

การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาสมุนไพร: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

ประธาน จานุสรณ์¹, ชื่นจิตร กองแก้ว²

¹นิสิตปริญญาโท หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชกรรมชุมชน) คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
²ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อวิเคราะห์สถานการณ์ปัจจุบันของระบบการรายงานความปลอดภัยจากการใช้ยาสมุนไพรที่สืบค้นได้จากงานวิจัยในอดีต **วิธีการ:** ผู้วิจัยสืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวกับระบบการรายงานความปลอดภัยจากการใช้สมุนไพร ตั้งแต่วันเริ่มต้นของฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ PubMed, Embase, Scopus, CINAHL, ThaiLIS และการสืบค้นด้วยมือเพื่อหางานวิจัยที่ไม่ได้ถูกตีพิมพ์ คัดเลือกและคัดย่อบทความโดยผู้วิจัย 2 คนที่เป็นอิสระต่อกัน หากผลการประเมินงานวิจัยไม่สอดคล้องกันจะหาผู้ประเมินคนที่ 3 และตัดสินผลการประเมินโดยใช้ฉันทามติ **ผลการวิจัย:** การสืบค้นพบงานวิจัยที่สอดคล้องกับเกณฑ์ในการคัดเลือกวรรณกรรม 26 ฉบับ ทุกฉบับได้รับการประเมินคุณภาพงานวิจัยตามเกณฑ์ Crombie's items งานวิจัยที่พบเป็นการรายงานตามความสมัครใจ (spontaneous reporting system หรือ SRS) 19 ฉบับ, intensive monitoring programme (IMP) หรือ cohort event monitoring (CEM) 2 ฉบับ เป็นการรายงานด้วยระบบ SRS ร่วมกับ IMP 3 ฉบับ และระบบ electronic health record (EHR) ร่วมกับ CEM 2 ฉบับ ระบบ SRS มีข้อจำกัด คือ ชื่อของสมุนไพรมีความหลากหลาย ปัญหาคุณภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพรหรือการมีองค์ประกอบหลายชนิดในผลิตภัณฑ์สมุนไพร ทำให้ยากต่อการประเมินการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events: AE) และปัญหาในด้านความสมบูรณ์ของรายงาน รวมทั้งการรายงานที่ต่ำกว่าความเป็นจริง ระบบ IMP/CEM หรือระบบ IMP ร่วมกับ SRS หรือระบบ CEM ร่วมกับ EHR มีข้อจำกัดในด้านเวลาของการประเมินความปลอดภัยที่สั้น อาจทำให้ไม่สามารถค้นพบ AE ที่เกิดยากและพบน้อย การมีองค์ประกอบหลายชนิดในผลิตภัณฑ์สมุนไพรทำให้ยากต่อการประเมินการเกิด AE สรุป: สถานการณ์ปัจจุบันของระบบการรายงาน AE จากยาสมุนไพรยังอาศัยระบบ SRS เป็นส่วนใหญ่ ระบบรายงานอื่นที่สามารถใช้ในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากยาสมุนไพรได้ คือ ระบบ CEM/IMP และ EHR การกำหนดให้การรายงานในลักษณะจะมุ่งใจด้วยผลตอบแทน ตลอดจนการพัฒนาการมีส่วนร่วมของประชาชน อาจช่วยลดปัญหาการรายงานที่ต่ำกว่าความเป็นจริงได้

คำสำคัญ: ยาสมุนไพร ระบบรายงาน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

รับต้นฉบับ: 4 มิ.ย. 2561, ใต้รับบทความฉบับปรับปรุง: 18 ส.ค. 2561, รับลงตีพิมพ์: 30 ต.ค. 2561

ผู้ประสานงานบทความ: ชื่นจิตร กองแก้ว ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ต.ท่าโพธิ์ อำเภอเมืองพิษณุโลก จังหวัดพิษณุโลก 65000 E-mail: chuenjiddk@nu.ac.th

Adverse Events Reporting for Herbal Medicines: A Systematic Review

Prathan Janusorn¹, Chuenjid Kongkaew²

¹Master student, Master of Pharmacy (Community Pharmacy), Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University

²Department of Pharmacy Practice, Naresuan University

Abstract

Objective: The purpose of this study was to systematically review the current mechanism for reporting adverse events to herbal medicine (HM) found in past research findings. **Methods:** Published studies were searched from electronic databases including PubMed, Embase, Scopus, CINAHL, ThaiLIS as well as hand searching for unpublished studies. The eligible studies were assessed by two independent investigators if the results of studies assessment were inconsistent, the third investigator would be selected and the results would be evaluated by consensus. **Results:** There were 26 full-text articles that met the inclusion criteria and were included in this systematic review. The quality of included articles was assessed using Crombie's item. Out of 26 articles, 19 used only spontaneous reporting system (SRS) as an adverse events monitoring system, 2 used only intensive monitoring programme (IMP)/cohort event monitoring (CEM), 3 used both SRS and IMP and 2 used both electronic health record (EHR) and CEM. The limitations of SRS are the variety of naming plants, the quality of herbal products or the presence of various components in herbal products which are difficult to assess the occurrence of adverse events (AEs). In addition, another limitation is the report of AE may be incompleting and under-reported. However, one of the important limitations of IMP/CEM or IMP with SRS or CEM with EHR was a short-term evaluation which is hard to determine rare AEs and AE assessment in herbal product is difficult because there are many components that existing in herbal product. **Conclusions:** Currently, a majority of AEs from HM utilizing SRS while CEM/IMP and EHR are applicable for additional reporting systems. However, financial incentive supporting and the development of public awareness mechanisms may help to reduce issues occurring from lower reporting numbers.

Keywords: herbal medicines, adverse events, reporting systems, systematic review

บทนำ

องค์การอนามัยโลกรายงานว่า กระแสการใช้ผลิตภัณฑ์จากสมุนไพรกำลังเป็นที่นิยมไปทั่วโลก โดยเฉพาะประเทศกำลังพัฒนา เช่น ประเทศในทวีปเอเชีย ลาตินอเมริกา และทวีปแอฟริกา ในทวีปแอฟริกาพบว่า ประชาชนร้อยละ 80 ใช้ยาสมุนไพรหรือยาแผนโบราณในการดูแลสุขภาพ (1) นอกจากนี้ ประเทศพัฒนาแล้วก็มีการขยายตัวของการใช้ผลิตภัณฑ์จากสมุนไพรอย่างรวดเร็ว เช่น ในปี พ.ศ. 2558 ประเทศสหรัฐอเมริกามีมูลค่าการขายผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจากสมุนไพรเพิ่มขึ้นร้อยละ 7.5 คิดเป็นมูลค่าประมาณ 7,000 ล้านดอลลาร์ต่อปี (2) สำหรับประเทศไทยพบว่า ในปี 2554 ผลิตภัณฑ์สมุนไพรมีการตลาดกว่า 30,000 ล้านบาท โดยมีอัตราการขยายตัวร้อยละ 30 และมีแนวโน้มความต้องการใช้เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง (3)

ปัจจุบันสังคมได้ยอมรับถึงคุณค่าและประโยชน์ของสมุนไพรมากขึ้น ทำให้มีความนิยมในการใช้เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามผลิตภัณฑ์จำนวนมากที่วางขายในตลาดไม่ได้ผ่านการทดสอบความเป็นพิษและการออกฤทธิ์ของยา นอกจากนี้ ปัญหาทางด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพร เช่น คุณภาพของวัตถุดิบ การปลอมปนและปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ อาจทำให้พบอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นได้ (4) การเฝ้าระวังความปลอดภัยผลิตภัณฑ์สุขภาพ (pharmacovigilance) ภายหลังผลิตภัณฑ์ออกจำหน่ายจึงเป็นกิจกรรมที่มีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมให้เกิดการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพอย่างเหมาะสมและปลอดภัย ดังนั้นการพัฒนาระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาสมุนไพรจึงมีความสำคัญ การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์สถานการณ์ปัจจุบันของระบบการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events: AEs) จากการใช้ยาสมุนไพรโดยใช้วิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้ใช้วิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดยรวบรวมงานวิจัยเกี่ยวกับระบบการรายงานความปลอดภัยด้านยาสมุนไพร โดยสืบค้นงานวิจัยตั้งแต่วันที่ก่อตั้งฐานข้อมูลถึงเดือนมิถุนายน 2561 แหล่งที่ใช้ในการสืบค้นข้อมูล ได้แก่ ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ 5 แหล่ง คือ PubMed, Embase, Scopus, CINAHL, ThaiLIS และการค้นหาด้วยมือจากวารสารในห้องสมุดคณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยนครสวรรค์

และห้องสมุดมหาวิทยาลัยไทยอื่น ๆ คำสำคัญที่ใช้ค้นหา ได้แก่ 'pharmacovigilance', 'adverse drug reaction reporting', 'adverse event reporting', 'herbal medicine', 'herbal supplements', 'herbal products', 'herbal preparations' แล้วใช้คำเชื่อม 'and', 'or' และ 'not'

เกณฑ์ในการคัดเลือกวรรณกรรม

บทความที่ถูกคัดเลือกต้องเป็นการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้สมุนไพร โดยเป็นการศึกษาในมนุษย์ซึ่งเป็นนิพนธ์ต้นฉบับ (original article) ที่มีการรายงานการเกิด AEs จากการใช้ยาสมุนไพร ทั้งนี้ต้องมีรายละเอียดของวิธีการรายงาน AEs และหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง

การคัดย่อข้อมูลสำคัญและประเมินคุณภาพ

การคัดเลือกบทความทำโดยผู้วิจัย 2 คนอย่างเป็นอิสระต่อกัน แล้วนำผลที่ได้มาเปรียบเทียบ หากผลการประเมินไม่สอดคล้องกัน บทความจะถูกให้ความเห็นในการคัดเลือกโดยผู้คัดเลือกคนที่ 3 การตัดสินผลขั้นสุดท้ายใช้ฉันทามติ ต่อมา ผู้วิจัยคัดย่อข้อมูลจากงานวิจัยที่ได้รับการคัดเลือก เพื่อให้อยู่ในรูปแบบเดียวกัน ประเด็นสำคัญที่คัดย่อ ได้แก่ ชื่อผู้วิจัยหรือหน่วยงานที่ทำวิจัย ประเทศผู้วิจัย รูปแบบการวิจัย หน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับระบบรายงาน AEs ระบบรายงาน AEs ชนิดของสมุนไพรที่รายงาน และข้อจำกัดของการดำเนินกิจกรรมเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาสมุนไพร

ผู้วิจัยประเมินงานวิจัยในประเด็นของอคติที่ไม่ได้ควบคุมในการศึกษา ซึ่งส่งผลกระทบต่อความน่าเชื่อถือของการศึกษาโดยประเมินตามเกณฑ์ของ Crombie's items ซึ่งเป็นเครื่องมือประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ศึกษาความชุกแบบภาคตัดขวางที่แนะนำโดย Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (5) เกณฑ์ประกอบด้วย 7 หัวข้อ ได้แก่ 1) การออกแบบงานวิจัยมีความเหมาะสมเพื่อให้บรรลุเป้าหมาย 2) มีคำอธิบายข้อมูลที่เกี่ยวข้องอย่างเพียงพอ 3) มีการรายงานอัตราหรือสัดส่วนของข้อมูลที่สนใจ 4) ความเป็นตัวแทนของตัวอย่างทั้งหมด 5) อธิบายวัตถุประสงค์งานวิจัยที่ชัดเจน, มีการวัดผลที่น่าเชื่อถือและถูกต้อง 6) มีการประเมินนัยสำคัญทางสถิติ และ 7) มีคำอธิบายรายละเอียดของวิธีการทางสถิติ แต่ละงานวิจัยได้รับการประเมินโดยมีคะแนนคุณภาพตั้งแต่ 0-7 การพิจารณางานวิจัย 1 เรื่องจะใช้ผู้วิจัย 2 คนในการประเมิน หากมีความเห็นไม่สอดคล้องกันจะให้ผู้ประเมินคนที่ 3 เป็นผู้ตัดสิน

