

บทที่ 4

ผลและการอภิปรายผล

ข้อมูลพื้นฐาน

ผู้ป่วยระหว่างวันที่ 1 พฤษภาคม 2544 ถึงวันที่ 30 กันยายน 2544 ที่เข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรมชายมีทั้งสิ้น 937 คน แต่มีผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์การวิจัย (ตามรายละเอียดในบทที่ 3) จำนวน 222 คน คิดเป็นร้อยละ 23.69 ส่วนที่เหลือผู้วิจัยติดตามไม่ได้เนื่องจากเป็นผู้ป่วยซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ตัดออกจากการวิจัย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ศึกษาแสดงดังตาราง 15 อายุของผู้ป่วยอยู่ในช่วงระหว่าง 15 - 86 ปี โดยพบว่าประมาณร้อยละ 66 ของผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 15 - 45 ปี อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เกิด ADR (50.6 ± 21.8) มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิด ADR (39.8 ± 18.5) อย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.028$) จำนวนวันที่นอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทั้งหมดเฉลี่ย 4.68 ± 5.46 วัน ในขณะที่ผู้ป่วยซึ่งเกิด ADR มีจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 10.94 ± 9.88 วัน แต่ที่ไม่เกิด ADR มีจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 4.20 ± 4.66 วัน ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.016$) ผู้ป่วยที่เกิด ADR ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปีโดยคิดเป็นร้อยละ 44 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิด ADR การมีหรือไม่มีโรคที่เป็นอยู่ก่อนแล้วของผู้ป่วยก่อนเข้าโรงพยาบาลในกลุ่มที่เกิด ADR และไม่เกิด ADR ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.109$) โรคซึ่งวินิจฉัยแรกรับของผู้ป่วยที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล แสดงในตาราง 16 พบว่าผู้ป่วยเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยสาเหตุของการติดเชื้อมากที่สุด รองลงมาคือ โรคที่เกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร

ตาราง 15 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

รายละเอียด	ผู้ป่วยทั้งหมด n = 222	ผู้ป่วยไม่เกิด ADR n = 206	ผู้ป่วยเกิด ADR n = 16	P - Value
อายุ				
- ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	40.6 \pm 18.9	39.8 \pm 18.5	50.6 \pm 21.8	P=0.028
- ช่วงอายุ	15 – 86	15 - 86	15 – 83	t=-2.21
- ฐานนิยม	15	15	29	df=220
- มัธยฐาน	37	36.5	49.5	
ช่วงอายุ				
15 – 30	78 (35.14)	73 (35.44)	5 (31.25)	
31 – 45	70 (31.53)	67 (32.52)	3 (18.75)	
46 – 60	31 (13.96)	30 (14.56)	1 (6.25)	
60 ขึ้นไป	43 (19.37)	36 (17.48)	7 (43.75)	
จำนวนวันที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล (length of stay)				
- ต่ำสุด – สูงสุด	1 – 46	1 - 46	1 – 39	P=0.016
- ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	4.68 \pm 5.46	4.20 \pm 4.66	10.94 \pm 9.88	t=-5.00
- มัธยฐาน	3	3	9.5	df=220
โรคที่เป็นอยู่แล้วก่อนเข้าโรงพยาบาล ของผู้ป่วย				$\chi^2=2.563$
มี	103	92 (44.7 %)	11 (66.75 %)	df = 1
ไม่มี	119	114 (55.3 %)	5 (31.25 %)	P=0.109
ประวัติการแพ้ยา				$\chi^2=0.000$
มี	7	6 (2.9 %)	1 (6.25 %)	df = 1
ไม่มี/ไม่ทราบ	215	200 (97.1 %)	15 (93.75 %)	P=1.000

ตาราง 16 โรคซึ่งวินิจฉัยย้อนแรกรับเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

โรค	จำนวนผู้ป่วย	รวม (ร้อยละ)
1. Cardiovascular system		30 (13.51)
Cardiovascular accident	12	
Congestive heart failure	10	
Ischemic heart disease	2	
Unstable angina	6	
2. Gastrointestinal System		40 (18.02)
Acute gastroenteritis	1	
Biliary tract infection	1	
Cholestatic jaundice	1	
Cirrhosis	4	
Diarrhoea	14	
Food poisoning	2	
Gastric Ulcer	2	
Hepatic encephalopathy	3	
Hepatitis	3	
Liver abscess	3	
Upper Gastrointestinal Bleeding	4	
Others	2	
3. Hematology		3 (1.35)
Hemophilia	1	
Pancytopenia	1	
Thalassemia	1	
4. Kidney and urinary tract		12 (5.41)
Hypokalaemia	3	
Nephrotic syndrome	2	
Renal failure	7	
5. Infectious disease		72 (32.73)
AIDS with Tuberculosis	8	
AIDS with others opportunistic infections	13	
Cellulitis	1	
Dengue haemorrhagic fever	34	

ตาราง 16 (ต่อ)

โรค	จำนวนผู้ป่วย	รวม (ร้อยละ)
Malaria	4	
Meloidosis	1	
Meningitis	2	
Pneumonia	5	
Tuberculosis	4	
6. Immune System and Skin		9 (4.05)
Anaphylactic shock	1	
Erythema multiforme	1	
Psoriasis	3	
Serum sickness	1	
Drug allergy	3	
7. Metabolic disorders		7 (3.15)
Diabetes mellitus with hypoglycemia	3	
Diabetes mellitus with hyperglycemia	4	
8. Neurological system		13 (5.91)
Cerebral atrophy	4	
Convulsion / Seizure	6	
Depression	1	
Headache	1	
Tetanus	1	
9. Respiratory system		18 (8.11)
Asthmatic attack	4	
Bronchitis	2	
Chronic obstructive pulmonary disease	11	
Lung abscess	1	
10. Others		18 (8.11)
Animal bite	3	
Fever	8	
Suicide	2	
Vertigo	5	

ตอน 1 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

การศึกษานี้พบ ADR 24 ปัญหาในผู้ป่วย 16 ราย (ร้อยละ 7.2 16/222) โดยเฉลี่ยเกิด ADR 1.08 เหตุการณ์ต่อผู้ป่วย 10 ราย (ตาราง 17) เมื่อพิจารณาสถานภาพของการเกิด ADR ความชุกของผู้ป่วยที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากเกิด ADR คิดเป็นร้อยละ 3.6 (8 รายใน 222 ราย)และเกิด ADR ระหว่างพักรักษาตัวในโรงพยาบาลอีก 8 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 3.6 จาก ADR 24 เหตุการณ์ 15 เหตุการณ์เป็นสาเหตุให้เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล (ร้อยละ 62.5) อีก 9 เหตุการณ์เกิดขึ้นระหว่างพักรักษาตัวในโรงพยาบาล(ร้อยละ 37.5) ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Lepori, Perren และ Marone (1999) ซึ่งพบว่าร้อยละ 65 ของ ADR ที่เกิดเป็นสาเหตุให้ต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล มีผู้ป่วยเกิด ADR มากกว่า 1 เหตุการณ์อยู่ 4 รายโดยเกิด ADR 2 เหตุการณ์ 3 เหตุการณ์ 4 เหตุการณ์และ 5 เหตุการณ์ กลุ่มละ 1 ราย รายละเอียดของการเกิด ADR แสดงดังตาราง 18

เมื่อศึกษางานวิจัยในอดีตพบว่า ในปี 2534 พบอุบัติการณ์ ADR ในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมที่โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ เท่ากับร้อยละ 7.77 (จุฬาพร พงศ์เวชรักษ์, 2534) การศึกษา ณ โรงพยาบาลรามธิบดี ในปี 2538 พบอัตราการเกิด ADR เป็นร้อยละ 21.94 (ปราโมทย์ ตระกูลเพ็ชรกิจ, 2538) เนื่องจากโรงพยาบาลรามธิบดีเป็นโรงเรียนแพทย์ ดูแลผู้ป่วยระดับตติยภูมิ มีนักศึกษาแพทย์ฝึกหัดอยู่เป็นจำนวนมากและผู้ป่วยที่มาได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลระดับนี้มีภาวะโรคที่ค่อนข้างรุนแรงและซับซ้อน ทำให้มีการใช้ยาหลายชนิดพร้อมๆ กัน ดังนั้นโอกาสในการเกิด ADR จึงมีมากขึ้น ส่วนการศึกษาที่โรงพยาบาลเสนา ในปี 2534 นั้น มีอุบัติการณ์เป็นร้อยละ 27.63 ซึ่งเป็นการติดตามในผู้ป่วยนอกเฉพาะโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยรวบรวมอุบัติการณ์ ADR จากปัญหาการไม่ใช้ยาตามสั่ง ปัญหาที่เกี่ยวกับยา และปัญหา ADR โดยตรง และไม่ได้ใช้ algorithm ในการประเมิน ซึ่งอาจทำให้พบอุบัติการณ์ที่สูงกว่าการศึกษานี้ได้ ในการศึกษาปี 2535 การติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยาปฏิชีวนะเฉพาะแผนกศัลยกรรมของโรงพยาบาลราชวิถี พบอุบัติการณ์ร้อยละ 12.67 ส่วนการศึกษาของ Col และคณะในปี 1990 (col, et al., 1990) พบอุบัติการณ์ร้อยละ 16.8 ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของ Colt และ Shapiro ในปี 1989 ซึ่งทำการศึกษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมเช่นกัน พบอุบัติการณ์ร้อยละ 9.4

(Colt & Shapiro, 1989) จะเห็นได้ว่าในแต่ละการศึกษา จะพบอุบัติการณ์ ADR ที่แตกต่างกันไป ทั้งนี้ขึ้นกับคำนิยามของแต่ละการศึกษา วิธีการตรวจจับการเกิด ADR วิธีการเก็บข้อมูลระยะเวลาในการศึกษา รวมทั้งวิธีการประเมินระดับความสัมพันธ์ของ ADR กับยาที่สงสัย(ADR causality assessment) การเปรียบเทียบตัวเลขกับงานวิจัยอื่นจึงทำได้ยาก

นอกจากนั้น ในการศึกษาที่มีวิธีการศึกษาซึ่งสามารถป้องกัน ADR ได้ นั่นคือ หากแพทย์สั่งจ่ายยาไม่เหมาะสม เช่น บริหารยา vancomycin เร็วเกินไป ขนาดยา ciprofloxacin ที่ให้ผู้ป่วยซึ่งมีภาวะไตบกพร่องมากเกินไป ADR บางอย่างป้องกันได้เช่น ควรให้ paracetamol และchlopheniramine ก่อนบริหาร amphotericin-B ทางเส้นเลือดทุกครั้ง เป็นต้น จะมีขั้นตอนแจ้งแพทย์เพื่อปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาหรือลดขนาดยา ทำให้ลดการเกิด ADR ได้ ดังนั้นจำนวนครั้งของ ADR ที่เกิดในโรงพยาบาลจากการศึกษานี้จึงน้อยกว่าที่คาดการณ์ ซึ่งถือเป็นข้อเสียอย่างหนึ่งของการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพราะมีวิธีการป้องกันก่อนแล้ว แต่เป็นผลดีกับผู้ป่วย

เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มอายุที่เกิด ADR(ตาราง 17) สัดส่วนผู้ป่วยที่เกิด ADR มีมากที่สุดในกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี (ร้อยละ 43.75 , 7/16) และจำนวน ADR ที่พบในกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปีมีมากกว่ากลุ่มอายุอื่นๆ (ร้อยละ 18.6 , 8/43) ซึ่งผลนี้สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา (Moore, et al., 1998; Seeger, et al., 1998; Gholami & Shalviri., 1999; Bemt, et al., 2000) ทั้งนี้เป็นไปได้ว่าในผู้ป่วยซึ่งมีอายุมาก มักมีโรคร่วมหลายโรค จึงทำให้มีโอกาสใช้ยาพร้อม ๆ กันหลายขนาน และในผู้ป่วยสูงอายุนั้นภูมิคุ้มกันมักจะอ่อนแอกว่ากลุ่มอายุอื่น ๆ รวมทั้งอวัยวะต่าง ๆ ที่ใช้ในการกำจัดยามีประสิทธิภาพน้อยลงด้วย ADR ที่พบในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็น ADR ที่เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยต้องเข้าพักรับการรักษาในโรงพยาบาล คือ ร้อยละ 62.5 ของ ADR ทั้งหมด (15/24) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาโดย Lepri และคณะ(1999) โดยพบว่าร้อยละ 65 ของ ADR ที่พบเป็น ADR ซึ่งทำให้ผู้ป่วยต้องเข้าพักรับการรักษาในโรงพยาบาล

ตาราง 17 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

1. จำนวนผู้ป่วยที่เกิด ADR จำแนกตามช่วงอายุ					
ช่วงอายุ (ปี)	15 – 30	31 - 45	46 - 60	> 60	รวม
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด	78	70	31	43	222
จำนวนผู้ป่วยที่เกิด ADR (ร้อยละ)	5 (31.25)	3 (18.75)	1 (6.25)	7 (43.75)	16 (100)
จำนวน ADR ที่พบ (ร้อยละ)	9 (37.5)	3 (12.5)	4 (16.67)	8 (33.3)	24 (100)
ร้อยละของ ADR ที่พบเปรียบเทียบในกลุ่ม	11.5	4.3	12.9	18.6	-
2. จำนวนผู้ป่วยที่เกิด ADR จำแนกตามสถานภาพตอนเกิด ADR					
สถานภาพตอนเกิด ADR	ADR ทำให้ต้องเข้ารักษาตัวใน รพ.		เกิด ADR ระหว่างอยู่ใน รพ.		รวม
จำนวนผู้ป่วยที่เกิด ADR (ร้อยละ)	8 (50)		8 (50)		16 (100)
จำนวน ADR ที่เกิด (ร้อยละ)	15 (62.5)		9 (37.5)		24 (100)
3. ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิด ADR คือ $100 \times 16 / 222 = 7.2$					
4. อัตราการเกิด ADR คือ $10 \times 24 / 222 = 1.08$ ADR ต่อผู้ป่วย 10 ราย					

รายละเอียดผู้ป่วยที่เกิด ADR ยาที่เป็นสาเหตุและประเภทของ ADR แสดงไว้ในตาราง 18 จากตาราง 19 พบว่ากลุ่มยาที่ก่อให้เกิด ADR มากที่สุดในการศึกษานี้คือ ยาด้านจุลชีพและยาด้านเชื้อ ซึ่งสูงถึงร้อยละ 66.7 และสอดคล้องกับหลาย ๆ การศึกษา (Karch & Lasagna, 1975; Pearson, *et al.*, 1994; Bates, *et al.*, 1995; Classen, *et al.*, 1997; Gray, *et al.*, 1998) อันดับถัดไปได้แก่ ยาด้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด (ร้อยละ 8.3) และยาขยายหลอดลม (ร้อยละ 8.3) อย่างไรก็ตามกลุ่มยาซึ่งก่อให้เกิด ADR ในลำดับ 2 นี้อาจแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา ขึ้นกับกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษว่าเป็นกลุ่มใด แต่ไม่ใช่ว่ายาด้านจุลชีพและยาด้านเชื้อจะเป็นยาซึ่งอันตรายที่สุด ทั้งนี้เนื่องจากยากกลุ่มนี้เป็นกลุ่มซึ่งมีจำนวนรายการยามากสอดคล้องกับโรคที่ผู้ป่วยเป็นคือ โรคติดเชื้อ ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะใช้ยาเหล่านี้หลาย ๆ ชนิดพร้อม ๆ กัน ซึ่งการใช้ยาหลาย ๆ ชนิดพร้อม ๆ กัน ย่อมก่อให้เกิด ADR ได้ง่ายขึ้น (Harb, *et al.*, 1993 ; Cooper, 1999) ปัญหาหนึ่งที่พบบ่อยจากการใช้ยาพร้อม ๆ กัน หลายชนิด คือ การเกิด ADR จากปฏิกิริยาระหว่างยา เช่น Isoniazid กับ Rifampicin โดยปกติ ยา isoniazid จะทำให้ระดับเอนไซม์ transaminase ของผู้ป่วยที่ใช้ยาสูงขึ้นกว่าปกติ ประมาณร้อยละ 10-20 โดยไม่มีอาการทางคลินิกร่วมด้วย และเกิดในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษา แล้วระดับเอนไซม์จะค่อย ๆ ลดลงจนถึงระดับปกติ แม้ผู้ป่วยไม่ได้หยุดใช้ยากก็ตาม อุบัติการณ์ของอาการดีซ่านจากยา isoniazid ต่ำมาก ประมาณร้อยละ 0.5-3 เท่านั้น และมักเกิดอาการดีซ่านในช่วง 3 เดือนแรกของการรักษา แต่ถ้าผู้ป่วยเริ่มมีอาการตับอักเสบแล้วไม่หยุดยา อาจทำให้โรคลุกลามเป็นโรคตับวายเฉียบพลันและทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต จากการศึกษาในอดีตพบว่า ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่ได้รับการรักษาจะมีอัตราการตายสูงกว่าผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดตับอักเสบจากยา isoniazid ถึง 11 เท่า การใช้ยา isoniazid ร่วมกับยาด้านวัณโรคอื่น ๆ โดยเฉพาะ rifampicin จะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดโรคตับหรือตับอักเสบสูงขึ้นมากคือ มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 2.7-10 และอาการแสดงของโรคตับก็เกิดขึ้นเร็วด้วย ผู้ป่วยอาจจะแสดงอาการผิดปกติภายใน 10 วันแรกของการใช้ยา ร่วมกับ โดยกลไกของยาคุณนี้ เป็นที่ทราบกันดีว่า rifampicin เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในการกำจัดยา isoniazid จึงทำให้ isoniazid ถูกแปรสภาพไปเป็น acetylhydrazine กับ isonicotinic acid ได้เร็วขึ้น ซึ่งตัว acetylhydrazine เองมีคุณสมบัติเป็น hepatotoxin mutagen และ carcinogen ในสัตว์ ดังนั้นเมื่อมีสารนี้มากขึ้นจึงส่งผลให้เกิดพิษต่อตับโดยตรง และหากเกิดในผู้ป่วยที่เป็น slow acetylators ด้วยแล้ว ความเป็นพิษยิ่งมากขึ้น (Tatro, 2000) อาการแสดงได้แก่ คัด เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลียในบางรายอาจพบตาเหลือง ตัวเหลืองหรือที่เรียกว่า ดีซ่าน ซึ่งในกรณีเช่นนี้ เราสามารถเฝ้าระวังได้โดยตรวจการทำงานของตับก่อน

การรักษาทุกราย และตรวจซ้ำทุก ๆ 2 สัปดาห์ในช่วงเริ่มกินยา 8 สัปดาห์แรก ต่อไปจึงตรวจซ้ำทุก 4 สัปดาห์ตลอดการรักษา พร้อม ๆ กับให้ความรู้ผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการข้างเคียงซึ่งอาจพบได้หลังบริโภคยานี้ ทั้งนี้เพื่อเป็นการลดความรุนแรงของ ADR(นาร์ตัน เกษตรทัต, 2545)

ส่วนปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยาอีกคู่ซึ่งพบในการศึกษานี้และน่าสนใจ ได้แก่ ปฏิกิริยาระหว่าง Ganciclovir กับ Zidovudine ซึ่งตาม Tatro (2000) ได้ระบุไว้ว่ามีระดับนัยสำคัญเป็นระดับ "1" (เป็นปฏิกิริยาระหว่างยาซึ่งมีความรุนแรงมากและเป็นที่ยอมรับกันทั่วไป) ความรุนแรงเป็น "major" และ onset เป็น "delayed" โดยพบว่าตัวยานี้ Zidovudine เองก่อให้เกิด ADR หลาย ๆ อย่าง (Gilbert, *et al.*, 2001) เช่น โลหิตจาง ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดมีแกรนูโลตา (granulocytopenia) ส่วน ADR ที่พบจากการใช้ Ganciclovir คือ ภาวะนิวโทรฟิล (neutrophenia) ลดลงเหลือน้อยกว่า $500/\text{mm}^3$ (ร้อยละ 15) ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 21) โลหิตจาง (ร้อยละ 6) ไข้ (ร้อยละ 48) และผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร (ร้อยละ 50) อาทิ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง ผลต่อระบบเลือดอาจก่อให้เกิด ภาวะเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง และเกร็ดเลือดต่ำพร้อม ๆ กัน (Pancytopenia) ได้ ซึ่งภาวะนี้ถือเป็นอาการที่รุนแรงมากที่สุด

วิธีการที่หลีกเลี่ยงได้ คือหลีกเลี่ยงการใช้ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกัน หรืออาจใช้ Foscavir แทน Ganciclovir การให้ Zidovudine ร่วมกับ Ganciclovir ก่อให้เกิดพิษต่อระบบเลือดถึงร้อยละ 82 โดยผลการกดไขกระดูกจะเพิ่มขึ้น และมักเกิดอาการนี้ขึ้นหลังจากใช้ยาพร้อมกัน 3 - 5 สัปดาห์ ซึ่งสอดคล้องกับที่พบในการศึกษานี้

