

การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากดภูมิปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (ดีมาร์ด) โดยผู้ป่วยรายงานโดยตรง

พิชญานิน องศ์ตระกูลอารี¹, นฤมล เจริญศิริพรกุล^{*}, อุษณีย์ เอื้อจริยกุล², อรรชนี มหรรณานุเคราะห์³

¹สาขาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, ²แผนกเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น,

³คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Adverse Drug Reactions Monitoring to Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) by Patient Self Reports

Pichayanin Ongtrakoolaree¹, Narumol Jarernsripornkul^{1*}, Ausanee Uajariyakul², Ajanee Mahakkanukrauh³

¹Division of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, ²Department of Pharmacy, Srinagarind Hospital, Khon Kean University, Thailand, ³Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand

หลักการและวัตถุประสงค์: ในหลายประเทศได้นำระบบการรายงานโดยผู้ป่วย (patient self-reporting) มาใช้เป็นส่วนหนึ่งของระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา (pharmacovigilance) เนื่องจากระบบดังกล่าวอาจช่วยให้มีอัตราการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reactions: ADRs) เพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับ การรายงานของบุคลากรทางการแพทย์ โดยยากดภูมิ Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) เป็นยาที่ใช้ระยะเวลานาน รวมทั้งเป็นยาที่ก่อให้เกิด ADRs ได้บ่อยและรุนแรง การศึกษาในครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาอัตราการรายงาน ADRs ของยากดภูมิ DMARDs โดยผู้ป่วย ปัจจัยที่มีผลต่อการรายงาน ADRs และความถูกต้องในการรายงาน ADRs ของผู้ป่วย

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง โดยการแจกแบบสอบถามที่คลินิกโรคภูมิแพ้และข้อ โรงพยาบาลศรีนครินทร์และทางไปรษณีย์ เพื่อเก็บข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากยากดภูมิ DMARDs ได้แก่ methotrexate, sulfasalazine, chloroquine, hydroxychloroquine, leflunomide และ azathioprine ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2554 ถึง 31 พฤษภาคม 2555 ในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค rheumatoid arthritis (RA) หรือ โรค Systemic Lupus Erythematosus (SLE) ที่ได้รับยาในกลุ่ม DMARDs

Background: Several countries accept patient self reporting as a part of pharmacovigilance systems because this system can increase reporting rate of adverse drug reactions (ADRs) compared to health professionals. Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) were used in chronic disease for long-term treatment. These drugs may cause severe ADRs at high frequency. Thus this study was aimed to determine the rate of ADRs reporting of DMARDs reported directly by patients, including factors related to reporting of DMARDs and to evaluate the accuracy of reported symptoms.

Method: The retrospective descriptive study was obtained ADR experiences from rheumatoid arthritis (RA) or Systemic Lupus Erythematosus (SLE) outpatients taking DMARDs including methotrexate, sulfasalazine, chloroquine, hydroxychloroquine, leflunomide, azathioprine at Srinagarind Hospital. Questionnaires were distributed to outpatients by researchers at Allergy Immunology Rheumatology clinic, Srinagarind Hospital and by mailing during 1 December 2011 to 2012, 31 May.

Results: The response rate was found in 71.4% (612/857) of total patients. Questionnaires of 77.5% were reported at least one symptom. The most often reported ADRs from azathioprine, chloroquine, hydroxychloroquine, methotrexate

*Corresponding Author: Pichayanin Ongtrakoolaree, Division of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University E-mail: narumolkku.ac.th

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยตอบกลับแบบสอบถามครบถ้วนจำนวน 612 ราย (ร้อยละ 71.4) จากผู้ป่วยทั้งหมด 857 ราย พบว่าแบบสอบถาม ร้อยละ 77.5 (603/778) มีการรายงานอาการผิดปกติจากยากกลุ่ม DMARDs อย่างน้อย 1 อาการ ผู้ป่วยที่ได้รับยา azathioprine, chloroquine, hydroxychloroquine, methotrexate และ sulfasalazine รายงานอาการตามัวมากที่สุด (ร้อยละ 40.0, 50.8, 48.1, 34.6 และ 29.8 ตามลำดับ) ส่วนผู้ใช้ยา leflunomide รายงานอาการผมร่วงมากที่สุด (ร้อยละ 31.3) ปัจจัยที่มีผลให้ผู้ป่วยรายงานอาการผิดปกติอย่างน้อย 1 อาการ คือ ผู้ป่วยที่มีอายุน้อย ($p < 0.001$) ผู้ป่วยที่มีการศึกษาสูง ($p = 0.033$) และผู้ป่วยที่ได้รับยาพร้อมจำนวนมาก ($p = 0.001$) สำหรับอาการที่ผู้ป่วยรายงานส่วนใหญ่อยู่ในระดับอาจจะใช่ (possible) ร้อยละ 83.1 และอาการที่ผู้ป่วยรายงานว่าเป็น ADRs จากยากกลุ่ม DMARDs จริง ร้อยละ 84.9

สรุป: ยากกลุ่ม DMARDs มีอัตราการรายงาน ADRs จากผู้ป่วยค่อนข้างสูง และส่วนใหญ่เป็น ADRs ดังนั้นการรายงาน ADRs โดยผู้ป่วย ควรมีบทบาทช่วยในการติดตาม ADRs ที่ต้องรับประทานต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานในโรคเรื้อรัง

คำสำคัญ: อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค การรายงานโดยผู้ป่วย รายงานตรง

and sulfasalazine was blurred vision (40.0%, 50.8%, 48.1%, 34.6% and 29.8%, respectively) while alopecia was the most often reported ADRs related to leflunomide (31.3%). In addition, factors which influenced patients to report at least one symptom were younger age ($p < 0.001$), higher education ($p = 0.033$) and more number of concomitant drugs ($p = 0.001$). The majority of symptoms were classified as being possible (83.1% of all symptoms reported) and patient accuracy of reported symptoms as true ADRs were found in 84.9%.

