# คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี จ(2)

Thai National Formulary 2010

Special Access Medicines of National List of Essential Medicines

การใช้ยาอย่างคุ้มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข

โดย
คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

ISBN : 978-974-244-300-9

# การใช้ยาอย่างคุ้มค่า
## ตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข

**นพ.พิสนธิ์ จงตระกูล**
*ภาควิชาเภสัชวิทยา*
*คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย*
*พฤศจิกายน 2552*

**การใช้ยาอย่างคุ้มค่า** เป็นเป้าหมายสำคัญประการหนึ่งของการใช้ยาอย่างสมเหตุผล[1] แต่มักถูกละเลย ทั้งนี้อาจมีสาเหตุส่วนหนึ่งจากการที่แพทย์เหล่านั้นขาดความรู้เกี่ยวกับราคายา[2] จากการวิจัยในประเทศอังกฤษ อิตาลี แคนาดา และสหรัฐอเมริกา แพทย์ส่วนใหญ่ยอมรับว่าตนเองมีความรับรู้ (cost awareness) เกี่ยวกับราคายาในระดับต่ำ[3, 4, 5, 6, 7] โดยระบุว่าขณะศึกษาในโรงเรียนแพทย์ตนเองขาดการเรียนรู้เกี่ยวกับราคายา[3, 7, 8, 9, 10] ซึ่งหากแพทย์มีความรู้เกี่ยวกับราคายาและสามารถเข้าถึงราคายาได้สะดวก พบว่าแพทย์ส่วนหนึ่งสามารถปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการสั่งยาที่มีค่าใช้จ่ายสูงของตนได้โดยไม่มีผลเสียต่อการรักษา[11, 12] หรือในบางกรณีอาจทำให้ผลการรักษาดีขึ้น[6] จากการศึกษาในประเทศอิสราเอลและแคนาดาพบว่าหากแพทย์ทราบราคายา แพทย์มีแนวโน้มที่จะเลือกใช้ยาที่มีราคาต่ำกว่า[13, 14] จึงอาจเป็นความเข้าใจผิดหากจะระบุว่าแพทย์ขาดความใส่ใจในค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการสั่งยาของตน ในทางตรงข้ามขณะสั่งยาแพทย์มีความสนใจและให้ความสำคัญกับค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น ไม่ว่าจะเป็นค่าใช้จ่ายที่ผู้ป่วยต้องจ่ายเองหรือค่าใช้จ่ายที่ผู้ป่วยเบิกได้ก็ตาม และงานวิจัยต่างระบุว่าการรับรู้ราคายามีผลต่อพฤติกรรมการสั่งยาของแพทย์[2]

การรับรู้ราคายาเป็นเพียงจุดเริ่มต้นของ**การใช้ยาอย่างคุ้มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข** โดยช่วยให้แพทย์แยกแยะได้ว่า ยาใดมีราคาแพงและไม่น่าจะคุ้มค่า ในเมื่อมียาราคาประหยัดกว่าให้เลือกใช้ ตัวอย่างเช่น เมื่อพิจารณายาต้านฮิสทามีนในกลุ่ม non-sedating พบว่ายาแต่ละชนิดมีคุณสมบัติและข้อบ่งใช้ไม่แตกต่างกัน โดยมี cetirizine เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี ก. ราคาเม็ดละ 1 บาท (generic product) เทียบกับยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติได้แก่ levocetirizine, fexofenadine และ desloratadine ซึ่งมีราคาเม็ดละ 20-31 บาท[117] ย่อมช่วยให้ตัดสินใจได้ว่าไม่มีความจำเป็นที่ต้องสั่งใช้ยาที่มีราคาแพงมากเหล่านั้น กระบวนการตัดสินใจเบื้องต้นอย่างง่ายนี้เรียกว่า cost identification analysis (CIA) หรือ cost minimization analysis ในขณะที่เครื่องมือเพื่อการตัดสินใจด้านความคุ้มค่าของยายังมีอีกสองชนิดได้แก่ cost-effectiveness analysis (CEA) และ cost-benefit analysis (CBA)[15]

### cost identification analysis

เป็นที่ทราบกันดีว่าเมื่อยาใดหมดสิทธิบัตรลง และมีผู้ผลิตยานั้นหลายบริษัทในฐานะ**ยาพ้นสิทธิบัตร** (generic drug) ยาจะมีราคาถูกลงกว่ายาต้นแบบ (original drug) มาก (ตารางที่ 1) ทั้งนี้เพราะบริษัทเหล่านั้นคิดต้นทุนค่ายาจากมูลค่าของสารตั้งต้นในการผลิต บวกกับค่าใช้จ่ายในกระบวนการผลิตและกระบวนการจัดจำหน่าย โดยไม่ต้องคำนึงถึงต้นทุนในการคิดค้นและพัฒนายา ซึ่งอาจแลดูว่าไม่ยุติธรรมกับบริษัทผู้ผลิตยาต้นแบบ แต่บริษัทผู้ผลิตยาต้นแบบได้รับการตอบแทนจากการลงทุนดังกล่าวไปแล้ว จากการขายยาทั่วโลกในภาวะตลาดที่มีผู้ขายรายเดียว (monopoly) ในช่วงเวลาก่อนที่ยาจะหมดสิทธิบัตรลง เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 10 ปี

ปัจจุบันแพทย์ส่วนใหญ่ไม่ว่าจะทำงานในภาครัฐหรือเอกชน รวมทั้งที่ปฏิบัติงานในโรงเรียนแพทย์มักสั่งยาที่เป็นยาพ้นสิทธิบัตรในตารางที่ 1 ให้กับผู้ป่วยเป็นประจำ ทั้งนี้เพราะช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคต่างๆ ไปได้มาก ช่วยเพิ่มโอกาสในการเข้าถึงยาของประชาชน และช่วยให้ระบบประกันสุขภาพและสวัสดิการสามารถดำเนินต่อไปได้อย่างยั่งยืน โดยไม่พบหลักฐานว่าเกิดผลเสียต่อคุณภาพการรักษาแต่อย่างใด

เมื่อพิจารณาดูราคายาในตารางที่ 1 จะตระหนักได้ว่า การมียาราคาประหยัดเช่น simvastatin และ fluoxetine ใช้ ได้ส่งผลให้ผู้ป่วยจำนวนมากที่ต้องใช้ยาจำเป็นเหล่านั้น **ไม่ถูกปฏิเสธยาที่สมควรได้รับ**

ทั้งนี้ ภายใต้การเห็นชอบของคณะรัฐมนตรี การส่งเสริม การสั่งใช้ยาด้วยชื่อสามัญทางยา และการส่งเสริมให้มีการ ผลิตยาพันสิทธิบัตรที่มีคุณภาพ ได้ถูกกำหนดให้เป็นนโยบาย แห่งชาติด้านยา มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536[118, 119]

**ตารางที่ 1** แสดงราคายาเปรียบเทียบระหว่างยาพันสิทธิบัตร (generic drug) กับยาต้นแบบ (original drug)

| ชื่อยา | ราคายาพันสิทธิบัตร(บาท/วัน) | ราคายาต้นแบบ (บาท/วัน) | ความแตกต่าง (เท่า) |
|---|---|---|---|
| Co-amoxiclav (1000 mg) | 23.10 | 98.20 | 4 |
| Ceftazidime (1 gm) | 109.37 | 770.40 | 7 |
| Naproxen (250 mg) | 3.00 | 24.00 | 8 |
| Simvastatin (40 mg) | 4.00 | 39.50 | 10 |
| Cetirizine (10 mg) | 1.00 | 14.00 | 14 |
| Ranitidine (150 mg) | 1.20 | 25.52 | 21 |
| Enalapril (5 mg) | 0.22 | 7.02 | 32 |
| Fluoxetine (20 mg) | 1.50 | 58.00 | 39 |

***ที่มา*** *สำนักงานประสานการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ข้อมูล พ.ศ. 2551/2552*

## คุณภาพของยาพันสิทธิบัตร (generic drug)

เนื่องจากข้อแม้พื้นฐานของการพิจารณาความคุ้มค่าของยาด้วยวิธี cost identification analysis ตั้งอยู่บนสมมุติฐานว่า ยาที่นำมาเปรียบเทียบราคากันนั้นมีคุณภาพเท่าเทียมกัน ดังนั้นคำถามเกี่ยวกับคุณภาพของยาพันสิทธิบัตรจึงเป็นประเด็นที่ได้รับการโต้แย้งและกล่าวถึงตลอดเวลา

การที่ยาในตารางที่ 1 ถูกใช้อย่างแพร่หลายเป็นเครื่องบ่งชี้ประการหนึ่งที่แสดงให้เห็นว่า แพทย์จำนวนมากเชื่อมั่นว่าผลการรักษาไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการใช้ยาต้นแบบที่มีราคาแพงกับยาพันสิทธิบัตรที่มีราคาถูกกว่ามาก เนื่องจากขณะปฏิบัติงานประจำวันแพทย์สามารถประเมินได้ว่ายาเหล่านั้นสามารถรักษาโรคติดเชื้อ ทั้งกรณีผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน บรรเทาอาการปวดข้อ ลดไขมันในเลือดของผู้ป่วย รักษาโรคภูมิแพ้ ควบคุมความดันเลือด รักษาอาการซึมเศร้า และรักษาโรคแผลกระเพาะอาหารได้จริงหรือไม่ ด้วยประสบการณ์ที่ดีแพทย์จำนวนมากจึงยินดีที่จะใช้ยาพันสิทธิบัตรชนิดใหม่ๆ แทนการใช้ยาต้นแบบ เช่นเดียวกับที่เคยใช้ aspirin, paracetamol, amoxicillin, roxithromycin, co-trimoxazole, norfloxacin, INH, rifampicin, prednisolone, metformin, chlorpheniramine, dextromethorphan และ diazepam มาก่อนหน้านี้โดยไม่ตั้งข้อสงสัยอีกต่อไป ปัจจุบันพบว่ามีสถานพยาบาลจำนวนไม่น้อย รวมทั้งสถานพยาบาลในสังกัดโรงเรียนแพทย์หลายแห่งต่างไม่บรรจุยาต้นแบบของยาข้างต้นไว้ในเภสัชตำรับอีกต่อไป

นอกเหนือจากการประเมินคุณภาพของยาพันสิทธิบัตรทางอ้อมด้วยการประเมินผลการรักษาของแพทย์ดังที่กล่าวมา ยาพันสิทธิบัตรยังได้รับการประเมินและควบคุมคุณภาพทางตรง ด้วยกลไกภาครัฐอีกหลายประการ ที่สำคัญได้แก่

ก. การกำหนดมาตรฐานของสถานที่ผลิตยาให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice - GMP)

ข. การกำหนดเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาให้ต้องพิสูจน์ว่ายาพันสิทธิบัตรมีชีวสมมูล (bioequivalence) ไม่ต่างจากยาต้นแบบ

ค. การดำเนินโครงการประกันคุณภาพยา โดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ร่วมกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โรงพยาบาลของรัฐ และสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดทั่วประเทศด้วยการเฝ้าระวังคุณภาพยาในท้องตลาดโดยสุ่มตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นระยะอย่างต่อเนื่อง

ผลวิเคราะห์คุณภาพยาสำเร็จรูปดังกล่าวได้มีการนำไปใช้แก้ไขปัญหาที่พบและเผยแพร่แก่ผู้ใช้ยาทางศูนย์ข้อมูลยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ http://webdb.dmsc.moph.go.th/ifc_drug/Drug_quality/Main_q.htm

โดยยาแต่ละทะเบียนที่ผ่านการตรวจวิเคราะห์เข้ามาตรฐานทุกตัวอย่างอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต จะได้รับคัดเลือกเป็นตำรับยาคุณภาพ แล้วพิมพ์เผยแพร่ในหนังสือ “รายชื่อผลิตภัณฑ์คุณภาพและผู้ผลิต (Green Book)” ร่วมกับการเผยแพร่ทางสื่ออิเล็กทรอนิกส์ ซึ่งสามารถสืบค้นได้ที่ http://dmsic.moph.go.th/quality/quality2.htm

ในส่วนของกระบวนการคัดเลือกยาของโรงพยาบาลทั่วไปจะมีการพิจารณาข้อมูลด้านคุณภาพประกอบด้วยเสมอ เช่น พิจารณามาตรฐานโรงงาน แหล่งที่มาของวัตถุดิบ ตัวยาสำคัญ หลักฐานการศึกษาชีวสมมูล เพื่อพิจารณาความเท่าเทียมกันทางประสิทธิผลการรักษาของยาพันสิทธิบัตร และในบางกรณีจะพิจารณาข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิกจากบริษัทผู้ผลิต นอกจากนี้โรงพยาบาลหลายแห่งยังสุ่มตรวจคุณภาพของยาด้วยตนเองเป็นระยะอย่างต่อเนื่องอีกด้วย

อนึ่ง ผลการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลทางคลินิกในประเทศไทย ยังไม่พบความแตกต่างระหว่างยาพันสิทธิบัตรกับยาต้นแบบในยาหลายกลุ่มที่ศึกษา เช่น ยาปฏิชีวนะ ยาต้านเชื้อรา ยาถ่ายพยาธิ ยาลดไขมัน ยาลดความดันเลือด ยาแก้ปวด และ NSAID[81-90]

ด้วยกระบวนการที่กล่าวมาข้างต้น ทำให้มั่นใจได้ในระดับหนึ่งว่ายาพันสิทธิบัตร **เป็นยาที่มีคุณภาพ และมีประสิทธิผลจริงในการรักษาโรค**

## therapeutic equivalence

ในอดีตการขึ้นทะเบียนยาพันสิทธิบัตรสำหรับประเทศไทยใช้เกณฑ์ pharmaceutical equivalence ซึ่งหมายถึงการรับประกันว่ายาพันสิทธิบัตรเป็นสารเคมีชนิดเดียวกันกับยาต้นแบบ แต่ในปัจจุบันการขึ้นทะเบียนยาใหม่ใช้เกณฑ์ therapeutic equivalence ซึ่งเพิ่มคุณสมบัติด้าน bioavailability ของยา โดยกำหนดว่าต้องมีชีวสมมูลที่ไม่แตกต่างกันระหว่างยาพันสิทธิบัตรกับยาต้นแบบ หรือเรียกได้ว่ามี bioequivalence ซึ่งหากยามีคุณสมบัติทั้งสองประการกล่าวคือ มีทั้ง pharmaceutical equivalalence และ bioequivalence ยานั้นจะถูกจัดให้เป็นยาที่ใช้รักษาทดแทนยาต้นแบบได้ (therapeutic equivalence)[109, 110] ยกเว้นยาบางชนิดที่หากค่าชีวสมมูลมีความคลาดเคลื่อนเพียงเล็กน้อย หรือหากยานั้นมี therapeutic range ที่แคบ ยาพันสิทธิบัตรอาจให้ผลการรักษาที่แตกต่างจากยาต้นแบบได้ทั้งในด้านประสิทธิผลและอันตรายจากยา เช่น digoxin, phenytoin, slow-release theophylline, warfarin และ carbamazepine เป็นต้น ซึ่งหากมีการเปลี่ยนยาดังกล่าวจากยาต้นแบบไปเป็นยาพันสิทธิบัตร ต้องมีการตรวจติดตาม (monitor) ผลการรักษาอย่างใกล้ชิดในช่วงแรกของการเปลี่ยนยา

ความเข้าใจผิดประการหนึ่งของผู้ใช้ยาคือ การตีความว่า therapeutic equivalence หมายถึงการทำ clinical trial เปรียบเทียบระหว่างยาพันสิทธิบัตรและยาต้นแบบ แต่โดยข้อเท็จจริง หลักเกณฑ์ในการกำหนด therapeutic equivalence ตาม orange book (US FDA)[110] ไม่ได้ระบุให้ทำ clinical trial และโดยมาตรฐานการขึ้นทะเบียนยาพันสิทธิบัตรของประเทศต่างๆ ทั่วโลกต่างเป็นที่ยอมรับว่าไม่มีความจำเป็นที่ต้องทำ clinical trial เพื่อพิสูจน์ความเท่าเทียมกันในการรักษา

โดยทั่วไป การศึกษาเพื่อพิสูจน์ว่ายาพันสิทธิบัตรและยาต้นแบบให้ผลการรักษาเท่าเทียมกัน (therapeutic equivalence) อันเป็นที่ยอมรับและใช้กันอย่างกว้างขวางคือการศึกษาชีวสมมูล เนื่องจาก clinical trial มีความไวน้อยกว่าและต้องการกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่มากจึงจะเพียงพอในทางสถิติ (statistical power) ทำให้ความเป็นไปได้ในการศึกษามีน้อยและมีค่าใช้จ่ายสูง นอกจากนี้ระเบียบวิธีการวิจัยทางคลินิกเพื่อพิสูจน์ความเท่าเทียมกันของยาพันสิทธิบัตรกับยาต้นแบบก็ยังมีการพัฒนาในระดับที่จำกัด

## การเขียนใบสั่งยาด้วยชื่อสามัญทางยา

การเขียนใบสั่งยาด้วยชื่อสามัญทางยา (generic name หรือ non-proprietary title) เป็นกลวิธีหนึ่งที่ช่วยส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างคุ้มค่า

BNF (British National Formulary) แนะนำให้แพทย์เขียนใบสั่งยาโดยใช้ชื่อสามัญทางยาเสมอ ยกเว้นยาบางชนิดที่ค่าชีวสมมูลมีความสำคัญต่อการควบคุมโรคหรืออาการของผู้ป่วย และจำเป็นต้องใช้ยาชนิดเดิมเนื่องจากยาต่างบริษัทอาจมีค่าชีวสมมูลที่แตกต่างกัน ในกรณีนี้อนุโลมให้ใช้ชื่อการค้าของยาได้[16] (ดู "คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ เล่ม 1" คำแนะนำทั่วไปเกี่ยวกับการสั่งใช้ยา)

บทบรรณาธิการของวารสาร BMJ (British Medical Journal) ในเดือนมกราคม ปี ค.ศ. 2000 ระบุว่ารัฐบาลอังกฤษได้พยายามส่งเสริมให้แพทย์สั่งยาด้วยชื่อสามัญมาอย่างต่อเนื่อง เพื่อใช้เป็นเครื่องมือในการควบคุมค่าใช้จ่ายในขณะที่ยังคงคุณภาพการรักษาพยาบาลไว้ โดยได้กำหนดให้การสั่งยาด้วยชื่อสามัญเป็นตัวชี้วัดหนึ่งของการประเมินการปฏิบัติงานของแพทย์ในสถานพยาบาลปฐมภูมิ ในปีดังกล่าวพบว่าแพทย์ได้สั่งยาด้วยชื่อสามัญในอัตราร้อยละ 69[18]

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1987 คณะกรรมการยาของ American Academy of Pediatrics (AAP) ได้ตีพิมพ์นโยบายเกี่ยวกับการเขียนใบสั่งยาด้วยชื่อสามัญ โดยระบุว่า *"กุมารแพทย์ควรสั่งยาที่มีราคาต่ำที่สุดหากไม่พบว่าทำให้ผลการรักษาด้อยคุณภาพ ซึ่งอาจหมายรวมถึงการเขียนใบสั่งยาด้วยชื่อสามัญหากแพทย์เห็นว่ายานั้นให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากยาต้นแบบ"* โดยนโยบายดังกล่าวได้ถูกยืนยันซ้ำ (reaffirmation) ในปี ค.ศ. 2005 และ 2009[19]

ในคู่มือการเขียนใบสั่งยาที่ดีขององค์การอนามัยโลก (WHO guide to good prescribing)[20] ได้แนะนำอย่างหนักแน่น (strongly recommended) ให้นักศึกษาแพทย์ฝึกเขียนใบสั่งยาด้วยชื่อสามัญ เพราะการสั่งใช้ยาด้วยชื่อสามัญมีประโยชน์หลายประการ อาทิเช่น 1. ช่วยส่งเสริมกระบวนการเรียนรู้เกี่ยวกับยา (เช่น การค้นหาข้อมูลเกี่ยวกับยาในฐานข้อมูลหากค้นด้วยชื่อสามัญทางยาจะมีโอกาสค้นพบได้มากกว่าการค้นด้วยชื่อการค้า เพราะชื่อการค้าจะแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ) 2. ไม่เป็นการส่งเสริมการตลาดของบริษัทใดบริษัทหนึ่ง และ 3. ช่วยให้ห้องยาบริหารคลังยาได้อย่างมีประสิทธิภาพด้วยการไม่ต้องจัดหายาชนิดเดียวกันไว้หลายยี่ห้อ ทั้งนี้ควรให้เป็นหน้าที่ความรับผิดชอบของเภสัชกรห้องยาและคณะกรรมการเภสัชกรรม ในการจัดหายาที่มีคุณภาพเชื่อถือได้และมีราคาต่ำที่สุดไว้ใช้ในสถานพยาบาล

โรงพยาบาลหลายแห่งทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศได้กำหนดนโยบายให้เภสัชกรห้องยาสามารถทำการสับเปลี่ยนยา (generic substitution) ได้โดยไม่ต้องปรึกษาแพทย์ (เป็นกฎหมายในมากกว่า 50 รัฐในสหรัฐอเมริกา[19]) ซึ่งมีความหมายว่าเภสัชกรจะจัดยาที่มีราคาถูกที่สุดซึ่งมักเป็นยาหมดสิทธิบัตรให้กับผู้ป่วยได้แม้ว่าแพทย์จะเขียนชื่อยาด้วยชื่อการค้าลงในใบสั่งยาก็ตาม[19, 20] ยกเว้นแพทย์ได้ระบุอย่างชัดเจนว่าห้ามสับเปลี่ยน

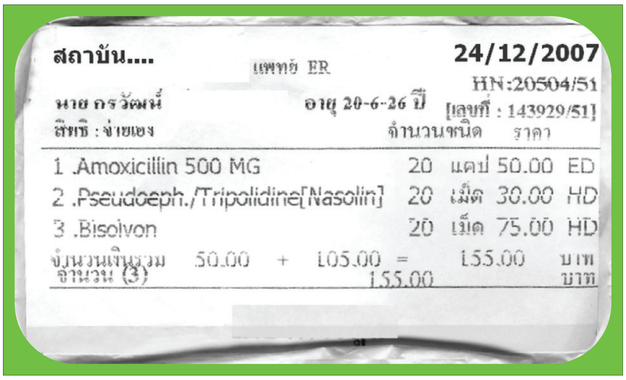
ดังนั้นหลักเกณฑ์สากลข้อหนึ่งในการเขียนใบสั่งยาเพื่อส่งเสริมการใช้ยาอย่างคุ้มค่าคือ **การเขียนใบสั่งยาด้วยชื่อสามัญทางยา** ซึ่งภาครัฐควรกำหนดมาตรการในการส่งเสริมให้แพทย์เขียนใบสั่งยาด้วยชื่อสามัญทางยา รวมทั้งส่งเสริมนโยบายการสับเปลี่ยนยา (generic substitution) อย่างจริงจังโดยจัดให้เป็นนโยบายแห่งชาติ และขอความร่วมมือให้โรงเรียนแพทย์ทุกแห่งนำนโยบายดังกล่าวไปบรรจุไว้ในหลักสูตรอย่างเป็นรูปธรรมทั้งในระดับก่อนและหลังปริญญา

แม้ว่านโยบายการสั่งใช้ยาด้วยชื่อสามัญจะเป็นนโยบายแห่งชาติด้านยามาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536 แต่ไม่ได้รับการปฏิบัติอย่างจริงจัง ในปัจจุบันจึงได้ถูกนำมากล่าวถึงอีกครั้งในการประชุมสมัชชาสุขภาพแห่งชาติครั้งที่ 1 ในเดือนธันวาคม 2551 ซึ่งได้มีมติที่ 1.2 ว่าด้วยการเข้าถึงยาถ้วนหน้าของประชากรไทย หัวข้อ 6 ยุทธศาสตร์การใช้ยาอย่างเหมาะสม ข้อย่อย 6.3 ให้ส่งเสริมการใช้ชื่อสามัญทางยาในทุกระดับ ความว่า 1) กำหนดขนาดของตัวอักษรชื่อสามัญทางยาให้เท่ากับชื่อการค้าบนฉลากและเอกสารกำกับยา 2) การเรียนการสอนบุคลากรสาธารณสุขทุกสาขาเน้นการใช้ยาตามชื่อสามัญทางยา 3) ให้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ระบบประกันสังคม และระบบสวัสดิการข้าราชการใช้บัญชีรายการยาเดียวกันในสถานบริการเดียวกัน และยาที่มีสารออกฤทธิ์ตัวเดียวกันให้เลือกใช้รายการเดียว ตามการประเมินต้นทุนและความคุ้มค่าในเชิงเศรษฐศาสตร์สุขภาพ (cost effectiveness) และอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยจัดให้มีกลไกการติดตามประเมินคุณภาพอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่อง 4) กำหนดให้บุคลากรสาธารณสุขทุกระดับใช้ชื่อสามัญทางยาและแจ้งให้ผู้บริโภคทราบชื่อสามัญทางยา โดยมติทั้งหลาย

ได้ผ่านความเห็นชอบของคณะรัฐมนตรี เมื่อวันที่ 9 มิถุนายน 2552[93] และได้มีการแต่งตั้งคณะกรรมการยกร่างแผนปฏิบัติการตามยุทธศาสตร์การเข้าถึงยาถ้วนหน้าประชากรไทยขึ้น เพื่อให้ยกร่างแผนปฏิบัติการให้มติดังกล่าวได้ถูกนำไปปฏิบัติอย่างจริงจังต่อไป

**กรณีตัวอย่างการสั่งยาด้วยชื่อการค้าอย่างไม่เหมาะสม**

นายกรวัฒน์ อายุ 20 ปี มีอาการไอ เจ็บคอ น้ำมูกไหล คัดจมูก ไม่มีไข้ ได้รับยาจากโรงพยาบาลของสถาบันผลิตแพทย์แห่งหนึ่ง ตามฉลากยาที่แสดงไว้ด้านล่าง ผู้ป่วยจ่ายค่ารักษาพยาบาลเอง


สถาบัน.... แพทย์ ER 24/12/2007
HN:20504/51
นาย กรวัฒน์ อายุ 20-6-26 ปี [เลขที่ : 143929/51]
สิทธิ : จ่ายเอง จำนวนหนิด ราคา

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1 .Amoxicillin 500 MG | 20 | แคป | 50.00 | ED |
| 2 .Pseudoeph./Tripolidine[Nasolin] | 20 | เม็ด | 30.00 | HD |
| 3 .Bisolvon | 20 | เม็ด | 75.00 | HD |

จำนวนเงินรวม 50.00 + 105.00 = 155.00 บาท
จำนวน (3) 155.00 บาท

ในกรณีนี้ แพทย์สั่งยาละลายเสมหะ (ยารายการที่ 3) ด้วยชื่อการค้า (Bisolvon®) ทำให้ราคาของยารายการนี้สูงเป็นครึ่งหนึ่งของมูลค่ายาทั้งหมดในใบสั่งยา (75 บาท จาก 155 บาท) ซึ่งหากสั่งด้วยชื่อสามัญทางยา ยาละลายเสมหะจำนวน 20 เม็ดนี้ จะมีราคาเพียง 10 บาทเท่านั้น ประหยัดเงินผู้ป่วยไปได้ 65 บาท

หากพิจารณาในระดับประเทศ เพียงในแต่ละวันมีการสั่งยาละลายเสมหะชนิดนี้ให้กับผู้ป่วยจำนวน 15,000 คน (จังหวัดละประมาณ 200 คน) และแพทย์สั่งยาด้วยชื่อการค้า ประเทศชาติจะต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น ประมาณ 1 ล้านบาทต่อวัน หรือเกือบ 400 ล้านบาทต่อปี (เงินจำนวนนี้นำไปซื้อวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ได้ไม่น้อยกว่า 1 ล้านโดส)

เห็นได้ว่าแม้ยาชนิดนี้จะดูเหมือนมีราคาไม่แพงนัก (2.50 บาทต่อเม็ด) แต่หากใช้กับผู้ป่วยจำนวนมากก็ย่อมทำให้เกิดค่าใช้จ่ายมหาศาลได้

ที่สำคัญ ยาละลายเสมหะทุกชนิด ไม่จัดเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากไม่พบหลักฐานที่สนับสนุนการใช้ยาทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่ป่วยด้วยโรคทางเดินหายใจที่มีเสมหะทั้งชนิด upper และ lower respiratory tract disease ได้แก่ acute bronchitis, acute cough ในเด็ก acute exacerbation of COPD (chronic obstructive pulmonary disease), acute maxillary sinusitis, asthma, common cold, community acquired pneumonia, otitis media with effusion, sore throat, upper respiratory tract infections[77] ดังนั้นการสั่งยานี้ให้กับนายกรวัฒน์จึงไม่เพิ่มคุณภาพการรักษาพยาบาล และผู้ป่วยไม่ควรเสียเงินมากเกินไปกับยาที่ไม่มีประสิทธิผลอย่างแท้จริง

## การสั่งยาโดยไม่มีข้อบ่งชี้

จากฉลากยาของนายกรวัฒน์ข้างต้น หากพิจารณาจากอาการของผู้ป่วย เห็นได้ชัดเจนว่าเป็นอาการของโรคหวัด (common cold) ซึ่งบ่งว่ายาปฏิชีวนะไม่มีประโยชน์กับผู้ป่วย[78] แต่เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการเจ็บคอ แพทย์จึงอาจให้การวินิจฉัยว่าเป็น acute pharyngitis การพิจารณาว่าควรใช้ยาปฏิชีวนะในโรคคออักเสบหรือไม่ ควรใช้ Centor criteria เป็นเกณฑ์[94] ซึ่งระบุว่า อาการเจ็บคอที่บ่งว่าอาจเป็นการติดเชื้อแบคทีเรีย ควรมีลักษณะอย่างน้อย 3 ใน 4 ข้อต่อไปนี้คือ มีไข้ มีจุดขาวที่ต่อมทอนซิล มีต่อมน้ำเหลืองโตบริเวณลำคอ และผู้ป่วยไม่ไอ แต่เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ไม่มีไข้และมีอาการไอ เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์ระบุได้ว่าผู้ป่วยรายนี้เข้าข่ายผู้ไม่ควรได้รับยาปฏิชีวนะ หากแพทย์งดเว้นการจ่ายยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็นโรคหวัด-เจ็บคอ ท้องร่วง และบาดแผลฉีกขาด ตามแนวทางของโครงการการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล (Antibiotics Smart Use - ASU)[79] จะช่วยประหยัดงบประมาณให้กับประเทศชาติได้เป็นจำนวนมาก ได้แก่ค่าใช้จ่ายที่เกิดจากค่ายาปฏิชีวนะ จากค่าใช้จ่ายที่ใช้ต่อสู้กับแบคทีเรียดื้อยา ตลอดจนค่าใช้จ่ายที่เกิดจากการรักษาผลข้างเคียงอันเนื่องมาจากการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างพร่ำเพรื่อ[80]

การสั่งใช้ยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็นในผู้ป่วยที่มีอาการคออักเสบ (acute pharyngitis) สามารถพบเห็นได้เป็นประจำ แต่ยังขาดการประเมินความสูญเสียทางเศรษฐกิจที่เกิดขึ้นจากการกระทำดังกล่าวอย่างเป็นรูปธรรม จนกระทั่งในปี ค.ศ. 2007 Salkind และ Wright[91] ได้ทำการคำนวณค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการกระทำที่ไม่สมเหตุผลข้างต้นในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยพบว่าการจ่ายยาปฏิชีวนะที่แพทย์กระทำอยู่ก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายต่อปี (ค่ายาและค่าใช้จ่ายเพื่อแก้ไขปัญหาเชื้อดื้อยา) ประมาณ 1.2 พันล้านดอลลาร์ (40,200 ล้านบาท คิดอัตราแลกเปลี่ยนที่ 33.5 บาท/ดอลลาร์) ซึ่งหาก

แพทย์ได้สั่งยาปฏิชีวนะตามแนวทางการรักษาโรคมาตรฐาน (Infectious Diseases Society of America - IDSA guidance) ซึ่งระบุให้ใช้ยาปฏิชีวนะเฉพาะเมื่อมีหลักฐานบ่งว่าติดเชื้อ Streptococcus Group A (ตาม Centor criteria) จะประหยัดเงินได้ประมาณครึ่งหนึ่ง คือ 641 ล้านดอลลาร์ (21,474 ล้านบาท) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างพร่ำเพรื่อในโรคหวัด-เจ็บคอ สร้างภาระทางเศรษฐกิจแก่ผู้เสียภาษีทุกคน ผู้วิจัยสรุปว่า แพทย์ควรยึดถือแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล เพื่อลดค่าใช้จ่ายที่ไม่จำเป็นเหล่านี้ลง โดยผู้เสียภาษีทุกคนควรมีส่วนผลักดันให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว[91]

ไม่ใช่เฉพาะยาปฏิชีวนะเท่านั้นที่ถูกใช้โดยไม่มีข้อบ่งชี้ แต่ยาอื่นๆ ทุกชนิดก็ถูกใช้อย่างพร่ำเพรื่อ ไม่สมเหตุผลในอัตราสูงด้วยเช่นเดียวกัน กล่าวคือองค์การอนามัยโลกได้ระบุว่า **“มากกว่าครึ่งหนึ่งของการใช้ยาเป็นไปอย่างไม่เหมาะสม”**[95, 96] ซึ่งหากลดการใช้ยาที่ไม่สมเหตุผลดังกล่าวลงได้ ความสูญเปล่าทางเศรษฐกิจก็จะลดน้อยลง ความคุ้มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขก็ย่อมจะบังเกิดขึ้น

โรงเรียนแพทย์มีหน้าที่โดยตรงในการปลูกฝังความรู้ความเข้าใจและจิตสำนึกในการใช้ยาอย่างคุ้มค่า ให้บังเกิดขึ้นกับบัณฑิตของตน หากปัญหาการใช้ยาโดยไม่มีข้อบ่งชี้ยังดำรงอยู่ในอัตราสูง ย่อมหมายถึงว่าหลักสูตรและวิธีการสอนของโรงเรียนแพทย์ยังไม่มีประสิทธิผลเพียงพอ และควรได้รับการแก้ไขอย่างเร่งด่วนเพื่อให้เป็นหลักสูตรที่สามารถตอบสนองต่อปัญหาและวิกฤตของประเทศได้อย่างแท้จริง

## บัญชียาหลักแห่งชาติกับการใช้ยาอย่างคุ้มค่า

ปรัชญาในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551[21] มุ่งหวังให้มีการสร้างเสริมระบบการใช้ยาอย่างสมเหตุผล โดยการส่งเสริมระบบการใช้ยาของประเทศให้สอดคล้องกับหลักปรัชญาวิถีชีวิตพอเพียง และหลักเศรษฐกิจพอเพียง (ดูรายละเอียดในกรอบ) ยาที่ได้รับการคัดเลือกต้องมีความคุ้มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข สอดคล้องกับสภาพเศรษฐกิจและความสามารถในการจ่ายของสังคม

**หลักปรัชญาวิถีชีวิตพอเพียง**

“คำว่าพอเพียง ก็เพียงพอเพียงนี้ก็พอ ดังนั้นเองคนเราถ้าพอในความต้องการก็มีความโลภน้อย เมื่อมีความโลภน้อยก็เบียดเบียนคนอื่นน้อย ถ้าทุกประเทศมีความคิดอันนี้มิใช่เศรษฐกิจ มีความคิดว่า ทำอะไรต้องพอเพียง หมายความว่า พอประมาณไม่สุดโต่ง ไม่โลภอย่างมาก คนเราก็อยู่เป็นสุข พอเพียงนี้ อาจจะมีมาก อาจจะมีของหรูหราก็ได้ แต่ว่าต้องไม่ไปเบียดเบียนคนอื่น ต้องให้พอประมาณตามอัตภาพ พูดจาก็พอเพียง ทำอะไรก็พอเพียง ปฏิบัติตนก็พอเพียง”

***พระราชดำรัสเนื่องในโอกาส***
***วันเฉลิมพระชนมพรรษา ๔ ธันวาคม ๒๕๔๑***

สำหรับ **เศรษฐกิจพอเพียง** มี 3 คุณลักษณะ และ 2 เงื่อนไขสำคัญ **1) ความพอประมาณ**ความพอดีไม่น้อยหรือมากเกินไป ไม่เบียดเบียนผู้อื่น **2) ความมีเหตุผล** ทุกการตัดสินใจ ทุกการกระทำ การลงทุน ต้องเป็นไปอย่างมีเหตุผล คำนึงถึงเหตุปัจจัยที่เกี่ยวข้อง และผลที่คาดว่าจะเกิดขึ้นอย่างรอบคอบ **3) การมีภูมิคุ้มกันที่ดีในตัว** การเตรียมตัวให้พร้อมที่จะเผชิญผลกระทบ และการเปลี่ยนแปลงที่อาจเกิดขึ้นจากทั้งภายในและภายนอก **4) มีความรู้** มีความรอบรู้ รอบคอบ และระมัดระวังในการนำความรู้ วิทยาการเทคโนโลยีต่างๆ มาใช้ในการวางแผนและการปฏิบัติการ **5) มีคุณธรรม** มีความตระหนัก มีความซื่อสัตย์สุจริต อดทน มีความเพียร และใช้สติปัญญาในการดำเนินชีวิต

นอกจากนี้ บัญชียาหลักแห่งชาติยังมีเป้าประสงค์ให้สามารถนำบัญชียาหลักแห่งชาติไปใช้ให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วย ต่อผู้สั่งใช้ยา ระบบบริหารเวชภัณฑ์ ผู้บริหารสถานพยาบาล ระบบการเบิกจ่าย ตลอดจนระบบเศรษฐกิจของชาติ โดยสามารถใช้เป็นแนวทางใน**การใช้ยาอย่างเป็นขั้นตอน** หมายถึงการใช้ยาในบัญชี ก. ข. ค. และ ง. ให้สอดคล้องกับความรุนแรงของโรค ระดับความสามารถของแพทย์และความพร้อมของสถานพยาบาล อนึ่ง ยาในบัญชี ค. และ ง. มักเป็นยาราคาแพง ซึ่งควรสำรองไว้ใช้โดยแพทย์ผู้ชำนาญภายใต้สถานการณ์ทางคลินิกที่เหมาะสม ส่วนยาราคาแพงที่ถูกคัดออกจากบัญชีหรือไม่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ มักมียาอื่นใช้ทดแทนด้วยต้นทุนประสิทธิผลที่ต่ำกว่า เช่น มียา simvastatin ใช้แทน atorvastatin และ rosuvastatin หรือเป็นยาที่มีผลการศึกษายืนยันว่าไม่มีความคุ้มค่าในการใช้ เช่น ยาในกลุ่ม COX-2 inhibitor[26, 27, 31, 32, 34, 43, 44]

โดยหลักเกณฑ์เบื้องต้นแพทย์สามารถใช้ยาให้เกิดความคุ้มค่าได้โดยง่าย ด้วยการ**ใช้ยาในกรอบบัญชียาหลักแห่งชาติ** (หลีกเลี่ยงการใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ) โดยใช้ให้สอดคล้องกับข้อบ่งชี้และใช้อย่างเป็นขั้นตอน หลีกเลี่ยงการใช้ยาในบัญชี ค. และ ง. โดยควรส่งต่อให้กับผู้เชี่ยวชาญเป็นผู้พิจารณาใช้ยาดังกล่าว

## บัญชียายังผล (effective list) กับการคัดเลือกยาที่มีความคุ้มค่า

บัญชียายังผล หมายถึงรายการยาที่ได้รับการคัดเลือกอย่างรอบคอบ รัดกุม โดยใช้หลักฐานเชิงประจักษ์ที่เชื่อถือได้เป็นเกณฑ์ในการคัดเลือก เพื่อให้ได้ยาที่มีประสิทธิผลจริง มีประโยชน์เหนือความเสี่ยงอย่างชัดเจน และมีราคาเหมาะสม คุ้มค่าในการใช้ตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข และมีรายการยาเท่าที่จำเป็น ไม่มีรายการยาซ้ำซ้อน มีกลไกที่ช่วยให้แพทย์เลือกใช้ยาในบัญชีได้อย่างเป็นขั้นตอน[1, 22]

บัญชียายังผล จึงเป็นบัญชียาที่ช่วยส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ซึ่งย่อมนำไปสู่การใช้ยาอย่างคุ้มค่าในที่สุด

บัญชียาหลักแห่งชาติ จัดเป็นบัญชียายังผล เนื่องจากมีคุณสมบัติครบถ้วนตามที่กล่าวมา[1] อันเป็นผลจากกระบวนการคัดเลือกยาด้วยระบบคะแนน ISafE และดัชนีราคา EMCI[23] ร่วมกับการวิเคราะห์ความคุ้มค่าของยาตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต้ความร่วมมือกับ “โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP)”

เพื่อส่งเสริมการใช้ยาอย่างคุ้มค่า สถานพยาบาลต่างๆ จึงควรจัดทำบัญชียาของตนเองภายใต้กรอบรายการยาของบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยใช้ความพยายามในการขจัดรายการยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติออกไปจากเภสัชตำรับของโรงพยาบาล มิฉะนั้นบัญชียาของสถานพยาบาลอาจขาดคุณสมบัติของการเป็นบัญชียายังผล ส่งผลให้มีการใช้ยาที่มีราคาแพงและมีหลักฐานว่าไม่มีความคุ้มค่าในการใช้ หรือมีความคุ้มค่าน้อยกว่ายาในบัญชียาหลักแห่งชาติ เช่นการใช้ statin อื่นนอกเหนือจาก simvastatin หรือการใช้ proton pump inhibitor อื่นนอกเหนือจาก omeprazole รวมทั้งการใช้ newer generation antihistamine ได้แก่ fexofenadine, desloratadine และ levocetirizine เป็นต้น

การที่บัญชียาของสถานพยาบาลขาดคุณสมบัติของการเป็นบัญชียายังผล ยังส่งผลให้มีการใช้ยาที่ไม่ได้รับการยืนยันด้านประสิทธิผล เช่น serratiopeptidase enzyme, glucosamine, nicergoline, piracetam, essential phospholipids, vitamin B1-6-12 และ multivitamins & minerals supplement for vision of the eye หรือส่งผลให้มีการใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูงไม่คุ้มกับประโยชน์ที่ได้รับ เช่น nimesulide, chlorzoxazone, nifedipine immediate release, paracetamol injection, cisapride, fenoverine, cinnarizine, flunarizine และ muscle relaxant combination

(เช่น orphenadrine + paracetamol) โปรดระลึกว่า การใช้ยาที่ไม่มีประสิทธิผลที่ชัดเจน หรือมีความเสี่ยงสูงย่อมเป็นการใช้ยาที่ไม่มีความคุ้มค่า

**การใช้ยาอย่างคุ้มค่าสมเหตุผล จึงควรเป็นการใช้ยาที่มีประสิทธิผลจริง มีประโยชน์ทางคลินิกเหนือความเสี่ยงจากการใช้ยาอย่างชัดเจน และเป็นการใช้ยาในกรอบบัญชียายังผลอย่างเป็นขั้นตอน**

## ตัวอย่างการใช้ความคุ้มค่าของยามาเป็นองค์ประกอบในการจัดทำเภสัชตำรับของสถานพยาบาล

การจัดทำเภสัชตำรับ (uniform formulary) ของสถานพยาบาลสำหรับทหารและครอบครัว (Military Treatment Facility - MTF) ในสังกัดกระทรวงกลาโหม (Department of Defense - DoD) แห่งสหรัฐอเมริกาภายใต้การบริหารจัดการของคณะกรรมการเวชกรรม (The DoD P&T Committee) ซึ่งมีศูนย์เศรษฐศาสตร์ด้านยา (pharmaco-economic center) ของกระทรวงกลาโหมสนับสนุนด้านข้อมูลทางวิชาการ เป็นตัวอย่างของการจัดทำเภสัชตำรับให้มีคุณสมบัติเป็นบัญชียายังผล โดยนำความคุ้มค่าของยามาใช้พิจารณาบรรจุยาเข้าหรือออกจากบัญชี[106]

ตัวอย่างของยาที่ถูกจัดเป็น non-formulary และคณะกรรมการเวชกรรม "สั่งห้าม" ไม่ให้สถานพยาบาลของกระทรวงกลาโหมมีไว้ในเภสัชตำรับ (MTFs must not have on formulary) เนื่องจากความไม่คุ้มค่าของยาแสดงไว้ในตารางที่ 2[106]

โปรดสังเกตว่ากระทรวงกลาโหมแห่งสหรัฐอเมริกาเป็นหน่วยงานที่มีงบประมาณจำนวนมาก แต่ยังต้องให้ความสนใจกับการใช้ยาอย่างคุ้มค่า ด้วยการป้องกันไม่ให้ยาที่ไม่มีหลักฐานด้านความคุ้มค่าถูกนำมาใช้ ด้วยวิธีการที่เด็ดขาดแบบทหารคือใช้คำสั่งว่า "**ต้องไม่มี**ยาเหล่านั้นในเภสัชตำรับของสถานพยาบาล" ในขณะที่โรงพยาบาลค่ายทหารต่างๆ ในประเทศไทยซึ่งสังกัดกระทรวงกลาโหม จะเป็นสถานพยาบาลที่มีชื่อเสียงอันเป็นที่ทราบกันทั่วไปว่าเป็นสถานพยาบาลซึ่งมียานำเข้าจากต่างประเทศและยาราคาแพงแทบทุกชนิดไว้บริการแก่ผู้ป่วยทั่วไปที่มีฐานะดีหรือสามารถเบิกได้จากกรมบัญชีกลาง แม้แต่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยหรือโรงพยาบาลศูนย์ก็อาจมียาให้เลือกใช้น้อยกว่าโรงพยาบาลค่ายทหารบางแห่ง

**ตารางที่ 2** ตัวอย่างรายการยาที่ถูก "สั่งห้าม" ไม่ให้มีไว้ในสถานพยาบาลสังกัดกระทรวงกลาโหมแห่งสหรัฐอเมริกา[106]

| กลุ่มยา | รายการยาที่ไม่ให้มี |
|---|---|
| 1. antilipidemic | Omega-3 fatty acid<br>Rosuvastatin<br>Atorvastatin*<br>*MTFs may, but are strongly advised NOT to, have this agent on formulary |
| 2. PPI | Lansoprazole<br>Pantoprazole<br>Rabeprazole |
| 3. narcotic analgesic | Tramadol ER |
| 4. ADHD | Methylphenidate patch |
| 5. GABA analog | Pregabalin |
| 6. Antidepressant | Buproprion ER<br>Duloxetine<br>Escitalopram<br>Fluoxetine*<br>Paroxetine<br>*MTFs must have fluoxetine (generic) on formulary. |
| 7. nasal corticosteroid | Beclomethasone (Beconase AQ)<br>Budesonide (Rhinocort Aqua)<br>Triamcinolone (Nasacort AQ) |
| 8. Macrolide/Ketolide | Azithromycin 2 gm SR suspension (Zmax)<br>Telithromycin 400 mg tab |
| 9. Alpha Blockers for BPH | Tamsulosin (Flomax) |

PPI = proton pump inhibitor,
ADHD = attention deficit hyperactivity disorder,
ER = extended release,
SR = sustained release,
BPH = benign prostatic hyperplasia

## ความคุ้มค่าของยากับระบบหลักประกันสุขภาพ

ในระบบหลักประกันสุขภาพที่รัฐเป็นผู้ออกค่าใช้จ่ายค่ายาแก่ประชาชนที่เรียกว่า National Health Service (NHS) จำเป็นต้องมีการกลั่นกรองรายการยาทำนองเดียวกับการจัดทำบัญชียาหลักแห่งชาติ (แม้ประเทศเหล่านั้นจะไม่เรียกการกระทำนั้นว่าการจัดทำบัญชียา) ทั้งนี้เพื่อให้การใช้ยาเป็นไปอย่างคุ้มค่าและรัฐสามารถให้บริการประชาชนได้อย่างทั่วถึง

ตัวอย่างเช่น Scottish Medicines Consortium (SMC) ได้ให้คำแนะนำในการจัดทำรายการยาที่**ไม่แนะนำให้ใช้และไม่อนุญาตให้เบิกจ่าย**แก่ NHS ของสก็อตแลนด์ (NOT RECOMMENDED FOR USE WITHIN NHS SCOTLAND) โดยใช้เหตุผลสั้นๆ เพียงว่ายานั้นไม่มีหลักฐานที่แสดงถึงความคุ้มค่าในการใช้ (no evidence of cost effectiveness has been presented) ตัวอย่างยาเหล่านั้นแสดงไว้ในตารางที่ 3[107]

**ตารางที่ 3** ตัวอย่างรายการยาที่ NHS Scotland ภายใต้คำแนะนำของ Scottish Medicines Consortium ไม่อนุมัติให้ใช้ในระบบหลักประกันสุขภาพเนื่องจากไม่มีหลักฐานว่ายาเหล่านี้มีความคุ้มค่า[107]

| ชื่อยา | ข้อบ่งใช้ที่ไม่อนุมัติ |
|---|---|
| bevacizumab (Avastin®) | metastatic cancer of the colon and rectum |
| cilostazol (Pletaal®) | intermittent claudication |
| esomeprazole (Nexium®) | 1. prevention of gastric and duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) therapy in patients at risk<br>2. healing of gastric ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy |
| glucosamine hydrochloride (Alateris®) | musculoskeletal and joint diseases |
| ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) | non-Hodgkin's lymphoma (NHL). |
| macrogol 4000 (Idrolax®) | constipation in adults and children aged 8 years and above |
| memantine (Ebixa®) | moderately severe to severe Alzheimer's disease |
| metformin hydrochloride prolong 500 mg tablets (Glucophage SR®) | treatment of adults with type-2 diabetes |
| nicotinic acid 375 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg modified release tablets (Niaspan®) | treatment of dyslipidaemia |
| 90% omega-3-acid ethyl esters (Omacor®) | treatment of hypertriglyceridaemia |
| parecoxib (Dynastat®) | post-operative pain |
| pregabalin 25, 50, 75, 100, 150, 200 and 300 mg capsules (Lyrica®) | 1. treatment of peripheral neuropathic pain in adults<br>2. treatment of central neuropathic pain in adults |
| tramadol 37.5 mg/paracetamol 325 mg tablet (Tramacet®) | symptomatic treatment of moderate to severe pain |

## cost-effectiveness analysis (CEA)

**คำจำกัดความ**

การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) หรือ CEA เป็นวิธีการหนึ่งในกระบวนการวิเคราะห์ความคุ้มค่าของยา (รวมทั้งอุปกรณ์ทางการแพทย์ หรือการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ) ตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ซึ่งเป็นวิธีการที่ถูกใช้บ่อยที่สุด

การวิเคราะห์นี้จะศึกษาค่าใช้จ่าย (ต้นทุน) ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา (หรือการกระทำอื่นใดทางการแพทย์) เพื่อให้บรรลุเป้าหมายที่เป็นประโยชน์ทางคลินิก (health benefit) ประการใดประการหนึ่ง[24] ซึ่งการเปรียบเทียบว่าสิ่งใดมีความคุ้มค่ามากกว่ากัน มักดูจากอัตราส่วน (ratio) ของค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้น (incremental cost) ต่อประโยชน์ทางคลินิกที่เพิ่มขึ้น เรียกว่า incremental cost effectiveness ratio หรือ ICER[25]

**ตัวอย่างการวิเคราะห์**

จากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของยา celecoxib ในการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ โดยคณะผู้วิจัยด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขจากมหาวิทยาลัยขอนแก่น[26] พบว่า *“หากต้องการลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารจากการใช้ NSAID ร่วมกับ PPI คือ omeprazole 1 ครั้ง ด้วย celecoxib จะต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นถึง 948,611 บาท โดยในผู้ป่วย 1,000 ราย การใช้ celecoxib สามารถลดอาการในระบบทางเดินอาหารจากการใช้ NSAID ร่วมกับ PPI ได้โดยเฉลี่ย 3.6 ครั้ง โดยที่มีต้นทุนทางตรงเพิ่มขึ้นประมาณ 3.4 ล้านบาท”*

**การแปลผล**

จากข้อสรุปในงานวิจัยข้างต้น อาจนำมาขยายความเพื่อการแปลผลได้ดังนี้

ก. celecoxib (health intervention ที่ 1) มีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร (health outcome) ได้ดีกว่าการใช้ omeprazole ร่วมกับ NSAID (health intervention ที่ 2)

ข. ประโยชน์ (health benefit) ของ celecoxib แตกต่างจากประโยชน์ของการใช้ omeprazole ร่วมกับ NSAID น้อยมาก เนื่องจากต้องรักษาผู้ป่วยด้วยยาทั้งสองไปจนครบ 1,000 คนในแต่ละกลุ่ม จึงพบว่า celecoxib ช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารได้ 3.6 ครั้ง หรืออีกนัยหนึ่ง omeprazole + NSAID มี number needed to harm เท่ากับ 278 เมื่อเทียบกับ celecoxib กล่าวคือกว่าจะเห็นว่า celecoxib มีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารน้อยกว่าการให้ omeprazole + NSAID จำนวน 1 ราย ต้องให้ยาไปจนครบ 278 คนในแต่ละกลุ่ม

ค. ประโยชน์ทางคลินิกที่ได้เพิ่มขึ้น (health benefit gain) มีต้นทุนค่ายาที่เพิ่มขึ้น (incremental cost) 3.4 ล้านบาท (คำนวณจากค่ายา celecoxib ในผู้ป่วย 1,000 คน ในช่วงระยะเวลา 6 เดือนของการวิจัย ลบจากค่ายาของ intervention 2)

ง. คำนวนเป็น incremental cost effectiveness ratio (ICER) ได้เท่ากับ 948,611 บาทต่อ 1 GI event ที่ลดลง (หมายเหตุ GI event หมายถึง GI discomfort, symptomatic ulcer หรือ serious GI complication)

**มุมมอง (perspective)**

หลังจากได้ค่า ICER ข้างต้นการตัดสินใจว่าวิธีการรักษาใดจะมีความคุ้มค่ามากกว่ากัน ยังต้องคำนึงว่าความคุ้มค่านั้นพิจารณาจากมุมมอง (perspective) ของใคร ซึ่งมักแบ่งเป็นมุมของของผู้ป่วย (patient) ผู้รักษา (provider) ผู้จ่ายค่ายา (payer) และสังคม (society)

หากพิจารณาจากมุมมองของผู้ป่วยไม่ว่าค่าใช้จ่ายจะเป็นเท่าใดผู้ป่วยอาจมองว่ามีความคุ้มค่าเสมอเพราะไม่ต้องการให้ผลข้างเคียงนั้น (GI side effect) เกิดกับตนเอง หากพิจารณาในมุมมองของแพทย์ผู้รักษา แพทย์อาจมองถึงประโยชน์ของผู้ป่วยรายที่ตนเองรักษาเป็นสำคัญ ส่วนค่าใช้จ่ายอาจถูกมองเป็นเรื่องรอง หากพิจารณาในมุมของผู้จ่ายค่ายาย่อมต้องการค่าใช้จ่ายที่ต่ำที่สุด และหากพิจารณาจากมุมมองของสังคมต้องพิจารณาจากทั้งสามส่วนร่วมกันคือผู้ป่วยต้องได้รับผลประโยชน์ แพทย์มีความพึงพอใจในผลการรักษา และผู้จ่ายค่ายา (ซึ่งใช้ภาษีของประชาชน) ต้องไม่เกิดความสิ้นเปลืองจนทำให้มีงบประมาณทั้งระบบไม่เพียงพอในการดูแลปัญหาสุขภาพของประชาชนในโรคและภาวะอื่นๆ ซึ่งการพิจารณาในแง่นี้มุมมองทางสังคมก็คล้ายกับการให้ความสำคัญกับมุมมองของปัจเจกบุคคล (ผู้ป่วยและแพทย์) น้อยลง

**มุมมองที่เหมาะสม**

การวิเคราะห์ CEA ที่ดีควรยึดถือมุมมองแบบองค์รวม หรือ societal perspective เป็นสำคัญ[25] ซึ่งจะทำให้สามารถเปรียบเทียบความคุ้มค่าระหว่างการศึกษาในโรคที่แตกต่างกันได้โดยตรง

ในสังคมพุทธ บุคคลต่างมีแนวคิดด้านการแบ่งปัน การเสียสละ ความมีน้ำใจ การไม่เอาเปรียบผู้อื่น การไม่ยึดตนเองเป็นที่ตั้ง การรับรู้การอยู่ร่วมกันของบุคคลอื่นในสังคม ความรู้จักพอ หรือที่เรียกรวมๆ ว่าทางสายกลาง ซึ่งชี้แนะว่ามุมมองแบบแยกส่วน (ผู้ป่วย แพทย์ ผู้จ่ายเงิน) เป็นมุมมองที่ไม่สอดคล้องกับแนวคิดแบบพุทธซึ่งสอดคล้องกับมุมมองทางสังคมมากกว่า เพราะเป็นการพิจารณาแบบองค์รวม และคำนึงถึงผู้อื่นและการอยู่ร่วมกันมากกว่าประโยชน์ของปัจเจกบุคคล

**หลุมพรางของการแปลผล**

จากที่กล่าวมาข้างต้น การพิจารณาความคุ้มค่าด้วยวิธี CEA ควรต้องแสดงเป็นค่าเปรียบเทียบกับทางเลือกอื่นที่เรียกว่า ICER แต่ในบางกรณีผู้นำเสนอข้อมูลอาจละเลยการแสดงผลในลักษณะดังกล่าวโดยอาจแสดงแต่เพียงค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นของแต่ละ intervention ซึ่งหากขาดความเข้าใจในการแปลผลอาจนำไปสู่การตัดสินใจที่คลาดเคลื่อนได้ ตัวอย่างเช่น

การเปรียบเทียบจำนวนครั้งของการตรวจอุจจาระด้วย guaiac test เพื่อคัดกรองผู้ป่วยที่อาจเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ พบว่า การตรวจ 3 ครั้งต่อปี ในผู้ป่วย 10,000 คนจะมีค่าใช้จ่าย (ดู "ค่าใช้จ่าย (cost)" ในหัวข้อถัดไป) รวม $130,999 และจะตรวจพบโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ 71.9003 ราย ในขณะที่การตรวจ 4 ครั้งต่อปี จะมีค่าใช้จ่ายรวม $148,116 และจะตรวจพบโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ 71.9385 ราย หรือคิดเป็น $1,810 และ $2,059 ต่อการตรวจพบโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ 1 ราย ตามลำดับ เมื่อนำเสนอข้อมูลด้วยวิธีนี้พบว่าค่าใช้จ่ายของทั้งสองวิธีแตกต่างกันไม่มาก ผู้ตัดสินใจบางคนจึงอาจสนับสนุนให้เลือกใช้วิธีที่สอง แต่หากนำเสนอข้อมูลอย่างถูกต้องด้วยการคำนวณ ICER จะพบว่าการตรวจอุจจาระ 4 ครั้งมีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น (incremental cost) $448,089 ต่อการตรวจพบโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่เพิ่มขึ้น 1 ราย ซึ่งสูงกว่าค่าใช้จ่ายเฉลี่ยในการตรวจพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 1 รายมากกว่า 20 เท่า จึงอาจช่วยให้ตัดสินใจได้ว่าการตรวจ 4 ครั้งไม่มีความคุ้มค่าในมุมมองทางสังคม

**ค่าใช้จ่าย (cost)**

เมื่อกล่าวถึง "ค่าใช้จ่าย" ในกรณีของการวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข จะมีความหมายกว้างขวางกว่า "ราคายา" มาก เพราะมีความหมายรวม 3 ประการด้วยกัน ได้แก่

1. direct cost (คือ ค่าใช้จ่ายทางตรง เช่น ค่ายา ค่าอุปกรณ์ในการให้ยา)

2. indirect cost คือ ค่าใช้จ่ายทางอ้อม เช่น ค่าเดินทางของผู้ป่วย ค่าห้องพักในโรงพยาบาล

3. intangible cost คือค่าใช้จ่ายที่ไม่มีใบเสร็จรับเงิน เป็นมูลค่าความเสียหายที่เกิดจาก morbidity และ mortality เช่น มูลค่าความเสียหายที่เกิดขึ้นจากความเจ็บปวด ความทุกข์ทรมานที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา รวมทั้งการสูญเสียรายได้เนื่องจากต้องหยุดงานหรือเสียชีวิตเพราะผลข้างเคียงจากยา

หรือกล่าวอีกนัยหนึ่ง "ค่าใช้จ่าย" ในเชิงเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข หมายถึงค่าใช้จ่ายรวมที่เกิดขึ้นจากค่ายา ค่าอุปกรณ์ในการฉีดยา ค่าจ้างพยาบาล เวลาของแพทย์ที่สูญเสียไป ค่าใช้จ่ายในการรักษาผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ค่าห้องพัก ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยและสังคมเช่นการขาดรายได้ ค่าเดินทางมารับยา รวมทั้งมูลค่าเปรียบเทียบเป็นตัวเงินของความเจ็บปวด และความทุกข์ทรมานที่เกิดขึ้นจากการรักษา เช่น อาการคลื่นไส้อาเจียน และอาการผมร่วงจากการให้ยารักษามะเร็ง เป็นต้น

ดังนั้นในตัวอย่างของการใช้ COX-2 inhibitor เทียบกับ PPI + NSAID ข้างต้น ค่า ICER ที่เกิดขึ้น จึงหมายรวมถึงการคำนวณถึงค่าใช้จ่ายอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นของแต่ละ intervention เรียบร้อยแล้ว เช่นหากมี GI event เกิดขึ้น จะมีค่าใช้จ่ายเท่าใดจะถูกบวกลงไปเป็นค่าใช้จ่ายของแต่ละ intervention แล้ว หลังจากนั้นจึงนำมาเปรียบเทียบกันเป็นอัตราส่วนที่เรียกว่า ICER

**ลักษณะตัวชี้วัดแบบต่างๆ ในการศึกษา CEA**

การใช้ CEA มาประกอบการตัดสินใจ ควรมีข้อมูลการศึกษาจากหลายแหล่งเพื่อให้ได้ข้อมูลในหลายตัวชี้วัด และเพื่อใช้สอบทานดูทิศทางของข้อสรุปว่าเป็นไปในทิศทางเดียวกันหรือไม่

คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้นำผลการศึกษา CEA ของ COX-2 inhibitor จากหลายแหล่งมาใช้ประกอบการตัดสินใจในการไม่บรรจุยากลุ่มนี้ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 ดังตัวอย่างต่อไปนี้

**ก. ตัวชี้วัดด้านความจำเป็นในการใช้**

Berkshire priorities committee (2002)[31] ซึ่งเป็นหน่วยงานของรัฐ แห่งสหราชอาณาจักร ได้ทบทวนวรรณกรรมของยากลุ่ม COX-2 inhibitor ในทุกข้อบ่งชี้ และสรุปว่า COX-2 inhibitor เป็นยาที่มีลำดับความสำคัญต่ำ (low priority) เมื่อเทียบกับประโยชน์ที่ได้รับ เพราะไม่มีหลักฐานทางคลินิกหรือต้นทุนประสิทธิผลที่แสดงว่าเหนือกว่าการใช้ NSAID ร่วมกับ proton pump inhibitor (PPI) ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง

**ข. ตัวชี้วัดด้านกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะจะใช้ยา**

Maetzel และคณะ (2002)[32] ซึ่งเป็นหน่วยงานของรัฐแห่งประเทศแคนาดา ระบุว่า 1. ทั้ง rofecoxib และ celecoxib ไม่ใช่การรักษาที่มีความคุ้มค่า สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางต่อ upper gastrointestinal events (ได้แก่แผลทางเดินอาหารที่มีอาการ หรือเกิดภาวะแทรกซ้อน) รวมทั้งสำหรับกลุ่มประชากรทั่วไปที่มักมีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางปะปนอยู่กับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง และ 2. หาก rofecoxib และ celecoxib จะมีความคุ้มค่า ต้องใช้กับผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 76 ปีขึ้นไปสำหรับ rofecoxib และตั้งแต่ 81 ปีขึ้นไปสำหรับ celecoxib (เนื่องจากผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้นจะมีความเสี่ยงต่อ UGI event เพิ่มขึ้นจนเริ่มเห็นประโยชน์ทางคลินิกที่ชัดเจนขึ้นของ COX-2 inhibitor - ผู้เขียน)

**ค. ตัวชี้วัดด้านราคาที่เหมาะสมของยา**

Spiegel และคณะ (2003)[33] ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยอายุ 60 ปีขึ้นไปสองกลุ่ม กลุ่มแรกใช้ naproxen 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เทียบกับกลุ่มที่ใช้ COX-2 inhibitor (celecoxib หรือ rofecoxib) วันละ 1 ครั้ง ผลการศึกษาพบว่า หากจะเห็นแนวโน้มของความคุ้มค่า ราคายา COX-2 inhibitor ต้องมีราคาลดลงเหลือประมาณร้อยละ 10 ของราคายาปัจจุบัน หรืออีกนัยหนึ่งควรมีราคาไม่แตกต่างจาก NSAID ทั่วไป

<u>หมายเหตุ</u> ผู้ที่มีความรู้เบื้องต้นว่ายาทั้งสองกลุ่มมีประสิทธิผลไม่แตกต่างกัน[34] และมีความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของยาไม่แตกต่างกัน (เมื่อวัดโดยอัตราการหยุดยาและผลข้างเคียงที่รุนแรงจนอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตหรือต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล จากการใช้ยาติดต่อกันนาน 9 เดือน)[35] ย่อมไม่แปลกใจกับผลการวิจัยข้างต้น เพราะโดยตรรกะ ยาที่มีประสิทธิผลและความเสี่ยงไม่แตกต่างกันไม่ควรมีราคาที่แตกต่างกันมากถึง 10 เท่า

เห็นได้ว่างานวิจัยด้าน CEA จากหลายแหล่ง หลายหน่วยงานของรัฐ จากหลายประเทศ เห็นตรงกันว่า COX-2 inhibitor ไม่มีความคุ้มค่าในการใช้ในประชากรส่วนใหญ่ เมื่อเทียบกับการใช้ NSAID เดิมที่เคยมีใช้อยู่ หากต้องการป้องกันผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารสามารถใช้ NSAID ร่วมกับ PPI ซึ่งเป็นวิธีที่มีประสิทธิผลเช่นเดียวกัน แต่มีความคุ้มค่ามากกว่า หรืออาจเปลี่ยนไปใช้ยาแก้ปวดกลุ่มอื่นแทน (ดู “การเปรียบเทียบความคุ้มค่าข้ามกลุ่มยา” ด้านล่าง)

โดยหลักทั่วไป หากการศึกษาความคุ้มค่าของยาซึ่งทำในประเทศที่มีฐานะทางเศรษฐกิจดีกว่าประเทศไทย ระบุว่ายานั้นไม่มีความคุ้มค่า โอกาสที่ยานั้นจะมีความคุ้มค่าสำหรับประเทศไทยย่อมไม่มีความเป็นไปได้ และในกรณีที่การศึกษาระบุว่ามีความคุ้มค่า ยังมีความเป็นไปได้ที่ยานั้นอาจไม่มีความคุ้มค่าสำหรับประเทศไทย (ดู “เกณฑ์การตัดสินใจเกี่ยวกับจุดตัดสินความคุ้มค่า (cost effectiveness threshold) สำหรับประเทศไทย” ในหน้า ข-14)

**การเปรียบเทียบความคุ้มค่าข้ามกลุ่มยา**

งานวิจัยที่กล่าวมาข้างต้นเปรียบเทียบความคุ้มค่าของ COX-2 inhibitor กับ NSAID ± PPI โดยมุ่งเน้นที่ความแตกต่างของผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร แต่ในระยะหลังนับจากปี ค.ศ. 2004-2005 ที่ rofecoxib และ valdecoxib ถูกถอนออกจากตลาดเนื่องจากความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตหรือพิการจากหลอดเลือดอุดตันที่หัวใจ (myocardial infarction) หรือสมอง (stroke)[36] ทำให้ยา COXIB และ NSAID ต้องมีคำเตือนเพิ่มเติมให้ระมัดระวังการใช้เป็นพิเศษในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง เช่น ผู้มีความดันเลือดสูงและเบาหวาน

ดังนั้นคำแนะนำในการบรรเทาอาการปวดในโรคข้อเข่าเสื่อม (osteoarthritis) ขององค์กรวิชาชีพต่างๆ[37, 38, 39, 40, 41] จึงระบุให้ใช้ paracetamol (acetaminophen) เป็น drug of choice โดยในปีค.ศ. 2000 American College of Rheumatology (ACR) ได้ระบุคำแนะนำไว้ตอนหนึ่งความว่า

"Acetaminophen remains first-line therapy because of its cost, efficacy, and safety profiles"[38]

ซึ่งบัญชียาหลักแห่งชาติก็ได้ระบุข้อความลักษณะเดียวกันไว้ในหมวดยา 4.6 Analgesics and antipyretics ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2547 ความว่า

"Paracetamol (acetaminophen) แนะนำให้ใช้เป็น first line drug ใน osteoarthritis"[42]

การวิเคราะห์ความคุ้มค่าในการรักษาโรคจึงควรวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างยาที่เป็นทางเลือก ซึ่งเป็นยาต่างกลุ่มกันด้วย เช่นในกรณีของโรคข้อเข่าเสื่อม ควรศึกษาความคุ้มค่าเปรียบเทียบระหว่าง paracetamol กับ NSAID และ COX-2 inhibitor[43, 44, 45] ตลอดจนควรเปรียบเทียบกับวิธีการรักษาโดยไม่ใช้ยาด้วยเช่นการทำกายภาพบำบัด

## cost-utility analysis

**หลักการและเหตุผลในการเปรียบเทียบความคุ้มค่าข้ามกลุ่มยา**

การศึกษา cost-effectiveness analysis ด้วยวิธีที่กล่าวมา แม้จะมีคุณค่าในการนำมาใช้เพื่อประกอบการตัดสินใจเลือกใช้ยาได้อย่างคุ้มค่าสำหรับโรคใดโรคหนึ่ง เช่น ช่วยให้ระบุได้ว่า ควรใช้ paracetamol เป็นยาขนานแรกก่อนการใช้ NSAID และ ควรใช้ NSAID + omeprazole ก่อนการใช้ COX-2 inhibitor ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง แต่การศึกษาข้างต้นบอกได้แต่เพียงว่ายาใดมีความคุ้มค่ามากกว่ายาใดในการรักษาโรคเดียวกัน ซึ่งบอกได้ยากว่าการรักษาด้วยทางเลือกต่างๆ นั้นมีความคุ้มค่าจริงหรือไม่ เนื่องจากไม่สามารถหาตัวชี้วัดมาประเมินได้ว่าการบรรเทาอาการปวดในโรคข้อต้องใช้เงินเกินกว่ากี่บาทต่อปีจึงเรียกว่าไม่คุ้มค่า รวมทั้งไม่สามารถเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายในการบรรเทาอาการของโรคข้อกับค่าใช้จ่ายในการลดระดับไขมันในเลือด หรือค่าใช้จ่ายในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด เนื่องจากทั้ง 3 กรณีเป็นประโยชน์ทางคลินิก (health benefit) ที่แตกต่างกัน

ด้วยเหตุนี้ หากมีตัวชี้วัดประโยชน์ทางคลินิกที่เป็นหน่วยวัดเดียวกัน (utility) ย่อมทำให้เปรียบเทียบความคุ้มค่าของยาในการรักษาโรคที่แตกต่างกันได้ และสามารถกำหนด**เส้นแบ่งความคุ้มค่า (threshold)** ได้ว่า ค่าใช้จ่ายเท่าใดต่อหน่วยวัดดังกล่าวจัดเป็นการรักษาที่ไม่คุ้มค่า

การศึกษาความคุ้มค่าของยา (cost-effectiveness analysis) ด้วยหลักเกณฑ์ที่กล่าวมาเรียกว่า cost-utility analysis โดยใช้หน่วยวัดประโยชน์ทางคลินิกที่เรียกว่า "ปีสุขภาวะ" หรือ quality adjusted life year (QALY) เป็นหน่วยวัดมาตรฐาน

**QALY (quality adjusted life year) หรือจำนวนปีชีพที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิต (ปีสุขภาวะ)**

QALY เป็นหน่วยวัด (utility) ที่หมายถึง ระยะเวลา (life year) ที่ผู้ป่วยสามารถดำรงชีวิตได้อย่างเป็นปกติสุข (quality adjusted) เมื่อได้รับยาแต่ละชนิดหรือการรักษาแต่ละวิธี

ในการศึกษาจะแสดงผลข้อมูลเป็นค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นต่อ 1 QALY หรือหากนำจำนวนปีชีพที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิต (ปีสุขภาวะ) ที่ได้จากการรักษาด้วย intervention A กับ B มาหักลบกัน ก็จะได้ค่าที่เรียกว่า quality adjusted life year gain (QALY gain)

โดยใช้ความเห็นร่วมกันของผู้เกี่ยวข้อง แต่ละประเทศมักกำหนด "เส้นแบ่งความคุ้มค่า" (threshold) ไว้ว่าค่าใช้จ่ายเท่าใดต่อ QALY gain จึงจัดเป็นการรักษาที่ยอมรับได้ว่ามีความคุ้มค่าภายใต้ความสามารถในการจ่ายและค่าครองชีพของแต่ละประเทศ

ประเทศสหรัฐอเมริกา ยอมรับความคุ้มค่าที่ 50,000-100,000 (เฉลี่ยที่ 60,000) ดอลลาร์ต่อ QALY gain[25, 46] (ประมาณ 1 ล้าน 7 แสนถึง 3 ล้าน 4 แสนบาท เฉลี่ยประมาณ 2 ล้านบาท) ในขณะที่ประเทศอังกฤษใช้ค่า 20,000-30,000 ปอนด์[47] (ประมาณ 1 ล้าน 1 แสนถึง 1 ล้าน 7 แสนบาท) เป็นเกณฑ์

ค่าความคุ้มค่าข้างต้นเป็นค่าที่ยอมรับได้สำหรับประเทศที่มีฐานะทางเศรษฐกิจดี กล่าวคือในปีค.ศ. 2008 สหรัฐอเมริกาและอังกฤษมี GDP per capita อยู่ที่ 46,859 ดอลลลาร์และ 43,785 ดอลลาร์ จัดเป็นอันดับที่ 15 และ 20 ของโลกตามลำดับ[48] แต่ค่าความคุ้มค่าที่ประเทศทั้งสองใช้ไม่สามารถใช้เป็นค่าอ้างอิงของประเทศอื่นที่มีฐานะทางเศรษฐกิจต่ำกว่าเช่นประเทศไทยได้ เนื่องจากในปีเดียวกันประเทศไทยมี GDP per capita เพียง 4,115 ดอลลาร์ จัดเป็นอันดับที่ 92 ของโลก[48] ซึ่งต่ำกว่าประเทศทั้งสองประมาณ 11 เท่า การตั้ง "เส้นแบ่งความคุ้มค่า" ไว้สูงจะส่งผลต่อความสามารถในการจ่าย (affordability) ของแต่ละประเทศ และทำให้ระบบสวัสดิการภาครัฐไม่สามารถดำรงอยู่ต่อไปได้ เนื่องจากมีงบประมาณไม่เพียงพอ

องค์การอนามัยโลกได้เสนอให้ใช้เส้นแบ่งความคุ้มค่าที่เทียบกับฐานะทางเศรษฐกิจของแต่ละประเทศ โดยเสนอให้ใช้เส้นแบ่งความคุ้มค่า (threshold) ที่ 1-3 เท่าของผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศต่อประชากร (GDP per capita)[49] จากการคำนวณพบว่า สหรัฐอเมริกาใช้ค่าเฉลี่ยที่ 1.28 เท่าของ GDP และประเทศอังกฤษใช้ค่าเฉลี่ยที่ 1.14 เท่าของ GDP

รายได้ประชาชาติเฉลี่ยต่อคนสำหรับประเทศไทยในปี พ.ศ. 2550 และ 2549 อยู่ที่ 93,903 และ 86,104 บาท ตามลำดับ[50] ในขณะที่ผลิตภัณฑ์มวลรวมต่อคน (GDP per capita) อยู่ที่ 130,631 และ 123,673 บาท ตามลำดับ[51] เนื่องจากรายได้ประชาชาติและผลิตภัณฑ์มวลรวมของประเทศมีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา และในช่วงปีพ.ศ. 2551 ซึ่งเกิดวิกฤติเศรษฐกิจ ประเทศไทยมี GDP ที่ติดลบต่อเนื่องในหลายไตรมาส ดังนั้นค่าความคุ้มค่าซึ่งใช้เป็นมาตรฐาน จึงควรใช้ค่าที่สอดคล้องกับสถานะทางการเงินของประเทศในแต่ละช่วงเวลา

**เกณฑ์การตัดสินใจเกี่ยวกับเส้นแบ่งความคุ้มค่า (cost effectiveness threshold) สำหรับประเทศไทย**

ในการจัดทำบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 นับเป็นปีแรกที่ได้มีการนำผลการวิเคราะห์ด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขมาใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกยาและใช้ต่อรองราคากับบริษัทผู้ผลิตยาอย่างเป็นรูปธรรม โดยในช่วงแรกของการดำเนินการได้กำหนดว่าหากยาใดมีค่าใช้จ่ายต่ำกว่า 1 แสนบาทต่อ QALY gain (ประมาณ 3,000 ดอลลาร์) จัดให้ยานั้นเป็นยาที่มีความคุ้มค่า ยาใดที่มีค่าใช้จ่ายเกิน 1 แสนบาทต่อ QALY gain จัดเป็นยาที่ยังไม่มีความคุ้มค่าในการใช้ เมื่อฐานะทางเศรษฐกิจของประเทศปรับตัวดีขึ้นและมีความมั่นคง เส้นแบ่งความคุ้มค่าข้างต้นควรจะได้รับการปรับเปลี่ยนให้สอดคล้องกับความสามารถในการจ่ายของประเทศต่อไป

**WTP (willingness to pay)**

ความคุ้มค่าตาม "เส้นแบ่ง" ที่กล่าวมาข้างต้น ถูกกำหนดด้วยมุมมองของผู้วางนโยบาย ซึ่งควรได้รับการสอบทานกับความคุ้มค่าในมุมมองของประชาชนด้วย

ความคุ้มค่าในมุมมองของประชาชนอาจกระทำได้ด้วยการตั้งคำถามว่าหากประชาชนเจ็บป่วยด้วยโรคใดโรคหนึ่ง และหากต้องจ่ายเงินเพื่อแก้ไขปัญหานั้นด้วยตนเอง ประชาชนยินดีที่จะเสียค่าใช้จ่ายเท่าใด (willingness to pay - WTP)

ในปีพ.ศ. 2551 HITAP[112] ได้ทำการสำรวจค่า WTP ของประชากรไทย อายุ 15-65 ปี ใน 8 จังหวัด ซึ่งเป็นผู้มีสุขภาพดีจำนวน 1,080 คน ด้วยการสุ่มแบบ random sampling โดยใช้สถานการณ์ทางคลินิก 6 สถานการณ์ได้แก่ quadriplegia, hemiplegia, bilateral blindness, unilateral blindness, moderate allergy และ mild allergy ผลการศึกษาพบว่าประชากรไทยในกลุ่มข้างต้นพร้อมที่จะจ่ายเงินระหว่าง 54,930-264,785 บาทต่อ QALY สำหรับการรักษาปัญหาข้างต้น และ 9,970-49,685 บาทต่อ QALY สำหรับการป้องกันปัญหาข้างต้น (ตารางที่ 4) ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ไม่เกิน 3 เท่าของ GDP และส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ไม่เกิน 100,000 บาทต่อ QALY ซึ่งสอดคล้องกับเส้นแบ่งความคุ้มค่าที่ใช้เป็นเกณฑ์ในปัจจุบัน

**ตารางที่ 4** willingness to pay ต่อ QALY ในประชากรไทย (หน่วยเป็นเงินบาท)[112]

| condition | treatment | prevention |
|---|---|---|
| quadriplegia | 54,930 | 9,970 |
| hemiplegia | 92,823 | 17,438 |
| bilateral blindness | 168,291 | 45,389 |
| unilateral blindness | 264,875 | 49,685 |
| moderate allergy | 82,415 | 31,660 |
| mild allergy | 72,578 | 33,370 |

**Probablity of being cost-effective**

การคำนวณอัตราส่วน (ratio) ของค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้น (incremental cost) ต่อประโยชน์ทางคลินิกที่เพิ่มขึ้นที่เรียกว่า incremental cost effectiveness ratio หรือ ICER ที่กล่าวมาข้างต้น ได้จากการนำค่าเฉลี่ยของตัวแปรแต่ละค่า ได้แก่ตัวแปรด้านค่าใช้จ่ายของยาและตัวแปรของจำนวนปีชีพ (QALY) ที่เปลี่ยนแปลงไปจากยานั้นมาใช้ในการคำนวณ ซึ่งมีข้อด้อยเนื่องจากผลลัพธ์ที่ได้เกิดจากการใช้ค่าเฉลี่ยของตัวแปรมาคำนวณโดยไม่ได้นำค่าความคลาดเคลื่อน (standard error, SE) ที่อาจเกิดขึ้นมาคำนวณด้วย ดังนั้นผลลัพธ์ที่ได้จึงยังอาจคลาดเคลื่อนจากค่าที่แท้จริง โดยค่าที่ได้อาจเป็นค่าที่สูงเกินจริงหรือต่ำกว่าความเป็นจริงได้ วิธีการวิเคราะห์โดยใช้ค่าเฉลี่ยโดยไม่ได้นำค่าความคลาดเคลื่อนมาคำนวณด้วยนี้เรียกว่าวิธีการวิเคราะห์แบบ deterministic sensitivity analysis วิธีที่ใช้แก้ไขข้อบกพร่องของการวิเคราะห์แบบ deterministic sensitivity analysis คือ การใช้วิธีวิเคราะห์แบบที่เรียกว่า probabilistic sensitivity analysis โดยให้คอมพิวเตอร์สุ่มค่าของตัวแปรแต่ละตัวในช่วงของค่าความคลาดเคลื่อน (standard error, SE) ที่อาจเกิดขึ้น จำนวน 1,000 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยเป็นค่าเดียวของตัวแปรแต่ละตัว จากนั้นนำผลลัพธ์ (ค่า ICER) ที่ได้มาหาความน่าจะเป็นหรือโอกาส (probability) ที่ยานั้นจะมีความคุ้มค่าโดยเปรียบเทียบกับเส้นแบ่งความคุ้มค่าในระดับต่างๆ กัน

ตัวอย่างเช่น จากการศึกษาความคุ้มค่าของ glucosamine โดย Black และคณะ (2009)[131] ได้สรุปว่า เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี deterministic sensitivity analysis ประมาณว่าการใช้ glucosamine sulphate มีค่า ICER ที่ 21,335 ปอนด์ แต่เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี probabilistic sensitivity analysis พบว่าการประมาณค่าข้างต้นไม่มีความแม่นยำและมีความไม่แน่นอนพอที่จะนำไปใช้ประกอบการตัดสินใจ ทั้งนี้เพราะเมื่อใช้เส้นแบ่งความคุ้มค่าที่ 20,000 ปอนด์/QALY gain โอกาสที่ glucosamine sulphate จะคุ้มค่ามีเพียง 43% (ไม่คุ้ม) และเมื่อขยับเส้นแบ่งความคุ้มค่าไปเป็น 30,000 ปอนด์/QALY gain โอกาสที่ glucosamine sulphate จะมีความคุ้มค่าเพิ่มขึ้นเป็น 73% ซึ่งยังไม่สามารถมั่นใจได้ 100% ว่า glucosamine sulphate จะมีความคุ้มค่าแม้เพิ่ม threshold เป็นค่าสูงสุดแล้วก็ตาม จึงสรุปได้ว่าประโยชน์ต่างๆ ทางคลินิกของ glucosamine ที่อาจจะมี ได้แก่ การบรรเทาอาการ การชะลอการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าและอื่นๆ ไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดความคุ้มค่าตามความสามารถในการจ่ายของประเทศอังกฤษ จึงทำนายอย่างมั่นใจได้ว่า glucosamine ไม่มีโอกาสที่จะมีความคุ้มค่าในประเทศไทยซึ่งมีความสามารถในการจ่ายต่ำกว่ามาก

ด้วยเหตุผลของความไม่คุ้มค่าร่วมกับหลักฐานจากแหล่งข้อมูลอื่น (โดยเฉพาะข้อมูลใหม่ที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006) ที่บ่งชี้ว่าการใช้ glucosamine เป็นยาเดี่ยวในการรักษาโรคข้อเสื่อมไม่มีประสิทธิผลจริงในทุกตัวบ่งชี้ที่วัด[57, 92, 133, 134, 135, 136] เป็นเหตุให้ glucosamine ไม่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และควรเป็นยาที่ไม่อนุมัติให้มีการเบิกจ่ายจากสวัสดิการภาครัฐอีกต่อไป (negative list)

การวิเคราะห์แบบ probabilistic sensitivity analysis ยังอาจนำมาใช้เปรียบเทียบความคุ้มค่าของยาหลายชนิดในข้อบ่งใช้เดียวกันได้ด้วย เช่น การเปรียบเทียบยา 3 ชนิดที่ใช้ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์เทียบกับการไม่ใช้ยา[132] โดยใช้ threshold เท่ากับ 350,000 บาทต่อ QALY gain (เป็น threshold ในระดับสูงสุดของประเทศไทยคือประมาณ 3 เท่าของ GDP) พบว่า galantamine, rivastigmine และ donepezil มีโอกาสที่จะมีความคุ้มค่าประมาณ 50%, 30% และ <10% ตามลำดับ ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ต่อไปจนถึงค่า willingness to pay ที่ 2 ล้านบาทต่อ QALY gain ยาทั้งสามก็ยังมีโอกาสที่จะมีความคุ้มค่าในระดับต่ำ

ข้อมูลข้างต้นและข้อมูลจากแหล่งอื่น[142] แสดงให้เห็นว่ายาที่ใช้ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์มีประสิทธิผลต่ำมากและประสิทธิผลที่ได้อาจไม่เป็นประโยชน์ที่แท้จริงต่อผู้ป่วย และไม่มีโอกาสที่จะมีความคุ้มค่าในกลุ่มประชากรไทยเมื่อเทียบกับความสามารถในการจ่ายของสังคมยาในกลุ่มนี้จึงไม่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

**QALY league table**

หากนำผลการวิจัยชนิด cost-utility analysis มารวบรวมไว้ในตารางเดียวกัน ที่เรียกว่า QALY league table จะทำให้สามารถเปรียบเทียบความคุ้มค่าของ health intervention ต่างๆ ได้ชัดเจนขึ้น เนื่องจากตารางดังกล่าวจะจัดเรียงลำดับ health intervention จากการกระทำที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด (ค่าใช้จ่ายต่อ QALY ต่ำสุด) ไปสู่การกระทำที่มีความคุ้มค่าน้อยจนถึงไม่คุ้มค่า ตัวอย่างเช่น ตารางที่รวบรวมงานวิจัยด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในประเทศอังกฤษ ระหว่างปี ค.ศ.1997-2003[52, 53] ได้แสดงรายละเอียดที่น่าสนใจไว้ ดังแสดงในตารางที่ 5 (คัดเลือกมาเพียงบางรายการ)

จากตารางที่ 5 มีข้อควรพิจารณาดังนี้คือ

ก. มีการรักษาบางชนิดที่ให้ประโยชน์เหนือกว่าวิธีการรักษาแบบเดิมอย่างชัดเจน เนื่องจากการรักษาแบบเดิมอาจได้ life year gain น้อยมากจนใกล้ศูนย์ หรืออาจได้ค่าติดลบ เนื่องจากทำให้เสียชีวิตเร็วขึ้นหรือไม่ได้ผลการรักษาตามต้องการ ในกรณีเช่นนี้ตาราง QALY league table จะไม่ระบุค่า ICER แต่ระบุด้วยคำว่า intervention dominate หรือ dominant ซึ่งแสดงว่าเป็นการลงทุนที่คุ้มค่าอย่างยิ่ง เช่นกรณีที่ 1-3 ในตาราง

**ตารางที่ 5** แสดงค่า ICER (incremental cost efftiveness ratio) หน่วยเป็น บาท/QALY (แปลงจากค่าเงินปอนด์ที่ 57 บาท/ปอนด์)[52, 53]

| Intervention | ICER (บาท/QALY) |
|---|---|
| 1. การให้แคลเซียม + วิตามินดี ในผู้หญิงอายุ 70 ปี ที่เป็นโรคกระดูกพรุนเทียบกับไม่ให้การรักษา | Intervention dominate |
| 2. การให้ alendronate ในผู้หญิงอายุ 80 ปี ที่เป็นโรคกระดูกพรุนเทียบกับไม่ให้การรักษา | Intervention dominate |
| 3. การให้ metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 เทียบกับการควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียว | Intervention dominate |
| 4. การให้ pneumococcal vaccine ในผู้มีอายุตั้งแต่ 65 ปี เพื่อป้องกันโรคปอดบวมเทียบกับการไม่ให้วัคซีน | 15,561 |
| 5. การให้แคลเซียม + วิตามินดี ในผู้หญิงอายุ 60 ปี ที่เป็นโรคกระดูกพรุนเทียบกับไม่ให้การรักษา | 360,981 |
| 6. การให้ Epoietin Alfa ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะเลือดจางเทียบกับไม่ให้การรักษา | 583,110 |
| 7. การให้ oseltamivir ในเด็กที่เป็นไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองโดยไม่ให้ยาต้านไวรัส | 661,770 |
| 8. การให้ pneumococcal vaccine ในผู้มีอายุตั้งแต่ 65 ปี เพื่อป้องกันโรคที่เกิดจาก invasive pneumococci เทียบกับการไม่ให้วัคซีน | 956,232 |
| 9. การให้แคลเซียมเพียงอย่างเดียว ในผู้หญิงอายุ 60 ปีที่เป็นโรคกระดูกพรุนเทียบกับไม่ให้การรักษา | 1,287,402 |
| 10. การผ่าตัดเปลี่ยนปอดทั้งสองข้างในผู้ที่เป็นโรคปอดระยะสุดท้าย เทียบกับการรักษาทางยา | 1,377,120 |
| 11. การรักษา schizophrenia โดยใช้ risperidone เป็น 1st line เทียบกับการใช้ olanzapine เป็น 1st line ในผู้ป่วยรายใหม่ | 1,837,351 |
| 12. การผ่าตัดเปลี่ยนตับในผู้ที่มี primary biliary cirrhosis ที่เข้าชื่อรอรับการเปลี่ยนตับ เทียบกับการรักษาทางยา | 2,016,603 |
| 13. การให้ alendronate ในผู้หญิงอายุ 60 ปี ที่เป็นโรคกระดูกพรุน เทียบกับไม่ให้การรักษา | 2,123,649 |
| 14. การให้ botulinum toxin ในผู้ป่วย focal dystonia เทียบกับการไม่ให้การรักษา | 2,284,446 |
| 15. การให้แคลเซียมเพียงอย่างเดียว ในผู้หญิงอายุ 50 ปี ที่เป็นโรคกระดูกพรุนเทียบกับไม่ให้การรักษา | 2,647,023 |

**ตารางที่ 5** แสดงค่า ICER (incremental cost efftiveness ratio) หน่วยเป็น บาท/QALY (แปลงจากค่าเงินปอนด์ที่ 57 บาท/ปอนด์)[52, 53] (ต่อ)

| Intervention | ICER (บาท/QALY) |
|---|---|
| 16. การให้ alendronate ในผู้หญิงอายุ 50 ปี ที่เป็นโรคกระดูกพรุนเทียบกับไม่ให้การรักษา | 3,693,771 |
| 17. การใช้ photodynamic therapy (PDT) ด้วย verteporfin เทียบกับ current practice ในผู้ป่วยโรค age related macular degeneration (AMD) | 9,094,863 |
| 18. การรักษา schizophrenia โดยใช้ quetiapine เป็น 1$^{st}$ line เทียบกับการใช้ olanzapine เป็น 1$^{st}$ line ในผู้ป่วยรายใหม่ | 26,722,854 |

ข. การรักษาจะมีความคุ้มค่าก็ต่อเมื่อใช้ในกลุ่มบุคคลที่เหมาะสมเท่านั้น เช่นกรณีที่ 1 เทียบกับกรณีที่ 5 และกรณีที่ 2 เทียบกับกรณีที่ 13 และ 16

ค. การรักษาที่มีความคุ้มค่าสำหรับบางเป้าหมาย อาจไม่มีความคุ้มค่า หรือมีความคุ้มค่าน้อยลง เมื่อเปลี่ยนเป้าหมายในการรักษา เช่นกรณีที่ 4 และ 8

ง. สืบเนื่องจากข้อ ข. บัญชียาหลักแห่งชาติจึงได้ระบุเงื่อนไขการใช้ยาให้กับยาที่มีค่าใช้จ่ายสูงทุกชนิด ได้แก่ ยาในบัญชี ง. และบัญชี จ. ตัวอย่างเช่น การกำหนดให้ใช้ Epoietin (บัญชี จ ข้อย่อย 2) กับภาวะเลือดจางจากโรคไตเรื้อรังที่ไม่พบสาเหตุอื่นที่รักษาได้เท่านั้น โดยหน่วยงานสิทธิประโยชน์จะไม่อนุมัติให้เบิกยาหรือค่ายาหากใช้นอกเหนือจากข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้เนื่องจากมีหลักฐานว่าไม่คุ้มค่า (ดูกรณีที่ 6 ในตาราง)

จ. การรักษาที่อยู่ในข่ายคุ้มค่าตาม threshold มิได้ผูกมัดว่าการรักษาดังกล่าวจะถูกจัดเป็นมาตรฐานการรักษา เช่น กรณีที่ 7 ในตาราง แม้ว่าโดยมาตรฐานของประเทศอังกฤษการให้ยา oseltamivir ในเด็กที่เป็นไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลจะมีความคุ้มค่าตาม threshold ของประเทศ แต่คำแนะนำในการรักษาระบุให้ใช้รักษาเฉพาะกับเด็กที่อยู่ในกลุ่มมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคแทรกซ้อนที่รุนแรง (เช่น เป็นโรคตับ โรคไต โรคหัวใจ โรคหอบหืด เป็นต้น) ดังข้อความต่อไปนี้[54]

> Oseltamivir is not recommended for treatment of otherwise healthy individuals with influenza. It is recommended for at-risk adults or children who can start treatment within 48 hours of the onset of symptoms.

ฉ. ยาบางชนิดไม่ใช่ยาที่มีราคาแพง เช่น แคลเซียม (รายการที่ 9 ในตาราง) แต่การที่ยาไม่มีประสิทธิผลที่ชัดเจนในโรคกระดูกพรุน (เมื่อไม่ได้ใช้ร่วมกับวิตามินดี) ทำให้ได้ค่า QALY gain ต่ำมาก เมื่อถูกนำมาเป็นตัวหาร จึงได้ค่า ICER ที่สูงมากได้ และในบางกรณี (ไม่ได้แสดงไว้ในตาราง) การรักษากลับได้ค่า life year ที่เป็นศูนย์หรือติดลบ (เพราะยามีผลข้างเคียงที่ทำให้ได้ QALY loss ที่เท่ากับหรือมากกว่าประโยชน์ทางคลินิกที่ทำให้ได้ QALY gain) ทำให้ได้ค่า ICER เป็น infinity (ตัวหารเป็นศูนย์) หรือไม่สามารถคำนวณได้ (ตัวหารติดลบ) กรณีนี้ได้แก่การใช้ COX-2 inhibitor หรือ NSAID ในโรค osteoarthritis (ดู “QALY สำหรับ COX-2 inhibitor ในการรักษา osteoarthritis” ในหัวข้อถัดไป)

ช. ในต่างประเทศจะเริ่มให้ยาในกลุ่ม bisphosphonate เช่น alendronate แก่ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน เมื่อเข้าข่ายตามคำแนะนำของ The North American Menopause Society (2006) ดังรายละเอียดด้านล่าง

> All postmenopausal women should receive drug therapy for osteoporosis if they have any of the following: a previous osteoporotic vertebral fracture; a bone mineral density indicative of osteoporosis (i.e., a T-score worse than -2.5); or a T-score of -2 to -2.5 plus either thin stature, history of fragility fracture (other than skull, facial bone, ankle, finger, or toe) since the onset of menopause, or history of a hip fracture in a parent.

สำหรับประเทศไทย หากจะปฏิบัติตาม guideline ข้างต้น ข้อมูลจากตารางในรายการที่ 13 แสดงให้เห็นว่าการใช้ alendronate ในผู้หญิงอายุ 60 ปี ที่มีภาวะกระดูกพรุน (เทียบกับไม่ให้การรักษาใดๆ) จะก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายต่อ QALY gain ที่สูงมากกว่า 2 ล้านบาท ในปัจจุบันยากลุ่มนี้จึงยังไม่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และเมื่อพิจารณาจากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าข่ายได้รับการรักษา หากบรรจุยานี้ไว้ในรายการให้เบิกได้ จะพบว่ากองทุนต่างๆ จะไม่มีความสามารถในการจ่ายค่ายากลุ่มนี้ได้อย่างยั่งยืน

ดังที่กล่าวมาข้างต้น แม้การจ่ายยากลุ่มนี้ตามเกณฑ์ยังไม่มีความคุ้มค่า แต่ในปัจจุบันยังมีการจ่ายยากลุ่มนี้นอกเหนือจากเกณฑ์ที่กล่าวมาในผู้ป่วยจำนวนมากอันเป็นการสร้างภาระค่าใช้จ่ายต่อผู้ป่วยที่จ่ายเงินค่ารักษาพยาบาลเอง และต่อระบบสวัสดิการเป็นมูลค่ามหาศาล โดยไม่เกิดประโยชน์อย่างแท้จริงต่อผู้ป่วยเหล่านั้น

ซ. มีการรักษาหลายชนิดที่ให้ประโยชน์ทางคลินิกต่ำ แต่มีค่าใช้จ่ายสูงมาก จนทำให้ค่า ICER สูง จนเกินค่าความคุ้มค่า แม้ใช้ threshold ที่สูงตามเศรษฐฐานะของประเทศอังกฤษ ได้แก่ intervention รายการที่ 11-18

ฌ. หากใช้ threshold ตามความสามารถในการจ่ายของประเทศไทย มี intervention เพียง 4 รายการ ที่เข้าข่ายคุ้มค่า (รายการที่ 1-4) และยาบางรายการที่มีราคาแพงจะเข้าข่ายคุ้มค่าตามเกณฑ์ความสามารถในการจ่ายของประเทศไทยก็ต่อเมื่อยามีราคาต่ำลงเหลือประมาณ 10-20% ของราคายาที่ตั้งไว้ ซึ่งจะเกิดขึ้นได้เฉพาะเมื่อมีการผลิตยาพ้นสิทธิบัตร (generic drug) แล้ว หรือเกิดจากการบังคับใช้สิทธิ์ (compulsory licensing – CL) หรือได้รับความร่วมมือในการลดราคายาด้วย special program จากบริษัทยา เช่น โครงการ Glivec International Patient Assistance Program (GIPAP)

ญ. ยาบางชนิดเป็นทางเลือกที่ได้ผลดีในการลด morbidity หรือความทุกข์ทรมานของผู้ป่วย เช่น การให้ botulinum A toxin ในผู้ป่วย focal dystonia (รายการที่ 14) และการให้ photodynamic therapy (PDT) ด้วยยา verteporfin สำหรับโรค AMD (รายการที่ 17) **ร่วมกับมีผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาเหล่านี้จำนวนไม่มากนัก** กรณีนี้บัญชียาหลักแห่งชาติได้เพิ่มช่องทางการเข้าถึงยาของผู้ป่วย โดยจัดยาที่มีคุณสมบัติข้างต้นไว้ในบัญชียา จ(2) โดยใช้**เกณฑ์ด้านมนุษยธรรม**ในการพิจารณา และวางมาตรการให้มีการควบคุมกำกับการใช้ยาที่เข้มงวดเพื่อให้เกิดการใช้ยาอย่างคุ้มค่าตามข้อบ่งชี้

นอกเหนือจากยาทั้งสองที่กล่าวมา ยังมียาอีก 7 ชนิดที่จัดเป็นยาบัญชี จ ข้อย่อย 2 ซึ่งได้ประกาศใช้ไปตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 ได้แก่ docetaxel, epoietin alfa และ beta, intravenous human normal immunoglobulin (IVIG), imatinib mesilate, letrozole, leuprorelin และ liposomal amphotericin B

**QALY สำหรับ COX-2 inhibitor ในการรักษา osteoarthritis**

จากการศึกษาโดย Segal และคณะ (2004)[56] ผู้วิจัยสรุปว่า non-specific NSAID (diclofenac, naproxen) และ COX-2 inhibitor (celecoxib) มีคุณลักษณะไม่แตกต่างกันทั้งในแง่ของผลการรักษา[34] และอาการไม่พึงประสงค์[35, 58] โดยยาทั้งสองกลุ่มมีอรรถประโยชน์เฉลี่ย (mean utility benefit) เทียบกับยาหลอกเท่ากับ 0.043 QALY (ระยะเวลาติดตามผล 12 เดือน) แต่มีการเสียชีวิตจากผลข้างเคียง* เฉลี่ยเท่ากับ 0.044 QALY (ระยะเวลาติดตามผล 12 เดือน) ซึ่งมากกว่าอรรถประโยชน์ที่ได้รับ หมายถึงการใช้ยาทั้งสองกลุ่มนี้อย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 1 ปี เกิดผลเสียมากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ เมื่อเทียบกับการให้ยาหลอก ส่งผลให้ cost/QALY ของยาทั้งสองกลุ่มอาจแพงมากถึงระดับที่คำนวณค่าไม่ได้ (infinity) นอกจากนี้ใน case scenario ส่วนใหญ่ที่คำนวณพบว่า non-specific NSAID มีความคุ้มค่ากว่า COX-2 inhibitor อย่างชัดเจน

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID): Non-specific NSAID and COX-2 NSAID were found to perform similarly in terms of outcomes and side effects, based on seminal trials and a report by the United States Federal Drugs Administration which interpreted side-effect data. NSAID modelled were diclofenac, naproxen and celecoxib, using doses reported in the key trials. Based on three placebo/paracetamol-controlled trials, estimated mean utility benefit compared with placebo was 0.043. This benefit

* สมมุติฐานของงานวิจัยนี้ระบุว่า ผู้ใช้ยาทั้งสองกลุ่มนี้นาน 1 ปี มีโอกาสเสียชีวิตเท่าๆ กันจาก CHF ในอัตรา 1:4000 และ gastro-intestinal mortality ในอัตรา 1:470[56]

was offset by excess mortality equal to 0.044. Net QALY gain was close to zero or negative, which may result in cost/QALY of "infinity". In most scenarios, COX-2 NSAID are dominated by non-specific NSAID.

ในอีกงานวิจัยโดย Spiegel และคณะ (2003)[33] เปรียบเทียบในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 60 ปีขึ้นไปสองกลุ่ม กลุ่มแรกใช้ naproxen 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เทียบกับกลุ่มที่ใช้ยา COX-2 inhibitor (celecoxib หรือ rofecoxib) วันละ 1 ครั้ง ผลการศึกษาพบว่า

1. การใช้ COX-2 inhibitor แทน naproxen ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง (base case analysis) มีค่าใช้จ่ายต่อปีเพิ่มขึ้น 275,809 ดอลลาร์ (9,377,506 บาท) ต่อ QALY gain

2. เมื่อทำ sensitivity analysis ในกลุ่มที่มีประวัติ bleeding ulcer พบว่า มีค่าใช้จ่ายต่อปีเพิ่มขึ้น 55,803 ดอลลาร์ (1,897,302 บาท) ต่อ QALY gain

จากข้อ 2 ยาในกลุ่ม COX-2 inhibitor จึงอาจมีความคุ้มค่าตามมาตรฐานของสหรัฐอเมริกาหากใช้กับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เนื่องจากค่าใช้จ่ายยังต่ำกว่าค่า threshold ที่สองล้านบาทต่อ QALY gain แต่ค่าใช้จ่ายดังกล่าวสูงเกินกว่าค่า threshold ของประเทศไทยถึง 19 เท่า ยาในกลุ่มนี้จึงจัดเป็นยาที่ไม่คุ้มค่าในทุก clinical scenario ทำให้ไม่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

หมายเหตุ ข้อมูลที่แสดงว่า celecoxib มีผลข้างเคียงด้าน GI ไม่แตกต่างจาก non-specific NSAID ถูกแสดงไว้ในเอกสารกำกับยาของ Celebrex (2004)[35] ที่นำมาแสดงไว้ด้านล่างนี้

Kaplan-Meier cumulative rates at 9 months for withdrawals due to adverse events for celecoxib, diclofenac and ibuprofen were 24%, 29%, and 26%, respectively. Rates for serious adverse events (i.e. those causing hospitalization or felt to be life threatening or otherwise medically significant) regardless of causality were not different across treatment groups, respectively, 8%, 7%, and 8%.

Juni และคณะ (2002)[58] ได้ชี้ให้เห็นว่าผลงานวิจัย CLASS (2000)[59] ที่ได้ตีพิมพ์และระบุว่า celecoxib มีผลข้างเคียงด้าน GI น้อยกว่า non-specific NSAID ซึ่งถูกอ้างอิงอย่างแพร่หลายมากที่สุดนั้น มีความแตกต่างจากผลงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ที่บริษัทยื่นต่อ US FDA ซึ่งไม่พบว่ายาทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน ทำให้เอกสารกำกับยาเดิม[60] ซึ่งกล่าวว่ายามีผลข้างเคียงด้าน GI ต่ำกว่า non-specific NSAID ได้ถูกแก้ไขเป็นข้อความตามที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยาปี 2004 ข้างต้น

## กรณีตัวอย่างการใช้ COX-2 inhibitor อย่างไม่คุ้มค่า

จากข้อมูลต่างๆ ข้างต้น สรุปได้ว่า COX-2 inhibitor ไม่มีความคุ้มค่าในการใช้ เนื่องจากมีประสิทธิผลไม่แตกต่างจาก non-specific NSAID มีผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารที่ร้ายแรงในกลุ่มประชากรทั่วไปไม่แตกต่างจาก non-specific NSAID แต่มีราคาแพงกว่ามาก โดยยาอาจมีความคุ้มค่าหากใช้กับผู้มีอายุตั้งแต่ 81 ปีขึ้นไป หรือมีราคาลดลงเหลือเพียงร้อยละ 10 ของราคายาปัจจุบัน ดังนั้นสำหรับประชากรทั่วไปหรือสำหรับผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง การใช้ non-specific NSAID หรือการใช้ non-specific NSAID ร่วมกับ generic omeprazole ย่อมมีความคุ้มค่ากว่า ด้วยเหตุผลที่กล่าวมา ยาในกลุ่ม COX-2 inhibitor จึงไม่จัดเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ และควรเป็นยาที่ไม่อนุมัติให้มีการเบิกจ่ายจากสวัสดิการภาครัฐอีกต่อไป (negative list)

**กรณีศึกษา** นส.เยาวลักษณ์ อายุ 20 ปี ถูกรถจักรยานยนต์เฉี่ยวได้รับบาดเจ็บเล็กน้อย ไม่มีบาดแผลเลือดออก ไม่มีรอยเขียวช้ำ มีอาการเจ็บขาเล็กน้อยบริเวณที่รถเฉี่ยว ผู้ป่วยได้รับยา 4 ชนิด เป็นยา topical NSAID 1 ชนิด และเป็นยากิน 3 ชนิด ซึ่งประกอบด้วย Norgesic®, Danzen® และ Celebrex® (ตามรูปฉลากยาที่แสดงไว้)

เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีอาการน้อย หลังได้รับยาจึงมีความกังวลว่าเหตุใดได้ยาหลายชนิด จึงนำยาไปปรึกษาแพทย์ที่คลินิกที่ตนเองเคยรักษาว่า จำเป็นต้องกินยาทุกชนิดที่ได้มาหรือไม่ เมื่อได้รับคำอธิบายว่าหากมีอาการน้อย การใช้ยาถูนวดเฉพาะที่ก็น่าจะเพียงพอ ผู้ป่วยก็เห็นด้วย และมอบยากินทั้ง 3 ชนิดให้กับแพทย์ โดยบอกว่าได้รับยามาโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายเพราะประกันอุบัติเหตุจ่ายแทน จึงต้องการให้แพทย์นำยาไปใช้กับผู้อื่นที่มีความจำเป็นมากกว่า

**ความสูญเปล่าจากการจ่ายยา**

แม้ผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ไปปรึกษาแพทย์ที่คลินิก และใช้ยาไปตามที่ได้มา ก็คงใช้ยาเพียง 1-2 ครั้งแล้วหยุดใช้ยา เนื่องจากมีอาการน้อย ยาที่เหลือก็จะถูกทิ้งไปโดยสูญเปล่าอย่างน่าเสียดาย

**ยาที่ผู้ป่วยไม่ได้ใช้**

**ข้อบ่งใช้และขนาดยา celecoxib ที่ไม่เหมาะสมกับอาการของผู้ป่วย**

ในผู้ป่วยรายนี้มีการใช้ celecoxib เพื่อบรรเทาอาการปวด ซึ่งที่ซองยาเขียนว่า “ลดการอักเสบของกล้ามเนื้อ” หากพิจารณาจากข้อบ่งใช้ของยาที่ขึ้นทะเบียนไว้[75] เห็นได้ว่าไม่มีข้อบ่งใช้ตามที่ระบุไว้ที่ฉลากยา หากจะเทียบเคียงให้ใช้ยากับผู้ป่วยรายนี้ได้ ข้อบ่งใช้ที่ใกล้เคียงที่สุดคือกรณี moderate pain (ดูข้อความซึ่งเป็นข้อบ่งใช้ของ celecoxib ในกรอบด้านล่าง)

**Indications**

- ankylosing spondylitis
- bone pain
- colorectal adenoma prophylaxis †
- dental pain
- dysmenorrhea
- familial adenomatous polyposis
- headache
- juvenile rheumatoid arthritis (JRA)/juvenile idiopathic arthritis (JIA)
- moderate pain
- osteoarthritis
- rheumatoid arthritis
- severe pain

† non-FDA-approved indication

การให้ celecoxib ในข้อบ่งใช้ moderate pain มีขนาดยาดังนี้[75]

**For the treatment of acute moderate pain (e.g., bone pain, dental pain, headache, and orthopedic surgical pain) and dysmenorrhea:**
Oral dosage:
*Adults:* 400 mg PO initially, then followed by an additional 200 mg PO on the first day, if needed. On subsequent days, 200 mg PO twice daily, as needed. Consider starting celecoxib at half the lowest recommended dose in patients who are poor CYP2C9 metabolizers (see Pharmacokinetics).

หมายความว่าควรสั่ง celecoxib (200 mg) 2 เม็ด stat dose หลังจากนั้นอาจให้ซ้ำอีกในวันแรกอีก 1 เม็ด หากยังมีอาการปวด และในวันถัดไปจึงให้ยาในขนาด 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ขนาดยาที่ระบุที่ซองยาจึงไม่สอดคล้องกับข้อบ่งใช้ จึงอาจไม่ได้ประสิทธิผลตามต้องการ ความคุ้มค่าจากการใช้ยาย่อมไม่เกิดขึ้น

หมายเหตุ โปรดสังเกตว่าข้อบ่งใช้ของ moderate pain ที่ระบุไว้ ไม่ได้กล่าวถึงการเจ็บปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) แต่อย่างใด (โปรดดูข้อบ่งใช้ของ ibuprofen ด้านขวามือ)

**ข้อบ่งใช้ของ ibuprofen ซึ่งเป็นทางเลือกที่เหมาะสมกว่า celecoxib**

เมื่อเปรียบเทียบข้อบ่งใช้ของ ibuprofen[76] (เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี ก) กับข้อบ่งใช้ของ celecoxib เห็นได้ว่า ibuprofen มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บปวดกล้ามเนื้อ (แสดงว่ามีงานวิจัยที่ยืนยันประสิทธิผลของยาทำให้ขึ้นทะเบียนได้ในข้อบ่งใช้นี้) ทั้งยังมีค่าใช้จ่ายต่ำกว่า celecoxib มาก ibuprofen จึงเป็นทางเลือกที่เหมาะสมและคุ้มค่ากว่า celecoxib อย่างชัดเจนสำหรับบรรเทาอาการเจ็บปวดทั่วไปที่พบในชีวิตประจำวัน

**For the treatment of mild pain to moderate pain including dental pain, bone pain†, arthralgia, myalgia including minor aches and pains due to colds, flu, and sore throat:**
Oral dosage:
*Adults and adolescents:* 400 mg PO every 4—6 hours as needed. Doses greater than 400 mg have not provided greater relief of pain.

## ความไม่คุ้มค่าอันเนื่องมาจากการใช้ยาอย่างซ้ำซ้อน

นส.เยาวลักษณ์ ยังได้รับยาเพื่อบรรเทาอาการปวดอีกหนึ่งรายการนอกเหนือจาก celecoxib คือ Norgesic® เพื่อ "ช่วยแก้ปวด คลายกล้ามเนื้อ" ทั้งยังได้รับยา Danzen® ซึ่งระบุที่ฉลากยาว่า "ลดการอักเสบ ลดบวม" การจ่ายยาในลักษณะนี้จัดเป็น**การจ่ายยาอย่างซ้ำซ้อน (polypharmacy)** ซึ่งทำให้เสียค่าใช้จ่ายโดยเปล่าประโยชน์ (ดูรายละเอียดด้านล่าง)

หมายเหตุ โปรดสังเกตว่าที่แผงยา Norgesic® (รูปในหน้า ข-20) รวมทั้งที่ซองยา ไม่มีข้อความใดที่บอกให้ผู้ใช้ยารู้ได้ว่ามี paracetamol เป็นส่วนประกอบคงมีแต่ข้อความบอกสรรพคุณยาว่าเป็น muscle relaxant with analgesic เท่านั้น จึงมีหลายกรณีที่แพทย์สั่ง paracetamol ซ้ำซ้อนกับ Norgesic® หรือผู้ป่วยกิน paracetamol เพิ่มเติมด้วยตนเอง ในปัจจุบันหลังจากบริษัทผู้ผลิตได้รับคำทักท้วง จึงมีการเพิ่มเติมข้อความต่างๆ บนแผงยา แต่ตัวอักษรยังมีขนาดเล็กและอ่านได้ยาก (ดูรายละเอียดเกี่ยวกับการทบทวนทะเบียนยาคลายกล้ามเนื้อที่มี paracetamol เป็นส่วนประกอบ ในหน้า ข-24)

### คำจำกัดความของการใช้ยาอย่างซ้ำซ้อน

การใช้ยาอย่างซ้ำซ้อน (polypharmacy) หมายถึงการใช้ยาหลายชนิดร่วมกันเพื่อการป้องกัน บรรเทาอาการหรือรักษาโรค โดยไม่มีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนให้ใช้ยาหลายชนิดนั้นร่วมกัน

ตามข้อมูลขององค์การอนามัยโลก การใช้ยาอย่างซ้ำซ้อนเป็นปัญหาการใช้ยาอย่างไม่สมเหตุผลที่พบได้บ่อยที่สุดแบบหนึ่ง[95]

จากตัวอย่างของนส.เยาวลักษณ์ข้างต้น เมื่อมีการสั่ง NSAID (celecoxib) เพื่อ "ลดการอักเสบของกล้ามเนื้อ" แล้ว อาการปวดกล้ามเนื้อและการบวมของเนื้อเยื่อก็ควรได้รับการบรรเทา โดยไม่ต้องสั่งยาคลายกล้ามเนื้อ + ยาแก้ปวด (Norgesic®) และ ยา "ลดการอักเสบลดบวม" Danzen® รวมทั้ง topical NSAID เพิ่มเติมไปอีก

ข้อควรปฏิบัติที่สำคัญประการหนึ่ง ซึ่งจะนำไปสู่การใช้ยาอย่างคุ้มค่าสมเหตุผล คือ**การหลีกเลี่ยงการใช้ยาอย่างซ้ำซ้อน**

### สาเหตุที่ทำให้มีการใช้ยาอย่างซ้ำซ้อน และปัญหาที่ตามมา

ในเวชปฏิบัติทั่วไป มีแพทย์จำนวนหนึ่งนิยมสั่งยาหลายชนิดต่อ 1 อาการที่เป็น complaint ของผู้ป่วย ดังเช่นกรณีของนส.เยาวลักษณ์ข้างต้น ทั้งนี้อาจเนื่องจากความประสงค์ดีที่ต้องการให้แน่ใจว่าอาการหรือโรคของผู้ป่วยจะได้รับการบรรเทา ทั้งที่ในความเป็นจริงการใช้ยาที่มีประสิทธิผลเพียงขนานเดียวก็ควรจะเพียงพอ (หรือในบางกรณีอาจไม่จำเป็นต้องใช้ยาเลย) การกระทำเช่นนี้ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาหลายชนิดในแต่ละครั้งที่ไปพบแพทย์ ที่เรียกว่า polypharmacy ซึ่งย่อมส่งผลต่อค่าใช้จ่ายและความคุ้มค่า รวมทั้งอาจมีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นในการตามแก้ผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาซ้ำซ้อนนั้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งปัญหาอันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นกับยาต่างๆ หลายชนิดที่จ่ายร่วมกัน

### วิธีแก้ปัญหาการใช้ยาอย่างซ้ำซ้อน

การแก้ปัญหาการใช้ยาอย่างซ้ำซ้อน จำเป็นที่แพทย์ต้องระลึกถึงกฎเบื้องต้นข้อแรกในการสั่งใช้ยาซึ่งระบุว่า "แพทย์ควรใช้ยาเมื่อจำเป็นจริงๆ เท่านั้น"[16] หรืออีกนัยหนึ่ง **แพทย์ควรสั่งยาเมื่อมีข้อบ่งชี้เท่านั้น**

> Medicines should be prescribed only when they are necessary, and in all cases the benefit of administering the medicine should be considered in relation to the risk involved.

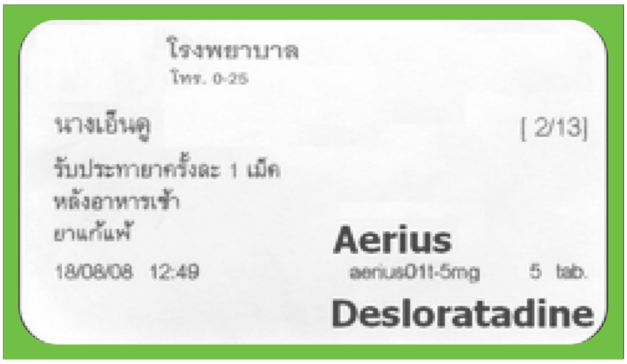
เมื่อแพทย์ใช้กฎข้างต้นในการสั่งยาผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นโดยอัตโนมัติคือ ผู้ป่วยจะได้รับยาน้อยชนิดที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ เพราะในการสั่งยาแต่ละขนานต้องชั่งน้ำหนักเสมอว่าประโยชน์จากการเพิ่มยาแก่ผู้ป่วยคุ้มค่ากับความเสี่ยงที่ผู้ป่วยอาจได้รับหรือไม่

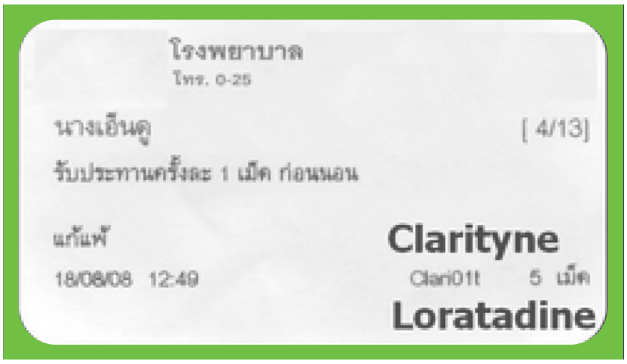
*โรงเรียนแพทย์มีหน้าที่ทบทวนกฎข้อนี้แก่นักศึกษาของตนทั้งระดับก่อนและหลังปริญญาอย่างสม่ำเสมอ* นอกจากนี้ผู้สั่งใช้ยาทุกท่านในโรงเรียนแพทย์จำเป็นต้องปฏิบัติตนเป็นตัวอย่างแก่นักศึกษาด้วย มิฉะนั้นคำสอนต่างๆ จะเป็นเพียงทฤษฎีแต่ไม่มีผู้ใดปฏิบัติอย่างจริงจังจนนำไปสู่วัฒนธรรมการจ่ายยาอย่างซ้ำซ้อนและไม่สมเหตุผลเช่นที่เป็นอยู่ในปัจจุบัน ดังตัวอย่างหลายๆ ตัวอย่างที่แสดงไว้ในหน้าถัดไป

## ตัวอย่างการใช้ยาอย่างซ้ำซ้อน (polypharmacy)

### ก. กลุ่มยาต้านฮิสทามีน

นางเอ็นดู อายุ 72 ปี ได้รับยาต้านฮิสทามีน 2 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ desloratadine และ loratadine ซึ่งจัดเป็นยาชนิดเดียวกัน ต่างกันตรงที่ desloratadine เป็น active metabolite ของ loratadine และมี potency สูงกว่า loratadine ระหว่าง 10-20 เท่า[61]



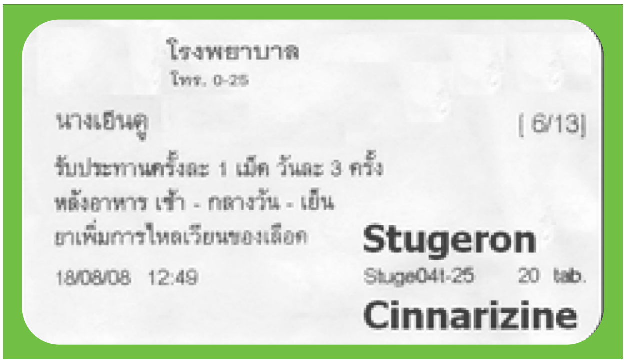



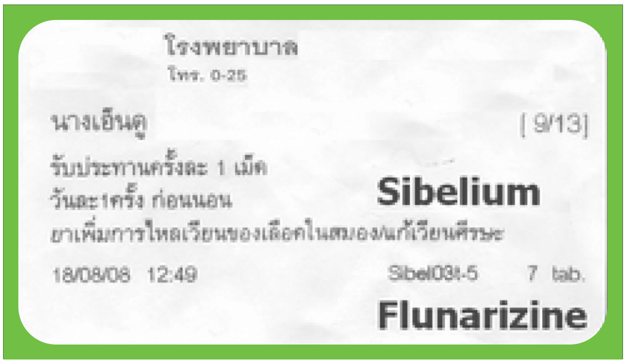

การใช้ยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกันจัดเป็นการใช้ยาอย่างซ้ำซ้อน

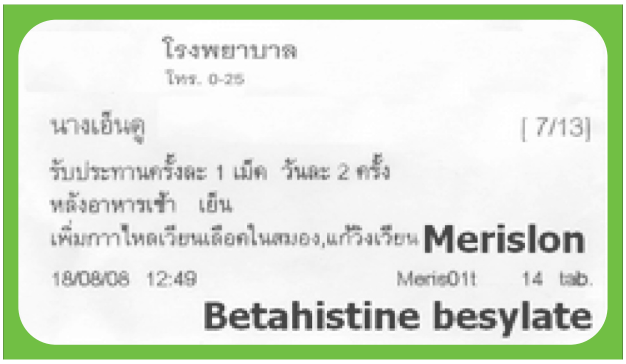
การใช้ยาต้านฮิสทามีนร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด พบได้บ่อยครั้งในใบสั่งยาทั่วไป เช่น ใช้ sedating antihistamine (chlorpheniramine, brompheniramine) ร่วมกับ non-sedating antihistamine (cetirizine, loratadine) นอกจากนั้นยังพบได้บ่อยครั้งในเด็กที่ได้รับยาน้ำแก้หวัด-แก้ไอสูตรผสม เช่นได้รับ Benadryl® cough syrup (แก้ไอ) ร่วมกับ Actifed® (แก้หวัด)

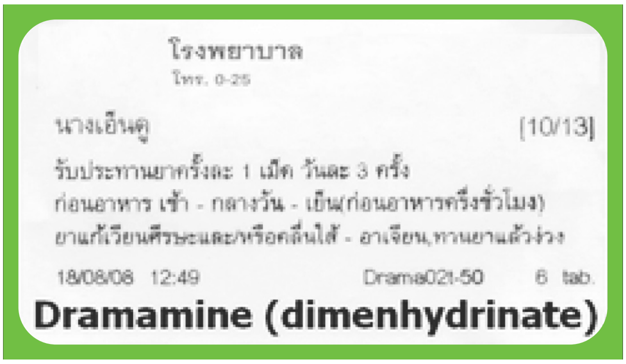
### ข. กลุ่มยาแก้เวียนศีรษะ

ผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะ มักได้ยาบรรเทาอาการเวียนศีรษะมากกว่า 1 ชนิด และบ่อยครั้งได้ยาตั้งแต่ 4 ชนิดร่วมกัน ดังแสดงในตัวอย่างฉลากยาด้านขวามือ



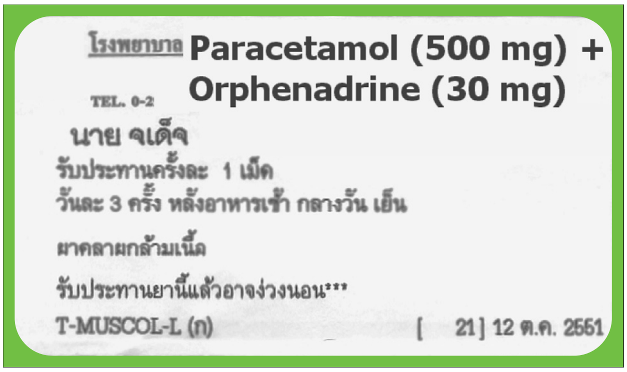



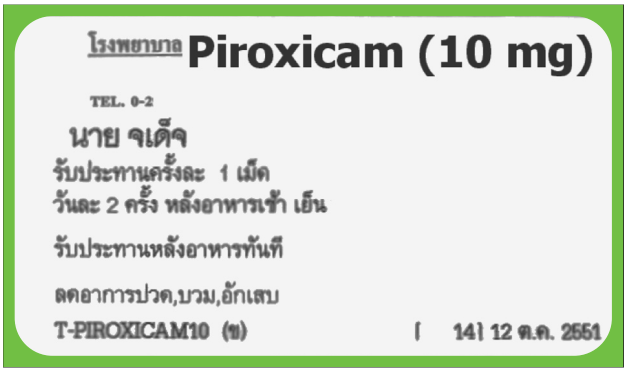




เนื่องจากยา cinnarizine และ flunarizine เป็นยากลุ่มเดียวกัน การใช้ร่วมกันจึงจัดเป็นการใช้ยาอย่างซ้ำซ้อน ที่สำคัญบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 ไม่จัดยาทั้งสองเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ด้วยมีหลักฐานว่าอาจชักนำให้เกิดอาการคล้ายพาร์กินสันได้ (cinnarizine induced parkinsonism และ flunarizine induced parkinsonism)[1, 62, 63]

**ค. กลุ่มยาแก้ปวด**

บ่อยครั้งที่แพทย์จ่ายยาแก้ปวดในกลุ่มเดียวกันอย่างซ้ำซ้อนให้กับผู้ป่วย เช่น สั่งยาที่มี paracetamol เป็นส่วนประกอบ 2 ชนิดร่วมกัน หรือสั่งใช้ NSAID สองชนิดร่วมกัน ดังตัวอย่างด้านล่าง





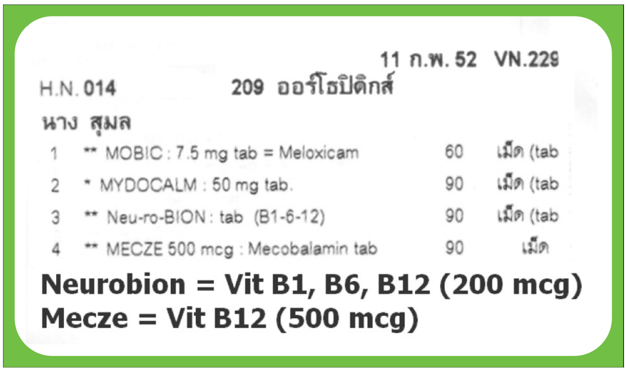
ผู้ป่วยรายนี้ได้รับยาคลายกล้ามเนื้อสูตรผสมซึ่งมี paracetamol เป็นส่วนประกอบ และยังได้รับ paracetamol (500 mg) เดี่ยวร่วมด้วย การสั่งยาลักษณะนี้พบเห็นได้ทั่วไปแม้แต่ในโรงเรียนแพทย์ ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตรายจากพิษต่อตับของ paracetamol[64] ด้วยเหตุนี้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จึงได้เริ่มดำเนินการ (ในปี พ.ศ. 2552) เพื่อทำการเพิกถอนทะเบียนยาคลายกล้ามเนื้อสูตรผสมทุกชนิดที่มี paracetamol เป็นส่วนประกอบ โดยยาคลายกล้ามเนื้อสูตรผสมกลุ่มแรกที่กรรมการยามีมติเพิกถอนทะเบียนตำรับยาไปแล้วได้แก่ยาที่มี chlorzoxazone หรือ carisoprodol เป็นส่วนประกอบ[65, 66] ตัวอย่างชื่อการค้าของยาคลายกล้ามเนื้อสูตรผสมกับ paracetamol ซึ่งเป็นที่นิยมใช้ได้แก่ Muscol®, Norgesic® และ Parafon Forte® เป็นต้น

จากฉลากยาข้างต้น ผู้ป่วยได้รับ floctafenine ซึ่งเป็น NSAID ในกลุ่ม anthranilic acid derivative[67] ซึ่งจัดเป็นยาควบคุมพิเศษมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2534[68] ร่วมกับ piroxicam ซึ่งเป็น NSAID ในกลุ่ม enolic acid derivative[69] มีรายงานในกระดานถามตอบของศูนย์เภสัชสนเทศ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์[70] โดยเภสัชกรโรงพยาบาลในเขตกรุงเทพมหานคร ที่ระบุว่าพบการใช้ floctafenine ร่วมกับ NSAID บ่อยครั้ง เช่นใช้ร่วมกับ diclofenac, meloxicam หรือ celecoxib ทั้งที่หลักฐานทางวิชาการไม่สนับสนุนให้ใช้ NSAID มากกว่า 1 ชนิดร่วมกัน[64, 70, 71, 72] อนึ่ง practice ดังกล่าวในประเทศไทยได้ดำเนินมาเป็นเวลานานซึ่งมีรายงานการใช้ NSAID ร่วมกัน 2 ชนิดสูงถึงร้อยละ 29.71 (93 จาก 313 ใบสั่งยาที่ศึกษาในแผนกอายุรกรรมของโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง)[73] โดยพบการใช้ยาในลักษณะดังต่อไปนี้ (หมายเหตุ ยาบางชนิดไม่มีจำหน่ายอีกต่อไปแล้ว)[74] piroxicam ร่วมกับ Alaxan® (phenylbutazone + carisoprodol), Synflex® (naproxen) ร่วมกับ Skelan® (ibuprofen + paracetamol) และ Voltaren® (diclofenac) ร่วมกับ Indocid® (indomethacin)[73] ทั้งนี้มีผู้ให้ความเห็นว่าการให้ intervention โดยเภสัชกรห้องยาไม่ได้ช่วยแก้ปัญหาการใช้ NSAID combination เลย[70]

### ง. กลุ่มยาวิตามิน

มีบ่อยครั้งที่แพทย์สั่งจ่ายยาในกลุ่มวิตามินให้กับผู้ป่วยอย่างซ้ำซ้อน หรือสั่งยากลุ่มวิตามินให้กับผู้ป่วยบ่อยเกินความจำเป็น ซึ่งยาในกลุ่มนี้หลายชนิดมีราคาแพง ดังนั้นในปี พ.ศ. 2552 กรมบัญชีกลางผู้รับผิดชอบสวัสดิการการรักษาพยาบาลข้าราชการ จึงได้ประกาศใช้มาตรการงดเว้นการเบิกจ่ายค่ายาวิตามิน โดยให้เบิกจ่ายได้เฉพาะวิตามินที่บรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติเท่านั้น

**กรณีตัวอย่างการใช้วิตามินโดยไม่มีข้อบ่งชี้**


11 ก.พ. 52 VN.229
H.N. 014 209 ออร์โธปิดิกส์
นาง สุมล
1 ** MOBIC : 7.5 mg tab = Meloxicam 60 เม็ด (tab
2 * MYDOCALM : 50 mg tab. 90 เม็ด (tab
3 ** Neu-ro-BION : tab (B1-6-12) 90 เม็ด (tab
4 ** MECZE 500 mcg : Mecobalamin tab 90 เม็ด
Neurobion = Vit B1, B6, B12 (200 mcg)
Mecze = Vit B12 (500 mcg)

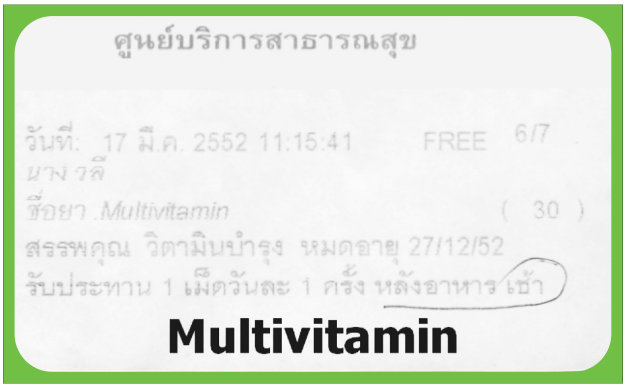
นางสุมล อายุ 78 ปี (สิทธิเบิกจ่ายข้าราชการ) ได้รับวิตามิน B12 อย่างซ้ำซ้อน จากการได้รับ Neurobion® และ Mecze® นอกจากนี้แพทย์ยังสั่งยาทุกชนิดข้างต้นด้วยชื่อการค้า ทำให้มูลค่ารวมของใบสั่งยานี้สูงกว่าที่ควรจะเป็นมาก กล่าวคือ ใบสั่งยาข้างต้นมีมูลค่ารวม 5,203 บาท โดยเป็นมูลค่าที่เกิดจากวิตามินทั้งสองชนิดรวม 3,937 บาท

ผู้ป่วยรายนี้ไปพบแพทย์เนื่องจากมีอาการปวดหลังหลังจากไปยกถังน้ำเพื่อรดน้ำต้นไม้ เมื่อพิจารณาจากข้อบ่งชี้เห็นได้ชัดเจนว่าวิตามินไม่มีประโยชน์ใดๆ ต่อผู้ป่วยที่มีอาการของ acute low back pain

การจ่ายยาแต่ละครั้งในปริมาณมากยังเป็นสาเหตุให้ค่าใช้จ่ายของใบสั่งยาใบนี้ยิ่งมีมูลค่าสูงขึ้น

**กรณีตัวอย่างการใช้วิตามินอย่างพร่ำเพรื่อ**

ศูนย์บริการสาธารณสุข
วันที่: 17 มี.ค. 2552 11:15:41 FREE 4/7
นาง วลี
ชื่อยา Vitamin B1-6-12 ( 30 )
สรรพคุณ วิตามินบำรุงประสาท หมดอายุ 26/09/5
รับประทาน 1 เม็ดวันละ 1 ครั้ง หลังอาหาร เช้า
Vitamin B1-6-12


ศูนย์บริการสาธารณสุข
วันที่: 17 มี.ค. 2552 11:15:41 FREE 6/7
นาง วลี
ชื่อยา Multivitamin ( 30 )
สรรพคุณ วิตามินบำรุง หมดอายุ 27/12/52
รับประทาน 1 เม็ดวันละ 1 ครั้ง หลังอาหาร เช้า
Multivitamin

นางวลี อายุ 72 ปี (ผู้ป่วยได้รับการรักษาพยาบาลฟรีจากสถานพยาบาลสังกัดกรุงเทพมหานคร) ได้รับวิตามิน B อย่างซ้ำซ้อน เพราะในวิตามินรวม (multivitamin) มักมีวิตามิน B หลายชนิดเป็นส่วนประกอบอยู่แล้ว นอกจากนี้สถานพยาบาลแห่งนี้ยังระบุให้วิตามิน B1-6-12 เป็น "วิตามินบำรุงประสาท" และ multivitamin เป็น "วิตามินบำรุง" ซึ่งควรตั้งคำถามว่าวิตามินบีหลากหลายชนิดใน multivitamin ทำหน้าที่เป็น "วิตามินบำรุงประสาท" ได้ด้วยหรือไม่

การใช้ยาอย่างซ้ำซ้อนเกิดขึ้นได้กับยาทุกกลุ่ม ซึ่งยิ่งหากเป็นยาราคาแพง ความสูญเปล่าจากการใช้ยาเหล่านั้นยิ่งเพิ่มสูงขึ้น และมีหลักฐานว่าความพยายามในการแก้ปัญหาการใช้ยาซ้ำซ้อนโดยเภสัชกรห้องยาไม่บังเกิดผล[70] ดังนั้นทางออกของการแก้ปัญหาอาจต้องฝากความหวังไว้ที่การปรับปรุงหลักสูตรแพทยศาสตร์ ทั้งระดับก่อนและหลังปริญญาของโรงเรียนแพทย์ทุกแห่งในประเทศไทย ให้มีมาตรฐานเดียวกันในการผลิตแพทย์ที่มีความรู้ เจตคติ และพฤติกรรม ในการสั่งใช้ยาทุกชนิดได้อย่างคุ้มค่าสมเหตุผล เนื่องจากการทุ่มเทความพยายามเพื่อแก้ปัญหาในภายหลังจะกระทำให้เกิดผลได้ยากเนื่องจากมีองค์ประกอบภายนอกหลายประการที่อาจชักจูงให้แพทย์สั่งใช้ยาอย่างไม่คุ้มค่า

## ตัวอย่างการพิจารณาความคุ้มค่าของยาอื่นนอกเหนือจาก COX-2 inhibitor

ในการจัดทำบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP) ได้ทำงานประสานอย่างใกล้ชิดกับคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยทำการศึกษาความคุ้มค่าของยาที่มีผลกระทบสูงต่อค่าใช้จ่ายของระบบสุขภาพ และนำเสนอผลการวิจัยหลายชิ้นเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของคณะอนุกรรมการฯ ตัวอย่างเช่น

### ก. ยากลุ่ม statin[98]

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และได้ทำการวิเคราะห์แบบ meta-analysis พบว่า simvastatin สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันได้ดีที่สุด โดยมีค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR – Relative Risk) เท่ากับ 0.58 (0.51-0.65) รองลงมาจะเป็น atorvastatin 0.59 (0.51-0.71) และ pravastatin 0.74 (0.66-0.83) โดย rosuvastatin ไม่พบการศึกษาที่มีการวัดผลลัพธ์ด้าน clinical outcome ส่วน fluvastatin ค่าผลลัพธ์ของยาที่ได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

หมายเหตุ เพื่อความกระชับ บทความนี้จะเสนอข้อมูลเปรียบเทียบระหว่าง simvastatin (generic) กับ atorvastatin (original) เป็นสำคัญ

การวิจัยนี้ใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ชนิด Markov model เพื่อประเมินต้นทุนประสิทธิผลการใช้ยากลุ่ม statin ชนิดต่างๆ ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิ (primary prevention) ในเพศชายที่มีความเสี่ยงตั้งแต่ร้อยละ 30 ใน 10 ปี และในเพศหญิงที่มีความเสี่ยงระหว่างร้อยละ 15-20 ใน 10 ปี เทียบกับการไม่ได้ยา โดยใช้ต้นทุนค่ายาต่อไปนี้ในการคำนวน simvastatin (generic) 10 มิลลิกรัม ที่ราคา 0.72 บาทต่อเม็ด และ atorvastatin (original) 10 มิลลิกรัม ที่ราคา 36.59 บาทต่อเม็ด

พบว่า มีเพียง simvastatin (generic) เท่านั้นที่มีความคุ้มค่าตาม threshold ที่ไม่เกิน 100,000 บาทต่อจำนวนปีชีพที่มีสุขภาพดี (QALY) สำหรับเพศชาย (ตารางที่ 6) ส่วนในเพศหญิงซึ่งไม่มีประชากรกลุ่มศึกษาที่มีความเสี่ยงในระดับ $\geq$ 30% และ 20-30% จึงต้องใช้กลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงระหว่าง 15-20% พบว่า มีต้นทุนประสิทธิผลที่เกินกว่า 100,000 บาท/QALY ไปเล็กน้อย (ตารางที่ 7)

สำหรับ atorvastatin พบว่า มีต้นทุนประสิทธิผลสูงกว่า simvastatin (generic) มาก และเกินกว่าค่า threshold ไป 6 และ 9 เท่า ในเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ (ตารางที่ 8)

หากพิจารณาผลกระทบด้านภาระการคลัง (budget impact analysis) พบว่า การให้ simvastatin (generic) แก่ผู้มีความเสี่ยงต่อการเกิด coronary heart disease ตั้งแต่ 30% ขึ้นไปจะมีภาระการคลังที่ไม่มากนัก แต่เมื่อให้ยากับผู้ป่วยที่ระดับความเสี่ยงลดลง ได้แก่ ความเสี่ยงระหว่าง 20-30% และ 15-20% ภาระการคลังจะเพิ่มขึ้นเป็น 3 เท่า และ 15 เท่าตามลำดับ เนื่องจากฐานของผู้ป่วยที่ต้องให้การรักษามีเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 9)

**ตารางที่ 6** ต้นทุนประสิทธิผลของ simvastatin (generic) เทียบกับการไม่ให้ยาในเพศชายที่มีความเสี่ยงระดับต่างๆ ใน 10 ปี

| กลุ่มผู้ป่วย | ระดับความเสี่ยง | ต้นทุน (ล้านบาท) | ประสิทธิผล (QALY) | ต้นทุนประสิทธิผล |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $\geq$ 30% | 2,053 | 23,385 | 87,781 |
| 2 | 20-30% | 6,961 | 56,707 | 122,757 |
| 3 | 15-20% | 10,863 | 71,965 | 150,953 |
| 4 | 10-15% | 29,370 | 164,453 | 178,593 |
| 5 | 5-10% | 67,724 | 307,983 | 219,896 |
| 6 | 2.5-5% | 119,570 | 419,370 | 285,117 |
| 7 | < 2.5% | 395,256 | 874,745 | 451,852 |

**ตารางที่ 7** ต้นทุนประสิทธิผลของ simvastatin (generic) เทียบกับการไม่ให้ยาในเพศหญิงที่มีความเสี่ยงระดับต่างๆ ใน 10 ปี

| กลุ่มผู้ป่วย | ระดับความเสี่ยง | ต้นทุน (ล้านบาท) | ประสิทธิผล (QALY) | ต้นทุนประสิทธิผล |
|---|---|---|---|---|
| 1 | ≥ 30% | - | - | - |
| 2 | 20-30% | - | - | - |
| 3 | 15-20% | 25,935 | 189,406 | 136,928 |
| 4 | 10-15% | 36,444 | 245,566 | 148,408 |
| 5 | 5-10% | 76,707 | 428,992 | 178,807 |
| 6 | 2.5-5% | 110,406 | 460,724 | 239,636 |
| 7 | < 2.5% | 513,884 | 1,278,299 | 402,006 |

**ตารางที่ 8** ต้นทุนประสิทธิผลของ atorvastain (original) เทียบกับการไม่ให้ยาในเพศชายและเพศหญิงที่มีความเสี่ยงระดับต่างๆ ใน 10 ปี

| กลุ่มผู้ป่วย | ระดับความเสี่ยง | ต้นทุน (ล้านบาท) | ประสิทธิผล (QALY) | ต้นทุนประสิทธิผล |
|---|---|---|---|---|
| เพศชาย | ≥ 30% | 12,236 | 18,184 | 672,904 |
| เพศหญิง | 15-20% | 147,819 | 160,912 | 918,634 |

**ตารางที่ 9** ภาระการคลังที่เพิ่มขึ้นจากการให้การรักษาโดยใช้ simvastatin (generic) เป็นเวลา 1 ปี ในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงต่างๆ*

| กลุ่มผู้ป่วย | ระดับความเสี่ยง | ภาระการคลังที่เพิ่มขึ้น (ล้านบาท) | | รวม (ล้านบาท) |
|---|---|---|---|---|
| | | เพศชาย | เพศหญิง | |
| 1 | ≥ 30% | 463 | - | 463 |
| 2 | 20-30% | 1,360 | - | 1,360 |
| 3 | 15-20% | 1,986 | 4,899 | 6,885 |
| 4 | 10-15% | 4,535 | 5,221 | 9,756 |
| 5 | 5-10% | 7,898 | 8,369 | 16,267 |
| 6 | 2.5-5% | 11,269 | 9,790 | 21,059 |
| 7 | <2.5% | 29,521 | 36,003 | 65,524 |

**เทียบกับภาวะปัจจุบันที่ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มได้รับยาเพียงร้อยละ 1-3*

เห็นได้ชัดเจนจากตารางที่ 9 ว่าการทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาได้อย่างทั่วถึงโดยใช้ generic simvastatin ที่มีราคาถูกมาก ยังเป็นภาระการคลังต่อประเทศอย่างมหาศาล การใช้ยาอื่นที่มีความคุ้มค่าน้อยกว่า (ประสิทธิผลใกล้เคียงกันหรือต่ำกว่า แต่ราคาแพงกว่าหลายเท่า) ได้แก่ atorvastatin, pravastatin, fluvastatin และ rosuvastatin จึงไม่สมเหตุผล

แพทย์ควรสั่งใช้ simvastatin อย่างคุ้มค่า ด้วยการพิจารณาข้อบ่งใช้อย่างมีหลักเกณฑ์ กล่าวคือ ก่อนการให้ยามีการคำนวณความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจใน 10 ปีของผู้ป่วยที่ประสงค์จะให้ยาแบบป้องกันปฐมภูมิ และให้ยากับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อ coronary heart disease ตั้งแต่ร้อยละ 30

อนึ่ง หากใช้เกณฑ์ตาม NICE guidance ประเทศอังกฤษ[99] ซึ่งแนะนำให้ใช้ยาเมื่อผู้ป่วยมีความเสี่ยงตั้งแต่ 20% ขึ้นไป จะมีต้นทุนประสิทธิผล (ตารางที่ 6 และ 7) และภาระการคลังที่เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 9) แต่ยังอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ทั้งนี้ NICE guidance ระบุให้ใช้ simvastatin เป็น drug of choice เนื่องจากมีราคายาต่ำที่สุด (lowest acquisition cost) โดยแนะนำให้เริ่มใช้ยาในขนาด 40

มิลลิกรัมและไม่แนะนำให้ติดตามระดับของ LDL-C เป็นระยะๆ (repeat lipid measurement is unnecessary) เนื่องจากการให้ยาในการป้องกันแบบปฐมภูมิ ตาม NICE guidance ไม่จำเป็นต้องกำหนดเป้าหมายของ LDL-C

> A target for total cholesterol or low-density lipoprotein (LDL) cholesterol is not recommended for primary prevention of cardiovascular disease.

ซึ่งมีความหมายว่า เมื่อให้ยาป้องกันแบบปฐมภูมิในขนาดที่เหมาะสม (effective dose) แล้ว แม้ LDL-C จะยังคงสูงอยู่ก็จะไม่มีการปรับขนาดยาหรือเพิ่มยาอื่นเข้าไปอีก เพราะจะไม่เกิดความคุ้มค่า และการตรวจ LDL-C เป็นระยะๆ จะยิ่งเพิ่มค่าใช้จ่ายในการป้องกันแบบปฐมภูมิ ทำให้ความคุ้มค่าในการป้องกันยิ่งลดลง

ตามเกณฑ์ของสหรัฐอเมริกา จะเริ่มให้ยาลดไขมันใน primary prevention เมื่อผู้ป่วยมีความเสี่ยงมากกว่า 10%[100] ซึ่งจัดว่ามีความคุ้มค่าตาม threshold ของสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีค่าใช้จ่ายต่อ QALY gain เท่ากับ $42,500 (ประมาณหนึ่งล้านห้าแสนบาท)[101]

หากประเทศไทยใช้เกณฑ์ตามสหรัฐอเมริกา และลดต้นทุนลงด้วยการใช้ simvastatin (generic) จะมีต้นทุนประสิทธิผลต่อ QALY gain ไม่เกิน 2 เท่าของ GDP (ตารางที่ 6 และ 7) ซึ่งยังอาจมีความคุ้มค่าอยู่ แต่จะมีภาระการคลังเพิ่มขึ้นประมาณหนึ่งหมื่นล้านบาทต่อปี และหากมีการใช้ยากลุ่มที่มีราคาแพงจะมีภาระการคลังเพิ่มขึ้นเป็นหลักแสนล้านบาท ซึ่งเกินกว่าความสามารถในการจ่ายของประเทศ

โปรดสังเกตว่าการลด LDL-C ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ (ต่ำกว่า 160 mg/dL) มีผลต่อ Framingham score[102] น้อยกว่าการงดสูบบุหรี่ร่วมกับการออกกำลังกายเพื่อเพิ่ม HDL-C ร่วมกับการควบคุมความดันเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ ดังนั้นการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิจึงไม่ควรให้ความสนใจเฉพาะการให้ยาลดไขมันแต่เพียงประการเดียว

ข้อเท็จจริงที่ควรตระหนักก็คือ มากกว่าร้อยละ 90 ของประชากรไทยที่มีปัญหาไขมันสูงในเลือดยังคงไม่ได้รับการรักษา (ดูหมายเหตุในตารางที่ 9) แพทย์จึงควรให้ความสำคัญกับการแก้ปัญหาการเข้าไม่ถึงยาในผู้ป่วยเหล่านี้อย่างจริงจัง ด้วยการตรวจคัดกรองเพื่อค้นหาผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ให้คำแนะนำในการปฏิบัติตน และให้ยา simvastatin แก่ผู้ป่วยที่เข้าข่ายต้องใช้ยา โดยงดเว้นการใช้ statin ที่มีราคาแพง เพื่อให้ใช้งบประมาณที่มีได้อย่างคุ้มค่ามากที่สุด อันเป็นเงื่อนไขสำคัญในการให้บริการสาธารณสุขที่จำเป็นแก่ประชาชนได้อย่างทั่วถึง

เนื่องจากการใช้ simvastatin (generic) มีความคุ้มค่าเหนือกว่าการใช้ statin ที่มีราคาแพงอย่างชัดเจน ประเทศต่างๆ ทั่วโลก จึงได้ออกมาตรการต่างๆ เพื่อจำกัดหรืองดเว้นการใช้ statin ที่มีราคาแพงเหล่านี้อย่างจริงจัง ตัวอย่างเช่น

- ในปี ค.ศ. 2002 ประเทศออสเตรียได้ออกมาตรการให้ใช้ atorvastatin ได้เฉพาะเมื่อผู้ป่วยใช้ simvastatin (generic) แล้วยังไม่สามารถควบคุมไขมันได้ตามเป้าหมาย ส่งผลให้ปริมาณการใช้ atorvastatin ลดลงจากร้อยละ 36.5 ของปริมาณการใช้ statin ทั้งหมดในปี ค.ศ. 2002 เป็นร้อยละ 10.7 ช่วยลดค่าใช้จ่ายต่อวันของยาในกลุ่มนี้ลงได้ประมาณร้อยละ 60 ส่งผลให้ใช้งบประมาณลดลง แม้ว่าจะมีการใช้ยาในกลุ่มลดไขมันเพิ่มขึ้นก็ตาม[126]
- ประเทศเดนมาร์กกำหนดให้ใช้ statin ที่มีราคาประหยัดเป็นยาขนานแรกในการรักษาภาวะไขมันสูง และจัดให้เป็นยาที่ให้เบิกได้โดยไม่มีเงื่อนไข (general reimbursement) โดยจัดให้ atorvastatin เป็นยาที่ให้เบิกได้โดยมีเงื่อนไข (conditional reimbursement) กล่าวคือ ให้เบิกได้ต่อเมื่อใช้ยาในกลุ่มแรกไม่ได้หรือไม่ได้ผล ต่อมาในเดือนสิงหาคม 2008 คณะกรรมการพิจารณาการเบิกจ่ายค่ายาในระบบสวัสดิการของเดนมาร์ก (Danish reimbursement committee) ได้ปฏิเสธคำขอเปลี่ยนแปลงสถานะของยา atorvastatin ไปสู่สถานะยาที่เบิกได้โดยไม่มีเงื่อนไข โดยให้เหตุผลว่าราคาของ atorvastatin ไม่สมกับคุณค่าในการรักษา และผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถใช้ยาในกลุ่มเดิมรักษาได้อย่างพอเพียงแล้ว[127]

> As regards general reimbursement, the Committee finds that the price of treatment of the medicinal product is not in a reasonable relation with its therapeutic value, when Zarator® (atorvastatin) is compared to treatment with the statins eligible for general reimbursement. This applies to the majority of patients, who can be treated adequately with the statins eligible for general reimbursement.

● ในปี ค.ศ. 2005 รัฐบาลเยอรมนี ได้ประกาศราคากลาง (reference pricing) ของยาในกลุ่ม statin โดยกำหนดเพดานค่ายาของยาในกลุ่มนี้เพื่อการเบิกจ่ายในระบบประกันสุขภาพ และกำหนดให้ผู้ป่วยจ่ายเงินส่วนต่างหากค่ายามีราคาสูงกว่าราคาที่กำหนด ส่งผลให้แพทย์เปลี่ยนยาในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เคยใช้ atorvastatin ไปเป็น simvastatin (generic) เนื่องจากบริษัทไม่ยอมลดราคายาลง อนึ่งประเทศต่างๆ ในยุโรปหลายประเทศต่างใช้นโยบายตั้งราคากลางทั้งสิ้น เช่น เบลเยี่ยม เดนมาร์ก ฝรั่งเศส อิตาลี และเนเธอร์แลนด์ แต่จะกำหนดราคากลางกับกลุ่มยาที่หมดสิทธิบัตรแล้ว ครั้งนี้เป็นครั้งแรกที่รัฐบาลเยอรมนีดำเนินนโยบายประกาศราคากลางกับยาที่ยังไม่หมดสิทธิบัตร บริษัทผู้จำหน่าย atorvastatin จึงทำการรณรงค์อย่างแข็งขัน ในการต่อต้านการกำหนดราคากลางครั้งนี้ของรัฐบาลเยอรมนี การรณรงค์ดังกล่าวของบริษัทได้ถูกวิพากย์วิจารณ์อย่างกว้างขวาง[128]

The imposition of reference pricing has dramatically altered the German statin market, and atorvastatin (Pfizer's Sortis) has been the main casualty. Pfizer has refused to cut the price of Sortis and has actively campaigned against the reference pricing of its drug, a strategy that has provoked widespread criticism. Other manufacturers affected by this policy have cut their prices to reference price levels. However, because these prices are still much higher than generics prices, the branded statins have lost ground to generic simvastatin products-a trend that began in 2003. Physicians have switched most patients who had been taking atorvastatin to simvastatin.

● ในเดือนมิถุนายน 2005 ประเทศนอร์เวย์ได้ประกาศนโยบายให้ใช้ simvastatin (generic) เป็น drug of choice ในการเบิกจ่ายในระบบประกันสุขภาพ โดยกำหนดให้แพทย์สั่งจ่าย simvastatin ให้กับผู้ป่วยใหม่ทุกราย ส่วนผู้ป่วยเก่าที่ใช้ยากลุ่มนี้ให้แพทย์เปลี่ยนไปใช้ statin ในครั้งแรกที่ผู้ป่วยกลับไปพบแพทย์ และให้ดำเนินการให้เสร็จสิ้นภายในระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี นับจากวันประกาศนโยบาย นอกจากนี้ยังกำหนดให้การสั่งใช้ statin ชนิดอื่นจำเป็นต้องมีหลักฐานทางการแพทย์สนับสนุนอย่างชัดเจน โดยให้แพทย์บันทึกเหตุผลไว้ในประวัติของผู้ป่วย พบว่าภายใน 1 ปีตามที่กำหนด ร้อยละ 39 ของผู้ป่วยที่เคยใช้ atorvastatin ถูกเปลี่ยนไปใช้ simvastatin และร้อยละ 92 ของผู้ป่วยรายใหม่ได้รับ simvastatin ทำให้รัฐประหยัดค่ายาไปได้ ประมาณ 750 ล้านบาท ทั้งที่มีจำนวนผู้ป่วยใช้ยาลดไขมันเพิ่มขึ้นก็ตาม[129]

According to the new reimbursement regulations, all new users of statins should be prescribed simvastatin and present statin users switched to simvastatin at their first medical visit and within a 1-year transition period. Prescribing of other statins should be reserved for individuals only with solid medical reasons, including pharmacokinetic and/or interaction considerations. Physicians should clearly indicate the reasons for using other statins in the medical records. Norway is the first country to introduce such national restrictions on statin prescribing.

● ในประเทศอังกฤษ บทบรรณาธิการของวารสาร BMJ (British Medical Journal) ในเดือนมิถุนายน 2006[130] ได้เรียกร้องให้แพทย์ในประเทศอังกฤษปฏิบัติตามคำแนะนำของ NICE (The National Institute for Health and Clinical Excellence) ในการสั่งจ่าย simvastatin เป็นยาขนานแรกแทนการใช้ atorvastatin ซึ่งจะช่วยประหยัดเงินไปได้มากกว่า 2,000 ล้านปอนด์ในระยะเวลา 5 ปี (ประมาณ 111,000 ล้านบาท) โดยระบุว่าการเปลี่ยนยาจาก atorvastatin 10 หรือ 20 มิลลิกรัม ไปเป็น simvastatin 40 มิลลิกรัม จะไม่ส่งผลแตกต่างต่อสุขภาพของประชาชน เนื่องจากความแตกต่างที่สำคัญระหว่าง atorvastatin และ simvastatin มีเพียงประการเดียวคือราคา[130]

For every new patient treated with simvastatin 40 mg rather than atorvastatin 10 mg or 20 mg the NHS saves £921-£1352 over five years-which means that 5-6 times as many people in primary care or 18-24 times as many people in hospital could be treated for the same cost. The only important difference between atorvastatin 10 mg and 20 mg and

simvastatin 40 mg is cost. Changing the million patients who currently take atorvastatin 10 mg or 20 mg to simvastatin 40 mg should have no effect on health but would save £1.1bn over five years, and using simvastatin for the 1.6 million new prescriptions required to comply with the new NICE guidelines would save a further £950m over five years: a total saving of £2bn.

สำหรับประเทศไทย ได้ใช้นโยบายบัญชียาหลักแห่งชาติเป็นเครื่องมือในการส่งเสริมให้แพทย์สั่งใช้ simvastatin เป็นยาขนานแรก โดยในระยะแรก (พ.ศ. 2547) ได้กำหนดหลักเกณฑ์ให้ใช้ atorvastatin 10 และ 20 มิลลิกรัม (บัญชี ง) ได้เมื่อใช้ simvastatin (บัญชี ก) ไม่ได้หรือไม่ได้ผล และได้เพิ่มความเข้มงวดของมาตรการขึ้นในปี พ.ศ. 2552 ด้วยการคัด atorvastatin ออกจากบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากมีหลักฐานที่ชัดเจนขึ้นว่ายาทั้งสองไม่แตกต่างกัน และเฉพาะ simvastatin (generic) เท่านั้นที่มีความคุ้มค่า แม้มาตรการดังกล่าวอาจได้ผลช่วยลดการใช้ atorvastatin ลงได้ในระบบหลักประกันสุขภาพและประกันสังคม แต่ในระบบสวัสดิการรักษาพยาบาลข้าราชการยังคงมีการใช้ statin ที่มีราคาแพงอยู่ในอัตราสูง ซึ่งจำเป็นต้องมีมาตรการที่เหมาะสมในการแก้ไขปัญหาดังกล่าวต่อไป อนึ่งมาตรการต่างๆ จะประสบความสำเร็จได้ก็ต่อเมื่อแพทย์ผู้สั่งยาให้ความร่วมมือ อันเป็นผลมาจากความเข้าใจและมีเจตคติที่จะสั่งใช้ยาอย่างคุ้มค่า โดยมีเป้าหมายเพื่อ**สนับสนุนกองทุนในระบบหลักประกันสุขภาพหรือระบบสวัสดิการให้สามารถเบิกจ่ายค่ายาได้อย่างยั่งยืน** นั่นเอง

### ข. ยารักษาโรคกระดูกพรุน[103, 104]

เกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกในการจำแนกโรคกระดูกพรุนด้วยการวัดความหนาแน่นของกระดูกด้วยเครื่อง DXA (dual energy x-ray absorptiometry) โดยใช้ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (T-score) ระบุว่าผู้ป่วยจะมีภาวะกระดูกบาง (osteopenia) เมื่อมี T-score ระหว่าง -1 ถึง < -2.5 และจะมีภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) เมื่อมี T-score < -2.5 ซึ่งหากมีกระดูกหักร่วมด้วยจัดเป็นภาวะ severe osteoporosis ปัจจุบันประเทศไทยมีเครื่องมือดังกล่าวเพียงประมาณ 50 เครื่องทั่วประเทศ การวินิจฉัยภาวะกระดูกพรุนให้ได้อย่างแม่นยำจึงมีข้อจำกัด และนำไปสู่การใช้ยาโดยไม่มีข้อบ่งชี้ได้ง่าย

ยารักษาโรคกระดูกพรุนเป็นยาที่มีราคาสูงและส่งผลกระทบต่อค่าใช้จ่ายได้มาก เช่น จากการศึกษาโดย Weerayingyong (2006) พบว่าค่าใช้จ่ายในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในช่วง 1 ปี (ตค. 2545-กย. 2546) มีมูลค่าทั้งสิ้น 83,112,809 บาท หรือ 4.93% ของค่าใช้จ่ายทั้งหมดในโรงพยาบาล

HITAP ได้ทำการวิจัยเพื่อศึกษาความคุ้มค่าของการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุน โดยนี้ใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ชนิด Markov model และ decision tree model ภายใต้สมมุติฐานว่าผู้ป่วยทุกรายได้รับแคลเซียมและวิตามินดีร่วมด้วย ผลการศึกษาต้นทุน-ประสิทธิผลของยากลุ่ม bisphosphonate (alendronate, risedronate) แสดงไว้ในตารางที่ 10 การคำนวณใช้ต้นทุนค่ายา alendronate และ risedronate ที่ 16,255 และ 14,707 บาท/ปี ตามลำดับ โดยประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกสันหลังหักแบบปฐมภูมิ (primary prevention) คิดเป็น Relative Risk (RR) ที่ 0.57 (0.41-0.77) และ 0.65 (0.31-1.34) กระดูกสันหลังหักซ้ำ (secondary prevention) คิดเป็น RR ที่ 0.50 (0.38-0.66) และ 0.55 (0.43-0.68) กระดูกสะโพกหัก (primary prevention) คิดเป็น RR ที่ 0.58 (0.38-0.89) และ 0.65 (0.47-0.90) ตามลำดับ

**ตารางที่ 10** ต้นทุนต่อปีชีพที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น (QALY gain) ของการใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อป้องกันภาวะกระดูกหัก (primary prevention)

| อายุ | ต้นทุนต่อปีชีพที่ปรับด้วยคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น (บาท/QALY gain) | |
|---|---|---|
| | Alendronate | Risedronate |
| 45 - 49 ปี | 517,000 | 571,000 |
| 50 - 54 ปี | 438,000 | 491,000 |
| 55 - 59 ปี | 377,000 | 417,000 |
| 60 - 64 ปี | 331,000 | 366,000 |
| 65 - 69 ปี | 297,000 | 328,000 |
| >70 ปี | 280,000 | 306,000 |

จากตารางเห็นได้ว่า การใช้ยาในกลุ่มนี้สำหรับ primary prevention มีต้นทุนต่อ QALY gain เกินกว่าค่า threshold ที่ 100,000 บาท ในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ จึงจัดเป็นยาที่ยังไม่มีความคุ้มค่า ซึ่งหากจะเห็นความคุ้มค่าของยากลุ่มนี้ในประเทศไทย ยาต้องมีราคาลดลงอย่างมาก แม้ยามีราคาที่ลดลงแล้ว ก็จะยังมีความคุ้มค่ากับผู้ป่วยบางกลุ่มอายุเท่านั้น เช่นในประเทศที่มีรายได้ประชาชาติสูงอย่างประเทศอังกฤษ การให้ alendronate ในผู้หญิงอายุ 60 ปีที่เป็นโรคกระดูกพรุนเทียบกับไม่ให้การรักษา (ตารางที่ 5) ยังพบว่ามีต้นทุนประสิทธิผลสูงกว่าเกณฑ์ของความคุ้มค่าที่ 1.7 ล้านบาท/QALY gain และเริ่มจะเห็นความคุ้มค่าของยาก็ต่อเมื่อใช้ยากับผู้หญิงที่มีอายุมากขึ้น เช่น ผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ซึ่งมีประวัติหรือหลักฐานว่าเคยมีกระดูกหักจากการบาดเจ็บที่ไม่รุนแรงบริเวณสะโพกหรือกระดูกสันหลัง โดยมีความหนาแน่นของกระดูกจากการตรวจด้วยเครื่อง DXA เท่ากับหรือต่ำกว่า -2.5 SD

ยาอื่นๆ ได้แก่ raloxifene และ calcitonin nasal spray ยิ่งไม่คุ้มค่ามากยิ่งขึ้น ส่วน Vitamin K2 (menatetrenone) ไม่มีข้อมูลยืนยันประสิทธิผล

หากบรรจุ alendronate ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติและนำไปใช้กับหญิงวัยหมดประจำเดือนอายุตั้งแต่ 45 ปีทุกคนที่เป็นโรคกระดูกพรุน เพื่อป้องกันกระดูกหัก (primary prevention) จะมีภาระการคลังในปีแรกประมาณ 31,368 ล้านบาท

สำหรับ secondary prevention พบว่า การใช้ alendronate หรือ risedronate, raloxifene และ calcitonin nasal spray จะมีต้นทุนต่อ QALY gain ในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุมากกว่า 2 ล้านบาท 4 ล้านบาท และ 16 ล้านบาท ตามลำดับ ซึ่งหากจะเห็นความคุ้มค่า alendronate และ risedronate ยาจะต้องมีราคาต่ำลงเหลือเพียงประมาณร้อยละ 11 ของราคาปัจจุบัน[101] (โปรดสังเกตว่า COX-2 inhibitor รวมทั้ง atorvastatin หากจะมีความคุ้มค่าก็ควรมีราคาลดต่ำลงเหลือเพียงประมาณร้อยละ 10 ของราคาปัจจุบันด้วยเช่นกัน)

เมื่อพิจารณาถึงความคุ้มทุนและความสามารถในการจ่ายด้วยการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis) ของหน่วยงานสิทธิประโยชน์ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติจึงยังไม่บรรจุยาที่ใช้รักษาโรคกระดูกพรุน ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

**ค. ยาอื่นๆ และ health intervention**

นอกเหนือจากการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของยา statin และยารักษาโรคกระดูกพรุน ที่ได้กล่าวมาข้างต้น HITAP ยังได้ทำการวิจัยเกี่ยวกับความคุ้มค่าของยาอื่นๆ และ health intervention ต่างๆ อีกหลายรายการ[113, 114] ดังแสดงไว้ในตารางที่ 11

**หมายเหตุ** ในตารางที่ 11 ระบุว่า Antidiabetic: pioglitazone และ rosiglitazone เป็นยาที่ไม่ครอบคลุมตามสิทธิประโยชน์ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพ (no coverage) แต่ในปัจจุบัน pioglitazone ชนิด generic จัดเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ฉบับปี พ.ศ. 2551 แล้ว จึงเป็นยาที่ผู้ป่วยบัตรทองสามารถใช้ยานี้ได้ตามสิทธิ หากมีข้อบ่งชี้

**ตารางที่ 11** Cost-effectiveness league table of selected interventions in Thailand[113]

| Health Interventions | Baht/QALY (2008) | Coverage |
|---|---|---|
| Antiretroviral treatment vs. palliative care | 26,000 | Yes |
| Prevention of vertical HIV transmission (AZT + NVP) vs. null | 25,000 | Yes |
| Statin (generic) in men >30% CVD risk vs. null | 82,000 | Yes |
| Cytomegalovirus retinitis: Gancyclovir vs. palliative | 185,000 | Yes |
| Antidiabetic: Pioglitazone vs. Rosiglitazone | 211,000 | No |
| HPV vaccine at age 15 vs. Pap smear, 35-60 years old, q 5 years | 247,000 | No |
| Osteoporosis: Alendronate vs. calcium + vitamin D | 296,000 | No |
| Osteoporosis: Residronate vs. calcium + vitamin D | 328,000 | No |
| Peritoneal dialysis vs. palliative care | 435,000 | Yes |
| Hemodialysis vs. palliative care | 449,000 | Yes |
| Osteoporosis: Raloxifene vs. calcium + vitamin D | 634,000 | No |
| Osteoporosis: Calcitonin vs. calcium + vitamin D | 1,024,000 | No |
| HPV vaccine at age > 25 vs. Pap smear, 35-60 years old, q 5 years | 2,500,000 | No |
| Anemia in cancer patients: Erythropoitin vs. blood transfusion | 2,700,000 | No |
| Transtuzumab in breast cancer | 5,051,000 | No |

## ความเท่าเทียมกัน (equity) การเข้าถึงยา (accessibility) และความยั่งยืน (sustainability) ของระบบสุขภาพโดยรวม

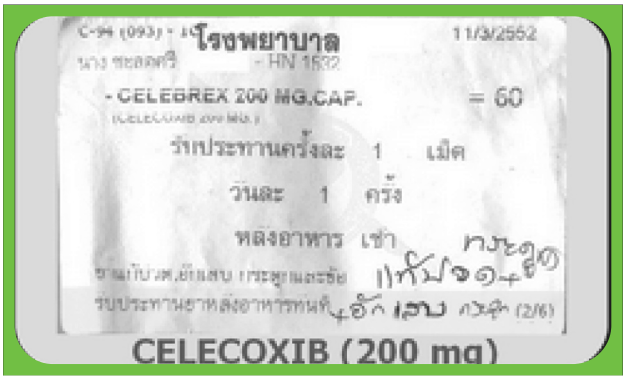
หากพิจารณาอย่างผิวเผินอาจเข้าใจได้ว่า การพิจารณาความคุ้มค่าของยาตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขเป็นการกำหนด "ราคา" ให้กับปัญหาสุขภาพและชีวิตของผู้ป่วยคล้ายกับเป็นสินค้า ซึ่งอาจไม่เหมาะสมตามเกณฑ์จริยธรรม

แต่หากพิจารณาคำจำกัดความตอนหนึ่งของการใช้ยาอย่างสมเหตุผลที่กล่าวว่า (การใช้ยาอย่างสมเหตุผล) **"เป็นการใช้ยาที่ไม่เลือกปฏิบัติ เพื่อให้ผู้ป่วยทุกคนสามารถใช้ยาได้อย่างเท่าเทียมกันและไม่ถูกปฏิเสธยาที่สมควรได้รับกองทุนในระบบประกันสุขภาพหรือระบบสวัสดิการสามารถให้เบิกจ่ายค่ายานั้นได้อย่างยั่งยืน"**[1] จะพบว่า*การพิจารณาความคุ้มค่าของยามีวัตถุประสงค์เพื่อให้ใช้งบประมาณที่มีอย่างจำกัดได้อย่างมีประสิทธิผล* ซึ่งจะนำไปสู่ผลลัพธ์ที่สำคัญอย่างน้อย 3 ประการได้แก่ 1. ผู้ป่วยได้รับยาอย่างเท่าเทียมกัน (equity) 2. ผู้ป่วยเข้าถึงยาได้อย่างทั่วถึง (accessibility) ไม่ถูกปฏิเสธยาที่สมควรได้รับ และ 3. เกิดความยั่งยืน (sustainability) กับระบบสุขภาพโดยรวม ดังนี้คือ

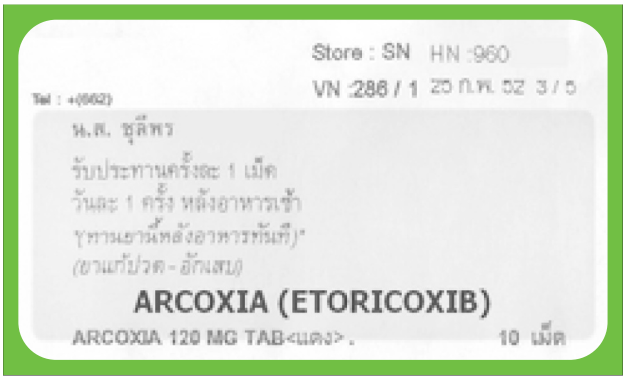
**1. การได้รับยาอย่างเท่าเทียมกัน** ปัญหาความไม่เท่าเทียมกันในการใช้ยาและการเลือกปฏิบัติ ยังคงพบเห็นได้เป็นประจำ ดังเช่นกรณี COX-2 inhibitor พบว่ามีผู้ป่วยบางกลุ่มเท่านั้นที่ได้รับยานี้เป็นประจำในข้อบ่งใช้ที่หลากหลาย ดังตัวอย่างต่อไปนี้

- ผู้ป่วยนางสุมล อายุ 78 ปี ได้รับยา meloxicam เพื่อแก้ปวดกรณีปวดหลังเฉียบพลัน (acute low back pain) (โรงพยาบาลรัฐ ในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ค่าใช้จ่ายเบิกจากสวัสดิการข้าราชการ)

- ผู้ป่วยนางชะลอศรี อายุ 65 ปี ได้รับยา celecoxib เพื่อแก้ปวดข้อกรณีข้อเข่าเสื่อม (โรงพยาบาลรัฐ นอกสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ค่าใช้จ่ายเบิกจากสวัสดิการข้าราชการ)




- ผู้ป่วยน.ส.ชุลีพร อายุ 32 ปีได้รับยา etoricoxib เพื่อแก้ปวดศีรษะ (โรงพยาบาลเอกชน ผู้ป่วยจ่ายเงินเอง)




เป็นที่ทราบกันดีว่าผู้ป่วยที่ได้รับ COX-2 inhibitor (รวมทั้งยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีราคาแพงอีกหลายชนิด) มักเป็นผู้ป่วยที่ไม่ต้องจ่ายเงินเอง เช่น ผู้ป่วยมีประกันหรือเบิกค่ายาได้เต็มจำนวนจากกรมบัญชีกลาง หากเป็นผู้ป่วยประกันสังคม หรือหลักประกันสุขภาพแห่งชาติมักไม่ได้รับยาเหล่านี้ โดยมีหลักฐานที่แสดงถึง**ความไม่เท่าเทียมกัน**ในการจ่ายยาเหล่านี้ จากงานวิจัยของ Limwattananon และคณะ (2004)[27] ที่พบว่าข้าราชการมีโอกาสได้รับ COX-2 inhibitor ในรอบปีเป็น 18.8 เท่า ($p < 0.001$) ของผู้ที่ใช้สิทธิบัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า หรือประกันสังคม

การเลือกปฏิบัติข้างต้นไม่ควรเกิดขึ้น หากได้นำขั้นตอนความคิดในการใช้ยาอย่างสมเหตุผล[1] โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขั้นตอนความคุ้มค่าของการใช้ยา มาใช้อย่างครบถ้วนสมบูรณ์และถูกต้อง กล่าวคือ

เมื่อวิเคราะห์ขั้นตอนความคิดของผู้สั่งใช้ยาทั่วไปในการเลือกใช้ยาชนิดใหม่ๆ ซึ่งมักมีราคาแพง เช่น COX-2 inhibitor ให้กับผู้ป่วย ผู้สั่งใช้ยาอาจมีแนวคิด ดังนี้

ก. แพทย์เชื่อว่ายาใหม่ "ดีกว่า" ยาเก่าที่มีใช้อยู่ เช่น เชื่อว่า COX-2 inhibitor ดีกว่า NSAID มาตรฐาน

ข. "ดีกว่า" หมายถึง มีประสิทธิผลดีกว่า และ/หรือมีความปลอดภัยที่เพิ่มขึ้น เช่น เชื่อว่า COX-2 inhibitor แก้ปวดได้ดีกว่า และ/หรือ มี GI side effect ต่ำกว่า NSAID มาตรฐาน

ค. ในเมื่อ "ดีกว่า" แม้ยาจะมีราคาแพง แต่ก็คุ้มค่า ดังนั้นผู้ป่วยที่มีกำลังจ่ายจึงสมควรได้รับยานี้ ส่วนผู้ที่ไม่มีกำลังจ่ายก็ควรใช้ "ยามาตรฐาน" ที่ด้อยคุณภาพกว่า

วิธีคิดโดยใช้ตรรกะข้างต้น มีความบกพร่องในสาระสำคัญดังนี้คือ การกล่าวว่า COX-2 inhibitor ดีกว่า NSAID มาตรฐาน ตามข้อ ก. และ ข. ขาดรายละเอียดประกอบว่าดีกว่ามากน้อยเพียงใด (quantitative analysis โดยใช้ evidence-based method) เมื่อนำข้อสรุปที่บกพร่องจากข้อ ก. และ ข. มาเป็นฐานในการสรุปในข้อ ค. ซึ่งขาดรายละเอียดประกอบอีกเช่นกัน กล่าวคือ ที่ว่ามีราคาแพงนั้นแพงกว่ามากน้อยเพียงใด การขาดข้อมูลที่สำคัญในสองประเด็นนี้ ทำให้ไม่สามารถสรุปได้อย่างแม่นยำว่า ยานั้นมีความคุ้มค่าจริงหรือไม่ การสรุปต่อไปว่า "ยามาตรฐาน" (ซึ่งหมายถึง ยาที่มีราคาถูกกว่า) จัดเป็นยาที่ด้อยคุณภาพกว่าจึงเป็นตรรกะที่ไม่สมเหตุผล ในทางกลับกันหาก "ยามาตรฐาน" ดีพอสำหรับประชากรส่วนใหญ่ของประเทศ เหตุใดจึงไม่ดีพอสำหรับประชากรกลุ่มเล็กของประเทศที่บังเอิญมีความสามารถในการจ่ายสูงกว่า

การใช้ตรรกะโดยขาดข้อมูลด้านหลักฐานเชิงประจักษ์และเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข มักนำไปสู่การเลือกปฏิบัติในการใช้ยา ก่อให้เกิดการใช้ยาที่มีราคาแพงอย่างฟุ่มเฟือยโดยไม่เกิดความคุ้มค่าอย่างแท้จริง

การใช้หลักฐานเชิงประจักษ์ และข้อมูลทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ที่ได้กล่าวถึงมาก่อนหน้านี้แล้วสามารถให้คำตอบได้ว่า 1. COX-2 inhibitor มีประสิทธิผลไม่แตกต่างจาก NSAID 2. แม้ว่า COX-2 inhibitor อาจมีความปลอดภัยต่อทางเดินอาหารเหนือกว่า NSAID อยู่บ้าง แต่แทบไม่แตกต่างกันหากเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานโดยใช้ NSAID ร่วมกับ omeprazole (number needed to harm = 278) 3. COX-2 inhibitor มีต้นทุนค่ายาสูงกว่า "การรักษามาตรฐาน" ไม่น้อยกว่า 10 เท่า ซึ่งจะเริ่มมีความคุ้มค่าก็ต่อเมื่อใช้กับผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 81 ปี หรือต้องลดค่ายาลงเหลือเพียงร้อยละ 10 ของราคายาในปัจจุบัน ในอีกนัยหนึ่ง COX-2 inhibitor เป็นยาที่ไม่มีความคุ้มค่าในการใช้สำหรับประชากรที่มีอายุต่ำกว่า 81 ปี หากยายังคงมีราคาแพงเท่าเดิม

การนำขั้นตอนความคิดในการใช้ยาอย่างสมเหตุผล[1] โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขั้นตอนความคุ้มค่าของการใช้ยา มาใช้อย่างครบถ้วนสมบูรณ์และถูกต้อง ทำให้**ผู้ป่วยทุกคนได้รับยาอย่างเท่าเทียมกัน ไม่มีการเลือกปฏิบัติ** เนื่องจากแพทย์ทุกท่านจะมีความเข้าใจตรงกันว่าการใช้ NSAID สำหรับประชากรทั่วไป และ NSAID + omeprazole สำหรับผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เป็นวิธีการรักษาที่มีค่าใช้จ่ายต่ำ และมีความคุ้มค่าอย่างแท้จริง

**2. การไม่ถูกปฏิเสธยาที่สมควรได้รับ** เนื่องจากการตัดสินใจเลือกยาเป็นกระบวนความคิดเชิงวิทยาศาสตร์อันเป็นความคิดเชิงวิเคราะห์ โดยได้รับการสนับสนุนจากหลักฐานที่เชื่อถือได้* ดังนั้นหากแพทย์พิจารณาอย่างรอบคอบแล้ว และเห็นว่า COX-2 inhibitor มีความปลอดภัยกว่าอย่างชัดเจนและคุ้มค่าในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ ทุกกลุ่มอาการ ไม่ว่าจะใช้ยาระยะสั้นหรือระยะยาว เช่น ตัวอย่างการสั่งยา celecoxib, meloxicam และ etoricoxib ข้างต้น ผู้ป่วยรายอื่นๆ ที่มีลักษณะเดียวกัน ไม่ว่าจะอยู่ภายใต้ระบบเบิกจ่ายแบบใดก็ควรได้รับยาแบบเดียวกัน แต่ในความเป็นจริงกลับมีการเลือกปฏิบัติโดยมีการจ่ายยาให้กับผู้ป่วยบางกลุ่มเท่านั้น การสั่งยาลักษณะนี้เข้าข่ายการปฏิเสธยาที่ผู้ป่วยสมควรได้รับ

ในขณะที่ระบบสวัสดิการรักษาพยาบาลข้าราชการมีแนวโน้มการใช้ยามากเกินความจำเป็น ระบบการเบิกจ่ายที่มีลักษณะเหมาจ่ายรายหัวได้แก่ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและประกันสังคม มีแนวโน้มที่ผู้ป่วยจะถูกปฏิเสธยาที่สมควรได้รับหากเป็นยาที่มีราคาแพง

เพื่อบรรเทาปัญหาข้างต้น บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 จึงได้เพิ่มเติมช่องทางการเข้าถึงยาที่มีราคาสูง โดยจัดทำบัญชียา จ ข้อย่อย 2 ขึ้น ในเบื้องต้นมียาทั้งสิ้น 10 รายการได้แก่ 1. botulinum A toxin 2. docetaxel 3. epoetin alfa 4. epoetin bata 5.human normal immunoglubulin intravenous (IVIG) 6. imatinib mesilate 7. letrozole 8. leuprorelin 9. liposomal amphotericin B และ 10. verteporfin

* อาจกล่าวได้ว่าขั้นตอนการเลือกยาเป็นวิทยาศาสตร์ในการจ่ายยา (ไม่ใช่ศิลปะในการจ่ายยา) แต่แพทย์จำเป็นต้องใช้ศิลปะในการประกอบวิชาชีพศิลปะในขั้นตอนอื่นๆ ของกระบวนการรักษา เช่น ขั้นตอนการสร้างความเชื่อมั่นศรัทธาระหว่างผู้ป่วยและญาติของผู้ป่วยกับแพทย์ และในขั้นตอนของการอธิบายให้ผู้ป่วยเกิดความเข้าใจในโรคและวิธีรักษาที่แพทย์เลือก เป็นต้น

**ตารางที่ 12** แสดงราคายาต่อปี หรือต่อ course ของการรักษาของยาในบัญชี จ ข้อย่อย 2[97]

| ชื่อยา | โรค | ราคาต่อหน่วย | ราคาต่อปี |
|---|---|---|---|
| 1. Botulinum toxin | คอบิด | 10,750 บาท/100 unit | 32,250 |
| 2. Letrozole | มะเร็งเต้านม | 203 บาท/2.5 มก. | 74,095 |
| 3. Epoetin ชนิด alfa และ beta | ภาวะเลือดจางในโรคไตระยะสุดท้าย | 1,605 บาท/4,000 unit | 83,460 |
| 4. Leuprorelin | ภาวะเจริญพันธุ์ก่อนกำหนด | 6,928 บาท/3.75 มก. | 166,560 |
| 5. Verteporfin* | โรคจุดรับภาพชัดจอประสาทตาเสื่อม | 52,708 บาท/15 มก. | 281,109 |
| 6. IVIG | โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิ | 8,000 บาท/5 กรัม | 320,000 |
| 7. Docetaxel | มะเร็งเต้านม | 28,355 บาท/80 มก. | 340,260 |
| 8. Imatinib | มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด CML | 3,667 บาท/400 มก. | 1,338,455 |
| 9. Liposomal Amphotericin B** | โรคติดเชื้อราแพร่กระจาย | 16,409 บาท/50 มก. | 2,297,260 |

* Verteporfin เป็นราคาต่อการให้ยารวม 8 ครั้ง โดยการนัดผู้ป่วยมาพร้อมกันหลายๆ คนโดยไม่มีการทิ้งยาส่วนที่ใช้ไม่หมด

** Liposomal Amphotericin B เป็นราคาต่อครั้งของการรักษานาน 4 สัปดาห์ โดยใช้ยา 250 มิลลิกรัมต่อวัน

จากราคายาในตารางที่ 12 เห็นได้ชัดว่าย่อมเป็นการยากที่สถานพยาบาลจะให้ยาดังกล่าวแก่ผู้ป่วยแม้จะมีข้อบ่งชี้ให้ใช้ยาเหล่านั้น หากไม่ได้รับการชดเชยค่ายาอย่างเหมาะสม ดังนั้นเมื่อยาข้างต้นได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงได้จัดสรรงบประมาณเพิ่มเติมขึ้นจำนวนหนึ่งเพื่อจัดซื้อยาเหล่านั้นแทนสถานพยาบาล เมื่อสถานพยาบาลใดต้องการใช้ยากับผู้ป่วยก็สามารถเบิกจ่ายยานั้นได้โดยตรงจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ผ่านระบบสั่งยาและจัดส่งยาที่เรียกว่าระบบ VMI (Vendor Managed Inventory) ภายใต้การดำเนินงานขององค์การเภสัชกรรม

เพื่อให้การเบิกจ่ายยาดังกล่าวเป็นไปอย่างมีประสิทธิผลและคุ้มค่า บัญชียาหลักแห่งชาติจึงได้กำหนดข้อบ่งใช้ที่เจาะจงสำหรับยาแต่ละชนิด กำหนดลักษณะสถานพยาบาลและคุณสมบัติแพทย์ผู้ทำการรักษา โดยให้สถานพยาบาลกรอกแบบฟอร์มเพื่อตรวจสอบความถูกต้องของการจ่ายยาให้เป็นไปตามข้อกำหนด รวมทั้งกำหนดให้มีระบบการขึ้นทะเบียนผู้ป่วยสำหรับบางข้อบ่งใช้ และกำหนดให้มีระบบตรวจสอบการใช้ยา เพื่อสร้างความยั่งยืนให้กับระบบการเบิกจ่ายยาในบัญชี จ (2) ต่อไป

หากแพทย์ขาดความเข้าใจในประเด็นความคุ้มค่าของยาตามที่กล่าวมาข้างต้นทั้งหมด การเปิดช่องทางเพื่อการเข้าถึงยาให้กับผู้ป่วยที่มีความจำเป็น จะถูกนำไปใช้ผิดวัตถุประสงค์ และนำไปสู่การใช้ยาอย่างฟุ่มเฟือยเกินความจำเป็น โดยใช้ช่องทางดังกล่าวสั่งยาราคาแพงให้กับผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์ เช่นที่เคยเกิดขึ้นมาก่อนกับการเปิดช่องทางให้แพทย์สั่งยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติให้กับข้าราชการได้หากมีความจำเป็น รวมทั้งข้อกำหนดให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญเป็นผู้สั่งใช้ยาในบัญชี ค. ง. ตามเงื่อนไขที่ระบุไว้ แต่กลับมีการใช้ยาเหล่านั้นไม่ตรงตามเงื่อนไขและไม่ตรงกับระดับความเชี่ยวชาญ การกระทำดังกล่าวนำไปสู่การสิ้นเปลืองงบประมาณอย่างมหาศาล โดยไม่เกิดความคุ้มค่า ส่งผลให้ยาบางชนิดซึ่งอาจมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยบางกลุ่มในบางภาวะไม่สามารถบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติได้จนกว่าจะมีระบบควบคุมการใช้ยาเหล่านั้นอย่างรัดกุม มิฉะนั้นจะมีผลกระทบต่อความยั่งยืนของระบบหลักประกันสุขภาพได้

**3. ให้เบิกค่ายาได้อย่างยั่งยืน** เนื่องจากในปัจจุบันระบบสวัสดิการรักษาพยาบาลข้าราชการให้เบิกจ่ายค่ายาผู้ป่วยนอกได้โดยไม่จำกัดวงเงิน จึงพบว่า ค่าใช้จ่ายด้านการรักษาพยาบาลผู้ป่วยนอกเพิ่มสูงขึ้นในอัตราก้าวกระโดดทุกๆ ปี กล่าวคือมีมูลค่า 30,832.50 ล้านบาท 38,803.34 ล้านบาท และ 45,531.33 ล้านบาท ในปีงบประมาณ 2550, 2551 และ 2552 ตามลำดับ ซึ่งเมื่อรวมกับค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยในแล้วคิดเป็นงบประมาณรายหัวมากกว่า 10,000 บาทต่อคนต่อปี[28] สูงกว่าค่าใช้จ่ายของสิทธิการรักษาพยาบาลอื่นของประเทศเกินกว่า 10 เท่า จนเป็นเหตุให้กรมบัญชีกลางต้องพยายามออกมาตรการต่างๆ มากมายเพื่อพยายามควบคุม

ค่าใช้จ่ายดังกล่าว ซึ่งหากไม่สามารถควบคุมค่าใช้จ่ายดังกล่าวให้อยู่ในระดับสมเหตุสมผลได้ ความยั่งยืนของการเบิกจ่ายในลักษณะเดิมอาจถูกทำลายลง และเปลี่ยนไปสู่การเบิกจ่ายในลักษณะอื่นๆ ที่ทำให้รัฐสามารถควบคุมค่าใช้จ่ายและดำรงสวัสดิการดังกล่าวไว้ได้อย่างยั่งยืน

**แพทย์จึงมีหน้าที่สำคัญในการสั่งจ่ายยาโดยคำนึงถึงความคุ้มค่าและความสามารถในการจ่ายของสังคม**

การใช้ยาที่มีค่าใช้จ่ายสูงทุกชนิดเป็นภาวะคุกคามต่อความยั่งยืนของระบบประกันสุขภาพและสวัสดิการภาครัฐ บัญชียาหลักแห่งชาติจึงได้ทำการคัดเลือกยาโดยใช้หลักฐานเชิงประจักษ์จากหลายแหล่ง ร่วมกับการพิจารณาความคุ้มค่าของยาด้วยหลักเกณฑ์ทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข โดยผ่านความเห็นชอบของคณะผู้เชี่ยวชาญในแต่ละสาขา เพื่อให้ได้บัญชียาที่มีคุณลักษณะเป็นบัญชียายังผล (effective list) ดังนั้นหากแพทย์ประสงค์ที่จะใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีค่าใช้จ่ายสูง อาทิ

1) ยากลุ่ม anti-ulcer (เช่น esomeprazole, lansoprazole)

2) ยากลุ่ม COX-2 inhibitor (เช่น celecoxib, etoricoxib)

3) ยากลุ่มลดไขมันในเลือด (เช่น atorvastatin, rosuvastatin, ezetimibe)

4) ยากลุ่ม ACEI

5) ARB ที่เป็นยาต้นแบบ (เช่น Pariet®, Renitec®, Tritace®, Cozaar®, Diovan®, Micardis®)

6) ยากลุ่มที่ใช้กับโรคข้อเข่าเสื่อม (เช่น glucosamine, diacerein)

7) ยารักษาโรคกระดูกพรุน (เช่น alendronate, raloxifene)

8) กลุ่มยารักษามะเร็งที่มีราคาแพงหลายชนิด

แพทย์ควรศึกษาหลักฐานและเหตุผลที่บัญชียาหลักแห่งชาติใช้ในการไม่จัดยาดังกล่าวไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เช่น ศึกษาจากหนังสือหลักเกณฑ์และหลักฐานเชิงประจักษ์ในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547[29] และจาก website ของบัญชียาหลักแห่งชาติ หากแพทย์เข้าใจในหลักการและเหตุผลต่างๆ ปัญหาการใช้ยาอย่างไม่คุ้มค่าอาจบรรเทาลงได้บ้าง

## การจ่ายยาในปริมาณมากเกินความจำเป็น

ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อย มักมียาเหลือตกค้างอยู่ที่บ้านในปริมาณมาก ซึ่งอาจเกิดขึ้นจากหลายสาเหตุ เช่น

ก. ใช้ยาไม่ครบตามแพทย์สั่งเนื่องจากลืม และไม่แจ้งให้แพทย์ทราบว่ามียาเหลือ เนื่องจากกลัวถูกแพทย์ดุ

ข. หยุดใช้ยาหรือลดขนาดยาลงเอง เพราะเกิดผลข้างเคียงจากยา หรือเพราะไม่ต้องการใช้ยานั้นต่อไปโดยไม่แจ้งให้แพทย์ทราบ

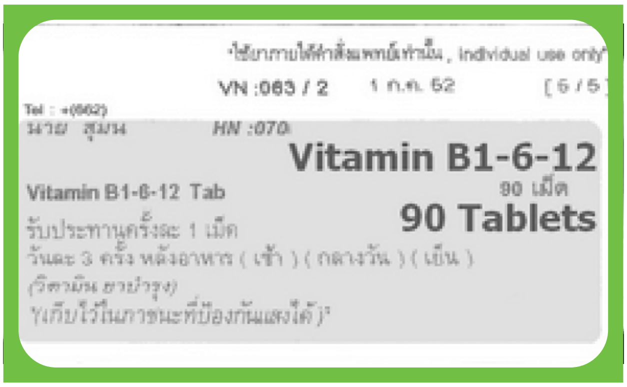
ค. แพทย์สั่งยาเกินกว่าวันนัด เช่น แพทย์นัดทุก 12 สัปดาห์ แต่สั่งยาให้ 90 วันทุกครั้ง ทำให้มียาเหลือสะสม

ง. แพทย์สั่งยาในปริมาณมาก แต่อาการของผู้ป่วยหายก่อน ผู้ป่วยจึงหยุดใช้ยา

ในทุกกรณีข้างต้น หากมีการแก้ไขอย่างเป็นระบบ อาจช่วยลดความสูญเปล่าจากยาที่ใช้ไม่หมดและต้องทิ้งไปในที่สุดเนื่องจากยาเสื่อมสภาพหรือหมดอายุลง

**กรณีตัวอย่างของยาที่เหลือตกค้างอยู่กับผู้ป่วย**

ก. นายสุมน อายุ 83 ปี รักษาที่โรงพยาบาลเอกชน โดยจ่ายเงินเอง มีอาการท้องอืด แน่นอึดอัดในท้องมา 1 วัน แพทย์จ่ายยา เพื่อให้ใช้ได้นาน 30 วันจำนวน 5 ชนิดได้แก่ Miracid®, Motilium-M®, Mucosta®, Colpermin® และ Vitamin B1-6-12 จำนวน 60, 90, 90, 90 และ 90 เม็ดตามลำดับ รวมค่ายาที่ผู้ป่วยจ่ายไปทั้งสิ้นประมาณ 6,000 บาท เมื่อกลับถึงบ้านผู้ป่วยถ่ายท้อง และอาการแน่นอึดอัดท้องหายไป จึงไม่ได้ใช้ยาทั้งหมดที่ได้มาจากโรงพยาบาล ปัจจุบันยาทั้งหมดยังคงตกค้างอยู่ที่บ้านของผู้ป่วย




ข. นางประเจียด อายุ 73 ปี เบิกค่าใช้จ่ายในระบบสวัสดิการรักษาพยาบาลข้าราชการ มีน้ำตาเทียมชนิด preservative free จำนวนมากกว่า 10 กล่องตกค้างจนหมดอายุ มูลค่าประมาณ 3 พันบาท

ค. นางสุนทรี อายุ 82 ปี เบิกค่าใช้จ่ายในระบบสวัสดิการรักษาพยาบาลข้าราชการ ในช่วงเวลาประมาณ 3 ปี ที่รักษามียา clopidogrel (Plavix®) เหลืออยู่มากกว่า 10 กล่อง (กล่องละ 14 เม็ด) มูลค่ามากกว่า 1 หมื่นบาท

ง. นางพรรณี อายุ 73 ปี เบิกค่าใช้จ่ายในระบบสวัสดิการรักษาพยาบาลข้าราชการ ผู้ป่วยเริ่มรักษาที่โรงพยาบาลซึ่งเป็นโรงเรียนแพทย์ในปี พ.ศ. 2549 พบแพทย์ 1 ครั้งในวันที่วินิจฉัยโรค หลังจากนั้นไม่เคยไปพบแพทย์อีก บุตรชายจะมาขอรับยาแทนเนื่องจากคุณแม่อยู่ต่างจังหวัด ครั้งสุดท้ายที่มาพบแพทย์ เมื่อ 30 กย. 2552 ผู้ป่วยมียา Sermion® Zoloft® และ Ebixa® เหลือจำนวน 210, 210 และ 180 เม็ดตามลำดับ มูลค่าประมาณสามหมื่นสี่พันบาท โดยแพทย์ยังคงสั่งจ่ายยาทั้งสามให้กับผู้ป่วยไปอีก 3 เดือน เนื่องจากบุตรชายไม่กล้าบอกแพทย์ผู้รักษาว่ามียาเหลือที่บ้าน (รูปที่ 1)

**รูปที่ 1** มูลค่าของใบสั่งยา 1 ใบที่เบิกจ่ายตรงจากระบบสวัสดิการรักษาพยาบาลข้าราชการ

โรงพยาบาล ประวัติการจ่ายยา (รวมเลขที่จ่ายยา) [ PHASTI04 ]

วัน - เวลาที่พิมพ์ 30/09/2552 11:41 ระหว่างวันที่ 30/09/2552 ถึง 30/09/2552 หน้าที่ 1 / 1

HN. 186 ชื่อผู้ป่วย นาง พรรณี

| วันที่ | เลขที่จ่ายยา | รายการยา | จำนวน | บาท |
|---|---|---|---|---|
| 30/09/2552 | O-M11-4 | EBIXA TABLET 10 MG TABLET ( MEMANTINE HCl )<br>รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า เย็น | 180 | 18,360 |
| | | NAC LONG TABLET 600 MG,10'S BOX:(10 TABLET) ( ACETYLCYSTEINE )<br>รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า เย็น ละลายน้ำ 1 แก้ว ดื่ม | 18 | 2,682 |
| | | REMINYL, PROLONGED RELEASE CAPSULE 16 MG CAPSULE ( GALANTAM<br>รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง พร้อมอาหารเช้า | 90 | 15,660 |
| | | REMINYL, PROLONGED RELEASE CAPSULE 8 MG CAPSULE ( GALANTAM<br>รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง พร้อมอาหารเช้า | 90 | 10,170 |
| | | RISPERDAL QUICKLET TABLET 1 MG TABLET ( RISPERIDONE )<br>รับประทาน ครั้งละ ครึ่ง เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน | 45 | 1,688 |
| | | SERMION TABLET 30 MG TABLET ( NICERGOLINE )<br>รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า เย็น | 180 | 5,220 |
| | | ZOLOFT TABLET 50 MG TABLET ( SERTRALINE HCl )<br>รับประทาน ครั้งละ หนึ่งเม็ดครึ่ง วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน | 135 | 6,210 |
| | | | | **59,990** |

**หมายเหตุ** ยาทุกชนิดในรูปที่ 1 เป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551

จากตัวอย่างในข้อ ก. ถึง ง. ข้างต้น มีข้อสังเกตว่ายาส่วนใหญ่ถูกสั่งด้วยชื่อการค้า มักเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ และส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยในระบบสวัสดิการรักษาพยาบาลข้าราชการ สาเหตุส่วนหนึ่งเกิดจากการที่ผู้ป่วยไม่ต้องจ่ายค่ายาเอง และแพทย์สั่งยาได้ทุกชนิดโดยไม่ต้องคำนึงถึงราคายา สามารถสั่งยาด้วยชื่อการค้าได้อย่างเสรี และไม่ต้องคำนึงว่าเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติหรือไม่ เพราะระเบียบการเบิกจ่ายได้เปิดช่องไว้ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

แนวทางการแก้ปัญหายาตกค้างข้างต้นอาจกระทำได้ดังนี้คือ

1. แพทย์ถือเป็นหน้าที่ในการสอบถามและตรวจสอบว่าผู้ป่วยมียาตกค้างอยู่มากน้อยเพียงใด ก่อนสั่งยาเพิ่มเติมแก่ผู้ป่วย

2. ผู้ป่วยถูกสอนให้นำยากลับมาให้แพทย์ดูทุกครั้งเมื่อถึงวันนัด และให้ทำเป็นหน้าที่โดยไม่ต้องกังวลว่าจะโดนแพทย์ดุหากมียาเหลือ

3. ให้สถานพยาบาลทุกแห่งจัดทำใบประกอบการสั่งยาที่ระบุรายละเอียดว่าผู้ป่วยได้รับยาใด ระบุข้อบ่งใช้ ระบุชื่อยาทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ทั้งชื่อการค้าและชื่อสามัญทางยาระบุปริมาณยาที่ได้ระบุวัน-เดือน-ปี และมูลค่ายา โดยให้ผู้ป่วย (หรือญาติผู้ดูแล) บันทึกลงในใบประกอบการสั่งยาดังกล่าวเมื่อกลับมาพบแพทย์ครั้งถัดไปว่ามียาใดเหลืออยู่จำนวนเท่าใด ด้วยเหตุผลใด เช่น ลืมหรือเพราะเกิดผลข้างเคียง และให้ผู้ป่วยนำใบประกอบการสั่งยาดังกล่าวมาให้แพทย์ดูทุกครั้ง

การกระทำตามข้อ 3 ยังมีประโยชน์ในการให้ผู้ป่วยช่วยตรวจสอบว่ายาที่ได้รับตรงกับยาที่แพทย์สั่งหรือไม่ หากคลาดเคลื่อนจะได้ทักท้วงห้องยาได้ทันที และยังมีประโยชน์เพิ่มขึ้นสำหรับผู้ป่วยในระบบสวัสดิการรักษาพยาบาลข้าราชการซึ่งปัจจุบันใช้ระบบเบิกจ่ายตรง ผู้ป่วยจึงไม่ทราบค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น เมื่อมีใบประกอบการสั่งยาข้างต้นจะทำให้ผู้ป่วยทราบมูลค่าของยาที่ตนเองได้รับ เช่น ทราบว่า Plavix® มีราคามากกว่า 100 บาทต่อเม็ด หรือทราบว่ามูลค่ายาที่ได้รับในแต่ละครั้งอาจมีราคาสูงถึงเกือบ 60,000 บาท ผู้ป่วยหรือญาติผู้ป่วยอาจเกิดความตระหนักในการใช้ยาที่ได้รับไปอย่างคุ้มค่ามากขึ้น

4. สถานพยาบาลบางแห่งได้จัดกล่องขนาดใหญ่วางไว้ในตำแหน่งต่างๆ เช่น ที่บริเวณหน้าห้องยาเพื่อให้ผู้ป่วยนำยาที่ไม่ใช้แล้วมาคืนไว้ในกล่องดังกล่าว แต่การนำยาที่ถูกนำมาคืนไปใช้ต่ออาจมีปัญหาในทางปฏิบัติ เช่น ความไม่มั่นใจในคุณภาพของยาที่ถูกนำมาคืน เนื่องจากอาจได้รับการเก็บรักษาอย่างไม่ถูกต้อง เป็นต้น

5. โรงเรียนแพทย์ร่วมกันจัดทำหลักสูตร ที่มีกระบวนการเรียนการสอนที่มีประสิทธิผลในการสอนให้แพทย์ตระหนักถึงวิธีการในการสั่งใช้ยาอย่างคุ้มค่า และมีทักษะในการสั่งยาให้เกิดความคุ้มค่าได้อย่างแท้จริง โดย

5.1 จัดให้มีรายวิชา การใช้ยาอย่างคุ้มค่าสมเหตุผลอย่างน้อย 1 หน่วยกิตในหลักสูตร โดยจัดให้มีการเรียนการสอนคู่ขนานไปในช่วงเวลาที่มีการเรียนการสอนวิชาเภสัชวิทยาในช่วง preclinic และให้มีการสอนซ้ำอีกในช่วงคลินิกในทุกชั้นปี

5.2 รายวิชาดังกล่าวต้องประกอบด้วยหัวข้อที่เป็นพื้นฐานจำเป็นในการสั่งใช้ยาได้อย่างคุ้มค่าสมเหตุผล ได้แก่ การดูแลสุขภาพแบบองค์รวม evidence-based medicine, pharmacovigilance, pharmacoeconomics บัญชียาหลักแห่งชาติ นโยบายแห่งชาติด้านยา ระบบการขึ้นทะเบียนยา ระบบประกันคุณภาพยา ระบบบริการสาธารณสุขและสวัสดิการภาครัฐ ตลอดจนผลเสียที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาอย่างไม่คุ้มค่าสมเหตุผล รวมทั้งวิกฤตเชื้อดื้อยา[138] และแรงจูงใจให้แพทย์ใช้ยาอย่างไม่สมเหตุผลจากกระบวนการส่งเสริมการขายยาที่ผิดจริยธรรม

5.3 จัดให้การเรียนการสอนเรื่องยา เป็นกระบวนการแบบ problem based learning[95] เพื่อฝึกให้ผู้เรียนมีความคิดเชิงวิเคราะห์ สามารถแสวงหาความรู้ได้ด้วยตนเอง และนำความรู้มาประยุกต์ใช้ได้อย่างแท้จริง

5.4 จัดกระบวนการเรียนการสอนให้แน่ใจว่านักศึกษาทุกคนได้ฝึกเขียนใบสั่งยา ในโรคพื้นฐานที่สำคัญทุกๆ โรคด้วยตนเองอย่างพอเพียง[139] โดยให้มีการวิเคราะห์ วิจารณ์ใบสั่งยาเหล่านั้นตามหลักวิชาในข้อ 5.1

5.5 ฝึกนักศึกษาทุกคนให้ตระหนักถึงความสำคัญและมีทักษะในการให้คำแนะนำการใช้ยาแก่ผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ

5.6 ให้นักศึกษาได้เห็นตัวอย่างการใช้ยาอย่างไม่สมเหตุผลจำนวนมากพอที่จะก่อให้เกิดความตระหนักถึงปัญหาที่เกิดขึ้น และเรียนรู้ที่จะวิเคราะห์ถึงต้นเหตุของการใช้ยาที่ไม่สมเหตุผลเหล่านั้น

5.7 จัดให้มีการประเมินผลที่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ในการจัดการศึกษา เช่น มีการสอบโดยใช้ case ผู้ป่วยจริง หรือ case scenario มีการสอบการเขียนใบสั่งยา มีการประเมินผลจากรายงานการศึกษาค้นคว้าการใช้ยาด้วยตนเอง

5.8 กำกับดูแลให้แพทย์ประจำบ้านมีพื้นฐานความรู้ในการใช้ยาอย่างคุ้มค่าสมเหตุผลเช่นเดียวกับนักศึกษาแพทย์ และควบคุมกำกับการใช้ยาของแพทย์ประจำบ้านให้อยู่ในกรอบของความคุ้มค่าสมเหตุผล เพื่อให้เป็นตัวอย่างที่ดีแก่นักศึกษาแพทย์

5.9 จัดให้มี rational drug use conference เป็นกิจกรรมประจำของหลักสูตร

5.10 จัดให้มีการให้อบรมให้ความรู้ในหัวข้อการใช้ยาอย่างคุ้มค่าสมเหตุผลแก่แพทย์ใช้ทุนทั่วประเทศก่อนออกไปปฏิบัติงาน และเป็นระยะๆ ในช่วงการปฏิบัติงาน 1 ปี

5.11 จัดกระบวนการเรียนการสอนให้สามารถสร้างเสริมคุณสมบัติที่จำเป็นในการใช้ยาได้อย่างคุ้มค่าสมเหตุผล อันประกอบด้วย ความมีเจตคติที่จะสั่งใช้ยาอย่างคุ้มค่าสมเหตุผล มีคุณธรรม มีจริยธรรม มีความรอบคอบ ระมัดระวังในการสั่งใช้ยา และมีความรับผิดชอบต่อผู้ป่วยและสังคม

## ความไม่คุ้มค่าเนื่องจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอันเป็นผลจากการจ่ายยาในลักษณะ polypharmacy

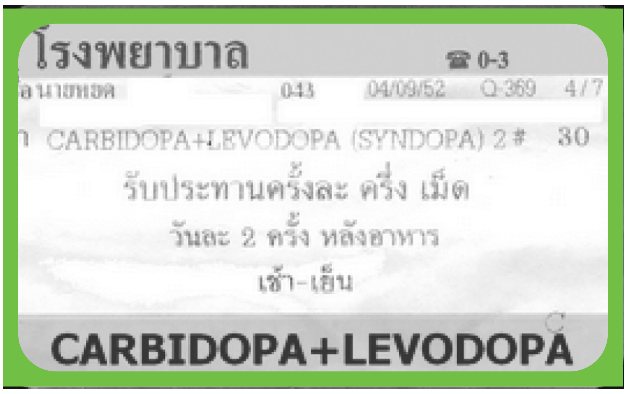
การสั่งยาหลายชนิดร่วมกันโดยไม่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน (polypharmacy) หรือการจ่ายยาซ้ำซ้อน ซึ่งจัดเป็นการใช้ยาอย่างไม่สมเหตุผลนั้น นอกจากจะทำให้เกิดค่าใช้จ่ายที่ไม่จำเป็นขึ้นแล้ว ยังอาจก่อให้เกิดอันตรกิริยาซึ่งทำให้ประสิทธิผลของยาบางชนิดลดน้อยลงส่งผลให้การรักษาไม่ได้ผลจนต้องเพิ่มขนาดยาขึ้น และทำให้เสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นเป็นทวีคูณ

เป็นที่ทราบกันดีว่า แพทย์จำนวนมากนิยมจ่ายวิตามินให้กับผู้ป่วยในโรคเรื้อรังต่างๆ ไม่ว่าผู้ป่วยจะมาด้วยโรคใดก็ตาม โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากเป็นผู้สูงอายุ และวิตามินที่นิยมจ่ายกันมากที่สุดคือ multivitamin วิตามินบีรวม และวิตามิน B1-6-12 เช่น ในกรณีของนางยุพินซึ่งได้รับ MTV (multivitamin) จากโรงเรียนแพทย์

Current drug ...Lipitor (10) 1x hs, Folic 1x1 @ pc, Sermion (30) 1x1 @ pc,
Aspent M (60) 1x1 @ pc MTV 1x1 @ pc, Madopa (200/50) 1/4 x3
Seroquel (25) 1x hs

รายการยาจากประวัติผู้ป่วยในของนางยุพิน

และนายหยดซึ่งได้รับวิตามินบีรวมจากโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ร่วมกับยาที่ใช้ในการรักษาโรคพาร์กินสัน


โรงพยาบาล ☎ 0-3
นายหยด 043 04/09/52 Q-369 4/7
CARBIDOPA+LEVODOPA (SYNDOPA) 2# 30
รับประทานครั้งละ ครึ่ง เม็ด
วันละ 2 ครั้ง หลังอาหาร
เช้า-เย็น
CARBIDOPA+LEVODOPA

ข้อที่ควรพิจารณาคือ ผู้ป่วยทั้งสองต่างได้รับยา levodopa ในการรักษาโรคพาร์กินสัน โดยนางยุพินได้ Madopar® (levodopa + benzerazide) และนายหยดได้ Syndopa® (levodopa + carbidopa) ทั้งนี้ในเอกสารกำกับยาของยาที่มี levodopa เป็นส่วนประกอบต่างระบุว่ายามี drug interaction กับ pyridoxine (วิตามินบี 6) โดย pyridoxine อาจลดผลในการรักษา (therapeutic effect) ของ levodopa ลง[120-124] (ยกเว้นมีการใช้ carbidopa ร่วมด้วย[125]) การงดวิตามินรวมและวิตามินบีรวมในผู้ป่วยที่ใช้ levodopa อาจช่วยให้อาการของโรคพาร์กินสันถูกควบคุมได้ดีขึ้น ช่วยให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น ทั้งค่ายาก็จะลดลงด้วย อนึ่ง pyridoxine ยังอาจลดผลในการรักษาของยาอื่นได้แก่ barbiturate และ phenytoin อีกด้วย

เกลือแร่ (mineral) หลายชนิดที่อาจถูกใช้เป็นยาเดี่ยวหรือผสมอยู่ในรูปของยา vitamin & mineral เช่น แคลเซียม เหล็ก แมกนีเซียม และสังกะสี ก็อาจลดประสิทธิผลของยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน เช่น ลดการดูดซึมของยาในกลุ่มควิโนโลนส์ เป็นต้น และบางรูปแบบของเกลือแร่เหล่านี้ เช่น calcium ในรูปของ carbonate จะมีฤทธิ์เป็นด่างซึ่งจะยิ่งมีอันตรกิริยากับยาอีกมากมายหลายชนิด เช่น ACEI, anticonvulsant, antifungal, antipsychotic และ protease inhibitor เป็นต้น

ผู้ป่วยนางเอ็นดู ที่ได้รับ betahistine ร่วมกับ dimenhydrinate (หน้า ข-23) มีข้อมูลว่าเกิดอันตรกิริยาที่อาจทำให้ประสิทธิผลของ betahistine ในการบรรเทาอาการเวียนศีรษะลดลงได้[143]

อันตรกิริยาที่กำลังเป็นที่ติดตามอย่างใกล้ชิดในปัจจุบันได้แก่อันตรกิริยาของยาในกลุ่ม Proton Pump Inhibitor (PPI) และยาอื่นอีกหลายชนิดที่มีผลลดระดับยาในเลือดของ clopidogrel ลง (ในบางกรณีลดลงมากถึงเกือบร้อยละ 50) ยาเหล่านั้นได้แก่ esomeprazole, omeprazole, cimetidine, fluconazole, ketoconazole, voriconazole, fluoxetine, fluvoxamine และ ticlopidine[140, 141]

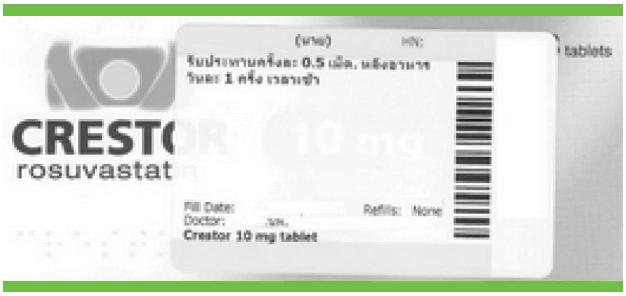
## การดูแลสุขภาพแบบองค์รวม

การใช้ยาอย่างคุ้มค่าจะเกิดขึ้นได้ต่อเมื่อแพทย์ได้ทำการชั่งน้ำหนักระหว่าง "ประโยชน์จากยา" กับ "ค่าใช้จ่าย + อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากยา + ภาระในการใช้ยาของผู้ป่วย (การต้องกินยาทุกวัน การต้องไปพบแพทย์และรับยาอย่างต่อเนื่อง การเจาะเลือดเพื่อติดตามผลการรักษาและติดตามอันตรายจากยา)" หากประโยชน์มีน้อย น้ำหนักจะตกอยู่กับสมการด้านขวามือ ทำให้การใช้ยานั้นไม่เกิดความคุ้มค่าและไม่ควรกระทำ การพิจารณาผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ป่วยอย่างรอบด้านเรียกว่า การดูแลสุขภาพแบบองค์รวม

ตัวอย่างเช่น กรณีการใช้ยาลดไขมัน ผู้ป่วยทั่วไปมักได้รับยาลดไขมันเสมอเมื่อตรวจพบความผิดปกติของไขมันในเลือดจากการตรวจเช็คร่างกายประจำปี ซึ่งในหลายกรณีอาจไม่สอดคล้องกับหลักเกณฑ์การดูแลสุขภาพแบบองค์รวม ทำให้เกิดการใช้ยาที่ไม่คุ้มค่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเลือกใช้ statin ที่มีราคาแพง ความไม่คุ้มค่าก็จะชัดเจนยิ่งขึ้น

**กรณีตัวอย่าง**

นายสมชาย อายุ 46 ปี ตรวจร่างกายประจำปีที่โรงพยาบาลเอกชนพบว่า มี total cholesterol 227 mg/dL (border line high) LDL-C 172 mg/dL (high) HDL-C 33 mg/dL (low) นายสมชายไม่มีโรคประจำตัวใดๆ และไม่สูบบุหรี่ ไม่มีประวัติโรคหัวใจในครอบครัว แพทย์แจ้งว่าจากการติดตามค่า HDL-C มาระยะหนึ่ง พบว่า HDL-C ยังต่ำอยู่จึงสั่งจ่ายยา rosuvastatin ชนิด 10 มก. ให้ 40 เม็ด (ใช้ได้นาน 80 วัน) โดยให้กินครั้งละครึ่งเม็ด นายสมชายเสียค่ายาไปเป็นเงิน 2,800 บาท (ประมาณ 12,800 บาท/ปี) ผู้ป่วยกินยาไปเพียงครึ่งเม็ดแล้วตัดสินใจไม่กินยาอีก หลังจากทบทวนด้วยตนเองแล้วเกรงว่าการกินยาอาจเกิดผลข้างเคียงเนื่องจากแพทย์แจ้งว่าให้ระวังการเจ็บกล้ามเนื้อหลังกินยา (พบได้ 3-13%[105]) จึงตั้งใจจะควบคุมไขมันด้วยการออกกำลังกายเพิ่มขึ้นร่วมกับการควบคุมอาหาร




เมื่อคำนวณด้วย Framingham/ATP III point scores in men[102] จากเกณฑ์อายุ ค่า total cholesterol ประวัติการสูบบุหรี่ ค่า HDL-C และความดันเลือด พบว่าได้คะแนนเท่ากับ 3+5+0+2+0 = 10 คะแนน ทำนายว่ามีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจใน 10 ปีเท่ากับ 6% หรือ 0.6% ต่อปี การให้ยาจึงมีประโยชน์น้อยมาก การตัดสินใจไม่ใช้ยาและมุ่งควบคุมไขมันด้วยการออกกำลังกายเพิ่มขึ้น และการควบคุมอาหารจึงเป็นทางเลือกที่สมเหตุผล

เมื่อพิจารณาจากมุมมองด้านการเงิน นายสมชายได้รับวงเงินจากการประกันสุขภาพจากบริษัทที่ทำงานอยู่ในการรักษาโรคแบบผู้ป่วยนอกไม่เกิน 10,000 บาทต่อปี ซึ่งหากยังใช้ยาเดิมต่อไปวงเงินดังกล่าวจะหมดไปโดยไม่มีเหลือสำหรับการรักษาการเจ็บป่วยอื่นอีก

จากกรณีตัวอย่างข้างต้น พบว่าการให้ยาลดไขมันไม่ใช่ทางเลือกที่คุ้มค่า เมื่อพิจารณาตามหลักเกณฑ์ของการดูแลสุขภาพแบบองค์รวม การแนะนำให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมได้แก่ การควบคุมอาหารและการออกกำลังกายจะเกิดประโยชน์ต่อสุขภาพในองค์รวมมากกว่าการแนะนำให้ผู้ป่วยใช้ยาเพื่อลดไขมัน และหากผู้ป่วยไม่สามารถลด LDL-C และเพิ่ม HDL-C ได้ตามเป้าหมายที่ต้องการหลังจากได้พยายามควบคุมอาหาร และการออกกำลังกายอย่างเต็มที่แล้ว การใช้ simvastatin (generic) ย่อมเป็นทางเลือกที่คุ้มค่ากว่าการใช้ rosuvastatin

อนึ่งแม้มีหลักฐานจากงานวิจัย The Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin (METEOR) trial[108] ที่พบว่า rosuvastatin ช่วยป้องกันไม่ให้ผนังหลอดเลือดแดง carotid มีความหนาเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มี LDL-C สูง แต่ผลของงานวิจัยนี้ยังไม่สามารถแปลได้ว่าจะช่วยป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้หรือไม่ อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยทั้ง 6 รายที่เกิดอาการของโรคหัวใจขึ้นระหว่างการทดลองนี้เป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ rosuvastatin ทั้งสิ้น นอกจากนี้การจะเห็นผลลัพธ์ในการลดความหนาของผนังหลอดเลือดดังกล่าวต้องใช้ rosuvastatin ในขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่ใช่ 5 มิลลิกรัมต่อวัน เช่นกรณีของนายสมชาย

## Cost Benefit Analysis (CBA)

การวิเคราะห์ความสมเหตุผลในการลงทุนด้านสุขภาพ อาจพิจารณาได้อีกวิธีหนึ่งด้วยการคำนวณ "ผลกำไร" ที่เกิดขึ้นจากการลงทุนนั้น ด้วยการนำค่าใช้จ่ายที่จะเกิดขึ้นจาก health intervention มาหักลบออกจากค่าใช้จ่ายที่จะเกิดขึ้นหากมีการเจ็บป่วยด้วยโรคนั้น

ตัวอย่างเช่น การศึกษาในประเทศสิงคโปร์ (2004)[111] เพื่อพิจารณาว่าควรให้วัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใสแก่ประชากรเด็กทุกคนเมื่อเด็กมีอายุครบ 15 เดือนหรือไม่ ผลการศึกษาพบว่าสังคมมีต้นทุนในการรักษาโรคอีสุกอีใส 11.8 ล้าน US$ ต่อปี ($188 ต่อผู้ป่วย 1 คน) ในขณะที่รัฐต้องลงทุนในการให้วัคซีนเป็นเงิน 3.3 ล้าน US$ ต่อปี ($83 ต่อคน) ดังนั้นสังคมจะประหยัดค่าใช้จ่ายได้ 8.5 ล้าน US$ ต่อปี โดยมี cost-benefit ratio เท่ากับ 2.3 (188 หารด้วย 83) หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งทุกๆ 1 ดอลลาร์ที่รัฐลงทุนในการให้วัคซีนสังคมจะได้กำไร 2.3 ดอลลาร์

อนึ่งต้นทุนในการรักษาโรคอีสุกอีใสในการศึกษานี้หมายถึงค่ายา ค่าใช้จ่ายในการรับผู้ป่วยที่มีอาการหนักไว้รักษาในโรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายของรัฐที่ห้องฉุกเฉินและคลินิก ค่าสูญเสียประสิทธิผลในการทำงานเนื่องจากผู้ปกครองต้องหยุดงานเพื่อดูแลเด็กป่วย ค่าสูญเสียเวลาในการเรียนของเด็กที่ต้องหยุดเรียน ส่วนต้นทุนในการให้วัคซีนหมายถึงค่าวัคซีน ประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันโรคได้ 90% และค่าใช้จ่ายในการแก้ไขผลข้างเคียงจากวัคซีน

## การออกกฎ ระเบียบ ข้อบังคับ และกฎหมายเพื่อควบคุมการใช้ยาให้เกิดความคุ้มค่า

ทุกประเทศทั่วโลก ต่างมีมาตรการต่างๆ เพื่อควบคุมค่าใช้จ่ายของยาให้อยู่ในเกณฑ์ที่สมเหตุผล

มาตรการด้านการให้ความรู้และการขอความร่วมมือเพียงประการเดียวมักไม่ประสบความสำเร็จในการควบคุมค่าใช้จ่าย

ในหลายประเทศจึงต้องออกเป็นกฎ ระเบียบ ข้อบังคับ หรือกฎหมาย (legistration) ให้ผู้สั่งใช้ยาจำเป็นต้องปฏิบัติตามตัวอย่างเช่น ในประเทศไอซ์แลนด์ได้ออกกฎหมายให้สถานพยาบาลต้องใช้ยาที่มีราคาประหยัดกว่า ได้แก่การกำหนดให้ใช้ยาพันสิทธิบัตร (generic drug) และการเปลี่ยนยาที่มีราคาแพงในกลุ่มเดียวกันเป็นยาที่มีราคาประหยัดกว่า โดยทำควบคู่ไปกับการให้ข้อมูลแก่แพทย์ด้วยวิธีการต่างๆ ในช่วงแรกของการดำเนินการ (มค.-มีค. 2009) ได้กำหนดให้สถานพยาบาลเปลี่ยนยาในกลุ่ม PPI ได้แก่ esomeprazole, rabeprazole และ lanzaprazole ซึ่งมีสัดส่วนการใช้ 64%, 16% และ 6% ตามลำดับให้เป็น omeprazole และเปลี่ยนยา atorvastatin กับ rosuvastatin ให้เป็น simvastatin จากการติดตามผลในช่วง 6 เดือน (มีค.-สค. 2009) พบว่าสามารถประหยัดเงินไปได้ประมาณ 130 ล้านบาท ในช่วงถัดไป (ตค.-พย. 2009) จะกำหนดให้เปลี่ยนการใช้ ibendronate และ risedronate ไปเป็น alendronate รวมทั้งเปลี่ยนการใช้ angiotensin receptor agonist ไปเป็น ACEI[115]

สาเหตุสำคัญที่ประเทศไอซ์แลนด์สามารถออกกฎหมายดังกล่าวได้ เพราะประเทศไอซ์แลนด์เป็นหนึ่งในประเทศที่ประสบภาวะวิกฤติทางการเงินที่ร้ายแรงประเทศหนึ่งในช่วงปี พ.ศ. 2551-2552 ด้วยการล้มลงของธนาคารใหญ่ทั้ง 3 แห่งของประเทศ เมื่อดูจากขนาดของเศรษฐกิจของประเทศไอซ์แลนด์ การที่ธนาคารทั้ง 3 แห่งล้มลงจัดเป็นวิกฤติเศรษฐกิจที่ร้ายแรงที่สุดเท่าที่เคยมีมาในประวัติศาสตร์การเงินของโลก

> Relative to the size of its economy, Iceland's banking collapse is the largest suffered by any country in economic history.[116]

ประเทศไทยเองก็ประสบปัญหาวิกฤติเศรษฐกิจในระดับรุนแรงด้วยเช่นเดียวกัน ทั้งยังประสบวิกฤติอื่นๆ อีกหลายประการที่ทำให้การฟื้นตัวทางเศรษฐกิจของประเทศเป็นไปได้ยากและช้ากว่าประเทศอื่นๆ หากผู้เกี่ยวข้องทุกภาคส่วนไม่ตระหนักว่าปัญหาการใช้ยาอย่างไม่คุ้มค่า เป็นวิกฤติที่ต้องแก้ไขอย่างจริงจังและเร่งด่วน ความหายนะทางการเงิน การคลัง ก็จะยิ่งถูกซ้ำเติมจนยากที่จะแก้ไขเยียวยา

## สรุป

การใช้ยาอย่างคุ้มค่า ตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เป็นเงื่อนไขหนึ่งที่สำคัญในการใช้ยาได้อย่างสมเหตุผล แต่เงื่อนไขนี้มักถูกละเลยเนื่องจากแพทย์จำนวนมากมีความรับรู้เกี่ยวกับราคายา (cost awareness) ในระดับต่ำ รวมทั้งยังขาดความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องเกี่ยวกับหลักการด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข จึงไม่สามารถนำหลักการดังกล่าวมาใช้ได้อย่างถูกต้องและเหมาะสมกับสถานการณ์ทางคลินิก

การใช้ยาอย่างคุ้มค่า เป็นหลักการเดียวกันกับ**การใช้ยาอย่างพอเพียง** ตามหลักปรัชญาเศรษฐกิจพอเพียงในพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว

การใช้ยาอย่างคุ้มค่าสมเหตุผล มีหลักที่เป็นข้อปฏิบัติดังต่อไปนี้

- ใช้ยาเมื่อจำเป็นเท่านั้น (ใช้ยาเมื่อมีข้อบ่งชี้)
- หยุดยาเมื่อหมดความจำเป็น
- ไม่ใช้ยาอย่างซ้ำซ้อน
- ไม่สั่งยาสำหรับทุกอาการของผู้ป่วย
- ใช้ยาที่มีหลักฐานสนับสนุนประสิทธิผลของยาอย่างแท้จริงเท่านั้น
- หลีกเลี่ยงยาที่มีความเสี่ยงสูง
- สั่งยาด้วยชื่อสามัญทางยา
- เชื่อมั่นว่ายา generic ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนด้วยกฎเกณฑ์ตามระบบปัจจุบันมี therapeutic equivalent กับยาต้นแบบ
- จัดทำเภสัชตำรับของสถานพยาบาลให้มีคุณสมบัติเป็นบัญชียายังผล (effective list)
- หลีกเลี่ยงการใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ
- ใช้ยาอย่างเป็นขั้นตอน เช่น ใช้ยาในบัญชี ก. ก่อนบัญชี ข. ค. และ ง. ตามลำดับ หรือใช้ยาเป็นขั้นตอนตาม standard treatment guideline
- ใช้ยาตามศักยภาพของผู้ใช้และสถานพยาบาล เช่น บัญชี ค. ง. และ จ. ควรใช้โดยแพทย์ผู้มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับความคุ้มค่าของยาดังกล่าว โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาในบัญชี จ. ต้องใช้ตามแนวทางกำกับการใช้ยาอย่างเคร่งครัด
- ประเมินความคุ้มค่าของยาด้วยมุมมองทางสังคมมากกว่าที่จะประเมินด้วยมุมมองของปัจเจกบุคคล

- นอกจากคำนึงถึงความคุ้มค่าแล้ว ต้องคำนึงถึงความสามารถในการจ่าย (affordability) ของสังคมประกอบด้วยเสมอ
- คำนึงเสมอว่ายาที่มีความคุ้มค่าตามเกณฑ์ของต่างประเทศ (เช่น ภาวะกระดูกพรุน) อาจไม่มีความคุ้มค่าตามเกณฑ์ความสามารถในการจ่ายของประเทศไทย
- สั่งยาโดยไม่เลือกปฏิบัติ เช่น ใช้ยากับผู้ป่วยกลุ่มสวัสดิการรักษาพยาบาลข้าราชการ หรือผู้ป่วยที่จ่ายเงินเอง ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและประกันสังคม
- สั่งยาแต่ละครั้งในปริมาณที่พอเหมาะ
- ตรวจสอบเสมอว่าผู้ป่วยมียาเหลือในปริมาณเท่าใด และสั่งจ่ายยาเพิ่มเติมเท่าที่จำเป็น เพื่อลดความสูญเปล่าจากยาที่ไม่ได้ใช้
- พิจารณาสุขภาพของผู้ป่วยแบบองค์รวม โดยหลีกเลี่ยงการใช้ยาหากประโยชน์ที่ได้รับไม่คุ้มกับค่าใช้จ่าย ภาระในการใช้ยา และอันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากยา
- ให้ความร่วมมือ และปฏิบัติตามกฎ ระเบียบ ข้อบังคับต่างๆ ที่ส่งเสริมให้กองทุนในระบบหลักประกันสุขภาพและสวัสดิการภาครัฐ สามารถให้เบิกจ่ายค่ายานั้นได้อย่างยั่งยืน

ท้ายที่สุด ปัญหาการใช้ยาอย่างไม่คุ้มค่าน่าจะถูกแก้ไขได้โดยง่ายหากแพทย์ทุกท่านมีความระลึกอยู่เสมอว่าตนเองเป็น “ผู้เฝ้าประตูคลังสมบัติของชาติ” (gatekeeper of the national resources) ซึ่งมีหน้าที่ดูแลเงินของประชาชนทุกคนในประเทศไม่ให้ถูกใช้จ่ายไปอย่างไร้ประสิทธิผล ฟุ่มเฟือยหรือไม่คุ้มค่า อันเป็นหน้าที่ของโรงเรียนแพทย์ทุกแห่งที่จะต้องถือเป็นพันธกิจในการปลูกจิตสำนึกดังกล่าวให้เกิดขึ้นกับบัณฑิตของตนทุกๆ คน และร่วมมือกันปรับเปลี่ยนหลักสูตรเพื่อให้หลักประกันแก่สังคมได้ว่าบัณฑิตของตนจะมี competency อย่างแท้จริงในการสั่งใช้ยาได้อย่างคุ้มค่าสมเหตุผล

## เอกสารอ้างอิง


1. พิสนธิ์ จงตระกูล "การใช้ยาอย่างสมเหตุผล คำจำกัดความและกรอบความคิด" ใน คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ เล่ม 1 ยาระบบทางเดินอาหาร โดย คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ 2552 ISBN 978-974-244-276-7
2. Allan GM, Lexchin J, Wiebe N. Physician Awareness of Drug Cost: A Systematic Review. PLoS Med 4(9): e283. doi:10.1371/journal.pmed. 0040283, 2007.
3. Beringer GB, Biel M, Ziegler DK. Neurologists' knowledge of medication costs. Neurology. 1984 34:121–122.
4. Fink J, Kerrigan D. Physicians knowledge of drug prices. Contemp Pharm 18: 18–21, 1978.
5. Safavi K, Hayward R. Choosing between apples and apples: Physicians' choices of prescription drugs with similar side-effects and efficacies. J Gen Intern Med. 1992 7:32–37.
6. Walzak D, Swindells S, Bhardwaj A. Primary care physicians and the cost of drugs: A study of prescribing practices based on recognition and information sources. J Clin Pharmacol. 1994 34:1159–1163.
7. Allan GM, Innes G. Do family doctors know the costs of medical care. Can Fam Phys. 2004 50:263–270.
8. Conti G, Dell'Utri D, Pelaia P, Rosa G, Cogliati AA, et al. Do we know the costs of what we prescribe? A study on awareness of the cost of drugs and devices among ICU staff. Intensive Care Med. 1998 24:1194–1198.
9. Oppenheim GL, Erickson SH, Ashworth C. The family physician's knowledge of the cost of prescribed drugs. J Fam Pract 1981 12:1027–1030.
10. Ringenberg R. Cost awareness by family practice residents of commonly used laboratory tests, X-ray tests and medications. Indiana Med. 1988 81:136–141.
11. Ryan M, Yule B, Bond C, Taylor R. Scottish general practitioner attitudes and knowledge in respect to prescribing costs. BMJ. 1990 300:1316–1318.
12. Silcock J, Ryan M, Bond CM, Taylor RJ. The cost of medicines in the United Kingdom. A survey of general practitioners' opinions and knowledge. Pharmacoeconomics. 1997 11: 56–63.
13. Salman H, Bergman M, Hart J, Neuman V, Zevin D, et al. The effect of drug cost on hypertension treatment decision. Public Health. 1999 113:243–246.
14. Hart J, Salman H, Bergman M, Neuman V, Rudniki C, et al. Do drug costs affect physicians' prescription decisions? J Intern Med. 1997 241:415–420.
15. Walker WA, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL. Outcome Research in Pediatric Gastrointestinal Disease. 16: 1647, 2004.
16. Joint Formulary Committee. Guidance on prescribing. British National Formulary. 57 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; March 2009.
17. พิสนธิ์ จงตระกูล บรรณาธิการ "คำแนะนำทั่วไปเกี่ยวกับการสั่งใช้ยา" ในคู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ เล่ม 1 ยาระบบทางเดินอาหาร โดย คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ 2552 ISBN 978-974-244-276-7
18. Walley T, Burrill P. Editorials "Generic prescribing: time to regulate the market?" BMJ. 2000 320:131-132. (15 January).

19. Policy Statement. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Generic prescribing, generic substitution, and therapeutic substitution. Pediatrics. 1987 May;79(5):835. A statement of reaffirmation for this policy was published on September 1, 2005 and January 1, 2009.
20. Th. P.G.M. de Vries, Henning R.H., Hogerzeil H.V., Fresle D.A. Chapter 9: Write a prescription (Step 4) in WHO Guide to Good Prescribing. Last Updated on 28 November 1998. Available at http://www.med.uva.es/who/homepage.htm
21. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา ปรัชญา หลักการและเกณฑ์ในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๑ เรียบเรียงโดย สำนักงานประสานการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ มีนาคม 2552 ISBN 978-974-244-275-0
22. Advantages of the formulary system. In Steger JW, Wolverton SE, Greenberg RD, Ling MR, Resnick SD, James WD. Dermatologic drug formulary: an American Academy of Dermatology white paper. J Am Acad Dermatol. 1996 Jan;34(1):99-109.
23. Chongtrakul P. The Selection Process using ISafE score and EMCI chapter in The Selection of the 2004 National List of Essential Medicines; Criteria, Rationale and Evidence. The co-ordinating office for the development of the Thai National List of Essential Medicines. May 2005. ISBN : 974-244-162-6
24. Weinstein MC; Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. N Engl J Med. 1977 Mar 31;296(13):716-21.
25. Bonis Peter AL, Wong JB. A short primer on cost-effectiveness analysis. In UpToDate Online 17.2. Topic last updated: February 24, 2009.
26. สุพล ลิมวัฒนานนท์, จุฬาภรณ์ ลิมวัฒนานนท์, ปฐมทรรศน์ ศรีสุข, สุมนต์ สกลไชย. การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของยา Celecoxib ต่อการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน ปีที่: 2548 เดือน: January-June เล่มที่ 3 หน้าที่ 15-17
27. Limwattananon S, Limwattananon C, Pannarunothai S. Rapid penetration of COX-2 inhibitors in nonsteroidal antiinflamatory drug market: an implication to hospital cost containment policy. Proceedings of the Second International Conference on Improving Use of Medicine, Chiang Mai 30 Mar-2 Apr, 2004.
28. Report on the Reimbursement for the CSMBS (Civil Servants Medical Benefit Scheme). Ministry of Finance. 2006-2008.
29. พิสนธิ์ จงตระกูล บทที่ 7 Non-steroidal anti-inflammatory drugs ใน หลักเกณฑ์และหลักฐานเชิงประจักษ์ในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 สำนักงานประสานการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พฤษภาคม 2548 ISBN: 974-244-262-6
30. Neuhauser D; Lweicki AM. What do we gain from the sixth stool guaiac? N Engl J Med. 1975 Jul 31;293(5):226-8.
31. Berkshire Priorities Committee. Policy Statement 45: COX II Selective Inhibitors. January 2002. Available at www.berkshire.nhs.uk/priorites/003docs/bv__policy__5.pdf.
32. Maetzel A, Krahn M, Naglie G. Economic assessment: celecoxib and rofecoxib for patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 2002:13
33. Spiegel BM, Targownik L, Dulai GS, Gralnek IM. The cost-effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis. Ann Intern Med. 2003 May 20;138(10):I39.

34. NICE Technology Appraisal Guidance- No 27 (July 2001) - Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Available at www.nice.org.uk.
35. Celebrex official labeling from the Center for. Drug Evaluation and Research. US FDA. NDA no 020998 Rev 01/09/2004. Available at : http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda__docs/label/2004/20998slr016__celebrex__lbl.pdf
36. Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib in Drug Monograph (Description). Clinical Pharmacology CD-ROM. Gold Standard. Feb 2009.
37. American College of Rheumatology issues management guidelines for arthritis of the hip and knee. American Family Physician, Feb 15, 1996.
38. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Arthritis Rheum. 2000 Sep;43(9):1905–1915.
39. W. Zhang, R. W. Moskowitz. G. Nuki M.B., S. Abramson, R. D. Altman, N. Arden, S. Bierma-Zeinstra, K. D. Brandt, P. Croft, M. Doherty, M. Dougados, M. Hochberg, D. J. Hunter, K. Kwoh, L. S. Lohmander, P. Tugwell. . OARSI recommend-dations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis and Cartilage (2008) 16, 137e162.
40. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Cluzeau F, Cooper C, Dieppe PA, Günther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis PM, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Mola EM, Pavelka K, Serni U, Swoboda B, Verbruggen AA, Weseloh G, Zimmermann-Gorska I. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2000 Dec;59(12):936–944.
41. Tannenbaum H, Peloso PM, Russell AS, Marlow B. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The Second Canadian Consensus Conference. Can J Clin Pharmacol. 2000 Autumn;7 Suppl A:4A-16A.
42. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 ISBN 974-244-147-2
43. Kamath CC, Kremers HM, Vanness DJ, O'Fallon WM, Cabanela RL, Gabriel SE. The cost-effectiveness of acetaminophen, NSAIDs, and selective COX-2 inhibitors in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. Value Health. 2003 Mar-Apr;6(2):144-57.
44. Lizán Tudela L, Magaz Marqués S, Varela Moreno C, Riesgo Bucher Y. Analysis of cost-minimization treatment with paracetamol or COX-2 inhibitors (rofecoxib) for pain from arthrosis of the knee or hip. Aten Primaria. 2004 Dec;34(10):534-40.
45. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. The North of England Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Guideline Develop-

ment Group. BMJ. 1998 Aug 22;317(7157): 526-30.

46. Dranove D. The Economic Evolution of American Health Care : From Marcus Welby to Managed Care. Princeton University Press 2000. P 142.
47. Holloway R, Dick AW. Editorial Comment-Stroke Cost-Effectiveness Research: Are Acceptability Curves Acceptable? Stroke. 2004;35:203.
48. List of countries by GDP (nominal) per capita. Wikipedia, the free encyclopedia. Available at: http://en.wikipedia.org/wiki/List__of__countries__by__ GDP__(nominal)__per__capita
49. Table: Threshold values for intervention cost-effectiveness by Region. Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). Available at: http://www.who.int/choice/costs/CER__levels/en/ index.html
50. บทสรุปผู้บริหารใน "รายได้ประชาชาติของประเทศไทย พ.ศ. 2550" สำนักงานคณะกรรมการพัฒนาการเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ download ข้อมูลได้ที่ http://www.nesdb.go.th/Portals/0/ eco__datas/account/ni/ni__2007/NI2007-Ex__thai.pdf
51. Office of the National Economic and Social Development Board. Table 3 : Gross National Product at Current Market Prices (Original) Available at: http://www.nesdb.go.th/econSocial/macro/NAD/1__qgdp/statistic/menu.html
52. QALY League Table. UK-Based economic evaluations published 1997-2003. University of Oxford Health Economics Research Centre. Available at: http://www.herc.ox.ac.uk/research/decisionmaking/QALYleaguetable
53. Economic evaluations with a UK setting and NICE guidance published between 1997 and 2003. University of Oxford Health Economics Research Centre. Available at: http://www.herc.ox.ac.uk/research/decisionmaking/Allstudies19972002
54. Oseltamivir, zanamivir, and amantadine for treatment of influenza. NICE guidance. February 2003. Available in British National Formulary 57ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; March 2009.
55. The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2006;13:340-67.
56. Segal L, Day SE, Chapman AB, Osborne RH. Can we reduce disease burden from osteoarthritis? Med J Aust. 2004 Mar 1;180(5 Suppl): S11-7.
57. National Center for Complimentary and Alternative Medicine. The NIH Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT). J Pain Palliat Care Pharmacother. 2008;22(1): 39-43.
58. Juni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? BMJ 2002; 324: 1287-1288.
59. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowith JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celcoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA. 2000 Sep 13;284(10): 1247-55.

60. Celebrex official labeling from the Center for. Drug Evaluation and Research. US FDA. NDA no 020998 Rev 04/24/2000. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda__docs/ nda/2000/020998__S008__CELEBREX.pdf
61. Desloratadine in Drug Monograph (Description). Clinical Pharmacology CD-ROM. Gold Standard. Feb 2009.
62. Cinnarizine. Adverse Reactions (Neurologic) in DRUGDEX DRUG EVALUATION. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 140. Thomson Micromedex 2009.
63. Flunarizine. Adverse Reactions (Neurologic) in DRUGDEX DRUG EVALUATION. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 140. Thomson Micromedex 2009.
64. พิสนธิ์ จงตระกูล NSAIDs Prescribing Error ใน RDU/EBM/SDL NewsLetter Vol 1 Num 4 November 15, 2002. สืบค้นข้อมูลได้ที่ http://www.sdl. academic.chula.ac.th/NewsLetter/Volume%201%20Number%203%20&%204%20Files/Newsletter%20Vol.1%20Num4.doc
65. คณะกรรมการยา มติการประชุมคณะกรรมการยา ครั้งที่ 3/2552 วาระที่ 4.1 ทบทวนทะเบียนยาที่มี Chlorzoxazone เป็นส่วนประกอบ วันพุธที่ 8 เมษายน พ.ศ. 2552. สืบค้นข้อมูลได้ที่ http://newsser.fda.moph. go.th/newsser/2008/list/detail.php?id=1164
66. รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข (สำเนา) คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 547/ 2552 เรื่อง เพิกถอนทะเบียนตำรับยา (carisoprodol) วันที่ 23 เมษายน 2552 สืบค้นข้อมูลได้ที่ http://wwwapp1.fda.moph.go.th/drug/zone__law/files/5472552.pdf
67. Floctafenine in Martindale: The Complete Drug Reference. Available at: www.medicinescomplete. com/mc/martindale/2007/2651-t.htm
68. รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข (สำเนา) ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาควบคุมพิเศษ ฉบับที่ 10 วันที่ 29 สิงหาคม พ.ศ. 2534 คัดจากราชกิจจานุเบกษา เล่ม 108 ตอนที่ 172 ลงวันที่ 1 ตุลาคม 2534 สืบค้นข้อมูลได้ที่ elib.fda.moph.go.th/.../กองควบคุมยา/.../ยาควบคุมพิเศษ/Not__Scdrug10.doc
69. Piroxicam in Drug Monograph (Description). Clinical Pharmacology CD-ROM. Gold Standard. Feb 2009.
70. กระดานถามตอบ ศูนย์เภสัชสนเทศ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ สืบค้นข้อมูลได้ที่http://drug.pharmacy.psu.ac.th/Question.asp?ID=4870&gid=1 กันยายน 2548
71. Miller DR. Combination use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Drug Intell Clin Pharm. 1981 Jan;15(1):3-7.
72. Greene JM, Winickoff RN. Cost-conscious prescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for adults with arthritis. A review and suggestions. Arch Intern Med. 1992 Oct;152(10):1995-2002.
73. นวลจันทร์ เทพศุภรังษิกุล การใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิดรับประทานของผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี. Bull Dept Med Serv 1998; 23:701-707.
74. รัฐมนตรีช่วยว่าการฯ ปฏิบัติราชการแทน รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 1122 /2548 เรื่อง เพิกถอนทะเบียนตำรับยาสูตรผสมฟีนิลบิวตาโซน (Phenylbutazone) และเกลือของฟีนิลบิวตาโซน (Phenylbutazone) ที่มียาอื่นผสม 7 ธันวาคม พ.ศ. 2548 คัดจากราชกิจจานุเบกษา ฉบับประกาศและงานทั่วไป เล่ม 123 ตอนพิเศษ 6 ง วันที่ 18 มกราคม 2549 สืบค้นข้อมูลได้ที่ elib.fda.moph.go.th/ fulltext2/.../เพิกถอน/ Order__ban%204801122.doc
75. Celecoxib in Drug Monograph (Indication/Dosage). Clinical Pharmacology CD-ROM. Gold Standard. Feb 2009.

76. Ibuprofen in Drug Monograph (Indication/ Dosage). Clinical Pharmacology CD-ROM. Gold Standard. Feb 2009.
77. พิสนธิ์ จงตระกูล บทที่ 11 Mucolytics ใน หลักเกณฑ์และหลักฐานเชิงประจักษ์ในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 สำนักงานประสานการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พฤษภาคม 2548 ISBN: 974-244-262-6
78. พิสนธิ์ จงตระกูล แนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล ในโรคหวัด ท้องเสีย แผลเลือดออก เอกสารโครงการ Antibiotics Smart Use กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข พิมพ์ครั้งที่ 1 พ.ศ. 2550 ISBN : 978-974-244-248-4
79. แผนผังแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล โครงการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล Antibiotics Smart Use สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข และองค์การอนามัยโลก ธันวาคม 2551 สืบค้นข้อมูลได้ที่ http://newsser.fda.moph.go.th/rumthai/userfile-down load/asu16dl.jpg
80. เอกสารแนะนำโครงการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล Antibiotics Smart Use พ.ศ. 2552 จัดทำโดยโครงการ Antibiotics Smart Use กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ถ.ติวานนท์ ต.ตลาดขวัญ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000 สืบค้นข้อมูลได้ที่ http://newsser.fda.moph. go.th/rumthai/asu/introduce.php
81. Leelarasamee A, Sathirakul K, Trakulsomboon S, Pongpech P, Naenna P. Bioequivalence Study with Comparative Antibacterial Activity of a Generic Meropenem. J Infect Dis Antimicrob Agents 2008;25:63-72
82. Leelarasamee A, Tatong W, Kasattut N, Sriboonruang T, Ayudhya DP. Bioequivalence study of clindamycin phosphate injection (Clinott-P) in Thai healthy volunteers. J Med Assoc Thai. 2006 May;89(5):683-9.
83. Saowanee Hoharitanon S, Chaichalotornkul J, Sindhupak W. A Comparison of the Efficacy between Two Itraconazole Generic Products and the Innovative Itraconazole in the Treatment of Tinea Pedis. J Med Assoc Thai 2005; 88(Suppl 4): S167-72.
84. Wiwanitkit V, Wangsaturaka D, Tangphao O. LDL-cholesterol lowering effect of a generic product of simvastatin compared to simvastatin (Zocor™) in Thai hypercholesterolemic subjects–a randomized crossover study, the first report from Thailand. BMC Clin Pharmacol. 2002; 2: 1.
85. Assawawitoontip S, Wiwanitkit V. A randomized crossover study to evaluate LDL-cholesterol lowering effect of a generic product of simvastatin (Unison company) compared to simvastatin (Zocor) in hypercholesterolemic subjects. J Med Assoc Thai. 2002;85 suppl 1:S118–S124.
86. Akarawut W, Suvakontha T, Poompanich A. Pharmaceutical Quality of Nifedipine Soft Capsules Commercially Available in Thailand. Journal of Health Science Vol. 11 No. 1 January - February 2002
87. Kaojarern S, Sriapa C, Sirivarasai J, Tongpoo A, Thareerach M. Comparative bioavailability of paracetamol. J Med Assoc Thai. 1999 Nov; 82(11):1149-53.
88. Panicheeva S, Ngsriwongse S, Mokkhavesa C, Teerapong P, Kaojarern S. Original versus generic piroxicams, their cost-effective evaluation in rheumatoid arthritis (RA) patients. J Med Assoc Thai. 1992 Feb;75(2):104-9.
89. Kaojarern S, Poobrasert O, Utiswannakul A, Kositchaiwat U. Bioavailability and pharmacokinetics of furosemide marketed in Thailand. J Med Assoc Thai. 1990;73(4):191–197.

90. Kaojarern S, Nathakarnkikool S, Suvanakoot U. Comparative bioavailability of praziquantel tablets. DICP. 1989 Jan;23(1):29-32. PubMed PMID: 2718480.
91. Salkind AR, Wright JM. Economic burden of adult pharyngitis: the payer's perspective. Value Health. 2008 Jul-Aug;11(4):621-7. Epub 2007 Dec 17.
92. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. Osteoarthritis Cartilage. 2010 Apr;18 (4):476-99. Epub 2010 Feb 11.
93. ข้อเสนอเชิงนโยบายเพื่อการเข้าถึงยาถ้วนหน้าของประชากรไทย สำนักข่าวแห่งชาติ กรมประชาสัมพันธ์ ค้นหาข้อมูลได้จาก http://thainews.prd.go.th/view.php?m__newsid=255206100081&tb= N255206
94. Bartlett JG. Approach to acute pharyngitis in adults. In UpToDate version 17.2: May 2009. Topic last updated: March 6, 2009
95. Hogerzeil HV. Promoting rational use of medicines: core components. In WHO Policy Perspectives on Medicines. World Health Organization. Geneva. September 2002. Available at URL: http://www.who.int/medicines/publications/policyperspectives/ppm05en.pdf
96. Hogerzeil HV. Promoting Rational Prescribing: An International Perspective. British Journal of Clinical Pharmacology, 1995;39:1–6.
97. พิสนธิ์ จงตระกูล การบริหารจัดการยาในบัญชี จ (2) เอกสารประกอบการประชุม ในการประชุมสัมมนาแนวทางประสานความร่วมมือระหว่างกรมบัญชีกลาง สำนักงานประกันสังคม และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ณ โรงแรมมิราเคิลแกรนด์ คอนเวนชั่น กรุงเทพมหานคร 21 สิงหาคม 2551
98. ยุพิน ตามธีรนนท์ ปัณรสี ขอนพุดซา อุษา ฉายเกล็ดแก้ว ยศ ตีระวัฒนานนท์ Stephen Lim โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HiTAP) รายงานผลการศึกษาเบื้องต้น "การประเมินความคุ้มค่า ของการใช้ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor (Statin) เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด" นำเสนอต่อคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ 20 ธันวาคม 2550
99. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidance. UK. Management in Lipid modification - primary and secondary CVD prevention. Available at http://www.cks.nhs.uk/ lipid__modification__cvd__prevention/management/detailed__answers/primary__prevention/lipid__targets#-342859. Last access 1 October 2009.
100. Pignone M. Treatment of lipids in primary prevention. In UpToDate Online 17.2. Topic last updated: March 24, 2009.
101. Pignone M; Earnshaw S; Tice JA; Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. Ann Intern Med. 2006 Mar 7;144(5):326-36.
102. The ATP III modification of the Framingham risk tables. Adapted from Adult Treatment Panel III at http://www.nhlbi.nih.gov/ Available at ATP III guidelines for treatment of high blood cholesterol. In UpToDate Online 17.2. Topic last updated: January 19, 2009.
103. อุษาวดี มาลีวงศ์ ปฤษภรณ์ กิ่งแก้ว ฉัตรประอร งามอุโฆษ ยศ ตีระวัฒนานนท์ โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HiTAP) "การประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์สำหรับการคัดกรองโรคกระดูกพรุนและการป้องกันกระดูกหักของหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน" นำเสนอต่อคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ 12 มีนาคม 2551

104. อุษาวดี มาลีวงศ์ ปฤษภรณ์ กิ่งแก้ว ฉัตรประอร งามอุโฆษ ยศ ตีระวัฒนานนท์ โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HiTAP) “รายงานผลการศึกษาเบื้องต้นของการป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำของหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน” นำเสนอต่อคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ 12 มีนาคม 2551
105. Rosuvastatin drug monograph in Lexi-Comp. Available at http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=drug__l__z/83268&selectedTitle=1~85&source=search__result#12
106. The Department of Defense Pharmacoeconomic Center. Table of Uniform Formulary Decisions. Available at https://rxnet.army.mil/pec/mtf/uf__info.php. Last access 10 October 2009.
107. SMC ‘not recommended’ advice : an investigation of medicines use across NHSScotland. Table of Drugs NOT RECOMMENDED by the Scottish Medicines Consortium (SMC) - up to and including August 2009 Available at http://www.ljf.scot.nhs.uk/smc__lists/smc__not__recommended__drugs.pdf. Last access 10 October 2009.
108. Crouse JR 3rd; Raichlen JS; Riley WA; Evans GW; Palmer MK; O'Leary DH; Grobbee DE; Bots ML. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. JAMA. 2007 Mar 28;297(12):1344-53. Epub 2007 Mar 25.
109. Drug Development, Regulation, and Prescription Writing. In Wecker: Brody's Human Pharmacology, 5th ed. 2009 Mosby, An Imprint of Elsevier. Available from MD Consult at http://www.mdconsult.com/book. Last access 12 October 2009.
110. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book). Available from The US Food and Drug Administration website at http://www.fda.gov/Drugs/Information OnDrugs/ucm129662.htm. Last access 12 October 2009.
111. Jean-Jasmin LM, Lynette SP, Stefan M, Kai CS, Chew FT, Wah LB. Economic burden of varicella in Singapore--a cost benefit estimate of implementation of a routine varicella vaccination. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2004 Sep;35(3):693-6.
112. Thavorncharoensap et al. Searching a ceiling threshold for a QALY in Thailand: a national household survey. HITAP 2008. Available at http://www.cde.org.tw/uploadfile/forums/970811/5.pdf. Last access 13 October 2009.
113. Teerawattananon Y. Working build together to up HTA capacity: the case of Thailand. Powerpoint presentation. Date not specified. Available at http://www.hitap.net/backoffice/news/ pdf__news/Wrking%20together%20to%20build%20up%20HTA%20capacity.pdf. Last access 13 October 2009.
114. Teerawattananon Y. Health Technology Assessment in Thailand: turning a trouble teen into a successful adult. Powerpoint presentation. Available at http://www.cde.org.tw/uploadfile/forums/970811/5.pdf. Last access 13 October 2009.
115. Helgason S. Rational and safe use of medicines in Icelandic nursing homes (Hrafnista). The impact of focused education and promotion of rational use of medicines in contrast to the impact of a national legislation. A country in financial crisis fights back. Powerpoint Presentation. 2009.

116. 2008–2009 Icelandic financial crisis. Wikipedia, the free encyclopedia. Available at http://en.wikipedia.org/wiki/2008%E2%80% 932009__Icelandic__financial__crisis. Last access 13 October 2009.
117. ฝ่ายเภสัชกรรม เภสัชตำรับ 2551 โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ สืบค้น online ได้.จาก http://www.med.cmu.ac.th/hospital/dis/hostpitalformuraly/Chapter01__OK.pdf
118. สำนักงาน คณะกรรมการอาหารและยา ศูนย์วิทยบริการ (digital library on web) สืบค้นข้อมูลได้จาก http://elib.fda.moph.go.th/library/t1__2007/fdar/detail.asp?pd=ADBD&slyear=0&page=11 เข้าสืบค้นข้อมูลเมื่อ 7 พฤศจิกายน 2552
119. นโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ. 2536 สืบค้นข้อมูลได้จาก http://www2.fda.moph.go.th/law/sub__default .asp?productcd=1 เข้าสืบค้นข้อมูลเมื่อ 7 พฤศจิกายน 2552
120. Carter AB, “Pyridoxine and Parkinsonism,” Br Med J, 1973, 4:236.
121. Cotzias GC and Papavasiliou PS, “Blocking the Negative Effects of Pyridoxine on Patients Receiving Levodopa,” JAMA. 1971 215:1504.
122. Duvoisin RC, Yahr MD, and Cote LD, “Pyridoxine Reversal of L-Dopa Effects in Parkinsonism,” Trans Am Neurol Ass. 1969, 94:81.
123. Hildick-Smith M, “Pyridoxine in Parkinsonism,” Lancet. 1973 ii:1029.
124. Yahr MD and Duvoisin RC, “Pyridoxine and Levodopa in the Treatment of Parkinsonism,” JAMA. 1972 220:861.
125. Papavasiliou PS, Cotzias GC, Duby SE, et al, “Levodopa in Parkinsonism: Potentiation of Central Effects With a Peripheral Inhibitor,” N Engl J Med. 1972 285:8-14.
126. Godman B, Burkhardt T, Bucsics A, Wettermark B, Wieninger P. Impact of recent reforms in Austria on utilization and expenditure of PPIs and lipid-lowering drugs: implications for the future. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2009 Oct;9(5):475-84.
127. Minutes of Reimbursement Committee meeting no. 306. The Danish Medicines Agency. 26 August 2008. Available at http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=14261
128. Research and Markets. The Impact of German Reference Pricing of Statins: Implications for the Pharmaceutical Industry. December 2005.
129. Sakshaug S, Furu K, Karlstad Ã˜, RÃ, nning M, Skurtveit S. Switching statins in Norway after new reimbursement policy: a nationwide prescription study. Br J Clin Pharmacol. 2007 Oct;64(4):476-81. Epub 2007 Apr 18.
130. Moon JC. Bogle RG. Editorial. Switching statins. BMJ 2006;332:1344-1345 (10 June), doi:10.1136/bmj.332.7554.1344.
131. Black C, Clar C, Henderson R, Maceachern C, McNamee P, Quayyum Z, Royle P, Thomas S. The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2009 Nov;13(52):1-148.
132. เสาวลักษณ์ ตุรงคราวี, ยศ ตีระวัฒนานนท์, อุษา ฉายเกล็ดแก้ว การประเมิน ต้นทุน-อรรถประโยชน์ของการใช้ยากลุ่ม cholinesterase inhibitors ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ 2009

133. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, Bradley JD, Bingham CO 3rd, Weisman MH, Jackson CG, Lane NE, Cush JJ, Moreland LW, Schumacher HR Jr, Oddis CV, Wolfe F, Molitor JA, Yocum DE, Schnitzer TJ, Furst DE, Sawitzke AD, Shi H, Brandt KD, Moskowitz RW, Williams HJ. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med. 2006 Feb 23;354(8):795-808.

134. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Bingham CO 3rd, Harris CL, Singer NG, Bradley JD, Silver D, Jackson CG, Lane NE, Oddis CV, Wolfe F, Lisse J, Furst DE, Reda DJ, Moskowitz RW, Williams HJ, Clegg DO. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. Arthritis Rheum. 2008 Oct;58(10):3183-91.

135. Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ, Uitterlinden EJ, Garling EH, Willemsen SP, Ginai AZ, Verhaar JA, Weinans H, Bierma-Zeinstra SM. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2008 Feb 19;148(4):268-77.

136. Rozendaal RM, Uitterlinden EJ, van Osch GJ, Garling EH, Willemsen SP, Ginai AZ, Verhaar JA, Weinans H, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM. Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial. Osteoarthritis Cartilage. 2009 Apr;17(4):427-32. Epub 2008 Oct 9.

137. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. Osteoarthritis Cartilage. 2010 Apr;18(4):476-99. Epub 2010 Feb 11.

138. Aswapokee N, Vaithayapichet S, Heller RF. Pattern of antibiotic use in medical wards of a university hospital, Bangkok, Thailand. Rev Infect Dis. 1990 Jan-Feb;12(1):136-41.

139. Editorial. How to reduce prescribing errors. Lancet. 2009 Dec 12;374(9706):1945.

140. American Academy of Family Physicians. FDA Advises Against Use of Clopidogrel With Omeprazole, Other Drugs. Drug Interaction Reduces Effect of Anticlotting Medication. 11/24/2009. Available at http://www.aafp.org/online/en/home/publications/news/news-now/health-of-the-public/20091124 plavix-interacts.html

141. U.S. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). 11/17/2009. Available at http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafety InformationforHeathcareProfessionals/ucm 190787.htm

142. Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E, Clegg A. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. Health Technol Assess. 2006 Jan;10(1):iii-iv, ix-xi, 1-160.

143. Betahistine in Drug Monograph (Interactions). Lexi-Comp drug database. Available at www.uptodate.com. Last access 24 October 2009.

## สำนักงานประสานการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

ในความร่วมมือของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
สำนักงานหลักประกันสุขภาพ องค์การอนามัยโลก และสภาเภสัชกรรม


สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 88/24 ถนนติวานนท์ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000
โทร.02-5907155 โทรสาร 02-5907165
Website : http://www.fda.moph.go.th E-Mail : ed2547@fda.moph.go.th