ไทยไภษัชยนิพนธ์

(ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์)

CPE

Thai Journal of Pharmacy (CPE)

ปีที่ 5 เดือน มกราคม - ธันวาคม 2553

ไทยไภษัชยนิพนธ์

ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

Thai Journal of Pharmacy (CPE)

ปีที่ 5 เดือนมกราคม-ธันวาคม 2553

ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ภายใต้การกำกับดูแลของสภาเภสัชกรรม ถือเป็นกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง เพื่อให้ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมได้มีโอกาสติดตามความก้าวหน้าทางวิชาการและวิชาชีพ

ที่ปรึกษา

เภสัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ จันทนา เวสพันธ์

กองบรรณาธิการ

- คณะกรรมการจัดการระบบการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์และการเรียนรู้ตลอดชีวิต ประจำคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พ.ศ. 2552-2553
- คณะกรรมการจัดการระบบการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์และการเรียนรู้ตลอดชีวิต ประจำคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พ.ศ. 2553-2554

ผู้ออกแบบปก : นายจักรี ภวาภิรมย์

ปีที่พิมพ์: พ.ศ. 2553

สถานที่พิมพ์: โรงพิมพ์สุมิตรการพิมพ์

เจ้าของ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 โทรศัพท์ 0-3425-5800, 0-3425-5803 โทรสาร 0-3425-0941

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติ

ISSN 1686-9540

สารบัญ

หน้า

การทดสอบความเหมาะสมของระบบในวิธีทางโครมาโทกราฟี
System Suitability Test in Chromatographic Methods
ภญ.รศ.ลาวัลย์ ศรีพงษ์ 1

เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ ตอนที่ 1. หลักการเบื้องต้น
Process Analytical Technology Part I. Basic principle
ภญ.รศ.ลาวัลย์ ศรีพงษ์ 20

เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ ตอนที่ 2. การนำมาใช้ในการผลิตยา
Process Analytical Technology Part II. Implementation in Pharmaceutical Manufacturing
ภญ.รศ.ลาวัลย์ ศรีพงษ์ 35

Role of NADPH oxidase and GSH in Cystic Fibrosis
ภญ.อ.ดร.นุชจิรา พงศ์นิมิตประเสริฐ 60

วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล
Seasonal Influenza Vaccine
ภก.เชาวลิต มณฑล และ ภก. ศราวุธ เพิ่มพูนคุณารักษ์ 73

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด : Warfarin
Anticoagulant: Warfarin
ภญ.สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ 87

Medication Reconciliation กับมาตรฐานโรงพยาบาลและบริการสุขภาพ
ภญ.คฑามาศ แซ่ผ้าง 99

Clopidogrel Resistance: Mechanism, Chinical Impact and Management
ภญ.วีณา ไซก๊วย 111

การสื่อสารการตลาดที่เภสัชกรควรรู้
Marketing Communications for Pharmacists)
ภก.ดร.อภิสิทธิ์ ฉัตรทนานนท์ 126

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

Focal Adhesion Kinase (FAK) เป้าหมายใหม่ในการรักษามะเร็ง
(Focal Adhesion Kinase (FAK): A New Target in Cancer Therapy)
ภก.อ.ดร.พีรยศ ภมรศิลปธรรม 139

หลักการบริหารองค์กรที่เภสัชกรควรรู้
Principal of Corporate Management for Pharmacists)
ภก.ดร.อภิสิทธิ์ ฉัตรทนานนท์ 151

ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว
Floating Drug Delivery System)
ภญ.ชวาลินี อัศวเหม 164

การบริการด้านการแพทย์แผนไทยในโรงพยาบาล
Thai Traditional Medicine Service in Hospitals
ภญ.ธีรยา นิยมศิลป์ และ ภญ.อ.ดร.ณัฏฐิญา ค้าผล 178

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการไทยไภษัชยนิพนธ์
(ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์) 191

วารสาร ไทยใกษัชยนิพนธ์
ปีที่ 5 เดือนมกราคม 2553
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

การทดสอบความเหมาะสมของระบบในวิธีทางโครมาโทกราฟี
(System Suitability Test in Chromatographic Methods)

เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ลาวัลย์ ศรีพงษ์
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

รหัส 1-000-SPU-000-1001-01
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง: 22 มกราคม 2553
วันที่หมดอายุ: 22 มกราคม 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม เพื่อให้สามารถ

1. เข้าใจความหมายของการทดสอบความเหมาะสมของระบบ
2. เข้าใจพารามิเตอร์และเกณฑ์การพิจารณาการทดสอบความเหมาะสมของระบบ
3. เข้าใจเกณฑ์การตัดสินใจว่าเมื่อไรที่ต้องทำการทดสอบความเหมาะสมของระบบ

บทคัดย่อ

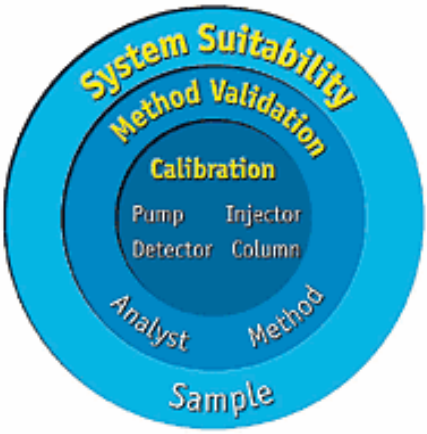
การทดสอบความเหมาะสมของระบบ (system suitability testing) ของวิธีทางโครมาโทกราฟีเป็นงานที่ต้องทำเป็นประจำก่อนทำการวิเคราะห์ด้วยวิธีในตำรายา พารามิเตอร์ต่าง ๆ ใช้พิจารณาความเหมาะสมของระบบโครมาโทกราฟีที่อยู่ในตำรายา และรวมถึงวิธีที่พัฒนาขึ้นเมื่อเร็ว ๆ นี้ ตำรายาของประเทศสหรัฐอเมริกา ฉบับปี ค.ศ. 2008 (USP 31) ได้ออกเกณฑ์การเปลี่ยนแปลงสภาวะการวิเคราะห์มากที่สุด (maximum variation) สำหรับวิธีทางโครมาโทกราฟี คือ เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงสภาวะการวิเคราะห์แล้วสามารถทำการทดสอบความเหมาะสมของระบบได้โดยไม่ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี บทความนี้เป็นการนำเสนอความหมาย พารามิเตอร์ทางโครมาโทกราฟี วิธีการทดสอบพารามิเตอร์ เกณฑ์การพิจารณาของการทดสอบความเหมาะสมของระบบ และเกณฑ์การเปลี่ยนแปลงสภาวะการวิเคราะห์มากที่สุดใน USP 31

คำสำคัญ: การทดสอบความเหมาะสมของระบบ วิธีทางโครมาโทกราฟี system suitability test

บทนำ

การทดสอบความเหมาะสมของระบบ (system suitability test) มีความสำคัญ เนื่องจากเป็นส่วนหนึ่งของวิธีโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (high performance liquid chromatography คำย่อ HPLC) และ แก๊สโครมาโทกราฟี (gas chromatography คำย่อ GC) การทดสอบความเหมาะสมของระบบจำเป็นต้องทำก่อนเริ่มการวิเคราะห์ เพื่อพิสูจน์ว่าระบบโครมาโทกราฟีที่ใช้มีความสามารถในการแยก (resolution) และการวิเคราะห์ให้ผลเหมือนเดิมทุกครั้ง (reproducibility) เพียงพอสำหรับใช้ในการวิเคราะห์ตัวอย่าง การทดสอบนี้อยู่บนหลักการของเครื่องมือ ระบบอิเล็กทรอนิก การปฏิบัติงานวิเคราะห์ ซึ่งทั้งหมดทำการประเมินแบบองค์รวม[1]

วิธี HPLC เป็นวิธีทางโครมาโทกราฟีที่ใช้มากในการพัฒนาและผลิตยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในงานวิจัยและการควบคุมคุณภาพยานั้น ส่วนใหญ่ใช้วิธีทางโครมาโทกราฟีสำหรับการหาปริมาณยา ความบริสุทธิ์ และการทดสอบการละลาย รูปที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ของการทดสอบความเหมาะสมของระบบกับการสอบเทียบเครื่องมือ และ การตรวจสอบความถูกต้องของวิธี ซึ่งมีสามขั้นตอนของการประยุกต์ใช้วิธีทางโครมาโทกราฟี เพื่อประกันให้มั่นใจว่าผลการวิเคราะห์ถูกต้องเชื่อถือได้ เริ่มจากขั้นตอนแรกทำการตรวจสอบหรือสอบเทียบเครื่องมือ โดยต้องมั่นใจว่า เครื่องมือที่ใช้มีคุณสมบัติและมีการสอบเทียบเป็นประจำตามตารางที่กำหนดไว้ ขั้นตอนที่สอง ต้องตรวจสอบความถูกต้องของวิธีที่ใช้มาแล้ว เพื่อพิสูจน์ประสิทธิภาพของขั้นตอนปฏิบัติในการวิเคราะห์ รวมทั้งการเตรียมตัวอย่าง และขั้นตอนสุดท้าย ต้องทดสอบความเหมาะสมของระบบก่อนการใช้งานประจำ เพื่อพิสูจน์ความสามารถในการทำงานของระบบโครมาโทกราฟีที่ใช้งานบนหลักการวันต่อวัน (day-to-day basis)[2]



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ของการสอบเทียบเครื่องมือ การตรวจสอบความถูกต้องของวิธี และการทดสอบความเหมาะสมของระบบ [ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลขที่ 2]

การทดสอบความเหมาะสมของระบบ

การทดสอบความเหมาะสมของระบบ ตามเกณฑ์ตำรายาของประเทศสหรัฐอเมริกา ฉบับปี ค.ศ. 2008 (USP 31) กำหนดให้ทำหัวข้อ resolution (*R*) relative standard deviation (RSD) tailing factor (*T*) และ number of theoretical plates (*N*) การทดสอบทำโดยการเก็บข้อมูลของการฉีดหลายซ้ำของสารละลายมาตรฐาน หรือสารละลายอื่นที่กำหนดในโมโนกราฟ (monograph) โดยใช้สภาวะการปฏิบัติงานที่ระบุในตำรับยา[3]

คู่มือ CDER "Reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Method" ฉบับปี ค.ศ. 1994 ได้กำหนดการประเมินพารามิเตอร์ต่าง ๆ สำหรับการตรวจสอบความเหมาะสมของวิธีวิเคราะห์โดยยกตัวอย่างจากการตรวจสอบความเหมาะสมของวิธี reversed-phase HPLC ซึ่งเป็นวิธีที่นิยมใช้กันมาก ในคู่มือนี้นอกจากมีหัวข้อ *R* RSD *T* และ *N* แล้ว ยังมีการอธิบายถึงหัวข้อ capacity factor (*k'*) และ relative retention (α) อย่างไรก็ดีเกณฑ์ในคู่มือนี้นอกจากใช้กับวิธี HPLC แล้วยังสามารถใช้กับวิธีโครมาโทกราฟีอื่น ๆ ได้[4]

การทดสอบความเหมาะสมของระบบ จำเป็นสำหรับการประกันคุณภาพระบบโครมาโทกราฟี จำนวนหัวข้อการทดสอบขึ้นกับวัตถุประสงค์ของวิธีทดสอบ คู่มือ CDER "Reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Method" กำหนดว่า วิธีโครมาโทกราฟีสำหรับการทดสอบการละลาย (dissolution test) หรือการทดสอบเพื่อปล่อยผ่าน (release profile methods) โดยใช้วิธีสารมาตรฐานภายนอก (คือ ใช้สารมาตรฐานตัวเดียวกับสารตัวอย่างที่จะวิเคราะห์ในการสร้างเส้นกราฟมาตรฐาน) ให้ทดสอบความเหมาะสมของระบบอย่างน้อยที่สุดในหัวข้อ *k'* *T* และ RSD[4] ส่วนการวิเคราะห์ทดสอบเพื่อการยอมรับ การปล่อยผ่าน การวิเคราะห์ความคงสภาพ หรือ การวิเคราะห์สารปนเปื้อนหรือสารสลายตัว โดยใช้วิธีสารมาตรฐานภายนอก หรือสารมาตรฐานภายใน (คือ การเติมสารมาตรฐานอีกตัวคู่กับสารมาตรฐานตัวเดียวกับสารตัวอย่างที่จะวิเคราะห์ในการสร้างเส้นกราฟมาตรฐาน) ให้ทดสอบความเหมาะสมของระบบในหัวข้อ *k'* *T* *R* และ RSD เป็นอย่างน้อย[4]

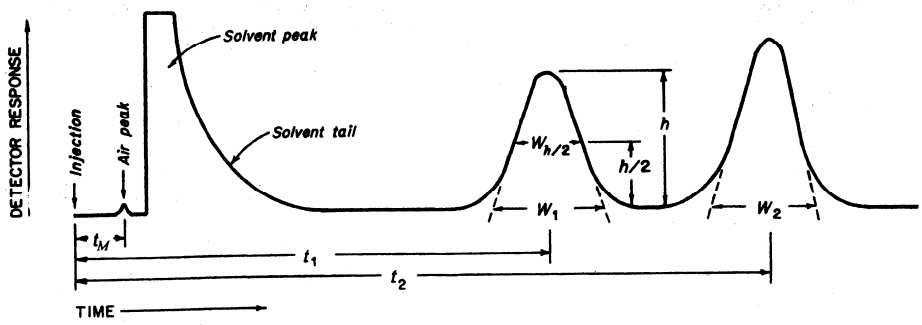
Resolution (*R*)

การแยกสารสองตัวในของผสม โดยใช้สภาวะที่เหมาะสม ทำการบันทึกโครมาโทแกรม ดังรูปที่ 2 ค่า *R* คำนวณจากสมการ

$R = 2(t_2 - t_1) / W_1 + W_2$

เมื่อ t_1 และ t_2 คือ retention time ของสารสองตัวที่แยกกันจากโครมาโทแกรม

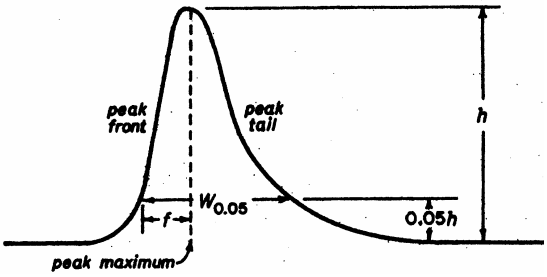
W_1 และW_2 คือ ความกว้างของพีกที่ฐานของสารสองตัว



รูปที่ 2 โครมาโทแกรมของสารสองตัวที่แยกกัน [ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลขที่ 3]

Tailing factor (*T*)

Tailing factor เป็นการวัดความสมมาตรของพีก ซึ่งค่า *T* มีค่าเท่ากับหนึ่ง แสดงว่าพีกมีความสมมาตรอย่างสมบูรณ์ ในบางกรณีพบว่า tailing factor มีค่าน้อยกว่าหนึ่ง ค่า tailing factor จะเพิ่มขึ้น เมื่อพีกมีหางยาวขึ้นดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 โครมาโทแกรมของพีกไม่สมมาตร [ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลขที่ 3]

ค่า *T* คำนวณจากสมการ

$T = W_{0.05} / 2f$

เมื่อ *f* คือ เวลาของสารจาก peak front ถึง peak maximum

$W_{0.05}$ คือ ความกว้างของพีกที่ความสูง 5 เปอร์เซ็นต์

Number of theoretical plates หรือ theoretical plate number (*N*)

สำหรับพีกแบบ Gaussian ค่า *N* คำนวณจากสมการ

$N = 16\,(t / W)^2 = L / H$ หรือ

$N = 5.54\,(t / W_{h/2})^2$

เมื่อ *t* คือ retention time ของสาร

W คือ ความกว้างของพีกที่ฐาน

$W_{h/2}$ คือ ความกว้างของพีกที่ครึ่งหนึ่งของความสูง

L คือ ความยาวของคอลัมน์

H คือ the height equivalent of a theoretical plate (HETP)

Relative standard deviation (RSD หรือ S_R) หรือ Precision/Injection repeatability

เป็นการวัดความแม่นยำของระบบ ทำโดยการฉีดสารละลายมาตรฐานจำนวนห้าครั้ง หรือหกครั้งคำนวณหาค่า S_R จากสมการ

$$S_R\,(\%) = \frac{100}{\bar{X}}\left[\frac{\sum_{i=1}^{N}(X_i - \bar{X})^2}{N-1}\right]^{1/2}$$

เมื่อ N คือ จำนวนครั้งของชุดการวัด

X_i คือ การวัดแต่ละครั้ง

X คือ ค่าเฉลี่ยการวัดในชุด

Capacity factor (k')

$$k' = \frac{\text{amount of substance in stationary phase}}{\text{amount of substance in mobile phase}}$$

$$k' = \frac{\text{time spent by substance in stationary phase}}{\text{time spent by substance in mobile phase}}$$

$$k' = (t / t_M) - 1$$

เมื่อ t คือ retention time ของสารที่วัดจากเวลาในการฉีดจนถึงเวลาในการชะของพีกสูงสุด

t_M คือ retention time ของสารที่ไม่ถูกกักอยู่ในคอลัมน์ (nonretard compound) หรืออากาศ (void volume) เมื่อตรวจวัดด้วย thermal conductivity

Relative retention (α)

การแยกสารสองตัวในของผสมในสภาวะที่เหมาะสม ทำการบันทึกโครมาโทแกรม ดังรูปที่ 2 ค่า α คำนวณจากสมการ

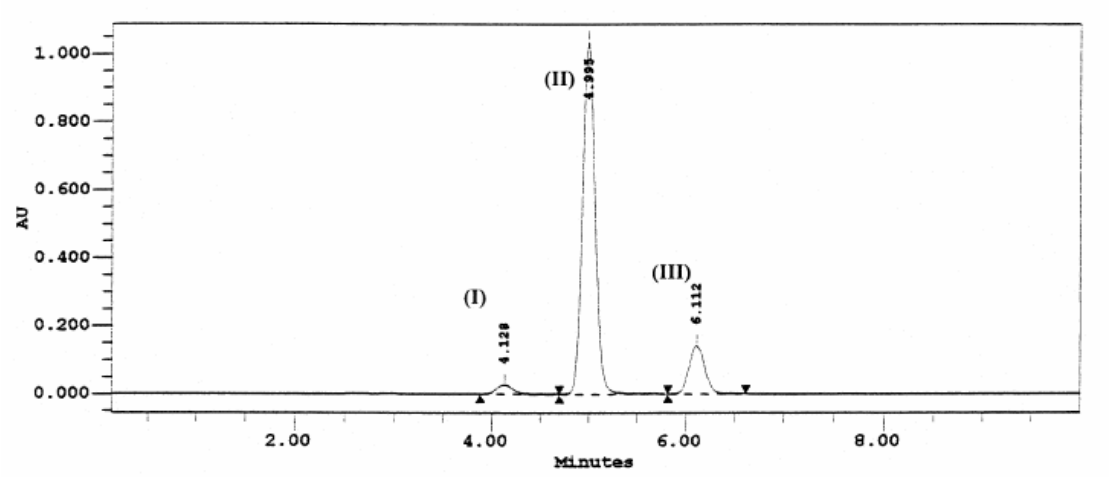
$\alpha = k'_2 / k'_1$ หรือ

$\alpha = t_2 - t_M / t_1 - t_M$

เมื่อ k'_1 และ k'_2 คือ ค่า k' ของสารสองตัว

t_1 และ t_2 คือ retention time ของสารสองตัวที่แยกกันจากโครมาโทแกรม

ตัวอย่างการทดสอบความเหมาะสมของระบบสำหรับวิธีที่พัฒนาขึ้น ซึ่งเป็นวิธีที่ไม่อยู่ในตำรายา เช่น การวิเคราะห์ codeine phosphate (I) paracetamol (II) และ caffeine (III) ด้วยวิธี HPLC ดังรูปที่ 4 มีการทดสอบความเหมาะสมของระบบ โดยการคำนวณค่า *k'* *R* α และ *T* พบว่า ค่าการแยก (*R*) ระหว่างแต่ละคู่ของพีกมีค่าไม่น้อยกว่า 3.10 และค่า α มีค่าไม่น้อยกว่า 1.30 ค่า *k'* มีค่า 1.40 1.90 และ 2.56 สำหรับ codeine phosphate paracetamol และ caffeine ตามลำดับ[5]



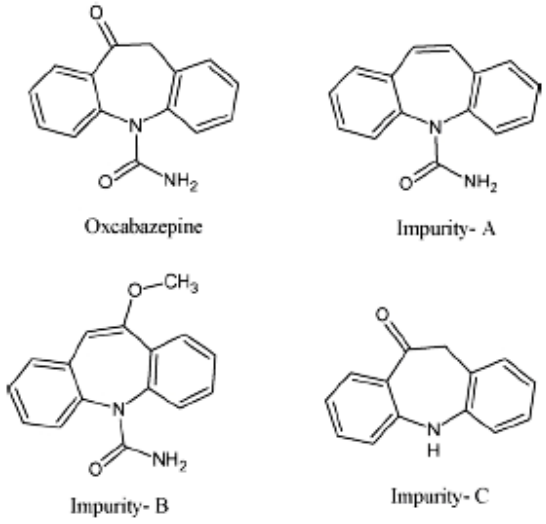
System performance parameters of codeine phosphate, caffeine and paracetamol compound

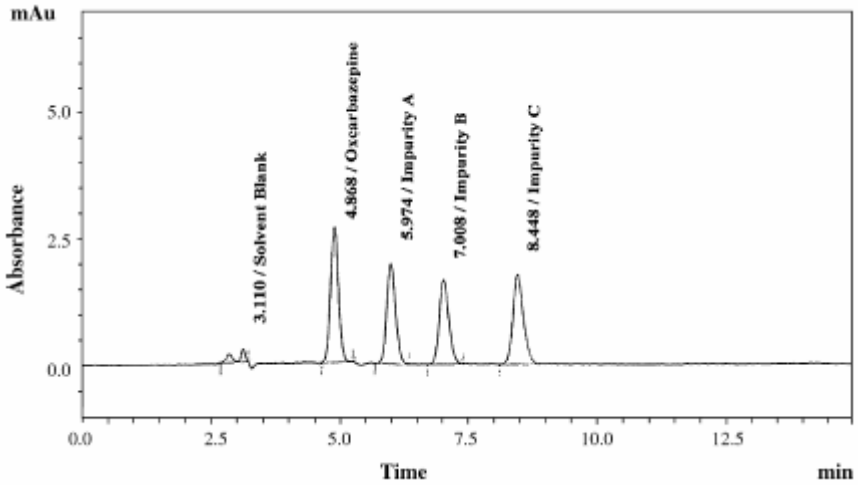
	t_r ($n = 9$, mean)	Area ($n = 9$, mean)	k'	R	α	T
Codeine Phosphate	4.169 (0.24)	369 674.11 (0.19)	1.40	3.200 (0.70)	1.357 (0.27)	1.254
Paracetamol	5.038 (0.32)	9 865 317.88 (0.10)	1.90			1.167
Caffeine	6.176 (0.37)	1 054 670.50 (0.27)	2.56	4.271 (0.95)	1.344 (0.21)	1.134

R.S.D.% values are given in the parenthesis.

รูปที่ 4 โครมาโทแกรมของ codeine phosphate (I) paracetamol (II) และ caffeine (III) ในตำรับยาเม็ด (GERALGINE-K®) และข้อมูลการทดสอบความเหมาะสมของระบบ [ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลขที่ 5]

อีกตัวอย่างเป็นการทดสอบความเหมาะสมของระบบการวิเคราะห์ oxcarbazepine และสารปนเปื้อนสามตัวด้วยวิธี HPLC[6] สารทุกตัวแยกกันได้อย่างดีดังรูปที่ 5 โดยมีค่า *R* อยู่ในช่วง 2.8 ถึง 3.6 ค่า *N* ของ oxcarbazepine มีค่า 3921 แสดงถึงประสิทธิภาพของคอลัมน์ที่ดี และค่า *N* ของสารปนเปื้อนตัวอื่นมีค่าเพิ่มขึ้นตาม retention time ที่เพิ่มขึ้น เนื่องจากทุกพีกมีค่า *T* ใกล้เคียงกันในช่วง 1.20 ถึง 1.30 ทำให้พีกที่ถูกชะออกมาช้าที่สุดคือ impurity C มีค่า *N* มากที่สุด



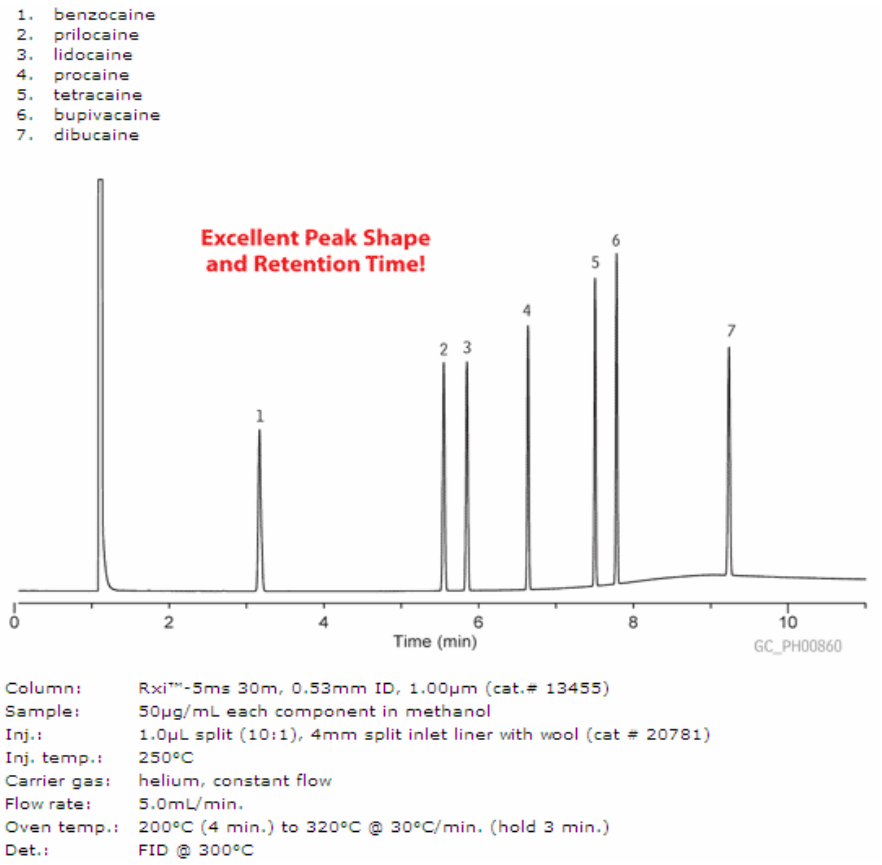


System-suitability report

Compound (*n* =3)	***R*t**	***R*S**	***N***	***T***
Oxcarbazepine	4.9	–	3921	1.20
Impurity A	6.0	3.3	4715	1.25
Impurity B	7.0	2.8	5565	1.25
Impurity C	8.5	3.6	6419	1.30

รูปที่ 5 โครมาโทแกรมของ oxcarbazepine impurity A impurity B และ impurity C และข้อมูลการทดสอบความเหมาะสมของระบบ [ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลขที่ 6]

ตัวอย่างการทดสอบความเหมาะสมของระบบการวิเคราะห์ยาดมสลบเฉพาะที่ ด้วยวิธีแก๊สโครมาโทกราฟี ในรูปที่ 6 แสดงถึงสภาวะการวิเคราะห์ที่เหมาะสมดี พีกมีลักษณะแหลมแคบ พบว่าค่า *T* ของทุกพีกมีค่าใกล้เคียงหนึ่ง และ *N* มีค่าสูงมาก (*N* = 55858 สำหรับพีกที่ออกมาตัวแรกคือ benzocaine) แสดงถึงประสิทธิภาพที่สูงของคอลัมน์ที่ใช้ในการวิเคราะห์ และวิธีมีความแม่นยำสูง โดยค่า RSD เฉลี่ยของ peak area และ retention time มีค่า 1.38 และ 0.03 ตามลำดับ[7]



Compound	Peak Area (%RSD)	Retention Time (%RSD)	USP Tailing	Column Efficiency
Benzocaine	0.85	0.03	1.00	55858
Prilocaine	1.36	0.02	1.00	(isothermal)
Lidocaine	1.01	0.02	1.00	
Procaine	1.83	0.03	1.00	
Tetracaine	1.78	0.01	1.00	
Bupivacaine	1.64	0.02	1.02	
Dibucaine	1.17	0.06	1.00	
Mean	1.38	0.03	1.00	

รูปที่ 6 โครมาโทแกรมของยาดมสลบเฉพาะที่ซึ่งวิเคราะห์ด้วยวิธีแก๊สโครมาโทกราฟี และข้อมูลการทดสอบความเหมาะสมของระบบ [ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลขที่ 7]

เกณฑ์การพิจารณาการทดสอบความเหมาะสมของระบบ

เกณฑ์การพิจารณาทั่วไปของการทดสอบความเหมาะสมของระบบของ USP 31 และคู่มือ CDER "Reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Method" แสดงในตารางที่ 1 กรณีที่โมโนกราฟในตำรายาระบุการทดสอบความเหมาะสมของระบบไว้ ต้องทำการทดสอบตามที่ระบุในโมโนกราฟนั้น[3]

ตารางที่ 1 เกณฑ์การพิจารณาการทดสอบความเหมาะสมของระบบ

Topic	USP 31	CDER 1994*
Resolution (*R*) Rs between the peak of interest and the closest potential	> 1.5	> 2
Tailing factor (*T*)	≤ 2.0	≤ 2
Number of theoretical plates (*N*)	> 700	> 2000.
Relative standard deviation (S_R)	≤ 2 % (n = 5) > 2% (n = 6)	≤ 1% (n = 5)
Capacity factor (*k'*)	-	> 2
Relative retention (α)	-	This is not an essential parameter as long as the resolution (R_s) is stated.

*CDER "Reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Method".

ความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ทางโครมาโทกราฟีกับสมรรถนะของการวิเคราะห์[8-11]

Resolution บอกประสิทธิภาพการทำงานของคอลัมน์และระบบโครมาโทกราฟี ว่าสารประกอบที่ชะออกมาใกล้กันนั้นถูกแยกออกจากกัน และเพื่อเป็นการประกันว่าสารมาตรฐานภายในถูกแยกออกจากตัวยา กรณีที่มีพีกของสารพีกเดียวในโครมาโทแกรม การวัดประสิทธิภาพของคอลัมน์โดยการวัดความแหลมของพีก ก็สำคัญสำหรับการตรวจวัดองค์ประกอบอื่นที่ปนเปื้อนมาในปริมาณน้อย ๆ

ค่า *R* เป็นการวัดว่าพีกสองพีกแยกจากกันได้ดีเพียงใด พีกที่แยกกันได้ดีจำเป็นกับความน่าเชื่อถือในการหาปริมาณ ค่า *R* เป็นพารามิเตอร์ที่สำคัญ โดยเฉพาะเมื่อพีกของสารรบกวนถูกชะใกล้กับสารตัวอย่าง พีกรบกวนได้แก่ พีกจากสารปนเปื้อน สารปรุงแต่ง ผลิตภัณฑ์จากการสลายตัว สารมาตรฐานภายใน เป็นต้น

เมื่อเวลาที่ชะออกมาของพีกสองพีกแตกต่างกันน้อย และไม่ใช้สมมุติฐานที่ว่าความกว้างของพีกทั้งสองไม่เท่ากัน ค่า *R* สามารถเขียนได้ว่า[8]

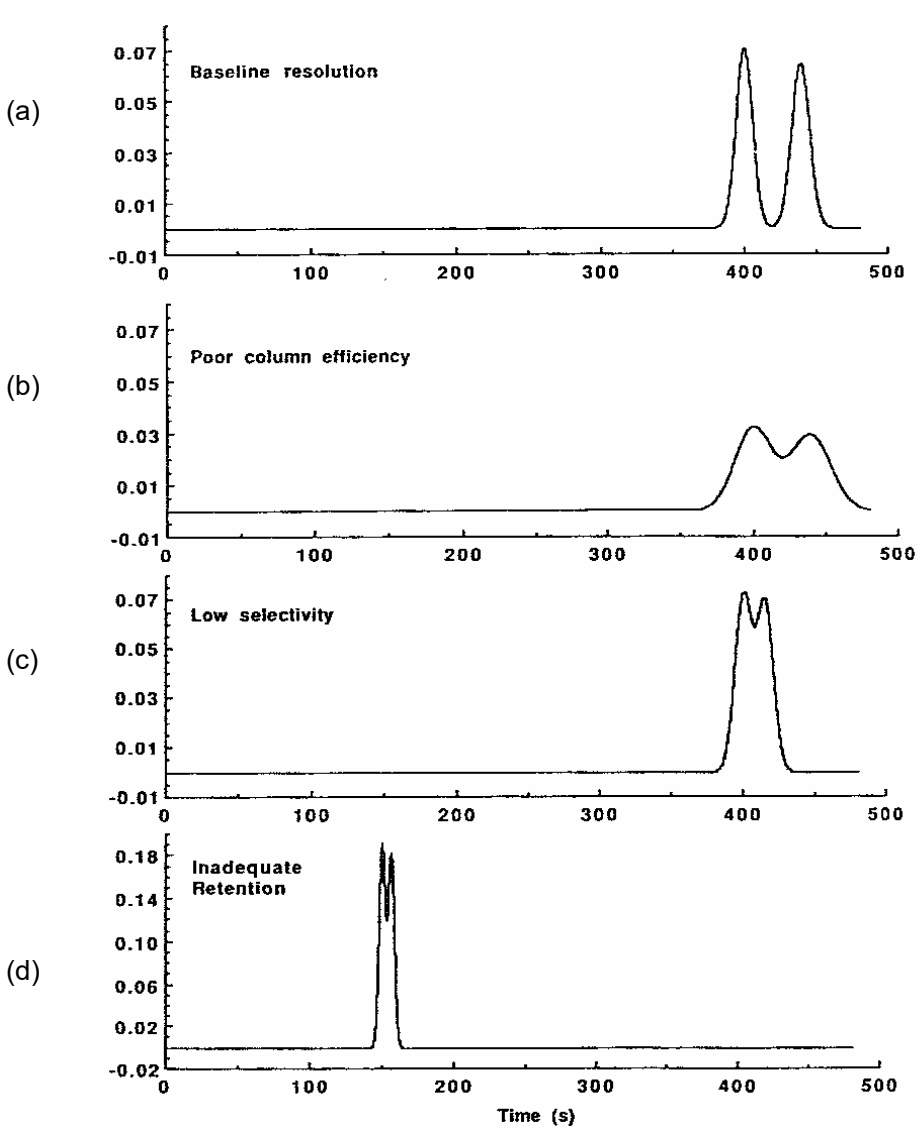
$$Rs = \frac{1}{4}\sqrt{N}\,\frac{k'}{(k'+1)}\,\frac{(\alpha-1)}{\alpha}$$

จากสมการข้างบนนี้ ปัจจัยที่มีผลต่อการแยก (*R*) มีสามปัจจัย คือ α *N* และ *k′* ซึ่ง α เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุด และเป็นปัจจัยเดียวที่ปรับได้ง่ายที่สุดในการหาสภาวะที่เหมาะสม การแยกที่ดีควรแยกพีกจนถึงเส้นฐาน (*R* = 1.53) ดังรูปที่ 7 (a) อย่างไรก็ตามการแยกที่ไม่ดี (*R* < 1.5) เกิดจากประสิทธิภาพคอลัมน์ต่ำ (*N* = 1000 และ *R* = 0.68) ดังรูปที่ 7 (b) ความจำเพาะเจาะจงต่ำ (α = 1.05 และ *R* = 0.63) ดังรูปที่ 7 (c) หรือการกักอยู่ในคอลัมน์ไม่เพียงพอ (*k′* = 0.5 และ *R* = 0.67) ดังรูปที่ 7 (d) ดังนั้นการปรับสภาวะการแยกที่เหมาะสม ต้องพิจารณาก่อนว่าปัจจัยใดมีผลต่อการแยกที่ไม่ดี

ค่า α เป็นการวัดตำแหน่งสัมพัทธ์ของพีกสองพีก ซึ่งไม่ได้รวมผลของความกว้างของพีกและการขยายออกของแถบ ในขณะที่ค่า *R* ได้รวมความแตกต่างของการถูกกักในคอลัมน์ (*k′*) และความกว้างของพีกแล้ว ดังนั้นค่า α ไม่จำเป็นต้องรายงาน หากมีการแสดงค่า *R* ไว้แล้วในการรายงานผล

ค่า *k′* เป็นการวัดว่าพีกของสารที่สนใจถูกชะออกมาอยู่ตรงกับตำแหน่งของปริมาตรอากาศหรือตัวทำละลาย (void volume) หรือไม่ โดยทั่วไปพีกที่สนใจควรแยกจากพีกอื่นหรือปริมาตรอากาศหรือตัวทำละลาย และค่า *k′* ต้องมากกว่า 2 ช่วงที่เหมาะสมสำหรับ *k′* คือ 2 ถึง 10 ดังรูปที่ 8 ดังนั้นควรปรับความแรงของตัวทำละลาย (solvent strength) เพื่อให้พีกที่สนใจอยู่ในช่วงนี้ การลดความแรงของตัวทำละลายทำให้ค่า *k′* เพิ่มขึ้น แต่เมื่อค่า *k′* มากกว่า 10 ก็ไม่มีผลต่อการแยก ดังรูปที่ 8

นอกจากนี้เมื่อแทนค่า *N* = 5000 ในสมการข้างบน เมื่อค่า α = 1.10 และ *k′* = 10 พีกสามารถแยกจนถึงเส้นฐาน (*R* = 1.5) ดังรูปที่ 8 แต่เมื่อ α = 1.05 ถึงแม้ว่า *k′* = 10 พีกก็ไม่สามารถแยกจนถึงเส้นฐานได้ (*R* < 1.5) ดังนั้นการปรับ α จึงมีความสำคัญต่อการแยก การเพิ่มประสิทธิภาพคอลัมน์ (*N*) ไม่นิยมทำ เพราะต้องเพิ่มความดันและระยะเวลาในการวิเคราะห์ที่นานขึ้น เนื่องจาก *R* เป็นสัดส่วนกับรากที่สองของ *N* ดังนั้นการเพิ่ม *N* เป็นสองเท่า เช่น การเพิ่มความยาวคอลัมน์เป็นสองเท่า หรือลดเส้นผ่าศูนย์กลางอนุภาคลงครึ่งหนึ่งจะเพิ่มการแยกได้เพียง 1.414



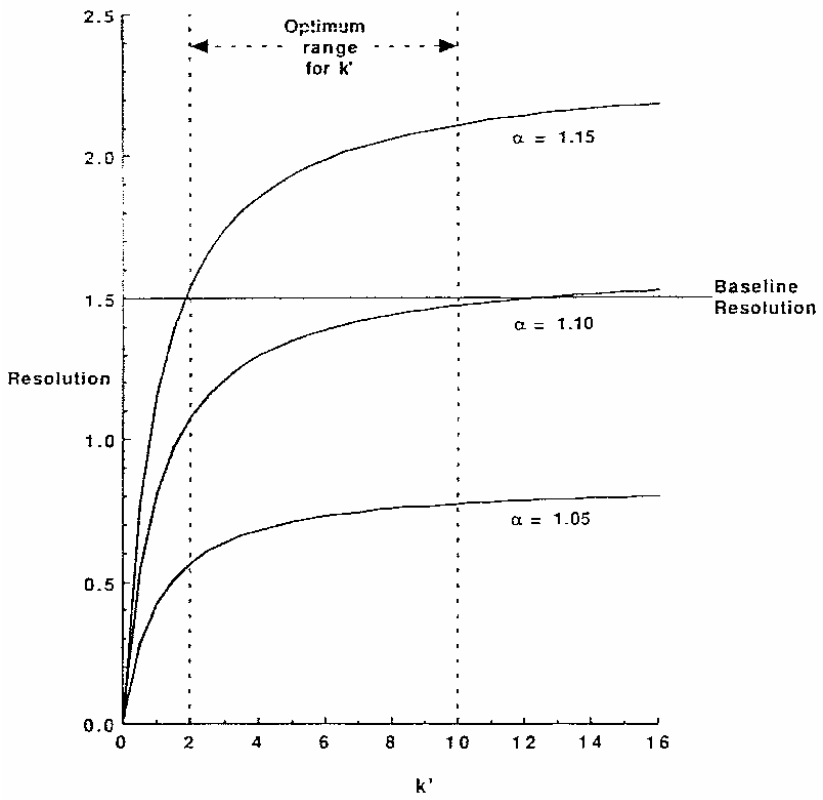
รูปที่ 7 ผลของ α N และ k' ต่อการแยก (R) [ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลขที่ 8]

(a) $k' = 3.0$; $t_0 = 100$s; $\alpha = 1.13$; $N = 5000$; $R = 1.53$

(b) $k' = 3.0$; $t_0 = 100$s; $\alpha = 1.13$; $N = 1000$; $R = 0.68$

(c) $k' = 3.0$; $t_0 = 100$s; $\alpha = 1.05$; $N = 5000$; $R = 0.63$

(d) $k' = 0.5$; $t_0 = 100$s; $\alpha = 1.13$; $N = 1000$; $R = 0.67$



รูปที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่าง *R* α และ *k'* เมื่อ *N* = 5000 [ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลขที่ 8]

ค่า *N* เป็นการวัดประสิทธิภาพของคอลัมน์ ซึ่งบอกว่ามีพีกจำนวนกี่พีกต่อหน่วยเวลาที่ใช้ (unit run-time) ของโครมาโทแกรม ค่า *N* ค่อนข้างคงที่สำหรับแต่ละพีกในสภาวะการทำงานชุดหนึ่ง ๆ ส่วนค่า *H* เป็นการวัดประสิทธิภาพของคอลัมน์ต่อหน่วยความยาวของคอลัมน์ พารามิเตอร์ที่มีผลต่อค่า *N* หรือ *H* ประกอบด้วย ตำแหน่งของพีก ขนาดอนุภาคในคอลัมน์ อัตราการไหลของวัฏภาคเคลื่อนที่ อุณหภูมิของคอลัมน์ ความหนืดของวัฏภาคเคลื่อนที่ และน้ำหนักโมเลกุลของสารตัวอย่างที่วิเคราะห์

ความแม่นยำในการฉีดแสดงด้วยค่า S_R ซึ่งบ่งชี้ว่าสมรรถนะของระบบโครมาโทกราฟี ณ เวลาที่สารตัวอย่างถูกวิเคราะห์ ที่ประกอบด้วย ปั๊ม คอลัมน์ และ สภาวะแวดล้อม โดยไม่พิจาณาเกี่ยวกับการเตรียมตัวอย่าง และความแปรผันของการผลิต

ค่า *T* สูงขึ้นเมื่อพีกมีความไม่สมมาตรเพิ่มขึ้น ซึ่งทำให้การหาปริพันธ์และความแม่นยำมีความน่าเชื่อถือน้อยลง ความถูกต้องของการหาปริมาณลดลงเมื่อพีกมีหางมากขึ้น เพราะเครื่องหาปริพันธ์ทำการหาจุดปลายของพีกและคำนวนหาพื้นที่ใต้กราฟได้ยากขึ้น

ข้อกำหนดของการดัดแปลงสภาวะการวิเคราะห์[3]

ข้อกำหนดสำหรับการทดสอบความเหมาะสมของระบบ ต้องเป็นตามเกณฑ์ที่ระบุในตำรายา ซึ่งไม่ใช้กับสภาวะการวิเคราะห์อื่นนอกจากที่ระบุไว้ในโมโนกราฟ อย่างไรก็ตามการปรับสภาวะการวิเคราะห์สามารถทำได้ เมื่อมีสารมาตรฐานสำหรับสารทุกตัวที่ใช้ในการทดสอบความเหมาะสมของระบบ และเมื่อสารมาตรฐานที่ใช้แสดงให้เห็นว่า การปรับนั้นทำให้คุณภาพของโครมาโทกราฟีตรงตามข้อกำหนดของทดสอบความเหมาะสมของระบบ ในกรณีที่คอลัมน์เสียและระบบทำงานผิดปกติ ไม่จำเป็นต้องปรับสภาวะการวิเคราะห์ หรือทำการทดสอบความเหมาะสมของระบบ

การเปลี่ยนแปลงมากที่สุด (maximum variation) ใน USP 31 สำรับวิธี HPLC สรุปในตารางที่ 2 และวิธี GC สรุปในตารางที่ 3 หรือให้เป็นตามที่ระบุในโมโนกราฟ อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงต่อไปนี้ อาจจำเป็นต้องมีข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้อง (validation data) เพิ่มเติม ดังนั้นผู้ใช้ควรพิสูจน์ความเหมาะสมภายใต้สภาวะใหม่ โดยการประเมินคุณสมบัติของสมรรถนะของระบบการวิเคราะห์ที่มีผลมาจากการเปลี่ยนแปลง การปรับหลายอย่างสามารถเกิดผลแบบรวมต่อสมรรถนะของระบบ จึงควรพิจารณาอย่างระมัดระวังก่อนการประยุกต์ใช้

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงสภาวะการวิเคราะห์มากที่สุดของวิธี HPLC ใน USP 31[3] ที่ต้องทำการทดสอบความเหมาะสมของระบบโดยไม่ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี

Adjustment of operating conditions	Maximum variation
pH of mobile phase	± 0.2 unit of aqueous buffer used in the preparation of mobile phase
Concentration of salts in buffer	± 10% of the concentration of salts used in preparation of mobile phase
Ratio of component in mobile phase	Limits apply to minor component (50% or less) adjusted by ± 30% relative. However, the change in any component cannot exceed ± 10% absolute (i.e. in retention to the total mobile phase)
Wavelength of UV-visible detector	Not permitted. The procedure specified by the detector manufacturer, or another validated procedure, is to be used to verify that error in the detector wavelength is, at most ± 3 nm.
Column length	± 70%
Column inner diameter	± 25%
Particle size	can be reduced as much as 50%
Flow rate	± 50%
Injection volume	can be reduced as far as is consist with accepted precision and detection limits
Column temperature	± 10^0. Column thermostating is recommended.

ตารางที่ 3 การเปลี่ยนแปลงสภาวะการวิเคราะห์มากที่สุดของวิธี GC ใน USP 31[3] ที่ต้องทำการทดสอบความเหมาะสมของระบบโดยไม่ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี

Adjustment of operating conditions	Maximum variation
Column lenght	± 70%
Column inner diameter	± 50%
Film thickness (capillary GC)	- 50% to 100%
Particle size	going from a larger to a smaller or a smaller to a larger (if it is the same “Range Ratio” which is the largest particle devided by the diameter of the smallest particle) particle size GC mesh support is acceptable, provided the chromatography meet the requirements of the system suitability
Flow rate	±50%
Injection volume	can be reduced as far as is consist with accepted precision and detection limits
Oven temperature	± 10%
Oven temperature program	± 20%

ตัวอย่างของการปรับอัตราส่วนวัฏภาคเคลื่อนที่ (mobile phase) ชนิดของผสมสององค์ประกอบ (binary mixtures) และของผสมสามองค์ประกอบ (ternary mixtures) สำหรับวิธี HPLC ใน USP 31 โดยพิจารณาจากอัตราส่วนที่ระบุไว้ (specified ratio) ในโมโนกราฟ เป็นดังนี้

ของผสมสององค์ประกอบ

เมื่ออัตราส่วนวัฏภาคเคลื่อนที่ระบุไว้ 50 : 50 จากเกณฑ์ในตารางที่ 2 สามารถปรับวัฏภาคเคลื่อนที่ที่เป็นองค์ประกอบส่วนน้อยได้ ± 30% ดังนั้นสามสิบเปอร์เซ็นต์ของ 50 คือ ค่าสัมบูรณ์ของ ± 15% แต่ค่านี้เกินค่าสูงสุดของค่าสัมบูรณ์ของ ± 10% ที่อนุญาตให้เปลี่ยนแปลงได้ของแต่ละองค์ประกอบในตารางที่ 2 ดังนั้นอัตราส่วนสามารถปรับได้เฉพาะในช่วง 40 : 60 ถึง 60 : 40

เมื่ออัตราส่วนวัฏภาคเคลื่อนที่ระบุไว้ 2 : 98 สามสิบเปอร์เซ็นต์ของ 2 คือ ค่าสัมบูรณ์ของ ± 0.6% ซึ่งไม่เกินค่าสูงสุดของค่าสัมบูรณ์ของ ± 10% ดังนั้นอัตราส่วนสูงสุดที่สามารถปรับได้ คือ ช่วง 1.4 : 98.6 ถึง 2.6 : 97.4

ของผสมสามองค์ประกอบ

เมื่ออัตราส่วนวัฏภาคเคลื่อนที่ระบุไว้ 60 : 35 : 5 สำหรับองค์ประกอบที่สอง สามสิบเปอร์เซ็นต์ของ 35 คือ ค่าสัมบูรณ์ของ ± 10.5% แต่ค่านี้เกินค่าสูงสุดของค่าสัมบูรณ์ของ ± 10% ที่อนุญาตให้เปลี่ยนแปลงได้ของแต่ละองค์ประกอบ ดังนั้นอัตราส่วนขององค์ประกอบที่สอง

สามารถปรับได้เฉพาะในช่วงค่าสัมบูรณ์ 25% ถึง 45% สำหรับองค์ประกอบที่สาม สามสิบเปอร์เซ็นต์ของ 5 คือ ค่าสัมบูรณ์ของ ± 1.5% ในทุกกรณี ปริมาณที่เพียงพอขององค์ประกอบที่หนึ่ง ใช้สำหรับการปรับค่ารวมให้เป็น 100% ดังนั้นช่วงของสารละลายผสมที่ตรงตามข้อกำหนด คือ 50 : 45 : 5 ถึง 70 : 25 : 5 หรือ 58.5 : 35 : 6.5 ถึง 61.5 : 35 : 3.5

บทสรุป

การวิเคราะห์ด้วยวิธีโครมาโทกราฟี เป็นวิธีที่ใช้บ่อยและนิยมใช้มากในการวิเคราะห์ยา ซึ่งการใช้วิธีตามตำรายาต้องทำการตรวจสอบความเหมาะสมของระบบ ตามเกณฑ์ที่กำหนดในตำรายาหรือคู่มือที่ใช้อ้างอิง ค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ของการตรวจสอบความเหมาะสมของระบบบอกถึงประสิทธิภาพของวิธีที่ใช้ การปรับหรือเปลี่ยนแปลงสภาวะการวิเคราะห์จากวิธีในตำรายาสามารถทำได้ ซึ่งเกณฑ์การเปลี่ยนแปลงสภาวะการวิเคราะห์มากที่สุดโดยไม่ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี เริ่มมีกำหนดในตำรายา USP 31 ส่วนการเปลี่ยนแปลงที่มากกว่าเกณฑ์ที่กำหนดนี้ หรือการพัฒนาวิธีวิเคราะห์ใหม่ จำเป็นต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี

เอกสารอ้างอิง

1. ICH-Q2(R1) Validation on Analytical Procedures: Text and Methodology (online). Available at www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf (5 March 2009).
2. Dong M, Paul R, Gershanov L. Getting the peaks perfect: System suitability for HPLC (online). Available at http://pubs.acs.org/subscribe/archive/tcaw/10/i09/html/09dong.html (5 March 2009).
3. System suitability in <621> Chromatography. The 31st United States Pharmacopoeia. Rockville: the U.S. Pharmacopoeial Convension, Inc. 2008: 241-243.
4. CDER “Reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Method” (online). Available at www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/cmc3.pdf (5 March 2009).
5. Kartal M. LC method for the analysis of paracetamol, caffeine and codeine phosphate in pharmaceutical preparations. J Pharm Biomed Anal 2001; 26(5-6): 857-64.
6. Pathare DB, Jadhav AS, Shingare MS, A validated stability indicating LC method for oxcarbazepine. J Pharm Biomed Anal 2007; 43(5): 1825-30.
7. Lake R. Assaying Local Anesthetics by GC/FID Optimizing System Suitability, Using an Rxi™-5ms Column (online). Available at http://www.restek.com/aoi_pharm_A008.asp (5 March 2009).

8. Riley, CM, Efficiency, retention, selectivity and resolution in chromatography, In: Lough WJ, Wainer IW (ed) High performance liquid chromatography: Fundamental principles and practices. Glasgow: Backie academic & Professional 1996: 29-35.
9. Miller JM. Chromatographic principle, In: Miller JM, Crowther JB (ed) Analytical chemistry in a GMP practical guide. Toronto: John Wiley and Sons Inc., 2000: 185-216.
10. Rubinson JF, Rubinson KA, Separation and Chromatography, In: Contemporary Chemical Analysis. New Jersey: Prentice-Hall International Inc., 1998: 410-7.
11. Stout TH, Dorsy JG. High performance liquid chromatography, In: Onannesian L, Streeter AJ (ed) Handbook of Pharmaceutical Analysis. Basel: Marcel Dekker, Inc., 2002: 87-105.

คำถาม

1. การทดสอบความเหมาะสมของระบบโดยทั่วไป ตามเกณฑ์ตำรายาของประเทศสหรัฐอเมริกา (USP) ไม่ได้มีการกำหนดให้ทำการทดสอบในหัวข้อใดต่อไปนี้
    1. Resolution
    2. Relative standard deviation
    3. Number of theoretical plates
    4. Capacity factor
    5. Tailing factor
2. ตามคู่มือ CDER “Reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Method” สำหรับการวิเคราะห์ความคงสภาพ ไม่ได้กำหนดให้ทดสอบความเหมาะสมของระบบในหัวข้อใดต่อไปนี้
    1. Resolution
    2. Relative standard deviation
    3. Number of theoretical plates
    4. Capacity factor
    5. Tailing factor
3. พารามิเตอร์ใดที่มีผลสำคัญที่สุดต่อพารามิเตอร์การแยก (*R*)
    1. *N*
    2. *k*’
    3. α
    4. *T*
    5. t_R
4. ช่วงของค่า *k*’ ในข้อใด ไม่เหมาะสมสำหรับการแยก
    1. 1-10
    2. 2-10
    3. 3-10
    4. 2-9
    5. 3-6

5. ข้อใดผิดเกี่ยวกับการทดสอบความเหมาะสมของระบบ
    1. เกณฑ์ตามตำรายา USP ให้ทดสอบโดยใช้สภาวะการปฏิบัติงานที่ระบุในตำรายาเท่านั้น
    2. คู่มือ CDER “Reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Method” สามารถใช้ได้กับวิธีโครมาโทกราฟีผิวบาง (TLC)
    3. ประสิทธิภาพของคอลัมน์เป็นปัจจัยที่มีผลต่อค่า α
    4. ความแรงของตัวทำละลายเป็นปัจจัยที่มีผลต่อค่า *k*'
    5. น้ำหนักโมเลกุลของสารตัวอย่างที่วิเคราะห์เป็นปัจจัยที่มีผลต่อค่า *N*

6. การเปลี่ยนแปลงสภาวะการวิเคราะห์มากที่สุดที่ต้องทำการทดสอบความเหมาะสมของระบบ โดยไม่ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ เริ่มกำหนดในตำรายาของประเทศสหรัฐอเมริกา มาตั้งแต่เล่มใด
    1. USP 24
    2. USP 27
    3. USP 29
    4. USP 30
    5. USP 31

7. เมื่อสภาวะการวิเคราะห์ในตำรายาของประเทศสหรัฐอเมริกา กำหนดว่า (a) a stainless steel column (25 cm x 4.6 mm) packed with *octadecylsilyl silica gel for chromatography* (5μm), (b) as the mobile phase with a flow rate of 1.0 ml per minute a mixture of 1 volume of trifluoroacetic acid, 30 volumes of acetonitrile and 69 volumes of water and (c) a detection wavelength of 271 nm. การเปลี่ยนแปลงสภาวะการวิเคราะห์ในข้อใดต่อไปนี้ ต้องทำการทดสอบความเหมาะสมของระบบ โดยไม่ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ ตามเกณฑ์ในตำรายาของประเทศสหรัฐอเมริกา
    1. mobile phase with a flow rate of 1.7 ml per minute
    2. a column (15 cm x 4.6 mm) packed with *octadecylsilyl silica gel for chromatography* (3 μm)
    3. detection wavelength of 217 nm.
    4. a column (5 cm x 4.6 mm) packed with *octadecylsilyl silica gel for chromatography* (1.7 μm)
    5. ถูกทุกข้อ

8. จากข้อ 7. การเปลี่ยนแปลงสภาวะการวิเคราะห์ใดต่อไปนี้ ที่ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

   1. a column (5 cm x 4.6 mm) packed with *octylsilyl silica gel for chromatography* (3.5 μm)
   2. detection wavelength of 267 nm.
   3. a flow rate of 2.0 ml per minute
   4. a column (25 cm x 4.6 mm) packed with *octadecylsilyl silica gel for chromatography* (1.7 μm)
   5. ถูกทุกข้อ

9. จากข้อ 7. การเปลี่ยนแปลงสภาวะการวิเคราะห์ของ mobile phase ใดต่อไปนี้ ที่ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

   1. 1.3 volume of trifluoroacetic acid, 30 volumes of acetonitrile and 68.7 volumes of water
   2. 0.7 volume of trifluoroacetic acid, 30.3 volumes of acetonitrile and 70 volumes of water
   3. 1 volume of trifluoroacetic acid, 39 volumes of acetonitrile and 60 volumes of water
   4. 1 volume of trifluoroacetic acid, 20 volumes of acetonitrile and 79 volumes of water
   5. 1 volume of trifluoroacetic acid, 21 volumes of acetonitrile and 70 volumes of water

10. เมื่อสภาวะการวิเคราะห์กำหนดให้ใช้ 0.4% ammonium acetate : methanol (15 : 85) การเปลี่ยนแปลงของ mobile phase ใดต่อไปนี้ ที่ต้องทำการทดสอบความเหมาะสมของระบบโดยไม่ต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ ตามเกณฑ์ในตำรายาของประเทศสหรัฐอเมริกา

    1. 0.5% ammonium acetate : methanol (15 : 85)
    2. 0.5% ammonium acetate : methanol (11 : 89)
    3. 0.4% ammonium acetate : methanol (19.5 : 80.5)
    4. 0.4% ammonium acetate : methanol (10 : 90)
    5. 0.4% ammonium acetate : methanol (20 : 80)

วารสาร ไทยใกษัชยนิพนธ์
ปีที่ 5 เดือนมกราคม 2553
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ ตอนที่ 1. หลักการเบื้องต้น (Process Analytical Technology Part I. Basic principle)

รองศาสตราจารย์ ลาวัลย์ ศรีพงษ์
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

รหัส 1-000-SPU-000-1001-02
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง: 22 มกราคม 2553
วันที่หมดอายุ: 22 มกราคม 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม เพื่อให้สามารถ

1. เข้าใจความหมาย และหลักการสำคัญของเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ
2. รู้จักองค์กรที่เกี่ยวข้องกับเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ
3. เข้าใจการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการในการประกันคุณภาพการผลิตยา

บทคัดย่อ

เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ (Process Analytical Technology คำย่อ PAT) เป็นคำสำคัญของอุตสาหกรรมยาในปัจจุบัน PAT แสดงถึงพลวัตของสาขาวิชาในการผลิตที่เปลี่ยนแปลงไม่อยู่นิ่ง และได้เป็นจุดสนใจของอุตสาหกรรมยาทั่วโลก PAT ทำให้เกิดบริบทที่เปลี่ยนไปของกระบวนการผลิตยา ที่เน้นความเข้าใจกระบวนการ (process understanding) การตรวจติดตามกระบวนการผลิต (process monitoring) และการปล่อยผ่านตามเวลาจริง (real time release) บทความนี้นำเสนอความเป็นมา หลักการเบื้องต้นของ PAT กรอบของ PAT ที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยา ความสัมพันธ์และผลของ PAT กับองค์กรที่เกี่ยวข้องกับการผลิตยา

คำสำคัญ: เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ กระบวนการผลิตยา PAT

บทนำ และความเป็นมา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (Department of Health and Human Services U.S. Food and Drug Administration คำย่อ US FDA) ได้ออกรายงาน Final Report - Fall 2004 September 2004 เรื่อง Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach[1] โดยได้ออกคู่มือสำหรับอุตสาหกรรมชื่อ Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance คู่มือนี้อธิบายกรอบของการควบคุมกำกับดูแลสำหรับเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ (Process Analytical Technology คำย่อ PAT) โดยสนับสนุนให้มีการพัฒนาและประยุกต์ใช้นวัตกรรมการพัฒนาทางเภสัชศาสตร์ นวัตกรรมการผลิต และนวัตกรรมการประกันคุณภาพ ซึ่งเป็นแบบสมัครใจ เนื้อหาในคู่มือนี้มีลักษณะเป็นคำแนะนำหรือข้อเสนอแนะ ไม่บังคับใช้ทางกฎหมาย[2]

การผลิตเภสัชภัณฑ์แบบดั้งเดิม โดยทั่วไปเป็นการประมวลผลแบบรุ่น โดยการสุ่มตัวอย่างเพื่อนำไปประเมินคุณภาพด้วยการทดสอบในห้องปฏิบัติการ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีโอกาสสำคัญสำหรับการปรับปรุงการพัฒนา การผลิต และการประกันคุณภาพเภสัชภัณฑ์ โดยการใช้นวัตกรรมกับผลิตภัณฑ์และการพัฒนากระบวนการ การวิเคราะห์กระบวนการ และการควบคุมกระบวนการ ซึ่งตรงกับเป้าหมายหนึ่งของคู่มือ PAT นี้ คือการทำให้การควบคุมกำกับดูแลตรงกับความต้องการของนวัตกรรมที่มีพื้นฐานมาจาก PAT ซึ่งเป็นนวัตกรรมที่มีการปรับปรุงพัฒนาพื้นฐานทางวิทยาศาสตร์สำหรับการจัดทำข้อกำหนดของการควบคุมกำกับดูแล มีการสนับสนุนการปรับปรุงการผลิตอย่างต่อเนื่อง และมีการปรับปรุงการผลิตให้ดีขึ้น ในขณะที่ยังคงรักษาหรือปรับปรุงระดับของคุณภาพผลิตภัณฑ์ ณ ปัจจุบันไว้[2]

ประเทศสหราชอาณาจักร มีการจัดตั้ง The Centre for Process Analytics and Control Technology (CPACT) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1997 เพื่อเป็นศูนย์กลางของสหวิทยาการที่มีการรวบรวมวิศวกรด้านเคมีและกระบวนการ วิศวกรด้านควบคุมระบบ นักเคมีวิเคราะห์ นักคีโมเมตริกซ์ วิศวกรด้านการประมวลผลสัญญาณ และนักสถิติ จากนักวิชาการในมหาวิทยาลัยและอุตสาหกรรม เพื่อทำวิจัยเกี่ยวกับการแก้ปัญหาการตรวจติดตามและควบคุมกระบวนการในการพัฒนาเทคโนโลยีเพื่อใช้ตรวจสอบติดตามกระบวนการผลิต[3]

กลุ่มประเทศในสหภาพยุโรปมีหน่วยงาน European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) ทำหน้าที่ควบคุมดูแลในการประเมินผลิตภัณฑ์ยาที่ขึ้นทะเบียนในสหภาพยุโรป เมื่อเดือนพฤศจิกายน ค.ศ. 2003 ได้มีการจัดตั้งกลุ่ม EMEA PAT team ซึ่งมีการประชุมและทำความเข้าใจระหว่างบุคคลที่ทำงานด้านคุณภาพกับกลุ่มเฉพาะกิจของกลุ่มผู้ตรวจสอบ GMP/GDP เพื่อสนับสนุนกิจกรรมของ PAT และเพื่อเป็นการรับรองว่ากรอบการควบคุมกำกับดูแลและผู้ควบคุมกำกับดูแลในสหภาพยุโรป ได้เตรียมการและมีเครื่องมือเพียงพอรวมทั้งสามารถประเมินการยื่นข้อเสนอบนพื้นฐานของ PAT (PAT-based Submissions) ได้[4]

EMEA PAT team เชื่อว่ากรอบของการควบคุมกำกับดูแลในยุโรปนั้น เปิดสำหรับการประยุกต์ใช้ PAT ในการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา โดยมีการอ้างอิงในคู่มือที่มีอยู่ คือ Guidance on Development of Pharmaceutics (CPMP/QWP/054/98) Note for Guidance on Parametric Release (CPMP/QWP/3015/99) และ Annex 17 to the EU GMP Guide นอกจากนี้ปัจจุบันกลุ่มสหภาพยุโรปได้นำคู่มือ ICH Guideline on Pharmaceutical Development (Q8) มาใช้และมีการจัดเตรียมสำหรับการประยุกต์ใช้ PAT[4]

American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) ได้จัดตั้ง AAPS Process Analytical Technology Focus Group (AAPS PATFG) โดยมีการพิจารณาว่า PAT เป็นสาขาทางวิทยาศาสตร์สำหรับเพิ่มความเข้าใจผลิตภัณฑ์และกระบวนการ และการควบคุมกระบวนการผลิตยา โดยมีการประยุกต์ใช้ PAT ตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ ตั้งแต่การวิจัยและพัฒนา การเพิ่มขนาดการผลิต การถ่ายทอดเทคโนโลยี การผลิตเพื่อการค้า และกรณีที่เกี่ยวกับหน่วยงานหรือองค์กรรับจ้างวิจัย (contact research organization คำย่อ CRO) ครอบคลุมการควบคุมการพัฒนาและการผลิตตัวยาสำคัญ ผลิตภัณฑ์ สูตรตำรับ วัตถุดิบ สารปรุงแต่ง ชีววัตถุ ผลิตภัณฑ์สุขภาพสำหรับสัตว์ และผลิตภัณฑ์ยาสามัญ โดยมีพันธกิจหลักในการตั้งกลุ่มเพื่อการนำเสนอ แลกเปลี่ยนความรู้ ให้ข้อเสนอแนะ ระหว่างอุตสาหกรรม ผู้ควบคุมกำกับดูแลและนักวิชาการ เพื่อเพิ่มความเข้าใจในการประยุกต์ใช้ PAT[5]

กลุ่มประเทศในยุโรป เป็นกลุ่มประเทศอุตสาหกรรมที่เกี่ยวข้องกับการผลิตด้านเคมีและยาจึงได้รับผลกระทบของ PAT ที่ US FDA นำเสนอ โดย European Federation for Pharmaceutical Sciences (EUFEPS) ได้มีการจัดตั้งเครือข่าย European Network on Process Analytical Technology Sciences ซึ่งเป็นผลสรุปจากการประชุม EUFEPS 2004 เพื่อสนับสนุน กระตุ้นริเริ่มการนำ PAT มาใช้ และการให้ความรู้และการฝึกอบรมทางด้านนี้ ทั้งความเข้าใจของกระบวนทางเคมีและอุตสาหกรรม และการพัฒนาเครื่องมือวัดที่มีความก้าวหน้าเป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่ง[6]

ประเทศออสเตรเลีย มีนิพนธ์ปริทัศน์ที่แสดงถึงภาพในอนาคตของการเริ่มต้นนำ PAT มาใช้ในประเทศออสเตรเลีย การที่ PAT มีผลอย่างมากในเวลานี้ เกิดจากสองปัจจัยหลัก คือ การพัฒนาเครื่องมือวิเคราะห์ทางสเปกโทรสโกปีที่รวดเร็วและแข็งแกร่งทนทาน และความสามารถในการประมวลผลด้วยคอมพิวเตอร์และการเก็บข้อมูลที่เพิ่มขึ้น เมื่อรวมการใช้ PAT กับการควบคุมกระบวนการเชิงสถิติ (statistical process control คำย่อ SPC) การทำทุกอย่างให้ถูกต้องตั้งแต่ครั้งแรก (right first time คำย่อ RFT) และการลดความผิดพลาดให้น้อยที่สุดในระดับ Six Sigma (คำย่อ 6σ) จะสามารถประกันผลิตภัณฑ์ทุกรุ่นที่ทดสอบได้อย่างเต็มที่ PAT เป็นส่วนสำคัญของโปรแกรมการปรับปรุงอย่างต่อเนื่องของผู้ผลิต และมีประโยชน์เมื่อรวมถึงความสามารถในการเพิ่มขนาด (volume) การผลิต ในเวลาเดียวกันก็ให้ผลผลิต (output) ที่สูง[7]

กรอบของ PAT[2]

คู่มือ PAT นี้ประยุกต์ใช้กับผู้ผลิตตัวยาสำคัญ (drug substances) ผลิตภัณฑ์ยา (drug products) และชีววัตถุ ซึ่งรวมทั้งองค์ประกอบของยาระหว่างการผลิตและผลิตภัณฑ์ยา ตลอดวงอายุของผลิตภัณฑ์ ที่ระบุใน 21 CFR part 211 ในคู่มือ PAT นี้ คำว่า ผู้ผลิต (manufacturer) รวมถึงผู้สนับสนุนและผู้ยื่นสมัครสำหรับยาที่ใช้ในมนุษย์ ยาสัตว์ ชีววัตถุ ที่ระบุใน 21 CFR 99.3(f)[2]

ในคู่มือนี้ได้กำหนดกรอบของ PAT (PAT Framework) สามเรื่องหลัก คือ การเข้าใจกระบวนการ หลักการและเครื่องมือที่ใช้ใน PAT และกลยุทธ์ในการนำมาประยุกต์ใช้ ดังรายละเอียดในรูปที่ 1 อย่างไรก็ตามในคู่มือ PAT นี้ เป็นคำอธิบายในเชิงปรัชญาและแนวคิดมากกว่าจะเป็นคำอธิบายถึงชุดของเครื่องมือหรือเทคโนโลยีที่ใช้

ความหมายของ "PAT"

"PAT is a system for designing, analyzing, and controlling manufacturing through timely measurements (i.e., during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes, with the goal of ensuring final product quality".[2]

เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ คือ ระบบสำหรับการออกแบบ วิเคราะห์ ควบคุมการผลิต โดยการวัดคุณภาพและประสิทธิผลที่สำคัญของวัตถุดิบ วัสดุในระหว่างกระบวนการและกระบวนการ อย่างทันเวลา (คือ การวัดระหว่างกระบวนการ) โดยมีเป้าหมายเพื่อเป็นการประกันคุณภาพผลิตภัณฑ์สุดท้าย

คำว่า "การวิเคราะห์" ที่ใช้ใน PAT นั้น ประกอบด้วย การวิเคราะห์ทางเคมี กายภาพ จุลชีววิทยา คณิตศาสตร์ ความเสี่ยง ในลักษณะบูรณาการ เป้าหมายของ PAT คือ เพิ่มความเข้าใจและการควบคุมกระบวนการผลิต ซึ่งตรงกับระบบคุณภาพของยาในปัจจุบันของ US FDA ที่กำหนดไว้ว่า *"quality cannot be tested into products; it should be built-in or should be by design"* หรือ "คุณภาพไม่สามารถถูกทดสอบไปยังผลิตภัณฑ์ คุณภาพผลิตภัณฑ์ควรเป็นการสร้างเข้าไปหรือโดยการออกแบบ"[2]

การสร้างคุณภาพให้ผลิตภัณฑ์นั้น อาศัยความเข้าใจเป็นอย่างดีเกี่ยวกับ

- วัตถุประสงค์การรักษาที่ต้องการ ประชากรผู้ป่วย ทางการให้ยา คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา พิษวิทยา และเภสัชจลนพลศาสตร์ของยา
- คุณสมบัติทางเคมี ฟิสิกส์ และชีวเภสัชศาสตร์ของยา
- การออกแบบผลิตภัณฑ์ และการเลือกองค์ประกอบผลิตภัณฑ์ และบรรจุภัณฑ์ที่ขึ้นกับคุณสมบัติของยาที่กล่าวมาแล้ว
- การออกแบบกระบวนการผลิตโดยใช้หลักการของวิศวกรรม วัสดุศาสตร์ และการประกันคุณภาพ เพื่อประกันว่าคุณภาพและประสิทธิผลของยาเป็นที่ยอมรับและให้ผลเหมือนเดิมตลอดอายุคุณภาพยา

Guidance for Industry
PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Veterinary Medicine (CVM)
Office of Regulatory Affairs (ORA)

Pharmaceutical CGMPs
September 2004

PAT FRAMEWORK : QUALITY BY DESIGN

A. Process Understanding

B. Principles and Tools

1. PAT Tools

- **Multivariate tools for design, data acquisition and analysis**
- **Process analyzers**
- **Process control tools**
- **Continuous improvement and knowledge management tools**

2. Risk-Based Approach

3. Integrated Systems Approach

4. Real Time Release

รูปที่ 1 หน้าปกของคู่มือ PATและเนื้อหากรอบของ PAT [ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลข 2]

เป้าหมายที่ต้องการของกรอบของ PAT คือ การออกแบบและพัฒนากระบวนการให้เข้าใจเป็นอย่างดี เพื่อรับประกันว่าที่จุดสุดท้ายของกระบวนการผลิตได้คุณภาพตามที่ระบุไว้ กระบวนการดังกล่าวควรตรงกับหลักการของคุณภาพโดยการออกแบบ (quality by design) และสามารถลดความเสี่ยงต่อคุณภาพและข้อคิดเห็นจากหน่วยงานควบคุมกำกับดูแล ในขณะที่มีการปรับปรุงประสิทธิภาพ ทั้งนี้การได้มาซึ่งคุณภาพ ความปลอดภัย และ/หรือ ประสิทธิภาพจะขึ้นกับกระบวนการ หรือ ผลิตภัณฑ์ ซึ่งมาจากปัจจัยเหล่านี้ เช่น

- การลดเวลาของรอบการผลิตโดยการใช้การวัดและควบคุมแบบ on-line in-line และ/หรือ at-line
- ป้องกันการไม่ปล่อยผ่าน (rejects) การถกเถียง และการทำซ้ำ (re-processing) การปล่อยผ่านตามเวลาจริง (real time release)
- เพิ่มระบบอัตโนมัติเพื่อปรับปรุงความปลอดภัยของผู้ปฏิบัติงาน และลดความผิดพลาดจากมนุษย์
- จัดให้มีการประมวลผลอย่างต่อเนื่องเพื่อปรับปรุงประสิทธิภาพและการจัดการความแปรผัน

