

การเปรียบเทียบประสิทธิผลและต้นทุนของการใช้ยาสามัญและยาต้นแบบอิมิพีแนม/ไซลาสแตติน
ในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลราชวิถี



นางสาวกรรณิการ์ คลังเพชร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR) are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

EFFECTIVENESS AND COST COMPARISON OF GENERIC AND ORIGINAL
IMIPENEM/CILASTATIN AMONG PATIENTS WITH HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA
AT RAJAVITHI HOSPITAL



Miss Kannika Klungphet

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเปรียบเทียบประสิทธิผลและต้นทุนของการใช้ยา สามัญและยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินในการรักษา ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลราชวิถี
โดย	นางสาวกรรณิการ์ คลังเพชร
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.พรรณทิพา ศักดิ์ ทอง
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	นายแพทย์ พจน์ อินทลาภาพร

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สุกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สุรชาติพิทย์ พิชญ์ไพบูลย์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.พรรณทิพา ศักดิ์ทอง)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(นายแพทย์ พจน์ อินทลาภาพร)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ร้อยตำรวจโทหญิง ดร.ภูรี อนันต์โชติ)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(แพทย์หญิง อรศิริ เสรีรัตน์)

กรณีการ ค้างเพชร : การเปรียบเทียบประสิทธิผลและต้นทุนของการใช้ยาสามัญและยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลราชวิถี. (EFFECTIVENESS AND COST COMPARISON OF GENERIC AND ORIGINAL IMIPENEM/CILASTATIN AMONG PATIENTS WITH HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA AT RAJAVITHI HOSPITAL) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. ภญ. ดร.พรรณทิพา ศักดิ์ทอง, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: นพ. พจน์ อินทลาภาพร, 93 หน้า.

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือเปรียบเทียบประสิทธิผลและต้นทุนของยาสามัญ (Yungjin®) และยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (Tienam®) โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล และได้รับยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2551 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2555 รวมทั้งวิเคราะห์ต้นทุนที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยานี้ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลโดยใช้มุมมองของโรงพยาบาล ในการวิเคราะห์ประสิทธิผลและต้นทุนของผู้ป่วยจำนวน 154 คนที่ได้รับยาแต่ละชนิด กำหนดให้มีความแตกต่างในด้านประสิทธิผลที่ดี (favorable outcome) ไม่เกินร้อยละ 10 ผลการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 308 คน พบว่าประสิทธิผลที่ดีโดยรวม (overall favorable outcomes) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญและยาต้นแบบแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 24 และ 37.6 ตามลำดับ (OR 0.5, 95% CI 0.3 ถึง 0.9, estimated absolute difference -13.6%, 95% CI -23.8% ถึง -3.4%, estimated number needed to treat (NNT) = 7, p = 0.010) อาการไม่พึงประสงค์จากยาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จำนวนวันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของกลุ่มที่ได้รับยาสามัญและยาต้นแบบแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 50.1 และ 81.1 วัน ตามลำดับ (p = 0.020) เมื่อพิจารณาต้นทุนพบว่าต้นทุนรวมของการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดจากการใช้ยาสามัญอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (total treatment costs) และต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 ราย (cost per case) โดยประมาณ คือ 7.66 และ 0.21 ล้านบาทตามลำดับ ขณะที่ต้นทุนรวมของการรักษาโรคที่เกิดจากการใช้ยาต้นแบบ และต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 รายโดยประมาณ คือ 13.70 และ 0.24 ล้านบาทตามลำดับ สำหรับอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) โดยประมาณ คือ 0.29 ล้านบาท ผลการวิเคราะห์ความไวชนิดตัวแปรเดียว พบว่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มไวต่อการเปลี่ยนแปลงราคา และดัชนีราคาผู้บริโภค การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายาสสามัญ (Yungjin®) อาจจะไม่มี ความเท่าเทียม (equivalence) กับยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (Tienam®) ในแง่ของประสิทธิผลในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล ขณะที่ยาสามัญมีต้นทุนในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่ต่ำกว่ายาต้นแบบ

ภาควิชา เภสัชกรรมปฏิบัติ

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ปีการศึกษา 2556

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

5376551733 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS: EFFECTIVENESS / COST / GENERIC DRUG / IMIPENEM/CILASTATIN /
HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA

KANNIKA KLUNGPHET: EFFECTIVENESS AND COST COMPARISON OF
GENERIC AND ORIGINAL IMIPENEM/CILASTATIN AMONG PATIENTS WITH
HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA AT RAJAVITHI HOSPITAL. ADVISOR:
ASST. PROF. PHANTIPA SAKTHONG, Ph.D., CO-ADVISOR: POJ
INTALAPAPORN, M.D., 93 pp.

The objective of this study was to compare clinical effectiveness and economic consequences between both of drugs. Medical records of adult patients were diagnosed HAP and received imipenem/cilastatin at least 48 hours between January 2008 and April 2012 including imipenem/cilastatin treatment costs (direct medical costs) were reviewed. The economic perspective was hospital perspective. The effectiveness and economic consequences of 154 patients who received each drug were compared using less than 10% of favorable outcome difference. Among 308 patients, the overall favorable outcomes in the generic and original imipenem/cilastatin were 24% and 37.6%, respectively (OR 0.5, 95% CI 0.3 o 0.9, estimated absolute difference -13.6%, 95% CI -23.8% to -3.4%, estimated number needed to treat (NNT) = 7, p = 0.010). The adverse drug reactions in both groups were not significantly different. Length of stay (LOS) in the generic and original drug were 50.1 and 81.0 days, respectively (p = 0.020). The total treatment costs and cost per case using generic drug treatment were roughly 7.66 million baht and 0.21 million baht, respectively. For original drug total treatment costs and cost per case were roughly 13.70 million baht and 0.24 million baht, respectively. An incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was roughly 0.29 million baht per patient. Univariate sensitivity analysis indicated that ICER was sensitive to changes in drug costs and consumer price index. These results suggest that generic imipenem/cilastatin (Yungjin®) could not prove for equivalent effectiveness to original imipenem/cilastatin (Tienam®) in HAP, but associated with lower treatment costs.

Department: Pharmacy Practice

Student's Signature

Field of Study: Clinical Pharmacy

Advisor's Signature

Academic Year: 2013

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลราชวิถี หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม เภสัชกรอารีย์ ตองเรียน และหัวหน้างาน เภสัชกรหญิงอัมพร อั้นตระกูล ที่ให้โอกาสและสนับสนุนในการศึกษาต่อ โดยเฉพาะหัวหน้างานที่รับฟัง เข้าใจถึงปัญหาต่าง ๆ ระหว่างการทำวิทยานิพนธ์ รวมทั้งให้กำลังใจเป็นอย่างดี

ขอบพระคุณ เจ้าหน้าที่และโปรแกรมเมอร์ศูนย์คอมพิวเตอร์ เจ้าหน้าที่ฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ เจ้าหน้าที่งานวิจัยและประเมินเทคโนโลยี เภสัชกรประจำกลุ่มงานเภสัชกรรม และแพทย์ประจำกลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถีที่คอยช่วยเหลือ ให้คำแนะนำในการเตรียมข้อมูลในการวิจัย ตลอดจนการขอจริยธรรมในการวิจัย และคำปรึกษาทางสถิติระหว่างการทำวิทยานิพนธ์ รวมทั้งเจ้าหน้าที่ทุก ๆ คนที่ไม่อาจจะกล่าวถึงได้หมด

ขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์ ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.จิตินันท์ เอื้ออำนวย ภาควิชาบริหารเภสัชกิจ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ปัทมา โกมุทบุตร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ให้คำแนะนำเกี่ยวกับสถิติในช่วงแรกของการทำวิทยานิพนธ์

ขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.ณธร ชัยญาคูณาพฤกษ์ ภาควิชาเภสัชกรรม ปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวรที่ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการเสนอโครงร่างวิจัย

ขอบพระคุณ นายแพทย์พจน์ อินทลาภาพร อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม หน่วยโรคติดเชื้อ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี ในการให้คำแนะนำในการเลือกหัวข้อวิทยานิพนธ์ ตลอดจนคำแนะนำและมุมมองทางคลินิกที่เป็นประโยชน์ในงานวิจัย

ขอบพระคุณ แพทย์หญิงอรศิริ เสรีรัตน์ ผู้ช่วยผู้อำนวยการ โรงพยาบาลราชวิถี ที่สละเวลาอันมีค่าในการมาเป็นกรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย และให้คำแนะนำที่มีประโยชน์ต่องานวิจัย

โดยเฉพาะอย่างยิ่งขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.วินิจ วินิจวัจนะ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.พรรณทิพา ศักดิ์ทอง สำหรับความใส่ใจ การกระตุ้น การให้กำลังใจ การช่วยเหลือต่าง ๆ ตลอดเวลาที่เรียน และระหว่างการทำวิทยานิพนธ์ รวมทั้งความเมตตา และคำแนะนำในทุก ๆ เรื่องที่เป็นประโยชน์แก่ศิษย์คนนี้เสมอมา

ท้ายที่สุดนี้ขอขอบพระคุณ ทุกคนในครอบครัว บิดา มารดา น้องสาว สำหรับความรัก ความเข้าใจ กำลังใจ การสนับสนุนทุก ๆ อย่าง ทุก ๆ เรื่องในชีวิตเสมอมา และการให้ข้อคิด การเตือนสติตลอดเวลาที่อยู่ด้วยกัน รวมทั้งกัลยาณมิตรในทุก ๆ ที่ไม่ว่าจะเป็นเพื่อน ๆ ในทุกระดับชั้น ของการศึกษา สายรหัส เพื่อน พี่ น้องที่ร่วมงานในทุก ๆ ที่ และเพื่อน น้องสาว น้องชาย พี่สาว พี่ชาย ที่สนิท สำหรับความรักความเข้าใจ กำลังใจ ข้อคิดที่ดี ๆ ที่มีให้กันมาเสมอ รวมทั้งบุคคลอื่น ๆ จำนวนมากมายที่ให้การสนับสนุนในหลาย ๆ เรื่องเกินกว่าจะกล่าวถึงชื่อได้หมด



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
บทที่ 1	1
บทนำ.....	1
1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา (Background and rationale)	1
2. คำถามการวิจัย (Research question)	2
3. วัตถุประสงค์ (Objective)	2
4. สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis).....	3
5. ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	3
6. ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation).....	3
7. นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย (Operational definition)	3
8. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application).....	5
9. ขอบเขตการวิจัย (Scope)	6
บทที่ 2	7
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	7
2.1 โรคปอดอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (Hospital-acquired pneumonia, HAP)	7
2.2 แนวทางการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล	13
2.3 ยาอิมิพีแนม/ไซลาสแตติน (Imipenem/cilastatin).....	21
2.4 วิธีการศึกษาชีวสมมูล	30
2.5 การประเมินทางเภสัชเศรษฐศาสตร์หรือการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์	33
2.6 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	35
บทที่ 3	38
วิธีดำเนินการวิจัย	38
รูปแบบการวิจัย.....	38

<u>ขั้นตอนที่ 1</u> การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย.....	38
1.1 ทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	38
1.2 คัดเลือกโรงพยาบาลที่จะดำเนินการวิจัย.....	38
1.3 ประชากร กลุ่มตัวอย่าง และเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา.....	38
1.4 จัดเตรียมอุปกรณ์ และเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการวิจัย.....	40
1.5 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล.....	40
<u>ขั้นตอนที่ 2</u> การดำเนินการศึกษา.....	40
<u>ขั้นตอนที่ 3</u> การวิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย.....	49
3.1 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล.....	49
3.2 การวิเคราะห์และการประเมินผล.....	49
3.3 สรุปและรายงานผลการวิจัย.....	50
บทที่ 4.....	52
ผลการวิจัยและอภิปรายผล.....	52
ตอนที่ 1 ลักษณะทั่วไป และสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วย.....	53
ตอนที่ 2 การประเมินประสิทธิผลของการใช้ยา.....	58
ตอนที่ 3 การประเมินผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์ (economic evaluation).....	63
ตอนที่ 4 การวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ (sensitivity analysis).....	65
บทที่ 5.....	68
สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	68
ลักษณะทั่วไป และสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วย.....	68
การประเมินประสิทธิผลของการใช้ยา (effectiveness).....	68
ผลลัพธ์ทางคลินิก ผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา.....	68
การประเมินผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์.....	69
การวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์.....	69
ข้อเสนอแนะและข้อจำกัดของงานวิจัย.....	70
รายการอ้างอิง.....	72
ภาคผนวก.....	76

ภาคผนวก ก สรุปลักษณะของงานวิจัยและผลการศึกษาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้าน เศรษฐศาสตร์	77
ภาคผนวก ข	79
APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)	79
ภาคผนวก ค	81
แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่ได้รับยาอิมิพีเนม/ไซลาสแต ติน	81
ภาคผนวก ง	83
แบบเก็บข้อมูลต้นทุนในการรักษาโรค (มุมมองโรงพยาบาล)	83
ภาคผนวก จ	84
แสดงรหัสกลุ่มการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ	84
ตามระบบ International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems 10 th Revision version for 2010 (ICD-10)	84
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	93

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1	อุบัติการณ์ของการเกิดโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia, HAP) รวมทั้งโรคปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia, VAP) ของแต่ละประเทศในแถบเอเชีย.....	8
ตารางที่ 2	การจัดลำดับอัตราการตาย (Ranking of mortality rate) ในกลุ่มโรคที่เฝ้าระวังปีพ.ศ. 2553 ของสำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข.....	9
ตารางที่ 3	เชื้อก่อโรคที่ทำให้เกิดโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล รวมทั้งโรคปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจในแต่ละประเทศในแถบเอเชีย.....	10
ตารางที่ 4	ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาหลายกลุ่ม (multidrug-resistant strains) ที่ทำให้เกิดโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล และปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ.....	10
ตารางที่ 5	แสดง modified clinical pulmonary infection score (CPIS).....	12
ตารางที่ 6	แสดงการให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมเบื้องต้นขณะยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อ (empirical treatment) สำหรับโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล และปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ.....	14
ตารางที่ 7	แสดงชนิดและขนาดของยาปฏิชีวนะที่บริหารทางหลอดเลือดดำในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลและปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจในผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของตับและไตปกติ.....	15
ตารางที่ 8	สรุปการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดจากเชื้อดื้อยาหลายชนิด.....	18
ตารางที่ 9	การจำแนกยาในกลุ่มคาร์บาเพนิมส์ตามขอบเขตการฆ่าเชื้อ และข้อบ่งใช้.....	19
ตารางที่ 10	ฤทธิ์การยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ใช้ออกซิเจน (gram-positive aerobic bacteria) ในหลอดทดลอง (<i>in vitro</i>) ของยาในกลุ่มคาร์บาเพนิมส์.....	22
ตารางที่ 11	ฤทธิ์การยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ใช้ออกซิเจน (gram-negative aerobic bacteria) ในหลอดทดลอง (<i>in vitro</i>) ของยาในกลุ่มคาร์บาเพนิมส์.....	23
ตารางที่ 12	ฤทธิ์การยับยั้งเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic bacteria) ในหลอดทดลอง (<i>in vitro</i>) ของยาในกลุ่มคาร์บาเพนิมส์.....	23

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 13 การปรับขนาดยาที่ให้ทางหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง.....	25
ตารางที่ 14 มูลค่าการนำเข้ายาในกลุ่มคาร์บาเพนิมส์และยาอิมิพีแนม/ไซลาสแตตินตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 ถึง 2553.....	29
ตารางที่ 15 ผลลัพท์ยาที่ไม่ต้องศึกษาชีวสมมูล.....	31
ตารางที่ 16 ผลลัพท์ยาที่ต้องศึกษาชีวสมมูล.....	31
ตารางที่ 17 ต้นทุนค่ายาต่อหน่วยและต่อวันในขนาดยา 1 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดทุก 6 ชั่วโมง ของยาสามัญ (Yungjin [®]) และยาต้นแบบ (Tienam [®]) อิมิพีแนม/ไซลาสแตติน.....	46
ตารางที่ 18 ตัวอย่างการประมาณต้นทุนรวมในรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อใน โรงพยาบาลที่เกิดจากการใช้ยาอิมิพีแนม/ไซลาสแตติน (total treatment costs) กรณีได้รับยาทั้งหมด 14 วัน.....	46
ตารางที่ 19 ตัวอย่างการปรับต้นทุน (ค่าของเงินบาท) ให้อยู่ในปีพ.ศ. 2556 โดยใช้ดัชนีราคา ผู้บริโภค (consumer price index, CPI) หมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา (medical care) ปีพ.ศ. 2554 เป็นพื้นฐานในการปรับต้นทุน.....	48
ตารางที่ 20 ลักษณะทั่วไป (patients' characteristics) และสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วย (medical conditions).....	55
ตารางที่ 21 ประสิทธิภาพ (effectiveness) ของยาสามัญ (generic) และยาต้นแบบ (original) อิมิพีแนม/ไซลาสแตตินในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ ในโรงพยาบาล.....	56
ตารางที่ 22 ขนาดของยารวมที่ได้รับต่อวัน (total dose per day) และการได้รับยา ปฏิชีวนะอื่นร่วม (concomitant antibiotics) ขณะได้รับยาอิมิพีแนม/ไซลาสแตติน ในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล.....	57
ตารางที่ 23 ประเมินผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์ (economic evaluation) ในมุมมองของ โรงพยาบาล (hospital perspective) ของผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อใน โรงพยาบาลที่ได้รับยาสามัญ (generic) และยาต้นแบบ (original) อิมิพีแนม/ไซลาสแตติน.....	62
ตารางที่ 24 ผลของการเปลี่ยนแปลงดัชนีราคาผู้บริโภคต่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม...	66

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 25 ผลของการเปลี่ยนแปลงต้นทุนค่ายา (ทั้งยาสามัญและยาต้นแบบ) ต่ออัตราส่วน	
ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม.....	67



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง (Conceptual framework).....	4
ภาพที่ 2 แสดงมูลค่าการนำเข้ายาในกลุ่มคาร์บาพิเนมส์และยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2549 ถึง 2553.....	30
ภาพที่ 3 แสดงขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดเข้าและออก (study flow).....	43
ภาพที่ 4 แผนภาพแสดงขั้นตอนการวิจัย.....	51
ภาพที่ 5 ผลของการเปลี่ยนแปลงดัชนีราคาผู้บริโภคต่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม.....	66
ภาพที่ 6 ผลของการเปลี่ยนแปลงต้นทุนค่ายาต่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม.....	67

บทที่ 1

บทนำ

1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา (Background and rationale)

โรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia) เป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยและเสียชีวิตที่สำคัญ ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าเป็นโรคติดเชื้อที่พบบ่อยมากที่สุดลำดับที่ 2 ของผู้ป่วยในโรงพยาบาล ส่งผลให้ระยะเวลาในการรักษานานมากขึ้นโดยเฉลี่ย 7-9 วันต่อผู้ป่วย 1 ราย และทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มขึ้นมากกว่า 40,000 ดอลลาร์สหรัฐต่อผู้ป่วย 1 ราย⁽¹⁾ สำหรับในประเทศไทยได้มีการศึกษาาระบบการศึกษาของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลทั้งหมด 42 แห่งทั่วประเทศในปี 2544 พบว่าตำแหน่งที่เกิดการติดเชื้อมากที่สุดคือ ทางเดินหายใจส่วนล่างรวมทั้งปอดและหลอดลมอักเสบ (ร้อยละ 34.1 ของการติดเชื้อทั้งหมด) ค่ายาต้านจุลชีพเฉลี่ยที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างคิดเป็นเงิน 9,938 บาทต่อการติดเชื้อ 1 ครั้ง ระยะเวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างเท่ากับ 12.4 วัน⁽²⁾ นอกจากนี้จากรายงานการเฝ้าระวังโรคของประเทศไทย ปีพ.ศ. 2553 พบว่าโรคปอดอักเสบเป็นโรคที่มีอัตราการตายสูงสุดในกลุ่มโรคที่สำนักระบาดวิทยาเฝ้าระวัง (1.95 ต่อแสนประชากร) และมีอัตราการเจ็บป่วยเป็นลำดับที่ 3 (268.38 ต่อแสนประชากร) ในกลุ่มโรคที่สำนักระบาดวิทยาเฝ้าระวัง⁽³⁾ ดังนั้นนอกจากจะเป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยและเสียชีวิตที่สำคัญแล้วยังก่อให้เกิดการสูญเสียเวลาและค่าใช้จ่ายเป็นจำนวนมากในกลุ่มโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล

สำหรับแนวทางการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลของสมาคมโรคปอดแห่งสหรัฐอเมริกา (American Thoracic Society: ATS) และสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทยในปัจจุบัน พบว่ายามีปีเนม/ไซลาสแตติน (imipenem/cilastatin) เป็นยาตัวหนึ่งที่เป็นทางเลือกแรก (first-line) กรณีให้แบบครอบคลุมเบื้องต้นขณะยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อ (empirical treatment) หากผู้ป่วยติดเชื้อหลังรับการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 4 วัน (late onset) และมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยาหลายชนิด (multidrug-resistant pathogens)^(1, 2, 4)

จากข้อมูลของสำนัทยา ประเทศไทย พบว่ายามีปีเนม/ไซลาสแตตินมีมูลค่าการนำเข้าเพิ่มขึ้นทุกปี โดยมีมูลค่าการนำเข้าเฉลี่ยย้อนหลังตั้งแต่ปีพ.ศ. 2549 ถึง 2553 สูงถึง 505 ล้านบาทต่อปี คิดเป็นร้อยละ 32 ของมูลค่าการนำเข้ายาในกลุ่มคาร์บาเพเนมส์ (carbapenems)⁽⁵⁾ สอดคล้องกับข้อมูลการใช้จ่ายในโรงพยาบาลราชวิถีซึ่งพบว่ายานี้มีมูลค่าการใช้สูงสุด 10 อันดับแรกตั้งแต่ปีพ.ศ. 2549 ถึง 2553 และมีมูลค่าการใช้จ่ายเฉลี่ย 5 ปีคิดเป็นเงิน 18.97 ล้านบาท

ปัจจุบันโรงพยาบาลหลายแห่งมีการใช้ยาสามัญ (generic drugs) ทดแทนยาต้นแบบ (original drugs) ซึ่งเป็นมาตรการหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการลดค่าใช้จ่ายด้านยา เนื่องมาจากการเกิดวิกฤตทางเศรษฐกิจในปีพ.ศ. 2540 หน่วยงานทั้งภาครัฐและภาคเอกชนต่างก็กำหนดมาตรการควบคุมต้นทุนขึ้นมารองรับ เช่น การปรับปรุงสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการ การปฏิรูประบบบริหารเวชภัณฑ์ตามนโยบายพัฒนาสุขภาพที่ดีด้วยต้นทุนต่ำของกระทรวงสาธารณสุข มาตรการ

ดังกล่าวนี้ประกอบกับความเข้มงวดในการปฏิบัติตามข้อกำหนดเรื่องการจัดซื้อยาของหน่วยงานภาครัฐตามระเบียบสำนักนายกรัฐมนตรีว่าด้วยการพัสดุรวมทั้งข้อจำกัดด้านงบประมาณหรือรายได้ของโรงพยาบาลแต่ละแห่งจึงส่งผลให้มีการใช้ยาสามัญมากขึ้น⁽⁶⁾

อุปสรรคสำคัญของการใช้ยาสามัญทดแทนยาต้นแบบในโรงพยาบาลคือ การที่แพทย์บุคลากรการแพทย์ รวมทั้งผู้ป่วยไม่เชื่อมั่นในคุณภาพของยาสามัญ ดังนั้นการใช้ยาสามัญทดแทนยาต้นแบบนอกจากจะพิจารณาคุณภาพทางกายภาพและเคมีแล้วผลการใช้ยาในแง่ประสิทธิผลและความปลอดภัยเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากได้มีการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูล (bioequivalence study) สำหรับยาฉีด⁽⁶⁾ ขณะที่มีการศึกษาจำนวนน้อยมากที่เปรียบเทียบความเท่าเทียมของประสิทธิผลระหว่างยาสามัญกับยาต้นแบบในยาทุกชนิด

สำหรับยาในกลุ่มคาร์บาพีเนมในประเทศไทยมีทั้งหมด 4 ตัว ได้แก่ อิมิพีเนม/ไซลาสแตติน เมอโรพีเนม (meropenem) เออตาพีเนม (ertapenem) และดอริพีเนม (doripenem) นอกจากนี้จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีเพียงยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน และเมอโรพีเนมเท่านั้นที่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิผล (effectiveness) ระหว่างยาสามัญกับยาต้นแบบ โดยที่ยาเมอโรพีเนมไม่มีความแตกต่างในด้านประสิทธิผลระหว่างยาทั้งสามัญกับยาต้นแบบ⁽⁷⁻¹⁰⁾ ขณะที่ยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน มีการศึกษาเพียง 1 การศึกษาในประเทศไทยที่เปรียบเทียบความเท่าเทียมของประสิทธิผล (therapeutic equivalence) ระหว่างยาสามัญกับยาต้นแบบยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน โดยพบว่าประสิทธิผลของยาสามัญอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (ชื่อการค้า Yungjin[®]) มีแนวโน้มว่าไม่เท่าเทียมกับยาต้นแบบ⁽¹¹⁾ และยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลและต้นทุน (effectiveness and costs) ของการใช้ยาสามัญเปรียบเทียบกับยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล

2. คำถามการวิจัย (Research question)

การใช้ยาสามัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลมีความแตกต่างด้านประสิทธิผลและต้นทุนหรือไม่

3. วัตถุประสงค์ (Objective)

วัตถุประสงค์ทั่วไป เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและต้นทุนระหว่างยาสามัญและยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์เฉพาะ 3.1 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาสามัญกับยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน

3.2 เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนในมุมมองของโรงพยาบาล (hospital perspective) จากการใช้ยาสามัญกับยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน

4. สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)

4.1 การรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลด้วยยาสามัญมีประสิทธิภาพที่ดี (favorable outcome) แตกต่างจากยาต้นแบบอิมิพีแนม/ไซลาสแตตินไม่เกินร้อยละ 10

5. ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical costs) ในการศึกษาไม่รวมถึงอาคารสถานที่ ที่ดิน เนื่องจากเป็นค่าคงที่ รวมทั้งค่าแรงของบุคลากร

6. ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)

6.1 ผลการศึกษานี้เป็นผลของการใช้ยาสามัญอิมิพีแนม/ไซลาสแตตินที่มีชื่อการค้า Yungjin® ในโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลเท่านั้น ไม่สามารถนำไปขยายผลกับยาสามัญชื่อการค้าอื่นหรือโรคติดเชื้อชนิดอื่นนอกเหนือจากที่ได้ให้คำจำกัดความไว้ได้

6.2 การคำนวณต้นทุนเป็นการประมาณค่ามาจากต้นทุนจริงที่เกิดขณะรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลจากการได้รับยาสามัญและยาต้นแบบอิมิพีแนม/ไซลาสแตติน โดยอ้างอิงจากต้นทุนการวินิจฉัยโรคร่วม (diagnosis-related group, DRG) ซึ่งเป็นมุมมองของโรงพยาบาล

7. นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย (Operational definition)

โรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (Hospital-acquired pneumonia, HAP) หมายถึง ภาวะปอดอักเสบที่เกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ในการศึกษาจะหมายความรวมถึง โรคปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจร่วมด้วย (ventilator-associated pneumonia, VAP)^(1, 2)

โรคปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator-associated pneumonia, VAP) หมายถึง ภาวะปอดอักเสบที่เกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยหายใจเป็นเวลาอย่างน้อย 48-72 ชั่วโมง^(1, 2)

ประสิทธิผล (Effectiveness) หมายถึง ผลลัพธ์ของการรักษาโดยจะประเมินจากผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcome) ผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา (microbiological outcome) รวมทั้งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reactions) จำนวนวันที่ได้รับยาอิมิพีแนม/ไซลาสแต

ติน (duration of treatment) จำนวนวันที่รับการรักษาในโรงพยาบาล (length of stay) และสถานะขณะจำหน่าย (discharge status)⁽¹¹⁻¹³⁾

ผลลัพธ์ทางคลินิก (Clinical outcome) จะประเมินดังนี้⁽¹¹⁻¹⁴⁾

- **หาย (Cure)** หมายถึง ไม่มีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อ หรือไม่พบว่าผลจากภาพถ่ายรังสีเอกซ์บริเวณหน้าอก (chest x-ray) มีการลุกลามของรอยโรคหรือความผิดปกติ ไม่มีหลักฐานว่ามีการเป็นซ้ำ และไม่ได้รับยาปฏิชีวนะเพิ่มเติม

- **ดีขึ้น (Improvement)** หมายถึง อาการและอาการแสดงของการติดเชื้อดีขึ้น ตอบสนองเพียงส่วนหนึ่ง แต่ยังไม่หายขาดสมบูรณ์ โดยพิจารณาจากไข้ที่ลดลง หรือจำนวนเม็ดเลือดขาวลดลงหรือภาพถ่ายรังสีเอกซ์บริเวณหน้าอกดีขึ้น เมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา

- **แย่ลงหรือไม่เปลี่ยนแปลง (Worsening or persistence)** หมายถึง อาการแย่ลงหรือไม่มีการเปลี่ยนแปลง

- **เสียชีวิต (Death)** หมายถึง ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการติดเชื้อขณะที่ยังได้รับยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน

- **ประสิทธิผลที่ดีโดยรวม (Overall favorable outcome) หรือการตอบสนองที่ดีโดยรวม (Overall favorable response)** หมายถึง ผู้ป่วยที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกหาย หรือดีขึ้น

ผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา (Microbiological outcome) จะประเมินดังนี้⁽¹¹⁻¹⁴⁾

- **ไม่พบเชื้อ (Eradication)** หมายถึง ไม่พบเชื้อก่อโรคระหว่างการรักษา หรือสิ้นสุดการรักษา

- **ยังคงพบเชื้อ (Persistence)** หมายถึง ยังคงพบเชื้อก่อโรคอย่างน้อย 1 ชนิด หลังจากรักษา

- **ติดเชื้อแทรกซ้อน (Super-infection)** หมายถึง พบเชื้อก่อโรคชนิดใหม่หลังจากให้การรักษาไปแล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง หรือหลังสิ้นสุดการรักษาภายใน 1 สัปดาห์ ซึ่งควรได้รับยาปฏิชีวนะเพิ่มเติมหรือได้รับหัตถการทางศัลยกรรม

- **สรุปผลไม่ได้ (Undetermined)** หมายถึง ไม่ทราบผลการเพาะเชื้อขณะนั้นไม่ว่าจะเหตุผลใดก็ตาม เช่น ไม่มีผลการเพาะเชื้อขณะนั้น หรือ เปลี่ยนไปใช้อื่นก่อนผลการเพาะเชื้อออก หรือผู้ป่วยเสียชีวิตขณะที่ไม่มีผลการเพาะเชื้อ

อาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse drug reactions, ADRs) หมายถึง ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยมิได้ตั้งใจและเป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์ เกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อการป้องกัน วินิจฉัย บำบัดรักษาโรค หรือเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของร่างกาย โดยไม่รวมปฏิกิริยาที่เกิดจากการใช้ยาเกินขนาด โดยอุบัติเหตุ หรือตั้งใจ ตลอดจนการใช้ยาในทางที่ผิด หรือการจงใจใช้ยาเกินขนาดและผิดวิธี⁽¹⁵⁾

ผู้ป่วยใน หมายถึง ผู้ป่วยที่นอนค้างคืนในโรงพยาบาล

มุมมองจากโรงพยาบาล (Hospital perspective) หมายถึง การกำหนดกรอบของต้นทุนที่เกิดจากการใช้ทรัพยากรในโรงพยาบาลเท่านั้น ซึ่งจะครอบคลุมเพียงต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (Direct medical costs)⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (Direct medical costs) หมายถึง ทรัพยากรที่ใช้ไปอันเนื่องมาจากการดำเนิน มาตรการทางสุขภาพที่ทำการศึกษา ในการศึกษานี้จะหมายถึงต้นทุนในการรักษาโรค ได้แก่ ค่ายาและค่าน้ำเกลือ ค่าตรวจวินิจฉัยทางการแพทย์/ห้องปฏิบัติการ ค่าบริการเกี่ยวกับการพยาบาล ค่าเตียง/ค่าห้อง⁽¹⁸⁾

ต้นทุนรวมในการรักษาทุกโรค (Overall treatment costs) หมายถึง ต้นทุนรวมในการรักษาทุกโรค นับตั้งแต่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จนกระทั่งจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล หรือเสียชีวิต

ต้นทุนรวมในการรักษาโรค (Total treatment costs) หมายถึง ต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดจากการใช้ยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน ในการศึกษา นี้ได้มาจากผลรวมของค่ายาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน ค่าตรวจวินิจฉัยทางการแพทย์/ห้องปฏิบัติการ ค่าบริการเกี่ยวกับการพยาบาล และค่าเตียง/ค่าห้องของผู้ป่วยทุกราย โดยคิดตามระยะเวลาที่ได้รับ ยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน

ต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีที่สุดของผู้ป่วย 1 ราย (Cost per case) หมายถึง ต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดจากการใช้ยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน และทำให้ผู้ป่วย 1 ราย ได้รับประสิทธิผลที่ดี หรือมีการตอบสนองที่ดี (หาย หรือดีขึ้น)

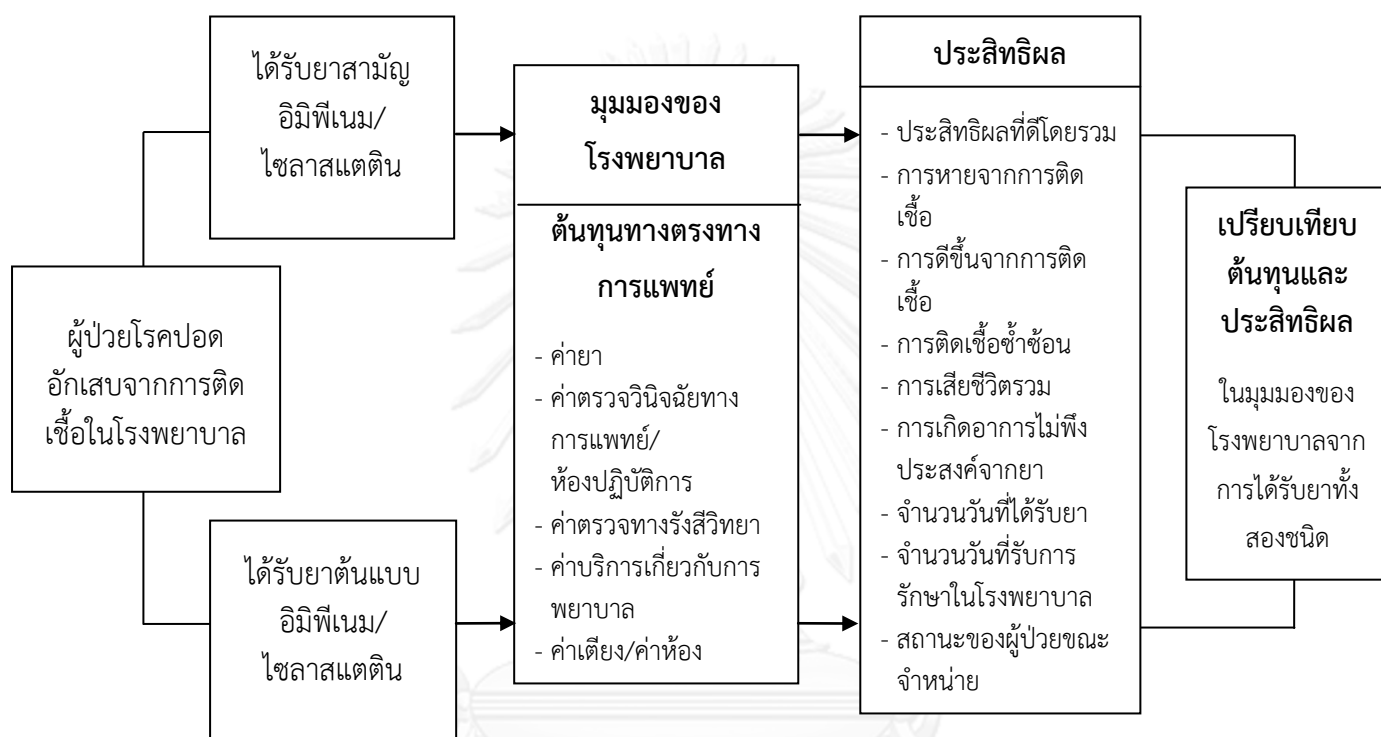
อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) หมายถึง ต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เพิ่มขึ้นและทำให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิผลที่ดี หรือมีการตอบสนองที่ดี (หาย หรือดีขึ้น) เพิ่มขึ้น 1 ราย เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 ทางเลือก คือ การใช้ยาสามัญกับยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน

8. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

8.1 นำข้อมูลจากงานวิจัยมาเป็นแนวทางประกอบในการเลือกจ่ายยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยในภาพรวม และนำไปปรับใช้กับการประเมินความเหมาะสมในการจ่ายยาปฏิชีวนะซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของนโยบายการจ่ายยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล รวมทั้งนโยบายควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาลภายใต้บริบทของโรงพยาบาล

8.2 นำข้อมูลจากงานวิจัยไปพัฒนากระบวนการพิจารณาเข้าโรงพยาบาลและนำไปต่อรองราคากับบริษัทยาได้

ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง (Conceptual framework)



9. ขอบเขตการวิจัย (Scope)

การศึกษานี้ทำการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลราชวิถีซึ่งเป็นโรงพยาบาลขนาดใหญ่และสูงกว่าตติยภูมิ (super-tertiary care) และได้รับยาสามัญอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินที่มีชื่อการค้า Yungjin[®] โดยผู้ป่วยมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดในระเบียบวิธีวิจัย สำหรับต้นทุนในการศึกษานี้ใช้มุมมองของโรงพยาบาลซึ่งเป็นต้นทุนทางตรงทางการแพทย์เท่านั้น

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเรียงลำดับหัวข้อดังต่อไปนี้

- 2.1 โรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล
- 2.2 แนวทางการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล
- 2.3 ยาอิมิพีแนม/ไซลาสแตติน
- 2.4 วิธีการศึกษาชีวสมมูล
- 2.5 การประเมินทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ หรือการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์
- 2.6 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง
 - 2.6.1 การศึกษาทางคลินิกถึงความเท่าเทียมกันของยาสามัญและยาต้นแบบอิมิพีแนม/ไซลาสแตติน
 - 2.6.2 การศึกษาทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ของยาอิมิพีแนม/ไซลาสแตตินในโรคปอดอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล

2.1 โรคปอดอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (Hospital-acquired pneumonia, HAP)

2.1.1 ระบาดวิทยา (Epidemiology)

2.1.1.1 อุบัติการณ์ (Incidence)

โรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลเกิดจากเชื้อแบคทีเรีย โดยพบว่าเป็นโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่พบมากที่สุดเป็นลำดับที่ 2 ของประเทศสหรัฐอเมริกา ส่งผลให้การตาย การป่วยและต้นทุนในการรักษาสูงขึ้น โดยพบว่าเพิ่มระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลเฉลี่ย 7-9 วันต่อผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งทำให้ต้นทุนในการรักษาโรคเพิ่มขึ้นมากกว่า 40,000 ดอลลาร์สหรัฐต่อผู้ป่วย 1 ราย อัตราการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลอยู่ที่ 5-10 รายต่อ 1,000 รายที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล⁽¹⁾

สำหรับในประเทศไทยอุบัติการณ์ของโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลคิดเป็น 21.8 ต่อ 1,000 รายที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล อัตราการตายคิดเป็นร้อยละ 26-28 (ตารางที่ 1)⁽¹⁹⁾ นอกจากนี้ได้มีการศึกษาระบาดวิทยาของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลในประเทศไทยทั้งหมด 42 แห่งทั่วประเทศในปี 2544 พบว่าตำแหน่งที่เกิดการติดเชื้อมากที่สุดคือ ทางเดินหายใจส่วนล่างรวมทั้งปอดและหลอดลมอักเสบ (ร้อยละ 34.1 ของการติดเชื้อทั้งหมด) ค่ายาด้านจุลชีพเฉลี่ยที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างคิดเป็นเงิน 9,938 บาทต่อการติดเชื้อ 1 ครั้ง ส่วนระยะเวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างเท่ากับ 12.4 วัน ดังนั้นโรคปอด

อักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลจึงก่อให้เกิดการสูญเสียเวลาและค่าใช้จ่ายเป็นจำนวนมากในกลุ่มโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลในประเทศไทย⁽²⁾

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์ของการเกิดโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia, HAP) รวมทั้งโรคปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia, VAP) ของแต่ละประเทศในแถบเอเชีย⁽¹⁹⁾

	อินเดีย	ปากีสถาน	จีน	เกาหลี	มาเลเซีย	ไต้หวัน	ไทย	ฟิลิปปินส์
อุบัติการณ์ของการเกิด HAP	ร้อยละ 53.9	ร้อยละ 55	1 ต่อ 1,000 วันนอน	6.3 ต่อ 1,000 รายที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล	ร้อยละ 1	0.51-0.85 ต่อ 1,000 รายต่อวัน	21.8 ต่อ 1,000 รายที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล	6 ต่อ 1,000 รายที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล
อุบัติการณ์ของการเกิด VAP	8.95 ต่อ 1,000 วันที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ	ร้อยละ 58	ร้อยละ 41.2	3.5-7.1 ต่อ 1,000 วันที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ	ร้อยละ 2		21.8 ต่อ 1,000 รายที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล	
อัตราการตาย	ร้อยละ 37-47.3		ร้อยละ 28.5				ร้อยละ 26-28	

ในผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตพบว่า จะเกิด HAP ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อทั้งหมด และร้อยละ 50 ขึ้นไปจะได้รับยาปฏิชีวนะ ขณะที่ VAP เกิดประมาณร้อยละ 9-27 ของผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจ⁽¹⁾ แม้ว่า HAP มักจะพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ไม่ใช้เครื่องช่วยหายใจ แต่ความเสี่ยงในการเกิดปอดอักเสบจะมากขึ้น 3-21 เท่าในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ⁽²⁰⁾

ระยะเวลาในการเกิดปอดอักเสบเป็นตัวแปรทางระบาดวิทยาที่สำคัญและปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเชื้อก่อโรค รวมทั้งผลลัพธ์ของการเกิด HAP และ VAP โดยการเกิดปอดอักเสบในช่วงต้น (early-onset HAP และ VAP) จะเกิดภายในระยะเวลา 4 วันแรกของการรักษาในโรงพยาบาล การพยากรณ์โรคจะดีเนื่องจากส่วนมากจะเกิดจากเชื้อแบคทีเรียที่ไวต่อยาปฏิชีวนะ ขณะที่การเกิดปอดอักเสบในช่วงปลาย (late-onset HAP และ VAP) จะเกิดในระยะเวลามากกว่า 4 วันขึ้นไป และเกิดจากเชื้อแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาหลายชนิด ส่งผลให้การตายและการเจ็บป่วยมีมากขึ้น อย่างไรก็ตามในผู้ป่วย early-onset HAP ที่มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนและเคยรับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลา 90 วันก่อนจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดการสร้างนิคม (colonization) และเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อยา ควรให้การรักษาเหมือนผู้ป่วยที่เกิด late-onset HAP และ VAP⁽¹⁾

นอกจากนี้โรคปอดอักเสบยังเป็นโรคหนึ่งที่สำนักระบาดวิทยาเฝ้าระวัง โดยพบว่าในปีพ.ศ. 2553 โรคปอดอักเสบเป็นโรคที่มีอัตราการตายสูงสุดในกลุ่มโรคที่สำนักระบาดวิทยาเฝ้าระวัง

ตารางที่ 2 การจัดลำดับอัตราการตาย (Ranking of mortality rate) ในกลุ่มโรคที่เฝ้าระวัง ปีพ.ศ. 2553 ของสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข⁽³⁾

ลำดับที่	โรค	จำนวนผู้ป่วย (คน)	จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต (คน)	อัตราการตาย (ต่อแสนประชากร)
1	ปอดอักเสบ	170,486	1,240	1.950
2	ไข้เลือดออก (ระยะที่มีเม็ดเลือดแดงแตก)	116,947	139	0.218
3	ไข้หวัดใหญ่	115,183	126	0.198
4	วัณโรค (ทุกระบบ)	40,588	126	0.198
5	การฆ่าตัวตาย	4,021	92	0.144
6	ท้องเสียเฉียบพลัน	1,381,622	43	0.068
7	ฉีหนู	4,944	43	0.068
8	มาลาเรีย	25,639	34	0.053
9	เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (แบบไม่จำเพาะเจาะจง)	1,980	30	0.047
10	สมองอักเสบ	431	24	0.038
11	ไข้ไม่ทราบสาเหตุ	392,425	17	0.027
12	เมลิออยโดซิส	2,902	15	0.024
13	คอติบ	77	15	0.024
14	พิษสุนัขบ้า	15	15	0.024
15	ตับอักเสบ (ทุกชนิด)	10,309	14	0.022

2.1.1.2 สาเหตุ (Etiology)

เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยคือ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง เช่น *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* และ *Acinetobacter spp* รวมทั้งในปัจจุบันยังพบอุบัติการณ์การเกิดโรคจากเชื้อแกรมบวกมากขึ้นโดยเฉพาะ *Staphylococcus aureus* สายพันธุ์ที่ดื้อต่อ methicillin (MRSA) (ตารางที่ 3)^(1, 2, 4, 19)

โรคปอดอักเสบที่เกิดจาก *S.aureus* มักจะพบบ่อยในผู้ป่วยเบาหวาน (diabetes mellitus) ผู้ป่วยที่มีอาการบาดเจ็บที่ศีรษะ (head trauma) และผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยหนัก (ICU) และในผู้ป่วยบางรายอาจพบเชื้อก่อโรคมมากกว่า 1 ชนิด (polymicrobial infection) เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome)⁽¹⁾

โดยทั่วไปแบคทีเรียที่ก่อโรคในผู้ป่วยที่ไม่ใช้เครื่องช่วยหายใจไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ รวมทั้งเชื้อก่อโรคสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาหลายชนิด เช่น MRSA, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* และ *K.pneumoniae*⁽¹⁾

นอกจากนี้เชื้อแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งออกซิเจน (anaerobic bacteria) จะทำให้เกิด HAP ได้หากผู้ป่วยมีการสำลัก (aspiration) และผู้ป่วยไม่ได้ใส่เครื่องช่วยหายใจ แต่กรณีที่เป็นโรค

ปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia, VAP) พบว่า จะเป็นเชื้อก่อโรคได้น้อย⁽¹⁾

ตารางที่ 3 เชื้อก่อโรคที่ทำให้เกิดโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล รวมทั้งโรคปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจในแต่ละประเทศในแถบเอเชีย⁽¹⁹⁾

เชื้อก่อโรค	อินเดีย	ปากีสถาน	จีน	เกาหลี	มาเลเซีย	ไต้หวัน	ไทย	ฟิลิปปินส์
<i>Pseudomonas spp</i>	ร้อยละ 20	ร้อยละ 15-	ร้อยละ 18	ร้อยละ 23	ร้อยละ 17.6	ร้อยละ 21	ร้อยละ 17.8	ร้อยละ 42.1*
<i>A.baumannii</i>	ร้อยละ 38	18	ร้อยละ 16	ร้อยละ 9	ร้อยละ 23	ร้อยละ 20	ร้อยละ 28.2	ร้อยละ 13.1*
MRSA	ร้อยละ 5	ร้อยละ 58.5	ร้อยละ 16	ร้อยละ 23	ร้อยละ 11.8	ร้อยละ 18	ร้อยละ 7.6	-
<i>K.pneumoniae</i>	ร้อยละ 23	ร้อยละ 18	ร้อยละ 14	ร้อยละ 11	ร้อยละ 5.8	ร้อยละ 9	ร้อยละ 7.7	ร้อยละ 26.3*
<i>E.coli</i>	-	ไม่มีข้อมูล	ร้อยละ 6.1	-	-	ร้อยละ 3.6	ร้อยละ 2.8	-
Enterobacteriaceae	-	-	ร้อยละ 8.2	ร้อยละ 8	-	ร้อยละ 3.2	-	-
<i>S.maltophilia</i>	-	-	-	-	ร้อยละ 11.8	ร้อยละ 3.4	-	-

*โรคปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ

สำหรับความถี่ของการเกิดเชื้อก่อโรคสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาหลายกลุ่ม (multidrug-resistant strains) แตกต่างกันขึ้นกับโรงพยาบาล ผู้ป่วย ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ ข้อมูลการเฝ้าระวังโรคในแต่ละที่ และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาหลายกลุ่ม^(1, 2) แสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาหลายกลุ่ม (multidrug-resistant strains) ที่ทำให้เกิดโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลและปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ^(1, 2)

1. มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 90 วันก่อนการเกิดปอดอักเสบ
2. ขณะนี้รักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลตั้งแต่ 5 วันขึ้นไป
3. มีความชุกสูงของแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อยาและก่อโรคในโรงพยาบาลแห่งนั้น
4. ได้รับยาเคมีบำบัดหรือการรักษาที่กดภูมิคุ้มกัน

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด HAP และ VAP ในประเทศแถบเอเชียมีความสอดคล้องกับประเทศอื่น ตามที่ระบุไว้ในแนวทางการรักษาโรคของสมาคมโรคปอดและสมาคมโรคติดเชื้อแห่งสหรัฐอเมริกา โดย ปัจจัยเสี่ยงมีดังนี้ คือ เพศชาย สูงอายุ มีประวัติเป็นโรคปอด อวัยวะหลายระบบในร่างกายล้มเหลว (multiple organ system failure) มีการใช้ท่อช่วยหายใจ หรือให้อาหารทางสายยาง มีการใช้เครื่องช่วยหายใจ ผู้ป่วยอยู่ในตำแหน่งนอนหงาย มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะติดต่อกันมากกว่า 2 สัปดาห์⁽¹⁹⁾

2.1.2 พยาธิกำเนิด (Pathogenesis)

สาเหตุของการเกิดปอดอักเสบเกิด (pneumonia) จากการที่มี microtubial invasion ของทางเดินหายใจส่วนล่างที่ปกติจะอยู่ในสภาวะปลอดเชื้อ (sterile condition) จากนั้นจะมีการสร้างนิคม (colonization) ของเชื้อ ถ้าเชื้อโรคมมีความรุนแรงหรือมีปริมาณมากและภูมิคุ้มกัน

ของร่างกายไม่สามารถกำจัดได้ จะเกิดการติดเชื้อขึ้น นอกจากนี้การสำลักหรือการรั่วของท่อหายใจก็เป็นช่องทางหนึ่งที่ทำให้เชื้อก่อโรคเข้าไปในปอดและทำให้เกิดปอดอักเสบได้ โดยที่แหล่งของการติดเชื้อมักจะอยู่ที่อุปกรณ์การแพทย์ หรือสภาพแวดล้อม เช่น อากาศ น้ำ รวมทั้งแพร่ติดเชื้อจากบุคลากรการแพทย์ไปยังผู้ป่วย⁽¹⁾

กรณีการเกิด VAP เชื้อโรคจะมาจากบริเวณ oropharynx และในวงจรของเครื่องช่วยหายใจ (ventilator circuit) พบว่าการสร้างนิคมของแบคทีเรียแกรมลบชนิดแท่งที่บริเวณ oropharynx ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิด VAP และยังพบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการสร้างนิคมของแบคทีเรียแกรมลบชนิดแท่ง คือ การอยู่โรงพยาบาลนาน ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) ผู้ป่วยเคยได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน ผู้ป่วยที่เป็นโรคเรื้อรัง เช่น ผู้ป่วยโรคไตวาย⁽²¹⁾

ทางเดินอาหารส่วนบนเป็นแหล่งของเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของ VAP โดยพบว่าเชื้อโรคที่สร้างนิคมที่บริเวณหลอดลม ส่วนหนึ่งมาจากทางเดินอาหาร โดยเกิดจากการสำลัก gastric content ลงไปในทางเดินหายใจส่วนล่าง มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการสร้างนิคมที่กระเพาะอาหาร (gastric colonization) และความเป็นกรดต่างในกระเพาะอาหาร โดยพบว่าหากกระเพาะอาหารมี pH < 2 จะไม่มีการสร้างนิคมของแบคทีเรียบริเวณนั้น⁽²¹⁾ แต่หากกระเพาะอาหารมี pH > 4 จะมีโอกาสพบการสร้างนิคมของแบคทีเรียได้ประมาณร้อยละ 60

2.1.3 การวินิจฉัยโรค (Diagnostic strategies and approaches)

ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีหรือการทดสอบใด ๆ ที่มีความแม่นยำสูงมากพอสำหรับการวินิจฉัยทั้งโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia, HAP) และโรคปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia, VAP) ต้องเริ่มจากความสงสัยทางคลินิก (clinical suspicion) ก่อน เช่น มีไข้ที่เพิ่งเกิดขึ้นใหม่ (new onset) หรือไข้สูงกว่าเดิม นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมีอาการเริ่มต้นด้วยอาการไอ หรือไอเพิ่มขึ้น อาจมีเสมหะคาวหนอง (purulent sputum) หรือมีอาการหอบเหนื่อย หรือหอบเหนื่อยเพิ่มขึ้น จากนั้นแพทย์จะทำการหาสาเหตุของอาการดังกล่าว นอกเหนือจากการตรวจร่างกายแล้ว ต้องพิจารณาผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) การถ่ายภาพรังสีทรวงอก (chest x-ray) การวิเคราะห์ก๊าซในหลอดเลือดแดง (arterial blood gas, ABG) และการตรวจเสมหะ⁽²⁾

หลักเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกได้แก่ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกมีรอยฝ้า (infiltrate) เกิดขึ้นใหม่ หรือเพิ่มมากขึ้น ร่วมกับ 2 ใน 3 ข้อดังนี้ 1) ไข้เกิดขึ้นใหม่หรือสูงกว่าเดิม 2) เสมหะคาวหนอง (purulent sputum) 3) เม็ดเลือดขาวในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 12,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร หรือน้อยกว่า 4,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร⁽²⁾

การนำเสมหะหรือ endotracheal aspirate มาย้อมสีแกรม ถ้าตรวจไม่พบเชื้อแบคทีเรียหรือเซลล์ของการอักเสบโดยไม่เคยได้รับหรือเปลี่ยนเป็นยาปฏิชีวนะใน 72 ชั่วโมง โอกาสที่ผู้ป่วยจะเกิดโรคปอดอักเสบจะมีน้อยมากจึงควรหาสาเหตุอื่น

สำหรับการใช้ modified clinical pulmonary infection score (CPIS) จะใช้ประเมินหลังให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมเบื้องต้นขณะยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อ (empirical

treatment) ไปแล้ว 3 วัน เพื่อพิจารณาหยุดยา หากคะแนนในวันแรกก่อนการได้ยาและวันที่ 3 หลังการได้ยาเท่ากับหรือน้อยกว่า 6 (ตารางที่ 5) หากมากกว่า 6 ให้ประเมินการวินิจฉัย HAP และ VAP⁽²⁾

ตารางที่ 5 Modified clinical pulmonary infection score (CPIS)⁽²⁾

ปัจจัย	คะแนน
1. อุณหภูมิ (องศาเซลเซียส) 36.5-38.4	0
38.5-38.9	1
≤ 36.0 หรือ ≥ 39.0	2
2. เม็ดเลือดขาวในเลือด (เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร) 4,000-11,000	0
< 4,000 หรือ >11,000	1
Band forms ≥ 50 % ของเม็ดเลือดขาว	2
3. เสมหะจากหลอดลม ไม่มีเสมหะ	0
เสมหะไม่เป็นหนอง	1
เสมหะเป็นหนอง	2
4. Oxygenation: PaO ₂ /FiO ₂ (มม.ปรอท) > 240 หรือมี ARDS (PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 หรือมี PAWP ≤ 18 มม.ปรอทและมี infiltrate ใหม่จากภาพรังสีทรวงอก ≤ 240 และไม่มี ARDS	0
≤ 240 และไม่มี ARDS	2
5. ภาพรังสีทรวงอก ไม่มี infiltrate	0
Infiltrate ชนิด diffuse หรือ patchy	1
Infiltrate ชนิด localized	2
6. การเพิ่มขึ้นของ infiltrate จากภาพถ่ายรังสีทรวงอก ไม่มีการเพิ่มขึ้น	0
มีการเพิ่มขึ้น (แต่ไม่ใช่ภาวะ ARDS หรือหัวใจวาย)	2
7. การเพาะเชื้อจาก tracheal aspirate ไม่พบแบคทีเรียก่อโรค (pathogenic bacteria) หรือ จำนวนน้อยมาก (rare or light growth)	0
พบแบคทีเรียก่อโรคในจำนวนปานกลางหรือมาก (moderate to heavy growth)	1
พบแบคทีเรียก่อโรคเหมือนเช่นที่พบจากการย้อมสีแกรม	2

ARDS: acute respiratory distress syndrome, PAWP: pulmonary artery wedge pressure, PaO₂/FiO₂: arterial oxygen pressure ทารด้วย fraction of inspired oxygen.

2.2 แนวทางการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล

2.2.1 หลักการบริหารยาปฏิชีวนะ

2.2.1.1 ความเหมาะสมและระยะเวลาการเริ่มใช้ยาเบื้องต้น

กลยุทธ์สำคัญในการลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย HAP หรือ VAP คือ การใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมตั้งแต่แรก ซึ่งหมายถึง เชื้อก่อโรคไวต่อยาที่ใช้ ขนาดยาและระยะห่างของการให้ยาแต่ละครั้งควรมีความเหมาะสมตามหลักเภสัชจลนศาสตร์และหลักเภสัชพลศาสตร์⁽¹⁾

มีข้อมูลยืนยันจากหลายการศึกษาพบว่า การเลือกใช้ยาที่เหมาะสมและครอบคลุมเชื้อตั้งแต่แรก จะทำให้ผลการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่ครอบคลุมเชื้อก่อโรคในตอนแรกและมีการปรับเปลี่ยนยาตามผลการเพาะเชื้อในภายหลัง จากการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่โรงพยาบาลมหาสารคาม เชียงใหม่ ในปีพ.ศ. 2548 สอดคล้องกับผลการศึกษาในต่างประเทศ โดยพบว่า การได้รับยาที่เหมาะสมใน 24 ชั่วโมงแรกจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้มากอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ($p=0.024$) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเหมาะสมและได้รับยาภายใน 24 ชั่วโมงหลังการวินิจฉัยจะมีอัตราการรอดชีวิตสูงสุด ตรงกันข้ามกับกลุ่มที่ได้รับยาที่ไม่เหมาะสมและได้รับยาช้ากว่า 24 ชั่วโมงซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตต่ำที่สุด⁽²⁾

ระยะเวลาที่เริ่มให้ยาปฏิชีวนะ หมายถึง ระยะเวลาหลังจากผู้ป่วยเกิดปอดอักเสบ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกจนกระทั่งได้รับยาปฏิชีวนะครั้งแรก ดังนั้นเมื่อวินิจฉัยโรคได้แล้วควรได้รับยาให้เร็วที่สุด⁽²⁾

2.2.1.2 ชนิดของยาปฏิชีวนะที่เลือกใช้เบื้องต้นก่อนทราบผลการเพาะเชื้อ

การเลือกให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม ทั้งขนาดยาที่เหมาะสมและวิธีการบริหารทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัย HAP หรือ VAP จะลดอัตราการแทรกซ้อนและอัตราการตาย ดังนั้นขณะที่ยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อและต้องให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมเบื้องต้นก่อนทราบผลการเพาะเชื้อ (empirical treatment) ควรเลือกให้ยาโดยอาศัยการมีหรือไม่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อยาหลายกลุ่ม (multidrug-resistant strains) ดังตารางที่ 6 และควรพิจารณาข้อมูลของเชื้อก่อโรคใน HAP หรือ VAP และผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรานั้น ๆ ที่ใกล้เคียงกับปัจจุบันมากที่สุดจากระบบเฝ้าระวังของแต่ละโรงพยาบาลหรือหอผู้ป่วย หรือประเภทผู้ป่วยในแต่ละแห่ง^(1, 2)

ในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อยาหลายกลุ่ม หรืออยู่ในโรงพยาบาลที่มีอุบัติการณ์หรือความชุกสูงของสายพันธุ์ที่ดื้อยาหลายกลุ่ม การให้ยาร่วมกัน (combination therapy) ก่อนทราบผลการเพาะเชื้อจะมีความเหมาะสมและครอบคลุมเชื้อมากขึ้น หากเลือกให้ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ (aminoglycoside) ร่วมด้วย เมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาจะสามารถหยุดยานี้หลังให้ยาเป็นเวลา 5-7 วัน⁽²⁾

การให้ยาปฏิชีวนะตัวเดียว (monotherapy) ในผู้ป่วย HAP หรือ VAP แม้ว่าจะเป็น การติดเชื้อรุนแรงแต่ถ้าเกิดจากสายพันธุ์ที่ไม่ดื้อยา ก็มีการตอบสนองต่อยาที่ดี⁽²⁾

การให้ยาปฏิชีวนะโดยการพ่นยาผ่านหลอดลม (aerosolized) ยังไม่มีข้อพิสูจน์ว่า ได้ผลในการรักษา HAP หรือ VAP อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาร่วมกับวิธีอื่นได้ (adjunctive therapy)

ในการรักษา HAP หรือ VAP ที่เกิดแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อยาหลายกลุ่ม และไม่ตอบสนองต่อการให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำ⁽²⁾

ตารางที่ 6 การให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมเบื้องต้นขณะยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อ (empirical treatment) สำหรับโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลและปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ⁽²⁾

แบคทีเรียที่เป็นเชื้อก่อโรค	สูตรยาปฏิชีวนะ ¹
1. Gram negative bacilli <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp.</i> ² <i>Escherichia coli</i> ³ <i>Klebsiella pneumoniae</i> ³ Other Enterobacteriaceae ³	Antipseudomonal cephalosporins หรือ Antipseudomonal carbapenem หรือ β -lactam/ β -lactamase inhibitor + Antipseudomonal quinolone หรือ Aminoglycoside
2. <i>Staphylococcus aureus</i>	Cloxacillin หรือ glycopeptide ⁴

¹ให้ดูชนิดและขนาดยาที่ใช้ในตารางที่ 7 และการจะเลือกใช้ยาปฏิชีวนะชนิดใดขึ้นอยู่กับข้อมูลชนิดของแบคทีเรียก่อโรค และความไวของการทดสอบในหลอดทดลองของโรงพยาบาลแต่ละแห่ง นอกจากนี้ยังขึ้นกับการมีปัจจัยเสี่ยงของการมีแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อยาหลายกลุ่ม

²สำหรับ *Acinetobacter spp.* ควรเลือกใช้ carbapenem ยกเว้นในโรงพยาบาลที่มีสายพันธุ์ดื้อ carbapenem ในอัตราสูง

³ในกรณีที่มีอุบัติการณ์หรือความชุกสูงของสายพันธุ์ที่สร้างเอนไซม์ชนิด extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) ควรเลือกใช้ carbapenem

⁴ การเลือกใช้ cloxacillin หรือยาในกลุ่ม glycopeptides ขึ้นอยู่กับข้อมูลของแต่ละโรงพยาบาลว่ามีความชุกของ *S.aureus* สายพันธุ์ที่ดื้อยา methicillin ในอัตราสูงหรือต่ำ

2.2.1.3 การปรับลดยาปฏิชีวนะเมื่อทราบผลการเพาะเชื้อ

การเลือกยาปฏิชีวนะขณะที่ยังไม่ทราบผลการเพาะเชื่อนั้นมักจะเลือกให้ยาที่ออกฤทธิ์กว้างและครอบคลุมเชื้อหลักและเชื้อที่ดื้อยา ข้อเสียของการให้ยาแบบนี้เวลานานเกินไปคือจะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการตั้งนิคมของเชื้อดื้อยา (colonization of antibiotic-resistant bacteria) การเกิดการติดเชื้อซ้ำด้วยสายพันธุ์ที่ดื้อยา (secondary infection by antibiotic-resistant bacteria) การแพร่ระบาดของเชื้อดื้อยาในหอผู้ป่วยนั้น หรือแพร่ระบาดข้ามหอผู้ป่วยและแพร่ระบาดในโรงพยาบาล ทำให้สิ้นเปลืองค่ายาปฏิชีวนะ ควรเลือกยาที่มีขอบเขตฆ่าเชื้อลดลง (de-escalating) และใช้ยาที่มีฤทธิ์จำเพาะที่สุดต่อเชื้อก่อโรคที่แยกได้ตามผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาที่ได้รับรายงานจากห้องปฏิบัติการ ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงขนาดของยา ระยะเวลาระหว่างการให้ยาแต่ละครั้ง การกระจายของยาในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ด้วย⁽²⁾

ตารางที่ 7 ชนิดและขนาดของยาปฏิชีวนะที่บริหารทางหลอดเลือดดำในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลและปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจในผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของตับและไตปกติ⁽²⁾

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดยา
1. Non-antipseudomonal third generation cephalosporins Ceftriaxone Cefotaxime	2 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง 1 กรัม ทุก 6-8 ชั่วโมง
2. Antipseudomonal cephalosporins Ceftazidime Cefepime ¹ Cefpirome ¹	2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง 1-2 กรัม ทุก 8-12 ชั่วโมง 1-2 กรัม ทุก 8-12 ชั่วโมง
3. Carbapenem Ertapenem ² Imipenem Meropenem	1 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง 500 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง หรือ 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง
4. β -lactam/ β -lactamase inhibitor Piperacillin/tazobactam Cefoperazone/sulbactam ³	4.5 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง 1-2 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง
5. Aminoglycosides Gentamicin Amikacin Netilmicin Tobramycin	7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง
6. Antipseudomonal quinolones Ciprofloxacin Levofloxacin	400 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง 750 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง
7. Cloxacillin	2 กรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง
8. Glycopeptides Vancomycin Teicoplanin	15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง (ให้ 3 ขนาดแรกเป็น 6-12 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ทั้งหมด 3 ครั้ง)
9. Linezolid	600 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง
10. Fosfomycin ⁴	2-4 กรัม ทุก 8-12 ชั่วโมง
11. Tigecycline ⁵	เริ่มต้นด้วยขนาด 100 มิลลิกรัม แล้วตามด้วย 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง

¹ให้ขนาดสูงสุดกรณี *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*

²ผู้ป่วยไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะติดเชื้อ *P. aeruginosa*, *A. baumannii*

³ถ้าใช้หลายเชื้อ *A. baumannii* ให้ขนาดของ sulbactam 4-6 กรัมต่อวัน

⁴ให้ร่วมกับยารักษาอื่นเสมอ ยกเว้น vancomycin เนื่องจากไม่ใช้ร่วมกันในการรักษาโรคนี้

⁵ใช้รักษาการติดเชื้อที่เกิดจากสายพันธุ์ที่ดื้อยาหลายชนิด ยกเว้น *P. aeruginosa* เนื่องจากไม่ครอบคลุมเชื้อดังกล่าว

2.2.1.4 ระยะเวลาของการให้ยาปฏิชีวนะ

มีการศึกษาหลายแห่งที่พบว่าไม่จำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วย HAP หรือ VAP เป็นระยะเวลา 14-21 วัน หากตอบสนองต่อการรักษาทั้งไข้ ปริมาณเสมหะ ระดับออกซิเจนในเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดและรอยฝ้า (infiltrate) ที่มีอยู่เดิมไม่ลามเพิ่มขึ้นในภาพถ่ายรังสีทรวงอก กรณีที่ไม่ใช่เชื้อ *P.aeruginosa* หรือ *Acinetobacter* spp. แนะนำให้ใช้ยาเป็นระยะเวลา 7-10 วัน⁽²⁾

2.2.1.5 ยาปฏิชีวนะสำหรับแบคทีเรียแต่ละชนิด

P.aeruginosa

P.aeruginosa สามารถพัฒนาการดื้อยาปฏิชีวนะได้หลาย ๆ กลุ่มอย่างรวดเร็ว จึงนิยมใช้ยาหลายตัวร่วมกัน อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบอภิวเคราะห์ (meta-analysis) พบว่าการให้ aminoglycoside ร่วมกับเบตาแลคแทม (β -lactam) ไม่ได้เพิ่มประโยชน์ในการรักษา แต่มีข้อสังเกตคือการนำ aminoglycoside มาใช้ไม่ได้ให้แบบวันละครั้ง จึงไม่ได้ผลการรักษาสูงสุดตามหลักเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์⁽²⁾

Acinetobacter spp.

