำหรับประเทศไทยสูตรยาที่ใช้ยังคงเป็นไปตามแนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (*Helicobacter pylori*) ในประเทศไทย พ.ศ. 2558 โดย first-line therapy ได้แก่ standard triple therapy, sequential therapy, concomitant quadruple therapy และ second-line therapy ได้แก่ quadruple therapy, levofloxacin based triple therapy ต่อมาในปี พ.ศ. 2561 ได้มีการนำ vonoprazan จากประเทศญี่ปุ่นเข้ามาใช้ในประเทศไทย จึงมีการสั่งใช้ vonoprazan แทนยาในกลุ่ม proton pump inhibitors เพิ่มขึ้นในสูตรยาหลัก รวมทั้งยังมีการใช้สูตรยาทางเลือก คือ vonoprazan-amoxicillin dual therapy ด้วย ดังนั้นการรวบรวมข้อมูลสูตรยาที่มีใช้ทั้งหมดในปัจจุบันจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งเพื่อให้สามารถหาสูตรยาที่กำจัด

Abstract

Helicobacter pylori is the cause of gastritis and gastric cancer. Treatment with various drug regimens is currently adopted and drug regimens are varied from country to country. Each country has its own clinical practice which largely depends on public health policy and access to medicines. For drug regimens used in Thailand, they still adhere to the Thailand Consensus on *Helicobacter pylori* Management 2015. The first-line therapy consists of standard triple therapy, sequential therapy, concomitant quadruple therapy, while the second-line therapy includes quadruple therapy and levofloxacin-based triple therapy. In 2018, vonoprazan from Japan was introduced in Thailand. Consequently, vonoprazan is increasingly prescribed as a substitute for proton pump inhibitors in the mainstream regimen, as well as an alternative regimen known as vonoprazan-amoxicillin dual therapy. Therefore, collecting information on all currently available drug regimens is very impor-

รับบทความ: 31 ธันวาคม 2565

แก้ไข: 26 มิถุนายน 2566

ตอบรับ: 5 กรกฎาคม 2566

เชื่อได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่เนื่องจากสูตรยาที่ใช้ส่วน-ใหญ่จะประกอบด้วยยาปฏิชีวนะอย่างน้อย 2 ชนิดขึ้นไปจึงอาจส่งผลกระทบต่อตามมาภายหลัง ได้แก่ การทำให้เกิดเชื้อดื้อยาและความไม่สมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ โดยความไม่สมดุลของแบคทีเรียในลำไส้จะนำไปสู่โรคเกี่ยวกับระบบย่อยในทางเดินอาหารได้อีกด้วย สูตรยาที่นำมาใช้รักษาในอนาคตจึงต้องสามารถกำจัดเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพ ใช้ระยะเวลาในการรักษาไม่นาน ผู้ป่วยทุกคนสามารถเข้าถึงได้ รวมทั้งสิ่งที่ต้องคำนึงถึงมากที่สุดคือไม่ทำให้เกิดเชื้อดื้อยา และส่งผลกระทบต่อความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้น้อยที่สุด

tant in order to find effective drug regimens. However, since most regimens contain at least 2 antibiotics, *Helicobacter pylori* treatment may cause development of antibiotic resistance and imbalance of bacteria in the gut. The latter situation can also lead to gastrointestinal disease. Drug regimens that should be developed in the future must contain properties of effectively eradicating the infection with shortening course of treatment, and being accessible by all patients. Lastly, the two important things to be aware are the drug-resistant bacteria and the imbalance of bacteria in the gut should not occur.

คำสำคัญ: เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร; สูตรยาสำหรับใช้รักษา

Keyword: *Helicobacter pylori*; drug regimens

การอ้างอิงบทความ:

สุวิชา สเวกุลชล. สูตรยาสำหรับใช้รักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในปัจจุบัน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):258-66.

Citation:

Sawekkulchol S. Current drug regimens for *Helicobacter pylori* treatment. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):258-66.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายเกี่ยวกับสูตรยาสำหรับใช้รักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้
2. พิจารณาสูตรยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายได้

บทนำ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่อาศัยอยู่ในเยื่อบุกระเพาะอาหารของมนุษย์ ในประเทศไทยมีการเก็บรวบรวมข้อมูลความชุกของการติดเชื้อ *H. pylori* ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2547-2555 พบอุบัติการณ์การติดเชื้อโดยรวมร้อยละ 34.1 และพบว่ามี ความแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค¹ การตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ทำได้โดยการส่องกล้องทางเดินอาหาร การตรวจผ่านลมหายใจ (urea breath test) การตรวจอุจจาระ

และการเจาะเลือด ผู้ที่ติดเชื้อส่วนมากจะเกิดภาวะกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรังแต่ไม่แสดงอาการ การติดเชื้อ *H. pylori* มีความเสี่ยงที่จะเกิดกระเพาะอาหารอักเสบ แผลในกระเพาะอาหารและมะเร็งกระเพาะอาหาร ซึ่งการกำจัดเชื้อ *H. pylori* สามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารได้²