ผลการวิจัย

ผลการสืบค้นวรรณกรรม

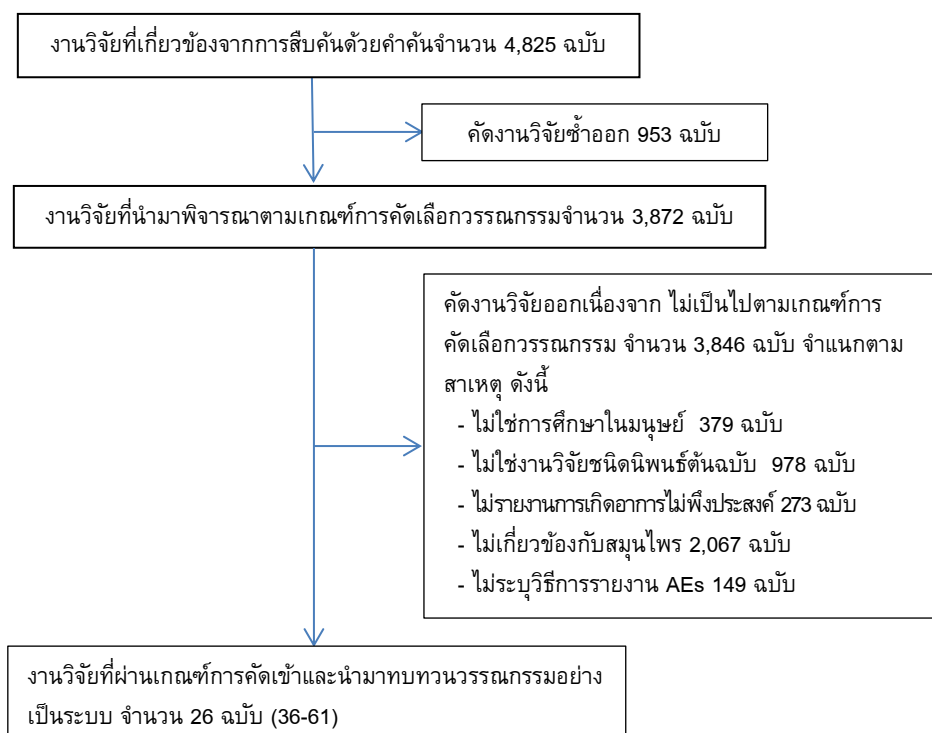
การสืบค้นงานวิจัยที่ตีพิมพ์ตามคำสำคัญที่กำหนด พบงานวิจัยทั้งหมด 4,825 ฉบับ โดยจำแนกตามฐานข้อมูล que สืบค้นคือ PubMed 598 ฉบับ Embase 2,649 ฉบับ Scopus 1,523 ฉบับ CINAHL 55 ฉบับ และไม่พบงานวิจัย จากฐานข้อมูล ThaiLIS และการค้นด้วยมือ (รูปที่ 1) เมื่อตัด งานวิจัยซ้ำออก 953 ฉบับ คงเหลืองานวิจัยที่นำมาพิจารณา ตามเกณฑ์ในการคัดเลือกวรรณกรรม 3,872 ฉบับ ต่อมาถูก คัดออกอีกจำนวน 3,846 ฉบับ เนื่องจากไม่เป็นไปตาม เกณฑ์คัดเข้าโดยจำแนกตามสาเหตุในการคัดออก คือ ไม่ใช่ การศึกษาในมนุษย์ 379 ฉบับ ไม่ใช่งานวิจัยชนิดนิพนธ์ ตันฉบับ 978 ฉบับ ไม่รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ 273 ฉบับ ไม่เกี่ยวข้องกับสมุนไพร 2,067 ฉบับ และไม่ระบุ วิธีการรายงาน AEs 149 ฉบับ ดังนั้นคงเหลืองานวิจัยที่ได้ ตรงตามเกณฑ์ในการคัดเลือกวรรณกรรม 26 ฉบับ ที่นำมา ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (รูปที่ 1)

ผลการศึกษาและการประเมินคุณภาพ

การศึกษาที่สืบค้นได้ 26 ฉบับ เป็นการศึกษาใน เอเชีย 9 ฉบับ (ประเทศจีน 3 ฉบับ, ไทย 3 ฉบับ, เกาหลี 2 ฉบับ, และ อินเดีย 1 ฉบับ) ยุโรป 7 ฉบับ (ประเทศสวีเดน 2 ฉบับ, อิตาลี เยอรมัน เนเธอร์แลนด์ เซอร์เบีย และ

สวิสเซอร์แลนด์ ประเทศละ 1 ฉบับ) อเมริกาเหนือ 8 ฉบับ (ประเทศสหรัฐอเมริกา 5 ฉบับ, คิวบา 3 ฉบับ) ออสเตรเลีย 1 ฉบับ และแอฟริกา 1 ฉบับ (ประเทศโมร็อกโก)

การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (21 ฉบับ) และเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (5 ฉบับ) จาก บทความจำนวน 26 ฉบับนี้ เป็นการรายงานด้วยระบบ spontaneous reporting system (SRS) 19 ฉบับ intensive monitoring programme (IMP) หรือ cohort event monitoring (CEM) 2 ฉบับ และเป็นรายงานควบคู่กันทั้งสองระบบ 5 ฉบับ (SRS ร่วมกับ IMP 3 ฉบับ และ electronic Health Record (EHR) ร่วมกับ CEM 2 ฉบับ) ส่วนผู้รายงานการ เกิด AEs แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา เช่นเดียวกับ ช่องทางในการรายงาน ทั้งนี้ความแตกต่างขึ้นอยู่กับลักษณะ ของหน่วยงานผู้รับผิดชอบในแต่ละประเทศ สมุนไพรส่วนใหญ่ที่เป็นสาเหตุของ AEs ได้แก่ St. John's wort (*Hypericum perforatum*), กระเทียม (*Allium sativum*), purple coneflower (*Echinacea purpurea*), ginseng (*Panax ginseng*) และ เปะก๊วย (*Ginkgo biloba*) โดย เปะก๊วยและ purple coneflower พบ AEs ต่อระบบผิวหนัง มากที่สุด ในขณะที่ St. John's wort, กระเทียม และ ginseng เกิด AEs ต่อระบบเลือด ระบบทางเดินอาหาร และระบบประสาทมากที่สุดตามลำดับ



รูปที่ 1. ผลการสืบค้นวรรณกรรม

ลักษณะของการศึกษาที่สืบค้นได้ทั้งหมดแสดงในตารางที่ 1 ส่วนข้อจำกัดของการรายงานแบบ SRS เกิดเนื่องจากลักษณะของตัวผลิตภัณฑ์สมุนไพร และข้อมูลการเกิด AEs ที่ส่งไปยังศูนย์เฝ้าระวังเป็นรายงานที่ไม่สมบูรณ์ ดังแสดงในตารางที่ 2 และ 3 สำหรับสาเหตุของการรายงาน AEs จากการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ต่ำกว่าความเป็นจริงจากระบบ SRS แสดงในตารางที่ 4 สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการไม่มีความรู้เกี่ยวกับระบบการ

รายงานหรือไม่รู้ว่าจะรายงานอย่างไร AEs ที่พบเป็นสิ่งที่รู้จักกันโดยทั่วไปอยู่แล้ว จึงคิดว่าไม่จำเป็นต้องรายงาน และไม่ทราบว่าจะต้องรายงานการเกิด AEs นั้น ตามลำดับ

การประเมินคุณภาพงานวิจัย

การประเมินคุณภาพงานวิจัยตามเกณฑ์ของ Crombie's items พบว่า แต่ละงานวิจัยได้คะแนนคุณภาพตั้งแต่ 4-7 งานวิจัย 24 จากทั้งหมด 26 งานวิจัยได้ระดับคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 4.5 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. ลักษณะงานวิจัยตามเกณฑ์การคัดเข้า

การศึกษา, ปี (ประเทศ)	รูปแบบงานวิจัย	หน่วยรับรายงาน	ระบบรายงาน	ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสาเหตุของ AEs	การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ	AEs (n; %)	Crombie's item
Dennehy et al. (2005) (U.S.) (6)	การศึกษา ย้อนหลัง	California Poison Control System (CPCS)	SRS	ผลิตภัณฑ์ ephedra	น่าจะใช่ (ร้อยละ 50) อาจจะใช่ (ร้อยละ 30)	เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ (158; 45%) อาการกระวนกระวาย (105; 30%) อาเจียน (105; 30%), คลื่นไส้ (52; 15%), ชัก (5; 1.5%)	4.5
Gryzlak et al. (2007) (U.S.) (7)	การศึกษา ย้อนหลัง	Poison control centers (PCCs)	SRS	ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มี <i>Echinacea</i> (<i>E. purpurea</i> , <i>E. angustifolia</i> , and <i>E. pallida</i>) และ <i>Hypericum perforatum</i> (St. John's wort)	ไม่ได้ระบุข้อมูล	ไม่ได้ระบุข้อมูล	4.5
Menniti-Ippolito et al. (2008) (Italy) (8)	การศึกษา ย้อนหลัง	National Institute of Health (NIH)	SRS	ผลิตภัณฑ์สมุนไพร (68%), ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (21%), ผลิตภัณฑ์โฮมีโอพาธี (11%)	ไม่ได้ระบุข้อมูล	ความผิดปกติของระบบผิวหนัง (19%), ระบบทางเดินอาหาร (18%), โรคทางจิตเวช (10%), ระบบประสาท (8%), ระบบทางเดินหายใจ (6%), โรคตับ (5%), ระบบหัวใจ (5%), ตา (4%)	4

ตารางที่ 1. ลักษณะงานวิจัยตามเกณฑ์การคัดเข้า (ต่อ)

การศึกษา, ปี (ประเทศ)	รูปแบบงานวิจัย	หน่วยรับรายงาน	ระบบรายงาน	ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสาเหตุของ AEs	การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ	AEs (n; %)	Crombie's item
Haller <i>et al.</i> (2008) (U.S.) (9)	การศึกษาไปข้างหน้า	California Poison Control System, San Francisco Division	SRS	ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ประกอบด้วย caffeine, yohimbine, grape seed extract, gentian, Morinda citrifolia, bilberry, echinacea, saw palmetto, St. John's wort, ginkgo	ไม่ได้ระบุข้อมูล	การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก (caffeine, yohimbine, gentian), โรคระบบประสาทส่วนปลาย (St. John's wort), ปฏิกริยาแพ้ (grape seed extract, echinacea), การรบกวนระบบทางเดินอาหาร (caffeine, yohimbine), ความผิดปกติของระบบแข็งตัวของเลือด (ginkgo)	4.5
Wallace <i>et al.</i> (2008) (U.S.) (10)	การศึกษาย้อนหลัง	Center for Food Safety and Applied Nutrition's Adverse Event Reporting System (CAERS)	SRS	ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสมุนไพร Echinacea, ginseng, garlic, Ginkgo biloba, St. John's wort, Peppermint	ไม่ได้ระบุข้อมูล	ระบบทางเดินอาหาร (36 ราย), ระบบประสาท (32), อื่นๆ (28), ระบบเลือดและตับ (17), ระบบผิวหนัง (12), ระบบหลอดเลือดหัวใจ (10), ระบบทางเดินหายใจ (5), ตา (4), ไต (2)	4.5
Jeschke <i>et al.</i> (2009) (Germany) (11)	การศึกษาไปข้างหน้า	Evamed Pharmacovigilance Network	EHR และ CEM	ยาที่มีส่วนประกอบของ Asteraceae- (<i>Matricaria recutita</i> , <i>Calendula officinalis</i> , <i>Arnica Montana</i>)	อาจจะใช้ (n=6) น่าจะใช่ (n=5)	ระบบผิวหนัง (8), ระบบทางเดินอาหาร (3)	7
Xu <i>et al.</i> (2009) (China) (12)	การศึกษาไปข้างหน้า	โรงพยาบาล 46 แห่งในจังหวัด Jiangsu ของจีน	IMP/CEM	สารสกัดที่เป็นยาฉีดยาจากสมุนไพร <i>Herba Artemisia annue</i> , <i>Gardenia jasminoides</i> and <i>Lonicera japonica</i> Thunb	ไม่ได้ระบุข้อมูล	ผื่นผิวหนัง (23; 0.2%), ท้องเสีย(11; 0.09%), อาเจียน (9; 0.08%), คัดน้ำ (8; 0.07%), คลื่นไส้ (6; 0.05%), อาการเจ็บอก (2; 0.02%), อาการแพ้ (1; 0.01%), หายใจลำบาก (1; 0.01%), หลอดเลือดอักเสบ (1; 0.01%)	7

