

การใช้ตัวส่งสัญญาณเตือนเพื่อค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา  
**The Use of Trigger Tools for Identification of Adverse Drug Events**

มลฤดี เพชรแท้  
**Monruedee Pettae**

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก  
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of  
Master of Pharmacy in Clinical Pharmacy  
Prince of Songkla University**

**2555**

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชื่อวิทยานิพนธ์                      การใช้ตัวส่งสัญญาณเตือนเพื่อค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา  
ผู้เขียน                                      นางสาวมลฤดี เพชรแท้  
สาขาวิชา                                  เภสัชกรรมคลินิก

---

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก                      คณะกรรมการสอบ  
.....                                      ..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร. นวีวรรณ รัตนจามิตร)                      (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ปราโมทย์ ตระกูลเพ็ชรกิจ)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม                      .....กรรมการ  
.....                                      (รองศาสตราจารย์ ดร. นวีวรรณ รัตนจามิตร)

.....                                      ..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุชาดา สุรพันธุ์)                      (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุชาดา สุรพันธุ์)

.....                                      ..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พญ.สุวรรณา เศรษฐวิธานิช)                      (ดร.วิลาวัณย์ ทองเรือง)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยฉบับนี้เป็น  
ส่วนหนึ่งของการศึกษา ตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

.....  
(ศาสตราจารย์ ดร.อมรรัตน์ พงศ์คารา)  
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ชื่อวิทยานิพนธ์	การใช้ตัวส่งสัญญาณเตือนเพื่อค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา
ผู้เขียน	นางสาวมลฤดี เพชรแท้
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
ปีการศึกษา	2554

## บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยนี้ คือ หาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาโดยวิธี trigger tools เทียบกับวิธี chart review วัตถุประสงค์รอง คือ (1) หาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาชนิดป้องกันได้ จากยาจากการใช้ trigger tools เทียบกับวิธี chart review (2) หาอุบัติการณ์ความคลาดเคลื่อนทางยาที่มีศักยภาพในการก่อให้เกิดอันตราย แต่ผู้ป่วยไม่ได้รับอันตราย (potential adverse drug events) (3) หา positive predictive value (PPV) (4) หาความไว (sensitivity), ความเฉพาะเจาะจง (specificity) และ negative predictive value (NPV) ของ trigger ที่กำหนด

เก็บข้อมูล ณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา กลุ่มตัวอย่างของการศึกษาเป็นเวชระเบียนคอมพิวเตอร์ที่ถูกบันทึกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (closed charts) จากหอผู้ป่วยอายุรกรรม ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552 ถึงวันที่ 31 มิถุนายน พ.ศ. 2552 รวมระยะเวลา 6 เดือน จำนวน 400 เวชระเบียน ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาด้วยวิธี trigger tools ซึ่งกำหนดตัวส่งสัญญาณจำนวน 11 รายการ และวิธี chart review โดยการทบทวนเวชระเบียนคอมพิวเตอร์

ผลการศึกษานำร่องจาก 30 เวชระเบียนที่ตรวจพบตัวส่งสัญญาณ ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาทั้งจากวิธี trigger tools และ chart review รายงานผลที่ได้และทำซ้ำระยะเวลาห่างกัน 2 เดือน พบว่าทั้ง trigger และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้ค่า kappa = 1 และให้ผลสอดคล้อง 100%

การศึกษาดำเนินการพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาทั้งหมด 87 เหตุการณ์ ใน 53 เวชระเบียน [13.2% admission (95% CI, 10.1-17.0), อุบัติการณ์ 23.9/1000 patient-days (95% CI 21.0-27.1)] วิธี chart review สามารถค้นหาได้ 78 เหตุการณ์ จาก 52 เวชระเบียน [13.0% admission (95% CI 9.9-16.7), อุบัติการณ์ 21.4/1000 patient-days (95% CI 18.6-24.4)]

วิธี trigger tools สามารถค้นหาได้ 46 เหตุการณ์ จาก 28 เวชระเบียน [7.0% admission (95% CI 4.7-10.0), อุบัติการณ์ 12.6/1000 patient-days (95% CI 10.5-15.0)]

พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ จำนวน 13 เหตุการณ์ จาก 9 เวชระเบียน [2.2% admission (95% CI 1.0 - 4.2), อุบัติการณ์ 3.6/1000 patient-days (95% CI 2.5-5.0)] วิธี chart review สามารถค้นหาเหตุการณ์ได้ทั้งหมด ในขณะที่วิธี trigger tools สามารถค้นหาได้ 4 เหตุการณ์ จาก 4 เวชระเบียน [1.0% admission (95% CI 0.3-2.5), อุบัติการณ์ 1.1/1000 patient-days (95% CI 0.5-2.0)]

พบ potential ADEs จำนวน 18 เหตุการณ์ จาก 16 เวชระเบียน [4.0% admission (95% CI 2.3 - 6.4), อุบัติการณ์ 4.9/1000 patient-days (95% CI 3.6-6.5)] เหตุการณ์ทั้งหมดค้นพบจากวิธี chart review เท่านั้น

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบมากที่สุด คือ hypoglycemia 18 เหตุการณ์ (20.7%) สำหรับกลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากที่สุด คือ antineoplastic drugs พบเป็นสาเหตุ 31 เหตุการณ์ (35.6%) ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ ส่งผลให้เกิดอันตรายชั่วคราวต่อผู้ป่วยจนต้องให้การรักษานาน 48 เหตุการณ์ (55.2%) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่สุดที่พบในการศึกษา คือ อันตรายนานถึงขั้นต้องให้การรักษาเพื่อช่วยชีวิต พบเพียง 1 เหตุการณ์ (1.1%)

พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 4 รายการ จะมีโอกาสเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ adjusted odds ratio (OR) 12.44 (95% CI 1.69 – 91.63, p = 0.013) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา ≤ 4 รายการ เมื่อพิจารณาความเสี่ยงของระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลที่เพิ่มขึ้น (กลุ่มอ้างอิงคือ ระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาล ≤ 3 วัน) พบว่า ระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 3 วัน มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 0.40, 95% CI 0.22 – 0.73, P = 0.003) สำหรับปัจจัยด้านอายุ และเพศ ไม่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

สำหรับประสิทธิภาพของ trigger tools พบ trigger ทั้งหมด 129 ครั้ง ใน 87 เวชระเบียน (21.8%) โดย triggers มีความสัมพันธ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา จำนวน 46 เหตุการณ์ พบ %PPV เฉลี่ย 35.7% โดยอยู่ในช่วง 0–100% พบ %NPV, %sensitivity และ %specificity เฉลี่ย 86.1%, 37.5% และ 89.4% ตามลำดับ

โดยสรุป วิธีการใช้ตัวส่งสัญญาณในการศึกษานี้ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้ประมาณกึ่งหนึ่งของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบทั้งหมด ตัวส่งสัญญาณกระตุ้น

ให้เภสัชกรค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาอย่างมีเป้าหมาย ช่วยลดภาระงานของเภสัชกร การใช้ตัวส่งสัญญาณที่เหมือนกันอาจจะให้ผลแตกต่างกันในแต่ละสถานที่ จึงจำเป็นต้องกำหนดเงื่อนไขของตัวส่งสัญญาณให้เหมาะสม ปรับปรุงตัวส่งสัญญาณอย่างต่อเนื่องเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณ อย่างไรก็ตามตัวส่งสัญญาณอาจจะไม่สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้ทั้งหมด เช่น เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เป็นอาการแสดงทางคลินิกบางอย่าง หรือกรณีที่มีข้อจำกัดในการรายงานผลทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น

**Thesis title**            The use of trigger tools for identification of adverse drug events  
**Author**                    Miss Monruedee Pettae  
**Major Program**        Clinical Pharmacy  
**Academic Year**         2011

## **ABSTRACT**

The primary objective of this study was to estimate the incidences of adverse drug events (ADEs) identified by 2 methods, trigger tools and intensive chart review (gold standard method). The secondary objectives were: (1) to compare the incidences of preventable ADEs (pADEs) identified by trigger tools and chart review; (2) to determine potential ADEs identified by each of the two methods; (3) to measure the positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of trigger tools; and (4) to calculate the sensitivity and specificity of trigger tools against chart review for identification of ADEs.

The study included 400 electrical medical closed charts of patients admitted into medical wards from 1 January 2009 - 1 June 2009 of Songklanagarind Hospital, Hat Yai, Thailand. The pilot intra-rater reliability study was assessed using 30 trigger-positive charts. Data collection of the same charts was repeated 2 months apart. Of all triggers and ADEs assessed in the pilot study, the kappa of 1 and 100% agreement were reported.

The study identified overall 87 ADEs from 53 charts [13.2% admission (95% CI, 10.1-17.0), incidence 23.9/1000 patient-days (95% CI 21.0-27.1)]. Chart review method identified 78 ADEs from 52 charts [13.0% admission (95% CI 9.9-16.7), incidence 21.4/1000 patient-days (95% CI 18.6-24.4)]. Trigger tools method identified 46 ADEs from 28 charts [7.0% admission (95% CI 4.7-10.0), incidence 12.6/1000 patient-days (95% CI 10.5-15.0)].

Thirteen preventable ADEs were found in 9 charts [2.2% admission (95% CI 1.0- 4.2), incidence 3.6/1000 patient-days (95% CI 2.5-5.0)]. All pADEs were identified by chart review, while only 4 ADEs from 4 charts [1.0% admission (95% CI 0.3-2.5) incidence 1.1/1000 patient-days (95% CI 0.5-2.0)] were identified by trigger tools method.

Chart review method identified 18 potential ADEs from 16 charts [4.0% admission (95% CI 2.3-6.4), incidence 4.9/1000 patient-days (95% CI 3.6-6.5)], none was identified by trigger tools method.

The most common ADE was hypoglycemia (18 events, 20.7%). antineoplastic drugs was the most common ADE-causing drug that resulted in 31 events, 35.6%. Patients prescribed more than 4 drug items were at significantly increased risk for developing ADEs [OR 12.44 (95% CI 1.69–91.63,  $p = 0.013$ )]. Of 87 ADEs found, 48 events (55.2%) resulted in temporary harm and required medical intervention.

Trigger tools method identified 129 trigger alerts and 46 positive ADEs (PPV 35.7%). The average percentages of sensitivity, specificity, and NPV of triggers were 86.1%, 37.5% and 89.4%, respectively.

This study demonstrated that the trigger tools method can identify approximately a half of ADEs. Triggers may alert pharmacist performing a target chart review to identify ADEs, which is much less labor-intensive than routine chart review. Use of a set of triggers in several settings may give rise to different ADE incidences. Definitions of triggers thus should be continually revised to improve the performance of triggers.

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ได้ด้วยอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ทุกท่าน คือ รองศาสตราจารย์ ดร. ณวิวรรฒ รัตนจามิตร ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุชาดา สุรพันธุ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ พญ.สุวรรณา เศรษฐวิชรานิช ซึ่งได้ถ่ายทอดความรู้ ชี้แนะแนวทาง ให้ข้อคิดเห็นตลอดจนตรวจแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบคุณคณะกรรมการสอบโครงร่างวิทยานิพนธ์และคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่านที่ได้ให้ข้อเสนอแนะ เพื่อให้วิทยานิพนธ์มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบคุณ กลุ่มงานเภสัชกรรม และหน่วยประสาทวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ในการเอื้อเฟื้อสถานที่เก็บข้อมูล และขอขอบคุณเป็นเป็นพิเศษ สำหรับ เภสัชกรหญิง อัญชิตา ประกอบการ ที่ช่วยอำนวยความสะดวกและให้ข้อมูลต่าง ๆ ทำให้การเก็บข้อมูลสำเร็จไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาล และหัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี ซึ่งเป็นสถานที่ทำงานของผู้วิจัย ที่มอบโอกาสในการลาศึกษาต่อ

ท้ายที่สุดนี้ ผู้วิจัยขอขอบคุณครอบครัวที่มอบความรัก ให้กำลังใจ และให้โอกาสในการศึกษา ขอขอบคุณเพื่อน ๆ กัลยาณมิตรทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือ และคอยเป็นกำลังใจเสมอมา ประโยชน์แห่งวิทยานิพนธ์นี้ ขอมอบแด่ครอบครัว ครู คณาจารย์ ที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ตั้งแต่แรกเริ่มจนปัจจุบัน

มลฤดี เพชรแท้



## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ.....	(3)
ABSTRACT.....	(6)
กิตติกรรมประกาศ.....	(8)
สารบัญ .....	(9)
รายการตาราง.....	(13)
รายการภาพประกอบ .....	(15)
สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ.....	(16)
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 บทนำตั้งเรื่อง.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ .....	4
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง .....	5
2.1 นิยาม .....	5
2.2 การประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา.....	9
2.2.1 การประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาทั่วไป.....	9
2.2.2 การประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยากรณี drug induced liver injury ...	11
2.3 ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา .....	13
2.4 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ป้องกันได้.....	13
2.5 การนำ trigger tools มาใช้ในทางปฏิบัติ.....	14
2.5.1 การประยุกต์ใช้ trigger tools ในต่างประเทศ.....	14
2.5.2 การนำ trigger tools มาใช้ในประเทศไทย.....	16
2.6 งานวิจัยที่ผ่านมา.....	19
2.6.1 งานวิจัยในต่างประเทศ.....	19
2.6.2 งานวิจัยในประเทศไทย.....	31

## สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย .....	32
3.1 ขอบเขตของการวิจัย.....	33
3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	33
3.3 เกณฑ์และวิธีการคัดเลือกตัวอย่าง .....	33
3.3.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา.....	33
3.3.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างออกจากการศึกษา.....	33
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	34
3.5 วิธีการสุ่มตัวอย่าง.....	35
3.6 คำนิยามที่ใช้ในการศึกษา.....	35
3.7 วิธีดำเนินการวิจัย .....	36
3.7.1 ตัวส่งสัญญาณ .....	36
3.7.2 การศึกษานำร่องเพื่อหา intra-rater reliability .....	40
3.7.3 การค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาด้วยวิธี chart review .....	40
3.7.4 การค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาโดยใช้ trigger tools .....	40
3.7.5 การเก็บข้อมูล .....	41
3.7.6 การศึกษาเต็ม .....	41
3.8 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย .....	41
3.9 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ.....	42
3.9.1 การคำนวณทางสถิติ .....	42
3.10 การพิจารณาจริยธรรมการวิจัย .....	43

## สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่ 4 ผลการวิจัย .....	44
4.1 การศึกษานำร่องเพื่อหา intra-rater reliability.....	45
4.2 ผลการศึกษาเต็ม .....	45
4.2.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง .....	45
4.2.2 อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา .....	47
4.2.3 รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา.....	50
4.2.4 ยาที่เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา.....	52
4.2.5 ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา .....	54
4.2.6 ประสิทธิภาพของ trigger tools ในการหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา.....	56
4.2.6.1 Positive predictive value.....	56
4.2.6.2 Negative predictive value (NPV), Sensitivity, Specificity .....	56
4.2.7 ปัจจัยที่มีผลต่อความเสี่ยงการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา.....	58
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปและข้อเสนอแนะ .....	59
5.1 ผลการวิจัยหลัก .....	59
5.2 อภิปรายผล .....	60
5.2.1 อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา .....	60
5.2.2 ประสิทธิภาพของ trigger tools .....	62
5.2.2.1 Positive predictive value.....	62
5.2.2.2 Sensitivity, Specificity .....	64
5.2.3 อภิปรายผลแต่ละ trigger .....	64
5.2.4 เสนอแนะรายการ trigger เพิ่มเติม .....	69
5.3 ข้อดีของการวิจัย.....	71
5.4 ข้อจำกัดของการวิจัย .....	71
5.5 ประโยชน์ที่ได้รับ .....	72
5.6 การนำผลการศึกษาที่ได้ไปใช้ในทางปฏิบัติ.....	72
5.7 สรุปผลการวิจัยทั้งหมดและข้อเสนอแนะ .....	73

## สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บรรณานุกรม.....	74
ภาคผนวก .....	78
ภาคผนวก ก รายละเอียดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ .....	79
ภาคผนวก ข รายละเอียดของตัวส่งสัญญาณ .....	86
ภาคผนวก ค แบบบันทึกข้อมูล .....	121
ประวัติผู้เขียน.....	137

## รายการตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1	การแบ่งชนิดของอาการไม่พึงประสงค์จากยา ตามแนวคิดของ Edwards และ Aronson .....8
2.2	Naranjo's algorithm.....10
2.3	Roussel Uclaf Causality Assessment Model และ Maria & Victorino Scale.....12
2.4	บัญชีรายการ triggers ตาม Global Trigger Tools.....15
2.5	รายการ trigger และกระบวนการเมื่อตรวจพบ trigger .....16
2.6	รายการ trigger และกระบวนการเมื่อตรวจพบ trigger เพิ่มจาก Global Trigger Tools....18
2.7	ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา .....19
2.8	รายการ trigger ที่กำหนดในโปรแกรมระบบการตรวจจับอัตโนมัติ และความถี่ ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบ .....20
2.9	กลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ .....21
2.10	ความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ค้นหาได้จากแต่ละวิธี .....22
2.11	รายการ trigger, ความถี่ที่ตรวจพบ trigger, ความถี่ที่ trigger สอดคล้องกับเหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์จากยา และ positive predictive value .....23
2.12	ความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาแยกตามประเภทและความรุนแรง.....23
2.13	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบในแต่ละกลุ่มโรงพยาบาล .....24
2.14	แสดงความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาตามเกณฑ์ของ NCC MERP index ในโรงพยาบาลกลุ่มที่ 2 .....25
2.15	รายการ trigger, ความถี่ที่ตรวจพบ trigger, ความถี่ที่ trigger สอดคล้องกับเหตุการณ์ไม่พึง ประสงค์จากยา และ positive predictive value ของโรงพยาบาล กลุ่มที่ 1 และ 2 .....26
2.16	รายการ trigger, ความถี่ที่ตรวจพบ trigger, ความถี่ของ trigger ที่ตรวจสอบ, เปอร์เซ็นต์ที่ ตรวจพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และเปอร์เซ็นต์ที่ตรวจพบความคลาดเคลื่อน .....28
2.17	รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และความคลาดเคลื่อนทางยา .....29
2.18	ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา .....29
2.19	กลุ่มของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้ เกิดขณะผู้ปวยรักษา ในโรงพยาบาล .....30

## รายการตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
2.20	ความถี่ที่พบ trigger, ความถี่ที่พบ clinical bleeding และ positive predictive value .....31
2.21	รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบ.....31
4.1	ข้อมูลทั่วไปของตัวอย่าง .....46
4.2	ความถี่และอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา แยกตามวิธีสืบค้น .....48
4.3	ความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ ตามการจัดประเภท .....49
4.4	สาเหตุของ potential ADEs .....49
4.5	ความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาแต่ละชนิดแยกตามวิธีสืบค้น .....51
4.6	ความถี่ของกลุ่มยาหรือรายการยาที่เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา .....53
4.7	ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา แบ่งตามวิธีการค้นหา .....55
4.8	PPV, NPV, sensitivity และ specificity ของรายการ trigger ที่กำหนดในการศึกษา.....57
4.9	ปัจจัยที่มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา .....58
5.1	%sensitivity, %specificity, %PPV และ %NPV.....65

## รายการภาพประกอบ

รูปที่	หน้า
2.1	ความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา อาการไม่พึงประสงค์จากยา และความคลาดเคลื่อนทางยา.....7

## สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ

ADE	=	Adverse drug event
ADR	=	Adverse drug reaction
AE	=	Adverse event
ANC	=	Absolute neutrophil count
BUN	=	Blood urea nitrogen
<i>C. difficile</i>	=	<i>Clostridium difficile</i>
HA	=	Hospital accreditation
Hb	=	Hemoglobin
ICD-10	=	International Classification of Diseases and Related Health Problem 10 <sup>th</sup> Revision
IHI	=	Institute for Healthcare Improvement
INR	=	International normalized ratio
IQR	=	Interquartile range
NCC MERP	=	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
NPV	=	Negative predictive value
PPV	=	Positive predictive value
PTT	=	Partial thromboplastin time
RUCAM	=	Roussel Uclaf Causality Assessment Model
SCr	=	Serum creatinine
WBC	=	White blood cells
WHO	=	World health organization



# บทที่ 1

## บทนำ

รายละเอียดเกี่ยวกับบทนำประกอบด้วยหัวข้อต่าง ๆ ดังนี้

- 1.1 บทนำต้นเรื่อง
- 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย
- 1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

### 1.1 บทนำต้นเรื่อง

adverse drug events (ADEs) เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา เกิดขึ้นได้บ่อยในระบบดูแลสุขภาพ จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่าอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา มีความหลากหลายตั้งแต่ 1–30%<sup>[1]</sup> ขึ้นอยู่กับสถานที่ศึกษา ระเบียบวิธีวิจัย และนิยามที่กำหนด<sup>[2]</sup> เมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาจะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยในด้านต่าง ๆ จากการศึกษาแบบ matched case-control ในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี ค.ศ. 1990–1993 มีจำนวนตัวอย่างในกลุ่ม case 1,580 ราย และมีจำนวนตัวอย่างในกลุ่ม control 20,197 ราย พบว่าการเกิด ADEs ขณะผู้ป่วยรักษาอยู่ในโรงพยาบาลทำให้เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล เพิ่มระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลเฉลี่ย 1.91 วัน ( $P < 0.001$ ) และเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต 1.88 เท่า ( $P < 0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม control<sup>[3]</sup>

งานวิจัยเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาและความคลาดเคลื่อนทางยา (medication error) มีเป้าหมายเพื่อที่จะลดอันตรายที่เกิดขึ้น<sup>[4]</sup> ดังนั้นการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาและความคลาดเคลื่อนทางยา จึงเป็นขั้นตอนแรกในการเพิ่มความปลอดภัยให้กับผู้ป่วย เนื่องจากสามารถนำข้อมูลมาใช้ในการวางกลยุทธ์ในการป้องกันความคลาดเคลื่อนทางยา การป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาหรือลดความรุนแรงของอันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการปฏิบัติงานประจำวันในอนาคต<sup>[2]</sup>

วิธีการที่มักจะใช้ในการค้นหาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้แก่

#### 1. การรายงานโดยสมัครใจ (spontaneous/voluntary reporting method)

เป็นวิธีที่มักจะใช้โดยทั่วไปตามโรงพยาบาลต่าง ๆ ข้อจำกัดของวิธีนี้คือ มักมีการรายงานที่ต่ำกว่าความเป็นจริง พบว่ามีการรายงานเพียง 10–20% ของอุบัติการณ์ที่พบ<sup>[2,5,6]</sup> ซึ่งเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบมักเป็นการแพ้ยา (drug allergy)<sup>[6]</sup> และขาดการรายงาน

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้<sup>[2, 5, 6]</sup> นอกจากนี้บุคลากรทางการแพทย์มักไม่คุ้นเคยกับการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เกิดกับระบบอื่น ๆ นอกจากระบบผิวหนัง<sup>[6]</sup>

## 2. การทบทวนเวชระเบียน (intensive chart review method)

เป็นการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาโดยการทบทวนเวชระเบียนแบบพินิจพิเคราะห์ วิธีนี้มีข้อจำกัดคือผู้ทำการศึกษาจะต้องมีประสบการณ์และความชำนาญ ต้องใช้ระยะเวลาในการสืบค้นรวมทั้งมีค่าใช้จ่ายสูง นอกจากนี้ยังขึ้นกับการเขียนระบุนายงานเหตุการณ์ในเวชระเบียนซึ่งมักมีการบันทึกน้อยกว่าความเป็นจริง<sup>[2, 5]</sup>

## 3. การใช้ตัวส่งสัญญาณ หรือ trigger tools

เป็นเครื่องมือกระตุ้นให้มีการตรวจสอบและพิจารณาว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นหรือไม่ ทำให้ลดภาระในการทบทวนเวชระเบียนที่มีจำนวนมากให้เหลือเฉพาะเวชระเบียนที่พบตัวส่งสัญญาณ ลดระดับความครอบคลุมของการทบทวนและมีเป้าหมายเฉพาะเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวส่งสัญญาณและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น<sup>[7]</sup> ซึ่งตัวส่งสัญญาณที่กำหนด ได้แก่ การสั่งใช้ยาบางชนิด การสั่งใช้ยา antidotes ค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการบางอย่าง และการหยุดใช้ยาอย่างทันทีทันใด<sup>[8]</sup>

ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีใดที่เป็นมาตรฐานทองคำ (gold standard) ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา จากการศึกษาของ Jha และคณะ<sup>[9]</sup> ได้เปรียบเทียบวิธีการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาในผู้ป่วยที่รักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล 3 วิธี คือ 1) stimulated voluntary reporting method 2) chart review method และ 3) computer alert systems ซึ่งวิธีที่ 3 เป็นการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยการกำหนด trigger หรือ signal ที่เฉพาะเจาะจง และให้ระบบคอมพิวเตอร์แจ้งเตือนเมื่อพบ trigger ที่กำหนด ผลการศึกษาพบว่าวิธี stimulated voluntary reporting method สามารถค้นหา ADEs ได้เพียง 4% ในขณะที่วิธี chart review method สามารถค้นหา ADEs ได้ 65% และวิธี computer alert systems สามารถค้นหา ADEs ได้ 45% จากการศึกษาพบว่า ADEs ที่สามารถค้นพบได้จาก 2 วิธีร่วมกัน คือ วิธี chart review method และ computer alert systems มีเพียง 12%, วิธี computer alert systems และวิธี stimulated voluntary reporting method มีเพียง 1% ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการค้นหาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ใกล้เคียงความเป็นจริงอาจจะต้องใช้หลายวิธีร่วมกัน อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบความต้องการใช้ทรัพยากรในแต่ละวิธีพบว่า วิธี stimulated voluntary reporting method ใช้ทรัพยากร 5 person-hour/week ในขณะที่วิธี chart review method ต้องใช้ทรัพยากรมากถึง 55 person-hour/week ส่วนวิธี computer alert systems มีความต้องการใช้ทรัพยากร 11 person-hour/week โดยแบ่งเป็น 1 person-hour/week เพื่อใช้ในการตรวจสอบ trigger ที่เกิดขึ้น และ 10 person-hour/week เพื่อใช้ในการหาความสัมพันธ์ระหว่าง trigger และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกิดขึ้น

จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่ามีการส่งเสริมให้นำ trigger tools มาใช้เป็นเครื่องมือสำหรับเกษตรกรในการค้นหาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ทำให้สามารถรายงานอุบัติการณ์ได้ใกล้เคียงความเป็นจริงมากขึ้น โดยใช้ทรัพยากรไม่สูงเกินไป นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับนโยบายของสถาบันพัฒนาและรับรองคุณภาพโรงพยาบาลที่ส่งเสริมให้แต่ละโรงพยาบาลนำหลักการของ Global Trigger Tool มาใช้เพื่อค้นหาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นอกเหนือจากวิธีการรายงานโดยสมัครใจ<sup>[10]</sup>

trigger tools เป็นเครื่องมือส่งสัญญาณว่าอาจจะมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น แต่หลังจากทบทวนเหตุการณ์แล้วอาจจะพบหรือไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ก็ได้ และการใช้ trigger อาจจะไม่สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้อย่างสมบูรณ์ นอกจากนี้ trigger แต่ละตัวอาจมีความไวในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้ไม่เท่ากัน ดังนั้นการใช้ trigger ที่มี positive predictive value (PPV) สูง จะสามารถใช้เป็นเครื่องมือในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้ดี<sup>[6]</sup>

เนื่องจากในประเทศไทยยังไม่มีงานวิจัยเกี่ยวกับ trigger tools ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาตีพิมพ์เผยแพร่ และ trigger บางตัวมีการกำหนดค่าจุดตัด (cut-off point) ที่ไม่ทราบค่าความไว (sensitivity) และความเฉพาะเจาะจง (specificity) ของจุดตัดดังกล่าว ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงมีเป้าหมายเพื่อค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาโดยใช้ trigger tools ในผู้ป่วยคนไทย รวมทั้งหา positive predictive value ของแต่ละ trigger, หา negative predictive value (NPV), sensitivity และ specificity ของ trigger บางรายการ

## 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

### 1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

1.2.1.1 หาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาจากการใช้ trigger tools เทียบกับวิธี chart review

### 1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

1.2.2.1 หาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาชนิดป้องกันได้ จากการใช้ trigger tools เทียบกับวิธี chart review

1.2.2.2 หาอุบัติการณ์ความคลาดเคลื่อนทางยาที่มีศักยภาพในการก่อให้เกิดอันตราย แต่ผู้ป่วยไม่ได้รับอันตราย (potential adverse drug events)

1.2.2.3 หา positive predictive value ของแต่ละ trigger

1.2.2.4 หา sensitivity, specificity และ negative predictive value ของ trigger ที่กำหนด

### 1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1.3.1 สามารถเลือกใช้ trigger ที่เหมาะสม ในการเป็นตัวส่งสัญญาณเพื่อค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาสำหรับเภสัชกร
- 1.3.2 สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้รวดเร็วยิ่งขึ้น
- 1.3.3 สามารถนำข้อมูลของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ไปใช้ปรับปรุงกระบวนการปฏิบัติงานเพื่อเพิ่มความปลอดภัยให้กับผู้ป่วย

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการศึกษานี้ประกอบด้วย 6 หัวข้อ ได้แก่

- 2.1 นิยาม
- 2.2 การประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา
  - 2.2.1 การประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาทั่วไป
  - 2.2.2 การประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยากรณี drug induced liver injury
- 2.3 ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา
- 2.4 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ป้องกันได้
- 2.5 การนำ trigger tools มาใช้ในทางปฏิบัติ
  - 2.5.1 การประยุกต์ใช้ trigger tools ในต่างประเทศ
  - 2.5.2 การนำ trigger tools มาใช้ในประเทศไทย
- 2.6 งานวิจัยที่ผ่านมา
  - 2.6.1 งานวิจัยในต่างประเทศ
  - 2.6.2 งานวิจัยในประเทศไทย

#### 2.1 นิยาม

องค์การอนามัยโลก (World Health Organization,WHO) ให้ความหมาย “เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา” (ADE) ว่าเป็นเหตุการณ์อันตราย (noxious) หรือมิได้มุ่งหวังให้เกิดขึ้น (unintended) เนื่องจากการใช้ยาในมนุษย์ในขนาดปกติ เพื่อวัตถุประสงค์ในการป้องกัน วินิจฉัย รักษาโรค หรือเพื่อเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของอวัยวะในร่างกาย<sup>[8]</sup> ดังนั้นตามนิยามขององค์การอนามัยโลกจึงไม่นับว่าการได้รับยาเกินขนาด หรือความล้มเหลวในการรักษาเป็น เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

Institute for Healthcare Improvement (IHI) ให้ความหมายของคำว่า “เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์” (adverse event, AE) ว่าเป็นการบาดเจ็บหรืออันตรายที่เกี่ยวข้องหรือเกิดขึ้นจากการดูแลรักษาผู้ป่วย หรือเป็นเหตุการณ์ที่มีได้มุ่งหวังให้เกิดขึ้น<sup>[8]</sup> ดังนั้นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (ADE) ตามความหมายของ IHI จึงหมายถึง การบาดเจ็บหรืออันตรายที่เกี่ยวข้องหรือเกิดขึ้นจากการดูแลรักษาผู้ป่วย หรือเป็นเหตุการณ์ที่มีได้มุ่งหวังให้เกิดขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับยา

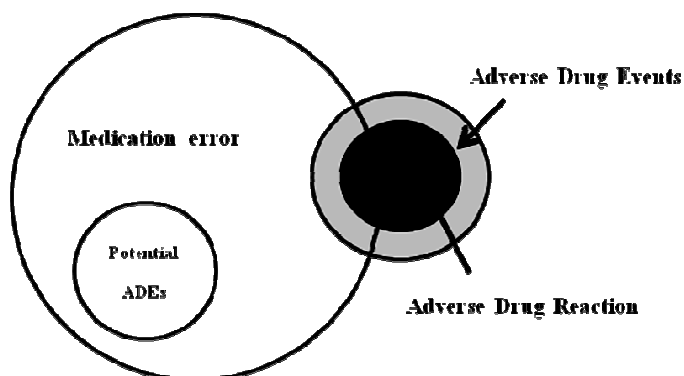
ถึงแม้คำจำกัดความขององค์การอนามัยโลก และ IHI อาจมีความแตกต่างในส่วนของรายละเอียด แต่มีกรอบความคิดที่เหมือนกัน คือ อันตรายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย<sup>[8]</sup> ซึ่งเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาประกอบด้วย 2 ส่วนคือ อาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction, ADR) และความคลาดเคลื่อนทางยา (medication error)<sup>[2, 8]</sup>

อาการไม่พึงประสงค์จากยา มีความหมายตามองค์การอนามัยโลก คือ “การตอบสนองต่อยาที่เป็นอันตราย และไม่ได้ตั้งใจให้เกิดขึ้น เนื่องจากการใช้ขนาดปกติในมนุษย์ เพื่อวัตถุประสงค์ในการป้องกัน วินิจฉัย รักษาโรค หรือเพื่อเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของอวัยวะในร่างกาย”<sup>[11]</sup>

ความคลาดเคลื่อนทางยา เป็นความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้นในกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับยา ได้แก่ การสั่งใช้ยา (ordering) การคัดลอกคำสั่ง (transcribing) การจ่ายยา (dispensing) การบริหารยา (administering) และการติดตามผลอันเนื่องมาจากการใช้ยา (monitoring)<sup>[2]</sup>

ในกรณีความคลาดเคลื่อนทางยาที่มีศักยภาพในการก่อให้เกิดอันตราย แต่ไม่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บเนื่องจากตรวจพบก่อนจะถึงตัวผู้ป่วย หรือเพราะสรีรวิทยาของผู้ป่วยสามารถลดผลแห่งความคลาดเคลื่อน โดยไม่เกิดอันตราย จะจัดเป็น potential ADEs<sup>[2, 4]</sup>

ความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (ADEs) อาการไม่พึงประสงค์จากยา (ADR) และความคลาดเคลื่อนทางยา (medication error) แสดงดังรูปที่ 2.1



**รูปที่ 2.1** ความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา อาการไม่พึงประสงค์จากยาและความคลาดเคลื่อนทางยา

**ที่มา:** ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2, 4

อาการไม่พึงประสงค์จากยา (ADR) มีการแบ่งได้หลายแบบ ขึ้นอยู่กับแนวคิดในการแบ่ง แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มี การแบ่งใดที่สมบูรณ์ การแบ่งชนิดของ ADR ที่มีการอ้างอิงถึงกันมากคือ การแบ่งเป็น type A และ type B อย่างไรก็ตาม Edwards และ Aronson ได้เสนอการแบ่งชนิดของอาการไม่พึงประสงค์จากยาเป็น 6 แบบ<sup>[11]</sup> รายละเอียดแสดงในตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 การแบ่งชนิดของอาการไม่พึงประสงค์จากยา ตามแนวคิดของ Edwards และ Aronson<sup>[11]</sup>

ชนิด	ลักษณะ	ตัวอย่าง	การจัดการ
A: Dose-related (Augmented)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อุบัติการณ์สูง</li> <li>- สัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา</li> <li>- สามารถคาดการณ์ได้</li> <li>- อัตราการเสียชีวิตต่ำ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การเกิดพิษจากยา (toxic effects)</li> <li>- อาการข้างเคียง (side effects)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ลดขนาดยา หรือหยุดยา</li> <li>- ใช้อื่น รักษาอาการ</li> </ul>
B: Non dose-related (Bizarre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อุบัติการณ์ต่ำ</li> <li>- ไม่สัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา</li> <li>- ไม่สามารถคาดการณ์ได้</li> <li>- อัตราการเสียชีวิตสูง</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ภาวะภูมิไวเกิน (immunological reactions)</li> <li>- การตอบสนองต่อยา ผิดปกติเฉพาะบุคคล (idiosyncratic reactions)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- หยุดยาและไม่ใช่นั้นอีก</li> </ul>
C: Dose-related and time-related (Chronic)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อุบัติการณ์ต่ำ</li> <li>- สัมพันธ์กับขนาดยาสะสมที่ได้รับ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การกดการทำงานของต่อมหมวกไตโดยยาในกลุ่ม corticosteroids</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ลดขนาดยา หรือหยุดยา</li> </ul>
D: Time-related (Delayed)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อุบัติการณ์ต่ำ</li> <li>- มักสัมพันธ์กับขนาดยา</li> <li>- เกิดขึ้นหรือเริ่มปรากฏหลังจากใช้ยาไปแล้ว</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ทารก विकฤรูป (teratogenesis)</li> <li>- การเกิดมะเร็ง (carcinogenesis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ควบคุมหรือจัดการได้ยาก</li> </ul>
E: Withdrawal (End of use)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อุบัติการณ์ต่ำ</li> <li>- เกิดขึ้นหลังจากหยุดยาทันที</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การถอนยาประเภทอนุภัณฑ์ของฝิ่น</li> <li>- กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจากการหยุดยา กลุ่ม beta-blocker</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ให้อาการกลับเข้าไปใหม่แล้วค่อย ๆ หยุดยาช้า ๆ</li> </ul>
F: Unexpected failure of therapy (Failure)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อุบัติการณ์สูง</li> <li>- สัมพันธ์กับขนาดยา</li> <li>- มักเกิดจาก drug interaction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ขนาดของยาคุมกำเนิดน้อยเกินไป เมื่อใช้ร่วมกับยาที่เป็น enzyme inducers</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- เพิ่มขนาดยา</li> <li>- ใช้อื่น รักษาอาการ</li> </ul>



## 2.2 การประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น (causality assessment) เป็นการตัดสินใจว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนั้นน่าจะเกิดจากยาที่สงสัยหรือน่าจะเกิดจากสาเหตุหรือตัวอื่น ๆ โดยมีเป้าหมายคือการทำให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากการใช้ยา ในปัจจุบันมีการพัฒนา algorithm ในการประเมินหาความสัมพันธ์ระหว่างยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ซึ่งมีข้อดีคือทำให้มีการประเมินอย่างเป็นระบบ มีข้อมูลที่ใช้ประกอบการประเมินที่ชัดเจน<sup>[12]</sup>

### 2.2.1 การประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาทั่วไป

ปัจจุบันยังไม่มี algorithm ใด ที่ได้รับการยอมรับให้เป็น gold standard หรือถือว่าเป็น algorithm ที่มีความแม่นยำในการประเมินมากที่สุด สำหรับประเทศไทย จากการสำรวจของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพบว่าเภสัชกรส่วนใหญ่นิยมใช้ Naranjo's algorithm<sup>[12]</sup> ซึ่งประกอบด้วยชุดคำถาม 10 ข้อ มีคะแนนในแต่ละข้อตั้งแต่ -1 ถึง +2 คะแนน หลังจากตอบคำถามและให้คะแนนในแต่ละข้อ จะทำการรวมคะแนนทั้งหมด โดยมีคะแนนเต็ม 13 คะแนน การแปลผลจะพิจารณาตามคะแนนรวมที่ได้ ดังนี้

คะแนนรวม  $\geq 9$  คะแนน หมายถึง “ใช่แน่นอน” (definite หรือ certainly)

คะแนนรวม 5–8 คะแนน หมายถึง “น่าจะใช่” (probable)

คะแนนรวม 1–4 คะแนน หมายถึง “อาจจะใช่” (possible)

คะแนนรวม  $\leq 0$  คะแนน หมายถึง “ไม่น่าใช่” (doubtful หรือ unlikely)

รายละเอียดของ Naranjo's algorithm แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2.2 Naranjo's algorithm<sup>[13]</sup>

Question	Yes	No	Do not know	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	

## 2.2.2 การประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยากรณี drug induced liver injury

gold standard ในการประเมิน drug induced liver injury ที่ใช้ในงานวิจัยคือ expert opinion แต่เนื่องจากวิธีนี้ไม่ถูกจัดทำเป็นมาตรฐาน (not standardized) และผู้อื่นสามารถที่จะประเมินซ้ำได้จำกัด (limit reproducibility) ปัจจุบันมี algorithm ที่ใช้ในการประเมิน drug induced liver injury คือ Roussel Uclaf Causality Assessment Model (RUCAM) และ Maria & Victorino Scale (M & V) รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 2.3<sup>[14]</sup>

เนื่องจากการประเมิน drug induced liver injury โดยใช้ RUCAM มีการประเมินแยกตามลักษณะความเป็นพิษต่อดับ (hepatocellular, cholestatic หรือ mixed pattern) ในระยะเวลาที่เริ่มใช้ยา นอกจากนี้ยังมีการนำปัจจัยเสี่ยงและยาที่ใช้ร่วมมาพิจารณาในการประเมิน ดังนั้นปัจจุบัน RUCAM จึงถูกนำมาใช้ในการประเมินรองจาก expert opinion<sup>[14]</sup> ซึ่ง RUCAM จะมีลักษณะเป็นชุดคำถาม มีการให้คะแนนในแต่ละข้อ คะแนนรวมที่ได้จะอยู่ในช่วง -9 ถึง 14 ในการแปลผลจะพิจารณาจากคะแนนรวมที่ได้ดังนี้<sup>[15]</sup>

คะแนนรวม > 8 คะแนน หมายถึง highly probable

คะแนนรวม 6-8 คะแนน หมายถึง probable

คะแนนรวม 3-5 คะแนน หมายถึง possible

คะแนนรวม 1-3 คะแนน หมายถึง unlikely

คะแนนรวม ≤ 0 คะแนน หมายถึง excluded

ตารางที่ 2.3 Roussel Uclaf Causality Assessment Model และ Maria & Victorino Scale  
causality assessment methods<sup>[14]</sup>

Criteria	RUCAM (or CIOMS)						M&V		
	Hepatocellular			Cholestatic or mixed					
Enzyme pattern	Initial	Subsequent	pts	Initial	Subsequent	pts	Initial	Subsequent	pts
Time from drug start (d)	5-90 <5 or >90	1-15 >15	+2 +1	5-90 <5 or >90	1-90 >90	+2 +1	4-56 <4 or >56	1-56 >56	+3 +1
Time from drug stop (d)	≤15	≤15	+1	≤30	≤30	+1	0-7 8-15 >15	0-7 8-15 >15	+3 0 -3
Course	Difference between peak ALT and ULN value			Difference between peak AP (or bilirubin) and ULN			Time decrease to <2 x ULN		
After drug stop	Decrease ≥50% in 8 d		+3	Decrease ≥50% in <180 days		+2			
	Decrease ≥50% in 30 d		+2	Decrease <50% in <180 days		+1	Hepatocellular		
	Decrease ≥50% in >30 d		0	Persistence or increase or no info.		0	Cholestatic or mixed		
	Decrease <50% in >30 d		-2				<60 days	+3	<180 days
Risk factor	Ethanol: yes		+1	Ethanol or pregnancy: yes		+1			
	Ethanol: no		0	Ethanol or pregnancy: no		0			
Age	≥55		+1	≥55		+1			
	<55		0	<55		0			
Other drugs	None or no info		0	None or no info		0			
	Drug with suggestive timing		-1	Drug with suggestive timing		-1			
	Known hepatotoxin with suggestive timing		-2	Known hepatotoxin with suggestive timing		-2			
	Drug with other evidence for a role (e.g., +rechallenge)		-3	Drug with other evidence for a role (e.g., +rechallenge)		-3			
Competing causes	All Group I* & II† ruled out		+2	All Group I* & II† ruled out		+2	HAV, HBV, HCV, CMV, EBV; alcohol; pancreaticobiliary or other liver diseases, shock, pregnancy		
	All of Group I ruled out		+1	All of Group I ruled out		+1			
	4-5 of Group I ruled out		0	4-5 of Group I ruled out		0			
	<4 of Group I ruled out		-2	<4 of Group I ruled out		-2			
	Non-drug cause highly probable		-3	Non-drug cause highly probable		-3	Complete exclusion		+3
Previous information	Reaction in product label		+2	Reaction in product label		+2	Previous report published?		
	Reaction published; no label		+1	Reaction published; no label		+1			
	Reaction unknown		0	Reaction unknown		0	Yes		
							No (drug on market ≤5 year)		
Rechallenge	Positive		+3	Positive		+3	Positive		+3
	Compatible		+1	Compatible		+1	Negative or not done		0
	Negative		-2	Negative		-2			
	Not done or not interpretable		0	Not done or not interpretable		0			
Extrahepatic involvement							Rash, fever, arthralgias, eosinophilia (>6%), cytopenia		
							≥4 of the above		+3
							2-3 of the above		+2
							1 of the above		+1
						None of the above		0	

## 2.3 ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) ได้แบ่งระดับความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนทางยาออกเป็น 9 ระดับ ตั้งแต่ A ถึง I ซึ่ง IHI ได้นำวิธีการแบ่งระดับความรุนแรงดังกล่าวมาประยุกต์ใช้ในการแบ่งระดับความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยเลือกนับเฉพาะเหตุการณ์ที่ก่อให้เกิดอันตราย (harm) ต่อผู้ป่วยเท่านั้น ไม่ว่าเหตุการณ์นั้นจะเป็นผลจากความผิดพลาดหรือไม่ก็ตาม ซึ่งคำว่า “อันตราย” (harm) หมายถึง การสูญเสียโครงสร้างหรือการสูญเสียการทำหน้าที่ของร่างกาย หรือจิตใจ ซึ่งอาจเป็นการสูญเสียชั่วคราวหรือถาวรก็ได้ ดังนั้นอันตรายในที่นี้จึงได้แก่หัวข้อ E ถึง I ของ NCC MERP Index ดังนี้<sup>17)</sup>

category E:	อันตรายชั่วคราวต่อผู้ป่วย ต้องให้การรักษา
category F:	อันตรายชั่วคราวต่อผู้ป่วย ต้องให้นอนโรงพยาบาล หรือต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น
category G:	อันตรายถาวรต่อผู้ป่วย
category H:	อันตรายรุนแรงถึงขั้นต้องให้การรักษาเพื่อช่วยชีวิต (sustain life)
category I:	ผู้ป่วยเสียชีวิต

## 2.4 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ป้องกันได้

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ป้องกันได้ เป็นอุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นและส่งผลต่อผู้ป่วยแล้ว แต่เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยสาเหตุพบว่าเป็นอุบัติการณ์ที่สามารถป้องกันได้หรือเกิดจากความคลาดเคลื่อนทางยา<sup>2,4)</sup>

Winterstein และคณะ<sup>16)</sup> ได้ดัดแปลงเกณฑ์ของ Schumock และ Thornton<sup>17)</sup> ในการจำแนกเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ป้องกันได้ออกเป็น 8 ข้อ ซึ่งเกณฑ์ข้อที่ 1-7 จะใช้เกณฑ์ในการจำแนกเช่นเดียวกับ Schumock และ Thornton และเพิ่มเกณฑ์ข้อที่ 8 ซึ่งเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เกี่ยวข้องกับความคลาดเคลื่อนทางยา หากพบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เกิดขึ้นสอดคล้องตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง เหตุการณ์ดังกล่าวจะจัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาชนิดป้องกันได้ รายละเอียดของเกณฑ์แต่ละข้อมีดังนี้

1. การใช้ยานั้นไม่เหมาะสมกับภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย
2. ขนาดยา (dose), ทางให้ยา (route), ความถี่ (frequency) ของการบริหารยาไม่เหมาะสมกับอายุ น้ำหนัก หรือภาวะโรคของผู้ป่วย
3. ผู้ป่วยไม่ได้รับการติดตามระดับยาในเลือดสำหรับยาที่จำเป็นต้องติดตาม หรือไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น
4. ผู้ป่วยได้รับยาที่มีประวัติแพ้ยาหรือเคยเกิดอาการดังกล่าวมาก่อน
5. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction)
6. ผู้ป่วยมีระดับยาที่บ่งบอกถึงความเป็นพิษ
7. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เกี่ยวข้องเนื่องจากความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (เฉพาะกรณีผู้ป่วยนอก)
8. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เกี่ยวข้องกับความคลาดเคลื่อนทางยา

## 2.5 การนำ trigger tools มาใช้ในทางปฏิบัติ

### 2.5.1 การประยุกต์ใช้ trigger tools ในต่างประเทศ

ในปี ค.ศ. 2007 IHI ได้ออก “The Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events” เพื่อเป็นคู่มือ/แนวทางสำหรับใช้ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในการดูแลรักษาผู้ป่วย บัญชีรายการ triggers จะมีการจัดกลุ่มเป็น 6 ด้าน ตามลักษณะเฉพาะของการดูแลหรือหน่วยงาน ได้แก่ การดูแลผู้ป่วยทั่วไป (care module) การใช้ยา (medication module) การผ่าตัด (surgical module) การดูแลผู้ป่วยวิกฤต (intensive care module) การดูแลมารดาและทารก (perinatal module) และการดูแลผู้ป่วยฉุกเฉิน (emergency department module) โดยทำการสุ่มทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลย้อนหลังอย่างน้อย 10 เวชระเบียน ต่อ 2 สัปดาห์ หากพบ trigger ที่กำหนดในเวชระเบียนใด จึงทำการตรวจสอบหาความสัมพันธ์ระหว่าง trigger และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และนำข้อมูลที่ได้ไปพัฒนาระบบบริการเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย รายละเอียดของบัญชีรายการ triggers ในแต่ละด้าน แสดงดังตารางที่ 2.4<sup>[7]</sup>

ตารางที่ 2.4 บัญชีรายการ triggers ตาม Global Trigger Tools

Cares Module Triggers		Medication Module Triggers	
C1	Transfusion or use of blood products	M1	<i>Clostridium difficile</i> positive culture
C2	Any code or arrest	M2	PTT > 100 seconds
C3	Dialysis	M3	INR greater than 6
C4	Positive blood culture	M5	Rising BUN or serum creatinine
C5	X-ray or Doppler studies for emboli		> 2 times baseline
C6	Abrupt drop of > 25% in Hb or hematocrit	M6	Vitamin K administration
C7	Patient fall	M7	Benadryl (Diphenhydramine) use
C8	Pressure ulcers	M9	Narcan (Naloxone) use
C9	Readmission within 30 days	M10	Anti-emetic use
C10	Restraint use	M11	Over-sedation/hypotension
C11	Health care-associated infection of any kind	M12	Abrupt medication stop
C12	In-hospital stroke	M13	Other
C13	Transfer to higher level of care	Intensive Care Module Triggers	
C14	Any procedure complication	I1	Pneumonia onset
C15	Other	I2	Readmission to intensive care
Surgical Module Triggers		I3	In-unit procedure
S1	Return to surgery	I4	Intubation/reintubation
S2	Change in procedure	Perinatal Module Triggers	
S3	Admission to intensive care post-op	P1	Apgar score less than 7 at 5 minutes
S4	Intubation/reintubation/BiPap in PACU	P2	Maternal/neonatal transport/transfer
S5	X-ray intra-op or in PACU	P3	Magnesium sulfate or terbutaline use
S6	Intra-op or post-op death	P4	3rd- or 4th-degree lacerations
S7	Mechanical ventilation > 24 hours post-op	P5	Induction of delivery
S8	Intra-op epinephrine or norepinephrine	Emergency Department Module Triggers	
S9	Post-op troponin level greater than 1.5 ng/ml	E1	Readmission to ED within 48 hours
S10	Change of anesthetic during surgery	E2	Time in ED greater than 6 hours
S11	Consult requested in PACU		
S12	Pathology report normal or unrelated to diagnosis		
S13	Insertion of arterial or central venous line during surgery		
S14	Operative time greater than 6 hours		
S15	Removal/injury or repair of organ		

## 2.5.2 การนำ trigger tools มาใช้ในประเทศไทย

สถาบันพัฒนาและรับรองคุณภาพโรงพยาบาลได้ส่งเสริมให้แต่ละโรงพยาบาลนำหลักการของ Global Trigger Tools มาใช้ในการค้นหาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากภายนอกเหนือจากการรายงานโดยสมัครใจ รายละเอียดของรายการ trigger และกระบวนการเมื่อตรวจพบ trigger แสดงดังตารางที่ 2.5<sup>[10]</sup>

ตารางที่ 2.5 รายการ trigger และกระบวนการเมื่อตรวจพบ trigger

Trigger	กระบวนการเมื่อพบ triggers
<i>Clostridium difficile</i> positive stool	ในผู้ป่วยที่กำลังหรือเคยได้รับยาต้านจุลชีพหลายตัว อาจจะพบเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ คือการที่พบ toxin จากเชื้อ <i>C. difficile</i>
PTT > 100 seconds	ผู้ป่วยที่ได้รับ heparin จะทำให้มี prolonged PTT ให้ค้นหาหลักฐานของการมีเลือดออกเพื่อพิจารณาว่ามี ADE เกิดขึ้นหรือไม่
INR > 6	ให้ค้นหาหลักฐานของการมีเลือดออกเพื่อตัดสินใจว่ามี ADE เกิดขึ้นหรือไม่
Glucose < 50 mg/dl	ให้ทบทวนการใช้ insulin หรือยาลดน้ำตาลที่นำมาสู่การมีอาการและอาการแสดงของภาวะน้ำตาลต่ำ เช่น อาการง่วงซึม ตัวสั่น ฯลฯ ซึ่งมักจะตามด้วยการให้น้ำตาลโดยการรับประทานหรือทางหลอดเลือดดำ
BUN/serum creatinine เพิ่มขึ้น > 2 เท่าของ baseline	ทบทวนว่ามียาที่ก่อให้เกิดพิษต่อไตหรือไม่ หรือเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น โรคไตหรือเบาหวานที่เป็นอยู่เดิมซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดไตวาย
Vitamin K	ถ้ามีการใช้วิตามิน K เพื่อตอบสนองต่อ prolonged INR ให้ทบทวนหาหลักฐานของการมีเลือดออก เช่น ค่า hematocrit ที่ลดลง ตรวจพบเลือดในอุจจาระ การมีเลือดออกในทางเดินอาหาร hemorrhagic stroke hematomas หรือการมีเลือดออกอื่น ๆ
Diphenhydramine	พิจารณาว่าเป็นการสั่งใช้เพื่อรักษาอาการแพ้ยาหรือไม่ เนื่องจากอาจมีการสั่งใช้เพื่อช่วยให้อ่อนหลับ เป็น pre-operative, pre-procedure medication หรือเพื่อแก้อาการแพ้ตามฤดูกาล



ตารางที่ 2.5 รายการ trigger และกระบวนการเมื่อตรวจพบ trigger (ต่อ)

Trigger	กระบวนการเมื่อพบ triggers
Flumazenil	เป็นยาแก้ฤทธิ์ benzodiazepine drugs ถ้ามี hypotension หรือ marked, prolonged sedation หลังจากการให้ benzodiazepine แสดงถึงการมี ADE
Naloxone	ถ้ามีการใช้ยาตัวนี้ ค้นหาว่ามีการให้ narcotics เกินขนาดหรือไม่
Anti-emetics	อาการคลื่นไส้และอาเจียนอาจจะเป็นผลลัพท์ของพิษของยาหรือการให้ยาเกินขนาด การใช้ยาแก้อาเจียนในผู้ป่วยหลังผ่าตัดหรือผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด ต้องพิจารณาว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ขึ้นหรือไม่ เช่น การคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงถึงขั้นที่การให้อาหาร การฟื้นฟูสภาพ หรือการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ต้องชะลอออกไป
Oversedation/hypotension	หาหลักฐานของการง่วงซึม ทบตวบนบันทึกหรือกราฟสัญญาณชีพว่ามี hypotension ซึ่งเกี่ยวข้องกับกรให้ยากล่อมประสาท ยาแก้ปวด หรือยากคลายกล้ามเนื้อหรือไม่ การให้ยาเกินขนาดโดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อให้เกิด sedation ไม่รวมอยู่ในเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์
Abrupt medication stop	เมื่อพบว่ามีคำสั่งให้หยุดการใช้ยาอย่างกะทันหัน ให้หาเหตุผลที่มาของคำสั่งดังกล่าว

จากการประชุม HA National Forum “Lean & Seamless Healthcare” ครั้งที่ 10 ระหว่างวันที่ 10-13 มีนาคม พ.ศ. 2552 สถาบันพัฒนาและรับรองคุณภาพโรงพยาบาลได้มีการแนะนำ triggers สำหรับการใช้จ่ายเพิ่มเติมจาก Global Trigger Tools รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 2.6

ตารางที่ 2.6 รายการ trigger และกระบวนการเมื่อตรวจพบ trigger เพิ่มเติมจาก Global Trigger Tools<sup>[6]</sup>

Trigger	กระบวนการเมื่อพบ triggers
Antidiarrhea, การใช้ Vancomycin หรือ Metronidazole	ทบทวนเวชระเบียนเพื่อค้นหา antibiotic-caused infections of <i>C. difficile</i> ถ้าไม่พบการตรวจหา <i>C. difficile</i> แต่พบว่าผู้ป่วยมีอาการท้องเสีย และกำลังได้รับยาปฏิชีวนะหลายชนิด แสดงว่าน่าจะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา
Sodium polystyrene sulfonate	ทบทวนเวชระเบียน ถ้าพบผู้ป่วยมีภาวะ hyperkalemia ในขณะที่กำลังได้รับ potassium supplement แสดงว่าอาจจะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา
WBC < 3,000 cell/ $\mu$ l	ทบทวนเวชระเบียน ถ้าพบว่าผู้ป่วยมี WBC ต่ำร่วมกับการใช้ยาที่มีรายงานการเกิด neutropenia แสดงว่าผู้ป่วยอาจเกิด ADE การมีค่าปกติของ WBC ก่อนการให้ยาจะทำให้การประเมินแม่นยำขึ้น ถ้า WBC ต่ำ แต่ผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยาใด แสดงว่าไม่ได้เกิด ADE
Platelet count < 50,000 cell/ $\mu$ l	ทบทวนเวชระเบียน เพื่อค้นหาภาวะเลือดออก เช่น hematoma, stroke, hemorrhage ที่ต้องการ blood transfusion ถ้าพบว่าผู้ป่วยมี platelet ต่ำ และมีการสั่งให้ platelet ร่วมกับการใช้ยาที่มีรายงานการเกิด thrombocytopenia แสดงว่าผู้ป่วยอาจเกิด ADE ถ้า platelet ต่ำ แต่ผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยาใด แสดงว่าไม่ได้เกิด ADE
Digoxin level > 2 ng/ml	ทบทวนเวชระเบียน เพื่อค้นหาอาการแสดงของ digoxin toxicity เช่น arrhythmia, bradycardia, nausea, vomiting, anorexia, vision change ถ้าพบว่าผู้ป่วยมีอาการดังกล่าวร่วมกับระดับ digoxin level ที่สูงกว่า therapeutic range แสดงว่าผู้ป่วยอาจเกิด ADE
Rash	เมื่อพบผู้ป่วยมีผื่น จะต้องทบทวนเวชระเบียนเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างผื่นกับยา เพื่อประเมินการเกิด ADE

## 2.6 งานวิจัยที่ผ่านมา

### 2.6.1 งานวิจัยในต่างประเทศ

Classen และคณะ<sup>[18]</sup> ได้พัฒนาระบบคอมพิวเตอร์โดยเชื่อมโยงข้อมูลของโรงพยาบาลในการติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาในโรงพยาบาล LDS ซึ่งเป็นโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยขนาด 520 เตียง การศึกษานี้ประกอบด้วย 2 โปรแกรม คือ โปรแกรมแรกจัดทำขึ้นเพื่อเพิ่มการรายงานแบบสมัครใจจากเดิมที่เป็นการเขียนแบบฟอร์มรายงานอุบัติการณ์ มาเป็นการรายงานโดยลงข้อมูลทางโปรแกรมซึ่งง่ายในการกรอกข้อมูลและสามารถดำเนินการได้จากคอมพิวเตอร์ทุกเครื่องที่อยู่ตามจุดต่าง ๆ ของโรงพยาบาล และโปรแกรมที่ 2 เป็นระบบการตรวจจับอัตโนมัติ (automated detection method) โดยใช้ signal หรือ trigger บางอย่าง ซึ่งระบบคอมพิวเตอร์จะแจ้งเตือนเมื่อมี trigger เกิดขึ้น หลังจากนั้นจึงส่งต่อข้อมูลให้กับเภสัชกรคลินิกเพื่อตรวจสอบความสัมพันธ์ระหว่าง trigger กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สืบค้นได้จากการทบทวนเวชระเบียน

ผลการศึกษาดลระยะเวลา 18 เดือน ในผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลพบว่า สามารถติดตามผู้ป่วย 36,653 ราย พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาโดยใช้แบบประเมินของ Naranjo จำนวน 731 เหตุการณ์ ในผู้ป่วย 648 ราย คิดเป็นอัตรา 1.67% ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบ แสดงดังตารางที่ 2.7

ตารางที่ 2.7 ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา<sup>[18]</sup>

ความรุนแรง	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา, n (%)
ไม่รุนแรง (สามารถหายได้เอง)	30 (4.1)
รุนแรงปานกลาง (ต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม)	600 (82.1)
รุนแรง (ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น หรือ ต้องได้รับการรักษาเพื่อช่วยชีวิต)	101 (13.8)
รวมทั้งหมด	731 (100.0)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 731 เหตุการณ์ ค้นพบจากการรายงานของแพทย์เภสัชกร และพยาบาลที่รายงานแบบสมัครใจทางโปรแกรมคอมพิวเตอร์ 92 เหตุการณ์ และค้นพบโดยระบบการตรวจอัตโนมัติ 631 เหตุการณ์ โดยในช่วงระยะเวลาเดียวกันของการศึกษามีการรายงานแบบเดิมคือการเขียนลงในแบบรายงานอุบัติการณ์เพียง 9 เหตุการณ์ นอกจากนี้ผลการศึกษายังแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยามีค่าเฉลี่ยจำนวนรายการยา และค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่รักษาในโรงพยาบาลมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

signal หรือ trigger ที่กำหนดในโปรแกรมระบบการตรวจอัตโนมัติที่สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้บ่อย แสดงดังตารางที่ 2.8 แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Classen และคณะ ไม่ได้แสดง sensitivity, specificity หรือ positive predictive value สำหรับกลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ แสดงดังตารางที่ 2.9

**ตารางที่ 2.8** รายการ trigger ที่กำหนดใน โปรแกรมระบบการตรวจอัตโนมัติ และความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบ<sup>[18]</sup>

Trigger	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา, n (%)*
Diphenhydramine hydrochloride	239 (32.7)
Digoxin level	70 (9.6)
Naloxone hydrochloride	63 (8.6)
Phytonadione	51 (7.0)
Antidiarrhea	49 (6.7)
Gentamicin sulfate level	21 (2.8)
Lidocaine level	19 (2.5)
Leukopenia	15 (2.0)
Thrombocytopenia	13 (1.8)
Theophylline level	12 (1.6)
Sodium polystyrene sulfonate	9 (1.2)

\* คิดเปอร์เซ็นต์เทียบจากจำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 731 เหตุการณ์

ตารางที่ 2.9 กลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์<sup>18)</sup>

กลุ่มยา	ความถี่, (%)*
Analgesic	227 (31.0)
Anti-infectives	171 (23.3)
Cardiovascular agents	142 (19.4)
Anticoagulants	68 (9.3)
Psychotherapeutic	18 (2.4)
Immunosuppressive	17 (2.3)
Spasmolytic	15 (2.0)
Antineoplastic	15 (2.0)
Anticonvulsant	14 (1.9)
Gastrointestinal	13 (1.8)
Electrolyte supplements	9 (1.2)
Diuretics	9 (1.2)
Other	13 (1.7)

\* คิดเปอร์เซ็นต์เทียบจากจำนวนรายการยาทั้งหมด 733 รายการ โดยมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจาก drug-interaction 1 คู่ คือ midazolam hydrochloride และ morphine sulfate

Jha และคณะ<sup>[9]</sup> ได้ศึกษาเปรียบเทียบการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา 3 วิธี คือ (1) stimulated voluntary reporting method (2) chart review method และ (3) computer alert systems ศึกษาในผู้ป่วยที่รักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล Brigham and Women's hospital โดยติดตามทั้งหมด 21,964 patient-days ผลการศึกษาพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ค้นพบได้จากอย่างน้อย 1 วิธี มีทั้งหมด 617 เหตุการณ์ รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ค้นพบได้จากแต่ละวิธี แสดงในตารางที่ 2.10

ตารางที่ 2.10 ความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ค้นหาได้จากแต่ละวิธี<sup>[9]</sup>

วิธีการสืบค้น	วิธีที่ 1	วิธีที่ 2	วิธีที่ 3	วิธีที่ 1 และ วิธีที่ 3	วิธีที่ 2 และ วิธีที่ 3
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา, n (%)	23 (4)	398 (65)	275 (45)	3 (1)	76 (12)

ในช่วง 8 สัปดาห์แรกของการศึกษา positive predictive value เฉลี่ย 17% แต่ผู้ทำการศึกษาพบว่ายา diphenhydramine มักจะมีการนำมาใช้เป็น pre-medication ของการให้ยา paclitaxel และ blood transfusion รวมทั้งบางครั้งเป็นคำสั่งการใช้ยาต่อเนื่อง ผู้วิจัยจึงตั้งเงื่อนไขของ trigger เป็น “ได้รับ diphenhydramine และไม่ได้รับ diphenhydramine ในรอบ 7 วันที่ผ่านมา และไม่ได้รับ paclitaxel หรือ blood transfusion ภายใน 1 วันที่ผ่านมา” พบว่า positive predictive value เฉลี่ยเพิ่มขึ้นเป็น 23% ในช่วง 8 สัปดาห์สุดท้าย ซึ่งรายละเอียดของ trigger ที่พบบ่อยรวมทั้ง positive predictive value ในช่วง 8 สัปดาห์แรก แสดงในตารางที่ 2.11 สำหรับความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาแยกตามประเภทและความรุนแรง แสดงในตารางที่ 2.12

ตารางที่ 2.11 รายการ trigger, ความถี่ที่ตรวจพบ trigger, ความถี่ที่ trigger สอดคล้องกับเหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์จากยา และ positive predictive value<sup>[9]</sup>

Trigger	Frequency of positive triggers (N)	Frequency of ADEs (A)	%PPV (A/N)
Nephrotoxin and rise in creatinine	375	65	17
Prednisone	375	65	17
Diphenhydramine	300	42	14
Allergy entered	113	21	19
Hydrocortisone	154	16	10
Prednisone and diphenhydramine	111	14	13
Dextrose 50%	100	27	27
Sodium polystyrene sulfate	92	11	12
Oral metronidazole or vancomycin	87	14	16
Serum potassium > 6.5 mmol/L	66	8	12
Serum digoxin > 1.7 ng/mL	61	14	23
Vitamin K and previous warfarin	60	17	28
Serum vancomycin > 50 mg/L	54	10	19
Triamcinolone and beta-blocker	51	5	10
Others	683	161	23
Total	2,620	450	17

ตารางที่ 2.12 ความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาแยกตามประเภทและความรุนแรง<sup>[9]</sup>

วิธีการสืบค้น	Stimulated voluntary report	Chart review	Computer alert systems
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ไม่สามารถป้องกันได้ทั้งหมด, n (%)			
อาการไม่รุนแรง	14 (3)	289 (64)	205 (45)
อาการรุนแรง	9 (3)	196 (68)	121 (48)
อาการรุนแรง	5 (3)	93 (57)	84 (52)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ทั้งหมด, n (%)			
อาการไม่รุนแรง	9 (5)	109 (66)	70 (42)
อาการไม่รุนแรง	3 (6)	33 (69)	15 (31)
อาการรุนแรง	6 (5)	76 (65)	55 (47)

ในปี ค.ศ. 2003 IHI<sup>[19]</sup> ได้ประยุกต์หลักการของระบบคอมพิวเตอร์แจ้งเตือนของ Classen และคณะมาใช้โดยไม่ต้องพึ่งพาเทคโนโลยี มีการกำหนด trigger จำนวน 24 รายการ แบ่งเป็น trigger ที่เหมือนกันทุกโรงพยาบาล 23 รายการ และมี 1 trigger ที่แต่ละโรงพยาบาลสามารถกำหนดเพิ่มเติมได้เอง นำไปใช้ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาในโรงพยาบาลขนาดต่าง ๆ ของประเทศสหรัฐอเมริกา จำนวนทั้งหมด 86 แห่ง จาก 4 กลุ่มโรงพยาบาล

ผลการศึกษาตลอดระยะเวลา 18 เดือน พบว่าสามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้ 720 เหตุการณ์ จาก 2,837 เวชระเบียน ที่มีคำสั่งกรใช้ยาจำนวน 268,796 ขนาน คิดเป็น 24.9% admission และ 2.68 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์/1,000 ขนานยา รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบในแต่ละกลุ่มโรงพยาบาลแสดงในตารางที่ 2.13

ตารางที่ 2.13 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบในแต่ละกลุ่มโรงพยาบาล<sup>[19]</sup>

กลุ่ม	จำนวน โรงพยาบาล	จำนวน เวชระเบียน	จำนวน ADEs	จำนวน ขนานยา	%admission	ADEs/1000 ขนานยา
1	30	664	139	53,256	22.4	2.6
2	9	1,040	274	110,562	24.2	2.5
3	23	823	222	87,316	23.6	2.5
4	18	310	85	17,662	29.3	4.8
รวม	86	2,837	720	268,796	24.9	2.7

การแบ่งกลุ่มพิจารณาตามลักษณะของโรงพยาบาลและระยะเวลาที่เข้าร่วมการศึกษา

กลุ่ม 1 primarily community hospitals

กลุ่ม 2 large academic centers and community hospitals that participated in the IHI redesign

กลุ่ม 3 non-participating academic and community hospitals

กลุ่ม 4 academic and community hospitals with a higher proportion of pediatric hospitals



โรงพยาบาลในกลุ่มที่ 2 ได้มีการประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาตามเกณฑ์ของ NCC MERP index รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 2.14

ตารางที่ 2.14 ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาตามเกณฑ์ของ NCC MERP index ในโรงพยาบาลกลุ่มที่ 2<sup>[19]</sup>

ความรุนแรง	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ n, (%)
มีอันตรายชั่วคราวต่อผู้ป่วยต้องได้รับการรักษา (category E)	219 (79.9)
มีอันตรายชั่วคราวต่อผู้ป่วย ต้องให้ออน โรงพยาบาล หรือต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น (category F)	34 (12.4)
เกิดอันตรายถาวรต่อผู้ป่วย (category G)	3 (1.1)
อันตรายรุนแรงถึงขั้นต้องให้การรักษาเพื่อช่วยชีวิต (category H)	13 (4.7)
ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต (category I)	5 (1.8)

คิดเปอร์เซ็นต์เทียบจากจำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 274 เหตุการณ์

โรงพยาบาลในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ได้แสดงข้อมูลความถี่ของแต่ละ trigger ที่พบ และความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถสืบค้นได้ เมื่อนำมาคำนวณหา positive predictive value สามารถแสดงดังตารางที่ 2.15

ตารางที่ 2.15 รายการ trigger, ความถี่ที่ตรวจพบ trigger, ความถี่ที่ trigger สอดคล้องกับ เหตุการณ์  
ไม่พึงประสงค์จากยา และ positive predictive value ของโรงพยาบาลในกลุ่มที่ 1 และ  
กลุ่มที่ 2<sup>(19)</sup>

Trigger	Frequency of positive triggers (N)	Frequency of ADEs (A)	%PPV (A/N)
Diphenhydramine	248	38	15.3
Vitamin K	50	10	20.0
Flumazenil	13	10	76.9
Droperidol	916	64	6.9
Naloxone	81	19	23.5
Antidiarrheals	53	13	24.5
Sodium polystyrene	35	7	20.0
PTT > 100 seconds	45	13	28.9
INR > 6	8	4	50.0
WBC < 3000 × 10 <sup>6</sup> /μl	48	21	43.8
Serum glucose < 50 mg/dl	9	3	33.3
Rising serum creatinine	35	6	17.1
<i>C. difficile</i> positive stool	10	4	40.0
Digoxin level > 2 ng/ml	4	1	25.0
Lidocaine level > 5 ng/ml	0	0	-
Gentamicin or tobramycin levels peak >10 μg/ml, trough >2 μg/ml	45	10	22.2
Amikacin levels peak > 30 μg/ml, trough > 10 μg/ml	1	0	0
Vancomycin level > 26 μg/ml	0	0	-
Theophylline level > 20 μg/ml	2	0	0
Oversedation, lethargy, falls	9	3	33.3
Rash drug related	176	53	30.1
Abrupt medication stop	248	86	34.7
Transfer to higher level of care	71	32	45.1
Customized to individual institution	80	18	22.5
Total	2,187	415	18.9

Szekendi และคณะ<sup>[20]</sup> ได้ใช้ค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ รายการสั่งใช้ antidote และรายการยาที่มีความเสี่ยงสูง กำหนดเป็น trigger เพื่อใช้ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขณะผู้ป่วยรักษาอยู่ในโรงพยาบาลแยกเป็นแต่ละประเภท คือ medication related AEs, clinical management failure, nosocomial infection, surgical related AEs, procedure related AEs, improper positioning, patient non-compliance และอื่น ๆ ศึกษาใน academic medical center ขนาด 725 เตียง ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมาไม่ต่ำกว่า 48 ชั่วโมง และยังรักษาอยู่ในโรงพยาบาลขณะที่มีการทบทวนเวชระเบียน ยกเว้นผู้ป่วยที่อยู่ในห้องผ่าตัด ห้องคลอด ห้องฉุกเฉิน สำหรับผู้ป่วยเด็กจะศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่รักษาใน intensive care unit โดย trigger ที่ใช้ในการศึกษานี้ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมและการศึกษานำร่อง

เมื่อระบบอิเล็กทรอนิกส์มีการตรวจพบ trigger อย่างน้อย 1 trigger จะมีการทบทวนเวชระเบียนโดยพยาบาลและเภสัชกร แต่เนื่องจากในการศึกษานี้มีเป้าหมายในการทบทวน 300 เวชระเบียนในระยะเวลา 3 เดือน ดังนั้นเวชระเบียนที่มีอย่างน้อย 2 triggers จะพิจารณาทบทวนเป็นลำดับแรก ซึ่งแนวทางการพิจารณาเลือกทบทวนเวชระเบียนอ้างอิงตาม Harvard Medical Practice Study โดยจะทำการทบทวนเวชระเบียนที่ประเมินแล้วว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์น่าจะเกิดจาก medical management ซึ่งจะทบทวนเวชระเบียนอย่างละเอียดทั้งเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง trigger กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่เกิดขึ้นและไม่สามารถค้นพบด้วย trigger tools หลังจากนั้นจะพิจารณาว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นสามารถป้องกันได้หรือไม่สามารถป้องกันได้ โดยให้คะแนนตั้งแต่ 1-4 และประเมินความรุนแรงที่เกิดขึ้นในระดับ A-I ตาม NCC MERP index ผลการศึกษาพบว่าสามารถตรวจพบ trigger ทั้งหมด 6,318 triggers ซึ่งมีการเลือกทบทวนเวชระเบียนเพิ่มเติมจำนวน 493 trigger สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้ 39% รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 2.16

ตารางที่ 2.16 รายการ trigger, ความถี่ที่ตรวจพบ trigger, ความถี่ของ trigger ที่ตรวจสอบ, เปอร์เซ็นต์ที่ตรวจพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และเปอร์เซ็นต์ที่ตรวจพบความคลาดเคลื่อนในแต่ละ trigger<sup>[20]</sup>

Trigger	Frequency of positive triggers	Frequency (%) of trigger reviewed	Frequency (%) with AE	n (%) with error, no harm
Dalteparin (exclude dose 5,000 units daily)	13	5 (38)	1 (20)	2 (40)
Enoxaparin (exclude dose 30 mg twice daily, 40 mg daily)	319	30 (9)	6 (20)	8 (27)
Warfarin (exclude doses 5 mg and under)	211	17 (8)	4 (24)	2 (12)
Sodium polystyrene	78	20 (26)	5 (25)	4 (20)
Phytonadione (exclude dose 1 mg)	247	27 (11)	9 (33)	0
Flumazenil	11	3 (27)	1 (33)	0
Naloxone	123	22 (18)	6 (27)	1 (5)
Protamine	5	2 (40)	0	0
Glucose < 50 or > 350	335	46 (14)	26 (57)	13 (28)
Creatinine change of > 0.5 mg/dl	3,527	138 (4)	33 (24)	3 (2)
INR > 5	155	26 (17)	25 (96)	1 (4)
PTT > 100 s	321	39 (12)	23 (59)	8 (21)
Digoxin > 2 µg/ml	41	9 (22)	5 (56)	4 (44)
Amikacin > 10 µg/ml	65	7 (11)	1 (14)	2 (29)
Gentamicin > 2 µg/ml	116	10 (9)	1 (10)	3 (30)
Tobramycin > 2 µg/ml	106	11 (10)	1 (9)	1 (9)
Vancomycin > 15 µg/ml	120	16 (13)	1 (6)	5 (31)
Phenytoin free level > 2 µg/ml	84	9 (11)	2 (22)	4 (44)
Positive blood cultures	337	39 (12)	37 (95)	2 (5)
Fresh frozen plasma	105	17 (16)	1 (6)	1 (6)
Total	6,318	493 (8)	192 (39)	64 (13)

- % with AE คัดจากจำนวน triggers ที่ทบทวนแล้วพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ x 100%
- % with error คัดจากจำนวน triggers ที่พบความคลาดเคลื่อนเทียบกับจำนวน trigger ที่ตรวจสอบทั้งหมด x 100%

ในการศึกษานี้ สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือความคลาดเคลื่อนทางยา 462 เหตุการณ์ จาก 243 เวชระเบียน รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และความคลาดเคลื่อนทางยาที่พบแสดงดังตารางที่ 2.17 ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบแสดงดังตารางที่ 2.18

ตารางที่ 2.17 รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และความคลาดเคลื่อนทางยา<sup>[20]</sup>

ประเภทผู้ป่วย	จำนวนเหตุการณ์, (%)
เหตุการณ์เกิดก่อนผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล	70 (15.2)
เหตุการณ์เกิดขณะผู้ป่วยรักษาในโรงพยาบาล	392 (84.8)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	254 (55.0)
- ป้องกันได้	163 (35.3)
- ไม่สามารถป้องกันได้	91 (19.7)
ความคลาดเคลื่อนทางยา	138 (29.9)
รวม	462 (100.0)

ตารางที่ 2.18 ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา<sup>[20]</sup>

ความรุนแรง	ความถี่, (%)
ผู้ป่วยได้รับอันตรายชั่วคราวต้องได้รับการรักษา หรือต้องให้ออนโรงพยาบาล หรือต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น	392 (84.8)
ทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตรายถาวร	18 (3.8)
ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาเพื่อช่วยชีวิต	46 (10.0)
เป็นอันตรายจนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต	6 (1.3)
รวม	462 (100.0)

เมื่อพิจารณาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นขณะผู้ป่วยรักษาในโรงพยาบาลและสามารถป้องกันได้พบว่า สืบค้นได้จาก trigger จำนวน 101 เหตุการณ์ และสืบค้นได้จาก non-trigger จำนวน 62 เหตุการณ์ ซึ่งกลุ่มของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้แสดงดังตารางที่ 2.19

ตารางที่ 2.19 กลุ่มของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้ เกิดขณะผู้ป่วยรักษาในโรงพยาบาล<sup>[20]</sup>

กลุ่มของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้	n (%)
Medication related AEs	46 (28)
Clinical management failure	45 (28)
Nosocomial infection	40 (25)
Surgery related AEs	8 (5)
Procedure related AEs	7 (4)
Improper positioning	3 (2)
Patient non-compliance	3 (2)
Other	11 (7)
Total	163 (100)

## 2.6.2 งานวิจัยในประเทศไทย

ในขณะนี้ในประเทศไทยยังไม่มีงานวิจัยเกี่ยวกับ trigger tools ดีพิมพ์เผยแพร่ มีเพียงกรณีศึกษาของโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีที่นำเสนอในการประชุม HA National Forum “Lean & Seamless Healthcare” ครั้งที่ 10 ระหว่างวันที่ 10-13 มีนาคม 2552<sup>[6]</sup> โดยกำหนด trigger จำนวน 2 รายการคือ INR > 6 และการสั่งใช้ vitamin K เพื่อค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ over anti-coagulation จากยา warfarin ทำการศึกษาโดยใช้ระบบคอมพิวเตอร์ (computerized screening) ค้นหาผู้ป่วยที่มี INR > 6 และทำการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังเพื่อค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เพื่อพบ trigger และการสั่งใช้วิตามิน K ทำการศึกษาตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2551 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2552 ผลการศึกษาแสดงดังตารางที่ 2.20 สำหรับรายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบ แสดงดังตารางที่ 2.21

ตารางที่ 2.20 ความถี่ที่ตรวจพบ trigger, ความถี่ที่พบ clinical bleeding และ positive predictive value<sup>[6]</sup>

ประเภทผู้ป่วย	เวชระเบียนที่พบ INR > 6 (N)	เวชระเบียนที่ INR > 6 และมีการสั่งใช้ vitamin K	ผู้ป่วยที่พบ clinical bleeding (A)	%PPV (A/N)
ผู้ป่วยนอก	21	3	6	28.6
ผู้ป่วยใน	31	12	17	54.8
รวม	52	15	23	44.2

ตารางที่ 2.21 รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบ<sup>[6]</sup>

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ	ผู้ป่วย, n (%)*
เลือดออกในทางเดินอาหาร	8 (34.8)
เลือดออกในทางเดินปัสสาวะ	6 (26.1)
จ้ำเลือด	8 (34.8)
เลือดออกตามไรฟัน	6 (26.1)
ภาวะเลือดออกอื่น ๆ	1 (4.3)
anemia	13 (56.5)

\* เปอร์เซ็นต์คิดเทียบจากผู้ป่วยที่เกิด clinical bleeding จำนวน 23 ราย

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการหาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา จากการใช้ trigger tools เทียบกับวิธี chart review จากเวชระเบียนคอมพิวเตอร์ที่ถูกบันทึกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (closed chart) โดยหัวข้อที่กล่าวถึงในระเบียบวิธีวิจัยประกอบด้วย 9 หัวข้อ ได้แก่

- 3.1 ขอบเขตการวิจัย
- 3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง
- 3.3 เกณฑ์และวิธีการคัดเลือกตัวอย่าง
  - 3.3.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา
  - 3.3.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างออกจากการศึกษา
- 3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง
- 3.5 วิธีการสุ่มตัวอย่าง
- 3.6 คำนิยามที่ใช้ในการศึกษา
- 3.7 วิธีดำเนินการวิจัย
  - 3.7.1 ตัวส่งสัญญาณ (trigger)
  - 3.7.2 การศึกษานำร่องเพื่อหา intra-rater reliability
  - 3.7.3 การค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาด้วยวิธี chart review
  - 3.7.4 การค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาโดยใช้ trigger tools
  - 3.7.5 การเก็บข้อมูล
  - 3.7.6 การศึกษาเต็ม
- 3.8 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย
- 3.9 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ
  - 3.9.1 การคำนวณทางสถิติ
- 3.10 การพิจารณาจริยธรรมการวิจัย



### 3.1 ขอบเขตการวิจัย

หาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา โดยการใช้ trigger tools ซึ่งกำหนดตัวส่งสัญญาณจำนวน 11 รายการ เทียบกับวิธี chart review หาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ และหาอุบัติการณ์ของความคลาดเคลื่อนทางยาที่มีศักยภาพในการก่อให้เกิดอันตราย แต่ผู้ป่วยไม่ได้รับอันตราย (potential adverse drug events) หาประสิทธิภาพของ trigger โดยหา positive predictive value ของแต่ละ trigger, หา negative predictive value, sensitivity และ specificity ของ trigger ที่กำหนด นอกจากนี้ผู้วิจัยได้หาปัจจัยที่มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ได้แก่ จำนวนรายการยาที่ได้รับ จนกระทั่งเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยารั้งแรก ระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาล อายุ และ เพศ

### 3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

เวชระเบียนคอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยที่ถูกบันทึกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (closed chart) ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย 1 อายุรกรรมชาย 2 และ อายุรกรรมหญิง โรงพยาบาล สงขลาครินทร์ จังหวัดสงขลา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552 ถึงวันที่ 31 มิถุนายน พ.ศ. 2552

### 3.3 เกณฑ์และวิธีการคัดเลือกตัวอย่าง

#### 3.3.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา (inclusion criteria)

- เวชระเบียนคอมพิวเตอร์ที่ถูกลงบันทึกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (closed chart) ของผู้ป่วยที่มีประวัติรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย 1, อายุรกรรมชาย 2 และ อายุรกรรมหญิง ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552 ถึงวันที่ 31 มิถุนายน พ.ศ. 2552

#### 3.3.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

- เวชระเบียนที่ไม่มีการสั่งใช้ยา
- เวชระเบียนของผู้ป่วยที่รักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลน้อยกว่า 48 ชั่วโมง
- เวชระเบียนที่มีการส่งต่อไปรักษายังหอผู้ป่วยอื่น
- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เกิดก่อนเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล

### 3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ในการศึกษานี้ได้คำนวณขนาดของตัวอย่างตามวัตถุประสงค์หลัก คือหาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา โดยคิดจาก %admission แต่อย่างไรก็ตามในการรายงานผล จะรายงานทั้งในรูปแบบ %admission และ incidence rate เพื่อใช้อภิปรายผลเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา

การศึกษานำร่องจากเวชระเบียนที่ตรวจพบ trigger จำนวน 30 เวชระเบียน พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาอย่างน้อย 1 เหตุการณ์ จำนวน 13 เวชระเบียน คิดเป็น 43.3% admission

เนื่องจากในการศึกษาจริง ทำการสุ่มตัวอย่างจากเวชระเบียนทั้งหมดที่มีประวัติการรักษาในหอผู้ป่วยอายุกรรมในช่วงเวลาที่กำหนด ซึ่งแตกต่างจากการสุ่มตัวอย่างในการศึกษานำร่องและการศึกษาที่ผ่านมา มีระเบียบวิธีวิจัยและบัญชีรายการ trigger ที่แตกต่างจากการศึกษานี้ คือ

การศึกษาของ Classen และคณะ<sup>[18]</sup> ใช้วิธีการลงข้อมูลทางโปรแกรม และการใช้ signal หรือ trigger ร่วมกับระบบคอมพิวเตอร์แจ้งเตือนอัตโนมัติ สามารถค้นพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้ 1.67%

IHI<sup>[19]</sup> ใช้หลักการของ trigger tool ในโรงพยาบาลขนาดต่าง ๆ ของประเทศสหรัฐอเมริกา สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้ 24.9% admission และ 2.68 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์/1,000 ขนานรายการยา

จากการศึกษาของ Szekendi และคณะ<sup>[20]</sup> ใช้วิธี trigger tools ร่วมกับ non-trigger tools จากการทบทวนเวชระเบียนทั้งหมด 327 เวชระเบียน สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ป้องกันได้ 163 เหตุการณ์ โดย 46 เหตุการณ์ สัมพันธ์กับยา

ดังนั้นในการคำนวณขนาดของตัวอย่าง เพื่อให้ได้ขนาดของตัวอย่างขนาดใหญ่ที่สุด โดยมีความคลาดเคลื่อนของอุบัติการณ์ไม่เกิน 5% จึงกำหนด  $P = 0.5$

$$n = Z_{\alpha/2}^2 \frac{P(1-P)}{d^2}$$

ค่ามาตรฐาน  $Z$  กำหนดค่า  $\alpha$  ที่ 0.05

$$Z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$P = 0.5$$

กำหนดให้อุบัติการณ์มีความคลาดเคลื่อนไม่เกิน 5% เมื่อแทนค่าในสูตร

$$n = 1.96 \times 1.96 \frac{0.5(1-0.5)}{0.05 \times 0.05}$$

$$n = 385 \text{ เวนระเบียน}$$

ดังนั้นงานวิจัยนี้กำหนดกลุ่มตัวอย่างจำนวน 400 เวนระเบียน

### 3.5 วิธีการสุ่มตัวอย่าง

เวนระเบียนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552 ถึงวันที่ 31 มิถุนายน พ.ศ. 2552 มีจำนวน 1,750 เวนระเบียน ซึ่งผู้ป่วยบางรายอาจจะมีการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลหลายครั้ง ทำการสุ่มตัวอย่างโดยการกำหนดเลขเวนระเบียนเรียงลำดับ 1–1,750 และสุ่มตัวอย่างด้วยคอมพิวเตอร์จำนวน 400 เวนระเบียน

### 3.6 คำนิยามที่ใช้ในการศึกษา

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug events):

หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามคำนิยามของ IHI ซึ่งสัมพันธ์กับยา<sup>18)</sup>

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ป้องกันได้ (preventable adverse drug events):

หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ที่เข้าตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งของ Winterstein และคณะ<sup>16)</sup>

ความคลาดเคลื่อนทางยาที่มีศักยภาพในการก่อให้เกิดอันตราย แต่ผู้ป่วยไม่ได้รับอันตราย (potential adverse drug events):

หมายถึง ความคลาดเคลื่อนทางยาที่มีศักยภาพในการก่อให้เกิดอันตราย แต่ไม่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บเนื่องจากตรวจพบก่อนจะถึงตัวผู้ป่วย หรือเพราะสรีรวิทยาของผู้ป่วยสามารถลดผลแห่งความคลาดเคลื่อน โดยไม่เกิดอันตราย<sup>12,4)</sup>

ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา:

หมายถึง การแบ่งระดับความรุนแรงตั้งแต่ E ถึง I ตาม NCC MERP Index<sup>17)</sup>

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา จากการใช้ trigger tools:

หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ค้นหาได้จากการใช้ตัวส่งสัญญาณ (trigger) ที่กำหนด จำนวน 11 รายการ

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา จากวิธี chart review:

หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ค้นหาได้จากการทบทวนเวชระเบียน แบบพินิจพิจารณา

### 3.7 วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.7.1 ตัวส่งสัญญาณ (trigger)

กำหนด trigger ตาม Global Trigger Tool และตามคำแนะนำของสถาบันพัฒนา และรับรองคุณภาพโรงพยาบาล โดยเลือกจาก trigger ที่สามารถตรวจพบได้ในโรงพยาบาล สงขลาครินทร์ และเป็น trigger ที่สามารถสืบค้นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เป็นอันตราย ดังนี้

**Trigger ที่ 1:** PTT > 100 วินาที ในผู้ป่วยที่ได้รับยา heparin

กระบวนการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ค้นหาหลักฐานของการมีเลือดออก เช่น ค่า hematocrit ที่ลดลง (ตั้งแต่ 1 g/dl) ตรวจพบเลือดในอุจจาระ การมีเลือดออกในทางเดินอาหาร hemorrhagic stroke, hematomas หรือ การมีเลือดออกอื่น ๆ

กระบวนการเก็บข้อมูลเพื่อหา NPV, sensitivity, specificity

เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนที่มีการสั่งใช้ heparin ทุกเวชระเบียน โดยระบุ

- พบ trigger (PTT > 100 วินาที) / ไม่พบ trigger (PTT ≤ 100 วินาที)
- พบ/ ไม่พบ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
- ระบุค่า PTT ที่วัดได้

**Trigger ที่ 2:** INR > 6 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin

กระบวนการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ค้นหาหลักฐานของการมีเลือดออก เช่น ค่า hematocrit ที่ลดลง (ตั้งแต่ 1 g/dl), ตรวจพบเลือดในอุจจาระ, การมีเลือดออกในทางเดินอาหาร, hemorrhagic stroke, hematomas หรือ การมีเลือดออกอื่น ๆ

กระบวนการเก็บข้อมูลเพื่อหา NPV, sensitivity, specificity

เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนที่มีการสั่งใช้ warfarin ทุกเวชระเบียน โดยระบุ

- พบ trigger (INR > 6)/ ไม่พบ trigger (INR ≤ 6)
- พบ/ ไม่พบ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
- ระบุค่า INR ที่วัดได้

**Trigger ที่ 3:** glucose < 50 mg/dl ในผู้ป่วยที่ได้รับ insulin และยาในกลุ่ม sulfonylureas

กระบวนการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ค้นหาอาการแสดงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

กระบวนการเก็บข้อมูลเพื่อหา NPV, sensitivity, specificity

เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนที่มีการสั่งใช้ insulin และยาลดน้ำตาลในเลือดกลุ่ม sulfonylurea ทุกเวชระเบียน โดยระบุ

- พบ trigger (glucose < 50 mg/dl)/ ไม่พบ trigger (glucose ≥ 50 mg/dl)
- พบ/ ไม่พบ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
- ระบุค่า blood glucose ที่วัดได้

**Trigger ที่ 4:** digoxin level > 2 ng/ml

กระบวนการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ค้นหาอาการแสดงของ digoxin toxicity ได้แก่ gastrointestinal symptoms, cardiac disturbances และอาการทาง central nervous system เป็นต้น (รายละเอียดแสดงในภาคผนวก ข)

กระบวนการเก็บข้อมูลเพื่อหา NPV, sensitivity, specificity

เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนที่มีการสั่งใช้ digoxin ทุกเวชระเบียน โดยระบุ

- พบ trigger (digoxin level > 2 ng/ml)/ ไม่พบ trigger (digoxin level ≤ 2 ng/ml)
- พบ/ ไม่พบ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
- ระบุค่า digoxin level ที่วัดได้

**Trigger ที่ 5:** theophylline level > 20 µg/ml

กระบวนการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ค้นหาอาการแสดงของ theophylline toxicity เช่น seizure, cardiac disturbances, gastrointestinal symptoms เป็นต้น (รายละเอียดแสดงในภาคผนวก ข)

กระบวนการเก็บข้อมูลเพื่อหา NPV, sensitivity, specificity

เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนที่มีการสั่งใช้ theophylline ทุกเวชระเบียน โดยระบุ

- พบ trigger (theophylline level > 20 µg/ml)/ ไม่พบ trigger (theophylline level ≤ 20 µg/ml)
- พบ/ ไม่พบ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
- ระบุค่า theophylline level ที่วัดได้

**Trigger ที่ 6:** metronidazole หรือ oral vancomycin

กระบวนการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ค้นหาอาการท้องเสียในผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะที่มีความเสี่ยงในการทำให้เกิด

*C. difficile* associated diarrhea

**Trigger ที่ 7:** มีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine อย่างน้อย 0.5 mg/dl ในผู้ที่มี baseline serum creatinine < 2 mg/dl หรือ มีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine ประมาณ 30% ในผู้ที่มี baseline serum creatinine  $\geq$  2 mg/dl ในผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B หรือ aminoglycosides

กระบวนการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ค้นหาภาวะ drug induced nephrotoxicity คือ serum creatinine เพิ่มขึ้น  $\geq$  0.5 mg/dl ในผู้ที่มี baseline serum creatinine < 2 mg/dl หรือ serum creatinine เพิ่มขึ้นประมาณ 30% ในผู้ที่มี baseline serum creatinine  $\geq$  2 mg/dl

**Trigger ที่ 8:** WBC < 3,000  $\mu\text{l}^{-1}$  ในผู้ที่ได้รับยาที่มีรายงาน drug induced neutropenia

กระบวนการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ค้นหาภาวะ neutropenia (Absolute neutrophil count, ANC < 1,500 cell/ $\mu\text{l}$ ) ในผู้ป่วยมี WBC < 3,000  $\mu\text{l}^{-1}$  ร่วมกับการใช้ยาที่มีรายงานการเกิด neutropenia

**Trigger ที่ 9:** platelet count < 50,000  $\mu\text{l}^{-1}$  ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีรายงาน drug induced thrombocytopenia

กระบวนการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ค้นหาหลักฐานของการมีเลือดออก เช่น hematoma, hemorrhage stroke, hemorrhage ที่ต้องการ blood transfusion, การสั่งให้ platelet เนื่องจากยาที่มีรายงานการเกิด drug induced thrombocytopenia

**Trigger ที่ 10:** delirium

กระบวนการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ค้นหาภาวะ drug induced delirium

**Trigger ที่ 11:** ALT > 3 x ULN หรือ ALP > 2 x ULN

กระบวนการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ค้นหาภาวะ drug induced liver injury

### 3.7.2 การศึกษานำร่องเพื่อหา intra-rater reliability

หา intra-rater reliability จากการสุ่มตัวอย่างจำนวน 30 เหวระเบียน ที่ตรวจพบ trigger เนื่องจากคาดว่ามีโอกาสพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยามากกว่าเหวระเบียนที่ไม่พบ trigger ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาทั้งจากวิธี trigger tools และ chart review

Naranjo และคณะ<sup>[13]</sup> หา intra-rater reliability ของ Naranjo's algorithm โดยการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาครั้งที่ 1 (การศึกษา phase 2) และครั้งที่ 2 (การศึกษา phase 3) ห่างกันเป็นเวลา 4 เดือน

Kane-Gill และคณะ<sup>[21]</sup> ใช้ Naranjo's algorithm ประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาในหอผู้ป่วยวิกฤต หา intra-rater reliability โดยการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 ห่างกันเป็นเวลา 3-4 สัปดาห์

ดังนั้นในงานวิจัยนี้ กำหนดหา intra-rater reliability โดยการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาห่างกันตามค่าเฉลี่ยของทั้ง 2 การศึกษา คือ 2 เดือน

### 3.7.3 การค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาด้วยวิธี chart review

ในแต่ละเหวระเบียน ผู้วิจัยทำการทบทวนอย่างละเอียด เพื่อค้นหาและรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่มีบันทึกไว้จากทุกส่วนประกอบของเหวระเบียน

### 3.7.4 การค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาโดยใช้ trigger tools

เมื่อพบ trigger จากแต่ละเหวระเบียน ผู้วิจัยจะทบทวนเหวระเบียนเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องกับ trigger นั้น ๆ เพื่อพิจารณาว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเกิดขึ้นหรือไม่ เช่น เมื่อพบว่า INR > 6 ผู้วิจัยจะทบทวนว่ามีเลือดออก, hemoglobin ลดลง, hematoma หรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่เป็นผลมาจาก over-anticoagulation จากยาหรือไม่ โดยไม่ทบทวนข้อมูลจากส่วนประกอบอื่น ๆ ของเหวระเบียนที่ไม่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์จำพวะนั้น ถ้าการทบทวนไม่พบว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ผู้วิจัยจะค้นหา trigger อื่น ๆ ต่อไป



### 3.7.5 การเก็บข้อมูล

- ทำการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา จากส่วนต่าง ๆ ของเวชระเบียนคอมพิวเตอร์ ดังนี้ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย, การวินิจฉัยโรค, บันทึกการสั่งใช้ยาและบันทึกการให้ยา, บันทึกการส่งตรวจและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ, graphic sheet, บันทึกความก้าวหน้าในการรักษา (progress notes), บันทึกทางการแพทย์บาล และสรุปผลการรักษาก่อนจำหน่าย (discharged summary)
- ใช้ Naranjo's algorithm<sup>[13]</sup> ในการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา และยาที่เป็นสาเหตุ ใช้ Roussel Uclaf causality assessment model<sup>[14]</sup> ในการประเมิน drug induced liver injury รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาตามระดับการประเมิน possible, probable และ certain
- ประเมินประเภทของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ตามเกณฑ์ของ Winterstein และคณะ<sup>[16]</sup>
- ประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามเกณฑ์ NCC MERP Index<sup>[7]</sup>

### 3.7.6 การศึกษาเต็ม

เวชระเบียนคอมพิวเตอร์ที่ถูกบันทึกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552 ถึงวันที่ 31 มิถุนายน พ.ศ. 2552 จำนวน 400 เวชระเบียน เก็บข้อมูลโดยผู้วิจัยคนเดิมที่ดำเนินการในการศึกษานำร่อง โดยมีขั้นตอนการเก็บข้อมูล สถานที่เก็บข้อมูล และสภาวะแวดล้อมในการเก็บข้อมูล เหมือนกับการศึกษานำร่อง

### 3.8 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- เวชระเบียนคอมพิวเตอร์
- แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ค)
- SPSS program, version 16.0 ใช้ลงบันทึกข้อมูลของตัวอย่าง
- STATA program, version 9.0 ใช้วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

### 3.9 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับสรุปข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ เพศ อายุ โรค จำนวนยาที่สั่งใช้ จำนวนยาที่สั่งใช้จนกระทั่งเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาล จำนวนตัวส่งสัญญาณที่ค้นพบ และจำนวนเวชระเบียนที่พบตัวส่งสัญญาณ รวมทั้งหา adjusted odds ratio ของปัจจัยที่มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

หาอุบัติการณ์และช่วงความเชื่อมั่น 95% ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาทั้ง จากวิธี trigger tools และ chart review และคำนวณ positive predictive value ของแต่ละ trigger

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมทางสถิติ (SPSS program version 16.0, STATA program version 9.0)

#### 3.9.1 การคำนวณทางสถิติ

##### อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

$$\% \text{admission of ADE} = \frac{\text{จำนวนเวชระเบียนที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา}}{\text{อย่างน้อย 1 เหตุการณ์} \times 100\%} \times \frac{\text{จำนวนเวชระเบียนทั้งหมด}}{\text{จำนวนเวชระเบียนทั้งหมด}}$$

$$\text{incidence rate per 1000 patient-days} = \frac{\text{จำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาทั้งหมด} \times 1000}{\text{ระยะเวลาที่รักษาในโรงพยาบาลทั้งหมด}} \times \frac{\text{จากทุกเวชระเบียน}}{\text{จากทุกเวชระเบียน}}$$

### ประสิทธิภาพของ trigger tools

	พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
พบ trigger	a	B
ไม่พบ trigger	c	D

$$\% \text{positive predictive value} = \frac{[a] \times 100\%}{[a+b]}$$

$$\% \text{negative predictive value} = \frac{[d] \times 100\%}{[c+d]}$$

$$\% \text{sensitivity} = \frac{[a] \times 100\%}{[a+c]}$$

$$\% \text{specificity} = \frac{[d] \times 100\%}{[b+d]}$$

### 3.10 การพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมด้านวิจัยเกี่ยวกับการบริบาลผู้ป่วย ถึงส่งตรวจ และสังคมศาสตร์การแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (EC 53-156-19-2-3)

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาโดยมีวัตถุประสงค์หลัก คือ หาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาจากการใช้ trigger tools เทียบกับวิธี chart review มีวัตถุประสงค์รอง คือ (1) หาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาชนิดป้องกันได้ (2) หาอุบัติการณ์ความคลาดเคลื่อนทางยาที่มีศักยภาพในการก่อให้เกิดอันตราย แต่ผู้ป่วยไม่ได้รับอันตราย (potential adverse drug events) (3) หา positive predictive value ของแต่ละ trigger (4) หา sensitivity, specificity และ negative predictive value ของ trigger ที่กำหนด โดยมีกลุ่มตัวอย่างคือ เวชระเบียนคอมพิวเตอร์ที่ถูกลงบันทึกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (closed chart) ของผู้ป่วยที่มีประวัติรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย 1 อายุรกรรมชาย 2 และอายุรกรรมหญิง โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552 ถึงวันที่ 31 มิถุนายน พ.ศ. 2552 จำนวน 400 เวชระเบียน โดยนำเสนอรายละเอียดผลการวิจัย ดังนี้

- 4.1 การศึกษานำร่องเพื่อหา intra-rater reliability
- 4.2 ผลการศึกษาเต็ม
  - 4.2.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง
  - 4.2.2 อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา
  - 4.2.3 รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา
  - 4.2.4 ยาที่เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา
  - 4.2.5 ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา
  - 4.2.6 ประสิทธิภาพของ trigger tools ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา
    - 4.2.6.1 positive predictive value (PPV)
    - 4.2.6.2 negative predictive value (NPV), sensitivity, specificity
  - 4.2.7 ปัจจัยที่มีผลต่อความเสี่ยงการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

#### 4.1 การศึกษานำร่องเพื่อหา intra-rater reliability

การศึกษานำร่องเพื่อหา intra-rater reliability จากตัวอย่างจำนวน 30 เวชระเบียน ซึ่งตรวจพบ trigger หาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาทั้งจากวิธี chart review และ trigger tools รายงานผลที่ได้และทำซ้ำระยะเวลาห่างกัน 2 เดือน ผลการศึกษาพบว่าทั้ง trigger และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ มีค่า kappa = 1 มีความสอดคล้อง 100%

#### 4.2 ผลการศึกษาเต็ม

##### 4.2.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างจำนวน 400 เวชระเบียน (คิดเป็น 3,027 คน-วัน (patient-days)) เป็นเพศชาย 236 เวชระเบียน (59.0%) และเพศหญิง 164 เวชระเบียน (41.0%) อายุเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน  $56.4 \pm 18.9$  ปี พิสัย 16-95 ปี ปัญหา (โรค) หลัก ที่พบบ่อยที่สุดคือ เนื้องอก (C00 – D48) และ โรคของระบบไหลเวียนโลหิต (I00 – I99) ซึ่งรวมกันแล้วมี 48.5% ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมด ปัญหาปัญหา (โรค) ร่วม ที่พบบ่อยที่สุดคือ ความดันโลหิตสูงไม่ทราบสาเหตุ (ปฐมภูมิ) (I10) พบ 27.3% พบมากลำดับถัดมาคือ เบาหวานชนิดที่ไม่ต้องพึ่งอินซูลิน (E11) พบ 21.0%

จำนวนรายการยาตั้งแต่เริ่มเข้ารับรักษาจนกระทั่งเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาครั้งแรก มีค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน  $10.1 \pm 6.3$  รายการ มีขยฐาน 8.0 รายการ และ IQR 5-14 รายการ

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยรักษาในโรงพยาบาลจนกระทั่งเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาครั้งแรก มีระยะเวลาเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน  $7.5 \pm 7.3$  วัน มีขยฐาน 4.0 วัน และ IQR 2-12 วัน ซึ่งพบว่าตัวอย่างส่วนใหญ่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตั้งแต่ช่วงแรกที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

พบตัวส่งสัญญาณทั้งหมด 129 ครั้ง จาก 87 เวชระเบียน (21.8%) รายละเอียดข้อมูลทั่วไปของตัวอย่างแสดงดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปของตัวอย่าง

ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 400
เพศชาย : เพศหญิง, ความถี่ (%)	236 (59.0) : 164 (41.0)
อายุ, ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) [พิสัย] (ปี)	56.4 (18.9) [16-95]
ปัญหา (โรค) หลัก (ICD 10), ความถี่ (%)	
- เนื้องอก (C00–D48)	98 (24.5)
- โรคของระบบไหลเวียนโลหิต (I00–I99)	96 (24.0)
- โรคของระบบย่อยอาหาร (K00–K93)	33 (8.3)
- โรคติดเชื้อและโรคปรสิตบางโรค (A00–B99)	31 (7.8)
- โรคของระบบหายใจ (J00–J99)	31 (7.8)
- อาการ อาการแสดง และความผิดปกติที่พบจากการตรวจทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการ มิได้จำแนกไว้ที่ใด (R00–R99)	24 (6.0)
- โรคของระบบกล้ามเนื้อโครงร่างและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (M00–M99)	21 (5.3)
- โรคของระบบสืบพันธุ์และระบบปัสสาวะ (N00–N99)	21 (5.3)
- อื่น ๆ	45 (11.3)
ปัญหา (โรค) ร่วม 10 อันดับแรก (ICD 10), ความถี่ (%)	
- ความดันโลหิตสูงไม่ทราบสาเหตุ (ปฐมภูมิ) (I10)	109 (27.3)
- เบาหวานชนิดที่ไม่ต้องพึ่งอินซูลิน (E11)	84 (21.0)
- ไตวายเรื้อรัง (N18)	46 (11.5)
- โลหิตจาง (D649)	40 (10.0)
- ไตวายเฉียบพลัน (N17)	32 (8.0)
- ดับอักเสบ บี แบบเรื้อรัง (B1819)	31 (7.8)
- หัวใจล้มเหลว (I50)	26 (6.5)
- ดับมีพังผืดและตับแข็ง (K74)	26 (6.5)
- ภาวะไขมันในเลือดสูงเกิน (E785)	24 (6.0)
- ผลที่ตามมาของโรคหลอดเลือดสมอง (I698)	21 (5.3)

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปของตัวอย่าง (ต่อ)

ตัวแปร	ค่าสถิติ, n = 400
จำนวนรายการยาตั้งแต่เริ่มเข้ารับการรักษาจนกระทั่งออกจากโรงพยาบาล, ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) [ค่ามัธยฐาน], {IQR}	10.5 (6.6) [9.0] {6-13}
จำนวนรายการยาตั้งแต่เริ่มเข้ารับการรักษาจนเกิด ADEs ครั้งแรก, ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) [ค่ามัธยฐาน], {IQR}	10.1 (6.3) [8.0] {5-14}
ระยะเวลาที่รักษาในโรงพยาบาล, ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) [ค่ามัธยฐาน], {IQR}	9.1 (9.4) [6.0] {4-10}
ระยะเวลาที่รักษาในโรงพยาบาลจนกระทั่งเกิด ADEs ครั้งแรก, ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) [ค่ามัธยฐาน], {IQR}	7.5 (7.3) [4.0] {2-12}
ระยะเวลาที่รักษาในโรงพยาบาลทั้งหมดจากทุกเวชระเบียน (patient-days)	3,027
จำนวนตัวส่งสัญญาณที่ตรวจพบ (ครั้ง)	129
จำนวน (%) เวชระเบียนที่ตรวจพบตัวส่งสัญญาณ	87 (21.8)

#### 4.2.2 อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาทั้งหมด 87 เหตุการณ์ จาก 53 เวชระเบียน [13.2% admission (95% CI 10.1-17.0), อุบัติการณ์ 23.9/1000 patient-days (95% CI 21.0-27.1)] เมื่อพิจารณาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ค้นพบจากแต่ละวิธีพบว่า วิธี chart review สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้มากที่สุดคือ 78 เหตุการณ์ จาก 52 เวชระเบียน [13.0% admission (95% CI 9.9-16.7), อุบัติการณ์ 21.4/1000 patient-days (95% CI 18.6-24.4)] สำหรับวิธี trigger tools สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา 46 เหตุการณ์ จาก 28 เวชระเบียน [7.0% admission (95% CI 4.7-10.0), อุบัติการณ์ 12.6/1000 patient-days (95% CI 10.5-15.0)] รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 4.2

ในการศึกษานี้พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ จำนวน 13 เหตุการณ์ จาก 9 เวชระเบียน [2.2% admission (95% CI 1.0 - 4.2), อุบัติการณ์ 3.6/1000 patient-days (95% CI 2.5-5.0)] วิธี chart review สามารถหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ ได้ทั้งหมด สำหรับวิธี trigger tools สามารถหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้

4 เหตุการณ์ จาก 4 เภสัชเวทย์ [1.0% admission (95% CI 0.3-2.5), อุบัติการณ์ 1.1/1000 patient-days (95% CI 0.5-2.0)] รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 4.2 และ 4.3

พบ potential ADEs จำนวน 18 เหตุการณ์ จาก 16 เภสัชเวทย์ [4.0% admission (95% CI 2.3 - 6.4), อุบัติการณ์ 4.9/ 1000 patient-days (95% CI 3.6-6.5)] เหตุการณ์ทั้งหมดค้นพบจากวิธี chart review เท่านั้น รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 4.2 และ 4.4

**ตารางที่ 4.2** ความถี่และอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา แยกตามวิธีที่สืบค้น

ตัวแปร	Trigger tools	Chart review	พบ ทั้ง 2 วิธี	รวม 2 วิธี
จำนวนเภสัชเวทย์ที่พบ ADEs อย่างน้อย 1 เหตุการณ์*, n (%) [95% CI]	28 (7.0) [4.7-10.0]	52 (13.0) [9.9-16.7]	26 (6.5) [4.3-9.4]	53 (13.2) [10.1-17.0]
- Preventable ADEs	4 (1.0) [0.3-2.5]	9 (2.2) [1.0-4.2]	4 (1.0) [0.3-2.5]	9 (2.2) [1.0-4.2]
- Non- preventable ADEs	26 (6.5) [4.3-9.4]	48 (12.0) [9.0-15.6]	24 (6.0) [3.9-8.8]	49 (12.2) [9.2-15.9]
จำนวนเภสัชเวทย์ที่พบ Potential ADEs อย่างน้อย 1 เหตุการณ์, n (%) [95% CI]	0 (0.0) [-]	16 (4.0) [2.3-6.4]	0 (0.0) [-]	16 (4.0) [2.3-6.4]
จำนวน ADEs ที่พบ, n (incidence rate)** [95% CI]	46 (12.6) [10.5-15.0]	78 (21.4) [18.6-24.4]	37 (10.2) [8.3-12.4]	87 (23.9) [21.0-27.1]
- จำนวน Preventable ADEs ที่พบ, n (incidence rate) [95% CI]	4 (1.1) [0.5-2.0]	13 (3.6) [2.5-5.0]	4 (1.1) [0.5-2.0]	13 (3.6) [2.5-5.0]
- จำนวน Non-preventable ADEs ที่พบ, n (incidence rate) [95% CI]	42 (11.5) [9.5-13.8]	65 (17.9) [15.4-20.7]	33 (9.1) [7.3-11.2]	74 (20.3) [17.6-23.2]
จำนวน Potential ADEs ที่พบ, n (incidence rate)** [95% CI]	0 (0.0) [-]	18 (4.9) [3.6-6.5]	0 (0.0) [-]	18 (4.9) [3.6-6.5]

\* จำนวนจาก 400 เภสัชเวทย์ แต่ละเภสัชเวทย์อาจพบ ADEs ได้หลายเหตุการณ์ ซึ่งแต่ละเหตุการณ์อาจได้จากการสืบค้นโดยวิธีใดก็ได้ และอาจเป็น preventable ADEs หรือ non-preventable ADEs ก็ได้

\*\* incidence rate per 1000 patient-days



ตารางที่ 4.3 ความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ตามการจัดประเภท

ประเภท (category)	ความถี่ (%)*
1. การใช้ยานั้นไม่เหมาะสมกับภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย	3 (3.4)
2. ขนาดยา (dose), ทางให้ยา (route), ความถี่ (frequency) ของการบริหารยา ไม่เหมาะสมกับอายุ น้ำหนัก หรือภาวะโรคของผู้ป่วย	5 (5.7)
3. ผู้ป่วยไม่ได้รับการติดตามระดับยาในเลือดสำหรับยาที่จำเป็นต้องติดตาม หรือไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น	3 (3.4)
4. ผู้ป่วยได้รับยาที่มีประวัติแพ้ยาหรือเคยเกิดอาการดังกล่าวมาก่อน	0
5. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction)	0
6. ผู้ป่วยมีระดับยาที่บ่งบอกถึงความเป็นพิษ	0
7. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เกี่ยวข้องเนื่องกับความคลาดเคลื่อนทางยา	1 (1.1)
8. ผู้ป่วยไม่ได้รับการติดตามระดับยาในเลือดสำหรับยาที่จำเป็นต้องติดตาม หรือไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น ร่วมกับ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา	1 (1.1)
รวมทั้งหมด	13 (14.9)

\* คำนวณจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 87 เหตุการณ์

ตารางที่ 4.4 สาเหตุของ potential ADEs

สาเหตุของ potential ADEs	รายการยา, n (%)
ไม่มีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง	Ceftazidime 3 (16.7), Piperacillin/Tazobactam 2 (11.1), Tramadol 2 (11.1), Cefazolin 1 (5.6), Ertapenem 1 (5.6), Co-trimoxazole 1 (5.6), Vancomycin 1 (5.6)
เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา	Norfloxacin-Zinc sulphate 3 (16.7)*, Ciprofloxacin-Zinc sulphate 1 (5.6)*
การสั่งใช้ยาเกินขนาด	Amoxicillin 1 (5.6)
ขนาดยาไม่เหมาะสม	Warfarin 1 (5.6)**
สั่งยาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้	Fondaparinux 1 (5.6)***
รวมทั้งหมด	18 (100)

\* มีการบริหารยาห่างกันน้อยกว่า 2 ชั่วโมง \*\* ผู้ป่วยมี coagulopathy จาก warfarin แพทย์สั่งใช้ยาในขนาดเดิม \*\*\* ผู้ป่วยมี creatinine clearance < 30 ml/min

### 4.2.3 รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบมากที่สุด คือ hypoglycemia (18 เหตุการณ์, 20.7%) รองลงมาคือ neutropenia (14 เหตุการณ์, 16.1%) *Clostridium difficile* associated diarrhea (12 เหตุการณ์, 13.8%) และ thrombocytopenia (10 เหตุการณ์, 11.5%)

ในการศึกษานี้พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ hypoglycemia มากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลทั่วไปของตัวอย่างที่มีปัญหา (โรค) ร่วม คือ เบาหวานชนิดที่ไม่ต้องพึ่งอินซูลิน มีจำนวนสูงถึง 84 เภสัชกรเบียน (21.0%) นอกจากนี้ยังพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เกิดจากยาเคมีบำบัด คือ neutropenia และ thrombocytopenia ค่อนข้างสูง ทั้งนี้เนื่องมาจากกลุ่มตัวอย่างในการศึกษามีปัญหา (โรค) หลัก คือ เนื้องอก ซึ่งประกอบไปด้วยผู้ป่วยมะเร็งกลุ่มต่าง ๆ สูงถึง 24.5% โดยผู้ป่วยทุกรายที่มีปัญหา thrombocytopenia มีปัญหา neutropenia ร่วมด้วย

หากพิจารณาตามวิธีการค้นหา พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบมากที่สุดจากวิธี chart review คือ hypoglycemia สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบมากที่สุดจากการใช้ trigger tool คือ neutropenia

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถค้นพบได้จาก chart review แต่ไม่สามารถค้นพบได้จาก trigger tools พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวมักจะเป็นอาการแสดงทางคลินิก เช่น thrombophlebitis, chill, rash, severe nausea vomiting, bradycardia เป็นต้น สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถค้นหาจาก trigger tools มากกว่า chart review ได้แก่ neutropenia, *Clostridium difficile* associated diarrhea และ thrombocytopenia

เมื่อพิจารณาประสิทธิภาพของ trigger tools พบว่าสามารถหา trigger related adverse drug events คือ hypoglycemia, neutropenia, *Clostridium difficile* associated diarrhea, thrombocytopenia, purpura, serum creatinine rising, anemia และ transaminitis ได้ 46 เหตุการณ์ จาก 61 เหตุการณ์ (75.4%) รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 ความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาแต่ละชนิดแยกตามวิธีการสืบค้น

ชนิดของเหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์	ความถี่ของความสัมพันธ์ตาม Naranjo's algorithm, n (%)			Trigger ที่พบ	วิธีการสืบค้น, n (%)			
	possible	probable	certain		Trigger tools	Chart review	พบ 2 วิธี	รวม 2 วิธี
Hypoglycemia	0	2 (2.3)	16 (18.4)	T3	5 (5.7)	18 (20.7)	5 (5.7)	18 (20.7)
Neutropenia	6 (6.9)	8 (9.2)	0	T8	14 (16.1)	13 (14.9)	13 (14.9)	14 (16.1)
<i>Clostridium difficile</i> associated diarrhea	3 (3.4)	8 (9.2)	1 (1.1)	T6	12 (13.8)	10 (11.5)	10 (11.5)	12 (13.8)
Thrombocytopenia	4 (4.6)	6 (6.9)	0	T9	10	4 (4.6)	4 (4.6)	10 (11.5)
Purpura	1 (1.1)	2 (2.3)	0	T1, T2	2 (2.3)	3 (3.4)	2 (2.3)	3 (3.4)
Serum creatinine rising	0	2 (2.3)	0	T7	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)	2 (2.3)
Anemia	0	1 (1.1)	0	T2	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
Transaminitis	0	1 (1.1)	0	T11	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
Thrombophlebitis	1 (1.1)	2 (2.3)	2 (2.3)	-	0	5 (5.7)	0	5 (5.7)
Chill	0	4 (4.6)	0	-	0	4 (4.6)	0	4 (4.6)
Rash	2 (2.3)	0	1 (1.1)	-	0	3 (3.4)	0	3 (3.4)
Hyperglycemic crisis	0	2 (2.3)	1 (1.1)	-	0	3 (3.4)	0	3 (3.4)
Severe nausea vomiting	0	1 (1.1)	1 (1.1)	-	0	2 (2.3)	0	2 (2.3)
Hematuria	1 (1.1)	1 (1.1)	0	-	0	2 (2.3)	0	2 (2.3)
Hyperkalemia	0	2 (2.3)	0	-	0	2 (2.3)	0	2 (2.3)
Bradycardia	0	1 (1.1)	0	-	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
Mucositis	0	1 (1.1)	0	-	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
Face edema	0	1 (1.1)	0	-	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
Anaphylaxis	0	1 (1.1)	0	-	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
Atrial tachycardia with block	0	1 (1.1)	0	-	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
รวมทั้งหมด	18 (20.7)	47 (54.0)	22 (25.3)	-	46 (52.9)	78 (89.7)	37 (42.5)	87 (100)

#### 4.2.4 ยาที่เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

เมื่อพิจารณากลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ พบว่ากลุ่มยาที่เป็นสาเหตุมากที่สุดคือ ยาในกลุ่ม antineoplastic drugs พบเป็นสาเหตุ 31 เหตุการณ์ (35.6%) ซึ่งยาในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถป้องกันได้ อย่างไรก็ตามหากบุคลากรทางการแพทย์ทำการเฝ้าระวัง และสามารถตรวจพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระยะแรก ๆ และให้การจัดการที่เหมาะสม จะทำให้เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่พัฒนาสู่ระดับที่รุนแรงขึ้น

สำหรับกลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบมากในลำดับถัดมา ได้แก่ ยาในกลุ่ม hypoglycemic drugs ซึ่งได้แก่ insulin และ glibenclamide พบเป็นสาเหตุ 18 เหตุการณ์ (20.7%) เมื่อพิจารณารายละเอียดพบว่า ยาในกลุ่มนี้เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้ 6 เหตุการณ์ จากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ป้องกันได้ทั้งหมด 13 เหตุการณ์ หรือคิดเป็น 46.2% จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าหากบริหารยา hypoglycemic drugs อย่างถูกต้องเหมาะสม จะสามารถลดอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้

กลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบเป็นลำดับที่ 3 ได้แก่ ยาในกลุ่ม antibiotics และ/ หรือ antifungal drugs เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาในกลุ่มนี้ พบมากที่สุดได้แก่ *Clostridium difficile* associated diarrhea ซึ่งพบ 12 เหตุการณ์ (13.8%) สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถป้องกันได้ เนื่องจากเป็นการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะตามการติดเชื้อของผู้ป่วยซึ่งสอดคล้องกับความไวของเชื้อ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่า *Clostridium difficile* associated diarrhea เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบเป็นลำดับต้น ๆ ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ดังนั้นในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างบุคลากรทางการแพทย์ควรเฝ้าระวังภาวะไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกิดขึ้น

รายละเอียดของกลุ่มยาที่เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบแสดงดังตารางที่ 4.6

ตารางที่ 4.6 ความถี่ของกลุ่มยาหรือรายการยาที่เป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา  
แต่ละชนิด

ชนิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	กลุ่มยา/รายการยาสาเหตุ, n (%) (N=87)
Anaphylaxis	Human albumin 1 (1.1)
Anemia	Antiplatelet/Anticoagulant drugs 1 (1.1)
Atrial tachycardia with block	Digoxin 1 (1.1)
Bradycardia	Amiodarone 1 (1.1)
Chill	Antibiotics/Antifungal drugs 2 (2.3), Antineoplastic drugs 2 (2.3)
<i>Clostridium difficile</i> associated diarrhea	Antibiotics/ Antifungal drugs 12 (13.8)
Face edema	Tramadol 1 (1.1)
Hematuria	Antiplatelet/Anticoagulant drugs 2 (2.3)
Hyperkalemia	KCl elixir 2 (2.3)
Hyperglycemia	Steroids 3 (3.4)
Hypoglycemia	Hypoglycemic drugs 18 (20.7)
Mucositis	Antineoplastic drugs 1 (1.1)
Neutropenia	Antineoplastic drugs 13 (14.9), Anticonvulsant 1 (1.1)
Purpura	Antiplatelet/Anticoagulant drugs 3 (3.4)
Rash	Antibiotics/Antifungal 1 drugs (1.1), Anticonvulsant 1 (1.1), Antineoplastic drugs 1 (1.1)
Serum creatinine rising	Antibiotics/ Antifungal drugs 2 (2.3)
Severe N/V	Digoxin 2 (2.3)
Thrombocytopenia	Antineoplastic drugs 10 (11.5)
Thrombophlebitis	Antineoplastic drugs 4 (4.6), Omeprazole 1 (1.1)
Transaminitis	Mesalazine 1 (1.1)

#### 4.2.5 ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

เมื่อพิจารณาความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ที่ส่งผลให้เกิดอันตรายชั่วคราวต่อผู้ป่วยจนต้องให้การรักษา จำนวน 48 เหตุการณ์ (55.2%) โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่พบคือ hypoglycemia จำนวน 13 เหตุการณ์ (14.9%) และ *Clostridium difficile* associated diarrhea จำนวน 12 เหตุการณ์ (13.8%)

สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลให้เกิดอันตรายชั่วคราวต่อผู้ป่วยต้องให้นอนโรงพยาบาลหรือต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น พบ 38 เหตุการณ์ (43.7%) โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่พบคือ neutropenia จำนวน 13 เหตุการณ์ (14.9%) และ thrombocytopenia จำนวน 10 เหตุการณ์ (11.5%)

ส่วนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายรุนแรงถึงขั้นต้องให้การรักษาเพื่อช่วยชีวิตพบเพียง 1 เหตุการณ์ (1.1%) โดยผู้ป่วยเกิด anaphylaxis shock จากการให้ยา human albumin ซึ่งเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถป้องกันได้ และค้นพบได้จากวิธี chart review เท่านั้น รายละเอียดความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ แบ่งตามวิธีการค้นหาแสดงดังตารางที่ 4.7

ตารางที่ 4.7 ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา แบ่งตามวิธีการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ความรุนแรง	จำนวนเหตุการณ์, n (%) [N=87]							
	Trigger tools		Chart review		พบทั้ง 2 วิธี		รวม 2 วิธี	
	pADEs	Non-pADEs	pADEs	Non-pADEs	pADEs	Non-pADEs	pADEs	Non-pADEs
อันตรายชั่วคราวต่อผู้ป่วยต้องให้การรักษา	1 (1.1)	17 (19.5)	7 (8.0)	39 (44.8)	1 (1.1)	15 (17.2)	7 (8.0)	41 (47.1)
อันตรายชั่วคราวต่อผู้ป่วยต้องให้ออน โรงพยาบาลหรือต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น	3 (3.4)	25 (28.7)	6 (6.9)	25 (28.7)	3 (3.4)	18 (20.7)	6 (6.9)	32 (36.8)
อันตรายถาวรต่อผู้ป่วย	-	-	-	-	-	-	-	-
อันตรายรุนแรงถึงขั้นต้องให้การรักษา เพื่อช่วยชีวิต	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	1 (1.1)
ผู้ป่วยเสียชีวิต	-	-	-	-	-	-	-	-

pADEs = Preventable adversed drug events

#### 4.2.6 ประสิทธิภาพของ trigger tools ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

เมื่อมีการตรวจพบ trigger ในเวชระเบียน เป็นสิ่งบอกว่าอาจจะมีเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น แต่หลังจากทบทวนเหตุการณ์แล้วอาจจะพบหรือไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงได้มีการหาประสิทธิภาพของ trigger tools เพื่อพิจารณาความเหมาะสมของการเลือกใช้ตัวส่งสัญญาณแต่ละตัว

##### 4.2.6.1 Positive predictive value (PPV)

Positive predictive value เป็นสิ่งที่แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการทำนายเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา เมื่อพบ trigger ในการศึกษาครั้งนี้ ค้นพบ triggers ทั้งหมด 129 ครั้ง ใน 87 เวชระเบียน (21.8%) โดย triggers มีความสัมพันธ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา จำนวน 46 เหตุการณ์ พบ %PPV เฉลี่ย 35.7% โดยอยู่ในช่วง 0 – 100% รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 4.8

##### 4.2.6.2 Negative predictive value (NPV), Sensitivity, Specificity

เมื่อไม่พบตัวส่งสัญญาณ ไม่ได้หมายถึงไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเสมอไป ซึ่ง negative predictive value เป็นสิ่งที่แสดงให้เห็นถึงความแม่นยำของการทำนายผลลบ สำหรับ sensitivity จะเป็นค่าที่แสดงถึงโอกาสที่ผู้ที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาจะถูกตรวจพบตัวส่งสัญญาณ และ specificity จะเป็นค่าที่แสดงถึงโอกาสที่ผู้ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาจะไม่ถูกตรวจพบตัวส่งสัญญาณ สำหรับ trigger ที่ดี ควรจะมีค่า PPV, NPV, sensitivity และ specificity ที่สูง

ในการศึกษานี้พบ % NPV, %sensitivity และ %specificity เฉลี่ย 86.1%, 37.5% และ 89.4% ตามลำดับ รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 4.8



ตารางที่ 4.8 PPV, NPV, sensitivity และ specificity ของรายการ trigger ที่กำหนดในการศึกษา

Trigger	Frequency of positive trigger and positive ADEs (a)	Frequency of positive trigger and non- ADEs (b)	Frequency of negative trigger and positive ADEs (c)	Frequency of negative trigger and non- ADEs (d)	% PPV [a/(a+b)]	% NPV [d/(c+d)]	% Sensitivity [a/(a+c)]	% Specificity [d/(b+d)]
T1-PTT > 100 วินาที ในผู้ที่ได้รับ Heparin	1	11	0	1	8.3	100	100	8.3
T2-INR > 6 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Warfarin	2	0	0	11	100	100	100	100
T3-Glucose < 50 mg/dl ในผู้ป่วยที่ได้รับยา insulin, sulfonylurea	5	0	13	59	100	81.9	27.8	100
T4-Digoxin level > 2 ng/ml	0	0	2	3	-	60.0	-	100
T5-Theophylline level > 20 µg/ml	0	0	0	0	-	-	-	-
T6-Metronidazole หรือ oral vancomycin	12	14	N/A	N/A	46.2	N/A	N/A	N/A
T7-Serum creatinine rising	1	0	0	19	100	100	100	100
T8-WBC count < 3,000 µl <sup>-1</sup>	14	13	N/A	N/A	51.9	N/A	N/A	N/A
T9-Platelet count < 50,000 µl <sup>-1</sup>	10	10	N/A	N/A	50	N/A	N/A	N/A
T10-Delirium	0	10	N/A	N/A	0	N/A	N/A	N/A
T11-ALT > 3 x ULN หรือ ALP > 2 x ULN	1	25	N/A	N/A	3.8	N/A	N/A	N/A
รวมทั้งหมด	46	83	15	93	35.7	86.1*	37.5*	89.4*

T1 n=13, T2 n= 13, T3 n=77, T4 n=5, T5 n= 0, T6 n= 26, T7 n=20, T8 n=27, T9 n= 20, T10 n= 10, T11 n= 26

\* คัดจาก T1-T5, T7 N/A = ไม่มีข้อมูล

#### 4.2.7 ปัจจัยที่มีผลต่อความเสี่ยงการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

เมื่อพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อความเสี่ยงการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 4 รายการ จะมีโอกาสเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเพิ่มขึ้น โดยมีค่า adjusted odds ratio (OR) 12.44 (95% CI 1.69 – 91.63, p = 0.013) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา  $\leq$  4 รายการ

เมื่อพิจารณาความเสี่ยงของระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลที่เพิ่มขึ้น (กลุ่มอ้างอิงคือ ระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาล  $\leq$  3 วัน) พบว่า ระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 3 วัน มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาลดลง (OR = 0.40, 95% CI 0.22 – 0.73, P = 0.003) ทั้งนี้อาจจะเนื่องมาจากในช่วงแรกของการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลผู้ป่วยมีอาการไม่คงที่ เมื่อระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลนานขึ้น ผู้ป่วยมีความคงที่ของอาการเจ็บป่วยมากขึ้น โอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จึงลดลง เมื่อพิจารณาแบ่งกลุ่มระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาล > 3 วัน ออกเป็น 2 กลุ่มย่อย พบว่า เมื่อผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอยู่ในช่วง 3-6 วัน จะมีโอกาสในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาน้อยกว่ากลุ่มที่มีระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 6 วัน

สำหรับปัจจัยทางด้านอายุและเพศ พบว่าไม่มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 4.8

ตารางที่ 4.9 ปัจจัยที่มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

ตัวแปร	Odd ratio (95% confidence interval)	p-value
จำนวนรายการยา > 4 รายการ	12.44 (1.69 – 91.63)	0.013
ระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาล (กลุ่มอ้างอิงคือ $\leq$ 3 วัน)		
> 3 วัน	0.40 (0.22 – 0.73)	0.003
> 3 -6 วัน	0.26 (0.11 – 0.60)	0.002
> 6 วัน	0.52 (0.27 – 0.98)	0.045
อายุ > 60 ปี	1.00 (0.99 – 1.01)	0.656
เพศหญิง	1.02 (0.57 – 1.84)	0.935

## บทที่ 5

### อภิปรายผล สรุปและข้อเสนอแนะ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา จากการใช้ trigger tools เทียบกับวิธี chart review ศึกษาในเวชระเบียนคอมพิวเตอร์ที่ถูกลงบันทึกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (closed chart) ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา จำนวน 400 เวชระเบียน แบ่งการอภิปรายผลออกเป็นส่วนต่าง ๆ ดังนี้

#### 5.1 ผลการวิจัยหลัก

#### 5.2 อภิปรายผล

5.2.1 อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

5.2.2 ประสิทธิภาพของ trigger tools ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

5.2.2.1 positive predictive value

5.2.2.2 sensitivity, specificity

5.2.3 อภิปรายผลแต่ละ trigger

5.2.4 เสนอแนะรายการ trigger เพิ่มเติม

#### 5.3 ข้อดีของการวิจัย

#### 5.4 ข้อจำกัดของการวิจัย

#### 5.5 ประโยชน์ที่ได้รับ

#### 5.6 การนำผลการศึกษาที่ได้ไปใช้ในทางปฏิบัติ

#### 5.7 สรุปผลการวิจัยทั้งหมดและข้อเสนอแนะ

#### 5.1 ผลการวิจัยหลัก

จากการศึกษาพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 87 เหตุการณ์ จาก 53 เวชระเบียน คิดเป็น 13.2% admission อุบัติการณ์ 23.9/1000 patient-days เมื่อพิจารณาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ค้นพบจากแต่ละวิธีพบว่า วิธี chart review ค้นพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้มากที่สุดคือ 78 เหตุการณ์ จาก 52 เวชระเบียน (13.0% admission, อุบัติการณ์ 21.4/1000 patient-days) สำหรับวิธี trigger tools ค้นพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา 46 เหตุการณ์ จาก

28 เวชระเบียน (7.0% admission, อุบัติการณ์ 12.6/1000 patient-days) โดยสามารถหา trigger related adverse drug events ได้ 46 เหตุการณ์ จาก 61 เหตุการณ์ (75.4%)

การศึกษานี้พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาชนิดป้องกันได้ จำนวน 13 เหตุการณ์ จาก 9 เวชระเบียน (2.2% admission, อุบัติการณ์ 3.6/1000 patient-days) วิธี chart review ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาชนิดป้องกันได้ ได้ครบทุกเหตุการณ์ ส่วนวิธี trigger tools ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้ 4 เหตุการณ์ จาก 4 เวชระเบียน (1.0% admission, อุบัติการณ์ 1.1/1000 patient-days)

พบ potential ADEs จำนวน 18 เหตุการณ์ จาก 16 เวชระเบียน (4.0% admission, อุบัติการณ์ 4.9/1000 patient-days) เหตุการณ์ทั้งหมดค้นพบจากวิธี chart review เท่านั้น

จากการศึกษานี้พบ positive predictive value เฉลี่ยจากทุก trigger คือ 35.7% เมื่อเปลี่ยนค่าจุดตัดของระดับ blood glucose ในผู้ป่วยที่ได้รับยา insulin และ ยาลดน้ำตาลในเลือดกลุ่ม sulfonylureas จากเดิม 50 mg% เป็น 65 mg% สามารถเพิ่ม sensitivity ของระดับ blood glucose จาก 38.9% เป็น 83.3% โดยที่ค่า specificity และ positive predictive value มีค่า 100% เท่าเดิม และ negative predictive value เพิ่มขึ้นเล็กน้อย

## 5.2 อภิปรายผล

### 5.2.1 อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

ผลการศึกษานี้มีความใกล้เคียงกับผลการศึกษาของ Jha และคณะ<sup>[9]</sup> ซึ่งได้ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาแบบไปข้างหน้า เปรียบเทียบ 3 วิธี คือ (1) วิธีทบทวนเวชระเบียน (2) วิธี computer-based monitor (trigger tools) และ (3) วิธีรายงานโดยสมัครใจ ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ โดยติดตาม 21,964 patient-days พบอุบัติการณ์เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ทั้งหมด 21.0/1000 patient-days โดยวิธี chart review พบอุบัติการณ์ 13.3 /1000 patient-days และวิธี trigger tools พบอุบัติการณ์ 9.6/1000 patient-days ส่วนวิธีรายงานโดยสมัครใจ พบอุบัติการณ์ 0.7/1000 patient-days วิธีทบทวนเวชระเบียนเป็นวิธีที่สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้มากที่สุด รวมทั้งเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบทั้งหมดมีอุบัติการณ์ที่ใกล้เคียงกัน แต่อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาแยกตามวิธีสืบค้น พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษานี้ทั้งวิธี chart review และ trigger tools มีอุบัติการณ์สูงกว่าการศึกษาของ Jha และคณะ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากกลุ่มตัวอย่างของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน กล่าวคือ ในการศึกษาเป็นการศึกษาเฉพาะในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ส่วนการศึกษา ของ Jha และคณะ เป็นการศึกษาในหอผู้ป่วย

อายุรกรรมทั่วไป หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต หอผู้ป่วยศัลยกรรม และหอผู้ป่วยศัลยกรรมวิกฤต ซึ่งโดยทั่วไปหอผู้ป่วยศัลยกรรมมักจะมีจำนวนรายการยาที่ใช้น้อยกว่าหอผู้ป่วยอายุรกรรม จึงอาจส่งผลให้พบอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาน้อยกว่า นอกจากนี้อาจมีสาเหตุจากความแตกต่างของรายการ triggers ที่ใช้ในการศึกษา

การศึกษาของ Rozich และคณะ<sup>[19]</sup> ซึ่งเป็นความร่วมมือของ Institute for Healthcare Improvement (IHI) ร่วมกับองค์กรสุขภาพของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ค้นหาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา โดยใช้ trigger tools กำหนดตัวส่งสัญญาณทั้งหมด 24 รายการ แบ่งเป็นตัวส่งสัญญาณที่เหมือนกันทุกโรงพยาบาล 23 รายการ และมี 1 ตัวส่งสัญญาณที่แต่ละโรงพยาบาลสามารถกำหนดเพิ่มเติมได้เอง (สำหรับตัวส่งสัญญาณ WBC count < 3,000  $\mu\text{l}^{-1}$  ไม่นับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาเคมีบำบัด) นำไปใช้ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาในโรงพยาบาลขนาดต่าง ๆ ของประเทศสหรัฐอเมริกา แบ่งเป็น 4 กลุ่มโรงพยาบาล จำนวน 86 แห่ง จำนวน 2,837 เวนชเรเบียนทั่วประเทศสหรัฐอเมริกา โดยสุ่มทบทวนจากเวนชเรเบียนที่ถูกบันทึกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (closed chart) ผลการศึกษาตลอดระยะเวลา 18 เดือน สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้ 720 เหตุการณ์ อุตบัติการณ์ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาจากทุกกลุ่มโรงพยาบาล เฉลี่ย 24.9% admission ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบพบว่า การศึกษาของ Rozich และคณะ มีอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาสูงกว่าการศึกษานี้ 1.9 เท่า

Franklin และคณะ<sup>[22]</sup> ได้นำตัวส่งสัญญาณ จำนวน 23 รายการ จากการศึกษาของ Rozich JD และคณะ<sup>[19]</sup> ไปปรับใช้ในประเทศสหราชอาณาจักร โดยมีการปรับปรุงรายการยาบางรายการและปรับปรุงหน่วยวัดตามมาตรฐานและวิธีปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยของประเทศสหราชอาณาจักร เพื่อใช้ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาในหอผู้ป่วยศัลยกรรม โดยสุ่มทบทวนจากเวนชเรเบียนที่ถูกบันทึกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (closed chart) จำนวน 207 เวนชเรเบียน คิดเป็น 939 patient-days ผลการศึกษาพบว่า สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาโดยใช้ trigger tools ได้เพียง 7 เหตุการณ์ คิดเป็น 3.4% admission หรือ 7.5 เหตุการณ์/1000 patient-days เมื่อเปรียบเทียบพบว่าศึกษาของ Franklin และคณะ พบอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาน้อยกว่าการศึกษานี้ 3.9 เท่า และน้อยกว่าการศึกษาของ Rozich และคณะ ประมาณ 7.4 เท่า

จากการศึกษาของ Rozich และคณะ และการศึกษาของ Franklin และคณะ ซึ่งมีบัญชีรายการ trigger ที่เทียบเท่ากันทุกประการ แต่สามารถค้นหาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้ต่างกัน และแตกต่างจากการศึกษานี้ อาจเนื่องมาจากกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกัน

กล่าวคือ การศึกษาของ Rozich และคณะ เป็นการศึกษาในโรงพยาบาลหลายประเภท ได้แก่ โรงพยาบาลชุมชน โรงเรียนแพทย์ (academic centers) และโรงพยาบาลเด็ก ส่วนการศึกษาของ Franklin และคณะ เป็นการศึกษาในหอผู้ป่วยศัลยกรรม ในโรงพยาบาลซึ่งเป็นโรงเรียนแพทย์ และ การศึกษานี้เป็นการศึกษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ในโรงพยาบาลตติยภูมิที่เป็นโรงเรียนแพทย์ ส่งผลให้พบอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาแตกต่างกัน

## 5.2.2 ประสิทธิภาพของ trigger tools

### 5.2.2.1 Positive predictive value

ในการศึกษานี้กำหนดตัวส่งสัญญาณทั้งหมด 11 รายการ พบตัวส่งสัญญาณทั้งหมด 129 ครั้ง โดยสัมพันธ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา 46 เหตุการณ์ คิดเป็น %PPV เฉลี่ย 35.7% ซึ่งในการศึกษานี้พบ %PPV อยู่ในช่วง 0 – 100 %

จากการศึกษาของ Jha และคณะ<sup>[9]</sup> กำหนดตัวส่งสัญญาณทั้งหมด 49 รายการ (ปรับเป็น 52 รายการใน 8 สัปดาห์สุดท้าย) พบตัวส่งสัญญาณทั้งหมด 2,620 ครั้ง สัมพันธ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา 450 เหตุการณ์ คิดเป็น %PPV เฉลี่ย 17% อย่างไรก็ตามภายหลังจากการเก็บข้อมูล 8 สัปดาห์ ในการศึกษาได้มีการเปลี่ยนแปลงเงื่อนไขของตัวส่งสัญญาณ 9 รายการ และเพิ่มตัวส่งสัญญาณใหม่อีก 3 รายการ พบว่าสามารถเพิ่ม %PPV เฉลี่ย ได้เป็น 23%

การศึกษาของ Rozich และคณะ<sup>[19]</sup> ได้กำหนดตัวส่งสัญญาณทั้งหมด 24 รายการ นำไปใช้ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาในโรงพยาบาลขนาดต่าง ๆ ของประเทศสหรัฐอเมริกา ทั้งหมด 86 แห่ง จาก 4 กลุ่มโรงพยาบาล โดยมี 39 โรงพยาบาล ได้แสดงข้อมูลความถี่ของแต่ละ trigger ที่พบ และความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถสืบค้นได้ เมื่อนำมาคำนวณ ได้ %PPV อยู่ในช่วง 6.9–76.9 % โดยมี % PPV เฉลี่ย 18.9%

Franklin และคณะ<sup>[22]</sup> ได้นำตัวส่งสัญญาณของ Rozich และคณะไปปรับใช้ใน ประเทศสหราชอาณาจักร ในการศึกษาพบตัวส่งสัญญาณทั้งหมด 168 ครั้ง สัมพันธ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา 12 ครั้ง จำนวน 7 เหตุการณ์ คิดเป็น %PPV เฉลี่ย 7.1% ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาของ Rozich และคณะ 2.7 เท่า

การที่แต่ละการศึกษาได้ %PPV ที่แตกต่างกัน อาจเนื่องมาจากหลายปัจจัยร่วมกัน

### 1) บัญชีรายการ trigger

#### - จำนวนรายการ trigger

ในแต่ละการศึกษามีการกำหนดจำนวนรายการ trigger ที่แตกต่างกัน ได้แก่ การศึกษาของ Jha และคณะ<sup>[9]</sup> กำหนด trigger 51 รายการ การศึกษาของ Rozich และคณะ<sup>[19]</sup> และการศึกษาของ Franklin และคณะ<sup>[22]</sup> กำหนด trigger 24 รายการ ส่วนการศึกษานี้กำหนด trigger 11 รายการ ซึ่งจำนวนรายการ trigger ที่แตกต่างกัน จะส่งผลให้สามารถพบจำนวนตัวส่งสัญญาณในเวชระเบียนได้ไม่เท่ากัน และได้ %PPV ที่แตกต่างกัน

#### - เงื่อนไขของแต่ละ trigger

เงื่อนไขของ trigger ที่กำหนด จะทำให้พบตัวส่งสัญญาณได้ไม่เท่ากัน และได้ %PPV ที่แตกต่างกัน ซึ่งเห็นได้ชัดเจนจากการศึกษาของ Jha และคณะ<sup>[9]</sup> คือ ในช่วงแรกของการศึกษา มีการกำหนด trigger คือ “diphenhydramine” ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาอาการแพ้ยา การกำหนดเพียงชื่อยาทำให้พบตัวส่งสัญญาณในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยานี้ ต่อมา มีการปรับเงื่อนไขเป็น “ได้รับ diphenhydramine และไม่ได้รับ diphenhydramine ในรอบ 7 วันที่ผ่านมา และไม่ได้รับ paclitaxel หรือ blood transfusion ภายใน 1 วันที่ผ่านมา” เพื่อลดผลบวกลวงจากการที่ผู้ป่วยได้ diphenhydramine เพื่อเป็น pre-medication ของการให้ยา paclitaxel และ blood transfusion รวมทั้งคำสั่งการใช้ยาต่อเนื่อง ซึ่งการกำหนดเงื่อนไขเพิ่มเติม รวมทั้งการเพิ่ม trigger บางรายการ ทำให้การศึกษานี้สามารถเพิ่ม %PPV เฉลี่ยจาก 17% เป็น 23% ส่วนการศึกษาของ Rozich และคณะ<sup>[19]</sup> และการศึกษาของ Franklin และคณะ<sup>[22]</sup> ไม่มีการกำหนดเงื่อนไขเพิ่มเติม

### 2) กลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกัน

แต่ละการศึกษามีกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกัน ทำให้โรคที่พบและการใช้ยาไม่เหมือนกัน ส่งผลให้พบตัวส่งสัญญาณและได้ %PPV ที่แตกต่างกัน ซึ่งเห็นได้ชัดเจนจากการศึกษาของ Rozich และคณะ<sup>[19]</sup> และการศึกษาของ Franklin และคณะ<sup>[22]</sup> ซึ่งกำหนด trigger ที่เทียบเท่ากัน 23 รายการ แต่เมื่อนำใช้ในกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกันได้ %PPV เฉลี่ยแตกต่างกันถึง 2.7 เท่า

### 5.2.2.2 Sensitivity, Specificity

จากการทบทวนวรรณกรรม ไม่พบการศึกษาที่มีการหาค่า %sensitivity และ %specificity ของตัวส่งสัญญาณต่าง ๆ ซึ่งการศึกษานี้มีการหาค่า %sensitivity และ %specificity ของ trigger บางรายการโดยกำหนดให้วิธี chart review เป็น gold standard

### 5.2.3 อภิปรายผลแต่ละ trigger

- Trigger ที่ 1 : PTT > 100 วินาที ในผู้ป่วยที่ได้รับยา heparin

สำหรับตัวส่งสัญญาณนี้ มี %PPV และ %specificity เพียง 8.3% แต่เนื่องจากข้อจำกัดทางห้องปฏิบัติการที่ไม่สามารถรายงานค่า PTT ที่มากกว่า 100 วินาทีเป็นค่าที่ละเอียดได้ ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงค่าจุดตัด เพื่อหาค่าจุดตัดที่ให้ %PPV และ % specificity ที่เหมาะสมกว่านี้ได้ อย่างไรก็ตามเนื่องจาก ระดับ PTT > 100 วินาที เป็นค่าที่แพทย์จะต้องมีคำสั่งหยุดยา heparin 1 ชั่วโมง และปรับลดขนาดยาตามแนวทางรักษา ดังนั้น trigger นี้จึงอาจจะมีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา จากการที่แพทย์ไม่ปฏิบัติตามแนวทางที่กำหนด

สำหรับในการศึกษานี้แพทย์มีคำสั่งการใช้ยาในขนาดที่เริ่มต้นเหมาะสมทุกราย และเมื่อพบ PTT > 100 วินาทีจะมีคำสั่งหยุดยา 1 ชั่วโมงและปรับลดขนาดยาตามแนวทางการรักษาอย่างเคร่งครัด ทำให้พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเพียงเหตุการณ์เดียว จาก 12 ครั้งที่พบตัวส่งสัญญาณ อย่างไรก็ตาม หากนำตัวส่งสัญญาณนี้ไปใช้ในโรงพยาบาลอื่นอาจจะได้ผลที่แตกต่างออกไปโดยเฉพาะในกรณีที่ไม่ได้มีการปฏิบัติตามแนวทางการรักษา

- Trigger ที่ 2 : INR > 6 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin

สำหรับตัวส่งสัญญาณนี้มี %PPV, %NPV, % sensitivity และ %specificity มีค่า 100% ซึ่งแสดงให้เห็นว่าตัวส่งสัญญาณที่กำหนด ให้ผลสอดคล้องกับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ดีมาก อย่างไรก็ตามเนื่องจากในการศึกษามีจำนวนตัวอย่างที่พบจากตัวส่งสัญญาณนี้เพียง 13 เวชระเบียน อาจจะไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าค่าจุดตัดที่กำหนดคือ INR > 6 มีความเหมาะสมที่สุด หากมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยมีจำนวนตัวอย่างเวชระเบียนที่มากขึ้น อาจช่วยพิจารณา ค่าจุดตัดได้ชัดเจนยิ่งขึ้น



- Trigger ที่ 3 : glucose < 50 mg/dl ในผู้ป่วยที่ได้รับยา insulin, ยาลดน้ำตาลในเลือดกลุ่ม sulfonylureas

ตัวส่งสัญญาณนี้มี %sensitivity เพียง 27.8% แสดงให้เห็นว่ามีผู้ที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา แต่ไม่สามารถตรวจพบตัวส่งสัญญาณเป็นจำนวนมาก ซึ่งสาเหตุเนื่องมาจากค่าจุดตัดคือ blood glucose < 50 mg/dl เป็นค่าจุดตัดที่ต่ำเกินไป ผู้ป่วยอาจมีอาการของภาวะ hypoglycemia ที่ระดับน้ำตาลสูงกว่า 50 mg/dl เมื่อนำข้อมูลที่ได้ (n = 77) ไปทดลองหาจุดตัด (cut-off value) ที่เหมาะสมของค่า serum glucose โดยใช้อาการทางคลินิกเป็น gold standard ได้ค่าจุดตัดใหม่ที่เหมาะสมคือ blood glucose  $\leq$  65 mg/dl ทำให้สามารถค้นหาภาวะ hypoglycemia ได้เพิ่มขึ้นจาก 5 เหตุการณ์ เป็น 15 เหตุการณ์ จากผู้ป่วยที่เกิด hypoglycemia ทั้งหมด 18 เหตุการณ์ โดยที่จุดตัดต่าง ๆ สามารถคำนวณ %sensitivity %specificity, %PPV และ %NPV แสดงในตารางที่ 5.1

ตารางที่ 5.1 %sensitivity, %specificity, %PPV และ %NPV

ค่าจุดตัด serum glucose (mg%)	%sensitivity	%specificity	%PPV	%NPV
50	38.9	100	100	84.3
55	44.4	100	100	85.5
60	72.2	100	100	92.2
65	83.3	100	100	95.2
70	88.9	94.9	84.2	96.6

- Trigger ที่ 4 : digoxin level > 2 ng/ml

ไม่พบตัวส่งสัญญาณในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามจากการทบทวนเวชระเบียนพบผู้ป่วยเกิด atrial tachycardia with block จากยา digoxin 1 ราย ซึ่งเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่ขึ้นกับระดับยาในเลือด (digoxin level ขณะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 1.27 ng/ml) และพบ severe nausea vomiting จากการใช้ยา digoxin 1 ราย จำนวน 2 เหตุการณ์ โดยมีสาเหตุจากการเกิด drug interaction ระหว่างยา digoxin และ amiodarone โดยเหตุการณ์แรกไม่มีการเจาะวัดระดับยา แต่จากการประเมินมีความเป็นไปได้ที่ภาวะ severe nausea vomiting เกิดจากยา digoxin ส่วนเหตุการณ์ครั้งที่ 2 เจาะวัดระดับ digoxin level ได้ 1.83 ng/ml ดังนั้นสำหรับ digoxin หากจะ

กำหนดเป็นตัวส่งสัญญาณ อาจพิจารณากำหนดเงื่อนไขเป็นความเชื่อมโยงที่จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาแทนการกำหนดเป็นระดับยาในเลือด เช่น กำหนดเงื่อนไขเป็น “digoxin and kidney injury” หรือ “digoxin ร่วมกับรายการยาที่มี drug interaction significant 1” อย่างไรก็ตาม การกำหนดเงื่อนไขดังกล่าว อาจจะได้ %PPV ที่ไม่สูงมาก แต่จะเพิ่มการเฝ้าระวังและเพิ่มโอกาสการค้นหา potential ADE ได้ ซึ่งหากเป็นความคลาดเคลื่อนทางยาที่ตรวจพบก่อนจะถึงตัวผู้ป่วย จะช่วยลดอันตรายที่เกิดกับผู้ป่วยได้อีกด้วย

- Trigger ที่ 5 : theophylline level > 20 µg/ml

ไม่พบตัวส่งสัญญาณในการศึกษานี้ จากการทบทวนเวชระเบียนพบว่า มีผู้ป่วยเพียง 6 ราย ที่มีการสั่งใช้ยา theophylline ซึ่งไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีการสั่งเจาะวัดระดับยาในเลือด และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่สงสัยว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ดังนั้นสำหรับโรงพยาบาลสงขลานครินทร์อาจจะไม่มีความจำเป็นที่จะนำตัวส่งสัญญาณนี้ไปใช้ในทางปฏิบัติ

- Trigger ที่ 6 : metronidazole หรือ oral vancomycin

การค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ *Clostridium difficile* associated diarrhea มีการกำหนด trigger เป็น metronidazole หรือ oral vancomycin ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษาภาวะท้องเสีย แทนการกำหนดผลตรวจหา *Clostridium* toxin A/B เนื่องจาก gold standard ในการตรวจหา *Clostridium difficile* associated diarrhea คือ วิธี cytotoxin assay ซึ่งมี %sensitivity และ %specificity เป็น 80-90 % และ 99-100 % ตามลำดับ แต่เนื่องจากต้องใช้เวลา 24-48 ชั่วโมง ในการรายงานผล รวมทั้งมีค่าใช้จ่ายสูง ในทางปฏิบัติจะใช้วิธี ELISA toxin test ซึ่งง่ายในการทดสอบ สามารถอ่านผลได้ภายใน 2-6 ชั่วโมง แต่วิธีนี้มี %sensitivity และ % specificity เป็น 65-85% และ 95-100% ตามลำดับ ในการทดสอบสามารถเพิ่ม %sensitivity ได้โดยการส่งอุจจาระตรวจซ้ำหลาย ๆ ครั้ง<sup>[23]</sup> แต่ในทางปฏิบัติ มักพบว่าแพทย์จะไม่ส่งตรวจอุจจาระซ้ำ แต่จะใช้วิธีทดลองให้ยารักษาแทน ดังนั้นหากกำหนด trigger เป็นผลตรวจ *Clostridium* toxin A/B จะทำให้ได้ผลลบลงจำนวนมาก ดังนั้นการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จึงประเมินจากอาการ ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ และอาการที่ดีขึ้นภายหลังการได้รับยารักษาอาการ นอกจากนี้ในผู้ป่วยบางรายเมื่อได้รับยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุซ้ำ แล้วมีอาการท้องเสียเกิดขึ้นอีก จะช่วยเพิ่มความสัมพันธ์ระหว่างยาที่เป็นสาเหตุกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ แต่อาจจะไม่สามารถยืนยันผลได้ชัดเจนในผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เพียงครั้งเดียว อย่างไรก็ตามการบันทึกของแพทย์ไว้ในเวชระเบียนว่าอาการท้องเสียที่เกิดขึ้นน่าจะสัมพันธ์กับยา จะเป็นการช่วยตัดสาเหตุอื่นที่สามารถทำ

ให้เกิดอาการท้องเสียออกได้ ซึ่งในการศึกษานี้ผลการประเมินตามวิธีดังกล่าว พบ *Clostridium difficile* associated diarrhea จำนวน 12 เหตุการณ์ โดยที่การส่งตรวจ *Clostridium toxin A/B* ให้ผล positive 1 เหตุการณ์ ซึ่งพบจากการส่งตรวจอุจจาระครั้งแรก การตรวจให้ผล negative 7 เหตุการณ์ และไม่ได้ส่งตรวจหา *Clostridium toxin* จำนวน 4 เหตุการณ์

จากการศึกษานี้พบ %PPV เท่ากับ 46.2% สาเหตุที่ %PPV ที่ได้มีค่าไม่สูงมากอาจเนื่องมาจาก metronidazole เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้ออื่น ๆ เช่น anaerobe ด้วย สำหรับยา vancomycin ที่ใช้สำหรับรับประทาน เป็นข้อบ่งชี้เฉพาะของการรักษา *Clostridium difficile* associated diarrhea ดังนั้นหากต้องการเพิ่ม %PPV ของตัวส่งสัญญาณนี้ อาจกำหนดเงื่อนไขเพิ่มเติม เช่น กำหนดเป็น metronidazole หรือ oral vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม moderate risk หรือ high risk ในการเกิด *Clostridium difficile* associated diarrhea เป็นต้น แต่ข้อควรระวังของการกำหนดเงื่อนไขดังกล่าวคือ อาจจะทำให้ไม่สามารถค้นพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาที่มีรายงานน้อย เช่น ในการศึกษานี้ค้นพบ *Clostridium difficile* associated diarrhea ที่เกิดจากยา rifampicin จากการวินิจฉัยของแพทย์อายุรกรรมทางเดินอาหาร ซึ่งมีข้อมูลรายงานเป็น case report

- Trigger ที่ 7 : serum creatinine เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 0.5 mg/dl ในผู้ที่มี baseline serum creatinine < 2 mg/dl หรือ มีการเพิ่มขึ้นประมาณ 30% ในผู้ที่มี baseline serum creatinine  $\geq$  2 mg/dl ในผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B หรือ aminoglycosides

ในการศึกษานี้มีผู้ที่ได้รับยา amphotericin B หรือยาในกลุ่ม aminoglycosides ทั้งหมด 20 ครั้ง แต่มีการตรวจพบตัวส่งสัญญาณเพียงครั้งเดียว และเป็นตัวส่งสัญญาณที่สัมพันธ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา คือ ผู้ป่วยมี serum creatinine ที่เพิ่มสูงขึ้นจากการได้รับยา amphotericin B ซึ่งเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ไม่สามารถป้องกันได้ ทำให้ตัวส่งสัญญาณนี้มี %PPV, %NPV, %sensitivity และ %specificity ที่สูงมาก คือ 100% แต่อย่างไรก็ตามจากการทบทวนเวชระเบียนพบว่าผู้ป่วยที่เกิด serum creatinine เพิ่มขึ้นจากการได้รับยา vancomycin อีก 1 ราย ซึ่งเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เกิดจากความคลาดเคลื่อนทางยา กล่าวคือ ผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง แพทย์ต้องการสั่งยา vancomycin หยอดเข้าหลอดเลือดดำ 1 กรัม ทุก 7 วัน แต่มีการป้อนคำสั่งการใช้ยาทางคอมพิวเตอร์ผิดเป็น vancomycin หยอดเข้าหลอดเลือดดำ 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง ทุก 7 วัน ทำให้ผู้ป่วยมี serum creatinine ที่เพิ่มสูงขึ้นหลังจากได้รับยาไป 2 dose ดังนั้นสำหรับการกำหนด trigger นี้ อาจพิจารณากำหนดเป็นรายการยาทุกกลุ่มเสี่ยงทั้งหมด โดยเฉพาะ

การสั่งใช้ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และทำการติดตามเฝ้าระวัง ตั้งแต่แรกเริ่มสั่งใช้ยา เป็นต้น

- Trigger ที่ 8 : WBC count  $< 3,000 \mu\text{l}^{-1}$

จากการศึกษาที่พบ %PPV เท่ากับ 51.9% ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการใช้ยาเคมีบำบัด โดยพบจากการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากยาเคมีบำบัดเพียง 1 เหตุการณ์ คือเกิดจากยา sodium valproate เนื่องจากสาเหตุที่ทำให้ WBC ต่ำกว่า  $3,000 \mu\text{l}^{-1}$  มีอยู่หลายสาเหตุ และมียาหลายชนิดที่มีรายงานทำให้เกิด neutropenia ดังนั้นการนำตัวส่งสัญญาณนี้ไปใช้ในทางปฏิบัติอาจจำเป็นต้องใช้เทคโนโลยีช่วยในการตรวจจับข้อมูล สำหรับโรงพยาบาลขนาดเล็กที่มีจำนวนรายการยาไม่มากนัก และไม่มีเทคโนโลยีช่วยในการตรวจจับข้อมูล อาจพิจารณาเลือกติดตามยาบางรายการโดยพิจารณาตามความเหมาะสมของแต่ละโรงพยาบาล

- Trigger ที่ 9 : platelet count  $< 50,000 \mu\text{l}^{-1}$

การศึกษานี้พบ %PPV เท่ากับ 50% เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดเกิดจากยาเคมีบำบัด ยังไม่พบสาเหตุจากยาอื่น เนื่องจากสาเหตุที่ทำให้ platelet count  $< 50,000 \mu\text{l}^{-1}$  มีอยู่หลายสาเหตุ และมียาหลายชนิดที่มีรายงานทำให้เกิด thrombocytopenia ดังนั้นการนำ trigger นี้ไปใช้ในทางปฏิบัติอาจจำเป็นต้องใช้เทคโนโลยีช่วยในการตรวจจับข้อมูล สำหรับโรงพยาบาลขนาดเล็กที่มีจำนวนรายการยาไม่มากนัก และไม่มีเทคโนโลยีช่วยในการตรวจจับข้อมูล อาจพิจารณาเลือกติดตามยาบางรายการโดยพิจารณาตามความเหมาะสมของแต่ละโรงพยาบาล

- Trigger ที่ 10 : delirium

ตัวส่งสัญญาณ delirium ได้ค่า %PPV เป็นศูนย์ เนื่องจากทุกครั้งที่ตรวจพบตัวส่งสัญญาณไม่สัมพันธ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ แต่เกิดจากภาวะโรคหรืออาการของผู้ป่วย ดังนั้นตัวส่งสัญญาณนี้อาจไม่มีประโยชน์ในทางปฏิบัติ

- Trigger ที่ 11 : ALT  $> 3 \times \text{ULN}$  หรือ ALP  $> 2 \times \text{ULN}$

การศึกษานี้พบ %PPV เท่ากับ 3.8% โดยตรวจพบตัวส่งสัญญาณทั้งหมด 26 ครั้ง แต่สัมพันธ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเพียง 1 เหตุการณ์ ซึ่งเกิดจากยา mesalazine ทั้งนี้เนื่องจาก โรงพยาบาลสงขลานครินทร์มีศูนย์โรคเกี่ยวกับทางเดินอาหารและตับ โดยกลุ่มตัวอย่างที่มีปัญหา (โรค) หลัก เป็นโรคมะเร็งของระบบทางเดินน้ำดีและตับสูงถึง 10.5% (42 เภสัชเวเบียน)

มีดื่บอักเสบ บี แบบเรื้อรัง และ ดื่บมีฟ้งผืดและดื่บแข็ง เป็นโรคร่วม 7.8% และ 6.5% ตามลำดับ ทำให้พบตัวส่งสัญญาณแต่ไม่สัมพันธ์กับเหตุการณ์ไม่ฟ้งประสงค้จากยาจำนวนมาก ดังนั้นหากนำตัวส่งสัญญาณนี้ไปใช้ในทางปฏิบัติ อาจเพิ่ม %PPV ได้โดยการตั้งเกณฑ์คัดออกของตัวส่งสัญญาณเป็นผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

#### 5.2.4 เสนอแนะรายการ trigger เพิ่มเติม

ในการศึกษาวิธี chart review สามารถพบเหตุการณ์ไม่ฟ้งประสงค้จากยาหลายชนิด ที่สามารถนำมาดัดแปลงเพื่อกำหนดเป็นตัวส่งสัญญาณได้ ดังนี้

##### - thrombophlebitis

จากการทบทวนเวชระเบียนพบ thrombophlebitis จำนวน 5 เหตุการณ์ ซึ่งสัมพันธ์กับยา omeprazole injection 1 เหตุการณ์ (ผลการประเมิน Naranjo's algorithm ระดับ certain) และยาในกลุ่ม antineoplastic drugs 4 เหตุการณ์ (ผลการประเมิน Naranjo's algorithm ระดับ possible 1 เหตุการณ์, probable 2 เหตุการณ์ และ certain 1 เหตุการณ์) ดังนั้นการกำหนดเป็นตัวส่งสัญญาณอาจจะนำไปใช้กับยากลุ่มเสี่ยง ซึ่งอาจจะแตกต่างกันไปในแต่ละโรงพยาบาล

##### - chill

การศึกษานี้พบผู้ป่วยมีภาวะ chill จำนวน 4 เหตุการณ์ (ผลการประเมิน Naranjo's algorithm ระดับ probable ทั้ง 4 เหตุการณ์) เกิดจากยา rituximab จำนวน 2 เหตุการณ์ โดยเป็นเหตุการณ์ไม่ฟ้งประสงค้จากยาที่ไม่สามารถป้องกันได้ เนื่องจากมีการให้ pre-medication และความเร็วในการบริหารยาตามแนวทางที่กำหนด เหตุการณ์ไม่ฟ้งประสงค้ที่เกิดจากยา amphotericin B จำนวน 2 เหตุการณ์ เป็นเหตุการณ์ไม่ฟ้งประสงค้จากยาที่ไม่สามารถป้องกันได้ 1 เหตุการณ์ เนื่องจากมีการให้ pre-medication และความเร็วในการบริหารยาตามแนวทางที่กำหนด สำหรับอีก 1 เหตุการณ์ เกิดเหตุการณ์ไม่ฟ้งประสงค้เนื่องจากการบริหารยา amphotericin B ในอัตราเร็วมากเกินไป คือ แพทย์มีคำสั่งการใช้ยา amphotericin B 50 mg ผสมใน 5DW 500 ml IV infusion 2 ชั่วโมง ซึ่งอัตราเร็วในการให้ยาที่แนะนำคือ 4-6 ชั่วโมง<sup>[24]</sup>

เนื่องจาก chill อาจเกิดได้จากการบริหารยา และจากภาวะโรค ดังนั้นการกำหนดเป็นตัวส่งสัญญาณอาจจะนำไปใช้กับยากลุ่มเสี่ยง ซึ่งอาจจะแตกต่างกันไปในแต่ละโรงพยาบาล

- corticosteroids and new onset hyperglycemia

จากการทบทวนเวชระเบียน พบว่าผู้ป่วยเกิด hyperglycemia จากการใช้ corticosteroids จำนวน 3 เหตุการณ์ (ผลการประเมิน Naranjo's algorithm ระดับ probable 2 เหตุการณ์ และ certain 1 เหตุการณ์) โดยระดับน้ำตาลเจาะปลายนิ้วแรกรับ < 126 mg/dl เมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระดับน้ำตาลเจาะปลายนิ้ว > 250 mg/dl ซึ่งเกิดจาก prednisolone 15 mg/day จำนวน 2 เหตุการณ์ (เทียบเท่า hydrocortisone 60 mg) และ dexamethasone 1 mg/day จำนวน 1 เหตุการณ์ (เทียบเท่า hydrocortisone 26.7 mg) โดยแบ่งเป็น diabetic ketoacidosis (DKA) จำนวน 1 เหตุการณ์ และ simple hyperglycemia จำนวน 2 เหตุการณ์ โดยความเสี่ยงของ steroids induced hyperglycemia เพิ่มขึ้นตามขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยา

- hyperkalemia ในผู้ป่วยที่ได้รับ potassium supplement

ในการศึกษานี้พบ hyperkalemia จากผู้ป่วยที่ได้รับ potassium chloride จำนวน 2 เหตุการณ์ (ผลการประเมิน Naranjo's algorithm ระดับ probable ทั้ง 2 เหตุการณ์) ซึ่งเกิดจากให้ potassium supplement แต่ไม่มีการติดตามค่า serum potassium อย่างเหมาะสม ดังนั้นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากตัวส่งสัญญาณนี้จึงเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้ หากมีการเฝ้าระวัง และปรับปรุงกระบวนการทำงานจะทำให้ลดอันตรายที่จะเกิดกับผู้ป่วยได้

- rash

พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้ จากวิธี chart review จำนวน 3 เหตุการณ์ (ผลการประเมิน Naranjo's algorithm ระดับ possible 2 เหตุการณ์ และ certain 1 เหตุการณ์) แต่เนื่องจาก rash หรือ ผื่นทางผิวหนัง สามารถเกิดได้ทั้งจากภาวะโรคและเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา และมียาหลายชนิดที่ทำให้เกิด rash นอกจากนี้บุคลากรทางการแพทย์มักจะคุ้นเคยกับภาวะผื่นทางผิวหนัง ดังนั้นเมื่อเกิดผื่นที่สงสัยว่ามีสาเหตุจากยามักจะมีการรายงาน อย่างไรก็ตาม หากต้องการกำหนดเป็นตัวส่งสัญญาณอาจทำให้สามารถรายงานเหตุการณ์ได้เร็วขึ้น แต่ควรตั้งเกณฑ์คัดออกของตัวส่งสัญญาณที่เป็นสาเหตุจากโรค เพื่อให้ได้ %PPV ที่ไม่ต่ำเกินไป

### 5.3 ข้อดีของการวิจัย

- การศึกษานี้ได้มีการกำหนดตัวส่งสัญญาณหลายชนิดจากการทบทวนวรรณกรรม นอกจากนี้ยังมีการหา %sensitivity และ %specificity รวมทั้งค่าจุดตัดของตัวส่งสัญญาณบางรายการให้สามารถนำไปพิจารณาเลือกใช้ตัวส่งสัญญาณที่เหมาะสมในทางปฏิบัติได้
- การศึกษานี้เป็นการทบทวนเวชระเบียนคอมพิวเตอร์ย้อนหลังในโรงเรียนแพทย์ ซึ่งมีข้อดีหลายประการ คือ
  - 1 ผู้ป่วยแต่ละรายมีแพทย์ดูแลหลายคน เช่น นักศึกษาแพทย์ฝึกหัด แพทย์ประจำบ้าน และอาจารย์แพทย์ ในบางกรณีจะมีการปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้าน ทำให้มีการบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับความก้าวหน้าในการรักษาของแพทย์ (progress note) ในเวชระเบียนอย่างละเอียด เพื่อใช้ในการส่งต่อข้อมูลสำหรับแพทย์ท่านอื่น ๆ ทำให้สามารถนำข้อมูลที่มีการบันทึกไว้ในเวชระเบียนมาช่วยในการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา โดยสามารถตัดสาเหตุที่เกิดจากโรคออกได้
  - 2 มีการบันทึกทางการแพทย์อย่างละเอียด เช่น เวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาที่แท้จริง ลักษณะความผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังการได้รับยา เวลาที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เช่น ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้น้อยกว่าปกติทำให้เกิด hypoglycemia ภายหลังการรักษาด้วย insulin เป็นต้น
  - 3 สามารถเชื่อมโยงข้อมูลเวชระเบียนคอมพิวเตอร์กับประวัติการรักษาผู้ป่วยนอก และประวัติการรักษาในโรงพยาบาลทุกครั้ง ทำให้สามารถนำข้อมูลต่าง ๆ มาช่วยในการประเมินการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้ดีขึ้น

### 5.4 ข้อจำกัดของการวิจัย

ในการศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ คือ

- การค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา กระทำโดยผู้วิจัยคนเดียว โดยแต่ละเวชระเบียนผู้วิจัยจะทบทวนเวชระเบียนอย่างละเอียดเพื่อหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (วิธี chart review) หลังจากนั้นจึงค้นหาตัวส่งสัญญาณ เพื่อหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเฉพาะที่สัมพันธ์กับ trigger นั้น ๆ (วิธี trigger tools) อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลตามแนวทางที่กำหนดโดยปราศจากอคติ และได้มีการหาค่าความเที่ยงของผู้ประเมินโดยการทำ intra-rater reliability
- ไม่มีแพทย์ร่วมประเมินการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา อย่างไรก็ตามสามารถนำความคิดเห็นของแพทย์ที่มีการบันทึกไว้ในเวชระเบียนมาช่วยในการประเมิน

- ไม่สามารถตรวจสอบข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา จากการรายงานโดยสมัครใจ ที่ถูกต้องได้ เนื่องจากข้อจำกัดในการได้รับอนุญาตเพื่อเข้าถึงข้อมูลผู้ป่วย
- ในการศึกษานี้ได้กำหนดขนาดของตัวอย่างเฉพาะเพื่อใช้ในการตอบวัตถุประสงค์หลัก คือ หาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ไม่ได้พิจารณาถึงขนาดของตัวอย่างที่ใช้เพื่อตอบวัตถุประสงค์รองอื่น ๆ

### 5.5 ประโยชน์ที่ได้รับ

ผลการวิจัยนี้สามารถใช้เป็นแนวทางในการเลือกกำหนดตัวส่งสัญญาณไปใช้ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ และสามารถนำไปปรับใช้ในโรงพยาบาลต่าง ๆ เพื่อเพิ่มศักยภาพในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเพิ่มเติมจากรายงานโดยสมัครใจ

### 5.6 การนำผลการศึกษาที่ได้ไปใช้ในทางปฏิบัติ

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาในโรงพยาบาลตติยภูมิ ซึ่งเป็นโรงเรียนแพทย์ ดังนั้นระบบการดูแลและติดตามผู้ป่วยอาจจะสามารถทำได้ถูกต้องครบถ้วนตามทฤษฎี รวมทั้งการบันทึกข้อมูลต่าง ๆ ในเวชระเบียนจะมีความสมบูรณ์ ซึ่งอาจจะแตกต่างจากโรงพยาบาลอื่น ๆ ที่ไม่ใช่โรงเรียนแพทย์ ดังนั้นการนำ trigger tools ไปใช้อาจจะได้ผลที่แตกต่างออกไป เช่น โรงพยาบาลที่การติดตามผู้ป่วยไม่เป็นไปตามแนวทางที่กำหนด หรือการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ การใช้ trigger tools อาจช่วยเพิ่มศักยภาพในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา



## 5.7 สรุปผลการวิจัยทั้งหมดและข้อเสนอแนะ

โดยสรุป วิธีการใช้ตัวส่งสัญญาณในศึกษานี้ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้ประมาณกึ่งหนึ่งของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่พบทั้งหมด ตัวส่งสัญญาณกระตุ้นให้เภสัชกรค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาอย่างมีเป้าหมายและรวดเร็ว ช่วยลดภาระงานของเภสัชกร การใช้ตัวส่งสัญญาณที่เหมือนกันอาจจะให้ผลแตกต่างกันในแต่ละสถานที่ จึงจำเป็นต้องกำหนดเงื่อนไขของตัวส่งสัญญาณให้เหมาะสม ปรับปรุงตัวส่งสัญญาณอย่างต่อเนื่องเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณ อย่างไรก็ตามตัวส่งสัญญาณอาจจะไม่สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้ทั้งหมด เช่น เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เป็นอาการแสดงทางคลินิกบางอย่างหรือกรณีที่มีข้อจำกัดในการรายงานผลทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น

การศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาที่ใช้ในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาจากแต่ละวิธี เนื่องจากไม่มีเครื่องคอมพิวเตอร์เพื่อเข้าถึงเวชระเบียนผู้ป่วยสำหรับงานวิจัยโดยเฉพาะ การเก็บข้อมูลต้องใช้คอมพิวเตอร์ร่วมกับนักศึกษาฝึกงานเภสัชศาสตร์เภสัชกรประจำบ้าน หรือใช้ร่วมกับเจ้าหน้าที่ประจำหน่วยประสาทวิทยา ส่งผลให้บางเวชระเบียนไม่สามารถเก็บข้อมูลให้เสร็จเรียบร้อยภายในครั้งเดียวได้ ซึ่งหากมีข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับระยะเวลาในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา จะทำให้สามารถประเมินความคุ้มค่าของ trigger tools ได้ดียิ่งขึ้น

### บรรณานุกรม

- [1] Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA *et al.* A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital. *JAMA*. 1998; 280:1317–1320.
- [2] Gandhi TK, Seger DL and Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int J Qual Health Car*. 2000; 12(1):69–76.
- [3] Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS. *et al.* Adverse drug events in hospitalized patient: excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA*. 1997;277(4): 301–306.
- [4] Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC. *et al.* Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care*. 2004;13:306–314.
- [5] Murff HJ, Patel VL, Hripcsak G and Bates DW. Detecting adverse events for patient safety research: a review of current methodologies. *J Biomed Inform*. 2003;36:131–143.
- [6] จุฑามณี สุทธิสีสังข์, สมฤทัย วัชรวิวัฒน์, สุรกิจ นาทีสุวรรณ และ จันทิมา โยธาพิทักษ์ การค้นหา การจัดการ และการป้องกันโรคที่เกิดจากยา ใน การประชุม HA National Forum: Lean & Seamless Healthcare. ครั้งที่ 10 วันที่ 10-13 มีนาคม 2552 ณ Convention Hall อิมแพ็คเมืองทองธานี. นนทบุรี.
- [7] Institute for Healthcare Improvement. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. Innovation Series 2007 [online]. Available from: <http://www.whin.org/Documents/IHIGlobalTriggerToolWhitePaper2008.pdf> [2009, May 7]
- [8] Resar RK, Rozich JD and Classen D. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(suppl. II):ii39–ii45.
- [9] Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM. *et al.* Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *JAMIA*. 1998;5:305–314.
- [10] สถาบันพัฒนาและรับรองคุณภาพโรงพยาบาล. Trigger tools กับการบริหารความเสี่ยง. [online]. Available from : <http://www.ha.or.th> [2009, May 7]

- [11] Edwards RI and Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000; 356:1255–1259.
- [12] ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือการใช้ Thai algorithm ในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฉบับสำหรับบุคคลทั่วไป. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข. 2550.
- [13] Naranjo CA, Busto U, Seller EM. *et al*. A method for estimating the probability of adverse drug reaction. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-245.
- [14] Hayashi PH. Causality assessment in drug induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2009; 29:348–356.
- [15] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1323–1330.
- [16] Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Johns TE and Segal R. Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59(18):1742–1749.
- [17] Schumock GT and Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reaction. *Hosp Pharm*. 1992;27(6):538.
- [18] Classen DC, Pestotnik SL, Evans S and Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA*, 1991;266:2847–2851.
- [19] Rozich JD, Haraden CR and Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care*. 2003;12: 194–200.
- [20] Szekendi MK, Sullivan C, Bobb A. *et al*. Active surveillance using electronic triggers to detect adverse events in hospitalized patients. *Qual Saf Health Care*. 2006;15:184-190.
- [21] Kane-Gill SL, Kirisci L and Pathak DS. Are the Naranjo criteria reliable and valid for determination of adverse drug reactions in the intensive care unit? *Ann Pharmacother*. 2005;39(11):1823-7.
- [22] Franklin BD, Birch S, Schachter M and Barber N. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: a pilot study. *Int J Pharm Pract*. 2010;18(5):305-11.

- [23] Fraser TG and Swiencicki JF. *Clostridium difficile*. [online]. Available from : <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/infectious-disease/clostridium-difficile-infection/> [2010, May 20]
- [24] Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP and Lance LL (Editor) Drug information handbook, 15<sup>th</sup> ed. Ohio: Lexi-Comp Inc. 2007;76, 501-504, 1664-1667.
- [25] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM and Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43.
- [26] ศิริลักษณ์ ใจซื่อ. การประเมินผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ: Clinical laboratory results. ใน: สมชาย สุริยะไกร, นุจรี ประทีปะวณิช, ศิริลักษณ์ ใจซื่อ และ เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐานนท์. (บรรณาธิการ). คู่มือฝึกปฏิบัติงานบริหารทางเภสัชกรรม. พิมพ์ครั้งที่ 5.ขอนแก่น: ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น. 2550; 65–106.
- [27] Ferri FF. Formulary. in: Ferri FF (Editor) Practical Guide to the care of the medical patient. 5<sup>th</sup>ed. St. Louis: A Harcourt Health Sciences Company. 2001;937-939.
- [28] ไตรโรจน์ ครุฑเวช. แนวทางวินิจฉัยและการวินิจฉัยเบื้องต้นในผู้ป่วยเลือดออกง่าย. ใน: วิชัย ประยูรวิวัฒน์ และ อ้อยทิพย์ ณ ถลาง. (บรรณาธิการ). โลหิตวิทยาเบื้องต้น. กรุงเทพฯ: โครงการตำราวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า. 2547; 276-288.
- [29] Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R and Schünemann HJ. Executive summary: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. 8<sup>th</sup> ed. *Chest*. 2008;133:71-109.
- [30] Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS. et al. (Editor) Harrison's principles of internal medicine. 16<sup>th</sup> ed, vol 1. New York: McGRAW-HILL. 2005;349-353, 2180-2185.
- [31] Katzung B and Parmley WW. Cardiac glycosides & Other drugs used in congestive heart failure. In: Katzung BG (Editor) Basic & Clinical Pharmacology. 7<sup>th</sup> ed. Stamford: Appleton & Lange.1998;197-213.
- [32] Marsha D, Delaney KA. et al. (Editor) Clinical toxicology. Philadelphia: W.B. Saunders. 2001;379-390, 412-417.
- [33] Eichhorn EJ and Gheorghide M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002;44(4):251-266.
- [34] Monaghan T, Boswell T and Mahida YR. Recent advances in *Clostridium difficile* associated disease. *Gut*. 2008;57:850–860.

- [35] Schroeder MS. Clostridium difficile associated diarrhea. Am Fam Physician. 2005;71: 921-928.
- [36] Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC. *et al* (Editor) Pharmacotherapy: pathophysiologic approach. 6<sup>th</sup>ed. New York: McGRAW-HILL. 2005; 871-888, 1875-1889.
- [37] Goldman L and Ausiello D (Editor) Cecil: Textbook of medicine. volume 1. 22<sup>nd</sup>ed. Philadelphia: Saunders. 2004; 368-369, 979-984, 1062-1066.
- [38] Sasich LD and Sukkari SR. Drug-induced blood disorders. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA. *et al.* (Editor) Applied therapeutics: the clinical use of drug. 8<sup>th</sup>ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005;(87-12)-(87-14).
- [39] American Psychiatric Association. Delirium, dementia and amnesic and other cognitive disorder. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4<sup>th</sup> ed. text revision. Washington DC: American Psychiatric Association. 2000;135-180
- [40] Gleason OC. Delirium. Am Fam Physician. 2003;67:1027-34.
- [41] Alagiakrishnan K and Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. Postgrad Med J. 2004;80:388–393.
- [42] Josephson SA and Miller BL. Confusion and delirium. In: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E. *et al.* (Editor) Harrison's principles of internal medicine.17<sup>th</sup> ed. vol 1. New York: McGRAW-HILL. 2008;158-162.
- [43] Trzepacz PT and Meagher DJ. Neuropsychiatric aspects of delirium. In: Yudofsky SC. and Hales RE (Editor) Textbook of neuropsychiatry and behavioral neurosciences. 5<sup>th</sup> ed. Washington DC: The American Psychiatric Publishing. 2008; 445-517.
- [44] American Psychiatric Association. Organic mental syndromes and disorders. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3<sup>rd</sup> ed. Revised. Washington DC: American Psychiatric Association.1987;97-163.
- [45] Karlsson I. Drugs that induce delirium. Dement Geriatr Cogn Disord. 1999;10:412–415.
- [46] Navarro VJ and Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med. 2006;354: 731-739.
- [47] Verma S and Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. Gut.2009;58:1555-1564.

**ภาคผนวก**

### ภาคผนวก ก

รายละเอียดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้

ตารางที่ 1 รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้

ลำดับ ที่	เหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์	รายละเอียด	เกณฑ์ที่ สามารถ ป้องกันได้
1-3	Hypoglycemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ผู้ป่วยเบาหวาน จากประวัติผู้ป่วยนอกพบว่า มี hypoglycemia หลายครั้ง ผล fasting blood sugar (FBS) ต่ำสุด 40 mg/dl แพทย์สั่งหยุดยาลดน้ำตาลในเลือด</li> <li>- 2 สัปดาห์ต่อมา ผู้ป่วยรักษาในโรงพยาบาลด้วย acute lymphoblastic leukemia ผล FBS แรกรับ 126 mg/dl (diet control) แพทย์มีคำสั่งใช้ยา metformin (500) 1 x 2 pc และ glibenclamide (5) 1 x 2 ac ตามประวัติเดิม ผู้ป่วยได้รับยา 2 dose เกิด hypoglycemia 3 ครั้ง ในตอนเช้ามืด ก่อนเที่ยง และก่อนอาหารเย็น (ผลการเจาะระดับน้ำตาลปลายนิ้วขณะเกิดเหตุการณ์ 50 mg/dl, 50 mg/dl และ 39 mg/dl)</li> </ul>	- การใช้ยานั้นไม่เหมาะสมกับภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย
4	Chill	- ผู้ป่วย cryptococcal meningitis แพทย์สั่งใช้ยา amphotericinB 50 mg ผสมใน 5DW 500 ml IV infusion 2 h และให้ pre-medication ร่วมกับสารน้ำก่อนการให้ยา ผู้ป่วยมีอาการ chill ขณะได้รับยา 1.5 ชม. แพทย์มีคำสั่งแก้ไขอาการด้วย pethidine 25 mg IV และลดอัตราเร็วในการให้ยา เป็น IV infusion 4 h (อัตราเร็วในการให้ยาที่แนะนำคือ 4-6 ชั่วโมง) <sup>[24]</sup>	- ขนาดยา, ทางให้ยา, ความถี่ของการบริหารยา ไม่เหมาะสมกับอายุน้ำหนัก หรือภาวะโรคของผู้ป่วย



ตารางที่ 1 รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ (ต่อ)

ลำดับ ที่	เหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์	รายละเอียด	เกณฑ์ที่สามารถ ป้องกันได้
5	Severe nausea vomiting	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ผู้ป่วย tachycardia relate cardiomyopathy แพทย์เริ่มสั่งใช้ยา digoxin (0.25) 1 x 3 pc ร่วมกับ amiodarone 150 mg IV load then 900 mg IV infusion in 24 h ผู้ป่วยเกิด severe nausea vomiting หลังจากได้รับยา digoxin dose ที่ 3 (เวลา 8 ชั่วโมง 30 นาที หลังจากได้รับยา dose แรก) ขณะนั้นไม่มีการเจาะวัดระดับยา digoxin (เวลาที่แนะนำการวัดระดับยาคือ 12-24 ชม. ภายหลังเริ่มใช้ยา)<sup>[24]</sup></li> <li>- แพทย์ปรับการใช้ยาเป็น digoxin (0.25) 1 x 2 pc 1 day then 1/2 x 1 pc ร่วมกับ amiodarone (200) 1 x 3 pc 1 day then 2 x 3 pc ไม่มีการติดตามวัดระดับยา digoxin ซึ่งผู้ป่วยเกิด severe nausea vomiting อีกครั้งหลังจากปรับยา 5 วัน หรือ 6 วัน หลังจากเกิดอาการครั้งแรก หลังเกิดเหตุการณ์ แพทย์สั่งวัดระดับยา ผล digoxin level 1.83 ng/ml ซึ่งมีความเป็นไปได้ที่อาการ severe nausea vomiting เกิดจากยา digoxin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ผู้ป่วยไม่ได้รับการติดตามระดับยาในเลือดสำหรับยาที่จำเป็นต้องติดตาม หรือไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น</li> <li>- อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกี่ยวข้องจากเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา</li> </ul>

ตารางที่ 1 รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ (ต่อ)

ลำดับ ที่	เหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์	รายละเอียด	เกณฑ์ที่ สามารถ ป้องกันได้
6	Purpura	<p>- ผู้ป่วย atrial fibrillation ได้รับ warfarin 3 mg x hs วันอังคาร-วันเสาร์ (หยุดยาวันอาทิตย์และวันจันทร์) ขนาดยารวม 15 mg/week ค่า INR อยู่ในช่วง 2.42 – 3.30 ตามเป้าหมาย</p> <p>- ผู้ป่วยมารักษาในโรงพยาบาลด้วย congestive heart failure ได้ 10 วัน เกิด NSTEMI วันเสาร์ แพทย์สั่งให้ยา enoxaparin 60 mg sc q 12 h วันเสาร์ 2 dose และเช้าวันอาทิตย์ 1 dose (วันเสาร์ ผู้ป่วยได้รับยา warfarin ตามปกติ)</p> <p>- แพทย์มีคำสั่งเริ่มกลับมาใช้ยา warfarin ใหม่วันจันทร์ ทำให้สัปดาห์นั้น ผู้ป่วยมีการหยุดยา warfarin เพียง 1 วัน คือหยุดยาวันอาทิตย์ โดยไม่มีการสั่งวัดค่า INR ซึ่งหลังจากได้รับยา warfarin เพียง 1 dose ผู้ป่วยเกิด purpura ขนาด 3 x 4 cm. – ขนาด 7 x 7 cm. หลายแห่งตามร่างกาย แพทย์สั่งเจาะเลือดวันต่อมา ผล INR 6.34</p>	<p>- ผู้ป่วยไม่ได้ รับการติดตาม ระดับยาใน เลือดสำหรับยา ที่จำเป็นต้อง ติดตาม หรือไม่ มีการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ ที่จำเป็น</p>
7	Hyperkalemia	<p>- ผู้ป่วย hypokalemia ผล serum potassium 2.88 mmol/l (ค่าปกติ 3.5- 5.1 mmol/l) แพทย์รักษาด้วย KCl elixir 30 ml oral q 2 h x 2 dose</p> <p>- วันที่ 2 ผล serum potassium 3.78 mmol/l แพทย์มีคำสั่งให้ยา KCl elixir 30 ml รับประทานต่อเนื่องในวันที่ 2-4 โดยไม่มีการติดตามระดับยา เมื่อติดตามอีกครั้งหลังได้รับยาวันที่ 4 ผล serum potassium 5.39 mmol/l แพทย์ต้องให้ kalimate® เพื่อขับ potassium ออกจากร่างกาย</p>	<p>- ผู้ป่วยไม่ได้ รับการติดตาม ระดับยาใน เลือดสำหรับยา ที่จำเป็นต้อง ติดตาม หรือไม่ มีการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ ที่จำเป็น</p>

ตารางที่ 1 รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ (ต่อ)

ลำดับ ที่	เหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์	รายละเอียด	เกณฑ์ที่สามารถ ป้องกันได้
8	Anemia	<p>- ผู้ป่วย deep vein thrombosis with atrial fibrillation ได้รับ warfarin (3) 1 x 1 pc ต่อเนื่องขณะมารักษาตัวในโรงพยาบาล แรกเริ่มมีภาวะ coagulopathy แพทย์มีคำสั่งหยุดยา และให้ vitamin k 10 mg IV</p> <p>- ต่อมาแพทย์มีคำสั่งกลับมาใช้ยาใหม่ในขนาดเดิม ค่า INR ก่อนเริ่มยา 1.64 หลังจากได้รับยา 4 วัน ค่า INR เพิ่มขึ้นเป็น 4.63 แพทย์จึงมีคำสั่งปรับลดขนาดยาเป็น 1 x 1 pc วันจันทร์-ศุกร์ แต่เนื่องจากวันต่อมาเป็นวันพฤหัสบดี ผู้ป่วยจึงได้รับยาต่ออีก 2 วัน ค่า INR เพิ่มขึ้นเป็น 7.61 ส่งผลให้ผู้ป่วยมี hemoglobin ลดลง 2 g/dl และต้องได้รับเลือดเพื่อแก้ไขอาการ</p>	- ขนาดยา, ทางให้ยา, ความถี่ ของการบริหารยา ไม่เหมาะสมกับอายุ น้ำหนัก หรือ ภาวะโรคของผู้ป่วย
9	Serum creatinine rising	- ผู้ป่วย end stage renal disease มีภาวะ peritonitis แพทย์ป้อนคำสั่งการใช้ยา vancomycin 1 g IV infusion in 2 h q 5 day ผิดเป็น vancomycin 1 g IV infusion in 2 h q 12 h q 5 day ผู้ป่วยได้รับยา 2 dose ค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นจาก 8.78 mg/dl เป็น 16.97 mg/dl	- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เกี่ยวข้องกับความคลาดเคลื่อนทางยา

ตารางที่ 1 รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ (ต่อ)

ลำดับ ที่	เหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์	รายละเอียด	เกณฑ์ที่สามารถ ป้องกันได้
10	Hyperkalemia	- ผู้ป่วย hypokalemia มี serum potassium 2.81 mmol/l (ค่าปกติ 3.5- 5.1 mmol/l) แพทย์รักษาด้วย KCl elixir 30 ml oral หลังจากนั้นผู้ป่วยยังมีภาวะ hypokalemia อีกหลายครั้ง จึงมีคำสั่งใช้ยา KCl elixir 30 ml x 3 pc ต่อเนื่อง 3 วัน และติดตาม serum potassium ใกล้เคียง หลังจากนั้นแพทย์มีคำสั่งใช้ยาตัวหน้า โดยไม่รอดผล serum potassium หลังจากผู้ป่วยได้รับไป 1 dose ในวันที่ 4 ผล serum potassium เพิ่มขึ้นเป็น 6.60 mmol/l แพทย์ต้องให้ kalimate® เพื่อขับ potassium ออกจากร่างกาย ร่วมกับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ	- ผู้ป่วยไม่ได้รับการติดตามระดับยา ในเลือด สำหรับยาที่จำเป็น ต้องติดตาม หรือไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น
11	Hypoglycemia	- ผู้ป่วย DKA แพทย์รักษาด้วย regular insulin infusion ปรับขนาดยาตามระดับน้ำตาลในเลือด ร่วมกับให้สารน้ำ ขนาดยาล่าสุดประมาณ 0.1 unit/kg/h แพทย์มีคำสั่งหยุดยาเมื่อระดับน้ำตาลเจาะปลายนิ้ว 74 mg/dl (แนะนำให้ปรับขนาดยาเหลือ 0.02-0.05 unit/kg/h เพื่อรักษาระดับน้ำตาลอยู่ในช่วง 150-200 mg/dl สามารถเปลี่ยนเป็น insulin ฉีดใต้ผิวหนังเมื่อหายจากภาวะ DKA และผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารได้) <sup>[25]</sup> หลังจากนั้น 1 ชม. ผู้ป่วยเกิด hypoglycemia ผลระดับน้ำตาลเจาะปลายนิ้ว 35 mg/dl แพทย์ต้องให้การรักษาด้วย 50% dextrose 50 ml IV push ร่วมกับการปรับสารน้ำ	- ขนาดยา, ทางให้ยา, ความถี่ของการบริหารยา ไม่เหมาะสมกับอายุ น้ำหนัก หรือภาวะโรคของผู้ป่วย

ตารางที่ 1 รายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ (ต่อ)

ลำดับ ที่	เหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์	รายละเอียด	เกณฑ์ที่ สามารถ ป้องกันได้
12-13	Hypoglycemia	<p>- ผู้ป่วยเบาหวานและไตวายเรื้อรัง รักษาด้วย NPH 8 unit sc hs ระดับน้ำตาลในเลือด 90-120 mg%</p> <p>- ขณะรักษาในโรงพยาบาลมีภาวะ sepsis induced hyperglycemia ระดับน้ำตาล ขณะเกิดอาการ 407 mg/dl แพทย์ให้การรักษาด้วย regular insulin infusion ปรับขนาดยาตามระดับน้ำตาลในเลือด ร่วมกับการให้สารน้ำ ขนาดยาล่าสุดประมาณ 0.05 unit/kg/h แพทย์มีคำสั่งหยุดยาเมื่อผลระดับน้ำตาล เจาะปลายนิ้ว 86 mg/dl (แนะนำให้ปรับขนาดยา เหลือ 0.02-0.05 unit/kg/h และรักษาระดับน้ำตาล ไม่ให้ต่ำกว่า 150-200 mg/dl และเปลี่ยนเป็น insulin จีดีดีผิวหนังเมื่อผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหาร ได้)<sup>[25]</sup> หลังจากนั้น 2 ชม. ผู้ป่วยเกิด hypoglycemia ผลระดับน้ำตาลเจาะปลายนิ้ว 60 mg/dl แพทย์ต้อง ให้การรักษาด้วย 50% dextrose 25 ml IV push ร่วมกับการปรับสารน้ำ</p> <p>- แพทย์มีคำสั่งปรับชนิด insulin จนกระทั่งควบคุม ระดับน้ำตาลด้วย mixtard ปรับขนาดยาตามระดับ น้ำตาลในเลือด จนระดับน้ำตาลก่อนอาหารเย็นและ ก่อนฉีดยา mixtard เหลือ 76 mg/dl แพทย์ไม่มี คำสั่งปรับขนาดยา ทำให้ผู้ป่วยเกิด hypoglycemia ตอนดึก โดยมีอาการตัวเย็น นอนหลับปลุกยาก แพทย์ให้การรักษาด้วยการให้ดื่มน้ำหวาน 50 ml</p>	<p>- ขนาดยา, ทาง ให้ยา, ความถี่ ของการบริหาร ยาไม่เหมาะสม กับ บ อ า ยู น้ำหนัก หรือ ภาวะโรคของ ผู้ป่วย</p>

**ภาคผนวก ข**

**รายละเอียดของตัวส่งสัญญาณ**

**Trigger ที่ 1:** PTT > 100 วินาที ในผู้ป่วยที่ได้รับยา heparin

activated partial thromboplastin time (aPTT หรือ PTT) เป็นผลทางห้องปฏิบัติการใช้ในการประเมินความผิดปกติของ intrinsic coagulation pathway, common pathway และใช้ในการติดตามผลการรักษาของ heparin ค่าปกติคือ 20-30 วินาที<sup>[26]</sup>

การรักษาโดยใช้ heparin จะให้ยาในขนาด 80 unit/kg IV bolus หลังจากนั้นให้ IV infusion ในขนาด 18 unit/kg/hour และติดตามค่า PTT ทุก 6 ชั่วโมง โดยมีระดับ PTT เป้าหมาย คือ มากกว่า 1.5-2.3 เท่าของค่า control<sup>[27]</sup> การปรับขนาดยาของ heparin แสดงดังตารางที่ 2 สำหรับภาวะ bleeding disorder อื่น ๆ ซึ่งอาจจะส่งผลให้ค่า PTT ยาวนานขึ้น แสดงดังตารางที่ 3

**ตารางที่ 2** การปรับขนาดยา heparin ตามค่า PTT<sup>[27]</sup>

ค่า PTT	การปรับขนาดยา heparin
PTT < 35 วินาที (< 1.2 เท่าของค่า control)	80 unit/kg IV bolus, increase infusion 4 unit/kg/hour
PTT 35-45 วินาที (1.2-1.5 เท่าของค่า control)	40 unit/kg IV bolus, increase infusion 2 unit/kg/hour
PTT 46-70 วินาที (>1.5-2.3 เท่าของค่า control)	no change
PTT 71-90 วินาที (>2.3-3 เท่าของค่า control)	decrease infusion 2 unit/kg/hour
PTT > 90 วินาที (> 3 เท่าของค่า control)	hold infusion for 1 hour, decrease infusion 3 unit/kg/hour

ตารางที่ 3 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่แสดงถึงภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดต่าง ๆ<sup>[28]</sup>

ชนิดของความผิดปกติ	จำนวน เกล็ดเลือด	BT	PT	PTT	TT
<u>inherited</u>					
- Von Willebrand's disease	normal	long	normal	normal or long	normal
- factor VIII (Hemophilia A), factor IX (Hemophilia B) หรือ factor XI deficiency	normal	normal	normal	long	normal
- factor V, X หรือ prothrombin deficiency	normal	normal	long	long	normal
- factor VII deficiency	normal	normal	long	normal	normal
<u>acquired</u>					
- thrombocytopenia	decreased	long	normal	normal	normal
- vitamin K deficiency	normal	normal	long	normal or long	normal
- chronic liver disease	normal or moderately decreased	normal	long	long	normal or slightly long
- acute, massive hepatic necrosis	decreased	long	long	long	long
- massive intravascular clotting	decreased	long	long	long	long
- lupus anticoagulant	normal	normal	normal or slightly long	long	normal
- factor VIII antibody	normal	normal	normal	long	normal
- factor V antibody	normal	normal	long	long	normal
- heparin	normal	normal	normal or long	long	long



**Trigger ที่ 2:** INR > 6 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin

International normalized ratio (INR) เป็นค่าทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการประเมินผลการรักษาของยา warfarin แทนค่า PT ratio เนื่องจากการใช้ PT ratio มักเกิดปัญหาจาก control PT ของแต่ละบริษัทที่ผลิตน้ำยาสำหรับทดสอบที่มีมาตรฐานต่างกัน ในกรณีที่ได้รับยา warfarin และมีค่า INR ที่สูงเกินไป อาจทำให้มีเลือดออกตามร่างกาย<sup>[28]</sup> ระดับ INR เป้าหมายในโรคต่าง ๆ แสดงดังตารางที่ 4<sup>[29]</sup>

**ตารางที่ 4** ระดับ INR เป้าหมายในโรคต่าง ๆ

indication	targeted INR
atrial fibrillation	2.5, range 2-3
acute myocardial infarction, high risk	2.5, range 2-3
deep vein thrombosis	2.5, range 2-3
unprovoked deep vein thrombosis	2.5, range 2-3 (after 3 month, 1.5-1.9)
pulmonary embolism	2.5, range 2-3
unprovoked pulmonary embolism	2.5, range 2-3 (after 3 month, 1.5-1.9)
spontaneous superficial vein thrombosis	2.5, range 2-3
acute upper-extremity deep vein thrombosis	2.5, range 2-3
prevention of venous thromboembolism, high risk	2.5, range 2-3
mitral valve prolapsed with atrial fibrillation, systemic embolism or recurrent transient ischemic attacks despite aspirin therapy	2.5, range 2-3
rheumatic mitral valve disease and normal sinus rhythm with the left atrial diameter > 55 mm	2.5, range 2-3
rheumatic mitral valve disease with/without atrial fibrillation, previous systemic embolism or left atrial thrombus	2.5, range 2-3
rheumatic mitral valve disease with AF and have systemic embolism or left atrial thrombus while receiving VKAs at a therapeutic INR	3, range 2.5-3.5

ตารางที่ 4 ระดับ INR เป้าหมายในโรคต่าง ๆ (ต่อ)

indication	targeted INR
bileaflet or a Medtronic Hall tilting disk mechanical valve in the aortic position, normal sinus rhythm and without left atrial enlargement	2.5, range 2-3
bileaflet or tilting disk mechanical valve in the mitral position	3, range 2.5-3.5
caged ball or caged disk valve	3, range 2.5-3.5
mechanical heart valves and additional risk factors for thromboembolism	3, range 2.5-3.5
mechanical prosthetic heart valves and systemic embolism despite a therapeutic INR	3, range 2.5-3.5 (previous target 2.5) 3.5, range 3-4 (previous target 3)
bioprosthetic valve in the mitral position	2.5, range 2-3
bioprosthetic valves and history of systemic embolism	2.5, range 2-3
lupus inhibitor (no other risk factors)	2.5, range 2-3
lupus inhibitor and recurrent thromboembolism	3, range 2.5-3.5

**Trigger ที่ 3:** glucose < 50 mg/dl ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีรายงานทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ  
ระดับ glucose หรือ fasting blood sugar (FBS) ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 7 ปีขึ้นไป มีค่าปกติคือ 70-100 mg/dl<sup>[25]</sup> เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่า 45-50 mg/dl จัดเป็นภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) อย่างไรก็ตามระดับน้ำตาลในเลือดที่ลดต่ำลงจนทำให้เกิดอาการแสดงหรือมีการตอบสนองทางสรีรวิทยาที่เปลี่ยนแปลงจะแตกต่างกันในแต่ละบุคคล โดยอาการแสดงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำแบ่งได้เป็น 2 ประเภท<sup>[30]</sup> ได้แก่

- autonomic symptoms ได้แก่ ใจสั่น (palpitation), ตัวสั่น (tremor), วิตกกังวล (anxiety), เหงื่อออก (sweating), หิว (hunger)
- neuroglycopenic symptoms ได้แก่ พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง (behavioral changes), สับสน (confusion), อ่อนเพลีย (fatigue), ชัก (seizure), สูญเสียการรู้สึกตัว (loss of consciousness) หากมีอาการรุนแรงหรือมีภาวะน้ำตาลต่ำเป็นเวลานานอาจจะทำให้เสียชีวิต

ยาที่มีรายงานทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ<sup>[30]</sup>

พบบ่อย ได้แก่ insulin, ยาลดน้ำตาลในเลือด กลุ่ม sulfonylureas

พบเป็นบางครั้ง ได้แก่

- pentamidine: มีผลเป็นพิษต่อ beta cell และทำให้มีการหลั่งของ insulin
- quinine: มีผลกระตุ้นการหลั่ง insulin

ในการศึกษานี้พบการสั่งใช้ยาเฉพาะ insulin และยาในกลุ่ม sulfonylureas

สาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ใหญ่<sup>[30]</sup>

#### 1. critical illnesses

- hepatic insufficiency: เนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่ใช้ในการสังเคราะห์ glucose ในร่างกาย เมื่อมีการทำงานของตับบกพร่อง ส่งผลให้สังเคราะห์ glucose ได้ลดลง
- renal insufficiency: เนื่องจากเมื่อการทำงานของไตบกพร่องส่งผลให้การขับออกของ insulin ได้ลดลง
- cardiac failure: ไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน
- sepsis: อาการน้ำตาลในเลือดต่ำอาจจะเป็นภาวะแทรกซ้อนของ sepsis โดยมีสาเหตุจากหลายปัจจัย เช่น มีการสังเคราะห์ในร่างกายไม่เพียงพอเนื่องจากมีเลือดไปเลี้ยงที่ตับลดลง มีการใช้ glucose มากขึ้น หรือเกิดจากการที่ผู้ป่วยได้รับอาหารไม่เพียงพอ เป็นต้น

## 2. endocrine deficiencies

- ผู้ป่วย primary adrenal insufficiency (Addison's disease) หรือ hypopituitarism ที่ไม่ได้รับการรักษา ร่วมกับมีภาวะอดอาหารอาจจะมีอาการแสดงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้

## 3. non-beta cell tumors

## 4. endogenous hyperinsulinism

- insulinoma (beta-cell tumor)
- โรคที่เกี่ยวกับความผิดปกติของ beta-cell อื่น ๆ

## 5. postprandial hypoglycemia

- reactive hypoglycemia ในผู้ป่วย gastric surgery
- ผู้ที่ได้รับ ethanol ร่วมกับอดอาหารเป็นระยะเวลานาน

**Trigger ที่ 4:** digoxin level > 2 ng/ml

digoxin จัดเป็นยากุ่ม cardiac glycoside มี therapeutic plasma concentration อยู่ในช่วง 0.5-1.5 ng/ml และมี toxic plasma concentration > 2 ng/ml<sup>[31]</sup> อย่างไรก็ตามผู้ป่วยสามารถเกิด digoxin toxicity ได้ใน therapeutic drug level โดยเฉพาะเมื่อมีภาวะ hypokalemia และ hypomagnesemia<sup>[32]</sup> ระยะเวลาที่เหมาะสมในการเจาะวัดระดับยาในเลือดคือหลังจากยาผ่าน distribution phase ดังนี้

- acute overdose: ยาจะผ่าน distribution phase หลังจากรับประทานยาไม่ต่ำกว่า 24 ชั่วโมง แต่อย่างไรก็ตามสามารถเจาะวัดระดับยาในเลือดหลังจากรับประทานยา 1-2 ชั่วโมง เพื่อยืนยันการได้รับ digoxin เกินขนาด และติดตามวัดระดับยาเพื่อประเมินประสิทธิภาพในการลดการดูดซึมและเพิ่มการขับออกของยา<sup>[32]</sup>
- therapeutic dose: เจาะวัดระดับยาที่เวลาไม่ต่ำกว่า 4 ชั่วโมงหลังจากบริหารโดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือดดำ หรือที่เวลาไม่ต่ำกว่า 6-8<sup>[24, 32]</sup> ชั่วโมง (ระยะเวลาที่เหมาะสมคือ 12-24 ชั่วโมง) หลังจากรับประทานยาโดยวิธีรับประทาน<sup>[32]</sup>

อาการพิษแบบเฉียบพลัน (acute poisoning) มักเกิดจากรับประทานยาเกินขนาด ผู้ป่วยจะเกิด extracardiac symptoms ภายใน 1-2 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา และจะเริ่มมี cardiac symptoms ประมาณ 6 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา อาการส่วนใหญ่จะเป็น bradydysrhythmias โดย life-threatening dysrhythmias มักจะเกิดภายใน 24 ชั่วโมง<sup>[32]</sup>

อาการพิษแบบเรื้อรัง (chronic poisoning) มักเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยา digoxin เพื่อการรักษา โดยอาจจะเกิดจากการให้ maintenance dose ที่มากเกินไป, การเปลี่ยนรูปแบบสูตรตำรับ

หรือเปลี่ยนยี่ห้อทางการค้า, เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction), โรคหรือภาวะเจ็บป่วย ผู้ป่วยจะเริ่มเกิด extracardiac symptoms หรือ dysrhythmias ที่ระยะเวลาหลายวันหรือนานเป็น สัปดาห์หลังจากรับประทานยา อาการส่วนใหญ่จะเป็น tachydydysrhythmias โดย life-threatening dysrhythmias สามารถเกิดได้ทุกช่วงเวลาของการรักษา<sup>[32]</sup>

อาการของ digoxin toxicity แสดงดังนี้<sup>[33]</sup>

1. cardiac disturbances<sup>[32]</sup>

- nonspecific: disphoresis, lightheadedness, pallor, palpitation, shortness of breath, syncope
- bradydysrhythmias: first-degree AV block, sinus bradycardia, sinus arrest or exit block, Mobitz I second-degree AV block (Wenckebach), asystole
- tachydysrhythmias: ventricular premature beats, atrial premature beats, junctional tachycardia, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, fascicular tachycardia
- both: atrial fibrillation or flutter with a slow ventricular rate or third-degree AV block, nonconducted atrial premature beats, paroxysmal atrial tachycardia with second or third-degree AV block, wandering atrial pacemaker, junctional tachycardia with fixed or variable exit block, bidirectional ventricular tachycardia
- uncommon: increase congestive heart failure, mesenteric ischemia

2. gastrointestinal symptoms ใต้แก้ม<sup>[32, 33]</sup>

- anorexia
- nausea/ vomiting
- diarrhea
- abdominal pain
- intestinal ischemia/infarction

3. central nervous system ใต้แก้ม<sup>[33]</sup>

- visual disturbances (blurred/yellow vision)
- headache
- weakness
- dizziness
- apathy
- confusion
- mental disturbances (anxiety, depression, delirium, hallucination)

4. อื่น ๆ<sup>[32, 33]</sup>

- gynecomastia (โดยเฉพาะให้ร่วมกับ spironolactone)
- thrombocytopenia
- hyperkalemia (acute overdose)

การวินิจฉัยแยกโรค

ภาวะ digoxin toxicity ต้องทำการวินิจฉัยแยกจากสาเหตุอื่น ๆ ดังนี้<sup>[32]</sup>

## 1. cardiotoxicity

## 1.1 diseases/ disorder

- cardiomyopathy
- CNS hemorrhage/ ischemia
- congestive heart failure
- electrolyte abnormalities
- myocardial ischemia/ infarction
- myocarditis
- pericarditis
- pheochromocytoma
- pre-excitation syndrome
- thyroid dysfunction

## 1.2 drug/ chemical

- bradydysrhythmias:
  - alpha-adrenergic receptor agonists, antidysrhythmics, baclofen, beta-adrenergic receptor agonists, bradydysrhythmias, calcium-channel blockers, cholinergic agonists, cholinesterase inhibitors, clonidine, guanabenz, imidazoline decongestants, nicotine
- tachydysrhythmias:
  - amantidine, antidysrhythmics, antihistamines, antimalarials, baclofen, cyclic antidepressants, fluoride, metals, local anesthetics, meperidine, neuroleptics, propoxyphene, sympathomimetics

## 2. visual disturbances

### 2.1 diseases/ disorder

- cataracts
- cerebrovascular disease
- corneal disease or injury
- diabetes
- glaucoma
- macula degeneration
- migraine
- optic neuritis
- retinal detachment
- vasculitis
- vitreous hemorrhage

### 2.2 drug/ chemical

- antimalarials
- carbon monoxide
- ergot alkaloids
- ethambutal
- metals
- methanol
- quinine
- salicylates
- tamoxifen
- topical irritants

**Trigger ที่ 5:** theophylline level > 20 µg/ml

theophylline เป็นยาในกลุ่ม methylxanthine อยู่ในรูปแบบยารับประทาน ส่วนรูปแบบยาฉีด คือ aminophylline จัดเป็น ethylene diamine salt มี theophylline content ประมาณ 80% ค่า therapeutic plasma concentration ของยา theophylline อยู่ในช่วง 10-20 µg/ml และมี toxic plasma concentration > 20 µg/ml<sup>[32]</sup> ระยะเวลาที่เหมาะสมในการเจาะวัดระดับยาในเลือดเมื่อสงสัยเกิดพิษคือ

- acute overdose: เจาะวัดระดับยาในเลือดทันทีและติดตามทุก 1-2 ชั่วโมง เพื่อพิจารณาว่าระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นหรือลดลง<sup>[32]</sup>
- therapeutic dose: เจาะวัดระดับยาที่เวลาใด ๆ ในขณะที่ให้ยาแบบ intravenous infusion หรือ 2 ชั่วโมง หลังจากให้ยาโดยการรับประทาน<sup>[24]</sup>

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดแบบเฉียบพลัน (acute overdose) มักจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน และ sinus tachycardia โดยจะมีอาการภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาโดยการฉีดหรือรับประทานยาในรูปแบบ immediate-release dosage form และมีอาการภายใน 2-4 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาในรูปแบบ sustained-release dosage form ในการวัด vital signs จะพบ widened pulse pressure และมีการเพิ่มขึ้นของ respiratory rate ซึ่งการมี widened pulse pressure จัดเป็น early sign ของ theophylline toxicity เมื่อระดับยาในเลือดสูงถึง 90-100 µg/ml จะมีภาวะ life-threatening toxicity ได้แก่ generalized tonic-clonic seizure, status epilepticus, supraventricular และ ventricular tachydysrhythmias นอกจากนี้อาการอื่น ๆ ที่อาจจะพบได้ใน acute overdose คือ hypokalemia, hyperglycemia และ metabolic acidosis<sup>[32]</sup>

อาการพิษแบบเรื้อรัง (chronic toxicity) อาจเกิดจากผู้ป่วยที่ได้รับยา theophylline ในขนาดที่ไม่เหมาะสมติดต่อกันเป็นระยะเวลาหลายวัน, liver disease ซึ่งส่งผลต่อการ metabolized ยา, เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction), กระบวนการที่ส่งผลยับยั้งการกำจัดออกของยา อาการและอาการแสดงจะรุนแรงกว่ากรณีที่ได้รับยาเกินขนาด ผู้ป่วยจะมี cardiac dysrhythmia และ seizure ที่ระดับยาในเลือดต่ำกว่าการได้รับยาเกินขนาด สำหรับอาการทางระบบทางเดินอาหารมีเพียงเล็กน้อย คือ เบื่ออาหารและคลื่นไส้โดยพบแค่ 50% ของผู้ป่วย นอกจากนี้ไม่พบภาวะ hypokalemia และ metabolic acidosis ใน chronic toxicity ทั้งนี้อาจจะเนื่องมาจากภาวะทนต่อยาของผู้ป่วย (tolerance)<sup>[32]</sup>

ผู้ป่วยที่ได้รับ acute overdose ในขณะที่ได้รับ therapeutic dose จะมีอาการแสดงเช่นเดียวกับ acute overdose แต่ life-threatening toxicity สามารถเกิดได้ที่ระดับยาในเลือดสูงกว่า therapeutic level เพียงเล็กน้อย<sup>[32]</sup>



ตารางที่ 5 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นตาม theophylline level<sup>[24]</sup>

theophylline serum level (µg/ml)	adverse drug event
15-25	GI upset, diarrhea, nausea, repeated vomiting, abdominal pain, nervousness, headache, insomnia, agitation, dizziness, muscle cramp, tremor
25-35	tachycardia
> 35	ventricular tachycardia, seizure

หมายเหตุ 1. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่จำเป็นต้องสอดคล้องกับ serum level<sup>[24]</sup>  
 2. ภาวะ arrhythmia และ seizure อาจเกิดขึ้นโดยไม่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ร่วมด้วย<sup>[24]</sup>

#### การวินิจฉัยแยกโรค

ภาวะ theophylline toxicity ต้องทำการวินิจฉัยแยกจากสาเหตุอื่น ๆ ดังนี้<sup>[32]</sup>

1. toxin mediated
  - salicylates
  - iron
  - beta-adrenergic agonists
  - alpha-adrenergic agonists
  - cocaine
  - metals: arsenic, thallium
  - mercury salts
  - status epilepticus initiators: isoniazid, amoxapine, bupropion, lindane, cicutoxin
2. non-toxin mediated
  - severe asthma
  - sepsis
  - diabetic/ alcoholic ketoacidosis
  - hypoglycemia
  - CNS infection/ subarachnoid hemorrhage

**Trigger ที่ 6:** metronidazole หรือ oral vancomycin

ยาปฏิชีวนะโดยเฉพาะกลุ่ม broad spectrum antibiotics ทำให้มีการทำลายของ normal colonic flora ส่งผลให้มีการเติบโตของเชื้อ *Clostridium difficile* และก่อให้เกิดอาการท้องเสียจาก toxins ที่เชื้อสร้างขึ้น ซึ่งสามารถเกิดอาการได้ตั้งแต่วันแรกจนถึง 6-8 สัปดาห์หลังจากที่เริ่มใช้ยา ในบางกรณีอาจจะเกิดหลังได้รับยาเป็นระยะเวลาานหรือแม้กระทั่งหลังจากหยุดใช้ยาแล้ว<sup>[33]</sup> สำหรับความเสี่ยงของยาปฏิชีวนะแต่ละชนิด แสดงดังตารางที่ 6

การวินิจฉัย *C. difficile* associated diarrhea ในทางปฏิบัติจะใช้วิธี ELISA toxin test ซึ่งวิธีนี้จะมี sensitivity ที่ต่ำ แต่สามารถเพิ่มได้โดยการส่งอุจจาระตรวจซ้ำ อย่างไรก็ตามในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์รวมทั้งในทางปฏิบัติทั่วไป มักพบว่าแพทย์จะไม่ส่งอุจจาระตรวจซ้ำ แต่จะให้วิธีให้ยาลองรักษาแทน ซึ่งก็คือยา metronidazole หรือ oral vancomycin สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัย *Clostridium difficile* associated diarrhea แสดงดังตารางที่ 7 การวินิจฉัยแยกโรคแสดงดังตารางที่ 8

**ตารางที่ 6** ความเสี่ยงของยาปฏิชีวนะแต่ละชนิดในการทำให้เกิด *Clostridium difficile* associated diarrhea<sup>[34]</sup>

low risk	moderate risk	high risk
aminoglycoside	amoxicillin/clavulanic acid	second/third generation
vancomycin	macrolides	cephalosporins
trimethoprim	amoxicillin/ampicillin	clindamycin
tetracyclines		fluoroquinolones
piperacillin/tazobactam		
benzylpenicillin		

ตารางที่ 7 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัย *Clostridium difficile* associated diarrhea<sup>[23]</sup>

Test	% Sensitivity	% Specificity	ข้อดี	ข้อจำกัด
Cytotoxin assay	80-90	99-100	เป็นวิธีมาตรฐาน	ใช้เวลา 24-48 ชั่วโมง, ต้องใช้กระบวนการของ tissue culture มีค่าใช้จ่ายสูง และตรวจหาได้เฉพาะ toxin B
ELISA toxin test	65-85	95-100	ง่ายในการทดสอบ สามารถอ่านผลได้ภายใน 2-6 ชั่วโมง	มีความไวต่ำ
Stool culture	90-100	98-100	สามารถตรวจสอบสายพันธุ์ที่มีการระบาด	ใช้เวลา 2-5 วัน ยุ่งยาก และไม่เฉพาะเจาะจงแก่สายพันธุ์ที่สร้าง toxin
Latex agglutination assay for glutamate dehydrogenase	58-68	80-96	ทดสอบง่าย อ่านผลได้เร็ว ราคาถูก	มีความไวต่ำ ความเฉพาะเจาะจงไม่สูง จำเป็นต้องตรวจยืนยันด้วยวิธีอื่นเพิ่ม
PCR assay toxin gene detection	92-97	100	ความไวและความเฉพาะสูงกว่าวิธี cytotoxin assay	ใช้เฉพาะในงานวิจัย
Endoscopy	51	~100	ไม่จำเป็นต้องตรวจอุจจาระ ใช้วินิจฉัย pseudomembranous colitis	ราคาสูง เป็นวิธีที่ invasive

ตารางที่ 8 ความแตกต่างของ *C. difficile* associated diarrhea กับอาการท้องเสียอื่น ๆ<sup>[35]</sup>

<i>Disorder</i>	<i>Typical presentation</i>
<i>C. difficile</i> -associated diarrhea	Recent history of antibiotic use, evidence of colitis, fecal leukocytes, fever; may not resolve with discontinuation of antibiotics; diarrhea typically watery, may be florid
Antibiotic intolerance	History of antibiotic intolerance, no evidence of colitis; resolves with antibiotic withdrawal
Infectious enteritis or colitis (diarrhea not associated with <i>C. difficile</i> ): bacterial gastroenteritis, viral gastroenteritis, amebic dysentery	History of travel, camping, infectious contacts, or day care attendance; associated with nausea and vomiting
Inflammatory bowel disease: Crohn's disease, ulcerative colitis	Bloody diarrhea, abdominal pain, nausea, vomiting, loss of appetite, family history
Ischemic colitis	History of vascular disease; pain associated with eating

**Trigger ที่ 7:** มีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine อย่างน้อย 0.5 mg/dl ในผู้ที่มี baseline serum creatinine < 2 mg/dl หรือ มีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine ประมาณ 30% ในผู้ที่มี baseline serum creatinine  $\geq$  2 mg/dl ในผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B หรือ aminoglycosides

อาการแสดงที่พบได้บ่อยของ drug induced nephrotoxicity คือการลดลงของ glomerular filtration rate (GFR) ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine และ blood urea nitrogen (BUN) ลักษณะดังกล่าวสอดคล้องกับนิยามของ acute kidney injury หรือ acute renal failure (ARF) ซึ่งหมายถึง มีการลดลงอย่างทันทีทันใดของ GFR, urine output หรือทั้งสองกรณีร่วมกัน หากมีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine อย่างน้อย 0.5 mg/dl ในผู้ที่มี baseline serum creatinine < 2 mg/dl และมีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine ประมาณ 30% ในผู้ที่มี baseline serum creatinine  $\geq$  2 mg/dl และสัมพันธ์กับการใช้ยาที่สงสัย จะเป็นข้อบ่งชี้ในการตรวจสอบหา drug induced nephrotoxicity<sup>[36]</sup>

### Aminoglycosides

ยาในกลุ่มนี้ทำให้เกิด nephrotoxicity ในลักษณะ acute tubular necrosis อุบัติการณ์มีตั้งแต่ 1.7-58 % โดยจะมีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine และมีการลดลงของ GFR หลังจากใช้ยาไปแล้ว 6-10 วัน โดยที่ผู้ป่วยยังคงมีปัสสาวะมากกว่า 500 ml/ วัน นอกจากนี้ยังอาจพบ urine magnesium และ urine potassium wasting สามารถเรียงลำดับความเป็นพิษต่อไตของยาในกลุ่ม aminoglycosides จากมากไปหาน้อย ได้ดังนี้ คือ neomycin > gentamicin ≥ tobramycin > amikacin ≥ netilmicin > streptomycin เมื่อทำการรักษาด้วยยาในกลุ่ม aminoglycosides ควรติดตามวัดระดับ serum creatinine ทุก 2-4 วัน หากพบว่า serum creatinine เพิ่มขึ้น > 0.5 mg/dl ควรพิจารณาปรับขนาดยาหรือหยุดใช้ยา ในบางกรณีจำเป็นต้องทำ dialysis อย่างไรก็ตาม renal injury ที่เกิดจาก aminoglycosides induced nephrotoxicity จะเป็นแบบ reversible<sup>[36]</sup>

ปัจจัยเสี่ยงในการทำให้เกิด aminoglycoside induced nephrotoxicity ได้แก่<sup>[36]</sup>

1. สัมพันธ์กับขนาดยา aminoglycoside
  - large total cumulative dose
  - prolonged therapy
  - trough concentration > 2 mg/l
2. สัมพันธ์กับการให้ aminoglycosides ร่วมกับยาที่เป็นพิษต่อไตอื่น ๆ คือ
  - cyclosporine
  - amphotericin B
  - vancomycin
  - diuretics
3. สัมพันธ์กับสถานะของผู้ป่วยที่มีอยู่เดิม
  - pre-existing renal insufficiency
  - increased age
  - poor nutrition
  - shock
  - gram-negative bacteremia
  - liver disease
  - hypoalbuminemia
  - obstructive jaundice
  - dehydration

### Amphotericin B

ยา amphotericin B ทำให้เกิด nephrotoxicity ในลักษณะ acute tubular necrosis จะเริ่มเกิด nephrotoxicity เมื่อ cumulative dosed 300-400 mg และอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นเป็น 80% เมื่อ cumulative dosed เข้าใกล้ 4 g โดยจะพบ urine potassium, urine sodium และ urine magnesium wasting, พบภาวะ distal renal tubular acidosis, มีการลดลงของ renal blood flow และ GFR ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine และ blood urea nitrogen เมื่อมีการรักษาด้วยยา amphotericin B ควรหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อไต นอกจากนี้การให้ hydration ผู้ป่วย ด้วย 0.9% sodium chloride intravenous จำนวน 1 ลิตร/ วัน จะช่วยลดความเป็นพิษต่อไต อย่างไรก็ตามเมื่อเกิด amphotericin B induced nephrotoxicity ควรหยุดการใช้ยา เนื่องจาก cell damage ที่เกิดขึ้นเป็นแบบ irreversible<sup>[36]</sup>

ปัจจัยเสี่ยงในการทำให้เกิด amphotericin B induced nephrotoxicity ได้แก่<sup>[36]</sup>

- 1 สัมพันธ์กับยา amphotericin B
  - higher average daily dose
  - rapid infusion
- 2 สัมพันธ์กับการให้ร่วมกับยาอื่น ๆ คือ
  - cyclosporine
  - diuretics
- 3 สัมพันธ์กับสถานะของผู้ป่วย
  - baseline renal insufficiency
  - volume depletion

สาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้เกิด acute tubular necrosis<sup>[36]</sup>

1. เกิดจากภาวะ ischemia ได้แก่ hypotension, vasoconstriction
2. เกิดจาก exogenous toxins ได้แก่ contrast dye, heavy metals
3. เกิดจาก endogenous toxins ได้แก่ myoglobin, hemoglobin

**Trigger ที่ 8:** WBC < 3,000  $\mu\text{l}^{-1}$  ในผู้ที่ได้รับยาที่มีรายงาน drug induced neutropenia  
เม็ดเลือดขาว หรือ white blood cell (WBC) มีค่าปกติคือ  $4.3-10.8 \times 10^3 \mu\text{l}^{-1}$   
ประกอบด้วย neutrophils (45-74%), bands (0-4%), monocytes (4-10%), lymphocytes (16-45%)  
eosinophils (0-2%) และ eosinophils (0-7%)<sup>[30, 37]</sup>

หาก absolute neutrophil count (ANC) ลดต่ำลงน้อยกว่า  $1,500 \mu\text{l}^{-1}$  จัดว่ามีภาวะ  
neutropenia และเมื่อ ANC ลดต่ำลงน้อยกว่า  $500 \mu\text{l}^{-1}$  จัดเป็น severe neutropenia หรือ  
agranulocytosis<sup>[38]</sup> สามารถคำนวณ ANC ได้จากสูตร<sup>[30]</sup>

$$\text{ANC} = \frac{\text{WBC (cell}/\mu\text{l}) \times \%(\text{PMNs}^* + \text{bands})}{100}$$

\*PMNs: polymorphonuclear neutrophil

#### สาเหตุของ neutropenia<sup>[30]</sup>

1. มีการสร้างลดลงจากสาเหตุต่าง ๆ
  - 1.1 เกิดจากยาได้แก่ ยาในกลุ่ม alkylating agents, antimetabolites และยาในกลุ่ม non-cytotoxic agents อื่น ๆ
  - 1.2 hematologic diseases ได้แก่ idiopathic neutropenia, cyclic neutropenia, Chédiak-Higashi syndrome, aplastic anemia, infantile genetic disorders
  - 1.3 tumor invasion, myelofibrosis
  - 1.4 nutritional deficiency ได้แก่ ขาด vitamin B12, folate (โดยเฉพาะในผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์)
  - 1.5 infection ได้แก่ tuberculosis, typhoid fever, brucellosis, tularemia, measles, infectious mononucleosis, malaria, viral hepatitis, leishmaniasis, AIDS
2. มีการทำลายที่ peripheral จากสาเหตุต่าง ๆ
  - 2.1 antineutrophil antibodies
  - 2.2 autoimmune disorders ได้แก่ Felty's syndrome, rheumatoid arthritis, lupus erythematosus
  - 2.3 เกิดจากยา เช่น amipyridine,  $\alpha$ -methyl dopa, phenylbutazone, phenothiazines
  - 2.4 Wegener's granulomatosis
3. transient neutropenia
  - 3.1 acute endotoxemia
  - 3.2 hemodialysis
  - 3.3 cardiopulmonary bypass

กลไกการเกิด drug induced neutropenia มีดังนี้<sup>[37]</sup>

1. ลดการสร้างจากไขกระดูก ได้แก่ ยาในกลุ่ม cytotoxic drug, immunosuppressive therapy
2. ยับยั้งกระบวนการ proliferation ของ myeloid precursors ได้แก่ ยาในกลุ่ม chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, flucytosine, vidarabine, antiretroviral drug
3. ผ่านระบบ immune ของร่างกาย โดยจะเริ่มเกิด neutropenia ภายใน 7 วัน หลังจากได้รับยา ในรายที่เคยได้รับยาที่เป็นสาเหตุมาก่อนอาจจะเกิดได้ในเวลาเป็นชั่วโมงหลังจากได้รับยา เมื่อหยุดยาที่เป็นสาเหตุอาการจะเริ่มดีขึ้นภายใน 5-7 วัน ยาที่ทำให้เกิด neutropenia ในรูปแบบนี้ ได้แก่ ยากลุ่ม penicillins, cephalosporins, sulfa-containing compounds

ตารางที่ 9 รายการยาที่มีรายงานการเกิด neutropenia<sup>[37]</sup>

กลุ่มยา	รายการยา
antiarrhythmics	tocainide, procainamide, propranolol, quinidine
antibiotics	chloramphenicol, penicillins, sulfonamides, vancomycin, <i>para</i> -aminosalicylic acid, rifampin, isoniazid, nitrofurantoin, ganciclovir
antimalarials	dapsone, quinine, pyrimethamine
anticonvulsants	phenytoin, mephenytoin, trimethadione, ethosuximide, carbamazepine
hypoglycemic agents	tolbutamide, chlorpropamide
antihistamines	cimetidine, brompheniramine, tripeleennamine
antihypertensives	methyldopa, captopril
anti-inflammatory agents	aminopyrine, phenylbutazone, indomethacin, ibuprofen, gold salts
antithyroid agents	propylthiouracil, methimazole, thiouracil
diuretics	acetazolamide, hydrochlorothiazide, chlorthalidone
phenothiazines	chlorpromazine, promazine, prochlorperazine
immunosuppressive agents	antimetabolites
cytotoxic agents	alkylating agents, antimetabolites, anthracyclines, vinca alkaloids, cisplatin, hydroxyurea, dactinomycin
อื่น ๆ	recombinant interferons, allopurinol, carbamazepine, levamisole,



**Trigger ที่ 9:** platelet count  $< 50,000 \mu\text{l}^{-1}$  ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีรายงาน drug induced thrombocytopenia

เกล็ดเลือด หรือ platelet มีบทบาทใน normal hemostasis และ thrombus formation ค่าปกติของเกล็ดเลือด คือ  $150,000-450,000 \mu\text{l}^{-1}$  หากเกล็ดเลือดลดต่ำกว่า  $150,000 \mu\text{l}^{-1}$  จัดว่ามีภาวะ thrombocytopenia<sup>[30, 36]</sup>

- เมื่อระดับเกล็ดเลือด  $\geq 100,000 \mu\text{l}^{-1}$  ผู้ป่วยจะไม่เกิด abnormal bleeding แม้จะได้รับ major surgery<sup>[37]</sup>
- เมื่อระดับเกล็ดเลือดอยู่ระหว่าง  $50,000-100,000 \mu\text{l}^{-1}$  หากมี severe trauma ผู้ป่วยอาจจะมีภาวะเลือดออกนานกว่าปกติ<sup>[37]</sup>
- เมื่อระดับเกล็ดเลือดอยู่ระหว่าง  $20,000-50,000 \mu\text{l}^{-1}$  ผู้ป่วยอาจจะมีภาวะเลือดออกได้ หากมี minor trauma<sup>[37]</sup>
- เมื่อระดับเกล็ดเลือด  $< 20,000 \mu\text{l}^{-1}$  สามารถเกิด spontaneous bleeding<sup>[37]</sup>
- เมื่อระดับเกล็ดเลือด  $< 10,000 \mu\text{l}^{-1}$  จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด severe bleeding<sup>[37]</sup>

สาเหตุของ thrombocytopenia<sup>[30]</sup>

1. production defect ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของไขกระดูก ได้แก่
  - hematologic disorders
  - bone marrow aplasia
  - refractory anemias
  - pre-leukemia
  - มะเร็งที่แพร่กระจายไปยังไขกระดูก
2. abnormal sequestration ซึ่งเกิดจากภาวะม้ามโต ได้แก่
  - congestive splenomegaly
  - liver disease
  - storage disease
  - tumor

3. production defect ร่วมกับ abnormal sequestration ได้แก่
  - hematologic disorders
  - leukemia
  - lymphoma
  - myeloid metaplasia
4. excess destruction
  - เกิดจาก immune ได้แก่ viral infection, bacterial infection, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) และสาเหตุจากยา
  - ไม่ได้เกิดจาก immune ได้แก่ vasculitis, prosthesis, disseminated intravascular coagulation (DIC), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), hemolytic uremic syndrome (HUS)

กลไกการเกิด drug induced thrombocytopenia มีดังนี้<sup>[36]</sup>

1. direct toxicity reaction: ยาที่เป็นสาเหตุจะยับยั้งกระบวนการ thrombopoiesis ส่งผลให้ลดการสร้าง megakaryocytes จากไขกระดูก เช่น ยาในกลุ่ม chemotherapy
2. hapten-type immune reaction: ยาที่เป็นสาเหตุจะไปจับกับ platelet glycoproteins ได้เป็น hapten และกระตุ้น antibodies ทำให้เกิดการ lysis ของเกล็ดเลือด เช่น quinine, quinidine, gold salts, sulfonamide antibiotics, heparin
3. innocent bystander-type immune reaction: ยาที่เป็นสาเหตุจะไปจับกับ platelet membrane ได้เป็น hapten และกระตุ้น antibodies ทำให้เกิดการ lysis ของเกล็ดเลือด เช่น quinidine

ตารางที่ 10 รายการยาที่มีรายงานการเกิด thrombocytopenia<sup>[36]</sup>

<b>Observational study evidence</b>	Indomethacin
Carbamazepine	Interferon-alfa
Phenobarbital	Isoniazid
Phenytoin	Isotretinoin
Valproic acid	Itraconazole
	Levamisole
<b>Case report evidence</b>	Linezolid
<b>(“probable” or “definite”</b>	Lithium
<b>causality rating)</b>	Low-molecular-weight heparins
Abciximab	Measles, mumps, and rubella vaccine
Acetaminophen	Meclofenamate
Acyclovir	Mesalamine
Albendazole	Methyldopa
Aminoglutethimide	Minoxidil
Aminosalicic acid	Morphine
Aminodarone	Nalidixic acid
Amphotericin B	Naphazoline
Ampicillin	Naproxen
Aspirin	Nitroglycerin
Atorvastatin	Octreotide
Captopril	Oxacillin
Chlorothiazide	p-Aminosalicic acid
Chlorpromazine	Penicillamine
Chlorpropamide	Pentoxifylline
Cimetidine	Piperacillin
Clarithromycin	Primidone
Clopidogrel	Procainamide
Danazol	Pyrazinamide
Deferoxamine	Quinidine
Diazepam	Quinine
Diazoxide	Ranitidine
Diclofenac	Recombinant hepatitis B vaccine
Diethylstilbestrol	Rifampin
Digoxin	Simvastatin
Ethambutol	Sirolimus
Felbamate	Sulfasalazine
Fluconazole	Sulfonamide antibiotics
Gold salts	Sulindac
Haloperidol	Tamoxifen
Heparin	Tolmetin
Hydrochlorothiazide	Trimethoprim
Ibuprofen	Vancomycin
Inamrinone	
Indinavir	

**Trigger ที่ 10: delirium**

delirium เป็นความผิดปกติของความรู้สึกตัว (consciousness) และมีการเปลี่ยนแปลงการรับรู้ (cognition) ซึ่งมักจะเกิดขึ้นภายในระยะอันรวดเร็ว<sup>[39]</sup> อุบัติการณ์ของ delirium พบประมาณ 10-30% ของผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรม<sup>[40]</sup> โดยพบว่ามีสาเหตุประมาณ 12-39% ของผู้ป่วยที่เกิด delirium ทั้งหมด<sup>[41]</sup>

delirium สามารถใช้แทนด้วยคำศัพท์อื่น ๆ ได้แก่ acute confusional state, acute brain failure, toxic encephalopathy, acute organic brain syndrome, reversible cognitive deficit, toxic psychosis, intensive care unit (ICU) psychosis<sup>[42, 43]</sup>

The American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual, 4<sup>th</sup> edition text revision (DSM-IV-TR) ได้แบ่งประเภทของ delirium ตามสาเหตุไว้ดังนี้<sup>[39]</sup>

1. delirium due to a general medical condition
2. substance-induced delirium (due to a drug of abuse, a medication or toxin exposure)
  - substance intoxication delirium
  - substance withdrawal delirium
3. delirium due to multiple aetiologies
4. delirium not otherwise specified (if aetiology is indeterminate)

**Substance-induced delirium**<sup>[39]</sup>

delirium ที่เกิดจาก substance intoxication จะมีอาการภายในไม่กี่นาทีถึงไม่กี่ชั่วโมงหลังจากได้รับยาที่เป็นสาเหตุในขนาดสูง แต่อย่างไรก็ตามยาบางชนิดที่มีค่าครึ่งชีวิตนาน (เช่น diazepam) อาจจะต้องใช้เวลาในการสะสมของยาจนถึงระดับที่ทำให้เกิดอาการ เมื่อหยุดใช้ยาภาวะ delirium จะดีขึ้นภายในไม่กี่ชั่วโมงถึงไม่กี่วัน ยกเว้นผู้ที่ได้รับยาที่เป็นสาเหตุหลายชนิด ผู้สูงอายุ หรือผู้ที่มี brain damage อาการอาจจะดีขึ้นหลังจากหยุดใช้ยาเป็นเวลานาน

delirium ที่เกิดจาก substance withdrawal จะเกิดเมื่อระดับยาในสารคัดหลั่งหรือในเนื้อเยื่อลดลงภายหลังจากการลดหรือหยุดยาที่เป็นสาเหตุ เช่น ยาในกลุ่ม sedative, hypnotic, anxiolytic สำหรับผู้ที่มีการขับออกของยาลดลง มีประวัติ drug interaction หรือได้รับยาที่เป็นสาเหตุหลายชนิดอาจจะเกิดอาการหลังจากหยุดยาหรือลดขนาดยาที่ใช้ในขนาดต่ำ นอกจากนี้ระยะเวลาเริ่มเกิดอาการจะแตกต่างกันไปในยาแต่ละชนิด โดยยาที่เป็น long acting จะเกิดอาการได้

ช้ากว่ายาในรูปแบบอื่น ภาวะ substance withdrawal delirium อาจมีอาการอยู่เพียงไม่กี่ชั่วโมง หรืออาจมีอาการนานถึง 2-4 สัปดาห์

The American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual, 3<sup>rd</sup> edition revision (DSM-III-R) และ 4<sup>th</sup> edition text revision (DSM-IV-TR) ได้ให้เกณฑ์ในการวินิจฉัย delirium ไว้ดังนี้

การวินิจฉัย delirium ตาม DMS-III-TR<sup>[44]</sup>

criteria A: reduced ability to maintain attention to external stimuli (e.g., questions must be repeated because attention wanders) and to appropriately shift attention to new external stimuli (e.g., perseverates answer to a previous question).

criteria B: disorganized thinking, as indicate by rambling, irrelevant, or incoherent speech.

criteria C: at least two of the following:

- (1) reduced level of consciousness, e.g., difficulty keeping awake during examination
- (2) perceptual disturbances: misinterpretations, illusions, or hallucinations
- (3) disturbance of sleep-wake cycle with insomnia or daytime sleepiness
- (4) increased or decreased psychomotor activity
- (5) disorientation to time, place or person
- (6) memory impairment, e.g., inability to learn new material, such as the name of several unrelated objects after five minutes or to remember past events, such as history of current episode of illness

criteria D: clinical features develop over a short period of time (usually hours to days) and tend to fluctuate over the course of a day

criteria E: either (1) or (2)

- (1) evidence from the history, physical examination or laboratory test of a specific organic factor (or factors) judged to be etiologically related to the disturbance
- (2) in the absence of such evidence, an etiologic organic factor can be presumed if the disturbance cannot be accounted for by any nonorganic mental disorder, e.g., manic episode accounting for agitation and sleep disturbance

การวินิจฉัย Substance intoxication delirium ตาม DMS-IV-TR<sup>[39]</sup>

- criteria A: disturbance of consciousness (i.e., reduced clarity of awareness of the environment) with reduced ability to focus, sustain or shift attention
- criteria B: a change in cognition (such as memory deficit, disorientation, language disturbance) or development of perceptual disturbance that is not better accounted for by a preexisting, established or evolving dementia
- criteria C: the disturbance develops over a short period of time (usually hours to days) and tends to fluctuate during the course of a day
- criteria D: there is evidence from the history, physical examination or laboratory finding of either (1) or (2)
- (3) the symptoms in criteria A and B develop during substance intoxication
- (4) medication use is etiologically related to the disturbance

การวินิจฉัย Substance withdrawal delirium ตาม DMS-IV-TR<sup>[39]</sup>

- criteria A: disturbance of consciousness (i.e., reduced clarity of awareness of the environment) with reduced ability to focus, sustain or shift attention
- criteria B: a change in cognition (such as memory deficit, disorientation, language disturbance) or development of perceptual disturbance that is not better accounted for by a preexisting, established or evolving dementia
- criteria C: the disturbance develops over a short period of time (usually hours to days) and tends to fluctuate during the course of a day
- criteria D: there is evidence from the history, physical examination or laboratory finding that the symptoms in criteria A and B develop during or shortly after a withdrawal syndrome

### อาการทางคลินิกของ delirium<sup>[40]</sup>

ส่วนมากอาการมักเกิดขึ้นทันที ระยะเวลาเป็นวันหรือเป็นชั่วโมง มีระยะเกิดโรค (course) สั้นและอาการจะเป็นแบบขึ้น ๆ ลง ๆ (fluctuation) ถ้าสามารถค้นหาและกำจัดสาเหตุได้ อาการมักหายอย่างรวดเร็ว อาการที่พบได้แก่

#### 1. attention impairment

ขาดสมาธิและความตั้งใจ ไม่สามารถมีสมาธิในการทำงานหรือทำได้อีกไม่นาน

#### 2. memory impairment and disorientation

ผู้ป่วยอาจมีความสูญเสียความจำระยะสั้น ไม่สามารถจำเรื่องราวใหม่ได้ นอกจากนี้ผู้ป่วย delirium ส่วนใหญ่มักเสียการรับรู้เกี่ยวกับเวลา สถานที่ และเหตุการณ์

#### 3. agitation

ผู้ป่วยอาจจะมีอาการวุ่นวาย (agitation) เนื่องจากเนื่องจากสูญเสียการรับรู้ (disorientation) และสับสน (confusion)

#### 4. apathy and withdrawal

ผู้ป่วยอาจจะมีอาการซึมเศร้า (depression) ความอยากอาหารลดลง มีการเคลื่อนไหวลดลง

#### 5. sleep disturbance

การนอนหลับและการตื่นของผู้ป่วยจะเสียไป ผู้ป่วยอาจจะนอนหลับในเวลา กลางวันและตื่นในเวลากลางคืน

#### 6. emotion lability

ผู้ป่วย delirium สามารถแสดงอารมณ์ได้หลากหลาย เช่น วิตกกังวล (anxiety) เศร้าโศก (sadness) น้ำตาไหล (tearfulness) รู้สึกเป็นสุข (euphoria) โดยสามารถแสดงอารมณ์ได้หลายแบบในแต่ละระยะเกิดโรค

#### 7. perceptual disturbances

ผู้ป่วยอาจจะเสียความสามารถในการแยกสิ่งเร้าที่มาสัมผัส มักมี hallucination ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็น visual หรือ auditory hallucination นอกจากนี้อาจจะมีอาการหลงผิด (delusions) ซึ่งเป็นผลสืบเนื่องมาจาก disorientation และ memory impairment

## 8. neurologic signs

สามารถพบอาการและอาการแสดงทางระบบประสาทได้หลายแบบ เช่น tremor, asterixis, myoclonus นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจจะอ่านหรือเขียนหนังสือได้ลำบาก และมีปัญหาเกี่ยวกับการทำงานที่ต้องใช้สายตา เช่น การคัดลอกแบบ การค้นหาตัวอักษร

## 9. electroencephalography (EEG) investigation

สามารถพบ diffuse slow waves จากการตรวจ EEG ในผู้ป่วย delirium และ dementia

สาเหตุของ delirium<sup>[42]</sup>

## 1. toxins

- prescription medication: anticholinergic properties, narcotics, benzodiazepines
- drugs of abuse: alcohol intoxication, alcohol withdrawal, opiates, ecstasy, LSD, ketamine, cocaine
- poisons: inhalants, carbon monoxide, ethylene glycol, pesticides

## 2. metabolic condition

- electrolyte disturbances: hypoglycemia, hyperglycemia, hyponatremia, hypernatremia, hypercalcemia, hypocalcemia, hypomagnesemia
- hypothermia and hyperthermia
- pulmonary failure: hypoxemia, hypercarbia
- liver failure/hepatic encephalopathy
- renal failure/uremia
- cardiac failure
- vitamin deficiencies: B12, thiamine, folate, niacin
- dehydration, malnutrition
- anemia

## 3. infection

- systemic infection: urinary tract infection, pneumonia, skin and soft tissue infection, sepsis
- CNS infection: meningitis, encephalitis, brain abscess



4. endocrinologic condition
  - hyperthyroidism, hypothyroidism
  - hyperparathyroidism
  - adrenal insufficiency
5. cerebrovascular disorder
  - global hypoperfusion state
  - hypertensive encephalopathy
  - focal ischemic strokes and hemorrhages
6. autoimmune disorder
  - CNS vasculitis
  - cerebral lupus
7. seizure-related disorder
  - nonconvulsive status epilepticus
  - intermittent seizures with prolonged post-ictal states
8. neoplastic disorder
  - diffuse metastases to the brain
  - gliomatosis cerebri
  - carcinomatous meningitis
9. hospitalization
10. terminal end of life delirium

#### ยาที่มีรายงานทำให้เกิด delirium

##### 1. pure anticholinergic drugs

ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ในขนาดสูงทุกชนิดสามารถทำให้เกิด delirium ซึ่งความเสี่ยงจะเพิ่มมากขึ้นในผู้สูงอายุและผู้ป่วยทางจิต ยาที่สามารถผ่าน blood-brain barrier ได้ดี จะทำให้เกิด delirium ได้มากกว่ายาที่ผ่าน blood-brain barrier ได้น้อย<sup>[45]</sup>

##### 2. antidepressive drugs

ยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants ทุกตัวมีฤทธิ์ anticholinergic ดังนั้นยาในกลุ่มนี้จึงจัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high-risk) ในการทำให้เกิด delirium<sup>[41, 45]</sup> โดย amitriptyline มีฤทธิ์ anticholinergic สูงที่สุด และ nortriptyline มีฤทธิ์ anticholinergic น้อยที่สุด<sup>[45]</sup>

ยาในกลุ่ม serotonin reuptake inhibitors เช่น fluvoxamine มีรายงานทำให้เกิด delirium อย่างไรก็ตามยาในกลุ่มนี้มีความเสี่ยงในการทำให้เกิด delirium น้อยกว่ายาในกลุ่ม tricyclic antidepressants<sup>[45]</sup>

### 3. antipsychotics

ยาในกลุ่ม antipsychotics ที่มีฤทธิ์ anticholinergic เช่น thioridazine, levomepromazine และ chlorpromazine สามารถทำให้เกิด delirium ได้ สำหรับยา haloperidol ซึ่งเป็นยาใช้รักษา behavioral symptoms ในผู้ป่วยโรคจิต สามารถทำให้เกิด delirium ได้เช่นเดียวกัน แต่ความเสี่ยงจะต่ำกว่ายา thioridazine<sup>[45]</sup>

ยา olanzapine สามารถทำให้เกิด delirium ได้ในผู้ป่วยบางราย ส่วนยาในกลุ่ม atypical antipsychotics อื่น ๆ เช่น risperidone, clozapine จะมีความเสี่ยงทำให้เกิด delirium น้อยที่สุด<sup>[45]</sup>

### 4. lithium

ยา lithium สามารถทำให้เกิด delirium ได้เมื่อมีระดับยาในเลือดสูง สำหรับผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยโรคจิตสามารถเกิด delirium ได้ตั้งแต่ระดับยา lithium อยู่ในขนาดการรักษา<sup>[41, 45]</sup>

### 5. anxiolytics

ยาในกลุ่ม benzodiazepines สามารถทำให้เกิด delirium ได้ในผู้สูงอายุเนื่องจาก receptor มีความไวมากขึ้น และการ metabolized ของยาลดลง<sup>[41, 45]</sup>

### 6. sedatives

ยาในกลุ่มนี้ทำให้เกิด delirium จากการมีฤทธิ์ anticholinergic<sup>[45]</sup>

### 7. dopamine activating drugs

ยาในกลุ่ม dopamine-activating drug สามารถทำให้เกิด delirium ได้ โดยสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ<sup>[41, 45]</sup>

### 8. antiepileptics

ยากกลุ่ม antiepileptics มีรายงานทำให้เกิด delirium โดยไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน<sup>[45]</sup>

### 9. histamine H<sub>2</sub> receptor blockers

ยา cimetidine มีรายงานว่าสามารถทำให้เกิด delirium ได้บ่อย สำหรับยา ranitidine และ famotidine สามารถทำให้เกิด delirium ได้เช่นเดียวกันแต่น้อยกว่า cimetidine<sup>[41, 45]</sup>

## 10. analgesics

ยาในกลุ่ม NSAIDs ทุกชนิดมีรายงานทำให้เกิด delirium<sup>[42, 45]</sup> โดยยาที่พบบ่อยที่สุดคือ indomethacin สำหรับยาในกลุ่ม opioids มีรายงานทำให้เกิด delirium ในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยโรคจิต<sup>[45]</sup>

## 11. antihistamine drugs

ยา antihistamine ที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น diphenhydramine, dimenhydrinate, chlorpheniramine สามารถทำให้เกิด delirium<sup>[41, 43]</sup> โดยความเสี่ยงของยาในกลุ่มนี้อยู่ในระดับปานกลาง (moderate risk)<sup>[45]</sup>

## 12. antiarrhythmic drugs

ยา disopyramide<sup>[41, 45]</sup> มีฤทธิ์ anticholinergic สูงที่สุดจึงสามารถทำให้เกิด delirium ได้มากที่สุด สำหรับยา quinidine และ verapamil มีความเสี่ยงในการทำให้เกิด delirium ได้ในระดับปานกลาง<sup>[45]</sup>

## 13. calcium blockers

ยา verapamil และ nifedipine มีรายงานทำให้เกิด delirium โดยความเสี่ยงของยาในกลุ่มนี้อยู่ในระดับปานกลาง<sup>[45]</sup>

## 14. beta-blocker

ยาในกลุ่ม beta-blocker โดยเฉพาะ propranolol มีรายงานทำให้เกิด delirium<sup>[41, 45]</sup>

## 15. diuretics

ยาในกลุ่ม thiazides คาดว่าทำให้เกิด delirium โดยผ่านทางกลไก dehydration, electrolyte alteration<sup>[41, 43]</sup> และ orthostatic reaction โดยยาที่เป็น slow-release มีความเสี่ยงลดลง<sup>[45]</sup>

## 16. digitalis

ยาในกลุ่ม digitalis ที่มีระดับยาในเลือดสูงสามารถทำให้เกิด delirium<sup>[41, 45]</sup>

## 17. antibiotics

การรักษาด้วยยา antibiotics หลายชนิดมีรายงานการเกิด delirium แต่มีความยากในการประเมินว่า delirium ที่เกิดขึ้นเกิดเนื่องจากการติดเชื้อหรือเป็นผลข้างเคียงจากยา<sup>[45]</sup>

## 18. asthma drugs

ยา steroid และ theophylline ในขนาดสูงสามารถทำให้เกิด delirium<sup>[41, 45]</sup>

## 19. laxatives

ยาที่มีฤทธิ์เป็นยาระบายสามารถทำให้เกิด delirium ได้แตกต่างกันในแต่ละบุคคล อย่างไรก็ตามภาวะท้องผูกก็อาจจะทำให้เกิด delirium ได้เช่นเดียวกัน<sup>[45]</sup>

**Trigger ที่ 11:** ALT > 3 x ULN หรือ ALP > 2 x ULN

liver injury ตามนิยามของ US FDA working group ปี 2000 หมายถึง มีการเพิ่มขึ้นของ alanine aminotransferase (ALT) > 3 เท่าของค่าปกติสูงสุด (upper limit of normal, ULN) หรือมีการเพิ่มขึ้นของ alanine phosphatase (ALP) > 2 เท่าของค่าปกติสูงสุด หรือมีการเพิ่มขึ้นของ total bilirubin (TBL) > 2 เท่าของค่าปกติสูงสุดซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ ALT และ ALP อุบัติการณ์ของ drug induced liver injury อยู่ที่ประมาณ 1: 10,000 ถึง 1: 100,000<sup>[46]</sup>

ประเภทของ drug induced liver injury<sup>[46, 47]</sup>

1. predictable reaction (intrinsic hepatotoxicity)
2. unpredictable reaction (idiosyncratic hepatotoxicity)

ความแตกต่างระหว่าง predictable hepatotoxin และ non-predictable hepatotoxin แสดงดังตารางที่ 11<sup>[46, 47]</sup>

**ตารางที่ 11** ความแตกต่างระหว่าง predictable hepatotoxin และ non-predictable hepatotoxin

predictable reaction	unpredictable reaction
<ul style="list-style-type: none"> <li>- อุบัติการณ์สูง</li> <li>- สัมพันธ์กับขนาดยา</li> <li>- เกิดภายในไม่กี่วันหลังจากได้รับยา</li> <li>- เกิดเนื่องจาก direct toxicity ของตัวยา หรือ metabolite ของยา ซึ่งพบตั้งแต่การทดลองในสัตว์</li> <li>- ตัวอย่าง เช่น การเกิดพิษต่อตับเนื่องจากได้รับยา paracetamol เกินขนาด</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อุบัติการณ์ต่ำ</li> <li>- ไม่สัมพันธ์กับขนาดยา</li> <li>- ระยะเวลาการเกิดไม่แน่นอน (ตั้งแต่ 1 เดือน ถึง 1 ปี หรืออาจจะนานกว่านั้น)</li> <li>- มักจะเป็นลักษณะของยาที่เป็น hepatotoxic drug</li> </ul>

นอกจากนี้ ประเภทของ drug induced liver injury ยังสามารถแบ่งได้เป็น immune mediated (allergic) และ non-immune mediated (non-allergic) ซึ่งความแตกต่างแสดงดังตารางที่ 12<sup>[47]</sup>

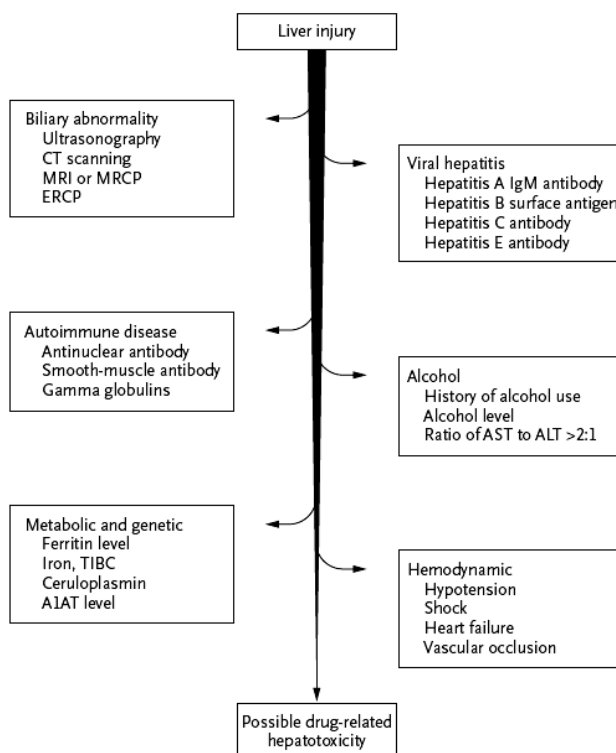
ตารางที่ 12 ความแตกต่างระหว่าง immune mediated และ non-immune mediated drug induced liver injury

หัวข้อ	immune mediated	non-immune mediated
latency period	1-6 สัปดาห์ (ยกเว้น - nitrofurantoin, methyldopa, diclofenac, minocycline จะมี very long latency period - sulfonamide, erythromycin และ amoxicillin/clavulanic acid สามารถทำให้เกิด liver injury หลังจากหยุดใช้ยาไป แล้ว 3-4 สัปดาห์)	1 เดือน-1 ปี
fever, rash, eosinophilia	พบร่วมด้วย	ไม่ค่อยพบ
การเกิด liver injury เมื่อ ได้รับยาซ้ำ	เกิด	ไม่ค่อยเกิด
การสัมพันธ์กับขนาดยา	ไม่สัมพันธ์กับขนาดยา	อาจจะสัมพันธ์หรือไม่สัมพันธ์ กับขนาดยา
ตัวอย่าง	การเกิด hypersensitivity syndrome จาก phenytoin <sup>[46]</sup>	ยา troglitazone

#### การวินิจฉัย drug induced liver injury

ไม่มีการทดสอบเฉพาะเพื่อวินิจฉัย drug induced liver injury แต่จะวินิจฉัยโดย  
การตัดสาเหตุอื่น ๆ ออก รายละเอียดแสดงดังภาพ<sup>[46]</sup>

### การวินิจฉัย drug induced liver injury



### รูปแบบความเป็นพิษต่อตับ

สามารถแบ่งความเป็นพิษต่อตับได้เป็น 3 ชนิด คือ hepatitis pattern, cholestasis pattern และ mixed pattern<sup>[46, 47]</sup> ตามค่า liver enzyme รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 13

ตารางที่ 13 แสดงรูปแบบความเป็นพิษต่อตับตามค่า liver enzyme<sup>[47]</sup>

pattern	biochemical marker	R
hepatitis pattern	ALT $\geq$ 3 x UNL	$\geq$ 5
cholestasis pattern	ALP $\geq$ 2 x UNL	$\leq$ 2
mixed pattern	ALT $\geq$ 3 x UNL และ ALP $\geq$ 2 x UNL	> 2 ถึง < 5

$$R = \frac{\text{จำนวนเท่าของ ALT ที่สูงกว่า upper normal limit}}{\text{จำนวนเท่าของ ALP ที่สูงกว่า upper normal limit}}$$

## อาการแสดงทางคลินิก

### 1. Hepatitis pattern

hepatitis pattern เป็นรูปแบบที่แสดงว่ามี hepatocellular injury ผู้ป่วยอาจมีอาการ เช่น ปวดเมื่อยตามตัว (malaise) ปวดท้อง (abdominal pain)<sup>[46]</sup> ปวดชายโครงด้านขวา อ่อนเพลีย (fatigue)<sup>[47]</sup> ตัวเหลืองตาเหลือง (jaundice)<sup>[46]</sup>

hepatitis pattern with jaundice ที่มี serum bilirubin  $\geq 3 \times \text{ULN}$  โดยไม่ได้มีสาเหตุมาจาก biliary obstruction หรือ Gilbert's syndrome จะมีอัตราการเสียชีวิตประมาณ 10% (อยู่ในช่วง 5-50%)<sup>[47]</sup> ในกรณีที่มีภาวะ jaundice และ impaired hepatic function (INR  $\geq 1.5$ ) ร่วมกับ encephalopathy จัดว่ามีภาวะ severe liver injury หากภาวะดังกล่าวเกิดขึ้นภายใน 26 สัปดาห์หลังจากเริ่มมีอาการ โดยที่ผู้ป่วยไม่มีโรค cirrhosis อยู่เดิม จัดเป็นภาวะ acute liver failure<sup>[47]</sup>

### 2. Cholestasis pattern

cholestasis pattern เป็นรูปแบบที่มี ductular injury หรือ canalicular cholestasis เนื่องจากการยับยั้งการขนส่ง bilirubin หรือ bile-salt ผู้ป่วยอาจจะมีภาวะ biliary obstruction, jaundice หรือ pruritus<sup>[47]</sup> ซึ่ง cholestasis pattern จัดว่าเป็นภาวะที่ไม่รุนแรง ผู้ป่วยสามารถเข้าสู่ภาวะปกติได้ภายในหลายสัปดาห์หรือหลายเดือน<sup>[46]</sup> สำหรับอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ประมาณ 1-7.8%<sup>[47]</sup>

### 3. Mixed pattern

ผู้ป่วยอาจมีอาการ hepatitis pattern ร่วมกับ cholestasis pattern โดย drug induced liver injury ชนิด mixed pattern จะมีอัตราการเสียชีวิตต่ำที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับ hepatitis pattern และ cholestasis pattern<sup>[47]</sup>

อย่างไรก็ตามนอกจาก hepatitis pattern, cholestasis pattern และ mixed pattern รูปแบบของ drug induced liver injury ยังสามารถแสดงได้ในรูปแบบอื่น ๆ เช่น granulomas, fibrosis, neoplasms, steatohepatitis และ vascular lesions<sup>[47]</sup> ตัวอย่างยาที่ทำให้เกิด liver injury แต่ละชนิดแสดงดังตารางที่ 33

ตารางที่ 14 รายการยาที่มีรายงาน drug induced liver injury

pattern of liver injury	examples
hepatitis pattern <sup>[47]</sup> - immune mediated  - non-immune mediated	allopurinol, diclofenac, dihydralazine, germander, halothane, methyl dopa, minocycline, nevirapine, phenytoin, propylthiouracil, trovafloxacin  acarbose, amiodarone, bosentan, dantrolene, diclofenac, disulfiram, felbamate, flutamide, HAART, statins, isoniazid, ketoconazole, labetalol, leflunomide, methotrexate, nefazodone, nevirapine, nicotinic acid, paracetamol, pemoline, pyrazinamide, rifampicin, tacrine, tolcapone, troglitazone, sodium valproate, ximelagatran, zafirlukast, zileutin
cholestatic pattern <sup>[47]</sup> - immune mediated  - non-immune mediated	ACE inhibitors, amitriptyline, amoxicillin/clavulanic acid, carbamazepine, chlorpromazine, cotrimoxazole, erythromycins, phenobarbital, sulfonamides, sulindac, tricyclic antidepressants  anabolic steroids, azathioprine, cyclosporine, estrogens, oral contraceptives, terbinafine
mixed pattern <sup>[46]</sup>	amitriptyline, azathioprine, captopril, carbamazepine, clindamycin, cyproheptadine, enalapril, flutamide, nitrofurantoin, phenobarbital, phenytoin, sulfonamides, trazodone, trimethoprim–sulfamethoxazole, verapamil



**ภาคผนวก ค**

**แบบบันทึกข้อมูล**

### ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

patient identification code ..... gender ..... age .....years

weight ..... kg admission date..... discharge date.....

chief complaint .....

diagnosis for admission (ICD 10) .....

co – morbidity (ICD 10) .....

allergy history .....

case summary

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

medication

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

time line

---

ระยะเวลาที่รักษาในโรงพยาบาล..... วัน

ระยะเวลาที่รักษาในโรงพยาบาลจนกระทั่งเกิด ADEs ครั้งแรก..... วัน

จำนวนรายการยาตั้งแต่เริ่มเข้ารับการรักษาจนเกิด ADEs ครั้งแรก..... รายการ

จำนวนรายการยาตั้งแต่เริ่มเข้ารับการรักษาจนกระทั่งออกจากโรงพยาบาล..... รายการ

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่คัดกรองหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

Patient identification code ..... ยาที่เป็นสาเหตุ heparin

Trigger ที่ 1 PTT > 100 วินาที ในผู้ป่วยที่ได้รับยา heparin

เหตุการณ์	<p><b>laboratory/ การตรวจอื่น ๆ :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ค่า PTT ..... วินาที</li> <li>- ค่า haematocrit ก่อนได้ heparin ..... g/dl หลังได้ heparin ..... g/dl</li> <li>- ผลตรวจเลือดในอุจจาระ/ ปัสสาวะ .....</li> <li>- การตรวจหาเลือดออกในทางเดินอาหาร.....</li> <li>- การตรวจหา hematoma/ hemorrhagic stroke.....</li> <li>- อื่น ๆ.....</li> </ul> <p><b>doctor order sheet</b> มีอาการ.....นาที่/ ชม./ วัน หลังสั่งใช้ heparin</p> <p><b>progress note/ nurse note/ discharge summary:</b> ระบุหลักฐานของการมีเลือดออก เช่น เลือดออกตามไรฟัน จำเลือดตามร่างกาย .....</p> <p>.....</p> <p>โรคร่วม/ สาเหตุอื่น ๆ .....</p> <p>สรุปเหตุการณ์ <input type="checkbox"/> no ADE <input type="checkbox"/> potential ADE <input type="checkbox"/> ADEs</p>
ความรุนแรง	<p><b>progress note/ discharge summary:</b> ระบุความรุนแรงของเหตุการณ์</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><b>doctor order sheet:</b> การสั่งใช้ยา/ การให้เลือด เพื่อแก้ไขภาวะเลือดออก</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุป <input type="checkbox"/> ไม่เกิดอันตราย (potential ADE) <input type="checkbox"/> เกิดอันตรายระดับ (E-I) .....</p>
สาเหตุ	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุปสาเหตุ <input type="checkbox"/> ไม่สามารถป้องกันได้ <input type="checkbox"/> สามารถป้องกันได้ตามเกณฑ์ข้อ .....</p>

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่คัดกรองหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

Patient identification code ..... ยาที่เป็นสาเหตุ warfarin

Trigger ที่ 2 INR > 6 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin

เหตุการณ์	<p><b>laboratory/ การตรวจอื่น ๆ :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ค่า INR .....</li> <li>- ค่า haematocrit ก่อนได้ warfarin ..... g/dl หลังได้ warfarin ..... g/dl</li> <li>- ผลตรวจเลือดในอุจจาระ/ ปัสสาวะ .....</li> <li>- การตรวจหาเลือดออกในทางเดินอาหาร.....</li> <li>- การตรวจหา hematoma/ hemorrhagic stroke.....</li> <li>- อื่น ๆ.....</li> </ul> <p><b>doctor order sheet</b> มีอาการ..... นาฬิกา/ ชม./ วัน หลังตั้งใช้ warfarin</p> <p><b>progress note/ nurse note/ discharge summary:</b> ระบุหลักฐานของการมีเลือดออก เช่น เลือดออกตามไรฟัน จำเลือดตามร่างกาย .....</p> <p>.....</p> <p>โรคร่วม/ สาเหตุอื่น ๆ .....</p> <p>สรุปเหตุการณ์ <input type="checkbox"/> no ADE <input type="checkbox"/> potential ADE <input type="checkbox"/> ADEs</p>
ความรุนแรง	<p><b>progress note/ discharge summary:</b> ระบุความรุนแรงของเหตุการณ์</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><b>doctor order sheet:</b> การสั่งใช้ยา/การให้เลือด เพื่อแก้ไขภาวะเลือดออก</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุป <input type="checkbox"/> ไม่เกิดอันตราย (potential ADE) <input type="checkbox"/> เกิดอันตรายระดับ (E-I) .....</p>
สาเหตุ	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุปสาเหตุ <input type="checkbox"/> ไม่สามารถป้องกันได้ <input type="checkbox"/> สามารถป้องกันได้ตามเกณฑ์ข้อ .....</p>

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่คัดกรองหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

Patient identification code ..... ยาที่เป็นสาเหตุ.....

Trigger ที่ 3 glucose < 50 mg/dl ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีรายงานทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ

เหตุการณ์	<p><b>laboratory/ การตรวจอื่น ๆ :</b></p> <p>- ค่า DTX, FBS .....</p> <p>- อื่น ๆ.....</p> <p><b>doctor order sheet</b> มีอาการ.....นาที่/ ชม./ วัน หลังสั่งใช้ยา</p> <p><b>progress note/ nurse note/ discharge summary:</b> ระบุอาการหรืออาการแสดงของน้ำตาลในเลือดต่ำ (palpitation, tremor, anxiety, sweating, hunger, behavioral changes, confusion, fatigue, seizure, loss of consciousness)</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>โรคร่วม/ สาเหตุอื่น ๆ .....</p> <p>สรุปเหตุการณ์ <input type="checkbox"/> no ADE <input type="checkbox"/> potential ADE <input type="checkbox"/> ADEs</p>
ความรุนแรง	<p><b>progress note/ discharge summary:</b> ระบุความรุนแรงของเหตุการณ์</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><b>doctor order sheet:</b> การสั่งใช้ยา/ สารน้ำเพื่อแก้ไขภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุป <input type="checkbox"/> ไม่เกิดอันตราย (potential ADE) <input type="checkbox"/> เกิดอันตรายระดับ (E-I) .....</p>
สาเหตุ	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุปสาเหตุ <input type="checkbox"/> ไม่สามารถป้องกันได้ <input type="checkbox"/> สามารถป้องกันได้ตามเกณฑ์ข้อ .....</p>

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่คัดกรองหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

Patient identification code ..... ยาที่เป็นสาเหตุ digoxin

Trigger ที่ 4 digoxin level > 2 ng/ml

เหตุการณ์	<p><b>laboratory/ การตรวจอื่น ๆ :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- digoxin level ..... ng/ml</li> <li>- ผลการตรวจ EKG .....</li> <li>- อื่น ๆ.....</li> </ul> <p><b>doctor order sheet</b> มีอาการ.....นาที/ ชม./ วัน หลังสั่งใช้ digoxin</p> <p><b>progress note/ nurse note/ discharge summary:</b> ระบุเหตุการณ์ digoxin toxicity</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cardiac disturbances .....</li> <li>- gastrointestinal symptoms .....</li> <li>- central nervous system .....</li> <li>- อื่น ๆ .....</li> </ul> <p>โรคร่วม/ สาเหตุอื่น ๆ .....</p> <p>สรุปเหตุการณ์ <input type="checkbox"/> no ADE <input type="checkbox"/> potential ADE <input type="checkbox"/> ADEs</p>
ความรุนแรง	<p><b>progress note/ discharge summary:</b> ระบุความรุนแรงของเหตุการณ์</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><b>doctor order sheet:</b> การแก้ไขภาวะ digoxin toxicity เช่น การสั่งใช้ยา, การทำ defibrillation, การทำ cardioversion .....</p> <p>.....</p> <p>สรุป <input type="checkbox"/> ไม่เกิดอันตราย (potential ADE) <input type="checkbox"/> เกิดอันตรายระดับ (E-I) .....</p>
สาเหตุ	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุปสาเหตุ <input type="checkbox"/> ไม่สามารถป้องกันได้ <input type="checkbox"/> สามารถป้องกันได้ตามเกณฑ์ข้อ .....</p>

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่คัดกรองหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

Patient identification code ..... ยาที่เป็นสาเหตุ.....

Trigger ที่ 5 theophylline level > 20 µg/ml

เหตุการณ์	<p><b>laboratory/ การตรวจอื่น ๆ :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- theophylline level ..... µg/ml</li> <li>- ผลการตรวจ EKG .....</li> <li>- electrolyte .....</li> <li>- anion gap .....</li> <li>- อื่น ๆ.....</li> </ul> <p><b>doctor order sheet</b> มีอาการ.....นาที่/ ชม./ วัน หลังสั่งใช้ยา</p> <p><b>progress note/ nurse note/ discharge summary:</b> ระบุ theophylline toxicity</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cardiac disturbances .....</li> <li>- gastrointestinal symptoms .....</li> <li>- central nervous system .....</li> <li>- อื่น ๆ .....</li> </ul> <p>โรคร่วม/ สาเหตุอื่น ๆ .....</p> <p>สรุปเหตุการณ์ <input type="checkbox"/> no ADE <input type="checkbox"/> potential ADE <input type="checkbox"/> ADEs</p>
ความรุนแรง	<p><b>progress note/ discharge summary:</b> ระบุความรุนแรงของเหตุการณ์</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><b>doctor order sheet:</b> การแก้ไขภาวะ theophylline toxicity เช่น การสั่งใช้ยา, การทำ hemodialysis .....</p> <p>.....</p> <p>สรุป <input type="checkbox"/> ไม่เกิดอันตราย (potential ADE) <input type="checkbox"/> เกิดอันตรายระดับ (E-I) .....</p>
สาเหตุ	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุปสาเหตุ <input type="checkbox"/> ไม่สามารถป้องกันได้ <input type="checkbox"/> สามารถป้องกันได้ตามเกณฑ์ข้อ .....</p>

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่คัดกรองหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

Patient identification code ..... ยาที่เป็นสาเหตุ.....

Trigger ที่ 6 metronidazole หรือ oral vancomycin

เหตุการณ์	<p><b>laboratory/ การตรวจอื่น ๆ :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ผลการตรวจ <i>C. difficile toxin</i> A/B .....</li> <li>- ผลการตรวจอุจจาระ .....</li> <li>- อื่น ๆ .....</li> </ul> <p><b>doctor order sheet</b> มีอาการ.....นาฬิกา/ ชม./ วัน หลังสั่งใช้ยา</p> <p><b>progress note/ nurse note/ discharge summary:</b> ระบุเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เช่น อาการท้องเสีย ปวดท้อง</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>โรคร่วม/ สาเหตุอื่น ๆ .....</p> <p>สรุปเหตุการณ์ <input type="checkbox"/> no ADE <input type="checkbox"/> potential ADE <input type="checkbox"/> ADEs</p>
ความรุนแรง	<p><b>progress note/ discharge summary:</b> ระบุความรุนแรงของเหตุการณ์</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><b>doctor order sheet:</b> การแก้ไขภาวะเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุป <input type="checkbox"/> ไม่เกิดอันตราย (potential ADE) <input type="checkbox"/> เกิดอันตรายระดับ (E-I) .....</p>
สาเหตุ	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุปสาเหตุ <input type="checkbox"/> ไม่สามารถป้องกันได้ <input type="checkbox"/> สามารถป้องกันได้ตามเกณฑ์ข้อ .....</p>



แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่คัดกรองหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

Patient identification code ..... ยาที่เป็นสาเหตุ.....

Trigger ที่ 7 drug induced nephrotoxicity (มีการเพิ่มขึ้นของ  $S_{cr}$  อย่างน้อย 0.5 mg/dl ในผู้ที่มี baseline  $S_{cr} < 2$  mg/dl หรือ มีการเพิ่มขึ้นของ  $S_{cr}$  ประมาณ 30% ในผู้ที่มี baseline  $S_{cr} \geq 2$  mg/dl) ในผู้ที่ได้รับยา amphotericin B, aminoglycosides

เหตุการณ์	<p><b>laboratory/ การตรวจอื่น ๆ :</b></p> <p>- ค่า baseline <math>S_{cr}</math>..... mg/dl ค่า <math>S_{cr}</math> หลังได้รับยา ..... mg/dl</p> <p>- อื่น ๆ.....</p> <p><b>doctor order sheet</b> มีอาการ.....นาทื/ ชม./ วัน หลังสั่งใช้ยา</p> <p><b>progress note/ nurse note/ discharge summary:</b> ระบุเหตุการณ์ที่เกิดเนื่องจาก drug induced nephrotoxicity .....</p> <p>.....</p> <p>โรคร่วม/ สาเหตุอื่น ๆ .....</p> <p>สรุปเหตุการณ์ <input type="checkbox"/> no ADE <input type="checkbox"/> potential ADE <input type="checkbox"/> ADEs</p>
ความรุนแรง	<p><b>progress note/ discharge summary:</b> ระบุความรุนแรงของเหตุการณ์</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><b>doctor order sheet:</b> การจัดการเพื่อแก้ไขภาวะ drug induced nephrotoxicity เช่น การฟอกเลือด, การสั่งให้สารน้ำ</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุป <input type="checkbox"/> ไม่เกิดอันตราย (potential ADE) <input type="checkbox"/> เกิดอันตรายระดับ (E-I) .....</p>
สาเหตุ	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุปสาเหตุ <input type="checkbox"/> ไม่สามารถป้องกันได้ <input type="checkbox"/> สามารถป้องกันได้ตามเกณฑ์ข้อ .....</p>

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่คัดกรองหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

Patient identification code ..... ยาที่เป็นสาเหตุ.....

Trigger ที่ 8 WBC < 3,000  $\mu\text{l}^{-1}$  ในผู้ที่ได้รับยาที่มีรายงาน drug induced neutropenia

เหตุการณ์	<p><b>laboratory/ การตรวจอื่น ๆ :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- baseline WBC count ..... <math>\mu\text{l}^{-1}</math>    WBC count หลังได้รับยา ..... <math>\mu\text{l}^{-1}</math></li> <li>- ค่า ANC หลังได้รับยา ..... <math>\mu\text{l}^{-1}</math></li> <li>- อื่น ๆ.....</li> </ul> <p>.....</p> <p><b>doctor order sheet</b>    มีอาการ.....นาที่/ ชม./ วัน หลังสั่งใช้ยา</p> <p><b>progress note/ nurse note/ discharge summary:</b> ระบุอาการหรืออาการแสดงที่เกิดขึ้นเนื่องจาก neutropenia .....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>โรคร่วม/ สาเหตุอื่น ๆ .....</p> <p>สรุปเหตุการณ์ <input type="checkbox"/> no ADE    <input type="checkbox"/> potential ADE    <input type="checkbox"/> ADEs</p>
ความรุนแรง	<p><b>progress note/ discharge summary:</b> ระบุความรุนแรงของเหตุการณ์</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><b>doctor order sheet:</b> การจัดการเพื่อแก้ไขภาวะ neutropenia</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุป <input type="checkbox"/> ไม่เกิดอันตราย (potential ADE)    <input type="checkbox"/> เกิดอันตรายระดับ (E-I) .....</p>
สาเหตุ	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุปสาเหตุ <input type="checkbox"/> ไม่สามารถป้องกันได้    <input type="checkbox"/> สามารถป้องกันได้ตามเกณฑ์ข้อ .....</p>

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่คัดกรองหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

Patient identification code ..... ยาที่เป็นสาเหตุ.....

Trigger ที่ 9 platelet count < 50,000  $\mu\text{l}^{-1}$  ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีรายงาน drug induced thrombocytopenia

เหตุการณ์	<p><b>laboratory/ การตรวจอื่น ๆ :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- baseline platelet count ..... <math>\mu\text{l}^{-1}</math>, platelet count หลังได้รับยา..... <math>\mu\text{l}^{-1}</math></li> <li>- การตรวจหา hematoma/ hemorrhage stroke .....</li> <li>- อื่น ๆ.....</li> </ul> <p><b>doctor order sheet</b> มีอาการ.....นาที่/ ชม./ วัน หลังสั่งใช้ยา</p> <p><b>progress note/ nurse note/ discharge summary:</b> ระบุหลักฐานของการมีเลือดออก .....</p> <p>โรคร่วม/ สาเหตุอื่น ๆ .....</p> <p>สรุปเหตุการณ์ <input type="checkbox"/> no ADE <input type="checkbox"/> potential ADE <input type="checkbox"/> ADEs</p>
ความรุนแรง	<p><b>progress note/ discharge summary:</b> ระบุความรุนแรงของเหตุการณ์ .....</p> <p><b>doctor order sheet:</b> การจัดการเพื่อแก้ไขภาวะ thrombocytopenia เช่น การสั่งใช้ platelet, การทำ blood transfusion .....</p> <p>สรุป <input type="checkbox"/> ไม่เกิดอันตราย (potential ADE) <input type="checkbox"/> เกิดอันตรายระดับ (E-I) .....</p>
สาเหตุ	<p>.....</p> <p>สรุปสาเหตุ <input type="checkbox"/> ไม่สามารถป้องกันได้ <input type="checkbox"/> สามารถป้องกันได้ตามเกณฑ์ข้อ .....</p>

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่คัดกรองหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

Patient identification code ..... ยาที่เป็นสาเหตุ.....

Trigger ที่ 10 delirium

เหตุการณ์	<p><b>laboratory/ การตรวจอื่น ๆ :</b></p> <p>- EEG .....</p> <p>- อื่น ๆ.....</p> <p>.....</p> <p><b>doctor order sheet</b> มีอาการ.....นาที่/ ชม./ วัน หลังสั่งใช้ยา/ ลดขนาดยา/ หยุดยา</p> <p><b>progress note/ nurse note/ discharge summary:</b> ระบุเหตุการณ์ delirium</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><b>โรคร่วม/ สาเหตุอื่น ๆ</b> .....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุปเหตุการณ์ <input type="checkbox"/> no ADE <input type="checkbox"/> potential ADE <input type="checkbox"/> ADEs</p>
ความรุนแรง	<p><b>progress note/ discharge summary:</b> ระบุความรุนแรงของเหตุการณ์</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><b>doctor order sheet:</b> การแก้ไขภาวะ delirium</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุป <input type="checkbox"/> ไม่เกิดอันตราย (potential ADE) <input type="checkbox"/> เกิดอันตรายระดับ (E-I) .....</p>
สาเหตุ	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุปสาเหตุ <input type="checkbox"/> ไม่สามารถป้องกันได้ <input type="checkbox"/> สามารถป้องกันได้ตามเกณฑ์ข้อ .....</p>

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่คัดกรองหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

Patient identification code ..... ยาที่เป็นสาเหตุ.....

Trigger ที่ 11 ALT > 3 x ULN หรือ ALP > 2 x ULN

เหตุการณ์	<p><b>laboratory/ การตรวจอื่น ๆ :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ระดับ peak enzyme หลังใช้ยา: ALT ..... U/L, ALP ..... U/L, total bilirubin ..... mg/dL</li> <li>- <math>\frac{(ALT / ULN)}{(ALP / ULN)} = \dots\dots\dots</math> pattern of injury .....</li> <li>- ระดับ ALT หลังหยุดยา ..... U/L (ลดลง <math>\geq 50\%</math>, &lt; 50%) ใน ..... วัน</li> <li>- ระดับ ALP/ bilirubin หลังหยุดยา ..... U/L (ลดลง <math>\geq 50\%</math>, &lt; 50%) ใน ..... วัน</li> <li>- อื่น ๆ.....</li> </ul> <p><b>doctor order sheet</b> มีอาการ.....นาที่/ ชม./ วัน หลังสั่งใช้ยา</p> <p><b>progress note/ nurse note/ discharge summary:</b> ระบุอาการของ liver injury เช่น malasia, abdominal pain, fatigue, jaundice, biliary obstruction, pruritus</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>โรคร่วม/ สาเหตุอื่น ๆ .....</p> <p>สรุปเหตุการณ์ <input type="checkbox"/> no ADE <input type="checkbox"/> potential ADE <input type="checkbox"/> ADEs</p>
ความรุนแรง	<p><b>progress note/ discharge summary:</b> ระบุความรุนแรงของเหตุการณ์</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><b>doctor order sheet:</b> การแก้ไขภาวะ drug induced liver injury</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุป <input type="checkbox"/> ไม่เกิดอันตราย (potential ADE) <input type="checkbox"/> เกิดอันตรายระดับ (E-I) .....</p>
สาเหตุ	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุปสาเหตุ <input type="checkbox"/> ไม่สามารถป้องกันได้ <input type="checkbox"/> สามารถป้องกันได้ตามเกณฑ์ข้อ .....</p>

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่คัดกรองหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา วิธี Chart review

Patient identification code ..... ยาที่เป็นสาเหตุ.....

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ค้นพบจาก Chart review .....

เหตุการณ์	<p><b>laboratory/ การตรวจอื่น ๆ :</b></p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><b>doctor order sheet</b> มีอาการ.....นาที่/ ชม./ วัน หลังสั่งใช้ยา</p> <p><b>progress note/ nurse note/ discharge summary:</b> ระบุเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>โรคร่วม/ สาเหตุอื่น ๆ .....</p> <p>สรุปเหตุการณ์ <input type="checkbox"/> no ADE <input type="checkbox"/> potential ADE <input type="checkbox"/> ADEs</p>
ความ รุนแรง	<p><b>progress note/ discharge summary:</b> ระบุความรุนแรงของเหตุการณ์</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><b>doctor order sheet:</b> การแก้ไขภาวะเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุป <input type="checkbox"/> ไม่เกิดอันตราย (potential ADE) <input type="checkbox"/> เกิดอันตรายระดับ (E-I) .....</p>
สาเหตุ	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>สรุปสาเหตุ <input type="checkbox"/> ไม่สามารถป้องกันได้ <input type="checkbox"/> สามารถป้องกันได้ตามเกณฑ์ข้อ .....</p>

แบบสรุปรูปเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย วิธี Trigger tools

Patient identification code.....

No	รายการ Trigger	Trigger		ADE		ยาที่คิดว่า เป็นสาเหตุ	ผลการ ประเมิน Naranjo's algorithm	Harm category					สามารถ ป้องกันได้ หรือไม่		
		พบ	ไม่พบ	พบ (ระบุ)	ไม่พบ			E	F	G	H	I	ได้	ไม่ได้	
1	PTT > 100 วินาที ในผู้ที่ได้รับ heparin					heparin									
2	INR > 6 ในผู้ที่ได้ warfarin					warfarin									
3	Glucose < 50 mg/dl ในผู้ที่ได้ hypoglycemic drug														
4	Digoxin level > 2 ng/ml														
5	Theophylline level > 20 µg/ml														
6	Metronidazole หรือ oral vancomycin														
7	Rising serum creatinine ในผู้ที่ได้รับ aminoglycoside และ amphotericin B														
8	WBC count < 3,000 µl														
9	Platelet count < 50,000 µl														
10	Delirium														
11	ALT > 3 x ULN หรือ ALP > 2 x ULN														

แบบสรุพบทการณไม่พียงประสงคจากยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย วิธี Chart review

Patient identification code.....

No	รายละเอียดเหตุการณ์ไม่พียงประสงค	ยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุ	ผลการประเมิน Naranjo's algorithm	Harm category					สามารถป้องกันได้หรือไม่	
				E	F	G	H	I	ได้	ไม่ได้



## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ สกุล	นางสาวมลฤดี เพชรแท้		
รหัสประจำตัวนักศึกษา	5110720012		
วุฒิการศึกษา			
วุฒิ	ชื่อสถาบัน	ปีที่สำเร็จการศึกษา	
เภสัชศาสตรบัณฑิต	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	2546	

## ทุนการศึกษา (ที่ได้รับระหว่างการศึกษา)

- ทุนสนับสนุนการศึกษา ประจำปีการศึกษา 2551 ประเภทค่าธรรมเนียมการศึกษา เงินรายได้ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
- ทุนสนับสนุนการศึกษา ประจำปีการศึกษา 2552 ประเภทค่าธรรมเนียมการศึกษา โครงการสร้างความเข้มแข็งสู่ความเป็นเลิศทางวิชาการ สาขาเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

## ตำแหน่งและสถานที่ทำงาน

เภสัชกรระดับชำนาญการ ฝ่ายเภสัชกรรม กลุ่มงานเทคนิคบริการ  
โรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี

## การตีพิมพ์เผยแพร่ผลงาน

มลฤดี เพชรแท้, ฉวีวรรณ รัตนจามิตร, สุชาดา สุรพันธุ์ และ สุวรรณ เศรษฐวิชรานิช.  
การใช้ตัวส่งสัญญาณเดือนเพื่อค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา. ใน: การประชุม  
วิชาการระดับชาติมหาวิทยาลัยทักษิณ ครั้งที่ 22: วิถีไทย วิถีอาเซียน วิถีแห่งความร่วมมือ.  
วันที่ 23-26 พฤษภาคม 2555 ณ ศูนย์ประชุมนานาชาติฉลองสิริราชสมบัติครบ 60 ปี  
อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา