

ความสัมพันธ์ของการเกิด EPS จากการใช้ยา Risperidone ในผู้ป่วยออทิสติก โดยการวิเคราะห์ความสมมาตรของลำดับไบสียงยา

ชื่นชนก วรธงไชย¹, รั้ววิศว์ ปาประลิต¹, ชมพูนุช วีระวัธนชัย², ทัดดา ศรีบุญเรือง³, แสงว วัชรชนิก³

Received: 31 January 2017

Accepted: 26 April 2017

บทคัดย่อ

บทนำ: ปัจจุบันอัตราการอุบัติการณ์ผู้ป่วยออทิสติกสูงขึ้นเรื่อย ๆ ยาด้านโรคจิตในประเทศไทยที่นิยมใช้ในการรักษากลุ่มอาการออทิสติกคือยา risperidone โดยมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ extrapyramidal side effects (EPS) การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิด EPS ที่เกิดจากการใช้ยา risperidone ในผู้ป่วยออทิสติกโดยเครื่องมือคัดกรองที่เรียกว่าการวิเคราะห์ความสมมาตรของลำดับไบสียงยา **วิธีดำเนินการวิจัย:** การศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective research) เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์โดยการสืบค้นไบสียงยาของผู้ป่วยออทิสติกที่มีการสั่งจ่ายยา anticholinergics ก่อนการสั่งจ่ายยา risperidone (Marker to Index) และไบสียงยาที่มีการสั่งจ่ายยา risperidone ก่อนการสั่งจ่ายยา anticholinergics เพื่อรักษาอาการ EPS (Index to Marker) ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2558 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ PSSA เพื่อตรวจสอบหาความสัมพันธ์ระหว่างยา risperidone และอาการ EPS ที่เกิดขึ้น และนำเสนอความสัมพันธ์ของการเกิด EPS กับการใช้ยา risperidone ด้วยค่า sequence ratio **ผลการวิจัย:** พบไบสียงยาทั้งสิ้น 23 ไบสียงยา โดยจำนวนไบสียงยาที่มีการสั่งจ่ายยา risperidone ก่อนการสั่งจ่ายยา anticholinergics เพื่อรักษาอาการ EPS (Index to Marker) มีจำนวน 20 ไบสียงยา (ร้อยละ 86.96) และจำนวนไบสียงยาที่มีการสั่งจ่ายยา anticholinergics ก่อนสั่งจ่ายยา risperidone (Marker to Index) มีจำนวน 3 ไบสียงยา (ร้อยละ 13.04) ค่า Sequence ratio เท่ากับ 6.67 **สรุปผลการวิจัย:** ยา risperidone มีความสัมพันธ์กับการเกิด EPS ในผู้ป่วยกลุ่มออทิสติกจากการวิเคราะห์โดย PSSA ซึ่งเป็นวิธีที่สะดวกในทางปฏิบัติในการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยา

คำสำคัญ: Risperidone, Autism spectrum disorders, EPS, Prescription Sequence Symmetry Analysis
วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2560; 13 (ฉบับพิเศษ): 669-675

¹ นักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 5 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

² เภสัชกร ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ จังหวัดอุบลราชธานี

³ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

* ติดต่อผู้พิมพ์: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190
โทร. 045-353632 โทรสาร: 045383-626 e-mail: sawaeng.w@ubu.ac.th

The Relationship between EPS and Risperidone in Autism Spectrum Disorders by Prescription Sequence Symmetry Analysis

Chuenchanok Worathongchai¹, Rattawit Papralit¹, Chompoonuch Werawattanachai²,
Tatta Sriboonruang³, Sawaeng Watcharathanakij^{3*}

