



บทที่ 1

บทนำ

นับแต่มีการค้นพบยากลุ่ม เพนนิซิลิน(Penicillins) ในปี พ.ศ.2483 เป็นต้นมา จนกระทั่งมียาต้านจุลชีพ ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ เพนนิซิลินและอนุพันธ์อื่นๆมากมายในปัจจุบัน แต่ปัญหาของโรคติดเชื้อกลับไม่ได้น้อยลงเท่าที่ควร แม้ว่าโรคติดเชื้อหลายโรค เช่น บาดทะยักหรือ การติดเชื้อหลังการผ่าตัดจะสามารถป้องกันได้ และบางชนิดไม่ค่อยพบแล้วก็ตาม แต่ก็ยังมีโรคติดเชื้อใหม่ๆเกิดขึ้น เป็นจำนวนมากเป็นปัญหาต่อไปอีก ผลเสียซึ่งเกิดจากโรคติดเชื้อไม่เพียงแต่มีผลต่อสุขภาพอนามัยของผู้ป่วยเท่านั้น แต่ยังเป็นปัญหาสำคัญทางเศรษฐกิจด้วย โดยเฉพาะในประเทศกำลังพัฒนาทั้งหลาย (1)

ยา เป็นสารประเภทหนึ่งซึ่งมีทั้งคุณและโทษ การจะนำยามาใช้ในคนควรผ่านการศึกษาอย่างถี่ถ้วน คณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้กำหนดหลักเกณฑ์การศึกษาวิจัยยาก่อนจะอนุญาตให้นำออกจำหน่ายเพื่อรักษาผู้ป่วยได้ เป็นขั้นตอน ดังนี้ (2)

ขั้นตอนที่ 1 การศึกษาก่อนนำยามาใช้ในทางคลินิก(Pre Clinical Study) เป็นการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเคมี พิสิกส์ ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ผลต่อ เชื้อจุลชีพ และผลข้างเคียง ยาที่ผ่านการศึกษาระดับนี้จัดเป็น "ยาใหม่ในระหว่างทดลองใช้"

ขั้นตอนที่ 2 การศึกษาทางคลินิก(Clinical Study) แบ่งเป็น 4 ระยะ
ระยะที่ 1 เป็นการศึกษาถึงพิษและเภสัชวิทยาคลินิก โดยมีจุดมุ่งหมาย เพื่อจะได้ทราบว่า ยานี้ให้นำมาใช้ในคนได้อย่างปลอดภัยหรือไม่ เป็นการให้ยาชนิดเดียว เพียงครั้งเดียวหรือหลายครั้งติดต่อกันในอาสาสมัครชายร่างกายสมบูรณ์ หรือในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแทรกซ้อน เพื่อศึกษาถึงการดูดซึม การกระจายยา การเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย ตลอดจนการขับถ่ายออกจากร่างกาย ใช้เป็นข้อมูลสำหรับกำหนดขนาดและวิธีใช้ยา

ระยะที่ 2 เป็นการศึกษาฤทธิ์ของยาในการรักษาผู้ป่วย เป็นครั้งแรก และศึกษาเภสัชวิทยาคลินิก(Clinical Pharmacology) ให้กว้างขวางขึ้น โดยมีจุดมุ่งหมาย

เพื่อทราบประสิทธิภาพในการรักษาและอุบัติการณ์ของอาการอันไม่พึงประสงค์ของยา ขนาดและเวลา ทั้งหมดที่จะต้องให้ตลอดจนรายละเอียดทางเภสัชจลนศาสตร์ จะเป็นการศึกษาแบบเปิดและไม่ควบคุม ทำให้มีจำนวนแพทย์ที่ไ้ยาและผู้ป่วยที่ได้รับยามากขึ้น

ระยะที่ 3 การทดลองใช้ทางคลินิก(Clinical Trial) เป็นการศึกษา ในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นในระยะเวลานานขึ้น อาจเปรียบเทียบกับยาอื่นในกลุ่มเดียวกันที่มีอยู่แล้ว ซึ่งที่ถูกต้องควรเป็นแบบControlled Blinded Trialอย่างไรก็ตามด้วยเหตุผลทางจริยธรรมและ เศรษฐกิจ ในทางปฏิบัติจริงๆในการศึกษาส่วนมากจะไม่มี การเปรียบเทียบ (3) หลังจากผ่านการ ศึกษาในระยะที่ 3 คณะกรรมการอาหารและยาจะพิจารณาข้อมูลทั้งหมดอีกครั้งก่อนจะ อนุญาตให้เป็น "ยาใหม่" ออกจำหน่ายทั่วไปได้