Conclusion: The ADRs reporting rate of DMARDs from patients was detected at high frequency and most of them are known ADRs. Therefore, patient self-reporting ADRs may be the role of monitoring ADRs in patients with chronic disease using the long-term drugs.

Keywords: adverse drug reaction (ADRs), disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), patient self-reporting

บทนำ

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions: ADRs) เป็นปัญหาสำคัญของการใช้ยาโดยมีผลทำให้ผู้ป่วยเกิดความผิดปกติของระบบต่าง ๆ ในร่างกาย จนอาจเกิดอันตรายถึงชีวิต และทำให้เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล¹ หลังจากออกสู่ท้องตลาด การติดตาม ADRs อย่างใกล้ชิดมีความจำเป็นยิ่ง โดยระบบ spontaneous reporting system (SRS)² มีบทบาทสำคัญในการติดตามการเกิด ADRs แต่ระบบนี้ข้อจำกัดคือ การรายงาน ADRs ที่ต่ำกว่าความเป็นจริง วิธีการหนึ่งที่จะเพิ่มการรายงาน ADRs ได้ คือ การติดตาม ADRs โดยผู้ป่วยเป็นผู้รายงานโดยตรง (patient self-reporting)³ ซึ่งในหลายประเทศ เช่น อังกฤษ สหรัฐอเมริกา แคนาดา ออสเตรเลีย ฯลฯ นำระบบนี้มาใช้เป็นส่วนหนึ่งของระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา⁴ (pharmacovigilance systems) โดยวิธีการนี้ผู้ป่วยจะมีแนวโน้มในการรายงาน ADRs ที่สงสัยมากกว่า มีการรายงาน ADRs ใหม่ ๆ และมีการรายงาน ADRs ที่เกิดขึ้นเร็วกว่าบุคลากรทางการแพทย์เป็นผู้รายงาน แต่อย่างไรก็ตาม

ADRs ที่รายงานโดยผู้ป่วยมีประเด็นในด้านความถูกต้องของการรายงาน จะส่งผลทำให้คุณภาพในการรายงานของผู้ป่วยต่ำกว่าการรายงานจากบุคลากรทางการแพทย์ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Jarernsripornkul และคณะ⁶ ได้ให้เภสัชกรมีส่วนช่วยในการประเมิน ADRs ที่ผู้ป่วยรายงาน เพื่อให้มีความถูกต้องของข้อมูลที่ได้รับ ในปัจจุบันมีผู้ป่วยโรคเรื้อรังเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ โดยโรคเอสแอลอี (Systemic Lupus Erythematosus: SLE) และข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis: RA) เป็นโรคเรื้อรังที่ต้องให้การดูแลรักษาอย่างต่อเนื่อง เพื่อควบคุมอาการของโรคไม่ให้ลุกลามจนเกิดภาวะแทรกซ้อนหรือเป็นอันตรายรุนแรงได้ สำหรับแนวทางในการรักษาและควบคุมโรค เช่น การใช้ยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease modifying antirheumatic drugs: DMARDs) ยาดังกล่าวดังกล่าวได้ถูกใช้มานาน โดยมีข้อจำกัดในเรื่องประสิทธิภาพในการรักษาที่อาจจะไม่เพียงพอเมื่อใช้ไปนาน ๆ และความเป็นพิษของยา⁷ ADRs เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดการรักษา ส่งผลให้อาการโรคกำเริบ และมีความรุนแรงมากขึ้น จากการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับระยะเวลา

เวลาที่ผู้ป่วย RA สามารถใช้ยาต่อไปได้นานโดยที่ไม่ต้องหยุดยาก่อนเนื่องจากเกิด ADRs พบว่าสาเหตุที่ทำให้หยุดใช้ยากลุ่มดังกล่าวเช่น อาการปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน แผลในปาก ร้อยละ 11.8 ผื่นผื่นหนัง อาการคันที่ผื่นหนัง ร้อยละ 10.8 เป็นต้น โดยยา methotrexate เป็นยากลุ่ม DMARDs ที่ใช้ต่อเนื่องยาวนานที่สุด คือ น้อยกว่า ร้อยละ 45 ของผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาหลังจากผ่านไป 96 เดือน ยาในกลุ่ม DMARDs ต้องใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลาานาน^๑ ดังนั้นการมี patient self-report อาจจะช่วยผู้ป่วยรวมทั้งบุคลากรทางการแพทย์ในการติดตาม แก้ไข และป้องกัน ADRs ในยาที่จำเป็นต้องใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน เนื่องจากได้มีการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับการใช้ patient self-report มีส่วนช่วยในการติดตาม ADRs ได้เร็วขึ้น มีการรายงาน ADRs มากขึ้น และค้นพบ ADRs ที่ไม่เคยเกิดขึ้นมาก่อน ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาอัตราการรายงาน ADRs ของยากลุ่ม DMARDs โดยผู้ป่วยเป็นผู้รายงานโดยตรง ปัจจัยที่มีผลต่อการรายงาน และความถูกต้องในการรายงาน ADRs ของผู้ป่วย เพื่อช่วยติดตามการเกิด ADRs ของยากลุ่ม DMARDs