สูตรยาสำหรับใช้รักษา *H. pylori* ทั่วโลกนั้นค่อนข้างมีความหลากหลาย โดยสูตรการรักษาที่ใช้ในแต่ละประเทศนั้นขึ้นอยู่กับ การเข้าถึงยา และการดื้อยาของเชื้อ

H. pylori นอกจากนั้นการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ยังมีปัญหาที่ตามมาภายหลัง กล่าวคือ เมื่อรักษาตามสูตรยาที่ใช้แล้วอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของลำไส้และแบคทีเรียในทางเดินอาหาร ซึ่งทำให้เกิดโรคเกี่ยวกับระบบย่อยในทางเดินอาหารได้² ดังนั้นการทบทวนสูตรยาที่มีใช้ในปัจจุบันของแต่ละประเทศ จะทำให้สามารถกำหนดทิศทางและแบบแผนการรักษาได้ดีขึ้น เพื่อให้ผู้ป่วยมีอัตราการหายจากโรคที่สูงขึ้น ลดการเปลี่ยนแปลงของแบคทีเรียในทางเดินอาหาร และช่วยลดปัญหาเกี่ยวกับอาการต่าง ๆ ในทางเดินอาหารได้

สูตรยามาตรฐานสำหรับใช้รักษา *H. pylori* ในปัจจุบัน

จากการรวบรวมแนวทางเวชปฏิบัติจากประเทศต่าง ๆ ซึ่งแสดงในตารางที่ 1 และ 2 พบว่า ในประเทศสหรัฐอเมริกา³ ประเทศแถบยุโรป⁴ และประเทศแคนาดา⁵ แนะนำให้ใช้ first-line therapy ที่เป็น bismuth quadruple หรือ nonbismuth concomitant quadruple therapy เป็นระยะเวลา 10-14 วัน สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในพื้นที่ที่มีอัตราการติดเชื้อ *clarithromycin* สูง โดยสูตร bismuth quadruple therapy จะประกอบด้วย proton pump inhibitor (PPI), bismuth และ antibiotic อีก 2 ชนิด ซึ่งแต่ก่อนคือ metronidazole และ tetracycline ภายหลังมียาเพิ่มขึ้นมาคือ amoxicillin, clarithromycin และ tinidazole ส่วน concomitant quadruple therapy จะประกอบด้วย PPI และ antibiotic อีก 3 ชนิด ซึ่งคือ amoxicillin, clarithromycin และ metronidazole จากผลการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ในยุโรปพบว่า ผลลัพธ์ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ของทั้ง 2 สูตรนั้นมีความเหมาะสม กล่าวคือ สามารถกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้มากกว่าร้อยละ 90 นอกจากนี้แนวทางการรักษาที่ผ่านมาแนะนำให้ใช้ clarithromycin เป็นตัวหลักใน triple therapy เฉพาะในพื้นที่ที่มีอัตราการติดเชื้อ *clarithromycin* ต่ำและในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการใช้ยาในกลุ่ม macrolide มาก่อน

ส่วนในประเทศแถบเอเชีย นั้น ประเทศจีน⁶ แนะนำให้ใช้ bismuth quadruple therapy นาน 10-14

วัน เป็น empiric treatment ประเทศเกาหลีใต้⁷ แนะนำให้ใช้ standard triple therapy นาน 14 วัน รวมทั้ง sequential therapy หรือ concomitant therapy นาน 10 วัน ให้เป็น first-line therapy

สำหรับประเทศญี่ปุ่น⁸ มีการใช้ยาลดกรดตัวใหม่ที่ออกฤทธิ์ได้รวดเร็วและยาวนานคือ vonoprazan ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม potassium-competitive acid blocker (P-CAB) โดยเริ่มใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 และใช้เป็นยาหลักใน triple therapy แทนยาในกลุ่ม PPI ส่วน antibiotic อีก 2 ชนิดคือ amoxicillin และ clarithromycin โดยสูตรนี้ใช้เป็น first-line therapy และใช้ระยะเวลารักษาเพียง 7 วัน¹⁰ จากผลการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมพบว่า vonoprazan-based triple therapy มีอัตราการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้ถึงร้อยละ 89-93¹¹ รวมทั้งยังมีอัตราการกำจัดเชื้อ *H. pylori* สำเร็จมากกว่าร้อยละ 80 ในสายพันธุ์ที่ดื้อต่อ clarithromycin¹²

ประเทศไทย⁹ ยังคงใช้แนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *H. pylori* พ.ศ. 2558 ซึ่งแนะนำสูตร first-line therapy คือ standard triple therapy, sequential therapy และ concomitant quadruple ในส่วนของสูตร second-line therapy คือ quadruple therapy และ levofloxacin based triple therapy พบอัตราการติดเชื้อ *clarithromycin* ในประเทศไทยจากโรงเรียนแพทย์ 5 แห่งมีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 5-29.2 (ค่ากลางร้อยละ 13.8) ในปัจจุบันได้มีการนำ vonoprazan มาใช้เพิ่มมากขึ้น โดยยาได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทยตั้งแต่วันที่ 6 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 สำหรับรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น โรคหลอดอาหารอักเสบจากกรดไหลย้อน ป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหาร รวมทั้งใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อรักษาแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจากการติดเชื้อ *H. pylori* แต่ยังคงติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (Safety Monitoring Program: SMP) อย่างไรก็ดีตาม vonoprazan ได้รับการปลดจาก SMP ตั้งแต่วันที่ 20 ตุลาคม พ.ศ. 2564¹³

