

การค้นหาสัญญาณความเสี่ยงจากยารักษาโรคเบาหวานและยาจากสมุนไพรจาก ฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของประเทศไทย (Thai Vigibase)

พัทรียา โภคะกุล¹, วิทยา กุลสมบุญ²

¹กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
²วิทยาลัยการคุ้มครองผู้บริโภคด้านยาและสุขภาพแห่งประเทศไทย สภาเภสัชกรรม

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อค้นหาคุ้ยหาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events: AEs) ที่อาจเป็นสัญญาณความเสี่ยงของ ยารักษาโรคเบาหวานกลุ่มยับยั้ง dipeptidyl peptidase 4 และยาจากสมุนไพรรวม 10 รายการ วิธีการ: การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ที่เก็บข้อมูลย้อนหลังจากรายงาน AEs ในฐานข้อมูล Thai Vigibase ตั้งแต่ปีที่มีรายงานฉบับแรกของยาแต่ละตัวใน ฐานข้อมูลถึงปี พ.ศ. 2560 การศึกษาวิเคราะห์ค่าสัดส่วนที่ผิดไป (disproportionality) ระหว่างจำนวนคุ้ยหา กับ AEs ที่สนใจต่อ AEs อื่น ๆ การคำนวณแสดงผลด้วยค่า reporting odds ratio (ROR) และขอบล่างของช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เกณฑ์การ ตัดสินว่าเป็นสัญญาณความเสี่ยงคือจำนวนรายงานที่ระบุว่าได้รับยาที่สนใจและเกิด AEs ที่สนใจมีจำนวน 3 ฉบับขึ้นไป ค่า ROR มากกว่า 1 ค่าขอบล่างของช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 มากกว่า 1 และเป็น AEs ที่มีความสำคัญตามคำนิยามขององค์การอนามัยโลก **ผลการวิจัย:** จำนวนรายงานของยาเบาหวานมีจำนวน 517,099 ฉบับ และยาจากสมุนไพรมีจำนวน 2,267 ฉบับ คุ้ยหา-AEs ที่ผ่านเกณฑ์สัญญาณความเสี่ยงได้แก่ sitagliptin-rhabdomyolysis (ROR=30.75, 95%CI 9.75, 96.96) บวบก-การมี บัสสภาวะมากขึ้น (ROR=11.91, 95%CI 4.67, 30.37) ฟ้าทะลายโจร-anaphylactic shock (ROR=5.26, 95%CI 2.97,9.33) เถาวัลย์เปรียง-การมีบัสสภาวะมากขึ้น (ROR=4.49, 95%CI 1.55, 13.02) ฟ้าทะลายโจร-anaphylaxis (ROR=4.21, 95%CI 2.33,7.60) เพชรสังฆาต-การมีบัสสภาวะมากขึ้น (ROR=3.78, 95%CI 1.07,9.33) และฟ้าทะลายโจร-angioedema (ROR=2.70, 95%CI 1.83,3.97) ยา sitagliptin มีรายงานว่าทำให้เกิด rhabdomyolysis ใน Micromedex อาการบัสสภาวะบ่อยถูกระบุเป็น อาการไม่พึงประสงค์ของบวบกและเถาวัลย์เปรียงในบัญชียาหลักแห่งชาติยาจากสมุนไพร ไม่พบหลักฐานที่ชัดเจนของอาการไม่ พึงประสงค์ดังกล่าวของฟ้าทะลายโจรและเพชรสังฆาต **สรุป:** การศึกษาพบสัญญาณความเสี่ยงจำนวน 7 คุ้ยหา โดยเป็นยาเบาหวาน 1 คุ้ยหา ยาจากสมุนไพร 6 คุ้ยหา AEs ที่พบเป็นอาการที่ทราบที่อยู่แล้ว จำนวน 3 คุ้ยหา ได้แก่ sitagliptin-rhabdomyolysis บวบก-การมี บัสสภาวะมากขึ้น และ เถาวัลย์เปรียง-การมีบัสสภาวะมากขึ้น และเป็นอาการที่ยังไม่เป็นที่รับรู้ (unknown ADR) จำนวน 4 คุ้ยหา ได้แก่ อาการ anaphylactic shock, anaphylaxis และ angioedema จากฟ้าทะลายโจร และเพชรสังฆาต-การมีบัสสภาวะมากขึ้น ดังนั้น ควรมีการสื่อสารความเสี่ยงของคุ้ยหา-เหตุการณ์ที่เป็นสัญญาณความเสี่ยงแก่บุคลากรทางการแพทย์ให้ระมัดระวังใช้ยาดังกล่าว

คำสำคัญ: ยากลุ่มยับยั้ง DPP-4 ยาจากสมุนไพร สัญญาณความเสี่ยง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ระบาดวิทยาของยา

รับต้นฉบับ: 11 ก.พ. 2561, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 10 มิ.ย. 2561, รับลงตีพิมพ์: 11 ก.ค. 2561

ผู้ประสานงานบทความ: พัทรียา โภคะกุล กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 88/24 ถนนติวานนท์ อำเภอเมือง จังหวัด นครบุรี 11000 E-mail: pattreya@fda.moph.go.th

Signal Detection of Blood Glucose Lowering Drugs and Herbal Medicines in the Thai Databases on Adverse Drug Events (Thai Vigibase)

Pattreya Pokhagul¹, Vithaya Kulsomboon²

¹Technical and Planning Division, Food and Drug Administration

²College of Pharmaceutical and Health Consumer Protection of Thailand, Pharmacy Council of Thailand

