



## นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

- ผลการพัฒนาระบบการจ่ายยา continue ผู้ป่วยในแบบ unit dose โดยใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติ ..... 1  
รัชพินธน์ ชินวณิชชัย, ธีรชญา รักษาภักดิ์ดิกุล, นันทวรรณ กิติกรธนากรณ
- การลดมูลค่าการถือครองยาคลัง  
โดยวิธีการพยากรณ์อุปสงค์ด้วยทฤษฎีความน่าจะเป็นของการแจกแจงแบบปกติ ..... 15  
ชุลีกร อารวงค์เลิศ, ทวีศักดิ์ มโนมยธิกาญจน์
- การประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน  
ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง ..... 23  
พิราภรณ์ อยู่เหลียง, จีรดิการ์ณ พิทาคำ, ณัฐพร รัฐบาลรุ่ง, ปรมะษฐ์ วินิจจะกุล
- การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาริวาร์ฟารินในขนาดเริ่มต้น  
โดยใช้สูตรการคำนวณยาริวาร์ฟารินเทียบกับการให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์ ..... 33  
สกนวรรณ พวงหอม, มาศชуда สุวรรณชัย

## พิษวิทยา (Toxicology)

- พืชพิษที่มีแคลเซียมออกซาเลต ..... 45  
ธนพล นิมสมบุญ

## บทความปริทัศน์ (Review Article)

- เภสัชบำบัดขั้นสูงของ tenecteplase ในการเป็นยาละลายลิ่มเลือด  
สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ..... 55  
ณิชภัทร สุทธิวารีย์, โชติกา ศุภโกศล, เกศรินทร์ จำปาทิพย์, ณนัทย์ อุณาภาค, พีรวัฒน์ จินาทองไทย, พันธ์กร เตชอังกูร, ทิภาดา สามสีทอง
- ยาชีววัตถุสำหรับรักษาโรคติดเชื้อรุนแรง ..... 70  
วริสสาร กอบเพ็ชรหยก, ศุภาพิชญ์ แก้วลี
- ยาที่ใช้รักษาโรคกระดูกพรุน ..... 88  
ภัทรภร สุวัฒน์สุข, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์

## การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

- มะเร็งปากมดลูกและความสำคัญของวัคซีน HPV ..... 106  
นภาพร พรอารักษ์



# 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. ภญ. ธิดา นิงสานนท์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ภญ. มยุระรี องค์กรเจริญ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ภก. อำนวย พฤกษ์ภาคภูมิ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

### บรรณาธิการ

#### (Editor in Chief)

รศ.ดร.ภญ. บุชบา จินดาวิจักษณ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

### รองบรรณาธิการ

#### (Associate Editors)

ภญ. ปรานี ภิญโญวัฒนาการ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ภญ. จันทิมา โยธาพิทักษ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี  
รศ.ภก. ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

### กองบรรณาธิการ

#### (Editorial Board)

รศ.ดร.ภก. จีรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ผศ.ภญ.เจนนิษฐ์ มีนวัฒนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ผศ.ภญ. ศยามล สุขชา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ผศ.ภก. ศุภทัต ชุมนุมวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ศ.ภญ. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
รศ.ดร.ภก. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ผศ.ดร.ภญ. สิริพรรณ พัฒนาฤดี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ศ.ดร.ภญ. นฤมล เจริญศิริพรกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
รศ.ดร.ภก. เชิดชัย สุนทรภาส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รศ.ดร.ภก. ชีระ ฤทธิรอด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
รศ.ดร.ภญ. วีรวรรณ อุชายภิชาติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
รศ.ดร.ภญ. พัทธวีภา สุวรรณพรหม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
รศ.ดร.ภญ. ศิริตรี สุทธิจิตต์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
ผศ.ดร.ภญ. ภูขวัญ 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 พงศ์เวชรักษ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์  
ผศ.ดร.ภก. คณินท์ รังสาดทอง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์  
รศ.ดร.ภญ. พรวัลย์ บุญเมือง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร  
ผศ.ดร.ภญ. สุวิมล ยี่ภู คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ  
รศ.ดร.ภญ. โปยม วงศ์ภูวรักษ์ ผู้ทรงคุณวุฒิ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์  
ภญ. นวภรณ์ วิมลสาระวงศ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี  
ภญ. มณวรรตน์ เลหาจรีพันธ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช  
ภญ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์ ผู้ทรงคุณวุฒิ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช  
ภญ. อัมพร อยู่บาง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

**ผู้จัดการวารสาร** (TJHP Manager) ภญ. ปราณิ ภิญโญวัฒน์ยากร

**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 ต้องได้รับอนุญาตจากบรรณาธิการวารสารฯ หรือนายกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อย่างเป็นทางการ

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

# Thai Journal of Hospital Pharmacy

## วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ปีที่ 35 ฉบับที่ 1 ม.ค. - เม.ย. 2568

Vol 35 No 1 Jan - Apr 2025

### นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

ผลการพัฒนาระบบการจ่ายยา continue ผู้ป่วยในแบบ unit dose โดยใช้เครื่องจ่ายอัตโนมัติ ..... 1  
รัชพิน ชินวณิชัย, รัชชญา รักษาจิตติกุล, นันทวรรณ กิติกรรมากรณ์

การลดมูลค่าการถือครองยาของคลัง

โดยวิธีการพยากรณ์อุปสงค์ด้วยทฤษฎีความน่าจะเป็นของการแจกแจงแบบปกติ ..... 15  
ชุลีกร อ่างวงศ์เลิศ, ทวีศักดิ์ มโนมยิทธิกาญจน์

การประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน

ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง ..... 23  
พิราภรณ์ อยู่เหลียง, จิรติการณ พัทธาคำ, ณัฐพร รัฐบำรุง, ประเมษฐ์ วินิจจะกุล

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยารักษาโรคในขนาดเริ่มต้น

โดยใช้สูตรการคำนวณยารักษาโรคเทียบกับขนาดยาตามปกติของแพทย์ ..... 33  
สกนวรรณ พวงหอม, มาศชุตดา สุวรรณชัย

### พิษวิทยา (Toxicology)

พิษพิษที่มีแคลเซียมออกซาเลต ..... 45  
ธนพล นิมสมบุญ

### บทความปริทัศน์ (Review Article)

เภสัชบำบัดขั้นสูงของ tenecteplase ในการเป็นยาละลายลิ่มเลือด

สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ..... 55  
ณิชาภัทร สุทธิวาริ, โชติภา ศุภโกศล, เกศรินทร์ จำปาทิพย์, ณัทธัย อุณาภาค, พีรวัฒน์ จินาทองไทย, พนัชกร เตชอังกูร, จิภาดา สามสีทอง

ยาชีววัตถุสำหรับรักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

วริสสาร กอบเพ็ชรหยก, ศุภาพิชญ์ แก้วลี ..... 70

ยาที่ใช้รักษาโรคกระดูกพรุน

ภัทรภร สุวัฒนสุข, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ ..... 88

### การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

มะเร็งปากมดลูกและความสำคัญของวัคซีน HPV ..... 106  
นภาพร พรอารักษ์

## บทบรรณาธิการ

ในวารสารฉบับนี้ ได้นำเสนอบทความที่เป็นงานวิจัยจำนวน 4 เรื่อง โดย 2 เรื่องเป็นงานวิจัยด้านการบริหารจัดการระบบการจดยาและจ่ายยา และงานวิจัยด้านการบริหารจัดการคลังยา มีชื่อบทความว่า ผลการพัฒนาระบบการจ่ายยา continue ผู้ป่วยในแบบ unit dose โดยใช้เครื่องจ่ายอัตโนมัติ และ อีกเรื่องมีชื่อบทความว่า การลดมูลค่าการถือครองยาคงคลัง โดยวิธีการพยากรณ์อุปสงค์ด้วยทฤษฎีความน่าจะเป็นของการแจกแจงแบบปกติ ผู้อ่านจะสามารถนำผลการวิจัยจากทั้ง 2 บทความไปใช้เป็นแนวทางสำหรับการประยุกต์ในโรงพยาบาลของตนได้

บทความงานวิจัยเรื่องที่ 3 คือเรื่อง การประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง บทความนี้นำเสนอผลการวิเคราะห์การใช้ยาอย่างสมเหตุผล ซึ่งเป็นมาตรฐานหนึ่งของโรงพยาบาลที่ต้องจัดให้มีระบบการกำกับและดูแลการจัดการด้านยา

บทความงานวิจัยเรื่องที่ 4 คือเรื่อง การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยารักษาในขนาดเริ่มต้นโดยใช้สูตรการคำนวณยารักษาเทียบกับการให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์ เป็นงานวิจัยที่ช่วยส่งเสริมการดูแลผู้ป่วยที่ต้องได้รับยารักษา ผู้อ่านที่ต้องการนำไปใช้ควรพิจารณาตามบริบทในโรงพยาบาลของตนด้วย

สำหรับใครที่ขอรับประทานแกงบอนหรือปลุกบอนสี ต้องไม่พลาดการอ่านบทความเรื่อง พิษพิษที่มีแคลเซียมออกซาเลตเป็นส่วนประกอบ ในบทความบรรยายเกี่ยวกับอาการและการแก้พิษ ไว้ด้วย

ตามมาด้วยบทความปริทัศน์ จำนวน 3 เรื่อง ได้แก่

- เกล็ดเลือดขั้นสูงของ tenecteplase ในการเป็นยาละลายลิ่มเลือดสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน
- ยาชีววัตถุสำหรับรักษาโรคติดเชื้อรุนแรง
- ยาที่ใช้รักษาโรคกระดูกพรุน

บทความสุดท้ายของวารสารฉบับนี้ เป็นบทความการศึกษาต่อเนื่อง เรื่อง มะเร็งปากมดลูกและความสำคัญของวัคซีน HPV ผู้อ่านสามารถอ่านและตอบคำถามท้ายบทเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ที่ [www.ccpe.pharmacycouncil.org](http://www.ccpe.pharmacycouncil.org) โดยบทความมี 2 หน่วยกิต

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิง บุษบา จินดาวิจักษณ์  
บรรณาธิการ

## ผลการพัฒนาระบบการจ่ายยา continue ผู้ป่วยในแบบ unit dose โดยใช้เครื่องจ่ายอัตโนมัติ

### Outcome of the Developing of Unit Dose System for Continued Drug by Using an Automated Drug Dispenser in Inpatient Wards

รัชพิน ชินวนิชชัย, ภ.บ., บธ.ม.<sup>1</sup>  
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: r.chinvanichai@gmail.com

Ratchaphin Chinvanichai, B.Pharm, MBA.<sup>1</sup>  
Corresponding author e-mail: r.chinvanichai@gmail.com

ธริชญา รักรักษ์กิตติกุล, พย.บ., พย.ม.<sup>2</sup>  
e-mail: rinpicu@gmail.com

Taritchaya Rakkittikul, B.N.S., M.N.S.<sup>2</sup>  
e-mail: rinpicu@gmail.com

นันทวรรณ กิติกรณาภรณ์, ภ.บ.,  
ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม), วท.ด.(เภสัชศาสตร์)<sup>3</sup>  
e-mail: nantawarn.k@cmu.ac.th

Nantawarn Kitikannakorn, B.Pharm,  
Pharm.D. (Pharmaceutical Care), Ph.D. (Pharmacy)<sup>3</sup>  
e-mail: nantawarn.k@cmu.ac.th

<sup>1</sup> กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลลำปาง

<sup>1</sup> Pharmacy Department, Lampang Hospital

<sup>2</sup> กลุ่มงานวิจัยและพัฒนากายภาพ โรงพยาบาลลำปาง

<sup>2</sup> Nursing Research and Development Department, Lampang Hospital

<sup>3</sup> ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

<sup>3</sup> Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiangmai University

**รับบทความ:** 3 กันยายน 2567

**แก้ไข:** 30 พฤศจิกายน 2567

**ตอบรับ:** 4 มกราคม 2568

#### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** โรงพยาบาลลำปางเปลี่ยนระบบการกระจายยาต่อเนื่องสำหรับหอผู้ป่วยในแบบหนึ่ง-หน่วยใช้ด้วยเครื่องจ่ายอัตโนมัติ ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 เนื่องจากระบบเดิมแบบหนึ่งวันพบความคลาดเคลื่อนของการจ่ายยาเกินเป้าหมาย และความคลาดเคลื่อนของการบริหารยาเกือบจะเกินเป้าหมายของการประกันคุณภาพ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของระบบกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยใช้ด้วยเครื่องจ่ายอัตโนมัติต่อความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยา ความคลาดเคลื่อนในการบริหารยา และความพึงพอใจของผู้มีส่วนได้เสีย

**วิธีวิจัย:** การศึกษาผสมผสาน เชิงพรรณนาแบบย้อนหลังของระยะเวลาในการจัดจ่ายยา ร้อยละของการจัดจ่ายยาแล้วเสร็จในเวลาเป้าหมาย อุบัติการณ์ความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาและการบริหารยา และการสำรวจความพึงพอใจของพยาบาลและผู้ปฏิบัติงานใน

#### Abstract

**Background:** Lampang Hospital changed its drug distribution system for continued drug orders in inpatient wards to an automated unit-dose drug dispenser in February 2021. The new system was implemented due to higher dispensing errors than the target in the previous one-day drug distribution method. The incidence of drug administration errors was also approaching the quality assurance target limits.

**Objectives:** The study aims to evaluate the outcomes following the use of the automated unit-dose drug dispenser, focusing on the incidence of drug dispensing errors, drug administration errors, and stakeholder's satisfaction.

**Methods:** The study employs a mixed-methods approach, using a retrospective descrip-

### ห้องยาผู้ป่วยใน

**ผลการวิจัย:** ความคลาดเคลื่อนระดับ C ขึ้นไป จากขั้นตอนการจ่ายยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value=0.004) ความคลาดเคลื่อนการบริหารยาเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value = 0.732) ระยะเวลาในการจัดจ่ายยานานขึ้น ( $p$ -value=0.003) การจัดจ่ายยาต่อเนื่องเสร็จในเวลาที่กำหนดลดลง ( $p$ -value = 0.006) พยาบาลพึงพอใจมากที่สุดต่องานบริหารยาเม็ดเจ้าหน้าที่ห้องยาพึงพอใจต่อระบบกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยด้วยเครื่องจัดยาอัตโนมัติ มากกว่าเจ้าพนักงานเภสัชกรรมและเภสัชกร

**สรุปผล:** ระบบการกระจายยาต่อเนื่องสำหรับหอผู้ป่วยในแบบหนึ่งหน่วยใช้ ลดความคลาดเคลื่อนระดับ C ขึ้นไปในขั้นตอนการจ่ายยาแต่เพิ่มความคลาดเคลื่อนในขั้นตอนการบริหารยา เพิ่มระยะเวลาในการจัดจ่ายยา ผู้ปฏิบัติงานฝ่ายเภสัชกรรมและพยาบาลพึงพอใจเฉลี่ยในระดับมาก

**คำสำคัญ:** การกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยใช้; เครื่องจัดยาอัตโนมัติ; ความคลาดเคลื่อนทางยา

### การอ้างอิงบทความ:

รัชพัฒน์ ชินวนิชชัย, ธริชญา รักข์กิตติกุล, นันทวรรณ กิติกรณากรณ์. ผลการพัฒนาการจ่ายยา continue ผู้ป่วยในแบบ unit dose โดยใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2568;35(1):1-14.

It includes an analysis of the duration of drug dispensing, the percentage of medications dispensed within the target time, the incidence of drug dispensing and administration errors, and a survey on the satisfaction of nurses and staff in the inpatient pharmacy department.

**Results:** Dispensing errors of severity level C and above decreased significantly ( $p$ -value = 0.004). However, administration errors increased, though not significantly ( $p$ -value = 0.732). The duration of drug dispensing lengthened ( $p$ -value = 0.003), and the completion rate of continued drug dispensing within the set time decreased ( $p$ -value = 0.006). Nurses were highly satisfied with the reduction of their workload in tablet administration. Pharmacy support staff expressed greater satisfaction with the drug distribution system of an automated unit-dose drug dispenser than pharmacy technicians and pharmacists.

**Conclusion:** The automated unit-dose drug dispenser for inpatients reduced drug dispensing errors but increased drug administration errors of severity level C and above. Additionally, the system increased the time required for dispensing tasks. Nevertheless, both pharmacy staff and nursing staff reported high overall satisfaction.

**Keyword:** unit dose system; automatic dispenser; medication error

### Citation:

Chinvanichai R, Rakkittikul T, Kitikannakorn N. Outcome of the developing of unit dose system for continued drug by using an automated drug dispenser in inpatient wards. Thai J Hosp Pharm. 2025;35(1):1-14.

## บทนำ

โรงพยาบาลลำปางเป็นโรงพยาบาลศูนย์ประจำจังหวัดลำปาง ในสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ขนาด 800 เตียง ให้บริการรักษาทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก ปีงบประมาณ พ.ศ. 2563 มีจำนวนเตียงที่รับผู้ป่วยจริง (active bed) 692 เตียง ระบบการกระจายยาสำหรับหอผู้ป่วยดำเนินการแบบต่อเนื่องรอบ 24 ชั่วโมง (continued drug order) โดยจัดยาทุกวัน (one day dose) ณ เวลา 08.00 น.<sup>1</sup> ระบบการกระจายยาผู้ป่วยในแบบจัดยาทุกวันจะควบคู่ไปกับการกำหนดวงรอบการบริหารยาของพยาบาลเพื่อไม่ให้เหลือยาค้างบนหอผู้ป่วย และระบบการตรวจสอบข้ามสาขาวิชาชีพ (cross check) จะสามารถใช้ค้นหาความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาและการบริหารยาได้ดี<sup>2</sup>

รายงานประจำปีของโรงพยาบาลลำปางในปีงบประมาณ พ.ศ. 2563 พบความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยา (dispensing error) ระดับ C-I จำนวน 0.31 ครั้งต่อ 1,000 วันนอนของผู้ป่วย ซึ่งเกินเป้าหมายที่กำหนดไว้ 0.2 ครั้งต่อ 1,000 วันนอนของผู้ป่วย และเพิ่มจากปีงบประมาณ 2562 ที่รายงานเพียง 0.13 ครั้งต่อ 1,000 วันนอนของผู้ป่วย ในขณะที่ความคลาดเคลื่อนในการบริหารยา (administration error) ระดับ C-I พบจำนวน 0.62 ครั้งต่อ 1,000 วันนอนของผู้ป่วย ซึ่งใกล้จะเกินเป้าหมายที่กำหนดไว้ 0.7 ครั้งต่อ 1,000 วันนอนของผู้ป่วย<sup>1</sup>

ดังนั้น โรงพยาบาลลำปางจึงได้พัฒนาระบบจ่ายยาเป็นระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ (unit dose) โดยจัดยาเม็ดตามรายการที่กำหนดด้วยเครื่องจัดยาอัตโนมัติ ส่วนยาอื่น ๆ ยังคงจัดด้วยคนแบบเดิม เพื่อมุ่งเน้นการป้องกันความคลาดเคลื่อนของยาที่ส่งขึ้นไปหอผู้ป่วยในลักษณะที่พร้อมจะให้บริการแก่ผู้ป่วยมากที่สุด (ready to administer form) ยาที่จ่ายขึ้นไปเป็นยาสำหรับใช้ในระยะเวลาไม่เกิน 24 ชั่วโมง<sup>3</sup> และจัดยาไม่เต็มเม็ดเช่น ¼ เม็ด ½ เม็ด ในชงยาเพื่อลดเวลาของพยาบาลบนหอผู้ป่วยในการตรวจสอบความถูกต้องของยา การแบ่งขนาดยา การจัดยาเพื่อบริหารยาให้ถูกคน ถูกชนิด ถูกจำนวน และถูกเวลาได้ แต่กระจายยา

แบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ต้องใช้กำลังคนจำนวนมาก โรงพยาบาลลำปางจึงนำเทคโนโลยีระบบจัดยาอัตโนมัติลงสู่การปฏิบัติ โดยสถานที่ต้องจัดเตรียมให้พร้อมต่อการรับน้ำหนักของเครื่องจักร ขั้นตอนการทำงานต่าง ๆ ต้องออกแบบให้สอดคล้องและประสานการทำงานกับส่วนงานต่าง ๆ กับแผนกเภสัชกรรม<sup>4</sup> และเชื่อมโยงกับโปรแกรมบริหารยา Thai-Iden ของพยาบาลที่เชื่อมโยงข้อมูลจากการจัดยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้กับข้อมูลชื่อผู้ป่วย ชื่อยา วันที่บริหารยา เวลาบริหารยา จำนวนเม็ดยาที่ต้องบริหารแต่ละมือ และรูปเม็ดยาแต่ละรายการในชงยาให้พยาบาลตรวจสอบ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการจ่ายยาตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 (รูปที่ 1) เพิ่มความรวดเร็ว ความถูกต้อง และความแม่นยำในการปฏิบัติ แต่ต้นทุนของเครื่องจักรมีราคาค่อนข้างสูง การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อติดตามผลลัพธ์หลังพัฒนาระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยใช้โดยเครื่องจัดยาอัตโนมัติสำหรับหอผู้ป่วยในต่อความคลาดเคลื่อนทางยาและความพึงพอใจของผู้มีส่วนได้เสียในระบบการปฏิบัติงาน

## วัตถุประสงค์

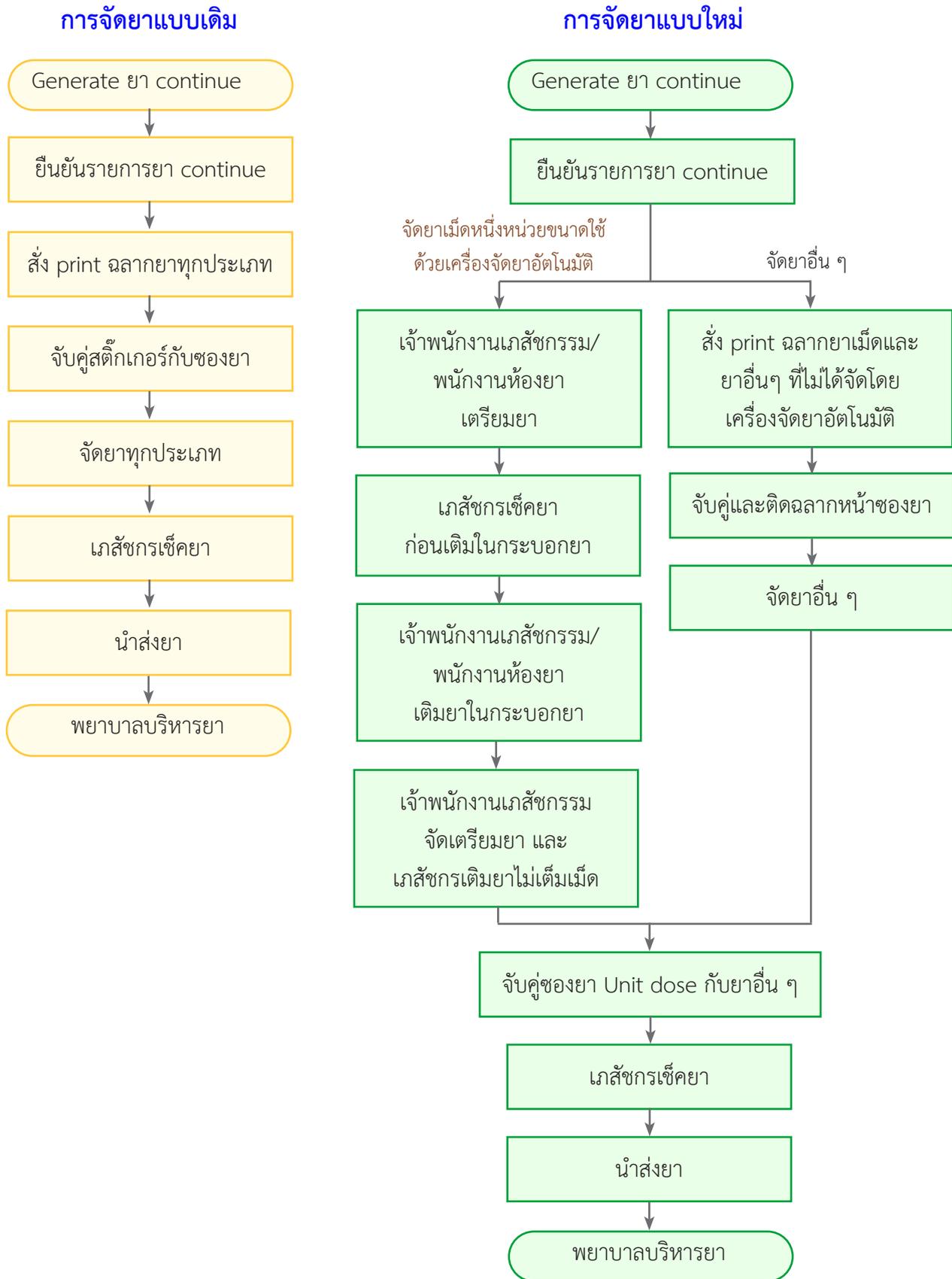
เพื่อศึกษาผลลัพธ์หลังพัฒนาระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยใช้โดยเครื่องจัดยาอัตโนมัติสำหรับหอผู้ป่วยในต่อความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยา ความคลาดเคลื่อนในการบริหารยา และความพึงพอใจของผู้มีส่วนได้เสียในระบบการปฏิบัติงาน

## วัสดุและวิธีการศึกษา

### รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ โรงพยาบาลลำปาง เลขที่ 077/66 รูปแบบการศึกษาเป็นแบบผสม (mix method) ได้แก่

1. การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive study) ของผลความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยา และความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาหลังจากการพัฒนาระบบการกระจายยาแบบหนึ่งวัน



รูปที่ 1 ขั้นตอนการทำงานเดิมแบบจ่ายยาทุกวันและขั้นตอนการทำงานใหม่แบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้

ในระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2564 ให้เป็นแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ด้วยเครื่องจัดยาอัตโนมัติสำหรับหอผู้ป่วยในระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2565

2. การศึกษาเชิงสำรวจ (survey study) ความคิดเห็นของพยาบาลวิชาชีพที่ปฏิบัติงานประจำแผนกผู้ป่วยในและผู้ปฏิบัติงานในห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน โรงพยาบาลลำปาง โดยแบ่งเป็นความพึงพอใจ 5 ระดับ

### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

#### การศึกษาเชิงพรรณนาผลของความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยา

ประชากร คือ ใบสั่งยาสำหรับหอผู้ป่วยในโรงพยาบาลลำปางจากระบบการกระจายยาแบบหนึ่งวัน และแบบหนึ่งหน่วยใช้โดยเครื่องจัดยาอัตโนมัติ

กลุ่มตัวอย่าง คือ ใบสั่งยาสำหรับหอผู้ป่วยในโรงพยาบาลลำปางจากระบบการกระจายยาแบบหนึ่งวัน ในระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2564 และแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้โดยเครื่องจัดยาอัตโนมัติในระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2565

#### การศึกษาเชิงสำรวจความคิดเห็นของพยาบาลวิชาชีพที่ปฏิบัติงานบนหอผู้ป่วยใน และผู้ปฏิบัติงานในห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน

ประชากร คือ พยาบาลวิชาชีพที่ปฏิบัติงานในตำแหน่งพยาบาลประจำแผนกผู้ป่วยในโรงพยาบาลลำปาง จำนวน 571 คน และผู้ปฏิบัติงานในห้องจ่ายยาผู้ป่วยในทั้งหมด 36 คน

กลุ่มตัวอย่าง คือ

1. พยาบาลวิชาชีพจำนวน 244 คน
2. ผู้ปฏิบัติงานในห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน 25 คน ได้แก่ พนักงานห้องยา 8 คน เจ้าพนักงานเภสัชกรรม 9 คน และเภสัชกร 8 คน

#### เครื่องมือและการเก็บรวบรวมข้อมูล

1. แบบบันทึกการจัดยาต่อเนื่องที่ห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน ใช้วิเคราะห์และแสดงข้อมูลเป็นค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วย independent-samples t-test และ Fisher's exact test

2. แบบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาของโรงพยาบาล ใช้สถิติวิเคราะห์อนุกรมเวลาแบบขัดจังหวะ (interrupted time-series analysis) โดยเริ่มใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติในเดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564

3. แบบสอบถามความคิดเห็นของพยาบาลวิชาชีพและผู้ปฏิบัติงานในห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน ทาง Google form ที่ผู้เกี่ยวข้อง 3 คน พิจารณาความเที่ยงตรงของแบบสอบถาม หรือค่าสอดคล้องระหว่างข้อคำถามกับวัตถุประสงค์ (IOC: index of item objective congruence) มากกว่า 0.9

#### ขั้นตอนการศึกษา

1. รวบรวมบันทึกเวลาจัดยาต่อเนื่องแล้วเสร็จโดยพนักงานห้องจ่ายยาผู้ป่วยในเริ่มจับเวลาตั้งแต่ขั้นตอนยืนยันรายการยาต่อเนื่องจากแต่ละหอผู้ป่วย และสิ้นสุดการจับเวลาแล้วเสร็จที่ขั้นตอนพร้อมนำส่งยาไปให้หอผู้ป่วย เมื่อจัดยาแล้วเสร็จทุกหอผู้ป่วย จะบันทึกเวลาแล้วเสร็จสุดท้าย

2. รวบรวมข้อมูลความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยา และความคลาดเคลื่อนในการบริหารยา ระดับ C ขึ้นไปที่รายงานโดยผู้ปฏิบัติงาน จากแบบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาของโรงพยาบาล ที่บันทึกรายงานโดยคณะกรรมการพัฒนาระบบยา โดยแยกตามประเภทและระดับของความคลาดเคลื่อนทางยา

3. สัมภาษณ์ความคิดเห็นของพยาบาลและผู้ปฏิบัติงานในห้องจ่ายยาผู้ป่วยในต่อการใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติ โดยใช้แบบสอบถามทาง Google form และส่งคำถามเพื่อตอบคำถามด้วยกระบวนการสื่อสารโดยผู้ช่วยหัวหน้าพยาบาลด้านพัฒนาบริการพยาบาล กลุ่มการพยาบาล โรงพยาบาลลำปาง

4. วิเคราะห์และสรุปข้อมูลผลลัพธ์ของการศึกษา

#### ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานหลังจากนำระบบการกระจายยา

### แบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ด้วยเครื่องจัดยาอัตโนมัติลงสู่การปฏิบัติ

จำนวนผู้ป่วยใน ที่จัดยาต่อเนื่อง เปรียบเทียบระหว่างระบบการกระจายยาสองระบบ (แบบหนึ่งวันและแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้) มีค่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เวลาเฉลี่ยในการจัดยาต่อเนื่องของระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และร้อยละของวันที่จัดยาต่อเนื่องแล้วเสร็จภายในเวลา 11.00 น. ของระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

### ผลการศึกษาเชิงพรรณนาของความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยา

การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังของความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยา (ครั้งต่อ 1,000 วันนอนของผู้ป่วย) ระดับ C ขึ้นไป ด้วยสถิติวิเคราะห์อนุกรมเวลาแบบขัดจังหวะ (interrupted time-series analysis) เปรียบเทียบระหว่างระบบการกระจายยาแบบหนึ่งวันและ

ระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้โดยเครื่องจัดยาอัตโนมัติ พบว่าความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาก่อนใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติ ( $\beta_0$ ) มีค่าเฉลี่ยที่ 0.28 ครั้งต่อ 1,000 วันนอนของผู้ป่วย ( $p$ -value < 0.001) ก่อนเริ่มใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติมีการเปลี่ยนแปลงของความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาเล็กน้อย ( $\beta_1 = 0.02$ ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value = 0.063) ณ ช่วงเวลาที่เริ่มใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาลดลงอย่างมาก ( $\beta_2 = -0.27$ ) แต่ไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value = 0.052) และหลังใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติพบความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาลดลงอย่างต่อเนื่อง ( $\beta_3 = -0.03$ ) และมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value = 0.004) การใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติช่วยลดข้อผิดพลาดในการจ่ายยาได้ แต่ผลกระทบนี้มีนัยสำคัญทางสถิติที่ชัดเจนหลังการใช้งานเครื่องจัดยาอัตโนมัติเป็นระยะเวลาหนึ่งแล้ว (รูปที่ 2)

ข้อมูลจำแนกประเภทของความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาหลังจากการใช้ระบบการกระจายยาแบบหนึ่ง-

**ตารางที่ 1** เปรียบเทียบการปฏิบัติงานระหว่างการใช้ระบบการกระจายยาแบบหนึ่งวันและระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้

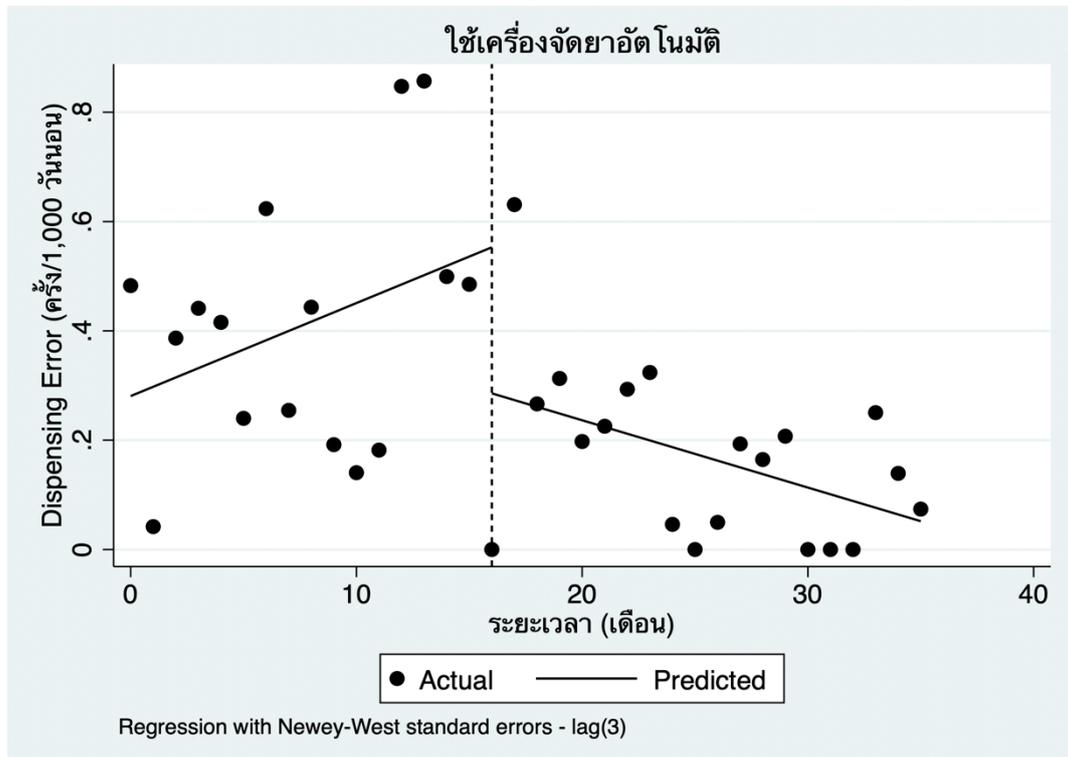
ข้อมูล	การกระจายยาแบบหนึ่งวัน (ตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึง มกราคม พ.ศ. 2564)	การกระจายยาแบบหนึ่งหน่วย ขนาดใช้ (กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ถึงกันยายน พ.ศ. 2565)	$p$ -value
จำนวนผู้ป่วยในที่จัดยาต่อเนื่อง เฉลี่ยต่อวัน (ราย)	มัธยฐาน 507 ค่าต่ำสุด 340 ค่าสูงสุด 722	มัธยฐาน 498 ค่าต่ำสุด 375 ค่าสูงสุด 597	0.117*
เวลาเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบน- มาตรฐาน ในการจัดยาต่อเนื่อง (นาที)	มัธยฐาน $167 \pm 51.3$ ค่าต่ำสุด 102 ค่าสูงสุด 960	มัธยฐาน $176 \pm 36.7$ ค่าต่ำสุด 80 ค่าสูงสุด 420	0.003*
ร้อยละของวันที่จัดยาต่อเนื่อง แล้วเสร็จภายในเวลา 11.00 น.	71.26	62.42	0.006**

\* independent-samples t-test

\*\* Fisher's exact test

หน่วยขนาดใช้ด้วยเครื่องจัดยาอัตโนมัติแสดงในตารางที่ 2 ความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาส่วนใหญ่เป็นระดับ C ซึ่งความคลาดเคลื่อนนั้นได้เกิดขึ้นแล้วแต่ยังไม่เป็นอันตราย

รายชื่อผู้ป่วย และไม่พบรายงานความคลาดเคลื่อนจากการจ่ายยาระดับ H ที่เป็นความคลาดเคลื่อนที่อันตรายต่อผู้ป่วยจนเกือบเสียชีวิตตามที่เคยเกิดในระบบการจ่าย



รูปที่ 2 ความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยา ระดับ C ขึ้นไป ของการใช้ระบบการกระจายยาแบบหนึ่งวัน และระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ด้วยเครื่องจัดยาอัตโนมัติ

ตารางที่ 2 ความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยา (dispensing error) ระหว่างการใช้ระบบการกระจายยาแบบหนึ่งวันและระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้โดยใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติ

	Dispensing error (ครั้ง/1,000 วันนอน)		p-value
	$\beta$ -coefficient	95% CI	
ก่อนใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติ ( $\beta_0$ )	0.28	0.18 to 0.38	<0.001
แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงก่อนเริ่มใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติ (ต่อเดือน) ( $\beta_1$ )	0.02	-0.01 to 0.04	0.063
การเปลี่ยนแปลง ณ เวลาเริ่มใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติ ( $\beta_2$ )	-0.27	-0.54 to 0.01	0.052
แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงหลังใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติ (ต่อเดือน) ( $\beta_3$ )	-0.03	-0.05 to -0.01	0.004
Durbin-Watson statistic		1.96	

ยาแบบหนึ่งวัน

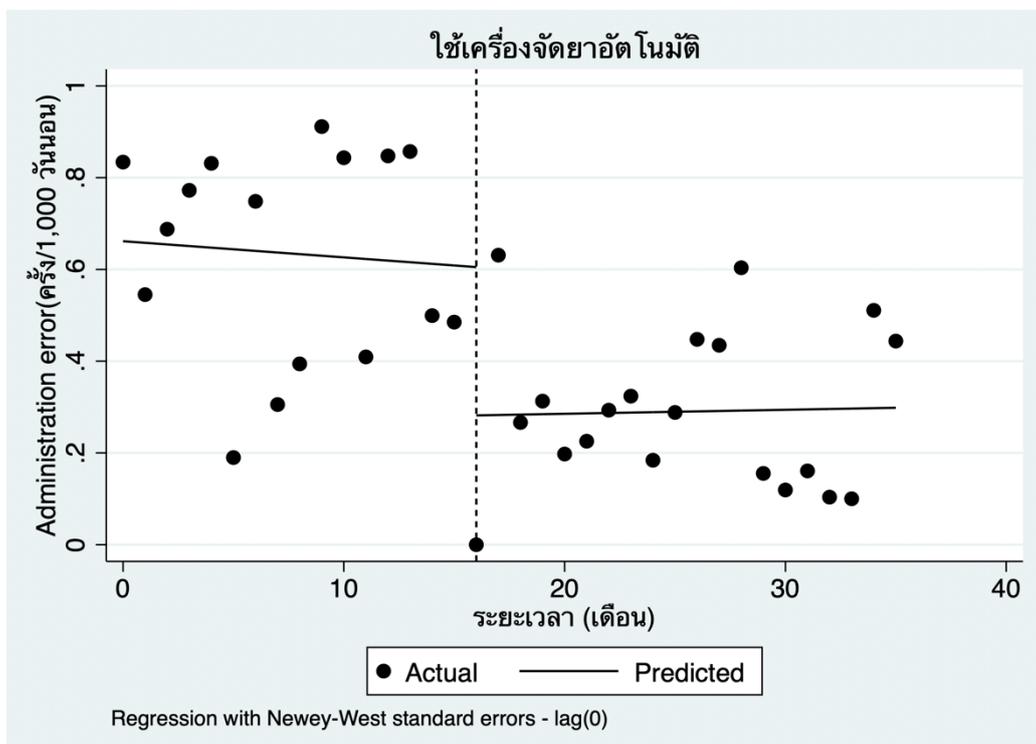
### ผลการศึกษาเชิงพรรณนาผลของความคลาดเคลื่อนในการบริหารยา

การศึกษาผลความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาต่อ 1,000 วันนอนของผู้ป่วยด้วยการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการนำเครื่องจัดยาอัตโนมัติมาใช้และความคลาดเคลื่อนในการบริหารยา ระดับ C ขึ้นไป (ครั้งต่อ 1,000 วันนอนของผู้ป่วย) พบว่าก่อนการใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติ ( $\beta_0$ ) อัตราความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาที่ฐานคือ 0.661 ครั้งต่อ 1,000 วันนอนของผู้ป่วย ( $p$ -value < 0.001) ความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาก่อนการนำเครื่องจัดยาอัตโนมัติมาใช้มีค่าลดลงเล็กน้อย ( $\beta_1 = -0.004$ ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI: -0.023 to 0.016,  $p$ -value = 0.717) เมื่อเริ่มใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติความคลาดเคลื่อนในการบริหารยามีค่าลดลง ( $\beta_2 = -0.323$ ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI: -0.601 to -0.045,  $p$ -value = 0.024) หลังการใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติความคลาดเคลื่อนในการบริหารยา

เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ( $\beta_3 = 0.004$ ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI: -0.022 to 0.030,  $p$ -value = 0.732) สรุปได้ว่าการลดลงของความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเริ่มใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติ แต่การเปลี่ยนแปลงของความคลาดเคลื่อนก่อนและหลังการใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 3)

ข้อมูลจำแนกประเภทของความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาแสดงในตารางที่ 3 พบว่าความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาส่วนใหญ่เป็น ระดับ C ซึ่งความคลาดเคลื่อนนั้นได้เกิดขึ้นแล้วแต่ยังไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย แต่พบความคลาดเคลื่อนเพิ่มขึ้นของระดับ F ซึ่งเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราวและจำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลหรือยืดระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล

จำนวนครั้งที่เกิดความคลาดเคลื่อนการจ่ายยา และจำนวนครั้งที่เกิดความคลาดเคลื่อนการบริหารยาของระบบการกระจายยาแบบหนึ่งวันและระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้แสดงดังตารางที่ 4



รูปที่ 3 ความคลาดเคลื่อนในการบริหารยา ระดับ C ขึ้นไป ของการใช้ระบบการกระจายยาแบบหนึ่งวัน และระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ด้วยเครื่องจัดยาอัตโนมัติ

**ตารางที่ 3** ความคลาดเคลื่อนในการบริหารยา (administration error) ระหว่างการใช้ระบบการกระจายยาแบบ  
หนึ่งวันและระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้โดยใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติ

	Administration error (ครั้ง/1,000 วันนอน)		p-value
	$\beta$ -coefficient	95% CI	
ก่อนใช้เครื่องจัดยาอัตโนมัติ ( $\beta_0$ )	0.661	0.475 to 0.848	<0.001
แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงก่อนเริ่มใช้ เครื่องจัดยาอัตโนมัติ (ต่อเดือน) ( $\beta_1$ )	-0.004	-0.023 to 0.016	0.717
การเปลี่ยนแปลง ณ เวลาเริ่มใช้ เครื่องจัดยาอัตโนมัติ ( $\beta_2$ )	-0.323	-0.601 to -0.045	0.024
แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงหลังใช้ เครื่องจัดยาอัตโนมัติ (ต่อเดือน) ( $\beta_3$ )	0.004	-0.022 to 0.030	0.732
Durbin-Watson statistic		2.10	

**ตารางที่ 4** ความคลาดเคลื่อนทางยาของการใช้ระบบการกระจายยาแบบหนึ่งวันและระบบการกระจายยาแบบหนึ่ง-  
หน่วยขนาดใช้

ระดับความคลาดเคลื่อน ทางยา <sup>5</sup>	ความคลาดเคลื่อนการจ่ายยา (ครั้ง)		ความคลาดเคลื่อนการบริหารยา (ครั้ง)	
	การกระจายยา แบบหนึ่งวัน	การกระจายยาแบบ หนึ่งหน่วยขนาดใช้	การกระจายยา แบบหนึ่งวัน	การกระจายยาแบบ หนึ่งหน่วยขนาดใช้
ระดับ C	40	14	156	92
ระดับ D	47	5	60	31
ระดับ E	6	1	15	2
ระดับ F	3	0	1	3
ระดับ G	0	0	0	0
ระดับ H	1	0	0	0
ระดับ I	0	0	0	0

ระดับ C ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ถึงแม้ว่าความคลาดเคลื่อนนั้นจะไปถึงผู้ป่วยแล้ว

ระดับ D ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย แต่ยังคงจำเป็นต้องมีการติดตามผู้ป่วยเพิ่มเติม

ระดับ E เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราว และจำเป็นต้องได้รับการรักษาหรือแก้ไขเพิ่มเติม

ระดับ F เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราว และจำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลหรือยี่ระยะเวลากการรักษาดัวในโรงพยาบาล

ระดับ G เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยถาวร

ระดับ H เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยจนเกือบเสียชีวิต

ระดับ I เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยจนถึงแก่ชีวิต

พบว่าระบบการกระจายยาแบบหนึ่งวันมีรายงานความคลาดเคลื่อนการจ่ายยาระดับ F 3 ครั้งและระดับ H 1 ครั้ง แต่ระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ไม่พบรายงานระดับ F และระดับ H มีรายงานความคลาดเคลื่อนการบริหารยาระบบการกระจายยาแบบหนึ่งวันระดับ F 1 ครั้ง และระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้จำนวน 3 ครั้ง

### ผลการศึกษาเชิงสำรวจความคิดเห็นต่อการจ่ายยาต่อเนื่องแบบหนึ่งหน่วยของพยาบาลวิชาชีพที่ปฏิบัติงานบนหอผู้ป่วยในและผู้ปฏิบัติงานในห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน

การสำรวจความคิดเห็นต่อการจ่ายยาต่อเนื่องแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ด้วยเครื่องจ่ายยาอัตโนมัติของพยาบาลวิชาชีพผู้ปฏิบัติงานบนหอผู้ป่วยในและผู้ปฏิบัติงานในห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน พบว่า พยาบาลตอบกลับ 244 คน ส่วนใหญ่มีอายุ 40-49 ปี (ร้อยละ 43) ปฏิบัติงานในกลุ่มอายุกรรม (ร้อยละ 27.9) มีประสบการณ์ทำงานบนหอผู้ป่วยในมากกว่า 10 ปี (ร้อยละ 51.6) และมีความถี่ในการบริหารยาให้ผู้ป่วยโดยใช้ซองยาจากเครื่องจ่ายยาอัตโนมัติทุกวัน (ร้อยละ 56.6) พยาบาลวิชาชีพมีความเห็นว่าการใช้ซองยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ด้วยเครื่องจ่ายยาอัตโนมัติช่วยให้บริหารยาได้สะดวกรวดเร็ว (ร้อยละ 88.9) ลดความคลาดเคลื่อนทางยาในการบริหารยาได้ (ร้อยละ 70.5) และพึงพอใจต่อระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ในระดับมาก (ร้อยละ 59.8) ปัญหาและข้อเสนอแนะที่พบ ได้แก่ การหยุดยา (off) ยาก เพราะไม่ทราบชนิดของยาแต่ละรายการในซองยา (ร้อยละ 60.8) รองลงมา ได้แก่ ภาพสัญลักษณ์ QR code บนซองยาไม่ชัดเจน

ผู้ปฏิบัติงานในห้องจ่ายยาผู้ป่วยในตอบแบบสอบถามจำนวน 25 คน (อัตราการตอบกลับ 69.4) พบว่าอายุต่ำกว่า 20-29 ปี (ร้อยละ 40.0) ตำแหน่งเจ้าพนักงานเภสัชกรรม (ร้อยละ 36.0) ระยะเวลาการทำงานในห้องจ่ายยาผู้ป่วยในมากกว่า 1 ปีแต่ไม่เกิน 3 ปี (ร้อยละ 28.0) ความเข้าใจขั้นตอนการทำงานระดับปานกลาง (ร้อยละ 48.0) ความเห็นว่าขั้นตอนการทำงานไม่ยุ่งยาก

(ร้อยละ 72.0) ช่วยให้จัดยาได้เร็วขึ้น (ร้อยละ 92.0) ช่วยลดความคลาดเคลื่อนทางยาของการจ่ายยา (ร้อยละ 92.0) และพึงพอใจต่อระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยในระดับมาก (ร้อยละ 60.0)

### อภิปรายผลการวิจัย

การนำระบบจ่ายยาอัตโนมัติมาใช้ทางเภสัชกรรม มีต้นทุนสูงทั้งค่าเครื่องจ่ายยาอัตโนมัติ ค่าติดตั้งอุปกรณ์ เครื่องมือ ค่าแรงผู้ปฏิบัติงาน ค่าบำรุงรักษา และค่าบรรจุภัณฑ์สำหรับการจัดยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ รวมทั้งการนำระบบลงสู่การปฏิบัติมีความซับซ้อนและต้องใช้เวลาอันนานเพื่อให้เกิดความชำนาญ อย่างไรก็ตาม การศึกษาต้นทุนประสิทธิภาพยังพบว่ามีความคุ้มค่าของการใช้ระบบจ่ายยาอัตโนมัติมากกว่าการจัดเก็บยาสำรองบนหอผู้ป่วย<sup>4</sup> ระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ด้วยเครื่องจ่ายยาอัตโนมัติในตอนเริ่มต้นของโรงพยาบาลลำปางจึงพบว่าเวลาเฉลี่ยในการจัดยาต่อเนื่องมากกว่าเวลาเฉลี่ยในการปฏิบัติงานจากระบบการกระจายยาแบบหนึ่งวัน เนื่องจากผู้ปฏิบัติงานยังไม่ชำนาญในการใช้เครื่องจ่ายยาอัตโนมัติ เช่นการเปลี่ยนม้วนของยา การเปลี่ยนม้วนหมึกพิมพ์ที่เกิดขึ้นในระหว่างเครื่องกำลังจัดยา การแก้ไขเมื่อเครื่องจ่ายยาอัตโนมัติขัดข้องต้องใช้เวลาอันนาน รวมทั้งเป็นช่วงการแพร่ระบาดของไวรัสโควิด-19 ทำให้ผู้ปฏิบัติงานที่ห้องยาในต้องไปช่วยปฏิบัติหน้าที่ที่หน่วยอื่นจำนวนผู้ปฏิบัติงานที่ห้องยาในจึงลดลงกว่าปกติ และการจัดยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ที่ไม่เต็มจำนวนเม็ด เช่น ¼ เม็ด ½ เม็ด ให้ผู้ป่วยทุกราย ทุกมือ ซึ่งในแต่ละมืออาจจะมียาหลายรายการทำให้ต้องใช้เวลานานขึ้นในช่วงเวลาปรับตัวกับระบบงานใหม่

การนำระบบจ่ายยาอัตโนมัติมาใช้ทางเภสัชกรรมในประเทศไทยพบว่าช่วยลดความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยา<sup>6-7</sup> การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากต่างประเทศที่รายงานความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาเมื่อใช้ระบบการจ่ายยาอัตโนมัติไม่เกินร้อยละ 0.5<sup>8</sup> การศึกษานี้พบรายงานการเติมยาผิดชนิดในช่องจัดยาของเครื่องจ่ายยาอัตโนมัติ จำนวน 2 ครั้ง ในช่วงปฏิบัติงาน

นอกเวลาราชการเนื่องจากผู้ปฏิบัติงานนอกเวลาราชการยังไม่ชำนาญในการใช้เครื่องจ่ายอัตโนมัติ ซึ่งเป็นสาเหตุเดียวกับการเริ่มใช้ระบบจ่ายอัตโนมัติในประเทศชาติ- อาระเบียที่ผู้ปฏิบัติงานเต็มยามีผิดช่อง แต่ความผิดพลาดนี้ลดลงเมื่อใช้ระบบต่อเนื่องในช่วงสองเดือนแรก<sup>9</sup> นอกจากนี้ มาตรฐานการทำความสะอาดโดยให้กรองฝุ่นผงที่เครื่องจ่ายทุกสัปดาห์เป็นขั้นตอนหนึ่งที่พบว่าผู้ปฏิบัติงานนอกเวลาราชการไม่ปฏิบัติตามขั้นตอนที่กำหนดซึ่งฝุ่นผงที่เกาะติดในเครื่องเป็นสาเหตุที่ทำให้จ่ายผิดช่องและผิดจำนวน ดังนั้น ในช่วงเริ่มต้นของการใช้ระบบจึงต้องมีการฝึกอบรมบุคลากรและการเน้นย้ำขั้นตอนการปฏิบัติงานเป็นสำคัญ<sup>9</sup>

เมื่อเริ่มใช้เครื่องจ่ายอัตโนมัติความคลาดเคลื่อนในการบริหารยามีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่หลังจากนำระบบจ่ายอัตโนมัติมาใช้ความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาไม่เปลี่ยนแปลงจากเมื่อเริ่มใช้เครื่องจ่ายอัตโนมัติ เนื่องจากยังคงพบความคลาดเคลื่อนจากการบริหารยาประเภทอื่น โดยความคลาดเคลื่อนจากการบริหารยาฉีดเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 61.3 เป็นร้อยละ 74.3 ของรายการยาที่มีความคลาดเคลื่อนทั้งหมด สาเหตุหนึ่งอาจเกิดจากห้องยาจ่ายยาฉีดผิดมากกว่ายาเม็ด เมื่อนำระบบจ่ายอัตโนมัติมาใช้ความคลาดเคลื่อนจากการจ่ายยาฉีดเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 36.0 เป็นร้อยละ 43.0 ในทางกลับกันความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาเม็ดลดลงจากร้อยละ 28.7 เป็นร้อยละ 16.9 ของรายการยาที่มีความคลาดเคลื่อนทั้งหมด แสดงว่ามีการบริหารยาเม็ดถูกต้องมากขึ้นเนื่องจากห้องยาจ่ายยาถูกต้องมากขึ้น โดยความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาเม็ดลดลงจากร้อยละ 50.4 เป็นร้อยละ 41.9 และการสแกนหน้าของยาก่อนบริหารยาโดยโปรแกรม Thai-Iden ช่วยป้องกันความคลาดเคลื่อนจากการบริหารยาเม็ดได้ ซึ่งผลลัพธ์เป็นไปในทางเดียวกับการศึกษาระบบจ่ายอัตโนมัติของโรงพยาบาลรัฐในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ พบว่าการจัดยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ของยาเม็ดจะช่วยลดภาระงานของพยาบาลเหลือเพียงการฉีกซองยาให้ผู้ป่วยและบริหารยาได้ทันทีซึ่งช่วยลดความคลาดเคลื่อนในการบริหารยา<sup>10</sup>

ความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาอาจเกิดจากขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานของพยาบาล ที่เน้นบริหารยาเม็ดโดยใช้โปรแกรม Thai-Iden เพราะมี QR code เพื่อตรวจสอบข้อมูลรูปถ่ายเม็ดยา ชื่อผู้ป่วย ชื่อยา ความแรงของยา วันที่บริหารยา เวลาบริหารยา แต่ยาชนิดอื่น ๆ ยังบริหารยาโดยโปรแกรม Thai-Iden น้อย จึงอาจไม่ได้ตรวจสอบความถูกต้องของยาประเภทอื่นอย่างครบถ้วน จากข้อมูลในช่วงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2565 พยาบาลบนหอผู้ป่วยบริหารยาโดยใช้ โปรแกรม Thai-Iden เพียงร้อยละ 19.5 ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยในทั้งหมด สำหรับความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาที่รุนแรงระดับ F เป็นความคลาดเคลื่อนจากการบริหารยาฉีดและยาน้ำ ไม่ได้เกิดจากการจ่ายยาเม็ดด้วยเครื่องจ่ายอัตโนมัติ

ด้วยระบบการรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาของโรงพยาบาล เป็นการรายงานโดยสมัครใจ อาจทำให้มีการรายงานต่ำกว่าความเป็นจริง แต่การตรวจสอบข้อมูลจาก QR code ช่วยทำให้ตรวจสอบความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาได้ง่ายขึ้น จึงอาจมีส่วนทำให้มีรายงานความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาเป็นจริงมากขึ้น นอกจากนี้ การจัดยาเม็ดแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ด้วยเครื่องจ่ายอัตโนมัติจำกัดการจัดยาตามรายการที่กำหนดเท่านั้น ยังมียาบางรายการที่ไม่ได้จัดด้วยเครื่องจ่ายอัตโนมัติ เช่น วาร์ฟาริน ยามูลค่าสูง เป็นต้น จึงยังคงเกิดความคลาดเคลื่อนจากการจ่ายยาและบริหารยาเม็ดเหล่านี้ได้อยู่

การสอบถามความพึงพอใจในการใช้ระบบจ่ายยาด้วยเครื่องจ่ายยาอัตโนมัติได้ผลคล้ายกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า พยาบาลส่วนใหญ่มีความพึงพอใจระดับมาก โดยให้ความเห็นว่าช่วยให้บริหารยาได้สะดวก รวดเร็ว และลดความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาได้<sup>10</sup> รวมทั้งปัจจัยแห่งความสำเร็จในบริบทของโรงพยาบาลลำปางนั้น เภสัชกรผู้วิจัยได้มีส่วนร่วมสื่อสารการปฏิบัติงานบริหารยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ผ่านแอปพลิเคชันไลน์ชื่อกลุ่ม Thai-Iden ที่มีพยาบาลเป็นสมาชิกถึง 294 คน ทำให้สามารถสื่อสารการแก้ไขปัญหาพร้อมทั้งชี้แจงสาเหตุได้อย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง

การจัดยาเพื่อกระจายไปยังหอผู้ป่วยเป็นกิจกรรมที่มีความเสี่ยงสูงเพราะเป็นงานหนักของเภสัชกร<sup>11</sup> การบริหารยาแบบหนึ่งหน่วยจะป้องกันความคลาดเคลื่อนทางยาได้ดีถ้าปฏิบัติตามขั้นตอนการยืนยันผู้ป่วยและตรวจสอบรายการยาก่อนบริหารยาทุกครั้ง<sup>4</sup> อุปสรรคของพยาบาลที่พบในการศึกษานี้ คือ เมื่อมีคำสั่งหยุดบริหารยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ที่ได้จัดจ่ายมาจากห้องยาในแล้ว พยาบาลจะต้องตรวจสอบเม็ดยากับภาพในโปรแกรม Thai-Iden แล้วฉีกซอง เลือดยับเม็ดยานั้นออกมาจากซองยา ซึ่งเป็นขั้นตอนที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ซองยาแบบหนึ่งหน่วย ซึ่งอาจจะทำให้ล่าช้าในการปฏิบัติงาน เนื่องจากบนหอผู้ป่วยมีข้อจำกัดของเครื่องคอมพิวเตอร์ที่ใช้ปฏิบัติงานเพียง 1 เครื่อง ความเสถียรของสัญญาณอินเทอร์เน็ตไร้สาย (WiFi) ความไม่ชัดเจนของ QR code ทำให้ไม่สามารถสแกนก่อนการบริหารยา การไม่ปฏิบัติตามขั้นตอนของพยาบาลในการสแกน QR code บนซองยาเชื่อมโยงกับโปรแกรม Thai-Iden จะไม่สามารถป้องกันการบริหารยาผิดคน ผิดวัน หรือผิดเวลาได้ ดังนั้นในแผนของโรงพยาบาลจะจัดซื้อคอมพิวเตอร์เพิ่มเติมในปีงบประมาณ 2567 ปรับปรุงอุปกรณ์ที่ใช้กับโปรแกรม Thai-Iden ติดตั้งเครื่องส่งสัญญาณอินเทอร์เน็ตไร้สายเพิ่ม และการสร้างลิงก์ (link) สำหรับค้นหาข้อมูลยาโดยพิมพ์ชื่อยาในพื้นที่ที่กำหนดจะปรากฏรูปเม็ดยาให้ตรวจสอบได้ ในส่วนของผู้ปฏิบัติงานในห้องยาจะต้องมีการตรวจสอบความชัดเจนและครบถ้วนของ QR code บน 3 ซองยาแรกในแต่ละม้วนที่ใช้จัดจ่ายยา

ระบบจัดยาอัตโนมัติแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ช่วยลดภาระงานของผู้ปฏิบัติงานในห้องยาผู้ป่วยในทั้งเภสัชกรและเจ้าพนักงานเภสัชกรรมในการกระจายยาให้กับผู้ป่วยที่พักรักษาในโรงพยาบาล<sup>9-12</sup> และทำให้เภสัชกรมีเวลามากขึ้นในการดูแลข้อมูลการสั่งใช้ยาทางด้านคลินิกที่ซับซ้อนของผู้ป่วย จึงช่วยลดความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยาได้ด้วย<sup>13</sup> และลดการคืนยาจากหอผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบกับระบบการจ่ายยาแบบหนึ่งวัน<sup>9</sup> ในการศึกษานี้จึงพบว่าผู้ปฏิบัติงานในห้องจ่ายยาผู้ป่วยในส่วนใหญ่มีความพึงพอใจระดับมากต่อการนำระบบจัดยา

อัตโนมัติแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ พนักงานห้องยาพึงพอใจมากที่สุดที่ลดภาระงานในการจัดยา (ค่าเฉลี่ยคะแนนความพึงพอใจ 3.88) เจ้าพนักงานเภสัชกรรมมีความพึงพอใจลดลงมา (ค่าเฉลี่ยคะแนนความพึงพอใจ 3.78) เพราะมีภาระงานเพิ่มในการเตรียมยาที่ไม่เต็มเม็ดเพื่อบรรจุในเครื่องจัดยาอัตโนมัติทุกวัน รวมถึงหน้าที่เปลี่ยนหมึกพิมพ์ เปลี่ยนม้วนซองยา และดูแลทำความสะอาดเครื่องจัดยา สำหรับเภสัชกรมีความพึงพอใจต่ำสุด (ค่าเฉลี่ยคะแนนความพึงพอใจ 3.38) เพราะมีหน้าที่ตรวจสอบยาก่อนเติมในกระบอกบรรจุยาและเติมยาไม่เต็มเม็ดทุกวัน และต้องตรวจสอบยาจากซองยาที่จัดแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ซึ่งมียาเม็ดแบบเม็ดเปลือกหลายชนิดที่อาจจะไม่คุ้นเคยในซองยาเดียวกัน ผู้ปฏิบัติงานใหม่ที่ไม่ได้มีส่วนร่วมในการพัฒนาระบบการปฏิบัติงานตั้งแต่ต้นอาจจะขาดความเข้าใจขั้นตอนการทำงาน ซึ่งผลการศึกษาคล้ายกับการทบทวนวรรณกรรมจากหลายการศึกษาที่พบว่าผู้ปฏิบัติงานไม่พึงพอใจต่อระบบจัดยาอัตโนมัติแบบหนึ่งหน่วยใช้ที่ซับซ้อน ใช้เวลาปฏิบัติงานนาน ต้องปรับเปลี่ยนวิธีทำงานที่คุ้นเคยแบบเดิม ซึ่งการนำเครื่องจัดยาอัตโนมัติมาจัดยาจึงควรนำเครื่องตรวจสอบเม็ดยาอัตโนมัติมาใช้ร่วมด้วยจึงจะช่วยลดภาระงานของเภสัชกร รวมทั้งการฝึกอบรมตามมาตรฐานการทำงาน (on the job training) เป็นเรื่องสำคัญอย่างยิ่งกับผู้ปฏิบัติงานทุกคน<sup>4</sup>

### สรุปผลการวิจัย

ระบบการกระจายยาต่อเนื่องสำหรับหอผู้ป่วยในแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ด้วยเครื่องจัดยาอัตโนมัติได้รับการประเมินความพึงพอใจในระดับมากจากผู้ปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องทั้งฝ่ายเภสัชกรรมและงานการพยาบาลผลลัพธ์จากการนำระบบลงสู่การปฏิบัติช่วยลดความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาระดับ C ขึ้นไป ลดภาระงานจัดยา แต่เพิ่มเวลาของเภสัชกรตรวจสอบข้อมูลที่ซับซ้อนความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาระดับ C ขึ้นไปเพิ่มขึ้นสาเหตุอาจมาจากความไม่พร้อมของอุปกรณ์ที่ใช้ปฏิบัติงานบนหอผู้ป่วย ทำให้พยาบาลไม่ปฏิบัติงานในขั้นตอน

การยืนยันตัวผู้ป่วยและรายการยาบนซองยาอย่างครบถ้วน หากดำเนินการแก้ไขเรื่องอุปกรณ์ในระบบไม่เพียงพอและมีขั้นตอนการอบรมให้กับผู้ปฏิบัติงานให้เป็นมาตรฐานอาจจะช่วยลดความคลาดเคลื่อนในการบริหารยาได้เหมือนกับการลดความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยา

### ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นช่วงเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลงหลังพัฒนาระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยขนาดใช้ด้วยเครื่องจ่ายอัตโนมัติและเป็นช่วงเวลาที่มีการแพร่ระบาดของไวรัสโควิด-19 จึงอาจจะเกิดความไม่เสถียรของระบบซึ่งส่งผลกระทบต่อการศึกษาได้ จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมอีกครั้งทั้งในเรื่องต้นทุนการดำเนินงาน และการติดตามผลลัพธ์ของความคลาดเคลื่อนทางยาในระยะยาวในช่วงเวลาที่ระบบคงที่แล้ว

### เอกสารอ้างอิง

1. งานศูนย์ข้อมูลและสถิติ โรงพยาบาลลำปาง. รายงานประจำปี โรงพยาบาลลำปาง 2563 [อินเทอร์เน็ต]. ลำปาง: โรงพยาบาลลำปาง; 2563 [สืบค้นเมื่อ 15 ส.ค. 2567]. สืบค้นได้จาก: <http://www.lph.go.th/inforlpng/images/report/2563.pdf>
2. จิตา นิงสานนท์ และคณะ. กรอบงานพื้นฐานระบบยา [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (สรพ.); 2563 [สืบค้นเมื่อ 15 ส.ค. 2567]. สืบค้นได้จาก: <https://backend.ha.or.th/fileupload/DOCUMENT/00514/72647587-6d96-428e-8de6-9f9c3fd88776.pdf>
3. วณิดา พุ่มไพศาลชัย, ศุภรัตน์ แสงเอื้ออังกูร, โสภณ ชัยวุฒิ. ระบบการจ่ายยาแบบหนึ่งหน่วย (unit dose system). วารสารสุขภาพจิตแห่งประเทศไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2545 [สืบค้นเมื่อ 31 ส.ค. 2567];10(1):49-54. สืบค้นได้จาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/jmht/article/view/247102>
4. Hänninen K, Ahtiainen HK, Suvikas-Peltonen EM, Tötterman AM. Automated unit dose dispensing systems producing individually packaged and labeled drugs for inpatients: a systematic review. Eur J Hosp Pharm. 2023;30(3):127-35. doi: 10.1136/ejh-

### กิตติกรรมประกาศ

ผู้นิพนธ์ไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนกับการศึกษาครั้งนี้ ขอขอบคุณการสนับสนุนและอนุญาตให้ดำเนินการวิจัยจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลลำปาง การสนับสนุนจากคณะกรรมการส่งเสริมงานวิจัยโรงพยาบาลลำปาง การประสานงานเก็บข้อมูลงานวิจัยจากคุณยุพิน ตันอนุชิตติกุล ผู้ช่วยหัวหน้าพยาบาลด้านพัฒนาบริการพยาบาล โรงพยาบาลลำปาง และ ภ.ญ.ศุภิศรา ผลประสิทธิ์โต กลุ่มงานเภสัชกรรม บุคลากรกลุ่มงานเภสัชกรรม และกลุ่มตัวอย่างทุกท่าน และสุดท้ายขอขอบคุณโครงการอบรมเชิงปฏิบัติการพัฒนางานประจำสู่งานวิจัย “R2R” เพื่อพัฒนาระบบยาในโรงพยาบาลลำปาง โดยหน่วยฝึกงานและพัฒนาวิชาชีพ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และ โรงพยาบาลลำปาง จึงทำให้การศึกษาครั้งนี้สำเร็จด้วยดี

- pharm-2021-003002.
5. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). Index for categorizing medication errors [Internet]. n.p.: NCC MERP; 2022 [Cited 2024 Aug 31]. Available form: <https://www.nccmerp.org/types-medication-errors>
6. ศศิธร ลีลาสิริวิลาส. ความคลาดเคลื่อนในการใช้ยาเปรียบเทียบระหว่างระบบการกระจายยาแบบหนึ่งหน่วยการใช้และแบบหนึ่งวันการใช้ในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี [วิทยานิพนธ์เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต]. สงขลา: มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2548.
7. เพียงเพ็ญ ชนาเทพาพร. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของระบบการจ่ายยาด้วยเครื่องจ่ายอัตโนมัติและอิเล็กทรอนิกส์จัดมือในผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์. ศรีนครินทร์เวชสาร [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 31 ส.ค. 2567];35(3):311-19. สืบค้นจาก: <https://thaidj.org/index.php/smnj/article/view/9127>
8. Sutra C, Vitale G, Pagès A, Shen PH ,Wu TT, Lin WL, et al. Automated unit-dose dispensing system: data collections and analysis of nonconformities over a

- 13-month period in Toulouse hospital. *Pharm Hosp Clin* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jul 2];51(2):164–71. Available from: [https://documentation.ehosp.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=314993](https://documentation.ehosp.fr/index.php?lvl=notice_display&id=314993)
9. Darwesh BM, Machudo SY, John S. The experience of using an automated dispensing system to improve medication safety and management at King Abdul Aziz University Hospital. *J Pharm Pract Community Med*. 2017;3(3):114-9. doi: 10.5530/jppcm.2017.3.26.
10. อุกฤษณ์ หมั่นภักดี. ความคิดเห็นบุคลากรทางการแพทย์ต่อประสิทธิภาพระบบจัดยาอัตโนมัติของโรงพยาบาลรัฐในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ [วิทยานิพนธ์ปริญญาบริหารธุรกิจมหาบัณฑิต]. กรุงเทพมหานคร: สาขาวิชาบริหารธุรกิจ มหาวิทยาลัยราชภัฏธนบุรี; 2560.
11. James KL, Barlow D, McArtney R, Hiom S, Roberts D, Whittlesea C. Incidence, type and causes of dispensing errors: a review of the literature. *Int J Pharm Pract*. 2009;17(1):9–30. doi: 10.1211/ijpp.17.1.0004.
12. Noparatayaporn P, Sakulbumrungsil R, Thaweethamcharoen T, Sangseenil W. Comparison on human resource requirement between manual and automated dispensing systems. *Value Health Reg Issues*. 2017;12:107-11. doi: 10.1016/j.vhri.2017.03.007.
13. Tu HN, Shan TH, Wu YC, Shen PH, Wu TY, Lin WL, et al. Reducing medication errors by adopting automatic dispensing cabinets in critical care units. *J Med Syst*. 2023;47(1):52. doi: 10.1007/s10916-023-01953-0.

## การลดมูลค่าการถือครองยาคลัง โดยใช้วิธีการพยากรณ์อุปสงค์ ด้วยทฤษฎีความน่าจะเป็นของการแจกแจงแบบปกติ

### Reduction of Drug Inventory Value Using Theory of Normal Probability Distribution for Demand Forecasting

ชุลีกร อารงวงศ์เลิศ, ภ.บ., วท.ม. (การจัดการผลิตภัณฑ์-  
สุขภาพ)<sup>1</sup>  
e-mail: lchule@kku.ac.th

Chuleekorn Thamrongwonglert, B.Pharm.,  
M.Sc. (Health Product Management)<sup>1</sup>  
e-mail: lchule@kku.ac.th

ทวีศักดิ์ มโนมยทิทธิกาญจน์, ภ.บ., ส.ม. (บริหารสาธารณสุข-  
สุข), บธ.ม., ปร.ด. (เภสัชกรรมและระบบสุขภาพ)<sup>1</sup>  
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: tawtan@kku.ac.th

Taweekorn Manomayitthikan, B. Pharm.,  
M.P.H. (Public Health Administration), M.B.A.,  
Ph.D. (Pharmacy and Health System)<sup>1</sup>  
Corresponding author e-mail: tawtan@kku.ac.th

<sup>1</sup> ฝ่ายเภสัชกรรม ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>1</sup> Pharmacy Department, Queen Sirikit Heart Center of the Northeast, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

รับบทความ: 24 กันยายน 2567

แก้ไข: 2 เมษายน 2568

ตอบรับ: 14 เมษายน 2568

#### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** การสำรองยาคลังให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม จะทำให้หน่วยงานสามารถบริหารงบประมาณได้อย่างมีประสิทธิภาพ การศึกษานี้เป็นการพยากรณ์ความต้องการใช้ยาโดยอาศัยทฤษฎีความน่าจะเป็นของการแจกแจงแบบปกติ ซึ่งเชื่อว่าจะมีความแม่นยำกว่าวิธีค่าเฉลี่ยเคลื่อนที่ที่ใช้ในปัจจุบัน

**วัตถุประสงค์:** เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการบริหารคลังยา โดยการลดมูลค่าการถือครองยาคลังและอัตราการสำรองคลังยา

**วิธีวิจัย:** เป็นการวิจัยพยากรณ์เชิงปริมาณ โดยแบ่งเป็นสองระยะ ระยะที่หนึ่ง: เตรียมข้อมูล เป็นการเก็บข้อมูลอัตราการจ่ายของรายการยาในกลุ่ม A ตามวิธี ABC analysis ในปีงบประมาณ 2566 วิเคราะห์ข้อมูลอัตราการจ่ายเฉลี่ยต่อสัปดาห์ และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน แล้วนำทฤษฎีความน่าจะเป็นของการแจกแจงแบบปกติมาพยากรณ์อุปสงค์เพื่อกำหนดจุดสั่งซื้อ ปริมาณการสั่งซื้อ และกำหนดค่าเพื่อแนวโน้มการใช้ยาใหม่ ระยะที่สอง:

#### Abstract

**Background:** Keeping drug inventory at an appropriate level can ensure the efficient budget management. This study uses the normal probability distribution theory to forecast drug demand, which is expected to be more accurate than the current practice using the moving average method.

**Objectives:** To increase the efficiency of drug inventory management by reducing the inventory value and reserve rate.

**Methods:** Quantitative predictive research was performed. The study was divided into two phases. Phase 1: derivation phase, collecting data on the drug use rate of group A drugs using the ABC analysis method in fiscal year 2023. The average drug use rate per week and the standard deviation were analyzed. The theory

ทดสอบโดยนำข้อมูลใหม่ที่ได้มาดำเนินการจัดซื้อยาในช่วงเดือนมกราคม ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2567 และทำการเปรียบเทียบข้อมูลกับช่วงเดือนเดียวกันของปีงบประมาณ 2566

**ผลการวิจัย:** การจัดซื้อยาด้วยวิธีใหม่ทำให้มูลค่าการถือครองยาคงคลังลดลง 13.11 ล้านบาท (ร้อยละ 23.34) และอัตราการสำรองคลังยาลดลง 22 วัน (ร้อยละ 31.43) ส่งผลให้อัตราสำรองคลังยาเหลือเพียง 48 วัน

**สรุปผล:** การพยากรณ์อุปสงค์ด้วยทฤษฎีความน่าจะเป็นของการแจกแจงแบบปกติสามารถลดมูลค่าการถือครองและอัตราการสำรองคลังยาได้ โดยไม่มีผลต่อความพร้อมใช้ของคลังยา

**คำสำคัญ:** ความน่าจะเป็นของการแจกแจงแบบปกติ; จุดสั่งซื้อ; ABC analysis; มูลค่าการถือครองยาคงคลัง; อัตราสำรองคลังยา

**การอ้างอิงบทความ:**

ชูลีกร อารงวงศ์เลิศ, ทวีศักดิ์ มโนมยธิทิกานนท์. การลดมูลค่าการถือครองยาคงคลัง โดยวิธีการพยากรณ์อุปสงค์ด้วยทฤษฎีความน่าจะเป็นของการแจกแจงแบบปกติ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2568;35(1):15-22.

**บทนำ**

การบริหารคลังยามีความสำคัญต่อการสร้างสมดุลให้กับระบบห่วงโซ่อุปทาน (supply chain) จึงต้องมีระบบการจัดการที่เหมาะสมไม่ให้มีปริมาณยาคงคลังในปริ-

of normal probability distribution was used to forecast demand to determine the re-order points, the re-order quantity and to adjust the drug use trends allowance quantity. Phase 2: testing phase, using the new information obtained, to implement the drug procurement from January to June 2024. The drug inventory value and stock reserve rate were compared with the previous data in the same month of 2023.

**Results:** After the implementation, the value of drug inventory was reduced by 13.11 million baht (23.34%), and the inventory reserve rate decreased by 22 days (31.43%), leading to reduce the number of inventory reserve days remaining at only 48 days.

**Conclusion:** Demand forecasting using the theory of normal probability distribution could reduce the value of drug inventory and stock reserve rate without affecting the availability of drug stocks.

**Keyword:** normal probability distribution; re-order point; re-order quantity; ABC analysis; drug inventory value; inventory reserve rate

**Citation:**

Thamrongwonglert C, Manomayitthikan T. Reduction of drug inventory value using theory of normal probability distribution for demand forecasting. Thai J Hosp Pharm. 2025;35(1):15-22.

มาณที่มากหรือน้อยเกินไป ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อสถานะทางการเงินและการดำเนินงานของโรงพยาบาลได้ เพื่อให้การบริหารคลังยาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ โรงพยาบาลจึงจำเป็นต้องมีการติดตามอัตราการใช้จ่ายอย่าง

สม่ำเสมอ ตลอดจนถึงติดตามสถานการณ์โรคที่มาตามฤดูกาล ซึ่งจะทำให้สามารถคาดการณ์ และสำรองยาในคลังให้พอเหมาะกับอัตราการใช้ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ได้อย่างเหมาะสม อย่างไรก็ตาม หากมีการคาดการณ์ที่คลาดเคลื่อนอาจทำให้มีปริมาณยาสำรองน้อยเกินไปเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ขาดคลัง หรือหากมีการสำรองปริมาณมากเกินไป ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ยาหมดอายุ อีกทั้งจะทำให้เกิดต้นทุนจม และเสียโอกาสที่จะนำเงินไปหมุนเวียนในการลงทุนในส่วนอื่น<sup>1-4</sup>

ในปัจจุบันการบริหารคลังยาของศูนย์หัวใจสิริกิติ์ฯ ใช้วิธีคำนวณค่าเฉลี่ยเคลื่อนที่ 3 เดือนย้อนหลัง (moving average method; MAM) จากผลการดำเนินงานในปีงบประมาณ 2566 พบว่าอัตราการสำรองคลังยา มีค่าเท่ากับ 70 วัน และเมื่อทำการเปรียบเทียบกับตัวชี้วัดของเครือข่ายโรงพยาบาลกลุ่มสถาบันแพทยศาสตร์แห่งประเทศไทย (เกณฑ์ไม่เกิน 40 วัน)<sup>5</sup> ยังมีค่ามากกว่าที่กำหนด 1.75 เท่า จึงได้ศึกษาเพื่อหาวิธีการพยากรณ์ความต้องการใช้ยาด้วยวิธีอื่น ซึ่งพบว่าวิธีการพยากรณ์อุปสงค์ด้วยทฤษฎีความน่าจะเป็นของการแจกแจงแบบปกติ (theory of normal probability distribution; NPD)<sup>6,7</sup> เป็นการพยากรณ์อุปสงค์ที่มีความน่าเชื่อถือ เนื่องจากการแจกแจงแบบปกติเป็นหนึ่งในรูปแบบการแจกแจงที่เข้าใจง่าย และมีการใช้งานอย่างแพร่หลาย สามารถพยากรณ์ความน่าจะเป็นของความต้องการได้อย่างชัดเจน ทำให้สามารถตัดสินใจได้ดีและแม่นยำยิ่งขึ้น เป็นการนำข้อมูลในอดีตมาใช้ทำนายอนาคตอย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งคาดว่าจะสามารถลดอัตราสำรองคลังยาและนำไปสู่การลดมูลค่าการถือครองยาคลังของโรงพยาบาลได้

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบมูลค่าการถือครองยาคลัง และอัตราการสำรองคลังยา ระหว่างวิธีการพยากรณ์อุปสงค์ด้วยทฤษฎีความน่าจะเป็นของการแจกแจงแบบปกติกับวิธีค่าเฉลี่ยเคลื่อนที่
2. เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการบริหารคลังยา โดยการลดมูลค่าการถือครองยาคลังและอัตราการ

สำรองคลังยา

### วัสดุและวิธีการวิจัย

#### รูปแบบการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยที่ประยุกต์ใช้การวิจัยเชิงปริมาณ (quantitative research) ร่วมกับการวิจัยเชิงพยากรณ์ (predictive research)

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

รายการยาในกลุ่ม A จำนวน 51 รายการ จากทั้งหมด 451 รายการ ได้จากการวิเคราะห์แบ่งกลุ่มยาแบบ ABC (ABC analysis)<sup>8</sup> จากข้อมูลของปีงบประมาณ 2566

#### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบฟอร์มเก็บข้อมูล จำนวน 3 ตาราง

- ตารางที่ 1 ประกอบด้วย รายการยา วันที่จ่ายยา จำนวนยาที่จ่าย
- ตารางที่ 2 ประกอบด้วย รายการยา ราคาต้นทุน
- ตารางที่ 3 ประกอบด้วย เดือน ปี มูลค่าการถือครองยาคลัง มูลค่ายาจ่ายไป

การเก็บข้อมูลใช้การประมวลผลจากโปรแกรมการจ่ายยาของโรงพยาบาล โดยผู้วิจัยเป็นผู้ดำเนินการเก็บข้อมูล ตรวจสอบความครบถ้วนและความถูกต้องของข้อมูล

#### สถิติที่ใช้ในการวิจัย

สถิติเชิงพรรณนา โดยพิจารณาเปรียบเทียบจำนวนและร้อยละการเปลี่ยนแปลงของมูลค่าการถือครองยาคลัง และอัตราการสำรองคลังยา

#### ข้อตกลงเบื้องต้น

ยาทุกรายการมีอัตราการใช้ต่อสัปดาห์เป็นการแจกแจงแบบปกติ ค่าเพื่อแนวโน้มการใช้ยาเพิ่มขึ้น ร้อยละ 15 ของปีก่อนหน้า

#### ขั้นตอนการวิจัย

**ระยะที่ 1: การจัดเตรียมข้อมูล (derivation phase)**

1. การเลือกรายการยาในกลุ่ม A ดำเนินการวิเคราะห์การแบ่งกลุ่มยาด้วยหลักการ ABC analysis โดยเรียงลำดับรายการยาที่มีมูลค่าการใช้ยาจากสูงไป

ต่ำสุด รายการยาในกลุ่ม A คือรายการยาที่มีลำดับอยู่ในกลุ่มมูลค่าการใช้ยาเท่ากับร้อยละ 80 แรกของมูลค่ายาทั้งหมด รายการยาในกลุ่ม B คือรายการยาที่มีลำดับถัดลงมาอยู่ในกลุ่มมูลค่าการใช้ยาเท่ากับร้อยละ 15 ของมูลค่ายาทั้งหมด ส่วนรายการยาในกลุ่ม C คือรายการยาที่เหลือที่มีลำดับอยู่ในกลุ่มมูลค่าการใช้ยาเท่ากับร้อยละ 5 ของมูลค่ายาทั้งหมด

**2. การเก็บข้อมูล** ดำเนินการเก็บข้อมูลอัตราการใช้จ่ายต่อสัปดาห์และมูลค่าต้นทุนยา จากระบบฐานข้อมูลคลังยา

**3. การพยากรณ์อุปสงค์** ดำเนินการโดยใช้ทฤษฎีความน่าจะเป็นของการแจกแจงแบบปกติ โดยต้องการให้ระดับปลอดภัยของคลังยา (safety stock level) สามารถครอบคลุมอุปสงค์ของการใช้ยาไม่น้อยกว่าร้อยละ 95 จึงเลือกใช้ค่าพยากรณ์อัตราการใช้จ่ายต่อสัปดาห์ เท่ากับ  $\text{mean} + 2\text{SD}$  เพื่อแทนค่าในสมการการหาจุดสั่งซื้อ ซึ่งคาดว่าจะให้ค่าความน่าจะเป็นครอบคลุมอุปสงค์ถึงร้อยละ 97.72

**4. ค่าเพื่อแนวโน้มการใช้ยา** กำหนดให้ค่าเพื่อแนวโน้มการใช้ยามีปริมาณเพิ่มขึ้นร้อยละ 15 ของปีก่อนหน้า (ค่าเพื่อแนวโน้มการใช้ยา เป็นค่าที่เพื่อสำหรับการเปลี่ยนแปลงอัตราการใช้จ่ายยาในเบื้องต้น ซึ่งในอนาคตสามารถปรับเปลี่ยนได้ตามสถานการณ์ โดยยาแต่ละรายการอาจมีค่าเพื่อแนวโน้มการใช้ยาที่ไม่เท่ากัน)

**5. การคำนวณหาจุดสั่งซื้อ (re-order point)**  
จุดสั่งซื้อ =  $[\text{Mean} + (2\text{SD}) + (\text{Mean} \times \text{Lead time})] \times$   
ค่าเพื่อแนวโน้มการใช้ยา

กำหนด lead time (ระยะเวลาในการรอสินค้า) เท่ากับ 2 สัปดาห์ รวมระยะเวลาตั้งแต่ขั้นตอนการออกไปสั่งซื้อ จนส่งยา จนกระทั่งจัดเก็บเข้าคลังยาพร้อมใช้

**ตัวอย่าง** การคำนวณหาจุดสั่งซื้อของยาชนิดหนึ่ง ค่าเฉลี่ยอัตราการใช้จ่ายต่อสัปดาห์ (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) เท่ากับ 6,641 เม็ด และ 1,766 ตามลำดับ ระยะเวลาในการรอสินค้า 2 สัปดาห์และค่าเพื่อแนวโน้มการใช้ยา มีปริมาณเพิ่มขึ้นร้อยละ 15 จากปีก่อนหน้า

$$\text{จุดสั่งซื้อ} = [6,641 + (2 \times 1,766) + (6,641 \times 2)] \times 1.15 = 26,974 \text{ เม็ด}$$

**6. การคำนวณปริมาณการสั่งซื้อ (re-order quantity)**

การศึกษานี้ได้ปรับปริมาณการสั่งซื้อแต่ละครั้งลง จากเดิมสั่งปริมาณสำหรับใช้ 6 สัปดาห์ เหลือเพียง 4 สัปดาห์

$$\text{ปริมาณการสั่งซื้อ} = [\text{Mean} \times \text{จำนวนสัปดาห์}] \times \text{ค่าเพื่อแนวโน้มการใช้ยา}$$

**ตัวอย่าง** การคำนวณปริมาณการสั่งซื้อ  
ปริมาณการสั่งซื้อ =  $[6,641 \times 4] \times 1.15 = 30,549$   
เม็ด

**ระยะที่ 2: ดำเนินการทดสอบ (testing phase)**

**1. ดำเนินการทดสอบ** ผู้วิจัยได้ดำเนินการบริหารคลังยาจำนวน 6 เดือน ระหว่างเดือนมกราคม ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2567 ด้วยข้อมูลจุดสั่งซื้อ และปริมาณการสั่งซื้อใหม่ที่คำนวณได้

**2. เปรียบเทียบมูลค่าการถือครองยาคงคลังและอัตราการสำรองคลังยา** ช่วงเดือนเดียวกันของปีงบประมาณ 2566 กับปีงบประมาณ 2567

$$\text{อัตราสำรองคลังยา (วัน)} = \frac{Z \times 30}{Y}$$

Z = มูลค่าการถือครองยาคงคลัง ณ สิ้นเดือน

Y = มูลค่าขายจ่ายไป ณ เดือนนั้น

ดัดแปลงจาก บัญชีตัวชี้วัดเปรียบเทียบระบบสารสนเทศเปรียบเทียบวัดระดับคุณภาพโรงพยาบาล (Thailand Hospital Indicator Program; THIP) Benchmark KPI Dictionary 2024 สถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (องค์การมหาชน)<sup>5</sup>

**การพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์**  
การวิจัยนี้ไม่เข้าข่ายการวิจัยในมนุษย์ โดยมีหนังสือรับรองจากศูนย์จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

**ผลการวิจัย**

**1. การแบ่งกลุ่มรายการยา**

การวิเคราะห์ตามวิธี ABC analysis พบว่ามีรายการยาในกลุ่ม A จำนวน 51 รายการ จากทั้งหมด 451 รายการ ดังแสดงในตารางที่ 1

## 2. มูลค่าการถือครองยาคลัง

เมื่อทำการปรับปรุงจุดสั่งซื้อ และปริมาณการสั่งซื้อตามสูตรที่คำนวณได้แล้ว นำมาทดสอบใช้กับการบริหารคลังยาในปีงบประมาณ 2567 โดยเปรียบเทียบกับปีงบประมาณ 2566 ในช่วงเดือนเดียวกัน (เดือนมกราคม-มิถุนายน) พบว่ามูลค่าการถือครองยาคลังลดลง 13.11 ล้านบาท (ร้อยละ 23.34) ซึ่งจะเห็นได้ว่าในเดือนมกราคมจะมีการลดลงของมูลค่าคลังที่น้อยเมื่อเปรียบเทียบกับเดือนอื่น ๆ เนื่องจากในเดือนมกราคม มีการเริ่มใช้จุดสั่งซื้อ

ซื้อและปริมาณการสั่งซื้อใหม่เพียง 10 รายการ และเพิ่มขึ้นในเดือนกุมภาพันธ์ เป็น 20 รายการ และใช้ครอบคลุมทั้ง 51 รายการในเดือนมีนาคม แสดงผลดังตารางที่ 2

## 3. อัตราการสำรองคลังยา

ปีงบประมาณ 2566 มีอัตราการสำรองคลังยาเท่ากับ 70 วัน หลังจากดำเนินการทดสอบพบว่า อัตราการสำรองคลังยาเท่ากับ 48 วัน ลดลง 22 วัน (ร้อยละ 31.43) ดังแสดงในตารางที่ 3

## 4. อัตรายาขาดคลัง

จากการเก็บข้อมูลอัตรายาขาดคลังในช่วงระยะเวลาที่ทำการวิจัย พบว่าไม่มีรายการยาขาดคลังในช่วงระยะเวลาดังกล่าว

ตารางที่ 1 การแบ่งกลุ่มรายการยาตามวิธี ABC analysis

กลุ่มยา	จำนวนรายการ	มูลค่าจ่ายไป (ล้านบาท)	มูลค่าจ่ายไป (ร้อยละ)
A	51	200.08	80.00
B	87	37.47	14.98
C	313	12.63	5.02
รวม	451	250.18	100.00

ตารางที่ 2 มูลค่าการถือครองยาคลังของปีงบประมาณ 2566 และ 2567

เดือน	มูลค่าการถือครองยาคลัง (ล้านบาท)		ลดลง (ล้านบาท)
	2566 (MAM) <sup>a</sup>	2567 (NPD) <sup>b</sup>	
มกราคม	46.66	45.58	1.07
กุมภาพันธ์	53.61	45.43	8.19
มีนาคม	55.90	41.68	14.22
เมษายน	58.79	41.49	17.31
พฤษภาคม	56.63	45.77	10.86
มิถุนายน	53.34	43.31	10.03
เฉลี่ย <sup>c</sup>	56.17	43.06	13.11

<sup>a</sup> MAM = moving average method

<sup>b</sup> NPD = normal probability distribution method

<sup>c</sup> ค่าเฉลี่ยระหว่างเดือนมีนาคมถึงมิถุนายน เนื่องจากเดือนมกราคมและกุมภาพันธ์ ดำเนินการยังไม่ครบทั้ง 51 รายการ

**ตารางที่ 3** อัตราสำรองคลังยาของปีงบประมาณ 2566 และ 2567

เดือน	2566 (MAM) <sup>a</sup>			2567 (NPD) <sup>b</sup>		
	มูลค่ายา คงคลัง (ล้านบาท)	มูลค่ายา จ่ายไป (ล้านบาท)	อัตราสำรอง คลังยา (วัน)	มูลค่ายา คงคลัง (ล้านบาท)	มูลค่ายา จ่ายไป (ล้านบาท)	อัตราสำรอง คลังยา (วัน)
มกราคม	46.66	25.07	56	45.58	26.73	51
กุมภาพันธ์	53.61	25.09	64	45.43	23.75	57
มีนาคม	55.90	24.89	67	41.68	26.76	47
เมษายน	58.79	23.94	74	41.49	28.08	44
พฤษภาคม	56.63	24.56	69	45.77	26.74	51
มิถุนายน	53.34	23.01	70	43.31	26.30	49
เฉลี่ย <sup>c</sup>	56.17	24.10	70	43.06	26.97	48

<sup>a</sup> MAM = moving average method

<sup>b</sup> NPD = normal probability distribution method

<sup>c</sup> ค่าเฉลี่ยระหว่างเดือนมีนาคมถึงมิถุนายน เนื่องจากเดือนมกราคมและกุมภาพันธ์ ดำเนินการยังไม่ครบทั้ง 51 รายการ

### อภิปรายผล

การบริหารคลังยาที่ผ่านมา การคำนวณหาจุดสั่งซื้อและปริมาณการสั่งซื้อจะใช้วิธีคำนวณค่าเฉลี่ยเคลื่อนที่ 3 เดือนย้อนหลัง (MAM) โดยกำหนดจุดสั่งซื้อเท่ากับค่าเฉลี่ยเคลื่อนที่คูณ 1.5 เดือน และปริมาณการสั่งซื้อคำนวณจากค่าเฉลี่ยเคลื่อนที่คูณ 1.5 เดือนเช่นเดียวกัน โดยในปีงบประมาณ 2566 ช่วงเดือนเดียวกันที่ดำเนินการทดสอบ พบว่าอัตราการสำรองคลังยามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 70 วัน หลังจากปรับวิธีการคำนวณจุดสั่งซื้อและปริมาณสั่งซื้อใหม่ ทำให้อัตราสำรองคลังยาลดลงเหลือ 48 วัน ซึ่งยังสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดไว้ไม่เกิน 40 วัน ทั้งนี้ อาจมีสาเหตุมาจากหลายปัจจัย ประการที่หนึ่ง อัตราการใช้ยาต่อสัปดาห์ของยาบางรายการมีแนวโน้มการแจกแจงแบบเบ้ขวา ไม่ใช่เส้นโค้งการแจกแจงแบบปกติลักษณะเช่นนี้ค่าเฉลี่ยจะมีค่าสูงกว่าค่ามัธยฐาน<sup>9</sup> ทำให้จุดสั่งซื้อมีค่าสูงกว่าความเป็นจริงได้ ซึ่งอาจจะต้องดำเนินการปรับปรุงการพยากรณ์อุปสงค์ของยาแต่ละรายการให้มีความเหมาะสมต่อไป ประการที่สอง ระยะเวลาในการ

รอสินค้าที่นานเกินไป อาจแก้ไขโดยการนำระบบจัดซื้อจัดจ้างที่สามารถผ่านการขออนุมัติได้ทางอิเล็กทรอนิกส์เข้ามาประยุกต์ใช้ในการปฏิบัติงาน จะสามารถช่วยลดระยะเวลาในการรอคอยสินค้าลงได้ ซึ่งจะส่งผลให้อัตราการสำรองคลังยาและมูลค่าการถือครองยาลดลงได้ ประการที่สาม ค่าเผื่อแนวโน้มอาจจะมีปริมาณการที่สูงเกินไป ซึ่งอาจจะต้องปรับให้มีความเหมาะสมสำหรับยาแต่ละรายการ สำหรับการศึกษาที่ผู้วิจัยต้องการลดความเสี่ยงจากยาขาดคลัง จึงได้กำหนดค่าเผื่อแนวโน้มการใช้ยานี้ขึ้น ซึ่งในอนาคตสามารถปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมกับยาแต่ละรายการ ประการสุดท้าย การดำเนินการปรับวิธีการจัดซื้อใหม่ ยังใช้กับรายการยาเพียง 51 รายการ หากมีการดำเนินการปรับปรุงวิธีการกับรายการยาที่เหลือทั้งหมด น่าจะทำให้มูลค่าการถือครองยาลดลงและอัตราการถือครองคลังยาลดลงจนเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดได้

การเพิ่มประสิทธิภาพในการบริหารคลังยา โดย

การนำทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์อุปสงค์มาเป็นเครื่องมือในการศึกษา พบว่ามีหลายงานวิจัยที่สอดคล้องกับการศึกษาในครั้งนี้ ดังตัวอย่างของ ชัยนันท์ บุตรน้ำเพชร<sup>10</sup> ซึ่งทำการศึกษาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการจัดการยาคงคลังโดยการประยุกต์ใช้วิธีต่างๆ เข้าด้วยกันไม่ว่าจะเป็นการแบ่งระดับความสำคัญของกลุ่มยา การนำอุปสงค์ของสินค้าคงคลังมากำหนดปริมาณการสั่งซื้อและจุดสั่งซื้อ ซึ่งผลการศึกษาที่ได้ทำให้การบริหารคลังยามีประสิทธิภาพมากขึ้น มีความเฉพาเจาะจงในการจัดซื้อยาแต่ละรายการ รวมถึงไม่มียาขาดคลัง หรือการศึกษาของ จันทร์เพ็ญ อนุรัตน์ นานนท์ และคณะ<sup>11</sup> ที่ทำการศึกษาเพื่อวางแผนการสั่งซื้อยาเพื่อลดมูลค่าการสูญเสียที่เกิดจากการสั่งซื้อและการจัดเก็บยา ซึ่งการศึกษาดังกล่าวสามารถลดค่าใช้จ่ายในการจัดการคลังยาได้ 9.5 ล้านบาท (ร้อยละ 21.23) จะเห็นได้ว่า ถึงแม้จะใช้วิธีการพยากรณ์อุปสงค์ที่แตกต่างกัน แต่ผลการวิจัยที่ได้ก็มีความสอดคล้อง และมีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกัน กล่าวคือ สามารถลดมูลค่าการถือครองยาคงคลัง และอัตราการสำรองคลังยาลงได้ แต่ทั้งนี้การพิจารณาที่จะเลือกใช้การวิเคราะห์และการพยากรณ์แบบใดก็ขึ้นกับบริบทของแต่ละโรงพยาบาล

วิธีการพยากรณ์อุปสงค์ด้วยทฤษฎีความน่าจะเป็นของการแจกแจงแบบปกติเป็นวิธีการพยากรณ์ที่มีความน่าเชื่อถือ สามารถใช้ค่าสถิติพื้นฐานในการคำนวณ (ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) และสามารถกำหนด

ความน่าจะเป็นของความครอบคลุมอุปสงค์ของการใช้ยาได้อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามวิธีการนี้อาจมีข้อจำกัดสำหรับรายการยาที่มีข้อมูลอัตราการใช้จ่ายต่อสัปดาห์กระจายตัวแบบไม่ปกติ เช่นการกระจายตัวแบบเบ้ขวาหรือเบ้ซ้าย ซึ่งจะทำให้ค่าการทำนายคลาดเคลื่อนได้มาก และการจัดการข้อมูลที่อาจจะต้องมีระบบสารสนเทศที่สนับสนุนในการประมวลผลข้อมูลอัตราการใช้จ่ายต่อสัปดาห์

### สรุปผลการวิจัย

การใช้ทฤษฎีความน่าจะเป็นของการแจกแจงแบบปกติในการพยากรณ์อุปสงค์ เพื่อนำมากำหนดจุดสั่งซื้อใหม่ สามารถลดมูลค่าการถือครองยาคงคลังลงได้ 13.11 ล้านบาท (ร้อยละ 23.34) ซึ่งสอดคล้องกับส่วนต่างของอัตราการสำรองคลังยาที่ลดลงไป 22 วัน (ร้อยละ 31.43) ส่งผลให้อัตราการสำรองยาใหม่เหลือเพียง 48 วัน และจากการดำเนินการด้วยวิธีการใหม่นี้ไม่พบว่ามีรายการยาใดขาดคลัง

### กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ ผู้อำนวยการ และหัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรม ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่สนับสนุนในการทำวิจัยครั้งนี้

### เอกสารอ้างอิง

1. คำนาย อภิปรัชญาสกุล. การจัดการสินค้าคงคลัง. (พิมพ์ครั้งที่ 5). กรุงเทพฯ: โฟกัสมีเดีย แอนด์ พับลิชชิ่ง; 2563.
2. สาลินี ชัยวีระไทย, วศิน เหลี่ยมปรีชา. การหาค่าเหมาะสมที่สุดและการลดต้นทุนในการบริหารคลังเวชภัณฑ์:กรณีศึกษาโรงพยาบาลรัฐแห่งหนึ่งในจังหวัดพิษณุโลก. วารสารการวิจัยเพื่อพัฒนาชุมชน [อินเทอร์เน็ต]. 2558 [สืบค้นเมื่อ 4 ธ.ค. 2566];8(3):139-53. สืบค้นจาก: <https://www.journal.nu.ac.th/JCDR/article/view/1101>
3. ธิตา นิงสานนท์, กิตติ พิทักษ์นิตินันท์, มังกร ประพันธ์วัฒน์. ตรงประเด็นเน้นสู่คุณภาพงานเภสัชกรรมโรงพยาบาล. พิมพ์

- ครั้งที่ 2. นนทบุรี: สถาบันพัฒนาและรับรองคุณภาพโรงพยาบาล; 2545. หน้า 47-58.
4. รวีณัฐกานต์ หาญรินทร์. การพัฒนาระบบการจัดซื้อโดยใช้เทคนิคการจัดซื้อที่มีประสิทธิภาพสำหรับยาคงคลัง โรงพยาบาลเมืองพัทยา [วิทยานิพนธ์เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร]. นครปฐม: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร; 2566.
5. สถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (องค์การมหาชน). บัญชีตัวชี้วัดเปรียบเทียบ ระบบสารสนเทศเปรียบเทียบวัดระดับคุณภาพโรงพยาบาล (Thailand hospital indicator program: THIP) Benchmark KPI Dictionary 2024 [อินเทอร์เน็ต]

- เน็ต]. นนทบุรี; สถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล(องค์การมหาชน); 2567 [สืบค้นเมื่อ 1 ธ.ค. 2566]. หน้า 262. สืบค้นจาก: <https://thip.ha.or.th/home/post/206>
6. โทนี ไวต์, วิทยา สุหฤทต์ดำรง, บรรณาธิการ. Best practice ในการจัดการสินค้าคงคลัง. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร; อี.ไอ สแควร์; 2551. หน้า 149-69.
  7. PennState Eberly College of Science. 2.2.7-The empirical rule [Internet]. Pennsylvania: The Pennsylvania State University; 2024 [cited 2024 Sep 04]. Available from: <https://online.stat.psu.edu/stat200/lesson/2/2.2/2.2.7>
  8. กรมส่งเสริมอุตสาหกรรม. ABC analysis [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: กรมส่งเสริมอุตสาหกรรม กระทรวงอุตสาหกรรม; 2563 [สืบค้นเมื่อ 04 ก.ย. 2567]. สืบค้นจาก <https://www.dip.go.th/en/category/2020-05-23-11-52-18/2020-05-23-15-04-37>
  9. Vaneput N. Data science for supply chain forecasting - scientific figure on ResearchGate [Internet]. Berlin: ResearchGate; 2021 [cited 2024 Sep 19]. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Median-vs-Average\\_fig4\\_350440225](https://www.researchgate.net/figure/Median-vs-Average_fig4_350440225)
  10. ชัยนันท์ บุตรน้ำเพชร. การเพิ่มประสิทธิภาพในการจัดการอัตราคงคลังยาและเวชภัณฑ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช [วิทยานิพนธ์วิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต วิทยาลัยนวัตกรรมการด้านเทคโนโลยีและวิศวกรรมศาสตร์]. กรุงเทพมหานคร: คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต; 2564
  11. จันทร์เพ็ญ อนุรัตน์านนท์, ประจวบ กล่อมจิตร, พัชรีธีรา พรหมทอง, รจเรจ เลขกุล. การจัดตารางการสั่งซื้อยาในโรงพยาบาลรัฐ กรณีศึกษา โรงพยาบาลสิรินธร. วารสารข่าวงานวิศวกรรมอุตสาหกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 4 ธ.ค. 2566];6(2):8-19. สืบค้นจาก: <https://ph02.tci-thaijo.org/index.php/ienj/article/view/228371>

## การประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาปฏิชีวนะ สำหรับโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง

### Evaluation of Rational Use of Antibiotics for Acute Diarrhea in a University Hospital

พิราภรณ์ อยู่เหลียง, ภ.บ. <sup>1</sup> ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: piraporn.yuliang@cmu.ac.th	Piraporn Yuliang, Pharm. D. <sup>1</sup> Corresponding author e-mail: piraporn.yuliang@cmu.ac.th
จิรติการณ พิทาคำ, ภ.บ., ภ.ม. (การจัดการเภสัชกรรม) <sup>1</sup> e-mail: cheeratikarn.p@cmu.ac.th	Cheeratikarn Phithakham, B. Pharm., M. Pharm (Pharmacy Management) <sup>1</sup> e-mail: cheeratikarn.p@cmu.ac.th
ณัฐพร รัฐบำรุง, ภ.บ. <sup>1</sup> e-mail: Natthapohn.rr@gmail.com	Natthapohn Ratbamroong, Pharm. D. <sup>1</sup> e-mail: Natthapohn.rr@gmail.com
ปรเมษฐ์ วินิจจะกุล, พ.บ. <sup>2</sup> e-mail: poramed.win@gmail.com	Poramed Winichakoon, M.D. <sup>2</sup> e-mail: poramed.win@gmail.com

<sup>1</sup> ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

<sup>1</sup> Pharmacy Department, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital

<sup>2</sup> ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

<sup>2</sup> Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

รับบทความ: 28 ตุลาคม 2567

แก้ไข: 31 มีนาคม 2568

ตอบรับ: 14 เมษายน 2568

#### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** กระทรวงสาธารณสุขกำหนดให้การใช้ยาปฏิชีวนะในโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันเป็นตัวชี้วัดการใช้ยาอย่างสมเหตุผล โดยมีเป้าหมายอัตราการใช้ยาไม่เกิน ร้อยละ 20 อย่างไรก็ตาม โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ยังไม่เคยประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยกลุ่มนี้มาก่อน

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษารูปแบบการสั่งจ่ายยาและความเหมาะสมของยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษา ณ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ตามแนวทางส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลของประเทศไทย

**วิธีวิจัย:** การศึกษานี้ใช้รูปแบบเชิงพรรณนาแบบ-

#### Abstract

**Background:** The Ministry of Public Health has set a benchmark for the use of antibiotics in acute diarrhea as an indicator of rational drug use, aiming for a usage rate of no more than 20%. Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital has not previously assessed the appropriateness of antibiotic use in this patient population.

**Objectives:** To study the patterns and appropriateness of antibiotic prescribing for acute diarrhea patients based on Thailand's rational drug use guidelines.

**Methods:** This retrospective descriptive

ย้อนหลัง โดยทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วย อายุ 15-59 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันและได้รับการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะที่แผนกผู้ป่วยนอกตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 เพื่อพิจารณารูปแบบการสั่งจ่ายและความเหมาะสมของยาปฏิชีวนะ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา

**ผลการศึกษา:** จากการประเมินความเหมาะสมของการได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 297 คน พบว่าผู้ป่วยจำนวน 230 คน (ร้อยละ 77.44) มีการสั่งจ่ายยาที่ไม่สมเหตุผล รูปแบบการสั่งใช้ที่พบบ่อยที่สุดคือ norfloxacin 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5 วัน (ร้อยละ 50.84)

**สรุปผล:** ผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันร้อยละ 77.44 ไม่จำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะตามแนวทางการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ซึ่งการใช้ยาปฏิชีวนะเกินความจำเป็นอาจนำไปสู่การเกิดเชื้อดื้อยาและค่าใช้จ่ายที่ไม่จำเป็น

**คำสำคัญ:** การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล; อุจจาระร่วง; อุจจาระร่วงเฉียบพลัน

#### การอ้างอิงบทความ:

พิราภรณ์ อยู่เหลียง, จีรติการณ พิทาคำ, ณัฐพร รัฐบำรุง, ประเมษฐ์ วินิจจะกุล. การประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2568;35(1):23-32.

#### บทนำ

การใช้ยาอย่างไม่สมเหตุผลเป็นปัญหาสำคัญที่พบได้ทั่วโลก ซึ่งส่งผลกระทบต่อทั้งค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และการเพิ่มขึ้นของเชื้อดื้อยา<sup>1-3</sup> การใช้ยาปฏิชีวนะในโรคอุจจาระร่วงเป็นหนึ่งในโรคที่มีการส่งเสริมให้มีการใช้ยาอย่างสมเหตุผล เนื่องจากพบว่าการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะในโรคนี้ที่ยังไม่เหมาะสมตามแนวทางปฏิบัติหรือคำแนะนำ

โรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน (acute diarrhea)<sup>4</sup> หมายถึง ภาวะที่มีการถ่ายอุจจาระเหลวหรือถ่ายเป็นน้ำ

study focused on patients aged 15-59 years diagnosed with acute diarrhea who were prescribed antibiotics at the outpatient department in 2021. Data were analyzed using descriptive statistics.

**Results:** Appropriateness assessment was performed in 290 patients and 77.44% of patients had no indication for antibiotics. The most frequently prescribed antibiotic was norfloxacin 400 mg twice daily for 5 days (50.84%).

**Conclusion:** Over 77% of acute diarrhea patients were not indicated for antibiotic therapy according to rational drug use guidelines. Excessive antibiotic use may lead to antibiotic resistance and unnecessary healthcare costs.

**Keyword:** rational drug use; rational drug use of antibiotics; diarrhea, acute diarrhea

#### Citation:

Yuliang P, Phithakham C, Ratbamroong N, Winichakoon P. Evaluation of rational use of antibiotics for acute diarrhea in a university hospital. Thai J Hosp Pharm. 2025;35(1):23-32.

ตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไปภายใน 24 ชั่วโมง หรือถ่ายเป็นมูก-เลือด 1 ครั้ง หรือมากกว่า โดยมีอาการไม่ยาวนานกว่า 2 สัปดาห์ สาเหตุอาจเกิดจากสารพิษของเชื้อโรค และสาเหตุอื่น ๆ การรักษาที่สำคัญที่สุดในการรักษาโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน<sup>5</sup> คือการให้สารน้ำอย่างเพียงพอ และให้ยาบรรเทาอาการตามความจำเป็นเท่านั้น การใช้ยาปฏิชีวนะจะพิจารณาใช้ในกรณีผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียบางชนิดหรือมีลักษณะบางประการ เช่น เป็นผู้สูงอายุ ผู้มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ไข้สูง หรือมีลักษณะทางคลินิกของ sepsis เป็นต้น

มาตรฐานโรงพยาบาลและบริการสุขภาพฉบับที่ 5<sup>5</sup> ในหัวข้อระบบการจัดการด้านยาในส่วนของกรกำกับดูแลการจัดการด้านยา กระทรวงสาธารณสุขกำหนดตัวชี้วัดการใช้ยาปฏิชีวนะในโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20<sup>4</sup> จากการศึกษาท่อน้ำของโรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชปัว จังหวัดน่าน<sup>6</sup> และ ศูนย์สุขภาพชุมชนในเขตเมืองของโรงพยาบาลลำปาง<sup>7</sup> ที่ทำการศึกษถึงความเหมาะสมของการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน พบว่าการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผลอยู่ที่ร้อยละ 90.40<sup>6</sup> และร้อยละ 35.1<sup>7</sup> ตามลำดับ

โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ซึ่งเป็นโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย ยังไม่ได้มีแนวทางการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะในโรคอุจจาระร่วงอย่างชัดเจน ส่งผลให้ตัวชี้วัดการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะในโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันในปี พ.ศ. 2564 สูงถึง ร้อยละ 24.28 ทั้งนี้เมื่อแยกวิเคราะห์ตามช่วงอายุ พบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุ 15-59 ปี เป็นกลุ่มที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะเกินกว่าที่กำหนด คิดเป็นร้อยละ 28.56 ส่วนผู้ป่วยเด็ก (อายุ 0-14 ปี) และผู้สูงอายุ (อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป) มีอัตราการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะ ร้อยละ 19.28 และ 18.4 ตามลำดับ ซึ่งต่ำกว่าเกณฑ์ที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนด จะเห็นได้ว่ากลุ่มอายุ 15-59 ปี เป็นกลุ่มที่มีปัญหาของการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะเกินกำหนด และยังไม่เคยมีการนำข้อมูลการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยกลุ่มนี้มาประเมินความเหมาะสมของการสั่งจ่ายยา ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาถึงความเหมาะสมของการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อจะนำข้อมูลที่ได้ไปจัดทำมาตรการควบคุมการสั่งจ่ายยาและพัฒนาแนวทางการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลต่อไป

## วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาข้อมูลรูปแบบการสั่งจ่ายยาและความเหมาะสมของยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันตามแนวทางส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลของประเทศไทยในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

## วิธีการศึกษา

### รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง ซึ่งผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เอกสารรับรองเลขที่ อว8393(8).3 บจ.จร/2143

### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

**ประชากร** คือ ผู้ป่วยช่วงอายุ 15-59 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันนอกโรงพยาบาล และได้รับยาปฏิชีวนะเมื่อเข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ในช่วง 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564

**กลุ่มตัวอย่าง** คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันนอกโรงพยาบาล ที่ผ่านตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกจำนวนอย่างน้อย 290 ราย ได้จากการสุ่มตัวอย่างด้วยวิธี quota sampling

### เกณฑ์คัดเข้าการศึกษา

- เป็นผู้ป่วยช่วงอายุ 15-59 ปี
- ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันตาม ICD-10 ที่กำหนดตามนิยามศัพท์ และได้รับยาปฏิชีวนะ

### เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา

- เป็นผู้ที่มีข้อมูลในฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ไม่สมบูรณ์
- ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยภายหลังเป็น chronic diarrhea

### การคำนวณจำนวนกลุ่มตัวอย่าง

อ้างอิงจากการศึกษาที่ผ่านมาของ ดุสิตา ตู๊ประกาย มีการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสมเท่ากับร้อยละ 65<sup>8</sup> ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และความผิดพลาดในประมาณค่าที่ยอมรับได้ ร้อยละ 5 เนื่องจากทราบค่าประชากรที่แน่นอนในการศึกษานี้จำนวน 1,016 ราย จึงใช้สูตรคำนวณ single proportion sample size แบบทราบค่าประชากรที่แน่นอน คำนวณได้ 261 ราย และเพื่อป้องกันความคลาดเคลื่อน จะเก็บข้อมูลเพิ่มเติมขึ้นจากที่คำนวณได้ ร้อยละ 10 ดังนั้นจะต้องเก็บตัวอย่างทั้งหมด อย่างน้อย

290 ราย

### นิยามศัพท์ที่ใช้ในการศึกษา

**โรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน** หมายถึง ได้รับการวินิจฉัยด้วยรหัสโรค ICD-10 คือ A020, A039, A048, A049, A050, A059, A081, A083, A084, A090, A099, K29, K521, K528, K529, R104, R11 โดยไม่ครอบคลุมถึงโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันจาก cholera (A00), campylobacter (A045), *Clostridium difficile* (A047), *Entamoeba histolytica* (A060) ซึ่งไม่ควรได้รับยาปฏิชีวนะ

**ยาปฏิชีวนะ** หมายถึง ยาปฏิชีวนะที่อยู่ในกลุ่ม ATC 01

**ความเหมาะสมในการส่งจ่ายยาปฏิชีวนะ** หมายถึง การส่งจ่ายยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสมตามข้อบ่งชี้ ชนิดยา ขนาดยา และระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา ตามคู่มือการดำเนินงานโครงการโรงพยาบาลส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลของประเทศไทย ปี 2558

### เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย ซึ่งผ่านการประเมินโดยการทดลองเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่างจำนวน 10 ราย และนำมาประเมินผลก่อนนำมาใช้จริง แบ่งเป็น 2 ส่วน ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย และข้อมูลการส่งจ่ายยาปฏิชีวนะ

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ดำเนินการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน อิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ครอบคลุมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564
2. ข้อมูลที่เก็บ ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ข้อมูลการส่งจ่ายยาปฏิชีวนะตามนิยามศัพท์ และข้อมูลผลการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมที่แพทย์ระบุในเวชระเบียนผู้ป่วย

### การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา แสดงผลเป็น ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานโดยใช้โปรแกรม Microsoft Excel version 2016
2. การประเมินความเหมาะสมของการส่งจ่ายยาปฏิชีวนะในกลุ่มตัวอย่างแต่ละราย ทำการประเมิน

โดยเภสัชกร 2 คน โดยมีการประเมินแบบเป็นอิสระต่อกัน หากผู้ประเมินมีความเห็นไม่ตรงกัน จะให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญเป็นผู้วินิจฉัยและให้ความเห็นเป็นลำดับสุดท้าย โดยมีเกณฑ์การประเมินตามลำดับ ดังนี้

#### 2.1 ด้านข้อบ่งชี้

- **ข้อบ่งชี้เหมาะสม** หมายถึง ผู้ป่วยที่ควรได้รับยาปฏิชีวนะที่สงสัยติดเชื้อ (acute infectious diarrhea) อุจจาระร่วงเฉียบพลันชนิด invasive อาการแสดง ได้แก่ มีไข้  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ร่วมกับมีอุจจาระปนเลือดเห็นด้วยตาเปล่า หรือตรวจพบ RBC และ WBC ในอุจจาระ ผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือยากลุ่ม steroid ผู้ที่มีไข้สูงหรืออาการเข้าได้กับ sepsis

- **ข้อบ่งชี้ไม่เหมาะสม** หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่ควรได้รับยาปฏิชีวนะ ได้แก่ อาหารเป็นพิษ หรืออุจจาระร่วงชนิด non-invasive อาการแสดง ได้แก่ อุจจาระร่วงจำนวนมากหรือเท่ากับ 3 ครั้งต่อวัน หรือถ่ายมีมูกหรือ ถ่ายเป็นน้ำอย่างน้อย 1 ครั้ง ไม่มีไข้ (อุณหภูมิ  $< 38^{\circ}\text{C}$ )

2.2 ด้านชนิดยา ขนาดยา และ ระยะเวลาในการรักษา

- ประเมินความเหมาะสมตามคู่มือการดำเนินงานโครงการโรงพยาบาลส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลของประเทศไทย โดยพิจารณาตามอาการและเชื้อก่อโรคที่สงสัย

- หากข้อบ่งชี้ไม่เหมาะสม ข้อมูลจะไม่ถูกนำมาประเมินด้านชนิดยา ขนาดยา และ ระยะเวลาในการรักษาต่อ

### ผลการศึกษา

#### ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยอายุ 15-59 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน จำนวนทั้งหมด 3,557 ราย มีผู้ที่ได้รับการส่งจ่ายยาปฏิชีวนะ จำนวน 1,016 ราย (ร้อยละ 28.56) ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์ที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนดตัวชี้วัดการใช้ยาปฏิชีวนะในโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันไว้ไม่น้อยกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 20 ดังนั้นจึงได้นำข้อมูล

ของกลุ่มประชากรที่ได้รับยาปฏิชีวนะมาทำการประเมินความเหมาะสม โดยสุ่มตัวอย่างแบบ quota sampling ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่าง จำนวน 297 ราย

ผู้ป่วยจำนวน 297 ราย ส่วนใหญ่เป็น เพศหญิง จำนวน 188 ราย (ร้อยละ 63.30) อายุเฉลี่ย  $32.26 \pm 11.37$  ปี โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง และโรคภูมิแพ้ จำนวนเท่ากัน คือ 24 ราย (ร้อยละ 8.08) ประวัติการแพ้ยาส่วนใหญ่เป็นยาในกลุ่ม NSAIDs (ร้อยละ 6.40) และสิทธิการรักษาเป็นสิทธิประกันสังคมเป็นหลัก (ร้อยละ 51.08) จากข้อมูลพื้นฐาน มีปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการศึกษาสิ่งจ่ายยาปฏิชีวนะ ได้แก่ โรคประจำตัวตามแนวทางส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ปี 2558<sup>5</sup> จะพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ซึ่งในการศึกษานี้มีทั้งหมด 5 ราย (ร้อยละ 1.68) และนอกจากนี้ ประวัติแพ้ยามีผลต่อการพิจารณาเลือกชนิดยาปฏิชีวนะ ตามแนวทางการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ยาที่เป็นทางเลือกแรก ได้แก่ ยาในกลุ่ม quinolone ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มดังกล่าวจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 1.35) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทั้ง 4 ราย ไม่มีการสั่งจ่ายยาที่มีประวัติแพ้ (ตารางที่ 1)

### รูปแบบการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะ

ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะ 297 ราย ได้รับยา norfloxacin 216 ราย (ร้อยละ 72.73) ciprofloxacin 58 ราย (ร้อยละ 19.53) cefixime 7 ราย (ร้อยละ 2.34) ofloxacin 5 ราย (ร้อยละ 1.68) ceftriaxone 5 ราย (ร้อยละ 1.68) และอื่น ๆ ตามลำดับ รูปแบบยาที่ถูกสั่งจ่ายมากที่สุด คือ norfloxacin ขนาด 400 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหารเช้าเย็น ระยะเวลา 5 วัน จำนวน 151 ราย (ร้อยละ 50.84) (ตารางที่ 2)

### การประเมินความเหมาะสมของการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะ

ผู้ป่วยจำนวน 297 ราย ที่ได้รับยาปฏิชีวนะ เมื่อประเมินโดยใช้เกณฑ์การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของประเทศไทย<sup>5</sup> พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ จำนวน 230 ราย

(ร้อยละ 77.44) ไม่จำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะ (ตารางที่ 3) อาการแสดงที่พบมากที่สุด คือ อุจจาระร่วง 296 ราย (ร้อยละ 99.66) ปวดท้อง 159 ราย (ร้อยละ 53.54) คลื่นไส้ อาเจียน 124 ราย (ร้อยละ 41.75) มีไข้ตั้งแต่  $38^{\circ}\text{C}$  ขึ้นไป 67 ราย (ร้อยละ 22.56) ตามลำดับ โดยผู้ป่วย 1 ราย อาจจะมีมากกว่า 1 อาการได้ จากข้อมูลอาการสำคัญที่พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะ คือ มีไข้สูง  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ร่วมกับอุจจาระร่วง เป็นหลัก ซึ่งในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว จำนวน 67 ราย (ร้อยละ 22.56) โดยแบ่งเป็นผู้ที่มีไข้ร่วมกับอุจจาระร่วงแบบเป็นน้ำ ไม่มีมูกเลือดปน จำนวน 64 ราย (ร้อยละ 21.55) และ ผู้ที่มีไข้ร่วมกับอุจจาระร่วงแบบมีมูกเลือดปน จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.01) ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะทั้งหมด 230 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ จำนวน 229 ราย (ร้อยละ 77.10) มีอุจจาระร่วงแต่ไม่มีไข้ ซึ่งในกลุ่มนี้ มีผู้ป่วย 2 ราย ที่ได้รับประทานยาที่ส่งผลทำให้เกิดอาการอุจจาระร่วง ได้แก่ milk of magnesia 1 ราย และ metformin 1 ราย และมีผู้ป่วยอีก 1 ราย (ร้อยละ 0.34) ที่ไม่มีอาการไข้ ไม่มีอาการอุจจาระร่วง แต่ปวดท้อง (ตารางที่ 4)

### อภิปรายผล

ข้อมูลตัวชี้วัดการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ปี พ.ศ. 2564 พบว่า กลุ่มอายุ 15-59 ปี จำนวนทั้งหมด 3,557 ราย มีผู้ที่ไม่ได้รับการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะจำนวน 2,541 (ร้อยละ 71.44) และผู้ที่ได้รับการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะ จำนวน 1,016 ราย (ร้อยละ 28.56) ซึ่งเกินเกณฑ์ที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนดไว้ที่ไม่เกินร้อยละ 20<sup>4</sup> ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้นำข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะมาทำการประเมินความเหมาะสมทั้งในเรื่องข้อบ่งใช้ ชนิดยา ขนาดยา และระยะเวลาในการรักษา ว่ามีความเหมาะสมหรือไม่

การประเมินความเหมาะสมของการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะ ในผู้ป่วยจำนวน 1,016 ราย ที่ได้รับยาปฏิชีวนะ ผู้วิจัยได้ทำการสุ่มตัวอย่างแบบ quota sampling ได้กลุ่มตัวอย่างจำนวน 297 ราย เมื่อประเมินตามความ-

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n = 297)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
หญิง	188	63.30
ชาย	109	36.70
อายุ		
15- 30 ปี	160	53.87
31- 45 ปี	85	28.62
46 – 59 ปี	52	17.51
สิทธิการรักษา		
ประกันสังคม	152	51.18
หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า	80	26.94
สวัสดิการรักษพยาบาลข้าราชการ	45	15.15
ชำระเงินเอง	20	6.73
โรคประจำตัว		
ความดันโลหิตสูง	24	8.08
ภูมิแพ้	24	8.08
ไขมันในเลือดสูง	22	7.41
ไทรอยด์เป็นพิษ	9	3.03
เบาหวาน	7	2.36
แผลในกระเพาะอาหาร	7	2.36
ภูมิคุ้มกันบกพร่อง	5	1.68
อื่น ๆ	31	10.44
ประวัติแพ้ยา		
กลุ่ม NSAIDs	19	6.40
กลุ่ม penicillin	13	4.38
กลุ่ม sulfonamide	4	1.35
กลุ่ม quinolones	4	1.35
ยาด้านจุลชีพกลุ่มอื่น ๆ	12	4.04
ยาอื่น ๆ	9	3.03

**ตารางที่ 2** รายการยาและรูปแบบการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะในโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน (n = 297)

รายการยาปฏิชีวนะและแบบแผนการให้ยา	จำนวนครั้งของการสั่งจ่ายยา (ร้อยละ)
Norfloxacin	216
400 mg po bid x 5 days	151 (50.84)
400 mg po bid x 3 days	47 (15.82)
400 mg po bid x 7 days	12 (4.04)
400 mg po bid x 10 days	6 (2.02)
Ciprofloxacin	58
500 mg po bid x 5 days	41 (13.80)
500 mg po bid x 7 days	7 (2.36)
500 mg po bid x 3 days	5 (1.68)
500 mg po bid x 10 days	2 (0.67)
250 mg po bid x 7 days	3 (1.01)
Cefixime	7
100 mg po bid x 14 days	2 (0.67)
100 mg po bid x 6 days	1 (0.34)
100 mg po bid x 10 days	1 (0.34)
400 mg po od x 2 days	2 (0.67)
400 mg po od x 3 days	1 (0.34)
Ofloxacin	5
200 mg po bid x 5 days	4 (1.35)
200 mg po bid x 3 days	1 (0.34)
Ceftriaxone	5
2 g IV drip od x 3 days	5 (1.68)
Ceftriaxone + oral antibiotics	3
Ceftriaxone 2 g IV drip od (day 1) then norfloxacin 400 mg po bid x 3 days	2 (0.67)
Ceftriaxone 2 g IV drip od (day 1) then azithromycin 500 mg po od x 5 days	1 (0.34)
Amoxicillin	2
500 mg po bid x 14 days	1 (0.34)
500 mg po tid x 5 days	1 (0.34)
Sulfamethoxazole/trimethoprim	1
800/160 mg po bid x 5 days	1 (0.34)
รวม	297

**ตารางที่ 3** การประเมินความเหมาะสมของการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะ (n = 297)

การประเมินความเหมาะสมของการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
มีข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม	230	77.44
มีข้อบ่งใช้เหมาะสม	67	22.56

**ตารางที่ 4** อาการแสดงที่พบและมีผลต่อการพิจารณาสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะ (n =297)

อาการ	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		
	มีไข้ ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )	ไม่มีไข้	รวม
อุจจาระร่วงแต่ไม่มีมูกเลือดปน	64 (21.55)	229 (77.10)	293 (98.65)
อุจจาระร่วงและมีมูกเลือดปน	3 (1.01)	0 (0)	3 (1.01)
ไม่มีอุจจาระร่วง	0 (0)	1 (0.34)	1 (0.34)
รวม	67 (22.56)	230 (77.44)	297 (100.00)

เหมาะสมด้านข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยจำนวน 297 ราย ที่ได้รับยาปฏิชีวนะพบว่า ผู้ป่วยจำนวน 230 ราย (ร้อยละ 77.44) มีการใช้ยาปฏิชีวนะไม่สมเหตุผล ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลของกรมควบคุมโรค<sup>4</sup> และผลการศึกษาของงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ทำในโรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชปัว<sup>6</sup> และศูนย์สุขภาพชุมชนของโรงพยาบาลลำปาง<sup>7</sup> พบว่ามีการใช้ยาปฏิชีวนะไม่สมเหตุผลในอัตราร้อยละ 90.4<sup>6</sup> และ 35.1<sup>7</sup> ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นได้ว่าข้อมูลเป็นไปในทิศทางเดียวกันเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำในโรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชปัว<sup>6</sup> เป็นการศึกษาโดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยย้อนหลังเหมือนกัน แต่คัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาตั้งแต่อายุ 2 ปีขึ้นไป ข้อมูลด้านการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะเก็บข้อมูลเฉพาะชนิดยา ไม่ได้ระบุวิธีใช้และระยะเวลาในการรักษา ส่วนการศึกษาของศูนย์สุขภาพชุมชนของโรงพยาบาลลำปาง<sup>7</sup> เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางย้อนหลัง โดยคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยอายุ 15-59 ปีเท่านั้น เก็บข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและการสั่งจ่ายยาเฉพาะชนิดยาปฏิชีวนะ ไม่ระบุวิธีใช้และระยะ-

เวลารักษา นอกจากนี้ยังเก็บข้อมูลระยะเวลาการทำงาน ของแพทย์ผู้รักษาอีกด้วย ซึ่งของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ได้ทำการเลือกกลุ่มตัวอย่างเหมือนกับศูนย์สุขภาพชุมชนของโรงพยาบาลลำปาง<sup>7</sup> โดยเลือกกลุ่มตัวอย่างเฉพาะช่วงอายุ 15-59 ปีเท่านั้น เนื่องจากวิเคราะห์ข้อมูลแล้ว กลุ่มผู้ป่วยเด็กและสูงอายุมีอัตราการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะต่ำกว่า ร้อยละ 20 ซึ่งไม่เกินเกณฑ์ที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนด<sup>4</sup> ส่วนข้อมูลการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะจะเก็บทั้งชนิดยา ขนาด วิธีใช้ และระยะเวลาในการรักษาอีกด้วย

จากผลการศึกษาพบว่าสาเหตุที่ทำให้มีการสั่งจ่ายยาไม่เหมาะสมตามข้อบ่งใช้พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่จำนวน 229 ราย (ร้อยละ 77.10) มีอาการอุจจาระร่วงแต่ไม่มีไข้ร่วมด้วย โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อการสั่งจ่ายยาไม่เหมาะสม มาจากการที่ไม่มีแนวทางที่เป็นมาตรฐานเดียวกันที่ชัดเจนสำหรับการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน และมีผู้ป่วย 2 รายในการศึกษานี้ที่ได้รับยาที่ส่งผลทำให้เกิดอุจจาระร่วง คือ milk of mag-

nesia และ metformin ซึ่งอาจทำให้แพทย์วินิจฉัยคลาดเคลื่อนและสั่งใช้ยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็น

การประเมินความเหมาะสมด้านการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ ตามคู่มือส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลของประเทศไทยปี 2558<sup>5</sup> แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม quinolone เป็นลำดับแรก โดยแนะนำ ciprofloxacin ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ ceftriaxone 2 กรัม ฉีดวันละครั้ง นาน 3-7 วัน ในกรณีเสี่ยงต่อการเกิด sepsis ส่วนกรณีที่สงสัยติดเชื้อ shigellosis จะให้ norfloxacin 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 3-5 วัน หรือหากสงสัยอหิวาตกโรค จะให้ norfloxacin 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ doxycycline 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 3 วัน หรือให้ doxycycline 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว จากข้อมูลการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีไข้ร่วมกับถ่ายเหลวไม่มีมูกเลือดปน จำนวน 64 ราย ได้รับยาตามคำแนะนำ จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 6.06) แบ่งเป็น ได้รับยา ciprofloxacin 13 ราย (ร้อยละ 4.38) และ ceftriaxone 5 ราย (ร้อยละ 1.68) ส่วนอีก 46 ราย (ร้อยละ 15.49) เลือกใช้ยา norfloxacin ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่มีไข้ร่วมกับถ่ายเหลวแบบมีมูกเลือดปน จำนวน 3 ราย ตามคำแนะนำให้เลือกใช้เป็น norfloxacin ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 3-5 วัน พบว่าทั้ง 3 รายมีการส่งจ่ายยาเหมาะสมตามคำแนะนำทุกราย ดังนั้นจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการส่งจ่ายยาปฏิชีวนะเหมาะสมทั้งชนิด ขนาดยา และระยะเวลาการรักษามีเพียง 21 ราย (ร้อยละ 7.07) เท่านั้น

ข้อดีของการศึกษานี้คือ ได้ทราบถึงปัญหาความไม่เหมาะสมในการส่งจ่ายยาปฏิชีวนะในโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัด คือเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถควบคุมตัวแปรหลาย ๆ อย่างได้ เช่น การเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนอาจทำให้มีความคลาดเคลื่อนของการบันทึกข้อมูลบางอย่าง เช่น การบันทึกข้อมูลเรื่องไข้ ผู้วิจัยจะใช้ข้อมูลที่มีการเขียนบันทึกลงในเวชระเบียนผู้ป่วยเท่านั้น อาจมีบางกรณีที่แพทย์ทำการซักประวัติได้ว่าผู้ป่วยแจ้งว่ามีไข้และรับประทานยาลดไข้มาก่อนพบแพทย์ ในส่วน-

นี้จะยึดตามคำวินิจฉัยของแพทย์ที่บันทึกลงในเวชระเบียนเท่านั้น ข้อจำกัดด้านอื่น ๆ ได้แก่ ไม่มีการตรวจอุจจาระเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคอาจส่งผลทำให้เกิดการวินิจฉัยและการเลือกใช้ยาไม่แม่นยำ นอกจากนี้การลงรหัสโรคตามระบบ ICD-10 อาจมีข้อผิดพลาดได้เนื่องจากความชำนาญของผู้ลงรหัสที่แตกต่างกัน ดังนั้น ในการศึกษาครั้งถัดไป ควรใช้วิธีการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่แม่นยำ ครบถ้วนมากขึ้น และเพิ่มการประเมินเชิงระบาดวิทยาในแต่ละเดือน เพื่อติดตามสถานการณ์และปรับปรุงแนวทางการรักษา นอกจากนี้ควรมีการกำหนดเกณฑ์การพิจารณาใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันอย่างชัดเจน เพื่อลดความแตกต่างในการตัดสินใจของแพทย์ และควรมีการตรวจอุจจาระเพื่อยืนยันเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยที่แพทย์พิจารณาแล้วว่ามีความจำเป็นต้องตรวจเพื่อช่วยในการวินิจฉัย และควรมีการติดตามและประเมินผลการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างต่อเนื่อง เพื่อปรับปรุงแนวทางการส่งจ่ายยาให้มีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

### สรุปผลการศึกษา

โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่มีการส่งจ่ายยาปฏิชีวนะในการรักษาผู้ป่วย อายุ 15-59 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน พ.ศ. 2564 สูงถึง ร้อยละ 28.56 ซึ่งจากการประเมินความเหมาะสมแล้วพบว่า ร้อยละ 77.44 มีการใช้ยาปฏิชีวนะไม่สมเหตุผล ทั้งในด้านข้อบ่งชี้และชนิดยาที่เลือกใช้ การปรับปรุงแนวทางการส่งจ่ายยาให้เป็นมาตรฐานเดียวกันและการให้ความรู้แก่บุคลากรจึงเป็นสิ่งสำคัญเพื่อส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลและมีประสิทธิภาพ เพื่อลดปัญหาการเกิดเชื้อดื้อยาและค่าใช้จ่ายที่ไม่จำเป็น

### กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนการวิจัยจากทุนอุดหนุนการวิจัยคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ทุนหมายเลข 004/2568

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Promoting rational use of medicines: core components. [Internet]. n.p.: World Health Organization; 2023 [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines>
2. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(5):416-22. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.002.
3. Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:28. doi: 10.1186/s13756-018-0336-y.
4. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ร่วมกับสมาคมแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันในผู้ใหญ่. พิมพ์ครั้งที่ 2 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย; 2546 [สืบค้นเมื่อ 3 พ.ย. 2566]. สืบค้นจาก: [https://www.gastrothai.net/th/guide-line-detail.php?content\\_id=33](https://www.gastrothai.net/th/guide-line-detail.php?content_id=33)
5. คณะอนุกรรมการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล. คู่มือการดำเนินงานโครงการโรงพยาบาลส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (rational drug use hospital manual) [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กองนโยบายแห่งชาติด้านยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข; 2558 [สืบค้นเมื่อ 3 พ.ย. 2566]. หน้า 89-90. สืบค้นจาก: <https://ndp.fda.moph.go.th/rational-drug-use/rdu-manual/>
6. อติศักดิ์ วงศ์ไฉน. การส่งจ่ายยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันที่โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชปัว จังหวัดน่าน. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข [อินเทอร์เน็ต]. 2554 [สืบค้นเมื่อ 10 พ.ย. 2566];5(2):181-6. สืบค้นจาก: <https://kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228/3247?show=full&locale-attribute=th>
7. ดุสิตา ตู้อประกาย. การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสมสำหรับโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันในผู้ป่วยนอกศูนย์สุขภาพชุมชนในเขตเมืองของโรงพยาบาลลำปาง. พุทธชินราชเวชสาร [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [สืบค้นเมื่อ 10 พ.ย. 2566];36(3):274-81. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/BMJ/article/view/243487>

## การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยารวาร์ฟารินในขนาดเริ่มต้น

### โดยใช้สูตรการคำนวณยารวาร์ฟารินเทียบกับการให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์

## A Comparison of the Efficacy of Initial Warfarin Dosing Using a Calculation-Based Dosing Versus the Standard Physician-Prescribed Dosing

สกนวรรณ พวงหอม, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)<sup>1</sup>

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: yamaihuahin@gmail.com

มาศชуда สุวรรณชัย, ภ.บ.<sup>1</sup>

e-mail: palm.matchu@gmail.com

Sakonwan Pounghom, B.Pharm.,

M.Pharm. (Clinical Pharmacy)<sup>1</sup>

Corresponding author e-mail: yamaihuahin@gmail.com

Matchuda Suwanthai, B.Pharm.<sup>1</sup>

e-mail: palm.matchu@gmail.com

<sup>1</sup> กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลหัวหิน

<sup>1</sup> Pharmacy Department, Hua-Hin Hospital

รับบทความ: 13 พฤษภาคม 2567

แก้ไข: 26 มีนาคม 2568

ตอบรับ: 5 เมษายน 2568

### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** การเริ่มใช้วาร์ฟาริน มีการให้ขนาดยาตั้งแต่ 0.5 – 5 มิลลิกรัมต่อวัน และมีระยะเวลาที่ INR เข้าช่วงการรักษาแตกต่างกัน การได้รับขนาดยาเริ่มต้นโดยใช้สูตรการคำนวณวาร์ฟาริน จะทำให้ INR อยู่ในช่วงการรักษาได้มากขึ้น

**วัตถุประสงค์:** เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของวาร์ฟารินในขนาดเริ่มต้น โดยใช้สูตรการคำนวณวาร์ฟารินเปรียบเทียบกับการให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์

**วิธีวิจัย:** ศึกษาแบบย้อนหลัง ณ โรงพยาบาลทั่วไปขนาด 400 เตียง ในจังหวัดประจวบคีรีขันธ์ โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกในช่วงตั้งแต่ 17 ตุลาคม พ.ศ. 2565 ถึง 29 มีนาคม พ.ศ. 2567 ที่มีข้อบ่งใช้ที่ค่า INR เป้าหมาย 2.0 - 3.0 ผู้ป่วยรักษาต่อเนื่องและติดตามค่า INR ได้อย่างน้อย 1 ครั้ง ในช่วง 7-90 วันแรกหลังเริ่มยา

**ผลการวิจัย:** ผู้ป่วย 156 คน อายุเฉลี่ย 64.30±15.4 ปี เพศหญิง 85 คน (ร้อยละ 54.49) มีข้อบ่งใช้คือโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation 101 คน (ร้อยละ 64.74) แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ขนาดยาตามปกติของ

### Abstract

**Background:** The initial dose of warfarin has traditionally ranged from 0.5 to 5 milligrams per day, with varying times for the INR to reach the therapeutic range. Utilizing a formula-calculated dosing to determine the initial dose of warfarin may increase the likelihood of achieving a therapeutic INR more effectively.

**Objectives:** To compare the efficacy of initial warfarin dosing using a formula-calculated dosing versus standard physician-prescribed dosing.

**Methods:** A retrospective study was conducted at a general hospital with 400 beds in Prachuapkhirikhan Province. Data of patients who started warfarin during October 17, 2022 and March 29, 2024, with targeting an INR range of 2.0 - 3.0 were collected. In addition, patients must receive continued treatment and at least one INR must be followed-up within 7-90 days

แพทย์ 85 คน (ร้อยละ 54.49) และกลุ่มที่ใช้สูตรการคำนวณวาร์ฟาริน 71 คน (ร้อยละ 45.51) พบว่ากลุ่มที่ใช้สูตรการคำนวณวาร์ฟารินมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา 62 ครั้ง (ร้อยละ 87.32) มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มให้ขนาดยาปกติคือ 31 ครั้ง (ร้อยละ 36.47) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value < 0.001)

**สรุปผล:** การให้ขนาดยาเริ่มต้นโดยใช้สูตรการคำนวณวาร์ฟาริน ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายได้มากกว่าการให้ยาขนาดอื่นตามปกติของแพทย์

**คำสำคัญ:** ขนาดยาเริ่มต้น; วาร์ฟาริน; ไอเอ็นอาร์; สูตรการคำนวณวาร์ฟาริน

**การอ้างอิงบทความ:**

สกนวรรณ พวงหอม, มาศชуда สุวรรณชัย. การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาวาร์ฟารินในขนาดเริ่มต้น โดยใช้สูตรการคำนวณยาวาร์ฟารินเทียบกับการให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2568;35(1):33-44.

**บทนำ**

วาร์ฟาริน เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด ได้แก่โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (AF) โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke) โรคหลอดเลือดดำอุดตัน (deep vein thrombosis; DVT) และโรคลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด (pulmonary embolism; PE) แต่ยามีช่วงการรักษาแคบ มีเภสัชจลนศาสตร์และ

after starting warfarin.

**Results:** The study included 156 patients with an average age of  $64.30 \pm 15.4$  years, 85 of whom were female (54.49%). Atrial fibrillation, was indicated in 101 patients (64.74%). They then were divided into two groups: 85 patients (54.49%) received standard physician-prescribed dosing, and 71 patients (45.51%) received the formula-calculated dosing. The latter group had 62 times (87.32%) of achieving the therapeutic INR range, compared to 31 times (36.47%) in the standard physician-prescribed dosing group, the difference was statistically significant ( $p$ -value < 0.001).

**Conclusion:** Initial warfarin dosing using a formula-calculated dosing resulted in a higher percentage of patients achieving the target INR range compared to standard physician-prescribed dosing.

**Keyword:** initial dose; warfarin; INR; formula-calculated dosing of warfarin

**Citation:**

Poungthom S, Suwanthai M. A comparison of the efficacy of initial warfarin dosing using a calculation-based dosing versus the standard physician-prescribed dosing. Thai J Hosp Pharm. 2025;35(1):33-44.

เภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้ง่าย และอาจเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงได้<sup>1</sup> มีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านการลดปริมาณ vitamin K dependent coagulation factors โดยจะมีผลในการลด prothrombin (factor II) และ factor X มากกว่า factor VII และ factor IX ปริมาณ vitamin K dependent coagulation factors จะลดลงประมาณร้อยละ 30-50 และทำให้ activity ของ clotting factors ที่ถูกสร้างขึ้นหลังได้รับยา

ลดลงเหลือประมาณร้อยละ 10-40 จากระดับปกติ แต่อย่างไรก็ตาม ยาไม่มีผลต่อ clotting factors ที่ถูกกระตุ้นแล้วและยังเหลือในกระแสเลือดก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยา ดังนั้นระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาจึงขึ้นกับเวลาที่ carboxylated clotting factors ที่เหลืออยู่จะถูกกำจัดออกไป โดยค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของ factor VII ประมาณ 6 ชั่วโมง, factor IX ประมาณ 24 ชั่วโมง, factor X ประมาณ 40 ชั่วโมง และ prothrombin นานที่สุดคือ 60-72 ชั่วโมง ดังนั้นหลังเริ่มใช้ยาหรือปรับขนาดยารวาร์ฟารินจึงอาจต้องใช้เวลาราว 7-10 วันหรือนานกว่า จึงจะเห็นผลของยาได้อย่างเต็มที่<sup>2,3</sup>

กระทรวงสาธารณสุขโดยกองบริหารการสาธารณสุข ได้ดำเนินโครงการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (service plan) สาขาโรคหัวใจ หนึ่งในนั้นคือพัฒนาการให้บริการคลินิกวาร์ฟาริน<sup>4</sup> โรงพยาบาลหัวหินเป็นโรงพยาบาลแม่ข่ายในการดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับวาร์ฟาริน มีบทบาทหลักคือเป็นพี่เลี้ยงและที่ปรึกษาให้ทีมสหวิชาชีพโดยเฉพาะเภสัชกรในจังหวัดประจวบคีรีขันธ์และในเขตบริการสุขภาพที่ 5 จากผลการปฏิบัติงานในช่วง 3 ปีล่าสุดคือ พ.ศ. 2562 - 2565 พบว่าผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินในการดูแลของโรงพยาบาลหัวหินเพิ่มขึ้นต่อเนื่องและมีการเริ่มใช้ยาในหลากหลายขนาดที่แตกต่างกัน ตั้งแต่ 0.5 - 5 มิลลิกรัมต่อวัน และมีระยะเวลาที่ international normalized ratio (INR) เข้าช่วงการรักษาแตกต่างกันตั้งแต่ 7 วัน ถึงมากกว่า 1 ปี โดยเฉพาะในปี พ.ศ. 2565 มีผู้ป่วยเริ่มใช้ยาครั้งแรกที่โรงพยาบาลหัวหิน 72 คน จากการให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์พบว่าในช่วง 3 เดือนหลังเริ่มยาครั้งแรก มีผู้ป่วยที่มี INR อยู่ในช่วงการรักษาเพียง 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.8 และมีค่า INR สูงกว่าช่วงการรักษาร้อยละ 27.3

จากการศึกษาของ Pongbangli และคณะ<sup>5</sup> ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟาริน 640 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ใช้วาร์ฟารินขนาดเริ่มต้นที่ 3 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับกลุ่มที่ใช้สูตรคำนวณขนาดยา ได้แก่ ขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น =  $3.2 - (0.03 \times \text{อายุ(ปี)}) + (0.02 \times \text{น้ำหนัก(กก.)})$  จากนั้นลดขนาดยาที่ได้จากการคำนวณลงร้อยละ 10 ถ้า

ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวคือภาวะหัวใจวาย (heart failure) หรือ โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน การศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ใช้สูตรการคำนวณขนาดยาสามารถทำให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่เหมาะสมร้อยละ 41 และมีผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงเกินไปร้อยละ 21 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้วาร์ฟารินขนาดเริ่มต้นที่ 3 มิลลิกรัมต่อวันสามารถทำให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่เหมาะสมร้อยละ 39 และมีผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงเกินไปร้อยละ 43 อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยกลุ่มภาวะหัวใจวายหรือโรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่ใช้สูตรการคำนวณขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น มีผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงเกินไปร้อยละ 23 น้อยกว่ากลุ่มที่ใช้วาร์ฟารินขนาดเริ่มต้นที่ 3 มิลลิกรัมต่อวันที่พบว่าผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงเกินไปถึงร้อยละ 53

นอกจากนี้มีการวิจัยของสกนวรรณ และคณะ<sup>6</sup> ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง 3 ปี จากผู้ป่วย 95 คน พบว่าขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมของผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟาริน โรงพยาบาลหัวหิน ที่ทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยเข้าช่วงการรักษาคือ 2 - 3 มิลลิกรัม/วัน และผลจากการทำ multiple linear regression ได้สมการเส้นตรงทำนายขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นต่อวันคือ ขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น =  $4.72 + 0.79 (\text{ผู้ป่วยที่เป็น DVT}) - 0.03 (\text{อายุ (ปี)}) - 0.48 (\text{ผู้ป่วยที่ค่า INR เข้าช่วงภายใน 7 วัน})$  โดยค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจพหุคูณ ( $R^2$ ) = ร้อยละ 43.3 ผู้วิจัยจึงมีแนวคิดว่าการได้รับขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสม ร่วมกับการให้ความรู้คำแนะนำเกี่ยวกับยาและการปฏิบัติตัวแก่ผู้ป่วย การค้นหาปัญหาการใช้ยาและร่วมกันแก้ไขปัญหา รวมถึงการจัดให้มีการแนะนำการปรับขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะราย น่าจะเป็นจุดเริ่มต้นที่จะทำให้ INR อยู่ในช่วงการรักษาได้มากขึ้นและรวดเร็วขึ้น ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาและลดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อตัวผู้ป่วยได้

### วัตถุประสงค์การศึกษา

เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของวาร์ฟารินในขนาดเริ่มต้น โดยใช้สูตรการคำนวณวาร์ฟารินเทียบกับการให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์

## วิธีวิจัย

### สมมติฐานการวิจัย

การใช้สูตรคำนวณขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาที่เหมาะสมในช่วง 3 เดือนแรกที่ยังเริ่มยา มากกว่าการให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์

### ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการเปรียบเทียบการหาวาร์ฟารินในขนาดเริ่มต้นที่เหมาะสม โดยใช้สูตรการคำนวณวาร์ฟารินเปรียบเทียบกับการให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์ โรงพยาบาลหัวหิน โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกจากการส่งข้อมูลการใช้วาร์ฟารินในกลุ่มงานเภสัชกรรม ร่วมกับโปรแกรม Warfarin Registry Network (WaRN) และจากโปรแกรม Medical 2020 โรงพยาบาลหัวหิน

### ขอบเขตด้านตัวแปรในการวิจัย

#### สถานที่ศึกษาวิจัยและระยะเวลาที่ทำการศึกษา

คือ คลินิกบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลหัวหินโดยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกในช่วงตั้งแต่ 17 ตุลาคม พ.ศ. 2565 ถึง 29 มีนาคม พ.ศ. 2567 และติดตามค่า INR ได้อย่างน้อย 1 ครั้งในช่วง 7-90 วันแรกหลังเริ่มยา

**กลุ่มประชากร** คือ ผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรก

**ตัวแปรต้น** คือ ขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น ทั้งจากการให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์ และจากการใช้สูตรคำนวณขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น

**ตัวแปรตาม** ระดับ INR หลังจากใช้ยา 7 – 90 วัน (ช่วงที่ติดตามค่า INR ได้อย่างน้อย 1 ครั้งในช่วง 7- 90 วันแรกหลังเริ่มยา 1 ครั้ง และติดตามต่ออีก 1 ครั้งในผู้ที่ INR เข้าช่วงครั้งแรก เพื่อดูความต่อเนื่องของค่า INR เป้าหมาย การติดตามค่า INR คือดูว่าอยู่ในช่วงการรักษา ต่ำกว่าช่วงการรักษา หรือสูงกว่าช่วงการรักษา)

### นิยามศัพท์เฉพาะ

**ผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟาริน** หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยและสั่งวาร์ฟารินจากแพทย์เป็นครั้งแรก และใช้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 90 วัน โดยได้รับคำแนะนำเรื่องโรค การใช้วาร์ฟารินจากเภสัชกร

**ขนาดยาเริ่มต้น** หมายถึง ขนาดวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยได้รับจริง โดยวิธีการคำนวณการปรับยา จะคิดเป็นมิลลิกรัมต่อสัปดาห์ แล้วหาร 7 วัน เป็นขนาดยาต่อวัน

**การใช้สูตรคำนวณขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น** หมายถึง การคำนวณขนาดยาต่อวันที่ผู้ป่วยได้รับ โดยใช้สูตรขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นต่อวัน =  $4.72 + 0.79$  (ผู้ป่วยที่เป็น DVT) -  $0.03$  (อายุ (ปี)) -  $0.48$  (ผู้ป่วยที่ค่า INR เข้าช่วงภายใน 7 วัน) โดยที่

- DVT คือ ผู้ป่วยที่เป็นหลอดเลือดดำอุดตันบริเวณอวัยวะที่ขา เป็น = 1, ไม่เป็น = 0

- อายุ คือ อายุจริงของผู้ป่วย หน่วยเป็นปี

- ผู้ป่วยที่ INR เข้าช่วงใน 7 วัน คือ ระยะเวลาที่ได้ติดตามค่า INR และอยู่ในช่วง 2.0 -3.0 ครั้งแรกหลังเริ่มยา ถ้าผู้ป่วยที่ INR เข้าช่วงใน 7 วัน แทนค่า = 1, ถ้าไม่เข้าช่วงใน 7 วัน หรือไม่มีการติดตาม INR ในช่วง 7 วัน แรก = 0

โดยขนาดจริงที่ได้รับอาจถูกปรับให้สะดวกต่อการใช้ยาตามขนาดเม็ดยาที่โรงพยาบาลมี คือ 2, 3 และ 5 มิลลิกรัม แต่จะมีความแตกต่างจากปริมาณที่คำนวณไม่เกินร้อยละ 20

**การให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์** หมายถึง ขนาดยาต่อวันที่แพทย์สั่งให้ผู้ป่วยซึ่งไม่ได้มาจากการคำนวณขนาดยา โดยอาจเป็นขนาดยาที่อ้างอิงจากประสบการณ์ แนวทางการรักษา หรือความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญหรือของแพทย์ผู้รักษา

**ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา**<sup>1</sup> หมายถึง การวัดค่าการแข็งตัวของเลือดเป็นค่า INR เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาต้านการแข็งตัวของเลือด การติดตามผลการรักษาจากวาร์ฟาริน ในข้อบ่งใช้โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก และ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด ซึ่งมีค่าเป้าหมายที่ 2.0 - 3.0 ยกเว้นข้อบ่งใช้วาร์ฟารินจากการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจแบบโลหะที่ตำแหน่งไม่ถวัล (mechanical mitral valve replacement; MVR) ซึ่งมีค่าเป้าหมายที่ 2.5 -3.5

**ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาครั้งแรก**

หมายถึง ระยะเวลาที่ได้ติดตามค่า INR และอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาครั้งแรกหลังเริ่มยา โดยการศึกษาในผู้ป่วยให้อยู่ในช่วง 7-90 วัน เนื่องจากเป็นช่วงยาเข้าสู่ระดับยาคงที่แล้ว และผู้ป่วยทุกรายมีผลการติดตามค่า INR ครั้งแรกไม่เกิน 90 วันตามข้อมูลจริงของผู้ป่วย และสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าของ Pongbangli และคณะ<sup>5</sup> และงานวิจัยของสกนวรรณ และคณะ<sup>6</sup>

**โรคร่วม** หมายถึง โรคประจำตัวอื่นที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ และทำการรักษาต่อเนื่องร่วมกับข้อบ่งชี้ของโรคที่ต้องใช้วาร์ฟาริน

**ยาที่ใช้ร่วม** หมายถึง ยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกันขณะที่เริ่มวาร์ฟารินครั้งแรกจนถึงช่วง 3 เดือนที่ติดตาม ซึ่งอาจมีอันตรกิริยากับวาร์ฟาริน และอาจส่งผลกระทบต่อระดับ INR ของผู้ป่วย

**อันตรกิริยาระหว่างยา** (drug interaction) หมายถึง ยาอื่น หรือ อาหาร หรือสมุนไพร ที่ใช้ร่วมกับวาร์ฟาริน ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา หรือภาวะร่างกายบางอย่างหรือโรค ทำให้การออกฤทธิ์ของวาร์ฟารินเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการรักษา ทำให้การรักษาไม่ได้ผล หรือเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

**อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา** (adverse drug reaction; ADR) หมายถึง ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ได้ตั้งใจ อาจจะทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ใช้ยา โดยอาการดังกล่าวอาจเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ เพื่อการป้องกัน วินิจฉัย บรรเทา และบำบัดการรักษาโรค แต่จะรวมถึงการให้ยาเกินขนาดโดยอุบัติเหตุหรือตั้งใจ ตลอดจนถึงการใช้ยาในทางที่ผิด ในที่นี้หมายถึงรวมถึงผลหรืออาการข้างเคียงจากยา ที่อาจเกิดขึ้นหรืออาจทำให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วย และปฏิกิริยาแพ้ยาแบบต่าง ๆ

**ภาวะเลือดออกรุนแรง** (major bleeding) หมายถึง ภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องมีการให้เลือดอย่างน้อย 2 ยูนิต

**Thromboembolic event** หมายถึง ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดบริเวณสมอง ปอด หรือขา ทำให้เกิดอาการหรือภาวะแทรกซ้อนได้

## วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study โดยหลังจากนำเสนอรายงานวิจัยเรื่อง “ขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นที่เหมาะสม และปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย” ผ่านที่ประชุม PCT อายุรกรรม องค์การแพทย์ และกลุ่มงานเภสัชกรรม ทางคณะกรรมการ PCT อายุรกรรมเสนอให้นำองค์ความรู้ใหม่เรื่องแนวทางการใช้สูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นมาใช้กับผู้ป่วยในโรงพยาบาล หัวหินต่อเนื่อง ตั้งแต่วันที่ 14 ตุลาคม พ.ศ. 2565 โดยเภสัชกรทำการแนะนำขนาดยาที่คำนวณแก่แพทย์ และแพทย์จะพิจารณาขนาดยาตามความเหมาะสม ทำการเก็บข้อมูลการให้ขนาดยาเริ่มต้นทั้ง 2 กลุ่มตามการสั่งจ่ายของแพทย์จริง คือ กลุ่มที่ใช้สูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้น กับกลุ่มที่ให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์ (ที่ไม่ตรงกับขนาดยาที่คำนวณได้) ต่อมาปี พ.ศ. 2567 จึงนำข้อมูลที่เก็บบันทึกมาทำวิจัย (R2R) โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์คัดเข้า แบ่งเป็นกลุ่มที่มีการสั่งใช้วาร์ฟารินเริ่มต้นแบบปกติและกลุ่มที่ใช้สูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นโดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกในช่วงตั้งแต่ 17 ตุลาคม พ.ศ. 2565 ถึง 29 มีนาคม พ.ศ. 2567 จากการส่งต่อข้อมูลจากห้องจ่ายยาทุกแผนกร่วมกับการใช้โปรแกรม Warfarin Registry Network (WaRN) และข้อมูลจากโปรแกรม Medical 2020 โรงพยาบาลหัวหิน การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลหัวหิน เลขที่โครงการ COA No.013/2567 ลงวันที่ 14 พฤษภาคม พ.ศ. 2567

## ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

**ประชากร:** หมายถึงผู้ป่วยทุกคนที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกที่โรงพยาบาลหัวหิน

**กลุ่มตัวอย่าง:** หมายถึงผู้ป่วยทุกคนที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกที่โรงพยาบาลหัวหินในช่วง 17 ตุลาคม พ.ศ. 2565 ถึง 29 มีนาคม พ.ศ. 2567 และผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและคัดเลือกรอกจากการศึกษาแล้ว

ทำการคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่างด้วยโปรแกรม

แกรม G\*power 3.1 โดยกำหนดค่า effect size = 0.5 แอลฟา error = 0.05 power = 0.8 ทดสอบความแตกต่างของกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน คำนวณ sample size ได้ = 64 คนต่อกลุ่ม รวม 128 คน

### เกณฑ์การคัดเลือกเข้า

1. ผู้ป่วยสัญชาติไทยอายุตั้งแต่ 17 ปีขึ้นไปที่ไม่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกที่โรงพยาบาลหัวหินในช่วงตั้งแต่ 17 ตุลาคม พ.ศ. 2565 ถึง 29 มีนาคม พ.ศ. 2567 ในทุกข้อบ่งชี้ที่มีค่า INR เป้าหมาย 2.0 - 3.0
2. ผู้ป่วยผ่านการให้ความรู้เรื่องวาร์ฟาริน คำแนะนำการใช้ยาและการปฏิบัติตัวโดยเภสัชกรแล้ว และได้สมุดประจำตัวผู้ป่วยใช้วาร์ฟาริน
3. ผู้ป่วยรักษาต่อเนื่องจากที่โรงพยาบาลหัวหิน และสามารถติดตามค่า INR ได้อย่างน้อย 1 ครั้ง คือ ในช่วง 7- 90 วันแรกหลังเริ่มยา

### เกณฑ์การคัดออก

1. มีข้อมูลไม่ครบถ้วน
2. กรณีผู้ป่วยใน มีการนอนโรงพยาบาลซ้ำในช่วง 90 วันแรกหลังเริ่มยา
3. กรณีผู้ป่วยนอก มีการนอนโรงพยาบาลไม่ว่าจะสาเหตุใด ๆ ในช่วง 90 วันแรกหลังเริ่มยา

**ตัวแปรที่ศึกษา:** ในการศึกษาครั้งนี้ ตัวแปรประกอบด้วย ตัวแปรต้น และตัวแปรตาม

ตัวแปรต้น คือ ขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น ทั้งขนาดยาจากการใช้สูตรคำนวณขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น และขนาดยาจากการให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์

ตัวแปรตาม คือ ระดับ INR ของผู้ป่วย (แบ่งเป็นอยู่ในช่วงการรักษา ต่ำกว่าช่วงการรักษา หรือสูงกว่าช่วงการรักษา) และการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

### การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรต้นและตัวแปรตาม ด้วยค่าสถิติเชิงพรรณนา แสดงเป็นค่าร้อยละ สัดส่วน ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน โดยใช้ chi-square test สำหรับตัวแปรที่เป็น

categorical และใช้ Mann Whitney U test สำหรับตัวแปรที่เป็น continuous

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ระดับ INR ของผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินอยู่ในค่าเป้าหมายมากขึ้น และผู้ป่วยมีความปลอดภัยจากการใช้ยา
2. พัฒนาคุณภาพงานบริการทางเภสัชกรรมผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดให้มีมาตรฐาน และขยายสู่เครือข่ายบริการสุขภาพ

### ผลการวิจัย

จากผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกทั้งหมด 156 คน พบว่ามีอายุเฉลี่ย  $64.30 \pm 15.4$  ปี เป็นเพศหญิง 85 คน (ร้อยละ 54.49) มีข้อบ่งชี้คือโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF 101 คน (ร้อยละ 64.74) ทุกคนมีค่า INR เป้าหมายเท่ากับ 2.0 - 3.0 เป็นผู้ป่วยนอก 80 คน (ร้อยละ 51.28) มีโรคร่วมคือความดันโลหิตสูง 74 คน (ร้อยละ 47.44) ยาโรคประจำตัวอื่นที่มีใช้ร่วมกับวาร์ฟารินมากที่สุดคือกลุ่ม statin 84 คน (ร้อยละ 53.85) โดยข้อมูลพื้นฐานทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ดังตารางที่ 1

มีผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกตามเกณฑ์คัดเลือกทั้งหมด 156 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ขนาดยาตามปกติ 85 คน (ร้อยละ 54.49) และกลุ่มที่ใช้สูตรคำนวณขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น 71 คน (ร้อยละ 45.51) พบว่ากลุ่มที่ใช้สูตรคำนวณขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา 62 ครั้ง (ร้อยละ 87.32) มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มให้ขนาดยาปกติคือ 31 ครั้ง (ร้อยละ 36.47) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value < 0.001) โดยกลุ่มที่ให้ขนาดยาปกติส่วนใหญ่มีระดับ INR ต่ำกว่าการรักษามากที่สุด คือ 44 ครั้ง (ร้อยละ 51.77) และทั้ง 2 กลุ่มมีระดับ INR สูงกว่าการรักษาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่พบผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง ดังข้อมูลในตารางที่ 2

ผลการติดตามต่อเนื่อง ในกลุ่มที่ INR เข้าช่วงไป-อีก 1 ครั้ง พบว่ากลุ่มที่ใช้สูตรคำนวณขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาต่อเนื่องถึง 34 ครั้ง

**ตารางที่ 1** ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา

ข้อมูล	รวมทั้งหมด (ราย) n = 156	กลุ่มใช้สูตร คำนวณ (ราย) n = 71	กลุ่มให้ตามปกติ ของแพทย์ (ราย) n = 85
อายุเฉลี่ย(ปี)	64.30±15.40	63.62±15.83	64.87±15.11
อายุน้อยที่สุด (ปี)	17	32	17
อายุมากที่สุด (ปี)	96	96	92
เพศ			
หญิง	85	44	41
ชาย	71	27	44
น้ำหนักตัวเฉลี่ย (กิโลกรัม)	62.25±16.10	60.46±16.34	63.74±15.83
ข้อบ่งใช้			
หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF	101	46	55
หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ร่วมกับภาวะหัวใจ- วาย (heart failure; HF)	24	10	14
หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ร่วมกับโรคลิ้นหัวใจ (valve heart disease; VHD)	19	11	8
หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ร่วมกับภาวะลิ่มเลือด อุดตันที่สมอง (stroke)	14	8	6
การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเอออดติก (aortic valve replacement; AVR)	3	1	2
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism; VTE)	32	15	17
ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (deep vein thrombosis; DVT)	17	8	9
ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำที่ปอด (pulmonary embolism; PE)	15	7	8
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่สมอง	13	7	6
ข้อบ่งใช้อื่น ๆ	7	2	5
Cerebral venous thrombosis	5	1	1
Embolism and thrombosis	2	1	1

**ตารางที่ 1** ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา (ต่อ)

ข้อมูล	รวมทั้งหมด (ราย) n = 156	กลุ่มใช้สูตร คำนวณ (ราย) n = 71	กลุ่มให้ตามปกติ ของแพทย์ (ราย) n = 85
<b>โรคประจำตัว<sup>a</sup></b>			
ความดันโลหิตสูง	74	36	38
เบาหวาน	52	23	29
ไขมันในเลือดสูง	35	18	17
สมองขาดเลือด	27	15	12
ภาวะหัวใจวาย	24	10	14
ภาวะหัวใจขาดเลือด (STEMI/NSTEMI)	12	7	5
โรคไตเรื้อรัง	4	1	3
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	2	1	1
โลหิตจาง	1	0	1
ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน	1	0	1
<b>ยาที่ใช้ร่วม<sup>b</sup></b>			
ยาลดไขมันกลุ่ม statin	84	41	43
ยากลุ่มลดความดันโลหิต	82	39	43
Omeprazole	59	27	32
ยากลุ่มลดระดับน้ำตาลในเลือด	52	23	29
ยาละลายลิ่มเลือด (aspirin, clopidogrel)	51	27	24
ยาปฏิชีวนะ (cephalosporin, meropenem, clindamycin)	8	3	5
Amiodarone	3	1	2
ยารักษาภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน	1	0	1

<sup>a</sup> ผู้ป่วยหนึ่งราย มีโรคประจำตัวมากกว่า 1 โรค

<sup>b</sup> ผู้ป่วยหนึ่งราย มีประวัติการใช้ยามากกว่า 1 ตัว

AF = atrial fibrillation

NSTEMI = Non-ST-elevation myocardial infarction

STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction

(ร้อยละ 47.89) มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์คือ 11 ครั้ง (ร้อยละ 7.73) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value < 0.001)

ข้อมูลขนาดยาเฉลี่ยของทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกัน กลุ่มที่ใช้สูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นมีขนาดยาเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่มที่ให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $2.87 \pm 0.71$  และ  $3.04 \pm 3.07$ ,  $p$ -value = 0.006) โดยระยะเวลาที่ INR เข้าช่วงของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ( $p$ -value = 0.179) ดังข้อมูลใน **ตารางที่ 2**

### อภิปรายผลการวิจัย

การทดลองเริ่มยารวาร์ฟารินโดยใช้สูตรการคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นของสกนวรรณ และคณะ<sup>6</sup> โดยสูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นต่อวัน =  $4.72 + 0.79$  (ผู้ป่วยที่เป็น DVT) -  $0.03$  (อายุ (ปี)) -  $0.48$  (ผู้ป่วยที่ค่า INR เข้าช่วงภายใน 7 วัน) ทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาได้มากกว่าการให้ขนาดยาตามปกติ เนื่องจากเป็นการคำนวณขนาดยาจากข้อบ่งชี้และอายุ มีความจำเพาะกับผู้ป่วยเฉพาะรายมากกว่าการให้ยาแบบปกติ

ของแพทย์ สอดคล้องกับงานวิจัยของ Gao และคณะ<sup>7</sup> พบว่าการทำนายขนาดยาตามข้อบ่งชี้มีความแม่นยำกว่าทำให้การใช้ยามีประสิทธิภาพและผู้ป่วยมีความปลอดภัยมากขึ้น และสอดคล้องกับการศึกษาของ สิริระ และคณะ<sup>8</sup>, กรรณิกา<sup>9</sup>, กิตติศักดิ์ และคณะ<sup>10</sup> เรื่องปัจจัยด้านอายุ ผู้ป่วยที่มีอายุมากจะมีความต้องการขนาดยาที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของผู้ป่วยสูงอายุ ได้แก่ อัตราการกรองของไตลดลง การทำงานของระบบเอนไซม์ในตับลดลง ซึ่งส่งผลลดประสิทธิภาพการกำจัดยาออกจากร่างกาย และมีความไวต่อยาบางชนิดเพิ่มขึ้น

จากการศึกษาของ Pongbangli และคณะ<sup>5</sup> ทดลองการใช้สูตรคำนวณขนาดยาอย่างง่าย สามารถทำให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่เหมาะสมร้อยละ 41 และทำให้ผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงเกินไปร้อยละ 21 เทียบกับการให้ขนาดยาตามปกติ ที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงเกินไปถึงร้อยละ 43 แต่ผลการศึกษานี้ทั้ง 2 กลุ่มมีระดับ INR สูงกว่าการรักษา และอุบัติการณ์ที่พบว่าค่า INR > 4 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่พบผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง

**ตารางที่ 2** เปรียบเทียบประสิทธิภาพขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ INR อยู่ในช่วงการรักษา

	กลุ่มใช้สูตรคำนวณ (n = 71)	กลุ่มให้ตามปกติ ของแพทย์ (n = 85)	p-value
ติดตาม INR ช่วงแรก (7 – 90 วันแรก หลังเริ่มยา)			
อยู่ในช่วงรักษา; ราย (ร้อยละ)	62 (87.32)	31 (36.47)	0.000 <sup>a</sup>
สูงกว่าช่วงรักษา; ราย (ร้อยละ)	4 (5.63)	10 (11.76)	0.531 <sup>a</sup>
INR > 4; ราย (ร้อยละ)	2 (2.82)	6 (7.06)	0.733 <sup>a</sup>
ต่ำกว่าช่วงรักษา; ราย (ร้อยละ)	5 (7.05)	44 (51.77)	0.000 <sup>a</sup>
ขนาดยาเฉลี่ย (มิลลิกรัมต่อวัน)	$2.87 \pm 0.71$	$3.04 \pm 3.07$	0.006 <sup>b</sup>
ระยะเวลาที่ INR เข้าช่วง (วัน)	$27.52 \pm 24.62$	$37.47 \pm 30.33$	0.179 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> chi-square test

<sup>b</sup> Mann-Whitney U test (Wilcoxon rank sum test)

ผลการศึกษานี้ พบว่ากลุ่มที่ได้ขนาดวาร์ฟารินตามปกติของแพทย์ ส่วนใหญ่มีผล INR ครั้งแรกในช่วง 7-90 วัน ต่ำกว่าช่วงการรักษา ร้อยละ 51.77 เนื่องจากความกังวลเรื่องอุบัติเหตุการเกิดเลือดออกจึงเริ่มขนาดยาน้อยก่อน แล้วค่อย ๆ ปรับเพิ่มไปครั้งละ ร้อยละ 10-20 จากขนาดยารวมต่อสัปดาห์ของผู้ป่วย มีผลทำให้ค่า INR ต่ำกว่าช่วงการรักษาในช่วงแรก และใช้ระยะเวลาในการเข้าช่วงการรักษาแนวโน้มนานกว่ากลุ่มที่ใช้สูตรคำนวณซึ่งงานวิจัยของ Yang W และคณะ<sup>11</sup> ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลได้รับวาร์ฟารินขนาดเริ่มต้น  $\geq 3$  มิลลิกรัม/วัน มีแนวโน้มที่จะบรรลุเป้าหมาย INR ครั้งแรกอย่างรวดเร็ว แต่ก็มีอุบัติการณ์ที่พบว่า INR  $> 4$  มากกว่ากลุ่มที่ INR เข้าช่วงซ้ำ พบว่าอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Alamri และคณะ<sup>12</sup> ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เริ่มวาร์ฟาริน 137 คน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับขนาดยา 2.5 มิลลิกรัม/วัน และกลุ่มที่ได้รับขนาดยา 5 - 7.5 มิลลิกรัม/วัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดยา 5 - 7.5 มิลลิกรัม/วัน สามารถบรรลุ INR เป้าหมายได้เร็วขึ้น โดยไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามควรมีการติดตาม INR อย่างใกล้ชิด

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยเริ่มวาร์ฟารินใหม่ โดยที่ทุกคนจะผ่านการได้รับความรู้เรื่องวาร์ฟารินคำแนะนำการใช้ยาและการปฏิบัติตัวโดยเภสัชกรแล้ว จึงไม่ได้มีการวัดความรู้ในการศึกษานี้ โดยการศึกษาของขนาดยาและคณะ<sup>13</sup> พบว่าการได้รับความรู้เรื่องการใช้วาร์ฟารินทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษามากขึ้น และเมื่อติดตามต่อเนื่องอีก 1 ครั้งหลังจากที่ INR เข้าช่วงแล้ว กลุ่มที่ใช้สูตรการคำนวณวาร์ฟารินยังสามารถทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาต่อเนื่องได้มากกว่าการให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์อีกด้วย

การศึกษานี้กำหนดเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลซ้ำในช่วง 90 วันออก เนื่องจากมีหลายปัจจัยกวนที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วย สอดคล้องกับการศึกษาของศุภกร<sup>14</sup> พบว่าผู้ป่วยที่

รับประทานวาร์ฟารินช่วงเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลมีค่า INR วันแรกรับอยู่ในช่วงการรักษาเพียงร้อยละ 28.98 เทียบกับวันจำหน่ายกลับบ้านหลังภาวะโรคดีขึ้น ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา 2.0 -3.0 สูงขึ้นถึงร้อยละ 50

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ การศึกษาเป็นแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลการติดตาม INR มีระยะเวลาในการเก็บข้อมูล ช่วงเวลาการติดตามแต่ละครั้งรายบุคคลไม่เท่ากัน รวมทั้งการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาอาจน้อยกว่าความเป็นจริง และโรงพยาบาลหัวหน้าไม่สามารถผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจโลหะเองได้ จึงไม่มีข้อมูลของผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจแบบโลหะ (MVR) ซึ่ง MVR จะมี INR เป้าหมายสูงกว่าข้อบ่งชี้อื่นคือ 2.5 -3.5

### สรุปผลการวิจัย

การให้ขนาดยาเริ่มต้นโดยใช้สูตรคำนวณขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นต่อวัน =  $4.72 + 0.79$  (ผู้ป่วยที่เป็น DVT) -  $0.03$  (อายุ (ปี)) -  $0.48$  (ผู้ป่วยที่ค่า INR เข้าช่วงภายใน 7 วัน) ทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาได้มากกว่าการให้ขนาดยาตามปกติ เนื่องจากเป็นการคำนวณขนาดยาจากข้อบ่งชี้และอายุ มีความจำเพาะกับผู้ป่วยเฉพาะรายมากขึ้น ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายได้มากกว่าการให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์ และทั้ง 2 กลุ่มมีระดับ INR สูงกว่าการรักษาไม่แตกต่างกัน และไม่มีผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง

### ข้อเสนอแนะ

การให้ขนาดยาเริ่มต้นโดยใช้สูตรคำนวณขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น มีแนวโน้มที่จะได้ประสิทธิภาพของวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายได้มากกว่าการให้ขนาดยาตามปกติของแพทย์ อย่างไรก็ตามควรทำการศึกษารุ่นต่อไปแบบไปข้างหน้า เพื่อควบคุมปัจจัยกวน เช่น กำหนดระยะเวลาในการติดตามผล เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วยและลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้วาร์ฟารินต่อไป พร้อมกับเผยแพร่คู่มือช่วยการบริบาลทางเภสัชกรรมผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินทั้งในจังหวัด และเครือข่ายระดับเขตบริการสุขภาพที่

5 ต่อไป

### กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย

มหาสารคาม ที่ให้ใช้เครื่องมือวิเคราะห์ข้อมูล ขอขอบคุณ ผศ.ดร.ภญ.รจเรศ นิธิไพจิตร และ ผศ.ดร.ภญ.ปรีชญา ตาใจ ที่ให้คำแนะนำในการทำวิจัยครั้งนี้ จนทำให้การวิจัยนี้สำเร็จด้วยดี

### เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน พ.ศ. 2553 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์; 2553 [สืบค้นเมื่อ 1 เม.ย. 2567]. สืบค้นจาก: [http://www.thaiheart.org/images/column\\_1292154183/warfarin\\_Guide-line%281%29.pdf](http://www.thaiheart.org/images/column_1292154183/warfarin_Guide-line%281%29.pdf)
2. สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ. ยาด้านการแข็งตัวของเลือด. ไทยเิกซ์ซันนิพันธ์. 2553;5(1):87-98. doi: 10.69598/tbps.5.1.87-98.
3. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 SUPPL. 6): 160S-98S. doi: 10.1378/chest.08-0670.
4. กองบริหารการสาธารณสุข. แนวทางการจัดการด้านยาตาม service plan สาขาโรคหัวใจและไต [อินเทอร์เน็ต].นนทบุรี: กองบริหารการสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2563 [สืบค้นเมื่อ 1 เม.ย. 2567]. หน้า 5-18. สืบค้นจาก: <https://dmsic.moph.go.th/index/detail/8490>
5. Pongbangli N, Phrommintikul A, Wongcharoen W. Simplified warfarin dosing formula to guide the initiating dose in Thai patients. J Med Assoc Thai [Internet]. 2019 [cited 2024 May 2];102(9):957-61. Available from: <http://www.jmatonline.com/view.php?id=2253>
6. สกนวรรณ พวงหอม, มาศชуда สุวรรณชัย. ขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นที่เหมาะสม และปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นที่ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงเป้าหมาย. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล [อินเทอร์เน็ต]. 2567 [สืบค้นเมื่อ 4 พ.ค. 2567];34(1):1-11. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/article/view/265495>
7. Gao W, Zhang Z, Guan Z, Chen W, Li Z. Developing Chinese race-specific warfarin dose prediction algorithms. Int J Clin Pharm. 2023;45(3):731-8. doi: 10.1007/s11096-023-01565-1.
8. สิริระ ชวรัตน์, ชนัชชา อุปฮาด. ปัจจัยที่มีผลต่อค่า INR ของผู้-ใช้ยารวาร์ฟาริน โรงพยาบาลเบญจลักษณ์เฉลิมพระเกียรติ 80 พรรษา. วารสารอนามัยสิ่งแวดล้อมและสุขภาพชุมชน [อิน-เทอร์เน็ต]. 2565 [สืบค้นเมื่อ 2 มิ.ย. 2567];7(1):137-46. สืบค้นจาก: <https://he03.tci-thaijo.org/index.php/ech/article/view/519>
9. กรรณิกา เหมือนจันทร์แจ่ม. ขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสม และปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อขนาดยารวาร์ฟารินในขนาดคงที่ ที่โรงพยาบาลราชบุรี. วารสารหัวหินสุขใจไกลกังวล [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 2 มิ.ย. 2567];5(1):18-29. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/hhsk/article/view/240517>
10. กิตติศักดิ์ พนมพงศ์, พัชรียา โทนหงษา. ปัจจัยทำนายขนาดยารวาร์ฟารินและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับไอเอ็นอาร์ของผู้ป่วย ที่ได้รับยารวาร์ฟาริน โรงพยาบาลหนองพอก จังหวัดร้อยเอ็ด. วารสารวิจัยและพัฒนานวัตกรรมทางสุขภาพ [อิน-เทอร์เน็ต]. 2564 [สืบค้นเมื่อ 2 มิ.ย. 2567];2(3):109-20. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/jrhi/article/view/252824>
11. Yang W, Ma J, Hu W, Dai H, Xu H. Associated factors and safety of the rapidly achieving first therapeutic target of warfarin in hospitalized patients: a retrospective cohort study. Int J Clin Pharm. 2022;44(4):939-46. doi: 10.1007/s11096-022-01404-9.
12. Alamri AM, Almogbel YS, Salazar M, Putney K, Bayat M. Comparison of initial warfarin dosing in hospitalised patients considered sensitive to warfarin: low-dose versus standard-dose strategy. J Pharm Pract

Res. 2020;50(1):71-4. doi: 10.1002/jppr.1541.

13. นาดยา หวังนิริติศัย, สกนธ์ สุภากุล, ภูขวัญ อรุณมานะกุล. ผลของการปรับขนาดทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยาแวการ์ฟาริน ของคลินิกแวการ์ฟาริน โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์. วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [สืบค้นเมื่อ 6 พ.ค. 2567];10(1):120-8. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/171018>

14. ศุภกร อ่อนงาม. ผลลัพธ์ของการปรับขนาดทางเภสัชกรรมกรรม ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแวการ์ฟารินขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ชุมชน. วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [สืบค้นเมื่อ 6 พ.ค. 2567];9(2):433-46. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/170897>

## พืชพิษที่มีแคลเซียมออกซาเลต

### Poisonous Plants Containing Calcium Oxalate

ธนพล นิมสมบูรณ์, ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมชุมชน)<sup>1</sup>  
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: thanapon.nim@mahidol.edu

Thanapon Nimsomboon, B.Sc. in Pharm.,  
M.Pharm. (Community Pharmacy)<sup>1</sup>  
Corresponding author e-mail:  
thanapon.nim@mahidol.edu

<sup>1</sup> ฝ้ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

<sup>1</sup> Pharmacy Department, Siriraj Hospital

รับบทความ: 13 พฤษภาคม 2567

แก้ไข: 24 กุมภาพันธ์ 2568

ตอบรับ: 5 มีนาคม 2568

#### บทคัดย่อ

พืชพิษที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตรูปร่างคล้ายเข็ม (ราไฟด์) เป็นกลุ่มที่มีความสำคัญทางพิษวิทยาเนื่องจากผู้ป่วยที่สัมผัสกับพืชพิษจะมีอาการระคายเคืองอย่างเฉียบพลันจนต้องมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยสัมผัสทางผิวหนัง แนะนำให้ล้างทำความสะอาดโดยการฟอกสบู่และล้างออกด้วยน้ำและให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ ส่วนผู้ป่วยที่สัมผัสโดยการรับประทาน จะมีอาการระคายเคืองในช่องปาก และลำคอ ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจมีการบวมของทางเดินหายใจส่วนบน ห้ามทำการล้างท้อง หรือให้ผงถ่านกัมมันต์เพื่อแก้พิษ เพราะจะทำให้มีการระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น แนะนำให้ผู้ป่วยดื่มนมเย็น หรือ รับประทานไอศกรีมเพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวดในช่องปาก และลำคอ และสังเกตอาการของผู้ป่วยที่โรงพยาบาลเป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง ร่วมกับให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ

**คำสำคัญ:** แคลเซียมออกซาเลต; พืชพิษ; ออกซาติก; อาการ; รักษา

#### การอ้างอิงบทความ:

ธนพล นิมสมบูรณ์. พืชพิษที่มีแคลเซียมออกซาเลต. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2568;35(1):45-54.

#### Abstract

Poisonous plant containing calcium oxalate crystals, resembling needle liked shaped (raphide), is a significant toxicological group. Contact with these plants can cause acute irritation that is severe enough to require hospitalization. In cases of dermal contact, washing with soap and water is advised, followed by symptomatic treatment. Ingestion can lead to oral and throat irritation, and severe cases may involve upper respiratory tract swelling. Gastric lavage and activated charcoal administration are contraindicated, as these may exacerbate gastrointestinal symptoms. Cold milk or ice cream consumption is recommended to alleviate oral and throat pain. Patients should be monitored in the hospital for at least 24 hours and receive supportive care as needed.

**Keyword:** calcium oxalate; toxic plant; oxalic; symptom; treatment

#### Citation:

Nimsomboon T. Poisonous plants containing calcium oxalate. Thai J Hosp Pharm. 2025;35(1):45-54.

## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับพืชที่เกิดขึ้นได้จากการสัมผัสพืชพิษที่มีแคลเซียมออกซาเลตเป็นส่วนประกอบให้แก่บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไป
2. สามารถให้คำแนะนำเกี่ยวกับแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่สัมผัสพืชพิษที่มีแคลเซียมออกซาเลตเป็นส่วนประกอบ

## บทนำ

แคลเซียมออกซาเลต (calcium oxalate) สามารถพบได้ในพืชตั้งแต่สาหร่ายเซลล์เดียวจนถึงพืชชั้นสูง ได้แก่ พืชดอก (angiosperm) และพืชเมล็ดเปลือย (gymnosperm) นอกจากนี้ ยังพบในสิ่งมีชีวิตประเภทอื่น ได้แก่ รา (fungi) ไลเคน (lichen) และสัตว์<sup>1-2</sup>

แคลเซียมออกซาเลตเป็นสารที่ไม่ละลายน้ำ โดยจะพบในรูปผลึกที่แตกต่างกันในพืชแต่ละชนิด จึงสามารถใช้รูปร่างและลักษณะของผลึกแคลเซียมในการจำแนกชนิดของพืชได้ การศึกษาเกี่ยวกับผลึกแคลเซียมออกซาเลตมีรายงานครั้งแรกในช่วงปลายศตวรรษที่ 16 โดย Leeuwenhoek และคณะ ได้ศึกษารูปร่างของผลึกแคลเซียมออกซาเลตโดยส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์เป็นครั้งแรก หลังจากนั้น มีการศึกษาเกี่ยวกับแคลเซียมออกซาเลตในพืชต่อเนื่องมาจนถึงปัจจุบันพืชส่วนใหญ่มีแคลเซียมออกซาเลตเป็นส่วนประกอบ โดยพบว่ามีปริมาณออกซาเลตอยู่ในช่วงร้อยละ 3 – 80 (%w/w) ของน้ำหนักแห้ง และแคลเซียมส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90) อยู่ในรูปแคลเซียมออกซาเลต

แคลเซียมออกซาเลตในพืชมีบทบาทสำคัญในการดำรงอยู่ของพืช นอกจากนี้ แคลเซียมออกซาเลตยังสามารถพบได้ในสัตว์และมนุษย์ ทั้งนี้ แคลเซียมออกซาเลตที่พบในสัตว์และมนุษย์จะเกี่ยวข้องกับการเจ็บป่วยโดยเฉพาะการเกิดก้อนนิ่วในไตและระบบทางเดินปัสสาวะ มีข้อมูลรายงานว่า มนุษย์ในวัยผู้ใหญ่มีความสามารถในการขับถ่ายกรดออกซาลิก (oxalic acid) ทางไตได้ไม่เกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>1-2</sup>

## บทบาทของแคลเซียมออกซาเลตในพืช

ผลึกแคลเซียมออกซาเลตมีความแตกต่างกันในพืชแต่ละชนิด ได้แก่ ผลึกรูปร่างคล้ายปริซึม (prismatic crystal) ผลึกขนาดเล็กคล้ายเม็ดทราย (crystal sand) และผลึกรูปร่างคล้ายเข็มขนาดเล็ก (raphide crystal) ลักษณะรูปร่างของผลึกแคลเซียมออกซาเลตที่แตกต่างกันในพืชแต่ละชนิดถูกกำหนดโดยการควบคุมจากลักษณะทางพันธุกรรมของพืชแต่ละชนิดร่วมกับสิ่งแวดล้อม คือ ปริมาณแคลเซียมในดิน ทั้งนี้ ยีนซึ่งเป็นตัวควบคุมการแสดงออกทางพันธุกรรมของพืชจะควบคุมการสร้างผลึกแคลเซียมออกซาเลตโดยกำหนดปริมาณการดูดซึมแคลเซียมจากสิ่งแวดล้อม และการสังเคราะห์กรดออกซาลิกภายในเซลล์ เมื่อแคลเซียมมาอยู่ร่วมกับกรดออกซาลิกในเซลล์จะเกิดเป็นแคลเซียมออกซาเลตและตกตะกอนเป็นผลึกแคลเซียมออกซาเลตในสภาวะอิ่มตัว (supersaturated stage)<sup>1-2</sup>

กรดออกซาลิกเป็นสารอินทรีย์ประเภทกรดไดคาร์บอกซิลิก (dicarboxylic acid) และมีสูตรทางเคมี คือ  $C_2H_2O_4$  พืชสังเคราะห์กรดออกซาลิกขึ้นจากกระบวนการไกลโคเลต (glycolate pathway) เมื่อกรดออกซาลิกมาอยู่ร่วมกับแคลเซียม จะเกิดเป็นแคลเซียมออกซาเลต ซึ่งมีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำ เกิดเป็นตะกอนและจับตัวกันเป็นผลึกแคลเซียมออกซาเลต<sup>1-2</sup>

แคลเซียมออกซาเลตที่พบในพืชมีบทบาทที่สำคัญต่อการดำรงชีวิตของพืช โดยสามารถจำแนกได้เป็น 2 บทบาทหลัก ดังนี้

1. การรักษาสมดุลของแคลเซียมและการทำลาย

สารพิษในสิ่งแวดล้อม แคลเซียมเป็นแร่ธาตุที่สำคัญโดยเป็นส่วนประกอบของเซลล์พืช เช่น ผนังเซลล์ และมีบทบาทในการสร้างความแข็งแรงของโครงสร้างต่าง ๆ เช่นเป็นส่วนประกอบของเปลือกเมล็ด เปลือกของลำต้น ท่อลำเลียงน้ำและอาหาร ทั้งนี้ พืชจะเก็บสะสมแคลเซียมในรูปของผลึกแคลเซียมออกซาเลต นอกจากนี้ พบว่ากรดออกซาลิกที่พืชสร้างขึ้นสามารถใช้ในการทำลายพืชจากอะลูมิเนียมและโลหะหนักในดินและสิ่งแวดล้อม โดยกรดออกซาลิกเข้าทำปฏิกิริยากับอะลูมิเนียมทำให้เกิดอะลูมิเนียมออกซาเลตและสามารถเกิดปฏิกิริยากับโลหะหนักอื่น ๆ เช่น สตรอนเชียม แคลเซียม และทองแดง ได้<sup>1-2</sup>

2. การป้องกันตัวจากสัตว์ที่รับประทานพืชเป็นอาหาร แคลเซียมออกซาเลตมีรูปร่างและการกระจายตัวแตกต่างกันไปตามชนิดของพืช<sup>1-2</sup> มีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของผลึกแคลเซียมออกซาเลตในพืชที่มีผลต่อแมลงศัตรูพืช พบว่า หนอนที่รับประทานพืชที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตในปริมาณสูงมีขนาดและน้ำหนักตัวน้อยกว่า และเข้าสู่ระยะดักแด้ช้ากว่าหนอนที่รับประทานพืชที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตปริมาณต่ำ<sup>3</sup> นอกจากนี้ พืชบางชนิดโดยเฉพาะพืชในวงศ์ Araceae มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตที่มีรูปร่างแหลมคมคล้ายเข็ม เรียกว่า ราไฟด์ (raphide) และอยู่รวมกันเป็นกลุ่ม เรียกว่า ไอดิโอบลาสต์ (idioblast) บรรจุอยู่ใน vacuole ภายในเซลล์ เมื่อผนังเซลล์แตกออกจากการกัดของสัตว์รับประทานพืช ราไฟด์ที่อยู่ภายในเซลล์จะพุ่งออกมาทางเข้าไปในผิวหนังของสัตว์รับประทานพืช ทำให้เกิดการระคายเคืองผิวหนังของสัตว์ พืชบางชนิดจะมีเอนไซม์ (proteolytic enzyme) ฉีดเข้าไปในผิวหนังของสัตว์รับประทานพืชพร้อมกับมีการแทงของราไฟด์เข้าผิวหนังทำให้เกิดการอักเสบเพิ่มขึ้น<sup>1-3</sup> สัตว์ที่รับประทานพืชที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตเป็นส่วนประกอบปริมาณมาก อาจทำให้เกิดนิ่วในไต<sup>1-2</sup>

### ปริมาณแคลเซียมออกซาเลตในผัก ผลไม้ชนิดต่าง ๆ

ผักผลไม้ในประเทศไทยที่มีรายงานว่ามียาปริมาณแคลเซียมออกซาเลต หรือ กรดออกซาลิกปริมาณสูง

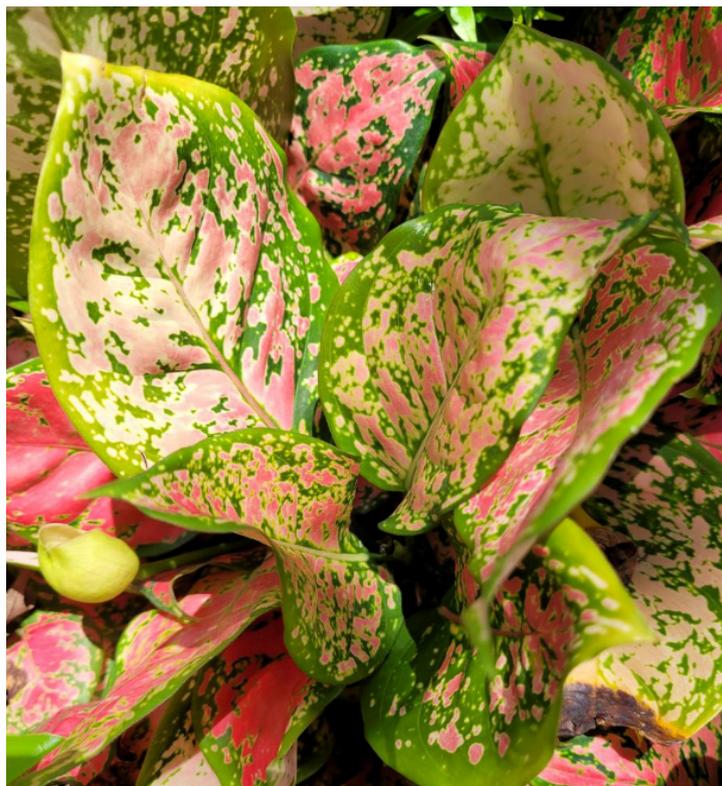
ได้แก่ กระเจี๊ยบแดง ข่า ชะพลู ชะมวง ผักโขม ผักบัว ผักปลังขาว ผักปลังแดง ผักแพว ผักแพวน้ำ ผักสุน พริกขี้หนู พืชผักอื่น ๆ เช่น มะกรูด ยอ ส้มป่อย โสน โสมไทย หม่อนป่า ผักชีฝรั่ง ผักกระเฉด หัวไชเท้า หน่อไม้ฝรั่ง บรอกโคลี ผักกาด แครอท ดอกกะหล่ำ มะเขือ มันฝรั่ง มันสำปะหลัง โกฐน้ำเต้า ปวยเล้ง มะเฟือง และกระเทียม เป็นต้น<sup>4-6</sup> การรับประทานผักผลไม้ที่มีปริมาณแคลเซียมออกซาเลต หรือ กรดออกซาลิกปริมาณสูงติดต่อกันเป็นระยะเวลานานจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดนิ่วในไต<sup>5-6</sup>

พืชพิษที่มีแคลเซียมออกซาเลตเป็นส่วนประกอบที่แพทย์รักษามาที่ศูนย์พิษวิทยาศิริราชส่วนใหญ่ คือ พืชในวงศ์ Araceae เนื่องจาก เป็นพืชพิษที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตรูปร่างคล้ายเข็ม (ราไฟด์) เมื่อผู้ป่วยสัมผัสหรือรับประทานเข้าไป จะทำให้เกิดอาการระคายเคืองเฉียบพลัน และเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยไปพบแพทย์ ตัวอย่างของพืชพิษในวงศ์ Araceae ได้แก่ บอน บอนสี กระจาด บุก สาวน้อยประแป้ง (อ้ายใบ้ หรือ ว่านหมื่นปี) และพลูดอก เป็นต้น<sup>7-8</sup> (รูปที่ 1-3) ทั้งนี้ ตัวอย่างของอาหารที่มีการนำชิ้นส่วนของพืชพิษกลุ่มนี้มาใช้เป็นวัตถุดิบ เช่น แกงบอน มีการนำก้านใบของบอนมาหั่นเป็นชิ้นขนาดพอดีคำ แล้วนำมาปรุงอาหาร

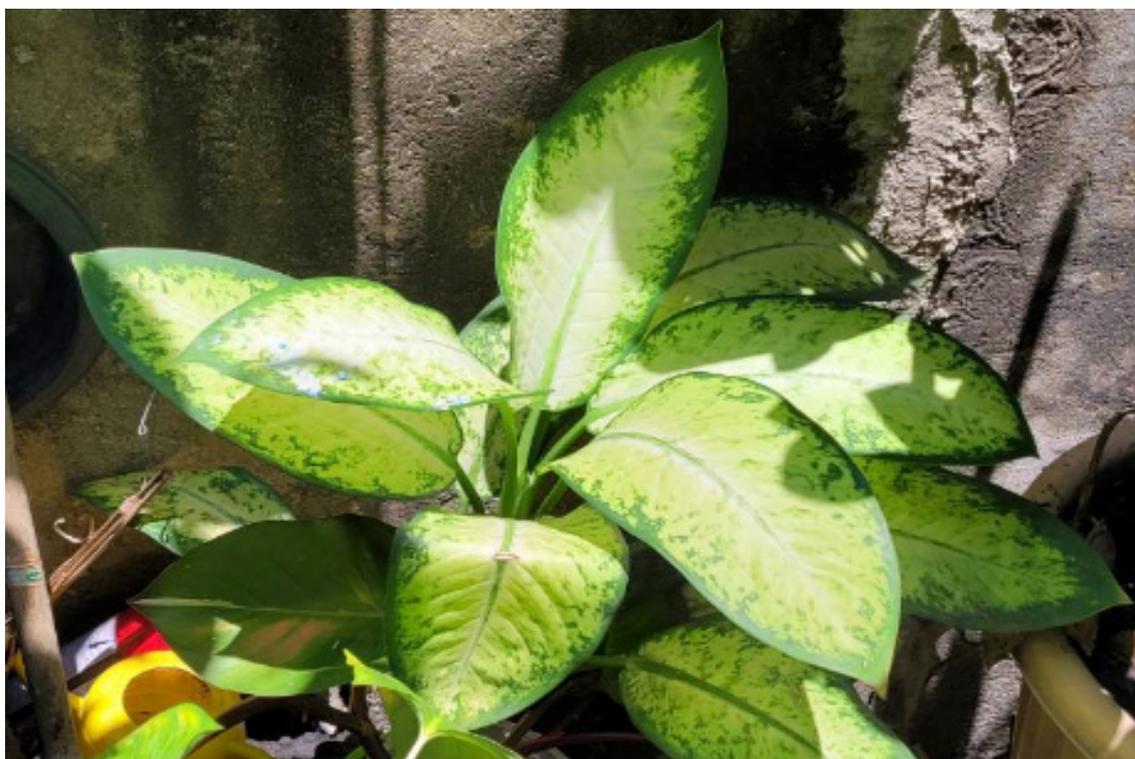
### กลไกการเกิดพิษของพืชพิษที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลต

1. พืชที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตรูปร่างคล้ายเข็ม (ราไฟด์)

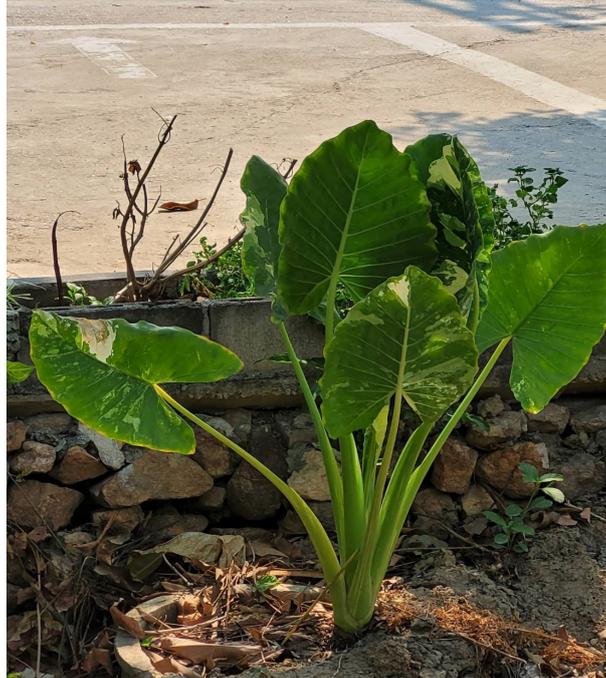
เมื่อส่วนประกอบของพืชถูกทำให้ฉีกขาด เช่น โดยการเคี้ยว ส่งผลให้ผนังเซลล์แตกออก ทำให้กลุ่มของผลึกแคลเซียมออกซาเลตรูปร่างคล้ายเข็มจำนวนมาก (ไอดิโอบลาสต์) และเอนไซม์พุ่งไปสัมผัสกับผิวหนังหรือปากของสัตว์และมนุษย์โดยตรง ทำให้เกิดอาการระคายเคืองผิวหนัง หรือ เยื่อเมือกภายในช่องปาก คอหอย และหลอดอาหาร ผู้ป่วยจะมีอาการอักเสบบวมแดงของผิวหนัง และเยื่อเมือก ในผู้ป่วยที่สัมผัสโดยการรับประทาน อาจทำให้เกิดอาการบวมของช่องปาก และลำคอได้ ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการกลืนลำบาก พุดไม่ออก และ



รูปที่ 1 บอนสี (ชื่อวิทยาศาสตร์ *Caladium bicolor* Vent.)



รูปที่ 2 สาวน้อยประแป้ง (ชื่อวิทยาศาสตร์ *Dieffenbachia seguine* (Jacq.) Schott.)



รูปที่ 3 บอน (ชื่อวิทยาศาสตร์ *Colocasia antiquorum* Schott.)

หายใจลำบาก<sup>8-9</sup>

2. พืชที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตรูปปร่างอื่น ๆ

เมื่อมนุษย์หรือสัตว์รับประทานพืชพิษที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลต หรือกรดออกซาลิกปริมาณมาก ต่อเนื่องในระยะเวลาสั้น กรดออกซาลิกจะไปจับกับแคลเซียมในทางเดินปัสสาวะ ทำให้เกิดตะกอนแคลเซียมออกซาเลตที่ไม่ละลายน้ำ เมื่อตะกอนดังกล่าวสะสมเป็นเวลานาน จะทำให้เกิดก้อนนิ่วในไตได้<sup>1-2,5-6</sup>

### การดูแลรักษาผู้ป่วย

ในบทความนี้ จะกล่าวถึงการรักษาผู้ป่วย 3 ราย โดยเป็นการดูแลรักษาผู้ป่วยที่สัมผัส หรือ รับประทานพืชพิษที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตรูปปร่างคล้ายเข็ม (ราไฟด์) เท่านั้น เนื่องจาก การรักษาผู้ป่วยที่เกิดก้อนนิ่วในไต เป็นการดูแลทางศัลยกรรม

#### 1. การสัมผัสทางผิวหนัง

แนะนำให้ทำ skin decontamination ด้วยการล้างทำความสะอาดผิวหนังด้วยการฟอกสบู่ แล้วล้างออกด้วยน้ำ เปลี่ยนเสื้อผ้า กรณีผู้ป่วยมีอาการแพ้ (allergic

reaction) สามารถให้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ทาผิวหนังบริเวณที่มีอาการแพ้ หรือ ให้ยาต้านฮิสตามีน โดยการรับประทาน หรือ ฉีด สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการแพ้รุนแรงแบบ anaphylactic reaction ผู้ป่วยมักมีอาการหลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm) หรือ มีความดันโลหิตต่ำ อาจพิจารณาให้ยาขยายหลอดลม กลุ่ม beta adrenergic agonists เช่น salbutamol รูปแบบยาพ่นและ/หรือยาฉีด adrenaline ร่วมด้วย

#### 2. การสัมผัสโดยการรับประทาน

ห้ามล้างท้อง ห้ามทำให้อาเจียน ห้ามให้ผงถ่านกัมมันต์ เนื่องจาก กระตุ้นให้เกิดการระคายเคืองระบบทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น แนะนำให้ผู้ป่วยดื่มนมเย็น หรือ รับประทานไอศกรีม เพื่อลดอาการระคายเคืองเฉพาะที่ต่อระบบทางเดินอาหาร และสังเกตอาการของผู้ป่วยที่โรงพยาบาลเพื่อเฝ้าระวังการเกิดการอุดตันทางเดินหายใจส่วนบนและอาการแพ้ อาจพิจารณาให้ยาฉีดกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือ ยาต้านฮิสตามีนในรายที่มีอาการแพ้รุนแรง รวมทั้ง สามารถให้ยาขยายหลอดลมในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดลมหดเกร็ง

## กรณีศึกษาที่ 1

ผู้ป่วยเด็กหญิง อายุ 1 ปี 4 เดือน น้ำหนักตัว 15 กิโลกรัม ไม่มีประวัติโรคประจำตัว 1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยรับประทานใบของต้นแก้วสารพัดนึกจำนวน 5 ใบ หลังจากนั้นมีอาการแสบปาก แสบคอ ริมฝีปากกลางบวม มีน้ำลายไหลตลอดเวลา แต่ไม่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ไม่มีอาการปวดท้อง ไม่ร้องไห้

แรกรับ แพทย์ตรวจร่างกาย พบรอยแดงในช่องปาก และลำคอ ริมฝีปากกลางบวม การหายใจปกติ เสียงปอดปกติ มีน้ำลายยืด ไม่มีอาการท้องแข็ง ผู้ป่วยรู้ตัวดี

สัญญาณชีพ: ความดันโลหิต 115/68 มิลลิเมตรปรอท ชีพจร 98 ครั้งต่อนาที การหายใจ 28 ครั้งต่อนาที อุณหภูมิร่างกาย 37.4 องศาเซลเซียส

Oxygen saturation: 98% room air

Coma score: E<sub>4</sub> V<sub>5</sub> M<sub>6</sub>

ขนาดรูม่านตา 2 มิลลิเมตร ตอบสนองต่อแสงทั้งสองข้าง

แพทย์โทรศัพท์มาปรึกษาศูนย์พิษวิทยาศิริราชเพื่อขอข้อมูลเกี่ยวกับพิษจากต้นแก้วสารพัดนึก และคำแนะนำในการดูแลรักษาผู้ป่วย เกสัชกรประจำศูนย์พิษวิทยาศิริราชให้ข้อมูลว่า แก้วสารพัดนึก หรือ แก้วหน้าม้า (ชื่อวิทยาศาสตร์ *Alocasia sandreriana* Bull.) เป็นพืชที่อยู่ในวงศ์ Araceae<sup>11</sup> จัดเป็นพืชพิษที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตรูปร่างคล้ายเข็ม (ราไฟต์) เมื่อผู้ป่วยรับประทานใบของพืชชนิดนี้เข้าไป จะทำให้เกิดการระคายเคืองเยื่อเมือกในช่องปากและลำคอ ผู้ป่วยจึงมีอาการแสบปาก แสบคอ และริมฝีปากกลางบวม ส่วนอาการน้ำลายไหลตลอดเวลาเป็นอาการแสดงที่มักพบในผู้ป่วยเด็กเล็กที่รับประทานสารที่มีฤทธิ์กัดกร่อน การรักษาอาการพิษในกรณีนี้ ห้ามทำการล้างท้อง และไม่ต้องให้ผงถ่านกัมมันต์ และแนะนำให้งดการให้ผู้ป่วยดื่มน้ำและรับประทานอาหารทางปาก แล้วให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำทดแทนและให้นอนสังเกตอาการที่โรงพยาบาลเป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง ก่อนเริ่มให้ผู้ป่วยรับประทานทางปาก อาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านพิษวิทยาในผู้ป่วยเด็กให้คำแนะนำเพิ่มเติมว่า ให้สังเกตอาการของผู้ป่วยที่โรง-

พยาบาลอย่างน้อย 24 ชั่วโมง เนื่องจากเป็นผู้ป่วยเด็กเล็ก โดยให้ระวังการเกิดการบวมของทางเดินหายใจส่วนบน (upper airway edema) และแนะนำให้เจาะเลือดส่งตรวจความสมบูรณ์ของเลือด (complete blood count; CBC) อิเล็กโทรไลต์ ค่าการทำงานของตับและไต ส่งตรวจปัสสาวะ เพื่อประเมินภาวะเบื้องต้นของผู้ป่วย และส่งตรวจหาปริมาณแคลเซียม แมกนีเซียม และฟอสฟอรัสในเลือด หากสังเกตอาการครบ 24 ชั่วโมงแล้วไม่มีอาการผิดปกติ แนะนำให้ค่อย ๆ ทดลองให้ผู้ป่วยจิบน้ำ และรับประทานอาหารชนิดอ่อน และอาหารปกติ ตามลำดับ กรณีที่ผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารปกติได้แล้วก็สามารถให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้

### การติดตามอาการของผู้ป่วยหลังให้คำปรึกษา

วันรุ่งขึ้นหลังให้คำปรึกษา เกสัชกรโทรศัพท์สอบถามอาการของผู้ป่วย พบว่า ผู้ป่วยอาการปกติดี ไม่มีอาการแสบปาก ไม่มีแสบคอ การหายใจปกติดี ไม่มีน้ำลายยืด ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าไม่มีค่าผิดปกติทั้งหมด แพทย์จึงอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้

### อภิปรายกรณีศึกษาที่ 1

ต้นแก้วสารพัดนึกเป็นไม้ประดับที่นิยมปลูกในบ้านเรือน เนื่องจากมีใบที่มีรูปร่างเฉพาะตัว สีสนสวยงาม พืชชนิดนี้อยู่ในวงศ์ Araceae เช่นเดียวกับต้นบอน พืชในวงศ์นี้มีน้ำยางที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตรูปร่างคล้ายเข็ม (ราไฟต์) ผู้ป่วยจึงมีอาการเกิดพิษคล้ายผู้ป่วยที่รับประทานสารที่มีฤทธิ์กัดกร่อน หรือ สารประเภทกรด/ด่าง แนวทางการรักษาจึงไม่แนะนำให้ล้างท้อง หรือให้ผงถ่านกัมมันต์ เนื่องจากจะทำให้ผลึกแคลเซียมออกซาเลตย้อนกลับออกมาทำให้เกิดอาการระคายเคืองหลอดอาหารช่องปากและลำคออีกครั้ง ส่วนนมเย็นหรือไอศกรีมแม้จะช่วยลดอาการระคายเคืองเฉพาะที่ต่อระบบทางเดินอาหารแต่ก็ไม่ให้แก่ผู้ป่วยรายนี้เพราะเป็นเด็กเล็ก อาจเพิ่มโอกาสสำลัก และเกิด aspiration pneumonia ตามมา หลังจากนั้นให้ดูแลผู้ป่วยตามแนวทางการรักษา ผู้ที่รับประทานสารที่มีฤทธิ์กัดกร่อน คือ งดการให้น้ำและอาหารทางปาก แล้วให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำทดแทนสังเกตอาการปวดท้อง อาการแสดงของภาวะเลือดออก

ในทางเดินอาหาร และความผิดปกติของการหายใจ

สำหรับการเจาะเลือดส่งตรวจความสมบูรณ์ของเลือด อิเล็กโทรไลต์ ค่าการทำงานของตับและไต และการส่งตรวจปัสสาวะ นั้นเป็นการประเมินสภาวะเบื้องต้นของผู้ป่วย ส่วนการส่งตรวจหาปริมาณแคลเซียม แมกนีเซียม และฟอสฟอรัสในเลือดด้วยก็เพื่อเฝ้าระวังการเกิด hypercalcemia จากการได้รับแคลเซียมออกซาเลต ซึ่งจะทำให้เกิด hypomagnesemia และ hyperphosphatemia ตามหลังการเกิด hypercalcemia ได้ ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการเฝ้าสังเกตอาการครบ 24 ชั่วโมงแล้วไม่พบอาการผิดปกติ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก็ปกติ รวมทั้งผู้ป่วยได้ทดลองรับประทานอาหารเหลว อาหารอ่อน และอาหารปกติ ตามลำดับ พบว่าผู้ป่วยรับประทานอาหารปกติได้ และไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น ผู้ป่วยจึงได้รับอนุญาตให้กลับบ้านได้

## กรณีศึกษาที่ 2

ผู้ป่วยหญิงอายุ 54 ปี น้ำหนักตัว 60 กิโลกรัม ไม่มีประวัติโรคประจำตัว แต่มีประวัติความเจ็บป่วยก่อนมาโรงพยาบาล คือ 2 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยรับประทานแกงบอน (โหระพา) จำนวน 1 ช้อน หลังจากนั้นมีอาการคันคอ ระคายคอ คลื่นไส้ แต่ไม่อาเจียน และมีอาการแน่นหน้าอก กลืนเจ็บ

แรกรับ แพทย์ตรวจร่างกาย พบว่ามีรอยแดงที่เพดานปาก และมีน้ำลายไหลตลอดเวลา การหายใจปกติ ไม่มีเสียงหวีด

สัญญาณชีพ: ความดันโลหิต 180/89 มิลลิเมตรปรอท ชีพจร 94 ครั้งต่อนาที การหายใจ 24 ครั้งต่อนาที อุณหภูมิร่างกาย 36 องศาเซลเซียส

Oxygen saturation: 100% room air

Coma score: E<sub>4</sub> V<sub>5</sub> M<sub>6</sub>

ขนาดรูม่านตา 3 มิลลิเมตร ตอบสนองต่อแสงทั้งสองข้าง

แพทย์โทรศัพท์มาปรึกษาศูนย์พิษวิทยาศิริราช เพื่อขอข้อมูลเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วย เภสัชกรประจำศูนย์พิษวิทยาศิริราชให้ข้อมูลว่า บอน (ชื่อวิทยาศาสตร์ *Colo-*

*casia antiquorum* Schott.) เป็นพืชที่อยู่ในวงศ์ Araceae<sup>12</sup> จัดเป็นพืชพิษที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตรูปร่างคล้ายเข็ม (ราไฟต์) ผู้ป่วยที่รับประทานชิ้นส่วนของก้านบอนจะมีอาการระคายเคืองในช่องปากและลำคอ ทำให้ผู้ป่วยรายนี้มีอาการคันคอ ระคายคอ คลื่นไส้ และกลืนเจ็บ นอกจากนี้ ผลึกแคลเซียมออกซาเลตดังกล่าวทำให้เกิดการอุดตันทางเดินหายใจส่วนบนได้ โดยอาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเกิดอาการแน่นหน้าอก แนะนำให้งดการดื่มน้ำและรับประทานอาหารทางปาก แล้วให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ ซึ่งแนะนำให้ NSS (normal saline solution) ในอัตรา 4 to 14 mL/kg/hour (usual adult dose: 250 to 500 mL/hour) และให้นอนสังเกตอาการที่โรงพยาบาลเป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง ก่อนเริ่มให้ผู้ป่วยรับประทานทางปาก หลังจากนั้น อาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านพิษวิทยาให้คำแนะนำเพิ่มเติม ให้ทำการเจาะเลือดผู้ป่วยส่งตรวจความสมบูรณ์ของเลือด อิเล็กโทรไลต์ ค่าการทำงานของตับและไต ส่งตรวจปัสสาวะ เพื่อประเมินสภาวะเบื้องต้นของผู้ป่วย และส่งตรวจหาปริมาณแคลเซียม แมกนีเซียม และฟอสฟอรัสในเลือด นอกจากนี้แนะนำให้ยาชา lidocaine กลั้วปากได้ เฝ้าระวังการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร อาการหายใจลำบากจากการบวมของทางเดินหายใจส่วนบน และระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

## การติดตามอาการของผู้ป่วยหลังให้คำปรึกษา

วันรุ่งขึ้นหลังให้คำปรึกษา เภสัชกรโทรศัพท์สอบถามอาการของผู้ป่วย พบว่า ผู้ป่วยอาการปกติดี ไม่มีอาการคันคอ ไม่มีระคายคอ ไม่มีคลื่นไส้ และมีการหายใจปกติดี แพทย์ให้กลับบ้านได้หลังจากสังเกตอาการที่โรงพยาบาลครบ 24 ชั่วโมง

## อภิปรายกรณีศึกษาที่ 2

ต้นบอนเป็นพืชล้มลุกที่มีลำต้นสั้น มีหัวอยู่ใต้ดิน มักพบในบริเวณพื้นที่ชุ่มน้ำ ริมแหล่งน้ำ ประชาชนนิยมนำก้านอ่อนของต้นบอนมาปอกเปลือก แล้วนำมาประกอบอาหารเมนูต่าง ๆ เช่น แกงบอน แกงส้มบอน เป็นต้น อย่างไรก็ตาม บอนเป็นพืชที่อยู่ในวงศ์ Araceae จึงมีผลึกแคลเซียมออกซาเลตรูปร่างคล้ายเข็ม (ราไฟต์) เมื่อผู้ป่วย

รับประทานแกงบอนที่ประกอบอาหารโดยผู้ที่ไม่ชำนาญ อาจมีผลึกแคลเซียมออกซาเลตหลงเหลืออยู่ และเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมีอาการระคายเคืองในช่องปากและลำคอ และเกิดอาการบวมของทางเดินหายใจส่วนบนได้ การดูแลรักษาเหมือนการดูแลผู้ป่วยที่รับประทานสารที่มีฤทธิ์กัดกร่อน คือ ให้งดการให้น้ำและอาหารทางปาก สังเกตอาการปวดท้อง เลือดออกในทางเดินอาหาร และการหายใจ สามารถให้ยาชา 2% lidocaine viscous กลั้วปากครั้งละ 15 มิลลิลิตรประมาณ 30 วินาที แล้วกลืนวันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า กลางวัน เย็น เพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวดในช่องปากและลำคอ ไม่ให้รับประทานนมเย็นหรือไอศกรีมแม้จะมีคำแนะนำว่าให้ได้เพื่อลดอาการระคายเคืองเฉพาะที่ต่อระบบทางเดินอาหาร เพราะแพทย์ต้องการให้งดการดื่มน้ำและรับประทานอาหารทางปาก เพื่อสังเกตอาการแสดงของการระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร หากสังเกตอาการผู้ป่วยครบ 24 ชั่วโมงแล้วไม่พบอาการผิดปกติสามารถให้ผู้ป่วยทดลองรับประทานอาหารเหลว อาหารอ่อน และอาหารปกติ ตามลำดับ ผู้ป่วยที่รับประทานอาหารปกติได้ และไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ สามารถให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้

### กรณีศึกษาที่ 3

ผู้ป่วยเด็กหญิง อายุ 8 ปี น้ำหนักตัว 21 กิโลกรัม ไม่มีประวัติโรคประจำตัว แต่มีประวัติความเจ็บป่วย คือ 1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเด็ดก้านใบของต้นบอนสีแล้วนำมาเลีย หลังจากนั้น มีอาการแสบคันที่ลิ้น กลืนน้ำลายลำบาก ไม่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน รู้ตัวดี มารดาของผู้ป่วยให้ผู้ป่วยบ้วนปากด้วยน้ำสะอาดก่อนมาโรงพยาบาล

แรกรับ แพทย์ตรวจร่างกาย พบว่ามีรอยแดงเล็กน้อยที่ลิ้น การหายใจปกติ ผู้ป่วยรู้ตัวดี ไม่มีน้ำลายยืด อาการอื่นปกติดี พูดคุยรู้เรื่องดี ไม่มีเสียงแหบ

สัญญาณชีพ: ไม่ได้วัดความดันโลหิต (ไม่มีเครื่องวัดสำหรับเด็ก) ชีพจร 113 ครั้งต่อนาที การหายใจ 20 ครั้งต่อนาที อุณหภูมิร่างกาย 36.6 องศาเซลเซียส

Oxygen saturation: 98% room air

Coma score: E<sub>4</sub> V<sub>5</sub> M<sub>6</sub>

ขนาดรูม่านตา 3 มิลลิเมตร ตอบสนองต่อแสงทั้งสองข้าง

แพทย์โทรศัพท์มาปรึกษาศูนย์พิษวิทยาศิริราช เพื่อขอข้อมูลเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วย เกสซ์กรประจำศูนย์พิษวิทยาศิริราชให้ข้อมูลว่า บอนสี (ชื่อวิทยาศาสตร์ *Caladium bicolor* Vent.) เป็นพืชที่อยู่ในวงศ์ Araceae<sup>13</sup> จัดเป็นพืชพิษที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตรูปร่างคล้ายเข็ม (ราไฟต์) เมื่อผู้ป่วยเด็ดก้านใบออกมา ทำให้มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตออกมากับน้ำยางก่อให้เกิดอาการระคายเคืองต่อลิ้นของผู้ป่วยได้ แนะนำให้สังเกตอาการบวม และรอยแดงบริเวณลิ้น เยื่อเมือกภายในช่องปาก และลำคอ ร่วมกับการติดตามการหายใจของผู้ป่วย นอกจากนี้ เกสซ์กรโทรศัพท์ปรึกษาอาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านพิษวิทยาในผู้ป่วยเด็ก ให้คำแนะนำให้ผู้ป่วยบ้วนปากด้วยนมเย็น เพื่อลดอาการระคายเคืองจากผลึกแคลเซียมออกซาเลต และให้ผู้ป่วยนอนที่โรงพยาบาลเพื่อสังเกตอาการเป็นเวลาอย่างน้อย 6 ชั่วโมง ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เนื่องจากผู้ป่วยได้รับแคลเซียมออกซาเลตปริมาณไม่มาก

### การติดตามอาการของผู้ป่วยหลังให้คำปรึกษา

เกสซ์กรโทรศัพท์สอบถามอาการของผู้ป่วยหลังให้คำปรึกษาในวันรุ่งขึ้น พบว่า ผู้ป่วยอาการดีขึ้น และแพทย์ให้ผู้ป่วยกลับบ้านไปแล้วหลังจากสังเกตอาการที่โรงพยาบาลเป็นเวลา 6 ชั่วโมง

### อภิปรายกรณีศึกษาที่ 3

บอนสีเป็นไม้ประดับที่เป็นที่นิยมปลูกไว้ในบ้านเรือน เนื่องจาก ใบมีรูปร่างและสีสันสวยงาม บ้านที่มีเด็กเล็กอาจต้องระมัดระวังไม่ให้เด็กนำบอนสีมารับประทาน หรือนำมาเล่น ควรให้ความรู้แก่เด็กให้ระมัดระวังการสัมผัสบอนสีโดยตรง เนื่องจาก บอนสีจัดเป็นพืชพิษที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตเป็นส่วนประกอบ สำหรับผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้รับประทานชิ้นส่วนของต้นบอนสี แต่สัมผัสโดยการเลียเท่านั้น ผู้ป่วยจึงมีอาการไม่รุนแรง

## บทสรุป

พืชพิษที่มีแคลเซียมออกซาเลตเป็นส่วนประกอบปริมาณมาก จำแนกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ พืชที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตรูปร่างคล้ายเข็ม (ราไฟต์) และพืชที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตรูปร่างอื่น ๆ ทั้งนี้ กลุ่มพืชที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตรูปร่างคล้ายเข็มเป็นกลุ่มที่มักเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยที่สัมผัส มีอาการระคายเคืองอย่างเฉียบพลันจนต้องมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยสัมผัสทางผิวหนัง แนะนำให้ล้างทำความสะอาดโดยการฟอกสบู่และล้างออกด้วยน้ำ และให้การรักษาระดับประคองตามอาการ ส่วนผู้ป่วยที่รับประทานพืชพิษที่มีผลึกแคลเซียมออกซาเลตรูปร่างคล้ายเข็ม ผู้ป่วยจะมีอาการระคายเคืองในช่องปาก และลำคอ ในรายที่มี

อาการรุนแรงอาจมีการบวมของทางเดินหายใจส่วนบน ห้ามทำการล้างท้อง หรือให้ผงถ่านกัมมันต์เพื่อแก้พิษ เพราะจะทำให้มีการระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น แนะนำให้ผู้ป่วยดื่มนมเย็น หรือ รับประทานไอศกรีมเพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวดในช่องปากและลำคอ สังเกตอาการของผู้ป่วยที่โรงพยาบาลเป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง และให้การรักษาระดับประคองตามอาการ เช่น ให้ยาชา lidocaine อมกลั้วปากเพื่อลดอาการเจ็บปวด ให้ยาต้านฮิสตามีน หรือ ยาลดอาการอักเสบกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ให้ยาพ่นขยายหลอดลม เป็นต้น นอกจากนี้ การให้ความรู้แก่ประชาชนเกี่ยวกับพิษของพืชกลุ่มนี้เป็นสิ่งที่มีความสำคัญ เพื่อป้องกันตนเองและสมาชิกในครอบครัวให้หลีกเลี่ยงการได้รับพิษ

## เอกสารอ้างอิง

1. Franceschi VR, Nakata PA. Calcium oxalate in plants: formation and function. *Annu Rev Plant Biol.* 2005;56:41-71. doi: 10.1146/annurev.arplant.56.032604.144106.
2. Franceschi VR, Horner HT. Calcium oxalate crystals in plants. *Bot Rev.* 1980;46:361-427. doi: 10.1007/BF02860532.
3. Doege SJ. The role of natural calcium oxalate crystals in plant defense against chewing insects. *Inquiry* [Internet]. 2003 [cited 2024 Apr 19];4(1):15. Available from: <https://scholarworks.uark.edu/inquiry/vol4/iss1/15>
4. กัญจนนา โป๊ะเงิน, ภัทริยา สุทธิเชื้อนาค. การตรวจผลึกแคลเซียมออกซาเลตในผักพื้นเมืองภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: กรมวิชาการเกษตร; 2548 [สืบค้นเมื่อ 19 เม.ย. 2567]. สืบค้นจาก: <http://lib.doa.go.th/multim/BB00347.pdf>
5. เบนจมาภรณ์ ลิ่มประเสริฐ. สาระนำรู้จากผัก กรดออกซาลิก ในผัก ผลไม้ อาจทำให้เกิดนิ่วได้ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: กรมส่งเสริมการเกษตร; ม.ป.ป. [สืบค้นเมื่อ 19 เม.ย. 2567]. สืบค้นจาก: [http://www.agri-man.doae.go.th/home/news3/news3\\_1/vegetable/0051\\_67.1.53\(18.10.10\).pdf](http://www.agri-man.doae.go.th/home/news3/news3_1/vegetable/0051_67.1.53(18.10.10).pdf)
6. นพมาศ สุนทรเจริญนนท์. ผักผลไม้...ที่ควรระวังในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2556 [สืบค้นเมื่อ 19 เม.ย. 2567]. สืบค้นจาก: <https://pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/141/ผักผลไม้ที่ควรระวังในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง/>
7. สำนักงานข้อมูลสมุนไพร. พืชพิษ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2556 [สืบค้นเมื่อ 19 เม.ย. 2567]. สืบค้นจาก: <https://medplant.mahidol.ac.th/tpex/poison/poison.htm>
8. ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี. ภาวะเป็นพิษจากพืช [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; ม.ป.ป. [สืบค้นเมื่อ 19 เม.ย. 2567]. สืบค้นจาก: <https://www.rama.mahidol.ac.th/poisoncenter/th/pois-cov/Plant>
9. Nelson LS, Goldfrank LR. Plants. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR Hoffman RS, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p.1597-616.
10. MerativeTM Micromedex® TOMES® System. Plants-dermatitis. In: MerativeTM Micromedex® TOMES® System [electronic version]. Ann Arbor (Michigan): Merative; 2024 [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com> (Subscription required to view)

11. ฐานข้อมูลเกษตรดิจิทัล. ข้อมูลพันธุ์ไม้ แก้วสารพัดนึก *Alocasia sandieriana* Bull [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: คณะเกษตร มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์; 2564 [สืบค้นเมื่อ 19 เม.ย. 2567]. สืบค้นจาก: <https://data.addrun.org/plant/archives/427-alocasia-sandieriana-bull>
12. ฐานข้อมูล PHARM สำนักงานข้อมูลสมุนไพร. ARACEAE *Colocasia esculenta* (L.) Schott [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; ม.ป.ป. [สืบค้นเมื่อ 19 เม.ย. 2567]. สืบค้นจาก: <https://medplant.mahidol.ac.th/pharm/botanic.asp?bc=0331&kw=%BA%C-D%B9>
13. ฐานข้อมูลเกษตรดิจิทัล. ข้อมูลพันธุ์ไม้ บอนสี *Caladium bicolor* (Aiton) Vent. [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: คณะเกษตร มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์; 2564 [สืบค้นเมื่อ 19 เม.ย. 2567]. สืบค้นจาก: <https://data.addrun.org/plant/archives/269-caladium-bicolor-aiton-vent>

## เภสัชบำบัดขั้นสูงของ tenecteplase ในการเป็นยาละลายลิ่มเลือด สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

### Advanced Pharmacotherapy of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients

ณิชาทรร สุทธิวารี, ภ.บ. <sup>1</sup> e-mail: nichapat.su.9@gmail.com	Nichapat Suttiwaree, Pharm.D. <sup>1</sup> e-mail: nichapat.su.9@gmail.com
โชติกา ศุภโกศล, ภ.บ. <sup>2</sup> e-mail: chogusso@gmail.com	Chotika Suphakoson, Pharm.D. <sup>2</sup> e-mail: chogusso@gmail.com
เกศรินทร์ จำปาทิพย์, ภ.บ. <sup>3</sup> e-mail: c.kessarín@hotmail.com	Kessarín Champathíp, Pharm.D. <sup>3</sup> e-mail: c.kessarín@hotmail.com
ณหทัย อุณาภาค, ภ.บ., ภ.ม. <sup>4</sup> e-mail: pattara_1441@hotmail.com	Nahathai Unabhak, B.S. (Pharm.), M.Pharm. <sup>4</sup> e-mail: pattara_1441@hotmail.com
พีรวัฒน์ จินาทองไทย, ภ.บ., ว.ภ.(เภสัชบำบัด) <sup>5</sup> e-mail: Peerawat.j@ubu.ac.th	Peerawat Jinatongthai, B.S. (Pharm.), BCP <sup>5</sup> e-mail: Peerawat.j@ubu.ac.th
พนัชกร เตชอังกูร, ภ.บ. <sup>5</sup> e-mail: phanutgorn.t@ubu.ac.th	Phanutgorn Techa-angkoon, Pharm.D. <sup>5</sup> e-mail: phanutgorn.t@ubu.ac.th
ทิภาดา สามสีทอง, ภ.บ., ว.ภ.(เภสัชบำบัด) <sup>5</sup> ผู้รับผิดชอบหลัก e-mail: Tipada.s@ubu.ac.th	Tipada Samseethong, Pharm.D., BCP <sup>5</sup> Corresponding author e-mail: Tipada.s@ubu.ac.th

<sup>1</sup> กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีสะเกษ

<sup>1</sup> Pharmacy Department, Sisaket Hospital

<sup>2</sup> กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลวารินชำราบ

<sup>2</sup> Pharmacy Department, Warinchamrab Hospital

<sup>3</sup> กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลเกษมศรีวิสัย

<sup>3</sup> Pharmacy and Consumer Protection Department, Kaset Wisai Hospital

<sup>4</sup> กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

<sup>4</sup> Pharmacy Department, Sunprasitthiprasong Hospital

<sup>5</sup> กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

<sup>5</sup> Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubonratchatani University

รับบทความ: 8 สิงหาคม 2567

แก้ไข: 8 กุมภาพันธ์ 2568

ตอบรับ: 24 กุมภาพันธ์ 2568

#### บทคัดย่อ

ปัจจุบันการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันจะเป็นการรักษาด้วย alteplase ซึ่งเป้าหมายการรักษาเพื่อลดความพิการ แต่พบข้อจำกัดของ alteplase คือมีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองค่อนข้างสูงและยาออกฤทธิ์สั้น รวมถึงอัตราการได้รับ alteplase ของผู้ป่วยที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง ใน

#### Abstract

The standard thrombolytic therapy for acute ischemic stroke within 4.5 hours is alteplase which is aimed at improving disability. However, a significant limitation of alteplase is its relatively high risk of intracerebral hemorrhage and its short duration of action; only

ปัจจุบันมีเพียงร้อยละ 9.26 เท่านั้น จึงมีการพัฒนา ยาละลายลิ่มเลือด tenecteplase ขึ้นเพื่อลดข้อจำกัด ดังกล่าว จากข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์และด้านเภสัช-พลศาสตร์พบว่า tenecteplase มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่า และมีความเฉพาะเจาะจงต่อไฟบรินมากกว่า alteplase ทำให้สามารถบริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ภายในระยะเวลาสั้นได้ ตามแนวทางการรักษา American Heart Association/American Stroke Association ค.ศ. 2019 ได้แนะนำการใช้ alteplase และ tenecteplase ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนตามหลักฐานเชิง-ประจักษ์พบว่า tenecteplase มีประสิทธิภาพสามารถ ลดความพิการและเกิดอาการข้างเคียงได้เช่นเดียวกับ alteplase แต่มีประสิทธิภาพดีกว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรค หลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีการอุดตันหลอดเลือด ขนาดใหญ่ ที่ต้องได้ทำหัตถการนำลิ่มเลือดออกผ่านทาง สายสวน รวมถึงมีข้อมูลการศึกษาเพื่อนำไปใช้ในผู้ป่วย โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันอื่น ๆ ได้แก่ กลุ่ม ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดภายใน 4.5 ชั่วโมง ที่ไม่เข้าเกณฑ์การทำ mechanical thrombectomy และกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีระยะ- เวลามากกว่า 4.5 ถึง 24 ชั่วโมง ปัจจุบันจึงมีการศึกษา ของ tenecteplase ในกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้น่ามากขึ้นทั้งทาง ด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย รวมถึงความคุ้มค่าด้าน ต้นทุนประสิทธิผล

**คำสำคัญ:** โรคหลอดเลือดสมอง; หลอดเลือดสมองขาด เลือดเฉียบพลัน; ยาละลายลิ่มเลือด; tenecteplase

**การอ้างอิงบทความ:**

ณิชาภัทร สุทธิวารีย์, โชติกา ศุภโกศล, เกศรินทร์ จำปาทิพย์, ณนทัย อุณาภาค, พีรวัฒน์ จินาทองไทย, พนัชกร เตชอังกูร, และคณะ. เภสัชบำบัดขั้นสูงของ tenecteplase ในการเป็นยาละลายลิ่ม- เลือดสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบ- พลัน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2568;35(1):55-69.

9.26% of patients received alteplase within 4.5 hours. Tenecteplase has been developed as an alternative thrombolytic drug. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies have shown that tenecteplase has a longer half-life and greater specificity for fibrin. An advantage of tenecteplase is its ability to be administered via intravenous bolus. According to the 2019 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke by the American Heart Association/American Stroke Association, thrombolysis is recommended for both alteplase and tenecteplase. Additionally, evidence from previous studies indicates that tenecteplase has an efficacy and safety profile similar to alteplase. However, tenecteplase appears to be more effective than alteplase in patients with ischemic stroke caused by large vessel occlusions who are undergoing mechanical thrombectomy. In addition, there is still study for evidence supporting the use of tenecteplase in other populations, such as those with ischemic stroke within 4.5 hours who are not eligible for thrombectomy and those with ischemic stroke occurring between 4.5 to 24 hours. Currently, ongoing studies aim to provide more evidence regarding the benefits, safety and cost-effectiveness of tenecteplase for a broader patient population and its cost-effectiveness.

**Keyword:** cerebrovascular disease; acute ischemic stroke; thrombolysis; tenecteplase

**Citation:**

Suttiwaree N, Suphakoson C, Champathip K, Unabhak N, Jinatongthai P, Techa-angkoon P, et al. Advanced pharmacotherapy of tenecteplase for thrombolysis in acute ischemic stroke patients. Thai J Hosp Pharm. 2025;35(1): 55-69.

## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับ tenecteplase ในด้านเภสัชจลนศาสตร์ ด้านเภสัชพลศาสตร์ และด้านการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิก
2. สามารถอธิบายความก้าวหน้าในการใช้ tenecteplase เป็นยาละลายลิ่มเลือดทางเลือกสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ในอนาคตได้

## บทนำ

โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับสองของโลก โดยโรคหลอดเลือดสมองแบ่งออกเป็น 2 ประเภทคือ โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (ischemic stroke) และโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจากภาวะเลือดออก (hemorrhagic stroke) ในปี ค.ศ. 2019 พบอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเป็นร้อยละ 60 ของโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด<sup>1</sup> สำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke; AIS) ในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา พบการรักษาที่สำคัญและมีประสิทธิภาพช่วยลดความพิการของโรคนี้คือการให้ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) เพื่อเป็นการสลายลิ่มเลือดที่อุดตัน เพิ่มการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงสมองส่วนที่ขาดเลือด (reperfusion of cerebral blood flow) ให้เร็วที่สุด<sup>2</sup> ในปัจจุบันแนวทางการรักษา AIS ของสมาคมโรคหลอดเลือดสมองประเทศสหรัฐอเมริกา (American Heart Association/American Stroke Association; AHA/ASA) ปี ค.ศ. 2019<sup>3</sup> ได้แนะนำการรักษา AIS ด้วย alteplase ซึ่งเป็น recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) ใช้เป็นยาละลายลิ่มเลือดหลักในการรักษา

ข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของ rt-PA เริ่มจากการศึกษาของสถาบันโรคทางระบบประสาทและโรคหลอดเลือดสมองแห่งชาติ ประเทศสหรัฐอเมริกา (National Institute of Neurological Disorders and Stroke; NINDS)<sup>4</sup> ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1995 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ rt-PA ภายใน 3 ชั่วโมง หลังจากเกิดภาวะ AIS ช่วยลดความพิการได้ร้อยละ 30 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก โดย rt-PA ไม่มีผลในด้านลดอัตราการเสียชีวิต อาการข้างเคียงหลักที่พบหลังได้รับ rt-PA คือการเกิดเลือดออกใน

สมองชนิดมีอาการใน 36 ชั่วโมง (symptomatic intracranial hemorrhage; sICH) ร้อยละ 6.4 เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกร้อยละ 0.6 และในปี ค.ศ. 2008 มีการศึกษา European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III<sup>5</sup> ที่ทำการศึกษารักษาด้วย rt-PA หลังจากเกิดภาวะ AIS ภายใน 4.5 ชั่วโมง ผลที่ได้พบว่าการใช้ rt-PA ในระยะเวลาดังกล่าวสามารถลดความพิการได้ 1.34 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (rt-PA ร้อยละ 52.4 เปรียบเทียบกับยาหลอก ร้อยละ 45; 95%CI: 1.02 - 1.76,  $p$ -value=0.04) และพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ rt-PA มีอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage; ICH) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 1.73 เท่าอย่างมีนัยสำคัญ (rt-PA ร้อยละ 27 เปรียบเทียบกับยาหลอก ร้อยละ 17.6;  $p$ -value=0.001) การศึกษาทั้งสองนี้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ rt-PA ในการลดความพิการและผลข้างเคียงจากภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกในสมองที่ยังคงเป็นข้อจำกัดในการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด

ในปี ค.ศ. 2005 ได้มีการพัฒนา tenecteplase (บางครั้งใช้คำย่อว่า TNK) ซึ่งเป็นยากลุ่ม tissue-type plasminogen activator (t-PA) ใช้เป็นยาละลายลิ่มเลือด โดยมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ดีกว่า rt-PA ได้แก่ ค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่าและมีความเฉพาะเจาะจงต่อไฟบริน (fibrin) มากกว่า โดยสามารถบริหารยานี้ด้วยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำภายในระยะเวลาสั้น (intravenous bolus) ได้ ซึ่งต่างจาก rt-PA ที่ต้องบริหารโดยการให้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1 ชั่วโมง<sup>6,8</sup> แนวทางการรักษาของ AHA/ASA ในปี ค.ศ. 2013 ได้แนะนำ TNK เป็นยาละลายลิ่มเลือดทางเลือกในการใช้รักษา AIS และแนวทางการรักษาของ AHA/ASA ในปี ค.ศ. 2019<sup>3</sup> ได้เพิ่มคำแนะนำว่าสามารถ

เลือกใช้ TNK ขนาด 0.25 mg/kg แทน rt-PA ได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ AIS ภายใน 4.5 ชั่วโมง และต้องเข้ารับการรักษาต่อด้วยการทำหัตถการนำลิ่มเลือดออกผ่านทางสายสวน (mechanical thrombectomy; MT)

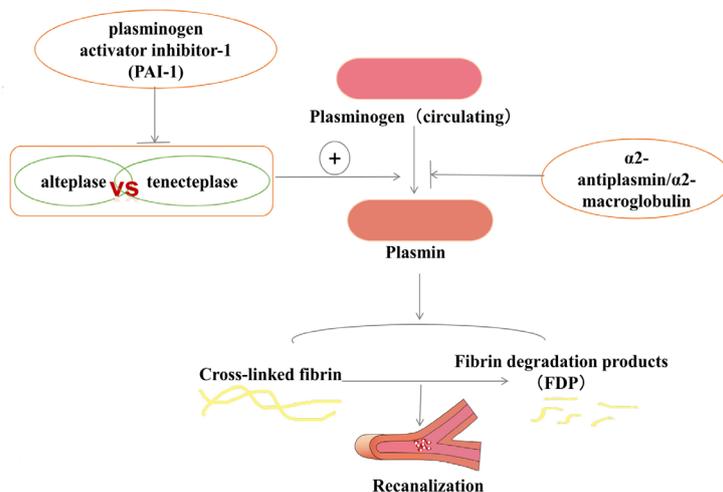
นอกจากนี้ ในปัจจุบันมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ TNK สำหรับการรักษา AIS ในกลุ่มประชากรที่หลากหลายมากขึ้น เช่น กลุ่มผู้ป่วย AIS ที่ไม่สามารถทำ MT กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่า 4.5 ชั่วโมง กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง รวมถึงข้อมูลประสิทธิผลของการนำไปใช้ในรถเคลื่อนที่สำหรับรักษาโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มเติม จึงเป็นที่มาของการทบทวนวรรณกรรมทางวิชาการเกี่ยวกับ TNK ที่จะกล่าวต่อไปในบทความนี้

### เภสัชพลศาสตร์ของ tenecteplase

ในร่างกายปกติจะมีกระบวนการสร้างลิ่มเลือดและสลายลิ่มเลือดอย่างสมดุล โดยการสลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) จะเกิดขึ้นที่เซลล์เอนโดทีเลียมในหลอดเลือด (vascular endothelium cell) โดยการหลั่ง tissue plasminogen activator (t-PA) ซึ่งมีความสามารถในการเปลี่ยน plasminogen ให้เป็น plasmin จากนั้น plasmin จะเข้าไปจับกับส่วนประกอบของไฟบรินในเลือดที่เกาะเป็นก้อน (cross-linked fibrin proteins) ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของ thrombus จากนั้นจะเกิดการตัด

โครงสร้างไฟบรินด้วยเอนไซม์ทำให้ลิ่มเลือดสลายตัว<sup>9-11</sup> ดังแสดงในรูปที่ 1

TNK ดัดแปลงมาจากโครงสร้างของ t-PA ในร่างกายให้เป็น recombinant fibrin specific plasminogen activator โดยโครงสร้างของ TNK จะคล้ายกับ rt-PA แต่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีน 3 แห่ง ได้แก่ ตำแหน่งกรดอะมิโน T (threonine) ตำแหน่ง 103 เปลี่ยนเป็นกรดอะมิโน asparagine มีผลทำให้ลดอัตราการจับ TNK และเพิ่มความจำเพาะต่อไฟบริน ตำแหน่งกรดอะมิโน N (asparagine) ตำแหน่ง 117 เปลี่ยนเป็นกรดอะมิโน glutamine ทำให้ลดอัตราการจับด้าย และตำแหน่งกรดอะมิโน K (lysine) มีการเปลี่ยน 4 ตำแหน่ง คือ ตำแหน่ง 296 ถึง 299 เปลี่ยนแปลงจากกรดอะมิโน lysine, histidine, arginine และ arginine เป็นกรดอะมิโน alanine ดังแสดงในรูปที่ 2 ทำให้ TNK มีความเฉพาะเจาะจงต่อไฟบรินสูงกว่า rt-PA ถึง 14 เท่า มีความต้านทานต่อการกระตุ้น PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) ได้สูงกว่า rt-PA ถึง 80 เท่า ซึ่ง PAI-1 เป็น endogenous inhibitor มีหน้าที่ช่วยป้องกันไม่ให้เกิดการสลายลิ่มเลือดมากเกินไป ส่งผลให้ TNK มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ดีกว่า rt-PA เนื่องจากมีประสิทธิภาพและความจำเพาะในการสลายลิ่มเลือดได้มากขึ้น<sup>10-12</sup> รวมถึงระยะเวลาการออกฤทธิ์นานกว่า t-PA และ rt-PA



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาสลายลิ่มเลือด<sup>9</sup>

(ตารางที่ 1) โดยทั้ง TNK และ rt-PA ไม่มีฤทธิ์ในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทำให้ไม่เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันมาทำลายยา

### เภสัชจลนศาสตร์ของ tenecteplase

TNK เป็นยาที่บริหารผ่านทางหลอดเลือดดำ โดยยามีการกระจายตัว ซึ่งสัมพันธ์กับน้ำหนักตัวและปริมาตรเลือดในร่างกาย (plasma volume) ซึ่งค่าการกระจายตัวของ TNK ประมาณ 6 – 8 ลิตร ดังนั้นยาส่วนใหญ่อยู่ในหลอดเลือดเป็นหลัก มีการกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อได้น้อย มีกระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพยาผ่านทางตับเป็นหลัก สำหรับการกำจัด TNK จะจับกับตัวรับเฉพาะที่ตับและถูกเปลี่ยนเป็นเปปไทด์ขนาดเล็ก นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบการจับ receptor ที่ตับของ TNK กับยาในกลุ่ม rt-PA พบว่า TNK มีการจับกับ receptor ที่ตับน้อยกว่ายาในกลุ่ม rt-PA ส่งผลทำให้ TNK มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานมากขึ้น<sup>9-12</sup> (ตารางที่ 1) จากข้อมูลกระบวนการเปลี่ยนแปลงของ TNK ที่ถูกทำลายที่ตับเป็นหลัก จึงสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ และเนื่องจาก TNK มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่า rt-PA ทำให้สามารถบริหารยาได้ในรูปแบบ IV bolus เพียงครั้งเดียว ทำให้สะดวกสำหรับ

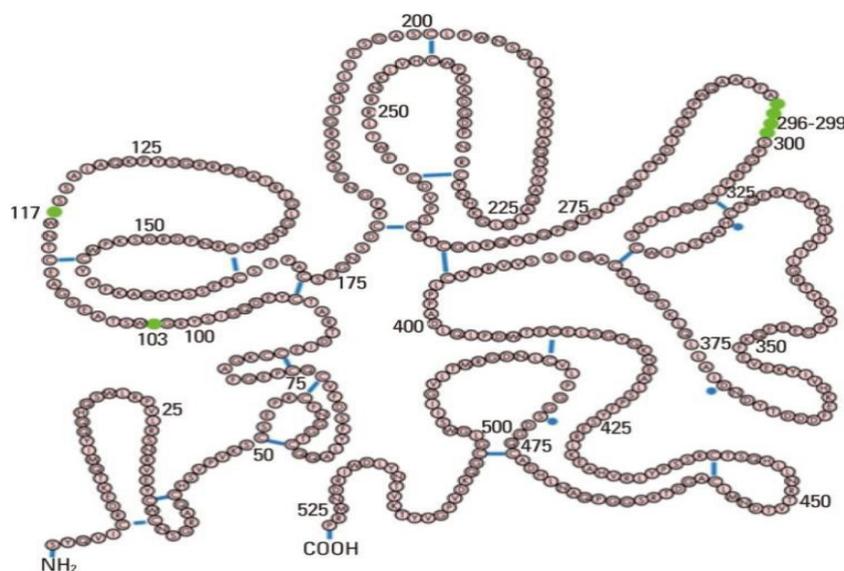
การบริหารยาและการส่งต่อผู้ป่วยระหว่างโรงพยาบาล

จากคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัช-จลนศาสตร์ดังกล่าว แสดงให้เห็นว่า TNK มีแนวโน้มในการออกฤทธิ์ละลายลิ่มเลือดที่ดีและมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับคุณสมบัติของ rt-PA และจากคุณลักษณะของ TNK ทำให้ TNK อาจเป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพและมีความเหมาะสมในการนำ TNK มาใช้เป็นยาหลักในการรักษา AIS แทน rt-PA ได้ในอนาคต

### อาการไม่พึงประสงค์

#### อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ

- การเกิดภาวะเลือดออกง่ายสามารถพบได้ทั่วร่างกายตั้งแต่ระดับไม่รุนแรงจนถึงระดับอันตรายแก่ชีวิต
- การเกิดเลือดออกทั้งหมด ระดับไม่รุนแรงพบร้อยละ 21 และระดับรุนแรงร้อยละ 4.7
- การเกิดเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร ระดับไม่รุนแรงร้อยละ 1.9 และระดับรุนแรงร้อยละ 1
- การเกิดเลือดออกของหลอดเลือดแดงที่ไต (renal artery hemorrhage) ระดับไม่รุนแรงร้อยละ 3.7 และระดับรุนแรงร้อยละ 1



รูปที่ 2 โครงสร้างของ tenecteplase แสดงตำแหน่ง 103, 117, และ 296 ถึง 299 ที่มีการเปลี่ยนกรดอะมิโนบน tissue-plasminogen activator (t-PA)<sup>12</sup>

**ตารางที่ 1** เปรียบเทียบเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของ rt-PA กับ TNK<sup>9-11</sup>

ยาและคุณสมบัติ	Alteplase (rt-PA)	Tenecteplase (TNK)
ข้อบ่งใช้	STEMI, ischemic stroke	STEMI, ischemic stroke
<b>เภสัชพลศาสตร์</b>		
Relative fibrin specificity	++	+++
Fibrinogen depletion	+++	+
PAI-1 resistance	+	++
BBB damage	++	ไม่มีข้อมูล
Immunogenicity	ไม่กระตุ้นภูมิคุ้มกัน	ไม่กระตุ้นภูมิคุ้มกัน
Plasminogen activation	โดยตรง	โดยตรง
<b>เภสัชจลนศาสตร์</b>		
Distribution	สัมพันธ์กับน้ำหนักตัวและ plasma volume (Vd = 6-8 L)	สัมพันธ์กับน้ำหนักตัว และ plasma volume (Vd = 8.1 L)
Metabolism	เปลี่ยนแปลงยาผ่านทางตับ	เปลี่ยนแปลงยาผ่านทางตับ
Excretion	ยามากกว่าร้อยละ 50 ถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดภายใน 5 นาที หลังจากได้รับยา และยาประมาณร้อยละ 80 ถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดภายใน 10 นาที	ค่าเฉลี่ยของยาที่ถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดอยู่ที่ 99 – 119 mL/min
CL (mL/min)	565	151
Plasma half-life (min)	4-6	17-20

BBB = blood brain barrier

PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1

Vd = volume of distribution

++ จำเพาะเจาะจงปานกลาง

CL= mean systemic plasma clearance

STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction

+ จำเพาะเจาะจงน้อย

+++ จำเพาะเจาะจงมาก

- อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 6.2  
 - อาการข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน การศึกษาเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ระหว่าง TNK กับ rt-PA พบว่า  
 - อัตราการเกิดเลือดออกในสมอง ไม่แตกต่างกันระหว่าง TNK กับ rt-PA โดยพบร้อยละ 2 และร้อยละ 2.3

ตามลำดับ  
 - อาการบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง (angio-edema) ในกลุ่มที่ได้รับ TNK คิดเป็นร้อยละ 2.4 และกลุ่มที่ได้รับ rt-PA คิดเป็นร้อยละ 0.4  
 - การเกิดเลือดออกแบบรุนแรงนอกสมอง (major non-cerebral bleeding events) ในกลุ่มที่ได้รับ TNK

คิดเป็นร้อยละ 4.7 และกลุ่มที่ได้รับ rt-PA คิดเป็นร้อยละ 5.9<sup>13</sup>

ในปัจจุบันการศึกษาการใช้ TNK ในผู้ป่วย AIS ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในรูปแบบ RCT และการศึกษาเปรียบเทียบด้วยแบบความไม่ด้อยกว่า (non-inferiority trial) โดยเปรียบเทียบกับ rt-PA จากข้อมูลตามแนวทางการรักษาของ AHA/ASA พบว่า TNK ได้ถูกแนะนำให้เป็นการรักษาทางเลือกสำหรับการรักษา AIS ที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง และยังมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่า 4.5 ชั่วโมง (4.5–24 ชั่วโมง) ที่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน ซึ่งจะเห็นข้อมูลสนับสนุนการใช้ TNK สำหรับรักษา AIS ในอนาคต

#### การศึกษาการได้รับ TNK หลังมีภาวะ AIS ภายใน 4.5 ชั่วโมง

ข้อมูลการศึกษาการใช้ TNK ในผู้ป่วย AIS มีการศึกษาขนาด TNK ตั้งแต่ 0.1 - 0.4 mg/kg โดยการศึกษาในปี ค.ศ. 2014 เป็นการศึกษาเปรียบเทียบขนาด TNK ระหว่าง 0.1, 0.25 และ 0.4 mg/kg เปรียบเทียบกับ rt-PA 0.9 mg/kg พบว่าการศึกษานี้ถูกยุติก่อนกำหนดเนื่องจากพบอัตราการเกิด sICH ในกลุ่มที่ได้รับ TNK 0.4 mg/kg ร้อยละ 15.8 ต่อมาในปี ค.ศ. 2017 การศึกษา Tenecteplase versus Alteplase for Management of Acute Ischaemic Stroke (NOR-TEST)<sup>15</sup> เป็นการศึกษาแรกที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบโดยตรงระหว่าง TNK 0.4 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 40 mg) กับยา rt-PA 0.9 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 mg) ในผู้ป่วย AIS ที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง โดยผลการศึกษาทางด้านการประสิทธิผลจะประเมินผลลัพธ์ด้านการลดความพิการด้วย modified Rankin Scale score (mRS score) ที่ช่วงคะแนน 0-1 ซึ่งแสดงถึงระดับความพิการว่าผู้ป่วยมีอาการเป็นปกติหรือมีความบกพร่องความพิการเพียงเล็กน้อย โดยประเมินผลลัพธ์ที่ 3 เดือน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ TNK พบร้อยละ 64 และกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA ร้อยละ 63 (OR=1.08; 95%CI: 0.84–1.38, *p*-value=0.52) ผลลัพธ์ทางความปลอดภัยด้านการเกิดเลือดออกใน

สมองในกลุ่มที่ได้รับ TNK และ rt-PA พบร้อยละ 9 และร้อยละ 10 ตามลำดับ จากข้อมูลการศึกษานี้พบว่าการใช้ TNK ในขนาด 0.4 mg/kg สามารถใช้ในการรักษา AIS ได้เช่นกัน การศึกษาต่อมา Effect of Intravenous Tenecteplase Dose on Cerebral Reperfusion before Thrombectomy in Patients with Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke (EXTEND-IA TNK) part II<sup>16</sup> ปี ค.ศ. 2020 เป็นการศึกษาเพื่อหาขนาด TNK ที่เหมาะสมโดยเปรียบเทียบขนาดยา 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 25 mg) กับ 0.4 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 40 mg) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองขนาดใหญ่อุดตันที่วางแผนทำ MT พบว่าการใช้ยาทั้ง 2 ชนิดให้ประสิทธิผลในการรักษา AIS ไม่แตกต่างกัน โดยประเมินจากผลการ reperfusion มากกว่าร้อยละ 50 ของบริเวณที่มีการขาดเลือดก่อนการทำ MT พบได้ร้อยละ 19.3 เท่ากันทั้งสองกลุ่ม (RR=1.03; 95%CI: 0.66-1.61, *p*-value=0.89) และอัตราการเกิด sICH ให้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่มที่ได้รับ TNK 0.4 mg/kg และ 0.25 mg/kg เกิดร้อยละ 4.7 และร้อยละ 1.3 ตามลำดับ (RR=3.3; 95%CI: 0.5-7.2) จากผลการศึกษานี้พบว่าการใช้ TNK ในขนาด 0.4 mg/kg และ 0.25 mg/kg ให้ประสิทธิผลและความปลอดภัยในการรักษา AIS ได้ไม่แตกต่างกัน และยังมีการศึกษาอื่น ๆ เช่น Tenecteplase versus Alteplase in Acute Ischaemic Cerebrovascular Events (TRACE-2)<sup>17</sup> และ Intravenous Tenecteplase Compared with Alteplase for Acute Ischaemic Stroke in Canada (AcT)<sup>18</sup> ที่ทำการเปรียบเทียบ TNK 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 25 mg) กับ rt-PA 0.9 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 mg) พบว่าประสิทธิผลในด้านการลดความพิการ (mRS score 0-1) และผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยในการเกิด sICH ของยาทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 2) การศึกษา Tenecteplase versus Alteplase for Acute Stroke within 4.5 h of Onset (ATTEST-2)<sup>19</sup> ปี ค.ศ. 2024 เป็นการศึกษา RCT แบบ non-inferiority trial ก่อนในเบื้องต้นและทำการวิเคราะห์ความเหนือกว่า

(superiority trial) ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ TNK 0.25 mg/kg กับ rt-PA 0.9 mg/kg ในการรักษาผู้ป่วย AIS ภายใน 4.5 ชั่วโมง หลังจากเริ่มมีอาการ พบว่า TNK มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า rt-PA โดยประเมินผลลัพธ์จาก mRS score ที่ 90 วัน (OR=1.07; 95%CI: 0.90–1.27,  $p$ -value<0.0001 for non-inferiority) แต่ไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่า rt-PA ( $p$ -value=0.43 for superiority) ในขณะที่ผลด้านความปลอดภัยพบว่า มีอัตราการเกิด sICH ไม่แตกต่างกัน คือร้อยละ 2 ทั้งในกลุ่มที่ได้รับ TNK และ rt-PA (OR=1.37; 95%CI: 0.69–2.70,  $p$ -value=0.37)

เมื่อพิจารณาจากข้อมูลการศึกษาที่มีจนถึงปัจจุบัน แสดงให้เห็นถึงเหตุผลที่น่าเชื่อถือและหลักฐานที่มีน้ำหนักในการรักษาผู้ป่วย AIS ที่แสดงอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง ด้วย TNK ขนาด 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 25 mg) ที่สามารถให้ผลการรักษาทางคลินิกที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้ไม่แตกต่างจากการใช้ rt-PA 0.9 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 mg)

### การศึกษาการได้รับ TNK ในกลุ่มผู้ป่วย MT

การรักษาโรค AIS ในปัจจุบันจะเป็นการรักษาเริ่มต้นด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับการพิจารณาว่าผู้ป่วยสามารถทำ MT ได้หรือไม่ โดยตามแนวทางการรักษา AHA/ASA ปี ค.ศ. 2019<sup>3</sup> ได้กำหนดเกณฑ์ประเมินสำหรับผู้ป่วยที่ควรได้รับการรักษาด้วย MT ดังนี้

1. อายุ  $\geq 18$  ปี
  2. มีอาการ AIS  $\leq 6$  ชั่วโมง
  3. Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS) score  $\geq 6$  คะแนน
  4. Pre-stroke mRS score 0-1
  5. มีการอุดตันที่หลอดเลือดขนาดใหญ่ตำแหน่ง internal carotid artery หรือ middle cerebral artery (MCA) segment 1 (M1)
  6. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score  $\geq 6$  คะแนน
- สำหรับการศึกษา Safety and Efficacy of Te-

necteplase in Older Patients with Large Vessel Occlusion: a Pooled Analysis of the EXTEND-IA TNK Trials (EXTEND-IA TNK)<sup>20</sup> ที่ทำการศึกษาแบบ non-inferiority trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ TNK 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 25 mg) กับ rt-PA 0.9 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 mg) ในผู้ป่วย AIS ที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง โดยมีสาเหตุมาจากการอุดตันเส้นเลือดขนาดใหญ่ในสมองและมีข้อบ่งชี้ในการทำ MT ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพพิจารณาจากผลการ reperfusion ที่มากกว่าร้อยละ 50 พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยในกลุ่มที่ได้รับ TNK ร้อยละ 22 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ rt-PA ร้อยละ 10 (incidence difference ร้อยละ 12; 95%CI: 2-21; incidence ratio = 2.2; 95%CI: 1.1-4.4,  $p$ -value=0.002) อีกทั้งค่ามัธยฐานของคะแนน mRS ที่ 90 วัน ในกลุ่มที่ได้รับ TNK น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ rt-PA (median mRS score, 2 vs. 3; OR=1.7; 95%CI: 1.0-2.8,  $p$ -value=0.04) และด้านความปลอดภัยพบว่า มีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองร้อยละ 1 ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

จากการศึกษาสรุปได้ว่าผู้ป่วย AIS ที่มีสาเหตุมาจากการอุดตันของเส้นเลือดขนาดใหญ่ในสมอง โดยมีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง ร่วมกับการทำ MT พบว่าการได้รับ TNK สามารถทำให้เกิดการ reperfusion ได้มากกว่า และยังมีผลช่วยลดความพิการได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ rt-PA นอกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างของการเกิดภาวะเลือดออกในสมองระหว่างสองกลุ่ม ซึ่งจากการศึกษานี้จึงแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ TNK ไม่ด้อยไปกว่า rt-PA

### การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ TNK แบบขยายระยะเวลาในการให้ (extending time windows)

จากการศึกษาที่ผ่านมาจะเป็นการให้ยาละลายลิ่มเลือดภายใน 4.5 ชั่วโมง ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่ได้รับยาภายในเวลาที่กำหนด จึงมีการศึกษาแบบขยายระยะเวลาการให้ TNK ในผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่า 4.5 ชั่วโมง (4.5–24 ชั่วโมง) โดยเฉพาะในกรณีของการเกิด AIS ขณะ

**ตารางที่ 2** สรุปข้อมูลการศึกษาการใช้ TNK สำหรับรักษา AIS ในกลุ่มประชากรต่าง ๆ

การศึกษา	จำนวนประชากร (คน)	การรักษา	ผลลัพธ์หลักของการศึกษา	อัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (sICH)	อัตราการตายที่ 90 วัน
<b>ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มแสดงอาการจนได้รับการรักษาภายใน 4.5 ชั่วโมง</b>					
TNK-S2B <sup>14</sup> (2010)	112	TNK 0.1, 0.25, 0.4 mg/kg vs rt-PA 0.9 mg/kg	mRS score 0-1 at 90 days TNK 0.1: 45.2%, (95%CI: 27.3-64.0) TNK 0.25: 48.4%, (95%CI: 30.2-66.9) TNK 0.4: 36.8%, (95%CI: 16.3-61.6) rt-PA: 41.9%, (95%CI: 24.6-60.9)	TNK 0.1: 0%, (95%CI: 0-11.2) TNK 0.25: 6.5% (95%CI: 0.8-21.4) TNK 0.4: 15.8% (95%CI: 3.4-39.6) rt-PA: 3.2% (95%CI: 0.1-16.7)	TNK 0.1: 6.5% (95%CI: 0.8-21.4) TNK 0.25: 22.6% (95%CI: 9.6-41.1) TNK 0.4: 15.8% (95%CI: 3.4-39.6) rt-PA: 25.8% (95%CI: 11.9-44.6)
NOR-TEST (2017) <sup>15</sup>	1100	TNK 0.4 mg/kg vs rt-PA 0.9 mg/kg	mRS score 0-1 at 90 days TNK 64% vs rt-PA 63% (OR=1.08; 95%CI: 0.84-1.38, p-value=0.52)	TNK: 3% rt-PA: 2% (OR=1.16; 95%CI: 0.51-2.68, p-value=0.49)	TNK: 5% rt-PA: 5% (OR=1.12; 95%CI: 0.63-2.02, p-value=0.68)
EXTEND IA-TNK <sup>16</sup> (2018)	202	TNK 0.25 mg/kg vs rt-PA 0.9 mg/kg	Reperfusion $\geq$ 50% TNK 22% vs rt-PA 10% (OR=2.6; 95%CI: 1.1-5.9, p-value=0.002 [non-inferiority])	TNK: 1% rt-PA: 1% OR=1 (95%CI: 0.1-16.2, p-value=0.99)	TNK: 10% rt-PA: 18% OR=0.4 (95%CI: 0.2-1.1, p-value=0.08)
EXTEND IA-TNK II <sup>20</sup> (2020)	300	TNK 0.25 mg/kg vs TNK 0.4 mg/kg	Reperfusion $\geq$ 50% TNK 0.25 19.3% vs TNK 0.4 19.3% (RR=1.03; 95%CI: 0.66-1.61, p-value=0.89)	TNK 0.25: 1.3% TNK 0.4: 4.7% (RR=3.5; 95%CI: 0.74-16.62, p-value=0.12)	TNK 0.25: 15% TNK 0.4: 17% (RR=1.27; 95%CI: 0.77-2.11, p-value=0.35)
ACT <sup>18</sup> (2022)	1577	TNK 0.25 mg/kg vs rt-PA 0.9 mg/kg	mRS score 0-1 at 90 days TNK 36.9% vs rt-PA 34.8% (unadjusted difference 2.1%; 95%CI: -2.6 ถึง 6.9)	TNK: 3.4% rt-PA: 3.2% (RR=0.2; 95%CI: -1.5 ถึง 2.0)	TNK: 15.3% rt-PA: 15.4% (RR=-0.1; 95%CI: -3.7 ถึง 3.5)

**ตารางที่ 2** สรุปข้อมูลการศึกษาการใช้ TNK สำหรับรักษา AIS ในกลุ่มประชากรต่าง ๆ (ต่อ)

การศึกษา	จำนวนประชากร (คน)	การรักษ	ผลลัพธ์หลักของการศึกษา	อัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (sICH)	อัตราการตายที่ 90 วัน
TASTE-A <sup>25</sup> (2022) <4.5 h (non-inferiority trial)	104	TNK 0.25 mg/kg vs rt-PA 0.9 mg/kg in the MSU setting	The volume of the perfusion lesion on arrival at hospital (CT-perfusion imaging) TNK median 12 mL vs rt-PA median 35 mL (OR=0.55, 95%CI: 0.37-0.81, p-value=0.003)	TNK: 0 rt-PA: 0	TNK: 9% rt-PA: 10% (OR=1.12; 95%CI: 0.26-4.9, p-value=0.88)
TWIST <sup>23</sup> (2023) <4.5 h of awakening with symptoms	578	TNK 0.25 mg/kg vs Placebo in wake-up strokes using non-con- trast CT	Median mRS score at 90 days TNK 45% vs Placebo 38% (OR=1.18; 95%CI: 0.89-1.58, p-value=0.26)	TNK: 2% Placebo: 1% (OR=2.04; 95%CI: 0.5-8.22)	TNK: 10% Placebo: 8% (OR=1.29; 95%CI: 0.74-2.26)
TRACE-2 <sup>17</sup> (2023) <4.5 h (non-inferiority trial)	1430	TNK 0.25 mg/kg vs rt-PA 0.9 mg/kg ineligible for MT	mRS score 0-1 at 90 days TNK 62% vs rt-PA 58% (OR=1.19; 95%CI: 0.98-1.16) p-value=0.72)	TNK: 2% rt-PA: 2% (RR=1.18; 95%CI: 0.56-2.5, p-value=0.22)	TNK: 7% rt-PA: 5% (RR=1.31; 95%CI: 0.86-2.01, p-value=0.22)
ATTEST-2 <sup>19</sup> (2024) <4.5 h of onset (non-inferiority trial and superiority test)	1858	TNK 0.25 mg/kg vs rt-PA 0.9 mg/kg	mRS score distribution at 90 days (OR=1.07; 95%CI: 0.90- 1.27)	TNK: 2% rt-PA: 2% (OR=1.37; 95%CI: 0.69-2.70, p-value=0.37)	TNK: 8% rt-PA: 8% (HR=0.96; 95%CI: 0.69-1.33, p-value=0.80)

**ตารางที่ 2** สรุปข้อมูลการศึกษาการใช้ TNK สำหรับรักษา AIS ในกลุ่มประชากรต่าง ๆ (ต่อ)

การศึกษา	จำนวนประชากร (คน)	การรักษา	ผลลัพธ์หลักของการศึกษา	อัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (sICH)	อัตราการตายที่ 90 วัน
<b>ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มแสดงอาการจนได้รับการรักษา มากกว่า 4.5 ชั่วโมง</b>					
TIMELESS <sup>22</sup> (2024) 4.5–24 h	458	TNK 0.25 mg/kg vs Placebo in LVO eligible for MT	Median mRS score at 90 days TNK 3 vs Placebo 3 (OR=1.13; 95%CI: 0.82-1.57, p-value=0.45)	TNK: 3.2% Placebo: 2.3%	TNK: 19.7% Placebo: 18.2%
TRACE-3 <sup>24</sup> (2024) 4.5–24 h	516	TNK 0.25 mg/kg vs standard medical treatment in LVO ineligible for MT	mRS score 0–1 at 90 days TNK 33.0% vs standard medical treatment 24.2% (RR=1.37; 95%CI: 1.04-1.81, p-value=0.03)	TNK: 3% Placebo: 0.8%	TNK: 13.3% Placebo: 13.1%
TEMPO-2 <sup>21</sup> (2024) <12 h	886	TNK 0.25 mg/kg vs Placebo in minor ischemic stroke (NIHSS ≤ 5)	mRS score 0–2 at 90 days TNK 72% vs Placebo 75% (RR=0.96; 95%CI: 0.88-1.04, p-value=0.29)	TNK: 2% Placebo: <1% (RR=4.2; 95%CI: 0.9-19.7, p-value=0.059)	TNK: 5% Placebo: 1% (HR=3.8; 95%CI: 1.4–10.2, p-value=0.0085)

LVO = large vessel occlusion

mRS score = modified Rankin Scale

MSU = mobile stroke unit

MT = mechanical thrombectomy

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale

rt-PA = alteplase

TNK = tenecteplase

นอนหลับและสังเกตพบอาการโรคหลอดเลือดสมองขณะตื่นนอน (wake-up stroke) หรือไม่ทราบระยะเวลาการเกิดอาการที่ชัดเจน ในปัจจุบันเริ่มมีการศึกษาประสิทธิ-ภาพของ TNK ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมากขึ้นจากการศึกษา Tenecteplase versus Standard of Care for Minor Ischaemic Stroke with Proven Occlusion (TEMPO-2)<sup>21</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วย AIS ระดับไม่รุนแรง (minor stroke; NIHSS score 0-5) ที่มีอาการภายใน 12 ชั่วโมง โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ TNK 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 25 mg) เปรียบเทียบกับกลุ่มการรักษามาตรฐานที่ไม่ใช่ยาละลายลิ่มเลือด ผลลัพธ์พบว่าผู้ป่วยที่มี mRS score 0-2 ที่ 90 วัน ในกลุ่มที่ได้รับ TNK คิดเป็นร้อยละ 72 ส่วนกลุ่มการรักษามาตรฐานคิดเป็นร้อยละ 75 (RR=0.96; 95%CI: 0.88-1.04, *p*-value=0.29) ในกลุ่มที่ได้รับ TNK มีผู้เสียชีวิตมากกว่า คิดเป็นร้อยละ 5 เปรียบเทียบกับกลุ่มการรักษามาตรฐานคิดเป็นร้อยละ 1 (HR=3.8; 95%CI: 1.4-10.2, *p*-value=0.0085) และผู้ป่วยเกิด ICH คิดเป็นร้อยละ 2 ในกลุ่มที่ได้รับ TNK เปรียบเทียบกับกลุ่มการรักษามาตรฐานที่เกิดน้อยกว่าร้อยละ 1 (RR=4.2; 95%CI: 0.9-19.7, *p*-value=0.059) จากผลการศึกษาดังกล่าวจึงทำให้เห็นแนวโน้มได้ว่าการใช้ TNK อาจไม่มีประโยชน์และอาจเกิดอันตรายในกลุ่มผู้ป่วย minor stroke ที่มีอาการภายใน 12 ชั่วโมง และยังมีการศึกษาอื่น ๆ เช่น การศึกษา Tenecteplase for Stroke at 4.5 to 24 hours with Perfusion-imaging Selection (TIMELESS)<sup>22</sup> ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการให้ TNK 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 25 mg) กับยาหลอกในผู้ป่วย AIS ที่มีอาการใน 4.5 - 24 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีข้อบ่งใช้ในการทำ MT จากผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ TNK มีผลลัพธ์ที่ดี (ค่า mRS score ต่ำ) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกเป็น 1.13 เท่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=1.13; 95%CI: 0.82-1.57, *p*-value=0.45) ส่วนผลด้านความปลอดภัยพบอัตราการตายในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน คือร้อยละ 19.7 และร้อยละ 18.2 ตามลำดับ และผลการเกิด sICH

ใน 36 ชั่วโมงมีอัตราการเกิดไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม คือ ร้อยละ 3.2 กับร้อยละ 2.3 ตามลำดับ ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาของ TEMPO-2

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาประสิทธิภาพของ TNK ในกลุ่มประชากร wake-up stroke คือการศึกษา Safety and Efficacy of Tenecteplase in Patients with Wake-up Stroke Assessed by Non-contrast CT (TWIST)<sup>23</sup> เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 มีวัตถุประสงค์เพื่อพิจารณาประสิทธิภาพของ TNK 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 25 mg) ในการรักษาผู้ป่วย wake-up stroke เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 578 ราย ประเมินผลการรักษาด้วยการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography scan; CT Scan) จากผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ TNK มีผลลัพธ์ที่ดี (ค่า mRS score 0-2) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกเป็น 1.18 เท่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=1.18; 95%CI: 0.88-1.58, *p*-value=0.27) และเนื่องจากจำนวนประชากรที่ทำการศึกษามีไม่มากพอจึงไม่สามารถช่วยยืนยันความน่าเชื่อถือของผลการศึกษานี้ได้

การศึกษา Rationale and Design of Tenecteplase Reperfusion Therapy in Acute Ischaemic Cerebrovascular Events III (TRACE III)<sup>24</sup> เป็นการศึกษาในผู้ป่วยประเทศจีนที่มีภาวะ AIS จากการอุดตันของหลอดเลือดขนาดใหญ่และมีอาการภายใน 4.5-24 ชั่วโมง รวมถึงกลุ่มผู้ป่วย wake-up stroke โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator (rhTNK-tPA) 0.25 mg/kg เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐาน ซึ่งผู้ป่วยทุกรายจะไม่ได้รับการทำ MT ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มี mRS score 0-1 ที่ 90 วัน ในกลุ่มที่ได้รับ TNK คิดเป็นร้อยละ 33 และกลุ่มการรักษามาตรฐานร้อยละ 24.2 (RR=1.37; 95%CI: 1.04-1.81, *p*-value=0.03) ผลลัพธ์อัตราการตายที่ 90 วัน ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม คือ ร้อยละ 13.3 และร้อยละ 13.1 ตามลำดับ แต่พบการเกิด sICH ในกลุ่มที่ได้รับ TNK ได้มากกว่าเมื่อได้รับการรักษามาตรฐาน คิด-

เป็นร้อยละ 3 กับร้อยละ 0.8 จากผลการศึกษารูปได้ว่า กลุ่มที่ได้รับ TNK ให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่าการรักษามาตรฐาน อย่างไรก็ตามผลการศึกษาดังกล่าวอาจขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้านี้ข้างต้น จึงยังไม่สามารถสรุปยืนยันได้ชัดเจนถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของ TNK และต้องศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรที่หลากหลายและใช้จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น

### การใช้ TNK ในรถเคลื่อนที่สำหรับรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (mobile stroke unit; MSU)

จากความสะดวกในการบริหาร TNK แบบ IV bolus จึงมีแนวโน้มการนำ TNK มาใช้ในระหว่างการเดินทางย้ายผู้ป่วยภายในโรงพยาบาลหรือระหว่างโรงพยาบาล เพื่อช่วยลดข้อผิดพลาดในการบริหารยาและลดระยะเวลาในการให้ยา มีการศึกษา Comparison of Tenecteplase with Alteplase for the Early Treatment of Ischaemic Stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A)<sup>25</sup> ที่เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในรถเคลื่อนที่ที่สามารถทำ CT scan ได้เปรียบเทียบประสิทธิผลการลดขนาดของรอยโรคหลังให้ยาละลายลิ่มเลือด ระหว่าง TNK ขนาด 0.25 mg/kg (ขนาดยาสูงสุด 25 mg) กับ rt-PA 0.9 mg/kg (ขนาดยาสูงสุด 90 mg) ในผู้ป่วย AIS ที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 104 คน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ TNK มีรอยโรคขนาดเล็กกว่ากลุ่มที่ได้รับ rt-PA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 12 mL และ 35 mL ตามลำดับ (RR=0.55; 95%CI: 0.37–0.81, p-value=0.0030) และเกิดผลข้างเคียงรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับ TNK น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ rt-PA คิดเป็นร้อยละ 5 และร้อยละ 8 ตามลำดับ จากผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการนำ TNK ไปใช้ในรถเคลื่อนที่สำหรับรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่อาจนำมาซึ่งการปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษาผู้ป่วย AIS ด้วยยาละลายลิ่มเลือดเพื่อให้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุด อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาต่อไปเนื่องจากการศึกษานี้มีกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนค่อนข้างจำกัด

### ความก้าวหน้าในอนาคตที่เป็นไปได้ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วย TNK

จากการศึกษาการประเมินประสิทธิผล (cost-effectiveness) ของ TNK กับ rt-PA สำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันในประเทศสหรัฐอเมริกาพบเฉลี่ยค่าใช้จ่ายรวมของการรักษาในโรงพยาบาลในระยะเฉียบพลันและการทำเวชศาสตร์ฟื้นฟูของ TNK เป็น 28,903 ดอลลาร์สหรัฐ และ rt-PA เป็น 40,150 ดอลลาร์สหรัฐ สำหรับค่าเฉลี่ยค่าใช้จ่ายในการดูแลระยะยาวของกลุ่ม TNK พบน้อยกว่ากลุ่ม rt-PA เป็น 79,563 ดอลลาร์สหรัฐ และ 98,173 ดอลลาร์สหรัฐ ตามลำดับ<sup>26</sup> นอกจากนี้ประเทศสหรัฐอเมริกาแล้วยังมีการศึกษาในประเทศจีน TRACE-2<sup>17</sup> พบว่าการเปลี่ยนไปใช้ TNK สามารถลดต้นทุนในการรักษาได้ประมาณร้อยละ 50<sup>27</sup> และมีการศึกษาในออสเตรเลีย EXTEND-IA TNK<sup>20</sup> ให้ผลการศึกษาว่าการใช้ TNK มีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ rt-PA (96,357 กับ 106,304 ดอลลาร์ออสเตรเลีย) และให้ประโยชน์ในระยะยาวมากกว่า

### บทสรุป

จากการศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน พบว่า TNK ช่วยเพิ่มการ reperfusion และให้ผลลัพธ์ทางคลินิกไม่ด้อยกว่า rt-PA ในผู้ป่วยที่มีภาวะ AIS จากการอุดตันหลอดเลือดขนาดใหญ่ในสมอง และการใช้ TNK ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง ข้อดีของ TNK คือสะดวกในการบริหารยา ซึ่งช่วยให้ระยะเวลาการบริหารยาล้นลงกว่าการบริหาร rt-PA อย่างไรก็ตามควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้ TNK ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่า 4.5 ชั่วโมง ผู้ป่วย minor stroke ร่วมกับการทำ MT และการใช้รถเคลื่อนที่สำหรับรักษาโรคหลอดเลือดสมอง อีกทั้งการใช้ TNK สำหรับการรักษา AIS ในประเทศไทยยังไม่สามารถใช้ได้อย่างแพร่หลาย และต้องการข้อมูลจากการศึกษาความคุ้มค่าในระดับประชากรของการเปลี่ยนแปลงคำแนะนำหลักในการใช้ยาละลายลิ่มเลือดสำหรับรักษาภาวะ AIS จาก rt-PA ไปเป็น TNK ต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
2. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021;6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865.
3. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581-7. doi: 10.1056/NEJM199512143332401.
5. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
6. American Academy of Emergency Medicine Work Group on Thrombolytic Therapy in Stroke. AAEM position statement on tPA: the use of intravenous thrombolytic therapy in the treatment of stroke [Internet]. Milwaukee (Wisconsin): American Academy of Emergency Medicine; 2002 [cited 2024 Jun 20]. Available from: <https://www.aaem.org/statements/aaem-position-statement-on-tpa-the-use-of-intravenous-thrombolytic-therapy-in-the-treatment-of-stroke/>
7. Logallo N, Kvistad CE, Nacu A, Thomassen L. Novel thrombolytics for acute ischemic stroke: challenges and opportunities. *CNS Drugs.* 2016;30(2):101-8. doi: 10.1007/s40263-015-0307-2.
8. Baruah DB, Dash RN, Chaudhari MR, Kadam SS. Plasminogen activators: a comparison. *Vascul Pharmacol.* 2006;44(1):1-9. doi: 10.1016/j.vph.2005.09.003.
9. Wang L, Hao M, Wu N, Wu S, Fisher M, Xiong Y. Comprehensive review of tenecteplase for thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(9):e031692. doi: 10.1161/JAHA.123.031692.
10. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2005;129(3):307-21. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05444.x.
11. Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ, Berleau L, Nguyen H, Chow A, et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(9):3670-4. doi: 10.1073/pnas.91.9.3670.
12. Bivard A, Lin L, Parsons MW. Review of stroke thrombolytics. *J Stroke.* 2013;15(2):90-8. doi: 10.5853/jos.2013.15.2.90.
13. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet.* 1999;354(9180):716-22. doi: 10.1016/S0140-6736(99)07403-6.
14. Haley EC Jr., Thompson JL, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke.* 2010;41(4):707-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572040.
15. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Ronning OM, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NORTEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(10):781-8. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30253-3.
16. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large vessel occlusion.

- sion ischemic stroke: the EXTEND-IA TNK Part 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(13):1257-65. doi: 10.1001/jama.2020.1511.
17. Wang Y, Li S, Pan Y, Li H, Parsons MW, Campbell BCV, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2023;401(10377):645-54. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02600-9.
18. Menon BK, Buck BH, Singh N, Deschaintre Y, Almekhlafi MA, Coutts SB, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400(10347):161-9. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01054-6.
19. Muir KW, Ford GA, Ford I, Wardlaw JM, McConnachie A, Greenlaw N, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute stroke within 4.5 h of onset (ATTEST-2): a randomised, parallel group, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2024;23(11):1087-96. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00377-6.
20. Yogendrakumar V, Churilov L, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Yassi N, Thijs V, et al. Safety and efficacy of tenecteplase in older patients with large vessel occlusion: a pooled analysis of the EXTEND-IA TNK trials. *Neurology*. 2022;98(12):e1292-e301. doi: 10.1212/WNL.0000000000013302.
21. Coutts SB, Ankolekar S, Appireddy R, Arenillas JF, Assis Z, Bailey P, et al. Tenecteplase versus standard of care for minor ischaemic stroke with proven occlusion (TEMPO-2): a randomised, open label, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2024;403(10444):2597-605. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00921-8
22. Albers GW, Juma M, Purdon B, Zaidi SF, Streib C, Shuaib A, et al. Tenecteplase for stroke at 4.5 to 24 hours with perfusion-imaging selection (TIMELESS). *N Engl J Med*. 2024;390(8):701-11. doi: 10.1056/NEJMoa2310392.
23. Roaldsen MB, Eltoft A, Wilsgaard T, Christensen H, Engelter ST, Indredavik B, et al. Safety and efficacy of tenecteplase in patients with wake-up stroke assessed by non-contrast CT (TWIST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2023;22(2):117-26. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00484-7.
24. Xiong Y, Campbell BCV, Fisher M, Schwamm LH, Parsons M, Li H, et al. Rationale and design of tenecteplase reperfusion therapy in acute ischaemic cerebrovascular events III (TRACE III): a randomised, phase III, open-label, controlled trial. *Stroke Vasc Neurol*. 2024;9(1):82-9. doi: 10.1136/svn-2023-002310.
25. Bivard A, Zhao H, Churilov L, Campbell BCV, Coote S, Yassi N, et al. Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A): a phase 2, randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(6):520-7. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00171-5.
26. Gao L, Parsons M, Churilov L, Zhao H, Campbell BCV, Yan Bernard, et al. Cost-effectiveness of tenecteplase versus alteplase for stroke thrombolysis evaluation trial in the ambulance. *Eur Stroke J*. 2023;8(2):448-55. doi:10.1177/23969873231165086.
27. Luo Z, Zhou Y, He Y, Yan S, Chen Z, Zhang X, et al. Treatment with intravenous alteplase in ischaemic stroke patients with onset time between 4.5 and 24 hours (HOPE): protocol for a randomised, controlled, multicentre study. *Stroke Vasc Neurol*. 2024;9(3):318-23. doi: 10.1136/svn-2022-002154.

## ยาชีววัตถุสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง

## Biological Agents for Severe Asthma

วาริสสาร กอบเพชรหยก, ภ.บ.<sup>1</sup>

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: warissa.kob@gmail.com

ศุภาพิชญ์ แก้วลี, ภ.บ.<sup>1</sup>

e-mail: supapitch.kwl@gmail.com

Warissa Kobpetchyok, B.Sc. in Pharm<sup>1</sup>

Corresponding author e-mail: warissa.kob@gmail.com

Supapitch Kaewlee, Pharm.D. (Pharmaceutical Care)<sup>1</sup>

e-mail: supapitch.kwl@gmail.com

<sup>1</sup> ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี<sup>1</sup> Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

รับบทความ: 15 มิถุนายน 2567

แก้ไข: 4 เมษายน 2568

ตอบรับ: 13 เมษายน 2568

## บทคัดย่อ

โรคหืดเป็นโรคเรื้อรังที่พบได้ในทุกกลุ่มอายุ ผู้ป่วยโรคหืดมีการอักเสบของหลอดลมเรื้อรัง หลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ มากกว่าปกติ ส่งผลให้เกิดอาการทางเดินหายใจและหืดกำเริบ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงมีการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงร่วมกับยาควบคุมอาการ และอาจมีการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานเพื่อควบคุมโรค อย่างไรก็ตามการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานขนาดสูงมีความสัมพันธ์กับการเจ็บป่วยและอัตราการตายที่เพิ่มขึ้น จากการศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคหืดพบบทบาทของ type 2 inflammation และมีการตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพทำให้ทราบถึง endotype ของโรคหืดซึ่งส่งผลต่อการเลือกการรักษาแบบมุ่งเป้า รวมทั้งทำนายการตอบสนองต่อการรักษา ในปัจจุบันมี monoclonal antibody ซึ่งเป็นยาชีววัตถุสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง ได้แก่ omalizumab ออกฤทธิ์ที่ IgE, mepolizumab และ reslizumab ออกฤทธิ์ที่ interleukin (IL)-5, benralizumab ออกฤทธิ์ที่ IL-5 receptor, dupilumab ออกฤทธิ์ที่ IL-4 receptor และ tezepelumab ออกฤทธิ์เป็น anti-thymic stromal lymphopoietin นอกจากนี้ ยังมียาชีววัตถุในอนาคตที่อยู่ระหว่างการศึกษาวินิจฉัยเพื่อรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง ในบทความนี้ได้ทำการทบทวนพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคหืดชนิดรุนแรง ลักษณะอาการ

## Abstract

Asthma is a chronic disease found in all age groups. The patients experience chronic airway inflammation, and are hypersensitive to stimuli leading to exacerbating respiratory symptoms, including asthma exacerbations. Patients with severe asthma always take high-dose inhaled corticosteroids plus symptom-relieving drugs, and oral corticosteroids could be added to control asthmatic diseases. However, taking high doses of oral corticosteroids has been associated with higher rates of morbidity and mortality. It is found that type 2 inflammation has been implicated in the pathophysiology of asthma, and biomarkers have been determined so that the asthma endotype was known and response to therapy could be predicted. Currently, there are monoclonal antibodies, which are biological agents for treating severe asthma, including omalizumab, which acts on IgE, mepolizumab and reslizumab act on interleukin (IL)-5, benralizumab acts on IL-5 receptor, dupilumab acts on IL-4 receptor, and tezepelumab acts as an anti-thymic stromal

ทางคลินิก และลักษณะทางพยาธิสรีรวิทยาของโรค การตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่เกี่ยวข้อง และหลักการเลือกยาชีววัตถุให้เหมาะกับผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง

lymphopoietin. There are also potential biological agents under investigation for the treatment of severe asthma. This article reviews the pathophysiology of severe asthma, including the disease's phenotype and endotype, as well as relevant biomarkers and recommendations for selecting biological agents suitable for patients with severe asthma.

**คำสำคัญ:** ยาชีววัตถุ; โรคหืดชนิดรุนแรง

**Keyword:** biological agents; biologics; severe asthma

**การอ้างอิงบทความ:**

วริสสาร กอบเพชรหยก, ศุภาพิชญ์ แก้วลี. ยาชีววัตถุสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2568; 35(1):70-87.

**Citation:**

Kobpetchyok W, Kaewlee S. Biological agents for severe asthma. Thai J Hosp Pharm. 2025;35(1):70-87.

**วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ**

1. สามารถอธิบายเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคหืดชนิดรุนแรงและการรักษาแบบมุ่งเป้า
2. สามารถประยุกต์ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยาชีววัตถุในการใช้รักษาโรคหืดชนิดรุนแรง

**บทนำ<sup>1,2</sup>**

โรคหืด (asthma) เป็นโรคที่มีการอักเสบของหลอดลมเรื้อรัง เมื่อหลอดลมตอบสนองไวต่อสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ ผิดปกติ (airway hyperresponsiveness) และเกิดการซ่อมสร้างหลอดลม (airway remodeling) ส่งผลให้เกิดการอุดกั้นของหลอดลม (airflow limitation) ผู้ป่วยโรคหืดจะเกิดอาการหอบเป็นช่วง ๆ อาการที่พบบ่อย ได้แก่ ไอ หายใจเสียงหวีด (wheezing) หายใจไม่เต็มอิ่ม แน่นหน้าอก โดยอาการมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นกับสิ่งกระตุ้นระยะเวลาและความรุนแรง การประเมินความรุนแรงของโรคหืดขึ้นอยู่กับความยากในการรักษาเพื่อควบคุมอาการและการเกิดหืดกำเริบ โดยมีนิยามดังต่อไปนี้

หืดชนิดรุนแรงน้อย (mild asthma) คือ หืดที่สามารถควบคุมได้อย่างดีโดยใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด (inhaled corticosteroid; ICS)/formoterol เป็นยาบรรเทาอาการ (reliever) หรือใช้ ICS ขนาด

ต่ำร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดสูดพ่นที่ออกฤทธิ์สั้น (short-acting  $\beta$ 2-agonist; SABA) เป็น reliever

หืดชนิดรุนแรงปานกลาง (moderate asthma) คือ หืดที่สามารถควบคุมได้โดยการใช้การรักษาขั้นที่ 3 หรือ 4 เช่น การใช้ ICS ขนาดต่ำหรือปานกลางร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดสูดพ่นที่ออกฤทธิ์ยาว (long-acting  $\beta$ 2-agonist; LABA) เป็นต้น

หืดชนิดรุนแรง (severe asthma) คือ หืดที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้ แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วย ICS ขนาดสูง/LABA เป็นเวลา 3 – 6 เดือน หรือต้องใช้ ICS ขนาดสูง/LABA รวมทั้งอาจต้องใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (oral corticosteroid; OCS) ในการป้องกันอาการ โดยที่ผู้ป่วยมีการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง มีเทคนิคในการสูดพ่นยาถูกต้อง และมีการตัดปัจจัยอื่น ๆ เช่น การวินิจฉัยโรคผิด โรคที่พบร่วมกับหืด (comorbidity) และการสัมผัสปัจจัยกระตุ้นไปแล้ว เช่น การหยุด

สูบบุหรี่ เป็นต้น แต่ยังไม่สามารถคุมอาการโรคหืดได้ ซึ่งกรณีนี้ควรส่งต่อผู้ป่วยไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อประเมิน phenotype และพิจารณาให้การรักษาที่เหมาะสมกับแต่ละบุคคล โดยเป้าหมายการรักษาโรคหืดตาม GINA guideline ค.ศ. 2024 คือ การมีผลลัพธ์ระยะยาวในผู้ป่วยแต่ละรายที่ดีที่สุดที่สามารถควบคุมอาการหืด ลดความเสี่ยงในการเกิดหืดกำเริบ ชะลอการเสื่อมสมรรถภาพปอด และลดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา OCS ในระยะยาว ซึ่งในบทความนี้จะทบทวนลักษณะอาการทางคลินิก (phenotype) และลักษณะทางพยาธิสรีรวิทยา (endotype) ของโรคหืด การตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ที่เกี่ยวข้อง รวมถึงยาชีววัตถุ (biological agents) ที่ใช้สำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง

### โรคหืดชนิดรุนแรง<sup>1</sup>

ผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงคาดการณ์ว่ามีประมาณร้อยละ 3-10 ในผู้ป่วยโรคหืด แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาในขนาดสูงแล้วแต่ผู้ป่วยเหล่านี้จะไม่สามารถควบคุมอาการได้ เกิดหืดกำเริบโดยไม่สามารถคาดเดา (unpredictable exacerbation) และมีผลข้างเคียงจากการใช้ยา OCS ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต ภาวะเจ็บป่วยและอัตราการตาย เนื่องจาก OCS เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกพรุน กระดูกหัก ปอดติดเชื้อ หัวใจล้มเหลว เบาหวานชนิดที่ 2 โรคซึมเศร้า ต้อกระจก น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น เป็นต้น หากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหืดชนิดรุนแรงควรส่งต่อผู้ป่วยไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อทำการประเมินและให้การรักษาอย่างเหมาะสมต่อไป

### Phenotype และ endotype ของโรคหืด<sup>3,4</sup>

นิยามของคำว่า phenotype หมายถึง อาการแสดงของผู้ป่วยแต่ละราย โดยไม่ได้คำนึงถึงกลไกทางพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiological mechanism) ดังนั้น ในโรคที่มีความซับซ้อนซึ่งมีพยาธิสรีรวิทยาแบบผสมผสาน หากให้การรักษาโดยพิจารณาเฉพาะ phenotype อาจไม่เพียงพอที่จะควบคุมโรคได้ ส่วน endotype

หมายถึง ลักษณะทางพยาธิสรีรวิทยา หรือกลไกการเกิดโรค ซึ่งทำให้ทราบถึงความแตกต่างในด้านการแสดงออกของอาการ รวมทั้งการตอบสนองในการรักษาของผู้ป่วย ส่งผลให้สามารถนำมาประกอบการตัดสินใจที่จะทำการรักษาแบบมุ่งเป้าได้ (targeted therapy) การนำ endotype มาใช้ในทางปฏิบัติจะต้องวัดหรือระบุตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biological indicator) หรือเรียกว่า biomarker

Phenotype ของโรคหืด แบ่งเป็น 2 กลุ่มหลัก ได้แก่ non-atopic หรือ intrinsic asthma ซึ่งมักพบในเด็กและวัยรุ่นเป็นส่วนใหญ่ และ atopic หรือ extrinsic asthma ซึ่งมักพบในผู้สูงอายุ อย่างไรก็ตามการแบ่งโรคหืดตามลักษณะของ phenotype โดยพิจารณาจากรุนแรงของโรค ปัจจัยกระตุ้น อายุที่เริ่มมีอาการแสดงของโรคหืดครั้งแรก พบว่า รูปแบบของการอักเสบยังมีความคลุมเครือและไม่สามารถจำแนกออกจากกันได้อย่างชัดเจนเนื่องจากผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มดังกล่าวอาจมีอาการแสดงของโรคหืดซ้อนกัน ดังนั้น จึงมีการจัดกลุ่มโรคหืดโดยแบ่งตามกลไกระดับโมเลกุล หรือ endotype ของโรคหืด ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ type 2 (T2)-high และ type 2 (T2)-low

#### 1. T2-high endotype<sup>1,3</sup>

การอักเสบชนิด type 2 หรือ type 2 inflammation พบได้เป็นส่วนใหญ่ของผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ cytokine ชนิด T2 ได้แก่ interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13, eosinophil, IgE และ alarmins (IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP)) โดยพยาธิสรีรวิทยาการเกิดการอักเสบในโรคหืดและกลไกการออกฤทธิ์ของยาชีววัตถุ พบว่า cytokine ต่าง ๆ จะทำงานร่วมกันเพื่อตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบเมื่อมีปัจจัยมากระตุ้นเซลล์เยื่อบุผิว เช่น ไวรัส แบคทีเรีย และสารก่อระคายเคืองต่าง ๆ ทำให้เกิดอาการหืดกำเริบตามมาโดยผ่าน IL-25, IL-33 และ TSLP จาก **ตารางที่ 1** แสดงถึงบทบาทหน้าที่และแหล่งกำเนิดของ cytokine ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาโรคหืดชนิด type 2

ใน T2-high สามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยโรคหืดภูมิแพ้ที่เริ่มมีอาการเร็ว (early

ตารางที่ 1 เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและ cytokine ที่หลั่งที่เกี่ยวข้องกับพยาธิวิทยาของโรคหืดชนิด type 2<sup>3,5</sup>

เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ	สารสื่อการอักเสบที่หลั่ง	บทบาทหน้าที่
เซลล์เยื่อปิวในในระบบทางเดินหายใจ	Alarmins ได้แก่ thymic stromal lymphopoietin (TSLP), interleukin (IL)-25 และ IL-33	เป็นระบบภูมิคุ้มกันที่มีบทบาทสำคัญในโรคหืดชนิด T2-high เนื่องจากเมื่อมีสารก่อภูมิแพ้มากระตุ้น เซลล์เยื่อปิวทางเดินหายใจจะหลั่ง TSLP, IL-25 และ IL-33 ออกมา โดย TSLP จะกระตุ้น dendritic cells เพื่อส่งสัญญาณกระตุ้นไปยัง T cell และ B cell ส่วน IL-25 และ IL-33 จะกระตุ้น group 2 innate immune cells (ILC2) และเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการอักเสบต่อไป
Group 2 innate immune cells (ILC2)	IL-5 และ IL-13	ซ่อมสร้างเนื้อเยื่อที่เสียหายในโรคหืด (remodeling process)
T helper cell type 2 (Th2)	Th2 cytokines ได้แก่ IL-4, IL-5 และ IL-13	IL-4 และ IL-13 จะกระตุ้นให้ goblet cell ทำให้เกิดการสร้างและหลั่งเมือกออกมา และยังทำให้เพิ่มการสร้าง nitric oxide จากการกระตุ้นเอนไซม์ nitric oxide synthase ส่งผลให้ระดับก๊าซไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออก (fractional exhaled nitric oxide; FeNO) เพิ่มขึ้น ส่วน IL-5 จะกระตุ้นการเติบโตและสมบูรณ์ของ eosinophil
Eosinophil	Eotaxins	Eotaxins จับกับตัวรับ chemokine C receptor 3 (CCR3) บน eosinophil ตัวอื่นเพื่อกระตุ้นให้ eosinophil จำนวนมากไปยังบริเวณที่มีการอักเสบ และหลั่งสารสื่ออักเสบออกมา ส่งผลให้เกิดการซ่อมสร้างหลอดเลือดที่เรียกว่า bronchial fibroblasts ซึ่งมีลักษณะของเยื่อปิวทางเดินหายใจที่หนาตัวขึ้น กระบวนการนี้ส่งผลให้กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดหดตัวมากขึ้นด้วย (bronchoconstrictor)
B lymphocyte	Immunoglobulin E (IgE)	เมื่อมีสิ่งกระตุ้นภูมิแพ้ specific IgE จะจับกับตัวรับ FcεpsilonR1 (FcεR1) บน mast cell และตัวรับ FcεR2 บน antigen-presenting cells (APCs) กระตุ้นการสร้างและหลั่ง prostaglandin D2 (PGD2) ทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกินหลั่งได้รับแอนติเจนหลักนาที่-ซีวูม (immediate hypersensitivity) และเนื่องจากกลไกนี้เอื้อยบายบริเวณทางเดินหายใจตัวรับ FcεR1 จึงทำให้เกิดการซ่อมสร้างหลอดเลือดมาจากที่ IgE มากกระตุ้นในผู้ป่วยโรคหืดระดับรุนแรง ในขณะที่เดียวกัน IgE ที่ไปกระตุ้น mast cell ส่งผลให้เกิดการทำลายของหลอดเลือด ทำให้เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบมายังบริเวณดังกล่าวมากขึ้น นำไปสู่การเกิดการซ่อมสร้างหลอดเลือดได้เช่นกัน

**ตารางที่ 1** เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและ cytokine ที่หลั่งที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคหืดชนิด type 2<sup>3,5</sup> (ต่อ)

เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ	สารสื่อการอักเสบที่หลั่ง	บทบาทหน้าที่
Mast cell	Prostaglandin D2 (PGD2)	PGD2 ซึ่งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดและเพิ่มคุณสมบัติความเป็นเยื่อเลือกผ่านของหลอดเลือด มีการศึกษาพบว่า mast cells มีหลายหน่วยย่อย (subtype) ซึ่งมีคุณสมบัติต่างกันออกไป เนื่องจาก mast cell ที่มีคุณสมบัติสร้าง PGD2 ได้ปริมาณมากสามารถทำนายการเกิดโรคหืดชนิด T2 ที่ควบคุมได้ยาก รวมถึงโรคหืดชนิดรุนแรง เมื่อตรวจวิเคราะห์จากน้ำล้างหลอดลมถุงลม (bronchoalveolar lavage; BAL) ในผู้ป่วยโรคหืดระดับรุนแรงจะพบ PGD2 ในความเข้มข้นสูงกว่าผู้ป่วยโรคหืดระดับปานกลาง-ไม่รุนแรง ในทำนองเดียวกัน ตัวรับ PGD2 ก็พบได้มากบน Th2 cells, eosinophil, ILC2 และเยื่อผิวทางเดินหายใจ และพบได้มากที่สุดบริเวณหลอดลม
Basophil	IL-4	เพิ่มความหนาของผนังหลอดลมจากกระบวนการอักเสบ

onset allergic asthma) และกลุ่มผู้ป่วยโรคหืดชนิด eosinophil ที่เริ่มมีอาการช้า (late onset eosinophilic asthma) โดยกลุ่มผู้ป่วยโรคหืดภูมิแพ้ที่เริ่มมีอาการเร็ว มักมีอาการตั้งแต่วัยเด็ก และพบได้ในผู้ใหญ่ร้อยละ 50 ซึ่งเป็นโรคหืดที่พบได้ทั่วไป ลักษณะของผู้ป่วยจะมีระดับ immunoglobulin E (IgE) ในเลือดสูง หรือมีปฏิกิริยาทางผิวหนังเป็นบวกเมื่อทดสอบทางผิวหนัง (positive skin testing) และอาจมีโรคร่วม เช่น โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) และโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยโรคหืดชนิด eosinophil ที่เริ่มมีอาการช้ามักพบในผู้ใหญ่ ลักษณะของผู้ป่วยจะมีระดับ eosinophil ในเลือดและเสมหะสูง หรือมีระดับก๊าซไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออก (fractional exhaled nitric oxide; FeNO) สูง และอาจมีโรคร่วม เช่น ไซนัสอักเสบเรื้อรัง (chronic rhinosinusitis) ร่วมกับริดสีดวงจมูก (nasal polyp)

## 2. T2-low endotype<sup>6</sup>

ปัจจุบันยังไม่มีคำนิยามสำหรับผู้ป่วยในกลุ่ม T2-low endotype ที่แน่ชัด ในทางปฏิบัติจะวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดแบบ T2-low endotype จากการตรวจไม่พบ biomarker ที่จำเพาะกับ T2-high endotype ส่วนสารสื่ออักเสบที่คาดว่ามีความสำคัญใน T2-low endotype ได้แก่ Th1, Th17 และ alarmins ซึ่งประกอบด้วย IL-25, IL-33 และ TSLP พบว่า alarmins เป็นสารที่หลั่งจากเยื่อบุทางเดินหายใจ (airway epithelial cell) เพื่อตอบสนองในกรณีที่มีการติดเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรีย หรือมีการอักเสบจากสิ่งกระตุ้น นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคหืดชนิดนี้ ได้แก่ ประวัติการสูบบุหรี่ โรคอ้วน การสัมผัสมลพิษทางอากาศ ผู้สูงอายุ การติดเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส เป็นต้น ซึ่ง T2-low endotype มี 2 phenotype ได้แก่

2.1 Neutrophilic phenotype พบได้ร้อยละ 5-22 ในผู้ป่วยโรคหืด มักตรวจพบ neutrophil ในเสมหะร้อยละ 64 หรือมากกว่า นอกจากนี้ยังตรวจพบสารสื่ออักเสบอื่น ๆ ได้แก่ IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, TNF-alpha รวมถึงเชื้อ *Haemophilus influenzae* และ *Moraxella*

*la catarrhalis* ในทางเดินหายใจซึ่งจะไปกระตุ้น Th17 cell และเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการอักเสบต่อไป แต่มักตอบสนองต่อ ICS ได้ไม่ดีและผู้ป่วยจะมีประสิทธิภาพการทำงานของปอดที่ลดลง

2.2 Paucigranulocytic phenotype มักตรวจไม่พบ eosinophil และสารสื่ออักเสบอื่น ๆ ในสารคัดหลั่งจากทางเดินหายใจ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็มีอาการแสดงของโรคหืดชนิดรุนแรงได้ในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหืดชนิดรุนแรงมักตรวจพบ FeNO สูง และตรวจพบ IL-33 และ IL-8 ในสารคัดหลั่งจากทางเดินหายใจสูง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง

โดยสรุป ลักษณะโรคหืดชนิดรุนแรงแบบ T2-high และ T2-low แสดงในตารางที่ 2

## Biomarker ที่มีการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคหืดชนิดรุนแรง<sup>1,3,6</sup>

การตรวจ biomarker ที่เกี่ยวข้องกับการวินิจฉัยโรคหืดชนิดรุนแรงทำให้ทราบถึง endotype ของผู้ป่วยว่าเป็นชนิด T2-high หรือ T2-low ส่งผลต่อการเลือกการรักษาแบบมุ่งเป้า รวมทั้งทำนายการตอบสนองต่อการรักษาได้ จาก GINA guideline ค.ศ. 2024 แนะนำให้มีการตรวจ biomarker 5 ชนิดดังต่อไปนี้

1. Eosinophil ในเสมหะ (sputum eosinophil) เป็น biomarker ที่จะตรวจพบในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง T2-high ประมาณร้อยละ 40-60 เนื่องจากมีความเกี่ยวข้องกับ eosinophil ดังนั้น จึงเป็นการตรวจวินิจฉัยมาตรฐาน (gold standard) เกณฑ์การวินิจฉัยคือ พบ eosinophil ในเสมหะมากกว่าร้อยละ 3 ขึ้นไป อย่างไรก็ตาม การตรวจชนิดนี้ไม่ใช่สำหรับการตรวจโดยทั่วไปเนื่องจากค่อนข้างยุ่งยาก

Eosinophil ในเลือด (peripheral blood eosinophil) การตรวจชนิดนี้พบว่าไม่สัมพันธ์กับการอักเสบของทางเดินหายใจที่เกี่ยวข้องกับ eosinophil เสมอไป แต่สามารถใช้สนับสนุนในการวินิจฉัยการอักเสบในทางเดินหายใจที่เกิดจาก eosinophil ได้ ในทางปฏิบัติ

## ตารางที่ 2 เปรียบเทียบลักษณะของโรคหืดชนิดรุนแรงแบบ T2-high และ T2-low<sup>6</sup>

ลักษณะของโรค	T2-high asthma	T2-low asthma
ระยะเวลาการเกิดโรค	เร็ว	ช้า
อาการ	มี/ไม่มี	มี
โรคอ้วน	อาจพบได้	พบได้บ่อย
ประวัติการสูบบุหรี่	อาจพบได้	พบได้บ่อย
การตอบสนองต่อ ICS	ดี	ไม่ดี
ความรุนแรงของโรคหอบหืด	รุนแรงน้อยถึงมาก	มักจะรักษายาก
การควบคุมอาการของโรคหอบหืด	ขึ้นอยู่กับรายบุคคล	มักจะควบคุมไม่ได้
ระดับ eosinophil ในเสมหะ	พบในระดับปกติถึงสูง	ไม่พบ
ระดับ neutrophil ในเสมหะ	อาจพบได้	พบได้บ่อย
ระดับก๊าซไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออก (fractional exhaled nitric oxide; FeNO)	พบในระดับปกติหรือมีการเพิ่ม ขึ้นกว่าปกติ	พบในระดับปกติ

จะส่งตรวจ absolute eosinophil count (AEC) หากพบ AEC 150-400 เซลล์ต่อไมโครลิตร จะสามารถนำไปทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วย anti-IL-5 และ anti-IL-5R ได้ โดยพบว่าหากมี AEC สูง และใช้ anti-IL-5 หรือ anti-IL-5R จะทำให้ลดอัตราการเกิดหืดกำเริบและเพิ่มสมรรถภาพปอดได้

2. ปริมาณ IgE รวมทั้งหมดในเลือด (serum total IgE) เป็น biomarker ที่ดีในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิแพ้กรรมพันธุ์ (atopy) โดยระดับ IgE ในเลือดมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคหืดชนิด allergic asthma ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ โดยสามารถใช้ระดับ IgE รวมทั้งหมดในเลือดในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วย anti-IgE ได้ แต่ผู้ป่วย T2-high ที่มีระดับ IgE สูงอาจไม่ได้มีภาวะภูมิแพ้กรรมพันธุ์ทุกราย

3. การทดสอบทางผิวหนัง (allergen sensitization panel) เป็น biomarker เพื่อแบ่งประเภทของโรคหืด เนื่องจากมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับของ allergen sensitization ซึ่งวัดจาก serum-specific IgE โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กที่มีประวัติภูมิแพ้ร่วมกับโรคหืด หากพบว่ามี allergen-specific IgE titer สูง มักเป็นผู้-

ป่วยชนิด T2-high และใช้ยืนยันการวินิจฉัย early-onset allergic asthma ได้

4. ระดับก๊าซไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออก (fractional exhaled nitric oxide; FeNO) เป็น biomarker ที่วัดได้สะดวกและมีประโยชน์ เนื่องจากเซลล์เยื่อหุ้มทางเดินหายใจ รวมทั้ง eosinophil และ macrophage สามารถผลิตก๊าซไนตริกออกไซด์ (nitric oxide; NO) ได้จากการเปลี่ยนกรดอะมิโน L-arginine เป็น L-citrulline โดยใช้เอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) ดังนั้น ในผู้ป่วย T2-high จะพบการผลิต NO เพิ่มขึ้น หากพบระดับความเข้มข้นของ FeNO ในผู้ใหญ่ (ที่ไม่สูบบุหรี่) มากกว่า 50 ส่วนในพันล้านส่วน (parts per billion; ppb) หรือมากกว่า 35 ppb ในเด็ก แสดงว่าการอักเสบในทางเดินหายใจเกิดจาก eosinophil และมักตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ นอกจากนี้ พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือดสูงร่วมกับ FeNO สูง แสดงว่ามีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นผิดปกติและการเกิดหืดกำเริบ

เกณฑ์การวินิจฉัยตามแนวทางของ GINA ค.ศ. 2024 ว่าเป็นผู้ป่วยชนิด type 2 inflammation หรือ

ไม่ จะพิจารณาจากการเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ high dose ICS หรือได้รับ OCS ทุกวัน และมี biomarker ได้แก่ eosinophil ในเลือด  $\geq 150$  เซลล์ต่อไมโครลิตร และ/หรือ FeNO  $\geq 20$  ppb และ/หรือ eosinophil ในเสมหะ  $\geq$  ร้อยละ 2 และ/หรือ มีหืดกำเริบจากสารก่อภูมิแพ้ (allergen)

### การรักษามุ่งเป้าในโรคหืดชนิดรุนแรง<sup>1,4,7</sup>

จากแนวทางของ GINA ค.ศ. 2024 ได้จำแนกยาชีววัตถุเป็น 4 กลุ่ม ดังต่อไปนี้

#### 1. anti-IgE ได้แก่ omalizumab

เป็น monoclonal antibody ต่อ IgE มีกลไกการออกฤทธิ์ไปจับ IgE ที่อยู่ในกระแสเลือดโดยตรง ทำให้ยับยั้ง IgE ที่จะไปจับกับ IgE receptor ส่งผลให้ป้องกันการปลดปล่อยสารสื่ออักเสบที่กระตุ้นโดย IgE และทำให้เกิดการ downregulation ของ IgE receptor บน mast cell และ basophil ทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้ลดลง ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-IgE คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงจากสารก่อภูมิแพ้ ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาได้ดีมีระดับ eosinophil ในเลือด  $\geq 260$  เซลล์ต่อไมโครลิตร FeNO  $\geq 20$  ppb มีอาการหืดกำเริบเมื่อสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดตั้งแต่อายุน้อยกว่า 18 ปี

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

IL-5 ทำให้เกิดกระบวนการสร้าง แบ่งตัว และกระตุ้น eosinophil ส่งผลให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบบริเวณหลอดลม สร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) สร้าง mucus และทำให้เกิดการซ่อมสร้างหลอดลมทำให้หลอดลมตีบแคบถาวร โดยยาที่เป็น monoclonal antibody ต่อ IL-5 ได้แก่ mepolizumab และ reslizumab มีกลไกการออกฤทธิ์ไปจับ IL-5 โดยตรง ทำให้ยับยั้งการจับของ IL-5 กับ alpha chain ของ IL-5 receptor บน eosinophil และ basophil ส่งผลให้ระดับ eosinophil ลดลงในกระแสเลือดและเนื้อเยื่อ สำหรับ benralizumab เป็น monoclonal antibody มีกลไกการออกฤทธิ์ไปจับโดยตรงบริเวณ IL-5 alpha receptor บนผิว

ของ eosinophil และ basophil ส่งผลให้ป้องกันการจับกันระหว่าง IL-5 และ IL-5 alpha receptor นอกจากนี้ยังสามารถทำให้ eosinophil และ basophil ตายได้จากกระบวนการ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-IL-5 หรือ anti-IL-5R คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงชนิด eosinophilic ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาได้ดีมีระดับ eosinophil ในเลือดสูงมาก ( $\geq 150$  หรือ  $\geq 300$  เซลล์ต่อไมโครลิตร) มีหืดกำเริบหลายครั้งในช่วงปีที่ผ่านมา ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดตั้งแต่อายุ 18-40 ปี และผู้ที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงด้วย

#### 3. anti-IL-4R $\alpha$ ได้แก่ dupilumab

เป็น monoclonal antibody ต่อ IL-4 receptor บริเวณ alpha subunit ส่งผลให้ยับยั้งกระบวนการส่งสัญญาณของทั้ง IL-4 และ IL-13 ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-IL-4R $\alpha$  คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงชนิด eosinophilic หรือ T2-high ซึ่งมีระดับ eosinophil ในเลือดสูง 150 - 1,500 เซลล์ต่อไมโครลิตร หรือ FeNO  $\geq 25$  ppb หรือรับประทาน OCS อย่างต่อเนื่องทุกวัน

#### 4. anti-TSLP ได้แก่ tezepelumab

TSLP ถูกสร้างขึ้นจากการกระตุ้นเนื้อเยื่อผิวหนังของปอด เนื่องจาก TSLP มีการตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมต่าง ๆ เช่น ไวรัส แบคทีเรีย สารก่อภูมิแพ้ สารเคมีที่ก่อระคายเคือง และการบาดเจ็บทางร่างกาย เป็นต้น จึงถือว่า TSLP เป็น upstream inflammatory cascade ดังนั้นจึงส่งผลได้อย่างกว้างขวางต่อ cytokine ต่าง ๆ เมื่อ TSLP จับที่ dendritic cell ส่งผลให้เพิ่มการตอบสนองใน T2 inflammation (IL-4, IL-5, IL-13) tezepelumab เป็น monoclonal antibody โดยตรงต่อ TSLP receptor และสามารถจับกับ TSLP ในเลือด ส่งผลให้ลดการกระตุ้น dendritic cell ลักษณะของผู้ที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-TSLP คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงซึ่งมีระดับ eosinophil ในเลือดสูง หรือ FeNO สูง นอกจากนี้ยังสามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีระดับ biomarker ของ T2 ต่ำได้

การเลือกใช้ยาทั้ง 4 กลุ่มสามารถศึกษาได้จากข้อมูลที่แสดงเปรียบเทียบไว้ใน **ตารางที่ 3**

นอกเหนือจากยาดังกล่าวข้างต้น ยังมียาชีววัตถุที่อยู่ในระหว่างการศึกษาเพื่อนำมาใช้ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง (**ตารางที่ 4**) ได้แก่ ยาในกลุ่ม anti-IL-33 (tozorakimab และ itepekimab) ยาในกลุ่ม anti-serum stimulation 2 หรือ anti-ST2 (astegolimab และ melrilimab) โดยยาทั้ง 2 กลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้งการจับกันระหว่าง IL-33 และ ST2 ยาในกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับ chemo-attractant receptor-homologous molecule ที่อยู่บน Th2 cells (CRTH2) ได้แก่ selective-CRTH2 receptor antagonist (fevipirant) ที่ออกฤทธิ์ป้องกันการจับกันระหว่าง PGD2 และ CRTH2 receptor<sup>16</sup> ยาในกลุ่ม chemokine C receptor (CCR) ได้แก่ CCR3 antagonist ที่ออกฤทธิ์ป้องกันการจับกันระหว่างตัวรับ CCR3 และ eotaxin ที่หลั่งออกมาจาก eosinophil ที่ถูกกระตุ้น<sup>17</sup> และ CCR4 antagonist ที่ยับยั้งการจับกันระหว่างตัวรับ CCR4 และ chemokines thymus- and activation-regulated chemokine (TARC) และ monocyte-derived chemokine (MDC)<sup>18</sup>

ในปัจจุบันพบว่ายาในกลุ่ม anti-IL-33, anti-ST2 และ anti-TSLP มีข้อมูลความปลอดภัยที่ยอมรับได้ ลดการเกิดหืดกำเริบและช่วยในการควบคุมโรคหืดในระยะสั้น ในอนาคตยาในกลุ่มดังกล่าวอาจนำมาใช้ในผู้ป่วยกลุ่มโรคหืดและถุงลมโป่งพอง เนื่องจากมีงานวิจัยซึ่งทำการประเมินบทบาทของ epithelial alarmins เหล่านี้ในการควบคุมโรคหืดในระยะยาว (asthma remission) ซึ่งอาจเป็นความหวังใหม่ในการรักษาโรคหืด<sup>19</sup>

### การติดตามการรักษา<sup>1</sup>

ควรติดตามผู้ป่วยรายบุคคลโดยใช้แนวทาง “ประเมิน ปรับ ทบทวน” โดยใช้ระยะเวลา 4-6 เดือนในการประเมินประสิทธิผลของยาชีววัตถุ หากยังไม่สามารถประเมินการตอบสนองต่อยาชีววัตถุได้ชัดเจน อาจให้ยาต่ออีก 6-12 เดือน และในช่วงแรกของการให้ยาควรประเมินด้านความปลอดภัยร่วมด้วย เช่น dupilumab

ทำให้เพิ่มระดับ eosinophil ยาชีววัตถุทุกชนิดมีรายงานทำให้เกิดอาการข้างเคียงบริเวณที่ฉีดยา เป็นต้น นอกจากนี้ dupilumab และ mepolizumab มีรายงานว่าทำให้เกิดการติดเชื้อสวัตหรือสุกใส อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีคำแนะนำจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาให้ฉีดวัคซีนป้องกันงูสวัดหรือสุกใสก่อนเริ่มยาดังกล่าว<sup>11,14</sup>

แม้ว่าในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการประเมินการตอบสนองต่อยาชีววัตถุที่ชัดเจน แต่สิ่งที่สะท้อนถึงการตอบสนองต่อการรักษาอาจพิจารณาจากอาการของผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยควรลดจำนวนการเกิดหืดกำเริบ ควบคุมอาการของโรคหืดและโรคร่วมที่เกี่ยวข้องได้ดีขึ้น มีสมรรถภาพปอดและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงที่ต้องใช้ยา OCS ควรสามารถลดขนาดยาและควบคุมอาการของโรคได้ โดยคำแนะนำจากแนวทางของ GINA ค.ศ. 2024 ควรลดหรือหยุด OCS ก่อนเป็นลำดับแรกจากนั้นให้ติดตาม FeNO การควบคุมอาการหืด วัดระดับฮอร์โมนคอร์ติซอล เพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง และภาวะกระดูกพรุน นอกจากนี้ควรประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วย และอาการข้างเคียงจากยา สำหรับการลดขนาดยา ICS/formoterol ควรทำการลดขนาดยาลงอย่างช้า ๆ แต่ไม่ควรหยุดยา ICS ในผู้ป่วยที่เป็นหืดชนิดรุนแรง

หากพบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาชีววัตถุไม่ดีเพียงพอ โดยยังมีอาการโรคหืดรุนแรง หรือหืดกำเริบ ควรมีการทบทวนทั้งด้านการควบคุมโรคร่วม การใช้ยาชีววัตถุ และยาควบคุมอาการอื่น ๆ เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา เทคนิคในการใช้ยาอย่างถูกต้อง เป็นต้น รวมทั้งพิจารณาว่าเกิดแอนติบอดีต่อต้านยาหรือไม่ และแพทย์ควรประเมิน phenotype และทางเลือกในการวินิจฉัยผู้ป่วยซ้ำ อย่างไรก็ตามไม่ควรหยุด ICS แต่สามารถหยุดยาเสริมที่ไม่เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้

ควรมีการประเมิน phenotype ของโรคหืด และ biomarker ต่าง ๆ ซ้ำ ก่อนที่จะมีการเปลี่ยนเป็นยาชีววัตถุชนิดอื่น ในปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำในการให้ยาชีววัตถุ 2 ชนิดควบคู่กัน เนื่องจากราคาสูงและไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจนถึงประโยชน์ในการใช้ยาร่วมกัน

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบยาชีววัตถุสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงแบบมุ่งเป้า<sup>1,8</sup>

	Omalizumab (anti-IgE)	Mepolizumab (anti-IL-5)	Reslizumab (anti-IL-5)	Benralizumab (anti-IL-5R)	Dupilumab (anti-IL-4Rα)	Tezepelumab (anti-TSLP)
ข้อบ่งใช้ และลักษณะ ของผู้ป่วยที่เหมาะสม กับยา	Severe allergic asthma และ chronic idiopathic urticaria ที่ มี IgE 30-1,500 units/ mL	Severe eosinophilic asthma, EGPA, hyper- eosinophilic syn- drome ที่มี eosinophil ≥150/microliter	Severe eosinophilic asthma ที่มี eosino- phil ≥150/microliter	Severe eosinophilic asthma ที่มี eosino- phil ≥150/microliter	Severe eosinophilic asth- ma ที่มี eosinophil ≥150/ microliter	Severe asthma ไม่ กำหนดระดับ eosino- phil
อายุผู้ป่วย (ปี) ที่ขึ้นทะเบียน	≥6	≥6	≥18	≥12	≥6	≥12
ขนาดยา และการ บริหารยา	• 75 – 375 mg SC ทุก 2 – 4 สัปดาห์ (ขึ้นกับ ระดับ IgE ก่อนเริ่มยา และน้ำหนักตัว) หากได้ รับขนาดยา ≥ 225 mg ควรแบ่งฉีดมากกว่า 1 ตำแหน่ง • ให้นานอย่างน้อย 4 เดือน <sup>9</sup>	• อายุ 6-11 ปี: 40 mg SC ทุก 4 สัปดาห์ • อายุ ≥ 12 ปี: 100 mg SC ทุก 4 สัปดาห์ • ให้นานอย่างน้อย 4 เดือน	• 3 mg/kg IV เป็นเวลา 20-50 นาที (ห้าม IV bolus หรือ IV push) ทุก 4 สัปดาห์ • ให้นานอย่างน้อย 4 เดือน	• 30 mg SC ทุก 4 สัปดาห์ (3 dose แรก) ตามด้วย 30 mg SC ทุก 8 สัปดาห์ • ให้นานอย่างน้อย 4 เดือน	• อายุ 6-11 ปี: ขนาดยาขึ้น กับน้ำหนักตัว - 15 ถึง <30 kg: 300 mg SC ทุก 4 สัปดาห์ - ≥30 kg: 200 mg SC ทุก 2 สัปดาห์ • อายุ ≥ 12 ปี: 400 mg SC ตามด้วย 200 mg SC ทุก 2 สัปดาห์ กรณีผู้ ป่วย OCS-dependent asthma หรือมี atopic dermatitis ระดับปาน กลางถึงรุนแรง เริ่มขนาดยา 600 mg SC ตามด้วย 300 mg SC ทุก 2 สัปดาห์ • ให้นานอย่างน้อย 4 เดือน	• 210 mg SC ทุก 4 สัปดาห์ • ให้นานอย่างน้อย 4 เดือน

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบยาคีวรัตฤสสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงแบบมุ่งเป้า<sup>1,8</sup> (ต่อ)

	Omalizumab (anti-IgE)	Mepolizumab (anti-IL-5)	Reslizumab (anti-IL-5)	Benralizumab (anti-IL-5R)	Dupilumab (anti-IL-4R $\alpha$ )	Tezepelumab (anti-TSLP)
ประโยชน์จากการใช้ยา	<ul style="list-style-type: none"> <li>ลดการเกิดหืดกำเริบ</li> <li>ควบคุมอาการ</li> <li>เพิ่มสมรรถภาพการทำงานของปอด</li> <li>เพิ่มคุณภาพชีวิต</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ลดจำนวน eosinophil ในเลือดและเสมหะ</li> <li>ควบคุมอาการ</li> <li>เพิ่มสมรรถภาพการทำงานของปอด</li> <li>เพิ่มคุณภาพชีวิต</li> <li>ลดการใช้ OCS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ลดจำนวน eosinophil ในเลือดและเสมหะ</li> <li>ลดการเกิดหืดกำเริบ</li> <li>ควบคุมอาการ</li> <li>เพิ่มสมรรถภาพการทำงานของปอด</li> <li>เพิ่มคุณภาพชีวิต</li> <li>ลดการใช้ OCS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ลดจำนวน eosinophil ในเลือดและเสมหะ</li> <li>ลดการเกิดหืดกำเริบ</li> <li>ควบคุมอาการ</li> <li>เพิ่มสมรรถภาพการทำงานของปอด</li> <li>เพิ่มคุณภาพชีวิต</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ลดการเกิดหืดกำเริบ</li> <li>เพิ่มสมรรถภาพปอด FEV1</li> <li>ลดการใช้ OCS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ลดจำนวน eosinophil ในเลือด</li> <li>ลดการเกิดหืดกำเริบ</li> <li>เพิ่มสมรรถภาพการทำงานของปอด</li> <li>ลดปริมาณ FeNO</li> </ul>
อาการไม่พึงประสงค์	<p>ปฏิกิริยาแพ้เฉียบพลัน (อาการรุนแรง (ร้อยละ 12)) ส่วนใหญ่เกิดภายใน 1 ชั่วโมง, อาการแพ้รุนแรง (anaphylaxis) (&lt; ร้อยละ 1), โรคภูมิแพ้เฉียบพลัน (thromboembolic diseases) (&lt; ร้อยละ 3), เกิดแอนติบอดี (anti-body development) (&lt; ร้อยละ 1)<sup>10</sup></p>	<p>ปฏิกิริยาแพ้เฉียบพลัน (ร้อยละ 8-15), ปวดศีรษะ (ร้อยละ 19), anaphylaxis (&lt; ร้อยละ 1), เกิด human anti-human neutralizing antibody (&lt; ร้อยละ 1),</p>	<p>เกิด human anti-human neutralizing antibody (&lt; ร้อยละ 13), ปวดศีรษะ (ร้อยละ 8), ไข้ (ร้อยละ 3), ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity เช่น anaphylaxis, angioedema, ผื่นลมพิษ) (ร้อยละ 3) ส่วนใหญ่เกิดขึ้นเร็ว<sup>13</sup></p>	<p>เกิด human anti-human neutralizing antibody (ร้อยละ 6-9), eosinophil เพิ่มขึ้นชั่วคราว (ร้อยละ 4) (eosinophil &gt; 3,000 cells/mL (ร้อยละ 1.2)), anaphylaxis และภาวะภูมิไวเกินอื่น ๆ (ส่วนใหญ่เกิดขึ้นเร็ว), ปวดบริเวณที่ฉีดยา (ร้อยละ 3)<sup>15</sup></p>	<p>เกิด human anti-human neutralizing antibody (ร้อยละ 2), anaphylaxis และภาวะภูมิไวเกินอื่น ๆ (ส่วนใหญ่เกิดขึ้นเร็ว), ปวดบริเวณที่ฉีดยา (ร้อยละ 3)<sup>15</sup></p>	<p>เกิด human anti-human neutralizing antibody (ร้อยละ 2), anaphylaxis และภาวะภูมิไวเกินอื่น ๆ (ส่วนใหญ่เกิดขึ้นเร็ว), ปวดบริเวณที่ฉีดยา (ร้อยละ 3)<sup>15</sup></p>

FeNO = fractional exhaled nitric oxide; IgE = immunoglobulin E; OCS = oral corticosteroid; IV = intravenous; SC = subcutaneous

ตารางที่ 4 ยาชีววัตถุที่อยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงแบบมุ่งเป้า<sup>20</sup>

	Tozorakimab (anti-IL-33)	Itepekimab (anti-IL-33)	Astegolimab (anti-ST2)	Melrilimab (anti-ST2)	Fevipirant <sup>21-23</sup>	GW766944 <sup>17</sup>
กลไก การออกฤทธิ์	ยับยั้งการจับของ IL-33 กับ ST2 receptor	ยับยั้งการจับของ IL-33 กับ ST2 receptor	จับ ST2 receptor เพื่อป้องกันไม่ให้ IL-33 มาจับ <sup>19</sup>	จับ ST2 receptor เพื่อป้องกันไม่ให้ IL-33 มาจับ <sup>19</sup>	Selective-CRTH2 receptor anta- gonist	ยับยั้งการจับของ eotaxin กับ CCR4 receptor (CCR3 antagonist)
ประเภทของ งานวิจัย	Phase II (FRONTIER-3)	Phase II	Phase IIa	Phase I	Phase III (ZEAL-1 และ ZEAL-2)	Phase II
ผู้ป่วยที่ได้รับ เลือกให้ใช้ยา	โรคหืดชนิดรุนแรง ปานกลางถึงรุนแรง มากที่ไม่สามารถ ควบคุมอาการได้ใน ผู้ป่วยอายุ 18-65 ปี	โรคหืดชนิดรุนแรง ในผู้ป่วยอายุ 18-75 ปี	โรคหืดชนิดรุนแรง ปานกลางถึงรุนแรง มากในผู้ป่วยอายุ >18 ปีที่ใช้ ICS ขนาดสูง	โรคหืดชนิดรุนแรง ที่สูด inhaled cor- ticosteroids (ICS) และไม่สามารถคุม อาการได้ (severe uncontrolled asthma) อายุ >12 ปี	โรคหืดชนิดรุนแรง ที่สูด inhaled cor- ticosteroids (ICS) และไม่สามารถคุม อาการได้ (severe uncontrolled asthma) อายุ >12 ปี	โรคหืดที่มี eosi- nophil ในสมท > ร้อยละ 4.9 อายุ 18-75 ปี

ตารางที่ 4 ยาชีววัตถุที่อยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงแบบมุ่งเป้า<sup>20</sup> (ต่อ)

	Tozorakimab (anti-IL-33)	Itepekimab (anti-IL-33)	Astegolimab (anti-ST2)	Melrilimab (anti-ST2)	Fevipirant <sup>21-23</sup>	GSK2239633 <sup>18</sup>	GW766944 <sup>17</sup>
ขนาดยาที่ใช้	1:1:1	1:1:1:1	1:1:1:1	1:1	ZEAL-1 และ	100 mcg IV เป็น	300 mg รับประทาน-
งานวิจัยและยา	• ยาขนาดต่ำ	• Itepekimab	• 70 mg ทุก 4 สัปดาห์	• 10 mg/kg IV ทุก 4 สัปดาห์	ZEAL-2:	เวลา 15 นาที	ทานวันละ 2 ครั้ง
เปรียบเทียบ	• ยาขนาดสูง	• อย่างเดียว ทุก 2 สัปดาห์	• 210 mg ทุก 4 สัปดาห์	• ยาหลอก	• fevipirant 150 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง		• ยาหลอก
	• ยาหลอก	• Itepekimab ร่วมกับ dupilumab ทุก 2 สัปดาห์	• 490 mg ทุก 4 สัปดาห์	• ยาหลอก	• ยาหลอก รับประทานวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์		
		• dupilumab อย่างเดียว ทุก 2 สัปดาห์	• ยาหลอก		LUSTER-1 และ LUSTER-2:		
		• ยาหลอก			• Fevipirant 150 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง		
					• Fevipirant 450 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง		
					• ยาหลอก รับประทานวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 52 สัปดาห์		

ตารางที่ 4 ยาชีววัตถุที่อยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงแบบมุ่งเป้า<sup>20</sup> (ต่อ)

ผลการศึกษา	Tozorakimab (anti-IL-33)	Itepekimab (anti-IL-33)	Astegolimab (anti-ST2)	Melrilimab (anti-ST2)	Fevipirant <sup>21-23</sup>	GSK2239633 <sup>18</sup>	GW766944 <sup>17</sup>
	ค่า FEV1 เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูงและต่ำเป็นเวลา 16 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับยาหลอก <sup>24</sup>	การวิจัย itepekimab เพียงชนิดเดียวสามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่หากใช้ยา itepekimab ร่วมกับ dupilumab พบว่าไม่ลดอัตราการเกิดหืดกำเริบได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <sup>20</sup>	Astegolimab 490 mg สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก และเพิ่มสมรรถภาพของปอดได้ แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญสำคัญทางสถิติ	ผู้ป่วยที่ได้ melrilimab สามารถคุมอาการโรคหืดได้ดีมากกว่าผู้ป่วยที่ยาหลอก	การเกิดหืดกำเริบฉับพลันและสมรรถภาพการทำงานของปอดไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก	ระดับยาในเลือดไม่เพียงพอต่อการยับยั้ง CCR4 receptor จึงไม่ถูกนำมาศึกษาในขั้นถัดไป	ลดภาวะหืดอดลมไวเกินได้ (airway hyper-responsiveness) แต่ไม่มีผลต่อระดับ eosinophil ในเสมหะและเลือด

## อภิปราย

จากความก้าวหน้าในการเข้าใจพยาธิสรีรวิทยาของโรคหืดชนิดรุนแรงทำให้ในปัจจุบันมียาใหม่ซึ่งมีชีวิตวัตถุสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงเพิ่มมากขึ้น ซึ่งจำเป็นต้องมีการตรวจ phenotype และ endotype ก่อนเพื่อเลือกให้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยในแต่ละราย โดยยาชีววัตถุมีข้อดีเหนือกว่ายาทั่วไปในกรณีผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงเนื่องจากมีหลักฐานชัดเจนในการลดหืดกำเริบ เพิ่มคุณภาพชีวิต เพิ่มการควบคุมอาการ เพิ่มสมรรถภาพปอด รวมทั้งช่วยลดปริมาณการใช้ OCS ในระยะยาวได้ อย่างไรก็ตามยาชีววัตถุยังมีราคาสูง และในประเทศไทยมีการกำหนดแนวทางกำกับกับการเบิกจ่ายค่ายาสำหรับผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง เช่น omalizumab, benralizumab, dupilumab และ mepolizumab (ในอนาคต) เป็นต้น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคและให้สอดคล้องกับแนวเวชปฏิบัติล่าสุดในปัจจุบัน ซึ่งผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงจะต้องมีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินหายใจและภาวะวิกฤติโรคระบบทางเดินหายใจ หรือสาขาอายุรศาสตร์โรคภูมิแพ้เป็นผู้ดูแลและติดตามการรักษา โดยมีแนวทางการเลือกใช้ยาชีววัตถุเพื่อรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง ดังแสดงในรูปที่ 1 นอกจากนี้ ข้อจำกัดในปัจจุบันยังรวมถึงการตรวจ biomarker ที่ไม่อาจทำได้ในโรงพยาบาลทั่วไป

สำหรับบทบาทของเภสัชกรในการให้บริการทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง ได้แก่ การประเมินและทบทวนเทคนิคการสูดพ่นยา ICS/LABA ที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วย ติดตามความร่วมมือการใช้ยา ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชีววัตถุรวมทั้งยาอื่น ๆ

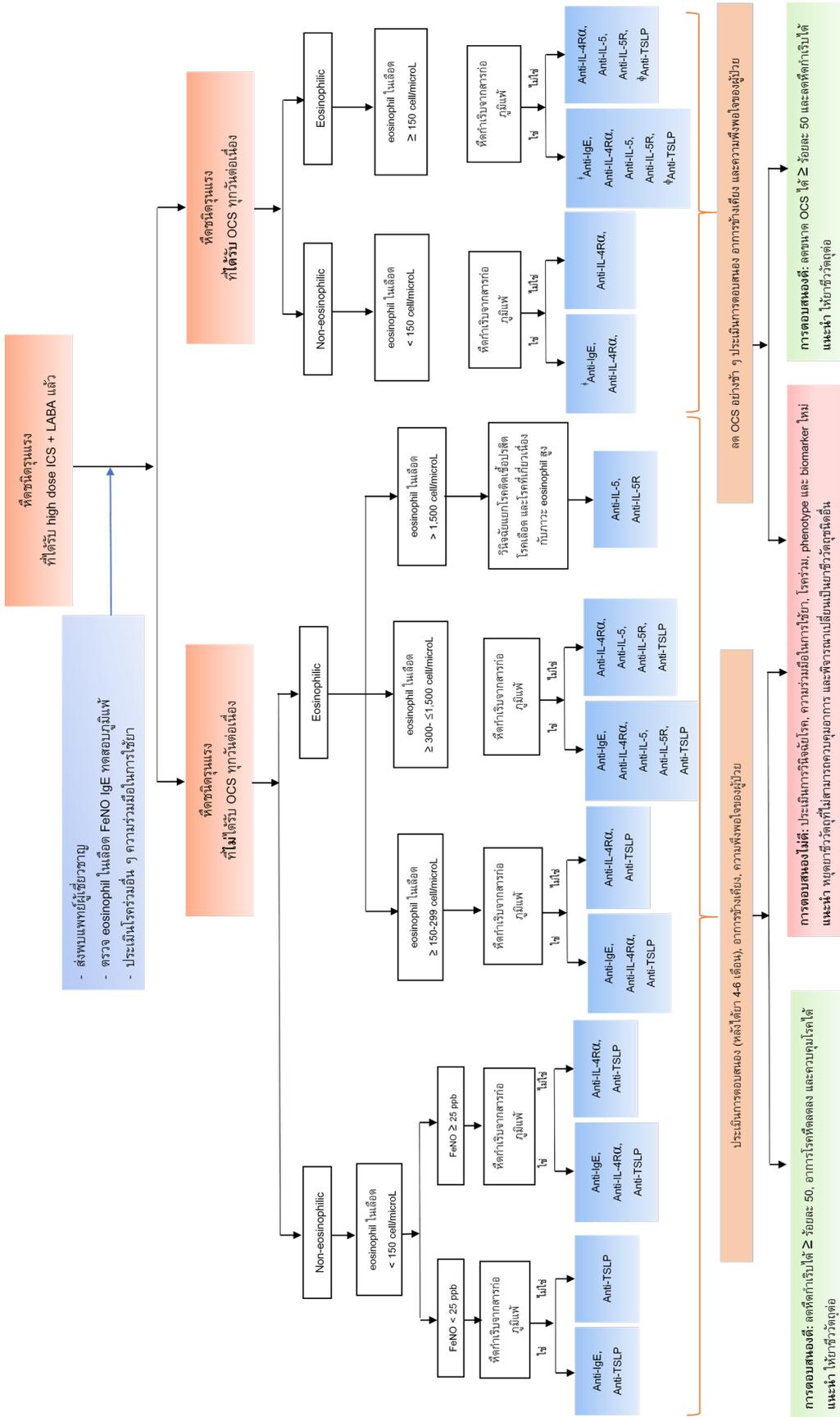
ที่ใช้ร่วม และการแนะนำผู้ป่วยเรื่องการฉีดวัคซีนที่จำเป็นต่าง ๆ เป็นต้น

## บทสรุป

ยาชีววัตถุมีประสิทธิผลในการใช้รักษาโรคหืดชนิดรุนแรงประเภท T2-high โดยผู้ป่วยโรคหืดที่ต้องใช้ยาชีววัตถุควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์เฉพาะทางเนื่องจากก่อนการเริ่มยาชีววัตถุต้องทำการประเมินการรักษาอย่างละเอียด ในปัจจุบันมีการตรวจ biomarker และประเมินโรคภูมิแพ้ร่วมเพื่อเลือกยาให้เหมาะสมกับลักษณะผู้ป่วยแต่ละราย หลังรักษาด้วยยาชีววัตถุแล้ว 3-6 เดือน ควรควบคุมอาการโรคหืดได้ และสามารถลดขนาด OCS ลงได้เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาว และเพิ่มคุณภาพชีวิต

ยาชีววัตถุที่ GINA guideline ค.ศ. 2024 แนะนำให้ใช้เสริมในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง ได้แก่ omalizumab, reslizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab และ tezepelumab ซึ่งยาชีววัตถุทุกตัวมีอาการข้างเคียงหลังฉีดยาที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการเจ็บบริเวณที่ฉีด

ในปัจจุบันยังคงมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับยาชีววัตถุในการใช้รักษาโรคหืดในระยะสั้นและระยะยาว ที่จะช่วยรักษาการซ่อมสร้างหลอดลมซึ่งเป็นคุณลักษณะสำคัญของโรคหืด ดังนั้น การมีความรู้ความเข้าใจในพยาธิสรีรวิทยาของโรคและกลไกการออกฤทธิ์ของยาชีววัตถุแต่ละชนิด จะส่งผลให้การเลือกให้ยาชีววัตถุมีความเหมาะสมกับผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงในแต่ละ phenotype และ endotype



ประจักษ์อยู่ที่เห็นได้ชัดจากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า omalizumab ลดปริมาณการใช้ OCS ทุกวันลงได้ร้อยละ 41 ที่ 12 เดือน พบประโยชน์ที่เป็นไปได้ของ tezepelumab ซึ่งเป็น anti-TSLP พบว่าลดปริมาณการใช้ OCS ได้ในผู้ป่วยที่มี eosinophil สูงจาก SOURCE study

Anti-IL-4Rα = anti-interleukin-4 receptor subunit α; Anti-IL-5 = anti-interleukin-5; Anti-IL-5R = anti-interleukin-5 receptor; Anti-TSLP = anti-thymic stromal lymphoprotein; FeNO = fractional exhaled nitric oxide; ICS = inhaled corticosteroid; IgE = immunoglobulin E; IL = interleukin; OCS = oral corticosteroid; LABA = long-acting β2-agonist

**รูปที่ 1 แนวทางการเลือกใช้ยาชีววัตถุเพื่อรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง<sup>4,5</sup>**

## เอกสารอ้างอิง

- GINA. Global strategy for asthma management and prevention (2024 update) [Internet]. n.p.: Global Initiative for Asthma (GINA); 2024 [cited 2024 Jun 1]. Available from: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf)
- Varricchi G, Ferri S, Pepys J, Poto R, Spadaro G, Nappi E, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy*. 2022;77(12):3538-52. doi: 10.1111/all.15473.
- Kuruville ME, Lee FE-H, 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.
- Shah PA, Brightling C. Biologics for severe asthma - which, when and why? *Respirology*. 2023;28(8):709-21. doi: 10.1111/resp.14520.
- Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *NEJM*. 2022;386(2):157-71. doi: 10.1056/NEJMra2032506.
- Kyriakopoulos C, Gogali A, Bartziokas K, Kostikas K. Identification and treatment of T2-low asthma in the era of biologics. *ERJ Open Res*. 2021;7(2):00309-2020. doi: 10.1183/23120541.00309-2020.
- Runnstrom M, Pitner H, Xu J, Lee FE-H, Kuruville M. Utilizing predictive inflammatory markers for guiding the use of biologics in severe asthma. *J Inflamm Res*. 2022;15:241-9. doi: 10.2147/JIR.S269297.
- Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Stanziola AA, Calabrese C, et al. Novel biological therapies for severe asthma endotypes. *Biomedicines*. 2022;10(5):1064. doi: 10.3390/biomedicines10051064.
- Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, López-Garza MI, Lazarini-Ruiz JF, Gutiérrez-Quiroz KV, et al. Biologic therapies for asthma and allergic disease: past, present, and future. *Pharmaceuticals*. 2023;16(2):270. doi: 10.3390/ph16020270.
- Micromedex. Omalizumab. In: Adverse reactions [Internet]. n.p.: Micromedex, Merative US L.P.; 2025 [cited 2025 Mar 16]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com) Subscription required to view
- Micromedex. Mepolizumab. In: Adverse reactions [Internet]. n.p.: Micromedex, Merative US L.P.; 2025. [cited 2025 Mar 16]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Subscription required to view.
- Micromedex. Reslizumab. In: Adverse reactions [Internet]. n.p.: Micromedex, Merative US L.P.; 2025. [cited 2025 Mar 16]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Subscription required to view.
- Micromedex. Benralizumab. In: Adverse reactions [Internet]. n.p.: Micromedex, Merative US L.P.; 2025. [cited 2025 Mar 16]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Subscription required to view.
- Micromedex. Dupilumab. In: Adverse reactions [Internet]. n.p.: Micromedex, Merative US L.P.; 2025. [cited 2025 Mar 16]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Subscription required to view.
- Micromedex. Tezepelumab. In: Adverse reactions [Internet]. n.p.: Micromedex, Merative US L.P.; 2025. [cited 2025 Mar 16]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Subscription required to view.
- Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular targets for biological therapies of severe asthma. *Front Immunol*. 2020;11:603312. doi: 10.3389/fimmu.2020.603312.
- Neighbour H, Boulet LP, Lemiere C, Sehmi R, Leigh R, Sousa AR, et al. Safety and efficacy of an oral CCR 3 antagonist in patients with asthma and eosinophilic bronchitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(4):508-16. doi: 10.1111/cea.12244.
- Cahn A, Hodgson S, Wilson R, Robertson J, Watson J, Beerah M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of GSK2239633, a CC-chemokine receptor 4 antagonist, in healthy male subjects: results from an open-label and from a randomised study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:14. doi: 10.1186/2050-6511-14-14.
- Tominaga SI, Ohta S, Tago K. Soluble form of the

- ST2 gene product exhibits growth promoting activity in NIH-3T3 cells. *Biochem Biophys Rep.* 2015;5:8-15. doi: 10.1016/j.bbrep.2015.11.020.
20. Calderon AA, Dimond C, Choy DF, Pappu R, Grimbaldston MA, Mohan D, et al. Targeting interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin pathways for novel pulmonary therapeutics in asthma and COPD. *Eur Respir Rev.* 2023;32(167):220144. doi: 10.1183/16000617.0144-2022.
21. Kao CC, Parulekar AD. Spotlight on fevipiprant and its potential in the treatment of asthma: evidence to date. *J Asthma Allergy.* 2019;12:1-5. doi: 10.2147/JAA.S167973.
22. Brightling CE, Gaga M, Inoue H, Li J, Maspero J, Wenzel S, et al. Effectiveness of fevipiprant in reducing exacerbations in patients with severe asthma (LUSTER-1 and LUSTER-2): two phase 3 randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2021;9(1):43-56. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30412-4.
23. Castro M, Kerwin E, Miller D, Pedinoff A, Sher L, Cardenas P, et al. Efficacy and safety of fevipiprant in patients with uncontrolled asthma: two replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials (ZEAL-1 and ZEAL-2). *EClinicalMedicine.* 2021;35: 100847. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100847.
24. AstraZeneca Clinical trials. Study to assess the efficacy and safety of MEDI3506 in adults with uncontrolled moderate-to-severe asthma (FRONTIER-3) [Internet]. n.p.: AstraZeneca Clinical Study Information Center, AstraZeneca; 2023 [cited 2025 Mar 16]. Available from: <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D9181C00001/D9181C00001/>

## ยาที่ใช้รักษาโรคกระดูกพรุน

## Pharmacological Treatment of Osteoporosis

ภัทรภร สุวัฒน์สุข, ภ.บ.<sup>1</sup>

ผู้พิมพ์หลัก email: pattraporn.su@chulahospital.org

ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก),

อ.ภ. (เภสัชบำบัด), BCGP.<sup>2</sup>

email: thanarat.sua@mahidol.ac.th

Pattraporn Suwatthanasuk, Pharm.D.<sup>1</sup>

Corresponding author email:

pattraporn.su@chulahospital.org

Thanarat Suansanae, B.Sc. (Pharm),

M.Sc. (Clin Pharm), BCP., BCGP.<sup>2</sup>

email: thanarat.sua@mahidol.ac.th

<sup>1</sup> ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์<sup>1</sup> Pharmacy Department, King Chulalongkorn Memorial Hospital<sup>2</sup> ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล<sup>2</sup> Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

รับบทความ: 20 กันยายน 2567

แก้ไข: 16 มีนาคม 2568

ตอบรับ: 23 มีนาคม 2568

## บทคัดย่อ

โรคกระดูกพรุนเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข เกิดจากความผิดปกติของการเมแทบอลิซึมของ bone remodeling ทำให้มีการลดลงของความหนาแน่นของกระดูก เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักได้ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ยาที่ใช้รักษาโรคกระดูกพรุนจึงเป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยการลดการทำงานของ osteoclast เพื่อลดการสลายกระดูกและกระตุ้นการสร้างกระดูกโดย osteoblast ทั้งนี้การเลือกใช้ยาเพื่อรักษาโรคกระดูกพรุนนั้นให้พิจารณาตามความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักร่วมกับค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก ตามคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564 ได้แนะนำให้ใช้ยาด้านการสลายกระดูกกลุ่ม bisphosphonates ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักเป็นอันดับแรก แต่หากไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonates ได้ จึงจะพิจารณาใช้ denosumab สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหักให้รักษาแบบต่อเนื่องด้วยยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการสร้างกระดูก ได้แก่ teriparatide หรือ romosozumab ตามด้วยยาด้านการสลายกระดูกกลุ่ม bisphosphonates หรือ denosumab อย่างไรก็ตาม ควรพิจารณาข้อบ่งใช้ อาการไม่พึงประสงค์ ข้อควรระวัง

## Abstract

Osteoporosis is a significant public health concern. It results from a metabolic disorder of bone remodeling, leading to decreased bone mineral density and an increased risk of fractures, particularly among the elderly. Medications used in the treatment of osteoporosis primarily work by either inhibiting osteoclast activity to reduce bone resorption or stimulating bone formation through osteoblast activity. The selection of appropriate treatment should be based on an individual's fracture risk and bone mineral density. As recommended in the 2021 Clinical Practice Guidelines for the Management of Osteoporosis issued by the Osteoporosis Foundation of Thailand, antiresorptive agents, particularly bisphosphonates, are recommended as the first-line treatment for individuals at high risk of fractures. For patients who are unable to tolerate bisphosphonates, denosumab may be considered as an alternative option. In individuals at very high fracture risk,

และข้อห้ามใช้ในการใช้ยาแต่ละชนิด ตลอดจนความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยร่วมด้วยเสมอ

continuous therapy is recommended, starting with bone-forming agents which are teriparatide or romosozumab, followed by antiresorptive therapy with bisphosphonates or denosumab to sustain the treatment effect and prevent fractures. However, it is essential to carefully consider each medication's indications, potential adverse effects, limitations, precautions, contraindications, and the patient's adherence to therapy to ensure effective osteoporosis management.

**คำสำคัญ:** โรคกระดูกพรุน; ยาต้านการสลายกระดูก; ยากระตุ้นการสร้างกระดูก; กระดูกหักจากกระดูกพรุน

**Keyword:** osteoporosis; antiresorptive agents; osteoanabolic agents; osteoporotic fracture

**การอ้างอิงบทความ:**

**Citation:**

ภัทรภร สุวัฒน์สุข, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์. ยาที่ใช้รักษาโรคกระดูกพรุน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2568;35(1):88-105.

Suwatthanasuk P, Suansanae T. Pharmacological treatment of osteoporosis. Thai J Hosp Pharm. 2025;35(1):88-105.

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายความแตกต่างของยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนแต่ละกลุ่มได้
2. สามารถระบุอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนได้
3. สามารถอธิบายแนวทางการเลือกยารักษาโรคกระดูกพรุนได้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายได้

### บทนำ

โรคกระดูกพรุน คือ โรคที่มีความแข็งแรงของกระดูกที่ลดลง ซึ่งความแข็งแรงนี้หมายถึงรวมถึงความหนาแน่นของกระดูก (bone density) และคุณภาพของกระดูก (bone quality)<sup>1</sup> โดยการสูญเสียความแข็งแรงของกระดูกนี้อาจไม่แสดงอาการผิดปกติใด แต่จะเป็นการมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักแม้ไม่มีแรงกระทำจากภายนอกหรือจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงของโรคกระดูกพรุนได้ โดยเฉพาะที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง กระดูกสะโพก และกระดูกปลายแขน อันอาจส่งผลให้เกิดความพิการ สูญเสียความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน มีคุณภาพชีวิตที่ลดลง และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต โดยภาวะดังกล่าวนี้ไม่ได้ส่งผลต่อตัวผู้ป่วย

เพียงอย่างเดียว แต่ยังมีผลกระทบต่อทั้งครอบครัว สังคม และเศรษฐกิจด้วย

ในสภาวะปกติ ร่างกายจะมีกระบวนการซ่อมแซมความผิดปกติของโครงสร้างกระดูกในระดับจุลภาค (microarchitecture) เพื่อคงความแข็งแรงของกระดูกและรักษาสมดุลของแคลเซียมและฟอสฟอรัสในร่างกาย เรียกว่า กระบวนการ “bone remodeling” ซึ่งเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องเป็นวัฏจักรในการสลายกระดูกเก่าและสร้างกระดูกใหม่<sup>2</sup> หากกระบวนการนี้เสียสมดุลไป จะทำให้เกิดความหนาแน่นของมวลกระดูกลดลงหรือเกิดโรคกระดูกพรุนขึ้นได้ ดังนั้น อายุที่เพิ่มขึ้นจึงเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่ส่งผลให้เกิดความไม่สมดุลของกระบวนการ bone remodeling ทำให้เกิดการพร่อง-

ลงของมวลกระดูกอันเป็นผลมาจากอายุ (age-related bone loss) ซึ่งเกิดได้ทั้งในเพศหญิงและเพศชาย แต่เพศหญิงจะมีอัตราการเกิดที่เร็วกว่า เนื่องจากมวลกระดูกสูงสุดในช่วงวัยเจริญพันธุ์ของผู้ชายสูงกว่าผู้หญิง และผู้หญิงจะมีมวลกระดูกลดลงอย่างรวดเร็วภายหลังหมดประจำเดือนซึ่งเกิดจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนทำให้มีการสลายกระดูกเพิ่มมากกว่าการสร้างกระดูก<sup>3</sup>

### เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน

องค์การอนามัยโลกได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนจากความหนาแน่นของมวลกระดูก (bone mineral density; BMD) ขึ้นในปี พ.ศ. 2537 โดยพิจารณาจากค่า T-score ของความหนาแน่นของมวลกระดูก ดังแสดงในตารางที่ 1<sup>4</sup>

อย่างไรก็ตาม ค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกเพียงอย่างเดียว อาจไม่เพียงพอในการวินิจฉัยหรือคัดกรองผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน เนื่องจากผู้ป่วยที่เคยมีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักซ้ำเพิ่มขึ้นได้ ทั้งที่ตำแหน่งเดิมและตำแหน่งอื่น<sup>5</sup> ซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น อีกทั้งความหนาแน่นของกระดูกเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยที่ลดลงทุก ๆ 1 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ 1 SD (standard deviation) จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักขึ้นประมาณ 2 เท่า

มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย จึงได้ปรับปรุงคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน พ.ศ. 2564<sup>6</sup> โดยใช้อาการแสดงทางคลินิก เครื่องมือ FRAX (fracture risk assessment tool) และความเสี่

งในการเกิดกระดูกหักที่สำคัญ มาพิจารณาร่วมกับค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก กล่าวคือ ผู้ป่วยจะได้รับวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน หากเข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. กระดูกสันหลังหักหรือกระดูกสะโพกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง (กระดูกหักที่เกิดจากการตกจากความสูงที่ไม่เกินระดับส่วนสูงของผู้ป่วย)
2. ค่า T-score  $\leq -2.5$  ที่ lumbar spine, total hip, femoral neck (หรือ 1/3 radius ในกรณีที่ไม่สามารถส่งตรวจหรือแปลผลการตรวจที่ตำแหน่งกระดูกสันหลังหรือสะโพกได้เท่านั้น)
3. ค่า T-score อยู่ระหว่าง -1.0 และ -2.5 ร่วมกับมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักใน 10 ปี ซึ่งประเมินโดยใช้ FRAX มีค่า  $\geq 3\%$  หรือร่วมกับการมีกระดูกหักในตำแหน่ง proximal humerus, pelvis หรือ forearm จากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง

เครื่องมือ FRAX ใช้ประเมินความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักที่สำคัญ (ได้แก่ กระดูกสันหลังหักที่มีอาการทางคลินิก กระดูกสะโพก กระดูกแขนและกระดูกต้นแขนหัก) ในระยะเวลา 10 ปี เครื่องมือนี้ถูกพัฒนาขึ้นโดยมหาวิทยาลัยเซฟฟิลด์ แห่งสหราชอาณาจักร ในปี ค.ศ. 2008 จากข้อมูลการศึกษาแบบ cohort ในระดับประชากรทวีปยุโรป อเมริกาเหนือ เอเชีย และออสเตรเลีย สำหรับคนไทย การประเมิน FRAX สามารถดำเนินการผ่านเว็บไซต์ <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=57> โดยใช้ข้อมูลและปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติการเกิดกระดูกหักของผู้ป่วยที่เกิดขึ้นเองหรือจากการได้รับแรงกระแทก

### ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนขององค์การอนามัยโลก

ประเภทการวินิจฉัย	ค่า T-score
ปกติ	T-score $\geq -1.0$
กระดูกบาง	$-2.5 < \text{T-score} < -1.0$
กระดูกพรุน	T-score $\leq -2.5$
กระดูกพรุนระดับรุนแรง	T-score $\leq -2.5$ ร่วมกับการมีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง

ที่ไม่รุนแรง ประวัติการเกิดสะโพกหักของบิดามารดา การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ การได้รับกลูโคคอร์ติคอยด์ การมีโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ การมีโรคกระดูกพรุนทุติยภูมิ (โรคกระดูกพรุนที่มีสาเหตุจากโรคหรือภาวะอื่น) และค่าความหนาแน่นของกระดูกคอสะโพก<sup>7</sup>

ทั้งนี้ ผู้สูงอายุควรได้รับการคัดกรองโรคกระดูกพรุนเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีระหลายอย่าง รวมถึงความแข็งแรงของกระดูกที่อาจลดลง ตามคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564<sup>6</sup> แนะนำให้ส่งตรวจความหนาแน่นของมวลกระดูกในผู้หญิงอายุ 65 ปีขึ้นไป และในผู้ชายอายุ 70 ปีขึ้นไป รวมถึงผู้ป่วยในกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกพรุน ได้แก่ ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนก่อนอายุ 45 ปี ผู้ที่ตัดรังไข่ทั้ง 2 ข้าง ผู้ที่ภาวะฮอร์โมนเอสโตรเจนต่ำ ผู้ป่วยที่มีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง มีโรคเรื้อรังทางอายุรกรรมหรือได้รับยาที่มีผลข้างเคียงต่อกระดูก เช่น กลูโคคอร์ติคอยด์ aromatase inhibitors, androgen deprivation therapy หรือมีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 20 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ส่วนสูงลดลงตั้งแต่ 4 เซนติเมตรขึ้นไปเมื่อเทียบกับประวัติส่วนสูงสูงสุด หรือตั้งแต่ 2 เซนติเมตรขึ้นไปจากบันทึกการวัด 2 ครั้ง ผู้ที่มีประวัติกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง มีบิดามารดาที่กระดูกสะโพกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง หรือมีภาพถ่ายรังสีผิดปกติ

### การรักษาโรคกระดูกพรุน

เป้าหมายหลักในการรักษา คือ ลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน โดยเฉพาะในตำแหน่งสำคัญ

ด้วยการลดการสลายกระดูกที่มากเกินไป หรือเสริมสร้างมวลกระดูกให้เพิ่มขึ้น การรักษาโดยไม่ใช้ยา การได้รับแคลเซียมร่วมกับวิตามินดีอย่างเพียงพอ และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเป็นพื้นฐานสำคัญที่ควรปฏิบัติทั้งในกลุ่มผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนและผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน เพื่อช่วยคงความแข็งแรงของกระดูก ชะลอการลดลงของมวลกระดูก ป้องกันความเสี่ยงต่อการทกล้มและเกิดกระดูกหัก สำหรับในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะการรักษาโรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ (primary osteoporosis) เท่านั้น

### แคลเซียม

แคลเซียมเป็นส่วนประกอบสำคัญของกระดูก ปริมาณแคลเซียมในผู้ใหญ่และผู้สูงอายุที่ควรได้รับต่อวัน (รวมแคลเซียมจากอาหาร) ตามคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564<sup>6</sup> และตามคำแนะนำของ International Osteoporosis Foundation (IOF)<sup>8</sup> แสดงในตารางที่ 2 โดยแนะนำให้ประเมินปริมาณแคลเซียมที่ได้รับจากอาหารและพิจารณาเพิ่มการรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมสูงก่อน หากไม่เพียงพอ จึงจะพิจารณาการให้แคลเซียมเสริมในรูปแบบยา ซึ่งแคลเซียมเสริมแต่ละชนิดจะมีปริมาณแคลเซียมที่ได้รับหรือ elemental calcium แตกต่างกัน แคลเซียมคาร์บอเนตเป็นที่นิยมใช้ เนื่องจากมีราคาถูก และมีปริมาณ elemental calcium ต่อเม็ดมากที่สุด คือ ร้อยละ 40 ซึ่งจะแนะนำให้รับประทานพร้อมกับมื้ออาหารหรือหลังอาหารทันที เนื่องจากต้องอาศัยกรดในกระเพาะอาหารในการดูดซึมยา หากผู้ป่วยมี

ตารางที่ 2 ปริมาณแคลเซียม (elemental calcium) ในผู้ใหญ่ที่ควรได้รับต่อวัน (มิลลิกรัมต่อวัน)

ช่วงอายุ	Thai Osteoporosis Foundation	International Osteoporosis Foundation
19-50 ปี	800	1,000
51-70 ปี	1,000	เพศหญิง 1,200
		เพศชาย 1,000
> 70 ปี		1,200

ปัญหาเรื่องการสร้างกรดในกระเพาะอาหาร (achlorhydria) หรือรับประทานยาลดการหลั่งกรด อาจพิจารณาใช้แคลเซียมซิเตรทแทน ซึ่งสามารถดูดซึมได้โดยไม่ต้องอาศัยความเป็นกรด แต่จะมี elemental calcium เพียงร้อยละ 21 เท่านั้น ทั้งนี้ อาจพบปัญหาท้องผูก แน่นท้องได้ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ซึ่งส่วนหนึ่งเกิดจากกลไกการดูดซึมของแคลเซียมผ่านตัวขนส่งที่มีจำกัดในทางเดินอาหาร และอาศัยการแพร่ตามความเข้มข้นในลำไส้เล็ก ทั้งนี้ อาจแก้ไขปัญหาดังกล่าวได้โดยการปรับลดปริมาณแคลเซียมต่อมื้อไม่ให้เกิน 500-600 มิลลิกรัมต่อมื้อ และเพิ่มจำนวนมื้อการให้แคลเซียมเสริมแทน

### วิตามินดี

วิตามินดีมีบทบาทช่วยเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้เล็กและกระตุ้นการดูดกลับแคลเซียมที่ไต ผู้สูงอายุมีความเสี่ยงต่อการขาดวิตามินดี เนื่องจากมีโอกาสได้รับวิตามินดีลดลงทั้งจากการรับประทานอาหาร ความสามารถในการสร้างวิตามินดีที่ผิวหนัง รวมทั้งการมีกิจกรรมภายนอกบ้านที่น้อยลง ทำให้ไม่ค่อยได้รับแสงแดดซึ่งเป็นปัจจัยกระตุ้นการสร้างวิตามินดี<sup>9</sup> ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนควรมีระดับ 25-hydroxyvitamin D ในเลือดอยู่ในช่วง 30-50 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในกรณีที่ไม่สามารถส่งตรวจระดับ 25-hydroxyvitamin D ได้ คำแนะนำเวชปฏิบัติ การดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564 แนะนำให้เสริมด้วย vitamin D2 (ergocalciferol) ขนาด 20,000 หน่วย/สัปดาห์ หรือ vitamin D3 (cholecalciferol) ขนาด 800-2,000 หน่วยต่อวันได้ โดยวิตามินดีทั้งสองรูปแบบเป็นรูปแบบที่ยังไม่ออกฤทธิ์ เมื่อเข้าสู่ร่างกาย ต้องถูกเปลี่ยนไปเป็น 25-hydroxyvitamin D ที่ตับ ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2-3 สัปดาห์ ดังนั้น การติดตามระดับวิตามินดีภายหลังการรักษา จึงควรตรวจหลังได้รับไปแล้วอย่างน้อย 3 สัปดาห์<sup>10</sup>

ทั้งนี้ ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนควรได้รับแคลเซียมร่วมกับวิตามินดีในปริมาณที่เพียงพอตามที่กำหนดในคำแนะนำเวชปฏิบัติฯ เพื่อให้เกิด

ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุนได้จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของการได้รับแคลเซียมร่วมกับวิตามินดีช่วยลดความเสี่ยงของการเกิด total fracture และ hip fracture ในผู้สูงอายุได้ร้อยละ 15 และร้อยละ 30 ตามลำดับ<sup>11</sup>

### ยารักษาโรคกระดูกพรุน

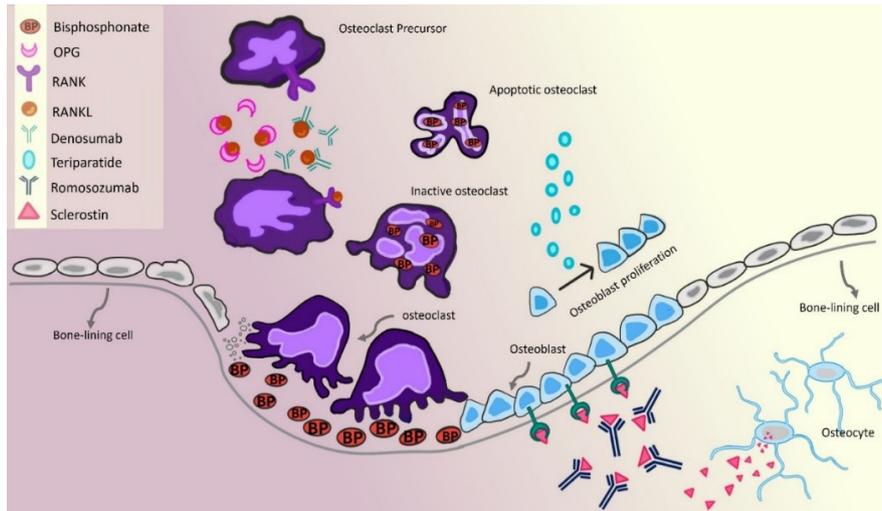
ยาที่นำมาใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนมีวัตถุประสงค์เพื่อช่วยลดการสลายกระดูกหรือเสริมสร้างมวลกระดูกให้เพิ่มขึ้น กล่าวคือ ตัวรับหรือโปรตีนที่เกี่ยวข้องในกลไกการควบคุมกระบวนการ bone remodeling จัดเป็นเป้าหมายหลักในการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคกระดูกพรุน (รูปที่ 1) โดยรายละเอียดทางเภสัชวิทยาของยารักษาโรคกระดูกพรุนแต่ละกลุ่มสรุปในตารางที่ 3

มีข้อมูลการศึกษาและหลักฐานทางวิชาการรับรองประสิทธิภาพของยารักษาโรคกระดูกพรุนบางชนิดในการลดการหักของกระดูกสันหลัง รวมทั้งลดการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งอื่นได้ด้วย การใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนจึงมีบทบาทสำคัญในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนอันเป็นเป้าหมายหลักในการรักษา

ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะยารักษาโรคกระดูกพรุนที่มีจำหน่ายในประเทศไทย หรือมีระบุอยู่ในแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564 เท่านั้น

### Bisphosphonates

ยามีโครงสร้างหลัก คือ P-C-P คล้ายกับ pyrophosphate แต่มีความเสถียรกว่า สามารถจับกับ hydroxyapatite ซึ่งเป็นองค์ประกอบของกระดูกได้ดี ทำให้มีค่าครึ่งชีวิตในกระดูกลานกว่า 10 ปี ประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้ขึ้นกับความยาวและโครงสร้างของอนุพันธ์ ยาที่ใช้ในปัจจุบันเป็นยาที่มีโครงสร้างเป็น nitrogen-containing ได้แก่ alendronate, risedronate, ibandronate และ zoledronic acid มีกลไกการออกฤทธิ์หลัก คือ ยับยั้งการสังเคราะห์ farnesyl pyrophosphate ใน mevalonate pathway ทำให้ osteoclast



รูปที่ 1 ตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคกระดูกพรุน

เกิด apoptosis ตายไป จึงมีฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกได้ ยาทุกตัวมีประสิทธิภาพในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกทุกตำแหน่ง และสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ ส่วนประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงของกระดูกสะโพกและกระดูกในตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง จะมีหลักฐานเฉพาะการใช้ alendronate, risedronate และ zoledronic acid เท่านั้น

Bisphosphonates ชนิดรับประทาน ถูกดูดซึมในทางเดินอาหารน้อยมาก คือ ประมาณร้อยละ 1 และกระบวนการดูดซึมยาถูกรบกวนได้หากรับประทานยาร่วมกับอาหารที่มีแคลเซียม แมกนีเซียม หรือเหล็ก รวมถึงเครื่องดื่ม ชา นม กาแฟ น้ำผลไม้ และยาอื่น ๆ หลังเข้าสู่กระแสเลือด ร้อยละ 20-80 ของยาจะกระจายตัวไปสะสมในกระดูก ทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกได้ยาวนาน แม้ในช่วงที่หยุดพักยา (drug holiday) ยาส่วนที่เหลือจะถูกขับออกทางไตในรูปที่ไม่มี การเปลี่ยนแปลง<sup>3</sup> ดังนั้น จึงควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้ที่มีการทำงานของไตลดลง เพราะอาจเกิดความเป็นพิษต่อไตได้มากขึ้นโดยเฉพาะการให้ยาทางหลอดเลือดดำ รายงานภาวะไตเสียหายเฉียบพลันที่พบจากยาในกลุ่มนี้ได้แก่ acute tubular necrosis, tubulointerstitial damage และ focal segmental glomerulosclerosis ซึ่งการบริหาร zoledronic acid เข้าทางหลอดเลือดดำ

อย่างช้า ๆ อย่างน้อย 15 นาที จะช่วยลดการบาดเจ็บของไตได้<sup>12</sup>

ในประเด็นความปลอดภัยของยาในกลุ่มนี้ในระยะยาว ข้อมูลวิชาการในปัจจุบันของการใช้ bisphosphonates ในเวชปฏิบัติ พบว่า อุบัติการณ์ของการหักของกระดูกต้นขาผิดแบบ (การแตกหักที่เกิดตามหลังอุบัติเหตุเพียงเล็กน้อยหรือเกิดเองโดยไม่มีอุบัติเหตุ (atypical femoral fracture)) เพิ่มขึ้นตามระยะเวลาการใช้ยาในกลุ่มนี้ ในขณะที่พบการตายของกระดูกขากรรไกร (osteonecrosis of the jaw, ONJ) ในผู้ที่ใช้ยาในกลุ่มนี้ในขนาดสูง และมีการทำหัตถการศัลยกรรมช่องปากที่มีการรุกราน (invasive dental procedure) ได้สูง

จากข้อกังวลของความปลอดภัยการใช้ยาในกลุ่มนี้ในระยะเวลานาน แม้ว่าจะพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวน้อยมาก จึงเป็นที่มาของแนวคิดการพักยาชั่วคราว (drug holiday) ภายหลังจากได้รับการรักษาเป็นเวลานานระยะหนึ่งแล้ว เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา อย่างไรก็ตาม ในช่วงที่พักยาจะมีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักทั้งในส่วนกระดูกสันหลังและไม่ใช้กระดูกสันหลังเพิ่มขึ้น ดังนั้น จึงต้องคำนึงถึงในแง่ของประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากช่วงที่พักยา การพิจารณาพักยาและกำหนดระยะเวลาในการพักยาจะขึ้นกับชนิดของยา ระยะเวลาของยา

ที่ได้รับ ความร่วมมือในการใช้ยาที่ผ่านมา การประเมิน ความรุนแรงของโรค และความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก ตามดุลยพินิจของแพทย์ร่วมกับการติดตามความเสี่ยง กระดูกหักและค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก<sup>13</sup> ทั้งนี้ การพิจารณาพักยาในกลุ่ม bisphosphonates สามารถ ปฏิบัติตามคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูก พรุนของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564 ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3

### Denosumab

ยามีโครงสร้างเป็น human recombinant IgG2 monoclonal antibody ต่อ receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) ทำให้สามารถยับยั้งการจับกันของ RANKL และ RANK ที่ อยู่บนผิวของ osteoclast แบบแข่งขัน (competitive binding) เป็นการยับยั้งกระบวนการสร้างและการทำงานของ osteoclast อีกทั้งยังทำให้ osteoclast เกิด apoptosis จึงมีฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกได้ ยามีค่าครึ่งชีวิต การกำจัดยาประมาณ 26 วัน<sup>14</sup> ซึ่งสั้นกว่ากลุ่ม bisphosphonates อย่างมาก จึงควรเน้นย้ำผู้ป่วยถึงความสำคัญ ของการรับยาชนิดตรงเวลาสม่ำเสมอทุก 6 เดือน การ ได้รับยาชนิดช้ากว่ากำหนดหรือการหยุดยามีความเสี่ยง จะทำให้เกิด rebound effect คือ มีการสูญเสียมวล กระดูกอย่างรวดเร็ว เสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสันหลังหัก ใหม่หลายระดับได้ ในกรณีที่ไม่สามารถรับยาชนิดหรือ มีการพิจารณาหยุด denosumab ต้องให้การรักษาด้วย ยาในกลุ่ม bisphosphonates ต่อเพื่อป้องกัน rebound effect<sup>2-3</sup> ซึ่งตามคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรค กระดูกพรุนของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564<sup>6</sup> มีคำแนะนำดังนี้

- กรณีที่ได้รับ denosumab ต่อเนื่องไม่เกิน 2.5 ปี แนะนำให้การรักษาต่อด้วยยาในกลุ่ม bisphosphonates ชนิดรับประทาน หรือ zoledronic acid อีก 1-2 ปี
- กรณีที่ได้รับ denosumab ต่อเนื่องมานานกว่า 2.5 ปีขึ้นไป แนะนำให้รักษาต่อด้วย zoledronic acid ต่อที่ 6 เดือนหลังได้รับ denosumab ครั้งสุดท้าย พร้อม

กับติดตาม bone turnover marker และความหนาแน่น ของกระดูกในทั้ง 2 กรณี

RANK และ RANKL ยังมีบทบาทสำคัญต่อระบบ ภูมิคุ้มกัน คือ การกระตุ้นการทำงานของ T cell ดังนั้น จึงมีการตั้งข้อสังเกตในผู้ที่ได้รับ denosumab ซึ่งมีกลไก การออกฤทธิ์ยับยั้งการจับของ RANK กับ RANKL ถึงการ ทำงานของระบบภูมิคุ้มกันทั้งแบบได้รับมาโดยกำเนิด และแบบเฉพาะเจาะจง แต่ยังไม่ชัดเจน ข้อมูล การศึกษาก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นว่า การได้ denosu- mab ไม่เกี่ยวกับการเพิ่มอุบัติการณ์ของโรคโควิด-19 อี ก- หนึ่ง ไม่ปรากฏหลักฐานว่า denosumab มีผลยับยั้งการ ทำงานของระบบภูมิคุ้มกันแบบได้รับมาโดยกำเนิดของ วัคซีนไข้วัดใหญ่<sup>15</sup>

### Teriparatide

มีโครงสร้างเป็น recombinant human parathyroid hormone analog (PTH 1-34) ออกฤทธิ์โดย การจับกับ PTH type 1 receptor บน osteoblast และ osteocyte การบริหารยาในขนาดต่ำแบบเป็นช่วง (intermittent PTH) ส่งผลให้มีการสร้างกระดูกใหม่ขึ้น<sup>16</sup> โดยรูปแบบของ teriparatide เป็นยาฉีดบรรจุอยู่ใน ปากกาแบบพร้อมใช้ บริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยผู้ป่วยต้องฉีดยาเองทุกวัน จึงควรประเมินความร่วม- มือในการใช้ยาของผู้ป่วย และแนะนำให้ผู้ป่วยทราบถึง ความสำคัญของการใช้ยาต่อเนื่อง ทั้งนี้ หากมีเหตุจำเป็น เช่น ยาฉีดหมดและไม่สามารถมารับยาได้ อาจชะลอการ ฉีดได้ไม่เกิน 3 เดือน หากต้องหยุดยานานกว่า 3 เดือน ควรปรึกษาแพทย์ในการเปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่น<sup>6</sup>

### Romsozumab

มีโครงสร้างเป็น human IgG2 monoclonal antibody ที่สามารถจับและยับยั้งการทำงานของ sclerostin ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนที่ถูกสร้างจาก osteocyte และมีฤทธิ์ยับยั้ง canonical Wnt signaling pathway โดย sclerostin จะจับกับตัวรับ low-density lipopro- tein receptor-related protein 5 (LRP5) และ LRP6

ตารางที่ 3 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยารักษาโรคกระดูกพรุนที่ช่วยแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ของยา

คุณสมบัติ	Antiresorptives			Osteoanabolics	Dual actions	
	Alendronate	Risedronate	Ibandronate			Zoledronic acid
กลไกการออกฤทธิ์ <sup>1,7,23</sup>	ยับยั้งการสังเคราะห์ farnesyl pyrophosphate ใน mevalonate pathway ของ osteoclast ทำให้เกิด osteoclast apoptosis			จับกับ RANKL ทำให้จับกับ RANK ไม่ได้ ส่งผลยับยั้งกระบวนการสร้างและการทำงานของ osteoclast และทำให้เกิด osteoclast apoptosis	เป็น PTH analog จับกับ PTH type 1 receptor บน osteoblast และ osteocyte โดยการบริหารยาแบบ intermittent PTH ส่งผลให้มีการสร้างกระดูกใหม่	ยับยั้งการทำงานของ sclerostin จึงมีผลยับยั้งการกระตุ้น LRP5/6 receptor ส่งผลให้ 1. กระตุ้น canonical Wnt signaling pathway ใน osteoblast มีผลเพิ่ม bone formation 2. ยับยั้งการสังเคราะห์ RANKL มีผลยับยั้งการเกิด bone resorption
ขนาดยา วิธีการบริหารยา และระยะเวลาที่ใช้ <sup>6,14,17,23</sup>	ชนิดรับประทาน <b>Alendronate:</b> 70 มก. สัปดาห์ละครั้ง <b>Risedronate:</b> 35 มก. สัปดาห์ละครั้ง / 150 มก. เดือนละครั้ง <b>Ibandronate:</b> 150 มก. เดือนละครั้ง ระยะเวลาการใช้ยา: ติดต่อกันนาน 5-10 ปี ขึ้นกับความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักหลังการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ <b>Ibandronate:</b> 3 มก. ทุก 3 เดือน (ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ > 30 วินาที) <b>Zoledronic acid:</b> 5 มก. ทุก 1 ปี (ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ > 15-30 นาที) ระยะเวลาการใช้ยา: ติดต่อกันนาน 3-6 ปี ขึ้นกับความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักหลังการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย			ขนาด 60 มก. ฉีดเข้าได้ฉิวหน่งที่ตำแหน่งต้นขา ต้นแขน หรือบริเวณหน้าท้อง ทุก 6 เดือน ติดต่อกันนาน 5-10 ปี	ขนาด 20 ไมโครกรัม ฉีดเข้าได้ฉิวหน่งที่ตำแหน่งต้นขา ต้นแขน วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกันนาน 1-2 ปี (ปากกานีต 1 ด้าม สามารถใช้ได้ 28 ครั้ง)	ขนาด 210 มก. (ต้องฉีดปากกานีต 2 ด้าม โดยให้ฉีดคนละตำแหน่ง) ฉีดเข้าได้ฉิวหน่งที่ตำแหน่งหน้าท้อง ต้นขา หรือต้นแขน เดือนละ 1 ครั้ง ติดต่อกันนาน 1 ปี (ยาบรรจุขนาด 105 มก./1.17 มล. จำนวน 2 เข็ม)

ตารางที่ 3 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยารักษาโรคกระดูกพรุนที่ใช้บ่อย แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ของยา (ต่อ)

คุณสมบัติ	Antiresorptives					Osteoanabolics		Dual actions
	Alendronate	Risedronate	Ibandronate	Zoledronic acid	Denosumab	Teriparatide	Romosozumab	
อากาไม่พึง- ประสงค์ที่ พบบ่อยมาก/ พบบ่อย <sup>14,17,23</sup>	พบบ่อยมาก • ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ (18%) พบบ่อย • ระดับโพสเฟตในเลือดต่ำ (10%) • ปวดท้อง (6.6%) • ปวดกล้ามเนื้อ กระดูกข้อต่อ (4.1%) • อากาไม่บ่อย (3.6%) • ท้องผูก (3.1%) • ท้องอืด (2.6%) • ปวดศีรษะ (2.6%) • หลอดอาหารเป็นแผล (1.5%) • กลืนยาก (1.0%)	พบบ่อย • ปวดศีรษะ (1.8%) • ท้องผูก (5%) • อากาไม่บ่อย (4.5%) • คลื่นไส้ (4.3%) • ปวดท้อง (3.5%) • ท้องเสีย (3%) • ปวดกล้ามเนื้อ (2.1%)	พบบ่อย* • ปวดท้อง (4%) • อากาไม่บ่อย (4%) • อากาคล้ายใช้หัวฉีดใหญ่ (3.3%) • คลื่นไส้ (3.3%) • ท้องเสีย (2.5%) • ปวดกล้ามเนื้อ (1.5%) • กระเพาะอาหารอักเสบ (1%) • ปวดกระดูกและกล้ามเนื้อ (1%)	พบบ่อยมาก • มีไข้ (18.1%) พบบ่อย • ปวดกล้ามเนื้อ (9.4%) • อากาคล้ายใช้หัวฉีดใหญ่ (7.8%) • ปวดข้อ (6.8%) • ปวดศีรษะ (6.5%) • หัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติ (2.5%)	พบบ่อยมาก • ปวดหลัง (34.7%) • ปวดปลายมือปลายเท้า (11.7%) • ผื่นแดงอักเสบ (10.8%) พบบ่อย • ปวดกระดูกและกล้ามเนื้อ (7.6%) • ปลายมือปลายเท้าบวม (4.9%) • กระดูกสันหลังหักหลายตำแหน่งหลังหยุดรักษา (3%) • เจ็บหน้าอก (2.6%) • ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ (1.7%)	พบบ่อยมาก • ปวดข้อ (10.1%) • ระดับแคลเซียมในเลือดสูงแบบชั่วคราว (เพศชายหญิง 11%, เพศชาย 6%) พบบ่อย • คลื่นไส้ (8.5%) • มีนงง (8%) • ปวดศีรษะ (7.5%) • ความดันโลหิตต่ำเวลาเปลี่ยนท่า (5% เป็นชั่วคราว) • ท้องผูก (5.4%) • ท้องร่วง (5.1%) • ระดับกรดยูริกในเลือดสูง (3%) • ตะคริวที่ขา (2.6%) • เจ็บหน้าอก (2.5%)	พบบ่อยมาก • ปวดข้อ (13.1%) พบบ่อย • ปวดศีรษะ (6.6%) • กล้ามเนื้อกระดูก (4.6%) • ปฏิกริยาเฉพาะที่ ปวดแดงบริเวณที่ฉีด (4.9%) • บวมส่วนปลาย (2.4%) • ปวดคอ (2.2%) • อ่อนเพลีย (2.3%) • นอนไม่หลับ (2%) • ซา (2%)	

ตารางที่ 3 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยารักษาโรคกระดูกพรุนที่ใช้บ่อย แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ของยา (ต่อ)

คุณสมบัติ	Antiresorptives					Osteoanabolics		Dual actions
	Alendronate	Risedronate	Ibandronate	Zoledronic acid	Denosumab	Teriparatide	Romozosumab	
อาการไม่พึง- ประสงค์ที่ พบได้บ่อย/ พบได้น้อย <sup>1,4,17-23</sup>	พบไม่บ่อย • กระเพาะอาหารอักเสบ (0.9%) • หลอดอาหารอักเสบ (0.9%) • กลืนลำบาก (0.4%) • มีแผลที่หลอดอาหาร (0.2%) พบได้น้อย • ลิ้นอักเสบ (<0.1%) • หลอดอาหารตีบ (<0.1%) • ถ้าใส่เล็กน้อย ดูโอตินัม อักเสบ (0.2%)	พบไม่บ่อย • กรดไหลย้อน (0.8%) • ปวดศีรษะ (0.8%) • ผื่น (0.8%)	พบไม่บ่อย • ปฏิกิริยาเฉพะที่ บวม แดง บริเวณที่ฉีด (0.7%) • แคลเซียมในเลือดต่ำ (0.2%)	พบไม่บ่อย • ผิวหนังติดเชื้อรุนแรง ชนิด erysipelas และ cellulitis (0.4%)	พบไม่บ่อย • ระดับแคลเซียมในเลือด ต่ำ (0.2%)	ปฏิกิริยา anapylaxis, ระดับกรดยูริกในเลือด สูงขึ้น หายใจลำบาก เฉพะที่ บวม ปฏิกิริยาเฉพะที่ บวม แดงบริเวณที่ฉีด กล้ามเนื้อ เกร็งที่บริเวณหลังหรือขา	พบไม่บ่อย • มีรายงานการเกิดภาวะ แทรกซ้อนทางหัวใจและ หลอดเลือดที่รุนแรงจาก การศึกษาในผู้หญิงวัย หมดประจำเดือน (ทั้งใน ผู้ป่วยที่มีและไม่มีประวัติ โรคดังกล่าวมาก่อน) • โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย จากการขาดเลือดในเพศ หญิง (0.3%) • โรคหลอดเลือดสมองใน เพศหญิง (0.2%) • ระดับแคลเซียมในเลือด ต่ำ (0.2%)	พบไม่บ่อย • มีรายงานการเกิดภาวะ แทรกซ้อนทางหัวใจและ หลอดเลือดที่รุนแรงจาก การศึกษาในผู้หญิงวัย หมดประจำเดือน (ทั้งใน ผู้ป่วยที่มีและไม่มีประวัติ โรคดังกล่าวมาก่อน) • โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย จากการขาดเลือดในเพศ หญิง (0.3%) • โรคหลอดเลือดสมองใน เพศหญิง (0.2%) • ระดับแคลเซียมในเลือด ต่ำ (0.2%)
อาการไม่พึง- ประสงค์จาก post-marketing data <sup>1,4,17-23</sup>	ม่านตาอักเสบ lvea ของ ม่านตาอักเสบ กระดูกขา กรรไกรตาย ผื่นที่ผิวหนัง ตุ่มพองที่ผิวหนัง ผิวหนัง บวม • ภาวะช็อค • ภาวะไตวาย • ภาวะหัวใจล้มเหลว • ภาวะไตวายเฉพะที่ เฉพะที่ บวม • ภาวะไตวายเฉพะที่ เฉพะที่ บวม • ภาวะไตวายเฉพะที่ เฉพะที่ บวม • ภาวะไตวายเฉพะที่ เฉพะที่ บวม	กระดูกขากรรไกรตาย ผื่นงูตาข่ายชั้นกลาง อักเสบ หอบหืดกำเริบ ปฏิกิริยา anapylaxis, Stevens-Johnson syndrome, ผื่นแพ้ erythema multiforme, ผื่นคล้ายผิวหนังอักเสบ การหักของกระดูกต้นขา ชนิดแบบ	ภาวะช็อคน้ำ โดยมีอาการ แสดงหลังให้ยา ปฏิกิริยา anapylaxis, ปฏิกิริยา ภูมิไวเกิน หลอดลมหด เกร็ง บวม ผื่นลมพิษ เยื่อ ตาขาวอักเสบ กระดูกขา- กรรไกรตาย การหักของ กระดูกต้นขาชนิดแบบ ได้วย	ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อและ กระดูก ผื่นวง ภาวะ แคลเซียมในเลือดต่ำอย่าง รุนแรง ระดับยอร์มิน พาราไทรอยด์สูงขึ้นในผู้- ป่วยที่มีการทำงานของ ไตบกพร่องอย่างรุนแรง (CrCl < 30 mL/min), ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน ผื่น หลอดเลือดอักเสบที่เกิด จากปฏิกิริยาหลังได้รับสาร ที่กระตุ้นให้เกิดการแพ้ ผื่น แพ้ Dress	ปฏิกิริยา anapylaxis, ระดับกรดยูริกในเลือด สูงขึ้น หายใจลำบาก เฉพะที่ บวม ปฏิกิริยาเฉพะที่ บวม แดงบริเวณที่ฉีด กล้ามเนื้อ เกร็งที่บริเวณหลังหรือขา	กล้ามเนื้อหัวใจตาย เฉพะที่ บวม ระดับแคลเซียม ในเลือดต่ำ การหักของ กระดูกต้นขาชนิดแบบ กระดูกขากรรไกรตาย ผื่น คล้ายผิวหนังอักเสบ an- gioidema, ผื่น แพ้ยา erythema multiforme		

ตารางที่ 3 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาโรคกระดูกพรุนที่ช่วย แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ของยา (ต่อ)

คุณสมบัติ	Antiresorptives			Osteoanabolics		Dual actions
	Alendronate	Risedronate	Ibandronate	Zoledronic acid	Teriparatide	
คำแนะนำการใช้ ยา การติดตาม และป้องกัน อาการไม่พึง- ประสงค์ <sup>6,14,17-23</sup>	<p>สำหรับยาในรูปแบบรับประทาน</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• รับประทานหลังตื่นนอน โดยกลืนยาทั้งเม็ด ร่วมกับดื่มน้ำเปล่า 1 แก้วเต็ม (180-240 มล.) ห้ามเคี้ยว ดูปอมหรือบดเม็ดยา หลังจากรับประทานแล้วให้ดื่มน้ำอย่างน้อย 30 นาที เพื่อให้ยาส่งผ่านไปถึงกระดูก-อาหาร โดยไม่ตกค้างในช่องปากหรือหลอดอาหาร ซึ่งอาจเกิดการระคายเคืองหรือเกิดเป็นแผลได้</li> <li>• ผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องความร่วมมือในการใช้ยาหรือมีอาการกระดูกหักหรือมีอาการเปลี่ยนเป็นยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ</li> <li>• แนะนำให้หยุดใช้ยาและปรึกษาแพทย์ หากผู้ป่วยมีอาการคลื่นอาเจียน ปวดบริเวณกระดูกสันหลังจากเสียดบริเวณสันนี้</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเกิดภาวะ hypocalcemia ควรได้รับการติดตามระดับแคลเซียมในเลือดภายใน 2-3 สัปดาห์ หลังการให้ยา</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ฉีดยาในท่อน้ำ เพื่อป้องกันความดันโลหิตต่ำเวลาเปลี่ยนท่า</li> <li>• ใช้ยาติดต่อกันอย่างน้อย 1 ปี แต่ไม่เกิน 2 ปี เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งกระดูก (osteosarcoma)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• รักษาภาวะขาดวิตามินดี ให้หายก่อนเริ่มยา</li> <li>• เนื่องจากการออกฤทธิ์ส่งผลให้เกิด hypocalcemia ได้</li> <li>• หยุดยอนี้ หากเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันหรือโรคหลอดเลือด-สมองในระหว่างการรักษา</li> </ul>
	<p>สำหรับยาในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• แนะนำให้ดื่มน้ำ 1-2 แก้ว ก่อนและหลังได้รับ zoledronic acid หรือ ibandronate เพื่อป้องกันภาวะขาดสารน้ำ</li> <li>• ซึ่งอาจส่งผลต่อการทำงานของไตตามมาได้</li> <li>• อาการ acute phase reaction (flu like symptoms) ได้แก่ มีไข้ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ ท้อง ท้องไส้ไม่ย่อย อาการ อาจเกิดได้จากยาก็ได้ มักเกิดขึ้นภายใน 1-3 วัน สามารถหายเองได้ หรืออาจใช้ paracetamol หรือยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เพื่อบรรเทาอาการ</li> </ul>					
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• ผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ต้องได้รับการรักษาภาวะ hypocalcemia ก่อนเริ่มใช้ยา และต้องติดตามระดับแคลเซียมในเลือดตลอดการรักษา</li> <li>• ควรตรวจสุขภาพช่องปากก่อนเริ่มยา เพื่อลดโอกาสของฟันหรือผ่าตัดในช่องปากระหว่างที่ได้รับยา หากจำเป็น ต้องผ่าตัดที่ซับซ้อนเกี่ยวกับฟัน เช่น ถอนฟัน ทำรากฟันเทียม ในระหว่างที่ใช้ยอนี้ ควรปรึกษาแพทย์หรือทันตแพทย์</li> <li>• แนะนำให้แจ้งแพทย์ หากพบมีอาการปวดที่โคนขา สะโพก หรือขาหนีบ เพื่อประเมินความผิดปกติของการหักของกระดูกต้นขาชนิดแบบ (atypical femoral fracture)</li> </ul>

ตารางที่ 3 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยารักษาโรคกระดูกพรุนที่ใช้บ่อย แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ของยา (ต่อ)

คุณสมบัติ	Antiresorptives				Denosumab	Osteoanabolics	Dual actions
	Alendronate	Risedronate	Ibandronate	Zoledronic acid			
<p>ปฏิกิริยาระหว่างยาที่พบบ่อยและการจัดการ<sup>6,14,17-24</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ผลิตภัณฑ์ที่มีออกซิเจนหลายประจุเป็นส่วนประกอบ เช่น แคลเซียม เหล็ก อลูมิเนียม แมกนีเซียม ยาลดกรดมีผลรบกวนการดูดซึมยากลุ่มนี้ แนะนำให้รับประทาน alendronate หรือ risedronate ก่อนยากลุ่มนี้อย่างน้อย 30 นาที หากเป็น ibandronate ให้รับประทานก่อนอย่างน้อย 60 นาที</li> <li>ระมัดระวังในการใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม NSAIDs เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดแผลและระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร รวมถึงเพิ่มความเสี่ยงการเกิดพิษต่อไต</li> <li>อาหารและเครื่องดื่มทุกชนิด โดยเฉพาะน้ำผลไม้ กาแฟ และน้ำแร่ เพราะมีผลรบกวนการดูดซึมยาในกลุ่ม bisphosphonates โดยลดการดูดซึมของ alendronate ได้ร้อยละ 60 และลดการดูดซึม ibandronate ชนิดรับประทานหนึ่งร้อยละ 90 จึงแนะนำให้รับประทานก่อนอาหารมื้อแรกหรือเครื่องดื่มในตอนเช้า อย่างน้อย 30 นาที สำหรับ alendronate หรือ risedronate และอย่างน้อย 60 นาที สำหรับ ibandronate โดยรับประทานพร้อมกับน้ำเปล่าเท่านั้น ทั้งนี้ หากไม่สามารถรับประทานก่อนอาหารว่าง หรือ risedronate มีข้อแนะนำให้รับประทานแยกระหว่างมื้ออาหารตอนกลางวันหรืออาหารว่าง</li> <li>ระมัดระวังการใช้ zoledronic acid ร่วมกับยาที่มีผลต่อการทำงานของไต เช่น aminoglycosides หรือยาขับปัสสาวะที่อาจทำให้เกิดภาวะขาดน้ำ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ยากลุ่มที่คิดภูมิคุ้มกัน เช่น corticosteroids (systemic), methotrexate, ยาเคมีบำบัด เพราะการใช้ร่วมกันอาจเพิ่มความเสียหายต่อกระดูกได้อย่างรุนแรง จึงควรพิจารณาว่ามีประโยชน์ในการใช้ร่วมกันมากกว่าความเสี่ยงที่เกิดขึ้น ควรติดตามอาการและการอาการแสดงของการติดเชื้อ และความระมัดระวังผู้ป่วยเสี่ยงต่อการและแจ้งแพทย์ทันทีที่พบอาการดังกล่าว</li> <li>ยากลุ่ม calcimimetic ควรระมัดระวังการใช้ร่วมกัน เนื่องจากอาจเสริมฤทธิ์ลดระดับแคลเซียมในเลือด</li> <li>% การเกิดแอนติบอดีต่อต้านยา (anti-drug antibody; ADA): 0% ADA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Digoxin ระมัดระวังการใช้ยา ร่วมกับ digoxin เนื่องจาก teriparatide ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นชั่วคราว จึงอาจส่งผลให้เกิดความผิดปกติของดิจิทัลิส (digitalis toxicity) ลดลง อาจส่งผลให้ประสิทธิภาพของยาลดลง มีผลข้างเคียงศาสตร์ของชีวิตที่ผิดปกติไปจากเดิม</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับปฏิกิริยาระหว่างยาในเอกสารกำกับยา</li> <li>% การเกิดแอนติบอดีต่อต้านยา: 18.10% ADA ซึ่งมีผลกลับข้างฤทธิ์ของยา ทำให้ความเข้มข้นของยาในเลือดลดลง อาจส่งผลให้ประสิทธิภาพของยาลดลง มีผลข้างเคียงศาสตร์ของชีวิตที่ผิดปกติไปจากเดิม</li> </ul>				

**ตารางที่ 3** คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยารักษาโรคกระดูกพรุนที่ช่วย แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ของยา (ต่อ)

คุณสมบัติ	Antiresorptives			Dual actions	
	Alendronate	Risedronate	Ibandronate		
คำแนะนำการปฏิบัติตน หากลิ้มประทานยาหรือฉีดยาไม่ตรงตามกำหนด <sup>3,6,14-20</sup>	ยาที่รับประทานสัปดาห์ละครั้ง (alendronate 70 mg, risedronate 35 mg) <ul style="list-style-type: none"> <li>แนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยา 1 เม็ด วันขึ้นต้นของช่วงที่มีได้ ครั้งถัดไปให้กลับไปรับประทานยาในขนาดเดิมตามตารางปกติของผู้ป่วย</li> <li>ห้ามรับประทานยาเพิ่มเป็น 2 เม็ดในวันเดียวกัน</li> </ul>	ยาที่รับประทานเดือนละครั้ง (risedronate 150 mg, ibandronate 150 mg) <ul style="list-style-type: none"> <li>หากวันที่มีได้ห่างจากการรับประทานเดือนถัดไปมากกว่า 7 วัน ให้รับประทานยา 1 เม็ด วันขึ้นต้นของช่วงที่มีได้ ครั้งถัดไปให้รับประทานยาเดือนละ 1 ครั้ง ตามกำหนดวันเดิม</li> <li>หากวันที่มีได้ผู้ป่วยนึกได้ อยู่ในช่วง 7 วันของวันที่ต้องรับประทานครั้งถัดไป ให้รอจนถึงรอบรับประทานยาของเดือนใหม่ รับประทาน 1 เม็ดตามกำหนดเดิม</li> <li>ห้ามรับประทานยา 2 เม็ด ภายในสัปดาห์เดียวกัน</li> </ul>	Zoledronic acid	Denosumab จะออกฤทธิ์ได้ไม่เกิน 1 เดือน เนื่องจาก อาจเกิด rebound effect ในผู้ป่วยที่มารับยาฉีดซ้ำ <ul style="list-style-type: none"> <li>หากไม่สามารถมาฉีดยาภายในกำหนดได้ อาจพิจารณาเปลี่ยนเป็น bisphosphonates ชนิดรับประทานชั่วคราว</li> <li>ในกรณีที่ได้รับการรักษาด้วย romosozumab มานานมากกว่า 6 เดือน อาจพิจารณาเปลี่ยนเป็น bisphosphonates ชนิดรับประทานแบบถาวรได้</li> </ul>	Romosozumab จะออกฤทธิ์ได้ไม่เกิน 3 เดือน
คำแนะนำในการหยุดยา	ให้พิจารณาหยุดยาคั่วคราว เพื่อลดความเสี่ยงของภาวะกระดูกหักกราย และการหักของกระดูกสันหลังชนิดแบบในผู้ป่วยที่รักษาครบตามระยะเวลาที่แนะนำ คือ ยาชนิดรับประทานครบ 5 ปี หรือยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำครบ 3 ปี หากประเมินว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก (T-score > -2.5 ร่วมกับไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน) โดยติดตามและประเมินความเสี่ยงกระดูกหักอย่างใกล้ชิด	ยาฉีด zoledronic acid <ul style="list-style-type: none"> <li>จะออกฤทธิ์ได้ไม่เกิน 6 เดือน จากกำหนดเดิม</li> </ul>	หลังหยุดยา ต้องรักษาต่อด้วยยาด้านการสลายกระดูกในกลุ่ม bisphosphonates หรือ denosumab (sequential therapy)	หลังหยุดยา ต้องรักษาต่อด้วยยาด้านการสลายกระดูกในกลุ่ม bisphosphonates หรือ denosumab (sequential therapy)	

ตารางที่ 3 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาโรคกระดูกพรุนที่ช่วยแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ของยา (ต่อ)

คุณสมบัติ	Antiresorptives				Osteoanabolics		Dual actions
	Alendronate	Risedronate	Ibandronate	Zoledronic acid	Denosumab	Teriparatide	
ข้อห้ามใช้ <sup>6,14,18,23</sup>	ห้ามใช้ในผู้ที่มี CrCL < 30-35 มล./นาที	ห้ามใช้ alendronate และ zoledronic acid	ห้ามใช้ risedronate และ ibandronate	ห้ามใช้ zoledronic acid และผู้ที่ไม่สามารถนั่งหรือยืนตรงหลังรับประทานอาหารส่วนบน หรือโรคของหลอดอาหาร และผู้ที่ไม่สามารถรับประทานยาได้ > 30 นาที	<ul style="list-style-type: none"> <li>ผู้ที่มีประวัติแพ้ยา</li> <li>ผู้ที่ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร</li> <li>ผู้ที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>มีประวัติหรือความเสี่ยงการเกิด osteosarcoma หรือมีมะเร็งแพร่กระจายมาที่กระดูก เคยได้รับการฉายรังสีที่ผ่านบริเวณกระดูก</li> <li>กำลังป่วยด้วยโรคเมเร็งหรือเคยเป็นเมเร็งในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา</li> <li>ผู้ที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง</li> <li>ผู้ที่มีฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง</li> <li>ระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มทางเดินปัสสาวะ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>มีประวัติภูมิไวเกินต่อ romosozumab</li> <li>ผู้ที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ</li> <li>ผู้ที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน หรือโรคหลอดเลือดสมองภายใน 1 ปี (หากมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ควรพิจารณาว่ามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง)</li> </ul>

มก. = มิลลิกรัม

มล. = มิลลิลิตร

LRP5/6 = LDL receptor-related protein 5/6

NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs

PTH = parathyroid

RANK = receptor activator of nuclear factor-KB

RANKL = receptor activator of nuclear factor-KB ligand

\* เป็นข้อมูลของ oral ibandronate เท่านั้น

ที่อยู่บนผิว osteoblast ส่งผลยับยั้งการสร้างกระดูก ดังนั้น การยับยั้ง sclerostin โดย romosozumab จึงทำให้เกิดการสร้างกระดูกเพิ่มขึ้น ในขณะที่เดียวกันยังมีฤทธิ์ต้านการสลายกระดูก อันเป็นผลมาจากการสร้าง osteoprotegerin (OPG) ที่สังเคราะห์โดย osteoblast เพิ่มขึ้น ซึ่งมีฤทธิ์ป้องกันการจับกันของ RANK และ RANKL ได้ ดังนั้น ยานี้จึงมีประสิทธิภาพสูงในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหัก ผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ควรรับการฉีดยาอย่างสม่ำเสมอทุก 1 เดือน หากจำเป็นอาจชะลอการฉีดได้ไม่เกิน 3 เดือน นอกจากนี้ ยังพบว่า sclerostin มีบทบาทในเนื้อเยื่อบริเวณอื่นด้วย จึงอาจพบความสัมพันธ์ของปริมาณ sclerostin ที่ลดลงกับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในสัตว์ทดลองได้ และมีรายงานการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด จึงจำเป็นต้องติดตามอย่างใกล้ชิดในการรักษาด้วยยานี้<sup>6,17</sup>

### การพิจารณาเลือกยาตามคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564

การพิจารณาเลือกยารักษาโรคกระดูกพรุนขึ้นกับระดับความรุนแรงและความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากกระดูกพรุนของผู้ป่วยแต่ละรายดังแสดงในรูปที่ 2 โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในระดับสูงทุกราย ควรได้รับยารักษาโรคกระดูกพรุนโดยคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564 แนะนำให้ใช้ยาต้านการสลายกระดูกในกลุ่ม bisphosphonates เป็นอันดับแรก ส่วน denosumab เป็นยาทางเลือกในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonates ได้ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูงมาก ควรพิจารณาเลือกใช้ยากระตุ้นการสร้างกระดูก ซึ่งที่มีประสิทธิภาพสูงในการลดการหักของกระดูกและเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก ได้แก่ teriparatide หรือ romosozumab โดยรักษาแบบต่อเนื่อง (sequential treatment) คือ การให้ยากระตุ้นการสร้าง

กระดูกตามระยะเวลาของยาแต่ละชนิดตามด้วยยาต้านการสลายกระดูกต่อไป (ตารางที่ 4)

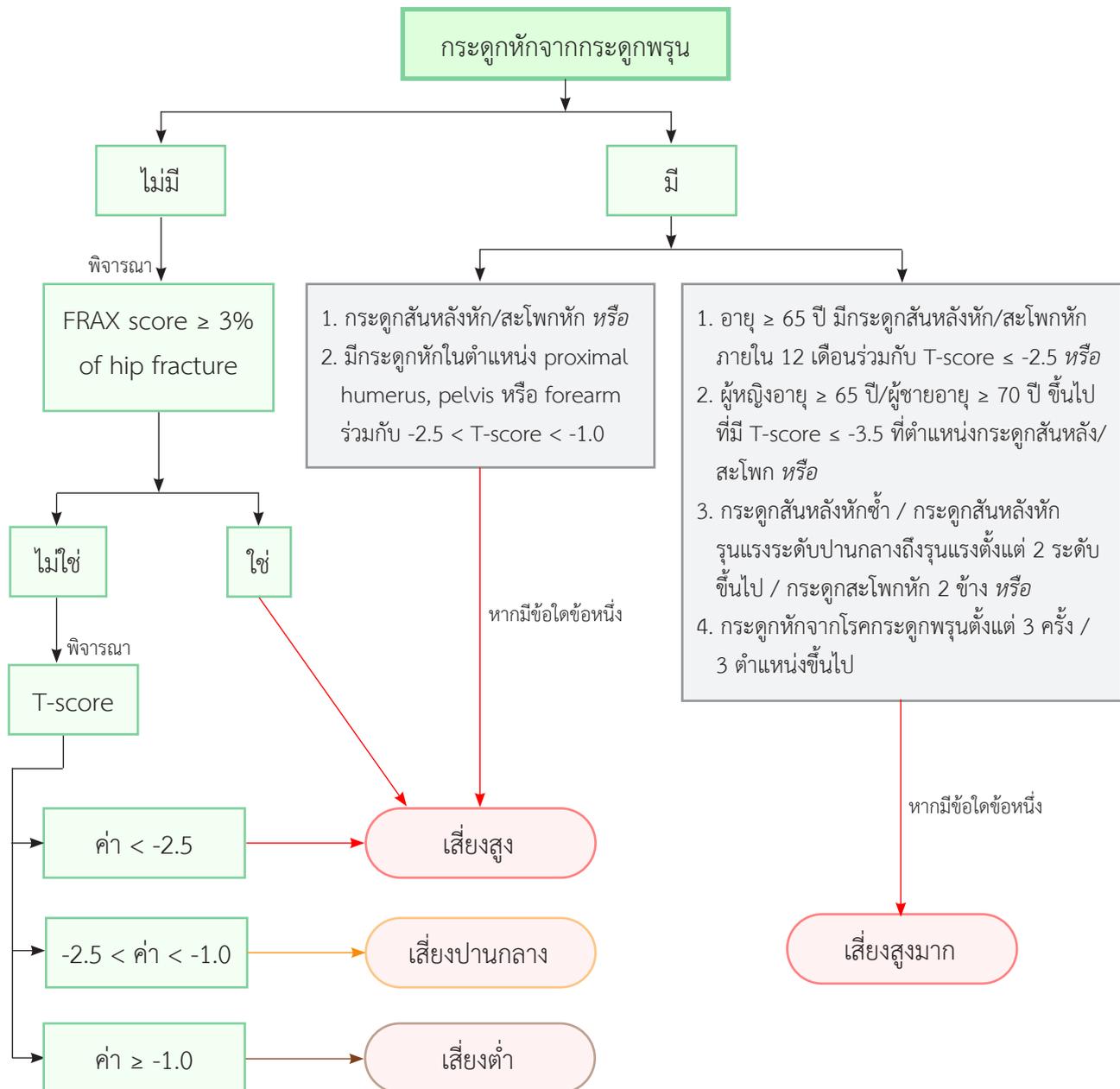
นอกจากยาดังกล่าวข้างต้นแล้ว ในบางกรณีแพทย์อาจพิจารณาใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทน (estrogen replacement therapy) หรือ raloxifene ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม selective estrogen receptor modulators (SERM) เพื่อรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนได้ โดยคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564 ได้แนะนำให้พิจารณาใช้ฮอร์โมนเป็นยาทางเลือกในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักโดยเริ่มการรักษาหลังหมดประจำเดือนไม่เกิน 10 ปี และอายุไม่เกิน 60 ปี ส่วน raloxifene นั้นได้แนะนำให้ใช้เป็นยาทางเลือกในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มี lumbar spine T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 และไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งอื่น กรณีที่ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonates หรือ denosumab ได้ ซึ่ง raloxifene ยังเป็นยาทางเลือกในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านมได้ด้วย<sup>6</sup>

### บทสรุป

โรคกระดูกพรุนจัดเป็นภัยเงียบที่ไม่แสดงอาการในผู้สูงอายุที่มีสาเหตุทั้งจากความชรา ภาวะหมดประจำเดือน และจากสาเหตุอื่น การคัดกรอง รักษา และติดตามอย่างเหมาะสมจะช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนของโรค คือ การหักของกระดูกในส่วนที่สำคัญ ได้แก่ กระดูกสันหลัง กระดูกสะโพก และกระดูกปลายแขนได้จากคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564 แนะนำให้พิจารณาเลือกยารักษาโรคกระดูกพรุน โดยประเมินจากความรุนแรง ความเสี่ยงกระดูกหัก ควบคู่กับค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก ยาที่ใช้การรักษาโรคกระดูกพรุนจะมีความแตกต่างกันที่ตำแหน่งการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพเพิ่มมวลกระดูก และลดความเสี่ยงกระดูกหัก ทำให้ยาแต่ละชนิดมีจุดเด่นและข้อด้อยที่แตกต่างกัน จึงควรพิจารณายาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย ทั้ง

ในแง่ประสิทธิภาพในการรักษา ความปลอดภัย ตลอดจนปัจจัยอื่น ๆ ทั้งโรคประจำตัว ยาที่ได้รับร่วมกันในปัจจุบัน ความสามารถในการบริหารยา ไม่ว่าจะป็นยารับประทานหรือยาฉีดได้ผิวหนังที่บางตัวต้องฉีดเองทุกวัน ความเสี่ยงต่อการได้รับอาการไม่พึงประสงค์ของยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะในผู้สูงอายุที่มีการใช้ยาหลายรายการและมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ง่ายกว่าวัยอื่น รวมถึงความ-

ต้องการและข้อจำกัดของผู้ป่วยที่แตกต่างกันในแต่ละราย ผู้ป่วยบางรายอาจไม่สะดวกในการฉีดยาด้วยตนเอง ในขณะที่บางรายอาจไม่สามารถร่วมมือในการรับประทานยาได้อย่างถูกวิธีสม่ำเสมอ การให้คำแนะนำทางยาที่เหมาะสมและข้อมูลในการปฏิบัติตัวจึงเป็นบทบาทหน้าที่ที่สำคัญของเภสัชกร เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้งานได้ อย่างมีประสิทธิภาพ ประสิทธิผล และเกิดความปลอดภัยสูงสุดต่อไป



รูปที่ 2 แนวทางการประเมินความรุนแรงและความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากกระดูกพรุน<sup>6</sup>

ตารางที่ 4 เกณฑ์และการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงกระดูกหักในแต่ละกลุ่ม<sup>6</sup>

ความเสี่ยงกระดูกหัก	ยาที่ใช้ในการรักษา	การติดตามและประเมินผลการรักษา
ต่ำ	ไม่แนะนำให้ใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุน	ประเมินความเสี่ยงกระดูกหักใน 2-5 ปี
ปานกลาง		
สูง	<b>First-line drug:</b> bisphosphonates ประเมินผลหลังรักษาไป 5 ปี (oral) / 3 ปี (IV) กรณีที่ T-score $\geq$ -2.5 และไม่เคยมีกระดูกหัก อาจหยุดชั่วคราว <b>Second-line drug:</b> denosumab ประเมินผลหลัง 5 ปี หากหยุดยา ต้องให้ bisphosphonates ต่อ	ประเมินการเกิดภาวะกระดูกหักใหม่ ร่วมกับติดตามความหนาแน่นของกระดูก (central bone mass density) ที่ 1-2 ปีหลังได้รับการรักษาด้วยยา
	<b>First-line drug</b> ให้รักษาแบบ sequential treatment: teriparatide 2 ปี หรือ romosozumab 1 ปี ตามด้วย bisphosphonates หรือ denosumab หากไม่สามารถใช้ teriparatide หรือ romosozumab ได้ ให้พิจารณาเลือกใช้ bisphosphonates หรือ denosumab	
สูงมาก		กรณีที่มีกระดูกหักใหม่ แนะนำให้ประเมินความถูกต้องและความสม่ำเสมอในการรักษา สาเหตุทุติยภูมิของโรคกระดูกพรุน และพิจารณาปรับการรักษาตามความเหมาะสมต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001;285(6):785-95. doi:10.1001/jama.285.6.785.
2. Langdahl BL. Overview of treatment approaches to osteoporosis. Br J Pharmacol. 2021;178(9):1891-906. doi: 10.1111/bph.15024.
3. Barnsley J, Buckland G, Chan PE, Ong A, Ramos AS, Baxter M, et al. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. Aging Clin Exp Res. 2021;33(4):759-73. doi: 10.1007/s40520-021-01817-y.
4. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. Osteoporos Int. 1994;4(6):368-81. doi: 10.1007/BF01622200.
5. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone. 2004;35(2):375-82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024.
6. มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย. คำแนะนำเวชปฏิบัติ การดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน พ.ศ. 2564. กรุงเทพมหานคร: มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย; 2565.
7. University of Sheffield. Fracture risk assessment tool [Internet]. Sheffield: University of Sheffield; 2019 [cited 2024 Oct 11]. Available from: <https://frax.shef.ac.uk/frax/tool.aspx?country=57>
8. IOF. Calcium patient factsheet [Internet]. Nyon: International Osteoporosis Foundation (IOF); 2019 [cited 2025 Mar 31]. Available from: [https://www.osteoporosis.foundation/system/files/eh/2019-12/Patient\\_calcium-factsheet.pdf](https://www.osteoporosis.foundation/system/files/eh/2019-12/Patient_calcium-factsheet.pdf)
9. Boucher BJ. The problems of vitamin D insufficiency

- in older people. *Aging Dis.* 2012;3(4):313-29. PMID: 23185713.
10. Schwinghammer TL. Chapter 3. Osteoporosis. In: Schwinghammer TL, DiPiro JT, Ellingrod VL, DiPiro CV, editors. *Pharmacotherapy handbook*. 11th ed [Internet]. n.p.: McGraw Hill.; 2021. [cited 2023 Jul 14]. Available from: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3012&sectionid=253433831>
  11. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):367-76. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5.
  12. Miller PD, Jamal SA, Evenepoel P, Eastell R, Boonen S. Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res.* 2013;28(10):2049-59. doi: 10.1002/jbmr.2058.
  13. Wang M, Wu YF, Girgis CM. Bisphosphonate drug holidays: evidence from clinical trials and real-world studies. *JBMR Plus.* 2022;6(6):e10629. doi: 10.1002/jbmr.4.10629.
  14. Amgen Inc. PROLIA® (denosumab) injection, for subcutaneous use [Internet]. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2022 [cited 2023 Jul 23]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/125320Orig1s211lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125320Orig1s211lbl.pdf)
  15. Tsourdi E, Yu EW, Jan de Beur SM, Drake MT. Vaccination for coronavirus disease 2019 (COVID-19) and relationship to osteoporosis care: current evidence and suggested approaches. *J Bone Miner Res.* 2021;36(6):1042-7. doi: 10.1002/jbmr.4304.
  16. Hodsmann AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev.* 2005;26(5):688-703. doi: 10.1210/er.2004-0006.
  17. Amgen. Evenity® [Package insert]. Bangkok: Amgen (Thailand) Ltd.; 2020.
  18. Organon. Fosamax® Plus [Package insert]. Bangkok: Organon (Thailand) Ltd.; 2023.
  19. Zuellig pharma. Actonel® [Package insert]. Bangkok: Zuellig pharma Ltd.; 2019.
  20. DKSH. Bonviva® [Package insert]. Bangkok: DKSH (Thailand) Ltd; 2019.
  21. Genentech (USA) Inc. BONIVA® (ibandronate sodium) injection, for intravenous use [Internet]. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2022 [cited 2023 Jul 23]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/021858Orig1s023lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021858Orig1s023lbl.pdf)
  22. Alvogen. Aclasta® [Package insert]. Bangkok: Alvogen (Thailand) Ltd; 2018.
  23. Lilly (USA) Llc. FORTEO® (teriparatide) injection, for subcutaneous use [Internet]. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2021[cited 2023 Jul 23]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/021318Orig1s056lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021318Orig1s056lbl.pdf)
  24. Vaisman-Mentesh A, Gutierrez-Gonzalez M, DeKosky BJ, Wine Y. The molecular mechanisms that underlie the immune biology of anti-drug antibody formation following treatment with monoclonal antibodies. *Front Immunol.* 2020;11:1951. doi: 10.3389/fimmu.2020.01951.

## มะเร็งปากมดลูกและความสำคัญของวัคซีน HPV

## Cervical Cancer and the Importance of HPV Vaccine



การศึกษาต่อเนื่อง

สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-04-2568

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 เมษายน 2568

วันที่หมดอายุ : 30 มีนาคม 2569

นภาพร พรอารักษ์, ภ.บ.<sup>1</sup>

e-mail tuk.binma@gmail.com

Napaporn Pornarrak, B.Pharm.<sup>1</sup>

e-mail tuk.binma@gmail.com

<sup>1</sup> กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์<sup>1</sup> Pharmacy Department, King Chulalongkorn Memorial Hospital

รับบทความ: 26 มกราคม 2568

แก้ไข: 28 มีนาคม 2568

ตอบรับ: 12 เมษายน 2568

## บทคัดย่อ

มะเร็งปากมดลูกติดอันดับ 3 ของมะเร็งที่พบบ่อยในหญิงไทย ซึ่งมะเร็งปากมดลูกมีต้นเหตุจากการติดเชื้อไวรัส human papillomavirus (HPV) ที่มีมากกว่า 200 สายพันธุ์ แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงต่ำในการเกิดมะเร็ง และกลุ่มสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงสูงในการเปลี่ยนแปลงเซลล์ปากมดลูกและนำไปสู่การเกิดมะเร็ง โดยสามารถติดต่อผ่านการมีเพศสัมพันธ์ หรือการสัมผัสกันของอวัยวะเพศ นอกจากนี้การติดเชื้อ HPV ยังเป็นสาเหตุของการเกิดหูดหงอนไก่และโรคมะเร็งอื่น ๆ ได้แก่ มะเร็งช่องคลอด มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งทวารหนัก มะเร็งศีรษะและคอ รวมถึงมะเร็งอัมพาตในเพศชายได้ด้วยเช่นกัน ในปัจจุบันสามารถป้องกันมะเร็งปากมดลูกได้โดยการฉีดวัคซีนป้องกัน HPV และการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก โดยวัคซีนป้องกัน HPV ในไทยนั้น มีหลายชนิด ทั้งชนิด 2 สายพันธุ์ที่ครอบคลุม HPV สายพันธุ์ 16 และ 18 ชนิด 4 สายพันธุ์ที่ครอบคลุม HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 เพิ่มการป้องกันในส่วนของหูดหงอนไก่ และชนิด 9 สายพันธุ์ที่ครอบคลุม HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 58 โดยเพิ่ม 5 สายพันธุ์ซึ่งได้รับข้อบ่งชี้เพิ่มเติมในการป้องกันมะเร็งช่องปากและลำคอ และมะเร็งศีรษะและคอ

## Abstract

Cervical cancer, the 3rd rank among the most prevalent cancers in Thai women, is caused by human papillomavirus (HPV) infection. The HPV contains over 200 serotypes, divided into two groups which are non-oncogenic types with a low chance of producing cancer and oncogenic types that are more likely to change cervical cells and develop cancer. HPV can be transmitted through sexual activity or genital contact. In addition, HPV infection can lead to genital warts and other cancers such as vaginal cancer, vulvar cancer, anal cancer and head and neck cancer. Males can also develop testicular cancer. Nowadays, cervical cancer is preventable by HPV vaccination and cervical cancer screening. In Thailand, there is a variety of HPV vaccines, including the bivalent, the 4-valent, and the 9-valent. The bivalent HPV vaccine, contains serotype 16 and 18. The 4-valent HPV vaccine contains serotype 6, 11, 16, and 18, and additionally covers genital warts prevention. The 9-valent HPV vaccine

contains serotype 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 which includes five additional serotypes from the 4-valent HPV vaccine, and is expanded to include the prevention of oropharyngeal cancer, and other head and neck cancers.

**คำสำคัญ:** HPV; วัคซีนป้องกัน HPV; มะเร็งปากมดลูก; หูดหงอนไก่

**Keyword:** HPV; HPV vaccine; cervical cancer; genital warts

**การอ้างอิงบทความ:**

นภาพร พรอารักษ์. มะเร็งปากมดลูกและความสำคัญของวัคซีน HPV. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2568;35(1):106-16.

**Citation:**

Pornarrak N. Cervical cancer and the importance of HPV vaccine. Thai J Hosp Pharm. 2025;35(1):106-16.

**วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ**

1. ทราบและสามารถอธิบายสาเหตุการเกิดโรคต่าง ๆ ที่มีสาเหตุมาจาก HPV
2. ทราบและสามารถอธิบายแนวทางการป้องกันมะเร็งปากมดลูก และมะเร็งอื่น ๆ ที่มีสาเหตุมาจาก HPV
3. ทราบและสามารถอธิบายถึงชนิดของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HPV และความแตกต่างของวัคซีนแต่ละชนิด
4. เกิดความตระหนักรู้ต่อมะเร็งปากมดลูกและโรคติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์จาก HPV

**บทนำ**

ปัจจุบันองค์การอนามัยโลกมีเป้าหมายในการกำจัดมะเร็งปากมดลูกในเพศหญิงทั่วโลก เนื่องจากเป็นโรคมะเร็งที่มีความรุนแรง สามารถเกิดได้ง่ายในเพศหญิงผ่านการมีเพศสัมพันธ์ทุกรูปแบบ อย่างไรก็ตามยังคงสามารถป้องกันด้วยการได้รับวัคซีน การตรวจคัดกรอง และสามารถรักษาให้หายขาดได้ แม้ว่าประเทศไทยมีการเข้าถึงวัคซีนสำหรับป้องกันมะเร็งปากมดลูกจากการติดเชื้อ human papillomavirus (HPV) แล้ว แต่ยังคงพบการติดเชื้อในผู้ป่วยรายใหม่เพิ่มขึ้นเป็นระยะเวลาต่อเนื่อง ซึ่งพบมะเร็งปากมดลูกมากเป็นอันดับ 3 ของมะเร็งที่เกิดในผู้หญิงไทย นำมาซึ่งการเสียค่าใช้จ่ายทั้งค่าหัตถการในการตรวจวิเคราะห์ชิ้นเนื้อ ค่ารักษา ทั้งการผ่าตัด รังสีรักษา และยาเคมีบำบัดที่ราคาค่อนข้างสูง รวมถึงสภาวะจิตใจและความเป็นอยู่ที่ดีของผู้ป่วยที่ต้องสูญเสียไป ทั้งนี้การตระหนักรู้ในเรื่องสาเหตุของโรค ความรุนแรงของโรคและการป้องกันของประชากร มีความสำคัญอย่างมากในการลดความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูก โดยพบว่า

ในประเทศที่ให้ความสำคัญกับมะเร็งปากมดลูกมีอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกลดลงอย่างมากในระยะหลายสิบปีที่ผ่านมาจากการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในผู้หญิงเพื่อหาการติดเชื้อ HPV และความผิดปกติก่อนที่จะเป็นมะเร็ง รวมถึงการเข้าถึงวัคซีนป้องกัน HPV เพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสายพันธุ์ที่ครอบคลุม

เพื่อให้สอดคล้องกับแนวทางเป้าหมายขององค์การอนามัยโลก รวมถึงลดจำนวนผู้ที่เป็นมะเร็งปากมดลูก การได้รับวัคซีนป้องกัน HPV และการตรวจคัดกรอง จึงเป็นบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูกในผู้หญิงไทย นำไปสู่การลดภาระงานทางการแพทย์ ลดค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยทั้งในการทำหัตถการและการรักษาโรคมะเร็ง

**อุบัติการณ์ของโรค**

ประเทศไทยมีจำนวนประชากรหญิงที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปีบริบูรณ์อยู่ประมาณ 31 ล้านคน ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกจาก

การได้รับ HPV โดยพบว่าในทุกปีมีผู้หญิงไทยเป็นมะเร็งปากมดลูก 9,158 คน และมีผู้เสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูก 4,705 คน ซึ่งเป็นครึ่งหนึ่งจากผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูก<sup>1</sup> จากการรวบรวมข้อมูลพบว่ามะเร็งปากมดลูกนั้นพบมากเป็นอันดับ 4 ของมะเร็งที่เกิดในเพศหญิงทั่วโลก และในประเทศไทยพบมากเป็นอันดับ 3 รองจากมะเร็งเต้านม และมะเร็งลำไส้ใหญ่<sup>2</sup> โดยปัจจัยหลักของการเกิดมะเร็งปากมดลูกนั้น เกิดจากการติด HPV ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์บริเวณเนื้อเยื่อบริเวณบริเวณปากมดลูกจนนำไปสู่การเกิดมะเร็ง นอกจากนี้ การพัฒนาของมะเร็งอาจเกิดจากปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย เช่น การสูบบุหรี่ การใช้ยาคุมกำเนิด จำนวนครั้งของการมีบุตร ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง การมีโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์อื่น เป็นต้น<sup>3</sup>

### สาเหตุของโรค

การติด HPV สามารถเกิดได้ในทุกเพศและทุกวัย ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ในผู้หญิง ผู้ชาย หรือกลุ่มผู้ที่มีความหลากหลายทางเพศ ผ่านการมีเพศสัมพันธ์ ไม่ว่าจะเป็นเพศสัมพันธ์ทางอวัยวะเพศ (genital sex) รูทวาร (anal sex) หรือทางปาก (oral sex) ซึ่งจะทำให้เกิดมะเร็งหรือรอยโรคในบริเวณนั้นได้ และการป้องกันโดยการใส่ถุงยางขณะมีเพศสัมพันธ์ไม่สามารถป้องกันการรับเชื้อได้ทั้งหมด เนื่องจากเชื้อสามารถติดต่อกจากการสัมผัสของผิวหนังบริเวณอวัยวะเพศในส่วนที่ถุงยางไม่ได้ปกคลุมระหว่างที่มีเพศสัมพันธ์ ผู้ที่ได้รับ HPV ส่วนมากจะไม่ทราบว่าตนเองได้รับเชื้อมาแล้วเนื่องจากไม่มีอาการแสดงของโรค และการพัฒนาจนเกิดเป็นโรคมะเร็งใช้ระยะเวลาประมาณ 15 ปีถึง 20 ปีหลังจากได้รับเชื้อแล้วเกิดความผิดปกติของเซลล์ โดยปกติร่างกายจะมีระบบภูมิคุ้มกันในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมหรือ HPV อย่างไรก็ดีตามหากภูมิคุ้มกันไม่สามารถกำจัด HPV ได้ จนเกิดการติดเชื้ออย่างต่อเนื่องและถาวรจะสามารถเกิดการพัฒนารวมของโรคที่นำไปสู่โรคมะเร็งได้ โดยเฉพาะในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันอ่อนแออาจเกิดโรคมะเร็งได้ง่ายกว่าและใช้ระยะเวลาน้อยกว่าในการพัฒนาของเซลล์ที่ผิดปกติไปเป็นเซลล์มะเร็ง<sup>3,4</sup>

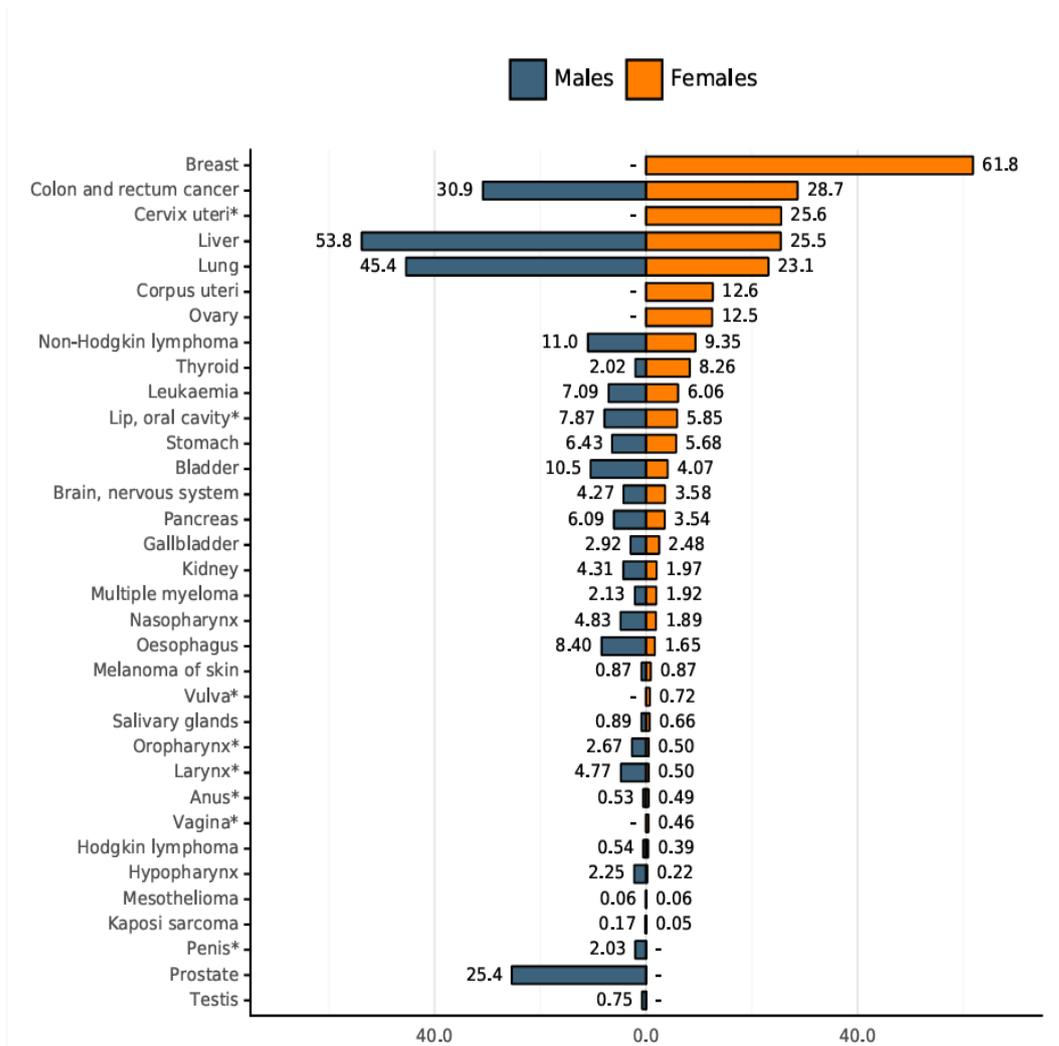
### ประเภทของ HPV และการเกิดโรค

HPV มีหลายสายพันธุ์ โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มหลักคือกลุ่มสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงต่ำในการทำให้เกิดมะเร็ง แต่สามารถทำให้เกิดหูดหงอนไก่ได้ ได้แก่ สายพันธุ์ 6 และ 11 ที่พบบ่อยในประเทศไทย โดยทำให้เกิดลักษณะของติ่งเนื้อผิวหนังหรือลักษณะคล้ายหงอนไก่หรือดอกกะหล่ำ บริเวณอวัยวะเพศ ทวารหนัก หรือในช่องคอ ร่วมกับอาการคันและเจ็บบริเวณรอยโรค ซึ่งสามารถกลับมาเป็นซ้ำได้แม้ทำการรักษาแล้ว และกลุ่มสายพันธุ์ที่ทำให้เกิดความเสียหายในการเกิดมะเร็ง ได้แก่ สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 และ 59 ซึ่งการติดเชื้ออย่างถาวรของสายพันธุ์เหล่านี้ จะนำไปสู่การเป็นมะเร็งปากมดลูก มะเร็งช่องคลอด มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งทวารหนัก มะเร็งอวัยวะ มะเร็งช่องปากและลำคอได้ โดยมีอุบัติการณ์เปรียบเทียบการเกิดโรคมะเร็งอื่น ๆ ดังแสดงในรูปที่ 1<sup>2,5</sup>

### การป้องกัน

ปัจจุบันองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) มีเป้าหมายในการกำจัดมะเร็งปากมดลูกทั่วโลก โดยใช้การป้องกันและการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งใช้ 3 แนวทางสำคัญในการบรรลุเป้าหมาย ดังนี้<sup>6</sup>

1. การให้วัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูก หรือวัคซีนป้องกัน HPV ครอบคลุมร้อยละ 90 ในเด็กผู้หญิง ก่อนครบอายุ 15 ปี
  2. การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ครอบคลุมร้อยละ 70 โดยใช้ high-performance test ในกลุ่มผู้หญิงที่มีอายุ 35 ปี และตรวจคัดกรองอีกครั้งตอนอายุ 45 ปี
  3. การรักษาในผู้หญิงที่เป็นรอยโรคก่อนมะเร็ง และในมะเร็งระยะลุกลาม ให้ครอบคลุมร้อยละ 90
- มะเร็งปากมดลูกนั้นสามารถป้องกันและรักษาได้ รวมถึงการพัฒนาของโรคจนกลายเป็นมะเร็งใช้ระยะเวลานาน หากมีการตรวจพบและได้รับการรักษาตั้งแต่ในระยะเริ่มต้นก็สามารถหายขาดได้ ราชวิทยาลัยสูติ-



รูปที่ 1 อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในเพศหญิงและเพศชายชาวไทย ทุกช่วงอายุ<sup>2</sup>

นรีแพทย์แห่งประเทศไทยแนะนำการตรวจคัดกรองและฉีดวัคซีนเพื่อป้องกันและลดความรุนแรงของมะเร็งปากมดลูก สำหรับการตรวจคัดกรองสามารถทำได้ทั้งการตรวจเซลล์วิทยาเพียงอย่างเดียว โดยใช้การตรวจ PAP smear หรือ liquid based cytology ซึ่งทำโดยการตรวจภายใน และเก็บเอาเซลล์เยื่อบุบริเวณปากมดลูกไปตรวจหาเซลล์มะเร็ง หรือใช้การคัดกรองโดยตรวจเซลล์วิทยาร่วมกับการตรวจสอบหา HPV หรือ HPV DNA testing ทั้งนี้แนะนำให้เริ่มตรวจคัดกรองในเพศหญิงอายุ 30 ปี ด้วยความถี่ทุก 3 ปี โดยผู้หญิงที่ตัดมดลูกพร้อมกับปากมดลูกออกแล้วและไม่มีประวัติเป็นรอยแผลก่อนเป็นมะเร็งปากมดลูกไม่จำเป็นต้องได้รับการตรวจคัดกรอง<sup>7</sup>

### วัคซีนป้องกัน HPV

การผลิตวัคซีนป้องกัน HPV นั้นมีการนำส่วนประกอบของ HPV ส่วนโปรตีนที่เป็นเปลือกหุ้ม (capsid) หรือโปรตีน L1 ที่สามารถประกอบรวมกันให้เป็นอนุภาคคล้าย HPV เรียกว่า virus-like particle (VLP) เมื่อฉีดเข้าร่างกายจะกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อ HPV ในสายพันธุ์ที่ครอบคลุมได้ ผลการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนแสดงข้อมูลความเสี่ยงที่ลดลงของการเกิดมะเร็งปากมดลูก รอยโรคก่อนมะเร็ง มะเร็งช่องคลอด และมะเร็งปากช่องคลอดในกลุ่มผู้หญิงที่เคยได้รับวัคซีน นอกจากนี้ยังสามารถป้องกันมะเร็งทวารหนักได้ในเพศชาย ซึ่งวัคซีนแต่ละชนิดมีจำนวนสายพันธุ์ การป้องกันที่ได้รับ

การรับรองการใช้จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และรายละเอียด ที่ไม่เหมือนกัน

### ชนิดของวัคซีนและการป้องกันการติด HPV

ประเทศไทยมีวัคซีนป้องกัน HPV อยู่ 3 ชนิด ได้แก่

1. ชนิด 2 สายพันธุ์ ครอบคลุมสายพันธุ์ 16 และ 18<sup>๑</sup>
2. ชนิด 4 สายพันธุ์ ครอบคลุมสายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 โดยสามารถป้องกันหูดหงอนไก่ได้เพิ่มเติมจากชนิด 2 สายพันธุ์<sup>๑</sup>

3. ชนิด 9 สายพันธุ์ ครอบคลุมสายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 โดยครอบคลุม 5 สายพันธุ์เพิ่มเติมจากชนิด 4 สายพันธุ์ ได้แก่ สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58 โดยมีข้อบ่งชี้เพิ่มเติม ในการป้องกันมะเร็งช่องปากและลำคอ และมะเร็งศีรษะและคอ<sup>10</sup>

วัคซีนแต่ละชนิดมีรายละเอียดและความแตกต่าง โดยสรุป ดังแสดงในตารางที่ 1

### การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกัน (immunogenicity)

จากผลการศึกษาเรื่องการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของวัคซีน HPV ชนิด 2 สายพันธุ์ 4 สายพันธุ์ และ 9 สายพันธุ์ ที่ติดตามมาอย่างน้อยเป็นระยะเวลามากกว่า 7 ปีครึ่ง โดยการวัดภูมิคุ้มกันจากการใช้เทคนิค competitive (epitope-specific) chemiluminescence immunoassay (cLIA), virus-like particle immunoglobulin G (VLP-IgG) enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) หรือ pseudovirus-based neutralization assay (PBNA) พบว่าค่า geometric mean titers (GMTs) ของ IgG ขึ้นสูงสุดหลังได้รับวัคซีนครบ 3 เข็ม เป็นเวลา 1 เดือน หลังจากนั้นภูมิคุ้มกันจะค่อย ๆ ลดลงแต่ยังคงรักษาระดับภูมิคุ้มกันที่สูงกว่าภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการติด HPV ตามธรรมชาติ และจากการติดตามพบว่ายังไม่มี การติดเชื้อหรือรอยโรคใด ๆ ในผู้ที่ได้รับวัคซีนแล้ว<sup>11,12</sup> ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำให้มีการกระตุ้นเพิ่มเติมในผู้ที่ได้รับวัคซีนครบจำนวนเข็มเรียบร้อยแล้ว โดยมีรายละเอียดของผลการศึกษา ดังนี้

**ชนิด 2 สายพันธุ์:** การศึกษาวัดผล seropositive และค่า GMTs โดยใช้เทคนิค ELISA และ PBNA ประเมินหลังได้รับครบ 3 เข็ม นาน 76 เดือน พบว่า ค่า GMTs ต่อ

HPV-16 และ HPV-18 ขึ้นสูงสุดในเดือนที่ 7 หลังจากนั้นจะค่อย ๆ ลดลงจนคงที่ตั้งแต่เดือนที่ 18 ถึงเดือนที่ 76 และมีผู้ที่ผลภูมิเป็น seropositive ต่อทั้ง HPV สายพันธุ์ 16 ( $\geq 8$  EL.U./mL) และสายพันธุ์ 18 ( $\geq 7$  EL.U./mL) มากกว่าร้อยละ 98 เมื่อวัดโดยใช้เทคนิค ELISA

**ชนิด 4 สายพันธุ์:** การศึกษาวัดผล seropositive และค่า GMTs เมื่อได้รับครบ 3 เข็ม พบว่ากลุ่มผู้หญิงและผู้ชายช่วงอายุ 9 ปีถึง 15 ปี และกลุ่มผู้หญิงอายุ 16 ปีถึง 26 ปี มี seropositive ต่อ HPV ทั้ง 4 สายพันธุ์มากกว่าร้อยละ 99 ในขณะที่กลุ่มผู้หญิงช่วงอายุ 27 ปีถึง 45 ปี และช่วงอายุ 35 ปีถึง 45 ปี รวมถึงผู้ชายช่วงอายุ 9 ปีถึง 15 ปี และช่วงอายุ 16 ปีถึง 26 ปี ป้องกันได้ร้อยละ 96 ถึง 98 และในทุกกลุ่มการศึกษามีค่า GMTs ต่อ HPV-6, HPV-11, HPV-16 และ HPV-18 ขึ้นสูงสุดในเดือนที่ 7 หลังจากนั้นจะค่อย ๆ ลดลงจนถึงเดือนที่ 24 และจะเริ่มคงที่จนถึงเดือนที่ 36 เมื่อใช้เทคนิค cLIA

**ชนิด 9 สายพันธุ์:** การศึกษาวัดผล seropositive พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยร้อยละ 99 มีผล seropositive ที่เดือน 7 และค่า GMTs เมื่อใช้เทคนิค cLIA ในกลุ่มเด็กผู้หญิงอายุ 9 ปีถึง 15 ปี พบว่าค่า GMTs ที่วัดได้หลังฉีดวัคซีนครบ 3 เข็มไปแล้ว 10 เดือน ลดลงจากตอนที่ได้รับครบ 3 เข็มไปแล้ว 1 เดือน และมีการศึกษาเพิ่มเติมเรื่องการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9 ปีถึง 15 ปี ที่ได้รับวัคซีนชนิด 9 สายพันธุ์ จำนวน 2 เข็ม พบว่าค่า GMTs หลังได้รับวัคซีนเข็มสุดท้ายไปแล้ว 1 เดือนไม่แตกต่างกับเด็กกลุ่มที่ได้รับวัคซีน 3 เข็ม

### การประเมินประสิทธิภาพ

- วัคซีน HPV ชนิด 2 สายพันธุ์ (Cervarix<sup>®</sup>) วัดเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพป้องกันรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก (cervical intraepithelial neoplasia; CIN) ระยะ 3 และ adenocarcinoma in situ (AIS) ได้ร้อยละ 91.7 และลดความเสี่ยงของการติดเชื้ออย่างถาวรของ HPV สายพันธุ์ 16 และ 18 ได้ร้อยละ 94 ในกลุ่มผู้หญิง 15 ปีถึง 25 ปี

- วัคซีน HPV ชนิด 4 สายพันธุ์ (Gardasil<sup>®</sup>) วัดเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าในช่วงอายุ 16 ปีถึง 26 ปี

**ตารางที่ 1** ชนิดของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัส human papillomavirus (HPV)

วัคซีนป้องกัน HPV	ชนิด 2 สายพันธุ์ <sup>8</sup>	ชนิด 4 สายพันธุ์ <sup>9</sup>	ชนิด 9 สายพันธุ์ <sup>10</sup>
สายพันธุ์ที่ครอบคลุม	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
รูปแบบวัคซีน	วัคซีนเชื้อตาย รูปแบบ suspension บรรจุ 0.5 มิลลิลิตร ใน prefilled syringe	วัคซีนเชื้อตาย รูปแบบ suspension บรรจุ 0.5 มิลลิลิตร ใน prefilled syringe	วัคซีนเชื้อตาย รูปแบบ suspension บรรจุ 0.5 มิลลิลิตร ใน prefilled syringe
ชนิดและส่วนประกอบ	เป็น recombinant vaccine ที่โปรตีน L1 ซึ่งเป็นส่วนเปลือก (capsid) และมี aluminum hydroxyphosphate sulfate เป็น adjuvant	เป็น recombinant vaccine ที่ใช้โปรตีน L1 ซึ่งเป็นส่วนเปลือก (capsid) และมี amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate เป็น adjuvant	เป็น recombinant vaccine ที่ใช้โปรตีน L1 ซึ่งเป็นส่วนเปลือก (capsid) และมี amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate เป็น adjuvant
ข้อบ่งใช้	ป้องกันมะเร็งปากมดลูกและความผิดปกติระยะก่อนมะเร็งปากมดลูก (cervical intraepithelial neoplasia; CIN) ระดับ 1, 2 หรือ 3 จาก HPV สายพันธุ์ที่ครอบคลุมในผู้หญิง	ป้องกันในสายพันธุ์ที่ครอบคลุม 1. หูดหงอนไก่ มะเร็งปากมดลูกและความผิดปกติระยะก่อนมะเร็งปากมดลูก (CIN) ระดับ 1, 2 หรือ 3 มะเร็งช่องคลอด มะเร็งปากช่องคลอด และมะเร็งทวารหนัก ในผู้หญิง 2. หูดหงอนไก่ และมะเร็งทวารหนัก ในผู้ชาย	ป้องกันในสายพันธุ์ที่ครอบคลุม 1. หูดหงอนไก่ มะเร็งปากมดลูกและความผิดปกติระยะก่อนมะเร็งปากมดลูก (CIN) ระดับ 1, 2 หรือ 3 มะเร็งช่องคลอดและความผิดปกติระยะก่อนมะเร็งช่องคลอด (vaginal intraepithelial neoplasia; VaIN) ระดับ 2 หรือ 3 มะเร็งปากช่องคลอดและความผิดปกติระยะก่อนมะเร็งปากช่องคลอด (vulvar intraepithelial neoplasia; VIN) ระดับ 2 หรือ 3 มะเร็งทวารหนัก มะเร็งช่องปากและลำคอ และมะเร็งศีรษะและคอ ในผู้หญิง 2. หูดหงอนไก่ มะเร็งทวารหนัก มะเร็งช่องปากและลำคอ และมะเร็งศีรษะและคอ ในผู้ชาย

ตารางที่ 1 ชนิดของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัส human papillomavirus (HPV) (ต่อ)

วัคซีนป้องกัน HPV	ชนิด 2 สายพันธุ์ <sup>8</sup>	ชนิด 4 สายพันธุ์ <sup>9</sup>	ชนิด 9 สายพันธุ์ <sup>10</sup>
การให้วัคซีน	ฉีด 3 เข็ม ที่เดือน 0, 1, 6	ฉีด 3 เข็ม ที่เดือน 0, 2, 6	ฉีด 3 เข็ม ที่เดือน 0, 2, 6
ประสิทธิภาพของ วัคซีน <sup>11</sup>	ป้องกันการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16 และ 18 ได้ร้อยละ 94	ป้องกันการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16 และ 18 ได้ ร้อยละ 96 ถึง 98	ป้องกันการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16 และ 18 ได้ไม่แตกต่างกับ ชนิด 4 สายพันธุ์ ป้องกันการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58 ได้ ร้อยละ 96
เพศและอายุที่ได้รับ การรับรองการใช้ จากสำนักงาน คณะกรรมการ อาหารและยา	ผู้หญิง 9 ปีถึง 45 ปี	ผู้หญิง 9 ปีถึง 45 ปี และ ผู้ชาย 9 ปีถึง 26 ปี	ผู้หญิง และผู้ชาย 9 ปีถึง 45 ปี
วิธีการบริหารยา	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramus- cular)	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramus- cular)	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramus- cular)
อาการไม่พึง- ประสงค์	อาการบริเวณที่ฉีด ได้แก่ ปวด บวม แดง ร้อน อาจเกิด การเป็นลม ปวดหัว ปวดข้อ และอ่อนแรง	อาการบริเวณที่ฉีด ได้แก่ ปวด บวม แดง ร้อน อาจเกิด การเป็นลม ปวดหัว เวียนหัว มีไข้ และคลื่นไส้	อาการบริเวณที่ฉีด ได้แก่ ปวด บวม แดง ร้อน อาจเกิด การเป็นลม ปวดหัว เวียนหัว ไข้ และคลื่นไส้
ข้อห้ามใช้	ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ส่วนประกอบ ของวัคซีน	ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยีสต์ซึ่งเป็น ส่วนประกอบของวัคซีน หรือ ผู้ที่มีอาการแพ้อย่างรุนแรงใน วัคซีนเข็มแรก	ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยีสต์ซึ่งเป็น ส่วนประกอบของวัคซีน หรือ ผู้ที่มีอาการแพ้อย่างรุนแรงใน วัคซีนเข็มแรก
วิธีการเก็บรักษา	เก็บในตู้เย็น อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ห้ามเก็บใน ช่องแช่แข็ง และเก็บให้พ้นแสง	เก็บในตู้เย็น อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ห้ามเก็บใน ช่องแช่แข็ง และเก็บให้พ้น แสง หากนำออกจากตู้เย็น จะมีความคงตัวที่ 72 ชั่วโมง (ในอุณหภูมิช่วง 8-25 องศา เซลเซียส)	เก็บในตู้เย็น อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ห้ามเก็บใน ช่องแช่แข็ง และเก็บให้พ้น แสง หากนำออกจากตู้เย็น จะมีความคงตัวที่ 72 ชั่วโมง (ในอุณหภูมิช่วง 8-25 องศา เซลเซียส)

วัคซีนมีประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์ของหูดหงอน-ไก่ที่มีสาเหตุจาก HPV สายพันธุ์ 6 และ 11 ได้ร้อยละ 99 ในผู้หญิง และป้องกันได้ร้อยละ 89 ในผู้ชายและประสิทธิภาพต่อการป้องกันโรคมะเร็งและรอยโรคก่อนมะเร็งของปากมดลูก ระยะ 2 หรือ 3 (CIN2/3) หรือ AIS, รอยโรคก่อนมะเร็งปากช่องคลอดระยะ 2 หรือ 3 (VIN2/3) และมะเร็งช่องคลอดระยะ 2 หรือ 3 (Vain2/3) ที่มีสาเหตุจาก HPV สายพันธุ์ 16 และ 18 ได้ร้อยละ 98, 100 และ 100 ตามลำดับ สำหรับผู้หญิงช่วงอายุ 27 ปีถึง 45 ปี พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพต่อการป้องกันการติดเชื้อถาวร รอยโรคก่อนมะเร็งของปากมดลูกทุกระยะ (CIN) และหูดหงอนไก่ที่มีสาเหตุจาก HPV สายพันธุ์ 16 และ 18 ได้ประมาณร้อยละ 80, 86 และ 88 ตามลำดับ

- การวัดประสิทธิภาพของวัคซีนชนิด 9 สายพันธุ์ (Gardasil9<sup>®</sup>) ต่อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 จะใช้ bridging strategy ต่อวัคซีน HPV ชนิด 4 สายพันธุ์ (Gardasil<sup>®</sup>) โดยเปรียบเทียบกับความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน วัดจากค่า GMTs พบว่าการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของวัคซีน HPV ชนิด 9 สายพันธุ์ ไม่ด้อยกว่าวัคซีน HPV ชนิด 4 สายพันธุ์ ส่วน 5 สายพันธุ์ที่เพิ่มเติมในวัคซีนชนิด 9 สายพันธุ์ ได้แก่ สายพันธุ์ 31, 33, 45, 52 และ 58 มีการประเมินประสิทธิภาพจากผลทางคลินิก โดยดูการติดเชื้ออย่างถาวรและการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอด และมะเร็งทวารหนัก พบว่าวัคซีน HPV ชนิด 9 สายพันธุ์ มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้ออย่างถาวรและป้องกันการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับ HPV ทั้ง 5 สายพันธุ์ที่เพิ่มเติมได้ประมาณร้อยละ 96 ในกลุ่มผู้หญิงอายุ 16 ปี ถึง 26 ปี รวมถึงช่วยลดอุบัติการณ์ความผิดปกติของโรคจากการตรวจ PAP smear หัตถการต่าง ๆ เช่น biopsy หรือการผ่าตัดชิ้นเนื้อเพื่อวินิจฉัยและการทำหัตถการเพื่อรักษาโรคที่เกิดจาก HPV ทั้ง 5 สายพันธุ์ที่เพิ่มเติม เช่น การผ่าตัดปากมดลูกด้วยห่วงลวดไฟฟ้า (loop electro-surgical excision procedure; LEEP)

#### คำแนะนำการให้วัคซีน HPV

วัคซีนป้องกัน HPV มีประสิทธิภาพและประสิทธิ-

ผลในการป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้สูงในกลุ่มเด็กผู้หญิงที่ยังไม่เคยได้รับ HPV หรือยังไม่เคยมีเพศสัมพันธ์ โดยสามารถลดความเสี่ยงในการติด HPV ในสายพันธุ์ที่ครอบคลุมและการเกิดหูดหงอนไก่จากการติด HPV สายพันธุ์ 6, 11 ได้ประมาณร้อยละ 90 ถึง 100 ซึ่งการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการได้รับวัคซีนนั้นแตกต่างจากการตอบสนองเมื่อเกิดการติดเชื้อตามธรรมชาติ จากการศึกษาในกลุ่มผู้หญิงอายุ 15 ปีถึง 26 ปี พบว่าการตอบสนองของภูมิคุ้มกันเมื่อได้รับวัคซีน HPV สูงร้อยละ 99 ถึง 100 ในขณะที่การตอบสนองต่อการติด HPV ในธรรมชาติอยู่ที่ร้อยละ 50 ถึง 70 โดยการได้รับวัคซีน HPV นั้นเป็นเพียงการป้องกันการติด HPV ในสายพันธุ์ที่วัคซีนครอบคลุมเท่านั้น ไม่ได้ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งที่เกิดจาก HPV แต่หากมีการติด HPV แล้วหรือผลการทดสอบ PAP smear ผิดปกติ หรือมีเพศสัมพันธ์มาก่อน ในกลุ่มคนเหล่านี้ยังคงแนะนำให้ได้รับวัคซีนป้องกันการติด HPV อยู่ เนื่องจากวัคซีนมีประโยชน์ในการป้องกันสายพันธุ์อื่นที่มีความรุนแรงก่อโรค และยังคงแนะนำให้มีการตรวจคัดกรองควบคู่กันในผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันแล้ว เนื่องจากยังคงมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกได้เล็กน้อยจากสายพันธุ์อื่นที่วัคซีนไม่ได้ครอบคลุม<sup>13-16</sup>

ณ ปัจจุบัน คำแนะนำการได้รับวัคซีน HPV แบ่งตามช่วงอายุเหมือนกัน ทั้งชนิด 2 สายพันธุ์ 4 สายพันธุ์ และ 9 สายพันธุ์ โดยการให้วัคซีนในเด็กที่อายุต่ำกว่า 15 ปี (ก่อนวันเกิดครบอายุ 15 ปี) ฉีด 2 เข็ม ห่างกัน 6-12 เดือน โดยให้เข็มสองห่างจากเข็มแรกอย่างน้อย 5 เดือน<sup>16</sup> และในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ให้ฉีดวัคซีน 3 เข็ม<sup>16-17</sup> โดยหากเป็นวัคซีนชนิด 4 หรือ 9 สายพันธุ์ ให้ฉีดที่ 0, 2 และ 6 เดือน<sup>9-10</sup> กรณีเป็นวัคซีนชนิด 2 สายพันธุ์ ให้ฉีดที่ 0, 1 และ 6 เดือน<sup>8</sup> ซึ่งควรให้เข็มที่สองห่างจากเข็มแรกอย่างน้อย 1 เดือน และให้เข็มที่สามห่างจากเข็มที่สองอย่างน้อย 3 เดือน แต่เข็มแรกและเข็มที่สามต้องห่างกันอย่างน้อย 5 เดือน โดยสมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทยแนะนำการฉีดวัคซีนทั้งในผู้หญิงและผู้ชาย เริ่มตั้งแต่อายุ 9 ปี ถึง 26 ปี โดยเน้นให้ฉีดช่วงอายุ 11 ปีถึง 12 ปี ก่อนที่จะเริ่มการมีเพศสัมพันธ์<sup>17</sup> โดย

ยังคงแนะนำการได้รับวัคซีนในผู้ใหญ่ช่วงอายุ 27 ปีถึง 45 ปีที่ยังคงมีความเสี่ยงในการติด HPV และได้ประโยชน์จากวัคซีน

หากเคยได้รับวัคซีนชนิด 2 หรือ 4 สายพันธุ์แล้วยังไม่ครบจำนวนเข็ม สามารถเปลี่ยนเป็น 9 สายพันธุ์เพื่อให้ครบจำนวนเข็มที่แนะนำตามช่วงอายุได้ และควรได้รับ 9 สายพันธุ์อย่างน้อย 2 เข็ม ห่างกัน 6-12 เดือน เพื่อให้ครอบคลุมสายพันธุ์ที่เพิ่มเติมมาใน 9 สายพันธุ์อย่างมั่นใจ หากเคยได้รับวัคซีนชนิด 2 หรือ 4 สายพันธุ์มาครบแล้ว แล้วต้องการได้รับสายพันธุ์อื่น ๆ เพิ่มเติมใน 9 สายพันธุ์ สามารถรับได้โดยเริ่มต้นใหม่ หรือรับอย่างน้อย 2 เข็ม ห่างกัน 6-12 เดือน และห่างจากเข็มสุดท้ายอย่างน้อย 6 เดือน อย่างไรก็ตามยังไม่มีคำแนะนำในการได้รับวัคซีนชนิด 9 สายพันธุ์เพิ่มเติมในผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันชนิด 2 หรือ 4 สายพันธุ์ มาครบเรียบร้อยแล้ว<sup>6-17</sup>

กรณีได้รับวัคซีนไม่ตรงตามช่วงเวลาที่เหมาะสมหรือลืมฉีดวัคซีน สามารถฉีดวัคซีนต่อให้ครบตามจำนวนเข็มที่แนะนำตามช่วงอายุ โดยไม่ต้องเริ่มใหม่<sup>16, 18</sup>

### ผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์

จากการติดตามข้อมูลมากกว่า 12 ปี ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการได้รับวัคซีน โดยส่วนมากที่พบเป็นอาการเจ็บ ปวด บวม แดงและอาการอื่น ๆ บริเวณที่ฉีดวัคซีน หากมีอาการปวดรุนแรง สามารถรับประทานยาลดปวดอักเสบ (NSAIDs) ได้ จากการศึกษาพบว่า

- วัคซีน HPV ชนิด 2 สายพันธุ์ จากการศึกษาในผู้หญิงอายุ 9 ปีถึง 25 ปี พบอาการปวด (ร้อยละ 92) อาการแดง (ร้อยละ 48) และ บวมในบริเวณที่ฉีด (ร้อยละ 44) ส่วนผลข้างเคียงทั่วร่างกายนั้น พบอาการปวดหัว (ร้อยละ 53) อ่อนล้า (ร้อยละ 55) คลื่นไส้และอาเจียน (ประมาณร้อยละ 28) หรือมีไข้ (ประมาณร้อยละ 13)<sup>9</sup>

- วัคซีน HPV ชนิด 4 สายพันธุ์ จากการศึกษาในผู้หญิงอายุ 9 ปีถึง 26 ปี มีรายงานอาการปวด (ร้อยละ 63) บวม (ร้อยละ 10) และแดงในบริเวณที่ฉีด (ร้อยละ 9) สำหรับผู้ชายอายุ 9 ปีถึง 26 ปี พบอาการปวด (ร้อยละ 45) แดง (ร้อยละ 7) และบวม (ร้อยละ 6) ส่วนผลข้างเคียงทั่วร่างกายพบอาการปวดหัวมากที่สุด (ร้อยละ

28) ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มเปรียบเทียบที่ได้รับ normal saline ถัดมาคือมีไข้ (ประมาณร้อยละ 13)<sup>9</sup>

- วัคซีน HPV ชนิด 9 สายพันธุ์ จากการศึกษาในผู้หญิงอายุ 9 ปีถึง 15 ปี มีรายงานอาการปวด (ร้อยละ 89) บวม (ร้อยละ 48) และแดงในบริเวณที่ฉีด (ร้อยละ 34) และพบอาการปวดหัว (ร้อยละ 11) ในผู้หญิงอายุ 16 ปีถึง 26 ปี มีรายงานพบอาการปวด (ร้อยละ 90) บวม (ร้อยละ 40) แดงในบริเวณที่ฉีด (ร้อยละ 34) และปวดหัว (ร้อยละ 15) ในผู้หญิงอายุ 27 ปีถึง 45 ปี มีรายงานพบอาการปวด (ร้อยละ 83) บวม (ร้อยละ 23) แดงในบริเวณที่ฉีด (ร้อยละ 17) และปวดหัว (ร้อยละ 14) ส่วนในผู้ชายพบรายงานน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับตามช่วงอายุ<sup>10</sup>

นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดอาการเป็นลม ซึ่งอาจนำไปสู่การหกล้ม และการบาดเจ็บอื่น ๆ ได้ ดังนั้นหลังได้รับวัคซีนควรให้ผู้ที่ได้รับวัคซีนนั่งพักเพื่อรอสังเกตอาการประมาณ 15 นาที โดยวัคซีน HPV นั้นมีข้อห้ามในผู้ที่มีอาการแพ้รุนแรง เช่น anaphylaxis ต่อส่วนประกอบของวัคซีน เช่น ยีสต์ หรือผู้ที่มีอาการแพ้รุนแรงจากการได้รับวัคซีนในเข็มแรก ไม่แนะนำการได้รับวัคซีนขณะตั้งครรภ์เนื่องจากมีข้อมูลการศึกษาไม่เพียงพอ หากมีการตั้งครรภ์ระหว่างการได้รับวัคซีนสามารถเลื่อนการรับวัคซีนเข็มถัดไปภายหลังคลอดได้ โดยไม่ต้องเริ่มเข็มแรกใหม่<sup>13,19</sup>

### อภิปรายและข้อเสนอแนะ

แม้ประเทศไทยจะมีการเข้าถึงวัคซีนป้องกันการติด HPV แล้ว แต่ยังคงมีประชากรหญิงจำนวนมากที่ต้องเสียชีวิตจากการเป็นมะเร็งปากมดลูก ดังนั้นการได้รับวัคซีนป้องกันการติด HPV ร่วมกับการตรวจคัดกรองในเพศหญิง จึงมีบทบาทสำคัญในการช่วยลดอัตราการเกิดมะเร็งปากมดลูก รวมถึงมะเร็งอื่น ๆ ที่เกิดจาก HPV นอกจากเพศหญิงแล้ว ในเพศชายซึ่งไม่มีแม้แต่การตรวจคัดกรองเหมือนอย่างในผู้หญิง ถือเป็นอีกกลุ่มหนึ่งที่ได้รับคำแนะนำเพื่อให้ได้รับวัคซีนป้องกันโรคจาก HPV ได้แก่ หูดหงอนไก่ มะเร็งทวารหนัก มะเร็งช่องปากและลำคอ รวมถึงป้องกันการส่งผ่าน HPV ขณะมีเพศสัมพันธ์

ไปสู่ศูนย์อนโคได้ เนื่องจาก HPV เป็นเชื้อที่ติดต่อได้ง่ายผ่าน การมีเพศสัมพันธ์ ซึ่งการได้รับวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HPV ที่ครอบคลุมหลายสายพันธุ์จะเพิ่มการป้องกันที่ครอบคลุม การเกิดโรคต่าง ๆ จาก HPV ได้มากขึ้น โดยสมาคมโรค ติดเชื้อในเด็กแนะนำการได้รับวัคซีนป้องกัน HPV ตั้งแต่ ช่วงชั้นประถม เนื่องจากเป็นช่วงวัยที่มีความเสี่ยงในการ สัมผัส HPV มาก่อนน้อย สามารถกระตุ้นภูมิได้ดี และคุ้ม ค่าต้นทุนเทียบกับประสิทธิภาพ เนื่องจากให้เพียง 2 เข็ม เท่านั้น สามารถรับวัคซีนได้ทั้งในเด็กหญิงและเด็กชาย

### บทสรุป

วัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HPV มีประสิทธิภาพในการ ป้องกันโรคมะเร็งปากมดลูกจากการติดเชื้อ HPV ในสายพันธุ์ ที่ครอบคลุมได้สูง ร้อยละ 90 ถึง 100 โดยเฉพาะในเด็ก ที่ยังไม่เคยมีเพศสัมพันธ์มาก่อน และประโยชน์เพิ่มเติมใน การป้องกันมะเร็งช่องคลอด มะเร็งช่องคลอด มะเร็ง

ทวารหนัก รวมถึงป้องกันหูดหงอนไก่ที่เกิดจาก HPV แบบ ก่อให้เกิดมะเร็งต่ำจากวัคซีนป้องกัน HPV ชนิด 4 และ 9 สายพันธุ์ และป้องกันมะเร็งช่องปากและลำคอเฉพาะ ในวัคซีนป้องกัน HPV ที่ครอบคลุม 9 สายพันธุ์ เมื่อได้- รับวัคซีนแล้วอาจเกิดอาการข้างเคียงได้ ส่วนมากมักเป็น อาการบริเวณที่ได้รับวัคซีน เช่น ปวดกล้ามเนื้อ บวม แดง เป็นต้น ปัจจุบันแนะนำการให้วัคซีนในเด็กและผู้ใหญ่ช่วง อายุ 9 ปีถึง 26 ปี กรณีมากกว่า 26 ปีจนถึง 45 ปี แม้ว่า วัคซีนจะยังคงมีประโยชน์อยู่ แต่อาจต้องปรึกษาแพทย์ เพื่อพิจารณาความเสี่ยงและการได้รับวัคซีนเป็นราย- บุคคล โดยรูปแบบการให้วัคซีนแบ่งตามช่วงอายุ ในเด็ก อายุน้อยกว่า 15 ปีแนะนำการได้รับวัคซีน 2 เข็ม ในเดือน ที่ 0 และเดือนที่ 6 ถึง 12 กรณีอายุเกิน 15 ปีแนะนำให้ ได้รับวัคซีน 3 เข็ม ในเดือนที่ 0, 2 และ 6 โดยแนะนำให้ ได้รับครบจำนวนเข็มใน 1 ปีเพื่อให้วัคซีนมีประสิทธิภาพ ในการป้องกันอย่างเต็มที่

### เอกสารอ้างอิง

1. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Thailand Human Papillomavirus and related cancers, fact sheet 2023 [Internet]. Seattle: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer; 2023 [cited 2024 May 22]. Available from: [https://hvpcentre.net/statistics/reports/THA\\_FS.pdf](https://hvpcentre.net/statistics/reports/THA_FS.pdf)
2. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Human Papillomavirus and related diseases report Thailand [Internet]. Seattle: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer; 2023 [cited 2024 Jun 2]. Available from: <https://hvpcentre.net/statistics/reports/THA.pdf>
3. World Health Organization. Cervical cancer [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2024 May 25]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer?gad\\_source=1&gclid=EAlaIQobChMliO6Orojih-QMVNKVmAh0kXQpQEAAYIAAEgKQdvD\\_BwE](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer?gad_source=1&gclid=EAlaIQobChMliO6Orojih-QMVNKVmAh0kXQpQEAAYIAAEgKQdvD_BwE)
4. American Cancer Society. How to protect against HPV [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2024 [cited 2024 May 25]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/hpv/hpv-prevention.html>
5. National Cancer Institute. HPV and cancer [Internet]. Maryland: National Cancer Institute at the National Institutes of Health (NIH); 2023 [cited 2024 May 10]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>
6. World Health Organization. Cervical cancer elimination initiative [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2024 May 25]. Available from: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>
7. ปิยวัฒน์ เลาวหุดานนท์, อาคม ชัยวีระวัฒน์, วีรวุฒิ อิม สำราญ. แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งปากมดลูก [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2561 [สืบค้น

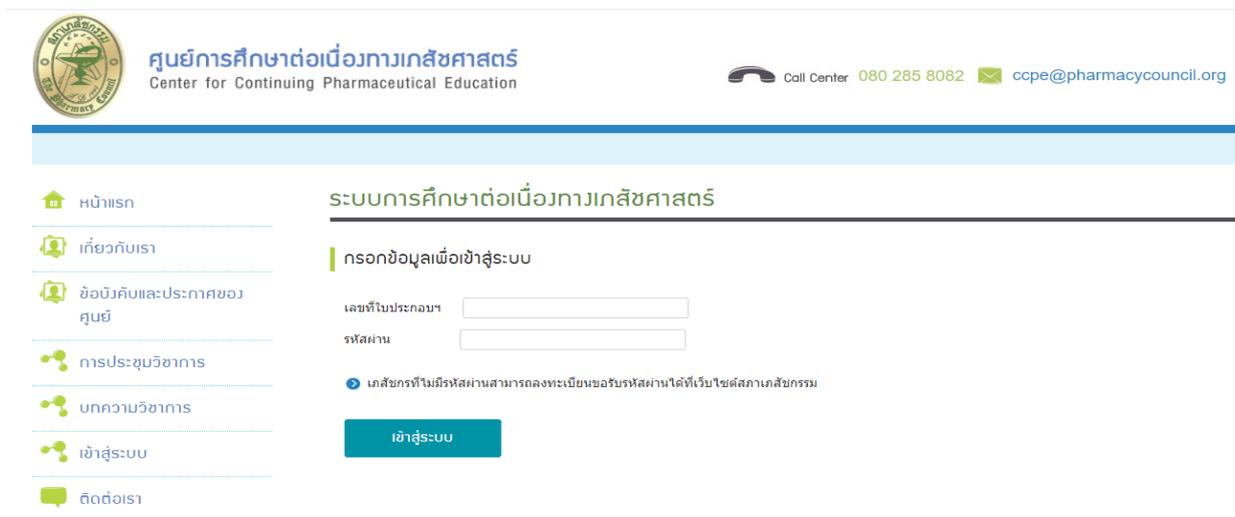
- เมื่อ 25 พ.ค. 2567]. สืบค้นจาก: [https://extranet.who.int/ncdccc/Data/THA\\_D1aic\\_Cervical%20cancer%20guideline-%20screening,%20diagnosis%20and%20treatment.pdf](https://extranet.who.int/ncdccc/Data/THA_D1aic_Cervical%20cancer%20guideline-%20screening,%20diagnosis%20and%20treatment.pdf)
8. U.S. Food & Drug Administration. Cervarix [Internet]. Maryland: U.S. Food & Drug Administration; 2019 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/cervarix>
  9. U.S. Food & Drug Administration. Gardasil [Internet]. Maryland: U.S. Food & Drug Administration; 2023 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil>
  10. U.S. Food & Drug Administration. Gardasil9 [Internet]. Maryland: U.S. Food & Drug Administration; 2024 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil-9>
  11. Hoes J, Pasmans H, Schurink-van 't Klooster TM, van der Klis FRM, Donken R, Berkhof J, et al. Review of long-term immunogenicity following HPV vaccination: gaps in current knowledge. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):1908059. doi: 10.1080/21645515.2021.1908059.
  12. Mariani L, Venuti A. HPV vaccine: an overview of immune response, clinical protection, and new approaches for the future. *J Transl Med.* 2010;8:105. doi: 10.1186/1479-5876-8-105.
  13. National Cancer Institute. Human papillomavirus (HPV) vaccines [Internet]. Maryland: National Cancer Institute at the National Institutes of Health (NIH); 2021 [cited 2024 May 30]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet#how-effective-are-hpv-vaccines>
  14. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human papillomavirus vaccine efficacy and effectiveness against cancer. *Vaccines (Basel).* 2021;9(12):1413. doi: 10.3390/vaccines9121413.
  15. Mattis A, Beydoun H, Dobrydneva Y, Ganjoo R. Investigating the efficacy of HPV vaccines in preventing cervical cancer from 2006 to 2018 in the US: a SEER data set analysis. *Rev Recent Clin Trials.* 2023;18(3):214–22. doi: 10.2174/1574887118666230410093715.
  16. Immunize.org. Ask the experts: HPV (human papillomavirus) [Internet]. Minnesota: Immunize.org; 2024 [cited 2025 Mar 25] Available from: <https://www.immunize.org/ask-experts/topic/hpv>
  17. สมาคมโรคติดต่อในเด็กแห่งประเทศไทย. ตารางการให้วัคซีนในเด็กไทย แนะนำโดย สมาคมโรคติดต่อในเด็กแห่งประเทศไทย 2567 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคติดต่อในเด็กแห่งประเทศไทย; 2567 [สืบค้นเมื่อ 25 พ.ค. 2567]. สืบค้นจาก: <https://pidst.or.th/A1406.html>
  18. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Human papillomavirus frequently asked questions for providers [Internet]. Washington, D.C.: The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2024 [cited 2025 Jan 23]. Available from: <https://www.acog.org/programs/immunization-for-women/physician-tools/human-papillomavirus-frequently-asked-questions-for-providers>
  19. National Health Service (NHS). HPV vaccine [Internet]. London: National Health Service (NHS); 2023 [cited 2024 Jun 2]. Available from: <https://www.nhs.uk/vaccinations/hpv-vaccine/>

## คำชี้แจง

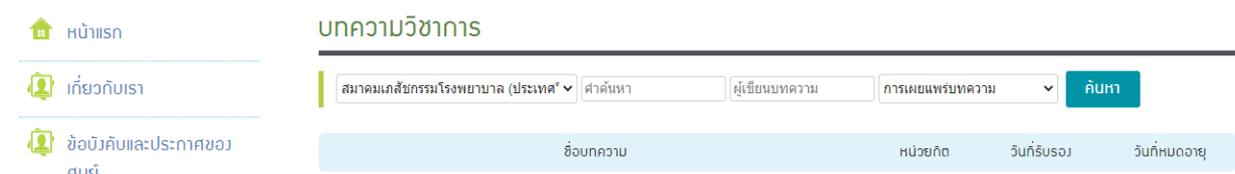
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล  
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่เว็บไซต์  
ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม [www.ccpe.pharmacycouncil.org](http://www.ccpe.pharmacycouncil.org) โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ  
และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทาง  
เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องคำค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่  
ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูล  
ดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
ได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่าน  
เกณฑ์

“การชนะโดยไม่ต้องรบเป็นวิธีที่ดีที่สุดในสงคราม  
ถ้าสามารถชักจูงใจศัตรูให้ยอมแพ้ได้โดยไม่รบ  
และสาบานว่าจะไม่ทำร้ายเมื่อยอมแพ้  
เป็นวิธีการที่ประเสริฐของแม่ทัพ”

ซุนวู



# วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ปีที่ 35 ฉบับที่ 1 ม.ค. - เม.ย. 2568

Vol 35 No 1 Jan - Apr 2025