Thai Journal of Pharmacy Practice
TJPP
บทความวิจัย

การทดสอบการค้นหาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยใช้เครื่องมือส่งสัญญาณที่พัฒนาขึ้นสำหรับโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่งในประเทศไทย

ณิชารีย์ อินทร์ประสิทธิ์[1,2], ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ[1], ทิชา ฤกษ์พัฒนาพิพัฒน์[3], สุวัฒนา จุฬาวัฒนทล[1]

[1]ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
[2]งานเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
[3]อนุสาขาโรคภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยาและโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อทดสอบการค้นหาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse Drug Reaction; ADR) โดยใช้เครื่องมือส่งสัญญาณที่ดัดแปลงขึ้นสำหรับผู้ป่วยอายุรกรรมของโรงพยาบาลรามาธิบดี **วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 18 ปี ซึ่งเข้ารับการรักษาใน 4 หอผู้ป่วยอายุรกรรม และเป็นผู้ป่วยที่มีรายงานการเกิด ADR จากระบบติดตาม ADR ประจำปี พ.ศ. 2557 ระบบติดตาม ADR ประกอบด้วยการรายงานโดยสมัครใจร่วมกับการรายงานโดยเภสัชกรคลินิกประจำหอผู้ป่วย ผู้วิจัยเก็บข้อมูลเพื่อทดสอบตัวส่งสัญญาณที่ดัดแปลงขึ้นจากข้อเสนอของ Adverse Drug Reaction Community of Pharmacy Practice (AdCoPT) ซึ่งเป็นชุมชนนักปฏิบัติภายใต้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) โดยมีการเพิ่มและลดตัวส่งสัญญาณเพื่อใช้ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย ได้แก่ การตรวจเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อติดตามการแพ้ยารุนแรง ตัวส่งสัญญาณคู่ ได้แก่ ยากลุ่ม statin กับ rhabdomyolysis การตรวจติดตามระดับยาที่มีช่วงการรักษาแคบ รวมไปถึงยา voriconazole ที่มี polymorphism ซึ่งสัมพันธ์กับระดับยา **ผลการศึกษา:** จากรายงาน ADR ของ 4 หอผู้ป่วยอายุรกรรมพบผู้ป่วยจำนวน 118 คน ระบบการติดตาม ADR ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันพบ 164 รายงานและจากตัวส่งสัญญาณพบ 197 รายงาน การใช้ตัวส่งสัญญาณพบ ADR เพิ่มขึ้น 34 รายงาน ตัวส่งสัญญาณที่พบบ่อยได้แก่ provisional diagnosis และการระงับการสั่งใช้ยา คิดเป็น 155 ครั้งและ 65 ครั้งตามลำดับ การทดสอบเภสัชพันธุศาสตร์ของ HLA-B*5801 7 ครั้ง ระดับยา voriconazole ที่สูง 4 ครั้ง ADR ที่พบมากแบ่งตามระบบได้แก่ white cell disorders, skin and appendages disorders และ metabolic and nutritional disorders คิดเป็นร้อยละ 20.2, 17.2 และ 11.6 ตามลาดับ **สรุป:** การพัฒนาตัวส่งสัญญาณที่สอดคล้องกับ ADR มีประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้นในการค้นหา ADR นำไปสู่การลดความรุนแรงและป้องกัน ADR ต่อไปได้

คำสำคัญ: การใช้ตัวส่งสัญญาณ ผู้ป่วยอายุรกรรม อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

รับต้นฉบับ: 20 มี.ค. 2562, **ได้รับบทความฉบับปรับปรุง**: 7 พ.ค. 2562, **รับลงตีพิมพ์**: 15 พ.ค. 2562

ผู้ประสานงานบทความ: สุวัฒนา จุฬาวัฒนทล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล 477 ถนนศรีอยุธยา แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 **E-mail**: suvatna.chu@mahidol.ac.th

วารสารเภสัชกรรมไทย ปีที่ 12
เล่มที่ 3 ก.ค.-ก.ย. 2563
tjpp.pharmacy.psu.ac.th

Thai Journal of Pharmacy Practice
TJPP

Research article

Testing of Trigger Tool for Adverse Drug Reaction Detection Developed for a Large Teaching Hospital in Thailand

Nicharee Inprasit[1,2], Pramote Tragulpiankit[1], Ticha Rerkpattanapipat[3], Suvatna Chulavatnatol[1]

[1]Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University
[2]Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University
[3]Division of Allergy, Immunology and Rheumatology, Department of Medicine,
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract

Objective: To determine the ability to detect adverse drug reactions (ADRs) of the trigger tool by developed for medical patients in Ramathibodi Hospital. **Methods:** A retrospective study using chart review was conducted. Adult patients older than 18 years admitted at 4 general medical wards who were recorded as having new ADRs in database of ADR monitoring system in 2014 was included. ADR monitoring system were composed of spontaneous report and report from the monitoring of clinical pharmacists. The researchers collected the data to test the trigger tool developed from those proposed by the Adverse Drug Reaction Community of Pharmacy Practice (AdCoPT), a community of practitioners under the Association of Hospital Pharmacy Thailand. Trigger tool in the study was created by adding or deleting triggers for the use in university hospital such as pharmacogenetics test for serious drug hypersensitivity, combination of triggers, i.e., statin with rhabdomyolysis, therapeutic drug monitoring for medications with narrow therapeutic index, and voriconazole which its polymorphism related to drug levels. **Results:** ADR report in 4 medical wards involved 118 patients. Present ADR monitoring system identified 164 events, while the modified trigger tool uncovered 197 events with 34 additional events. The most frequent identified triggers were 155 provisional diagnosis, followed by 65 abrupt medication stop, 7 pharmacogenetics testing of HLA-B*5801, 4 elevated voriconazole levels The most frequent affected systems by ADRs were white cell disorders (20.2%), followed by skin and appendage disorders (17.2%), and metabolic and nutritional disorders (11.6%). **Conclusion:** Modified trigger tool related to ADRs was more effective in ADR detection leading to the reduction of ADR severity and prevention.

Keywords: trigger tool, medical patients, adverse drug reaction

บทนำ

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction; ADR) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของทุกประเทศทั่วโลก ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาลที่ยาวนานขึ้น รวมไปถึงเพิ่มอัตราการเสียชีวิต และยังส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย นอกจากนี้การเกิด ADR ทำให้รัฐบาลและผู้ป่วยต้องเพิ่มค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา ในต่างประเทศพบ ADR ที่รุนแรงร้อยละ 6.70 ซึ่งเป็นสาเหตุของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลร้อยละ 4.70 และส่งผลให้เสียชีวิตถึงร้อยละ 0.32 (1) แม้ว่าจะมีการตื่นตัวในการป้องกันและลดปัญหา ADR แล้วก็ตาม แต่ล่าสุดก็ยังพบว่า อุบัติการณ์ของ ADR ที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตร้อยละ 0.20 (2)

ประเทศไทยมีระบบเฝ้าระวังและติดตาม ADR โดยระบบการรายงานโดยสมัครใจ (spontaneous report system; SRS) ซึ่งดำเนินงานโดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center; HPVC) ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ร่วมกับองค์การอนามัยโลกหรือที่เรียกว่า Uppsala Monitoring Centre (UMC) program ประเทศไทยส่งรายงาน ADR เพิ่มสูงขึ้น ในปี พ.ศ. 2558-2559 โดยส่งรายงานร้อยละ 5.00 ของรายงานทั้งหมด (3) HPVC สรุปรายงาน ADR ประจำปี พ.ศ. 2560 ว่าพบ ADR ร้ายแรงร้อยละ 18.60 ของรายงานทั้งหมด และพบ ADR ที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตร้อยละ 0.31 กลุ่มยาต้านจุลชีพยังคงเป็นสาเหตุหลักของ ADR คือ สูงถึงร้อยละ 39.03 (4) นอกจากนี้การศึกษาอัตราการเกิด ADR ในประเทศไทยของโรงพยาบาลแห่งหนึ่งระหว่างปี พ.ศ. 2550-2554 พบอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจาก ADR ร้อยละ 2.74 จากการรายงานจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลและพบร้อยละ 0.71 จากการรายงาน SRS (5)