ระยะที่ 4 การเฝ้าติดตามผลอันไม่พึงประสงค์จากยา(Post Marketing Surveillance) แม้ว่าจะได้รับอนุญาตให้ออกจำหน่ายได้ แต่ขั้นตอนทั้งหมดไม่สามารถสรุปได้ว่า ยานี้ปลอดภัยจริงหรือไม่ เนื่องจากการศึกษาในระยะที่ 3 ทำในผู้ป่วยจำนวนหนึ่งในช่วงเวลา จำกัดผลอันไม่พึงประสงค์บางอย่างไม่พบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (4) จึงต้องมีการติดตามผลการใช้ต่ออีก ระยะหนึ่ง โดยติดตามผลการใช้ในผู้ป่วยจำนวนมากตั้งแต่ 10,000 รายขึ้นไป เป็นเวลานาน เกินกว่า 1 ปี

สำหรับประเทศไทยในกรณียาใหม่ที่เพิ่งผ่านการศึกษาในระยะที่ 3 ทางกระทรวง สาธารณสุขได้ผ่อนผันให้บริษัทผู้ค้ายาสามารถขอขึ้นทะเบียนตำรับยาเหล่านี้ได้ โดยมีวัตถุประสงค์ เพื่อนำมาศึกษาวิจัยทางคลินิก ทั้งนี้โดยตระหนักถึงความก้าวหน้าทางการแพทย์และสวัสดิภาพ ของคนไทยควบคู่กันไป โดยจะต้องมีหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการรักษาและ/หรือป้องกันโรค ในการศึกษาวิจัยทางการแพทย์เป็นผู้รับผิดชอบโครงการวิจัยยานั้นๆ ไม่ยินยอมให้บริษัทผู้ค้ายา เป็นผู้เสนอขอขึ้นทะเบียนตำรับยาดังกล่าวแต่เพียงลำพัง และต้องเป็นยาหรือตำรับยาที่ยอมรับ ในประเทศผู้คิดค้นนั้นๆ (5) อย่างไรก็ตามการศึกษาริวิจัยยาทุกตำรับทางคลินิกจะต้องผ่านการ เห็นชอบจากคณะกรรมการควบคุมจริยธรรมของแต่ละสถาบันการศึกษาก่อนเสมอ

จากขั้นตอนดังกล่าวจะ เห็นว่าการพัฒนาให้ได้ยาแต่ละตำรับที่สามารถออกจำหน่ายใน ท้องตลาดทั่วไปได้นั้นต้องสิ้น เปลืองเวลาและทุนทรัพย์มาก ในส่วนงานภาครัฐบาลเองไม่มีกำลัง ด้ำนนี้พอ การศึกษาวิจัยส่วนใหญ่จึงได้รับการสนับสนุนจากบริษัทผู้ผลิตยา และผลักดันให้ธุรกิจ

การจำหน่ายยา เป็นการแข่งขัน เพื่อผลกำไรมากขึ้น

ยาต้านจุลชีพมีแนวโน้มการใช้เพิ่มขึ้นมาเป็นลำดับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2513 จนกลายเป็นกลุ่มยาที่มีมูลค่าการใช้มากที่สุด จากการสำรวจในสหรัฐอเมริกาพบว่ามูลค่าการใช้ยาต้านจุลชีพสูงถึงร้อยละ 30 ของมูลค่าการใช้ยาทั้งหมดของโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลประมาณร้อยละ 25-30 จะได้รับยาต้านจุลชีพ ส่วนใหญ่เป็นยาที่คิดค้นออกมาใหม่ และเป็นยาที่ออกฤทธิ์ครอบคลุม เชื้อกว้างซึ่งมีราคาแพง (6-9) ปัญหาที่เกิดขึ้นควบคู่ตามมา คือ การปรับตัวเพื่อความอยู่รอดของเชื้อ ทำให้เกิดการดื้อต่อยาที่ใช้อยู่จนต้องพยายามวิจัยหา ยานชนิดใหม่มาทดแทนอยู่เสมอ ประสิทธิภาพการรักษาลดลง ผู้ป่วยมีการติดเชื้อซ้ำอีกครั้งในโรงพยาบาลจนอาจเป็นอันตรายแก่ชีวิตได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจได้รับผลข้างเคียงจากยาซึ่งไม่พบมาก่อนในการวิจัยขั้นต้น (10-12)

การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างมากในสภาพสังคมปัจจุบันอาจมีสาเหตุเนื่องมาจาก การเพิ่มของประชากรโลกทำให้ความต้องการใช้ยาและอาหารเพิ่มขึ้น ภาวะมลพิษทำให้เกิดการสะสมของเชื้อต่างๆ ภาวะทุพโภชนาการทำให้มนุษย์มีร่างกายไม่แข็งแรง ง่ายต่อการติดเชื้อและมีการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมทั้งในทางเกษตรกรรม กสิกรรมและการรักษาในคน

ยาต้านจุลชีพได้ถูกจำกัดให้ใช้เฉพาะแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านโรคติดเชื้อ เท่านั้น การตัดสินใจเลือกใช้ยานชนิดใดจะได้รับอิทธิพลจากปัจจัยต่างๆ คือ แรงจูงใจ แรงผลักดันที่ต้องการผลการรักษาที่ดีที่สุดในเวลาเร็วที่สุด ความกลัวต่อการรักษาที่ล้มเหลวจะทำให้ได้รับความเชื่อถือลดลง ความชำนาญในการวินิจฉัยและรักษาโรคติดเชื้อ ความรู้เกี่ยวกับยาต้านจุลชีพ ความไม่พร้อมทางห้องปฏิบัติการต่างๆ โดยเฉพาะห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา และความเชื่อถือต่างๆ อาทิเช่น ยาใหม่น่าจะดีกว่ายาเก่า ผลการรักษาน่าจะแปรตามขนาดใช้ของยา ยาที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกว้างน่าจะดีกว่า เป็นต้น (11)

อย่างไรก็ตาม เหนือกว่าปัจจัยพื้นฐานเหล่านี้ ก็คือนโยบายส่งเสริมการขายของบริษัทผู้ค้ายาที่ส่งผลต่อผู้ป่วยและบุคลากรในวงการสาธารณสุขทุกชั้นตอน

ในประเทศที่กำลังพัฒนาการควบคุมการขายยามีลักษณะคล้อยตามประเทศที่พัฒนาแล้ว ยาต้านจุลชีพจัดอยู่ในกลุ่มยาที่ต้องจ่ายตามใบสั่งแพทย์เท่านั้น แต่ในทางปฏิบัติจริงๆ การซื้อขายยังค่อนข้างเสรี ทั้งนี้เนื่องจากปัญหาการขาดแคลนแพทย์ ความยากจน ความนิยมรักษาตนเอง

ผู้ขายยาที่ขาดความรับผิดชอบต่อหน้าที่ ตลอดจนการโฆษณาชวนเชื่อให้เห็นแต่ด้านใดด้านหนึ่ง (13) จากการสำรวจพบว่า เอกสารกำกับยาที่ออกขายในประเทศที่ไม่ใช่ผู้คิดค้นยานั้นๆ และในประเทศ ด้อยพัฒนามักให้ข้อมูลที่โน้มเอียงเฉพาะส่วนดีของยา ทำให้ผู้ใช้ยาเข้าใจไขว้เขวได้ โดยเฉพาะ ยาใหม่ที่เพิ่งถูกผลักดันออกสู่ตลาด (14)

ความสูญเปล่าอันเนื่องจากการใช้ยาด้านจุลชีพ เกินความจำเป็นจะเพิ่มค่าใช้จ่ายส่วนหนึ่งของโรงพยาบาล อันได้แก่

1. ความสิ้นเปลืองจากการต้องรักษาโรคติดเชื้อจากเชื้อที่ดื้อต่อยาเก่าที่ใช้อยู่และอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา ผู้ป่วยต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น บางรายอาจสูญเสียสมรรถภาพการทำงานไป บางรายอาจถึงแก่ชีวิต
2. การใช้ยาที่มีราคาแพงจะทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเพิ่มขึ้นโดยไม่จำเป็น ในขณะที่สามารถทดแทนได้ด้วยยาที่ราคาต่ำกว่าและมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกัน
3. ความสิ้นเปลืองจากการตกค้างของยาที่นำมาทดลองใช้ชั่วคราว อันเป็นความรับผิดชอบโดยตรงของฝ่ายเภสัชกรรม

การควบคุมการใช้ยาด้วยวิธีต่างๆ จะช่วยลดความสูญเปล่าเหล่านี้ และเป็นการสงวนให้ยาที่คิดค้นได้อย่างคุ้มค่าและนานที่สุด (15) การควบคุมจึงมีประสิทธิภาพควรได้รับความร่วมมือจากทุกฝ่ายในโรงพยาบาล และต้องศึกษาหาจุดต้นของปัญหาการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมเสียก่อน

การศึกษาทบทวนการใช้ยา (Drug Utilization Review, DUR) จะเป็นกระบวนการค้นหาจุดต้นของปัญหาดังกล่าว วิธีทางที่ดีที่สุดควรทำเป็นโครงการต่อเนื่อง และมีการเสนอผลสรุปเป็นระยะต่อแพทย์ผู้ใช้ยา (16) การศึกษาทบทวนการใช้ยาสามารถทำได้ 2 ลักษณะ คือ การศึกษาในเชิงปริมาณถึงแนวโน้มการใช้มากขึ้น ผู้เลือกใช้ยา และการศึกษาในเชิงคุณภาพถึงความเหมาะสมในการใช้ยาเป็นรายๆไป ซึ่งการพิจารณาต้องอาศัยเกณฑ์ที่ตั้งโดยคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดของโรงพยาบาล (The Pharmacy and Therapeutic Committee) เป็นบรรทัดฐาน (17)

cephalosporins รุ่นที่ 2 และรุ่นที่ 3 (The Second and the Third Generation

Cephalosporins) เป็นกลุ่มยาที่ได้รับความนิยมมากในระยะ 10 ปีที่ผ่านมาหลังจากประสบปัญหาการดื้อจากเชื้อแกรมลบตรงแท่งมากขึ้น ยากลุ่มนี้มีจุดเด่นเหนือกว่ายาอื่น คือ มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อมากขึ้น โดยเฉพาะ เชื้อแกรมลบตรงแท่ง ยาในรุ่นที่ 3 บางตัวยังมีฤทธิ์ดีต่อ *Pseudomonas aeruginosa* มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ดี มีอาการข้างเคียงน้อย เมื่อเทียบกับมิโนกลัยโคไซด์ (Aminoglycosides) และคลอแรมเฟนิคอล (Chloramphenicol) พบการแพ้บ่อยกว่าเพนิซิลิน จึงทำให้เป็นที่นิยมใช้กันมากทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ (7, 8, 18-20)

เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 2 และรุ่นที่ 3 จัดเป็นยาวิจัยออกมาใหม่ที่น่าสนใจ ข้อเสียของยากลุ่มนี้ คือ ราคาต่อหน่วยค่อนข้างแพง ประมาณ 60-900 บาท ส่วนใหญ่จะเป็นชนิดฉีด การฉีดยาแต่ละ 1 ขนาดใช้ยา (Dose)* ต้องสูญเสียเงินค่ายาประมาณ 60-900 บาทแล้วแต่ชนิด และขนาดใช้ยาแต่ละครั้ง นอกจากนี้ในระยะหลังมีรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงมากจากยา เช่น ระบบการแข็งตัวของเลือดผิดปกติจนถึงมีเลือดออก เกิด Superinfection** ในระหว่างใช้ยาหรือ เพิ่งหยุดยาจากเชื้อที่ดื้อยาและ เชื้อที่อยู่นอกขอบเขตการฆ่าเชื้อของยา ได้แก่ Enterococci, Acinetobacter spp., Listeria spp., และเชื้อรา เป็นต้น (21, 22)

ในสหรัฐอเมริกาและยุโรปได้มีการศึกษาบทบาทของการใช้ยานี้อย่างกว้างขวางทั้งในเชิงคุณภาพ เชิงปริมาณและศึกษาถึงผลจากนโยบายควบคุมการใช้ยาต่างๆ (23-35) พบว่าบางกลุ่มใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม ซึ่งสามารถทดแทนได้ด้วยยาที่ราคาต่ำกว่า (34, 36) สำหรับประเทศไทยยังไม่มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับยาเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 2 และรุ่นที่ 3 แต่อย่างใด

สืบเนื่องจากผู้วิจัย เป็น เภสัชกรประจำโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สังกัดสภาเภสัชกรไทย แต่มีฐานะเทียบเท่ามหาวิทยาลัยทางการแพทย์แห่งหนึ่ง ได้สังเกตเห็นว่านับแต่ปี พ.ศ. 2523 เป็นต้นมา มีการนำเสนอยาเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 2 และรุ่นที่ 3 เข้ามาใช้ในโรงพยาบาลอย่างมาก และมีแนวโน้มการใช้เพิ่มขึ้นจนกลายเป็นกลุ่มยาที่มีมูลค่าการใช้มากที่สุดของกลุ่มยาด้านจุลชีวะทั้งหมด ประกอบกับยังไม่เคยมีรายงานการศึกษาบทบาทการใช้ยาเหล่านี้มาก่อน

