



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ประจำปี ๒๕๖๐

เรื่อง

การศึกษาการสั่งจ่าย Allopurinol รักษาโรคเกาต์ในผู้ป่วยนอก
ณ โรงพยาบาลอุ้มทอง จังหวัดสุพรรณบุรี

Study of allopurinol prescription in gout patients at outpatient department
in U-thong hospital, Suphanburi province

โดย

นสภ. ภาดา	พุลสำราญ	รหัสนิสิต 56210064
นสภ. วาทีณี	คนกรองดี	รหัสนิสิต 56210065
นสภ. สุมนา	ลีลาสิริวิลาส	รหัสนิสิต 56210067
นสภ. Chanbopha	Tho	รหัสนิสิต 56210102

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาบัณฑิต
ปีการศึกษา 2560
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ประจำปี ๒๕๖๐

เรื่อง

การศึกษาการสั่งใช้ยา Allopurinol รักษาโรคเกาต์ในผู้ป่วยนอก
ณ โรงพยาบาลอุ้มทอง จังหวัดสุพรรณบุรี

Study of allopurinol prescription in gout patients at outpatient department
in U-thong hospital, Suphanburi province

โดย

นสภ. ภาลดา	พูลสำราญ	รหัสนิสิต 56210064
นสภ. วาทีณี	คนกรรองดี	รหัสนิสิต 56210065
นสภ. สุมนา	ลีลาสิริวิลาส	รหัสนิสิต 56210067
นสภ. Chanbopha	Tho	รหัสนิสิต 56210102

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาบัณฑิต
ปีการศึกษา 2560
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

โรคเกาต์เป็นโรคข้ออักเสบเฉียบพลัน ซึ่งเป็นผลจากมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงเป็นเวลานาน ทำให้เกิดการตกผลึกของเกลือยูเรตในเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย โดยอาการอาจเริ่มต้นตั้งแต่อายุ 30 ปี ส่วนเพศหญิงมักมีอาการเริ่มต้นในช่วงหลังหมดประจำเดือน มีปัจจัยแวดล้อมหลายอย่างกระตุ้นให้เกิดการอักเสบเฉียบพลันขึ้น ปัจจุบันมีการใช้ยา allopurinol รักษาโรคเกาต์กันอย่างแพร่หลาย แต่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับอาการแพ้ทางผิวหนังและการเกิดอาการแพ้ที่รุนแรง เช่น Stevens Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) และปัจจุบันโรงพยาบาลอุทุมมมีการทำ Intensive Adverse Drug Reaction Monitoring โดยมีแนวคิดว่า Adverse Drug Reaction (ADR) ที่รุนแรงคือ SJS และ TEN สามารถทำให้ผู้ป่วยเกิดอันตราย ต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น และหากรักษาไม่ทันอาจส่งผลทำให้ผู้ป่วยพิการหรือเสียชีวิตได้ และจากรายงานพบว่ายา allopurinol มีการสั่งจ่ายมากที่สุดในการยาที่มีการทำ Intensive ADR Monitoring ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาการสั่งจ่ายยา allopurinol รักษาโรคเกาต์ในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลอุทุมม จังหวัดสุพรรณบุรี โดยคณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า งานวิจัยเล่มนี้จะสามารถใช้เป็นข้อมูลในการวางแผนและพัฒนาการให้บริการผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลอุทุมมต่อไป

นสภ. ภลดดา พูลสำราญ

นสภ. วาทีณี คนกรองดี

นสภ. สุธมณา ลีลาสิริวิลาส

นสภ. Chanbopha Tho

คณะผู้วิจัย

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ประจำปีการศึกษา 2560

เรื่อง การศึกษาการสั่งใช้ยา Allopurinol รักษาโรคเกาต์ในผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลอุ้มทอง จังหวัดสุพรรณบุรี

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- | | |
|-----------------------------|--------------------|
| 1. นสภ. ภลดา พูลสำราญ | รหัสนิสิต 56210064 |
| 2. นสภ. วาทีณี คนกรองดี | รหัสนิสิต 56210065 |
| 3. นสภ. สุธมน ลีลาสิริวิลาส | รหัสนิสิต 56210067 |
| 4. นสภ. Chanbopha Tho | รหัสนิสิต 56210102 |

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- | | |
|---|-----------------|
| 1. เกษัชกรหญิงรองศาสตราจารย์ ดร.มยุรี ตันติสิระ | (ที่ปรึกษาหลัก) |
| 2. อาจารย์ทอแสง วีระกุล | (ที่ปรึกษาร่วม) |

บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา allopurinol ในผู้ป่วยโรคเกาต์ ของแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลอุ้มทอง จ.สุพรรณบุรี โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลของเวชระเบียนผู้ป่วยนอกจำนวน 132 คนที่ได้รับการสั่งจ่ายยา allopurinol เป็นครั้งแรกและนำข้อมูลมาประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในด้านข้อบ่งชี้ ขนาดยาและโอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยากับยาที่ใช้ร่วม โดยอิงตามเกณฑ์ของสมาคมรูมาติสซุ่มแห่งประเทศไทย

กลุ่มประชากรที่นำมาศึกษาในครั้งนี้ประมาณครึ่งหนึ่งเป็นผู้สูงอายุ เป็นเพศชาย (95 คน) มากกว่าเพศหญิง และในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักเกิน (BMI มากกว่า 23) ร้อยละ 62.9 พยาธิสภาพที่พบมากที่สุดคือภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกว่าปกติ (106 ราย) รองลงมา คือ ข้ออักเสบและข้อบวม(68 ราย) และมีก้อนโทฟัส 3 ราย เมื่อพิจารณาความเหมาะสมตามเกณฑ์ของการวินิจฉัยโรคเกาต์ ซึ่งกำหนดว่าผู้ป่วยเกาต์จะต้องมีพยาธิสภาพข้างต้นอย่างน้อย 2/3 พบว่ามีความเหมาะสมในด้านการใช้ตามข้อบ่งชี้ 51 ราย สำหรับขนาดยาเริ่มต้นของยา allopurinol ที่ผู้ป่วยได้รับซึ่งจะอยู่ระหว่าง 50-300 มก/วัน ในขณะที่เกณฑ์กำหนดไว้ที่ 50-100 มก/วัน โดยจะต้องปรับความถี่ของการให้ยาให้เหมาะสมกับการทำงานของไตด้วยนั้น พบว่ามีความเหมาะสมในด้านขนาดยาที่ใช้ 49 ราย และเมื่อพิจารณาถึงการสั่งใช้ยา allopurinol ร่วมกับยาอื่นที่อาจเกิดอันตรกิริยาต่อกัน ก็พบว่าผู้ป่วย จำนวน 33 ราย ที่ได้รับยา allopurinol ร่วมกับยาอื่นที่อาจเกิดอันตรกิริยาต่อกัน อย่างไรก็ตามหากจะนำความเหมาะสมในทุกด้านมาประเมินร่วมกันพบว่า การสั่งใช้ยา allopurinol ที่มีความเหมาะสมทั้ง 3 ด้านมีเพียง 8 รายเท่านั้น สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วนใหญ่เป็นอาการแสดงทางผิวหนังซึ่งพบในผู้ป่วย 7 ราย และพบว่าอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ไม่มีความสัมพันธ์กับความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาallopurinol แต่อย่างใด

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

Senior Project Academic Year 2017

: Study of allopurinol Prescription in Gout Patients at Outpatient Department in U-thong hospital, Suphanburi province.

By

- | | |
|-------------------------------|-------------|
| 1. Mrs. Vatinee Khonkrongdee | ID 56210064 |
| 2. Miss. Pharada Phoolsamran | ID 56210065 |
| 3. Miss. Sumana Lilasirivilat | ID 56210067 |
| 4. Miss. Chanbopha Tho | ID 56210102 |

Advisor :

1. Assoc. Prof. Mayuree Tantisira, Ph.D.
2. Thorsang Weerakul, M.Sc. (Pharmacology)

Abstracts

The present study evaluated appropriateness of allopurinol prescription in gout patients at The Department of Outpatient, U-thong hospital, Suphanburi Province. Data were retrospectively collected from medical record of 132 patients and being assessed in reference to the guideline of Rheumatism Society of Thailand.

About half of the study population were elderly. There were male (95 cases) more than female. Among them 62.9 were overweighted ($BMI \geq 23$). The most common pathology found in these patient were hyperuricemia (106 cases) followed by arthritis & joint swelling (68 cases) and tophus (3 cases). Based on the set criteria of gout that patients should have at least 2 out of 3 pathology mentioned above, appropriateness of allopurinol regarding indication was found in 51 cases. While the initial dose in the present study was 50-300 mg/day, the recommended initial dose of allopurinol is 50-100 mg/day according to kidney function, therefore, appropriateness regarding initial dose of allopurinol in the present study was found in 49 cases. Further assessment on co-prescription with other drugs that may result in adverse drug interaction revealed that there were 33 patients receiving other drugs in such manner causing drug interaction with allopurinol. When appropriateness in these 3 aspects were taken together, the number of patients receiving allopurinol appropriately regarding indication, initial dose and co-prescription was only 8 patients. Adverse drug reaction reported in these patients was exclusively skin-related which was found in 7 patients and moreover no relationship between the ADR reported and appropriateness of allopurinol use could be established.

Major Advisor

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์นี้ สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณาจากโรงพยาบาลคูทอง จังหวัดสุพรรณบุรี ที่อนุเคราะห์สถานที่และข้อมูลในการทำโครงการวิจัย รวมทั้งได้รับการดูแลและคำแนะนำที่เป็นประโยชน์จาก เภสัชกรหญิงฉวีวรรณ ม่วงน้อย หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม และเภสัชกรหญิงณัฐญา ปานสังข์ หัวหน้างานบริการผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลคูทอง

ขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ที่ให้ทุนสนับสนุนและส่งเสริมการทำโครงการวิจัยนี้

ขอขอบคุณอาจารย์และบุคลากร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ที่ให้คำปรึกษาและคำแนะนำในการทำโครงการวิจัยนี้ให้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

ขอขอบคุณเภสัชกรหญิงรองศาสตราจารย์ ดร. มยุรี ตันตีสิริระ และอาจารย์ทองแสง วีระกุล ที่ได้ให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะเป็นอย่างดี ตลอดจนแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ เพื่อให้งานวิจัยเล่มนี้เสร็จสมบูรณ์ คณะผู้วิจัยจึงขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ทั้งสองท่านเป็นอย่างสูง

นสภ. ภาลดา พูลสำราญ

นสภ. วาทีณี คนกรองดี

นสภ. สุมนา ลีลาสิริวิลาศ

นสภ. Chanbopha Tho

คณะผู้วิจัย

วันที่ 20 ธันวาคม 2560

สารบัญ

	หน้า
บทที่ 1 บทนำ	
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	4
ขอบเขตงานวิจัย	5
กรอบแนวคิดงานวิจัย	6
นิยามศัพท์	7
นิยามศัพท์เฉพาะ	7
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	8
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
ข้อมูลยา	10
ข้อบ่งใช้	11
กลไกการออกฤทธิ์	12
เภสัชจลนศาสตร์	12
ข้อควรระวัง / ข้อห้ามใช้	13
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	13
อันตรกิริยา (drug interaction)	13
ขนาดในการรักษาของยา	16
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	17
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	
รูปแบบการวิจัย	25
ระยะเวลาการวิจัย	25
สถานที่ทำการวิจัย	25

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงการสั่งใช้ยา allopurinol ของโรงพยาบาลคูทอง ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม 2552 – 30 กันยายน 2559	3
ตารางที่ 2 ตารางแสดงอันตรกิริยาระหว่างยา allopurinol กับยาอื่นๆ	14
ตารางที่ 3 แสดงการปรับขนาดยาตามค่า creatinine clearance ของไต	16
ตารางที่ 4 แสดงโรคหรือสาเหตุ (ICD code) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol	22
ตารางที่ 5 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาการสั่งใช้ยา allopurinol รักษาโรคเกาต์	34
ตารางที่ 6 แสดงโรคหรือสาเหตุ (ICD code) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol รักษาโรคเกาต์	39
ตารางที่ 7 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	42
ตารางที่ 8 แสดงพยาธิสภาพของผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยา allopurinol ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคเกาต์	45
ตารางที่ 9 แสดงขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นครั้งแรก	46
ตารางที่ 10 แสดงรายการยาที่ใช้ร่วมและอาจเกิดอันตรกิริยากับยา allopurinol	47
ตารางที่ 11 แสดงผลการประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา allopurinol รักษา โรคเกาต์ในด้านข้อบ่งชี้ ด้านขนาดยาที่ใช้ และด้านอันตรกิริยาระหว่างยา	62
ตารางที่ 12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กับความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในด้านข้อบ่งชี้	65
ตารางที่ 13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กับความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในด้านขนาดยาที่ใช้	66
ตารางที่ 14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กับความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในด้านอันตรกิริยาระหว่างยา	66

สารบัญตาราง (ต่อ)

	หน้า
ตารางที่ 15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กับการสรุปผลรวมด้านการประเมินการสั่งใช้ยา	67

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดของงานวิจัย	6
รูปภาพที่ 2 แสดงโครงสร้างของยา allopurinol	10
รูปภาพที่ 3 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา allopurinol	12
รูปภาพที่ 4 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเข้าและออกตามเกณฑ์การคัดเลือก ผู้ป่วยเข้าและออกจากการวิจัย	32
รูปภาพที่ 5 แสดงร้อยละเพศของผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol	37
รูปภาพที่ 6 แสดงร้อยละช่วงอายุของผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol	37
รูปภาพที่ 7 แสดงร้อยละช่วง BMI ของผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol	38
รูปภาพที่ 8 แสดงร้อยละสิทธิการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol	38
รูปภาพที่ 9 แสดงโรคประจำตัวของผู้ป่วยจำนวน 132 ราย	39
รูปภาพที่ 10 แสดงร้อยละของโรคหรือสาเหตุ (ICD code) ของการสั่งใช้ยา allopurinol	41
รูปภาพที่ 11 แสดงร้อยละของช่วงระดับ creatinine clearance ในครั้งแรก ที่ได้รับยาของผู้ป่วย	45
รูปภาพที่ 12 แสดงความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาต้านข้อบ่งชี้	63
รูปภาพที่ 13 แสดงความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาต้านขนาดยาที่ใช้	64
รูปภาพที่ 14 แสดงความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาต้านอันตรกิริยาระหว่างยา	64
รูปภาพที่ 15 แสดงความเหมาะสมของผลสรุปรวมการสั่งใช้ยา	65

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคเกาต์เป็นโรคที่เกิดการอักเสบของข้อจากการมีกรดยูริกในเลือดสูง ทำให้เกิดการตกผลึกเกลือยูเรต อยู่บริเวณรอบ ๆ ข้อของร่างกาย เป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการปวดและการอักเสบ ส่วนใหญ่โรคเกาต์เริ่มเป็นตั้งแต่อายุ 30 ปีขึ้นไป และพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง การวินิจฉัยโรคสามารถทำได้โดยการตรวจวัดระดับกรดยูริกในเลือดและประวัติการตรวจร่างกาย ซึ่งผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์จะมีระดับกรดยูริกในเลือดสูง และตรวจพบผลึกเกลือยูเรตจากน้ำไขข้อ อาการคลินิกของข้ออักเสบในโรคเกาต์ แบ่งเป็น 3 ระยะได้แก่ ระยะข้ออักเสบเฉียบพลัน (acute gouty arthritis) ระยะสงบ (intercritical gout) คือระยะที่ไม่มีข้ออักเสบหรือหายจากข้ออักเสบซึ่งเป็นช่วงระหว่างการอักเสบในแต่ละครั้ง และระยะเรื้อรังที่มีก้อนโทฟัส (chronic tophaceous gout)(1) ยา allopurinol ใช้รักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) และโรคเกาต์ (gout arthritis) โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยาจะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ xanthine oxidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยน xanthine เป็น uric acid ดังนั้นจึงช่วยลดปริมาณของกรดยูริกลงได้

ในปี 2005 Hung และคณะได้ทำการศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA-B*5801 ที่เป็นตัวบ่งชี้ของการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา allopurinol ในผู้ป่วยชาวจีน ได้เห็นเชื้อสายอัน โดยศึกษาในคนที่เกิด Stevens Johnson Syndrome (SJS) 13 ราย Stevens Johnson Syndrome (SJS) / Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) overlap 5 ราย TEN 3 ราย DRESS 30 ราย และผู้ป่วยที่ใช้ยา allopurinol แต่ไม่พบอาการแพ้จำนวน 135 ราย จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทุกรายที่เกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา allopurinol (ร้อยละ 100)

มียีน HLA-B*5801 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่พบอาการแพ้จากการใช้ยา allopurinol มียีน HLA-B*5801 เพียงร้อยละ 15 แสดงให้เห็นว่าชาวจีนได้หวั่นเชื้อสายอันที่มียีน HLA-B*5801 จะพบความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN จากการใช้ยา allopurinol สูงกว่าคนที่ไม่มียีน HLA-B*5801 580 เท่า(2) และการวิจัยในผู้ป่วยชาวยุโรป พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ยา allopurinol แบบ SJS/TEN มีร้อยละ 61 ที่พบยีน HLA-B*5801 ซึ่งผู้ป่วยชาวยุโรปที่มียีน HLA-B*5801 มีความเสี่ยงที่เกิด SJS/TEN สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มียีน HLA-B*5801 ถึง 80 เท่า(3) สำหรับคนไทยวิจิตรและคณะได้ศึกษาความสัมพันธ์ของยีน HLA-B*5801 กับการเกิด SJS/TEN ในผู้ป่วยที่ใช้ยา allopurinol พบว่าในผู้ป่วย 27 รายที่เกิด SJS/TEN ผู้ป่วยทุกราย (ร้อยละ 100) มียีน HLA-B*5801 ในขณะที่ผู้ป่วย 54 รายที่ไม่มีอาการแพ้ยา พบยีนดังกล่าวเพียง 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 12.96 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยชาวไทยที่มียีน HLA-B*5801 จะมีความเสี่ยงที่จะเกิด SJS/TEN จากการใช้ยา allopurinol สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มียีนนี้ 348.3 เท่า จึงแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยชาวไทยที่มียีน HLA-B*5801 มีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิด SJS/TEN ในผู้ป่วยที่ใช้ยา allopurinol(4)

นอกจากนี้อภิขญาและคณะ ได้ศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยพบว่ายีน HLA-B*5801 สามารถใช้ทำนายการแพ้ของยา allopurinol ได้และพบว่า 16.33 % ของคนไทยที่มียีน HLA-B*5801 จะเกิดการแพ้ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยา allopurinol ดังนั้นแนะนำให้มีการตรวจยีน HLA-B*5801 ก่อนได้รับยา allopurinol(5) American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout ปี 2012 แนะนำให้ตรวจยีน HLA-B*5801 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol เพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิด SJS/TEN โดยเฉพาะในกลุ่มประชากรที่มีรายงานว่ามีความชุกของยีนนี้สูงและกลุ่มประชากรที่มีรายงานว่ายีน HLA-B*5801 มีความสัมพันธ์สูงกับการแพ้ เช่น ประชากรชาวเกาหลีที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะ 3 ขึ้นไป ประชากรชาวจีนเชื้อสายฮั่น ประชากรชาวไทย(6) เป็นต้น

ประเทศไทยยังไม่มีมีการตรวจยีน HLA-B*5801 ในผู้ป่วยที่จะเริ่มใช้ยา allopurinol จึงทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดการแพ้แบบ SJS/TEN สูง จากรายงานของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ พ.ศ. 2547 – พ.ศ. 2558 พบว่ายา allopurinol มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์อยู่ใน 25 อันดับแรก ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่พบจะเกี่ยวข้องกับอาการแพ้ทางผิวหนังและเกิดอาการแพ้ที่รุนแรง เช่น SJS(7-17) ซึ่งในปี พ.ศ. 2558 พบรายงานการเกิด SJS ทั้งหมด 1,283 รายงาน โดยแบ่งเป็น การแพ้ “ไซ” จากallopurinol 74 รายงาน อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิด “น่าจะ

ไซ้” จาก allopurinol 953 รายงาน และ “อาจจะไซ้” จาก allopurinol 253 รายงาน(17) โดยอาการแพ้เนื้อก่อให้เกิดอันตรายต่อชีวิตผู้ป่วยได้

โรงพยาบาลคูทอง เป็นโรงพยาบาลประจำอำเภอคูทอง จังหวัดสุพรรณบุรี มีแนวคิดการทำ Intensive Adverse Drug Reaction Monitoring เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้วยตนเอง ทำให้ช่วยลดอันตรายที่จะเกิดกับผู้ป่วยได้ ซึ่ง SJS และ TEN เป็น Adverse Drug Reaction (ADR) ที่รุนแรง สามารถทำให้ผู้ป่วยเกิดอันตราย ต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น และหากรักษาไม่ทันส่งผลทำให้ผู้ป่วยพิการหรือเสียชีวิตได้ กลุ่มยาที่ทำ Intensive ADR Monitoring ประกอบด้วยยา allopurinol, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, co-trimoxazole, sulfadiazine, sulfasalazine ซึ่งจากรายงานพบว่ายา allopurinol มีการสั่งจ่ายมากที่สุดในกลุ่มยาที่ทำ Intensive ADR Monitoring โดยยา allopurinol เริ่มมีการดำเนินการติดตามและเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตั้งแต่เดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2552 และมีรายงานการใช้ยาดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการสั่งใช้ยา allopurinol ของโรงพยาบาลคูทอง ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2552 – 30 กันยายน พ.ศ. 2559

รายการ	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามและเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol (ราย)
กรกฎาคม 2552 - กันยายน พ.ศ. 2553	297
ปีงบประมาณ 2554	112
ปีงบประมาณ 2555	168
ปีงบประมาณ 2556	212
ปีงบประมาณ 2557	165

รายการ	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามและเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol (ราย)
ปีงบประมาณ 2558	238
ปีงบประมาณ 2559	210

คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาการสั่งใช้ยา allopurinol รักษาโรคเกาต์ในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลอุ้มทอง จังหวัดสุพรรณบุรี เพื่อประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา allopurinol ในด้านข้อบ่งชี้ ขนาดยาที่ใช้ อันตรกิริยาระหว่างยา และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งจะช่วยให้ทราบข้อมูลพื้นฐานของการสั่งใช้ยาและเป็นแนวทางกำหนดการสั่งใช้ยา allopurinol รักษาโรคเกาต์ของโรงพยาบาลอุ้มทองต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาการสั่งใช้ยา allopurinol รักษาโรคเกาต์ในด้านข้อบ่งชี้ ขนาดยาที่ใช้ อันตรกิริยาระหว่างยา และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
2. เพื่อวิเคราะห์และประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา allopurinol รักษาโรคเกาต์ในด้านข้อบ่งชี้ ขนาดยาที่ใช้ อันตรกิริยาระหว่างยา และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

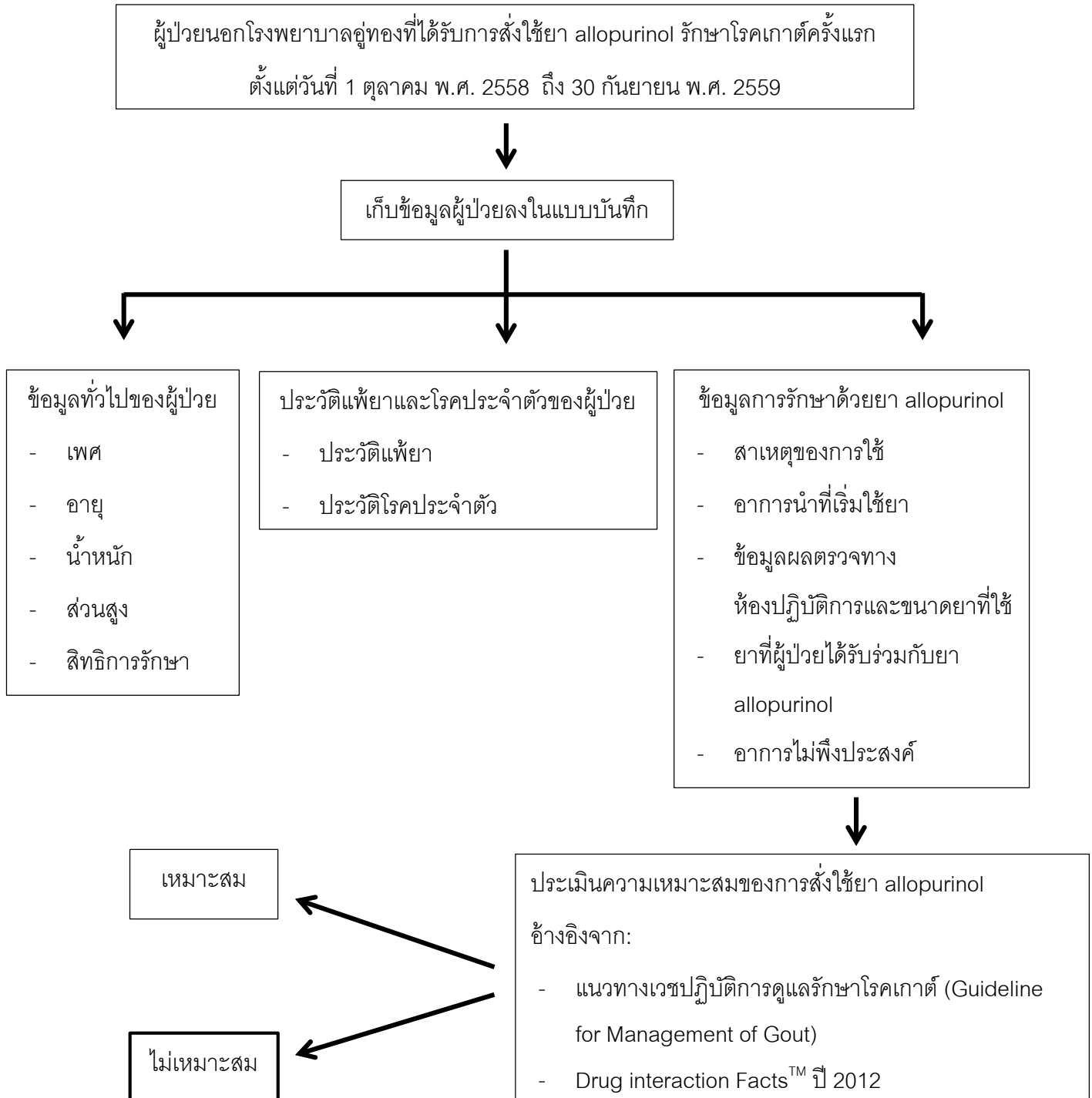
สมมติฐาน (ถ้ามี)

โรงพยาบาลอุ้มทองมีการสั่งใช้ยา allopurinol รักษาโรคเกาต์ตามแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์ในด้านข้อบ่งชี้ ขนาดยาที่ใช้ การปรับขนาดยา อันตรกิริยาระหว่างยา

1.3 ขอบเขตของการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการประเมินการใช้ยา allopurinol ในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลอุ้มทอง จังหวัดสุพรรณบุรี ทำการศึกษาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective review) จากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยในโปรแกรม HOSxP ของโรงพยาบาลอุ้มทอง กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol ในการรักษาครั้งแรก ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2558 – 30 กันยายน พ.ศ. 2559 เก็บรวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกการสั่งใช้ยา allopurinol

1.4 กรอบแนวคิดของงานวิจัย



รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดของงานวิจัย

1.5 นิยามศัพท์

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง

ภาวะที่ร่างกายมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่าปกติ โดยเพศชายมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่า 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และเพศหญิงมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่า 6.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเกาต์

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบในโรคเกาต์ที่แน่นอน (definite) คือการตรวจพบผลึกเกลือโมโนโซเดียม ยูเรต (monosodium urate crystal) จากน้ำไขข้อหรือก้อนโทฟัส ผลึกดังกล่าวมีลักษณะเป็นรูปเข็มเมื่อตรวจสอบด้วยกล้องจุลทรรศน์และมีคุณสมบัติเป็น negative birefringent เมื่อตรวจผ่านกล้องจุลทรรศน์ชนิด compensated polarized light ในระยะที่มีการอักเสบเฉียบพลันจะพบผลึกดังกล่าวอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดขาว

ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจน้ำไขข้ออาจใช้เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเกาต์ของ Rome (Rome criteria) โดยอาศัยเกณฑ์ 2 ใน 3 ข้อดังต่อไปนี้

1. ข้อบวมเจ็บเกิดขึ้นทันทีทันใดและหายภายใน 2 สัปดาห์
2. ระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่า 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในผู้ชาย และมากกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในผู้หญิง
3. พบก้อนโทฟัส (tophus)(1)

1.6 นิยามศัพท์เฉพาะ

Intensive ADR Monitoring หมายถึง การติดตามเฝ้าระวังและป้องกันอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มรับประทานยาจนถึง 6 เดือนหลังจากรับประทานยา

แบบบันทึกการสั่งใช้ยา หมายถึง เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยซึ่งแบ่งเป็น 3 ส่วน คือ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติแพ้ยาและโรคประจำตัวของผู้ป่วยและข้อมูลการรักษาด้วยยา allopurinol

เกณฑ์การประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา หมายถึง เกณฑ์การใช้ยา allopurinol อย่างเหมาะสมในด้านข้อบ่งชี้ ขนาดยาที่ใช้ และอันตรกิริยาระหว่างยา โดยอ้างอิงตามแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์ โดยสมาคมรูมาติสซึมแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2555

ข้ออักเสบ หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีอาการปวดบริเวณข้อต่าง ๆ ของร่างกาย

ข้อบวม หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีอาการบวมบริเวณข้อต่าง ๆ ของร่างกาย

กรดยูริกในเลือดสูง หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีกรดยูริกสูงมากกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในเพศหญิงและผู้ป่วยมีกรดยูริกสูงมากกว่า 7.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในเพศชาย

ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาด้านข้อบ่งชี้ หมายถึง การสั่งใช้ยา allopurinol โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยโรคเกาต์ 2 ใน 3 ข้อดังต่อไปนี้

1. ข้อบวมเจ็บเกิดขึ้นทันทีทันใดและหายภายใน 2 สัปดาห์
2. ระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่า 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในผู้ชาย และมากกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในผู้หญิง
3. พบก้อนโทฟัส (tophus)

ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาด้านขนาดยาที่ใช้ หมายถึง ขนาดยา allopurinol เริ่มแรกที่ผู้ป่วยได้รับซึ่งจะต้องอยู่ในขนาด 50 – 100 มิลลิกรัมต่อวัน แล้วมีการปรับขนาดยาตามค่า Creatinine clearance โดยอ้างอิงตามแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์ โดยสมาคมรูมาติสซึมแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2555

ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาด้านอันตรกิริยาระหว่างยา หมายถึง ไม่มีการสั่งใช้ยาที่มีอันตรกิริยาระหว่างยา allopurinol โดยอ้างอิงตาม Drug interaction Facts™ ปี 2012

1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบข้อมูลพื้นฐานของการสั่งใช้ยา allopurinol รักษาโรคเกาต์ในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลคูทอง จังหวัดสุพรรณบุรี

2. เป็นแนวทางกำหนดการสั่งใช้ยา allopurinol รักษาโรคเกาต์ของโรงพยาบาลคูทอง
ต่อไป กรณีที่การสั่งใช้ยา allopurinol ไม่เป็นไปตามแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์

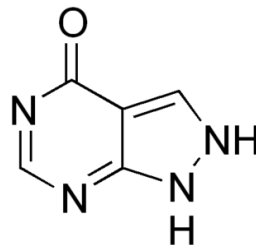
บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยนี้ เป็นการประเมินการใช้ยา allopurinol ในผู้ป่วยนอกนอก การประเมินจะเน้นที่ความเหมาะสมด้านข้อบ่งชี้ ขนาดยาที่ใช้ อันตรกิริยาระหว่างยา และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ทั้งนี้ ผู้วิจัยได้ทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อเป็นกรอบแนวคิดและแนวทางในการศึกษา ดังต่อไปนี้

2.1 ข้อมูลของยา allopurinol

โครงสร้างทางเคมีของยา allopurinol



รูปภาพที่ 2 แสดงโครงสร้างของยา allopurinol

ชื่อทางเคมี : 1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ol

สูตรโมเลกุล : $C_5H_4N_4O$

น้ำหนักโมเลกุล : 136.114 g/mol(7)

กลุ่มยา : antihyperuricemic drugs / ยากลุ่ม Xanthine oxidase inhibitor

รูปแบบ / ความแรง : Tablet 100 mg, 300 mg

Pregnancy Category : C

2.1.1 ข้อบ่งใช้ :

ยานี้ใช้เพื่อป้องกันอาการกำเริบของโรคเกาต์ชนิดเรื้อรังโดยออกฤทธิ์ลดการสร้างกรดยูริก ไม่สามารถจะบรรเทาอาการของโรคเมื่อโรคเกาต์กำเริบแล้วได้ อีกทั้งยังใช้รักษา

Hyperuricaemia, Cancer therapy-induced hyperuricaemia, Recurrent calcium oxalate stones ได้อีกด้วย โดย allopurinol มีข้อบ่งใช้ในการเป็น long term management of hyperuricemia เพื่อป้องกันการเกิด acute gout attack แต่เนื่องจากไม่มีฤทธิ์เป็น Anti-inflammatory ดังนั้น จึงไม่ใช้ในการรักษา acute gout attack เพราะนอกจากไม่ได้ผลแล้วยังอาจเพิ่มระยะเวลาในการเกิด acute attack ได้

วิธีใช้ : มีการใช้ยา allopurinol ในการบรรเทาอาการได้หลายโรค โดยมีวิธีใช้ดังต่อไปนี้

Gout, Hyperuricaemia ในผู้ใหญ่

- ขนาดเริ่มต้นในการใช้ยา คือ 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง หลังจากนั้นปรับขนาดยาตามความเข้มข้นของ serum urate
- Maintenance Dose ในผู้ป่วยระดับ Mild ใช้ยาขนาด 100-300 มิลลิกรัม วันละครั้ง ส่วนผู้ป่วยระดับ moderately severe เพิ่มขนาดได้ถึง 600 มิลลิกรัม วันละครั้ง
- Max Dose ใช้ขนาด 900 มิลลิกรัมต่อวัน
- หากขนาดยาที่ได้รับเกิน 300 มิลลิกรัม ในหนึ่งวันควรแบ่งให้วันละ 2-3 ครั้งต่อวัน

Cancer therapy-induced hyperuricaemia

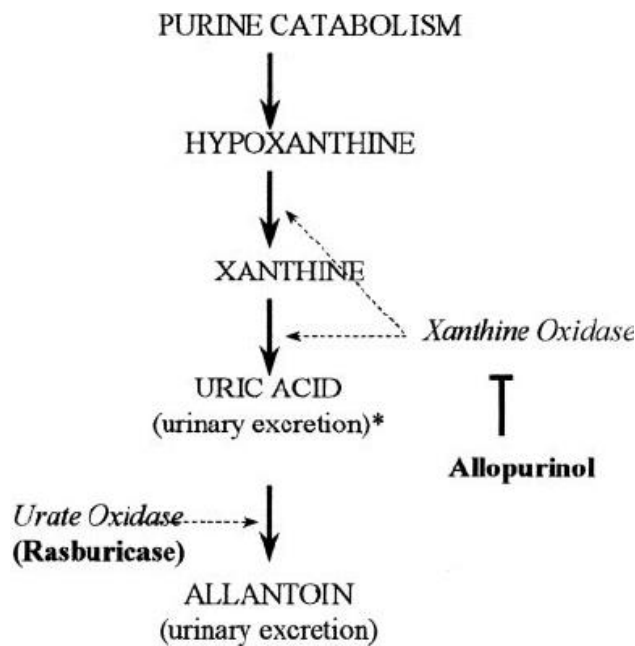
- ในผู้ใหญ่ใช้ยาขนาด 600-800 มิลลิกรัม ต่อวันโดยแบ่งให้ยาวันละ 2-3 ครั้ง ใช้ยา 2-3 วัน ก่อนได้รับการรักษามะเร็ง
- ในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี ใช้ยาขนาด 10-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน Max Dose 400 มิลลิกรัมต่อวัน

Recurrent calcium oxalate stones ในผู้ใหญ่

- ใช้ยาขนาด 200-300 มิลลิกรัมต่อวัน แบบ single หรือ divided doses ก็ได้

2.1.2 กลไกการออกฤทธิ์ :

มีผลลดการสร้าง uric acid โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง xanthine oxidase ซึ่งเป็น enzyme ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน hypoxanthine ไปเป็น xanthine และเปลี่ยน xanthine ไปเป็น uric acid ดังนั้นจึงลดความเข้มข้นของ uric acid ในกระแสเลือดและปัสสาวะได้ ดังแสดงในรูปภาพที่ 3



* A normal endpoint of purine metabolism in humans

รูปภาพที่ 3 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา allopurinol

2.1.3 เกสัชจลนศาสตร์ :

การดูดซึม

allopurinol ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดีประมาณ 80% หลังจากนั้น 2-3 ชั่วโมง จะถูกเปลี่ยนเป็น oxypurinol เกือบทั้งหมด มีบางส่วนที่จะเปลี่ยนไปเป็น metabolites ตัวอื่น ซึ่ง oxypurinol จะไปจับกับเอนไซม์ xanthine oxidase และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้ ป้องกันการเปลี่ยน hypoxanthine ไปเป็น xanthine และจาก xanthine ไปเป็นกรดยูริก

การกระจายตัว

ยามี protein binding น้อยกว่า 1% ปริมาตรการกระจายตัวในร่างกาย (Vd) ประมาณ 1.6 L/kg, bioavailability 49%- 53%

เมตาบอลิซึม

ยามีเมตาบอลิซึมผ่านตับ 75% ได้ออกมาในรูปของสาร oxypurinol

การกำจัดยาออก

ถูกขับออกโดยผ่านทางไตภายในเวลา 18-30 ชั่วโมง ในรูปของสาร oxypurinol (ประมาณ 70%) และถูกขับออกทางอุจจาระในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง (ประมาณ 20%) ภายใน 18-30 ชั่วโมง

2.1.4 ข้อควรระวัง / ข้อห้ามใช้ :

คำแนะนำระหว่างที่ใช้ยา ระหว่างที่ใช้ยานี้ควรดื่มน้ำประมาณแปดแก้วต่อวัน สุราหรือเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์จะลดฤทธิ์ของยา ระหว่างที่รับประทานยานี้ ไม่ควรรับประทานน้ำผลไม้หรือวิตามินซีมากเกินไป เพราะวิตามินซีจะทำให้ปัสสาวะเป็นกรด และเกิดนิ่วในไตได้

2.1.5 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา :

อาจพบอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย อาหารไม่ย่อย จึงควรรับประทานยาหลังอาหาร เพื่อป้องกันอาการ ถ้าเกิดอาการมากหรือทนไม่ไหวให้รีบพบแพทย์ และอาจเกิดผื่นตามผิวหนัง เจ็บปวดเมื่อปัสสาวะ ปัสสาวะมีเลือด ระคายเคืองตา ปากหรือริมฝีปากบวม ให้หยุดยาและพบแพทย์ทันที ยานี้อาจทำให้มีนิ่ว เมื่อทานยานี้แล้วมีอาการมีนิ่ว ควรระมัดระวังหากต้องขับรถหรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล(18)

2.1.6 อันตรกิริยา (drug interaction) ระหว่างยา allopurinol กับยาอื่น ๆ (19) แสดงข้อมูลดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ตารางแสดงอันตรกิริยาระหว่างยา allopurinol กับยาอื่น

Drug	Significance	Onset	Severity	Effect
1.Aluminum Hydroxide	4	Rapid	Moderate	ฤทธิ์ allopurinol ลดลง
2.Aminophylline	4	Delayed	Moderate	การขับ aminophylline ลดลง อาจทำให้เกิดพิษ
3.Ampicillin	2	Delayed	Moderate	ทำให้เกิดผื่น จากยา ampicillin เพิ่มมากขึ้น
4.Attapulgate	4	Rapid	Moderate	ฤทธิ์ allopurinol ลดลง
5.Azathioprine	1	Delayed	Major	เพิ่มความเป็นพิษของ azathioprine มากขึ้น
6.Bendroflumethiazide	5	Delayed	Major	เพิ่ม hypersensitivity ของ allopurinol
7.Captopril	4	Delayed	Major	เกิด hypersensitivity
8. Chlorothiazide	5	Delayed	Major	เพิ่ม hypersensitivity ของ allopurinol
9.Chlorthalidone	5	Delayed	Major	เพิ่ม hypersensitivity ของ allopurinol
10.Cyclophosphamide	4	Delayed	Moderate	เพิ่มการเกิด myelosuppressive effect ของ cyclophosphamide มากขึ้น
11.Didanosine	2	Delayed	Moderate	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษ ของ didanosine
12.Enalapril	4	Delayed	Major	เกิด hypersensitivity

Drug	Significance	Onset	Severity	Effect
13.Ethotoin	4	Delayed	Moderate	เพิ่มฤทธิ์ ethotoin ทำให้เกิดพิษได้
14.Fosphenytoin	4	Delayed	Moderate	เพิ่มฤทธิ์ fosphenytoin ทำให้เกิดพิษได้
15.Hydrochlorothiazide	5	Delayed	Major	เพิ่ม hypersensitivity ของ allopurinol
16.Hydroflumethiazide	5	Delayed	Major	เพิ่ม hypersensitivity ของ allopurinol
17.Indapamide	5	Delayed	Major	เพิ่ม hypersensitivity ของ allopurinol
18.Kaolin/Pectin	4	Rapid	Moderate	ฤทธิ์ allopurinol ลดลง
19.Magaldrate	4	Rapid	Moderate	ฤทธิ์ allopurinol ลดลง
20.Mephenytoin	4	Delayed	Moderate	เพิ่มฤทธิ์ mephenytoin ทำให้เกิดพิษได้
21.Mercaptopurine	1	Delayed	Major	เพิ่มความเป็นพิษของ mercaptopurine มากขึ้น
22.Methyclothiazide	5	Delayed	Major	เพิ่ม hypersensitivity ของ allopurinol
23.Metolazone	5	Delayed	Major	เพิ่ม hypersensitivity ของ allopurinol
24.Oxtriphylline	4	Delayed	Moderate	การขับ oxtriphylline ลดลง อาจทำให้เกิดพิษ

Drug	Significance	Onset	Severity	Effect
25.Phenytoin	4	Delayed	Moderate	เพิ่มฤทธิ์ phenytoin ทำให้เกิดพิษได้
26.Probenecid	5	Delayed	Minor	ฤทธิ์ของ probenecid ยาวนานขึ้น
27.Theophylline	4	Delayed	Moderate	การขับ theophylline ลดลง อาจทำให้เกิดพิษ
28.Warfarin	4	Delayed	Moderate	allopurinol เพิ่มฤทธิ์ anticoagulant ได้ ดังนั้นต้องระวังการใช้ยาคู่กับ warfarin ด้วย

2.1.7 ขนาดในการรักษาของยา Allopurinol(1)

ยา allopurinol เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคเกาต์เรื้อรังได้ดี โดยในการรักษาจะเริ่มในขนาดต่ำก่อน (50-100 มิลลิกรัมต่อวัน) แล้วปรับเพิ่มครั้งละ 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน ทุก 1-4 สัปดาห์ จนสามารถควบคุมระดับกรดยูริกในเลือดได้ ขนาดยาสูงสุดที่ใช้คือ 900 มิลลิกรัมต่อวัน โดยยามีระยะครึ่งชีวิตที่ยาวและยาขับออกทางไต จึงทำให้ต้องปรับขนาดยาตามระดับการทำงานของไต ดังแสดงตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงการปรับขนาดยาตามค่า Creatinine clearance ของไต

Creatinine clearance (ml/min)	Maintenance dose of allopurinol
0-9	100 mg every 3 days
10-19	100 mg every 2 days
20-39	100 mg daily

Creatinine clearance (ml/min)	Maintenance dose of allopurinol
40-59	150 mg daily
60-79	200 mg daily
80-99	250 mg daily
100-119	300 mg daily
120-139	350 mg daily
≥ 140	400 mg daily

2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากแนวทางในการรักษาโรคเกาต์ของ BSR 2007 ของประเทศอังกฤษได้กำหนดแนวทางในการเลือกใช้ยาเพื่อรักษาโรคเกาต์โดยแนะนำยา allopurinol สำหรับการลดระดับกรดยูริกในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะเกาต์กำเริบภายใน 1 ปี ซึ่งเป็นภาวะเกาต์แบบไม่ซับซ้อน (uncomplicated gout) แต่ไม่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะโรคเกาต์แบบเฉียบพลัน (acute gout) โดยในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะให้ยา non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หรือ colchicine แทน ขนาดยา allopurinol ที่แนะนำเริ่มต้นจะให้ขนาดยาเท่ากับ 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน และสามารถทำการปรับขนาดเพิ่มครั้งละ 50-100 มิลลิกรัม ทุก ๆ 2-3 สัปดาห์ โดยจะมีขนาดสูงสุด (maximum dose) 900 มิลลิกรัมต่อวัน ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะโรคไตจะต้องมีการปรับขนาดร่วมด้วย และมีการแนะนำให้ใช้ร่วมกับยา colchicine 0.5 mg วันละ 2 ครั้งเป็นระยะเวลา 6 เดือน หรือในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา colchicine ได้จะแนะนำให้ใช้ยา NSAIDs หรือ coxib แทน แต่ระยะเวลาในการรักษาจะไม่เกิน 6 สัปดาห์ ระดับกรดยูริกในเลือดจะมีเป้าหมายอยู่ที่ < 300 $\mu\text{mol/l}$ (20)

การรักษาโรคเกาต์ของประเทศอเมริกา ACR 2012 (Part 1) ได้มีการกำหนดให้เริ่มการรักษาด้วยยาเมื่อมีการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเกาต์ และทำการหาสาเหตุของการเพิ่มขึ้นของระดับกรดยูริกด้วยการตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ เช่น การตรวจปัสสาวะ การทำ renal ultrasound

การดูค่า complete blood count หรือการตรวจหาปริมาณกรดยูริกในปัสสาวะ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 25 ปี ที่มีอาการทางโรคเกาต์ หรือมีประวัติ urolithiasis หลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเกาต์แล้ว ยาตัวแรกที่แนะนำคือ allopurinol หรือ febuxostat โดยยา allopurinol จะเริ่มที่ขนาดไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อวันเนื่องจากมีความเสี่ยงสูงในการก่อให้เกิด early gout flares ได้ ซึ่งขนาดยาจะถูกปรับขึ้นภายใน 2-5 สัปดาห์เพื่อให้ระดับกรดยูริกในกระแสเลือดถึงระดับเป้าหมาย ซึ่ง ACR ได้กำหนดระดับกรดยูริกที่ < 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ < 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีอาการของโรคเกาต์ หรือตรวจร่างกายพบ tophi ที่คลำเจอหรือมองเห็นได้ ซึ่งพบว่าขนาดยา allopurinol 300 มิลลิกรัมต่อวันไม่สามารถทำให้ระดับกรดยูริกในกระแสเลือดถึงเป้าหมายที่ตั้งไว้ได้ แต่จะสามารถให้ถึงเป้าหมายเมื่อมีการใช้ในขนาดที่มากกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวัน จึงแนะนำให้มีการใช้ในขนาดที่มากกว่า 300 มิลลิกรัม ได้แม้ว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องโดยจะมีการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดในเรื่องของการแพ้ยาแบบรุนแรงหรืออาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ เช่น อาการคัน ผื่น ระดับเอนไซม์ตับที่เพิ่มขึ้น และ ความเสี่ยงในการทำให้ระดับ eosinophil สูง และพบว่าความเสี่ยงของการเกิดอาการแพ้รุนแรงจากยา allopurinol (AHS) เพิ่มขึ้นถ้ามีการใช้ร่วมกับยา thiazide หรือ ผู้ที่มีไตบกพร่อง โดยผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระยะที่ 2-5 หรือ ไตล้มเหลวระยะสุดท้าย (ESRD) จะมีการปรับขนาดยา allopurinol ตามค่าของ creatinine Clearance(6)

จากแนวทางการรักษาโรคเกาต์ของประเทศทางยุโรป EULAR 2016 มีการแนะนำถึงเป้าหมายของระดับกรดยูริกในกระแสเลือดที่ใกล้เคียงกันกับแนวทางของประเทศอังกฤษและอเมริกา โดยจะมีข้อบ่งชี้ในการให้ยา allopurinol เป็นทางเลือกแรก เมื่อผู้ป่วยมีการเป็นซ้ำของโรคเกาต์ (gout attack recurrent) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ครั้งต่อปี มี tophi หรือ มีอาการ urate arthropathy พร้อมกับมีการตรวจพบหรือไม่พบนิ่วในไต และสามารถให้ได้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์ในอายุต่ำกว่า 40 ปี หรือมีระดับกรดยูริกในกระแสเลือดมากกว่า 8 mg/dl หรือ มีโรคร่วม เช่น โรคไตบกพร่อง ความดันโลหิตสูง หัวใจขาดเลือด หรือหัวใจวาย ซึ่งการให้การรักษาด้วยยา allopurinol จะมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยระยะเวลาในการให้ยา allopurinol เพื่อคงระดับกรดยูริกในกระแสเลือดให้มีค่าน้อยกว่า 6 mg/dl จะแนะนำให้ยาอย่างต่อเนื่อง(21)

จากแนวทางในการรักษาโรคเกาต์เฉียบพลันและการเป็นซ้ำของ ACP 2017 แนะนำให้สามารถหยุดยา allopurinol ได้เมื่อระดับกรดยูริกในกระแสเลือด <7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เป็นระยะเวลา 5 ปี ซึ่งในแนวทางการรักษานี้จะไม่แนะนำให้ยา allopurinol ในผู้ป่วยที่มีอาการของเกาต์เฉียบพลันเป็นแค่ครั้งแรกหรือความถี่ในการเป็นซ้ำน้อย (<1 ครั้งต่อปี)(22) แสดงว่ามีความสอดคล้องกันกับ EULAR 2016

จากงานวิจัยของ Castrejon และคณะ ได้ทำการศึกษาหาความปลอดภัยของยา allopurinol ขนาด 300 mg ต่อวัน โดยมีการรวบรวมงานวิจัยหลายฉบับ (systematic review and meta-analysis) เปรียบเทียบกับยาที่ลดระดับกรดยูริกในกระแสเลือดอื่น ๆ เช่น febuxostat (40-240 mg), benzpromarone, probenecid, และ placebo ได้ผลสรุปว่ายา allopurinol มีความปลอดภัยมากกว่ายาอื่น ๆ ที่กล่าวมา (รวมทั้ง placebo) เช่น ยา febuxostat (120 mg) และ febuxostat (240 mg) ก่อให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติ และ ทำให้เกิดผลข้างเคียง (ท้องเสีย และมีนงง) มากกว่า allopurinol (300 mg) ตามลำดับ และยา benzbromarone และ probenecid มีรายงานทำให้เกิดผลข้างเคียงทางทางเดินอาหารมากกว่ายา allopurinol (300 mg) ยังมีการตรวจพบอาการผื่นทางผิวหนังของยา allopurinol ที่มากกว่ายาชนิดอื่น ๆ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (23)

จากรายงาน (case report) ของผู้ป่วยอายุ 75 ปี มีโรคร่วม renal insufficiency และมีประวัติเป็นโรค metastatic colorectal carcinoma ว่าการที่เริ่มขนาดยา allopurinol ที่ 300 mg ต่อวัน ทำให้เกิดผื่น (rash) หลังได้รับยา 1 สัปดาห์จึงหยุดยาทำให้ระดับกรดยูริกในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้นถึง 19.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แพทย์พิจารณาให้มีการปรับขนาดยา allopurinol ใหม่โดยทำการให้ยาในขนาดที่ต่ำที่สุด (desensitization) คือ 0.3 mg ต่อวันในรูปแบบของยาน้ำ และทำการเพิ่มขนาดในแต่ละวันจนผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาด 300 mg ต่อวัน ในวันที่ 16 ของการปรับขนาดยา ผลที่ได้ออกมาคือผู้ป่วยรายนี้สามารถทนต่อยาโดยไม่มีอาการไม่พึงประสงค์อะไรเกิดขึ้นต่อไป และได้ระดับกรดยูริกในกระแสเลือดเท่ากับ 6.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร(24)

จากงานวิจัยของ Claudine G และคณะ ได้ทำการศึกษาการปรับขนาดยา allopurinol ในผู้ป่วยโรคเกาต์จำนวน 144 คนจาก 400 คนใน FAST (The Febuxostat versus Allopurinol

Streamlined Trial) ในผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในกระแสเลือดยังไม่ถึงเป้าหมาย (<6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) โดยจะมีการเพิ่มขนาดยา allopurinol ขึ้นอีก 100 mg, 200 mg, 300 mg หรือมากกว่านี้ ตามสภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งขนาดยาที่สูงที่สุดที่มีการเพิ่มถึงคือ 700 mg พบว่า 97% ของผู้ป่วยที่ได้รับการปรับขนาดยาขึ้นมีระดับกรดยูริกในกระแสเลือดถึงเป้าหมาย และมีการทนต่อยาได้ดี ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเกิดขึ้นแสดงถึงความปลอดภัยในการใช้ยา allopurinol(25)

จากการศึกษาของ Kinyó Á และคณะ พบความสัมพันธ์ของระดับกรดยูริกในกระแสเลือดที่เพิ่มขึ้นจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น เพศชาย ค่ามวลน้ำหนัก (BMI) สูง การดื่มสุรา และการใช้ยาพวก thiazide ร่วมด้วย allopurinol เป็นยาที่ทำให้เกิดภาวะ DRESS ได้สูงในผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยา allopurinol ที่มีระดับกรดยูริกในกระแสเลือดสูงแต่ไม่แสดงอาการ(26)

จากงานวิจัยของ Mari E และคณะ ศึกษาผลข้างเคียงทางผิวหนังที่พบได้บ่อยจากการใช้ยา allopurinol มีการตรวจพบภาวะ agranulocytosis ของผู้ป่วยอายุ 90 ปี ที่มีโรคร่วม (chronic heart failure, atrial fibrillation, mild chronic kidney disease ที่มีระดับ creatinine clearance อยู่ระหว่าง 30-40 ml/min, prostatic hypertrophy) และเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น esophageal adenocarcinoma และมีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง ถูกนำเข้าโรงพยาบาลโดยมีอาการไข้ (38.8°C) ซึ่งให้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบจำนวน white blood cells และ neutrophils ที่ลดลงหลังจากได้รับยา allopurinol ขนาด 200 mg ต่อวันในระยะเวลาสองเดือน แพทย์จึงพิจารณาให้หยุดยา allopurinol และพบว่า 6 วันต่อมาจำนวนของ white blood cells และ neutrophils กลับมาเป็นปกติ ดังนั้นควรมีการตรวจติดตามระดับของ complete blood count เมื่อมีการสั่งใช้ยา allopurinol(27)

จากการศึกษาของศิริพรและคณะ ได้มีการจัดทำการศึกษาเกี่ยวกับการสั่งใช้ยา allopurinol ว่ามีความเหมาะสมตามข้อบ่งชี้หรือไม่ ซึ่งเป็นงานวิจัยที่ทำในโรงเรียนแพทย์แผนกผู้ป่วยนอก โดยทำการค้นข้อมูลการสั่งใช้ยา allopurinol และการวินิจฉัยโรคเกาต์จากเวชระเบียน พบว่ามีการสั่งจ่ายที่ไม่เหมาะสมตามข้อบ่งชี้จำนวน 46.9% พิจารณาจากแนวทางการรักษาโรค

เกณฑ์ ACR 2006 และ 26.2% พบการสั่งจ่ายที่เกินขนาดโดยไม่มี การปรับขนาดลงตามการทำงานของไต (CrCl) ซึ่ง 6.9% จะเป็นการสั่งจ่ายที่ถูกข้อบ่งชี้แต่ไม่ถูกขนาด และอีก 19.3% จะเป็นการสั่งจ่ายไม่ถูกทั้งขนาดและข้อบ่งชี้(28)

จากการศึกษาของ Jamal และคณะ ได้มีการทำการศึกษาความไม่เหมาะสมในการสั่งจ่ายยา allopurinol ในด้านของข้อบ่งชี้และขนาดที่ใช้ ในศูนย์รักษาพยาบาลชนิดตติยภูมิ โดยจะมีเกณฑ์ในการใช้ยา allopurinol ในขนาดเริ่มต้นไม่เกิน 300 mg ต่อวันในกรณีผู้ป่วยได้รับยา allopurinol ครั้งแรกและมีอาการแสดงของอาการไตบกพร่อง (serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ measured/estimated creatinine clearance น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 ml/min) เนื่องจากสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยาได้ (allopurinol toxicity) หรือไม่พิจารณาให้ยา allopurinol ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นภาวะระดับกรดยูริกสูงในกระแสเลือดแต่ไม่แสดงอาการ พบว่ายา allopurinol ส่วนมากจะถูกสั่งจ่ายจากแพทย์ผู้มีความเชี่ยวชาญทางด้านโรคไต (nephrologists) พบการสั่งจ่ายที่ไม่เหมาะสมตามข้อบ่งชี้ 29.5% และ 54.5% พบการสั่งจ่ายในขนาดที่ไม่เหมาะสม และมีการสั่งจ่ายโดยไม่ได้ปรับขนาดยามีสัดส่วนที่สูง จึงก่อให้เกิดความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยา(29)

จากการศึกษาของ Pasina และคณะ ได้ทำการศึกษาพฤติกรรมกรรมการสั่งจ่ายยา allopurinol และ febuxostat และผลข้างเคียงในผู้ป่วยสูงอายุ เพื่อหาอัตราการสั่งจ่ายยาในผู้ป่วยสูงอายุ หลังจากได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ซึ่งโดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยสูงอายุที่ใช้ยาหลายชนิดและมีโรคร่วม เพื่อที่จะหาสัดส่วนของความไม่เหมาะสมในการสั่งจ่ายยาที่ไม่ตรงตามข้อบ่งชี้ พร้อมทั้งหาตัวทำนายที่ทำให้เกิดการสั่งจ่ายอย่างไม่เหมาะสมว่ามีความสัมพันธ์ในการทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ทางด้านคลินิกหรือไม่ ซึ่งจะทำการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยสูงอายุที่ออกจากโรงพยาบาลแล้วมีการสั่งจ่ายยา allopurinol ที่ไม่เหมาะสม (ไม่ควรได้รับยา) กับ ผู้ป่วยสูงอายุที่ออกจากโรงพยาบาลแล้วแต่ไม่ได้รับการสั่งจ่ายยา allopurinol หลังจากได้รับการติดตามในระยะเวลา 3 เดือนพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งจ่ายยาไม่เหมาะสมเกิดความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์ที่สูง และพบความสัมพันธ์ในการสั่งจ่ายยา allopurinol กับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคทางหลอดเลือดหัวใจแต่ไม่สามารถบอกความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างตัวแปรทั้ง 2 ตัวนี้ได้(30)

จากการทบทวนข้อมูลการสั่งใช้ยา allopurinol ของโรงพยาบาลคูทอง จังหวัดสุพรรณบุรี ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2558 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2559 พบโรคหรือสาเหตุ (ICD code) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงโรคหรือสาเหตุ (ICD code) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol

ICD code	โรคหรือสาเหตุ
C 959	Leukemia of unspecified cell type- Leukemia, of unspecified
E 113	Non-insulin dependent diabetes mellitus-NIDM with ophthalmic complication
E 782	Disorders of lipoprotein metabolism and other lipidaemias-Mix Hyperlipidaemid
E 785	Disorders of lipoprotein metabolism and other lipidaemias-Hyperlipidaemid, unspecified
E790	Hyperuricemia without sign of inflammatory arthritis and tophaceous disease
I 10	Essential (primary) hypertension
I 129	Hypertension renal disease- Hypertension renal disease without renal failure
L 088	Other local infectious of skin and subcutaneous tissue
M 0699	Other rheumatoid arthritis- Rheumatoid arthritis, unspecified
M1000	Idiopathic gout multiple site
M1007	Idiopathic gout angle and foot
M1009	Idiopathic gout sign unspecified

ICD code	โรคหรือสาเหตุ
M1030	Gout due to impairment of renal function (หลายตำแหน่ง)
M1037	Gout due to impairment of renal function (ข้อเท้าและเท้า)
M1090	Gout, unspecified (หลายตำแหน่ง)
M1094	Gout, unspecified (มือ)
M1096	Gout, unspecified (ขาที่เอว)
M1097	Gout, unspecified (ข้อเท้าและเท้า)
M1099	Gout, unspecified site unspecified
M5496	Dorsalgia unspecified (ปวดหลัง, บริเวณเอว)
M 6269	Muscle strain (กล้ามเนื้อฉีกปกติแบบอื่น)
M7797	Enthesopathy, unspecified (ข้อเท้าและเท้า)
M 8569	Other cyst of bone (มีได้ระบุรายละเอียด)
N 19	ไตวายที่มีได้ระบุรายละเอียด
N 200	Calculus of kidney (นิ่วในไตและท่อไต)
N 181	Chronic kidney disease, stage 1 (ไตวายเรื้อรัง)
N 183	Chronic kidney disease, stage 3 (ไตวายเรื้อรัง)
N 184	Chronic kidney disease, stage 4 (ไตวายเรื้อรัง)
N 185	Chronic kidney disease (ไตวายเรื้อรัง)

ICD code	โรคหรือสาเหตุ
R 300	Pain associated with micturition-Dysuria
R 609	Oedema, not elsewhere classified-Oedema unspecified
ไม่ระบุ	-

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

งานวิจัยนี้มีเป็นงานวิจัยแบบขั้นปฐมภูมิ (Primary research) โดยใช้สถิติเชิงปริมาณ (Quantitative research) ในการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนา (Descriptive research) และใช้แบบบันทึกการสั่งใช้ยา allopurinol เพื่อเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study) จากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยในโปรแกรม HOSxP ของโรงพยาบาลอุ้มทอง ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2558 – 30 กันยายน พ.ศ. 2559

3.2 ระยะเวลาการวิจัย

การวิจัยนี้ใช้ระยะเวลาในการดำเนินการวิจัย ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2558 – 30 กันยายน พ.ศ. 2559

3.3 สถานที่ทำการวิจัย

งานบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลอุ้มทอง จังหวัดสุพรรณบุรี

3.4 วิธีการดำเนินการวิจัย

แบ่งเป็น 3 ขั้นตอน ดังต่อไปนี้

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนการดำเนินการ

1.1 ทบทวนและรวบรวมวรรณกรรม

ทำการศึกษางานการวิจัยทั้งในและต่างประเทศเกี่ยวกับการประเมินการใช้ยา
เกณฑ์การประเมินการใช้ยา และข้อมูลยา allopurinol เพื่อนำความรู้ที่ได้มารวบรวมและใช้เป็น
แนวทางในการสร้างแบบบันทึกการสั่งใช้ยา allopurinol รวมถึงวางแผนการดำเนินงานวิจัยให้
เหมาะสมกับงานวิจัยนี้

1.2 ประสานงานกับโรงพยาบาลที่ทำการศึกษา

ในการวิจัยครั้งนี้ดำเนินการศึกษาที่โรงพยาบาลอุ้มทอง ซึ่งเป็นโรงพยาบาล
ชุมชนในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข โดยดำเนินการประสานงานกับบุคคลที่เกี่ยวข้อง ได้แก่

1. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลอุ้มทอง
2. หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภคโรงพยาบาลอุ้มทอง
3. เภสัชกรและเจ้าหน้าที่กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค

โรงพยาบาลอุ้มทอง

1.3 นำเสนอโครงร่างโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

ทำการเขียนโครงร่างโครงการวิจัยเพื่อขอรับการพิจารณาอนุมัติจาก
คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

1.4 การสร้างและประเมินคุณภาพเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการวิจัย

การสร้างเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการวิจัยมีขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. ศึกษาทบทวนทฤษฎี เอกสาร ตำราและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการ
ประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา และข้อมูลเกี่ยวกับยา allopurinol เพื่อนำมาปรับปรุงให้
เหมาะสมกับงานวิจัยนี้

2. ดำเนินการสร้างแบบบันทึกการสั่งใช้ยา allopurinol สำหรับเก็บข้อมูลงานวิจัย

3. นำแบบบันทึกการสั่งใช้ยา allopurinol เสนออาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัยเพื่อพิจารณาตรวจสอบความถูกต้องและครอบคลุมกรอบแนวคิดที่ศึกษา

4. นำแบบบันทึกการสั่งใช้ยา allopurinol ให้เภสัชกรโรงพยาบาลคูทองตรวจสอบความครอบคลุมของข้อมูลและรายการยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีใช้ในโรงพยาบาลคูทอง

5. แก้ไขแบบบันทึกการสั่งใช้ยา allopurinol ให้เหมาะสมตามคำแนะนำของเภสัชกรโรงพยาบาลคูทอง และเสนออาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัยอีกครั้ง

6. จัดพิมพ์แบบบันทึกการสั่งใช้ยา allopurinol เพื่อนำไปใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

1.5 แบบบันทึกการสั่งใช้ยา allopurinol ที่ใช้ในงานวิจัยประกอบด้วย 3 ตอนดังนี้

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประกอบด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง BMI และสถิติการรักษา

ตอนที่ 2 ประวัติการแพ้ยาและโรคประจำตัวของผู้ป่วย ประกอบด้วย ประวัติการแพ้ยา ประวัติโรคประจำตัว คือ diabetes mellitus hypertension dyslipidemia โรคหัวใจ โรคไตและโรคอื่นๆ

ตอนที่ 3 ข้อมูลการรักษาด้วยยา allopurinol ประกอบด้วยข้อมูลเกี่ยวกับสาเหตุของการใช้ allopurinol (ICD code) อาการนำที่เริ่มใช้ยา allopurinol ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยา allopurinol และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol

1.6 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

งานวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลคูทองที่ได้รับการสั่งใช้ยา allopurinol รักษาโรคเกาต์ครั้งแรก ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2558 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2559

การกำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าและออกจากการวิจัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในการวิจัย (Inclusion criteria) มีคุณสมบัติดังนี้

ผู้ป่วยนอกทุกรายที่ได้รับการสั่งใช้ยา allopurinol รักษาโรคเกาต์ครั้งแรกที่งานบริการเภสัชกรรมโรงพยาบาลคูทองตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2558 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2559

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการวิจัย (Exclusion criteria) มีคุณสมบัติดังนี้

1. เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาครั้งแรกตอนนอนโรงพยาบาล
2. ผู้ป่วยที่มีประวัติรับยา allopurinol ไม่ครบ 6 เดือน
3. ผู้ป่วยที่เสียชีวิตก่อนได้รับยา allopurinol ครบ 6 เดือน
4. ผู้ป่วยที่มีสาเหตุของการใช้ยา allopurinol (ICD code) ไม่ใช่สำหรับโรคเกาต์
5. ผู้ป่วยที่ส่งต่อไปรับยา allopurinol ที่ รพสต./รพ.อื่น ก่อนได้รับยาครบ 6 เดือน

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ผู้ป่วยทุกรายของโรงพยาบาลคูทองที่มีการสั่งใช้ยา allopurinol เป็นครั้งแรกระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2558 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2559 โดยไม่มีการสุ่มเลือก (Census)

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

ทำการเก็บข้อมูลระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2558 – 30 กันยายน พ.ศ. 2559 โดยมีขั้นตอนในการดำเนินการดังนี้

1. ขอนหนังสือจากคณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยบูรพาถึงผู้อำนวยการโรงพยาบาลคูทองเพื่อขออนุญาตและขอความร่วมมือในการเก็บข้อมูลงานวิจัย
2. ติดต่อหัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรมและเภสัชกรที่เกี่ยวข้องเพื่อขออนุญาตและขอความร่วมมือในการเก็บข้อมูลงานวิจัย
3. คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่มีการสั่งใช้ยา allopurinol เป็นครั้งแรก ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2558 – 30 กันยายน พ.ศ. 2559 พบผู้ป่วยทั้งหมด 210 ราย
4. ดำเนินการเก็บข้อมูลดังนี้

4.1 บันทึกข้อมูลผู้ป่วยทุกรายที่มีการสั่งใช้ยา allopurinol เป็นครั้งแรกลงในแบบบันทึกการสั่งใช้ยา allopurinol

4.2 คัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าและออกจากการวิจัยซึ่งพบว่าผู้ป่วย 78 ราย ถูกคัดออกเนื่องจาก สาเหตุของการใช้ยา allopurinol (ICD code) ไม่ใช่สำหรับโรคเกาต์ จำนวน 26 ราย มีประวัติรับยา allopurinol ไม่ครบ 6 เดือน จำนวน 32 ราย ได้รับยาครั้งแรกตอนนอนโรงพยาบาล จำนวน 11 ราย ส่งต่อไปรับยา allopurinol ที่ รพสต./รพ.อื่น ก่อนได้รับยาครบ 6 เดือน จำนวน 7 ราย และเสียชีวิตก่อนได้รับยา allopurinol ครบ 6 เดือน จำนวน 2 ราย ดังนั้นจึงเหลือผู้เข้าร่วมการศึกษาการสั่งใช้ยา allopurinol จำนวน 132 ราย ดังแสดงในรูปที่ 4

5. นำข้อมูลทั้งหมดมาตรวจสอบความถูกต้องและความครบถ้วนเพื่อนำไปวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ สรุปผลและจัดทำรายงานการวิจัย

3.1 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

นำข้อมูลทั้งหมดมาตรวจสอบความถูกต้องและวิเคราะห์โดยใช้สถิติพื้นฐานและโปรแกรมทางสถิติสำเร็จรูป SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 21 ในการประมวลผล โดยสถิติที่ใช้มีดังนี้

1. สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive Statistics) สำหรับการบรรยายลักษณะพื้นฐานและประเมินความเหมาะสมในด้านข้อบ่งชี้ ขนาดยาที่ใช้ อันตรกิริยาระหว่างยา และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยนำเสนอในรูปแบบการบรรยายเชิงปริมาณในรูปร้อยละ (%) ความถี่ (frequency) ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยการประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา allopurinol โดยมีเกณฑ์ประเมินความเหมาะสมด้านต่าง ๆ ดังนี้
ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาด้านข้อบ่งชี้ หมายถึง การสั่งใช้ยา allopurinol โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยโรคเกาต์ 2 ใน 3 ข้อดังต่อไปนี้

1. ข้อบวมเจ็บเกิดขึ้นทันทีทันใดและหายภายใน 2 สัปดาห์
2. ระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่า 7.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในผู้ชาย และมากกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในผู้หญิง โดยถ้าผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยา allopurinol ครั้งแรกแล้วไม่พบการตรวจระดับกรดยูริกในเลือด จะใช้ผลการตรวจระดับกรดยูริกในเลือดครั้งล่าสุดก่อนที่ผู้ป่วยได้รับยา

3. พบก้อนโทฟัส (tophus)

ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาต้านขนาดยาที่ใช้ หมายถึง ขนาดยา allopurinol เริ่มแรกผู้ป่วยที่ได้รับซึ่งจะต้องอยู่ในขนาด 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน แล้วมีการปรับขนาดยาตามค่า Creatinine clearance โดยอ้างอิงตามแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์ โดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2555

ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาต้านอันตรายระหว่างยา หมายถึง ไม่มีการสั่งใช้ยาที่มีอันตรายระหว่างยา allopurinol โดยอ้างอิงตาม Drug interaction Facts™ ปี 2012

ความไม่เหมาะสมในการสั่งใช้ยา หมายถึง การสั่งใช้ยาไม่ตรงตามเกณฑ์ประเมินความเหมาะสม

2. สถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistics) ใช้สถิติ Chi-square เพื่อหาความสัมพันธ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากับการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม

3.2 สรุปและอภิปรายผลการวิจัย

3.3 จัดทำรายงานการวิจัย

3.4 นำเสนอผลงานการวิจัย

นำเสนอในรูปแบบของรายงานการวิจัย เสนอต่อมหาวิทยาลัยบูรพาและโรงพยาบาลคูทอง จังหวัดสุพรรณบุรี



รูปภาพที่ 4 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเข้าและออกตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย
เข้าและออกจากการวิจัย

บทที่ 4

ผลการศึกษา

ผลการศึกษานี้แบ่งเป็น 3 ตอน ดังนี้

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ตอนที่ 2 ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตอนที่ 3 ข้อมูลการสั่งใช้ยา allopurinol

4.1 ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

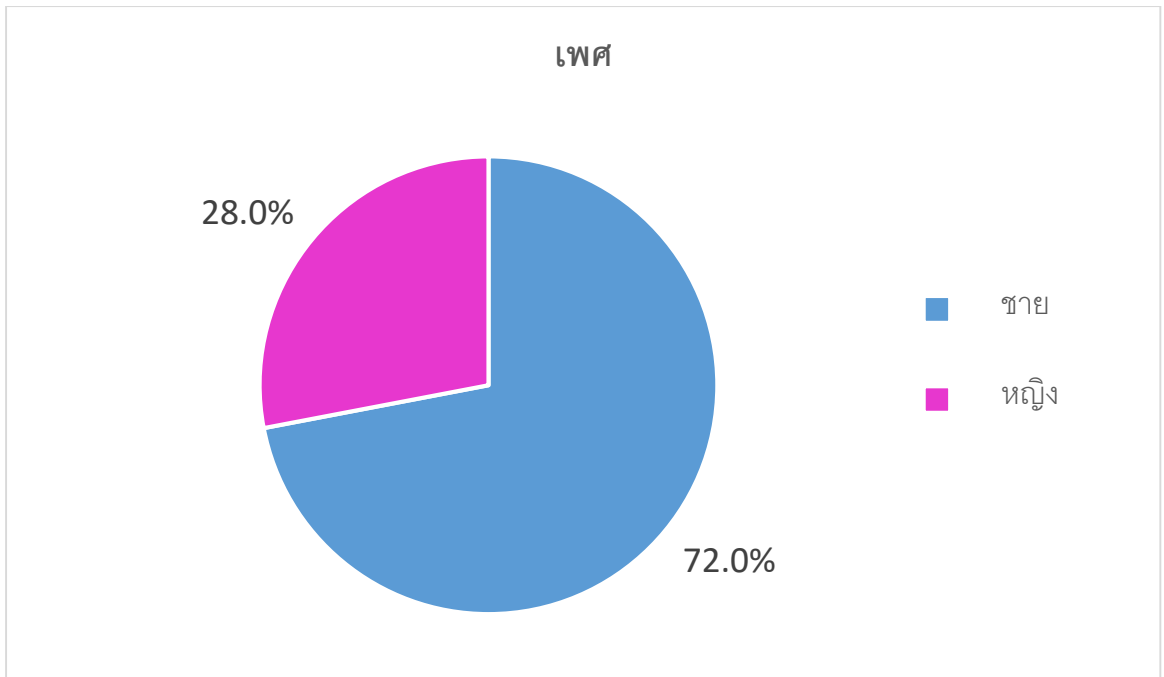
การศึกษานี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 132 ราย ซึ่งเป็นเพศชาย 95 ราย (72.0%) และเพศหญิง 37 ราย (28.0%) โดยครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 60 ปี รองลงมา คือ อายุ 46-60 ปี ผู้ป่วยส่วนมากมี Body Mass Index (BMI) มากกว่าหรือเท่ากับ 23 (24.5 ± 4.2) จำนวน 83 ราย (62.9%) มีสิทธิการรักษาเป็นผู้สูงอายุ จำนวน 88 ราย (66.7%) และมีประวัติการแพ้ยา จำนวน 12 ราย (9.1%) โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง จำนวน 88 ราย (66.7%) รองลงมา คือ โรคไตเรื้อรัง จำนวน 40 ราย (30.3%) อาการนำที่ทำให้ผู้ป่วยเริ่มได้รับการสั่งใช้ยา allopurinol มาจากอาการข้ออักเสบหรือข้อบวมมากที่สุด จำนวน 68 ราย (51.5%) ดังแสดงในตารางที่ 5 และมีการสั่งใช้ยาจากโรคหรือสาเหตุ (ICD code) ด้วยรหัส M1099 Gout, unspecified site unspecified มากที่สุด จำนวน 70 ราย (53.0%) ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 5 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาการสั่งจ่าย allopurinol รักษาโรคเกาต์

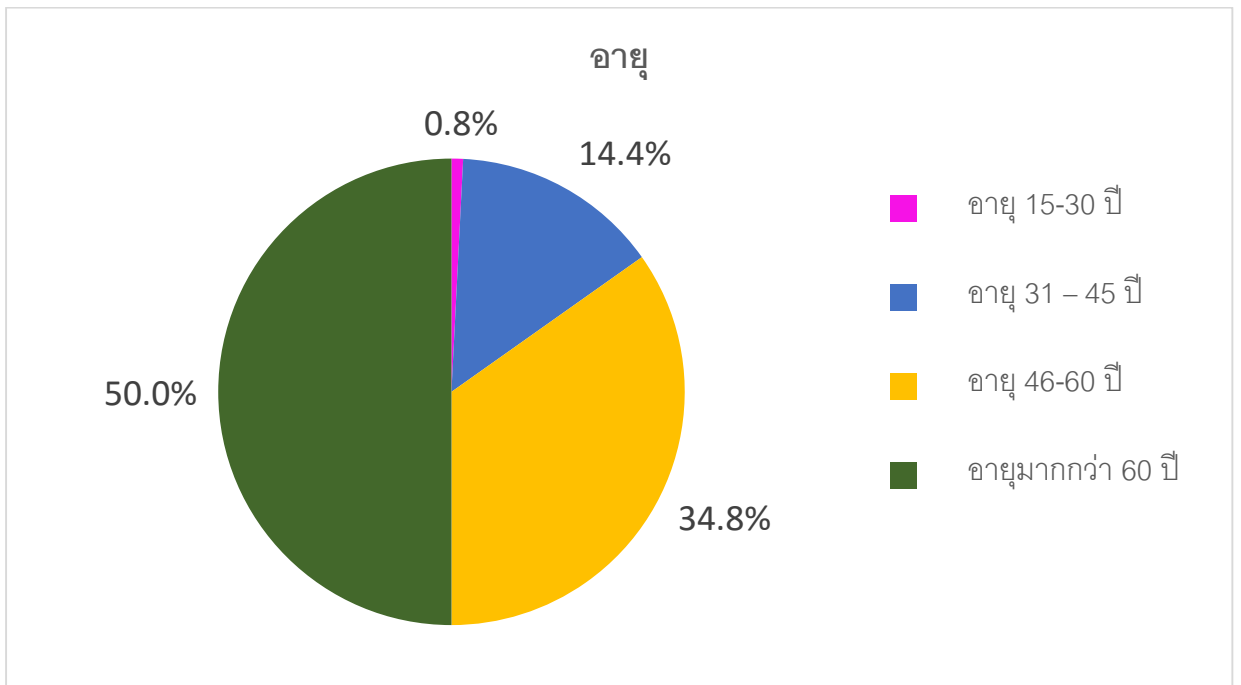
ข้อมูลทั่วไป	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol n = 132 (%)
เพศ	
ชาย	95 (72.0)
หญิง	37 (28.0)
อายุ (ปี), (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	61.0±14.4
อายุ 15-30 ปี	1 (0.8)
อายุ 31 – 45 ปี	19 (14.4)
อายุ 46-60 ปี	46 (34.8)
อายุมากกว่า 60 ปี	66 (50.0)
Body Mass Index (BMI), (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	24.5±4.2
< 18.5	7 (5.3)
18.5-22.9	42 (31.8)
≥ 23	83 (62.9)
สิทธิการรักษา	
ผู้สูงอายุ	47 (35.6)
บัตรทองในเขต	36 (27.3)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol n = 132 (%)
เบิกหน่วยงานต้นสังกัด (จ่ายตรง) ประกันสังคม อื่น ๆ	20 (15.2) 12 (9.1) 17 (12.8)
โรคประจำตัว โรคความดันโลหิตสูง โรคไตเรื้อรัง โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง โรคหัวใจ อื่น ๆ	88 (66.7) 40 (30.3) 37 (28.0) 22 (16.7) 7 (5.3) 8 (6.1)
ประวัติแพ้ยา norfloxacin ibuprofen celecoxib aspirin paracetamol	2 (1.5) 1 (0.8) 1 (0.8) 1 (0.8) 1 (0.8)

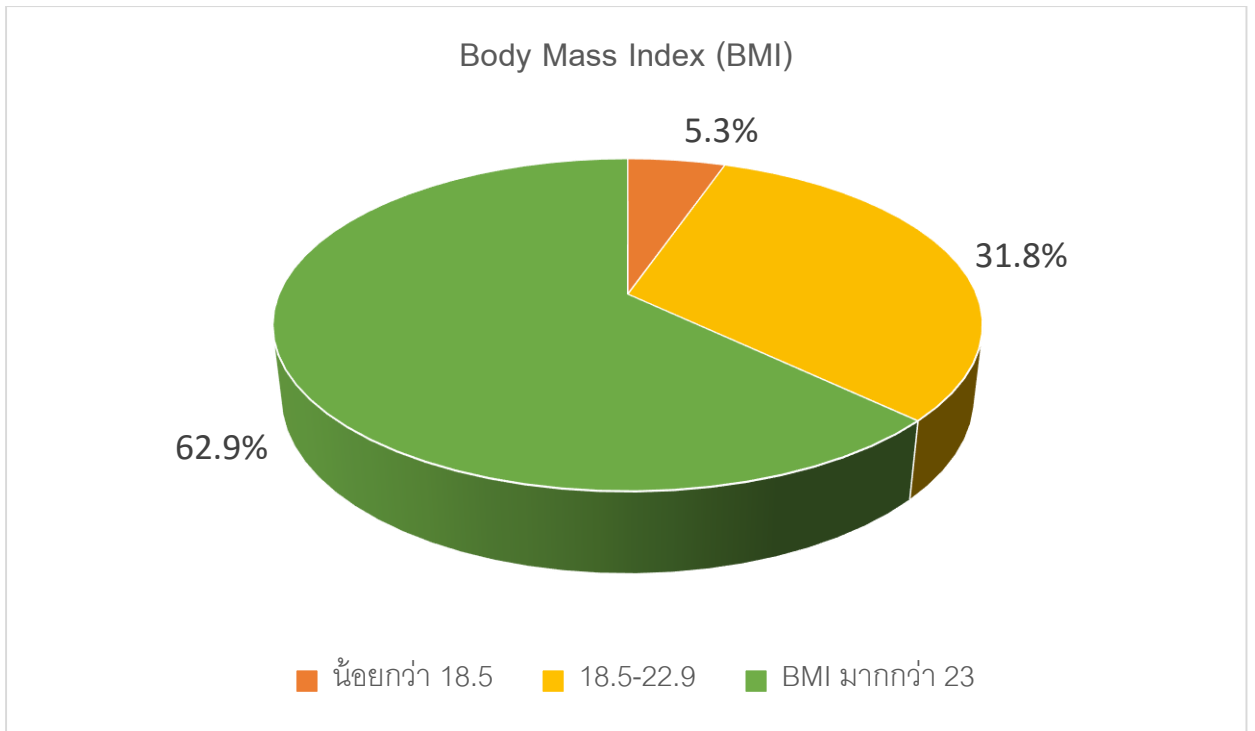
ข้อมูลทั่วไป	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol n = 132 (%)
sulfamethoxazole and trimethoprim (bactrim)	1 (0.8)
amoxicillin	1 (0.8)
มะระขี้นก	1 (0.8)
chloramphenicol	1 (0.8)
penicillin	1 (0.8)
tetracycline	1 (0.8)
อาการนำที่เริ่มใช้ยา allopurinol ข้ออักเสบหรือข้อบวม พบก้อนโทฟัส (tophus)	 68 (51.5) 3 (2.3)



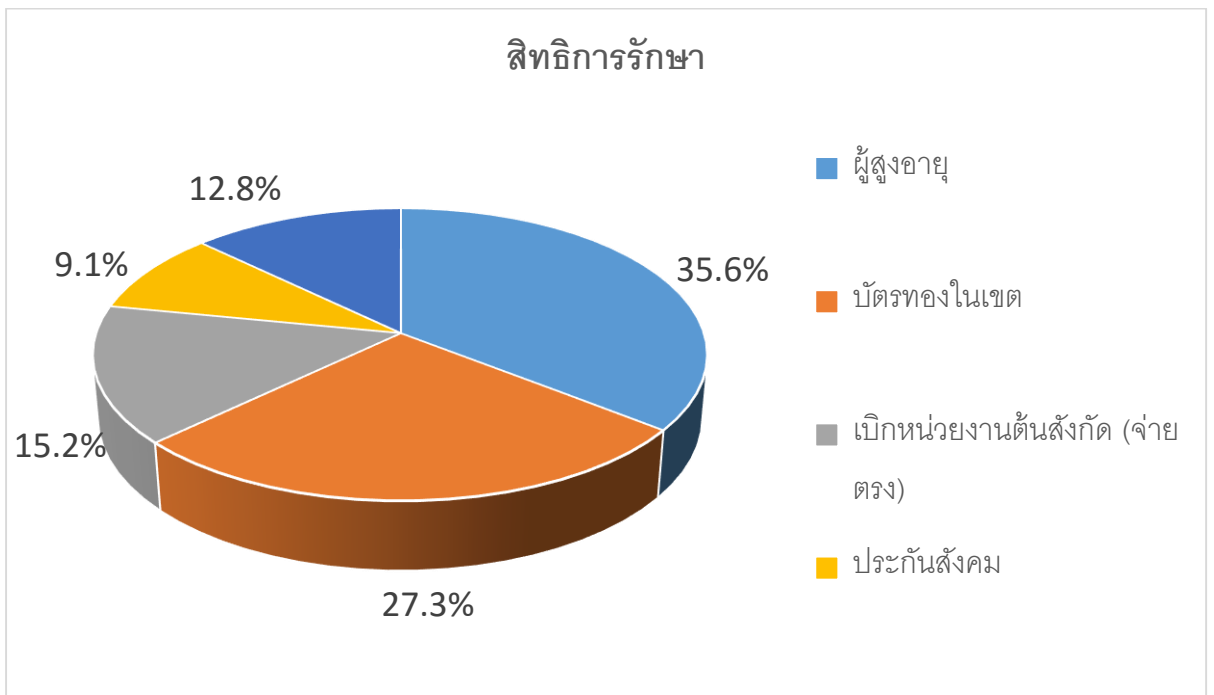
รูปภาพที่ 5 แสดงร้อยละเพศของผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol



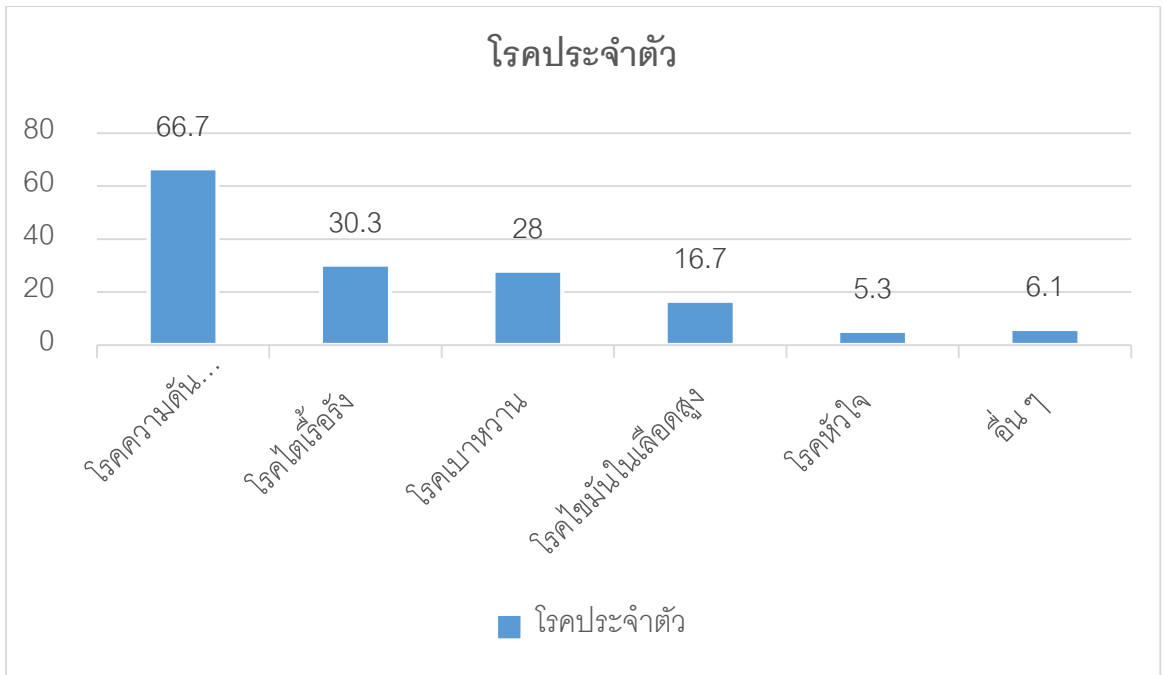
รูปภาพที่ 6 แสดงร้อยละช่วงอายุของผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol



รูปภาพที่ 7 แสดงร้อยละช่วง BMI ของผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol



รูปภาพที่ 8 แสดงร้อยละสิทธิการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol

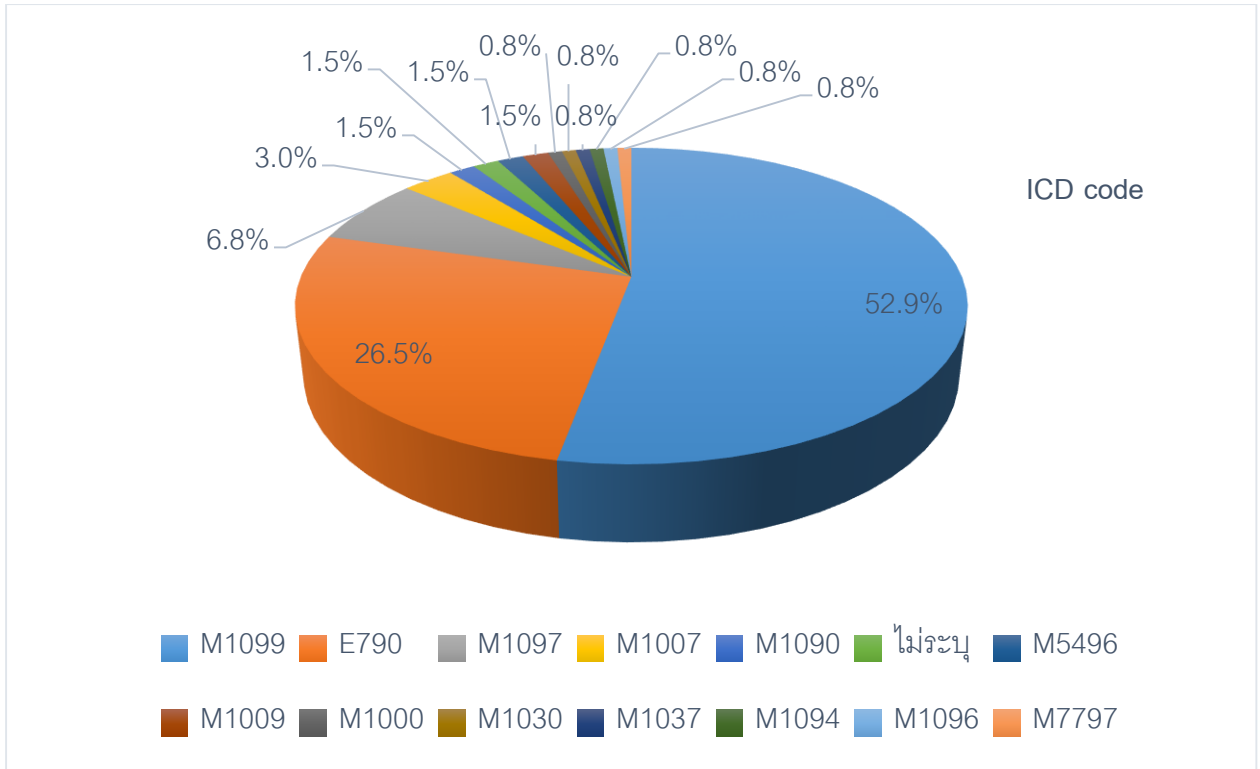


รูปภาพที่ 9 แสดงโรคประจำตัวของผู้ป่วยจำนวน 132 ราย

ตารางที่ 6 แสดงโรคหรือสาเหตุ (ICD code) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol รักษาโรคเกาต์

ICD code	โรคหรือสาเหตุ	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol n = 132 (%)
M1099	Gout, unspecified site unspecified	70 (53.0)
E790	Hyperuricemia without sign of inflammatory arthritis and tophaceous disease	35 (26.5)
M1097	Gout, unspecified (ข้อเท้าและเท้า)	9 (6.8)
M1007	Idiopathic gout angle and foot	4 (3.0)
M1090	Gout, unspecified (หลายตำแหน่ง)	2 (1.5)

ICD code	โรคหรือสาเหตุ	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol n = 132 (%)
ไม่ระบุ	-	2 (1.5)
M5496	Dorsalgia unspecified (ปวดหลัง, บริเวณ เอว)	2 (1.5)
M1009	Idiopathic gout sign unspecified	2 (1.5)
M1000	Idiopathic gout multiple site	1 (0.8)
M1030	Gout due to impairment of renal function (หลายตำแหน่ง)	1 (0.8)
M1037	Gout due to impairment of renal function (ข้อเท้าและเท้า)	1 (0.8)
M1094	Gout, unspecified (มือ)	1 (0.8)
M1096	Gout, unspecified (ขาที่ข้อล่าง)	1 (0.8)
M7797	Enthesopathy, unspecified (ข้อเท้าและ เท้า)	1 (0.8)



รูปภาพที่ 10 แสดงร้อยละของโรคหรือสาเหตุ (ICD code) ของการสั่งใช้ยา allopurinol

4.2 ตอนที่ 2 ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

พบผู้ป่วยเพศหญิงที่มีระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ค่าปกติ 2.6-6.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) จำนวน 32 ราย (86.5%) ซึ่งระดับกรดยูริกในเลือดเฉลี่ยเพศหญิงเท่ากับ 10.0 ± 1.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เพศชายที่มีระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 7.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ค่าปกติ 3.5-7.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) จำนวน 79 ราย (80.0%) ซึ่งระดับกรดยูริกในเลือดเฉลี่ยเพศชายเท่ากับ 9.8 ± 1.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับ eGFR อยู่ในช่วง 60 – 89 ml/min/1.73 m² จำนวน 49 ราย (37.1%) ซึ่งระดับ eGFR เฉลี่ยเท่ากับ 70.7 ± 19.9 ml/min/1.73 m² และพบผู้ป่วยเพศหญิงที่มี Serum creatinine (SCr) มากกว่า 0.95 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ค่าปกติ 0.51-0.95 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) จำนวน 26 ราย (56.8%) ซึ่งระดับ SCr เฉลี่ยในเพศหญิงเท่ากับ 1.4 ± 0.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เพศชายที่มีระดับ SCr มากกว่า 1.17 มิลลิกรัม

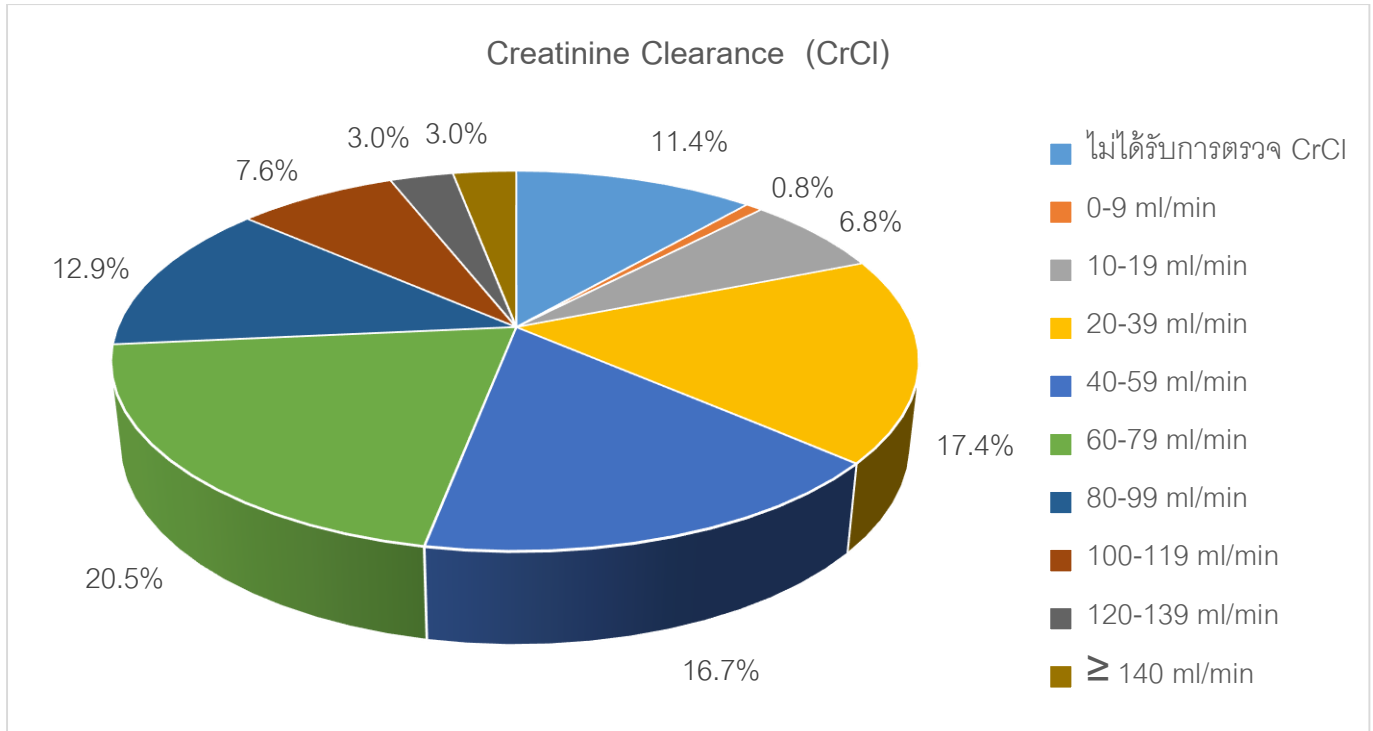
ต่อเดซิลิตร (ค่าปกติ 0.67-1.17 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) จำนวน 36 ราย (22.1%) ซึ่งระดับ SCr เฉลี่ยในเพศชายเท่ากับ 1.1 ± 0.7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ผู้ป่วยมีระดับ creatinine clearance (CrCl) ส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 60-79 ml/min จำนวน 27 ราย (20.5%) รองลงมา คือ ช่วง 20-39 จำนวน 23 ราย (17.4%) ซึ่งระดับ CrCl เฉลี่ยเท่ากับ 73.2 ± 27.2 ml/min ดังแสดงในตารางที่ 7 พบผู้ป่วยมีพยาธิสภาพที่ได้รับการสั่งใช้ยา allopurinol ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคเกาต์ จากแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์ โดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2555 จำนวน 51 ราย (38.7%) ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 7 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	จำนวนผู้ป่วย n (%)
Uric acid (mg/dl)	
เพศหญิง	
≤ 6	0 (0.0)
> 6	32 (86.5)
ไม่ได้รับการตรวจ	5 (13.5)
เพศชาย	
≤ 7	5 (5.3)
> 7	74 (77.9)
ไม่ได้รับการตรวจ	16 (16.8)
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	จำนวนผู้ป่วย n (%)
≥ 90	23 (17.4)
60 - 89	49 (37.1)
45 - 59	16 (12.1)
30 - 44	15 (11.4)
15 - 29	12 (9.1)
< 15	17 (12.9)
Serum creatinine (mg/dl)	
เพศหญิง	
< 0.95	11 (29.7)
≥ 0.95	26 (70.3)
ไม่ได้รับการตรวจ	0 (0.0)
เพศชาย	
< 1.17	58 (61.0)
≥ 1.17	36 (37.9)
ไม่ได้รับการตรวจ	1 (1.1)
creatinine clearance (ml/min)	
ไม่ได้รับการตรวจ	15 (11.4)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	จำนวนผู้ป่วย n (%)
0-9	1 (0.8)
10-19	9 (6.8)
20-39	23 (17.4)
40-59	22 (16.7)
60-79	27 (20.5)
80-99	17 (12.9)
100-119	10 (7.6)
120-139	4 (3.0)
≥ 140	4 (3.0)



