

# Pharmacovigilance: ศัพท์ที่ควรรู้

โดย ภญ.วิมล สุวรรณเกษาวงษ์

ปัจจุบันหน่วยกำกับดูแลด้านยาหลายแห่งในกลุ่มประเทศอาเซียน เริ่มใช้ Pharmacovigilance (PV) เป็นหนึ่งในกลยุทธ์ของการกำกับดูแลด้านยา จากเดิมที่ใช้กันมานานกว่า 2-3 ทศวรรษในกลุ่มประเทศพัฒนา นอกจากนี้ ยังมีการขยายแนวคิดดังกล่าวครอบคลุมถึงการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์อื่น เช่น medical device vigilance, haemovigilance, cosmetovigilance ประเทศไทยก็ไม่สามารถหลีกเลี่ยงกระแสดังกล่าวนี้เช่นกัน ดังจะเห็นได้จากที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ได้อาศัยเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยากำหนดให้ผู้รับอนุญาตต้องติดตามเฝ้าระวังความปลอดภัยยาที่ขึ้นทะเบียน โดยให้รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction; ADR) และข้อมูลความปลอดภัยใหม่ๆ ตามแนวทางที่ อย.กำหนด ซึ่งการจะเข้าใจหลักเกณฑ์ และเงื่อนไขต่างๆ ที่กำหนด ผู้มีหน้าที่รายงานจำเป็นต้องมีความรู้ ความเข้าใจศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับงาน PV ในเบื้องต้นก่อน

Pharmacovigilance (PV) เป็นคำที่ใช้แทนคำว่า “drug safety monitoring” ที่เคยใช้ในอดีต องค์การอนามัยโลกได้นิยามคำว่า PV หมายถึง “ศาสตร์และกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการตรวจจับ/หา การประเมิน ความเข้าใจ และการป้องกัน อาการไม่พึงประสงค์หรือปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา” ขณะที่ Good Pharmacovigilance Practice (GCP) ของสหภาพยุโรป ให้ความหมายว่า “กระบวนการและศาสตร์ว่าด้วยการติดตามความปลอดภัยของยา และการดำเนินการเพื่อลดความเสี่ยงและเพิ่มประโยชน์ของยา” โดยขอบเขตของงานนี้ ประกอบด้วย การรวบรวม จัดการข้อมูลความปลอดภัยของยา การตรวจจับสัญญาณอันเป็นความเสี่ยงที่เปลี่ยนแปลงความปลอดภัยของยา การประเมินข้อมูลและตัดสินใจจัดการความเสี่ยงที่ค้นพบเชิงรุก เพื่อลดความเสี่ยงที่อาจสัมพันธ์กับการใช้ยา ปกป้องสาธารณสุข โดยให้รวมถึงการดำเนินการทางกฎหมาย การสื่อสารข้อมูลความเสี่ยงให้กับผู้มีส่วนได้และสาธารณสุข ตลอดจนการตรวจสอบกระบวนการที่สำคัญและผลลัพธ์ของการดำเนินการดังกล่าว

คำว่า PV ในประเทศไทยยังไม่มีกรอบบัญญัติศัพท์อย่างเป็นทางการ ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center; HPVC) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในฐานะหน่วยงานหลักของประเทศที่รับผิดชอบงานดังกล่าวนี้ ได้ใช้คำว่า “งานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา หรือ งานเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา” แทนคำว่า Pharmacovigilance

## นิยามและศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse Event/Experience; AE) องค์การอนามัยโลก และ International Council for Harmonization (ICH) ซึ่งเป็นองค์กรระดับนานาชาติที่กำหนดมาตรฐานเกี่ยวกับการกำกับดูแลด้านยา ได้นิยาม AE (ICH E2D; Post Approval Safety Data Management) ให้หมายถึง “อาการหรือผลทาง

การแพทย์ที่เกิดขึ้นระหว่างการใช้ผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งไม่เป็นที่ต้องการหรืออาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย โดยไม่จำเป็นต้องมีความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับการใช้ผลิตภัณฑ์ยานั้น” ในขณะที่ AE จากการวิจัยทางคลินิกก่อนการอนุมัติทะเบียน ตาม ICH E2A (clinical safety data management) นอกจากผู้ป่วยยังครอบคลุมถึงกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา (clinical investigation subject) อีกด้วย

คำว่า “อาการหรือผลทางการแพทย์” ในที่นี้ให้หมายรวมถึง อาการแสดง (sign) อาการ (symptom) หรือผลการตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการ หรือโรคที่เกิด โดยเหตุการณ์เหล่านี้อาจไม่จำเป็นต้องมีความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (causal relationship) กับยาที่ใช้ แต่ต้องมีความสัมพันธ์ด้านเวลา กล่าวคือ ต้องเกิดขึ้นในระหว่างที่ใช้ยา หรือภายหลังการใช้ยานั้นๆ สาเหตุอาจเกิดปฏิกิริยาของผลิตภัณฑ์ (drug reaction / vaccine reaction) เช่น อาการไอแห้งๆ จากการใช้ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors อาการไข้ภายหลังได้รับวัคซีน DPT หรือสาเหตุอาจเกิดจากปัญหาอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับยา เช่น ความบกพร่องของผลิตภัณฑ์ ความคลาดเคลื่อนทางยา (medication error) ความผิดพลาดด้านการบริหารจัดการวัคซีน (programmatic error) การใช้อย่างนอกเหนือจากที่ระบุไว้ในฉลาก (off-label use) การใช้ในทางที่ผิด (misuse /drug abuse) การใช้ยาเกินขนาด หรือ การได้รับยาโดยอุบัติเหตุ (accidental exposure) ทั้งจากการประกอบวิชาชีพ (occupation exposure) หรือใช้ยาห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์โดยไม่ทราบที่ตั้งครรภ์ (pregnancy exposure) ดังตัวอย่าง

- เกิด crushing syndrome จากยาที่มีสารสเตียรอยด์ปนปลอม
- เกิดภาวะ Steven-Johnson syndrome (SJS) ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเนื่องจากใช้ยาที่มีส่วนประกอบของยากุ่มซัลฟา โดยสำคัญผิดคิดว่าเป็นยา Tetracycline เพราะฉลากและชื่อมีลักษณะพ้องรูปและพ้องเสียง
- เกิดภาวะ QT prolongation จากการใช้ยา domperidone เพื่อเพิ่มปริมาณน้ำนม หรือ
- เกิดภาวะ red man syndrome จากการบริหารยา vancomycin เร็วเกินไป

**อาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (Adverse Events Following Immunization; AEFI)** เป็นคำศัพท์ที่ใช้ในงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านวัคซีน องค์การอนามัยโลกให้ความหมายเช่นเดียวกับ AE แต่นิยามในการปฏิบัติงานที่สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค ซึ่งเป็นหน่วยงานหลักของกระทรวงสาธารณสุขที่รับผิดชอบการเฝ้าระวังและการสอบสวนอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค กำหนดคือ “อาการหรือความผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ครั้งสุดท้าย ภายใน 4 สัปดาห์”

**อาการไม่พึงประสงค์จากยา/จากการใช้ยา (Adverse Drug Reaction/Adverse reaction; ADR)** องค์การอนามัยโลก และ ICH E2A ให้นิยามว่า “ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจและเป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์

โดยเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ เพื่อป้องกัน วินิจฉัย บำบัดรักษาโรค หรือเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของร่างกาย” ทั้งนี้ ไม่รวมปฏิกิริยาที่เกิดจากการใช้ยาเกินขนาด โดยอุบัติเหตุหรือตั้งใจ ตลอดจนการใช้ยาในทางที่ผิด และผิดวิธี อาจเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา (type A ADR /drug reaction) หรืออาจเกิดจากปฏิกิริยาภูมิแพ้ (allergic reaction) ปฏิกิริยาที่ไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดได้ (type B reaction ADR / patient reaction) รวมถึงการเกิดอันตรกิริยาต่อกันของยา (drug interaction) แต่ในการวิจัยทางคลินิกก่อนอนุมัติทะเบียน ICH E2A ได้ให้ความหมายที่ครอบคลุมถึง ปฏิกิริยาที่เป็นอันตราย และเกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจ ที่มีความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับการใช้ยาในระดับที่อาจจะใช่ (possible) ขึ้นไป ไม่ว่าเกิดในขนาดใดก็ตามให้จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยา

**อาการข้างเคียง (Side Effect; S/E)** หมายถึง ผลที่เกิดขึ้นโดยมิได้ตั้งใจเมื่อใช้ยาในขนาดปกติที่เกี่ยวข้องกับคุณสมบัติของยา

โดยสรุป อาการข้างเคียง ก็คือ ADR ประเภท type A เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ในขณะที่ ADR คือ AE ที่มีความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างยาที่ใช้กับเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในระดับอาจจะใช่ (possible) ขึ้นไป อย่างไรก็ตาม หากเป็นการรายงานที่ได้รับผ่านระบบ spontaneous report ซึ่งผู้รายงานสงสัยว่ายาที่ใช้เป็นสาเหตุของ AE ที่เกิดขึ้น ก็จะถือว่าเหตุการณ์ดังกล่าวเป็น ADR แม้ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ อาจจะอยู่ในระดับไม่น่าใช่/สงสัย (unlikely/doubtful) หรือไม่สามารถจัดระดับได้ (unclassified) หรือข้อมูลที่มีอยู่ไม่พอที่จะประเมิน (un-assessable) ก็ตาม ให้รายงานเป็น ADR พร้อมระบุผลการประเมินดังกล่าวข้างต้นได้ หนึ่ง ในกรณีที่สามารถระบุสาเหตุการเกิดได้ชัดเจนว่าไม่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาของยา ก็ให้รายงานเป็นสาเหตุอื่น (other problem) พร้อมระบุสาเหตุการเกิด เช่น medication error, misuse

**เหตุการณ์/อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ร้ายแรง (Serious Adverse Event/ Adverse Drug Reaction; AE/ADR)** ตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก ได้กำหนดให้ AE/ADR ดังต่อไปนี้ เป็นประเภทร้ายแรง

- 1) **ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิต** ครอบคลุมทั้งกรณีที่เป็นสาเหตุโดยตรงต่อการเสียชีวิต เช่น ผู้ป่วยเกิดอาการผื่นผิวหนังรุนแรง SJS จากยา allopurinol ซึ่งต่อมาเสียชีวิตเพราะติดเชื้อในกระแสเลือดซึ่งเป็นผลสืบเนื่องจาก SJS รวมถึง กรณีที่ AE/ADR เป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้เสียชีวิต เช่น การเสียชีวิตภายหลังใช้ยาลดความอ้วน sibutramine ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่เป็นข้อห้ามใช้ของยาดังกล่าว
- 2) **เป็นอันตราย/คุกคามต่อชีวิต (life threatening)** เป็นภาวะที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ณ เวลาที่เกิดเหตุการณ์ จำเป็นต้องได้รับการช่วยเหลืออย่างเร่งด่วน เช่น ภาวะ anaphylactic shock

- 3) **ส่งผลให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล** เช่น เกิดภาวะ hypoglycemia shock ภายหลังรักษาโรคเบาหวาน ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือ**กรณีทำให้ระยะเวลาที่รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น** เช่น ผู้ป่วยเกิดภาวะ SJS จากยาที่ได้รับขณะรักษาตัวในโรงพยาบาล ทำให้ระยะเวลาที่ต้องอยู่รักษาตัวต่อในโรงพยาบาลนานกว่าที่ควรจะเป็น
- 4) **ส่งผลให้ผู้ป่วยพิการ หรือภาวะไร้ความสามารถ** เช่น กรณีผู้ป่วยตาบอดจากการใช้ยา ethambutol
- 5) **ส่งผลความผิดปกติในครรภ์หรือพิการแต่กำเนิด (congenital anomaly/birth defect)** เช่น กรณีเกิดทารกวิรูปในผู้ป่วยที่ใช้ยา isotretinoin ขณะที่ตั้งครรภ์

นอกจากนี้ ICH E2D ได้กำหนดเงื่อนไขเพิ่มเติมให้ AE/ADR **ที่มีความสำคัญทางการแพทย์ (medical importance)** ซึ่งหมายถึง กรณีที่ผู้ป่วยอาจเกิดความเสียหายหรือจำเป็นต้องได้รับการรักษาทางการแพทย์ที่ไม่สามารถจัดเป็นประเภทร้ายแรงตามเกณฑ์ข้างต้น เป็นอีกหนึ่งรายการในประเภทที่ร้ายแรง เช่น กรณีที่ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษา ณ ห้องฉุกเฉิน หรือกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการ allergic bronchospasm, blood dyscrasia, convulsion ที่ไม่ได้ส่งผลให้ผู้ป่วยต้องรับการรักษาในโรงพยาบาล หรือกรณีเกิดภาวะติดยา อย่างไรก็ตาม เจ้าของผลิตภัณฑ์อาจกำหนด AE/ADR ที่มีความสำคัญทางการแพทย์ ตามข้อกังวลด้านความปลอดภัยของยาตามแต่ละกรณีได้

**อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่คาดหมายมาก่อน (unexpected ADR)** หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ที่มีลักษณะความรุนแรงหรือผลลัพธ์ ที่ไม่สอดคล้องกับฉลาก/เอกสารกำกับยาในประเทศ หรือของผู้รับอนุญาตหรือไม่สามารถคาดเดาได้จากคุณลักษณะของยา เช่น การเกิดภาวะผื่นผิวหนังรุนแรง SJS ภายหลังใช้ยา dimenhydrinate

ในกรณีที่ไม่แน่ใจ ให้ถือว่าเป็น unexpected ADR ทั้งนี้ รวมถึงกรณีเสียชีวิตจาก expected ADR ให้ถือว่าการเสียชีวิตเป็น unexpected ADR เว้นเสียแต่จะได้ระบุไว้ในฉลาก/เอกสารกำกับยาว่า ADR ดังกล่าวอาจเป็นเหตุให้เกิดการเสียชีวิตได้ เช่น การเกิด anaphylactic shock จากการใช้ยากลุ่ม penicillin อาจทำให้เกิดการเสียชีวิต ได้ระบุไว้ในเอกสารกำกับยาแล้วก็จะถือว่าเป็น expected ADR แต่จะไม่ครอบคลุมถึงยาอื่นในกลุ่มเดียวกัน (class effect) หากยานั้นไม่ระบุไว้ในฉลาก/เอกสารกำกับยาของยา สำหรับ SUSAR ซึ่งเป็นหนึ่งในเกณฑ์การรายงานก็คือ Serious Unexpected Suspected Adverse Reaction

**ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์จากยา (frequency of ADRs)** Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) แบ่งกลุ่ม ADR ตามความถี่เป็น 5 กลุ่ม ดังนี้

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยมาก (Very common)*	>10%
---	------

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (Common (frequent))	>1% and <10%
อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย [Uncommon (infrequent)]	>0.1% and <1%
อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย (Rare)	>0.01% and <0.1%
อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยมาก (Very rare)*	<0.01%

\* Optional categories

**Dechallenge หมายถึง** การหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของการเกิด ADR เพื่อพิจารณาว่าอาการที่เกิดขึ้นหรือไม่ ข้อมูลดังกล่าวเป็นหนึ่งในเกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ กรณีที่อาการดีขึ้นภายหลังจากหยุดยาที่สงสัยเพียงตัวเดียว แสดงว่ายาที่สงสัยมีโอกาสที่จะเป็นสาเหตุของการเกิด ADR อย่างไรก็ตาม แม้ว่ายาจะเป็นสาเหตุของการเกิด ADR การหยุดยาอาจไม่สามารถทำให้อาการดีขึ้นได้ในทุกกรณี หากความรุนแรงได้พัฒนาไปมากแล้ว เช่น กรณีเกิด SJS แม้หยุดยาที่สงสัยอาการอาจไม่ดีขึ้นในเวลารวดเร็ว

**Rechallenge หมายถึง** การทดลองให้ยาที่สงสัยซ้ำอีกครั้งโดยตั้งใจหรือไม่ตั้งใจก็ตาม ในขนาดและวิธีการบริหารยาเช่นเดิม หลังจากที่อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นครั้งแรกหายเป็นปกติแล้ว เพื่อพิจารณาว่าจะเกิดอาการในลักษณะเดียวกับที่เคยเกิดในครั้งก่อนหรือไม่ เป็นหนึ่งในเกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ ถ้าอาการเกิดขึ้นอีก โอกาสที่ยาจะเป็นสาเหตุของการเกิด ADR ค่อนข้างสูง โดยทั่วไปไม่ค่อยมีการทดลองให้ซ้ำด้วยความตั้งใจ เว้นแต่ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง ซึ่งต้องดำเนินการภายใต้การเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดของบุคลากรทางการแพทย์ เช่น กรณีพบผู้ป่วยเกิดผื่นขึ้นภายหลังจากการใช้ยารักษาวัณโรค ก็จะหยุดยาทุกตัว ก่อนทดลองให้ซ้ำเพื่อวินิจฉัยว่ายาตัวใดเป็นสาเหตุ เนื่องจากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยารักษาโรค และอาการที่พบบ่อยไม่รุนแรงมาก ในกรณีที่ทดลองให้ซ้ำโดยไม่ตั้งใจ เพราะไม่ทราบว่ายาเคยทำให้เกิด ADR เรียก “accidental rechallenge”

## เอกสารอ้างอิง

1. UPPSALA Monitoring Centre. Glossary of Terms in Pharmacovigilance. Available on URL <http://www.who-umc.org/graphics/28401.pdf>. Accessed on 17 July 2016
2. EMA/873138/2011 Rev.1. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) module VI- Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev.1)
3. International conference on harmonization, ICH harmonized tripartite guideline Post-approval safety data management: definitions and standards for expedite reporting E2D. Available on URL [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf). Accessed on 17 July 2016

4. International conference on harmonization, ICH harmonized tripartite guideline Post-approval safety data management: definitions and standards for expedite reporting E2D. Available on URL [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf). Accessed on 17 July 2016
5. Guidelines for Preparing Core Clinical-safety Information on Drugs: Report of CIOMS Working Groups III and V: Including New Proposals for Investigator's Brochures. 2<sup>nd</sup> ed. CIOMS, World Health Organization, 1999.
6. สำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค. คู่มือการเฝ้าระวังและสอบสวนอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค. ครั้งที่ 2 โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก; 2551.
7. ดารินทร์ อารีโชคชัย และคณะ, บรรณาธิการ. แนวทางการรายงานโรคที่มีความสำคัญสูง ประเทศไทย. ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทยจำกัด; 2555.
8. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. วัคซีน BCG: แนวโน้มรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เพิ่มขึ้น. HPVC Safety News ฉบับที่ 2/2558 วันที่ 29 มกราคม 2558 [เข้าถึงเมื่อ] [อินเทอร์เน็ต] 17 กรกฎาคม 2559 [เข้าถึงได้จาก] [http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc\\_2\\_5\\_0\\_100502.pdf](http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_2_5_0_100502.pdf)