เป็นเชื้อที่มีการดื้อยามากที่สุดตัวหนึ่งและเป็นการดื้อยามากกว่า 3 กลุ่ม (multi-drug resistant) ทำให้เกิดการติดเชื้อรุนแรงในโรงพยาบาลโดยเฉพาะปอดอักเสบและการติดเชื้อในกระแสเลือด ได้มีการนำยาในกลุ่ม carbapenems เช่น imipenem และ meropenem มาให้โดยเพิ่มระยะเวลาในการหยดยาเข้าหลอดเลือด ยกตัวอย่างเช่น การให้ยา imipenem/cilastatin 1 กรัม โดยการหยดยา (infusion) เป็นระยะเวลา 3 ชั่วโมง พบว่าสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดต่างได้ดีขึ้น ดังนั้นการเพิ่มระยะเวลาในการให้ยาในกลุ่ม carbapenems ในขนาดที่สูงทำให้เกิดการฆ่าเชื้อ *A.baumannii* สายพันธุ์ที่ดื้อยาดีขึ้น^(2, 22)

ปัจจุบันมีอุบัติการณ์และความชุกของ *Acinetobacter* spp. สายพันธุ์ที่ดื้อต่อ carbapenems หรือดื้อต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่มที่มีใช้ในคลินิก (pandrug-resistant strains) แต่ก็ยังมียาอื่นให้เลือกใช้ได้บ้างจากผลการทดสอบความไวของเชื้อดื้อยา ได้แก่ sulbactam, polymyxins, colistin, tigecycline และ fosfomycin แนะนำให้ใช้ยาร่วมกัน แต่ยังไม่มีการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial ที่เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างยาแต่ละขนาน ส่วนใหญ่เป็น case series หรือรายงานผู้ป่วย (case report)⁽²⁾

สำหรับซัลแบคแทม (sulbactam) พบว่าสามารถจับกับ penicillin-binding protein 2 ได้ดี จึงพบว่าช่วยให้ยาหลายตัวในกลุ่ม β -lactam เข้าไปยังผนังเซลล์ของแบคทีเรียได้ดีขึ้น และส่งผลให้ฆ่าเชื้อ *A.baumannii* ได้⁽²²⁾

ไทเกอไซคลิน (tigecycline) เป็นยาใหม่ที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคปอดอักเสบ แต่จะใช้เป็นทางเลือกกรณีที่เป็น *A.baumannii* ที่ดื้อต่อยาหลายชนิด^(2, 22)

โคลิสติน (colistin หรือ polymyxin E) พบว่าให้ผลฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดต่างในหลอดทดลอง (in vitro) ได้ดี กรณีใช้ใน *A.baumannii* ที่ดื้อต่อยาหลายชนิดอาจให้ในรูปยาฉีดเข้าหลอดเลือดร่วมกับ rifampicin (10 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง) พบว่ามีความปลอดภัยและมี

ประสิทธิภาพ แต่กรณีที่น่า colistin มาพ่นเข้าหลอดลม (nebulized) โดยให้เสริมกับยาตัวอื่นที่เป็น ยาฉีดพบว่ายังไม่มี การรับรองถึงประสิทธิภาพที่ชัดเจน ยังคงต้องมีการศึกษาถึงตัวแปรทางเภสัช พลศาสตร์เพื่อใช้ทำนายประสิทธิภาพของยาต่อไป^(2, 22)

Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)- producing Enterobacteriaceae

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial ในการเลือกยา ปฏิชีวนะในการรักษา HAP หรือ VAP จาก Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ชนิด ESBL แต่เป็น ที่ยอมรับกันว่าควรเลือกใช้ carbapenems ในการรักษาเนื่องจากมีประสิทธิภาพที่ดีที่สุด ได้แก่ ertapenem (ถ้าไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะติดเชื้อ *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) หรือใช้ imipenem, meropenem เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่เปรียบเทียบผลการรักษาโดยการ เลือกใช้ fosfomycin, colistin หรือ tigecycline^(2, 22)

colistin เป็นทางเลือกที่ดีของ Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ชนิด ESBL แต่ยังต้องมีการศึกษาต่อไปถึงขนาดของยาที่เหมาะสม⁽²²⁾

S.aureus ที่ดื้อ methicillin (methicillin resistant *S.aureus*, MRSA)

MRSA เป็นหนึ่งในเชื้อแบคทีเรียก่อโรคของ late-onset HAP และ VAP ยา ทางเลือกแรกๆ ที่ควรเลือกใช้คือ vancomycin หรือ teicoplanin โดยมีอัตราล้มเหลวทางคลินิก ประมาณร้อยละ 40 หรือมากกว่า การศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective randomized trial) ที่ ใช้ยา quinupristin-dalfopristin (ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย) พบว่าได้ผลสำเร็จทางคลินิกในอัตรา ที่ต่ำกว่าการให้ vancomycin นอกจากนี้พบว่า การให้ vancomycin ร่วมกับ rifampicin สามารถลด อัตราการตายในผู้ป่วย HAP ที่เกิดจาก MRSA ได้มากกว่าการให้ vancomycin อย่างเดียว^(2, 22)

มีรายงานการศึกษา 2 ฉบับที่เป็น multi-center ในการใช้ linezolid รักษา HAP จาก MRSA พบว่าได้ผลสำเร็จสูงกว่าและมีอัตราการตายต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ vancomycin อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อสรุปจากการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial⁽²⁾

สำหรับ linezolid มีทั้งรูปฉีดและกิน ซึ่งในรูปกินมีชีวประสิทธิผล (bioavailability) ใกล้เคียงร้อยละ 100 แม้ว่าจากการศึกษาต่าง ๆ ก่อนปี พ.ศ. 2550 จะพบว่ามีความเท่าเทียมกับ vancomycin ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียก่อโรคแกรมบวก แต่ยังคงพบว่าให้การตอบสนองทางคลินิกที่ดี เมื่อใช้ใน MRSA ที่ทำให้เกิด VAP ด้วยเช่นกัน⁽²²⁾

โดยสรุปหลักการสำคัญในการดูแลผู้ป่วยโรคปอดอักเสบที่เกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาลคือ⁽²¹⁾

1. ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาที่เหมาะสมและทันที่ เนื่องจาก การรักษาที่ไม่เหมาะสมทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตมากขึ้น
2. ข้อมูลด้านเชื้อก่อโรคในแต่ละโรงพยาบาลและแต่ละช่วงเวลา ทั้งในด้านชนิดของเชื้อ และความไว (susceptibility) ของเชื้อ มีความสำคัญในการตัดสินใจเลือกการรักษาที่เหมาะสม
3. หลีกเลี่ยงการใช้ยาปฏิชีวนะที่มากเกินไป โดยเน้นการวินิจฉัยที่แม่นยำ ปรับยาตามผลตรวจวินิจฉัย และใช้ระยะเวลาในการรักษาให้สั้นที่สุด (minimal effective period)

ตารางที่ 8 สรุปการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดจากเชื้อดื้อยาหลายชนิด⁽²²⁾

ยาปฏิชีวนะที่ได้ผล	MDR or PDR <i>A.baumannii</i>	ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i>	MRSA
ยาทางเลือกแรกที่ใช้	ยาในกลุ่ม carbapenems (meropenem หรือ imipenem/cilastatin) ให้ร่วมกับ sulbactam	ยาในกลุ่ม carbapenems (meropenem 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง หรือ imipenem/cilastatin 500 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมง หรือ 1 กรัมทุก 8 ชั่วโมง หรือ ertapenem 1 กรัม วันละครั้ง)	Vancomycin 25-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามด้วย 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง
ยาทางเลือกอื่น ๆ ที่แนะนำ	Tigecycline ให้ร่วมกับ imipenem หรือ cilastatin Tigecycline ให้ร่วมกับ imipenem และ amikacin	Colistin ฉีดเข้าหลอดเลือด 2 ล้านยูนิต ทุก 8 ชั่วโมง	Linezolid 600 มิลลิกรัม ตามด้วย 600 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง Vancomycin (ขนาดมาตรฐานที่ใช้ทั่วไป) ให้ร่วมกับ rifampicin (รับประทานครั้งละ 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง)

ตารางที่ 9 การจำแนกยาในกลุ่มคาร์บาพีเนมส์ตามขอบเขตการฆ่าเชื้อ และข้อบ่งใช้⁽²³⁾

กลุ่มที่	ลักษณะและขอบเขตการฆ่าเชื้อ	ชื่อยา	ข้อบ่งใช้
กลุ่ม 1	ออกฤทธิ์กว้าง แต่มีข้อจำกัดต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดแท่ง (gram -negative bacilli) เหมาะกับการติดเชื้อนอกโรงพยาบาล (community-acquired infection)	ertapenem	-การติดเชื้อในช่องท้องชนิดซับซ้อน (complicated intra-abdominal infection) -การติดเชื้อที่ผิวหนังชนิดซับซ้อน (complicated skin and skin structure infection) -การติดเชื้อในอุ้งเชิงกรานเฉียบพลัน (acute pelvic infection) -ปอดอักเสบจากการติดเชื้อนอกโรงพยาบาล (community-acquired pneumonia) -การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อน (complicated urinary tract infection)
กลุ่ม 2	ออกฤทธิ์กว้าง ครอบคลุมเชื้อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดแท่ง (gram -negative bacilli) เหมาะกับการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired infection)	imipenem	-การติดเชื้อในช่องท้อง (intra-abdominal infection) -การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง (lower respiratory tract infection) -การติดเชื้อในระบบสืบพันธุ์สตรี (gynaecological infection) -การติดเชื้อในกระแสเลือด (septicemia) -การติดเชื้อในกระดูกและข้อ (bone and joint infection)

ตารางที่ 9 (ต่อ) การจำแนกยาในกลุ่มคาร์บาเพนิมส์ตามขอบเขตการฆ่าเชื้อ และข้อบ่งใช้⁽²³⁾

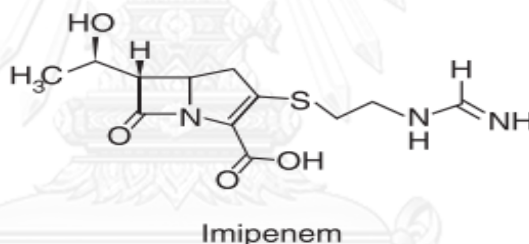
กลุ่มที่	ลักษณะและขอบเขตการฆ่าเชื้อ	ชื่อยา	ข้อบ่งใช้
กลุ่ม 2	ออกฤทธิ์กว้าง ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดแท่ง (gram -negative bacilli) เหมาะกับการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired infection)	imipenem meropenem	-การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์ (genitourinary tract infection) -การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน (skin and soft tissue infection) -การติดเชื้อในเยื่อหุ้มหัวใจ (endocarditis) -การติดเชื้อในช่องท้อง (intra-abdominal infection) -เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย (bacterial meningitis)
กลุ่ม 3	มีฤทธิ์ยับยั้ง MRSA	ยังไม่มีจำหน่ายในท้องตลาด	ยังไม่มีข้อมูล



2.3 ยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (Imipenem/cilastatin)

เป็นยาปฏิชีวนะที่อยู่ในกลุ่มคาร์บาเพนิมส์ (carbapenems) ซึ่งมีฤทธิ์ครอบคลุมทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบและเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic bacteria) นอกจากนี้ยังทนต่อเอนไซม์ β -lactamases เกือบทุกชนิด ยกเว้น carbapenemases จึงทำให้ยาในกลุ่มนี้เป็นยาทางเลือกอันดับแรก (drug of choice) ในการรักษาโรคติดเชื้อที่รุนแรง เช่น โรคติดเชื้อในกระแสเลือด (septicemia) โรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia) โรคติดเชื้อในช่องท้องชนิดซับซ้อน (complicated intra-abdominal infection) โรคติดเชื้อของผิวหนังชนิดซับซ้อน (complicated skin infection) โรคติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะชนิดซับซ้อน (complicated urinary tract infection) รวมทั้งการติดเชื้อจากแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาหลายชนิด (multidrug-resistant, MDR) เช่น เชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่สร้าง extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), *Enterobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa* รวมทั้ง *Acinetobacter baumannii* ⁽²³⁻³⁰⁾

2.3.1 สูตรโครงสร้าง (Chemistry)



ยาในกลุ่ม carbapenems แตกต่างจากยาอื่น ๆ ในกลุ่ม β -lactams คือ มีการแทนที่ซัลเฟอร์ (S) ด้วยคาร์บอน (C) ที่ตำแหน่ง thiazolidinic ใน β -lactam ring ทำให้ยาออกฤทธิ์กว้าง (broad spectrum) และยังมี hydroxyethyl side chain ที่เป็น trans-conformation ทำให้ทนต่อเอนไซม์ beta-lactamases ได้ดี และมีการใช้ cilastatin ในสัดส่วน 1:1 เพื่อยับยั้งการ hydrolysis จากเอนไซม์ dehydropeptidase-I (DHP-I) ที่อยู่ตรง proximal tubule ของไต ทำให้มีความเข้มข้นของยาในปัสสาวะสูงขึ้นและป้องกันการเกิดเมตาบอไลต์ที่เป็นพิษ (toxic metabolite) ที่ไต นอกจากนี้ยายังมีขนาดเล็กเป็น zwitterions จึงผ่าน outer membrane เข้าสู่เซลล์ของแบคทีเรียแกรมลบได้ ^(23, 30)

2.3.2 กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

ยาในกลุ่ม β -lactams รวมทั้ง carbapenems มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (bactericidal) เนื่องจากจับกับ penicillin-binding proteins (PBPs) ของแบคทีเรีย ทำให้ไม่เกิดการสร้าง (cross-linking) สาย peptidoglycan ส่งผลให้ไม่เกิดการสร้างผนังเซลล์ (cell wall) ของแบคทีเรีย

สำหรับอิมิพีเนมจะจับกับ PBP2 ได้จำเพาะที่สุด รองลงมาคือ PBP1a และ 1b แต่จะจับกับ PBP3 ไม่ได้⁽³⁰⁾

2.3.3 ขอบข่ายการออกฤทธิ์ (Microbiology)

ยาในกลุ่ม carbapenems จะออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียในหลอดทดลอง (*in vitro*) ได้กว้าง ทั้งเชื้อแกรมบวกและลบ รวมทั้งเชื้อที่ไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic bacteria) แต่ไม่มีข้อมูลของ atypical bacteria เนื่องจากยาในกลุ่ม β -lactams ไม่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อกลุ่มนี้⁽³⁰⁾ (ดังแสดงในตารางที่ 10 ถึง 12)

ตารางที่ 10 ฤทธิ์การยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ใช้ออกซิเจน (gram-positive aerobic bacteria) ในหลอดทดลอง (*in vitro*) ของยาในกลุ่ม carbapenems⁽³⁰⁾

แบคทีเรีย	Imipenem		Meropenem		Ertapenem		Doripenem	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	≤0.5	≤0.5	0.12	0.12	0.12	0.25	0.06	0.06
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	32	32	16	32	8	>32	16	16
<i>S. epidermidis</i>	0.016	0.016	0.12	0.12	0.25	0.25	0.03	0.06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤0.008	≤0.008	≤0.008	≤0.008	≤0.008	≤0.008	≤0.008	≤0.008
<i>S. agalactiae</i>	0.016	0.016	0.03	0.06	0.03	0.06	0.016	0.016
<i>S. pneumoniae</i> (PS)	≤0.008	≤0.0080	≤0.008	≤0.008	0.015	0.015	≤0.008	≤0.008
<i>S. pneumoniae</i> (PI)	0.06	0.12	0.12	0.5	0.25	1	0.12	0.25
<i>S. pneumoniae</i> (PR)	0.5	1	0.5	1	1	2	0.5	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	4	8	16	8	16	4	8
<i>E. faecium</i>	>8	>8	>16	>16	>16	>16	>16	>16
<i>Listeria monocytogenes</i>	0.03	0.12	0.12	0.12	0.25	0.5	NA	NA

MIC₅₀= minimum inhibitory concentration (mg/dL) of 50% of isolates; MIC₉₀= minimum inhibitory concentration (mg/dL) of 90% of isolates; MR = methicillin-resistant; MS = methicillin-sensitive; NA = information not available; PI = penicillin-intermediate (penicillin MIC 0.12-1 mg/L); PR = penicillin-resistant (penicillin MIC ≥ 2.0 mg/L); PS = penicillin-sensitive (penicillin MIC ≤ 0.06 mg/L)

ตารางที่ 11 ฤทธิ์การยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ใช้ออกซิเจน (gram-negative aerobic bacteria) ในหลอดทดลอง (*in vitro*) ของยาในกลุ่ม carbapenems⁽³⁰⁾

แบคทีเรีย	Imipenem		Meropenem		Ertapenem		Doripenem	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Acinetobacter</i> spp.	0.25	0.25	0.25	1	4	>8	0.25	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	<0.015	0.03	<0.015	<0.015	0.03	0.03
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2	0.03	0.06	<0.015	0.06	0.06	0.12
<i>E. cloacae</i>	0.5	2	0.03	0.06	<0.015	0.06	0.03	0.06
<i>Escherichia coli</i>	≤0.5	≤0.5	0.016	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.03
<i>E.coli</i> (ESBL)	≤0.5	≤0.5	0.03	0.06	≤0.06	0.25	0.03	0.06
<i>Haemophilus influenza</i>	1	4	0.063	0.25	0.06	0.12	0.12	0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.25	1	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.06
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	0.5	1	0.03	0.12	≤0.06	0.5	0.06	0.12
<i>K. oxytoca</i>	0.25	0.5	0.03	0.03	≤0.015	≤0.015	0.03	0.06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.06	0.12	≤0.008	≤0.008	0.008	0.008	0.016	0.03
<i>Morganella morganii</i>	4	4	0.06	0.12	≤0.015	0.03	0.25	0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	NA	0.016	NA	NA	0.008	0.03	NA	NA
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2	0.06	0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	0.25
<i>P. vulgaris</i>	2	4	0.125	0.12	0.16	0.25	0.25	0.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	>8	0.5	16	>8	>8	0.5	8
<i>Salmonella</i> spp.	≤0.5	≤0.5	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.06	0.06
<i>Serratia marcescens</i>	1	2	0.06	0.06	0.03	0.12	0.12	0.25
<i>Shigella</i> spp.	≤0.5	≤0.5	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.06
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	>8	>8	>16	>16	>8	>8	>16	>16

ESBL = extended-spectrum β-lactamase; MIC₅₀= minimum inhibitory concentration (mg/dL) of 50% of isolates; MIC₉₀= minimum inhibitory concentration (mg/dL) of 90% of isolates; NA = information not available.

ตารางที่ 12 ฤทธิ์การยับยั้งเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic bacteria) ในหลอดทดลอง (*in vitro*) ของยาในกลุ่ม carbapenems⁽³⁰⁾

แบคทีเรีย	Imipenem		Meropenem		Ertapenem		Doripenem	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Bacterioides fragilis</i>	0.25	0.5	0.12	0.5	0.25	0.5	0.5	1
<i>B.fragilis</i> group	0.25	0.5	0.12	0.5	0.25	1	0.5	1
<i>Clostridium difficile</i>	2	4	2	4	4	4	1	2
<i>C. perfringens</i>	0.016	0.12	≤0.06	≤0.06	0.06	0.06	NA	NA
<i>Fusobacterium</i> spp.	0.12	1	0.03	0.12	0.03	1	0.03	1
<i>Lactobacillus</i> spp.	0.12	8	0.25	>16	2	>16	NA	NA
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0.03	0.06	0.03	0.12	0.06	0.12	NA	NA
<i>Prevotella</i> spp.	0.03	0.5	0.12	0.25	0.25	4	0.12	0.25

MIC₅₀= minimum inhibitory concentration (mg/dL) of 50% of isolates; MIC₉₀= minimum inhibitory concentration (mg/dL) of 90% of isolates; NA = information not available.

2.3.4 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การดูดซึม (absorption) ทั้ง imipenem และ cilastatin ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ไม่ดี จึงต้องทำอยู่ในรูปยาฉีด เมื่อหยดยาขนาด 250 มิลลิกรัม 500 มิลลิกรัม หรือ 1 กรัม เข้าหลอดเลือดดำโดยหยดยาให้หมดภายใน 20-30 นาทีจะได้ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (C_{max}) ทันทีที่หยดยาหมด โดยระดับยาเป็น 14-24, 21-58 และ 41-83 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ แต่หลังจากหยุดให้ยานาน 4-6 ชั่วโมง ระดับยาในเลือดจะลดลงเหลือ 0.5-2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

การกระจายตัว (distribution) ยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ สามารถกระจายตัวไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น น้ำลาย เสมหะ น้ำหล่อเลี้ยงตา กระดูก น้ำดี อวัยวะสืบพันธุ์ กล้ามเนื้อ มดลูก สันหัวใจ ลำไส้ ช่องท้อง⁽³⁰⁾

ในผู้ใหญ่มีปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution, Vd) ในร่างกาย 0.16 ลิตร/กิโลกรัม สำหรับ central compartment และ 0.23 ถึง 0.35 ลิตร/กิโลกรัม เมื่ออยู่ในสภาวะคงที่ (steady state) ส่วนในเด็กอายุ 2-12 ปี ปริมาตรกระจายตัวใน central compartment เป็น 0.326 ลิตร/กิโลกรัม

imipenem ซึมผ่านเข้าสู่น้ำไขสันหลังได้น้อย ถ้าให้ยาทางหลอดเลือดดำ ความเข้มข้นของยาในน้ำไขสันหลังจะสูงเพียง ร้อยละ 1-10 ของระดับยาในกระแสเลือดเท่านั้น แต่ถ้าเยื่อหุ้มสมองมีการอักเสบจะผ่านได้มากขึ้น สำหรับการจับกับโปรตีนในเลือด (protein binding) จับประมาณร้อยละ 20

เมตาบอลิซึมและการขจัดยา (metabolism and elimination) imipenem จะถูกทำลายโดยเอนไซม์ dehydropeptidase-I (DHP-I) ขณะเดียวกันก็ถูก hydrolyse ที่ β -lactam ring ด้วย ซึ่งในขั้นตอนนี้ไม่สามารถยับยั้งได้โดย cilastatin⁽³⁰⁾

เมตาบอลิซึมต่าง ๆ ของ imipenem ถูกขับออกจากร่างกายทางไตโดยการกรองที่กลomerulus ร่วมกับการหลังจากหลุดไตฝอย (ร้อยละ 20-30)

การขจัดยาออกทางไต (renal excretion) ในผู้ใหญ่มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของ imipenem 1-1.3 ชั่วโมง เด็กอายุ 2-12 ปี มีค่าครึ่งชีวิตของยา 1.5-2.6 ชั่วโมง

cilastatin มีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับอิมิพีเนมและช่วยยับยั้งการทำลาย imipenem ที่ไต โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dehydropeptidase-I ทำให้ imipenem ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิม (unchanged form) มากขึ้น (ขับออกในรูปเดิมประมาณร้อยละ 60-70)⁽³⁰⁾

เนื่องจากยาขับออกทางไตเป็นหลักดังนั้นจึงต้องมีการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต พบว่าในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease; creatinine clearance ≤ 10) ค่าครึ่งชีวิตของ imipenem จะเพิ่มขึ้น 4 ชั่วโมง และในผู้ป่วยที่ต้องทำการล้างไต (hemodialysis) พบว่ายากถูกดึงออกโดยเครื่องล้างไต แต่หากผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องพบว่ายากถูกดึงออกในสัดส่วนที่น้อย (ร้อยละ 3-5)⁽³⁰⁾

Creatinine clearance (มิลลิลิตร/นาที่/1.73 เมตร ²)	น้ำหนักตัว (กิโลกรัม) และขนาดยาที่ใช้				
	≥ 70	60	50	40	30
(ต่อ) ขนาดยารวมต่อวันกรณีผู้ป่วยมีการทำงานของไตปกติ : 4 กรัมต่อวัน					
Clcr ≥ 71	1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง	1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง	750 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	500 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง	500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง
Clcr 41-70	750 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	750 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	500 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง	500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	250 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง
Clcr 21-40	500 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง	500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง	250 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง	250 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง
Clcr 6-20	500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง	500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง	500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง	250 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง	250 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง

2.3.5 เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) และการนำไปใช้ประโยชน์

ยาในกลุ่ม carbapenems จะมีคุณสมบัติเป็น concentration หรือ time dependence เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม β -lactams อื่น ๆ และใช้ค่าร้อยละของระยะเวลาที่ระดับยาอยู่เหนือความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (minimum inhibitory concentration, MIC) ระหว่างการให้ยาแต่ละครั้งหรือ %T>MIC เป็นพารามิเตอร์ในการวัดคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์^(27, 30)

โดยทั่วไปยาในกลุ่ม β -lactams ต้องมีระยะเวลาที่ระดับยาอยู่เหนือ MIC ร้อยละ 50 ของระยะห่างระหว่างการให้ยาแต่ละครั้ง (dosing interval) ขณะที่ยาในกลุ่ม carbapenems ต้องมีระยะเวลาที่ระดับยาอยู่เหนือ MIC ร้อยละ 20 กรณีต้องการผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (bacteriostatic effects) และร้อยละ 40 กรณีต้องการผลของการฆ่าเชื้อ (bactericidal effects) นอกจากนี้ยาในกลุ่ม carbapenems ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียแม้ว่าจะให้ยาไปแล้ว (post-antibiotic effect, PAE) ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ⁽²⁷⁾

เภสัชพลศาสตร์ยังมีผลต่อการบริหารยาชนิดในกลุ่ม carbapenems มีการศึกษาหลายการศึกษาในปัจจุบันที่ประเมินผลของการหยดยาต่อเนื่อง (continuous infusion) โดยการหยดยาในขนาดรวมต่อวัน (total daily dose) เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และการยืดเวลาหยดยา (extended infusion) โดยการหยดยานาน 3-4 ชั่วโมงในการให้ยาแต่ละครั้ง การจะเลือกใช้วิธีขึ้นอยู่กับความคงตัวของยา และสารละลายหลังผสมที่อุณหภูมิห้อง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่ายาอิมิพีเนมจะสลายตัว (degradation) ร้อยละ 10 เมื่ออยู่ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 ชั่วโมง⁽²⁷⁾

การกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อปอด

ข้อมูลจากสัตว์ทดลองพบว่าความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อปอดเป็นผลลัพธ์ที่สำคัญ เนื่องจากเป็นปัจจัยที่ทำนายการรักษาโรคปอดอักเสบในการทดลอง สำหรับยาในกลุ่มคาร์บาเพนิมส์มีการกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อปอดที่ดีจึงทำให้มีประสิทธิภาพทางคลินิกในการรักษาโรคปอดอักเสบ และเมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม β -lactams (ยกเว้น piperacillin/tazobactam หรือยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 และ 4) พบว่ามีสัดส่วนของความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อปอดต่อความ

เข้มข้นของยาในกระแสเลือด (ratio of intrapulmonary to plasma concentration) สูงกว่ายาก
 กลุ่ม β -lactams⁽²⁷⁾

ขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

สำหรับผู้ป่วยอาการหนัก (critically ill) เช่น ผู้ป่วยที่มีอาการบาดเจ็บ และผู้ป่วยที่
 โดนไฟไหม้ อาจพิจารณาให้ยาในขนาดสูง (aggressive dose) เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงของเภสัช
 จลนศาสตร์ โดยมีปริมาตรการกระจายตัวและการขจัดยาเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังขาดข้อมูลของขนาดยา
 ที่เหมาะสมและไม่สามารถทำนายถึงเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

ขนาดของยา imipenem สูงสุดตามผู้ผลิตแนะนำคือ 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง (ขนาด
 สูงสุด 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบว่าการใช้ยา imipenem 6 กรัมต่อ
 วัน ซึ่งเป็นขนาดที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำต่อวันแต่พบว่าผู้ป่วยมีความปลอดภัย⁽²⁷⁾

2.3.6 การศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (Clinical trials in nosocomial pneumonia)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบหลายการศึกษาที่เป็น multicenter prospective
 randomized clinical trials ที่มีการใช้ยา imipenem/cilastatin ในการรักษาโรคปอดอักเสบที่เกิด
 จากการติดเชื้อในโรงพยาบาล โดยขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาอยู่ระหว่าง 500 มิลลิกรัมถึง 1 กรัม ทุก
 6-8 ชั่วโมง ยาที่ใช้เปรียบเทียบ ได้แก่ cefepime, piperacillin/tazobactam, ceftazidime,
 ciprofloxacin, levofloxacin และ doripenem ในการศึกษาช่วงแรก ๆ จะใช้ imipenem เพียงตัว
 เดียว (monotherapy) ขณะที่การศึกษาระยะหลังจะใช้ร่วมกับยา aminoglycoside และ/หรือ
 vancomycin เพื่อใช้ในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดจาก *P.aeruginosa* และ MRSA⁽²⁷⁾

พบว่าการตอบสนองทางคลินิกของ imipenem และยาอื่นที่นำมาเปรียบเทียบไม่มี
 ความแตกต่างกันโดยส่วนมากอยู่ระหว่างร้อยละ 56-81 และ 58-84 ตามลำดับ สำหรับการ
 ตอบสนองทางจุลชีววิทยา หรือการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย (bacteriological eradication) มีความ
 สอดคล้องไปในทิศทางเดียวกับการตอบสนองทางคลินิกซึ่งพบว่าการตอบสนองอยู่ระหว่างร้อยละ
 50-76 และ 46-75 ตามลำดับ⁽²⁷⁾

การเกิดการดื้อยาของ *P.aeruginosa* พบได้ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา imipenem และ
 ยาอื่นที่นำมาเปรียบเทียบโดยอยู่ระหว่างร้อยละ 21-59 และ 10-35 ตามลำดับ⁽²⁷⁾

จากการศึกษาที่ผ่านมาเหล่านี้สนับสนุนการใช้ imipenem เป็นยาทางเลือกแรก
 สำหรับโรคปอดอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลกรณีให้แบบครอบคลุมเบื้องต้นขณะยังไม่
 ทราบผลการเพาะเชื้อ และพบว่าผลการศึกษาลหลายการศึกษาสอดคล้องกัน คือ เมื่อเปรียบเทียบกับ
 ยาอื่นที่อยู่ต่างกลุ่มกันแล้ว ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ประสิทธิภาพและความปลอดภัย⁽²³⁻³⁰⁾ อย่างไรก็ตาม
 ก็ตามยังไม่มีข้อมูลชัดเจนถึงการให้ร่วมกับยากกลุ่ม aminoglycoside หรือยาฆ่าเชื้อที่มีฤทธิ์ยังยั้งเชื้อ
pseudomonas ว่าสามารถป้องกันการเกิดเชื้อ *P.aeruginosa* ได้อย่างไร⁽²⁷⁾

2.3.7 อาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse drug reactions)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสียและระคายเคืองหรือคันบริเวณที่ให้ยา (injection site reactions) และพบว่าร้อยละ 1.8 ต้องหยุดให้ยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ของยาที่รุนแรงน้อยถึงปานกลาง นอกจากนี้การเกิดผื่น คัน เป็นไข้ ความดันโลหิตตก (hypotension) พบรายงานน้อย สำหรับการเปลี่ยนแปลงผลการปฏิบัติการหลังจากได้รับยาพบว่าอาจเกิดค่าการทำงานของตับเพิ่มขึ้น เช่น aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), bilirubin รวมทั้งพบว่า blood urea nitrogen (BUN) และครีอะทีนีน (creatinine) เพิ่มขึ้นในบางการศึกษา (พบน้อยกว่าร้อยละ 1)^(23, 25, 27, 30)

อุบัติการณ์ของการแพ้ยาที่แท้จริง (true incidence of hypersensitivity) ของยาในกลุ่ม carbapenems น้อยกว่าร้อยละ 3 และพบการแพ้ข้ามกัน (cross-hypersensitivity) ระหว่างยากลุ่ม penicillins และ carbapenems (imipenem และ meropenem) ร้อยละ 9.2-25 ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ penicillins ดังนั้นจึงเป็นข้อห้ามใช้ carbapenems กรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม β -lactams อย่างรุนแรง เช่น anaphylactic reaction⁽²⁷⁾

อาการไม่พึงประสงค์ต่อไต imipenem ถูกสลายด้วย dehydropeptidase-I (DHP-I) ซึ่งเอนไซม์นี้พบที่ tubular brush border ที่ไต ดังนั้นอาจทำให้เกิดพิษต่อไตได้ จึงมีการให้ร่วมกับ cilastatin ซึ่งเป็นตัวยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DHP-I ซึ่งจะเพิ่มการขจัดยาออกทางปัสสาวะถึงร้อยละ 60-70 และลดการนำยา imipenem ออกทาง tubular cell⁽²⁵⁾

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาท พบอาการชักที่เกิดจากการใช้ยา ร้อยละ 0.9 โดยมักพบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังนี้ คือ ผู้ป่วยสูงอายุ มีการทำงานของไตบกพร่อง มีประวัติเป็นโรคทางระบบประสาท หรือมีโรคเกี่ยวกับการติดเชื้อในระบบประสาทร่วมด้วย มีประวัติการชักก่อนได้รับยา สำหรับความถี่ของการชักที่มีการรายงานอยู่ระหว่างร้อยละ 2.6-20 (อุบัติการณ์เกิดที่แท้จริงพบว่าในคนที่ได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมเกิดการชัก ร้อยละ 2 และคนที่ได้รับยาเกินขนาดสูงสุดต่อวัน เกิดการชักร้อยละ 7.5)

imipenem เป็นข้อห้ามใช้ (contraindication) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) ซึ่งพบว่าอัตราการเกิดอาการชักจะสูงขึ้นถึงร้อยละ 33 นอกจากนี้การชักยังสัมพันธ์กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ (dose-related seizure) โดยทั่วไปขนาดยาสูงสุดต่อวันสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ คือ 4 กรัม^(25, 27)

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร เมื่อมีการให้ยาทางหลอดเลือดดำ แนะนำให้หยดยาช้า ๆ เป็นเวลาอย่างน้อย 15-60 นาทีโดยขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ หากได้รับยาในขนาดสูง เวลาที่ใช้ในการหยดยาเข้าหลอดเลือดก็จะนานขึ้น และพบว่าขณะหยดยาเร็วหรือได้รับยาในขนาดที่สูงผู้ป่วยจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน หากมีการใช้ยาดูดต่อกันเวลานานอาจเกิด pseudomembranous colitis จากเชื้อ *C.difficile* ได้^(25, 27)

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือด พบการเกิด eosinophilia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia และ thrombocytosis (เกิดน้อยกว่าร้อยละ 1)^(26, 27)

2.3.8 ปฏิกริยาระหว่างยา (Drug interactions)

การให้ร่วมกับโพรเบนเซด (probenecid) ลดการขจัดยาทางไตได้ร้อยละ 30 อย่างไรก็ตามพบว่า imipenem ยังมีการขจัดยาทางอื่นนอกเหนือจากไต (non-renal clearance) จึงพบว่ามีผลต่อระดับยาในเลือดน้อยมาก ขณะที่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ cilastatin มากกว่า เนื่องจาก probenecid จะไปขัดขวาง tubular secretion ของ cilastatin ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาเพิ่มจาก 0.8 ชั่วโมงเป็น 1.7 ชั่วโมง ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ยาทั้งสองตัวร่วมกัน^(23, 30)

การให้ร่วมกับแกนไซโคลเวียร์ (ganciclovir) พบรายงานการเกิด generalized seizure จึงไม่ควรให้ร่วมกัน^(23, 30)

2.3.9 บทบาทในการรักษาโรค (Role of therapy)

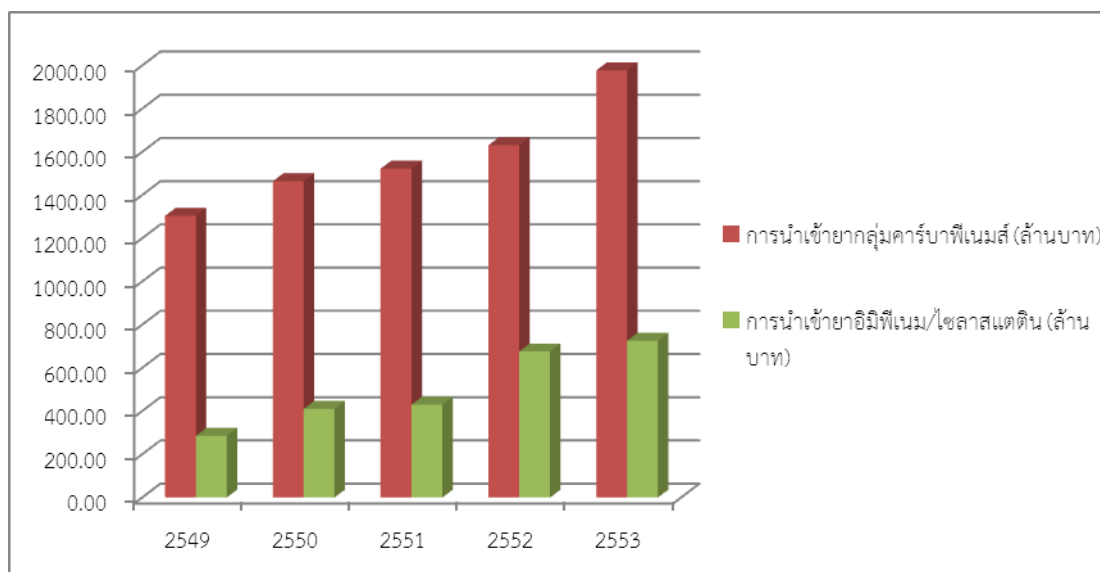
จากการศึกษาที่ผ่านมายืนยันว่า imipenem เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลในผู้ป่วยที่อาการปานกลางจนถึงรุนแรง (moderate to severely ill) รวมทั้งการติดเชื้อจากเชื้อก่อโรคหลายชนิด (polymicrobial infection) เช่น การติดเชื้อในช่องท้อง (intra-abdominal infections) ปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial pneumonia) การติดเชื้อในกระแสเลือด (septicemia) และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและไขสูง (febrile neutropenia) แต่ไม่สามารถใช้ในโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบได้เนื่องจาก imipenem อาจทำให้เกิดการชักได้⁽³⁰⁾

