



ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Factors Related to a Severity Level of Adverse Drug Reactions (ADRs)

รุ่งนภา ทรงศิริพันธุ์*

Rungnapa Songsiriphan *

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลหาดใหญ่

บทคัดย่อ

การศึกษาแบบย้อนหลังนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาาระดับความรุนแรงของ ADR ในโรงพยาบาลหาดใหญ่ และค้นหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของ ADR โดยใช้ข้อมูลจากแบบบันทึกรายงาน ADR ของโรงพยาบาลหาดใหญ่ระหว่างเดือนตุลาคม 2557 - เดือนกันยายน 2558 ได้กลุ่มตัวอย่างจำนวน 318 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ค่าความถี่ ร้อยละ และสถิติทดสอบ Chi-Square

ผลการวิจัยพบว่า ADR ส่วนใหญ่พบในเพศหญิง ร้อยละ 57.86 ช่วงอายุที่พบ ADR สูงสุด คือ ช่วง 21-40 ปี ร้อยละ 37.50 ยาที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่เป็นยาปฏิชีวนะ ร้อยละ 31.76 และผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีประวัติแพ้ยาใด ๆ มาก่อน ร้อยละ 78.90 ADR ที่จัดอยู่ในระดับรุนแรงที่พบสูงถึงร้อยละ 25.50 ปัจจัยที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของ ADR ได้แก่ เพศหญิง ($p=0.034$) กลุ่มยาอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยาปฏิชีวนะ เช่น ยา NSAIDs ยากันชัก ($p=0.016$) และประวัติการแพ้ยา สารเคมี หรือสิ่งอื่นใด ($p<0.001$)

ดังนั้น โรงพยาบาลสามารถหาโอกาสพัฒนาเพื่อลดระดับความรุนแรงของ ADR โดยมุ่งเน้นจัดการปัจจัยที่พบว่ามีสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของ ADR

คำสำคัญ: อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา, ระดับความรุนแรง, ปัจจัยเสี่ยง

*ผู้ให้การติดต่อ (Corresponding e-mail: rungpan@gmail.com เบอร์โทรศัพท์ 083-1913074)

Abstract

The purposes of this retrospective study were to investigate a severity level of ADRs in patients at Hatyai hospital, and to find out factors related to the severity level of those ADRs. Sample was 318 patients. The sample size was calculated using the estimation of finite population proportion. Data were analyzed by frequency, percentage and Chi-squared test.

The research findings revealed that the ADRs were mostly found in females (57.86%), and the patients from 21-40 years old (37.50%). Most common cause of ADRs was antibiotic drugs (31.76). Most of the sample did not have any history of drug allergy. The severe ADRs were found at a high level (25.50%). Factors related to the severity of ADRs were being female ($p=0.034$), receiving non-antibiotic drugs, such as NSAIDs or anticonvulsants ($p=0.016$), and history of drug allergy or substance abuse ($p<0.001$).

The results of the study suggest that the hospital should reduce the severity of ADRs by focusing on those associated factors.

Keywords: Adverse Drug Reaction, Severity, Risk Factors

บทนำ

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse Drug Reaction: ADR) เป็นสาเหตุหนึ่งของอาการเจ็บป่วยและการตายของมนุษย์ เป็นอาการที่เกิดขึ้นหลังการใช้ยา ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ อาการข้างเคียงจากยา และการแพ้ยา (Wongpuwaruck, 2009) จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า ปัจจัยที่มักจะมีความสัมพันธ์กับการเกิด ADR เช่น อายุ (Stabile, Ruggiero, Taurasi, Vigano, & Borin, 2014) การใช้ยาร่วมกันหลาย ๆ ชนิด (Mandavi, Sanjay, Atul, & Pramila, 2012); (Agrawal, Pendey, & Gupta, 2015); (Thiesen, Conroy, Bellis, Bracken, Mannix, Bird, et al, 2013) เป็นต้น ในการศึกษาแบบ Systematic Review ของ Smyth, Gargon, Kirkham, Cresswell, Golder, Smyth, et al. (2012) ยังพบว่า งานวิจัยด้าน ADR ที่ผ่านมามีแนวโน้มมีค่านิยามของ ADR และการแบ่งช่วงอายุของประชากรที่ศึกษาแตกต่างกัน ซึ่งปัจจัยเหล่านี้จะส่งผลต่อผลลัพธ์ของการศึกษา และสถานพยาบาลที่วิจัยแตกต่างกันก็จะให้ผลการศึกษาที่แตกต่างกันด้วย