Abstract

Objective: To identify drug-adverse event (AE) pairs with potential signals for risks from 10 blood glucose lowering drugs, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, and herbal medicines. **Methods:** This research was a retrospective analytical study using data of AE reports in the Thai Vigibase starting at the year with first report of each drug available to 2017. The study's disproportionality reporting of case and non case were analyzed and presented as reporting odds ratio (ROR) and the lower limits of the 95% confidence interval (CI). The criteria to determine the potential signal were at least three reports of AEs involving the interested drugs, ROR with the lower limits of 95% CI more than 1 and being critical AEs by WHO definition. **Results:** Total number of AE reports of blood glucose lowering drugs and herbal medicines were 517,099 reports and 2,267 reports respectively. Drug-AE pairs with potential signal were sitagliptin-rhabdomyolysis (ROR=30.75, 95%CI 9.75,96.96), *Centella asiatica*-polyuria (ROR=11.91, 95%CI 4.67,30.37), *Andrographis paniculata*-anaphylactic shock (ROR=5.26, 95%CI 2.97,9.33), *Derris scandens* Benth-polyuria (ROR=4.49, 95%CI 1.55,13.02), *A. paniculata*-anaphylaxis (ROR=4.21, 95%CI 2.33,7.60), *Cissus quadrangularis*-polyuria (ROR=3.78, 95%CI 1.07,9.33) and *A. paniculata*-angioedema (ROR=2.70, 95%CI 1.83,3.97). Rhabdomyolysis from sitagliptin was documented in the Micromedex. Polyuria was adverse effect of *C. asiatica* and *D. scandens* Benth noted in the National List of Essential Medicines: Herbal Medications. There were no evidence on such AEs from *A. paniculata* and *C. quadrangularis*. **Conclusions:** The study identified potential signals from 7 drug-AE pairs with one pair involving blood glucose lowering agent, and six involving herbal medicines. Three pairs were known ADRs, namely sitagliptin-rhabdomyolysis, *C. asiatica*-polyuria and *D. scandens* Benth-polyuira. Four pairs were unknown ADRs, namely anaphylactic shock, anaphylaxis and angioedema of *A. paniculata* and *C. quadrangularis* -polyuria. Risk communication of these potential signals should be conducted to healthcare professionals to careful use of these drugs.

Keywords: DPP-4 inhibitors, herbal drugs, signal of risk, adverse drug events, pharmacoepidemiology

บทนำ

การค้นหาสัญญาณความเสี่ยง (signal detection) เป็นหนึ่งในกิจกรรมหลักของการเฝ้าระวังความปลอดภัย ภายหลังที่ยาเข้าสู่ตลาด โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ไม่เคยทราบมาก่อน (unknown adverse drug events หรือ ADEs) เนื่องจากในขั้นตอนการทดลองก่อนยาออกสู่ตลาดเป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรจำนวนน้อยและระยะเวลาการทดสอบสั้น ทำให้พบ ADEs ได้เพียงส่วนหนึ่ง การใช้อย่างหลังที่ยาได้รับอนุมัติทะเบียนและออกจำหน่ายสู่ตลาด เป็นการใช้อย่างตามความเป็นจริง คือมีการใช้ยากับประชากรจำนวนมากขึ้น ผู้ใช้ยาอาจมีภาวะโรคร่วมหรือใช้ยาอื่นร่วม และอาจใช้กับผู้ที่มีอายุสูงกว่าหรือต่ำกว่าผู้ป่วยในขั้นตอนทางคลินิก (1) ดังนั้นจึงควรมีการเฝ้าระวังความปลอดภัยภายหลังยาเข้าสู่ตลาด โดยการรวบรวมรายงาน ADEs ภายหลังการใช้ยา และนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์เพื่อค้นหาและประเมินสัญญาณความเสี่ยงของยา จากนั้นนำไปกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสมต่อไป

สัญญาณความเสี่ยงตามคำจำกัดความขององค์การอนามัยโลก หมายถึง รายงานความสัมพันธ์ที่อาจเป็นไปได้ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events หรือ AEs) กับยา ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ที่ไม่เคยทราบหรือเป็นรายงานที่ยังไม่สมบูรณ์ การค้นหาสัญญาณความเสี่ยงมี 2 วิธีหลัก วิธีแรกคือการค้นหาเชิงปริมาณ วัดค่าสัดส่วนที่ผิดไป (disproportionality) ทางสถิติระหว่างคู่ยากับ AEs ที่สนใจเปรียบเทียบกับ AEs อื่น ๆ ในฐานข้อมูล คู่ของยากับ AEs ที่สัดส่วนผิดไปจากคู่อื่น ๆ อาจเป็นสัญญาณความเสี่ยงที่สำคัญ โดยใช้มาตรวัดต่าง ๆ เช่น proportional reporting ratio (PRR) และ reporting odds ratio (ROR) วิธีที่สองได้แก่ วิธีเชิงคุณภาพ วิธีนี้ประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุจากรายงานที่ได้รับทุกฉบับโดยผู้เชี่ยวชาญ เช่น แพทย์หรือเภสัชกรผู้เชี่ยวชาญ ระบบการค้นหาสัญญาณความเสี่ยงจากฐานข้อมูลรายงาน AEs ของประเทศไทย (Thai Vigibase) ใช้ทั้ง 2 วิธี โดยเชิงปริมาณได้มีการพัฒนาโปรแกรมการตรวจจับสัญญาณอัตโนมัติโดยใช้หลักการทางระบาดวิทยาในการคำนวณ ROR ร่วมกับขอบล่างของช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เพื่อคัดกรองคู่ยา-AEs ที่เข้าเกณฑ์มาประเมินเชิงคุณภาพต่อโดยพิจารณาข้อมูลทางคลินิกที่เกี่ยวข้องทั้งหมดของรายงานแต่ละฉบับและติดตามข้อมูลเพิ่มเติมจากแหล่งที่รายงานในกรณีจำเป็น ผลการ

ประเมินมีได้ 3 แบบ คือเป็นสัญญาณความเสี่ยงจริง (signal) มีแนวโน้มเป็นสัญญาณความเสี่ยง (weak signal) และไม่เป็นสัญญาณความเสี่ยง (false signal) ตามเกณฑ์พิจารณาประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยาที่พัฒนาโดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (2)

ศูนย์เฝ้าระวังฯ ได้ตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงจากฐานข้อมูล Thai Vigibase พบว่ากลุ่มอาการ anaphylactic reaction เป็นสัญญาณความเสี่ยงของยา eperisone ทางศูนย์เฝ้าระวังฯ ได้กำหนดมาตรการเพื่อลดความเสี่ยงโดยจัดทำจดหมายข่าวเผยแพร่ข้อมูลแก่บุคลากรทางการแพทย์และประสานผู้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาให้ปรับปรุงข้อมูลในเอกสารกำกับยาว่า ยามีความสัมพันธ์กับอาการ anaphylactic shock เพื่อให้ผู้ที่เกี่ยวข้องรวมทั้งประชาชนรับทราบและใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจและระมัดระวังการใช้ยาดังกล่าว (3)

ประเทศไทยกำลังก้าวเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ ซึ่งในปี พ.ศ. 2573 ประเทศไทยจะมีผู้สูงอายุถึง 1 ใน 4 ของประชากรทั้งหมด (4) อายุที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวาน ผู้ป่วยโรคเบาหวานจึงมีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้น อีกทั้งรัฐบาลมีนโยบายที่ชัดเจนในการส่งเสริมการใช้ยาจากสมุนไพรเพื่อการรักษาโรคและสร้างเสริมสุขภาพ ทำให้แนวโน้มการใช้ยารักษาโรคเบาหวานและยาจากสมุนไพรเพิ่มขึ้น

การศึกษาการเกิด ADEs จากยารักษาโรคเบาหวานกลุ่ม dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors ของศรีรินยา หนูทิม และชลธิชา สอนสุภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พบรายงาน ADEs จากยากลุ่มดังกล่าว 103 ฉบับ เป็น ADEs ประเภทร้ายแรง 22 ฉบับ ADEs ที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเพิ่มระยะเวลาการรักษานานขึ้น 12 ฉบับ (5) การศึกษาของศรีรินยา เวชวิฐานและคณะเพื่อหาจำนวนของยาแผนโบราณไทยที่ทำให้เกิด ADEs ชนิดร้ายแรงในฐานข้อมูล Thai Vigibase และประเมินความสัมพันธ์ที่พบ สรุปได้ว่ายาแผนโบราณไทยมีความสัมพันธ์กับ ADEs ชนิดร้ายแรง ได้แก่ ยาฟ้าทะลายโจร-anaphylactic shock ยาเขียว-Stevens-Johnson syndrome และเถาวัลย์เปรียง-angiodema (6) รายงาน AEs ของผลิตภัณฑ์จากสมุนไพร/ยาแผนไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2549-2558 พบรายงาน AEs จำนวน 1,216 ฉบับ รวม 1,938 เหตุการณ์ (1 รายงานอาจ

พบได้มากกว่า 1 เหตุการณ์) เป็นรายงาน AEs ชนิดร้ายแรง 246 ฉบับ และต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้นจำนวน 225 ฉบับ (7) จากผลการศึกษาทั้ง 3 ฉบับแสดงให้เห็นถึง AEs ที่ร้ายแรงภายหลังการใช้ยา และมีบาง AEs เช่น ตับอักเสบ (hepatitis) ที่ไม่มีข้อความคำเตือนตามกฎหมายสำหรับยา vildagliptin ตลอดจนการเกิด Stevens-Johnson syndrome ที่ไม่มีใน monograph ของยาจากสมุนไพรร

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาสัญญาณความเสี่ยงจากยารักษาโรคเบาหวานกลุ่ม DPP-4 inhibitors และยาจากสมุนไพรร รวมจำนวน 10 รายการในฐานข้อมูล Thai Vigibase เพื่อเป็นข้อมูลสำคัญในการตัดสินใจใช้ยาของบุคลากรและหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง และส่งเสริมให้มีการใช้ยาที่ถูกต้องเหมาะสม ปลอดภัย และคุ้มครองผู้บริโภคได้อย่างมีประสิทธิภาพ

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบสังเกตเชิงวิเคราะห์ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากรายงาน AEs ในฐานข้อมูล Thai Vigibase ตั้งแต่ปีที่มีรายงานฉบับแรกของยาแต่ละตัวในฐานข้อมูลถึงปี พ.ศ. 2560 รายงานหนึ่งฉบับสามารถระบุ AEs ได้มากกว่าหนึ่งชนิด และสามารถระบุยาที่สงสัยว่ามีความสัมพันธ์กับ AEs ได้มากกว่าหนึ่งรายการ โดยรายงานที่ได้รับแต่ละฉบับ ผู้รายงานเป็นผู้กำหนดชนิดของยา ดังนี้ 1) ยาที่สงสัยว่าสัมพันธ์กับการเกิด AEs (suspected drugs หรือ S) 2) ยาที่ใช้ร่วมกันและเกิดอันตรกิริยากัน (drugs interaction หรือ I) แล้วสงสัยว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด AEs และ 3) ยาอื่น ๆ ในรายงานที่มีการใช้ในช่วงเวลาที่เกิด AEs แต่ไม่สงสัยว่ามีความสัมพันธ์กับ AEs ถือเป็นยาที่ให้ร่วม (concomitant drugs หรือ O)

เกณฑ์คัดเลือกรายงาน

เกณฑ์คัดเลือกรายงานเข้ามศึกษา คือ รายงานทุกฉบับที่มีรายการยาที่สนใจที่ถูกระบุว่าเป็น S, I และ O ของยากลุ่ม DPP-4 inhibitors ได้แก่ linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin และ alogliptin+pioglitazone (เนื่องจากยา alogliptin ไม่มีทะเบียนตำรับยาเดี่ยว ตั้งแต่ปีที่มีรายงานฉบับแรกของยาแต่ละตัวจนถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2560 สำหรับยาจากสมุนไพรรเป็นยาที่ได้รับรายงานสูงสุด 5 รายการแรกใน Thai Vigibase ได้แก่ ยาจากสมุนไพรรฟ้าทะลายโจร เถาวัลย์เปรียง ขมิ้นชัน เพชรสังฆาต

และบัวบก โดยดึงรายงานตั้งแต่ปีที่มีรายงานฉบับแรกของยาแต่ละตัวจนถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2560 เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา คือรายงานที่ข้อมูลจำเพาะไม่ครบถ้วน (unique identification) ได้แก่ ชื่อสถานพยาบาลหรือแหล่งที่ส่งรายงาน ข้อมูลผู้ป่วย ข้อมูลรายการยาที่สงสัยอย่างน้อย 1 รายการ และข้อมูล AEs อย่างน้อย 1 อาการ