2.3.10 มูลค่าการนำเข้ายาอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินของประเทศไทย

จากข้อมูลของสำนักงาน ยา ประเทศไทย พบว่ามูลค่าการนำเข้ายาในกลุ่ม carbapenems และ imipenem/cilastatin มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี โดยมีมูลค่าการนำเข้าของ imipenem/cilastatin เฉลี่ยย้อนหลังตั้งแต่ปีพ.ศ. 2549 ถึง 2553 สูงถึง 505 ล้านบาทต่อปี คิดเป็นร้อยละ 32 ของมูลค่าการนำเข้ายาในกลุ่ม carbapenems⁽⁵⁾ ดังแสดงในตารางที่ 14 และภาพที่ 2

ตารางที่ 14 มูลค่าการนำเข้ายาในกลุ่มคาร์บาพีเนมส์และยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินตั้งแต่ปีพ.ศ. 2549 ถึง 2553⁽⁵⁾

ปีพ.ศ.	2549	2550	2551	2552	2553
การนำเข้ายาในกลุ่มคาร์บาพีเนมส์ (ล้านบาท)	1,304.60	1,464.82	1,522.50	1,631.65	1,977.53
การนำเข้ายาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (ล้านบาท)	286.04	410.67	430.02	676.28	725.53



ภาพที่ 2 มูลค่าการนำเข้ายาในกลุ่มคาร์บาทีเนมส์และยาอิมิพีนม/ไซลาสแตตินตั้งแต่ปีพ.ศ. 2549 ถึง 2553⁽⁵⁾

2.4 วิธีการศึกษาชีวสมมูล

ยาสามัญที่ให้ผลในการรักษาเท่าเทียมกับยาต้นแบบได้นั้นจะต้องมีความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม หรือเรียกว่ามีเภสัชกรรมสมมูล (pharmaceutical equivalence) และมีชีวสมมูล (bioequivalence) หรือมีชีวประสิทธิผล (bioavailability) เท่าเทียมกันด้วย ยาสามัญที่ผ่านการพิสูจน์ความเท่าเทียมกับยาต้นแบบแล้วจะต้องมีรูปแบบยาที่เหมือนกัน (ยกเว้นยาแคปซูลกับยาเม็ดที่สามารถทดแทนกันได้) มีขนาดการใช้ และมีข้อบ่งใช้ตลอดจนอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ และประสิทธิภาพ (efficacy) ในการรักษาเหมือนยาต้นแบบ จึงจะสามารถใช้แทนยาต้นแบบได้⁽³²⁾

การประเมินผลิตภัณฑ์ด้านเภสัชกรรมสมมูล จะพิจารณาคุณภาพผลิตภัณฑ์เป็นหลัก ได้แก่ คุณสมบัติทางเคมีและฟิสิกส์ของตัวยาสำคัญ สูตร กรรมวิธีการผลิต กระบวนการประกันคุณภาพ กล้อง ฉลากและเอกสารกำกับยาตลอดจนวิธีทดสอบต่าง ๆ เป็นต้น หากเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีในเภสัชตำรับ (pharmacopoeia) จะต้องได้มาตรฐานตามกำหนดทุกหัวข้อรวมทั้งข้อมูลสิ่งเจือปน กราฟการละลายของผลิตภัณฑ์และความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ หากเป็นยาที่ไม่อยู่ในเภสัชตำรับ ก็จะต้องประเมินผลิตภัณฑ์ตามแนวทางของ International Conference on Harmonization (ICH) เป็นต้น⁽³²⁾

การประเมินด้านชีวสมมูล หรือความเท่าเทียมกันของชีวประสิทธิผลนั้นโดยทั่วไปต้องทำการศึกษาในมนุษย์ (in human study) แต่ในบางกรณีสามารถยกเว้นการศึกษาในมนุษย์ได้ (biowaiver)⁽³²⁾

ผลิตภัณฑ์ยาบางชนิดที่ไม่จำเป็นต้องศึกษาชีวสมมูล และจำเป็นต้องศึกษาชีวสมมูล⁽³²⁾ แสดงดังตารางที่ 15 และ 16

ตารางที่ 15 ผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่ต้องศึกษาชีวสมมูล
<p>ยาฉีดทุกชนิดที่เป็นสารละลายในน้ำ</p> <p>ยารับประทานที่เป็นสารละลาย</p> <p>ยาผงที่ต้องละลายในน้ำก่อนใช้</p> <p>ยาทาที่เป็นสารละลาย ยาหยอดตา และยาหยอดหูที่เป็นสารละลายในน้ำ</p> <p>ยาที่เป็นก๊าซ</p> <p>ยาที่ให้โดยไม่หวังผลการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย เช่น ยาลดกรด ยาฆ่าหนองพยาธิ ถ่านกัมมันต์</p>

ตารางที่ 16 ผลิตภัณฑ์ยาที่ต้องศึกษาชีวสมมูล
<p>ยารับประทานชนิดละลายทันที ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> - ยารักษาโรคทั่วไป - ยาที่มีช่วงการรักษาแคบ - ยาที่มีรายงานว่าตัวยาสำคัญมีปัญหาด้านชีวสมมูล - ยาที่มีหลักฐานทางวิชาการว่ารูปผลึกของตัวยาสำคัญ สารปรุงแต่ง หรือกระบวนการผลิตมีผลต่อชีวประสิทธิผล <p>ยารับประทานที่ตัดแปลงการปลดปล่อยตัวยา</p> <p>ยารูปแบบอื่น ๆ ที่ต้องเข้าไปในร่างกายเพื่อแสดงฤทธิ์ที่มีใช้ยารับประทานหรือยาฉีด</p>

วิธีการศึกษาชีวสมมูลหรือความเท่าเทียมกันของผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับยาต้นแบบสามารถทำได้ 4 วิธี ดังนี้⁽³²⁾

2.4.1 วิธีศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์ (comparative pharmacokinetic studies)

วิธีนี้ใช้หลักการที่ว่า เมื่อให้ผลิตภัณฑ์ยาสองชนิดในคนเดียวกันแล้ว ถ้าระดับยาในเลือดที่เวลาต่าง ๆ อยู่ในระดับเดียวกัน ความเข้มข้นของยาที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ควรมีค่าใกล้เคียงกัน ทั้งนี้โดยมีสมมติฐานว่าระดับยาในเลือดสะท้อนถึงระดับยาในตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ ดังนั้นการแสดงผลหรือผลการรักษาของผลิตภัณฑ์ทั้งสองน่าจะเหมือนกัน

ตัวอย่างการศึกษาวิธีนี้จะกระทำในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวน 12-24 คน ในกรณีรับประทานยาจะให้อาสาสมัครงดอาหารทั้งคืน เริ่มรับประทานยาตอนเช้าครั้งเดียว แล้วเจาะเลือดที่เวลาต่าง ๆ หลังจากให้ยา นำพลาสมามาตรวจวิเคราะห์ระดับยาที่เวลาต่าง ๆ คำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จะได้ค่า AUC, C_{max} และ T_{max} ซึ่งค่า AUC (area under the curve) จะแสดงถึงปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ค่า C_{max} (maximum concentration for blood level) และ T_{max} (time at maximum concentration) แสดงถึงความรวดเร็วของยาในการเข้าสู่ร่างกาย

ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของผลิตภัณฑ์ตามหลักสถิติ โดยทั่วไปแล้วจะเปรียบเทียบค่า AUC และ C_{max} ของยาสามัญกับยาต้นแบบ โดยจะยอมให้มีความแตกต่างกันได้ไม่เกินร้อยละ 20 (หรือร้อยละ 80-125 จากกราฟของ log transformed) ที่ความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ก็ จะถือว่าผลิตภัณฑ์ทั้งสองมีความเท่าเทียมกัน หรือมีชีวสมมูล

การศึกษาชีวสมมูลวิธีนี้เป็นวิธีที่นิยมใช้กันมากที่สุดเป็นวิธีที่มีความไว สามารถบอกความแตกต่างของผลิตภัณฑ์แต่ละยี่ห้อได้ จึงใช้ในการศึกษาผลิตภัณฑ์ยาที่หวังผลการดูดซึม หรือการออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย ค่าใช้จ่ายในการศึกษาตามวิธีนี้อยู่ที่ประมาณ 1-3 ล้านบาทขึ้นกับชนิดของผลิตภัณฑ์

2.4.2 วิธีการศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชพลศาสตร์ (comparative pharmacodynamics studies)

เป็นการศึกษาโดยเปรียบเทียบค่าทางเภสัชพลศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดี หรือในผู้ป่วย เช่น เปรียบเทียบความดันโลหิตสำหรับยาลดความดันโลหิต เป็นต้น แต่จะมีความแปรปรวนที่เกิดจากอาสาสมัครแต่ละคนมากกว่าวิธีแรก ต้องใช้อาสาสมัครจำนวนมาก เพื่อให้การทดสอบทางสถิติมีความน่าเชื่อถือ วิธีการศึกษานี้จึงไม่เป็นที่นิยมและทางการไม่ยอมรับ ยกเว้นไม่สามารถทำการศึกษาวัตรระดับยาในเลือดได้หรือระดับยาในเลือดไม่สัมพันธ์กับผลการรักษา

2.4.3 วิธีการเปรียบเทียบทางคลินิก (comparative clinical studies)

ในกรณีที่ไม่สามารถศึกษาโดยวิธีที่ 1 หรือ 2 เนื่องจากไม่สามารถวัดระดับยาในเลือด หรือไม่สามารถวัดค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ได้ หรือเป็นยาที่ไม่สามารถนำมาศึกษาใช้กับคนที่มีสุขภาพดีได้ซึ่งส่วนมากเป็นประเด็นด้านจริยธรรมก็อาจจะใช้วิธีเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกแทน แต่วิธีนี้มีความแปรปรวนในผลลัพธ์สูง ต้องใช้ผู้ป่วยจำนวนมาก และมีความยุ่งยากในการเปรียบเทียบเชิงสถิติ ไม่มีกลุ่มควบคุม ค่าใช้จ่ายสูงมาก และความไวต่ำ (statistical sensitivity) กับการเปรียบเทียบค่าทางเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ วิธีนี้จึงไม่ค่อยใช้ในการเปรียบเทียบชีวสมมูลของยาที่ตัวยาคงต้องมีการดูดซึมและกระจายไปในร่างกายแล้วจึงออกฤทธิ์

2.4.4 วิธีการศึกษาเปรียบเทียบในหลอดทดลอง (comparative *in vitro* studies)

เครื่องมือที่ทางการยอมรับให้ใช้ในการเปรียบเทียบในปัจจุบันนี้ คือ เครื่องมือทดสอบการละลาย (dissolution apparatus) ตัวอย่างของเครื่องมือนี้ประกอบด้วย ตะกร้าใส่เม็ดยา หรือแคปซูล ซึ่งต่อกับเพลลาของมอเตอร์ปรับความเร็วรอบได้ ตะกร้านี้จุ่มอยู่ในภาชนะที่บรรจุตัวทำละลายที่เลียนแบบสภาวะในทางเดินอาหาร มีที่เก็บตัวอย่างของตัวทำละลายเพื่อนำมาวิเคราะห์ปริมาณยาที่ละลายออกมาที่เวลาต่าง ๆ ระหว่างยาสามัญกับยาอ้างอิง แล้วคำนวณค่าความเหมือนกัน (similarly factor, f_2) หากกราฟมีความแตกต่างกันโดยเฉลี่ยไม่เกินร้อยละ 10 (ค่า f_2 อยู่ระหว่าง 50-100) ก็ถือว่ากราฟการละลายของผลิตภัณฑ์ทั้งสองไม่มีความต่างกัน วิธีนี้มีความไวกว่าวิธีอื่น ทำได้รวดเร็ว เสียค่าใช้จ่ายต่ำ แต่มีข้อจำกัดคือ ใช้ศึกษาชีวสมมูลได้เฉพาะตัวยางกลุ่มที่จัดแบ่งตามสมบัติทางชีวเภสัชกรรม (Biopharmaceutics Classification System, BCS) หรือใช้

เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาที่เคยศึกษาชีวสมมูลแล้วกับผลิตภัณฑ์ที่มีความแรงต่างกัน หรือยาที่ทำการปรับปรุงเปลี่ยนแปลงวิธีการผลิต

2.5 การประเมินทางเภสัชเศรษฐศาสตร์หรือการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์

การประเมินทางเภสัชเศรษฐศาสตร์หรือการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์แบบเต็มรูปแบบ (full economic evaluation) ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ ต้นทุนและผลลัพธ์ของทางเลือก ตั้งแต่สองทางเลือกขึ้นไปนำมาเปรียบเทียบกัน โดยต้นทุนจะวัดเป็นหน่วยของเงินเสมอ ขณะที่การวัดผลลัพธ์อาจวัดเป็นผลได้ทางคลินิก (clinical outcome) หน่วยของเงิน (economic outcome) หรืออรรถประโยชน์ (utility) ดังนั้นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์เต็มรูปแบบสามารถแบ่งได้เป็น 4 วิธีคือ (1) การวิเคราะห์ต้นทุนต่ำสุด (cost-minimization analysis, CMA) (2) การวิเคราะห์ต้นทุน-ผลได้ (cost-benefit analysis, CBA) (3) การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis, CEA) และ (4) การวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (cost-utility analysis, CUA)⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

2.5.1 การวิเคราะห์ต้นทุนต่ำสุด (cost-minimization analysis, CMA)

เป็นการเปรียบเทียบทางเลือกที่มีผลลัพธ์ชนิดเดียวกันและมีผลสมมูลกัน หรือสมมติว่าสมมูลกัน หรือไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจะมีเพียงต้นทุนเท่านั้นที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามในปัจจุบันคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพในประเทศไทยไม่แนะนำให้ใช้วิธีนี้และไม่จัดเป็นวิธีการประเมินความคุ้มค่าแบบเต็มรูปแบบอีกต่อไป เนื่องจากความเป็นจริงแล้ว การคำนวณต้นทุนหรือผลลัพธ์มีความไม่แน่นอนอยู่ จึงเป็นไปได้ยากที่จะมีทางเลือกที่มีผลลัพธ์ที่สมมูลกันอย่างแท้จริง⁽¹⁸⁾

2.5.2 การวิเคราะห์ต้นทุน-ผลได้ (cost-benefit analysis, CBA)

เป็นการวัดต้นทุนและผลลัพธ์ของทางเลือกที่นำมาเปรียบเทียบกันโดยวัดอยู่ในรูปของเงิน ไม่ว่าจะผลลัพธ์จะอยู่ในรูปใดต้องถูกแปลงให้เป็นหน่วยของเงินเพื่อใช้ในการเปรียบเทียบ นอกจากนี้ยังเปรียบเทียบระหว่างทางเลือกที่มีวัตถุประสงค์แตกต่างกันได้ ส่วนมากในระบบสุขภาพมักจะไม่นำวิธีนี้มาใช้ เนื่องจากบางสถานการณ์ไม่สามารถประเมินผลลัพธ์ทางสุขภาพเป็นหน่วยของเงินได้และอาจขัดแย้งกับความรู้สึกโดยทั่วไป แต่จะนำมาใช้ในการวิเคราะห์ด้านอื่น นอกเหนือจากสุขภาพเพื่อใช้เป็นข้อมูลช่วยในการตัดสินใจ เช่น การวิเคราะห์เปรียบเทียบยาลดไขมันในหลอดเลือด กลุ่ม statins ชนิดใหม่ กับวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดนก ยังใช้เปรียบเทียบทางเลือกเชิงนโยบาย คิดค่าตอบแทนแรงงาน ค่าที่ดิน ค่าลงทุนต่าง ๆ ซึ่งประเมินจากค่าสูงสุดของค่าใช้จ่ายเหล่านั้น และมีแนวคิดเรื่องค่าเสียโอกาส (opportunity cost) ในการวัดต้นทุนที่ใช้ในการเปรียบเทียบ⁽¹⁸⁾

ในการวิเคราะห์มีทางเลือก 2 ทางคือ M1 และ M2 ที่นำมาเปรียบเทียบกัน ซึ่งมีผลได้เป็น B1 และ B2 และมีต้นทุนเป็น C1 และ C2 ตามลำดับ ต้นทุนและผลที่วัดได้จะอยู่ในหน่วยของเงิน สามารถนำมาเปรียบเทียบและรายงานผลได้ 2 รูปแบบ คือ

อัตราส่วนของต้นทุนต่อผลได้ (cost to benefit ratio) จะมีการเปรียบเทียบต้นทุนเฉลี่ยต่อหน่วยผลได้ หรือการใช้อัตราส่วนผลได้ต่อต้นทุน (benefit to cost ratio) คือ การเปรียบเทียบผลได้เฉลี่ยต่อต้นทุนต่อหน่วย การคิดอัตราส่วนของผลได้ต่อต้นทุนจะคำนวณเปรียบเทียบระหว่าง (B1/C1) กับ (B2/C2) โดยทั่วไปอัตราส่วนของผลได้ต่อต้นทุนสูงก็จะเป็นทางเลือกที่ดี

การใช้กำไรสุทธิ (net benefit) โดยการคำนวณหาส่วนต่างระหว่างผลได้กับต้นทุนของทางเลือกที่นำมาเปรียบเทียบกัน การคิดกำไรสุทธิจะเปรียบเทียบระหว่าง (B1-C1) กับ (B2-C2)

อย่างไรก็ตามสำหรับคู่มือของประเทศไทยไม่แนะนำให้ใช้ CBA เนื่องจากมีข้อจำกัดในการประเมินมูลค่าของผลลัพธ์ทางสุขภาพเป็นหน่วยของเงิน และการประเมินปีชีวิตที่เพิ่มขึ้นเป็นหน่วยของเงินอาจไม่สอดคล้องต่อความรู้สึกของผู้ตัดสินใจทางสุขภาพอีกด้วย⁽¹⁸⁾

2.5.3 การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis, CEA)

เป็นการเปรียบเทียบทางเลือกที่มีประสิทธิผล (effectiveness) หรือประสิทธิผลทางคลินิก (efficacy) ที่แตกต่างกัน ต้นทุนก็จะคิดในหน่วยของเงิน ผลที่ได้จะวัดผลทางคลินิก (clinical outcome) เช่น ความดันโลหิตที่ลดลง จำนวนผู้ป่วยที่หายจากโรค หรือผลได้อาจวัดเป็นจำนวนปีชีวิตที่เพิ่มขึ้น (life year gained, LYG) เป็นวิธีการประเมินทางการแพทย์ที่ใช้มากที่สุด จุดประสงค์หลักเพื่อใช้เป็นข้อมูลช่วยในการตัดสินใจโดยมุ่งหวังให้มีผลลัพธ์ทางสุขภาพสูงสุดภายใต้ทรัพยากรที่มีอยู่อย่างจำกัด ควรใช้ประสิทธิผลในการประเมินความคุ้มค่ามากกว่า เนื่องจากเป็นค่าที่ใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากที่สุด⁽¹⁸⁾

โดยทั่วไปวิธี CEA จะใช้กรณีการเปรียบเทียบทางเลือกที่มีผลลัพธ์ที่มีหน่วยเหมือนกัน เช่น การเปรียบเทียบทางเลือกหลาย ๆ ทางเพื่อการรักษาโรคมะเร็ง ทางเลือกเหล่านั้นจะมีผลเหมือนกัน คือ ปีชีวิตที่เพิ่มขึ้น (life-years gained, LYG) นอกจากนี้อาจจะนำมาเปรียบเทียบทางเลือกที่มีวัตถุประสงค์ต่างกัน เช่น การนำยาลดความดันโลหิตไปเปรียบเทียบกับยาต้านมะเร็ง หากผลลัพธ์ของยาลดความดันโลหิตเป็นผลลัพธ์เดียวกันกับยาต้านมะเร็ง คือ เป็นปีชีวิตที่เพิ่มขึ้นเหมือนกัน⁽¹⁸⁾

ในการวิเคราะห์ CEA มีทางเลือก 2 ทางคือ M1 และ M2 ที่นำมาเปรียบเทียบกัน และมีประสิทธิผลเป็น E1 และ E2 และมีต้นทุนเป็น C1 และ C2 ตามลำดับ การรายงานการวิเคราะห์โดยวิธี CEA มีได้ 2 แบบคือ

อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness ratio, CER) เป็นการเปรียบเทียบทางเลือกต่าง ๆ โดยอาศัยค่าเฉลี่ยต้นทุนต่อหน่วยของประสิทธิผล (บางครั้งใช้ค่าเฉลี่ยของประสิทธิผลต่อหน่วยต้นทุน)

$$CER_1 = C_1/E_1 \text{ เปรียบเทียบกับ } CER_2 = C_2/E_2$$

โดยทั่วไปแล้วทางเลือกที่มีค่าเฉลี่ยต่ำที่สุดจะเป็นทางเลือกที่คุ้มค่าสุด

อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) เป็นการเปรียบเทียบแต่ละทางเลือก โดยอัตราส่วนระหว่างต้นทุนที่เพิ่มขึ้นเพื่อเปรียบเทียบกับประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น

$$ICER = (C1-C2) / (E1-E2)$$

โดยทั่วไปแล้วทางเลือกที่มี ICER ต่ำจะเป็นทางเลือกที่พึงประสงค์ เพราะแสดงถึงการได้หนึ่งหน่วยของประสิทธิผลจากการเพิ่มขึ้นของต้นทุนเพียงเล็กน้อย

ICER จะมีความหมายและให้ข้อมูลมากกว่าในทางเศรษฐศาสตร์ จึงแนะนำให้ใช้ ICER ใน CEA เนื่องจากในบางครั้ง CER ค่าไม่สูงนักขณะที่ ICER มีค่าสูงมาก

2.5.4 การวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (cost-utility analysis, CUA)

วิธีนี้จะวัดผลลัพธ์เป็นอรรถประโยชน์ (utility) โดยอรรถประโยชน์จะสะท้อนความพึงพอใจ (preference) ของคน ๆ หนึ่งต่อผลลัพธ์ ซึ่งคุณภาพชีวิตเป็นตัวอย่างหนึ่งที่ใช้ใน CUA ดังนั้น CUA จะให้ข้อมูลที่ครบถ้วน เพราะมีการรวมผลลัพธ์ทั้งเชิงปริมาณและคุณภาพ และเป็นการวิเคราะห์ต่อยอดจาก CEA โดยการปรับปริมาณผลลัพธ์ใน CEA ด้วยค่าคุณภาพของผลลัพธ์นั้น ก็จะเป็นการวิเคราะห์แบบ CUA เช่น ผลลัพธ์จากการรักษาโรคมะเร็งคือ จำนวนปีที่ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น หากนำมาปรับด้วยอรรถประโยชน์ที่ผู้ป่วยมีให้กับภาวะของสุขภาพนั้น ผลลัพธ์ดังกล่าวจะเป็นปีสุขภาพ (quality-adjusted life years, QALYs) ซึ่งนำมาใช้บ่อยใน CUA⁽¹⁸⁾

CEA และ CUA มีความคล้ายคลึงกันอย่างมาก มีเป้าหมายเดียวกันคือทำให้เกิดผลได้ทางสุขภาพสูงสุดจากทรัพยากรที่มีอยู่อย่างจำกัด จะพบว่าบทความทางเศรษฐศาสตร์หลายบทความจะมีการสลับไปสลับมาระหว่าง CEA และ CUA ดังนั้น CEA ส่วนใหญ่จะประยุกต์ใช้ได้กับ CUA และสามารถเปรียบเทียบทางเลือกที่มีผลลัพธ์หลายแบบได้ เนื่องจาก CUA จะรวมผลลัพธ์ทั้งเชิงปริมาณและคุณภาพเป็นผลลัพธ์เดียว จึงทำให้ CUA สามารถประยุกต์กับทางเลือกที่มีความแตกต่างกันมากได้

สำหรับคู่มือของประเทศไทยแนะนำให้ใช้ CUA เป็นทางเลือกแรก เนื่องจาก CUA สามารถเปรียบเทียบระหว่างทางเลือกได้ในเชิงเทคนิค เมื่อวิเคราะห์ CUA ได้ก็สามารถวิเคราะห์ CEA ได้จากข้อมูลชุดเดียวกัน อย่างไรก็ตาม CEA จะเหมาะสมกว่ากรณีทางเลือกที่เปรียบเทียบกันนั้นมีเฉพาะผลลัพธ์ขั้นกลางเท่านั้น (intermediate outcome)⁽¹⁸⁾

2.6 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.6.1 การศึกษาทางคลินิกถึงความเท่าเทียมกัน (therapeutic equivalence) ของยาสามัญและยาต้นแบบอิมิพินม/ไซลาสแตติน

พบเพียง 1 การศึกษาและเป็นการศึกษาในประเทศไทยโดย Piyasirisilp และคณะ⁽¹¹⁾ ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยการวิเคราะห์เวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลศิริราช ตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2550 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2551 และได้รับยาต้นแบบหรือยาสามัญอิมิพินม/ไซลาสแตติน (ยาสามัญใช้ชื่อการค้า Yungjin[®]) อย่างน้อย 48 ชั่วโมง กลุ่มละ 300 ราย วัตถุประสงค์ของการศึกษาคือเพื่อประเมินประสิทธิผลของยาสามัญอิมิพินม/ไซลาสแตตินในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในโรงพยาบาล สมมติฐานของการศึกษานี้คือการรักษาด้วยยาสามัญอิมิพินม/ไซลาสแตตินมีประสิทธิผลต่างจากยาต้นแบบอิมิพินม/ไซลาสแตตินไม่เกินร้อยละ 10 จากผลการศึกษาพบว่าประสิทธิผลของการรักษาโดยรวมของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบ

และยาสามัญคือร้อยละ 65 และ 58.7 ตามลำดับ (ความแตกต่าง 6.3 %, 95% CI -1.4% ถึง 14%) อัตราการหายจากการติดเชื้อของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบและยาสามัญคือร้อยละ 35 และ 28.7 ตามลำดับ (ความแตกต่าง 6.3 %, 95% CI -1.1% ถึง 13.7%) อัตราการติดเชื้อซ้ำ (superinfection) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบและยาสามัญคือร้อยละ 4.7 และ 9 ตามลำดับ (ความแตกต่าง -4.3 %, 95% CI -8.5% ถึง 0.3%) อัตราการตายจากการติดเชื้อของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบและยาสามัญคือร้อยละ 18.3 และ 21.3 ตามลำดับ (ความแตกต่าง -3 %, 95% CI -9.4% ถึง 3.4%) อัตราการตายรวมของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบและยาสามัญคือร้อยละ 35.3 และ 43 ตามลำดับ และอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยสรุปประสิทธิผลโดยรวมของยาสามัญแตกต่างกับยาต้นแบบน้อยกว่าร้อยละ 10 แต่ประสิทธิผลของยาสามัญมีแนวโน้มว่าไม่เท่าเทียมยาต้นแบบเนื่องจากค่าด้านสูงของความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (upper limits of 95% confidence interval) ของความแตกต่างของผลลัพธ์หลายชนิดของการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญแตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบมากกว่าร้อยละ 10

2.6.2 การศึกษาทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ของยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินในโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล

การศึกษาทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ของยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินในโรคปอดอักเสบส่วนมากเป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาในกลุ่มเดียวกัน หรือยาในกลุ่มอื่น ขณะที่ยังไม่มีการศึกษาในยาตัวเดียวกันที่เป็นยาสามัญและยาต้นแบบ (ภาคผนวก ก)

การศึกษาส่วนมากจะเป็นการวิเคราะห์ต้นทุนต่ำสุด ต้นทุน-ประสิทธิผล หรือต้นทุน-อรรถประโยชน์ซึ่งทำต่อเนื่องมาจากการศึกษาทางคลินิก (clinical study) และวัดต้นทุนที่เกิดจากการรักษาในโรงพยาบาล (hospital cost) โดยการศึกษาแรกเป็นการศึกษาของ Caldwell และคณะ⁽³³⁾ คัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา 27 รายมาจากศูนย์การแพทย์ Kern เท่านั้น (การศึกษาก่อนหน้าเป็น multicenter trial) เปรียบเทียบประสิทธิผลทางคลินิกและการประเมินทางเศรษฐศาสตร์หลังจากที่ได้รับการรักษา (post-treatment) ด้วยยาซิโปรฟลอกซาซิน (ciprofloxacin) (13 ราย) และอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (14 ราย) ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลชนิดรุนแรง (severe pneumonia) โดยที่ผู้ป่วยยังคงมีอาการอยู่ (persistent infection) ติดเชื้อซ้ำ (superinfection) หรือติดเชื้อในโรงพยาบาลครั้งใหม่ ต้นทุนที่ใช้ในการศึกษาเป็นมุมมองของโรงพยาบาลมาจากค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล เช่น ค่ายา ค่ารักษาต่อวัน และทำการวิเคราะห์ต้นทุนโดยคิดต้นทุนต่อการรักษาผู้ป่วยหายต่อราย (a cost per cure per patient) ซึ่งคิดจากต้นทุนรวมที่เกิดจากการรักษาในโรงพยาบาล (ค่ายาและค่ารักษา)หารด้วยจำนวนผู้ป่วยที่หายจากการรักษา โดยยาแต่ละชนิด พบว่าต้นทุนต่อการรักษาผู้ป่วยหายต่อรายของซิโปรฟลอกซาซินเท่ากับ 29,127 ดอลลาร์สหรัฐ ขณะที่ต้นทุนต่อการรักษาผู้ป่วยหายต่อรายของยาอิมิพีเนมเท่ากับ 76,163 ดอลลาร์สหรัฐ แสดงให้เห็นว่าในกลุ่มที่ได้รับยาซิโปรฟลอกซาซินมีความคุ้มค่ามากกว่าอิมิพีเนม

การศึกษาต่อมาเป็นการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ของยาเมโรปีเนม (meropenem) กับยาอิมิพีเนมในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง (severe infection) และอยู่

ในหออภิบาล โดย Edward และคณะ⁽³⁴⁾ โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) เพื่อหาต้นทุนตลอดชีวิต (lifetime costs) และปีสุขภาวะ (QALYs) สำหรับต้นทุนและอรรถประโยชน์ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม ต้นทุนในการศึกษานี้เป็นมุมมองของผู้ให้บริการ (ศูนย์บริการสุขภาพแห่งสหราชอาณาจักร) เป็นต้นทุนทางตรงที่คำนวณมาจากค่ายา และค่ารักษา พบว่าต้นทุนในการรักษาของเมโรปีเนมเท่ากับ 14,938 ปอนด์ และต้นทุนในการรักษาของอิมิปีเนมเท่ากับ 15,585 ปอนด์ ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นจากการได้รับยาเมโรปีเนมและอิมิปีเนมเท่ากับ 7.495 และ 7.413 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าเมโรปีเนมมีความคุ้มค่ามากกว่า เนื่องจากมีต้นทุนในการรักษาต่ำกว่า ขณะที่ประสิทธิภาพดีกว่าอิมิปีเนม

การศึกษาครั้งล่าสุดเป็นการวิเคราะห์ต้นทุนต่ำสุดของยาดอริปีเนม (doripenem) เปรียบเทียบกับยาอิมิปีเนมในการรักษาโรคปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia, VAP) โดย McGarry และคณะ⁽³⁵⁾ ซึ่งการศึกษาทางคลินิกก่อนหน้านี้ได้พบว่าดอริปีเนมไม่ด้อยไปกว่า (non-inferior) อิมิปีเนมในการรักษาโรคปอดอักเสบที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาดอริปีเนมได้รับการรักษาในโรงพยาบาลและใช้เครื่องช่วยหายใจเป็นเวลาน้อยกว่า สำหรับวิธีการวิเคราะห์ที่ใช้ การสร้างแบบจำลองในการตัดสินใจ และผลลัพธ์ทางคลินิกมาคำนวณต้นทุนในการรักษาซึ่งเป็นมุมมองของผู้จ่ายค่ารักษา (third party payer's perspective) ซึ่งเป็นต้นทุนทางตรง โดยคำนวณจากต้นทุนรวมในการรักษาโรค (ค่ายา ค่ารักษา ค่าใช้จ่ายในการรักษาตัวในโรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายในการใช้เครื่องช่วยหายใจ) ข้อมูลต้นทุนนี้ได้จากการทบทวนวรรณกรรม จากการศึกษาพบว่าต้นทุนรวมในการรักษาโดยการใช้ยาดอริปีเนมต่ำกว่าอิมิปีเนม 10,630 ดอลลาร์สหรัฐ (71,259 ดอลลาร์สหรัฐ และ 81,889 ดอลลาร์สหรัฐ ตามลำดับ) โดยในเบื้องต้น ต้นทุนที่ต่างกันมาจากค่าใช้จ่ายในการใช้เครื่องช่วยหายใจ (45,224 ดอลลาร์สหรัฐและ 57,348 ดอลลาร์สหรัฐตามลำดับ) แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยยาดอริปีเนมอาจมีความคุ้มค่ามากกว่าอิมิปีเนม อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดตรงการเลือกใช้แบบจำลองที่ง่ายซึ่งอาจไม่เป็นตัวแทนที่ดีของการดำเนินโรคที่ซับซ้อน และต้นทุนที่นำมาใช้เป็นต้นทุนทางตรงเท่านั้น อาจจะไม่สามารถนำไปใช้ในความเป็นจริงได้ทั้งหมด

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบย้อนหลัง (Retrospective study) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและต้นทุนระหว่างยาสามัญและยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

- ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย
- ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย
- ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย

1.1 ทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ผู้วิจัยได้ทบทวนเอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องดังนี้ คือ โรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล แนวทางการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล ยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน วิธีการศึกษาชีวสมมูล การประเมินทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ หรือความคุ้มค่าทางการแพทย์ สำหรับการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การศึกษาทางคลินิกถึงความเท่าเทียมกันของยาสามัญและยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน และการศึกษาทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ของยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินในโรคปอดอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล นอกจากนี้ยังได้ศึกษาข้อมูลการเก็บต้นทุนในการรักษาโรคของโรงพยาบาลในทุกสิทธิ์การรักษา เพื่อนำข้อมูลที่เหมาะสมที่สุดมาใช้ในการวิจัย

1.2 คัดเลือกโรงพยาบาลที่จะดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยเลือกโรงพยาบาลราชวิถี ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับสูงกว่าตติยภูมิ (Super-tertiary care) ขนาด 1,200 เตียง เป็นสถานที่ทำการวิจัย เนื่องจากเหตุผลด้านตำแหน่งที่ตั้ง ด้านความพร้อมและศักยภาพของบุคลากร รวมทั้งเป็นโรงพยาบาลที่ผู้วิจัยทำงานอยู่จึงได้รับความยินยอมและความร่วมมือจากบุคลากรที่เกี่ยวข้อง

