



เฝ้าระวังความปลอดภัย สำหรับเภสัชกรรมปฏิบัติ (ฉบับปรับปรุง)

Pharmacovigilance
for pharmacy practice (revised version)

ปราโมทย์ ตระกูลเพ็ชรกิจ



ไอศถกกรรมมนุบม

สำหรับเกสัชกรรมปฏิบัติ (ฉบับปรึบปรุจ)

*Pharmacovigilance
for pharmacy practice (revised version)*

ปรามอทยั ตระกุลเพียรกัจ

โอสถกรรมานูบาล สำหรับเภสัชกรรปฏิบัติ (ฉบับปรับปรุง)

Pharmacovigilance for pharmacy practice (revised version)

ผู้เขียน	ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ
พิมพ์ครั้งที่ 1	ตุลาคม 2568
จำนวนพิมพ์	99 เล่ม
ออกแบบปก	ชาคร นรเวทวงศ์กุล
ภาพประกอบ	ชาคร นรเวทวงศ์กุล
จัดพิมพ์โดย	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล 447 ถนนศรีอยุธยา เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทร. 02-644-8694 โทรสาร 02-644-8694
พิมพ์ที่	PaiPrint 864/89 ถนนประชากรราษฎร์บำเพ็ญ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310 โทร. 09-8656-2365

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ.

โอสถกรรมานูบาล สำหรับเภสัชกรรปฏิบัติ (ฉบับปรับปรุง).-- กรุงเทพฯ : คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล, 2568.

162 หน้า.

1. เภสัชศาสตร์. 2. การใช้ยา. I. ชาคร นรเวทวงศ์กุล, ผู้วาดภาพประกอบ. II. ชื่อเรื่อง.

615.1

ISBN 978-616-622-056-8

“หนังสือเล่มนี้เผยแพร่เป็นวิทยาทาน มิได้จัดจำหน่าย”

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537

ห้ามคัดลอก ลอกเลียน ดัดแปลง ทำซ้ำ จัดพิมพ์ หรือกระทำการอื่นใด โดยวิธีการใดๆ ในรูปแบบใดๆ ไม่ว่าส่วนหนึ่งส่วนใด
ของหนังสือเล่มนี้ รวมทั้งการจัดเก็บถ่ายทอดด้วยกระบวนการทางอิเล็กทรอนิกส์ การถ่ายภาพ การบันทึก หรือวิธีการ
อื่นใด เพื่อเผยแพร่ในสื่อทุกประเภท หรือเพื่อวัตถุประสงค์ใดๆ นอกจากจะได้รับอนุญาต

กิตติกรรมประกาศ

หนังสือเล่มนี้สำเร็จได้ด้วยพระคุณของบิดามารดาผู้ให้กำเนิด นายแพทย์ณรงค์ รุ่งวิทู ผู้มอบทุนการศึกษาตั้งแต่ระดับมัธยมศึกษาจนสำเร็จปริญญาตรี ครูบาอาจารย์ทุกท่านที่ได้ ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ โดยเฉพาะ รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิง เฉลิมศรี ภูมิมางกูร รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิง บุชบา จินดาวิจักขณ์ และศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมิง เก่าเจริญ รวมถึงครอบครัว ได้แก่ ภรรยาและบุตรสาว ที่ให้กำลังใจเสมอมา ตลอดจน คณาจารย์ในสาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม และเลขานุการภาควิชาเภสัชกรรม ทั้งสองท่าน ที่สนับสนุนการเขียนและช่วยเหลือในงานต่าง ๆ ทั้งโดยตรงและโดยอ้อมอัน เกี่ยวเนื่องกับหนังสือเล่มนี้

ขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้ให้โอกาสข้าพเจ้ามาปฏิบัติงาน เป็นอาจารย์ประจำและสนับสนุนการเขียนหนังสือเล่มนี้ รวมถึงขอขอบคุณกลุ่มชุมชนเภสัชกร นักปฏิบัติงานการประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (AdCoPT) ภายใต้ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) และศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์ สุขภาพ (Health Product Vigilance Centre) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ที่ได้ ให้โอกาสทำงานร่วมกัน จนทำให้เกิดการแลกเปลี่ยนประสบการณ์และเรียนรู้ร่วมกัน

คำ อู กิ ศ

แรงบันดาลใจของการเขียนหนังสือเล่มนี้ เริ่มต้นจากประสบการณ์การที่ผู้เขียน ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2535 โดยได้รับมอบหมายให้ทำงานติดตามและรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการ ใช้ยาที่โรงพยาบาลอุทัยธานี ในฐานะเภสัชกรโรงพยาบาล (เภสัชใช้ทุนรุ่นที่ 3) ต่อมาได้จาก การเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่หอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลรามาริบัติ สำหรับการวิจัยระดับ ปริญญาโท และปริญญาเอก จึงขออุทิศความดีและประโยชน์ที่เกิดจากหนังสือเล่มนี้ ให้แก่ผู้ป่วย ที่ร่วมการศึกษาวิจัย บุคลากรสาธารณสุข ทั้งอาจารย์แพทย์ แพทย์ แพทย์ประจำบ้าน นักศึกษา เภสัชกรทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วย และหรือญาติที่ได้รับผลลัพธ์ จากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้งหมด ไม่ว่าจะรุนแรงระดับใดก็ตาม

คำนำ

โอสถกรรมานูบาล (pharmacovigilance) หรือ การเฝ้าระวังการใช้ยา หมายถึง “the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug related problems” เป็นเรื่องสำคัญเนื่องจากเกี่ยวข้องกับความปลอดภัยจากการใช้ยา (medication safety) ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยทั้งในแง่ของการจัดการระบบยา (medication system) และการจัดการดูแลผู้ป่วย โดยส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย ญาติผู้ป่วย ผู้ดูแลผู้ป่วย รวมถึงบุคลากรสาธารณสุข ในสถานการณ์ที่มีการเปลี่ยนแปลงการให้บริการทางสุขภาพและสิทธิของผู้ป่วยในการได้รับการบริการทางสุขภาพที่มีคุณภาพและปลอดภัยร่วมกับเรื่อง ความปลอดภัยของยา (drug safety) เป็นเรื่องสำคัญนับตั้งแต่โศกนาฏกรรมจากหญิงตั้งครรภ์ได้รับยา thalidomide แล้วทำให้เกิดทารกที่เกิดมามีภาวะแขนขาผิดปกติ (phocomelia) จนกระทั่งการเพิกถอนทะเบียนยาหลายชนิด เช่น rosiglitazone พบรายงานว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดชนิดรุนแรง

แม้ว่าความรู้เกี่ยวกับโอสถกรรมานูบาล และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีพื้นฐานและหลักการสำคัญเกี่ยวกับวิธีการในการค้นหาสัญญาณเตือน (signal) โดยเป็นหลักการเดิมตั้งแต่การพบ phocomelia จากยา thalidomide แต่การเปลี่ยนแปลงและความก้าวหน้าของวิทยาการต่าง ๆ โดยเฉพาะเรื่องเภสัชพันธุศาสตร์ ทำให้งานเภสัชกรรมปฏิบัติมีการเปลี่ยนแปลงให้เหมาะสมกับเทคโนโลยีในปัจจุบัน ภายใต้หลักพื้นฐานสำหรับการบริหารทางเภสัชกรรมที่มุ่งผลลัพธ์ของผู้ป่วย

จุดมุ่งหมายของหนังสือเล่มนี้ เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ โดยเฉพาะเภสัชกรที่ปฏิบัติงานเกี่ยวกับผู้ป่วย ได้ทราบและมีความเข้าใจในการทำงานร่วมกัน เนื้อหาของหนังสือเล่มนี้ ประกอบด้วย ความรู้พื้นฐานต่าง ๆ เกี่ยวกับโอสถกรรมานูบาล การติดตามอาการ

ไม่เพียงประสงค์จากการใช้ยา ความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์คลินิก โดยมุ่งเน้นการประยุกต์ใช้
สำหรับการปฏิบัติงานทางเภสัชกรรมปฏิบัติในด้านที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโดยตรง มุมมองเชิงระบบ
ตลอดจนการวิจัยทางด้านโอสถกรรมานุบาล

หนังสือเล่มนี้มีการปรับปรุงเล็กน้อยจากฉบับ พ.ศ.2566 เพื่อให้เนื้อหาทันสมัย และ
เพิ่มเติมกรณีศึกษาการใช้ Narajo algorithm สำหรับประเมินผู้ป่วย เพื่อให้เกิดความเข้าใจ
ชัดเจนยิ่งขึ้นเนื่องจาก algorithm นี้เป็นที่ใช้กันแพร่หลายในประเทศไทย

ตุลาคม 2568

คำนิยาม

การเฝ้าระวังความปลอดภัยในการใช้ยาเป็นเรื่องสำคัญมากเพราะจะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยโดยคาดไม่ถึง เป็นบทบาทที่เภสัชกรทุกคนจะต้องมีความรู้และทักษะในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และมีระบบที่สามารถป้องกันได้ก่อนที่จะมีอาการจะลุกลามไปใหญ่โตและผู้ป่วยอาจถึงแก่ชีวิตได้ถ้าละเลย จึงต้องมีการวางระบบการเฝ้าระวังและมีแนวทางการปฏิบัติที่ชัดเจนเป็นมาตรฐานเดียวกัน ที่สำคัญต้องประสานงานกับสหวิชาชีพอย่างใกล้ชิดได้

หนังสือเรื่อง “โอสถกรรมานุบาลสำหรับเภสัชกรรมปฏิบัติ” เป็นหนังสือที่มีจุดมุ่งหมายให้ผู้อ่านได้รับความรู้ทั้งภาคทฤษฎีและการปฏิบัติจริง เพราะเชื่อมั่นว่าเมื่อมีองค์ความรู้ก็ต้องควบคู่ไปกับการปฏิบัติให้เป็นด้วยจึงจะเกิดประโยชน์ หนังสือเล่มนี้จะครอบคลุมถึงเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินที่ได้ผล เครื่องมือส่งสัญญาณ (trigger tools) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการเฝ้าระวังเรื่องความปลอดภัยในการใช้ยาได้อย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ หนึ่งในตัวส่งสัญญาณที่มีประสิทธิภาพคือการนำการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้เป็นตัวส่งสัญญาณ

หนังสือเล่มนี้เขียนขึ้นโดย รองศาสตราจารย์ ดร. เภสัชกร ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ ผู้ร่ำหวอดในเรื่องการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตั้งแต่เพิ่งเริ่มออกใช้ทุนในโรงพยาบาล และเรื่องนี้เป็นหัวข้อการวิจัยในการทำปริญญาโทและปริญญาเอก โดยการเข้าไปเก็บข้อมูลจริงในโรงพยาบาล นอกจากนี้อาจารย์ยังทำงานร่วมกับกลุ่มชุมชนเภสัชกร นักปฏิบัติงานการประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (AdCoPT) ภายใต้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ซึ่งมีการอบรมเภสัชกรโรงพยาบาลในเรื่องดังกล่าวอย่างต่อเนื่องโดยเน้นเรื่องการปฏิบัติจริง เพื่อให้การเก็บข้อมูลในทุกโรงพยาบาลมีคุณค่า ผ่านการวิเคราะห์ที่ถูกต้อง เพื่อการรวบรวมเป็นข้อมูลระดับประเทศ

หนังสือเล่มนี้จึงเหมาะอย่างยิ่งสำหรับเภสัชกรทุกคนที่ปฏิบัติงานกับผู้ป่วยโดยตรง เพื่อช่วยให้มีความรู้และทักษะในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การเก็บข้อมูลที่ถูกต้อง เพื่อให้เป็นระบบ สามารถช่วยให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากการใช้ยาได้ และลดค่าใช้จ่ายโดยรวมของประเทศได้

รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ธิดา นิงสานนท์
ที่ปรึกษาสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

สารบัญ

บทที่ 1 หลักการ และความรู้พื้นฐานของโอสถกรรมานุบาล.....1

- คำจำกัดความและความสัมพันธ์ระหว่างคำต่าง ๆ
- ประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- ระบาดวิทยาและขนาดปัญหาของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- บทบาทของเภสัชกรเกี่ยวกับการเฝ้าระวังการใช้ยาสำหรับงานเภสัชกรรมปฏิบัติ
- บทสรุป

บทที่ 2 หลักฐานเชิงประจักษ์ และอาการไม่พึงประสงค์.....21 ของยาจากเอกสารกำกับยา

- หลักฐานเชิงประจักษ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- อาการไม่พึงประสงค์ของยาจากเอกสารกำกับยา
- บทสรุป

บทที่ 3 การเฝ้าระวังการใช้ยา และการรายงาน33 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

- การเฝ้าระวังการใช้ยา และการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- ข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทย
- บทสรุป

บทที่ 4 การค้นหา และเครื่องมือส่งสัญญาณสำหรับ45 ติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

- วัตถุประสงค์ และหลักการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- การศึกษา และเครื่องมือส่งสัญญาณสำหรับติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของต่างประเทศ
- การศึกษา และเครื่องมือส่งสัญญาณสำหรับติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของประเทศไทย
- บทสรุป

บทที่ 5 การบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วย61 ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

- การตั้งปัญหาทางทางคลินิกของผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- การวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- หลักการรักษา การจัดการและการป้องกัน
- บทสรุป

บทที่ 6 เครื่องมือสำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์..... 79

จากการใช้ยา

- การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก
- Algorithms สำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- Thai algorithms และการพัฒนา algorithm ต่าง ๆ
- ตัวอย่างกรณีศึกษาการใช้ Naranjo algorithm สำหรับการประเมิน
และติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- บทสรุป

บทที่ 7 การป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา..... 111

โดยการประยุกต์ใช้เภสัชพันธุศาสตร์

- เภสัชพันธุศาสตร์ทางคลินิก
- การตรวจทางเภสัชศาสตร์พันธุศาสตร์สำหรับเภสัชกรรมปฏิบัติ
- แนวทางปฏิบัติในการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์สำหรับการป้องกันอาการ
ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- บทสรุป

บทที่ 8 บทสรุปรวม และประเด็นวิจัยในอนาคต 135

คำย่อ

ACE	angiotensin-converting enzyme
AdCOPT	Adverse Drug Reaction's Community of Pharmacy Practice in Thailand
ADE	adverse drug event
ADR.....	adverse drug reaction
ADRM.....	adverse drug reaction monitoring
AE.....	adverse event
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AIR	Allergy, Immunology, Rheumatology
ASHP	The American Society of Health-System Pharmacists
CASR	calcium-sensing receptor
CC	chief complaint
CI	confidence interval
COX-2.....	cyclooxygenase-2
CPIC®	The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
CYP	cytochrome
DILI.....	drug-induced liver injury
DoTS	dose-time-susceptibility
DMARDs	drug modified anti rheumatic drugs
DPYD.....	dihydropyrimidine dehydrogenase gene

DRESS.....drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

EGFR.....epidermal growth factor receptor

FH.....family history

FPI.....full prescribing information

GA.....general appearance

G6PD.....glucose-6-phosphate dehydrogenase

HEENT.....head eyes ear nose throat

HLA.....human leukocyte antigen

HPI.....history of present illness

HPI.....highlight of prescribing information

HPV.....health product vigilance

HPVC.....health product vigilance center

IC.....information component

ICSR.....individual case safety report

INR.....international normalized ratio

KAP.....knowledge attitude practice

MHC.....major histocompatibility complex

MPE.....maculopapular exanthem

MS4A1.....membrane spanning 4-domains A1

NAT.....N-acetyl transferase

NCC MERPThe National Coordinating Council for Medication Error
Reporting and Prevention

NNHnumber needed to harm

NSAIDsnon-steroidal anti-inflammatory drugs

NUDTnudix hydrolase

PE.....physical examination

PIpackage insert, prescribing information

PIDM.....program for international drug monitoring

PMH.....past medical history

PMS.....post marketing surveillance

PRR.....proportional reporting rate ratio

PTA.....prior to admission

PTT.....partial thromboplastin time

ROR.....reporting odds ratio

R/O.....rule out

RR.....relative reporting

RUCAMRoussel Uclaf Causality Assessment Method

SHsocial history

SJS.....Stevens-Johnson syndrome

SLCOsolute carrier organic anion transporter

SOAP.....subjective data objective data assessment plan
SRS.....spontaneous reporting system
SSRIs.....selective serotonin reuptake inhibitors
TCAs.....tricyclic antidepressants
TENtoxic epidermal necrolysis
TPMTthiopurine methyltransferase
UMCUppsala Monitoring Centre
URI.....urinary tract infection
US-FDA.....United States Food and Drug Administration
VKORC1.....vitamin K oxide reductase complex subunit 1
VS.....vital sign
WHO.....World Health Organization

หลักการ และความรู้พื้นฐาน ของโสตทัศนกรรมการ

- คำจำกัดความ และความสัมพันธ์ระหว่างคำต่าง ๆ
- ประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- ระบาดวิทยา และขนาดปัญหาของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- บทบาทของเภสัชกรเกี่ยวกับการเฝ้าระวังการใช้ยาสำหรับงานเภสัชกรรมปฏิบัติ
- บทสรุป

หลักการ และความรู้พื้นฐานของโอสถกรรมมานูบาล ได้แก่ คำจำกัดความและความสัมพันธ์ระหว่างคำต่าง ๆ ที่ใช้ในงานเภสัชกรรมปฏิบัติ ประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งมีการจัดแบ่งเป็นหลายประเภทตามประวัติศาสตร์ และวิวัฒนาการขององค์ความรู้ที่มีการค้นพบและเผยแพร่ในวงการวิชาการ รวมถึงระบาดวิทยาและขนาดปัญหาของอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ๆ โดยมุ่งเน้นถึงการนำไปใช้ประโยชน์ในการป้องกันและแก้ไขปัญหของผู้ป่วย บทบาทของเภสัชกรจำเป็นต้องมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับพื้นฐานความรู้ ทักษะต่าง ๆ ในการมีส่วนร่วมกับสหวิชาชีพ ในฐานะที่เป็นผู้เชี่ยวชาญทางด้านยาที่มีบทบาทความรับผิดชอบในการปฏิบัติงานวิชาชีพเภสัชกรรม

แม้ว่าโอสถกรรมานูบาล (pharmacovigilance) จะมีความหมายที่กำหนดไว้ คือ “the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug related problems”¹ แต่ก็สอดคล้องกับคำว่า การเฝ้าระวังการใช้ยา ซึ่งหมายถึง “กระบวนการตรวจติดตามผลการใช้ยาทั้งที่จำหน่ายในท้องตลาดหรือที่อยู่ในขั้นตอนการวิจัยทางคลินิกเพื่อสืบหา รวบรวม ประเมิน และป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา”² นอกจากนี้ โอสถกรรมานูบาลหรือการเฝ้าระวังการใช้ยา มีความเกี่ยวข้องและคล้ายคลึงกับ การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction monitoring; ADRM) ในประเทศไทยอาจจะไม่คุ้นเคยกับคำว่าโอสถกรรมานูบาลมากนัก และนิยมใช้คำว่า การติดตาม ADR มากกว่า โดยเฉพาะในงานเภสัชกรรมปฏิบัติ ซึ่งหมายถึง² “การนำองค์ความรู้ทางเภสัชกรรมมาประยุกต์ให้เกิดผลในทางปฏิบัติโดยมีปรัชญาและกระบวนการที่เป็นมาตรฐานและเป็นที่ยอมรับทางสังคม เพื่อให้เกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยเป็นสำคัญ” โดยเป็นการจัดการและการดูแลผู้ป่วยด้านยาตามหลักการบริหารทางเภสัชกรรม โดยที่คำว่าโอสถกรรมานูบาล เหมือนจะเป็นคำที่ใช้ในลักษณะของการเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาในมุมมองที่ไม่ได้เป็นการเฝ้าระวังผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งเป็นอันตรายจากตัวยาเอง

ในปี ค.ศ. 1998 หรือ พ.ศ. 2541 มีการรายงานวิชาการตีพิมพ์เรื่อง 150 ปี ของโอสถกรรมานูบาล³ ทำให้พอจะกล่าวได้ว่าโอสถกรรมานูบาลเริ่มต้นตั้งแต่ปี ค.ศ. 1848 (หรือ พ.ศ. 2391) โดยเป็นการรายงานผู้ป่วยอายุ 15 ปี ที่เสียชีวิตจากหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ ventricular fibrillation และสงสัยว่าเกี่ยวข้องกับยาดมสลบ (ขณะนั้นใช้ chloroform) ส่งผลให้เกิดความตระหนักของอันตรายจากยาและมีการจัดตั้งคณะกรรมการให้แพทย์รายงานการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับยาดมสลบของแพทย์ในสหราชอาณาจักร⁴ และต่อมา โศกนาฏกรรมของอันตรายจากยา ที่ปลุกให้วงการสาธารณสุขระดับโลกตื่นตัวขึ้น และให้ความสำคัญในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างชัดเจนเป็นรูปธรรม ก็คือ กรณี thalidomide induced phocomelia โดยสูติแพทย์ชาวออสเตรเลียได้รายงานผู้ป่วยตีพิมพ์ในวารสาร Lancet ในปี ค.ศ. 1961⁵ พบทารกไม่สมประกอบ (fetal malformation) โดยมีแขนขาขาด (phocomelia) ที่มากกว่าร้อยละ 20 เกี่ยวข้องกับหญิงตั้งครรภ์ที่มีการใช้ยา thalidomide โดยเหตุการณ์ดังกล่าวนี้ ส่งผลให้เกิดการจัดตั้งระบบการติดตามอาการ

ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยองค์การอนามัยโลก โดยกำหนดบทบาทของโรงพยาบาลให้มีการจัดตั้งระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาขึ้น เพื่อรวบรวมและเฝ้าระวังอันตรายจากยา โดยการประสานงานและร่วมมือในการติดตามและรายงาน ADR ของแต่ละประเทศที่เป็นสมาชิกขององค์การอนามัยโลก เพื่อให้มีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยของการใช้ยาเพิ่มขึ้นและคาดว่าจะช่วยเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยา⁶

บทนี้นอกจากจะกล่าวถึงนิยาม ความหมายของคำต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องแล้วยังจะกล่าวถึงพื้นฐานความรู้ต่าง ๆ ที่จะทำให้เกิดความเข้าใจสำหรับการปฏิบัติงานในการติดตาม ADR เพื่อมุ่งให้เกิดความปลอดภัยจากการใช้ยาของผู้ป่วยโดยที่เภสัชกรมีบทบาทหน้าที่สำคัญร่วมกับสหวิชาชีพ และสอดคล้องกับงานเภสัชกรรมปฏิบัติด้วย

คำจำกัดความ และความสัมพันธ์ระหว่างคำต่าง ๆ

จากรายงานสำรวจระบบการติดตาม ADR ในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 1986⁷ พบว่า มีการกำหนด ADR 59 นิยาม จากโรงพยาบาล 76 แห่ง โดยมีความหมายที่กว้างมาก คือ “สิ่งที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยโดยบุคลากรทางสาธารณสุขเป็นผู้กำหนดว่าเป็น ADR” จนถึงความหมายที่แคบมาก คือ “ผลของยาที่ไม่ได้มีการรายงานไว้ในเอกสารทางการแพทย์” นอกจากนี้การทบทวนวรรณกรรมคำที่ใช้เกี่ยวกับความปลอดภัยจากการใช้ยา พบว่า จากเอกสารทางวิชาการ 147 ฉบับ ที่เข้าเกณฑ์ของรายงานฉบับนี้ มีคำที่เกี่ยวกับความปลอดภัยของยา 60 คำ โดยมีนิยามแตกต่างกัน 189 นิยาม โดยคำที่เกี่ยวกับกระบวนการของการใช้ยา (process of medication use) คือ ความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยา (medication error) มีความหลากหลายมากที่สุด ขณะที่คำที่เกี่ยวกับผลลัพธ์ของผู้ป่วย (clinical outcomes) ที่เกี่ยวกับยา คือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug event; ADE) มีความหลากหลายมากที่สุด⁸ จากข้อมูลดังกล่าว แสดงให้เห็นว่าคำจำกัดความที่เกี่ยวข้องกับโอสถกรรมานูบาล และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีอยู่หลากหลาย โดยคำต่าง ๆ เหล่านี้มีความเป็นมาและที่มาแตกต่างกัน ซึ่งบางครั้งอาจจะทำให้เกิดความสับสนได้ นอกจากนี้ คำต่าง ๆ เหล่านี้มีความสัมพันธ์เกี่ยวเนื่องกันด้วย ดังนั้น หากจะดำเนินงานเภสัชกรรมปฏิบัติไม่ว่าปฏิบัติงานด้านต่าง ๆ โดยเฉพาะการวิจัยควรกำหนดนิยามตามวัตถุประสงค์ของการปฏิบัติงานหรือการวิจัย อีกทั้งควรมีการสื่อสารและตกลงกันเพื่อใช้อ้างอิงสำหรับการปฏิบัติงานและการดูแลผู้ป่วย เพื่อเป็นแนวทางที่ตรงกันของบุคลากรสาธารณสุขและผู้เกี่ยวข้องในการพัฒนา

ระบบความปลอดภัยจากการใช้ยา

คำนิยามที่เกี่ยวข้องกับ โอสถกรรมานูบาล และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ที่ควรทราบ ได้แก่

- โอสถกรรมานูบาล หรือการเฝ้าระวังการใช้ยา (pharmacovigilance)
- ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ (adverse reactions) และฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ (adverse effect)
- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event)
- อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction; ADR)
- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug event; ADE)
- ความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยา (medication error)

โอสถกรรมานูบาล หมายถึง “the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug related problems”¹ และ**การเฝ้าระวังการใช้ยา** หมายถึง “กระบวนการตรวจติดตามผลการใช้ยาทั้งที่จำหน่ายในท้องตลาดหรือที่อยู่ในขั้นตอนการวิจัยทางคลินิก เพื่อสืบหา รวบรวม ประเมิน และป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา”²

ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์และฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ โดยคำทั้งสองนี้สามารถใช้แทนกันได้ โดยปฏิกริยาไม่พึงประสงค์เป็นมุมมองจากผู้ป่วย ขณะที่ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์เป็นมุมมองจากผู้ป่วย⁹

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หมายถึง ผลที่เกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยา ซึ่งอาจไม่จำเป็นว่าเกิดจากยาหรือไม่ก็ได้⁹

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หมายถึง “a response to a drug that is noxious and unintended and occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis or therapy of disease, or formodification of physiological function” หรือ “การตอบสนองต่อยา การรักษาที่ทำให้เกิดอันตรายและไม่ตั้งใจให้เกิดขึ้นในขนาดการใช้ปกติสำหรับมนุษย์สำหรับการป้องกัน วินิจฉัย หรือการรักษาโรค หรือการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ทางสรีรวิทยา”^{9, 10} ซึ่งเป็นคำนิยามที่เริ่มใช้ในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ตั้งแต่ประมาณ ค.ศ. 1972 เพื่อเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาภายหลังจากยาได้ออกสู่ตลาด จากโศกนาฏกรรม thalidomide-induced phocomelia

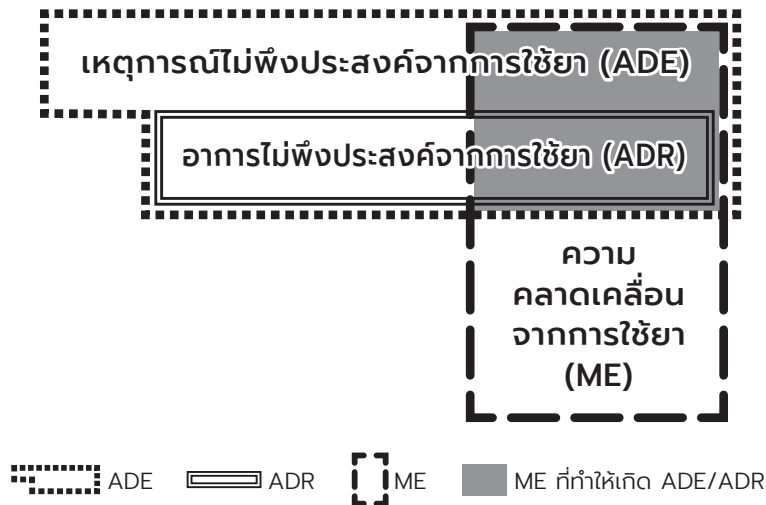
ต่อมาได้มีการเสนอนิยามของ ADR จากเดิมเป็น “An appreciably harmful or unpleasant reaction, resulting from an intervention related to the use of a medicinal product, which predicts hazard from future administration and warrants prevention or specific treatment, or alteration of the dosage regimen, or withdrawal of the product”¹⁰ หรือ “อันตรายที่น่าเห็นใจ หรือปฏิกิริยาที่ไม่พึงพอใจ ที่เกิดจากการแทรกแซงที่เกี่ยวข้องกับการใช้ผลิตภัณฑ์ทางยา ซึ่งเป็นอันตรายที่คาดการณ์จากการบริหารยาในอนาคต และการป้องกันที่คาดหวังไว้ หรือ การรักษาที่เจาะจง หรือ การเปลี่ยนแปลงแบบแผนขนาดการใช้ยา หรือการถอนการใช้ผลิตภัณฑ์ยานั้น”¹⁰

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หมายถึง อันตรายที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา^{10, 11} คำนี้เป็นคำที่มีการใช้มากขึ้นในการจัดการเชิงระบบ เพื่อความปลอดภัยในการใช้ยา เนื่องจากมีความครอบคลุมมากกว่า ADR โดยรวมอันตรายทุกอย่างที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา ทั้งเป็นการได้รับยาเกินขนาด การใช้ยาในทางที่ผิด เป็นต้น

ความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยา หมายถึง การใช้ยาไม่เหมาะสมที่อาจจะเกิดหรือไม่เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย^{11, 12} และเป็นคำที่มุ่งเน้นกระบวนการใช้ยา (medication use process)

ความสัมพันธ์และความเกี่ยวข้องของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยา แสดงดังรูปที่ 1 โดยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นส่วนหนึ่งของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งทั้งสองคำนี้แสดงถึงผลลัพธ์ด้านลบภายหลังจากผู้ป่วยได้รับยา หากผลลัพธ์นั้นเกิดจากการได้รับยาในขนาดปกติ จะจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

สำหรับความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาเป็นการพิจารณาถึงกระบวนการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม ซึ่งอาจส่งผลลัพธ์ด้านลบตามมาได้ หากผลลัพธ์ด้านลบนั้นเกิดจากการใช้ยาขนาดปกติที่ไม่เหมาะสม ก็จะเป็นอาการไม่พึงประสงค์ เช่น การที่ผู้ป่วยได้รับยาที่เคยมีประวัติแพ้แล้วเกิดอาการแพ้ยาซ้ำ ซึ่งจะเป็นพื้นที่ทับซ้อนดังแสดงในรูปที่ 1 สำหรับความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยายังมีส่วนที่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยก็ได้ เช่น แพทย์สั่งยา amoxicillin 500 มิลลิกรัม ให้รับประทานครั้งละ 1 แคปซูล แต่เภสัชกรจ่ายยาผิดเป็นครั้งละ 4 แคปซูล โดยที่ผู้ป่วยยังไม่ได้เริ่มรับประทานขนาดดังกล่าว เพราะผู้ป่วยสงสัยจึงสอบถามเภสัชกร



รูปที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 12 โดยได้รับอนุญาต)

ประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสามารถแบ่งประเภท ได้หลายลักษณะขึ้นกับเกณฑ์ที่ใช้ และความรู้เกี่ยวกับ ADR โดยเฉพาะกลไกการเกิด ADR ที่รู้เพิ่มขึ้นจากความก้าวหน้าทางวิทยาการจากอดีตจนถึงปัจจุบันโดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันระดับโมเลกุล และเภสัชศาสตร์พันธุศาสตร์ ประเภทของ ADR ที่สำคัญและควรทราบ ได้แก่

- Type A/Type B

การแบ่งประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ที่เป็นที่ยอมรับกันดี คือ การแบ่งเป็น Type A (augmented) ที่มีลักษณะเป็นฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ขึ้นกับขนาดที่ใช้ คาดการณ์ได้ พบได้บ่อย ส่วนมากอาการไม่รุนแรง โดยพบก่อนที่ยาจะออกจำหน่ายในท้องตลาด และส่วนมากอัตราการตายต่ำ ในขณะที่ Type B (bizarre) มีลักษณะที่ไม่ใช่ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ไม่ขึ้นกับขนาดที่ใช้ คาดการณ์ไม่ได้ พบน้อย ส่วนมากอาการรุนแรง ส่วนมากพบภายหลังจากยาออกจำหน่ายในท้องตลาด และส่วนมากอัตราการตายสูง¹³ แม้ว่าการแบ่งลักษณะนี้ ถูกเสนอตั้งแต่ปี ค.ศ. 1981 โดยเป็นการแบ่งตามความรู้ในเวลานั้น อย่างไรก็ตาม การแบ่งลักษณะนี้มีผู้กล่าวถึงกันมากที่สุด

- Type A/B/C/D

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ Type A/B/C/D¹⁴ โดยการขยายลักษณะของ Type C และ Type D เพิ่มขึ้นจาก Type A/B

- Predictable / Unpredictable

ADR ที่แบ่งเป็นลักษณะคาดการณ์ได้ (predictable) และไม่สามารถคาดการณ์ได้ (unpredictable) คล้ายกับ Type A และ Type B ตามลำดับ แต่มีการจัดแบ่งรายละเอียดตามกลไกของเกิด ADR ของแต่ละประเภทตามความสามารถคาดการณ์ได้ด้วย^{15, 16} แสดงดังตารางที่ 2

- DoTS (dose-time-susceptibility)

การแบ่ง ADR แบบ DoTS เป็นการแบ่งพร้อมกับการเสนอนิยามของ ADR ใหม่ตามที่กล่าวมาแล้วโดยการแบ่ง ADR ลักษณะนี้เป็นการแบ่งโดยขึ้นกับขนาดยา เวลา และความไวต่อการตอบสนองของร่างกายต่อยา โดยแสดงตัวอย่างของ ADR เมื่อแบ่งตามลักษณะนี้ ดังตารางที่ 3¹⁰

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ Type A/B/C/D (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14 โดยได้รับอนุญาต)

Type	ลักษณะปฏิกิริยา	ตัวอย่าง
A	• คาดการณ์ได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา • ขึ้นกับขนาดที่ใช้ • ไม่ขึ้นกับผู้ป่วยที่ได้รับยา	• zidovudine กับ การกดไขกระดูก
B	• ไม่สามารถคาดการณ์ได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา • ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดที่ใช้ • ขึ้นกับผู้ป่วยที่ได้รับยา	• chloramphenicol กับ aplastic anemia
C	• เกี่ยวข้องกับการใช้ยาเป็นเวลานาน • ขึ้นกับการสะสมของยาโดยรวม	• phenacetin กับ chronic interstitial nephritis
D	• ผลในการเป็นสารก่อมะเร็งและสารทำให้เกิดความเป็นพิษทารกในครรภ์ • ไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ • ขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย	• phenytoin กับ การเกิด fetal hydantoin syndrome

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์แบบคาดการณ์ได้และคาดการณ์ไม่ได้ชนิดต่าง ๆ
(ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 15 โดยได้รับอนุญาต)

ปฏิกิริยา	ยา	ผลของอาการไม่พึงประสงค์
คาดการณ์ได้		
• การใช้ยาขนาดสูง (overdose)*	• acetaminophen หรือ paracetamol	• hepatic necrosis
• ผลข้างเคียง (side effect)	• albuterol หรือ salbutamol	• มือสั่น
• ผลทุติยภูมิ (secondary effect)	• clindamycin	• <i>Clostridium difficile</i> Pseudomembranous colitis
• ปฏิกิริยาระหว่างยา-ยา (drug-drug interaction)	• terfenadine/ erythromycin	• หัวใจเต้นผิดจังหวะ Torsade de points
คาดการณ์ไม่ได้		
• ความไม่ทนต่อยา (intolerance)	• aspirin	• tinnitus (การใช้ยา aspirin ในขนาดปกติ)
• idiosyncrasy	• chloroquine	• เลือดจางจากเม็ดเลือดแดงแตกในผู้ป่วย พร่อง G6PD (Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase)
• การแพ้ (allergy)	• penicillin	• anaphylaxis
• การแพ้เทียม (pseudo-allergy)	• radiocontrast material	• anaphylactoid

*การใช้ยาขนาดสูง (overdose) ไม่นับรวมการใช้ยาเกินขนาดจากการตั้งใจ

ตารางที่ 3 ตัวอย่างของการแบ่ง ADR แบบ DoTS (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10 โดยได้รับอนุญาต)

• กระดูกพรุน จาก corticosteroids (Do—collateral effect; T—late; S—age, sex) หมายถึง ขนาดยาเป็นการส่งเสริม โดยระยะเวลาต่อเนื่อง ขึ้นกับ การตอบสนองของ อายุ เพศ ผู้ป่วย
• anaphylaxis จาก penicillin (Do—hypersusceptibility; T—first dose; S—not understood; requires previous sensitisation) หมายถึง ขนาดยาเป็นความไวเกิน ระยะเวลาเวลาการให้ยาครั้งแรก การตอบสนองของผู้ป่วยยังไม่ทราบ แต่จำเป็นต้องมีกระตุ้น
• ความเป็นพิษต่อดับ จาก isoniazid [(Do—collateral effect; T—intermediate; S—genetic (drug metabolism), age, exogenous (alcohol), disease (malnutrition))] หมายถึง ขนาดยาของการส่งเสริม ระยะเวลาเป็นแบบกลาง การตอบสนองของผู้ป่วยขึ้นกับพันธุกรรม (การเปลี่ยนแปลงยา) อายุ ปัจจัยภายนอก (แอลกอฮอล์) โรค (ภาวะทุพโภชนาการ)

- **ความสามารถป้องกันได้ (Preventability)** ^{17, 18}

การแบ่งประเภท ADR ตามเกณฑ์การป้องกันได้ มุ่งเน้นไปที่การป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เพื่อช่วยให้การดูแลผู้ป่วยมีความปลอดภัยมากขึ้น การแบ่ง ADR ตามความสามารถป้องกันได้ กระทำได้โดยการตอบคำถาม 7 ข้อ ต่อไปนี้ ถ้าได้คำตอบว่า “ใช่” เพียงข้อเดียวจะจัดว่า ADR นั้นสามารถป้องกันได้ ^{17, 18}

1. การใช้ยามีความเหมาะสมกับภาวะทางคลินิกของผู้ป่วยหรือไม่
2. ขนาดใช้ยา วิธีการให้ยา ความถี่ของการให้ยามีความเหมาะสมกับอายุ น้ำหนัก หรือภาวะโรคของผู้ป่วยหรือไม่
3. มีความจำเป็นที่ต้องติดตามการใช้ยา หรือจำเป็นต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือไม่
4. ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาหรือไม่
5. มีความเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาระหว่างยาหรือไม่
6. มีระดับยาที่บ่งถึงความเป็นพิษหรือไม่
7. เกี่ยวข้องกับความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยหรือไม่

- **ความรุนแรง (Severity)**

การแบ่งลักษณะนี้ ช่วยให้ง่ายแก่การประเมินความรุนแรงมีความชัดเจนเป็นรูปธรรม โดยแบ่งเป็น 4 ระดับ ดังนี้ ¹⁹

1. รุนแรงน้อย (mild หรือ minor ADR) คือ ADR ที่ไม่จำเป็นต้องให้ยาด้านฤทธิ์แก้ไข หรือไม่มีผลให้ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น
2. รุนแรงปานกลาง (moderated ADR) คือ ADR ที่เกิดขึ้นแล้วทำให้ต้องเปลี่ยนแปลงการใช้ยา ต้องใช้การรักษาที่จำเพาะ หรือ ทำให้ผู้ป่วยต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น
3. รุนแรงมาก (severe ADR) เป็น ADR ที่มีอันตรายต่อชีวิตอาจก่อให้เกิดทุพพลภาพการทำงานของอวัยวะบางอย่างผิดปกติ หรือ ต้องการการรักษาอย่างใกล้ชิด
4. รุนแรงจนเป็นอันตรายถึงชีวิต (lethal ADR) เป็น ADR ที่เกิดขึ้นทำให้เกิดการเสียชีวิต

สำหรับศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทย (Health Product Vigilance Center; HPVC) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ²⁰ แบ่งความร้ายแรง ADR เป็นแบบไม่ร้ายแรง และร้ายแรง โดย ADR ที่ร้ายแรง หมายถึง ทำให้เสียชีวิต

อันตรายถึงชีวิต ต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล ทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น ความพิการถาวรและหรือไร้ความสามารถ ความผิดปกติแต่กำเนิดและหรือทารกวิรูป หรืออื่น ๆ ที่มีความสำคัญทางการแพทย์

ระบาดวิทยา และขนาดปัญหาของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ระบาดวิทยาและขนาดปัญหา ADR ขึ้นกับวิธีการศึกษา โดยระบาดวิทยาสามารถรายงานได้ทั้งความชุก (prevalence) หรือ อุบัติการณ์ (incidence) โดยความชุกจะรายงานผู้ป่วยที่มีอยู่ (exist case) ในช่วงเวลาที่สนใจ ขณะที่อุบัติการณ์จะรายงานผู้ป่วยที่พบใหม่ (new case) ต่อจำนวนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมดต่อยาที่สนใจ การระบุถึงขนาดของปัญหา ไม่ว่าจะเป็นจำนวนผู้ป่วยที่มีอยู่ หรือผู้ป่วยที่พบใหม่ต่อส่วนของกลุ่มที่ได้รับยาทั้งหมดต่อยานั้น สามารถแสดงเป็นจำนวนผู้ป่วย หรือ จำนวนผู้ป่วย-ช่วงเวลา ก็ได้ สำหรับการเกิด ADR ในผู้ป่วยนั้น บางครั้งผู้ป่วย 1 คน อาจเกิด ADR ได้มากกว่า 1 อาการ ADR ก็ได้ ดังนั้น การรายงานทางระบาดวิทยาและขนาดปัญหาของ ADR สามารถรายงานเป็นความถี่ก็ได้ โดยควรที่กำหนดนิยามของตัวเศษ (nominator) หรือ (กลุ่มที่เกิด ADR) และตัวหาร (denominator) (กลุ่มที่ได้รับยาทั้งหมด) ให้ชัดเจน ซึ่งสามารถกำหนดเป็นอัตรา (rate) ของการเกิด ADR

ในต่างประเทศมีรายงานอุบัติการณ์การเกิด ADR ของผู้ป่วยในโรงพยาบาล พบว่าอุบัติการณ์โดยรวมของ ADR ที่ร้ายแรง คือ ร้อยละ 6.7 (95% confidence interval [CI], 5.2%-8.2%) และการเสียชีวิตจาก ADR คิดเป็นร้อยละ 0.32 (95% CI, 0.23%-0.41%) และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต ลำดับที่ 4 ถึง 6 ของการเสียชีวิต ในประเทศสหรัฐอเมริกา²¹ นอกจากนี้ ข้อมูลสำคัญจากการศึกษาระบาดวิทยาของ ADR ที่น่าสนใจ คือ ADR ที่ป้องกันได้ มีการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ของผู้ป่วยในโรงพยาบาล²² และผู้ป่วยนอก²³ เกี่ยวกับลักษณะของ ADE ที่ป้องกันได้ โดยพบลักษณะสำคัญของ ADE ที่ป้องกันได้ ดังนี้

กลุ่มผู้ป่วยที่พักรักษาในโรงพยาบาล มีการศึกษาแบบทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review)²¹ เพื่อค้นหาลักษณะของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ป้องกันได้ (preventable ADE; pADE) ซึ่งเกิดจากการดูแลผู้ป่วยอย่างไม่เหมาะสม (inappropriate care) หรือ ความคลาด

เคลื่อนจากการใช้ยาของผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาล พบว่า จากการศึกษาที่เข้าเกณฑ์ที่ผู้วิจัยคัดเลือก 10 การศึกษา ค่ามัธยฐาน (median) ของอุบัติการณ์ pADE คือ ร้อยละ 1.8 (พิสัย 1.3-7.8) และ preventable rate คือ ร้อยละ 35.2 (พิสัย 18.7-73.2) กลุ่มยาที่เกี่ยวข้องกับ pADE โดยคิดเป็นร้อยละของมัธยฐานจาก pADE ทั้งหมด 5 อันดับแรก ได้แก่ กลุ่มยาหัวใจและหลอดเลือด ยาจิตประสาทและระบบประสาทส่วนกลาง ยาแก้ปวด ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาต้านจุลชีพ โดยคิดเป็นร้อยละ 17.9 (พิสัย 4.2-28.1) 15.3 (พิสัย 2.6-20.5) 12.8 (พิสัย 6.7-28.6) 9.8 (พิสัย 4.3-20.0) และ 9.6 (พิสัย 3.3-42.1) ตามลำดับ กลุ่มอวัยวะร่างกายที่เป็นผลมาจากยาของ pADE โดยคิดเป็นร้อยละของมัธยฐานจาก pADE ทั้งหมด 5 อันดับแรก ได้แก่ ผิวหนังและการแพ้ ตับหรือไต หัวใจและหลอดเลือด ระบบประสาทส่วนกลาง โดยคิดเป็นร้อยละ 34.4 (พิสัย 18.7-50.0), 14.2 (พิสัย 13.6-15.0), 13.2 (พิสัย 8.3-17.0), 13.2 (พิสัย 9.3-45.0) และ 10.5 (พิสัย 5.0-23.0) ตามลำดับ

การเฝ้าระวังเพื่อป้องกัน ADEs ของกลุ่มยาต่าง ๆ มีลักษณะดังนี้

1. Penicillin, macrolides ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ โดยมีขั้นตอนของความคลาดเคลื่อน คือ ประวัติการแพ้ยา หรือการบันทึกเกี่ยวกับประวัติการแพ้
2. Insulin ทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยมีขั้นตอนของความคลาดเคลื่อนจากขนาดยา insulin ที่ไม่ได้มีการปรับเปลี่ยนตามระดับน้ำตาลในเลือด
3. Warfarin, heparin ทำให้เกิดเลือดออก และการเพิ่มของ international normalized ratio (INR) โดยมีขั้นตอนของความคลาดเคลื่อนจากขาดการติดตามการรักษา หรือ การได้รับยาแม้ว่าจะมีผลตรวจอุจจาระแสดงถึงภาวะเลือดออก
4. การได้รับยาแก้ปวด กลุ่ม opiates ทำให้ระงับความรู้สึกมากเกินไป อุณหภูมิต่ำ และกดการหายใจ โดยมีขั้นตอนความคลาดเคลื่อนจากการได้ยาเกินขนาด
5. ยากลุ่ม beta-blockers, ACE-inhibitors ทำให้หัวใจเต้นช้า ความดันต่ำ และการทำงานของไตลดลง ซึ่งเกิดจากการได้ยาเกินขนาด หรือขาดการติดตามการรักษา
6. Opiates, benzodiazepines, tricyclic antidepressants (TCAs), anti-psychotics ทำให้ระงับความรู้สึกมากเกินไป อุณหภูมิต่ำ และสับสน โดยมีขั้นตอนของความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาต่าง ๆ เหล่านี้ร่วมกัน

สำหรับ กลุ่มผู้ป่วยนอกจากการทบทวนวรรณกรรม²³ พบอุบัติการณ์ และลักษณะของ pADE ที่รวบรวมจาก 29 การศึกษา มีอุบัติการณ์ โดยแสดงค่ามัธยฐานของ ADE คือ ร้อยละ 14.9 (พิสัย 4.0-91.3) และ pADE ร้อยละ 5.6 (พิสัย 1.1-10.1) โดยอัตราของ pADE คือ ร้อยละ 21 (พิสัย 11-38) กลุ่มอวัยวะร่างกายที่เป็นผลจากยา ของ pADE ที่พบบ่อยโดยคิดเป็นร้อยละของมัธยฐานจาก ADE และ pADE ได้แก่ ระบบประสาทส่วนกลาง 25.1 (พิสัย 9.6-44.2) และ 26.6 (พิสัย 18.2-35) ระบบทางเดินอาหาร 22.7 (พิสัย 5.8-30.0) และ 24 (พิสัย 23-25) ตามลำดับ

สำหรับประเทศไทย อุบัติการณ์เกิด ADR ของผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลรามาริบัติ²⁴ เป็นการติดตามและค้นหา ADR ของผู้ป่วยทุกคนที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย 1 และ หญิง 1 ในช่วงระยะเวลาที่เข้ารับการรักษา 3 เดือนครึ่งจากผู้ป่วย 515 คนที่ติดตามพบ 199 ADR ในผู้ป่วย 113 คน คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 21.94 อาการทางระบบทางเดินอาหารพบมากเป็นลำดับแรก คิดเป็นร้อยละ 32 และจำนวน 41 ADR จากจำนวน 199 ADR เป็น ADR ที่ป้องกันได้คิดเป็น (ร้อยละ 20.60) การศึกษานี้จัดได้ว่าเป็นเฝ้าระวังและติดตามที่ทำให้ค้นหา ADR ได้อย่างครบถ้วนและใกล้ชิดไม่ว่าจะเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับใดก็ตาม และเนื่องจากเป็นผู้ป่วยอายุรกรรมที่ได้รับยาจำนวนมาก จึงพบอุบัติการณ์ของการเกิดที่มากกว่าการค้นหา ADR จากวิธีอื่น ๆ สำหรับอุบัติการณ์การเกิด ADE ของผู้ป่วย นอกจากการติดตามผู้ป่วยที่เข้าตรวจคลินิกแพ้ยา ภูมิคุ้มกัน โรคข้อ (Allergy, Immunology, Rheumatology; AIR) โรงพยาบาลรามาริบัติ²⁵ โดยเป็นการเฝ้าระวังและติดตามผู้ป่วยทุกคนที่เข้ามาตรวจรักษาในช่วงเวลาที่กำหนด และมีการค้นหาเพื่อติดตามผู้ป่วยที่มาตรวจตามที่นัดหมายในครั้งต่อ ๆ ไป จากผู้ป่วยจำนวน 143 คน พบ ADE 68 เหตุการณ์จากผู้ป่วย 51 คน คิดเป็นอุบัติการณ์ของ ADE คือ ร้อยละ 33.7 ซึ่งเป็นอุบัติการณ์ที่สูงกว่าการค้นหาโดยวิธีอื่น ๆ เนื่องจากเป็นการค้นหาอย่างใกล้ชิด และผู้ป่วยในกลุ่มที่ติดตามดังกล่าวนี้มีการได้รับยาอย่างต่อเนื่อง และเป็นกลุ่มยาที่ความเสี่ยงของการเกิด ADR ได้แก่ DMARDs (drug modified anti rheumatic drugs) และ NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)

จากการศึกษาข้างต้นเป็นการศึกษาเพื่อค้นหาอุบัติการณ์และลักษณะของการเกิด ADR และ/หรือ ADE ต่าง ๆ นับว่าเป็นการศึกษาพื้นฐานสำคัญหนึ่งที่ทำให้ทราบถึงขนาดของปัญหาเพื่อกำหนดแนวทางในการป้องกันต่อไป

บทบาทของเภสัชกรเกี่ยวกับการเฝ้าระวังการใช้ยา สำหรับงานเภสัชกรรมปฏิบัติ

ในปี ค.ศ. 1990 แพทย์ผิวหนังท่านหนึ่งได้เสนอแนวคิดในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดการแพ้ยา รวมถึง ADR²⁶ และเป็นพื้นฐานสำคัญของการประเมิน ADR ซึ่งจะกล่าวถึงรายละเอียดในบทต่อไป อีกทั้งยังกล่าวถึงขั้นตอนในการจัดการปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่สงสัย 7 ขั้นตอน ได้แก่

1. การวินิจฉัยทางคลินิกของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
2. การวิเคราะห์ยาที่ผู้ป่วยได้รับทั้งหมด
3. การวินิจฉัยแยกโรคและหรือยาที่ผู้ป่วยได้รับ
4. การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับยาที่สงสัยที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
5. การตรวณยืนยันว่ายาเป็นเป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
6. การให้คำปรึกษาแนะนำผู้ป่วย
7. การรายงาน ADR ไปยังศูนย์ติดตามและหรือเฝ้าระวังการใช้ยา

ปัจจุบันเป็นที่ทราบและยอมรับแล้วว่า การมีส่วนร่วมของเภสัชกรในการให้การบริบาลทางเภสัชกรรม จะทำให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยโดยตรง ซึ่งเป็นผลจากการที่เภสัชกรมีหน้าที่และความรับผิดชอบต่อผู้ป่วยโดยตรงเพื่อการค้นหา (identify) แก้ไข (resolve) และป้องกัน (prevent) ปัญหาที่เกี่ยวข้องจากยาซึ่งปัญหาหนึ่งที่สำคัญของปัญหาที่เกี่ยวข้องจากยาก็คือ ADR งานวิจัยที่สนับสนุนการป้องกันและหรือลด ADR ในต่างประเทศมีจำนวนมากที่น่าสนใจเป็นการศึกษาถึงบทบาทหน้าที่ของเภสัชกรที่มีส่วนร่วมในการจัดการดูแลผู้ป่วยแพ้ยาร่วมกับแพทย์โรคภูมิแพ้²⁷ ที่ส่งผลต่อการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเพนนิซิลิน สำหรับประเทศไทยขอกกล่าวถึงงานวิจัยที่ดำเนินการเปรียบเทียบ preventable ADR (pADR) ก่อนและหลังการมีส่วนร่วมของเภสัชกรในสหสาขาวิชาชีพ ในทีมดูแลผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โดยพบว่า สามารถลดอัตรา pADR จากก่อนมีเภสัชกร คือ 5.20 (95%CI, 5.60-4.80) ต่อ 1,000 ผู้ป่วยต่อวัน เป็น 1.72 (95%CI, 2.24-1.20) ต่อ 1,000 ผู้ป่วย-วัน โดยคิดเป็นการลดลงร้อยละ 67 ($p < 0.001$)²⁸

นอกจากนี้ความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ได้เจริญก้าวหน้าขึ้นและนำมาประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วย สภาเภสัชกรรม จึงได้มี ประกาศสภาเภสัชกรรมที่ 63/2565 เรื่อง กำหนด

คุณสมบัติของผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม สถานที่ เครื่องมือ และอุปกรณ์ทางการแพทย์ในการให้บริการเวชศาสตร์จีโนม เพื่อกำหนดความรับผิดชอบของผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมที่จะให้การบริการเวชศาสตร์จีโนม โดยแบ่งเป็นผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมทั่วไป และผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมผู้ปฏิบัติงานด้านเภสัชพันธุศาสตร์ โดยบทบาทหน้าที่ที่ระบุไว้อยู่บนพื้นฐานของการบริหารทางเภสัชกรรมและการมีส่วนร่วมในสหสาขาวิชาชีพที่มุ่งเน้นผลลัพธ์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้เกิดผลลัพธ์ที่ดี ตลอดจนมีการจัดทำแนวทางปฏิบัติงานการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ และการให้ความรู้ รวมทั้งการจัดอบรมด้วย²⁹

จากประสบการณ์ของผู้เขียนบทบาทหน้าที่ของเภสัชกรในงานเภสัชกรรมปฏิบัติ แบ่งตามขั้นตอนของการมีส่วนร่วมในทีมสหวิชาชีพ แสดงดังรูปที่ 2 ดังนี้

1. การค้นหาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ก่อนที่จะมีบทบาทหน้าที่ของเภสัชกรในการให้การบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยหรือร่วมการดูแลผู้ป่วยโดยตรง การค้นหาผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจะทราบได้จากการที่พยาบาลแจ้งเภสัชกร เนื่องจากบางกรณีเภสัชกรไม่ได้มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วยโดยตรง เพื่อให้เภสัชกรดำเนินการประเมินและวินิจฉัย ADR ซึ่งระบบนี้จะต้องมีสื่อสารประชาสัมพันธ์เพื่อให้บุคลากรสาธารณสุขที่พบผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด ADR ได้แจ้งให้ทราบเบื้องต้น ซึ่งเรียกว่าเป็นการรายงานโดยสมัครใจหรืออาจจะเรียกว่าเป็นการรายงานอุบัติการณ์ โดยต่อมาเพื่อลดอัตราการรายงานที่ต่ำกว่าเป็นจริงจึงได้มีการพัฒนาวิธีการค้นหาผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด ADR โดยใช้เครื่องมือส่งสัญญาณรายละเอียด เกี่ยวกับระบบการรายงานโดยสมัครใจ และการค้นหา ADR ด้วยเครื่องมือส่งสัญญาณจะกล่าวถึงในบทต่อ ๆ ไป

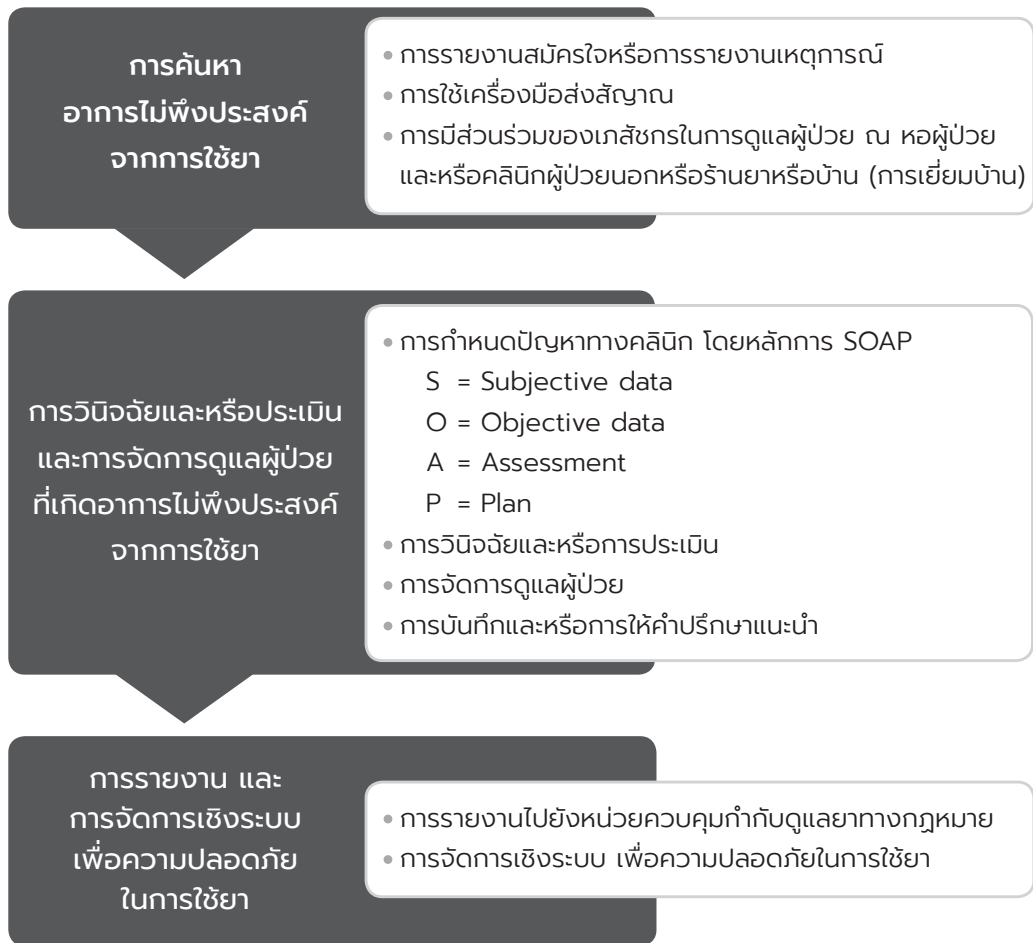
2. การวินิจฉัยและหรือประเมิน และการจัดการดูแลผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

เภสัชกรในฐานะผู้ปฏิบัติงานวิชาชีพเภสัชกรรม มีบทบาทหน้าที่ทั้งการปฏิบัติงานเป็นเภสัชกรประจำโรงพยาบาล เภสัชกรร้านยา หรือสถานที่ให้บริการทางสาธารณสุขต่าง ๆ โดยทั่วไปแล้ว หากปฏิบัติงานเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโดยตรงเป็นฐานะเภสัชกรคลินิก หน้าที่ความรับผิดชอบก็คือ การให้การบริหารทางเภสัชกรรม โดยจะต้องมีความรู้และทักษะในการค้นหา แก้ไข และป้องกันปัญหาที่เกี่ยวข้องเนื่องกับยา โดยใช้พื้นฐานทักษะการแก้ปัญหา

ทางคลินิก หรือ problem solving skill โดยอาศัยรูปแบบหรือหลักการ SOAP ซึ่งประกอบด้วยการรวบรวมข้อมูลจากการสัมภาษณ์ จัดเป็น subjective data ขณะที่ objective data เป็นข้อมูลที่ได้จากการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ทำการประเมินและวางแผน เพื่อจัดการและแก้ไขปัญหาของผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องกับยาของผู้ป่วยที่เกิดขึ้น ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หรือ drug-induced organ disorders/diseases เป็น DRPs ชนิดหนึ่งด้วย เกสซ์กรจึงมีบทบาทหน้าที่ในการประเมินสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ว่าเกิดจากยาหรือไม่อย่างไร หรือการวินิจฉัย ADR รวมถึงการจัดการแก้ไข ADR ที่เกิดขึ้น รวมถึงการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียน การเขียนบัตรแพทย์ การส่งมอบบัตรแพทย์ ให้คำปรึกษาแนะนำผู้ป่วย เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ในการใช้ยาให้มีคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น รายละเอียดของเครื่องมือต่าง ๆ สำหรับการประเมินสาเหตุว่าเกิดจากยาหรือไม่ จะกล่าวถึงในบทต่อไป

3. การรายงานและการจัดการเชิงระบบเพื่อความปลอดภัยในการใช้ยา

การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ภายหลังจากที่ได้มีการจัดการดูแลผู้ป่วยแล้ว เป็นเรื่องที่มีความสำคัญในการสรุปผลของ ADR ที่เกิดขึ้นจากผู้ป่วย ระบบการรายงานและรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วย มีความสำคัญในการที่จะช่วยให้ทราบถึงปัญหาที่เกิดขึ้น การส่งต่อข้อมูลไปยังหน่วยงานที่กำกับดูแลตามกฎหมาย ซึ่งในประเทศไทย คือ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ทราบถึงสัญญาณเตือน เป็นการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา โดยเกสซ์กรจะได้รับมอบหมายให้เป็นผู้เขียนสรุปรายงานดังกล่าว นอกจากนี้แล้ว การรวบรวมข้อมูลเพื่อให้ทราบถึงปัญหาของ ADR ที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลยังมีประโยชน์สำหรับการจัดการเชิงระบบ ในการเพิ่มมาตรการจัดการเชิงระบบเพื่อความปลอดภัยในการใช้ยาด้วย



รูปที่ 2 ภาพรวมของบทบาทของเภสัชกรเกี่ยวกับการเฝ้าระวังการใช้ยาสำหรับงานเภสัชกรรมปฏิบัติ

บทสรุป

โอสถกรรมานูบาล มีความหมายสอดคล้องกับ การเฝ้าระวังการใช้ยา โดยโอสถกรรมานูบาล หมายถึง “the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug related problems” สำหรับ การเฝ้าระวังการใช้ยา หมายถึง “กระบวนการตรวจติดตามผลการใช้ยาทั้งที่จำหน่ายในท้องตลาดหรือที่อยู่ในขั้นตอนการวิจัยทางคลินิก เพื่อสืบหา รวบรวม ประเมิน และป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา”

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา แม้ว่าจะมีนิยามที่แตกต่างกัน แต่ในทางเภสัชกรรมปฏิบัติ แล้วหมายถึงผลลัพธ์ที่ไม่ต้องการที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาของผู้ป่วย ซึ่งมีหลายประเภท ขึ้นกับการแบ่งตามเกณฑ์ต่าง ๆ ที่มีการกำหนดขึ้นตามความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไก และลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา นอกจากนี้ เภสัชกรมีบทบาทหน้าที่สำคัญในงานเภสัชกรรมปฏิบัติร่วมกับทีมสหวิชาชีพ เพื่อให้เกิดผลลัพธ์จากการใช้ยาทั้งระดับผู้ป่วยแต่ละราย และการส่งเสริมให้ระบบยาเพื่อความปลอดภัยจากการใช้ยามีประสิทธิภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. What is Pharmacovigilance? Available at [http:// www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance](http://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance). Accessed date: 5 December 2022.
2. อรรถกฤษณ์ แพร่ตฤณกุล, ปราณีย์ ใจอาจ, นารัต เกษรอาสา. พจนานุกรมศัพท์เภสัชศาสตร์ พ.ศ. 2554. กรุงเทพฯ. คณะอนุกรรมการจัดทำพจนานุกรมศัพท์เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม, โรงพิมพ์วิจิตรการปก. 2554.
3. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. Lancet 1998; 351:1200-01.
4. Commission on Anaesthetics. Lancet 1983; i:629-38.
5. McBride WG. Letters to the editor: thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961; 278:1358.
6. International Drug Monitoring the Role of the Hospital - A WHO Report. Drug Intell Clin Pharm 1970; 4:101-10.
7. Case RL, Guzzetti PJ. A survey of adverse drug reaction reporting programs in select hospitals. Hosp Pharm 1986; 21:423-6,431-4,438.
8. Pintor-Mármol A, Baena MI, Fajardo PC, et al. Terms used in patient safety related to medication: a literature review. Pharmacoevidemiol Drug Saf 2012; 21: 799-809.
9. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000; 356: 1222-9.
10. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. BMJ 2003; 327: 1222-5.
11. Nebeker JR, Barach P and Samore MH. Clarifying Adverse Drug Events: A clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. Ann Intern Med 2004; 140: 795-801.
12. Morimoto T, Gandhi T, Seger AC, et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. Qual Saf Health Care 2004; 13: 306-14.
13. Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. BMJ 1981; 282: 974-6.
14. Pirmohamed M, Kitteringham NR, Park BK. The role of active metabolites in drug toxicity. Drug Saf 1994; 11: 114-44.

15. Rieder MJ. Mechanisms of unpredictable adverse drug reactions. *Drug Saf* 1994; 11: 196-212.
16. Hess DA, Rieder MJ. The role of reactive drug metabolites in immune-mediated adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1378-87.
17. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 24: 538.
18. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, et al. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 2268-72.
19. Bennett BS, Lipman AG. Comparative study of prospective surveillance and voluntary reporting in determining the incidence of adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1977; 34: 931-6.
20. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านสุขภาพ. แนวทางการบันทึกรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ. Available at <https://hvpcthai.fda.moph.go.th/guidelines/category/facilities>. Accessed date: 5 December 2022.
21. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
22. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, et al. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 1750-9.
23. Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, et al. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1411-26.
24. Chindavijak B, Tragulpiankit P, Kaojarern S, et al. In-patient adverse drug reaction monitoring at the Department of Medicine Ramathibodi Hospital. *Rama Med J* 1996; 19:17-24.
25. Tragulpiankit P, Chulavatnatol S, Rerkpattanapipat T, et al. Adverse drug events in rheumatoid arthritis and osteoarthritis ambulatory patients. *Int J Rheum Dis* 2012; 15: 315-21.
26. Shear NH. Diagnosing cutaneous adverse reactions to drugs. *Arch Dermatol* 1990; 126: 94-7.
27. Park MA, McClimon BJ, Ferguson B, et al. Collaboration between allergists and pharmacists increases β -lactam antibiotic prescriptions in patients with a history of penicillin allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 57-62.
28. Tragulpiankit P, Kaojarern S, Pummangura C, et al. Pharmacist participation in the reduction of preventable adverse drug reactions in Thai hospitalised patients. *Journal of Applied Therapeutic Research* 2009; 7: 3-10.
29. สภาเภสัชกรรม. ประกาศสภาเภสัชกรรมที่ 63/2565 เรื่อง กำหนดคุณสมบัติของผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมสถานที่ เครื่องมือ และอุปกรณ์ทางการแพทย์ในการให้บริการเวชศาสตร์จีโนม. Available at https://www.pharmacycouncil.org/index.php?option=content_detail&menuid=68&itemid=2967&catid=0. Accessed date: 5 December 2022.

หลักฐานเชิงประจักษ์ และ อาการไม่พึงประสงค์ของยา จากเอกสารกำกับยา

- หลักฐานเชิงประจักษ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- อาการไม่พึงประสงค์ของยาจากเอกสารกำกับยา
- บทสรุป

ข้อมูลความปลอดภัยของยามาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีหลักการทางวิชาการที่ครอบคลุมขั้นตอนต่าง ๆ ของการพัฒนายาใหม่ที่มีการศึกษาตั้งแต่สัตว์ทดลอง อาสาสมัคร และการศึกษาวิจัยทางคลินิก รวมทั้งข้อมูลจากการเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาภายหลังจากการใช้ในท้องตลาด ข้อมูลของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้มาจากข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แตกต่างกัน ส่งผลให้มีลักษณะและความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ต่างกันได้ ข้อมูลความปลอดภัยของยาที่ระบุในเอกสารกำกับยา จัดเป็นอีกแหล่งข้อมูลสำคัญที่มาจากการศึกษาที่อ้างอิงหลักฐานเชิงประจักษ์ ที่สอดคล้องกับการพัฒนายาใหม่จนถึงการนำมาใช้ในผู้ป่วยในท้องตลาด

ข้อมูลยาจากหลักฐานเชิงประจักษ์และเอกสารกำกับยาเป็นข้อมูลสำคัญสำหรับงานเภสัชกรรปฏิบัติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการให้บริบาลทางเภสัชกรรสำหรับการดูแลผู้ป่วยด้านยา การประเมินหลักฐานเชิงประจักษ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีหลักการเช่นเดียวกับข้อมูลด้านประสิทธิภาพของยา แต่เนื่องจากข้อจำกัดของการศึกษาวิจัยทางคลินิก รวมทั้งงบประมาณในการศึกษาด้านความปลอดภัยของยาเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาด้านประสิทธิภาพของยา ทำให้จำเป็นต้องมีระบบเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยภายหลังจากยาได้รับการรับรองจากหน่วยงานควบคุมกำกับดูแลด้านกฎหมายของรัฐบาลหรือองค์กรที่ไม่มีส่วนได้ส่วนเสียกับบริษัทผู้ผลิตหรือพัฒนายา ซึ่งส่วนมากก็คือ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ภายใต้สังกัดกระทรวงสาธารณสุข เพื่อให้ข้อมูลความปลอดภัยของยามีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้นและบริหารจัดการความเสี่ยงของยาให้เกิดความปลอดภัยของการใช้ยาสูงสุด สำหรับเอกสารกำกับยาเป็นข้อมูลที่สำคัญอีกประเภทหนึ่ง ที่ใช้พื้นฐานของหลักฐานเชิงประจักษ์มากำหนดเป็นข้อมูลยาตามหัวข้อต่าง ๆ โดยที่หัวข้อและขอบเขตของเอกสารกำกับยาจะเป็นแนวเดียวกันของยาทุกชนิดที่มีการขึ้นทะเบียนให้ใช้กับผู้ป่วย แต่อาจมีความแตกต่างกันตามข้อกำหนดและมาตรฐานของหน่วยงานควบคุมและกำกับดูแลด้านกฎหมายของแต่ละประเทศ

หลักฐานเชิงประจักษ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

องค์ประกอบสำคัญประการหนึ่งของข้อมูลยาคือข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัย ซึ่งก็คือข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยเป็นข้อมูลที่ได้จากการศึกษาวิจัยตั้งแต่การทดลองในสัตว์ทดลองจนถึงการศึกษาวิจัยในคน (clinical trials) โดยมีเป้าหมายเพื่อค้นหาและพัฒนายาชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงสุดและมีความปลอดภัย โดยทั่วไป กระบวนการพัฒนายาใหม่เพื่อนำมาใช้ในท้องตลาดนั้นเริ่มต้นด้วยการศึกษาวิจัยก่อนการขึ้นทะเบียนและรับรองให้ใช้ เริ่มจากบริษัทยาค้นหาโมเลกุลหรือสารเคมีใหม่ที่มีความเป็นไปได้ในการคัดกรองฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือพิษวิทยาในสัตว์ทดลอง จากนั้นจึงส่งไปสมัครยาใหม่ที่อยู่ระหว่างการศึกษ (investigational new drug) ไปยังคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อทบทวนข้อมูลในสัตว์ทดลองและสร้างความมั่นใจในความปลอดภัยสำหรับการศึกษาในคน ซึ่งประกอบด้วยการศึกษาระยะที่ 1-3 โดยการศึกษาในคนระยะที่ 1 (phase 1 trials) เป็นการศึกษาใน

อาสาสมัครจำนวนน้อยเพื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยและช่วงขนาดยาที่ปลอดภัย การศึกษาในคนระยะที่ 2 (phase 2 trials) เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคที่สนใจ จำนวนประมาณ 100 คน เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของยาในขนาดต่าง ๆ กัน สำหรับการศึกษาในคนระยะที่ 3 (phase 3 trials) เป็นการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนหลักพันคนขึ้นไป ในระยะเวลาานกว่า 6 เดือน เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยเมื่อได้ผลการศึกษาทั้งหมดแล้ว บริษัทยาจะส่งใบสมัครยาใหม่ไปยังคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อให้พิจารณารับรอง หากยาได้รับการรับรองก็จะออกจำหน่ายในท้องตลาด การติดตามความปลอดภัยภายหลังการรับรองให้ใช้ในตลาดเป็นการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาโดยคณะกรรมการอาหารและยา และเมื่อมีข้อมูลความปลอดภัยเพิ่มเติม จะนำมาพิจารณาและอาจนำไปสู่การถอนยาออกจากตลาดหรือการปรับปรุงเอกสารกำกับยา รวมถึงการเพิ่มคำเตือนต่าง ๆ โดยเฉพาะในคำเตือนกล่องดำ (black box warning)¹

ดังนั้น แม้ว่ายาที่จำหน่ายและใช้อยู่ในท้องตลาดจะได้รับการขึ้นทะเบียนและผ่านการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาแล้วก็ตาม หลักการสำคัญที่จำเป็นสำหรับยาทุกชนิดคือ ต้องมีระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาภายหลังออกสู่ตลาด (post marketing surveillance; PMS) เนื่องจากข้อมูลการศึกษาในคนจากการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 1-3 มีข้อจำกัด ไม่ว่าจะเป็นจำนวนผู้ป่วยหรืออาสาสมัครที่ไม่มาก (ส่วนมากมีจำนวนหลักพันคน) กลุ่มโรคหรือความผิดปกติของผู้ป่วยหรืออาสาสมัคร รวมถึงข้อบ่งใช้ยาที่จำกัดเฉพาะในขอบเขตการศึกษา และระยะเวลาในการศึกษาที่ไม่นาน เป็นสาเหตุให้หลังจากยาได้มีการจำหน่ายและใช้ในท้องตลาดแล้ว อาจพบข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเพิ่มเติม และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาบางชนิดมีความรุนแรงจนอาจต้องมีการถอนทะเบียนจำหน่าย ด้วยเหตุผลดังกล่าว การเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง เพื่อค้นหาข้อมูลความปลอดภัยของยาให้สมบูรณ์ โดยการได้มาซึ่งข้อมูลความปลอดภัยของยาจำเป็นต้องมาจากหลักฐานทางวิชาการ การได้มาซึ่งข้อมูลความปลอดภัยของยาจำเป็นต้องอาศัยหลักฐานทางวิชาการซึ่งประกอบด้วยหลักฐานที่มีระดับความน่าเชื่อถือแตกต่างกัน อันเป็นผลมาจากรูปแบบและวิธีการศึกษาที่แตกต่างกัน โดยแต่ละรูปแบบก็มีจุดเด่น จุดด้อย หรือข้อจำกัดที่แตกต่างกันไป อย่างไรก็ตาม รูปแบบและวิธีการศึกษาที่สำคัญและเป็นเครื่องมือหลัก คือ ระบบ

การรายงานและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งดำเนินการโดยคณะกรรมการอาหารและยา หรือหน่วยงานควบคุมกำกับดูแลทางกฎหมาย ข้อมูลที่ได้นี้เป็นข้อมูลสำคัญหลักที่จะนำไปสู่มาตรการทางกฎหมาย เช่น การถอนยาออกจากตลาด หากพบว่ายาดังกล่าวไม่ปลอดภัยต่อผู้ป่วยหรือผู้บริโภค

การประเมินและการใช้หลักฐานเชิงประจักษ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามีหลักการเช่นเดียวกับการใช้หลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์อื่น ๆ กล่าวคือ จะต้องวิเคราะห์ถึงระดับความหนักแน่นของหลักฐาน ลักษณะของการศึกษาทางคลินิกที่นำมาใช้ รวมถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัยที่กำหนดขึ้น โดยทั่วไปแล้ว วัตถุประสงค์ของการวิจัยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาส่วนใหญ่มุ่งเน้นการศึกษาเพื่อพิสูจน์ความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และยาที่สงสัย ซึ่งมีวิธีการศึกษาหลากหลาย ได้แก่ รายงานจากข้อมูลประสบการณ์ส่วนตัว (anecdotal reporting) เป็นการรายงานกรณีผู้ป่วยในวารสารทางการแพทย์หรือเภสัชศาสตร์ การรายงานโดยสมัครใจของหน่วยงานดูแลกำกับทางกฎหมายโดยหน่วยงานนี้กำหนดแบบรายงานที่เป็นมาตรฐานและชัดเจนเพื่อให้บุคลากรทางสาธารณสุขเขียนรายงานส่ง การติดตามเหตุการณ์อย่างเข้มข้น (intensive event monitoring) เป็นการติดตามเหตุการณ์ที่ต้องการศึกษาอย่างใกล้ชิด การศึกษาทางระบาดวิทยาต่าง ๆ เช่น cohort studies, case-control studies หรือ case-cohort studies สถิติของประชากร (population statistics) หรือ การเชื่อมโยงข้อมูลผู้ป่วย (record linkage) การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ข้อดีและข้อด้อยของวิธีการศึกษาเหล่านี้มีความแตกต่างกัน ซึ่งสรุปได้ดังตารางที่ 4²

แม้ว่าข้อมูลความปลอดภัยของยาที่ได้จากการศึกษาจะมีวิธีต่าง ๆ กัน แต่ทว่าโอสถกรรमानุบาล จะให้ความสำคัญกับการรายงานโดยสมัครใจ ซึ่งเป็นการรวบรวมข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาที่มาจากฐานข้อมูลที่เป็นเครือข่ายของระบบการรายงานโดยสมัครใจในแต่ละประเทศ หรือ การส่งข้อมูลของแต่ละประเทศไปยังศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาระดับนานาชาติ ที่ดำเนินงานโดยองค์การอนามัยโลก ที่เรียกว่า WHO Collaborating Centre (หรือ Uppsala Monitoring Centre; UMC) ซึ่งสำนักงานอยู่ที่ประเทศสวีเดน และรายงานของ ADR ด้วยระบบที่ดำเนินโดยองค์การอนามัยโลก จะเรียกรายงาน ADR นี้ว่า Individual Case Safety Report (ICSR)

ตารางที่ 4 วิธีการศึกษา ข้อดี ข้อด้อยของการพิสูจน์ความสัมพันธ์ระหว่างยาที่สงสัยและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2 โดยได้รับอนุญาต)

วิธีการศึกษา	ข้อดี	ข้อด้อย
• รายงานจากข้อมูลประสบการณ์ส่วนตัว	• ง่าย ถูก	• ขึ้นกับความระมัดระวัง และความฉลาดของแต่ละคนที่รายงาน
• การรายงานโดยสมัครใจของหน่วยงานดูแลและกำกับทางกฎหมาย	• สะดวก	• การรายงานต่ำกว่าเป็นจริง • การรายงานอาจมีอคติจากผลของกระแสนิยม (bandwagon effect)
• การติดตามเหตุการณ์อย่างเข้มข้น	• ง่ายในการจัดการ	• เป็นการเลือกเฉพาะประชากรที่ศึกษา และสำหรับช่วงเวลาสั้น ๆ
• Cohort studies	• สามารถดำเนินการไปในอนาคต • ค้นหาผลกระทบได้ดี	• ต้องการจำนวนผู้ป่วยมาก • ค่าใช้จ่ายแพงมาก
• Case-control studies	• ความถูกต้องและประเมินดีเยี่ยม	• ไม่สามารถค้นหาผลกระทบใหม่ ๆ • ค่าใช้จ่ายแพง
• Case-cohort studies	• ศึกษาผลกระทบที่เกิดน้อยได้ดี โดยมีกำลังสูงในการพิสูจน์ความสัมพันธ์	• เหมือน cohort และ case-control • การคำนวณซับซ้อน
• สถิติประชากร	• สามารถศึกษาในประชากรจำนวนมาก	• การประสานงานยาก • คุณภาพข้อมูลอาจไม่ดี หยิบ
• การเชื่อมโยงข้อมูลผู้ป่วย	• ถ้ามีความเข้าใจจะดีเยี่ยม	• ใช้ระยะเวลานาน แพง • เป็นข้อมูลย้อนหลัง ขึ้นกับการบันทึกข้อมูลที่มีอยู่
• การวิเคราะห์ห่อภิมาน	• ใช้ข้อมูลที่มีอยู่แล้ว	• ต้องการข้อมูลที่ไม่ได้มีการตีพิมพ์ และมีความแตกต่างของข้อมูล (heterogeneity)

นอกจากนี้แล้วข้อมูลรายงานการเกิด ADR ที่เป็นประโยชน์และนำมาใช้ประกอบในการปฏิบัติงานต่าง ๆ ของงานเภสัชกรรมปฏิบัติอีกลักษณะหนึ่ง คือ ความถี่ของการเกิด ADR จากยาที่แสดงอาการปรากฏโดยจัดเป็นกลุ่มอาการและหรือระบบอวัยวะต่าง ๆ ซึ่งวิธีการศึกษาหรือแหล่งข้อมูลที่แตกต่างกัน มีผลต่อความถี่ของ ADR ที่พบรายงาน มีตัวอย่างการศึกษาหนึ่งที่นำเสนอใจกำหนดวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความถี่ของการเกิด ADR ของยา amiodarone³ จาก 3 แหล่งข้อมูลที่มาจากรูปแบบการศึกษาที่แตกต่างกัน คือ ข้อมูลรายงานผู้ป่วยที่มีการตีพิมพ์ ข้อมูลจากฐานข้อมูลของการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาขององค์การอนามัยโลก และข้อมูลจากการวิเคราะห์ห่อภิมาน โดยมีการแบ่ง ADR ของยา amiodarone เป็น 8 กลุ่มอาการอวัยวะที่ผิดปกติ ได้แก่

1. หัวใจ เช่น bradycardia, heart block
2. ต่อมธัยรอยด์ เช่น hyperthyroidism, hypothyroidism
3. ระบบทางเดินหายใจ เช่น pneumonitis, bronchiolitis, pulmonary fibrosis
4. ระบบประสาท เช่น peripheral neuropathy, optic neuropathy, ataxia, movement disorders

5. ตับ เช่น acute or chronic hepatitis, liver cirrhosis
6. ระบบทางเดินอาหาร เช่น acute pancreatitis, nausea, vomiting
7. ตา เช่น corneal deposits, visual impairment
8. ผิวหนัง เช่น photosensitivity, abnormal pigmentation, rash

ค่าดัชนี (index value) แสดงถึงความถี่สัมพันธ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยา amiodarone ใน 8 กลุ่มอาการ โดยอ้างอิงจากฐานข้อมูลทั้ง 3 แหล่ง เพื่อนำมาเปรียบเทียบการกระจายความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์จากยา amiodarone โดยกำหนดให้ค่าดัชนีของการเกิดอาการต่อระบบทางเดินหายใจเป็น 1.0

ค่าดัชนีนี้คำนวณจากจำนวนอาการไม่พึงประสงค์ของกลุ่มอาการอวัยวะที่สนใจ เทียบกับจำนวนอาการไม่พึงประสงค์ต่อกลุ่มอาการระบบทางเดินหายใจ เช่น หากมีรายงานผู้ป่วยที่ตีพิมพ์ 12 รายงานเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ต่อตาจากยา amiodarone และมี 117 รายงานเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินหายใจ ค่าดัชนีคือ $12/117 = 0.1$ หรือจากข้อมูลการวิเคราะห์ห่อภิมาน พบค่า number needed to harm (NNH) ของงาน

วิจัยทางคลินิกพบว่าระบบทางเดินหายใจจากยา amiodarone คือ 65 และของตา คือ 138 ดังนั้น ค่าดัชนีความถี่คือ $65/138 = 0.47$

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของค่าดัชนี ADR ของกลุ่มอาการในระบบต่าง ๆ จากแหล่งข้อมูลทั้ง 3 ประเภท โดยพบว่าค่าดัชนีจากข้อมูลสถิติอภิมานของยา amiodarone ต่ออวัยวะที่ผิดปกติ 8 กลุ่มอาการ ได้แก่ หัวใจ ต่อมไทรอยด์ ระบบทางเดินหายใจ ระบบประสาท ตับ ระบบทางเดินอาหาร ตา และผิวหนัง คือ 1.80, 1.20, 1.00, 0.96, 0.49, 0.47, 0.47 และ 0.35 ตามลำดับ ค่าดัชนีจากฐานข้อมูลของการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาขององค์การอนามัยโลก คือ 0.44, 1.70, 1.00, 0.89, 0.77, 0.49, 0.20 และ 1.04 ตามลำดับ และค่าดัชนีจากข้อมูลของรายงานผู้ป่วยที่ตีพิมพ์คือ 0.11, 0.44, 1.00, 0.46, 0.26, 0.02, 0.10 และ 0.26 ตามลำดับ ซึ่งแสดงการกระจายของดัชนีและชี้ให้เห็นถึงความถี่ของข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา amiodarone ต่อกลุ่มอาการที่มีความแตกต่างกันไปตามแหล่งข้อมูลแต่ละประเภท โดยแหล่งข้อมูลแต่ละประเภทมีข้อดีข้อด้อยที่แตกต่างกัน ซึ่งสอดคล้องกับข้อดีข้อด้อยของวิธีการศึกษาที่ใช้ในการพิสูจน์ความสัมพันธ์ระหว่างยาที่สงสัยและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์จากเอกสารกำกับยา

เอกสารกำกับยา (package insert; PI) เป็นแหล่งข้อมูลทางยาอีกประเภทหนึ่งที่บริษัทหรือผู้ผลิตยาจัดทำเพื่อให้หน่วยงานที่กำกับดูแลทางกฎหมายให้การรับรองให้มีการใช้ในท้องตลาด ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจากเอกสารกำกับยา มีความสำคัญมากเนื่องจากเป็นข้อมูลที่ใช้สำหรับการเตือนที่แบ่งเป็นระดับต่าง ๆ ให้กับบุคลากรสาธารณสุขเพื่อพิจารณาประกอบการสั่งใช้ยา ติดตาม และบริหารยาให้กับผู้ป่วย รวมทั้งให้ผู้ป่วยได้ทราบและเกิดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการใช้ยา

เอกสารกำกับยา⁴ หรือข้อมูลสำหรับผู้สั่งยา (prescribing information; PI) เป็นข้อมูลของยาประเภทหนึ่งที่มาจากบริษัทผู้ผลิตยาและหรือจำหน่ายยา ในประเทศสหรัฐอเมริกา ข้อมูลสำหรับผู้สั่งยา มี 2 รูปแบบตามส่วนประกอบ ได้แก่ แบบเน้น (highlights of prescribing information; HPI) และ แบบเต็ม (full prescribing information; FPI) วัตถุประสงค์หลักของการจัดทำ HPI เพื่อให้มีการเข้าถึงข้อมูลที่สำคัญและต้องทราบโดยทั่วไป

อย่างทันทีทันใด โดยมีการเชื่อมโยงไปยังหรือกล่าวถึงใน FPI ด้วย นอกจากนี้ยังระบุด้วยว่าข้อมูลแบบเน้นนี้ไม่ได้รวมข้อมูลที่จำเป็นในการใช้ยาอย่างใช้ยาอย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ส่วนประกอบของ FPI ประกอบด้วยข้อมูลต่าง ๆ เรียงตามลำดับ ดังนี้

1. คำเตือนกล่องดำ (black box warning)
 2. ข้อบ่งใช้และการใช้ (indications and usage)
 3. ขนาดและวิธีการบริหารยา (dosage and administration)
 4. รูปแบบและความแรง (dosage form and strengths)
 5. ข้อห้ามใช้ (contraindications)
 6. คำเตือนและข้อควรระวัง (warning and precautions)
 7. ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ (adverse reactions)
 8. ปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interactions) (โดยเฉพาะปฏิกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิก)
 9. การใช้ในกลุ่มประชากรที่เฉพาะ (use in specific populations) ได้แก่ หญิงตั้งครรภ์ แม่ให้นมบุตร เด็ก ผู้สูงอายุ และอื่น ๆ
 10. ขนาดการใช้ที่เกินขนาด (overdosage)
 11. ลักษณะของรูปแบบยา ส่วนประกอบ กลุ่มยาทางฤทธิ์เภสัชวิทยาหรือการรักษา {description: dosage form (s), ingredients, pharmacologic or therapeutic class} และข้อมูลอื่น ๆ
 12. เภสัชวิทยาทางคลินิก กลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ (clinical pharmacology: mechanism of action, pharmacodynamics, pharmacokinetics)
 13. ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ทางคลินิก (nonclinical toxicity: carcinogenesis, mutagenesis, impairment of fertility, animal toxicity and/or toxicity)
 14. การศึกษาทางคลินิก (clinical studies)
 15. เอกสารอ้างอิง (references)
 16. วิธีการจัดเก็บและหรือจัดการ (how supplied/storage and handling)
 17. สารสนเทศให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วย (patient counseling information)
- เนื่องจากว่าคำเตือนกล่องดำเป็นคำเตือนเกี่ยวกับการใช้ยาที่มีความสำคัญมากที่สุด ซึ่งอาจจะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยที่รุนแรงและมีนัยสำคัญทางคลินิก ดังนั้น จึงถูกกำหนดให้

มีการระบุไว้ให้เด่นชัดที่สุด เพื่อใช้สำหรับการสื่อสารข้อมูลคำเตือนกล่องดำให้ผู้เกี่ยวข้องกับการใช้นำไปใช้ประกอบการดูแลผู้ป่วยอย่างปลอดภัย

เนื้อหาของคำเตือนกล่องดำกำหนดให้ว่าต้องมีเงื่อนไขอย่างน้อยอย่างใดใน 3 ลักษณะ ดังนี้^{4, 5}

1. อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงมากเมื่อเปรียบเทียบกับประโยชน์ ซึ่งจำเป็นต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงและประโยชน์ โดยอาการไม่พึงประสงค์นี้ ได้แก่ การเกิดพิษอย่างฉับพลัน ทารกพิการ หรืออันตรายต่อชีวิต

2. อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่อาจจะเกิดขึ้น และอาจจะป้องกันหรือลดความรุนแรงได้เมื่อมีการสั่งใช้อย่างเหมาะสม และรวมถึงการติดตามการใช้ยาอย่างจำเพาะ

3. ยาที่จำเป็นต้องมีการจำกัดการใช้หรือมีมาตรการเพิ่มเติมในการใช้ยาเพื่อความปลอดภัย

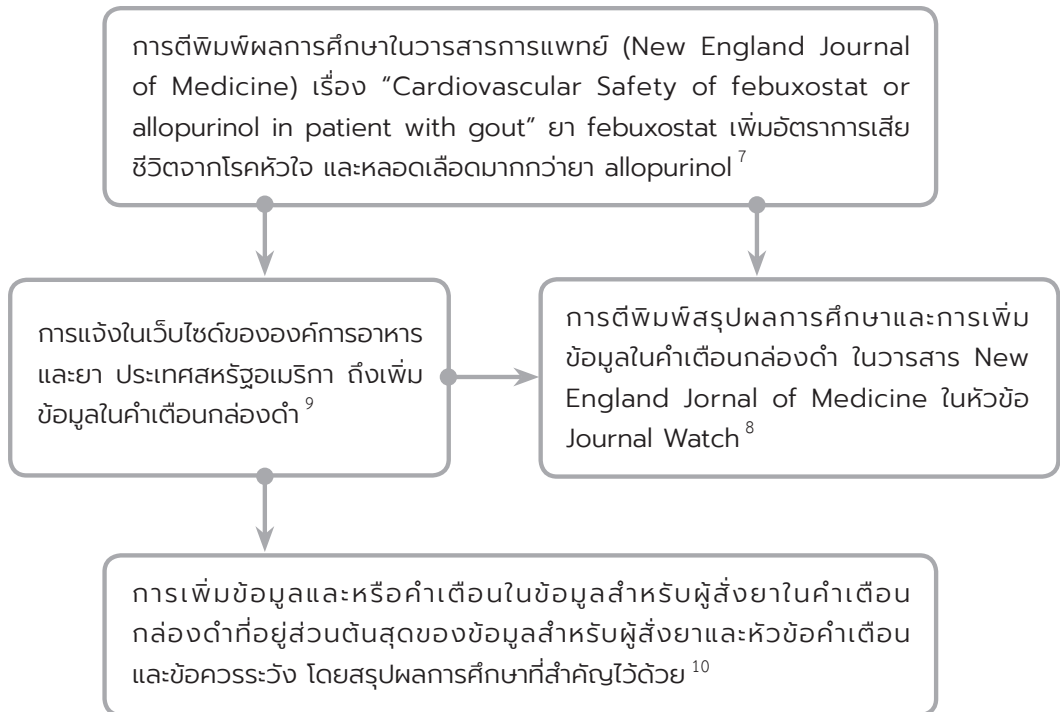
สำหรับคำเตือนและข้อควรระวัง กำหนดว่าต้องมีเงื่อนไขที่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่คาดว่าจะเกิดความรุนแรง หรือ มีนัยสำคัญทางคลินิก⁵

ส่วนข้อห้ามใช้ กำหนดว่าต้องมีเงื่อนไขที่สถานการณ์ของการใช้ยามีน้ำหนักความเสี่ยงชัดเจนมากกว่าประโยชน์ที่อาจจะเกิดขึ้น⁵

ข้อมูลของคำเตือนกล่องดำจัดว่าเป็นแหล่งข้อมูลประเภทหนึ่งซึ่งตามปกติแล้วมาจากบริษัทที่มีการพัฒนายาใหม่ ๆ ของแต่ละบริษัทเอง ซึ่งในแง่ของบริษัทตัวเองจะมีการพัฒนายาในแต่ละกลุ่มยาที่แตกต่างกันในเชิงตลาด โดยมีโอกาสน้อยมากในการพัฒนายาในกลุ่มเดียวกัน ประกอบกับยาที่ใช้ในท้องตลาดมีจำนวนมาก และข้อมูลกล่องคำเตือนมีการปรับเปลี่ยนอยู่เสมอ โดยขึ้นกับหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีการศึกษาหรือจากระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาที่มีการพิจารณาของผู้เชี่ยวชาญต่าง ๆ และหรือจากคณะกรรมการของหน่วยงานควบคุมกำกับดูแลทางกฎหมาย ทำให้เนื้อหาของคำเตือนกล่องดำอาจจะมีความไม่สอดคล้องสม่ำเสมอตามหลักเกณฑ์หรือแนวทางที่คณะกรรมการอาหารและยากำหนดให้บริษัทดำเนินการ รวมทั้งอาจจะไม่สอดคล้องกับกลุ่มยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเดียวกันก็เป็นได้⁶

ดังนั้น ควรตรวจสอบข้อมูลคำเตือนกล่องดำของยาแต่ละชนิดซึ่งมีการปรับปรุงได้ ตัวอย่างที่น่าสนใจที่แสดงถึงการสื่อสารข้อมูลความปลอดภัยของยา febuxostat (Uloric[®])

ซึ่งเป็นยาลดกรดยูริกในเลือดสำหรับรักษาโรคเก๊าท์ จากการศึกษาความปลอดภัยต่อหัวใจและหลอดเลือดของยานี้ เปรียบเทียบกับยา allopurinol พบว่า febuxostat เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่า allopurinol⁷ และมีการสรุปผลการศึกษาในวารสารนี้ในรูปแบบ Journal Watch⁸ ต่อมาองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US-FDA) ได้เพิ่มคำเตือนในคำเตือนกล่องดำใน FPI ถึงการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด⁹ โดยขยายความในหัวข้อคำเตือนและข้อควรระวังด้วย และยังได้แจ้งเตือนในหัวข้อ “FDA Drug Safety Communication” โดยระบุถึงการเพิ่มข้อมูลในคำเตือนกล่องดำ¹⁰ โดยสรุปการสื่อสารข้อมูลความปลอดภัยของยานี้ แสดงได้ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 การสื่อสารข้อมูลความปลอดภัยของยา febuxostat (Uloric[®])

บทสรุป

หลักฐานเชิงประจักษ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เป็นข้อมูลที่เกิดจากการศึกษาวิจัย และการใช้ยาจริงในท้องตลาด โดยอาศัยรูปแบบวิธีการศึกษาที่มีน้ำหนักของการได้มาของหลักฐานเชิงประจักษ์เช่นเดียวกับรูปแบบวิธีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา โดยการนำมาใช้สำหรับงานเภสัชกรรมปฏิบัติจำเป็นที่ต้องนำมาใช้ร่วมกันจากหลักฐานแต่ละชนิด และควรทราบถึงข้อดีข้อจำกัดของการได้มาของหลักฐานเชิงประจักษ์ดังกล่าวด้วย นอกจากนี้เอกสารกำกับยามีการระบุถึงข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยจากการใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. O'Connor NR. FDA boxed warnings: how to prescribe drugs safely. *Am Fam Physician* 2010; 81: 298-303.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-9.
3. Loke YK, Derry S, Aronson JK. A comparison of three different sources of data in assessing the frequencies of adverse reactions to amiodarone. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 616-21.
4. Nathan JP, Vider E. The Package Insert. *US Pharm* 2015; 40: 8-10.
5. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Warnings and precautions, contraindications, and boxed warning sections of labeling for human prescription drug and biological products—content and format. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/warnings-and-precautions-contraindications-and-boxed-warning-sections-labeling-human-prescription>. Accessed date: 5 December 2022.
6. Demler, TL. Generic drugs and black box warnings: critical information for patient safety. *US Pharm*. 2017;(6)(Generic Drugs Suppl):6-12.
7. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018; 378:1200-10.
8. Journal Watch <http://https://www.jwatch.org/fw115095/2019/02/25/fda-adds-boxed-warning-gout-drug>. Hermcn AO. FDA Adds Boxed Warning Gout Drug Edited by Sofair A.
9. ULORIC (febuxostat) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2009. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021856s013lbl.pdf. Accessed date: 5 December 2022.
10. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-death-gout-medicine-uroric-febuxostat>. Accessed date: 5 December 2022.

การเฝ้าระวังการใช้ยา และ การรายงานอาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยา

- การเฝ้าระวังการใช้ยา และการรายงานอาการ
ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- ข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์
สุขภาพของประเทศไทย
- บทสรุป

การเฝ้าระวังการใช้ยา และการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เป็นวิธีการสำคัญของโอสตรรรมานูบาล เพื่อให้เกิดข้อมูลความปลอดภัยของยาที่สมบูรณ์มากขึ้น เมื่อมีการใช้ยาจริงในท้องตลาด การดำเนินดังกล่าวเป็นการทำงานเป็นเครือข่ายโดย องค์การอนามัยโลก ที่เรียกว่า WHO Program for International Drug Monitoring สำหรับประเทศไทยดำเนินงานโดย ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของ ภายใต้อำนาจสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

วัตถุประสงค์สำคัญประการหนึ่งของโอสถกรรมานูบาล คือ การค้นหาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ยังไม่ทราบเพื่อให้มีข้อมูลความปลอดภัยของยาสมบูรณ์ยิ่งขึ้นเมื่อมีการใช้ยาในท้องตลาด (แม้ว่ายาจะได้รับการรับรองและขึ้นทะเบียนแล้ว) จึงจำเป็นต้องเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาเพื่อการควบคุมกำกับดูแลทางกฎหมายจากหน่วยงานที่เกี่ยวข้องเพื่อดำเนินการให้เกิดความปลอดภัยสูงสุดต่อสังคม ส่วนมากแล้วหน่วยงานหลักที่ทำหน้าที่ดังกล่าวจะเป็นหน่วยงานที่ทำหน้าที่ควบคุมกำกับดูแลทางกฎหมาย ซึ่งก็คือ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งแต่ละประเทศอาจจะมีชื่อเรียก และมีกฎหมายหรือข้อกำหนดที่แตกต่างกันได้ มาตรการสำคัญของการควบคุม กำกับ ดูแล เป็นการบริหารและจัดการความเสี่ยงในลักษณะต่าง ๆ ตั้งแต่ การถอนทะเบียน การแก้ไขหรือเปลี่ยนแปลงคำเตือน หรือการแจ้งข้อมูลข่าวสารสื่อสารความเสี่ยงไปยังบุคลากรทางสาธารณสุขและผู้บริโภค โดยที่หน่วยงานระดับนานาชาติในการเฝ้าระวัง และรายงาน ADR ด้วยระบบการรายงานสมัครใจ คือ องค์การอนามัยโลก ซึ่งเรียกว่า WHO Programme for International Drug Monitoring¹ โดยเป็นการร่วมมือของประเทศที่เป็นสมาชิกผ่านทางหน่วยงานที่ทำหน้าที่กำกับดูแลทางกฎหมายในแต่ละประเทศ หรือเรียกว่า National Pharmacovigilance Center รวมถึงประเทศไทย คือ ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทย ซึ่งดำเนินงานภายใต้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

การเฝ้าระวังการใช้ยา และการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

การเฝ้าระวังการใช้ยา หรือ การติดตาม ADR ด้วยระบบการรายงานโดยสมัครใจ เป็นวิธีพื้นฐานสำหรับการค้นหาความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และยาที่สนใจเมื่อมีการใช้ยาในผู้ป่วยภายหลังยาได้รับการรับรองและขึ้นทะเบียนแล้วในระดับประชากร (ไม่ใช่ผู้ป่วยแต่ละราย) เพื่อให้ได้ข้อมูลความปลอดภัยของยาสมบูรณ์ขึ้น ซึ่งไม่สามารถค้นพบได้หรือพบได้น้อยจากการศึกษาวิจัยคลินิกในระยะที่ 1-3 ซึ่งกล่าวไว้แล้วก่อนหน้านี้ โดยระบบการรายงานโดยสมัครใจจัดว่าเป็นเครื่องมือหนึ่งที่ใช้ในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาหลังจากยาออกจำหน่ายในท้องตลาด ข้อมูลที่ได้จากการรายงานวิธีนี้นำไปสู่การควบคุมกำกับยาในการเพิกถอนทะเบียนตำรับยา หรือการถอน

จำหน่ายในท้องตลาด การเพิ่มคำเตือนต่าง ๆ ทางกฎหมาย ตัวอย่างยา (เหตุผลที่ถอนออกในท้องตลาด) ในประเทศสหรัฐอเมริกา เช่น cerivastatin (rhabdomyolysis), cisapride (QT prolongation), hydromorphone ชนิด extended release (โอกาสเสียชีวิตเมื่อใช้ร่วมกับแอลกอฮอล์), permoline (พิษต่อตับ), pergolide (โรคคลื่นหัวใจ), rofecoxib (เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของหัวใจและหลอดเลือด), tegaserod (เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของหัวใจและหลอดเลือด), troglitazone (พิษต่อตับ), valdecoxib (เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของหัวใจและหลอดเลือด)²

นอกจากการถอนออกจากตลาดแล้ว การจัดการความเสี่ยงของยาที่เกิด ADR ที่มีผลกระทบที่รุนแรงยังดำเนินการด้วยวิธีอื่น ๆ ตามแนวทางและนโยบายของแต่ละหน่วยงานที่ควบคุมติดตาม ตัวอย่างความปลอดภัยที่กังวล หลักฐานเชิงประจักษ์หลักที่นำมาสู่ดำเนินการทางกฎหมายของยาในกลุ่มประเทศยุโรป สรุปดังตารางที่ 5³

ระบบการรายงานโดยสมัครใจเป็นวิธีหนึ่งที่สำคัญ และมีข้อดีหลายประการ และอาจจะเรียกว่า pharmacovigilance system หรือระบบเฝ้าระวังการระบาดของยา หน่วยงานระดับโลกที่ดำเนินการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา คือ Uppsala Monitoring Centre (UMC) ประเทศสวีเดน โดยจัดทำ WHO Programme for International Drug Monitoring (PIDM) ซึ่งก่อตั้งในปี ค.ศ. 1968 ภายหลังจากโศกนาฏกรรมจากยา thalidomide-induced phocomelia โดยต่อมาอีก 10 ปี UMC ได้จัดตั้งการบริหารจัดการเพื่อสนับสนุนเชิงเทคนิคและทางวิชาการ เรียกว่า WHO-UMC เนื่องจากองค์การอนามัยโลกเป็นผู้จัดตั้งและเป็นบทบาทหนึ่งขององค์การอนามัยโลก

WHO PIDM เริ่มดำเนินการใน ค.ศ. 1968 เริ่มแรกเป็นศูนย์กลางรวบรวมหลักฐานจากแหล่งข้อมูลต่าง ๆ ให้มากที่สุดโดยมีการแลกเปลี่ยนข้อมูลแต่ละประเทศที่เป็นสมาชิกของ WHO PIDM โดยไม่ใช้ข้อมูลเฉพาะประเทศใดประเทศหนึ่ง ต่อมา ค.ศ. 1978 มีการสนับสนุนเชิงเทคนิคและปฏิบัติการให้ประเทศที่เป็นสมาชิกในการติดตาม ค้นหาอันตรายจากยา ลดความเสี่ยงของผู้ป่วย โดยดำเนินการในแต่ละประเทศ และร่วมกันแต่ละประเทศเป็นเครือข่ายเพื่อจัดทำมาตรฐานและระบบเฝ้าระวังการระบาดของยา โดยจากข้อมูล ณ ปี ค.ศ. 2021 มีประเทศที่เป็นสมาชิกของ WHO PIDM มากกว่า 170 ประเทศ ครอบคลุมประชากรร้อยละ 90 ของโลก ประเทศที่เป็นสมาชิكدังกล่าวจะส่งรายงาน ADR ไปยัง “WHO’s database VigiBase”

ตารางที่ 5 ตัวอย่างยา - ความปลอดภัยที่กังวล หลักฐานเชิงประจักษ์หลักที่นำมาสู่การดำเนินการทางกฎหมาย (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3 โดยได้รับอนุญาต)

ยา - ความปลอดภัยที่กังวล	หลักฐานเชิงประจักษ์หลัก	การดำเนินการทางกฎหมาย
• Travofloxacin - พิษต่อดั้ว	การรายงานโดยสมัครใจ	ถอนการจำหน่ายออกจากตลาด
• Tolcapone - พิษต่อดั้ว	การรายงานโดยสมัครใจ	ระงับการใช้
• Cisapride - QT prolongation; หัวใจเต้นผิดจังหวะ	การรายงานโดยสมัครใจ	การลงทะเบียนผู้ป่วยที่ใช้ยา
• Bupropion - ชัก, ปฏิกริยาระหว่างยา	การรายงานโดยสมัครใจ	การปรับเปลี่ยนขนาดยา การเตือน
• Cerivastatin - Rhabdomyolysis	การรายงานโดยสมัครใจ	ถอนการจำหน่ายออกจากตลาด
• Hormone replace therapy - ความเสี่ยงต่อหัวใจ และหลอดเลือด, มะเร็งในระยะยาว	การศึกษาทางระบาดวิทยา	การเตือน จำกัดข้อบ่งใช้ยา
• SSRIs - การฆ่าตัวตายในเด็ก	การวิจัยทางคลินิก	การเตือนพร้อมแนวทางปฏิบัติทางคลินิก
• COX-2 - ความเสี่ยงต่อหัวใจ และหลอดเลือด	การวิจัยทางคลินิก	การเตือนพร้อมแนวทางปฏิบัติทางคลินิก
• Topical macrolide immunosuppressants - ความเสี่ยงมะเร็ง	รายงานโดยสมัครใจ	จำกัดการใช้ แผนจัดการความเสี่ยง

SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors, COX-2 = cyclooxygenase-2

ซึ่งดูแลโดย UMC กระทั่งจนถึงปี ค.ศ. 2022 มีจำนวนรายงานใน VigiBase มากกว่า 30 ล้านฉบับ โดยเฉลี่ยจะมีจำนวนรายงานประมาณล้านฉบับต่อปี VigiBase จะถูกวิเคราะห์อันตรายจากยาที่สงสัย โดยเรียกว่าสัญญาณเตือน (signal) หรือ “potential adverse drug reactions”¹

แม้ว่าการรายงานโดยสมัครใจ จะมีข้อดีหลายประการเนื่องจากเป็นวิธีที่ประหยัดสะดวก และเป็นพื้นฐานสำหรับการติดตาม ADR แต่ทว่าปัญหาหลักของวิธีนี้ คือ การรายงาน

ที่ต่ำกว่าเป็นจริง (under-reporting) มีการศึกษาเกี่ยวกับปัญหาการรายงาน Stevens-Johnson syndrome (SJS)-toxic epidermal necrolysis (TEN) ในประเทศไทย โดยเปรียบเทียบข้อมูลการได้รับรายงานที่ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทยได้รับในฐานะข้อมูลที่จัดเก็บ เปรียบเทียบกับการพบผู้ป่วยที่เกิด SJS-TEN ในกลุ่มโรงพยาบาลตัวอย่าง พบว่ามีการรายงานที่ต่ำกว่าเป็นจริง อย่างน้อยร้อยละ 50⁴ แสดงถึงการรายงานที่ต่ำกว่าความเป็นจริงแม้ว่าจะเป็น ADR ที่รุนแรง ดังนั้นจำเป็นที่ต้องมีการประชาสัมพันธ์และรณรงค์ให้ตระหนักถึงความสำคัญในการรายงาน ADR ของการรายงานโดยสมัครใจ เพื่อให้มีการรายงานตรงกับที่เกิด ADR ที่พบให้มากที่สุด และควรจะเรียกรายงานระบบนี้ว่า concerning reporting system มากกว่าระบบการรายงานโดยสมัครใจ

ในต่างประเทศที่เริ่มมีการพัฒนาระบบการเฝ้าระวังการใช้ยา เช่น ประเทศติมอร์-เลสเต ซึ่งเป็นประเทศที่เริ่มเป็นสมาชิกวิสามัญ (associate member) ของ WHO PIDM ในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2562 ภายหลังจากมีการจัดตั้งระบบเฝ้าระวังการใช้ยาใน ปี พ.ศ. 2559 โดยพบว่ามีจำนวนรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเพียง 9 รายงาน จนถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2567 กลวิธีหนึ่งในการเพิ่มประสิทธิภาพของระบบการรายงานสมัครใจ คือ การสำรวจความรู้ ทักษะ การปฏิบัติรวมถึงอุปสรรคของบุคลากรสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย ไม่ว่าจะเป็นแพทย์ พยาบาล โดยเฉพาะเภสัชกร สำหรับการติดตามและรายงาน ADR ซึ่งเมื่อได้ข้อมูลแล้วก็สามารถนำข้อมูลดังกล่าวมากำหนดวิธีการกระตุ้นและหรือเพิ่มรายงาน ADR ได้ในบริบทของแต่ละแห่งหรือแต่ละประเทศ⁵

การสำรวจเกี่ยวกับความรู้ ADR ได้แก่^{6, 7} ความหมาย ADR, ประเภทของ ADR โดยเฉพาะ Type A/Type B ADR ที่พบบ่อย สาเหตุของ ADR ความรุนแรง โดยเฉพาะ ADR ที่ทำให้ต้องช่วยชีวิต โศกนาฏกรรมของยา thalidomide-induced phocomelia ความเสี่ยงของการเกิด ADR การวินิจฉัย การจัดการดูแล และการป้องกัน สำหรับความรู้เกี่ยวกับการรายงาน ADR ได้แก่ ระบบรายงาน หน่วยงานที่ส่งรายงาน การประเมินรายงาน บทบาทหน้าที่บุคลากรสาธารณสุข ADR ที่สำคัญในการรายงาน วิธีการรายงาน เหตุผลในการรายงาน หลักการค้นหา signal เบื้องต้น วิธีการติดตาม ADR และข้อเสียของการรายงานโดยวิธีการรายงานสมัครใจ สำหรับทัศนคติและการปฏิบัติงานของบุคลากรสาธารณสุขที่ส่งผลต่อการรายงาน ADR ประกอบด้วย⁸ การกลัวความผิด การไม่รายงานไม่ส่งผลต่อฐานข้อมูล

ไม่เชื่อมั่น ไม่มีเวลาเมื่อเทียบกับงานประจำ เพิ่มงานประจำ เชื่อว่ายามีความปลอดภัย คิดว่าทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย หาแบบรายงานไม่พบ และบุคลากรอื่น ๆ ไม่เห็นรายงาน

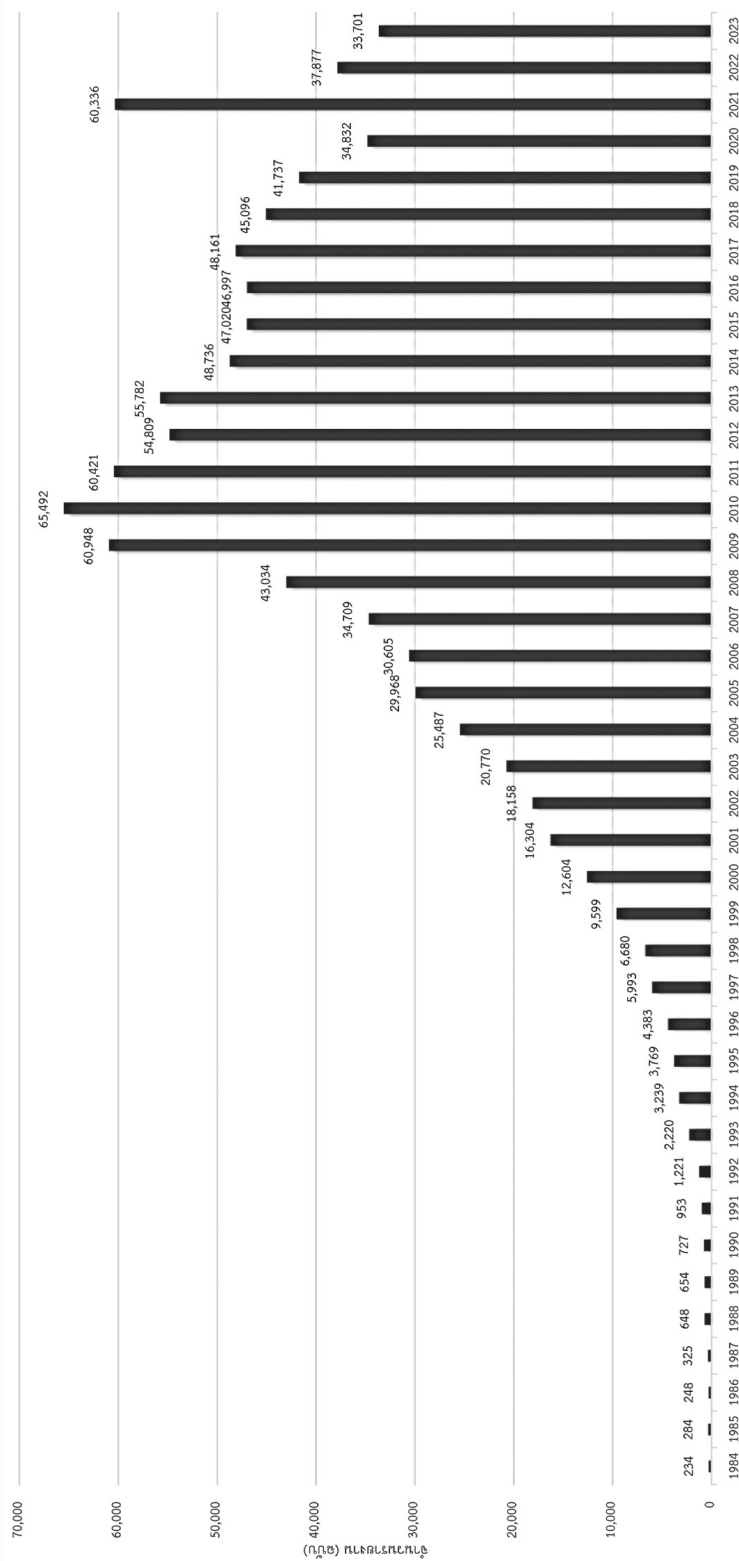
ข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทย

ในประเทศไทยระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา เริ่มพัฒนา ตั้งแต่ พ.ศ. 2526 โดยเริ่มจากการติดตามความปลอดภัยของยา ซึ่งเรียกว่า ระบบเฝ้าระวังการใช้ยา และต่อมาครอบคลุมผลิตภัณฑ์สุขภาพอื่น ๆ เช่น ยาสมุนไพร วัคซีน และเครื่องมือแพทย์ โดยปรับเป็นระบบ Health Product Vigilance (HPV) ในปี พ.ศ. 2551 และเรียกฐานข้อมูลที่จัดเก็บและบันทึกข้อมูลการรายงานว่า Thai Vigibase โดยดำเนินงานเป็นศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center; HPVC) ภายใต้สังกัดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข^{9, 10, 11}

ฐานข้อมูลการเฝ้าระวังระดับชาติของศูนย์ HPVC ดังกล่าว หรือ “Thai Vigibase” ได้เริ่มดำเนินการเมื่อปี พ.ศ. 2526 ภายหลังการจัดตั้งระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา ศูนย์ HPVC ได้รับรายงานประมาณ 30,000 ฉบับต่อปี **รูปที่ 4** แสดงจำนวนรายงาน ADR ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527-2566 (ค.ศ.1984-2023) ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยผลิตภัณฑ์สุขภาพประเทศไทยได้รับ¹¹ โดยพบว่า จำนวนรายงาน ADR ที่ศูนย์เฝ้าระวังฯ ได้รับมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นตั้งแต่จัดตั้งระบบเฝ้าระวัง จนกระทั่งถึงปี ค.ศ. 2011 (พ.ศ. 2554) ซึ่งน่าจะมีผลจากการที่ประเทศไทยมีการพัฒนางานเภสัชกรรมคลินิก และบทบาทของเภสัชกรโรงพยาบาล มีการส่งเสริมงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาควบคู่กับงานเภสัชกรรมคลินิก แต่ภายหลังจำนวนรายงานมีแนวโน้มลดลง ซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับการประเทศไทยได้รับการส่งเสริมการตรวจทางพันธุศาสตร์เพื่อป้องกันการแพ้ยาที่รุนแรงก็ได้

ฐานข้อมูลของ HPV เป็นฐานข้อมูลระดับชาติ มีประโยชน์สำหรับการนำไปวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อการเฝ้าระวังการใช้ยา อีกทั้งยังมีการเชื่อมโยงข้อมูลดังกล่าวกับฐานข้อมูลของ UMC ด้วย ปัจจุบันมีการใช้ประโยชน์ของข้อมูลดังกล่าวเพื่อการวิจัยด้วยเนื่องจากเป็นข้อมูลระดับชาติที่มีการเกิด ADR เฉพาะในประเทศไทย ลักษณะการใช้ยาหรือการเกิด ADR อาจจะแตกต่างจากต่างประเทศก็ได้ ผลการศึกษาจากการวิเคราะห์ข้อมูลนี้จัดเป็น real world data ชนิดหนึ่ง

สถิติภาพรวม AE จำแนกตามปี 1984 – 2023



Thai FDA-HPVC

25/01/67

2

รูปที่ 4 จำนวนรายงาน ADR ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527-2566 (ค.ศ. 1984-2023) ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยผลิตภัณฑ์สุขภาพประเทศไทย
ได้รับ (รูปจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 11 โดยได้รับอนุญาต)

ตัวอย่างที่น่าสนใจของการวิจัยที่ใช้ข้อมูลจาก Thai Vigibase คือ การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่ทำให้เกิด ADR โดยการวิเคราะห์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับกล้ามเนื้อจากยา กลุ่ม statins จากฐานข้อมูล Thai Vigibase ระหว่างปี พ.ศ 2527-2552¹² พบว่ารายงานเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug-drug interactions; DDIs) จำนวน 81 จาก 198 ฉบับ (ร้อยละ 40.9) คู่ยาที่มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างกัน จำนวน 103 คู่ ยาที่มีการรายงานมากที่สุด คือ ยากลุ่ม fibrate (ร้อยละ 84.0) ตามด้วยยา colchicine (ร้อยละ 13.6) และ HIV protease inhibitor (ร้อยละ 12.4) ตามลำดับ gemfibrozil เป็นยาที่มีการรายงานมากที่สุด ผลการศึกษาจาก Thai Vigibase นี้จัดเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์สำหรับนำไปใช้ในงานเภสัชกรรมปฏิบัติร่วมกับหลักฐานเชิงประจักษ์ชนิดอื่น ๆ

ปัจจุบัน ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพไม่ได้แต่เพียงศึกษาวิจัยพัฒนาและส่งเสริมการดำเนินงานด้านการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและสร้างองค์ความรู้ใหม่ ๆ ยังมีบทบาทหน้าที่ดังนี้^{10, 13}

1. เป็นศูนย์ระดับชาติด้านการเฝ้าระวังความปลอดภัยผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทย ในการบริหารจัดการฐานข้อมูลการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศ และดำเนินการร่วมกับเครือข่ายงานเฝ้าระวังความปลอดภัยในการประสานแลกเปลี่ยนข้อมูลกับองค์กรภายในประเทศและระหว่างประเทศ

2. ตรวจจับและประเมินสัญญาณความเสี่ยง (signal detection and assessment) จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพประเมินประโยชน์เทียบกับความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์สุขภาพอ้างอิงตามหลักฐานทางวิชาการ และเสนอมาตรการจัดการความเสี่ยงที่พบต่อคณะกรรมการ/หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง

3. สอบสวนทางระบาดวิทยา วิเคราะห์ ประเมินเพื่อบริหารจัดการความเสี่ยงและอันตรายจากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ

4. ปฏิบัติงานในฐานะเป็นฝ่ายเลขานุการคณะกรรมการหรืออนุกรรมการหรือคณะทำงาน ที่เกี่ยวกับการเฝ้าระวังอันตรายจากการใช้ยา วัคซีน เครื่องมือแพทย์ กัญชาผลิตภัณฑ์สุขภาพ

5. ส่งเสริม พัฒนา เครือข่ายการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ

6. เผยแพร่ ประชาสัมพันธ์ และสื่อสารข้อมูลด้านความปลอดภัยของการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพแก่บุคลากรทางการแพทย์และหน่วยงานที่เกี่ยวข้องทั้งภาครัฐ เอกชนและประชาชน

บทบาทหน้าที่ดังกล่าวข้างต้น ทำให้ศูนย์เฝ้าระวังฯ เป็นแหล่งข้อมูลสำคัญหนึ่งที่ทำคู่มือและหรือแนวทางการดำเนินงานเฝ้าระวังความปลอดภัยผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เกี่ยวข้องกับการกำกับดูแลทางกฎหมาย รวมทั้งเป็นแหล่งข้อมูล โดยสามารถติดตามข่าวสารด้านยาหรือผลิตภัณฑ์สุขภาพต่าง ๆ รวมทั้งเอกสารเผยแพร่ได้จากเว็บไซต์ของศูนย์เฝ้าระวังฯ¹³

บทสรุป

ข้อมูลความปลอดภัยของยาที่ได้จากการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยวิธีการรายงานสมัครใจไปยังศูนย์ติดตามและเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา ของหน่วยงานควบคุมและกำกับทางกฎหมาย จัดเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สำคัญอีกประเภทหนึ่ง ที่นำมาใช้สำหรับงานเภสัชกรรมปฏิบัติ วิธีการรายงานสมัครใจของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นวิธีที่มีข้อด้อยคือการรายงานต่ำกว่าเป็นจริง ดังนั้น การส่งเสริมและกระตุ้นให้ตระหนักถึงความสำคัญของการรายงานโดยวิธีนี้จึงจำเป็นต้องดำเนินการอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ

เอกสารอ้างอิง

1. The WHO Programme for International Drug Monitoring. Available at: <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/>. Accessed date: 5 December 2022.
2. O'Connor NR. FDA boxed warnings: how to prescribe drugs safely. *Am Fam Physician* 2010; 81: 298-303.
3. Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64: 743-52.
4. Prachachalerm W. Evaluation on reporting serious adverse drug reactions in Thai spontaneous reporting system: a case study of Setevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). Master's Thesis, Mahidol University. Faculty of Graduate Studies. Tropical Medicine. 2008.
5. da Costa J, Nosooongnoen W, Rungapiromna W, et al. Knowledge, Attitude, Practice, and Barriers of Adverse Drug Reaction Reporting Among Healthcare Professionals in Timor-Leste: A Cross-Sectional Survey. *Clin Transl Sci* 2025;18: e70134.
6. Santosh KC, Tragulpiankit P, Edwards IR, et al. Knowledge about adverse drug reactions reporting among healthcare professionals in Nepal. *Int J Risk Saf Med* 2013; 25: 1-16.
7. Dorji C, Tragulpiankit P, Riewpaiboon A, et al. Knowledge of adverse drug reaction reporting among healthcare professionals in bhutan: A Cross-Sectional Survey 2016; 39: 1239-50.
8. Santosh KC, Tragulpiankit P, Gorsanan S, et al. Attitudes among healthcare professionals to the reporting of adverse drug reactions in Nepal. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013; 14: 16.

9. Sawanpanyalert P, Suwankesawong W. Health Product Vigilance in Thailand: Past, Present and Future - การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพในประเทศไทย: อดีต ปัจจุบัน และอนาคต. *Journal of Health Science*. 2017; 25: 444-55.
10. ปฐม สวรรค์ปัญญาเลิศ, วิมล สุวรรณเทศวงษ์. ระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพประเทศไทย. กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ. 2559.
11. กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. สถิติภาพรวม AE ปี 1984 – 2023. Available at: https://hvpcth.fda.moph.go.th/results_operations/category/adr/. Accessed date: 17 December 2023.
12. Boonmuang P, Nathisuwan S, Chaiyakunapruk N, et al. Characterization of statin-associated myopathy case reports in Thailand using the Health Product Vigilance Center database. *Drug Saf*. 2013; 36: 779-87.
13. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. Available at: <https://hvpcth.fda.moph.go.th/> Accessed date: 5 December 2022.

การค้นหา และ เครื่องมือส่งสัญญาณสำหรับ ติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยา

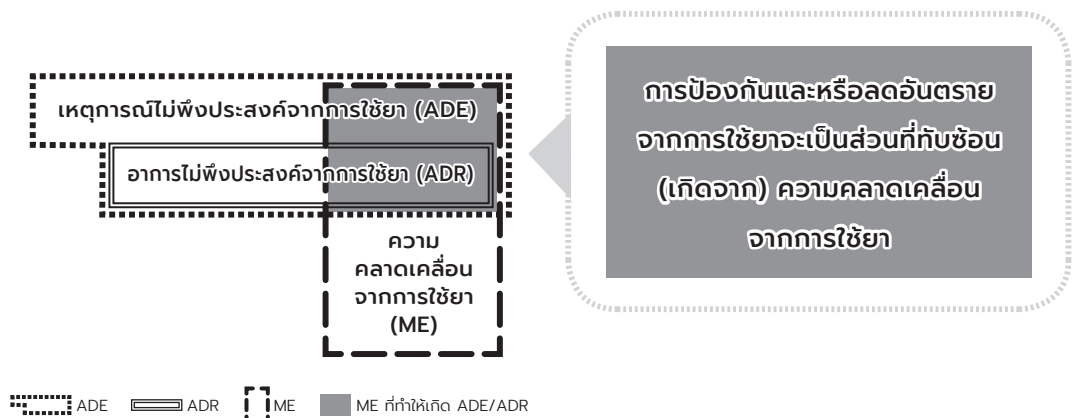
- วัตถุประสงค์ และหลักการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- การศึกษา และเครื่องมือส่งสัญญาณสำหรับติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของต่างประเทศ
- การศึกษา และเครื่องมือส่งสัญญาณสำหรับติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของประเทศไทย
- บทสรุป

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นส่วนหนึ่งของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งทั้งสองคำนี้แสดงถึงผลลัพธ์ด้านลบหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา หากผลลัพธ์นั้นเกิดจากการได้รับยาในขนาดปกติ จะจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา สำหรับความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาเป็นการพิจารณาถึงกระบวนการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม ซึ่งอาจส่งผลลัพธ์ด้านลบตามมาได้ การใช้เครื่องมือส่งสัญญาณสำหรับการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพให้การรายงานเหตุการณ์ และช่วยลดภาระงานเมื่อเทียบกับการทบทวนเวชระเบียนอย่างละเอียด โดยลักษณะของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ค้นพบได้มากที่สุดนี้ จะเป็นข้อมูลพื้นฐานสำคัญในการกำหนดแนวทางเพื่อลดและป้องกันอันตรายจากการใช้ยา

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นส่วนหนึ่งของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การทราบถึงขนาดและลักษณะของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีความสำคัญในการกำหนดแนวทางที่จะทำให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยาเพิ่มขึ้น โดยปรับปรุงเรื่องของกระบวนการใช้ยา ซึ่งสามารถดำเนินการป้องกันได้จากการจัดการเชิงระบบต่าง ๆ เพื่อลดหรือป้องกันความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยา ซึ่งเป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาหรืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ป้องกันได้

วัตถุประสงค์ และหลักการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

การใช้เครื่องมือส่งสัญญาณสำหรับติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เป็นกระบวนการหนึ่งเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการวัดอันตรายจากการใช้ยา หรือ ADE จากบทที่ผ่านมาได้กล่าวถึงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ว่าเป็นส่วนหนึ่งของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (หรืออันตรายจากการใช้ยา) โดยที่การป้องกันและหรือลดอันตรายจากการใช้ยา เป็นการลดความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรืออันตรายจากการใช้ยา (รูปที่ 5) ซึ่งนำมาจากรูปที่ 1¹ ใน บทที่ 1 โดยส่วนที่ทับซ้อนนี้ก็คือส่วนของความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาที่ทำให้เกิด ADR หรือ ADE



รูปที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยพื้นที่ในการป้องกันหรือลดอันตรายจากการใช้ยาจะเป็นส่วนที่ทับซ้อน (เกิดจาก) ความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยา จะเป็นพื้นที่แรงาสีทึบ (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1 โดยได้รับอนุญาต)

เป้าหมายสำคัญหนึ่งของงานของเภสัชกรรมปฏิบัติ คือ การป้องกันอันตรายจากการใช้ยา หรือ การลดความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาซึ่งส่งผลทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย หรือ preventable ADEs อย่างไรก็ตาม ปัญหาสำคัญในการลดอันตรายจากการใช้ยา คือ ความสามารถในการค้นหา ADE อย่างมีประสิทธิภาพ โดยทั่วไปวิธีการหลักในการค้นหาเพื่อระบุและวัดอันตราย ของ ADE 2 วิธีการ ได้แก่^{2,3}

1. การรายงานโดยสมัครใจ (voluntary reporting หรือ incident reports) เป็นการรายงาน ADE จากผู้พบเหตุการณ์ แม้ว่าเป็นวิธีที่ง่าย แต่วิธีนี้มักจะได้รับรายงานน้อยกว่าที่เป็นจริง (under-report) เนื่องจากผู้รายงานอาจกลัวการถูกลงโทษเป็นความผิดได้

2. การทบทวนเวชระเบียนแบบย้อนหลัง หรือระหว่างที่ผู้ป่วยยังรับการรักษา (retrospective or concurrent chart reviews หรือ chart audits) เป็นวิธีที่ใช้เวลาและการลงทุนแรงงานมาก นอกจากนี้ยังขาดความไวในการค้นหา ADE อีกด้วย

นอกจากวิธีการค้นหา ADE ข้างต้นแล้ว หากจะค้นหา ADE จากการรายงานความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยา อาจเป็นวิธีที่ไม่สามารถค้นหา ADE ได้อย่างมีประสิทธิภาพเนื่องจากอาจมีรายงานความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาต่ำกว่าที่เป็นจริง เพราะผู้รายงานอาจกลัวการถูกลงโทษเช่นเดียวกับการรายงาน ADR โดยสมัครใจ นอกจากนี้ที่สำคัญพบว่ารายงานความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาส่วนหนึ่งเท่านั้นที่เป็นรายงานที่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเนื่องจากความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยามีการจำแนกได้หลายประเภท การแบ่งประเภทอันตรายจากการใช้ยาตามเกณฑ์การแบ่งความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาของ National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) แสดงดังตารางที่ 6 โดยเกณฑ์ความคลาดเคลื่อนระดับ E ขึ้นไป จึงจะทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย³

ด้วยข้อด้อยของ 2 วิธีข้างต้นดังที่กล่าวแล้ว อีกทั้งความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาไม่ได้สะท้อนถึง ADE ทั้งหมด ในประเทศสหรัฐอเมริกาจึงได้พัฒนาระบบค้นหาและติดตาม ADE ซึ่งเรียกว่า “trigger tool” หรือ “เครื่องมือส่งสัญญาณ” ขึ้น การใช้ “trigger tool” หรือ “sentinel word” ได้มีการนำเสนอตั้งแต่ปี ค.ศ. 1974 โดยใช้เหตุการณ์ที่เจาะจงในการดูแลผู้ป่วยซึ่งประกอบด้วย

1. คำสั่งแพทย์ที่มีใช้ยาบางชนิดหรือยาต้านพิษ
2. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติบางอย่าง
3. คำสั่งหยุดใช้ยาอย่างทันที

ตารางที่ 6 การแบ่งประเภทอันตรายจากการใช้ยาตามเกณฑ์การแบ่งความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาของ NCC MERP (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3 โดยได้รับอนุญาต)

ประเภท	นิยาม
ไม่เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย	
A	สถานการณ์ หรือเหตุการณ์ที่สามารถทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้
B	เกิดความคลาดเคลื่อน แต่ความคลาดเคลื่อนไม่กระทบต่อผู้ป่วย
C	เกิดความคลาดเคลื่อน และกระทบต่อผู้ป่วย แต่ไม่เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย
D	เกิดความคลาดเคลื่อน และกระทบต่อผู้ป่วย และจำเป็นต้องติดตามหรือแทรกแซงเพื่อยืนยันว่าไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย และ/หรือ จำเป็นต้องแทรกแซงเพื่อป้องกันอันตราย
เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย	
E	เกิดอันตรายที่มีส่วนช่วยหรือส่งผลให้เกิดอันตรายชั่วคราวแก่ผู้ป่วยและจำเป็นต้องแทรกแซง
F	เกิดอันตรายที่มีส่วนช่วยหรือส่งผลให้เกิดอันตรายชั่วคราวแก่ผู้ป่วยและจำเป็นต้องรักษาหรือนอนโรงพยาบาลนานขึ้น
G	เกิดอันตรายที่มีส่วนช่วยหรือส่งผลให้เกิดอันตรายถาวรต่อผู้ป่วย
H	เกิดอันตรายที่จำเป็นต้องแทรกแซงเพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วย
I	มีส่วนช่วยหรือส่งผลให้เกิดอันตรายให้ผู้ป่วยเสียชีวิต

ซึ่งเหตุการณ์ดังกล่าวอาจนำไปสู่ ADE ที่เกิดขึ้นได้ โดยเหตุการณ์ดังกล่าวสามารถตรวจดูได้จากการทบทวนเวชระเบียน ดังนั้นหากมีการทบทวนเวชระเบียนอย่างเป็นระบบ เพื่อทำการคัดกรองเหตุการณ์ดังกล่าว อาจนำไปสู่ ADE ที่เกิดขึ้นได้ เมื่อพบผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด ADE ก็จะสามารถประเมินว่าผู้ป่วยเกิด ADE จริงหรือไม่ (การประเมินว่ายาเป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หรือ วินิจฉัย ADE จะกล่าวรายละเอียดในบทต่อไป) การแบ่งประเภทความรุนแรง และผลลัพธ์ของผู้ป่วย แม้ว่าการตรวจติดตามค้นหา ADE โดย trigger tool จะไม่ได้มีความจำเพาะ ถึงร้อยละ 100 ก็ตาม แต่ข้อมูลจากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าวิธีดังกล่าวสามารถตรวจติดตาม ADE ได้เพิ่มมากกว่าวิธีเดิม 50 เท่า อย่างไรก็ตามการใช้ sentinel word หรือ ตัวส่งสัญญาณ (trigger) ที่เชื่อมโยงกับการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลเพื่อทำการค้นหา ADE จะทำให้เกิดประสิทธิภาพสูงขึ้น แต่อาจต้องมีการลงทุน เพิ่มค่าใช้จ่าย และจำเป็นต้องมีโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ปรับเปลี่ยนสัมพันธ์กับฐานข้อมูลของฝ่ายเภสัชกรรมด้วย³

การศึกษา และเครื่องมือส่งสัญญาณสำหรับติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของต่างประเทศ

การศึกษาในต่างประเทศเกี่ยวกับการใช้ trigger tool สำหรับค้นหา ADE ที่เป็นต้นแบบของการพัฒนาเครื่องมือส่งสัญญาณ เป็นการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยมีการตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 1991 และตีพิมพ์ซ้ำในปี ค.ศ. 2005 โดยในขณะนั้นใช้คำว่า “signals” ของ ADE ซึ่งหมายถึง ยาที่น่าจะเกี่ยวข้องกับการเกิด ADE ได้แก่ การได้รับยา diphenhydramine hydrochloride, naloxone hydrochloride, phytonadione, antidiarrheals, sodium polystyrene sulfonate, การตรวจวัดระดับยา digoxin, gentamicin, lidocaine, theophylline, การพบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น leukopenia, thrombocytopenia และอื่น ๆ^{4, 5}

ต่อมา มีการศึกษาที่น่าสนใจ ครอบคลุม และน่าจะเป็นต้นแบบของการพัฒนาตัวส่งสัญญาณให้เหมาะสมกับบริบทของการค้นหาอันตรายจากการใช้ยาของโรงพยาบาล และหรือสถานบริการสาธารณสุขต่าง ๆ การศึกษานี้ กำหนดตัวส่งสัญญาณสำหรับค้นหา ADE 24 ตัวส่งสัญญาณ ดังแสดงในตารางที่ 7 โดยพบว่ามีตัวส่งสัญญาณ T24 ที่ให้แต่ละสถานบริการสาธารณสุข หรือโรงพยาบาลมีการปรับแต่งได้ด้วย³

นอกจากนี้ Institute of Healthcare Improvement (IHI) ของประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นองค์กรไม่แสวงหากำไร มีหน้าที่ส่งเสริมการพัฒนาการดูแลทางสุขภาพ โดยมีพันธมิตรในประเทศสหรัฐอเมริกาอยู่ 1,600 โรงพยาบาล ได้พัฒนาเครื่องมือส่งสัญญาณเพื่อตรวจวัดอันตรายของผู้ป่วย ไม่เพียงแต่เฉพาะอันตรายจากการใช้ยาเท่านั้น เครื่องมื่อดังกล่าวเรียกว่า “global trigger tool” โดยตัวส่งสัญญาณสำหรับการค้นหา ADE ที่ IHI ได้แนะนำประกอบด้วย ตัวส่งสัญญาณ 19 ตัวส่งสัญญาณดังแสดงดังตารางที่ 8⁶

แม้ว่าเครื่องมือส่งสัญญาณต่าง ๆ ข้างต้นแนะนำให้ใช้ในบริบทตามลักษณะของระบบสาธารณสุขและการใช้ยาในประเทศสหรัฐอเมริกาแต่หลักการสำคัญของเครื่องมือส่งสัญญาณสำหรับค้นหา ADE จะต้องมีประสิทธิภาพสำหรับนำไปใช้ในการปฏิบัติงานได้ โดยจะต้องเป็นตัวส่งสัญญาณที่มีความจำเพาะและความไวที่สูง แม้ว่าไม่มีการกำหนดค่าความจำเพาะและความไวว่าสูงเท่าใดก็ตาม เนื่องจากความจำเพาะและความไวจะต้องเปรียบเทียบกับวิธีค้นหาที่สามารถค้นหา ADE ได้อย่างครบถ้วน ซึ่งก็คือ วิธีการค้นหา ADE อย่างเข้มข้น

ตารางที่ 7 รายการตัวส่งสัญญาณและกระบวนการค้นหา ADE (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 3 โดยได้รับอนุญาต)

ตัวส่งสัญญาณ	กระบวนการค้นหา ADE
T1 ยา diphenhydramine	ปฏิกิริยาการแพ้ หรือผลจากยา
T2 ยา vitamin K	การต้านฤทธิ์แข็งตัวของเลือดเกินจากยา warfarin
T3 ยา flumazenil	ระงับความรู้สึกเกินจากยา benzodiazepines
T4 ยา droperidol	คลื่นไส้/อาเจียนเกี่ยวข้องกับยา
T5 ยา naloxone	ระงับความรู้สึกเกินจากยา กลุ่ม narcotic
T6 ยากลุ่มรักษาท้องเสีย	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
T7 ยา sodium polystyrene	ระดับโปตัสเซียมสูงที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของไตที่บกพร่อง หรือผลจากยา
T8 ผลตรวจ PTT > 100 วินาที	การต้านฤทธิ์แข็งตัวของเลือดจากยา heparin
T9 ผลตรวจ INR > 6	การต้านฤทธิ์แข็งตัวของเลือดจากยา warfarin
T10 ผลตรวจเม็ดเลือดขาว < 3,000 เซลล์/ไมโครลิตร	เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลเกี่ยวข้องกับยาหรือโรค
T11 ระดับกลูโคสในซีรัม < 50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	ภาวะน้ำตาลต่ำเกี่ยวกับ insulin
T12 ระดับครีตินินในซีรัมสูงขึ้น	การทำงานของไตบกพร่องที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา
T13 ผลตรวจอุจจาระ พบ <i>Clostridium difficile</i>	การได้รับยากลุ่ม antibiotics
T14 ระดับยา digoxin > 2 นาโนกรัม/มิลลิลิตร	ระดับยา digoxin เป็นพิษ
T15 ระดับยา lidocaine level > 5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร	ระดับยา lidocaine เป็นพิษ
T16 ระดับยา gentamicin หรือ tobramycin: ระดับสูงสุด > 10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, ระดับต่ำสุด > 2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร	ระดับยา antibiotics เป็นพิษ
T17 ระดับยา amikacin: ระดับสูงสุด > 30 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, ระดับต่ำสุด > 10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร	ระดับยา antibiotics เป็นพิษ
T18 ระดับยา vancomycin > 26 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร	ระดับยา antibiotics เป็นพิษ
T19 ระดับยา theophylline levels > 20 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร	ระดับยาเป็นพิษ
T20 ระงับความรู้สึกมากเกินไป, ง่วงซึม, หกล้ม	เกี่ยวข้องกับการใช้ยามากเกินไป

ตารางที่ 7 รายการตัวส่งสัญญาณและกระบวนการค้นหา ADE (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3 โดยได้รับอนุญาต) (ต่อ)

ตัวส่งสัญญาณ	กระบวนการค้นหา ADE
T22 หยุดการใช้ยาทันที	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
T23 ย้ายไปดูแลระดับที่สูงขึ้น	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
T24 ปรับแต่งตามแต่ละสถาบัน	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ตารางที่ 8 รายการตัวส่งสัญญาณสำหรับการค้นหา ADE ที่ IHI แนะนำ (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6 โดยได้รับอนุญาต)

ตัวส่งสัญญาณ
T1 Diphenhydramine
T2 Vitamin K
T3 Flumazenil
T4 ยากลุ่มรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียน
T5 Naloxone
T6 ยากลุ่ม antidiarrheals
T7 Sodium polystyrene
T8 ระดับกลูโคสในซีรัม < 50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
T9 ผลตรวจอุจจาระพบ <i>Clostridium difficile</i>
T10 ผลตรวจ PTT > 100 วินาที
T11 ผลตรวจ INR > 6
T12 ผลตรวจเม็ดเลือดขาว < 3,000 เซลล์/ไมโครลิตร
T13 จำนวนเกล็ดเลือด < 50,000 เซลล์/ไมโครลิตร
T14 ระดับยา digoxin > 2 นาโนกรัม/มิลลิลิตร
T15 ระดับครีตินินในซีรัมสูงขึ้น
T16 ระบุความรู้สึกมากเกินไป ง่วงซึม หกล้ม
T17 ผื่น
T18 หยุดการใช้ยาทันที
T19 ย้ายผู้ป่วยไปดูแลระดับที่สูงขึ้น

IHI = Institute of Healthcare Improvement

เพื่อค้นหาผู้ป่วยทุกรายในช่วงระยะเวลาใดเวลาหนึ่งหรือกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง และใช้เครื่องมือส่งสัญญาณเพื่อค้นหา ADE ว่าได้มากน้อยเพียงใด แต่ในทางปฏิบัติหากจะทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการค้นหาด้วยตัวส่งสัญญาณและวิธีค้นหาเข้มข้น จะต้องใช้เวลา และทรัพยากรมาก และความไวความจำเพาะที่ได้อาจจะเปลี่ยนแปลงไปตามบริบทของการใช้ยา และการเกิด ADE ด้วย อย่างไรก็ตาม มีการทบทวนอย่างเป็นระบบเพื่อประเมินประสิทธิภาพ 4 วิธี ในการค้นหาขอบเขตความปลอดภัยจากการใช้ยา ซึ่งประกอบด้วย ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา ความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา⁷ จากการทบทวนอย่างเป็นระบบ พบวิธีการ 4 วิธี ในการค้นหาปริมาณความปลอดภัยจากการใช้ยา ได้แก่

1. การทบทวนรายงานอุบัติการณ์แบบสมัครใจ
2. การเฝ้าสังเกตโดยตรง
3. การทบทวนเวชระเบียน ซึ่งมีทั้งทบทวนแบบย้อนหลังและแบบขณะผู้ป่วยพักรักษาตัวในโรงพยาบาลปัจจุบัน
4. การใช้เครื่องมือส่งสัญญาณ ซึ่งเป็นการทบทวนเวชระเบียนอย่างมีเป้าหมาย ทั้งใช้หรือไม่ใช้ระบบคอมพิวเตอร์

จากการศึกษาที่เข้าข่าย 28 การศึกษา พบความแตกต่างของ ความแม่นยำ ขอบเขตการค้นหาปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา และค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องเพื่อการนำไปใช้ในทางปฏิบัติของวิธีการข้างต้น และพบว่า ทั้ง 4 วิธีมีข้อดีและข้อด้อย ที่แตกต่างกันโดยมีข้อแนะนำต่าง ๆ ดังนี้ การสังเกตโดยตรงไม่เหมาะสำหรับการค้นหา ADE ในระยะยาว ขณะที่การใช้เครื่องมือส่งสัญญาณเหมาะสำหรับการค้นหาความถี่และลักษณะของปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาในระยะยาวแบบต่อเนื่อง หากมีการพัฒนาตัวส่งสัญญาณที่เหมาะสมแล้ว การใช้วิธีเครื่องมือส่งสัญญาณจะมีความไวเท่ากับการทบทวนเวชระเบียน และมากกว่าการรายงานอุบัติการณ์แบบสมัครใจโดยสรุป การใช้เครื่องมือส่งสัญญาณเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในทางปฏิบัติ และใช้แรงงานน้อยกว่าวิธีอื่น ๆ⁷

การศึกษา และเครื่องมือส่งสัญญาณสำหรับติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของประเทศไทย

มีการศึกษาแรกในประเทศไทยเกี่ยวกับเครื่องมือส่งสัญญาณเป็นวิทยานิพนธ์ของนักศึกษาปริญญาโท เมื่อ ปี พ.ศ. 2543⁸ โดยเป็นการศึกษาที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า โดยในขณะนั้นไม่ได้ใช้คำว่า trigger tool แต่ใช้คำว่า alerting orders (AOs) โดยเป็นแนวคิดจากการศึกษาในต่างประเทศ⁴ ดังที่กล่าวมาแล้ว เพื่อพัฒนาแนวทางในการค้นหา ADR ให้มีประสิทธิภาพมากกว่าการรับแจ้งจากการรายงาน ADR โดยวิธีสมัครใจ

ต่อมา ในปี พ.ศ. 2553 ด้วยคำริของ รองศาสตราจารย์ เกษักรหญิง ธิดา นิงสานนท์ ได้ประสงค์ให้มีการพัฒนาเครื่องมือส่งสัญญาณในประเทศไทย จึงได้ผลักดันให้ กลุ่มชุมชนเภสัชกรนักปฏิบัติงานการประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse Drug Reactions Community of Pharmacy Practice; AdCoPT) ภายใต้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ดำเนินการวิจัย เรื่อง “การพัฒนา Trigger tools สำหรับความปลอดภัยจากการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยในโรงพยาบาลของประเทศไทย การศึกษาแบบสหสถาบัน”⁹ เพื่อพัฒนาเครื่องมือส่งสัญญาณในประเทศไทยโดยได้รับทุนสนับสนุนการวิจัย จากสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) โดยผลการศึกษาของงานวิจัยดังกล่าว ได้นำเสนอข้อมูลจากผลการศึกษาในที่ประชุมวิชาการต่างประเทศเพื่อเผยแพร่แนวคิดและผลการศึกษาเบื้องต้น และมีการตีพิมพ์เป็นบทความย่อของการประชุมวิชาการนั้นด้วย^{10, 11} ผลการศึกษาในการศึกษานำร่องในผู้ใหญ่¹⁰ และการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก¹¹ ยืนยันว่าการปรับเปลี่ยนตัวส่งสัญญาณจากข้อมูลต่างประเทศมีความจำเป็นตามลักษณะการใช้ยาในประเทศไทย ต่อมาการทบทวนวรรณกรรมของ Health Quality and Safety Commission New Zealand ก็ได้มีการอ้างอิงผลการศึกษาดังกล่าวไว้ด้วย^{12, 13} ภายหลังจากการศึกษาเบื้องต้นข้างต้นได้มีการเปลี่ยนแปลงตัวส่งสัญญาณ 24 ตัวส่งสัญญาณที่เป็นต้นแบบมาปรับให้เหมาะสมกับบริบทในประเทศไทย และนำมาทดสอบเครื่องมือส่งสัญญาณที่ได้มีการปรับเปลี่ยนตามบริบทในประเทศไทย เพื่อใช้ค้นหา ADE ของผู้ป่วยที่พักรักษาในโรงพยาบาล ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรม ที่โรงพยาบาลจังหวัดแห่งหนึ่ง โดยผลการศึกษาสนับสนุนว่าการปรับเปลี่ยน triggers ตามบริบทของโรงพยาบาลที่พบ ADE และการใช้ยาใน

แต่ละแห่ง จะทำให้การใช้เครื่องมือส่งสัญญาณมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นในการค้นหา ADE ¹⁴

การวิจัยดังกล่าวยังได้มีการจัดทำ “Proposed Thai Adverse Drug Events Trigger Tool” โดยทีมนำ AdCoPT สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) และมีการเผยแพร่ผ่านทางหนังสือของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) และในที่ประชุมประจำปีของสมาคมฯ โดยกระบวนการสำคัญภายหลังจากการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยต่าง ๆ แล้ว คือ การประชุมทีมนำ AdCoPT เพื่อระดมความคิดในการจัดทำเครื่องมือส่งสัญญาณในประเทศไทย โดยสาระสำคัญที่พิจารณาเป็นการกำหนดให้มีตัวสัญญาณมีความไวและมีประสิทธิภาพในการค้นหา ADR ยิ่งขึ้น จึงมีทั้งตัวส่งสัญญาณเดี่ยวและตัวส่งสัญญาณที่เป็นลักษณะการผสมตัวส่งสัญญาณร่วมกับยาที่อาจเป็นสาเหตุเข้าด้วยกันเป็นเสมือนตัวส่งสัญญาณรวม (combination trigger) ดังตารางที่ 9 ^{9, 15}

ตัวส่งสัญญาณที่พัฒนาขึ้นจากคำริของ รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ธิดา นิงสานนท์ โดยกระบวนการวิจัยข้างต้น ยังไม่ได้มีการวิจัยเพื่อไปประยุกต์สำหรับการนำไปใช้ในทางปฏิบัติ จึงควรจะมีการดำเนินการวิจัยต่อไป อย่างไรก็ตาม แนวคิดในการพัฒนาเครื่องมือส่งสัญญาณในประเทศไทย ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยได้มีการศึกษาวิจัยในโรงพยาบาลรามาธิบดี เพื่อปรับเปลี่ยนและทดสอบให้เหมาะสมกับบริบทของโรงพยาบาลดังกล่าวเช่นเดียวกัน การทดสอบพัฒนาเครื่องมือส่งสัญญาณนี้ยังอาศัยหลักการเดิมที่จำเป็นต้องทราบลักษณะของ ADE ที่พบได้ก่อน รวมทั้งการปรับแต่งตัวส่งสัญญาณที่จะสามารถสืบค้นไปยัง ADE ได้อย่างมีประสิทธิภาพในเรื่องความจำเพาะ ความไว และสามารถดำเนินการได้โดยไม่ใช้แรงงาน และทรัพยากรที่มากเกินไป ซึ่งควรจะมีการเชื่อมโยงในระบบสารสนเทศของโรงพยาบาลในที่สุด ¹⁶ ตัวอย่างการปรับแต่งตัวส่งสัญญาณของบริบทโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยที่ชัดเจนก็คือ การเพิ่มตัวส่งสัญญาณในการส่งตรวจเภสัชพันธุศาสตร์ที่แสดงถึงความเสี่ยงของการเกิดการแพ้ยาที่รุนแรง เช่น การตรวจ *HLA-B*15:02* ที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยาแบบ Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ toxic epidermal necrolysis (TEN) ¹⁷ หรือการตรวจ *HLA-B*58:01* ที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยาแบบ Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome และ maculopapular exanthem (MPE) ¹⁸

ตารางที่ 9 Proposed Thai Adverse Drug Events Trigger Tool (จากเอกสารอ้างอิง
หมายเลข 9, 15 โดยได้รับอนุญาต)

ตัวส่งสัญญาณ (Trigger)		เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ที่อาจเป็นไปได้
General Trigger		
GT1: ยาสำหรับ รักษาการแพ้	GT1.1 ยาฉีด chlorpheniramine GT1.2 ยากิน hydroxyzine GT1.3 ยาฉีดหรือยากินกลุ่ม steroids	การแพ้ยา
GT2: การวินิจฉัย เบื้องต้น	คำวินิจฉัยที่บ่งว่าผู้ป่วยอาจเกิดอันตรายจากยา เช่น drug induced organ disorders, R/O drug induced organ disorder, skin eruption, rash รวมคำอื่นที่ไม่เขียนว่า rash เช่น SJS/TEN เป็นต้น	การแพ้ยา
GT3: ระดับยา ในเลือด	GT3.1 ระดับยา amikacin: ระดับสูงสุด > 30 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, ระดับต่ำสุด > 8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร GT3.2 ระดับยา carbamazepine: > 12 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร GT3.3 ระดับยา digoxin > 2.4 นาโนกรัม/มิลลิลิตร GT3.4 ระดับยา gentamicin: ระดับสูงสุด > 10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, ระดับต่ำสุด > 2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร GT3.5 ระดับยา lithium > 1.5 มิลลิควิวาเลนท์ต่อลิตร GT3.6 ระดับยา phenobarbital > 40 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร GT3.7 ระดับยา phenytoin > 30 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร GT3.8 ระดับยา theophylline > 20 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร GT3.9 ระดับยา valproic acid > 100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร GT3.10 ระดับยา vancomycin ระดับสูงสุด > 40 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, ระดับต่ำสุด > 30 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร	ความเป็นพิษของยา

R/O = rule out, SJS = Stevens-Johnson syndrome, TEN = toxic epidermal necrolysis

ตารางที่ 9 Proposed Thai Adverse Drug Events Trigger Tool (จากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 9, 15 โดยได้รับอนุญาต) (ต่อ)

ตัวส่งสัญญาณ (Trigger)		เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ที่อาจเป็นไปได้
General Trigger (ต่อ)		
GT4: หยุดการใช้ยา ทันที	คำสั่งหยุดหรือพักการใช้ยา (off หรือ hold) ที่หยุด	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา
GT5: ยาด้านพิษ ที่เจาะจง	- ยา flumazenil - ยา naloxone	- การใช้ยา benzodiazepine เกินขนาด - ความเป็นพิษจากกลุ่ม opioid
GT6:	ยา Na/Ca polystyrene + ยาที่ทำให้เกิด ภาวะโปตัสเซียมสูง รวมกับการหยุดการใช้ยา ทันที หรือไม่ได้มีการหยุดการใช้ยาทันที	ภาวะโปตัสเซียมสูงจากยา
GT7:	ระดับกลูโคสในซีรัม < 50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร + ยาที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ รวมกับการให้กลูโคส หรือไม่ได้มีการให้กลูโคส	ภาวะน้ำตาลต่ำจากยา
GT8:	ระดับครีตินินในซีรัมสูงขึ้น + ยาที่ทำให้เกิด ความเป็นพิษต่อไต	การเกิดพิษต่อไตจากยา
GT9:	ความผิดปกติของการทำงานของตับ (> 2 เท่า ของค่าสูงสุดของค่าปกติ) + ยาที่ทำให้เกิด ความเป็นพิษต่อตับ	การเกิดพิษต่อตับจากยา
GT10:	เกล็ดเลือด < 50,000 + ยาที่ทำให้เกล็ดเลือดต่ำ	เกล็ดเลือดต่ำจากยา
Specific patient triggers		
ST1:	ผู้ป่วย AIDS: ซีมาโทคริต < 25 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์	ยากกลุ่ม antiretroviral ทำให้ เกิดภาวะเลือดจาง
ST2:	ผู้ป่วยมะเร็ง: เม็ดเลือดขาว < 3,000 เซลล์/ไมโครลิตร	ยากกลุ่มเคมีบำบัดทำให้เกิด เม็ดเลือดขาวต่ำ
ST3:	ผู้ป่วยเบาหวาน: ระดับกลูโคสในซีรัม < 50 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร	ยาลดน้ำตาลในเลือดทำให้เกิด ภาวะน้ำตาลต่ำ
ST4	ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ร่วมกับ INR > 6 และหรือ ได้รับยา vitamin K	Warfarin เกินขนาด
ST5	ผู้ป่วยที่ได้รับยา heparin ร่วมกับ PTT > 100 วินาที	Heparin เกินขนาด

AIDS = Acquired Immune Deficiency Syndrome, INR = international normalized ratio, PTT = Partial thromboplastin time

บทสรุป

การค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หรืออันตรายจากการใช้ยา เป็นขั้นตอนลำดับแรกในการระบุปัญหาของผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดความไม่ปลอดภัยจากการใช้ยาที่เกิดขึ้นแล้ว โดยนำมาสู่การบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และเป็นเรื่องสำคัญกว่าเภสัชกรไม่ได้ปฏิบัติงานในการให้บริหารทางเภสัชกรรมเครื่องมือส่งสัญญาณสำหรับค้นหา และติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ที่มีประสิทธิภาพเป็นเครื่องมือสำคัญการป้องกันอันตรายจากการใช้ยา การพัฒนาและปรับเปลี่ยนตัวส่งสัญญาณให้เหมาะสมในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จึงเป็นเรื่องสำคัญในระบบยาเพื่อความปลอดภัยจากการใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. Morimoto T, Gandhi T, Seger AC, et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care* 2004; 13: 306-14.
2. Resar RK, Rozich JD, Classen D. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care* 2003; 12 Suppl 2 (Suppl 2): ii39-45.
3. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 194-200.
4. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA*. 1991; 266: 2847-51.
5. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. 1991. *Qual Saf Health Care*. 2005; 14: 221-5.
6. Institute for Healthcare Improvement. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. Available at: <http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/IHIGlobalTriggerToolforMeasuringAEs.aspx>. Accessed date: 5 December 2022.
7. Meyer-Masseti C, Cheng CM, Schwappach DLB, et al. Systematic review of medication safety assessment methods. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 227-40.
8. Bongkot Yaemphaka. Pharmacists prescription screening program to detect adverse drug reactions. Master's Thesis, Mahidol University. Faculty of Graduate Studies. Pharmacy. 2000.
9. ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ. รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ เรื่อง การพัฒนา Trigger tools สำหรับความปลอดภัยจากการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยในโรงพยาบาลของประเทศไทยการศึกษาแบบสหสถาบัน พ.ศ. 2557.
10. Yesoonpan N, Tragulpiankit P, Ningsananda T, et al. The pilot study of evaluation of IHI ADE trigger tool in Thai hospitalized patients: multicenter study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: S349.

11. Yeeseenpan N, Wisetsuwonaphum K, Tragulpiankit P, et al. The sensitivity and specificity of ADE detection by trigger tool in Thai pediatric hospitalized patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: S349-50.
12. Griffin F, Resar R. 2009. IHI Global Trigger Tool for measuring adverse events. IHI Innovation Series [Internet]. 2nd edition.
13. Health Quality and Safety Commission New Zealand. The Global Trigger Tool: A review of the evidence. Available at: <https://www.hqsc.govt.nz/resources/resource-library/the-global-trigger-tool-a-review-of-the-evidence/> Accessed date: 5 December 2022.
14. นารัก ยี่สุนแป้น, ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ, วรณิ กิตติเตชากร, และคณะ. การค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยใช้เครื่องมือส่งสัญญาณ ของโรงพยาบาลประจำจังหวัด ประเทศไทย. *วารสารเภสัชกรรมไทย*. 2558; 7: 234-49.
15. ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ, จันทิมา โยธาทิทักษ์, จารุณี วงศ์วัฒนาเสถียร. Proposed Thai adverse drug event trigger tools. What are our roles. ใน บุชบา จินดาวิจักษ์ณ์, ปรีชา มณฑาทิกุล, ธนรัตน์ สรवलเสน่ห์. บรรณาธิการ. *Advancing pharmacy practice towards service plan*. กรุงเทพฯ: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); พ.ศ. 2557: หน้า 10-21.
16. ณิชากรีย์ อินทร์ประสิทธิ์, ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ, ทิชา ฤกษ์พัฒนาพิพัฒน์, และคณะ. การทดสอบการค้นหาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยใช้เครื่องมือส่งสัญญาณที่พัฒนาขึ้นสำหรับโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่งในประเทศไทย. *วารสารเภสัชกรรมไทย*. 2563; 12: 642-55.
17. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข. โครงการวิจัย เรื่อง เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย พ.ศ. 2563. แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิก สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม *HLA-B*15:02* เพื่อประกอบการใช้ยา carbamazepine ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564
18. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข. โครงการวิจัย เรื่อง เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย พ.ศ. 2563. แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิก สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม *HLA-B*58:01* เพื่อประกอบการใช้ยา allopurinol ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564.

การบริหารทางเภสัชกรรม สำหรับผู้ป่วยที่เกิดอาการ ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

- การตั้งปัญหาทางทางคลินิกของผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- การวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- หลักการรักษา การจัดการและการป้องกัน
- บทสรุป

เภสัชกรมีหน้าที่และความรับผิดชอบในการให้การบริบาลทางเภสัชกรรม โดยการระบุ
แก้ไข และป้องกันปัญหาที่เกี่ยวข้องเนื่องจากยา โดยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นหนึ่งใน
ของปัญหาที่เกี่ยวข้องเนื่องจากยา การวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา อาศัยกระบวนการ
การบริบาลทางเภสัชกรรม ประกอบด้วย การสัมภาษณ์ประวัติ การตรวจร่างกาย และการ
ตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งเป็นการรวบรวม subjective/objective data เพื่อนำไปใช้
สำหรับการประเมิน หรือวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์ การตั้งปัญหาของผู้ป่วย โดยกำหนด
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีข้อมูลสนับสนุนจาก subjective/objective data เป็น
ขั้นตอนแรก เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุ (ยาที่สงสัย) และผล (เหตุการณ์ไม่
พึงประสงค์) หรือเป็นการวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยอาศัยองค์ประกอบ
ที่สำคัญ ได้แก่ หลักฐานเชิงประจักษ์ในเรื่องความปลอดภัยของยาที่สงสัยที่เคยมีรายงาน
หรือการศึกษามาก่อน ความสัมพันธ์ระหว่างเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
โดยการสร้าง timeline สาเหตุอื่น ๆ นอกเหนือจากยาที่สงสัยที่อธิบายหรืออาจจะเป็น
สาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ประวัติการได้รับยาที่มี cross reaction กับยาที่สงสัย
การเปลี่ยนแปลงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังจากหยุดยาที่สงสัย การเปลี่ยนแปลง
ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เมื่อมีข้อมูลการได้รับยาที่สงสัยซ้ำ และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
ที่ยืนยันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ยาเป็นเครื่องมือสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้หายจากโรค หรือบรรเทาความผิดปกติต่าง ๆ แต่เนื่องจากตัวยาเองและการใช้ยามีโอกาสหรือความเสี่ยงในการก่อให้เกิดอันตราย ไม่ว่าจะเป็นเกิดจากตัวยาเอง หรือเกิดจากการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมตามกระบวนการในแต่ละขั้นตอน เมื่อผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยา ความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาก็จะเริ่มขึ้น ดังนั้น การป้องกันหรือลดความเสี่ยงในลำดับแรกคือ การใช้ยาเมื่อมีข้อบ่งชี้เท่านั้น หรือใช้ยาเท่าที่จำเป็น ซึ่งเภสัชกรควรมีส่วนร่วมกับแพทย์ในการพิจารณาถึงความจำเป็นในการเริ่มใช้ยาดังนี้ นอกจากนี้ เภสัชกรยังมีบทบาทหน้าที่ในการระบุหรือค้นหา แก่ไข และป้องกันปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา เพื่อให้การบริหารทางเภสัชกรรมมีประสิทธิภาพ หนึ่งในปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาที่พบได้เสมอคือ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งอาจเรียกว่าเป็นความผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดจากยา หรือโรคที่เกิดจากยา เภสัชกรให้การบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดปัญหาจากยา โดยใช้หลักการจัดการแก้ไขปัญหาทางคลินิก ซึ่งอาศัยกระบวนการตั้งปัญหาของผู้ป่วย การวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หรือการประเมินว่ายาที่สงสัยเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยรายนั้นหรือไม่อย่างไร รวมถึงการจัดการและป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้น นอกจากนี้ เภสัชกรยังมีบทบาทสำคัญเมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ในการพิจารณาหยุดยาที่สงสัยและพิจารณาเสนอแนะเกี่ยวกับยาชนิดใหม่เพื่อทดแทนยาที่หยุดไปอันเนื่องมาจากเป็นสาเหตุของอาการไม่พึงประสงค์ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาหรือบรรเทาโรคหรือความผิดปกติที่ยังคงอยู่ โดยการพิจารณาหยุดยาและให้ยาใหม่แก่ผู้ป่วยนั้น จำเป็นต้องคำนึงถึงผลลัพธ์ของผู้ป่วยเป็นสำคัญ โดยการประเมินความเสี่ยงของอันตรายและประสิทธิภาพของยาที่อาจจะเกิดขึ้น และควรเป็นการปรึกษาร่วมกันระหว่างเภสัชกรและแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย ตลอดจนเภสัชกรควรมีการสื่อสารกับผู้ป่วย หรือญาติผู้ดูแลผู้ป่วยเกี่ยวกับการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในอนาคตด้วย

การตั้งปัญหาทางทางคลินิกของผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

การตั้งหรือกำหนดปัญหาทางคลินิกของผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา อาศัยหลักการการเรียนรู้แบบใช้ปัญหาเป็นฐาน (problem oriented approach; POA) ซึ่งเป็นพื้นฐานของกระบวนการบริหารทางเภสัชกรรม โดยอาศัยทักษะการแก้ปัญหา

ซึ่งเป็นวงจรของกระบวนการ การตั้งปัญหา และ SOAP (subjective, objective, assessment, plan) ที่อาศัยความรู้เกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยา อาการวิทยา ของโรคหรือ ADR นั้น ๆ โดยมีขั้นตอนของการสืบค้นข้อมูลทางคลินิก คือ การสัมภาษณ์ผู้ป่วย การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การสัมภาษณ์ผู้ป่วยเป็นขั้นตอนแรกที่สร้างความสัมพันธ์กับผู้ป่วย และจำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือของผู้ป่วย นอกเหนือจากการสัมภาษณ์เพื่อให้ได้ประวัติทางการแพทย์แล้ว การสัมภาษณ์ประวัติผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด ADR มีประเด็นสำคัญ คือ อาการเกี่ยวกับ ADR ที่สงสัยรวมถึงการได้รับยา ไม่ว่าจะเป็นชนิด รูปแบบ ขนาด ความแรง ของยาทั้งหมดที่น่าจะเกี่ยวข้องกับ ADR ที่สงสัยด้วย ซึ่งเป็นปัญหาปัจจุบันของผู้ป่วย (active problem) ที่เกิดขึ้น รวมทั้งการสัมภาษณ์ประวัติแพ้ยาของผู้ป่วยอย่างละเอียด ซึ่งเป็นปัญหาในอดีตหรืออาจจะเรียกว่า inactive problem ด้วย

การตรวจร่างกายด้วยวิธีการ ดู คลำ เคาะ ฟัง เพื่อค้นหาอาการแสดงที่เป็นความผิดปกติของผู้ป่วย โดยแพทย์จะเป็นบุคลากรหลักที่ตรวจร่างกายผู้ป่วย โดยมีขั้นตอนและการปฏิบัติตามมาตรฐานวิชาชีพ การตรวจร่างกายทั่วไปเป็นการตรวจตั้งแต่ศีรษะ จนถึงเท้า โดยเรียงลำดับตามอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายหรือตรวจระบบใดระบบหนึ่งที่มีเป้าหมายชัดเจน ผลการตรวจร่างกายที่ผิดปกติที่เกิดขึ้นสำหรับการประเมิน ADR เป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาที่เกิดจากยาที่ทำให้เกิด ADR นอกจากนี้แล้ว การตรวจร่างกายยังเป็นการติดตามผลการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์ หากมีการใช้ยารักษา ADR ด้วย ดังนั้น แม้ว่าเภสัชกรจะไม่ได้มีบทบาทหน้าที่ในการตรวจร่างกายโดยตรง แต่ควรจะมีสามารถในการประเมินผลการตรวจร่างกายได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการดูลักษณะของผื่นแพ้ยาชนิดต่าง ๆ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ส่วนใหญ่เป็นการประเมินผู้ป่วยด้วยการตรวจหาปริมาณของสารชีวเคมีต่าง ๆ หรือสารทางชีวภาพ จากตัวอย่างเลือด ปัสสาวะ หรือสิ่งตรวจอื่น ๆ ซึ่งโดยทั่วไป ห้องปฏิบัติการจะมีการรายงานค่าปกติของผลการตรวจนั้น ๆ ตามมาตรฐานของนักเทคนิคการแพทย์ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ จะมีค่าสูงหรือต่ำกว่าค่าปกติตามแต่ลักษณะตามการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นจากยาที่ทำให้เกิด ADR เช่นเดียวกับการตรวจร่างกาย

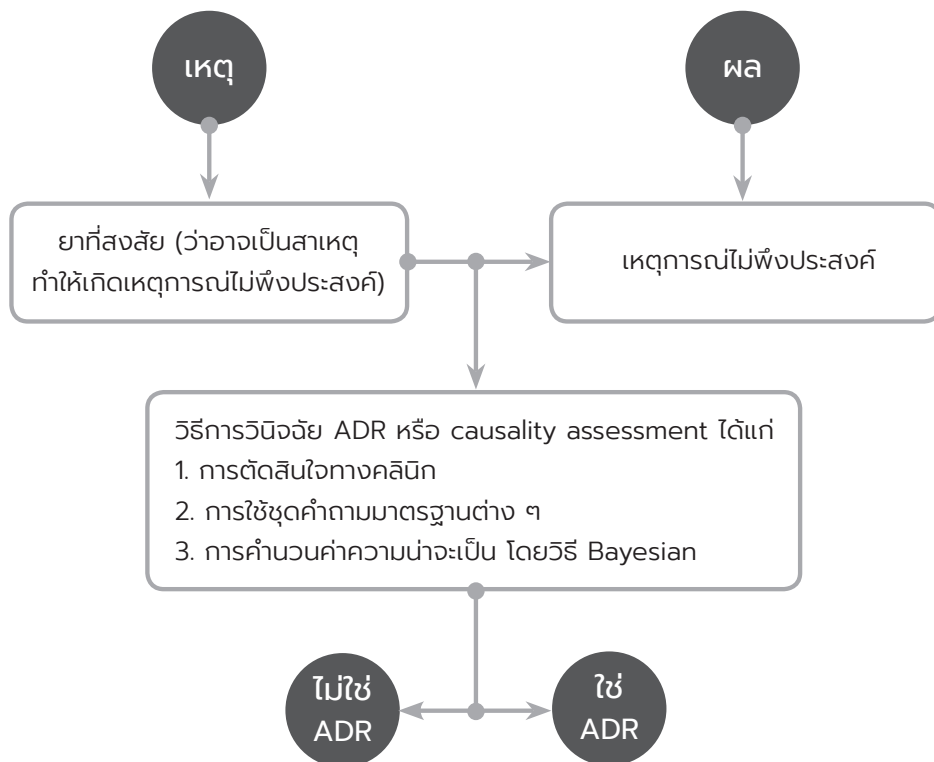
ข้อมูลที่ได้จากการสัมภาษณ์ จัดเป็น subjective data ขณะที่ objective data เป็นข้อมูลที่ได้จากการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยการรวบรวมข้อมูลดังกล่าวจะต้องประเมินถึงความถูกต้องและความน่าเชื่อถือ ภายหลังจากการรวบรวมข้อมูลแล้ว ลำดับต่อไปคือการตั้งปัญหาของผู้ป่วย หรือ “Problem Lists” โดยการกำหนดปัญหาผู้ป่วยเป็นปัญหา ๆ โดยเรียงลำดับความสำคัญเร่งด่วนของผู้ป่วยโดยปัญหาที่กำหนดขึ้นอาศัยข้อมูลจาก S และ O ซึ่งเป็นการสร้างสมมติฐานหรือทฤษฎี จากความรู้เกี่ยวกับอาการ อาการแสดงของโรคหรือความผิดปกติ การตั้งปัญหาเหมือนเป็นการสร้างสมมติฐานซึ่งมีความสำคัญ เพื่อสรุปว่าผู้ป่วยมีปัญหาความเจ็บป่วยอย่างไรบ้างและควรมีการสนับสนุนสอดคล้องจากข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยที่พบได้จากการสัมภาษณ์ประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ซึ่งการตั้งปัญหาทางการแพทย์นี้ เป็นกระบวนการหนึ่งของการวินิจฉัยโรค โดยอาศัยหลักการคิดวิเคราะห์แบบ rule in และ rule out ควบคู่กับความรู้เกี่ยวกับการดำเนินของโรค ผู้ป่วยบางรายอาจยังไม่สามารถวินิจฉัยได้ชัดเจน โดยอาจจะต้องตั้งปัญหาเป็นการวินิจฉัยแยกโรค ซึ่งจำเป็นต้องมีการให้การดูแลรักษา พร้อม ๆ กับการค้นหาข้อมูลต่าง ๆ เพิ่มเติม เช่น ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมหรือการติดตามการเปลี่ยนแปลงอาการ อาการแสดงต่าง ๆ ต่อไปด้วย

การวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

การวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาหรือการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และยาที่สงสัย เป็นเรื่องสำคัญเนื่องจากการวินิจฉัยที่เกินจากความเป็นจริง (overdiagnosis) จะทำให้ผู้ป่วยสูญเสียโอกาสการได้รับยาที่จำเป็นและเหมาะสม ในขณะที่การวินิจฉัยที่ต่ำกว่าเป็นจริง (underdiagnosis) ผู้ป่วยจะมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ซ้ำได้อีกในอนาคต หากมีการได้ยาเดิมซ้ำหรือยาที่มี cross reaction อย่่างไรก็ตามการวินิจฉัย ADR โดยเฉพาะ ADR ที่เป็นชนิดคาดการณ์ไม่ได้ โดยเฉพาะการแพ้ยามีข้อจำกัดในการวินิจฉัยทำให้หลาย ๆ กรณีไม่สามารถสรุปผลการวินิจฉัยที่ยืนยันได้ ข้อจำกัดที่สำคัญ คือ การตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการ เนื่องจากความรู้เกี่ยวกับพยาธิกำเนิดเพื่อนำมาใช้ทดสอบทางคลินิกที่ยังไม่สามารถทำได้ในทางปฏิบัติจากการแพ้ยาทุกประเภท รวมทั้งการทดสอบโดยให้ยาซ้ำสำหรับผู้ป่วยที่สงสัยแพ้ยาเพื่อยืนยัน (rechallenge

test) ไม่สามารถกระทำได้อีกเนื่องจากปัญหาทางจริยธรรม เพราะผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงหรือผลเสียจากการได้รับยาซ้ำได้

การวินิจฉัย ADR เริ่มจากการกำหนดปัญหาว่าผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ว่าเป็นอะไร ซึ่งเป็นการตั้งสมมติฐานเพื่อกำหนดปัญหาทางคลินิกของผู้ป่วย ตามที่มี subjective/objective data สนับสนุนซึ่งเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้อาจจะเกิดจากยาหรือไม่ก็ได้ โดยหากเกิดจากยา (drug-induced adverse events) ก็จะเป็น ADR การประเมินถึงเหตุ (ยาที่อาจจะเป็นสาเหตุ) ทำให้เกิดผล (เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์) แสดงดังรูปที่ 6 ซึ่งเป็นการแสดงความสัมพันธ์เป็นเหตุเป็นผลนี้ เรียกว่า การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุและผล (causality assessment)



รูปที่ 6 causality assessment ของ ADR โดยแสดงเหตุและผล และวิธีการวินิจฉัย ADR

โดยทั่วไป วิธีการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุ (ยาที่สงสัย) และผล (เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์) หรือการวินิจฉัย ADR มี 3 วิธีหลัก ได้แก่

1. เป็นการตัดสินใจทางคลินิก (global introspection หรือ clinical judgement)
2. การใช้ชุดคำถามมาตรฐานชนิดต่าง ๆ (algorithms) โดยจะกล่าวรายละเอียดในบทต่อไป

3. วิธี Bayesian คือ การใช้วิธีการคำนวณความน่าจะเป็นโดยอาศัยข้อมูลทางสถิติต่าง ๆ หรือเกี่ยวกับโอกาสของการเกิด ADR ในผู้ป่วยรายนั้น ๆ ร่วมกับข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับ ADR ที่มีการเผยแพร่ โดยเกณฑ์ในการประเมินก็อาศัยหลักการเช่นเดียวกับวิธีแรก อย่างไรก็ตามในการประเมินเพื่อประกอบการดูแลผู้ป่วยด้วยยาหรือการประเมินรายงานผู้ป่วยแต่ละรายจะไม่เหมาะสมหากใช้วิธีนี้ในการประเมิน^{1, 2}

การวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยการตัดสินใจทางคลินิก เป็นวิธีที่มีหลักการจัดการดูแลผู้ป่วยหลังจากการตั้งสมมติฐานของเกิด ADR เนื่องจากต้องมีการตัดสินใจเพื่อจัดการแก้ไขในขณะที่ผู้ป่วยมีความจำเป็นในการดูแลรักษาอย่างทันการต่อปัญหาของผู้ป่วยในขณะนั้น

การประเมินความน่าจะเป็นของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เป็นการวิเคราะห์ถึงความน่าจะเป็นของโอกาสที่ยาจะเป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยเกิดขึ้น โดยมีแนวคิดคล้ายคลึงกับแนวคิดในการวินิจฉัยผื่นแพ้ยา โดยแบ่งระดับความน่าจะเป็นเป็นเหมือนไม้บรรทัด ด้านซ้ายมือสุดจะเป็นระดับ “เป็นไปได้ว่าเป็นผื่นแพ้ยา” ด้านขวามือสุด เป็นระดับ “ไม่ต้องสงสัยว่าเป็นผื่นแพ้ยา” หรือ “ใช่แน่” โดยตรงกลางเป็นระดับ “ไม่มั่นใจว่าเป็นผื่นแพ้ยา”³

จากประสบการณ์ของผู้เขียนและการศึกษาวิจัยที่ผ่านมา รวมทั้งผู้เชี่ยวชาญที่เขียนบทความทางวิชาการต่าง ๆ^{4, 5} การวิเคราะห์ความน่าจะเป็นของการเกิด ADR อาศัยเกณฑ์หรือองค์ประกอบในการวินิจฉัย ADR หรือการพิจารณาของเหตุ (ยาที่สงสัย) ซึ่งทำให้เกิดผล (เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์) อย่างน้อย 7 ประเด็น ดังต่อไปนี้

1. ความสัมพันธ์ระหว่างเวลาที่ผู้ป่วยใช้ยาและเวลาที่ผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

การได้รับยาก่อนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เป็นประเด็นแรกและสำคัญสุดในการ

ประเมิน เนื่องจากยาเป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ดังนั้นจำเป็นที่ยาต้องได้รับก่อน จึงจะเกิดฤทธิ์หรือปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ ไม่ว่าด้วยกลไกการเกิดแบบใดก็ตาม ระยะเวลาของการเกิด ADR ภายหลังได้รับยาขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของเภสัชจลนศาสตร์ของยา และเภสัชพลศาสตร์ (หากเป็น ADR ที่เกิดจากกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา) หรือกลไกของการเกิดการแพ้ยา แต่ละชนิด กรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาหลายชนิด การเขียนความสัมพันธ์ระหว่างยาแต่ละชนิด และลำดับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ซึ่งจะต้องประเมินจากอาการ อาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมกับว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์คืออะไรและเริ่มเกิดขึ้นเมื่อไร) หรือ การเขียน timeline จะมีประโยชน์และช่วยให้เห็นภาพของการพิจารณาว่ายาชนิดใดมีความเกี่ยวข้องและเข้าข่ายที่น่าจะเป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

การสัมภาษณ์และทบทวนประวัติการใช้ยาทั้งหมดของผู้ป่วย ทั้งชนิด ขนาด วิธีการได้รับยาทั้งหมด มีความจำเป็นในการเขียน timeline พร้อม ๆ กับรายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ซึ่งได้แก่ อาการ อาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่แสดงถึง ADR

2. ข้อมูลความปลอดภัยจากหลักฐานเชิงประจักษ์ต่าง ๆ เกี่ยวกับ ADR ที่ผ่านมาของยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

เมื่อทราบถึงรายการยาที่สงสัยว่าทำให้เกิด ADR แล้ว การพิจารณาข้อมูลความปลอดภัยของยาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ชนิดต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นข้อมูลว่าเคยมีรายงาน และ หรือ ลักษณะของการเกิด ADR ที่ผ่านมาจะเป็นประเด็นที่จะช่วยให้แนวคิดว่ายาน่าสงสัยที่น่าจะเป็นสาเหตุเป็นอะไรได้บ้าง บางครั้งข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะการเกิด ADR จะมีลักษณะเป็นแบบแผน (pattern recognition) หรือ เป็นลักษณะทั่ว ๆ ไปของการเกิด ADR โดยจะมีความจำเพาะของเวลา รวมถึงรูปแบบการเกิดก็ได้ เช่น ยาที่ทำให้เกิด type A ADR สามารถอธิบายได้จากกลไกการเกิดที่ทราบ โดยทำให้คาดการณ์สถานะ ADR ได้มากกว่า ADR type B ซึ่งจะคาดการณ์ได้ยากกว่า นอกจากนี้ type B ADR ที่เป็นการแพ้ยา กลไกการแพ้ยา ยังไม่ทราบทั้งหมด ซึ่งอาจจะต้องอาศัยลักษณะทางระบาดวิทยารวมกับปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่เคยมีข้อมูลมาก่อนของการเกิดแพ้ยา มาช่วยในการพิจารณาถึงประเด็นของการวินิจฉัยด้วย

ประเด็นข้อมูลความปลอดภัยจากหลักฐานเชิงประจักษ์นี้เป็นเรื่องที่เภสัชกรมีความจำเป็นต้องมีความรู้เกี่ยวกับตัวยา รวมถึงการทบทวน การสืบค้น วิพากษ์ วิเคราะห์วรรณกรรมต่าง ๆ

3. สาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่สงสัย

หากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น สามารถอธิบายได้จากโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่แล้ว ก็จะเป็นการหักล้างว่ายาที่สงสัย ไม่ได้เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หรือไม่น่าจะเป็น ADR นั้นเอง สาเหตุอื่น ๆ ยังรวมถึงยาอื่น ๆ (นอกจากยาที่สงสัยที่ทำการประเมิน) ด้วย ดังนั้น การเขียน timeline และข้อมูลความปลอดภัยเกี่ยวกับยาทุกชนิดที่ผู้ป่วยได้รับ จึงเป็นประเด็นร่วมกันของเกณฑ์ในการพิจารณาถึงความเป็นเหตุและผลในการวินิจฉัย ADR

ในทางปฏิบัติแนะนำให้เภสัชกรผู้ประเมิน ADR ทำการปรึกษาร่วมกับแพทย์ถึงโรคที่อาจจะเป็นสาเหตุของ ADR เนื่องจากแพทย์จะเป็นบุคลากรที่วินิจฉัยโรค

4. ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ยาหรือยาที่มีการแพ้ข้ามกลุ่ม (cross reaction)

การแพ้ยาข้ามกลุ่ม หมายถึง การแพ้ยาที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกัน ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการแพ้ยา ในกรณีที่อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นการแพ้ยา การสัมภาษณ์ประวัติการแพ้ยาอย่างละเอียดและการทราบข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยเคยได้รับ และเกิดอาการแพ้ รวมถึงโอกาสเกิดการแพ้ยาข้ามกลุ่มของยาที่กำลังประเมิน จะเป็นองค์ประกอบสำคัญในการพิจารณาว่ายาที่สงสัยเป็นสาเหตุของการแพ้ยาหรือไม่

การพิจารณาว่ายาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของการแพ้ เป็นการแพ้ยาข้ามกลุ่มกับยาที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้มาก่อนนั้น อาศัยความรู้ว่ายามีโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายคลึงกันมีกลไกของการเกิดภูมิการแพ้แบบเดียวกันหรือไม่จากยาที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกัน กลุ่มยาที่มีหลักฐานหรือข้อมูลเกี่ยวกับการแพ้ยาข้ามกลุ่ม ได้แก่ ยาต้านจุลชีพกลุ่ม beta lactams ยาต้านจุลชีพกลุ่ม sulfonamides กลุ่มยากันชักที่มีวงแหวนอะโรมาติก และอาจรวมถึงยากลุ่ม NSAIDs ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาการยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase และส่งผลให้เกิดการแพ้ยาเทียม

นอกเหนือจากการพิจารณาโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายคลึงกันแล้ว การแพ้ข้ามกลุ่มยังพิจารณาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ได้จากการศึกษาทางคลินิก และหรือการศึกษาทางระบาดวิทยา เพื่อสนับสนุนว่าการมียาที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกันจะเพิ่มโอกาสในการเกิดอาการแพ้ยา หากได้รับยาที่มีการแพ้ข้ามกลุ่มด้วยหรือไม่

ดังนั้น ในการประเมินยาที่สงสัย จึงควรมีข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยาในอดีต โดยเฉพาะยาที่มีโอกาสเกิดการแพ้ข้ามกลุ่ม เพื่อนำมาประกอบการพิจารณาร่วมกับกลไกการแพ้ยาและหลักฐานทางวิชาการอื่น ๆ

5. การเปลี่ยนแปลงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังหยุดยาที่สงสัย

ในการจัดการดูแลผู้ป่วย เมื่อสงสัยว่ายาชนิดใดเป็นสาเหตุของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จะมีการพิจารณาหยุดยาที่สงสัยดังกล่าว การเปลี่ยนแปลงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังหยุดยา หรือ เรียกว่า dechallenge จะเป็นประเด็นหรือเกณฑ์ในการวินิจฉัย ADR ได้ด้วย โดยทั่วไปแล้วเมื่อหยุดยาที่สงสัย ที่เป็นสาเหตุแล้ว ADR จะมีการเปลี่ยนแปลงในลักษณะที่ดีขึ้น โดยระยะเวลาของการดีขึ้นของ ADR จะขึ้นกับชนิดของ ADR และความรุนแรงที่เกิดขึ้นด้วย

6. การทดสอบยืนยัน (confirmation tests)

การพิสูจน์ยืนยันด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีความจำเพาะ (specificity) และความไว (sensitivity) เป็นเครื่องมือหนึ่งที่จะช่วยสรุปผลการวินิจฉัย ADR ให้แม่นยำยิ่งขึ้น แต่ในทางปฏิบัติแล้ว การตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวอาจจะไม่สามารถกระทำได้เนื่องจากมีข้อจำกัดของพัฒนาวิธีการตรวจการเกิด ADR ทุกชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งการแพ้ยา เนื่องจาก ADR มีความหลากหลายและกลไกการเกิดแตกต่างกันด้วย

7. ผลจากการได้ยาที่สงสัยภายหลังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หายแล้ว

ภายหลังจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยหายแล้ว การได้รับยารั้งต่อ ๆ ไปในอนาคตควรหลีกเลี่ยงการได้รับยาชนิดเดิมหรือยาที่มีความเสี่ยงในการเกิด ADR ขึ้นมาใหม่ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยอาจมีความจำเป็นที่จะต้องได้รับยาเดิมหรือยาที่มีความเสี่ยงได้เมื่อ ADR นั้นมีความรุนแรงน้อยและประโยชน์ของการได้รับยามีมากกว่า ซึ่งจะต้องคำนึงถึงประโยชน์ของผู้ป่วยเป็นประเด็นสำคัญ โดยทั่วไปหากผลของการได้รับยาชนิดเดิมแล้วทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เดิม ก็เป็นการยืนยันการวินิจฉัย ADR ได้ ในขณะที่ข้อมูลการเกิด ADR โดยเฉพาะข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับประวัติการแพ้ยาในอดีต สามารถนำมาใช้เป็นประเด็นในการพิจารณาการได้รับยาซ้ำได้ด้วย โดยที่หากเป็นประวัติการได้ยาเดิม และการที่ผู้ป่วยได้รับยาที่สงสัยในครั้งปัจจุบันที่ทำการประเมิน ก็เรียกว่าเป็นการ rechallenge ได้เช่นกัน

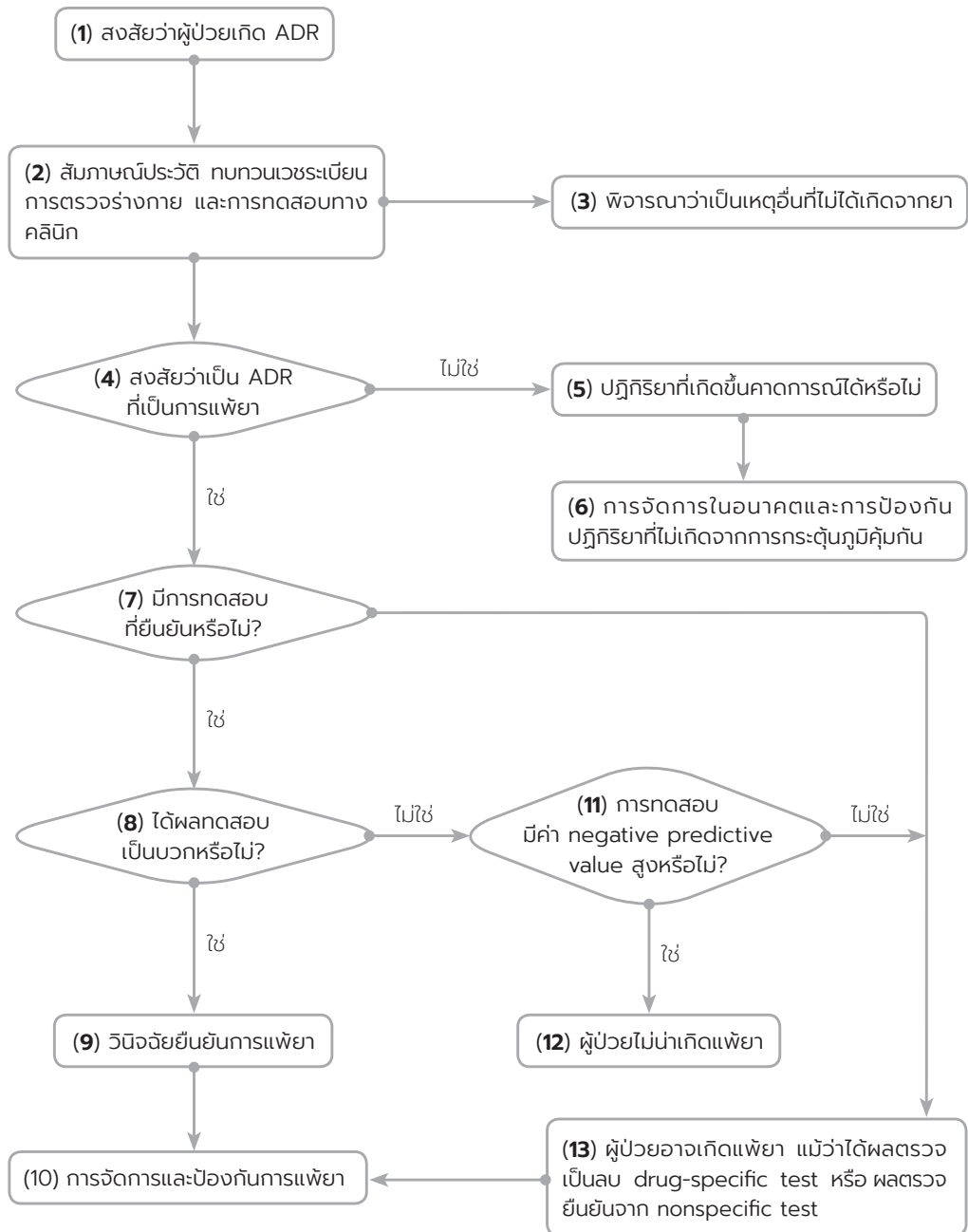
เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์ต่าง ๆ ข้างต้นแล้ว จะสามารถสรุปผลการประเมินว่ายาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้ แล้วจะต้องมีการจัดการแก้ไขปัญหาของผู้ป่วย ที่สำคัญคือการหยุดยาที่สงสัย และจะต้องติดตามดูแลผู้ป่วย เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีต่อผู้ป่วย สำหรับการประเมินด้วย algorithms ชนิดต่าง ๆ จะอาศัยองค์ประกอบตามเกณฑ์ข้างต้น เพื่อนำมาสร้างใช้เป็นแนวทางในการกำหนดคำถาม คำตอบ และเกณฑ์ในการพิจารณาความน่าจะเป็นของ ADR ซึ่งจะกล่าวรายละเอียดในบทต่อไป

หลักการรักษา การจัดการและการป้องกัน

หลักการรักษาผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยาซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ ADR มีแนวทางในต่างประเทศ ในปี พ.ศ. 2553 (หรือ ค.ศ. 2010) สำหรับการจัดการผู้ป่วยแพ้ยา โดยสรุปเป็นแผนภูมิการวินิจฉัย และการจัดการดูแลผู้ป่วย แสดงดังรูปที่ 7⁶ พร้อมทั้งหลักฐานเชิงประจักษ์ในการสนับสนุนแนวทางดังกล่าวด้วย หลักการสำคัญของแนวทางดังกล่าว คือ การวินิจฉัย ADR โดยต้องแยกระหว่างการแพ้ยา และ ADR ที่ไม่ใช่การแพ้ยา ซึ่งจะส่งผลต่อการให้การรักษา จัดการดูแล และป้องกันการแพ้ยาในอนาคตด้วย

สาระสำคัญของแนวทางนี้เป็นแผนภูมิลำดับขั้นสำหรับการวินิจฉัย และดูแลรักษาผู้ป่วย พร้อมทั้งคำอธิบายตามกรอบของแผนภูมิเป็นข้อ ๆ ในประเด็นตามรูปเป็นขั้นตอนที่มีการตอบว่า ใช่ หรือ ไม่ใช่ ดังนี้

1. สงสัยว่าผู้ป่วยเกิด ADR
2. สัมภาษณ์และทบทวนประวัติ เวชระเบียน การตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ เพื่อสนับสนุนว่าเกิด ADR หรือไม่
3. พิจารณาว่าเป็นสาเหตุอื่นที่ไม่ได้เกิดจากยา
4. สงสัยว่าเป็นการแพ้ยาหรือไม่
5. ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นคาดการณ์ได้หรือไม่ เช่น ความเป็นพิษ ผลข้างเคียง ปฏิกริยาระหว่างยา หรือ เกิดจาก idiosyncrasy, intolerance หรือ pseudo-allergic effects
6. การจัดการในอนาคตและป้องกัน ADR ที่ไม่ได้เกิดจากปฏิกริยาภูมิคุ้มกัน ได้แก่ อาจมีการปรับขนาดยาสำหรับความเป็นพิษ อาการข้างเคียง ปฏิกริยาระหว่างยา เปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่น พิจารณา graded challenge อาจให้ยาป้องกัน ถ้ามีรายงานถึงประสิทธิภาพของยานั้น และให้คำแนะนำผู้ป่วย



รูปที่ 7 แนวทางในการจัดการดูแลผู้ป่วยแพ้ยา (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6 โดยได้ รับอนุญาต)

7. การทดสอบยืนยันที่เหมาะสมมีหรือไม่
8. ได้ผลทดสอบเป็นบวกหรือไม่
9. วินิจฉัยยืนยันการแพ้ยา

10. การจัดการและป้องกันการแพ้ยา ได้แก่ anaphylactic reactions จำเป็นต้องรักษาแบบฉุกเฉินทันที หลีกเลี่ยงการใช้ยา พิจารณา induction of tolerance procedure หรือ graded challenge ก่อนให้ยา พิจารณาให้ยาป้องกันถ้ามีรายงานถึงประสิทธิภาพของยานั้น ระวังการใช้ยาในอนาคต ห้ามใช้ยาเดิมในกรณีที่เป็นการแพ้ยารุนแรง และให้คำแนะนำผู้ป่วย

11. การทดสอบที่มี high negative predictive value หรือไม่
12. ผู้ป่วยไม่ได้เกิดการแพ้ยา
13. ผู้ป่วยอาจเกิดการแพ้ยา แม้ว่าได้ผลตรวจเป็นลบจาก drug-specific test หรือผลตรวจยืนยันจาก nonspecific test

ต่อมา ปี พ.ศ. 2565 (หรือ ค.ศ. 2022) ได้มีการปรับปรุงแนวทางปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและจัดการดูแลผู้ป่วยแพ้ยา หรือ Drug Allergy: A 2022 practice parameter update เนื่องจากปัจจุบันมีรายงานวิจัยและหลักฐานเชิงประจักษ์เพิ่มขึ้นจากรายงานฉบับเดิมที่เผยแพร่ก่อนหน้านี้ ซึ่งเป็นหลักการทั่วไปของการปรับปรุงแนวทางปฏิบัติฯ โดยแนวทางปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยฯ ปี ค.ศ. 2022 นี้มีสาระสำคัญที่ปรับปรุง ได้แก่^{7,8}

1. กำหนดความชัดเจนของประวัติทางคลินิกเพื่อให้เกิดความแม่นยำของลักษณะการแสดงออกของการแพ้ยาเพื่อใช้ในการวินิจฉัยการแพ้ยา
2. การสนับสนุนการให้ยาแบบท้าทาย (drug challenges) มากกว่าการทดสอบทางผิวหนัง (skin testing) สำหรับการวินิจฉัยการแพ้ยา
3. การเน้นการเข้าถึงเชิงรุกสำหรับการนำออก (de-label) การแพ้ยา penicillin (de-label penicillin allergy)
4. การป้องกันและหลีกเลี่ยงการใช้ยาด้านจุลชีพทางเลือกที่ไม่จำเป็น ภายหลังจากการพิสูจน์การแพ้ยา penicillin แล้ว
5. การปรับปรุงข้อมูลที่ทันสมัยขึ้นของการแพ้ยาด้านจุลชีพกลุ่มที่ไม่ใช่ penicillin, แอสไพริน เคมีบำบัด และยากกลุ่ม biologics

แนวทางการจัดการแพ้ยาทั้ง 2 ฉบับกล่าวถึงข้อมูลและการศึกษาเกี่ยวกับการแพ้ยาจากยาชนิดต่าง ๆ ซึ่งจะนำมาใช้ประกอบการวินิจฉัยผู้ป่วยแต่ละรายที่สงสัยว่าแพ้ยาแต่ละประเภทได้ หลักการสำคัญของการรักษาในการจัดการดูแลผู้ป่วย คือ การหยุดยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ยา ในขณะที่กระบวนการให้ยาซ้ำ ซึ่งเป็นวิธีการยืนยันการแพ้ยานั้นมีข้อจำกัดและวิธีการที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ การให้ยาที่สงสัยซ้ำอาจมีความจำเป็นในผู้ป่วยบางรายที่มีการแพ้ยาที่ไม่รุนแรง ซึ่งจำเป็นต้องคำนึงถึงประโยชน์ที่จะได้รับเมื่อเทียบกับความเสี่ยงของการเกิดแพ้ซ้ำด้วย อย่างไรก็ตาม ข้อห้ามสำหรับการให้ยาแบบท้าทาย (drug challenges) จากแนวทางปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยฯ ปี ค.ศ. 2022 ได้แก่^{7,8}

1. ผื่นแพ้ยาที่รุนแรง (Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions; SCARs) ประกอบด้วย Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms hypersensitivity syndrome (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)
2. Drug-Induced Neutrophilic Dermatoses ได้แก่ Sweet's syndrome
3. Drug-Induced Autoimmune Diseases ได้แก่ bullous pemphigoid, pemphigus vulgaris, linear IgA bullous disease, drug induced lupus
4. ผื่นแพ้ยาอื่น ๆ ได้แก่ generalized bullous fixed drug eruption, exfoliative dermatitis
5. Severe drug anaphylaxis ในกรณีไม่มีการทดสอบทางผิวหนังที่น่าเชื่อถือได้ หรือประโยชน์ในการใช้ยาไม่มากกว่าความเสี่ยงในการใช้ยา
6. Organ specific drug reactions ได้แก่ cytopenias (anemia, neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia), drug induced liver injury, nephritis, pneumonitis, meningitis, pancreatitis
7. Drug induced vasculitis ได้แก่ leukocytoclastic vasculitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
8. Angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema

จากหลักการและการเข้าถึงผู้ป่วยแบบ SOAP โดยการตั้งปัญหาว่าเป็น ADR เพื่อทำการประเมินผู้ป่วย โดยการประเมินจะแบ่งเป็นการประเมินสาเหตุของ ADR ซึ่งเรียกว่า A1 โดยการประเมินสาเหตุนี้เป็นเรื่องสำคัญและหลักการในการคิดวิเคราะห์จะอาศัยประเด็นหรือเกณฑ์ 7 ข้อ ตามที่กล่าวมาก่อนหน้านี้ การประเมิน A1 ยังควรประเมินความรุนแรง และปัจจัยเสี่ยงของการเกิด ADR ควบคู่ไปด้วย สำหรับการประเมิน A2 คือ การกำหนดเป้าหมาย โดยกำหนดเป็นเป้าหมายระยะสั้น และระยะยาว ซึ่งผู้ป่วยที่เกิด ADR แต่ละคนอาจจะมีการกำหนดเป้าหมายที่แตกต่างกัน โดยจะสอดคล้องกับการติดตาม (monitoring) ด้วยสำหรับการประเมินการเลือกยา (A3) เป็นการเลือกยาที่ใช้ในการดูแลรักษาปัญหา ADR ของผู้ป่วย หากว่าจำเป็นที่จะต้องมีการใช้ยาในการรักษา โดยทั่วไปยาที่ใช้รักษา ADR ที่เกิดขึ้นที่ผิวหนังขึ้นกับชนิดของความผิดปกติของผิวหนัง เช่น การรักษา exanthematous drug eruptions เป็นการรักษาประคับประคอง ด้วยการให้ยารับประทานกลุ่ม antihistamines, topical steroids และ moisturizing lotions ส่วนการรักษาที่จำเพาะด้วย systemic corticosteroids หรือ intravenous immunoglobulin (IVIG) อาจจะมีประโยชน์สำหรับ severe cutaneous adverse reactions (SCARs) บางชนิด⁹

การกำหนดแผนการจัดการดูแลผู้ป่วยประกอบด้วย การติดตามการรักษา (therapeutic monitoring) คือ การติดตามประสิทธิภาพของยาที่รักษา การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ADR monitoring) ของยาที่ใช้รักษา และการให้คำปรึกษาแนะนำผู้ป่วยซึ่งเป็นเรื่องสำคัญในการปฏิบัติตัว รวมถึงการป้องกัน ADR ในอนาคต โดยเฉพาะอย่างยิ่งการแพ้ยาในอนาคต โดยการหลีกเลี่ยง หรือไม่ใช้ยาซ้ำให้กับผู้ป่วย

เรื่องสำคัญอีกประการหนึ่ง คือ การสื่อสารข้อมูลเกี่ยวกับการแพ้ยา หรือ ADR ที่เกิดขึ้นเพื่อไม่ให้ผู้ป่วยได้รับยาซ้ำแล้วเกิดแพ้ยา หรือ ADR อีกครั้ง โดยการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียน (documentations) เพื่อเป็นการสื่อสารระหว่างบุคลากรทางสาธารณสุขที่ร่วมดูแลผู้ป่วย รวมถึงการให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วย ซึ่งเครื่องมือช่วยอาศัยเอกสารให้ผู้ป่วยได้มีไว้ติดตัว คือ “บัตรแพ้ยาและหรือบัตรเตือนเรื่องยา” โดยองค์ประกอบหลักของการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียน และ บัตรแพ้ยาและหรือบัตรเตือนเรื่องยา ได้แก่ ความถูกต้องของเนื้อหา และความรับผิดชอบของผู้บันทึก⁴

บทสรุป

การบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นบทบาทหน้าที่ของเภสัชกรร่วมกับบุคลากรสาธารณสุข โดยมีเป้าหมายในการดูแลผู้ป่วยให้เกิดผลลัพธ์ในการใช้ยาให้มีความปลอดภัยสูงสุด และได้รับยาทดแทนยาที่เกิด ADR อย่างมีประสิทธิภาพ ตามหลักการและแนวคิดในการเข้าถึงผู้ป่วยแบบ SOAP โดยสรุปกระบวนการที่ได้มา และข้อควรพิจารณาต่าง ๆ ของกระบวนการหรือรูปแบบ SOAP ในการจัดการดูแลผู้ป่วยที่เกิด ADR แสดงตามตารางที่ 10 และ ตารางที่ 11

ตารางที่ 10 SO และการตั้งปัญหาสำหรับผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด ADR

SO	ลักษณะของข้อมูลทางคลินิก	กระบวนการที่ได้มา	ข้อควรพิจารณา
Subjective data	• อาการ (symptoms)	การรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่วัดไม่ได้ และเป็นความจริง (fact)	ประเมินความถูกต้อง (validity)/ความน่าเชื่อถือ (reliability)
Objective data	• อาการแสดง (signs) • ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (laboratory results)	การรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่วัดได้ และเป็นความจริง (fact)	ประเมินความถูกต้อง (validity)/ความน่าเชื่อถือ (reliability)
Problem lists	• เป็นการตั้งสมมุติฐานจาก SO โดยอาศัยหลักการ rule in และ rule out • อาจมีมากกว่า 1 ปัญหา ได้ และจะมีการเรียงลำดับตามความสำคัญและเร่งด่วนของผู้ป่วย	การสังเคราะห์อย่างเป็นระบบด้วยความรู้ทางคลินิก โดยเป็นเหตุ/เป็นผล เพื่อกำหนดปัญหาผู้ป่วยเป็นรายปัญหา	การตั้งปัญหาเปลี่ยนแปลงได้ตาม SO

ตารางที่ 11 การประเมินและวางแผนสำหรับผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด ADR

AP	หัวข้อย่อย	กระบวนการที่ได้มา	ข้อควรพิจารณา
Assessment	• A1 การประเมินสาเหตุ ความรุนแรง ปฏิกิริยาเสี่ยง	การคิดวิเคราะห์จากข้อมูล ผู้ป่วยแต่ละราย และความรู้ ทางเภสัชศาสตร์ หลักฐาน เชิงประจักษ์	การประเมินสาเหตุมีเครื่องมือ ในการประเมินโดยชุดคำถาม มาตรฐาน เรียกว่า algorithms
	• A2 กำหนดเป้าหมาย	เช่นเดียวกับ A1	กำหนดเป้าหมายเป็นไปตาม ความเป็นจริงและเหมาะสม
	• A3 การเลือกยา	เช่นเดียวกับ A1	เลือกให้เหมาะสมกับบริบท ของระบบสาธารณสุข
Plan	• การติดตามการรักษา • การติดตามอาการไม่พึง ประสงค์ของยาที่ใช้รักษา • การให้คำปรึกษาแนะนำ ผู้ป่วย	สรุปจากการประเมิน	การให้คำปรึกษาแนะนำผู้ป่วย ควรดำเนินการพร้อมกับการ ส่งมอบบัตรแพทย์และหรือ บัตรเตือนเรื่องยา

เอกสารอ้างอิง

1. Hutchinson TA. Bayesian assessment of adverse drug reactions. CMAJ 2000; 163: 1463-4.
2. Paradiso-Hardy FL, Angelo CM, Lanctôt KL, et al. Hematologic dyscrasia associated with ticlopidine therapy: evidence for causality. CMAJ 2000; 163: 1441-8.
3. Shear NH. Diagnosing cutaneous adverse reactions to drugs. Arch Dermatol 1990; 126: 94-7.
4. Nebeker JR, Barach P and Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. Ann Intern Med 2004; 140: 795-801.
5. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000; 356: 1222-5
6. Joint Task Force on Practice Parameters: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 105:259-273.
7. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, Phillips EJ, Solensky R, White AA, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. J Allergy Clin Immunol. 2022; 150(6):1333-1393.

8. Wang Z, Shaker M, Hsu Blatman K. Pearls for practice from the 2022 joint task force drug allergy practice parameter. *Curr Opin Pediatr.* 2023; 1;35(3):368-379.
9. Blume JE, Ali L, Ehrlich M, et al. Drug Eruptions. Updated: Jul 07, 2022. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1049474-overview#showall>. Accessed date: 5 December 2022.

เครื่องมือสำหรับการประเมิน อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

- การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก
- Algorithms สำหรับประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- Thai algorithm และการพัฒนา algorithm ต่าง ๆ
- ตัวอย่างกรณีศึกษาการใช้ Naranjo algorithm สำหรับการประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- บทสรุป

เครื่องมือสำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีรูปแบบและลักษณะที่ต่างกันอย่างสิ้นเชิงโดยที่การประเมินความน่าจะเป็น เป็นผลจากการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และยาที่สงสัย หลักการการประเมินอาศัยองค์ประกอบสำคัญที่สอดคล้องกับการวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การใช้เครื่องมือสำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ด้วยกระบวนการคิดวิเคราะห์อย่างเป็นระบบ โดยการเชื่อมโยงความเป็นเหตุเป็นผล (ยาที่สงสัย) ที่ทำให้เกิดผล (เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์) โดยอาศัยหลักฐานเชิงประจักษ์จากการศึกษาคลินิก ความรู้ทางเภสัชศาสตร์ และข้อมูลผู้ป่วย ลักษณะและองค์ประกอบต่าง ๆ ของเครื่องมือสำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จะทำให้เข้าใจและนำไปประกอบในการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมอย่างปลอดภัยต่อผู้ป่วย

การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก

หลักการประเมินหรือวินิจฉัย ADR สำหรับการบริบาลทางเภสัชกรรม ได้กล่าวไว้แล้วในบทก่อนหน้านี้ โดยมีวัตถุประสงค์สำหรับการประเมินผู้ป่วยหรือวินิจฉัย ADR เพื่อประกอบการดูแลผู้ป่วยโดยตรง นอกจากวัตถุประสงค์ของการประเมินผู้ป่วยโดยตรงและการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแล้ว การประเมินรายงาน ADR ที่ได้รับการรายงานโดยวิธีสมัครใจหรือการติดตาม ADR โดยองค์การอนามัยโลกร่วมกับศูนย์ติดตาม ADR ในแต่ละประเทศยังมีความสำคัญสำหรับการเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้วยเพื่อใช้ในการหาสัญญาณเตือน โดยเกณฑ์การประเมินรายงาน ADR ของ WHO-UMC ^{1, 2} มีระดับของความน่าจะเป็น แบ่งเป็นระดับ แน่นนอน น่าจะใช้ อาจจะใช่ และไม่น่าใช้ ที่กำหนดเกณฑ์ตามข้อมูลผู้ป่วย เมื่อวิเคราะห์เหตุการณ์จากรายงานผู้ป่วยจะนำมาพิจารณาความสอดคล้องกับลักษณะต่าง ๆ ตามระดับความน่าจะเป็นที่กำหนดไว้ตามตารางที่ 12 มีข้อสังเกตด้วยว่ามีระดับของผลการประเมิน ADR เป็นประเภท มีเงื่อนไขหรือแบ่งประเภทไม่ได้ และไม่สามารถประเมินได้ หรือไม่สามารถแบ่งประเภทได้ ซึ่งแสดงถึงการครอบคลุมผลการประเมินที่เกิดจากการประเมินรายงาน ADR ด้วย ไม่เหมือนกับการประเมินผู้ป่วยเพื่อประกอบการดูแลรักษา

Algorithms สำหรับประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

Algorithm มีลักษณะเป็นชุดคำถามที่มีการกำหนดโครงสร้างชัดเจน เช่น มีลักษณะเป็นตารางคำถามที่ประเมินความเป็นเหตุเป็นผลต่อเนื่องกัน มีการตอบคำถามเป็นข้อ ๆ แล้วให้คะแนนในแต่ละหมวดหมู่ หรือ คะแนนเป็นข้อ ๆ เป็นต้น โดยผลสรุปของการตอบคำถามจะเป็นผลลัพธ์ของความน่าจะเป็นของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หลักการของการใช้ algorithm สำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ไม่ว่าจะเป็นชนิดใดก็ตาม จะต้องมีความเข้าใจและทราบข้อมูลของผู้ป่วยให้มากที่สุดเท่าที่จะทราบได้ก่อน โดยอาศัยหลักการของการรวบรวม subjective data และ objective data ที่เกิดจากความถูกต้องและน่าเชื่อถือของข้อมูล สำหรับ algorithms ที่ใช้นั้นมีลักษณะการตั้งคำถาม

ตารางที่ 12 เกณฑ์การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของ WHO-UMC (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2 โดยได้รับอนุญาต)

ระดับความน่าจะเป็น	เกณฑ์การประเมิน
• แน่แน่นอน (certain)	• เหตุการณ์หรือความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการสัมพันธ์กับการได้รับยา • ไม่สามารถอธิบายจากโรค หรือยาอื่น ๆ ได้ • ผลของการหยุดยาทำให้อาการดีขึ้น • เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นมีความชัดเจนจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา หรือปรากฏการณ์จากการมีรายงานผู้ป่วยจำนวนมาก • มีข้อมูลการให้ยาซ้ำใหม่ (ในกรณีที่ไม่จำเป็น)
• น่าจะใช้ (probable)	• เหตุการณ์หรือความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการสัมพันธ์กับการได้รับยา • ไม่เหมือนกับเหตุการณ์ที่เกิดจากโรคหรือยาอื่น ๆ • ผลของการหยุดยาทำให้อาการดีขึ้น • ข้อมูลการให้ยาซ้ำใหม่ไม่จำเป็น
• อาจจะใช้ (possible)	• เหตุการณ์หรือความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการสัมพันธ์กับการได้รับยา • อาจสามารถอธิบายได้จากโรคหรือยาอื่น ๆ • ข้อมูลการให้ยาซ้ำใหม่ไม่มีหรือไม่ชัดเจน
• ไม่น่าใช้ (unlikely)	• เหตุการณ์หรือความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการสัมพันธ์กับการได้รับยาไม่สัมพันธ์กัน • โรคหรือยาอื่น ๆ อาจทำให้เกิดเหตุการณ์ผิดปกติได้
• มีเงื่อนไขหรือแบ่งประเภทไม่ได้ (conditional unclassified)	• มีเหตุการณ์หรือความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ • ต้องการข้อมูลในการประเมินมากขึ้น • ยังรอผลตรวจสอบข้อมูลบางประการอยู่
• ไม่สามารถประเมินได้/ไม่สามารถแบ่งประเภทได้ (unassessable/unclassifiable)	• มีรายงานที่เกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ • ไม่สามารถตัดสินใจได้เนื่องจากข้อมูลไม่เพียงพอหรือมีข้อมูลขัดแย้งกัน • รายงานที่นำมาประเมินยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติมหรือรอผลการตรวจสอบอยู่

WHO = World Health Organization, UMC = Uppsala Monitoring Centre

ที่แตกต่างกัน โดยส่วนใหญ่จะเป็นภาษาอังกฤษ ยกเว้น Thai algorithm ที่ตั้งใจพัฒนาขึ้นเป็นภาษาไทยเพื่อใช้สำหรับประเทศไทยเรา ซึ่งจะกล่าวรายละเอียดต่อไป algorithm ที่ควรทราบและน่าสนใจโดยเรียงตามลำดับที่มีการตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ ได้แก่

- 1) Karch and Lasagna (ปีที่ตีพิมพ์ ค.ศ. 1977)³
- 2) Kramer (ปีที่ตีพิมพ์ ค.ศ. 1979)⁴
- 3) Naranjo (ปีที่ตีพิมพ์ ค.ศ. 1980)⁵
- 4) Jone (ปีที่ตีพิมพ์ ค.ศ. 1986)^{6, 7}
- 5) Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) (ปีที่ตีพิมพ์ ค.ศ. 1993)^{8, 9}

Karch and Lasagna algorithm³

Algorithm นี้ประกอบด้วย 3 ตารางต่อเนื่องกัน โดยกำหนดข้อความแฉวนเป็นเงื่อนไข (conditions) และตารางด้านล่างเป็นผลการประเมินที่เกิดจากเงื่อนไขต่าง ๆ ที่กำหนดไว้ เนื้อหาของตารางแรกเป็นตารางที่ใช้สืบค้นว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยเกิดขึ้นนั้นเป็นเหตุการณ์ก่อนได้รับยาหรือไม่ หากไม่ได้เกิดก่อนได้ยาก็จะสรุปว่าไม่ได้เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และสอบถามเงื่อนไขว่าไม่ใช่ ADR หรือไม่ โดยเป็นความเป็นพิษจากอุบัติเหตุ การพยายามฆ่าตัวตาย หรือความไม่ร่วมมือในการใช้ยาหรือไม่ โดยหากไม่ใช่ลักษณะ 3 ลักษณะดังกล่าว จะนำไปพิจารณาในตารางถัดไป ซึ่งเป็นตารางการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ซึ่งอาศัยความสอดคล้องของเงื่อนไข 7 เงื่อนไข ได้แก่

1. ระยะเวลาความเหมาะสมของยาและเหตุการณ์หรือไม่
2. ทราบว่าปฏิกิริยาเกิดจากยาหรือไม่
3. เหตุการณ์สามารถอธิบายจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ยา
4. การหยุดยา
5. การหยุดยาแล้วดีขึ้น
6. การใช้ยากลับซ้ำใหม่
7. การเกิดอาการกลับซ้ำใหม่

โดยที่เงื่อนไขต่าง ๆ ข้างต้นจะพิจารณาว่าข้อมูลผู้ป่วยตรงกับเงื่อนไข ไม่ตรงกับเงื่อนไข หรือ ไม่มีข้อมูล โดยผลสรุปการประเมินจะมีระดับของความน่าจะเป็นว่า “ใช่แน่” “น่าจะใช่” “อาจจะใช่” “เป็นไปได้” หรือ “ไม่เกี่ยวข้องกับยา”

สำหรับตารางสุดท้ายเป็นตารางพิจารณาถึงสาเหตุของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยที่ระบุไว้แบ่งเป็นสาเหตุต่าง ๆ ดังนี้ ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ขนาดในการรักษาสูงกว่าระดับที่ใช้ในการรักษา ยาไม่เหมาะสมกับความเจ็บป่วย ปฏิกริยาระหว่างยา ความผิดพลาดจากการใช้ยา

เป็นที่น่าสังเกตว่า algorithm ชนิดนี้ไม่เพียงแต่เฉพาะการประเมินความน่าจะเป็นของ ADR ยังมีการพิจารณาเกี่ยวกับสาเหตุอื่น ๆ ที่นอกเหนือจากนิยามของ ADR ด้วย

Kramer algorithm⁴

Algorithm นี้ประกอบด้วยคำถามทั้งหมด 56 ข้อ โดยแบ่งเป็น 6 แขน โดยในแต่ละแขน จะเป็นคำถามที่มีรายละเอียดเกี่ยวกับสถานการณ์ของผู้ป่วยที่ทำการประเมินในลักษณะของแผนภูมิ ใช่/ไม่ใช่ เป็นลำดับ เมื่อมีการให้คะแนนแต่ละแขนทั้ง 6 แขน แล้วจะนำมารวมคะแนนโดยประเด็นคำถามในแต่ละแขน เป็นดังนี้

แขน 1 ประสบการณ์ทั่วไปที่ผ่านมาของยา (previous general experience with the drug)

แขน 2 สาเหตุอื่น ๆ ที่อาจเป็นไปได้ (alternative etiologic candidates)

แขน 3 เวลาของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (timing of events)

แขน 4 ความเข้มข้นของยาและหลักฐานของยาเกินขนาด (drug levels and evidence of overdose)

แขน 5 การเปลี่ยนแปลงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังการหยุดยา (dechallenge)

แขน 6 การเปลี่ยนแปลงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังการให้ยาเดิมซ้ำ (rechallenge)

การให้คะแนนในแต่ละแขนจะกำหนดคะแนนตั้งแต่ -2 จนถึง +2 ซึ่งเป็นผลของการตอบคำถามแต่ละข้อ

สำหรับการแปลผลของคะแนน ดังนี้

ระดับคะแนน	ระดับของความน่าจะเป็น
+7, +6	ใช่แน่ (definite)
+5, +4	น่าจะใช่ (probable)
+3, +2, +1, 0	อาจจะใช่ (possible)
< 0	ไม่น่าใช่ (unlikely)

เป็นที่น่าสังเกตว่า วิธีการให้คะแนนด้วย algorithm นี้ แม้ว่าจะเป็นการตอบคำถาม รวมถึง 56 ข้อ แต่การให้คะแนนจะกำหนดจากช่วงคะแนน และจากแกน 6 แกนที่เป็นเงื่อนไขหลักของการประเมินความน่าจะเป็นของ ADR

Naranjo algorithm⁵

Algorithm นี้ประกอบด้วยคำถาม 10 ข้อ (ตารางที่ 13) โดยให้คำตอบเป็น “ใช่” “ไม่ใช่” หรือ “ไม่ทราบ” โดยให้คะแนนในแต่ละข้อ แล้วรวมผลคะแนนในแต่ละข้อ เพื่อจัดลำดับความน่าจะเป็นตามผลรวมของคะแนนรวมที่ได้

คะแนน น้อยกว่า 1	ระดับการประเมิน คือ	น่าสงสัย (doubtful)
1-4		อาจจะใช่ (possible)
5-8		น่าจะใช่ (probable)
มากกว่า 8		ใช่แน่ (definite)

เนื่องจากว่า Naranjo algorithm ไม่ได้อธิบายการแปลความของคำถามแต่ละข้อ และเป็นการเขียนไว้ตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1981 ซึ่งในปัจจุบันความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ ADR โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลไกการเกิด ADR มีความเข้าใจเพิ่มมากขึ้น รวมทั้งมีการใช้กันแพร่หลายจากประสบการณ์ของผู้เขียนมีคำแนะนำในการแปลความเพื่อให้ตอบคำถามในแต่ละข้ออย่างเป็นอิสระกัน ดังนี้

ข้อ 1 มีรายงานที่ผ่านมาสรุปถึงปฏิกิริยานี้หรือไม่

การแปลความหมายข้อนี้ เหมือนเป็นแนวทางให้ที่ผู้ประเมินสืบค้นและทบทวนข้อมูลเกี่ยวกับรายงาน ADR ที่ผ่านมาของยาที่สงสัย ซึ่งระดับของรายงานที่ผ่านมา รวมถึงหลักฐาน

เชิงประจักษ์ของ ADR มีหลายระดับ เพื่อนำมาประกอบในการตอบว่า ใช่ หรือ ไม่ใช่ หรือ ไม่ทราบ

ข้อ 2 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดภายหลังจากการได้รับยาที่สงสัยหรือไม่

คำถามข้อนี้ เป็นการตอบคำถามหลังการสร้าง timeline นอกจากนี้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ ระยะเวลาของการเกิด ADR ภายหลังได้รับยาจะทำให้ timeline มีความเป็นเหตุผลในการประเมินว่ายาที่สงสัยทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ด้วย นอกจากนี้หากผู้ป่วยได้รับยาในรูปแบบที่ไม่ใช่ยาฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ ควรพิจารณาถึงรูปแบบยาที่ส่งผลต่อการที่ตัวยาคือเข้าสู่ร่างกายและส่งผลต่อปฏิกิริยาของร่างกายด้วย

ข้อ 3 ปฏิกริยาดังขึ้นเมื่อหยุดยาหรือได้รับยาด้านที่เจาะจงหรือไม่

คำถามข้อนี้ มีประเด็นว่ายาด้านที่เจาะจงครอบคลุมอะไรบ้าง ถ้าคำว่า “specific antagonist” ในความหมายทางเภสัชวิทยา ก็จะเป็นการที่ยาออกฤทธิ์ต้านรีเซปเตอร์ แต่ผู้เขียนคิดว่าน่าจะรวมถึงการรักษา ADR ที่เกิดขึ้นไม่ว่าจะออกฤทธิ์ต้านรีเซปเตอร์หรือไม่ก็ตาม

ข้อ 4 ปฏิกริยาเกิดขึ้นอีกครั้งภายหลังการได้รับอีกครั้งหรือไม่

การประเมินข้อ 4 แสดงว่าต้องมีสถานการณ์ได้ยาที่สงสัยมากกว่า 1 เหตุการณ์ โดยเหตุการณ์ปัจจุบัน คือ เหตุการณ์ที่ทำการประเมินอยู่และใช้ข้อมูลในอดีตมาใช้พิจารณาข้อนี้ แต่ก็นับถึงการแปลความถึงการได้รับยาในอนาคตด้วย (เพื่อนำมาใช้ในการประเมินในปัจจุบัน)

ข้อนี้แตกต่างจากข้อ 9 โดยผู้เขียนมีเทคนิคในการประเมินข้อ 4 คือ ข้อ 4 นั้นเป็นกรณี que ผู้ป่วยเคยมีประวัติหรือข้อมูลในอดีตว่าได้รับยาชนิดเดียวกัน (same drugs) แล้วเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ชนิดเดียวกัน (same reactions) ในขณะที่ข้อ 9 เป็นกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาชนิดเดียวกัน (same drugs) หรือยาที่คล้ายกัน (similar drugs) แล้วเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่คล้ายกัน (similar reactions)

ข้อ 5 มีสาเหตุอื่น ๆ (นอกจากยาที่สงสัย) ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาหรือไม่

ในทางปฏิบัติแนะนำให้ผู้ประเมิน (เภสัชกร) ประเมินร่วมกับแพทย์ในประเด็นเรื่องโรคหรืออาการผิดปกติของผู้ป่วย เนื่องจากแพทย์เป็นบุคลากรที่มีหน้าที่ในการวินิจฉัยโรคสำหรับยาชนิดอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับแล้วมีความสงสัยว่าจะทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ได้หรือไม่ นั้น จากข้อ 2 timeline ร่วมกับข้อ 1 เกี่ยวกับรายงานที่ผ่านมานั้น ก็จะทำให้การประเมินข้อนี้ มีความชัดเจนมากยิ่งขึ้นว่าจะเป็นสาเหตุของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้หรือไม่

ข้อ 6 เมื่อได้รับยาหลอกปฏิกิริยาเกิดขึ้นใหม่หรือไม่

ข้อนี้ในทางปฏิบัติจะตอบเป็นไม่ทราบเสมอ และแสดงให้เห็นว่า Naranjo algorithm มีการไปใช้สำหรับการประเมินในการศึกษาวิจัยในคนที่มีการใช้ยาหลอก

ข้อ 7 มีระดับยาในเลือด (หรือในของเหลวอื่น) ที่ตรวจพบในความเข้มข้นที่เป็นที่ทราบว่าทำให้เกิดพิษหรือไม่

ข้อ 8 ปฏิกริยามีความรุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาด หรือรุนแรงน้อยลงเมื่อลดขนาดยาลงหรือไม่

การประเมินในข้อที่ 7 และ ข้อ 8 เป็นการประเมินในลักษณะของ ADR ที่มีความสัมพันธ์กับความเป็นพิษและ/หรือยาเกินขนาด และขึ้นกับขนาดการใช้ยาของผู้ป่วย

ข้อ 9 ผู้ป่วยมีปฏิกิริยาที่คล้ายคลึงจากยาหรือยาที่คล้ายกันเมื่อมีการสัมผัสที่ผ่านมาหรือไม่

การประเมินข้อ 9 แสดงว่าต้องมีสถานการณ์ที่ผู้ป่วยได้รับยาที่สงสัยหรือยาที่คล้ายกับยาที่สงสัยมากกว่า 1 เหตุการณ์ ข้อนี้แตกต่างจากข้อ 4 โดยมีเทคนิคในการประเมินข้อ 9 คือ ข้อ 9 นั้นเป็นกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาชนิดเดียวกัน (same drugs) หรือยาที่คล้ายกัน (similar drugs) แล้วเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่คล้ายกัน (similar reactions) ในขณะที่ข้อ 4 นั้นเป็นกรณีที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติหรือข้อมูลในอดีตว่าได้รับยาชนิดเดียวกัน (same drugs) แล้วเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ชนิดเดียวกัน (same reactions)

ข้อ 10 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ยืนยันจากหลักฐานที่รวบรวมหรือไม่

ข้อนี้มีการพิจารณาถึงหลักฐานที่รวบรวมว่า มีขอบเขตอะไรบ้าง ตามประสบการณ์ของผู้เขียนน่าจะหมายถึง ข้อมูลที่สนับสนุน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ คือ ผลการตรวจร่างกายและหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และ ข้อมูลที่สนับสนุนว่ายาที่สงสัยทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ คือ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ยืนยันว่าและหรือบ่งถึงว่ายาที่สงสัยทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

เมื่อทำความเข้าใจเกี่ยวกับการแปลความหมายของการประเมินแต่ละข้อแล้ว จะนำไปอธิบายในสถานการณ์ของผู้ป่วยที่ทำการประเมิน โดยประเด็นสำคัญคือควรรวบรวมข้อมูลต่าง ๆ ของผู้ป่วยให้ได้มากที่สุด และตอบคำถามจากคำถาม 10 ข้อข้างต้น โดยที่สามารถอธิบายถึงเหตุผลในการให้คะแนนว่า ใช่ ไม่ใช่ หรือ ไม่ทราบ ด้วยหลักการที่เป็นเหตุเป็นผลในแต่ละข้ออย่างเป็นอิสระกัน

ตารางที่ 13 Naranjo algorithm (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5 โดยได้รับอนุญาต)

	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนนที่ให้
1. มีรายงานที่ผ่านมาสรุปลถึงปฏิกิริยานี้หรือไม่	+1	0	0	
2. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดหลังจากการได้รับยาที่สงสัยหรือไม่	+2	-1	0	
3. ปฏิกิริยาดีขึ้นเมื่อหยุดยาหรือได้รับยาด้านที่เจาะจงหรือไม่	+1	0	0	
4. ปฏิกิริยาเกิดขึ้นอีกครั้งหลังจากได้รับอีกครั้งหรือไม่	+2	-1	0	
5. มีสาเหตุอื่น ๆ (นอกจากยาที่สงสัย) ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาหรือไม่	-1	+2	0	
6. เมื่อได้รับยาหลอกปฏิกิริยาเกิดขึ้นใหม่หรือไม่	-1	+1	0	
7. มีระดับยาในเลือด (หรือในของเหลวอื่น) ที่ตรวจพบในความเข้มข้นที่เป็นที่ทราบว่าทำให้เกิดพิษหรือไม่	+1	0	0	
8. ปฏิกิริยามีความรุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาด หรือรุนแรงน้อยลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	
9. ผู้ป่วยมีปฏิกิริยาที่คล้ายคลึงจากยาหรือยาที่คล้ายกันเมื่อมีการสัมผัสที่ผ่านมาหรือไม่	+1	0	0	
10. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ยืนยันจากหลักฐานที่รวบรวมหรือไม่	+1	0	0	

Jone algorithm^{6, 7}

องค์การอาหารและยา ของประเทศสหรัฐอเมริกา มีการใช้ algorithm ในการประเมิน ADR โดยกำหนดเป็นลักษณะแผนภูมิ ที่ตอบคำถามว่า “ใช่” หรือ “ไม่ใช่” ในคำถามต่อเนื่องกัน 6 ข้อ และหากว่าการตอบคำถามว่า “ไม่ใช่” จะได้ผลสรุปความสัมพันธ์ระหว่างยาที่ประเมิน และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เป็นระดับต่าง ๆ ดังนี้

1. เหตุการณ์มีความสมเหตุสมผลในระยะเวลาในการใช้ยาหรือไม่
 หากตอบว่า “ ไม่ใช่” สรุปว่า ความสัมพันธ์เป็น “ห่างไกล (remote)”
 หากตอบว่า “ใช่” ให้ตอบข้อ 2
2. มีข้อมูลการหยุดยา (de-challenge) ของยาหรือไม่
 หากตอบว่า “ไม่ใช่” สรุปว่า ความสัมพันธ์เป็น “อาจจะใช่ (possible)”
 หากตอบว่า “ใช่” ให้ตอบข้อ 3
3. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์สามารถเกิดขึ้นโดยขึ้นกับการหยุดยาหยุดยาหรือไม่
 หากตอบว่า “ไม่ใช่” สรุปว่า ความสัมพันธ์เป็น “อาจจะใช่ (possible)”
 หากตอบว่า “ใช่” ให้ตอบข้อ 4
4. มีการให้ยาซ้ำใหม่ (re-challenge) หรือไม่
 หากตอบว่า “ไม่ใช่” ให้ตอบคำถามดังนี้
 - 4.1 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นจากเงื่อนไขทางคลินิกที่มีอยู่หรือไม่
 หากตอบว่า “ไม่ใช่” สรุปว่า ความสัมพันธ์เป็น “น่าจะใช่ (probable)”
 หากตอบว่า “ใช่” สรุปว่า ความสัมพันธ์เป็น “อาจจะใช่ (possible)”
 หากตอบว่า “ใช่” ในข้อ 4 ให้ตอบข้อ 5
5. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นซ้ำภายหลัง re-challenge หรือไม่
 หากตอบว่า “ไม่ใช่” สรุปว่า ความสัมพันธ์เป็น “อาจจะใช่ (possible)”
 หากตอบว่า “ใช่” สรุปว่า ความสัมพันธ์เป็น “น่าจะใช่สูง (highly probable)”

Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)^{8, 9}

Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) เป็นเครื่องมือที่กำหนดเป็นตารางให้คะแนน โดยกำหนดคำถามไว้ 7 ข้อ โดยนำไปใช้ประเมินอาการผื่นผื่นของตับจากยา (drug-induced liver injury; DILI)

ลักษณะของเกณฑ์ในการประเมิน ADR ด้วย RUCAM ประกอบด้วยเกณฑ์ 7 ข้อ ได้แก่

1. เวลาของการเริ่มอาการ ระยะเวลาภายหลังเริ่มและหยุดยา
2. การดำเนินของความผิดปกติภายหลังหยุดยา
3. ปัจจัยเสี่ยง ประกอบด้วย การดื่ม ethanol, การตั้งครรภ์ และช่วงอายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี
4. ยาอื่น ๆ ที่ได้รับ
5. สาเหตุอื่น ๆ
6. ข้อมูลที่ผ่านมายาที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อดับ
7. การตอบสนองภายหลังจากการได้รับยาซ้ำ

โดยที่คะแนนในแต่ละข้อจะมีการให้คะแนนโดยขึ้นประเภทของความผิดปกติของตับจากยา แบ่งเป็นชนิด hepato-cellular และ cholestatic และ/หรือ mixed และแต่ละข้อจะมีการกำหนดลักษณะเกณฑ์การให้คะแนนที่ชัดเจนมากกว่า Naranjo algorithm ด้วย

ผลรวมของคะแนนที่ได้จะกำหนดเป็นระดับความน่าจะเป็น ดังนี้

ระดับ	น่าจะใช่มากที่สุด (highly probable)	มีผลรวมคะแนน มากกว่า 8
	น่าจะใช่ (probable)	คะแนนระหว่าง 6-8
	อาจจะใช่ (possible)	คะแนนระหว่าง 3-5
	ไม่น่าใช่ (unlikely)	คะแนนระหว่าง 1-2
	ไม่ใช่ (exclude)	คะแนนน้อยกว่า 1

Thai algorithm และการพัฒนา algorithm ต่าง ๆ

เครื่องมือในการประเมิน ADR ที่มีการใช้ในประเทศไทย ได้นำเอาวิธีการจากเครื่องมือในต่างประเทศมาใช้ มีการสำรวจในปี พ.ศ. 2543 พบว่า Naranjo algorithm เป็นเครื่องมือที่ใช้กันมากที่สุด ต่อมา มีการประชุมกลุ่มผู้เชี่ยวชาญที่ทำงานประเมินและติดตาม ADR เพื่อจัดทำ algorithm อื่น ๆ ที่ทดแทน และมีการปรับเปลี่ยน Naranjo algorithm เนื่องจากยังไม่มีแปลภาษาไทย และ Naranjo algorithm ยังมีความไม่สมบูรณ์บางประเด็นจากข้อที่มียาหลอก (placebo) ซึ่งในความเป็นจริงในการประเมิน ADR ในทางปฏิบัติจะไม่สามารถตอบคำถามข้อนี้ได้ ทำให้ตอบว่าไม่ทราบทุกครั้ง ในช่วงปี พ.ศ. 2545-2548 ได้มีการวิจัยเรื่อง “Evaluation of ADR proposed by Thai FDA” เพื่อศึกษาความแม่นยำและความเที่ยงเบื้องต้น ของเครื่องมือที่มีพัฒนาขึ้นมาใหม่ ซึ่งดำเนินการหลักโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และเป็นที่มาของ Thai algorithm โดยตารางที่ 14 สรุปกิจกรรมและผลลัพธ์สำคัญของการพัฒนา Thai algorithm และต่อมาจึงได้มีการประเมินการใช้ Thai algorithm สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ในปี พ.ศ. 2559 ภายหลังจากได้มีการใช้ไปแล้ว^{10, 11, 12, 13}

ลักษณะของ Thai algorithm ซึ่งมีการพัฒนามาจากการวิจัยของ รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิง เฉลิมศรี ภูมิมางกูร¹⁴ เป็นตารางที่มีคำถาม 7 ข้อและให้คำตอบเป็น Y (ใช่) หรือ U (ไม่ใช่ หรือ ไม่ทราบ) เมื่อตอบคำถามในแต่ละข้อแล้วจะมีการประเมินคำตอบ โดยกำหนดความน่าจะเป็นให้สอดคล้องกับความน่าจะเป็นที่กำหนดไว้โดยเปรียบเทียบกับตารางที่กำหนดขึ้น (ตารางที่ 15) 4 ระดับ ได้แก่ ใช้น่าจะใช่ อาจจะใช่ และไม่น่าจะใช่

แม้ว่าจะมีพัฒนา Thai algorithm เป็นภาษาไทยแล้ว รวมทั้งมีการพัฒนาโปรแกรมเพื่อช่วยให้มีการใช้งานได้ง่ายขึ้นก็ตาม¹⁴ แต่ก็เหมือนจะเป็นเครื่องมือที่ยังไม่สามารถเป็นมาตรฐานการใช้ในประเทศไทยได้ น่าจะเป็นเพราะว่าการประเมิน ADR ไม่สามารถมีวิธีการหนึ่งวิธีการใดที่เป็นมาตรฐานและเป็นที่ยอมรับได้ในระดับสากล ซึ่งสอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่ผ่านมา¹⁵ อย่างไรก็ตามในวงการวิชาการของโอสถกรรมานูบาลก็ยังมีพัฒนาเครื่องมือในการประเมิน ADR อยู่สม่ำเสมอ ตัวอย่างที่น่าสนใจเป็นการพัฒนา Naranjo algorithm สำหรับประเมิน ADR ที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างยา¹⁶ และการปรับ

เปลี่ยน Naranjo algorithm เป็น MODified NARanjo Causality Scale for ICSRs (MONARCSI) สำหรับการประเมินรายงานผู้ป่วยจากระบบการรายงานสมัครใจ^{17, 18}

ตารางที่ 14 การพัฒนา Thai algorithm

ปี พ.ศ.	กิจกรรม	ผลลัพธ์
• 2543	สำรวจ algorithms ที่ใช้มากสำหรับประเทศไทย	Naranjo algorithm ใช้กันมากที่สุด
• 2544	ประชุมกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ เพื่อจัดทำ alternative algorithm และ modified Naranjo algorithm	ได้ ADR algorithm proposed by Thai FDA และ modified Naranjo algorithm
• 2545-2548	ศึกษาวิจัยเรื่อง “Evaluation of ADR proposed by Thai FDA”	การศึกษาเบื้องต้นพบความแม่นยำ และความเที่ยงดี แต่ขาดความคุ้นเคยสำหรับกลุ่มเภสัชกรตัวอย่างที่ศึกษาเกี่ยวกับการยอมรับ
• 2550	การนำเสนอผลการศึกษาและพัฒนา Thai algorithm ในที่ประชุมนานาชาติ	การเผยแพร่และตีพิมพ์บทความวารสารระดับนานาชาติ
• 2550-2551	จัดทำคู่มือการใช้ Thai algorithm	การเผยแพร่คู่มือการใช้ Thai algorithm
• 2559	การวิจัย การประเมินการใช้ Thai algorithm สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	Thai algorithm และ Naranjo algorithm มีค่าความไวและความจำเพาะในการประเมินรายงาน ADR จากงานประจำใกล้เคียงกัน เมื่อใช้เกณฑ์องค์การอนามัยโลกเป็นเครื่องมือเทียบมาตรฐาน และผู้ประเมินส่วนใหญ่ยอมรับที่จะใช้เครื่องมือ Thai algorithm โดยมีข้อเสนอแนะให้พัฒนาโปรแกรมสำเร็จรูปเพื่อความสะดวกในการใช้งาน

ตารางที่ 15 การประเมิน ADR ด้วย Thai algorithm (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 13 โดยได้รับอนุญาต)

ข้อคำถาม	คำตอบ	เกณฑ์การประเมิน			
		ใช่แน่	น่าจะใช่	อาจจะใช่	ไม่น่าจะใช่
1. มีอาการหรือผลการตรวจอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้ที่ยืนยันว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 1.1 มีประวัติของอาการ * 1.2 อาการแสดงทางคลินิก 1.3 มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ		Y Y Y	Y Y	Y Y Y	Y Y
2. ได้รับยาที่สงสัยก่อนเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์		Y Y Y	Y Y	Y Y Y	Y U
3. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดีขึ้น 3.1 หยุดยาที่สงสัย หรือ 3.2 ลดขนาดของยาที่สงสัย หรือ 3.3 ให้ยารักษาที่เฉพาะเจาะจง (specific antagonist)		Y U Y	Y U	U U U	U Y/U
4. ไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นอกจากยาที่สงสัย		Y Y Y	Y Y	Y U U	U Y/U
5. เคยมีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สงสัยมาก่อน		Y Y U	Y/U Y	U Y U	U Y/U
6. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เกิดขึ้นในลักษณะกรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้ 6.1 เกิดจากยาที่สงสัย โดย 1) เจตนา ให้ยาซ้ำ หรือ 2) ไม่เจตนาให้ยาซ้ำ 6.2 เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (ภายใน.....นาที่) หลังจากการได้รับยาที่สงสัยเพียงชนิดเดียว 6.3 เกิดขึ้น ณ ตำแหน่งที่รับยา		Y Y Y	U U	U U U	U Y/U
7. มีประวัติอาการที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน เมื่อได้รับยากลุ่มเดียวกับยาที่สงสัย		Y/U Y/U Y/U	Y/U Y/U	Y/U Y/U Y	U Y/U

* ประวัติของอาการ หมายถึง อาการแสดงทางคลินิกที่เกิดขึ้นก่อนมาพบแพทย์ จากคำบอกเล่าของผู้ป่วย

Y = ใช่, U = ไม่ใช่ หรือ ไม่ทราบ

ตัวอย่างกรณีศึกษาการใช้ Naranjo algorithm สำหรับการประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

แม้ว่าจะมี algorithm หลายชนิด ดังที่กล่าวมาแล้ว Naranjo algorithm เหมือนเป็นเครื่องมือสำหรับการประเมิน ADR ที่เป็นที่รู้จักและใช้กันมากในประเทศไทย ทั้งนี้ algorithm ชนิดนี้ได้เผยแพร่ตีพิมพ์มาตั้งแต่ ค.ศ. 1980 (พ.ศ. 2523) เพื่ออธิบายการให้คะแนนในแต่ละข้อ โดยเฉพาะข้อที่อาจจะมีความสับสนในการตีความและการให้คะแนน จึงยกตัวอย่างกรณีศึกษาผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาที่แตกต่างกัน ดังนี้

• กรณีศึกษาที่ 1

หญิงไทยใส่อายุ 20 ปี อาชีพ นักศึกษา มาโรงพยาบาลวันที่ 17 กันยายน พ.ศ. 2567 เวลา 13.30 น.

CC: ผื่นลมพิษขึ้นบริเวณลำตัวและใบหน้ามา 1 ชั่วโมง

HPI: 1 วัน PTA: ผู้ป่วยมีอาการไข้ ระบายคอ ไม่มีน้ำมูก ไม่ไอ คัดจมูกเล็กน้อย จึงไปร้านยาเพื่อซื้อยา amoxicillin 500 มิลลิกรัม และ paracetamol 500 มิลลิกรัม รับประทาน amoxicillin 1 แคปซูล ตอนเย็น เวลาประมาณ 19.00 น. และ ตอนเช้าวันนี้ เวลา 9.00 น. อีกครั้ง ส่วน paracetamol ไม่ได้รับประทาน เพราะไม่มีไข้ ต่อมาเกิดผื่นลมพิษตามลำตัวก่อน หลังจากนั้นผื่นกระจายมาที่ใบหน้า เริ่มมีอาการวันนี้ เวลาประมาณ 10.00 น. จึงรีบมาที่โรงพยาบาล

PMH: ไม่มีประวัติโรคประจำตัว

Medication History: ไม่มียาที่ใช้ประจำ ไม่ได้ใช้อาหารเสริม และสมุนไพรอื่น ๆ

FH: ไม่มีใครในครอบครัวมีอาการป่วยเหมือนผู้ป่วย

SH: ไม่สูบบุหรี่ ดื่มเหล้าเป็นครั้งคราวเวลาไปเที่ยวกับเพื่อน

History of drug allergy: ประวัติแพ้ amoxicillin แบบลมพิษ (จากบัตรแพ้ยาที่ญาติผู้ป่วยนำมาโรงพยาบาลภายหลัง)

PE: GA: หญิงไทย สมวัย รูปร่างดี ดูอ่อนเพลีย ไม่บวม ไม่ซีด ตาไม่เหลือง น้ำหนัก 45 กิโลกรัม ส่วนสูง 150 เซนติเมตร

VS: อุณหภูมิ 37.9 °C อัตราการหายใจ 24 ครั้ง/นาที อัตราการเต้นของหัวใจ 85 ครั้ง/นาที ความดันเลือด 110/70 mmHg

HEENT: บวมบริเวณผิวหนังรอบตาทั้งสองข้าง และริมฝีปาก pharynx and tonsil are not injected

Lungs: decreased BS both lungs

Heart: Normal S1,S2, no murmur

Abd: Soft, NTND

Skin: Urticarial rash on the trunks and face

Ext: WNL

Problem list: 1) Amoxicillin induced urticarial rash

2) URI?

Management 1. Chlorpheniramine inj. (10) IV stat

2. AtaraxR tab. 1x3 pc

3. Prednisolone tab. (5) 2x2 for 5 days

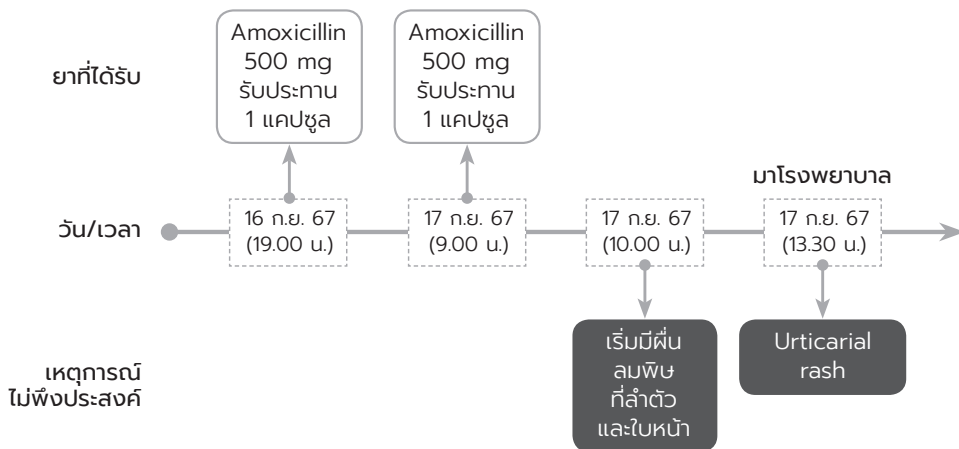
Investigation -CBC, U/A - Consult pharmacist for evaluation of possible drug allergy

อภิปรายการประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กรณีศึกษาที่ 1

การบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีหลักการและแนวทางตามที่ได้กล่าวไปแล้วในบทที่ 5 โดยขั้นตอนในการประเมินประกอบด้วย การรวบรวมทั้ง subjective และ objective data เพื่อให้ได้ข้อมูลมากที่สุดเท่าที่จะได้ เพื่อให้มีความถูกต้องในการประเมิน

เมื่อรวบรวมข้อมูลจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยแล้ว ขณะเดียวกันก็ควรรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจร่างกาย หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพร้อมกันไปด้วย ก่อนการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา แนะนำให้เขียนลำดับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และยาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยเขียนเป็นลักษณะของ timeline ซึ่งจะช่วยให้เห็นภาพของลำดับเหตุการณ์และเวลา ดังรูปที่ 8 โดยหากเป็น ADR การพิจารณาลำดับแรกจะคำนึงถึงว่าการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จะต้องเกิดภายหลังจากการที่ยาได้เข้าสู่ร่างกายของผู้ป่วย

ภายหลังจากเภสัชกรรับแจ้งแล้ว จึงไปประเมิน ADR ของผู้ป่วยในเวลา 14.30 น. และต่อมาได้สรุปการประเมินอีกครั้งเวลา 20.00 น. เมื่อแพทย์ให้ผู้ป่วยกลับบ้าน



รูปที่ 8 timeline แสดงความสัมพันธ์ระหว่างยาที่ได้รับ และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ กรณีศึกษาที่ 1

เมื่อสร้าง timeline แล้ว จึงนำ subjective และ objective data ที่รวบรวมได้นำมาประเมินความน่าจะเป็นระหว่างยาที่สงสัยและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยควรระบุวันและเวลา รวมถึง ชื่อ-นามสกุล เกสซ์กรผู้ประเมินด้วย การตอบคำถามของ Naranjo algorithm เป็นการให้คะแนนในแต่ละข้อ โดยมีเหตุผลต่าง ๆ ในแต่ละข้อ ดังนี้

ข้อ 1 มีรายงานที่ผ่านมาสรุปลงถึงปฏิกิริยานี้หรือไม่ แปลความจากกรณีศึกษาที่ว่า amoxicillin มีรายงานว่าทำให้เกิด urticarial rash หรือไม่ เมื่อสืบค้นจากหลักฐานวิชาการพบว่ามีรายงานดังกล่าว จึงตอบว่า “ใช่” และได้คะแนน “+1”

ข้อ 2 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดภายหลังจากการได้รับยาที่สงสัยหรือไม่ แปลความจากกรณีศึกษาที่ว่า urticarial rash เกิดภายหลังจากการได้รับ amoxicillin หรือไม่ เมื่อพิจารณาจาก timeline ในรูปที่ 8 จึงตอบว่า “ใช่” และได้คะแนน “+2”

ข้อ 3 ปฏิกิริยาดีขึ้นเมื่อหยุดยาหรือได้รับยาด้านที่เจาะจงหรือไม่ แปลความจากกรณีศึกษาที่ว่า เมื่อมีการหยุดยา amoxicillin หรือ ไม่ได้รับยานี้ต่อเนื่องจากยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของ urticarial rash หรือ ได้รับยาด้านที่เจาะจง สำหรับรักษา urticarial rash เมื่อพิจารณาข้อมูลจากกรณีศึกษาไม่ทราบข้อมูลว่า urticarial rash ของผู้ป่วย ณ เวลาที่ประเมิน ณ เวลา 14.30 น. ดีขึ้นหรือไม่ ในข้อนี้ จึงตอบว่า “ไม่ทราบ” และได้คะแนน “0” แต่หากว่า เกสซ์กรได้ติดตามผู้ป่วยภายหลังจากที่แพทย์ให้การรักษาด้วยยาต่าง ๆ แล้ว และ

เมื่อแพทย์ให้กลับบ้านได้ในเวลา 20.00 น. โดยติดตามผู้ป่วย พบว่า ผื่นลมพิษจางลง แสดงถึงอาการของผู้ป่วยดีขึ้น เมื่อพิจารณาข้อมูล เวลาที่ประเมิน ณ เวลา 20.00 น. จึงตอบว่า “ใช่” และได้คะแนน “+1”

ดังนั้น การประเมินหรือการให้คะแนนในข้อนี้จึงขึ้นกับว่า ขณะที่เภสัชกรทำการประเมินนั้น อาการแพ้ยามีการเปลี่ยนแปลงอย่างไร ถ้าประเมินในขณะที่ยังไม่เห็นอาการว่าดีขึ้นหลังหยุดยา จะได้ 0 แต่หากดีขึ้นแล้ว จะได้ 1 คะแนน

ข้อ 4 ปฏิกริยาเกิดขึ้นอีกครั้งหลังจากการได้รับอีกครั้งหรือไม่ แผลความจากกรณีศึกษาเห็นว่า เมื่อมีข้อมูลว่าผู้ป่วยได้รับยา amoxicillin แล้วทำให้เกิด urticarial rash ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้เป็นข้อมูลจากประวัติแพ้ยา จากกรณีศึกษาจึงตอบว่า “ใช่” และได้คะแนน “+2”

ข้อ 5 มีสาเหตุอื่น ๆ (นอกจากยาที่สงสัย) ที่ทำให้เกิดปฏิกริยาหรือไม่ แผลความจากกรณีศึกษาเห็นว่า การเกิด urticarial rash ของผู้ป่วยรายนี้มีสาเหตุอื่น ๆ นอกจากยา amoxicillin ที่ทำให้เกิดหรือไม่ จากข้อมูลของผู้ป่วยรายนี้ ผู้ป่วยได้รับยา paracetamol แต่ไม่ได้รับประทาน ส่วนโรคหรือสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้เกิด urticarial rash ไม่มี จึงตอบว่า “ไม่ใช่” และได้คะแนน “+2”

ข้อ 6 เมื่อได้รับยาหลอกปฏิกริยาเกิดขึ้นใหม่หรือไม่ แผลความจากกรณีศึกษาเห็นว่า เมื่อได้รับยาหลอก แล้วผู้ป่วยเกิด urticarial rash หรือไม่ จึงตอบว่า “ไม่ทราบ” และได้คะแนน “0”

ข้อสังเกตของการประเมินในข้อ 6 เหมือนในการปฏิบัติงานประเมินผู้ป่วย จะไม่มีการให้ผู้ป่วยได้รับยาหลอก จึงทำให้การตอบคำถามนี้ จึงไม่ทราบ

ข้อ 7 มีระดับยาในเลือด (หรือในของเหลวอื่น) ที่ตรวจพบในความเข้มข้นที่เป็นที่ทราบว่าทำให้เกิดพิษหรือไม่ แผลความจากกรณีศึกษาเห็นว่า ไม่มีข้อมูลของระดับยา amoxicillin ในเลือด (หรือในของเหลวอื่น) ที่ตรวจพบในความเข้มข้นที่เป็นที่ทราบว่าทำให้เกิดพิษ จึงตอบว่า “ไม่ทราบ” และได้คะแนน “0”

ข้อสังเกตของการประเมินในข้อ 7 เหมือนจะต้องมีการตรวจวัดระดับในเลือดหรือในของเหลวอื่น และการลักษณะของการเกิดปฏิกริยานี้จะอธิบายในลักษณะของความ เป็นพิษจากยา หรือระดับยาที่สูงเกินกว่าระดับในการรักษา ซึ่งจะเป็นลักษณะอาการไม่พึง ประสงค์จากการใช้ยาที่ขึ้นกับระดับยาในเลือด

ข้อ 8 ปฏิบัติการมีความรุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาด หรือรุนแรงน้อยลงเมื่อลดขนาดยา ลงหรือไม่ แปลความจากกรณีศึกษาเห็นว่า ไม่มีข้อมูลของความรุนแรงขึ้นหรือน้อยลง เมื่อมีการเพิ่มหรือลดขนาดยา จึงตอบว่า “ไม่ทราบ” และได้คะแนน “0”

ข้อสังเกตของการประเมินในข้อ 7 เหมือนจะเป็นคำถามสำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ขึ้นกับขนาดยา

ข้อ 9 ผู้ป่วยมีปฏิกิริยาที่คล้ายคลึงจากยาหรือยาที่คล้ายกันเมื่อมีการสัมผัสที่ผ่าน มาหรือไม่ แปลความจากกรณีศึกษาเห็นว่า ไม่มีข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับยาที่คล้ายคลึงจาก ยา amoxicillin และ ไม่มีข้อมูลว่าผู้ป่วยมีปฏิกิริยาที่คล้ายกับ urticarial rash with angioedema จึงตอบว่า “ไม่ทราบ” และได้คะแนน “0”

ข้อ 10 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ยืนยันจากหลักฐานที่รวบรวมหรือไม่ แปลความ จากกรณีศึกษาเห็นว่าจากการตรวจพบว่าผู้ป่วย มีอาการบวมบริเวณผิวหนังรอบตาทั้งสองข้าง และริมฝีปาก ตรวจพบผื่นลมพิษบริเวณลำตัวและใบหน้า จึงตอบว่า “ใช่” และได้คะแนน “1”

สรุปการให้คะแนนของการประเมิน urticarial rash จากยา amoxicillin ของ ผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 1 ณ เวลา 14.30 น. วันที่ประเมิน 17 กันยายน พ.ศ. 2567 สรุปได้ดัง ตารางที่ 16 โดยหากว่าประเมิน ณ เวลา 20.00 น. ผลการประเมินจะได้คะแนน “9” อยู่ใน ระดับ “ใช่แน่”

ตารางที่ 16 การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กรณีศึกษาที่ 1

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์: urticarial rash	ยาที่สงสัย: amoxicillin			
วันที่ประเมิน 17 กันยายน พ.ศ. 2567 เวลา 14.30 น.	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนนที่ให้
1. มีรายงานที่ผ่านมาสรุปลงถึงปฏิกิริยานี้หรือไม่	+1	0	0	+1 (ใช่)
2. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดหลังจากการได้รับยาที่สงสัยหรือไม่	+2	-1	0	+2 (ใช่)
3. ปฏิกิริยาดีขึ้นเมื่อหยุดยาหรือไม่รับยาต้านที่เจาะจงหรือไม่	+1	0	0	0 (ไม่ทราบ)
4. ปฏิกิริยาเกิดขึ้นอีกครั้งภายหลังจากการได้รับอีกครั้งหรือไม่	+2	-1	0	+2 (ใช่)
5. มีสาเหตุอื่น ๆ (นอกจากยาที่สงสัย) ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาหรือไม่	-1	+2	0	+2 (ไม่ใช่)
6. เมื่อได้รับยาหลอกปฏิกิริยาเกิดขึ้นใหม่หรือไม่	-1	+2	0	0 (ไม่ทราบ)
7. มีระดับยาในเลือด (หรือในของเหลวอื่น) ที่ตรวจพบในความเข้มข้นที่เป็นที่ทราบว่าทำให้เกิดพิษหรือไม่	+1	0	0	0 (ไม่ทราบ)
8. ปฏิกิริยามีความรุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาด หรือรุนแรงน้อยลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	0 (ไม่ทราบ)
9. ผู้ป่วยมีปฏิกิริยาที่คล้ายคลึงจากยาหรือยาที่คล้ายกันเมื่อมีการสัมผัสที่ผ่านมาหรือไม่	+1	0	0	0 (ไม่ทราบ)
10. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ยืนยันจากหลักฐานที่รวบรวมหรือไม่	+1	0	0	+1 (ใช่)
ผลการรวมคะแนนได้ 8 คะแนน อยู่ในระดับ “probable”				8
หรือ “น่าจะใช่”				
คะแนน มากกว่า 8 จัดเป็น “ใช่แน่” (definite)				
คะแนน 5-8 จัดเป็น “น่าจะใช่” (probable)				
คะแนน 1-4 จัดเป็น “อาจจะใช่” (possible)				
คะแนน น้อยกว่า 1 จัดเป็น “ไม่น่าใช่” (doubtful)				
ผู้ประเมิน ภก. ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ โทร. 02-6448694				

- กรณีศึกษาที่ 2

ผู้ป่วยรายนี้ ข้อมูลเหมือนกับผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 1 ยกเว้น

History of drug allergy: ประวัติแพ้ยา ceftriaxone เป็น urticarial rash จากบัตรแพ้ยาที่ญาติผู้ป่วยนำมาโรงพยาบาลภายหลัง

สำหรับการบริหารทางเภสัชกรรม มีหลักการเช่นเดียวกับที่กล่าวแล้วในกรณีศึกษาที่ 1 และการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีการสร้าง timeline ตามรูปเดียวกับกรณีศึกษาที่ 1 ดังรูปที่ 8 โดยการประเมินด้วย Naranjo algorithm ในเวลา 14.30 น. โดยตอบคำถามแต่ละข้อเช่นเดียวกับกรณีศึกษาที่ 1 แต่การอธิบายการตอบคำถามในข้อ 4 และ ข้อ 9 ดังนี้

ข้อ 4 ปฏิกริยาเกิดขึ้นอีกครั้งหลังจากการได้รับอีกครั้งหรือไม่ แปลความจากกรณีศึกษานี้ว่า เมื่อมีข้อมูลว่าผู้ป่วยได้รับยา amoxicillin แล้วทำให้เกิด urticarial rash จากประวัติแพ้ยาของผู้ป่วยว่า “แพ้ยา ceftriaxone เป็น urticarial rash” ดังนั้นจึงตอบว่า “ไม่ทราบ” และได้คะแนน “0”

ข้อ 9 ผู้ป่วยมีปฏิกริยาที่คล้ายคลึงจากยาหรือยาที่คล้ายกันเมื่อมีการสัมผัสที่ผ่านมาหรือไม่ แปลความจากกรณีศึกษานี้ว่า ผู้ป่วยมีอาการคล้าย urticarial rash จากยา amoxicillin หรือยาที่คล้าย amoxicillin หรือไม่ จากประวัติแพ้ยาผู้ป่วยเป็น urticarial rash (ไม่ใช่ คล้าย urticarial rash) จึงไม่ตรงกับข้อ 9 นี้ ดังนั้น จึงตอบว่า “ไม่ทราบ” และได้คะแนน “0”

สรุปการให้คะแนนของการประเมิน urticarial rash จากยา amoxicillin ของผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 2 ณ เวลา 14.30 น. วันที่ประเมิน 17 กันยายน พ.ศ. 2567 สรุปได้ดังตารางที่ 17

ตารางที่ 17 การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กรณีศึกษาที่ 2

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์: urticarial rash	ยาที่สงสัย: amoxicillin			
วันที่ประเมิน 17 กันยายน พ.ศ. 2567 เวลา 14.30 น.	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนนที่ให้
1. มีรายงานที่ผ่านมาสรุปลงถึงปฏิกิริยานี้หรือไม่	+1	0	0	+1 (ใช่)
2. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดหลังจากการได้รับยาที่สงสัยหรือไม่	+2	-1	0	+2 (ใช่)
3. ปฏิกิริยาดีขึ้นเมื่อหยุดยาหรือไม่รับยาต้านที่เจาะจงหรือไม่	+1	0	0	0 (ไม่ทราบ)
4. ปฏิกิริยาเกิดขึ้นอีกครั้งภายหลังจากการได้รับอีกครั้งหรือไม่	+2	-1	0	0 (ไม่ทราบ)
5. มีสาเหตุอื่น ๆ (นอกจากยาที่สงสัย) ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาหรือไม่	-1	+2	0	+2 (ไม่ใช่)
6. เมื่อได้รับยาหลอกปฏิกิริยาเกิดขึ้นใหม่หรือไม่	-1	+2	0	0 (ไม่ทราบ)
7. มีระดับยาในเลือด (หรือในของเหลวอื่น) ที่ตรวจพบในความเข้มข้นที่เป็นที่ทราบว่าทำให้เกิดพิษหรือไม่	+1	0	0	0 (ไม่ทราบ)
8. ปฏิกิริยามีความรุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาด หรือรุนแรงน้อยลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	0 (ไม่ทราบ)
9. ผู้ป่วยมีปฏิกิริยาที่คล้ายคลึงจากยาหรือยาที่คล้ายกันเมื่อมีการสัมผัสที่ผ่านมาหรือไม่	+1	0	0	0 (ไม่ทราบ)
10. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ยืนยันจากหลักฐานที่รวบรวมหรือไม่	+1	0	0	+1 (ใช่)
ผลการรวมคะแนนได้ 6 คะแนน อยู่ในระดับ “probable”				6
หรือ “น่าจะใช่”				
คะแนน มากกว่า 8 จัดเป็น “ใช่แน่” (definite)				
คะแนน 5-8 จัดเป็น “น่าจะใช่” (probable)				
คะแนน 1-4 จัดเป็น “อาจจะใช่” (possible)				
คะแนน น้อยกว่า 1 จัดเป็น “ไม่น่าใช่” (doubtful)				
ผู้ประเมิน ภก. ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ โทร. 02-6448694				

● กรณีศึกษาที่ 3

ผู้ป่วยรายนี้ ข้อมูลเหมือนกับผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 1 ยกเว้น

History of drug allergy: ประวัติแพ้ยา amoxicillin เป็น maculopapular rash จากบัตรแพ้ยาที่ญาติผู้ป่วยนำมาโรงพยาบาลภายหลัง

สำหรับการบริหารทางเภสัชกรรม มีหลักการเช่นเดียวกับที่กล่าวแล้วในกรณีศึกษาที่ 1 และการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีการสร้าง timeline ตามรูปเดียวกับกรณีศึกษาที่ 1 ดังรูปที่ 8 โดยการประเมินด้วย Naranjo algorithm ในเวลา 14.30 น. โดยตอบคำถามแต่ละข้อเช่นเดียวกับกรณีศึกษาที่ 1 แต่มีการอธิบายการตอบคำถามในข้อ 4 และข้อ 9 ดังนี้

ข้อ 4 ปฏิกริยาเกิดขึ้นอีกครั้งภายหลังจากการได้รับอีกครั้งหรือไม่ แปลความจากกรณีศึกษานี้ว่า เมื่อมีข้อมูลว่าผู้ป่วยได้รับยา amoxicillin แล้วทำให้เกิด urticarial rash จากประวัติแพ้ยาของผู้ป่วยว่า “แพ้ยา amoxicillin เป็น maculopapular rash” ดังนั้น จึงตอบว่า “ไม่ใช่” และได้คะแนน “-1”

ข้อ 9 ผู้ป่วยมีปฏิกิริยาที่คล้ายคลึงจากยาหรือยาที่คล้ายกันเมื่อมีการสัมผัสที่ผ่านมาหรือไม่ แปลความจากกรณีศึกษานี้ว่า ผู้ป่วยมีอาการคล้าย urticarial rash จากยา amoxicillin หรือยาที่คล้าย amoxicillin หรือไม่ จากประวัติแพ้ยาผู้ป่วยเป็น maculopapular rash (แปลว่าคล้าย urticarial rash) จึงตรงกับข้อ 9 นี้ ดังนั้น จึงตอบว่า “ใช่” และได้คะแนน “+1”

สรุปการให้คะแนนของการประเมิน urticarial rash จากยา amoxicillin ของผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 3 ณ เวลา 14.30 น. วันที่ประเมิน 17 กันยายน พ.ศ. 2567 สรุปได้ดังตารางที่ 18

ตารางที่ 18 การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กรณีศึกษาที่ 3

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์: urticarial rash	ยาที่สงสัย: amoxicillin			
วันที่ประเมิน 17 กันยายน พ.ศ. 2567 เวลา 14.30 น.	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนนที่ให้
1. มีรายงานที่ผ่านมาสรุปลงถึงปฏิกิริยานี้หรือไม่	+1	0	0	+1 (ใช่)
2. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดหลังจากการได้รับยาที่สงสัยหรือไม่	+2	-1	0	+2 (ใช่)
3. ปฏิกิริยาดีขึ้นเมื่อหยุดยาหรือไม่รับยาต้านที่เจาะจงหรือไม่	+1	0	0	0 (ไม่ทราบ)
4. ปฏิกิริยาเกิดขึ้นอีกครั้งภายหลังจากการได้รับอีกครั้งหรือไม่	+2	-1	0	-1 (ไม่ใช่)
5. มีสาเหตุอื่น ๆ (นอกจากยาที่สงสัย) ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาหรือไม่	-1	+2	0	+2 (ไม่ใช่)
6. เมื่อได้รับยาหลอกปฏิกิริยาเกิดขึ้นใหม่หรือไม่	-1	+2	0	0 (ไม่ทราบ)
7. มีระดับยาในเลือด (หรือในของเหลวอื่น) ที่ตรวจพบในความเข้มข้นที่เป็นที่ทราบว่าทำให้เกิดพิษหรือไม่	+1	0	0	0 (ไม่ทราบ)
8. ปฏิกิริยามีความรุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาด หรือรุนแรงน้อยลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	0 (ไม่ทราบ)
9. ผู้ป่วยมีปฏิกิริยาที่คล้ายคลึงจากยาหรือยาที่คล้ายกันเมื่อมีการสัมผัสที่ผ่านมาหรือไม่	+1	0	0	+1 (ใช่)
10. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ยืนยันจากหลักฐานที่รวบรวมหรือไม่	+1	0	0	+1 (ใช่)
ผลการรวมคะแนนได้ 6 คะแนน อยู่ในระดับ “probable”				6
หรือ “น่าจะใช่”				
คะแนน มากกว่า 8 จัดเป็น “ใช่แน่” (definite)				
คะแนน 5-8 จัดเป็น “น่าจะใช่” (probable)				
คะแนน 1-4 จัดเป็น “อาจจะใช่” (possible)				
คะแนน น้อยกว่า 1 จัดเป็น “ไม่น่าใช่” (doubtful)				
ผู้ประเมิน ภก. ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ โทร. 02-6448694				

- **กรณีศึกษาที่ 4**

ผู้ป่วยรายนี้ ข้อมูลเหมือนกับผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 1 ยกเว้น

History of drug allergy: ประวัติแพ้ยา ceftriaxone เป็น maculopapular rash จากบัตรแพ้ยาที่ญาติผู้ป่วยนำมาโรงพยาบาลภายหลัง

สำหรับการบริหารทางเภสัชกรรม มีหลักการเช่นเดียวกับที่กล่าวแล้วในกรณีศึกษาที่ 1 และการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีการสร้าง timeline ตามรูปเดียวกับกรณีศึกษาที่ 1 ดังรูปที่ 8 โดยการประเมินด้วย Naranjo algorithm ในเวลา 14.30 น. โดยตอบคำถามแต่ละข้อเช่นเดียวกับกรณีศึกษาที่ 1 แต่มีการอธิบายการตอบคำถามในข้อ 4 และข้อ 9 ดังนี้

ข้อ 4 ปฏิกริยาเกิดขึ้นอีกครั้งหลังจากการได้รับอีกครั้งหรือไม่ แปลความจากกรณีศึกษานี้ว่า เมื่อมีข้อมูลว่าผู้ป่วยได้รับยา amoxicillin แล้วทำให้เกิด urticarial rash จากประวัติแพ้ยาของผู้ป่วยว่า “แพ้ยา ceftriaxone เป็น maculopapular rash” ดังนั้น จึงตอบว่า “ไม่ทราบ” และได้คะแนน “0”

ข้อ 9 ผู้ป่วยมีปฏิกิริยาที่คล้ายคลึงจากยาหรือยาที่คล้ายกันเมื่อมีการสัมผัสที่ผ่านมาหรือไม่ แปลความจากกรณีศึกษานี้ว่า ผู้ป่วยมีอาการคล้าย urticarial rash จากยา amoxicillin หรือยาที่คล้าย amoxicillin หรือไม่ จากประวัติแพ้ยาผู้ป่วยเป็น maculopapular rash (แปลว่าคล้าย urticarial rash) จึงตรงกับข้อ 9 นี้ ดังนั้น จึงตอบว่า “ใช่” และได้คะแนน “+1”

สรุปการให้คะแนนของการประเมิน urticarial rash จากยา amoxicillin ของผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 2 ณ เวลา 14.30 น. วันที่ประเมิน 17 กันยายน พ.ศ. 2567 สรุปได้ดังตารางที่ 19

ตารางที่ 19 การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กรณีศึกษาที่ 4

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์: urticarial rash	ยาที่สงสัย: amoxicillin			
วันที่ประเมิน 17 กันยายน พ.ศ. 2567 เวลา 14.30 น.	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนนที่ให้
1. มีรายงานที่ผ่านมาสรุปลงถึงปฏิกิริยานี้หรือไม่	+1	0	0	+1 (ใช่)
2. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดหลังจากการได้รับยาที่สงสัยหรือไม่	+2	-1	0	+2 (ใช่)
3. ปฏิกิริยาดีขึ้นเมื่อหยุดยาหรือไม่รับยาต้านที่เจาะจงหรือไม่	+1	0	0	0 (ไม่ทราบ)
4. ปฏิกิริยาเกิดขึ้นอีกครั้งภายหลังจากการได้รับอีกครั้งหรือไม่	+2	-1	0	0 (ไม่ทราบ)
5. มีสาเหตุอื่น ๆ (นอกจากยาที่สงสัย) ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาหรือไม่	-1	+2	0	+2 (ไม่ใช่)
6. เมื่อได้รับยาหลอกปฏิกิริยาเกิดขึ้นใหม่หรือไม่	-1	+2	0	0 (ไม่ทราบ)
7. มีระดับยาในเลือด (หรือในของเหลวอื่น) ที่ตรวจพบในความเข้มข้นที่เป็นที่ทราบว่าทำให้เกิดพิษหรือไม่	+1	0	0	0 (ไม่ทราบ)
8. ปฏิกิริยามีความรุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาด หรือรุนแรงน้อยลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	0 (ไม่ทราบ)
9. ผู้ป่วยมีปฏิกิริยาที่คล้ายคลึงจากยาหรือยาที่คล้ายกันเมื่อมีการสัมผัสที่ผ่านมาหรือไม่	+1	0	0	+1 (ใช่)
10. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ยืนยันจากหลักฐานที่รวบรวมหรือไม่	+1	0	0	+1 (ใช่)
ผลการรวมคะแนนได้ 7 คะแนน อยู่ในระดับ “probable”				7
หรือ “น่าจะใช่”				
คะแนน มากกว่า 8 จัดเป็น “ใช่แน่” (definite)				
คะแนน 5-8 จัดเป็น “น่าจะใช่” (probable)				
คะแนน 1-4 จัดเป็น “อาจจะใช่” (possible)				
คะแนน น้อยกว่า 1 จัดเป็น “ไม่น่าใช่” (doubtful)				
ผู้ประเมิน ภก. ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ โทร. 02-6448694				

กรณีศึกษาทั้ง 4 กรณีข้างต้น มีความแตกต่างกันเฉพาะข้อมูลประวัติการแพ้ยาเท่านั้น เพื่ออธิบายให้เห็นถึงความแตกต่างสำหรับการตอบถามในข้อ 4 และ ข้อ 9 โดยอาศัยข้อมูลประวัติการแพ้ยาที่เชื่อถือได้ ตารางที่ 20 สรุปถึงการความแตกต่างของข้อมูลสำคัญของผู้ป่วย และการประเมินด้วย Naranjo algorithm

ตารางที่ 20 สรุปความแตกต่างการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ข้อ 4 และ ข้อ 9 จากกรณีศึกษา 4 กรณีศึกษา

ข้อมูลสำคัญของผู้ป่วย	กรณีศึกษาที่ 1	กรณีศึกษาที่ 2	กรณีศึกษาที่ 3	กรณีศึกษาที่ 4
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	urticarial rash	urticarial rash	urticarial rash	urticarial rash
ยาที่สงสัย	amoxicillin	amoxicillin	amoxicillin	amoxicillin
ประวัติการแพ้ยา	ลมพิษจาก	ลมพิษจาก	maculopapular	maculopapular
(ที่เชื่อถือได้)	amoxicillin	ceftriaxone	rash จาก amoxicillin	rash จาก ceftriaxone
	การประเมินและผลการประเมิน			
	ตารางที่ 16	ตารางที่ 17	ตารางที่ 18	ตารางที่ 19
ข้อ 4. ปฏิกิริยาเกิดขึ้นอีกครั้งภายหลังจากการได้รับอีกครั้งหรือไม่?	+2 (ใช่)	0 (ไม่ทราบ)	-1 (ไม่ใช่)	0 (ไม่ทราบ)
ข้อ 9. ผู้ป่วยมีปฏิกิริยาที่คล้ายคลึงจากยาหรือยาที่คล้ายกันเมื่อมีการสัมผัสที่ผ่านมาหรือไม่?	0 (ไม่ทราบ)	0 (ไม่ทราบ)	+1 (ใช่)	+1 (ใช่)
สรุปคะแนน และ ผลประเมิน	คะแนนรวม 8 ประเมินว่า “น่าจะใช่”	คะแนนรวม 6 ประเมินว่า “น่าจะใช่”	คะแนนรวม 6 ประเมินว่า “น่าจะใช่”	คะแนนรวม 7 ประเมินว่า “น่าจะใช่”

ข้อสังเกต ในการประเมินด้วย Naranjo algorithm สำหรับข้อ 4 นั้น เหตุการณ์ปัจจุบัน เป็นการประเมินว่าผู้ป่วยเกิด urticaria rash จากยา amoxicillin การใช้ข้อมูลจากประวัติ แพ้ยา เป็นอดีต ซึ่งกรณีศึกษาที่ 1 ทราบว่าได้รับ amoxicillin แล้วเกิดผื่นลมพิษ และกรณีศึกษาที่ 3 ได้รับ amoxicillin แล้วเกิด maculopapular rash การพิจารณาคำตอบ จึงตอบว่า “ใช่” และ “ไม่ใช่” ตามลำดับ (แต่มีความเป็นไปได้ว่า หากผู้ป่วยเคยได้รับยา amoxicillin แล้วไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดปฏิกิริยาการแพ้) นอกจากนี้ หากว่าผู้ป่วยจะได้รับยา amoxicillin ในครั้งต่อไปในอนาคต ก็อาจจะนำผลที่เกิดขึ้นภายหลังการได้รับยาในอนาคต มาใช้ประเมินในปัจจุบันนี้ได้ด้วย เนื่องจากตามเกณฑ์ที่แปลความหมายจากข้อ 4 Naranjo algorithm ไม่ได้ระบุถึงว่าเป็นการใช้ข้อมูลอดีตหรืออนาคต แต่ในทางปฏิบัติแล้ว เมื่อผู้ป่วยสงสัยว่าเกิดการแพ้ยา amoxicillin แล้ว จะมีการหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้หรือยาที่คล้ายกับ amoxicillin

สำหรับข้อ 9 เป็นการพิจารณาว่า การเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่คล้ายกันจากยาชนิดเดียวกันหรือยาค่อยๆคล้ายกันหรือไม่นั้น Naranjo algorithm ไม่ได้อธิบายความหมายของปฏิกิริยาค่อยๆคล้ายคืออะไร ในความเห็นของผู้เขียน น่าจะเป็นปฏิกิริยาการแพ้ยาหรือ ADR ที่มีกลไกการเกิดการกระตุ้นผ่านระบบภูมิคุ้มกันจากยาค่อยๆคล้ายคลึงกันได้ ซึ่งก็ไม่ทราบว่าลงลึกระดับใด แต่เนื่องจาก Naranjo algorithm ตีพิมพ์ใน ปี ค.ศ. 1980 ซึ่งความรู้เกี่ยวกับกลไกการแพ้ยายังไม่ทราบมากเท่ากับปัจจุบัน นอกจากนี้ยาที่คล้ายกัน นั้นก็ไม่มี การอธิบายจาก Naranjo algorithm โดยความเห็นของผู้เขียน ควรเป็นยาที่มีกลไกการเกิดการแพ้ยาหรือ ADR ที่มีความสัมพันธ์กับโครงสร้างทางเคมี หรือ cross reaction จากการแปลความลักษณะปฏิกิริยาค่อยๆคล้าย และยาที่คล้ายนี้ จึงเป็นการอธิบายด้วยหลักการทางวิทยาศาสตร์ถึงความเป็นเหตุเป็นผลในเชิงกลไกของการแพ้ยาหรือ ADR ซึ่งจะช่วยให้การประเมินการแพ้ยาและหรือ ADR นั้น มีความแม่นยำ และถูกต้อง

บทสรุป

การประเมิน ADR มีความสำคัญเนื่องจากส่งผลต่อการจัดการดูแลผู้ป่วย และเป็นข้อมูลสำหรับการอ้างอิงของความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และยาที่สงสัย การประเมินอาศัยหลักพื้นฐานของข้อมูลเชิงประจักษ์ และความถูกต้องความน่าเชื่อถือของ

ข้อมูลผู้ป่วย การประเมินความสัมพันธ์ดังกล่าวด้วยเครื่องมือเป็นวิธีคิดวิเคราะห์อาศัยหลักของเหตุและผล ซึ่งเครื่องมือที่ใช้มีลักษณะหรือรูปแบบที่แตกต่างกัน ผลการประเมินดังกล่าวในผู้ป่วยจะเป็นองค์ประกอบของการจัดการดูแลผู้ป่วย โดยสรุปลักษณะสำคัญของแต่ละเครื่องมือ รวมถึงวิธี Bayesian ซึ่งใช้วิธีการคำนวณความน่าจะเป็นเกี่ยวกับโอกาสของการเกิด ADR ในผู้ป่วยรายนั้น ๆ ร่วมกับข้อมูลเชิงประจักษ์เกี่ยวกับ ADR ที่มีการตีพิมพ์เผยแพร่ แสดงได้ดังตารางที่ 21

ตารางที่ 21 สรุปวิธีการและเครื่องมือต่าง ๆ สำหรับการประเมิน ADR

วิธีการและเครื่องมือสำหรับการประเมิน ADR	ลักษณะสำคัญ
• Global introspection หรือ Clinical judgement	ไม่มีโครงสร้างคำถามที่ชัดเจน อาศัยประสบการณ์ของผู้ประเมิน
• เครื่องมือตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก	เป็นเกณฑ์ที่กำหนดไว้ตามระดับความน่าจะเป็น 4 ระดับ โดยไม่ได้กำหนดคะแนน หรือตาราง เป็นการประเมินความสอดคล้องของเกณฑ์ตามนิยามที่กำหนดขึ้น
• Algorithm ◦ Karch and Lasagna algorithm ◦ Kramer algorithm ◦ Naranjo algorithm ◦ Jone algorithm ◦ Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)	เป็นตาราง 3 ตารางต่อเนื่อง ที่มีคำถามเป็นข้อ ๆ โดยผลการประเมินจะสรุปตามตารางแต่ละตาราง เป็นคำถาม 56 คำถาม โดยกำหนดเป็น 6 แขนงหลัก (ประเด็นหลัก) ซึ่งจะรวมคะแนนและกำหนดเป็นระดับความน่าจะเป็น เป็นคำถาม 10 ข้อ โดยตอบคำถามเป็นคะแนนในแต่ละข้อ โดยคำตอบรวมเป็นระดับความน่าจะเป็น 4 ระดับ กำหนดเป็นแผนภูมิคำถาม 5 ข้อ เป็นลำดับขั้น ตอบใช่/ไม่ใช่ โดยผลการประเมินจะสอดคล้องเป็นลำดับขั้นตามแผนภูมิ เป็นคำถาม 7 ข้อ โดยตอบคำถามเป็นคะแนนในแต่ละข้อ ซึ่งมีรายละเอียดของการให้คะแนนในแต่ละที่มีความละเอียด/ชัดเจนมากกว่า Naranjo algorithm โดยออกแบบมาใช้สำหรับการประเมินตัวอีกเสบจากยา

ตารางที่ 20 สรุปวิธีการและเครื่องมือต่าง ๆ สำหรับการประเมิน ADR (ต่อ)

วิธีการและเครื่องมือสำหรับการประเมิน ADR	ลักษณะสำคัญ
• Thai algorithm	เป็นภาษาไทย โดยตั้งคำถาม 7 ข้อ และตอบคำถาม เป็น ใช่/ไม่ใช่/ไม่ทราบ เมื่อได้คำตอบแล้วจะนำไป ประเมินระดับความน่าจะเป็นที่สอดคล้องกับตารางของ การประเมินความน่าจะเป็นที่กำหนดขึ้นก่อนแล้ว
• วิธี Bayesian	เป็นวิธีการคำนวณทางสถิติที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ สนับสนุนการคำนวณความน่าจะเป็น สามารถคำนวณ ซ้ำได้ค่าความน่าจะเป็นเหมือนเดิม

เอกสารอ้างอิง

1. Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Available at: https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf. Accessed date: 5 December 2022.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000; 356: 1255-9.
3. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1977; 21: 247-54.
4. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, et. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. JAMA 1979; 242: 623-32.
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45.
6. Michel DJ, Knodel LC. Comparison of three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm 1986; 43: 1709-14.
7. Jones JK. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling, and reporting. Clin Comm Health 1982; 5: 58-67.
8. Gaby Danan Christian Benichou. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemiol 1993; 46: 1323-30.
9. Christian Benichou, Gaby Danan, Antoine Flahault. Causality assessment of adverse reactions to drugs—II. An original model for validation of drug causality assessment methods: Case reports with positive rechallenge. J Clin Epidemiol 1993; 46: 1331-36.
10. Suwankesawong W, Tragulpiankit P, Yothapitak J, et al. Development of a New Causality Assessment Method for Thai Adverse Drug Reaction Monitoring and Reporting. Drug Saf 2007; 30: 948.

11. วิมล สุวรรณเกษาวงษ์. คู่มือการใช้ Thai algorithm ในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ฉบับสำหรับผู้วิจัย) นนทบุรี: ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พ.ศ. 2550.
12. วิมล สุวรรณเกษาวงษ์. คู่มือการใช้ Thai algorithm ในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ฉบับบุคคลทั่วไป) นนทบุรี: ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พ.ศ. 2550.
13. Suwankesawong W, Sriphiromya P, Tragulpiankit P, et al. Evaluation of Thai Algorithm Usage for Adverse Drug Reaction Monitoring. *Journal of Health Science* 2016; 25: 673-82.
14. Pummangura C, Limwatananon C, Vimolsarawong N, et al. Pharmaceutical care: the assessment of suspected adverse drug reactions in paediatric patients. *MUJPS* 2003; 30: 29-38.
15. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. Available at: <https://hpcvcth.fda.moph.go.th/แบบประเมิน-thai-algorithm-2/>. Accessed date: 5 December 2022.
16. Agbabiaka TB, SavovićJ, Ernst E. Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. *2008 Drug Safety*; 31: 21-37.
17. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 674-80.
18. Comfort S, Dorrell D, Meireis S, et al. MODified NARanjo Causality Scale for ICSRs (MONARCSi): A Decision Support Tool for Safety Scientists. *Drug Saf* 2018; 41: 1073-85.
19. Comfort SM, Donzanti B, Dorrell D, et al. Comparison of the MODified NARanjo Causality Scale (MONARCSi) for Individual Case Safety Reports vs. a Reference Standard. *Drug Saf* 2022; 45: 1529-38.

การป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยาโดยการประยุกต์ ใช้เภสัชพันธุศาสตร์

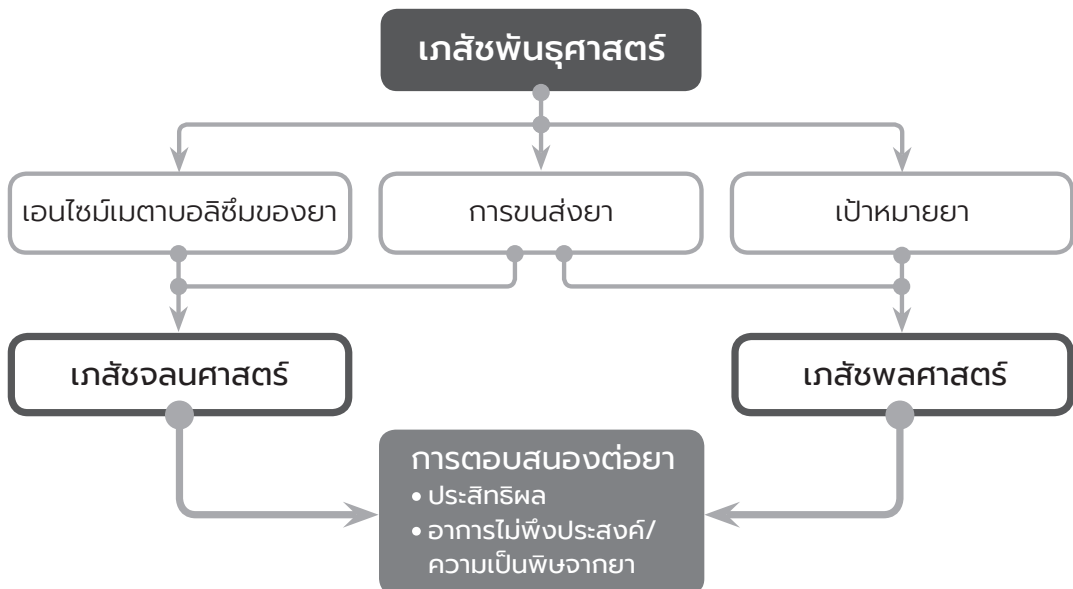
- เภสัชพันธุศาสตร์ทางคลินิก
- การตรวจทางเภสัชศาสตร์พันธุศาสตร์สำหรับเภสัชกรรมปฏิบัติ
- แนวทางปฏิบัติในการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์
สำหรับการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- บทสรุป

การแพทย์แม่นยำ (precision medicine) เป็นสาขาหนึ่งทางการแพทย์เพื่อการรักษา วินิจฉัย และป้องกันโรคแบบจำเพาะเจาะจงสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย สำหรับเภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenomics) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของแพทย์แม่นยำ คือ การศึกษาความหลากหลายทาง พันธุกรรมว่ามีผลกับการตอบสนองต่อยาอย่างไร จากเทคโนโลยีและความก้าวหน้าทางด้าน พันธุศาสตร์เป็นเรื่องที่สามารถอธิบายการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยโดยเฉพาะ type B ADR ซึ่งแต่เดิมยังไม่ทราบกลไกของการแพ้ยา ความรู้พื้นฐานจากการศึกษาทางห้องปฏิบัติการ เกี่ยวกับความหลากหลายทางพันธุกรรมมีประโยชน์เพื่อนำไปจัดการดูแลผู้ป่วย การประยุกต์ ของเภสัชพันธุศาสตร์ทางคลินิก สำหรับการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นหนึ่งใน เครื่องมือที่สำคัญหลังจากการมีความรู้ของกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการ ใช้ยาโดยเฉพาะการแพ้ยาที่รุนแรง การตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์มีความสำคัญและจำเป็นต้อง มีการพิจารณาในการนำมาใช้ประยุกต์เพื่อให้เกิดความสมเหตุผลในการใช้ยา แนวทาง ปฏิบัติในการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์เป็นเครื่องมือหรือกลไกหนึ่งที่สำคัญสำหรับประกอบ การใช้ยาที่ได้มาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ในการศึกษาวิจัยที่ผ่านมา

วิธีหนึ่งในการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จำเป็นต้องทราบถึงหลักฐานเชิงประจักษ์จากการวิจัยความสัมพันธ์ระหว่างคู่ยา - ยีน และเมื่อทราบความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ จะนำไปสู่การพัฒนาแนวทางปฏิบัติสำหรับการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์สำหรับประกอบการใช้ยาที่มีความสัมพันธ์ระหว่างคู่ยา - ยีน ดังกล่าว เพื่อให้เกิดความสมเหตุสมผลในการใช้ยา

เภสัชพันธุศาสตร์ทางคลินิก

ความก้าวหน้าจากการถอดรหัสพันธุกรรม ทำให้ทราบถึงผลการตอบสนองของยาแต่ละชนิดมากยิ่งขึ้น ความผันแปรของพันธุกรรมส่งผลให้เกิดการผันแปรของการขนส่งยา (drug transporters) และหรือ เอนไซม์ที่ใช้ในการเกิดเมตาบอลิซึมของยา (drug metabolizing enzymes) ซึ่งเป็นกลไกที่ร่างกายกระทำต่อยา ที่เรียกว่า เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และเป้าหมายของยา (drug targets) ที่ออกฤทธิ์ ซึ่งเป็นกลไกที่ยากระทำต่อร่างกาย ที่เรียกว่า เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ผลของความผันแปรทั้ง 2 กลไก แสดงผลต่อการตอบสนองทั้งทำให้เกิดประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์หรือความเป็นพิษจากยาได้ ดังแสดงในรูปที่ 9¹



รูปที่ 9 เภสัชพันธุศาสตร์ต่อการตอบสนองของยาผ่านกลไกทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1 โดยได้รับอนุญาต)

นอกจากปฏิกิริยาการตอบสนองของยาผ่านกลไกทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ข้างต้นแล้ว ปัจจัยที่ส่งผลต่อการแสดงออกของร่างกายที่เกิดจากความผันแปรทางเภสัชพันธุศาสตร์ จะเป็นการแสดงออกในลักษณะของปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายผ่านการกระตุ้น T-cell ส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา โดยมีกลไกการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา ได้ 3 แบบ คือ²

1. Hapten/pro-hapten

ยาที่มีโมเลกุลเล็ก จะต้องมีการจับกับโปรตีนขนาดใหญ่บนผิวเซลล์ เป็นสารที่มีโมเลกุลใหญ่ เรียกว่า hapten-protein complex และไปกระตุ้น mast cell และ lymphocyte เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา ตัวอย่างยาที่มีกลไกนี้ คือ ยาด้านจุลชีพลกลุ่ม beta-lactam สำหรับยา sulfonamide มีลักษณะเป็น pro-hapten จะต้องมีการเปลี่ยนแปลงในร่างกายเป็นเมแทบอไลต์ (metabolite) ก่อนจึงจะไปจับโปรตีน เพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันต่อไป

2. Pharmacologic interaction with immune receptors (p-i)

มียาหลายชนิดไม่ได้มีคุณสมบัติเป็น hapten หรือ pro-hapten แต่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันเกิดการแพ้ยาได้โดยยาหรือสารนั้นมีโครงสร้างที่จำเพาะจับกับตัวรับบนผิวของ T cell (T cell receptor) ได้โดยตรงโดยไม่ต้องการนำเสนอด้วย antigen-presenting cell และกระตุ้น lymphocyte หรือ ยาบางชนิดสามารถจับกับโมเลกุลของ major histocompatibility complex (MHC) หรือ human leukocyte antigen (HLA) ที่อยู่บน antigen-presenting cell ก็ได้ ตัวอย่างยาที่ผ่านมากลไกนี้ เช่น carbamazepine

3. Altered peptide repertoire

กลไกการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบนี้ เกิดโดยยาจับกับ HLA ได้อย่างจำเพาะ มีผลให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและคุณสมบัติทางเคมีบริเวณร่องที่จับกับแอนติเจน (antigen-binding cleft) ของ HLA ทำให้ร่างกายรับรู้ว่ายานี้เป็นสิ่งแปลกปลอม ส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน ตัวอย่างยาที่ผ่านมากลไกนี้ เช่น abacavir

โดยกลไกแบบที่ 2 และที่ 3 ข้างต้น จะเกี่ยวข้องกับกลุ่มโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์ที่ทำหน้าที่กระตุ้น T-cell ที่เรียกว่า The Major Histocompatibility Complex (MHC) โดยในคนจะเรียกว่า Human Leukocyte Antigen (HLA) โดยกำหนดจากยีน HLA ซึ่งอยู่ในตำแหน่งของโครโมโซมที่ 6 ความผันแปรของกลุ่มยีน HLA มีการศึกษาจำนวนไม่น้อย

ที่แสดงถึงความสัมพันธ์ที่จำเพาะระหว่างชนิดของยา ลักษณะของพันธุกรรมจากยีน HLA (หรือลักษณะทาง genotypes) และลักษณะการแสดงออกทางร่างกาย (phenotypes) เป็นอาการแพ้ยาชนิดต่าง ๆ²

กลไกและลักษณะการแสดงออกของยีนข้างต้น ทำให้มีการประยุกต์ใช้ความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์คลินิกสำหรับประกอบการดูแลผู้ป่วย 3 แนวทาง คือ⁴

1. การตอบสนองหรือไม่ตอบสนองการรักษาด้วยยา
2. การหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์จากยา
3. การกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม

การประยุกต์ใช้เภสัชพันธุศาสตร์คลินิก ดังกล่าวจำเป็นต้องใช้ความรู้พื้นฐานของความสัมพันธ์ระหว่างคู่วา - ยีน และลักษณะเชื้อชาติของผู้ป่วย จากข้อมูลขององค์การอาหารและยา แห่งสหรัฐอเมริกา ได้รวบรวมข้อมูลความสัมพันธ์ของเภสัชพันธุศาสตร์และยาชนิดต่าง ๆ เพื่อให้คำแนะนำเกี่ยวกับการจัดการดูแลผู้ป่วย (Pharmacogenetic Associations for which the Data Support Therapeutic Management Recommendations) เป็น 3 ตาราง โดยแบ่งตามหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุน⁵ 3 ระดับ คือ 1) ระดับของหลักฐานเชิงประจักษ์ ที่แสดงความสัมพันธ์ของคู่วา-ยีน ที่มีข้อมูลสนับสนุนเพื่อให้คำแนะนำในการจัดการรักษา (จำนวน 62 คู่วา-ยีน) 2) ข้อมูลหลักฐานที่บ่งชี้ถึงผลกระทบที่คาดว่าจะเกิดความไม่ปลอดภัย และการตอบสนองต่อยา (จำนวน 22 คู่วา-ยีน) และ 3) ข้อมูลหลักฐานที่แสดงถึงผลกระทบที่อาจจะเกิดผลเฉพาะต่อการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (จำนวน 40 คู่วา-ยีน) ข้อมูล ณ วันที่ 2 มกราคม พ.ศ. 2568 ตัวอย่างยาที่น่าสนใจสรุปไว้ใน ตารางที่ 22 และ ตารางที่ 23 โดยระดับของข้อมูลสนับสนุนเพื่อให้คำแนะนำในการจัดการรักษา และผลกระทบที่คาดว่าจะเกิดขึ้น ตามลำดับ

ตารางที่ 22 ความสัมพันธ์ของคู่ยา - ยีน ที่มีข้อมูลสนับสนุนเพื่อให้คำแนะนำในการจัดการรักษา (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5 โดยได้รับอนุญาต)

ยา - ยีน	ผลกระทบของกลุ่มย่อย	ลักษณะปฏิกิริยาของยา-ยีน และคำแนะนำการจัดการรักษา
Abacavir - <i>HLA-B</i>	*57:01 allele เป็น ผลบวก	• ทำให้เกิดความเสี่ยงการแพ้ยามากขึ้น • ไม่ใช้ยา abacavir ในผู้ป่วยที่เกิดผลบวก <i>HLA-B*57:01</i>
Azathioprine - <i>TPMT</i> และ หรือ <i>NUDT15</i>	intermediate หรือ poor metabolizers	• เปลี่ยนแปลง systemic active metabolite concentration และจำเป็นต้องปรับขนาดยา • ความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ (การกดไขกระดูก) • พิจารณาทางเลือกอื่นกรณี poor metabolizers • แนะนำให้ลดขนาดยาใน intermediate metabolizers สำหรับ <i>NUDT15</i> หรือ <i>TPMT</i>
Capecitabine - <i>DPYD</i>	intermediate หรือ poor metabolizers	• เกิดความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรง ต้องช่วยชีวิต หรือเสียชีวิต • ไม่มีข้อมูลพิสูจน์ว่าปลอดภัยในขนาดยาในกรณี poor metabolizers และข้อมูลไม่เพียงพอสำหรับการปรับขนาดยาในกรณี intermediate metabolizers
Carbamazepine - <i>HLA-B</i>	*15:02 allele เป็นบวก	• ความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ (อาการทางผิวหนังที่รุนแรง) • หลีกเลี่ยงหากว่าไม่มีประโยชน์ที่มากกว่าความเสี่ยง และพิจารณาใช้ยาอื่น
Celecoxib - <i>CYP2C9</i>	poor metabolizers หรือ *3 carriers	• ระดับยาทั่วร่างกายสูงขึ้น • ลดขนาดยาเริ่มต้นลงครึ่งหนึ่งและเป็นขนาดต่ำสุดที่แนะนำ ใน poor metabolizers

CYP = cytochrome, DPYD = Dihydropyrimidine dehydrogenase gene, HLA = Human Leukocyte Antigen, NUDT = nudix hydrolase, TPMT = thiopurine methyltransferase

ตารางที่ 22 ความสัมพันธ์ของคู่ยา - ยีน ที่มีข้อมูลสนับสนุนเพื่อให้คำแนะนำในการจัดการรักษา (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5 โดยได้รับอนุญาต) (ต่อ)

ยา - ยีน	ผลกระทบของกลุ่มย่อย	ลักษณะปฏิกิริยาของยา-ยีน และคำแนะนำการจัดการรักษา
Citalopram - <i>CYP2C19</i>	poor metabolizers	ระดับยาทั่วร่างกายสูงขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงต่อ QT prolongation
Clopidogrel - <i>CYP2C19</i>	intermediate หรือ poor metabolizers	ความเข้มข้นของ active metabolite ทั่วร่างกายลดลง ทำให้การตอบสนองต่อ antiplatelet ลดลง และอาจทำเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดและหัวใจ
Clozapine - <i>CYP2D6</i>	poor metabolizers	- ความเข้มข้นของยาสูงขึ้น - อาจจำเป็นต้องลดขนาดยา
Codeine - <i>CYP2D6</i>	ultrarapid metabolizers	ความเข้มข้นของ active metabolite ทั่วร่างกายเพิ่มขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ (ต้องช่วยชีวิตกรณีเกิดการหายใจ และเสียชีวิต)
Fluorouracil - <i>DPYD</i>	intermediate หรือ poor metabolizer	- เกิดความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์ (รุนแรง, ช่วยชีวิต, หรือ เสียชีวิต) - ไม่มีข้อมูลที่พิสูจน์ว่าปลอดภัยในขนาดยาในกรณี poor metabolizers และข้อมูลไม่เพียงพอสำหรับการปรับขนาดยากรณี intermediate metabolizers
Meloxicam - <i>CYP2C9</i>	poor metabolizers หรือ *3 carriers	- ความเข้มข้นยาทั่วร่างกายเพิ่มขึ้น - พิจารณาลดขนาดยาใน poor metabolizers - ติดตามอาการไม่พึงประสงค์
Metoclopramide - <i>CYP2D6</i>	poor metabolizers	- ความเข้มข้นยาทั่วร่างกายเพิ่มขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์ - ลดขนาดยาที่แนะนำลง

CYP = cytochrome, DPYD = Dihydropyrimidine dehydrogenase gene

ตารางที่ 22 ความสัมพันธ์ของคู่ยา - ยีน ที่มีข้อมูลสนับสนุนเพื่อให้คำแนะนำในการจัดการรักษา (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5 โดยได้รับอนุญาต) (ต่อ)

ยา - ยีน	ผลกระทบของกลุ่มย่อย	ลักษณะปฏิกิริยาของยา-ยีน และคำแนะนำการจัดการรักษา
Mercaptopurine - <i>TPMT</i> และหรือ <i>NUDT15</i>	intermediate หรือ poor metabolizers	• เปลี่ยนแปลงความเข้มข้น active metabolite ที่ร่างกายเพิ่มขึ้น และจำเป็นต้องลดขนาดยา • ความเสี่ยงของการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้น (กดไขกระดูก) • ควรลดขนาดเริ่มต้นลงใน poor metabolizers • กรณี intermediate metabolizers อาจลดขนาดยาตามความทนต่อยา
Pantoprazole - <i>CYP2C19</i>	intermediate หรือ poor metabolizers	• ความเข้มข้นยาในร่างกายเพิ่มขึ้น • พิจารณาขนาดยาในเด็กหรือ poor metabolizers • ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ใหญ่ที่เป็น intermediate หรือ poor metabolizers
Phenytoin - <i>CYP2C9</i>	intermediate หรือ poor metabolizers	• อาจมีผลให้ความเข้มข้นยาในร่างกายเพิ่มขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงของการไม่พึงประสงค์ (พิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง)
Phenytoin - <i>HLA-B</i>	*15:02 allele มีผลบวก	• อาจเพิ่มความเสี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ (ผื่นผิวหนังที่รุนแรง) • ผู้ป่วยที่มีผลบวกของ <i>HLA-B*15:02</i> เพิ่มความเสี่ยงของ Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN)
Piroxicam - <i>CYP2C9</i>	intermediate หรือ poor metabolizers	• ความเข้มข้นยาในร่างกายเพิ่มขึ้น • พิจารณาขนาดยาใน poor metabolizers

CYP = cytochrome, HLA = Human Leukocyte Antigen, NUDT = nudix hydrolase , TPMT = thiopurine methyltransferase

ตารางที่ 22 ความสัมพันธ์ของคู่ยา - ยีน ที่มีข้อมูลสนับสนุนเพื่อให้คำแนะนำในการจัดการรักษา (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5 โดยได้รับอนุญาต) (ต่อ)

ยา - ยีน	ผลกระทบของกลุ่มย่อย	ลักษณะปฏิกิริยาของยา-ยีน และคำแนะนำการจัดการรักษา
Tacrolimus - CYP3A5	intermediate หรือ normal metabolizers	• ส่งผลความเข้มข้นทั่วร่างกายลดลง ความน่าจะเป็นของความเข้มข้นยาที่เป้าหมายลดลง และอาจจะเสี่ยงต่อการปฏิเสธเนื้อเยื่อ • ความเข้มข้นยาทั่วร่างกายเพิ่มขึ้น ตรวจวัดระดับยาและปรับขนาดยาตามความเข้มข้นของยาในเลือด
Thioridazine - CYP2D6	poor metabolizers	• ความเข้มข้นยาทั่วร่างกายเพิ่มขึ้น และความเสี่ยงต่อการไม่พึงประสงค์ (QT prolongation) • ห้ามใช้ใน poor metabolizers
Tramadol - CYP2D6	ultrarapid metabolizers	• ทำให้ความเข้มข้น active metabolite ทั่วร่างกาย และน้ำนม เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจทำให้เกิดการหายใจและเสียชีวิต • ห้ามใช้ในเด็กที่อายุต่ำกว่า 12 ปี และผู้ใหญ่ที่มีการผ่าตัดทอลซิล หรืออดีนอยด์ (tonsillectomy/adenoidectomy) • ไม่แนะนำการให้นมบุตรระหว่างการรักษา
Warfarin - CYP2C9	intermediate หรือ poor metabolizers	• เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นทั่วร่างกาย และจำเป็นต้องปรับขนาดยา • เลือกขนาดยาเริ่มต้นตามปัจจัยทางคลินิกและพันธุศาสตร์ • ติดตามและปรับขนาดยาตาม INR
Warfarin - CYP4F2	V433M variant carriers	• อาจจำเป็นต้องปรับขนาดยา • ติดตามและปรับขนาดยาตาม INR
Warfarin - VKORC1	1639G>A variant carriers	• จำเป็นต้องเปลี่ยนขนาดยา • เลือกขนาดยาเริ่มต้นตามปัจจัยทางคลินิกและพันธุศาสตร์ • ติดตามและปรับขนาดยาตาม INR

CYP = cytochrome, INR = international normalized ratio, VKORC1 = vitamin K oxide reductase complex subunit 1

ตารางที่ 23 ความสัมพันธ์ของคูยา - ยีน ที่มีข้อมูลบ่งชี้ถึงผลกระทบที่คาดว่าจะเกิดความไม่ปลอดภัยและการตอบสนองต่อยา (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5 โดยได้รับอนุญาต)

ยา - ยีน	ผลกระทบของกลุ่มย่อย	ลักษณะของปฏิกิริยาของยา-ยีน
Allopurinol - <i>HLA-B</i>	*58:01 allele เป็น ผลบวก	• เพิ่มความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์ จากยา (ผื่นแพ้ยาที่รุนแรง)
Carbamazepine - <i>HLA-A</i>	*31:01 allele เป็น ผลบวก	• เพิ่มความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์ จากยา (ผื่นแพ้ยาที่รุนแรง) • พิจารณาความเสี่ยงและประโยชน์ของการใช้ ยานี้กรณีผลเป็นบวกของ <i>HLA-A*31:01</i>
Carvedilol - <i>CYP2D6</i>	poor metabolizers	• ความเข้มข้นตัวร่างกายเพิ่มขึ้น และเพิ่ม ความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ (มีนง)
Codeine - <i>CYP2D6</i>	poor metabolizers	• ความเข้มข้น active metabolite ทั่ว ร่างกายลดลง และอาจทำให้ประสิทธิภาพ ลดลง
Efavirenz - <i>CYP2B6</i>	poor metabolizers	• ความเข้มข้นยาทั่วร่างกายเพิ่มขึ้น และเพิ่ม ความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์ (QT prolongation, neurotoxicity)
Isoniazid - nonspecific (<i>NAT</i>)	poor metabolizers	• อาจมีผลให้ความเข้มข้นยาทั่วร่างกายเพิ่มขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์
Simvastatin - <i>SLCO1B1</i>	521 TC หรือ 521 CC (intermediate or poor function transporters)	• อาจมีผลให้ความเข้มข้นยาทั่วร่างกายเพิ่มขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์ (ความผิดปกติกล้ามเนื้อ)
Sulfamethoxazole and Trimethoprim - nonspecific (<i>NAT</i>)	poor metabolizers	• อาจมีผลให้เพิ่มความเสี่ยงของอาการไม่พึง ประสงค์
Sulfasalazine - nonspecific (<i>NAT</i>)	poor metabolizers	• ความเข้มข้น metabolite ทั่วร่างกายเพิ่มขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์
Tramadol - <i>CYP2D6</i>	poor metabolizers	• ความเข้มข้นของ active metabolite ทั่ว ร่างกายลดลง และอาจลดประสิทธิภาพ
Voriconazole - <i>CYP2C19</i>	intermediate หรือ poor metabolizers	• ความเข้มข้นยาทั่วร่างกายเพิ่มขึ้น และอาจ เพิ่มความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์

CYP = cytochrome, HLA = Human Leukocyte Antigen, NAT = N-acetyl transferase, SLCO = Solute carrier organic anion transporter

นอกจากนี้องค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ยังรวบรวมข้อมูลที่น่าข้อมูลการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ หรือ biomarkers ไประบุในเอกสารกำกับยาในหัวข้อต่าง ๆ ของเอกสารกำกับยาโดยขึ้นกับหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีการศึกษาวิจัย (จำนวน 608 คู่ยา-ยีน (ข้อมูล ณ วันที่ 3 มกราคม พ.ศ. 2568) ยาที่น่าสนใจเกี่ยวกับ bio-markers ที่มีการระบุไว้ในเอกสารกำกับยา แสดงดังตารางที่ 24⁴

ตารางที่ 24 ยาที่มีข้อมูล biomarkers ระบุไว้ในหัวข้อต่าง ๆ ของเอกสารกำกับยาขององค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4 โดยได้รับอนุญาต)

ยา - Biomarkers	ขอบเขตการรักษา	หัวข้อของเอกสารกำกับยาที่ระบุ
Abacavir - HLA-B	โรคติดเชื้อ	ค่าเตือนกล่องดำ ขนาดและวิธีการบริหารยา ข้อห้ามใช้ ค่าเตือนและข้อควรระวัง
Afatinib - EGFR	มะเร็ง	ข้อบ่งใช้และวิธีการใช้ยา ขนาดและวิธีการบริหารยา อาการไม่พึงประสงค์ การศึกษาทางคลินิก
Allopurinol - HLA-B	มะเร็ง	ค่าเตือน
Amitriptyline - CYP2D6	จิตเวช	ข้อควรระวัง
Azathioprine (1) - TPMT	โรคข้อและรูมาติสซั่ม	ขนาดและวิธีการบริหารยา ค่าเตือน ข้อควรระวัง ปฏิกริยา ระหว่างยา อาการไม่พึงประสงค์ เภสัชวิทยาคลินิก
Azathioprine (2) - NUDT15	โรคข้อและรูมาติสซั่ม	ขนาดและวิธีการบริหารยา ค่าเตือน ข้อควรระวัง ปฏิกริยา ระหว่างยา อาการไม่พึงประสงค์ เภสัชวิทยาคลินิก
Bupropion - CYP2D6	จิตเวช	เภสัชวิทยาคลินิก
Busulfan - BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	มะเร็ง	การศึกษาทางคลินิก

CYP = cytochrome, EGFR = epidermal growth factor receptor, HLA = Human Leukocyte Antigen, NUDT = nudix hydrolase, TPMT = thiopurine methyltransferase

ตารางที่ 24 ยาที่มีข้อมูล biomarkers ระบุไว้ในหัวข้อต่าง ๆ ของเอกสารกำกับยาขององค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4 โดยได้รับอนุญาต) (ต่อ)

ยา - Biomarkers	ขอบเขตการรักษา	หัวข้อของเอกสารกำกับยาที่ระบุ
Capecitabine - <i>DPYD</i>	มะเร็ง	คำเตือนและข้อควรระวัง สารสนเทศให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วย
Carbamazepine (1) - <i>HLA-B</i>	ระบบประสาท	คำเตือนกล่องดำ คำเตือน ข้อควรระวัง
Carbamazepine (2) - <i>HLA-A</i>	ระบบประสาท	คำเตือน
Carisoprodol - <i>CYP2C19</i>	โรคข้อและรูมาติสซั่ม	การใช้ในกลุ่มประชากรที่เจาะจง เภสัชวิทยาคลินิก
Carvedilol - <i>CYP2D6</i>	หัวใจ	ปฏิกริยาระหว่างยา เภสัชวิทยาคลินิก
Ceftriaxone (1) - <i>G6PD</i>	โรคติดเชื้อ	คำเตือน
Ceftriaxone (2) - nonspecific	โรคติดเชื้อ	คำเตือน
Celecoxib - <i>CYP2C9</i>	โรคข้อและรูมาติสซั่ม	ขนาดและวิธีบริหารยา การใช้ในประชากรที่เฉพาะ เภสัชวิทยาคลินิก
Chloroquine - <i>G6PD</i>	โรคติดเชื้อ	ข้อควรระวัง อาการไม่พึงประสงค์
Cisplatin - <i>TPMT</i>	มะเร็ง	อาการไม่พึงประสงค์
Clopidogrel - <i>CYP2C19</i>	หัวใจ	คำเตือนกล่องดำ คำเตือนและ ข้อควรระวัง เภสัชวิทยาคลินิก
Clozapine - <i>CYP2D6</i>	จิตเวช	ขนาดและวิธีบริหารยา การใช้ในประชากรที่เฉพาะ เภสัชวิทยาคลินิก
Codeine - <i>CYP2D6</i>	วิสัญญี	คำเตือนกล่องดำ คำเตือนและ ข้อควรระวัง การใช้ในกลุ่มประชากร ที่เจาะจง สารสนเทศสำหรับการ ให้คำปรึกษาแนะนำผู้ป่วย

CYP = cytochrome, DPYD = Dihydropyrimidine dehydrogenase gene, G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase, TPMT = thiopurine methyltransferase

ตารางที่ 24 ยาที่มีข้อมูล biomarkers ระบุไว้ในหัวข้อต่าง ๆ ของเอกสารกำกับยาขององค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4 โดยได้รับอนุญาต) (ต่อ)

ยา - Biomarkers	ขอบเขตการรักษา	หัวข้อของเอกสารกำกับยาที่ระบุ
Dapsone (1) - <i>G6PD</i>	โรคผิวหนัง	คำเตือนและข้อควรระวัง การใช้ในกลุ่มประชากรที่เจาะจง สารสนเทศสำหรับการให้คำปรึกษา แนะนำผู้ป่วย
Dapsone (2) - nonspecific (Congenital Methemoglobinemia)	โรคผิวหนัง	คำเตือนและข้อควรระวัง อาการ ไม่พึงประสงค์ สารสนเทศสำหรับ การให้คำปรึกษาแนะนำผู้ป่วย
Dapsone (3) - <i>G6PD</i>	โรคติดเชื้อ	ข้อควรระวัง อาการไม่พึงประสงค์ ยาเกินขนาด
Diazepam - <i>CYP2C19</i>	ระบบประสาท	เภสัชวิทยาคลินิก
Efavirenz - <i>CYP2B6</i>	โรคติดเชื้อ	เภสัชวิทยาคลินิก
Erythromycin and Sulfisoxazole - <i>G6PD</i>	โรคติดเชื้อ	ข้อควรระวัง
Escitalopram (1) - <i>CYP2D6</i>	จิตเวช	ปฏิกิริยาระหว่างยา
Escitalopram (2) - <i>CYP2C19</i>	จิตเวช	อาการไม่พึงประสงค์
Esomeprazole - <i>CYP2C19</i>	โรคทางเดินอาหาร	ปฏิกิริยาระหว่างยา เภสัชวิทยาคลินิก
Estradiol and Progesterone (1) - <i>PROC</i>	นรีเวช	ข้อห้ามใช้
Estradiol and Progesterone (2) - <i>PROS1</i>	นรีเวช	ข้อห้ามใช้
Estradiol and Progesterone (3) - <i>SERPINC1</i> (Antithrombin III)	นรีเวช	ข้อห้ามใช้
Fluorouracil (1) - <i>DPYD</i>	โรคผิวหนัง	ข้อห้ามใช้ คำเตือน
Fluorouracil (2) - <i>DPYD</i>	มะเร็ง	คำเตือนและข้อควรระวัง สารสนเทศ สำหรับการให้คำปรึกษาผู้ป่วย
Fluoxetine - <i>CYP2D6</i>	จิตเวช	ข้อควรระวัง เภสัชวิทยาคลินิก

CYP = cytochrome, DPYD = Dihydropyrimidine dehydrogenase gene, G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase

ตารางที่ 24 ยาที่มีข้อมูล biomarkers ระบุไว้ในหัวข้อต่าง ๆ ของเอกสารกำกับยาขององค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4 โดยได้รับอนุญาต) (ต่อ)

ยา - Biomarkers	ขอบเขตการรักษา	หัวข้อของเอกสารกำกับยาที่ระบุ
Fluvoxamine - CYP2D6	จิตเวช	ปฏิกิริยาระหว่างยา
Formoterol (1) - CYP2D6	โรคทางเดินหายใจ	เภสัชวิทยาคลินิก
Formoterol (2) - CYP2C19	โรคทางเดินหายใจ	เภสัชวิทยาคลินิก
Glimepiride - G6PD	โรคต่อมไร้ท่อ	คำเตือนและข้อควรระวัง อาการไม่พึงประสงค์
Glipizide - G6PD	โรคต่อมไร้ท่อ	ข้อควรระวัง
Glyburide - G6PD	โรคต่อมไร้ท่อ	ข้อควรระวัง
Hydralazine -nonspecific (NAT)	หัวใจ	เภสัชวิทยาคลินิก
Hydroxychloroquine - G6PD	โรคติดเชื้อ	ข้อควรระวัง อาการไม่พึงประสงค์
Isoniazid, pyrazinamide and rifampin - nonspecific	โรคติดเชื้อ	เภสัชวิทยาคลินิก
Isosorbide Dinitrate - CYB5R	หัวใจ	ยาเกินขนาด
Isosorbide Mononitrate - CYB5R	หัวใจ	ยาเกินขนาด
Lansoprazole - CYP2C19	โรคทางเดินอาหาร	ปฏิกิริยาระหว่างยา เภสัชวิทยาคลินิก
Meloxicam - CYP2C9	วิสัญญีวิทยา	การใช้ในประชากรที่เฉพาะ เภสัชวิทยาคลินิก
Metoclopramide (1) - CYB5R	โรคทางเดินอาหาร	การใช้ในประชากรที่เฉพาะ
Metoclopramide (2) - G6PD	โรคทางเดินอาหาร	การใช้ในประชากรที่เฉพาะ การใช้เกินขนาด
Metoclopramide (3) - CYP2D6	โรคทางเดินอาหาร	ขนาดและวิธีบริหารยา การใช้ในประชากรที่เฉพาะ เภสัชวิทยาคลินิก
Metoprolol - CYP2D6	หัวใจ	ปฏิกิริยาระหว่างยา เภสัชวิทยาคลินิก
Mycophenolic Acid - HPRT1	การเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ	คำเตือนและข้อควรระวัง
Nalidixic Acid - G6PD	โรคติดเชื้อ	ข้อควรระวัง อาการไม่พึงประสงค์
Nitrofurantoin - G6PD	โรคติดเชื้อ	คำเตือน อาการไม่พึงประสงค์

CYP = cytochrome, G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase, NAT = N-acetyl transferase

ตารางที่ 24 ยาที่มีข้อมูล biomarkers ระบุไว้ในหัวข้อต่าง ๆ ของเอกสารกำกับยาขององค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4 โดยได้รับอนุญาต) (ต่อ)

ยา - Biomarkers	ขอบเขตการรักษา	หัวข้อของเอกสารกำกับยาที่ระบุ
Omeprazole - <i>CYP2C19</i>	โรคทางเดินอาหาร	ปฏิกิริยาระหว่างยา เภสัชวิทยาคลินิก
Ondansetron - <i>CYP2D6</i>	โรคทางเดินอาหาร	เภสัชวิทยาคลินิก
Pantoprazole - <i>CYP2C19</i>	โรคทางเดินอาหาร	เภสัชวิทยาคลินิก
Parathyroid Hormone - <i>CASR</i>	เมตาบอลิซึมของ inborn error	ข้อบ่งใช้และการใช้ยา การศึกษาทางคลินิก
Paroxetine - <i>CYP2D6</i>	จิตเวช	ปฏิกิริยาระหว่างยา เภสัชวิทยาคลินิก
Peginterferon Alfa-2b - <i>IFNL3</i>	โรคติดเชื้อ	เภสัชวิทยาคลินิก
Perphenazine - <i>CYP2D6</i>	จิตเวช	ข้อควรระวัง เภสัชวิทยาคลินิก
Phenytoin (1) - <i>CYP2C9</i>	ระบบประสาท	คำเตือนและข้อควรระวัง ใช้ในประชากรที่เฉพาะ เภสัชวิทยาคลินิก
Phenytoin (2) - <i>CYP2C19</i>	ระบบประสาท	เภสัชวิทยาคลินิก
Phenytoin (3) - <i>HLA-B</i>	ระบบประสาท	คำเตือนและข้อควรระวัง
Piroxicam - <i>CYP2C9</i>	โรคข้อและรูมาติสซั่ม	เภสัชวิทยาคลินิก
Prasugrel (1) - <i>CYP2C19</i>	หัวใจ	ใช้ในประชากรที่เฉพาะ เภสัชวิทยาคลินิก การศึกษาทางคลินิก
Prasugrel (2) - <i>CYP2C9</i>	หัวใจ	การใช้ในประชากรที่เจาะจง เภสัชวิทยาคลินิก การศึกษาทางคลินิก
Prasugrel (3) - <i>CYP3A5</i>	หัวใจ	การใช้ในประชากรที่เจาะจง เภสัชวิทยาคลินิก การศึกษาทางคลินิก
Prasugrel (4) - <i>CYP2B6</i>	หัวใจ	การใช้ในประชากรที่เจาะจง เภสัชวิทยาคลินิก การศึกษาทางคลินิก
Primaquine (1) - <i>G6PD</i>	โรคติดเชื้อ	ข้อห้ามใช้ คำเตือน ข้อควรระวัง อาการไม่พึงประสงค์ ยาเกินขนาด
Primaquine (2) - <i>CYB5R</i>	โรคติดเชื้อ	ข้อควรระวัง อาการไม่พึงประสงค์

CASR = The calcium-sensing receptor, *CYP* = cytochrome, *HLA* = Human Leukocyte Antigen, *G6PD* = glucose-6-phosphate dehydrogenase

ตารางที่ 24 ยาที่มีข้อมูล biomarkers ระบุไว้ในหัวข้อต่าง ๆ ของเอกสารกำกับยาขององค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4 โดยได้รับอนุญาต) (ต่อ)

ยา - Biomarkers	ขอบเขตการรักษา	หัวข้อของเอกสารกำกับยาที่ระบุ
Probenecid - <i>G6PD</i>	โรคข้อและรูมาติสซั่ม	อาการไม่พึงประสงค์
Propranolol - <i>CYP2D6</i>	หัวใจ	เภสัชวิทยาคลินิก
Quinine Sulfate (1) - <i>G6PD</i>	โรคติดเชื้อ	คำเตือนและข้อควรระวัง
Quinine Sulfate (2) - <i>CYP2D6</i>	โรคติดเชื้อ	ปฏิกิริยาระหว่างยา
Rabeprazole - <i>CYP2C19</i>	โรคทางเดินอาหาร	ปฏิกิริยาระหว่างยา เภสัชวิทยาคลินิก
Risperidone - <i>CYP2D6</i>	จิตเวช	เภสัชวิทยาคลินิก
Rituximab - <i>MS4A1</i> (CD20 antigen)	มะเร็ง	ข้อบ่งใช้และการใช้ยา ขนาดและวิธี การบริหารยา อาการไม่พึงประสงค์ การใช้ในประชากรที่เจาะจง การศึกษาทางคลินิก
Rivaroxaban - F5 (Factor V Leiden)	หัวใจ	การศึกษาทางคลินิก
Rosuvastatin - <i>SLCO1B1</i>	โรคต่อมไร้ท่อ	เภสัชวิทยาคลินิก
Sulfadiazine - <i>G6PD</i>	โรคติดเชื้อ	คำเตือน
Sulfamethoxazole and Trimethoprim (1) - <i>G6PD</i>	โรคติดเชื้อ	ข้อควรระวัง
Sulfamethoxazole and Trimethoprim (2) - nonspecific	โรคติดเชื้อ	ข้อควรระวัง
Sulfasalazine (1) - <i>G6PD</i>	โรคทางเดินอาหาร	ข้อควรระวัง
Sulfasalazine (2) - nonspecific	โรคทางเดินอาหาร	เภสัชวิทยาคลินิก
Synthetic Conjugated Estrogens, A (1) - <i>PROC</i>	นรีเวช	ข้อห้ามใช้
Synthetic Conjugated Estrogens, A (2) - <i>PROS1</i>	นรีเวช	ข้อห้ามใช้
Synthetic Conjugated - Estrogens, A (3) - <i>SERPINC1</i> (Antithrombin III)	นรีเวช	ข้อห้ามใช้

CYP = cytochrome, G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase, MS4A1 = membrane spanning 4-domains A1

ตารางที่ 24 ยาที่มีข้อมูล biomarkers ระบุไว้ในหัวข้อต่าง ๆ ของเอกสารกำกับยาขององค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4 โดยได้รับอนุญาต) (ต่อ)

ยา - Biomarkers	ขอบเขตการรักษา	หัวข้อของเอกสารกำกับยาที่ระบุ
Tamoxifen (1) - ESR, PGR (Hormone Receptor)	มะเร็ง	ข้อบ่งใช้และการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์ เภสัชวิทยาคลินิก การศึกษาทางคลินิก
Tamoxifen (2) - F5 (Factor V Leiden)	มะเร็ง	คำเตือนและข้อควรระวัง
Tamoxifen (3) - F2 (Prothrombin)	มะเร็ง	คำเตือนและข้อควรระวัง
Tamoxifen (4) - <i>CYP2D6</i>	มะเร็ง	เภสัชวิทยาคลินิก
Thioridazine - <i>CYP2D6</i>	จิตเวช	ข้อห้ามใช้ คำเตือนและข้อควรระวัง
Ticagrelor - <i>CYP2C19</i>	หัวใจ	เภสัชวิทยาคลินิก
Tramadol - <i>CYP2D6</i>	วิสัญญี	คำเตือนกล่งดำ ข้อห้ามใช้ คำเตือนใช้ในประชากรเจาะจง เภสัชวิทยาคลินิก ข้อมูลให้คำปรึกษาผู้ป่วย
Valproic Acid (1) - POLG	ระบบประสาท	คำเตือนกล่งดำ ข้อห้ามใช้ คำเตือนและข้อควรระวัง
Valproic Acid (2) - nonspecific (urea cycle disorders)	ระบบประสาท	ข้อห้ามใช้ คำเตือนและข้อควรระวัง
Vincristine - <i>BCR-ABL1</i>	มะเร็ง	ข้อบ่งใช้และการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์ การศึกษาทางคลินิก
Voriconazole - <i>CYP2C19</i>	โรคติดเชื้อ	เภสัชวิทยาคลินิก
Warfarin (1) - <i>CYP2C9</i>	โลหิตวิทยา	ขนาดและวิธีการบริหารยา ปฏิกริยาระหว่างยา เภสัชวิทยาคลินิก
Warfarin (2) - <i>VKORC1</i>	โลหิตวิทยา	ขนาดและวิธีการบริหารยา เภสัชวิทยาคลินิก
Warfarin (3) - <i>PROS1</i>	โลหิตวิทยา	คำเตือนและข้อควรระวัง
Warfarin (4) - <i>PROC</i>	โลหิตวิทยา	คำเตือนและข้อควรระวัง

CYP = cytochrome, *VKORC1* = vitamin K oxide reductase complex subunit 1

การตรวจทางเภสัชศาสตร์พันธุศาสตร์สำหรับเภสัชกรรมปฏิบัติ

องค์ประกอบสำคัญของการนำข้อมูลเภสัชพันธุศาสตร์ไปใช้สำหรับการจัดการดูแลผู้ป่วย นอกเหนือจากองค์ความรู้ของเภสัชศาสตร์พันธุศาสตร์ต้องติดตามความก้าวหน้าอยู่ตลอดเวลา (เนื่องจากการศึกษาวิจัยอยู่ตลอดเวลา โดยเฉพาะเกี่ยวกับเภสัชวิทยาและเภสัชพันธุศาสตร์) ยังต้องอาศัยความรู้จากงานวิจัยการประเมินความคุ้มค่าของการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ ความพร้อมของการมีบริการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางเภสัชพันธุศาสตร์ การมีระบบของการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เนื่องจากปัจจุบันเป็นที่ทราบว่าการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำนวนมากมีความเกี่ยวข้องกับเภสัชพันธุศาสตร์ด้วย รวมทั้งการมีนโยบายทางสาธารณสุขที่สนับสนุนการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์และเกิดความคุ้มค่าในการลดหรือป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา⁶ มีการศึกษาเพื่อสำรวจความรู้ ทักษะ และการปฏิบัติงานของเภสัชกรโรงพยาบาลในประเทศไทยเกี่ยวกับเภสัชพันธุศาสตร์⁷ พบว่าจากเภสัชกรโรงพยาบาลผู้ตอบสอบถาม จำนวน 123 คน มีคำแนะนำเพื่อเพิ่มความมั่นใจสนับสนุนการใช้การตรวจและแปลผลทางเภสัชพันธุศาสตร์ คือ การมีแนวปฏิบัติของเภสัชพันธุศาสตร์คลินิก เป็นวิธีการที่ดีที่สุดเมื่อเทียบกับวิธีอื่น ๆ

แนวคิดของการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์คลินิกสำหรับการบริหารทางเภสัชกรรม นั้น อาศัยพื้นฐานที่เภสัชกรมีหน้าที่รับผิดชอบในการให้การบริหารทางเภสัชกรรม โดยการค้นหา แก้ไข และป้องกันปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา (drug-related problems) ดังนั้น ความรู้เภสัชพันธุศาสตร์จึงนำมาใช้สำหรับการให้คำแนะนำในการสั่งตรวจหรือไม่สั่งตรวจในกรณีของยาชนิดต่าง ๆ การแปลผลการตรวจหากได้ผลบวกหรือผลลบ และการให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับผลลัพธ์จากการได้ยาอย่างปลอดภัย มีประสิทธิภาพ และมีคุณภาพชีวิตสูงสุด

สมาคมเภสัชกรในระบบสุขภาพ [(The American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)] ของประเทศสหรัฐอเมริกา กำหนดบทบาทของเภสัชกรทุกคนที่ปฏิบัติงานเภสัชพันธุศาสตร์คลินิก ดังนี้⁸

1. แนะนำหรือสั่งตรวจทั้งการตรวจยืนยันก่อนที่จะมีข้อบ่งชี้ของยา (preemptive) หรือการตรวจยืนยันเมื่อพบข้อบ่งชี้ของยาที่เป็นคู่กัน (reactive) ของสารพันธุกรรม เพื่อช่วยใน

กระบวนการเลือกใช้ยา หรือเลือกขนาดยา

2. ออกแบบชนิดยาหรือแผนการรักษาที่เจาะจงกับผู้ป่วย บนพื้นฐานของข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ของผู้ป่วย และปัจจัยอื่น ๆ เช่น คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา ปฏิกริยาระหว่างยา ยา - ยีน โรคร่วม ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ที่เหมาะสม

3. ให้การศึกษาแก่บุคลากรสาธารณสุขเกี่ยวกับหลักการและข้อบ่งชี้ที่เหมาะสมสำหรับการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่มีความคุ้มค่า

4. สื่อสารการแนะนำให้ยาตามพื้นฐานเภสัชพันธุศาสตร์ให้กับทีมบุคลากรสาธารณสุข รวมทั้งการบันทึกและแปลผลการตรวจในเวชระเบียน

5. สนับสนุนแหล่งข้อมูลและการศึกษาให้กับผู้ป่วยเพื่อให้การตัดสินใจของบุคลากรสาธารณสุขมีความเข้าใจเกี่ยวกับการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์และการแปลผล

6. ให้ความมั่นใจของผลการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ในการรับมือด้านจริยธรรม และให้ข้อมูลทั่วไปแก่ผู้ป่วยตามความจำเป็น

นอกจากนี้ยังกำหนดบทบาทของเภสัชกรที่มีความเชี่ยวชาญทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์เพิ่มเติมจากข้างต้นไว้ด้วย โดยเป็นการสร้างและพัฒนางานเภสัชพันธุศาสตร์ให้เกิดเป็นรูปธรรมมากยิ่งขึ้นตามความก้าวหน้าของวิทยาการด้านนี้

สำหรับประเทศไทย จากประสบการณ์ของผู้เขียนที่ทำงานเกี่ยวกับการประเมินและติดตาม ADR คิดว่าการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์สำหรับการบริหารทางเภสัชกรรม เริ่มต้นจากการบูรณาการบทบาทหน้าที่ของเภสัชกรในการเฝ้าระวังและติดตาม ADR ซึ่งจำเป็นต้องมีความรู้และทักษะในการประเมิน ADR รวมทั้งการบริหารทางเภสัชกรรม โดยเป็นการต่อยอดองค์ความรู้ด้านเภสัชพันธุศาสตร์ซึ่งมีการสนับสนุนจากการให้บริการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ในห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ของประเทศไทย โดยที่องค์ประกอบสำคัญในการผลักดันและหรือส่งเสริมในการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์นั้น คือ นโยบายเกี่ยวกับหลักประกันสุขภาพในการเบิกจ่ายค่าตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่ผ่านการประเมินความคุ้มค่าแล้วซึ่งการมีแนวทางปฏิบัติในการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์จะช่วยให้ส่งเสริมให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วย ในปี พ.ศ. 2565 สภาเภสัชกรรม ได้มีการกำหนดคุณสมบัติของผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมฯ ในการให้บริการเวชศาสตร์จีโนม⁹ โดยกำหนดหน้าที่และความรับผิดชอบสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพ

เภสัชกรรมทั่วไป ไว้ 3 ข้อ ได้แก่ 1) การให้คำปรึกษาและคำแนะนำเบื้องต้นเกี่ยวกับการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์และการแพทย์แม่นยำ 2) การส่งเสริมให้มีการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์และการแพทย์แม่นยำอย่างสมเหตุผล และ 3) การแปลผลเบื้องต้นทางการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์และการแพทย์แม่นยำ และดำเนินการบริหารจัดการเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาอย่างสมเหตุผล โดยเป็นหน้าที่และความรับผิดชอบพื้นฐานที่ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรมทั่วไปจำเป็นต้องปฏิบัติงานได้ และเมื่อเปรียบเทียบกับข้อกำหนดบทบาทของเภสัชกรทุกคนที่ปฏิบัติงานเภสัชพันธุศาสตร์คลินิก ที่กำหนดโดยสมาคมเภสัชกรในระบบสุขภาพประเทศสหรัฐอเมริกา จะดูเหมือนขอบเขตการปฏิบัติงานจะน้อยกว่าอาจจะเป็นเพราะความรู้และความก้าวหน้าทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์คลินิกในประเทศไทย ยังอยู่ในช่วงเริ่มต้นของการนำมาใช้ในงานเภสัชกรรมปฏิบัติก็ได้

แนวทางปฏิบัติในการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์สำหรับการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ในระดับนานาชาติมีสมาคม (consortium) ของกลุ่มนักวิชาการที่มีความสนใจในการสนับสนุนให้มีการใช้การตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ สำหรับการดูแลผู้ป่วย คือ The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) โดยมีการจัดทำแนวทาง CPIC (CPIC guidelines) ไว้สำหรับช่วยให้นักเวชปฏิบัติ (clinicians) เข้าใจถึงผลการตรวจพันธุศาสตร์ที่มีอยู่นั้น เพื่อนำไปใช้ในการรักษาอย่างเหมาะสมได้อย่างไร มากกว่าจะส่งตรวจสารพันธุศาสตร์ โดยแต่ละแนวทาง CPIC มีรูปแบบมาตรฐาน และจัดเป็นระบบตามระดับของหลักฐานที่เชื่อมโยงระหว่างลักษณะยีน (genotypes) และการแสดงออก (phenotypes) ของอาการทางคลินิกว่าจะควรแนะนำอย่างไร นอกจากนี้แนวทางของ CPIC ยังได้มีการรับรองจากกลุ่มสมาคมวิชาชีพต่าง ๆ อีกด้วย¹⁰ ข้อมูลจากเว็บไซต์ของ CPIC ในปัจจุบันพบว่า มี 27 แนวทาง (ข้อมูล ณ 2 มกราคม พ.ศ. 2568) โดยแนวทางการตรวจ *HLA-A*, *HLA-B* และ *Carbamazepine* and *oxcarbazepine*¹¹ *HLA-B* และ *allopurinol*¹² ได้มาใช้เป็นแนวคิดในการพัฒนาแนวทางปฏิบัติเภสัชกรรมคลินิก สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม *HLA-B*15:02* และ *HLA-B*58:01* เพื่อประกอบการใช้ยา carbamazepine และ allopurinol ในประเทศไทย (ตามลำดับ) ซึ่งจะกล่าวต่อไปด้วย

สำหรับประเทศไทย ปี พ.ศ. 2559 นโยบายแห่งชาติด้านยา (rational drug use; RDU) ได้กำหนดกลยุทธ์หนึ่งที่สำคัญ คือ นโยบายการใช้อย่างสมเหตุผล จากวิสัยทัศน์ คือ “ประชาชนเข้าถึงยาจำเป็นที่มีคุณภาพอย่างทั่วถึง ใช้อย่างสมเหตุผล ประเทศมีความมั่นคงด้านยาอย่างยั่งยืน” งานวิจัย และกลยุทธ์ต่าง ๆ สำหรับการส่งเสริมการใช้อย่างสมเหตุผล ได้ดำเนินการอย่างต่อเนื่อง ซึ่งสอดคล้องกับการพัฒนาของวิชาชีพเภสัชกรรมในเรื่องเภสัชกรรมคลินิกและการบริหารทางเภสัชกรรม โดยมีหลักการสำคัญคือ การที่เภสัชกรมีส่วนร่วมในสหสาขาวิชาชีพของระบบการดูแลสุขภาพ เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ของคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น โดยมีเป้าหมายคือ การใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพ และปลอดภัยในผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้นการประยุกต์ใช้เภสัชพันธุศาสตร์คลินิก จึงเป็นวิธีการหนึ่งในการส่งเสริมการใช้อย่างสมเหตุผล บนพื้นฐานของการบริหารทางเภสัชกรรมนั่นเอง นอกจากนี้การพัฒนาแนวปฏิบัติเกี่ยวกับการสั่งตรวจและใช้ผลตรวจทางพันธุศาสตร์ เพื่อประกอบการใช้ยาจึงเป็นเรื่องสำคัญในการส่งเสริมกระบวนการบริการสาธารณสุขเพื่อผลลัพธ์ต่อการใช้อย่างสมเหตุผลด้วย สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ประเทศไทย ได้บรรจุสิทธิการเบิกจ่ายการตรวจ HLA-B*15:02 ตามหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า สำหรับประกอบการใช้ยา carbamazepine เริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561 และการตรวจ HLA-B*58:01 สำหรับยา allopurinol เริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. 2563 ซึ่งเป็นเหตุผลสำคัญประการหนึ่งที่ทำให้โครงการวิจัย “เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้อย่างสมเหตุผลในประเทศไทย” ปี พ.ศ. 2563¹³ ได้ดำเนินการพัฒนาแนวทางปฏิบัติในการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ 2 แนวทาง โดยอาศัยหลักฐานเชิงประจักษ์ต่าง ๆ ร่วมกับแนวคิดจากแนวทางของ CPIC และความคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญด้านเภสัชพันธุศาสตร์และผู้ปฏิบัติงานด้าน ADR โดยมีขั้นตอนของการพัฒนาแนวทางปฏิบัติฯ ดังกล่าว ดังนี้

1. การทบทวนวรรณกรรม
2. จัดทำร่างแนวทางปฏิบัติในการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์
3. การทบทวนภายในกลุ่มผู้ทำวิจัย
4. การทบทวนด้วยผู้เชี่ยวชาญภายนอกกลุ่มวิจัย และผู้ปฏิบัติงานในงานเภสัชกรรมปฏิบัติที่มีประสบการณ์
5. การปรับปรุงแก้ไขร่างแนวทางปฏิบัติในการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์
6. การเผยแพร่ และรับรองโดยองค์กรวิชาชีพ

ในงานประชุมเชิงปฏิบัติการเพื่อปิดโครงการวิจัยเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุสมผลในประเทศไทย วันที่ 15 ธันวาคม พ.ศ. 2563 โดย เผยแพร่หนังสือชื่อเรื่อง คือ “แนวปฏิบัติในการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม *HLA-B*15:02* เพื่อประกอบการใช้ยา carbamazepine พ.ศ. 2563” และ “แนวปฏิบัติในการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม *HLA-B*58:01* เพื่อประกอบการใช้ยา allopurinol พ.ศ. 2563”¹⁴ ซึ่งผลจากการประชุมครั้งนี้ได้รับความคิดเห็นและข้อเสนอแนะเพิ่มเติมจากผู้ทรงคุณวุฒิ และในที่สุดจึงได้จัดทำเป็นหนังสือ 2 เล่ม สำหรับการเผยแพร่เพื่อส่งเสริมการใช้ในระบบสาธารณสุขของประเทศไทย คือ

1. แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิก สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม *HLA-B*58:01* เพื่อประกอบการใช้ยา allopurinol ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564¹⁵

2. แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิก สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม *HLA-B*15:02* เพื่อประกอบการใช้ยา carbamazepine ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564¹⁶

เนื้อหาของแนวปฏิบัติในการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ ทั้ง 2 แนวทางฯ ดังกล่าวประกอบด้วย 3 ประเด็น คือ

- 1) ข้อบ่งใช้ของการส่งตรวจ *HLA-B*
- 2) การแปลผลการตรวจที่ได้ และ
- 3) การสื่อสารในสหวิชาชีพ รวมถึงแนวทางการให้คำปรึกษาผู้ป่วยด้วย

สำหรับรูปแบบของแนวทางปฏิบัติในการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ นอกจากมีการให้ข้อมูลในลักษณะตารางแล้วยังแสดงเป็นแผนภูมิเมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งใช้สำหรับการใช้ยาดังกล่าวแล้ว โดยจะมีการพิจารณาเงื่อนไขของผู้ป่วยต่าง ๆ ที่ควรจะส่งหรือไม่ควรส่งคัดกรองทำให้ผู้ใช้แนวทางฯ ได้พิจารณาความสอดคล้องและความเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้ยังมีแนวทางการแจ้งผลการตรวจลักษณะพันธุกรรมและคำแนะนำในการปฏิบัติตัวสำหรับผู้ป่วย กำหนดเป็นกรณีตรวจเป็นผลบวกและการตรวจเป็นผลลบ เป็นข้อ ๆ เพื่อเป็นแนวทางให้ผู้ป่วยได้ปฏิบัติตนเบื้องต้นด้วย

บทสรุป

การป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวิธีหนึ่งสามารถดำเนินการโดยการประยุกต์ใช้เภสัชพันธุศาสตร์คลินิก ประเทศไทยได้มีการเริ่มพัฒนาแนวปฏิบัติทางเภสัชกรรม

คลินิกฯ สำหรับยา 2 ชนิดเป็น 2 แนวทาง เพื่อการนำไปใช้ประกอบการดูแลผู้ป่วยโดยอาศัยพื้นฐานของการบริหารทางเภสัชกรรม ในอนาคตการวัดผลสัมฤทธิ์ รวมทั้งการปรับปรุงน่าจะเกิดขึ้นภายหลังจากมีการใช้ไปแล้วระยะหนึ่ง รวมทั้งการพัฒนาแนวทางปฏิบัติ ฯ สำหรับยาชนิดอื่น ๆ เช่น การปรับขนาดยาของ isoniazid สำหรับผู้ป่วยวัณโรคตามลักษณะของผลการตรวจ NAT2 ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Johnson JA. Pharmacogenetics: potential for individualized drug therapy through genetics. Trends Genet 2003; 19: 660-6.
2. Kloypan C, Koomdee N, Satapornpong P, et al. A Comprehensive review of HLA and Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Implication for clinical pharmacogenomics and precision medicine. Pharmaceuticals (Basel) 2021; 14: 1077.
3. Solensky R, Phillips EJ. Drug allergy. In: Burks AW, Holgate ST, O’Hehir RE, et al., editors. Middleton’s allergy: principles and practice. 9th ed. Elsevier Inc; 2020: 1261-81.
4. U.S. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>. Accessed date: 2 January 2025.
5. U.S. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenetic Associations. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>. Accessed date: 2 January 2025.
6. Chumnumwat S, Lu ZH, Sukasem C, et al. Southeast Asian Pharmacogenomics Research Network (SEAPharm): Current Status and Perspectives. Public Health Genomics. 2019; 22: 132-9.
7. Karuna N, Tragulpiankit P, Mahasirimongkol S, et al. Knowledge, attitude, and practice towards pharmacogenomics among hospital pharmacists in Thailand. Pharmacogenet Genomics 2020; 30: 73-80.
8. Haidar CE, Petry N, Oxencis C, et al. ASHP Statement on the Pharmacist’s Role in Clinical Pharmacogenomics. Am J Health Syst Pharm. 2022; 79: 704-7.
9. สภาเภสัชกรรม. ประกาศสภาเภสัชกรรมที่ 63/2565 เรื่อง กำหนดคุณสมบัติของผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม สถานที่ เครื่องมือ และอุปกรณ์ทางการแพทย์ในการให้บริการเวชศาสตร์จีโนม. Available at https://www.pharmacycouncil.org/index.php?option=content_search&menuid=68. Accessed date: 5 December 2022.
10. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®). Guidelines. Available at: <https://cpicpgx.org/guidelines>. Accessed date: 31 August 2023.
11. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®). CPIC® Guideline for HLA genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine. Available at: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-carbamazepine-and-hla-b/>. Accessed date: 2 January 2025.

12. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®). CPIC® Guideline for Allopurinol and HLA-B. Available at: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-allopurinol-and-hla-b>. Accessed date: 2 January 2025.
13. ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ และ คณะ. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข. รายงานวิจัย เรื่อง เกสซ์พันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุสมผลในประเทศไทย พ.ศ. 2563. <https://kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228/5319?locale-attribute=th>.
14. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) เกสซ์พันธุศาสตร์ กับแนวปฏิบัติการตรวจพันธุกรรม สู่การพัฒนาระบบสุขภาพ เพื่อคุณภาพชีวิตคนไทย มีความปลอดภัยในการรักษา อีกหนึ่งแนวทางการใช้ยาสมเหตุสมผล และส่งเสริมระบบสุขภาพยั่งยืน. Available at <https://www.hsri.or.th/media/news/detail/12953>. Accessed date: 5 December 2022.
15. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข. โครงการวิจัย เรื่อง เกสซ์พันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุสมผลในประเทศไทย พ.ศ. 2563. แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิก สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม *HLA-B*58:01* เพื่อประกอบการใช้ยา allopurinol ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564.
16. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข. โครงการวิจัย เรื่อง เกสซ์พันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุสมผลในประเทศไทย พ.ศ. 2563. แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิก สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม *HLA-B*15:02* เพื่อประกอบการใช้ยา carbamazepine ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564

*U*ทสรุปรวม และ
*U*ประเด็นวิจัยในอนาคต

การวิจัยเป็นเครื่องมือและกระบวนการที่สำคัญในการพัฒนางานเภสัชกรรมปฏิบัติ โดยอาศัยระเบียบวิจัยและเนื้อหาความรู้โสตถกรรมานุบาล หรือการเฝ้าระวังการใช้ยา ผลสำเร็จของงานวิจัยคือการนำไปใช้ประโยชน์ต่อผู้ป่วย ประชาชน และสังคมโดยรวม

ปัจจุบัน ความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นเรื่องที่มีความสำคัญอย่างยิ่งในระบบสาธารณสุข โดยความปลอดภัยจากการใช้ยาเป็นองค์ประกอบสำคัญหนึ่งของความปลอดภัยของผู้ป่วย ซึ่งสามารถวิเคราะห์ถึงสาเหตุรากเพื่อลดหรือป้องกันอันตรายที่อาจส่งผลต่อผู้ป่วยได้ โดยทำความเข้าใจถึงกระบวนการใช้ยาที่เกี่ยวข้องกับบุคลากรทางสาธารณสุขที่มีบทบาทหน้าที่ในการสั่งใช้ยา (แพทย์) ติดตามการใช้ยา (เภสัชกร) และบริหารยาให้ผู้ป่วย (พยาบาล) ในโรงพยาบาล รวมถึงระบบยาเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยนั้น จำเป็นต้องดำเนินการค้นหาวิธีการหรือมาตรการต่าง ๆ ในการลดหรือป้องกันอันตรายจากการใช้ยา โดยมีการขยายขอบเขตจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไปเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และมุ่งเน้นถึงความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยา ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกันได้ ดังนั้น การจัดการเชิงระบบเพื่อลดหรือป้องกันความคลาดเคลื่อนที่อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย หรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ป้องกันได้ จึงอาศัยหลักการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ด้วยเครื่องมือส่งสัญญาณ โดยการพัฒนาตัวส่งสัญญาณที่สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งเป็นเรื่องสำคัญที่แต่ละโรงพยาบาลหรือสถานบริการสาธารณสุขควรพัฒนาตัวส่งสัญญาณให้มีประสิทธิภาพและเหมาะสมกับบริบทของตนเอง และควรเชื่อมโยงกับการกำหนดมาตรการเชิงระบบเพื่อลดหรือป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ป้องกันได้

หลักการและแนวคิดเกี่ยวกับความรู้พื้นฐานของโอสถกรรมานูบาลและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นองค์ประกอบสำคัญสำหรับการทำความเข้าใจเพื่อกำหนดขอบเขตการดำเนินการวิจัยให้ตรงตามหลักสากล โดยเนื้อหาครอบคลุมหลักฐานเชิงประจักษ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งเป็นการค้นหาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้วยวิธีของระบบการรายงานโดยสมัครใจ ซึ่งเป็นวิธีหลักที่สำคัญในการเพิ่มข้อมูลความปลอดภัยจากยาที่ไม่ทราบมาก่อนจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกก่อนที่จะมีการใช้จริงภายหลังจากที่ได้รับการขึ้นทะเบียนให้ใช้จริง โดยเรียกว่าเป็นการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา ภายหลังจากจ่ายจำหน่ายในท้องตลาด ความเชื่อมโยงของข้อมูลความปลอดภัยของยาจากหลักฐานเชิงประจักษ์และการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาคือเอกสารกำกับยา ซึ่ง

เป็นข้อมูลสำหรับการสื่อสารให้กับบุคลากรสาธารณสุข ผู้ป่วย และประชาชนทั่วไป และเมื่อทราบถึงข้อมูลความปลอดภัยของยา การสื่อสารความเสี่ยงและการจัดการความเสี่ยงของการใช้ยาในสังคมก็เป็นเรื่องที่ต้องดำเนินการ

หลักการและแนวคิดพื้นฐานต่าง ๆ เกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จะถูกนำไปบูรณาการกับบทบาทของเภสัชกรในการปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา เพื่อการจัดการดูแลผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยอาศัยกระบวนการบริหารทางเภสัชกรรมอย่างเป็นระบบ และปฏิบัติงานร่วมกับทีมสหวิชาชีพ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับผลลัพธ์ที่มีคุณภาพชีวิตสูงสุด การบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา อาศัยหลักการเกี่ยวกับการบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยทั่วไป โดยอ้างอิงรูปแบบ SOAP ซึ่งเป็นกระบวนการดูแลผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องตามข้อมูลของ S และ O ที่อาจเปลี่ยนแปลงไป

ในปัจจุบัน ความรู้และเทคโนโลยีมีความเจริญก้าวหน้า ทำให้ทราบถึงกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะการแพ้ยา ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน รวมถึงปัจจัยของยีนที่มีความเกี่ยวข้องกับการแพ้ยา ดังนั้น การวินิจฉัยและการจัดการผู้ป่วยจึงมีความแม่นยำกว่าเดิม และส่งผลดีต่อผู้ป่วยในที่สุด การวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หรือการประเมินความสัมพันธ์ของยาที่เป็นสาเหตุ (เหตุ) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ผล) ที่แม่นยำ มีความสำคัญไม่เฉพาะแต่การจัดการดูแลผู้ป่วยเท่านั้น แต่ยังมีความสำคัญในการประเมินรายงานผู้ป่วยแต่ละรายที่ส่งไปยังศูนย์เฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา ซึ่งจะนำไปใช้ในการค้นหาสัญญาณเตือน การใช้เครื่องมือประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต่าง ๆ ที่พัฒนาขึ้น ส่วนใหญ่เป็นเครื่องมือที่ใช้สำหรับประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทุกประเภท ซึ่งมีเกณฑ์ในการประเมินความสัมพันธ์ของเหตุ (ยาที่สงสัย) และผลที่เกิดขึ้น (เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์) ด้วยเกณฑ์ที่คล้ายคลึงกัน แม้ว่าลักษณะหรือรูปแบบของเครื่องมือต่าง ๆ จะไม่เหมือนกันก็ตาม

การวิจัย ตามความหมาย เป็นการค้นหาอีกครั้ง การค้นหานี้ก็คือ ความจริงที่เป็นปรากฏการณ์หรือความรู้ต่าง ๆ ด้วยหลักการทางวิทยาศาสตร์ที่มีความเป็นเหตุเป็นผล

โดยทั่วไปผู้วิจัยจะต้องมีความรู้อย่างน้อย 2 องค์ประกอบหลัก ได้แก่ เนื้อหา กล่าวคือ มีองค์ประกอบของเนื้อหาที่จะทำวิจัย และระเบียบวิธีวิจัย ขั้นตอนสำคัญของการเริ่มงานวิจัย และเป็นขั้นตอนเริ่มแรก คือ การตั้งคำถามวิจัย เพื่อกำหนดวัตถุประสงค์ที่ชัดเจนสามารถวัดผลได้ ซึ่งจะนำไปสู่การพัฒนาโครงร่างวิจัยที่เหมือนกับการวางแผนการทำวิจัย กำหนดระเบียบวิธีวิจัยตลอดจนการเก็บข้อมูลของโครงร่างวิจัยดังกล่าว จะต้องมีความเป็นไปได้ และสามารถตอบคำถามวิจัยที่เป็นช่องว่างขององค์ความรู้ที่มีอยู่ หรือคำตอบของงานวิจัย จะตอบคำถามจากงานวิจัยภายหลังที่จะดำเนินการให้บรรลุผลตามแผนงานวิจัย รวมถึงการอธิบายผลการศึกษาที่ได้ โดยการเปรียบเทียบความเหมือนหรือความแตกต่างของผลการวิจัยที่ได้ กับงานวิจัยที่ผ่านมา เพื่อทำให้เกิดองค์ความรู้อย่างถูกต้องและเป็นเหตุเป็นผลตามหลักการทางวิทยาศาสตร์

จากประสบการณ์การทำงานเป็นอาจารย์ประจำในการสอน การวิจัย การบริการวิชาการ และการร่วมทำงานกับ ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และ กลุ่มชุมชนเภสัชกรนักปฏิบัติงานการประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ของผู้เขียน แม้ว่าไม่ได้ทำการวิจัยได้ครบทุกประเด็น โดยการวิจัยที่ผ่านมาในประเทศไทย ได้มีการนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์ในรูปแบบที่แตกต่างกัน ส่วนใหญ่จะเป็นการสร้างความรู้พื้นฐาน ศึกษาปัญหาต่าง ๆ ในเรื่องของงานเภสัชกรรมปฏิบัติได้พอสมควร โดยอาจจะจัดกลุ่มของประเด็นคำถามในการวิจัยเพื่อเป็นแนวทางสำหรับการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโอสถกรรมานูบาล สำหรับเภสัชกรรมปฏิบัติในอนาคต ดังต่อไปนี้

1. การวิจัยเพื่อหาความสัมพันธ์หรือความเกี่ยวข้องระหว่างยาและอาการไม่พึงประสงค์

ยาที่ขึ้นทะเบียนและผ่านการรับรองจากหน่วยงานควบคุมกำกับดูแลทางกฎหมายแล้ว ยังมีข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่สมบูรณ์ จึงจำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยหลังจากการใช้จริงในท้องตลาด ดังนั้น จึงมีระบบการรายงานผู้ป่วยโดยสมัครใจทั้งในระดับชาติและเชื่อมโยงกับระดับนานาชาติ ตามโครงการเฝ้าระวังความปลอดภัยจาก

การใช้ยาขององค์การอนามัยโลก ซึ่งนำไปสู่การวิจัยหรือการค้นหาสัญญาณเตือนจากฐานข้อมูลรายงานผู้ป่วยตามโครงการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาที่องค์การอนามัยโลกดำเนินการ หรือจากฐานข้อมูลผู้ป่วยที่แต่ละประเทศรวบรวมไว้

2. การวิจัยเพื่อสำรวจความรู้ ทักษะ และการปฏิบัติงานเกี่ยวกับ ADR และรายงาน ADR

การสำรวจความรู้ ทักษะ และการปฏิบัติงาน เป็นการศึกษาเพื่อให้ทราบถึงข้อมูลดังกล่าว สำหรับนำไปใช้เพิ่มประสิทธิภาพในการรายงาน ADR ซึ่งจะเป็นการแก้ไขข้อด้อยที่สำคัญของระบบการรายงานโดยสมัครใจ ซึ่งเป็นระบบหลักสำหรับการเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา ซึ่งเมื่อได้ข้อมูลดังกล่าวแล้ว จะทำให้สามารถหาสัญญาณเตือน (signal) ได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไปด้วย

3. การวิจัยเพื่อติดตาม ADR อย่างเข้มข้นและการมีส่วนร่วมของเภสัชกรในการป้องกัน ADR

ประเด็นวิจัยเพื่อติดตาม ADR อย่างเข้มข้นนี้ มีวัตถุประสงค์หลัก คือ การค้นหาลักษณะของ ADR ซึ่งมีกลุ่มเป้าหมายที่ชัดเจนไม่ว่าจะสนใจว่าเป็นกลุ่มผู้ป่วยลักษณะใด กลุ่มโรคที่ผู้ป่วยเป็น หรือกลุ่มเป้าหมายเป็นผู้ป่วยในหอผู้ป่วยหรือคลินิกผู้ป่วยนอกที่มาพบแพทย์ โดยข้อมูลสำคัญที่พบจากการติดตามอย่างเข้มข้นนี้จะทราบถึงข้อมูลเกี่ยวกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมดไม่ว่าเกิดหรือไม่เกิด ADR ดังนั้น จึงได้ผลลัพธ์การศึกษาเป็นสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิด ADR หรือจำนวนเหตุการณ์เปรียบเทียบกับจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่มีการติดตามอย่างเข้มข้น โดยแสดงสัดส่วนดังกล่าว เป็นความชุก หรืออุบัติการณ์ หรือจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด-จำนวนช่วงเวลาติดตามได้ด้วย นอกจากการทราบผลลัพธ์ของงานวิจัยที่แสดงเป็นสัดส่วนของปัญหาแล้วยังควรวิเคราะห์ลักษณะของ ADR ในกลุ่มผู้ป่วยที่สนใจสำหรับเป็นพื้นฐานในการป้องกันหรือลด ADR ต่อไป เพื่อใช้เป็นแนวทางกำหนดวัตถุประสงค์การมีส่วนร่วมของเภสัชกรในสหวิชาชีพ หรืออาจจะเป็นการสร้างระบบหรือกำหนดวิธีการเพิ่มขึ้น เช่น การประสานรายการยา ซึ่งเป็นวิธีสำคัญในการลดหรือป้องกัน ADR ด้วย

4. การวิจัยเกี่ยวกับเครื่องมือส่งสัญญาณเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการค้นหาอันตรายจากการใช้ยา

ประเด็นการวิจัยเรื่องนี้ เป็นการค้นหาเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพสำหรับการค้นหาอันตรายจากการใช้ยาหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบได้จากการรายงานโดยสมัครใจและหรือรายงานอุบัติการณ์จะต่ำกว่าที่เป็นจริง ในขณะที่การทบทวนเวชระเบียนแบบเข้มข้น ใช้เวลาและแรงงานมาก การพัฒนาเครื่องมือส่งสัญญาณจึงเป็นงานวิจัยที่สามารถที่จะตอบโจทย์ในความเหมาะสมในการดำเนินการเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพที่สามารถค้นหา ADE ได้โดยใช้เวลาและแรงงานไม่มาก เมื่อเทียบกับการค้นหา ADR และหรือ ADE อย่างเข้มข้น

5. การวิจัยเกี่ยวกับวิธีการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

แม้ว่ายังไม่มีเครื่องมือสำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ที่เป็นมาตรฐานและยอมรับ แต่การวิจัยประเด็นเกี่ยวกับการประเมิน ADR ยังสามารถพัฒนาทั้งในเรื่องเครื่องมือในการประเมิน ADR หรือการเปรียบเทียบของเครื่องมือในการประเมิน ADR ชนิดต่าง ๆ ได้

6. การวิจัยเกี่ยวกับเภสัชพันธุศาสตร์สำหรับเภสัชกรปฏิบัติ

การวิจัยเกี่ยวกับการประยุกต์ใช้ความรู้เภสัชพันธุศาสตร์ เพื่อนำไปใช้ในเภสัชกรมปฏิบัติ เป็นการเชื่อมโยงความรู้พื้นฐานไปสู่การพัฒนาระบบสาธารณสุข การวิจัยลักษณะนี้อาจจะเรียกว่าเป็นการวิจัยเชิงประยุกต์เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ของการวิจัย โดยการบูรณาการองค์ประกอบต่าง ๆ ในบริบทของการให้บริการทางสุขภาพ สำหรับองค์ประกอบสำคัญของการประยุกต์ความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์นี้ คือ เทคโนโลยีของการตรวจทางพันธุศาสตร์ที่มีประสิทธิภาพ ความคุ้มค่าของการตรวจ และการแปลผลของการตรวจดังกล่าว เพื่อมาใช้

ประกอบการจัดการดูแลผู้ป่วย รวมถึงการใช้ในการป้องกัน ADR (เช่น การตรวจยีน *HLA-B*15:02*-carbamazepine หรือ *HLA-B*58:01*-allopurinol) หรือการปรับขนาดการใช้ยา isoniazid เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ต่อดั้ม และ/หรือ ประสิทธิภาพในการรักษาวัณโรคจากการตรวจยีน *NAT2* และการตรวจลักษณะพันธุศาสตร์เพื่อประเมินการตอบสนองของการใช้ยา

ไม่ว่าจะเป็นประเด็นในการทำวิจัยด้านใดก็ตาม ผลงานวิจัยจะเกิดขึ้นลักษณะใดก็ตาม ควรที่มีการตอบปัญหาสังคมที่จะทำให้เกิดความสำเร็จและเกิดประโยชน์ต่อมวลมนุษยชาติ ดังเช่น พระราชดำรัสของสมเด็จพระมหิตลาธิเบศร อดุลยเดชวิกรม พระบรมราชชนก ดังนี้

“
True success
is not in
the learning
but in its
application to
the benefit
of mankind
”

“
ความสำเร็จ
ที่แท้จริงอยู่ที่
การนำความรู้
ไปประยุกต์ใช้
เพื่อประโยชน์สุข
แก่มวล
มนุษยชาติ
”

๙ พระราชดำรัสของสมเด็จพระมหิตลาธิเบศร อดุลยเดชวิกรม พระบรมราชชนก ๙

กลุ่มชุมชนเภสัชกรนักปฏิบัติงานการประเมิน และติดตามอาการไม่พึงประสงค์จาก การใช้ยา.....	54,139
การเฝ้าระวังการใช้ยา.....	3, 5, 14, 17, 35, 38
การใช้ยาสมเหตุผล.....	131,132
การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	3, 27, 28, 75, 91, 128
การบริหารทางเภสัชกรรม.....	3, 14, 15, 62, 63, 80, 128, 129, 131, 138
การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์และยาที่สงสัย.....	65, 80
การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	81, 91, 93, 95, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105
การป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	10, 128
การแพ้ยา.....	12, 14, 39, 56, 65, 68, 70, 71, 73, 75, 106, 114, 138
การแพ้ยาข้ามกลุ่ม.....	69
การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	4, 16, 34
การรายงานโดยสมัครใจ.....	15, 25, 35, 36, 37, 38, 48

การวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	62, 65, 67
แขนขาทุต.....	3
ความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยา.....	4, 5, 6, 7, 46, 47, 48, 49, 53, 137
ความปลอดภัยของผู้ป่วย.....	137
ความปลอดภัยจากการใช้ยา.....	3, 4, 5, 16, 18, 22, 24, 30, 35, 36, 39, 47, 53, 137
คำเตือนกล่องดำ.....	24
เครื่องมือส่งสัญญาณ.....	15, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 55, 141
งานเภสัชกรรมปฏิบัติ.....	2, 3, 14, 15, 18, 139
แนวทางปฏิบัติในการตรวจทางเภสัช พันธุศาสตร์.....	111, 122, 129, 131,
บทบาทของเภสัชกร.....	2, 14, 17, 39, 126, 128, 129, 130, 138

บัตรเตือนเรื่องยา.....75
บัตรแพทย์.....16, 75, 77, 94, 100,
102, 104

ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์.....5, 14, 29,
68, 86, 87

เภสัชจลนศาสตร์..... 113, 114, 115, 129
เภสัชพลศาสตร์.....68, 113, 114, 129
เภสัชพันธุศาสตร์.....14, 15, 112, 113,
114, 115, 121, 128, 129, 130, 131,
132

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์5

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์
สุขภาพ 10, 34, 38, 39, 41

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์.....5, 11, 14,
25, 26, 28, 35, 49, 50, 62, 65, 67,
68, 69, 70, 71, 80, 83, 84, 86, 87,
89, 95

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา.....4, 6,
7, 47, 53, 54

องค์การอนามัยโลก.....4, 27, 28, 35, 39,
81, 108

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา.....3, 5,
6, 7, 15, 17, 22, 23, 25, 27, 28, 32,
35, 38, 46, 47, 53, 63, 67, 128, 138
เอกสารกำกับยา.....2, 28, 29, 119
โอสถกรรมานูบาล.....3, 5, 35, 137

Index

- adverse drug event.....4, 5, 55
- adverse drug reaction.....3, 5, 47
- Adverse Drug Reactions Community
 of Pharmacy Practice (AdCoPT).....54
- adverse drug reaction monitoring.....3
- adverse effect.....5
- adverse reaction.....5

- black box warning.....24, 29

- causality assessment.....66, 83, 90
- cross reaction.....62, 65, 69, 107

- drug allergy.....73, 94, 100, 102, 104

- Health Product Vigilance Center.....10, 39

- Individual Case Safety Report.....27, 37

- Jone algorithm.....89, 108

- Karch and Lasagna algorithm.....83, 108
- Kramer algorithm.....84, 108

- medication error.....4, 5, 47, 48

- Naranjo algorithm.....85, 88, 90, 92,
 94, 96, 100, 102, 104, 106, 107, 108
- National Coordinating Council
 for Medication Error Reporting
 and Prevention.....48

- package insert.....28
- prescribing information.....28
- pharmacodynamics.....29, 113
- pharmacokinetics.....29, 113
- pharmacovigilance.....3, 5, 35, 36
- phocomelia.....3, 5, 36, 38
- post marketing surveillance.....24, 35
- Proposed Thai Adverse Drug Events
 Trigger Tool.....55, 56

- rational drug use.....131
- Roussel Uclaf Causality Assessment
 Method (RUCAM).....83, 90

- signal.....37, 38, 41, 50, 81

Thai algorithm.....83, 91, 92, 93, 109

The Clinical Pharmacogenetics

Implementation Consortium

(CPIC®).....130

trigger tool.....48, 49, 50, 54, 55, 56, 57

Uppsala Monitoring Centre.....27, 36, 82

voluntary reporting.....48

WHO Programme for International

Drug Monitoring.....35, 36

ผู้เขียน



ปัจจุบันตำแหน่ง รองศาสตราจารย์ ดร. เกสักร ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ

ประวัติการทำงาน

- พ.ศ. 2534-2535 เกสักรประจำโรงพยาบาลบ้านไร่ จังหวัดอุทัยธานี
- พ.ศ. 2535-2540 เกสักรประจำโรงพยาบาลอุทัยธานี จังหวัดอุทัยธานี
- พ.ศ. 2559-2567 หัวหน้าภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
- พ.ศ. 2559-2567 ประธานหลักสูตรปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก (หลักสูตรนานาชาติ) และ หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก (หลักสูตรนานาชาติ)
- พ.ศ. 2540-ปัจจุบัน อาจารย์ประจำภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ประวัติการศึกษา

- พ.ศ. 2534 สำเร็จการศึกษา เภสัชศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- พ.ศ. 2538 สำเร็จการศึกษา วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (เภสัชกรรมคลินิก) มหาวิทยาลัยมหิดล
- พ.ศ. 2549 สำเร็จการศึกษา Doctor of Philosophy (Clinical Pharmacy), Cardiff University

Thalidomide

