

วิธีการศึกษาเรื่องอันตรายจากการใช้ยา

กำพล ศรีวัฒนกุล

* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

อาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์เป็นสิ่งที่เกิดขึ้นเสมอในการใช้ยาโดยทั่วไป ขาบางตัวอาจทำให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ ถึงแม้ว่าก่อนที่จะมีการนำเอายามาจำหน่ายตามท้องตลาดจะต้องมีการทดลองใช้ยาในคนมาก่อน แต่ข้อมูลที่ได้ก็ยังไม่ได้เป็นเครื่องประกันว่ายาจะไม่มีอันตรายนอกเหนือไปจากที่มีรายงานในชั้นวิจัย อุบัติการณ์เกิดพิษของยาบางตัวจะค่อนข้างต่ำ เช่น การเกิด aplastic anemia จากยา chloramphenicol หรือบางครั้งอาการพิษอาจจะไม่พบเลยในระยะทดลองใช้ แต่มาปรากฏเมื่อยามีการใช้แพร่หลายมากขึ้น เช่น phocomelia ซึ่งเกิดจากยา thalidomide.

การรายงานผลข้างเคียงจากการใช้ยาก็มักจะเป็นข้อมูลที่มาจากต่างประเทศ ในประเทศไทยเองมีการศึกษาเรื่องนี้กันน้อยมาก ข้อมูลที่ได้จากต่างประเทศอาจจะมีความแตกต่างที่พบในผู้ป่วยไทยได้ เนื่องจากความแตกต่างทางด้านกรรมพันธุ์ ภาวะแวดล้อม โภชนาการ ฯลฯ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาถึงปัญหาเรื่องนี้อย่างยิ่งในประเทศไทย เพื่อเป็นการปูพื้นฐานสำหรับผู้สนใจจะทำการวิจัยด้านนี้ จึงขอกล่าวถึงวิธีการศึกษาไว้โดยสังเขป

วิธีการศึกษา

วิธีการติดตามและประเมินผลอันตรายจากการใช้ยา (Post-marketing surveillance) อาจแบ่งออกได้เป็นหลายวิธี ขึ้นอยู่กับจุดประสงค์ของผู้วิจัย

1. Spontaneous Reportings

วิธีการนี้เป็นวิธีที่ทำในระดับกว้าง โดยมีแหล่งกลางสำหรับรับ และรวบรวมข้อมูลอันตรายจากการใช้ยาจากแพทย์และบุคลากรอื่น ๆ ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการใช้ยา เมื่อพบหรือสงสัยว่าผู้ป่วยจะมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาผู้รักษาก็จะรายงานให้แหล่งกลางทราบโดยกรอกข้อมูลในแบบฟอร์มที่มี ข้อมูลที่ให้จะเกี่ยวกับเรื่องชนิดของอาการข้างเคียงที่พบ ซึ่งในกรณีนี้จะรวมถึงความผิดปกติที่ตรวจพบทางห้องปฏิบัติการด้วย นอกจากนี้ก็จะมีข้อมูลอื่นๆ โดยเฉพาะที่เกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยได้รับ และข้อมูลที่แหล่งรวบรวมเห็นว่าสำคัญ ในหลายประเทศโครงการนี้จัดเป็นงานระดับชาติ สำหรับประเทศไทยเองก็ได้เริ่มมีการดำเนินงานรวบรวมข้อมูลโดยทางสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นผู้รับผิดชอบ

ผลที่ได้รับจากการรายงานของผู้รักษานี้จะช่วยให้สามารถทราบถึงสัญญาณภัยสำหรับอาการข้างเคียงที่รุนแรง ซึ่งอาจจะไม่เคยมีรายงานมาก่อน หรืออย่างน้อยก็จะเป็นข้อมูลที่ช่วยบอกให้ทราบว่า ยาตัวใดตัวหนึ่งอาจมีอันตรายในการใช้มากกว่ายาในกลุ่มเดียวกันอื่น ๆ หรือไม่ ซึ่งจากการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลจะช่วยให้สามารถดำเนินการศึกษาต่อไป เพื่อพิสูจน์ให้แน่ชัดขึ้นหรือในกรณีที่ยามีอันตรายร้ายแรงถึงชีวิตก็อาจจะมีการให้หยุดใช้ยาชั่วคราวจนกว่าจะแน่ใจว่ายามีความปลอดภัยในการใช้ ทั้งนี้ก็เป็นสิ่งแน่นอนที่จะช่วยให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยในการใช้ยามากขึ้น