1.3 ประชากร กลุ่มตัวอย่าง และเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลราชวิถีทุกคนที่ได้รับยาสามัญและยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลรายละ 1 คนที่ได้รับยาสามัญและยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยในอายุ 18 ปีขึ้นไปและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล
2. ผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญหรือยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเป็ยในขณะนั้น
2. ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินจริง (ข้อมูลในฐานข้อมูลการใช้ยาแต่หลังจากทบทวนเวชระเบียนแล้วไม่มีการใช้ยานี้จริง)
3. ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและได้รับยาสามัญหรือยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินเป็นระยะเวลาน้อยกว่า 48 ชั่วโมง
4. ผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินชื่อการค้าอื่น นอกเหนือจาก Yungjin[®]
5. ได้รับทั้งยาสามัญและยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินในเวลาใกล้เคียงกัน หรือต่อเนื่องกัน ทำให้ประเมินประสิทธิผลจากการใช้ยาได้ยากกว่าเป็นผลของยาตัวใด
6. ข้อมูลผลเคมีคลินิก หรือผลทางปฏิบัติการบางรายการไม่สมบูรณ์เพียงพอที่จะนำไปคำนวณ Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score⁽³⁶⁻³⁸⁾ (ภาคผนวก ข)
7. มีการติดเชื้อหลายระบบจนประเมินประสิทธิผลจากยาได้ยาก
8. ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษา (against advised) ขณะที่ยังได้รับยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน เช่น ขอกลับบ้านก่อนการรักษาสิ้นสุด หรือขอไปรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น แพทย์ทางเลือก

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ใช้การคำนวณหาขนาดตัวอย่างในงานวิจัยที่ต้องการเปรียบเทียบความเท่าเทียมกัน (equivalence trial) ของยาทั้ง 2 ชนิดในคน 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน (two independent group) และมีผลการตอบสนองหรือผลลัพธ์ 2 ทาง (dichotomous response)^(12, 39)

กำหนดให้ยาทั้ง 2 ตัวมีความแตกต่างกันในแง่อัตราการตอบสนองที่ดี (favorable response rate) ไม่เกินร้อยละ 10 ($\delta = 0.10$) ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ($\alpha = 0.05$) และอำนาจในการทดสอบเท่ากับร้อยละ 80 ($\beta = 0.20$)

$$Z_{\alpha} = Z_{0.05} = 1.96 \text{ (two-tail)}$$

$$Z_{\beta} = Z_{0.20} = 0.84 \text{ (two-tail)}$$

$$2N = 4p(1-p)(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 / \delta^2$$

โดยที่ $p =$ อัตราการตอบสนองที่ดีของยา (favorable response rate) = 0.70 ซึ่งได้มาจากการตอบสนองที่ดีโดยรวม (overall favorable response) จากการศึกษาของ Piyasirisilp และคณะ⁽¹¹⁾

$$2N = 4(0.70)(0.30)(1.96+0.84)^2/(0.10)^2$$

$$2N = 658.56 \text{ หรือประมาณ } 660 \text{ คน}$$

$$N = 330 \text{ หรือประมาณ } 330 \text{ คน}$$

ดังนั้นจะใช้ผู้ป่วยทั้งหมด 660 คน หรือกลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ 330 คน

1.4 จัดเตรียมอุปกรณ์ และเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการวิจัย

1.5 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

1.5.1 แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปและข้อมูลการได้รับยาของผู้ป่วย (ภาคผนวก ค)

1.5.2 แบบบันทึกต้นทุนที่ใช้ในการรักษาโรค (ต้นทุนทางตรงในมุมมองของโรงพยาบาล) (ภาคผนวก ง)

1.6 เสนอโครงการวิจัยผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย โดยเสนอผ่านโรงพยาบาลราชวิถี ซึ่งผ่านการพิจารณาโครงการวิจัยเมื่อวันที่ 27 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2555 และสิ้นสุดวันที่ 26 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2557

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการศึกษา

2.1 การเก็บข้อมูล

เก็บข้อมูล 3 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 ลักษณะทั่วไป (patients' characteristics) และสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วย (medical conditions) ส่วนที่ 2 เป็นข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการประเมินประสิทธิผลของการใช้ยา (effectiveness) ในส่วนที่ 1 และ 2 ได้จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในและเอกสารที่เกี่ยวข้องโดยผู้วิจัยเป็นผู้เก็บข้อมูลเอง ส่วนที่ 3 เป็นการประเมินผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์ (economic evaluation) ซึ่งจะเก็บข้อมูลต้นทุนในการรักษาโรคจากฐานข้อมูลกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม (Disease Related Group, DRG) โดยขอความอนุเคราะห์ในการเก็บข้อมูลต้นทุนจากโปรแกรมเมอร์ ศูนย์คอมพิวเตอร์ รพ.ราชวิถี

2.2 การดำเนินการวิจัยมีขั้นตอนดังนี้

2.2.1 ดำเนินการขอรายชื่อผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญ หรือยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึงวันที่ 30 เมษายน พ.ศ. 2555 พร้อมทั้งข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ เช่น เพศ อายุ วันที่ได้รับยา การวินิจฉัยโรคตาม International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision version for 2010 (ICD-10) และข้อมูลต้นทุนในการรักษาโรคจากฐานข้อมูลกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม ศูนย์คอมพิวเตอร์ รพ.ราชวิถี

2.2.2 จากรายชื่อและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้จากศูนย์คอมพิวเตอร์ ผู้ทำการวิจัยได้คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัยเบื้องต้น โดยคัดเลือกผู้ป่วยในที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล โดยคัดเลือกจาก ICD-10 ที่ระบุการวินิจฉัยโรคไว้ว่าเป็นโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ไม่รวมถึงการติดเชื้อจากเชื้อไวรัส รา ปรสิต ซึ่งได้แก่ รหัส J 14 J 15 J 150-159 J 17-170 J18-189 (ภาคผนวก จ) ได้รับความยินยอม หรือยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินอย่างน้อย 48 ชั่วโมง และมีข้อมูลต้นทุนในการรักษาโรคครบถ้วน จากนั้นนำรายชื่อผู้ป่วยที่คัดเลือกได้ พร้อมทั้ง HN และ AN ไปให้ฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ เพื่อขอแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วยใน (medical records) มาทบทวน และคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าและออกจากการศึกษาในขั้นต่อไป

2.2.3 หลังจากคัดเลือกผู้ป่วยได้ตามเกณฑ์แล้ว นำผู้ป่วยมาจับคู่กันโดยใช้ propensity score (propensity score matching) ซึ่งติดตั้งเพิ่มเติมจากโปรแกรม SPSS version 19 (SPSS-IBM Co., Chicago, IL) เพื่อเป็นการลดปัจจัยกวน (confounding factor) ที่อาจเกิดจากอคติในการคัดเลือกผู้ป่วย (selection bias)⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ ให้ได้รับยาแต่ละชนิด และเป็นการปรับให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่มมีความเหมือน หรือเปรียบเทียบกันได้มากที่สุด (comparable) ซึ่งในที่นี้ผู้ป่วยจะได้รับยาตามสิทธิการรักษาและนโยบายการจ่ายยาของรพ.ราชวิถี โดยกำหนดให้กลุ่มทดลอง (treatment) คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน และกลุ่มควบคุม (control) คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน

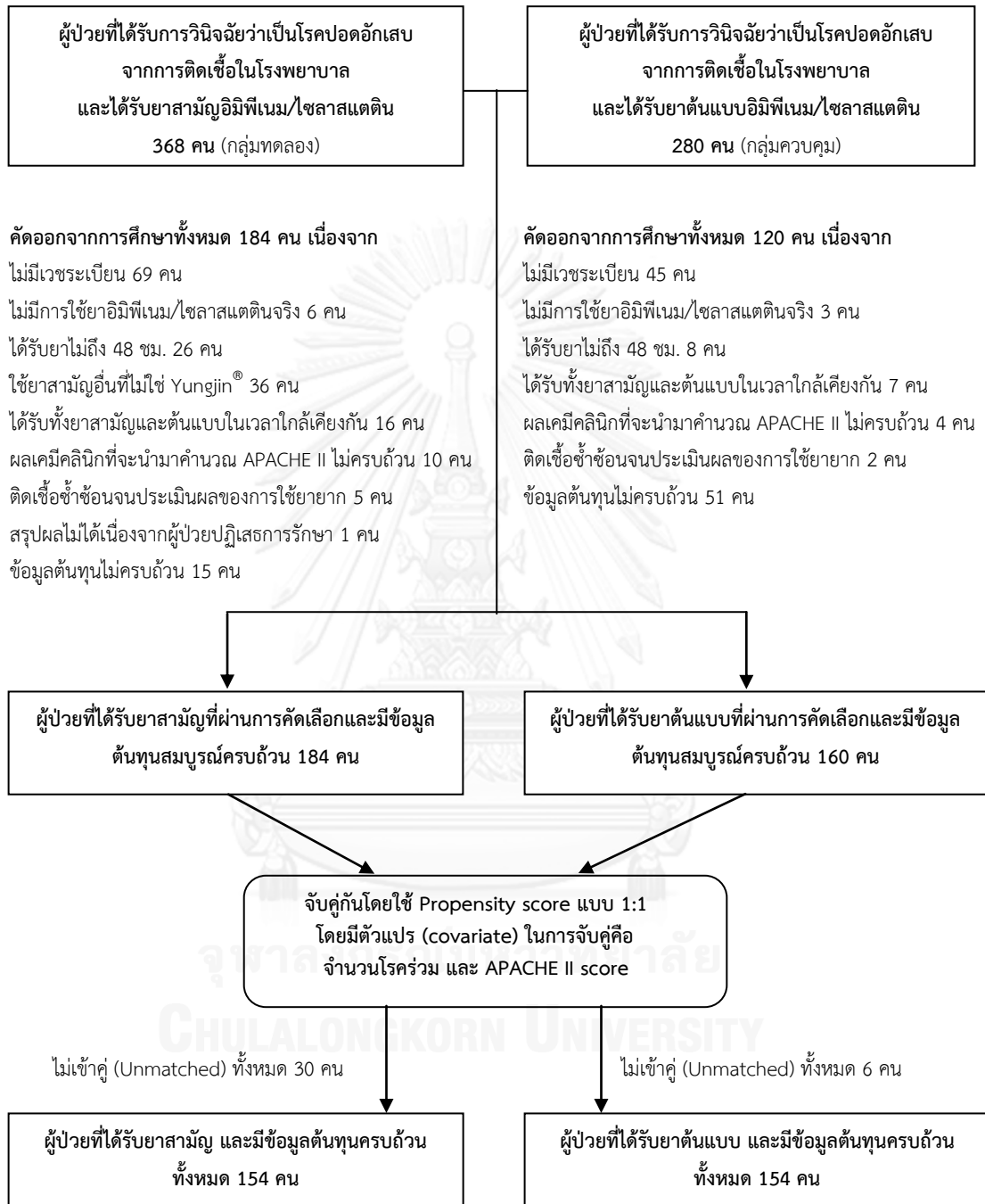
สำหรับการจับคู่กันระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดยใช้ propensity score (propensity score matching) จะใช้ตัวแปร (covariate) ทั้งหมด 2 ตัวแปรในการจับคู่ โดยที่ 2 ตัวแปรนี้เป็นปัจจัยกวนและส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ในการศึกษา⁽¹⁾ ได้แก่ จำนวนโรคที่เป็นร่วม (number of comorbidity) และ APACHE II score ซึ่งจะวัดภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังจากที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หากภายใน 24-48 ชั่วโมงไม่มีผลทางห้องปฏิบัติการที่ต้องการครบถ้วนเพื่อนำมาคำนวณ APACHE II score จะเลือกผลปฏิบัติการในวันถัดมาแต่ต้องไม่เกิน 72 ชั่วโมง เนื่องจากถ้าเกินช่วงเวลานี้ APACHE II score ที่คำนวณได้ อาจจะเป็นผลของการใช้ยา หรือการรักษาอื่น ๆ ทำให้ไม่สามารถประเมินความรุนแรงของโรคที่แท้จริงได้ (เช่น ผู้ป่วยได้รับยา หรือได้รับการรักษาโรคแล้วอาการดีขึ้น เมื่อคำนวณ APACHE II score ได้คะแนนที่ต่ำ ทำให้ไม่ทราบว่าการที่คะแนนต่ำเนื่องมาจากความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยรายนั้นไม่มาก หรือคะแนนที่ต่ำเป็นผลมาจากยาหรือการรักษาที่ได้โดยที่ก่อนหน้านี้คะแนนอาจจะสูงกว่านี้ ดังจะเห็นได้ว่าการประเมินการตอบสนองในการรักษาโรคติดเชื้อทั่ว ๆ ไป รวมทั้งโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลก็จะทำการประเมินที่ 48-72 ชั่วโมงเช่นกัน) นอกจากนี้อายุของผู้ป่วยจะรวมเป็นคะแนน (age points) ส่วนหนึ่งใน APACHE II score แล้ว จึงไม่นำอายุมาเป็นตัวแปรในการจับคู่ร่วมด้วย⁽³⁶⁻³⁸⁾ (ภาคผนวก ข)

ในการจับคู่จะใช้วิธีเลือกค่าที่ใกล้เคียงกันมากที่สุด (“1:1 nearest neighbor matching”) ไม่มีการนำค่านั้นมาใช้ซ้ำ (matching without replacement) และเพื่อให้ได้ค่าที่ดีที่สุด (best match) จะเลือกใช้ค่าความต่าง (caliper) ที่มากที่สุดของ ของ propensity score ในแต่ละคู่เท่ากับ 0.175 โดยจะเลือกผู้ป่วยที่ได้รับน้ำหนักคะแนน (weight) เป็น 1 ของในแต่ละกลุ่ม

ซึ่งจะหมายถึง ได้รับการจับคู่ คือ มี propensity score ที่เท่าหรือใกล้เคียงกัน (matched) ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับน้ำหนักคะแนนเป็น 0 จะหมายถึง ไม่ได้รับการจับคู่ (unmatched) คือ มี propensity score แตกต่างกันจนไม่สามารถจับคู่กันได้^(41, 42) (ภาคผนวก ฉ)

ขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดเข้าและออก แสดงดังภาพที่ 3





ภาพที่ 3 แสดงขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและออก (study flow)

2.2.4 หลังการจับคู่โดยใช้ propensity score แล้ว จะทำการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ได้รับการคัดเลือก (matched cases) และข้อมูลต้นทุนในการรักษาโรคของผู้ป่วยทุกราย เพื่อเก็บข้อมูลใน 3 ส่วน คือ

ส่วนที่ 1 เป็นลักษณะทั่วไป (patients' characteristics) และสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วย (medical conditions) เช่น เพศ (gender) อายุ (age) สิทธิการรักษา (scheme) ประเภทของหอผู้ป่วย (department) ชนิดของแบคทีเรียที่เป็นเชื้อก่อโรค (type of bacteria) โรคประจำตัว (underlying diseases) จำนวนโรคร่วม (number of comorbidity) APACHE II score ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะใน 30 วัน

ส่วนที่ 2 เป็นข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการประเมินประสิทธิผลของการใช้ยา (effectiveness) โดยประเมินในวันที่สิ้นสุดการใช้ยา (end of imipenem/cilastatin treatment) หากผู้ป่วยเสียชีวิต (death) ก่อนสิ้นสุดการรักษาจะประเมินในวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิต ซึ่งประเมินจากผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcomes) และผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา (microbiological outcomes)

ผลลัพธ์ทางคลินิกจะเป็นผลลัพธ์หลัก (primary outcome) ซึ่งจะประเมินจากบันทึกการเข้ารับการรักษาตัวของผู้ป่วย (admission notes) บันทึกประจำวันของแพทย์ (progress note) บันทึกของเภสัชกร (pharmacist note) บันทึกการพยาบาล (nurse notes) รวมทั้งใบปรึกษาในแผนก และนอกแผนก (consultation forms) โดยการประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกจะได้ข้อมูลดังต่อไปนี้ คือ หาย (cure) ดีขึ้น (improvement) แย่ลงหรือไม่เปลี่ยนแปลง (worsening or persistence) เสียชีวิต (death) ประสิทธิภาพที่ดีโดยรวม (overall favorable response) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions) ระยะเวลาที่ได้รับยาอิมิพีแนม/ไซลาสแตติน (duration of treatment) ที่มีการบันทึกไว้ในเวชระเบียน สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจะคิดจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์นั้น

ผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยาเป็นผลลัพธ์หลักเช่นเดียวกับผลลัพธ์ทางคลินิก โดยมีแหล่งในการประเมินผลลัพธ์จากแหล่งเดียวกันและจะได้ข้อมูลดังต่อไปนี้ คือ ไม่พบเชื้อ (eradication) ยังคงพบเชื้อ (persistence) ติดเชื้อซ้ำซ้อน (super-infection) และสรุปผลไม่ได้ (undetermined)

สำหรับสถานะของผู้ป่วยขณะจำหน่าย (discharge status) และจำนวนวันที่รับการรักษาในโรงพยาบาล (length of stay) จะประเมินจากใบสรุปข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยใน (general in patient summary) และแบบรายงานสรุปการจำหน่ายผู้ป่วย (discharge summary report) ในวันที่ผู้ป่วยกลับบ้าน หรือวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตโดยที่สถานะของผู้ป่วยขณะจำหน่าย โดยที่จะจำแนกสถานะของผู้ป่วยดังนี้คือ หาย (complete recovery) ดีขึ้น (improved) ไม่ดีขึ้น (not improved) และเสียชีวิต (death)

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลอื่น ๆ เพิ่มเติม ได้แก่ ขนาดของยารวมที่ได้รับต่อวัน (total dose per day) รวมทั้งการได้รับยาปฏิชีวนะอื่นร่วม (concomitant antibiotics)

ส่วนที่ 3 เป็นการประเมินผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์ (economic evaluation) โดยเก็บข้อมูลต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดจากการใช้ยาอิมิพี

เนม/ไซลาสแตติน (total treatment costs) ซึ่งเป็นต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical costs) ในมุมมองของโรงพยาบาล (hospital perspective) โดยที่ต้นทุนรวมในการรักษาโรคได้มาจากผลรวมของค่ายาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (imipenem/cilastatin costs) ค่าตรวจวินิจฉัยทางการแพทย์/ห้องปฏิบัติการ (laboratory costs) ค่าตรวจทางรังสีวิทยา ค่าบริการเกี่ยวกับการพยาบาล (administration costs) และค่าเตียง/ค่าห้อง (room costs) ของผู้ป่วยทุกราย โดยเป็นต้นทุนที่คิดตามระยะเวลาที่ได้รับยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน ต้นทุนเหล่านี้ได้จากการประมาณค่า (estimate) เนื่องจากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง จึงอาจทำให้เก็บข้อมูลต้นทุนที่แท้จริง (real costs) ไม่ได้เหมือนในการศึกษาแบบไปข้างหน้า

สำหรับค่ายาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน จะคิดจากขนาดยาที่มีการติดเชื้อในระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe infection) คือ ขนาดยา 1 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง (1 gram intravenous every 6 hours) (ตารางที่ 17) เนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากที่รับการรักษาในรพ.ราชวิถีมักจะมีโรคร่วมและภาวะแทรกซ้อนมาก นอกจากนี้จากการที่เป็นโรงพยาบาลระดับที่สูงกว่าตติยภูมิผู้ป่วยมักถูกส่งต่อมารับการรักษา ดังนั้นจึงมีการติดเชื้อในระดับปานกลางถึงจะรุนแรง และต้นทุนราคาภายในช่วง 5 ปีที่เก็บข้อมูลผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงน้อย แต่อย่างไรก็ตามมีการปรับค่าของเงินให้เป็นมูลค่าปัจจุบันโดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค ซึ่งการปรับค่าของเงินโดยดัชนีผู้บริโภคนี้จะกระทบต้นทุนทุกชนิด รวมทั้งต้นทุนราคาขายดังกล่าวรายละเอียดในลำดับต่อไป

สำหรับต้นทุนอื่น ๆ อ้างอิงจากต้นทุนจริงในฐานะข้อมูลกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม (Disease Related Group, DRG) ตลอดช่วงที่ผู้ป่วยรับการรักษาในโรงพยาบาลจนกระทั่งจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล หรือเสียชีวิตในครั้งนั้น ซึ่งข้อมูลต้นทุนที่ได้จากศูนย์คอมพิวเตอร์ รพ.ราชวิถีจะเป็นต้นทุนรวมในการรักษาทุกโรค (overall treatment costs) มีรายละเอียดต้นทุนปลีกย่อยในทุกหมวดค่าใช้จ่าย และฐานข้อมูลมีความสมบูรณ์ครบถ้วน เมื่อเทียบกับการใช้ต้นทุนจริงจากแผนกการเงินและบัญชี เนื่องจากเป็นหลักฐานในการเรียกเก็บเงินของโรงพยาบาล แต่สำหรับการศึกษานี้จะประมาณค่าโดยใช้ต้นทุนหลักที่กล่าวข้างต้นเพียงบางหมวดที่สำคัญเท่านั้นซึ่งได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ตัวอย่างและรายละเอียดของการประมาณต้นทุนรวมในการรักษาโรค ดังตารางที่ 18

นอกจากนี้ยังได้มีการปรับต้นทุน (ค่าของเงินบาท) ให้อยู่ในปี พ.ศ. 2556 โดยจะใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index, CPI) หมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา (medical care) ปีพ.ศ. 2554 เป็นปีฐานในการปรับต้นทุน⁽⁴³⁾ เนื่องจากในการศึกษานี้ต้นทุนอยู่ในช่วงปี พ.ศ. 2551 ถึง พ.ศ. 2555 เป็นการปรับค่าของเงินจากอดีตมาสู่ปัจจุบัน ซึ่งมีความแตกต่างในเรื่องของเวลากับค่าของเงินมาเกี่ยวข้อง เช่น เงินเฟ้อ (inflation) จึงมีการนำดัชนีราคาผู้บริโภคมาคิดร่วมด้วย และนำค่าเฉลี่ยดัชนีราคาผู้บริโภคในแต่ละปีมาคิด เนื่องจากดัชนีราคาผู้บริโภคของประเทศไทยจะเก็บสถิติเป็นรายเดือน⁽¹⁷⁾ ตัวอย่างการคำนวณดังตารางที่ 19

ตารางที่ 17 ต้นทุนค่ายาต่อหน่วยและต่อวันในขนาดยา 1 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดทุก 6 ชั่วโมงของ ยาสามัญ (Yungjin[®]) และยาต้นแบบ (Tienam[®]) อิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (อ้างอิงจากต้นทุนราคายา ของกลุ่มงานเภสัชกรรม รพ.ราชวิถี ณ วันที่ 23 มีนาคม พ.ศ. 2556)

ยา (ขนาดยา)	ขนาดที่ใช้ในการรักษา (dosage regimen)	ต้นทุนต่อหน่วย (Cost/unit) (บาท)	ต้นทุนต่อวัน (Cost/day) (บาท)
Yungjin [®] 500 มิลลิกรัม	1 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือด ทุก 6 ชั่วโมง	288.90	2,311.20
Tienam [®] 500 มิลลิกรัม		640.93	5,127.44

ตารางที่ 18 ตัวอย่างการประมาณต้นทุนรวมในรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่ เกิดจากการใช้ยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (total treatment costs) กรณีได้รับยาทั้งหมด 14 วัน

ยา	ค่าตรวจวินิจฉัย ทางการแพทย์/ ห้องปฏิบัติการ ต่อวัน (laboratory costs) ^a (บาท)	ค่าตรวจทาง รังสีวิทยา (ค่าภาพถ่าย เอ็กซเรย์) (chest x- ray costs) ^b (บาท)	ค่าบริการเกี่ยวกับ การพยาบาล ต่อวัน (administration costs) ^c (บาท)	ค่าเตียง/ ค่าห้อง ต่อวัน (room costs) ^d (บาท)	ค่ายาอิมิพีเนม/ ไซลาสแตติน ต่อวัน (imipenem/ cilastatin costs) ^e (บาท)	ระยะเวลาที่ได้รับ ยาอิมิพีเนม/ ไซลาสแตติน (duration of treatment) ^f (วัน)	ต้นทุนรวม ในการรักษาโรค (total treatment costs) (บาท)
ยาสามัญ (Yungjin [®])	300 + (120×14/7) = 300 + 240	200×14/7 = 400	500	200	2,311.20	14	=[(300+500+200 +2,311.20)×14] +240+400 = 46,996.80
ยาต้นแบบ (Tienam [®])	300	200×14/7 = 400	500	200	5,127.44	14	=[(300+500+200 +5,127.44) × 14] +400 = 85,784.16

หมายเหตุ การประมาณต้นทุนในแต่ละหมวดค่าใช้จ่ายนั้นประมาณบนพื้นฐานของความเป็นจริงและ เป็นไปตามมาตรฐานของการรักษาโรค

^a ได้แก่ ค่าโลหิตวิทยา ค่าเคมีคลินิก ค่าผลการเพาะเชื้อ และค่าผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยา ซึ่ง โดยปกติอาจไม่มีการส่งผลเหล่านี้ทุกรายการในทุกวัน แต่ได้ประมาณค่าที่ราคานี้ (300 บาทต่อวัน) เพื่อเป็นการถ่วงเฉลี่ยกัน และในกรณีที่ใช้ยาสามัญยังมีการรวมค่าแผ่นทดสอบความไวของยา (sensitivity disk) ไม้ด้วย ซึ่งโดยปกติจะทดสอบความไวของยา 2 ครั้งต่อการใช้ยา 14 วัน (ประมาณ 7 วัน/ครั้ง) และใช้แผ่นทดสอบความไวของยาครั้งละ 1 แผ่น (7 วัน/ครั้ง/แผ่น) เพื่อประกอบการ พิจารณาเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่ไวต่อเชื้อ และเพื่อประเมินผลการรักษา โดยแผ่นทดสอบความไวนี้มี

ต้นทุนประมาณ 120 บาทต่อแผ่น กรณียาต้นแบบจะไม่คิดต้นทุนแผ่นทดสอบความไว เนื่องจากบริษัทยาจะแถมแผ่นทดสอบความไวนี้ให้

^b ต้นทุนค่าตรวจรังสีวิทยาในที่นี้ หมายความว่าเฉพาะค่าภาพถ่ายเอ็กซเรย์บริเวณหน้าอกเท่านั้น ซึ่งโดยปกติจะใช้ในการวินิจฉัย รวมทั้งใช้ประเมินผลในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล และในการรักษาโรค 7 วันจะมีการถ่ายเอ็กซเรย์โดยเฉลี่ยประมาณ 1 ครั้ง โดยต้นทุนค่าภาพถ่ายเอ็กซเรย์นี้ประมาณครั้งละ 200 บาท

^c ได้แก่ ค่าบริหารยาในโรงพยาบาล ค่านี้เป็นตัวเลขจริงที่อ้างอิงจากต้นทุนจริงในฐานข้อมูลกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม (Disease Related Group, DRG) ของรพ.ราชวิถี

^d ประมาณต้นทุนเป็นค่าเฉลี่ยสามัญในผู้ป่วยทุกราย ค่านี้เป็นตัวเลขจริงที่อ้างอิงจากต้นทุนจริงในฐานข้อมูลกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม (Disease Related Group, DRG) ของรพ.ราชวิถี

^e ต้นทุนค่ายาอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินเป็นต้นทุนจริงต่อวัน โดยคิดที่ขนาดยา 1 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือด ทุก 6 ชั่วโมง

^f ตัวเลขนี้เป็นเพียงตัวอย่างในการคำนวณเพื่อประมาณต้นทุนในการรักษาโรค ในการศึกษานี้จะใช้ระยะเวลาจริงที่ได้รับยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งจะได้จากการเก็บข้อมูลในส่วนประสิทธิผลของการใช้ยา เพื่อนำมาประมาณต้นทุนในการรักษาโรค

หากกำหนดให้ต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล = T

ระยะเวลาที่ได้รับยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน = D

ค่าแผ่นทดสอบความไวของยา = S (ไม่คิดต้นทุนนี้กรณีได้รับยาต้นแบบ)

ค่าตรวจวินิจฉัยทางการแพทย์/ห้องปฏิบัติการต่อวัน = L [โดยที่ $L = 300 + (S \times D / 7)$]

ค่าตรวจทางรังสีวิทยา(ค่าภาพถ่ายเอ็กซเรย์) = X (โดยที่ $X = 120 \times D / 7$)

ค่าเตียง/ค่าห้องต่อวัน = R

ค่าบริการเกี่ยวกับการพยาบาลต่อวัน = A

ค่ายาอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินต่อวัน = I

สามารถเขียนสมการของต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล ได้ดังนี้คือ

$$T (\text{ยาสามัญอิมิพีเนมไซลาสแตติน}) = [(300 + A + R + I) \times D] + (S \times D / 7) + X$$

$$T (\text{ยาต้นแบบอิมิพีเนมไซลาสแตติน}) = [(300 + A + R + I) \times D] + X$$

ตารางที่ 19 ตัวอย่างการปรับต้นทุน (ค่าของเงินบาท) ให้อยู่ในปีพ.ศ. 2556 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index, CPI) หมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา (medical care) ปีพ.ศ. 2554 เป็นปีฐานในการปรับต้นทุน⁽⁴³⁾

ปีพ.ศ.	2551	2552	2553	2554	2555	2556
ดัชนีราคาผู้บริโภค (CPI) หมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา	98.92	99.31	99.41	100.01	100.96	101.94

ต้นทุน (มูลค่าเงิน) ณ ปัจจุบัน (present value) = $\frac{\text{ต้นทุนในอดีต} \times \text{CPI ในปีปัจจุบัน}}{\text{CPI ในอดีต}}$

เช่น ต้นทุนรวมในการรักษาโรคปี พ.ศ. 2551 คิดเป็นเงิน 10,000 บาท จะคิดเป็นต้นทุนรวมในการรักษาโรคปี พ.ศ. 2556 = $10,000 \times \frac{101.94}{98.92} = 10,305.30$ บาท

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย

3.1 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ Statistical Package for the Social Sciences for windows version 19.0, (SPSS-IBM Co., Chicago, IL).

3.1.1 สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) จะแสดงข้อมูลเป็นความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ากลางของข้อมูล (กรณีที่มีการแจกแจงของข้อมูลไม่เป็นปกติ) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับข้อมูลที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) ดังนี้

- ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ อายุ จำนวนโรคร่วม APACHE II score
- ขนาดของยารวมที่ได้รับต่อวันและระยะเวลาที่ได้รับยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน
- จำนวนวันที่รับการรักษาในโรงพยาบาล

โดยใช้ paired t-test (two-tailed) เนื่องจากกระบวนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าและออกในการศึกษานี้ มีการจับคู่กันโดยใช้ propensity score ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยในคู่หนึ่ง ๆ มีความเหมือนกันมากที่สุด และหากมีการแจกแจงของข้อมูลไม่เป็นปกติจะใช้สถิติที่ไม่ใช้พารามิเตอร์ (non-parametric) ซึ่งในที่นี้จะใช้ Wilcoxon Signed Ranks test

3.1.2 สถิติเชิงอนุมาน (inferential statistics) จะใช้กับข้อมูลดังต่อไปนี้

ทดสอบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม ที่เป็นตัวแปรแยกประเภท (categorical variables) ดังนี้

- ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ เพศ ประเภทของหอผู้ป่วย ชนิดของแบคทีเรียที่เป็นเชื้อก่อโรค โรคประจำตัว ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะใน 30 วัน
- การประเมินประสิทธิผลจากยา ได้แก่ ผลลัพธ์ทางคลินิก ผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา อาการไม่พึงประสงค์จากยา และสถานะของผู้ป่วยขณะจำหน่าย
- การได้รับยาปฏิชีวนะอื่นร่วม

โดยใช้ Mc Nemar test เนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษานี้มีการจับคู่กัน นอกจากนี้ในส่วนของการประเมินประสิทธิผลจากยา ซึ่งได้แก่ ผลลัพธ์ทางคลินิก ผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา อาการไม่พึงประสงค์จากยา และสถานะของผู้ป่วยขณะจำหน่าย นอกจากนี้ได้มีการคำนวณค่า pair-matched odds ratios (OR), estimated absolute differences, and estimated number needed to treat (NNT) เพื่อเป็นการเปรียบเทียบผลกระทบของการใช้ยาทั้ง 2 รายการซึ่งทำให้เห็นความแตกต่างที่ชัดเจนยิ่งขึ้น ระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ใช้คือ $\alpha = 0.05$

3.2 การวิเคราะห์และการประเมินผล

3.2.1 วิเคราะห์ลักษณะทั่วไป และสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วย

3.2.2 เปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาในด้านต่าง ๆ ดังนี้

ผลลัพธ์ทางคลินิก จำแนกผลลัพธ์ดังนี้คือ หาย ดีขึ้น แย่ลงหรือไม่เปลี่ยนแปลง เสียชีวิต ประสิทธิผลที่ดีโดยรวม

ผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา จำแนกผลลัพธ์ดังนี้คือ ไม่พบเชื้อ ยังคงพบเชื้อ ติดเชื้อซ้ำซ้อน สรุปผลไม่ได้

สถานะของผู้ป่วยขณะจำหน่าย จำแนกดังนี้คือ หาย ดีขึ้น ไม่ดีขึ้น และเสียชีวิต
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จะจำแนกตามระบบที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์
ระยะเวลาที่ได้รับยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน
จำนวนวันที่รับการรักษาในโรงพยาบาล

3.2.3 ข้อมูลอื่น ๆ เพิ่มเติม เช่น ขนาดของยารวมที่ได้รับต่อวัน (total dose per day) และการได้รับยาปฏิชีวนะอื่นร่วม (concomitant antibiotics)