ตารางที่ 1. ลักษณะงานวิจัยตามเกณฑ์การคัดเข้า (ต่อ)

การศึกษา, ปี (ประเทศ)	รูปแบบ งานวิจัย	หน่วยรับรายงาน	ระบบ รายงาน	ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสาเหตุของ AEs	การประเมินความ สัมพันธ์เชิงสาเหตุ	AEs (n; %)	Crombie's item
Jacobsson et al.(2009) (Sweden) (13)	การศึกษา ย้อนหลัง	Swedish Medical Products Agency (MPA)	SRS	<i>Echinacea purpurea</i> , <i>Eleutherococcus senticosus</i> + <i>Adhatoda vasica</i> , <i>Ginkgo biloba</i> , St John's wort, Korean ginseng, Tea tree oil, black cohosh, purple cone flower + wild indigo+ thuja, Evening primrose oil, cape aloe, European mistletoe, ginseng, dandelion + bearberry + peppermint, magnolia vine, eucalyptus + peppermint, garlic, horsetail, soy beans	ไม่ได้ระบุข้อมูล	ความผิดปกติของระบบผิวหนัง (243; 30.8%), ระบบตับและทางเดิน น้ำดี (91; 11.5%), อาการอื่นๆ (48; 6%), ระบบเลือด (40; 4.9%), ระบบ หัวใจและหลอดเลือด (25; 3.1%), ระบบทางเดินอาหาร (12; 1.5%), ระบบประสาท (11; 1.4%)	5
Petronijevic et al. (2011) (Republic of Serbia) (14)	การศึกษา ย้อนหลัง	Serbian Pharmacovigilance Database (SPD)	SRS	ผลิตภัณฑ์สมุนไพรจีนที่มีหลาย องค์ประกอบ (<i>Angelicae Dahuricae</i> radix; <i>Notopterygii rhyzoma seu</i> radix; <i>Gastrodiae rhizome</i> ; <i>Chuanxiong rhizome</i> ; <i>Bambix morii</i> ; <i>Corydalis rhizome</i> ; <i>Achyranthis radix</i> ; <i>Puerarie radix</i> ; <i>Bupleuri radix</i>)	ไม่ได้ระบุข้อมูล	ทำให้เกิดพิษต่อตับ 6 ฉบับ	4
Lores et al (2011) (Cuba) (15)	การศึกษา ย้อนหลัง	Provincial Unit of Pharmacovigilance Santiago de Cuba	SRS	Fluid extract of mango bark in tablet, 50% aloe syrup, 20% garlic tincture	น่าจะใช่ (49.2%), อาจจะใช่ (37%), ไม่น่าใช่ (13.8%)	ระบบทางเดินอาหาร (221; 26.37%), ระบบผิวหนัง (196; 23.38%), ระบบหัวใจและหลอดเลือด (177; 21.12%), ระบบประสาท (155; 18.49%), อื่นๆ (89; 10.62%)	4.5

ตารางที่ 1. ลักษณะงานวิจัยตามเกณฑ์การคัดเข้า (ต่อ)

การศึกษา, ปี (ประเทศ)	รูปแบบงานวิจัย	หน่วยรับรายงาน	ระบบรายงาน	ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสาเหตุของ AEs	การประเมินความสัมพัทธ์เชิงสาเหตุ	AEs (n; %)	Crombie's item
Saokaew <i>et al.</i> (2011) (Thailand) (16)	การศึกษา ย้อนหลัง	Health Product Vigilance Center (HPVC)	SRS and IMP	turmeric, andrographis, plai, snake plant, wild senna, veld grape, pennywort, jewel vine, bitter melon, thai cassia, spirulina giant curcuma, indian mulberry, garlic, ling zhi, ginkgo, heart-leaved moonseed, Indian senna, evening primrose oil, pepper, kwao Krua Kao, Indian nightshade, ginseng, ginger	ใช้แน่ (0; 0%), น่าจะใช่ (1; 0.2%), อาจจะใช่ (592; 99.8%)	ระบบทางเดินอาหาร (ไม่รายงานจำนวน)	4.5
Salvador <i>et al.</i> (2013) (Cuba) (17)	การศึกษา ย้อนหลัง	National Pharmacovigilance Coordinating unit of Cuba (UCNFv)	SRS	<i>Allium sativum</i> L.(Garlic tincture and syrup), <i>Mangifera indica</i> L. (Vimang® tablet and syrup), <i>Eucalyptus</i> spp.(Eucalyptus syrup and tincture), <i>Aloe vera</i> L.(Aloe syrup) etc.	ใช้แน่ (1; 0.26%), น่าจะใช่ (211; 55.67%), อาจจะใช่ (99; 26.12%), ไม่น่าใช่ (1; 0.26%)	ระบบทางเดินอาหาร (188 ฉบับ), ระบบหัวใจและหลอดเลือด (75 ฉบับ), ระบบผิวหนัง (37 ฉบับ)	4.5
Shin <i>et al.</i> (2013) (Korea) (18)	การศึกษา ย้อนหลัง	Food and Drug Administration or the Consumer Agency or the Association of Traditional Korean Medicine	SRS	ยาจากสมุนไพร	ไม่ได้ระบุข้อมูล	ภาวะตับอักเสบ (ร้อยละ 50-55.1), การทำหน้าที่ของตับผิดปกติ (ร้อยละ 3.8-8.8)	4.5

ตารางที่ 1. ลักษณะงานวิจัยตามเกณฑ์การคัดเข้า (ต่อ)

การศึกษา, ปี (ประเทศ)	รูปแบบ งานวิจัย	หน่วยรับรายงาน	ระบบ รายงาน	ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสาเหตุของ AEs	การประเมินความ สัมพันธ์เชิงสาเหตุ	AEs (n; %)	Crombie's item
Hunsel, Groothest (2013) (Netherland) (19)	การศึกษา ย้อนหลัง	Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	SRS	<i>Plantago ovata</i> (psyllium), <i>Hypericum perforatum</i> (Sint Janskruid), <i>Ginkgo biloba</i> , <i>Valeriana officinalis</i> (valeriaan), <i>Thymus vulgaris</i> (tijm), <i>Actaea racemosa</i> (zilverkaars), <i>Senna alexandrina</i> (senna), <i>Glycyrrhiza glabra</i> (zoethout), <i>Althaea officinalis</i> (heemst)	ไม่ได้ระบุข้อมูล	ระบบผิวหนัง (88 ฉบับ), ระบบทางเดิน อาหาร (88 ฉบับ), ระบบประสาท ส่วนกลาง (58 ฉบับ), อากาศทางจิต (46 ฉบับ), อากาศข้างเคียงอื่น ๆ (45 ฉบับ)	4.5
Skalli <i>et al.</i> (2014) (Morocco) (20)	การศึกษา ย้อนหลัง	Moroccan pharmacovigilance herbal center	SRS and IMP	Cade oil	น่าจะใช้ (4; 13.3%), อาจจะใช้ (24; 80%), ไม่น่าใช้ (1; 3.3%) ประเมินไม่ได้ (1; 3.3%)	ระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย (13; 25.5%), ระบบทางเดินหายใจ(10; 19.6%), อากาศทางจิต (6; 11.8%), ระบบ ทางเดินปัสสาวะ(5; 9.8%), ระบบเลือด (4; 7.8%), ระบบผิวหนัง (3; 5.9%), ระบบทางเดินอาหาร (2; 3.9%), ระบบเม ตาบอลิซึมและโภชนาการ (2; 3.9%), ระบบการมองเห็น (2; 3.9%), ระบบหัวใจ และหลอดเลือด (1; 2%), ระบบตับและ ทางเดินน้ำดี (1; 2%)	4.5
Wechwithan <i>et al.</i> (2014) (Thailand) (21)	การศึกษา ย้อนหลัง	National pharmacovigilance database	SRS	ยาแผนไทย (<i>Andrographis paniculata</i> , <i>Curcuma longa</i> Linn. <i>Derris scandens</i> Benth. and green traditional medicine)	ไม่ได้ระบุข้อมูล	ไม่ได้ระบุข้อมูล	7

ตารางที่ 1. ลักษณะงานวิจัยตามเกณฑ์การคัดเข้า (ต่อ)

การศึกษา, ปี (ประเทศ)	รูปแบบ งานวิจัย	หน่วยรับรายงาน	ระบบ รายงาน	ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสาเหตุของ AEs	การประเมินความ สัมพันธ์เชิงสาเหตุ	AEs (n; %)	Crombie's item
Suwankesawo ng et al. (2014) (Thailand) (22)	การศึกษา ย้อนหลัง	Thailand Health Product Vigilance Center	SRS และ IMP	<i>Andrographis paniculata</i>	ใช่แน่ (8; 7.5%), น่าจะใช่ (61; 57.6%), อาจจะใช่ (33; 31.1%), ไม่น่าใช่ (0%), ไม่มีข้อมูล (4; 3.8%)	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 243 ครั้ง จาก รายงาน 106 ฉบับ ระบบผิวหนัง (126; 51.85%), ระบบทั่วไปของร่างกาย (57; 23.46%), ระบบทางเดินอาหาร (22; 9.05%), ระบบทางเดินหายใจ (15; 6.17%), ความผิดปกติทางจิต (8; 3.29%), ระบบประสาทส่วนกลางและส่วน ปลาย (7; 2.88%), ระบบกล้ามเนื้อ (3; 1.23%), ระบบหลอดเลือด (1; 0.41%), ระบบตับและทางเดินน้ำดี (1; 0.41%), ระบบทางเดินปัสสาวะ (1; 0.41%)	4.5
Li et al. (2015) (China) (23)	การศึกษา ย้อนหลัง	China Guangdong Provincial Center of ADR Monitoring	SRS	Qingkailing injection (QI) (<i>Concha margaritifera</i> , <i>Gardenia jasminoides</i> , <i>Cornu bubali</i> , <i>Isatis indigotica</i> , <i>Lonicera japonica Thunb.</i> , cholalic acid, hyodeoxycholic acid and baicalin	ไม่ได้ระบุข้อมูล	ปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน 612 ฉบับ จากรายงาน 4972 ฉบับ	7
Li et al. (2015) (China) (24)	การศึกษา ไปข้างหน้า	โรงพยาบาล 37 แห่งใน 6 จังหวัด	IMP/ CEM	Danghong injection (DHI) (<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.)	ใช่แน่ (21; 15.91%) น่าจะใช่ (61; 46.21%), อาจจะใช่ (33; 25%), ไม่น่าใช่ (14; 10.61%),	อาการไม่พึงประสงค์ 156 ชนิด ระบบ ผิวหนัง (47; 30.13%), ระบบประสาท ส่วนกลางและส่วนปลาย (34; 21.79%), ระบบหลอดเลือด (25; 16.03%), ระบบ ควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย (12; 7.69%)	5

ตารางที่ 1. ลักษณะงานวิจัยตามเกณฑ์การคัดเข้า (ต่อ)