เนื่องจากข้อมูลเหล่านี้ทางหน่วยงานต่าง ๆ ที่มีการรวบรวมจะถือเป็นความลับ ดังนั้นจึงจะไม่ต้องให้ระบุชื่อผู้ป่วย แต่อาจจะให้มีการใส่เลขประจำตัวเพื่อจะได้หารายละเอียดเพิ่มเติมได้ เท่าที่กระทำกันอยู่ในปัจจุบันเมื่อรวบรวมข้อมูลได้มากพอแล้วก็จะมีการแลกเปลี่ยนข้อมูลกันระหว่างประเทศต่าง ๆ ที่มีหน่วยงานนี้ดำเนินการอยู่ ทำให้ได้ข้อมูลที่กว้างขวางมากขึ้น

ปัญหาเกี่ยวกับผู้รายงานที่อาจจะพบได้เสมอคือ การขาดความสนใจในการรายงานและในบางครั้งเป็นการยากที่ผู้รายงานจะแน่ใจได้ว่าอาการข้างเคียงนั้น ๆ เป็นผลจากยาจริงจากประสพการณ์ ในต่างประเทศจะมีการรายงานเกี่ยวกับผื่นบริเวณผิวหนังก่อนข้างจะมากกว่าอาการอื่น ๆ ทั้งนี้จะเป็นเพราะเป็นสิ่งที่สังเกตได้ง่ายและชัดเจน ผู้รักษาควรจะรายงานอาการที่พบแม้ว่าจะเพียงแต่สงสัยก็ตาม ถ้าอาการดังกล่าวเกิดขึ้นภายหลังจากที่ได้รับยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าหยุดยาแล้วอาการดีขึ้น

2. Intensive hospital monitoring

วิธีการนี้จะสามารถทำได้ในโรงพยาบาล

ทั่ว ๆ ไป ซึ่งอาจใช้วิธีให้แพทย์รายงานเข้าหน่วยงานที่รับผิดชอบ เช่นเดียวกับที่กล่าวแล้วข้างต้น หรือใช้วิธีศึกษาเวชระเบียนผู้ป่วยย้อนหลัง (retrospective analysis) เพื่อดูว่าในรายงานแสดงว่าผู้ป่วยเกิดอันตรายจากการใช้ยามากน้อยแค่ไหนอย่างไร วิธีทั้งสองแบบนี้มักจะทำได้ข้อมูลน้อยกว่าที่ควรจะเป็น เนื่องจากการรายงานน้อย หรือข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วนก็ได้

ในกรณีที่มิบุคคลากรซึ่งสามารถที่จะติดตามอันตรายจากการใช้ยาในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาอยู่ในโรงพยาบาล (Prospective analysis) ก็จะทำให้ได้ข้อมูลที่ดีมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อได้ข้อมูลดังกล่าวก็ควรระลึกไว้ด้วยว่า ข้อมูลเหล่านั้นมาจากการใช้ยาในสถานการณืและขอบเขตจำกัดเฉพาะในโรงพยาบาล ซึ่งไม่อาจจะตีความว่าการใช้ยานอกโรงพยาบาลจะมีอันตรายในการใช้เหมือนกัน นอกจากนี้ยาที่ใช้บ่อยในโรงพยาบาลก็ยังมีแตกต่างจากที่ใช้กันนอกโรงพยาบาลด้วย ดังนั้นการศึกษาในผู้ป่วยนอกควรไปด้วย จะทำให้ได้ข้อมูลที่สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

3. Epidemiological studies

วิธีการศึกษาวิจัยนี้จะอาศัยหลักการทางระบาดวิทยา ซึ่งจะเป็นแบบ retrospective หรือ prospective ก็ได้ โดยที่ในการวิจัยนี้จะต้องมีประชากรแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งเรียกว่า case หรือเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ต้องการจะศึกษาและอีกกลุ่มหนึ่งเป็นพวกที่มีอาการเหมือนกับพวกแรกแต่ไม่ได้รับยานั้น ดังนั้นภายหลังที่รวบรวมข้อมูลเสร็จแล้ว อาการข้างเคียงที่พบซึ่งเกิดขึ้นในประชากรทั้งสองกลุ่ม ก็อาจจะพอสรุปได้ว่าไม่น่าจะเกิดจากยาตัวที่ต้องการศึกษา