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยนอกที่ได้รับที่ผ่านการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือ โรคเอสแอลอี และได้รับยาในกลุ่ม DMARDs 1 หรือ 2 ชนิด คือ methotrexate sulfasalazine chloroquine hydroxychloroquine leflunomide และ azathioprine จำนวนขนาดตัวอย่างผู้ป่วยได้ 600 ราย โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา คือ แบบสอบถามการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เป็นแบบสอบถามที่ใช้ง่าย และสะดวกแก่ผู้ป่วยเนื่องจากมีตัวเลือกตอบ (check list) มีการแบ่ง ADRs อย่างเป็นระบบ (systemic symptom list) ซึ่งใช้ได้กับการเกิด ADRs ทุกระบบและทุกกลุ่มยาโดยประยุกต์มาจาก Jaremsiripomkul และคณะ^๓ โดยแบบสอบถามประกอบด้วย 3 ส่วน คือ 1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 2) ข้อมูล ADRs แบ่งตาม body system 3) เหตุผลที่มีการหยุดใช้ยาซึ่งจะมีเกณฑ์ในการประเมิน ADRs ตามความเป็นไปได้ในการเกิด ADRs (causality assessment for classification of reported symptom to ADRs) โดยมีวิธีการดำเนินการศึกษาดังนี้ 1) ทดสอบคุณสมบัติของเครื่องมือในด้านความตรงของเนื้อหา (content validity) พิจารณาโดยผู้เชี่ยวชาญ 4 ท่าน หลังจากนั้นนำมาปรับปรุงแก้ไขแบบสอบถามให้เหมาะสม 2) นำแบบสอบถามมาทำ pre-test ในผู้ป่วย 20 ราย แก้ไข

ปรับปรุงแบบสอบถาม ก่อนใช้จริง 3) การเก็บข้อมูล แจกแบบสอบถามที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2554 ถึง 31 พฤษภาคม 2555 และด้วยการส่งแบบสอบถามทางไปรษณีย์ถึงผู้ป่วย ในระหว่างวันที่ 1 มีนาคม ถึง 31 พฤษภาคม 2555 4) หลังจากที่ได้รับการตอบกลับของแบบสอบถาม จะมีการทบทวน OPD card ซึ่งเภสัชกรจะเก็บข้อมูลบางส่วนที่ไม่สมบูรณ์ในแบบสอบถาม ซึ่งการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS for window version 17.0 ที่ภาควิชาสถิติ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น สถิติที่ใช้ในการศึกษานี้คือ สถิติเชิงพรรณนา รายงานผลเป็นร้อยละหรือค่าเฉลี่ย สถิติ chi-square เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรเชิงกลุ่ม รายงานผลเป็นค่า chi-square และ p-value

ผลการศึกษา

จากการศึกษาได้แจกแบบสอบถามทั้งหมด 1,084 ฉบับ ในผู้ป่วย 857 ราย ซึ่งแบ่งออกเป็นแบบสอบถามที่แจกโดยผู้วิจัย 625 ฉบับ ในผู้ป่วย 495 ราย และแจกทางไปรษณีย์ 459 ฉบับ ในผู้ป่วย 362 ราย ทำการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยนอกคลินิกโรคภูมิแพ้และข้อ ในระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2554 - 31 พฤษภาคม 2555 พบว่ามีผู้ป่วยตอบกลับแบบสอบถาม 790 ฉบับ (ร้อยละ 72.9) ในผู้ป่วย 621 ราย (ร้อยละ 72.5) และมีผู้ตอบแบบสอบถามครบถ้วนจำนวน 778 ฉบับ (ร้อยละ 98.5) ในผู้ป่วย 612 ราย (ร้อยละ 98.6) แบ่งเป็นจากการเก็บแบบสอบถามที่คลินิก 598 ฉบับ (ร้อยละ 76.9) ในผู้ป่วย 473 ราย (ร้อยละ 77.3) และจากไปรษณีย์ 180 ฉบับ (ร้อยละ 23.1) ในผู้ป่วย 139 ราย (ร้อยละ 22.7) โดยเป็นผู้ป่วย RA 374 ราย (ร้อยละ 61.1) และผู้ป่วย SLE 238 ราย (ร้อยละ 38.9) ซึ่งผู้ป่วย 166 ราย (ร้อยละ 27.1) ได้รับแบบสอบถาม 2 ฉบับต่อหนึ่งราย โดยแบบสอบถามที่ตอบกลับมาครบถ้วน 778 ฉบับ เป็นแบบสอบถามจากยา azathioprine 59 ฉบับ (ร้อยละ 7.6) chloroquine 193 ฉบับ (ร้อยละ 24.8), leflunomide 48 ฉบับ (ร้อยละ 6.2), hydroxychloroquine 79 ฉบับ (ร้อยละ 10.2), methotrexate 295 ฉบับ (ร้อยละ 37.9), sulfasalazine 104 ฉบับ (ร้อยละ 13.4) (ตารางที่ 1)

ผู้ป่วย 612 ราย เป็นเพศหญิง 523 ราย (ร้อยละ 85.5) และชาย 89 ราย (ร้อยละ 14.5) อายุเฉลี่ย 47.1±15.4 ปี ส่วนใหญ่จบการศึกษาระดับประถมศึกษา 226 ราย (ร้อยละ 36.9) ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม DMARDs 1 ชนิด 446 ราย (ร้อยละ 72.9) ผู้ป่วยไม่มีโรคร่วม 306 ราย (ร้อยละ 50.0) ผู้ป่วยได้รับยาอื่นร่วมกับยากลุ่ม DMARDs มากกว่าหรือเท่ากับ 5 ชนิดขึ้นไป 272 ราย (ร้อยละ 44.4) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ศึกษา

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนแบบสอบถาม (ร้อยละ)						Total n=778	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
	AZA n=59	CQ n=193	HQC n=79	ARAVA n=48	MTX n=295	SSZ n=104		
เพศ								
ชาย	6 (10.2)	18 (9.3)	6 (7.6)	9 (18.8)	50 (16.9)	20 (19.2)	109 (14.0)	89 (14.5)
หญิง	53 (89.8)	175 (90.7)	73 (92.4)	39 (81.3)	245 (83.1)	84 (80.8)	669 (86.0)	523 (85.5)
อายุ (ปี)								
15-40	31 (52.5)	116 (60.1)	38 (48.1)	5 (10.4)	41 (13.9)	14 (13.5)	245 (31.5)	215 (35.1)
41-60	24 (40.7)	65 (33.7)	36 (45.6)	28 (58.3)	151 (51.2)	53 (51.0)	357 (45.9)	266 (43.5)
> 60	4 (6.8)	12 (6.2)	5 (6.3)	15 (31.3)	103 (34.9)	37 (35.6)	176 (22.6)	131 (21.4)
การศึกษา								
ประถม	15 (25.4)	54 (28.0)	22 (27.8)	16 (33.3)	131 (44.4)	57 (54.8)	295 (37.9)	226 (36.9)
มัธยม	16 (27.1)	53 (27.5)	16 (20.3)	5 (10.4)	57 (19.3)	11 (10.6)	158 (20.3)	127 (20.8)
อนุปริญญา	8 (13.6)	24 (12.4)	11 (13.9)	2 (4.2)	26 (8.8)	11 (10.6)	82 (10.5)	66 (10.8)
ปริญญาตรี	19 (32.2)	59 (30.6)	24 (30.4)	17 (35.4)	64 (21.7)	19 (18.3)	202 (26.0)	163 (26.6)
ปริญญาโท-เอก	1 (1.7)	3 (1.6)	6 (7.6)	8 (16.7)	17 (5.8)	6 (5.8)	41 (5.3)	30 (4.9)
โรคร่วม								
ไม่มี	24 (40.7)	93 (48.2)	41 (51.9)	21 (43.8)	159 (53.9)	62 (59.6)	400 (51.4)	306 (50.0)
มี 1-2 โรค	32 (54.2)	96 (49.7)	37 (46.8)	23 (47.9)	125 (42.4)	37 (35.6)	350 (45.0)	284 (46.4)
มี > 3 โรค	3 (5.1)	4 (2.1)	1 (1.3)	4 (8.3)	11 (3.7)	5 (4.8)	28 (3.6)	22 (3.6)
จำนวนยาที่ได้รับรวม								
1-2 รายการ	7 (11.9)	44 (22.9)	15 (19.0)	2 (4.2)	27 (9.2)	14 (13.6)	109 (14.1)	100 (16.3)
3-4 รายการ	21 (35.6)	75 (39.1)	36 (45.6)	5 (10.4)	112 (38.1)	29 (28.2)	278 (35.9)	237 (38.7)
> 5 รายการ	31 (52.5)	73 (38.0)	28 (35.4)	41 (85.4)	155 (52.7)	60 (58.3)	388 (50.1)	272 (44.4)

Note: AZA = azathioprine, CQ = chloroquine, HCQ = hydroxychloroquine, LEF = leflunomide, MTX = methotrexate, SSZ = sulfasalazine

ข้อมูลการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ผู้ป่วย 612 ราย ที่ได้รับแบบสอบถาม 778 ฉบับ มีแบบสอบถาม 175 ฉบับ (ร้อยละ 22.5) ที่ไม่มีรายงานอาการผิดปกติใด ๆ จากการยากลุ่ม DMARDs และมีแบบสอบถาม 603 ฉบับ (ร้อยละ 77.5) รายงานอาการ

ผิดปกติจากยากลุ่ม DMARDs อย่างน้อย 1 อาการ ซึ่งผู้ป่วย รายงานอาการผิดปกติทั้งสิ้น 5,246 อาการ จากตารางที่ 2 พบว่า ผู้ป่วยรายงานอาการผิดปกติ 1-5 อาการ (ร้อยละ 45.1) รองลงมา คือ มากกว่า 10 อาการ (ร้อยละ 30.0) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แบบสอบถามที่รายงานที่ถูกรายงานอาการผิดปกติ แบ่งกลุ่มตามจำนวนอาการผิดปกติที่รายงาน

ชื่อยา/จำนวนอาการที่รายงาน	จำนวนแบบสอบถาม (ร้อยละ)		
	1 ถึง 5	6 ถึง 10	มากกว่า 10
Azathioprine	18 (42.9)	4 (9.5)	20 (47.6)
Chloroquine	60 (37.3)	46 (28.6)	55 (34.2)
Hydroxychloroquine	29 (43.3)	18 (26.9)	20 (29.9)
Leflunomide	22 (55.0)	12 (30.0)	6 (15.0)
Methotrexate	112 (50.2)	51 (22.4)	60 (26.9)
Sulfasalazine	31 (44.3)	19 (27.1)	20 (28.6)
รวม	272 (45.1)	150 (24.9)	181 (30.0)

จากตารางที่ 3 อาการผิดปกติที่ผู้ป่วยรายงานมากที่สุด 3 อันดับแรกในยาแต่ละชนิดมีดังนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับยา azathioprine รายงานอาการตามัวมากที่สุด (ร้อยละ 40.0) รองลงมาคือ อาการผมร่วง (ร้อยละ 30.5) และอาการหงุดหงิด โมโหง่าย (ร้อยละ 28.8) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้รับยา chloroquine รายงานอาการตามัวมากที่สุด (ร้อยละ 50.8) รองลงมา คือ อาการผมร่วง (ร้อยละ 36.3) และอาการปวดข้อหรือกระดูก (ร้อยละ 25.9) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้รับยา hydroxychloroquine รายงานอาการตามัวมากที่สุด (ร้อยละ 48.1) รองลงมา คือ อาการผมร่วง (ร้อยละ 36.7) และอาการปากแห้ง

(ร้อยละ 30.4) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้รับยา leflunomide รายงานอาการผมร่วงมากที่สุด (ร้อยละ 31.3) รองลงมาคือ อาการตามัว (ร้อยละ 27.1) เท่ากับอาการความจำเสื่อม (ร้อยละ 20.8) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้รับยา methotrexate รายงานอาการตามัวมากที่สุด (ร้อยละ 34.6) รองลงมาคือ อาการปวดข้อหรือกระดูก (ร้อยละ 24.4) และอาการผมร่วง (ร้อยละ 22.7) ตามลำดับ และผู้ป่วยที่ได้รับยา Sulfasalazine รายงานอาการตามัวมากที่สุด (ร้อยละ 29.8) รองลงมา คือ อาการปวดข้อหรือกระดูก และอาการนอนไม่หลับ (ร้อยละ 17.3) ตามลำดับ

ตารางที่ 3 อาการผิดปกติที่ผู้ป่วยรายงานมากที่สุด 5 อันดับแรก

Azathioprine		Chloroquine		Hydroxychloroquine	
อาการผิดปกติที่ผู้ป่วย รายงาน	จำนวน (ร้อยละ) n=59	อาการผิดปกติที่ผู้ป่วย รายงาน	จำนวน (ร้อยละ) n=193	อาการผิดปกติที่ผู้ป่วย รายงาน	จำนวน (ร้อยละ) n=79
ตามัว ^a	23 (40.0)	ตามัว ^a	98 (50.8)	ตามัว ^a	38 (48.1)
ผมร่วง ^a	18 (30.5)	ผมร่วง ^a	70 (36.3)	ผมร่วง ^a	29 (36.7)
หงุดหงิด โมโหง่าย ^a	17 (28.8)	ปวดข้อหรือกระดูก ^a	50 (25.9)	ปากแห้ง ^a	24 (30.4)
หลงลืม	14 (23.7)	หงุดหงิด โมโหง่าย ^a	47 (24.4)	ผิวไหม้ง่ายขึ้น ^a	20 (25.3)
ปวดหัว ^a	14 (23.7)	เคืองตา ^a	42 (21.8)	เคืองตา ^a	20 (25.3)
Leflunomide		Methotrexate		Sulfasalazine	
อาการผิดปกติที่ผู้ป่วย รายงาน	จำนวน (ร้อยละ) n=48	อาการผิดปกติที่ผู้ป่วย รายงาน	จำนวน (ร้อยละ) n=295	อาการผิดปกติที่ผู้ป่วย รายงาน	จำนวน (ร้อยละ) n=104
ผมร่วง ^a	15 (31.3)	ตามัว ^a	102 (34.6)	ตามัว ^a	31 (29.8)
ตามัว ^a	13 (27.1)	ปวดข้อหรือกระดูก ^a	72 (24.4)	ปวดข้อหรือกระดูก ^a	18 (17.3)
ความจำเสื่อม	10 (20.8)	ผมร่วง ^a	67 (22.7)	นอนไม่หลับ ^a	18 (17.3)
หงุดหงิด โมโหง่าย	8 (16.7)	หลงลืม ^a	66 (22.4)	ผมร่วง ^a	18 (17.3)
เคืองตา ^a	8 (16.7)	ปากแห้ง ^a	58 (19.7)	ท้องอืด ^a	14 (13.5)

^a= known ADRs reviewed from previous reports

เมื่อเกิดอาการผื่นปฏิกิริยาจากการใช้ยากลุ่ม DMARDs พบว่าแบบสอบถามจำนวน 457 ฉบับ (ร้อยละ 58.7) ไม่กังวลใจเกี่ยวกับอาการผื่นปฏิกิริยาจากกลุ่ม DMARDs และแบบสอบถามจำนวน 223 ฉบับ (ร้อยละ 28.7) กังวลใจเกี่ยวกับอาการผื่นปฏิกิริยาจากยากลุ่ม DMARDs ผู้ป่วยที่ได้รับยา chloroquine 10 ราย (ร้อยละ 5.2) ยา hydroxychloroquine 8 ราย (ร้อยละ 10.0) และยา leflunomide 4 ราย (ร้อยละ 8.3) กังวลใจกับการมองเห็นมากที่สุด สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา azathioprine 2 ราย (ร้อยละ 3.4) ยา methotrexate 10 ราย (ร้อยละ 3.4) และยา sulfasalazine 6 ราย (ร้อยละ 5.8) กังวลใจเกี่ยวกับอาการปวดข้อมากที่สุด

เมื่อมีอาการผื่นปฏิกิริยาจากการใช้ยากลุ่ม DMARDs พบว่ามีแบบสอบถามจำนวน 223 ฉบับ (ร้อยละ 28.7) กังวลใจกับอาการผื่นปฏิกิริยาจากยากลุ่ม DMARDs ซึ่งอาการกังวลใจของผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระดับปานกลาง 114 แบบสอบถาม (ร้อยละ 54.0) รองลงมาเป็นระดับรุนแรง 34 ฉบับ (ร้อยละ 16.1) ระดับน้อย 24 ฉบับ (ร้อยละ 11.4) ระดับรุนแรงมาก 15 ฉบับ (ร้อยละ 7.1) และระดับน้อยที่สุด 11 ฉบับ (ร้อยละ 5.2) ตามลำดับ

เมื่อผู้ป่วยเกิดอาการผื่นปฏิกิริยาจากการใช้ยา พบว่าผู้ป่วยรายงานอาการผื่นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นให้แพทย์ทราบทุกอาการ

229 ฉบับ (ร้อยละ 38.0) ผู้ป่วยที่ไม่ได้แจ้งอาการผื่นปฏิกิริยาให้แพทย์ทราบ 139 ฉบับ (ร้อยละ 23.1) และผู้ป่วยรายงานอาการผื่นปฏิกิริยาให้แพทย์ทราบเพียงบางอาการ 112 ฉบับ (ร้อยละ 18.6) และผู้ป่วยมีการหยุดยาเนื่องจากเกิด ADRs 7 ราย

ปัจจัยที่มีผลต่อการรายงานอาการผื่นปฏิกิริยา

ปัจจัยที่มีผลต่อการรายงานของผู้ป่วยหรือไม่ได้รายงานอย่างน้อย 1 อาการ จากตารางที่ 4 แสดงว่าอายุมีผลต่อการรายงาน ADRs ของผู้ป่วยอย่างน้อย 1 อาการ โดยใช้ chi-square test ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่ามีแนวโน้มในการรายงาน อาการผื่นปฏิกิริยาอย่างน้อย 1 อาการมากกว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2 = 16.383, p < 0.01$) ผู้ป่วยที่มีการศึกษาสูงกว่ามีแนวโน้มในการรายงานอาการผื่นปฏิกิริยา มากกว่าผู้ป่วยที่มีการศึกษาต่ำกว่า ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2 = 10.502, p=0.033$) และ ผู้ป่วยที่ได้รับยาาร่วมมากกว่ามีแนวโน้มในการรายงานอาการผื่นปฏิกิริยา มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาาร่วมน้อย ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2 = 13.930, p < 0.01$)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อการรายงานอาการผื่นปฏิกิริยาของผู้ป่วยอย่างน้อย 1 อาการ

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนผู้ป่วย		p-value ^a
	ไม่รายงาน	รายงานอาการ อย่างน้อย 1 อาการ	
อายุ (ปี)			< 0.001
15-40	29 (13.5)	186 (86.5)	
41-60	51 (19.2)	215 (80.8)	
> 60	41 (31.3)	90 (68.7)	
การศึกษา			0.033
ประถม	59 (26.1)	167 (73.9)	
มัธยม	20 (15.7)	107 (84.3)	
อนุปริญญา	14 (21.2)	52 (78.8)	
ปริญญาตรี	24 (14.7)	139 (85.3)	
ปริญญาโท-เอก	4 (13.3)	26 (86.7)	
จำนวนยาที่ได้รับรวม			0.001
มี 1-2 รายการ	32 (32.0)	68 (68.0)	
มี 3-4 รายการ	47 (19.8)	190 (80.2)	
มี > 5 รายการ	40 (14.7)	232 (85.3)	

^a Pearson Chi-square test

* Significant (p<0.05), Chi-square test

ข้อมูลความถูกต้องของการประเมินอาการผิดปกติจากการรายงานโดยผู้ป่วย

ผลการประเมินอาการผิดปกติ จำนวน 5,876 อาการ พบว่าอาการผิดปกติ 34 อาการ (ร้อยละ 0.7) เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม DMARDs ในระดับน่าจะใช่ (probable) อาการผิดปกติ 4,359 อาการ (ร้อยละ 83.1)

เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม DMARDs ในระดับอาจจะใช่ (possible) อาการผิดปกติ 678 อาการ (ร้อยละ 12.9) เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม DMARDs ในระดับไม่น่าใช่ (unlikely) อาการผิดปกติ 175 อาการ (ร้อยละ 3.3) เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม DMARDs ที่ไม่สามารถระบุระดับได้ (unattributable) (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 ผลการประเมินอาการผิดปกติจากยาตามเกณฑ์การประเมินของ Jarernsiripornkul และคณะ

จำนวนอาการผิดปกติ	ผลการประเมิน				รวม
	probable	possible	unlikely	unattributable	
Azathioprine	0	417 (84.4)	68 (13.7)	13 (1.9)	498 (100)
Chloroquine	3 (0.2)	1,299 (83.3)	221 (14.2)	37 (2.3)	1,560 (100)
Hydroxychloroquine	2 (0.4)	474 (83.7)	72 (12.7)	18 (3.2)	566 (100)
Leflunomide	1 (0.4)	193 (77.5)	44 (17.7)	11 (4.4)	249 (100)
Methotrexate	23 (1.3)	1,506 (84.7)	179 (10.1)	69 (3.9)	1,777 (100)
Sulfasalazine	5 (0.8)	470 (78.8)	94 (15.8)	27 (4.5)	596 (100)
รวม	34 (0.7)	4,359 (83.1)	678 (12.9)	175 (3.3)	5,246 (100)

จากตารางที่ 6 พบว่าผลการประเมินตามเกณฑ์การรายงานอาการผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับ ADRs จากยากลุ่ม DMARDs จริง หรือผู้ป่วยรายงานได้ถูกต้อง (probable/possible) 4,456 อาการ (ร้อยละ 84.9) ส่วนอาการผิดปกติ

มีสาเหตุอื่น ๆ ที่ไม่ใช่จากยากลุ่ม DMARDs เช่น จากโรคหรือยาร่วมอื่น ๆ ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับยาที่ศึกษา (unlikely/unattributable) 853 อาการ (ร้อยละ 15.1)

ตารางที่ 6 ผลการประเมินความถูกต้องของการรายงานอาการผิดปกติจากยากลุ่ม DMARDs ของผู้ป่วย

	อาการผิดปกติเป็น ADRs ^a จาก DMARDs จริง (ร้อยละ)	อาการผิดปกติมีสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ ADRs ^b จาก DMARDs (ร้อยละ)	รวม
Azathioprine	417 (83.7)	81 (16.3)	498 (100)
Chloroquine	1302 (82.9)	258 (17.1)	1560 (100)
Hydroxychloroquine	476 (84.1)	90 (15.9)	566 (100)
Leflunomide	194 (77.9)	55 (22.1)	249 (100)
Methotrexate	1529 (86.0)	248 (14.0)	1777 (100)
Sulfasalazine	475 (79.7)	121 (20.3)	596 (100)
รวม	4456 (84.9)	853 (15.1)	5246 (100)

^a probable and possible, ^b unlikely and unattributable

วิจารณ์

การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม DMARDs ได้แก่ methotrexate, sulfasalazine, chloroquine, hydroxychloroquine, leflunomide, azathioprine ในผู้ป่วยโรงพยาบาลศรีนครินทร์ พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 77.5) รายงานอาการผิดปกติอย่างน้อย 1 อาการ และผู้ป่วยส่วนใหญ่รายงานอาการผิดปกติ 1-5 อาการ (ร้อยละ 45.1) ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของปิยนิดา เสนาคำ⁹ ที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะรายงานอาการผิดปกติ 1-5 อาการเช่นกัน

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา azathioprine รายงานอาการผิดปกติ 3 อันดับแรก ได้แก่ ตามัว ผม่วง และ หงุดหงิด โมโหง่าย ซึ่งอาการที่ผู้ป่วยรายงานเป็น ADRs ที่เคยมีรายงานมาก่อนแต่จะพบได้น้อย¹⁰⁻¹³ เช่น ผม่วง ซึ่งผู้ป่วยมีการรายงานที่มากกว่าการรายงานที่เคยมีมาก่อน อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยเข้าใจว่าอาการที่เกิดขึ้นเกิดจากยาที่ใช้อยู่จริง สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา chloroquine ผลการศึกษาพบว่ารายงานอาการผิดปกติ 3 อันดับแรก ได้แก่ ตามัว ผม่วง และ ปวดข้อหรือกระดูก ซึ่งอาการที่ผู้ป่วยรายงานเป็น ADRs ที่เคยมีรายงานมาก่อน^{10-12,14} เช่น ตามัว ผม่วง ซึ่งผู้ป่วยรายงานอาการผิดปกติกว่าการเรียนอื่น ๆ ที่เคยมีรายงานมาก่อน อาจเนื่องมาจากอาการดังกล่าวมีผลต่อการดำรงชีวิต และได้รับความรู้จากบุคลากรทางการแพทย์ร่วมด้วย ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา hydroxychloroquine ผลการศึกษาพบว่ารายงานอาการผิดปกติ 3 อันดับแรก ได้แก่ ตามัว ผม่วง และ ปากแห้ง ซึ่งอาการที่ผู้ป่วยรายงานเป็น ADRs ที่เคยมีรายงานมาก่อน^{10-12,15} เช่น ตามัว ผม่วง ซึ่งผู้ป่วยรายงานอาการที่พบได้ทั่วไป ซึ่งเป็นอาการที่สังเกตได้ง่าย จึงอาจทำให้ผู้ป่วยรายงานอาการนี้ได้มาก ผู้ป่วยที่ได้รับยา leflunomide ผลการศึกษาพบว่ารายงานอาการผิดปกติ 3 อันดับแรก ได้แก่ ผม่วง ตามัว และ ความจำเสื่อม ซึ่งอาการที่ผู้ป่วยรายงานเป็น ADRs ที่พบได้ และเคยมีรายงานมาก่อน^{10-12,16} เช่น ผม่วง ตามัว ซึ่งที่ผู้ป่วยรายงานอาการผิดปกติ เช่น ตามัวมากกว่าการเรียนอื่นที่ผ่านมา อาจเนื่องมาจากอาการผิดปกติดังกล่าวสังเกตได้ง่าย จึงอาจทำให้มีการรายงานอาการนี้มาก ผู้ป่วยที่ได้รับยา methotrexate ผลการศึกษาพบว่ารายงานอาการผิดปกติ 3 อันดับแรก ได้แก่ ตามัว ปวดข้อหรือกระดูก และผม่วง ซึ่งอาการที่ผู้ป่วยรายงานเป็น ADRs ที่เคยมีรายงานมาก่อน เช่น ตามัว ปวดข้อหรือกระดูก ผม่วง ซึ่งผู้ป่วยรายงานอาการผิดปกติได้แตกต่างจากการเรียนที่ผ่านมา^{10-12,17} อาจเนื่องมาจากอาการดังกล่าวมีผลกระทบต่ออาการดำเนินชีวิตและอาจเกี่ยวข้องกับอาการของโรคที่เป็นอยู่ จึงอาจทำให้ผู้ป่วย

มีการรายงานอาการดังกล่าว เช่นกันกับผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา sulfasalazine รายงานอาการผิดปกติ 3 อันดับแรก ได้แก่ ตามัว ปวดข้อหรือกระดูก และนอนไม่หลับ ซึ่งอาการที่ผู้ป่วยรายงานเป็น ADRs ที่เคยมีรายงานมาก่อน^{10-12,18}

จากการรายงานอาการผิดปกติของยาในกลุ่ม DMARDs ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยมีการรายงาน ADRs ที่เคยพบมาก่อน และบางอาการผิดปกติที่มีการรายงานมากกว่าที่เคยมี ซึ่งอาจจะเป็นเพราะผู้ป่วยเป็นผู้รายงานด้วยตนเอง และเมื่อเริ่มสงสัยว่าเกิดความผิดปกติในร่างกายที่คิดว่าเกิดจากการใช้ยาในกลุ่ม DMARDs จึงมีการรายงานในแบบสอบถาม จึงอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีการรายงานอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นแตกต่างจากการรายงานของบุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งอาการผิดปกติที่มีการรายงานอาจช่วยรายงานอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นเบื้องต้นได้⁵ โดยบุคลากรทางการแพทย์เมื่อได้รับรายงานอาการดังกล่าว ก็อาจจะต้องมีการประเมินอาการที่ได้รับรายงานเพื่อพิจารณาถึงความถูกต้องของข้อมูล

ผู้ป่วยตอบแบบสอบถามจำนวน 233 ฉบับ (ร้อยละ 28.7) มีความกังวลใจเกี่ยวกับอาการผิดปกติจากกลุ่ม DMARDs เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยา azathioprine ยา methotrexate และยา sulfasalazine กังวลใจกับอาการปวดข้อมากที่สุด ผู้ป่วยที่ได้รับยา chloroquine, hydroxychloroquine และยา leflunomide กังวลใจกับการมองเห็น ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม DMARDs ที่ผู้ป่วยรายงานเคยมีการรายงานมาก่อน¹⁰⁻¹² โดยอาการที่ผู้ป่วยรายงานเป็นอาการที่สังเกตได้ง่าย และอาจมีผลต่อชีวิตประจำวัน และอาจเกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นอยู่ จึงทำให้ผู้ป่วยมีความกังวลใจ และอาการที่ผู้ป่วยมีความกังวลใจอยู่ในระดับปานกลาง แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยระบุว่าได้แจ้งให้แพทย์ทราบ แต่เนื่องจากอาการที่พบไม่ได้รุนแรงมาก จึงไม่ได้หยุดการใช้ยา ทั้งนี้ผู้ป่วยต้องใช้ยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานเพื่อควบคุมโรค ซึ่งแพทย์และเภสัชกรได้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับ ADRs ที่อาจพบได้จากการใช้ยาในกลุ่มดังกล่าว

ผลการประเมินความถูกต้องในการรายงานอาการผิดปกติจากการใช้ยาในกลุ่ม DMARDs พบว่า ผู้ป่วยสามในสี่ (ร้อยละ 84.9) รายงานอาการผิดปกติที่มีสาเหตุมาจากยาในกลุ่ม DMARDs ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา^{6,9} ซึ่งอาการส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยรายงานจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับยาที่ศึกษา (probable/ possible ADR) โดยอาจจะแสดงร้อยละค่อนข้างสูง เนื่องมาจากจากยาในกลุ่ม DMARDs เป็นยาที่มี known ADRs มาก และอาจส่งผลให้อาการผิดปกติที่รายงานพบได้มาก

สรุป

การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงการรายงาน ADRs โดยผู้ป่วยเป็นผู้รายงานเป็นวิธีการหนึ่งซึ่งช่วยในการติดตาม ADRs ที่ต้องรับประทานต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานในโรคเรื้อรังได้ เนื่องจากอาการผิดปกติที่ผู้ป่วยรายงานส่วนใหญ่เป็น known ADRs ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในช่วยในการติดตาม ADRs ของเภสัชกรได้ในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ศึกษาขอขอบคุณผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่าง อาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์ประจำภาควิชาอายุรศาสตร์ เจ้าหน้าที่คลินิกโรคภูมิแพ้และข้อ เจ้าหน้าที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอก เบอร์ 8 เจ้าหน้าที่เวชระเบียน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ในการเอื้อเฟื้อสถานที่ในการเก็บข้อมูล ขอขอบคุณทุนอุดหนุนและส่งเสริมการทำวิทยานิพนธ์ จากบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น 2554

เอกสารอ้างอิง

1. Peyriere H, Cassan S, Floutard E, Riviere S, Blayac JP, Hillaire-Buys D, et al. Adverse drug events associated with hospital admission. *Ann Pharmacother* 2003; 37:5-11.
2. van Puijenbroek EP, van Grootheest K, Diemont WL, Leufkens HG, Egberts AC. Determinants of signal selection in a spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:579-86.
3. Jaremsiripornkul N, Krska J, Capps PA, Richards RM, Lee A. Patient reporting of potential adverse drug reactions: a methodological study. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:318-25.
4. van Grootheest K, de Graaf L, de Jong-van den Berg LT. Consumer Adverse Drug Reaction Reporting: A New Step in Pharmacovigilance?. *Drug Saf* 2003; 26:211-7.
5. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63:148-56.
6. Jaremsiripornkul N, Chaisrisawadsuk S, Chaiyakum A, Krska J. Patient self-reporting of potential adverse drug reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in Thailand. *Pharm World Sci* 2009; 31:559-64.

7. Singh G, Fries JF, Williams CA, Zatarain E, Spitz P, Bloch DA. Toxicity profiles of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18:188-94.
8. Grove ML, Hassell AB, Hay EM, Shadforth MF. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *Q J Med* 2001; 94:309-19.
9. ปิยนิดา เสนาคำ. การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม DMARDs โดยผู้ป่วยรายงานโดยตรง. วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น 2552.
10. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, eds. *Drug Information Handbook*. 19th ed. Hudson, OH: Lexi-Comp, 2010-2011.
11. McEvoy GK, editors. *AHFS DRUG INFORMATION* 2009. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2009.
12. Sweetman SC, editors. *Martindale The complete Drug Reference* 37th ed. London: Pharmaceutical Press; 2007.
13. Aletaha D, Kapral T, Smolen JS. Toxicity profiles of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:482-86.
14. Jessop JD, O'Sullivan MM, Lewis PA, Williams LA, Camilleri JP, Plant MJ, Coles EC. A long-term five-year randomized controlled trial of hydroxychloroquine, sodium aurothiomalate, auranofin and penicillamine in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37:992-1002.
15. Jobanputra P, Maggs F, Homer D, Bevan J. Monitoring and assessing the safety of disease-modifying antirheumatic drugs: a West Midlands experience. *Drug Saf*. 2002; 25:1099-105.
16. Van Roon EN, Jansen TL, Mourad L, Houtman PM, Bruyn GA, Griep EN, et al. Leflunomide in active rheumatoid arthritis: a prospective study in daily practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57:790-97.
17. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1100-4.
18. Gäwert L, Hierse F, Zink A, Strangfeld A. How well do patient reports reflect adverse drug reactions reported by rheumatologists? Agreement of physician- and patient-reported adverse events in patients with rheumatoid arthritis observed in the German biologics register. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50:152-60.