การศึกษาส่วนใหญ่ที่พบเป็นการหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด ADR (Alhawassi, Krassl, Bajorek, & Pont, 2014); (Allergologia, Carlo, & Dugnano, 2015) แต่ไม่ค่อยมีการศึกษาถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระดับความรุนแรงของ ADR โดยเฉพาะในประเทศไทย ดังนั้นภายใต้บริบทของโรงพยาบาลขนาดใหญ่ได้มีการติดตามผู้ป่วยและประเมินอาการไม่พึงประสงค์ฯ ที่เกิดขึ้น แล้วรวบรวมเป็นข้อมูลรายงานประจำรายเดือน และรายปีมาอย่างต่อเนื่อง ทั้งวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อสะท้อนสิ่งต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น เป็นรายประจำปีและเฉพาะรายที่น่าสนใจ



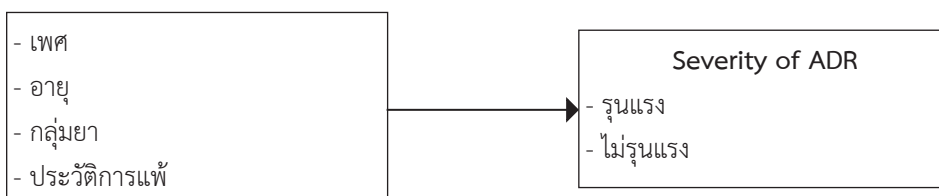
ภาพรวมของ ADR ระดับความรุนแรงมีอยู่ประมาณร้อยละ 20 ของ ADR ทั้งหมด โดย ADR ที่รุนแรงจะทำให้เกิดผลกระทบต่อผู้ป่วยโดยตรง เช่น กรณีต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือทำให้ผู้ป่วยในต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น ผู้ป่วยจึงต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น บางครั้งผู้ป่วยอาจเสียชีวิตหรือพิการ ตลอดจนบุคลากรทางการแพทย์ต้องเสียเวลาในการรักษาพยาบาลเพิ่มขึ้น เป็นการเพิ่มผู้ป่วยโดยไม่จำเป็น รัฐบาลต้องเสียค่าใช้จ่ายในการเลี้ยงดูผู้พิการ ซึ่งเป็นผลกระทบทางอ้อม ทั้งนี้มีปัจจัยที่สนใจศึกษา คือ เพศ อายุ กลุ่มยา และประวัติการแพ้ ผู้วิจัยจึงทำการศึกษาหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เพื่อจะทำให้มีโอกาสป้องกันและลดความรุนแรงที่จะเกิดขึ้นได้

วัตถุประสงค์วิจัย

1. เพื่อศึกษาระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

กรอบแนวคิดการวิจัย

การศึกษานี้ใช้กรอบแนวคิด การส่งเสริมการเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ที่มุ่งเน้นป้องกันการแพ้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้ยามาก่อน รวมทั้งลดความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิด ซึ่งในประเด็นการลดความรุนแรงมีความเกี่ยวข้องกับหลาย ๆ ปัจจัย และหากทราบปัจจัยที่มีผลต่อระดับความรุนแรง และนำมาใช้เป็นแนวทางในการป้องกันน่าจะสามารถทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตรายที่ลดลงได้ ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระดับความรุนแรงในกลุ่มประชากรที่มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในโรงพยาบาลขนาดใหญ่



ภาพ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

ระเบียบวิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (Retrospective Study)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ใช้ในการศึกษานี้ เป็นผู้รับบริการของโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และถูกบันทึกลงในรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาประจำปี 2558 ซึ่งจำนวนทั้งหมด 953 รายงาน คำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตร Estimation Finite Population Proportion ได้จำนวนตัวอย่าง 311 ราย แต่ผู้วิจัยเก็บเพิ่มเป็น 318 ราย (Wayne, 1995; Ngamjarus & Chongsuivatwong, 2014)

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เป็นแบบบันทึกของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประกอบด้วยหัวข้อ ประเภทผู้ป่วยนอก-ใน เพศ อายุ ข้อมูลประวัติการแพ้ ภาวะหรือโรคอื่น ๆ ของผู้ป่วย ยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ฯ วันที่เริ่มใช้และวันที่หยุดใช้ อาการไม่พึงประสงค์ฯ ที่เกิดขึ้น วันที่เกิดอาการ Type of ADR, ระดับความรุนแรง ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นภายหลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์ฯ กับผู้ป่วย แหล่งที่รับยาที่สงสัยว่าแพ้ ผลการประเมินระดับความสัมพันธ์ของยาที่เป็นสาเหตุกับอาการไม่พึงประสงค์ฯ (Causality Assessment) ผู้วินิจฉัยอาการ เกสซ์กรผู้ประเมินรายงาน และแหล่งที่รายงาน

การจำแนกระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ฯ ผู้วิจัยใช้นิยามที่กำหนดโดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ฯ ที่รุนแรง หมายถึง อาการที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ 1) เสียชีวิต 2) อันตรายถึงชีวิต 3) ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเพิ่มระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลให้นานขึ้น 4) พิการ 5) เกิดความผิดปกติแต่กำเนิด 6) อาการไม่พึงประสงค์ฯ นั้นรบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แต่หากอาการไม่พึงประสงค์ฯ ที่เกิดขึ้นไม่เข้าหลักเกณฑ์ 6 ข้อข้างต้นนี้ ให้จัดว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ฯ ที่ไม่รุนแรง ส่วนการจำแนกระดับความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ฯ กับยาที่สงสัย ประเมินด้วยเกสซ์กร 2 คน โดยใช้ Naranjo's Algorithm (Naranjo, Shear & Lanctot, 1992) หากผลการประเมินไม่ตรงกันจะให้ผู้เกสซ์กรผู้เชี่ยวชาญและมีประสบการณ์ในงานด้านนี้ เป็นผู้ตัดสิน

การตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัยนี้ ได้มาจากคู่มือแนวทางปฏิบัติงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งผ่านการระดมสมองของผู้เชี่ยวชาญในการปฏิบัติงานด้านประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ฯ จากศูนย์แม่ข่ายงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั่วประเทศ ร่วมกับอาจารย์ที่ปรึกษาจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยทั่วประเทศ แต่ทั้งนี้เพื่อให้สอดคล้องกับบริบทของงานวิจัย จึงได้เชิญผู้ทรงคุณวุฒิ ซึ่งเป็นผู้เชี่ยวชาญด้านงานติดตามและประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำนวน 2 คน จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และเภสัชกรจากกลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลหาดใหญ่ จำนวน 1 คน เพื่อตรวจสอบความถูกต้อง เหมาะสมของเครื่องมือที่ใช้

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. เกสซ์กรรวบรวมข้อมูล จากแบบบันทึกรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โรงพยาบาลหาดใหญ่ ซึ่งเป็นการทำงานในระบบปกติของโรงพยาบาล
2. เกสซ์กรประจำงานวิชาการและเภสัชสนเทศ ตรวจสอบความถูกต้อง ครบถ้วนของแบบบันทึกข้อมูลรายงานฯ ทุกฉบับ แล้วรวบรวมเป็นรายงานอาการไม่พึงประสงค์ฯ ประจำแต่ละเดือนในโปรแกรม Excel
3. เกสซ์กรประจำงานวิชาการและเภสัชสนเทศ รวบรวมรายงานประจำเดือนทุกเดือน ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2557 ถึงเดือนกันยายน 2558 เป็นรายงานประจำปี 2558

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์ระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยใช้ค่าความถี่ ร้อยละ
2. วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ฯ โดยใช้สถิติทดสอบ Chi-Square

จริยธรรมวิจัย

ผ่านการขอจริยธรรมของโรงพยาบาลหาดใหญ่ได้หมายเลขรับรองเลขที่ 75/2559 ลงวันที่ 11 กรกฎาคม 2559

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลทั่วไป

ตาราง 1 จำนวน และร้อยละข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (n=318)	ร้อยละ
เพศ (คน)		
ชาย	134	42.14
หญิง	184	57.86
อายุ (คน)		
0 - 20 ปี	40	12.58
21 - 40 ปี	119	37.42
41 - 60 ปี	100	31.45
61 ปีขึ้นไป	59	18.55
ยาที่เป็นสาเหตุการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ฯ		
กลุ่มยาปฏิชีวนะ	101	31.76
กลุ่มยาด้านไวรัสเอชไอวี	71	22.33
กลุ่มยาด้านการอักเสบที่มีไซส์เตียรอยด์	55	17.29
กลุ่มยากันชัก	15	4.72
กลุ่มยาแก้ปวดโอปิออยด์	12	3.77
กลุ่มสารที่บ่งชี้เพื่อการวินิจฉัย	9	2.83
กลุ่มยาด้านเชื้อรา	6	1.89
กลุ่มยาอื่น ๆ	49	15.41
ประวัติการแพ้		
มีประวัติแพ้ยาหรือสารเคมีหรือสิ่งใดๆ	67	21.07
ไม่มีประวัติแพ้ยาหรือสารเคมีหรือสิ่งใดๆ	251	78.93



จากตาราง 1 ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ฯ ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 57.86 และมีอายุช่วง 21 - 40 ปี ร้อยละ 37.5 ยาที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่เป็นยากลุ่มปฏิชีวนะ ร้อยละ 31.76 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีประวัติแพ้ยาหรือสารเคมีหรือสิ่งใด ๆ ร้อยละ 78.93 โดยพบอัตราการเกิด ADR ของผู้ป่วยนอกเป็น 0.86 ต่อพันใบสั่งยา และผู้ป่วยในเป็น 0.55 ต่อพันวันนอน

2. ระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ตาราง 2 จำนวน และร้อยละของระดับความรุนแรงฯ

ระดับความรุนแรง	จำนวน (n=318)	ร้อยละ
รุนแรง	81	25.50
ไม่รุนแรง	237	74.50

จากตาราง 2 ระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาส่วนใหญ่อยู่ในระดับไม่รุนแรง คือจำนวน 237 หรือคิดเป็นร้อยละ 74.50

3. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ตาราง 3 ความสัมพันธ์ของเพศ ช่วงอายุ กลุ่มยาที่เป็นสาเหตุ ประวัติการแพ้กับระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ปัจจัย	จำนวน ADR ที่รุนแรง(ร้อยละ)	จำนวน ADR ที่ไม่รุนแรง(ร้อยละ)	χ^2	p-value
เพศ				
ชาย	26 (19.40)	108 (80.60)	4.493	0.034
หญิง	55 (29.89)	129 (70.11)		
ช่วงอายุ				
0 - 20 ปี	14 (35.00)	26 (65.00)		
21 - 40 ปี	30 (25.21)	89 (74.79)	4.912	0.178
41 - 60 ปี	19 (19.00)	81 (81.00)		
61 ปีขึ้นไป	18 (30.51)	41 (69.49)		
กลุ่มยา				
กลุ่มยาปฏิชีวนะ	17 (16.83)	84 (83.17)	5.820	0.016
กลุ่มอื่น ๆ	64 (29.49)	153 (70.51)		
ประวัติการแพ้				
มีประวัติแพ้ยาหรือสารเคมีหรือสิ่งใด ๆ	31 (46.27)	36 (53.73)	19.340	< 0.001
ไม่มีประวัติแพ้ยา สารเคมีหรือสิ่งใด ๆ	50 (19.92)	201 (80.08)		



จากตาราง 3 เพศ กลุ่มยาปฏิชีวนะ และประวัติการแพ้ยาหรือสารเคมีหรือสิ่งใด ๆ มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p -value=0.034; 0.016 และ < 0.001 ตามลำดับ) โดยเพศหญิงพบอาการไม่พึงประสงค์ ที่รุนแรงร้อยละ 29.89 ในขณะที่เพศชายพบอาการไม่พึงประสงค์ รุนแรง ร้อยละ 19.40 กลุ่มยาอื่น ๆ เกิดอาการไม่พึงประสงค์ รุนแรง ร้อยละ 29.49 แต่กลุ่มยาปฏิชีวนะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ รุนแรง ร้อยละ 16.83 นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้มาก่อน เกิดอาการไม่พึงประสงค์ มากถึง ร้อยละ 46.27 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติแพ้มาก่อนซึ่งพบอาการไม่พึงประสงค์ รุนแรงเพียง ร้อยละ 19.92

อภิปรายผล

1. ระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีระดับรุนแรงพบร้อยละ 25.50 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Stabile, Ruggiero, Taurasi, Vigano, & Borin (2014) ที่ศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ในประชากรทั่วไปและพบอาการไม่พึงประสงค์ ที่รุนแรงร้อยละ 25.43 เช่นกัน และใกล้เคียงกับรายงานสรุปอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาประจำปี 2557 ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ที่พบอาการไม่พึงประสงค์ ที่รุนแรงร้อยละ 20.76 ทั้งนี้เนื่องจากมีลักษณะของการศึกษาที่คล้ายคลึงกัน ทั้งความหลากหลายของประชากรที่ศึกษาและเป็นการดูภาพรวมของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ในขณะที่เดียวกันการศึกษานี้พบอาการไม่พึงประสงค์ รุนแรงต่างจากการศึกษาของ Agrawal, Pendey, & Gupta (2015) ที่พบเพียงร้อยละ 12.72 เนื่องจากการศึกษาเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์ ที่รุนแรงต่อระบบผิวหนังเท่านั้น และผลการศึกษานี้ต่างจากการศึกษาของ Mudbouch (2014) ที่พบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ ที่รุนแรงจากการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ใหญ่เพียง ร้อยละ 7.28 คาดว่าสาเหตุที่แตกต่างกันเนื่องจากการศึกษาเฉพาะเจาะจงกับกลุ่มยาเพียงบางกลุ่มเท่านั้น

2. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Severity of ADR) จากการศึกษาพบว่า เพศ มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p -value=0.034) โดยพบว่า เพศหญิงพบอาการไม่พึงประสงค์ ที่รุนแรง ร้อยละ 29.89 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Stabile, Ruggiero, Taurasi, Vigano, & Borin (2014) ที่พบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นและเพศหญิงเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมให้มีอาการไม่พึงประสงค์ ที่รุนแรง และจากรายงานสรุปอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาประจำปี 2557 ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพที่พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ ที่รุนแรงจะเกิดในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ซึ่ง Rademaker (2001) ได้มีการศึกษาปัจจัยเรื่องเพศกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบว่า เพศหญิงมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ มากกว่าเพศชาย 1.5 – 1.7 เท่า โดยมีสาเหตุมาจากความแตกต่างของเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic) ซึ่งเพศหญิงจะมีน้ำหนักร่างกายที่ปราศจากไขมัน (Lean Body Mass) น้อยกว่าเพศชาย การกำจัดยาทางตับโดยเอนไซม์ Cytochrome P450 จึงน้อยกว่าเพศชาย และนอกจากนั้น ปัจจัยเรื่องความแตกต่างของเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic) การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน ปัจจัยทางด้านฮอร์โมน และลักษณะการใช้ยาของเพศหญิงก็ยิ่งแตกต่างจากเพศชายอีกด้วย

กลุ่มยา เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p -value=0.016) โดยพบว่ายาในกลุ่มอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยาปฏิชีวนะจะเกิด

อาการไม่พึงประสงค์ ที่รุนแรงกว่ายาในกลุ่มปฏิชีวนะ ยาในกลุ่มอื่น ๆ นอกเหนือจากยาปฏิชีวนะในการศึกษานี้ ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มยากันชัก (Anticonvulsant) ยาด้านไวรัสเอชไอวี (Antiretroviral) ยาด้านการอักเสบที่มีไซสตีรอยด์ (Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs: NSAIDs) ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ ที่พบจากยากันชัก โดยเฉพาะที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีเป็นแบบ Aromatic Anticonvulsant จะพบกลไกการแพ้แบบ Delayed Type โดยยาไปกระตุ้นผ่าน Helper T Cell และสร้าง Immunoglobulin G ซึ่งมักมีอาการแสดงทางผิวหนัง ที่รุนแรง (Severe Cutaneous Adverse Drug Reaction: SCAR) คือ เกิดผื่นแบบ Erythema Multiforme (EM) และมักจะ Involve ไปที่ Mucous Membrane เช่น Stevens Johnson Syndrome (SJS) Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) เป็นต้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Singh, Kumar, Kumar & Kumar (2015) ที่กล่าวว่า Aromatic Anticonvulsant มักทำให้เกิด Severe Cutaneous Adverse Drug Reaction เช่น SJS TEN DRESS เป็นต้น และยังเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับการศึกษาของ Sasidharanpillai, Riyaz, Khader, Rajan, Binitha, & Sureshan (2015) และ Paulmann, & Mockenhaupt (2015) ที่ศึกษาพบว่า ยาที่เป็นสาเหตุหลักอันดับหนึ่งของการเกิด SCAR ได้แก่ Aromatic Anticonvulsant

ส่วนยาในกลุ่ม NSAIDs มักเกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยผ่านกลไกแบบเฉียบพลัน เป็น Type 1 Hypersensitivity Reaction โดยกระตุ้นผ่าน B Cell แล้วสร้าง Immunoglobulin E (Munoz, Picado, Valero, & Bartra, 2016) อาการแสดงที่พบบ่อย เช่น Angioedema Anaphylaxis ซึ่งเป็น ADR ที่จัดอยู่ในระดับรุนแรง ที่สอดคล้องกับการศึกษาของ Pham, Kim, Trinh, & Park (2016) และเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับการศึกษาของ Giarina, Aun, Jares, & Kalil (2016) ที่พบว่า NSAIDs เป็นกลุ่มยาที่มีการใช้มากที่สุดในโลก และยังเป็นหนึ่งในสาเหตุของการเกิดอาการแพ้แบบ Angioedema ซึ่งนำไปสู่อาการที่รุนแรงยิ่งขึ้นคือ Anaphylaxis ได้ และเช่นเดียวกับการศึกษาของ Young, Mi, Hye, Tae, Seong, Hye, et al. (2015) ที่พบว่า NSAIDs เป็นกลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ที่รุนแรง คือ Anaphylaxis ได้มากที่สุด

ในขณะที่ยาปฏิชีวนะมักเกิดอาการไม่พึงประสงค์ แบบ Maculo Papular Rash ดังเช่นการศึกษาของ Nandha, Gupta, & Hashmi (2011) ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิที่เป็นโรงเรียนแพทย์ในทางตอนเหนือของอินเดียที่พบว่า กลุ่มยาที่เป็นสาเหตุสำคัญที่พบบ่อยที่สุดของผื่นแบบ Maculo Papular Rash คือ ยาปฏิชีวนะ แต่จะขัดแย้งกับการศึกษาของ Su & Au (2014) ที่พบว่า กลุ่มยาปฏิชีวนะเป็นสาเหตุของการเกิด SCAR ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษาแบบย้อนหลัง ในโรงพยาบาลขนาดเล็ก ซึ่งมีบริบทของโรคและการใช้ยาที่แตกต่างกัน

ประวัติการแพ้ยา แพ้สารเคมีหรือสิ่งใด ๆ เป็นปัจจัยที่พบว่า มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ($p\text{-value} < 0.001$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Mirone, Preziosi, Mascheri, Micarelli, Farioli, Balossi, et al. (2015) รวมทั้งยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Agrawal, Pendey, & Gupta (2015) ที่ศึกษาเรื่องความรุนแรง ความสามารถในการป้องกันได้ และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ในระบบผิวหนัง ที่พบว่าประวัติการแพ้ในอดีตและการใช้ยาหลาย ๆ ชนิดร่วมกันเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ที่รุนแรงได้ ตลอดจนการศึกษาของ Young, Mi, Hye, Tae, Seong, Hye, et al. (2015) ที่ศึกษาเรื่องปัจจัยทำนายความรุนแรงและผลลัพธ์ที่ร้ายแรงของการเกิด Anaphylaxis ในผู้ใหญ่ชาวเกาหลี แล้วพบว่า ปัจจัยสำคัญคือ ประวัติการแพ้ในอดีต นั่นเอง ทั้งนี้รวมถึงการ



ศึกษาของ Chinvarakorn, Phunsriniramon, & Jaurnak (2015) ที่พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการแพ้ยาต้านไวรัส เอชไอวีคือ ประวัติการแพ้ยาอื่น ๆ มาก่อน

ข้อจำกัดในการศึกษา

1. งานวิจัยไม่ได้ใช้ข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์ฯ ที่เกิดขึ้นทั้งหมด
2. ผู้วิจัยยังไม่ได้ศึกษาปัจจัยอื่น ๆ ที่มีความสำคัญนอกจาก เพศ อายุ กลุ่มยา และประวัติการแพ้ เช่น การทำงานของอวัยวะที่กำจัดยาออกจากร่างกาย (ตับ ไต) ภาวะตั้งครรภ์ ขนาดยา ความถี่ในการใช้ยา การดื่มเหล้า สูบบุหรี่ กรรมพันธุ์ เป็นต้น
3. ในการศึกษาไม่ได้แจกแจงว่า อาการไม่พึงประสงค์ฯ เป็นแบบ Preventable หรือ Non-Preventable ซึ่งการสร้างมาตรการการป้องกันส่วนใหญ่มักจะใช้ได้กับ Preventable ADR ดังนั้นการศึกษาครั้งต่อไปควรมีการวิเคราะห์ในประเด็นนี้ด้วย

การนำผลการวิจัยไปใช้

1. พัฒนาระบบเฝ้าระวัง โดยให้คำแนะนำการใช้ยากันชัก และเฝ้าระวังติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากันชักในผู้ป่วยรายใหม่ทุกราย
2. พัฒนาโปรแกรมการส่งจ่ายยาให้สามารถบันทึกการใช้ยา และถือการใช้จ่ายที่ผู้ป่วยแพ้ทุกรายการที่มีชื่อสามัญทางยาเดียวกันทุกตัว
3. พัฒนาโปรแกรมคอมพิวเตอร์ให้สามารถถือการใช้จ่ายทั้งกลุ่มที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีหลักเดียวกัน เช่น หากผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ยาแบบรุนแรงจากยากันชักตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่มที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมี เป็นวงแหวน (Aromatic Anticonvulsant) จะถือการใช้จ่ายในกลุ่มเดียวกันนี้ เนื่องจากมีข้อมูลการศึกษาว่า สามารถแพ้ข้ามกันได้สูงถึงร้อยละ 80

References

- Agrawal, V., Pandey, S. P., & Gupta, U. (2015) Severity, Preventability and Predisposing Factors Assessment of Adverse Cutaneous Drug Reaction: A Prospective Hospital Based Observational Study. *Indian Journal of Applied Research*, 5(7): 520-522.
- Alhawassi, T. M., Krass, I., Bajorek, B. V., & Pont, L. G. (2014). A Systematic Review of the Prevalence and Risk Factors for Adverse Drug Reactions in the Elderly in the Acute Care Setting. *ClinInterv Aging*, 1(9): 2079-86.
- Allergologia, A., Carlo, C. S., & Dugnano, P. (2015). Detection of Risk Factors for Systemic Adverse Reactions to SCIT with Natural Depot Allergen Extracts: a Retrospective Study. *Eur Ann Allergy ClinImmunol*, 47(6): 211-217.
- Chinvarakorn, J., Phunsriniramon, K., & Jaurnak, N. (2015). Risk Factors of Antiretroviral Allergy. *J Clin. Pharm*, 22(2-3): 115-121.
- Giarina-Bian Chi, P., Aun, M. V., Jares, E. J., & Kalil, J. (2016). Angioedema Associated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 16(4): 323-332.