Abstract

Introduction: At present, the incidence of Autism Spectrum Disorders (ASDs) steadily increases. Antipsychotic drug recommended for treatment of ASDs and available in Thailand is Risperidone. However, it can cause Extrapyramidal side effects (EPS). The objective of this study was to measure the relationship between EPS and risperidone in ASDs by a screening tool called Prescription Sequence Symmetry Analysis (PSSA). **Methods:** This retrospective research used data from electronic database to identify prescriptions initiated with anticholinergic drugs before initiation of risperidone (Marker to Index) and prescriptions initiated with risperidone before initiation of anticholinergic drugs (Index to Marker) during January 1, 2011 to December 31, 2015. PSSA was used to analyze the relationship between risperidone and EPS and presented as sequence ratio. **Results:** Of 23 prescriptions identified, 20 (86.96%) prescriptions initiated with risperidone before the initiation of anticholinergic drugs (Index to Marker) and 3 (13.04%) prescriptions initiated with anticholinergic drugs before initiation of risperidone (Marker to Index). The sequence ratio (SR) was 6.67. **Conclusion:** Risperidone was associated with EPS in ASDs patients from PSSA which is convenient tool to use for drug safety surveillance.

Keywords: Risperidone, Autism spectrum disorders, EPS, Prescription Sequence Symmetry Analysis

IJPS 2017; 13 (Supplement): 669-675

¹ The Fifth Year Doctor of Pharmacy Students, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

² Pharmacist, Department of Pharmacy, Prasrimahabodhi Hospital, Ubon Ratchathani

³ Assistant Professor, Division of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

* **Corresponding author:** Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Warinchamrab District, Ubon Ratchathani Tel: 045-353632 Fax: 045383-626 e-mail: sawaeng.w@ubu.ac.th

บทนำ

ในปัจจุบันจำนวนผู้ป่วยกลุ่มอาการออทิสติก (Autism Spectrum Disorders: ASDs) เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ โดยศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคของสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention) ได้รายงานความชุก 11.3 คนต่อประชากรเด็กอายุ 8 ปี 1,000 คนในปี พ.ศ.2551 และเพิ่มถึง 14.7 คนต่อ 1,000 คนในปี พ.ศ. 2553 (CDC, 2014) โดยมักพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ซึ่งกลุ่มอาการออทิสติกส่งผลกระทบต่อหลายด้าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งด้านเศรษฐกิจ ครอบครัวต้องสูญเสียค่าใช้จ่ายในการดูแลสุขภาพผู้ป่วย ในด้านสังคมทั้งครอบครัวและผู้ป่วยมักถูกเพื่อนบ้านล้อเลียน หรือแสดงกิริยารังเกียจ มีผลทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถพัฒนาตนเอง และเป็นอุปสรรคอย่างสำคัญต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย

แนวทางการดูแลผู้ป่วยสติปัญญาบกพร่องออทิสติก สมาริสน์และภาวะบกพร่องในการเรียนรู้สำหรับระบบเครือข่ายบริการสาธารณสุข ได้แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม Antipsychotics ในการบรรเทาอาการ ซึ่งในปัจจุบันแบ่งได้ 2 ประเภท คือ กลุ่ม Typical antipsychotics เช่น Haloperidol และกลุ่ม Atypical antipsychotics เช่น risperidone (Sinrachatanan, 2003) โดยยาทั้ง 2 ประเภทมีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ Extrapyramidal side effects (EPS) และ orthostatic hypotension โดยเฉพาะยาในกลุ่ม Typical antipsychotic ทำให้เกิดกลุ่มอาการ EPS ได้มากกว่ายาในกลุ่ม Atypical antipsychotic โดยกลุ่มอาการ EPS ประกอบไปด้วย Acute dystonias, Akathisia, Parkinsonism และ Tardive dyskinesia ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ทำให้มีความจำเป็นที่จะต้องใช้ยารักษาผลข้างเคียงนั้นๆ ดังนั้นการสั่งใช้ยารักษาผลข้างเคียงจึงเป็นตัวชี้วัดทางอ้อมที่นำไปสู่การพัฒนาเครื่องมือในการคัดกรองความสัมพันธ์ของยา

กับผลข้างเคียงที่เรียกว่าการวิเคราะห์ความสมมาตรของลำดับใบสั่งยา (Prescription Sequence Symmetry Analysis: PSSA) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่พัฒนาโดย Hallus เพื่อตรวจสอบความสัมพันธ์ของยากลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular drugs) กับการเกิดภาวะซึมเศร้า (depression) ซึ่งพิจารณาจากการสั่งจ่ายยาในกลุ่มยาด้านภาวะซึมเศร้า (antidepressants) ผลการศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม B-blockers มีค่า crude sequence ratio เท่ากับ 1.23 แสดงว่ายาในกลุ่ม B-blockers มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะซึมเศร้า (Hallas, 1996)

โดยยาในกลุ่ม Atypical antipsychotic ที่นิยมใช้ในไทยคือ risperidone ซึ่งเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2558 บัญชียา ค คือเป็นยาที่ใช้ในโรคเฉพาะทางโดยผู้ชำนาญ ถ้าใช้ไม่ถูกต้องอาจทำให้เกิดพิษ หรือเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยและเป็นยาที่มีราคาแพงจากงานวิจัยของ รณชัย คงสกนธ์และคณะฯ ซึ่งทำการศึกษา Cost analysis พบว่ายา risperidone มีค่าใช้จ่ายประมาณ 104,564 บาทต่อปี (Kongsakon, et al., 2005) ซึ่งเป็นค่าใช้จ่ายที่สูงมาก และจากการศึกษาแบบ cohort study ของ Abouzaid และคณะฯ ซึ่งเป็นการศึกษาค่ารักษาพยาบาลที่เกิดจากการรักษา EPS โดยใช้ยาในกลุ่ม Atypical antipsychotic ในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 4,621 คน เป็นระยะเวลา 12 เดือน พบว่ามีค่าใช้จ่าย \$3,202 สำหรับการรักษา EPS โดยการใช้ยา Benztropine, Trihexyphenidyl, Amantadine และ Biperiden (Abouzaid, et al., 2014)

เราจึงสนใจศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิด EPS ที่เกิดจากการใช้ยา risperidone ในผู้ป่วยกลุ่มอาการออทิสติกโดยใช้เครื่องมือ PSSA เพื่อเป็นการเฝ้าระวังความปลอดภัยของผู้ป่วยที่ต้องได้รับยา risperidone

วิธีดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบสังเกตการณ์ (Observational) โดยใช้วิธีเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective data collection) จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง ในผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการออทิสติก ตาม ICD-10-CM รหัส F84.0, F84.5 และ F84.9 ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2558

ทำการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ได้แก่ ชุดข้อมูลด้านยา (ชื่อยา รูปแบบยา บริษัทผู้ผลิตยาและวันที่สั่งจ่ายยา) และชุดข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับผู้ป่วย (เพศ อายุ หมายเลขประจำตัว) โดยทีมสารสนเทศและทีมงานวิจัยของโรงพยาบาลจะทำการเข้ารหัสหมายเลขประจำตัวของผู้ป่วย ให้เป็นเลขรหัสใหม่ เพื่อให้ผู้วิจัยนำมาใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล เพื่อมิให้ข้อมูลชุดสำหรับงานวิจัยนี้สามารถเชื่อมต่อกับข้อมูลชุดจริงของโรงพยาบาล ซึ่งเป็นการปกป้องข้อมูลและสิทธิของผู้ป่วย จากนั้นทีมวิจัยนำข้อมูลที่ได้จากทีมสารสนเทศและทีมงานวิจัยของโรงพยาบาล มาคัดเลือกเพื่อให้ได้เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยโรคออทิสติกที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2558 ด้วย ICD-10-CM รหัส F84.0, F84.5 และ F84.9

การศึกษานี้ใช้เครื่องมือ Prescription sequence symmetry analysis (PSSA) ตรวจสอบความสัมพันธ์ระหว่างยาและอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นโดยดำเนินการตามขั้นตอนมาตรฐานของ PSSA (Hallas, 1996) โดยคัดเลือกใบสั่งยาที่มีการสั่งจ่ายยา risperidone (Index drugs) เป็นครั้งแรกหรือสั่งจ่ายยา Anticholinergic drugs (Marker drugs) เป็นครั้งแรกเพื่อให้ได้ผู้ป่วยใหม่ (new users) และคัดเลือกใบสั่งยาที่มีการสั่งจ่ายยา risperidone ก่อน

ได้รับยาในกลุ่ม anticholinergic drugs (Index to Marker) เปรียบเทียบกับจำนวนใบสั่งยาที่มีการสั่งจ่ายยาในกลุ่ม anticholinergic drugs ก่อนได้รับยา risperidone (Marker to Index) โดยจะไม่รวมใบสั่งยาที่มีการสั่งจ่าย risperidone และยา anticholinergic drugs พร้อมกัน เนื่องจากการจ่ายยาพร้อมกันนั้นไม่ได้แสดงถึงความสัมพันธ์ทางเวลา (temporal relationship) จากนั้นจึงคำนวณหาความสัมพันธ์ของ risperidone กับ EPS จากค่า sequence ratio (SR) กรณีค่า sequence ratio มีค่ามากกว่า 1 แสดงว่ายา risperidone มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ แต่หากค่า sequence ratio มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 แสดงว่ายา risperidone ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ การวิจัยนี้เลือกใช้ยาในกลุ่ม anticholinergic drugs คือ benzhexol เป็นตัวชี้วัดการรักษาอาการ EPS เนื่องจากยาในกลุ่ม Anticholinergic drugs เป็นยาในบัญชียาของโรงพยาบาลเพื่อใช้ในการใช้รักษาอาการ EPS ดังการศึกษาความสัมพันธ์ของ sulpiride กับ EPS (Lai, et al., 2014)

การวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานีและคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์

ผลการวิจัย

พบจำนวนใบสั่งยาที่มีการสั่งจ่ายยา risperidone หรือ benzhexol จำนวน 148 ใบ โดยแบ่งเป็นใบสั่งยาที่มีการจ่ายยา Risperidone และ benzhexol พร้อมกันจำนวน 125 ใบสั่งยา ทำให้มีจำนวนใบสั่งยาที่นำมาวิเคราะห์มีจำนวน 23 ใบสั่งยา (ตารางที่ 1) แบ่งเป็นจำนวนใบสั่งยาที่เริ่มมีการสั่งจ่ายยา benzhexol หลังจากได้รับยา risperidone (Index to

Marker) จำนวน 20 ไบสังยา (ร้อยละ 86.96) และจำนวนไบสังยาที่เริ่มมีการสั่งจ่ายยาในกลุ่ม benzhexol ก่อนได้รับยา risperidone (Marker to Index) จำนวน 3 ไบสังยา (ร้อยละ 13.04) โดยกลุ่มตัวอย่างมีอายุเฉลี่ย 12.61 ± 5.07 ปี ซึ่งกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 95.65)

เมื่อคำนวณหาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการ EPS กับการใช้ยา risperidone ด้วยค่า sequence ratio (ตารางที่ 2) พบว่ามีค่าเท่ากับ 6.33

และเมื่อทำการแบ่งกลุ่มไบสังยาตามขนาดและบริษัท ยา พบว่ายา risperidone ขนาด 1 mg บริษัท local1 มีค่า sequence ratio เท่ากับ 2 และ ยา risperidone ขนาด 2 mg บริษัท local1 มีค่า Sequence ratio เท่ากับ 2 ส่วนยา risperidone solution ขนาด 1 mg/mL บริษัท Original และ risperidone 2 mg บริษัท Local2 ไม่สามารถคำนวณได้เนื่องจากไม่มีจำนวนไบสังยาที่เป็น Marker to Index (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ลักษณะกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

	รวม	Index to Marker	Marker to Index
จำนวนไบสังยา (%)	23 (100%)	20 (86.96%)	3 (13.04%)
เพศ (%)			
ชาย	22 (95.65%)	19 (95%)	3 (100%)
หญิง	1 (4.35%)	1 (5%)	0
อายุ (Mean $\pm$ SD)	12.61 $\pm$ 5.07	11.85 $\pm$ 4.79	17.67 $\pm$ 4.51
ICD-10 (%)			
F 84.0	16 (69.57%)	14 (70%)	2 (66.67%)
F 84.5	1 (4.35%)	1 (5%)	0
F 84.9	6 (26.08%)	5 (25%)	1 (33.33%)

หมายเหตุ Index หมายถึงยา Risperidone
Marker หมายถึงยา Benzhexol
F 84.0 หมายถึง Autism disorder
F 84.5 หมายถึง Asperger's syndrome
F 84.9 หมายถึง Pervasive developmental disorder

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการ EPS จากการใช้ยา Risperidone

ยา	Index to Marker	Marker to Index	Sequence ratio
Risperidone (%)	20 (86.96%)	3 (13.04%)	6.33
Risperidone 1 mg (Local1)	2(10%)	1(33.33%)	2
Risperidone 2 mg (Local1)	4(20%)	2(66.67%)	2
Risperidone solution 1 mg/mL (Original)	12(60%)	0	-
Risperidone 2 mg (Local2)	2(10%)	0	-

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

จากข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างพบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลจาก National Database for autism research ที่พบว่ากลุ่มอาการออทิสติกมักจะเกิดขึ้นกับผู้ชายมากกว่าผู้หญิง (National Institute of Health, 2016)

โดยทั่วไปการทำนายการเกิดผลข้างเคียงของยาสามารถทำนายได้จากกลไกการออกฤทธิ์ของยา ยกตัวอย่างเช่น ยาในกลุ่ม antipsychotics ทำให้เกิด EPS จากกลไก dopamine receptor blocker เป็นต้น เพื่อเป็นการพิสูจน์ความสัมพันธ์ในการเกิดผลข้างเคียงดังกล่าว เราจึงใช้เครื่องมือ PSSA ในการประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา risperidone โดยผลการทดลองพบว่า การสั่งจ่ายยา risperidone มีความสัมพันธ์กับการเกิด EPS โดยจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด EPS มากขึ้น

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยที่จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ risperidone กับ EPS โดยเครื่องมือคัดกรองที่เรียกว่า PSSA ผลการศึกษาพบค่า sequence ratio เท่ากับ 6.33 แสดงถึงความสัมพันธ์ของการเกิด EPS จากยา risperidone ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่มีการศึกษาก่อนหน้านี้ ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Lai และคณะ ที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา antipsychotic ในผู้ป่วยจิตเภท โดยใช้เครื่องมือ PSSA และพบว่ายา risperidone มีค่า sequence ratio เท่ากับ 1.31 แสดงว่ายา risperidone มีความสัมพันธ์กับการเกิด EPS (95% CI: 1.04-1.41) (Lai, et al., 2014) นอกจากนี้ การศึกษาของ Leucht และคณะ ที่ทำการศึกษาแบบ meta-analysis จำนวน 150 clinical study เพื่อหา relative risk ของการเกิด EPS โดยพบในผู้ป่วยที่ใช้ยา risperidone มีค่าเท่ากับ 0.61 เมื่อเทียบกับยา haloperidol (Leucht, et al., 2009) แสดงให้เห็นว่ายา risperidone สามารถทำให้เกิด EPS แต่เกิดได้น้อยกว่ายา haloperidol ดังนั้นผลของการศึกษานี้จึงช่วยสนับสนุนความเที่ยงตรงของเครื่องมือ PSSA ในการประเมิน therapeutic risk ของยา risperidone ในการทำให้เกิด EPS

โดยทั่วไปการศึกษาทางด้านระบาดวิทยา

ทางเภสัชศาสตร์เป็นการศึกษาที่ใช้จำนวนกลุ่มตัวอย่างจำนวนมาก หลากหลายเชื้อชาติ และใช้ระยะเวลาในการศึกษายาวนาน อย่างไรก็ตาม การศึกษาแบบสังเกตการณ์ (Observational study) ยังสามารถพบ selection bias ได้ โดยเฉพาะในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคซับซ้อน และมีการใช้ยาหลายตัวร่วมกัน ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยกลุ่มอาการออทิสติก ซึ่งกระบวนการที่จะช่วยลด Bias ที่เกิดขึ้นคือการเปรียบเทียบภายในกลุ่มตัวอย่างเดียวกัน (Within-subject comparison) ยกตัวอย่างเช่น การศึกษาแบบ Case-series analysis ที่ใช้กลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุมเป็นกลุ่มเดียวกัน รวมไปถึงการใช้เครื่องมือ PSSA ที่เลือกเฉพาะยาในกลุ่ม antipsychotics ในที่นี้คือยา risperidone ที่สัมพันธ์กับการเกิด EPS ดังนั้น การใช้เครื่องมือ PSSA จึงสามารถควบคุมการเกิด selection bias ได้ (Lai, et al., 2014)