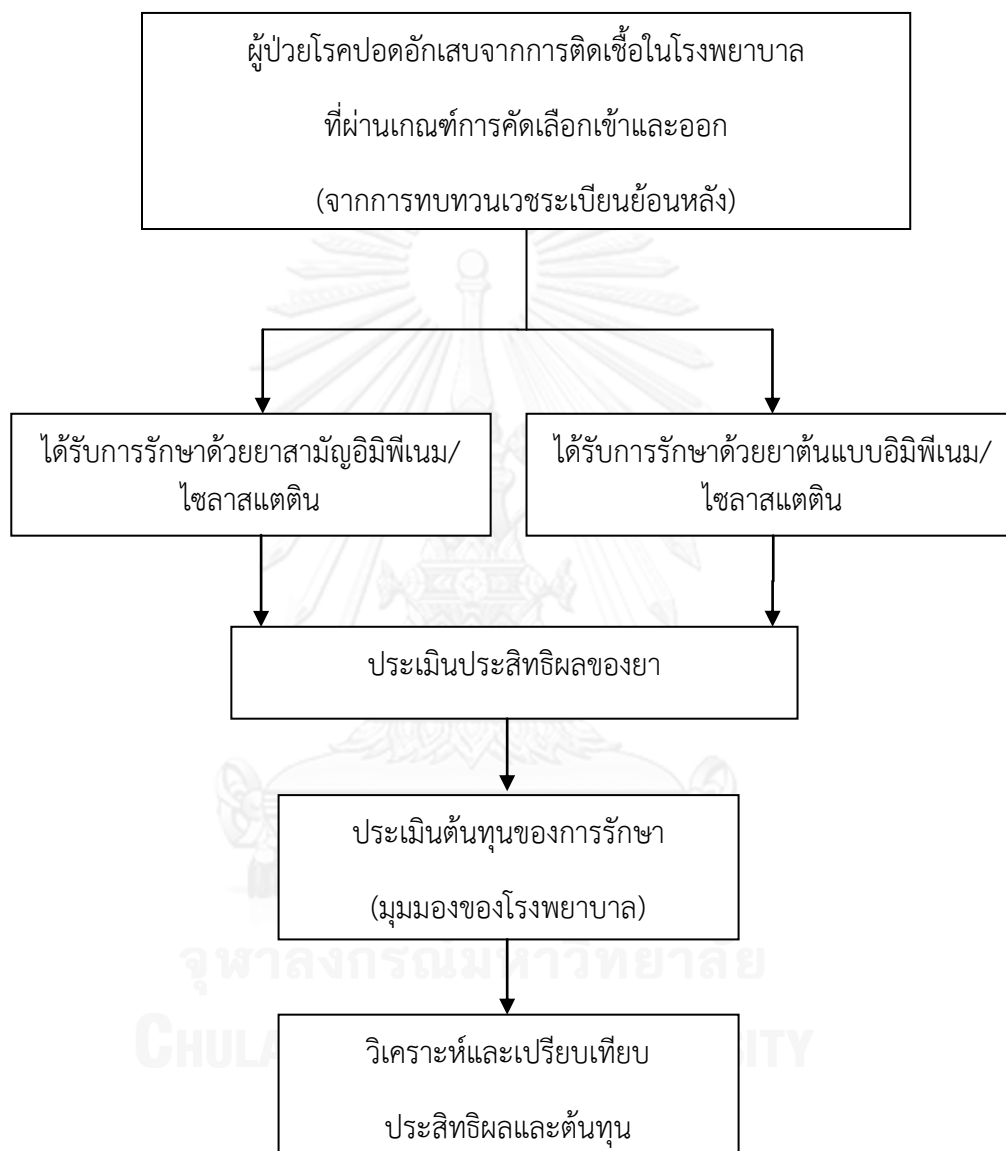
3.2.4 เปรียบเทียบต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (ในมุมมองของโรงพยาบาล) โดยเปรียบเทียบในรูปของต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 ราย (cost per case) และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)

เนื่องจากมีตัวแปรเกี่ยวกับต้นทุนหลายตัวที่มีการเปลี่ยนแปลงไปตามเวลา จึงต้องมีการจัดการกับความไม่แน่นอนที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์ โดยการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ (sensitivity analysis) ในการศึกษาครั้งนี้ใช้การวิเคราะห์ความไวแบบทิศทางเดียว (univariate หรือ one-way sensitivity analysis) โดยการเปลี่ยนแปลงตัวแปรเพียง 1 ตัว ขณะที่ตัวแปรอื่น ๆ มีค่าคงที่ และดูผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงตัวแปรนั้นต่อผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์ ซึ่งในที่นี้คืออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม สำหรับตัวแปรสำคัญที่ทำการเปลี่ยนแปลงได้แก่ ต้นทุนค่าผู้บริโภคน และต้นทุนค่ายาทั้งยาสามัญและยาต้นแบบ

3.3 สรุปและรายงานผลการวิจัย

ภาพที่ 4

แผนภาพแสดงขั้นตอนการวิจัย



บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายผล

การเสนอผลการวิจัยและอภิปรายผล แบ่งออกเป็น 4 ตอน ได้แก่

ตอนที่ 1 ลักษณะทั่วไป (patients' characteristics) และสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วย (medical conditions)

ตอนที่ 2 การประเมินประสิทธิผลของการใช้ยา (effectiveness)

- ผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcomes)
- ผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา (microbiological outcomes)
- อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions)
- ระยะเวลาที่ได้รับยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (duration of treatment)
- จำนวนวันที่รับการรักษาในโรงพยาบาล (length of stay)
- สถานะของผู้ป่วยขณะจำหน่าย (discharge status)

ข้อมูลอื่น ๆ เพิ่มเติม ได้แก่

- ขนาดของยารวมที่ได้รับต่อวัน (total dose per day)
- การได้รับยาปฏิชีวนะอื่นร่วม (concomitant antibiotics)

ตอนที่ 3 การประเมินผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์ (economic evaluation)

- ต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (total treatment costs)
- ต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 ราย (cost per case)
- อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)

ตอนที่ 4 การวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ (sensitivity analysis)

- การวิเคราะห์ผลความไวของผลลัพธ์โดยการเปลี่ยนแปลงดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index, CPI)
- การวิเคราะห์ผลความไวของผลลัพธ์โดยการเปลี่ยนแปลงต้นทุนค่ายาทั้งยาสามัญและยาต้นแบบ (drug costs)

ตอนที่ 1 ลักษณะทั่วไป และสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วย

จากตารางที่ 20 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย และสถานะทางสุขภาพโดยรวมไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ยกเว้นอายุ และโรคประจำตัว เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โดยมีรายละเอียดดังนี้คือ

- **เพศ** พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มเป็นเพศชายจำนวนมากกว่าครึ่งหนึ่ง (มากกว่าร้อยละ 50 ในทั้ง 2 กลุ่ม)

- **อายุ** พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบจะมีอายุเฉลี่ยที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสามัญ และประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมดอยู่ในช่วงอายุ 60-79 ปี สำหรับอายุที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินี้ อาจมาจากการที่ไม่ได้นำอายุไปเป็นตัวแปรในการจับคู่โดยใช้ propensity score เนื่องจากอายุจะรวมอยู่ใน APACHE II score ซึ่งเป็นตัวแปรหนึ่งในการนำมาจับคู่โดยใช้ propensity score อยู่แล้ว นอกจากนี้ยังลดการใช้ตัวแปรในการจับคู่ (covariate) ที่ซ้ำซ้อนกัน ซึ่งการใช้ตัวแปรจำนวนมาก จะส่งผลทำให้จำนวนผู้ป่วยที่จับคู่กันได้มีจำนวนน้อยลง และหากจำนวนผู้ป่วยน้อยลงยังส่งผลต่ออำนาจในการทดสอบทางสถิติ (power)

- **สิทธิการรักษาโรค** จะพบว่าในกลุ่มที่ได้รับสามัญ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 80 เป็นผู้ป่วยที่ใช้สิทธิ์ประกันสุขภาพถ้วนหน้า รองลงมาประมาณร้อยละ 14 ใช้สิทธิ์ประกันสังคม ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 80 ใช้สิทธิ์ข้าราชการและรัฐวิสาหกิจ รองลงมาประมาณร้อยละ 7 ใช้สิทธิ์ประกันสุขภาพถ้วนหน้า

- **ประเภทของหอผู้ป่วย** ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ส่วนใหญ่จะอยู่ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมเนื่องจากโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลเป็นโรคทางอายุรกรรม ประกอบกับผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอายุรกรรมมักจะมีโรคร่วม หรือโรคประจำตัวหลายโรค ดังนั้นจึงมีการใช้ยาจำนวนมาก และใช้ยาหลายชนิด รวมทั้งมีการใช้ยาอิมิพีแนม/ไซลาสเตตินในอัตราที่สูงด้วย

- **ชนิดของแบคทีเรียที่เป็นเชื้อก่อโรค** เชื้อก่อโรคส่วนมากที่พบในทั้ง 2 กลุ่มเป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดคือยาหลายขนาน โดยพบว่า *Acinetobacter baumannii* MDR เป็นเชื้อก่อโรคมากที่สุด (ประมาณ 1 ใน 4) สอดคล้องกับการศึกษาของ Werasak และคณะ⁽¹³⁾ ที่ทำการศึกษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลศิริราช ในปีพ.ศ. 2550 ถึง พ.ศ. 2552 และสอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาในทวีปเอเชียของ Chawla และคณะ⁽¹⁹⁾ นอกจากนี้การศึกษาในรพ.มหาราชนครเชียงใหม่ พบว่าการมีประวัติได้รับยาอิมิพีแนมเป็น 1 ในปัจจัยเสี่ยงของการเกิด *Acinetobacter baumannii* MDR⁽¹³⁾

นอกจากนี้ยังพบว่ารพ.ราชวิถีมีการใช้ยาในกลุ่ม carbapenem ในปริมาณสูง โดยจะพบว่าเป็น 1 ใน 10 ของยาที่มีมูลค่าการใช้สูงของรพ.ราชวิถีในช่วงปี พ.ศ. 2551 ถึง พ.ศ. 2555 และแพทย์ทุกท่านสามารถสั่งยาอิมิพีแนม/ไซลาสเตตินได้ ดังนั้นจึงได้มีการประกาศนโยบายการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล ในเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2556 โดยเป็นยาที่ต้องมีการประเมินความ

เหมาะสมในการใช้ยา ซึ่งแพทย์ทุกท่านสามารถสั่งใช้ยาได้ในช่วง 5 วันแรกของการรักษา ระหว่างรอผลการเพาะเชื้อ แต่หลังจากนั้นจะต้องมีการขออนุมัติการใช้ยานี้โดยมีอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ หรืออายุรแพทย์โรคปอดเป็นผู้อนุมัติ เพื่อควบคุมให้มีการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล และลดปัญหาการเกิดเชื้อดื้อยา

สำหรับเชื้อก่อโรคอื่น ๆ รองลงมาได้แก่ *Escherichia coli* ESBLs, *Pseudomonas aeruginosa* MDR, MRSA, *Klebsiella pneumoniae* ESBLs ซึ่งเชื้อเหล่านี้เป็นเชื้อดื้อยาที่เป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศไทย^(11, 13) และหลาย ๆ ประเทศ⁽¹⁹⁾

- **จำนวนโรคร่วม** ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีจำนวนโรคร่วมที่ใกล้เคียงกันประมาณเกือบ 10 โรค จัดว่าผู้ป่วยมีโรคอื่น ๆ ร่วมด้วยมาก

- **โรคประจำตัวและ APACHE II score** โดยส่วนมากผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีโรคประจำตัวซึ่งเป็นโรคเรื้อรังที่ไม่แตกต่างกัน ยกเว้น โรคความดันโลหิตสูง และโรคเบาหวาน ซึ่งเป็นโรคประจำตัวที่พบในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมากที่สุดตามลำดับ และพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบเป็นโรคดังกล่าวนี้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ซึ่งอธิบายได้จากการที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบมีอายุเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสามัญอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจทำให้มีจำนวนโรคร่วมมากเช่นกัน แต่อย่างไรก็ตาม APACHE II score (คะแนนที่บอกถึงความรุนแรงของโรค)⁽³⁷⁾ ของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หมายความว่า แม้อายุและโรคประจำตัวบางโรคมีความแตกต่างกัน แต่ความรุนแรงของโรคนั้นไม่แตกต่างกัน และจะเห็นว่า APACHE II score ค่อนข้างสูงในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม การทำนายความเสี่ยงในการเสียชีวิตของผู้ป่วยก็จะสูงมากขึ้นไปด้วย⁽³⁸⁾

- **ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 30 วัน** จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมากกว่าร้อยละ 90 ของทั้ง 2 กลุ่มได้รับยาปฏิชีวนะอื่น ๆ ภายใน 30 วันมาก่อน ซึ่งอาจจะเป็นเพราะโดยทั่วไปในช่วงแรกกรณีไม่ทราบผลการเพาะเชื้อ ผู้ป่วยจะได้รับยาอื่นเพื่อเป็นการให้แบบครอบคลุมเบื้องต้น (empirical treatment) จากนั้นเมื่อทราบผลเพาะเชื้อแล้ว จึงเปลี่ยนมาใช้ยานี้ หรือกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาอื่นมาก่อนแล้วไม่ตอบสนองหรืออาการไม่ดีขึ้นจึงได้รับยานี้เพื่อให้ครอบคลุมเชื้อที่กว้างกว่า หรือในกรณีที่ผู้ป่วยมีการส่งต่อมาจากโรงพยาบาลชุมชน หรือโรงพยาบาลจังหวัด ซึ่งยังไม่มียานี้จึงได้ยาอื่นมาก่อน

นอกจากลักษณะทั่วไป และสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วยหลายลักษณะในการศึกษา นี้ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการเกิดโรคปอดอักเสบการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดในประเทศแถบเอเชีย ซึ่งได้แก่ เพศชาย ผู้ป่วยสูงอายุ โรคเบาหวาน APACHE II score > 15 และการมีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนอย่างน้อย 2 สัปดาห์⁽¹⁹⁾

ตารางที่ 20 ลักษณะทั่วไป (patients' characteristics) และสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วย (medical conditions)

ลักษณะทั่วไป	ยาสามัญ อิมิพีแนม/ไซลาสแตติน (n=154)	ยาต้นแบบ อิมิพีแนม/ไซลาสแตติน (n=154)	P-value
เพศ			
ชาย	86 (55.9%)	81 (52.6%)	0.661
หญิง	68 (44.1%)	73 (47.4%)	
อายุ (ปี): Mean \pm SD			
18 – 39	20 (13.0%)	5 (3.2%)	< 0.001
40 – 59	44 (28.6%)	22 (14.3%)	
60 – 79	70 (45.4%)	71 (46.1%)	
> 80	20 (13.0%)	56 (36.4%)	
สิทธิการรักษา			
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	124 (80.5%)	21 (6.8%)	-
ประกันสังคม	22 (14.4%)	6 (3.9%)	
ข้าราชการและรัฐวิสาหกิจ	7 (4.5%)	127 (82.5%)	
ชำระเงินเอง	1 (0.6%)	-	
ประเภทของหอผู้ป่วย			
อายุรกรรม	113 (73.4%)	116 (75.3%)	0.795
ศัลยกรรม	37 (24.0%)	33 (21.4%)	
อื่น ๆ	4 (2.6%)	5 (3.3%)	
แบคทีเรียที่เป็นเชื้อก่อโรค*			
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR	38 (24.7%)	39 (25.3%)	1.000
<i>Escherichia coli</i> ESBLs	24 (15.6%)	16 (10.4%)	0.215
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	19 (12.3%)	14 (9.1%)	0.458
MRSA	8 (5.2%)	6 (3.9%)	0.791
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBLs	5 (3.2%)	5 (3.2%)	1.000
Enterococcus spp.	6 (3.9%)	1 (0.6%)	0.125
จำนวนโรคร่วม			
Mean \pm SD	9.4 \pm 3.0	9.6 \pm 3.5	0.678
โรคประจำตัว*			
Hypertension	53 (34.4%)	79 (51.3%)	0.003
Diabetes Mellitus	37 (24.0%)	59 (38.3%)	0.014
Cancer (All types)	28 (18.2%)	25 (16.2%)	0.771
Chronic kidney diseases	11 (7.1%)	12 (7.8%)	1.000
Congestive heart failure	11 (7.1%)	6 (3.9%)	0.332
APACHE II score			
Mean \pm SD	18.2 \pm 6.5	18.7 \pm 6.1	0.407
จำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับยา	141 (91.6%)	141 (91.6%)	1.000
ปฏิชีวนะภายใน 30 วัน			

*ผู้ป่วย 1 รายอาจมีเชื้อก่อโรคมมากกว่า 1 ชนิด หรืออาจไม่มีเชื้อก่อโรคดังกล่าว รวมทั้งอาจมีโรคประจำตัวมากกว่า 1 โรค หรืออาจไม่มีโรคประจำตัวดังกล่าวจึงทำให้จำนวนผู้ป่วยรวมไม่เท่ากับ 154 ราย และร้อยละไม่เท่ากับ 100; SD = Standard deviation; MDR = Multidrug-resistant; ESBLs = Extended-spectrum β -lactamases; MRSA = Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

ตารางที่ 21 ประสิทธิภาพ (effectiveness) ของยาสามัญญ (generic) และยาต้นแบบ (original) อิมิพีเนม/ไซลาสแตตินในการรักษาผู้ป่วยโรคพอดอกเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล

ผลลัพธ์	ยาสามัญญอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (n=154)	ยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (n=154)	Odds Ratio ^a (95% CI)	Estimated absolute difference (95% CI)	Estimated number needed to treat	P-value
ผลลัพธ์ทางคลินิก						
ประสิทธิผลที่ดีโดยรวม	37 (24.0%)	58 (37.6%)	0.5 (0.3 to 0.9)	-13.6% (-23.8% to -3.4%)	7	0.010
- หาย	8 (5.2%)	11 (7.1%)	0.7 (0.3 to 1.8)	-1.9% (-3.7% to 7.8%)	52	0.490
- ดีขึ้น	29 (18.8%)	47 (30.5%)	0.5 (0.3 to 0.9)	-11.7% (-2.1% to -21.2%)	9	0.022
แย่ลงหรือไม่เปลี่ยนแปลง	64 (41.6%)	45 (29.2%)	1.7 (1.1 to 2.6)	12.2% (1.6% to 22.8%)	9	0.040
เสียชีวิต	53 (34.4%)	51 (33.2%)	1.1 (0.7 to 1.7)	1.2% (-9.3% to 11.8%)	77	0.904
ผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา						
ไม่พบเชื้อ	12 (7.8%)	18 (11.7%)	0.6 (0.3 to 1.4)	-3.9% (-10.9% to 2.9%)	26	0.327
ยังคงพบเชื้อ	13 (8.4%)	11 (7.1%)	1.2 (0.5 to 2.6)	1.3% (-4.9% to 7.7%)	77	0.839
ติดเชื้อแทรกซ้อน	55 (35.7%)	27 (17.5%)	2.9 (1.6 to 5.2)	18.2% (8.4% to 27.8%)	6	<0.001
สรุปผลไม่ได้	74 (48.1%)	98 (63.7%)	0.5 (0.3 to 0.8)	-15.6% (-26.5% to -4.6%)	6	0.005
อาการไม่พึงประสงค์จากยา						
ระบบสมองและประสาทส่วนกลาง	5 (3.0%)	1 (0.6%)	5.0 (0.6 to 42.8)	2.6% (-0.7% to 7.8%)	39	0.219
- ชักแบบ Generalized tonic-clonic (GTC)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	-	-	-	-
- ชักแบบ Myoclonus	1 (0.6%)	-	-	-	-	-
- ไม่ระบุประเภทการชัก	3 (1.8%)	-	-	-	-	-
ระบบผิวหนัง						
- ผื่นแดงและคัน (Skin rash)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2.0 (0.2 to 22.1)	0.6% (-2.4% to 4.0%)	154	1.000
ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน)						
Mean ± SD	14.7 ± 10.1	14.4 ± 12.3	-	-	-	0.786
จำนวนวันที่รับการรักษาในโรงพยาบาล (วัน)^b						
Mean ± SD	50.1 ± 51.7	81.0 ± 125.5	-	-	-	0.020
Median (Q1-Q3)	34.0 (20.0-60.0)	42.0 (22.8-87.3)	-	-	-	-
สถานะของผู้ป่วยขณะจำหน่าย						
หาย	9 (5.8%)	4 (2.6%)	2.3 (0.7 to 7.3)	3.2% (-1.4% to 8.5%)	31	0.267
ดีขึ้น	30 (19.5%)	45 (29.2%)	0.6 (0.3 to 1.0)	-9.7% (-19.3% to -0.1%)	11	0.063
ไม่ดีขึ้น	6 (3.9%)	8 (5.2%)	0.7 (0.2 to 2.3)	-1.3% (-6.5% to 3.7%)	77	0.774
เสียชีวิต	109 (70.8%)	97 (63.0%)	1.4 (0.9 to 2.4)	7.8% (-2.7% to 18.2%)	13	0.175

CI = confidence interval; SD = standard deviation; Q = Quartile.

^a สำหรับ pair-matched odds ratio การคำนวณจะใช้ยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินเป็นตัวอ้างอิง

^b กรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงไม่เป็นปกติจะคำนวณโดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks test

ตารางที่ 22 ขนาดของยาารวมที่ได้รับต่อวัน (total dose per day) และการได้รับยาปฏิชีวนะอื่นร่วม (concomitant antibiotics) ขณะได้รับยาอิมิพีแนม/ไซลาสแตตินในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล

ลักษณะทั่วไป	ยาสามัญ อิมิพีแนม/ไซลาสแตติน (n=154)	ยาต้นแบบ อิมิพีแนม/ไซลาสแตติน (n=154)	P-value
ขนาดยาารวมที่ได้รับต่อวัน (กรัม) ^a			
Mean ± SD	1.3 ± 0.6	1.5 ± 0.7	0.004
การได้รับยาปฏิชีวนะอื่นร่วม			
ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะอื่นร่วม	22 (14.3%)	30 (18.8%)	0.285
ได้รับยาปฏิชีวนะอื่นร่วม*	132 (85.7%)	124 (81.2%)	
Vancomycin	42 (31.9%)	41 (33.1%)	0.831
Colistin ^b	42 (31.9%)	27 (21.9%)	0.070
Cefoperazone/sulbactam	38 (28.8%)	34 (27.4%)	0.808
Levofloxacin	39 (29.5%)	28 (22.6%)	0.205
Metronidazole	11 (8.3%)	13 (10.5%)	0.555

*ผู้ป่วย 1 รายอาจมีการได้รับยาปฏิชีวนะร่วมมากกว่า 1 ชนิด หรืออาจไม่ได้รับยาปฏิชีวนะร่วมดังกล่าว เนื่องจากยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วมที่นำเสนอเป็นยา 5 อันดับแรกที่มีการใช้ร่วมมากที่สุด ทำให้จำนวนผู้ป่วยรวมที่ได้รับยาอื่นร่วมในยาแต่ละตัวไม่เท่ากับจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้ยาปฏิชีวนะร่วมและจำนวนร้อยละไม่เท่ากับ 100

^aขนาดยาารวมที่ได้รับต่อวัน คำนวณจากนำขนาดยาารวมที่ได้รับตลอดทั้งการรักษาหารด้วยระยะเวลาที่ได้รับยา

^bรวมทั้ง colistin ในรูปแบบฉีดและพ่น

ตอนที่ 2 การประเมินประสิทธิผลของการใช้ยา

- ผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcomes)

จากตารางที่ 21 จะเห็นว่าการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาสามัญและยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินมีความสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าของ Piyasirisilp และคณะ⁽¹¹⁾ ที่ทำการศึกษาในโรคการติดเชื้อทั่วไปในโรงพยาบาลศิริราช โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญมีประสิทธิผลที่ดีโดยรวม (overall favorable outcome) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบ สำหรับผลลัพธ์ทางคลินิกที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษานี้ ได้แก่ ประสิทธิภาพที่ดีโดยรวมหรืออัตราการตอบสนองที่ดีโดยรวม (overall favorable response) การดีขึ้นจากการติดเชื้ออาการแย่ลงหรือไม่เปลี่ยนแปลง โดยพบว่าทั้งผลลัพธ์ 3 รายการนี้มีความแตกต่างกันมากกว่าร้อยละ 10 ซึ่งเกินช่วงที่กำหนดไว้ในสมมติฐานของการศึกษานี้ นอกจากนี้จะยังพบว่าประสิทธิผลที่ดีโดยรวมของยาทั้ง 2 ตัวต่ำกว่าการศึกษาก่อนหน้าค่อนข้างมากอาจเป็นเพราะพบเชื้อที่ดื้อยาหลายขนานสูงขึ้น และเชื้อก่อโรคนั้นไวต่อยาไม่ก็ตัว ซึ่งยาที่ได้อาจจะไม่ไวต่อเชื้อแต่เป็นการให้ยาหลายตัวร่วมกันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา

สำหรับ odd ratio ของผลลัพธ์ 3 รายการนี้ พบว่า odd ratio น้อยกว่า 1 ในส่วนของผลลัพธ์ที่ดี เช่น ประสิทธิภาพที่ดีโดยรวม และการดีขึ้นจากการติดเชื้อ หมายความว่า การได้รับยาสามัญอาจจะทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีขึ้นลดลงเมื่อเทียบกับการได้รับยาต้นแบบ ยกตัวอย่างเช่น ประสิทธิภาพที่ดีโดยรวมมี odd ratio เท่ากับ 0.5 หมายความว่า การได้รับยาสามัญประสิทธิภาพที่ดีโดยรวมจะลดลงร้อยละ 50 หรือการหายมี odd ratio เท่ากับ 0.7 หมายความว่า การได้รับยาสามัญโอกาสหายจากโรคจะลดลงร้อยละ 30 หรือ การดีขึ้นมี odd ratio เท่ากับ 0.5 หมายความว่า การได้รับยาสามัญการดีขึ้นจากโรคจะลดลงร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับยาต้นแบบ

ขณะที่ผลลัพธ์ที่ไม่ดี (unfavorable outcome) เช่น อาการแย่ลงหรือไม่เปลี่ยนแปลง odd ratio มากกว่า 1 หมายความว่า การได้รับยาสามัญอาจจะทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ไม่ดีหรือมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดผลลัพธ์ที่ไม่ดีมากกว่าเมื่อเทียบกับการได้รับยาต้นแบบ ยกตัวอย่างเช่น อาการแย่ลงหรือไม่เปลี่ยนแปลงมี odd ratio เท่ากับ 1.7 หมายความว่า การได้รับยาสามัญจะมีโอกาสที่อาการแย่ลงหรือไม่เปลี่ยนแปลงคิดเป็น 1.7 เท่า หรือการเสียชีวิตมี odd ratio เท่ากับ 1.1 หมายความว่า การได้รับยาสามัญจะมีโอกาสที่จะเสียชีวิตคิดเป็น 1.1 เท่าเมื่อเทียบกับยาต้นแบบ

เมื่อพิจารณา estimated number needed to treat ของผลลัพธ์ 3 รายการนี้ น้อยกว่า 10 ซึ่งหมายความว่าหากทำการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลด้วยยาสามัญในจำนวนที่น้อยกว่า 10 คนก็จะพบผลลัพธ์ดังกล่าว ยกตัวอย่างเช่น ประสิทธิภาพที่ดีโดยรวมมี estimated number needed to treat เท่ากับ 7 หมายความว่า เมื่อทำการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลจำนวน 7 คนด้วยยาสามัญจะพบว่าผู้ป่วยได้รับประสิทธิผลที่ดีโดยรวม ซึ่งหมายถึงหาย หรือดีขึ้น ขณะที่ต้องรักษาผู้ป่วยจำนวนถึง 52 คนด้วยยาสามัญ จึงจะพบว่าผู้ป่วยหายจากโรค และการรักษาผู้ป่วยจำนวน 9 คนด้วยยาสามัญจะพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น

สำหรับการเสียชีวิต แม้จะไม่มีมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วย แต่เมื่อพิจารณาจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตแล้วพบว่ามีความค่อนข้างสูง คือ ประมาณร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าของ Piyasirisilp และคณะ⁽¹¹⁾ ซึ่งพบว่ามีอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 20 ส่วนหนึ่งอาจเป็นผลมาจากการติดเชื้อดื้อยาหลายขนาน ประกอบกับผู้ป่วยมีจำนวนโรคร่วมมาก

และมีความรุนแรงของโรคที่ค่อนข้างสูง (APACHE II score ประมาณ 18) จึงทำให้พบการเสียชีวิตที่ค่อนข้างสูง แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Piyasirisilp และคณะ เป็นการศึกษานี้ในโรคติดเชื้อทั่วไป และไม่ระบุความรุนแรงของโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษา การติดเชื้อในระบบที่ต่างกัน หรือความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกันอาจจะทำให้เกิดการเสียชีวิตที่แตกต่างกันจึงทำให้นำมาเปรียบเทียบกับไม่ได้ชัดเจน ขณะที่จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตนี้ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Werasak และคณะ⁽¹³⁾ มากกว่า แม้ว่าจะเป็นการศึกษาในรพ. ศิริราชเช่นเดียวกับการศึกษาของ Piyasirisilp และคณะ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลขนาดใหญ่เช่นเดียวกับรพ.ราชวิถี แต่การศึกษาของ Werasak และคณะ ทำศึกษาในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล ซึ่งเป็นโรคติดเชื้อในระบบเดียวกันกับการศึกษานี้ ดังนั้นจึงทำให้ผลลัพธ์ใกล้เคียงกัน

นอกจากนี้ประเด็นอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ทางคลินิก เช่น การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะในช่วงแรกของการรักษา เพื่อเป็นการให้แบบครอบคลุมเบื้องต้นระหว่างที่รอผลการเพาะเชื้อ (empirical treatment) ของแพทย์แต่ละคนมีความแตกต่างกัน หากเลือกใช้ยา ขนาดยา ระยะเวลาที่ได้รับยาหลังการวินิจฉัยเหมาะสมก็จะส่งผลที่ดีต่อผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยเช่นกัน

- ผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา (microbiological outcomes)

จะเห็นว่าการติดเชื้อซ้ำซ้อนมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบการติดเชื้อซ้ำซ้อนในกลุ่มที่ได้รับยาสามัญมากกว่ายาต้นแบบโดยมี odd ratio เท่ากับ 2.6 ซึ่งหมายความว่า การได้รับยาสามัญมีความโอกาสเกิดการติดเชื้อซ้ำซ้อนมากกว่ายาต้นแบบประมาณ 2.6 เท่า มีความแตกต่างกันมากกว่าร้อยละ 10 และมี estimated number needed to treat เท่ากับ 6 คือ เมื่อให้การรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลด้วยยาสามัญในจำนวน 6 คนก็จะพบการติดเชื้อซ้ำซ้อน นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ก็พบว่ามีกรณีการติดเชื้อซ้ำซ้อนที่สูงกว่า^(11, 13) ส่วนหนึ่งสะท้อนให้เห็นปัญหาในกระบวนการควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล เช่น การที่บุคลากรทางการแพทย์ให้ความร่วมมือและสามารถปฏิบัติตามแนวทางการป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาลได้จริงหรือไม่

สำหรับผลลัพธ์อื่นที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน คือ การสรุปผลไม่ได้ ซึ่งแม้ว่าจะมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบผลลัพธ์นี้ในจำนวนที่สูงเกินครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม แต่ส่วนหนึ่งเป็นเพราะการเก็บข้อมูลย้อนหลังยังพบความไม่สมบูรณ์ของข้อมูลหลายส่วน รวมทั้งผลการเพาะเชื้อ หรืออาจเป็นเพราะเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาผู้ป่วยอาจจะมีอาการดีขึ้น จึงไม่ได้ส่งผลเพาะเชื้อซ้ำ เช่นเดียวกับการไม่พบเชื้อ ดังนั้นจึงยังสรุปผลได้ไม่ชัดเจน

- อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions)

อาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษานี้เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เคยมีรายงานมาก่อนแล้ว^(25, 27) โดยในการศึกษานี้พบอาการไม่พึงประสงค์จากยาจาก 2 ระบบ คือ ระบบสมองและประสาท ส่วนกลาง ได้แก่ อาการชัก และระบบผิวหนัง ได้แก่ ผื่นคัน ซึ่งจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (ในการศึกษานี้รายงานเป็นจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เนื่องจากในผู้ป่วย 1 ราย เกิดอาการไม่พึงประสงค์ 1 เหตุการณ์) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม และไม่แตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้านี้⁽¹¹⁾ ทั้งนี้ขึ้นกับระบบการรายงานและบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ในเวชระเบียน หากมีการรายงานหรือบันทึกข้อมูลน้อย ก็พบอาการไม่พึงประสงค์น้อย

ตามไปด้วย ทั้งที่ในความเป็นจริงอาจจะมีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยามากกว่านี้ รวมทั้งกระบวนการหาวิธีฉีดยาแยกโรคซึ่งในบางกรณีหาสาเหตุอันไม่ได้ ยาจึงเป็นสาเหตุหนึ่งที่ยังตัดออกไปไม่ได้

- **ระยะเวลาที่ได้รับยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (duration of treatment)**

ระยะเวลาที่ได้รับยาไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยพบว่ามีระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ยอย่างน้อย 14 วันในทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งเป็นระยะเวลาที่นานกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้า โดยการศึกษาก่อนหน้านี้มีระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 8 วัน⁽¹¹⁾ แต่ในการศึกษานี้ระยะเวลาเฉลี่ยในการได้รับยายังอยู่ในช่วง 14-21 วันตามแนวทางการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลของประเทศไทย⁽²⁾

- **จำนวนวันที่รับการรักษาในโรงพยาบาล (length of stay)**

จำนวนวันที่รับการรักษาในโรงพยาบาลมีความแตกต่างกันมากในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าค่าเบี่ยงเบนเฉลี่ยสูงกว่าค่าเฉลี่ย แสดงให้เห็นว่าจำนวนวันที่รับการรักษาในโรงพยาบาลในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกันมาก มีทั้งจำนวนวันนอนที่สั้นมาก และยาวมาก และผลลัพธ์นี้เป็นไปในทิศทางตรงกันข้ามกับประสิทธิผล โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาสามัญกลับมีจำนวนวันที่รับการรักษาในโรงพยาบาลน้อยกว่ายาต้นแบบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) อาจเป็นเพราะก่อนหน้าที่จะประกาศนโยบายการใช้ยาสามัญทดแทนยาต้นแบบในรพ.ราชวิถี กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบมักเป็นข้าราชการ รัฐวิสาหกิจ ครอบครัวมีเงินได้ หรือญาติเจ้าหน้าที่โรงพยาบาล เมื่อมารักษาในโรงพยาบาลผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักจะมีจำนวนวันที่รับการรักษาในโรงพยาบาลค่อนข้างยาวถึงยาวมาก เนื่องจากผู้ป่วยสามารถเบิกค่ารักษาพยาบาลได้ สะท้อนให้เห็นถึงปัญหาเรื่องการจัดการในการจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล

- **สถานะของผู้ป่วยขณะจำหน่าย (discharge status)**

พบว่าสถานะขณะจำหน่ายจำนวนผู้ป่วยมีค่อนข้างน้อย (ไม่เกินร้อยละ 6) ขณะที่ผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีมากกว่าร้อยละ 60 (หรืออัตราการตายรวมมากกว่าร้อยละ 60) ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้⁽¹¹⁾ พบว่าการเสียชีวิตขณะจำหน่ายของการศึกษานี้สูงมากกว่า ซึ่งการศึกษาก่อนหน้าพบการเสียชีวิตขณะจำหน่ายร้อยละ 30-40 ถึงแม้จะไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การเสียชีวิตที่สูงมากอาจเป็นเพราะมีจำนวนโรคร่วมมาก และมีความรุนแรงของโรคที่ค่อนข้างสูงดังที่กล่าวไว้ข้างต้น

ข้อมูลอื่น ๆ เพิ่มเติม ได้แก่

- **ขนาดของยารวมที่ได้รับต่อวัน (total dose per day)**

จากตารางที่ 22 เมื่อพิจารณาขนาดของยารวมที่ได้ต่อวันพบว่าแตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้า ซึ่งการศึกษาก่อนหน้าพบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้รับขนาดของยารวมเฉลี่ยประมาณ 1.2 กรัมต่อวัน⁽¹¹⁾ โดยในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาสามัญมีขนาดของยารวมเฉลี่ยต่อวัน (ประมาณ 1.3 กรัมต่อวัน) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ (ประมาณ 1.5 กรัมต่อวัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจจะเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้ประสิทธิผลของยาสามัญต่ำกว่ายาต้นแบบ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเทียบกับขนาดยารวมสูงสุดที่ได้ต่อวัน (4 กรัมต่อวัน) หากมีการทำงานของไตเป็นปกติ⁽³¹⁾ พบว่าขนาดยาที่ได้รับค่อนข้างน้อย ซึ่งการได้รับยาในขนาดที่น้อยก็อาจเป็นอีกปัจจัยที่ส่งผล

ให้ประสิทธิผลที่ดีโดยรวม หรืออัตราการตอบสนองที่ดีโดยรวม (ในตารางที่ 21) ก่อนข้างต่ำในการศึกษา