- Mandavi, Sanjay, D'C., Atul, S., & Pramil, T. (2012). Adverse Drug Reactions & Their Risk Factors among Indian Ambulatory Elderly Patients. *Indian J Med Res*, 136(9): 404-410.
- Mirone, C., Preziosi, D., Mascheri, A., Micarelli, G., Farioli, L., Balossi L. G., et al. (2015). Identification of Risk Factors of Severe Hypersensitivity Reactions in General Anaesthesia. *Clinical and Molecular Allergy*, 13(11): 1-8.
- Mudbouch, N. (2014). Antiretroviral Therapy: The Incidence of the Adverse Drug Reaction (ADR) among HIV infected Adult Patients. *The Southern College Network Journal of Nursing and Public Health*, 1(2): 1-16. (in Thai).
- Munoz, C. R., Picado, C., Valero, A., & Bartra, J. (2016). Mechanisms of Anaphylaxis Beyond IgE. *Investig Allergol ClinImmunol*, 26(2): 73-82.
- Nandha, R., Gupta, A., & Hashmi, A. (2011). Cutaneous Adverse Drug Reactions in a Tertiary Care Teaching Hospital: A North Indian Perspective. *Basic Med Res*, 1(1): 50-53.
- Naranjo, C. A., Shear, N. H., & Lanctot, K. L. (1992). Advance in the Diagnosis of Adverse Drug Reaction. *J. Clin. Pharmacol*, 32(10): 897-904.
- Ngamjarus, C., & Chongsuvivatwong, V. (2014). *N4Studies: Sample Size and Power Calculations for Android*. The Royal Golden Jubilee Ph.D. Program - The Thailand Research Fund & Prince of Songkla University. (in Thai).
- Paulmann, M., & Mockenhaupt, M. (2015). Severe Drug-Induced Skin Reaction: Clinical Features, Diagnosis, Etiology and Therapy. *Journal of the German Society of Dermatology*, 13(7): 625-643.
- Pham, D. L., Kim, J. H., Trim, T. H., & Park, H. S. (2016). What we Know about Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Hypersensitivity. *Korean J. Intern Med*, 31(3): 417-432.
- Sasidharanpillai, S., Riyaz, N., Khader, A., Rajan, K., Binitha, M. P., & Sureshan, D. N. (2015). Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: A Clinicoepidemiological Study. *Indian J. Dermatol*, 60(1): 102.
- Singh, P. K., Kumar, M. K., Kumar, D., & Kumar, P. (2015). Morphological Pattern of Cutaneous Adverse Drug Reactions Due to Antiepileptic Drug in Eastern India. *J. Clin Diagn. Res*, 9(1): WC01-03.
- Smyth, R. M. D., Gargon, E., Kirkham, J., Cresswell, L., Golder, S., Smyth, R., & Williamson, P. (2012). Adverse Drug Reactions in Children-a Systematic Review. *PLOS ONE*, 7(3): e24061.
- Stabile, S., Ruggiero, F., Taurasi, F., Vigano, M., & Borin, F. (2014). Incidence and Risk Factors of Adverse Drug Reactions in the General Population Observed Through an Active Pharmacovigilance Project. *Eur J Hosp Pharm*, 21(1): A203-A204.



- Su, P. & Au, C. W. (2014). Severe Cutaneous Adverse Reactions in a Local Hospital Setting: a 5 Year Retrospective Study. *Int. J Dermatol*, 53(1): 1339-1345.
- Thiesen, S., Conroy, E. J., Bellis, J. R., Bracken, L. E., Mannix, H. L., Bird, K. A., et al. (2013). Incidence, Characteristics and Risk Factors of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Children - a Prospective Observational Cohort Study of 6,601 Admissions. *BMC Medicine*, 11(237): 1-10.
- Wayne, W., D. (1995). *Biostatistics: A Foundation of Analysis in the Health Sciences* (6thed.). John Wiley & Sons, Inc., 180.
- Wongpuwaruck, P. (2009). *Definition Type and Mechanism of Adverse Drug Reaction*. In: Ningsanon, T. & Yothapitak, J. Editors. *Trongpraden: Adverse Drug Reaction*. 6thed. Bangkok: The Association of Hospital Pharmacy. (in Thai).
- Young, M. Y., Mi, K. K., Hye, R. K., Tae, B. K., Seong, W. S., Hye, K., et al. (2015). Prediction of the Severity and Serious Outcomes of Anaphylaxis in hKorean Adults: A Multicenter Retrospective Case study. *J. Allergy Asthma Immunol Res*, 7(1): 22-29.