

ผู้เขียนได้รับทุนเมธีวิจัยอาวุโสจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยตั้งแต่ พ.ศ. 2544 - 2550 ในโครงการ 'Knowledge Management to Promote Evidence-Informed Healthcare Policy and Practice' บทความนี้นำเสนอแนวคิดและแนวทางสำคัญของการจัดการความรู้เพื่อพัฒนาบริการสุขภาพ และประสบการณ์การจัดการความรู้ด้านการรักษาและป้องกันโรคติดเชื้อ และด้านการรักษาโรคด้วยการแพทย์แผนไทย

20.1 แนวคิดและแนวทางสำคัญของการจัดการความรู้เพื่อพัฒนาบริการสุขภาพ

พันธกิจหลักของบุคลากรสาธารณสุขมี 3 ด้าน คือ การบริการ การสอน และการวิจัย พันธกิจทั้ง 3 ด้านนี้เชื่อมโยงกันด้วย 'ความรู้' กล่าวคือ การวิจัยเป็นการสร้างความรู้ การสอนเป็นการถ่ายทอดความรู้ และการบริการเป็นการใช้ความรู้ ดังนั้นบุคลากรสาธารณสุขผู้ทำวิจัยต้องตระหนักว่า เรื่องวิจัยต้องเกี่ยวข้องกับปัญหาสุขภาพของประเทศไทย และผลการวิจัยต้องเป็นความรู้ที่ถูกต้องซึ่งนำไปประยุกต์ใช้ในการกำหนดนโยบายสุขภาพและบริการสุขภาพ ซึ่งเป็นเป้าหมายสำคัญของการวิจัยได้ ส่วนบุคลากรสาธารณสุขผู้ให้บริการและสอน ต้องนำความรู้ที่ได้จากการวิจัยไปประยุกต์ใช้ เพื่อให้การบริการสุขภาพและการสอนเป็นการบริการสุขภาพและการสอนที่มีความรู้เป็นฐาน (Evidence-Based หรือ Knowledge-Based Healthcare Practice and Education)

ความรู้ด้านสุขภาพมี 3 ประเภท ได้แก่

- 1) ความรู้แจ้งชัด หรือความรู้ที่เป็นรูปธรรม (Explicit Knowledge) คือ ผลการวิจัยที่มีการวางแผนและการดำเนินการอย่างเหมาะสมที่เผยแพร่ทางสื่อต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งวารสารการแพทย์ ความรู้ประเภทนี้เปรียบได้กับภูเขาน้ำแข็งส่วนที่โผล่พ้นน้ำ
- 2) ความรู้ฝังลึก หรือความรู้ซ่อนเร้น หรือความรู้ที่เป็นนามธรรม (Tacit Knowledge) คือ ความรู้ทักษะ ความเชี่ยวชาญที่แฝงอยู่ในบุคคล มักไม่มีการถ่ายทอดเป็นเอกสาร เป็นความรู้ที่อยู่กับตัวบุคคล เป็นประสบการณ์ที่สะสมมานาน เป็นภูมิปัญญาเฉพาะถิ่น ความรู้ประเภทนี้เปรียบได้กับภูเขาน้ำแข็งส่วนที่อยู่ใต้น้ำใกล้กับผิวน้ำ
- 3) ความรู้ที่ยังค้นไม่พบ คือ ความจริงตามธรรมชาติที่รอให้มนุษย์ค้นให้พบ ความรู้ประเภทนี้เปรียบได้กับภูเขาน้ำแข็งที่อยู่ใต้น้ำเช่นกัน

การวิจัยไม่ใช่มาตรการสำคัญเพียงมาตรการเดียวในการแก้ไขปัญหาสุขภาพ เพราะปัญหาสุขภาพจำนวนมากมีความรู้สำหรับแก้ปัญหาสุขภาพเหล่านั้นอยู่แล้ว แต่การที่ปัญหาสุขภาพเหล่านั้นยังคงมีอยู่เนื่องจากยังไม่มีผู้นำความรู้ที่มีอยู่แล้วไปประยุกต์ใช้ ดังนั้นการนำความรู้ไปใช้ประโยชน์จึงมีความสำคัญไม่น้อยกว่าการวิจัย และการจัดสรรทรัพยากรด้านการวิจัยต้องคำนึงถึงการนำความรู้จากการวิจัยไปประยุกต์ใช้ด้วย องค์การที่สนับสนุนการวิจัยจำนวนมากได้ตระหนักถึงความสำคัญของการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์และมีโครงการสนับสนุนการนำความรู้จากการวิจัยไปใช้ประโยชน์ด้วยนอกเหนือจากการสนับสนุนการวิจัย

ความรู้เป็นสมบัติสาธารณะที่เป็นผลจากการลงทุนวิจัยไปแล้วอย่างมากมาย หากนำความรู้เหล่านั้นมาใช้ประโยชน์ได้มาก ก็จะทำให้การวิจัยเป็นการลงทุนที่คุ้มค่ามากขึ้น ความรู้จำนวนมากที่มีอยู่แล้วไม่ถูกนำมาใช้ในการกำหนดนโยบายสุขภาพและบริการสุขภาพ (Know-Do Gap) ในขณะที่นโยบายสุขภาพและบริการ

สุขภาพจำนวนมาก มิได้มีความรู้ที่ได้จากการวิจัยเป็นฐาน (Do-Know Gap) นอกจากนี้ การนำความรู้จากการวิจัยไปใช้ประโยชน์ต้องใช้เวลาอย่างมาก มีรายงานว่าต้องใช้เวลาเฉลี่ย 17 ปีในการนำความรู้จากการวิจัยเพียงร้อยละ 13 ไปใช้ประโยชน์ในการกำหนดนโยบายสุขภาพและบริการสุขภาพ

การนำความรู้จากการวิจัยไปใช้ประโยชน์ ต้องมีระบบและวิธีการจัดการความรู้ (Knowledge Management) การจัดการความรู้มีกระบวนการและวิธีการแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับประเภทของความรู้ กล่าวคือ

การจัดการความรู้ประเภท Explicit Knowledge คือ การถ่ายทอดความรู้ หรือการนำความรู้ไปใช้กำหนดนโยบายสุขภาพและบริการสุขภาพ (Knowledge Translation หรือ Knowledge Implementation)

การจัดการความรู้ประเภท Tacit Knowledge คือ การถ่ายทอดความรู้ หากความรู้นั้นสามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้แล้ว และการเปลี่ยนความรู้ประเภท Tacit Knowledge ให้เป็นความรู้ประเภท Explicit Knowledge (Knowledge Transformation) ก่อนการถ่ายทอดความรู้

การจัดการความรู้ประเภทที่ยังค้นไม่พบ คือ การวิจัย (Knowledge Generation) เพื่อให้ได้ความรู้ประเภท Explicit Knowledge ก่อนการถ่ายทอดความรู้

การจัดการความรู้ต้องอาศัยผู้จัดการความรู้ (Knowledge Manager หรือ Knowledge Convenor หรือ Knowledge Broker) ที่มีทักษะในการแปลงความรู้ที่ได้จากการวิจัยให้เป็นนโยบายสุขภาพ และวิธีบริการสุขภาพที่สามารถนำไปใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพและทั่วถึง และมีความสามารถในการประสานให้เกิดการวิจัยประเภท Practical Research หรือ Health Service Research หรือ Health Policy Research ซึ่งเป็นการวิจัยเพื่อแสวงหาความรู้ในการตอบคำถามที่เฉพาะของผู้บริหารและผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม (Policy-Driven หรือ User-Driven Research) ได้ การมีผู้จัดการความรู้มีความจำเป็น เนื่องจากนักวิจัยส่วนมากไม่มีความพร้อมและไม่มีความสามารถในการนำความรู้ที่ได้จากการวิจัยไปใช้ประโยชน์อย่างแท้จริง นอกเหนือจากการเผยแพร่ผลงานวิจัยทางสื่อต่างๆ นอกจากนี้ การนำความรู้ไปใช้ประโยชน์อาจต้องปรับความรู้ดังกล่าวให้เหมาะสมกับบริบทของชุมชนที่จะใช้ความรู้เหล่านั้นด้วย

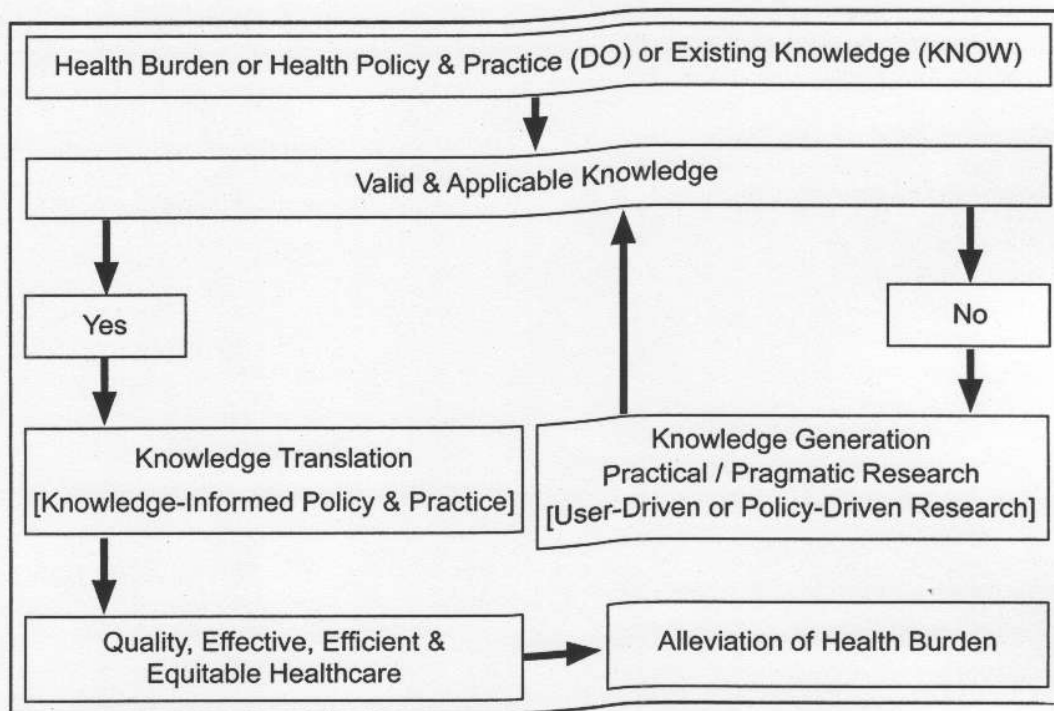
กระบวนการจัดการความรู้จากประสบการณ์การจัดการความรู้ของผู้เขียน ได้แสดงไว้ในรูป 20.1 กระบวนการจัดการความรู้เริ่มต้นจากประเด็นสำคัญสองประเด็น ได้แก่

- ก. หากเริ่มต้นจากปัญหาสุขภาพ หรือนโยบายสุขภาพ หรือบริการสุขภาพที่ปฏิบัติอยู่ ก็สืบค้นความรู้ที่มีอยู่แล้ว หากการสืบค้นพบว่ายังไม่มีความรู้ หรือความรู้ที่มีอยู่ยังไม่ถูกต้อง หรือความรู้ที่มีอยู่ยังนำไปใช้ไม่ได้ ก็จัดให้มีการวิจัยจนได้ความรู้ที่ถูกต้องและนำไปใช้ได้ ก่อนนำความรู้นั้นไปใช้ หากการสืบค้นพบว่ามีความรู้ที่ถูกต้องและนำมาใช้ได้ ก็ดำเนินการนำความรู้นั้นมากำหนดเป็นนโยบายสุขภาพและวิธีบริการสุขภาพ เพื่อเผยแพร่ไปสู่ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมกลุ่มเป้าหมาย แล้วประเมินปัญหาสุขภาพ หรือนโยบายสุขภาพ หรือบริการสุขภาพที่ปฏิบัติอยู่ซ้ำ
- ข. หากเริ่มต้นจากความรู้ที่มีอยู่แล้ว ก็ประเมินความรู้ดังกล่าว หากประเมินแล้วพบว่าความรู้ที่มีอยู่ยังไม่ถูกต้อง หรือความรู้ที่มีอยู่ยังนำไปใช้ไม่ได้ ก็จัดให้มีการวิจัยจนได้ความรู้ที่ถูกต้องและนำไปใช้ได้ ก่อนนำความรู้นั้นไปใช้ หากประเมินแล้วพบว่าความรู้ดังกล่าวถูกต้องและนำมาใช้ได้ ก็ดำเนินการนำความรู้นั้นมากำหนดเป็นนโยบายสุขภาพและวิธีบริการสุขภาพเพื่อเผยแพร่ไปสู่ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมกลุ่มเป้าหมาย แล้วประเมินปัญหาสุขภาพ หรือนโยบายสุขภาพ หรือบริการสุขภาพที่ปฏิบัติอยู่ซ้ำ

ดังนั้น กระบวนการจัดการความรู้ดังกล่าวข้างต้นล้วนเป็นการวิจัยทั้งสิ้น การวิจัยเพื่อให้ได้ความรู้ใหม่ที่ถูกต้องและนำไปใช้ได้ คือ การวิจัยในบริบททั่วไป (Knowledge Generation) ส่วนการนำความรู้ที่ถูกต้องและ

ประยุกต์ใช้ได้มากำหนดเป็นนโยบายสุขภาพและวิธีบริการสุขภาพ เพื่อเผยแพร่ไปสู่ผู้ประกอบการวิชาชีพเวชกรรม กลุ่มเป้าหมาย แล้วประเมินปัญหาสุขภาพ หรือนโยบายสุขภาพ หรือบริการสุขภาพที่ปฏิบัติอยู่ซ้ำ ก็เป็นการวิจัย ประเภท Knowledge Implementation หรือ Health Service Research

การจัดการความรู้ด้วยกระบวนการดังกล่าวข้างต้น จะได้ผลลัพธ์คือ มีบริการสุขภาพที่ปลอดภัย มีประสิทธิภาพ มีคุณภาพ มีความคุ้มค่า และมีความเป็นธรรม อันเป็นการแก้ไขปัญหาสุขภาพของผู้รับบริการรายบุคคล และลดขนาดของปัญหาสุขภาพได้ในภาพรวม



รูปที่ 20.1: กระบวนการจัดการความรู้จากประสบการณ์การจัดการความรู้ของผู้เขียน

20.2 การจัดการความรู้เพื่อพัฒนาการรักษาและการป้องกันโรคติดเชื้อ

ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อส่วนหนึ่งเชื่อว่า มนุษย์จะควบคุมหรือกำจัดโรคติดเชื้อให้หมดไป และโรคติดเชื้อจะไม่เป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญอีกต่อไปเมื่อเริ่มมียาต้านจุลชีพและวัคซีนเมื่อ 40 ปีก่อน แต่การณ์กลับมิได้เป็นเช่นนั้น เพราะนอกจากโรคติดเชื้อไม่หมดไปแล้ว โรคติดเชื้อยังคงเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญและเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง โรคติดเชื้อมี Disability-Adjusted Life-Years (DALYs) ประมาณร้อยละ 30 ทั่วโลก และโรคติดเชื้อมี DALYs ประมาณร้อยละ 25 ในประเทศไทย ปัจจัยสำคัญที่ทำให้โรคติดเชื้อยังคงเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญ และเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง คือ มีโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ (Emerging infectious diseases) และโรคติดเชื้ออุบัติซ้ำ (Re-emerging infectious diseases) อย่างต่อเนื่อง (เช่น โรคติดเชื้อ Human Immunodeficiency Virus, HIV, Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS, Avian Influenza) โรคที่เดิมเชื่อว่าไม่ใช่โรคติดเชื้อก็กลับเป็นโรคติดเชื้อ (เช่น โรคแผลที่กระเพาะอาหาร มะเร็งปากมดลูก) โรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อคือยาต้านจุลชีพ (เช่น Methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA, Multidrug-resistant *M. tuberculosis*) โรคติดเชื้อที่

สัมพันธ์กับการดูแลรักษาผู้ป่วยโดยบุคลากรทางการแพทย์ (เช่น การติดเชื้อในโรงพยาบาล การติดเชื้อที่สัมพันธ์กับภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันหรือมีของแปลกปลอมในร่างกาย)

ผู้เขียนได้ใช้กระบวนการจัดการความรู้ซึ่งแสดงในรูป 20.1 เพื่อพัฒนาการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียค็อกซียาค้านจุลชีพ และการป้องกันโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล ดังนี้

20.2.1 การรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียค็อกซียาค้านจุลชีพ

โรคติดเชื้อจากแบคทีเรียค็อกซียาค้านจุลชีพที่สำคัญในประเทศไทย ได้แก่ Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), extended-spectrum beta-Lactamase (ESBL)-producing *E. coli* & *Klebsiella pneumoniae*, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

1) การรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียค็อกซียาค้านจุลชีพด้วย Colistin

ความชุกของ *A. baumannii* ค็อกซียาค้านจุลชีพทุกขนานทั้ง Beta-Lactams, Aminoglycosides และ Fluoroquinolones ในโรงพยาบาลศิริราชเพิ่มจากร้อยละ 4 เมื่อ พ.ศ. 2541 เป็นร้อยละ 57 ใน พ.ศ. 2546 ผู้ป่วยเหล่านี้มักได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพหลายขนานร่วมกัน (เช่น Meropenem ร่วมกับ Netilmicin ร่วมกับ Cefoperazone/ Sulbactam) โดยมีค่าใช้จ่ายเฉพาะยาต้านจุลชีพประมาณวันละ 6,000 บาท ผู้ป่วยที่ติดเชื้อค็อกซียาค้านจุลชีพเสียชีวิตร้อยละ 80 ผู้เขียนได้ศึกษาและทราบถึงปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อค็อกซียาคือ การมีสายหรือท่อต่างๆ ในร่างกาย และการได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อน ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มักแก้ไขไม่ได้ เพราะผู้ป่วยเหล่านี้เจ็บป่วยรุนแรงและจำเป็นต้องได้รับการรักษาดังกล่าว

ผู้เขียนได้สืบค้นวิธีการรักษาโรคติดเชื้อค็อกซียาค้นพบว่ายากลุ่ม Polymyxins (Polymyxin B และ Colistin) ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพเก่าตั้งแต่ พ.ศ. 2490 แต่หยุดใช้ไปเนื่องจากมีพิษและมีรายงานอื่นทดแทนได้ ถูกนำกลับมาใช้รักษาการติดเชื้อค็อกซียาค้นได้ผลปานกลาง ผู้เขียนจึงทดสอบฤทธิ์ของยา Polymyxin B และ Colistin ต่อเชื้อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* ที่ค็อกซียาค้านจุลชีพทุกขนานซึ่งแยกได้จากผู้ป่วยที่รับไว้รักษาที่โรงพยาบาลศิริราชเชื้อละ 100 สายพันธุ์พบว่า เชื้อทุกสายพันธุ์ไวต่อ Polymyxin B และ Colistin แต่ยาทั้งสองขนานไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย หากมีผู้ป่วยติดเชื้อค็อกซียาค้นและรับผิดชอบค่ายาได้ ผู้ป่วยต้องไปซื้อยาจากต่างประเทศซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูงมาก และไม่เป็นธรรมกับผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับผิดชอบค่าใช้จ่ายได้ ผู้เขียนได้ติดต่อกับบริษัทยาให้นำยาค็อกซียาค้นมาจำหน่ายในประเทศไทย แต่ไม่มีบริษัทใดประสงค์จะนำยาค็อกซียาค้นมาจำหน่ายในประเทศไทย

ผู้เขียนได้ทบทวนคำรับยาของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขพบว่าบริษัทแอตแลนติกเคยผลิตยา Colistin ชนิดรับประทาน และชนิดฉีดซึ่งมียาชา Dibucaine เป็นส่วนผสมอยู่ด้วยเมื่อ 30 ปีก่อน แต่ได้เลิกผลิตไปแล้ว ผู้เขียนจึงติดต่อบริษัทแอตแลนติกและชี้แจงความจำเป็นของยาค็อกซียาค้นให้ผู้เกี่ยวข้องทราบ ซึ่งบริษัทแอตแลนติกก็ได้ผลิตยา Colistin อีกครั้ง แต่ยานี้ต้องขึ้นทะเบียนใหม่กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข เพราะต้องเปลี่ยนสูตรคำรับเป็นยา Colistin เคียว เนื่องจากยาชาที่เป็นส่วนผสมด้วยนั้นเป็นยาที่ไม่ปลอดภัย ผู้เขียนได้ประสานงานกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในการขึ้นทะเบียนยา Colistin โดยใช้เวลาประมาณ 8 เดือน จนได้ทะเบียนยาเมื่อ พ.ศ. 2547

ผู้เขียนได้ทดสอบฤทธิ์การทำลายเชื้อด้วยยา Colistin ที่ผลิตภายในประเทศพบว่า ยาค็อกซียาค้นมีฤทธิ์ต่อเชื้อค็อกซียาค้น และได้ประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา Colistin ที่ผลิตภายในประเทศ ในการรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลศิริราชจำนวน 93 รายที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* ที่ค็อกซียาค้านจุลชีพ

ทุกขนานพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Colistin มีอัตราหายจากการติดเชื้อและอัตราที่เชื้อหมดไปจากร่างกายมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่น อัตราตายของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Colistin ก็ลดลงจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นร้อยละ 50 นอกจากนี้ พืชและผลข้างเคียงของยาในกลุ่มที่ได้รับ Colistin ยังน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาอื่น แสดงว่า Colistin มีประสิทธิผลและปลอดภัยในการรักษาการติดเชื้อ

โรงพยาบาลศิริราชได้บรรจุยา Colistin อยู่ในรายการยาของโรงพยาบาลศิริราชตั้งแต่เดือนมีนาคม พ.ศ. 2548 และบริษัทแอตแลนติกจำหน่ายยา Colistin ทั่วประเทศตั้งแต่เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2548 โดยมีค่าใช้จ่ายประมาณวันละ 300 บาท ซึ่งน้อยกว่าการรักษาด้วยยาอื่นหลายขนานร่วมกันประมาณ 20 เท่า

ผลได้และผลกระทบจากการจัดการความรู้เรื่องการรักษาโรคติดเชื้อที่ดื้อยาคำนจูลซีฟด้วย Colistin คือ บทความตีพิมพ์ในวารสารการแพทย์ 3 เรื่อง ผลงานวิจัยได้รับรางวัล 1 รางวัล มียา Colistin ใช้ในประเทศไทย ผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อคือยามากขึ้น โอกาสที่ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการติดเชื้อคือยาลดลงร้อยละ 50 ค่าใช้จ่ายในการรักษาการติดเชื้อคือยาลดลง 20 เท่า โดยโรงพยาบาลศิริราชประหยัดค่ายาคำนจูลซีฟสำหรับรักษาการติดเชื้อคือยามากกว่า 20 ล้านบาทในปี พ.ศ. 2549 นอกจากนี้ การจัดการความรู้ในเรื่องนี้ยังส่งเสริมอุตสาหกรรมยาภายในประเทศ และยังเป็นการเผยแพร่การรักษาการติดเชื้อคือยาคำนจูลซีฟ Colistin ไปสู่หน่วยงานและผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมทั่วไปโดยกลไกการตลาดของภาคเอกชนด้วย

2) การทดสอบฤทธิ์ยาคำนจูลซีฟขนานใหม่กับเชื้อคือยาที่แยกได้จากผู้ป่วยในประเทศไทย

ผู้เขียนได้ประสานงานกับผู้เกี่ยวข้อง ทดสอบฤทธิ์ของยาคำนจูลซีฟขนานใหม่กับเชื้อคือยาที่แยกได้จากผู้ป่วยในประเทศไทยพบข้อมูล ดังนี้

- Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* ไวคือยา Telithromycin
- Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ไวคือยา Linezolid
- Extended-spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing *E. coli* & *Klebsiella pneumoniae* ไวคือยา Colistin และ Tigecycline
- Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* และ Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ไวคือยา Colistin
- Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ไวคือยา Tigecycline
- *Burkholderia pseudomallei* และ *Burkholderia thailandensis* ไวคือยา Tigecycline
- Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ไวคือยา Ceftobiprole

ผลได้และผลกระทบจากการจัดการความรู้เรื่องการทดสอบฤทธิ์ยาคำนจูลซีฟขนานใหม่กับเชื้อคือยาที่แยกได้จากผู้ป่วยในประเทศไทย คือ บทความตีพิมพ์ในวารสารการแพทย์ 7 เรื่อง และมีข้อมูลสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกใช้ยาคำนจูลซีฟขนานใหม่กับเชื้อคือยา

20.2.2 การป้องกันโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล

โรคติดเชื้อในโรงพยาบาล (Hospital-acquired infections หรือ nosocomial infections) หมายถึง โรคติดเชื้อที่เกิดขึ้นใหม่ในผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลพบได้ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล การติดเชื้อในโรงพยาบาลทำให้ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น มีโอกาสเสียชีวิตจากการติดเชื้อ และเสียค่าใช้จ่ายในการรักษามากขึ้น โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่พบบ่อย ได้แก่ ปอดอักเสบติดเชื้อที่สัมพันธ์กับเครื่องช่วยหายใจ (Ventilator-associated pneumonia), การติดเชื้อที่ทางเดิน

ปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการคาสายสวนปัสสาวะ (Catheter-associated urinary tract infections) และการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือด (Catheter-associated blood stream infections) การป้องกันปอดอักเสบติดเชื้อที่สัมพันธ์กับเครื่องช่วยหายใจ

ผู้ป่วยจำนวนมากที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ภาวะแทรกซ้อนสำคัญของการใช้เครื่องช่วยหายใจ คือ ปอดอักเสบติดเชื้อ เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีท่อช่วยหายใจอยู่ในท่อนลม (Trachea) ทำให้น้ำลายในช่องปากซึ่งมีเชื้อโรคอาศัยอยู่ไหลลงปอดได้ทางบริเวณรอบๆ ท่อช่วยหายใจ มาตรการป้องกันน้ำลายไม่ให้ไหลลงปอดทางบริเวณรอบๆ ท่อช่วยหายใจ และการลดจำนวนเชื้อโรคในช่องปากจะป้องกันปอดอักเสบติดเชื้อ ได้แก่

1) การจัดผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจอยู่ในท่าศีรษะสูง (Semi-Recumbent Position)

มีหลักฐานจากการวิจัยแสดงว่า การจัดผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจอยู่ในท่าศีรษะสูงจากแนวราบประมาณ 45 องศา ลดโอกาสที่น้ำลายไหลลงปอดได้ หลักฐานการวิจัยทางคลินิกที่รายงานเมื่อ พ.ศ. 2542 แสดงว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจที่อยู่ในท่าศีรษะสูงมีอุบัติการณ์ของปอดอักเสบติดเชื้อลดลงมากกว่า 4 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่อยู่ในท่านอนราบ ความรู้ดังกล่าวนี้ได้รับการประเมินแล้วว่าเป็นความรู้ที่ถูกต้องและนำมาใช้กับผู้ป่วยของโรงพยาบาลศิริราชได้

การสำรวจทำของผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจจำนวน 95 ราย ที่หอผู้ป่วยอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราชระหว่างเดือนกุมภาพันธ์-มีนาคม พ.ศ. 2546 พบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 17 เท่านั้นที่อยู่ในท่าศีรษะสูง การสอบถามแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์เกี่ยวกับท่าของผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจพบว่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์เพียงร้อยละ 27 เท่านั้นที่ระบุว่าผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจควรอยู่ในท่าศีรษะสูงด้วยเหตุผลอื่นที่ไม่ใช่การป้องกันปอดอักเสบติดเชื้อ การสอบถามพยาบาลหอผู้ป่วยอายุรศาสตร์เกี่ยวกับท่าของผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจพบว่า พยาบาลเพียงร้อยละ 27 เท่านั้นที่ระบุว่าผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจควรอยู่ในท่าศีรษะสูง แสดงว่าบุคลากรที่หอผู้ป่วยไม่ทราบว่ามีความรู้ที่แสดงว่าการจัดให้ผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจอยู่ในท่าศีรษะสูงป้องกันปอดอักเสบติดเชื้อได้ และการจัดทำผู้ป่วยส่วนมากที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจที่ปฏิบัติอยู่ (ท่านอนราบ) ไม่สอดคล้องกับความรู้ที่มีอยู่

ผู้เขียนจึงประสานงานการปรับเปลี่ยนนโยบายและวิธีปฏิบัติการจัดท่าผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจให้อยู่ในท่าศีรษะสูง โดยการเตรียมและเผยแพร่แนวทางปฏิบัติในเรื่องนี้ ทั้งสื่อที่เป็นเอกสารและการประชุมชี้แจงพยาบาลและแพทย์ประจำบ้าน รวมทั้งทำป้ายที่ระบุว่าผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจรายนี้ต้องอยู่ในท่าศีรษะสูงสำหรับแขวนไว้ที่ปลายเตียงผู้ป่วยเพื่อเตือนบุคลากรที่เกี่ยวข้อง ร่วมกับการย้ำเตือนบุคลากรที่เกี่ยวข้องเป็นระยะๆ พบว่าอัตราที่ผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจอยู่ในท่าศีรษะสูงเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 17 เป็นร้อยละ 76 และอัตราการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อลดลงจาก 11.3 ครั้งต่อ 1,000 วันของการใช้เครื่องช่วยหายใจ เหลือ 9.4 ครั้งต่อ 1,000 วันของการใช้เครื่องช่วยหายใจ

ผลได้และผลกระทบจากการจัดการความรู้เรื่องการจัดทำผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจให้อยู่ในท่าศีรษะสูง ซึ่งไม่มีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นในการนำไปปฏิบัติมาใช้ประโยชน์ในโรงพยาบาลศิริราช คือผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจมีโอกาสปอดอักเสบติดเชื้อลดลง ผู้เกี่ยวข้องตระหนักว่าการกำหนดวิธีปฏิบัติคือผู้ป่วยต้องมีความรู้เป็นฐาน และมีบทความตีพิมพ์ในวารสารหนึ่งเรื่อง

2) การเติมลมปริมาณที่เหมาะสมในกระเปาะของท่อช่วยหายใจ

การคาท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจ จำเป็นต้องเติมลมในกระเปาะของท่อช่วยหายใจเพื่อให้ท่อช่วยหายใจคาอยู่ในท่อนลมโดยไม่เลื่อนหลุดจากท่อนลม และป้องกันลมจากเครื่องหายใจรั่ว มีหลักฐาน

แสดงว่า การเติมลมในกระเปาะของท่อช่วยหายใจจนความดันในกระเปาะมากกว่า 30 เซนติเมตรน้ำ เยื่อหุ้มปอดจะถูกกดจนขาดเลือดและท่อลมอาจทะลุได้ ส่วนการเติมลมในกระเปาะของท่อช่วยหายใจโดยความดันในกระเปาะน้อยกว่า 20 เซนติเมตรน้ำ น้ำลายจะไหลลงปอดและเกิดปอดอักเสบติดเชื้อได้ ดังนั้น ความดันในกระเปาะที่เหมาะสมคือ 20-30 เซนติเมตรน้ำ นอกจากนี้ยังมีหลักฐานแสดงว่าการเติมลมด้วยการคาดประมาณเป็นวิธีที่ไม่แม่นยำ ความรู้ดังกล่าวนี้ได้รับการประเมินแล้วว่าเป็นความรู้ที่ถูกต้องและนำมาใช้กับผู้ป่วยของโรงพยาบาลศิริราชได้

วิธีการใส่ลมในกระเปาะของท่อช่วยหายใจของผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช ทำโดยพยาบาลด้วยการเติมลมจนไม่มีลมรั่วจากเครื่องช่วยหายใจ และคลำกระเปาะได้ความตึงพอประมาณ บางหอผู้ป่วยใส่ลมครั้งละ 5-7 มิลลิลิตร และเติมลมซ้ำทุก 1-2 วัน การสำรวจความดันในกระเปาะของท่อช่วยหายใจของผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจที่หอผู้ป่วยอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช ด้วยเครื่องวัดความดันโดยตรงพบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 33 มีความดันในกระเปาะ 20-30 เซนติเมตรน้ำ ผู้ป่วยร้อยละ 52 มีความดันในกระเปาะน้อยกว่า 20 เซนติเมตรน้ำซึ่งเสี่ยงต่อปอดอักเสบติดเชื้อ และผู้ป่วยร้อยละ 15 มีความดันในกระเปาะมากกว่า 30 เซนติเมตรน้ำซึ่งเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย แสดงว่าวิธีการเติมลมในกระเปาะของท่อช่วยหายใจที่ปฏิบัติอยู่ไม่เหมาะสมและสมควรเปลี่ยนแปลง

ผู้เขียนได้ประสานงานการกำหนดนโยบายและวิธีปฏิบัติการเติมลมในกระเปาะของท่อช่วยหายใจของผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจโดยการวิจัย เพื่อให้ได้ความรู้ที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

การศึกษาปริมาณลมที่เติมในกระเปาะจนได้ความดัน 20-30 เซนติเมตรน้ำ พบว่าปริมาณลมที่เติมในกระเปาะจนได้ความดัน 20-30 เซนติเมตรน้ำ ของผู้ป่วยแต่ละรายแปรผันมากจนไม่สามารถกำหนดปริมาณลมค่าเดียวที่ใช้เติมในกระเปาะจนได้ความดันในกระเปาะ 20-30 เซนติเมตรน้ำในผู้ป่วยทุกรายได้

การศึกษ้อัตราการลดลงของความดันในกระเปาะภายหลังจากเติมลมจนได้ความดันที่เหมาะสมแล้วพบว่า หากเติมลมจนได้ความดันตั้งต้นในกระเปาะ 30 เซนติเมตรน้ำ ความดันในกระเปาะยังคงมากกว่า 20 เซนติเมตรน้ำ นานประมาณ 8 ชั่วโมง

ดังนั้น ผู้เขียนจึงกำหนดนโยบายและวิธีปฏิบัติการเติมลมในกระเปาะของท่อช่วยหายใจของผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจว่า ต้องใช้เครื่องวัดความดันโดยตรงเป็นแนวทาง โดยให้เติมลมจนได้ความดันตั้งต้นในกระเปาะ 30 เซนติเมตรน้ำ และเติมลมจนได้ความดันในกระเปาะ 30 เซนติเมตรน้ำทุก 8 ชั่วโมง

ผู้เขียนได้ประเมินการนำนโยบายและวิธีปฏิบัติดังกล่าวไปใช้จริงโดยแบ่งหอผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งเติมลมด้วยวิธีเดิมที่ปฏิบัติอยู่ ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งเติมลมโดยใช้เครื่องวัดความดันโดยตรงเป็นแนวทางโดยใส่ลมจนได้ความดันตั้งต้นในกระเปาะ 30 เซนติเมตร และเติมลมจนได้ความดันในกระเปาะ 30 เซนติเมตร ทุก 8 ชั่วโมง พบว่ากลุ่มที่เติมลมโดยใช้เครื่องวัดความดันโดยตรงเป็นแนวทางมีความดันในกระเปาะ 20-30 เซนติเมตรน้ำ ร้อยละ 91 ส่วนกลุ่มที่ปฏิบัติตามวิธีเดิมมีความดันในกระเปาะ 20-30 เซนติเมตรน้ำเพียงร้อยละ 32 ผู้ปฏิบัติตามวิธีที่แนะนำแจ้งว่าการเติมลมโดยใช้เครื่องวัดความดันโดยตรงทำได้สะดวกและใช้เวลาเพียง 1 นาทีเท่านั้น แสดงว่าการเติมลมในกระเปาะของท่อช่วยหายใจด้วยเครื่องวัดความดันโดยตรงจนได้ความดันตั้งต้นในกระเปาะ 30 เซนติเมตร และเติมลมจนได้ความดันในกระเปาะ 30 เซนติเมตรทุก 8 ชั่วโมง ทำให้ความดันในกระเปาะอยู่ในช่วงที่เหมาะสมมากกว่าวิธีเดิมชัดเจน

ผู้เขียนได้นำเสนอผลการศึกษาดังกล่าวต่อผู้บริหารโรงพยาบาลศิริราช ซึ่งผู้บริหารก็เห็นชอบกับนโยบายและวิธีปฏิบัติดังกล่าว โดยโรงพยาบาลได้จัดหาเครื่องวัดความดันให้ทุกหอผู้ป่วย สำหรับใช้เป็นแนวทางในการเติมลมในกระเปาะของท่อช่วยหายใจ

ผลได้และผลกระทบจากการจัดการความรู้เรื่องการเติมลมปริมาณที่เหมาะสมในกระเปาะของท่อช่วยหายใจให้ได้ความดันที่เหมาะสม คือผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจเสี่ยงต่อการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อและภาวะแทรกซ้อนต่อท่อหายใจลดลง บทความตีพิมพ์ในวารสารการแพทย์หนึ่งเรื่อง และรางวัลผลงานวิจัยหนึ่งรางวัล

3) การใช้ยา 2% Chlorhexidine ทำความสะอาดช่องปากผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจ

ปอดอักเสบติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจ มักเกิดจากน้ำลายในช่องปากซึ่งมีเชื้อโรคอาศัยอยู่ไหลลงปอด มีหลักฐานแสดงว่าการลดจำนวนเชื้อโรคในช่องปากด้วยน้ำที่มียาทำลายเชื้อผสมอยู่ป้องกันปอดอักเสบติดเชื้อได้ ความรู้ดังกล่าวนี้ได้รับการประเมินแล้วว่าอาจเป็นความรู้ที่ถูกต้องแต่อาจนำมาใช้กับผู้ป่วยของโรงพยาบาลศิริราชไม่ได้จากหลายปัจจัย เช่น ลักษณะของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน วิธีการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจที่แตกต่างกัน

ผู้เขียนจึงประสานงานกับผู้เกี่ยวข้องดำเนินการวิจัยเปรียบเทียบการทำความสะอาดช่องปากผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจระหว่างวิธีที่ปฏิบัติอยู่โดยใช้น้ำเกลือกับการใช้น้ำยา 2% Chlorhexidine พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับน้ำยา 2% Chlorhexidine มีอุบัติการณ์ของปอดอักเสบติดเชื้อลดลงร้อยละ 50 และปริมาณแบคทีเรียกรัมลบในช่องปากก็ลดลงมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับน้ำเกลือ ผู้ป่วยร้อยละ 10 ที่ได้รับน้ำยา 2% Chlorhexidine มีการระคายเคืองเยื่อช่องปากโดยอาการไม่รุนแรง และเมื่อปรับเปลี่ยนวิธีเช็ดดูช่องปากด้วยน้ำยาทำลายเชื้อก็พบการระคายเคืองลดลง แสดงว่าการทำความสะอาดช่องปากผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจด้วยน้ำยา 2% Chlorhexidine ป้องกันปอดอักเสบติดเชื้อในผู้ป่วยของโรงพยาบาลศิริราชได้

ผู้เขียนได้ประสานงานกับโรงพยาบาลศิริราชปรับเปลี่ยนแนวทางการทำความสะอาดช่องปากผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจจากวิธีที่ปฏิบัติอยู่จากการใช้น้ำเกลือให้เป็นน้ำยา 2% Chlorhexidine และประสานงานกับฝ่ายเภสัชกรรมในการเตรียมน้ำยา 2% Chlorhexidine สำหรับทำความสะอาดช่องปากผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจด้วย

ผลได้และผลกระทบจากการจัดการความรู้เรื่องการใช้น้ำยา 2% Chlorhexidine สำหรับทำความสะอาดช่องปากผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจ คือ จำนวนผู้ป่วยและโอกาสเกิดปอดอักเสบติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจลดลง และบทความตีพิมพ์ในวารสารการแพทย์หนึ่งเรื่อง

การป้องกันการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการคาสายสวนปัสสาวะ

ผู้ป่วยจำนวนมากที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลจำเป็นต้องคาสายสวนปัสสาวะ ภาวะแทรกซ้อนสำคัญของการคาสายสวนปัสสาวะ คือการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ เนื่องจากเชื้อโรคบริเวณรอบรูเปิดของท่อปัสสาวะหรือในปัสสาวะที่ค้างอยู่ในสายสวนลุลามเข้าสู่กระเพาะปัสสาวะ การต่อสายสวนปัสสาวะกับสายท่อและถุงรองรับปัสสาวะให้อยู่ในระบบปิดตลอดเวลา น่าจะลดโอกาสติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยคาสายสวนปัสสาวะได้

แนวทางปฏิบัติของโรงพยาบาลศิริราชคือให้เปลี่ยนถุงรองรับปัสสาวะทุก 3 วัน ในขณะที่ Centers for Disease Control and Prevention ของประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้เปลี่ยนถุงรองรับปัสสาวะเมื่อจำเป็นเท่านั้น คือ เมื่อระบบการระบายปัสสาวะอุดตันหรือฉีกขาด การเปลี่ยนถุงรองรับปัสสาวะทุก 3 วันทำให้ระบบปิดเสียไปมีโอกาสติดเชื้อได้ และยังสิ้นเปลืองถุงรองรับปัสสาวะด้วย การสืบค้นข้อมูลพบว่ายังไม่มีความรู้ในเรื่องนี้ ดังนั้น แนวทางปฏิบัติของโรงพยาบาลศิริราช และคำแนะนำของ Centers for Disease Control and Prevention ประเทศสหรัฐอเมริกาจึงไม่ใช่ความรู้ แต่เป็นเพียงความเชื่อและความเห็นเท่านั้น

ผู้เขียนจึงประสานงานกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ดำเนินการวิจัยโดยแบ่งผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มหนึ่งเปลี่ยนถุงรองรับปัสสาวะทุก 3 วัน ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งเปลี่ยนถุงรองรับปัสสาวะเมื่อระบบการระบายปัสสาวะอุดตันหรือฉีกขาดเท่านั้น พบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะของผู้ป่วยทั้งสอง

กลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มที่เปลี่ยนถุงรองรับปัสสาวะทุก 3 วันมีแนวโน้มว่าเกิดการติดเชื้อน้อยกว่า

ผู้เขียนได้นำเสนอผลการวิจัยดังกล่าวต่อผู้บริหารโรงพยาบาลศิริราช และเสนอให้โรงพยาบาลศิริราช เปลี่ยนนโยบายและวิธีปฏิบัติจากการเปลี่ยนถุงรองรับปัสสาวะทุกสามวัน เป็นให้เปลี่ยนถุงรองรับปัสสาวะเมื่อระบบการระบายปัสสาวะอุดตันหรือฉีกขาด ซึ่งผู้บริหารก็เห็นชอบกับแนวปฏิบัติดังกล่าว โดยโรงพยาบาลได้แจ้งให้หอผู้ป่วยทุกแห่งทราบและถือเป็นแนวปฏิบัติ

ผลได้และผลกระทบจากการจัดการความรู้เรื่องการเปลี่ยนถุงรองรับปัสสาวะในผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะ คือ โรงพยาบาลศิริราชประหยัดค่าถุงรองรับปัสสาวะปีละ 1 ล้านบาท ประหยัดเวลาของบุคลากรปีละ 4,000 ชั่วโมง ลดปริมาณขยะพลาสติกปีละ 3,600 กิโลกรัม และบทความตีพิมพ์ในวารสารการแพทย์หนึ่งเรื่อง ผลงานวิจัยได้รับรางวัลหนึ่งรางวัล นอกจากนี้ ผู้เขียนยังเผยแพร่ผลการวิจัยดังกล่าวในการประชุมวิชาการหลายครั้งและสถานพยาบาลหลายแห่งได้นำแนวปฏิบัตินี้ไปใช้ด้วย

การป้องกันการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือด

การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือดในผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลศิริราช พบประมาณ 5 ครั้งต่อการคาสายสวนหลอดเลือด 1,000 วัน การติดเชื้อในกระแสเลือดแต่ละครั้งทำให้ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น 15 วัน เสียค่ายาต้านจุลชีพในการรักษา 11,000 บาท และมีโอกาสเสียชีวิตร้อยละ 20

แนวทางปฏิบัติการใช้ยาฆ่าเชื้อที่ผิวหนังบริเวณที่จะใส่สายสวนหลอดเลือดของโรงพยาบาลศิริราชระบุว่าให้น้ำยา 10% Povidone Iodine มีหลักฐานเมื่อ พ.ศ. 2545 แสดงว่าการใช้น้ำยา 2% Chlorhexidine ใน 70% Alcohol ลดโอกาสติดเชื้อในกระแสเลือดจากการใส่สายสวนหลอดเลือดลงได้ร้อยละ 50 เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำยา 10% Povidone Iodine แนวทางปฏิบัติการใช้สายสวนหลอดเลือดของ Centers for Disease Control and Prevention ของประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ใช้น้ำยา 2% Chlorhexidine ฆ่าเชื้อที่ผิวหนังบริเวณที่จะใส่สายสวนหลอดเลือด ความรู้ดังกล่าวนี้ได้รับการประเมินแล้วว่าเป็นความรู้ที่ถูกต้องแต่ยังไม่ทราบว่าจะนำมาใช้ในโรงพยาบาลศิริราชได้หรือไม่ เนื่องจากน้ำยา 2% Chlorhexidine ใน 70% Alcohol แพงกว่า 10% Povidone Iodine และบุคลากรของโรงพยาบาลศิริราชคุ้นเคยกับการใช้น้ำยา 10% Povidone Iodine

ผู้เขียนจึงประสานงานกับผู้เกี่ยวข้องวิเคราะห์ความคุ้มค่า (Cost-Effectiveness Analysis) ของการใช้น้ำยา 2% Chlorhexidine ใน 70% Alcohol เปรียบเทียบกับน้ำยา 10% Povidone Iodine โดยอาศัย Decision Analysis Tree เคียงกับรายงานจากต่างประเทศ แต่ใส่ข้อมูลของโรงพยาบาลศิริราชทั้งต้นทุนและผลลัพธ์แทนข้อมูลจากต่างประเทศ พบว่าการใช้ 2% Chlorhexidine ใน 70% Alcohol มีความคุ้มค่ากว่า 10% Povidone Iodine ดังนั้น ผู้เขียนจึงประสานงานกับฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราชผลิตน้ำยา 2% Chlorhexidine ใน 70% Alcohol เนื่องจากน้ำยาดังกล่าวยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ผู้เขียนได้ประสานงานกับผู้เกี่ยวข้องนำน้ำยา 2% Chlorhexidine ใน 70% Alcohol ที่ผลิตโดยฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราชมาทดลองใช้ในหอภิบาล 3 แห่งในโรงพยาบาลศิริราช พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับน้ำยา 2% Chlorhexidine ใน 70% Alcohol มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในกระแสน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำยา 10% Povidone Iodine ประมาณร้อยละ 43 อย่างไรก็ตาม บุคลากรของหอผู้ป่วยที่ศึกษาใช้น้ำยา 2% Chlorhexidine ใน 70% Alcohol กับผู้ป่วยเพียงร้อยละ 39 ปัจจัยหนึ่งที่ทำให้บุคลากรยังนิยมใช้น้ำยา 10% Povidone Iodine คือเมื่อนำน้ำยา 10% Povidone Iodine บนผิวหนัง ผิวหนังส่วนที่ทาน้ำยานี้แล้วจะมีสีน้ำตาลชัดเจน ทำให้น้ำยาที่ผิวหนังได้ทั่วถึงกว่าน้ำยา 2% Chlorhexidine ใน 70% Alcohol ซึ่งทาแล้วไม่ปรากฏสีบน

ผิวหนัง

ผู้เขียนได้นำเสนอผลการวิจัยดังกล่าว และเสนอให้โรงพยาบาลศิริราชเปลี่ยนนโยบายและวิธีปฏิบัติจากน้ำยา 10% Povidone Iodine เป็นน้ำยา 2% Chlorhexidine ใน 70% Alcohol ต่อผู้บริหารโรงพยาบาลศิริราช ซึ่งผู้บริหารก็เห็นชอบกับนโยบายและวิธีปฏิบัติดังกล่าว โดยโรงพยาบาลได้ให้ฝ่ายเภสัชกรรมผลิตน้ำยา 2% Chlorhexidine ใน 70% Alcohol โดยให้ปรับสีของน้ำยาให้เข้มข้นจนผิวหนังที่ทาน้ำยานี้มีสีติดที่ผิวหนังได้ และโรงพยาบาลศิริราชได้สนับสนุนให้หอผู้ป่วยทุกแห่งใช้น้ำยา 2% Chlorhexidine ใน 70% Alcohol ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2550 ผู้เขียนกำลังประสานงานให้ภาคเอกชนผลิตน้ำยา 2% Chlorhexidine ใน 70% Alcohol ออกจำหน่ายให้สถานพยาบาลทั่วไปด้วย

ผลได้และผลกระทบจากการจัดการความรู้เรื่องการป้องกันการติดเชื้อในกระแสเลือดจากการใส่สายสวนหลอดเลือดด้วยน้ำยา 2% Chlorhexidine ใน 70% Alcohol คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดมีการติดเชื้อในกระแสเลือดลดลง และบทความตีพิมพ์ในวารสารการแพทย์สองเรื่อง

20.3 การจัดการความรู้เพื่อพัฒนาการรักษาโรคด้วยการแพทย์แผนไทย

อุปสรรคสำคัญที่ทำให้บุคลากรสาธารณสุขส่วนมากไม่ยอมรับและไม่นิยมใช้การแพทย์แผนไทยในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมเนื่องจากการแพทย์แผนไทยส่วนมากเป็นความรู้ฝังลึก (Tacit Knowledge) ดังนั้นหากต้องการให้การแพทย์แผนไทยได้รับความยอมรับจากบุคลากรสาธารณสุข ก็จำเป็นต้องเปลี่ยนความรู้ฝังลึกให้กลายเป็นความรู้ชัดแจ้ง (Explicit Knowledge) โดยการวิจัยทางคลินิก นอกจากนี้ มีรายงานผลการวิจัยพื้นฐานเกี่ยวกับฤทธิ์และกลไกการออกฤทธิ์ของสมุนไพรจำนวนมากในวารสารการแพทย์โดยไม่มีการวิจัยต่อยอด ดังนั้นการจัดการความรู้เกี่ยวกับการรักษาโรคด้วยการแพทย์แผนไทยของโครงการนี้ จึงเน้นที่การวิจัยทางคลินิกเพื่อต่อยอดจากงานวิจัยพื้นฐาน (Translational Research) และการวิจัยทางคลินิกเพื่อเปลี่ยนความรู้ฝังลึกให้กลายเป็นความรู้ชัดแจ้ง (Transformational Research)

ผู้เขียนใช้กระบวนการจัดการความรู้เพื่อพัฒนาการรักษาโรคด้วยการแพทย์แผนไทยส่วนหนึ่ง ดังนี้

20.3.1 การรักษาผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมด้วยสารสกัดขมิ้น

คนไทยอายุมากกว่า 60 ปีประมาณร้อยละ 40 มีโรคข้อเข่าเสื่อม ผู้ป่วยโรคนี้มีอาการปวดเข่า และใช้เข่าในการประกอบกิจวัตรประจำวันและการทำงานอย่างลำบาก การรักษาผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมนอกจากการฝึกกำลังกล้ามเนื้อต้นขาให้แข็งแรงแล้ว ผู้ป่วยส่วนมากได้รับยาประเภท Non-Steroidal Anti-Inflammatory (NSAIDs) ยาคงกล่าวมีผลข้างเคียงทำให้กระเพาะอาหารอักเสบ มีแผลที่กระเพาะอาหาร และเลือดออกจากระเพาะอาหาร

หลักฐานจากการวิจัยพื้นฐานทั้งการศึกษาในห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลองแสดงว่า สารสกัดขมิ้นมีฤทธิ์ต้านการอักเสบด้วยกลไกหลายชนิด รวมทั้งการยับยั้งเอนไซม์ Cyclooxygenase-2 (COX-2) ด้วยอาสาสมัครที่ได้รับสารสกัดขมิ้นขนาด 8,000 มิลลิกรัมติดต่อกัน 3 เดือนก็ไม่มีผลข้างเคียง การสืบค้นข้อมูลไม่พบข้อมูลการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมด้วยสารสกัดขมิ้น

ผู้เขียนจึงประสานงานการวิจัยต่อยอดจากการวิจัยพื้นฐาน (Translational Research) ด้วยการวิจัยทางคลินิกในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมจำนวน 107 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับยา Ibuprofen ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้รับสารสกัดขมิ้นนาน 6 สัปดาห์ พบว่าอาการปวดเข่าและการทำงานของเข่าในผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดขมิ้นดีขึ้นมากภายหลังการรักษา และผลการรักษาคงกล่าวไม่แตกต่างจากการรักษาด้วย Ibuprofen โดยผลการ

รักษาในกลุ่มสารสกัดขมิ้นมีแนวโน้มดีกว่ากลุ่ม Ibuprofen ผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับ Ibuprofen มีเลือดออกจากกระเพาะอาหาร แสดงว่าสารสกัดขมิ้นมีประสิทธิภาพและปลอดภัยในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมไม่แตกต่างจากยาในกลุ่ม NSAIDs

ผลได้และผลกระทบจากการจัดการความรู้เรื่องการรักษาผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมด้วยสารสกัดขมิ้น คือ บทความตีพิมพ์ในวารสารการแพทย์หนึ่งเรื่อง มีความรู้ใหม่ซึ่งเป็นทางเลือกในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม และองค์การเภสัชกรรมกำลังดำเนินการผลิตสารสกัดขมิ้นสำหรับรักษาข้อเข่าเสื่อมออกจำหน่าย

20.3.2 การรักษาผู้ป่วย Functional Dyspepsia ด้วยยาธาตุนอบเซ

คนไทยร้อยละ 20-25 มีอาการปวดท้อง แน่นท้อง ท้องอืด (Dyspepsia) สาเหตุส่วนมากของอาการดังกล่าวไม่ทราบสาเหตุ จึงนิยมเรียกภาวะนี้ว่า Non-Ulcer Dyspepsia หรือ Functional Dyspepsia บุคลากรการแพทย์ที่โรงพยาบาลอุทองใช้ยาธาตุนอบเซที่เตรียมโดยโรงพยาบาลอุทองรักษาผู้ป่วย Functional Dyspepsia มานานแล้วว่า ผู้ป่วย Functional Dyspepsia ส่วนมากที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุนอบเซมีอาการทุเลาหรืออาการหายไป การสืบค้นข้อมูลพบว่ายังไม่มีความรู้ในเรื่องนี้ ดังนั้น การรักษาผู้ป่วย Functional Dyspepsia ด้วยยาธาตุนอบเซจึงเป็นความรู้ประเภทความรู้ฝังลึก (Tacit Knowledge)

ผู้เขียนจึงประสานงานกับผู้เกี่ยวข้องและโรงพยาบาลชุมชน 6 แห่ง ดำเนินการวิจัยทางคลินิกเพื่อทราบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาธาตุนอบเซคำรับดังกล่าวอย่างเป็นรูปธรรมในผู้ใหญ่ที่เป็น Functional Dyspepsia จำนวน 318 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับ Simethicone ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้รับยาธาตุนอบเซติดต่อกันนาน 7-14 วัน พบว่าอาการของผู้ป่วยและความรุนแรงของอาการของผู้ป่วยภายหลังการรักษาด้วยยาธาตุนอบเซดีขึ้นมากเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา และผลการรักษาไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Simethicone ผลข้างเคียงของการรักษาก็ไม่แตกต่างกัน ผู้ป่วยส่วนมากที่ได้รับ Simethicone หรือยาธาตุนอบเซพึงพอใจต่อการรักษาที่ได้รับไม่แตกต่างกัน แสดงว่ายาธาตุนอบเซมีประสิทธิภาพและปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วย Functional Dyspepsia ไม่แตกต่างจากการรักษาด้วย Simethicone

ผลได้และผลกระทบจากการจัดการความรู้เรื่องการรักษาผู้ป่วย Functional Dyspepsia ด้วยยาธาตุนอบเซ คือ มีความรู้ใหม่ซึ่งเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย Functional Dyspepsia สำหรับใช้เป็นหลักฐานสนับสนุนการใช้ยาตัวรับนี้ ประหยัดค่ารักษา เพราะยาธาตุนอบเซราคา 36 บาท ส่วน Simethicone ราคา 84 บาท สนับสนุนการผลิตและจำหน่ายยาธาตุนอบเซคำรับนี้ของโรงพยาบาลอุทอง ยาตัวรับนี้กำลังได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาสมุนไพรแห่งชาติ และบทความตีพิมพ์ในวารสารการแพทย์หนึ่งเรื่อง

20.3.3. การรักษาผู้ป่วยปวดเมื่อยกล้ามเนื้อด้วยการนวดแผนไทย

อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อพบได้บ่อยมาก อาการดังกล่าวมักเกิดจากการทำงานของกล้ามเนื้อมากเกินไป และการปรับท่าทางของร่างกายที่ไม่เหมาะสม ผู้ป่วยส่วนมากที่มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อมักได้รับยาแก้ปวดประเภท Non-Steroidal Anti-Inflammatory (NSAIDs) ยาดังกล่าวมีผลข้างเคียงทำให้กระเพาะอาหารอักเสบ มีผลที่กระเพาะอาหาร และเลือดออกจากกระเพาะอาหาร

การนวดเพื่อรักษาอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ เป็นการรักษาประเภทการแพทย์แผนไทยชนิดหนึ่งที่ใช้กันทั่วไป การสืบค้นข้อมูลพบว่ามีหลักฐานชี้แนะว่า การนวดมีประโยชน์ในการรักษาอาการปวด แต่ความรู้ดังกล่าวไม่น่านำมาใช้ได้กับการนวดแผนไทยในการรักษาอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อได้ เพราะวิธีการนวดแตกต่างกัน และสาเหตุของการปวดก็แตกต่างกันด้วย

ผู้เขียนได้ประสานงานกับผู้เกี่ยวข้องดำเนินการวิจัยประสิทธิผลของการนวดแผนไทยแบบราชสำนักในผู้ที่มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อบริเวณไหล่ หลัง และคอจำนวน 115 คน ด้วยการนวดแผนไทยแบบราชสำนักแล้วประเมินผลโดยสอบถามความรุนแรงของอาการปวดเมื่อยก่อนและหลังการรักษาด้วยการนวด พบว่าคะแนนความรุนแรงของอาการปวดเมื่อยภายหลังการนวดลดลงจากก่อนการนวดชัดเจน โดยไม่พบผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนจากการนวด แสดงว่าการนวดแผนไทยแบบราชสำนักปลอดภัยและบรรเทาอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อได้ดี

ผลได้และผลกระทบจากการจัดการความรู้เรื่องการรักษาผู้ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อด้วยการนวดแผนไทย คือ บทความตีพิมพ์ในวารสารการแพทย์หนึ่งเรื่อง ผลงานวิจัยได้รับรางวัลหนึ่งรางวัล มีความรู้ที่ยืนยันว่า การนวดแผนไทยแบบราชสำนักปลอดภัยและบรรเทาอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อได้ดี และสามารถใช้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ที่มีปวดเมื่อยกล้ามเนื้อนอกจากการใช้ยาได้

20.4 unสรุป

ตัวอย่างการจัดการความรู้ที่ได้นำเสนอข้างต้นซึ่งเน้นการนำทรัพยากร (ความรู้) ที่มีอยู่แล้วมาใช้พัฒนาบริการสุขภาพให้มีคุณภาพ มีความคุ้มค่า และพึงพาตนเองได้นั้น มีแนวคิดมาจากพระราชดำริของสมเด็จพระมหิตลาธิเบศร อดุลยเดชวิกรม พระบรมราชชนก ซึ่งคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลได้นำมาเป็นปรัชญาของคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล คือ True success is not in the learning, but in its application to the benefit of mankind และยังสอดคล้องกับปรัชญาเศรษฐกิจพอเพียงซึ่งเป็นพระราชดำริของพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวด้วย

ผู้เขียนหวังว่าแนวคิดและแนวทางการจัดการความรู้เพื่อพัฒนาบริการสุขภาพ และตัวอย่างการจัดการความรู้ที่นำเสนอนี้จะมีส่วนทำให้นักวิจัย ผู้บริหารแหล่งทุนวิจัย และผู้บริหารสถาบันการแพทย์ได้ตระหนักถึงความสำคัญของการจัดการความรู้เพื่อพัฒนาบริการสุขภาพ โดยนำความรู้ที่ได้จากการวิจัยไปใช้ประโยชน์ด้วยการวิจัยประเภท Knowledge Implementation หรือ Health Service Research รวมทั้งการปลูกฝังให้ผู้กำหนดนโยบายสุขภาพและผู้ให้บริการสุขภาพมีวัฒนธรรมในการกำหนดนโยบายสุขภาพและบริการสุขภาพที่มีความรู้เป็นฐาน

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณนักวิจัย บุคลากร และหน่วยงานต่างๆ ที่ร่วมโครงการนี้ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลและสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยที่สนับสนุนโครงการนี้ และศาสตราจารย์นายแพทย์วิจารณ์ พานิช ที่ทบทวนบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

เอกสารผลงานวิจัยส่วนหนึ่งในโครงการ 'Knowledge Management to Promote Evidence-Informed Healthcare Policy and Practice' ที่ได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

1. Thamlikitkul, V. Health knowledge management. Siriraj Med J 2005;57:420-421.
2. Thamlikitkul, V. Bridging the gap between knowledge and action for health: Case studies. Bull WHO 2006;84:603-607.

3. Keerasuntonpong, A., Samakeenich, C., Tribuddharat, C., Thamlikitkul, V. Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections in Siriraj Hospital 2002. *Siriraj Med J* 2006;58:951-954.
4. Tribuddharat, C., Tiensasitorn, C., Techachaiwiwat, W., Rugdeekha, S., Dhiraputra, C., Thamlikitkul, V. *In vitro* activity of polymyxin B and polymyxin E against multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Antimicrob Agents* 2003;20:135-137.
5. Koomanachai, P., Tiengrim, S., Kiratisin, P., Thamlikitkul, V. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis* 2007;11:402-406.
6. Srifeungfung, S., Thamlikitkul, V. *In vitro* activity of telithromycin against *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients in Siriraj Hospital. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2004;21:79-81.
7. Trakulsomboon, S., Thamlikitkul, V. *In vitro* activity of linezolid against antibiotic-resistant gram positive cocci. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2001;18:71-74.
8. Kiratisin, P., Tiengrim, S., Yungyuen, T., Thamlikitkul, V. *In vitro* activity of tigecycline against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients at Siriraj Hospital. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2004;23:21-24.
9. Trakulsomboon, S., Thamlikitkul, V. *In vitro* activity of tigecycline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from the patients at Siriraj Hospital. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2006;23:1-4.
10. Tiengrim, S., Tribuddharat, C., Thamlikitkul, V. *In vitro* activity of tigecycline against clinical isolates of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2006;89 (suppl 11):S102-S105.
11. Thamlikitkul, V., Trakulsomboon, S. *In vitro* activity of tigecycline against *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia thailandensis*. *Antimicrob Agents Chemothera* 2006;50:1555-1557.
12. Tiengrim S, Trakulsomboon S, Thamlikitkul V. *In vitro* activity of ceftobiprole against hospital-acquired bacteria commonly causing infections in hospitalized patients at Siriraj Hospital. *Siriraj Med J* 2007;59:350-352.
13. Sridermma, S., Limtangturakool, S., Wongsurakiat, P., Thamlikitkul, V. Development of appropriate procedure for inflation of endotracheal tube cuff in intubated patients. *J Med Assoc Thai* 2007;90 (suppl 2):S74-S78.
14. Tantipong, H., Morkhareonpong, C., Jaiyindee, S., Thamlikitkul, V. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine

solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:131-136.

15. Keerasuntonpong, A., Thearawiboon, W., Panthawan, A., Judaeng, T., Kachintorn, K., Jintanotaitavorn, D., Suddhisanon, L., Waitayapichet, S., Tiengrim, S., Thamlikitkul, V. Incidence of urinary tract infection in short term indwelling urethral catheter in hospitalized patients: a comparison between a 3-day urinary drainage bag change and no change regimen. Am J Infect Control 2003;31:9-12.
16. Maenthaisong, R., Chaiyakunapruk, N., Thammalikitkul, V. Cost effectiveness analysis of chlorhexidine gluconate compared with povidone-iodine solution for catheter-site care in Siriraj Hospital, Thailand. J Med Assoc Thai 2006;89 (suppl 11):S94-S101.
17. Balamongkhon, B., Thamlikitkul, V. Implementation of chlorhexidine gluconate for central venous catheter site care at Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. Am J Infect Control. 2007;35:585-588.
18. Kuptniratsaikul, V., Thamlikitkul, V., Thanakhumtorn, S., Chinswangwatanakul, P., Watanamongkolsil, L. Comparative study on efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts and ibuprofen for therapy of patients with knee osteoarthritis. (submitted for publication).
19. Jindarat, S., Muangnoi, C., Changsiriporn, D., Platong, A., Thanamontra, A. *et al.* Efficacy and safety of cinnamon stomachic mixture for patients with functional dyspepsia. Siriraj Med J 2006;58:1103-1106.
20. Thepsongwat, J.J., Supakul, R., Panupattanapong, S. *et al.* Effectiveness of the royal Thai traditional massage for relief of muscle pain. Siriraj Med J 2006;58:702-704.

Efficacy and Safety of *Curcuma domestica* Extracts in Patients with Knee Osteoarthritis

Vilai Kuptniratsaikul, M.D.,¹ Sunee Thanakhumtorn, M.Ed.,² Pornsiri Chinswangwatanakul, M.N.S.,²
Luksamee Wattanamongkonsil, M.Sc.,² and Visanu Thamlikitkul, M.D.³

Abstract

Objective: The objective of this study was to determine the efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in pain reduction and functional improvement in patients with knee osteoarthritis.

Study design and setting: The design and setting were a randomized controlled study at a university hospital in Bangkok, Thailand.

Methods: One-hundred and seven (107) patients with primary knee osteoarthritis (OA) with pain score of ≥ 5 were randomized to receive ibuprofen 800 mg per day or *C. domestica* extracts 2 g per day for 6 weeks. The main outcomes were improvement in pain on level walking, pain on stairs, and functions of knee assessed by time spent during 100-m walk and going up and down a flight of stairs. The adverse events were also recorded.

Results: Fifty-two (52) and 55 patients were randomized to *C. domestica* extracts and ibuprofen groups, respectively. Baseline characteristics of the patients in both groups were not different. The mean scores of the aforementioned outcomes at weeks 0, 2, 4, and 6 were significantly improved when compared with the baseline values in both groups. There was no difference in those parameters between the patients receiving ibuprofen and *C. domestica* extracts, except pain on stairs ($p = 0.016$). No significant difference of adverse events between both groups was found (33.3% versus 44.2%, $p = 0.36$ in *C. domestica* extracts and ibuprofen groups, respectively).

Conclusions: *C. domestica* extracts seem to be similarly efficacious and safe as ibuprofen for the treatment of knee OA.

Introduction

OSTEOARTHRITIS (OA) IS THE MOST COMMON degenerative joint disorder and a major public health problem throughout the world.¹ The prevalence of knee OA in Thai elderly ranged from 34.5% to 45.6%.² Knee OA causes pain and dysfunction in 20% of elderly persons.³ It is the fourth most important global cause of disability in women and the eighth most important in men.⁴ Physical disability arising from pain and loss of functional capacity reduces the quality of life and increases the risks of morbidity and mortality.⁵ Among treatment modalities, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most common treatment modality to relieve pain for OA, but most of them can cause undesirable effects on the gastrointestinal tract

(i.e., ulceration, bleeding, and perforation of stomach and duodenum).^{6,7}

The extracts from *Curcuma domestica*, a spice used as a coloring agent (yellow) and a preservative in Thai food, have been used for a century. *In vitro* studies showed that curcumin had an inhibitory effect on substances playing an important role in the inflammatory pathway. The mechanisms by which curcumin prevents inflammation are postulated through inhibition of lipo-oxygenase,⁸ cyclo-oxygenase,⁹ and phospholipase.¹⁰ Curcumin also inhibited the secretion of collagenase, elastase, and hyaluronidase.¹¹ Moreover, curcumin was found to inhibit the activation of free radical activated transcription factors such as AP-1 and nuclear factor kappa B¹² and reduce the proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8.¹³

¹Department of Rehabilitation Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

²Office for Research and Development, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

³Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

Furthermore, curcumin exhibited anti-oxidant properties by the inhibition of nitric oxide synthase production.^{13,14} Recently, there was evidence of curcumin in inhibiting collagenase and stromelysin expression at micromolar concentrations, which suggested its therapeutic potential for the treatment of arthritis.¹⁵ There were six studies of curcumin in humans including a phase 1 trial with 25 subjects using up to 8,000 mg of curcumin per day for 3 months and five other trials using 1125–2500 mg of curcumin per day.¹⁶ All studies revealed that curcumin was safe and contained anti-inflammatory activity.

The objective of the study was to determine the efficacy and safety of *C. domestica* extracts in pain reduction and functional improvement in patients with knee OA.

Patients and Methods

The study was approved by the Ethics Committee on Human Research of the Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University and informed consents were obtained from all participating subjects. The study was conducted at Siriraj Hospital, a tertiary care medical center in Bangkok, Thailand, from April 2005 to May 2006. The eligible subject was an adult with primary knee OA according to the criteria proposed by the American Rheumatism Association.¹⁷ The subject must have knee pain and radiographic osteophytes and at least one of the following features: (1) age >50 years, (2) morning stiffness <30 minutes in duration, (3) and crepitus on motion. Patients who had a pain score in the numerical rating scale of ≥ 5 of 10 were recruited. Any patients who had peptic ulcer, hepatobiliary tract disease, or known allergy to curcumin or ibuprofen were excluded.

The subjects were asked to discontinue their medications related to the treatment of knee OA (e.g., NSAIDs, glycosaminoglycan derivative drugs) 1 week before randomization. The computerized randomization code was kept by a research assistant who was not directly involved in the study. All subjects were randomly allocated to receive

either ibuprofen (400 mg twice daily) or *C. domestica* extracts (500 mg four times daily) for 6 weeks. Ibuprofen 800 mg per day was used according to the rheumatologist's recommendation for treatment in Thai elderly patients with OA to correspond with the smaller size of Thai elderly and to minimize the risk of gastrointestinal side-effects. The patients were instructed not to use any other medications or herbs.

C. domestica extracts were produced by the Thai Government Pharmaceutical Organization. The preparations were made under the Good Manufacturing Procedures Standard. Dried rhizomes of *C. domestica* were grounded into powder. The turmeric powder was extracted with ethanol and then evaporated at low pressure to obtain ethanolic extracts containing oil and curcuminoids. The oil part was then removed in order to have curcuminoids extracts. Each capsule of *C. domestica* extracts contained 250 mg of curcuminoids.

Only the assistant knew which treatment was being provided to the patient. The physician who assessed the treatment outcomes was unaware of the patient's group of treatment. The patients were assessed every 2 weeks by the same assessor. The main outcomes consisted of pain on level walking and pain on stairs assessed by a numerical rating scale and knee functions assessed by the time spent on a 100-m walk and going up and down a flight of stairs (10 steps). The time was measured by using digital stopwatch. Its resolution was within 0.001 seconds. The study was conducted at the same location for all patients. For safety concern, all patients had blood tests including complete blood count, liver function, and renal function at week 0 and week 6. Adverse events were recorded from new symptoms experienced by the patients as well as a change in laboratory profiles. The medication could be discontinued when the patients rated pain of less than 3, since this pain magnitude is considered mild and the patient is willing to tolerate it. Compliance to medication was assessed by the pill count method. At week 6, the patients' satisfaction with treatment was also evalu-

TABLE 1. DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND BASELINE SCORES OF THE PATIENTS

	<i>C. domestica</i> (n = 52)	<i>Ibuprofen</i> (n = 55)
Mean age $\pm$ SD (years)	61.4 $\pm$ 8.7	60.0 $\pm$ 8.4
Gender: female (%)	41 (78.8%)	45 (81.8%)
Mean BMI $\pm$ SD (kg/m ²)	26.4 $\pm$ 3.7	26.8 $\pm$ 4.8
Mean duration of symptoms $\pm$ SD (months)	19.1 $\pm$ 19.6	22.3 $\pm$ 26.4
Affected knee		
Right	13 (25.0%)	15 (27.3%)
Left	13 (25.0%)	14 (25.4%)
Bilateral	26 (50.0%)	26 (47.3%)
Using gait aid	4 (7.7%)	1 (1.8%)
Using knee braces	16 (30.8%)	10 (18.2%)
Mean pain scores on level walking	5.3 $\pm$ 2.3	5.0 $\pm$ 1.9
Mean pain scores on stairs	5.7 $\pm$ 2.1	6.2 $\pm$ 2.2
Mean time spent on a 100-m walk $\pm$ SD (sec)	107.9 $\pm$ 24.6	103.6 $\pm$ 22.2
Mean time spent on going up and down a flight of stairs $\pm$ SD (sec)	31.2 $\pm$ 12.6	30.3 $\pm$ 13.8

C. domestica, *Curcuma domestica*; SD, standard deviation; BMI, body-mass index.

TABLE 2. MEAN VALUE OF PAIN ON LEVEL WALKING, PAIN ON STAIRS, TIME SPENT ON 100-M WALK AND GOING UP AND DOWN A FLIGHT OF STAIRS BETWEEN TWO GROUPS AT WEEK 0, WEEK 6, CHANGE SCORE AND DIFFERENCE OF CHANGE SCORES AMONG TWO GROUPS

	C. domestica (n = 45)			Ibuprofen (n = 46)			p-value*
	Week 0 score	Week 6 score	Change score	Week 0 score	Week 6 score	Change score	
Pain on level walking	5.3 ± 2.3	2.7 ± 2.5	2.7 ± 2.6	5.0 ± 1.9	3.1 ± 2.3	2.0 ± 2.3	0.20
Pain on stairs	5.7 ± 2.1	3.1 ± 1.5	2.5 ± 2.2	6.2 ± 2.2	3.8 ± 2.4	2.5 ± 2.6	0.92
Time spent on 100-m walk (sec)	107.9 ± 24.6	96.7 ± 17.0	10.1 ± 16.8	103.6 ± 22.2	97.0 ± 25.7	5.0 ± 16.9	0.16
Time spent on going up and down a flight of stairs (sec)	31.2 ± 12.6	24.8 ± 10.2	6.0 ± 6.9	30.3 ± 13.8	25.9 ± 12.3	3.3 ± 8.3	0.10
						0.67 (-0.35 to 1.68) -0.06 (-1.07 to 0.96) 5.07 (-2.09 to 12.23) 2.75 (-0.50 to 5.99)	

*Difference = change score of C. domestica - change score of ibuprofen.

*Independent t-test.

ated by a five-category scale (i.e., high, moderate, little, same, or dissatisfaction).

A sample size of 50 patients per group was calculated as a noninferiority trial, with the assumption that the significant difference in pain score after treatment with ibuprofen and *C. domestica* extracts was ± 1 point with standard deviation (SD) of 2, 5% type I error, and 20% type II error. Repeated-measures analyses of variance were used to analyze the main outcomes. The differences in mean value of pain and time spent on a 100-m walk and going up and down a flight of stairs at week 6 between ibuprofen and *C. domestica* groups were analyzed by independent *t*-test. The χ^2 test was used to analyze adverse events and satisfaction level. Student's *t*-test was used to analyze the compliance of drug intake. The per-protocol analysis was chosen for this noninferiority trial.¹⁸

Results

Of 190 patients screened, 107 fulfilled selection criteria and were enrolled in the study. Fifty-two (52) and 55 patients were randomized to *C. domestica* extracts and ibuprofen groups, respectively. At the end of the trial, 45 patients (86.5%) in the *C. domestica* extracts and 46 patients (83.6%) in the ibuprofen group completed the study. The reasons for lost-to-follow-up in both groups were inconvenience to return for follow-up visits (6 in the *C. domestica* group and 6 in the ibuprofen group) and having adverse events (1 in the *C. domestica* group and 3 in the ibuprofen group). The baseline characteristics of the patients in each group are shown in Table 1. The majority of subjects were overweight elderly women (average body mass index [BMI] > 25). The duration of symptoms before entering the trial was approximately 20

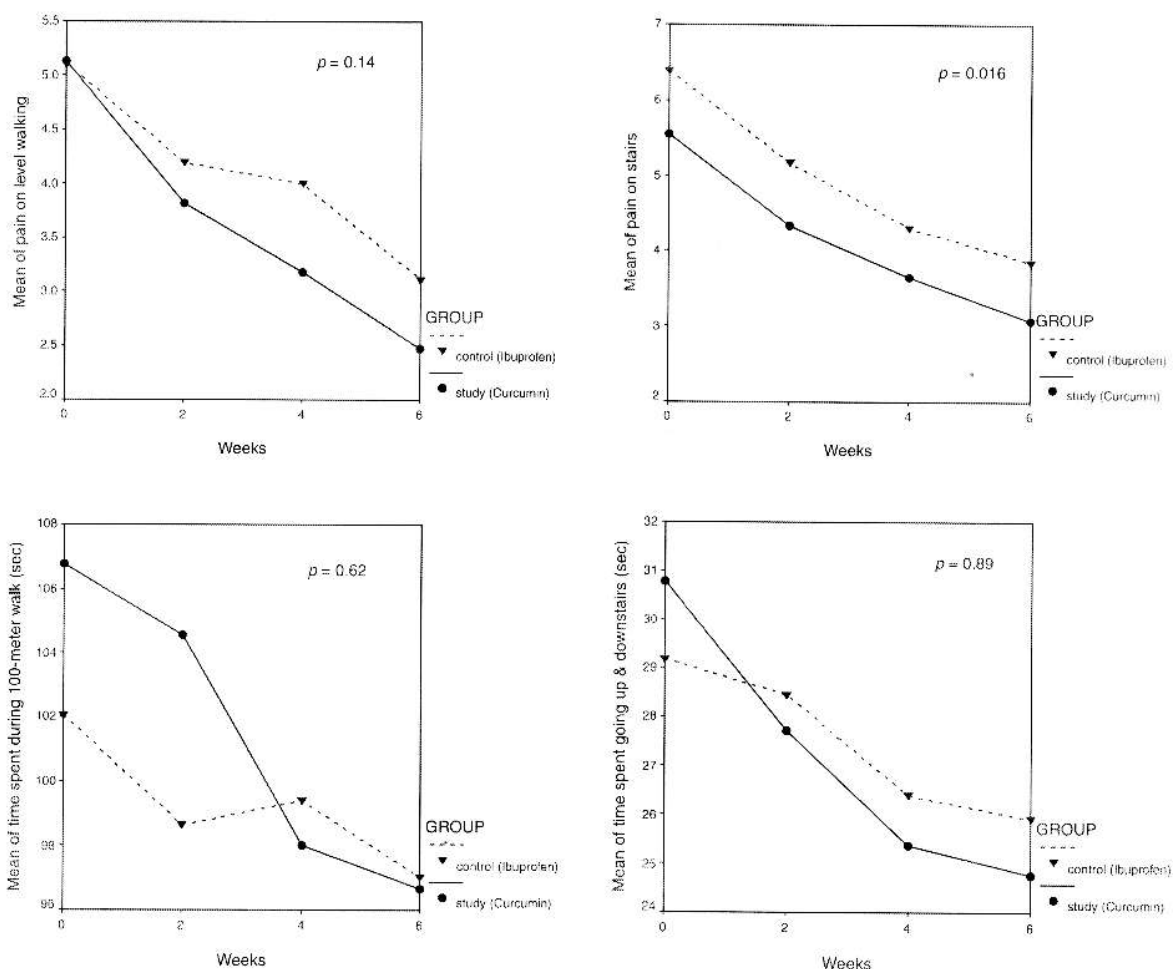


FIG. 1. Mean pain scores on level walking, pain on stairs, time spent on a 100-m walk, and going up and down a flight of stairs at week 0, 2, 4, and 6 (per protocol analysis).

TABLE 3. ADVERSE EVENTS BETWEEN TWO GROUPS

	<i>C. domestica</i> (n = 48)	<i>Ibuprofen</i> (n = 52)	p-value*
Total no. of patients with an AE	16 (33.3%)	23 (44.2%)	0.36
Adverse events			
Dyspepsia	10 (20.8%)	14 (26.9%)	
Dizziness	5 (10.4%)	2 (3.8%)	
Nausea/vomiting	3 (6.3%)	3 (5.8%)	
Loose stool	2 (4.2%)	1 (1.9%)	
Constipation	0	2 (3.8%)	
Dry mouth	0	2 (3.8%)	
Rash	0	1 (1.9%)	
Fatigue	0	1 (1.9%)	
GI bleeding	0	1 (1.9%)	
Feeling of drug obstructed in the throat	1 (2.1%)	0	

Some patients experienced more than one event.

* χ^2 test.

AE, adverse event; GI, gastrointestinal.

months. Half of the subjects had bilateral knee OA. Some of them used gait aids and knee braces. The mean pain scores on level walking were 5.3 and 5.0, and mean pain scores on stairs were 5.7 and 6.2 in the *C. domestica* extracts and the ibuprofen groups, respectively. Time spent on the 100-m walk was approximately 100 seconds and on going up and down a flight of stairs was approximately 30 seconds. Only 2 patients in the *C. domestica* group discontinued medication when the pain score was less than 3.

The mean value of pain on level walking, pain on stairs, time spent on 100-m walk, and going up and down a flight of stairs between two groups at week 0, week 6, and change score and difference of change scores between the two groups are shown in Table 2. The differences of all outcomes were not statistically different. However, the *C. domestica* group seemed to have less time spent on the 100-m walk and going up and down a flight of stairs. Figure 1 demonstrates the mean scores of pain on level walking, pain on stairs, time-spent on a 100-m walk, and going up and down a flight of stairs at week 0, 2, 4, and 6 between the two groups. Those aforementioned outcomes in each group were significantly improved when compared with the baseline values. However, there were no differences in those parameters between the patients receiving ibuprofen and *C. domestica* extracts except for pain on stairs ($p = 0.016$). The pain score, time spent on level walking, and stairs showed decreasing trends in both groups.

The adverse events of the *C. domestica* and ibuprofen groups are shown in Table 3. No difference was found (33.3% versus 44.2%, $p = 0.36$). The common adverse events were dyspepsia, dizziness, nausea and vomiting, and loose stool. The blood tests between week 0 and week 6 in both groups did not reveal significant changes. For medication intake, the patients in the ibuprofen group had better compliance than those in *C. domestica* extracts group (90.1% versus 82.8%, $p = 0.001$).

The patients' satisfaction with treatment was not different ($p = 0.15$) in both groups as shown in Table 4. Most subjects rated themselves as having moderate to high satisfaction (91.1% and 80.4% in the *C. domestica* extracts and the ibuprofen groups, respectively).

Discussion

Curcumin exhibits various pharmacologic activities including anti-inflammatory, anti-oxidant, anticarcinogenic, antiviral, and anti-infectious properties.¹⁹ The anti-inflammatory activity of curcumin extracts was demonstrated by inhibition of many different molecules that play a major role in inflammation.¹⁶ Patients with knee OA suffer with pain from an inflammatory process of the knee joint. Regarding the lack of studies comparing the efficacy of curcumin and NSAIDs in patients with knee OA, this study has pertinently

TABLE 4. PATIENTS' SATISFACTION AT WEEK 6

Satisfaction level	<i>C. domestica</i> (n = 45)	<i>Ibuprofen</i> (n = 46)	p-value*
High	20 (44.4%)	15 (32.6%)	0.15
Moderate	21 (46.7%)	22 (47.8%)	
Little	1 (2.2%)	5 (10.9%)	
Same	3 (6.7%)	3 (6.5%)	
Dissatisfaction	0 (0)	1 (2.2%)	

* χ^2 for trend.

shown the efficacy of curcumin to relieve pain and to improve knee functions.

In our study, ibuprofen was chosen to be a comparator because scientific evidence from meta-analysis revealed that NSAIDs were superior to acetaminophen for improving knee and hip pain in people with moderate-to-severe levels of pain from OA.^{20,21} Additionally, no significant difference in safety was found between acetaminophen and NSAIDs.

There were studies demonstrating the efficacy of curcumin in reducing inflammation in postoperative patients,²² and rheumatoid arthritis.²³ Recently, an *in vivo* study revealed the efficacy of curcumin in preventing joint inflammation, but it should be started before the onset of inflammation.²⁴ However, no study reported the efficacy of curcumin in patients with OA.²⁵

The effect of weight on drug level or volume distribution should also be considered because the majority of subjects in this study were overweight (mean BMI = 26.4–26.8 kg/m²). There was a study demonstrating that peak ibuprofen concentration was significantly decreased and volume of distribution was increased in obese subjects compared to normal body weight subjects.²⁶ The data indicated that the ibuprofen dose may be increased in obese patients without changing the dose interval in order to achieve necessary plasma concentrations.

Concerning the safety, the prevalence of adverse events was not different between the two groups. Ten (10) patients (20.8%) in the *C. domestica* extracts group experienced dyspepsia. The meaning of dyspepsia varied from bloating, passing gas, to irritation. Many patients in the *C. domestica* extracts group who had bloating symptoms and passing gas notified us that these symptoms were beneficial effects, whereas those in the ibuprofen group reported gastrointestinal irritation symptoms. These dyspeptic symptoms observed in the *C. domestica* extracts group could be due to their digestive properties. No other serious adverse event was found, as well as meaningful changes in blood tests. We were able to provide 2,000 mg/day of *C. domestica* extracts to the patients up to 6 weeks because curcumin was found to be safe even after high dose ingestion up to 8,000 mg/day for 3 months.²⁷

At the end of the study, however, we found that compliance of drug intake during 6 weeks in the ibuprofen group was better than that in the *C. domestica* group. This was due to the fact that ibuprofen was given twice a day, whereas *C. domestica* extracts had to be taken four times a day. More subjects evaluated themselves with moderate to high satisfaction in *C. domestica* than in the ibuprofen group. Some patients in the ibuprofen group rated themselves as having little satisfaction and dissatisfaction (10.9% and 2.2%, respectively). None in the *C. domestica* group felt unsatisfied. This may reflect the satisfaction of the patients with *C. domestica* even it had to be taken four times a day.

The results of this study suggested that *C. domestica* extracts might be as effective as ibuprofen in alleviating knee pain and improving knee functions even though there was a trend toward a greater effect in patients receiving *C. domestica* extracts. However, we were unable to claim that efficacy of both treatments was equivalent because the upper limit of the 95% confidence interval (CI) of mean difference of the pain score exceeds the prespecified range of equivalence.

Additionally, the wide range of 95% CI meant that our study had an inadequate sample size. Based on the SD of 2.36, the proper sample size should be 70 patients per group. Therefore, an additional study with adequate sample size and using a higher dose of ibuprofen in the comparison group should be performed to demonstrate the efficacy of *C. domestica* extracts in relieving pain and improving function in patients with knee OA.

Conclusions

C. domestica extracts seem to be efficacious and safe for the treatment of knee OA similarly to ibuprofen. However, more studies with an adequate sample, a higher dose of ibuprofen in the comparison group, and double-blind technique are recommended to demonstrate the efficacy of *C. domestica* extracts in alleviating knee pain and improving knee functions. The safety profiles of *C. domestica* extracts were also demonstrated.

Acknowledgments

The authors thank the Department of Development of Thai Traditional Medicine and Alternative Medicine, Ministry of Public Health, and the Thailand Research Fund for supporting the study and Mr. Suthiphol Udompunturuk for statistical analyses. We also thank Associate Professor Suchera Phattharayuttawat and Associate Professor Mance Ratanachaiyanon for reviewing the manuscript.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

1. Felson DT, Naimark A, Anderson J, et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly: The Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 1987;30:914–918.
2. Kuptniratsaikul V, Tosayanonda O, Nilkanuwong S, et al. The epidemiology of knee osteoarthritis patients. *J Med Assoc Thai* 2002;85:154–161.
3. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL, et al. Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol* 1989;16:427–441.
4. Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease. Geneva: World Health Organization, 1997.
5. Rejeski WJ, Shumaker S. Knee osteoarthritis and health-related quality of life. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:1441–1445.
6. Zeidler H. Epidemiology and NSAID induced gastropathy. *J Rheumatol* 1991;28:2–5.
7. Gumbrevicius G, Milasius A, Sveikata A. Nonsteroidal anti-inflammatory agents: Choice between disturbances of gastrointestinal tract and cardiovascular toxicity. *Medicina (Kaunas)* 2006;42:429–439.
8. Began G, Sudharshan E, Appu Rao AG. Inhibition of lipoxigenase 1 by phosphatidylcholine micelles-bound curcumin. *Lipids* 1998;33:1223–1228.
9. Goel A, Boland CR, Chauhan DP. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by dietary curcumin in HT-29 human colon cancer cells. *Cancer Lett* 2001;172:111–118.
10. Yamamoto H, Hanada K, Kawasaki K, et al. Inhibitory effect on curcumin on mammalian phospholipase D activity. *FEBS Lett* 1997;417:196–198.

11. Joe B, Lokesh BR. Effect of curcumin and capsaicin on arachidonic acid metabolism and lysosomal enzyme secretion by rat peritoneal macrophages. *Lipids* 1997;32:1173-1180.
12. Singh S, Aggarwal BB. Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane). *J Biol Chem* 1995;270:24995-25000.
13. Chan MM, Huang HL, Fenton MR, et al. In vivo inhibition of nitric oxide synthase gene expression by curcumin, a cancer preventive natural product with anti-inflammatory properties. *Biochem Pharmacol* 1998;55:1955-1962.
14. Brouet I, Ohshima H. Curcumin, an anti-tumour promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206:533-540.
15. Jackson JK, Higo T, Hunter WL, et al. The antioxidants curcumin and quercetin inhibit inflammatory processes associated with arthritis. *Inflamm Res* 2006;55:168-175.
16. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: A component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med* 2003;9:161-168.
17. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-1049.
18. Hauck WW, Anderson S. Some issues in the design and analysis of equivalence trials. *Drug Inf J* 1999;33:109-118.
19. Joe B, Vijaykumar M, Lokesh BR. Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2004;44:97-111.
20. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004257.
21. Lee C, Straus WL, Balshaw R, et al. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51:746-754.
22. Satoskar RR, Shah SJ, Shenoy SG. Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with postoperative inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986;24:651-654.
23. Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian J Med Res* 1980;71:632-634.
24. Funk JL, Oyarzo JN, Fryc JB, et al. Turmeric extracts containing curcuminoids prevent experimental rheumatoid arthritis. *J Nat Prod* 2006;69:351-355.
25. Little CV, Parsons T. Herbal therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD002947.
26. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Ibuprofen disposition in obese individuals. *Arthritis Rheum* 1985;28:1117-1121.
27. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001;21:2895-2900.

Address correspondence to:
Visanu Thamlikitkul, M.D.
Department of Medicine
Faculty of Medicine Siriraj Hospital
Mahidol University
2 Prannok Road
Bangkok 10700
Thailand

E-mail: sivth@mahidol.ac.th

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบการศึกษาประสิทธิภาพ ทางคลินิกของกระเจี๊ยบแดง

เกศนภา ถาวร¹, ณร ชัยญาคุณาพฤกษ์¹ และ วิษณุ ธรรมลิขิตกุล²

¹ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

² คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

กระเจี๊ยบแดง (*Hibiscus sabdariffa*) เป็นพืชสมุนไพรซึ่งมีการใช้ประโยชน์สืบเนื่องมาเป็นเวลานาน จวบจนปัจจุบัน การศึกษาจำนวนมากก็ยังไม่สามารถระบุฤทธิ์และคุณสมบัติของกระเจี๊ยบแดงอย่างชัดเจนได้ ดังนั้นจึงควรรวบรวมผลการการศึกษาที่ได้เพื่อสรุปให้ชัดเจนว่ากระเจี๊ยบแดงมีฤทธิ์รักษาโรคหรือภาวะต่าง ๆ ได้จริงหรือไม่ การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมและทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับประสิทธิภาพทางคลินิกของกระเจี๊ยบแดง ผู้วิจัยได้ทำการสืบค้นข้อมูลงานวิจัย จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ Medline (1966-2006), Cumulative Index to Nursing, Allied Health Literature (CINAHL), International Pharmaceutical Abstracts (IPA) (1970 – 2006), Current Contents, Cochrane Library และ Thai Index Medicus นอกจากนี้ ได้สืบค้นจากบรรณานุกรมของรายงานการวิจัยต้นฉบับและติดต่อกับผู้เชี่ยวชาญในสาขาที่เกี่ยวข้อง

ผลการศึกษาพบงานวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ของกระเจี๊ยบแดงทั้งหมด 66 ฉบับ แต่งานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าการศึกษา และนำมาทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบในการศึกษานี้ มีเพียง 2 ฉบับ ซึ่งทั้งหมดเป็นการวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ในการลดความดันเลือดของกระเจี๊ยบแดง ฉบับแรกเป็นการศึกษาประสิทธิผล (effectiveness) ของชาชงกระเจี๊ยบแดง และความทนของผู้ป่วย (tolerability) โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูงในระดับอ่อนถึงปานกลาง (mild to moderate hypertension) ผลการวิจัยพบว่ายา captopril และ ชาชงกระเจี๊ยบแดงมีประสิทธิภาพในการรักษาไม่แตกต่างกัน และตัวอย่างในสองกลุ่มมีความทนต่อยาไม่ต่างกัน ส่วนฉบับที่ 2 เป็นการศึกษาเพื่อประเมินผลลดความดันเลือดของชากระเจี๊ยบแดง (sour tea) ในผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูงที่ไม่รู้สาเหตุ (essential hypertension) ซึ่งผลการวิจัยพบว่า ณ วันที่ 12 ของการศึกษา ชากระเจี๊ยบสามารถลดทั้งความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัว (systolic) และขณะหัวใจคลายตัว (diastolic) เมื่อเทียบกับวันแรก ได้อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.01$) เมื่อประเมินคุณภาพการวิจัยโดยใช้เกณฑ์ของ Jadad และคณะ พบว่างานวิจัยทั้งสองฉบับมีคุณภาพต่ำ (Jadad score = 2/5) ผลการศึกษาแบบการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบนี้สามารถใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนว่า ชากระเจี๊ยบแดงอาจมีผลลดความดันเลือด โดยเฉพาะความดันเลือดสูงในระดับอ่อนถึงปานกลาง ควรมีการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized controlled trials เพื่อทดสอบฤทธิ์ลดความดัน และผลทางคลินิกอื่น ๆ ของกระเจี๊ยบแดงให้มากขึ้น

คำสำคัญ: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ, ประสิทธิภาพทางคลินิก, กระเจี๊ยบแดง

Thai Pharm Health Sci J 2006;1(3):219-225[§]

บทนำ

ปัจจุบัน แนวคิดเกี่ยวกับการใช้สมุนไพรได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวาง จากการสำรวจพบว่า ร้อยละ 24.6 ของประชากรไทยยังคงใช้ยาแผนโบราณและสมุนไพรในการบำบัดรักษาความเจ็บป่วย¹ ซึ่งอาจเป็นเพราะสมุนไพรเป็นสิ่งที่คนไทยใช้สืบทอดกันมาเป็นเวลานาน ประกอบกับเทคโนโลยีทางการแพทย์สมัยใหม่ยังกระจายไปสู่ประชาชน

อย่างไม่ทั่วถึงและมีราคาแพง นอกจากนี้ อาจเป็นเพราะองค์การอนามัยโลกได้ออกแถลงการณ์แห่งอัลมา-อตาว่าด้วยการสาธารณสุขมูลฐาน ในปี พ.ศ. 2521² เพื่อสนับสนุนให้สมาชิกส่งเสริมพัฒนาการรักษาแบบพื้นบ้าน

สำหรับประเทศไทย ในช่วงปลายแผนพัฒนาเศรษฐกิจแห่งชาติฉบับที่ 5 (พ.ศ. 2528) ได้มีการดำเนินโครงการสมุนไพรกับการสาธารณสุขมูลฐาน โดยการสนับสนุนของสหพันธ์รัฐเยอรมนี (โครงการสมุนไพร GTZ, German

[§] 11th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Sciences

Agency for Technical Cooperation)³ และปัจจุบันมีนโยบายส่งเสริมการใช้ประโยชน์จากสมุนไพร เพื่อให้เกิดการพึ่งพาตนเองด้านสุขภาพอนามัยของประชาชนไทย โดยพัฒนาความรู้เรื่องสมุนไพรแก่ประชาชน ร่วมกับการพัฒนาเทคโนโลยีของการแพทย์แผนโบราณและการสนับสนุนข่าวสารทางวิชาการ⁴

กระเจี๊ยบแดง (*Hibiscus sabdariffa*) เป็นพืชสมุนไพรซึ่งมีการใช้ประโยชน์ในหลายประเทศสืบเนื่องมาเป็นเวลานาน กระเจี๊ยบแดงสามารถนำมาใช้ทำอาหาร และใช้เพื่อการรักษาโรค ซึ่งการรักษาสมาคมดั้งเดิมใช้กระเจี๊ยบแดงเป็นยาขับปัสสาวะ (diuretic), รักษาภาวะผิดปกติของระบบทางเดินอาหารและไขมันในเลือดสูง ใช้ขับเหงื่อและลดความดันเลือด⁵ ปัจจุบันมีการศึกษาทดลองเกี่ยวกับฤทธิ์ของกระเจี๊ยบแดงจำนวนมาก ทั้ง ฤทธิ์ป้องกันและรักษาภาวะตีตื้อทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง⁶ ฤทธิ์การเป็นสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant)^{7,8} ฤทธิ์ต้านการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัว (antiatherosclerosis)⁹ และฤทธิ์ลดความดันเลือด^{10,11} อย่างไรก็ตาม การศึกษาจำนวนมากยังไม่สามารถระบุฤทธิ์และคุณสมบัติของกระเจี๊ยบแดงอย่างชัดเจนได้ ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องรวบรวมผลการการศึกษาที่ได้เพื่อสรุปให้ชัดเจนว่ากระเจี๊ยบแดงมีประสิทธิภาพทางคลินิกในการรักษาโรคหรือภาวะต่าง ๆ ที่ได้กล่าวมาข้างต้นจริงหรือไม่

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เป็นรูปแบบการวิจัยประเภทหนึ่งที่ใช้วิธีการที่เป็นระบบ (systematic) และมีความชัดเจน (explicit) ในการสืบค้น คัดเลือก และประเมินคุณภาพงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง เพื่อนำมาสังเคราะห์และสรุปเป็นผลการการศึกษา ปัจจุบันการวิจัยประเภทนี้ได้รับการยอมรับว่าเป็นงานวิจัยที่ให้ข้อมูลที่น่าเชื่อถือในลำดับแรกเมื่อเทียบกับงานวิจัยประเภทอื่น ๆ¹² ด้วยเหตุนี้ผู้วิจัยจึงใช้รูปแบบการวิจัยนี้ในการรวบรวมข้อมูลประสิทธิภาพทางคลินิกของกระเจี๊ยบแดง

วิธีการศึกษา

ผู้วิจัยทำการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ ได้แก่ Medline (1966-2006), Cumulative Index to Nursing, Allied Health Literature (CINAHL), International Pharmaceutical Abstracts (IPA) (1970 – 2006), Current Contents, Cochrane Library, และ Thai Index Medicus และจากบรรณานุกรมของรายงานการวิจัยต้นฉบับ ตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2548 ถึง เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2549 นอกจากนี้ ผู้วิจัยได้ติดต่อเพื่อสอบถามข้อมูลจากผู้เชี่ยวชาญ

ด้านสมุนไพรจำนวน 2 ท่าน และติดต่อขอข้อมูลจากสำนักงานข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล และกรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข สำหรับคำที่ใช้ในการสืบค้น คือ Hibiscus, *Hibiscus sabdariffa*, Roselle, red sorrel, karkade, กระเจี๊ยบ และกระเจี๊ยบแดง

เกณฑ์ในการคัดเลือกรงานวิจัยเข้าการศึกษา

การสืบค้นงานวิจัยของกระเจี๊ยบแดง เพื่อรวบรวมและนำมาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) นั้น มีเกณฑ์คัดเลือกรงานวิจัยดังนี้ คือ เป็นการศึกษาวิจัยฤทธิ์ของกระเจี๊ยบแดงในมนุษย์ และเป็นงานวิจัยในรูปแบบการศึกษาทดลองเชิงสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (randomized controlled trial)

การคัดย่อและสรุปผลการวิจัย

ผู้วิจัยใช้แบบคัดย่อข้อมูล (data abstraction form) เพื่อคัดย่อข้อมูลจากงานวิจัย ได้แก่ ฤทธิ์ของกระเจี๊ยบแดง จำนวนและลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง ขนาดและวิธีใช้ รูปแบบของผลิตภัณฑ์ ระยะเวลาที่ใช้ การวัดผลการวิจัย โดยการศึกษาที่ผ่านการคัดเลือกทั้งหมดจะถูกนำมาประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้แบบประเมินซึ่งสร้างขึ้นโดย Jadad และคณะ¹³ สำหรับประเด็นที่ใช้ประเมินงานวิจัยประกอบด้วย กระบวนการสุ่ม (randomization) การปกปิดการแบ่งกลุ่ม (allocation concealment) วิธีการปกปิดสิ่งทดลอง (blinding) และการให้คำอธิบายเกี่ยวกับการออกจากการศึกษาของกลุ่มตัวอย่าง

ผลการศึกษา

ผลการสืบค้นงานวิจัย

ผลการสืบค้นงานวิจัยของสมุนไพรกระเจี๊ยบแดงจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ การติดต่อผู้เชี่ยวชาญด้านสมุนไพร และจากบรรณานุกรมของรายงานการวิจัยต้นฉบับ พบว่ามีงานวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ของกระเจี๊ยบแดงทั้งหมด 66 ฉบับ แต่ในจำนวนนี้มีงานวิจัยที่ศึกษาฤทธิ์ของกระเจี๊ยบแดงในมนุษย์เพียง 5 ฉบับ อย่างไรก็ตาม มีงานวิจัยเพียง 2 ฉบับเท่านั้น^{10,11} ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าสู่วิจัยครั้งนี้ (ตารางที่ 1) สำหรับงานวิจัยอีก 3 ฉบับ^{6,14,15} ถูกคัดออกเนื่องจากไม่ใช่วิจัยการศึกษาทดลองเชิงสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ

ประสิทธิภาพทางคลินิกของกระเจี๊ยบแดง

ผลจากการสืบค้นข้อมูลพบงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ในการลดความดันเลือดของกระเจี๊ยบแดงในมนุษย์ และรูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาทดลองเชิงสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ จำนวน 2 ฉบับ งานวิจัยฉบับแรกเป็นของ Herrera-Arellano และคณะ¹⁰ เป็นการศึกษาประสิทธิผล

(effectiveness) และ ความทน (tolerability) ต่อชาของกระเจี๊ยบแดง (*Hibiscus sabdariffa*) ในผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูงระดับอ่อนถึงปานกลาง งานวิจัยนี้ได้เปรียบเทียบประสิทธิผลของชาซึ่งเตรียมจากกลีบเลี้ยง (calyx) ของกระเจี๊ยบแดง โดยกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมงานวิจัยต้องมี

ตารางที่ 1 ลักษณะงานวิจัยและผลลัพธ์งานวิจัย

ผู้แต่ง	รูปแบบงานวิจัย	Jadad Score	กลุ่มตัวอย่าง	โรคที่ทำการศึกษา	การให้สิ่งทดลอง		การวัดผลลัพธ์	ผลการวิจัยหลัก
					กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง		
Herrera-Arellano et al ¹⁰	การศึกษาทดลองเชิงสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ	2/5	ผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูงระดับอ่อนถึงปานกลาง จำนวน 90 คน (เหลือ 70 คน ณ วันสุดท้ายของการศึกษา)	โรคความดันเลือดสูงในระดับอ่อนถึงปานกลาง	captopril 25 มก. 1 เม็ดทุก 12 ชม. เป็นเวลา 4 สัปดาห์	ชากระเจี๊ยบแดง 10 กรัม ต้มวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า เป็นเวลา 4 สัปดาห์	- ความแตกต่างของความดันเลือดที่วัดได้ วันที่ 12 เทียบกับวันแรก - ความแตกต่างของการเกิดผลข้างเคียง	ผลในการลดความดันเลือดและความทนต่อชาของกระเจี๊ยบแดงซึ่งมีสารแอนโทไซยานิน 9.6 มก./วัน ไม่แตกต่างกัน
Haji Faraji et al ¹¹	การศึกษาทดลองเชิงสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ	2/5	ผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูงจำนวน 80 คน (เหลือ 54 คน ณ วันสุดท้ายของการศึกษา)	โรคความดันเลือดสูงไม่รู้อาสาเหตุ	ชาธรรมชาติ 1 แก้ว อย่างน้อย 1 ชม. ก่อนวัดความดันเลือด เป็นเวลา 12 วัน	ชากระเจี๊ยบแดง 1 แก้ว อย่างน้อย 1 ชม. ก่อนวัดความดันเลือด เป็นเวลา 12 วัน	ความแตกต่างของความดันเลือด ณ วันที่ 4, 8, 12 และ 3 วัน หลังจากเลิกใช้	SBP* และ DBP** ของกลุ่มทดลองลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญ ณ วันที่ 12

* SBP = ความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัว

** DBP = ความดันเลือดขณะหัวใจคลายตัว

คุณสมบัติต่อไปนี้ ต้องได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันเลือดสูงระดับอ่อนถึงปานกลาง ไม่ได้รับยาลดความดันเลือดมาอย่างน้อย 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย และยินยอมที่จะเข้าร่วมการวิจัย ตัวอย่างถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยใช้ตารางเลขสุ่ม กลุ่มทดลองได้รับผงกระเจี๊ยบแดง (ประมาณ 10 กรัม มี สาร anthocyanins 9.62 มิลลิกรัม) ซึ่งบรรจุอยู่ในซองกระดาษวิธีการใช้ยา คือ เติมน้ำเดือดลงในชาและตั้งทิ้งไว้ประมาณ 10 นาที รับประทานวันละครั้งก่อนอาหารเช้าเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ส่วนกลุ่มควบคุมได้รับยา captopril 25 mg รับประทานทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 4 สัปดาห์เช่นกัน

ผลลัพธ์หลักของการวิจัยนี้ คือ ประสิทธิภาพของการรักษา (therapeutic effectiveness) ความทนต่อการรักษา (therapeutic tolerability) และความสำเร็จจากการรักษา (therapeutic success) โดยผู้วิจัยพิจารณาว่าชาของกระเจี๊ยบแดงมีประสิทธิผลในการรักษาโรคความดันเลือดสูง เมื่อความดันขณะหัวใจคลายตัวของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับชาดังกล่าวลดลงอย่างน้อย 10 มิลลิเมตรปรอท ณ วันสุดท้ายของการศึกษา สำหรับความทนต่อการรักษาได้ประเมินจากการเกิดผลข้างเคียงและความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้น ซึ่ง

ผลการวิจัยพบว่ากลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มมีความทนต่อยาไม่แตกต่างกันและประสิทธิภาพของการรักษาของชากระเจี๊ยบแดงและยา captopril ไม่มีความแตกต่างกัน (โคสแควร์, $P > 0.56$) ส่งผลให้ผลสำเร็จของการรักษา (therapeutic effectiveness) ของทั้งสองกลุ่มซึ่งพิจารณาร่วมกันระหว่างประสิทธิผลของการรักษาและความทนต่อยาไม่แตกต่างกันด้วย นอกจากนี้ จากการวิจัยพบปริมาณของโซเดียมในปัสสาวะของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับชาของกระเจี๊ยบแดงก่อนและหลังการวิจัยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ANOVA, $P < 0.001$)

สิ่งทดลองในการวิจัยนี้มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนทั้งลักษณะทั่วไป รูปแบบผลิตภัณฑ์ และวิธีการใช้ยา ดังนั้นจึงยากที่จะทำการปกปิด (blinding) ไม่ให้ผู้ป่วยทราบ อย่างไรก็ตาม การวิจัยนี้ได้ปกปิดแพทย์ผู้วัดความดัน ดังนั้นจึงเป็นการวิจัยที่ปกปิดแบบทางเดียว (single blind) การวิจัยนี้ไม่ได้ปกปิดการแบ่งกลุ่ม อีกทั้งการวิเคราะห์ความสำเร็จของการรักษา ซึ่งหมายถึงประสิทธิผลของการรักษาและความทนต่อการรักษานั้น ไม่ได้ใช้การวิเคราะห์ผลการรักษาโดยคำนวณจากผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา (intention-to-treat analysis) ดังนั้น เมื่อประเมินคุณภาพการวิจัยโดยใช้

เกณฑ์ของ Jadad และคณะ¹³ พบว่างานวิจัยนี้มีคุณภาพต่ำ (Jadad score =2/5: ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การประเมินคุณภาพงานวิจัยตามเกณฑ์ของ Jadad และคณะ

เกณฑ์ของ Jadad และคณะ ¹³	Herrera-Arellano และคณะ ¹⁰	Haji Faraji และคณะ ¹¹
1. การวิจัยใช้กระบวนการสุ่ม (randomization)	ใช่	ใช่
2. การวิจัยมีรูปแบบปิดแบบสองทาง (double blind)	ไม่ใช่	ไม่ใช่
3. มีการบันทึกและอธิบายเหตุผลของการออกจากการศึกษาของตัวอย่าง	ใช่	ใช่
4. มีการอธิบายถึงวิธีการสุ่ม	ใช่	ใช่
5. มีการอธิบายถึงการปิดแบบสองทาง	ไม่ใช่	ไม่ใช่
Jadad Score	2	2

งานวิจัยฉบับที่ 2 เป็นงานของ Haji Faraji และคณะ¹¹ เป็นการศึกษาเพื่อประเมินผลของชากระเจียบแดง (sour tea) ในผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูงที่ไม่รู้สาเหตุ (essential hypertension) กลุ่มตัวอย่างของการวิจัย คือ ผู้ป่วยที่ลงทะเบียนหรือรับบริการที่คลินิกความดันเลือดสูง เกณฑ์ในการเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยประกอบด้วย ความดันขณะหัวใจบีบตัว (systolic) ในระดับ 160 - 180 มิลลิเมตรปรอท และ/หรือความดันขณะหัวใจคลายตัว (diastolic) ในระดับ 100 - 114 มิลลิเมตรปรอท ใช้อาลดความดันเลือดไม่เกิน 2 ชนิด และไม่เป็นโรคอื่นเนื่องจากโรคความดันเลือดสูง (secondary hypertension) เช่น ความผิดปกติเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคไตหรือโรคเบาหวาน ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกจำนวน 80 คน ถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยใช้ตารางเลขสุ่ม ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองได้รับชากระเจียบแดง (เตรียมโดยใช้ผงกระเจียบ 2 ช้อนชา ละลายในน้ำเดือด 1 แก้วทิ้งไว้ 20 - 30 นาที) ดื่มน้ำก่อนวัดความดันเลือดอย่างน้อย 1 ชั่วโมง ส่วนกลุ่มควบคุมได้รับชาธรรมดา (ordinary tea) มีวิธีการใช้ยาเช่นเดียวกับชากระเจียบแดง

ผู้วิจัยวัดความดันเลือดวันที่ 4, 8, 12 (วันสุดท้ายของการใช้ชา) และ วันที่ 15 (หลังจากที่หยุดใช้ชาแล้ว 3 วัน) ผลการวิจัยพบว่า ณ วันที่ 12 ความดันเลือดในผู้ป่วยกลุ่มทดลองมีค่าความดันเลือดต่ำสุดเมื่อเทียบกับวันแรก (ความดันขณะหัวใจบีบตัวลดลง 12% และความดันขณะหัวใจคลายตัวลดลง 10.8%) และเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มพบว่าความดันขณะหัวใจบีบตัวและความดันขณะหัวใจคลายตัวของผู้ป่วยในกลุ่มทดลองลดลง 1.8 เท่า และ 2.1 เท่า ตามลำดับ และ

หลังจากหยุดใช้ชา (วันที่ 15) ความดันขณะหัวใจบีบตัวและความดันขณะหัวใจคลายตัวของผู้ป่วยในกลุ่มทดลองเพิ่มขึ้น 8.7 เท่า และ 11.7 เท่า ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม การวิจัยนี้สรุปว่าชากระเจียบมีผลลดความดันเลือดทั้งความดันขณะหัวใจบีบตัวและความดันขณะหัวใจคลายตัว โดยผลลดความดันจะมากขึ้นเมื่อใช้อย่างต่อเนื่อง

ประเด็นที่น่าพิจารณาสำหรับงานวิจัยฉบับที่ 2 คือ ผู้วิจัยกล่าวถึงการปกปิด แต่ไม่ให้รายละเอียดของวิธีการปกปิดนั้น จึงไม่สามารถยืนยันได้ว่าจะสามารถปกปิดผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่ให้ทราบชนิดชาที่ตนเองได้รับได้จริงหรือไม่ นอกจากนี้ การให้สิ่งทดลอง (ชากระเจียบแดงและชาธรรมดา) ผู้วิจัยระบุว่าให้ผู้ป่วยดื่มชาชง 1 แก้วก่อนวัดความดันเลือดอย่างน้อย 1 ชั่วโมง โดยไม่ได้รับรู้ถึงประสิทธิภาพของการใช้ชาใน 1 วัน และไม่ได้นำเสนอข้อมูลระยะเวลาโดยเฉลี่ยของการดื่มชาชงของผู้ป่วยก่อนวัดความดันเลือด

นอกจากนี้ จากคำแนะนำการให้ชาที่ระบุว่าชงผงกระเจียบแดง 2 ช้อนชาต่อน้ำเดือด 1 แก้ว ทิ้งไว้ 20 - 30 นาที พบว่าเป็นคำแนะนำที่ไม่ชัดเจน เพราะหากมีการใช้ปริมาณน้ำที่ต่างกันหรือชงในน้ำเดือดโดยใช้เวลาต่างกันอาจส่งผลให้ได้รับปริมาณสารสำคัญที่มีผลต่อความดันเลือดต่างกัน และประเด็นที่สาม การวิจัยนี้วิเคราะห์ผลการทดลองจากผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นไปตามเงื่อนไขของการศึกษาเท่านั้น (per protocol analysis) กล่าวคือ ทำการวิเคราะห์ผลจากผู้เข้าร่วมการวิจัยที่อยู่ร่วมการวิจัยจนการวิจัยสิ้นสุด จากการประเมินคุณภาพงานวิจัยตามเกณฑ์ของ Jadad และคณะ¹³ พบว่างานวิจัยฉบับนี้มีคุณภาพต่ำเช่นกัน (Jadad score = 2/5) (ตารางที่ 2)

อภิปรายผลการศึกษา

จากการทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้องประสิทธิภาพทางคลินิกของกระเจียบแดง พบงานวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ของกระเจียบแดงในมนุษย์ และรูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาทดลองที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ จำนวน 5 ฉบับ^{6,10,11,14,15} แต่เนื่องจากงานวิจัย 3 ฉบับ^{6,14,15} มีรูปแบบการศึกษาที่เป็นการศึกษาเชิงทดลองที่ไม่มีการสุ่มเปรียบเทียบ (non-randomized controlled trial) จึงไม่ผ่านเกณฑ์ในการคัดเลือกรงานวิจัยครั้งนี้ ทำให้มีงานวิจัยจำนวน 2 ฉบับ^{10,11} ที่ผ่านเกณฑ์ ซึ่งเป็นการศึกษาผลของกระเจียบแดงต่อความดันเลือด

งานวิจัยทั้งสองฉบับมีความแตกต่างกันในหลายประเด็น ทั้งในเรื่องกลุ่มตัวอย่าง วิธีการดำเนินการวิจัย สิ่งเปรียบเทียบ ปริมาณสารสำคัญและความเข้มข้นของกระเจียบแดงที่ใช้ เมื่อ

ทำการประเมินคุณภาพโดยใช้เกณฑ์ของ Jadad และคณะ¹³ พบว่างานวิจัยทั้งสองฉบับมีคุณภาพต่ำ ดังนั้นการวิจัยทั้งสองฉบับที่ระบุว่าชาชงจากกระเจี๊ยบแดงมีผลลดความดันเลือดนั้น ยังคงต้องการข้อมูลยืนยันจากการวิจัยอื่น ๆ เพิ่มเติม

การวิจัยของ Herrera-Arellano และคณะ¹⁰ ไม่มีการปกปิดผู้เข้าร่วมการวิจัย ซึ่งอาจทำให้เกิดปัญหาการปนเปื้อน (contamination) จากสิ่งอื่นนอกเหนือจากสิ่งที่ศึกษา และอาจทำให้การถอนตัวของผู้เข้าร่วมการวิจัย (drop out) เพิ่มขึ้น ส่วนงานวิจัยของ Haji Faraji และคณะ¹¹ ไม่ได้แสดงความดันเลือดก่อนเข้าร่วมงานวิจัยของกลุ่มตัวอย่าง แต่ได้ระบุเกณฑ์ในการคัดคนเข้าร่วมการศึกษาว่าต้องมีความดันขณะหัวใจบีบตัวอยู่ในช่วง 160 - 180 มิลลิเมตรปรอท และความดันขณะหัวใจคลายตัว อยู่ในช่วง 100 - 114 มิลลิเมตรปรอท งานวิจัยนี้มีความน่าเชื่อถือมากขึ้น หากได้ระบุส่วนของกระเจี๊ยบแดงที่ใช้ทำชา มีการวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญของชากระเจี๊ยบแดงที่ใช้ รวมทั้งหากได้ระบุข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน นอกจากนี้ เพื่อลดอคติ (bias) ที่อาจเกิดขึ้น การวิเคราะห์ผลการวิจัยควรใช้การวิเคราะห์ผลการศึกษาโดยคำนวณจากผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา อย่างไรก็ตาม จากผลการวิจัยดังกล่าวสามารถนำมาเป็นข้อมูลที่ช่วยสนับสนุนว่าชากระเจี๊ยบแดงมีผลในการช่วยลดความดันเลือด โดยเฉพาะความดันเลือดสูงในระดับอ่อนถึงปานกลาง โดยผลลดความดันเลือดของชากระเจี๊ยบแดงซึ่งเตรียมจากผงกระเจี๊ยบแดง (ประมาณ 10 กรัม มี สาร anthocyanins 9.62 มิลลิกรัม) ไม่แตกต่างจากการใช้ยา captopril 25 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 4 สัปดาห์

ในส่วนของการทนต่อชาชงกระเจี๊ยบแดง Herrera-Arellano และคณะ¹⁰ พบว่าผู้ป่วยทนต่อชากระเจี๊ยบแดงและยา captopril ไม่แตกต่างกัน แต่งานวิจัยฉบับนี้ไม่ได้ระบุถึงผลข้างเคียง (side effects) ที่เกิดขึ้น อย่างไรก็ตาม มีการวิจัยเกี่ยวกับความเป็นพิษ (toxicity) ของสารสกัดจากกลีบเลี้ยงของกระเจี๊ยบแดงในสัตว์ทดลอง ซึ่งผลจากการศึกษาพบว่า การได้รับสารสกัดจากกลีบเลี้ยงของกระเจี๊ยบแดง (calyx infusion) ของกระเจี๊ยบแดงมากกว่า 5,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทำให้หนูทดลองตายครึ่งหนึ่ง และการให้สารสกัดจากกระเจี๊ยบแดงในขนาดสูง (4.6 กรัม/กิโลกรัม) แก่หนูเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ทำให้เกิดพิษต่อไตได้¹⁶ จากการทบทวนงานวิจัยยังไม่พบการศึกษาความพิษของกระเจี๊ยบแดงในมนุษย์ ทั้งนี้มีข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ที่ยืนยันว่าพิษในสกุล Hibiscus ทั้งหมดไม่มีพิษต่อมนุษย์¹⁷

กลไกที่เป็นไปได้ที่ทำให้กระเจี๊ยบแดงมีประสิทธิภาพในการลดความดันเลือด คือฤทธิ์ขับปัสสาวะ (diuretic)^{18,19} ฤทธิ์

ขยายหลอดเลือด (vasodilator)^{18,19} การเปลี่ยนแปลง Ca^{2+} channel¹⁸ ฤทธิ์ยับยั้ง Angiotensin Converting Enzyme (ACE Inhibitor)¹⁹⁻²¹ การขัดขวางการจับของ Angiotensin II และ Angiotensin₁ receptor²² ซึ่งกลไกเหล่านี้ อาจเป็นผลจากสารสำคัญกลุ่ม anthocyanin ที่พบได้ในสารสกัดของกระเจี๊ยบแดง¹⁸ อย่างไรก็ตาม สารสำคัญและกลไกที่แท้จริงของการลดความดันเลือดของกระเจี๊ยบแดงยังต้องการข้อมูลจากงานวิจัยเพิ่มเติม

จากข้อมูลที่ได้จากการทบทวนงานวิจัยครั้งนี้ ถึงแม้ว่าผู้วิจัยได้สืบค้นข้อมูลจากแหล่งข้อมูลที่หลากหลาย แต่ก็ยังไม่สามารถยืนยันได้ว่าข้อมูลงานวิจัยที่สืบค้นได้เป็นงานวิจัยรูปแบบการศึกษาทดลองเชิงสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบทั้งหมดที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพทางคลินิกของกระเจี๊ยบแดง และชาชงกระเจี๊ยบแดงมีผลลดความดันเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจากบางครั้งการวิจัยเกี่ยวกับสมุนไพรมีการตีพิมพ์ในวารสารซึ่งไม่สามารถเข้าถึงได้โดยใช้ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ และการวิจัยที่ให้ผลในทางลบมักจะไม่ได้รับการตีพิมพ์²³

กระเจี๊ยบแดงเป็นพืชสมุนไพรที่สามารถนำมาใช้ประโยชน์ได้หลายส่วน ในประเทศอินเดีย แอฟริกาและเม็กซิโก ใช้ทุกส่วนที่อยู่เหนือดินของพืชชนิดนี้ทางการแพทย์ โดยใช้สารสกัดของใบหรือกลีบเลี้ยง เป็นยาขับปัสสาวะ กระตุ้นการหลั่งน้ำดี เป็นยาแก้ไข้ ลดความหนืดของเลือดและกระตุ้นให้ลำไส้มีการบีบตัว ในแอฟริกาตะวันออก มีการใช้สารสกัดจากกลีบเลี้ยง ซึ่งเรียกว่า "Sudan tea" บรรเทาอาการไอ และใช้น้ำกระเจี๊ยบแดง ร่วมกับเกลือ พริกไทย มหาหิงค์และน้ำเชื่อมในการรักษาภาวะเบื่ออาหาร²⁴ สำหรับประเทศไทย ข้อมูลจากสถาบันการแพทย์แผนไทยระบุว่า ยอดและใบของกระเจี๊ยบแดงช่วยย่อยอาหาร ละลายเสมหะ ขับปัสสาวะ เป็นยาบำรุงธาตุ และยาระบาย ใช้ตำพอกฝี ต้มน้ำชะล้างแผล กลีบเลี้ยงช่วยทำให้สดชื่น ขับน้ำดี ลดไข้ แก้ไอ แก้ท้องผูก แก้กระหายน้ำ ส่วนเมล็ดมีสรรพคุณลดไขมันในเลือด บำรุงเลือด บำรุงธาตุ ขับน้ำดี แก้ปัสสาวะขัดและเจ็บ²⁵ จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นว่ากระเจี๊ยบแดงเป็นพืชสมุนไพรอีกชนิดหนึ่งที่มีความเป็นไปได้สูงในการนำมาใช้เป็นสมุนไพรพื้นบ้านตลอดจนเพื่อศึกษาทดลองและพัฒนาเป็นยาแผนปัจจุบัน

การวิจัยเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพทางคลินิกของกระเจี๊ยบแดงในอนาคต ควรมีการออกแบบงานวิจัยโดยใช้รูปแบบการวิจัยแบบสุ่มและมีการปกปิดแบบสองทาง (double blinding) มีการเปรียบเทียบกับยาหลอกหรือยาที่เป็นมาตรฐานของการรักษาในปัจจุบัน ระยะเวลาศึกษาต้องเอื้อให้สามารถเห็นผลของยาต่อการเปลี่ยนแปลงของภาวะโรคได้

นอกจากนี้ ควรคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เหมาะสม และ
สำหรับผลิตภัณฑ์จากกระเจี๊ยบแดงที่จะนำมาศึกษา ควรผ่าน
การระบุและตรวจวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญ โดยหน่วยงานที่มี
มาตรฐานและไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานกองทุน
สนับสนุนการวิจัย (สกว.)

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สำนักงาน
ปลัดกระทรวง กระทรวงสาธารณสุข. ยา สมุนไพรในงาน
สาธารณสุข. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ. โรงพิมพ์องค์การ
สงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2537.
2. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สำนักงาน
ปลัดกระทรวง กระทรวงสาธารณสุข. สมุนไพรในงาน
สาธารณสุขมูลฐานสำหรับบุคลากรสาธารณสุข. กรุงเทพฯ:
โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2530.
3. จารุณี มีชนอน (บรรณาธิการ). รายงานประเมินผลโครงการ
สมุนไพรกับการสาธารณสุขมูลฐานโดยการสนับสนุนของ
ประเทศสหพันธ์รัฐเยอรมนี. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ. โรง
พิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2533.
4. สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ. แผนการวิจัยแบบ
บูรณาการประจำปี พ.ศ. 2549. (สืบค้นข้อมูล กันยายน 2548,
ที่ [http://www.ora.kku.ac.th/Download/](http://www.ora.kku.ac.th/Download/แผนการวิจัยแบบบูรณาการ_49.pdf) แผนการวิจัยแบบ
บูรณาการ_49.pdf)
5. Rovesti P. Therapeutic and dietetic properties of
Karkade (*Hibiscus sabdariffa*) a new colonial pink tea.
Farm Ital 1936;3:13-15.
6. พิรุณ รัตนวนิช. ศึกษาผลของน้ำดอกกระเจี๊ยบแดงต่อการลด
ภาวะติดเชื้ของทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง. วิทยานิพนธ์ วิทยา
ศาสตรมหาบัณฑิต. มหาวิทยาลัยมหิดล, 2527: น.20-45.
7. Hirunpanich V, Utaipat A, Morales NP, et al. Antioxidant
effects of aqueous extracts from dried calyx of *Hibiscus*
sabdariffa LINN. (Roselle) *in vitro* using rat low density
lipoprotein (LDL). *Biol Pharm Bull* 2005;28(3):481-484.
8. Suboh SM, Bilto YY, Aburjai TA. Protective effects of
selected medicinal plants against protein degradation,
lipid peroxidation and deformability loss of oxidatively
stressed human erythrocytes. *Phytother Res* 2004;
18(4):280-284.
9. Chen CC, Hsu JD, Wang SF, et al. *Hibiscus sabdariffa*
extract inhibits the development of atherosclerosis in
cholesterol-fed rabbits. *J Agri Food Chem* 2003;51:
5472-5477.
10. Herrera-Arellano A., Flores-Romero S, Chavez-Soto MA,
Tortoriello J. Effectiveness and tolerability of a standard-
ized extract from *Hibiscus sabdariffa* in patients with mild
to moderate hypertension: a controlled and randomized
clinical trial. *Phytomedicine* 2004;11(5):375-382.
11. Haji Faraji M, Haji Tarkhani A. The effect of sour tea
(*Hibiscus sabdariffa*) on essential hypertension. *J*
Ethnopharmacol 1999;65(3):231-236.
12. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews:
synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann*
Intern Med 1997;126(5):376-380.
13. Jadad R, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds D,
Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of
randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control*
Clinical Trials 1996;17:1-12.
14. Nirdnoy M, Muangman V. Study comparing efficacy of
Hibiscus sabdariffa (Roselle) with potassium citrate in
decreasing risk factors of urinary tract stone formation.
Ramathibodi Med J 1990;13:177-187.
15. Kirdpon S, Nakorn SN, Kirdpon W. Changes in urinary
chemical composition in healthy volunteers after
consuming roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) juice. *J*
Med Assoc Thai 1994;77:314-321.
16. Orisakwe OE, Hussaini DC, Orish VN, Obi E, Udemezue
OO. Nephrotoxic effects of *Hibiscus sabdariffa* calyx in
rats. *Eur Bull Drug Res* 2003;11:4.
17. Kingston R. A rational guide to plant toxicity. (Accessed
on Oct., 2005, at [http://www.aragriculture.org/horticulture/](http://www.aragriculture.org/horticulture/ornamentals/plant_material/toxic.asp)
[ornamentals/plant_material/toxic.asp](http://www.aragriculture.org/horticulture/ornamentals/plant_material/toxic.asp))
18. Onyenekewe PC, Ajani EO, Ameh DA, Garamaneil KS.
Antihypertensive effects of Roselle (*Hibiscus sabdariffa*)
calyx infusion in spontaneously hypertensive rats and a
comparison of its toxicity with that in Wistar rats. *Cell*
Biochem Funct 1999;17:196-206.
19. Adegunloye BJ, Omoniyi JO., Ajabonna OP, Sofola OA,
Coker HA. Mechanisms of the blood pressure lowering
effect of the calyx extract of *Hibiscus sabdariffa* in rats.
Afr J Med Sci 1996;25:235-238.
20. Meunier MT, Villie F, Jonadet M, Batisde J, Batisde P.
Inhibition of angiotensin 1 converting enzyme by

- flavonolic compound in vitro and in vivo studies. *Planta Med* 1987;53:12-15.
21. Lacaille-Dubois MA, Franck U, Wagner H. Search for potential angiotensin converting enzyme (ACE)-Inhibitors from plants. *Phytomedicine* 2001;8:47-52.
 22. Caballero-Gorge C, Vanderheyden PML, De Bruyne T, Shahat AA, Vanquelin G, Vlietinck AJ. In vitro inhibition of [³H]-angiotensin II binding on the human AT1 receptor by proanthocyanins from *Guazuma ulmifolia* bark. *Planta Med* 2002;68:1066-1071.
 23. Dickersin K. Systematic reviews in epidemiology: why are we so far behind? *In J Epidemiol* 2002; 31:6-12.
 24. Morton J. Roselle. In: Julia F. Morton. Fruits of warm climates. 1987. (Accessed on Oct., 2005, at <http://www.hort.purdue.edu/newcrop/morton/roselle.html#Other%20Uses>)
 25. สถาบันการแพทย์แผนไทย. กระเจี๊ยบแดง. (สืบค้นข้อมูล ตุลาคม 2548, ที่ http://itdm.dtam.moph.go.th/data_articles/herb_drnk/herbdrnk02.htm)

Original Article

A Systematic Review of Clinical Efficacy of *Hibiscus sabdariffa*

Kednapa Thavorn¹, Nathorn Chaiyakunapruk¹ and Visanu Thamalikitkul²

¹ Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Pitsanulok, Thailand

² Faculty of Medicine-Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

ABSTRACT

Hibiscus sabdariffa is a medicinal plant widely used in several countries for a long time. Nowadays, a number of effects including antihypertensive effect, prevention and treatment of urinary tract infection, anti-oxidation, and anti-atherosclerotic effect have been reported. However, since the results from studies were inconclusive, a conclusion on whether *Hibiscus sabdariffa* possesses such beneficial effects is highly needed. This study aimed to examine the efficacy and tolerability of *Hibiscus sabdariffa* compared to other interventions in randomized controlled trials by means of a systematic review. We searched studies and relevant information from Medline (1966-2006), Cumulative Index to Nursing Allied Health Literature (CINAHL) (1982-2006), International Pharmaceutical Abstracts (IPA) (1970 – 2006), Current Content, Cochrane Library, and Thai Index Medicus, bibliographies of retrieved articles and experts in the field.

There were 66 clinical trials examining effects of *Hibiscus sabdariffa*. We found five trials studying the efficacy of Roselle on human; however, only two were randomized controlled trials. These two studies were included in our present study. The first trial tested antihypertensive effect of the tea of dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* compared with captopril (25 mg every 12 hours) in patients with mild to moderate hypertension. The study found no difference regarding efficacy and tolerability between *Hibiscus sabdariffa* tea and captopril. The second study reported that at day 12 of the treatment, sour tea (the tea made from *Hibiscus sabdariffa*) significantly reduced both systolic and diastolic blood when compared with baseline ($P < 0.01$). The two studies included in this systematic review had a relatively low quality (Jadad's score of 2 for both). In conclusion, the antihypertensive effect of *Hibiscus sabdariffa* is somewhat evident but well conducted randomized controlled trials are highly needed to confirm such antihypertensive effect, and to examine also its other clinical benefits.

Key words: systematic review, clinical efficacy, *Hibiscus sabdariffa*

Thai Pharm Health Sci J 2006;1(3):219-225[§]

[§] 11th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Sciences

ORIGINAL REPORT

Utilisation review of clopidogrel: are they used under the FDA-approved indications?[†]

Surachet Niruntraporn PharmD¹, Nathorn Chaikyapapruk PharmD, PhD^{1*},
Surakit Nathisuwan PharmD, BCPS² and Visanu Thamlikitkul MD, MSc³

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacy Practice, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand

²Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok, Thailand

³Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

SUMMARY

Background Clopidogrel has shown benefit in patients with increased risk of cardiovascular diseases. Due to its high acquisition cost and its increased use, this study was conducted to review the use of clopidogrel based on the Food and Drug Administration (FDA)-approved indications and the ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Method This was a cross-sectional study conducted at a tertiary-care, university-affiliated hospital in the Northern part of Thailand. Medical records of patients receiving clopidogrel during January 2005 to February 2006 were reviewed. Baseline characteristics of patients along with specific information regarding the use of clopidogrel were collected. Data were analysed using descriptive statistics.

Result A total of 191 patients were included in this utilisation review (95 and 96 were inpatient and outpatient, respectively). The use of clopidogrel was deemed appropriate in 82.7% of cases including 72.2% for FDA-approved indications and 10.5% for STEMI. Clopidogrel/aspirin combination was indicated in 93 patients; however, 22 patients received clopidogrel monotherapy. On the contrary, 10 patients received clopidogrel/aspirin combination when only clopidogrel monotherapy was indicated. Moreover, 60% of patients who received clopidogrel monotherapy had no history of aspirin intolerance or recurrent events while on aspirin therapy.

Conclusion The results showed that the majority of clopidogrel use was deemed appropriate based on FDA-approved indications and for medically justified indication. However, a significant number of patients received clopidogrel instead of aspirin while no aspirin intolerance was documented. Therefore, efforts should be made to promote the appropriate use of this agent to improve patient outcomes. Copyright © 2007 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS — clopidogrel; drug use evaluation; utilisation review

Received 24 December 2006; Revised 11 April 2007; Accepted 30 April 2007

INTRODUCTION

Antiplatelet is unquestionably one of the standard therapies for the prevention and treatment of atherothrombotic diseases including myocardial infarction

(MI), ischemic stroke/transient ischemic attack (TIA) and peripheral arterial disease (PAD).^{1–8} Among the available antiplatelet agents, aspirin has been considered to be the gold standard due to its proven effectiveness in both primary and secondary prevention of atherothrombotic diseases. However, due to its adverse drug reaction profiles, attempts have been made to search for novel antiplatelets with improved safety profile.^{9–11} Among the newer antiplatelets introduced into clinical use since 1990s, clopidogrel, a member of adenosine diphosphate receptor antago-

*Correspondence to: Dr N. Chaikyapapruk, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand.

E-mail: nui@u.washington.edu

[†]No conflict of interest was declared.

nists, is perhaps the most well-studied antiplatelet in the modern era of antiplatelet research. Clopidogrel has been shown to be slightly more effective than aspirin in the reduction of MI, ischemic stroke and vascular death among patients with history of MI, ischemic stroke/TIA and PAD.^{12,13} However, the role of clopidogrel is clearly expanded in clinical use based on the dual antiplatelet therapy concept which is supported by several large randomised controlled trials in the prevention of cardiovascular diseases.^{14–19} A combination of aspirin with clopidogrel has been shown to be superior to aspirin alone in the reduction of cardiovascular morbidity and mortality among patients with acute coronary syndrome,^{14,15} patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI)^{16,17} and ST-segment elevation (STEMI) with or without fibrinolytic therapy.^{18,19} Results of these trials also show clear advantage of clopidogrel over aspirin in terms of safety profile, most notably, and gastrointestinal side effects.

Despite its clear evidence of benefit and improved safety profile,^{12–21} clopidogrel is associated with high acquisition cost. In the era of healthcare budget reform, promoting rational use of clopidogrel based on proven clinical evidence is the key step to maximise the cost-effectiveness of such treatment. Previous studies aiming to evaluate the use of clopidogrel suggested that inappropriate use of this agent is not uncommon.^{22,23} In Thailand, data on this issue are currently lacking. Therefore, we conducted this study in order to evaluate the use of clopidogrel in the hospital which may be of benefit in finding measures to promote the cost-effective use of clopidogrel.

METHOD

This study was a retrospective medical record review conducted at a tertiary-care, university-affiliated hospital located in the Northern part of Thailand. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the hospital. To ensure that our data reflected the most current practice based on current evidence, all patients receiving clopidogrel during January 2005 to February 2006 were identified using pharmacy database and served as our pool population. There were a total of 847 medical records which included 353 inpatient records and 423 outpatient records. Random sampling was performed to select 110 records from each group. To avoid duplication since one patient may have medical record both as inpatient and outpatient, once a patient has been sampled out of the pool population from the inpatient records, the outpatient record of the same patient will

not be chosen again. During the record retrieval, 15 and 14 inpatient and outpatient records were missing, respectively. Therefore, only 95 inpatient records and 96 outpatient records were included in the final data analysis.

Data collection

We reviewed medical records of the samples and collected patient data using a standardised data collection form. The form included demographic information, past medical history, dosage regimen of clopidogrel and indication information. We determined specifically whether clopidogrel was used in accordance to the Food and Drug Administration (FDA)-approved indications. The FDA-approved indications for the combination therapy of clopidogrel and aspirin include unstable angina (UA), non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and PCI.¹² The FDA-approved indications for clopidogrel monotherapy are MI, ischemic stroke/TIA and PAD.¹² Recent evidence has also supported the use of combination therapy for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).^{18,19}

For patients with multiple visits, we chose the most recent visit as the date to determine the indication for clopidogrel use. Patient's diagnosis was collected if it was written in the medical records. However, if the diagnosis was not recorded, we retrospectively reviewed all previous visits in which clopidogrel was prescribed. As it was possible that patient's diagnosis was not documented, we specifically reviewed for information regarding sign and symptoms, laboratory findings and physical examinations to determine whether they were consistent with the diagnostic guideline of American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA).^{1–5} Two cardiologists were consulted to determine whether the guideline is applicable and used in the hospital where data collection took place. In addition, to determine whether clopidogrel was used in accordance to the recommended fashion set by AHA/ACC guidelines, we also looked at the pattern of drug use including dosage regimen, duration of therapy, as secondary outcome measures.

Statistical analysis

Data were analysed using descriptive statistics. The percentage of patients using clopidogrel with certain indications was reported. For sample size estimation, we calculated that 95 patients were required to estimate the proportion of 56% for using clopidogrel

with FDA-approved indications with the acceptable level of error of 10% and confidence level of 95 ($\alpha = 0.05$).^{22,24} The sample size required plus 15% addition to compensate for missing medical records was 110 patients.

RESULTS

A total of 191 patients were included in our final data analysis. Among these patients, 95 medical charts were from the inpatient department (IPD) and 96 medical charts were from the outpatient department (OPD) (Figure 1).

Patients' characteristics were shown in Table 1. The mean age of our study population was 68.9 ± 11.4 years. The most common co-morbidities were hypertension (61.8%), diabetes (44.5%) and dyslipidemia (39.8%). Approximately 75% of this population had a history of documented vascular disease including ischemic heart disease (103/191 or 53.9%) and ischemic stroke (40/191 or 20.9%). Based on these data, our study population can be considered as a high-risk group for serious cardiovascular events. The most common types of health insurance were the Civil Servant Medical Benefit Scheme (73.8%) and Universal Coverage Scheme (22%). Background therapies are also listed in Table 1.

Combination of clopidogrel and aspirin was more commonly used in the IPD group compared with the OPD group (75.8% vs. 35.4%). In contrast, clopido-

grel monotherapy was more commonly used in the OPD group compared with the IPD group (64.6% vs. 24.2%). The pattern of clopidogrel use was presented in Table 2. The majority of clopidogrel use was 75 mg daily.

Indications for the use of clopidogrel

About 82.7% (158/191) of clopidogrel use was based on Thai FDA-approved indications or medically justified indications. A total of 20 patients (10.5%) used clopidogrel because of STEMI; a new medically justified indication without FDA approval, while the remaining 138 patients (72.2%) received clopidogrel based on FDA-approved indications. These indications included ischemic stroke (31.2%: 43/138), post-myocardial infarction (1.4%: 2/138), acute coronary syndrome (53.6%: 74/138) and percutaneous intervention (13.8%: 19/138; Table 3).

There were 93 patients who were diagnosed with acute coronary syndrome or underwent PCI, conditions where combination therapy of clopidogrel and aspirin was warranted. However, we found that 71 patients received such combination, while clopidogrel monotherapy was used in 22 (24%) patients. Among patients receiving clopidogrel monotherapy, only 14 patients had documented history of aspirin intolerance, which might be a potential justification for the usage of clopidogrel monotherapy.

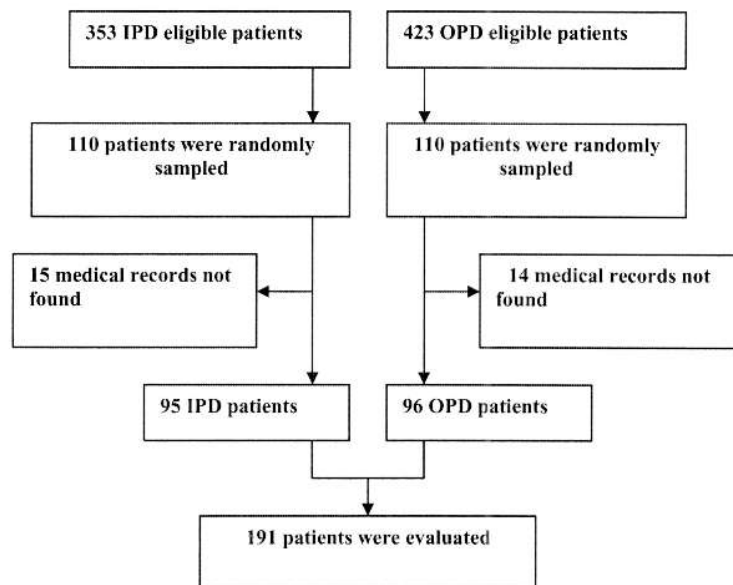


Figure 1. Study profile

Table 1. Demographic data

	Overall (n = 191)	IPD (n = 95)	OPD (n = 96)
Age (years)	68.9 (11.4)	68.2 (11.2)	69.6 (11.6)
Males n (%)	105 (55%)	60 (63.2%)	45 (46.9%)
Health insurance n (%)			
Civil servant medical benefit scheme	141 (73.8%)	55 (57.9%)	86 (89.6%)
Universal coverage scheme	42 (22%)	36 (37.9%)	6 (6.3%)
Social security insurance scheme	4 (2.1%)	3 (3.2%)	1 (1.0%)
Others	3 (1.6%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)
Medical history n (%)			
Hypertension	118 (61.8%)	61 (64.2%)	57 (59.4%)
Diabetes	85 (44.5%)	39 (41.1%)	46 (47.9%)
Dyslipidemia	76 (39.8%)	38 (40%)	38 (39.6%)
Congestive heart failure	34 (17.8%)	25 (26.3%)	9 (9.4%)
Hemorrhagic stroke	3 (1.6%)	0 (0.0%)	3 (3.1%)
Atrial fibrillation	4 (2.1%)	4 (4.2%)	0 (0.0%)
Atherothrombotic diseases n (%)			
Ischemic heart disease	103 (53.9%)	46 (48.4%)	57 (59.4%)
Ischemic stroke	40 (20.9%)	9 (9.5%)	31 (32.3%)
Medication			
Beta blockers	92 (48.2%)	46 (48.4%)	46 (47.9%)
Calcium channel blockers	27 (14.1%)	7 (7.4%)	20 (20.8%)
Angiotensin converting enzyme inhibitors	71 (37.2%)	43 (45.3%)	28 (29.2%)
Angiotensin II receptor blockers	39 (20.4%)	11 (11.6%)	28 (29.2%)
Nitrate	108 (56.5%)	66 (69.5%)	42 (43.8%)
Statins	134 (70.2%)	71 (74.7%)	63 (65.6%)
Fibrate	4 (2.1%)	1 (1.1%)	3 (3.1%)
Aspirin	106 (55.0%)	75 (75.8%)	34 (35.4%)

IPD, inpatient department; OPD, outpatient department.

Out of 45 patients with indications for clopidogrel monotherapy (ischemic stroke and post-myocardial infarction), 22% (10/45) received combination therapy of clopidogrel and aspirin. Only two patients had a documented history of recurrent ischemic stroke or MI, while the other eight patients had no information indicating the potential need for combination therapy. For the other 35 patients, 60% (21/35) had no history of aspirin intolerance or recurrent events of stroke or MI while on aspirin therapy,

situations where the use of clopidogrel as an alternative to aspirin would be justified.

Medically justified indications for clopidogrel

Out of 20 patients using clopidogrel under an indication of STEMI, 17 patients received combination therapy whereas the remaining three patients received clopidogrel alone. All three patients had documentation of having current bleeding during the hospitalisation.

Table 2. Pattern of clopidogrel used

Clopidogrel regimen	Overall (n = 191)	IPD (n = 95)	OPD (n = 96)
Clopidogrel with aspirin n (%)			
300 mg then 75 mg OD	29 (15.2%)	29 (30.5%)	0 (0.0%)
150 mg then 75 mg OD	1 (0.5%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
75 mg OD	76 (39.8%)	42 (44.2%)	34 (35.4%)
All	106 (55.5%)	72 (75.8%)	34 (35.4%)
Clopidogrel monotherapy n (%)			
300 mg then 75 mg OD	2 (1.0%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)
150 mg then 75 mg OD	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
75 mg OD	83 (43.5%)	21 (22.1%)	62 (64.6%)
All	85 (44.5%)	23 (24.2%)	62 (64.6%)

IPD, inpatient department; OPD, outpatient department.

Table 3. Indication for Clopidogrel

Indication	Overall (n = 191)	IPD (n = 95)	OPD (n = 96)
FDA-approved n (%)			
Ischemic stroke	43 (22.5%)	12 (12.6%)	31 (32.3%)
Acute coronary syndromes	74 (38.7%)	49 (51.6%)	25 (26.0%)
PCI	19 (10.0%)	7 (7.4%)	12 (12.5%)
Post-myocardial infarction	2 (1.0%)	—	2 (2.1%)
ALL	138 (72.2%)	68 (71.6%)	70 (72.9%)
Medically justified n (%)			
STEMI	20 (10.5%)	18 (18.9%)	2 (2.1%)
FDA-approved and STEMI n (%)	158 (82.7%)	86 (90.5%)	72 (75.0%)

ACS, acute coronary syndromes; PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; IPD, inpatient department; OPD, outpatient department.

Clopidogrel use without FDA-approved or medically justified indications

Thirty-three of 191 patients (33/191, 17.3%) received clopidogrel with neither FDA-approved indication nor STEMI. All 33 patients had indications for the use of aspirin such as coronary heart disease, hypertension and diabetes. However, only 13 patients had documented potential contraindications to aspirin therapy or history of aspirin intolerance. These conditions included gastrointestinal bleeding (5), peptic ulcer (3), dyspepsia (4) and hemorrhagic stroke (1).

DISCUSSION

Our findings demonstrated that the majority of clopidogrel use was consistent with FDA-approved indications or supported by current clinical evidence. However, there are certain areas for improvement that are of major importance both in the clinical and cost-effectiveness aspects.

Although clopidogrel has an approved indication in the reduction of MI, ischemic stroke and vascular death among patients with history of MI, ischemic stroke/TIA and PAD, its use as first-line therapy in the absence of documented history of aspirin intolerance may not be appropriate. In the CAPRIE study, clopidogrel reduced nonfatal and fatal cardiovascular events, compared to aspirin, with the relative risk reduction of 8.7%.¹³ Numerous clinical practice guidelines have clearly indicated that aspirin should be used as first-line therapy in patients with ischemic stroke or PAD for the secondary prevention of cardiovascular thrombotic events.^{4-8,25} Clopidogrel was recommended as an option in patients having contraindications for the use of aspirin. Our study

found that a large proportion (21/35) of clopidogrel monotherapy was used in patients without clear contraindications to aspirin therapy. Policy makers and clinicians may have to consider identifying the exact place of therapy of clopidogrel under this condition.

Since most of the inappropriate use of clopidogrel monotherapy was found in outpatient services, the introduction of prescribing guidelines for clopidogrel monotherapy may be of benefit. Such guidelines should focus on promoting the appropriate use of clopidogrel by introducing measure to ascertain clear or documented contraindication to aspirin prior to prescribing clopidogrel monotherapy. Once such guidelines are implemented, a formal evaluation should be performed to assess the appropriateness of the practice model.

The usage pattern of clopidogrel/aspirin combination is of significant importance. As reported in this study, significant portion of patients did not receive such combination when indicated, despite having no clear contraindication to aspirin. As a result, clinical effect may not be achieved optimally. This is of major clinical implication especially for patients undergoing PCI with stent implantation, a condition where dual antiplatelet therapy is mandatory to avoid acute and subacute thrombosis.

On the contrary, certain patient population received combination therapy where the risk may outweigh benefits. There were 10 patients for whom secondary prevention of ischemic stroke was listed as indication for clopidogrel/aspirin combination. However, as recently shown in the Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients (MATCH) study, such combination did not provide extra protection than clopidogrel alone and may indeed increase the risk of major bleeding.²⁶ In this

situation, clinicians may have extrapolated the clinical use of medications to indications not supported by current clinical trial evidence despite being theoretically sound. Alternatively, clinicians may use combination therapy because they are not aware of the recent findings from the MATCH study. This points out the importance of clinicians and policy makers keeping themselves up to date regarding clinical evidence and utilising it as part of evaluation tools to improve patient outcome.

The results in our study are consistent with another published study. Kubler *et al.*²² found that most of the use of clopidogrel was evidence-based but not appropriate according to prescribing guidelines. Our study is the first utilisation review conducted to determine whether the use of clopidogrel is supported by current evidence. The exploration of clopidogrel usage pattern helps us to understand the potential room for improvement to support rational use of this important drug.

Certain limitations exist in this study. A concern regarding the quality of data collected by retrospective study design is of importance for the validity of the study. A common problem with retrospective chart review is incomplete documentation of medical records. However, we have made our best attempt to solve the missing data problem especially in some patients with missing Thai FDA-approved indications by specifically reviewing clinical information consistent with the current diagnostic guideline to revive the missing diagnosis. However, it must be noted that our efforts may not be completely successful.

To our knowledge, this study is the first utilisation review of clopidogrel in Thailand. It provides clinicians and hospital policy makers with the current pattern of clopidogrel usage in a hospital in Thailand. It is important to note that there has not been a guideline for clopidogrel use developed in the study setting. Our findings would provide a direction for clinicians to develop strategies to promote the appropriate use of this agent to improve outcomes. It is undeniable that these results might not be generalisable to other hospitals in Thailand. It, at least, prompts the policy makers in other settings to consider conducting a study to assess its use and compare the pattern across hospitals in the country.

Because of scarcity of resources in Thailand, policy makers have to consider the best ways to allocate resources to maximise outcomes of the population. At the time the study was conducted, prices of 1-month supply of enteric-coated aspirin and clopidogrel in Thailand were approximately 2 and 60 USD, respectively. The pricing difference of this magnitude is important considering the nationwide impact on

healthcare budget. Clopidogrel is one of the examples of medications with high budget impact in a hospital. The 2005 annual expenditure of clopidogrel at a hospital was about 8.5 million baht (242 857 USD). If we count the number of cases receiving clopidogrel monotherapy based FDA-approved indication without contraindications of aspirin, as unnecessary conditions, the use of clopidogrel in 54 patients was not needed. It was estimated that the expenditure will be reduced by a quarter or 2.4 million baht (68 571 USD) per year, if clopidogrel could have been used in only cases needed. Hospital policy makers and clinicians might want to consider forming a team to develop criteria of its use and implement it strategically to improve rationale use of drug. A formal cost-effectiveness study might provide information critical to the team for deciding in what kind of population clopidogrel is needed.

While the results of this study shed some light on the issue of clopidogrel use, another side of the coin should also be explored. There might be some other patients whose condition requires clopidogrel therapy either as monotherapy or combination therapy but do not receive it. However, since the use of clopidogrel was one of our inclusion criteria, this issue has not been answered by our study. This may be a potential research question to be explored.

While the reason to use a medication is important, the way the medication is used is also of great importance. Usage pattern of clopidogrel including the loading dose in acute setting, the timing of loading dose, the duration of clopidogrel use especially in patients with drug-eluting stent, may have significant impact on patient outcomes. These issues deserve further analysis, which may help us to understand more the usage compliance by the healthcare system of such an important medication.

In conclusion, our study showed that the majority of clopidogrel use was deemed appropriate based on FDA-approved indication and for medically justified indication. However, significant number of patients received clopidogrel instead of aspirin while no aspirin intolerance was documented. Therefore, efforts should be continued to promote the appropriate use of this agent to improve patient outcomes.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study is supported by a grant from the Thailand Research Fund and an unrestricted grant from Sanofi-Aventis (Thailand). We would like to thank Dr. Tomorn Tongsri and Dr. Poj Jianmongkol for their assistance and Mrs Nopawan Jeanpeerapong for providing assistance regarding access to medical records.

REFERENCES

- Smith SC, Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr, et al. 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 the 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention), 2005. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/percutaneous/update/index.pdf>
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction), 2004. Available at www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.pdf
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee on the management of patients with unstable angina), 2002. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine and Biology, and the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease). American College of Cardiology Web Site. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/pad/index.pdf>
- Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006; **37**: 577–617.
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to update the 1999 guidelines for the management of patients with chronic stable angina), 2002. Available at www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf
- Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; **126**: S513–S548.
- Albers G, Amarenco P, Easton JD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; **126**: S483–S512.
- Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br Med J* 1995; **310**: 827–830.
- Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; **343**: 769–772.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *Br Med J* 2000; **321**: 1183–1187.
- Plavix (Clopidogrel bisulfate) tablet [homepages on the internet]. Maryland (MD). Center for Drug Evaluation and Research [Revised 2001, June; cited 2006 February 14]. Available at http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/20-839S019_Clopidogrel%20Bisulfate_pnttbl.pdf
- CAPRIE steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; **348**: 1329–1339.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; **345**: 494–502.
- Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; **108**: 1682–1687.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; **358**: 527–533.
- Steinhuil SR, Berger PB, Mann JT, III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; **288**: 2411–2420 [Erratum in: *JAMA*. 26 Feb 2003; 289(8): 987].
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson M, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1179–1189.
- COMMIT collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 1607–1621.
- Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, et al. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf* 1999; **21**: 325–335.
- Fork FT, Lafolie P, Toth E, Lindgarde F. Gastrointestinal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers: a gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2000; **35**: 464–469.
- Kubler PA, Pillans PI, Marrinan MC, et al. Concordance between clopidogrel use and prescribing guidelines. *Intern Med J* 2004; **34**: 663–667.
- Savonitto S, Ambrosini V, Marzocchi A, et al. Drug therapy during percutaneous coronary interventions in stable and unstable coronary artery disease: the Italian drug evaluation in angioplasty (IDEA) study. *Ital Heart J* 2005; **6**: 106–118.
- Bland M. *An Introduction to Medical Statistics*, 2nd edn. Oxford University Press: New York, NY, 1999; 374.
- Smith SC, Jr, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. *Circulation* 2001; **104**: 1577–1579.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 331–337.

การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของการดูแลผู้ป่วยเบาหวานชนิด ที่ 2 แบบการบริหารจัดการโรคในบริบทโรงพยาบาลชุมชน โดย CORE Diabetes Model

Cost-Effectiveness Analysis of Type 2 Diabetes Disease Management in District Hospital Context: An Analysis Using CORE Diabetes Model

ภัทรนุช รุจิรวรรณ¹, ธนกร รัตนโชติพานิช², จุฬารณ ลิ้มวัฒนานนท์¹, ศุภชัย จิรคุปต์³, ณธ ชัยญาคุณาพฤษ³, Stephane Roze⁴,
William J Valentine⁴, Andrew J Palmer⁴, สุนันต์ สกลไชย¹
Pataranuch Rujirawat¹, Thananan Rattanachotphanit², Chulaporn Limwattananon¹, Supachai Chirakup³, Nathorn Chaiyakunapruk³,
Stephane Roze⁴, William J Valentine⁴, Andrew J Palmer⁴, Sumon Sakolchai¹

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

²คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อ.กันทรวิชัย จ.มหาสารคาม 44150

³คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์ อ.เมืองพิษณุโลก จ.พิษณุโลก 65000

⁴CORE-Center for Outcomes Research, Binningen/Basel, Switzerland 4102

Received: 2 April, 2007

Accepted: 14 June, 2007

Abstract

Type 2 diabetes is a chronic disease which is a major health problem. Currently, the American Diabetes Association published clinical practice recommendations for diabetes care, prevention and management of complications and treatment goal. However, diabetes care in Thailand has not been complied with the guideline particularly in district hospitals due to limited resource. More than 50% of diabetic patients do not achieve target goal. The aims of this study were to calculate the projected long term clinical outcomes and cost-effectiveness analysis of diabetes disease management compared with diabetes usual care. CORE Diabetes Model was used to calculate life expectancy, quality-adjusted life expectancy (QALY), incidence of diabetes complications, lifetime cost and incremental cost-effectiveness ratio (ICER) using time frame of 35 years and health care provider perspective. Over a 35 year period, life expectancy were 9.52 and 8.39 years which were equivalent to 6.59 and 5.73 QALYs for disease management and usual care, respectively. An ICER of disease management as compared with usual care was 12,607 Baht per QALY. Moreover, disease management can decrease incidence of complications and improve time alive and free of complication. Sensitivity analysis showed that improvement in hemoglobin A1c, systolic blood pressure and coverage of renal replacement therapy led to improve cost-effectiveness. In conclusion, type 2 diabetes disease management is considered the cost-effectiveness management in district hospital context.

Keywords: Disease management, diabetes, cost-effectiveness

*ผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้: จุฬารณ ลิ้มวัฒนานนท์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โทรศัพท์ 043-362090 โทรสาร 043-202379,
email: limw0002@kku.ac.th

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ ปัจจุบันมีหลักฐานการศึกษาสนับสนุนถึงประสิทธิผลการดูแลผู้ป่วยเบาหวานโดยแนวทางการรักษาของ American Diabetes Association (ADA) 2006 ได้แนะนำการดูแลผู้ป่วยเบาหวานและเป้าหมายในการรักษาเพื่อป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนจากเบาหวาน อย่างไรก็ตามการดูแลผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทยยังไม่เป็นไปตามแนวทางการรักษาและมีผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 ที่มีผลลัพธ์การรักษาดังกล่าวเป้าหมายการรักษาโดยเฉพาะในโรงพยาบาลชุมชนที่มีทรัพยากรจำกัดกว่าโรงพยาบาลขนาดใหญ่ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกและวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของการดูแลผู้ป่วยเบาหวานแบบ disease management เปรียบเทียบกับ usual care ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี ในบริบทโรงพยาบาลชุมชน โดยใช้ CORE Diabetes Model ในการคำนวณอายุคาดของผู้ป่วย (life expectancy) จำนวนปีชีพที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิต (quality-adjusted-life-expectancy, QALY) อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อน ต้นทุนตลอดชีพ (lifetime cost) และอัตราส่วนต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อหน่วยประสิทธิผล (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) ของการดูแลแบบ disease management เปรียบเทียบกับ usual care ภายใต้มุมมองของผู้ให้บริการทางสุขภาพ กำหนดกรอบระยะเวลาในการศึกษา คือ 35 ปี ผลการศึกษาพบว่าอายุคาดของผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบ disease management และ usual care เท่ากับ 9.52 และ 8.39 ปี หรือมีจำนวนปีชีพที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิตเท่ากับ 6.59 และ 5.73 QALYs ตามลำดับ ค่า ICER ของการดูแลแบบ disease management เปรียบเทียบกับ usual care เท่ากับ 12,607 บาท/QALY โดยการดูแลแบบ disease management สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อน และเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตที่ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนเมื่อเปรียบเทียบกับ usual care การวิเคราะห์ความไวพบว่าความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จะเพิ่มขึ้นเมื่อประสิทธิผลของการลด hemoglobin A1c ความดันโลหิต และมีการเข้าถึงการรักษาทดแทนไตได้มากขึ้น สรุปได้ว่าการดูแลผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แบบ disease management ในบริบทของโรงพยาบาลชุมชนมีความคุ้มค่าทางด้านเศรษฐศาสตร์

คำสำคัญ: การบริหารจัดการโรค เบาหวาน การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล

บทนำ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ และมีการขยายตัวของปัญหาเพิ่มขึ้น เนื่องจากโรคเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็กและขนาดใหญ่ และการเสียชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป มีผลทำให้ต้องสูญเสียค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาเป็นมูลค่ามหาศาล โดยจำนวนของผู้ป่วยเบาหวานทั่วโลกในปี ค.ศ. 2000 มีการคาดประมาณว่ามีจำนวน 172 ล้านคน และจะเพิ่มจำนวนอีกเท่าตัวในปี ค.ศ. 2030 (Wild et al, 2000) สำหรับประเทศไทยมีความชุกของผู้ป่วยเบาหวานร้อยละ 9.6 ของประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป หรือประมาณ 2.4 ล้านคน (Aekplakorn et al, 2003) จากการสำรวจการสูญเสียปีสุขภาวะ (Disability Adjusted Life Year, DALY) ของประเทศไทย พบว่า

ผู้ป่วยเบาหวานมีจำนวนปีสุขภาวะคิดเป็น 435,749 DALY ซึ่งเป็นสาเหตุอันดับ 3 ของการสูญเสีย DALY ในเพศหญิง และอันดับ 5 ในเพศชาย (สุวิทย์, 2549)

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่การให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและการเกิดโรคแทรกซ้อนได้ ในปัจจุบันมีหลักฐานการศึกษายืนยันประสิทธิผลของการรักษาและการป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็กและขนาดใหญ่ ได้แก่ การควบคุมระดับน้ำตาล การลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น ภาวะไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง และการสูบบุหรี่ การใช้ยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) และ aspirin เป็นต้น แนวทางการรักษาของ ADA (2006) ได้กำหนดเป้าหมายของการรักษาให้ควบคุมระดับ hemoglobin A1c (HbA1c) ให้มีค่า <7% ความดันโลหิต

<130/80 mmHg ระดับไขมัน low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) <100 mg/dl ระดับ high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) >40 mg/dl และ triglyceride (TG) <150 mg/dl และแนะนำให้มีการตรวจคัดกรองปัจจัยเสี่ยงและโรคแทรกซ้อนอย่างสม่ำเสมอ เช่น การตรวจจอประสาทตา การตรวจคัดกรองภาวะ microalbuminuria เป็นต้น

ประเทศไทยมีการดูแลผู้ป่วยเบาหวานในรูปแบบคลินิกเบาหวาน คุณภาพของการบริการในแต่ละโรงพยาบาลมีความแตกต่างกันขึ้นกับปัจจัยในด้านต่างๆ เช่น บุคลากร เครื่องมือ และงบประมาณ โรงพยาบาลชุมชนเป็นหน่วยบริการที่มีบทบาทสำคัญในการดูแลผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่ของประเทศ และมีความสำคัญต่อการสนับสนุนการจัดบริการในระดับปฐมภูมิ อย่างไรก็ตามด้วยข้อจำกัดในด้านต่างๆ พบว่าผลการตรวจประเมินคุณภาพการดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวานของหน่วยบริการที่ขึ้นทะเบียนเป็นคู่สัญญา กับสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปี 2548 โดยการตรวจสอบจากเวชระเบียนจากโรงพยาบาล 61 จังหวัด โรงพยาบาลชุมชนมีการตรวจประเมินและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนอย่างน้อย 1 ครั้งต่อปี ต่ำกว่าโรงพยาบาลในระดับอื่นโดยมีเพียงร้อยละ 3.3 ที่มีการตรวจ HbA1c ร้อยละ 12.9 มีการตรวจจอประสาทตา ร้อยละ 19.4 มีการตรวจผลที่เท้า ร้อยละ 25.4 มีการตรวจโปรตีนในปัสสาวะ และร้อยละ 22.4 มีการตรวจไขมันในเลือด เปรียบเทียบกับโรงพยาบาลระดับใหญ่กว่า ได้แก่ โรงพยาบาลทั่วไป โรงพยาบาลศูนย์ และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย ที่ร้อยละ 21.1-62.1 มีการตรวจ HbA1c ร้อยละ 34.5-35.8 มีการตรวจจอประสาทตา ร้อยละ 20.6-27.0 มีการตรวจผลที่เท้า ร้อยละ 33.9-51.7 มีการตรวจโปรตีนในปัสสาวะ และร้อยละ 33.4-66.7 มีการตรวจไขมันในเลือด (พงษ์พิสุทธิ์, 2549) และเมื่อพิจารณาข้อมูลการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกในการดูแลผู้ป่วยเบาหวานของโรงพยาบาลและหน่วยบริการปฐมภูมิจำนวน 44 หน่วย 18 เครือข่ายทั่วประเทศ ของผู้ป่วยเบาหวานจำนวน 5,903 คน ซึ่งได้ดำเนินการในปี 2548 พบว่าเมื่อพิจารณาตามเป้าหมายการรักษาของ ADA (2006) มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 39.7 ที่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ตามเกณฑ์ HbA1c < 7% ผู้ป่วยร้อยละ 62 มีระดับ

LDL-C > 100 mg/dl ร้อยละ 31.3 มี HDL-C < 40 mg/dl และร้อยละ 56.9 ที่มี TG > 150 mg/dl (สุพิตรา และคณะ, ม.ป.ป.)

การบริหารจัดการโรค (disease management) เป็นแนวคิดหนึ่งของระบบการดูแลสุขภาพแบบผสมผสานซึ่งมีองค์ประกอบหลักประกอบด้วย การคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเพื่อให้ได้รับการดูแลที่เหมาะสม การใช้แนวทางการรักษาที่มีหลักฐานเชิงวิชาการ การสนับสนุนให้ทีมบุคลากรทางการแพทย์มีการรักษา การติดตาม หรือตรวจคัดกรองภาวะแทรกซ้อน การจัดรูปแบบบริการเพื่อเพิ่มความรู้ความสามารถในการดูแลตนเองและความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย และการเก็บรวบรวมข้อมูลเพื่อประเมินผลลัพธ์ของการจัดการทั้งในด้านคลินิกและเศรษฐศาสตร์ (Disease Management Association of America, 2006) แนวคิดนี้ได้นำมาใช้ในการบริหารจัดการของประกันสุขภาพเอกชน และในบางรัฐของประเทศสหรัฐอเมริกา และยุโรป บางประเทศ สำหรับประเทศไทยการนำแนวคิดนี้มาใช้ในการดูแลผู้ป่วยเบาหวานเป็นทางหนึ่งที่จะช่วยส่งเสริมคุณภาพการรักษาและส่งผลลัพธ์ที่ดีต่อผู้ป่วย อย่างไรก็ตามยังส่งผลต่อการเพิ่มงบประมาณในการบริหารจัดการเช่นกัน อีกทั้งปัจจุบันการประเมินผลลัพธ์ของการดูแลผู้ป่วยเบาหวานทั้งในทางคลินิกและต้นทุนเป็นเพียงในระยะสั้น ดังนั้นการทํานายหรือคาดการณ์ผลลัพธ์ทางคลินิกและการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของการดูแลผู้ป่วยเบาหวานแบบ disease management เปรียบเทียบกับ usual care ในบริบทของโรงพยาบาลชุมชนในระยะยาวจึงอาจเป็นข้อมูลหนึ่งที่มีความสำคัญในการกำหนดแนวทางและสนับสนุนการดูแลผู้ป่วยเบาหวานให้มีความเหมาะสมมากยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกของการดูแลผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 อายุ 40 ปีขึ้นไป แบบ disease management เปรียบเทียบกับการดูแลแบบ usual care ในบริบทของโรงพยาบาลชุมชน โดยแสดงอยู่ในรูปอายุคาดของผู้ป่วย (life expectancy)

และการเกิดภาวะแทรกซ้อน

2. เพื่อวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของการดูแลผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งมีอายุ 40 ปีขึ้นไป โดยแสดงผลอัตราส่วนต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อหน่วยประสิทธิผล (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) ในรูปของต้นทุนตลอดชีพ (lifetime cost) ที่เพิ่มขึ้นต่อจำนวนปีชีพที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิต (quality-adjusted life-expectancy, QALY) จากการดูแลแบบ disease management เปรียบเทียบกับ usual care

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้ใช้ CORE Diabetes Model ในการคำนวณผลลัพธ์ของการวิจัย โดย CORE Diabetes Model เป็นตัวแบบจำลอง (simulation model) ทางคอมพิวเตอร์แบบ internet based ของผู้ป่วยเบาหวาน มีลักษณะเป็น Markov model และ Monte Carlo simulation ประกอบด้วย 15 ตัวแบบย่อยที่จำลอง

การเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับเบาหวาน ภายในตัวแบบย่อยประกอบไปด้วยสถานะสุขภาพ (health state) ของการเกิดภาวะแทรกซ้อน ดังตารางที่ 1 มีระยะเวลาในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพในแต่ละรอบเท่ากับ 1 ปี โดยผู้ป่วยหนึ่งคนสามารถเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มากกว่าหนึ่งชนิด (Palmer et al, 2004)

ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ (transitional probability) ใช้ค่าที่กำหนดจาก CORE Diabetes Model (รายละเอียดแสดงใน Palmer et al, 2004) โดยได้มีการปรับเปลี่ยนข้อมูลอัตราการเสียชีวิตตามกลุ่มอายุและเพศให้เหมาะสมกับประเทศไทย โดยใช้ข้อมูลอัตราตายตามกลุ่มอายุ จำแนกตามเพศ พ.ศ. 2548 (สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์, 2006) และอัตราการเสียชีวิตจากการทำ dialysis จากการศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของยากกลุ่ม thiazolidinedione (TZD) ซึ่งใช้ CORE Diabetes Model ในบริบทของประเทศไทยก่อนหน้านี้ (Chirakup, 2006) กรอบระยะเวลาในการศึกษานี้ คือ 35 ปี (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 สถานะสุขภาพภายในตัวแบบจำลองการเกิดภาวะแทรกซ้อน

ตัวแบบย่อย	สถานะทางสุขภาพ
Myocardial infarction	No history of MI, history of MI, death following MI
Angina	No angina, history of angina
Congestive heart failure	No CHF, history of CHF, death following CHF
Stroke	No history of stroke, history of stroke, death following stroke
Peripheral vascular disease	No PVD, PVD
Neuropathy	No neuropathy, neuropathy
Foot care	No foot ulcer, un infected ulcer, infected ulcer, healed ulcer, uninfected recurrent ulcer, infected recurrent ulcer, gangrene, history of amputation, death
Retinopathy	No retinopathy, BDR, PDR, SVL
Macular edema	No macular edema, macular edema
Cataract	First cataract with operation, second cataract with operation
Nephropathy	No renal complication, microalbuminuria, gross proteinuria, ESRD, death following ESRD
Hypoglycemia	Alive, death (due to hypoglycemia)
Ketoacidosis	Alive, death (due to ketoacidosis)
Lacticacidosis	Alive, death (due to lactic acidosis)
Nonspecific mortality	Alive and death

MI, myocardial infarction; CHF, congestive heart failure; PVD, peripheral vascular disease; BDR, background diabetic retinopathy; PDR, peripheral diabetic retinopathy; SVL, severe vision loss; ESRD, end stage renal disease

กลุ่มตัวอย่าง

Base case ในการวิจัยนี้ คือ ผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ 2 อายุ 40 ปีขึ้นไปในบริบทโรงพยาบาลชุมชน ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้เป็นตัวแทนอาศัยฐานข้อมูลจากโครงการวิจัยเพื่อพัฒนาและติดตามประเมินผลระบบบริการสุขภาพปฐมภูมิในประเทศไทย เป็นหลัก (สุพัตรา และคณะ, ม.ป.ป.) ซึ่งเป็นการวิจัยที่มีการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเบาหวานจากโรงพยาบาล และหน่วยบริการปฐมภูมิจำนวน 44 หน่วย 18 เครือข่ายทั่วประเทศ จำนวน 5,903 คน มีเพศหญิง ร้อยละ 70.76 เมื่อจำแนกตามช่วงอายุประกอบด้วย ร้อยละ 18.38 อายุ 40-49 ปี ร้อยละ 32.45 อายุ 50-59 ปี ร้อยละ 30.98 อายุ 60-69 ปี และร้อยละ 18.19 อายุ 70 ขึ้นไป ภายใน CORE Diabetes Model ผู้วิจัยสามารถใช้ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของกลุ่มเป้าหมายที่จะทำการศึกษาได้ ประกอบด้วยหลายตัวแปรที่มีผลในการทำนายผลลัพธ์ทางคลินิก ตัวแปรที่อาศัยข้อมูลจากโครงการวิจัยนี้ ได้แก่ เพศ ค่าเฉลี่ยของอายุ ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) ระยะเวลาได้รับการวินิจฉัยเบาหวาน HbA1c total cholesterol HDL-C LDL-C TG สัดส่วนของ

ผู้สูบบุหรี่ สัดส่วนผู้ป่วยที่มี microalbuminuria และ macroalbuminuria

สำหรับตัวแปรค่าเฉลี่ย systolic blood pressure (SBP) จำนวนบุหรี่ที่สูบเฉลี่ยต่อวัน ปริมาณการบริโภคแอลกอฮอล์ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีประวัติ angina myocardial infarction (MI) atrial fibrillation (AF) congestive heart failure (CHF) stroke peripheral vascular disease (PVD) left ventricular hypertrophy (LVH) end stage renal disease (ESRD) การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางตา ได้แก่ background diabetic retinopathy (BDR) proliferative diabetic retinopathy (PDR) macular edema (ME) cataract และ severe vision loss สัดส่วนผู้ป่วยที่มี peripheral neuropathy active ulcer healed ulcer และ history of amputation ข้อมูลดังกล่าวใช้ข้อมูลจากหลายแหล่งเนื่องจากการศึกษาข้อมูลระดับวิทยาของผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทยในภาพรวมมีจำกัด ดังตารางที่ 2 ทั้งนี้ตัวแปรใดที่มีความแปรปรวนของข้อมูลจะทำการวิเคราะห์ความไวของการเปลี่ยนแปลงค่าตัวแปรที่มีผลต่อผลการศึกษาในภายหลัง (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ลักษณะพื้นฐานของ base case

Characteristic	Model simulation population	Data sources	Sensitivity analysis
Age (yr), mean±SD	60.05±9.89	สุพัตรา และคณะ (ม.ป.ป.)	-
Female (%)	70.76	สุพัตรา และคณะ (ม.ป.ป.)	-
BMI (kg/m ²), mean±SD	25.21	สุพัตรา และคณะ (ม.ป.ป.)	-
SBP (mmHg), mean±SD	127.06±18.03	สิริวรรณ (2549)	-
Duration (yr), mean±SD	6.54±5.75	สุพัตรา และคณะ (ม.ป.ป.)	-
HbA1c (%), mean±SD	7.79±1.78	สุพัตรา และคณะ (ม.ป.ป.)	-
Total cholesterol (mg%), mean±SD	200.63±45.42	สุพัตรา และคณะ (ม.ป.ป.)	-
HDL-C (mg%), mean±SD	46.06±11.92	สุพัตรา และคณะ (ม.ป.ป.)	-