รูปภาพที่ 11 แสดงร้อยละของช่วงระดับ creatinine clearance ในครั้งแรกที่ได้รับยาของผู้ป่วย

ตารางที่ 8 แสดงพยาธิสภาพของผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยา allopurinol ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคเกาต์ จากแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์ โดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2555

ข้อบ่งชี้ของการสั่งใช้ยา allopurinol	จำนวนผู้ป่วย n (%)
ระดับกรดยูริกในเลือดสูงร่วมกับข้ออักเสบหรือข้อบวม	48 (36.4)
ระดับกรดยูริกในเลือดสูงร่วมกับพบก้อนโทฟัส (tophus)	3 (2.3)

4.3 ตอนที่ 3 ข้อมูลการสั่งใช้ยา allopurinol

พบผู้ป่วยที่มีการติดตามการใช้ยา allopurinol ครบ 6 เดือน จำนวน 105 ราย (79.5%)
 ผู้ป่วยที่แพทย์สั่งหยุดใช้ยา จำนวน 27 ราย (20.5%) ซึ่งเป็นผู้ป่วยมีระดับกรดยูริกในเลือดได้ตาม

เป้าหมายจำนวน 8 ราย (29.6%) ผู้ป่วยที่หยุดใช้ยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จำนวน 7 ราย (25.9%) และผู้ป่วยที่แพทย์สั่งหยุดใช้ยาโดยไม่ทราบสาเหตุ 12 ราย (44.5%) ขนาดยาครั้งแรกที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับคือ 100 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 66 ราย (50.0%) รองลงมาคือ 50 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 27 ราย (20.5%) ดังแสดงในตารางที่ 9

สำหรับการส่งจ่ายยา allopurinol ร่วมกับยาอื่นที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา allopurinol ซึ่งมีจำนวนทั้งหมด จำนวน 33 ราย ดังแสดงในตารางที่ 10 นั้นพบการส่งจ่ายยา allopurinol ร่วมกับยา enalapril มากที่สุด จำนวน 20 ราย (15.2%) รองลงมาคือ aluminum hydroxide จำนวน 7 (5.3%) ราย ซึ่งในภายหลังพบว่าแพทย์ได้มีการสั่งหยุดรายการยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา allopurinol จำนวน 7 ราย (21.2%)

สำหรับผลการศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol รักษาโรคเกาต์พบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ จำนวน 7 ราย (5.3%) โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ ผื่นคันทั่วลำตัว ท้องเสีย มีตุ่มน้ำ แผลร้อนในในปากและลิ้น ผื่นพุพอง คันบริเวณมือและแขนทั้งสองข้าง บวมบริเวณใบหน้า ลำตัว และขาทั้งสองข้าง ซึ่งแพทย์ได้สั่งหยุดใช้ยาทั้ง 7 ราย

ตารางที่ 9 แสดงขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นครั้งแรก

ขนาดยา allopurinol ที่ได้รับ (มิลลิกรัม/วัน)	จำนวนผู้ป่วย n (%)
50	27 (20.5)
100	66 (50.0)
150	7 (5.3)
200	20 (15.2)
300	12 (9.1)

ตารางที่ 10 แสดงรายการยาที่ใช้ร่วมและอาจเกิดอันตรกิริยากับยา allopurinol

รายการยา	จำนวนผู้ป่วย n (%)
Enalapril	20 (15.2)
Aluminum hydroxide	7 (5.3)
Hydrochlorothiazide	4 (3.0)
Phenytoin	3 (2.3)
Theophylline	3 (2.3)
Warfarin	1 (0.8)
Amirolide+Hydrochlorothiazide (Muduretic)	1 (0.8)

บทที่ 5

อภิปรายและสรุปผลงานวิจัย

5.1 อภิปรายและสรุปผลงานวิจัย

จากการศึกษาการใช้ยา allopurinol รักษาโรคเกาต์ในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลคูทอง จังหวัดสุพรรณบุรี จำนวน 132 ราย พบว่าในกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิดโรคเกาต์ซึ่งเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นตามอายุ และพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์ของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย(1) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี Body Mass Index (BMI) มากกว่า 23 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ซึ่งมีน้ำหนักเกินเกณฑ์มาตรฐาน สอดคล้องกับงานวิจัยของ Yamashita (31) และ Matsuura (32) ที่ระบุว่าคนที่มีภาวะอ้วน ร่างกายจะมีการขับกรดยูริกในเลือดได้น้อยกว่าคนปกติ ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง จำนวน 88 ราย (66.7%) ทั้งนี้อาจเนื่องจากกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ ซึ่งโรคความดันโลหิตสูงเป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ นอกจากนี้พบว่าประชากรบางส่วนเป็นโรคไตเรื้อรัง ส่งผลให้มีการขับกรดยูริกในเลือดออกจากร่างกายได้ลดลง จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดระดับกรดยูริกในเลือดสูง

จากเกณฑ์การวินิจฉัยโรคเกาต์ของ Rome (Rome criteria) ผู้ป่วยต้องมีอาการแสดง 2 ใน 3 ข้อ ดังนี้ คือ 1. ข้อบวมเจ็บซึ่งเกิดขึ้นทันทีทันใดและหายภายใน 2 สัปดาห์ 2. ระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่า 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในเพศชาย และมากกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในเพศหญิง และ 3. พบก้อนโทฟัส (tophus) ซึ่งจากเกณฑ์ของโรงพยาบาลคูทองระดับกรดยูริกในเลือดสูงในเพศหญิง คือ มากกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ค่าปกติ 2.6-6.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) เพศชาย

มากกว่า 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ค่าปกติ 3.5-7.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) จากการศึกษพบว่า
โรงพยาบาลอุทงมีการสั่งใช้ยาตามความเหมาะสมด้านข้อบ่งชี้ จำนวน 51 ราย (38.64%) แบ่ง
ออกเป็นมีอาการข้ออักเสบหรือข้อบวมร่วมกับระดับกรดยูริกในเลือดสูง จำนวน 48 ราย (36.4%)
พบก้อนโทฟัส (tophus) ร่วมกับระดับยูริกในเลือดสูง จำนวน 3 ราย (2.3%) และพบการสั่งใช้ยา
ไม่เหมาะสมด้านข้อบ่งชี้ โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยเพียง 1 ข้อ จำนวน 75 ราย (56.9 %)

จากแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์ แนะนำขนาดยา allopurinol เริ่มต้นไม่เกิน
100 มิลลิกรัมต่อวัน และควรปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตเนื่องจากยา allopurinol ถูกขับ
ออกทางไต ซึ่งจะส่งผลต่อระดับยา allopurinol ในร่างกาย และส่งผลต่อประสิทธิภาพและความ
ปลอดภัยจากการใช้ยา โดยเกณฑ์การปรับขนาดยา allopurinol จะใช้ค่า creatinine clearance
เพื่อกำหนดการปรับขนาดยา(1) จากการศึกษพบว่าผู้ป่วยมีการสั่งใช้ยาตามความเหมาะสม
ด้านขนาดยาที่ใช้และด้านการปรับขนาดยาตาม creatinine clearance จำนวน 49 ราย (37.1%)
ใน ส่วนที่ไม่เหมาะสมเกิดจากการสั่งใช้ยาที่มีขนาดสูงเกินไป จากผลสรุปรวมด้านการประเมินการ
สั่งใช้ยาพบว่ามีความเหมาะสม จำนวน 8 ราย (6.1%)(ภาคผนวกที่ 3) เมื่อศึกษาถึงยาที่สามารถ
เกิดอันตรกิริยากับยา allopurinol แล้วอาจก่อให้เกิดความรุนแรงสูง ได้แก่ Enalapril
hydrochlorothiazide และ amiloride+HCTZ (muduretic) ซึ่งจะทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด
การแพ้ยาแบบรุนแรง (hypersensitivity) จากการศึกษในกลุ่มประชากรพบผู้ป่วยเกิดอาการไม่
พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol จำนวน 7 ราย (5.3%) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมาก คือ
อาการแพ้ทางผิวหนัง ซึ่งสอดคล้องกับรายงานสรุปอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาประจำปี
2558 ซึ่งพบว่าการใช้ยา allopurinol มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่พบ คือ อาการแพ้
ทางผิวหนัง และพบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากับการสั่งใช้
ยาเหมาะสม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.01$) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากจำนวนประชากรกลุ่มที่สั่ง
ใช้ยาเหมาะสมกับกลุ่มที่สั่งใช้ยาไม่เหมาะสมมีความแตกต่างกันมาก ซึ่งจากการศึกษาของ
อภิขญาและคณะ พบว่าการแพ้ของยา allopurinol มีความสัมพันธ์กับยีน HLA-B*5801(5) ดังนั้น
ควรมีการตรวจยีน HLA-B*5801 ก่อนมีการสั่งใช้ยา allopurinol เนื่องจากผู้ป่วยที่มียีน HLA-
B*5801 มีความเสี่ยงในการแพ้ยา allopurinol มากกว่าผู้ที่ไม่มียีนดังกล่าว

บรรณานุกรม

1. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย .แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์ .2555.
2. Hung S-I, Chung W-H, Liou L-B, Chu C-C, Lin M, Huang H-P, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(11):4134-9.
3. Lonjou Cab, Borot Nab, Sekula Pe, Ledger Nab, Thomas Lg, Halevy Sh, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2008;18(2):99-107.
4. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, Lin P-Y, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2009;19(9):704-9.
5. Puangpetch A, Koomdee N, Chamnanphol M, Jantararoungtong T, Santon S, Prommas S, et al. HLA-B allele and haplotype diversity among Thai patients identified by PCR-SSOP: evidence for high risk of drug-induced hypersensitivity. *Frontiers in Genetics*. 2015;5(478).
6. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(10):1431-46.
7. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ .สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2547. โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ 2549.
8. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ .สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2548. โรงพิมพ์ชุมนุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย 2550.
9. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2549. สำนักพิมพ์กราฟิกแอนด์ดีไซน์ 2551.

10. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ .สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2550. สำนักพิมพ์กราฟฟิคแอนดี้ไซน์ 2552.
11. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ .สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2551.
12. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ .สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2552-2553.
13. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ .สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2554. สำนักพิมพ์กราฟฟิคแอนดี้ไซน์
14. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ .สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2555. สำนักพิมพ์กราฟฟิคแอนดี้ไซน์ 2557.
15. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ .สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2556. สำนักพิมพ์กราฟฟิคแอนดี้ไซน์ 2557.
16. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2557. สำนักพิมพ์กราฟฟิคแอนดี้ไซน์.
17. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2558. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กันยายน 2559.
18. Amanda H. Corbett WJD, Matthew A. Fuller, Jason C. Gallagher, Julie A. Golembiewski, Jeffrey P. Gonzales et al. Drug Information Handbook. 24ed 2016.
19. David S. Tatro. Drugs Interaction Facts 2012: The Authority on Drug Interaction. : Wolters Kluwer Health/Facts & Comparisons; 2011.
20. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. Rheumatology (Oxford). 2007;46(8):1372-4.
21. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;76(1):29.
22. Qaseem A, Harris RP, Forciea M, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Management of acute and recurrent gout: A clinical practice

guideline from the american college of physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166(1):58-68.

23. Castrejon I, Toledano E, Rosario MP, Loza E, Pérez-Ruiz F, Carmona L. Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*. 2015;35(7):1127-37.

24. Dursun AB, Sahin OZ. Allopurinol desensitization with A 2 weeks modified protocol in an elderly patients with multiple comorbidities: a case report. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2014;10(1):52.

25. Jennings CG, Mackenzie IS, Flynn R, Ford I, Nuki G, De Caterina R, et al. Up-titration of allopurinol in patients with gout. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014;44(1):25-30.

26. Kinyó Á, Ónodi-Nagy K, Varga E, Németh IB, Korom I, Gyulai R, et al. Allopurinol is the most common cause of DRESS syndrome in Hungarian patients. *Clinical and Translational Allergy*. 2014;4(3):P17.

27. Mari E, Ricci F, Imberti D, Gallerani M. Agranulocytosis: an adverse effect of allopurinol treatment. *Italian Journal of Medicine*. 2011;5(2):120-3.

28. Athisakul S, Wangkaew S, Louthrenoo W. Inappropriate prescription of allopurinol in a teaching hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2007;90(5):889-94.

29. Jamal AB, Salma AH, Wafa AS, Ghadah A, Roaa A. The prescription of allopurinol in a tertiary care centre: appropriate indications and dose adjustment. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2012;5:53-7.

30. Pasina L, Brucato AL, Djade CD, Di Corato P, Ghidoni S, Tettamanti M, et al. Inappropriate prescription of allopurinol and febuxostat and risk of adverse events in the elderly: results from the REPOSI registry. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;70(12):1495-503.

31. Yamashita S., Matsuzawa Y., Tokunaga K., Fujioka S., Tarui S.. Studies on the impaired metabolism of uric acid in obese subjects. Marked reduction of renal urate excretion and its improvement by a low-calorie diet.. *Int. J. Obes* 1986; 10(4): .

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3771090?dopt=Abstract> (accessed 23 November 2017).

32. Matsuura F., Yamashita S., Nakamura T., Nishida M., Nozaki S., Funahashi T., Matsuzawa Y. . Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects. Visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998; 47(8): .

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9711987?dopt=Abstract> (accessed 23 November 2017).

ภาคผนวก

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

ภาคผนวก (1) แบบบันทึกการสั่งใช้ยา Allopurinol

ภาคผนวก (2) หนังสือรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยบูรพา

ภาคผนวก (3) ตารางแสดงผลการประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา allopurinol รักษาโรค
เกาต์ในด้านข้อบ่งชี้ ด้านขนาดยาที่ใช้ และด้านอันตรกิริยาระหว่างยา

ภาคผนวก (1)

แบบบันทึกการสั่งใช้ยา Allopurinol

แบบบันทึกการสั่งใช้ยา Allopurinol

ตอนที่ 1: ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

เพศ : หญิง ชาย อายุ ปี น้ำหนัก.....กิโลกรัม
 ส่วนสูง.....เซนติเมตร BMI กิโลกรัม/ตารางเมตร

สิทธิการรักษา บัตรทองในเขต ผู้สูงอายุ เบิกหน่วยงานต้นสังกัด (จ่ายตรง)
 ประกันสังคม ผู้พิการในเขต เบิกหน่วยงานต้นสังกัด (เอกชน)
 อสม. ผู้มีรายได้น้อย เบิกหน่วยงานต้นสังกัดโรคเรื้อรัง
 เบิกหน่วยงานต้นสังกัด (ข้าราชการ) อื่นๆ.....

ตอนที่ 2: ประวัติแพ้ยาและโรคประจำตัวของผู้ป่วย

2.1. ประวัติแพ้ยา ไม่แพ้ แพ้ ชื่อยา.....

2.2. ประวัติโรคประจำตัว ไม่มี มี

DM : FBS..... mg/dl

HTN :BP.....mmHg

DLP Total Cholesterol.....mg/dl LDL.....mg/dl

TG:.....mg/dl HDL.....mg/dl

โรคหัวใจ

โรคไตเรื้อรัง

อื่นๆ.....

9									
10									
11									
12									

* คือ Pre-treatment หมายถึง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับการรักษา

หมายเหตุ :

.....

3.4. ยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยา allopurinol

- | | | |
|---|-------------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Aluminum Hydroxide | <input type="checkbox"/> Ampicillin | <input type="checkbox"/> Captopril |
| <input type="checkbox"/> Cyclophosphamide | <input type="checkbox"/> Didanosine | <input type="checkbox"/> Enalapril |
| <input type="checkbox"/> Hydrochlorothiazide | <input type="checkbox"/> Phenytoin | <input type="checkbox"/> Theophylline |
| <input type="checkbox"/> Muduretic (amirolide+HCTZ) | <input type="checkbox"/> Warfarin | |
| <input type="checkbox"/> ไม่มีการใช้ยาข้างต้น | | |

กรณีที่มีการใช้ยา allopurinol ร่วมกับยาข้างต้น:

- ไม่มีการแก้ไข
- มีการแก้ไขโดย

3.5. อาการไม่พึงประสงค์

.....

.....

ภาคผนวก (2)

หนังสือรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา



ใบรับรองจริยธรรมการวิจัยของข้อเสนอการวิจัย
เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยและไบนินยอม

หมายเลขข้อเสนอการวิจัย ๒/๒๕๖๐
(งบประมาณประจำปี ๒๕๖๐)

ข้อเสนอการวิจัยนี้และเอกสารประกอบของข้อเสนอการวิจัยตามรายการแสดงด้านล่าง
ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย
บูรพาแล้ว คณะกรรมการฯ มีความเห็นว่าข้อเสนอการวิจัยที่จะดำเนินการมีความสอดคล้องกับหลักจริยธรรม
สากล ตลอดจนกฎหมาย ข้อบังคับ

ชื่อข้อเสนอโครงการวิจัย : การศึกษาการสั่งใช้ยา Allopurinol รักษาโรคเกาต์ในผู้ป่วยนอก
ณ โรงพยาบาลอุ้มทอง จังหวัดสุพรรณบุรี
สถาบันที่สังกัด : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา
ผู้วิจัย : ๑. นสภ.วาทีณี คนกรองดี
๒. นสภ.ภลดา พูลสำราญ
๓. นสภ.สุนมา ลีลาสิริวิลาศ
๔. นสภ.Chanbopha Tho

ลงนาม *ณัฐณี ธีรกุลกิตติพงศ์*
(เภสัชกรหญิง ดร.ณัฐณี ธีรกุลกิตติพงศ์)
ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

หมายเลขรับรอง : ๒/๒๕๖๐
วันที่ให้การรับรอง : วันที่ ๒๒ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๖๐
วันหมดอายุรับรอง : วันที่ ๒๒ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๖๑

ภาคผนวก (3)

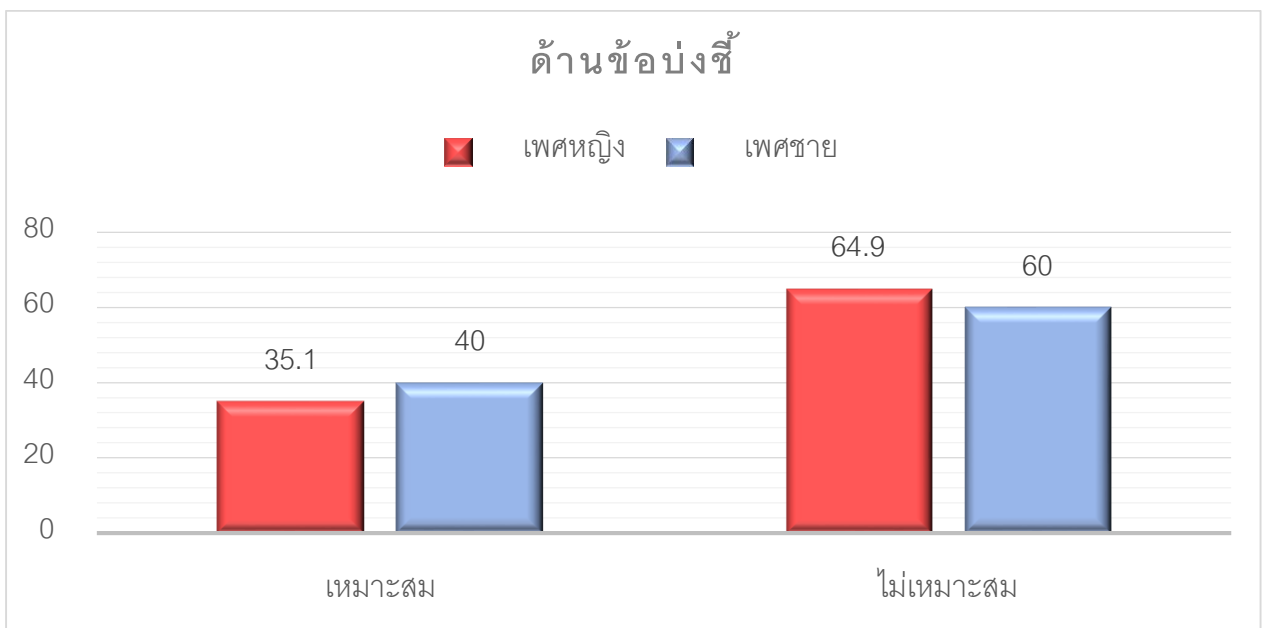
ตารางแสดงผลการประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา allopurinol รักษาโรคเกาต์ใน

ด้านข้อบ่งชี้ ด้านขนาดยาที่ใช้ และด้านอันตรกิริยาระหว่างยา

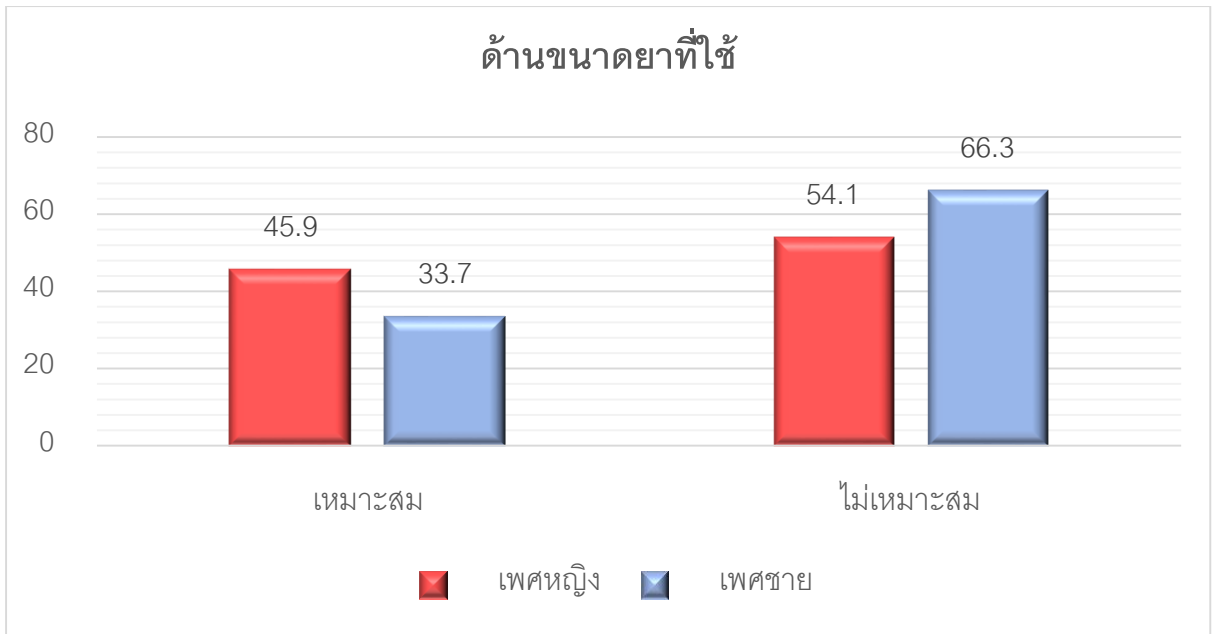
ตารางที่ 11 แสดงผลการประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา allopurinol รักษาโรคเกาต์ใน
ด้านข้อบ่งชี้ ด้านขนาดยาที่ใช้ และด้านอันตรกิริยาระหว่างยา

ผลการประเมินความเหมาะสม	เหมาะสม n (%)	ไม่เหมาะสม n (%)
ด้านข้อบ่งชี้		
เพศหญิง	13 (35.1)	24 (64.9)
เพศชาย	38 (40.0)	57 (60.0)
สรุป	51 (38.6)	81 (61.4)
ด้านขนาดยาที่ใช้		
เพศหญิง	17 (45.9)	20 (54.1)
เพศชาย	32 (33.7)	63 (66.3)
สรุป	49 (37.1)	83 (62.9)
ด้านอันตรกิริยาระหว่างยา		
เพศหญิง	26 (70.3)	11 (29.7)
เพศชาย	73 (76.8)	22 (23.2)
สรุป	99 (75.0)	33 (25.0)
สรุปผลรวมด้านการประเมิน การสั่งใช้ยา		

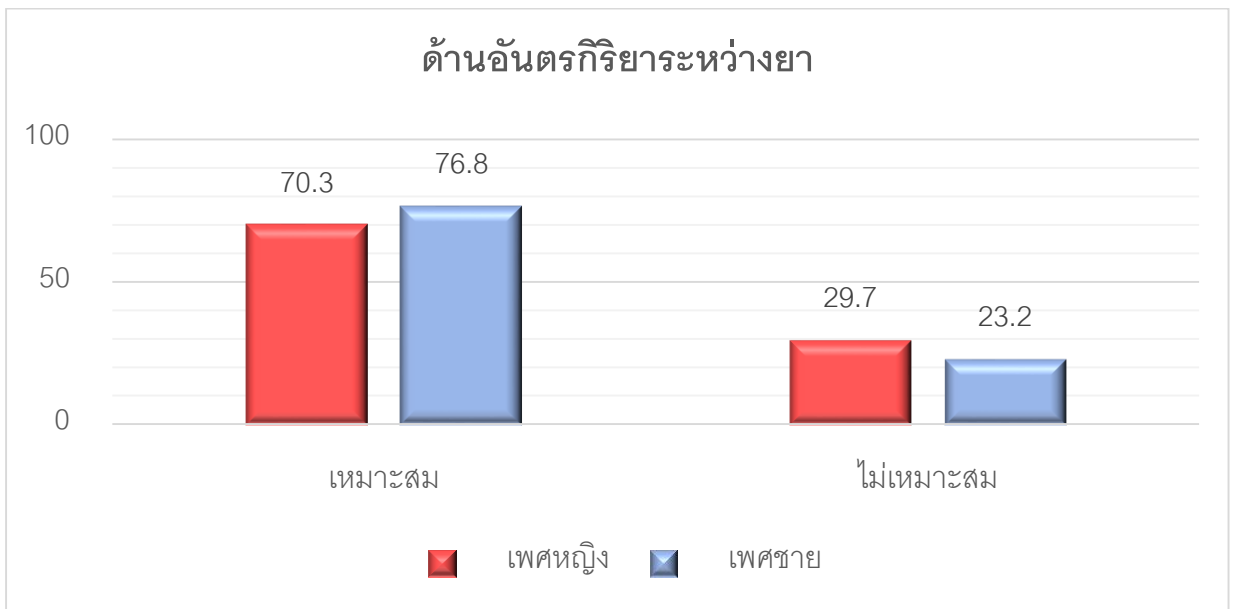
ผลการประเมินความเหมาะสม	เหมาะสม	ไม่เหมาะสม
	n (%)	n (%)
เพศหญิง	5 (13.5)	32 (86.5)
เพศชาย	3 (3.2)	92 (96.8)
สรุป	8 (6.1)	124 (93.9)



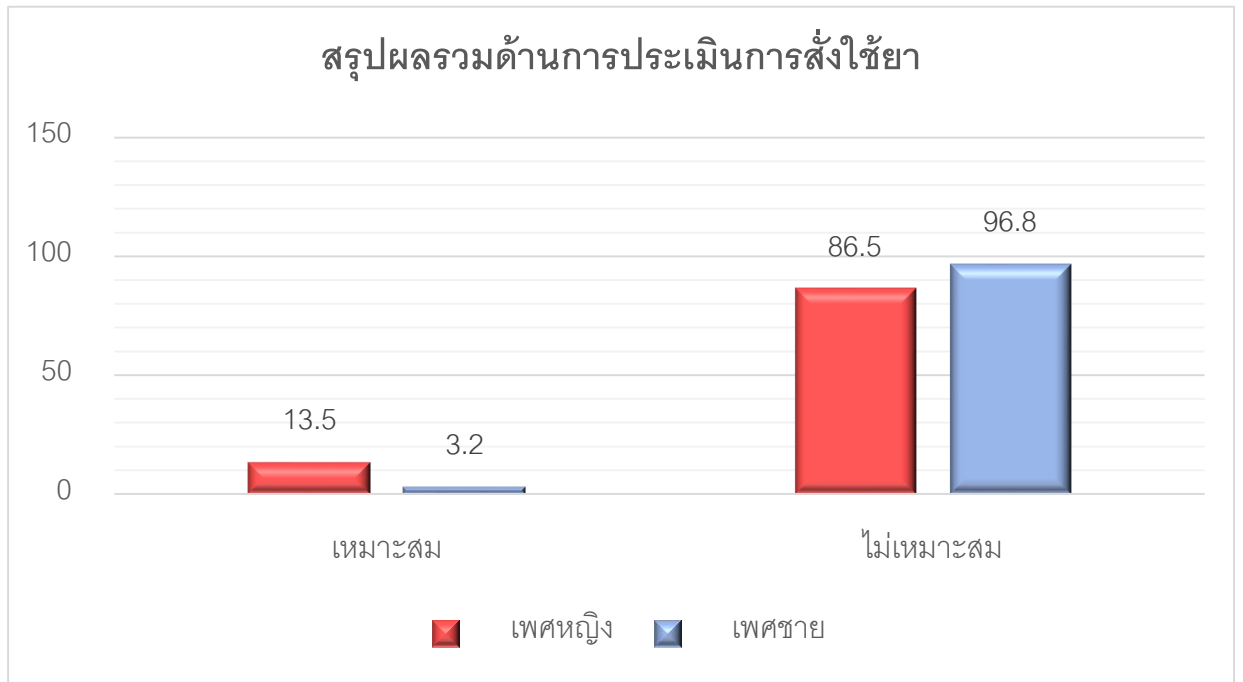
รูปภาพที่ 12 แสดงความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาด้านข้อบ่งชี้



รูปภาพที่ 13 แสดงความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาด้านขนาดยาที่ใช้



รูปภาพที่ 14 แสดงความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาด้านอันตรกิริยาระหว่างยา



รูปภาพที่ 15 แสดงความเหมาะสมของผลสรุปรวมการสั่งใช้ยา

ตารางที่ 12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากับความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในด้านข้อบ่งชี้

	อาการไม่พึงประสงค์		รวม	P-value
	เกิด	ไม่เกิด		
เหมาะสม	3	48	51	0.814
ไม่เหมาะสม	4	77	81	
รวม	7	125	132	

ตารางที่ 13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากับความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในด้านขนาดยาที่ใช้

	อาการไม่พึงประสงค์		รวม	P-value
	เกิด	ไม่เกิด		
เหมาะสม	4	45	49	0.260
ไม่เหมาะสม	3	80	83	
รวม	7	125	132	

ตารางที่ 14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากับความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในด้านอันตรกิริยาระหว่างยา

	อาการไม่พึงประสงค์		รวม	P-value
	เกิด	ไม่เกิด		
เหมาะสม	6	93	99	0.501
ไม่เหมาะสม	1	32	33	
รวม	7	125	132	

ตารางที่ 15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากับการสรุปผลรวมด้านการประเมินการสั่งใช้ยา

	อาการไม่พึงประสงค์		รวม	P-value
	เกิด	ไม่เกิด		
เหมาะสม	2	6	8	0.010
ไม่เหมาะสม	5	119	124	
รวม	7	125	132	