การรวบรวมและคัดเลือกรายงาน AEs จากฐานข้อมูล Thai Vigibase ทำโดยเภสัชกรผู้รับผิดชอบงานที่ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผู้วิจัยตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลก่อนการวิเคราะห์ โดยตัดรายงานที่ซ้ำซ้อนกัน

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดทำใน excel sheet โดยมีขั้นตอนดังนี้ 1) หาปีที่ได้รับรายงาน AEs ฉบับแรกของยาที่สนใจในฐานข้อมูล Thai Vigibase 2) หาจำนวนรายงานของยาทั้งหมดที่มีในฐานข้อมูลตั้งแต่ปีที่ได้รับรายงานฉบับแรกของยาที่สนใจ 3) ค้นหาคู่ยา-AEs ที่สนใจจากรายงานแต่ละแถวใน excel sheet (line listing) หลังจากนั้นหาจำนวนคู่ยา-AEs ในเซลล์ของตาราง 2x2 ดังแสดงในรูปที่ 1 และ 4) ใช้หลักการทางสถิติวิเคราะห์วัดค่าสัดส่วนที่ผิดไป (disproportionality) ระหว่างคู่ยา-AEs ที่สนใจ เปรียบเทียบกับ AEs อื่น ๆ ในฐานข้อมูล (case/non-case) และแสดงผลด้วยค่า reporting odds ratio (ROR) หมายถึง อัตราส่วนระหว่าง odds ของการเกิด AEs ที่สนใจในกลุ่มผู้ที่ได้รับยาที่สนใจ ต่อ odds ของการเกิด AEs นั้นๆ ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาที่สนใจ ซึ่งคำนวณจาก $(a/b)/(c/d) = ad/bc$ การคำนวณขอบล่างของช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ใช้สูตร (6) คือ $95\% \text{ CI} = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$

การศึกษานี้ใช้เกณฑ์ที่พัฒนาโดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (8) เพื่อพิจารณาว่าความสัมพันธ์ที่พบเป็นสัญญาณความเสี่ยงหรือไม่ นั่นคือต้องมีลักษณะครบทั้ง 3 ข้อได้แก่ 1) จำนวนรายงานที่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจและเกิด AEs ที่สนใจ (เซลล์ a) มีจำนวน 3 ฉบับขึ้นไป 2) ค่า ROR มากกว่า 1 และขอบล่างของช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 มากกว่า 1 และ 3) AEs ที่เกิดขึ้นเป็น AEs ที่องค์การอนามัยโลกกำหนดว่ามีความสำคัญโดยเป็นอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต

ยาที่สนใจ ยาอื่น ๆ	AEs ที่สนใจ	AEs อื่นๆ
	a	b
	c	d

เซลล์ a คือ จำนวนคู่ยา-AEs ในรายงานที่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจและเกิด AEs ที่สนใจ
เซลล์ b คือ จำนวนคู่ยา-AEs ในรายงานที่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจ แต่ไม่เกิด AEs ที่สนใจ
เซลล์ c คือ จำนวนคู่ยา-AEs ในรายงานที่ไม่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจ แต่เกิด AEs ที่สนใจ
เซลล์ d คือ จำนวนคู่ยา-AEs ในรายงานที่ไม่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจและไม่เกิด AEs ที่สนใจ

รูปที่ 1. ตารางแสดงจำนวนคู่ยาและ AEs

หลังจากนั้น ผู้วิจัยตรวจสอบคู่ยา-AEs ที่ผ่านเกณฑ์การคัดกรองทางสถิติว่าเป็นอาการที่ทราบที่อยู่แล้ว (known) หรือเป็นอาการที่ยังไม่เป็นที่รับรู้ (unknown) โดยค้นหาจากเอกสารกำกับยาในส่วน ADR หรือ post marketing experience ของประเทศไทย สหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป ออสเตรเลีย ฐานข้อมูล computerized clinical information system: Miromedex และหนังสืออ้างอิงที่น่าเชื่อถือ เช่น Drug Fact and Comparison, Drug Information Handbook หากมีระบุในหลักฐานดังกล่าวจะถือว่าเป็น known ADR และหากไม่มีระบุในหลักฐานดังกล่าวหมายถึงเป็น unknown ADR

ผลการวิจัย

จำนวนข้อมูล

สำหรับยารักษาโรคเบาหวานกลุ่ม DPP-4 inhibitors มีรายงาน AE ฉบับแรกในฐานข้อมูลปี พ.ศ. 2551 การวิเคราะห์ข้อมูลในฐานข้อมูลตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2551 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2560 มีจำนวนรายงานของยาทุกชนิดทั้งสิ้น 517,099 ฉบับ รายงานฉบับแรกของยา sitagliptin พบในปี พ.ศ. 2551 รายงานฉบับแรกของยา vildagliptin พบในปี พ.ศ. 2553 ซึ่งมีรายงานในฐานถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2560 จำนวน 412,949 ฉบับ ส่วนรายงานฉบับแรกของยา saxagliptin, linagliptin และ alogliptin+pioglitazone พบในปี พ.ศ. 2554 พ.ศ. 2556 และ พ.ศ. 2559 ตามลำดับ โดยมีรายงานของยาทุกชนิดถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2560 จำนวน 347,449, 232,166 และ 80,400 ฉบับ ตามลำดับ

ยาจากสมุนไพร มีรายงานฉบับแรกในฐานข้อมูลปี พ.ศ. 2541 การวิเคราะห์ข้อมูลในฐานข้อมูลยาสมุนไพรตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 ถึงเดือนกันยายน 2560 มีจำนวนรายงาน 2,267 ฉบับ พบรายงานฉบับแรกของยาจาก

สมุนไพรฟ้าทะลายโจรและขมิ้นชันในปี พ.ศ. 2544 ซึ่งมีรายงานในฐานถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2560 จำนวน 2,256 ฉบับ ส่วนยาจากสมุนไพรเพชรสังฆาต บัวบก และเถาวัลย์เปรียง ได้รับรายงานฉบับแรกปี พ.ศ. 2549 โดยมีรายงานในฐานข้อมูลถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2560-จำนวน 1,841 ฉบับ

สัญญาณความเสี่ยงที่พบ

จากตารางที่ 1 ผลการหาจำนวนคู่ยา-AEs จากรายงานที่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจ (ผลรวมของจำนวนคู่ยา-AEs ในเซลล์ a กับเซลล์ b) ของยากลุ่ม DPP-4 inhibitors พบยา sitagliptin มีจำนวนคู่ยา-AEs มากที่สุดจำนวน 116 คู่ ยาจากสมุนไพรขมิ้นชันมีจำนวนคู่ยา-AEs มากที่สุดจำนวน 802 คู่ (ตารางที่ 2)

ผลการค้นหาจำนวนคู่ยา-AEs จากรายงานที่ “ไม่ระบุ” ได้รับยาที่สนใจ (ผลรวมของจำนวนคู่ยา-AEs ในเซลล์ c กับเซลล์ d) พบว่า หากยาที่สนใจ คือ sitagliptin (ยากลุ่ม DPP-4 inhibitors) จะมีจำนวนคู่ยา-AEs ที่ไม่ได้รับระบุว่า ได้รับ sitagliptin มากที่สุด คือ 1,076,985 คู่ (c+d) สำหรับยาจากสมุนไพรพบว่า หากยาที่สนใจ คือ ฟ้าทะลายโจร จะมีจำนวนคู่ยา-AEs ที่ไม่ได้รับระบุว่าได้รับฟ้าทะลายโจรมากที่สุด คือ 3,135 คู่ รายละเอียดจำนวนคู่ยา-AEs อื่น ๆ แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 แสดงผลการหาค่า a, b, c และ d และค่า ROR ของยากลุ่ม DPP-4 inhibitors พบว่ามียาเพียง 3 ตัว (sitagliptin, vildagliptin, alogliptin+pioglitazone) ที่มีจำนวนรายงานที่ระบุได้ว่าเป็นยาและ AEs ที่สนใจตั้งแต่ 3 ฉบับและค่า ROR > 1 โดยยา sitagliptin พบ AEs ที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวมากที่สุดจำนวน 6 อาการ (ยา 1 ตัวเกิด AEs ได้มากกว่า 1 อาการ) ยา alogliptin+pioglitazone และยา vildagliptin พบ

ตารางที่ 1. คู่ยา-AEs ของยากลุ่ม DPP-4 inhibitors ที่มีจำนวนรายงานที่ระบุได้ว่าเป็นยาและ AEs ที่สนใจตั้งแต่ 3 ฉบับและ ROR >1

คู่ยา-AEs	a	b	c	d	ROR (95%CI)	AEs critical term
sitagliptin-rhabdomyolysis	3	113	929	1,076,056	30.75 (9.75,96.96)	ใช่
alogliptin+pioglitazone-บวมหน้า	4	19	918	126,792	29.08 (9.87,85.64)	ไม่ใช่
vildagliptin-อาเจียน	3	21	8,718	743,998	12.19 (3.64,40.88)	ไม่ใช่
sitagliptin-วิงเวียน	7	109	11,074	1,065,911	6.18 (2.88,13.28)	ไม่ใช่
sitagliptin-บวมหน้า	4	112	7,917	1,069,068	4.82 (1.78,13.08)	ไม่ใช่
sitagliptin-อาเจียน	5	111	12,357	1,064,628	3.88 (1.58,9.51)	ไม่ใช่
sitagliptin-ชาบวม	3	113	8,276	1,068,709	3.43 (1.09,10.79)	ไม่ใช่
sitagliptin-คลื่นไส้	5	111	14,419	1,062,566	3.32 (1.35,8.13)	ไม่ใช่

หมายเหตุ a คือจำนวนคู่ยา-AEs ที่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจและเกิด AEs ที่สนใจ; b คือจำนวนคู่ยา-AEs ที่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจแต่ไม่เกิด AEs ที่สนใจ; c คือจำนวนคู่ยา-AEs ที่ไม่ระบุว่าได้รับยาที่สนใจแต่เกิด AEs ที่สนใจ; d คือ จำนวนคู่ยา-AEs ที่ไม่ระบุว่าได้รับยาที่สนใจและไม่เกิด AEs ที่สนใจ

AEs อย่างละ 1 อาการ ซึ่ง AEs ที่เป็น rhabdomyolysis มีความสำคัญ โดยองค์การอนามัยโลกกำหนดให้เป็นอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 2 แสดงผลการหาค่า a, b, c และ d และค่า ROR มีค่ามากที่สุด 5 อันดับแรกของแต่ละสมุนไพรราย จากสมุนไพรรวมทั้ง 5 ตัวมีจำนวนรายงานที่ระบุว่าได้ยาและ AEs ที่สนใจตั้งแต่ 3 ฉบับและมีค่า ROR > 1 โดยยาจากสมุนไพรรวมพบ AEs ที่เข้าตามเกณฑ์ดังกล่าวมากที่สุด 13 อาการ รองลงมาได้แก่ขมิ้นชัน (11 อาการ) ฟาโตะลายใจ (10 อาการ) เพชรสังฆาต (10 อาการ) และเถาวัลย์เปรียง (6 อาการ) บาง AEs ที่พบ (การมีปัสสาวะมากขึ้น, anaphylactic shock, anaphylaxis, และ angioedema) มีความสำคัญโดยองค์การอนามัยโลกกำหนดให้เป็นอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต

เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์สัญญาณความเสี่ยงทั้ง 3 ข้อ พบ 7 คู่ยา-AEs ที่เข้าเกณฑ์ทั้ง 3 ข้อ โดยเป็นยากลุ่ม DPP-4 inhibitors จำนวน 1 คู่ ได้แก่ sitagliptin-rhabdomyolysis (ROR=30.75, 95%CI 9.75,96.96) และเป็นยาจากสมุนไพรรวมจำนวน 6 คู่ โดยยาจากสมุนไพรรวมพบมีค่า ROR สูงสุด (ROR = 11.91, 95%CI 4.67,30.37) (รายละเอียดตามตารางที่ 1 และ 2)

หลักฐานในอดีตเกี่ยวกับ AEs ที่พบ

ผลการตรวจสอบคู่ยา-AEs ทั้ง 7 คู่ พบว่ามีหลักฐานเกี่ยวกับคู่ยา-AEs 3 คู่ ได้แก่ อาการ

rhabdomyolysis จาก sitagliptin ซึ่งระบุในฐานข้อมูล Micromedex (9) และการมีปัสสาวะมากขึ้นจากเถาวัลย์เปรียงและบัวบก ซึ่งระบุอยู่ในข้อมูลบัญชียาหลักแห่งชาติจากสมุนไพรรวม (10) สัญญาณความเสี่ยงใหม่ที่พบ 4 คู่ยา-AEs คือ อาการ anaphylactic shock, anaphylaxis และ angioedema ของสมุนไพรรวมฟาโตะลายใจ และการมีปัสสาวะมากขึ้นจากสมุนไพรรวมเพชรสังฆาตเนื่องจากไม่พบหลักฐานในเอกสารใด ๆ

การอภิปรายผล

การศึกษาครั้งนี้พบสัญญาณความเสี่ยงของ rhabdomyolysis จาก sitagliptin (ROR=30.75, 95%CI 9.75, 96.96) โดยไม่พบสัญญาณความเสี่ยงจากยาตัวอื่นในกลุ่ม DPP-4 inhibitors ทั้งนี้อาจเนื่องจากยา sitagliptin เป็นยาตัวแรกที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาและได้รับรายงาน AEs เป็นตัวแรกของยาในกลุ่มนี้ ทำให้มีจำนวนรายงานทั้งหมดในฐานข้อมูลมากพอที่จะค้นหาสัญญาณความเสี่ยงได้ และยังพบรายงานคู่ยา-AEs ดังกล่าวจากฐานข้อมูลองค์การอนามัยโลก (WHO-UMC: Uppsala monitoring center) จำนวน 88 ฉบับ (11) โดยอาการ rhabdomyolysis เป็น ADR ของยา sitagliptin ที่มีหลักฐานระบุอยู่แล้ว แต่ยังไม่มีการเตือนตามกฎหมายของยาตัวนี้เกี่ยวกับ rhabdomyolysis ผลการศึกษาในครั้งนี้สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่พบสัญญาณความเสี่ยงต่อ anaphylactic shock จากสมุนไพรรวมฟาโตะลายใจ ซึ่งค่า ROR ที่พบ (ROR =

5.26, 95%CI 2.97,9.33) มีค่ามากกว่าการศึกษาที่ผ่านมา (ROR 2.32, 95%CI 1.03,5.21) (6) รายงานอาการ anaphylactic shock มีจำนวน 25 ฉบับจากแหล่งรายงานที่แตกต่างกัน 22 แหล่ง รายงานไม่ระบุชื่อการค้า 21 ฉบับ อีก 4 ฉบับระบุชื่อการค้าต่างกัน 3 ชื่อ (รายงาน 2 ฉบับระบุชื่อการค้าเดียวกัน 1 ชื่อ) อีก 2 สัญญาณความเสี่ยงของ สมุนไพรฟ้าทะลายโจร คือ anaphylaxis และ angioedema รวมถึงอาการ anaphylactic shock เป็นกลุ่มอาการของ ปฏิกริยาไวเกิน (hypersensitivity reaction) ซึ่งเป็น AEs ที่

องค์การอนามัยโลกระบุว่าเป็นภาวะภูมิไวเกินที่ร้ายแรง (serious hypersensitivity) ภายหลังจากที่มีรายงานการใช้ ยาที่มีส่วนประกอบของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรชนิด รับประทานจากประเทศไทย ออสเตรเลีย และสวีเดน (12) หลักฐานดังกล่าวยืนยันได้ว่า AEs ทั้ง 3 ไม่ได้เกิดจาก คุณภาพของสมุนไพรฟ้าทะลายโจร ในฐานะข้อมูลองค์การ อนามัยโลก ยังพบรายงาน AEs จากฟ้าทะลายโจร ดังนี้ อาการ angioedema (17 ฉบับ) อาการ anaphylactic shock (12 ฉบับ) และ hypersensitivity (4 ฉบับ) (11)

ตารางที่ 2. คู่ยา-AEs ของยาจากสมุนไพรที่มีจำนวนรายงานที่ระบุได้ว่าเป็นยาและ AEs ที่สนใจตั้งแต่ 3 ฉบับและ ROR >1

คู่ยา-AEs	a	b	c	d	ROR (95%CI)	AEs critical term
บวมก-การมีปัสสาวะมากขึ้น	7	128	13	2,832	11.91 (4.67,30.37)	ใช่
บวมก-อ่อนเพลีย	8	127	18	2,827	9.89 (4.22,23.18)	ไม่ใช่
บวมก-นอนไม่หลับ	5	130	18	2,827	6.04 (2.21,16.52)	ไม่ใช่
บวมก-ท้องอืด	8	127	33	2,812	5.37 (2.43,11.86)	ไม่ใช่
บวมก-เบื่ออาหาร	6	129	25	2,820	5.25 (2.12,13.01)	ไม่ใช่
ขมื่นชัน-เรอ	24	778	1	2,288	70.58 (9.53,522.61)	ไม่ใช่
ขมื่นชัน-แน่นหน้าอก	45	757	2	2,287	67.98 (16.45,280.88)	ไม่ใช่
ขมื่นชัน-อ่อนเพลีย	61	741	36	2,253	5.15 (3.38,7.84)	ไม่ใช่
ขมื่นชัน-ไอ	20	782	13	2,276	4.48 (2.22,9.04)	ไม่ใช่
ขมื่นชัน-ปวดหัว	51	751	37	2,252	4.13 (2.69,6.36)	ไม่ใช่
ฟ้าทะลายโจร-anaphylactic shock	25	641	23	3,102	5.26 (2.97,9.33)	ใช่
ฟ้าทะลายโจร-anaphylaxis	21	645	24	3,101	4.21 (2.33,7.60)	ใช่
ฟ้าทะลายโจร-ผื่นแบบ papular	13	653	16	3,109	3.87 (1.85,8.08)	ไม่ใช่
ฟ้าทะลายโจร-เปลือกตาบวม	32	634	44	3,081	3.53 (2.22,5.62)	ไม่ใช่
ฟ้าทะลายโจร-angioedema	42	624	76	3,049	2.70 (1.83, 3.97)	ใช่
เพชรสังฆาต-ท้องอืด	16	158	31	2,781	9.08 (4.87,16.90)	ไม่ใช่
เพชรสังฆาต-ปวดท้อง/ชาเฉพาะที่	5	169	10	2,802	8.29 (2.80,24.53)	ไม่ใช่
เพชรสังฆาต-แน่นหน้าอก	7	167	20	2,792	5.85 (2.44,14.03)	ไม่ใช่
เพชรสังฆาต-เป็นลม	6	168	18	2,794	5.54 (2.17,14.15)	ไม่ใช่
เพชรสังฆาต-การมีปัสสาวะมากขึ้น	3	171	13	2799	3.78 (1.07, 3.38)	ใช่
เถาว์ลิ้นเปรี้ยว-การมีปัสสาวะมากขึ้น	5	273	11	2,697	4.49 (1.55,13.02)	ใช่
เถาว์ลิ้นเปรี้ยว-ง่วง	5	273	13	2,695	3.80 (1.34,10.73)	ไม่ใช่
เถาว์ลิ้นเปรี้ยว-คอแห้ง	10	268	33	2,675	3.02 (1.47,6.21)	ไม่ใช่
เถาว์ลิ้นเปรี้ยว-ใจสั่น	10	268	35	2,673	2.85 (1.40,5.82)	ไม่ใช่
เถาว์ลิ้นเปรี้ยว-ปวดท้อง	12	266	50	2,658	2.40 (1.26,4.56)	ไม่ใช่

หมายเหตุ a คือจำนวนคู่ยา-AEs ที่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจและเกิด AEs ที่สนใจ; b คือจำนวนคู่ยา-AEs ที่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจแต่ไม่เกิด AEs ที่สนใจ; c คือจำนวนคู่ยา-AEs ที่ไม่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจแต่เกิด AEs ที่สนใจ; d คือ จำนวนคู่ยา-AEs ที่ไม่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจและไม่เกิด AEs ที่สนใจ

ในการศึกษารั้งนี้ กลุ่มยาจากสมุนไพร เถาวัลย์เปรียง-angioedema เกือบเป็นสัญญาณความเสี่ยง (ROR=1.46, 95% CI 0.84,2.54) ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของสรีรยา เวชวิฐานและคณะ (6) ที่พบอาการ angioedema เป็นสัญญาณความเสี่ยงของยาจากสมุนไพรเถาวัลย์เปรียง (ROR= 2.71, 95%CI 1.05,6.95) อาจเนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาในช่วงระยะเวลาวิเคราะห์ข้อมูลน้อยกว่าคือ พ.ศ. 2545 - 2556 ซึ่งเมื่อระยะเวลาเก็บข้อมูลมากขึ้น และมีจำนวนรายงานในฐานข้อมูลมากขึ้น ทำให้ค่าจากการคำนวณเปลี่ยนแปลง ผลการศึกษารั้งนี้พบอาการปัสสาวะมากขึ้นเป็นสัญญาณความเสี่ยงของยาจากสมุนไพรเถาวัลย์เปรียง (ROR = 4.49, 95%CI 1.55,13.02) ซึ่งมาจากรายงานจำนวน 5 ฉบับ โดยยาจากสมุนไพรเถาวัลย์เปรียงเป็นยาที่ผู้ป่วยใช้เพียงตัวเดียว (sole drug) จำนวน 2 ฉบับ และเป็นยาที่สงสัยทำให้เกิด AEs 3 ฉบับ

ทั้งนี้เมื่อพิจารณารายละเอียดรายงานยาจากสมุนไพรที่พบสัญญาณความเสี่ยงได้แก่ เพชรสังฆาต บัวบก และเถาวัลย์เปรียง รายงานทุกฉบับมาจากการติดตามแบบ intensive monitoring และเป็นยาที่พัฒนาจากยาสมุนไพรจากโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศรซึ่งได้รับการรับรองมาตรฐานการผลิตที่ดี

สัญญาณความเสี่ยงที่พบจากยาสมุนไพรบัวบก คือ การมีปัสสาวะมากขึ้น (ROR = 11.91, 95%CI 4.67, 30.37) มาจากรายงาน 7 ฉบับ ยาจากสมุนไพรบัวบกเป็นยาที่ถูกใช้เพียงตัวเดียว (sole drug) จำนวน 4 ฉบับ เป็นยาที่สงสัยทำให้เกิด AEs (S) จำนวน 2 ฉบับ และเป็นยาที่ให้รวมจำนวน 1 ฉบับ

ถึงแม้การมีปัสสาวะมากขึ้น เป็นสัญญาณความเสี่ยงของยาจากสมุนไพรเพชรสังฆาต (ROR = 3.78, 95%CI 1.07,9.33) แต่มีรายงาน 3 ฉบับ โดย 1 ฉบับระบุว่ายาที่ถูกใช้เพียงตัวเดียว และระบุว่ายาที่สงสัยทำให้เกิด AEs (S) และเป็นยาที่ให้รวม (O) อย่างละ 1 ฉบับ ซึ่งยาตัวอื่นที่ให้รวมเป็นยาที่ทำให้เกิดอาการมีปัสสาวะมากขึ้น ดังนั้นการมีปัสสาวะมากขึ้นน่าจะเป็นสัญญาณหลอก (false signal) ของสมุนไพรเพชรสังฆาต ทั้งนี้ไม่พบรายงานการเกิดอาการปัสสาวะมากขึ้นจากสมุนไพรทั้ง 3 ตัวได้แก่ เถาวัลย์เปรียง บัวบก และเพชรสังฆาตในฐานข้อมูลองค์การอนามัยโลก (11)

การศึกษานี้เป็นการค้นหาสัญญาณความเสี่ยงของ ADEs ซึ่งเป็นขั้นตอนแรกของการเฝ้าระวังความปลอดภัย