ข้อจำกัดในงานวิจัยนี้ คืองานวิจัยไม่ได้มีการเจาะจงผู้ป่วยเป็นรายบุคคล แต่เป็นการศึกษาจากใบสั่งยาเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของยา risperidone กับการเกิด EPS เท่านั้น จึงทำให้ไม่สามารถระบุประเภทของ EPS ที่เกิดขึ้นได้ รวมถึงการได้รับยา anticholinergics อาจมีข้อบ่งชี้อื่นๆ โดยที่ผู้ป่วยไม่ได้มีอาการของ EPS ซึ่งโดยปกติแล้วการเกิด EPS จากการใช้ยา risperidone จะขึ้นกับขนาดยาและความถี่ในการใช้ยา แต่การศึกษานี้ไม่ได้มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา ความถี่ในการใช้ยากับการเกิด EPS และจำนวนใบสั่งยาที่นำมาวิเคราะห์ไม่เพียงพอในการคำนวณค่า 95% confidence interval และอาจทำให้ได้ข้อมูลที่เป็นผลลบลง (false negative) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Wahab และคณะ ที่ทดสอบความเที่ยงของเครื่องมือ SSA ในการตรวจสอบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trials (RCTs) โดยยาที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้มีทั้งหมด 19 ชนิดโดยจะพิจารณาเลือกจากใบสั่งยาอย่างเดียวแล้วนำมาวิเคราะห์เพื่อหาค่า positive predictive value, negative predictive value, sensitivity และ specificity เปรียบเทียบกับเครื่องมืออื่น ๆ เช่น Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN),

Empirical Bayesian Geometric Mean (EBGM), Multi Gamma Poisson Shrinker (MGPS) Proportional Reporting Ratio (PRR) และ Reporting Odd Ratio (ROR) ผลการศึกษาพบว่า SSA มีค่า sensitivity 61% (95%CI 0.46 – 0.74), specificity 93% (95%CI 0.87 – 0.96), positive predictive value 77% (95%CI 0.61 – 0.88) และ negative predictive value 87% (95%CI 0.80 – 0.92) จากการศึกษาครั้งนี้จึงสรุปได้ว่า SSA เป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพในการคัดกรองอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ดีกว่าตัวชี้วัดอื่น ๆ ดังนั้นโอกาสการเกิด false negative จึงเกิดขึ้นได้น้อยหากใช้เครื่องมือ PSSA (Wahab, et al., 2013)

กิตติกรรมประกาศ

ที่มิวิจัยขอขอบพระคุณคณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยอุบลราชธานีที่สนับสนุนงบประมาณสำหรับการทำงานวิจัยเบื้องต้นของงานวิจัยนี้ และโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ในการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

References

- Abouzaid S, Tian H, Zhou H, Kahler KH, Harris M, Kim E. Economic burden associated with extrapyramidal symptoms in a medicaid population with schizophrenia. *Community Ment Health J.* 2014; 50 (1): 51-8.
- CDC. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries.* 2014; 63 (2): 1-21.
- Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology.* 1996; 7 (5): 478-84.
- Kongsakon R, Leelahanaj T, Price N, Birinyi-Strachan L, Davey P. Cost analysis of

the treatment of schizophrenia in Thailand: a simulation model comparing olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone and haloperidol. *J Med Assoc Thai.* 2005; 88 (9): 1267-77.

- Lai EC, Hsieh CY, Kao Yang YH, Lin SJ. Detecting potential adverse reactions of sulpiride in schizophrenic patients by prescription sequence symmetry analysis. *PloS one.* 2014; 9 (2): e89795.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373 (9657): 31-41.
- National Institute of Health. National Database for Autism Research 2016 [December 1, 2016]. Available from: <https://ndar.nih.gov/about.html>.
- Sinrachatanan A. Guidelines for Treatment of Intellectual Disabilities, Autism, Attention Deficit Hyperactive Disorders, and Learning Disorders for Healthcare Service System. Department of Mental Health, Ministry of Public Health: Fast-book; 2003.
- Wahab IA, Pratt NL, Wiese MD, Kalisch LM, Roughead EE. The validity of sequence symmetry analysis (SSA) for adverse drug reaction signal detection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013; 22 (5): 496-502.