ตารางที่ 1 สูตรยาสำหรับใช้รักษา *H. pylori* ในปัจจุบัน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3-9)

แนวทางเวชปฏิบัติ	สูตรยา	ระยะเวลา
ACG Clinical Guideline ³	- ในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อยา CLA ต่ำ คือ น้อยกว่าร้อยละ 15 หรือผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม macrolide มาก่อน Standard triple therapy (PPI + CLA + AMO/MET) - ในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อยา CLA สูง คือ มากกว่าร้อยละ 15 หรือผู้ป่วยที่เคยได้รับยาในกลุ่ม macrolide มาก่อน Bismuth quadruple therapy (PPI + bismuth + TET + MET) Concomitant quadruple therapy (PPI + CLA + AMO + MET)	14 วัน 10-14 วัน 10-14 วัน
Maastricht V/Florence Consensus Report ⁴	- ในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อยา CLA ต่ำ คือ น้อยกว่าร้อยละ 15 (PPI + CLA + AMO/MET) - ในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อยา CLA สูง คือ มากกว่า ร้อยละ 15 Bismuth quadruple therapy (PPI + bismuth + ATB 2 ชนิด) Concomitant quadruple therapy (PPI + CLA + AMO + MET/TIN)	14 วัน 14 วัน 14 วัน
Toronto Consensus ⁵	- ในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อยา CLA ต่ำ คือ น้อยกว่าร้อยละ 15 Standard triple therapy (PPI + CLA + AMO/MET) - ในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อยา CLA สูง คือ มากกว่า ร้อยละ 15 Bismuth quadruple therapy (PPI + bismuth + TET + MET) Concomitant quadruple therapy (PPI + CLA + AMO + MET)	14 วัน 14 วัน 14 วัน
Fifth Chinese National Consensus Report ⁶	Bismuth quadruple therapy (PPI + bismuth + ATB 2 ชนิด)	10-14 วัน
Korean Guideline 2020 ⁷	Standard triple therapy (PPI + CLA + AMO) Sequential therapy (PPI + AMO นาน 5 วัน ตามด้วย PPI + CLA + MET นาน 5 วัน) Concomitant quadruple therapy (PPI + CLA + AMO + MET)	14 วัน 10 วัน 10 วัน
Japanese Guideline 2016 ⁸	Standard therapy (PPI + AMO + CLA/MET) หรือ Vonoprazan triple therapy (P-CAB + AMO + CLA/MET)	7 วัน 7
Thailand Consensus 2015 ⁹	- First line Standard triple therapy (PPI + CLA + AMO/MET) Sequential therapy (PPI + AMO นาน 5 วัน ตามด้วย PPI + CLA + MET นาน 5 วัน) Concomitant quadruple therapy (PPI + CLA + AMO + MET) - Second line Quadruple therapy (PPI + bismuth + ATB 2 ชนิด) Levofloxacin based triple therapy (PPI + LVFX + AMO)	10-14 วัน 10 วัน 10 วัน 14 วัน 14 วัน

ACG = American College of Gastroenterology

ATB = antibiotic

MET = metronidazole

PPI = proton pump inhibitor

TET = tetracycline

AMO = amoxicillin

CLA = clarithromycin

P-CAB = potassium-competitive acid blocker (vonoprazan)

TIN = tinidazole

LVFX = levofloxacin

ตารางที่ 2 สูตรยาสำหรับใช้รักษา *H. pylori* และอัตราการกำจัดการติดเชื้อ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