- การได้รับยาปฏิชีวนะอื่นร่วม (concomitant antibiotics)

พบว่า การได้รับยาปฏิชีวนะอื่นร่วมไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีมากกว่าร้อยละ 80 ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งก็อาจจะเป็นจากการที่เชื้อก่อโรคส่วนมากเป็นเชื้อดื้อยาหลายขนาน จึงต้องมีการใช้ยาอื่นร่วมด้วยเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ และอาจจะเป็นผลจากการติดเชื้อซ้ำซ้อนด้วยส่วนหนึ่ง จึงทำให้ได้รับยาอื่นร่วมด้วยเช่นกัน



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 23 ประเมินผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์ (economic evaluation) ในมุมมองของโรงพยาบาล (hospital perspective) ของผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่ได้รับยาสามัญ (generic) และยาต้นแบบ (original) อิมิพีเนม/ไซลาสแตติน

ยา	ต้นทุนรวมในการรักษาโรค (บาท) ^a	ต้นทุนที่เพิ่มขึ้น (ΔC) ^b	จำนวนผู้ป่วยที่หายหรือดีขึ้น (ราย)	ประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น (ΔE) ^c	ต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 ราย (บาท) ^d	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER= $\Delta C/\Delta E$)
ยาสามัญ	7,655,995.20	6,039,305.02	37	21	206,918.79	287,585.95
ยาต้นแบบ	13,695,300.22	-	58	-	236,125.87	-

^a ต้นทุนรวมในการรักษาโรค (total treatment costs) ในที่นี้ คือ ต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล ซึ่งจะรวมต้นทุนค่าตรวจวินิจฉัยทางการแพทย์/ห้องปฏิบัติการ (รวมค่าแผ่นทดสอบความไวของยาในกรณีที่ได้รับยาสามัญอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินแล้ว) ค่าตรวจทางรังสีวิทยา (ในที่นี้เฉพาะค่าเอ็กซเรย์) ค่าบริการเกี่ยวกับการพยาบาล ค่าห้อง และค่ายาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน

^b ต้นทุนที่เพิ่มขึ้น (Incremental cost; ΔC) = ผลต่างระหว่างต้นทุนรวมในการรักษาโรคของยาต้นแบบ (13,695,300.22 บาท) และยาสามัญ (7,655,995.20 บาท)

^c ประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น (Incremental effect; ΔE) = ผลต่างระหว่างจำนวนผู้ป่วยที่หายหรือดีขึ้น (จากจำนวนผู้ป่วยที่มีประสิทธิผลที่ดีโดยรวม ในตารางที่ 21) ในยาต้นแบบ (58 ราย) และยาสามัญ (37 ราย)

^d ต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 ราย คำนวณจากการนำต้นทุนรวมในการรักษาโรคของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มหารด้วยจำนวนผู้ป่วยที่หายหรือดีขึ้นของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ยกตัวอย่างเช่น ในกลุ่มที่ได้รับยาสามัญ ต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 ราย = $7,655,995.20/37 = 206,918.79$ บาท

ตอนที่ 3 การประเมินผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์ (economic evaluation)

- ต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (total treatment costs) และต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 ราย (cost per case)

จากตารางที่ 23 พบว่าต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 154 คนในแต่ละกลุ่ม) และต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 รายในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาสามัญ คือ 7,655,995.20 บาท และ 206,918.79 ตามลำดับ ขณะที่ต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 154 คนในแต่ละกลุ่ม) และต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 รายในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ คือ 13,695,300.22 บาทและ 236,125.87 บาทตามลำดับ ซึ่งจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาสามัญมีต้นทุนทั้ง 2 ชนิดที่ต่ำกว่ายาต้นแบบ

สำหรับต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล ในกลุ่มที่ได้รับยาสามัญมีต้นทุนที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบเกือบครึ่งหนึ่ง (เกือบร้อยละ 50) ขณะที่ต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยาสามัญมีต้นทุนต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบเช่นกัน แต่มีความแตกต่างที่ไม่มากเท่าต้นทุนรวมในการรักษาโรค อาจเป็นเพราะต้นทุนราคายาสามัญน้อยกว่ายาต้นแบบประมาณครึ่งหนึ่ง (ดังตารางที่ 18 ในบทที่ 3) ขณะที่ต้นทุนอื่น ๆ เช่น ค่าตรวจวินิจฉัยทางการแพทย์/ห้องปฏิบัติการ ค่าบริการเกี่ยวกับการพยาบาล และค่าเตียง/ค่าห้อง มีค่าเท่ากันในกลุ่มผู้ป่วยทุกราย ดังนั้นต้นทุนรวมในการรักษาโรคของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจึงแตกต่างกันมาก และแปรผันตรงกับต้นทุนค่ายา คือ ยาต้นแบบต้นทุนต่ำกว่ายาต้นแบบประมาณเกือบครึ่งหนึ่ง

เมื่อพิจารณาต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 ราย พบว่าประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาสามัญมีน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบค่อนข้างมาก ประมาณเกือบครึ่งหนึ่ง (37 ราย และ 58 รายตามลำดับ) ขณะที่ต้นทุนรวมในการรักษาโรคของกลุ่มที่ได้รับยาสามัญก็น้อยกว่าเกือบครึ่งหนึ่งเช่นกัน ดังนั้นเมื่อนำมาคำนวณจึงได้ต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 รายที่ไม่แตกต่างกันมากระหว่างยาทั้ง 2 กลุ่ม เมื่อเปรียบเทียบกับความแตกต่างของต้นทุนรวมในการรักษาโรค

สำหรับต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 ราย หมายถึง ต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดจากการใช้ยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน และทำให้ผู้ป่วย 1 ราย ได้รับประสิทธิผลที่ดี หรือมีการตอบสนองที่ดี (หาย หรือดีขึ้น) หรือ การรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลให้หาย หรือดีขึ้นจำนวน 1 ราย ต้องใช้ต้นทุนรวมในการรักษาโรคเท่าไร โดยคำนวณจากการนำต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลของยาแต่ละตัวมาหารด้วยประสิทธิผลที่ดี (หายและดีขึ้น) ดังนั้นถ้าต้นทุนรวมต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 รายต่ำ ก็อาจจะเป็นทางเลือกที่ดีในมุมมองของโรงพยาบาล เพราะการรักษาผู้ป่วยให้ดีขึ้น 1 รายใช้ต้นทุนที่ต่ำกว่า แต่อย่างไรก็ตามการคิดต้นทุนในลักษณะนี้ไม่ได้รวมต้นทุนอื่น ๆ เช่น ค่าอาหาร ค่าเดินทาง ค่าเสียรายได้ ที่เป็นต้นทุนในมุมมองของผู้ป่วย หรือมุมมองของสังคมซึ่งเป็นมุมมองที่กว้างกว่า

- อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)

ในการศึกษานี้พบว่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 287,585.95 บาท ซึ่งหมายความว่า เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาสามัญและยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน โดยมียาสามัญเป็นตัวเปรียบเทียบ หากมีการใช้ยาต้นแบบในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล การจะทำให้ผู้ป่วยมีประสิทธิผลที่ดี (หายจากโรค หรือดีขึ้น) เพิ่มขึ้นจำนวน 1 ราย จะต้องใช้ต้นทุนรวมในการรักษาโรคเพิ่มขึ้น 287,585.95 บาท



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตอนที่ 4 การวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ (sensitivity analysis)

การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์ความไว โดยการเปลี่ยนแปลงตัวแปรเพียง 1 ตัว ขณะที่ตัวแปรอื่น ๆ มีค่าคงที่ และดูผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงตัวแปรนั้นต่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)

ตัวแปรสำคัญที่ทำการเปลี่ยนแปลงได้แก่ ดัชนีราคาผู้บริโภค และต้นทุนค่ายาทั้งยาสามัญและยาต้นแบบ

- การวิเคราะห์ผลความไวของผลลัพธ์โดยการเปลี่ยนแปลงดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index, CPI)

จากตารางที่ 24 และภาพที่ 5 จะเห็นว่าเมื่อดัชนีราคาผู้บริโภคเพิ่มขึ้นร้อยละ 1-5 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มก็เพิ่มขึ้นอยู่ในช่วง 290,461.81-301,965.25 บาทและมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรง

- การวิเคราะห์ผลความไวของผลลัพธ์โดยการเปลี่ยนแปลงต้นทุนค่ายาทั้งยาสามัญและยาต้นแบบ (drug costs)

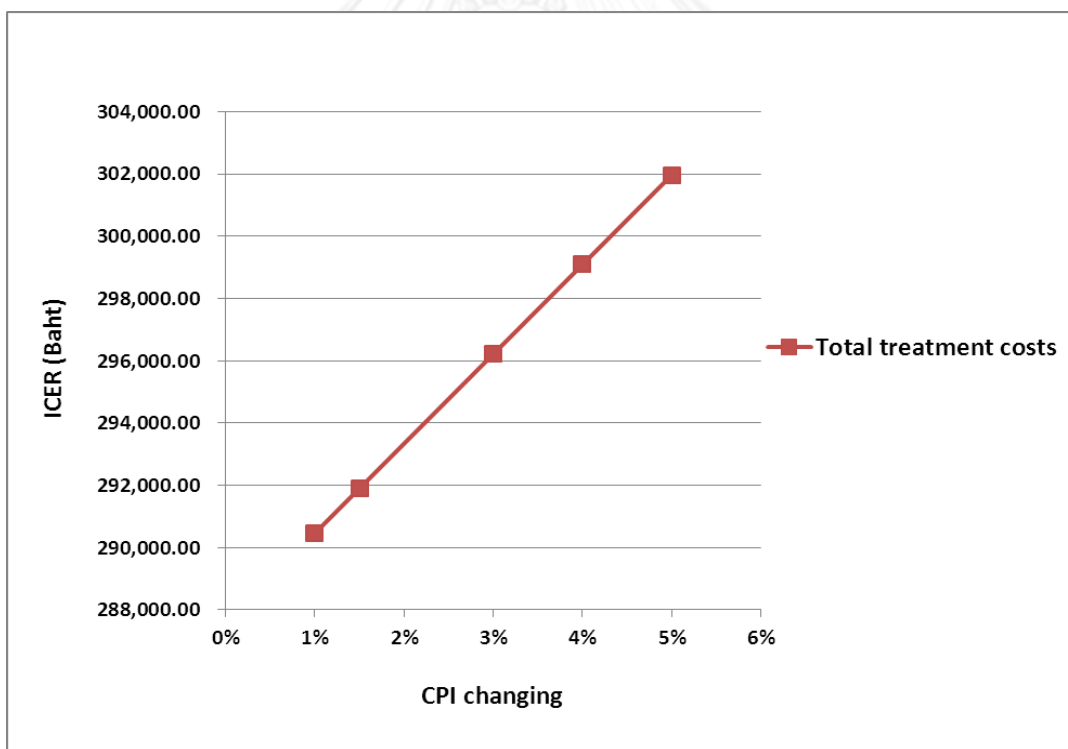
จากตารางที่ 25 และภาพที่ 6 จะเห็นว่าเมื่อต้นทุนค่ายาเพิ่มขึ้นอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มก็เพิ่มขึ้นเช่นกัน และมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรง

เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของทั้ง 2 ตัวแปรพบว่าทั้ง 2 ตัวแปรที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม และมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงเช่นเดียวกัน ซึ่งหมายความว่า มีความแปรผันตรงกัน คือ เมื่อตัวแปรหนึ่งเปลี่ยนในทิศทางใด (เพิ่ม หรือลด) ผลลัพธ์ก็จะเปลี่ยนในทิศทางนั้นเช่นกัน

สำหรับตัวแปรที่มีอิทธิพลหรือผลกระทบต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมากที่สุด (ดูจากความชันของกราฟเส้นตรงที่มากกว่า) คือ ดัชนีราคาผู้บริโภค เนื่องจากเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงดัชนีราคาผู้บริโภคจะมีผลกระทบต่อการเปลี่ยนแปลงต้นทุนทุกชนิดที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ ค่าตรวจวินิจฉัยทางการแพทย์/ห้องปฏิบัติการ ค่าบริการเกี่ยวกับการพยาบาล และค่าเตียง/ค่าห้อง (ดังตารางที่ 19 และตัวอย่างการปรับต้นทุนโดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค) ขณะที่การเปลี่ยนแปลงค่ายาทั้งยาสามัญและยาต้นแบบจะมีผลกระทบต่อการเปลี่ยนแปลงต้นทุนค่ายาเพียงอย่างเดียว

ตารางที่ 24 ผลของการเปลี่ยนแปลงดัชนีราคาผู้บริโภคต่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม

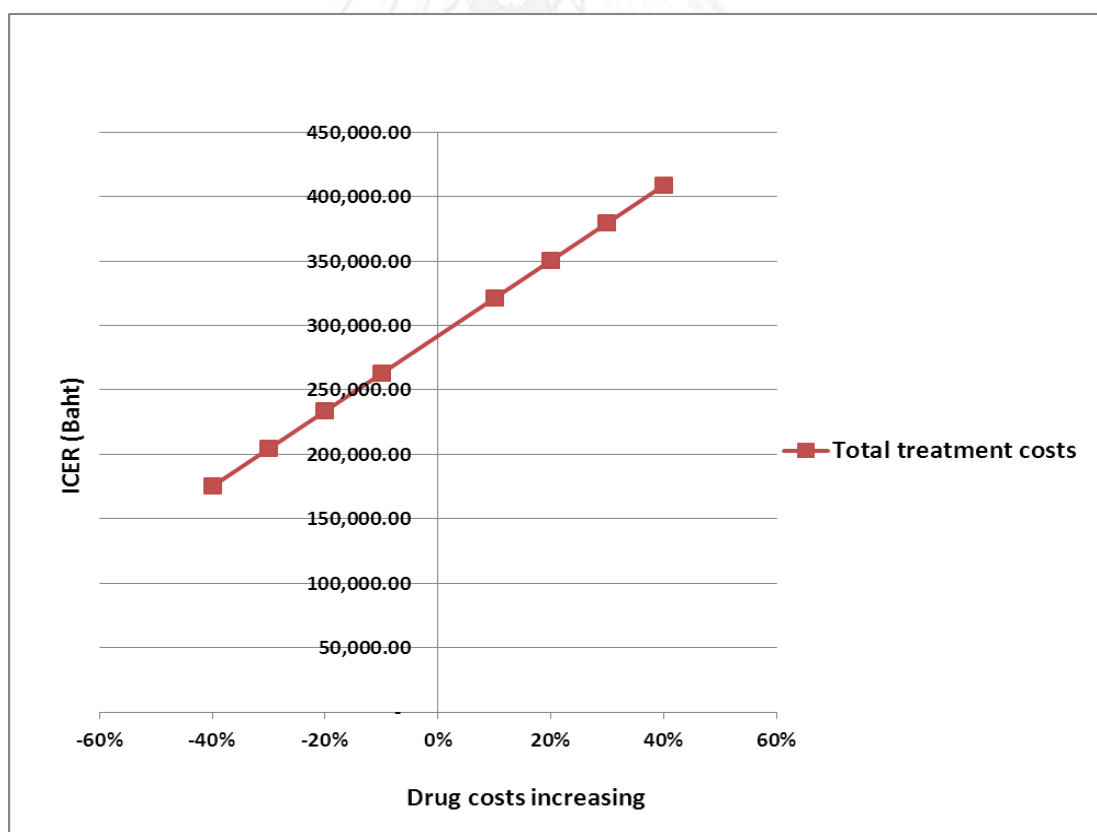
การเปลี่ยนแปลงดัชนี ราคาผู้บริโภค (CPI changing)	อัตราส่วนต้นทุน ประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER; บาท)
1%	290,461.81
2%	291,899.74
3%	296,213.53
4%	299,089.39
5%	301,965.25



ภาพที่ 5 ผลของการเปลี่ยนแปลงดัชนีราคาผู้บริโภคต่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม

ตารางที่ 25 ผลของการเปลี่ยนแปลงต้นทุนค่ายา (ทั้งยาสามัญและยาต้นแบบ) ต่ออัตราส่วนต้นทุน ประสิทธิภาพผลส่วนเพิ่ม

ต้นทุนค่ายาที่เพิ่มขึ้น (Drug costs increasing)	อัตราส่วนต้นทุน ประสิทธิภาพผลส่วนเพิ่ม (ICER; บาท)
-40%	175,173.16
-30%	204,371.34
-20%	233,569.52
-10%	262,767.70
10%	321,164.06
20%	350,362.24
30%	379,560.42
40%	408,758.60



ภาพที่ 6 ผลของการเปลี่ยนแปลงต้นทุนค่ายาต่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิภาพผลส่วนเพิ่ม

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective data) ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบประสิทธิผลและต้นทุนของยาสามัญ (Yungjin[®]) และยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (Tienam[®]) โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล และได้รับยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2551 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2555 รวมทั้งวิเคราะห์ต้นทุนที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยานี้ในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลโดยใช้มุมมองของโรงพยาบาล และทำการวิเคราะห์ประสิทธิผลและต้นทุนของผู้ป่วยจำนวน 154 คนที่ได้รับยาแต่ละชนิด โดยผู้ป่วยผ่านเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าและออก สรุปผลการศึกษาได้เป็นประเด็นดังนี้

ลักษณะทั่วไป และสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไปและสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วย เช่น เพศ ประเภทของหอผู้ป่วย ชนิดของแบคทีเรียที่เป็นเชื้อก่อโรค จำนวนโรคร่วม APACHE II score ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 30 วัน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ยกเว้น อายุและโรคประจำตัวบางชนิด เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาจำนวนโรคร่วมและความรุนแรงของโรคไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม

โดยสรุปคือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม เป็นเพศชายมากกว่าครึ่งหนึ่ง อยู่ในช่วงอายุ 60-79 ปีและเข้ารับการรักษาตัวที่หอผู้ป่วยอายุรกรรม เชื้อก่อโรคที่พบมากที่สุด 5 อันดับแรก คือ *Acinetobacter baumannii* MDR, *Escherichia coli* ESBLs, *Pseudomonas aeruginosa* MDR, MRSA และ *Klebsiella pneumoniae* ESBLs

การประเมินประสิทธิผลของการใช้ยา (effectiveness)

ผลลัพธ์ทางคลินิก ผลลัพธ์ทางจุลชีววิทยา

ผลลัพธ์ที่มีความแตกต่างกันและมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ประสิทธิภาพที่ดีโดยรวมของผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญและยาต้นแบบแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 24.0 และ 37.6 ตามลำดับ ($p = 0.010$) การดีขึ้นจากการติดเชื้อ ร้อยละ 18.8 และ 30.5 ตามลำดับ ($p = 0.022$) การแย่งหรือไม่เปลี่ยนแปลง ร้อยละ 41.6 และ 29.2 ตามลำดับ ($p = 0.040$) และการติดเชื้อซ้ำซ้อน ร้อยละ 35.7 และ 17.5 ตามลำดับ ($p < 0.001$)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบสมองและประสาทส่วนกลาง (ชัก) และระบบผิวหนัง (ผื่นแดงคัน)

ระยะเวลาที่ได้รับยาอิมิพีแนม/ไซลาสแตติน พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยในการได้รับยาของผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญและยาต้นแบบ คือ 14.7 ± 10.1 และ 14.4 ± 12.3 วัน ตามลำดับ

จำนวนวันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของกลุ่มที่ได้รับยาสามัญและยาต้นแบบแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 50.1 และ 81.1 วัน ตามลำดับ ($p = 0.020$)

สถานะของผู้ป่วยขณะจำหน่ายของกลุ่มที่ได้รับยาสามัญและยาต้นแบบ ผู้ป่วยที่ดีขึ้นขณะจำหน่าย คือ ร้อยละ 19.5 และ 29.2 ตามลำดับ ขณะที่มียัตราการเสียชีวิตรวมที่สูง คือ ร้อยละ 70.8 และ 63.0 ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน

ขนาดของยารวมที่ได้รับต่อวันของกลุ่มที่รับยาสามัญและยาต้นแบบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 1.3 ± 0.6 กรัม และ 1.5 ± 0.7 กรัม ตามลำดับ ($p = 0.004$)

การได้รับยาปฏิชีวนะอื่นร่วมของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีมากกว่าร้อยละ 80 ยาที่ใช้ร่วมกันมากที่สุด ได้แก่ vancomycin, colistin, cefoperazone/sulbactam, levofloxacin และ metronidazole ตามลำดับ

การประเมินผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์

ต้นทุนรวมในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล และต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบ โดยพบว่าต้นทุนรวมของการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดจากการใช้ยาสามัญอิมิพีแนม/ไซลาสแตติน และต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 ราย โดยประมาณ คือ 7.66 และ 0.21 ล้านบาทตามลำดับ ขณะที่ต้นทุนรวมของการรักษาโรคที่เกิดจากการใช้ยาต้นแบบ และต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ดีของผู้ป่วย 1 รายโดยประมาณ คือ 13.70 และ 0.23 ล้านบาท ตามลำดับ

อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มโดยประมาณ คือ 0.29 ล้านบาท

การวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์

อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มไวต่อการดัชนีราคาผู้บริโภค และเปลี่ยนแปลงราคายา โดยที่ดัชนีราคาผู้บริโภคมีอิทธิพล หรือมีผลกระทบต่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมากที่สุด

ข้อเสนอแนะและข้อจำกัดของงานวิจัย

1. งานวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ดังนั้นจึงมีข้อมูลไม่สมบูรณ์หลายส่วนจากเวชระเบียนผู้ป่วย เช่น ผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ รวมทั้งต้นทุนในการรักษาโรคที่ต้องใช้การประมาณ ต้นทุนไม่สามารถใช้ต้นทุนแท้จริง (real costs) ดังในการศึกษาแบบไปข้างหน้าได้

จากการเก็บข้อมูลพบว่าข้อมูลต้นทุนในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้สิทธิ์ประกันสุขภาพถ้วนหน้าและประกันสังคมมีความสมบูรณ์มากกว่าสิทธิ์อื่น ๆ (ประมาณร้อยละ 90) หมายถึง ข้อมูลที่บันทึกไว้ไม่สูญหายไปจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาล ดังจะเห็นได้จากเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าและออก จึงทำให้งานวิจัยนี้มีจำนวนผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกเพียง 308 ราย จากที่คำนวณขนาดตัวอย่างควรจะได้ผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกประมาณ 660 คน จะทำให้อำนาจในการทดสอบทางสถิติ (power) ลดลง นอกจากนี้ยังมีปัจจัยกวนหลายอย่าง จึงต้องมีการนำการจับคู่โดยใช้ propensity score มาใช้เพื่อลดปัจจัยกวนดังกล่าว ดังนั้นงานวิจัยในอนาคตอาจใช้รูปแบบการศึกษาอื่น เช่น randomized controlled trial (RCT)

2. งานวิจัยนี้ใช้มุมมองของโรงพยาบาล เนื่องจากต้องการนำผลการศึกษาที่ได้ไปประยุกต์ใช้กับโรงพยาบาล เช่น นำไปปรับปรุงกระบวนการกระบวนการคัดเลือกยา การต่อรองราคายากับบริษัทยา หรือกระบวนการในการเลือกจ่ายยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยในภาพรวม และเป็นงานวิจัยแรก ๆ ในรพ.ราชวิถีที่เกี่ยวข้องกับเภสัชเศรษฐศาสตร์ แต่ก็ยังมีข้อจำกัดตรงที่มุมมองของโรงพยาบาลเป็นมุมมองที่ไม่กว้างและครอบคลุมเท่ากับมุมมองของสังคม เพราะไม่ได้นำต้นทุนประเภทอื่น ๆ มาคิดร่วมด้วย เช่น ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วย ค่าอาหาร ค่าเดินทาง) หรือต้นทุนทางอ้อม (ค่าเสียโอกาสต่าง ๆ ค่าเสียรายได้)

3. งานวิจัยนี้วัดประสิทธิผลและต้นทุนเฉพาะของการใช้ยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลเท่านั้น ดังนั้นงานวิจัยในอนาคตอาจจะทำการศึกษาในยาสามัญอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินชื่อการค้าอื่น (ในที่นี้เป็นยาสามัญชื่อ Yungjin[®]) หรือยาปฏิชีวนะอื่น หรือยากุ่มอื่น หรือการติดเชื้อในระบบอื่น ๆ

โดยสรุป

ผลการศึกษานี้อาจสรุปได้ว่ายาสามัญอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน (Yungjin[®]) อาจจะไม่มีความเท่าเทียมกันในด้านประสิทธิผลเมื่อเทียบยาต้นแบบอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินในการรักษาโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล แต่พบว่าต้นทุนในการรักษาโรคในมุมมองของโรงพยาบาลที่ต่ำกว่า



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

รายการอ้างอิง

1. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005;171(4):388-416.
2. แนวเวชปฏิบัติในการดูแลรักษาและป้องกันปอดอักเสบในโรงพยาบาลและปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจในผู้ใหญ่ในประเทศไทย. [Internet]. 2549 [cited 2554, ตุลาคม 5]. Available from: <http://www.idthai.org/Guidelines/CPG For HAP-VAP Thai-05-Oct-2006.pdf>.
3. Bureau of epidemiology Department of Disease Control Ministry of Public Health. Annual report of disease under surveillance in Thailand. [monograph on the internet]. Nonthaburi: Bureau of epidemiology; 2011 [cited 2011 Aug 18]. Available from: <http://203.157.15.4/Annual/aesr2553/Open.html>
4. Edwards SJ, Wordsworth S, Clarke MJ. Treating pneumonia in critical care in the United Kingdom following failure of initial antibiotic: a cost-utility analysis comparing meropenem with piperacillin/tazobactam. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2012;13(2):181-92.
5. Bureau of drug control Thai Food And Drug Administration. Annual antibiotics costs report. [monograph on the internet]. Nonthaburi: Thai Food And Drug Administration; 2011 [cited 2011 Aug 10]. Available from: http://drug.fda.moph.go.th/zone_search/sea001.asp/.
6. ศรีเพ็ญ ตันติเวสส. การใช้ยาสามัญทดแทนยาต้นแบบในโรงพยาบาลรัฐและเอกชนในประเทศไทย. วารสารวิชาการสาธารณสุข. 2545;11(1):32-43.
7. Angkasekwina N, Werarak P, Chaiyasoot K, Thamlikitkul V. Monitoring of effectiveness and safety of generic formulation of meropenem for treatment of infections at Siriraj Hospital. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet. 2011;94 Suppl 1:S217-24.
8. Angkasekwina N, Werarak P, Tongsa S, Thamlikitkul V. Effectiveness and safety of generic formulation of meropenem (Penem) for treatment of infections at Siriraj Hospital. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet. 2012;95 Suppl 2:S34-41.
9. Punpanich W, Srisarang S, Prachantasen U. Therapeutic effectiveness of the generic preparation of meropenem (Mapenem) in the treatment of moderate to severe infection in children. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet. 2012;95(7):895-902.
10. Tansuphasawadikul S, Simaroj S, Chantarothorn S, Nuntachit N, Jutivorakool K, Munsakul W, et al. Therapeutic effectiveness of a generic versus original meropenem

- in serious infections. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*. 2011;94(2):172-8.
11. Piyasirisilp S, Premprawat W, Thamlikitkul V. Therapeutic equivalence of generic imipenem/cilastatin for therapy of infections at Siriraj Hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*. 2010;93 Suppl 1:S117-25.
 12. Smith C, Burley C, Ireson M, Johnson T, Jordan D, Knight S, et al. Clinical trials of antibacterial agents: a practical guide to design and analysis. *Statisticians in the Pharmaceutical Industry Working Party. The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1998;41(4):467-80.
 13. Werarak P, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults at Siriraj Hospital: etiology, clinical outcomes, and impact of antimicrobial resistance. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*. 2010;93 Suppl 1:S126-38.
 14. Supornpan S. Medication use evaluation of carbapenems in intensive care unit at Siriraj hospital. [Master's Thesis]. *Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy Mahidol University*; 2008.
 15. คณะทำงานจัดทำมาตรฐานวิธีทางปฏิบัติงานสำหรับงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ. แนวทางปฏิบัติงานติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข; 2543.
 16. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Method for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
 17. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press; 1996.
 18. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. อุษา ฉายเกตุแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, สิริพร คงพิทยาชัย, เนติ สุขสมบูรณ์, บรรณาธิการ. กรุงเทพมหานคร: เดอะ กราฟิโก ซิสเต็มส์; 2552.
 19. Chawla R. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *American journal of infection control*. 2008;36(4 Suppl):S93-100.
 20. ฉันทชาย สิทธิพันธุ์. Ventilator-associated pneumonia. ใน: นารัต เกษตรทัต, ชาญกิจ พุฒิเลอ พงศ์, บรรณาธิการ, บรรณาธิการ. *Pharmacotherapy in infectious diseases: From evidence based to pharmaceutical care*. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาฯ; 2553. หน้า 227-46.

21. Craven DE, De Rosa FG, Thornton D. Nosocomial pneumonia: emerging concepts in diagnosis, management, and prophylaxis. *Current opinion in critical care*. 2002;8(5):421-9.
22. Jean SS, Hsueh PR. Current review of antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2011;12(14):2145-8.
23. Rodloff AC, Goldstein EJ, Torres A. Two decades of imipenem therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006;58(5):916-29.
24. Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Critical care medicine*. 2008;36(4):1089-96.
25. Edwards SJ, Emmas CE, Campbell HE. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. *Current medical research and opinion*. 2005;21(5):785-94.
26. Garau J, Blanquer J, Cobo L, Corcia S, Daguerre M, de Latorre FJ, et al. Prospective, randomised, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 1997;16(11):789-96.
27. Joseph J, Rodvold KA. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2008;9(4):561-75.
28. Schmitt DV, Leitner E, Welte T, Lode H. Piperacillin/tazobactam vs imipenem/cilastatin in the treatment of nosocomial pneumonia—a double blind prospective multicenter study. *Infection*. 2006;34:127-34.
29. Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(11):3442-7.
30. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*. 2007;67(7):1027-52.
31. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug information handbook*. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2010.
32. สมพล ประคองพันธ์. การยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์. สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. 2553;12(กรกฎาคม- กันยายน):22-7.

- 33.Caldwell JW, Singh S, Johnson RH. Clinical and economic evaluation of subsequent infection following intravenous ciprofloxacin or imipenem therapy in hospitalized patients with severe pneumonia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1999;43 Suppl A:129-34.
- 34.Edwards SJ, Campbell HE, Plumb JM. Cost-utility analysis comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections in intensive care. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2006;7(1):72-8.
- 35.McGarry LJ, Merchant S, Nathwani D, Pawar V, DeLong K, Thompson D, et al. Economic assessment of doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Journal of medical economics*. 2010;13(1):142-7.
- 36.Kruse JA, Thill-Baharozian MC, Carlson RW. Comparison of clinical assessment with APACHE II for predicting mortality risk in patients admitted to a medical intensive care unit. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1988;260(12):1739-42.
- 37.Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29.
- 38.APACHE II Scoring System [cited 2012 July 1]. Available from: <http://reference.medscape.com/calculator/apache-ii-scoring-system>.
- 39.Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. 3rd ed. New York: Springer Science; 1998.
- 40.Hansen BB, Bowers J. Covariate balance in simple, stratified and clustered comparative studies. *Stat Sci*. 2008;23(2):219-36.
- 41.Thoemmes F. Propensity score matching in SPSS. 2012 [cited 2012 May 1]. Available from: <http://arxiv.org/abs/1201.6385/>.
- 42.Gemici S, Rosjewski JW, Lee IH. Use of propensity score matching for training research with observational data. *International Journal of Training Research*. 2012;10(3):219-32.
- 43.สำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้า. ดัชนีราคาผู้บริโภคทั่วไป นนทบุรี: สำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้า สำนักงานปลัดกระทรวงพาณิชย์; 2556 [cited 2556 ธันวาคม, 26]. Available from: http://www.price.moc.go.th/price/cpi/index_new_all.asp.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก สรุปลักษณะของงานวิจัยและผลการศึกษาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านเศรษฐศาสตร์

ลำดับที่	ผู้ทำการศึกษา (ปีพ.ศ.ที่ศึกษา)	ยา/ขนาดยาที่ได้รับ/ ประชากรที่เข้าร่วม การศึกษา	ที่มาของการศึกษาทาง คลินิก/ระยะเวลาใน การศึกษาทาง เศรษฐศาสตร์	ประเทศ	มุมมอง	การวัดต้นทุน	การวัดผลลัพธ์	ผลการศึกษา
1	Caldwell และ คณะ (2542) ⁽³³⁾	อิมิพีเนม/ไซลาสแตติน 1,000 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง <u>ยาที่เปรียบเทียบ</u> ซิโปรฟลอกซาซิน 400 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง <u>ประชากร</u> ผู้ป่วยได้รับการ วินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบ ชนิดรุนแรงและเข้ารับการ รักษาในโรงพยาบาล	<u>ที่มา</u> ข้อมูลทุติยภูมิ (secondary data) <u>ระยะเวลาในการศึกษา</u> <u>ทางเศรษฐศาสตร์</u> ไม่ระบุไว้ชัดเจน	สหรัฐอเมริกา	โรงพยาบาล	ต้นทุนทางตรง	จำนวนผู้ป่วยที่หาย จากการติดเชื้อ	ต้นทุนต่อการรักษา ผู้ป่วยหายต่อราย: -ซิโปรฟลอกซาซิน เท่ากับ 29,127 ดอลลาร์สหรัฐ -อิมิพีเนมเท่ากับ 76,163 ดอลลาร์สหรัฐ
2	Edward และคณะ (2549) ⁽³⁴⁾	อิมิพีเนม/ไซลาสแตติน 1,000 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง <u>ยาที่เปรียบเทียบ</u> เมโรพีเนม 1,000 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง <u>ประชากร</u> ผู้ป่วยที่ติดเชื้อใน โรงพยาบาลชนิดรุนแรง	<u>ที่มา</u> ข้อมูลทุติยภูมิ (secondary data) <u>ระยะเวลาในการศึกษา</u> <u>ทางเศรษฐศาสตร์</u> ตลอดชีวิต	สหราชอาณาจักร	ผู้ให้บริการ (ศูนย์บริการ สุขภาพแห่งส หราชอาณาจักร)	ต้นทุนทางตรง	ปีสุขภาวะ (อัตราลด ร้อยละ 3.5)	ต้นทุนในการรักษา: -อิมิพีเนม 15,585 ปอนด์ -เมโรพีเนม 14,938 ปอนด์ ปีสุขภาวะ: -อิมิพีเนม 7.413 -เมโรพีเนม 7.495

ภาคผนวก ก สรุปลักษณะของงานวิจัยและผลการศึกษาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมทางด้านเศรษฐศาสตร์

ลำดับที่	ผู้ทำการศึกษา (ปีพ.ศ.ที่ศึกษา)	ยา/ขนาดยาที่ได้รับ/ ประชากรที่เข้าร่วม การศึกษา	ที่มาของการศึกษาทาง คลินิก/ระยะเวลาใน การศึกษา	ประเทศ	มุมมอง	การวัดต้นทุน	การวัดผลลัพธ์	ผลการศึกษา
3	McGarry และคณะ (2553) ⁽³⁵⁾	อิมิพีเนม/ไซลาสแตติน 1,000 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง หรือ 500 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง <u>ยาที่เปรียบเทียบ</u> ดอริพีเนม 500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง <u>ประชากร</u> ผู้ป่วยที่ได้รับการ วินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบ ที่เกิดในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วย หายใจขณะรักษาอยู่ในหอ อภิบาลและใส่เครื่องช่วย หายใจ	<u>ที่มา</u> ข้อมูลทุติยภูมิ (secondary data) <u>ระยะเวลาในการศึกษา</u> <u>ทางเศรษฐศาสตร์</u> ไม่ระบุไว้ชัดเจน	สหรัฐอเมริกา	ผู้จ่ายค่า รักษาพยาบาล (third party payer's perspective)	ต้นทุนทางตรง	ไม่มีการวัดผลลัพธ์ เนื่องจากเป็น การศึกษาแบบ ต้นทุนต่ำสุดจึง เปรียบเทียบต้นทุน ของแต่ละทางเลือก เท่านั้น	ต้นทุนรวมในการ รักษา: ดอริพีเนมต่ำกว่าอิมิพี เนม 10,630 ดอลลาร์ สหรัฐ (71,259 ดอลลาร์สหรัฐ และ 81,889 ดอลลาร์สหรัฐ ตามลำดับ)

ภาคผนวก ข

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) เป็นระบบในการจำแนกความรุนแรงของโรคเพื่อใช้ทำนายความเสี่ยงในการเสียชีวิต วัดจากตัวแปรที่เกี่ยวกับลักษณะทางกายภาพ 12 ตัวแปร อายุ และสถานะทางสุขภาพก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยผลรวมของคะแนนทั้ง 3 ส่วนจะอยู่ระหว่าง 0-71 คะแนน ซึ่งคะแนนที่สูงจะสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเสียชีวิตในโรงพยาบาล (hospital death) นอกจากนี้ยังสามารถใช้เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มควบคุม (control) และกลุ่มทดลอง (treatment) จึงใช้เพื่อเปรียบเทียบผลของการรักษาที่แตกต่างกันได้ (36, 37)

ตารางแสดงตัวแปรทางกายภาพ อายุ และสถานะทางสุขภาพเรื้อรัง
ที่นำมาประเมิน APACHE II score (37)

THE APACHE II SEVERITY OF DISEASE CLASSIFICATION SYSTEM

PHYSIOLOGIC VARIABLE	HIGH ABNORMAL RANGE					LOW ABNORMAL RANGE				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
TEMPERATURE — rectal (°C)	≥ 41*	39*–40.9*		38.5*–38.9*	36*–38.4*	34*–35.9*	32*–33.9*	30*–31.9*	≤ 29.9*	
MEAN ARTERIAL PRESSURE — mm Hg	≥ 180	130–159	110–129		70–109		50–69		≤ 49	
HEART RATE (ventricular response)	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤ 39	
RESPIRATORY RATE — (non-ventilated or ventilated)	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5	
OXYGENATION: A-aDO ₂ or PaO ₂ (mm Hg)	≥ 500	350–499	200–349		< 200					
a. FIO ₂ ≥ 0.5 record A-aDO ₂					PO ₂ > 70	PO ₂ 61–70		PO ₂ 55–60	PO ₂ < 55	
b. FIO ₂ < 0.5 record only PaO ₂										
ARTERIAL pH	≥ 7.7	7.6–7.69		7.5–7.59	7.33–7.49		7.25–7.32	7.15–7.24	< 7.15	
SERUM SODIUM (mMol/L)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110	
SERUM POTASSIUM (mMol/L)	≥ 7	6–6.9		5.5–5.9	3.5–5.4	3–3.4	2.5–2.9		< 2.5	
SERUM CREATININE (mg/100 ml) (Double point score for acute renal failure)	≥ 3.5	2–3.4	1.5–1.9		0.6–1.4		< 0.6			
HEMATOCRIT (%)	≥ 60		50–59.9	46–49.9	30–45.9		20–29.9		< 20	
WHITE BLOOD COUNT (total/mm ³) (in 1,000s)	≥ 40		20–39.9	15–19.9	3–14.9		1–2.9		< 1	
GLASGOW COMA SCORE (GCS): Score = 15 minus actual GCS										
A Total ACUTE PHYSIOLOGY SCORE (APS): Sum of the 12 individual variable points										
Serum HCO ₃ (venous-mMol/L) [Not preferred, use if no ABGs]	≥ 52	41–51.9		32–40.9	22–31.9		18–21.9	15–17.9	< 15	

B AGE POINTS:

Assign points to age as follows:

AGE(yrs)	Points
≤ 44	0
45–54	2
55–64	3
65–74	5
≥ 75	6

C CHRONIC HEALTH POINTS

If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immuno-compromised assign points as follows:

- a. for nonoperative or emergency postoperative patients — 5 points
- or
- b. for elective postoperative patients — 2 points

DEFINITIONS

Organ insufficiency or immuno-compromised state must have been evident prior to this hospital admission and conform to the following criteria:
LIVER: Biopsy proven cirrhosis and documented portal hypertension, episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension, or prior episodes of hepatic failure/encephalopathy/coma.

CARDIOVASCULAR: New York Heart Association Class IV.

RESPIRATORY: Chronic restrictive, obstructive, or vascular disease resulting in severe exercise restriction, i.e., unable to climb stairs or perform household duties; or documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia, severe pulmonary hypertension (>40mmHg), or respirator dependency.

RENAL: Receiving chronic dialysis.

IMMUNO-COMPROMISED: The patient has received therapy that suppresses resistance to infection, e.g., immuno-suppression, chemotherapy, radiation, long term or recent high dose steroids, or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g., leukemia, lymphoma, AIDS.

APACHE II SCORE

Sum of **A** + **B** + **C** :

A APS points _____

B Age points _____

C Chronic Health points _____

Total APACHE II _____

ภาคผนวก ข (ต่อ)

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

การแปลผลเพื่อทำนายอัตราการเสียชีวิต⁽³⁸⁾

คะแนน	อัตราการเสียชีวิต (%)
0-4	4 (non-op), 1 (post-op)
5-9	8 (non-op), 3 (post-op)
10-14	15 (non-op), 7 (post-op)
15-19	24 (non-op), 12 (post-op)
20-24	40 (non-op), 30 (post-op)
25-29	55 (non-op), 35 (post-op)
30-34	73 (Both of non-op and post-op)
35-100	85 (non-op), 88 (post-op)

ภาคผนวก ค

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่ได้รับยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตติน

รหัสผู้ป่วย..... ยาที่ได้รับ ยาต้นแบบ ยาสามัญ

อายุ..... 1

เพศ ชาย หญิง 2

เข้ารับการรักษาวันที่ (admit date).....หอผู้ป่วย..... 3

กลับบ้านวันที่ (discharge date).....หอผู้ป่วย..... 4

การวินิจฉัยขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (admit diagnosis)..... 5

โรคประจำตัว (underlying disease)..... 6

ประวัติการแพ้ยา/อาหาร(allergy history)..... 7

ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะก่อนหน้า..... 8

วันที่	ยา	ขนาดยาที่ได้รับ	ข้อบ่งใช้	ระยะเวลาที่ได้รับยา

หลักฐานของการติดเชื้อโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาล..... 9

อุณหภูมิร่างกาย.....องศาเซลเซียส จำนวนเม็ดเลือดขาว.....เซลล์/มม³

ภาพรังสีทรวงอก (Chest X-ray)..... เสมหะสี.....

ผลเพาะเชื้อ gram stain.....

ผลการเพาะเชื้อและความไวของเชื้อก่อนเริ่มยา มี ไม่มี..... 10

วันที่.....สิ่งส่งตรวจ.....เชื้อก่อโรค.....

ไวต่อยา.....ดื้อต่อยา.....

วันที่.....สิ่งส่งตรวจ.....เชื้อก่อโรค.....

ไวต่อยา.....ดื้อต่อยา.....

วันที่.....สิ่งส่งตรวจ.....เชื้อก่อโรค.....

ไวต่อยา.....ดื้อต่อยา.....

เริ่มให้ยาอิมิพีเนม/ไซลาสแตตินวันที่.....หยุดยาวันที่.....=.....วัน..... 11

ภาคผนวก ค (ต่อ)

ขนาดยาที่ได้รับและการบริหารยา (Dosage and administration)

วันที่	ขนาดยา	เหตุผลในการปรับขนาดยา
ระยะเวลาที่ได้รับยา =	วัน	ขนาดยารวม =
		กรัม

ยาปฏิชีวนะอื่นที่ใช้ร่วม (Concomitant antibiotics)

วันที่	ยา	ขนาดยาที่ได้รับ	ข้อบ่งชี้	ระยะเวลาที่ได้รับยา

การประเมินผลลัพธ์

การตอบสนองทางจุลชีววิทยา (Microbiological response)

- ไม่พบเชื้อ (Eradication)
 ยังคงพบเชื้อ (Persistence)
 ติดเชื้อแทรกซ้อน (Super-infections).....
 สรุปลงไม่ได้ (Undetermined).....

การตอบสนองทางคลินิก (Clinical response)

- หาย (Cure)
 ดีขึ้น (Improvement)
 แย่ลงหรือไม่เปลี่ยนแปลง (Worsening or persistence)
 เสียชีวิต (Death)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reaction, ADR) มี ไม่มี

- เป็นอาการที่เกิดกับระบบ สมอและประสาทส่วนกลาง..... ผิวหนัง.....
 ทางเดินอาหาร..... เลือด.....

สถานะของผู้ป่วยขณะจำหน่าย (Discharge status)

- หาย
 ดีขึ้น
 ไม่ดีขึ้น
 เสียชีวิต

จำนวนวันที่ได้รับการรักษาทั้งหมดในโรงพยาบาลรวม (Length of stay)วัน

ภาคผนวก จ

แสดงรหัสกลุ่มการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ

ตามระบบ International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems 10 th Revision version for 2010 (ICD-10)

รหัสกลุ่มโรค	รหัส ICD-10-TM	diagname	diagname
167	J013	Acute sphenoidal sinusitis	โพรงอากาศสันนัยอักเสบเฉียบพลัน
167	J014	Acute pansinusitis	โพรงอากาศอักเสบเฉียบพลันทุกโพรง
167	J018	Other acute sinusitis	โพรงอากาศอักเสบเฉียบพลันอื่น
167	J019	Acute sinusitis\, unspecified	โพรงอากาศอักเสบเฉียบพลัน ไม่ระบุรายละเอียด
167	J05	Acute obstructive laryngitis [croup] and epiglottitis	กล่องเสียงอักเสบอุดกั้นเฉียบพลัน (ครุป) และฝากล่องเสียงอักเสบ
167	J050	Acute obstructive laryngitis [croup]	กล่องเสียงอักเสบอุดกั้นเฉียบพลัน (ครุป)
167	J051	Acute epiglottitis	ฝากล่องเสียงอักเสบเฉียบพลัน
167	J06	Acute upper respiratory infections of multiple or unspecified sites	การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนเฉียบพลันหลายตำแหน่งและไม่ระบุตำแหน่ง
167	J060	Acute laryngopharyngitis	กล่องเสียงกับคอหอยอักเสบเฉียบพลัน
167	J068	Other acute upper respiratory infection of multiple sites	การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนเฉียบพลันหลายตำแหน่งอื่น
167	J069	Acute upper respiratory infection\, unspecified	การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนเฉียบพลัน ไม่ระบุรายละเอียด
168	J10	Influenza due to identified influenza virus	ไข้หวัดใหญ่ที่เกิดจากไวรัสไข้หวัดใหญ่
168	J100	Influenza with pneumonia\, influenza virus identified	ไข้หวัดใหญ่ร่วมกับปอดบวม ตรวจพบไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดอื่น
168	J101	Influenza with other respiratory manifestations\, influenza virus identified	ไข้หวัดใหญ่ร่วมกับอาการแสดงอื่นทางระบบหายใจ ตรวจพบไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดอื่น
168	J108	Influenza with other manifestations\, influenza virus identified	ไข้หวัดใหญ่ร่วมกับอาการแสดงอื่น ตรวจพบไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดอื่น
168	J11	Influenza\, virus not identified	ไข้หวัดใหญ่ ไม่ระบุชนิดไวรัส
168	J110	Influenza with pneumonia\, virus not identified	ไข้หวัดใหญ่ร่วมกับปอดบวม ไม่ระบุชนิดไวรัส
168	J111	Influenza with other respiratory manifestations\, virus not identified	ไข้หวัดใหญ่ร่วมกับอาการแสดงอื่นทางระบบหายใจ ไม่ระบุชนิดไวรัส
168	J118	Influenza with other manifestations\, virus not identified	ไข้หวัดใหญ่ร่วมกับอาการแสดงอื่น ไม่ระบุชนิดไวรัส
169	J12	Viral pneumonia\, not elsewhere classified	ปอดบวมที่เกิดจากไวรัส ไม่ได้จำแนกไว้ที่ใด
169	J120	Adenoviral pneumonia	ปอดบวมที่เกิดจากอะดีโนไวรัส
169	J121	Respiratory syncytial virus pneumonia	ปอดบวมที่เกิดจากไวรัสหวมเซลล์ร่วมระบบหายใจ
169	J122	Parainfluenza virus pneumonia	ปอดบวมที่เกิดจากพาราอินฟลูเอนซาไวรัส
169	J128	Other viral pneumonia	ปอดบวมที่เกิดจากไวรัสอื่น
169	J129	Viral pneumonia\, unspecified	ปอดบวมที่เกิดจากไวรัส ไม่ระบุรายละเอียด
169	J13	Pneumonia due to Streptococcus pneumoniae	ปอดบวมที่เกิดจาก สเตรปโตค็อกคัสนิวโมเนีย
169	J14	Pneumonia due to Haemophilus influenzae	ปอดบวมที่เกิดจากฮีโมฟิลัสอินฟลูเอนซา
169	J15	Bacterial pneumonia\, not elsewhere classified	ปอดบวมที่เกิดจากแบคทีเรีย ไม่ได้จำแนกไว้ที่ใด
169	J150	Pneumonia due to Klebsiella pneumoniae	ปอดบวมที่เกิดจาก เคล็บเซลลา นิวโมเนีย
169	J151	Pneumonia due to Pseudomonas	ปอดบวมที่เกิดจาก ซูโดโมนาส
169	J152	Pneumonia due to staphylococcus	ปอดบวมที่เกิดจากสแตฟิโลค็อกคัส
169	J153	Pneumonia due to streptococcus\, group B	ปอดบวมที่เกิดจากสเตรปโตค็อกคัส กลุ่มบี
169	J154	Pneumonia due to other streptococci	ปอดบวมที่เกิดจากสเตรปโตค็อกคัสชนิดอื่น
169	J155	Pneumonia due to Escherichia coli	ปอดบวมที่เกิดจาก เอสเชอริเชีย โคลิ
169	J156	Pneumonia due to other aerobic Gram-negative bacteria	ปอดบวมที่เกิดจากแบคทีเรียใช้ออกาศกรลบชนิดอื่น
169	J157	Pneumonia due to Mycoplasma pneumoniae	ปอดบวมที่เกิดจาก ไมโคพลาสมา นิวโมเนีย
169	J158	Other bacterial pneumonia	ปอดบวมที่เกิดจากแบคทีเรียชนิดอื่น
169	J1581	Pneumonia due to Rhodococcus equi	ปอดบวมที่เกิดจาก โรโดค็อกคัส อีควิว
169	J1588	Other bacterial pneumonia	ปอดบวมที่เกิดจากแบคทีเรียชนิดอื่น
169	J159	Bacterial pneumonia\, unspecified	ปอดบวมที่เกิดจากแบคทีเรีย ไม่ระบุรายละเอียด

ภาคผนวก จ (ต่อ)

แสดงรหัสกลุ่มการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ
ตามระบบ International Statistical Classification of Disease and Related Health
Problems 10 th Revision version for 2010 (ICD-10)

รหัสกลุ่มโรค	รหัส ICD-10-TM	diagname	diagtname
169	J16	Pneumonia due to other infectious organisms', not elsewhere classified	ปอดบวมที่เกิดจากเชื้ออื่น มิได้จำแนกไว้
169	J160	Chlamydial pneumonia	ปอดบวมที่เกิดจากคลาไมเดีย
169	J168	Pneumonia due to other specified infectious organisms	ปอดบวมที่เกิดจากเชื้ออื่นที่ระบุรายละเอียด
169	J17	Pneumonia in diseases classified elsewhere	ปอดบวมในโรคที่จำแนกไว้ที่อื่น
169	J170	Pneumonia in bacterial diseases classified elsewhere	ปอดบวมในโรคที่เกิดจากแบคทีเรียที่จำแนกไว้ที่อื่น
169	J171	Pneumonia in viral diseases classified elsewhere	ปอดบวมในโรคที่เกิดจากไวรัสที่จำแนกไว้ที่อื่น
169	J172	Pneumonia in mycoses	ปอดบวมในโรคเชื้อรา
169	J173	Pneumonia in parasitic diseases	ปอดบวมในโรคปรสิต
169	J178	Pneumonia in other diseases classified elsewhere	ปอดบวมในโรคอื่นที่จำแนกไว้ที่อื่น
169	J18	Pneumonia', organism unspecified	ปอดบวม ไม่ระบุเชื้อต้นเหตุ
169	J180	Bronchopneumonia', unspecified	ปอดบวมชนิดร่องโค ไม่ระบุรายละเอียด
169	J181	Lobar pneumonia', unspecified	ปอดบวมทั้งกลีบ ไม่ระบุรายละเอียด
169	J182	Hypostatic pneumonia', unspecified	ปอดบวมชนิดไฮโปสแตติก ไม่ระบุรายละเอียด
169	J188	Other pneumonia', organism unspecified	ปอดบวมชนิดอื่น ไม่ระบุเชื้อต้นเหตุ
169	J189	Pneumonia', unspecified	ปอดบวม ไม่ระบุรายละเอียด
170	J20	Acute bronchitis	หลอดลมอักเสบเฉียบพลัน
170	J200	Acute bronchitis due to Mycoplasma pneumoniae	หลอดลมอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากไมโคพลาสมา นิวโมเนียอี
170	J201	Acute bronchitis due to Haemophilus influenzae	หลอดลมอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากฮิโมฟิลัสอินฟลูเอนซา
170	J202	Acute bronchitis due to streptococcus	หลอดลมอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากสเตรปโตค็อกคัส
170	J203	Acute bronchitis due to coxsackievirus	หลอดลมอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากค็อกซากิไวรัส
170	J204	Acute bronchitis due to parainfluenza virus	หลอดลมอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากพาราอินฟลูเอนซาไวรัส
170	J205	Acute bronchitis due to respiratory syncytial virus	หลอดลมอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากไวรัสลมวาลเซลล์รวมของระบบหายใจ
170	J206	Acute bronchitis due to rhinovirus	หลอดลมอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากไรโนไวรัส
170	J207	Acute bronchitis due to echovirus	หลอดลมอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากเอโคไวรัส
170	J208	Acute bronchitis due to other specified organisms	หลอดลมอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากเชื้อต้นเหตุอื่นที่ระบุรายละเอียด
170	J209	Acute bronchitis', unspecified	หลอดลมอักเสบเฉียบพลัน ไม่ระบุรายละเอียด
170	J21	Acute bronchiolitis	หลอดลมฝอยอักเสบเฉียบพลัน
170	J210	Acute bronchiolitis due to respiratory syncytial virus	หลอดลมฝอยอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากไวรัสลมวาลเซลล์รวมของระบบหายใจ
170	J218	Acute bronchiolitis due to other specified organisms	หลอดลมฝอยอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากเชื้อต้นเหตุอื่นที่ระบุรายละเอียด
170	J219	Acute bronchiolitis', unsepcified	หลอดลมฝอยอักเสบเฉียบพลัน ไม่ระบุรายละเอียด
171	J32	Chronic sinusitis	โพรงอากาศอักเสบเรื้อรัง
171	J320	Chronic maxillary sinusitis	โพรงอากาศขากรไกรบนอักเสบเรื้อรัง
171	J321	Chronic frontal sinusitis	โพรงอากาศหน้าผากอักเสบเรื้อรัง
171	J322	Chronic ethmoidal sinusitis	โพรงอากาศเอ็ดมอยด์อักเสบเรื้อรัง
171	J323	Chronic sphenoidal sinusitis	โพรงอากาศพินอยด์อักเสบเรื้อรัง
171	J324	Chronic pansinusitis	โพรงอากาศทุกโพรงอักเสบเรื้อรัง
171	J328	Other chronic sinusitis	โพรงอากาศอักเสบเรื้อรังอื่น
171	J329	Chronic sinusitis', unspecified	โพรงอากาศอักเสบเรื้อรัง ไม่ระบุรายละเอียด
172	J30	Vasomotor and allergic rhinitis	เยื่อจมูกอักเสบจากการปรับขนาดหลอดเลือดและภูมิแพ้
172	J300	Vasomotor rhinitis	เยื่อจมูกอักเสบจากการปรับขนาดหลอดเลือด
172	J301	Allergic rhinitis due to pollen	เยื่อจมูกอักเสบจากภูมิแพ้เรณูดอกไม้
172	J302	Other seasonal allergic rhinitis	เยื่อจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ตามฤดูกาลชนิดอื่น
172	J303	Other allergic rhinitis	เยื่อจมูกอักเสบจากภูมิแพ้อื่น
172	J304	Allergic rhinitis', unspecified	เยื่อจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ไม่ระบุรายละเอียด

ภาคผนวก ฉ

ผลของการจับคู่ที่ใช้ในการศึกษานี้โดยใช้ propensity score แบบเลือกค่าที่ใกล้เคียงกันมากที่สุด (“1:1 nearest neighbor matching”) ไม่มีการนำค่านั้นมาใช้ซ้ำ (matching without replacement) และเลือกใช้ค่าความต่าง (caliper) ที่มากที่สุดของ propensity score ในแต่ละคู่เท่ากับ 0.175 (SPSS version 19; SPSS-IBM Co., Chicago, IL).

Sample Sizes

	Control	Treated
All	160	184
Matched	154	154
Unmatched	6	30
Discarded	0	0

แสดงจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดก่อนการจับคู่ (All) และจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการจับคู่ (matched) หรือไม่ได้รับการจับคู่ (unmatched)

Overall balance test (Hansen & Bowers, 2010)

	chisquare	df	p.value
Overall	431.338	2.000	.000

แสดงให้เห็นว่าก่อนทำการจับคู่มีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Summary of unbalanced covariates ($|d| > .25$)

No covariate exhibits a large imbalance ($ d > .25$).

ไม่มีคู่ใดที่มีค่าความแตกต่างกันของตัวแปรที่นำมาจับคู่ (covariates) มากกว่า 0.25

Relative multivariate imbalance L1 (Iacus, King, & Porro, 2010)

	Before matching	After matching
Multivariate imbalance measure L1	.257	.253

L1 measure มีค่าลดลงหลังการจับคู่ เมื่อเทียบกับก่อนการจับคู่ แสดงให้เห็นว่า overall balance ดีขึ้น

ภาคผนวก ฉ (ต่อ)

Detailed balance before matching

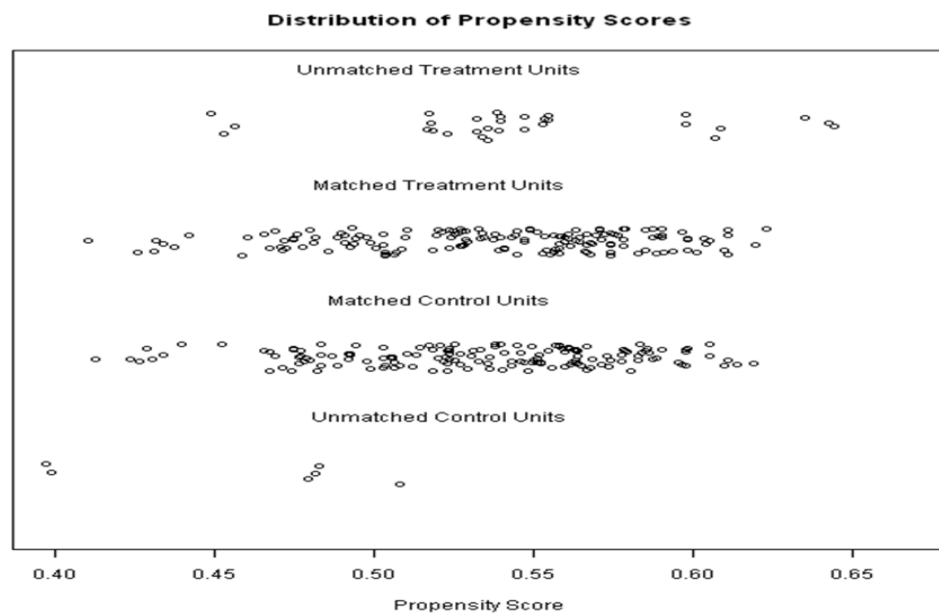
	Means Treated	Means Control	SD Control	Std. Mean Diff.
propensity	.539	.530	.047	.189
APACHEIIABC	17.929	19.119	6.375	-.183
No.ofcomorbidity	9.408	9.644	3.611	-.073
propensityxpropensity	.293	.283	.049	.189
propensityxAPACHEIIABC	9.368	9.846	2.440	-.184
propensityxNo.ofcomorbidity	5.021	5.044	1.725	-.014
APACHEIIABCxAPACHEIIABC	363.495	405.919	260.886	-.165
APACHEIIABCxNo.ofcomorbidity	171.364	188.675	113.501	-.190
No.ofcomorbidityxNo.ofcomorbidity	98.799	105.956	78.790	-.113

Detailed balance after matching

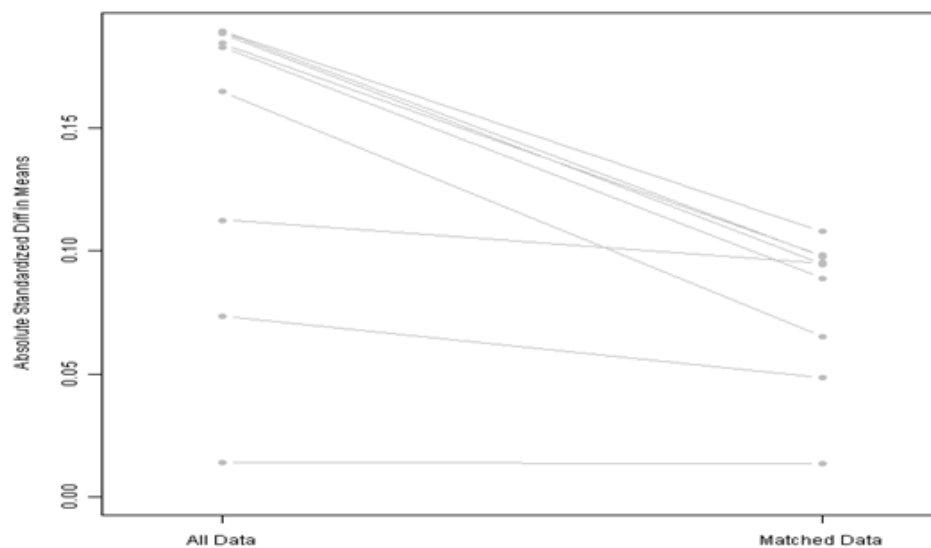
	Means Treated	Means Control	SD Control	Std. Mean Diff.
propensity	.537	.533	.045	.094
APACHEIIABC	18.156	18.734	6.120	-.089
No.ofcomorbidity	9.429	9.584	3.510	-.048
propensityxpropensity	.291	.286	.047	.098
propensityxAPACHEIIABC	9.465	9.720	2.394	-.098
propensityxNo.ofcomorbidity	5.028	5.049	1.713	-.013
APACHEIIABCxAPACHEIIABC	371.442	388.162	243.600	-.065
APACHEIIABCxNo.ofcomorbidity	172.909	182.779	103.954	-.108
No.ofcomorbidityxNo.ofcomorbidity	98.052	104.104	75.469	-.095

ตารางด้านบนทั้ง 2 ตารางแสดงรายละเอียดของค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่มควบคุม (SD control) และผลต่างของค่าเฉลี่ยที่เป็นมาตรฐาน (Std. mean diff.) ของในแต่ละตัวแปร

ภาคผนวก ฉ (ต่อ)

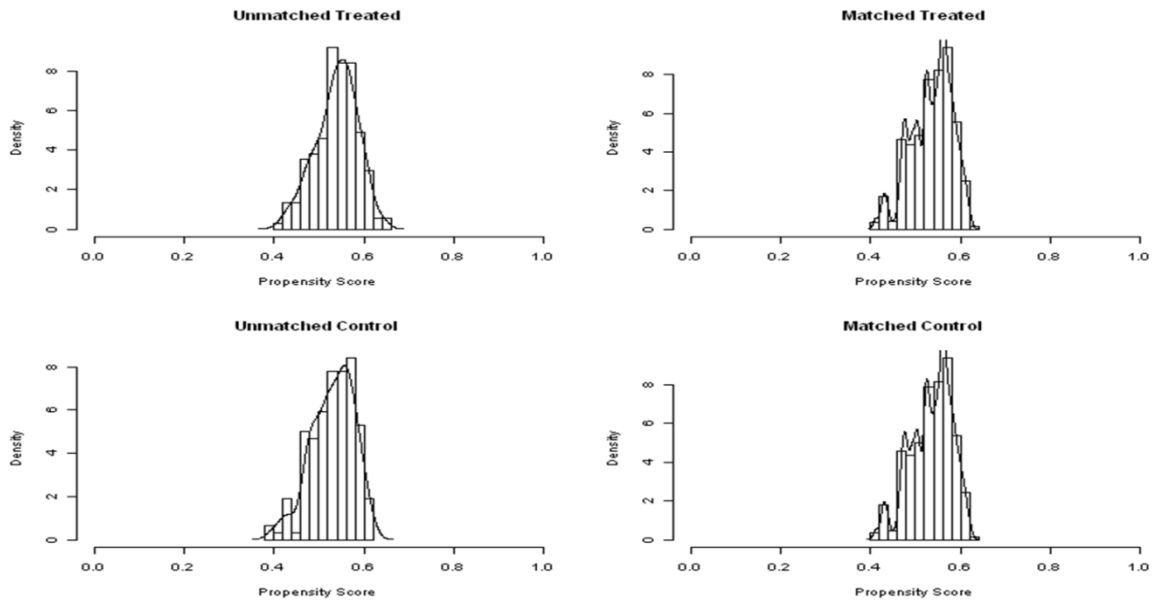


Dotplot จาก MatchIt package แสดงการกระจายตัวของ propensity score จะเห็นว่าในคู่ที่ได้รับการจับ (matched treatment และ matched control) ค่าของ propensity score จะเท่ากันหรือใกล้เคียงกันมากที่สุด รูปแบบการกระจายตัวจะเหมือนกัน ขณะที่คู่ที่ไม่ได้รับการจับ (unmatched treatment และ unmatched control) ค่าของ propensity score จะแตกต่างกันมาก รูปแบบการกระจายตัวจะมีความแตกต่างเช่นเดียวกัน



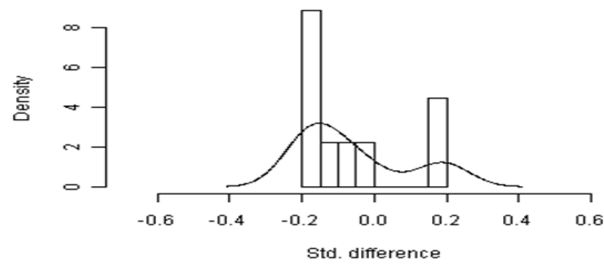
Lineplot ของ standardized differences of means ก่อนและหลังการจับคู่ จะเห็นว่าหลังการจับคู่มีช่วงของความแตกต่างกันแคบลง

ภาคผนวก ฉ (ต่อ)

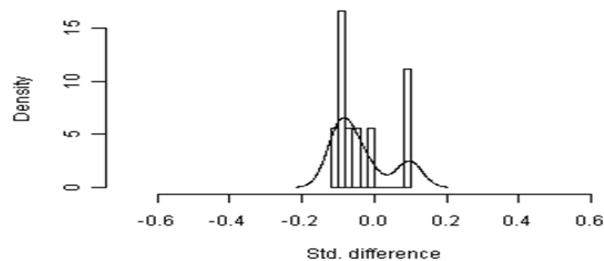


กราฟจาก Matchit package แสดงการกระจายตัวของ propensity score จะเห็นว่าหลังจากจับคู่กัน propensity score มีการกระจายตัวที่ใกล้เคียงกันมาก กราฟรูปร่างเหมือนกันจนแทบจะทับกันสนิทเมื่อเทียบกับก่อนการจับคู่

Standardized differences before matching

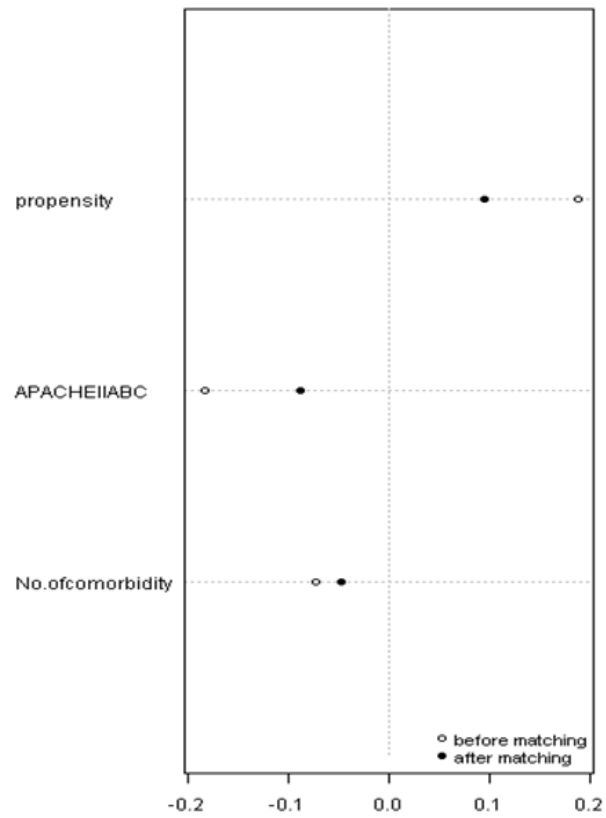


Standardized differences after matching



แสดง histograms with overlaid kernel density estimates of standardized differences ก่อนและหลังการจับคู่ พบว่าหลังการจับคู่มีความแตกต่างกันน้อยลง (กราฟมีความแคบลง)

ภาคผนวก ฉ (ต่อ)



Dotplot of standardized mean differences (Cohen's d) ของตัวแปร (covariates) ที่นำมาจับคู่ จะเห็นว่าหลังจากจับคู่ (จุดทึบ) แล้วความแตกต่างของค่าเฉลี่ยในแต่ละตัวแปรน้อยลง (ค่าเข้าใกล้ 0 มากขึ้น)



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวกรรณิการ์ คลังเพชร เกิดเมื่อวันที่ 22 พฤศจิกายน พ.ศ. 2525 ที่อำเภอเมือง จังหวัดพิจิตร สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี เกษศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2547 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเกษตรศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเกษตรกรรมคลินิก ภาควิชาเกษตรกรรมปฏิบัติ คณะเกษตรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในปีการศึกษา 2553 ปัจจุบันรับราชการตำแหน่งเกษตรกร งานวิชาการ กลุ่มงานเกษตรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี กรุงเทพมหานคร และเป็นเกษตรกรคลินิก ทำงานด้านการบริหารทางเกษตรกรรมบนหอผู้ป่วย นอกจากนี้ยังเป็นเป็นอาจารย์พิเศษ และอาจารย์เกษตรประจำแหล่งฝึก (preceptor) ของคณะเกษตรศาสตร์หลายสถาบัน รวมทั้งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY