

## Prescription-Event Monitoring: ระบบการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใหม่

วราพร กาแก้ว<sup>1</sup>, นฤมล เจริญศิริพรกุล<sup>2</sup>

<sup>1</sup> งานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>2</sup> ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## Prescription-Event Monitoring: New Systematic Approach of Adverse Drug Reaction Monitoring to New Drugs

Waraporn Kakaew<sup>1</sup>, Narumol Jarernsiripornkul<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pharmacy Service Section, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine

<sup>2</sup> Department of clinical pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khonkaen University

### บทนำ

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า ในกระบวนการของการพัฒนายาขึ้นมาใช้ใหม่นั้น มีความยุ่งยากและซับซ้อนหลายขั้นตอน ซึ่งแม้ว่าในกระบวนการเหล่านี้จะยาวนานและคำนึงถึงความปลอดภัยมากพอสมควร โดยกำหนดให้ใน phase III เป็นระยะที่จะต้องหาอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเอาไว้ด้วยแล้วก็ตาม แต่ผลการศึกษาในขั้น pre-marketing trial นั้นก็ยังคงไม่เพียงพอที่จะสรุปเป็นข้อมูลอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ทั้งหมด เนื่องจากโดยทั่วไปจะทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนน้อยราย และมักจะไม่นิรวมประชากรกลุ่มทารก เด็ก สตรีตั้งครรภ์และคนชราเข้ามาในกลุ่มตัวอย่างเพื่อศึกษาด้วย อีกทั้งจะใช้เวลาในการศึกษาเพียงประมาณ 3 ปี ดังนั้นในกรณีที่อุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มีค่าต่ำหรือหากต้องใช้เป็นระยะเวลานานๆ จึงจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว จึงเป็นไปได้ที่จะไม่พบอาการแสดงที่ไม่พึงประสงค์นั้นในช่วง pre-marketing trial<sup>1</sup>

จากเหตุผลที่กล่าวมาข้างต้นจึงยังมีความจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาและเฝ้าระวังติดตามการใช้ยาหลังจากยาออกวางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว (post marketing surveillance, PMS) โดยมีรูปแบบการติดตามที่หลากหลายวิธี อาทิ spontaneous case reporting ซึ่งการศึกษาด้วยวิธีนี้ ถึงแม้จะไม่สามารถบอกถึงอุบัติการณ์ของการเกิดได้ แต่ก็มีข้อดีคือสามารถกระทำได้ในวงกว้างทั่วประเทศ สามารถกระทำพร้อมกันครั้งเดียว

กับยาหลายๆ ตัวเปิดกว้างให้ทุกคนที่พบได้รายงาน โดยไม่จำกัดว่าต้องเป็นแพทย์เท่านั้น รวมทั้งสามารถหาอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (rare ADRs) ได้อีกด้วย นอกจากรูปแบบ case reporting ซึ่งเป็นการศึกษาในเชิงพรรณนา (descriptive study) แล้วยังสามารถทำการศึกษาในเชิงวิเคราะห์ (analytical study) เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างสาเหตุคือการได้รับยากับผลคือการแสดงออกของอาการไม่พึงประสงค์ โดยวิธีการที่ต่างกันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันมีทั้งการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่เรียกว่า cohort study หรือศึกษาแบบย้อนหลัง case control study ซึ่งทั้งสองรูปแบบล้วนมีข้อดีและข้อจำกัดแตกต่างกันออกไป<sup>2</sup>

ปัจจุบันการทำ PMS ในหลายๆ ประเทศนิยมใช้วิธี spontaneous case reporting มากที่สุด แต่เนื่องจากวิธีนี้มีอัตราการรายงานน้อยกว่าความเป็นจริง (underreporting) ด้วยเหตุผลหลากหลายประการ อาทิ แพทย์มีภาระงานมาก ไม่ตระหนักถึงความสำคัญ ขาดทักษะในการวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ หรือมีอคติเพราะได้รับการสนับสนุนจากบริษัทฯ<sup>3</sup> ด้วยเหตุนี้เองจึงทำให้บางประเทศพยายามพัฒนารูปแบบ PMS ใหม่ๆ ขึ้น เช่น ในประเทศสหราชอาณาจักร มีทั้งการใช้ GPRD (General Practice Research Database) และ Medicines Monitoring Unit (MEMO) ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้ประโยชน์จากฐานข้อมูลในคอมพิวเตอร์ นำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และการใช้ยา หรืออีกวิธีหนึ่ง เรียกว่า Prescription-

event monitoring (PEM) ซึ่งเป็นวิธีการติดตามวิธีเดียวที่ถูกรับรองให้ทำควบคู่กับ spontaneous case reporting ในการทำ PMS ภายในประเทศสหราชอาณาจักร

### Prescription-event monitoring (PEM)

PEM เป็นรูปแบบหนึ่งของ post marketing surveillance มีลักษณะการศึกษาเป็นแบบสังเกตการณ์และศึกษาไปข้างหน้า (noninterventional observation cohort study) ที่ถูกพัฒนาขึ้นใช้ครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ.1986 ในประเทศสหราชอาณาจักรโดย Dr. William Inman ผู้อำนวยการหน่วยวิจัยความปลอดภัยด้านยา หรือ Drug Safety Research Unit (DSRU) แห่งมหาวิทยาลัย Southampton โดยก่อนหน้าที่จะมีระบบ PEM นี้ในประเทศสหราชอาณาจักรมีระบบเฝ้าระวังและติดตามยาที่เรียกว่า Yellow Card Scheme หรือระบบ spontaneous reporting อยู่แล้ว ซึ่งระบบดังกล่าวถูกพัฒนาขึ้นโดย Committee on Safety of Drugs (ต่อมาเปลี่ยนเป็น Committee on Safety of Medicines: CSM) เพื่อใช้ในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของยาใหม่ หรือยาที่ติดเครื่องหมายสามเหลี่ยมสีดำ (black triangle) แต่เพราะข้อจำกัดของ Yellow Card Scheme คือมีอัตราการรายงานที่ต่ำมาก (underreporting) คือประมาณ 10% ของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นทั้งหมดเท่านั้นรวมทั้งพบปัญหาอคติ (biases) ของแพทย์ผู้รายงานได้ค่อนข้างบ่อย ด้วยเหตุนี้เองหน่วยงานที่เกี่ยวข้องจึงได้มีความพยายามพัฒนาคิดค้นระบบการติดตามแบบใหม่ๆ ขึ้นมาใช้ควบคู่กันอีกทางหนึ่ง ซึ่งก็คือระบบ PEM นั่นเอง

### วิธีดำเนินการติดตามและเฝ้าระวังแบบ PEM

ในประเทศสหราชอาณาจักร ผู้ป่วยทุกรายจะต้องจดทะเบียนกับหน่วย National Health Service (NHS) เมื่อแพทย์ผู้ทำการรักษา (General Practitioners: GP) สั่งใช้ยาให้กับผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยจะต้องนำใบสั่งยาเหล่านั้นติดต่อเพื่อขอรับยาจากเภสัชกร ซึ่งจะมีหน้าที่จ่ายยาตามที่แพทย์สั่ง หลังจากนั้นใบสั่งยาจึงจะถูกส่งไปยังหน่วยงานที่เรียกว่า Prescription Pricing Authority หรือ PPA ซึ่งจะมีหน้าที่จ่ายเงินทดแทนค่ายาคืนให้กับเภสัชกรในภายหลัง DSRU จะเป็นผู้ประสานงานกับ PPA เพื่อสำเนาข้อมูลใบสั่งยา (electronic copies) ทั้งหมดทั่วประเทศที่มีการสั่งจ่ายยาที่ทาง DSRU กำลังสนใจและติดตามอยู่ในขณะนั้น<sup>4, 5</sup> สำหรับยาที่ทาง DSRU มุ่งเน้นศึกษาแบบ PEM คือยาใหม่ที่ยังออกวางจำหน่ายในประเทศเป็นครั้งแรก ซึ่งต้องมีการใช้กันอย่างกว้างขวางหรือต้องใช้เป็นระยะเวลานานๆ โดยที่ผ่านมายาที่ศึกษามักจะเป็นยาที่มีการใช้เดี่ยวๆ (monotherapy) มากกว่ายาที่มีข้อบ่งใช้ร่วมกับยาตัวอื่นๆ (add-on therapy)

หลังจากยาใหม่ที่น่าสนใจออกวางจำหน่ายในท้องตลาดและมีการสั่งใช้ยาให้กับผู้ป่วยครั้งแรกได้นาน 3-12 เดือน (โดยปกติ 6 เดือน) DSRU ซึ่งเก็บข้อมูลใบสั่งยาที่ต้องการได้จำนวนหนึ่งแล้ว จะส่งแบบฟอร์มคำถามเรียกว่า green forms ไปยังแพทย์ผู้สั่งใช้ยา เพื่อค้นหาเหตุการณ์ (events) ที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างที่ผู้ป่วยใช้ยาอยู่หรือแม้กระทั่งผู้ป่วยหยุดใช้ยาเหล่านั้นไปแล้วก็ตาม โดยคำถามใน green forms จะประกอบไปด้วยอายุของผู้ป่วย ข้อบ่งใช้ของยา วันเริ่มต้นและหยุดยา ขนาดที่ใช้ในการรักษา และเหตุการณ์ต่างๆ ที่เกิดระหว่างทำการรักษาและหากมีการหยุดใช้ยาไปก่อนต้องระบุเหตุผลที่ต้องหยุดเอาไว้ด้วย สำหรับคำถามอาจเปลี่ยนแปลงและปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมกับยาที่ติดตามในแต่ละครั้งของการศึกษา PEM ได้ รายละเอียดส่วนหนึ่งที่มีความสำคัญมากและต้องระบุลงใน green forms ทุกๆ ฉบับก็คือ คำจำกัดความของเหตุการณ์ (events) ซึ่งในที่นี้หมายถึง “วินิจฉัยโรคที่เกิดขึ้นใหม่ เหตุการณ์ที่ต้องส่งต่อผู้ป่วยไปปรึกษาหรือเข้ารับการรักษาภายในโรงพยาบาลเหตุการณ์ใดๆ ที่เกิดขึ้นโดยไม่คาดหมายมาก่อนร่วมกับโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ในปัจจุบันไม่ว่าจะทำให้อาการของโรคดีขึ้นหรือแย่ลง อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สงสัย รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญอื่นๆ อาทิ ค่าทางห้องปฏิบัติการหรืออาการที่ผู้ป่วยบอกแก่แพทย์” เมื่อแพทย์ตอบคำถามใน green forms ครบถ้วนแล้ว จะสามารถส่งกลับแบบฟอร์มดังกล่าวไปยัง DSRU ได้โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ ทั้งสิ้น ในกรณีที่เกิดเหตุการณ์สำคัญ อาทิ เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง ผู้ป่วยเสียชีวิตในระหว่างการใช้ยา รวมทั้งหากผู้ป่วยเกิดการตั้งครรภ์ระหว่างรับการรักษา ทาง DSRU สามารถติดตามขอข้อมูลอื่น ๆ เพิ่มเติมจากแพทย์ได้ในภายหลังอีกด้วย

การศึกษา PEM นี้ต้องได้รับการยินยอมและเห็นชอบจาก the International Ethical Guidelines for Biomedical Research โดยข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายจะถูกเก็บเป็นความลับ และในขั้นตอนของการเก็บและวิเคราะห์ข้อมูลจะใช้หมายเลขอ้างอิง (Reference number) ที่ระบุใน green forms เป็นหมายเลขในการจำแนกผู้ป่วยแต่ละราย

### การประเมินและวิเคราะห์ข้อมูล PEM

นับจากอดีตจนถึงปัจจุบันมีการศึกษา PEM ที่เสร็จสมบูรณ์ไปแล้วทั้งสิ้น 65 ครั้ง และอยู่ในระหว่างการดำเนินการอีกกว่า 12 การศึกษา<sup>6</sup> จากข้อมูลที่ผ่านมาทั้ง 65 ครั้งพบว่า มีอัตราการรายงานคิดเป็นเปอร์เซ็นต์การส่งกลับคืนมาของ green forms เฉลี่ย  $57.94 \pm 7.95\%$  มีจำนวนผู้ป่วยเฉลี่ย 10,979 คนในการศึกษาแต่ละครั้ง สำหรับระยะเวลาในการศึกษาอาจแตกต่างกันออกไป ขึ้นกับชนิดของยาที่ติดตาม เฉลี่ยใช้

**ตารางที่ 1** Suspected adverse drug reactions ที่รายงานผ่าน Prescription-event monitoring ระหว่างปี 1997-2000 เปรียบเทียบกับการรายงานผ่านทาง CSM หรือ Yellow card scheme

Type of adverse reaction	Adverse drug reactions stated on green form	Adverse drug reactions also reported to CSM	Risk ratio (95% CI)
<b>Not serious</b>	3110 (74 %)	326 (11 %)	
Labelled	1432 (34 %)	125 (9 %)	Reference
Unlabelled	1678 (40 %)	201 (12 %)	1.4 (1.1-1.7)
<b>Serious</b>	51 (1 %)	27 (53 %)	6.1 (4.5-8.3)
Labelled	12 (0.3 %)	7 (58 %)	6.7 (4.0-11.1)
Unlabelled	39 (1 %)	20 (51%)	5.9 (4.1-8.3)
<b>Total not serious and serious</b>	3161 (75 %)	353 (11%)	
<b>Not categorised</b>	1050 (25 %)	23 (2 %)	
<b>Total</b>	4211 (100 %)	376 (9 %)	

คัดลอกจาก Heeley E, Riley J, Layton D, Wilton LV, Shakir SAW. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. Lancet 2001; 358: 1872-3.

เวลาประมาณ 16.28 เดือน (median 14; interquartile range 10-23) ส่วนใหญ่ระยะเวลาที่ใช้ในการเก็บข้อมูล (collection periods) มักจะอ้างอิงโดยใช้ระยะเวลาที่ DSRU สามารถเก็บข้อมูลใบสั่งยาได้ทั้งสิ้นประมาณ 10,000 ใบ ระยะเวลาที่ใช้อาจสั้นเพียง 4 เดือน (ใบสั่งยาจำนวน 19,087) เช่นในการศึกษา PEM ของยา meloxicam หรือยาวนานถึง 43 เดือน ในกรณีของยา perindopril (ใบสั่งยาจำนวน 9,089 ใบ) แต่อย่างไรก็ตามที่ผ่านมาระยะเวลาที่สั้นที่สุดที่ใช้ในการศึกษา PEM คือ 3 เดือน ซึ่งเป็นการติดตามยา troglitazone<sup>7</sup> ที่มีการวางจำหน่ายในประเทศสหราชอาณาจักรตั้งแต่เดือนตุลาคมปี 1997 จนถึงเดือนธันวาคม ปี 1997 หลังจากนั้นก็ถูกถอนออกจากท้องตลาดเนื่องจากพบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับถึง 1,101 ราย จากผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 1,344 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา troglitazone

ลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์ (Suspected adverse drug reactions) ที่รายงานผ่าน PEM ซึ่งเมื่อจำแนกตามชนิดของอาการไม่พึงประสงค์ (Type of adverse reaction) ที่บริษัทผู้ผลิตระบุเอาไว้บนฉลากยา (labelled) และชนิดที่ไม่เคยระบุไว้บนฉลากยามาก่อน (unlabelled) มักเป็นชนิดที่ไม่รุนแรง (not serious) ส่วนชนิดที่รุนแรง (serious) อาทิ ทำให้เสียชีวิต, พิการ, คุกคามชีวิต หรือต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลพบในเปอร์เซ็นต์ที่น้อยกว่า<sup>8</sup> ดังรายละเอียดที่แสดงในตารางที่ 1

สำหรับขั้นตอนการวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษา PEM นั้น จะประกอบด้วยวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย (demographic datas) อาทิ เพศ, อายุ รวมทั้งข้อบ่งใช้ในการใช้ยา, การคำนวณอัตราความถี่ของเหตุการณ์ต่างๆ โดยเปรียบเทียบอัตราส่วนระหว่างจำนวน green forms ที่ถูกส่งกลับคืนมา กับจำนวน green forms ทั้งหมดที่ส่งไปหาแพทย์, การบันทึกการเกิดแต่ละเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นทั้งหมดในแต่ละเดือนตั้งแต่ยาออกวางจำหน่ายในท้องตลาดและมีการสั่งจ่ายให้กับผู้ป่วยรายแรก รวมทั้งการคำนวณความถี่ของการรายงานแต่ละเหตุการณ์ (Incidence density: ID) นอกจากนี้ในกระบวนการทำ PEM ยังมีการคำนวณหาค่า crude event rate และ adjusted rate (ค่าที่ถูกปรับเพื่อลดปัจจัยกวนในเรื่องอายุและเพศ) ซึ่งค่าทั้งสองนี้ได้จากการศึกษา PEM ของตัวยาชนิดหนึ่งสามารถนำไปเปรียบเทียบกับค่าที่ได้จากการศึกษาตัวยาอื่นที่อยู่ในกลุ่มเดียวกันหรือตัวเปรียบเทียบอื่นๆ (comparators) โดยใช้สถิติที่เหมาะสม ทำให้ได้ข้อมูลแสดงความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่เรียกว่า crude event rate ratio (RR) และ adjusted RR

จะเห็นได้ว่าการศึกษา PEM ของยาหนึ่งชนิดสามารถให้ข้อมูลที่สำคัญหลากหลาย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ค่า incidence density ค่า crude event RR และค่า adjusted RR ที่สามารถบ่งบอกถึงสัญญาณหรือ signal จากการใช้ยาใหม่ชนิดนั้นๆ ซึ่งจะนำไปสู่การศึกษาที่จำเพาะมากขึ้นเพื่อยืนยันผลต่อไป

ในอนาคต ตัวอย่างกรณีศึกษาดังกล่าว อาทิ การศึกษา ระยะยาวเพื่อติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยา vigabatrin กับ การเกิด visual field defect<sup>9</sup> ซึ่งการศึกษาดังกล่าวเป็นผลสืบเนื่อง จากผลการศึกษา PEM ของยา vigabatrin ในระยะแรกนั้น พบผู้ป่วยที่มีปัญหา visual field defect ทั้งสิ้น 4 ราย จาก จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 17,307 รายที่ใช้ยาหรือคิดเป็นเพียงร้อยละ 0.04 ซึ่งถึงแม้ว่าจะมีจำนวนที่น้อยแต่เหตุการณ์ดังกล่าวก็ จัดว่ามีความสำคัญมาก เนื่องจากเป็นเหตุการณ์ที่ไม่เคย ถูกรายงานมาก่อนเลยในช่วง pre-marketing trial สำหรับ ผลการศึกษาในระยะยาวแสดงให้เห็นว่าการเกิด visual field defect ในผู้ป่วยจำนวน 30 รายจากทั้งสิ้น 36 รายหรือร้อยละ 83 อาจจะเป็นผลจากการใช้ยา vigabatrin จริง ดังแสดงใน ตารางที่ 2

สำหรับการศึกษาอื่นๆ ในลักษณะเดียวกันนี้ เช่น การติดตาม cardiovascular events จากการใช้ยา sildenafil เป็นต้น<sup>10</sup>

**ข้อดีและข้อด้อยของระบบการติดตามและเฝ้าระวังแบบ PEM**

เนื่องจาก PEM เป็นการศึกษาแบบ noninterventional แพทย์จะมีอิสระในการสั่งใช้ยาเพื่อใช้ในการรักษาโดยไม่ถูกรบกวนจากคณะทำงานใดๆ การเก็บข้อมูลจะเริ่มต้นขึ้นเมื่อแพทย์สั่งใช้ยานั้นๆ ให้กับผู้ป่วยแล้วเท่านั้น ซึ่งวิธีการดังกล่าวนี้สามารถช่วยลดปัญหาเรื่องอคติ (biases) ได้เป็นอย่างดี นอกจากนี้ในการติดตามผู้ป่วยยังไม่ได้เสียกว่าจะศึกษาแบบจำเพาะเจาะจงในผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งกลุ่มใดเป็นพิเศษ แต่ศึกษาผู้ป่วยทุกรายที่ใช้ยาอยู่จริงทั้งหมด ดังนั้นจึงถือได้ว่าระบบ PEM เป็นการศึกษาความปลอดภัยจากการใช้ยาที่เป็นธรรมชาติและอยู่ในสถานการณ์จริง (real-world) มากที่สุด และเนื่องจาก PEM ทำการศึกษาโดยใช้ข้อมูลจากใบสั่งยา ซึ่งในแต่ละครั้งอาจมีผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งจ่ายยาที่ติดตามอยู่นับ 10,000 คนทั่วประเทศ ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่า ผลจากการติดตามและเฝ้าระวังแบบ PEM เป็นข้อมูลระดับประเทศ

**ตารางที่ 2** Cases of visual field defect attributed to treatment vigabatrin in prescription event monitoring study 1991-4 and long term follow up study 1998-9

	No (%) cases
<b>Prescription event monitoring study</b>	
Questionnaires sent	17 307 (100)
Questionnaires returned	11 769 (68)
Questionnaires with clinical data	10 178 (59)
Questionnaires with clinical data, for living patients	10 033 (58)
In these 10 003 living patients:-	
Patients with objective evidence of visual field defect	4 (0.04)
<b>Long term follow up study</b>	
Questionnaires sent for patients taking vigabatrin at end of prescription event monitoring study	7 228 (100)
Questionnaires returned	6 809 (94)
Questionnaires with clinical data*	5 074 (70)
Questionnaires with clinical data, for living patients	4 741 (66)
In these 4741 living patients:	
Objective evidence of visual field defect	36 (0.8)
Visual field defect “probably” associated with vigabatrin	14 (0.3)
Visual field defect “possibly” associated with vigabatrin**	16 (0.3)

\* patients no longer registered with general practitioner=1136; blank questionnaires or duplicate patients=599.

\*\*includes one case from the prescription event monitoring study.

คัดลอกจาก Wilton LV, Stephens MDB, Mann RD. Visual field defect associated with vigabatrin: observational cohort study. *BMJ* 1999; 319: 1165-6.

ของสหราชอาณาจักร ซึ่งนับว่าเป็นประโยชน์อย่างมากสำหรับประเทศอื่นๆ ที่เริ่มจะมีการใช้ยาดังกล่าวเพราะสามารถนำไปใช้ในการเฝ้าระวังภายในประเทศของตนได้ ข้อดีอีกประการหนึ่งของการติดตามแบบ PEM คือในกรณีที่ DSRU มีความสนใจเหตุการณ์ใดเหตุการณ์หนึ่งเป็นพิเศษ ก็สามารถจะติดตามสืบสวน, สอบสวนหรือขอข้อมูลเพิ่มเติมจากแพทย์ผู้ส่งกลับ green forms ฉบับนั้นๆ ญาติหรือแม้กระทั่งตัวผู้ป่วยเองได้อีกด้วย โดยใช้หมายเลขอ้างอิงที่ปรากฏอยู่ใน green forms แต่ละฉบับเพื่อใช้จำแนกผู้ป่วยแต่ละรายนั่นเอง ซึ่งจะแตกต่างจากการรายงานแบบ yellow card ที่ไม่อาจทำเช่นนี้ได้เพราะแบบฟอร์มที่รายงานไม่ได้ระบุรายละเอียดหรือข้อมูลใดๆ ให้สามารถติดตามกลับไปได้อย่างไรก็ตามถึงแม้การศึกษาแบบ PEM จะมีข้อดีหลายประการ แต่อัตราการรายงานซึ่งวัดจากจำนวน green forms ที่ถูกส่งกลับคืนมาที่ DSRU ในปัจจุบันก็มีเพียง 50-70% เท่านั้น ซึ่งแม้จะเป็นอัตราที่ดีมากแล้วเมื่อเทียบกับการศึกษาในรูปแบบเดียวกันก็ตาม<sup>11</sup> ก็ยังถือเป็นข้อด้อยประการสำคัญของ PEM ซึ่งต้องพยายามหาสาเหตุและแก้ไขต่อไป สำหรับข้อดีและข้อด้อยของระบบ PEM สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 3

**การศึกษา PEM ในประเทศญี่ปุ่น (Prescription-Event Monitoring in Japan; J-PEM)**

ญี่ปุ่นเป็นประเทศในแถบเอเชียเพียงประเทศเดียวที่มีความสนใจและพยายามจะพัฒนาระบบการติดตามและเฝ้าระวังแบบ PEM ของประเทศสหราชอาณาจักรมาใช้ภายใน

ประเทศของตนเอง<sup>12</sup> โดยที่ผ่านมาก็ได้ทำการศึกษา PEM แบบนำร่อง (pilot study) มาแล้วถึง 2 ครั้งในช่วงปี ค.ศ. 1997 และ 1998 โดยการศึกษาครั้งแรกเป็นการติดตามแบบ J-PEM เพื่อเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ของยา troglitazone กับยาในกลุ่มลดน้ำตาลในเลือดตัวอื่นๆ<sup>13</sup> ส่วนครั้งที่สองเป็นการศึกษาเปรียบเทียบยา Losartan กับยาในกลุ่ม ACEIs และ Dihydropyridine calcium channel antagonists<sup>14</sup> สำหรับการศึกษา J-PEM ทั้งสองครั้งมีรูปแบบการศึกษาเป็นแบบ concurrent control study ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาในสหราชอาณาจักร (UK PEM) ที่เป็นการศึกษาแบบ cohort study และเนื่องจากระบบใบสั่งยาในประเทศญี่ปุ่นไม่มีหน่วยงานที่เป็นศูนย์กลางในการจัดเก็บเหมือน PPA เช่นเดียวกับในสหราชอาณาจักร ดังนั้นในขั้นตอนของการเก็บข้อมูล J-PEM นี้จะเฉพาะภายในโรงพยาบาล, คลินิกหรือร้านขายยาที่อาสาสมัครเข้าร่วมในการศึกษาเท่านั้น ความแตกต่างอีกประการหนึ่งระหว่างระบบ UK PEM กับ J-PEM คือในขั้นตอนของการคัดเลือกผู้ป่วยและส่งแบบฟอร์มคำถาม โดยเมื่อมีการส่งจ่ายยาที่ติดตามและเฝ้าระวังอยู่ให้กับผู้ป่วยรายใดเภสัชกรผู้ทำหน้าที่จ่ายยาให้กับผู้ป่วยรายนั้น ต้องเป็นผู้บันทึกข้อมูลของผู้ป่วยไว้เป็นหลักฐานในแบบฟอร์ม green forms หลังจากนั้นในช่วง 6 เดือนหลังผู้ป่วยได้รับยา จะมีการส่งแบบฟอร์มคำถามดังกล่าวไปยังแพทย์ผู้สั่งจ่ายยาและเภสัชกรที่จ่ายยาให้กับผู้ป่วยรายนั้น ทั้งนี้เพื่อติดตามว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใดๆ เกิดกับผู้ป่วยบ้าง ส่วนนิยามของเหตุการณ์, รายละเอียดการคำนวณและแสดงผลอุบัติการณ์

**ตารางที่ 3 ข้อดีและข้อด้อยของ PEM**

ข้อดี	ข้อด้อย
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. มีประโยชน์ในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาใหม่</li> <li>2. หาอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่พบในช่วง pre-marketing ได้</li> <li>3. เป็นการศึกษาขนาดใหญ่, ข้อมูลระดับประเทศ</li> <li>4. ข้อมูลได้จากใบสั่งยาที่มีการสั่งจ่ายยาจริงๆ เท่านั้น</li> <li>5. มีความหลากหลายของผู้ป่วยที่ใช้ยาและแพทย์ผู้รายงานเหตุการณ์</li> <li>6. สามารถที่จะติดตามสอบสวนต่อในกรณีพบปัญหา</li> <li>7. มีข้อมูลการใช้ยาในเด็ก, คนสูงอายุและหญิงตั้งครรภ์</li> <li>8. ใช้ข้อมูลที่มีอยู่เปรียบเทียบยาในกลุ่มเดียวกันหรือยาที่มีข้อบ่งใช้เดียวกันได้</li> <li>9. สามารถศึกษาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานได้</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. จะหาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ที่มีการรายงานเข้ามาได้เท่านั้น</li> <li>2. ไม่มีกลุ่มควบคุม</li> <li>3. ไม่มีข้อมูลของยาสามัญประจำบ้าน (over the counter)</li> <li>4. ไม่สามารถรับประกันได้ว่าข้อมูลที่ได้นั้นเกิดจากการที่ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยา (compliance) ที่ดีเพียงพอหรือไม่?</li> <li>5. มีข้อมูลจำกัดเฉพาะเวชปฏิบัติทั่วไป (general practitioners) ยังไม่ได้ครอบคลุมถึงข้อมูลการใช้ยาภายในโรงพยาบาลมากนัก</li> </ol>

ต่างๆ คล้ายกับการทำ UK PEM ทั้งหมด แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยังเป็นช่วงเริ่มแรกของการทดลองใช้ระบบ ดังนั้น การที่จะนำการศึกษาแบบ J-PEM มาใช้อย่างต่อเนื่องต่อไปในอนาคตประเทศญี่ปุ่นเองจึงยังต้องพัฒนาให้มีความเหมาะสมในการปฏิบัติงานได้มากขึ้นต่อไป

### บทสรุป

การศึกษาแบบ PEM นั้นมีข้อดีหลายประการ แต่ก็ยังไม่สามารถนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศต่างๆ ได้ ทั้งนี้เนื่องจากการติดตามยาใหม่แบบ PEM ทำโดยใช้ข้อมูลจากใบสั่งยาเป็นหลัก (based on dispense prescription data) ซึ่งจำเป็นต้องมีระบบการจัดเก็บข้อมูลที่ดีและมีหน่วยงานที่รับผิดชอบและติดตามผลโดยเฉพาะ ส่วนใหญ่ต้องใช้คอมพิวเตอร์ในการบันทึก คำนวณและวิเคราะห์ข้อมูล ดังนั้น PEM จึงเป็น post marketing surveillance ที่มีต้นทุนในการดำเนินการค่อนข้างสูง เจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานต้องมีทักษะและความชำนาญในบางเรื่องเป็นพิเศษ อาทิ การอ่านลายมือแพทย์และการจำแนกศัพท์เฉพาะทางการแพทย์ต่างๆ ได้ สำหรับแนวโน้มการนำระบบ PEM มาใช้ในประเทศไทย นั้น ถึงแม้จะมีข้อจำกัดหลายประการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเรื่องระบบการจัดเก็บข้อมูลใบสั่งยาที่ไม่มีหน่วยงานที่เป็นศูนย์กลางรวบรวมเหมือนในประเทศสหราชอาณาจักร ทั้งนี้ อาจทำการศึกษานำร่อง โดยการจำกัดสถานที่ในการศึกษาให้มีขนาดเล็กลงหรือทำเฉพาะในโรงพยาบาลที่เข้าร่วม อาจปรับปรุงแบบฟอร์มหรือระยะเวลาในการเก็บข้อมูลให้เหมาะสมกับการปฏิบัติงานของแพทย์หรือเภสัชกรมากขึ้น ซึ่งผลการศึกษา PEM แบบนำร่องนี้ก็จะเป็นข้อมูลที่เป็นประโยชน์หรืออาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการทำ PMS สำหรับประเทศไทยในอนาคต นอกเหนือจากการดำเนินการเฝ้าระวัง ติดตาม และรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใหม่ ตามหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ (Safety Monitoring Programme, SMP) ควบคู่กับ spontaneous reporting<sup>15</sup> ที่ทำกันอยู่เดิมแล้ว.

### เอกสารอ้างอิง

1. ธาวิณี อัครวิเชียร. การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา. ใน: วารสาร อัครวิเชียร, บรรณาธิการ. เภสัชกรรมคลินิก Clinical Pharmacy. ขอนแก่น: ขอนแก่นการพิมพ์, 2541: 152-79.
2. Edwards IR, Aranson JK. Adverse drug reactions-definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000; 356: 1255-9.

3. Wiholm BE, Moore N, Waller P. Spontaneous Reporting Systems Outside the Us. In: Strom BL, editor. Pharmacoeconomics. 3<sup>rd</sup> ed. New York: John Wiley&Sons, 2000: 175-92.
4. Rawson NSB, Pearce GL, Inman WHW. Prescription-event monitoring: methodology and recent progress. J Clin Epidemiol 1990; 43(5): 509-22.
5. Mackay FJ. Post-marketing studies. The work of the Drug Safety Research Unit. Drug Saf 1998; 19(5): 343-53.
6. Mann Rd. Prescription-event monitoring. In: Strom BL, editor. Pharmacoeconomics. 3<sup>rd</sup> ed. New York: John Wiley&Sons, 2000: 231-46.
7. Biswas P, Wilton LV, Shakir SAW. Troglitazone and liver function abnormalities: Lessons from a prescription event monitoring study and spontaneous reporting. Drug Saf 2001; 24(2): 149-54.
8. Heeley E, Riley J, Layton D, Wilton LV, Shakir SAW. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. Lancet 2001; 358: 1872-3.
9. Wilton LV, Stephens MDB, Mann RD. Visual field defect associated with vigabatrin: observational cohort study. BMJ 1999; 319: 1165-6.
10. Shakir SAW, Wilton LV, Boshier A, Layton D, Heeley E. Cardiovascular events in users of sildenafil: results from first phase of prescription event monitoring in England. BMJ 2001; 322: 651-2.
11. McAvoy BR, Kaner EFS. General practice postal surveys: a questionnaire too far? BMJ 1996; 313: 732-3.
12. Kobota K. Prescription-event monitoring in Japan (J-PEM). Drug Saf 2002; 25(6): 441-4.
13. Kobota K, Kawabe E, Hinotsu S. Pilot study of prescription-event monitoring in Japan (J-PEM) comparing troglitazone with alternative oral hypoglycaemics. Eur J Clin Pharmacol 2001; 56: 831-8.
14. Samizo K, Kawabe E, Hinotsu S. Comparison of Losartan with ACE Inhibitors and Dihydropyridine calcium channel antagonists. A pilot study of prescription-event monitoring in Japan. Drug Saf 2002; 25(11): 811-21.
15. ศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ. แนวทางปฏิบัติงานติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข, 2543. 97-8.