การศึกษา, ปี (ประเทศ)	รูปแบบ งานวิจัย	หน่วยรับรายงาน	ระบบ รายงาน	ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสาเหตุของ AEs	การประเมินความ สัมพันธ์เชิงสาเหตุ	AEs (n; %)	Crombie's item
					ประเมินไม่ได้ (3; 2.27%)	ความผิดปกติของอัตราการเต้นของหัวใจ (10; 6.41%), ระบบประสาท (10; 6.41%), ระบบทางเดินอาหาร (9; 5.77%), ระบบหัวใจ (4; 2.56%), ระบบ ทางเดินหายใจ (1; 0.64%), ระบบ กล้ามเนื้อ (1; 0.64%), ระบบควบคุมการ ทรงตัวของร่างกาย (1; 0.64%)	
Kalaiselvan <i>et al.</i> (2015) (India) (25)	การศึกษา ย้อนหลัง	National Coordination Centre (NCC) for Pharmacovigilance Programme of India	SRS	Senna extract, aloe, mustard oil, digitalis, garlic, menthol, turmeric	น่าจะใช่ (5), อาจจะใช่ (17), ไม่น่าใช่ (1), ประเมินไม่ได้ (16)	ระบบผิวหนัง (52.5%), ระบบทางเดิน อาหาร(35%), ระบบประสาทส่วนกลาง และส่วนปลาย (7.5%), ระบบทางเดิน หายใจ (7.5%), ความผิดปกติในตำแหน่ง ที่ได้รับยา (5%), ความผิดปกติทางจิต (5%), ระบบตับและทางเดินน้ำดี(5%), ระบบกล้ามเนื้อ (2.5%), ระบบเมตาบอลิ ซึมและโภชนาการ (2.5%), ระบบทางเดิน ปัสสาวะ (2.5%)	4.5
Hoban <i>et al.</i> (2015) (Australia) (26)	การศึกษา ย้อนหลัง	Therapeutic Goods Administration (TGA)	SRS	<i>Hypericum perforatum</i> (St. John's Wort)	ไม่ได้ระบุข้อมูล	ผลต่อระบบประสาท (45.2%)	5.5
Lude <i>et al.</i> (2016) (Switzerland) (28)	การศึกษา ย้อนหลัง	European and Brazilian poisons centres	SRS	พืชที่ใช้ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร; <i>Valeriana officinalis</i> L., <i>Camellia sinensis</i> (L) Kuntze, <i>Paullinia cupana</i> Kunth, <i>Melissa officinalis</i> L	ไม่ได้ระบุข้อมูล	ระบบประสาท (34), ระบบทางเดินอาหาร (27), ระบบหัวใจและหลอดเลือด (13), ระบบผิวหนัง (8), ตับ (4), ระบบทางเดิน หายใจ (2), ไต (1), อวัยวะอื่น ๆ (5)	4.5

ตารางที่ 1. ลักษณะงานวิจัยตามเกณฑ์การคัดเข้า (ต่อ)

การศึกษา, ปี (ประเทศ)	รูปแบบงานวิจัย	หน่วยรับรายงาน	ระบบรายงาน	ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสาเหตุของ AEs	การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ	AEs (n; %)	Crombie's item
				., and <i>Mentha piperita</i> and พืชที่เป็นอาหาร			
Kim <i>et al.</i> (2017) (Korea) (29)	การศึกษาไปข้างหน้า	Dongguk University Ilsan Oriental Hospital (DUIOH)	EHR and CEM	ยาจากสมุนไพรของเกาหลี	ใช่แน่ (4; 14.3%), น่าจะใช้ (6; 21.4%), อาจจะใช้ (12; 42.9%), ไม่น่าใช่ (6; 21.4%)	ระบบทางเดินอาหาร (22; 75.9%), ระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย (3; 10.3%), ระบบทางเดินปัสสาวะ (2; 6.9%), ระบบผิวหนัง (1; 3.4%), ระบบเมตาบอลิซึมและโภชนาการ (1; 3.4%)	6.5
Svedlund <i>et al.</i> (2017) (Sweden) (30)	การศึกษาย้อนหลัง	Swedish Medical Product Agency	SRS	black cohosh rhizome, purple coneflower herb, pollen of maize, rye, cock' s-foot, pine, gentian root, primula spp. flowers, sorrel spp. herb, elder flower, verbena herb.	อาจจะใช้ (113; 97.41%), น่าจะใช้ (3; 2.59%)	ระบบผิวหนัง (32 ฉบับ), ระบบทางเดินอาหาร (29 ฉบับ), ผลทดสอบทางห้องปฏิบัติการและการตรวจร่างกายผิดปกติ (23 ฉบับ), ระบบทั่วไปของร่างกาย (21 ฉบับ), ระบบประสาท (20 ฉบับ)	4.5
Timbo BB, <i>et al.</i> (2018) (U.S.) (31)	การศึกษาย้อนหลัง	Center for Food Safety and Applied Nutrition's Adverse Event Reporting System (CAERS)	SRS	ไม่ได้ระบุข้อมูล	ไม่ได้ระบุข้อมูล	ไม่ได้ระบุข้อมูล	5

AEs: adverse events; SRS = Spontaneous Reporting System; EHR = Electronic Health Record; CEM = Cohort Event Monitoring

การอภิปรายผลและสรุปผลการวิจัย

จากการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบที่เกี่ยวกับการรายงานความปลอดภัยจากยาสมุนไพร พบงานวิจัยที่เข้าเกณฑ์จำนวน 26 งานวิจัย ซึ่งทั้งหมดเป็นงานวิจัยเชิงสังเกต และส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ระบบรายงานที่นำมาใช้สำหรับการเฝ้าระวัง

ๆ มี 3 ระบบ คือ SRS, CEM/IMP และ EHR งานวิจัยส่วนใหญ่ใช้ระบบ SRS เนื่องจากเป็นระบบพื้นฐานในการรายงาน AEs และเป็นแหล่งข้อมูลหลักของระบบเฝ้าระวังฯ ของแต่ละประเทศสมาชิกขององค์การอนามัยโลก (32) ระบบดังกล่าวเริ่มต้นพัฒนาขึ้นสำหรับเฝ้าระวังความปลอดภัยจากผลิตภัณฑ์ยาสังเคราะห์ (4) ระบบ SRS ถูกนำมาใช้ในการเฝ้าระวัง

ตารางที่ 2. ข้อจำกัดของการรายงานการเกิด AEs จากการใช้สมุนไพรผ่านระบบการรายงานด้วยความสมัครใจ (SRS)

ข้อจำกัด	ปัญหาในการระบุส่วนผสมของผลิตภัณฑ์สมุนไพรโดยไม่มีมาตรฐานการใช้ชื่อสมุนไพรในแต่ละผลิตภัณฑ์	ผลิตภัณฑ์สมุนไพรส่วนใหญ่มีส่วนผสมของสมุนไพรหลายชนิด	การปนเปื้อนหรือปลอมปนในผลิตภัณฑ์สมุนไพร	รายงาน AEs ที่ส่งไปยังศูนย์เฝ้าระวังขาดความสมบูรณ์
Dennehy et al. (2005) (6)	-	รายงาน AEs จากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีและไม่มีส่วนผสมของอีพีตรา จำนวน 480 ฉบับ ในจำนวนนี้ร้อยละ 70 เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีสมุนไพรอื่นเป็นองค์ประกอบรวมมากกว่า 1 ชนิด	-	-
Menniti-Ippolito et al. (2008) (8)	ผลิตภัณฑ์สมุนไพรจำนวน 39 ชนิด ที่ทำให้เกิด AEs ที่รุนแรง และระบุองค์ประกอบของสมุนไพรโดยใช้ชื่อสามัญ จำนวน 34 ชนิด	ร้อยละ 75 ของผลิตภัณฑ์สมุนไพรประกอบไปด้วยสมุนไพรมากกว่า 1 ชนิด	ผู้ป่วย 5 ราย มีอาการทางจิตประสาท ภายหลังจากรับประทานผลิตภัณฑ์สมุนไพร <i>Coleus forskohlii</i> ผลการวิเคราะห์พบว่าปนเปื้อนสารอัลคาลอยด์ tropane ซึ่งเป็นสาเหตุของ anticholinergic syndrome	-
Jacobsson et al. (2009) (13)	พบรายงาน AEs 14 ฉบับ จากจำนวน 778 ฉบับ ที่ระบุองค์ประกอบสมุนไพรเป็น ginseng ในผลิตภัณฑ์ ซึ่งไม่สามารถระบุได้ว่าเป็นชนิดใด	-	-	-
Petronijevic et al. (2011) (14)	-	ผลิตภัณฑ์สมุนไพรจีนที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ โดยมีส่วนผสมของสมุนไพร 11 ชนิด	-	-
Saokaew et al. (2013) (16)	-	-	-	การจัดลำดับคุณภาพของรายงานเป็น 4 ระดับ คือ ระดับ 3 (5%) ระดับ 2 (58%) ระดับ 1 (24%) และระดับ 0 (12%) โดยข้อมูลที่ไม่มีพบในรายงาน เช่น อายุ (3.2%) ยาที่ใช้ร่วม ข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ซ้ำ

ตารางที่ 2. ข้อจำกัดของการรายงานการเกิด AEs จากการใช้สมุนไพรผ่านระบบการรายงานด้วยความสมัครใจ (SRS) (ต่อ)

ข้อจำกัด	ปัญหาในการระบุส่วนผสมของผลิตภัณฑ์สมุนไพร โดยไม่มีมาตรฐานการใช้ชื่อสมุนไพรในแต่ละผลิตภัณฑ์	ผลิตภัณฑ์สมุนไพรส่วนใหญ่มีส่วนผสมของสมุนไพรหลายชนิด	การปนเปื้อนหรือปลอมปนในผลิตภัณฑ์สมุนไพร	รายงาน AEs ที่ส่งไปยังศูนย์เฝ้าระวังขาดความสมบูรณ์
Hunsel & Groothest (2013) (19)	-	รายงาน AEs จำนวน 336 ฉบับ ในจำนวนนี้ร้อยละ 26.49 เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบเป็นสมุนไพรมากกว่า 3 ชนิด	รายงาน 1 ฉบับ พบสารตะกั่วปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์สมุนไพร รายงาน 8 ฉบับเป็นการปลอมปน sibutramine และอีก 1 ฉบับเป็นการปลอมปนยา dexamethasone, paracetamol, phenylbutazone, furosemide และ diclofenac ในผลิตภัณฑ์สมุนไพร	-
Wechwithan et al. (2014) (21)	-	-	-	ในระหว่างปี 2002 ถึง 2013 มีรายงาน AEs 417,279 ฉบับ ตัวแปรสำคัญที่ไม่มีในรายงาน เช่น อายุ (8%), ประวัติการแพ้ (1.9%), โรคร่วม (0.7%) และเพศ (0.3%)
Suwankesawong et al.(2014) (22)	-	-	-	รายงาน AEs จากการใช้สมุนไพรฟ้าทะลายโจรจำนวน 106 ฉบับ พบรายงาน 13 ฉบับ (12.2%) ที่ไม่ระบุระยะเวลาที่ได้รับยา รายงาน 9 ฉบับ (8.5%) ที่ไม่ระบุข้อมูลอายุของผู้ป่วย
Kalaiselvan et al.(2015) (25)	-	รายงาน AEs 39 รายงาน ในจำนวนนี้ 1 รายงาน เกิดจากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่ส่วนประกอบของสมุนไพร 7 ชนิด	-	-

ระบบ SRS = Gryzlak et al. (7), Haller et al. (9), Wallace et al.(10), Lores et al (15), Salvador et al (17), Shin et al. (18), Skalli et al. (20), Li et al. (23), Hoban et al. (26), Salvador et al. (27), Svedlund et al. (30) และ Timbo et al. (31) ไม่ได้ระบุข้อจำกัด

ตารางที่ 3. ข้อจำกัดของการรายงาน AEs จากการใช้สมุนไพรผ่านระบบการติดตามอย่างใกล้ชิด (CEM) และระบบเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (EHR)

	ปัญหาในการระบุองค์ประกอบของผลิตภัณฑ์สมุนไพร โดยไม่มีมาตรฐานการใช้ชื่อสมุนไพรในแต่ละผลิตภัณฑ์	ผลิตภัณฑ์สมุนไพรส่วนใหญ่มีส่วนผสมของสมุนไพรหลายชนิด	ระยะเวลาของการประเมินความปลอดภัยที่สั้น อาจทำให้ไม่สามารถค้นพบ AEs ที่เกิดยากและพบน้อย
Jeschke et al. (2009) (11)	-	รายงาน AEs จากการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพร 11 ฉบับ ในจำนวนนี้ 7 ฉบับเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีองค์ประกอบของสมุนไพรมากกว่า 2 ชนิด	-
Xu et al. (2009) (12)	-	-	ระยะเวลาในการดำเนินงานวิจัย 4 เดือน พบ AEs ที่เกิดขึ้นใหม่ 3 ชนิด คือ อาการสั่น หลอดเลือดอักเสบ และอาการกระวนกระวาย
Li et al. (2015) (24)	-	-	ระยะเวลาในการดำเนินงานวิจัย 4 ปี 5 เดือน พบ AEs ที่เกิดขึ้นใหม่ 17 ชนิด
Kim et al. (2017) (29)	ยาต้มสมุนไพรที่ประกอบด้วยสมุนไพรท้องถิ่นมากกว่า 10 ชนิด	-	ระยะเวลาในการดำเนินงานวิจัย 5 เดือน

ความปลอดภัยจากยาสมุนไพร เนื่องจากปัจจุบันมีการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรกันอย่างแพร่หลาย ทำให้เกิดความสนใจเรื่องความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพิ่มมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามพบระบบการควบคุมกำกับผลิตภัณฑ์สมุนไพรในประเทศสมาชิกขององค์การอนามัยโลกมีไม่ถึงครึ่งหนึ่งจากประเทศสมาชิกทั้งหมด 90 ประเทศ ด้วยเหตุดังกล่าว การประชุมประจำปีของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยแห่งชาติของแต่ละประเทศสมาชิกของ WHO International Drug Monitoring Programme ในปี ค.ศ. 2000 และ 2001 เสนอให้องค์การอนามัยโลกให้การสนับสนุนประเทศสมาชิกในการพัฒนาระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาสมุนไพร องค์การอนามัยโลกได้ดำเนินการด้วยการให้คำแนะนำทางเทคนิคในการขยายระบบงานเดิมที่มีอยู่ให้ครอบคลุมการเฝ้าระวังและรายงาน AEs จากยาสมุนไพร หรือจัดตั้งหน่วยงานขึ้นในกรณีนี้ที่ประเทศสมาชิกนั้นยังไม่มีหน่วยงานในการเฝ้าระวังการใช้ยาสมุนไพร และสนับสนุนให้แต่ละประเทศสมาชิกสร้างความแข็งแกร่ง

ให้กับระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาสมุนไพรด้วยการให้มีส่วนร่วมจากบุคลากรการแพทย์ ผู้ผลิต และผู้บริโภค (33) ข

แม้ว่าจะมีการนำระบบ SRS มาใช้สำหรับการเฝ้าระวังฯ แต่เนื่องจากระบบนี้ถูกพัฒนาสำหรับการเฝ้าระวังฯ ผลิตภัณฑ์ยาสังเคราะห์ เมื่อนำมาใช้กับยาสมุนไพร จึงมีข้อจำกัดหลายประการ เนื่องจากลักษณะของตัวผลิตภัณฑ์สมุนไพร เช่น ชื่อของสมุนไพรที่มีความหลากหลาย ปัญหาในด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพร หรือในผลิตภัณฑ์สมุนไพรส่วนใหญ่มีส่วนประกอบที่เป็นยาสมุนไพรมากกว่าหนึ่งชนิด เป็นต้น ปัญหาดังกล่าวส่งผลกระทบต่อประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่าง AEs กับการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรได้ (4) เช่นเดียวกับข้อมูลจากงานวิจัยนี้ที่พบข้อจำกัดของการรายงาน AEs จากการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรผ่านระบบ SRS (ตาราง 2) โดยพบว่า ข้อจำกัดที่เกิดขึ้นเนื่องมาจากปัญหาในการระบุส่วนผสมของผลิตภัณฑ์สมุนไพร โดยไม่มีมาตรฐานการใช้ชื่อสมุนไพรในส่วนผสมของแต่ละผลิตภัณฑ์ที่ส่วนใหญ่มักประกอบไปด้วยส่วนผสมหลายอย่าง (33) การศึกษาของ

Menniti-Ippolito และคณะ (8) พบรายงาน AEs ที่รุนแรงจากผลิตภัณฑ์สมุนไพรจำนวน 39 ชนิด แต่ระบุองค์ประกอบของสมุนไพรโดยใช้ชื่อสามัญ จำนวน 34 ชนิด หรือการศึกษาของ Jacobsson และคณะ (13) พบรายงาน AEs 14 ฉบับ ที่ระบุองค์ประกอบสมุนไพรเป็น ginseng ในผลิตภัณฑ์ โดยไม่สามารถระบุได้ว่าเป็นชนิดใด ปัญหาดังกล่าวทำให้เกิดความสับสนในการระบุชนิดของสมุนไพร เนื่องจากในผลิตภัณฑ์สมุนไพรอาจใช้ชื่อสามัญ (common name) ชื่อท้องถิ่น (vernacular name) หรือชื่อวิทยาศาสตร์ (Latin scientific name) การจะใช้ชื่อใดระบุในฉลากของผลิตภัณฑ์ ขึ้นอยู่กับแหล่งผลิตและระบบการควบคุมกำกับผลิตภัณฑ์ของแต่ละประเทศ ทั้งนี้ แนวทางของสหภาพยุโรป (EU) กำหนดให้ใช้ชื่อวิทยาศาสตร์เป็นหลัก อย่างไรก็ตามในยุโรปและสหรัฐอเมริกาก็ยังพบมีการใช้ชื่อสามัญระบุในส่วนผสมของผลิตภัณฑ์สมุนไพร (4) การกำหนดให้ใช้ชื่อวิทยาศาสตร์มีประโยชน์ คือ ทำให้สามารถระบุชนิดของพืชได้อย่างถูกต้อง เป็นสากล และสะดวกต่อการรวบรวมข้อมูลขององค์การอนามัยโลก เพราะการใช้ชื่อสามัญหรือชื่อท้องถิ่น ซึ่งมีหลายชื่อเรียกทำให้ยากต่อการ

ระบุชนิดของพืช งานวิจัยของ Kim และคณะ (29) พบว่า ในประเทศเกาหลีใต้ ยาสมุนไพรที่นิยมใช้กันมากที่สุด คือ ยาต้ม ซึ่งประกอบไปด้วยสมุนไพรท้องถิ่นหลายสิบชนิด และไม่สามารถใช้ระบบการจำแนกยาสมุนไพรตามระบบกายวิภาคและกลุ่มการรักษาหลัก (herbal anatomical therapeutic chemical classification system; HATC) ได้ จากปัญหาเช่นที่ว่านี้ Kim และคณะ เสนอให้มีระบบการจำแนกหรือการเข้ารหัสสำหรับยาสมุนไพรที่สะท้อนถึงลักษณะของยาแผนโบราณในภูมิภาคเอเชียตะวันออก เพื่อให้มีความเหมาะสมและเกิดประโยชน์มากที่สุดในการวิเคราะห์ข้อมูลรายงานการเกิด AEs

Dennehy และคณะ (6) ศึกษาการรายงาน AEs จากการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสมุนไพรที่มีและไม่มีส่วนผสมของ ephedra จำนวน 480 รายงาน ในจำนวนนี้พบรายงานถึง 360 รายงาน (ร้อยละ 70) ที่เป็นผลิตภัณฑ์หลายส่วนผสม และสามารถประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุได้เพียงประมาณ 1 ใน 3 ของรายงานทั้งหมด (ร้อยละ 30) ว่าเป็นระดับอาจจะใช่ (possible) Kalaiselvan และคณะ (25) พบรายงาน AEs จากการใช้สมุนไพร

ตารางที่ 4. สาเหตุของการรายงาน AEs จากการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ต่ำกว่าความเป็นจริงจากระบบการรายงานด้วยความสมัครใจ (SRS)

อัตรการรายงาน AEs	สาเหตุของการไม่รายงาน AEs , ร้อยละ (ผู้ตอบสาเหตุนี้/ผู้ตอบทั้งหมด)		
	ไม่มีความรู้เกี่ยวกับระบบการรายงานหรือไม่รู้ว่าจะรายงานอย่างไร	เป็น AEs ที่รู้จักกันโดยทั่วไป จึงไม่จำเป็นต้องรายงาน	ไม่ทราบว่าจะต้องรายงาน AEs นั้น
Petronijevic et al. (2011) (14)	28.40% (46/162)	17.90% (29/162)	16.67% (27/162)
Shin et al. (2013) (18) (522/265066)	-	-	-
Hunsel & Groothest (2013) (19) (336/130000)	-	-	-

ระบบ SRS= Dennehy et al. (6), Gryzlak et al. (7), Menniti-Ippolito et al. (8), Haller et al. (9), Wallace et al. (10), Jacobsson et al. (13) Lores et al. (15), Saokaew et al. (16), Salvador et al. (17), Skalli et al. (20), Wechwithan et al. (21), Suwankesawong et al. (22), Li et al. (23), Kalaiselvan et al. (25), Hoban et al. (26), Salvador et al. (27), Lude et al. (28), Svedlund et al. (30) และ Timbo et al. (31) ไม่มีอัตรการรายงานและไม่ได้ระบุสาเหตุ

จำนวน 39 รายงาน ในจำนวนนี้ 1 รายงาน เกิดจากการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรผสมที่มีองค์ประกอบของสมุนไพร 7 ชนิด ทำให้ประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุได้แค่เพียงในระดับอาจจะใช่ (possible)

นอกเหนือจากประเด็นจำนวนส่วนผสมของสมุนไพรในผลิตภัณฑ์แล้ว ยังมีข้อจำกัดเรื่องการปลอมปนหรือปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิด AEs โดยอาจเป็นการปลอมปนด้วยยาอื่น เช่น สารสเตียรอยด์และสารต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือการปนเปื้อนสารพิษ เช่น โลหะหนัก หรือสารเคมีตกค้างจากกระบวนการเพาะปลูก (33) ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาของ Hunsel & Groothest (19) ที่พบการปลอมปนของยา sibutramine ในผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำหรับลดน้ำหนัก และการปลอมปนของยาแผนปัจจุบันในผลิตภัณฑ์สมุนไพรด้วยคือ dexamethasone, paracetamol, phenylbutazone, furosemide และ diclofenac นอกจากนี้ยังพบผลิตภัณฑ์สมุนไพร 1 ชนิดที่ทำให้เกิด AEs ที่รุนแรงจากการปนเปื้อนของสารตะกั่วปริมาณร้อยละ 6.2 ในผลิตภัณฑ์สมุนไพรหรือการศึกษาของ Menniti-Ippolito และคณะ (8) พบรายงานผู้ป่วย 5 ราย มีอาการทางจิตประสาทภายหลังจากรับประทานผลิตภัณฑ์สมุนไพร *Coleus forskohlii* ผลการวิเคราะห์พบว่าปนเปื้อนสารอัลคาลอยด์ tropane ซึ่งเป็นสาเหตุของอาการ anticholinergic syndrome เป็นต้น การปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์สมุนไพรทำให้ยากต่อการแยกการเกิด AEs ที่แท้จริงที่เกิดจากสมุนไพรในผลิตภัณฑ์หรือสิ่งปลอมปนชนิดอื่น ปัญหานี้จัดเป็นปัญหาหลักด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพร องค์การอนามัยโลกได้แนะนำการแก้ปัญหาด้วยการให้แต่ละประเทศสมาชิกกำหนดแนวทางปฏิบัติที่ดีในการผลิตยาสมุนไพร (GMP) การกำหนดคุณภาพของวัตถุดิบที่ใช้ แนวทางในการเก็บรักษาพืชผลทางการเกษตรและการเก็บตัวอย่างที่ดี (GAPP) สำหรับพืชสมุนไพร มาตรการเหล่านี้มีความสำคัญต่อความปลอดภัยและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพร (33)

ข้อจำกัดอื่นที่พบจากงานวิจัยนี้ นอกเหนือจากลักษณะของตัวผลิตภัณฑ์สมุนไพร คือ ข้อมูล AEs ในรายงานที่ส่งไปยังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาขาดความสมบูรณ์ เกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (34) แบ่งเกณฑ์การรายงาน เป็นเกณฑ์ขั้นต้นในการพิจารณารายงาน (ซึ่งประกอบด้วย ชื่อประเทศหรือแหล่งที่ส่งรายงาน ข้อมูลเพศและอายุของผู้ป่วย รายการยาที่สงสัยอย่างน้อย 1 รายการ AEs

อย่างน้อย 1 อาการ) และเกณฑ์คุณภาพ (ต้องผ่านเกณฑ์การรายงานก่อน จากนั้นจึงจะได้รับการพิจารณาต่อโดยเกณฑ์คุณภาพ โดยแบ่งเป็น 4 ระดับ คือ 0, 1, 2 และ 3 ซึ่งต้องพิจารณาตามลำดับจากเกณฑ์ข้อ 1 จนถึงข้อ 3 เช่น การระบุวันที่เริ่มใช้ยาและวันที่เกิด AEs การระบุรหัสกลุ่มโรคสากล (ICD code) และผลการติดตามอาการ และผลการใช้ยาซ้ำ) การวิเคราะห์ปัญหาการส่งรายงาน AEs ให้องค์การอนามัยโลกในปี 2540 ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (34) พบว่าปัญหาส่วนใหญ่เกิดจากการไม่ผ่านเกณฑ์การรายงานเนื่องจากขาดข้อมูลอายุของผู้ป่วย ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Saokaew และคณะ (16), Wechwithan และคณะ (21) และ Suwankesawong และคณะ (22) ที่ไม่พบข้อมูลอายุในรายงานคิดเป็นร้อยละ 3.2, 8.0 และ 8.5 ตามลำดับ ข้อมูลอายุอาจส่งผลต่อความถูกต้องของสัญญาณความสัมพันธ์ระหว่างผลิตภัณฑ์สมุนไพรกับ AEs ได้ เนื่องจาก ลักษณะข้อมูลของประชากร เช่น เพศ อายุ โรคประจำตัว ประวัติการแพ้ และจำนวนของยาที่ใช้ จัดเป็นตัวแปรกวน ซึ่งในกระบวนการวิเคราะห์เพื่อประเมินความถูกต้องของสัญญาณ จะต้องประเมินอิทธิพลของตัวแปรกวนดังกล่าวว่ามีผลต่อการวิเคราะห์สัญญาณหรือไม่ เพื่อให้สัญญาณที่ประเมินได้มีความถูกต้องมากขึ้น

นอกจากนี้การศึกษาของ Saokaew และคณะ (16) ยังพบข้อมูลรายงานที่ไม่ผ่านเกณฑ์ประเมินคุณภาพรายงานอยู่ในระดับคะแนน 0, 1, 2 และ 3 คิดเป็นร้อยละ 12, 24, 58 และ 5 ตามลำดับ ซึ่งหมายถึง การไม่ได้ระบุวันที่เริ่มเกิดอาการไม่พึงประสงค์และวันที่ใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพร หรือการขาดข้อมูลการใช้ยาซ้ำ เป็นต้น ซึ่งส่งผลต่อการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่าง AEs กับการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรได้ ความไม่สมบูรณ์ของรายงานดังกล่าวอาจพอเทียบเคียงได้กับข้อมูลรายงาน AEs จากการใช้ยาแผนปัจจุบัน Uppsala Monitoring Centre (35) ใช้เครื่องมือ vigiGrade (vigiGrade completeness score; C) เพื่อวัดความสมบูรณ์ของข้อมูลในรายงาน AEs ที่ส่งมายังฐานข้อมูล VigiBase ขององค์การอนามัยโลก โดยมีระดับคะแนนเริ่มต้นที่ระดับ 1 สำหรับรายงานที่มีข้อมูลเกี่ยวกับเวลาที่เริ่มใช้ยา เวลาที่เริ่มเกิด AEs อายุ เพศ ข้อบ่งชี้ของยา ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้น ประเภทของรายงาน ขนาดยา ประเทศผู้รายงาน ผู้รายงานหลักและข้อคิดเห็น โดย vigiGrade ได้จัดกลุ่มรายงานโดยกำหนดระดับคะแนนที่ 0.8C หมายถึง รายงานที่มีข้อมูลในระดับดี จากการประเมินข้อมูลในรายงานจากปี 2007 ถึง

เดือนมกราคม 2012 พบว่ามีรายงานเพียงร้อยละ 13 เท่านั้นที่ได้รับระดับคะแนน 0.8C หมายความว่า รายงานส่วนใหญ่มีข้อมูลไม่สมบูรณ์

Durieu และคณะ (36) ศึกษาถึงความไม่สมบูรณ์ของรายงาน AEs ที่รายงานโดยแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป พบว่าจากรายงานทั้งสิ้นจำนวน 613 ฉบับ มีความสมบูรณ์ของรายงานเพียง 78 ฉบับ (ร้อยละ 12.7) โดยข้อมูลที่มักจะไม่ระบุในรายงาน คือ ข้อมูลที่เกี่ยวกับยาที่ใช้ร่วม (บริบทร่วมกัน) และยาอื่นที่ใช้ในช่วงเวลาที่ใกล้เคียงกันและคาดว่าไม่ใช่สาเหตุของ AEs ความสมบูรณ์ของข้อมูลนี้พบในรายงานเพียงร้อยละ 37 และร้อยละ 27.7 ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Saokaew และคณะ (16) ที่พบว่ายาที่ใช้ร่วมกันมักไม่ถูกระบุในรายงานการเกิด AEs จากการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพร ตามแนวทางการปฏิบัติที่ดีในการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (Good Pharmacovigilance Practice; GVP) (37) ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ใช้ร่วมเป็นข้อมูลที่มีความสำคัญเนื่องจากการประเมินความเกี่ยวข้องต่อการเกิด AEs ของยาที่ใช้ร่วมจะเป็นส่วนสำคัญในการบ่งชี้ว่า AEs ที่เกิดขึ้นนั้น เกิดจากปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาหรือไม่ (38) ซึ่งมีส่วนสำคัญต่อการประเมินการเกิด AEs จากกลไกอื่นที่นอกเหนือจากกลไกการแพทย์ของร่างกาย และเป็นข้อมูลที่ส่งผลถึงคุณภาพของรายงานอีกด้วย แม้ข้อมูลวิจัยของ Durieu และคณะ (36) ซึ่งศึกษาในแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป อาจไม่ครอบคลุมถึงบุคลากรทางการแพทย์อื่น อย่างไรก็ตาม ข้อมูลดังกล่าวอาจทำให้บุคลากรทางการแพทย์ได้ตระหนักถึงความสำคัญของข้อมูลที่กำหนดให้ระบุในรายงาน เนื่องจากความสมบูรณ์ของรายงาน AEs เป็นหนึ่งในพารามิเตอร์คุณภาพที่ควรได้รับการพิจารณาตาม GVP (35)

การแก้ปัญหาเกี่ยวกับความไม่สมบูรณ์ของรายงาน AEs จากการใช้ยาสมุนไพร อาจใช้วิธีการให้บุคลากรทางการแพทย์เข้ารับการฝึกอบรมเกี่ยวกับระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาสมุนไพร งานวิจัยจากประเทศอังกฤษ ในปี 2005 พบว่า แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปและเภสัชกรที่เข้าร่วมอบรมในหลักสูตรการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากยา สามารถเพิ่มอัตราการรายงานและคุณภาพของรายงานได้มากกว่าผู้ที่ไม่ได้เข้าร่วมอบรม (39)

ข้อจำกัดอีกประการหนึ่งซึ่งเกิดขึ้นได้ทั่วไปจากการรายงาน AEs จากการใช้สมุนไพรผ่านระบบ SRS คือ การรายงานที่ต่ำกว่าความเป็นจริง ซึ่งมักเป็นปัญหาที่พบในทุก

การศึกษาที่เก็บข้อมูลผ่านระบบ SRS (40) เนื่องจากการรายงานขึ้นอยู่กับความสมัครใจ หรือความตระหนักถึงความสำคัญของการรายงาน (41) ข้อมูลการรายงาน AEs จากการใช้สมุนไพรด้วยระบบ SRS จากฐานข้อมูลของ Uppsala Monitoring Centre (UMC) ในปี ค.ศ.2010 พบว่ามีรายงานกว่า 4 ล้านฉบับ ในจำนวนนี้เป็นรายงานจากการใช้สมุนไพรประมาณ 21,000 ฉบับ (ร้อยละ 0.5) และข้อมูลจากประเทศอังกฤษ โดย Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) ได้รับรายงาน AEs ประมาณ 20,000 ฉบับ ต่อปี ในจำนวนนี้เป็นรายงานจากการใช้สมุนไพรประมาณ 100 ฉบับ (ร้อยละ 0.5) (4) สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Shin และคณะ (18) และ Hunsel & Groothest (19) พบอัตราการรายงาน AEs จากผลิตภัณฑ์สมุนไพรร้อยละ 0.197 (522/265066) และร้อยละ 0.258 (336/130000) ตามลำดับ ซึ่งพบว่ามีปริมาณน้อย เมื่อเทียบกับรายงาน AEs จากยาทั่วไป

สาเหตุที่มีการรายงาน AEs จากการใช้สมุนไพรน้อยในประเทศอังกฤษ คือ แพทย์ไม่ทราบถึงการใช้สมุนไพรของผู้ป่วย และเนื่องจากผู้ป่วยเข้าใจว่าผลิตภัณฑ์สมุนไพรไม่ใช่ยา จึงไม่แจ้งให้แพทย์ทราบ (40) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Hunsel & Groothest (19) ที่ระบุว่า สาเหตุเกิดจากการที่แพทย์และเภสัชกรไม่ทราบถึงการใช้สมุนไพรของผู้ป่วยเช่นกัน อย่างไรก็ตามจากงานวิจัยของ Bames (40) พบว่าสาเหตุดังกล่าวเป็นหนึ่งในหลายสาเหตุของการรายงาน AEs ที่ต่ำกว่าความเป็นจริง การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ปี 2003 สรุปว่า การสื่อสารระหว่างแพทย์กับผู้ป่วยเป็นสิ่งสำคัญในการค้นหา AEs ที่สงสัย และช่วยป้องกันการเกิด AEs ได้ (42) ปัญหาการสื่อสารระหว่างบุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วย อาจแก้ไขได้ด้วยการที่บุคลากรทางการแพทย์ต้องซักถามถึงยาหรือผลิตภัณฑ์อื่นอาทิ สมุนไพร ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ผู้ป่วยใช้หรือซื้อมาใช้เอง โดยอาจได้มาจากร้านขายยาหรือการซื้อผ่านทางอินเทอร์เน็ตเมื่อผู้ป่วยบอกเล่าอาการบางอย่างที่ผิดปกติต่อร่างกาย การประเมินความเป็นสาเหตุของความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับการใช้ยาหรือผลิตภัณฑ์อื่นที่ผู้ป่วยใช้อยู่โดยบุคลากรทางการแพทย์ยังช่วยเพิ่มโอกาสในการได้รับรายงานการเกิด AEs ประเทศอังกฤษได้แนะนำให้บุคลากรทางการแพทย์ซักถามผู้ป่วยเกี่ยวกับยาที่ซื้อใช้เองโดยไม่ต้องมีใบสั่งจากแพทย์หรือผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ใช้อยู่ทุกครั้งที่ได้พบกับผู้ป่วย (43) นอกจากนี้งานวิจัยของ Petronijevic และคณะ (14) รายงานสาเหตุของการไม่

รายงาน AEs ในระบบ SRS ว่าเกิดจากการที่แพทย์ไม่มีความรู้เกี่ยวกับเรื่องระบบการรายงานหรือไม่รู้ว่าจะรายงานอย่างไร (ร้อยละ 28.4) เป็น AEs ที่รู้จักกันโดยทั่วไปอยู่แล้วจึงไม่จำเป็นต้องรายงาน (ร้อยละ 17.9) และไม่ทราบว่าต้องรายงาน AEs นั้น (ร้อยละ 16.67) ทั้งสามปัญหาดังกล่าวนี้ทำให้การรายงานต่ำกว่าความเป็นจริงได้ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Elland และคณะ (44) ในปี 1999 ที่สำรวจทัศนคติของแพทย์ชาวเดนมาร์กเกี่ยวกับการรายงาน AEs จากการใช้ยาด้วยความสมัครใจ แพทย์ร้อยละ 93 คิดว่าเป็น AEs ที่รู้จักกันโดยทั่วไปอยู่แล้วจึงไม่จำเป็นต้องรายงาน ร้อยละ 22 ไม่ทราบว่าต้องรายงานอย่างไร และร้อยละ 18 ไม่ได้ตระหนักถึงความจำเป็นที่ต้องรายงาน แพทย์เพียงร้อยละ 26 เท่านั้นที่ทราบว่า เมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจะต้องรายงาน ปัญหาดังกล่าวข้างต้น แม้ว่าจะเป็นปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาแผนปัจจุบันก็ตาม แต่สอดคล้องกับงานวิจัยของ Shaw และคณะ (4) ที่ระบุถึงสาเหตุที่ทำให้การรายงาน AE จากการใช้สมุนไพรต่ำกว่าความเป็นจริง โดยเกิดจากแพทย์ไม่ได้ตระหนักว่าอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้สมุนไพรจะต้องรายงานเช่นกัน ปัญหาดังกล่าวแก้ไขได้ด้วยการสร้างความตระหนักและให้รับรู้ถึงความจำเป็นในการรายงาน รวมถึงอธิบายกลไกในการรายงานให้บุคลากรทางการแพทย์ทราบ (43) ซึ่งอาจใช้วิธีการเดียวกันกับการเพิ่มความสมบูรณ์ของข้อมูลรายงาน คือ การให้บุคลากรทางการแพทย์ได้เข้าร่วมการอบรมที่เกี่ยวข้องกับระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาสมุนไพรดังกล่าวแล้วข้างต้น

นอกเหนือจากการรายงาน AEs จากการใช้สมุนไพรด้วยระบบ SRS แล้ว ระบบ IMP/CEM เป็นระบบหนึ่งที่สามารถใช้เฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาสมุนไพรได้ CEM เป็นชนิดหนึ่งของงานวิจัยแบบศึกษาไปข้างหน้าเพื่อศึกษา AEs จากการใช้ยา โดยใช้ศึกษาการเกิด AEs ของยาใหม่ในระยะแรกภายหลังออกสู่ตลาด รวมทั้งสามารถนำมาใช้กับยาที่ไม่ใช่ยาใหม่ได้ หลักการพื้นฐานมาจากการพัฒนาระบบการเฝ้าระวังแบบเชิงรุกในประเทศนิวซีแลนด์ (intensive medicines monitoring programme) และในประเทศอังกฤษ (prescription event monitoring) (41) หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า intensive monitoring programme กล่าวคือ วิธีการนี้ดำเนินการภายใต้โปรแกรมสาธารณสุขของประเทศนั้น ๆ โดยใช้ข้อมูลจากใบสั่งยาที่สนใจสำหรับการเฝ้าระวังที่ผู้ป่วยได้รับ ผู้ป่วยถูกสัมภาษณ์ทั้งก่อนและ

หลังการรักษา ข้อมูลพื้นฐานต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับผู้ป่วย รายละเอียดเกี่ยวกับการใช้ยา รวมทั้ง AEs และข้อมูลที่เกี่ยวข้องอื่น ๆ จะถูกบันทึกและส่งกลับให้กับหน่วยงานที่มีหน้าที่รวบรวมเพื่อวิเคราะห์สัญญาณของการเกิด AEs จากการใช้ยาต่อไป Xu และคณะ(12) และ Li และคณะ (24) ได้นำวิธีการนี้มาศึกษายาแผนจีนที่ผ่านกระบวนการสกัดเพื่อให้ได้สารสำคัญที่ออกฤทธิ์และผลิตเป็นรูปแบบยาฉีด ซึ่งจัดเป็นผลิตภัณฑ์ยาฉีดสมุนไพรชนิดใหม่และประเมินความปลอดภัยด้วยวิธี CEM ทั้งสองงานวิจัยนี้สามารถประมาณอุบัติการณ์ของการเกิด AEs ได้ ต่างจากระบบ SRS ที่ไม่สามารถประมาณอุบัติการณ์ที่แท้จริงได้ เนื่องจากไม่ทราบจำนวนประชากรทั้งหมด ซึ่งได้แก่ ประชากรทั้งหมดที่ใช้สมุนไพรที่เป็นตัวหาร (45) แต่ระบบ CEM/IMP ก็มีข้อจำกัด (ตารางที่ 3) ในด้านเวลาของการประเมินที่สั้น โดยเฉพาะจากงานวิจัยของ Xu และคณะ (12) และ Kim และคณะ (29) ที่มีระยะเวลาเพียง 5 และ 4 เดือน ตามลำดับ ส่วนงานวิจัยของ Li และคณะ (24) มีระยะเวลาดำเนินการวิจัยนานกว่า คือ 4 ปี 5 เดือน และพบ AEs ที่เกิดขึ้นใหม่ 17 ชนิด โดยเป็นอาการไม่พึงประสงค์ type A ทั้งหมด อย่างไรก็ตาม Li และคณะสรุปว่า เนื่องจากข้อจำกัดด้านระยะเวลาการวิจัยที่สั้นไป อาจทำให้ไม่สามารถค้นพบ AEs ที่เกิดขึ้นได้ยากและพบน้อย ซึ่งอาจต้องอาศัยระบบ SRS รวบรวมข้อมูลความปลอดภัยภายหลังจากสิ้นสุดการงานวิจัย

ข้อจำกัดอีกประการของระบบ CEM/IMP ได้แก่ ผลิตภัณฑ์สมุนไพรส่วนใหญ่มักประกอบด้วยส่วนผสมหลายอย่าง ทำให้ยากต่อการสรุปสาเหตุของการเกิด AEs งานวิจัยของ Jeschke และคณะ (11) พบรายงาน AEs จากการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพร 11 ฉบับ ในจำนวนนี้ 7 ฉบับเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีองค์ประกอบของสมุนไพรมากกว่า 2 ชนิด ผู้วิจัยสามารถประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุได้แค่เพียงในระดับอาจจะใช่ (possible) 4 ฉบับ ส่วนข้อจำกัดอื่นในระบบ CEM/IMP ได้แก่ การไม่รู้สัดส่วนของ AEs ที่ไม่ถูกรายงานให้แพทย์ทราบ เนื่องจากผู้ป่วยอาจไม่มาพบแพทย์ตามนัดหรือการขาดการติดตามผู้ป่วย ทำให้ผลการศึกษาสะท้อนอัตราการรายงาน AEs มากกว่าที่จะเป็นอัตราอุบัติการณ์จริง (46) ดังนั้นการติดตาม AEs จากการใช้สมุนไพรอาจต้องใช้ระบบ CEM/IMP ร่วมกับ SRS ซึ่งไม่เพียงแต่สามารถใช้ค้นหา AEs ที่เกิดขึ้นได้ยากและพบน้อยแล้ว ยังอาจช่วยกระตุ้นให้เกิดการรายงาน AEs เพิ่มมากขึ้นได้ เช่น จากงานวิจัยของประเทศไทยที่นำระบบ IMP มาใช้

ติดตาม AEs จากสมุนไพร 8 ชนิด ทำให้การรายงาน AEs จากการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรทั้ง 8 ชนิดเพิ่มมากขึ้นกว่าผลิตภัณฑ์สมุนไพรชนิดอื่นที่อยู่ภายใต้ระบบ SRS เท่านั้น (16) จึงเพิ่มโอกาสในการได้รับรายงาน AEs การมีจำนวนของการรายงานที่มากเพียงพอเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการตรวจสอบสัญญาณของ AEs จากการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพร เพราะถ้าปริมาณของการรายงาน AEs ต่ำ จะทำให้การค้นหาสัญญาณเตือนไม่แน่ชัด (4)

อีกหนึ่งระบบที่นำมาใช้รายงาน AEs คือ electronic health record mining (EHR) ซึ่งเป็นระบบบันทึกและจัดเก็บข้อมูลสุขภาพอิเล็กทรอนิกส์ที่เชื่อมโยงกับระบบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์สำหรับแพทย์ผู้รักษา หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่าระบบการบันทึกเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ โดยนำมาใช้เป็นแหล่งข้อมูลของงานวิจัยเชิงสังเกต เนื่องจากไม่เพียงแต่มีรายละเอียดที่เกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยเท่านั้น แต่ยังประกอบไปด้วยบันทึกข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยอีกด้วย เช่น ประวัติการรักษา การให้ยา การแพ้ยา การให้วัคซีน ข้อมูลสัญญาณชีพ ประวัติข้อมูลส่วนบุคคล อาชีพ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง เป็นต้น ระบบดังกล่าวสามารถนำมาใช้ในการติดตามและประเมินการเกิด AEs จากยาในเชิงระบาดวิทยา (47) สิ่งที่ต้องคำนึงเมื่อใช้วิธี EHR คือ จะต้องแยก AEs ที่เกิดจากยาออกจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ยา เช่น AEs เนื่องจากโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ หรือ AEs ที่เกิดขึ้นก่อนที่จะได้รับยา เพื่อที่จะสามารถวิเคราะห์ข้อมูลได้อย่างถูกต้อง วิธี EHR มีข้อดีคือ เป็นแหล่งของประชากรหรือผู้ป่วยขนาดใหญ่ที่ได้รับการรักษาทางการแพทย์และมีช่วงเวลาในการติดตามระยะยาว ทำให้ข้อมูลที่ได้นี้มีความถูกต้อง ลดปัญหาเกิดการรายงานที่ต่ำกว่าความเป็นจริงและความลำเอียงในการเลือกรายงานที่มักเกิดขึ้นกับระบบ SRS (48) ระบบ EHR ยังสามารถใช้ร่วมกับระบบ IMP/CEM โดยติดตามการเกิด AEs จากข้อมูลในเวชระเบียนผ่านระบบคอมพิวเตอร์ ซึ่งจะติดตามในสมุนไพรเฉพาะตัวที่เจาะจงได้และดำเนินการภายในสถานพยาบาล ทำให้สามารถประมาณอุบัติการณ์ของ AEs จากการใช้สมุนไพรได้ แต่ก็มีข้อจำกัดเช่นเดียวกับระบบ CEM/IMP

งานวิจัยนี้ใช้เทคนิคการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบศึกษาสถานการณ์ปัจจุบันของระบบการรายงานความปลอดภัยจากการใช้ยาสมุนไพรด้วยการรวบรวมงานวิจัยที่เกี่ยวข้องจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ จำนวน 4 ฐานข้อมูล มีงานวิจัยที่คัดเข้าตามเกณฑ์ 26 งานวิจัย อย่างไรก็ตาม

ก็ตามข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ อาจมีงานวิจัยที่ตีพิมพ์และเผยแพร่ในฐานข้อมูลอื่นที่ผู้วิจัยไม่สามารถเข้าถึงได้ เช่น ฐานข้อมูล AMED (Allied and Complementary Medicine Database) และเนื่องจากข้อจำกัดด้านทรัพยากร การเข้าถึงข้อมูล และระยะเวลาดำเนินงานวิจัยเพียง 2 ปี ผู้วิจัยจึงเลือกศึกษาระบบการรายงานความปลอดภัยจากการใช้ยาสมุนไพรด้วยวิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์เท่านั้น ดังนั้นเพื่อให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับการรายงานฯ อย่างถูกต้อง ครบถ้วน การวิจัยโดยการสำรวจด้วยแบบสอบถามจากผู้รับผิดชอบงานนี้จากประเทศต่าง ๆ โดยตรงอาจได้ผลสรุปที่ถูกต้องมากกว่า

การศึกษาพบว่า ในปัจจุบันของการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากยาสมุนไพร ยังอาศัยระบบ SRS เป็นส่วนใหญ่ ข้อจำกัดของระบบรายงาน คือ ข้อจำกัดในด้านลักษณะของผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ชื่อของสมุนไพรมีความหลากหลาย ปัญหาคุณภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพร หรือการมีองค์ประกอบหลายชนิดในผลิตภัณฑ์สมุนไพร และปัญหาในด้านความสมบูรณ์ของรายงาน รวมทั้งการรายงานที่ต่ำกว่าความเป็นจริง นอกเหนือจากระบบรายงาน SRS แล้วยังมีระบบ CEM/IMP และ EHR ที่สามารถดำเนินการในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาสมุนไพรได้ ระบบ CEM หรือระบบ CEM ร่วมกับ EHR นั้น สามารถประมาณอุบัติการณ์ของการเกิด AEs ได้ แต่ก็มีข้อจำกัดในด้านเวลาของการประเมินความปลอดภัยที่สั้น อาจทำให้ไม่สามารถค้นพบ AEs ที่เกิดขึ้นได้ยากและพบน้อย และการประมาณอุบัติการณ์อาจเกิดความลำเอียงได้

ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้มีข้อเสนอแนะดังนี้ ปัญหาของระบบการรายงานความปลอดภัยจากการใช้ยาสมุนไพรในภาพรวมระดับนานาชาติ คือ การรายงานที่ต่ำกว่าความเป็นจริง ทั้งนี้ควรกำหนดให้การรายงานมีลักษณะการจงใจด้วยผลตอบแทน รวมถึงการขยายเครือข่ายการรายงานให้ครอบคลุมในสถานบริการเอกชน และผู้ประกอบการ ตลอดจนการพัฒนากลไกการมีส่วนร่วมของประชาชน และพัฒนาโปรแกรมรับส่งข้อมูลอัตโนมัติระหว่างหน่วยงานรัฐกับศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาของประเทศ วิธีการเหล่านี้ไม่เพียงแต่ลดปัญหาการรายงานที่ต่ำกว่าความเป็นจริง แต่อาจเพิ่มอัตราการรายงานได้อีกด้วย สำหรับประเทศไทย พบปัญหาจากสมุนไพรที่ไม่ได้ผ่าน

การขึ้นทะเบียนยาและยังคงมีจำหน่ายในตลาด จึงอาจต้องอาศัยมาตรการทางกฎหมายในการควบคุมที่เข้มงวดมากขึ้น นอกจากนี้การมีช่องทางสำหรับการรายงาน AEs จากการใช้สมุนไพรโดยผู้บริโภค ก็เป็นเรื่องที่ควรพิจารณาเพื่อเป็นช่องทางในการรับข้อมูลที่เพิ่มมากขึ้นนอกเหนือจากการรายงานโดยผู้ผลิตและบุคลากรทางการแพทย์ เช่น www.tawaiforhealth.com ที่เป็นช่องทางการรายงานและติดตามความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยความร่วมมือกันระหว่างภาครัฐและเอกชน นอกจากนี้ยังมีสื่อสังคมออนไลน์ (facebook) ตาไวรู้ทันภัยสุขภาพ ซึ่งเป็นอีกช่องทางหนึ่งเพื่อให้ผู้บริโภคได้เข้าถึงช่องทางการรายงานความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพด้วย อย่างไรก็ตามการดำเนินการอาจต้องใช้เวลาในการทำความเข้าใจ การสร้างความตระหนักรู้ในผู้บริโภค และการให้ข้อมูลความรู้ในเรื่องความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรโดยอาศัยสื่อประชาสัมพันธ์ต่าง ๆ รวมทั้งข้อมูลกลไกการรายงานและช่องทางการติดต่อกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง

เอกสารอ้างอิง

- World Health Organization. WHO traditional medicine strategy 2002-2005 [online]. 2002 [cited Sep 11, 2017]. Available from: www.who.int/medicines/publications/traditionalpolicy/en/
- Smith T, Kawa K, Eckl V, Johnson J. Sales of herbal dietary supplements in US increased 7.5% in 2015 consumers spent \$6.92 billion on herbal supplements in 2015, marking the 12th consecutive year of growth [online]. 2016 [cited Aug 4, 2018]. Available from: cms.herbalgram.org/herbalgram/issue111/hg111-mktrpt.html
- Ministry of Public Health. National master plan for Thai herbs development vol.1 2017-2021 [online]. 2016 [cited Aug 1, 2018]. Available from: www.dtam.moph.go.th/index.php?option=com_content&view=article&id=1672
- Debbie S, Graeme L, Pierre D, Elizabeth W, Kelvin C. Pharmacovigilance of herbal medicine. *J Ethnopharmacol* 2012; 140:513-8.
- Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis and clinical practice guideline: A systematic review. *J Evid Based Med* 2015; 8:2-10.
- Dennehy CE, Tsourounis C, Horn AJ. Dietary supplement-related adverse events reported to the California poison control system. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:1476-82.
- Gryzlak BM, Wallace RB, Zimmerman MB, Nisly NL. National surveillance of herbal dietary supplement exposures: the poison control center experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 9:947-57.
- Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Santuccio C, Moro PA, Calapai G, Firenzuoli F, et al. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17:626-35.
- Haller C, Kearney T, Bent S, Ko R, Benowitz N, Olson K. Dietary supplement adverse events: report of a one-year poison center surveillance project. *J Med Toxicol* 2008; 4:84-92.
- Wallace RB, Gryzlak BM, Zimmerman MB, Nisly NL. Application of FDA adverse event report data to the surveillance of dietary botanical supplements. *Ann Pharmacother* 2008; 42:653-60.
- Jeschke E, Ostermann T, Luke C, Tabali M, Kroz M, Bockelbrink A, et al. Remedies containing Asteraceae extracts a prospective observational study of prescribing patterns and adverse drug reactions in German primary care. *Drug Saf* 2009; 8:691-706.
- Xu HM, Wang Y, Liu NF. Safety of an injection with a mixture of extracts from *Herba Artemisiae*, *Fructus Gardeniae* and *Flos Lonicerae*. *Pharm World Sci* 2009; 31:458-63.
- Jacobsson I, Jonsson AK, Gerden B, Hagg S. Spontaneously reported adverse reactions in association with complementary and alternative medicine substances in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 11:1039-47.
- Petronijevic M, Ilic K, Suzuki A. Drug induced hepatotoxicity: data from the Serbian pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 4: 416-23.

15. Lores D, Lazo Y. Characterization of suspected adverse reactions to herbal medicines reported to the Provincial Coordinating Unit of pharmacovigilance Santiago de Cuba. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 2011; 42:37-44.
16. Saokaew S, Suwankesawong W, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N. Safety of herbal products in Thailand an analysis of reports in the Thai Health Product Vigilance Center database from 2000 to 2008. *Drug Saf* 2011; 34:339-50.
17. Salvador KR, Milian JG, Lopez GJ, Orta IA, Hernandez BP, Lee AC. Pharmacovigilance of phytomedicines and apimedicines in Cuba, 2006-2010. *Revista Cubana de Plantas Medicinales* 2013; 2:173-86
18. Shin HK, Jeong SJ, Lee MS, Ernst E. Adverse events attributed to traditional Korean medical practices: 1999–2010. *Bull World Health Organ* 2013; 91:569-75.
19. Hunsel FV, Groothest V. Adverse reactions to herbal remedies: Analysis of reported adverse reactions in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013; 157: A6615.
20. Skalli S, Chebat A, Badrane N, Bencheikh RS. Side effects of cade oil in Morocco: An analysis of reports in the Moroccan herbal products database from 2004 to 2012. *Food Chem Toxicol* 2014; 64:81-5.
21. Wechwithan S, Suwankesawong W, Somsrivichai 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.
22. Suwankesawong W, Saokaew S, Permsuwam U, Chaiyakunapruk N. Characterization of hypersensitivity reactions reported among *Andrographis paniculata* users in Thailand using Health Product Vigilance Center (HPVC) database. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14:1-7.
23. Li haona, Deng J, Yue Z, Zhang Y, Sun H. Detecting drug–herbal interaction using a spontaneous reporting system database: an example with benzylpenicillin and qingkailing injection. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71:1139-45.
24. Li XL, Tang JF, Li WX, Li CX, Zhao T, Zhao BC et al. Postmarketing safety surveillance and reevaluation of Danhong injection: clinical study of 30888 cases. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015:1-9
25. Kalaiselvan V, Saurabh A, Kumar R, Singh GN. Adverse reactions to herbal products: An analysis of spontaneous reports in the database of the Pharmacovigilance Programme of India. *J Herb Med* 2015; 5:48-54.
26. Hoban CL, Byard RW, Musgrave IF. A comparison of patterns of spontaneous adverse drug reaction reporting with St. John's Wort and fluoxetine during the period 2000–2013. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 2015; 42:747-51.
27. Salvador KR, Milian JG, Carbonell LA, Lopez GJ, Orta IA, Lee AC. Vigilance of adverse reactions of herbal medicines in Cuba for the period 2003-2010. *Revista Cubana de Plantas Medicinales* 2015; 1:14-24.
28. Lude S, Vecchio S, Sinno-Tellier S, Dopter A, Mustonen H, Vucinic S, et al. Adverse effects of plant food supplements and plants consumed as food: Results from the poisons centres-based PlantLIBRA study. *Phytother Res* 2016; 30:988-96.
29. Kim M, Han C. Adverse drug reactions in Korean herbal medicine: A prospective cohort study. *Eur J Integr Med* 2017; 9:103-9.
30. Svedlund E, Larsson M, Hagerkvist R. Spontaneously reported adverse reactions for herbal medicinal products and natural remedies in Sweden 2007–15: Report from the medical products agency. *Drugs Real World Outcomes* 2017; 4:119-25.
31. Timbo BB, Chirtel SJ, Ihrle J, Oladipo T, Velez-Suarez L, Brewer V et al. Dietary supplement adverse event report data from the FDA Center for food safety and applied nutrition adverse event

- reporting system (CAERS). *Ann Pharmacother* 2018; 52:431-38.
32. Uppsala Monitoring Centre. Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre [online]. 2000 [cited Sep 11, 2017]. Available from: www.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2934e
 33. World Health Organization. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems [online]. 2004 [cited Sep 11, 2017]. Available from: www.who.int/iris/handle/10665/43034
 34. Kidkueakarun R, Suwankeawong W, Jarupoonpol P, Nantamongkolchai S. Criteria for the World Health Organization's report on adverse drug reactions to the problems found in Thailand's report. *Medicinal and Health Product Bulletin* 2000; 3: 20-3.
 35. Bergvall T, Noren GN, Lindquist M. VigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. *Drug Saf* 2014; 37:65-77.
 36. Durrieu G, Jacquot J, Mege M, Bondon-Guitton E, Rousseau V, Montastruc F, et al. Completeness of spontaneous adverse drug reaction reports sent by general practitioners to a regional pharmacovigilance centre: A descriptive study. *Drug Saf* 2016; 39:1189-95.
 37. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) FDA. Guidance for industry. good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment. [online]. 2005 [cited Sep 16, 2017]. Available from: www.fda.gov
 38. Kelly W, Arellano F, Barnes J, Bergman U, Edwards R, Fernandez A, et al. International society of pharmacoepidemiology; international society of pharmacovigilance. guidelines for submitting adverse event reports for publication. *The rapie* 2009; 64:289-94.
 39. Bracchi R, Houghton J, Woods F, Thomas S, Smail S, Routledge P. A distance-learning programme in pharmacovigilance linked to educational credits is associated with improved reporting of suspected adverse drug reactions via the UK yellow card scheme. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 2:221-3.
 40. Barnes J. Pharmacovigilance of herbal medicines: A UK perspective. *Drug Saf* 2003; 26:829-51.
 41. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. *Drug Saf* 2013; 36:75-81.
 42. Gandhi T, Weingart S, Borus J, Seger A, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events on ambulatory care. *N Engl J Med* 2003; 348:1556-64.
 43. MBA Board of Science. Reporting adverse drug reactions: A guide for healthcare professionals [online]. 2006 [cited Sep 20, 2017]. Available from: www.isoponline.org
 44. Elland I, Belton K, van Grootheest A, Meiners A, Rawlins M, Sticker B. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:623-7.
 45. Hamilton RJ, Goldfrank LR. Poison center data and the Pollyanna phenomenon. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:21-3.
 46. Harmark L, Grootheest V. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:743-52.
 47. Liu M, Matheny ME, Hu Y, Xu H. Data mining methodologies for pharmacovigilance. *SIGKDD Explorations* 2012; 14:35-42.
 48. Haerian K, Varn D, Vaidya S, Ena L, Chase HS, Friedman C. Detection of pharmacovigilance-related adverse events using electronic health records and automated methods. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 92:228-34.