ในการใช้ยา หากพบว่ามีสัญญาณเกิดขึ้นจะต้องดำเนินการในขั้นตอนอื่นอีก เช่น การตรวจสอบและประเมิน ADEs โดยรวบรวมหลักฐานทางวิชาการเพิ่มเติม รวมถึงวิเคราะห์คุณลักษณะ ระดับความรุนแรงของผลกระทบ รวมถึงปัจจัยที่อาจเป็นสาเหตุของความเสี่ยงเพื่อยืนยันความน่าเชื่อถือ หลังจากนั้น นำข้อสรุปที่ได้ไปใช้ประกอบการพิจารณาถึงความจำเป็นในการกำหนดมาตรการทางกฎหมาย

การศึกษานี้เป็นการหาสัญญาณความเสี่ยง 2 วิธี วิธีที่ 1 หาสัญญาณจากจำนวนรายงานในฐานข้อมูลทั้งหมด ซึ่งได้แก่การหาสัญญาณความเสี่ยงของยากลุ่มเบาหวาน วิธีที่ 2 คือ การหาจากจำนวนรายงานในฐานเฉพาะกลุ่มยา ซึ่งได้แก่ยาจากสมุนไพร ซึ่งพบว่าทั้ง 2 วิธีสามารถค้นหาสัญญาณความเสี่ยงได้ทั้งคู่ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์หาปัจจัยที่เป็นสาเหตุของการเกิดสัญญาณความเสี่ยงได้ และการรายงาน AEs เป็นแบบสมัครใจ (spontaneous reporting) ทำให้พบการรายงาน AEs ที่ต่ำกว่าความเป็นจริงได้

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้พบสัญญาณความเสี่ยงจำนวน 7 คู่ จากยาเบาหวาน 1 คู่และยาจากสมุนไพร 6 คู่ เป็น ADR ที่มีหลักฐานแล้ว 3 คู่ยา ได้แก่ sitagliptin-rhabdomyolysis สมุนไพรเถาวัลย์เปรียง-การมีปัสสาวะมากขึ้น และสมุนไพรบัวบก-การมีปัสสาวะมากขึ้น นอกจากนี้ยังพบ ADR ที่ยังไม่มีความชัดเจน 4 คู่ยา ได้แก่ อาการ anaphylaxis, anaphylactic shock และ angioedema จากสมุนไพรฟ้าทะลายโจร และการมีปัสสาวะมากขึ้นจากเพชรสังฆาต จากข้อมูลที่พบ ควรมีการสื่อสารความเสี่ยงของคู่ยา-AEs ที่เป็นสัญญาณความเสี่ยงผ่านจดหมายข่าว (HPVC Safety News) หรือข่าวสารความปลอดภัยด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ เภสัชกร แพทย์แผนไทย และบุคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ ได้รับทราบข้อมูล

ในกรณีการมีปัสสาวะมากขึ้นจากสมุนไพรเพชรสังฆาต ที่น่าจะเป็นสัญญาณหลอก ควรมีการเฝ้าระวังการรายงาน AEs ของยาดังกล่าวต่อไป เนื่องจากเป็นอาการที่มีความสำคัญตามคำจำกัดความขององค์การอนามัยโลก นอกจากนี้ผู้รายงานควรให้ความสำคัญในการรายงาน AEs ที่พบและรายงานข้อมูลตามเกณฑ์ที่กำหนด เพื่อให้สามารถ

นารายณที่ได้รับไปใช้ประโยชน์เป็นข้อมูลความปลอดภัยระดับประเทศต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณวิทยาลัยการคุ้มครองผู้บริโภคด้านยาและสุขภาพแห่งประเทศไทย (วคบท.) สภาเภสัชกรรม ที่ได้ให้ความรู้และโอกาสในการศึกษาวิจัย และขอขอบคุณคณาจารย์ทุกท่านรวมทั้ง ภญ.วิมล สุวรรณเกษาวงษ์ ตลอดจนผู้เกี่ยวข้องทุกรายที่ให้คำปรึกษาและข้อคิดที่เป็นประโยชน์ การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนจากแผนงานพัฒนาวิชาการและสร้างความเข้มแข็งกลไกคุ้มครองผู้บริโภคด้านสุขภาพ (คคส.) คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

- Chan CL, Ang PS, Li SC. A survey on pharmacovigilance activities in ASEAN and selected non - ASEAN countries, and the use of quantitative signal detection algorithms. *Drug Saf* 2017; 40: 517-30.
- Sawanpanyalert P, Suwankesawong W. Health product vigilance system in Thailand. Nonthaburi: National Office of Buddhism; 2016.
- Food and Drug Administration. HPVC safety news: eperisone with anaphylactic reaction symptoms. [online]. 2013 [cited Oct 15, 2017]. Available from: thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_2_5_0_100438.pdf
- Vapattanawong P, Prasartkul P. Thai population in the future [online]. n.d. [cited Oct 12, 2017]. Available from: www.ipsr.mahidol.ac.th/IPSR/AnnualConference/ConferenceII/Article/Download/Article02.pdf
- Nootim S, Sornsuparb C. Adverse events from blood glucose lowering drugs: dipeptidyl peptidase 4 inhibitors group. *Medicinal and Health Product Bulletin* 2016; 19: 122-8.
- Wechwithan S, Suwankesawong W, Sornsrivichai V, McNeil EB, Jiraphongsa C, Chongsuvivatwong V. Signal detection for Thai traditional medicine: examination of national pharmacovigilance data using reporting odds ratio and reported population attributable risk. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014; 70: 407-12.
- Suwankesawong W. Reporting of adverse events from herbal medicinal products/Thai traditional medicines between 2006 and 2015. *Medicinal and Health Product Bulletin* 2016; 19: 88-96.
- Pokhagul P, Suwankesawong W, Rungapiromnun W. Signal assessment in Thai Vigibase: Food and Drug Administration. *Medicinal and Health Product Bulletin* 2014; 17: 61-6.
- DPP-4 inhibitors. In: In Depth Answers [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2017 [cited Jan 5, 2017]. Available from: www.thomsonhc.com. Subscription required to view.
- National Drug System Development Committee Declaration on national list of essential medicines BE 2556. Royal Gazette No.130, Part 126D special (Sep 30, 2013).
- VigiLyze® [database on the internet]. Uppsala: World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre; n.d. [cited Jun 22, 2018]. Available from: www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/.
- Suwankesawong W. Warning of *Andrographis paniculata* containing drugs. *Medicinal and Health Product Bulletin* 2016; 19: 1-7.