

## การแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน: มาตรการลดค่าใช้จ่ายด้านยาโดยไม่มีผลเสียต่อผู้ป่วย

### Parenteral-Oral Drug Switching: Economic benefit without sacrificing patient outcomes

ผศ.(พิเศษ) ดร.ภญ. รุ่งทิวา หมื่นปาท  
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลลำปาง

ในประเทศที่พัฒนาแล้ว ระบบบริการสุขภาพมักมุ่งเน้นที่ความเป็นเลิศของคุณภาพในการให้บริการ อย่างไรก็ตาม ภาวะการคลังด้านสุขภาพที่เพิ่มขึ้นทำให้หลายประเทศปรับเปลี่ยนระบบการให้บริการโดยเน้นการใช้ทรัพยากรอย่างมีประสิทธิภาพเพื่อลดต้นทุนทางสุขภาพโดยรวม ค่าใช้จ่ายของระบบสุขภาพในลำดับต้นๆ เกิดจากการให้บริการรักษาพยาบาลในโรงพยาบาล ดังนั้น การลดต้นทุนซึ่งเกิดจากการรับผู้ป่วยไว้รักษาในฐานะผู้ป่วยใน จึงเป็นมาตรการควบคุมค่าใช้จ่ายทางสุขภาพที่สำคัญ

ในประเทศไทย ค่าใช้จ่ายด้านยาคิดเป็นมูลค่ากว่าร้อยละ 30 ของค่าใช้จ่ายโดยรวมด้านสุขภาพ และมีมูลค่าที่เพิ่มขึ้นทุกปี<sup>(1)</sup> ในขณะเดียวกัน ภาครัฐได้เข้ามามีบทบาทในการรับภาระรายจ่ายด้านสุขภาพคิดเป็นสัดส่วนที่เพิ่มขึ้น โรงพยาบาลของรัฐหลายแห่งจึงมีการกำหนดมาตรการควบคุมค่าใช้จ่ายด้านยาในรูปแบบต่างๆ เช่น การจำกัดรายการยาที่มีใช้ตามบัญชียาของโรงพยาบาล (hospital drug formulary) การกำหนดเงื่อนไขจำกัดการใช้ยา (formulary restriction) สำหรับยาที่มีราคาแพงซึ่งใช้ในผู้ป่วยบางสิทธิการรักษา วิธีการเหล่านี้ มุ่งที่จะลดต้นทุนทางตรงในด้านค่าใช้จ่ายที่เกิดจากการจัดซื้อจัดหา (acquisition cost) มาตรการดังกล่าวอาจไม่ทำให้ค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพลดลง หากทำให้เกิดผลกระทบทางอ้อมที่ทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์จากการจำกัดการใช้ยา เช่น ทำให้ผลการรักษาแย่งจนทำให้ผู้ป่วยต้องนอนรักษานานขึ้น หรือต้องกลับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ภายหลัง<sup>(2)</sup>

สำหรับการประเมินการใช้ยา (drug use evaluation, DUE) เพื่อให้เกิดความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาตามนโยบายบัญชียาหลักแห่งชาติ เป็นมาตรการที่มีค่าเสียโอกาสไม่น้อย ในต่างประเทศ การประเมินการใช้ยาโดยอาศัยข้อมูลที่บันทึกเป็นประจำด้วยระบบคอมพิวเตอร์ในการสะท้อนปัญหามากให้ผลที่ไม่ถูกต้องในด้านความจำเพาะ (specificity) ของรายงานที่ได้รับ ทำให้เกิดภาพลักษณ์ในเชิงลบต่อระบบดังกล่าว<sup>(3)</sup> การประเมินการใช้ยาเชิงคุณภาพ (qualitative DUE) ต้องอาศัยเภสัชกรที่มีทักษะขั้นสูงทางวิชาชีพและสิ้นเปลืองเวลาในการปฏิบัติกิจกรรม นอกจากนี้ กระบวนการตรวจสอบคำสั่งใช้ยาของแพทย์จากบุคลากรอื่นอาจทำให้เกิดความเข้าใจผิดและสร้างความขัดแย้งในทางวิชาชีพ จากการทบทวนประสบการณ์การประเมินการใช้ยาของโรงพยาบาลในประเทศไทย<sup>(4)</sup> พบว่า มาตรการดังกล่าวถูกใช้ในยาที่จำกัดบางประเภท เช่น ยาที่มีเงื่อนไขการใช้เป็นพิเศษ (ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติประเภทบัญชี ง.) หรือยาใหม่ที่มีราคาแพง จำนวนโรงพยาบาลที่สามารถดำเนินงานได้อย่างต่อเนื่องก็มีจำกัด นอกจากนี้ รายงานการศึกษาส่วนใหญ่ที่มีการวัดค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับการประเมินการใช้ยาที่ไม่สามารถแสดงความสัมพันธ์ได้ว่ามาตรการดังกล่าวเกี่ยวข้องกับการลดต้นทุนทางสุขภาพ

การแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน (parenteral-oral drug switching) เป็นกระบวนการในการเปลี่ยนวิธีการใช้ยา เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการฉีดยา เช่น การติดเชื้อและการอักเสบของหลอดเลือดดำบริเวณที่ฉีดยา ลดความเจ็บปวดในการฉีดยา ช่วยลดจำนวนการติดเชื้อ nosocomial ที่เกิดจากการนอนในโรงพยาบาลนาน นอกจากนี้ ยังช่วยลดค่าใช้จ่ายด้านยาและภาระในการบริหารยาของพยาบาล ผู้ป่วยมีความสะดวกสบายขึ้นเพราะไม่ถูกจำกัดอยู่กับการนอนเพื่อรับยาฉีดและ

สามารถจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้เร็วขึ้น ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายโดยรวมของผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลลดลง

การจัดให้มีระบบการแทนยาฉีดด้วยยารับประทานจึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีผลต่อการลดค่าใช้จ่ายในโรงพยาบาล มีการศึกษาวิจัยแพร่หลายในต่างประเทศ โดยเฉพาะในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น สหรัฐอเมริกา (5-7) เยอรมนี (8) เนเธอร์แลนด์ (9) แคนาดา (10-11) สหราชอาณาจักร (12-14) และ สเปน (15-16) และ บางรายงานในประเทศไทย (17) ซึ่งผลจากการศึกษาพบว่า สามารถลดภาระของโรงพยาบาลและผู้ป่วยที่เกิดจากค่าใช้จ่ายด้านยาและจำนวนวันนอนในโรงพยาบาลได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน

การแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน (Parenteral-oral drug switching) เป็นกระบวนการในการเปลี่ยนวิธีการให้ยาจากรูปแบบฉีดเป็นรูปแบบรับประทานเมื่อภาวะของผู้ป่วยเหมาะสม เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการฉีดยา เช่น การติดเชื้อและการอักเสบของหลอดเลือดดำบริเวณที่ฉีดยา ลดความเจ็บปวดในการฉีดยา ช่วยลดจำนวนการติดเชื้อ nosocomial ที่เกิดจากการนอนในโรงพยาบาลนาน นอกจากนี้ ยังช่วยลดค่าใช้จ่ายด้านยาและภาระในการบริหารยาของพยาบาล ผู้ป่วยมีความสะดวกสบายขึ้น เพราะไม่ถูกจำกัดอยู่กับการนอนเพื่อรับยาฉีดและสามารถจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้เร็วขึ้น สามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ หรือทำให้ระยะเวลาของการอยู่ในโรงพยาบาลน้อยลง ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายโดยรวมของผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลลดลง

การแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน (parenteral-oral drug switching) เป็นแนวคิดในการแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน ซึ่งอาจแทนเป็นยาตัวเดียวกัน (sequential therapy) หรือ แทนเป็นยาคนละตัวแต่อยู่ในกลุ่มการรักษาเดียวกัน (switch therapy) ซึ่งมีประสิทธิผลในการรักษาเท่ากันหรือใกล้เคียงกัน และอีกรูปแบบหนึ่งอาจแทนเป็นยาตัวเดียวกันหรือคนละตัวที่ยารับประทานมีประสิทธิผลต่ำกว่า (step down therapy) (13) โดยทั่วไปรูปแบบที่นิยมนำมาประยุกต์ใช้คือ sequential therapy และ switch therapy ซึ่งบางครั้ง 2 รูปแบบนี้มีการนำค่าไปใช้แทนกัน ในความหมายเดียวกันคือการแทนยาฉีดด้วยยารับประทานที่อาจเป็นยาตัวเดียวกันหรือคนละตัวแต่ให้ผลการรักษาเท่ากันหรือใกล้เคียงกัน จากแนวคิดดังกล่าวสิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึงในการแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน คือ ประสิทธิภาพของยารับประทาน ซึ่งโดยทั่วไปจะพิจารณาจากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ของยาในรูปแบบรับประทาน ต้องมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) มากกว่าร้อยละ 60 (8) และมีระดับยาในเลือดหรือในเนื้อเยื่อใกล้เคียงกับการให้ยาโดยวิธีฉีด (13)

กลุ่มยาที่นิยมนำมาใช้ในการศึกษาหรือประยุกต์ใช้ในเรื่องของการแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน ได้แก่ ยาต้านจุลชีพ โดยเฉพาะยาในกลุ่ม Beta-lactams ซึ่งมีรายงานการศึกษาถึงประสิทธิผลของการรักษาจากการแทนยา ที่เป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized controlled trial ใน New York ประเทศสหรัฐอเมริกา (7) และ เมือง Girona ประเทศสเปน (16) ทั้ง 2 การศึกษาเป็นการเปรียบเทียบผลการรักษา community-acquired pneumonia (CAP) ในผู้ป่วยใน ระหว่างการรักษาแบบให้ยาฉีดตลอดการรักษา 10 วัน กับ การให้การรักษาด้วยยาฉีดแล้วต่อยารับประทาน โดยที่ การศึกษาแรก แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มคือ ได้รับยาฉีดตลอดการรักษา (ผู้ป่วย 20 คน) ได้รับยาฉีด 2 วันต่อยารับประทาน 8 วัน (ผู้ป่วย 27 คน) และได้รับยาฉีดและยารับประทานอย่างละ 5 วัน (ผู้ป่วย 28 คน) ส่วนการศึกษาที่ 2 ศึกษาใน severe CAP เปรียบเทียบการให้ยาฉีดตลอดการรักษา (ผู้ป่วย 55 คน) กับให้ยาฉีด 2 วันแล้วต่อยารับประทาน 8 วัน (ผู้ป่วย 48 คน) พบว่าทั้ง 2 การศึกษาได้ผลคล้ายคลึงกัน คือ ไม่มีความแตกต่างของผลการรักษาทั้งในแง่ของ อัตราตายหรืออัตราการรักษาล้มเหลว แต่กลุ่มที่ให้ยาฉีดตลอดการรักษามีรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์ (ADR) มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 62 เทียบกับ ร้อยละ 33, p=0.01) โดย ADR ที่พบมากได้แก่ phlebitis (ร้อยละ 79 vs. ร้อยละ 31) ส่วนกลุ่มที่ให้ยาฉีดต่อยารับประทานมี

ระยะวันนอนในโรงพยาบาลน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $6\pm 4$  เทียบกับ  $11\pm 3$ ,  $p<0.001$ ) ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายด้านการรักษาพยาบาลในโรงพยาบาลลดลง

นอกจากนี้มีการศึกษาที่รายงานประสิทธิผลของการแทนยาฉีดด้วยยารับประทานของยาในกลุ่มอื่น ๆ เช่น clindamycin<sup>(10, 15)</sup>, metronidazole<sup>(10)</sup> และ quinolones<sup>(18)</sup> ในทางเวชปฏิบัตินอกจากกลุ่มยาต้านจุลชีพแล้ว ยังมียาบางกลุ่มที่มียาทั้งในรูปแบบฉีดและรูปแบบรับประทานที่สามารถนำหลักการแทนยาฉีดด้วยยารับประทานมาใช้ได้เช่นกัน เช่น H<sub>2</sub> receptor antagonists (e.g. cimetidine, ranitidine), proton pump inhibitors (e.g. omeprazole), antiepileptic drugs (e.g. phenobarbitol, phenytoin) และ steroids (e.g. dexamethasone) เป็นต้น

ในระบบการแทนยาฉีดด้วยยารับประทานจะต้องมีการกำหนดเกณฑ์ที่ใช้พิจารณาภาวะของผู้ป่วยว่าเมื่อไรถึงควรแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีหลายการศึกษา<sup>(9, 10-11, 13)</sup> ที่ได้นำเสนอเกณฑ์ที่ใช้ประเมินผู้ป่วยสำหรับการแทนยา ซึ่งแต่ละการศึกษามีการกำหนดเกณฑ์ตามเงื่อนไขของโรคและยาที่ใช้ศึกษา เนื่องจากส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในกลุ่มยาต้านจุลชีพ ดังนั้นเกณฑ์จึงมีความคล้ายคลึงกัน จะแตกต่างกันบ้างในประเด็นย่อย ๆ ซึ่งพอสรุปได้ว่า ผู้ป่วยที่ควรแทนยา จะต้อง เป็นโรคที่สามารถให้การรักษาด้วยยารับประทานได้ มีอาการไม่รุนแรง หากเป็นโรคติดเชื้อควรมีอาการดีขึ้นแล้ว นอกจากนี้ผู้ป่วยควรรับประทานยาทางปาก หรือ สามารถให้อาหารทาง NG tube ได้ ระบบทางเดินอาหารมีการดูดซึมปกติ และที่สำคัญต้องมียาแทนในรูปแบบรับประทานที่ให้ระดับยาเพียงพอ ณ จุดที่ออกฤทธิ์หรือตำแหน่งที่ติดเชื้อ ถึงแม้ว่าเกณฑ์ทั้งหมดที่มีรายงานเป็นเกณฑ์ที่ใช้สำหรับยาต้านจุลชีพแต่ก็สามารถนำมาปรับใช้กับยากลุ่มอื่นได้ อย่างไรก็ตามมิใช่ผู้ป่วยทุกรายที่แทนยาฉีดด้วยยารับประทานได้ มีบางกรณีผู้ป่วยอยู่ในภาวะไม่เหมาะสมที่จะให้การรักษาด้วยยารับประทาน เช่น ผู้ป่วยที่ดื่มน้ำและอาหารหรือมีปัญหาเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยเป็นโรคติดเชื้อที่มีข้อยุติว่าต้องได้รับยาฉีดตลอดการรักษา หรือควรได้รับการรักษาด้วยยาฉีดระยะหนึ่งก่อน ดังนั้นในการสร้าง ระบบการแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน ควรให้ความสำคัญกับการกำหนดเกณฑ์ในการแทนยา โดยพิจารณาจากโรค ยาและสภาวะร่างกายของผู้ป่วยในขณะนั้น ซึ่งถือเป็นปัจจัยหลักต่อการยอมรับของแพทย์ต่อระบบการแทนยา<sup>(19)</sup>

การศึกษาผลกระทบทางเศรษฐศาสตร์ของระบบการแทนยา ในประเทศแคนาดา<sup>(10)</sup> เนเธอร์แลนด์<sup>(9)</sup> และสเปน<sup>(15-16)</sup> ได้ผลการศึกษาที่สอดคล้องกันเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายที่ประหยัดได้ซึ่งเกิดจากระบบการแทนยา โดย ศึกษาผลของการส่งเสริมระบบการแทนยาสำหรับ metronidazole และ clindamycin ใน Vancouver General Hospital<sup>(10)</sup> ซึ่งเป็นโรงพยาบาลขนาด 1000 เตียง ในช่วง 1988 ถึง 1991 ศึกษาสัดส่วนของมูลค่ายาทั้ง 2 รายการในรูปแบบรับประทานที่เพิ่มขึ้นหลังจากที่มีการส่งเสริมให้มีการแทนยา พบว่า สัดส่วนการใช้ยาในรูปแบบรับประทานของ metronidazole และ clindamycin เพิ่มขึ้นร้อยละ 44 และร้อยละ 79 ตามลำดับ ทำให้ประหยัดค่ายา metronidazole ได้ US\$ 31,920 และ clindamycin ได้ US\$ 53,880 และมีการศึกษาถึงผลการใช้แนวทางการแทนยา ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง<sup>(9)</sup> ซึ่งกำหนดแนวทางสำหรับการแทนยากลุ่มต้านจุลชีพ ไว้ว่า หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาฉีด 2-3 วัน หากผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามของการให้ยารับประทาน ให้เปลี่ยนเป็นยารับประทาน จากการศึกษาในผู้ป่วย 362 คน (ก่อนกำหนดแนวทาง) และ 281 คน (ช่วงกำหนดใช้แนวทาง) นาน 2 เดือน พบว่าหลังจากกำหนดแนวทาง มีการแทนยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (จากร้อยละ 54 เป็นร้อยละ 83,  $p<0.001$ ) ผลการศึกษานำมาคำนวณพบว่าการแทนยาสามารถลดการฉีดยาได้มากกว่า 6000 ครั้งต่อปี นอกจากนี้มีการศึกษาแบบ multicenter, prospective, controlled study<sup>(15)</sup> เปรียบเทียบผลการส่งเสริมการแทนยา สำหรับยา clindamycin พบว่าผู้ป่วย 204 คนจากทั้งหมด 473 คนที่ได้รับยา clindamycin ในกลุ่ม intervention สามารถลด

ระยะเวลาการใช้ยาฉีดได้ 1.3 วัน ลดค่าใช้จ่ายได้เฉลี่ย PTA 5,246 ต่อการสั่งใช้ยา 1 ครั้ง โดยที่ผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การวิเคราะห์มูลค่าที่ประหยัดได้ในการศึกษาผลกระทบทางเศรษฐศาสตร์ของระบบการแทนยาของการศึกษาดังกล่าวข้างต้น คิดค่าใช้จ่ายในมุมมองของผู้ให้บริการ แบ่งเป็น 2 ส่วน<sup>(12, 20)</sup> คือ ค่าใช้จ่ายทางตรง ได้แก่ ค่ายา (acquisition cost) และ ค่าใช้จ่ายแอบแฝง (hidden cost) ได้แก่ ค่าเตรียมยา (preparation cost) ค่าฉีดยา (administration cost) ค่าติดตามการรักษา (monitoring cost) ค่ารักษาอาการอันไม่พึงประสงค์ (cost of unwanted drug effects) ค่าใช้จ่ายที่เกิดจากความล้มเหลวของการรักษาหรือการดื้อยา (cost of resistance and therapeutic failure) และ ค่านอนในโรงพยาบาล (cost of duration of stay) ซึ่งแต่ละการศึกษาคิดค่าใช้จ่ายในประเด็นต่าง ๆ แตกต่างกัน ตามความละเอียดของค่าใช้จ่ายที่นำมาคิด ซึ่งอาจแบ่งได้เป็น 3 ระดับ<sup>(5)</sup> คือ (1) คิดเฉพาะค่ายา (2) คิดรวมค่าเตรียมยา ค่าฉีดยา ค่าติดตามการรักษา ค่ารักษาอาการอันไม่พึงประสงค์ และ ค่าใช้จ่ายที่เกิดจากความล้มเหลวของการรักษาหรือการดื้อยา (3) คิดรวมค่านอนโรงพยาบาลและค่าใช้จ่ายอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับการรักษา ในทางปฏิบัติส่วนใหญ่มักคิดเฉพาะค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวกับยาในระดับที่ 1 เพราะคำนวณมูลค่าได้ง่ายสุด หรือในระดับที่ 2 บางส่วน คือรวมค่าแรงของพยาบาลในกระบวนการฉีดยาและค่าวัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในการฉีดยา ซึ่งทำให้การคิดมูลค่าที่ประหยัดได้ครอบคลุมมากขึ้น ส่วนระดับที่ 2 ทั้งหมด และ ระดับที่ 3 ซึ่งเป็นการวัดเชิง economic outcome มักใช้ในการศึกษาวิจัยที่ต้องการความละเอียดของข้อมูลมากขึ้น

แม้ว่าระบบการแทนยาจะช่วยลดค่าใช้จ่าย เกิดประโยชน์ทั้งผู้ป่วยและองค์กร แต่พบว่ายังมีปัญหาในการดำเนินงาน เพราะระบบการแทนยาที่ประสบความสำเร็จต้องอาศัย (1) ความร่วมมือจากหลายหน่วยงาน<sup>(9, 14)</sup> ได้แก่ ทีมโรคติดเชื้อ ซึ่งประกอบด้วย แพทย์โรคติดเชื้อ เภสัชกร นักจุลชีววิทยา เจ้าหน้าที่ผู้ควบคุมโรคติดเชื้อ และพยาบาล, คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด, กลุ่มงานเภสัชกรรม และฝ่ายบริหาร และ (2) ความยอมรับของแพทย์ ซึ่งเป็นปัญหาหลัก ทั้งนี้อาจเนื่องจากแพทย์ไม่ได้รับข้อมูลที่มากพอหรือมีความเข้าใจที่คลาดเคลื่อนในบางประเด็นในเรื่องการแทนยา<sup>(9, 14, 20)</sup> แพทย์บางคนอาจไม่ได้รับข้อมูลที่ถูกต้องในเรื่องของประสิทธิผล ความปลอดภัย และ การประหยัดค่าใช้จ่ายที่เกิดจากระบบดังกล่าว หรืออาจยึดติดในรูปแบบของยาที่ใช้ ด้วยความเข้าใจที่คลาดเคลื่อนว่ายารักษาโรคติดเชื้อในรูปแบบรับประทานมีประสิทธิภาพไม่เท่ากับรูปแบบยาฉีดเพราะขาดความเข้าใจในเรื่องค่าชีวิตประสิทธิผลของยารับประทาน ที่ว่าหากให้ยาโดยวิธีรับประทานแล้วมีระดับยาในกระแสเลือดหรือในเนื้อเยื่อเท่ากับหรือใกล้เคียงกับการให้โดยวิธีฉีดจะทำให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน หรืออาจเข้าใจว่าการแทนยาต้องเป็นยาตัวเดียวกันหรือกลุ่มเดียวกันแทนที่จะดูจากความครอบคลุมการรักษาของยา ดังนั้นในการดำเนินงานนอกจากต้องอาศัยสหสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary team) แล้ว ยังต้องมีการติดตาม ตรวจสอบ และ feedback ข้อมูลผ่านสื่อต่างๆ ให้กับแพทย์หรือกลุ่มแพทย์อย่างต่อเนื่องเพื่อให้เกิดการยอมรับและเปลี่ยนแปลง มีการศึกษาที่เป็น meta-analysis<sup>(21)</sup> รวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ intervention แบบต่างๆ ต่อการสั่งใช้ยาของแพทย์ รวม 26 การศึกษา พบว่า การให้ข้อมูลเป็นรายบุคคล (reminders) มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงมากที่สุด ขณะที่การให้ข้อมูลเป็นรายกลุ่มมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงน้อยสุด ยกเว้นมีการดำเนินงานในหลากหลายรูปแบบรวมกัน (multifaceted intervention) ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

การประยุกต์แนวคิดข้างต้นมากำหนดเป็นแนวปฏิบัติในโรงพยาบาล ส่วนใหญ่ดำเนินการในกลุ่มยาต้านจุลชีพเพราะเป็นกลุ่มยาเป้าหมายที่เป็นส่วนหนึ่งของการดำเนินงานการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผลในผู้ป่วยใน (Antimicrobial Stewardship Program; ASP) โดยมีเป้าประสงค์หลักของการดำเนินงาน การแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน ได้แก่

1. ลดความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการฉีดยา เช่น การติดเชื้อและการอักเสบของหลอดเลือดดำบริเวณที่ฉีดยา ลดความเจ็บปวดในการฉีดยา ลดจำนวนการติดเชื้อ nosocomial ที่เกิดจากการนอนในโรงพยาบาลนาน
2. ลดภาระในการบริหารยาของพยาบาล ทำให้มีเวลาดูแลผู้ป่วยด้านการพยาบาลมากขึ้น
3. ผู้ป่วยมีความสะดวกสบายขึ้นเพราะไม่ถูกจำกัดอยู่กับการนอนเพื่อรับยาฉีดและสามารถจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้เร็วขึ้น
4. ลดค่าใช้จ่ายด้านยาและค่าใช้จ่ายโดยรวมของผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาล เพราะนอกจากราคายาที่ราคายาในรูปแบบยาฉีดจะแพงกว่ายารับประทานหลายสิบเท่าแล้ว การให้ยาในรูปแบบยาฉีดต้องมีค่าอุปกรณ์การฉีดยา ค่าเตรียมยาและค่าแรงของพยาบาลในการฉีดยารวมด้วย ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายของการให้ยาแบบฉีดสูงกว่าการให้ยาในรูปแบบรับประทาน (ตาราง 1) ดังนั้นการแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน จึงเป็นมาตรการที่ช่วยให้โรงพยาบาลประหยัดค่าใช้จ่ายด้านยาได้เป็นอย่างดี

ตาราง 1 เปรียบเทียบราคายาฉีดและราคายารับประทานต่อวัน ในขนาดมาตรฐาน

รายการยาฉีด	มูลค่าต่อวัน*	รายการยารับประทานที่แทน	มูลค่าต่อวัน**
Amikacin 750 mg q 24 hr	99.88	Ofloxacin (100 mg) 2 tab bid	9.60
Ampicillin 1 gm q 6 hr	180.04	Amoxycillin (500 mg) 1 cap tid	6.30
Amoxycillin/Clavulanic acid 1.2 gm q 8 hr	750.19	Amoxycillin/Clavulanic acid (375 mg) 1 tab tid + Amoxycillin (250 mg) 1 cap tid	29.76
Amphotericin B 50 mg q 24 hr	449.20	Fluconazole (200 mg) 2 tab bid	12.00
Cefazolin 1 g q 6 hr	183.56	Cephalexin (500 mg) 1 cap qid	9.20
Ceftriaxone 2 gm q 24 hr	87.10	Cefixime (100) 2 cap bid	80.00
Ceftazidime 1 gm q 8 hr	281.53	Ciprofloxacin (250 mg) 2 tab bid	3.28
Cefoperazone/Sulbactam 2 gm q 12 hr	2196.20	Ciprofloxacin (250 mg) 2 tab bid	3.28
Cefotaxime 1 gm q 8 hr	137.17	Cefixime (100 mg) 1 cap bid	80.00
Cefoxitine 1 gm q 8 hr	494.47	Amoxycillin/Clavulanic acid (375 mg) 1 tab tid + Amoxycillin (250 mg) 1 cap tid	29.76
Cefuroxime 750 mg q 8 hr	197.17	Cefuroxime (250 mg) 2 tab bid	80.00
Ciprofloxacin 400 mg q 12 hr	336.76	Ciprofloxacin (250 mg) 2 tab bid	3.28
Clindamycin 600 mg q 8 hr	888.04	Clindamycin (150 mg) 4 cap tid	76.32
Cloxacillin 1 gm q 6 hr	157.56	Dicloxacillin (250 mg) 1 cap qid	4.52

รายการยาฉีด	มูลค่าต่อวัน*	รายการยารับประทานที่แทน	มูลค่าต่อวัน**
Cotrimoxazole 160 mg q 8 hr	252.40	Cotrimoxazole (80 mg) 2 tab bid	2.80
Gentamicin 240 mg q 24 hr	61.93	Ofloxacin (100 mg) 2 tab bid	9.60
Metronidazole 500 mg q 8 hr	118.75	Metronidazole (200 mg) 2 tab tid	1.86
Penicillin G Sodium 2 mu q 6 hr	131.60	Penicillin V (250 mg) 1 tab qid	2.80
Piperacillin 4 gm q 8 hr	1491.70	Ciprofloxacin (250mg) 2 tab bid	3.28
Quinine 600 mg q 8 hr	140.14	Quinine (300 mg) 2 tab tid	2.46
Cimetidine 200 mg q 6 hr	110.52	Cimetidine (400mg) 1 tab bid	2.00
Ranitidine 50 mg q 8 hr	106.57	Ranitidine (150 mg) 1 tab bid	0.82
Omeprazole 40 mg q 12 hr	783.80	Omeprazole (40 mg) 1 cap bid	4.00
Phenobarbital 100 mg q 8 hr	135.96	Phenobarbital (60 mg) 1 tab bid	0.26
Phenytoin 100 mg q 8 hr	594.33	Phenytoin (100 mg) 3 cap hs	5.79
Dexamethasone 4 mg q 6 hr	118.04	Prednisolone (5 mg) 3 tab tid	2.10

\* ราคาต่อวันของยาฉีด ประกอบด้วย ค่ายาฉีด รวมกับค่าบริการวัสดุเตรียมยา ค่าวัสดุฉีดยา และค่าแรงในการฉีดยา

ค่ายาฉีด: ราคาต้นทุนของยาฉีด

ค่าบริการวัสดุเตรียมยา: ขึ้นกับวิธีฉีดยา

กลุ่มที่ 1 ฉีดเข้าเส้นเลือดโดยตรง เช่น Dexamethasone, Cimetidine, Ranitidine, Phenobarbital คิดค่า Syringe 2-3 ml + 2 needles (no 18 & 23) รวมเป็น 2.19 บาทต่อครั้งการฉีด

กลุ่มที่ 2 ต้องมีการละลายยาก่อนฉีดเข้าเส้นเลือดโดยตรง และมีปริมาตรสุดท้ายไม่เกิน 5 ml. เช่น Ampicillin, Cloxacillin, Cefazolin, Cefotaxime คิดค่า Syringe 5 ml + 2 needles (no 18 & 23) รวมเป็น 2.39 บาทต่อครั้งการฉีด

กลุ่มที่ 3 ต้องมีการละลายยาก่อนฉีดเข้าเส้นเลือดโดยตรง และมีปริมาตรสุดท้ายไม่เกิน 10 ml. เช่น PGS, Ceftriaxone, Ceftazidime, Cefpirom, Cefuroxime, Sulperazone, Omeprazole คิดค่า Syringe 10 ml + 2 needles (no 18 & 23) รวมเป็น 3.1 บาทต่อครั้งการฉีด

กลุ่มที่ 4 ยาเป็นสารละลายที่พร้อมให้ผู้ป่วยโดยการหยดเข้าเส้นเลือดโดยตรงจากขวดยา เช่น Ciprofloxacin, Metronidazole ไม่คิดค่าเตรียม

กลุ่มที่ 5 ยาเป็นสารละลายที่ต้องผสมสารน้ำในขวดที่มีปริมาตรไม่เกิน 100 ml ก่อนหยดเข้าเส้นเลือด เช่น Amikacin, Gentamicin, Cloxacillin 2 g, Clindamycin, Doxycycline, Phenytoin คิดค่า NSS 100 ml + syringe 5 ml + needle no 18 รวมเป็น 15.88 บาทต่อครั้งการฉีด

กลุ่มที่ 6 ยาเป็นสารละลายที่ต้องผสมสารน้ำในขวดที่มีปริมาตรเกิน 100 ml ก่อนหยดเข้าเส้นเลือด เช่น Cotrimoxazole, Quinine คิดค่า NSS 250 ml + syringe 5 ml + needle no 18 รวมเป็น 16.88 บาทต่อครั้งการฉีด

ค่าบริการวัสดุฉีดยา: คิด 10 บาทต่อวัน ซึ่งได้จากการถัวเฉลี่ยของวิธีฉีดยา 2 แบบ คือ

- วัสดุที่ใช้ในการฉีดยาเข้าเส้นเลือดโดยตรงประกอบด้วย IV set + extension + medicut ซึ่ง 1 ชุดใช้ได้ 3 วัน คิดเป็น 11.32 บาทต่อวัน
- วัสดุที่ใช้ในการฉีดยาเข้าเส้นเลือดโดยการหยดซ้ำๆ ประกอบด้วย Heparin lock + IV set ซึ่ง 1 ชุดใช้ได้ 3 วัน + syringe 2 ml + needle no18 คิดเป็น 8.89 บาทต่อวัน

ค่าแรงในการฉีดยา คิด 20 บาทต่อครั้งการฉีด

\*\* ค่ายากิน คิดเฉพาะค่ายา เท่ากับค่ายากินราคาต้นทุน

ซึ่งตัวอย่างของการให้ยาปฏิชีวนะแบบฉีดที่นิยมเปลี่ยนเป็นยากิน เมื่อผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่เหมาะสม ที่พบบ่อยคือยา Metronidazole, Cotrimoxazole และ New fluoroquinolones เพราะยาดังกล่าวนี้มี Bioavailability ดี การให้ยาโดยการฉีดและการกินจะให้เภสัชจลนศาสตร์ที่ดีเหมือนกัน ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยสามารถกินได้ จึงไม่มีความจำเป็นที่จะให้ยาดังกล่าวในรูปแบบการฉีด ส่วนยาต้านจุลชีพในกลุ่มอื่นก็สามารถแทนยาฉีดด้วยยารับประทานได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม การแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน ในกลุ่มยาต้านจุลชีพมีข้อที่ควรระวังในหลายประเด็น<sup>(22)</sup> ได้แก่

1. ตำแหน่งของการติดเชื้อ (Site of infection) ต้องเป็นตำแหน่งที่ไม่มีปัญหาเรื่องยาเข้ายาก (ไม่มี Barrier) เช่น การติดเชื้อในสมองหรือเยื่อหุ้มสมอง การติดเชื้อในลิ้นหัวใจ
2. ผู้ป่วยในไม่มีปัญหาเรื่องการดูดซึมยา
3. ยากินที่จะให้ผู้ป่วยจะต้องเป็น “Good oral antibiotic” คือเป็นยาปฏิชีวนะที่สามารถใช้ในการรักษา Systemic infection ได้ ซึ่งต้องมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้คือ

- (1) มี Good oral bioavailability คือ เภสัชจลนศาสตร์ที่ดีจากการกินยา ได้ระดับยาสูงทั้งในซีรัม และในเนื้อเยื่อต่าง ๆ (มี Good tissue penetration)
- (2) มี Adequate therapeutic ratio คือ มีระดับยาสูงกว่าค่า MIC หรือ AUC
- (3) ควรเป็นยาที่กินวันละ 1-2 ครั้ง ยิ่งกินวันละครั้งได้ จะยิ่งให้ผลในการรักษาที่ดี เพราะได้ Patient compliance ดี ผู้ป่วยไม่ลืมกินยา

นอกจากยาในกลุ่มยาต้านจุลชีพแล้ว ยังมีกลุ่มยาที่มียาทั้งในรูปแบบฉีดและรูปแบบรับประทานที่นิยมนำหลักการแทนยาฉีดด้วยยารับประทานมาใช้ได้เช่นกัน เช่น H<sub>2</sub> receptor antagonists (e.g. ranitidine), proton pump inhibitors (e.g. omeprazole), antiepileptic drugs (e.g. phenobarbital, phenytoin) และ steroids (e.g. dexamethasone) ซึ่งยารับประทานนั้นมีค่าชีวประสิทธิผลที่ดี (good bioavailability) โดยมีเกณฑ์การแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน จะดำเนินการเมื่อผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่เหมาะสม ได้แก่

- (1) ไม่อยู่ในภาวะ completed-nil per oral (NPO) และ;
- (2) สามารถรับประทานยาทางปาก หรือ tube feeding medication ได้ และ;
- (3) ไม่มีปัญหาการดูดซึมยาในระบบทางเดินอาหาร (well absorb) และ;
- (4) ไม่อยู่ในภาวะ shock เช่น BP > 90/60 mmHg และ/หรือ;
- (5) กรณียาต้านจุลชีพ จะต้องไม่มีไข้ (T max < 37.8 °C เมื่อวัดอุณหภูมิได้รักรั้ว) นานกว่า 24-72 ชั่วโมง หรือ กรณีของ Bone and joint infection such as septic arthritis, Liver abscess, deep neck infection, abscess in deep facial space, severe burn จะต้องมีการทางคลินิกดีขึ้นก่อน ยกเว้น ยาต้านจุลชีพที่มี Good oral bioavailability สามารถให้การรักษาด้วยยาในรูปแบบรับประทานได้ตั้งแต่แรกเหมือนยาในกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ยาต้านจุลชีพ

และจะไม่นำหลักการแทนยาฉีดด้วยยารับประทานในกรณี ดังต่อไปนี้

- (1) ผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่ต้องให้การรักษาด้วยยาในรูปแบบยาฉีดตลอดการรักษา คือ Bacterial meningitis, Bacterial endocarditis, Febrile neutropenia

- (2) มีกำหนดระยะเวลาการให้ยาในรูปแบบฉีดที่แน่นอน เช่น Melioidosis, Leptospirosis, Spontaneous bacterial peritonitis
- (3) การติดเชื้อที่ผลเพาะเชื้อระบุเชื้อดื้อยาในรูปแบบยารับประทาน
- (4) ไม่มียาในรูปแบบยารับประทานสำหรับครอบคลุมเชื้อที่สงสัย เช่น Gram negative infection ในเด็ก

ตัวอย่างการประยุกต์ใช้หลักการแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน มากำหนดเป็นนโยบายของในโรงพยาบาล<sup>(23)</sup> และมีเกณฑ์การแทนยาฉีดด้วยยารับประทานที่ง่ายต่อการปฏิบัติ โดยแบ่งกลุ่มยาเป็น 2 กลุ่มตามคุณลักษณะของเภสัชจลนศาสตร์ (ตาราง 2) และกำหนดเกณฑ์การแทนยาฉีดด้วยยารับประทานของยาแต่ละกลุ่ม เมื่อมีภาวะที่เหมาะสม ดังนี้

**กลุ่มที่ 1:** เป็นยาต้านจุลชีพที่มีทั้งรูปแบบฉีดและรับประทาน และยารับประทานมีค่าชีวประสิทธิผล มากกว่าร้อยละ 80 และยากลุ่มอื่นที่มีทั้งยาในรูปแบบยาฉีดและยารับประทาน จะแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน เมื่อ

- (1) ไม่อยู่ในภาวะ completed-nil per oral (NPO) และ;
- (2) สามารถรับประทานยาทางปาก หรือ tube feeding medication ได้ และ;
- (3) ไม่มีปัญหาการดูดซึมยาในระบบทางเดินอาหาร (well absorb) และ;
- (4) ไม่อยู่ในภาวะ shock เช่น BP > 90/60 mmHg

**กลุ่มที่ 2:** ยาต้านจุลชีพในรูปแบบฉีด ที่มียารับประทานแทน จะแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน เมื่อ

- (1) ไม่อยู่ในภาวะ completed-nil per oral (NPO) และ;
- (2) สามารถรับประทานยาทางปาก หรือ tube feeding medication ได้ และ;
- (3) ไม่มีปัญหาการดูดซึมยาในระบบทางเดินอาหาร (well absorb) และ;
- (4) ไม่อยู่ในภาวะ shock เช่น BP > 90/60 mmHg และ/หรือ;
- (5) จะต้องไม่มีไข้ (T max < 37.8 °C เมื่อวัดอุณหภูมิได้รั้งแล้ว) นานกว่า 24-72 ชั่วโมง หรือ
- (6) มีอาการทางคลินิกดีขึ้น

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นชี้ให้เห็นว่าการแทนยาฉีดด้วยยารับประทานเป็นกลยุทธ์หนึ่งในการส่งเสริมการสั่งใช้ยาที่มีประสิทธิผลและประหยัดในโรงพยาบาล โดยไม่มีผลกระทบต่อผู้ป่วยในเรื่องของผลการรักษา ในขณะที่เดียวกันผู้ป่วยได้ประโยชน์คือ ไม่ต้องเจ็บตัวหรือเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาฉีด โดยเฉพาะการเกิดหลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis) หรือการติดเชื้อในโรงพยาบาล สะดวกในการเคลื่อนย้ายและออกจากโรงพยาบาลได้เร็วขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยลดภาระงานของพยาบาลในการฉีดยา และที่สำคัญในยุคที่มีงบประมาณจำกัด ระบบการแทนยาจะช่วยลดค่าใช้จ่ายจากการใช้ยาฉีด (ค่ายา ค่าแรง ค่าวัสดุอุปกรณ์ในการฉีดยา ค่ารักษาพยาบาลที่นอนอยู่โรงพยาบาล) ได้ แต่ประสิทธิผลของระบบการแทนยาดังกล่าวจะเกิดขึ้นได้ต้องอาศัยความร่วมมือจากแพทย์ผู้สั่งใช้ยาซึ่งเป็นผู้บุคคลสำคัญที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง ดังนั้นหากมีเกณฑ์การแทนยาที่เหมาะสม มีกลวิธีที่ทำให้แพทย์ยอมรับเกณฑ์แล้วเกิดการแทนยา มีระบบการติดตามตรวจสอบที่สม่ำเสมอและต่อเนื่อง จะทำให้เกิดการใช้ทรัพยากรที่มีประสิทธิภาพในโรงพยาบาลขึ้น

**ตาราง 2** ตัวอย่างรายการยาที่สามารถแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน แยกตามคุณลักษณะของเภสัชจลนศาสตร์



กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2
<p><b>Antimicrobials</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ciprofloxacin</li> <li>2. Clindamycin</li> <li>3. Cotrimoxazole</li> <li>4. Doxycycline</li> <li>5. Levofloxacin</li> <li>6. Metronidazole</li> </ol> <p><b>Antisecretory drugs</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ranitidine</li> <li>2. Omeprazole</li> </ol> <p><b>Antiepileptic drugs</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Phenobarbital</li> <li>2. Phenytoin</li> </ol> <p><b>Steroids</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dexamethasone</li> </ol>	<p><b>Antimicrobials</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Amikacin</li> <li>2. Ampicillin</li> <li>3. Amoxycillin/clavulanic acid</li> <li>4. Amphotericin B</li> <li>5. Cefazolin</li> <li>6. Ceftriaxone</li> <li>7. Ceftazidime</li> <li>8. Cefoperazone/sulbactam</li> <li>9. Cefotaxime</li> <li>10. Cefoxitin</li> <li>11. Cefuroxime</li> <li>12. Cloxacillin</li> <li>13. Gentamicin</li> <li>14. Penicillin G Sodium</li> <li>15. Piperacillin</li> </ol>

## เอกสารอ้างอิง

1. สุวิทย์ วิบุลผลประเสริฐ วิชัย โชควิวัฒน์ และศรีเพ็ญ ตันติเวสส (บรรณาธิการ) ระบบยาของประเทศไทย สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ. นนทบุรี: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2545 หน้า 12.
2. Soumerai SB, Avorn J, Ross-Degnan D, et al. Payment restrictions for prescription drugs under Medicaid. Effects on therapy, cost, and equity. *N Engl J Med* 1987; 317: 550-556.
3. Soumerai SB and Lipton HL. Computer-based drug utilization review: risk, benefit, or boondoggle? *N Engl J Med* 1995; 332: 1641-1645.
4. Muenpa R, Akaleephan C, Sittitanyakit B, Treesak C, Cheawchanwattana A, Limwattananon S, et al. Frontier of knowledge: A decade experience of hospital-based drug use evaluation. *Journal of Health Science* 2004; 13: 277-90.
5. Paladino JA, Gudgel LD, Forrest A, et al. Cost-effectiveness of IV-to-Oral switch therapy. *Chest* 2002; 122: 1271-9.
6. Ahkee S, Smith S, Newman D. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with infections: a 6-month prospective study. *Pharmacotherapy* 1997; 17(3): 569-75.
7. Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, and Greene JG. A prospective randomized study of inpatient IV antibiotics for community-acquired pneumonia: The optimal duration of therapy. *Chest* 1996; 110: 965-71.
8. Shah PM. Sequential or switch treatment- which criteria should be fulfilled? *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000; 16: 301-2.
9. Sevinc F, Prins JM, Koopmans RP, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *Journal of Antimicrobia Chemotherapy* 1999; 43: 601-6.
10. Frighetto L, Nickoloff D, Martinusen SM, Mamdani FS, and Jewesson PJ. Intravenous-to-oral stepdown program: four years of experience in a large teaching hospital. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1447-1451.
11. Jewesson P. Cost-effectiveness and the value of an IV switch. *Pharmacoeconomics* 1994; 5(suppl2): 20.
12. Cooke J. Cost issues in sequential therapy. *J Infect* 1998; 37(suppl 1): 45-50.
13. Lelekis M and Gould IM. Sequential antibiotic therapy for cost containment in the hospital setting: why not? *Journal of Hospital Infection* 2001; 48: 249-57.
14. Nathwani D. Sequential switch therapy for lower respiratory tract infections: A European perspective. *Chest* 1998; 113 (suppl): 211S-218S.
15. Martinez MJ, Freire A, Castro I, et al. Clinical and economic impact of a pharmacist-intervention to promote sequential intravenous to oral clindamycin conversion. *Pharm World Sci* 2000; 22(2): 53-8.
16. Guardiola AC, Rodriguez AL, Simon SS, et al. Efficacy and safety of oral and early-

switch therapy for community-acquired pneumonia: A randomized controlled trial.  
Am J Med 2001;111:367-74.

17. Muenpa R, Limwattananon C, Limwattananon S, Tangcharoensathien V, and Suwangool P. Promoting parenteral-oral drug switching for hospitalized patients. Journal of Health Science 2006; 15: 80-93.
18. Amodio-Groton M, Madu A, Madu CN, et al. Sequential parenteral and oral ciprofloxacin regimen versus parenteral therapy for bacteraemia: a pharmaco-economic analysis. Ann Pharmacother 1996; 30: 596-602.
19. Halm EA, Switzer GE, Mittman BS, et al. What factors influence physicians' decisions to switch from intravenous to oral antibiotics for community-acquired pneumonia? J Gen Intern Med 2001;16(9):599-605.
20. Chunba BA. Intravenous-to-oral antibiotic switch therapy: A cost-effective approach. Postgrad Med 1997; 101(4): 111-2, 115-8, 122-3.
21. Pippalla RS, Riley DA, Chinburaba V. Influencing the prescribing behaviour of physicians: a metaevaluation. J Clin Pharm Ther 1995; 20: 189-98.
22. พรรณพิศ สุวรรณกุล. การรักษาโรคติดเชื้อด้วยยาชนิดฉีดต่อยาชนิดกิน. การอบรมระยะสั้น "Updates in Antimicrobial Agents and Vaccinations" หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
23. คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด โรงพยาบาลลำปาง. แนวทางการแทนยาฉีดด้วยยารับประทาน. เอกสารประกอบการประชุมคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด โรงพยาบาลลำปาง 2547.