A. ความเข้าใจกระบวนการ (Process Understanding)[2]

กระบวนการได้ถูกพิจารณาทำความเข้าใจเป็นอย่างดีเมื่อ

(1) มีการระบุและอธิบายแหล่งของความแปรผันที่สำคัญไว้

(2) ความแปรผันถูกควบคุมโดยกระบวนการ

(3) คุณภาพของผลิตภัณฑ์สามารถคาดคะเนได้อย่างถูกต้อง และน่าเชื่อถือโดยพื้นที่การออกแบบ (design space) ที่สร้างขึ้นมาสำหรับวัสดุที่ใช้ พารามิเตอร์ของกระบวนการ การผลิต สิ่งแวดล้อม และสภาวะอื่น

ความสามารถในการทำนาย เป็นสิ่งสะท้อนถึงความเข้าใจกระบวนการในระดับสูง แม้ว่ามีข้อมูลย้อนหลังของความสามารถของกระบวนการที่บ่งถึงสถานะของการควบคุม แต่ข้อมูลดังกล่าวอาจไม่เพียงพอที่จะวัดหรือสื่อสารถึงความเข้าใจกระบวนการได้ การเน้นจุดรวมที่ความเข้าใจกระบวนการสามารถลดความสิ้นเปลืองของระบบการตรวจสอบความถูกต้อง โดยให้วิธีหรือทางเลือกสำหรับการปรับหรือทำให้ได้คุณภาพที่มากขึ้น สำหรับการตรวจติดตามและควบคุมคุณสมบัติด้านชีววิทยา กายภาพ และ/หรือ เคมี ของวัสดุและกระบวนการ

หากขาดความรู้ในเรื่องของกระบวนการ เมื่อมีการเสนอวิธีการวิเคราะห์กระบวนการใหม่ เช่น การเปรียบเทียบการทดสอบต่อการทดสอบ ระหว่างวิธีการวิเคราะห์กระบวนการแบบ on-line กับวิธีการทดสอบแบบดั้งเดิมโดยการเก็บตัวอย่าง อาจทำได้เฉพาะเมื่อมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี ในบางกรณีการใช้วิธีวิเคราะห์แบบนี้อาจสิ้นเปลือง และลดกำลังใจในการใช้เทคโนโลยีใหม่ บางครั้งการเปลี่ยนวิธีในห้องปฏิบัติการไปเป็นวิธีประเภท on-line in-line หรือ at-line อาจไม่จำเป็นสำหรับ PAT ควรพิจารณาดูจากเอกสารคู่มือควบคุมกำกับดูแล และใช้วิธีในตำรายาที่มีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

สำหรับผลิตภัณฑ์และการพัฒนากระบวนการในการผลิตขนาดเล็ก การใช้การออกแบบการทดลองและเครื่องวิเคราะห์กระบวนการแบบ on-line หรือ in-line ในการเก็บข้อมูลตามเวลาจริง สามารถเพิ่มการเข้าใจอย่างลึกซึ้งและความเข้าใจสำหรับการพัฒนากระบวนการ การปรับสภาวะที่เหมาะสม การขยายขนาดการผลิต การถ่ายทอดเทคโนโลยี และการควบคุม ความเข้าใจกระบวนการก็ยังต้องมีตลอดขั้นตอนของการผลิตที่ความแปรผันอื่นอาจเกิดขึ้นได้ (เช่น การเปลี่ยนแปลงสิ่งแวดล้อม และ ผู้จัดส่ง) ดังนั้นการเรียนรู้ตลอดอายุของผลิตภัณฑ์จึงเป็นสิ่งสำคัญ

B. หลักการและเครื่องมือ (Principles and Tools)

1. เครื่องมือของ PAT (PAT Tools)

เครื่องมือเมื่อนำมาใช้ภายในระบบ ต้องเป็นวิธีการที่มีประสิทธิภาพและประสิทธิผลสำหรับการได้มาซึ่งข้อมูล การเข้าใจกระบวนการ การปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง และการพัฒนา กลยุทธ์ในการลดความเสี่ยง ในกรอบของ PAT จัดกลุ่มเครื่องมือตามนี้

- เครื่องมือแบบหลายตัวแปรสำหรับการออกแบบ (multivariate tools for design) การได้มาซึ่งข้อมูล (data acquisition) และการวิเคราะห์ (analysis)
- เครื่องมือวิเคราะห์กระบวนการ (process analyzers)
- เครื่องมือควบคุมกระบวนการ (process control tools)
- เครื่องมือการปรับปรุงอย่างต่อเนื่องและการจัดการความรู้ (continuous improvement and knowledge management tools)

การผสมผสานเครื่องมือเหล่านี้บางส่วน หรือทั้งหมดอย่างเหมาะสม อาจประยุกต์ใช้กับหน่วยปฏิบัติการเดี่ยว หรือกระบวนการผลิตทั้งหมด และการประกันคุณภาพ

เครื่องมือแบบหลายตัวแปรสำหรับการออกแบบ การได้มาซึ่งข้อมูลและการวิเคราะห์

ผลิตภัณฑ์ยาและกระบวนการผลิตยา เป็นระบบหลายปัจจัย (multi-factorial system) จากทั้งด้านเคมี กายภาพ และ ชีววิทยา มีกลยุทธ์จำนวนมากที่ใช้ในการหาสูตรตำรับและกระบวนการที่เหมาะสม ซึ่งความรู้ที่ใช้กับโปรแกรมการพัฒนาเหล่านี้ เป็นพื้นฐานสำหรับการออกแบบผลิตภัณฑ์และกระบวนการ ฐานความรู้เหล่านี้จะมีประโยชน์มากที่สุด เมื่อประกอบด้วยความเข้าใจเชิงวิทยาศาสตร์ของความสัมพันธ์จากหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกัน (เช่น ระหว่างสูตรตำรับ กระบวนการ และคุณสมบัติด้านคุณภาพ) เช่นเดียวกับวิธีการประเมินความสามารถในการประยุกต์ใช้ความรู้เหล่านี้ในสถานการณ์ที่แตกต่างออกไป (คือ การใช้ในลักษณะทั่วไป) จะประสบความสำเร็จได้โดยการใช้วิธีการทางคณิตศาสตร์ชนิดตัวแปรหลายตัวแปร เช่น การออกแบบการทดลองเชิงสถิติ (statistical design of experiment) วิธีพื้นที่ตอบสนอง (response surface methodologies) การจำลองกระบวนการ (process simulation) และ เครื่องมือการรู้จำแบบ (pattern recognition tools) ร่วมกับระบบการจัดการความรู้ ความสามารถในการประยุกต์ใช้และความน่าเชื่อถือของความรู้ ในรูปของความสัมพันธ์ทางคณิตศาสตร์ และแบบจำลองที่สามารถประเมินได้จากการประเมินทางสถิติของการทำนาย

การศึกษาและระบุผลของปฏิสัมพันธ์ระหว่าง ตัวแปรของผลิตภัณฑ์และกระบวนการ ต้องใช้ระเบียบวิธีวิจัยการทดลอง ที่ใช้หลักการทางสถิติของการตั้งฉาก (orthogonality) การกระจายของตัวอ้างอิง (reference distribution) และการสุ่ม (randomization) การทดลองแบบดั้งเดิมประเภทหนึ่งปัจจัย ณ หนึ่งเวลา (one-factor-at-a-time) นั้น ไม่สามารถระบุผลและปฏิสัมพันธ์ระหว่างความเปลี่ยนแปลงที่ไม่คงที่ของผลิตภัณฑ์และกระบวนการได้

การทดลองที่ทำขึ้นระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการ เป็นโครงสร้างของความรู้ที่เพิ่มขึ้น และสามารถปรับให้เหมาะสมกับความซับซ้อนในระดับสูงตลอดอายุของผลิตภัณฑ์ ข้อมูลจากการทดลองแบบนี้สนับสนุนการพัฒนาระบบความรู้สำหรับผลิตภัณฑ์เฉพาะและกระบวนการของผลิตภัณฑ์นั้น ความรู้นี้เมื่อผนวกรวมกับความรู้จากโครงการพัฒนาอื่น ๆ จะรวมเป็นฐานความรู้ขององค์กรในภาพรวม เมื่อฐานความรู้นี้เติบโตครอบคลุมช่วงของ

ความเปลี่ยนแปลงและสถานการณ์ และมีข้อมูลหนาแน่นเพียงพอ ก็สามารถเป็นแหล่งในการหารูปแบบที่มีประโยชน์สำหรับโครงการพัฒนาในอนาคต ฐานข้อมูลการทดลองเหล่านี้ สามารถสนับสนุนการพัฒนาแบบจำลองสถานการณ์ของกระบวนการ ซึ่งช่วยในการเรียนรู้อย่างต่อเนื่องและช่วยลดระยะเวลาในการพัฒนาทั้งหมด

การใช้เครื่องมืออย่างเหมาะสม สามารถระบุและประเมินตัวแปรของผลิตภัณฑ์และกระบวนการ ที่อาจมีผลสำคัญต่อคุณภาพและลักษณะของผลิตภัณฑ์ เครื่องมือยังอาจประเมินหมวดและกลไกของของความล้มเหลวที่มีโอกาสเกิดขึ้น รวมทั้งการหาขนาดของปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ได้

เครื่องมือวิเคราะห์กระบวนการ

เครื่องมือวิเคราะห์กระบวนการ โดยทั่วไปมีสามลักษณะคือ

at-line: การวัดโดยดึงตัวอย่างแยกออกจากกระบวนการ และวิเคราะห์ใกล้บริเวณที่ทำการผลิต

on-line: การวัดที่ตัวอย่างถูกเบี่ยงออกจากกระบวนการผลิต และอาจนำกลับเข้าสายกระบวนการผลิต

in-line: การวัดที่ตัวอย่างไม่ได้ถูกดึงเอาออกจากกระบวนการผลิต และการวิเคราะห์เป็นได้ทั้งแบบบุกรุก (invasive) และไม่บุกรุก (noninvasive) ตัวอย่าง

เครื่องมือควบคุมกระบวนการ

เครื่องมือควบคุมกระบวนการต้องตรวจหาและวัดคุณสมบัติที่สำคัญของวัสดุ และกระบวนการที่มีผลต่อคุณภาพ ภายในกรอบของ PAT ควรมีการออกแบบกระบวนการที่มีการวัดตามเวลาจริงหรือใกล้เคียงกับเวลาจริง มีการออกแบบการควบคุมกระบวนการที่สามารถปรับปรุงกระบวนการ เพื่อประกันว่ามีการควบคุมคุณภาพที่สำคัญทั้งหมด และมีการพัฒนาความสัมพันธ์ในเชิงคณิตศาสตร์ ระหว่างคุณสมบัติด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์กับค่าการวัดของคุณสมบัติที่สำคัญของวัสดุและกระบวนการ

เครื่องมือการปรับปรุงอย่างต่อเนื่องและการจัดการความรู้

การเรียนรู้อย่างต่อเนื่องโดยการเก็บรวบรวม และการวิเคราะห์ข้อมูลตลอดช่วงอายุของผลิตภัณฑ์เป็นสิ่งสำคัญ ข้อมูลเหล่านี้สามารถนำมาใช้ในการยื่นขอปรับข้อเสนอสำหรับการเปลี่ยนแปลงจากที่ได้รับการอนุมัติแล้วได้ วิธีการและระบบสารสนเทศที่สนับสนุนการได้ความรู้จากฐานข้อมูลมีความสำคัญสำหรับผู้ผลิต และยังสามารถใช้ในการสื่อสารกับผู้ควบคุมกำกับดูแล ฐานความรู้จะมีประโยชน์มากที่สุด เมื่อประกอบด้วยความเข้าใจในเชิงวิทยาศาสตร์ของความสัมพันธ์ของปัจจัยหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกัน ตัวอย่างเช่น ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรตำรับ กระบวนการ และคุณภาพ เช่นเดียวกับวิธีการประเมินความสามารถในการประยุกต์ใช้ความรู้กับสถานการณ์ที่แตกต่างไป โครงสร้างเทคโนโลยีสารสนเทศในปัจจุบัน ทำให้เกิดการพัฒนาและคงไว้ซึ่งฐานความรู้ที่นำไปสู่การปฏิบัติได้

2. การใช้หลักบริหารความเสี่ยง (Risk-based approach)

การจัดระบบคุณภาพและกระบวนการผลิต ต้องคาดความสัมพันธ์ระหว่างระดับของความเข้าใจกระบวนการและความเสี่ยงของการผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพต่ำ สำหรับกระบวนการที่เข้าใจเป็นอย่างดีนั้น มีโอกาสที่จะใช้การควบคุมอย่างเคร่งครัดน้อยลงในการจัดการการเปลี่ยนแปลง ดังนั้นความเข้าใจกระบวนการ ทำให้เกิดนวัตกรรมและการตัดสินใจการควบคุมบนหลักของความเสี่ยง ซึ่งการวิเคราะห์และการบริหารความเสี่ยงนั้นมีเนื้อหากว้างกว่าที่มีอยู่ในกรอบของ PAT และอาจมีระบบของตัวเอง

3. การใช้ระบบบูรณาการ (Integrated systems approach)

ก้าวของนวัตกรรมที่รวดเร็วในยุคสารสนเทศ จำเป็นต้องมีการคิดแบบระบบบูรณาการสำหรับการประเมินและการประยุกต์ใช้เครื่องมือที่มีประสิทธิภาพได้อย่างทันเวลา และระบบที่สร้างความพึงพอใจต่อความต้องการของผู้ป่วยและอุตสาหกรรม ความก้าวหน้าจำนวนมากที่เกิดขึ้นและที่คาดว่าจะเกิดนี้ ทำให้การทำงานด้านการพัฒนา การผลิต การประกันคุณภาพ และการจัดการความรู้และสารสนเทศ (information/knowledge management) ถูกดึงเข้ามาใกล้กัน และการทำงานทั้งสี่ส่วนนี้ควรมีความร่วมมือกันในลักษณะบูรณาการ ซึ่งการสนับสนุนจากผู้บริหารระดับสูงในการเริ่มต้น จะมีความสำคัญต่อความสำเร็จของการประยุกต์ใช้

ผู้ควบคุมกำกับดูแลได้ตระหนักถึงความสำคัญของการมีระบบบูรณาการในการควบคุม PAT ซึ่งได้มีการพัฒนากลยุทธ์การควบคุมแบบใหม่ที่รวมถึงการใช้ PAT team ในการฝึกอบรมร่วม การออกใบรับรอง (certification) การทบทวนทางเคมี การผลิต และการควบคุม (chemistry manufacturing and control (CMC) review) และการตรวจสอบการผลิตที่ดีของปัจจุบัน (current good manufacturing practice (CGMP) inspections)

4. การปล่อยผ่านตามเวลาจริง (Real time release)

การปล่อยผ่านตามเวลาจริง เป็นความสามารถในการประเมินและประกันคุณภาพที่ยอมรับของผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต และ/หรือ ผลิตภัณฑ์สุดท้าย บนพื้นฐานของข้อมูลจากกระบวนการ โดยทั่วไปองค์ประกอบของ PAT ของการปล่อยผ่านตามเวลาจริง ประกอบด้วยการผสมผสานที่ถูกต้องของคุณลักษณะวัสดุที่ถูกประเมินกับการควบคุมกระบวนการ

คุณลักษณะวัสดุสามารถประเมินโดยการใช้วิธีวิเคราะห์กระบวนการ ทั้งแบบโดยทางตรง และ/หรือ โดยทางอ้อม การรวมข้อมูลของการวัดกระบวนการกับข้อมูลการทดสอบอื่น ๆ ที่รวบรวมระหว่างกระบวนการผลิต สามารถใช้เป็นพื้นฐานของการปล่อยผ่านตามเวลาจริงของผลิตภัณฑ์สุดท้าย และสามารถแสดงให้เห็นว่าแต่ละรุ่นการผลิตเป็นไปตามข้อกำหนดคุณภาพที่ตั้งไว้ ซึ่งในคู่มือ PAT นี้ ได้พิจารณาว่าการปล่อยผ่านตามเวลาจริงเปรียบได้กับขั้นตอนปฏิบัติของการวิเคราะห์ทางเลือกอื่นสำหรับการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สุดท้าย

การปล่อยผ่านตามเวลาจริงในคู่มือ PAT นี้มาจากแนวทางปฏิบัติของ *Parametric release* for heat terminally sterilized drug products ที่มีในประเทศสหรัฐอเมริกามาตั้งแต่

ค.ศ.1985 โดยคุณภาพวัสดุและพารามิเตอร์ของกระบวนการจะถูกวัดและควบคุม ซึ่งการปล่อยผ่านตามเวลาจริง ซึ่งคู่มือนี้ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดของการทดสอบและการปล่อยผ่านสำหรับการกระจายยา (21 CFR 211.165)

การประกันคุณภาพตามเวลาจริง เป็นการประกันว่าคุณสมบัติของคุณภาพที่ต้องการผ่านการตรวจสอบอย่างต่อเนื่องตลอดการผลิต ข้อมูลจากรุ่นการผลิตสามารถใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ และสะท้อนแนวคิดของการออกแบบระบบทั้งหมด

C. กลยุทธ์ในการนำไปใช้ (Strategy for Implementation)

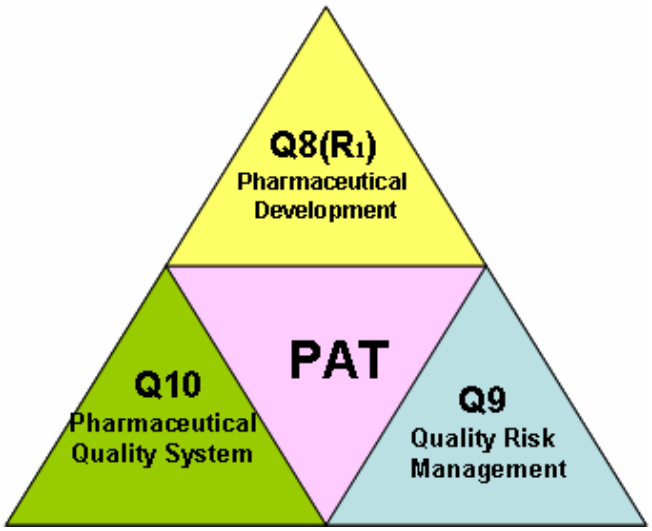
กลยุทธ์ของหน่วยงานกำกับดูแลประกอบด้วย

- การใช้ PAT team สำหรับ การทบทวนทางเคมี การผลิต และการควบคุม และการตรวจสอบการผลิตที่ดีของปัจจุบัน
- การเข้าร่วมการฝึกอบรม และการออกใบรับรอง การทบทวน PAT การตรวจสอบและการปฏิบัติตามของบุคลากร
- การสนับสนุนทางเทคนิคและวิทยาศาสตร์ สำหรับการทบทวน การตรวจสอบ และการปฏิบัติตามของบุคลากร
- ข้อเสนอแนะที่อยู่ในคู่มือ PAT นี้

ความสัมพันธ์ของ PAT กับคู่มือด้านคุณภาพของ ICH

ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) เป็นโครงการลักษณะพิเศษเฉพาะ ที่มีการรวมผู้มีหน้าที่กำกับดูแลจากยุโรป ญี่ปุ่น และ สหรัฐอเมริกา รวมทั้งผู้เชี่ยวชาญจากอุตสาหกรรมยาในสามภูมิภาค เพื่อมาให้ข้อเสนอแนะและเทคนิคทางวิทยาศาสตร์ สำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่[8]

ICH ได้ออกคู่มือด้านคุณภาพ (quality topics) ความปลอดภัย (safety topics) ประสิทธิผล (efficacy topics) และสหวิทยาการ (multidisplinary) เพื่อให้กลุ่มประเทศสมาชิกปฏิบัติตาม ซึ่ง US FDA จัดเป็นส่วนหนึ่งของ ICH และเนื้อหาของ PAT มีส่วนเกี่ยวข้องกับคู่มือด้านคุณภาพของ ICH ในหัวข้อ Q8 (R1) เรื่อง Pharmaceutical Development Q9 เรื่อง Quality Risk Management และ Q10 เรื่อง Pharmaceutical Quality System[8] ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ของ PAT กับคู่มือด้านคุณภาพของ ICH

การประชุมด้าน PAT

การประชุมด้าน PAT หรือที่ทางยุโรปนิยมใช้คำว่า PACT (Process Analytics and Control Technology) เป็นการประชุมเกี่ยวกับสถานการณ์ของการวิจัย และพัฒนาด้านเทคโนโลยีการวิเคราะห์และการควบคุมกระบวนการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาคอุตสาหกรรมของกลุ่มประเทศอุตสาหกรรมที่เครื่องมืออุปกรณ์ที่ใช้สำหรับอุตสาหกรรมมีความก้าวหน้า และมีการพัฒนาระบบการควบคุมติดตามตรวจสอบกระบวนการผลิต ในลักษณะความร่วมมือระหว่างภาคอุตสาหกรรมกับนักวิชาการ และ/หรือ บริษัทที่ปรึกษา ในการประยุกต์เทคโนโลยีให้เหมาะสมกับแต่ละกระบวนการผลิต เพื่อปรับกระบวนการผลิตให้มีความเหมาะสม มีประสิทธิภาพ ลดต้นทุนการผลิต สามารถทำกำไรให้กับอุตสาหกรรม และไม่สร้างมลพิษต่อสิ่งแวดล้อม

ตัวอย่างเช่น การประชุม EuroPACT 2008 (The First European Conference on Process Analytics and Control)[9] ที่จัดโดยสถาบัน DECHEMA เป็นการประชุมด้าน PACT ครั้งแรกของยุโรป มีการนำเสนอเทคโนโลยีที่ใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตยา เคมีภัณฑ์ และปิโตรเคมี รวมทั้งเทคโนโลยีต่าง ๆ ที่กำลังอยู่ระหว่างการพัฒนา เพื่อนำมาใช้กับการวิเคราะห์และการควบคุมกระบวนการ

การประชุม PAT Conferences 2008 (The Heidelberg PAT Conference 2008)[10] เป็นเรื่องเกี่ยวกับการประยุกต์ใช้ PAT ในการพัฒนาและการผลิตยา และแนวคิดของคุณภาพโดยการออกแบบและประสิทธิภาพการผลิตสมัยใหม่

การประชุม APACT 09 (Advances in Process Analytics and Control Technology 2009 Conference)[11] ที่จัดโดยกลุ่ม CPACT ที่จะจัดในปี 2009 มีหัวข้อทางวิทยาศาสตร์และ

วิศวกรรมที่เกี่ยวข้องกับ PACT ในการทำ การประยุกต์ใช้ ประโยชน์ที่ได้รับ และรายงานการพัฒนาล่าสุดทางด้านนี้ โดยมีสาระสำคัญดังนี้[11]

"THERE'S MONEY TO BE MADE IF PROCESS ANALYSIS AND CONTROL ARE INTEGRATED PROPERLY."

"SUCCESSFUL USE OF PROCESS ANALYSIS AND CONTROL INVOLVES MANY TECHNOLOGIES - IT IS TRULY A MULTIDISCIPLINARY ACTIVITY."

สรุป

PAT เป็นแนวคิดใหม่ของนวัตกรรมการพัฒนา การผลิต และการประกันคุณภาพเภสัชภัณฑ์[2] ผลของ PAT ทำให้ทั้งผู้ผลิตและหน่วยงานควบคุมกำกับดูแล ต้องเปลี่ยนแปลงวิธีการและกระบวนการ เพื่อให้เกิดการปรับปรุงคุณภาพอย่างต่อเนื่องของผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต โดยอาศัยการวิเคราะห์ข้อมูลบนพื้นฐานความรู้ความเข้าใจของกระบวนการและผลิตภัณฑ์ การออกแบบคุณภาพ การใช้เครื่องมือคณิตศาสตร์ผสมผสานกับเครื่องมือวิทยาศาสตร์ การวิเคราะห์ความเสี่ยง และการตรวจติดตามอย่างทันเวลาในการควบคุมคุณภาพ[12] นอกจากนี้ผู้ควบคุมกำกับดูแล ต้องสามารถปรับกระบวนการตรวจสอบ และการอนุมัติให้ยืดหยุ่นตามแนวคิดของ PAT ในช่วงเวลาที่ผ่านมาเมื่อไม่นานนี้ กลุ่มประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร สหภาพภาพยุโรป ได้ตื่นตัวและเริ่มนำ PAT มาใช้ในอุตสาหกรรมยา โดยมีการประชุมอบรมให้ความรู้ แลกเปลี่ยนความคิดเห็น และมีการจัดตั้งกลุ่มหรือเครือข่ายที่เกี่ยวข้องกับ PAT ในภูมิภาคต่าง ๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach (online). Available at http://www.fda.gov/Cder/gmp/gmp2004/GMP_finalreport2004.htm (1 September 2009).
2. Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance (online). Available at www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf (1 September 2009).
3. The Centre for Process Analytics and Control Technology (CPACT). Available at http://www.cpact.com/what.htm (1 September 2009).
4. Inspections - Process Analytical Technology (online). Available at http://www.emea.europa.eu/Inspections/PAThome.html (1 September 2009).
5. INSIDE AAPS: Focus Groups - Process Analytical Technology Focus Group (online). Available at http://www.aapspharmaceutica.com/inside/Focus_Groups/PAT/index.asp (1 September 2009).

6. Network and Networking on Process Analytical Technology Sciences (online). Available at http://www.eufeps.org/document/pat.html (1 September 2009).
7. Brad S. Process analytical technology: A strategy for keeping manufacturing viable in Australia. Vib Spectrosc 2007; (44): 171–178.
8. ICH (online). Available at http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html (1 September 2009).
9. EUROPACT 2008 (online). Available at http://events.dechema.de/Tagungen/EuroPact+2008.html (1 September 2009).
10. The Heidelberg PAT Conference 2008 (online). Available at http://www.pat-conference.org/patconf_invi.html (1 September 2009).
11. The APACT 09 Conference (online). Available at http://www.cpact.com/apact/welcome.html (1 September 2009).
12. Gnoth S, Jenzsch M, Simutis R, et al. Process Analytical Technology (PAT): batch-to-batch reproducibility of fermentation processes by robust process operational design and control. J Biotechnol 2007; 132(2): 180-186.

คำถาม

1. PAT เป็นกรอบของนวัตกรรมใหม่ของเรื่องต่อไปนี้ ยกเว้น
    1. การบริหารความรู้ในการผลิตยา
    2. การพัฒนาทางเภสัชศาสตร์
    3. การประกันคุณภาพยา
    4. การควบคุมคุณภาพยา
    5. การบริบาลทางเภสัชกรรม

2. PAT เป็นคำย่อที่มาจาก
    1. Process Analytical Terminology
    2. Process Analytical Technology
    3. Production Analytical Technology
    4. Pharmaceutical Analytical Technology
    5. Pharmaceutical Analytical Terminology

3. หน่วยงานใดต่อไปนี้ที่นำเสนอ กรอบของ PAT มาใช้ในการผลิตยา
    1. Centre for Process Analytics and Control Technology
    2. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
    3. International Conference on Harmonisation
    4. U.S. Food and Drug Administration
    5. European Network on Process Analytical Technology Sciences

4. คู่มือ PAT A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance มีครั้งแรกในปี ค.ศ. ใด
    1. 1997
    2. 2003
    3. 2004
    4. 2008
    5. 2009

5. กิจกรรมใดต่อไปนี้ไม่เกี่ยวข้องกับ PAT
    1. designing
    2. analyzing
    3. controlling
    4. timely measurements
    5. re-processing

6. ข้อใดต่อไปนี้ไม่ใช่ PAT tools ที่แนะนำให้ใช้สำหรับ PAT

1. Multivariate tools
2. Process analyzers
3. One-factor-at-a-time
4. Process control tools
5. Continuous improvement tools

7. วิธีการทางคณิตศาสตร์ของตัวแปรหลายตัวแปรที่แนะนำให้ใช้กับ PAT คือ

1. Pattern recognition tools
2. Process simulation
3. Design of experiments
4. Response surface methodologies
5. ถูกหมดทุกข้อ

8. ข้อใดต่อไปนี้ไม่ใช่การวิเคราะห์กระบวนการสำหรับ PAT

1. Off-line
2. On-line
3. In-line
4. At-line
5. ไม่มีข้อถูก

9. ข้อใดต่อไปนี้ไม่เกี่ยวข้องกับหลักการของ PAT

1. Real time release
2. Integrated systems
3. Risk base approach
4. Subcontract
5. Scale-up

10. PAT เกี่ยวข้องกับคู่มือของ ICH ต่อไปนี้

1. ICH Q2 ICH Q3 และ ICH Q4
2. ICH Q4 ICH Q5 และ ICH Q6
3. ICH Q7 ICH 8 (R1) I และ ICH Q9
4. ICH Q8 (R1) ICH Q9 และ ICH Q10
5. ICH Q9 (R1) ICH Q10 และ ICH Q11

วารสาร ไทยใกษัชยนิพนธ์
ปีที่ 5 เดือนมกราคม 2553
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ ตอนที่ 2. การนำมาใช้ในการผลิตยา

(Process Analytical Technology Part II. Implementation in Pharmaceutical Manufacturing)

เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ลาวัลย์ ศรีพงษ์
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

รหัส 1-000-SPU-000-1001-03
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง: 22 มกราคม 2553
วันที่หมดอายุ: 22 มกราคม 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม เพื่อให้ผู้อ่านสามารถ

1. รู้จักและเข้าใจถึงการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการในการประกันคุณภาพการผลิตยา
2. รู้จักและเข้าใจถึงเทคนิค วิธีการวิเคราะห์ที่ใช้ในเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ

บทคัดย่อ

การนำเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ (Process Analytical Technology, PAT) มาใช้ในกระบวนการผลิตยานั้น สามารถประยุกต์ใช้ได้ในทุกกระบวนการ ตั้งแต่การออกแบบเพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์ การตรวจติดตามวัสดุ วัตถุดิบ กระบวนการผลิต การควบคุมคุณภาพ รวมถึงการปล่อยผ่านตามเวลาจริง บทความนี้เป็นการนำเสนอตัวอย่างของการประยุกต์ใช้ PAT และเทคนิคการวิเคราะห์ที่นิยมใช้

คำสำคัญ: เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ การผลิตยา PAT

บทนำ

การตรวจติดตามเพื่อการประกันคุณภาพ เป็นเรื่องที่มีความสำคัญในอุตสาหกรรมยา เมื่อปี ค.ศ. 2004 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (Department of Health and Human Services U.S. Food and Drug Administration คำย่อ US FDA) ได้เริ่มต้นนำแนวทางของเทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ หรือ Process Analytical Technology (คำย่อ PAT) มาใช้กับกระบวนการผลิตยา โดยมีวัตถุประสงค์ให้มีการออกแบบ การพัฒนา และการดำเนินการของกระบวนการอย่างสม่ำเสมอ เพื่อประกันว่าตั้งแต่ต้นกระบวนการผลิตจนถึงจุดสุดท้าย มีคุณภาพตามระดับที่ได้ระบุไว้จากการตรวจติดตามคุณภาพอย่างมีประสิทธิภาพในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการผลิต โดยมีการบูรณาการระบบการวิเคราะห์เข้าไปในขั้นตอนปฏิบัติของการประเมินคุณภาพ[1]

การประยุกต์ใช้ PAT มีสามสถานการณ์ที่พบ แรกสุด คือ การประยุกต์ใช้ PAT ให้น้อยที่สุดในลักษณะที่เกือบจะไม่เป็น PAT เพื่อทำให้ง่ายต่อการนำมาใช้แทนโพรโทคอลการควบคุมคุณภาพเดิมที่มีอยู่ (ตัวอย่างเช่น การใช้ near-infrared spectroscopy สำหรับการควบคุมในกระบวนการ เช่น การวัดปริมาณความชื้น) สอง คือ การนำ PAT มาใช้ตรวจติดตามและวิเคราะห์กระบวนการผลิต ต้องสามารถบูรณาการเพื่อเพิ่มความเข้าใจกระบวนการและการดำเนินการของกระบวนการทางอุตสาหกรรมที่มีอยู่ได้ และสุดท้าย คือ การประยุกต์ใช้ PAT ต้องสามารถใช้ได้อย่างกว้างขวางและมีลักษณะเฉพาะ ตลอดการพัฒนา การขยายขนาดการผลิต และการผลิตเต็มอัตราของผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการใหม่ตั้งแต่ต้นจนจบ อย่างไรก็ตาม การประยุกต์ใช้ PAT ส่วนใหญ่มีการรายงานในแบบแรก[2]

คู่มือ PAT ได้กล่าวถึงชุดเครื่องมือที่ใช้ เพื่อการประกันว่าคุณภาพได้ถูกสร้างเข้าไปในผลิตภัณฑ์ ในเวลาเดียวกันกับที่มีการปรับปรุงความเข้าใจกระบวนการ การเพิ่มประสิทธิภาพและการลดต้นทุน[3] ชุดเครื่องมือของ PAT ประกอบด้วย เครื่องมือแบบหลายตัวแปรสำหรับการออกแบบ การได้มาซึ่งข้อมูลและการวิเคราะห์ เครื่องมือวิเคราะห์กระบวนการ เครื่องมือควบคุมกระบวนการ และเครื่องการปรับปรุงอย่างต่อเนื่องและการจัดการความรู้[1] การบูรณาการและการนำเครื่องมือเหล่านี้มาใช้มีความซับซ้อน และมีผลกับความไม่แน่นอนที่ใช้ในการควบคุมและตรวจสอบความถูกต้อง นอกจากนั้นยังขาดบุคลากรที่มีความรู้ในด้านนี้ในการนำมาใช้ ดังนั้นอุตสาหกรรมยาจึงยังไม่ได้นำ PAT มาใช้อย่างกว้างขวางนัก[3]

เทคนิคหรือเครื่องมือวิเคราะห์สำหรับการประยุกต์ PAT

เทคนิคในทางอุดมคติสำหรับการตรวจติดตามคุณภาพ ควรเป็นวิธีที่ไม่บุกรุก (noninvasive) คือเครื่องมือวัดไม่ได้อยู่ในตัวอย่าง ไม่ทำลาย (nondestructive) คือไม่มีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของตัวอย่าง หรือไม่มีการเตรียมตัวอย่าง ใช้เวลาในการวัดสั้น มีความปลอดภัย และไม่แพง ซึ่งวิธีที่นิยมมากที่สุดในปัจจุบัน คือ near-infrared (NIR) spectroscopy และ Raman spectroscopy

Near-infrared (NIR) spectroscopy

สเปกโทรสโกปีของอินฟราเรดย่านใกล้ (Near-infrared spectroscopy คำย่อ NIR) เป็นการวัดการดูดกลืนแสงในช่วง 12,500 – 4,000 cm^{-1} เป็นเทคนิคการวิเคราะห์ที่รวดเร็ว และมีข้อดีหลายอย่างในการประยุกต์ตั้งแต่การตรวจเอกลักษณ์วัตถุดิบ ไปจนถึงการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สุดท้าย[4] การปล่อยผ่านตามเวลาจริง[5] ลักษณะของ NIR ที่ไม่บุกรุกและไม่ทำลาย ทำให้ประยุกต์ได้ดีกับ PAT การนำเทคนิค NIR มาใช้กับเทคนิคคีโมเมตริกซ์ กลายเป็นเครื่องมือที่สำคัญในอุตสาหกรรมยาที่มีการนำมาใช้เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว[4-6] NIR เป็นเทคนิคที่เหมาะสมกับการวิเคราะห์เภสัชภัณฑ์ในรูปแบบของแข็ง ของเหลว และเภสัชภัณฑ์จากเทคโนโลยีชีวภาพ[7] นอกจากนี้ความสามารถที่หลากหลาย และความรวดเร็วของ NIR เป็นสิ่งยืนยันว่าวิธีสามารถเพิ่มความเข้าใจกระบวนการ มีการควบคุมกระบวนการดีขึ้น และเพิ่มคุณภาพของผลิตภัณฑ์[8] และเมื่อไม่นานมานี้ได้มีการพัฒนาเครื่องมือจำนวนมากในการประยุกต์กับการถ่ายภาพด้าน NIR[9]

Raman spectroscopy

รามานสเปกโทรสโกปี (Raman Spectroscopy) เป็นเทคนิคทางสเปกโทรสโกปีที่เกี่ยวข้องกับพลังงานการสั่นของโมเลกุล รามานสเปกโทรสโกปีเป็นวิธีที่วิเคราะห์ได้รวดเร็ว ไม่ทำลาย ไม่ต้องมีการเตรียมตัวอย่างในการวัด ซึ่งปัจจุบันมีการประยุกต์ใช้ในงานทางเภสัชศาสตร์และชีวเภสัชศาสตร์จำนวนมาก เช่น การวิเคราะห์รูปแบบของยาทางกายภาพและเคมี ที่เกี่ยวกับการวิเคราะห์พหุสัณฐาน (polymorphism) รูปน้ำ (hydrates) รูปอสัณฐาน (amorphous form) รวมถึง รูปร่างโปรตีน (protein conformation) นอกจากนี้รามานสเปกโทรสโกปียังสามารถใช้วิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบต่าง ๆ ทั้งยาเม็ด แคปซูล ยาน้ำแขวนตะกอน ฯลฯ และสามารถวิเคราะห์ยาผ่านวัสดุและภาชนะบรรจุโดยไม่ต้องมีการเตรียมตัวอย่าง[10]

ในการผลิตยานั้น ต้องการวิธีการที่เข้าใจปรากฏการณ์ทางเคมีและฟิสิกส์ที่เกิดขึ้นขณะมีการผลิตยา การได้ข้อมูลตามเวลาจริงจากกระบวนการ ทำให้เกิดแนวทางใหม่สำหรับการผลิตที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งรามานสเปกโทรสโกปีสามารถให้ข้อมูลในระดับโมเลกุลในการมองทะลุเข้าไปในกระบวนการ และเป็นเครื่องมือที่สำคัญในการวิเคราะห์กระบวนการในอนาคต[11]

Terahertz (THz) spectroscopy

เทอราเฮิรตซ์สเปกโทรสโกปี (terahertz (THz) spectroscopy) เป็นการวัดการดูดกลืนแสงในช่วง 30-500 cm^{-1} โดยการใช้สเปกตรัมแม่หล็กไฟฟ้าช่วงอินฟราเรดย่านไกล (far infrared region) ซึ่งเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการตรวจวัดและพิสูจน์อันตรกิริยาระหว่างโมเลกุล (intermolecular interactions) ของสารประกอบเคมี เช่น พันธะไฮโดรเจน[12] มีการประยุกต์ใช้กับการวิเคราะห์เชิงคีโมเมตริกซ์ ในการวิเคราะห์หาปริมาณทั้งตัวยาสำคัญและสารปรุงแต่งในยาเม็ด[13] terahertz pulsed spectroscopy (TPS) และ terahertz pulsed imaging (TPI) เป็นเทคนิคใหม่ที่ใช้สำหรับการตรวจคุณสมบัติทางกายภาพของวัสดุที่ใช้เตรียมเภสัชภัณฑ์ และผลิตภัณฑ์ใน

รูปแบบของแข็ง[14] และได้มีการประยุกต์ใช้ในการวิเคราะห์ยาเม็ด ซึ่งนอกจากตัวยาสำคัญแล้ว ยังให้ข้อมูลของสารปรุงแต่ง (excipient) ด้วย[15]

การถ่ายภาพทางเคมี

การที่มีเทคนิคการถ่ายภาพทางเคมี (chemical imaging) ทำให้การวิเคราะห์ด้วยสเปกโทรสโกปีมีมิติ (dimension) เพิ่มขึ้น ระบบของการถ่ายภาพทางเคมีเป็นส่วนประกอบเสริมการพิสูจน์เอกลักษณ์ทางเคมี โดยการนำสเปกตรัมในตำแหน่งของระยะที่สามารถมองเห็นการกระจายของสารประกอบเคมี เทคนิคเช่นนี้มีความสัมพันธ์กับเภสัชภัณฑ์ที่การกระจายของสารปรุงแต่งและตัวยาสำคัญให้ข้อมูลพฤติกรรมของผลิตภัณฑ์ในขณะมีการผลิต รวมทั้งคุณสมบัติทางกายภาพเช่น การละลาย ความคงสภาพ เป็นต้น การได้ภาพถ่ายที่รวดเร็วสามารถทำได้โดยการใช้ focal plane array detectors ทำให้การประยุกต์ใช้การถ่ายภาพในทางเภสัชกรรมเป็นที่สนใจ และเป็นเครื่องมือที่สามารถเพิ่มคุณภาพของยา และความเข้าใจกระบวนการได้ตามคู่มือ PAT ซึ่งบทความเกี่ยวกับการถ่ายภาพทางเคมีได้เพิ่มขึ้นอย่างสม่ำเสมอ มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000[16]

วิธีสเปกโทรสโกปีเกี่ยวกับการสั่น เช่น NIR และรามานสเปกโทรสโกปี เมื่อรวมกับการถ่ายภาพจะมีประโยชน์มากในการวิเคราะห์รูปแบบทางชีววิทยาและเภสัชกรรม คุณสมบัติของการถ่ายภาพที่รวดเร็ว ไม่บุกรุก และไม่ทำลาย ทำให้วิธีเหมาะสมกับการประยุกต์ใช้ PAT ในอุตสาหกรรมยา ทั้งในการตรวจติดตามกระบวนการ และการควบคุมคุณภาพในหลายขั้นตอนของการผลิตยา[17]

Photo-acoustic system

ระบบเกี่ยวกับการป้องกันเสียงสะท้อนเชิงแสง เป็นการใช้เลเซอร์แบบพลัลส์ (pulsed laser) ในการทำให้เกิดกลไกการกระตุ้นเชิงกลโดยไม่มีการสัมผัส (noncontact mechanical excitations) ระบบการตรวจวัดแบบ interferometric detection ของการสั่นชั่วคราวของยาเม็ด ซึ่งความเสียหายในชั้นเคลือบและแกนของยาเม็ดทำให้ความแข็งเชิงกลมีความอ่อนแอลง และมีผลกับการตอบสนองในการป้องกันเสียงสะท้อน จากการวิเคราะห์สเปกตรัมความถี่ (frequency spectra) และสเปกโทรแกรมของเวลา-ความถี่ (time-frequency spectrograms) ที่ได้ สามารถสรุปได้ว่ายาเม็ดที่บกพร่องมีความแตกต่างอย่างชัดเจนจากยาเม็ดที่ไม่บกพร่อง ซึ่งเทคนิคนี้มีศักยภาพในการใช้กับ PAT ที่มากขึ้น[18]

Ultra- performance liquid chromatography (UPLC)

UPLC เป็นวิธีโครมาโทกราฟีของเหลว (liquid chromatography) ที่ใช้ขนาดอนุภาคของวัฏภาคอยู่กับที่ (stationary phase) เล็กกว่า 2 ไมครอน การศึกษาระบบการรวมคอลัมน์โครมาโทกราฟีสำหรับกระบวนการตามเวลาจริง พบว่า UPLC เป็นวิธีที่เป็นไปได้สำหรับระบบการรวมคอลัมน์โครมาโทกราฟี และตรงตามข้อกำหนดของการประยุกต์ PAT สำหรับการประมวลผลทางชีววิทยา (bioprocessing)[19]

การประยุกต์ PAT ในการผลิตยา

การใช้ข้อมูลจากการวิเคราะห์ตามเวลาจริงของคุณสมบัติด้านคุณภาพ รวมกับข้อมูลของกระบวนการ (เช่น อุณหภูมิ อัตราเร็ว ค่าความดัน) ที่เก็บจากเวลาจริง เป็นเครื่องมือที่สำคัญสำหรับอุตสาหกรรมในการเข้าใจกระบวนการ การตรวจติดตามคุณภาพ และกระบวนการการตรวจวัดสถานการณ์ที่ผิดปกติ และเป็นการปรับปรุงคุณภาพผลิตภัณฑ์และความน่าเชื่อถือของกระบวนการ เครื่องมือสำคัญที่ทำให้ประสบความสำเร็จได้ คือ การวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร[20] มีการประยุกต์ PAT ในการผลิตยา ตั้งแต่การออกแบบการทดลอง การออกแบบผลิตภัณฑ์ กระบวนการผลิตตัวยาสำคัญ กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ การควบคุมคุณภาพและการปล่อยผ่านตามเวลาจริง

การประยุกต์ PAT ในการออกแบบผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต เป็นการใช้หลักคุณภาพโดยการออกแบบและการออกแบบการทดลอง มาประยุกต์ในกระบวนการผลิต เช่น การทำแห้งแบบพ่น[21] และการทดสอบการละลาย[22] และการออกแบบผลิตภัณฑ์ เช่น วัคซีน[23] ระบบนำส่งยา[24] การออกฤทธิ์ของเฮพาริน[25] เป็นต้น (ตารางที่ 1)

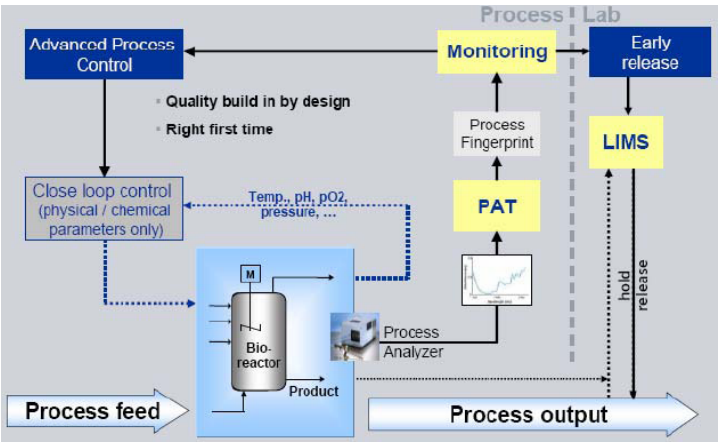
ตารางที่ 1 ตัวอย่างการประยุกต์ PAT ในการออกแบบผลิตภัณฑ์และกระบวนการ

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Quality by design - Spray drying of insulin intended for inhalation.	21	2008
Clinical relevance of dissolution testing in quality by design.	22	2008
PAT for vaccines: the first stage of PAT implementation for development of a well-defined whole-cell vaccine against whooping cough disease.	23	2007
Optimizing drug delivery systems using systematic "design of experiments." Part I: fundamental aspects.	24	2005
Rational design of low-molecular weight heparins with improved in vivo activity.	25	2003

การประยุกต์ PAT ในกระบวนการผลิตตัวยาสำคัญ เป็นการตรวจติดตามกระบวนการผลิต (ตารางที่ 2) ได้แก่ การตรวจวัด pseudo-polymorphs ในกระบวนการผลิต[26] การขยายการผลิตของการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อ[27] การสกัดสารสกัดสมุนไพร[28] กระบวนการหมัก[29] กระบวนการทำแอนติบอดีให้บริสุทธิ์[30] การทำรูปเกลือของยา[31] การตกผลึกและการวิเคราะห์ผลึกผลิตภัณฑ์[32] เป็นต้น รูปที่ 1 แสดงการประยุกต์ใช้ PAT ในการตรวจติดตามกระบวนการเกิดปฏิกิริยาทางชีววิทยาในการผลิต การวัดปริมาณผลิตภัณฑ์ในระหว่างกระบวนการผลิต เป็นแบบ in-line โดยมีการต่อหัววัด (probe) เข้าไปในถังปฏิกิริยา และมีการประมวลผลร่วมกับการติดตามสภาวะการผลิต เช่น อุณหภูมิ พีเอช ความเข้มข้นของออกซิเจน ความดัน เพื่อควบคุมคุณภาพให้เป็นไปตามที่ออกแบบ[33]

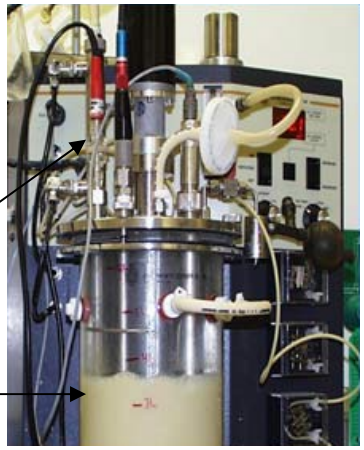
ตารางที่ 2 ตัวอย่างการประยุกต์ PAT ในกระบวนการผลิตตัวยาสำคัญ

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Characterization and monitoring of pseudo-polymorphs in manufacturing process by NIR.	26	2009
Mammalian cell culture scale-up and fed-batch control using automated flow cytometry.	27	2008
Near-infrared reflectance spectroscopy as a process analytical technology tool in Ginkgo biloba extract qualification.	28	2008
Fermentation process tracking through enhanced spectral calibration modeling.	29	2007
Constrained optimization of a preparative ion-exchange step for antibody purification.	30	2006
Real-time endpoint monitoring and determination for a pharmaceutical salt formation process with in-line FT-IR spectroscopy.	31	2006
IR spectroscopy together with multivariate data analysis as a process analytical tool for in-line monitoring of crystallization process and solid-state analysis of crystalline product.	32	2005



(ก)

(ข)



รูปที่ 1 (ก) แผนภาพแสดงการตรวจติดตามกระบวนการเกิดปฏิกิริยาทางชีววิทยาในการผลิตด้วย PAT [ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลข 33]

(ข) ภาพถังปฏิกิริยาชีววิทยาที่มีการต่อหัววัดเข้าไปข้างใน ซึ่งเป็นการวัดแบบ in-line [ที่มา www.kosi.com]

การประยุกต์ PAT ในการวิเคราะห์สารปนเปื้อนในวัตถุดิบ วัสดุ และกระบวนการ สรุปในตารางที่ 3 ส่วนมากเป็นการใช้วิธีโครมาโทกราฟีของเหลว เช่น non-aqueous reversed phase high performance liquid chromatography (NARP-HPLC)[34] reversed phase high performance liquid chromatography (RP-HPLC)[35,39,42-42] และ liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS)[36,38-40] ในการตรวจสอบสารปนเปื้อน นอกจากนี้มีการใช้วิธีรามานสเปกโทรสโกปี ในการตรวจหาสารปนเปื้อนในรูปแบบของแข็ง[37] การวิเคราะห์ตัวทำละลายตกค้างด้วยวิธีแก๊สโครมาโทกราฟี[41] เป็นต้น

ตารางที่ 3 ตัวอย่างการประยุกต์ PAT ในการวิเคราะห์สารปนเปื้อนในวัตถุดิบ วัสดุ และกระบวนการ

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Simultaneous separation and determination of coenzyme Q(10) and its process related impurities by NARP-HPLC and atmospheric pressure chemical ionization-mass spectrometry (APCI-MS).	34	2008
Isolation and characterization of process related impurities and degradation products of bicalutamide and development of RP-HPLC method for impurity profile study.	35	2008
Isolation and characterization of process related impurities of olanzapine using HPLC and ESI-MS/MS.	36	2008
Application of Raman microscopy and band-target entropy minimization to identify minor components in model pharmaceutical tablets.	37	2008
Development of a validated RP-LC/ESI-MS-MS method for separation, identification and determination of related substances of tamsulosin in bulk drugs and formulations.	38	2008
Rapid separation and determination of process-related substances of paracetamol using reversed-phase HPLC with photo diode array as a detector.	39	2006
Liquid chromatography-mass spectrometry using the hydrogen/deuterium exchange reaction as a tool for impurity identification in pharmaceutical process development.	40	2005
Development of headspace solid-phase microextraction-gas chromatography method for the determination of solvent residues in edible oils and pharmaceuticals.	41	2005
Development and validation of a liquid chromatographic method for determination of related-substances of mosapride citrate in bulk drugs and pharmaceuticals.	42	2004
Separation and determination of synthetic impurities of difloxacin by reversed-phase high-performance liquid chromatography.	43	2004
Isolation and characterization of process-related impurities in linezolid.	44	2002

การประยุกต์ PAT ในการวิเคราะห์ตรวจติดตามกระบวนการผลิต ในตารางที่ 4[45-92] เป็นการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงปริมาณในระหว่างกระบวนการผลิต ได้แก่ กระบวนการทำแห้งเยือกแข็ง[45,53] การทำแห้งแบบพ่น[48] การผสม[46] การเปลี่ยนวัฏภาคของยาแขวนตะกอน[47] การห่อหุ้ม (entrapment หรือ encapsulation) [50] การเคลือบเม็ดยา[51] การกระจายตัว[52] การทำแกรนูล[54] การศึกษาคุณสมลักษณะทางกายภาพ[58,61] เป็นต้น

การผลิตยาเม็ดซึ่งเป็นยาในรูปแบบของแข็ง ต้องปรับปรุงความสม่ำเสมอและความสามารถในการทำนายการออกฤทธิ์ของยาเม็ด โดยการเพิ่มคุณภาพและความสม่ำเสมอเช่นเดียวกับการประกันความสมบูรณ์ของเม็ดแกนใน ถ้ามีข้อบกพร่องในยาเม็ดเช่น ความผิดปกติของชั้นเคลือบ การแตกภายใน การลอกเป็นชั้น ก็มีผลต่อการปลดปล่อยขนาดยาที่ต้องการ และสภาพพร้อมใช้ทางชีวภาพของยา (bioavailability)

ตารางที่ 4 ตัวอย่างการประยุกต์ PAT ในการวิเคราะห์ตรวจติดตามกระบวนการผลิต

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
In-line and real-time process monitoring of a freeze drying process using Raman and NIR spectroscopy as complementary process analytical technology (PAT) tools.	45	2009
Raman spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for the in-line monitoring and understanding of a powder blending process.	46	2008
Advanced calibration strategy for in situ quantitative monitoring of phase transition processes in suspensions using FT-Raman spectroscopy.	47	2008
Process analytical technology: application to particle sizing in spray drying.	48	2008
Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy: blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements.	49	2008
Process analytical technology: non-destructive assessment of anastrozole entrapment within PLGA microparticles by near infrared spectroscopy and chemical imaging.	50	2008
Characterization of tablet film coatings using a laser-induced breakdown spectroscopic technique.	51	2007
Process analytical technology: nondestructive evaluation of cyclosporine A and phospholipid solid dispersions by near infrared spectroscopy and imaging.	52	2008
Implementation of a process analytical technology system in a freeze-drying process using Raman spectroscopy for in-line process monitoring.	53	2007
Real-Time assessment of granule and tablet properties using in-line data from a high-shear granulation process.	54	2008

ตารางที่ 4 (ต่อ)

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Process analytical technology (PAT): quantification approaches in terahertz spectroscopy for pharmaceutical application.	55	2008
Drug product characterization by macropixel analysis of chemical images.	56	2007
Validation of manufacturing process of Diltiazem HCl tablets by NIR spectrophotometry (NIRS).	57	2007
Process analytical technology (PAT): effects of instrumental and compositional variables on terahertz spectral data quality to characterize pharmaceutical materials and tablets.	58	2007
A qualitative method for monitoring of nucleation and granule growth in fluid bed wet granulation by reflectance near-infrared spectroscopy.	59	2007
Method for quantifying the PEGylation of gelatin nanoparticle drug carrier systems using asymmetrical flow field-flow fractionation and refractive index detection.	60	2007
Process analytical technology: chemometric analysis of Raman and near infra-red spectroscopic data for predicting physical properties of extended release matrix tablets.	61	2007
Application of thermal effusivity as a process analytical technology tool for monitoring and control of the roller compaction process.	62	2007
Simultaneous separation and determination of process-related substances and degradation products of venlafaxine by reversed-phase HPLC.	63	2006
Evaluation of manometric temperature measurement (MTM), a process analytical technology tool in freeze drying, part III: heat and mass transfer measurement.	64	2006
Evaluation of manometric temperature measurement, a process analytical technology tool for freeze-drying: part II measurement of dry-layer resistance.	65	2006
Cohesive, multicomponent, dense powder flow characterization by NIR.	66	2007
Particle size analysis in pharmaceutics: principles, methods and applications.	67	2007
Time domain 1H NMR as a new method to monitor softening of gelatin and HPMC capsule shells.	68	2006
Analysis of coating structures and interfaces in solid oral dosage forms by three dimensional terahertz pulsed imaging.	69	2006
Raman spectroscopy as a process analytical technology tool for the understanding and the quantitative in-line monitoring of the homogenization process of a pharmaceutical suspension.	70	2006

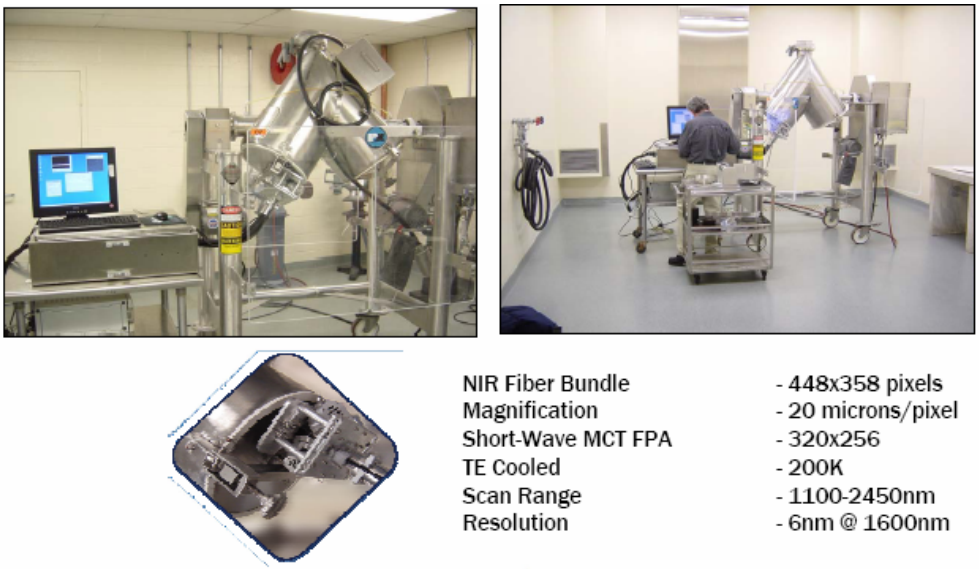
ตารางที่ 4 (ต่อ)

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Evaluation of risk and benefit in the implementation of near-infrared spectroscopy for monitoring of lubricant mixing.	71	2006
A process analytical technology approach based on near infrared spectroscopy: tablet hardness, content uniformity, and dissolution test measurements of intact tablets.	72	2006
Surface analysis of powder binary mixtures with ATR FTIR spectroscopy.	73	2006
Prediction of tablet hardness based on near infrared spectra of raw mixed powders by chemometrics.	74	2006
Near infrared spectroscopy and process analytical technology to master the process of busulfan paediatric capsules in a university hospital.	75	2006
Evaluation of manometric temperature measurement, a process analytical technology tool for freeze-drying: part I, product temperature measurement.	76	2006
Development and characterization of interleukin-18-loaded biodegradable microspheres.	77	2006
A Process Analytical Technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part I: D-optimal design for characterization of powder mixing and preliminary spectral data evaluation.	78	2006
A Process Analytical Technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending: Part II: Qualitative near-infrared models for prediction of blend homogeneity.	79	2006
A Process Analytical Technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part III: Quantitative near-infrared calibration for prediction of blend homogeneity and characterization of powder mixing kinetics.	80	2006
Pellet manufacturing by extrusion-spheronization using process analytical technology.	81	2005
Improved understanding of factors contributing to quantification of anhydrate/hydrate powder mixtures.	82	2005
Characterizing process effects on pharmaceutical solid forms using near-infrared spectroscopy and infrared imaging.	83	2005
Application of on-line Raman spectroscopy for characterizing relationships between drug hydration state and tablet physical stability.	84	2005
The potential of Raman spectroscopy as a process analytical technique during formulations of topical gels and emulsions.	85	2004
The integration of process analytical technologies, concurrent validation, and parametric release programs in aseptic processing: Parenteral Drug Association.	86	2004

ตารางที่ 4 (ต่อ)

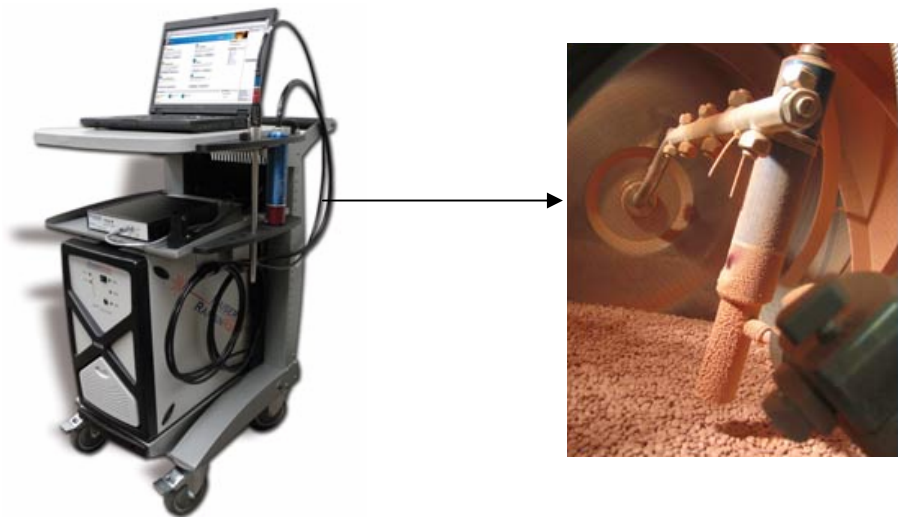
การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms.	87	2004
Application of a fluorescence sensor for miniscale on-line monitoring of powder mixing kinetics.	88	2004
In situ monitoring of wet granulation using online X-ray powder diffraction.	89	2003
Use of the orthogonal projection approach (OPA) to monitor batch processes.	90	2003
Batch and continuous processing in the production of pharmaceutical granules.	91	2003
In situ moisture determination of a cytotoxic compound during process optimization.	92	2003

ดังนั้นการตรวจติดตามในทุกขั้นตอนของกระบวนการผลิตโดยการใช้ PAT สามารถประกันคุณภาพของผลิตภัณฑ์ได้ รูปที่ 2 เป็นตัวอย่างการติดตามการผสมยาด้วยวิธี NIR chemical imaging ในกระบวนการผสมมีการต่อสายและหัววัดของเครื่องมือเข้าไปที่เครื่องผสมเพื่อตรวจวัดความสมบูรณ์ของการผสม โดยการพิจารณาจากข้อมูลภาพถ่ายและการกระจายของตัวยาสำคัญ รูปที่ 3 เป็นการใช้หัววัดของเครื่องรามานสเปกโทรสโกปี ต่อเข้าไปที่เครื่องทำแกรนูลเพื่อตรวจติดตามกระบวนการทำแกรนูลของยา



รูปที่ 2 ภาพแสดงการตรวจติดตามกระบวนการผสมด้วยวิธี NIR chemical imaging [ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลข 33]

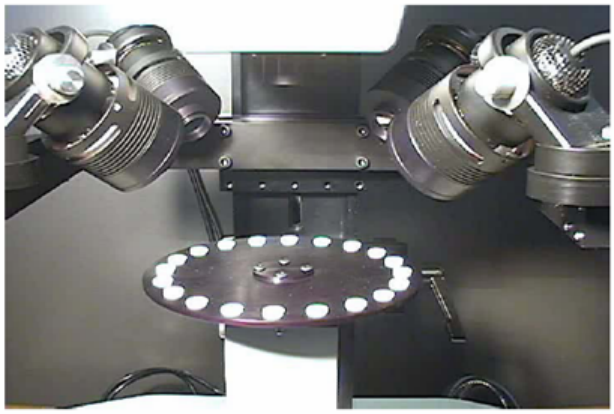
(ก) (ข)



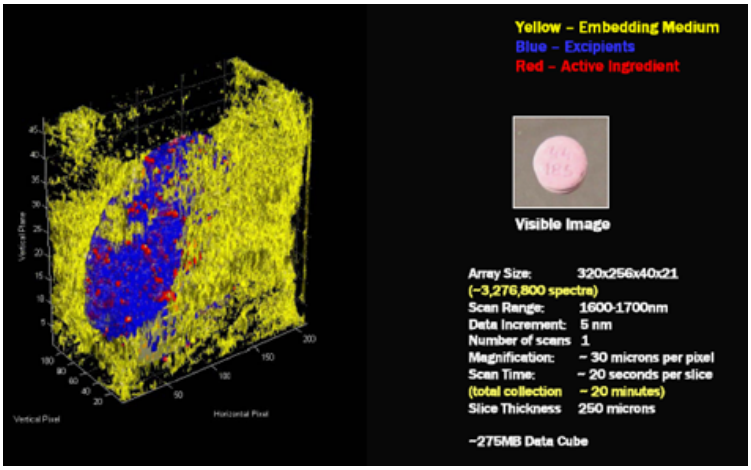
รูปที่ 3 การตรวจติดตามกระบวนการทำแกรนูลด้วย (ก) เครื่องมือรามานสเปกโทรสโกปี และ (ข) ภาพแสดงการต่อหัววัดของเครื่องมือเข้าไปในเครื่องทำแกรนูล [ที่มา www.kosi.com]

การประยุกต์ PAT สำหรับการวิเคราะห์เพื่อควบคุมคุณภาพและการปล่อยผ่านตามเวลาจริง (ตารางที่ 5) ได้แก่ การตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์และการหาปริมาณตัวยาสำคัญในยาเม็ด[93,95-97,101,103-105] การทดสอบการละลาย[94] การหาปริมาณตัวยาสำคัญในยาน้ำที่บรรจุขวดพลาสติกโดยตรง[98] การหาปริมาณตัวยาสำคัญในยารูปแบบกึ่งแข็ง[99] การตรวจสอบวัตถุดิบและแหล่งผลิตวัตถุดิบ[102] วิธีวิเคราะห์ที่ใช้เป็นสเปกโทรสโกปีช่วงอินฟราเรดย่านใกล้ รามานสเปกโทรสโกปี และ acoustic-resonance spectrometry เป็นต้น รูปที่ 4 เป็นตัวอย่างของการใช้วิธี NIR chemical imaging ในการวิเคราะห์ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญในยาเม็ดตามเวลาจริง โดยตัวอย่างยาเม็ดสามารถวัดและวิเคราะห์ในเวลาเดียวกันกับที่มีกระบวนการผลิต ทั้งแบบระหว่างเม็ด (inter sample) และแบบภายในเม็ดเดียวกัน (intra sample)

(ก)



(ข)



รูปที่ 4 (ก) การใช้ NIR chemical imaging ตรวจวัดยาเม็ดตามเวลาจริง (ข) ภาพถ่ายทางเคมีของ NIR ในการหา content uniformity [ที่มา เอกสารอ้างอิงหมายเลข 33]

ตารางที่ 5 ตัวอย่างการประยุกต์ PAT ในการวิเคราะห์เพื่อควบคุมคุณภาพและการปล่อยผ่านตามเวลาจริง

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Tablet identification using near-infrared spectroscopy (NIRS) for pharmaceutical quality control.	93	2008
Controlled flow-through dissolution methodology: a high-performance system.	94	2008
Content uniformity determination of pharmaceutical tablets using five near-infrared reflectance spectrometers: a process analytical technology (PAT) approach using robust multivariate calibration transfer algorithms.	95	2008
Noncontact photo-acoustic defect detection in drug tablets.	96	2007

ตารางที่ 5 (ต่อ)

การประยุกต์ใช้ประโยชน์	เอกสารอ้างอิง	ปี ค.ศ.
Combined wavelet transform-artificial neural network use in tablet active content determination by near-infrared spectroscopy.	97	2007
A new non-invasive, quantitative Raman technique for the determination of an active ingredient in pharmaceutical liquids by direct measurement through a plastic bottle.	98	2007
Acoustic-resonance spectrometry as a process analytical technology for the quantification of active pharmaceutical ingredient in semi-solids.	99	2006
A quality evaluation strategy for multi-sourced active pharmaceutical ingredient (API) starting materials.	100	2006
Acoustic-resonance spectrometry as a process analytical technology for rapid and accurate tablet identification.	101	2006
Color measurement of a solid active pharmaceutical ingredient as an aid to identifying key process parameters.	102	2006
Characterization of different laser irradiation methods for quantitative Raman tablet assessment.	103	2005
New perspectives for visual characterization of pharmaceutical solids.	104	2004
Near-infrared spectroscopy for the determination of testosterone in thin-film composites.	105	2003

บทสรุป

การใช้ PAT เป็นการเพิ่มคุณภาพผลิตภัณฑ์และลดต้นทุนการผลิต และสนับสนุนการพัฒนาคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งอุตสาหกรรมยาของประเทศสหรัฐอเมริกาและกลุ่มสหภาพยุโรปเริ่มมีการนำ PAT มาใช้ตรวจติดตามคุณภาพกระบวนการผลิตมากขึ้น อย่างไรก็ตามการเริ่มต้นนำแนวทางของ PAT มาประยุกต์ใช้ในประเทศไทยเป็นเรื่องใหม่ที่ต้องอาศัยความรู้ความเข้าใจในหลักการของ PAT เครื่องมือและเทคนิคต่าง ๆ ที่ใช้สำหรับ PAT การเลือกใช้เครื่องมือหรือเทคโนโลยีที่เหมาะสมกับกระบวนการ จึงเป็นเรื่องที่อุตสาหกรรมผู้ผลิตยา วงการทางวิชาการและวิชาชีพ ควรตระหนักและมีการเตรียมความพร้อมในเรื่อง PAT ซึ่งมีแนวโน้มที่จะมีการนำมาประยุกต์ใช้ในการผลิตยาอย่างมากในอนาคตอันใกล้

เอกสารอ้างอิง

1. Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance (online). Available at http://www.fda.gov/Cder/guidance/5815dft.htm (1 September 2009).
2. Rodrigues LO, Alves TP, Cardoso JP, et al. Improving drug manufacturing with process analytical technology. Drugs 2006; 9 (1): 44-8.
3. Scott B, Wilcock A. Process analytical technology in the pharmaceutical industry: a toolkit for continuous improvement. PDA J Pharm Sci Technol. 2006; 60(1): 17-53.
4. Luypaert J, Massart DL, Vander Heyden Y. Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis. Talanta 2007; 72(3): 865-83.
5. Cogdill RP, Anderson CA, Delgado M, et al. Process analytical technology case study: part II. Development and validation of quantitative near-infrared calibrations in support of a process analytical technology application for real-time release. 3rd. AAPS Pharm Sci Tech 2005; 6(2): E273-83.
6. Rantanen J, Wikström H, Turner R, et al. Use of in-line near-infrared spectroscopy in combination with chemometrics for improved understanding of pharmaceutical processes. Anal Chem 2005; 77(2): 556-63.
7. Roggo Y, Chalus P, Maurer L, et al. A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. J Pharm Biomed Anal 2007; 44(3): 683-700.
8. Räsänen E, Sandler N. Near infrared spectroscopy in the development of solid dosage forms. J Pharm Pharmacol 2007; 59(2): 147-59.
9. Reich G Near-infrared spectroscopy and imaging: basic principles and pharmaceutical applications. Adv Drug Deliv Rev 2005; 57(8): 1109-43.
10. Strachan CJ, Rades T, Gordon KC, Rantanen J. Raman spectroscopy for quantitative analysis of pharmaceutical solids. J Pharm Pharmacol 2007; 59(2): 179-92.
11. Rantanen J. Process analytical applications of Raman spectroscopy. J Pharm Pharmacol 2007; 59(2): 171-7.
12. Ueno Y, Ajito K. Analytical terahertz spectroscopy. Anal Sci. 2008 Feb; 24(2): 185-92.
13. Wu H, Heilweil EJ, Hussain AS, et al. Process analytical technology (PAT): quantification approaches in terahertz spectroscopy for pharmaceutical application. J Pharm Sci 2008; 97(2): 970-84.

14. Zeitler JA, Taday PF, Newnham DA, et al. Terahertz pulsed spectroscopy and imaging in the pharmaceutical setting--a review. J Pharm Pharmacol 2007; 59(2): 209-23.
15. Taday PF. Applications of terahertz spectroscopy to pharmaceutical sciences. Philos Transact A Math Phys Eng Sci 2004; 362(1815): 351-63.
16. Gendrin C, Roggo Y, Collet C. Pharmaceutical applications of vibrational chemical imaging and chemometrics: a review. J Pharm Biomed Anal 2008; 48(3): 533-53.
17. Gowen AA, O'Donnell CP, Cullen PJ, et al. Recent applications of Chemical Imaging to pharmaceutical process monitoring and quality control. Eur J Pharm Biopharm 2008; 69(1): 10-22.
18. Varghese I, Cetinkaya C. Noncontact photo-acoustic defect detection in drug tablets. J Pharm Sci 2007; 96(8): 2125-33.
19. Rathore AS, Wood R, Sharma A, et al. Case study and application of process analytical technology (PAT) towards bioprocessing: II. Use of ultra-performance liquid chromatography (UPLC) for making real-time pooling decisions for process chromatography. Biotechnol Bioeng 2008; 101(6): 1366-74.
20. Kourti T. The Process Analytical Technology initiative and multivariate process analysis, monitoring and control. Anal Bioanal Chem 2006; 384(5): 1043-8.]
21. Maltesen MJ, Bjerregaard S, Hovgaard L, et al. Quality by design - Spray drying of insulin intended for inhalation. Eur J Pharm Biopharm 2008; 70(3): 828-38.
22. Dickinson PA, Lee WW, Stott PW, et al. Clinical relevance of dissolution testing in quality by design. AAPS J 2008; 10(2): 380-90.
23. Streefland M, van de Waterbeemd B, Happé H, et al. PAT for vaccines: the first stage of PAT implementation for development of a well-defined whole-cell vaccine against whooping cough disease. Vaccine 2007; 25(16): 2994-3000.
24. Singh B, Kumar R, Ahuja N. Optimizing drug delivery systems using systematic "design of experiments." Part I: fundamental aspects. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 2005; 22(1): 27-105.
25. Sundaram M, Qi Y, Shriver Z, et al. Rational design of low-molecular weight heparins with improved in vivo activity. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100(2): 651-6.
26. Kamada K, Yoshimura S, Murata M, et al. Characterization and monitoring of pseudo-polymorphs in manufacturing process by NIR. Int J Pharm 2009 Feb 23; 368(1-2): 103-8.