โรงพยาบาลรามาธิบดี เป็นโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่งในประเทศไทย มีระบบการค้นหาและติดตาม ADR 2 วิธีคือ การรายงานโดยสมัครใจไปยังกลุ่มงานเภสัชกรรม และการเฝ้าระวังโดยเภสัชกรคลินิกที่ทำหน้าที่ให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยประจำหอผู้ป่วย อัตราการเกิด ADR ในปี พ.ศ. 2556 ของผู้ป่วยอายุรกรรม คือ ร้อยละ 2.77 ต่อการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือ 4.39 ต่อ 1,000 วันนอน (6) ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ใช้วิธีติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด (intensive monitoring) ที่พบอุบัติการณ์ร้อยละ 13.00-22.00 ต่อการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (7, 8) โรงพยาบาลได้ป้องกันและลดปัญหา ADR อย่างต่อเนื่อง ถึงแม้ว่าในปัจจุบันโรงพยาบาลรามาธิบดีจะมีเภสัชกรคลินิกประจำหอผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเป็น 23 หอผู้ป่วย แต่สิ่งสำคัญประการหนึ่ง คือ การค้นหา ADR อย่างมีประสิทธิภาพควรครอบคลุมผู้ป่วยทุกราย

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การรายงาน ADR มีหลายวิธี ได้แก่ การติดตามอย่างเข้มข้นหรือการทบทวนเวชระเบียน ระบบ SRS, การสังเกตการณ์โดยตรง และการใช้เครื่องมือส่งสัญญาณ (trigger tool) (9, 10) Rozich และคณะ (11) นำเสนอตัวส่งสัญญาณ 24 ตัว การใช้ตัวส่งสัญญาณดังกล่าวทำให้พบอัตราการเกิด ADR ร้อยละ 2.68 ต่อ 1,000 doses และสามารถเพิ่มการค้นหา ADR ได้มากขึ้น 50 เท่าเมื่อเทียบกับวิธีการรายงานแบบเดิม การศึกษาของ Yeesoonpan และคณะ (12) ใช้ตัวส่งสัญญาณที่พัฒนาจากตัวส่งสัญญาณ 24 ตัวของ Rozich และคณะ เพื่อค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug events; ADEs) ในโรงพยาบาลประจำจังหวัด พบอัตราการเกิด ADEs ร้อยละ 11.0 จากจำนวนครั้งของการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือ 26.3 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน โดยเป็น ADEs ที่ป้องกันได้คิดเป็นร้อยละ 36.4 การศึกษานี้แนะนำให้ใช้ตัวส่งสัญญาณมากกว่า 1 ชนิดร่วมกันและดัดแปลงตัวส่งสัญญาณให้เหมาะสมในแต่ละโรงพยาบาล ซึ่งสอดคล้องกับข้อเสนอของ Adverse Drug Reaction Community of Pharmacy Practice (AdCoPT) ซึ่งเป็นชุมชนนักปฏิบัติภายใต้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ข้อเสนอดังกล่าวได้จากการวิจัยเพื่อค้นหา ADEs โดยใช้เครื่องมือส่งสัญญาณที่ดัดแปลงตามความเหมาะสมจากต้นแบบของ Rozich และคณะใน 9 โรงพยาบาลของประเทศไทย ทำให้พบอัตราการเกิด ADEs ของผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป ร้อยละ 6.30 ของจำนวนครั้งของการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือ 13.70 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน และเป็น ADEs ที่ป้องกันได้คิดเป็นร้อยละ 48.30 การศึกษาเสนอให้กำหนดตัวส่งสัญญาณเป็น 2 กลุ่ม คือ ตัวส่งสัญญาณทั่วไป (general trigger) และตัวส่งสัญญาณแบบเฉพาะเจาะจง (specific trigger หรือ combination trigger) (13)

อย่างไรก็ตาม เครื่องมือส่งสัญญาณดังกล่าวยังไม่เคยมีการทดสอบความสามารถในการค้นหา ADR มาก่อน

ประกอบกับข้อมูลของการรายงาน ADR ของโรงพยาบาลรามาธิบดีในปัจจุบันพบว่า ยังค้นหา ADR ไม่มีประสิทธิภาพมากนัก การมีเภสัชกรคลินิกประจำหอผู้ป่วยยังไม่ครอบคลุมการให้บริการในทุกหอผู้ป่วยได้ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงดัดแปลงเครื่องมือส่งสัญญาณจากต้นแบบของ AdCoPT โดยปรับเปลี่ยนให้เหมาะกับลักษณะของ ADR ที่พบในโรงพยาบาลในปี พ.ศ. 2556 (6) และนำไปทดสอบการค้นหา ADR จากรายงานที่ได้รับในปี พ.ศ. 2557 สำหรับผู้ป่วยอายุรกรรม การศึกษาจะทำให้ได้พัฒนาประสิทธิภาพระบบการเฝ้าระวังและติดตาม ADR ของโรงพยาบาลรามาธิบดี

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้ได้รับการรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่ 2558/271

สถานที่ศึกษาและตัวอย่าง

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยการทบทวนเวชระเบียนภายหลังจากผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ประชากรเป็นผู้ป่วยในของหอผู้ป่วยอายุรกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี โดยเลือกกลุ่มตัวอย่างที่มีอายุไม่ต่ำกว่า 18 ปีในหอผู้ป่วยอายุรกรรม 4 หอผู้ป่วย คือ หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง หอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย หอผู้ป่วยอายุรกรรมชายหญิง และหอผู้ป่วยอายุรกรรมพิเศษ ผู้ป่วยต้องได้รับการประเมินและบันทึกข้อมูล ADR ที่เกิดขึ้นลงในฐานข้อมูลของกลุ่มงานเภสัชกรรมคลินิกประจำปี พ.ศ. 2557 (1 มกราคม พ.ศ.2557 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2557) เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออก คือ ผู้ป่วยที่เกิด ADR จากผลิตภัณฑ์เลือดและสารทึบรังสี

นิยามและคำจำกัดความ

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction; ADR) หมายถึงการตอบสนองต่อยาที่เป็นอันตรายและไม่ได้จงใจให้เกิดขึ้น ซึ่งเกิดขึ้นในขนาดการใช้ตามปกติในมนุษย์ โดยไม่รวมถึงการได้รับยาเกินขนาดหรือจงใจใช้ยาในทางที่ผิดจนเกิดอันตราย (14)

ระบบการรายงานโดยสมัครใจ (spontaneous report system; SRS) หมายถึงการรายงานการเกิด ADR โดยบุคลากรสาธารณสุข ได้แก่ แพทย์ พยาบาล เภสัชกร รวมไปถึงการรายงานอาการด้วยตนเองของผู้ป่วย โดยแจ้งมายังศูนย์เฝ้าระวังและติดตาม ADR ของโรงพยาบาลรามาธิบดีเพื่อส่งข้อมูลและทำการประเมิน ADR (9) ระบบการรายงานโดยเภสัชกรคลินิกประจำหอผู้ป่วย หมายถึงการรายงานการเกิด ADR โดยเภสัชกรคลินิกประจำหอผู้ป่วยซึ่งมีหน้าที่ในการบริบาลเภสัชกรรมบนหอผู้ป่วย รวมไปถึงการเฝ้าระวังติดตาม ADR อย่างใกล้ชิดระหว่างอยู่บนหอผู้ป่วย ซึ่งการศึกษานี้มีเภสัชกรคลินิกประจำหอผู้ป่วย 3 หอผู้ป่วยได้แก่ หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง หอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย และหอผู้ป่วยอายุรกรรมชายหญิง และมี 1 หอผู้ป่วยที่ไม่มีเภสัชกรคลินิกประจำ คือ หอผู้ป่วยอายุรกรรมพิเศษ