* ขนาดใช้ยา (Dose) หมายถึง การให้ยาในแต่ละครั้ง

** ดูภาคผนวก ก หน้า 132

จึงเป็นมูลเหตุทำให้ผู้วิจัยต้องการศึกษาถึงลักษณะการใช้ของยาเสพติดชนิดอื่นที่ 2 และ
 รุ่นที่ 3 อันจะเป็นการเพิ่มพูนความรู้แก่ผู้ทำวิจัยเอง ทั้งยังสามารถนำไปเป็นข้อมูลส่วนหนึ่ง
 สำหรับผู้บริหารโรงพยาบาลในการควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพต่อไปในอนาคตได้

วัตถุประสงค์

ก. วัตถุประสงค์ทั่วไป

1. เพื่อกระตุ้นให้ผู้ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านจุลชีพตระหนักถึงความสำคัญ
 ของหลักเบื้องต้นในการใช้ยา
2. เพื่อกระตุ้นให้บุคลากรทุกฝ่ายในโรงพยาบาลตระหนักถึงปัญหาอันอาจเกิด
 จากการใช้ยาต้านจุลชีพเกินความจำเป็น โดยเฉพาะกรณีที่เป็นยาวิจัยที่เพิ่งถูกนำออกใช้ใหม่
 และร่วมมือกันกำหนดแนวทางที่เหมาะสมในการใช้ยา ซึ่งรวมถึงการศึกษาทางคลินิก

ข. วัตถุประสงค์เฉพาะ

1. เพื่อศึกษาลักษณะการใช้ยาเสพติดชนิดอื่นที่ 2 และรุ่นที่ 3 ใน
 ผู้ป่วยใน (In-Patients) ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยพิจารณาถึงลักษณะการตัดสินใจ
 เลือกใช้ ความระมัดระวังในการใช้ ตลอดจนการติดตามผลการรักษา
2. เพื่อศึกษาถึงปัจจัยอื่นๆ ที่ทำให้การตัดสินใจเลือกใช้ยาเสพติดชนิดอื่นที่ 2 และรุ่นที่ 3 มีความแตกต่างกัน ได้แก่ แผนกของแพทย์ผู้สั่งใช้ยา ประเภทการ
 ชำระเงินของผู้ป่วย เป็นต้น
3. เพื่อศึกษาถึงความสอดคล้องของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา
 กับการสั่งใช้ยาของแพทย์

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบถึงแนวโน้มและลักษณะการใช้ยาเสพติดชนิดอื่นที่ 2 และ
 รุ่นที่ 3 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปีงบประมาณ 2524 ถึงปีงบประมาณ 2527 เพื่อ
 ใช้เป็นข้อมูลเปรียบเทียบหากโรงพยาบาลมีนโยบายควบคุมการใช้ยาในภายหลังกได้
2. ทำให้ทราบถึงปัจจัยอื่นบางประการที่มีส่วนเสริมให้มีการใช้ยาเพิ่มขึ้น
 นอกเหนือจากปัจจัยทางคลินิก ซึ่งเป็นข้อเตือนใจสำหรับยาวิจัยที่ออกใช้ใหม่ทุกตัว

3. ทำให้ทราบถึงแนวทางปฏิบัติในการใช้เคฟาลอสปอรินส์รุ่นที่ 2 และรุ่นที่ 3 ที่เหมาะสม เพื่อยังผลให้เกิดความประหยัดทางด้านเศรษฐกิจ

4. ทำให้ทราบว่าข้อบ่งชี้ใดจำเป็นต่อการใช้ยาเคฟาลอสปอรินส์รุ่นที่ 2 และรุ่นที่ 3 และข้อบ่งชี้ใดอาจจะทดแทนได้ด้วยยาอื่นที่ราคาต่ำกว่า ทั้งนี้เป็นการเสนอแนะแนวทางการใช้ยาอย่างไม่พรั้าเพรื่อ ลดปัญหาการดื้อต่อยาเร็วจนต้องพยายามวิจัยหายาใหม่มาแทน และสามารถเก็บยานี้ให้มีประโยชน์ได้อีกเป็นเวลานาน เพื่อใช้ในกรณีจำเป็นซึ่งยาอื่นใช้ไม่ได้ผลดังกล่าว