วิธีการวิจัยแบบนี้สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ

3.1 Prospective (Cohort) studies

เป็นการศึกษาวิจัยที่ติดตามโรคหรืออาการที่อาจจะเกิดขึ้นในกลุ่มประชากรที่ได้รับยา ซึ่งต้องการศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยานั้น การศึกษาแบบ prospective นั้น สิ้นเปลืองเวลาและค่าใช้จ่ายในการวิจัยมาก แต่ก็จะสามารถเก็บข้อมูลได้ละเอียดถี่ถ้วนกว่า retrospective study

3.2 Retrospective (case-control) studies

เป็นการศึกษาโดยรวบรวมข้อมูลประวัติการได้รับยาย้อนหลัง และตั้งต้นจากการเลือกประชากรที่มีโรคหรืออาการที่สงสัยว่าจะเป็นสาเหตุ โดยมีกลุ่ม control ซึ่งไม่ได้มีโรคหรืออาการนั้น เมื่อแบ่งกลุ่ม case และ control ได้แล้วก็จะซักประวัติการได้รับยาและเปรียบเทียบความแตกต่างของประมาณผู้ป่วยที่ได้รับยาในทั้ง 2 กลุ่มว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ การศึกษาวิจัยแบบนี้ จำเป็นจะต้องเลือกกลุ่ม control ให้มีคุณสมบัติใกล้เคียงกับ case ให้มากที่สุด และการซักประวัติย้อนหลังจะทำให้ข้อมูลที่ได้น่าเชื่อถือคลาดเคลื่อนและไม่แน่นอน ตัวอย่างของการศึกษาโดยวิธีนี้ให้ดูจากการศึกษาวิจัยของ "The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study" ซึ่งลงพิมพ์ใน JAMA Vol.256, No.13, 1986.

ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างยากับโรคหรืออาการที่ต้องการศึกษา อาจจะสามารถคำนวณได้โดยอาศัยค่า Relative risk (R.R.)

ค่านี้เป็นอัตราส่วนระหว่างอัตราการเกิดโรคในกลุ่มประชากรที่มีองค์ประกอบที่เสี่ยงต่อการเกิดโรค (การได้รับยา) ต่ออัตราการเกิดโรคในกลุ่มประชากรที่ไม่มีองค์ประกอบนั้น ใช้อัตราป่วยหรืออัตราตายก็ได้ โดยมากนิยมใช้อัตราป่วย

$$\text{Relative risk (R.R.)} = \frac{I_e}{I_o} \dots\dots\dots 1$$

I_e = อัตราการเกิดโรคในกลุ่มประชากรที่มีองค์ประกอบ (การได้รับยา)

I_o = อัตราการเกิดโรคในกลุ่มประชากรที่ไม่มีองค์ประกอบนั้น

ดัชนีนี้ใช้วัดความสัมพันธ์ระหว่างองค์ประกอบต่างๆ และโรคที่เกิดขึ้นในชุมชน ถ้าขนาดของ Relative risk เท่ากับ 1.0 แสดงว่าองค์ประกอบนั้นไม่มีส่วนสัมพันธ์กับโรคที่เกิดขึ้น ถ้า Relative risk ยิ่งมากกว่า 1.0 เท่าใด องค์ประกอบนั้นยิ่งมีส่วนสัมพันธ์กับโรคมกเท่า นั้น โดยทั่วไปถ้าขนาดของ Relative risk สูงและมีนัยสำคัญทางสถิติ ความสัมพันธ์นั้นก็มีโอกาสเป็นความสัมพันธ์ทางเหตุและผล (Causal association) มากยิ่งขึ้น

ดัชนีเป็นตัวเลขลอยๆ ไม่มีหน่วย เป็นตัวเลขที่แสดงถึงอัตราการเกิดโรคในกลุ่มประชากรที่มีองค์ประกอบที่คาดว่าจะเป็สาเหตุของโรค มีเป็นก็เท่าของอัตราการเกิดโรคในกลุ่มประชากรที่ไม่มีองค์ประกอบนั้น

ตัวอย่าง การเฝ้าสังเกตอัตราการเกิดโรคมะเร็งของปอดในพวกสูบบุหรี่และไม่ได้สูบบุหรี่ ในระยะ 1 ปี

กลุ่มเฝ้าสังเกต	จำนวนทั้งหมด	จำนวนมะเร็งปอด.	อัตราอุบัติการณ์ของโรค
พวกสูบบุหรี่	7,000	70	10/1,000
พวกไม่ได้สูบบุหรี่	3,000	3	1/1,000
รวม	10,000	73	7.3/1,000

$$\text{Relative risk} = \frac{I_e}{I_o}$$

I_e = อัตราอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งของปอด
ในพวกสูบบุหรี่ = 10/1,000

I_o = อัตราอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งของปอด
ในพวกที่ไม่สูบบุหรี่ = 1/1,000

$$\text{Relative risk} = \frac{10}{1} = 10$$

แสดงว่าพวกที่สูบบุหรี่มีโอกาสเป็นโรคมะเร็งของปอดมากเป็น 10 เท่าของพวกที่ไม่ได้สูบบุหรี่

วิธีการคำนวณหา Relative risk ขึ้นอยู่กับ
แบบการศึกษา (Study design)

1. Prospective (Cohort) studies

วิธีการคำนวณหา Relative risk คำนวณได้
โดยตรงตามสูตร

$$RR. = \frac{I_e}{I_o}$$

ตารางแบบการศึกษาข้างล่างนี้ เมื่อเป็น
แบบ Prospective study จะทำการศึกษาโดย
เริ่มต้นจากกลุ่มที่มีองค์ประกอบที่คิดว่าเป็นสาเหตุ
ของโรคกับกลุ่มที่ไม่มียังองค์ประกอบ

Suspected cause	Disease		Total
	Present	Absent	
Present	c	b	a + b
Absent	a	d	c + d
Total	a + c	b + d	a+b+c+d

$$I_e = \frac{a}{a + b}$$

$$I_o = \frac{c}{c + d}$$

$$R.R. = \frac{\frac{a}{a + b}}{\frac{c}{c + d}} = \frac{a (c + d)}{c (a + b)} \dots\dots\dots(2)$$

2. Retrospective แบบ Unmatched case-control studies

ในการศึกษาแบบนี้ ผู้ทำการศึกษาร่วมต้น
จากกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มเปรียบเทียบ ดังนั้นจึง
ไม่สามารถคำนวณหาอัตราอุบัติการณ์ของโรค
(Incidence rate) ที่เกิดขึ้น

การคำนวณหา Relative risk ตามสูตรที่ 1
จึงใช้ไม่ได้

วิธีคำนวณหา Relative risk ในการศึกษา
แบบนี้ใช้ Relative odds หรือ odds ratio

$$\text{Relative odds} = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{ad}{bc}$$

$$\text{จากสูตรที่ 2 Relative risk} = \frac{a (c + d)}{c (a + b)}$$

ในโรคที่เกิดยากหรือพบน้อยมาก

จำนวนคนที่ เป็นโรค มีค่าน้อยมากเมื่อเทียบกับ
กับจำนวนคนที่ไม่ได้เป็นโรค

กล่าวคือ c มีค่าน้อยมากเมื่อเทียบกับ d

หรือ a มีค่าน้อยมากเมื่อเทียบกับ b

ดังนั้น d มีค่าใกล้เคียงกับ c + d

b มีค่าใกล้เคียงกับ a + b

$$\text{เพราะฉะนั้น Relative risk} = \frac{ad}{bc} \dots\dots\dots(3)$$

= Relative odds หรือ
odds ratio

3. **Retrospective แบบ Matched case-control studies** และจับคู่ (Matched) องค์ประกอบต่างๆ ซึ่งมีอิทธิพลต่อการศึกษา ยกเว้นองค์ประกอบที่กำลังศึกษาอยู่
- ในการศึกษาแบบนี้ ผู้ศึกษาได้ทำการควบคุม

ตารางการศึกษาแบบ Matched Case-control studies

Case	Factor Present	Factor absent	Total
Factor present	a	b	a + b
Factor absent	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

Factor present in

	<u>case</u>	<u>control</u>
"a" pairs	yes	yes
"b" pairs	yes	no
"c" pairs	no	yes
"d" pairs	no	no

$$\text{Relative risk} = \frac{\text{จำนวนคู่ที่พบองค์ประกอบเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย}}{\text{จำนวนคู่ที่พบองค์ประกอบเฉพาะในกลุ่มควบคุม}} \dots\dots\dots(4)$$

$$= \frac{b}{c}$$

4. Clinical trials

วิธีการวิจัยนี้ มีผู้ทำกันน้อยมากในการศึกษาด้านนี้โดยตรง แต่ก็ใช่วิธีที่ใช้ทดลองประสิทธิ-
ภาพของการใช้ยาในคนซึ่งทำกันอยู่เสมอ ซึ่งก็
มักจะมีข้อมูลเกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากการใช้
ยาด้วย ในแง่ของวิธีการดำเนินงานผู้วิจัยจะเป็น

ผู้ที่ให้ยาและติดตามผู้ป่วยซึ่งจะต่างกับวิธีการ
ที่กล่าวมาแล้วทั้งหมดข้างต้น ซึ่งผู้วิจัยจะเป็น
เพียงผู้เก็บข้อมูล แต่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับการรักษา
ผู้ป่วยเลย กลุ่มประชากรที่ศึกษาก็จะมักจะมี
control group ในแง่ของการใช้ Placebo หรือ
standard medication อื่นๆ

วิธีการประเมินว่าอาการที่เกิดขึ้นเป็นผลจากยาหรือไม่

เนื่องจากในปัจจุบันยังขาดวิธีการประเมินที่ดีพอว่าอาการที่เกิดขึ้นเป็นผลจากยาหรือไม่และการศึกษาถึงปัญหานี้จะทำในรูปของการสำรวจและรวบรวมข้อมูลเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงมีการเสนอให้ใช้วิธีการให้คำนิยามของอาการซึ่งอาจมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดจากยาแน่นอนมากน้อยต่างกันเป็นลำดับดังนี้ คือ (คัดลอกมาจากคำนิยามของ The Registry of Tissue Reactions to Drugs)

1. Definite-a reaction which follows a reasonable temporal sequence from administration of the drug, or in which the drug level has been established in body fluids or tissues; which follows a known response pattern to the suspected drug; and which is confirmed by improvement on stopping the drug (de-challenge), and reappearance of the reaction on repeated exposure (re-challenge).

2. Probable - a reaction which follows a reasonable temporal sequence from administration of the drug; which follows a known response pattern to the suspected drug; which is confirmed by de - challenge; and which could not be reasonably explained by the known characteristics of the patient's clinical state.

3. Possible - a reaction which follows a reasonable temporal sequence from administration of the drug; which follows a known response pattern to the suspected drug; but which could have been produced by the patient's clinical state or other modes of therapy administered to the

patient.

4. Conditional - a reaction which follows a reasonable temporal sequence from administration of the drug; which does not follow a known response pattern to the suspected drug; but which could not be reasonably explained by the known characteristics of the patient's clinical state.

The function of this category is to retain temporarily those cases which may be manifesting a yet undescribed adverse drug reaction, and allow later reclassification of the case when more information becomes available. This category would prevent the loss of previously unsuspected drug reactions, and help identify new adverse drug reactions.

5. Doubtful-any reaction which does not meet the criteria above.

Evaluation of adverse drug reactions based on "definite" or "probable" reactions should eliminate many "false-positive" reactions-i.e. reactions which might be interpreted as adverse drug reactions, but in fact are not. However, these strict criteria may also exclude some reactions which were indeed adverse reactions to drugs ("falsenegatives"). Inclusion of the "possible" category would diminish the frequency of false-negatives, but would also increase the frequency of false-positives. Thus, data based on "definite" and "probable" reactions may tend to underestimate the true incidence of adverse reactions to drugs, which data that include, in addition to these two categories, "possible" reactions may tend to overestimate the incidence of adverse drug reactions,

ข้อสรุป และเสนอแนะ

แนวทางการศึกษาเรื่องอันตรายจากการใช้ยามีอยู่ด้วยกันหลายวิธี ซึ่งแต่ละวิธีจะมีจุดมุ่งหมายในระดับที่ต่างกัน สำหรับในด้านของ Spontaneous reportings เป็นโครงการระดับชาติที่แพทย์ เภสัชกร และบุคลากรอื่นๆ ควรจะร่วมมือในการรายงานอันตรายที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาให้แหล่งรวบรวมข้อมูลทราบ ข้อมูลที่ได้จะมีประโยชน์อย่างมหาศาลในการช่วยให้มีความปลอดภัยในการใช้ยามากขึ้น ในด้านของการรายงาน ควรจะทำทุกครั้งที่พบเห็นอันตรายจากการใช้ยา

โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่มีความรุนแรงสูง แม้ว่าสิ่งเหล่านี้ จะมีการรายงานหรือเขียนไว้แล้วในตำราต่างๆ แล้วก็ตาม

เอกสารอ้างอิง

1. Cluff LE, Thornton GF, Seidl LG. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. I. Methods of surveillance. JAMA 1964; 188:976-83.
2. Gray TK, Adams LL, Fallon HJ. Shortterm intense surveillance of adverse drug reactions. J Clin Pharmacol 1973; 13:61-7.
3. Irey NS. Diagnostic problems and methods in drug-induced diseases. Washington DC : American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology. Part I, 1966, Part II, 1967, Part III, 1968.