สูตรยา	PPI/P-CAB	Antibiotics	ระยะเวลา รักษา	อัตราการกำจัดการติดเชื้อ	
				ITT	PP
Bismuth quadruple therapy	Lansoprazole (30 mg bid)	MET (500 mg tid) TET (500 mg bid) Bismuth (300 mg bid)	10 วัน	ร้อยละ 74	ร้อยละ 93
Concomitant quadruple therapy	Esomeprazole (20 mg bid)	AMO (1000 mg bid) CLA (500 mg bid) MET (500 mg bid)	14 วัน	ร้อยละ 87	ร้อยละ 94
Sequential therapy	Rabeprazole (20 mg bid)	AMO (1000 mg bid) นาน 5 วัน ตามด้วย CLA (500 mg bid) นาน 5 วัน TIN (500 mg bid) นาน 5 วัน	10 วัน	ร้อยละ 82	ร้อยละ 95
Hybrid therapy	Esomeprazole (40 mg bid)	AMO (1000 mg bid) นาน 14 วัน CLA (500 mg bid) สำหรับ 7 วันสุดท้าย MET (500 mg bid) สำหรับ 7 วันสุดท้าย	14 วัน	ร้อยละ 83	ร้อยละ 95
Reverse hybrid therapy	Dexlansoprazole (30 mg bid)	AMO (1000 mg bid) นาน 14 วัน CLA (500 mg bid) สำหรับ 7 วันแรก MET (500 mg bid) สำหรับ 7 วันแรก	14 วัน	ร้อยละ 95	ร้อยละ 96
PPI-based standard triple therapy	Lansoprazole (30 mg bid)	AMO (1000 mg bid) CLA (500 mg bid)	14 วัน	ร้อยละ 56	ร้อยละ 63
High-dose PPI-amoxicillin dual therapy	Esomeprazole (20 mg qid)	AMO (750 mg qid)	14 วัน	ร้อยละ 87	ร้อยละ 92
Vonoprazan-based triple therapy	Vonoprazan (20 mg bid)	AMO (750 mg bid) CLA (200 mg bid)	7 วัน	ร้อยละ 89	ร้อยละ 90
Vonoprazan-amoxicillin dual therapy	Vonoprazan (20 mg bid)	AMO (750 mg bid)	7 วัน	ร้อยละ 85	ร้อยละ 87

AMO = amoxicillin
CLA = clarithromycin
MET = metronidazole
PP = per protocol
qd = once daily
TET = tetracycline
TIN = tinidazole.

bid = twice daily
ITT = intention to treat
P-CAB = potassium-competitive acid blocker (vonoprazan)
PPI = proton pump inhibitor
qid = 4 times daily
tid = 3 times daily

สูตรยาสำหรับใช้รักษา *H. pylori* นั้นอาจนำมาเปรียบเทียบกันโดยตรงค่อนข้างยากเนื่องจาก ความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ที่มีสายพันธุ์ที่ดื้อต่อ clarithromycin การเข้าถึงยา รวมทั้งนโยบายด้านหลักประกันสุขภาพของแต่ละประเทศ

สูตรการรักษา *H. pylori* มาตรฐานในปัจจุบัน รวมทั้งสูตร vonoprazan-based triple therapy และ nonbismuth quadruple therapy ยังมีข้อจำกัดบางอย่าง ถึงแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อได้ แต่สิ่งที่ต้องคำนึงถึงเป็นหลักคือ การรักษา *H. pylori* ด้วย antibiotic หลากหลายชนิดอาจเพิ่มปริมาณของเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาได้ การใช้ antibiotic เพื่อการรักษาโรคและใช้ทางปศุสัตว์ซึ่งขาดการพิจารณาในเรื่องเชื้อดื้อยานั้นมีอยู่ทั่วโลก โดยการใช้ antibiotic ที่เป็น broad spectrum จะทำให้เกิดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลากหลายสายพันธุ์ ซึ่งรวมถึงเชื้อ *H. pylori* ด้วย องค์การอนามัยโลกได้จัดระดับเชื้อแบคทีเรียดื้อยากลุ่ม priority pathogen ที่สามารถก่อโรคได้รุนแรงที่สุดต่อมนุษย์ ซึ่งแบ่งได้เป็น 3 ระดับคือ ระดับวิกฤต ระดับสูง และระดับปานกลาง โดยเชื้อ *H. pylori* สายพันธุ์ที่ดื้อต่อ clarithromycin จัดอยู่ในระดับสูง¹⁴ นอกจากนี้ เชื้อ *H. pylori* สายพันธุ์ที่ดื้อต่อ metronidazole และยาในกลุ่ม fluoroquinolones ที่ใช้ทั่วไปในสูตรการรักษา *H. pylori* ยังเพิ่มระดับการแจ้งเตือนในหลายพื้นที่ทั่วโลกเกินร้อยละ 15

สูตร triple therapy และ quadruple therapy ที่ใช้ในปัจจุบันจะประกอบด้วย antibiotic 2 หรือ 3 ชนิด ซึ่ง vonoprazan-based triple therapy และ nonbismuth quadruple therapy จะมี clarithromycin และ/หรือ metronidazole รวมอยู่ด้วย ซึ่งปัญหาหลักที่พบคือ การเพิ่มจำนวนของเชื้อดื้อยา นอกจากนี้ การใช้ antibiotic หลายชนิดใน empiric treatment ก็ทำให้เกิดความเสี่ยงของเชื้อดื้อยาได้ ดังนั้นควรมีการพิจารณาใช้ antibiotic อย่างเหมาะสม การตรวจความไวของเชื้อต่อ antibiotic จึงเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพที่สุดสำหรับการเลือกใช้ยาในการรักษา *H. pylori* สูตรการ

รักษาแบบ tailored therapy ซึ่งมีการตรวจความไวของเชื้อต่อ antibiotic พบว่า สามารถเพิ่มอัตราการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้เป็นอย่างมาก² อย่างไรก็ตามการตรวจความไวของเชื้อต่อ antibiotic ยังไม่ใช่แนวทางปฏิบัติทางคลินิกปกติเนื่องจากจำเป็นต้องมีการส่งกล้องเพื่อตรวจ รวมทั้งใช้เวลานานและค่าใช้จ่ายที่สูง นอกจากนี้ สิ่งที่ต้องคำนึงถึงอีกเรื่องคือ ความไม่สมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ (gut microbiota dysbiosis) ที่เกิดจากการรักษา *H. pylori* โดยแบคทีเรียในลำไส้มีส่วนช่วยป้องกันแบคทีเรียก่อโรค ช่วยในกระบวนการย่อยอาหาร ระบบการเผาผลาญ ระบบขับถ่าย รวมทั้งเสริมสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย

สูตรการรักษา *H. pylori* มีทั้งยาลดกรดกลุ่ม PPI และ antibiotic ซึ่งส่งผลกระทบต่อความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้เนื่องจาก ผลของการลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารจากยาในกลุ่ม PPI และฤทธิ์ต้านแบคทีเรียจาก antibiotic ดังนั้นการรักษา *H. pylori* สามารถทำให้เกิดความไม่สมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ซึ่งจะทำให้เกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบการย่อยอาหาร และการเปลี่ยนแปลงของระบบเผาผลาญทำให้เกิดโรคอ้วนและภาวะดื้อต่ออินซูลินได้¹⁵ ความไม่สมดุลของแบคทีเรียในลำไส้จะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับสูตรยาในการรักษา *H. pylori* เนื่องจากความแตกต่างกันของยาลดกรดกลุ่ม PPI และ antibiotic โดยจากการศึกษาที่เปรียบเทียบผลของสูตรยาในการรักษา *H. pylori* 3 สูตร (triple therapy, concomitant quadruple therapy และ bismuth quadruple therapy) ต่อการเปลี่ยนแปลงในระยะยาวของแบคทีเรียในลำไส้ โดยเก็บตัวอย่างจากอุจจาระ¹⁶ พบว่า การตรวจวัดความหลากหลายของแบคทีเรียในลำไส้ เมื่อให้การรักษา *H. pylori* ครบแล้วทั้ง 3 สูตร มีค่า alpha diversity ต่ำกว่าที่ 2 สัปดาห์ แต่มีเพียงผู้ป่วยที่ได้รับสูตร triple therapy เท่านั้นที่ alpha diversity กลับสู่ค่าพื้นฐานที่ 8 สัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับสูตร concomitant quadruple therapy และ bismuth quadruple therapy นั้น alpha diversity ไม่กลับสู่ค่าพื้นฐานถึงแม้ว่าจะรักษาไปครบ 1 ปีแล้ว นอกจากนั้นยังมีการศึกษาจำนวน

มากที่สุดศึกษาผลกระทบของสูตร vonoprazan-based triple therapy ต่อความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้¹⁷ โดยมี 1 การศึกษาพบว่า alpha diversity ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และ beta diversity แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 1 และ 8 โดยเปรียบเทียบหลังจากเมื่อให้การรักษาครบแล้วเทียบกับค่าพื้นฐาน และจากอีก 1 การศึกษาพบว่า การรักษาด้วย vonoprazan-based triple therapy นั้นการเปลี่ยนแปลงของความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้จะคงอยู่นาน 2 เดือนในผู้ป่วยหลายราย¹⁸ ถึงแม้ว่าจะมี diversity indexes กลับมาสู่ระดับพื้นฐาน ดังนั้นจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาสูตรการรักษา *H. pylori* ที่ส่งผลกระทบต่อความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ให้น้อยที่สุด และยังมีประสิทธิภาพเพียงพอในการกำจัดเชื้อ *H. pylori*

ปัจจัยในการเลือกใช้สูตรการรักษา

1. การดื้อยาในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อต่อ clarithromycin ต่ำ คือ น้อยกว่าร้อยละ 15 ให้เลือกใช้สูตร standard triple therapy (PPI + clarithromycin + amoxicillin/metronidazole) ส่วนในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อต่อ clarithromycin สูงคือ มากกว่าร้อยละ 15 ให้เลือกใช้สูตร bismuth quadruple therapy (PPI + bismuth + antibiotic 2 ชนิด) และ concomitant quadruple therapy (PPI + clarithromycin + amoxicillin + metronidazole/tinidazole)⁴

2. ผลต่อสมดุลแบคทีเรียในลำไส้ การพิจารณาเลือกใช้ vonoprazan แทนยาในกลุ่ม proton pump inhibitors ในสูตรต่าง ๆ ตามแนวทางเวชปฏิบัติ อาจเป็นอีกทางเลือกที่เหมาะสมเนื่องจากส่งผลกระทบต่อความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ให้น้อย

3. การแพ้ยา การเลือกใช้สูตร standard triple therapy ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillins ให้พิจารณาเลือกใช้ metronidazole แทน amoxicillin ส่วนผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ clarithromycin ให้พิจารณาเลือกใช้สูตร bismuth quadruple therapy หรือ levofloxacin based triple therapy แทน

การพัฒนาสูตรยาในอุดมคติ

แนวคิดในอุดมคติเพื่อหาสูตรสำหรับรักษา *H. pylori* คือ ต้องสามารถกำจัดเชื้อที่ดื้อยาได้ มีผลกระทบต่อความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ให้น้อย รวมทั้งลดระยะเวลาในการรับประทาน antibiotic เท่าที่จำเป็น ดังนั้นสูตรยาที่น่าจะเหมาะสมคือ dual therapy ซึ่งประกอบด้วย ยาลดกรดกลุ่ม PPIs และ amoxicillin โดยสูตรนี้มีรายงานการใช้ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2533 ที่ใช้เป็น first-line therapy โดยให้ amoxicillin มากกว่าหรือเท่ากับ 2.0 กรัมต่อวัน และ PPI อย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 14 วัน อย่างไรก็ตามข้อเสียของสูตรนี้คือ ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการรับประทานยาต่ำ เนื่องจากการให้ยาในขนาดที่สูงและให้เป็นระยะเวลานาน ต่อมาได้มีแนวคิดในการเปลี่ยนยาในกลุ่ม PPI เป็น vonoprazan แทน โดยจากหลายการศึกษาพบว่า การให้ vonoprazan 20 mg และ amoxicillin 750 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 7 วัน มีอัตรากำจัดเชื้อ *H. pylori* ถึงร้อยละ 85-93 ซึ่งใกล้เคียงกับสูตร vonoprazan-based triple therapy ในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อต่อ clarithromycin สูง¹⁹ นอกจากนี้ vonoprazan-amoxicillin dual therapy ยังมีผลกระทบต่อความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ให้น้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ vonoprazan-based triple therapy โดยสูตร vonoprazan-amoxicillin dual therapy ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความหลากหลายและจำนวนแบคทีเรียในลำไส้อย่างมีนัยสำคัญ ในสัปดาห์ที่ 1 และ 8 ที่ให้ยาเมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน¹⁷ นอกจากนี้ vonoprazan-amoxicillin dual therapy ยังสามารถปรับขนาดยาและความถี่ในการให้ยาได้ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* การรักษาระดับความเข้มข้นของยา amoxicillin ในเลือดให้อยู่ในระดับที่สามารถฆ่าเชื้อ *H. pylori* ได้นั้นเป็นสิ่งสำคัญสำหรับสูตรยา dual therapy ปัจจัยหลักที่ส่งผลกระทบในการรักษาระดับยาที่ฆ่าเชื้อ *H. pylori* คือ ขนาดและความถี่ในการให้ amoxicillin รวมทั้งขนาดตัวของผู้ป่วย มีการศึกษาสูตรยา dual therapy ที่ประกอบด้วย vonoprazan 20 mg วันละ 2 ครั้ง และ amoxicillin 500 mg วันละ 3 ครั้ง เป็นระยะเวลา 7

วัน มีอัตราการจัดเชื้อ *H. pylori* ถึงร้อยละ 93²⁰ และมีอีก 1 การศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยที่มี body mass index และขนาดพื้นผิวที่น้อยกว่าจะมีอัตราการจัดเชื้อ *H. pylori* ที่สูงกว่าด้วยในสูตร vonoprazan-amoxicillin dual therapy²¹ จากผลของการศึกษาเหล่านี้จึงนำไปสู่สูตร vonoprazan-amoxicillin dual therapy ที่มีการปรับขนาด amoxicillin ให้เหมาะสมกับขนาดตัวของผู้ป่วย ซึ่งสามารถช่วยลดปัญหาเชื้อดื้อยาและความไม่สมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ รวมทั้งยังมีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* อีกด้วย อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมจากอีกหลายพื้นที่ เพื่อยืนยันการใช้สูตร vonoprazan-amoxicillin dual therapy เพื่อให้เป็น first-line therapy

สรุป

จากการรวบรวมข้อมูลแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษา *H. pylori* ของแต่ละประเทศพบว่า ส่วนใหญ่แนะนำสูตร standard triple therapy และ nonbismuth quadruple therapy ซึ่งใช้ระยะเวลาการรักษา 14 วัน และ 10-14 วัน ตามลำดับ ส่วนประเทศจีนแนะนำให้ใช้ bismuth quadruple therapy ซึ่งใช้ระยะเวลา

รักษา 10-14 วัน และในประเทศญี่ปุ่นได้มีการนำ vonoprazan มาใช้เป็น first-line therapy แทนยาลดกรดกลุ่ม PPI ในสูตรยา standard triple therapy เป็น vonoprazan-based triple therapy ซึ่งมีอัตราการจัดเชื้อ *H. pylori* ได้อย่างมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับสูตรอื่น ๆ และใช้ระยะเวลาการรักษาเพียง 7 วัน รวมทั้งยังส่งผลกระทบต่อแบคทีเรียในลำไส้ต่ำ ดังนั้น เมื่อพิจารณาสูตรยาที่มีในปัจจุบัน สูตรยาที่ใช้ vonoprazan แทนยาในกลุ่ม proton pump inhibitors น่าจะเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่เหมาะสม สำหรับในประเทศไทยนั้น vonoprazan ได้มีการนำมาใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561 แต่ก็ยังไม่มีการใช้อย่างแพร่หลายมากนักเนื่องจาก vonoprazan เป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ รวมทั้งราคายาค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับยาลดกรด omeprazole ซึ่งเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ อย่างไรก็ตาม การพิจารณาสูตรยารักษา *H. pylori* ที่ใช้ vonoprazan แทนยาในกลุ่ม proton pump inhibitors ก็เป็นอีกหนึ่งทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่สามารถเข้าถึงยาได้ รวมทั้งยังจำเป็นต้องติดตามข้อมูลการศึกษาใหม่ ๆ และอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับยา vonoprazan เพิ่มเติมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Vilaichone RK, Gumnarai P, Ratanachu-Ek T, Mahachai V. Nationwide survey of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Thailand. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;77(4):346-9. doi: 10.1016/j.diag-microbio.2013.08.010.
2. Suzuki S, Kusano C, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. The ideal *Helicobacter pylori* treatment for the present and the future. *Digestion*. 2022;103:62-8. doi: 10.1159/000519413.
3. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Flour-ence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
5. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
6. Liu WZ, Xie Y, Lu H, Cheng H, Zeng ZR, Zhou LY, et al. Fifth Chinese national consensus report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018;23(2):e12475. doi: 10.1111/hel.12475.
7. Jung HK, Kang SJ, Lee YC, Yang HJ, Park SY, Shin CM, et al. Evidence-based guidelines for the treatment

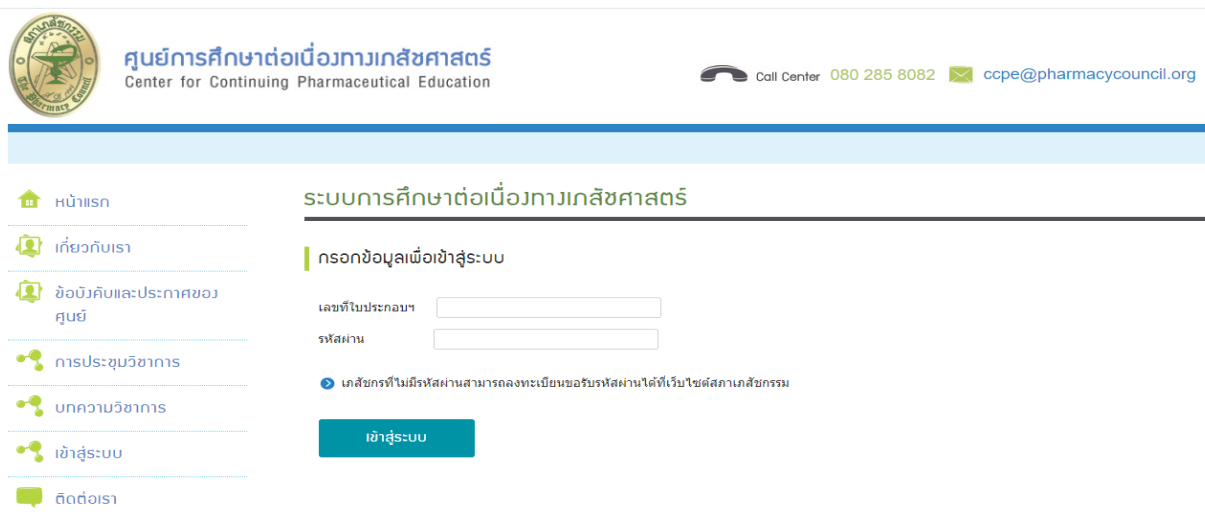
- of *Helicobacter pylori* infection in Korea 2020. Gut Liver. 2021;15(2):168-95. doi: 10.5009/gnl20288.
8. Kato M, Ota H, Okuda M, Kikuchi S, Satoh K, Shimoyama T, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 revised edition. Helicobacter. 2019;24(4):e12597. doi: 10.1111/hel.12597.
 9. สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. กลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร. แนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (*Helicobacter pylori*) ในประเทศไทย พ.ศ. 2558. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: คอนเซ็ปท์ เมดิคัล; 2559. หน้า 13-9.
 10. Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Iwatsuka K, Moriyama M. The efficacy and tolerability of a triple therapy containing a potassium-competitive acid blocker compared with a 7-day PPI-based low-dose clarithromycin triple therapy. Am J Gastroenterol. 2016;111(7):949-56. doi: 10.1038/ajg.2016.182.
 11. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. Gut. 2016;65(9):1439-46. doi: 10.1136/gut-jnl-2015-311304.
 12. Li M, Oshima T, Horikawa T, Tozawa K, Tomita T, Fukui H, et al. Systematic review with meta-analysis: vonoprazan, a potent acid blocker, is superior to proton-pump inhibitors for eradication of clarithromycin-resistant strains of *Helicobacter pylori*. Helicobacter. 2018;23(4):e12495. doi: 10.1111/hel.12495.
 13. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ตรวจสอบการอนุญาต VOCINTI [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2562 [สืบค้นเมื่อ 29 ธ.ค. 2565]. สืบค้นจาก: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012611505011C
 14. World Health Organization (WHO). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited 2022 Dec 29]. Available from: <http://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf>
 15. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. BMJ. 2018;361:k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179.
 16. Liou JM, Chen CC, Chang CM, Fang YJ, Bair MJ, Chen PY, et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after *Helicobacter pylori* eradication: a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Infect Dis. 2019;19(10):1109-20. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30272-5.
 17. Horii T, Suzuki S, Takano C, Shibuya H, Ichijima R, Kusano C, et al. Lower impact of vonoprazan-amoxicillin dual therapy on gut microbiota for *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(12):3314-21. doi: 10.1111/jgh.15572.
 18. Gotoda T, Takano C, Kusano C, Suzuki S, Ikehara H, Hayakawa S, et al. Gut microbiome can be restored without adverse events after *Helicobacter pylori* eradication therapy in teenagers. Helicobacter. 2018;23(6):e12541. doi: 10.1111/hel.12541.
 19. Gotoda T, Kusano C, Suzuki S, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. Clinical impact of vonoprazan-based dual therapy with amoxicillin for *H. pylori* infection in a treatment-naïve cohort of junior high school students in Japan. J Gastroenterol. 2020;55(10):969-76. doi: 10.1007/s00535-020-01709-4.
 20. Furuta T, Yamada M, Kagami T, Uotani T, Suzuki T, Higuchi T, et al. Dual therapy with vonoprazan and amoxicillin is as effective as triple therapy with vonoprazan, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori*. Digestion. 2020;101(6):743-51. doi: 10.1159/000502287.
 21. Eto H, Suzuki S, Kusano C, Ikehara H, Ichijima R, Ito H, et al. Impact of body size on first-line *Helicobacter pylori* eradication success using vonoprazan and amoxicillin dual therapy. Helicobacter. 2021;26(2):e12788. doi: 10.1111/hel.12788.

คำชี้แจง

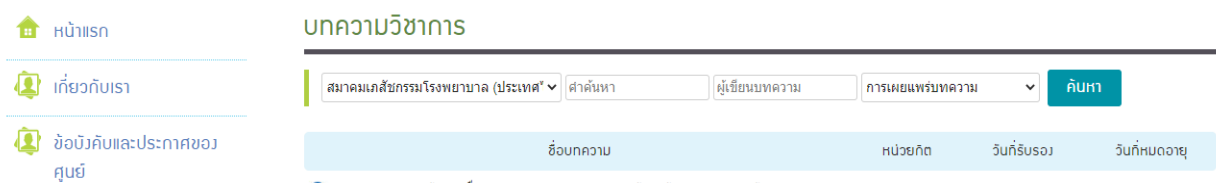
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่เว็บไซต์
ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ
และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทาง
เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่
ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์

ไม่ผ่านไฟ	ไม่พบนํ้า
ไม่ผ่านถ้ำ	ไม่พบผา
ไม่ผ่านดิน	ไม่ผินฟ้า
ไม่ผ่านมา	ไม่ผ่านไป
ไม่ผ่านศึก	ไม่ฮึกเหิม
ไม่ผ่านเดิม	ไม่เริ่มใหม่
ไม่ผ่านเชื้อ	ไม่เห็นใจ
ไม่ผ่านวัย	ไม่พบवार
ไม่ผ่านเวร	ไม่เห็นกรรม
ไม่ชอกช้า	ไม่ฉายฉาน
ไม่ผลัดใบ	ไม่ผลิบาน
ไม่กรำกราน	ไม่กร้านลม
ไม่หลงทาง	ไม่รู้ทาง
ไม่สะสาง	ไม่สาสม
ไม่รวดราว	ไม่รู้ نرمย์
ไม่รู้ลัม	ไม่รู้ลुक

บทความปริทัศน์ (Review Article)

ภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทและการรักษาด้วยยาชนิดใหม่ มีโรคบาลิน206
สุวิมล ยี่ภู่, จุฑามณี สุทธิสีสังข์

ผลของยาต้านเอสจีแอลทีพีในการป้องกันการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง218
เอื้อการย์ ภราดรปัจจัย, สมฤทัย วัชรวิวัฒน์

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

ทาฟามิดิส: ยาชนิดใหม่ในกลุ่มที่ทำให้ Transthyretin คงตัว
สำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดชนิด เอทีทีอาร์230
พิชชาภา แก้วกัน, นันทวรรณ เลิศศักดิ์ศรีสกุล, ปิติพล สวนศิริ, วิภากรักษ์ รัตนวิภาณนท์, ชีรภัทร ยิ่งชนม์เจริญ

คู่มือฉบับใหม่ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง243
รสสุคนธ์ ทาซัด, วริสสารี กอบเพชรหยก

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

สูตรยาสำหรับใช้รักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในปัจจุบัน258
สุวิชา สเวกุลชล

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล