



การเปรียบเทียบผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ที่ป้องกันได้ของเครื่องมือ P Method และ Schumock and Thornton Criteria Comparison of Preventable Adverse Drug Reaction Evaluation Tools Between P Method and Schumock and Thornton Criteria

ชลธิชา สอนสุภาพ Cholticha Sonsupap

กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา Strategy and Planning Division, Food and Drug Administration
ระพีพรรณ ฉลองสุข Rapeepun Chalongsuk

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

E-mail : bewz88@gmail.com

รับต้นฉบับ 10 พฤษภาคม 2562 ปรับปรุง 4 มิถุนายน 2562 รับลงตีพิมพ์ 2 ธันวาคม 2562

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ป้องกันได้ (preventable adverse drug reactions; pADRs) ของเครื่องมือ P Method และ Schumock and Thornton criteria รวมถึงค้นหาสาเหตุและลักษณะของรายงานดังกล่าว โดยผู้ประเมิน 3 คน ประเมินรายงาน ADRs ยกเว้นระบบกล้ามเนื้อและโครงกระดูก จากโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2557 - 30 กันยายน 2560 ที่มีระดับความสัมพันธ์ที่แน่นอน และเป็นรายงานที่ข้อมูลครบถ้วนตามเกณฑ์การประเมินคุณภาพรายงาน ในระดับ 3 ฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Thai Vigibase) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ทดสอบความแตกต่างของสัดส่วนรายงาน ด้วยสถิติ Fisher's exact test และหาความเชื่อมั่นระหว่างผู้ประเมิน ด้วยสถิติ Fleiss's Kappa ผลการวิจัยพบว่ารายงาน ADRs จำนวน 273 ฉบับ ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 65.93) มีอายุระหว่าง 15-59 ปี (ร้อยละ 56.04) และเป็นผู้ป่วยนอก ร้อยละ 72.16 รายงาน pADRs ที่ผู้ประเมินมีความเห็นตรงกันของแต่ละเครื่องมือ พบว่า เป็นรายงานที่ผู้ป่วยได้รับยา กลุ่ม NSAIDs มากกว่า 1 รายการ 2 ฉบับ และเป็นรายงานที่ผู้ป่วยได้รับยาที่เคยมีประวัติการแพ้ 1 ฉบับ โดยส่วนใหญ่เป็นอาการทางระบบผิวหนัง สัดส่วนของจำนวนรายงานเมื่อประเมินด้วยเครื่องมือที่แตกต่างกัน พบว่ามีผู้ประเมิน 1 คน ที่ผลการประเมินมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.00$) และเมื่อวิเคราะห์ค่าความสอดคล้องของเครื่องมือ พบว่าเครื่องมือ Schumock and Thornton criteria มีค่าความสอดคล้องมากกว่าเครื่องมือ P Method โดยมีค่าความสอดคล้องในระดับปานกลาง (Fleiss's Kappa = 0.44) ในขณะที่ P Method มีค่าความสอดคล้อง

อยู่ในระดับเล็กน้อย (Fleiss's Kappa = 0.15) และพบว่าสัดส่วนรายงานที่ผู้ประเมินเห็นตรงกันเมื่อประเมินด้วย Schumock and Thontron criteria มีจำนวนมากกว่า P Method อย่างไรก็ตามรายงานส่วนใหญ่เป็นรายงานที่ไม่สามารถประเมินได้ อาจเนื่องมาจากข้อมูลรายงาน ADRs จากฐานข้อมูล Thai Vigibase มีอย่างจำกัด จึงเสนอให้มีการพัฒนาแบบรายงาน ADRs ให้ผู้รายงานระบุข้อมูลที่จำเป็นสำหรับการประเมิน pADRs เพื่อให้การประเมินความเป็นไปได้ในการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ของรายงานแต่ละฉบับเป็นไปอย่างครอบคลุมและครบถ้วน สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลสำหรับการกำหนดมาตรการการป้องกันและลดการเกิด pADRs ในระดับประเทศต่อไป

คำสำคัญ: เครื่องมือประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่ป้องกันได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่ป้องกันได้

Abstract

The purposes of this research were to compare the preventable adverse drug reactions (pADRs) evaluation tools between P Method and Schumock and Thornton criteria and explore the characteristics of pADRs from musculoskeletal system drugs that had reported by hospitals where under the Office of the Permanent Secretary, Ministry of Public Health from 1 October 2014 to 30 September 2017 with causality assessment as certain and completeness score of Thai HPVC at level 3. Data analysis using the percentage, the test of proportional differences in the number of adverse drug reactions (ADRs) reported by Fisher's exact test and finding inter-observer reliability of three observers by the Fleiss's Kappa Statistics. The results of this study showed that most of the reports were female (65.93%) and aged between 15 and 59 years (56.04%) and 72.16% were outpatients. All reviewers were the consensus for 3 reports that were scored as 'preventable' by using P Method and Schumock and Thornton criteria, two reports were related to therapeutic duplication and one report was related to documented hypersensitivity to the administered drug. The most common ADRs reported were from the skin and appendages disorders. The proportions of the report when using different tools showed that there were significant differences in one reviewer ($P = 0.00$). And when analyzing the inter-observer reliability by using Schumock and Thontron criteria, it was moderate with a Fleiss's Kappa 0.44 and slight with a Fleiss's Kappa 0.15 when using P Method. The results of this study showed that the number of reports that reviewers' consensus when using Schumock and Thornton criteria more than P Method. Moreover, most reports were not assessable because the reports from Thai Vigibase could not provide some of the related information. Therefore, the data in the ADRs reporting form should be containing much more information for pADRs evaluation.

Key words: adverse drug reaction evaluation tools, preventable adverse drug reaction

บทนำ

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions; ADRs) สามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิดตามความเป็นไปได้ในการป้องกัน ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดป้องกันได้ (preventable adverse drug reactions; pADRs) และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดป้องกันไม่ได้ (Non-preventable adverse drug reactions; Non-pADRs)⁽¹⁾ จากงานวิจัยของต่างประเทศพบว่า รายงาน ADRs ที่ส่งไปยังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ป้องกันได้ ร้อยละ 18.7- 80⁽²⁾ ซึ่งข้อมูล pADRs จะช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์หรือผู้ที่เกี่ยวข้องนำไปใช้ในการพัฒนาระบบเพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าว อันจะส่งผลให้เพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยาของผู้ป่วย รวมถึงลดค่าใช้จ่ายที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษา ADRs การประเมินว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นสามารถป้องกันได้หรือไม่นั้นทำได้โดยการใช้ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ หรือใช้เครื่องมือช่วยในการประเมิน⁽¹⁾ แต่ในปัจจุบันพบว่ายังไม่มีเครื่องมือหรือวิธีการใดที่พบว่าดีที่สุดหรือเป็นวิธีมาตรฐานสำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ป้องกันได้^(3, 4) โดยเครื่องมือที่ช่วยในการประเมินรายงาน pADRs นั้น ประกอบไปด้วยข้อคำถามในจำนวนข้อที่แตกต่างกัน ซึ่งข้อคำถามจะเกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานด้านวิชาชีพ ความร่วมมือในการใช้ยา ลักษณะหรือปัจจัยของผู้ป่วยแต่ละราย เช่น Schumock and Thornton criteria⁽⁵⁾ เป็นเครื่องมือที่ประกอบไปด้วยคำถาม 7 ข้อ หากผลการประเมินพบว่ามีอย่างน้อย 1 ข้อตอบว่า “ใช่” จะจัดเป็น pADRs ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่มีการนิยมนำอย่างกว้างขวาง เนื่องจากใช้ง่าย เข้าใจง่าย นอกจากนี้ Imbs และคณะ⁽⁶⁾ ได้เสนอเกณฑ์ French

preventability scale โดยการให้คะแนน หากคะแนนรวมเป็นบวก จะจัดว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ป้องกันได้ แต่มีความละเอียดและใช้เวลานานในการประเมิน จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ในปัจจุบัน องค์การอนามัยโลกมีแผนงานในการขยายบทบาทศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาทั่วโลกในการวิเคราะห์รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ป้องกันได้จากรายงาน ADRs ที่ส่งมายังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาระดับชาติ ซึ่งเป็นฐานข้อมูลขนาดใหญ่ที่รวบรวมรายงาน ADRs หากรายงานเหล่านี้ได้รับการวิเคราะห์จะมีประโยชน์ในการกำหนดมาตรการเพื่อลดความเสี่ยงจากการเกิด pADRs ซ้ำ ในปี 2554 องค์การอนามัยโลกร่วมกับศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาประเทศโมร็อกโก ได้มีการพัฒนาเครื่องมือที่มีชื่อว่า P Method ประกอบไปด้วย 20 ข้อคำถาม โดยผู้ประเมินจะต้องทำการคัดเลือกคำถาม และกำหนดว่าคำถามใดควรจะถูกกำหนดเป็นเกณฑ์ที่มีความสำคัญมากสำหรับการประเมินแต่ละรายงาน (critical criteria) โดยพิจารณาจากลักษณะของ ADRs และยาที่ผู้ป่วยใช้ โดยในการประเมินรายงานหนึ่ง ๆ ผู้ประเมินสามารถกำหนดได้หลายข้อคำถาม⁽²⁾

การมีเครื่องมือสำหรับช่วยในการประเมินรายงาน pADRs นั้น จะทำให้การประเมินเป็นไปอย่างมีระบบ ลดอคติของผู้ประเมิน อย่างไรก็ตามเครื่องมือที่พัฒนาขึ้นมาสำหรับประเมินรายงาน pADRs แม้จะมีวิธีการประเมินที่หลากหลายดังที่ได้กล่าวข้างต้น แต่ไม่พบวิธีใดที่เป็นมาตรฐานที่เป็นที่ยอมรับว่าเป็นวิธีที่ดีที่สุด รวมถึงในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบผลการประเมิน pADRs ของเครื่องมือที่ใช้ประเมินรายงานดังกล่าว ดังนั้น งานวิจัยนี้ต้องการเปรียบเทียบผลการประเมิน pADRs ของเครื่องมือ P Method และ

Schumock and Thornton criteria ในการค้นหาและประเมินรายงาน ADRs ที่ได้รับในฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Thai Vigibase) เพื่อเปรียบเทียบผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ป้องกันได้ของเครื่องมือ P Method และ Schumock and Thornton criteria และค้นหาสาเหตุและลักษณะของการเกิด pADRs ซึ่งผลการวิจัยจะเป็นประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ในการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาในการป้องกันการเกิด pADRs ข้างรวมถึงมีเครื่องมือที่เหมาะสมในการประเมิน pADRs

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเปรียบเทียบผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ป้องกันได้ของเครื่องมือ P Method และ Schumock and Thornton criteria
2. เพื่อค้นหาสาเหตุและลักษณะของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ป้องกันได้

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา โดยการวิเคราะห์ข้อมูลแบบย้อนหลังจากรายงาน ADRs ฐานข้อมูล Thai vigibase ประชากร คือ รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่มระบบกล้ามเนื้อและโครงกระดูก ที่ได้รับในฐาน Thai Vigibase ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2560 จากสถานพยาบาลในสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษาและคัดออกจากการศึกษาดังนี้

เกณฑ์คัดเข้าการศึกษา

1. รายงานที่ประเมินรายงาน ADRs โดยเภสัชกรโรงพยาบาล

2. รายงานที่ระบุระดับความสัมพันธ์ของอาการไม่พึงประสงค์ในระดับ ชัดแน่นอน (certain)

3. รายงานที่ข้อมูลครบถ้วนมากที่สุดตามเกณฑ์การประเมินคุณภาพรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ได้แก่ ระดับ 3 (เป็นรายงานที่ประกอบด้วยข้อมูลขั้นต่ำดังต่อไปนี้ (1) ข้อมูลที่บ่งชี้เฉพาะรายงาน ได้แก่ ชื่อสถานพยาบาลหรือแหล่งที่ส่งรายงาน (2) ข้อมูลผู้ป่วย (3) ข้อมูลรายการยาที่สงสัยอย่างน้อย 1 รายการ (4) ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างน้อย 1 อาการ (5) วันที่เริ่มรักษาด้วยยาที่สงสัย (6) วันที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (7) วิธีใช้และขนาดที่ใช้ของยาที่สงสัย (8) เหตุผลของการใช้ยาดังกล่าว (9) ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นขณะที่รายงาน (10) ผลของการได้รับยาที่สงสัยซ้ำและเกิดอาการขึ้นอีก)

เกณฑ์คัดออกการศึกษา ได้แก่ เป็นรายงานซ้ำ ดังนั้น ประชากรที่ใช้ในการศึกษานี้ ได้แก่ รายงาน ADRs จำนวน 273 ฉบับ

วิธีการประเมินรายงาน pADRs

1. ผู้ประเมินซึ่งเป็นเภสัชกรและปฏิบัติงานในศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ที่สำเร็จการศึกษาด้านเภสัชกรรมคลินิกหรือการบริหารทางเภสัชกรรม และมีประสบการณ์การปฏิบัติงานที่ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ไม่ต่ำกว่า 1 ปี จำนวน 3 คน แต่ละคนประเมินรายงานที่คัดเลือกจำนวน 273 ฉบับ ด้วยเครื่องมือทั้ง 2 ชนิด คือ Schumock and Thornton criteria ประกอบด้วยคำถาม 7 ข้อ และ P Method คำถาม 20 ข้อ ผลการประเมินของแต่ละเครื่องมือของผู้ประเมินทั้งหมด 3 คน รวม 819 ฉบับ (ดังตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 คำถามที่ใช้ประเมินโดยเครื่องมือ Schumock and Thornton criteria และ P method

Schumock and Thornton criteria	P Method
1. Was there a history of allergy or previous reactions to the drug?	11. Documented hypersensitivity to administered drug or drug class?
2. Was the drug involved inappropriate for the patient's clinical condition?	8. Wrong indication? 10. Inappropriate prescription for patient's underlying medical condition (renal failure, hepatic failure, etc..) or underlying pathology? 14. Necessary medication not given?
3. Was the dose, route, or frequency of administration inappropriate for the patient's age, weight, or disease state?	1. Incorrect dose? 2. Incorrect drug administration route? 3. Incorrect drug administration duration? 4. Incorrect drug dosage formulation administered? 7. Drug administration error (timing, rate, frequency, technique, preparation, manipulation, mixing)? 9. Inappropriate prescription according to the characteristics of the patient (age, sex, pregnancy, other)?
4. Was required therapeutic drug monitoring or other necessary laboratory test not performed?	16. Incorrect laboratory or clinical monitoring of medicine?
5. Was a drug interaction involved in the ADR?	12. Labeled drug-drug interaction? 13. Therapeutic duplication (prescription of two or more medicines with similar ingredients)?
6. Was poor compliance involved in the ADR?	19. Non-compliance?
7. Was a toxic serum drug concentration (or laboratory monitoring test) documented?	
	5. Expired drug administered? 6. Incorrect storage of drug? 15. Withdrawal syndrome (due to abrupt discontinuation of treatment)? 17. Poor-quality drug administered? 18. Counterfeit drug administered? 20. Self-medication with non-OTC drug?

2. ผู้ประเมินทำการประเมินรายงาน ADRs อย่างเป็นอิสระต่อกัน ดังนี้

2.1 ผู้ประเมิน 3 คน (รวมผู้วิจัย) ประชุม ร่วมกันเพื่อรับทราบแนวทางการประเมินรายงานจาก ผู้วิจัย ดังนี้

2.1.1 การประเมินโดยใช้ P Method

1) ผู้ประเมินคัดเลือก critical criteria ที่น่าจะเป็นสาเหตุหรือเกี่ยวข้องกับอาการไม่พึงประสงค์นั้น และประเมินรายงานแต่ละฉบับตาม critical criteria ที่คัดเลือก โดยผู้ประเมินแต่ละคนคัดเลือกข้อคำถาม ที่จะใช้เป็นเกณฑ์การพิจารณา (ดังตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การคัดเลือกข้อคำถามสำหรับประเมินรายงานแต่ละฉบับ ของผู้ประเมินแต่ละคน

ผู้ประเมิน	ลักษณะรายงาน	คำถามที่เลือก	คำถามที่ไม่เลือก
คนที่ 1	รายงานทุกฉบับ	ข้อ 1-13 และ 17-20	ข้อ 14, 15 และ 16
คนที่ 2	ADRs ที่เกิดขึ้นกับระบบผิวหนังหรืออาการชนิด Type B ADRs	ข้อ 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 19 และ 20	ข้อ 1-4, 6, 7 และ 14-16
	ADRs ที่สัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา	ข้อ 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 19 และ 20	ข้อ 6 และ 14-16
คนที่ 3	ADRs ที่มีการระบุรายการยาเข้าซ้อนหรืออันตรกิริยาระหว่างยา	ข้อ 1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12, 13 และ 16	ข้อ 5-8, 14, 15 และ 17-20
	ไม่มีการระบุรายการยาเข้าซ้อนหรืออันตรกิริยาระหว่างยา	ข้อ 9, 10, 11	ข้อ 1-8 และ 12-20

2) การประเมินผล

- หากมี critical criteria อย่างน้อย

1 ข้อ ที่ผู้ประเมินตอบว่า “ใช่” รายงานนั้นจะถูกพิจารณาว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ป้องกันได้

- หาก critical criteria ทุกข้อ

ผู้ประเมินตอบว่า “ไม่ใช่” รายงานนั้นจะถูกพิจารณาว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถป้องกันได้

- หาก critical criteria ทุกข้อ

ผู้ประเมินไม่สามารถตอบได้หรือมีข้อมูลไม่เพียงพอ ในการตอบข้อคำถาม รายงานนั้นจะถูกพิจารณาว่า เป็นรายงานที่ไม่สามารถประเมินได้

2.1.2 การประเมินโดยใช้ Schumock and Thornton criteria

1) ผู้ประเมินทำการประเมินรายงาน โดยตอบคำถามทั้งหมด 7 ข้อ

2) การประเมินผล

- หากมีการตอบว่า “ใช่” อย่างน้อย

1 ข้อ รายงานนั้นจะถูกพิจารณาว่าเป็นอาการไม่พึง ประสงค์ที่ป้องกันได้

- หากทุกข้อ ผู้ประเมินตอบว่า

“ไม่ใช่” รายงานนั้นจะถูกพิจารณาว่าเป็นอาการ ไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถป้องกันได้

- หากข้อมูลไม่เพียงพอสำหรับ

การประเมินรายงาน รายงานนั้นจะถูกพิจารณาว่าเป็น รายงานที่ไม่สามารถประเมินได้

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์ลักษณะรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ

2. ทดสอบความแตกต่างของสัดส่วนจำนวนรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ของเครื่องมือ P Method และ Schumock and Thornton criteria ด้วยสถิติ Fisher's exact test กำหนดระดับนัยสำคัญ ที่ 0.05

3. ประเมินความเชื่อมั่นระหว่างผู้ประเมิน (Inter-Rater Reliability) ด้วยสถิติ Fleiss's Kappa⁽⁷⁾

โดยมีเกณฑ์ในการพิจารณาระดับความสอดคล้องดังนี้⁽⁸⁾

0.81 - 1.00 ความสอดคล้องดีมาก (almost)

0.61 - 0.80 ความสอดคล้องดี (substantial)

0.41 - 0.60 ความสอดคล้องปานกลาง (moderate)

0.21 - 0.40 ความสอดคล้องพอใช้ (fair)

0.00 - 0.20 ความสอดคล้องเล็กน้อย (slight)

น้อยกว่า 0.00 ไม่มีความสอดคล้อง (poor)

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไปของรายงาน ADRs

รายงาน ADRs ของยาในกลุ่มระบบกล้ามเนื้อและโครงกระดูก ที่ได้รับในฐานข้อมูล Thai Vigibase ในช่วง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 - 30 กันยายน พ.ศ. 2560 จากสถานพยาบาลในสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ที่มีระดับคุณภาพรายงานในระดับ 3 มีระดับความสัมพันธ์ในระดับใช้แน่นอน และไม่ใช่รายงานซ้ำ จำนวน 273 ฉบับ ส่วนใหญ่เป็นรายงานของผู้ป่วยเพศหญิง (ร้อยละ 65.93) เมื่อพิจารณาตามช่วงอายุของผู้ป่วย พบว่าส่วนใหญ่มีอายุระหว่าง 15 - 59 ปี (ร้อยละ 56.04) เป็นรายงานของผู้ป่วยนอก ร้อยละ 72.16 รายงาน ADRs ส่วนใหญ่พบว่า เป็นรายงานชนิดไม่ร้ายแรง (ร้อยละ 63) และเมื่อพิจารณาจากประเภทสถานพยาบาลที่มีการส่งรายงาน พบส่วนใหญ่มาจากสถานพยาบาลประเภทโรงพยาบาลชุมชน (ร้อยละ 51.65) (ดังตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ข้อมูลทั่วไปของรายงาน ADRs ยาระบบกล้ามเนื้อและโครงกระดูก (จำนวนรายงาน 273 ฉบับ)

ลักษณะของรายงาน	จำนวน	ร้อยละ
เพศของผู้ป่วย		
- หญิง	180	65.93
- ชาย	93	34.07
ช่วงอายุผู้ป่วย		
- แรกเกิด - 14 ปี	14	5.13
- 15 - 59 ปี	153	56.04
- มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี	54	19.78
- ไม่ระบุ	52	19.05
ประเภทผู้ป่วย		
- ผู้ป่วยนอก	197	72.16
- ผู้ป่วยใน	57	20.88
- ไม่ระบุ	19	6.96
ประเภทสถานพยาบาล		
- โรงพยาบาลชุมชน	141	51.65
- โรงพยาบาลทั่วไป	75	27.47
- โรงพยาบาลศูนย์	57	20.88
ความร้ายแรงของอาการไม่พึงประสงค์		
ร้ายแรง	85	31.14
- ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น	71	26.01
- มีความสำคัญทางคลินิก	4	1.47
- อันตรายถึงชีวิต	7	2.56
- ไม่ระบุ	3	1.10
ไม่ร้ายแรง	172	63.00
ไม่ระบุ	16	5.86
ประเภท ADRs		
- Type A ADRs	13	4.76
- Type B ADRs	250	91.58
- Type A และ Type B ADRs	10	3.66

เมื่อพิจารณากลุ่มยาที่ย่อยที่เป็นสาเหตุของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์พบว่าส่วนใหญ่เกิดจากยาในกลุ่มแก้อักเสบและยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (anti-inflammatory and antirheumatic products)

(ดังตารางที่ 4) อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่พบว่าเป็นความผิดปกติทางระบบผิวหนัง (skin and appendages disorders) (ดังตารางที่ 5)

ตารางที่ 4 รายการกลุ่มยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (จำนวน 278 รายการ)*

ชื่อยา	จำนวน	ร้อยละ
anti-inflammatory and antirheumatic products	212	76.26
muscle relaxants	38	13.67
antigout preparation	23	8.27
topical products for joint and muscular pain	3	1.08
other drugs for disorders of the musculo-skeletal system	2	0.72

*รายงานอาการไม่พึงประสงค์ 1 ฉบับอาจมียาที่สงสัยว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า 1 รายการ

ตารางที่ 5 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่มระบบกล้ามเนื้อและโครงกระดูก จำแนกตามระบบอวัยวะ (จำนวน 407 รายการ)*

ระบบอวัยวะ	จำนวน	ร้อยละ
skin and appendages disorders	220	54.05
body as a whole - general disorders	66	16.22
cardiovascular disorders, general	29	7.13
metabolic and nutritional disorders	29	7.13
urinary system disorders	27	6.63
respiratory system disorders	11	2.70
gastro-intestinal system disorders	10	2.46
others	15	3.68

*รายงานอาการไม่พึงประสงค์ 1 ฉบับ อาจมี ADRs ได้มากกว่า 1 ระบบอวัยวะ

2. ผลการประเมินรายงานและลักษณะของ รายงาน pADRs ที่ผู้ประเมินมีความเห็นตรงกัน

จากการประเมินรายงาน ADRs จำนวน 273 ฉบับ ของผู้ประเมินแต่ละคน ด้วยเครื่องมือ แต่ละชนิด พบว่า สัดส่วนของจำนวนรายงานเมื่อประเมิน โดยใช้เครื่องมือ P Method และ Schumock and Thornton criteria ของผู้ประเมินคนที่ 1 และ 2 ไม่มีความแตกต่างกัน ในขณะที่ผู้ประเมินคนที่ 3

มีสัดส่วนของจำนวนรายงานที่แตกต่างกันอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (ดังตารางที่ 6) และเมื่อพิจารณา รายงานที่ระบุผลลัพธ์ว่าเป็น pADRs ที่ผู้ประเมินทั้ง 3 คน มีความเห็นตรงกัน พบว่ามีจำนวน 3 ฉบับ ทั้ง 2 เครื่องมือ เป็นรายงานที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs มากกว่า 1 รายการ จำนวน 2 ฉบับ และเป็นรายงานที่ผู้ป่วย ได้รับยาที่เคยมีประวัติการแพ้ 1 ฉบับ (ดังตารางที่ 7)

ตารางที่ 6 ผลการประเมินรายงานของเครื่องมือ P Method และ Schumock and Thornton criteria

ผู้ประเมิน	ผลการประเมิน	จำนวนรายงาน (ร้อยละ) (N = 273)		P value ¹
		P Method	Schumock and Thornton criteria	
คนที่ 1	pADRs	9 (3.30)	15 (5.49)	0.297
	Non-pADRs	0 (0)	0 (0)	
	Not assessable	264 (96.70)	258 (94.51)	
คนที่ 2	pADRs	5 (1.83)	13 (4.76)	0.091
	Non-pADRs	0 (0)	0 (0)	
	Not assessable	268 (98.17)	260 (95.24)	
คนที่ 3	pADRs	16 (5.86)	12 (4.40)	0.000
	Non-pADRs	26 (9.52)	0 (0)	
	Not assessable	231 (84.62)	261 (95.60)	

หมายเหตุ: 1 = Fisher's Exact Test

ตารางที่ 7 ลักษณะของรายงาน pADRs ที่ผู้ประเมินมีความเห็นตรงกัน เมื่อประเมินด้วยเครื่องมือ P Method หรือ Schumock and Thornton criteria

ลักษณะรายงาน	การตัดสินว่าเป็น pADRs ในรายงานที่ผู้ประเมินมีความเห็นตรงกัน	
	P Method	Schumock and Thornton criteria
ผู้ป่วยหญิง อายุ 31 ปี น้ำหนัก 61 kg ไม่มีประวัติแพ้ยา ไม่ทราบโรคประจำตัว ได้รับยา diclofenac 50 mg, indomethacin 10 mg และ piroxicam 10 mg หลังได้รับยา 1 วัน เกิด Stevens-Johnson Syndrome และ fixed drug eruption	คนที่ 1 และ 2 ตอบ “ใช่” ในข้อที่ 12 (Labeled drug-drug interaction?) และ ข้อที่ 13 (Therapeutic duplication?) คนที่ 3 ตอบ “ใช่” ในข้อที่ 12	ผู้ประเมินคนที่ 1-3 ตอบ “ใช่” ในข้อที่ 5 (Was a drug interaction involved in the ADR?)
ผู้ป่วยหญิง อายุ 76 ปี ไม่ทราบน้ำหนัก ไม่มีประวัติแพ้ยา ไม่ทราบโรคประจำตัว ได้รับยา piroxicam รับประทานทันที และ diclofenac รับประทานทันที ภายในวันเดียวกัน (ไม่ทราบระยะเวลาที่แน่ชัด) เกิด anaphylaxis	คนที่ 1 ตอบ “ใช่” ในข้อที่ 12 และ 13 คนที่ 2 และ 3 ตอบ “ใช่” ในข้อที่ 13	ผู้ประเมินคนที่ 1-3 ตอบ “ใช่” ในข้อที่ 5
ผู้ป่วยชาย อายุ 9 ปี น้ำหนัก 50 kg (มีประวัติ เคยกินยา amoxicillin ร่วมกับ ibuprofen แล้วเกิดผื่นชนิด MP Rash) แต่ผู้ป่วยจำไม่ได้ว่าแพ้ยาตัวใด ไม่ทราบโรคประจำตัว ได้รับยา ibuprofen 200 mg วันละ 3 ครั้ง หลังได้รับยา 2 วัน เกิด urticaria	ผู้ประเมินคนที่ 1-3 ตอบ “ใช่” ในข้อที่ 11 (Documented hypersensitivity to administered drug or drug class?)	เป็นรายงานที่ผู้ประเมินมีความเห็นไม่ตรงกัน เมื่อประเมินด้วย Schumock and Thornton criteria
ผู้ป่วยหญิง อายุ 25 ปี น้ำหนัก 60 kg เคยมีประวัติแพ้ยาโดยผู้ป่วยจำได้เพียงว่าแพ้ยา aspirin ไม่ทราบโรคประจำตัว ได้รับยา ibuprofen 400 mg หลังได้รับยา 1 ชั่วโมง 30 นาที เกิด angioedema	เป็นรายงานที่ผู้ประเมินมีความเห็นไม่ตรงกัน เมื่อประเมินด้วย P Method	ผู้ประเมินคนที่ 1-3 ตอบ “ใช่” ในข้อที่ 1 (Was there a history of allergy or previous reactions to the drug?)

3. รายงานที่ไม่สามารถประเมินได้

จากผลการประเมินรายงานพบว่า รายงานส่วนใหญ่มีผลการประเมินเป็นรายงานที่ไม่สามารถ

ประเมินได้ โดยข้อคำถามที่ผู้ประเมินมีการระบุคำตอบว่า “ไม่ทราบ” สูงสุด 3 อันดับแรก (ดังตารางที่ 8)

ตารางที่ 8 ข้อคำถามที่การระบุคำตอบว่าไม่ทราบ สูงสุด 3 อันดับแรก

อันดับ	ข้อที่	ลักษณะคำถาม	จำนวน (ร้อยละ)
P Method (N=819)			
1	11	Documented hypersensitivity to administered drug or drug class?	632 (77.17)
2	18	Counterfeit drug administered?	546 (66.67)
	19	Non-compliance?	
	20	Self-medication with non OTC drug?	
3	5	Expired drug administered?	545 (66.54)
Schumock and Thornton criteria (N=819)			
1	4	Was required therapeutic drug monitoring or other necessary laboratory test not performed?	819 (100)
	7	Was a toxic serum drug concentration (or laboratory monitoring test) documented?	
2	6	Was poor compliance involved in the ADR?	798 (97.44)
3	1	Was there a history of allergy or previous reactions to the drug?	643 (78.51)

4. ผลการประเมินความเชื่อมั่นระหว่างผู้ประเมินของเครื่องมือ P Method และ Schumock and Thornton criteria

การประเมินความเชื่อมั่นของเครื่องมือโดยใช้ความเห็นของผู้ประเมินจำนวน 3 คน ในการประเมินรายงาน ADRs จำนวน 273 ฉบับ โดยจำแนกผลการประเมินออกเป็น 3 ประเภท ได้แก่ pADRs, non-pADRs และ not assessable โดยใช้สถิติ Fleiss's Kappa ผลการประเมินพบว่า ค่าความสอดคล้องของเครื่องมือ P Method อยู่ในระดับความสอดคล้องเล็กน้อย (slight) ค่าความสอดคล้องเท่ากับ 0.15 และความสอดคล้องของเครื่องมือ Schumock and Thornton criteria อยู่ในระดับปานกลาง (moderate) ค่าความสอดคล้องเท่ากับ 0.44

อภิปรายผล

จากผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ป้องกันได้ของเครื่องมือ P Method และ Schumock and Thornton criteria พบว่าเมื่อประเมินด้วย P Method ผู้ประเมินมีการคัดเลือก critical criteria ที่แตกต่างกัน โดยผู้ประเมินคนที่ 3 มีการคัดเลือกจำนวนข้อคำถามสำหรับประเมินรายงานส่วนใหญ่น้อยกว่าผู้ประเมินคนอื่น และเป็นผู้ประเมินเพียงคนเดียวที่พบรายงานที่เป็น non-pADRs ยกตัวอย่างเช่น รายงานผู้ป่วยหญิง อายุ 44 ปี น้ำหนัก 53 กิโลกรัม ไม่ทราบประวัติแพ้ยา (ไม่เคยรับประทานยา allopurinol) ไม่มีโรคประจำตัว ได้รับยา allopurinol 100 มิลลิกรัม ไม่ทราบความถี่ในการให้ยา หลังได้รับยา 6 วัน เกิด pruritus โดยการกำหนด critical criteria และผลการประเมิน พบว่า

ผู้ประเมินคนที่ 1 คัดเลือก critical criteria ทุกข้อ ยกเว้น ข้อ 14, 15 และ 16 ประเมินว่าเป็น รายงาน not assessable จากการตอบ “ไม่ทราบ” ในข้อ 5-7, 17-20 และตอบ “ไม่ใช่” ในข้อ 1-4, 8-13

ผู้ประเมินคนที่ 2 คัดเลือก critical criteria ในข้อ 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 19 และ 20 โดยประเมินว่าเป็นรายงาน not assessable จากการตอบ “ไม่ทราบ” ในข้อ 5, 17-20 และตอบ “ไม่ใช่” ในข้อ 8-13

ผู้ประเมินคนที่ 3 คัดเลือก critical criteria ในข้อ 9-11 ประเมินว่าเป็นรายงาน non-pADRs จากการตอบ “ไม่ใช่” ในข้อ 9-11

จากตัวอย่างดังกล่าวจะเห็นได้ว่าผู้ประเมินคนที่ 3 ไม่ได้คัดเลือกข้อคำถามที่เกี่ยวข้องกับการให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (คำถามข้อที่ 19) เป็น critical criteria สำหรับประเมินรายงานฉบับนี้ ทำให้ไม่มีการพิจารณาข้อมูลความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย และหากผู้ประเมินคนดังกล่าวคัดเลือกข้อนี้เป็นหนึ่งใน critical criteria จะมีผลลัพธ์เป็นรายงานที่ไม่สามารถประเมินได้ เช่นเดียวกับผู้ประเมินคนที่ 1 และคนที่ 2 เนื่องจากรายงานฉบับนี้ไม่มีข้อมูลในเรื่องของความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย

เมื่อเปรียบเทียบค่าความสอดคล้องพบว่า เครื่องมือ Schumock and Thornton criteria มีค่าความสอดคล้องมากกว่าเครื่องมือ P Method อย่างไรก็ตาม รายงานส่วนใหญ่มีผลการประเมินเป็น รายงานที่ไม่สามารถประเมินได้ อาจเนื่องมาจากข้อมูลบางอย่างไม่ได้กำหนดให้ผู้ประเมินต้องระบุมาในแบบ รายงาน เช่น ข้อมูลด้านคุณภาพยา ข้อมูลเกี่ยวกับความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ทำให้ข้อมูลไม่เพียงพอสำหรับใช้ตอบข้อคำถามตามแบบประเมินทั้ง 2 เครื่องมือ

ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Benkirane และคณะ⁽²⁾ ที่สรุปว่าผลลัพธ์ของการประเมินรายงานจำแนกตามความเป็นไปได้ในการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์นั้น ขึ้นอยู่กับความครบถ้วนของข้อมูลที่ระบุในรายงาน ADRs โดยการมีข้อมูลที่เพียงพอจะทำให้การประเมินความเป็นไปได้ในการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ของรายงานแต่ละฉบับเป็นไปได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้ การคัดเลือกข้อคำถามที่เป็น critical criteria ที่แตกต่างกันของผู้ประเมิน อาจเกี่ยวข้องกับความรู้และประสบการณ์ในการปฏิบัติงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของผู้ประเมินแต่ละคน โดยในการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ประเมินมีประสบการณ์ในการปฏิบัติงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาที่แตกต่างกันตั้งแต่ 1 – 8 ปี จึงอาจทำให้การตีความข้อคำถามและการประเมินรายงานแต่ละฉบับมีความแตกต่างกัน

สรุปและข้อเสนอแนะ

การประเมินรายงาน pADRs จากรายงาน ADRs ที่ได้รับในฐานข้อมูล Thai Vigibase พบว่า เครื่องมือ Schumock and Thornton criteria มีค่าความสอดคล้องมากกว่าเครื่องมือ P Method แต่เมื่อเปรียบเทียบผลการประเมินของผู้ประเมินแต่ละคนจากการใช้เครื่องมือแต่ละชนิด พบว่ามีผู้ประเมิน 1 คน ที่ผลการประเมินมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อนึ่ง ผลการประเมินที่แตกต่างกันของผู้ประเมินรายดังกล่าว ขึ้นกับการกำหนด critical criteria ของเครื่องมือ P Method ทำให้จำนวนและลักษณะของข้อคำถามของแต่ละเครื่องมือมีความแตกต่างกัน ส่งผลให้การระบุคำตอบมีความแตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม ลักษณะของรายงาน pADRs ที่ผู้ประเมินมีความเห็นตรงกันของเครื่องมือแต่ละชนิดพบว่า มีลักษณะที่

เหมือนกัน ได้แก่ การได้รับยาซ้ำซ้อนหรือการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา และการได้รับยาที่เคยมีประวัติการแพ้ โดย pADRs ส่วนใหญ่เป็นอาการที่เกิดขึ้นในระบบผิวหนัง

จากการศึกษาพบว่า รายงานส่วนใหญ่เป็นรายงานที่ไม่สามารถประเมินได้ไม่ว่าจะประเมินด้วยเครื่องมือ P Method หรือ Schumock and Thontron criteria เนื่องจากขาดข้อมูลสำคัญสำหรับการใช้ในการตอบข้อคำถาม ดังนั้นหากจะนำเครื่องมือดังกล่าวไปใช้ในการประเมินรายงาน pADRs จากรายงาน ADRs ที่ได้รับในฐานข้อมูล Thai Vigibase ควรมีการพัฒนาแบบรายงาน ADRs โดยให้ผู้รายงานระบุข้อมูลที่จำเป็นสำหรับการประเมิน pADRs มาพร้อมกับแบบรายงานดังกล่าว เพื่อให้ประเมินความเป็นไปได้ในการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ของรายงานแต่ละฉบับเป็นไปอย่างครอบคลุมและครบถ้วนสามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลสำหรับการกำหนดมาตรการป้องกันและลดการเกิด pADRs ในระดับประเทศต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ. Model สำหรับการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่ป้องกันได้. ใน: เฉลิมศรี ภูมิมางกูร, บุชบา จินดาวิจักษ์ณ์, สุวัฒนา จุฬาวัดนพล, เนติ สุขสมบูรณ์, บรรณาธิการ. A practical guide to pharmacovigilance. กรุงเทพฯ: บริษัท ประชาชน จำกัด; 2547. หน้า 51-60.
2. Benkirane, R., et al. Assessment of a new instrument for detecting preventable adverse drug reactions. Drug Saf 2015;38:383-93.
3. Aronson JK, Ferner RE. Preventability of drug-related harms - part II: proposed criteria, based on frameworks that classify adverse drug reactions. Drug Saf 2010;33:995-1002.
4. Ferner RE, Aronson JK. Preventability of drug-related harms - part I: a systematic review. Drug Saf 2010;33:985-94.
5. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. Hosp Pharm 1992;27:538.
6. Olivier P, Boulbès O, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. Drug Saf 2002;25:1035-44.
7. Thomas R., et al. Putting the Kappa Statistic to Use. Qual Assur 2010;13:57-46.
8. ประสพชัย พสุนนท์. การประเมินความเชื่อมั่นระหว่างผู้ประเมินโดยใช้สถิติแคปปา. วารสารวิชาการศิลปศาสตร์ประยุกต์ 2558;8:2-20.