27. Sitton G, Srienc F. Mammalian cell culture scale-up and fed-batch control using automated flow cytometry. J Biotechnol 2008; 135(2): 174-80.
28. Rosa SS, Barata PA, Martins JM, et al. Near-infrared reflectance spectroscopy as a process analytical technology tool in Ginkgo biloba extract qualification. J Pharm Biomed Anal 2008; 47(2): 320-7.
29. Triadaphillou S, Martin E, Montague G, et al. Fermentation process tracking through enhanced spectral calibration modeling. Biotechnol Bioeng 2007; 97(3): 554-67.
30. Degerman M, Jakobsson N, Nilsson B. Constrained optimization of a preparative ion-exchange step for antibody purification. J Chromatogr A 2006; 1113(1-2): 92-100.
31. Lin Z, Zhou L, Mahajan A, et al. Real-time endpoint monitoring and determination for a pharmaceutical salt formation process with in-line FT-IR spectroscopy. J Pharm Biomed Anal 2006; 41(1): 99-104.
32. Pöllänen K, Häkkinen A, Reinikainen SP, et al. IR spectroscopy together with multivariate data analysis as a process analytical tool for in-line monitoring of crystallization process and solid-state analysis of crystalline product. J Pharm Biomed Anal 2005; 38(2): 275-84.
33. Lewis EN. The evolution of chemical imaging from a novel technology to a routine laboratory and process analytical technology, EuroPact 2008, 22-25 April 2008, franfurt am Main, Germany.
34. Nageswara Rao R, Kumar Talluri MV, Shinde DD. Simultaneous separation and determination of coenzyme Q(10) and its process related impurities by NARP-HPLC and atmospheric pressure chemical ionization-mass spectrometry (APCI-MS). J Pharm Biomed Anal 2008; 47(2): 230-7.
35. Nageswara Rao R, Narasa Raju A, Narsimha R. Isolation and characterization of process related impurities and degradation products of bicalutamide and development of RP-HPLC method for impurity profile study. J Pharm Biomed Anal 2008; 46(3): 505-19.
36. Rao RN, Raju AN, Narsimha R, Babu GR. Isolation and characterization of process related impurities of olanzapine using HPLC and ESI-MS/MS. J Sep Sci 2008; 31(1): 107-18.
37. Widjaja E, Seah RK. J. Application of Raman microscopy and band-target entropy minimization to identify minor components in model pharmaceutical tablets. Pharm Biomed Anal 2008; 46(2): 274-81.

38. Nageswara Rao R, Kumar Talluri MV, Narasa Raju A, et al. Development of a validated RP-LC/ESI-MS-MS method for separation, identification and determination of related substances of tamsulosin in bulk drugs and formulations. J Pharm Biomed Anal 2008; 46(3): 505-19.
39. Rao RN, Narasaraju A. Rapid separation and determination of process-related substances of paracetamol using reversed-phase HPLC with photo diode array as a detector. Anal Sci 2006; 22(2): 287-92.
40. Novak TJ, Helmy R, Santos I. Liquid chromatography-mass spectrometry using the hydrogen/deuterium exchange reaction as a tool for impurity identification in pharmaceutical process development. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2005; 825(2): 161-8.
41. Michulec M, Wardencki W. Development of headspace solid-phase microextraction-gas chromatography method for the determination of solvent residues in edible oils and pharmaceuticals. J Chromatogr A 2005; 1071(1-2): 119-24.
42. Nageswara Rao R, Nagaraju D, Alvi SN, et al. Development and validation of a liquid chromatographic method for determination of related-substances of mosapride citrate in bulk drugs and pharmaceuticals. J Pharm Biomed Anal 2004; 36(4): 759-67.
43. Rao RN, Nagaraju V. Separation and determination of synthetic impurities of difloxacin by reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Pharm Biomed Anal 2004; 36(4): 729-35.
44. Krishna Reddy KV, Mahender Rao S, Om Reddy G, et al. Isolation and characterization of process-related impurities in linezolid. J Pharm Biomed Anal 2002; 30(3): 635-42.
45. De Beer TR, Vercruysse P, Burggraeve A, et al. In-line and real-time process monitoring of a freeze drying process using Raman and NIR spectroscopy as complementary process analytical technology (PAT) tools. J Pharm Sci 2009 Jan 7. Jan 7. [Epub ahead of print]
46. De Beer TR, Bodson C, Dejaegher B, et al. Raman spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for the in-line monitoring and understanding of a powder blending process. J Pharm Biomed Anal 2008; 48(3): 772-9.

47. Chen ZP, Fevotte G, Caillet A, et al. Advanced calibration strategy for in situ quantitative monitoring of phase transition processes in suspensions using FT-Raman spectroscopy. Anal Chem 2008; 80(17): 6658-65.
48. Chan LW, Tan LH, Heng PW. Process analytical technology: application to particle sizing in spray drying. AAPS Pharm Sci Tech 2008; 9(1): 259-66.
49. Moes JJ, Ruijken MM, Gout E, et al. Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy: blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements. Int J Pharm 2008; 357(1-2): 108-18.
50. Zidan AS, Sammour OA, Hammad MA, et al. Process analytical technology: non-destructive assessment of anastrozole entrapment within PLGA microparticles by near infrared spectroscopy and chemical imaging. J Microencapsul 2008; 25(3): 145-53.
51. Madamba MC, Mullett WM, Debnath S, et al. Characterization of tablet film coatings using a laser-induced breakdown spectroscopic technique. AAPS Pharm Sci Tech 2007; 8(4): E103.
52. Zidan AS, Habib MJ, Khan MA. Process analytical technology: nondestructive evaluation of cyclosporine A and phospholipid solid dispersions by near infrared spectroscopy and imaging. J Pharm Sci 2008; 97(8): 3388-99.
53. De Beer TR, Allesø M, Goethals F, et al. Implementation of a process analytical technology system in a freeze-drying process using Raman spectroscopy for in-line process monitoring. Anal Chem 2007; 79(21): 7992-8003.
54. Luukkonen P, Fransson M, Björn IN, et al. Real-Time assessment of granule and tablet properties using in-line data from a high-shear granulation process. J Pharm Sci 2008; 97(2): 950-9.
55. Wu H, Heilweil EJ, Hussain AS, Khan MA. Process analytical technology (PAT): quantification approaches in terahertz spectroscopy for pharmaceutical application. J Pharm Sci 2008; 97(2): 970-84.
56. Hamad ML, Ellison CD, Khan MA, et al. Drug product characterization by macropixel analysis of chemical images. J Pharm Sci 2007; 96(12): 3390-401.
57. Bodson C, Rozet E, Ziemons E, et al. Validation of manufacturing process of Diltiazem HCl tablets by NIR spectrophotometry (NIRS). J Pharm Biomed Anal 2007; 45(2): 356-61.
58. Wu H, Heilweil EJ, Hussain AS, et al. Process analytical technology (PAT): effects of instrumental and compositional variables on terahertz spectral data quality to

characterize pharmaceutical materials and tablets. Int J Pharm 2007; 343(1-2): 148-58.

59. Li W, Cunningham J, Rasmussen H, Winstead D. A qualitative method for monitoring of nucleation and granule growth in fluid bed wet granulation by reflectance near-infrared spectroscopy. J Pharm Sci 2007; 96(12): 3470-7.
60. Zillies JC, Zwiorek K, Winter G, et al. Method for quantifying the PEGylation of gelatin nanoparticle drug carrier systems using asymmetrical flow field-flow fractionation and refractive index detection. Anal Chem 2007; 79(12): 4574-80.
61. Shah RB, Tawakkul MA, Khan MA. Process analytical technology: chemometric analysis of Raman and near infra-red spectroscopic data for predicting physical properties of extended release matrix tablets. J Pharm Sci 2007; 96(5):1356-65.
62. Ghorab MK, Chatlapalli R, Hasan S, et al. Application of thermal effusivity as a process analytical technology tool for monitoring and control of the roller compaction process. AAPS Pharm Sci Tech 2007; 8(1): 23.
63. Rao R, Narasa Raju A. Simultaneous separation and determination of process-related substances and degradation products of venlafaxine by reversed-phase HPLC. J Sep Sci 2006; 29(18): 2733-44.
64. Tang XC, Nail SL, Pikal MJ. Evaluation of manometric temperature measurement (MTM), a process analytical technology tool in freeze drying, part III: heat and mass transfer measurement. AAPS Pharm Sci Tech 2006; 7(4): 97.
65. Tang XC, Nail SL, Pikal MJ. Evaluation of manometric temperature measurement, a process analytical technology tool for freeze-drying: part II measurement of dry-layer resistance. AAPS Pharm Sci Tech 2006; 7(4): 93.
66. Benedetti C, Abatzoglou N, Simard JS, et al. Cohesive, multicomponent, dense powder flow characterization by NIR. Int J Pharm 2007; 336(2): 292-301.
67. Shekunov BY, Chattopadhyay P, Tong HH, et al. Particle size analysis in pharmaceutics: principles, methods and applications. Pharm Res 2007; 24(2): 203-27.
68. Kuentz M, Rothenhäusler B, Röthlisberger D. Time domain 1H NMR as a new method to monitor softening of gelatin and HPMC capsule shells. Drug Dev Ind Pharm 2006; 32(10): 1165-73.
69. Zeitler JA, Shen Y, Baker C, et al. Analysis of coating structures and interfaces in solid oral dosage forms by three dimensional terahertz pulsed imaging. J Pharm Sci 2007; 96(2): 330-40.

70. De Beer TR, Baeyens WR, Ouyang J, et al. Raman spectroscopy as a process analytical technology tool for the understanding and the quantitative in-line monitoring of the homogenization process of a pharmaceutical suspension. Analyst 2006; 131(10): 1137-44.
71. El-Hagrasy AS, Chang SY, Kiang S. Evaluation of risk and benefit in the implementation of near-infrared spectroscopy for monitoring of lubricant mixing. Pharm Dev Technol 2006; 11(3): 303-12.
72. Blanco M, Alcalá M, González JM, et al. A process analytical technology approach based on near infrared spectroscopy: tablet hardness, content uniformity, and dissolution test measurements of intact tablets. J Pharm Sci 2006; 95(10): 2137-44.
73. Planinsek O, Planinsek D, Zega A, et al. Surface analysis of powder binary mixtures with ATR FTIR spectroscopy. Int J Pharm 2006; 319(1-2): 13-9.
74. Otsuka M, Yamane I. Prediction of tablet hardness based on near infrared spectra of raw mixed powders by chemometrics. J Pharm Sci 2006; 95(7): 1425-33.
75. Paris I, Janoly-Dumenil A, Paci A, et al. Near infrared spectroscopy and process analytical technology to master the process of busulfan paediatric capsules in a university hospital. J Pharm Biomed Anal 2006; 41(4): 1171-8.
76. Tang X, Nail SL, Pikal MJ. Evaluation of manometric temperature measurement, a process analytical technology tool for freeze-drying: part I, product temperature measurement. AAPS Pharm Sci Tech 2006; 7(1): E14.
77. Lagarce F, Garcion E, Faisant N, et al. Development and characterization of interleukin-18-loaded biodegradable microspheres. Int J Pharm 2006; 314(2): 179-88.
78. El-Hagrasy AS, D'Amico F, Drennen JK. A Process Analytical Technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part I: D-optimal design for characterization of powder mixing and preliminary spectral data evaluation. J Pharm Sci 2006; 95(2): 392-406.
79. El-Hagrasy AS, Delgado-Lopez M, Drennen JK. A Process Analytical Technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending: Part II: Qualitative near-infrared models for prediction of blend homogeneity. J Pharm Sci 2006; 95(2): 407-21.
80. El-Hagrasy AS, Drennen JK. A Process Analytical Technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part III: Quantitative

near-infrared calibration for prediction of blend homogeneity and characterization of powder mixing kinetics. J Pharm Sci 2006; 95(2): 422-34.

81. Sandler N, Rantanen J, Heinämäki J, et al. Pellet manufacturing by extrusion-spheronization using process analytical technology. AAPS Pharm Sci Tech 2005; 6(2): E174-83.
82. Rantanen J, Wikström H, Rhea FE, et al. Improved understanding of factors contributing to quantification of anhydrate/hydrate powder mixtures. Appl Spectrosc 2005; 59(7): 942-51.
83. Roggo Y, Jent N, Edmond A, et al. Characterizing process effects on pharmaceutical solid forms using near-infrared spectroscopy and infrared imaging. Eur J Pharm Biopharm 2005; 61(1-2): 100-10.
84. Hausman DS, Cambron RT, Sakr A. Application of on-line Raman spectroscopy for characterizing relationships between drug hydration state and tablet physical stability. Int J Pharm 2005; 299(1-2): 19-33.
85. Islam MT, Rodríguez-Hornedo N, Ciotti S, et al. The potential of Raman spectroscopy as a process analytical technique during formulations of topical gels and emulsions. Pharm Res 2004; 21(10): 1844-51.
86. Korczynski MS. The integration of process analytical technologies, concurrent validation, and parametric release programs in aseptic processing: Parenteral Drug Association. PDA J Pharm Sci Technol 2004; 58(4): 181-91.
87. Zhang GG, Law D, Schmitt EA, et al. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. Adv Drug Deliv Rev 2004; 56(3): 371-90.
88. Lai CK, Cooney CC. Application of a fluorescence sensor for miniscale on-line monitoring of powder mixing kinetics. J Pharm Sci 2004; 93(1): 60-70.
89. Davis TD, Morris KR, Huang H, et al. In situ monitoring of wet granulation using online X-ray powder diffraction. Pharm Res 2003; 20(11): 1851-7.
90. Gourvénec S, Lamotte C, Pestiaux P, et al. Use of the orthogonal projection approach (OPA) to monitor batch processes. Appl Spectrosc 2003; 57(1): 80-7.
91. Betz G, Junker-Bürgin P, Leuenberger H. Batch and continuous processing in the production of pharmaceutical granules. Pharm Dev Technol 2003; 8(3): 289-97.
92. Hicks MB, Zhou GX, Lieberman DR, et al. In situ moisture determination of a cytotoxic compound during process optimization. J Pharm Sci 2003; 92(3): 529-35.

93. Alvarenga L, Ferreira D, Altekruse D, et al. Tablet identification using near-infrared spectroscopy (NIRS) for pharmaceutical quality control. J Pharm Biomed Anal 2008; 48(1): 62-9.
94. Stevens LE, Missel PJ, Weiner AL. Controlled flow-through dissolution methodology: a high-performance system. Pharm Dev Technol 2008; 13(2): 135-53.
95. Sulub Y, LoBrutto R, Vivilecchia R, et al. Content uniformity determination of pharmaceutical tablets using five near-infrared reflectance spectrometers: a process analytical technology (PAT) approach using robust multivariate calibration transfer algorithms. Anal Chim Acta 2008; 611(2): 143-50.
96. Varghese I, Cetinkaya C. Noncontact photo-acoustic defect detection in drug tablets. J Pharm Sci 2007; 96(8): 2125-33.
97. Chalus P, Walter S, Ulmschneider M. Combined wavelet transform-artificial neural network use in tablet active content determination by near-infrared spectroscopy. Anal Chim Acta 2007; 591(2): 219-24.
98. Kim M, Chung H, Woo Y, et al. A new non-invasive, quantitative Raman technique for the determination of an active ingredient in pharmaceutical liquids by direct measurement through a plastic bottle. Anal Chim Acta 2007; 587(2): 200-7.
99. Medendorp J, Buice RG Jr, Lodder RA. Acoustic-resonance spectrometry as a process analytical technology for the quantification of active pharmaceutical ingredient in semi-solids. AAPS Pharm Sci Tech 2006; 7(3): 59.
100. Gavin PF, Olsen BA, Wirth DD, Lorenz KT. A quality evaluation strategy for multi-sourced active pharmaceutical ingredient (API) starting materials. J Pharm Biomed Anal 2006; 41(4): 1251-9.
101. Medendorp J, Lodder RA. Acoustic-resonance spectrometry as a process analytical technology for rapid and accurate tablet identification. AAPS Pharm Sci Tech 2006; 7(1): E25.
102. Oram PD, Strine J. Color measurement of a solid active pharmaceutical ingredient as an aid to identifying key process parameters. J Pharm Biomed Anal 2006; 40(4): 1021-4.
103. Johansson J, Pettersson S, Folestad S. Characterization of different laser irradiation methods for quantitative Raman tablet assessment. J Pharm Biomed Anal 2005; 39(3-4): 510-6.
104. Laitinen N, Antikainen O, Rantanen J, et al. New perspectives for visual characterization of pharmaceutical solids. J Pharm Sci 2004; 93(1): 165-76.
105. Fountain W, Dumstorf K, Lowell AE, et al. Near-infrared spectroscopy for the determination of testosterone in thin-film composites. J Pharm Biomed Anal 2003; 33(2): 181-9.

คำถาม

1. ข้อใดต่อไปนี้ ไม่ใช่ชุดเครื่องมือของ PAT
    1. การวิเคราะห์กระบวนการ
    2. เครื่องมือควบคุมกระบวนการ
    3. การประสานงานกระบวนการ
    4. การปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง
    5. ระบบการบริหารความรู้และสารสนเทศ

2. ข้อใดต่อไปนี้ ไม่ใช่ลักษณะทางอุดมคติของเทคนิควิธีที่ใช้ใน PAT
    1. วิธีที่ไม่บุกรุก
    2. วิธีที่ไม่ทำลาย
    3. ใช้เวลาสั้น รวดเร็ว
    4. มีความปลอดภัย
    5. มีราคาแพง

3. วิธีวิเคราะห์ที่นิยมมากที่สุดสำหรับ PAT ในปัจจุบัน คือ
    1. Near-infrared spectroscopy และ Raman spectroscopy
    2. Near-infrared spectroscopy และ LC-MS
    3. Near-infrared spectroscopy และ Terahertz spectroscopy
    4. Raman spectroscopy และ Terahertz spectroscopy
    5. Raman spectroscopy และ Photo- acoustic system

4. วิธีใดต่อไปนี้เป็นที่นิยมในปัจจุบัน สำหรับการเชื่อมต่อกับเทคนิคการวิเคราะห์ที่มีอยู่สำหรับ PAT
    1. Fourier Transform
    2. Chemical Imaging
    3. Mass spectrometry
    4. Quadrupole
    5. Interferometric detection

5. การประยุกต์ PAT สำหรับการวิเคราะห์สารปนเปื้อน ส่วนมากใช้วิธีใดต่อไปนี้ในการวิเคราะห์
    1. Near-infrared spectroscopy
    2. Raman spectroscopy
    3. Photo- acoustic system
    4. Terahertz spectroscopy
    5. Liquid chromatography

6. ข้อใดต่อไปนี้ ไม่ใช่การประยุกต์ PAT ในการวิเคราะห์ตรวจติดตามกระบวนการผลิต

1. การทำแกรนูล
2. การเคลือบเม็ดยา
3. การตรวจสอบแหล่งผลิตวัตถุดิบ
4. กระบวนการทำแห้งเยือกแข็ง
5. การเปลี่ยนเฟสของยาแขวนตะกอน

7. การประยุกต์ PAT ในการออกแบบผลิตภัณฑ์และกระบวนการ ส่วนใหญ่ใช้เครื่องมือใดต่อไปนี้

1. Real time release
2. Statistical process control
3. Six sigma
4. Design of experiment
5. Knowledge management

8. วิธีใดต่อไปนี้เหมาะกับการปล่อยผ่านตามเวลาจริง

1. UPLC
2. NIR-CI
3. LC-MS
4. ^{1}H NMR
5. ไม่มีข้อถูก

9. วิธีใดต่อไปนี้สามารถใช้ในการตรวจติดตามการสกัดสารสกัดสมุนไพร

1. HPTLC
2. NIR
3. LC-MS
4. Raman spectroscopy
5. ถูกทุกข้อ

10. วิธีใดต่อไปนี้ไม่สามารถวิเคราะห์การผสมยาและการทำแกรนูลได้

1. X-ray powder diffraction
2. ATR FTIR
3. LC-MS
4. NIR
5. fluorescence sensor

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 5 เดือนมกราคม 2553
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

Role of NADPH Oxidase and GSH in Cystic Fibrosis

เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร. นุชจิรา พงศ์นิมิตประเสริฐ
ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

รหัส 1-000-SPU-000-1001-04
จำนวน 2.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง: 22 มกราคม 2553
วันที่หมดอายุ: 22 มกราคม 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ได้ความรู้เกี่ยวกับโรค cystic fibrosis
2. เพื่อให้ทราบบทบาทของ NADPH oxidase และ GSH ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของ cystic fibrosis

Abstract

Cystic fibrosis (CF), an autosomal recessive disorder that is resulted from mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, leading to a reduction in apical membrane chloride transport. The mechanism of CF has been the subject of debate that it may be associated with nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidases and depletion of glutathione (GSH). NADPH oxidases are proteins that transfer electrons across biological membrane, resulting in the reactive oxygen species (ROS) production and play a key role in host defenses in CF. Depletion of GSH in CF because of defect in CFTR may alter GSH availability by modulating epithelial GSH transport, and then contributes to an imbalance in the antioxidant defense and results in oxidative stress. These effects can make cells damage from ROS.

Keywords: Cystic fibrosis, NADPH oxidases, GSH

Cystic Fibrosis (CF)

CF is the most common lethal genetic disorder in Caucasians, which is caused by mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), gene locates on chromosome 7. In CF patients, pulmonary disease is the major cause of morbidity and mortality, which resulting from respiratory complications, such as mucus plugging, frequent bacterial infections and declining lung function over time. The most common cause of death is respiratory failure secondary to *Pseudomonas aeruginosa* infections.[1,2,3]

The CFTR gene was first discovered in 1989 and currently, more than 1000 mutations within the CFTR gene have been identified. CFTR is known to be a temperature-sensitive, cAMP-mediated chloride channel that is found in the exocrine glands, secretory epithelia and airway epithelial cells. The CFTR also directly regulates other ion channels, such as the outwardly rectifying chloride channel (ORCC) and the amiloride-sensitive sodium channel (ENaC), thereby playing a major role in the control of ion and water balance in body tissues. Elevated sweat chlorides, pancreatic exocrine insufficiency, and chronic sinopulmonary inflammation and infection are common features of CF. This a multi-organ disease reflects the consequences of mutations in the CFTR gene. The most common mutation is the deletion of phenyalanine at position 508 (ΔF508), which is found on 70% of CF alleles and identified in 50% CF patients. This mutation results in an immature protein that is not fully glycosylated, and instead, is ubiquitinated and targeted in the ER for subsequent proteolytic degradation. Approximately 99% of the ΔF508 proteins are degraded in a pre-Golgi compartment, thus never reaching the cell surface. However, a small amount of ΔF508 CFTR has been shown to reach the plasma membrane of certain tissues *in vivo* and can caused abnormality in several organs, especially the lungs.[2,4,5,6,7]

The molecular mechanisms of pulmonary infection and lung damage have been the subject of debate. They may involve in excessive reactive oxygen species (ROS) which play a role in host defense. Furthermore, they may associate with decrease in glutathione (GSH) level that leading to an oxidative stress and resulted in cell damage. ROS are normally generated from phagocytic cells. Activating these cells undergo a respiratory burst discharging superoxide as a result of stimulation of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases (NADPH oxidases: NOX). Then, superoxide dismutase (SOD) will catalyze the conversion of superoxide into hydrogen peroxide and

then change to hypochlorus acid. Hypochlorus acid is the major oxidant produced by phagocytic cells, and is the potential cause of tissue injury.[8,9,10]

NADPH oxidases

It was found In 1933 that phagocytic cells, mainly the polymorphonuclear neutrophil (PMN), showed markedly increased oxygen consumption, or a respiratory burst, during phagocytosis which was postulated to be related to an increased energy demand for the phagocytic process. In inflammation, neutrophils appeared to be the principal phagocytic cells, which associated with host defense. Activated neutrophils utilize molecular oxygen to kill microbial pathogens. The immense rise in oxygen consumption and the associated production of oxygen-free radicals are designated "respiratory burst" that are catalyzed by NADPH oxidases.[11,12]

The NOX family NADPH oxidases are the proteins that transfer electrons across biological membranes. In general, the electron acceptor is oxygen and the product of the electron transfer reaction is superoxide. Therefore, the biological function of NOX enzymes is the ROS production. Thereby the NOX family consists of 7 members: NOX1, NOX2 (gp91^{phox}), NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1, and DUOX2. All of them share a core structure consisting of 6 transmembrane domains with two heme binding regions, and a long cytoplasmic C-terminus containing falvin adenine dinucleotide (FAD) and NADPH-binding regions.[13,14]

NOX2 (gp91^{phox})

The phagocyte NADPH oxidases (NOX) is a multicomponent enzyme that transfers electrons from cytoplasmic NADPH onto extracellular (or intraphagosomal) molecular oxygen, resulting in superoxide generation. The overall reaction catalyzed by this enzyme is:

$$NADPH + 2\ O_2 \longrightarrow NADP^+ + 2\ O_2^- + H^+$$

The electron transfer from NADPH to oxygen is a multistep process, during which the electrons are transported sequentially along several moieties of the oxidase:[15]

$$NADPH \longrightarrow FAD \longrightarrow 2\ Heme \longrightarrow 2\ O_2$$

This NOX2 consists of the flavocytochrome b_{558}, which is a heme-binding heterodimer composed of a large (gp91^{phox}) and a small (p22^{phox}) subunit. In 6 transmembrane of gp91^{phox} subunit consists of N terminus and C-terminal portion, containing the FAD and NADPH binding domains that are essential for activity. The control of oxidase activation is the recruitment of regulatory proteins to the

flavocytochrome, including the $p40^{phox}$, $p47^{phox}$ and $p67^{phox}$, of which $p47^{phox}$ and $p67^{phox}$ are essential for activity. Thus, $gp91^{phox}$ contains the entire transmembrane redox machinery, in which electrons are transferred from NADPH on the cytoplasmic side via FAD and two hemes to molecular oxygen in the extracellular or intraphagosomal space.[16,17]

NADPH oxidase activity

The NOX core enzyme comprises five components: $p40^{phox}$ (*phox* for phagocyte oxidase), $p47^{phox}$, $p67^{phox}$, $p22^{phox}$ and $gp91^{phox}$. In the resting cell, $p40^{phox}$, $p47^{phox}$ and $p67^{phox}$ exist in the cytosol as a complex. On the other hand, $p22^{phox}$ and $gp91^{phox}$ are located in the membranes of secretory vesicles where they occur as a heterodimeric flavohemoprotein (cytochrome b_{558}). When the resting cell is exposed to any of a wide variety of stimuli, the cytosolic component $p47^{phox}$ becomes heavily phosphorylated and the entire cytosolic complex migrates to the membrane, where it associates with cytochrome b_{558} to assemble the active oxidase. It can transfer electrons from the NADPH to oxygen by means of its electron-carrying prosthetic groups, its flavin and then its heme group(s). Activation requires the participation of two low-molecular-weight guanine nucleotide-binding proteins: Rac2, which in the resting cell is located in the cytoplasm in a dimeric complex with Rho-GDI. During activation, Rac2 binds guanosine triphosphate (GTP) and migrates to the membrane along with the core cytosolic complex. When phagocytosis takes place, the plasma membrane is internalized as the wall of the phagocytic vesicle, with the enzyme pours O_2^- into the vesicle, and the rapid conversion of this O_2^- into its successor products bathes the internalized target in a lethal mixture of corrosive oxidants (Figure 1).[18]

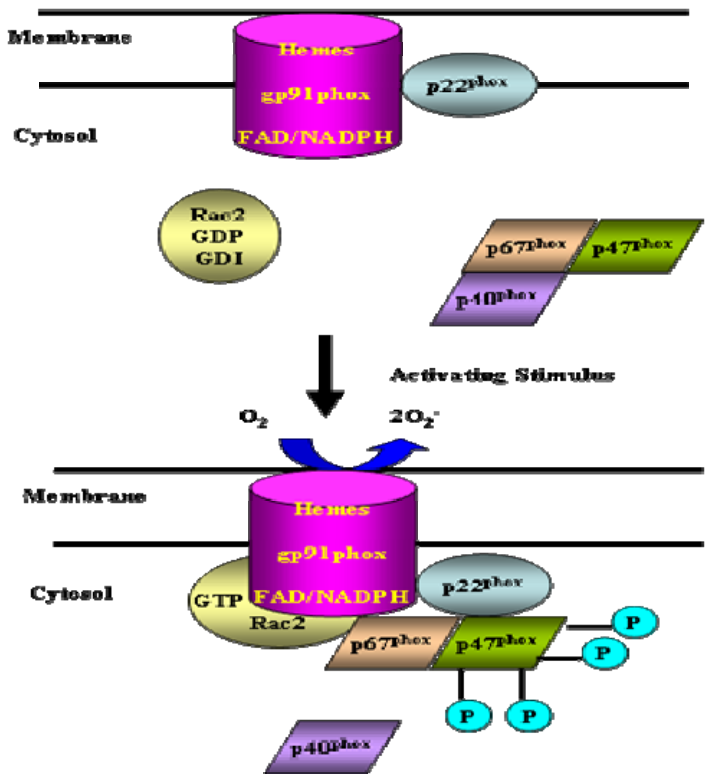


Figure 1 Activation and assembly of the phagocyte NADPH oxidase (Adapted from Bokoch and Dieboid, 2002).[19]

NADPH oxidase and host defense

The action of host defense apparatus is its ability to produce a group of highly reactive oxidizing agents, including oxidized halogens, oxidizing radicals, and singlet oxygen to kill the microbial. The phagocytes (neutrophils, eosinophils, and mononuclear phagocytes) and B lymphocytes generate superoxide, which is the precursor of reactive oxidants. Thereby, the phagocyte NADPH oxidases play a key role in host defense by generating large amounts of O_2^- and other ROS that call as the respiratory burst.[20,21,22]

The non phagocytic NOX1-5/DUOX1-2 enzymes participate in an NADPH oxidase activity in some non phagocytic cell (NOX1-5/DUOX1-2), generating ROS in intra and extra-cellular medium. New insights have been brought by the study of the role of NADPH oxidases in human airway epithelial cells. Investigations of a panel of tissues revealed the high expression of Dual oxidase 1-2 in whole lung as showed by Schwarzer and colleagues (2004) in human tracheal surface epithelium where both DUOX1-2 are expressed at levels 1000x fold superior to other NOX isoforms and thus represent the major NOX's isoforms in airway epithelial cells. Concerning their functions, Matt and coworkers (2005) have shown that Dual oxidase 1 plays a critical role in

mucin expression through Protein Kinase C (PKC) signalling pathway. In the same manner, Yan and colleagues (2008) have recently reported that the bacterium *P. aeruginosa* uses ROS to up-regulate mucin expression via a PKC-NADPHoxidase signalling pathway in human airway epithelial cells. In a recent paper, Moskwa and coworkers (2007) have presented a novel host defense system of normal airways that implies the Dual oxidases as H_2O_2 generating enzyme which permits the formation of the bactericidal hypothiocyanite ($OSCN^-$) from the red-ox system ($OSCN^-/SCN^-$). Moreover, in CF airway epithelium $OSCN^-$ is diminished due to a CFTR-dependent defect in SCN^- secretion, which leads to a collapse of the oxidative antimicrobial mechanism. They have demonstrated for the first time that CFTR is critical for this transepithelial SCN^- secretion process. As the oxidative antimicrobial system is inactive in CF cells, they suggest a new cellular and molecular basis for defective airway immunity in cystic fibrosis.[23,24,25,26]

Glutathione (GSH)

The tripeptide L-γ-glutamyl-L-cysteinyl-glycine (γ-L-Glu-L-Cys-Gly), or GSH plays a major role in maintaining intracellular reduction-oxidation (redox) balance and regulating signalling pathways augmented by oxidative stress. GSH is the most abundant low molecular weight thiol-containing substance in cells, is synthesized from glutamate, cysteine, and glycine.[27,28,29] GSH plays an important roles in proliferation of lymphocytes, spermatogenesis and cytokine production. It serves as an important antioxidant defenses for ROS and electrophilic compounds. GSH has been implicated in immune modulation and inflammatory responses. It has been shown to be critical to the lungs' antioxidant defenses. Alterations in reduced GSH levels in the lung have been displayed in various inflammatory conditions. A low GSH concentration in the lung may contribute to an imbalance between oxidants and antioxidants and may amplify inflammatory responses and potentiate lung damage.[30,31]

The mechanisms of GSH-related inflammation have shown by the ability of oxidative stresses or changes in the intracellular GSH redox status to trigger signal transduction and hence the transcription of specific genes via the activation of redox-sensitive transcription factors. Protective antioxidant genes are induced by modulation of cellular GSH/GSSG levels in response to various oxidative stresses, including inflammatory mediators in lung cells. Therefore, modulation of GSH redox status causes increased gene expression of both proinflammatory genes via activator protein-1 (AP-1) and nuclear factor-keppa B (NF-kB), and also activation of antioxidant-protective genes.

The balance may exist between pro- and anti-inflammatory gene expression related to GSH redox status in response to oxidative stress and during inflammation. Theses effects may lead to cell injury or protection against the injurious events of inflammation (Figure 2).[31]

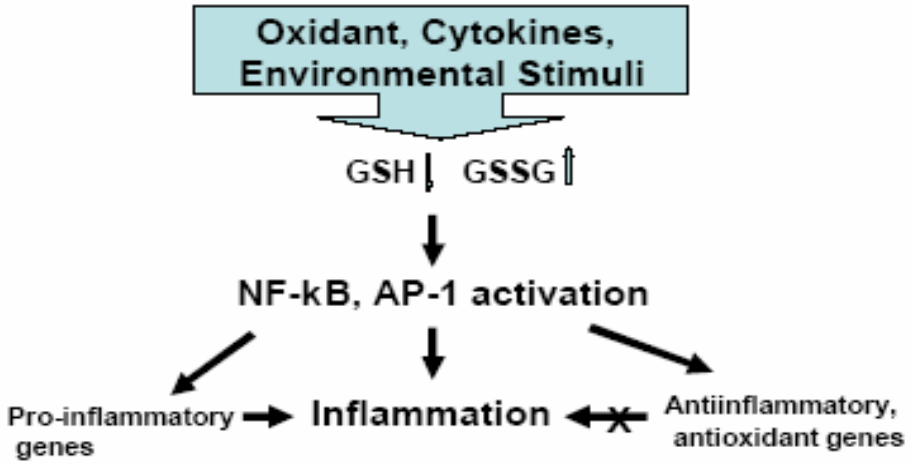


Figure 2 GSH/GSSG-related inflammation
(Adapted from Rahman and Macnee, 2000)[31]

Role of GSH in cystic fibrosis

CF is characterized by progressive GSH deficiency. The defect in CFTR may alter GSH availability in cells. The study of Henrion-Caude and colleagues (2002) showed that CFTR modulated epithelial GSH transport, and recent findings have shown that CFTR genetic defects induce a decrease in the concentrations of GSH, which contributes to an imbalance in the antioxidant defense.[32] Reduction of intracellular GSH may result in oxidative stress, making cells less able to resist cell damage from electrophiles. Reduction of GSH can alter the profile of important inflammatory mediators.[33] GSH is also an important antioxidant in the lung, and the GSH concentration is greatly reduced in airway surface fluid of CF patients. These defects can be attributed directly to missing or defective CFTR channels, because the GSH in the lung epithelial lining fluid of CFTR-deficient mice is decreased by half, compared with that in wild-type mice.[34] CFTR maintains a cellular homeostatic balance of ions, including sodium, chloride and GSH. The presence of GSH in the lung provides a sensor system for maintaining surfactant production, as well as a trigger for inflammation. Cellular GSH deficiency has been associated with an increased NF-kB transcription, which participates in the inflammatory cytokines regulation. Reduced GSH levels lead to inflammation, a hallmark of CF and oxidative stress that can result in

damage to cell membrane, cellular proteins and DNA.[35] Childer and colleagues (2007) have displayed apoptosis sensitivity could be correlated to GSH levels. While a reduced intracellular state is normal in epithelial cells, during the process of apoptosis, depletion of GSH is required and it has been repeatedly demonstrated that CF appear to have a defect in the process of normal cell death.[36]

Conclusion

In summary, the ROS and an oxidative stress in CF may associate with NADPH oxidases and depletion of GSH, which is related to apoptosis. The finding NOX in CF is correlated to host defense via inflammation and also ROS production. Moreover, the depletion of GSH in CF that may involve in defective CFTR can result in oxidative stress, making cells less able to resist cell damage. The defective CFTR may participate in an early phase of inflammation. With the discovery of NOX as a source of ROS generation and depletion of GSH, a very exciting area has begun, paving the way to more thorough understanding of ROS-production process, especially in CF. The exact function of non-phagocytic NOX proteins and molecular mechanism of reduced GSH remain to be explored.

References

1. Pilewski JM, Frizzell RA. Role of CFTR in airway disease. Physiological Reviews 1999; 79: S215-S255.
2. Baconnais S, Delavoie F, Zahm JM, et al. Abnormal ion content, hydration and granule expansion of the secretory granules from cystic fibrosis airway glandular cells. Experimental Cell Research 2005; 309: 296-304.
3. Kellerman D, Evans R, Mathews D, et al. Inhaled P_2Y_2 receptor agonists as a treatment for patients with cystic fibrosis lung disease. Advanced Drug Delivery Reviews 2002; 54: 1463-74.
4. Kiechle FL, Holland-Staley CA. Genomics, transcriptomics, proteomics, and numbers. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 1089-97.
5. Chmiel JF, Davis PB. State of the art: why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection? Respiratory Research 2003; 4: 1-12.
6. Powell K, Zeitlin PL. Therapeutic approaches to repair defects in ΔF508 CFTR folding and cellular targeting. Advanced Drug Delivery Reviews 2002; 54: 1395-1408.

7. Boucher RC. An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. Advanced Drug Delivery Reviews 2002; 54: 1359-71.
8. Dakin CJ, Numa AH, Wang H, et al. Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 904-10.
9. Turan NLN, Ryrek A, Tuncay D, et al. Hypochlorous acid-induced responses in sheep isolated pulmonary artery rings. Pharmacological Research 2000; 41: 589-96.
10. Geiszt M, Leto TL. The Nox family of NAD(P)H oxidases: Host defense and beyond. The Journal of Biological Chemistry 2004; 279: 51715-8.
11. Sheppard FR, Kelher MR, Moore EE, et al. Structural organization of the neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation. Journal of Leukocyte Biology 2005; 78: 1025-42.
12. Schumann MA, Leung CC, Raffin TA. Activation of NADPH-oxidase and its associated whole-cell H^+ current in human neutrophils by recombinant human tumor necrosis factor α and formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine. The Journal of Biological Chemistry 1995; 270: 13124-32.
13. Bedard K, Krause K-H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. Physiol Rev 2007; 87: 245-313.
14. Krause K-H. Tissue distribution and putative physiological function of NOX family NADPH oxidase. Jpn J Infect Dis 2004; 57: S28-S29.
15. Roos D, Van Bruggen R, Meischl C. Oxidative killing of microbes by neutrophils. Microbes and Infection 2003; 5: 1307-15.
16. Hordijk PL. Regulation of NADPH oxidase: The role of Rac proteins. Circulation Research 2006; 98: 453-62.
17. Sumimoto H, Miyano K, Takeya R. Molecular composition and regulation of the NOX family NADPH oxidases. Biochemical and Biophysical Research Communications 2005: 1-10.
18. Babior BM. NADPH oxidase: an update. Blood 1999; 93: 1464-76.
19. Bokoch GM, Dieboid BA. Current molecular models for NADPH oxidase regulation by Rac GTPase. Blood 2002; 100(8): 2692-6.
20. Chanock SJ, El-Benna J, Smith RM, et al. The respiratory burst oxidase. The Journal of Biological Chemistry 1994; 269: 24519-22.

21. Dang Pham M-C, Elbim C, Marie J-C, et al. Anti-inflammatory effect of interleukin-10 on human neutrophil respiratory burst involves inhibition of GM-CSF-induced $p47^{phox}$ phosphorylation through a decrease in ERK1/2 activity. The FASEB Journal 2006; 20: E698-E709.
22. El-Benna J, Faust LRP, Johnson JL, et al. Phosphorylation of the respiratory burst oxidase subunit $p47^{phox}$ as determined by two-dimensional phosphopeptide mapping. The Journal of Biological Chemistry 1996; 271: 6374-8.
23. Schwarzer C, Machen TE, Illek B, et al. NADPH Oxidase-dependent acid production in airway epithelial cells. The Journal of Biological Chemistry 2004; 279: 36454-61.
24. Matt X, Shao MX, Nadel JA. Dual oxidase 1-dependent MUC5A5 mucin expression in cultured human airway epithelial cells PNAS 2005; 102: 767-72.
25. Yan F, Li W, Jono H, et al. Reactive oxygen species regulate Pseudomonas aeruginosa LPS induced MUC5AC mucin expression via PKC-NADPH oxidase-ROS-TGF6alpha signaling pathways in human epithelial cells Biochem Biophysic Res_Commun 2008; 366: 513-9.
26. Moskwa P, Lorentzen D, Exoffon KJDA, et al. A novel host defense system of airways is defective in cystic fibrosis. Am J Respire crit care Med 2007; 175: 174-83.
27. Bharath S, Hsu M, Kaur D, et al. Glutathione, iron and parkinson's disease. Biochemical Pharmacology 2002; 64: 1037-48.
28. Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and Nutrition. Nutrition 2002; 18: 872-9.
29. Hddad JJ, and Harb HL. L-γ-Glutamyl-L-cysteinyl-glycine (glutathione; GSH) and GSH-related enzymes in the regulation of pro- and anti-inflammatory cytokines: a signaling transcriptional scenario for redox(y) immunologic sensor(s)? Molecular Immunology 2005; 42: 987-1014.
30. Wu G, Fang Y-Z, Yang S, et al. Turner ND Glutathione metabolism and its implications for health. J Nutr 2004; 134: 489-92.
31. Rahman I, Macnee W. Regulation of redox glutathione levels and gene transcription in lung inflammation: Therapeutic approaches. Free Radical Biology & Medicine 2000; 28: 1405-20.

32. Henrion-Caude A, Flamant C, Roussey M, et al. Liver disease in pediatric patients with cystic fibrosis is associated with glutathione S-transferase P1 polymorphism. HEPATOLOGY 2002; 36: 913-7.
33. Lantz RC, Lemus R, Lange RW, et al. Rapid reduction of intracellular glutathione in human bronchial epithelial cells exposed to occupational levels of toluene diisocyanate. Toxicological Sciences 2001; 60: 348-55.
34. Jungas T, Motta I, Duffieux F, et al. Glutathione level and BAX activation during apoptosis due to oxidative stress in cells expressing wild-type and mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. The Journal of Biological Chemistry 2002; 277: 27912-18.
35. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. Biomedicine & Pharmacotherapy 2003; 57: 145-55.

คำถาม

1. Cystic fibrosis เป็นโรคเกี่ยวกับอวัยวะใด
    1. Pulmonary disease
    2. Liver disease
    3. Heart disease
    4. Brain
    5. Blood

2. Cystic fibrosis เกิดจากการบกพร่องที่ gene ใด
    1. ORCC
    2. ENaC
    3. CFTR
    4. CFTE
    5. CFTY

3. ข้อใดไม่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิด Cystic fibrosis
    1. ROS production
    2. GSH depletion
    3. Apoptosis
    4. Inflammation
    5. Sodium channel

4. ข้อใดไม่เกี่ยวข้องกับ NADPH oxidases
    1. Respiratory burst
    2. ROS generation
    3. Inflammation
    4. GSH depletion
    5. Electron transfer

5. ข้อใดไม่เกี่ยวข้องกับ NADPH oxidase
    1. DUOX
    2. FAD
    3. $gp91^{phox}$
    4. NOX6
    5. NOX1

6. องค์ประกอบใดสำคัญในการทำงานของ NADPH oxidases

1. $P67^{phox}$
2. $p47^{phox}$
3. $p40^{phox}$
4. $p22^{phox}$
5. $p21^{phox}$

7. ข้อใดคือบทบาทของ NADPH oxidases ใน cystic fibrosis

1. Host defense
2. Osteoarthritis
3. Edema
4. Trauma
5. Autoimmune

8. ข้อใดไม่เกี่ยวข้องกับ GSH deficiency

1. เพิ่ม NF-kB
2. เพิ่ม oxidative stress
3. ลด infection
4. เพิ่ม apoptosis
5. เพิ่ม inflammation

9. GSH คืออะไร

1. ROS
2. Antioxidant
3. Oxidative stress
4. NADPH oxidase
5. FAD

10. ข้อใดเกี่ยวข้องกับ GSH ใน cystic fibrosis

1. Decreased ROS
2. Decreased infection
3. Defective CFTR
4. Synthesis NADPH oxidases
5. ROS production

วารสาร ไทยใกษัชยนิพนธ์
ปีที่ 5 เดือนกรกฎาคม 2553
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล (Seasonal Influenza Vaccine)

เชาวลิต มณฑล[1], ภ.บ., ศราวุธ เพิ่มพูนคุณารักษ์[2], ภ.บ.

[1] เภสัชกรแผนกคลังยาและเวชภัณฑ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลนายแพทย์หาญ จ.ยโสธร

[2] เภสัชกรแผนกเภสัชกรรมชุมชน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระอาจารย์แบน ธนากโร จ.สกลนคร

รหัส 1-000-SPU-000-1007-01

จำนวนหน่วยกิต 2.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2553

วันที่หมดอายุ: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. สามารถบอกอาการ สาเหตุ และการรักษา ตลอดจนชนิดของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ได้
2. สามารถบอกหลักการคัดเลือกสายพันธุ์ไวรัสที่นำมาผลิตวัคซีนและส่วนประกอบของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ได้
3. สามารถเปรียบเทียบข้อดี-ข้อเสียของวัคซีนไข้หวัดใหญ่แต่ละชนิดได้
4. บอกสภาวะของผู้ที่ควรและไม่ควรได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ได้

บทคัดย่อ

ไข้หวัดใหญ่เป็นโรคที่พบการระบาดในทุกปี วัคซีนไข้หวัดใหญ่จึงถูกผลิตขึ้นมาเพื่อป้องกันการติดเชื้อดังกล่าว ในแต่ละปีองค์การอนามัยโลกจะคัดเลือกสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่นำมาผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงทุกปีตามข้อมูลทางระบาดวิทยาของไข้หวัดใหญ่ที่เปลี่ยนไป ในปัจจุบันมีวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2 ชนิด คือ วัคซีนเชื้อตาย ซึ่งบริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ ซึ่งบริหารโดยการพ่นจมูก การได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่เหมาะสมตามอายุหรือภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย จะทำให้เกิดความปลอดภัยจากการใช้วัคซีนและเกิดประโยชน์จากได้รับวัคซีนสูงสุด

คำสำคัญ: วัคซีนไข้หวัดใหญ่, ไข้หวัด 2009, วัคซีนเชื้อเป็น/เชื้อตาย, ภูมิคุ้มกัน

บทนำ

ไข้หวัดใหญ่ (Influenza) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญโรคหนึ่งของประเทศไทย โรคไข้หวัดใหญ่เกิดจากเชื้อ Influenza virus ซึ่งมี 3 ชนิด คือ A, B, และ C การติดเชื้อชนิด A ก่อโรคได้ทั้งในคนและสัตว์ ส่วนเชื้อชนิด B และ C ก่อโรคเฉพาะในคน โดยชนิด C เป็นการติดเชื้อแบบไม่แสดงอาการ ระยะฟักตัวของโรคนี้ประมาณ 1-4 วัน ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนเพลียอย่างเฉียบพลัน เบื่ออาหาร คลื่นไส้ ปวดศีรษะอย่างรุนแรง ปวดแขนขา ปวดข้อ ปวดรอบกระบอกตา ไข้สูง 39-40 องศาเซลเซียส เจ็บคอ คอแดง มีน้ำมูกไหล ไอแห้งๆ ตาแดง อาการไข้ สำหรับผู้ที่มีอาการรุนแรงมักจะเกิดในผู้สูงอายุหรือมีโรคประจำตัว โดยทั่วไปไข้หวัดใหญ่จะหายภายใน 5-7 วัน และอาการไม่รุนแรง แต่บางรายอาจมีอาการปวดข้อและไอได้นานถึง 2 สัปดาห์[1] ในประเทศไทยพบโรคนี้ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่มีอาการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน[3] การรักษาโรคนี้ส่วนใหญ่เป็นการรักษาตามอาการ หากมีอาการรุนแรงอาจต้องได้รับยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ ซึ่งในประเทศไทยใช้ยาต้านไวรัส 2 ชนิดคือ Oseltamivir และ Zanamivir ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการต้านเชื้อชนิด A และ B[1]

การระบาดใหญ่เกิดขึ้นจากการอุบัติของไวรัสชนิดใหม่ เรียงลำดับดังนี้

- พ.ศ. 2461-2462 (ค.ศ.1918-1919) ไวรัสไข้หวัดใหญ่ A ชนิดย่อย (Subtype) H1N1 (ในขณะนั้นยังไม่สามารถตรวจแยกเชื้อได้ การตรวจชนิดของเชื้อไวรัสเกิดขึ้นภายหลัง) มีชื่อว่าไข้หวัดใหญ่สเปน (Spanish flu) เป็นการระบาดทั่วโลกครั้งร้ายแรงที่สุด ทำให้มีผู้เสียชีวิตประมาณ 50 ล้านคน เป็นผู้ที่อาศัยอยู่ในสหรัฐอเมริกาประมาณ 500,000 คน

- พ.ศ. 2500-2501 (ค.ศ.1957-1958) ไวรัสไข้หวัดใหญ่ A ชนิดย่อย H2N2 มีชื่อว่าไข้หวัดใหญ่เอเชีย (Asian flu) เริ่มที่ตะวันออกไกลก่อนระบาดไปทั่วโลก มีผู้เสียชีวิต 70,000 คนในสหรัฐอเมริกา การระบาดในครั้งนี้สามารถตรวจพบและจำแนกเชื้อได้รวดเร็ว และผลิตวัคซีนออกมาฉีดป้องกันได้ทัน จึงมีผู้เสียชีวิตไม่มากนัก

- พ.ศ. 2511-2512 (ค.ศ.1968-1969) ไวรัสไข้หวัดใหญ่ A ชนิดย่อย H3N2 มีชื่อว่าไข้หวัดใหญ่ฮ่องกง (Hong Kong flu) รายงานผู้ป่วยรายแรกเป็นชาวฮ่องกง แล้วจึงแพร่กระจายออกไป มีผู้เสียชีวิตประมาณ 34,000 คนในสหรัฐอเมริกา เป็นชนิดย่อยที่มีลักษณะทางพันธุกรรมคล้ายไข้หวัดใหญ่เอเชีย (H2N2) จึงมีผู้ป่วยจำนวนไม่มากนัก เพราะมีภูมิคุ้มกันอยู่บ้างแล้ว

- พ.ศ. 2520-2521 (ค.ศ.1977-1978) ไวรัสไข้หวัดใหญ่ A ชนิดย่อย H1N1 กลับมาระบาดอีกครั้ง มีชื่อว่าไข้หวัดใหญ่รัสเซีย (Russian flu) เริ่มระบาดที่ประเทศจีนตอนเหนือแล้วแพร่กระจายไปทั่วโลก ทราบภายหลังว่าเป็นไวรัสชนิดเดียวกับไวรัสไข้หวัดใหญ่สเปน (H1N1) ที่ระบาดเมื่อปี พ.ศ. 2461-2462 ผู้ที่อายุเกิน 23 ปีในขณะนั้นส่วนใหญ่มีภูมิต้านทานโรคแล้วจากการระบาดครั้งก่อน จึงเกิดโรครุนแรงเฉพาะผู้ที่อายุน้อยกว่า 23 ปี ที่ไม่มีภูมิต้านทานต่อเชื้อไวรัสชนิดนี้เท่านั้น

- พ.ศ. 2552 (ค.ศ.2009) ไวรัสไข้หวัดใหญ่ A ชนิดย่อย H1N1 เป็นไวรัสที่เกิดจากการแลกเปลี่ยนสารพันธุกรรมระหว่างไวรัสไข้หวัดใหญ่นก ไข้หวัดใหญ่หมู และไข้หวัดใหญ่มนุษย์

เกิดเป็นไวรัสไข้หวัดใหญ่พันธุ์ผสม กลับมาระบาดอีกครั้ง มีชื่อว่าไข้หวัดใหญ่เม็กซิโก (Mexican flu) หรือชื่อใหม่ว่าไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ A (H1N1) 2009 เริ่มระบาดที่ประเทศเม็กซิโก เมื่อเดือนมีนาคมแล้วกระจายสู่สหรัฐอเมริกา แคนาดา นิวซีแลนด์ ฯลฯ[2]

จากการเก็บสถิติไข้หวัดใหญ่ในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535-2545 พบผู้ป่วยประมาณ 30,000-50,000 ราย การระบาดพบมากในฤดูฝนช่วงเดือนมิถุนายนถึงสิงหาคม และฤดูหนาวช่วงเดือนมกราคมถึงมีนาคม แต่พบผู้ป่วยได้ตลอดทั้งปี อุบัติการณ์ของการเกิดโรคประมาณ 60-80 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน ในภาคใต้มีอัตราป่วยสูงสุดต่อเนื่องกันมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2531 โดยในปี พ.ศ. 2545 มีอัตราป่วย 162.06 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน ส่วนภาคอื่นๆมีอัตราป่วยใกล้เคียงกัน คือประมาณ 50 ต่อประชากรแสนคน โดยทุกกลุ่มอายุพบอัตราการป่วยที่ใกล้เคียงกัน คือประมาณ 60 ต่อประชากรแสนคน[3]

ประเภทของวัคซีนไข้หวัดใหญ่

วัคซีนไข้หวัดใหญ่ มีทั้งชนิดเชื้อตาย และเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์

วัคซีนชนิดเชื้อตาย (Inactivated หรือ killed vaccines)

สามารถแบ่งย่อยได้ 3 ประเภท คือ

1. Inactivated whole virus vaccine เป็นวัคซีนที่ทำจากเชื้อไวรัสทั้งตัว วัคซีนชนิดนี้กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีกว่า Split และ Subunit vaccine[4,5] แต่มักมีอาการข้างเคียง โดยเฉพาะอาการไข้ได้มากกว่าวัคซีนชนิดอื่นๆ วัคซีนชนิดนี้ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

2. Spit vaccine เป็นวัคซีนที่นำเฉพาะส่วน Subvirion โดยมีส่วนของแอนติเจนของเปลือกนอก และโปรตีนแอนติเจนชั้นในอยู่ วัคซีนชนิดนี้กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี โดยมีอาการข้างเคียงน้อยลง วัคซีนที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมี 3 ชื่อการค้า คือ Fluarix®, Fluzone® และ Vaxigrip®

3. Subunit vaccine เป็นวัคซีนที่นำเฉพาะส่วนแอนติเจนที่ผิวนอกของเซลล์ (Surface antigen) ได้แก่ Hemaglutinin และ Neuraminidase ที่ผ่านการทำให้บริสุทธิ์แล้วมาผลิต วัคซีนนี้จึงมีผลข้างเคียงต่ำกว่า Split vaccine และ Whole virus vaccine[5] วัคซีนที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมี 3 ชื่อการค้า คือ Agrippal S1®, Fluad®, และ Influvac® โดย Fluad® มีการเติมสารช่วยเพิ่มการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Adjuvant) คือ MF59 และเป็นวัคซีนที่เหมาะสำหรับผู้สูงอายุ[7]

วัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (Live attenuated influenza vaccine)

วัคซีนชนิดนี้เป็นวัคซีนที่บริหารโดยการพ่นจมูก (Intranasal) โดยเชื้อที่ถูกทำให้อ่อนฤทธิ์มีความสามารถในการแบ่งตัวในโพรงจมูก และกระตุ้นภูมิคุ้มกันโรคโดยไม่ลุกลามเข้าสู่ร่างกายในระบบอื่น ๆ เพราะเชื้อที่นำมาผลิตวัคซีนนี้เพิ่มจำนวนที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสได้น้อย[8] วัคซีนนี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย ซึ่งในต่างประเทศมีเพียง 1 ชื่อการค้า คือ FluMist®

ส่วนประกอบของวัคซีนไข้หวัดใหญ่

สายพันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่จะนำมาผลิตวัคซีน คือ สายพันธุ์ที่พบการระบาดหลายแห่งทั่วโลก และมีแนวโน้มว่าจะเป็นเชื้อต้นเหตุในปีถัดไป องค์การอนามัยโลกได้จัดตั้งศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติในประเทศต่าง ๆ จำนวน 83 ประเทศทั่วโลก ให้ศึกษาระบาดวิทยาของโรคนี้ ตลอดจนติดตามเฝ้าระวัง และแยกเชื้อจากผู้ป่วยนำส่งห้องปฏิบัติการ และจัดประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาคัดเลือกสายพันธุ์ที่นำมาผลิตวัคซีน 2 ครั้ง คือในเดือนกุมภาพันธ์สำหรับวัคซีนที่ใช้ในซีกโลกเหนือ และเดือนกันยายนสำหรับวัคซีนที่ใช้ในซีกโลกใต้ เพื่อให้บริษัทนำไปผลิต กระบวนการผลิตวัคซีนใช้เวลาประมาณ 6 เดือน[3] โดยวัคซีนจะประกอบด้วยไวรัสสายพันธุ์ A 2 ชนิด ได้แก่ H3N2 และ H1N1 และไวรัสสายพันธุ์ B 1 ชนิด สำหรับวัคซีนในปี ค.ศ. 2009-2010 องค์การอนามัยโลกได้กำหนดสายพันธุ์ของไวรัสที่จะนำมาผลิตวัคซีน ดังนี้ A/Brisbane/59/2007(H1N1)-like antigens, A/Brisbane/10/2007(H3N2)-like antigens และ B/Brisbane/60/2008-like antigens[9] ซึ่งสายพันธุ์ B จะแตกต่างจากสายพันธุ์ของไวรัสที่นำมาผลิตวัคซีนก่อนหน้านี้ (A/Brisbane/59/2007(H1N1)-like antigens, A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like antigens, และ B/Florida/4/2006-like antigens)[10] ส่วนวัคซีนของซีกโลกเหนือในปี ค.ศ. 2010 และวัคซีนในปี ค.ศ. 2010-2011 เป็นสายพันธ์เดียวกัน คือ A/California/7/2009(H1N1)-like antigens, A/Perth/16/2009(H3N2)-like antigens, และ B/Brisbane/60/2008-like antigens[11,12]

ขนาดและวิธีใช้

วัคซีนชนิดเชื้อตาย บริหารโดยการฉีดเข้ากล้าม (Intramuscular) ในเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไปจนถึงวัยผู้ใหญ่ แต่ในกรณีของ Fluad® ใช้ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี และเด็กที่อายุต่ำกว่า 9 ปี ที่ไม่เคยมีประวัติได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่มาก่อน การฉีดวัคซีนในปีแรกจะฉีด 2 เข็ม ห่างกัน 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นฉีด 1 เข็มทุกปี[13,14] จากการศึกษาในเด็กสุขภาพดีอายุ 6-21 เดือน พบว่าการได้รับวัคซีน 2 doses มีประสิทธิภาพมากกว่าการได้รับวัคซีนเพียง 1 dose[15]

วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ บริหารโดยการพ่นจมูก (Intranasal) ครั้งละ 0.2 ml (ข้างละ 0.1 ml) โดยเด็กอายุ 2-8 ปี ที่ไม่เคยมีประวัติได้รับวัคซีนมาก่อน จะต้องได้รับวัคซีน 2 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน และควรได้รับวัคซีนทุกปี[16]

ตาราง ข้อมูลและขนาดยาของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ (ข้อมูล ณ วันที่ 3 เมษายน 2553)

ชื่อการค้า	ประเภทวัคซีน	บริษัทผู้ผลิต	ขนาดยาของวัคซีนไข้หวัดใหญ่
Fluarix®	Split vaccine	GlaxoSmithKline	***ผู้ใหญ่และเด็กอายุ > 3 ปี*** 0.5 ml ***เด็กอายุ 6 -36 เดือน*** 0.25 ml*
Fluzone®	Split vaccine	Sanofi Pasteur	***ผู้ใหญ่และเด็กอายุ > 9 ปี*** 0.5 ml ***เด็กอายุ 3-8 ปี*** 0.5 ml(1-2 doses) ***เด็กอายุ 6-35 เดือน*** 0.25 ml (1-2 doses) (เด็กที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ต้องให้วัคซีน 2 ครั้งห่างกัน 4 สัปดาห์)*
Vaxigrip®	Split vaccine	Sanofi Pasteur	***ผู้ใหญ่และเด็กอายุ > 36 เดือน*** 0.5 ml
Influvac®	Subunit vaccine	Solvey Pharma	
Agrippal S1®	Subunit vaccine	Novartis Vaccines	***เด็กอายุ 6-35 เดือน*** 0.25 หรือ 0.5 ml (เด็กที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนให้ 2 ครั้งห่างกัน 4 สัปดาห์, Vaxigrip® ให้เพียง 0.25 ml)*
Fluad®	Subunit vaccine	Novartis Vaccines	***ผู้ที่มีอายุ > 65 ปี*** 0.5 ml*
FluMist® (ไม่มีจำหน่ายในไทย)	Live attenuated vaccine	MedImmune	***ผู้ใหญ่และเด็ก (2-49 ปี)*** 0.2 ml โดยพ่นจมูกข้างละ 0.1 ml เด็กอายุ 2-8 ปี ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนให้ครั้งละ 0.2 ml (พ่นจมูกข้างละ 0.1 ml) 2 doses ห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน**

* ข้อมูลจาก http://www.mims.com

** ข้อมูลจาก http://www.medimmune.com/pdf/products/flumist_pi.pdf

ผู้ที่ควรได้รับ และไม่ควรได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่[3,17,18]

ผู้ที่ควรได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่

วัคซีนชนิดเชื้อตาย แนะนำให้ฉีดแก่ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป รวมทั้งเด็กและผู้ใหญ่ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคแทรกซ้อนจากไข้หวัดใหญ่ ได้แก่

1. ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากไข้หวัดใหญ่ ได้แก่
    - ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป
    - มีโรคปอดเรื้อรัง (รวมทั้งหอบหืด) โรคหัวใจและหลอดเลือด (ยกเว้นความดันโลหิตสูง) โรคไต โรคตับ โรคเลือดผิดปกติหรือโรคทางเมตาบอลิก (รวมทั้งเบาหวาน)
    - มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (ทั้งที่เกิดจากยาและการติดเชื้อไวรัสเอดส์)
    - ได้รับการรักษาด้วยแอสไพรินในระยะยาว ซึ่งมีความเสี่ยงที่จะเกิด Reye's syndrome ภายหลังเป็นไข้หวัดใหญ่
    - ผู้ป่วยที่อยู่ในสถานบริบาลหรือสถานพักฟื้น
    - หญิงตั้งครรภ์ในระหว่างที่มีการระบาดของไข้หวัดใหญ่
2. ผู้ที่มีโอกาสแพร่เชื้อไปยังผู้ที่มีความเสี่ยงสูง
    - แพทย์ พยาบาล และบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการดูแลรักษาผู้ป่วย
    - บุคลากรในสถานบริบาลหรือสถานพักฟื้นคนชราหรือผู้ป่วยเรื้อรัง
    - ผู้ให้การบริบาลที่บ้านผู้ที่มีความเสี่ยงสูง
    - เด็กหรือผู้ใหญ่ที่อยู่บ้านเดียวกับผู้ที่มีความเสี่ยงสูง
    - ผู้ที่ดูแลทารกอายุต่ำกว่า 6 เดือน
3. บุคคลกลุ่มอื่นๆ ได้แก่
    - หญิงตั้งครรภ์ โดยเฉพาะในช่วงไตรมาสที่ 3
    - ผู้ที่ต้องเดินทาง นักทัศนาจร
    - ผู้ที่ต้องพบปะผู้คนจำนวนมาก หรืออาศัยร่วมกับผู้คนจำนวนมาก เช่น ผู้ที่อยู่หอพัก
    - ผู้ที่ไม่ต้องการป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่, ไม่ต้องการแพร่เชื้อให้ผู้อื่น และมีความประสงค์จะได้รับวัคซีน

นอกจากนี้ American Academy of Pediatrics (AAP) และ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ของสหรัฐอเมริกาได้แนะนำให้เด็กที่มีอายุตั้งแต่ 6 เดือนถึง 18 ปีทุกคน ควรได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลทุกปี[14,19]

วัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 2-49 ปี[13] ยังไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 2 ปี และผู้ที่เป็นโรคหอบหืด โรคปอดเรื้อรัง โรคหัวใจ หรือผู้ที่เป็นโรคเรื้อรังอื่นๆ รวมทั้งผู้ที่ต้องรับประทานยาแอสไพรินเป็นประจำ

ผู้ที่ไม่ควรได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่[20]

- ผู้ที่มีประวัติแพ้ไข่อย่างรุนแรงแบบ Anaphylaxis เพราะวัคซีนผลิตจากไข่ไก่ฟัก
- ผู้ที่แพ้ส่วนประกอบของวัคซีนอย่างรุนแรง
- ผู้ที่ป่วยเฉียบพลันไม่ว่าจะมีไข้หรือไม่ ให้รอจนกระทั่งอาหารทุเลาลง ยกเว้นเป็นหวัดเล็กน้อย หรือมีน้ำมูกจากภูมิแพ้
- วัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ ห้ามใช้ในหญิงมีครรภ์ ผู้ป่วยโรคเรื้อรัง ผู้ป่วยโรคปอดหรือหอบหืด ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง
- ผู้ที่เคยเป็น Guillain-Barre syndrome ภายใน 6 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนครั้งก่อน

ปฏิกิริยาจากการฉีดวัคซีน[3,17]

วัคซีนชนิดเชื้อตาย จะพบปฏิกิริยาเฉพาะที่ ได้แก่ อาการปวดบริเวณที่ฉีด มักมีอาการไม่เกิน 2 วัน ไข้ ปวดเมื่อยตามตัว พบร้อยละ 4-10 ซึ่งล้วนแล้วแต่เป็นปฏิกิริยาที่ไม่รุนแรง[21] อาการแพ้ส่วนประกอบของวัคซีน เกิดลมพิษ ปากบวม หอบหืด เกิดได้น้อยมาก ส่วนวัคซีน Fluad® จะมีปฏิกิริยาเฉพาะที่มากกว่า Subunit vaccine ชนิดอื่น

วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ ในเด็กพบอาการคัดจมูก น้ำมูกไหล ปวดศีรษะ และไข้ต่ำ ๆ ในผู้ใหญ่พบอาการคัดจมูก น้ำมูกไหล ปวดศีรษะ เจ็บคอ เหนื่อยเพลีย ปวดกล้ามเนื้อ และไอ ซึ่งแตกต่างจากผลข้างเคียงในเด็กตรงที่ไม่มีอาการไข้[13]

ประสิทธิภาพของวัคซีน

วัคซีนชนิดเชื้อตาย ภูมิคุ้มกันจะเกิดขึ้นหลังได้รับวัคซีนประมาณ 1-2 สัปดาห์ ดังนั้นการเดินทางไปในประเทศพื้นที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ ควรได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนการเดินทาง ภูมิคุ้มกันจะอยู่ในระดับที่สูงพอที่จะป้องกันโรคได้ไม่เกิน 1 ปี และเชื้อจะเกิดการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ตลอดเวลา ดังนั้นจึงควรได้รับวัคซีนทุกๆ ปี

มีการศึกษาในปีล่าสุด พบว่า Subunit vaccine เป็นวัคซีนที่เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องมากกว่า Whole virus vaccine[19] โดยที่วัคซีน Fluad® ซึ่งมี MF59 เป็น Adjuvant สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ[7]

วัคซีนชนิดเชื้อตายมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อได้ร้อยละ 70-90 ในผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี และร้อยละ 77-91 ในเด็กอายุ 1-15 ปี ในขณะที่วัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อได้ร้อยละ 92 ซึ่งถือว่าประสิทธิภาพของวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ไม่ได้มีประสิทธิภาพด้อยกว่าวัคซีนชนิดเชื้อตายแต่อย่างใด[23] แต่อย่างไรก็ตาม ความสามารถของวัคซีนในการป้องกันไข้หวัดใหญ่ขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นอีก เช่น อายุและสภาวะ

สุขภาพ (Health status) ของผู้ได้รับวัคซีน นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับความตรงกันระหว่างสายพันธุ์ของไข้หวัดใหญ่ที่ระบาดในขณะนั้นกับสายพันธุ์ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่นำมาผลิตวัคซีนด้วย[24]

ในปี พ.ศ.2548 มีผลงานตีพิมพ์ของคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งได้ศึกษาประสิทธิภาพ ประสิทธิผล และผลข้างเคียงของการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ให้แก่ผู้สูงอายุในชุมชน โดยเป็นการศึกษาแบบ Stratified, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled study โดยทำการศึกษาในผู้สูงอายุชาวไทยในชุมชนรอบ รพ.ศิริราช จำนวน 635 คน พบว่าการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ เมื่อได้รับการฉีดวัคซีนครบ 1 เดือนอยู่ในเกณฑ์สูงมากถึงร้อยละ 97.1 และระดับ Protective titer ต่อเชื้อไวรัสสายพันธุ์ A (H1N1) และ A (H3N2) สูงถึงร้อยละ 96.4 และ 98.6 ตามลำดับ อุบัติการณ์ของโรคไข้หวัดใหญ่ของกลุ่มควบคุมมากกว่าในกลุ่มศึกษา Relative risk reduction เท่ากับ 56% (95% CI = 14-77%) และยืนยันจาก Survival analysis ว่ากลุ่มศึกษามีอัตราการไม่เป็นไข้หวัดใหญ่สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน (p = 0.009) ผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ มีน้อยและไม่รุนแรง ซึ่งไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม แต่อย่างไรก็ตาม จากมุมมองของผู้วิจัย ให้ความเห็นว่าหากอุบัติการณ์และความรุนแรงของโรคไข้หวัดใหญ่ที่เกิดกับผู้สูงอายุในชุมชนเป็นดังปีที่ศึกษา การฉีดวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ให้แก่ผู้สูงอายุในชุมชนทุกคนทุกปีอาจได้ผลไม่คุ้มค่า แต่ควรพิจารณาฉีดวัคซีนเมื่อเริ่มมีการระบาดในต่างประเทศ และคาดว่าจะมีการระบาดใหญ่เกิดขึ้นในประเทศไทย[25]

การได้รับวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ หลังจากหยุดยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ 48 ชั่วโมง หรือได้รับยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่หลังจากได้รับวัคซีน 2 สัปดาห์ จะทำให้ประสิทธิภาพของวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ลดลง[26] แต่ไม่มีผลในกรณีใช้วัคซีนชนิดเชื้อตาย

สรุป

วัคซีนไข้หวัดใหญ่เป็นอีกวิธีการหนึ่งในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่มีประสิทธิภาพดีวิธีหนึ่ง วัคซีนที่นำมาใช้มีหลายชนิดทั้งชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์และเชื้อตาย ซึ่งบริหารโดยการพ่นจมูกและการฉีดเข้ากล้าม ตามลำดับ องค์การอนามัยโลกได้กำหนดสายพันธุ์ของเชื้อที่นำมาผลิตวัคซีนของซีกโลกเหนือในปี ค.ศ. 2010 และวัคซีนในปี ค.ศ. 2010-2011 คือ A/California/7/2009(H1N1)-like antigens, A/Perth/16/2009(H3N2)-like antigens และ B/Brisbane/60/2008-like antigens ซึ่งการคัดเลือกชนิดของวัคซีนสำหรับผู้ป่วยหรือผู้ที่ต้องการได้รับวัคซีนจะต้องพิจารณาอายุหรือภาวะของผู้ป่วยแต่ละรายร่วมด้วย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยและเกิดประโยชน์จากได้รับวัคซีนสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักโรคติดต่ออุบัติใหม่ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. โรคไข้หวัดและไข้หวัดใหญ่ (Influenza virus) (online). Available at http://www.ddc.moph.go.th/km/showimgkm.php ?id=32 (3 April 2010).
2. Anonymous. ไข้หวัดใหญ่ (online). Available at http://th.wikipedia.org/wiki/ไข้หวัดใหญ่ (24 September 2009)
3. สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. ตำราวัคซีนและการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค พ.ศ. 2550. กรุงเทพฯ; สำนักงานกิจการโรงพิมพ์ องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก 2550, 161-7.
4. Ehrlich HJ, Müller M, Oh HML, et al. A clinical trial of a whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture. N Engl J Med 2008; 358: 2573-84.
5. Qiu YZ, Yin WD. Safety and immunogenicity of Sinovac's prototype pandemic influenza H5N1 vaccines: a review on clinical trials. Influenza Other Respi Viruses 2008; 2(6): 237-42.
6. Morales A, Salazar JA, Salazar Y. A randomized controlled trial comparing split and subunit influenza vaccines in adults in Colombia. Medicina (Buenos Aires) 2003; 63:197-204.
7. Banzhoff A, Pellegrini M, Giudice GD, et al. MF59®-adjuvanted vaccines for seasonal and pandemic influenza prophylaxis. Influenza and Other Resp Virus 2008; 2(6): 243–9.
8. MedImmune. Flumist® influenza vaccine live, intranasal. Available at http://www.medimmune.com/pdf/products/flumist_pi.pdf (26 September 2009)
9. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2009-2010 influenza season (online). Available at http://www.who.int/csr/disease/influenza/200902_recommendation.pdf (21 September 2009)
10. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2009 southern hemisphere influenza season (online). Available at http://www.who.int/csr/disease/influenza/200902_recommendation.pdf (21 September 2009
11. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2010 southern hemisphere influenza season (online). Available at http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2010south/en/index.html (3 April 2010).
12. World Health Organization. Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2010-2011 northern hemisphere influenza season (online). Available at

http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2010_11north/en/index.html (3 April 2010).

13. Ambrose CS, Luke C, Coelingh K. Current status of live attenuated influenza vaccine in the United States for seasonal and pandemic influenza. Influenza Other Respi Viruses 2008; 2: 193–202.
14. Barclay L. American academy of pediatrics updates flu recommendations (online). Available at http://cme.medscape.com/viewarticle/708910?src=cmenews&uac=101600 ST (27 September 2009)
15. Allison MA, Daley MF, Crane LA, et al. Two doses of flu vaccine more effective than one in healthy 6- to 21-month-old children. J Pediatr 2006; 149(6): 755-62.
16. U.S. Food and Drug Administration. FluMist (intranasal influenza virus vaccine) questions and answers (online). Available at http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/QuestionsaboutVaccines/ucm080754.htm (29 September 2009)
17. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines- Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR 2009; 58: 1-52.
18. Dipiro JT. Influenza, In: Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Dipiro CV. Pharmacotherapy handbook. 7th editions. United state: McGraw-Hill, 2009: 450-5.
19. Kerr M. New CDC recommendation: all children should receive annual seasonal flu vaccines (online). Available at http://cme.medscape.com/viewarticle/706509. (26 September 2009)
20. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza vaccination: a summary for clinicians (online). Available at http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/pdf/vax-summary.pdf (27 September 2009)
21. Kara A, Devrim I, Celik T. Influenza vaccine adverse event and effect on acceptability in pediatric residents. Jpn J Infect Dis 2007; 60: 387-8.
22. Evison J, Farese S, Seitz M, et al. Randomized, double-blind comparative trial of subunit and virosomal influenza vaccines for immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2009; 48(10): 1402-12.

23. Minnesota Department of Health. Live attenuated influenza vaccine (LAIV): a safe and effective choice (online). Available at http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/ diseases/flu/hcp/ laiv.pdf (27 September 2009)
24. Centers for Disease Control and Prevention. Key facts about seasonal flu vaccine (online). Available at http://www.cdc.gov/FLU/protect/keyfacts.htm (27 September 2009)
25. รุ่งนิรันดร์ ประดิษฐสุวรรณ, ประเสริฐ อัสสันตชัย, จันทพงษ์ วะสี, และคณะ. ประสิทธิภาพและประสิทธิผลของการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้สูงอายุไทยในชุมชน (online). Available at http://www.si.mahidol.ac.th/project/geriatrics/Research/fluvaccine2.htm (3 April 2010).
26. Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine Live, Intranasal (online). Available at http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm182406.pdf (3 April 2010).

คำถาม

1. ข้อใดกล่าวได้ถูกต้องเกี่ยวกับไข้หวัดใหญ่
    1. ผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ ส่วนใหญ่สามารถหายได้เองในระยะเวลาประมาณ 5-7 วัน
    2. เชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคไข้หวัดใหญ่คือ *Haemophilus influenzae*
    3. เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด A และ B เป็นเชื้อก่อโรคทั้งในคนและสัตว์
    4. ยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ใช้ในประเทศไทย มีเฉพาะ Oseltamivir
    5. Oseltamivir และ Zanamivir ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการต้านเชื้อชนิด A เท่านั้น

2. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับส่วนประกอบและการคัดเลือกสายพันธุ์ไวรัสของวัคซีนไข้หวัดใหญ่
    1. หน่วยงานที่คัดเลือกสายพันธุ์ไวรัสที่นำมาผลิตวัคซีนคือ องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา
    2. ไวรัสสายพันธุ์ A ที่นำมาผลิตวัคซีนไม่จำเป็นต้องเป็น Subtype H3N2 และ H1N1 ก็ได้
    3. วัคซีนไข้หวัดใหญ่ในปัจจุบันเป็นชนิด trivalent vaccine
    4. การคัดเลือกสายพันธุ์ไวรัสที่นำมาผลิต หน่วยงานที่รับผิดชอบจะคัดเลือกใหม่ทุกครั้งเมื่อการระบาดใหม่
    5. สายพันธุ์ไวรัสที่นำมาผลิตวัคซีนจะมีการประกาศปีละ 1 ครั้งในช่วงต้นปี

3. ข้อใดกล่าวได้ถูกต้องเกี่ยวกับการบริหารวัคซีนไข้หวัดใหญ่
    1. วัคซีนชนิดเชื้อตายไม่จำเป็นต้องได้รับทุกปี เพราะภูมิคุ้มกันอยู่นานถึง 5 ปี
    2. วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ สามารถใช้ในผู้ที่มีอายุ 6 เดือนขึ้นไป
    3. เด็กที่อายุต่ำกว่า 9 ปี ที่ไม่เคยมีประวัติได้รับวัคซีนมาก่อน จะต้องได้รับวัคซีน 2 ครั้ง ห่างกัน 1 เดือน
    4. วัคซีนชนิดเชื้อตาย สามารถพ่นทางจมูกเหมือนวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ได้
    5. อายุที่สามารถได้รับวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ได้คือ 5-49 ปี

4. วัคซีนที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี คือวัคซีนชนิดใด
    1. Fluarix®
    2. Vaxigrip®
    3. Influvac®
    4. Fluad®
    5. FluMist®

5. บุคคลกลุ่มใดที่ไม่ใช่บุคคลกลุ่มเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากไข้หวัดใหญ่
    1. ผู้ป่วยหอบหืด
    2. ผู้ป่วยเบาหวาน
    3. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง
    4. ผู้ป่วยโรคตับ
    5. หญิงมีครรภ์

6. บุคคลกลุ่มใดที่สามารถรับวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ได้
    1. ผู้ป่วยที่มีน้ำมูกจากภูมิแพ้
    2. หญิงมีครรภ์
    3. ผู้ป่วยโรคปอด
    4. ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว
    5. ผู้ที่แพ้โปรตีนจากไข่

7. วัคซีนที่พบอาการแพ้เฉพาะที่มากที่สุดคือวัคซีนในข้อใด
    1. Fluarix®
    2. Vaxigrip®
    3. Influvac®
    4. Fluad®
    5. FluMist®

8. ผลข้างเคียงใดของวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ ที่พบมากในเด็ก แต่พบได้น้อยมากในผู้ใหญ่
    1. คัดจมูก
    2. น้ำมูกไหล
    3. ปวดศีรษะ
    4. ปวดกล้ามเนื้อ
    5. ไข้

9. ผู้ที่จะเดินทางไปยังประเทศที่มีความเสี่ยงสูงที่จะติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ ควรได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ก่อนการเดินทางอย่างน้อยเป็นเวลาเท่าใด
    1. 2 สัปดาห์
    2. 1 เดือน
    3. 1.5 เดือน
    4. 2 เดือน
    5. 3 เดือน

10. ข้อใดกล่าวได้ถูกต้องเกี่ยวกับประสิทธิภาพของวัคซีนไข้หวัดใหญ่
    1. วัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์มีประสิทธิภาพด้อยกว่าวัคซีนชนิดเชื้อตาย
    2. ความตรงกันระหว่างสายพันธุ์ของไข้หวัดใหญ่ที่ระบาดในขณะนั้นกับสายพันธุ์ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่นำมาผลิตวัคซีน มีผลต่อประสิทธิภาพของวัคซีน
    3. ภูมิคุ้มกันโรคที่เกิดจากการได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ป้องกันโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพอย่างน้อย 2 ปี
    4. อายุและสภาวะสุขภาพของผู้รับวัคซีนไม่ได้ส่งผลต่อประสิทธิภาพของวัคซีน
    5. Whole virus vaccine เหมาะสำหรับผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องมากกว่า Subunit vaccine

วารสาร ไทยใกษัชยนิพนธ์
ปีที่ 5 เดือนกรกฎาคม 2553
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด: Warfarin

(Anticoagulant: Warfarin)

สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ, ภม. (เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

รหัส 1-000-SPU-000-1007-02
จำนวนหน่วยกิต 2.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2553
วันที่หมดอายุ: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความนี้แล้ว ผู้อ่านจะทราบถึง

1. เภสัชวิทยาของยา warfarin
2. การติดตามผลการรักษาของยา และแนวทางในการปรับขนาดยา warfarin
3. แนวทางการแก้ไขฤทธิ์ของยา warfarin

บทคัดย่อ

Warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการป้องกันและรักษาภาวะอุดตันของหลอดเลือด เนื่องจากเป็นยาที่มีดัชนีในการรักษาแคบ ทำให้ต้องระมัดระวังในการใช้ยาเพื่อให้มีประสิทธิภาพและปลอดภัย ทั้งนี้เพราะอาจพบปัญหาได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออก ความไม่สะดวกในการเจาะเลือดหรือมาติดตามผลการใช้ยา ความซับซ้อนของปัญหาอันตรกิริยาของยา warfarin กับภาวะโรคของผู้ป่วย ยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ อาหาร เป็นต้น

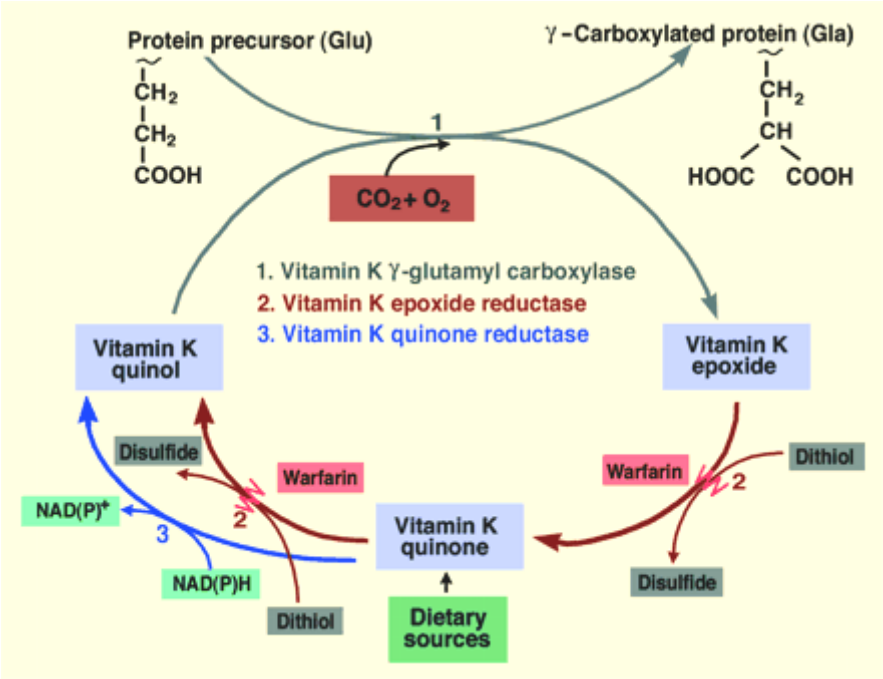
บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลที่มีความสำคัญในแง่วิชาการ ได้แก่ เภสัชวิทยาของยา warfarin การติดตามผลการรักษาของยา และแนวทางในการปรับขนาดยา แนวทางการแก้ไขฤทธิ์ของยา warfarin และข้อแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ เพื่อให้ผู้อ่านสามารถนำความรู้ที่ได้รับไปปรับใช้ในการดูแลผู้ป่วยและส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพ และเกิดผลเสียหรือภาวะแทรกซ้อนที่น้อยที่สุด

คำสำคัญ: Anticoagulation, warfarin initiation, pharmacogenetics, pharmacology, vitamin K antagonists, warfarin

เภสัชวิทยาของยา warfarin (Pharmacology of warfarin)[1-7,10]

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

Warfarin เป็นยากลุ่ม coumarin derivative มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยต้านการทำงานของ coagulation factors ที่ต้องอาศัยวิตามินเค จึงเรียกเป็นยากลุ่ม vitamin K antagonist (VKA) ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด โดยขัดขวางวงจรการเปลี่ยนกลับไปมาของวิตามินเค (recycling of vitamin K) ในสภาวะปกติการแข็งตัวของเลือดต้องอาศัย clotting factors หลายชนิด ที่เรียกว่า vitamin K dependent coagulation factors ได้แก่ factor II, VII, IX และ X ซึ่งเมื่อถูกสร้างขึ้นมาจะยังไม่สามารถออกฤทธิ์ได้จนกว่าจะได้รับการเติมหมู่คาร์บอกซิล (carboxyl group) เข้าไปในโครงสร้างที่ตำแหน่ง amino terminal ของกรดอะมิโนกลูตามิก ปฏิกิริยาดังกล่าวต้องอาศัยคาร์บอนไดออกไซด์ โมเลกุลออกซิเจน และวิตามินเคในรูป reduced form ซึ่งได้แก่ vitamin KH_2 หรือ vitamin K quinol หลังจากที่ปฏิกิริยานี้ผ่านไป vitamin KH_2 จะถูกเปลี่ยนโครงสร้างกลายเป็น vitamin K epoxide ซึ่งจะต้องมีการเปลี่ยนกลับมาเป็น vitamin KH_2 เพื่อใช้ในปฏิกิริยาครั้งต่อๆ ไป กระบวนการ recycle นี้ต้องอาศัยเอนไซม์ 2 ตัวได้แก่ vitamin K epoxide reductase และ vitamin K quinone reductase โดยยา warfarin ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองชนิดนี้ (รูปที่ 1) หลังจากที่ร่างกายได้รับยา warfarin นอกจาก clotting factors จะถูกยับยั้งแล้ว Protein C และ S ซึ่งมีฤทธิ์เป็นสารต้านการแข็งตัวของเลือดในร่างกายและอาศัยปฏิกิริยา carboxylation ดังกล่าวในการออกฤทธิ์ก็จะถูกยับยั้งไปด้วย



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา warfarin[13]

Warfarin ในขนาดปกติที่ใช้ในทางคลินิก จะมีผลลดปริมาณ vitamin K dependent coagulation factors ประมาณร้อยละ 30-50 และทำให้ activity ของ clotting factors ที่ถูกสร้างขึ้นหลังได้รับยาลดลงเหลือประมาณร้อยละ 10-40 จากระดับปกติ แต่อย่างไรก็ตามยาไม่มีผลต่อ clotting factors ที่ถูกกระตุ้นแล้วและยังเหลือในกระแสเลือดก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยา ดังนั้นระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาจึงขึ้นกับเวลาที่ carboxylated clotting factors ที่เหลืออยู่จะถูกกำจัดออกไป โดยค่าครึ่งชีวิต (half life) ของ factor VII ประมาณ 6 ชั่วโมง factor IX, X ประมาณ 24 และ 40 ชั่วโมงตามลำดับ factor II (prothrombin) นาน 60-72 ชั่วโมง ดังนั้นหลังเริ่มใช้ยาหรือปรับขนาดยา จึงอาจต้องใช้เวลาถึง 7-10 วันหรือนานกว่า จึงจะเห็นผลของยาได้อย่างเต็มที่

เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin)

Warfarin เป็นยากลุ่ม vitamin K antagonist ที่มีโครงสร้างทางเคมีประกอบด้วย asymetric carbon atom อยู่ที่ตำแหน่งที่ 9 จึงทำให้ warfarinมี 2 enantiomers คือ *R* และ *S* form โดยยาที่มีใช้ในปัจจุบันเป็น racemic mixture ของทั้งสอง form ในอัตราส่วนที่เท่า ๆ กัน แต่ *S* form จะมีความแรงมากกว่า *R* form 2.7 – 3.8 เท่า warfarin เป็นยาที่ละลายน้ำได้ดี การดูดซึมยาจากทางเดินอาหารเป็นไปอย่างสมบูรณ์โดยอาหารมีผลต่ออัตราเร็วในการดูดซึม แต่ไม่มีผลต่อปริมาณการดูดซึมของยาเข้ากระแสเลือด ดังนั้นการรับประทานยาก่อนหรือหลังอาหารจึงไม่มีความแตกต่างกันในผลทางคลินิก ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 36-42 ชั่วโมง ยาจับกับโปรตีนในเลือดสูงถึงร้อยละ 97-99 โดยโปรตีนหลักที่จับคือ albumin ยาผ่านรกได้ดีแต่ไม่พบในน้ำนม ถูกเปลี่ยนเป็นรูปแบบที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive form) ที่ตับ แล้วถูกขับออกมาทางปัสสาวะหรืออุจจาระ การกำจัดยาของ *S*-warfarin ถูก metabolized โดย CYP2C9 ของ cytochrome P450 system ส่วน *R*-warfarin ถูก metabolized โดย CYP1A2 และ 3A4[1-4,6,7]

การตอบสนองต่อยา warfarin ของผู้ป่วยแต่ละคนอาจแตกต่างกันได้มากทั้ง ๆ ที่ได้รับขนาดยาเท่ากัน ทั้งนี้เนื่องจากมีปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการออกฤทธิ์ของยามากมาย[1,4] ดังนี้

1. *ปัจจัยด้านพันธุกรรม* ได้แก่

1.1 การเกิด mutation ของยีนที่ควบคุม cytochrome P450 2C9 hepatic microsomal enzyme ซึ่งทำหน้าที่ metabolize S-warfarin ทำให้ความต้องการขนาดยา warfarin ลดลง รวมทั้งพบว่าสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของภาวะแทรกซ้อนจากยา โดยลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP2C9 แบ่งเป็นหลาย allele โดย*1 เป็นยีนที่จะทำให้เกิดการ encode เอนไซม์ CYP2C9 ที่มีความสามารถในการเปลี่ยนสภาพยา warfarin ได้ดี การขจัดยาเป็นไปตามปกติ และ allele *2 และ*3 มีความสามารถดังกล่าวลดลงตามลำดับ แต่จากผลงานวิจัยในประเทศไทย พบว่าอัตราการเกิด CYP2C9 polymorphism มีน้อย (ร้อยละ 3) ซึ่งอาจแสดงว่า ในส่วนของ CYP2C9 polymorphism อาจมีผลไม่มากนักในประชากรไทย

1.2 การมีพันธุกรรมที่ดื้อต่อยา warfarin ทำให้ความชอบในการจับกับ receptor ของ warfarin ลดลง จึงต้องเพิ่มขนาดยา warfarin มากขึ้นถึงจะทำให้ได้ผลการต้านการแข็งตัวของเลือดตามเป้าหมาย โดยข้อนี้เกี่ยวข้องกับ vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) ซึ่งเป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ (receptor) ของยา warfartin ลักษณะทางพันธุกรรมของ VKORC1 แบ่งออกได้เป็นหลายชนิดตามการเรียงตัวของกรดอะมิโน มีผู้ศึกษาความสัมพันธ์ของเชื้อชาติ ชนิดของ VKORC1 และขนาดยา warfarin ที่ต้องใช้ในการรักษาให้ได้ค่า INR ตามเป้าหมาย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามเชื้อชาติ ได้แก่ คนผิวดำ (African-American) คนผิวขาว (Europian-American) และคนผิวเหลือง (Asian-American) พบว่าคนผิวเหลืองมีสัดส่วนของ VKORC1 ชนิดที่เป็น haplotype A ซึ่งเป็นชนิดที่ตอบสนองต่อยา warfarin ได้ดีมากกว่าคนเชื้อชาติอื่น ทำให้ไวต่อยา warfarin นั่นคือขนาดยาที่ให้ผลดีต่อการรักษาน้อยกว่าเชื้อชาติอื่น

1.3 การเกิด mutation ของ factor IX propeptide ซึ่งทำให้เกิดการลดลงที่มากเกินของ factor IX ในระหว่างที่ได้ยา warfarin โดยที่ไม่เกิด excessive prolongation of prothrombin time (PT) ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก

2. *ปัจจัยทางด้านภาวะแวดล้อมและ drug interactions* ได้แก่ ยาอื่นที่ได้รับร่วม อาหารที่รับประทาน ภาวะโรคของผู้ป่วย รวมถึงความถูกต้องของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ความเข้าใจและความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย และความถูกต้องของการสื่อสารระหว่างผู้ป่วยกับแพทย์

การติดตามผลการต้านการแข็งตัวของเลือด (Monitoring anticoagulation intensity)[1,3,4,6]

Prothrombin time (PT) เป็น routine lab ที่ใช้ติดตามผลการรักษาด้วยยา warfarin เป็นการดูการตอบสนองของการลดระดับ vitamin K dependent coagulation factors 3 ชนิด คือ factor II, VII และ X ดังนั้น PT ในช่วง 2-3 วันแรกของการได้ยา warfarin จึงเป็นผลจากการลดลงของ factorVII ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6 ชั่วโมงเป็นหลัก หลังจากนั้นจึงเป็นผลของ factor X และ II ตามลำดับ

ในการตรวจสอบค่า PT จะต้องมีการเติมแคลเซียมและสาร thromboplastin ลงไปใน citrated plasma แต่เนื่องจากความแตกต่างและความไวของสาร thromboplastin แต่ละชนิดทำให้เกิดปัญหาความไม่น่าเชื่อถือของค่า PT เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าว ในปี ค.ศ. 1982 WHO ได้นำระบบ INR มาเป็นดัชนีชี้วัดแทนการวัดค่า PT โดยรายงานผลเป็นค่า INR (international normalized ratio) ซึ่งคำนวณได้จาก

$$\text{INR} = \left| \frac{\text{Patient's PT in Seconds}}{\text{Mean Normal PT in Seconds}} \right|^{\text{ISI}}$$

โดยค่า ISI (International Sensitivity Index) เป็นค่าที่ได้จากการเปรียบเทียบความไวในการตอบสนองต่อการหาค่า PT ของสาร thromboplastin ที่ใช้เทียบกับ reference thromboplastin ซึ่งบริษัทผู้ผลิตจะคำนวณค่า ISI และแจ้งมากับ thromboplastin reagent ที่ผลิตในครั้งนั้น ๆ

ปัจจัยอื่นที่มีผลต่อความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของค่า INR ได้แก่ ความเข้มข้นของ citrate พบว่าหากความเข้มข้นของ citrate สูงกว่าร้อยละ 3.8 อาจทำให้ได้ค่า INR ที่มากขึ้น แนะนำให้ใช้ collection tubes ที่ประกอบด้วย citrate ที่มีความเข้มข้นร้อยละ 3.2% ส่วนค่า ISI นั้นทาง The College of American Pathologists แนะนำให้ใช้ thromboplastin reagents ที่มีค่า ISI < 1.7 [4,6]

ขนาดยาที่ใช้และการติดตามผล [1-7]

ขนาดยา warfarin ที่ทำให้ได้ค่า INR ตามเป้าหมายของการรักษาแตกต่างกันในแต่ละข้อบ่งชี้ โดยเป้าหมายส่วนใหญ่มักอยู่ที่ 2.0 - 3.0 (moderate intensity) ยกเว้นผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valve) ค่าเป้าหมายเป็น 2.5 - 3.5

ระยะเริ่มต้น (Warfarin Initiation)

การให้ยา warfarin ในขนาดเริ่มแรก ขึ้นกับความต้องการฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือด หากต้องการผลอย่างเร่งด่วน (rapid action) มักให้ heparin ร่วมด้วย โดยทั่วไปเริ่มต้นให้ยา warfarin ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยชาวไทยส่วนใหญ่ มักให้วันละ 3 มิลลิกรัม ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีสภาวะโรคหรือยาที่มี interaction กับ warfain เช่น CHF โรคตับ ผู้ป่วยอ่อนแอ ขาดสารอาหาร ควรเริ่มในขนาดต่ำกว่า (เช่น 2 หรือ 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน) และติดตามค่า INR เพื่อปรับขนาดยาตามความเหมาะสม

มีรายงานว่า ผู้ป่วยร้อยละ 1.4 กลับเข้ามานอนโรงพยาบาลซ้ำเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในช่วง 3 เดือนแรกของการใช้ยา warfarin และพบว่าความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในช่วง 30 วันแรกสูงถึง 2.7-10 เท่า ดังนั้นความถี่ในการติดตามค่า INR ของผู้ป่วยในช่วงแรกหรือสัปดาห์แรกของการใช้ยา ควรทำทุกวันใน 3 วันแรก หลังจากนั้นควรนัดติดตามสัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์แล้วลดลง ขึ้นกับความคงตัวของค่า INR เมื่อค่า INR คงที่อยู่ในช่วงของการรักษา (therapeutic range) ความถี่ของการติดตามอาจปรับให้อยู่ในช่วงทุก 4-6 สัปดาห์

ตารางที่ 1 ตัวอย่างการปรับขนาดยา warfarin ตามค่า INR ในระยะเริ่มต้นใช้ยา[2]

วันที่	INR	ขนาดยา (มิลลิกรัม)	
		ผู้ป่วยใน (ติดตามค่า INR ทุกวัน)	ผู้ป่วยนอก
1	ปกติ	5.0 (ต่ำกว่าถ้าอายุ > 70 ปี โรคตับ ขาดอาหาร หรือได้ยาที่เสริมฤทธิ์ warfarin)	5.0 (ต่ำกว่าถ้าอายุ > 70 ปี โรคตับ ขาดอาหาร หรือได้ยาที่เสริมฤทธิ์ warfarin)
2	< 1.5	5.0	5.0
	> 1.5	0.0 - 2.5	0.0 - 2.5 (ถ้าไม่ได้ตรวจ INR ให้ขนาดเดิม)
3	< 1.5	5.0 - 10	5.0 - 10
	1.5 - 1.9	2.5 - 5.0	2.5 - 5.0
	2.0 - 3.0	0.0 - 2.5	0.0 - 2.5
	> 3.0	0.0	0.0 (ควรตรวจ INR วันนี้ ถ้าไม่ ให้ขนาดเท่ากับวันที่ 2 และไม่ควรเกิน 5 มิลลิกรัม)
4	<1.5	10.0	10.0
	1.5 - 1.9	5.0 - 7.5	5.0 - 7.5
	2.0 - 3.0	0.0 - 5.0	0.0 - 5.0
	> 3.0	0.0	0.0 (ควรตรวจค่า INR ถ้า INR ในวันที่ 3 < 1.5 หรือ > 3.0)
5	< 1.5	10.0	10.0
	1.5 - 1.9	7.5 - 10.0	7.5 - 10.0
	2.0 - 3.0	0.0 - 5.0	0.0 - 5.0
	> 3.0	0.0	0.0 (ควรตรวจค่า INR ถ้า INR ในวันที่ 4 < 1.5 หรือ > 3.0)
6	< 1.5	7.5 - 12.5	7.5 - 12.5
	1.5 - 1.9	5.0 -10.0	5.0 -10.0
	2.0 - 3.0	0.0 - 7.5	0.0 - 7.5
	> 3.0	0.0	0.0 (ควรตรวจค่า INR ถ้า INR ในวันที่ 5 < 1.5 หรือ > 3.0)

ระยะคงตัว (Maintenance doseing) [1-4]

การเพิ่มขึ้นหรือลดลงของค่า INR อาจเกิดจากสาเหตุต่างๆ ได้แก่ (1) ความไม่ถูกต้องในการตรวจวัดค่าINR (2) การเปลี่ยนแปลงของอาหารที่รับประทาน (vitamin K intake) (3) การเปลี่ยนแปลงการดูดซึมของยา warfarin หรือ vitamin K (4) การเปลี่ยนแปลงของ warfarin metabolism (5) การเปลี่ยนแปลงของการสร้างหรือกำจัดของ vitamin K dependent coagulation factor (6) ผลของยาอื่นที่ผู้ป่วยใช้ร่วม (7) patient noncompliance ซึ่งการจัดการกับค่า INR ที่อยู่นอกช่วงของการรักษา ส่วนใหญ่มักเพิ่มหรือลดขนาดยาร้อยละ 5-20 ของขนาดยารวมต่อสัปดาห์

การแก้ไขฤทธิ์ของยา warfarin หรือการหยุดยา warfarin ชั่วคราว (Reversal of warfarin or temporary discontinuation of warfarin) [1-4,6-9,11]

มีรายงานว่า ความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกเพิ่มขึ้นเมื่อค่า INR > 4 และจะเพิ่มขึ้นมากหากค่า INR > 5 ในการจัดการกับค่า INR ที่สูงทำได้ 3 ขั้นตอน ได้แก่ (1) การหยุดยา warfarin ซึ่งต้องใช้เวลา 2-3 วันกว่าค่า INR จะลดต่ำลง (หลังหยุดยา 4-5 วัน ค่า INR ที่อยู่ในช่วง 2-3 ถึงจะลดลงสู่ค่าปกติ) (2) การให้วิตามินเค ซึ่งทำให้ค่า INR ลดลงภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้วิตามินเค โดยพบว่าการให้วิตามินเคโดยวิธีรับประทานได้ผลดีและรวดเร็วไม่แตกต่างจากการให้ทางเส้นเลือด ส่วนการให้ทางใต้ผิวหนัง (subcutaneous route) ไม่แนะนำ เนื่องจากการดูดซึมยาไม่แน่นอน และการออกฤทธิ์ช้ากว่าการให้ทางปาก และ (3) การให้ fresh frozen plasma หรือ prothrombin concentrate ซึ่งให้ผลเร็วที่สุดในการลดค่า INR

สาเหตุที่ต้องแก้ไขฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของยา warfarin หรือการหยุดยา warfarin ชั่วคราวอาจเนื่องจาก

1. ผู้ป่วยที่มีค่า INR ค่าสูงกว่าช่วงของการรักษา แต่ไม่พบภาวะเลือดออก (over-anticoagulation without bleeding)
2. ผู้ป่วยที่มีค่า INR มีค่าสูงกว่าช่วงของการรักษา ร่วมกับมีภาวะเลือดออก (over-anticoagulation with bleeding)
3. ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออก แต่ค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา ควรหาสาเหตุอื่นของการเกิด เลือดออกร่วมด้วย และอาจหยุด warfarin ชั่วคราว หรือลดขนาดยา warfarin เพื่อให้ค่า INR ลดต่ำลงกว่าเดิมเล็กน้อย เช่น ผู้ป่วยความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกปานกลาง แต่มี high risk of thrombosis ให้ลด target INR เป็น 2 -2.1 แต่ถ้าเป็นผู้ป่วย low risk of thrombosis และมี serious or life threatening bleeding ปรับ target INR เป็น 1
4. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องทำหัตถการหรือการผ่าตัดที่เสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (surgery during anticoagulation therapy)
5. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ (anticoagulation during pregnancy) ซึ่งเป็นข้อห้ามใช้ของยา warfarin มีแนวทางเช่น หากมีการยืนยันว่าผู้ป่วยตั้งครรภ์ให้หยุดยา warfarin แล้ว

เปลี่ยนมาใช้ heparin แทนจนถึงอายุครรภ์ 12 สัปดาห์ หลังจากนั้นจนถึงสัปดาห์ที่ 36 ให้กลับมาใช้ warfarin และพออายุครรภ์ 36 สัปดาห์ให้กลับมาใช้ heparin อีกครั้ง จนกระทั่งคลอด โดยให้หยุด heparin 12 ชั่วโมงก่อนวางแผนคลอด และเริ่ม heparin 4-6 ชั่วโมงหลังคลอด ส่วน warfarin ให้เริ่มได้หลังคลอดถ้าผู้ป่วยไม่มีภาวะเลือดออก

แนวทางในการจัดการกรณีผู้ป่วยมีค่า INR สูงกว่าเป้าหมาย โดยมากนอกจากจะพิจารณาค่า INR และปัจจัยที่มีผลต่อค่า INR เป็นหลักแล้ว ยังต้องพิจารณาภาวะแทรกซ้อนของการเกิดเลือดออก และความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกประกอบด้วย ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างของแนวทางการจัดการกับค่า INR ที่สูงกว่าช่วงของการรักษา

ตารางที่ 2 Warfarin-Treated Patient with Elevated INR [4]

ภาวะของผู้ป่วย	คำแนะนำ
INR > therapeutic range but < 5, no significant bleeding	พิจารณาลดขนาดยา warfarin หรือหยุดยา แล้วติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด ให้เริ่มยาใหม่ในขนาดที่ต่ำกว่าเดิมเมื่อค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา แต่ถ้าค่า INR สูงกว่าเป้าหมายเล็กน้อย อาจไม่จำเป็นต้องลดขนาดยา
INR $\geq$ 5 but < 9.0 , no significant bleeding	หยุดยา 1 -2 มื้อ แล้วติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดให้เริ่มยาใหม่ในขนาดที่ต่ำกว่าเดิมเมื่อค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงของการเกิดเลือดออกให้หยุดยาพร้อมกับให้รับประทานวิตามินเค 1-2.5 มิลลิกรัม หากมีความเร่งด่วนในการการแก้ไขฤทธิ์ของยา warfarin ให้รับประทานวิตามินเค $\leq$ 5 มิลลิกรัมซึ่งทำให้ค่า INR ลดลงภายใน 24 ชั่วโมง แต่หากยังคงสูงอยู่ให้รับประทานวิตามินเคเพิ่มอีก 1-2 มิลลิกรัม
INR $\geq$ 9.0, no significant bleeding	หยุดยาและให้รับประทานวิตามินเค 2.5-5 มิลลิกรัม ค่า INR จะลดลงภายใน 24-48 ชั่วโมง ติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด พิจารณาเพิ่มวิตามินเคถ้าจำเป็น ให้เริ่มยาใหม่ในขนาดที่ต่ำกว่าเดิมเมื่อค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ภาวะของผู้ป่วย	คำแนะนำ
serious bleeding at any elevation of INR	หยุดยา และให้วิตามินเค 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำแบบช้าๆ (slow IV infusion) หากจำเป็นพิจารณาให้ FFP หรือ PCC หรือ rVIIa ส่วนวิตามินเคพิจารณาซ้ำได้ทุก 12 ชั่วโมง
Life threatening bleeding	หยุดยา ให้วิตามินเค 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำแบบช้าๆ (slow IV infusion) ร่วมกับให้ FFP หรือ PCC หรือ rVIIa พิจารณาซ้ำตามค่า INR

FFP = fresh frozen plasma, PCC = prothrombin complex concentrate, rVIIa = Recombinant factor VIIa
: ในประเทศไทยโดยมากใช้ FFP
ดัดแปลงจาก The eighth ACCP Guidelines on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[4]

สรุป

การจัดการและดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin เป็นทั้งศาสตร์และศิลป์ที่ต้องอาศัยทั้งองค์ความรู้ ทักษะ และประสบการณ์ในการดูแล ในส่วนขององค์ความรู้ได้มีการกำหนดไว้เป็นแนวทางในการปฏิบัติไว้มากมาย ซึ่งเนื้อหาหลักไม่แตกต่างกันมากนัก โดยที่การปรับขนาดยาจะเริ่มตั้งแต่ขั้นตอนของการเริ่มใช้ยาครั้งแรกจนถึงระดับต่อเนื่อง และต้องควบคุมให้ได้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายที่ให้ผลดีต่อการรักษา ซึ่งตามข้อบ่งชี้ส่วนใหญ่จะอยู่ในช่วง INR ประมาณ 2-3

ในช่วงของการรักษา หากค่า INR อยู่ในระดับที่ต่ำหรือสูงกว่าค่าที่ต้องการ การปรับขนาดยาจะปรับเพิ่มหรือลดอยู่ในช่วงร้อยละ 5-20 ของขนาดยาในหนึ่งสัปดาห์ หรือกรณีที่พบภาวะเสี่ยงต่อการใช้ยา warfarin เช่น อุบัติเหตุ การผ่าตัด หรือผู้ป่วยตั้งครรภ์ ซึ่งต้องทำการลดหรือแก้ไขฤทธิ์ของยา (reversal of warfarin) นอกจากปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกแล้ว ยังจำเป็นต้องประเมินโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะอุดตันของหลอดเลือดของผู้ป่วยร่วมด้วย ดังที่กล่าวมาข้างต้น การปรับขนาดยาและการจัดการเกี่ยวกับยา warfarin มีความเฉพาะตัวขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละรายค่อนข้างมาก แนวทางที่มีอยู่จึงเป็นเพียงแนวทางกว้างๆ ซึ่งในทางปฏิบัติจะต้องอาศัยศิลปะในการผสมผสานระหว่างความรู้ ปัจจัยแวดล้อมอื่นๆ รวมทั้งประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยมาใช้ เพื่อให้การใช้ยา warfarin เกิดประโยชน์สูงสุด และทั้งนี้เป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่า การจัดการระบบในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ที่ดีสามารถช่วยลดความเสี่ยงทั้งในแง่ความเสี่ยงที่เกิดจากยา ผู้ป่วย หรือระบบการบริการ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้นหากโรงพยาบาลหรือระบบให้ความสำคัญกับการดูแลกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องใช้ยานี้ จะช่วยลดความเสี่ยงจากยาให้น้อยลงได้

เอกสารอ้างอิง

1. สุรกิจ นาฑีสุวรรณ. เภสัชวิทยาทางคลินิกของยา Warfarin และ Heparins. การประชุมวิชาการเรื่อง Intensive AnticoagulationTraining Program. 20-21 ธันวาคม 2550. โรงแรมเดอะทวินทาวเวอร์ กรุงเทพมหานคร.
2. สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ. Case-based Learning in Anticoagulation Management Part 2. การประชุมวิชาการเรื่อง Intensive AnticoagulationTraining Program. 20-21 ธันวาคม 2550. โรงแรมเดอะทวินทาวเวอร์ กรุงเทพมหานคร.
3. สุภารัตน์ เบี้ยวบรรจง. ผลทางคลินิกของการบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา warfarin ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิตสาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก. เชียงใหม่: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2543.
4. Ansell J, Hirsh J,Hylek E, et al.Pharmacology and management of the Vitamin K Antagonists. The eighth ACCP Guidelines on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008; 133(suppl): 160s-198s.
5. Eckhoff CD, DiDomenico RJ, Shapiro NL. Initiation Warfarin Therapy: 5 mg versus 10 mg. The Annals of Pharmacotherapy 2004; 38: 2115-21.
6. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, and Halperin JL. American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1633-52.
7. Katherine W Phillips and Ansell J. Outpatint management of oral vitamin K antagonist therapy: defining and measuring high-quality management. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 57-70.
8. Hanley JP. Warfarin Reversal. Availlable at: http://jcp.bmjjournals.com/cgi/content/full/57/11/1132. Accessed April 25, 2006.
9. Estrada .C, Hryniewicz MM. Warfarin Protocols. Availlable at: http://www.ecu.edu/anticoagulation/anticoag_protocols.pdf. Accessed April 25, 2006.
10. Matcher DB. International Guidelines The Home INR Study. The 3rd Asia Pacific Warfarin Management Expert Panel Meeting. 12th August 2009. Miracle Grand Hotel, Bangkok.
11. The Guidelines and Protocols Advisory Committee, approved by the British Columbia Medical Association. The Initiation and Maintenance of Warfarin Therapy. Medical Services Commission. 2004. Available at: http://www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/warfarin_therapy.pdf. Accessed August12, 2009.

คำถาม

1. ข้อใดเป็นการออกฤทธิ์ของยา warfarin
    1. vitamin K antagonist
    2. antithrombolytic
    3. antiplatelet aggregation
    4. antifibrinolysis
    5. ถูกทุกข้อ

2. ค่าครึ่งชีวิตของ vitamin K dependent coagulation factors ชนิดใด ยาวนานที่สุด
    1. factor II
    2. factor VII
    3. factor IX
    4. factor X
    5. protein C

3. ข้อใดไม่ถูกต้อง
    1. VKORC1 เกี่ยวข้องกับความชอบในการจับกับ receptor ของยา warfarin
    2. CYP2C9 เกี่ยวข้องกับความสามารถในการเปลี่ยนสภาพยา warfarin
    3. ค่า INR ของคนปกติทั่วไปจะ เท่ากับ 2 -3
    4. warfarin มี protein binding สูงจึงพบปัญหา drug interaction ได้สูง
    5. เพื่อความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของค่า INR แนะนำให้ใช้ thromboplastin reagents ที่มีค่า ISI < 1.7

4. ในการแก้ไขฤทธิ์ของยา warfarin หากมีความจำเป็นต้องให้ vitamin K แนะนำให้โดยวิธีใด
    1. วิธีรับประทาน
    2. การฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Intravenous)
    3. การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (Subcutaneous injection)
    4. การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (Intramuscular)
    5. ข้อ 1 และ 2 ถูก

5. ข้อใดถูกต้อง
    1. ไม่ควรให้ยา warfarin ในผู้ป่วยตลอดการตั้งครรภ์
    2. หากผู้ป่วยมีค่า INR over than target ควรหยุดยาอย่างมากไม่เกิน 2 วัน
    3. การให้วิตามินเคโดยวิธีรับประทานได้ผลดีและรวดเร็วไม่แตกต่างจากการให้ทางเส้นเลือด
    4. การให้ fresh frozen plasma หรือ prothrombin concentrate ให้ผลเร็วเทียบเท่าการให้ vitamin K IV ในการลดค่า INR
    5. ถึงแม้ค่า INR สูงกว่าเป้าหมายเล็กน้อยก็จำเป็นต้องลดขนาดยา warfarin ทุกครั้ง

6. ข้อใดเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของค่า INR

1. การเปลี่ยนแปลงของอาหารที่รับประทาน
2. drug interaction
3. patient –compliance
4. ภาวะโรคหรืออาการของผู้ป่วย
5. ถูกทุกข้อ

7. factor II (prothrombin) มีค่าครึ่งชีวิตนานเท่าไหร่

1. 6 ชั่วโมง
2. 24 ชั่วโมง
3. 24-48 ชั่วโมง
4. 40 ชั่วโมง
5. 60-72 ชั่วโมง

8. ข้อใดเกี่ยวข้องกับวงจรการเปลี่ยนกลับไปมาของวิตามินเค

1. vitamin K epoxide reductase
2. vitamin K quinone reductase
3. vitamin KH_2
4. vitamin K epoxide
5. ถูกทุกข้อ

9. วิธีการใดรวดเร็วที่สุดในการแก้ไขฤทธิ์ของยา warfarin

1. การหยุดยา warfarin
2. การให้ vitamin K
3. การให้ FFP
4. ได้ผลพอ ๆ กัน
5. ข้อ 2 และ 3 ถูก

10. ข้อใดไม่ถูกต้อง

1. การรับประทานยา warfarin ก่อนหรือหลังอาหารไม่มีความแตกต่างกันในผลทางคลินิก
2. การปรับขนาดยา warfarin แนะนำให้จะปรับเพิ่มหรือลดมากกว่าร้อยละ 5-20 ของขนาดยาในหนึ่งสัปดาห์
3. vitamin K dependent coagulation factors เมื่อถูกสร้างขึ้นมาจะยังไม่สามารถออกฤทธิ์ ได้จนกว่าจะได้รับการเติมหมู่คาร์บอกซิลเข้าไปในโครงสร้าง
4. Warfarin เป็นยาที่มีดัชนีในการรักษาแคบ
5. ไม่มีข้อถูก

วารสาร ไทยใกษัชยนิพนธ์
ปีที่ 5 เดือนกรกฎาคม 2553
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

Medication Reconciliation กับมาตรฐานโรงพยาบาลและการบริการสุขภาพ

เภสัชกรหญิง คฑามาศ แซ่ผ้าง
ตำแหน่งเภสัชกรชำนาญการ
สังกัดกลุ่มงานเทคนิคบริการ โรงพยาบาลปะเหลียน จังหวัดตรัง

รหัส 1-000-SPU-000-1007-03
จำนวนหน่วยกิต 1.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2553
วันที่หมดอายุ: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม :

1. สามารถบอกความหมายของกระบวนการ Medication Reconciliation ได้
2. สามารถบอกความสำคัญของกระบวนการ Medication Reconciliation ได้

บทคัดย่อ

กระบวนการ Medication Reconciliation เป็นกระบวนการที่สามารถลดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug events, ADE) และความคลาดเคลื่อนทางยา (Medication Errors) โดยเฉพาะในจุดที่มีการเปลี่ยนการรักษา ประกอบด้วยขั้นตอนสำคัญ 4 ขั้นตอนได้แก่ Verification, Clarification, Reconciliation และ Transmission ในต่างประเทศ เช่นในประเทศอเมริกาและแคนาดา ได้กำหนดให้กระบวนการ Medication Reconciliation เป็นมาตรฐานในโรงพยาบาลที่ต้องปฏิบัติ และหนึ่งในมาตรฐานด้านยาที่กำหนดในมาตรฐานโรงพยาบาลและบริการสุขภาพ ฉบับเฉลิมพระเกียรติฉลองสิริราชสมบัติครบ 60 ปี กำหนดให้มีกระบวนการในการระบุบัญชีรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับอย่างถูกต้องแม่นยำ และใช้บัญชีรายการนี้ในการให้ยาที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วยในทุกจุดของการให้บริการ มีการเปรียบเทียบบัญชีรายการยาที่ผู้ป่วยกำลังใช้กับคำสั่งแพทย์ทุกครั้งเมื่อมีการรับไว้ ย้ายหอผู้ป่วย และ/หรือ จำหน่าย โดยผลลัพธ์จะออกมายั่งยืนได้ต้องอาศัยทีมสหวิชาชีพ เพื่อให้เห็นปัญหาและพัฒนาไปอย่างต่อเนื่อง

คำสำคัญ: Medication Reconciliation, Medication Errors, Adverse drug events

บทนำ

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และความคลาดเคลื่อนทางยา พบได้ร้อยละ 20 – 72 ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events) ในการรับรักษาตัวในโรงพยาบาล[1-4] และร้อยละ 7-12 นำมาซึ่งความทุพลภาพ รวมทั้งการสูญเสียชีวิต[5,6] ซึ่งในประเทศสหรัฐอเมริกามีการประมาณการว่าในแต่ละปีมีผู้เสียชีวิตกว่า 44,000 ถึง 98,000 คน จากความผิดพลาดหรือความคลาดเคลื่อนของการรักษา (medical errors) ในโรงพยาบาล[7] ความคลาดเคลื่อนทางยาเกิดได้โดยทั่วไปในกระบวนการรับผู้ป่วยเข้ามานอนรักษาตัวในโรงพยาบาล (Admission) เมื่อผู้ป่วยย้ายแผนก (Transfer) และเมื่อผู้ป่วยถูกจำหน่ายกลับบ้านหรือไปรักษาตัวต่อที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน (Discharge)[1,2] จากการทบทวนเวชระเบียนพบว่ากว่าครึ่งของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยานั้นเกิดขึ้นที่รอยต่อของการให้บริการ[8] ประมาณร้อยละ 20 มีสาเหตุมาจากการสื่อสารหรือการส่งต่อข้อมูลไม่ครบถ้วน หรือคลาดเคลื่อน ซึ่งการส่งต่อข้อมูลเรื่องยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่หรือที่แพทย์ปรับชนิด/ขนาด/ความถี่แล้วนั้นมีความสำคัญ หากการสื่อสารในช่วงรอยต่อแต่ละช่วงไม่ดีก็อาจเกิดผลเสียกับผู้ป่วยได้

ความหมาย[9]

Medication Reconciliation เป็นกระบวนการที่จะให้ได้มาซึ่งข้อมูลรายการยาที่ผู้ป่วยใช้ที่บ้านก่อนเข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาล ให้ได้สมบูรณ์ที่สุดเท่าที่จะสามารถทำได้ในกรอบเวลาที่กำหนด ทั้งชื่อยา ขนาดรับประทาน ความถี่ และวิถีที่ใช้ยานั้น ๆ (ทั้งนี้รวมถึงยาที่ผู้ป่วยซื้อมารับประทานเอง ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร สมุนไพร วิตามินต่าง ๆ โดยใช้อย่างต่อเนื่องหรือใช้เป็นครั้งคราวเพื่อบำบัดอาการก็ตาม) และโดยเฉพาะอย่างยิ่งยามื้อสุดท้ายที่ผู้ป่วยรับประทานคือยาอะไร รับประทานไปเมื่อใด เพื่อใช้รายการยานี้เป็นข้อมูลให้ผู้ป่วยได้รับยาที่เคยใช้อยู่อย่างต่อเนื่องในทุกจุดที่ผู้ป่วยไปรับบริการในสถานพยาบาลจนกระทั่งกลับบ้าน

เมื่อได้ข้อมูลรายการยาที่ผู้ป่วยใช้อย่างต่อเนื่องนี้แล้ว ต้องเปรียบเทียบกับรายการยาที่แพทย์สั่งเมื่อแรกรับ หากพบว่ามีความแตกต่างของรายการยา ต้องมีการสื่อสารกับแพทย์ผู้รักษาเพื่อทบทวน หากมีการเปลี่ยนแปลงรายการยา เช่น เปลี่ยนชนิดหรือลดขนาดของยาที่เคยใช้อยู่ หรือหยุดยาบางชนิดในระหว่างที่ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาลเพื่อความเหมาะสม หรือด้วยสาเหตุใดก็ตาม ต้องมีการบันทึกเหตุผลเพื่อการสื่อสารข้อมูลกับผู้เกี่ยวข้อง

รายการยาดังกล่าวนี้ต้องติดตามผู้ป่วยไปทุกรอยต่อของการให้บริการ เมื่อมีการย้ายแผนก เช่น จากหอผู้ป่วยไปหอผู้ป่วยวิกฤต หรือไปห้องผ่าตัด ซึ่งบางครั้งอาจมีการหยุดใช้ยาบางชนิดชั่วคราว หากขาดการส่งต่อข้อมูล ผู้ป่วยก็อาจไม่ได้รับยาที่หยุดชั่วคราวนั้นไปเลย เป็นต้น และที่สำคัญเมื่อผู้ป่วยจะกลับบ้าน หรือไปรับบริการในสถานพยาบาลใกล้บ้าน จะต้องมีการสื่อสารกับผู้ป่วยหรือญาติ เพื่อผู้ป่วยได้ใช้ยาครบถ้วนถูกต้องตามที่แพทย์ได้ปรับเปลี่ยนไปแล้ว

แบ่งเป็น 4 ขั้นตอนตาม Institute for Healthcare Improvement[12] ได้แก่

1. *Verification* รวบรวมรายการยาที่ผู้ป่วยใช้ในปัจจุบัน โดยใช้แหล่งข้อมูลตั้งแต่ 1 แหล่งขึ้นไป เช่น บันทึกการใช้ยาของผู้ป่วย ยาที่ผู้ป่วยนำมา การสัมภาษณ์ผู้ป่วยและหรือญาติผู้ป่วย

2. *Clarification* ทวนสอบความถูกต้องของรายการยา เพื่อให้มั่นใจว่ายาและขนาดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่นั้นถูกต้อง

3. *Reconciliation* เปรียบเทียบรายการยาในคำสั่งการใช้ยาแรกรับกับรายการยาเดิม หากมีความแตกต่างระหว่างรายการยาโดยไม่สามารถอธิบายข้อแตกต่างนั้นได้ด้วยภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย จะสอบถามแพทย์และบันทึกข้อมูล

4. *Transmission* มีการส่งต่อรายการยาปัจจุบันที่ได้รวบรวมแล้ว ให้ผู้ให้บริการด้านสุขภาพคนต่อไป

สถานการณ์ที่เกิดความไม่ต่อเนื่องในการใช้ยา

Safer Healthcare Now! Campaign (SHN)[15] ได้แบ่งสถานการณ์ที่เกิดความไม่ต่อเนื่องทางยาตามจุดเปลี่ยนในการรักษาเป็น 3 แบบ คือ

1. *การรับผู้ป่วยเข้ารักษาในโรงพยาบาล (Admission)* เป็นการเปลี่ยนระดับการรักษาจากบ้านมายังโรงพยาบาล ผู้ป่วยควรได้รับยาที่ใช้ขณะอยู่ที่บ้านต่อเนื่องในหอผู้ป่วย

2. *การส่งต่อผู้ป่วย (Transfer)* เป็นการส่งต่อผู้ป่วยไปยังหอผู้ป่วยแห่งอื่นเพื่อเปลี่ยนแผนก เช่น อายุรกรรมกับศัลยกรรม ส่งต่อผู้ป่วยเพื่อลดระดับการรักษา เช่น จากหอผู้ป่วยหนักศัลยกรรมไปยังหอผู้ป่วยศัลยกรรม หรือส่งต่อผู้ป่วยเพื่อเพิ่มระดับการรักษา เช่น จากหอผู้ป่วยอายุรกรรมไปยังหอผู้ป่วยหนักอายุรกรรม ยาที่ผู้ป่วยใช้ในหอผู้ป่วยแห่งแรก รวมทั้งยาที่มีการหยุดใช้ไปก่อนควรต่อเนื่องมายังหอผู้ป่วยแห่งที่สอง

3. *การจำหน่ายผู้ป่วย (Discharge)* เป็นการจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ในประเทศไทยเป็นที่เข้าใจว่าหมายถึงกลับบ้าน แต่ต่างประเทศมีปลายทางหลายแห่ง ได้แก่ บ้าน, Nursing care, Long term/Chronic care, Rehabilitation center เป็นต้น ผู้ป่วยจึงควรได้รับยาที่ใช้ในหอผู้ป่วยก่อนกลับมายังปลายทางด้วย

Adapted from Barnsteiner, J. H. (2007). Medication Reconciliation. American Journal of Nursing, 107(suppl), 31-36.

ความไม่ต่อเนื่องทางยา (Medication Discrepancy)

หมายถึง ความแตกต่างของคำสั่งใช้ยาใหม่ของแพทย์กับยาที่ผู้ป่วยมีการใช้เดิม โดยอาจเกิดจากความตั้งใจหรือไม่ตั้งใจของแพทย์ผู้สั่งใช้ยา ซึ่งสามารถจำแนกได้ดังนี้[15]

1. *ความแตกต่างที่เกิดจากความตั้งใจของแพทย์ (Intentional Discrepancy)* คือ กรณีที่แพทย์สั่งเพิ่ม เปลี่ยน หรือหยุดยาที่ผู้ป่วยเคยได้รับตามภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยมีประวัติการได้รับยาต้านลิ่มเลือด (Anticoagulant) และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเพื่อทำการผ่าตัด แพทย์จึงตัดสินใจหยุดยานี้ก่อนการผ่าตัด เป็นต้น ซึ่งเป็นการเปลี่ยนโดยตั้งใจและถูกต้องตามหลักวิชาการ ดังนั้นจึงไม่จัดว่าเป็นความคลาดเคลื่อนทางยา

2. *ความแตกต่างที่เกิดจากความตั้งใจของแพทย์แต่ไม่มีการบันทึก (Undocumented Intentional Discrepancy)* คือ กรณีที่แพทย์มีการเปลี่ยนแปลงคำสั่งการใช้ยาแต่ไม่มีการบันทึกในเอกสารที่ชัดเจน แม้จะไม่ใช่ความคลาดเคลื่อนทางยา แต่อาจเป็นสาเหตุให้เกิดความคลาดเคลื่อนทางยาได้

3. *ความแตกต่างที่เกิดจากความไม่ตั้งใจของแพทย์ (Unintentional Discrepancy)* คือ กรณีที่แพทย์สั่งเพิ่ม เปลี่ยน หรือหยุดยาจากที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อนโดยไม่ได้ตั้งใจ ซึ่งจัดเป็นความคลาดเคลื่อนทางยา

มาตรฐานโรงพยาบาลและบริการสุขภาพ

ในสหรัฐอเมริกา The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO) ซึ่งเป็นองค์กรที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ได้ประกาศให้ medication reconciliation เป็น National Patient Safety Goal ของ ค.ศ. 2005 โดยมีเป้าหมายเพื่อลดความคลาดเคลื่อนทางยาที่จะเกิดขึ้น และเมื่อเริ่มต้น ค.ศ. 2005 ผู้เยี่ยมสำรวจของ JCAHO ได้เริ่มถามหาและสังเกตว่า สถานพยาบาลได้เริ่มวางระบบและนำเรื่องของ medication reconciliation ลงสู่การปฏิบัติแล้วหรือยัง JCAHO ได้กำหนดให้สถานพยาบาลระดับต่าง ๆ นำเรื่องดังกล่าวลงสู่การปฏิบัติอย่างสมบูรณ์ภายในเดือน มกราคม ค.ศ. 2006[10] อย่างไรก็ตามหลังการประเมินพบว่าโรงพยาบาลต่าง ๆ มีการวางระบบ นำสู่การปฏิบัติแล้วก็จริง แต่ที่ทำได้สมบูรณ์มีจำนวนไม่มากนัก ดังนั้นจึงกำหนดให้ medication reconciliation เป็น National Patient Safety Goal ข้อ 8 (8A&8B) ต่อไปอีกใน ค.ศ.2008

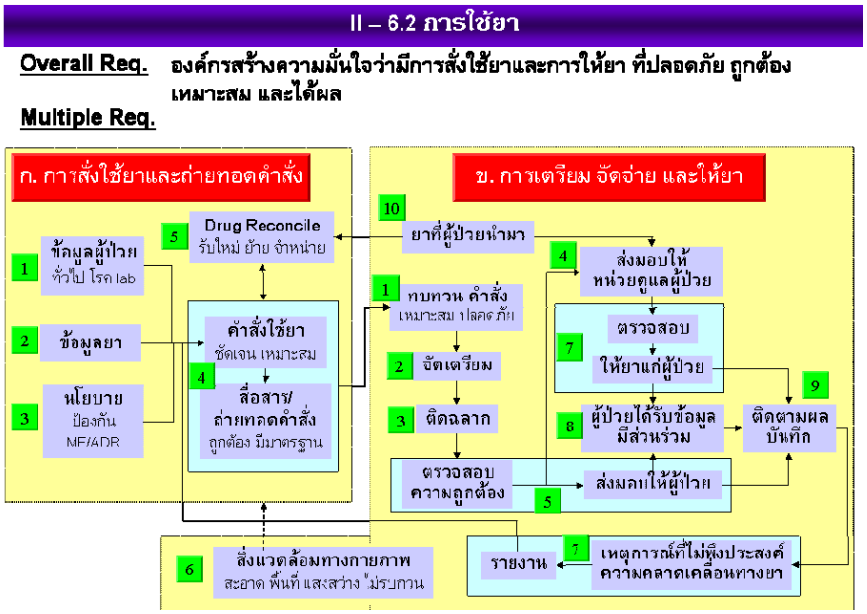
Institute for Healthcare Improvement (IHI) ร่วมกับโรงพยาบาลมากกว่า 2,700 แห่ง ดำเนินโครงการ “100,000 live campaign” กำหนดให้ Medication Reconciliation เป็น 1 ใน 6 ของวิธีปฏิบัติที่นำไปสู่ความเป็นเลิศ (Best practices) ในการป้องกันการเสียชีวิตจากการรักษาในโรงพยาบาล ดำเนินการตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ. 2005 ถึงเดือนมิถุนายน ค.ศ. 2006[11]

Massachusetts Coalition for the Prevention of Medication Errors เป็นเครือข่ายของโรงพยาบาลในเครือ Massachusetts ที่ร่วมมือกันในการป้องกันความคลาดเคลื่อนทางยา โดยในกลุ่มมีโรงพยาบาลหลายแห่ง เช่น Luther M. Delfort-Mayo Health System, Wisconsin hospitals-Mayo Health System, Johns Hopkins, Caritus Norwood Hospital, Holyoke Hospital, Cooley Dickinson Hospital และ Children’s Hospital Boston เป็นต้น[12] กำหนดให้ Medication Reconciliation เป็นนโยบายระดับโรงพยาบาล ตั้งแต่ ค.ศ. 2002 และพบว่าไม่ใช่กระบวนการที่ง่าย เพราะต้องเป็นการทำงานแบบสหวิชาชีพ ซึ่งต้องมีการวางแผนล่วงหน้าและต้องเอาใจใส่ในรายละเอียดทุกขั้นตอน อาจต้องใช้เวลาเป็นปีในการดำเนินการให้สมบูรณ์และถูกต้องตั้งแต่แรกรับผู้ป่วย ในระหว่างที่ผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาลซึ่งอาจมีการย้ายหอผู้ป่วย ไปจนถึงเมื่อจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านหรือเพื่อไปรับการรักษาต่อที่อื่น เพื่อให้ผู้ป่วยรับประทานยาต่อเนื่องได้อย่างถูกต้อง เมื่อกระบวนการดำเนินไปได้แล้วก็ยังต้องมีการปรับในรายละเอียดอยู่ตลอดเพื่อให้ได้ผลสมบูรณ์ที่สุด ทั้งนี้เพราะความคลาดเคลื่อนมักเกิดขึ้นในรอยต่อของการทำงานของแผนกต่างๆ โดยมีสาเหตุสำคัญเนื่องมาจากปัญหาของการสื่อสาร

ในประเทศแคนาดา the Canadian Council on Health Service Accreditation ได้กำหนดให้ Medication Reconciliation เป็นเป้าหมายหนึ่งในการดูแลความปลอดภัยของผู้ป่วยในปี ค.ศ. 2005 ต่อมาโรงพยาบาลหลายแห่งได้นำกระบวนการนี้มาปฏิบัติ โดยเป็นส่วนหนึ่งของ seamless pharmaceutical care คือการดูแลผู้ป่วยต่อเนื่องทางเภสัชกรรม ซึ่งเป็นหนึ่งในมาตรการการพัฒนาระบบการใช้ยา ซึ่งเป็นความร่วมมือระหว่าง the Canadian Society of Hospital Pharmacist (CHHP) และ Canadian Pharmacist Association (CPhA) โดยนำ

กระบวนการนี้มาปฏิบัติเพื่อเพิ่มความปลอดภัยในระบบการใช้ยาของผู้ป่วยในจุดที่มีการเปลี่ยนการรักษา[13]

และในประเทศไทย มาตรฐานโรงพยาบาลและบริการสุขภาพ ฉบับเฉลิมพระเกียรติฉลองสิริราชสมบัติครบ 60 ปี ซึ่งจัดทำเสร็จสิ้นในปี พ.ศ. 2549 กำหนดให้มีกระบวนการในการระบุบัญชีรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับอย่างถูกต้องแม่นยำ และใช้บัญชีรายการนี้ในการให้ยาที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วยในทุกจุดของการให้บริการ มีการเปรียบเทียบบัญชีรายการยาที่ผู้ป่วยกำลังใช้กับคำสั่งแพทย์ทุกครั้งเมื่อมีการรับไว้ ย้ายหอผู้ป่วย และ/หรือ จำหน่าย[14]



การดำเนินกระบวนการ Medication Reconciliation

ในแผนกผู้ป่วยในโรงพยาบาลปะเหลียน

1. Verification

เภสัชกรทบทวนแฟ้มข้อมูลผู้ป่วย จากนั้นจะสัมภาษณ์ผู้ป่วยและญาติหรือผู้ดูแลผู้ป่วยในแผนกผู้ป่วยในเกี่ยวกับรายการยาที่ใช้อยู่ปัจจุบัน รวมถึงยาสมุนไพรและยาที่ผู้ป่วยซื้อรับประทานเองให้ครบถ้วนถูกต้อง ทั้งชื่อยา ขนาดยา ความถี่ในการรับประทานยา หรือการบริหารยา และตรวจสอบยาที่ผู้ป่วยหรือญาติหรือผู้ดูแลผู้ป่วยหรือนำมา ทั้งที่นำมาก่อนนอนในโรงพยาบาล หรือนำมาให้ในภายหลัง ลงในแบบบันทึกข้อมูลการทำกระบวนการรีคอนซิลิเอชันยา โดยคำนึงถึงความพร้อมของผู้ป่วยและญาติหรือผู้ดูแลผู้ป่วย

2. Clarification

เภสัชกรจะมีการทวนสอบความถูกต้องของรายการยาที่บันทึกไว้ในแบบบันทึกข้อมูลการทำกระบวนการรีคอนซิลิเอชันยากับประวัติการรักษาผู้ป่วยในโปรแกรมคอมพิวเตอร์ของห้องยา เพื่อให้มั่นใจว่ายาและขนาดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่นั้นถูกต้อง หากมีข้อสงสัยจะหาข้อมูล

เพิ่มเติมจากแหล่งอื่น ได้แก่ สถานพยาบาลที่ผู้ป่วยรับการรักษาก่อนมาโรงพยาบาลปะเหลียน เช่น โรงพยาบาลตรัง สถานีอนามัย คลินิกแพทย์ ร้านขายยา

3. Reconciliation

เภสัชกรจะเปรียบเทียบรายการยาในคำสั่งการใช้ยาแรกรับกับรายการยาที่บันทึกไว้ในแบบบันทึกข้อมูลการทำกระบวนการรีคอนซิลิเอชันยา หากมีความแตกต่างระหว่างรายการยา โดยไม่สามารถอธิบายข้อแตกต่างนั้นได้ด้วยภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย จะสอบถามแพทย์เพื่อยืนยันการสั่งจ่าย และบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลความแตกต่างระหว่างรายการยา หากรายการยาทั้งสองดังกล่าวแตกต่างกันโดยแพทย์ไม่ตั้งใจ จะเก็บข้อมูลเป็นความคลาดเคลื่อนทางยา และลงบันทึกในแบบบันทึกความคลาดเคลื่อนทางยา

แพทย์ประจำแผนกผู้ป่วยในจะทำการตรวจทานรายชื่อยาทั้งหมด เพื่อพิจารณาความเหมาะสมในการอนุญาตให้บริหารยาเหล่านั้นหลังจากที่เภสัชกรแนบแบบบันทึกข้อมูลการทำกระบวนการรีคอนซิลิเอชันยาหลังใบสั่งจ่ายยาของแพทย์ในแฟ้มผู้ป่วย

เมื่อผู้ป่วยจะถูกจำหน่าย เภสัชกรจะตรวจทานรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับขณะนอนโรงพยาบาลจากแบบบันทึกรายการยาผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล เปรียบเทียบกับรายการยาที่แพทย์สั่งจ่ายกลับบ้าน หากพบความแตกต่างระหว่างรายการยาจะรายงานให้แพทย์ทราบ เพื่อพิจารณาปรับเปลี่ยนคำสั่งการใช้ยา และบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลความแตกต่างระหว่างรายการยา หากมีความแตกต่างระหว่างรายการยาในรายการทั้งสองดังกล่าวเป็นไปโดยไม่ตั้งใจ จะเก็บข้อมูลเป็นความคลาดเคลื่อนทางยาและลงบันทึกในแบบบันทึกความคลาดเคลื่อนทางยา

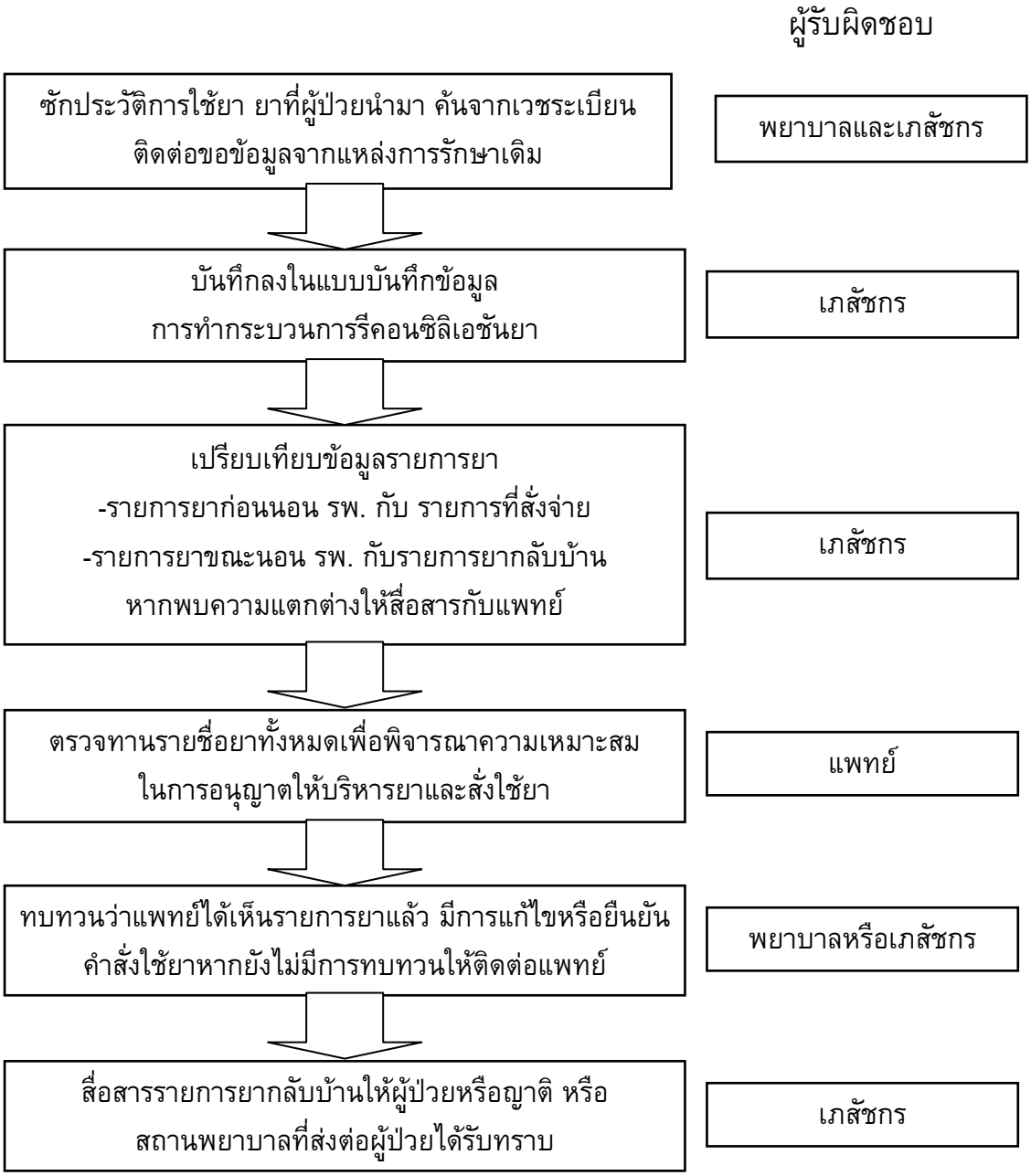
4. Transmission

เมื่อผู้ป่วยได้รับยากลับบ้าน เภสัชกรจะสื่อสารรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับล่าสุดกับตัวผู้ป่วยเอง หรือผู้ดูแล และส่งต่อรายการยาดังกล่าวไปยังสถานพยาบาลที่ผู้ป่วยจะไปรับการรักษาต่อ โดยให้ Discharge Medication List ไปพร้อมกับยาที่ผู้ป่วยได้รับกลับบ้าน

สรุป

Medication Reconciliation เป็น หนึ่งในมาตรฐานโรงพยาบาลและบริการสุขภาพ เป็นกระบวนการที่ทำให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วย โดยลดความคลาดเคลื่อนทางยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของผู้ป่วยในจุดที่มีการเปลี่ยนระดับการรักษา ผลลัพธ์จะออกมายั่งยืนได้ต้องอาศัยทีมสหวิชาชีพ เพื่อให้เห็นปัญหาและพัฒนาไปอย่างต่อเนื่อง

ขั้นตอนการทำ Medication Reconciliation



เอกสารอ้างอิง

1. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, et al. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. Ann Intern Med 2003; 138: 161–7.

2. Forster AJ, Clark HD, Menard A, et al. Adverse events among medical patients after discharge from hospital. Can Med Assoc J 2004; 170: 345–9.
3. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, et al. The Canadian Adverse Events Study:the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. Can Med Assoc J 2004; 170: 1678–86.
4. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, et al. Relationship between medication errors and adverse drug events. J Gen Intern Med 1995; 10: 199–205.
5. Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, et al. The quality in Australian health care study. Med J Aust 1995; 163: 458–71.
6. Thomas EJ, Studdert DM, Burstin HR, et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. Med Care 2000; 38: 261–71.
7. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M, editors. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: National Academy press; 1999.
8. Rozich JD, Resar RK. Medication safety : One organizeation's approach to the challenge. J Clin Outcomes Manage 2001; 8 (10): 27-34.
9. ธิดา นิงสานนท์. Medication Reconciliation. ใน ธิดา นิงสานนท์, ปรีชา มนทการติกุล, สุวัฒนา จุฬาวัฒนทล.(บรรณาธิการ). Medication Reconciliation. กรุงเทพมหานคร. บริษัทประชาชน จำกัด; 2551 หน้า 2-3.
10. The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization. 2005 National Patient Safety Goals. 2005. [cited 2008 April 10].Available from: http://www.jcaho.org/accredited+organizations/patient+safety/npsg.htm
11. Berwick D, DR. C, McCannon C, Hackbarth A. The 100 000 lives campaign: setting a goal and a deadline for improving health care quality. JAMA. 2006; 295(3): 324
12. Insitute for Healthcare Improvement. Reconciling medication. 2005. [cited 2008 April 10]. Available from: http://www.ihi.org/
13. Nikerson A, MacKinnon NJ, Roberts N, et al. Drug-therapy problems, inconsistencies and omissions identified during a medication reconciliation and seamless care service. Healthcare Quarterly 2005; 8: 65-71.
14. สถาบันพัฒนาและรับรองคุณภาพโรงพยาบาล. มาตรฐานโรงพยาบาลฉบับฉลองสิริราชสมบัติครบ 60 ปี 2005 (online). Available from http://www.ha.or.th/ (10 April 2008)
15. Institute for Safe Medication Practices. Getting started kit (medication reconciliation). Available from: http://www.ismp-canada.org (16 October 2007)

คำถาม

1. เกี่ยวกับ Medication Reconciliation ข้อใดไม่ถูกต้อง
    1. กระบวนการที่จะให้ได้มาซึ่งข้อมูลรายการยาที่ผู้ป่วยใช้ที่บ้านก่อนเข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาล
    2. ข้อมูลรายการยาของผู้ป่วยมาจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยเท่านั้น
    3. ข้อมูลรายการยาที่ได้ ต้องเปรียบเทียบกับรายการยาที่แพทย์สั่งเมื่อแรกรับ หากพบว่ามีความแตกต่างของรายการยา ต้องมีการสื่อสารกับแพทย์
    4. ข้อมูลรายการยาที่ได้ ต้องติดตามผู้ป่วยไปทุกรอยต่อของการให้บริการ เมื่อมีการย้ายแผนก
    5. เมื่อผู้ป่วยจะกลับบ้าน หรือไปรับบริการในสถานพยาบาลใกล้บ้าน จะต้องมีการสื่อสารกับผู้ป่วยหรือญาติ เพื่อผู้ป่วยได้ใช้ยาครบถ้วนถูกต้องตามที่แพทย์

2. ขั้นตอนใดในการรักษาที่พบความคลาดเคลื่อนทางยาได้มาก
    1. Admission
    2. Transfer
    3. Discharge
    4. ถูกทั้ง 1 และ 3
    5. ถูกทั้ง 1, 2 และ 3

3. ข้อใดถูกต้อง เกี่ยวกับ The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO)
    1. อยู่ในประเทศ สหรัฐอเมริกา
    2. เป็นองค์กรดูแลด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ
    3. ประกาศให้ medication reconciliation เป็น National Patient Safety Goal ของ ค.ศ. 2005
    4. ถูกทั้ง 1 และ 3
    5. ถูกทั้ง 1, 2 และ 3

4. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับโครงการ “100,000 live campaign”
    1. ดำเนินการโดย Institute for Healthcare Improvement (IHI) ร่วมกับโรงพยาบาลมากกว่า 2,700 แห่ง
    2. กำหนดให้ medication reconciliation เป็น 1 ใน 6 ของ วิธีปฏิบัติที่นำไปสู่ความเป็นเลิศ (best practices) ในการป้องกันการเสียชีวิตจากการรักษาในโรงพยาบาล
    3. ดำเนินการในประเทศสหรัฐอเมริกา
    4. ดำเนินการตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ. 2005 ถึง เดือนมิถุนายน ค.ศ. 2006
    5. ข้อ 2 และ 3 ถูก

5. เกี่ยวกับมาตรฐานโรงพยาบาลและบริการสุขภาพ ฉบับเฉลิมพระเกียรติฉลองสิริราชสมบัติครบ 60 ปี ข้อใดถูกต้องที่สุด
    1. จัดทำเสร็จสิ้นในปี พ.ศ. 2552
    2. กำหนดให้มีกระบวนการในการระบุบัญชีรายการยาของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา
    3. กำหนดให้ใช้บัญชีรายการยาในการให้ยาที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วยแผนกผู้ป่วยใน
    4. กำหนดให้มีการเปรียบเทียบบัญชีรายการยาที่ผู้ป่วยกำลังใช้กับคำสั่งแพทย์ขณะผู้ป่วยนอนในโรงพยาบาล
    5. เมื่อจำหน่ายจะมีการสัมภาษณ์ประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย

6. Medication reconciliation เกี่ยวข้องกับกระบวนการใดในระบบยามากที่สุด
    1. การสั่งใช้ยา
    2. การจัดยา
    3. การจ่ายยา
    4. การตรวจสอบยา
    5. การให้ยา

7. Medication Reconciliation แบ่งได้เป็น 4 ขั้นตอนหลักตาม Institute for Healthcare Improvement ยกเว้นข้อใด
    1. Verification
    2. Clarification
    3. Reconciliation
    4. Identification
    5. Transmission

8. ขั้นตอนการซักประวัติการใช้ยา ควรเป็นหน้าที่ของใคร
    1. แพทย์
    2. แพทย์ และ พยาบาล
    3. แพทย์ เภสัชกร และ พยาบาล
    4. เภสัชกร และ พยาบาล
    5. เภสัชกร

9. ในการสัมภาษณ์ประวัติการใช้ยาเดิมของผู้ป่วยควรคำนึงถึงข้อใดมากที่สุด
    1. ความพร้อมของผู้ป่วยและญาติหรือผู้ดูแลผู้ป่วย
    2. ฐานะทางการเงินของผู้ป่วย
    3. ระยะเวลาที่สัมภาษณ์
    4. แผนกที่ผู้ป่วยรับการรักษา
    5. โรคที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา

10. การทำ Medication Reconciliation จะออกมายั่งยืนได้ต้องอาศัยอะไรบ้าง

1. นโยบายที่ชัดเจน
2. เภสัชกรผู้รับผิดชอบ
3. ทีมสหวิชาชีพ
4. ถูกทั้ง 1 และ 3
5. ถูกทุกข้อ

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 5 เดือนกรกฎาคม 2553
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

Clopidogrel Resistance: Mechanism, Clinical Impact and Management

วีณา ไชก๊วย, ภ.บ.
นิสิตปริญญาโท สาขาเภสัชกรรมปฏิบัติ
ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รหัส 1-000-SPU-000-1007-04
จำนวนหน่วยกิต 2.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2553
วันที่หมดอายุ: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม เพื่อให้ผู้อ่านบทความมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ

1. ภาวะ clopidogrel resistance
2. กลไกการเกิด clopidogrel resistance
3. ผลกระทบทางคลินิกที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยเมื่อเกิด clopidogrel resistance
4. การจัดการเมื่อเกิด clopidogrel resistance

บทคัดย่อ

clopidogrel เป็นยาต้านเกล็ดเลือดที่ใช้อย่างแพร่หลายในการบำบัดรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและหลอดเลือดสมองอุดตัน ปัจจุบันพบอัตราการใช้ยาที่สูงขึ้น[1] จึงพบอุบัติการณ์ clopidogrel resistance หรือ ภาวะดื้อต่อการตอบสนองของยาเพิ่มมากขึ้นตามไปด้วย

การตอบสนองต่อ clopidogrel ที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล สามารถอธิบายได้จากหลายกลไก ได้แก่ ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด อันตรกิริยากับยาอื่น ความแตกต่างทางพันธุกรรมของระบบเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (CYP450) และ ความผันแปรทางพันธุกรรมของ $P2Y_{12}$ ซึ่งเป็นตัวรับของยา[2]

ภาวะ clopidogrel resistance ก่อให้เกิดผลกระทบทางคลินิกที่รุนแรงแก่ผู้ป่วยได้ โดยเฉพาะในรายที่ได้รับการผ่าตัดโดยการใส่ขดลวดเปิดทางเดินของหลอดเลือดหัวใจ เพราะอาจทำให้เกิดการอุดตันบริเวณที่ใส่ขดลวด นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย นำไปสู่การเสียชีวิตได้ จึงมีความจำเป็นในการวินิจฉัยภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยแต่ละรายให้ทราบโดยเร็ว และจัดการแก้ไขอย่างเหมาะสมที่สุด[2]

คำสำคัญ: Clopidogrel, Resistance, Antiplatelet, $P2Y_{12}$ receptor, Stent thrombosis

บทนำ

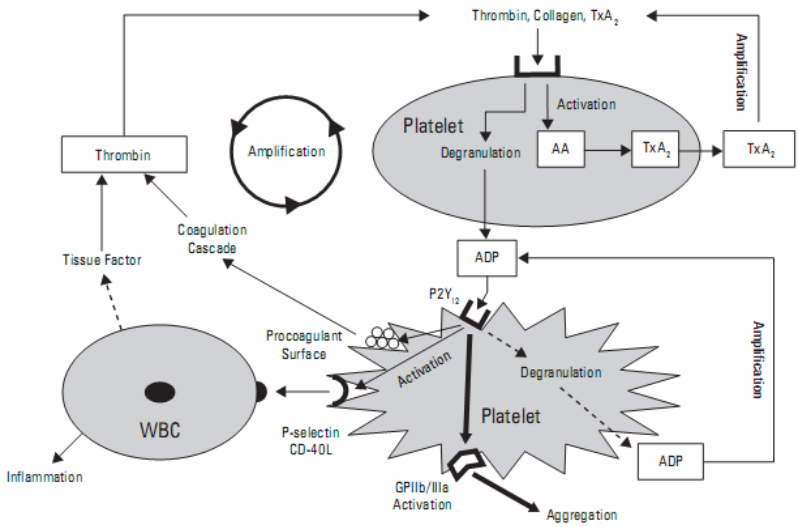
โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและหลอดเลือดสมองอุดตันเป็นสาเหตุของการตายที่สำคัญอันดับต้น ๆ ในประชากรทั่วโลก จากข้อมูลการสำรวจขององค์การอนามัยโลก ค.ศ. 2004 พบประชากรเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีจำนวน 7.20 ล้านคน และเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) จำนวน 5.71 ล้านคน ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 1 และ 2 ของประชากรทั่วโลกตามลำดับ[3]

ปัจจุบันมีการพัฒนาด้านการแพทย์เพื่อรักษาและป้องกันกลุ่มโรคหลอดเลือดเพิ่มขึ้นมาก ไม่ว่าจะเป็นการทำหัตถการรักษาโรคหลอดเลือดโคโรนารีผ่านทางสายสวน (percutaneous coronary intervention: PCI) การใส่ขดลวดเพื่อถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจ (stenting) หรือ การรักษาด้วยยา ยากลุ่มสำคัญที่ใช้รักษาและป้องกันการอุดตันของหลอดเลือดคือ ยาต้านเกล็ดเลือด

Clopidogrel เป็นยาต้านเกล็ดเลือดที่ใช้อย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีหลักฐานการศึกษาซึ่งแสดงให้เห็นว่ายามีประสิทธิผลที่ดี โดยมักให้คู่กับ aspirin (dual antiplatelet therapy) เนื่องจากแนวโน้มการใช้ยาที่มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น ทำให้พบอุบัติการณ์ของการเกิด clopidogrel resistance เพิ่มขึ้นตามไปด้วย[2]

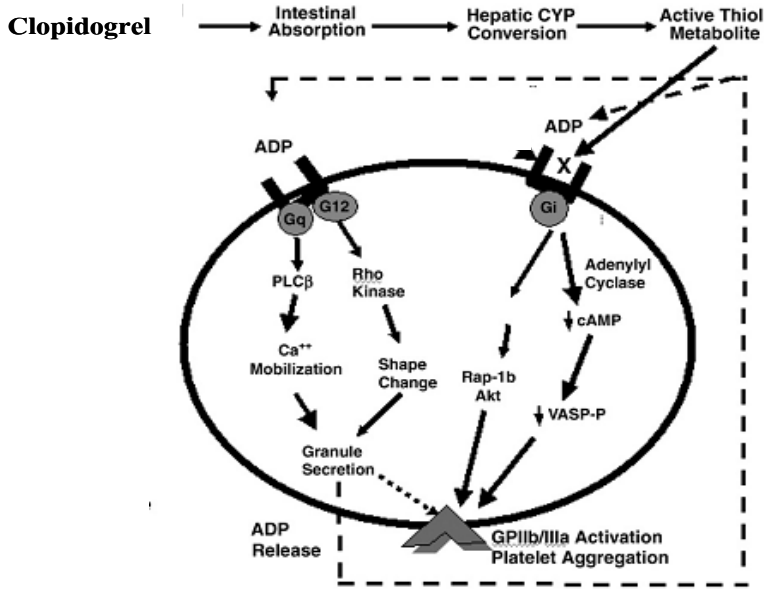
เภสัชวิทยาและข้อบ่งใช้ของ clopidogrel

Clopidogrel มีโครงสร้างทางเคมีจัดอยู่ในกลุ่ม thienopyridines ออกฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด จึงช่วยป้องกันการอุดตันของหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งอันจะนำไปสู่ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายและโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน Clopidogrel ยับยั้งการจับตัวรับ (receptor) ซึ่งอยู่บนผนังเกล็ดเลือดของสาร adenosine diphosphate (ADP) ซึ่งเป็นสารที่มีบทบาทในกระบวนการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด โดยยาจะไปจับกับตัวรับที่มีชื่อว่า $P2Y_{12}$ อย่างจำเพาะเจาะจง ทำให้ ADP ซึ่งเป็นสารที่มีบทบาทในกระบวนการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดจับกับตัวรับไม่ได้ ส่งผลต้านการกระตุ้นและเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 กลไกการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด[5]

เมื่อยาเข้าสู่ร่างกายจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดที่บริเวณลำไส้เล็กและถูกเปลี่ยนแปลงด้วยระบบเอนไซม์ esterase ได้เป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาร้อยละ 85 และถูกเปลี่ยนแปลงโดยระบบเอนไซม์ cytrochrome p450 (CYP 450) ได้เป็นสารออกฤทธิ์ในรูปอนุพันธ์ของไธออลร้อยละ 15 เอนไซม์ที่มีบทบาทหลักในการเปลี่ยนแปลงยาได้แก่ CYP2C19 รองลงมาได้แก่ CYP3A4, CYP1A2และ CYP3A5 (รูปที่ 2)[2,4]



รูปที่ 2 เภสัชจลนศาสตร์ของ clopidogrel[2]

ปัจจุบัน clopidogrel ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) หลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke) หลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ (peripheral arterial disease) และ กลุ่มอาการของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ได้แก่ ภาวะ unstable angina และ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างเฉียบพลันทั้งชนิด non ST และ ST elevation myocardial infarction โดยมีการศึกษายืนยันว่ายาช่วยลดอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายและหลอดเลือดสมองอุดตันครั้งใหม่ และ ช่วยลดอัตราตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่นๆ รวมถึงกล้ามเนื้อหัวใจตายและหลอดเลือดสมองอุดตันได้ ขนาดยาปกติคือ 75 mg สำหรับกลุ่มอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างเฉียบพลันจะใช้ขนาดยาเริ่มต้น (loading dose) 300 mg ตามด้วย 75 mg ทุกวัน โดยให้ร่วมกับ aspirin ขนาด 75 – 325 mg

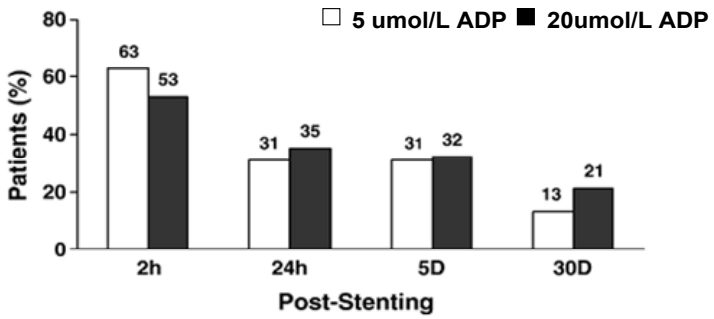
Clopidogrel Resistance

Gurbel และ Tantry[2] กำหนดคำจำกัดความของภาวะดื้อต่อการตอบสนองของยาต้านเกล็ดเลือดว่า เป็นภาวะที่ยาไม่สามารถยับยั้งตัวรับบนเกล็ดเลือดได้ หรือ การที่ clopidogrel ไม่สามารถยับยั้งการจับของ ADP กับตัวรับ $P2Y_{12}$ บนผนังเกล็ดเลือดได้อย่างที่ควรจะเป็น ส่งผล

ให้เกิดการกระตุ้นและการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดในที่สุด โดยปกติแล้วการกระตุ้นเกล็ดเลือดเกิดได้จากหลายปัจจัยไม่เฉพาะแต่ ADP เท่านั้น ดังนั้นภาวะดื้อต่อการตอบสนองของ clopidogrel จึงไม่ใช่ต้นเหตุของความล้มเหลวในการรักษาทั้งหมด

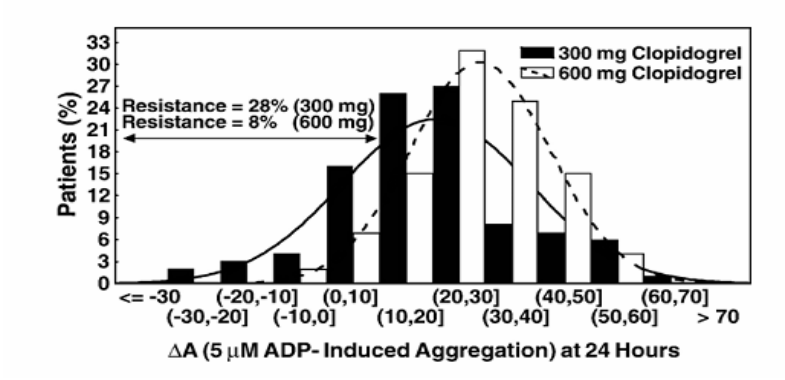
โดยทั่วไปแล้วการตอบสนองต่อ clopidogrel สามารถวัดได้จากการนำค่าการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่สูงสุดก่อนได้รับยา ลบกับค่าการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่สูงสุดหลังได้รับยา และนำค่าความแตกต่างที่ได้มาคิดเป็นร้อยละ หากค่าต่างกันน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 จัดว่ามีภาวะดื้อต่อยา ปัจจุบันยังไม่มีการกำหนดเกณฑ์ที่แน่นอนสำหรับบ่งชี้ clopidogrel resistance หลายๆ การศึกษามีการกำหนดค่าเพื่อบ่งชี้ภาวะดื้อที่แตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 10 – 40 ดังนั้นจึงเป็นการยากที่จะเปรียบเทียบและสรุปผลลัพธ์ของแต่ละการศึกษารวมกัน[2,6]

จากสองการศึกษาของ Gurbel และคณะ[7-8] สามารถสรุปได้ว่า การเกิด clopidogrel resistance มีความสัมพันธ์กับทั้งเวลาหลังจากได้รับยาและขนาดยา ดังปรากฏในกราฟรูปที่ 3 และ 4 การศึกษาแรก (รูปที่ 3) ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดที่หลอดเลือดหัวใจโคโรนารี จำนวน 96 คน โดยให้ clopidogrel ขนาดปกติ คือเริ่มต้น 300 mg ตามด้วย 75 mg ต่อวัน และวัดการตอบสนองต่อยาจากการกระตุ้นเกล็ดเลือดด้วยสาร ADP ความเข้มข้น 5 และ 20 umol/L และวัดค่าการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดด้วยเครื่องมือ Chronolog Lumi-Aggregometer (model 560-Ca) โดยใช้หลักการวัดปริมาณแสงที่ทะลุผ่านเกล็ดเลือด ผลการศึกษาพบว่าเกิดภาวะดื้อแตกต่างกันที่เวลาต่าง ๆ ตั้งแต่ 2 ชั่วโมง ถึง 30 วัน โดยพบการดื้อมากที่สุดเมื่อเวลาผ่านไปเพียง 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา คิดเป็นผู้ป่วยร้อยละ 63 และ 53 ที่ ADP ความเข้มข้น 5 และ 20 umol/L ตามลำดับ และการเกิดภาวะดื้อจะลดลงเมื่อเวลาผ่านไป



รูปที่ 3 ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิด clopidogrel resistance ที่เวลาต่างๆ[7]

การศึกษาถัดมา (รูปที่ 4) ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวด จำนวน 190 คน โดยสุ่มให้ clopidogrel ขนาดเริ่มต้น 300 และ 600 mg แก่ผู้ป่วยจำนวน 138 และ 52 คน ตามลำดับ วัดการตอบสนองต่อยาโดยใช้สาร ADP ความเข้มข้น 5 umol/L ผลการศึกษาพบว่าเกิดภาวะดื้อในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 300 และ 600 mg ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.003$) โดยคิดเป็นร้อยละ 28 และ 8 ตามลำดับ สรุปว่าภาวะดื้อเกิดลดลงเมื่อขนาดยาเพิ่มขึ้น



รูปที่ 4 ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิด clopidogrel resistance ที่ขนาดยา 300 และ 600 mg[8]

กลไกการเกิด clopidogrel resistance

มีหลายกลไกที่อธิบายการเกิด clopidogrel resistance ซึ่งอยู่บนพื้นฐานความรู้ด้านเภสัชวิทยาของยา[9] **กลไกแรก**อธิบายได้จากชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) โดยมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อค่า bioavailability ได้แก่ ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ขนาดรับประทานยาต่ำเกินไปไม่เพียงพอต่อการยับยั้งเกล็ดเลือด การดูดซึมยาไม่ดีจากปัญหาทางกายภาพของผู้ป่วยเอง เช่น โรคระบบทางเดินอาหาร และ อันตรกิริยาจากยาอื่นโดยเฉพาะยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 ยาที่มีข้อมูลค่อนข้างชัดเจนว่ารบกวนการออกฤทธิ์ของ clopidogrel และมีการกล่าวถึงอย่างมากในปัจจุบัน ได้แก่ ยาลดการหลั่งกรดกลุ่ม proton pump inhibitors (PPI) โดยยาที่มีรายงานมากที่สุดคือ omeprazole[10] กลไกการเกิดอันตรกิริยาอธิบายได้จากการที่ omeprazole ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 ส่งผลให้การเปลี่ยนแปลง clopidogrel จากรูปสารตั้งต้นไปเป็นสารออกฤทธิ์ในรูปไธออลเกิดได้ลดลง ปัจจุบันจึงมีการออกคำเตือนเพิ่มเติมในเอกสารกำกับยา clopidogrel ว่าควรระวังการใช้ร่วมกับ omeprazole

กลไกที่สอง คือ ความสามารถในการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือดที่ไม่เท่ากันในผู้ป่วยแต่ละราย ส่งผลให้มีการตอบสนองต่อยาต้านเกล็ดเลือดที่แตกต่างกัน กล่าวคือในผู้ป่วยบางรายจะพบอัตราการเปลี่ยนแปลงของเกล็ดเลือดไปสู่สภาพหมดฤทธิ์ (accelerated platelet turnover) หรือเกล็ดเลือดมีความไวต่อการกระตุ้นด้วยสาร ADP (increased platelet sensitivity) มากกว่าปกติ

กลไกที่สาม ซึ่งมีการศึกษาเพิ่มขึ้นมากเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมกับตนเองที่สุดคือ ความผันแปรทางพันธุกรรม (single nucleotide polymorphism) ที่มีผลต่อ clopidogrel โดยมีความผันแปรทางพันธุกรรมที่สำคัญ 2 ลักษณะ ลักษณะแรกคือความแตกต่างทางพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP2C19 พบว่าผู้ที่มีการทำงานของเอนไซม์แบบ poor metabolism (PM) มีโอกาสเกิดภาวะดื้อสูง เนื่องจากเอนไซม์ทำหน้าที่ได้ต่ำกว่าปกติ ส่งผลให้มี clopidogrel ในรูปสารออกฤทธิ์ลดลง จากการศึกษาพบว่าผู้ที่มีลักษณะทางพันธุกรรมเป็นแบบ CYP2C19*3 จะเกิดภาวะดื้อได้มากที่สุด[11] ลักษณะที่สองคือความแตกต่างทางพันธุกรรมของตัวรับ $P2Y_{12}$ จาก

การศึกษาพบว่าผู้ที่มีลักษณะทางพันธุกรรมเป็นแบบ H2 (H2 haplotype) จะเกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดมากกว่าปกติ นำไปสู่ภาวะดื้อในที่สุด[12]

กลไกสุดท้าย คือ ปัจจัยอื่น ๆ เช่น การสูบบุหรี่ซึ่งส่งผลให้เกิดการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกัน จากการศึกษาพบว่าผู้ที่สูบบุหรี่ในระหว่างรับประทาน clopidogrel จะมีการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดน้อยกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ โดยอธิบายได้จากการที่บุหรี่มีคุณสมบัติกระตุ้นเอนไซม์ CYP450 โดยเฉพาะชนิด CYP2A1 ซึ่งอาจส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของ clopidogrel เป็นสารออกฤทธิ์เกิดได้มากขึ้น ทำให้ยับยั้งเกล็ดเลือดได้เพิ่มขึ้น[13]

ผลกระทบทางคลินิกของ clopidogrel resistance

Clopidogrel resistamce ก่อให้เกิดผลกระทบทางคลินิกที่อันตรายแก่ผู้ป่วย Wang และคณะ[14] ได้ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (cohort study) ถึงผลกระทบของ clopidogrel resistance ต่อการอุดตันของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดโคโรนารี ซึ่งได้รับการรักษาด้วยการทำ PCI โดยการใส่ขดลวดเคลือบยา (drug-eluting stent : DES) จำนวน 386 คน การศึกษาทำโดยให้ clopidogrel ขนาดเริ่มต้น 300 mg และวัดการตอบสนองโดยการกระตุ้นเกล็ดเลือดด้วยสาร ADP ทำให้แบ่งผู้ป่วยได้เป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกมีภาวะดื้อ (resistance) ส่วนกลุ่มที่สองตอบสนองปกติ (normal) จากนั้นให้ยาขนาดต่อเนื่อง 75 mg ร่วมกับการให้ aspirin ทุกวัน และติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 1 ปี ผลการศึกษาวัดเป็นผลลัพธ์รวม (composite endpoint) ได้แก่ การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) กล้ามเนื้อหัวใจตายแบบไม่เสียชีวิต (nonfatal-MI) การอุดตันของขดลวด (stent thrombosis) และ โรคหลอดเลือดสมอง (CVA) ผลการศึกษาดังตารางที่ 1 พบว่า เกิดผลลัพธ์รวมในกลุ่ม resistance มากกว่ากลุ่ม normal อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.010) คิดเป็นร้อยละ 16.9 และ 6.2 ตามลำดับ ผลการอุดตันของขดลวดพบว่า เกิดการอุดตันชนิดแน่นอน (definite) หรือน่าจะใช่ (probable) ในกลุ่ม resistance มากกว่ากลุ่ม normal อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.018) คิดเป็นร้อยละ 9.2 และ 2.5 ตามลำดับ เมื่อพิจารณาระยะเวลาของการอุดตันพบว่า การอุดตันภายใน 1 เดือน – 1 ปีหลังใส่ขดลวด หรือ แบบช้า (late) ในกลุ่ม resistance เกิดมากกว่ากลุ่ม normal อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.030) คิดเป็นร้อยละ 6.2 และ 1.2 ตามลำดับ

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยวิธี multivariate cox regression ดังตารางที่ 2 สามารถสรุปได้ว่า กลุ่มที่มีภาวะดื้อจะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดผลลัพธ์รวมเป็น 2.44 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีการตอบสนองปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.031)

ตารางที่ 1 ผลการศึกษา[14]

Event	Total (n = 386)	Response of clopidogrel		P value
		Resistance (n = 321)	Normal (n = 65)	
Composite end points, n (%)	31 (8.0)	11 (16.9)	20 (6.2)	0.010
Cardiovascular death	14 (3.6)	5 (7.7)	9 (2.8)	0.068
Nonfatal-MI	12 (3.1)	4 (6.2)	8 (2.5)	0.126
CVA	5 (1.3)	2 (3.1)	3 (0.9)	0.199
Definite or probable stent thrombosis, n (%)	14 (3.6)	6 (9.2)	8 (2.5)	0.018
Definite#	7 (1.8)	3 (4.6)	4 (1.2)	0.096
Probable##	7 (1.8)	3 (4.6)	4 (1.2)	0.096
Timing of stent thrombosis, n (%)				
Acute	0	0	0	
Subacute	6 (1.6)	2 (3.1)	4 (1.2)	0.267
Late	8 (2.1)	4 (6.2)	4 (1.2)	0.030

MI = myocardial infarction, CVA = cerebrovascular disease

definite หมายถึง มีหลักฐานยืนยันจากผลการฉีดสี (angiography) และ การชันสูตร

probable หมายถึง เกิดการตายภายใน 30 วันหลังทำ PCI หรือกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างเฉียบพลันโดยไม่มีหลักฐานยืนยัน

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์ของการวิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยวิธี multivariate cox regression[14]

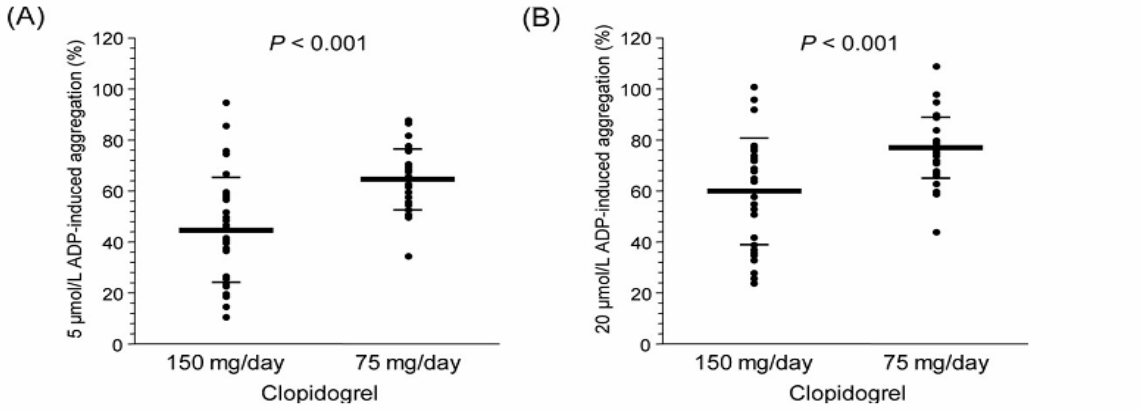
	Hazard ratio (95% CI)	P value
Composite thrombosis events		
Clopidogrel resistance	2.44 (1.09 – 5.45)	0.031
Diabetes	2.79 (1.24 – 6.29)	0.013
LV dysfunction (EF<30%)	3.22 (1.38 – 7.48)	0.007
Definite or probable stent hrombosis		
Clopidogrel resistance	4.46 (1.03 – 20.27)	0.046
LV dysfunction (EF<30%)	3.66 (1.09 – 12.32)	0.036
Total stent length (mm.)	2.77 (1.25 – 6.13)	0.012

LV = left ventricular, EF = ejection fraction

จากผลการศึกษาสรุปได้ว่า clopidogrel resistance เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญประการหนึ่งต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง การอุดตันของขดลวดขยายหลอดเลือดหัวใจ ตลอดจนการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัด ได้แก่ มีการวัดค่าการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเพียงครั้งเดียวหลังจากให้ยาครั้งแรก ซึ่งอาจไม่เพียงพอต่อการสรุปผลของการรักษาในระยะยาว อีกทั้งยังไม่มีการวัดการเกิดภาวะดื้อของ aspirin ซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดผลลัพธ์รวมได้เช่นกัน

การจัดการ clopidogrel resistance

ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับการจัดการปัญหา clopidogrel resistance เพิ่มมากขึ้น โดยมีข้อเสนอหลัก 3 ประการ **ประการแรก**คือ การเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้น จากขนาดเริ่มต้น (loading dose) 300 mg เป็น 600 mg ผลปรากฏว่ายับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ดีขึ้น แต่มีการตอบสนองที่ไม่แน่นอน และเพิ่มขนาดขึ้นเป็น 900 mg พบว่าไม่เกิดการยับยั้งเพิ่มเติมเมื่อเทียบกับขนาด 600 mg ส่วนขนาดยาต่อเนื่อง (maintenance dose) เพิ่มจาก 75 เป็น 150 mg ดังแสดงในรูปที่ 5 และวัดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดโดยการกระตุ้นด้วยสาร ADP ความเข้มข้น 5 umol/L (กราฟ A) และ 20 umol/L (กราฟ B) ผลปรากฏว่ายาขนาด 150 mg สามารถยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้มากกว่า 75 mg อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)[15]



รูปที่ 5 กราฟแสดงการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเปรียบเทียบระหว่าง clopidogrel ขนาด 75 และ 150 mg ต่อวัน[15]

เนื่องจากการศึกษาที่กล่าวมาเป็นเพียงการศึกษาระยะสั้น (30 วัน) ดังนั้นควรมีการศึกษาระยะยาวเพื่อยืนยันผลเพิ่มเติม จากการรวบรวมผลการศึกษาต่าง ๆ ทำให้สมาคมและวิทยาลัยโรคหัวใจ ประเทศสหรัฐอเมริกา (American college of cardiology และ American heart association: ACC/AHA) กำหนดคำแนะนำการใช้ clopidogrel สำหรับผู้ที่ได้รับการทำ PCI ในปี ค.ศ. 2005 โดยกล่าวว่า clopidogrel ขนาดเริ่มต้น 600 mg ให้ผลยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ดีกว่าขนาด 300 mg อย่างไรก็ตามยังคงมีการศึกษาถึงประสิทธิศักย์และความปลอดภัยไม่มากนัก *(class IIa, level C)* ส่วนการใช้ขนาดต่อเนื่อง 150 mg ต่อวัน แนะนำให้ใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิตจากภาวะหลอดเลือดอุดตัน เช่น มีการอุดตันที่เส้นเลือด left main coronary artery เป็นต้น โดยให้พิจารณาใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดน้อยกว่าร้อยละ 50 จากการใช้ยาขนาด 75 mg ต่อวัน *(class IIb, level C)*[16]

ประการที่สองคือ การใช้ยายับยั้งตัวรับตัว $P2Y_{12}$ ชนิดใหม่ ซึ่งมีการพัฒนาเพิ่มขึ้นหลายรายการในปัจจุบัน โดยยาชนิดแรกที่ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศไทย ได้แก่ prasugrel ซึ่งเป็นยาที่มีโครงสร้างเป็น thienopyridine

เช่นเดียวกับ clopidogrel แต่มีความสามารถในการยับยั้งเกล็ดเลือดได้มากกว่า และพบปัญหาเรื่องภาวะดื้อน้อยกว่า เนื่องจากเป็นยาใหม่จึงต้องติดตามประสิทธิผลและผลข้างเคียงในระยะยาว ส่วนยารายการอื่น ๆ ในขณะนี้ยังอยู่ในระหว่างการศึกษา เช่น ticargrelor และ cangrelor ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเลียนแบบสาร adenosine triphosphate (ATP analog) และอยู่ในระหว่างการศึกษาระยะที่ 3 คาดว่าเมื่อยาเหล่านี้ได้รับการอนุมัติใช้ ผู้ป่วยจะมีทางเลือกในการใช้ยามากขึ้น[2,9] (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ยายับยั้งตัวรับ $P2Y_{12}$ ชนิดใหม่

Drug	Structure	Effect	Reversible	Route	Phase
Prasugrel	Thienopyridine	Indirect	No	PO	Approved
Cangrelor (ARC69931MX)	ATP analog	Direct	Yes	IV	3
Ticargrelor (AZD6140)	ATP analog	Direct	Yes	PO	3
PRT060128	N/A	Direct	Yes	PO,IV	1

ATP = adenosine triphosphate, N/A = not available

ประการที่สาม คือ การใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกัน 3 ชนิด (triple antiplatelet therapy) จากข้อมูลการศึกษาและการใช้ทางคลินิกพบว่า การใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกัน 2 ชนิด ได้แก่ การให้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel ให้ประสิทธิผลในการป้องกันการอุดตันของหลอดเลือดได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ยาตัวเดียวในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น กลุ่มที่ได้รับการทำ PCI โดยการใส่ขดลวด[2] แต่เนื่องจากเกิดภาวะดื้อต่อการตอบสนองของยาทั้งคู่ Shim และคณะ[17] จึงทำการศึกษาแบบการทดลองเชิงสุ่ม (randomized controlled trial) ในผู้ป่วย 400 ราย ที่ได้รับการทำ PCT ด้วยการใส่ขดลวดเคลือบยา การศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มเท่า ๆ กัน ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด (dual therapy) และ กลุ่มที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด 3 ชนิด (triple therapy) โดยการเพิ่ม cilostazol เข้าไป เนื่องจากออกฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดด้วยกลไกที่แตกต่างจาก aspirin และ clopidogrel จากนั้นจึงติดตามการเกิดภาวะดื้อทั้งต่อ aspirin และ clopidogrel ใน 2 สัปดาห์หลังได้รับยา ผลการศึกษาพบความชุกของการเกิดภาวะดื้อต่อ clopidogrel ในกลุ่ม triple therapy น้อยกว่ากลุ่ม dual therapy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) โดยคิดเป็นร้อยละ 19.7 และ 40.0 ตามลำดับ ดังตารางที่ 4

อย่างไรก็ตามการศึกษาเรื่องการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกัน 3 ชนิดยังไม่มีข้อมูลยืนยันถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยที่ชัดเจนมากนัก ดังนั้นจึงจำเป็นต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อประกอบการตัดสินใจเลือกใช้ยาดังกล่าวต่อไป

ตารางที่ 4 ผลของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกัน 2 หรือ 3 ชนิด[17]

	Dual therapy (n = 186)	Triple therapy (n = 193)	P value
Aspirin resistance			
Prevalence, n (%)	21 (11.3)	19 (9.8)	0.647
Aspirin reaction unit	448 ± 67	439 ± 64	0.200
Clopidogrel resistance			
Prevalence, n (%)	74 (40.0)	38 (19.7)	<0.001
Inhibition rate, %	26.5 ± 8.7	41.4 ± 24.3	<0.001

บทสรุป

ภาวะ clopidogrel resistance ก่อให้เกิดผลกระทบทางคลินิกที่ร้ายแรงต่อผู้ป่วย ไม่ว่าจะเป็นภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย หัวใจล้มเหลว การอุดตันซ้ำของหลอดเลือดหัวใจและสมอง ตลอดจนการอุดตันของขดลวด ผลกระทบดังกล่าวล้วนก่อให้เกิดความเสียหายต่อผู้ป่วยเป็นอย่างมาก และอาจเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการวินิจฉัยให้ทราบถึงการเกิดขึ้นของภาวะดังกล่าวโดยเร็ว และดำเนินการแก้ไขด้วยวิธีที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตามวิธีการจัดการที่ได้ผลดีที่สุดยังคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม

นอกจากนี้ยังพบข้อจำกัดในการนำไปใช้ทางคลินิกหลายประการ โดยเฉพาะในประเทศไทย เนื่องจากยังไม่มีคำจำกัดความที่แน่นอนของภาวะดื้อ ไม่ทราบข้อมูลทางด้านความชุกและอุบัติการณ์ของการเกิดที่แท้จริง ตลอดจนข้อจำกัดของเครื่องมือที่ใช้ในการวัดการตอบสนองของ clopidogrel ซึ่งยังมีใช้ไม่แพร่หลายนัก

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.พรรณทิพา ศักดิ์ทอง อาจารย์ประจำภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็นอย่างยิ่งที่กรุณาให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะในการเขียนบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Choudhry NK, Levin R, Avorn J. The economic consequences of non-evidence-based clopidogrel use. American Heart Journal 2008; 155(5): 904-9.
2. Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance? Thrombosis Research 2007; 120(3): 311-21.
3. Wolrd Health Organization. Top ten causes of death. Fact sheet. 2008; 310.
4. Nguyen TA, Diodati GJ, Pharand C. Resistance to clopidogrel: A Review of the Evidence. Journal of the American College of Cardiology 2005; 45: 1157-64.

5. Gurbel PA, Antonino MJ, Tantry US. Antiplatelet treatment of cardiovascular disease: a translational research perspective. Polskie Archiwum Medvycyny Wewnetrzej 2008; 118(5): 289-97.
6. Wang ZJ, Zhou YJ, Liu YY, et al. Impact of clopidogrel resistance on thrombotic events after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent. Thrombosis Research 2009; 124(1): 46-51.
7. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. Circulation 2003; 107(23): 2908-13.
8. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, et al. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. Journal of the American College of Cardiology 2005; 45(9): 1392-6.
9. Michelson AD. $P2Y_{12}$ antagonism: promises and challenges. Arteriosclerosis, Thrombsis and Vascular Biology 2008; 28(3): s33-8.
10. Gurbel PA, Lau WC, Tantry US. Omeprazole: A possible new candidate influencing the antiplatelet effect of clopidogrel. Journal of the American College of Cardiology 2008; 51(3): 261-3.
11. Lee JM, Park S, Shin D-J, et al. Relation of genetic polymorphisms in the cytochrome P450 gene with clopidogrel resistance after drug-eluting stent implantation in Koreans. The American Journal of Cardiology 2009; 104(1): 46-51.
12. Staritz P, Kurz K, Stoll M, et al. Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y12-ADP receptor gene. International Journal of Cardiology 2009; 133(3): 341-5.
13. Bliden KP, DiChiara J, Lawal L, et al. The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel. Journal of the American College of Cardiology 2008; 52(7): 531-3
14. Wang ZJ, Zhou YJ, Liu YY, et al. Impact of clopidogrel resistance on thrombotic events after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent.Thrombosis Research 2009; 124(1): 46-51.
15. Beckerath NV, Kastrati A, Wieczorek A, et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. European Heart Journal 2007; 28: 1814-19

16. SmithJr SC, Feldman TE, HirshfeldJr JW, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committeee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). Circulation. 2006; 113: e166-286.
17. Shim CY, Yoon S-J, Park S, et al. The clopidogrel resistance can be attenuated with triple antiplatelet therapy in patients undergoing drug-eluting stents implantation. International Journal of Cardiology 2009; 134(3): 351-5.

คำถาม

1. เอนไซม์หลักที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลง clopidogrel คืออะไร
    1. CYP2C9
    2. CYP2D6
    3. CYP2C19
    4. CYP3A4
    5. CYP2C8

2. Receptor ที่ clopidogrel ไปจับคือข้อใด
    1. ADP
    2. $P2Y_{12}$
    3. ATP
    4. $P2Y_1$
    5. ข้อ 1 และ 2 ถูก

3. ข้อใด**ไม่**เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิด clopidogrel resistance
    1. การดูดซึมยาที่ลำไส้เล็กไม่ดี
    2. การจับกับ ADP ได้ลดลง
    3. ความผันแปรของระบบเอนไซม์ CYP450
    4. ความผันแปรของ $P2Y_{12}$ เป็น H2 haplotype
    5. การเกิด CYP2C19*3

4. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการอธิบายปัญหา drug interaction ระหว่าง clopidogrel และ omeprazole
    1. omeprazole กระตุ้น CYP2C19 ทำให้มี clopidogrel รูปสารออกฤทธิ์ลดลง
    2. omeprazole ยับยั้ง CYP2C19 ทำให้มี clopidogrel รูปสารออกฤทธิ์ลดลง
    3. omeprazole กระตุ้น CYP2C19 ทำให้มี clopidogrel รูปสารออกฤทธิ์มากขึ้น
    4. omeprazole ยับยั้ง CYP2C19 ทำให้มี clopidogrel รูปสารออกฤทธิ์มากขึ้น
    5. ผิดทุกข้อ

5. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ clopidogrel resistance

a. ขนาดยาที่สูงขึ้นจะทำให้เกิด resistance น้อยลงเสมอ

b. ขนาดยา 600 mg ให้ผลดีกว่า 300 mg ในการต้านเกล็ดเลือด

c. ขนาดยา 900 mg ให้ผลต้านเกล็ดเลือดดีที่สุด

1. ข้อ a ถูก
2. ข้อ a และ b ถูก
3. ข้อ a กับ c ถูก
4. ข้อ b ถูก
5. ถูกทุกข้อ

6. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับผลลัพธ์ทางคลินิกที่เกิดจาก clopidogrel resistance

a. ทำให้เกิด myocardial infarction

b. ทำให้เกิด stent thrombosis

c. ทำให้เกิด hemorrhagic stroke

d. ทำให้เกิดภาวะ resistance

1. ข้อ a กับ b ถูก
2. ข้อ a, b และ c ถูก
3. ข้อ a, c และ d ถูก
4. ข้อ a, b และ d ถูก
5. ถูกทุกข้อ

7. เกี่ยวกับการศึกษาของ Wang และคณะ ข้อใด**ผิด**

a. ทำการศึกษาในผู้ป่วย acute coronary syndrome

b. ผลลัพธ์ที่สนใจคือ composite end point

c. clopidogrel resistance ทำให้เกิด late stent thrombosis น้อยที่สุด

d. ปัจจัยอื่นที่มีผลต่อผลการศึกษาคือโรคเบาหวาน

1. ข้อ a และ b
2. ข้อ a และ c
3. ข้อ a, b และ c
4. ข้อ a, c และ d
5. ผิดทุกข้อ

8. ข้อใด**ผิด**เกี่ยวกับ clopidogrel resistance

a. การเพิ่มขนาดยาจาก 75 เป็น 150 mg ต่อวัน ควรทำในผู้ป่วยที่ resistance ทุกราย

b. หากเกิด resistance ควรเปลี่ยนไปใช้ยากลุ่ม $P2Y_{12}$ ตัวอื่นทันที

c. การใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel ช่วยลดปัญหา resistance ได้

1. ข้อ a
2. ข้อ a และ b
3. ข้อ a และ c
4. ข้อ b และ c
5. ผิดทุกข้อ

9. ข้อดีของ prasugrel ที่เหนือกว่า clopidogrel คือข้อใด

1. ยับยั้งเกล็ดเลือดได้ดีกว่า
2. ออกฤทธิ์เป็น indirect effect ขณะที่ clopidogrel เป็น direct
3. เกิดภาวะ resistance น้อยกว่า
4. ข้อ 1 และ 3 ถูก
5. ถูกทุกข้อ

10. ข้อใด**ผิด**เกี่ยวกับ triple antiplatelet therapy ของสูตรยา aspirin, clopidogrel และ cilostazol

a. ciostazol มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจาก aspirin และ clopidogrel

b. ให้การยับยั้งเกล็ดเลือดได้โดยไม่มีผลข้างเคียงเพิ่มจาก ยา 2 ชนิด

c. ทำให้เกิด clopidogrel resistance ลดลง

d. ควรใช้เป็นทางเลือกอันดับแรกหากเกิด clopidogrel resistance

1. ข้อ a และ b
2. ข้อ a และ c
3. ข้อ b และ d
4. ข้อ a, b และ c
5. ข้อ b, c และ d

วารสาร ไทยเภสัชชยนิพนธ์
ปีที่ 5 เดือนกรกฎาคม 2553
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

การสื่อสารการตลาดที่เภสัชกรควรรู้

(Marketing Communications for Pharmacists)

เภสัชกร ดร. อภิสิทธิ์ ฉัตรทนานนท์
ประธานกรรมการบริหาร บริษัท คอมมูนิเคชั่น แอนด์ มอร์ จำกัด
และอุปนายก สมาคมการตลาดแห่งประเทศไทย

รหัส 1-000-SPU-000-1007-05
จำนวนหน่วยกิต 1.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2553
วันที่หมดอายุ: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

วัตถุประสงค์ หลังอ่านบทความนี้แล้ว

เภสัชกรจะเข้าใจถึงพื้นฐานและหลักการของการสื่อสารทางการตลาด เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในการปรับกลยุทธ์การสื่อสารงานเภสัชกรรมให้เหมาะสม และเกิดประโยชน์กับกลุ่มผู้ป่วยเป้าหมายต่อไป

บทคัดย่อ

เภสัชกรมีบทบาทในการดูแลสุขภาพทั้งในด้านการป้องกันและรักษาโรคต่างๆ รวมทั้งการสร้างเสริมสุขภาพที่ดีให้กับประชาชน ดังนั้นเภสัชกรจึงมีบทบาทสำคัญในการให้ข้อมูลด้านยาและสุขภาพแก่ผู้ป่วยและประชาชนทั่วไป เภสัชกรจึงต้องเรียนรู้ขบวนการที่เกี่ยวกับการสื่อสารการตลาด เพื่อให้สามารถเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารที่เป็นประโยชน์ให้กับผู้บริโภคเป้าหมายได้ ในการสื่อสารนั้นเภสัชกรต้องมีบุคลิกภาพที่ดีเพื่อสร้างความประทับใจให้แก่ทุกคนที่พบเห็น การสื่อสารที่ดีต้องถูกกลุ่มเป้าหมาย ถูกต้องชัดเจน ถูกใจ สร้างสรรค์ สม่ำเสมอ และมีวัตถุประสงค์ชัดเจน สำหรับการสื่อสารการตลาดแบบครบวงจรเป็นกระบวนการที่เน้นการผสมผสานเครื่องมือการส่งเสริมการตลาดต่าง ๆ หลากหลายรูปแบบอย่างเป็นระบบและต่อเนื่องให้ส่งเสริมสนับสนุนซึ่งกันและกัน เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพ การเลือกสื่อในการโฆษณาหรือประชาสัมพันธ์ต้องคำนึงถึง ความสามารถในการเข้าถึง ความถี่ในการเข้าถึง น้ำหนักของสื่อและต้นทุนต่อพันคน การประชาสัมพันธ์นับเป็นอีกเครื่องมือหนึ่งในการสื่อสารซึ่งเภสัชกรสามารถนำไปใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: สื่อสารการตลาด, พฤติกรรมของผู้บริโภค, การประชาสัมพันธ์, การตัดสินใจเลือกสื่อ

บทนำ

วิทยาการทางการแพทย์และสาธารณสุขในปัจจุบันก้าวหน้าขึ้นอย่างมาก ส่งผลคนมีแนวโน้มมีอายุเฉลี่ยที่ยืนยาวมากขึ้น พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้หญิงในประเทศไทยอยู่ที่ประมาณ 75 ปี และผู้ชายอยู่ที่ประมาณ 70 ปี[1] คาดว่าจำนวนประชากรของโลกที่มีอายุมากกว่า 60 ปี จะเพิ่มมากขึ้นเป็น 15% ในอีก 20 ปีข้างหน้า[2] ทั้งนี้ยังมีงานวิจัยพบว่าประชาชนให้ความสนใจในการดูแลสุขภาพอนามัยมากขึ้น ต้องการมีสุขภาพที่ดี มีความต้องการสินค้าและบริการที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพและความงามไม่แก่และดูดีมากขึ้น รวมทั้งมีความต้องการเรื่องความสะดวกสบายมากขึ้นอีกด้วย[3]

เป็นที่ยอมรับว่าเภสัชกรมีบทบาทในการดูแลสุขภาพ ทั้งในด้านการป้องกันและรักษาโรคต่าง ๆ รวมทั้งการสร้างเสริมสุขภาพที่ดีให้กับประชาชน ด้วยการให้ข้อมูลด้านยาและสุขภาพแก่ผู้ป่วยและประชาชนทั่วไป เภสัชกรนอกจากจำเป็นที่ต้องปรับตัวให้ทันกับพฤติกรรมของผู้บริโภคที่เปลี่ยนแปลงไปแล้ว ยังต้องเรียนรู้ขบวนการที่เกี่ยวกับการสื่อสารการตลาด เพื่อให้สามารถเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารที่เป็นประโยชน์ให้กับผู้บริโภคเป้าหมายได้ บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ความรู้พื้นฐานในการสื่อสารทางการตลาดแก่เภสัชกร นักศึกษา และผู้สนใจได้นำไปประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์ในงานของตน ในการสร้างเสริมสุขภาพที่ดีให้ประชาชนไทยต่อไป

สำหรับเภสัชกรหรือนักสื่อสารที่ต้องการความสำเร็จ จึงต้องปรับเปลี่ยนกลยุทธ์การสื่อสารตลาดให้รองรับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วของผู้บริโภคเป้าหมาย เพื่อตอบสนองกับความต้องการของผู้บริโภคที่เปลี่ยนแปลงไปให้ได้มากที่สุด

ต้องมีภาพลักษณ์ที่ดี

ในการสื่อสารนั้น เภสัชกรต้องสร้างความประทับใจให้แก่ทุกคนที่พบเห็นด้วยบุคลิกภาพที่ดี เพราะมีผู้กล่าวว่าคนเราจะตัดสินผู้อื่นจากภายนอกในเวลาไม่กี่นาทีเท่านั้น[4] มีงานวิจัยพบว่าการมีภาพลักษณ์ที่ดีของคนในองค์กรจะส่งผลต่อการมีภาพลักษณ์ที่ดีขององค์กรด้วย[5] ดังนั้นการสร้างความประทับใจในครั้งแรกที่พบจึงเป็นจุดเริ่มต้นที่สำคัญ

การมีภาพลักษณ์ที่ดีจะประกอบด้วย 2 ส่วน คือ ลักษณะภายนอก และการนำเสนอ กล่าวคือ

1. *ส่วนของภาพลักษณะภายนอก* ประกอบด้วย การแต่งตัวให้เหมาะสมกับเป็นนักวิชาการ รวมทั้ง ทรงผม รูปร่าง หน้าตา ถ้าผู้หญิงจะรวมถึงการแต่งหน้าด้วย การไว้เล็บ รูปแบบของแว่นตา การดูแลสุขอนามัยส่วนตัวด้วย เช่น ฟัน กลิ่นปาก กลิ่นตัว ผิวพรรณ เป็นต้น หรือลักษณะอื่น ๆ ที่ประกอบเป็นรูปลักษณ์ภายนอก ซึ่งต้องสอดคล้องกับลักษณะที่ต้องสามารถแสดงถึงความน่าเชื่อถือว่าเป็นผู้มีความรู้ความสามารถ และมีความเป็นกันเองกับประชาชนหรือผู้ร่วมงาน พร้อมให้ความช่วยเหลือ

2. *การนำเสนอ* ประกอบด้วยทักษะหลายชนิด เช่น ทักษะในการฟัง ทักษะในการพูด ทักษะในการสื่อสารให้เป็นภาษาง่าย ๆ ที่ประชาชนเข้าใจ รวมทั้งน้ำเสียง ท่าทางและภาษากาย ต้องเป็นคนที่ชอบงานท้าทาย มีแรงบันดาลใจ มุ่งมั่น และมีแรงจูงใจในการบริหารหรือแก้ปัญหาขององค์กร[4]

ในงานเภสัชกรรม ทักษะในการสื่อสารนั้นมีความสำคัญเป็นอย่างมาก โดยเภสัชกรต้องให้ข้อมูลและสามารถสื่อสารที่สามารถนำไปใช้หรือปฏิบัติได้ สื่อสารข้อมูลที่เป็นจริงและสร้างความประทับใจ สามารถอธิบายงานได้ชัดเจน ถ้าเป็นเภสัชกรระดับบริหารต้องสามารถระบุความรับผิดชอบของแต่ละบุคคลได้อย่างถูกต้อง และสามารถแนะนำ สร้างแรงจูงใจให้ผู้ใต้บังคับบัญชาเต็มใจปฏิบัติงานที่ได้รับมอบหมายให้บรรลุตามวัตถุประสงค์[6,7]

นอกจากนี้แล้ว เภสัชกรต้องเป็นบุคคลที่มีจรรยาบรรณ ศีลธรรม มีจิตใจเมตตากรุณาแก่เพื่อนมนุษย์ ชอบช่วยเหลือผู้อื่นเป็นพื้นฐาน พร้อมเสียสละเวลาเพื่อประโยชน์ของผู้ป่วยหรือลูกค้า ไม่ใช่เป็นการให้บริการเพียงเพื่อต้องการเงินเป็นสิ่งตอบแทนเท่านั้น ดังนั้นคุณสมบัติทางด้านจิตใจของเภสัชกรในการชอบช่วยเหลือผู้อื่นจึงนับว่ามีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง

การสื่อสารการตลาดแบบครบวงจร

การสื่อสารนับว่าเป็นกลยุทธ์สำคัญที่สร้างความเข้าใจ การรับรู้ให้กับประชาชน ดังนั้นก่อนการสื่อสารอะไร ข้อควรพิจารณาคือ ต้องสื่อสารบนพื้นฐานของความเป็นจริงและถูกต้องชัดเจน ต้องเข้าใจกลุ่มเป้าหมายว่ามีพื้นฐานอย่างไร การสื่อสารที่ดีต้องสร้างสรรค์ ถูกใจกลุ่มเป้าหมาย และที่สำคัญคือ มีความสม่ำเสมอ

ส่วนใหญ่นักการตลาดมักใช้การโฆษณาเป็นหลักการในการสื่อสารกับลูกค้า โดยผ่านทางโทรทัศน์ หนังสือพิมพ์ และในโรงภาพยนตร์ สื่อเหล่านี้มักถูกใช้เพื่อเป็นการสื่อสารมวลชน (Mass communication) ในขณะที่การโฆษณาในวิทยุและนิตยสารมักใช้กับการสื่อสารเฉพาะเจาะจงต่อกลุ่มลูกค้า ในบางครั้งอาจใช้การติดต่อสื่อสารตรงมาเสริมด้วย เช่น แผ่นพับ ติดต่อทางโทรศัพท์ โทรสาร SMS หรืออินเตอร์เน็ต เป็นต้น การส่งเสริมการขายในร้านหรือทางเว็บไซต์นับเป็นอีกรูปแบบหนึ่งของการโฆษณา เพราะสามารถติดต่อกับลูกค้าได้เช่นกัน การบอกต่อ (Word of mouth) นับว่ามีบทบาทสำคัญในงานบริการ โดยเฉพาะในธุรกิจที่ซับซ้อนยากต่อการประเมินก่อนการซื้อบริการและก่อนการมีประสบการณ์โดยตรง เช่น บริการทางการแพทย์[8] ลูกค้าจะบอกเล่าประสบการณ์ที่ไม่ดีต่อไปยังเพื่อนหรือคนอื่นอีกประมาณ 9-16 คน ในขณะที่หากเป็นประสบการณ์ที่ดีจะบอกต่อเพียง 4-5 คนเท่านั้น[9] มีงานวิจัยพบว่าเนื้อหาและระดับของการบอกต่อมีความสัมพันธ์กับความพึงพอใจของลูกค้าและการตัดสินใจใช้บริการของลูกค้าอื่น [10] เพราะระดับของความน่าเชื่อถือของการสื่อสารวิธีนี้จะสูงมาก ทั้งนี้เพราะผู้รับข่าวสารมักเข้าใจว่าเป็นการบอกต่อแบบไม่มีอคติ[11]

ในวงการวิชาชีพด้านการตลาดและสื่อสารการตลาดในช่วงกว่า 10 ปีที่ผ่านมา มีการกล่าวถึงระบบงานส่งเสริมการตลาดด้วยวิธีคิดแบบใหม่ที่เรียกกันว่า "การสื่อสารการตลาดแบบ

ครบวงจร" "การสื่อสารการตลาดแบบครบเครื่อง" หรือ "การสื่อสารการตลาดแบบบูรณาการ" ซึ่งทั้งหมดล้วนมาจากแนวคิดการสื่อสารการตลาดที่เกิดขึ้นในสหรัฐอเมริกาที่เรียกกันว่า "Integrated Marketing Communication" (IMC) หมายถึง แนวคิดที่อยู่ภายใต้การผสมผสานอย่างระมัดระวังของบริษัทและใช้ช่องทางการติดต่อสื่อสารต่าง ๆ ร่วมกันเพื่อส่งข่าวสารที่มีความชัดเจน สอดคล้องกัน และบรรลุจุดมุ่งหมายร่วมกัน ซึ่งอาจจะเป็นข่าวสารที่เกี่ยวกับองค์การและผลิตภัณฑ์ขององค์การ[12] หรือเป็นแนวความคิดของการวางแผนการสื่อสารทางการตลาด ซึ่งมุ่งที่การสร้างมูลค่าเพิ่มของแผนการสื่อสารการตลาด และประเมินบทบาทเชิงกลยุทธ์ของเครื่องมือการสื่อสารการตลาดที่หลากหลาย เช่น การโฆษณา (Advertising) การประชาสัมพันธ์ (Public Relations: PR) การตอบสนองทางตรง (Direct response) และการส่งเสริมการขาย (Sales promotion) โดยผสมผสานเครื่องมือเหล่านี้เพื่อให้เกิดความสอดคล้องกัน และมีผลกระทบในการติดต่อสื่อสารที่มีพลังในการสื่อสารทางการตลาด[13]

จากความหมายข้างต้นจะเห็นได้ว่าการสื่อสารการตลาดแบบครบวงจร มีความหมายคล้ายคลึงกับการส่งเสริมการตลาด โดยเครื่องมือหลักที่ใช้ในการทำงานประกอบด้วยการโฆษณา การส่งเสริมการขาย การประชาสัมพันธ์ การจัดเหตุการณ์พิเศษ และการตลาดทางตรงเช่นกัน โดยการสื่อสารการตลาดแบบครบวงจรเป็นกระบวนการที่เน้นการผสมผสานเครื่องมือการส่งเสริมการตลาดต่าง ๆ หลากหลายรูปแบบอย่างเป็นระบบและต่อเนื่อง ให้ส่งเสริมสนับสนุนซึ่งกันและกัน เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความคุ้มค่ามากกว่าการบริหารงานส่งเสริมการตลาดแบบเดิม เพื่อจูงใจกลุ่มเป้าหมายให้เกิดพฤติกรรมตามที่ผู้สื่อสารต้องการ

วัตถุประสงค์ของการสื่อสาร

ในการสื่อสารการตลาดทุกครั้งต้องมีการกำหนดเป้าหมายอย่างชัดเจน เพราะจะได้นำมาประเมินผลได้ภายหลัง โดยอาจกำหนดวัตถุประสงค์หลักได้ 4 ประการ คือ

1. *เพื่อแจ้งข่าวสาร (To Inform)* มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ข้อมูล ข้อเท็จจริง ข่าวสารแก่กลุ่มเป้าหมายซึ่งอาจเป็นคนกลางทางการตลาด สื่อมวลชน หรือผู้บริโภค เพื่อให้กลุ่มเป้าหมายรับทราบข้อมูล เช่น ข้อมูลข่าวสารด้านสุขภาพ รายละเอียดของผลิตภัณฑ์ที่บริษัทผลิต คุณประโยชน์ของผลิตภัณฑ์ เป็นต้น

2. *เพื่อชักจูง (To Persuade)* มีวัตถุประสงค์เพื่อปลูกฝังทัศนคติของผู้บริโภค หลังจากที่ได้ชี้แจงให้ผู้บริโภคมีความเข้าใจในคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์แล้ว การสื่อสารเพื่อชักจูงหรือจูงใจให้กลุ่มเป้าหมายเกิดความต้องการซื้อผลิตภัณฑ์ อาจจะเป็นการบอกกล่าวธรรมดาโดยการชี้แจงรายละเอียดประโยชน์เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์นั้น ซึ่งสามารถกระตุ้นความรู้สึกของกลุ่มเป้าหมาย หรือเป็นการชักชวนโดยการบอกกล่าวที่เป็นไปในรูปปฏิเสธ เช่น ถ้าไม่ซื้อแล้วคุณจะเสียใจ เป็นต้น

3. *เพื่อเปลี่ยนพฤติกรรม (To Change)* มีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะพยายามเปลี่ยนทัศนคติของผู้บริโภคเพื่อให้มีผลกระทบถึงพฤติกรรม โดยการเสนอข่าวสารในเชิงเปรียบเทียบ เช่น การให้ข้อมูลทางโภชนาการเพื่อเปลี่ยนให้ผู้บริโภคหันมาดื่มน้ำผลไม้หรือน้ำเปล่าแทนน้ำอัดลม เป็นต้น

4. *เพื่อตอกย้ำความทรงจำ (To Remind)* มีวัตถุประสงค์เพื่อการสื่อสารที่ต้องการเพียงย้ำเตือนกลุ่มเป้าหมายให้จดจำตราผลิตภัณฑ์ของผลิตภัณฑ์ เนื่องจากผลิตภัณฑ์ชนิดนั้นมีการวางจำหน่ายในตลาดเป็นเวลานาน ผู้บริโภครู้จักผลิตภัณฑ์ชนิดนั้นเป็นอย่างดี เคยซื้อใช้ เคยทดลองใช้ หรือผู้บริโภคบางกลุ่มเป็นลูกค้าประจำสำหรับผลิตภัณฑ์นั้น จะได้นึกถึงตราผลิตภัณฑ์ของผลิตภัณฑ์นั้น ๆ เมื่อเกิดความต้องการซื้อ[6,14]

การตัดสินใจเลือกสื่อ

ในการตัดสินใจเลือกสื่อด้านการโฆษณา นอกจากต้องมีวัตถุประสงค์ของการสื่อสารที่ชัดเจน การเลือกประเด็นข้อความที่จะสื่อสารและวิธีนำเสนอแล้ว สิ่งที่สำคัญในการนำข่าวสารไปสู่กลุ่มเป้าหมายนั่นคือ การเลือกสื่อในการสื่อสารที่เหมาะสมนั่นเอง

สื่อโฆษณา หมายถึง สื่อใด ๆ ที่เป็นตัวกลางนำข่าวสารโฆษณาไปยังผู้บริโภคกลุ่มเป้าหมาย ในปัจจุบันสื่อโฆษณามีความหลากหลายมากกว่าในอดีต ดังนั้นในการตัดสินใจเลือกสื่อโฆษณา เภสัชกรจึงควรเข้าใจถึงความแตกต่าง ข้อดี และข้อจำกัดของสื่อประเภทต่าง ๆ เพื่อการตัดสินใจเลือกสื่อที่เหมาะสมที่สุด[15] ประเภทของสื่อโฆษณา (Types of Media) ในปัจจุบันสามารถแบ่งออกได้เป็น 5 ประเภทใหญ่ ดังนี้

1. *สื่อโทรทัศน์* เป็นสื่อที่ครอบคลุมเป้าหมายได้อย่างกว้างขวางและมีประสิทธิภาพในการสื่อสารถึงกลุ่มเป้าหมายได้ดีเยี่ยมในระยะเวลาอันสั้น เนื่องจากสามารถสื่อได้ทั้งภาพ สี เสียง ที่มีการเคลื่อนไหว ข้อดีคือ เป็นการรวมภาพ เสียง และการเคลื่อนไหว สามารถดึงดูดความสนใจได้ดี จึงเหมาะกับผลิตภัณฑ์ที่ต้องการสาธิตวิธีการใช้งานหรือวิธีการทำงาน มีการเข้าถึงผู้รับข่าวสารได้สูง ส่วนข้อจำกัดของสื่อโทรทัศน์นี้คือ ใช้ต้นทุนสูง การเสนอข่าวสารผ่านไปอย่างรวดเร็ว และปัจจุบันโฆษณามีมากทำให้ผู้ชมจำข้อความโฆษณาได้น้อย

2. *สื่อวิทยุ* เป็นสื่อที่ได้รับความนิยมมากเนื่องจากสถานีวิทยุมีอยู่ทั่วไป ทั้งสถานีที่ส่งกระจายเสียงครอบคลุมเป็นอาณาบริเวณกว้าง และสถานีท้องถิ่นที่รับฟังได้เป็นบางเขต โดยวิทยุเป็นสื่อที่ผู้โฆษณาเลือกกลุ่มเป้าหมายได้ค่อนข้างชัดเจนได้จากพื้นที่ที่สถานีส่งสัญญาณถึง สถานีวิทยุมีมากกว่าสถานีโทรทัศน์ ทำให้แต่ละรายการได้รับความสนใจจากผู้ชมไม่เท่ากัน การจัดจำนวนผู้ฟังเพื่อสำรวจความนิยมและความต้องการของผู้ฟังค่อนข้างทำได้ยาก ข้อดีคือ มีอาณาเขตทางภูมิศาสตร์กว้าง สามารถเลือกผู้ฟังตามอาณาเขตทางภูมิศาสตร์และประชากรศาสตร์ได้ง่าย ใช้ต้นทุนต่ำ ส่วนข้อเสียคือ เป็นการเสนอในรูปแบบการฟังอย่างเดียว ความตั้งใจของผู้ฟังจะต่ำกว่าโทรทัศน์ โครงสร้างค่าใช้จ่ายในการโฆษณาไม่มีมาตรฐาน และการเสนอข่าวสารผ่านไปอย่างรวดเร็ว

3. *สื่อโฆษณาประเภทสิ่งพิมพ์* แบ่งได้เป็น 3 กลุ่มหลักๆ ดังนี้

- *หนังสือพิมพ์* เป็นสื่อที่ประชาชนนิยมอ่านกันมาก และเป็นสื่อที่เปิดโอกาสให้ผู้โฆษณาสามารถกล่าวถึงรายละเอียดของผลิตภัณฑ์ หรือบริการได้มากกว่าผลิตภัณฑ์อื่น ๆ หนังสือพิมพ์ในประเทศไทยมี 3 ภาษาหลักๆ คือ ภาษาไทย

ภาษาอังกฤษ และภาษาจีน โดยมีการพิมพ์เผยแพร่ทั้งรายวัน รายสามวัน รายสัปดาห์ และอื่น ๆ อีกทั้งยังมีการแยกประเภทเป็นหนังสือพิมพ์ทั่วไป หนังสือพิมพ์ทางธุรกิจ และหนังสือพิมพ์ท้องถิ่น ข้อดีคือ มีความยืดหยุ่นทั้งด้านเวลา สถานที่ และความสามารถในการเข้าถึงตลาดในท้องที่ได้สะดวก มีการรับรู้และความเชื่อถือได้สูง แต่มีข้อเสียคือ อายุการใช้งานของสื่อจะสั้น คุณภาพในการปรับปรุงข่าวสารต่ำ และผู้อ่านส่วนใหญ่อ่านแบบผ่านสายตาโดยไม่ได้ให้ความสนใจเท่าที่ควร

- *นิตยสาร* เป็นสื่อที่เข้าถึงกลุ่มเป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจากนิตยสารมักมีเนื้อหาเป็นที่สนใจของคนเฉพาะกลุ่ม รวมถึงมีเทคโนโลยีที่ทันสมัยในการผลิต ทำให้นิตยสารสร้างแรงดึงดูดและความสนใจจากกลุ่มเป้าหมายได้มากขึ้น มีการพิมพ์เผยแพร่ทั้งรายสัปดาห์ รายปักษ์ รายเดือน หรืออื่น ๆ มีข้อดีคือ สามารถเลือกกลุ่มผู้อ่านโดยแบ่งตามอาณาเขตทางภูมิศาสตร์ ตามประชากรศาสตร์ สร้างความเชื่อถือและความภาคภูมิใจสูง มีคุณภาพในการผลิตสูง อายุการใช้งานของสื่อนาน แต่มีข้อเสียคือ ข่าวสารไม่ทันเหตุการณ์ ช่วงเวลาในการใช้สื่อแต่ละครั้งนาน จำนวนการจำหน่ายมักไม่สูงนักและไม่มีตำแหน่งวางขายที่แน่นอน
- *สื่อสิ่งพิมพ์ทางตรง* เป็นสื่อเสริมที่นิยมใช้กันสำหรับธุรกิจขนาดกลางหรือขนาดใหญ่และเป็นสื่อหลัก ซึ่งมีลักษณะของสื่อต่าง ๆ กัน เช่น ใบปลิว แผ่นพับ โบชัวร์ จดหมายตรง แคตตาล๊อก เป็นต้น มีข้อดีคือ เลือกผู้รับได้ มีความยืดหยุ่น มีลักษณะเฉพาะบุคคล ส่วนข้อเสียคือ ต้นทุนสูง ผู้รับข่าวสารอาจไม่ให้ความสนใจ

4. *สื่อป้ายโฆษณา* ข้อดีคือ ค่าใช้จ่ายไม่สูงนัก อายุการใช้งานนาน ส่วนข้อเสียคือ ไม่มีโอกาสเลือกผู้รับข่าวสาร และมีข้อจำกัดด้านความคิดสร้างสรรค์ในการโฆษณา

5. *สื่ออิเลคโทรนิกส์* เป็นสื่อที่ทันสมัย มีความแปลกใหม่โดยอาศัยเทคโนโลยีเข้ามาช่วยให้สื่อมีประสิทธิภาพขึ้น ซึ่งแนวโน้มของสื่อชนิดนี้มีการเติบโตอย่างมากโดยเฉพาะในกลุ่มคนรุ่นใหม่ มีข้อดีคือ สามารถสื่อสารได้กับคนทั่วโลก สามารถให้ได้ทั้งภาพ เสียง การเคลื่อนไหว และสามารถเรียกข้อมูลขึ้นมาดูได้ตลอดเวลาโดยไม่จำกัดเวลา มีข้อเสียคือ ใช้กับผู้บริโภคระดับกลางถึงบนเท่านั้น[6,15]

ในการเลือกสื่อในการโฆษณาหรือประชาสัมพันธ์ใดนั้น แนวทางพื้นฐานที่นักการตลาดนำมาพิจารณาประกอบในทางเลือกมี 4 ปัจจัยหลัก ๆ คือ

1. *ความสามารถในการเข้าถึง (Reach)* หมายถึง ความสามารถในการครอบคลุมของสื่อหรือจำนวนผู้รับสารที่ได้รับสื่อโฆษณานั้น ๆ โดยเป็นการวัดจำนวนบุคคลหรือครัวเรือน ซึ่งแผนการใช้สื่อแต่ละครั้งเข้าถึงภายในระยะเวลาที่กำหนดจากการใช้สื่อเฉพาะหรือการใช้สื่อร่วมกัน เช่น ผู้ฟังรายการวิทยุ 8,000 คน จาก 10,000 คน ได้ยินโฆษณาแชมพูของตรา

ผลิตภัณฑ์หนึ่ง ใน 4 สัปดาห์ ดังนั้นการเข้าถึงเท่ากับ 80% เป็นต้น

2. *ความถี่ในการเข้าถึง (Frequency)* หมายถึง จำนวนครั้งที่บุคคลหรือครัวเรือนมีการเปิดรับสื่อเฉพาะอย่างในช่วงระยะเวลาที่กำหนดให้[16] หรือจำนวนครั้งที่ผู้รับสารได้เห็นข้อมูลโฆษณาจากสื่อ ซึ่งจำนวนความถี่นี้จะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับการวางแผนสื่อของนักการตลาด ความถี่ที่เหมาะสมและมีประสิทธิผลมากที่สุดควรจะอยู่ระหว่าง 4-10 ครั้งต่อ 4 สัปดาห์

3. *น้ำหนักของสื่อ (Impact)* หมายถึง ความดึงดูดใจ และความสามารถในการทำให้ผู้รับสารสนใจงานโฆษณานั้น ๆ จากสื่อโฆษณา โดยปกติแล้วน้ำหนักของสื่อโฆษณาแต่ละชนิดจะแตกต่างกัน โดยสื่อโฆษณาทางโทรทัศน์ซึ่งเห็นทั้งภาพ ได้ยินทั้งเสียง รวมทั้งมีการเคลื่อนไหวจะมีน้ำหนักมากกว่าสื่อโฆษณาสิ่งพิมพ์ หรือวิทยุ แม้กระทั่งในสื่อเดียวกัน ขนาด หรือตำแหน่งของสื่อก็มีผลต่อน้ำหนักของโฆษณา

4. *ต้นทุนต่อพันคน (CPM - Cost per Mille หรือ CPT - Cost Per Thousand)* หมายถึง ราคาค่าสื่อโฆษณาหารด้วยจำนวนความสามารถในการเข้าถึงผู้รับข่าวสาร โดยแสดงออกมาในรูปต่อพันคน ซึ่ง CPM เป็นเครื่องมือในการวัดว่าสื่อโฆษณาใดมีประสิทธิภาพมากกว่ากันในการเข้าถึงผู้รับข่าวสาร เมื่อเทียบกับกับค่าใช้จ่าย เช่น ถ้านิตยสารดิฉัน เต็มหน้าสี่สีราคา 20,000 บาท และประมาณว่ามีจำนวนผู้อ่าน 80,000 คน (20,000/80,000 = ¼ ต่อคน ถ้าต่อพันคนคือ 250/1,000) ดังนั้นต้นทุนของการเข้าถึงคนต่อหนึ่งพันคนเท่ากับ 250 บาท เป็นต้น[15]

การประชาสัมพันธ์

การประชาสัมพันธ์นับเป็นอีกเครื่องมือหนึ่งในการสื่อสารซึ่งเภสัชกรสามารถนำไปใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ มักมีวัตถุประสงค์หลักๆ ดังนี้

1. *เพื่อให้ความรู้แก่กลุ่มเป้าหมาย* อาทิ เพื่อให้รู้จักแนวทางการบริโภคอาหารให้ถูกต้อง ให้รู้จักผลิตภัณฑ์ บริการ บุคคลหรือองค์การ โดยการให้ข้อมูลแก่หน่วยงานภาครัฐ สื่อมวลชน ตัวแทนจำหน่ายและลูกค้า

2. *เพื่อสร้างภาพลักษณ์ที่ดี* เป็นผลจากการประชาสัมพันธ์ที่ดี จะทำให้ประชาชนผู้บริโภคมีความรู้สึกที่ดีไม่เพียงแต่ต่อกิจการนั้นเท่านั้น ยังมีผลทั้งต่อผลิตภัณฑ์ ตราผลิตภัณฑ์ รวมถึงผู้บริหารและพนักงานของกิจการนั้น ๆ ด้วย เช่น บริษัทบางจากปิโตรเลียม มุ่งสร้างภาพลักษณ์ว่าช่วยรักษาสภาพแวดล้อม เป็นต้น

3. *เพื่อสร้างความน่าเชื่อถือ* การให้ข้อเท็จจริงในรูปข่าวสารผ่านสื่อมวลชนให้ความน่าสนใจและน่าเชื่อถือได้มากกว่าเครื่องมือการส่งเสริมการตลาดอื่น ๆ เช่น การให้ข่าวสารเกี่ยวกับองค์การที่ได้รับรางวัลผลิตภัณฑ์ดีเด่นจากกระทรวงอุตสาหกรรม เป็นต้น[14,15]

การประชาสัมพันธ์และการโฆษณาหากพิจารณาถึงวัตถุประสงค์แล้ว จะพบว่าเป็นสิ่งเดียวกัน ทั้งนี้เพราะทั้งสองเครื่องมือนี้เป็นเครื่องมือที่นักการตลาดใช้เพื่อเป็นการสื่อสารให้ผู้บริโภคเกิดความเข้าใจว่า “ทำไมต้องซื้อสินค้าหรือบริการนั้น ๆ” หรือ “สินค้าหรือบริการนั้น ๆ มีความแตกต่างที่โดดเด่นกว่าคู่แข่งอย่างไร”[2] ปัจจุบันพบว่าโฆษณามีบทบาทลดลง เนื่องจากมี

ประสิทธิภาพลดลง ในขณะที่การประชาสัมพันธ์มีความสำคัญมากขึ้น[17] ดังนั้นเภสัชกรจึงควรทำความเข้าใจและประยุกต์ใช้การประชาสัมพันธ์ในงานให้มากขึ้น

สำหรับการเลือกใช้สื่อหรือช่องทางของการประชาสัมพันธ์และการโฆษณานั้น สามารถใช้ได้เหมือนกัน อาทิ ทางวิทยุ โทรทัศน์ ทางสื่อสิ่งพิมพ์ต่าง ๆ หรือสื่อสารโดยตรง เป็นต้น ดังนั้นความแตกต่างของการประชาสัมพันธ์และการโฆษณานั้นมีอยู่ 4 ประการ ดังนี้

1. *การควบคุม* ในการโฆษณานั้นนักการตลาดสามารถควบคุมเนื้อหาและรูปแบบของการสื่อสาร รวมทั้งเวลาของการสื่อสารได้ เช่น การโฆษณาทางโทรทัศน์ที่สามารถระบุว่าหนังโฆษณาและเวลาที่จะออกอากาศได้ทั้งหมด ส่วนการประชาสัมพันธ์นั้นมักต้องผ่านบุคคลที่สาม อาทิ ผู้สื่อข่าว ทำให้ไม่สามารถควบคุมการสื่อสารได้มากเท่ากับการโฆษณา

2. *การแสดงหรือสื่อซ้ำ ๆ* สำหรับการสื่อสารทางการตลาดมักมุ่งเน้นความสม่ำเสมอในการโฆษณาจึงต้องใช้หนังในโฆษณาเรื่องเดิมอย่างน้อย 6-12 เดือน เพื่อตอกย้ำความทรงจำให้กับผู้บริโภค แต่สำหรับการประชาสัมพันธ์ไม่สามารถใช้เนื้อหาและรูปแบบเดิม ๆ มาสื่อซ้ำ ๆ ได้ ดังนั้นในการประชาสัมพันธ์จึงต้องมีการปรับเปลี่ยนอยู่ตลอดเวลา

3. *ความน่าเชื่อถือ* ส่วนใหญ่ผู้บริโภคมักให้ความเชื่อถือต่อข่าวการประชาสัมพันธ์มากกว่าการโฆษณา ทั้งนี้เพราะมีบุคคลที่สามไม่ใช่เจ้าของผลิตภัณฑ์เป็นผู้สื่อสาร

4. *ความน่าสนใจ* พบว่าปัจจุบันผู้บริโภคมักหลีกเลี่ยงการดูหนังโฆษณาทางโทรทัศน์โดยใช้รีโมทคอนโทล เพราะโฆษณามีความน่าสนใจของเนื้อหาน้อยกว่าข่าวประชาสัมพันธ์ต่าง ๆ ดังนั้นนักการตลาดจึงมักใช้กิจกรรมพิเศษทางการตลาดมาสร้างความน่าสนใจให้กับเนื้อหาที่ต้องการสื่อสาร[14,17]

เครื่องมือที่ใช้ในการประชาสัมพันธ์มีหลากหลายชนิด จึงควรเลือกใช้อย่างเหมาะสมตามโอกาสและสถานการณ์ ได้แก่

1. *ข่าวแจก (New release)* หมายถึง ข่าวสารที่จัดทำขึ้นมาเพื่อส่งให้แก่สื่อมวลชนต่าง ๆ โดยหวังว่าสื่อมวลชนเหล่านั้นจะช่วยเผยแพร่หรือกระจายข่าวสารต่อไปอีก เช่น การแถลงข่าว การส่งข่าวหรือภาพข่าวในหน้าข่าวสังคมธุรกิจ หนังสือรายงานประจำปี การจัดสัมมนา การซื้อเวลาทางโทรทัศน์หรือวิทยุในรูปข่าวสังคมธุรกิจหรือสารคดีสั้น เป็นต้น

2. *การสัมภาษณ์ (Interview)* คือ การที่ผู้บริหารขององค์กรให้สัมภาษณ์ในเรื่องเกี่ยวกับธุรกิจหรือชีวิตส่วนตัว โดยตำแหน่งของผู้ให้สัมภาษณ์ในองค์กรเมื่อติดไปกับข่าวสารที่ให้สัมภาษณ์ มักจะเป็นการสร้างภาพลักษณ์ขององค์กรโดยผ่านผู้บริหาร กิจกรรมนี้ยังรวมถึงการที่องค์กรให้พนักงานออกไปเป็นวิทยากรให้แก่หน่วยงานภาครัฐ สถาบันการศึกษา และสาธารณชนด้วย

3. *สื่อมวลชนสัมพันธ์ (Press Relations)* เป็นการสร้างและรักษาความสัมพันธ์กับสื่อมวลชน เพื่อผลระยะยาวในการส่งข่าวสารประชาสัมพันธ์ อีกทั้งองค์กรที่มีความสัมพันธ์ที่ดีต่อสื่อมวลชน จะช่วยลดความรุนแรงหรือแก้ไขข่าวสารในทางลบขององค์กรได้รวดเร็วกว่า

องค์กรที่มิได้ทำงานด้านสื่อมวลชนสัมพันธ์ โดยงานด้านสื่อมวลชนสัมพันธ์อาจทำโดย จัดงานเลี้ยงขอบคุณสื่อมวลชน สนับสนุนกิจกรรมพิเศษของสื่อมวลชน พาสื่อมวลชนเข้าเยี่ยมชมองค์กร จัดส่งของขวัญในช่วงเทศกาลให้สื่อมวลชน เป็นต้น

4. *ชุมชนสัมพันธ์ (Community Relations)* เป็นการสร้างความสัมพันธ์ที่ดีต่อชุมชนในบริเวณที่อยู่ใกล้ชิดกับที่ตั้งขององค์กร เช่น การให้ทุนการศึกษาแก่บุตรหลานของคนในชุมชน เป็นต้น

5. *กิจกรรมสาธารณประโยชน์ (Public Service Activities)* เพื่อสร้างภาพลักษณ์ที่ดีต่อสาธารณชน โดยองค์กรสามารถเข้ามามีส่วนช่วยกิจกรรมสาธารณะประโยชน์ เช่น บริษัท เซเรบอส (ประเทศไทย) จำกัด มีการรณรงค์ให้บริจาคฝาอะลูมิเนียมของสินค้าเพื่อผลิตชิ้นส่วนในการทำขาเทียมให้กับคนพิการ หรือห้างเทสโก้โลตัส มีการก่อตั้งมูลนิธิเทสโก้เพื่อไทย เพื่อให้การสนับสนุนและช่วยเหลือโครงการอันเป็นประโยชน์ต่อสังคม เป็นต้น

6. *การประชาสัมพันธ์ภายใน (In-House Relation)* เป็นการประชาสัมพันธ์เพื่อสร้างภาพลักษณ์และความรู้สึกที่ดีขององค์กรต่อบุคลากรภายในองค์กร โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อพนักงานและครอบครัวของพนักงาน เช่น การจัดแฟมิลี่เดย์ โดยให้ครอบครัวของพนักงานมีโอกาสเข้าเยี่ยมชมการทำงานขององค์การ เป็นต้น หรือมีการประกาศสำหรับพนักงานดีเด่นเพื่อสร้างขวัญและกำลังใจให้แก่พนักงาน เป็นต้น

7. *สื่อสร้างเอกลักษณ์องค์กร (Identity Media)* คือ สื่อพิเศษเพื่อสร้างความเป็นเอกลักษณ์ขององค์กร เช่น เครื่องแบบพนักงานของธนาคารต่างๆ กระดาษหรือซองจดหมายที่มีตราของบริษัทหรือสมาคม เป็นต้น[6,15]

สรุป

เภสัชกรในปัจจุบันต้องเรียนรู้หลักการสื่อสารทางการตลาด ทั้งนี้เพราะผู้บริโภคและสิ่งแวดล้อมต่าง ๆ ได้เปลี่ยนแปลงไปมาก ในการสื่อสารนั้นเภสัชกรต้องมีบุคลิกภาพที่ดีเพื่อสร้างความประทับใจให้แก่ทุกคนที่พบเห็น การสื่อสารที่ดีต้องถูกกลุ่มเป้าหมาย ถูกต้องชัดเจน ถูกใจ สร้างสรรค์ สม่ำเสมอ และมีวัตถุประสงค์ชัดเจน สำหรับการสื่อสารการตลาดแบบครบวงจรเป็นกระบวนการที่เน้นการผสมผสานเครื่องมือการส่งเสริมการตลาดต่าง ๆ หลากหลายรูปแบบอย่างเป็นระบบและต่อเนื่อง ให้ส่งเสริมสนับสนุนซึ่งกันและกัน เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพ ชนิดสื่อสารอาจแบ่งได้เป็น 5 ชนิดหลักคือ สื่อโทรทัศน์ สื่อวิทยุ สื่อสิ่งพิมพ์ สื่อป้ายโฆษณา และสื่ออิเลคโทรนิกส์ ซึ่งในแต่ละสื่อมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน โดยการเลือกสื่อในการโฆษณาหรือประชาสัมพันธ์ต้องคำนึงถึง ความสามารถในการเข้าถึง ความถี่ในการเข้าถึง น้ำหนักของสื่อ และต้นทุนต่อพันคน การประชาสัมพันธ์นับเป็นอีกเครื่องมือหนึ่งในการสื่อสารซึ่งเภสัชกรสามารถนำไปใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ได้แก่ การแจกข่าว การสัมภาษณ์ สื่อมวลชนสัมพันธ์ ชุมชนสัมพันธ์ กิจกรรมสาธารณประโยชน์ การประชาสัมพันธ์ภายใน สื่อสร้างเอกลักษณ์องค์กร เภสัชกรจึงควรเลือกใช้การสื่อสารให้เหมาะสมเพื่อประโยชน์ของตนเองและประชาชนต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Thailand fact sheet 2006. Available at: http://www.cia.gov/cia/publications/factbook/geos/th.html. Accessed April 14, 2006.
2. Global population at a glance: 2002 and beyond, issued March 2004. Available at: www.census.gov/prod/www/abs/popula.html. (April 14, 2006).
3. พิชัย ศิริจันทนันท์ Brand Activation: the Ultimate Tool of Tomorrow Brand Success, กรุงเทพมหานคร: Brand Age Book, 2548: 60-66.
4. Herman L., Managing your image in a week, London: Hodder Headline Plc, 2002.
5. Chattananon A., Lawley M., Trimetsoontorn J., et al. Building Corporate Image through Societal Marketing Programs. Soc Bus Rev, 2007; 2(3): 230-253.
6. Bovee CL, Thill JV, Schatzman BE. Business Communication Today, seventh edition, New Jersey: Prentice- Hall, 2003.
7. Welch J, Welch S. Winning, Inter ed. New York: HarperCollins, 2005.
8. Clow KE, Kurtz DL, Ozment J,et al. The antecedents of consumer expectations of services: an empirical study across four industries. J Serv Marketing 1997: 11(4): 230-248.
9. Zeithaml V, Bitner M, Gremler D. Services Marketing: Integrating Customer Focus Across the Firm, Inter ed. Singapore: McGraw-Hill, 2006.
10. Engene WA. Customer satisfaction and word of mouth. J Serv Res 1998: 1: 5-17.
11. Lovelock C, Wirtz J, Tat Keh H. Service Marketing in Asia: Managing People, Technology and Strategy. Singapore: Prentice Hall: 2002.
12. Kotler P, Armstrong G. Principles of Marketing. 9 th ed. New Jersey: Prentice-Hall, 2001.
13. Semenik RJ. Promotion and Integrated Marketing Communications, Ohio: South-Western, 2002.
14. Yaverbaum E, Bly B. Public Relations Kit for Dummies, New York: Hungry Minds, 2001.
15. อภิสิทธิ์ ฉัตรทนานนท์ และ จิระเสกข์ ตรีเมธสุนทร หลักการตลาดสำหรับธุรกิจ พิมพ์ครั้งที่ 3 กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์เสริมมิตร 2551
16. ศิริวรรณ เสรีรัตน์ และคณะ การบริหารการตลาด. กรุงเทพฯ: บริษัท ธรรมสาร จำกัด 2546.
17. Kotler P. Advertising vs. PR, Direct Marketing News, Available at: www.kellogg.northwestern.edu/news/hits/050705dmn.htm. (July 20, 2008).

คำถาม

1. ข้อใดไม่ใช่แนวโน้มพฤติกรรมของผู้บริโภคที่เปลี่ยนแปลงไป
    1. ต้องการรวดเร็ว ความสะดวกสบาย ไม่ชอบรอ
    2. ประชาชนให้ความสนใจในการดูแลสุขภาพอนามัยมากขึ้น
    3. มีผู้ชายอายุเฉลี่ยมากกว่าผู้หญิง
    4. ต้องการมีสุขภาพที่ดี
    5. ต้องการให้รูปลักษณ์ไม่แก่และดูดีมากขึ้น

2. ข้อใดไม่ใช่ข้อควรพิจารณาก่อนการสื่อสารคืออะไร
    1. ต้องสื่อสารบนพื้นฐานของความเป็นจริง
    2. ต้องสื่อสารให้ถูกต้องชัดเจน
    3. ต้องเข้าใจพื้นฐานของกลุ่มเป้าหมาย
    4. ต้องสร้างสรรค์ ถูกใจกลุ่มเป้าหมาย
    5. ผิดทุกข้อ

3. ข้อใดไม่สอดคล้องกับการมีภาพลักษณ์ที่ดีของเภสัชกร
    1. การมีภาพลักษณ์ที่ดีของคนในองค์กรจะส่งผลต่อการมีภาพลักษณ์ที่ดีขององค์กรด้วย
    2. การสร้างความประทับใจในครั้งแรกที่พบ จะเป็นจุดเริ่มต้นที่สำคัญ
    3. ประกอบด้วย ลักษณะภายนอก และการนำเสนอ
    4. เภสัชกรไม่จำเป็นต้องมีทักษการนำเสนอที่ดีก็ได้
    5. เภสัชกรต้องเป็นบุคคลที่มีจรรยาบรรณ ศีลธรรม มีจิตใจเมตตากรุณาแก่เพื่อนมนุษย์

4. ในการสื่อสารการตลาดมีวัตถุประสงค์หลัก คือ
    1. เพื่อให้ข้อมูล ข้อเท็จจริง ข่าวสารแก่กลุ่มเป้าหมาย
    2. เพื่อชักจูงหรือจูงใจให้กลุ่มเป้าหมาย
    3. เพื่อเปลี่ยนพฤติกรรม
    4. เพื่อตอกย้ำความทรงจำ
    5. ถูกทุกข้อ

5. ข้อใดผิด

1. การสื่อสารมวลชน เช่น แผ่นพับ ติดต่อทางโทรศัพท์ โทรสาร SMS หรือ อินเตอร์เน็ต
2. การติดต่อสื่อสารตรง เช่น แผ่นพับ ติดต่อทางโทรศัพท์ โทรสาร SMS หรือ อินเตอร์เน็ต
3. การบอกต่อ (Word of mouth) นับว่ามีบทบาทความสำคัญในงานบริการทางการแพทย์
4. งานวิจัยพบว่าเนื้อหาและระดับของการบอกต่อมีความสัมพันธ์กับความพึงพอใจของลูกค้าและการตัดสินใจใช้บริการของลูกค้าอื่น
5. การสื่อสารการตลาดแบบครบวงจร คือ การสื่อสารการตลาดแบบบูรณาการ

6. ข้อใด<u>ไม่ใช่</u>แนวทางพื้นฐานที่นำมาพิจารณาการเลือกสื่อในการโฆษณาหรือประชาสัมพันธ์

1. ความสามารถในการเข้าถึง
2. น้ำหนักของสื่อ
3. ต้นทุนต่อพันคนของสื่อ
4. ความถี่ในการเข้าถึง
5. บริษัทโฆษณาประชาสัมพันธ์

7. ข้อใดผิด

1. ปัจจุบันพบว่าโฆษณามีประสิทธิภาพลดลง
2. ปัจจุบันพบว่าการประชาสัมพันธ์มีความสำคัญลดลง
3. วัตถุประสงค์ของการประชาสัมพันธ์และการโฆษณาในแต่ละครั้งจะต้องเป็นสิ่งเดียวกัน
4. การเลือกใช้สื่อหรือช่องทางของการประชาสัมพันธ์และการโฆษณานั้นสามารถใช้ได้เหมือนกัน
5. เครื่องมือที่ใช้ในการประชาสัมพันธ์มีหลากหลายชนิด จึงควรเลือกใช้อย่างเหมาะสมตามโอกาสและสถานการณ์จริง

8. ข้อใดไม่ใช่ความแตกต่างของการประชาสัมพันธ์และการโฆษณา

1. ความสามารถในการการควบคุม
2. ความน่าเชื่อถือ
3. ความน่าสนใจ
4. ราคาค่าใช้จ่าย
5. ความสามารถในการสื่อซ้ำๆ

9. เครื่องมือที่ใช้ในการประชาสัมพันธ์มีหลากหลายชนิด ได้แก่

1. การสัมภาษณ์ (Interview)
2. ข่าวแจก (New release)
3. สื่อสร้างเอกลักษณ์องค์กร (Identity Media)
4. สื่อมวลชนสัมพันธ์ (Press Relations)
5. ถูกทุกข้อ

10. ข้อใดผิด

1. เภสัชกรในปัจจุบันต้องเรียนรู้หลักการสื่อสารการตลาดเพราะผู้บริโภคและสิ่งแวดล้อมต่างๆได้เปลี่ยนแปลงไปมาก
2. การสื่อสารที่ดีต้องถูกกลุ่มเป้าหมาย ถูกต้องชัดเจน ถูกใจ สร้างสรรค์ สม่ำเสมอ
3. การโฆษณาและการประชาสัมพันธ์มีวัตถุประสงค์ในแต่ละครั้งแตกต่างกันเสมอ
4. ชนิดของสื่อแบ่งได้เป็น 5 ชนิดหลักคือ สื่อโทรทัศน์ สื่อวิทยุ สื่อสิ่งพิมพ์ สื่อป้ายโฆษณาและสื่ออิเลคโทรนิกส์
5. ชุมชนสัมพันธ์ (Community Relations) เป็นหนึ่งในเครื่องมือที่ใช้ในการประชาสัมพันธ์

วารสาร ไทยใกษัชยนิพนธ์
ปีที่ 5 เดือนกรกฎาคม 2553
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

Focal adhesion kinase (FAK) เป้าหมายใหม่ในการรักษามะเร็ง

(Focal Adhesion Kinase (FAK): A New Target in Cancer Therapy)

พีรยศ ภมรศิลปธรรม
ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์
ถนนราชมรรคาใน อ. เมือง จ. นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1007-06
จำนวนหน่วยกิต 2.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2553
วันที่หมดอายุ: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึง

1. โครงสร้างและหน้าที่ของโปรตีน FAK
2. วิถีการนำส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านโปรตีน FAK
3. โปรตีน FAK และเป้าหมายใหม่ในการรักษามะเร็ง

บทคัดย่อ

Focal adhesion kinase (FAK) เป็นโปรตีนที่ไม่จัดอยู่ในกลุ่มตัวรับของไทโรซิน ไคเนส (non-receptor tyrosine kinase) มีความสำคัญในวิถีการนำส่งสัญญาณ (signal transduction pathways) โดยเมื่อมีกระบวนการเริ่มต้นเหนี่ยวนำโปรตีนอินทิกริน (integrin) ที่ทำหน้าที่ในการเกาะติดของเซลล์ โปรตีน FAK จะถูกกระตุ้นการทำงาน และมีหน้าที่สำคัญหลายอย่าง อาทิเช่น การอยู่รอดของเซลล์ (cells survival) การเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว (proliferation) การเคลื่อนที่ของเซลล์ (cells migration) โดยพบว่าโรคมะเร็งหลายชนิดมีการแสดงออกหรือมีการทำงานของโปรตีน FAK ที่มากผิดปกติ จากผลการวิจัยสนับสนุนว่าโปรตีน FAK เป็นโปรตีนสำคัญที่เกี่ยวกับมะเร็งและการแพร่กระจายของมะเร็ง ซึ่งแนวทางปัจจุบันในการพัฒนายารักษามะเร็งจะมุ่งเน้นที่เป้าหมายใหม่ของเซลล์มะเร็ง การศึกษาโมเลกุลที่สามารถยับยั้งการทำงานของโปรตีน FAK และศึกษาโมเลกุลที่ยับยั้งโปรตีน FAK ร่วมกับยาเคมีบำบัด เป็นแนวทางหนึ่งที่น่าสนใจในการพัฒนาการรักษาโรคมะเร็ง

คำสำคัญ: แฟค, ไคเนส, มะเร็ง, เป้าหมายใหม่, FAK, Kinase, Cancer, new target

บทนำ

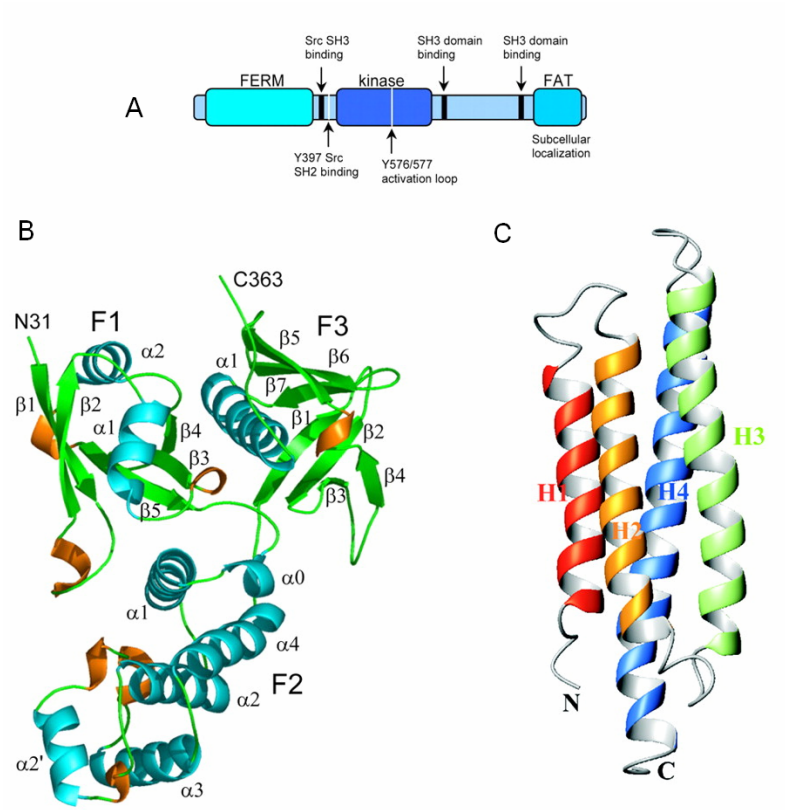
Focal adhesion kinase (FAK) เป็นโปรตีนที่ไม่จัดอยู่ในกลุ่มตัวรับของไทโรซิน ไคเนส โดยโปรตีนนี้ถูกค้นพบจากการแยกโปรตีนที่มีการเติมหมู่ฟอตเฟส (Phosphorylated protein) โปรตีน FAK มีปริมาณมากขึ้นหลังจากนำยีนมะเร็ง (Oncogene) ของ v-Src ใส่ในเซลล์ตัวอ่อนไก่ (Chicken embryo cells)[1] โปรตีน FAK มีการแสดงออกในเซลล์หลายชนิด เมื่อมีการกระตุ้นที่ตัวรับการเจริญเติบโต ส่งผลกระตุ้นการทำงานของโปรตีน FAK ทำให้เกิดกระบวนการทางชีววิทยามากมาย อาทิเช่น การเกาะติดเซลล์ (Cell adhesion) การเคลื่อนที่เซลล์ (Cell migration) การรุกรานเซลล์ (Cell invasion) การเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว (Cell proliferation) และการอยู่รอดของเซลล์ (Cell survival)[2,3] โดยพบว่าระดับเอ็มอาร์เอ็นเอของโปรตีน FAK (mRNA FAK) และระดับของโปรตีน FAK มีการเพิ่มขึ้นในเซลล์ตัวอ่อนในวันที่ 7 ของการเจริญและพัฒนาในหนูทดลอง ซึ่งสอดคล้องกับเซลล์ตัวอ่อนในหนูที่ไม่มีโปรตีน FAK (FAK-null embryos) จะเสียชีวิตลงในวันที่ 8[4] นอกจากนี้โปรตีน FAK ยังมีบทบาทสำคัญในกระบวนการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อหลังได้รับบาดเจ็บ[5]

อย่างไรก็ตาม ในทางตรงกันข้าม การทำงานของโปรตีน FAK ที่มากเกินไป ส่งผลให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์อย่างต่อเนื่องและไม่สามารถควบคุมได้ เพิ่มอัตราการอยู่รอดของเซลล์ เพิ่มการเคลื่อนที่ของเซลล์ ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้ในเซลล์มะเร็งและมะเร็งที่มีการแพร่กระจาย (Cancer progression) เซลล์มะเร็งมีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของยีนมะเร็ง โดยรวมถึงตัวรับที่ไม่จัดอยู่ในกลุ่มของไทโรซีน ไคเนส อาทิเช่น Src, Abl, Jak เป็นต้น ในการศึกษาในเซลล์มะเร็งหลายชนิดพบว่าโปรตีน FAK มีบทบาทสำคัญในการเกิดการเปลี่ยนแปลงกระบวนการเกิดเนื้องอก (Tumorigenesis) และการแพร่กระจายมะเร็ง (Metastasis) ทำให้การพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ต่อโปรตีน FAK มีความเป็นไปได้โดยมุ่งเน้นเป้าหมายใหม่ของการรักษามะเร็ง ดังจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

โครงสร้างของโปรตีน FAK

โปรตีนนี้พบได้ทั่วไปภายในเซลล์ มีโดเมนไคเนส (Kinase domain) เมื่อทำการเปรียบเทียบลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโนระหว่างมนุษย์ ไก่ หนู และกบ มีความเหมือนกันมากกว่าร้อยละ 90 (Homology >90%) โปรตีน FAK ทำหน้าที่เหนี่ยวนำสัญญาณภายในเซลล์ โดยโดเมนไคเนสมีกระบวนการเติมหมู่ฟอสเฟต (Phosphorylation) และทำหน้าที่เหนี่ยวนำให้โปรตีนที่เป็นเป้าหมาย (Effector protein) ของโปรตีน FAK การมารวมตัวเฉพาะที่ (localization)

โปรตีน FAK ประกอบด้วย (1) ส่วนที่เป็นโดเมนไคเนส (Kinase domain) (2) ที่ปลายสายอะมิโน (N-terminal) มีส่วนของ FAK-Erzrin-Radixin-Moesin homology (FERM) region และ (3) ส่วนปลายสายคาร์บอกซิลิก (C-terminal) ที่ประกอบด้วยส่วน Focal Adhesion Targeting (FAT) sequence (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงส่วนของโดเมนในโครงสร้างของโปรตีน FAK โดยภาพ (A) แสดงส่วนต่าง ๆ ของโปรตีน FAK โดยประกอบด้วยส่วนของโดเมน Focal Adhesion Targeting (FAT) โดเมน ไคเนส (Kinase domain) และโดเมน FAK-Erzrin-Radixin-Moesin homology (FERM) (B) โครงสร้างสามมิติ (3-D structure) ของโดเมน FERM และ (C) โครงสร้างสามมิติของโดเมน FAT (ภาพดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง[6,7])

ส่วนของโดเมนไคเนส มีหน้าที่สำคัญในการย้าย (Transfer) หมู่ฟอสเฟตจากโมเลกุลของ Adenosine 5'-triphosphate (ATP) ไปที่ตำแหน่งของกรดอะมิโนในโปรตีนเป้าหมาย[8] ยกตัวอย่างเช่น การย้ายหมู่ฟอสเฟตไปยังไทโรซีนที่ตำแหน่ง 576 และ 577 (Y576 และ Y577) ของโปรตีน FAK เมื่อกรดอะมิโนนั้นมีหมู่ฟอสเฟตเพิ่มขึ้น จะสามารถเกิดปฏิสัมพันธ์ (Interaction) กับโปรตีนอื่นๆ ได้ เช่น โปรตีน Src ซึ่งมีผลต่อบทบาทที่สำคัญในการเกาะติดของเซลล์[9,10]

ที่ปลายอะมิโน มีตำแหน่งที่เกิดการเติมหมู่ฟอสเฟตได้เอง (Autophosphorylation) เช่น ที่ตำแหน่งไทโรซีน 397 (รูป 1A) โดยสามารถเกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนโปรตีน (Protein-protein interaction) โดยเกิดการจับกับโดเมน SH2 (Src Homology 2) ซึ่งเป็นโดเมนที่พบได้ในโปรตีนหลายชนิด เช่นโปรตีน Src และโปรตีนอื่นๆ p85, Shc, Grb7 เป็นต้น ส่วนโดเมน FERM สามารถเกิดการปฏิสัมพันธ์กับโปรตีนอินเทอร์กริน (Cytoplasmic tail of β-intergrins) ซึ่งเป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการยึดเกาะ พบว่าโดเมน FERM มีหน้าที่ควบคุมการทำงานของโปรตีน FAK โดยในระหว่างการเกิดการเกาะติดของเซลล์ ส่งผลให้มีการทำงานของโดเมน

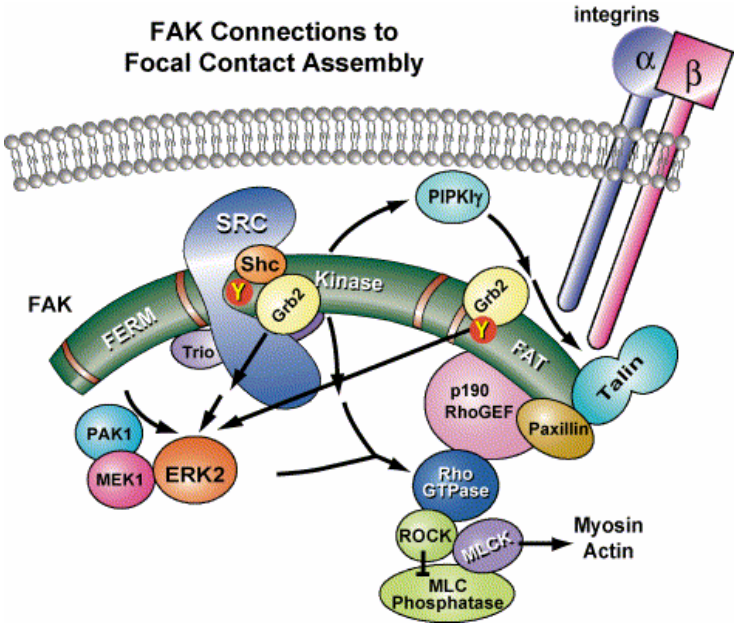
ไคเนสในโปรตีน FAK[11] นอกจากนี้พบว่าโปรตีน FAK สามารถเกิดปฏิสัมพันธ์ภายในโมเลกุล (Intramolecule interaction) ระหว่างส่วนของโดเมน FERM และโปรตีน FAK[12]

ที่ปลายคาร์บอกซิลิก สามารถแบ่งได้เป็นส่วนโดเมน FAT และส่วนที่อยู่ระหว่างโดเมน FAT และโดเมนไคเนส โดยเฉพาะส่วนโดเมน FAT จากการศึกษาโครงสร้างของโปรตีนโดยใช้เทคนิค NMR spectroscopy พบว่าส่วนของโดเมน FAT ประกอบด้วยสายเปปไทด์ 4 สายเกลียว (Helices) มีการเรียงตัวแบบหมุนขวา (Right-turn) และพบสายเปปไทด์ยาวต่อกัน (Elongated bundle) ยึดติดกันด้วยพันธะไฮโดรโฟรบิก (Hydrophobic) (รูป 1C)[13] และโดเมน FAT สามารถจับกับโปรตีนของอินเทอร์กริน และมีส่วนสัมพันธ์กับโปรตีน Talin และ Paxillin ซึ่งมีความสำคัญในการเกิดการรวมตัวเฉพาะที่ในการเกิดการเกาะติดของเซลล์[14] นอกจากนี้ส่วนที่อยู่ระหว่างโดเมน FAT และโดเมนไคเนส ประกอบด้วยกรดอะมิโนโพรลีนจำนวนมาก (Proline rich domain) ซึ่งสามารถเกิดการปฏิสัมพันธ์กับโดเมน SH3 (Src Homology 3) ที่พบได้ในโปรตีนหลายชนิด อาทิเช่น p130CAS, GTPase regulator associated with FAK (GRAF) และ Arf-GAP containing SH3 domain ส่งผลให้เกิดการทำงานของสัญญาณภายในเซลล์

FAK และกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์

การกระตุ้นผ่านตัวรับที่ไม่จัดอยู่ในกลุ่มของไทโรซีนไคเนส ส่งสัญญาณให้กระตุ้นการทำงานของโปรตีน FAK เกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนกับกลุ่ม Src-family Protein Tyrosine Kinase เมื่อมีการจับกับของโปรตีนในกลุ่ม Src กับโปรตีน FAK เพิ่มการทำงานของโปรตีน Src kinase และโปรตีน FAK kinase และเกิดการกระตุ้นการเติมหมู่ฟอสเฟตในตำแหน่งของไทโรซีนที่ 576 และ 577[15] นอกจากนี้ โปรตีน Src ที่อยู่ในโครงสร้างเชิงซ้อนร่วมกับโปรตีน FAK ช่วยให้เกิดการเปลี่ยนหมู่ฟอสเฟตของโปรตีน FAK ที่ปลายสายคาร์บอกซิลิก กรดอะมิโนไทโรซีนตำแหน่งที่ 861 และ 925 (Tyr-861 และ Tyr-925) พบว่าเป็นตำแหน่งที่เกิดการจับกับส่วนของโดเมน SH2 ในโปรตีน Grb2 adaptor protein[2] (รูปที่ 2) นอกจากนี้โครงสร้างเชิงซ้อนของ FAK–Src PTK complex ช่วยให้เกิดการเปลี่ยนหมู่ฟอสเฟตในโปรตีนที่เป็น Adaptor proteins อาทิเช่น Shc, paxillin และ p130Cas หรือโปรตีนที่เป็นส่วนสำคัญของโครงสร้างเซลล์ เช่น α-actinin[15] โครงสร้างเชิงซ้อนของ FAK–Src PTK complex สามารถนำไปสู่การกระตุ้นการส่งสัญญาณภายในเซลล์อย่างต่อเนื่อง (Intracellular signaling cascades)[2,16,17] (ตาราง 1)

การเกิดปฏิสัมพันธ์โดยตรงต่อโปรตีน Paxillin และโปรตีนอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับโปรตีนไทโรซีนฟอสฟาเตส (Tyrosine phosphatase PTP-PEST) ในส่วนปลายอะมิโนของโปรตีน FAK มีส่วนสัมพันธ์กับโดเมนของอินทิกรินหรือโปรตีน Talin โปรตีน p85 subunit of PI 3-kinase ที่สามารถจับกับโปรตีน FAK และการเกิด FAK-associated PI 3-kinase activity มีความสำคัญในการส่งสัญญาณในการอยู่รอดของเซลล์[18]



รูปที่ 2 โปรตีนที่มีเกิดปฏิสัมพันธ์กับ FAK และการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านโปรตีนที่เกี่ยวข้องหลายชนิด โดยเฉพาะกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการอยู่รอดของเซลล์ (Cell survival) และการยึดติดของเซลล์ (Cell adhesion) (ภาพจากเอกสารอ้างอิง[18])

ตารางที่ 1 ภาพรวมของโปรตีนที่มีผลจากกระบวนการกระตุ้นการทำงานของ FAK โดยเฉพาะกระบวนการต่างๆ ทางชีววิทยา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง[3])

Proteins of the FAK-mediated signaling cascade	
Survival	PI-3 kinase ⟶ PKB ⟶ Bad ⟶ GSK3 p53 (Src) ⟶ p130CAS ⟶ Ras ⟶ ⟶ JNK
Proliferation	Grb2 ⟶ MAPK ⟶ Cyclin D1 PKC/PI-3 kinase ⟶ Rb ⟶ Cyclin D3
Migration	Calpains Src/p130CAS ⟶ MAPK Src/p130CAS/PI-3 kinase ⟶ MAPK GSK3/PP1
Angiogenesis	MEK ⟶ ERK ⟶ VEGF
Invasion	MMPs ErbB2/3

หมายเหตุ: Phosphatidylinositol 3-kinases (PI-3 kinase), Protein kinase B (PKB), Glycogen synthase kinase 3 (GSK3), Cellular tumor antigen p53 (p53), The adaptor protein p130Cas (p130CAS), Jun amino-terminus kinase (JNK), Growth factor receptor bound protein 2 (Grb2), Mitogen-activated protein kinase (MAPK), Retinoblastoma protein (Rb), MAPK/ERK kinase (MEK), Glycogen synthase kinase 3 and protein phosphatase 1 (GSK3/PP1), Extracellular signal-regulated kinase (ERK), Vascular endothelial growth factor (VEGF), Matrix metalloproteinase (MMPs)

โปรตีน FAK ในโรคมะเร็งและแนวทางการพัฒนายา

การศึกษาเซลล์มะเร็งและมะเร็งที่มีการแพร่กระจาย พบการเพิ่มขึ้นของระดับเอ็มอาร์เอ็นเอของโปรตีน FAK และพบระดับโปรตีนของ FAK เพิ่มสูงขึ้นด้วย โดยพบในเซลล์มะเร็งเยื่อบุกล่องเสียง (Squamous cell carcinoma of larynx)[19] มะเร็งของลำไส้ใหญ่และมะเร็งเต้านมที่มีภาวะลุกลาม (Invasive colon and breast tumors)[20] มะเร็งของต่อมลูกหมากที่มีการแพร่กระจายตัว (Metastatic prostate carcinoma)[21] และมะเร็งผิวหนัง (Malignant melanoma)[22] อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของระดับโปรตีน FAK ยังไม่พบว่ามีส่วนสัมพันธ์กับพยาธิสภาพทางกล้องจุลทรรศน์และอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ (Colon adenocarcinoma)[23]

ในการศึกษาเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ (Human colorectal adenocarcinomas) พบระดับของโปรตีน FAK เพิ่มสูงขึ้นในเซลล์มะเร็ง ในขณะที่การลดลงของโปรตีน FAK พบในตัวอย่างที่มีการกระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ตับ (Liver metastases) เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์เยื่อบุลำไส้ปกติ (Normal colorectal mucosa)[24] อาจจะเป็นข้อบ่งชี้ของโปรตีน FAK ในการเกิดกระบวนการ pre-metastasis phenotype อย่างไรก็ตามพบการแสดงออกของโปรตีน FAK ที่มากผิดปกติในเซลล์มะเร็งที่ลำคอ (Oesophageal squamous cell carcinoma) เกี่ยวข้องกับการเกิดการรุกรานของเซลล์มะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง (Lymph node metastasis)[25]

ในเนื้อเยื่อของมะเร็งตับอ่อน (Pancreatic carcinoma tissue) ไม่พบความสัมพันธ์ของการแสดงออกของโปรตีน FAK และระดับความรุนแรงทางพยาธิวิทยาทางกล้องจุลทรรศน์ อย่างไรก็ตามมีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างการแสดงออกของโปรตีน FAK และขนาดของมะเร็ง แสดงให้เห็นว่าบทบาทของโปรตีน FAK มีความสำคัญในกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง[26] เช่นเดียวกับการกลายสภาพเป็นเซลล์มะเร็ง (Malignant transformation) ของเซลล์เยื่อบุผิวของท่อปัสสาวะ (Squamous cells of the uterine cervix) และเซลล์เยื่อบุผิวของท่อน้ำนม (Epithelial cells of breast ducts) เมื่อมีการแสดงออกของ FAK ที่มากผิดปกติ[27]

จากข้อมูลสนับสนุนได้ว่าบทบาทของโปรตีน FAK มีความสำคัญในการเกิดมะเร็งและกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง การพัฒนาเป้าหมายการรักษามะเร็ง โดยพิจารณาเป้าหมายใหม่ เช่น โปรตีน FAK นั้นเป็นทางเลือกที่น่าสนใจและน่าจะมีความเป็นไปได้สูง[28] การพัฒนารักษาโรคมะเร็ง โดยพยายามยับยั้งการทำงานของส่วนไทโรซีน ไคเนส (Kinase inhibitor) ในโปรตีนหลายชนิด รวมทั้งโปรตีน FAK พบว่าบทบาทของโปรตีน FAK ในการควบคุมการเคลื่อนที่ของเซลล์และการรุกรานไม่ได้เกี่ยวข้องกับส่วนโดเมนไคเนสทั้งหมด[29-30] ในทางตรงกันข้ามพบว่าส่วนโดเมนไคเนสของโปรตีน FAK มีความจำเป็นต่อกระบวนการอยู่รอดของเซลล์[31] ในอีกทางของการพัฒนายาเพื่อยับยั้งการทำงานของโปรตีน FAK โดยพิจารณายับยั้งที่เฉพาะเจาะจงระหว่างโปรตีนที่เป็นเป้าหมายของโปรตีน FAK หรือขัดขวางการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของโปรตีน FAK กับโปรตีนอื่น ๆ โดยเฉพาะการเกิดกระบวนการเปลี่ยนหมู่ฟอสเฟตที่กรดอะมิโนไทโรซีนที่ตำแหน่ง 397 และ 925 (Y397 และ Y925) หรือที่ส่วนเป็นที่จับของโดเมน SH3 ในปัจจุบันการพัฒนาโมเลกุลขนาดเล็กอย่างเช่น TAE226 สามารถยับยั้ง

การเกิดการเปลี่ยนหมู่ฟอสเฟตของโปรตีน FAK ที่ตำแหน่ง Y397 และ Y861 ยับยั้งการส่งสัญญาณเซลล์ของโปรตีนเป้าหมายในเซลล์เพาะเลี้ยง (Multiple glioma cell lines) และเพิ่มการตายของเซลล์แบบ Apoptosis ดังนั้น TAE226 แสดงความเป็นไปได้ของการพัฒนาเป้าหมายของการยับยั้งการทำงานของโปรตีน FAK เพื่อการรักษามะเร็ง Glioma[32]

นอกจากนี้มีอุบัติการณ์ของการศึกษาโดยใช้ Small interference RNA (siRNA) พบว่าการใช้ FAK siRNA โดยการฉีดในหนูทดลอง ให้ผลการยับยั้งการแพร่กระจาย (Metastasis) ในการศึกษามะเร็งตับอ่อน[33] และการศึกษาการใช้ siRNA ร่วมกับ Gemcitabine เหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งในสัตว์ทดลอง[34]

อย่างไรก็ตาม การศึกษาเพิ่มเติมในตัวอย่างของมะเร็งหลาย ๆ ชนิด จะช่วยกำหนดถึงบทบาทและหน้าที่การทำงานทางสรีรวิทยาของโปรตีน FAK และบทบาทที่สำคัญในการเกิดการแพร่กระจายของมะเร็ง นอกจากนี้หน้าที่ของโปรตีน FAK ในขณะที่มีการดำเนินของโรคมะเร็งและการพัฒนาถึงตัวชี้วัดทางชีววิทยา (Biomaker) ยังเป็นสิ่งที่สำคัญและช่วยในการประเมินการพัฒนาเป้าหมายการรักษามะเร็ง โดยสามารถมุ่งเน้นไปที่โปรตีนและหน้าที่การทำงานของโปรตีน FAK

บทสรุป

Focal adhesion kinase (FAK) มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเริ่มต้นการยึดเกาะเซลล์และในกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ ในทางตรงกันข้าม โปรตีน FAK ที่มีมากเกินไปอย่างเช่นในเซลล์มะเร็ง ส่งผลให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์อย่างรวดเร็วและไม่สามารถควบคุมได้ การพัฒนายาที่โปรตีน FAK จึงมีความเป็นไปได้ที่จะใช้เป็นเป้าหมายใหม่ของการรักษามะเร็ง

การกระตุ้นการทำงานของโปรตีน FAK สามารถนำไปสู่การส่งสัญญาณภายในเซลล์อย่างต่อเนื่อง ในการอยู่รอดของเซลล์ การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง อย่างไรก็ตามยังต้องการศึกษาเพิ่มเติมถึงกลไกที่สำคัญของการดำเนินไปของโรคมะเร็ง

การพัฒนายารักษาโรคมะเร็งหลายชนิดมุ่งเน้นการยับยั้งที่โดเมน ไคเนส ซึ่งพบได้ในโปรตีนหลายชนิด อีกวิธีทางหนึ่งของการพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ต่อโปรตีน FAK โดยยับยั้งที่เฉพาะเจาะจงโปรตีนที่เป็นเป้าหมายของโปรตีน FAK หรือขัดขวางการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของโปรตีน โดยเฉพาะกระบวนการเปลี่ยนหมู่ฟอสเฟต อย่างเช่น TAE226 นอกจากนี้สามารถพัฒนาโดยใช้ RNA Interference (RNAi) การศึกษาและพัฒนาเป้าหมายใหม่ของโปรตีน FAK จะสามารถมุ่งเน้นที่โปรตีนและหน้าที่การทำงานที่สำคัญของโปรตีน FAK ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Schaller MD, Borgman CA, Cobb BS, et al., pp125FAK a structurally distinctive protein-tyrosine kinase associated with focal adhesions. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89(11): 5192-6.

2. Schlaepfer DD, Hauck CR, Sieg DJ. Signaling through focal adhesion kinase. Prog Biophys Mol Biol 1999; 71(3-4): 435-78.
3. van Nimwegen MJ, van de Water B. Focal adhesion kinase: a potential target in cancer therapy. Biochem Pharmacol 2007; 73(5): 597-609.
4. Ilic D, Furuta Y, Kanazawa S, et al., Reduced cell motility and enhanced focal adhesion contact formation in cells from FAK-deficient mice. Nature 1995; 377(6549): 539-44.
5. Peng X, Ueda H, Zhou H, et al., Overexpression of focal adhesion kinase in vascular endothelial cells promotes angiogenesis in transgenic mice. Cardiovasc Res 2004; 64(3): 421-30.
6. Ceccarelli DF, Song HK, Poy F,et al. Crystal structure of the FERM domain of focal adhesion kinase. J Biol Chem 2006; 281(1): 252-9.
7. Gao G, Prutzman KC, King ML, et al., NMR solution structure of the focal adhesion targeting domain of focal adhesion kinase in complex with a paxillin LD peptide: evidence for a two-site binding model. J Biol Chem 2004; 279(9): 8441-51.
8. Wikimedia Foundation, protein kinase. p. Avaiable online: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f9/Ch4_kinases.jpg.
9. Calalb, M.B., Polte, T.R., and Hanks, S.K., Tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase at sites in the catalytic domain regulates kinase activity: a role for Src family kinases. Mol Cell Biol 1995; 15(2): 954-63.
10. Owen JD, Ruest PJ, Fry DW, et al. Induced focal adhesion kinase (FAK) expression in FAK-null cells enhances cell spreading and migration requiring both auto- and activation loop phosphorylation sites and inhibits adhesion-dependent tyrosine phosphorylation of Pyk2. Mol Cell Biol 1999; 19(7): 4806-18.
11. Cooper LA, Shen TL, Guan JL. Regulation of focal adhesion kinase by its amino-terminal domain through an autoinhibitory interaction. Mol Cell Biol 2003; 23(22): 8030-41.
12. Dunty JM, Gabarra-Niecko V, King ML, et al., FERM domain interaction promotes FAK signaling. Mol Cell Biol 2004; 24(12): 5353-68.
13. Liu G, Guibao CD, Zheng J. Structural insight into the mechanisms of targeting and signaling of focal adhesion kinase. Mol Cell Biol 2002; 22(8): 2751-60.

14. Schaller MD, Parsons JT, pp125FAK-dependent tyrosine phosphorylation of paxillin creates a high-affinity binding site for Crk. Mol Cell Biol 1995; 15(5): 2635-45.
15. Ruest PJ, Roy S, Shi E. Mernaugh, R.L., and Hanks, S.K., Phosphospecific antibodies reveal focal adhesion kinase activation loop phosphorylation in nascent and mature focal adhesions and requirement for the autophosphorylation site. Cell Growth Differ 2000; 11(1): 41-8.
16. Schaller MD. Biochemical signals and biological responses elicited by the focal adhesion kinase. Biochim Biophys Acta 2001; 1540(1): 1-21.
17. Abbi S, Guan JL. Focal adhesion kinase: protein interactions and cellular functions. Histol Histopathol 2002; 17(4): 1163-71.
18. Schlaepfer DD, Mitra SK, Ilic D. Control of motile and invasive cell phenotypes by focal adhesion kinase. Biochim Biophys Acta 2004; 1692(2-3): 77-102.
19. Aronsohn MS, Brown HM, Hauptman G, et al. Expression of focal adhesion kinase and phosphorylated focal adhesion kinase in squamous cell carcinoma of the larynx. Laryngoscope 2003; 113(11): 1944-8.
20. Owens LV, Xu L, Craven RJ, et al., Overexpression of the focal adhesion kinase (p125FAK) in invasive human tumors. Cancer Res 1995; 55(13): 2752-5.
21. Tremblay L, Hauck W, Aprikian AG, et al., Focal adhesion kinase (pp125FAK) expression, activation and association with paxillin and p50CSK in human metastatic prostate carcinoma. Int J Cancer 1996; 68(2): 164-71.
22. Kahana O, Micksche M, Witz IP, et al. The focal adhesion kinase (P125FAK) is constitutively active in human malignant melanoma. Oncogene 2002; 21(25): 3969-77.
23. Theocharis SE, Kouraklis GP, Kakisis JD, et al., Focal adhesion kinase expression is not a prognostic predictor in colon adenocarcinoma patients. Eur J Surg Oncol 2003; 29(7): 571-4.
24. Ayaki M, Komatsu K, Mukai M, et al., Reduced expression of focal adhesion kinase in liver metastases compared with matched primary human colorectal adenocarcinomas. Clin Cancer Res 2001; 7(10): 3106-12.
25. Miyazaki T, Kato H, Nakajima M, et al., FAK overexpression is correlated with tumour invasiveness and lymph node metastasis in oesophageal squamous cell carcinoma. Br J Cancer 2003; 89(1): 140-5.

26. Furuyama K, Doi R, Mori T, et al., Clinical significance of focal adhesion kinase in resectable pancreatic cancer. World J Surg 2006; 30(2): 219-26.
27. Madan R, Smolkin MB, Cocker R, et al. Focal adhesion proteins as markers of malignant transformation and prognostic indicators in breast carcinoma. Hum Pathol 2006; 37(1): 9-15.
28. McLean GW, Avizienyte E, Frame MC., Focal adhesion kinase as a potential target in oncology. Expert Opin Pharmacother 2003; 4(2): 227-34.
29. Sieg DJ, Hauck CR, Ilic D, et al., FAK integrates growth-factor and integrin signals to promote cell migration. Nat Cell Biol 2000; 2(5): 249-56.
30. Lu Z, Jiang G, Blume-Jensen P, et al. Epidermal growth factor-induced tumor cell invasion and metastasis initiated by dephosphorylation and downregulation of focal adhesion kinase. Mol Cell Biol 2001; 21(12): 4016-31.
31. Frisch SM, Vuori K, Ruoslahti E, et al. Control of adhesion-dependent cell survival by focal adhesion kinase. J Cell Biol 1996; 134(3): 793-9.
32. Shi Q, Hjelmeland AB, Keir ST, et al. A novel low-molecular weight inhibitor of focal adhesion kinase, TAE226, inhibits glioma growth. Mol Carcinog 2007; 46(6): 488-96.
33. Duxbury MS, Ito H, Zinner MJ, et al. Focal adhesion kinase gene silencing promotes anoikis and suppresses metastasis of human pancreatic adenocarcinoma cells. Surgery 2004; 135(5): 555-62.
34. Duxbury MS, Ito H, Benoit E, et al., RNA interference targeting focal adhesion kinase enhances pancreatic adenocarcinoma gemcitabine chemosensitivity. Biochem Biophys Res Commun 2003; 311(3): 786-92.

คำถาม

1. โปรตีน FAK จัดเป็นโปรตีนที่อยู่ในกลุ่ม Non-tyrosine kinase เช่นเดียวกับโปรตีน
    1. Src protein
    2. EGFR receptor protein
    3. Tyrosisne kinase protein
    4. Ras protein
    5. MAPK protein
2. การทำงานของโปรตีน FAK ในการเปลี่ยนหมู่ฟอสเฟต อาศัยการทำงานของโดเมนส่วนใด
    1. Kinase
    2. FERM
    3. FAT
    4. SH2 binding site
    5. SH3 binding site
3. ส่วนของโปรตีน FAK ที่สามารถเกิดปฏิสัมพันธ์กับโปรตีนอื่นๆ ที่มีโดเมน SH2 (Src homology domain 2) และส่งผลให้เกิดการทำงานของสัญญาณภายในเซลล์ คือ
    1. Kinase
    2. FERM
    3. FAT
    4. Tyr 565 and Tyr 465
    5. ATP binding site
4. การทำงานของโปรตีน FAK มีผลต่อกระบวนการทางชีววิทยา คือ
    1. การอยู่รอด (Survival)
    2. การเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว (Proliferation)
    3. การรุกราน (Invasion)
    4. การเคลื่อนที่ (Migration)
    5. ถูกทุกข้อ
5. การทำงานของโปรตีน FAK มีความสำคัญต่อสิ่งมีชีวิต ดังจะเห็นได้จากการทดลองในหนูที่ขาดโปรตีนชนิดนี้ จะเสียชีวิตลงภายในกี่วัน
    1. 1 วัน
    2. 8 วัน
    3. 15 วัน
    4. 30 วัน
    5. 60 วัน

6. ตำแหน่งของโปรตีน FAK อยู่ที่ตำแหน่งใดของเซลล์
    1. ในนิวเคลียส
    2. ในไมโตคอนเดรีย
    3. ไซโตพลาสซึม
    4. บนผิวเซลล์เมมเบรน
    5. เยื่อบุนิวเคลียส

7. มะเร็งที่พบปริมาณของโปรตีน FAK เพิ่มสูงขึ้น คือ
    1. มะเร็งผิวหนัง (Malignant melanoma)
    2. มะเร็งของลำไส้ใหญ่ที่มีภาวะลุกลาม
    3. มะเร็งเต้านมที่มีภาวะลุกลาม
    4. มะเร็งของต่อมลูกหมากที่มีการแพร่กระจายตัว
    5. ถูกทุกข้อ

8. ข้อใดคือความสัมพันธ์ ระหว่างตำแหน่งที่เกิดกระบวนการเติมหมู่ฟอสเฟตได้เอง และผลที่เกิดขึ้นตามมา
    1. Tyr397 - SH2 binding site
    2. Tyr397 - SH3 binding site
    3. Tyr576 - Catalytic activity
    4. Tyr576 - SH3 binding site
    5. Tyr861 - SH3 binding site

9. ข้อใดกล่าวผิด เกี่ยวกับโปรตีน FAK
    1. มีความสำคัญกับโรคมะเร็ง โดยพบการสร้างโปรตีนนี้เพิ่มขึ้น
    2. มีส่วนเกี่ยวข้องกับการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง
    3. ทำให้เซลล์มะเร็งมีกลไกการดื้อต่อยาเพิ่มขึ้น
    4. เพิ่มการทำงานของกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์
    5. เพิ่มการทำงานของโปรตีนที่เกี่ยวข้องอื่นๆ

10. ตัวอย่างสาร TAE226 ยับยั้งทำงานของโปรตีน FAK มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ส่วนใด
    1. Y397 and Y861
    2. Only Y925
    3. Kinase domain
    4. FERM domain
    5. SH3 binding domain

วารสาร ไทยใกษัชยนิพนธ์
ปีที่ 5 เดือนกันยายน 2553
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

หลักการบริหารองค์กรที่เภสัชกรควรรู้

(Principal of Corporate Management for Pharmacists)

ดร. อภิสิทธิ์ ฉัตรทนานนท์
อุปนายก สมาคมการตลาดแห่งประเทศไทย
และประธานกรรมการบริหาร บริษัท คอมมูนิเคชั่น แอนด์ มอร์ จำกัด

รหัส 1-000-SPU-000-1009-01
จำนวน 2 .00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง: 1 กันยายน 2553
วันที่หมดอายุ: 1 กันยายน 2555

วัตถุประสงค์

หลังอ่านบทความนี้แล้ว เภสัชกรจะเข้าใจถึงพื้นฐานและหลักการบริหารองค์กร บทบาทและคุณสมบัติของผู้บริหาร เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในการบริหารงานเภสัชกรรมให้เหมาะสมเกิดประโยชน์กับตนเอง องค์กรและผู้ป่วยต่อไป

บทคัดย่อ

ในยุคของการแข่งขันนี้ ผู้บริหารเป็นผู้มีบทบาทสำคัญต่อความสำเร็จและความอยู่รอดขององค์กร เนื่องจากสถานการณ์ของโลกปัจจุบันมีการพัฒนาเทคโนโลยีการสื่อสารทางด้านวิทยาศาสตร์ในด้านต่าง ๆ ก่อให้เกิดความเจริญก้าวหน้าอย่างมาก ส่งผลให้ผู้บริโภคทั่วโลกมีพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิมอย่างมาก ด้วยเหตุนี้ผู้บริหารองค์กรทางการแพทย์ในปัจจุบันจึงต้องมุ่งเน้นการบริหารให้มีประสิทธิภาพภายใต้ทรัพยากรที่มีจำกัด และปรับเปลี่ยนองค์กรเพื่อสร้างความแตกต่างให้เหนือคู่แข่ง ดังนั้นเภสัชกรผู้บริหารจึงต้องเข้าใจถึงหน้าที่และกระบวนการบริหาร บทบาทของผู้นำ ทักษะหลักในการบริหาร การมีภาพลักษณ์ที่ดี รวมทั้งการใช้หลักธรรมในการบริหารองค์กร เภสัชกรผู้บริหารที่ดีต้องมีความสามารถในการนำและพัฒนาผู้ใต้บังคับบัญชา ให้ปฏิบัติงานได้บรรลุตามเป้าหมายองค์กร ทั้งในระยะสั้นและระยะยาวอย่างมีประสิทธิภาพและประสิทธิผล ภายใต้ภาวะแวดล้อมที่มีแข่งขันที่รุนแรงอย่างเช่นในปัจจุบันนี้

คำสำคัญ: พฤติกรรมของผู้บริโภค บทบาทของผู้บริหาร หลักการบริหาร แรงจูงใจ

บทนำ

องค์กรทางการแพทย์ในยุคแข่งขันปัจจุบันทั้งของรัฐหรือเอกชน จำเป็นต้องมีการปรับตัวให้ทันต่อการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมของกลุ่มลูกค้าเป้าหมาย ที่มีการเปลี่ยนแปลงจากเดิมไปอยู่ตลอดเวลา เนื่องจากโลกมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากและรวดเร็วทั้งด้านเทคโนโลยีการสื่อสาร การเปิดการค้าเสรีกับหลาย ๆ ประเทศซึ่งเปิดโอกาสให้คู่แข่งจากทั่วทุกมุมโลกเข้ามาในประเทศ เศรษฐกิจตกต่ำ ราคาน้ำมันที่สูงขึ้น ทำให้ธุรกิจมีการแข่งขันกันอย่างรุนแรง การแปรรูปรัฐวิสาหกิจให้เป็นองค์กรมหาชน รวมทั้งสถานการณ์ภัยพิบัติทางธรรมชาติ และความไม่สงบทางภาคใต้ ความไม่แน่นอนทางการเมือง สิ่งต่าง ๆ เหล่านี้ทำให้มีผลกระทบต่อเศรษฐกิจของประเทศและการแข่งขันทางธุรกิจ กลยุทธ์การบริหารที่เคยใช้และประสบความสำเร็จในอดีตหรือในปัจจุบัน อาจไม่สามารถใช้ได้ผลดีอีกต่อไป ดังนั้นผู้บริหารองค์กรต้องค้นหากลยุทธ์ใหม่ ๆ ที่สามารถตอบสนองความต้องการของลูกค้า ให้แตกต่างและเหนือกว่าคู่แข่ง

ด้วยเหตุนี้ผู้บริหารองค์กรทางการแพทย์ในปัจจุบัน จึงต้องมุ่งเน้นการบริหารที่มีประสิทธิภาพภายใต้ทรัพยากรที่มีจำกัดและการปรับเปลี่ยนองค์กร เพื่อสร้างความแตกต่างให้เหนือคู่แข่ง ด้วยการสร้างมูลค่าเพิ่มให้กับสินค้าและบริการ รวมทั้งการลดต้นทุนในการผลิต การให้บริการเสริม การเพิ่มคุณภาพให้สินค้าและบริการ การออกผลิตภัณฑ์หรือบริการใหม่ ๆ รวมทั้งการสร้างภาพลักษณ์องค์กรและภาพลักษณ์ตราผลิตภัณฑ์ เป็นต้น ทั้งนี้เพื่อเพิ่มส่วนแบ่งลูกค้าให้มากขึ้น และรักษาลูกค้าให้เป็นลูกค้าตลอดชีพ ทั้งนี้เพราะการหาลูกค้าใหม่จะมีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นประมาณ 5 เท่าจากกลุ่มลูกค้าเดิม[1]

มีองค์กรจำนวนมากหันมาสนใจได้ให้ความสำคัญในการคัดเลือกและพัฒนาบุคลากรในระดับบริหารมากขึ้น เพราะบุคคลเหล่านี้จะเป็นผู้ขับเคลื่อนองค์กรให้มุ่งไปตามที่ตั้งเป้าได้ ผู้บริหารจึงต้องเป็นที่ยอมรับของคนในองค์กรที่เกี่ยวข้อง เช่น ผู้ใต้บังคับบัญชา เพื่อนร่วมงาน และลูกค้า เป็นต้น ต้องมีความสามารถในการนำและพัฒนาผู้ใต้บังคับบัญชาให้ปฏิบัติงานได้บรรลุตามเป้าหมาย ทั้งในระยะสั้นและระยะยาวอย่างมีประสิทธิภาพและประสิทธิผล ฉะนั้นผู้บริหารองค์กรจึงต้องเข้าใจกับหลักการบริหารองค์กร บทบาท และทักษะที่จำเป็นของผู้นำ รวมทั้งหลักธรรมที่ใช้ปกครองผู้ใต้บังคับบัญชาให้ทำงานได้อย่างมีความสุขและมีประสิทธิภาพ

เภสัชกรเป็นหนึ่งในบุคลากรทางการแพทย์ที่มีบทบาทสำคัญในการบริหารงานเภสัชกรรมที่เกี่ยวข้องกับการดูแลเรื่องการใช้ยาเวชภัณฑ์และสุขภาพของผู้ป่วยและประชาชนทั่วไป ดังนั้นเภสัชกรระดับบริหารต้องมีความรู้เรื่องหลักการการบริหารองค์กรสมัยใหม่ เพื่อนำไปพัฒนาหน่วยงานเภสัชกรรมหรืองานอื่น ๆ ที่รับผิดชอบ ให้มีประสิทธิภาพเกิดประสิทธิ์ผลเป็นประโยชน์ต่อตนเองและองค์กรต่อไป

แนวโน้มของผู้บริโภค

เภสัชกรผู้บริหารที่ดีต้องเข้าใจแนวโน้มพฤติกรรมของผู้บริโภค เพื่อจะได้นำไปปรับองค์กรที่เป็นไปตามแนวโน้มนั้น ๆ พบว่าสถานการณ์ของโลกปัจจุบันมีการพัฒนาเทคโนโลยี

การสื่อสาร ทางด้านวิทยาศาสตร์ในด้านต่าง ๆ ก่อให้เกิดความเจริญก้าวหน้าอย่างมาก ส่งผลให้ผู้บริโภคทั่วโลกมีพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิมอย่างมาก คือ ผู้บริโภคสามารถค้นหาและรับข้อมูลข่าวสารได้ง่ายขึ้น มีความต้องการความเป็นเฉพาะบุคคลมากขึ้น ต้องการสินค้าและบริการที่มีคุณภาพมากขึ้น รวมถึงต้องการประสบการณ์ใหม่ ๆ ที่ประทับใจ แต่มีราคาที่ถูกลง มีรสนิยมที่ใกล้เคียงกันทั่วโลกโดยเฉพาะในกลุ่มคนรุ่นใหม่[2]

จากผลสำรวจเกี่ยวกับตลาดสินค้าด้านสุขอนามัย (Personal Care) ใน 56 ประเทศทั่วโลก พบแนวโน้มของผู้บริโภค คือ ผู้บริโภคต้องการความสะดวกสบายมากขึ้น ผู้บริโภคต้องการสินค้าใหม่ที่พัฒนาทั้งรูปแบบและการใช้งาน ผู้บริโภคมีความห่วงใยในสุขภาพและความปลอดภัยมากขึ้น มีการเปลี่ยนแปลงทางด้านโครงสร้างของกลุ่มอายุประชากร โดยมีคนสูงอายุเพิ่มมากขึ้นและเด็กน้อยลง เกิดกลุ่มผู้ชายเมืองอยากหล่อ (Metro-sexual Men) มากขึ้น และมีผลิตภัณฑ์ด้านสุขอนามัยราคาสูงมีมากขึ้น และได้รับการตอบรับจากผู้บริโภคเป็นอย่างดี[3-5]

นอกจากนี้แล้ว ยังมีข้อมูลที่น่าสนใจเกี่ยวกับแนวโน้มพฤติกรรมของผู้บริโภคไทย จากงานสัมมนาวันห้าสมาคมได้มีการนำเสนอผลการวิจัย ดังนี้คือ

1. ผู้หญิงในสังคมไทยมีอำนาจมากขึ้น และสังคมไทยกำลังเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ
2. ผู้บริโภคต้องหาวิธีรับมือกับชีวิตที่ซับซ้อนและวุ่นวายหลากหลาย มองหาสินค้าหรือบริการสร้างความสะดวกสบาย และง่ายที่สุดให้ชีวิต
3. ผู้บริโภคชอบดื่มด่ำกับสไตล์และดีไซด์ ที่อยู่รอบ ทุกหนทุกแห่ง
4. ผู้บริโภคเปิดตัวเปิดใจ แสดงตัวตน การแสวงหาเอกลักษณ์ และความเป็นตัวของตัวเองสูงกว่าในปีที่ผ่านมา
5. ผู้บริโภคเรียกร้องสังคมให้มีจริยธรรมและความรับผิดชอบมากขึ้น
6. ผู้บริโภคมุ่งหาความสมดุล ความพอดี จะมุ่งใช้ "เหตุผล" มาถ่วงดุล เพื่อเลือกซื้อสินค้ามากขึ้น
7. ผู้บริโภคใฝ่ฝันอยากมีความสุข ความสมบูรณ์ในชีวิต[6]

แนวโน้มเหล่านี้มีความสำคัญและมีผลกระทบต่อการจัดการและการวางแผนของผู้บริหาร ดังนั้นกุญแจสำคัญที่จะนำไปสู่ความสำเร็จขององค์กรคือ การปรับเปลี่ยนกลยุทธ์การตลาดและการบริหารองค์กร ให้ทันหรือรองรับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วในอนาคต เพื่อตอบสนองกับความต้องการของผู้บริโภคที่เปลี่ยนแปลงไปให้ได้มากที่สุด

หลักในการบริหารองค์กร

มีคำกล่าวว่า “ก่อนได้เป็นผู้บริหาร ความสำเร็จคือความก้าวหน้าในหน้าที่การงาน แต่เมื่อได้เป็นผู้บริหารหรือผู้นำแล้ว ความสำเร็จคือการทำให้ผู้อื่นก้าวหน้า”[7] ดังนั้นเภสัชกรผู้บริหารต้องมีความเข้าใจถึงภาพรวมของการบริหาร (Management) ว่าเป็นกระบวนการที่ทำให้องค์กรบรรลุวัตถุประสงค์อย่างมีประสิทธิภาพและประสิทธิผล โดยอาศัยหลัก 4 ประการ คือ

การวางแผน (planning) การจัดสรร (organizing) การนำ (leading) และ การควบคุม (controlling) นั่นเอง[8,9] ซึ่งแต่ละกิจกรรมมีรายละเอียดดังนี้

(1) *การวางแผน* เป็นการตั้งเป้าหมายและการตัดสินใจ ที่จะใช้ทรัพยากรที่มีอยู่ในหน่วยงาน ด้วยกลยุทธ์ที่เหมาะสมและคุ้มค่าที่สุด เพื่อให้บรรลุเป้าหมายขององค์กรที่ตั้งไว้ทั้งในระยะสั้น ระยะกลางและระยะยาว

(2) *การจัดสรร* เป็นการจัดสรรทรัพยากรที่มีอยู่ให้เหมาะสม ทั้งกำลังคน งบประมาณ เครื่องจักร อุปกรณ์ต่าง ๆ วัตถุดิบและเวลาที่จำกัด โดยดูความเหมาะสมตามแผนการที่วางไว้ว่าในแต่ละงานควรใช้ทรัพยากรอย่างไรบ้าง จึงจะเพียงพอเพื่อให้บรรลุเป้าหมาย

(3) *การนำ* คือการที่ทำให้งานดำเนินได้โดยการให้ผู้อื่นนำไปปฏิบัติให้บรรลุตามเป้าหมายที่ตั้งเอาไว้ ด้วยการบริหารจัดการและสร้างแรงจูงใจ ทั้งนี้ผู้บริหารที่ประสบความสำเร็จมักเป็นผู้ที่มีความสามารถในการสอนงาน ช่วยเหลือ และจูงใจผู้ใต้บังคับบัญชา โดยสามารถดึงศักยภาพที่โดดเด่นและช่วยแก้ไขจุดด้อยของผู้ใต้บังคับบัญชา ส่งเสริมการทำงานเป็นทีม ให้มีการแข่งขันอย่างสร้างสรรค์เพื่อให้งานท้าทาย และมีความสามารถในการบริหารความขัดแย้งที่เกิดขึ้น ซึ่งอาจเป็นอุปสรรคต่อการพัฒนาองค์กร รวมทั้งการแก้ไขปัญหาต่างๆที่เกิดขึ้นได้อีกด้วย

(4) *การควบคุม* เป็นการกำกับดูแลกิจกรรมต่าง ๆ ให้ดำเนินไปตามแผนที่วางไว้ ภายในเวลาที่กำหนด รวมทั้งการหาแนวทางแก้ไข เพื่อป้องกันความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นได้ ด้วยการกำหนดเกณฑ์ตัวชี้วัดผลงานที่สามารถตรวจสอบหรือวัดได้ และถ้ามีผลงานที่ต่ำกว่าเกณฑ์ที่กำหนด ต้องหาทางแก้ไข ปรับปรุง อาจค้นหาสาเหตุในขั้นตอนของการทำงานในระยะต่าง ๆ นับตั้งแต่เริ่มต้นของการวางแผน

สรุปว่า ต้องดำเนินงานให้สำเร็จลุล่วงตามเป้าหมายในเวลาที่กำหนดโดยใต้บังคับบัญชานั่นเอง ทั้งนี้เภสัชกรผู้บริหารต้องใช้หลักการการบริหารเป็นเครื่องมือสำคัญ ซึ่งผู้บริหารหรือหัวหน้าในแต่ละระดับจะใช้หน้าที่หลักการบริหารในสัดส่วนที่ต่างกัน เช่น ผู้บริหารระดับสูง (เช่น ผู้อำนวยการ) จะใช้เวลาส่วนใหญ่ในการวางแผน กำหนดกลยุทธ์เพื่อความสำเร็จขององค์กรมากกว่า รองลงมาคือการจัดสรรและควบคุมส่วนการนำจะใช้น้อย หากเป็นหัวหน้าระดับกลาง (เช่น หัวหน้ากลุ่มงาน) จะเป็นผู้นำนโยบายสู่การปฏิบัติ จึงใช้หน้าที่ทั้ง 4 ในสัดส่วนพอ ๆ กัน แต่สำหรับผู้บริหารระดับต้น (เช่น หัวหน้างานต่าง ๆ) จะมีความใกล้ชิดกับผู้ใต้บังคับบัญชามากกว่า ส่วนใหญ่จึงมีหน้าที่ในการนำ อย่างไรก็ตามในผู้บริหารทุกระดับต้องให้ความสำคัญในการควบคุม กำกับ ดูแล และการประเมินผลในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน

บทบาทของผู้บริหารองค์กร

การบริหารงานให้ดีนั้นเป็นงานที่ยาก เพราะต้องผลักดันให้เกิดผลงานในระยะสั้น พร้อมกับการสามารถสร้างฝันได้ในระยะยาวไปพร้อม ๆ กัน นับเป็นการบริหารความขัดแย้ง คือต้องสร้างสมดุลระหว่างการมีผลงานในระยะสั้นและระยะกลางหรือยาวในเวลาเดียวกัน[7] จากผลงานวิจัยของ Mintzberg พบว่าผู้บริหารที่มีการติดต่อปฏิสัมพันธ์อย่างสูง จะสามารถทำงานได้สำเร็จโดย

อาศัยคนอื่น และเป็นผู้ที่ไม่ได้ทำงานประจำมากนัก[8] โดย Mintzberg ได้เสนอบทบาทสำคัญของผู้บริหารไว้ 3 บทบาทหลัก โดยผู้บริหารหรือหัวหน้าในแต่ละระดับจะใช้หน้าที่หลักการบริหารในสัดส่วนที่ต่างกัน เช่น ผู้บริหารระดับสูงหรือผู้อำนวยการ จะใช้เวลาส่วนใหญ่ คือ (1) บทบาทหลักเกี่ยวกับการติดต่อปฏิสัมพันธ์กับผู้อื่น (2) บทบาทหลักเกี่ยวกับการสื่อสารข้อมูล และ (3) บทบาทหลักเกี่ยวกับการตัดสินใจ ซึ่งทั้ง 3 บทบาทหลักนี้สามารถแบ่งออกเป็น 10 บทบาทย่อย ได้ดังนี้

1. *ผู้บริหารเป็นตัวแทนขององค์กร* ผู้บริหารต้องเป็นตัวแทนขององค์กรทั้งทางกฎหมายและทางสังคม โดยผู้บริหารต้องถือเป็นหน้าที่ต้องปฏิบัติเช่นเดียวกับงานอื่นในการแสดงตนคล้ายกับเป็นตัวแทนของหน่วยงานนั้น ๆ เช่น ต้องเป็นประธานในที่ประชุมและงานพิธีต่าง ๆ ที่หน่วยงานจัดขึ้น เป็นตัวแทนขององค์กรในการไปร่วมประชุมหรือทำงานร่วมกับองค์กรอื่น ๆ เป็นต้น พฤติกรรมผู้บริหารจะเป็นส่วนหนึ่งในการสะท้อนภาพลักษณ์องค์กร [10]

2. *ผู้บริหารเป็นผู้นำ* ผู้บริหารต้องมีภาวะผู้นำ สามารถสร้างแรงจูงใจและสอนงานให้ผู้ใต้บังคับบัญชาในทุก ๆ โอกาส ให้มีความมั่นใจในการทำงาน มีความคิดในเชิงบวกอยู่เสมอ และสามารถต่อสู้กับแรงเสียดทานในเชิงลบได้ สามารถบริหารความขัดแย้ง สามารถสร้างความสัมพันธ์อันดีกับผู้ใต้บังคับบัญชาและผู้ร่วมงานด้วยความจริงใจ โปร่งใส น่าเชื่อถือ

3. *ผู้บริหารเป็นผู้ประสานงาน* ผู้บริหารต้องเป็นผู้รักษาสัมพันธภาพกับบุคคลอื่นนอกองค์กร ซึ่งบุคคลเหล่านี้จะเป็นผู้ช่วยให้ข่าวสารหรือให้ความช่วยเหลือองค์กรได้

4. *ผู้บริหารเป็นศูนย์กลางของข่าวสาร* ผู้บริหารต้องเป็นผู้ที่ควบคุมดูแลเรื่องการหาข้อมูลข่าวสารทั้งภายนอกและภายในที่มีผลกระทบต่อองค์กร

5. *ผู้บริหารเป็นผู้กระจายข่าว* ผู้บริหารต้องเป็นผู้กระจายให้ข่าวสารทั้งจากภายในและภายนอกองค์กรแก่ผู้ใต้บังคับบัญชา เพื่อประโยชน์ในการทำงานอย่างมีประสิทธิภาพ

6. *บทบาทเป็นนักประชาสัมพันธ์* ผู้บริหารจะเป็นตัวแทนองค์กรส่งข่าวสารเกี่ยวกับงานที่รับผิดชอบไปสู่บุคคลภายนอกได้รับทราบ รวมทั้งการสื่อสารให้ทุกคนในองค์กรได้เข้าใจวิสัยทัศน์อย่างชัดเจนสามารถนำไปปฏิบัติได้

7. *ผู้บริหารเป็นเสมือนเจ้าของกิจการ* ผู้บริหารต้องสร้างให้เกิดวัฒนธรรมที่ริเริ่มการเปลี่ยนแปลงเป็นผู้มีความคิดสร้างสรรค์ กระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในทางบวกต่อองค์กร มีความรับผิดชอบสูง กล้าเสี่ยง อยากรู้อยากเห็น กล้าถาม กล้าซักค้าน นิยมความคิดใหม่ ๆ และการริเริ่มนำไปปฏิบัติเพื่อให้เกิดผลงานที่ดีขึ้น

8. *ผู้บริหารเป็นผู้แก้ปัญหาที่ยุ่งยาก* ผู้บริหารต้องปฏิบัติงานในการแก้ไขปัญหายุ่งยากที่สำคัญที่เกิดขึ้น ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับงานประจำ กล้าตัดสินใจเพื่อประโยชน์ต่อองค์กรและคนในองค์กร แม้เป็นเรื่องอาจจะฝืนความรู้สึกกับคนหมู่มาก มีความกล้าและมั่นใจ อย่าลังเล เพราะการที่ได้เป็นผู้นำแสดงว่ามีประสบการณ์มากกว่าคนอื่น

9. *ผู้บริหารเป็นผู้จัดสรรทรัพยากร* ผู้บริหารมีหน้าที่จัดสรรทรัพยากรขององค์กร เช่น งบประมาณ เวลา เครื่องมือ อุปกรณ์ และกำลังคน ให้เหมาะสมกับปริมาณงานของแต่ละหน่วยงานที่ได้รับผิดชอบ เพื่อให้บรรลุเป้าหมายตามที่กำหนดไว้

10. *ผู้บริหารเป็นนักเจรจาต่อรอง* ผู้บริหารเป็นตัวแทนขององค์กรในการเจรจาต่อรองเพื่อรักษาผลประโยชน์ให้กับองค์กรและกลุ่มต่าง ๆ ในองค์กร ต้องมีความสามารถในการสื่อสาร มีความอดทนและเข้าใจผู้อื่น[7,8]

ผู้บริหารต้อง เก่งคน เก่งงาน เก่งคิด

ไม่มีสูตรสำเร็จในการเป็นนักบริหารที่เก่ง มีแต่สิ่งท้าทายที่เกิดขึ้นทุกๆวัน[7] นอกจากบทบาทหน้าที่นักบริหารจำเป็นต่าง ๆ 10 อย่างที่ได้กล่าวมาแล้ว ในการบริหารนั้น เภสัชกรผู้บริหารจำเป็นต้องมีทักษะต่าง ๆ อีก คือ

1. *ทักษะทางด้านมนุษย์สัมพันธ์* คือ มีวุฒิภาวะทางอารมณ์ รู้จักอยู่ร่วมและทำงานร่วมกับผู้อื่นได้ มีมารยาทต่าง ๆ รู้จักติดต่อเข้าพบเข้าหา รู้จักปราศรัย มีความสามารถสร้างความมั่นใจน่าเชื่อถือในการทำงานร่วมกับคนอื่นได้ดีนั้น ต้องมีความสามารถในการสื่อสารที่ชัดเจนตรงประเด็น มีความเข้าใจและจูงใจบุคคลอื่นได้ ไม่ว่าจะเป็นผู้บังคับบัญชา ผู้ใต้บังคับบัญชา หรือเพื่อนร่วมงาน ให้มีความสุขในการทำงาน ทั้งนี้เพราะผู้บริหารต้องมุ่งให้ผู้อื่นเป็นผู้ปฏิบัติงานเป็นหลัก จึงต้องมีความชำนาญในทักษะด้านนี้อย่างมาก

2. *ทักษะทางด้านเทคนิคหรืองาน* คือต้องเป็นคนที่มีความรู้ ความสามารถพื้นฐานในวิชาชีพที่รับผิดชอบ เช่น หากเป็นเภสัชกรหัวหน้าแผนกผู้ป่วยในก็ต้องมีความรู้เกี่ยวกับการยาและเวชภัณฑ์ต่าง ๆ ที่ใช้ในแผนกนี้ รวมทั้งระบบจ่ายยาต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องในระดับที่เข้าใจเพียงพอสำหรับนำไปสอนหรือแนะนำเภสัชกรผู้ใต้บังคับบัญชาได้ เป็นต้น มุ่งเน้นการพัฒนาคนในองค์กรให้มีความรู้ความสามารถเพิ่มขึ้นในทุก ๆ โอกาสตลอดเวลา

3. *ทักษะทางด้านความคิด* คือความสามารถของผู้บริหารในการคิดพิจารณา วินิจฉัยและดำเนินการจัดการ มีความสามารถมองไปข้างหน้าแล้วแลเห็นในสิ่งที่คนส่วนใหญ่คาดไม่ถึง เข้าใจจุดอ่อนจุดแข็งของแต่ละคน และความสามารถในการมองภาพรวมของผู้ใต้บังคับบัญชาอย่างมีความเข้าใจว่าหน่วยงานต่าง ๆ ในองค์กรว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างไร จะสร้างระบบและพัฒนางานไปได้อย่างไรจึงจะองค์กรเติบโตตามเป้าหมายที่ตั้งไว้ หรือเป็นผู้มีวิสัยทัศน์นั่นเอง[8,11,12]

กล่าวโดยสรุปคือ เภสัชกรผู้บริหารต้อง "*เก่งงาน*" เพื่อจะได้สอนหรือแนะนำผู้ใต้บังคับบัญชาในการทำงานประจำให้สำเร็จได้ "*เก่งคน*" เพื่อจะได้บริหารคนโดยใช้คนให้เหมาะสมกับความรู้ความสามารถที่มีอยู่ สามารถพัฒนาจุดอ่อนเสริมจุดเด่นและจูงใจผู้ใต้บังคับบัญชาได้ ติดต่อประสานงานกับคนอื่นที่เกี่ยวข้องได้เป็นอย่างดี ทักษะด้านมนุษย์สัมพันธ์นี้มีความสำคัญในการบริหารทุกระดับ เพราะยิ่งมีตำแหน่งสูงขึ้นเท่าไหร่ก็ยิ่งต้องใช้ทักษะนี้มากขึ้น ดังที่ Jack Welch (2005) ได้กล่าวว่า ความสำเร็จของผู้บริหารคือการทำให้ผู้ใต้บังคับบัญชาได้ก้าวหน้า พบว่าหากองค์กรเพิ่มการลงทุนพัฒนาคนอย่างถูกต้องเหมาะสมจะทำให้ผลงานขององค์นั้นดีขึ้น[13]

ดังนั้นจึงต้องมีการลงทุนอย่างมากในการพัฒนาศักยภาพบุคลากรในองค์กรอย่างต่อเนื่อง[7,11,12] อย่างไรก็ดีผู้บริหารต้องเข้าใจว่าในการบริหารคนนั้นไม่มีวิธีการที่ถูกต้องเพียงวิธีเดียวเท่านั้น การบริหารสามารถใช้ได้หลายวิธีขึ้นกับความเหมาะสมและสถานการณ์[11] สำหรับเรื่องของการ "*เก่งคิด*" เพื่อจะได้นำพาองค์กรให้ก้าวหน้าด้วยวิสัยทัศน์ที่ยาวไกล ซึ่งทักษะนี้มีความจำเป็นอย่างมากสำหรับผู้บริหารในระดับสูง ๆ ขององค์กร เพราะต้องคิดวางแผนพัฒนาให้องค์กรเป็นไปตามวัตถุประสงค์หรือพันธกิจ ไม่ใช่มัวแต่ทำงานประจำแข่งกับผู้ใต้บังคับบัญชาเท่านั้น

ผู้นำการเปลี่ยนแปลงและรู้จักการจูงใจ

เภสัชกรผู้บริหารที่ดีต้องมีการพัฒนาตนเองและผู้ใต้บังคับบัญชาอย่างต่อเนื่อง โดยต้องหมั่นวิเคราะห์จุดอ่อนจุดแข็งของตนเอง เพิ่มพูนความรู้อยู่เสมอ พัฒนาจุดแข็งที่มีอยู่ ลดอุปนิสัยที่ไม่ดี หมั่นฝึกให้มีบุคลิกภาพที่ดีและหลีกเลี่ยงจุดอ่อนของตนเอง[11,12]

ดังนั้นผู้บริหารที่ดีจึงต้องเป็นผู้นำการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นให้เกิดกับองค์กร ซึ่งส่วนใหญ่มักเป็นคนที่มีคุณสมบัติดังนี้ คือ เป็นผู้มีความคิดริเริ่ม มีจินตนาการอยากรู้อยากเห็น มีแนวคิดใหม่ และนำมาเริ่มปฏิบัติโดยไม่ต้องรอคำสั่ง มองไปข้างหน้าโดยไม่ห่วงหน้าพะวงหลัง มีสายตายาวไกล สามารถบริหารสิ่งที่ไม่คาดหมายได้ดี ปรับตัวได้เร็ว รู้จักฉวยโอกาส ยอมให้ตรวจสอบ ไม่เห็นแก่ตัว มุ่งประโยชน์ขององค์กรมากกว่าผลประโยชน์อื่น ๆ มีเครือข่ายทั้งภายใจและภายนอก ตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมได้ดี และสามารถประเมินตัวเองได้ดี

การที่ผู้ใต้บังคับบัญชาจะทำงานให้เกิดผลงานที่ดีได้นั้น ต้องมีองค์ประกอบหลัก 3 ส่วน คือ (1) ความรู้ความสามารถ (2) แรงจูงใจ และ (3) สภาพแวดล้อมในการทำงาน[8] ดังนั้นแม้ว่าองค์กรจะรับพนักงานที่มีความรู้ความสามารถ และมีการจัดการอบรมสัมมนาให้เกิดความรู้เพิ่มเติม พร้อมจัดสถานที่ในการทำงานที่ดีให้แก่พนักงาน มีห้องทำงานปรับอากาศและเครื่องมืออุปกรณ์อย่างครบถ้วน แต่ผลงานที่ออกมายังไม่ดี อาจเพราะพนักงานอาจขาดแรงจูงใจ มีผลการสำรวจของพนักงานเกือบ 1.2 ล้านคนพบว่า พนักงานต้องการกำลังใจและคำชมเชยจากผู้บริหาร[14]

แรงจูงใจนั้นสามารถเกิดขึ้นได้ทั้งจากภายในและภายนอก คือคนบางคนจะสามารถสร้างแรงจูงใจให้กำลังใจตนเองได้ตลอดเวลา โดยรู้ว่าต้องปฏิบัติงานให้ได้ผลงานที่ดีและมีความสร้างสรรค์ ซึ่งบุคคลดังกล่าวมักเป็นผู้ประสบความสำเร็จในชีวิตมากกว่าบุคคลที่หวังพึ่งการจูงใจจากภายนอก เช่น จากหัวหน้าหรือเพื่อนร่วมงาน มีรายงานว่าการรับผู้บริหารระดับสูงจากภายนอกองค์กร พบว่าประมาณ 40% ของผู้บริหารกลุ่มนี้จะล้มเหลวภายใน 18 เดือน และครึ่งหนึ่งจะลาออก ต่างจากผู้บริหารที่ได้จากการเลื่อนตำแหน่งจากคนในองค์กร มักจะทำงานได้ตามเป้าหมายที่กำหนดไว้เร็วกว่าจากภายนอก และมักจะอยู่กับองค์กรนานกว่า[15] ดังนั้นผู้บริหารมีหน้าที่ต้องเสริมจุดเด่น พัฒนาจุดด้อยให้แก่ผู้ใต้บังคับบัญชา มุ่งส่งเสริมให้ผู้ใต้บังคับบัญชาสามารถสร้างแรงจูงใจภายในให้เกิดขึ้น หากยังไม่สำเร็จก็ต้องคอยให้กำลังใจให้ความรักความเข้าใจ และจูงใจให้เติบโตก้าวหน้าในหน้าที่การงานต่อไป

ในการการสร้างแรงจูงใจนั้น Herzberg ได้นำเสนอทฤษฎีการสร้างแรงจูงใจไว้ว่า ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการจูงใจสามารถแบ่งออกเป็น 2 ปัจจัย ได้แก่

(1) *ปัจจัยต่อการทำงาน* หมายถึงความต้องการพื้นฐานทางกายภาพของคน ความต้องการความปลอดภัยและการต้องการเป็นหมู่พวกนั่นเอง เหล่านี้เป็นปัจจัยพื้นฐานที่จำเป็นต่อการทำงานที่ต้องมีเพื่อสามารถทำงานได้ แต่ไม่ก่อให้เกิดแรงจูงใจในการทำงาน เช่น สภาพในการทำงาน การมีปฏิสัมพันธ์ บรรยากาศในการทำงาน นโยบายและการบริหาร ความมั่นคงของงาน สถานภาพและเงินเดือน เป็นต้น

(2) *ปัจจัยจูงใจ* หมายถึง ความต้องการด้านชื่อเสียงเกียรติยศ และความต้องการความสมหวังในชีวิต ปัจจัยเหล่านี้เป็นตัวจูงใจให้อยากทำงานให้เกิดผลสำเร็จ เช่น ความต้องการความสำเร็จ การยอมรับการยกย่อง ได้รับผิดชอบงานที่ท้าทาย มีความก้าวหน้าและเติบโตในสายงาน เป็นต้น[8,16]

จากทฤษฎีข้างต้นจะเห็นว่า หากพนักงานคนนั้นมีรายได้เพียงพอต่อปัจจัยพื้นฐานแล้ว เงินหรือการเพิ่มรายได้จะไม่เป็นการจูงใจให้อยากทำงาน ผู้บริหารที่เก่งจึงต้องเลือกใช้ปัจจัยในการจูงใจให้ถูกต้องตรงกับความต้องการของผู้ใต้บังคับบัญชาแต่ละคน ซึ่งหากสามารถสร้างแรงจูงใจได้แล้ว จะทำให้ผู้ใต้บังคับบัญชาตั้งใจทำงานด้วยความเต็มใจเต็มกำลังความสามารถที่มีอยู่ มีความสุข สนุกกับการทำงาน มีผลงานโดดเด่น จะทำให้มีบรรยากาศในการทำงานที่ดี

ผู้บริหารต้องมีภาพลักษณ์ดี

คนเราจะตัดสินผู้อื่นจากภายนอกในเวลาไม่กี่นาทีเท่านั้น[17] ด้วยเหตุนี้การสร้างความประทับใจในครั้งแรกที่พบจะเป็นจุดเริ่มต้นที่สำคัญจุดหนึ่ง ดังนั้นเภสัชกรผู้บริหารจำเป็นต้องสร้างความประทับใจให้แก่ทุกคนที่พบเห็นด้วยบุคลิกภาพที่ดี การมีภาพลักษณ์ที่ดีจะประกอบด้วย 2 ส่วน คือ ลักษณะภายนอกและการนำเสนอ กล่าวคือ

1. *ส่วนของภาพลักษณะภายนอก* ประกอบด้วย การแต่งกายให้เหมาะสมกับตำแหน่งผู้บริหาร ให้เหมาะสมกับกาลเทศะ ทั้งเสื้อผ้า รูปร่าง หน้าตา ทรงผม หากเป็นผู้บริหารหญิงจะรวมถึงการแต่งหน้า การไว้เล็บด้วย รวมทั้งรูปแบบของแว่นตา การดูแลสุขอนามัยส่วนตัวด้วย เช่น ฟัน กลิ่นปาก กลิ่นตัว ผิวพรรณ เป็นต้น หรือลักษณะภายนอกอื่นๆที่ประกอบเป็นรูปลักษณ์ภายนอก ซึ่งต้องสอดคล้องกับลักษณะที่ต้องสามารถความน่าเชื่อถือว่าเป็นผู้มีความรู้ความสามารถ และมีความเป็นกันเองกับผู้ใต้บังคับบัญชาหรือผู้ร่วมงาน พร้อมให้ความช่วยเหลืออยู่เสมอ

2. *การนำเสนอ* ประกอบด้วยทักษะหลายชนิด เช่น ทักษะในการฟัง ทักษะในการพูด ทักษะในการขาย ทักษะในการสื่อสารให้เป็นภาษาเข้าใจง่าย ๆ ต่อผู้ใต้บังคับบัญชา รวมทั้งน้ำเสียง ท่าทางและภาษากาย ต้องเป็นคนที่ชอบงานท้าทาย มีแรงบันดาลใจ มุ่งมั่น และมีแรงจูงใจในการบริหารหรือแก้ปัญหาขององค์กร[17]

ในการบริหารงานขององค์กร ทักษะในการสื่อสารนั้นมีความสำคัญเป็นอย่างมาก โดยผู้บริหารต้องให้ข้อมูลสื่อสารที่สามารถนำไปใช้หรือปฏิบัติได้ สื่อสารข้อมูลที่เป็นจริง และสร้างความความประทับใจ สามารถอธิบายงานได้ชัดเจน สามารถระบุความรับผิดชอบของแต่ละบุคคลได้อย่างถูกต้อง และสามารถแนะนำ สร้างแรงจูงใจให้ผู้ใต้บังคับบัญชาเต็มใจปฏิบัติงานที่ได้รับมอบหมายให้บรรลุตามวัตถุประสงค์[7,18]

ยิ่งไปกว่านั้น เภสัชกรผู้บริหารต้องเป็นบุคคลที่มีศีลธรรม จรรยาบรรณวิชาชีพ มีจิตใจเมตตากรุณาแก่เพื่อมนุษย์ ชอบช่วยเหลือผู้อื่นเป็นพื้นฐาน พร้อมเสียสละเวลาให้องค์กรเพื่อให้ได้ผลงานที่ดีที่สุด ไม่ใช่เป็นการบริหารเพียงเพื่อต้องการเงินเป็นค่าตอบแทนเท่านั้น ดังนั้นคุณสมบัติด้านจิตใจของเภสัชกรผู้บริหารจึงนับว่ามีความสำคัญอย่างยิ่งเช่นกัน

ผู้บริหารต้องมีคุณธรรม

เพื่อสร้างความสงบสุขให้กับสมาชิกทุกคนขององค์กร ในการบริหารทุกแห่งต้องมีหลักธรรมเป็นพื้นฐาน ด้วยเหตุนี้เภสัชกรผู้บริหารจึงต้องมีหลักธรรมที่ใช้พัฒนาจิตใจ เพื่อความก้าวหน้าในการทำงาน เพื่อความยุติธรรมและความสุขของผู้ใต้บังคับบัญชา ผู้ร่วมงานและตนเอง ต้องพยายามสร้างทัศนคติที่ดีให้กับผู้ใต้บังคับบัญชาว่า *"ให้ชอบในสิ่งที่ทำ ไม่ใช่ทำในสิ่งที่ชอบ"* ด้วยการสนุกกับทำงานที่รับผิดชอบ เพราะงานเป็นเวลาส่วนใหญ่ของชีวิต ให้นึกอยู่เสมอว่างานที่รับผิดชอบนั้นก่อให้เกิดประโยชน์ต่อตนเอง ต่อผู้เกี่ยวข้อง และต่อสังคมอย่างไร ไม่ใช่เพียงคำนึงถึงประโยชน์ส่วนตนหรือรายได้เท่านั้น โดยเฉพาะงานเภสัชกรรมจะมีผลกระทบต่อสุขภาพอนามัยของผู้ป่วยและประชาชนที่เกี่ยวข้องอย่างมาก เภสัชกรผู้บริหารจึงมีหน้าที่ส่งเสริมให้ผู้ใต้บังคับบัญชามีความสุขมีสุขภาพจิตที่ดี เต็มใจทำงาน เพราะเมื่อเป็นเช่นนี้มักจะได้ผลงานที่ดีเป็นการตอบแทน ตามที่ท่านพระพรหมคุณาภรณ์ (ประยุทธ์ ปยุตฺโต) ได้เคยกล่าวไว้ว่า *"งานก็ได้ผล คนก็เป็นสุข"*

คุณธรรมในการปกครองคนสำหรับผู้บริหารคือ "พรหมวิหาร 4" ได้แก่ เมตตา กรุณา มุทิตา และอุเบกขา[19] กล่าวคือ ผู้บริหารต้องมีจิตใจที่เป็นมิตร มีน้ำใจและความหวังดี ปรารถนาดีต่อกันโดยปรารถนาให้ผู้ใต้บังคับบัญชามีความสุข เช่นนี้เรียกว่ามี "เมตตา" เมื่อไรที่ผู้ใต้บังคับบัญชาเกิดความเดือดร้อน มีความทุกข์เกิดปัญหา ผู้บริหารจะช่วยหาหนทางที่ช่วยเหลือแก้ปัญหาที่เกิดขึ้น นั่นคือ "ความกรุณา" ของผู้บริหารที่มีต่อผู้ใต้บังคับบัญชา และเมื่อใดที่ผู้ใต้บังคับบัญชาประสบความสำเร็จ มีผลงาน ทำสิ่งที่ถูกต้องดีงามมีความสุข ผู้บริหารจะต้องมี "มุทิตา" คือร่วมแสดงความยินดีอย่างจริงใจ เอาใจช่วยส่งเสริมสนับสนุนให้ผู้ใต้บังคับบัญชาทำดี มีความสุข และประสบความสำเร็จยิ่ง ๆ ขึ้นไป โดยไม่รู้สึกอิจฉาหรือเกรงว่าผู้ใต้บังคับบัญชาจะมีผลงานดีเด่นกว่า อย่างไรก็ตามการที่ผู้บริหารให้ความเมตตากรุณาแก่ผู้ใต้บังคับบัญชา ต้องยึดหลักช่วยให้เขาสามารถพึ่งตัวเองให้ได้ ไม่ใช่ช่วยจนเขากลายเป็นผู้ที่ต้องรอรับความช่วยเหลือจากผู้อื่นอยู่ตลอดเวลา ต้องช่วยให้เขาเข้มแข็งขึ้น ที่สำคัญที่สุดของผู้บริหารคือ การรักษาใจให้ยุติธรรม เป็นกลาง ไม่หวั่นไหวหรือเอนเอียง ให้อยู่ในความดีงาม ซึ่งก็คือการมี "อุเบกขา" นั้นเอง

ส่วนธรรมในการพัฒนาคนในองค์กรคือ “อิทธิบาท” มีหลักปฏิบัติอยู่ 4 ประการ ได้แก่ ฉันทะ วิริยะ จิตตะ และวิมังสา ซึ่งเป็นหลักแห่งความสำเร็จ กล่าวคือ ผู้บริหารต้องสร้างให้บุคลากรในองค์กรมีความรัก ความพอใจในงานที่ทำ (ฉันทะ) เพราะเมื่อรักในงานที่ทำแล้ว จะทำให้อยากสร้างให้ได้ผลงานที่ดีที่สุด ทำให้บุคลากรในองค์กรมีความขยันหมั่นเพียร ไม่ท้อถอย (วิริยะ) มองเห็นงานเป็นสิ่งท้าทาย สร้างให้บุคลากรมีจิตสำนึกที่จะอุทิศตัวให้งาน มีจิตใจจดจ่อในงาน (จิตตะ) ซึ่งเมื่อมีความแน่วแน่ในงาน จะทำให้เกิดสมาธิในการทำงาน ไม่วอกแวก และกระตุ้นให้เป็นคนที่ชอบการพิสูจน์ทดลอง อยากลองแนวทางใหม่ เพื่อนำมาปรับปรุงแก้ไขงานเดิมด้วยการใช้สติปัญญาที่มีอยู่ (วิมังสา)[19] โดยสรุปของอิทธิบาท 4 คือ การรักงาน สู้งาน ใส่ใจในงาน และการทำงานด้วยปัญญานั่นเอง

บทสรุป

ผู้บริหารเป็นผู้มีบทบาทสำคัญต่อความสำเร็จและความอยู่รอดขององค์กรในยุคของการแข่งขันนี้ ดังนั้นเภสัชกรผู้บริหารจึงต้องเข้าใจถึงหน้าที่และกระบวนการบริหาร บทบาทของผู้นำ 10 ประการ ทักษะหลักในการบริหารที่ผู้บริหารยุคใหม่ต้องมี ได้แก่ การคิดอย่างมีวิสัยทัศน์ การแก้ปัญหาอย่างเป็นระบบ มีความสามารถประยุกต์ใช้บทบาทและทักษะให้เหมาะสมกับตำแหน่งหน้าที่ความรับผิดชอบ เพื่อให้เป็นผู้บริหารที่เก่งคน เก่งงาน และเก่งคิด มีความรอบรู้ รอบคอบในรอบด้าน ทั้งนี้เภสัชกรผู้บริหารต้องมีภาพลักษณ์ที่ดี และมีภาวะผู้นำเพื่อจะได้สร้างแรงจูงใจให้ผู้อื่นทำงานอย่างเต็มใจ เต็มกำลังความสามารถ อย่างมีความสุข รวมทั้งการใช้หลักธรรมทั้งพรหมวิหาร 4 และอิทธิบาท 4 เพื่อช่วยให้บุคลากรทุกระดับในองค์กรพบความสำเร็จตามที่ตั้งเป้าหมายไว้ แม้ว่าองค์กรจะมีการสภาพแวดล้อมที่มีแข่งขันที่รุนแรงเช่นในทุกวันนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Zeithaml V, Bitner M, Gremler D. Services Marketing: Integrating Customer Focus Across the Firm, 5th ed., Singapore: McGraw-Hill, 2009.
2. Kotler P, Keller KL. Marketing Management, 13th ed., New Jersey: Prentice-Hall, 2009.
3. Thailand fact sheet 2006. Available at: http://www.cia.gov/cia/publications/factbook/geos/th.html. Accessed April 14, 2006.
4. Global population at a glance: 2002 and beyond, issued March 2004. Available at: www.census.gov/prod/www/abs/popula.html. (April 14, 2006).
5. พิชัย ศิริจันทนันท์ Brand Activation: the Ultimate Tool of Tomorrow Brand Success, กรุงเทพมหานคร: Brand Age Book, 2548: 60-66.

6. หนังสือพิมพ์ฐานเศรษฐกิจ, 7 แนวโน้มสำหรับนักการตลาด ปี 2007, ฉบับที่ 2164, 09 พ.ย. - 11 พ.ย. 2549. Available at: http://www.thannews.th.com/ detialNews.php?id= M2821643&issue=2164. (March 8, 2008).
7. Welch J, Welch S. Winning, Inter ed., New York: HarperCollins, 2005.
8. Bartol K, Martin D. Management. 3rd ed., New York: McGraw-Hill, 1998.
9. Jame S, Edward F, Gilbert D. Management, 6th ed., New Jersey: Prentice Hall, 1995.
10. Chattananon A, Lawley M, Trimetsoontorn J, et al. Building Corporate Image through Societal Marketing Programs, Soc Bus Rev 2007; 2(3): 230-253.
11. Heller R. Business Masterminds Peter Drucker, London: Dorling Kindersley, 2000.
12. Jeffery JF. How to Become a CEO: The Rules for Rising to the Top of Any Organization, 1st ed., New York: Hyperion, 1998.
13. Bingham T, Galagan P. “Training: They’re loving it”, T+D Magazine, Nov. 2006: 29-32.
14. Sirota D, Mischkind LA, Meltzer MI., Stop Demotivating Your Employees, Harvard Management Update, 2006; 11(1): 3-5.
15. Grossman RJ. Developing Talent, HR Magazine 2006; 51(1): 40-6.
16. Heinz W, Koontz H. Management: A Global Perspective, 10th ed., New York: McGraw-Hill, 1993.
17. Herman L. Managing your image in a week, London: Hodder Headline Plc, 2002.
18. Bovee CL, Thill JV, Schatzman BE. Business Communication Today, 7th ed., New Jersey: Prentice- Hall, 2003.
19. พระธรรมปิฎก (ป.อ. ปยุตโต). ธรรมกับการทำงาน. มูลนิธิพุทธธรรม กรุงเทพมหานคร: 2543.

คำถาม

1. ข้อใดไม่ใช่แนวโน้มของผู้บริโภคที่เปลี่ยนแปลงไป
    1. มีความห่วงใยในด้านสุขภาพและความปลอดภัยมากขึ้น
    2. มีจำนวนคนสูงอายุน้อยลงและเด็กเพิ่มมากขึ้น
    3. ต้องการรวดเร็ว ความสะดวกสบาย ไม่ชอบรอ
    4. แสวงหาเอกลักษณ์ และความเป็นตัวของตัวเอง
    5. เรียกร้องสังคมให้มีจริยธรรม และความรับผิดชอบมากขึ้น

2. หลักการบริหาร (Management) ประกอบด้วย
    1. การวางแผน (planning)
    2. การจัดสรร (organizing)
    3. การนำ (leading)
    4. การควบคุม (controlling)
    5. ถูกทุกข้อ

3. ข้อใดไม่สอดคล้องกับบทบาทของเภสัชกรผู้บริหารองค์กรที่ดี
    1. ต้องสร้างผลงานในระยะสั้นเท่านั้นโดยไม่สนใจผลงานในระยะกลางหรือยาว
    2. ต้องติดต่อปฏิสัมพันธ์กับผู้อื่นหรือหน่วยงานอื่น
    3. ต้องสื่อสารข้อมูลทั้งภายในและภายนอกองค์กร
    4. ต้องเป็นตัวแทนขององค์กรทั้งทางกฎหมายและทางสังคม
    5. ต้องมีภาวะผู้นำ สามารถสร้างแรงจูงใจและสอนงานให้ผู้ใต้บังคับบัญชา

4. บทบาทย่อยของนักบริหารมีอะไรบ้าง
    1. เป็นตัวแทนขององค์กร
    2. เป็นผู้ประสานงานทั้งภายนอกและภายในองค์กร
    3. เป็นนักประชาสัมพันธ์ขององค์กร
    4. เป็นผู้จัดสรรทรัพยากรขององค์กร
    5. ถูกทุกข้อ

5. ข้อใดไม่ใช่คุณสมบัติของผู้บริหารที่ดี
    1. มีเครือข่ายทั้งภายใจและภายนอกองค์กร
    2. ไม่เห็นแก่ตัว มุ่งประโยชน์ขององค์กรมากกว่าผลประโยชน์อื่นๆ
    3. มีความคิดริเริ่ม มีจินตนาการอยากรู้อยากเห็น
    4. ไม่นิยมการเปลี่ยนแปลง
    5. สามารถประเมินผู้อื่นและตนเองได้ดี

6. ในการบริหารนั้น เภสัชกรผู้บริหารจำเป็นต้องมีทักษะต่างๆ คือ

1. ทักษะในการสื่อสาร
2. ทักษะทางด้านความคิด
3. ทักษะทางด้านเทคนิคหรืองาน
4. ทักษะทางด้านมนุษย์สัมพันธ์
5. ถูกทุกข้อ

7. ข้อใดผิด

1. การจะเกิดผลงานที่ดีได้มี 2 องค์ประกอบหลักคือความรู้ความสามารถและสภาพแวดล้อมในการทำงาน
2. พนักงานต้องการกำลังใจและคำชมเชยจากผู้บริหาร
3. เภสัชกรผู้บริหารที่ดีต้องต้องหมั่นวิเคราะห์จุดอ่อนจุดแข็งของตนเอง
4. คุณธรรมในการปกครองคนคือ “พรหมวิหาร 4”
5. ผู้บริหารต้องพยายามสร้างทัศนคติให้กับลูกน้องว่า “ให้ชอบในสิ่งที่ทำ ไม่ใช่ทำในสิ่งที่ชอบ”

8. ข้อใดผิด

1. คนเราส่วนใหญ่ จะตัดสินผู้อื่นจากภายนอกในเวลาไม่กี่นาทีเท่านั้น
2. แรงจูงใจนั้นสามารถเกิดขึ้นได้ทั้งจากภายในและภายนอก
3. ปัจจัยจูงใจหมายถึงเงินและค่าตอบแทน
4. ภาพลักษณ์ที่ดีประกอบด้วย ลักษณะภายนอก และการนำเสนอ
5. ปัจจัยต่อการทำงานเป็นปัจจัยพื้นฐานจำเป็นต่อการทำงานที่ต้องมีเพื่อสามารถทำงานได้ แต่ไม่ก่อให้เกิดแรงจูงใจในการทำงาน

9. ข้อใดไม่ใช่ภาพลักษณ์ที่ดีของผู้บริหาร

1. ต้องแต่งกายให้เหมาะสมกับตำแหน่งและกาลเทศะ
2. บริหารงานเพียงเพื่อต้องการเงินเป็นค่าตอบแทนเท่านั้น
3. การสร้างความประทับใจในครั้งแรกที่พบ
4. ต้องเป็นบุคคลที่มีศีลธรรมจรรยาบรรณ ชอบช่วยเหลือผู้อื่นเป็นพื้นฐาน
5. มีทักษะในการสื่อสารให้เป็นภาษาง่ายๆทั้งน้ำเสียง ท่าทางและภาษากาย

10. ข้อใดผิด

1. คุณธรรมในการพัฒนาคนในองค์กรคือ อิทธิบาท 4
2. มุทิตา คือ ร่วมแสดงความยินดีอย่างจริงใจโดยไม่รู้สึกอิจฉา
3. อิทธิบาท 4 คือ เมตตา กรุณา มุทิตา และอุเบกขา
4. จิตตะ คือ มีจิตสำนึกที่จะอุทิศตัวให้งาน มีจิตใจจดจ่อในงาน
5. เภสัชกรต้องสำนึกว่างานที่รับผิดชอบนั้นก่อให้เกิดประโยชน์ต่อตนเอง ผู้เกี่ยวข้องและสังคมอย่างไร

วารสาร ไทยใกษัชยนิพนธ์
ปีที่ 5 เดือนตุลาคม 2553
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว (Floating Drug Delivery System)

อาจารย์ ชวาลินี อัศวเหม
อาจารย์ประจำกลุ่มวิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

รหัส 1-000-SPU-000-1010-01
จำนวน 2 .00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง: 1 ตุลาคม 2553
วันที่หมดอายุ: 1 ตุลาคม 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงหลักการของระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastroretentive drug delivery system)
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว (floating drug delivery system) ทั้งในแง่ของรูปแบบ การนำไปใช้ประโยชน์ และข้อจำกัดของระบบนำส่งชนิดนี้

บทคัดย่อ

ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวเป็นรูปแบบหนึ่งของระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร เป็นระบบนำส่งยาที่มีการออกแบบให้สามารถคงอยู่ได้ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานานตามที่ต้องการ โดยอาศัยคุณสมบัติของการลอยตัวอยู่ได้ในของของเหลวในกระเพาะอาหาร เพื่อส่งเสริมให้เกิดการดูดซึมยาหรือการออกฤทธิ์เฉพาะที่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวมีทั้งในรูปแบบระบบหนึ่งหน่วย และระบบหลายหน่วย กลไกในการส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวที่ใช้ ได้แก่ ระบบฟองฟู่ และระบบที่ไม่ใช่ฟองฟู่ ซึ่งแต่ละวิธีอาศัยหลักการและองค์ประกอบของระบบที่แตกต่างกัน ดังนั้นการมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในภาพรวม จะมีประโยชน์ในการพัฒนาสูตรตำรับให้ได้มาซึ่งระบบนำส่งยาที่มีประสิทธิภาพต่อไป

คำสำคัญ: ระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร, ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว, ระบบที่ไม่ใช่ฟองฟู่, ระบบฟองฟู่, Gastroretentive drug delivery system, Floating drug delivery system, Noneffervescent system, Effervescent system

บทนำ

ระบบควบคุมการปลดปล่อยและนำส่งยาได้มีการพัฒนาเพื่อให้สามารถนำส่งยาไปสู่เป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพ และพยายามลดข้อจำกัดอันเนื่องมาจากปัจจัยทางสรีรวิทยา ซึ่งข้อจำกัดหนึ่งของการนำส่งยาที่ทางเดินอาหารมักเกิดจาก การไม่สามารถควบคุมระยะเวลาที่ระบบยาจะคงอยู่ในระบบทางเดินอาหารในตำแหน่งที่ต้องการ หรือปัจจัยที่เป็นผลมาจากกระบวนการ gastric emptying ที่กระเพาะอาหารบีบตัวไล่อาหารออกจากกระเพาะอาหารไปสู่ลำไส้เล็กในส่วนของ duodenum โดยเวลาที่ใช้ในกระบวนการนี้ เรียกว่า gastric emptying time ที่พบว่ามีค่าแตกต่างกันตั้งแต่ 2-3 นาทีถึง 12 ชั่วโมง จากความแปรปรวนลักษณะนี้ส่งผลต่อการดูดซึมยาหรือชีวประสิทธิผล พบว่าตัวยาบางชนิดต้องการระยะเวลาที่มากพอที่จะเกิดการดูดซึมยา หรือให้เกิดการรักษาเฉพาะที่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีของตัวยาที่มีตำแหน่งในการดูดซึมยาหรือต้องการฤทธิ์เฉพาะที่บริเวณกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น จึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยาที่ควบคุมให้มีระยะเวลาที่อยู่ในกระเพาะอาหาร (gastric retention time) ยาวนานขึ้น เรียกระบบดังกล่าวนี้ว่าระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastroretentive drug delivery system)

ข้อควรพิจารณาพื้นฐานของระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร[1-3]

นอกจากปัจจัยทางสรีรวิทยาของกระเพาะอาหารหรือลักษณะทางกายภาพเฉพาะบุคคล อาทิเช่น อายุ ดัชนีมวลกาย เพศ ท่าทางของร่างกาย ที่จะมีผลต่อระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาจะคงอยู่ในกระเพาะอาหาร ในส่วนของระบบนำส่งยายังมีปัจจัยหลักที่ต้องคำนึงถึง 2 อย่าง คือ

1. *ขนาดของระบบนำส่งยา* โดยทั่วไปกระเพาะอาหารในส่วน pylorus เป็นช่องเปิดที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 12 ± 7 มิลลิเมตร อาหารรวมถึงรูปแบบยาต่าง ๆ ที่รับประทานจะถูกส่งผ่านช่องเปิดนี้โดยกลไกการบีบตัวเพื่อผลักดันให้เคลื่อนที่ไปยังลำไส้เล็ก จากการศึกษาพบว่าอนุภาคที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 7 มิลลิเมตร จะสามารถผ่านช่องเปิดนี้ได้ ขณะที่อนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่า 15 มิลลิเมตร จะใช้เวลาในการคงอยู่ในกระเพาะอาหารที่นานกว่า

2. *ความหนาแน่นของระบบนำส่งยา* ระบบนำส่งยาที่มีค่าความหนาแน่นน้อยกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร จะสามารถลอยตัวอยู่ที่ผิวของของเหลวนั้นได้ ขณะที่ระบบนำส่งยาที่มีความหนาแน่นมากกว่าจะจมตัวอยู่ที่ส่วนล่างของกระเพาะอาหาร ซึ่งทั้ง 2 ลักษณะส่งผลให้ระบบนำส่งยาไม่อยู่ในบริเวณกล้ามเนื้อหูรูดที่รอยต่อกระเพาะอาหารที่เชื่อมต่อลำไส้เล็ก (pylorus) ทำให้ระบบนำส่งยาสามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานมากขึ้น

รูปแบบของระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (Gastroretentive drug delivery system)[1,3,4-6]

1. *ระบบขยายตัว (expandable systems)* เป็นรูปแบบของระบบนำส่งที่สามารถเกิดการขยายตัวให้มีขนาดใหญ่กว่าช่องเปิดบริเวณกล้ามเนื้อหูรูดที่รอยต่อกระเพาะอาหารที่เชื่อมต่อลำไส้เล็ก ระบนำส่งจึงสามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นได้เวลานาน ซึ่งเมื่อมีการ

ปลดปล่อยตัวยาเสร็จสิ้นจะต้องมีขนาดเล็กลง เพื่อถูกขับออกจากกระเพาะอาหารได้โดยไม่เกิดการปิดกั้นหรืออุดตันกระเพาะอาหาร ตัวอย่างเช่น ระบบแผ่ขยายตัว (unfoldable systems) ที่มีพอลิเมอร์ที่สลายได้ทางชีวภาพ (biodegradable polymers) เป็นองค์ประกอบ หลักการคือการบรรจุระบบนำส่งที่สามารถเกิดการแผ่ขยายได้ไว้ภายในตัวพา เช่น แคปซูล โดยระบบนำส่งอาจมีรูปร่างที่หลากหลาย เช่น รูปร่างเป็นแผ่นกลม (disc) วงแหวน (ring) หรือ เตตระฮีดรัล (tetrahedral) ที่จะถูกม้วนพับหรืออัดแน่นไว้ภายใน เมื่อตัวพาถูกย่อยสลาย ระบบนำส่งภายในจะขยายตัวออกมาและคงอยู่ได้ในกระเพาะอาหาร หรือการออกแบบรูปร่างของระบบนำส่งคล้ายสปริงหรือตัว y ทำให้ลักษณะของระบบนำส่งจะมีส่วนที่ยื่นยาวที่จะยึดติดไว้กับส่วนกักเก็บตัวยาที่มักเป็นพอลิเมอร์ เช่น Krucel โพลีอะครัยเลท เช่น Eudragit E, polylactones ด้วยรูปร่างและลักษณะดังกล่าวทำให้ระบบนำส่งยาคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานขึ้น7

2. *ระบบพองตัว (swelling systems)* เป็นการพัฒนาระบบกักเก็บยาที่ประกอบด้วยสารที่มีคุณสมบัติในการพองตัว โดยอาจเป็นสารกลุ่มโพลิเมอร์ หรือ ไฮโดรเจล ที่พบว่าจะเกิดการพองตัวได้ 2-50 เท่าในกระเพาะอาหาร ทำให้ระบบนำส่งไม่สามารถเคลื่อนผ่านออกไปยังลำไส้เล็กได้ โดยอาจเคลือบผิวด้านนอกด้วยโพลิเมอร์ที่ยอมให้ตัวยาและน้ำซึมผ่าน เพื่อเป็นการควบคุมการปลดปล่อยตัวยา เมื่อระบบสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหารจะเกิดการพองตัวให้มีขนาดใหญ่ขึ้นพร้อม ๆ กับการปลดปล่อยตัวยาออกจากระบบ

3. *ระบบยึดติดเยื่อบุ (bioadhesive systems)* เป็นระบบนำส่งยาที่สามารถเกาะยึดพื้นผิวชั้น epithelial ในกระเพาะอาหาร และเกิดการนำส่งเฉพาะที่เพื่อเพิ่มการดูดซึมยา โพลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติในการยึดติด (bioadhesive polymer) แบ่งได้เป็น กลุ่มของโพลิเมอร์ที่ได้จากการสังเคราะห์ เช่น โพลีอะครัยลิกแอซิด ไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลส หรือโพลิเมอร์จากสารธรรมชาติ เช่น ไฮยาลูโรนิคแอซิด หรือ ไคโตซาน แต่จากการศึกษาพบว่ามักมีประสิทธิภาพต่ำในการยึดติดที่เยื่อบุทางเดินอาหาร เนื่องจากความแข็งแรงในการยึดเกาะที่ไม่พอเพียงที่จะต้านทานการเคลื่อนที่ของผนังกระเพาะอาหาร รวมทั้งการผลิตเมือกมิวซินออกมาที่พื้นผิวของเยื่อบุกระเพาะอาหารตลอดเวลา จะส่งผลรบกวนต่อประสิทธิภาพในการเกาะยึดของระบบนำส่ง

4. *ระบบความหนาแน่นสูง (high-density systems)* เป็นระบบนำส่งยาที่มีความหนาแน่นมากกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร โดยทั่วไประบบที่มีค่าความหนาแน่นประมาณ 1.3 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร หรือมากกว่า จะจมอยู่ที่บริเวณส่วนล่างสุดของกระเพาะอาหาร ทำให้ไม่ถูกผลักดันออกจากกระเพาะอาหารผ่านทาง pylorus จากการศึกษา pellet ที่มีค่าความหนาแน่นอย่างน้อย 1.5 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร พบว่าจะมีระยะเวลาที่คงค้างอยู่ในกระเพาะอาหารที่ยาวนานขึ้น สารช่วยที่ใช้เพิ่มค่าความหนาแน่นในกรณีนี้ ได้แก่ แบเรียมซัลเฟต ซิงค์ออกไซด์ ไททาเนียมไดออกไซด์

5. *ระบบความหนาแน่นต่ำ หรือระบบลอยตัว (low-density systems, floating systems)* จากการที่ระบบนำส่งยามีความหนาแน่นน้อยกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร จึงสามารถลอยตัวอยู่ได้ที่ผิวของของเหลวในกระเพาะอาหาร พบว่าเป็นระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลา

คงอยู่ในกระเพาะอาหารที่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย จึงเป็นระบบนำส่งยาที่บทความนี้จะกล่าวถึงในรายละเอียดต่อไป

ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว (Floating drug delivery system: FDDS)

เป็นระบบนำส่งยาที่มีค่าความหนาแน่นน้อยกว่าความหนาแน่นของของเหลวในกระเพาะอาหารที่ปกติจะมีค่าประมาณ 1.004 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร ดังนั้นจึงสามารถลอยตัวอยู่ได้ในกระเพาะอาหาร โดยไม่ขึ้นกับอัตราการบีบตัวของกระเพาะอาหารที่บีบไล่อาหารออกสู่ลำไส้เล็ก (gastric emptying rate) ทำให้ระบบนำส่งยาอยู่ในกระเพาะอาหารได้นาน และสามารถควบคุมให้เกิดการปลดปล่อยตัวยาอย่างช้า ๆ ในระยะเวลาตามต้องการ ภายหลังจากปลดปล่อยตัวยาส่วนที่เหลือของระบบจะถูกขับออกจากกระเพาะอาหาร ในปัจจุบันได้มีการศึกษาพัฒนาระบบดังกล่าวในรูปแบบที่หลากหลาย เช่น ผงยา แกรนูล แคปซูล ยาเม็ด ลามิเนทฟิล์ม หรือ อนุภาคทรงกลมขนาดเล็กที่มีรูกลวง (hollow microsphere)[2,8] โดยตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาในท้องตลาดที่เป็นระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว ได้แก่ Valrelease®, Madopar® HBS, Liquid gaviscon®, Topalkan®, Conviron®, Cytotec®, Cifran OD®

รูปแบบของระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว

1. **แบ่งตามหน่วยของระบบนำส่งยา** สามารถแบ่งได้เป็นระบบหนึ่งหน่วย และระบบหลายหน่วย[2]

1.1 *ระบบหนึ่งหน่วย (single-unit system)* คือรูปแบบยาที่ประกอบด้วยหน่วยเดียวในระบบยา เช่น ยาเม็ด หรือยาแคปซูล มักใช้ระบบ hydrodynamically balanced systems (HBS) ในการส่งเสริมให้รูปแบบยาสามารถเกิดการลอยตัวในกระเพาะอาหารได้ ทั่วไปมักใช้สารกลุ่มไฮโดรคอลลอยด์ เพื่อก่อให้เกิดเป็นพื้นผิวที่มีการพองตัวเมื่อสัมผัสน้ำ และกักเก็บอากาศไว้เพื่อส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวได้ เป็นรูปแบบยาเม็ดหรือแคปซูลลอยตัว เช่น ยาเม็ดรูปแบบเมทริกซ์ โดยระบบเมทริกซ์ของเม็ดยาจะประกอบด้วย โพลิเมอร์ ตัวยา รวมถึง สารก่อให้เกิดฟองก๊าซ จะสามารถส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหารได้ รูปแบบยาเม็ดหลายชั้น (multiple-layers tablets) หรือ แคปซูล 2 ชั้น (bilayer capsules) ที่ประกอบด้วยชั้นลอยตัว (floating layer) และชั้นปลดปล่อยตัวยา (release layer) แต่ระบบหนึ่งหน่วยยังคงมีข้อด้อยในด้านความแปรปรวนในการคงอยู่ในกระเพาะอาหารที่สูง การยึดติดกัน หรือการปิดกั้นระบบทางเดินอาหาร ที่อาจส่งผลทำให้เกิดการระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร

1.2 *ระบบหลายหน่วย (multiple-unit system)* คือรูปแบบยาที่ประกอบด้วยหน่วยย่อยจำนวนมากในหนึ่งขนาดยา เป็นระบบที่พัฒนาขึ้นเพื่อลดข้อเสียของระบบหนึ่งหน่วย พบว่ารูปแบบที่เป็นระบบหลายหน่วยจะมีความแปรปรวนต่ำ มีความสม่ำเสมอในการดูดซึมยา และป้องกันการเกิดการปลดปล่อยยาในขนาดสูงที่ก่อให้เกิดปัญหาการทะลักของยา (dose dumping) ในร่างกายได้ดีกว่าระบบหนึ่งหน่วย เนื่องด้วยเป็นระบบที่ประกอบด้วยอนุภาคขนาดเล็ก แต่ละหน่วยย่อยนั้นจะกระจายและแขวนตัวอยู่ในของเหลวในกระเพาะอาหาร โดยไม่เกิด

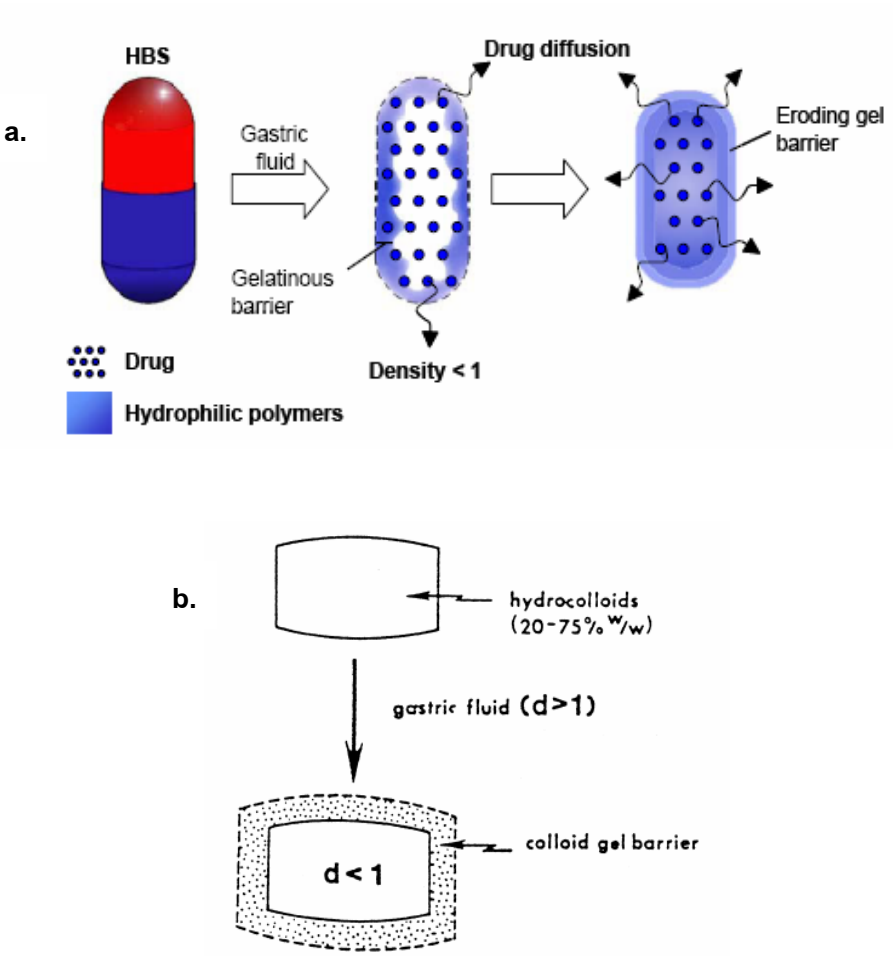
การรวมตัว เช่น รูปแบบที่เป็นไมโครสเฟียส์ (microspheres) หรือ เพลเลท (pellet)[9] ที่มีความสามารถในการนำส่งตัวยาได้ในปริมาณสูง หรือ การพัฒนาให้เป็น microsphere มีรูกลวงภายในที่จะมีประสิทธิภาพในการลอยตัวได้ดี หรือในอีกหนึ่งรูปแบบที่พบได้ คือ อนุภาคทรงกลมที่มีโครงสร้างเป็นรูพรุน มีชื่อเรียกว่า ไมโครบอลลูน (microballoons)

2. **แบ่งตามกลไกที่ก่อให้เกิดการลอยตัว** แบ่งได้เป็น 2 กลไก ได้แก่ ระบบที่ไม่ใช่ฟองฟู่ และ ระบบฟองฟู่[3,8]

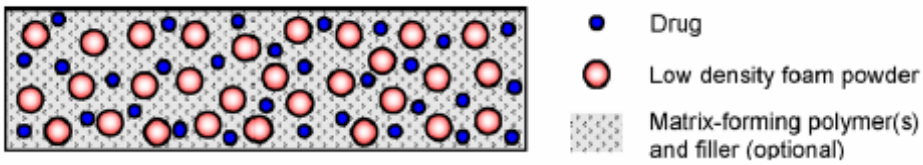
2.1 *ระบบที่ไม่ใช่ฟองฟู่ (nonefferescent FDDS)* แบ่งได้เป็น 2 ระบบ

2.1.1 *Hydrodynamically balanced systems (HBS)* ระบบจะประกอบด้วย สารก่อเจล หรือสารที่มีประสิทธิภาพในการพองตัวได้สูง ทั่วไปมักใช้สารจำพวกโพลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (hydrophilic polymer) พบว่าไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสเป็นโพลิเมอร์ที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายมากที่สุด รวมถึงไฮดรอกซีเอทธิลเซลลูโลส ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส และ โซเดียมคาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลส เมื่อผสมตัวยาและสารก่อเจลไฮโดรคอลลอยด์จะเกิดการพองตัว เมื่อมีการสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหาร ทำให้สามารถคงสภาพและมีความหนาแน่นน้อย อีกทั้งยังเกิดการเก็บกักอากาศไว้ภายในชั้นโพลิเมอร์ที่พองตัว จึงทำให้เกิดการลอยตัวอยู่ได้ โครงสร้างเจลจะทำหน้าที่เก็บกักตัวยาไว้ภายใน และควบคุมการปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างช้า ๆ โดยการแพร่ผ่านชั้นเจล จึงได้เป็นระบบนำส่งยารูปแบบออกฤทธิ์นานได้ พบว่าอัตราส่วนของตัวยาต่อชนิดและปริมาณของโพลิเมอร์ที่เลือกใช้จะส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยา ตัวอย่างของแคปซูลที่บรรจุส่วนผสมของตัวยาและไฮโดรคอลลอยด์ เมื่อมีการสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหาร เปลือกแคปซูลเกิดการละลาย ส่วนผสมภายในสัมผัสกับของเหลวและเกิดการพองตัวได้เป็นชั้นเจล ทำให้สามารถเกิดการลอยตัวอยู่ได้ในที่สุด ดังแสดงในรูปที่ 1a ส่วนในการพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ด จะทำการผสมตัวยาและสารช่วยประเภทไฮโดรคอลลอยด์ ตัวอย่างเช่น เมธิลเซลลูโลส ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส ไฮดรอกซีเอทธิลเซลลูโลส หรือ โซเดียมคาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลส แล้วนำไปตอกอัด เมื่อเม็ดยาสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหาร และเกิดการซึมผ่านของน้ำ จะก่อให้เกิดชั้นเจลบริเวณพื้นผิวของเม็ดยา ดังรูปที่ 1b

2.1.2 *ระบบที่มีความหนาแน่นต่ำ* หากระบบนำส่งมีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร (< 1 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร) จะสามารถเกิดการลอยตัวได้อย่างรวดเร็ว โดยในระบบอาจใช้สารที่มีความหนาแน่นต่ำเป็นส่วนประกอบ ตัวอย่างเช่น การนำผงโฟมโพลิโพรพิลีนความหนาแน่นต่ำผสมกับพอลิเมอร์ที่ก่อเมทริกซ์ เช่น HPMC โพลีอะคริเลต โซเดียมอัลจิเนต คาราจีแนน ร่วมกับตัวยาและสารช่วยอื่นก่อนนำไปตอกอัดเม็ดยา ดังแสดงในรูปที่ 2 ที่พบว่าระบบดังกล่าวสามารถลอยตัวอยู่ได้ในสภาวะจำลองของของเหลวในกระเพาะอาหาร[10]

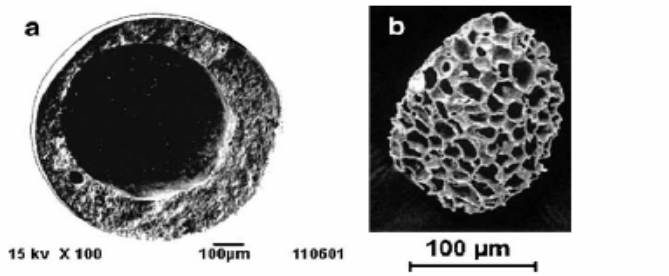


รูปที่ 1 Hydrodynamically balanced system (HBS)
(a) แคปซูลรูปแบบลอยตัว (floating capsule)[3]
(b) ยาเม็ดรูปแบบลอยตัว (floating tablet)[8]



รูปที่ 2 ส่วนประกอบของ low-density floating matrix tablets[3]

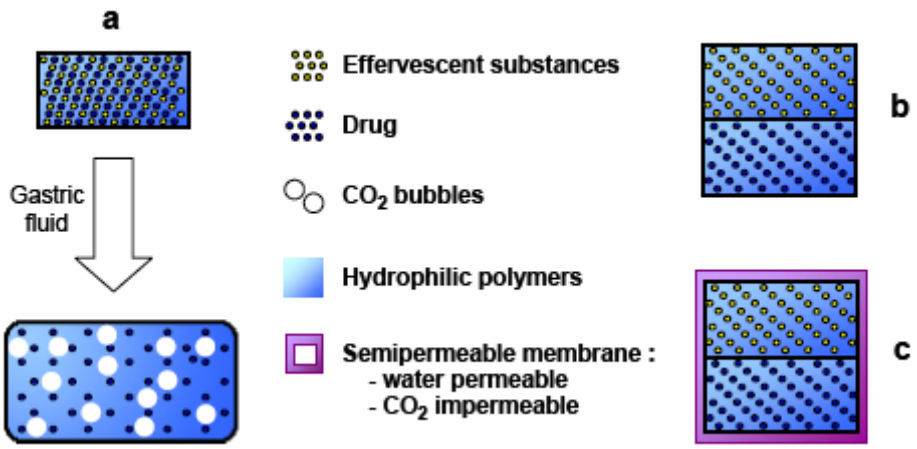
นอกจากนี้พบว่ามีการใช้เทคนิคที่ทำให้ระบบนำส่งยามีลักษณะเป็นรูกลวงหรือรูพรุนที่จะส่งผลทำให้ระบบนำส่งยามีความหนาแน่นต่ำ เช่น ระบบนำส่งยารูปแบบอนุภาคทรงกลมขนาดเล็กที่มีรูกลวง มักเตรียมขึ้นได้โดยอาศัยวิธีการแพร่ของสารละลาย (solvent diffusion) หรือเทคนิคการระเหย (evaporation method) ได้เป็นระบบหลายหน่วยที่เรียกว่าไมโครบอลลูน ดังแสดงในรูปที่ 3a โพลิเมอร์ที่นิยมใช้ คือ โพลีคาร์บอเนต Eudragit S เซลลูโลสอะซิเตต แคลเซียมอัลจิเนต ประสิทธิภาพในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาจะขึ้นอยู่กับปริมาณโพลิเมอร์ อัตราส่วนระหว่าง plasticizer และโพลิเมอร์ รวมถึงตัวทำละลายที่ใช้ นอกจากนี้ยังมีการใช้สารตัวพาที่มีรูพรุนขนาดเล็ก (microporous foam carrier) ดังแสดงในรูปที่ 3b เช่น ผงโฟมโพลิโพรพิลีนผสมกับตัวยาและตัวทำละลายอินทรีย์แล้วทำให้แห้ง พบว่าจะได้ระบบนำส่งที่มีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร จากการที่โครงสร้างของระบบนำส่งมีลักษณะเป็นรูพรุน ดังนั้นจึงมีประสิทธิภาพในการลอยตัวที่ดี และเกิดการลอยตัวได้อย่างรวดเร็ว



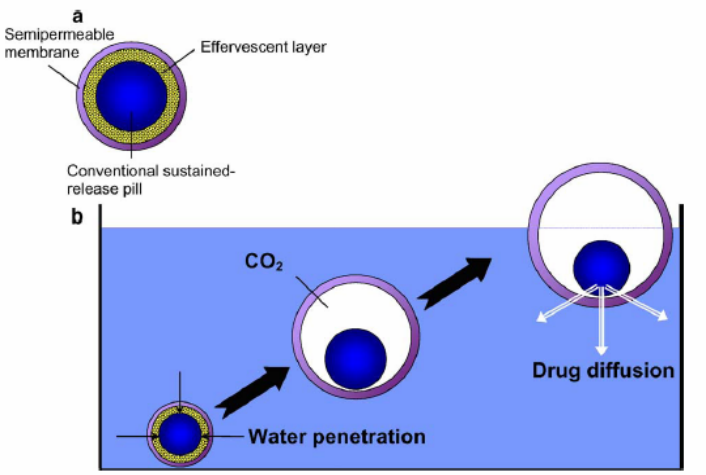
รูปที่ 3 Microballoons low-density core (a), foam-particles (b)[3]

2.2 *ระบบฟองฟู่ (effervescent, gas generating systems)* เป็นการเตรียมระบบเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยโพลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ เช่น เมธิลเซลลูโลส หรือ โพลีแซคคาไลน์ เช่น ไคโตซาน และสารก่อฟองฟู่ เช่น โซเดียมไบคาร์บอเนต กรดทาร์ทาริก หรือ กรดซิตริก เมื่อระบบดังกล่าวสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหารที่มีสภาวะเป็นกรด จะก่อให้เกิดก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ และฟองก๊าซจะแทรกตัวอยู่ในส่วนที่เป็นเจลที่พองตัวของระบบ ทำให้เกิดการเคลื่อนที่ยกตัวขึ้นสู่ผิวหน้าของของเหลวและลอยตัวอยู่ได้ ในระบบหนึ่งหน่วย เช่น ยาเม็ดลอยตัวจะผสมสารก่อฟองฟู่เข้ากับพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ แล้วตอกอัดให้เป็นเม็ดยา ดังแสดงในรูปที่ 4a รวมถึงได้มีการศึกษาและออกแบบเป็นยาเม็ด 2 ชั้น (bilayer tablet) ที่ประกอบด้วยชั้นควบคุมการปลดปล่อยตัวยาที่เป็นชั้นของตัวยาและสารช่วย และชั้นส่งเสริมการลอยตัวที่จะเป็นชั้นของสารก่อฟองฟู่ ดังแสดงในรูปที่ 4b ตัวอย่างการศึกษาพัฒนายาเม็ด 2 ชั้นของตัวยาฟูโรซีไมด์ ที่เป็นระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว พบว่าสามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานถึง 6 ชั่วโมง และแสดงถึงประสิทธิผลของยาที่เพิ่มสูงขึ้นกว่ายาเม็ดรูปแบบปกติ[3] นอกจากนี้สามารถทำการเคลือบเม็ดยาด้วยฟิล์มโพลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติให้น้ำซึมผ่าน แต่ไม่ยอมให้ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ผ่านไปได้ ดังแสดงในรูปที่ 4c กรณีของระบบหลายหน่วย ได้มีการศึกษาถึงการเคลือบ pellet 2 ชั้น ในชั้น

แรกจะเป็นการเคลือบด้วยสารก่อฟองฟู่ที่ประกอบด้วย โซเดียมไบคาร์บอเนต และ กรดทาร์ทาริก และเคลือบชั้นนอกสุดด้วยโพลิเมอร์ที่พองตัวได้ ได้แก่ โพลีไวนิลอะซิเตต และ แชลแลค ดังแสดงในรูปที่ 5 จากการศึกษาเพลเลทที่ได้พบว่าจะสามารถลอยตัวขึ้นภายใน 10 นาที และสามารถลอยตัวอยู่ได้มากกว่า 5 ชั่วโมง[3]



รูปที่ 4 Monolayer floating tablets (a), bilayer floating tablets (b), bilayer floating tablets with semipermeable membrane (c)[3]



รูปที่ 5 กลไกการลอยตัวของ pellet ที่เคลือบด้วยชั้นฟองฟู่[3]

นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาระบบฟองฟู่ในระบบนำส่งยาที่อยู่ในรูปของเหลว เรียกระบบนี้ว่า raft-forming systems โดยเกิดจากการเตรียมสารละลายของสารก่อเจล เช่น สารละลายของโซเดียมอัลจิเนต ที่มีองค์ประกอบของคาร์บอเนต หรือ ไบคาร์บอเนตที่จะเกิดการพองตัวเป็นชั้นเจลที่กักเก็บฟองแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ และลอยตัวอยู่บริเวณผิวหน้าด้านบนของของเหลวในกระเพาะอาหาร มักใช้สำหรับสูตรตำรับที่ประกอบด้วยยาลดกรดในกระเพาะอาหาร เช่น อะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์ หรือ แคลเซียมคาร์บอเนต จากการที่ raft-forming systems

จะลอยอยู่บนผิวหน้าของของเหลวในกระเพาะอาหาร จึงนิยมนำมาใช้ในการรักษาอาการกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ดังเช่นผลิตภัณฑ์ Liquid Gaviscon® ของบริษัท GlaxoSmithKline

การประเมินผลระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว[2,8,9]

นอกเหนือจากการทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพของสูตรตำรับ เช่น กรณีสูตรตำรับที่เป็นยาเม็ด จำเป็นที่จะต้องทดสอบความสม่ำเสมอของน้ำหนัก ความแข็ง ความกร่อน รวมทั้งความหนาของเม็ดยา กรณีแคปซูลที่จะทดสอบถึงความหนาแน่นของผงยาที่จะบรรจุในเปลือกแคปซูลร่วมด้วย หรือกรณีรูปแบบยาที่เป็นระบบหลายหน่วยที่ต้องมีการทดสอบหาขนาดและการกระจายขนาด คุณสมบัติด้านการไหล หรือลักษณะของพื้นผิวอนุภาคนั้น การทดสอบคุณสมบัติด้านการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาจากสูตรตำรับ เป็นการประเมินผลระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวที่จำเป็นต้องทำการศึกษา

การทดสอบประสิทธิภาพในการลอยตัว มักทดสอบในสภาวะจำลองของของเหลวในกระเพาะอาหาร โดยทั่วไปจะทำการศึกษาในเครื่องมือทดสอบการละลายที่บรรจุสารละลาย 0.1 นอร์มอลของกรดไฮโดรคลอริก ปริมาตร 900 ml ควบคุมอุณหภูมิที่ 37°C ที่ใช้เป็นสารละลายจำลองสภาวะของเหลวในกระเพาะอาหาร โดยศึกษาถึงระยะเวลาที่ระบบยาใช้ในการลอยตัวขึ้นสู่ผิวของสารละลาย (floating lag time) และเวลาที่ระบบยาสามารถลอยตัวคงอยู่ได้ (floating time, floatation time) การศึกษาการปลดปล่อยของยา เป็นการทดสอบเพื่อวิเคราะห์หาการปลดปล่อยตัวยาออกจากระบบในแต่ละช่วงเวลา และหากต้องการทำการหาค่าความถ่วงจำเพาะของระบบลอยตัว สามารถหาได้โดยใช้หลักการการแทนที่ (displacement method) ที่ใช้เบนซีนเป็นตัวกลางแทนที่ (displacement medium) ส่วนการศึกษาถึงระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาลอยตัวอยู่ได้ในกระเพาะอาหารโดยทำการศึกษาในกาย (*in vivo*) นั้น สามารถศึกษาได้โดยให้อาสาสมัครรับประทานยาที่ต้องการศึกษา และทำการถ่ายภาพหรือฉายรังสีที่ช่วงเวลาต่าง ๆ จะทำให้สามารถทราบถึงตำแหน่งของยาที่สามารถลอยตัวอยู่ได้ในทางเดินอาหาร และระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาสามารถคงอยู่ได้ในกระเพาะอาหาร[3,11] หรือทำการศึกษาเชิงลึกถึงเภสัชจลนศาสน์ของตัวยาร่วมด้วยได้

การใช้ประโยชน์ของรูปแบบนำส่งยาชนิดลอยตัว[2,5]

1. *ระบบนำส่งยาแบบออกฤทธิ์นาน (sustained release drug delivery)* ในการดูดซึมยาจากระบบนำส่งยารูปแบบออกฤทธิ์นาน ในหลาย ๆ กรณีพบว่าจะมีข้อจำกัดจากการที่ระบบยาไม่สามารถคงอยู่ในระบบทางเดินอาหารบริเวณที่สามารถเกิดการดูดซึมได้นานพอ จึงไม่สามารถเกิดการดูดซึมยาได้อย่างสมบูรณ์ ดังนั้นด้วยรูปแบบระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวที่จะสามารถส่งเสริมให้ระบบยามีระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้ยาวนานขึ้น จะส่งผลให้เกิดการปลดปล่อยและดูดซึมยาที่ดีขึ้นได้ ดังเช่นกรณีของ Madopar® HBS ที่พบว่าจะมีการปลดปล่อยตัวยาได้นานถึง 8 ชั่วโมง

2. *ระบบนำส่งยาแบบเฉพาะเจาะจง (site-specific drug delivery)* มีประโยชน์ในกรณีที่ตัวยามีความเฉพาะเจาะจงในการเกิดการดูดซึมที่บริเวณกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น ตัวอย่างเช่น ฟูโรซีไมด์จะเริ่มถูกดูดซึมที่กระเพาะอาหารก่อนจะมีการดูดซึมที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) ตามมา จากการศึกษาพบว่า รูปแบบยาชนิดลอยตัวที่ทำให้ตัวยาอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลายาวนานขึ้นนั้น ส่งผลให้ชีวประสิทธิผลของตัวยาเพิ่มมากขึ้น โดยพบว่าปริมาณยาที่ถูกดูดซึมของยาในรูปแบบลอยตัวมีค่าสูงกว่ายาเม็ดฟูโรซีไมด์ชนิดธรรมดาถึง 1.8 เท่า เมื่อพิจารณาจากพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา (AUC) หรือในกรณีของตัวยาไมโซพรอสทอลที่ต้องการผลเฉพาะที่ในการป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารอันเนื่องมาจากการใช้ยากลุ่ม NSAIDs ด้วยรูปแบบแคปซูลชนิดลอยตัวจะสามารถนำส่งตัวยาไมโซพรอสทอลไปสู่กระเพาะอาหารได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งจะทำให้สามารถลดความถี่ในการให้ยาแก่ผู้ป่วยลงได้

3. *การเพิ่มการดูดซึมของตัวยา (drug absorption enhancement) และข้อดีด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic)* การที่รูปแบบยาชนิดนี้สามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานาน จึงทำให้การดูดซึมยาเกิดขึ้นได้มากขึ้น โดยเฉพาะตัวยาที่มีบริเวณการดูดซึมที่ทางเดินอาหารส่วนต้น ตัวอย่างเช่น ในกรณีของการนำรูปแบบนำส่งยาชนิดลอยตัวมาใช้รักษาอาการแผลในกระเพาะอาหารหรือกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง โดยอาศัยฤทธิ์ในการกำจัด *Helicobacter pylori*[3] ซึ่งต้องการระดับความเข้มข้นของยาที่สูงบริเวณเยื่อเมือกของกระเพาะอาหารที่มีการติดเชื้อ ซึ่งจากการที่รูปแบบยาลักษณะนี้สามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานาน จึงเป็นข้อดีที่จะสามารถนำส่งยาเข้าสู่บริเวณที่ต้องการได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ข้อจำกัดของรูปแบบนำส่งยาชนิดลอยตัว

1. ปัจจัยสำคัญที่ส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวของระบบยาได้นั้น จำเป็นที่จะต้องมีปริมาณของของเหลวในกระเพาะอาหารที่มากพอ ซึ่งข้อจำกัดนี้สามารถแก้ไขได้โดยการดื่มน้ำในปริมาณที่มากพอ (200 - 250 มิลลิลิตร) เพื่อให้มีปริมาณของเหลวที่มากพอที่จะสามารถส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวได้

2. เป็นรูปแบบยาที่ไม่เหมาะสมกับตัวยาที่มีปัญหาด้านค่าการละลายหรือความคงตัวในของเหลวในกระเพาะอาหาร

3. ไม่เหมาะสำหรับตัวยาที่ก่อให้เกิดการระคายเคืองกระเพาะอาหาร

4. ยาบางชนิด เช่น ไนเฟดิปีน ที่สามารถเกิดการดูดซึมยาได้ตลอดทางเดินอาหาร ไม่เหมาะสำหรับรูปแบบนำส่งยาชนิดลอยตัวที่มีระยะเวลาการคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานาน ทั้งยังอาจส่งผลทำให้ชีวประสิทธิผลของตัวยาลดน้อยลงได้

บทสรุป

ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวเป็นรูปแบบหนึ่งของระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร เป็นรูปแบบยาที่สามารถลอยตัวอยู่ที่ผิวหน้าของของเหลวในกระเพาะอาหาร

ได้เป็นระยะเวลานาน และยังสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาออกจากระบบได้ตามต้องการ ดังนั้นจึงพบว่า ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวสามารถเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาบางชนิดได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งตัวยาที่มีการดูดซึมยาบริเวณทางเดินอาหารส่วนต้น จากการที่ระบบยาจะสามารถคงอยู่บริเวณดูดซึมยาได้ยาวนานขึ้น ส่งผลทำให้สามารถปลดปล่อยตัวยาและนำไปสู่การดูดซึมยาที่เพิ่มมากขึ้นได้ ดังนั้นการพัฒนาสูตรตำรับให้เป็นระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการที่จะได้มาซึ่งเภสัชภัณฑ์ที่สามารถนำส่งยาสู่ผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพเพิ่มสูงขึ้นได้

เอกสารอ้างอิง

1. Shojaei AH, Berner B. Gastric retentive dosage forms. Li X, Jasti BR. (ED) Design of controlled release drug delivery systems. New York: McGrew-Hill Companies, Inc, 2006: 171-201.
2. Arora S, Ali J, Ahuja A, et al. Floating drug delivery systems: A review. AAPS PharmSciTech 2005; 6(3): E372-E389.
3. Ozdemir N, Ordu S, Ozkan Y. Studies of floating dosage forms of furosemide: In Vitro and In Vivo Evaluations of bilayer tablet formulations. Drug Development and Industrial Pharmacy 2000; 26(8): 857-66.
4. Deshpande AA, Rhodes CT, Shah NH, et al. Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence: An overview. Drug Development and Industrial Pharmacy 1996; 22(6): 531-9.
5. Talukder R, Fassihi R. Gastroretentive delivery systems: A mini review. Drug Development and Industrial Pharmacy 2004; 30(10): 1019-28.
6. พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์, นาตยา ถีระวงษ์: รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร. วารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ 2547; 1(1): 1-10.
7. Klausner EA, Lavy E, Friedman M, et al. Expandable gastroretentive dosage forms: Review. Journal of Controlled Release 2003; 90: 143-62.
8. Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention: Journal of Controlled Release 2000; 63: 235-59.
9. Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S, et al. Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system base on gas formation technique: International Journal of Pharmaceutics 2006; 324: 136-43.

10. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Floating matrix tablets based on low density foam powder: effects of formulation and processing parameters on drug release: European Journal of Pharmaceutical Sciences 2003; 18: 37-45.
11. Rahman Z, Ali M, Khar RK. Design ad evaluation of bilayer floating tablets of captopril: ACTA Pharmaceutica 2006; 56: 49-57.

คำถาม

1. Gastroretentive drug delivery system คือระบบนำส่งยารูปแบบใด
    1. ระบบนำส่งยาที่แตกตัวได้อย่างรวดเร็วในกระเพาะอาหาร
    2. ระบบนำส่งยาที่จะเกิดการแตกตัวเมื่ออยู่ในลำไส้เล็ก
    3. ระบบนำส่งยาที่จะคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานาน
    4. ระบบนำส่งยาที่ต้องเกิดการลอยตัวในกระเพาะอาหารได้
    5. ระบบนำส่งยาที่ต้องเกิดการยึดติดกับเยื่อบุในทางเดินอาหาร

2. ระบบใดของ gastroretentive drug delivery system ที่เป็นระบบนำส่งยารูปแบบลอยตัว
    1. Mucoadhesive system
    2. High-density system
    3. Low-density system
    4. Unfoldable system
    5. ทั้งข้อ 2 และ 3 ถูก

3. Polypropylene foam powder ทำหน้าที่ใดในระบบนำส่งยารูปแบบลอยตัว
    1. Effervescent agent
    2. Microporous carrier
    3. Gelling agent
    4. Mucoadhesive agent
    5. Biodegradable polymer

4. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับระบบนำส่งยารูปแบบลอยตัว
    1. ไม่เหมาะกับตัวยาที่ไม่คงตัวในสภาวะความเป็นกรด
    2. เหมาะกับตัวยาที่ระคายเคืองต่อกระเพาะอาหาร
    3. เหมาะกับตัวยาที่ดูดซึมได้ดีที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น
    4. เหมาะสำหรับตัวยาที่ต้องการการออกฤทธิ์เฉพาะที่ที่กระเพาะอาหาร
    5. ปริมาณน้ำในกระเพาะอาหารเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งในการลอยตัว

5. Sodium bicarbonate และ citric acid ที่ใช้ในระบบลอยตัวจะก่อให้เกิดสารใดที่จะส่งเสริมให้เกิดการลอยตัว
    1. O_2
    2. O_3
    3. CO_2
    4. CO
    5. H_2O

6. ข้อใดไม่จัดเป็น multiple unit system
    1. Microballoons
    2. Microsphonges
    3. Pellets
    4. Bilayer tablets
    5. Microspheres

7. การหลั่ง mucin บริเวณเยื่อบุกระเพาะอาหาร มีผลกระทบต่อ gastroretentive drug delivery system ในรูปแบบใดมากที่สุด
    1. Floating system
    2. Bioadhesive system
    3. Swelling system
    4. Expanding system
    5. High density system

8. ข้อใดไม่ใช่การประเมินผลที่จำเป็นสำหรับสูตรตำรับยาเม็ดรูปแบบลอยตัว
    1. เวลาในการละลาย
    2. ค่าความกร่อนของเม็ดยา
    3. ค่าการละลาย
    4. เวลาการแตกกระจายตัว
    5. ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญ

9. ข้อใดถูกต้อง
    1. Raft-forming system เป็นระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในรูปของเหลว
    2. รูปแบบนำส่งยาชนิดลอยตัวเหมาะที่จะใช้สำหรับยาที่ต้องการการออกฤทธิ์ทันที
    3. Unfoldable system เป็นการออกแบบระบบนำส่งยาให้มีโครงสร้างเป็นรูพรุนเพื่อให้สามารถลอยตัวได้อย่างรวดเร็ว
    4. Microporous foam carrier เป็นสารช่วยในระบบ high-density system
    5. ถูกทุกข้อ

10. ข้อใดคือหน้าที่ของโพลิเมอร์ในระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว
    1. ก่อให้เกิดฟองแก๊สในระบบ
    2. ป้องกันการเสื่อมสลายของตัวยาจากสภาวะความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร
    3. ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาออกจากระบบ
    4. ช่วยในการยึดติดที่เยื่อบุทางเดินอาหาร
    5. ทำให้ความหนาแน่นของเม็ดยาเพิ่มขึ้นเมื่อเม็ดยาสัมผัสของเหลวในกระเพาะอาหาร

วารสาร ไทยภิษัชยนิพนธ์
ปีที่ 5 เดือนมกราคม 2553
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

การให้บริการด้านการแพทย์แผนไทยในโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุข

(Thai Traditional Medicine Services in Hospitals of Ministry of Public Health)

ธีรยา นิยมศิลป์*, อ.ดร.ณัฏฐิญา ค้าผล†

*นักศึกษาปริญญาเอก สาขาเภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

†ภาควิชาเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร และ Ganesh SAP Research Unit อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1012-01

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 ธันวาคม 2553

วันที่หมดอายุ: 1 ธันวาคม 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทราบรูปแบบการให้บริการด้านการแพทย์แผนไทยในโรงพยาบาล
2. เพื่อทราบลักษณะ ชนิด และระดับของการให้บริการด้านการแพทย์แผนไทย
3. เพื่อทราบตัวชี้วัดการบริการด้านการแพทย์แผนไทยของกระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

การแพทย์แผนไทยเป็นการแพทย์แผนเดิมที่ได้รับการสนับสนุนให้เป็นทางเลือกในการรักษาโรคและฟื้นฟูสภาพความเจ็บป่วยแก่ประชาชน โดยอาจมีการใช้ผสมผสานกับการแพทย์แผนปัจจุบัน การแพทย์แผนไทยมีความสำคัญชัดเจนขึ้นใน พ.ศ. 2545 มีการจัดตั้งกรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก และมีการจัดทำนโยบายและแผนยุทธศาสตร์ชาติเพื่อกระตุ้นให้มีการใช้การแพทย์แผนไทยเพิ่มขึ้น รูปแบบการให้บริการนั้น ผู้ป่วยสามารถรับบริการแพทย์แผนไทยได้โดยการส่งต่อจากแพทย์แผนปัจจุบัน หรือการรับบริการด้วยตนเอง ในปัจจุบัน ร้อยละ 90 ของโรงพยาบาลรัฐทั่วประเทศมีการให้บริการด้านการแพทย์แผนไทยตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป คือ มีการนวดไทย การอบประคบสมุนไพร และการจ่ายยาสมุนไพร

ไทย โดยมีแพทย์อายุรเวทหรือเจ้าหน้าที่แพทย์แผนไทยเป็นผู้ให้บริการ อย่างไรก็ตาม การบริการแพทย์แผนไทยยังไม่บรรลุเป้าหมายที่กระทรวงสาธารณสุขได้กำหนดไว้ โดยเฉพาะในเรื่องมูลค่าการสั่งใช้ยาสมุนไพรในโรงพยาบาล จึงควรมีการกระตุ้นให้บุคลากรทางการแพทย์มีการสั่งใช้บริการด้านการแพทย์แผนไทยเพิ่มขึ้น

คำสำคัญ: การแพทย์แผนไทย การให้บริการด้านการแพทย์แผนไทย ตัวชี้วัดการแพทย์แผนไทย กระทรวงสาธารณสุข

Teeraya Niyomsil*, Nattiya Kapol[†], Ph.D.

* PhD Student, Social and Administrative Pharmacy Program, Faculty of Pharmacy Silpakorn University, freshy_jaa@yahoo.com

[†]Department of Community Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, and Ganesh SAP Research Unit, A.Mueang, Nakhon Pathom 73000

Abstract

Thai traditional medicine is a type of unconventional medicine that is used for treatment of diseases and rehabilitation. It can be complimentarily used with conventional medicine. The importance of Thai traditional medicine has intensely been revealed since 2002. The Department for Development of Thai Traditional and Alternative Medicine has been founded to develop the National Strategic Plan and Policy and to promote Thai traditional medicine use. The pattern of service access is patients be able to access Thai traditional medicine services either by directly walking to the Thai traditional medicine department in a hospital or being referred from a conventional physician. Currently, 90% of public hospitals supply at least the second level of Thai traditional medicine services, including Thai massage, herbal steam, massage with the hot press, and Thai herbal medicine dispensing. The services are provided by Thai tradition medicine practitioners. However, Thai traditional medicine services have not been accomplished the goal of the Ministry of Public Health, especially cost of dispensed Thai herbal medicine in hospitals. Therefore, the motivation to increase the service uses by health practitioners should be performed.

Keywords: Thai Traditional Medicine, Thai Traditional Medicine Services, Indicators for Thai Traditional Medicine, Ministry of Public Health

บทนำ

การแพทย์แผนไทยเป็นการแพทย์แผนเดิมที่มีการใช้มานานตั้งแต่สมัยสุโขทัย โดยมีมาก่อนการแพทย์ทางเลือกอื่น ๆ ซึ่งเข้ามาในรัชกาลที่ 3 ของสมัยรัตนโกสินทร์[1] ต่อมาการแพทย์แผนปัจจุบันได้เข้ามาประเทศไทย และมีบทบาทในการรักษาพยาบาลมากขึ้น ทำให้การแพทย์แผนไทยได้รับความนิยมน้อยลง จนกระทั่งพ.ศ. 2542 องค์การอนามัยโลกซึ่งเห็นความสำคัญของการแพทย์แผนเดิม ได้เริ่มจัดทำเอกสารเกี่ยวกับยาสมุนไพรและการแพทย์ทางเลือกฉบับแรกเพื่อเป็นแนวทางในการรักษาด้วยการแพทย์แผนเดิม ปัจจุบันมีเอกสารทั้งหมด 3 ฉบับ โดยฉบับสุดท้ายได้จัดทำขึ้นในพ.ศ. 2544 ซึ่งทำให้การแพทย์แผนเดิมได้รับความนิยมเพิ่มมากขึ้น และในพ.ศ. 2545 ถึง พ.ศ. 2548 องค์การอนามัยโลกได้จัดทำแผนยุทธศาสตร์สำหรับการแพทย์แผนเดิมขึ้น อันประกอบด้วยแนวทางที่จะพัฒนานโยบายให้มีการใช้การแพทย์แผนเดิมหรือการใช้การแพทย์ทางเลือก เพื่อผสมผสานกับการแพทย์แผนปัจจุบัน สนับสนุนให้มีการทำงานวิจัยเพื่อศึกษายืนยันความปลอดภัยและประสิทธิผลของการแพทย์แผนเดิม กระตุ้นให้ประชาชนผู้มีรายได้น้อยได้เข้าถึงการรักษาด้วยการแพทย์แผนเดิม รวมทั้งดำเนินการฝึกปฏิบัติและให้ความรู้ผู้ปฏิบัติงานทั้งการแพทย์แผนปัจจุบันและการแพทย์แผนเดิม และให้มีการประสานงานกันระหว่างเจ้าหน้าที่ที่ทำหน้าที่รักษาด้วยการแพทย์แผนเดิมและการแพทย์แผนปัจจุบันอย่างต่อเนื่องเพื่อการรักษาที่มีประสิทธิภาพ[2] หลังจากการทำแผนยุทธศาสตร์ขององค์การอนามัยโลกทำให้ประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยเกิดความตื่นตัวและให้ความสำคัญกับการแพทย์แผนเดิมมากขึ้น ใน พ.ศ. 2545 ได้จัดตั้งกรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกขึ้น โดยมีแนวทางและแผนยุทธศาสตร์เพื่อกระตุ้นให้มีการใช้การแพทย์แผนไทยเพิ่มขึ้นในประเทศไทย

การแพทย์แผนไทยได้รับการส่งเสริมและสนับสนุนจากภาครัฐมาอย่างต่อเนื่อง จนถึงปัจจุบันการให้บริการการแพทย์แผนไทยได้เข้ารวมอยู่ในระบบประกันสุขภาพแห่งชาติ[3] มีการให้บริการด้านการแพทย์แผนไทยแก่ประชาชนในโรงพยาบาลของรัฐ ซึ่งการบริการประกอบด้วยการนวดแผนไทย การจ่ายยาสมุนไพร การอบหรือการประคบสมุนไพร[4] ในโรงพยาบาลรัฐบางแห่ง เช่น โรงพยาบาลพระปกเกล้า จ.จันทบุรี โรงพยาบาลแม่ลาว จ.เชียงราย ยังมีการให้บริการด้วยการแพทย์ทางเลือกชนิดอื่นเพิ่มเติม เช่น การฝังเข็ม สมาธิบำบัด โยคะ ดนตรีบำบัด เป็นต้น[5] นอกจากนี้การสนับสนุนให้มีการรักษาด้วยการแพทย์แผนไทยผสมผสานกับการรักษาแผนปัจจุบัน ช่วยลดการนำเข้ายาจากต่างประเทศ เพิ่มประสิทธิภาพการรักษา ใช้บรรเทาอาการเจ็บป่วยเล็กน้อย และช่วยลดผลข้างเคียงจากยาแผนปัจจุบันได้ รวมถึงเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง และช่วยให้ผู้ป่วยโรคเรื้อรังสามารถมีชีวิตอยู่ได้นานขึ้นอีกด้วย[2]

ความหมายของการแพทย์แผนเดิม และการแพทย์แผนไทย

การแพทย์แผนเดิม (Traditional Medicine) เป็นคำที่รวมความถึงระบบของการแพทย์แผนเดิม เช่น การแพทย์แผนจีน การแพทย์แผนอินเดีย (อายุรเวท) การแพทย์แผนยูนานิของชาวอาหรับ และยังรวมความไปถึงรูปแบบต่าง ๆ ของการแพทย์แผนท้องถิ่น การรักษาด้วย

การแพทย์แผนเดิมมีทั้งการรักษาด้วยยา ซึ่งรวมถึงการใช้ยาสมุนไพร อวัยวะต่าง ๆ ของสัตว์ แร่ธาตุ และการรักษาแบบไม่ใช้ยา การฝังเข็ม การรักษาด้วยมือ และการรักษาทางจิตวิญญาณ[2]

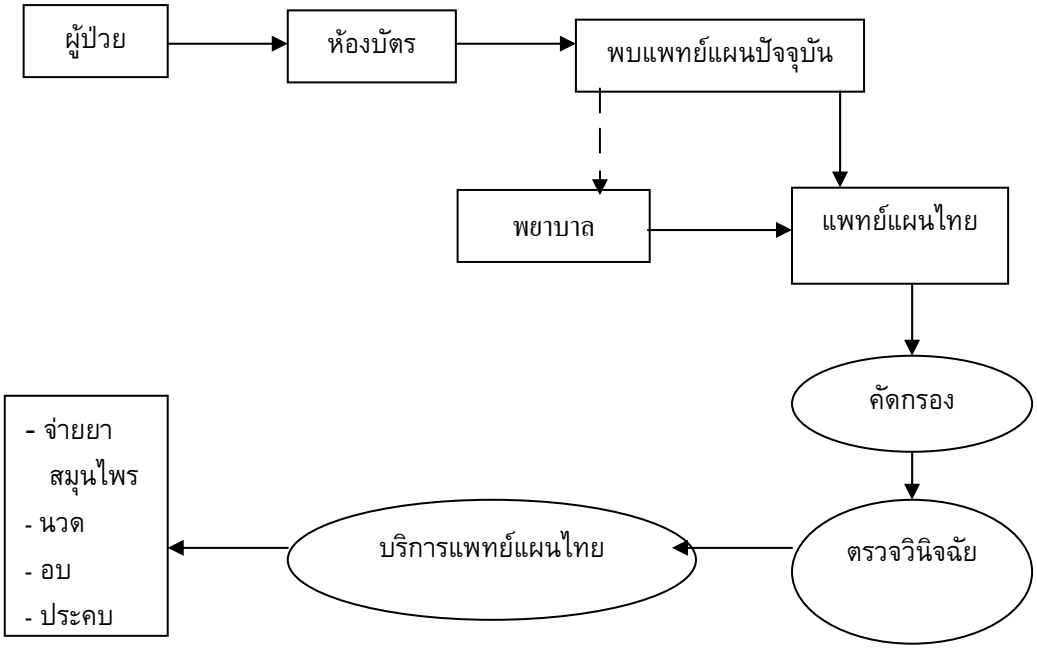
การแพทย์แผนไทย (Thai Traditional Medicine) หมายถึง กระบวนการทางการแพทย์เกี่ยวกับ การตรวจ วินิจฉัย บำบัด รักษาหรือป้องกันโรค หรือการส่งเสริมฟื้นฟูสุขภาพของมนุษย์หรือสัตว์ การผดุงครรภ์ การนวดไทย และหมายความรวมถึงการเตรียมยาแผนไทย และการประดิษฐ์อุปกรณ์และเครื่องมือทางการแพทย์ ทั้งนี้ โดยอาศัยความรู้หรือตำราที่ได้ถ่ายทอดและพัฒนาสืบต่อกันมา[6]

การบริการด้านการแพทย์แผนไทยในโรงพยาบาล

1. รูปแบบการให้บริการด้านการแพทย์แผนไทย[4]

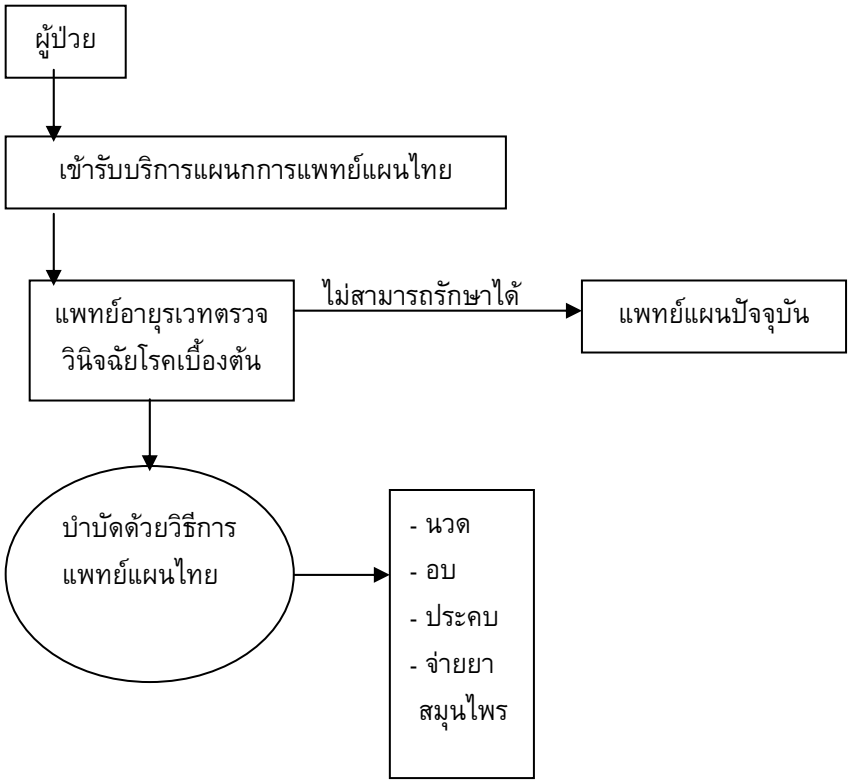
การให้บริการด้านการแพทย์แผนไทย สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ลักษณะ คือ

1.1 *การให้บริการโดยผ่านการส่งต่อจากแพทย์แผนปัจจุบัน* ผู้ป่วยจะเข้ารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลกับแพทย์แผนปัจจุบันก่อน หากรักษาได้ด้วยวิธีการทางด้านการแพทย์แผนไทย แพทย์จะส่งต่อผู้ป่วยไปยังงานการแพทย์แผนไทย เช่น โรงพยาบาลคีรีมาศ จ.สุโขทัย โรงพยาบาลชาติตระการ จ.พิษณุโลก ในโรงพยาบาลบางแห่งอาจมีพยาบาลเวชปฏิบัติช่วยคัดกรองผู้ป่วย หากผู้ป่วยสามารถรักษาได้ด้วยวิธีทางด้านการแพทย์แผนไทย จะส่งต่อผู้ป่วยไปยังงานแพทย์แผนไทยโดยไม่ต้องผ่านแพทย์แผนปัจจุบัน เมื่อผู้ป่วยมาถึงแพทย์แผนไทยจะมีการคัดกรอง และตรวจวินิจฉัยอีกครั้งเพื่อให้บริการแพทย์แผนไทยให้เหมาะสม



รูปที่ 1 แผนภูมิรูปแบบการรับบริการแพทย์แผนไทยโดยการส่งต่อจากแพทย์แผนปัจจุบัน

1.2 *การให้บริการที่แผนกการแพทย์แผนไทยโดยตรง* โดยผู้ป่วยสามารถรับบริการที่งานการแพทย์แผนไทยด้วยตนเอง ผู้ป่วยทุกคนต้องผ่านการคัดกรองจากแพทย์อายุรเวท หากตรวจพบว่าความเจ็บป่วยนั้น ไม่สามารถรักษาได้ด้วยการแพทย์แผนไทย ผู้ป่วยจะถูกส่งต่อไปรักษากับแพทย์แผนปัจจุบัน ดังเช่นการบริการของโรงพยาบาลอุ้งผาง จ.ตาก



รูปที่ 2 แผนภูมิรูปแบบการรับบริการห้องแพทย์แผนไทยโดยตรง

2. ชนิดของการบริการด้านการแพทย์แผนไทย

2.1 การนวดไทย[7] หรือหัตถเวชกรรมไทย มี 2 ประเภท คือ การนวดราชสำนัก และการนวดเชลยศักดิ์ การนวดราชสำนักจะใช้นิ้วมือและอุ้งมือในการนวดเพื่อการรักษาเท่านั้น ไม่สามารถใช้เท้าหรือศอกได้ การนวดไทยในโรงพยาบาลส่วนใหญ่ใช้การนวดราชสำนักซึ่งมีทั้งการนวดเฉพาะจุด เช่น การนวดบ่าหรือไหล่ นวดฝ่าเท้า เป็นต้น และการนวดทั้งตัว ผู้ป่วยที่มานวดจะต้องไม่มีไข้ ความดันโลหิตปกติ ไม่มีภาวะอดนอน หรือรับประทานอาหารอิ่มเกินไป และไม่นิยมนวดในสตรีขณะมีประจำเดือน สิทธิประโยชน์ของผู้ป่วยในหลักประกันสุขภาพครอบคลุมการนวดทุกประเภท ยกเว้นการนวดฝ่าเท้า

2.2 การอบสมุนไพร[4] เป็นการนำสมุนไพรแห้งหรือสดใส่ในหม้อต้มไฟฟ้าในห้องอบ ผสมผสานกันระหว่างสมุนไพรที่มีกลิ่นหอม เช่น ไพล ขมิ้นชัน สมุนไพรที่มีรสเปรี้ยว เช่น ใบมะขาม ใบและฝักส้มป่อย สมุนไพรที่ระเหิดได้เมื่อถูกความร้อน เช่น การบูร พิมเสน และสมุนไพรที่ใช้รักษาโรค การอบสมุนไพรใช้รักษาภูมิแพ้ หอบหืด โรคหวัด โรคอัมพาต ปวดเมื่อย

ตามร่างกาย รวมถึงมารดาหลังคลอดอีกด้วย แต่ห้ามใช้ในผู้ป่วยมีไข้สูงเกิน 38 องศาเซลเซียส โรคไต โรคลมชัก โรคความดันโลหิตสูงเกิน 180/ 90 มิลลิเมตรปรอท สตรีมีประจำเดือนร่วมกับมีไข้และปวดศีรษะ อ่อนเพลีย อดนอน อดอาหาร เวียนศีรษะ คลื่นไส้ เป็นต้น

2.3 การประคบสมุนไพร[4] เตรียมลูกประคบสมุนไพรมีขั้นตอนดังนี้ คือ ใช้หัวไพล ขมิ้นอ้อย ต้นตะไคร้ ผิวมะกรูด ตำหรือบดหยาบ ๆ นำใบมะขาม ใบส้มป่อยตำผสมร่วมด้วย จากนั้นห่อใส่เกลือ การบูร ผสมให้เป็นเนื้อเดียวกัน แบ่งเป็น 2 ส่วนให้เท่ากัน ผูกด้วยเชือกให้แน่น นำไปนึ่งในหม้อนึ่งครั้งละ 1 ลูก เป็นเวลา 15-20 นาที เก็บในตู้เย็นได้นาน 3-5 วัน หากลูกประคบแห้งพรมด้วยน้ำหรือเหล้าขาว ถ้าลูกประคบสีจืดจางลงควรเปลี่ยนลูกประคบใหม่หรือทิ้งไป

2.4 การจ่ายยาสมุนไพร ผู้ป่วยสามารถรับยาสมุนไพร ได้ทั้งจากแผนกเภสัชกรรมหรือแผนกแพทย์แผนไทย โดยผู้ป่วยจะได้รับสิทธิประโยชน์ตามหลักประกันสุขภาพ และไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมจากรายการยาสมุนไพรไทยที่มีอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ปัจจุบันบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2551[8] มีรายการยาสมุนไพรทั้งหมด 19 รายการ แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) บัญชียาจากสมุนไพรที่มีการใช้ตามองค์ความรู้ดั้งเดิมจำนวน 11 รายการ ได้แก่ ยาหอมเทพจิตร ยาหอมนวโกฐ ยาถ่ายดีเกลือฝรั่ง ยาธาตุบรรจบ ยาประสะกานพลู ยาเหลืองปิดสมุทร ยาประสะไพล ยาแก้ไข้ห้าราก ยาเขียวหอม ยาจันทน์ลีลา และยาประสะมะแว้ง และ 2) บัญชียาพัฒนาจากสมุนไพร จำนวน 8 รายการ ได้แก่ ขมิ้นชัน ขิง ชุมเห็ดเทศ ฟ้าทะลายโจร บัวบก พญายอ พริก ไพล แต่ในบางโรงพยาบาล เช่น โรงพยาบาลบางกระทุ่ม จ.พิษณุโลก โรงพยาบาลนครไทย จ.พิษณุโลก โรงพยาบาลละงู จ.สตูล นอกจากมีการจ่ายยาสมุนไพรตามบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว ยังมีการจ่ายยาสมุนไพรจากบัญชียาโรงพยาบาลและสมุนไพรที่ผลิตขึ้นเองอีกด้วย

3. ระดับการให้บริการด้านการแพทย์แผนไทย

กระทรวงสาธารณสุขได้จัดระดับการบริการด้านการแพทย์แผนไทยเป็น 4 ระดับ ดังนี้[9]

ระดับ 1 มีการจำหน่ายหรือใช้ยาสมุนไพรอย่างน้อย 1 ชนิด รวมทั้งการใช้ลูกประคบสมุนไพร

ระดับ 2 ครอบคลุมบริการระดับ 1 และมีบริการด้านการนวดไทย การอบสมุนไพร

ระดับ 3 ครอบคลุมบริการระดับ 2 และมีการจัดอบรมหลักสูตรการแพทย์แผนไทยของกระทรวงสาธารณสุข

ระดับ 3ก ครอบคลุมบริการระดับ 3 และการจัดอบรมสมาธิบำบัด

ระดับ 4 ครอบคลุมบริการระดับ 3 และมีการผลิตยาสมุนไพร

จากการสำรวจโดยกรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก[9] ในปี พ.ศ. 2551 พบว่าในโรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลชุมชน มากกว่าร้อยละ 90 ของโรงพยาบาลทั่วประเทศ มีการให้บริการด้านการแพทย์แผนไทยตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป ครอบคลุมตั้งแต่ การนวดไทย การอบประคบสมุนไพร และการจ่ายยาสมุนไพรไทย ซึ่ง

ประชาชนสามารถเข้ารับบริการตามสิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติได้ แต่ต้องอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์แผนปัจจุบันหรือแพทย์อายุรเวท

4. บุคลากรที่ให้บริการด้านการแพทย์แผนไทย ผู้รับผิดชอบงานหัวหน้างานแพทย์แผนไทยในโรงพยาบาลแต่ละแห่งแตกต่างกัน มีทั้งเภสัชกร แพทย์อายุรเวท หรือแพทย์แผนไทย แต่ผู้ให้บริการหลักจะเป็นแพทย์อายุรเวท และเจ้าหน้าที่แพทย์แผนไทย โดยแพทย์อายุรเวทเป็นผู้ที่จบการศึกษาแพทย์แผนไทยประยุกต์ มีใบประกอบโรคศิลปะสาขาการแพทย์แผนไทยประยุกต์ สามารถให้การรักษาด้วยวิธีการทางแพทย์แผนไทยผสมผสานกับการใช้เครื่องมือทางการแพทย์แผนปัจจุบันร่วมในการวินิจฉัยและรักษาโรคด้วย เช่น ปรอทวัดไข้ ไม้กดลิ้น ไม้เคาะรีเฟล็กซ์ (jerk harmmer) เครื่องวัดความดันโลหิต (sphygmomanometer) เครื่องฟังตรวจ (stethoscope) และสามารถกระทำหัตถการได้ด้วยตนเอง รวมถึงใช้เทคโนโลยีในกระบวนการผลิต การวิจัย และการพัฒนายาได้อีกด้วย เช่น เครื่องมือสกัดสารจากสมุนไพร เครื่องกลั่นน้ำมันหอมระเหย[10] ส่วนเจ้าหน้าแพทย์แผนไทยเป็นผู้ที่ผ่านการอบรมนวดราชสำนักจากกระทรวงสาธารณสุขเบื้องต้น 372 ชั่วโมง หรือ 800 ชั่วโมง สามารถตรวจโรค วินิจฉัยโรค รักษาโรค และฟื้นฟูสุขภาพตามตำราการแพทย์แผนไทย แต่ไม่สามารถใช้วิธีการรักษาโรคหรือใช้เครื่องมือของการแพทย์แผนปัจจุบันได้

5. ตัวชี้วัดการให้บริการด้านการแพทย์แผนไทย โรงพยาบาลต่าง ๆ ทั่วประเทศจะต้องประเมินผลและรายงานผลตามตัวชี้วัดด้านการแพทย์แผนไทยของกระทรวงสาธารณสุข โดยตัวชี้วัดที่เกี่ยวข้องมี 2 ตัวชี้วัด ตัวชี้วัดแรกคือ จำนวนครั้งของประชาชนที่มีสิทธิหลักประกันสุขภาพได้รับบริการแพทย์แผนไทยอย่างน้อยร้อยละ 15 ของจำนวนครั้งของการมารับบริการสุขภาพทั้งหมด และตัวชี้วัดที่สอง คือ มูลค่าการสั่งใช้ยาสมุนไพรเปรียบเทียบกับมูลค่าการใช้ยาทั้งหมดในอย่างน้อยร้อยละ 3 ของการใช้ยาทั้งหมดในโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลทั่วไป และอย่างน้อยร้อยละ 5 ของการใช้ยาทั้งหมดในโรงพยาบาลชุมชนและสถานีอนามัย ข้อมูลจากฐานข้อมูล[11] พบว่ามูลค่าการใช้ยาไม่ถึงตามเป้าหมายที่กำหนด

6. ปัญหาและอุปสรรคของการให้บริการแพทย์แผนไทย

แม้ว่าจะมีการส่งเสริมให้มีการใช้บริการด้านการแพทย์แผนไทยเพิ่มมากขึ้นก็ตาม แต่การบริการด้านแพทย์แผนไทยก็ยังต่ำกว่าเป้าหมายที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนดไว้เป็นอย่างมาก ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากสาเหตุหลายประการ โดยสาเหตุหลักๆ นั้นสรุปได้ดังนี้

1. แพทย์สั่งใช้ยาสมุนไพรน้อยกว่าเกณฑ์ตัวชี้วัดของกรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก โดยข้อมูลเดือนกันยายน พ.ศ. 2551 พบว่า แพทย์ในโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลทั่วไปมีการสั่งใช้ยาสมุนไพรในการรักษาผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 1 ส่วนในโรงพยาบาลชุมชนและสถานีอนามัยมีการสั่งใช้ยาสมุนไพรโดยเฉลี่ยทั่วประเทศคิดเป็นร้อยละ 3.38[11]

2. จำนวนบุคลากรที่ให้บริการด้านการแพทย์แผนไทยมีไม่เพียงพอ[12] และมีการกระจายอัตราตำแหน่งสู่ส่วนภูมิภาคไม่เหมาะสม

3. จำนวนรายการยาสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติมีจำนวนรายการยาน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับรายการยาแผนปัจจุบันในบัญชียาหลักแห่งชาติ[8,13,14] ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542 มีจำนวนรายการยาแผนปัจจุบัน 755 รายการ และจำนวนรายการยาสมุนไพร 13 รายการ ส่วนในบัญชียาสมุนไพร พ.ศ. 2549 มีจำนวนรายการยาสมุนไพร 19 รายการ และบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 มีจำนวนรายการยาแผนปัจจุบัน 771 รายการ และจำนวนรายการยาสมุนไพร 20 รายการ

สรุป

งานบริการด้านการแพทย์แผนไทยในโรงพยาบาลได้รับการส่งเสริมและสนับสนุนจากรัฐบาลอย่างต่อเนื่อง การให้บริการแพทย์แผนไทยสามารถใช้สิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติได้ โดยผู้ป่วยที่มารับบริการเพื่อการรักษาหรือฟื้นฟูสุขภาพจะไม่เสียค่าใช้จ่ายในการใช้บริการนวดไทย (ยกเว้นการนวดฝ่าเท้า) การอบประคบสมุนไพร และการใช้ยาสมุนไพร แม้ว่างานบริการด้านการแพทย์แผนไทยได้รับการสนับสนุนอย่างมากจากรัฐบาล แต่งานด้านแพทย์แผนไทยยังไม่บรรลุตัวชี้วัดเป้าหมายของกระทรวงสาธารณสุข อันเนื่องมาจากสาเหตุหลายประการ ปัญหาที่พบเห็นกันมากในปัจจุบัน คือ แพทย์มีการสั่งใช้ยาสมุนไพรน้อยกว่าเกณฑ์ที่กระทรวงสาธารณสุขได้กำหนดไว้ จำนวนรายการยาสมุนไพรในบัญชียาหลักมีจำนวนน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับรายการยาแผนปัจจุบันในบัญชียาหลักแห่งชาติ และขณะที่มีการปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติในหลาย ๆ ครั้ง แต่จำนวนรายการยาสมุนไพรไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก ดังนั้นจึงควรส่งเสริมให้บุคลากรทางการแพทย์มีการสั่งใช้บริการด้านการแพทย์แผนไทยอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้ครอบคลุมการรักษาผู้ป่วยด้วยการแพทย์แผนไทยเสริมกับการรักษาด้วยการแพทย์แผนปัจจุบัน ให้มีประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุดและผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. ยุวดี ตปนียกร วิวัฒนาการของการแพทย์ไทย ตั้งแต่สมัยเริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดรัชกาลสมัยสมเด็จพระจุลจอมเกล้าเจ้าอยู่หัว วิทยานิพนธ์ปริญญาอักษรศาสตร์มหาบัณฑิต: ประวัติศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ 2522; อ้างอิงใน รายงานผลการวิจัยเอกสารด้านการแพทย์แผนไทย รวบรวมโดย ศูนย์ประสานงานการพัฒนา การแพทย์และเภสัชกรรมแผนไทย กองแผนสาธารณสุข, สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน, ศูนย์ฝึกอบรม และพัฒนาการสาธารณสุขมูลฐาน ภาคเหนือ นครสวรรค์ สีแดงการพิมพ์ 2535: 1.
2. World Health Organization Traditional medicine strategy (online). Available at http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_TRM_2002.1.pdf (13 November 2009).
3. กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข การสร้างการจัดการความรู้ ภูมิปัญญาไท สุขภาพวิถีไท การประชุมวิชาการประจำปีการแพทย์แผนไทย การแพทย์พื้นบ้านไทยและการแพทย์ทางเลือก พ.ศ. 2549 กรุงเทพฯ อุษาการพิมพ์ 2549: 109-110.

4. เพ็ญนภา ทรัพย์เจริญ กัญจนา ดีวิเศษ กัณฑ์วีร์ วิวัฒน์พาณิชย์ และคณะ การประยุกต์ใช้ทฤษฎีการแพทย์แผนไทยในการให้บริการสาธารณสุขของรัฐ สถาบันการแพทย์แผนไทย กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข 2540.
5. กองการแพทย์ทางเลือก กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข รายงานผลการปฏิบัติงาน พ.ศ. 2546 โรงพิมพ์องค์การรับส่งสินค้าและพัสดุภัณฑ์ 2546: 316-320.
6. พระราชบัญญัติคุ้มครองและส่งเสริมภูมิปัญญาการแพทย์แผนไทย พ.ศ. 2542.
7. กองการแพทย์ทางเลือก กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข การดูแลผู้ป่วยปวดหลัง ปวดเอวด้วยการแพทย์ผสมผสาน การสัมมนาวิชาการแพทย์ทางเลือก ครั้งที่ 2 วันที่ 23-24 มีนาคม 2549 โรงแรมเอเชียแอร์พอร์ต (online). Available at http://www.dtam.moph.go.th/alternative/viewstory.php?topicid=25&subtopicid=79&id=423 (13 November 2009).
8. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2551 บัญชียาจากสมุนไพร นนทบุรี กระทรวงสาธารณสุข 2551.
9. ประพจน์ เภตรากาศ จิราพร ลิ้มปานานนท์ สุนทรี วิทยานารถไพศาล การบูรณาการการแพทย์แผนไทย: สถานการณ์การให้บริการการแพทย์แผนไทย พิมพ์ครั้งที่ 2 กรุงเทพฯ อุษาการพิมพ์ 2551: 48.
10. กองการประกอบโรคศิลปะ กรมสนับสนุนบริการสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข มาตรฐานวิชาชีพผู้ประกอบโรคศิลปะ สาขาการแพทย์แผนไทยประยุกต์ พ.ศ. 2547: 19-21.
11. สำนักตรวจและประเมินผล กระทรวงสาธารณสุข E-inspection (online). Available at http://203.157.7.7/inspec/report_kpi_ext_1.php?select_zone=0&case=1&pro_code=10&Month=01&all= (13 November 2009).
12. ฑินกร โนรี รายงานการศึกษาการวางแผนความต้องการผู้ให้บริการด้านการแพทย์แผนไทยของสถานบริการภาครัฐในทศวรรษหน้า ปี พ.ศ. 2551-2560 กระทรวงสาธารณสุข 2551: 5-11.
13. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2542 บัญชียาจากสมุนไพร นนทบุรี กระทรวงสาธารณสุข 2543.
14. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2549 บัญชียาจากสมุนไพร นนทบุรี กระทรวงสาธารณสุข 2549.

คำถาม

1. ข้อใดต่อไปนี้เป็นยาสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551
    1. มะขามแขก
    2. เพชรสังฆาต
    3. ว่านหางจระเข้
    4. ขมิ้นชัน
    5. ตะไคร้

2. บุคคลใดสามารถรักษาด้วยการนวดไทยได้
    1. นายขาวมีไข้สูง
    2. นายม่วงมีอาการเวียนศีรษะมาก
    3. นายเขียวมีความดันโลหิตเท่ากับ 120/ 80 มิลลิเมตรปรอท
    4. นางเหลืองอยู่ในช่วงมีประจำเดือน
    5. นายดำมีภาวะอดนอน

3. สิทธิหลักประกันสุขภาพไม่ครอบคลุมบริการแพทย์แผนไทยข้อใด
    1. นวดฝ่าเท้า
    2. อบสมุนไพร
    3. ประคบสมุนไพร
    4. นวดตัว
    5. ถูกทุกข้อ

4. ข้อใดกล่าว<u>ไม่</u>ถูกต้องเกี่ยวกับบริการด้านการแพทย์แผนไทย
    1. การมารับบริการด้านการแพทย์แผนไทย สามารถเข้ารับบริการได้ทั้งจากการส่งต่อของแพทย์แผนปัจจุบัน และเข้ารับบริการโดยตรงกับแพทย์แผนไทย
    2. ผู้ป่วยที่มีสิทธิหลักประกันสุขภาพสามารถมานวดตัวเพื่อรักษาโรคหรือฟื้นฟูโรคได้โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใด ๆ
    3. ผู้ป่วยเป็นโรคภูมิแพ้สามารถอบสมุนไพรได้
    4. ผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อ สามารถมารับบริการด้วยการแพทย์แผนไทยได้
    5. ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานและไม่สามารถควบคุมน้ำตาล ไม่สามารถอบสมุนไพร

5. ข้อใด<u>ไม่ใช่</u>บริการด้านการแพทย์แผนไทย
    1. การนวดไทย
    2. การฝังเข็ม
    3. การอบสมุนไพร
    4. การประคบสมุนไพร
    5. การจ่ายยาสมุนไพร

6. ข้อใดกล่าวไม่ถูกต้องเกี่ยวกับการให้บริการด้านการแพทย์แผนไทยในโรงพยาบาลของรัฐ

1. ในปี พ.ศ. 2551 พบว่า ร้อยละ 90 ของโรงพยาบาลต่าง ๆ ทั่วประเทศมีการให้บริการด้านการแพทย์แผนไทยระดับ 4
2. กระทรวงสาธารณสุขได้จัดระดับการให้บริการด้านการแพทย์แผนไทยออกเป็น 4 ระดับ
3. ปัจจุบันยาสมุนไพรตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2551 มีจำนวนรายการยาสมุนไพรทั้งหมด 19 รายการ
4. บุคลากรที่ให้บริการด้านการแพทย์แผนไทย ได้แก่ เจ้าหน้าที่แพทย์แผนไทยหรือแพทย์อายุรเวท
5. สิทธิหลักประกันสุขภาพครอบคลุมการให้บริการแพทย์แผนไทย

7. ข้อใดต่อไปนี้ถูกต้องเกี่ยวกับการนวดไทย

1. การนวดไทยมีเพียงประเภทเดียวคือ การนวดราชสำนัก
2. สิทธิประโยชน์ของผู้ป่วยในหลักประกันสุขภาพครอบคลุมการนวดทุกประเภท
3. ผู้นวดที่ได้รับการอบรมการนวดราชสำนักจากกระทรวงสาธารณสุข 120 ชั่วโมง สามารถให้บริการนวดผู้ป่วยได้
4. การนวดราชสำนักจะใช้มือ ข้อศอก และเท้าในการนวดผู้ป่วย
5. ผู้ป่วยที่เป็นอัมพาตสามารถมานวดตัวเพื่อฟื้นฟูสุขภาพได้โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

8. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวไม่ถูกต้องเกี่ยวกับการอบสมุนไพร

1. การอบสมุนไพรใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ หอบหืด โรคหวัด
2. การอบสมุนไพรไม่แนะนำในการรักษาผู้ป่วยมีไข้สูงเกิน 38 องศาเซลเซียส
3. ห้องอบสมุนไพรมีการควบคุมอุณหภูมิให้อยู่ระหว่าง 42-45 องศาเซลเซียส
4. การอบสมุนไพรไม่นิยมสำหรับมารดาหลังคลอด
5. การอบสมุนไพรเป็นการนำสมุนไพรหลายชนิดผสมผสานกัน เช่น สมุนไพรรสเปรี้ยว และสมุนไพรที่มีกลิ่นหอม

9. โรงพยาบาลที่มีการให้บริการนวดไทย และการอบประคบสมุนไพร จัดเป็นการให้บริการของกระทรวงสาธารณสุขระดับใด

1. ระดับ 1
2. ระดับ 2
3. ระดับ 3
4. ระดับ 4
5. ระดับ 5

10. ข้อใดต่อไปนี้เป็นตัวชี้วัดของกระทรวงสาธารณสุขในด้านบริการแพทย์แผนไทยในปี 2551

1. ประชาชนที่มีสิทธิในหลักประกันสุขภาพอย่างน้อยร้อยละ 20 ได้รับบริการด้านการแพทย์แผนไทย เปรียบเทียบกับจำนวนครั้งการมารับบริการสุขภาพทั้งหมด
2. ในโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลทั่วไปมีมูลค่าการสั่งใช้ยาสมุนไพรอย่างน้อยร้อยละ 3 ของมูลค่าการใช้ยาทั้งหมด
3. ในโรงพยาบาลชุมชนมีมูลค่าการสั่งใช้ยาสมุนไพรอย่างน้อยร้อยละ 3 ของมูลค่าการใช้ยาทั้งหมด
4. ในโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลทั่วไปมีมูลค่าการสั่งใช้ยาสมุนไพรอย่างน้อยร้อยละ 6 ของมูลค่าการใช้ยาทั้งหมด
5. ในโรงพยาบาลชุมชนมีมูลค่าการสั่งใช้ยาสมุนไพรอย่างน้อยร้อยละ 6 ของมูลค่าการใช้ยาทั้งหมด

CPE กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การทดสอบความเหมาะสมของระบบในวิธีทางโครมาโทกราฟี

ภญ.รศ. ลาวัลย์ ศรีพงษ์

รหัส 1-000-SPU-000-1001-01 จำนวน 2.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 22 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 22 มกราคม พ.ศ. 2555

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. .....โทรศัพท์.....

ที่อยู่.....

.....E-mail ……..……..

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
1					
2					
3					
4					
5					

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
6					
7					
8					
9					
10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ.....

วันที่.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 0-3424-4426

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

โอนเงินเข้าบัญชี ชื่อ นางสาวนาตยา ทับทิมทอง ธนาคารทหารไทย ประเภทออมทรัพย์ สาขานครปฐม เลขที่ บัญชี 352-2-30914-9

ทั้งนี้หากท่านโอนเงินเข้ามาแล้ว โปรดส่งสำเนาการโอนเงินถึงคุณนาตยา ทับทิมทอง มาที่หมายเลขโทรสาร 0-3425-0941 หรือ หมายเลข โทรศัพท์ 0-3427-3053

CPE กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ ตอนที่ 1. หลักการเบื้องต้น

Process Analytical Technology Part I. Basic principle

ภญ.รศ. ลาวัลย์ ศรีพงษ์

รหัส 1-000-SPU-000-1001-02 จำนวน 2.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 22 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 22 มกราคม พ.ศ. 2555

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. .....โทรศัพท์.....

ที่อยู่.....

.....E-mail ……..……..

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
1					
2					
3					
4					
5					

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
6					
7					
8					
9					
10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ.....

วันที่.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 0-3424-4426

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

โอนเงินเข้าบัญชี ชื่อ นางสาวนาตยา ทับทิมทอง ธนาคารทหารไทย ประเภทออมทรัพย์ สาขานครปฐม เลขที่ บัญชี 352-2-30914-9

ทั้งนี้หากท่านโอนเงินเข้ามาแล้ว โปรดส่งสำเนาการโอนเงินถึงคุณนาตยา ทับทิมทอง มาที่หมายเลขโทรสาร 0-3425-0941 หรือ หมายเลข โทรศัพท์ 0-3427-3053

CPE กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

เทคโนโลยีการวิเคราะห์กระบวนการ ภาค 2. การประยุกต์ในการผลิตยา

(PAT Part II. Implementation in Pharmaceutical)

ภญ.รศ. ลาวัลย์ ศรีพงษ์

รหัส 1-000-SPU-000-1001-03 จำนวน 2.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 22 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 22 มกราคม พ.ศ. 2555

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. .....โทรศัพท์.....

ที่อยู่.....

.....E-mail ……..……..

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
1					
2					
3					
4					
5					

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
6					
7					
8					
9					
10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ.....

วันที่.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 0-3424-4426

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

โอนเงินเข้าบัญชี ชื่อ นางสาวนาตยา ทับทิมทอง ธนาคารทหารไทย ประเภทออมทรัพย์ สาขานครปฐม เลขที่ บัญชี 352-2-30914-9

ทั้งนี้หากท่านโอนเงินเข้ามาแล้ว โปรดส่งสำเนาการโอนเงินถึงคุณนาตยา ทับทิมทอง มาที่หมายเลขโทรสาร 0-3425-0941 หรือ หมายเลข โทรศัพท์ 0-3427-3053

CPE กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

Role of NADPH Oxidase and GSH in Cystic Fibrosis

ภญ.อ.ดร. นุชจิรา พงศ์นิมิตประเสริฐ

รหัส 1-000-SPU-000-1001-04 จำนวน 2.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 22 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 22 มกราคม พ.ศ. 2555

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. .....โทรศัพท์.....

ที่อยู่.....

.....E-mail ……..……..

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
1					
2					
3					
4					
5					

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
6					
7					
8					
9					
10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ.....

วันที่.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 0-3424-4426

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

โอนเงินเข้าบัญชี ชื่อ นางสาวนาตยา ทับทิมทอง ธนาคารทหารไทย ประเภทออมทรัพย์ สาขานครปฐม เลขที่ บัญชี 352-2-30914-9

ทั้งนี้หากท่านโอนเงินเข้ามาแล้ว โปรดส่งสำเนาการโอนเงินถึงคุณนาตยา ทับทิมทอง มาที่หมายเลขโทรสาร 0-3425-0941 หรือ หมายเลข โทรศัพท์ 0-3427-3053

CPE กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล (Seasonal Influenza Vaccine)

ภก. เชาวลิต มณฑล , ภก. ศราวุธ เพิ่มพูนคุณารักษ์

รหัส 1-000-SPU-000-1007-01 จำนวน 2.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. .....โทรศัพท์.....

ที่อยู่.....

.....E-mail ……..……..

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
1					
2					
3					
4					
5					

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
6					
7					
8					
9					
10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ.....

วันที่.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 0-3424-4426

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

โอนเงินเข้าบัญชี ชื่อ นางสาวนาตยา ทับทิมทอง ธนาคารทหารไทย ประเภทออมทรัพย์ สาขานครปฐม เลขที่ บัญชี 352-2-30914-9

ทั้งนี้หากท่านโอนเงินเข้ามาแล้ว โปรดส่งสำเนาการโอนเงินถึงคุณนาตยา ทับทิมทอง มาที่หมายเลขโทรสาร 0-3425-0941 หรือ หมายเลข โทรศัพท์ 0-3427-3053

CPE กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด: Warfarin (Anticoagulant: Warfarin)

ภญ. สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ

รหัส 1-000-SPU-000-1007-02 จำนวน 2.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. .....โทรศัพท์.....

ที่อยู่.....

.....E-mail ……..……..

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
1					
2					
3					
4					
5					

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
6					
7					
8					
9					
10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ.....

วันที่.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 0-3424-4426

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

โอนเงินเข้าบัญชี ชื่อ นางสาวนาตยา ทับทิมทอง ธนาคารทหารไทย ประเภทออมทรัพย์ สาขานครปฐม เลขที่ บัญชี 352-2-30914-9

ทั้งนี้หากท่านโอนเงินเข้ามาแล้ว โปรดส่งสำเนาการโอนเงินถึงคุณนาตยา ทับทิมทอง มาที่หมายเลขโทรสาร 0-3425-0941 หรือ หมายเลข โทรศัพท์ 0-3427-3053

CPE กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

Medication Reconciliation กับมาตรฐานโรงพยาบาลและการบริการสุขภาพ

ภญ. คฑามาศ แซ่ผ้าง

รหัส 1-000-SPU-000-1007-03 จำนวน 1.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. .....โทรศัพท์.....

ที่อยู่.....

.....E-mail ……..……..

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
1					
2					
3					
4					
5					

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
6					
7					
8					
9					
10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ.....

วันที่.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 0-3424-4426

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

โอนเงินเข้าบัญชี ชื่อ นางสาวนาตยา ทับทิมทอง ธนาคารทหารไทย ประเภทออมทรัพย์ สาขานครปฐม เลขที่ บัญชี 352-2-30914-9

ทั้งนี้หากท่านโอนเงินเข้ามาแล้ว โปรดส่งสำเนาการโอนเงินถึงคุณนาตยา ทับทิมทอง มาที่หมายเลขโทรสาร 0-3425-0941 หรือ หมายเลข โทรศัพท์ 0-3427-3053

CPE กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

Clopidogrel Resistance: Mechanism, Clinical Impact and Management

ภญ. วีณา ไชก๊วย

รหัส 1-000-SPU-000-1007-04 จำนวน 2.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. .....โทรศัพท์.....

ที่อยู่.....

.....E-mail ……..……..

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
1					
2					
3					
4					
5					

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
6					
7					
8					
9					
10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ.....

วันที่.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 0-3424-4426

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

โอนเงินเข้าบัญชี ชื่อ นางสาวนาตยา ทับทิมทอง ธนาคารทหารไทย ประเภทออมทรัพย์ สาขานครปฐม เลขที่ บัญชี 352-2-30914-9

ทั้งนี้หากท่านโอนเงินเข้ามาแล้ว โปรดส่งสำเนาการโอนเงินถึงคุณนาตยา ทับทิมทอง มาที่หมายเลขโทรสาร 0-3425-0941 หรือ หมายเลข โทรศัพท์ 0-3427-3053

CPE กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การสื่อสารการตลาดที่เภสัชกรควรรู้

(Marketing Communications for Pharmacists)

ภก.ดร. อภิสิทธิ์ ฉัตรทนานนท์

รหัส 1-000-SPU-000-1007-05 จำนวน 1.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. .....โทรศัพท์.....

ที่อยู่.....

.....E-mail ……..……..

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
1					
2					
3					
4					
5					

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
6					
7					
8					
9					
10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ.....

วันที่.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 0-3424-4426

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

โอนเงินเข้าบัญชี ชื่อ นางสาวนาตยา ทับทิมทอง ธนาคารทหารไทย ประเภทออมทรัพย์ สาขานครปฐม เลขที่ บัญชี 352-2-30914-9

ทั้งนี้หากท่านโอนเงินเข้ามาแล้ว โปรดส่งสำเนาการโอนเงินถึงคุณนาตยา ทับทิมทอง มาที่หมายเลขโทรสาร 0-3425-0941 หรือ หมายเลข โทรศัพท์ 0-3427-3053

CPE กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

Focal adhesion kinase (FAK) เป้าหมายใหม่ในการรักษามะเร็ง

ภก.อ.ดร. พีรยศ ภมรศิลปธรรม

รหัส 1-000-SPU-000-1007-06 จำนวน 2.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. .....โทรศัพท์.....

ที่อยู่.....

.....E-mail ……..……..

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
1					
2					
3					
4					
5					

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
6					
7					
8					
9					
10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ.....

วันที่.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 0-3424-4426

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

โอนเงินเข้าบัญชี ชื่อ นางสาวนาตยา ทับทิมทอง ธนาคารทหารไทย ประเภทออมทรัพย์ สาขานครปฐม เลขที่ บัญชี 352-2-30914-9

ทั้งนี้หากท่านโอนเงินเข้ามาแล้ว โปรดส่งสำเนาการโอนเงินถึงคุณนาตยา ทับทิมทอง มาที่หมายเลขโทรสาร 0-3425-0941 หรือ หมายเลข โทรศัพท์ 0-3427-3053

CPE กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

หลักการบริหารองค์กรที่เภสัชกรควรรู้

(Principal of Corporate Management for Pharmacists)

ภก.ดร. อภิสิทธิ์ ฉัตรทนานนท์

รหัส 1-000-SPU-000-1009-01 จำนวน 2.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2555

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. .....โทรศัพท์.....

ที่อยู่.....

.....E-mail ……..……..

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
1					
2					
3					
4					
5					

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
6					
7					
8					
9					
10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ.....

วันที่.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 0-3424-4426

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

โอนเงินเข้าบัญชี ชื่อ นางสาวนาตยา ทับทิมทอง ธนาคารทหารไทย ประเภทออมทรัพย์ สาขานครปฐม เลขที่ บัญชี 352-2-30914-9

ทั้งนี้หากท่านโอนเงินเข้ามาแล้ว โปรดส่งสำเนาการโอนเงินถึงคุณนาตยา ทับทิมทอง มาที่หมายเลขโทรสาร 0-3425-0941 หรือ หมายเลข โทรศัพท์ 0-3427-3053

CPE กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว (Floating Drug Delivery System)

อ. ชวาลินี อัศวเหม

รหัส 1-000-SPU-000-1010-01 จำนวน 2.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2555

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. .....โทรศัพท์.....

ที่อยู่.....

.....E-mail ……..……..

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
1					
2					
3					
4					
5					

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
6					
7					
8					
9					
10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ.....

วันที่.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 0-3424-4426

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

โอนเงินเข้าบัญชี ชื่อ นางสาวนาตยา ทับทิมทอง ธนาคารทหารไทย ประเภทออมทรัพย์ สาขานครปฐม เลขที่ บัญชี 352-2-30914-9

ทั้งนี้หากท่านโอนเงินเข้ามาแล้ว โปรดส่งสำเนาการโอนเงินถึงคุณนาตยา ทับทิมทอง มาที่หมายเลขโทรสาร 0-3425-0941 หรือ หมายเลข โทรศัพท์ 0-3427-3053

CPE กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การให้บริการด้านการแพทย์แผนไทยในโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุข

(Thai Traditional Medicine Services in Hospitals of Ministry of Public Health)

ภญ. ธีรยา นิยมศิลป์, ภญ.อ.ดร.ณัฏฐิญา ค้าผล

รหัส 1-000-SPU-000-1012-01 จำนวน 2.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2555

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. .....โทรศัพท์.....

ที่อยู่.....

.....E-mail ……..……..

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
1					
2					
3					
4					
5					

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
6					
7					
8					
9					
10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ.....

วันที่.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 0-3424-4426

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

โอนเงินเข้าบัญชี ชื่อ นางสาวนาตยา ทับทิมทอง ธนาคารทหารไทย ประเภทออมทรัพย์ สาขานครปฐม เลขที่ บัญชี 352-2-30914-9

ทั้งนี้หากท่านโอนเงินเข้ามาแล้ว โปรดส่งสำเนาการโอนเงินถึงคุณนาตยา ทับทิมทอง มาที่หมายเลขโทรสาร 0-3425-0941 หรือ หมายเลข โทรศัพท์ 0-3427-3053

คำแนะนำสำหรับการส่งต้นฉบับบทความฟื้นฟูวิชาการ

การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
วารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ (Thai Journal of Pharmacy)

เป็นความรู้ที่เกี่ยวข้องกับเภสัชศาสตร์หรือมีประโยชน์ต่อการประกอบวิชาชีพเภสัชศาสตร์ ซึ่งควรสามารถให้ความรู้ใหม่เพิ่มเติม หรือเป็นเรื่องที่อยู่ในความสนใจ บทความเหล่านี้จะผ่านการตรวจสอบความถูกต้องทางวิชาการจากผู้ทรงคุณวุฒิก่อนการเผยแพร่

ส่วนประกอบของบทความ

1. *ชื่อบทความ*: เป็นภาษาไทยหรืออังกฤษ (อักษร BrowalliaUPC ขนาด 22 ตัวหนา) ซึ่งสอดคล้องและเหมาะสมกับเนื้อหา
2. *ชื่อผู้นิพนธ์*: ระบุชื่อ(อักษร BrowalliaUPC ขนาด 16) พร้อมสังกัด (อักษร BrowalliaUPC ขนาด 14)
3. *วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม*: (อักษร BrowalliaUPC ขนาด 16)
4. *บทคัดย่อ*: ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ความยาวไม่เกิน 200 คำ (อักษร BrowalliaUPC ขนาด 16)
5. *คำสำคัญ*: ระบุคำสำคัญที่เกี่ยวข้องกับเนื้อหา 3-5 คำ (อักษร BrowalliaUPC ขนาด 14)
6. *เนื้อหา*: ควรแยกรายละเอียดเป็นส่วน พร้อมบทสรุปในส่วนท้ายของเนื้อหา โดยพิมพ์ด้วยอักษร BrowalliaUPC ขนาด 16 และอ้างอิงด้วยระบบตัวเลข (ที่ยกขึ้น)
7. *คำถาม*: ตั้งคำถาม 5 ตัวเลือก (1 , 2 , 3 , 4 , 5) จำนวน 10 ข้อ พร้อมเฉลย
8. *เอกสารอ้างอิง*: ใช้การอ้างอิงรูปแบบแวนคูเวอร์ (Vancouver Style)

8.1 การอ้างอิงบทความจากวารสาร

ใช้รูปแบบดังนี้ ชื่อผู้นิพนธ์. ชื่อเรื่อง. ชื่อวารสาร ปีที่พิมพ์; ปีที่: หน้าแรก-หน้าสุดท้าย.

กรณีมีผู้นิพนธ์มากกว่า 3 ท่าน ใส่เฉพาะ 3 ท่านแรก และตามด้วย et al.

ดังตัวอย่าง

1. Yeola BS, Pisal SS, Paradkar AR, et al. New drug delivery systems for elderly. N Engl J Med; 37(7): 312-8.
2. สมลักษณ์ คงเมือง, ธวัชชัย แพชะมัด. ไลโปโซม. ฟาร์มาไทม์ 2546;1(2):45-52.

8.2 การอ้างอิงบทความจากหนังสือ

ใช้รูปแบบดังนี้ ชื่อผู้นิพนธ์. ชื่อเรื่อง. ใน/In: ชื่อบรรณาธิการ, บรรณาธิการ/editor(s). ชื่อหนังสือ. ครั้งที่พิมพ์. เมืองที่พิมพ์: สำนักพิมพ์; ปีที่พิมพ์. หน้า/p. หน้าแรก-หน้าสุดท้าย.

ดังตัวอย่าง

1. Wermuth CG. Designing prodrugs and bioprecursors. In: Jolles G, Wooldridge KRH , editors. Drug design: fact of fantasy. 2nd ed.London: Academic Press; 1984. p.47-49.
2. ดาบศักดิ์ กองสมุทร. การประเมินและการรักษาเบื้องต้น. ใน ธวัชชัย กาญจนรินทร์, ปริญญา ทวีชัยการ, นภดล วรอุไร,บรรณาธิการ. การช่วยชีวิตผู้บาดเจ็บขั้นสูง. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์พยาบาลพระมงกุฎเกล้า; 2544. หน้า 6-13.

8.3 การอ้างอิงบทความจากแหล่งอื่นๆ เช่น บทความ on-line

ใช้รูปแบบดังนี้ ชื่อผู้นิพนธ์. ชื่อบทความ [ประเภทของสื่อ]. ปีพิมพ์ [เข้าถึงเมื่อ/cited ปี เดือน วันที่]. เข้าถึงได้จาก/Available from:http://…….

ดังตัวอย่าง

1. Anonymous. Effervescent delivery system enhanced bioavailability of nutrients [online].2001[cited 2002 October 22]. Available from: http://www.performingscience.com/ article1.html.

การพิมพ์และส่งบทความ

พิมพ์ต้นฉบับด้วยโปรแกรม Microsoft Office Word เป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ความยาวของทั้งบทความไม่ควรเกิน 10 หน้า A4 เว้นขอบด้านบน-ล่าง ด้านละ 2.54 ซม. และซ้าย-ขวา ด้านละ 2.54 ซม.

ส่งบทความ ถึง

เลขานุการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

หรือส่ง file ที่อีเมล์: sunchai@su.ac.th
โทรศัพท์: 0-3427-3058 หรือ 08-1299-1971
โทรสาร: 0-3424-4462

ท่านสามารถเสนอชื่อ peer reviewer ได้ 2 ท่าน บทความที่ผ่านการพิจารณาจะนำไปเผยแพร่แบบออนไลน์ทางเว็บไซด์ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร (http://www.pharm.su.ac.th) รายเดือน และนำมาตีพิมพ์เป็นวารสารฉบับรวมบทความรายปี

มีค่าตอบแทนให้ผู้เขียนบทความจำนวน 3,000 บาทต่อเรื่อง

ใบสมัครการเป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์

(Thai Journal of Pharmacy)

ชื่อ.....นามสกุล.....อาชีพ.....

ที่อยู่ เลขที่.....หมู่.....ซอย.....อาคาร.....ชั้นที่ .....

แขวง/ตำบล.....อำเภอ/ซอย.....จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....หมายเลขโทรศัพท์.....หมายเลขโทรสาร.....

หมายเลขโทรศัพท์มือถือ.....เบอร์อีเมล์.....

สมัตรสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์

- ❑ ขอสมัครเป็นสมาชิก
  - ❍ 1 ปี จำนวนเงิน 1,200 บาท
- ❑ ขอต่ออายุสมาชิก เลขที่สมาชิก.....

โดยให้จัดส่งวารสารไปที่ .....

.....

โดยชำระค่าสมัครเป็นสมาชิก

❑ **โอนเงินเข้าชื่อบัญชี นางสาวนาตยา ทับทิมทอง ธนาคารทหารไทย ประเภทออมทรัพย์ สาขานครปฐม เลขที่ บัญชี 352 – 2 – 30914 – 9**

ทั้งนี้หากท่านโอนเงินเข้ามาแล้ว โปรดส่งสำเนาการโอนเงินถึงคุณนาตยา ทับทิมทอง มาที่ หมายเลขโทรสาร 0-3425-0941 หรือ หมายเลข โทรศัพท์ 0-3427-3053

ต้องการให้ออกใบเสร็จในนามชื่อ-นามสกุล.....

.....

กรุณาส่งใบสมัครไปที่

เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000
หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 0-3424-4462

สามารถดาวน์โหลดใบสมัครได้ที่ http://www.pharm.su.ac.th/thai/CE

แบบสอบถามความคิดเห็น

1. ชื่อหน่วยงาน .....สังกัด.....
2. ท่านได้รับวารสารสม่ำเสมอหรือไม่

   ○สม่ำเสมอ ○รับเฉพาะเล่ม เนื่องจาก.....
3. ท่านเห็นว่าวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์มีประโยชน์ต่อท่านหรือหน่วยงานของท่าน

   ○มาก ○ ปานกลาง ○ น้อย
4. ท่านเห็นว่าวารสารมีเนื้อหาสาระโดยรวมเป็นอย่างไร

   ○ดีมาก ○ ดี ○ ปานกลาง ○ น้อย
5. หากเห็นว่าควรมีการปรับปรุงด้านใด

   .....

   .....

   .....
6. ท่านคิดว่าควรเพิ่มเติมเนื้อหาสาระในเรื่องใดบ้าง

   .....

   .....

   .....
7. รูปเล่มและรูปแบบการจัดวางภายในเล่ม

   ○ดีมาก ○ ดี ○ ปานกลาง ○ ควรปรับปรุงด้านใด

   .....

   .....
8. การใช้ภาษา

   ○เหมาะสม-เข้าใจง่าย ○เข้าใจยาก-ควรปรับปรุง ○ใช้ศัพท์ทางเทคนิคมากเกินไป
9. ข้อเสนอแนะอื่นๆ

   .....

   .....

   .....

   .....

   .....

   .....

ขอขอบคุณที่ท่านให้ความร่วมมือและสนใจวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์