ระบบการเฝ้าระวังและติดตาม ADR ของโรงพยาบาลรามาธิบดีในปัจจุบันหรือระบบรายงานแบบเดิมประกอบด้วย การรายงานโดยสมัครใจและการรายงานโดยเภสัชกรคลินิกประจำหอผู้ป่วย การประเมิน ADR เป็นการประเมินร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและเภสัชกรคลินิก ข้อมูล ADR ภายหลังจากการประเมินแล้วจะรวบรวมและบันทึกในฐานข้อมูลของกลุ่มงานเภสัชกรรมคลินิกโรงพยาบาลรามาธิบดี

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือทดลอง คือตัวส่งสัญญาณที่ดัดแปลงขึ้นจากเครื่องมือส่งสัญญาณของ AdCoPT (13) ที่ประกอบด้วยตัวส่งสัญญาณ 2 กลุ่ม คือ 10 ตัวส่งสัญญาณทั่วไป (GT = general trigger) และ 5 ตัวส่งสัญญาณแบบเฉพาะเจาะจง (ST = specific trigger) การเปรียบเทียบตัวส่งสัญญาณดังกล่าวกับตัวส่งสัญญาณที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้แสดงดังตารางที่ 1 การดัดแปลงตัวส่งสัญญาณอาศัยข้อมูลจากรายงาน ADR ในฐานข้อมูลของกลุ่มงานเภสัชกรรมคลินิก ปี พ.ศ. 2556 สำหรับเป็นเหตุผลสนับสนุนในการดัดแปลง (6, 15) สาระสำคัญของเหตุผลในการปรับเปลี่ยนแสดงดังตารางที่ 2

แหล่งข้อมูลคือเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลรามาธิบดี ฐานข้อมูลที่ถูกบันทึกโดยเภสัชกรผู้ประเมิน ADR โดยบันทึกโดยใช้โปรแกรม Excel ข้อมูลจะถูกบันทึกเมื่อได้ผลสรุปของการประเมินจากทีมติดตาม ADR ได้แก่ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญร่วมกับเภสัชกรคลินิก

การเก็บข้อมูล

ข้อมูลที่ผู้วิจัยเก็บจากฐานข้อมูลของกลุ่มงานเภสัชกรรมคลินิก ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ลักษณะ ADR แบ่งตามระบบร่างกายโดยใช้ World Health Organization Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) (19) กลุ่มยา

ตารางที่ 1. การเปรียบเทียบเครื่องมือส่งสัญญาณจากข้อเสนอของ AdCoPT (13) และที่ดัดแปลงในการศึกษานี้

ADR ที่เกี่ยวข้องกับตัวส่งสัญญาณ	ตัวส่งสัญญาณจากข้อเสนอของ AdCoPT	ตัวส่งสัญญาณในการศึกษาครั้งนี้
drug allergy	GT1.1 chlorpheniramine injection GT1.2 hydroxyzine oral GT1.3 steroid oral/injection	T1.1 antihistamine oral/injection T1.2 steroid oral/injection/apply T1.3 adrenaline plus antihistamine T1.4 serum tryptase T1.5 skin test
drug allergy	GT2 provisional diagnosis, drug induced organ disorder, suspected drug induced organ disorder	T2 provisional diagnosis, drug induced organ disorder, suspected drug induced organ disorder
drug toxicity	GT3.1 amikacin level: peak > 30 µg/ml, trough > 8 µg/ml GT3.2 carbamazepine level > 12 µg/ml GT3.3 digoxin level > 2.4 ng/ml GT3.4 gentamicin level: peak > 10 µg/ml, trough > 2 µg/ml GT3.5 lithium level > 1.5 meq/l GT3.6 phenobarbital level > 40 µg/ml GT3.7 phenytoin level > 30 µg/ml GT3.8 theophylline level > 20 µg/ml GT3.9 valproic acid level > 100 µg/ml GT3.10 vancomycin level: peak > 40 µg/ml, trough > 30 µg/ml	T3.1 amikacin level: trough > 5.0 µg/ml** T3.2 digoxin level > 2.0 ng/ml** T3.3 gentamicin level: trough > 2.0 µg/ml** T3.4 phenytoin level > 30 µg/ml T3.5 valproic acid level > 100 µg/ml T3.6 vancomycin level: trough > 25 µg/ml** T3.7 voriconazole level > 5.5 µg/ml
suspected adverse drug events	GT4 การระงับการสั่งใช้ยา	T4 การระงับการสั่งใช้ยา
benzodiazepine and opioid toxicity	GT5.1 flumazenil GT5.2 naloxone	no
drug induced hyperkalemia	GT6 sodium polystyrene/calcium polystyrene plus drug induced hyperkalemia with or without abrupt cessation of medication	no
drug induced hypoglycemia	GT7 serum glucose < 50 mg/dl plus drug induced hypoglycemia with or without glucose supplement	T5 serum glucose < 50 mg/dl plus drug-induced hypoglycemia with or without glucose supplement
drug induced nephrotoxicity or renal injury	GT8 rising serum creatinine plus drug induced nephrotoxicity	T6 rising serum creatinine plus drug induced nephrotoxicity
drug induced hepatotoxicity or liver injury	GT9 abnormal liver function test > 2 UNL plus drug induced hepatotoxicity	T7 abnormal liver function test > 2 UNL plus drug induced hepatotoxicity

ตารางที่ 1. การเปรียบเทียบเครื่องมือส่งสัญญาณจากข้อเสนอของ AdCoPT (13) และที่ดัดแปลงในการศึกษานี้ (ต่อ)

ADR ที่เกี่ยวข้องกับตัวส่งสัญญาณ	ตัวส่งสัญญาณจากข้อเสนอของ AdCoPT	ตัวส่งสัญญาณในการศึกษาครั้งนี้
drug induced thrombocytopenia	GT10 platelet < 50,000 cell3/µl plus drug induced thrombocytopenia	T8 platelet < 50,000 cell3/µl plus drug induced thrombocytopenia
antiretroviral drug induced anemia	ST1 HIV infection plus Hct < 25%	No
chemotherapeutic drug induced leukopenia	ST2 cancer patient plus WBC < 3000 $cell^3$/µl	T9 WBC < 3000 $cell^3$/µl or ANC < 500 $cell^3$/µl drug induced neutropenia with or without filgrastim**
anti-hyperglycemic drug induced hypoglycemia	ST3 diabetes patient plus serum glucose < 50 mg/dl	T10 diabetes patient plus serum glucose < 50 mg/dl
warfarin overdose	ST4 using warfarin plus INR > 6 with or without vitamin K	T11 using warfarin or drug induced prolong INR plus INR > 4 with or without vitamin K or fresh frozen plasma**
heparin overdose	ST5 using heparin plus PTT > 100 second	T12 using heparin plus PTT > 100 second
drug induced hypokalemia	No	T13 hypokalemia (K < 3.0 mEq/l) plus drug induced hypokalemia; amphotericin B
statin induced rhabdomyolysis	No	T14 using statin plus CPK > 5 UNL
pharmacogenomics associated with ADR**	No	T15.1 HLA-B*5801 for allopurinol T15.2 HLA-B*5701 for abacavir T15.3 HLA-B*1502 for carbamazepine T15.4 HLA-B*3505 for nevirapine

GT = general trigger, T= trigger, ST = specific trigger, ADR = adverse drug reaction, ANC = absolute neutrophil count, CPK = creatinine phosphokinase, HLA = human leukocyte antigen, INR = International normalized ratio, PTT = partial thromboplastin time, UNL = upper normal limit, WBC = white blood cell

** เกณฑ์เครื่องมือส่งสัญญาณที่ดัดแปลงขึ้นแตกต่างกับเกณฑ์ของ AdCoPT

ที่เป็นสาเหตุของการเกิด ADR แบ่งตาม Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) (20) และระดับความรุนแรงแบ่งตาม National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP Index) (21)

ส่วนข้อมูลที่เก็บจากการทบทวนเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (electronic medical record; EMR) ได้แก่ การวินิจฉัย คำสั่งใช้ยา ตารางเวลาการให้ยาโดยพยาบาล ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ บันทึกความก้าวหน้าทางการแพทย์ (progress note) และแบบบันทึกการพยาบาล (nurse note) การทบทวนเวชระเบียนนี้จะสัมพันธ์กับตัวส่งสัญญาณที่ดัดแปลงขึ้นสำหรับใช้ในการศึกษานี้ โดยจะบันทึกลงในแบบบันทึกที่ใช้สำหรับเก็บข้อมูล ข้อมูล ADR ที่เกิดขึ้นนั้นได้ผ่านการประเมินจากแพทย์เจ้าของไข้และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ประกอบกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีการระบุผลการตรวจที่สอดคล้องกับการวินิจฉัยของแพทย์จึงตัดสินว่า ADR นั้นเป็นผลจากยาที่สงสัย

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่อสรุปข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย จำนวนรายงาน และตัวส่งสัญญาณที่

พบ ADR และลักษณะและกลุ่มยาที่เป็นสาเหตุ ADR ส่วนอัตราการเกิด ADR คำนวณในรูปอัตราต่อจำนวนครั้งของการเข้าโรงพยาบาลใน 4 หอผู้ป่วย ในปี พ.ศ. 2557 และอัตราต่อ 1,000 วันนอนใน 4 หอผู้ป่วย ในปี พ.ศ. 2557 ส่วนอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซึ่งเป็นสาเหตุจากยาคำนวณจาก จำนวน ADR ที่เป็นสาเหตุของการเข้าโรงพยาบาล (รายงาน) x 100 หารด้วยจำนวนครั้งของการเข้ารับการรักษาใน 4 หอผู้ป่วยในปี พ.ศ.2557

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปและจำนวน ADR

จากการรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูล ADR ของกลุ่มงานเภสัชกรรมคลินิกใน 4 หอผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลรามาธิบดีประจำปี พ.ศ. 2557 พบว่า ผู้ป่วย 118 ราย ถูกบันทึกว่าเกิด ADR โดยเป็นเพศชาย 66 ราย คิดเป็นร้อยละ 55.9 อายุเฉลี่ย คือ 53.4 ± 19.1 ปี ผู้ป่วยร้อยละ 29.7 มีอายุมากกว่า 65 ปี ระยะเวลานอนของผู้ป่วยเฉลี่ย คือ 28.7

ตารางที่ 2. สาระสำคัญของเหตุผลในการดัดแปลงตัวส่งสัญญาณเพื่อใช้ในการศึกษาครั้งนี้

ตัวส่งสัญญาณที่พัฒนา	เหตุผลในการพัฒนา
antihistamine oral/injection	ปรับตัวส่งสัญญาณที่เป็นยา chlorpheniramine และ hydroxyzine เนื่องจากในปัจจุบันยาในกลุ่มนี้มีหลากหลายชนิดและสามารถใช้เพื่อรักษาอาการแพ้ยาได้เช่น loratadine, desloratadine, fexofenadine, cetirizine และ levocetirizine การศึกษานี้จึงเลือกใช้กลุ่มยา antihistamine เป็นตัวส่งสัญญาณ
serum tryptase และ ordering adrenaline plus antihistamine	การส่งตรวจ serum tryptase และการสั่งใช้ยา adrenaline คู่กับการสั่งใช้ยา antihistamine เป็นการส่งตรวจที่เฉพาะเจาะจงกับการเกิดภาวะ anaphylaxis ซึ่งเป็นอาการแพ้ยาที่รุนแรง (16)
skin test	ผลการทำ skin test เป็นตัวส่งสัญญาณที่ใช้เพื่อการนำไปสู่การป้องกันการเกิดการแพ้ยาซ้ำ
therapeutic drug monitoring	การตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือด เนื่องจากในปัจจุบันมียาที่สามารถติดตามระดับยาในเลือดซึ่งส่งผลต่อการรักษาและการเกิด ADR การศึกษานี้เลือกเฉพาะยาที่ใช้สำหรับผู้ป่วยในของโรงพยาบาลและตัดยาที่ใช้น้อยในผู้ป่วยในออก ยาที่คัดเลือกได้แก่ theophylline, carbamazepine และ phenobarbital รวมทั้งพิจารณาเพิ่มยา voriconazole ซึ่งเป็นยาใหม่ที่ใช้ในโรงพยาบาล ทั้งนี้ได้เปลี่ยนแปลงระดับการรักษาให้ตรงกันกับค่ามาตรฐานของโรงพยาบาล และเกณฑ์ที่มีความละเอียดมากขึ้นเพื่อให้ดักจับ ADR และป้องกัน ADR ที่รุนแรงให้ได้เพิ่มมากขึ้น เช่น AdCoPT แนะนำให้ใช้ amikacin trough > 8 µg/ml ในขณะที่มาตรฐานระดับยาที่กำหนดไว้คือ trough < 5 µg/ml ในขณะที่ระดับความเป็นพิษ คือ > 10 µg/ml ดังนั้นเกณฑ์ที่ลดลงทำให้มีความไวในการดักจับและป้องกัน ADR ได้มากขึ้นและยังไม่ทำให้เกิดพิษ ซึ่งเป็นไปตามเป้าหมายของการใช้ตัวส่งสัญญาณเพื่อป้องกันการเกิด ADR
specific antidote ได้แก่ flumazenil และ naloxone	ยังไม่นำมาใช้เป็นตัวส่งสัญญาณ เนื่องจากยามีการใช้ในหอผู้ป่วยวิกฤตหรือในห้องผ่าตัดและพบในหอผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปน้อย แต่ตัวส่งสัญญาณที่เป็น specific antidote ที่นำมาใช้ ได้แก่ vitamin k ซึ่งจะนำมาใช้เป็นตัวส่งสัญญาณคู่กับผลตรวจ INR
drug induced hypokalemia	ภาวะ hypokalemia เป็นภาวะที่พบได้บ่อยจากการใช้ยา และมีความรุนแรง
statin induced rhabdomyolysis	ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สัมพันธ์กับ ADR ที่รุนแรง ได้แก่ creatinine phosphokinase (CPK) ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยากลุ่ม statin
pharmacogenomics associated with ADR	การพัฒนาตัวส่งสัญญาณเพื่อนำไปสู่การค้นหาอาการแพ้ยาที่รุนแรงโดยการตรวจ HLA-B*5801 HLA-B*5701 HLA-B*1502 HLA-B*3505 เมื่อส่งตรวจเป็นสัญญาณว่าสงสัยว่ามี ADR หรือการแพ้ยาที่รุนแรงเกิดขึ้น (17, 18)

ตารางที่ 3. ข้อมูลจำนวน ADR และจำนวนครั้งของตัวส่งสัญญาณที่พบ

ข้อมูล	จำนวน
เวชระเบียนทั้งหมดที่ศึกษา (ราย)	118
จำนวน ADR ทั้งหมดที่ค้นพบได้จากระบบการรายงานแบบเดิมและจากการใช้ตัวส่งสัญญาณ (รายงาน)	198
จำนวน ADR ที่พบจากระบบการรายงานแบบเดิม (รายงาน)	164
จำนวน ADR ที่พบจากการใช้ตัวส่งสัญญาณ (รายงาน)	197
จำนวน ADR ที่ดักจับได้เพิ่มมากขึ้นจากการใช้เครื่องมือส่งสัญญาณ (รายงาน)	34
จำนวน ADR ที่ดักจับไม่ได้จากการใช้เครื่องมือส่งสัญญาณ (รายงาน)	1
จำนวนครั้งตัวส่งสัญญาณที่ถูกพบและนำไปสู่การพบ ADR (ครั้ง)	457
อัตราการเกิด ADR	
จำนวน ADR ต่อ 100 ครั้งของการรักษาตัวในโรงพยาบาล	3.62
จำนวน ADR ต่อ 1,000 วันนอน	6.28

± 30.3 วัน (มัธยฐาน 19.4 วัน) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวมากกว่า 1 โรคและโรคที่พบมากที่สุด ได้แก่ โรคมะเร็ง โรคความดันโลหิตสูง และโรคไตวายเรื้อรัง ตามลำดับ

จากการใช้ตัวส่งสัญญาณในการศึกษานี้ (ตารางที่ 1) เพื่อค้นหา ADR โดยการทบทวนเวชระเบียนทั้งหมด 118 ฉบับจากฐานข้อมูล ADR พบตัวส่งสัญญาณ 457 ครั้งที่นำไปสู่การรายงาน ADR 197 รายงานและพบ 1 รายงานที่ดักจับไม่ได้โดยเครื่องมือส่งสัญญาณ (ตารางที่ 3)

ลักษณะและกลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของ ADR

อัตราการเกิด ADR คิดเป็น 6.28 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน คิดเป็นสาเหตุของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 21 ครั้ง หรือคิดเป็นร้อยละ 15.4 จากรายงาน ADR 197 รายงาน เมื่อแบ่งอาการทางคลินิกตามระบบที่เกิดความผิดปกติพบว่า อาการที่พบบ่อยได้แก่ white cell disorders 40 รายงาน skin and appendages disorders 34 รายงาน และ metabolic and nutritional disorders 23 รายงาน คิดเป็นร้อยละ 20.2, 17.2 และ 11.6 ตามลำดับ อาการ white cell disorders ที่พบมากได้แก่ febrile neutropenia และ neutropenia ซึ่งเกิดจากยาเคมีบำบัดและยากดภูมิคุ้มกัน อาการ skin and appendages disorders พบมากได้แก่ maculopapular rash ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากยากลุ่มต้านจุลชีพ เช่น meropenem, piperacillin-tazobactam, ceftazidime และ clindamycin เป็นต้น

ในขณะที่อาการแพ้ยาที่รุนแรงแบบ severe cutaneous adverse drug reactions (SCAR) ได้แก่ Steven-Johnson Syndrome (SJS) และ drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) พบ 1 และ 5 รายงานตามลำดับ (ตารางที่ 4) สาเหตุของ ADR ที่รุนแรงซึ่งพบบ่อยได้แก่ febrile neutropenia และอาการแพ้ยาที่รุนแรงได้แก่ DRESS และ SJS

นอกจากนี้ยังพบ ADR ที่ป้องกันได้คือ lactic acidosis จากยา metformin รวมถึงการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง clarithromycin และ ergotamine ทำให้เกิดภาวะ ergotism การใช้ยา sertraline ร่วมกับยา tramadol พบการเกิด serotonin syndrome ซึ่งเป็นสาเหตุของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและยังเป็น ADR ที่สามารถป้องกันได้ ระดับความรุนแรงของ 197 ADR เมื่อประเมินโดยใช้เกณฑ์ของ NCC MERP พบว่าอยู่ในระดับ E ขึ้นไปทั้งหมด 150 รายงาน โดยแบ่งเป็นระดับ E, F และ G คือ 124, 25 และ 1 รายงาน ตามลำดับ อีก 47 รายงานความรุนแรงอยู่ในระดับ D ตาม NCC MERP

ADR หนึ่ง ๆ อาจเกิดจากยาได้มากกว่า 1 ชนิด พบว่ายาที่เป็นสาเหตุมีจำนวน 282 ชนิด เมื่อจำแนกตามกลุ่มยาที่เป็นสาเหตุ พบว่า กลุ่มยารักษามะเร็งมีรายงานการเกิด ADR มากที่สุด คือ 101 ชนิด รองลงมาเป็นกลุ่มยา antibacterial agents 46 ชนิด และ antimycobacterial agents 37 ชนิด ตามลำดับ รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 5

ADR ที่พบโดยเครื่องมือส่งสัญญาณและระบบเดิม

จากการทบทวนเวชระเบียนทั้งหมด 118 ฉบับ พบว่า ADR 164 รายงาน มาจากระบบรายงานแบบเดิม และจากชุดข้อมูลเดียวกันนี้พบ ADR 197 รายงานจากการ

ตารางที่ 4. ลักษณะทางคลินิกของ ADR (n=197)

ระบบที่เกี่ยวข้อง	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (รายงาน)	ทั้งหมด (รายงาน)
white cell disorders	febrile neutropenia (33), neutropenia (4), leukopenia (2), agranulocytosis (1)	40
skin and appendages disorders	maculopapular rash (19), rash (9), urticaria (2), erythema rash (2), acne (1), Stevens-Johnson syndrome (1)	34
metabolic and nutritional disorders	hypokalemia (14), hyperuricemia (3), hyperammonemia (1), hypercalcemia (1), hyperkalemia (1), hypoglycemia (1), lactic acidosis (1), lipodystrophy (1)	23
urinary system disorders	acute renal failure (16), increased serum creatinine (4), acute interstitial nephritis (1)	21
liver and biliary system disorders	hepatitis (14), cholestasis jaundice (2), hepatocellular jaundice (1)	17
platelet, bleeding and clotting disorders	increased international normalized ratio (6), thrombocytopenia (5), pancytopenia (2), thrombotic microangiopathy (1)	14
application site disorders	infusion site reaction (13)	13
body as a whole general disorders	DRESS (5), anaphylaxis (4), cardiotoxicity (1), flu-like syndrome (1), hypersensitivity reaction (1)	12
central and peripheral system disorders	neuroleptic malignant syndrome (1), nystagmus (1), central nervous system depression (1), neurotoxicity (1), parkinsonism (1), peripheral neuropathy (1), serotonin syndrome (1), encephalopathy (1)	8
autonomic nervous system disorders	hypotension (3), diarrhea (1), bradycardia (1)	5
gastrointestinal system disorders	pancreatitis (3), stomatitis (1)	4
musculo-skeletal system disorders	myositis (1), rhabdomyolysis (1)	2
endocrine disorders	hypothyroism (1)	1
vision disorders	blurred vision (1)	1
respiratory system disorders	bronchospasm (1)	1
poison specific terms	ergotism (1)	1
รวม		197

DRESS: drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms

ใช้เครื่องมือส่งสัญญาณที่ดัดแปลงขึ้น และ 1 รายงานที่ดักจับไม่ได้โดยเครื่องมือส่งสัญญาณดังกล่าว การใช้เครื่องมือส่งสัญญาณทำให้ดักจับ ADR ได้เพิ่มมากขึ้น 34 รายงาน ได้แก่ febrile neutropenia, electrolyte abnormality, hepatitis, serum creatinine rising และ acute renal failure จำนวน 11, 7, 6, 2 และ 2 รายงาน ตามลำดับ อาการ nystagmus, leucopenia, stomatitis, cholestasis jaundice, infusion reaction และ hypoglycemia พบอย่างละ 1 รายงาน

จากรายงาน ADR 197 รายงาน พบตัวส่งสัญญาณ 457 ครั้งจาก 22 ตัวส่งสัญญาณ ตัวส่งสัญญาณที่พบมากที่สุดได้แก่ provisional diagnosis, การระงับการสั่งใช้ยา

ตารางที่ 5. กลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของ ADR (n=282)

กลุ่มยา	จำนวน (ชนิด)
antineoplastic agents	101
antibacterials	46
antimycobacterials	37
antimycotics	32
antigouts	8
antiepileptics	7
antithrombotic agents	6
antivirals	5
drug for acid related disorders	4
lipid modifying agents	3
antiinflamatory and antirheumatic agents	3
analgesics	3
immunosuppressants	3
beta blocking agents	3
psycholeptics	3
อื่น ๆ	18
รวม	282

และ antihistamine oral/injection จำนวน 155, 65 และ 53 ครั้ง ตามลำดับ โดย 34 ADR สามารถค้นหาได้เพิ่มจากระบบการรายงานแบบเดิมจากการพบตัวส่งสัญญาณ 59 ครั้ง (ตารางที่ 6) ตัวส่งสัญญาณ 5 ตัวที่ไม่ทำให้พบ ADR ในการศึกษานี้ ได้แก่ serum tryptase, using heparin plus PTT > 100 second และการตรวจ pharmacogenomics associated with ADR ได้แก่ HLA-B*5701 for abacavir, HLA-B*1502 for carbamazepine, HLA-B*3505 for nevirapine

การอภิปรายผล

การศึกษาครั้งนี้ เป็นการทดสอบการค้นหา ADR โดยใช้เครื่องมือส่งสัญญาณในผู้ป่วยของ 4 หอผู้ป่วยอายุรกรรมที่มีการบันทึกข้อมูลว่าเกิด ADR ใน พ.ศ. 2557 เครื่องมือส่งสัญญาณทำให้พบ ADR 197 รายงาน โดยเพิ่มขึ้นอีก 34 รายงานเมื่อเทียบกับระบบการรายงานแบบเดิม (164 รายงาน) ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาของ Jha และคณะ (22) ที่พบว่า ตัวส่งสัญญาณสามารถดักจับ ADR ได้เพิ่มขึ้นจากการรายงานโดยสมัครใจที่พบ 23 รายงานในขณะที่ใช้การตรวจจับตัวส่งสัญญาณโดยระบบคอมพิวเตอร์พบถึง 275 รายงาน ส่วนการศึกษาของ Rozich และคณะ (11) ใน 86 โรงพยาบาล โดยใช้ตัวส่งสัญญาณ 24 ตัว พบอัตราการเกิด ADE 2.68 ครั้งต่อ 1,000 doses เมื่อเปรียบเทียบกับการรายงานแบบเดิมพบว่าเพิ่มสูงขึ้นถึง 50 เท่า

อัตราการรายงาน ADR จากการใช้ตัวส่งสัญญาณครั้งนี้ คิดเป็น 3.62 ครั้งต่อ 100 ครั้งของการรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือ 6.28 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน การศึกษาของ Yeesoonpan และคณะ (12) พบ ADE ร้อยละ 11.0 ของจำนวนครั้งของการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือ 26.3 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน จะเห็นได้ว่า การศึกษานี้พบอัตรา ADR ที่น้อยกว่า เนื่องจากเหตุผลหลายประการ คือ การศึกษาครั้งนี้ค้นหา ADR จากเวชระเบียนที่มาจากฐานข้อมูลของกลุ่มงานเภสัชกรรม ซึ่งได้มาจากระบบการเฝ้าระวังและติดตาม ADR แบบปัจจุบัน การบันทึกนั้นจะเป็นการพิจารณาจากทีมสหสาขาวิชาชีพและความรุนแรงของ ADR อยู่ในระดับที่มีนัยสำคัญต่อผู้ป่วย คือ 150 รายงานอยู่ในระดับ E ขึ้นไป ทำให้อาจไม่พบรายงาน ADR ที่อยู่ในระดับรุนแรงน้อย ซึ่งการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยประเมินความรุนแรงตามเกณฑ์ของ NCC MERP เนื่องจากเป็นเกณฑ์ที่ละเอียดในการแบ่งระดับความรุนแรง และเป็นเกณฑ์ที่โรงพยาบาลรามาธิบดีใช้เป็นประจำ เกณฑ์ดังกล่าวจะจัดทำขึ้นเพื่อประเมินความคลาดเคลื่อนทางยา แต่ ADR ในการศึกษานี้ไม่ได้เกิดจากความคลาดเคลื่อนทางยา

นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้มาจากหอผู้ป่วยอายุรกรรมรวม 4 หอ โดย 3 หอผู้ป่วยมีระบบการรายงานโดยสมัครใจร่วมกับการรายงานโดยเภสัชกรคลินิกประจำหอผู้ป่วย และมี 1 หอผู้ป่วยที่มีระบบการติดตามโดยสมัครใจเท่านั้น ทำให้อาจเป็นสาเหตุของอัตราการรายงานที่ต่ำกว่าความเป็นจริงโดยเฉพาะหอผู้ป่วยที่มีวิธีการรายงานโดยสมัครใจเท่านั้น ซึ่งหมายรวมถึงเวชระเบียนที่มีการเกิด ADR แต่ไม่ได้ถูกรายงานเข้าสู่ระบบจะไม่ถูกนำมาใช้ในการศึกษาครั้งนี้ เหตุผลอีกประการหนึ่งคือผู้ป่วยที่มีรายงานแล้วว่าเกิด ADR 118 ราย ไม่ใช่ผู้ป่วยทั้งหมดใน 4 หอผู้ป่วย ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Yeesoonpan และคณะ (12) ที่ศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 300 ราย ทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบอัตราการเกิด ADR ได้

Almedida และคณะ (23) พบความชุกของ ADR ที่หน่วยเวชศาสตร์ฉุกเฉินร้อยละ 2.30 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาครั้งนี้ (ร้อยละ 3.68) แม้ว่าตัวส่งสัญญาณที่ใช้ใน

ตารางที่ 6. จำนวนครั้งที่ตัวส่งสัญญาณถูกพบและบ่งชี้การเกิด ADE

ตัวส่งสัญญาณ	จำนวนครั้งที่พบตัวส่งสัญญาณ (ครั้ง)		
	ทั้งหมด	ค้นพบได้ทั้งระบบการรายงานแบบเดิมและการใช้ตัวส่งสัญญาณ	ค้นพบได้เพิ่มขึ้นจากการใช้ตัวส่งสัญญาณ
provisional diagnosis	155	138	17
abrupt medication stop	65	62	3
antihistamine oral/injection	53	52	1
WBC < 3000 cell3/μL or ANC < 500 cell3/μL with drug induced neutropenia with or without filgrastim	42	30	12
steroid oral/injection	39	39	0
rising serum creatinine plus drug induced nephrotoxicity	23	19	4
abnormal liver function test > 2 UNL plus drug induced hepatotoxicity	22	15	7
hypokalemia (serum potassium < 3.0 mEq/L plus drug induced hypokalemia; amphotericinB	14	7	7
HLA-B*5801 for allopurinol	7	7	0
using warfarin or drug induced prolong INR plus INR > 4 with or without vitamin K or fresh frozen plasma	6	6	0
platelet < 50,000 cell3/μL plus drug induced thrombocytopenia	6	6	0
vancomycin level: trough > 25 μg/ml	6	4	2
voriconazole level > 5.5 μg/ml	4	2	2
skin test	3	3	0
using statin plus CPK > 5 UNL	2	2	0
diabetes patient+serum glucose < 50 mg/dL	2	1	1
serum glucose < 50 mg/dl plus drug induced hypoglycemia with or without glucose supplement	2	1	1
gentamicin level: trough >2.0 μg/ml	2	2	0
adrenaline plus antihistamine	1	1	0
amikacin level: trough >5.0 μg/mL	1	0	1
phenytoin level > 30 μg/mL	1	0	1
valproic acid level > 100 μg/mL	1	1	0
รวม	457	398	59

ANC= absolute neutrophil count, CPK = creatinine phosphokinase, HLA= human leukocyte antigen, INR = International normalized ratio, PTT = partial thromboplastin time, UNL = upper normal limit, WBC= white blood cell

หน่วยเวชศาสตร์ฉุกเฉินและลักษณะของผู้ป่วยไม่เหมือนกับการศึกษาครั้งนี้ การศึกษาของ Ji และคณะ (24) ค้นหา ADEs ในเด็กโดยใช้ตัวส่งสัญญาณ พบอัตราการเกิด ADEs ร้อยละ 12.7 ซึ่งอาจเป็นเพราะผู้ป่วยเด็กมีความเสี่ยงของการเกิด ADE มากกว่า การศึกษาที่ผ่านมาของโรงพยาบาลรามาธิบดีโดยวิธีติดตามอย่างเข้มข้น (intensive monitoring) (7, 8) พบอัตราการเกิด ADR ร้อยละ 13.0- 21.94 ต่อ 100 ครั้งของการรักษาตัวในโรงพยาบาล ซึ่งสูงกว่าทุกการศึกษาที่ผ่านมา เพราะการติดตามอย่างเข้มข้นเป็นวิธีที่สามารถค้นหา ADR ได้มากที่สุดเมื่อเทียบกับวิธีอื่น ๆ

จากลักษณะทางคลินิกของ ADR ระบบที่พบ ADR มากที่สุด คือ white cell disorders และมีผลต่อการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล โดยมีสาเหตุจากยากลุ่ม antineoplastic agents และมีความสัมพันธ์กับโรคร่วมของผู้ป่วยในการศึกษา ทั้งนี้ร้อยละ 36.0 ของผู้ป่วยมีโรคมะเร็งระบบเลือด การได้ยากลุ่มนี้ส่งผลให้เกิดภาวะ neutropenia ตามมาบางรายต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล รองลงมาเป็น ADR ต่อระบบ skin and appendages disorders และระบบ metabolic and nutritional disorders ตามลำดับ ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Jose และคณะ (25) ที่ใช้ข้อมูลจากการรายงาน ADR โดยวิธีสมัครใจ ซึ่งพบอาการทางคลินิกแบบ dermatologic disorders, hematologic disorders และ gastrointestinal disorders ร้อยละ 23.5, 20.8 และ 17.1 ตามลำดับ ขณะที่การศึกษาของ Yeesoonpan และคณะ (12) พบ ADE จากระบบ endocrine disorders, gastrointestinal disorders และ skin and mucosa disorders ร้อยละ 30.0, 27.3 และ 6.1 ตามลำดับ ความแตกต่างดังกล่าวน่าจะเป็นผลจากลักษณะของผู้ป่วย ที่แตกต่างกันระหว่างการศึกษา การศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้ยาเคมีบำบัด จำนวน 43 คน (ร้อยละ 36) และพบ ADR ของยาเคมีบำบัดมี 61 รายงาน ขณะที่การศึกษาของ Yeesoonpan และคณะ ทำในผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปโดยร้อยละ 44 มีอายุมากกว่า 65 ปี ซึ่งไม่ระบุโรคร่วมที่ชัดเจน

จาก ADR 197 รายงานพบตัวส่งสัญญาณ 457 ครั้ง ดังนั้น ADR แต่ละรายงานสามารถพบตัวส่งสัญญาณได้มากกว่าหนึ่งตัวส่งสัญญาณ สอดคล้องกับแนวคิดเครื่องมือส่งสัญญาณ 2 ชนิดของ AdCoPT จากการศึกษานี้พบตัวส่งสัญญาณ provisional diagnosis 155 ครั้ง แต่ตัวส่งสัญญาณนี้มักจะพบร่วมกับตัวส่งสัญญาณตัวอื่น ๆ เช่น การระงับการสั่งใช้ยาหรือการสั่งใช้ยา antihistamine หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ รวมไปถึงการตรวจติดตามระดับยาในเลือดซึ่งสัมพันธ์กับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ ดังนั้นแนวคิดการใช้ตัวส่งสัญญาณร่วมคาดว่าจะทำให้ค้นหา ADR ได้ถูกต้องและแม่นยำมากขึ้น (13) ตัวส่งสัญญาณที่พบมากที่สุด คือ provisional diagnosis ซึ่งมีข้อดีในการนำไปใช้ร่วมกับตัวส่งสัญญาณตัวอื่น ๆ เนื่องจากเป็นตัวส่งสัญญาณที่จำเป็นต้องใช้เวลาในการอ่านทบทวนเวชระเบียนเพื่อค้นหาคำสำคัญ ดังนั้นเพื่อลดระยะเวลาการค้นหา ควรนำไปใช้เป็นตัวส่งสัญญาณร่วมเพราะจะช่วยลดระยะเวลาการค้นหาให้รวดเร็วและแม่นยำมากขึ้น เช่น พิจารณาร่วมกับการตรวจติดตามระดับยาในเลือดหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ

การพบตัวส่งสัญญาณ 59 ครั้งจากทั้งหมด 457 ครั้งทำให้ค้นพบ ADR เพิ่มขึ้น 34 รายงาน เช่น febrile neutropenia, electrolyte abnormality และ hepatitis โดยการพบตัวส่งสัญญาณ 49 ครั้งมาจากตัวส่งสัญญาณที่ AdCoPT เสนอและที่พัฒนาขึ้นใหม่รวมกัน 10 ตัว ได้แก่ antihistamine, hypokalemia (K < 3.0 mEq/l) plus drug induced hypokalemia; amphotericinB และ voriconazole level > 5.5 µg/ml

ตัวส่งสัญญาณที่พัฒนาขึ้นมา เช่น serum tryptase, skin test, statin induced rhabdomyolysis และ pharmacogenomics ไม่ได้ช่วยเพิ่มจำนวนในการดักจับได้มากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามตัวส่งสัญญาณที่พัฒนาขึ้นนั้นพบในการทบทวนเวชระเบียนร่วมกับ provisional diagnosis และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ ซึ่งตัวส่งสัญญาณเหล่านี้มีความเฉพาะเจาะจงและอาจทำให้สามารถป้องกันการเกิด ADR โดยเฉพาะการตรวจ pharmacogenomics ก่อนการเริ่มใช้ยาสามารถป้องกันการแพ้ยาที่รุนแรง รวมไปถึงการตรวจติดตามระดับยาในเลือดที่สามารถป้องกัน ADR ได้

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจากการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง ดังนั้นอาจขาดข้อมูลที่ไม่มีการบันทึกไว้ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับ ADR ได้แก่ รายละเอียดของการประเมิน ADR อีกทั้งฐานข้อมูลของกลุ่มงานเภสัชกรรมคลินิกได้มาจากการบันทึกโดยเภสัชกรมากกว่า 1 คน ทำให้ข้อมูลรายละเอียดของ ADR มี

ความแตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตาม สามารถหาข้อมูลเพิ่มเติมจากการทบทวนเวชระเบียนอีกครั้ง สำหรับ ADR ที่ไม่ได้ถูกบันทึกลงในฐานข้อมูลหรือไม่ได้รับการรายงานจะไม่ถูกนำมาศึกษา จึงเป็นข้อจำกัดเพราะการวิจัยนำเฉพาะข้อมูลที่ถูกบันทึกไว้แล้วมาใช้ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ทำให้ทราบว่าการใช้ตัวส่งสัญญาณสามารถดักจับ ADR ที่เกิดขึ้นได้ ซึ่งจะมีประโยชน์ในการค้นหา ADR โดยเฉพาะในหอผู้ป่วยที่มีวิธีการรายงานโดยสมัครใจ นอกจากนี้เครื่องมือที่ถูกพัฒนาขึ้นนี้อาจไม่สามารถนำไปใช้ได้ในโรงพยาบาลทั่วไปได้เนื่องจากข้อจำกัดของการตรวจทางห้องปฏิบัติการบางชนิดที่มีเพียงในโรงพยาบาลขนาดใหญ่เท่านั้น

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

จากการทบทวนเวชระเบียนทั้งหมด 118 รายงาน พบ ADR 164 รายงานจากระบบการติดตาม ADR ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน แต่สามารถพบ ADR ได้เพิ่มขึ้น 34 รายงานจากการใช้เครื่องมือส่งสัญญาณที่ดัดแปลงขึ้น ตัวส่งสัญญาณที่ใช้ถูกดัดแปลงให้เหมาะกับสถานการณ์ปัจจุบันที่มีการนำ pharmacogenomics มาใช้ในการยืนยันผลและนำไปสู่การป้องกัน ADR ทั้งยังปรับให้ประกอบด้วยตัวส่งสัญญาณ 2 ชนิดเพื่อให้ดักจับได้เฉพาะเจาะจงมากขึ้น

นอกจากนี้ควรนำเครื่องมือส่งสัญญาณในการศึกษานี้ไปใช้กับผู้ป่วยในของหอผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปที่ยังไม่มีเภสัชกรประจำหอผู้ป่วยหรือมีการรายงานโดยสมัครใจเพียงวิธีเดียว ตลอดจนควรนำไปเชื่อมโยงกับระบบคอมพิวเตอร์เพื่อความสะดวกในการติดตาม ADR เครื่องมือส่งสัญญาณที่ดีควรได้รับการปรับให้สอดคล้องกับลักษณะของ ADR ที่มีรายงานมาก่อนหน้านี้ หากมีการตรวจ pharmacogenomics ก็ควรเพิ่มการตรวจติดตามชนิดนี้เป็นตัวส่งสัญญาณและนำมาใช้ในการค้นหา ADR เปรียบเทียบกับตัววัดมาตรฐาน (gold standard) โดยคำนึงถึงทรัพยากรที่ใช้ร่วมด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณกลุ่มงานเภสัชกรรมคลินิก คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ผู้สนับสนุนข้อมูลในการวิจัยในครั้งนี้ ตลอดจนผู้เกี่ยวข้องทุกรายที่ผู้วิจัยขอข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. 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.
2. Patel TK, Patel PB. Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2018; 74: 819-32.
3. The Uppsala monitoring center. Annual report July 2015-June 2016. [cited Mar 6, 2019]. Available from: www.who-umc.org/media/3081/umc-annual-report-final-version_small.pdf.
4. Health Product Vigilance Center. Spontaneous reports of adverse drug reactions 2017. [cited Mar 6, 2019]. Available from: thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_1_3_4_100797.pdf.
5. Siltharm C, Pattanaprateep O, Pongcharoensuk P, Jeanpeerapong N, Thavorncharoensap M. Detection of adverse drug reaction (ADR)-related hospital admissions: A pilot study using administrative database for ADR monitoring in Thailand. Pharm Sci Asia. 2017;44:142-53.
6. Inprasit N, Tragulpiankit P, Rerkpattanapipat T. Adverse drug reactions in medicine wards at a large teaching hospital, Thailand [abstract]. Pharmaco epidemiol Drug Saf. 2016;25 Suppl 3:425-6.
7. Chindavijak B, Tragulpiankit P, Kaojarern S, Pummangura C. In-patient adverse drug reaction monitoring at the department of medicine, Ramathibodi hospital. Ramathibodi Medical Journal 1996; 19: 17-24.
8. Pummangura C, Tragulpiankit P, Kaojaroen S, Wananukul W, Montakantikul P, Luscombe DK, et al. Characteristics of adverse drug reactions and patients at risk in medical wards, Ramathibodi hospital. Pharm Sci Asia. 2003; 30: 25-31.
9. Meyer-Massetti C, Cheng CM, Schwappach DL, Paulsen L, Ide B, Meier CR, et al. Systematic

review of medication safety assessment methods. Am J Health Syst Pharm. 2011; 68: 227-40.

10. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. Qual Saf Health Care. 2004;13:306-14.

11. 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.

12. Yeesoonpan N, Tragulpiankit P, Kaeratigachakorn W, Uaviseswong T, Ningsananda T, Chaikledkaew U, et al. Detecting adverse drug events by trigger tool at a provincial hospital in Thailand. Thai Journal of Pharmacy Practice 2015; 7: 234-49.

13. Tragulpiankit P, Ningsananda T, Chindavijak B, Chulavatnatol S, Chaikledkaew U, Yeesoonpan N, et al. The development of trigger tools for drug safety among hospitalized patients in Thailand: phase 1 of multicenter study. Bangkok: Association of Hospital Pharmacy (Thailand); 2013.

14. World Health Organization. WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems. Geneva: WHO Document Production Services; 2005.

15. Inprasit N, Tragulpiankit P, Rerkpattanapipat T. Development of a new trigger tool for adverse drug reaction detection at a large teaching hospital, Thailand [abstract]. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25 Suppl 3:424-5.

16. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, Malinovsky JM, Mertes PM. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia. Anesth esiology. 2014;121:272-9.

17. Sukasem C, Jantararoungtong T, Kuntawong P, Puangpetch A, Koomdee N, Satapornpong P, et al. HLA-B (*) 58:01 for allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: implication for clinical interpretation in Thailand. Front Pharmacol. 2016; 7: 186.

18. Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Chen P, Lin SY, Chen WH, et al. Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. Epilepsia. 2010; 51: 926-30.

19. The Uppsala Monitoring Center. WHO-ART [online]. 2015 [cited Jun 3, 2019]. Available from: www.who-umc.org/vigibase/services.

20. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. 16th ed. Oslo: World Health Organization Collaborating Centre; 2012.

21. NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors. The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention 2001. [cited May 4, 2019]. Available from: www.nccmerp.org/pdf/indexBW 2001-06-12.pdf.

22. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leape L, Shea B, Rittenberg E, et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. J Am Med Inform Assoc. 1998; 5: 305-14.

23. de Almeida SM, Romualdo A, de Abreu Ferraresi A, Zelezoglo GR, Marra AR, Edmond MB. Use of a trigger tool to detect adverse drug reactions in an emergency department. BMC Pharmacol Toxicol 2017;18:71. doi: 10.1186/s40360-017-0177-y.

24. Ji HH, Song L, Xiao JW, Guo YX, Wei P, Tang TT, et al. Adverse drug events in Chinese pediatric inpatients and associated risk factors: a retrospective review using the Global Trigger Tool. Sci Rep. 2018; 8:2573. doi: 10.1038/s41598-018-20868-2.

25. Jose J, Rao PG. Pattern of adverse drug reactions notified by spontaneous reporting in an Indian tertiary care teaching hospital. Pharmacol Res 2006; 54: 226-33.