ตาราง 18 แสดงรายละเอียดผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ที่	อายุ(ปี)	โรคซึ่งวินิจฉัยตั้งตอนเข้ารับรักษาตัวใน รพ.	ยา	อาการไม่พึงประสงค์ ฯ
1	72	Drug induced pancytopenia	Methotrexate	- Pancytopenia *
2	83	Drug allergy	Ticlopidine	- Cholestatic jaundice *
3	30	AIDS + CMV retinitis + Fatigue	Pyrimethamine +	- Pancytopenia *
			Ganciclovir +	- Nausea , Vomiting *
			Zidovudine	- Anorexia *
			Zidovudine	- Photohypersensitivity *
4	75	DM + CVA	Fraxiparine	- Hematuria **
5	56	DM + TB + Pneumonia	Isoniazid + Rifampicin	- Anorexia *
			Augmentin	- Abnormal liver function test*
			Gatifloxacin	- Rash **
				- Bitter taste **
6	62	Drug allergy	Amoxicillin	- Rash *
7	29	Anaphylaxis	Amoxicillin	- Anaphylactic shock *
8	64	AF + Hypertension + Eczema + Abdominal pain	Allopurinol	- Eczema *
9	67	DM + IHD + CHF	Furosemide	Hypokalaemia **
10	38	AIDS + Cryptococcal meningitis	Amphotericin – B	Hypokalaemia **
11	29	Dizziness	Rifampicin	Flushing , Drowsiness *
12	35	AIDS + Cryptococcal meningitis + Lung infection	Amphotercin – B	Hypokalaemia **
13	43	AIDS + Cryptococcal meningitis + CNS toxoplasmosis + lymphoma	Amphotercin – B	Hypokalaemia **
14	30	Adverse drug reaction	Phenytoin	Erythema multiforme (minor) *
15	81	COPD with exacerbation	Salbutamol inhaler	- Chest pain with dyspnoea**
				- Nausea **
16	15	Drug allergy	Co-trimoxazole	- Serum sickness *

* ADR ทำให้ต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล

** ADR เกิดระหว่างอยู่ในโรงพยาบาล

ตาราง 19 ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จำแนกตามกลุ่มยา

กลุ่มยา	ยา	อาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยา	จำนวน ADR	รวม (%)
1. ยาด้านจุลชีพ และ ยาด้านเชื้อ	Amoxycillin	Rash	1	16 (66.7%)
	Amoxycillin	Anaphyactic shock	1	
	Amphotericin - B	Hypokalaemia	3	
	Augmentin	Rash	1	
	Co - trimoxazole	Serum sickness	1	
	Ganciclovir + AZT	Nausea - Vomiting	1	
	Ganciclovir + AZT	Anorexia	1	
	Gatifloxacin	Bitter taste	1	
	INH	Anorexia	1	
	INH + Rifampicin	Liver function test abnormal	1	
	Rifampicin	Flushing	1	
	Rifampicin	Drowsiness	1	
	Zidovudine	Photohypersensitivity	1	
	Zidovudine + Ganciclovir	Pancytopenia	1	
2. ยาลดความดันโลหิตสูง	Furosemide	Hypokalaemia	1	1 (4.1%)
3. ยาด้านมะเร็งและเคมีบำบัด	Methotrexate	Pancytopenia	1	1 (4.17%)
4. ยาด้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด	Fraxiparine	Hematuria	1	2 (8.3%)
	Ticlopidine	Cholestatic jaundice	1	
5. ยาด้านการชัก	Phenytoin	Erythema multiforme (minor)	1	1 (4.17%)
6. ยาขยายหลอดลม	Salbutamol inhaler	Chest pain with dyspnoea	1	2 (8.3%)
		Nausea	1	
7. ยารักษาเก๊าท์	Allopurinol	Eczema	1	1 (4.17%)

อวัยวะเป้าหมายที่เกิด ADR มากที่สุดในการศึกษานี้ (ตาราง 20) คือ ระบบผิวหนัง (ร้อยละ 20.85) โดยการเกิดส่วนใหญ่เป็นชนิด B ซึ่งมักมีกลไกการเกิดเป็น Hypersensitivity reaction และ Idiosyncrasy อันดับรองลงมาคือระบบประสาทส่วนกลาง (ร้อยละ 16.6) และความผิดปกติของระบบอิเล็กทรอนิกส์ (ร้อยละ 16.6) จะเห็นว่าผลการศึกษานี้แตกต่างจากการศึกษาอื่น (Bates, *et al.*, 1997; Classen, *et al.*, 1997) ซึ่งพบว่าระบบอวัยวะที่พบ ADR มากที่สุดเป็นระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ระบายเคืองในระบบทางเดินอาหาร ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษานี้เป็นผู้ป่วยอายุรกรรม ซึ่งเมื่อเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล แพทย์มักจะให้ยากกลุ่ม Antihistamine-2 receptor antagonists เพื่อลดการหลังกรดอันอาจเกิดจากความวิตกกังวล ความเครียดรวมทั้งภาวะความเจ็บป่วยของร่างกายผู้ป่วย หรือแม้แต่ผู้ป่วยนอกซึ่งได้รับยาที่อาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร แพทย์จะสั่งจ่ายยากกลุ่มนี้ร่วมด้วยเสมอ จึงสามารถป้องกันการเกิด ADR เช่น ภาวะระคายเคือง ปวดแสบท้องได้ ส่วนอีกระบบหนึ่งซึ่งพบว่าเกิดปัญหา ADR บ่อยได้แก่ ปัญหาภาวะไม่สมดุลของอิเล็กโทรไลต์โดยเฉพาะโพแทสเซียม ซึ่งยาที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยในการศึกษาคั้งนี้คือ amphotericin-B สามารถอธิบายได้ด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยากล่าวคือ furosemide จะไปทำให้เกิดการขับของโพแทสเซียมออกทางท่อไตมากขึ้น วิธีการป้องกันภาวะโพแทสเซียมต่ำ คือ ให้โพแทสเซียมทดแทน หรือให้กินผลไม้ประเภทกล้วย ส้ม แดงโม แต่อาจมีบางภาวะซึ่งการทดแทนนี้ไม่เพียงพอได้ ซึ่งพบในการศึกษานี้ 1 ราย อาการโพแทสเซียมในเลือดต่ำ เช่น อ่อนเพลีย เหนื่อยอ่อน ขมคอ หิวน้ำ ตะคริว เบื่ออาหาร มึนงง คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ เป็นต้น

ส่วนการเกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำจาก amphotericin-B นั้นมาจากภาวะเป็นพิษต่อไตของยาซึ่งขึ้นกับปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่ามีรายงานตั้งแต่ขนาดยา 300 - 400 มิลลิกรัมขึ้นไป โดยมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นไปถึงร้อยละ 80 เมื่อปริมาณยาสะสม (cumulative dose) เพิ่มสูงขึ้นไปเป็น 4 กรัม (นาร์ต เกษตรทต, 2545) ในการบริหารยาแต่ละครั้งสามารถลดอาการข้างเคียงได้โดยการผสมยาใน 5 % dextrose in water 500 ซีซี และให้โดยหยดเข้าหลอดเลือดภายในเวลา 4 - 5 ชั่วโมง และติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดตั้งแต่ก่อนให้ยา และเป็นระยะ ๆ ระหว่างให้ยาอย่างใกล้ชิด เพื่อจะได้แก้ไขได้ทันที่และในการศึกษานี้แพทย์ได้ให้ Pre-medication แก่ผู้ป่วยทุกรายก่อนบริหารยา amphotericin-B ที่ให้ ได้แก่ paracetamol chlorpheniramine ชนิดฉีด และชนิดรับประทาน ในบางรายแพทย์สั่งใช้ pethidine ชนิดฉีดให้แก่ผู้ป่วยด้วย เพื่อลด ADR คือ ไข้ หนาวสั่น จึงทำให้ไม่พบ ADR เหล่านี้ในการศึกษาคั้งนี้

ADR ที่พบในการศึกษา¹ซึ่งถือว่าน่าสนใจและเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยต้องเข้าพักรักษาในโรงพยาบาลอีกอาการหนึ่ง คือ การเกิด Cholestatic jaundiceจากการใช้ยา ticlopidineยานี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดผ่านทาง ADP pathway โดยไม่มีผลต่อarachidonic acid pathway ยาต้องถูกแปรสภาพที่ตับเป็นสารที่ออกฤทธิ์ ซึ่งยังไม่ทราบรายละเอียดที่แน่นอนจึงจะออกฤทธิ์ต้านเกร็ดเลือดได้ ตัวยานี้ถูกดูดซึมในทางเดินอาหารได้ดีมากแต่ผลของการยับยั้งเกร็ดเลือดจะเกิดขึ้นที่หลังจากให้ยาไปแล้ว (250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) 8 - 11 วัน ปกติแพทย์จะเลือกให้ยานี้ เมื่อผู้ป่วยไม่สามารถรับประทาน aspirin ได้ หรือยังมี acute event ขณะได้แอสไพริน แต่การให้ยานี้มี ADR ที่พบบ่อย คือ ท้องเสียร้อยละ 20 ผื่นตามตัวร้อยละ 10 ADR ที่ร้ายแรง คือ ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) พบได้ร้อยละ 24 และเป็นขั้นรุนแรงพบได้ร้อยละ 0.9 ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) นี้จะเกิดภายใน 2 เดือนแรกหลังจากเริ่มใช้ยาและจะหายได้หลังหยุดยา มีรายงานการเกิดThrombotic thrombocytopenic purpura แต่พบได้ไม่บ่อย ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับ ticlopidineควรได้รับการตรวจดูจำนวนเม็ดเลือด และเกร็ดเลือดทุก 2 สัปดาห์เป็นเวลา 2 เดือน (วคิน, 2544) นอกจากนี้ ยานี้ยังมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยซึ่งมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ สมรรถภาพของตับเสื่อม หรือ hematopoietic disorders และจากฐานข้อมูลปี ค.ศ.1989-1996 ขององค์การอนามัยโลก (ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา, 2541) มีรายงานเกี่ยวกับ ADR ของยานี้ทั้งสิ้น 3,759 ฉบับ ที่สำคัญได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia)(550 ราย) ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดที่มีแกรนูโลต่ำ (granulocytopenia)(476 ราย) ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)(260 ราย) ผื่น (rash)(452 ราย) การทำงานของตับผิดปกติ (abnormal hepatic function)(538 ราย) เซลตับถูกทำลาย (hepatocellular damage)(318 ราย) ดีซ่าน (jaundice)(241 ราย) ท้องเสีย (diarrhea)(366 ราย) จ้ำเลือด (purpura)(225 ราย) โลหิตจาง (anemia)(120 ราย) และเสียชีวิต (124 ราย) จะเห็นว่า ADR ที่เกิดขึ้นบางอย่างค่อนข้างรุนแรงมาก และที่พบในการศึกษา¹ อาการเกิดขึ้นหลังจากให้ยาไปประมาณ 1.5 เดือนโดยพบอาการคันตามตัวร่วมกับผื่นแดงหลังให้ยาประมาณ 2 สัปดาห์ ซึ่งแพทย์ได้ลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่ง หลังจากนั้น 2 สัปดาห์ผู้ป่วยเริ่มเกิดภาวะดีซ่าน และเนื่องจากตัวผู้ป่วยมีอายุมาก (83 ปี) และเคยมีปัญหา gastritis จาก aspirin แพทย์จึงเปลี่ยนมาใช้ ticlopidine แทน ก่อนใช้ยาการทำงานของตับและท่อน้ำดีอยู่ในภาวะปกติ และยาทุกชนิดที่ใช้ร่วมด้วยนั้นเป็นยาซึ่งผู้ป่วยใช้ติดต่อกันมานานแล้ว หลังจากแพทย์ได้หยุดยา ticlopidine และให้การรักษาตามอาการ ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นเรื่อยๆ ในเวลาต่อมา

ตาราง 20 ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จำแนกตามระบบอวัยวะที่เกิดอาการ

ระบบอวัยวะของร่างกาย	จำนวน (ร้อยละ)	รวม (%)
1. Body as a whole – general disorders		2 (8.3)
- Anaphylactic shock	1 (4.17)	
- Serum sickness	1 (4.17)	
2. Gastro – intestinal System disorders		3 (12.47)
- Nause / Vomiting	2 (8.3)	
- Hematuria	1 (4.17)	
3. Hematological disorders		2 (8.3)
- Pancytopenia	2 (8.3)	
4. Liver & Biliary system disorders		2 (8.3)
- Cholestatic jaundice	1 (4.17)	
- Abnormal liver function test (SGOT ↑ , SGPT ↑ , AP ↑)	1 (4.17)	
5. Central nervous system disorders		4 (16.6)
- Anorexia	2 (8.3)	
- Drowsiness	1 (4.17)	
- Bitter taste	1 (4.17)	
6. Respiratory system disorders		1 (4.17)
- Chest pain with dyspnoea	1 (4.17)	
7. Skin disorders		5 (20.85)
- Eczema	1 (4.17)	
- Erythema multiforme (minor)	1 (4.17)	
- Photohypersensitivity	1 (4.17)	
- Rash	2 (8.3)	
8. Electrolyte disorders		4 (16.6)
- Electrolyte imbalance	4 (16.6)	
9. Vascular Extracardiac Flushing		1 (4.17)
- Flushing	1 (4.17)	
รวม	24 (100)	24 (100)

จากตารางที่ 21 เมื่อแยกประเภท ADR ที่เกิดขึ้น พบว่า ADR ส่วนใหญ่เป็นชนิด A (58.3 %) ซึ่งพบว่าสอดคล้องกับทฤษฎีซึ่งมีการคาดคะเนว่า ADR ชนิด A พบมากกว่า ADR ชนิด B เนื่องจากสามารถอธิบายได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของตัวยานั้นเอง และโดยธรรมชาติแล้ว ADR ชนิด A มีอุบัติการณ์สูงกว่าชนิด B (Rawlins & Thompson, 1998) นอกจากนี้ ผลการศึกษาครั้งนี้ยังได้สอดคล้องกับหลาย ๆ การศึกษาที่ผ่านมา (ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ, 2538; Wu, *et al.*, 1996; Lapeyre, *et al.*, 1997, Moor, *et al.*, 1998; Lepori, *et al.*, 1999)

เมื่อพิจารณาตามความป้องกัน ADR นั้นได้ (ตาราง 22) พบว่า ADR ชนิด B ทั้งหมดเป็น ADR ที่ไม่สามารถป้องกันได้ ส่วน ADR ชนิด A พบว่าเกือบครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 42.9) เป็น ADR ที่สามารถป้องกันได้ เมื่อมองในภาพรวมเป็น ADR ที่สามารถป้องกันได้ร้อยละ 25 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตที่ผ่านมาซึ่งใช้เกณฑ์ของ Schumock & Thornton (1992) เช่นเดียวกัน พบ ADR ที่สามารถป้องกันได้อยู่ระหว่าง ร้อยละ 15 - 30 (Stephen, 1992; Pearson, *et al.*, 1994; Bates, *et al.*, 1995) ADR ที่สามารถป้องกันได้ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 50) เกิดในผู้ป่วยช่วงอายุ 15 - 30 ปี และก่อให้เกิดจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 24 วันซึ่งแตกต่างกันอย่างชัดเจนกับจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาลเฉลี่ยในกลุ่ม ADR ที่ป้องกันไม่ได้คือ 12 วัน ($P=0.179$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Gholami และ Shalviri (1999) ระดับความรุนแรงของ ADR ที่สามารถป้องกันได้ส่วนใหญ่เป็น Serious (ร้อยละ 66.7) แต่ ADR ที่ป้องกันไม่ได้มีความรุนแรงเพียงร้อยละ 38.9 โดยบางรายมีผลทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต และในหลาย ๆ ราย เป็นสาเหตุให้ต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล เมื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยากับ ADR ที่เกิดมีความสัมพันธ์ส่วนใหญ่เป็น Probable ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ล้วนสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ (Gholami & Shalviri, 1999; Seeger, *et al.*, 1998; Pearson, *et al.*, 1994)

จากตาราง 23 ในส่วนของ ADR ที่ประเมินว่าป้องกันได้ ก็ด้วยเหตุผลว่า ADR นั้นเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างยากับยาซึ่งมีรายงานหรือหลักฐานแน่ชัดแล้วว่า ยาคุณั้นๆ เกิดปฏิกิริยาต่อกันได้ โดยมีระดับนัยสำคัญเป็นระดับ "1" ความรุนแรงเป็น "major" และ onset เป็น "delayed" (Tatro, 2000) คิดเป็นร้อยละ 66.7 ของ ADR ที่ป้องกันได้ หรือร้อยละ 16.6 ของ ADR ทั้งหมด ADR ส่วนที่เหลือเกิดขึ้นเนื่องจากการไม่มีการติดตามระดับยาในเลือด หรือการทดสอบทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น (ร้อยละ 33.3 ของ ADR ที่ป้องกันได้ หรือร้อยละ 8.3 ของ ADR ทั้งหมด) ซึ่งแตกต่างไปจากการศึกษาของ Classen และคณะ(1997) ที่พบว่า ADR ที่ประเมินว่าป้องกันได้ส่วนใหญ่(ร้อยละ 42) เกิดจากขนาด ทางที่ให้ยา(รวมถึงวิธีการใช้ยา) หรือความถี่ของการบริหารยาที่สงสัยว่าทำให้เกิด ADR ไม่เหมาะสมกับอายุ น้ำหนัก หรือสภาวะของผู้ป่วย ทั้งนี้ น่าจะมาจาก

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาที่แตกต่างกันคือ ผู้ป่วยจากทุก ๆ หอผู้ป่วยซึ่งเกิด ADR ขึ้นในขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเท่านั้น

จากการจำแนก ADR ที่เกิดขึ้นตามความรุนแรง (ตาราง 22) โดยยึดเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ รุนแรงและไม่รุนแรง ซึ่งต่างจากการศึกษาส่วนใหญ่ในอดีต ซึ่งแบ่งความรุนแรงเป็น 3 ระดับ คือ รุนแรงมาก รุนแรงปานกลาง และรุนแรงน้อย การยึดตามเกณฑ์แบบใหม่นี้ ทำให้เราสามารถวิเคราะห์หาลึกลงไปได้ว่า ความรุนแรงมากน้อยเพียงไร โดยแบ่งความรุนแรงเป็นย่อยอีก 6 ระดับ คือ เสียชีวิต อันตรายถึงชีวิต เป็นสาเหตุให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในระยะแรกหรือเพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น ทำให้เกิดความพิการ ทำให้เกิดความผิดปกติแต่กำเนิด และต้องการวิธีการในการป้องกันความเสียหายหรือการถูกทำลายอย่างถาวร และในการศึกษานี้ ร้อยละ 54.2 ของ ADR ที่พบอยู่ในเกณฑ์ไม่รุนแรง ADR ในเกณฑ์รุนแรงพบ ร้อยละ 45.8

ในส่วนของ ADR ที่รุนแรงนั้น เกือบทั้งหมดมีความรุนแรงโดย ADR เป็นสาเหตุให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในระยะแรกหรือเพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Gholami และ Shalviri (1999) ในการศึกษาครั้งนี้ มีผู้ป่วยซึ่งเกิด ADR ขึ้นรุนแรงจนเสียชีวิต 1 ราย โดยผู้ป่วยรายนี้ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลจังหวัดแห่งหนึ่งหลังจากได้ให้การรักษาไประยะหนึ่งแล้ว แต่อาการไม่ดีขึ้น เมื่อพิจารณาจากการประเมินอาการแรกพบ พบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือดต่ำพร้อม ๆ กัน (Pancytopenia) ซึ่งน่าจะเกิดจากการใช้ยา methotrexate โดยมีอาการรุนแรงมากแล้วประกอบกับผู้ป่วยมีอายุค่อนข้างมาก คือ 72 ปี หลังจากรักษาอยู่ที่โรงพยาบาลเพียง 2 วัน ก็ได้เสียชีวิตลง

การประเมินระดับความสัมพันธ์ระหว่าง ADR กับยาที่สงสัย ส่วนใหญ่ได้ความสัมพันธ์เป็นระดับ Probable (ร้อยละ 79.2) ทั้ง ชนิด A และ ชนิด B และเมื่อประเมินซ้ำอีกครั้งโดยผู้ประเมินคนเดิมและห่างจากครั้งแรก 3 เดือน ได้ผลการประเมินที่ไม่แตกต่างกันเลย

ตาราง 21 ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จำแนกตามประเภท (Type) การป้องกันได้หรือไม่ (Preventability) ความรุนแรง (Severity) และการประเมินระดับความสัมพันธ์ (Causality assessment)

รายละเอียด	ADR รวม (%)	Type A (%)	Type B (%)
1. จำนวนอาการไม่พึงประสงค์	24 (10.8)	14 (58.3)	10 (41.7)
2. การป้องกัน (Preventability)			
- preventable	6 (25)	6 (42.9)	-
- non – preventable	18 (75)	8 (57.1)	10 (100)
3. ความรุนแรง (Severity)			
- Serious	11 (45.8)	5 (35.7)	6 (60)
● Dead	1 (4.17)	1 (7.1)	-
● Life – threatening	1 (4.17)	-	1 (10)
● Hospitalization - initial / prolonged	9 (37.5)	4 (28.6)	5 (50)
● Disability	-	-	-
● Congenital anomaly	-	-	-
● Required intervention to prevent permanent impairment or damage	-	-	-
- Non – serious	13 (54.2)	9 (64.3)	4 (40)
4. การประเมินระดับความสัมพันธ์ (Causality assessment)			
- Certain	2 (8.3)	1 (7.1)	1 (10)
- Probable	19 (79.2)	12 (85.7)	7 (70)
- Possible	3 (12.5)	1 (7.1)	2 (20)
- Unlikely	-	-	-
5. สถานภาพขณะเกิด ADR			
- ADR เป็นสาเหตุให้เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล	15 (62.5)	8 (57.1)	7 (70)
- ADR เกิดระหว่างอยู่ในโรงพยาบาล	9 (37.5)	6 (42.9)	3 (30)

ตาราง 22 ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ป้องกันได้และไม่สามารถป้องกันได้
จำแนกตามกลุ่มอายุ ความรุนแรง และการประเมินระดับความสัมพันธ์

รายละเอียด	Preventable ADR (%)	Nonpreventable ADR (%)	P – value
ช่วงอายุ			
15 – 30	3 (50)	6 (33.3)	
31 – 45	-	3(16.7)	
46 – 60	1 (16.7)	3 (16.7)	
60 ขึ้นไป	2 (33.3)	6 (33.3)	
ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD)	50.2 \pm 23.7	48.7 \pm 20.3	0.882
จำนวนวันนอนในโรงพยาบาล (length of stay)			
ต่ำสุด - สูงสุด (min – max)	1 – 39	1 - 26	
ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD)	23.8 \pm 17.2	12.6 \pm 9.7	0.179
ความรุนแรง			
- Serious	4 (66.7)	7 (38.9)	
• Dead	1 (16.7)	-	
• Life – threatening	-	1 (5.5)	
• Hospitalization - initial / prolonged	3 (50)	6 (33.3)	
• Disability	-	-	
• Congenital anomaly	-	-	
• Required intervention to prevent permanent impairment or damage	2 (33.3)	11 (61.1)	
- Non – Serious			
ระดับความสัมพันธ์ (Causality assesment)			
- Certain	-	2 (11.1)	
- Probable	5 (83.3)	14 (77.8)	
- Possible	1 (16.7)	2 (11.1)	
- Unlikely	-	-	

ตาราง 23 ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ป้องกันได้ จำแนกตามนิยามของ

Schumock & Thornton (1992)

รายละเอียดการป้องกันได้ของ ADR	Type A (%)	Type B (%)	รายละเอียด ของ ADR	เปรียบเทียบ ADRทั้งหมด (n=24)
ข้อ 1. ยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ไม่เหมาะสมต่อสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย	0	0		0
ข้อ 2. ขนาด ทางที่ใช้ยา (รวมถึงวิธีการใช้ยา) หรือ ความถี่ของการบริหารยาที่สงสัยว่า ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่เหมาะสมกับ อายุ น้ำหนัก หรือสภาวะของผู้ป่วย	0	0		0
ข้อ 3. ไม่มีการติดตามระดับยาในเลือด หรือการทดสอบทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น	2 (33.3)	0	- MTX induced pancytopenia - Ticlopidine induced cholestatic jaundice	2 (8.3)
ข้อ 4. มีประวัติการแพ้ยา หรือปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานี้มาก่อน	0	0		0
ข้อ 5. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างยา - ยา	4 (66.7)	0	- Ganciclovir + Zidovudine Pyrimethamine induced nausea, vomiting, anorexia, pancytopenia - INH + Rifampicin induced abnormal liver function test	4 (16.6)
ข้อ 6. มีการบันทึกความเข้มข้นของยาในเลือดในระดับที่เป็นพิษ (หรือมีการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ)	0	0		0
ข้อ 7. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเกิดจากความไม่ร่วมมือในการใช้ยา	0	0		0
รวม	6 (100)	0		

ตอน 2 ค่าใช้จ่ายที่เกิดจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ค่าใช้จ่ายทางตรงที่ศึกษานี้ประกอบด้วยค่ายา ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าวัสดุ การแพทย์ ค่าตรวจพิเศษ ค่าเอกซเรย์ ค่าบริการทางการแพทย์ ค่าอาหาร และค่าห้อง ค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกิดจาก ADR ในการศึกษาครั้งนี้ในผู้ป่วย 16 รายคิดเป็นมูลค่ารวม 50,096 บาท โดยค่าห้อง ค่ายา และค่าบริการทางการแพทย์เป็นค่าใช้จ่ายมีมูลค่าสูงเป็น 3 อันดับแรกคิดเป็นร้อยละ 70 ของค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นทั้งหมด (ตาราง 24) ระบบอวัยวะของร่างกายที่เกิด ADR และก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายสูงถึงร้อยละ 50 ของค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นคือ ระบบเลือด (ตาราง 25) โดยเกิดภาวะเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือดต่ำพร้อม ๆ กัน (Pancytopenia) ซึ่งต้องใช้เวลาในการรักษานานโดยใช้ยาฉีด folinic acid (Leucovorin sodium) ซึ่งมีราคาแพง นอกจากนี้ยังต้องใช้การตรวจสอบวินิจฉัยซึ่งมีวิธีการที่ซับซ้อน และราคาค่อนข้างแพง จึงทำให้มูลค่าการรักษายาบาลโดยรวมของผู้ป่วยรายนี้สูงมาก (ตาราง 24)

ตาราง 24 ค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกิดจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

		ค่าใช้จ่ายทางตรงทางการแพทย์ (บาท)								
ที่	อาการไม่ประสงค์ : ยาที่เป็นสาเหตุ	ค่ายา	ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าวัสดุทางการแพทย์	ค่าตรวจพิเศษ	ค่าใช้สอย	ค่าบริการทางการแพทย์	ค่าอาหาร	ค่าห้อง	รวม
1	Pancytopenia : Methotrexate	1,219	690	531	-	-	562	50	50	3,102
2	Cholestatic jaundice : Ticlopidine	1,078	1,040	-	-	400	1,606	1,500	4,500	10,124
3	Pancytopenia : Pyrimethamine + Ganciclovir + Zidovudine	3,006	1,200	-	150	3,100	3,400	1,350	7,650	19,856 *
4	Photohypersensitivity : Zidovudine	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	Nausea – Vomiting : Ganciclovir + Zidovudine	45	-	-	-	-	-	-	-	45
6	Anorexia : Ganciclovir + Zidovudine	72	-	-	-	-	-	-	-	72
7	Hematuria : Fraxiparine	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	Anorexia : INH	43	-	-	-	-	-	-	-	43
9	LFT Abnormal : INH + Rifampicin	-	210	-	-	-	-	-	-	210
10	Rash : Augmentin	10	-	-	-	-	-	-	-	10
11	Bitter taste : Gatifloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	- *
12	Rash : Amoxycillin	303	470	-	150	100	320	150	150	1,643
13	Anaphylactic shock : Amoxycillin	60	-	-	-	100	170	50	50	430

ตาราง 24 (ต่อ)

ที่	อาการไม่ประสงค์ : ยาที่สงสัย	ค่าใช้จ่ายทางตรงทางการแพทย์ (บาท)								
		เวลา	แบบผู้ป่วย นอกโรงพยาบาล	โรงพยาบาล ผู้ป่วย	คลินิก ผู้ป่วย	ศูนย์ ผู้ป่วย	โรงพยาบาล ผู้ป่วย	ค่า บริการ	ค่า ส่ง	รวม
14	Eczema : Allopurinol	106	-	-	-	-	-	-	-	106
15	Hypokalaemia : Furosemide	117	-	-	-	-	-	-	-	117
16	Hypokalaemia : Amphotericin – B	98	240	-	-	-	-	-	-	338
17	Flushing : Rifampicin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	Drowsiness : Rifampicin	455	620	-	-	100	1,100	350	350	2,975 *
19	Hypokalaemia : Amphotericin – B	350	360	-	-	-	-	-	-	710
20	Hypokalaemia : Amphotericin – B	216	360	-	-	-	-	-	-	576
21	Erythema multiforme (minor) : Phenytoin	274	-	100	-	180	500	450	450	1,954
22	Chest pain with dyspnoea : Salbutamol inhaler	19	-	-	-	-	900	-	-	919
23	Nausea : Salbutamol inhaler	52	-	-	-	-	-	-	-	52
24	Serum sickness : Co-trimoxazole	4,148	1,120	10	-	100	636	400	400	6,814
	รวม	11,671	6,310	641	300	4,080	9,194	4,300	13,600	50,096

* เป็น ADR ซึ่งผลการประเมินระดับความสัมพันธ์เป็น possible

ตาราง 25 ค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกิดจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จำแนกตามระบบอวัยวะ

ระบบอวัยวะของร่างกาย	จำนวน ADR	ค่ายา	ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าวัสดุทางการแพทย์	ค่าตรวจพิเศษ	ค่า X-ray	ค่าบริการทางการแพทย์	อาหาร	ห้อง	Total (ร้อยละ)
1. Body as a whole - General disorders										(14.5)
- Anaphylactic shock	1	60	-	-	-	100	170	50	50	430
- Serum sickness	1	4,148	1,120	10	-	100	636	400	400	6,814
2. Gastro – intestinal system disorders										(0.2)
- Nausea / Vomiting	2	97	-	-	-	-	-	-	-	97
- Hematuria	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3. Hematological disorders										(45.8)
- Pancytopenia	2	4,225	1,890	531	150	3,100	3,962	1,400	7,700	22,958
4. Liver & Biliary system disorders										(20.7)
- Cholestatic jaundice	1	1,078	1,040	-	-	400	1,606	1,500	4,500	10,124
- abnormal liver function test	1	-	210	-	-	-	-	-	-	210
5. Central nervous system disorders										(6.1)
- Anorexia	2	115	-	-	-	-	-	-	-	115
- Drowsiness	1	455	620	-	-	100	1,600	350	350	2,975
- Bitter taste	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6. Respiratory system disorders										(1.8)
- Chest pain with dyspnoea	1	19	-	-	-	-	900	-	-	919

ตาราง 25 (ต่อ)

ระบบอวัยวะของร่างกาย	จำนวน ADR	ค่ายา	ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าวัสดุทางการแพทย์	ค่าตรวจพิเศษ	ค่า X-ray	ค่าบริการทางการแพทย์	อาหาร	ห้อง	Total (ร้อยละ)
7. Skin disorders										(7.4)
- Eczema	1	106	-	-	-	-	-	-	-	106
- Erythema multiforme (minor)	1	274	-	100	-	180	500	450	450	1,954
- Photohypersensitivity	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- Rash	2	313	470	-	150	150	320	150	150	1,643
8. Electrolyte disorders										(3.5)
- Electrolyte imbalance	4	781	960	-	-	-	-	-	-	1,741
9. Vascular (Extracardiac) disorders										(0)
- Flushing	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
รวม	24	11,671	6,310	641	300	4,080	9,194	4,300	13,600	50,096
ร้อยละ		23.3	12.6	1.3	0.6	8.1	18.4	8.6	27.1	100

กลุ่มยาที่ก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายสูงสุด คือ ยาต้านจุลชีพและยาต้านเชื้อ โดยเกิดค่าใช้จ่ายถึงร้อยละ 67 ของค่าใช้จ่ายทั้งหมด(ตาราง 26) ซึ่งสอดคล้องกันกับการศึกษาของ อารีย์ ปานรงค์ (2542) ซึ่งพบว่าร้อยละ 64.4 ของค่าใช้จ่ายทั้งหมดเกิดจากกลุ่มยาต้านจุลชีพและยาต้านเชื้อ นอกจากนั้นพบว่า ADR ชนิด A ก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายมากกว่า ชนิด B คือร้อยละ 72 ของค่าใช้จ่ายทั้งหมด ส่วนหนึ่งเนื่องมาจากจำนวน ADR ชนิด A เกิดขึ้นมากกว่า ADR ชนิด B (ตาราง 27) และยังพบว่า ADR ที่ป้องกันได้ก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายที่สูงกว่า ทั้งนี้เนื่องจากเป็น ADR ที่มีความรุนแรงมากกว่า โดยมีผู้ป่วยเสียชีวิตเนื่องจาก ADR 1 ราย และ ADR ทำให้ผู้ป่วยต้องเริ่มเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเพิ่มเวลาด้านอื่นอีก 3 ราย และทำนองเดียวกัน ADR ที่มีความรุนแรงก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายที่สูงกว่า ADR ซึ่งไม่รุนแรง โดยสูงถึงร้อยละ 95 ของทั้งหมด

สถิติของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา พบว่า ผู้ป่วยเบิกได้และผู้ป่วยประกันสังคมมีค่าใช้จ่ายสูง โดยค่าใช้จ่ายส่วนใหญ่เป็นค่าห้อง ค่ายา และค่าบริการทางการแพทย์ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้พักห้องพิเศษ ซึ่งมีอัตราค่าใช้จ่ายต่อวันสูงกว่าห้องสามัญ และเมื่อพิจารณาค่าใช้จ่ายจำแนกตามระดับความสัมพันธ์ของ ADR กับยา (ตาราง 27) พบว่าระดับความสัมพันธ์ "Probable" มีค่าใช้จ่ายสูงถึงร้อยละ 52.49 ของค่าใช้จ่ายทั้งหมด ทั้งนี้เนื่องจาก ADR ส่วนใหญ่มีระดับความสัมพันธ์เป็น "Probable" (ร้อยละ 79.2)(ตาราง 21) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Suh (2000) ที่พบว่า ร้อยละ 69 ของ ADR ที่เกิดมีระดับความสัมพันธ์เป็น "probable" ถึงแม้ Suh จะใช้ Naranjo's algorithm ในการประเมินฯ ก็ตาม

การใช้ WHO algorithm ในการประเมินระดับความสัมพันธ์ของ ADR กับยาที่สงสัยจะได้ระดับขั้น possible ซึ่งค่อนข้างกว้าง ดังนั้น จึงคำนวณโดยตัดค่าใช้จ่ายที่ ADR เป็น possible ออกไป พบว่าค่าใช้จ่ายลดลงเหลือ 27,265 บาท หรือคิดเป็นร้อยละ 54.43 ของค่าใช้จ่ายทั้งหมด เมื่อวิเคราะห์พบว่า ADR ซึ่งผลประเมินเป็น possible นั้น มีหนึ่ง ADR ที่ค่าใช้จ่ายสูงมากคือ 19,856 บาท และสาเหตุที่ถูกประเมินเป็น possible เนื่องด้วยผู้ป่วยมีโรคประจำตัวคือ โรคเอดส์ ผลตรวจภายหลังพบว่ามีภาวะติดเชื้อราในไขกระดูกร่วมด้วย ซึ่งไม่สามารถอธิบายได้ว่าการติดเชื้อรานั้น เกิดขึ้นก่อนหรือหลังจากการให้ยาทั้ง 3 ชนิดร่วมกัน

ช่วงอายุของผู้ป่วยที่มีค่าใช้จ่ายสูง คือ อายุ 15 - 30 ปี ซึ่งจะเห็นว่าตรงกันข้ามกับการศึกษาในอดีต (Moore, et al., 1998; Seeger, et al., 1998) ซึ่งมักพบว่า อายุที่มากขึ้นทำให้เกิด ADR มากขึ้นและมีค่าใช้จ่ายสูงขึ้นด้วย ทั้งนี้เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี และผู้ป่วยที่มีค่าใช้จ่ายสูงในกรณีศึกษานี้เป็นผู้ป่วยเอดส์ ซึ่งใช้ยาต้านไวรัสหลาย ๆ ชนิดพร้อม ๆ กัน จึงมีปัญหา ADR ที่รุนแรงกว่า และก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายที่สูงกว่า

ตาราง 26 ค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกิดจากการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จำแนกตามกลุ่มยา

กลุ่มยา	ยา	อาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยา	จำนวน ราย	ค่าใช้จ่าย (บาท)	รวม (%)
1. ยาด้านจุลชีพและ ยาด้านเชื้อ	Amoxicillin	Rash	1	1,643	33,722 (67.31)
	Amoxicillin	Anaphylactic shock	1	430	
	Amphotericin B	Hypokalaemia	3	1,624	
	Augmentin	Rash	1	10	
	Co-trimoxazole	Serum sickness	1	6,814	
	Ganciclovir + AZT	Nausea / Vomiting	1	45	
	Ganciclovir + AZT	Anorexia	1	72	
	Gatifloxacin	Bitter taste	1	-	
	Isoniazid	Anorexia	1	43	
	INH + Rifampicin	Abnormal LFT	1	210	
	Rifampicin	Flushing	1	-	
	Rifampicin	Drowsiness	1	2,975	
	AZT	Photohypersensitivity	1	-	
	AZT + Ganciclovir + Pyrimethamine	Pancytopenia	1	19,856	
	2. ยาลดความดันโลหิตสูง	Furosemide	Hypokalaemia	1	
3. ยาด้านมะเร็งและ เคมีบำบัด	Methotrexate	Pancytopenia	1	3,102	3,102 (6.2)
4. ยาด้านการเกาะกลุ่ม ของเกร็ดเลือด	Froxiparine	Hematuria	1	-	10,124 (20.21)
	Ticlopidine	Cholestatic jaundice	1	10,124	
5. ยาด้านการชัก	Phenytoin	Erythema multiforme (minor)	1	1,954	1,954 (3.90)
6. ยาขยายหลอดลม	Salbutamal inhaler	Chest pain with Dyspnoea Nausea	1	919	971 (1.94)
7. ยารักษาเก๊าท์	Allopurinol	Eczema	1	106	106 (0.21)
รวม			24	50,096	100

ตาราง 27 ค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกิดจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จำแนกตามประเภทและการป้องกันได้หรือไม่ได้ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

รายละเอียด	รวม	Type A (%)	Type B (%)
จำนวนผู้ป่วย	17	10 (58.82)	7 (41.12)
จำนวนอาการไม่พึงประสงค์	24	14 (58.3)	10 (41.7)
ค่าใช้จ่าย (บาท)			
- ค่ายา	11,671	6,263 (17.35)	5,408 (38.67)
- ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ	6,310	4,100 (11.35)	2,210 (15.80)
- ค่าวัสดุการแพทย์	641	531 (1.47)	110 (0.79)
- ค่าตรวจพิเศษ	300	150 (0.42)	150 (1.07)
- ค่าเอกซเรย์	4,080	3,500 (9.69)	580 (4.16)
- ค่าบริการทางการแพทย์	9,194	5,468 (17.91)	2,726 (19.49)
- ค่าอาหาร	4,300	2,900 (8.03)	1,400 (10.01)
- ค่าห้อง	13,600	12,200 (33.78)	1,400 (10.01)
รวม	50,096	36,112 (100)	13,984 (100)
ร้อยละเมื่อเปรียบเทียบกับค่าใช้จ่ายทั้งหมดที่ใช้ไปกับการจัดการ ADR		72.1	27.9
การป้องกันได้หรือไม่ (Preventability)			
- ADR ที่ป้องกันได้	33,409	33,409 (92.51)	-
- ADR ที่ป้องกันไม่ได้	16,687	2,703 (7.49)	13,984 (100)
รวม	50,096	36,112 (100)	13,984 (100)
ความรุนแรง (Severity)			
- Serious			
• Dead	3,102	3,102 (8.59)	-
• Life – threatening	430	-	430 (3.07)
• Hospitalization - initial /prolonged	44,330	30,944 (85.69)	13,386 (95.72)
- Non – serious	2,234	2,066 (5.72)	168 (12.01)
รวม	50,096	36,112 (100)	13,984 (100)

ตาราง 27 (ต่อ)

รายละเอียด	รวม	Type A (%)	Type B (%)
สิทธิของผู้ป่วย			
- ผู้ป่วยชำระเงินเอง	2,900	827 (2.29)	2,073 (14.82)
- ผู้ป่วยเบิกได้	14,460	14,398 (39.87)	62 (0.44)
- ผู้ป่วยบัตรประกันสุขภาพ	3,995	914 (2.53)	3,081 (22.03)
- ผู้ป่วยสวัสดิการรักษายาบาล	6,814	-	6,814 (48.73)
- ผู้ป่วยประกันสังคม	21,927	19,973 (55.31)	1,954 (13.98)
รวม	50,096	36,112 (100)	13,984 (100)
ช่วงอายุ			
15 – 30	32,146	19,973	12,173
31 – 45	1,624	1,624	-
46 – 60	263	253	10
> 60	16,063	14,262	1,801
รวม	50,096	36,112 (100)	13,984 (100)
การประเมินระดับความสัมพันธ์ (Causality assessment)			
Certain	971	919	52
Probable	26,294	15,337	10,957
Possible	22,831	19,856	2,975
Unlikely	-	-	-
รวม	50,096	36,112 (100)	13,984 (100)

ในการคำนวณจำนวนวันที่ผู้ป่วยต้องนอนในโรงพยาบาล เมื่อนำผู้ป่วยกลุ่มที่เกิด ADR มาจับคู่ (matching) กับผู้ป่วยที่ไม่เกิด ADR ตามเกณฑ์ต่าง ๆ ในการคัดเลือกแล้ว ได้ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมซึ่งมีคุณสมบัติต่าง ๆ ใกล้เคียงกับกลุ่มตัวอย่างที่เกิด ADR 28 ราย กลุ่มตัวอย่างที่เกิด ADR มี 15 รายจากทั้งหมด 16 ราย โดยตัดผู้ป่วย 1 รายซึ่งมีผลลัพธ์ตอนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลเป็นเสียชีวิตออกไป เนื่องจากไม่สามารถหาผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมซึ่งมีคุณสมบัติอื่นๆ ตามเกณฑ์ใกล้เคียงกับผู้ป่วยรายนี้ได้ ดังนั้นจึงได้จำนวนตัวอย่างทั้งหมดรวม 43 ราย โดยเฉลี่ยเป็นกลุ่มทดลอง 1 คนต่อกลุ่มควบคุม 2 คน ยกเว้น 2 คนที่มีกลุ่มควบคุมเพียงคนเดียว ซึ่งพบว่าอายุ SAPS II โรคที่เป็นอยู่แล้วก่อนเข้าโรงพยาบาลของผู้ป่วย และประวัติการแพ้ยา ทั้ง 4 ปัจจัยที่ใช้ในการจับคู่นี้ไม่มีความแตกต่างกันเลยในผู้ป่วย 2 กลุ่ม ข้อมูลแสดงในตาราง 28

LOS ของผู้ป่วยเป็นปัจจัยสำคัญหนึ่งที่ทำให้เกิดค่าใช้จ่ายสูง ในการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยซึ่งเกิด ADR มี LOS มากกว่าผู้ป่วยซึ่งไม่เกิด ADR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตาราง 28) โดย LOS ของผู้ป่วยที่ไม่เกิด ADR เฉลี่ย 5.39 ± 0.77 วัน และในผู้ป่วยที่เกิด ADR เฉลี่ย 11.60 ± 2.54 วัน จากการวิเคราะห์ถดถอยโดยมีตัวแปรตามคือ LOS และตัวแปรอิสระคือ การเกิด ADR และลำดับการจับคู่ของตัวอย่างในรูปตัวแปรดัมมี่ พบว่าสัมประสิทธิ์ถดถอยที่ยังไม่ปรับมาตรฐานของ ADR คือ 6.15 วัน ($P = 0.002$, 95% CI = 2.45 – 9.84) (ตาราง 29) ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วยที่เกิด ADR นอนโรงพยาบาลนานกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิด ADR 6.15 วัน ซึ่งมีนัยสำคัญที่ P เท่ากับ 0.002 โดยมีค่าช่วงแห่งความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 คือ 2.45 – 9.84 วัน นั่นคือ ญ.ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ADR เพิ่ม LOS อย่างน้อยที่สุด 2.45 วัน อย่างมากที่สุดไม่เกิน 9.84 วัน

อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางรายเกิด ADR ภายหลังจากเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลหลายวันแล้ว การวิเคราะห์ผลจากจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาลหลังเกิด ADR (LOS after ADR) จะให้ข้อมูลที่ถูกต้องกว่า LOS after ADR เท่ากับ 4.52 ± 0.81 วันในกลุ่มที่ไม่เกิด ADR และ 9.80 ± 2.33 วันในกลุ่มที่เกิด ADR ตามลำดับ จากนั้นผู้วิจัยได้วิเคราะห์ข้อมูลซ้ำโดยใช้ LOS after ADR เป็นตัวแปรตาม ได้สัมประสิทธิ์ถดถอยที่ยังไม่ปรับมาตรฐานของ ADR คือ 5.17 วัน ($P = 0.016$, 95% CI = 1.08 – 9.27) ซึ่งหมายความว่า ญ.ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ADR เพิ่ม LOS after ADR อย่างน้อยที่สุด 1.08 วัน อย่างมากที่สุดไม่เกิน 9.27 วัน

จากการทดสอบ Kolmogorov – Smirnov Z พบว่า LOS และ LOS after ADR มีการแจกแจงไม่แตกต่างจากการแจกแจงตามปกติ ($P = 0.062$ และ 0.285) ผลการวิเคราะห์ข้างต้นจึงใช้ได้ แต่โดยมากการกระจายของ LOS และ LOS after ADR ในการวิจัยอื่นมักมีการแจกแจง

ไม่ปกติ และในการวิจัยนี้การทดสอบการแจกแจงของ LOS มีค่า P เท่ากับ 0.062 ใกล้กับ 0.05 จึงได้แปลงค่า LOS และ LOS after ADR ให้อยู่ในรูปลอการิทึมฐานธรรมชาติ หลังจากแปลงแล้ว ทดสอบ Kolmogorov – Smirnov Z พบว่ามีการแจกแจงตามปกติมากขึ้น (P = 0.375 และ 0.733) จากนั้นวิเคราะห์ผลซ้ำโดยตัวแปรตามคือ $\ln(\text{LOS})$ ได้ผลเช่นเดิม แต่การแปรผลค่า สัมประสิทธิ์ถดถอยมีความหมายดังนี้

$$Y1/Y2 = e^b,$$

Y1 คือ LOS ของผู้ป่วยที่เกิด ADR,

Y2 คือ LOS ของผู้ป่วยที่ไม่เกิด ADR, b คือสัมประสิทธิ์ถดถอยที่ยังไม่ปรับมาตรฐาน นั่นคือผู้ป่วยที่เกิด ADR มี LOS นานกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิด ADR โดยเฉลี่ย e^b เท่าตัว

จากการวิเคราะห์พบว่ามีค่า b เท่ากับ 0.7 ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.001, 95%CI = 0.31 – 1.09) e^b มีค่าเท่ากับ 2.01 แสดงว่าผู้ป่วยที่เกิด ADR มี LOS เพิ่มขึ้น 2.01 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่เกิด ADR หรือเพิ่มขึ้นร้อยละ 101 ในกรณีนี้ผู้ป่วยที่ไม่เกิด ADR มี LOS เฉลี่ย 5.39 วัน ดังนั้นผู้ป่วยที่เกิด ADR มี LOS เฉลี่ยเท่ากับ 10.85 วันหรือนอนนานขึ้นเฉลี่ย 10.85 ลบ 5.39 เท่ากับ 5.46 วัน ค่าช่วงแห่งความเชื่อมั่นของค่าสัมประสิทธิ์ที่ร้อยละ 95 คือ 0.31 – 1.09 หรือ 1.36 – 2.97 เท่าตัวหรือต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น 1.96 – 10.64 วัน นั่นคือ ณ ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ADR เพิ่ม LOS อย่างน้อยที่สุด 1.96 วัน (ร้อยละ 36) อย่างมากที่สุด ไม่เกิน 10.64 วัน (ร้อยละ 197)

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลซ้ำโดยใช้ $\ln(\text{LOS after ADR})$ เป็นตัวแปรตาม ได้สัมประสิทธิ์ถดถอยที่ยังไม่ปรับมาตรฐาน (b) เท่ากับ 0.522 e^b มีค่าเท่ากับ 1.68 นั่นคือ การเกิด ADR ทำให้ มี LOS เพิ่มขึ้นร้อยละ 68 (P = 0.025, 95%CI ของ b = 0.074 – 0.969) คิดเป็นจำนวนวันที่เพิ่มขึ้นเฉลี่ยเท่ากับ 3.10 วัน (95% CI ของ LOS ที่เพิ่มขึ้น = 0.35 – 7.40)

อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มเกิด ADR ที่พักรักษาตัวนานมากถึง 39 วัน ซึ่งเป็น LOS ที่แตกต่างจากผู้ป่วยคนอื่นอย่างมาก เมื่อตัดผู้ป่วยรายนี้ออกไป ได้ LOS เฉลี่ยในกลุ่มที่ไม่เกิด ADR เป็น 5.39 ± 0.77 วัน และในกลุ่มที่เกิด ADR เป็น 9.64 ± 1.75 วัน ได้ LOS after ADR เฉลี่ยเท่ากับ 4.52 ± 0.81 วันในกลุ่มที่ไม่เกิด ADR และ 7.71 ± 1.11 วันในกลุ่มที่เกิด ADR เมื่อวิเคราะห์โดยกำหนดตัวแปรอิสระคือ ADR และตัวแปรดัมมี่แทนลำดับคู่ที่จับ ยังคงพบผลเหมือนเดิมแต่มีขนาดเล็กลง (ตาราง 29) โดยพบว่าในกลุ่มที่เกิด ADR ยังมี LOS นานกว่าคือ 0.86 – 6.21 วัน โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.53 วันและพบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ถ้านับเฉพาะ LOS after ADR กลุ่มที่มี ADR ยังมี LOS นานกว่าคือ 0.72 – 5.88 วัน โดยเฉลี่ยเท่ากับ 3.30 วัน และพบว่ามียุทธศาสตร์ทางสถิติ

กรณีของฟังก์ชันลอการิทึม พบว่าในกลุ่มที่เกิด ADR มี LOS นานกว่า 1.17 – 2.70 เท่าตัว หรือ 0.92 วันถึง 9.16 วัน และพบว่ามียุทธศาสตร์ทางสถิติ

กรณีของฟังก์ชันลอการิทึม ถ้านับเฉพาะ LOS after ADR พบว่าในกลุ่มที่เกิด ADR ยังมี LOS เป็น 0.98 – 2.41 เท่าตัวของกลุ่มที่ไม่เกิด ADR หรือเท่ากับ 0.07 – 6.37 วัน นั่นคือกลุ่มที่เกิด ADR มี LOS น้อยที่สุดคือ นอนน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด ADR 0.07 วันและอย่างมากที่สุดคือ มี LOS เพิ่มขึ้นไม่เกิน 6.37 วัน ซึ่งพบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ในการศึกษานี้ มี ADR ซึ่งประเมินระดับความสัมพันธ์เป็น possible 3 ADR แต่ในผู้ป่วยที่เกิด ADR ซึ่งประเมินได้ระดับ possible นี้ ยังมี ADR อื่นซึ่งมีผลประเมินเป็น probable รวมอยู่ด้วย ดังนั้นเมื่อตัด ADR ทั้ง 3 ออกไป ผลคำนวณ LOS ยังคงไม่เปลี่ยนแปลง

จากการวิเคราะห์ข้างต้น แสดงให้เห็นว่า ADR ทำให้เพิ่ม LOS อย่างมีนัยสำคัญและมีผลเพิ่มขึ้นค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีต(Bates, *et al.*, 1997; Classen, *et al.*, 1997; Suh, *et al.*, 2000) ซึ่งรายงานไว้ในผู้ป่วยที่เกิด ADR มี LOS เพิ่มขึ้น 2.2 - 3.8 วัน และมีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น 3244 - 5483 ยูเอสดอลลาร์ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เกิด

การศึกษาของ Bates และคณะ (1997) คิดค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นโดยคำนวณค่าใช้จ่ายหลังจากเกิด ADE แล้ว โดย Bates คิดค่าใช้จ่ายทั้งหมดหลังเกิด ADR แต่การศึกษานี้คิดค่าใช้จ่ายเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการรักษา ADR เท่านั้น และการศึกษาของ Bates มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ โดยผลแตกต่างของค่าใช้จ่ายในกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุมเท่ากับค่าใช้จ่ายของ ADR แต่การศึกษานี้ไม่ใช้กลุ่มควบคุมเพื่อหาผลแตกต่างของค่าใช้จ่าย แต่ใช้การตัดสินใจของแพทย์เจ้าของไข้ ส่วนการศึกษาของ Suh และคณะ (2000) เป็นการศึกษาแบบย้อนไปข้างหลัง จึงคำนวณค่าใช้จ่ายในการเกิด ADR จากค่าใช้จ่ายทั้งหมดของผู้ป่วยระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาล ในขณะที่การศึกษาของ Classen และคณะ (1997) คิดค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นโดยคำนวณจากกลุ่มวินิจฉัยโรค (Diagnosis related group : DRG) แต่ในการศึกษานี้คำนวณจากค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจริงกับผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้เนื่องจากค่า DRG ที่ใช้กันในปัจจุบันเป็นค่ากลางของทั้งประเทศ หากนำค่ากลางนี้มาคำนวณ อาจทำให้ได้มูลค่าซึ่งแตกต่างจากความเป็นจริงได้ แต่หากในอนาคตแต่ละโรงพยาบาล มีค่า DRG เป็นของตัวเอง การคำนวณโดยประมาณจากค่า DRG จะมีค่าใกล้เคียงความจริงมากขึ้น และช่วยลดภาระในการเก็บข้อมูลด้วย

ตาราง 28 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่นำมาเปรียบเทียบจำนวนวันที่ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาล

รายละเอียด	ผู้ป่วยไม่เกิด ADR n = 28	ผู้ป่วยเกิด ADR n = 15	P – value
อายุ - ช่วงอายุ - มัธยฐาน - ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	18 – 82 48.5 50.46 \pm 4.27	15 – 83 43 49.13 \pm 5.63	P = 0.853 d.f = 41 t – value = 0.19
SAPS II - ต่ำสุด - สูงสุด - มัธยฐาน - ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	9 – 33 25.5 23.75 \pm 1.32	9 – 38 24 24.33 \pm 2.21	P = 0.811 d.f = 41 t – value = - 0.24
โรคที่เป็นอยู่แล้วก่อนเข้าโรงพยาบาลของผู้ป่วย - มี - ไม่มี	18 10	10 5	$\chi^2 = 0.000$ df = 1 P = 1.000
ประวัติการแพ้ยา - มี - ไม่มี / ไม่ทราบ	2 26	1 14	$\chi^2 = 0.000$ df = 1 P = 1.000
LOS - ต่ำสุด - สูงสุด - มัธยฐาน - ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1 – 17 4 5.39 \pm 0.77	1 – 39 10 11.60 \pm 2.54	ดูในตาราง 29
LOS after ADR - ต่ำสุด - สูงสุด - มัธยฐาน - ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	(n = 21) 0 – 15 4 4.52 \pm 0.81	(n = 15) 1 – 39 8 9.80 \pm 2.33	ดูในตาราง 29

ตาราง 28 (ต่อ)

รายละเอียด	ผู้ป่วยไม่เกิด ADR n = 28	ผู้ป่วยเกิด ADR n = 15	P – value
ln(LOS) - ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.43 \pm 0.73	2.10 \pm 0.94	ดูในตาราง 29
ln(LOS after ADR) - ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.36 \pm 0.77	1.95 \pm 0.89	ดูในตาราง 29
ข้อมูลเมื่อตัดผู้ป่วยซึ่งเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และมีจำนวนวันนอนในโรงพยาบาล 39 วัน ออก			
LOS* - ต่ำสุด - สูงสุด - มัธยฐาน - ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	(n = 28) 1 - 17 4 5.39 \pm 0.77	(n = 14) 1 - 26 9.5 9.64 \pm 1.75	ดูในตาราง 29
LOS after ADR* - ต่ำสุด - สูงสุด - มัธยฐาน - ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	(n = 21) 0 - 15 4 4.52 \pm 0.81	(n = 14) 1 - 15 8 7.71 \pm 1.11	ดูในตาราง 29
ln(LOS*) - ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.43 \pm 0.73	1.99 \pm 0.87	ดูในตาราง 29
ln(LOS after ADR*) - ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.36 \pm 0.77	1.83 \pm 0.79	ดูในตาราง 29

LOS = Length of Stay

LOS after ADR = Length of Stay after ADR

ตาราง 29 ผลการวิเคราะห์ LOS และ LOS after ADR ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ

ตัวแปรตาม	R ²	F (P-value)	สัมประสิทธิ์ถดถอยที่ยังไม่ปรับมาตรฐาน	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน	ระดับนัยสำคัญ	ช่วงแห่งความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95	จำนวนวันที่นอนนานขึ้น
ผลเปรียบเทียบกลุ่มที่ไม่เกิด ADR (n = 28) และกลุ่มที่เกิด ADR (n = 15)							
LOS	0.629	3.06 (0.006)	6.15	1.80	0.002	2.45 – 9.84 วัน	6.21
LOS after ADR	0.643	2.40 (0.034)	5.17	1.96	0.016	1.08 – 9.27 วัน	5.28
ln(LOS)	0.704	4.29 (0.001)	0.70	0.19	0.001	0.31 – 1.09 หรือ 1.36 – 2.97 เท่าตัวหรือ 1.96 – 10.64 วัน	5.46
ln(LOS after ADR)	0.769	3.99 (0.003)	0.52	0.21	0.025	0.07 – 0.97 หรือ 1.08 – 2.63 เท่าตัวหรือ 0.35 – 7.40 วัน	3.10
ผลเปรียบเทียบกลุ่มที่ไม่เกิด ADR (n = 28) และกลุ่มที่เกิด ADR (n = 14) หลังตัดผู้ป่วย 1 รายซึ่งมี LOS 39 วันในกลุ่มที่เกิด ADR ออกไป							
LOS*	0.575	2.25 (0.035)	3.53	1.30	0.012	0.86 – 6.21 วัน	4.25
LOS after ADR*	0.645	2.46 (0.035)	3.30	1.23	0.015	0.73 – 5.88 วัน	3.19
ln(LOS*)	0.661	3.24 (0.005)	0.58	0.20	0.009	0.16 – 0.99 หรือ 1.17 – 2.70 เท่าตัวหรือ 0.92 – 9.16 วัน	4.21
ln(LOS after ADR*)	0.754	3.72 (0.006)	0.43	0.21	0.058	-0.02 – 0.88 หรือ 0.98 – 2.41 เท่าตัวหรือ- 0.07 – 6.37 วัน	2.44

จากการที่ ADR ทำให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น ผลกระทบซึ่งเห็นได้อย่างชัดเจน คือ จำนวนเตียงว่างที่ลดลงไป ภาระงานที่เพิ่มขึ้นทั้งของแพทย์ พยาบาล เภสัชกรและเจ้าหน้าที่อื่น ๆ ทุกสาขาวิชาชีพในโรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายต่าง ๆ ในการรักษาพยาบาลที่เพิ่มขึ้นเนื่องจาก ADR นอกจากนี้ยังมีค่าใช้จ่ายที่สัมผัสไม่ได้ จากการศึกษานี้มี ADR เกิดขึ้น 16 ราย โดยร้อยละของผู้ป่วยที่เกิด ADR เท่ากับ 7.2 และเป็นการศึกษาเพียงหอผู้ป่วยอายุกรรม 1 หอ ในเวลาที่จำกัด ค่าใช้จ่ายที่เกิดจาก ADR ในการศึกษานี้เท่ากับ 2,087 บาทต่อหนึ่ง ADR หรือโดยเฉลี่ย 225.66 บาทต่อผู้ป่วย 1 ราย ถ้าสามารถลด ADR ที่ป้องกันได้ทั้งหมด จะประหยัดเงินได้ 33,409 บาทต่อผู้ป่วย 222 ราย โดยเฉลี่ย 150.49 บาทต่อผู้ป่วย 1 ราย และถ้าอัตราการเกิด ADR คงที่จะประหยัดเงินได้ 1,134,845 บาทต่อปีสำหรับผู้ป่วยในของแผนกอายุกรรมและ 5,347,210.6 บาทต่อปีสำหรับผู้ป่วยในทั้งหมดของโรงพยาบาล

ในทำนองเดียวกัน หากนำค่า cost - to - charge ratio ซึ่งกำหนดไว้คือ 0.6 – 0.9 (Basskin, 1998) มาคำนวณต้นทุนด้านการรักษาพยาบาลที่เกิดจาก ADR จะมีค่าอยู่ระหว่าง 680,907 – 1,021,360.5 บาทต่อปีสำหรับผู้ป่วยในของแผนกอายุกรรม และ 3,208,326.3 – 4,812,489.5 บาทต่อปีสำหรับผู้ป่วยในทั้งหมดของโรงพยาบาล จะเห็นได้ว่าเป็นมูลค่าที่สูงมากในสถานะเศรษฐกิจปัจจุบันภายใต้นโยบาย 30 บาทรักษาทุกโรค ซึ่งมีการโอนเงินงบประมาณมาให้จำกัดตามจำนวนประชากรที่ขึ้นทะเบียนไว้ในเขตความรับผิดชอบ นโยบายของโรงพยาบาลคือ ไม่มีการเพิ่มจำนวนบุคลากร ดังนั้น หากผู้ป่วยเกิด ADR เพิ่มขึ้น ในขณะที่จำนวนผู้ปฏิบัติงานยังมีจำนวนเท่าเดิม ย่อมทำให้บุคลากรทุกคนมีภาระงานเพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัด ในขณะเดียวกันยังเป็นการเพิ่มค่าใช้จ่าย หรือต้นทุนของโรงพยาบาลอีกด้วย

เวลาที่เภสัชกรใช้ในการติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

ตาราง 30 เวลาเป็นนาทีที่เภสัชกรใช้ในการติดตามดูแลผู้ป่วย

รายละเอียดของกิจกรรม	เวลาที่ใช้โดยเฉลี่ยต่อผู้ป่วย 1 ราย/วัน
1. เวลาในการรวบรวมข้อมูล และทบทวนประวัติจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และเพิ่มเติมตรวจรักษาผู้ป่วยใน	12.5 ± 1.85 นาที
2. เวลาสัมภาษณ์ ให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับปัญหา ADR และยาที่ผู้ป่วยได้รับตอนกลับบ้าน	14.3 ± 1.91 นาที
3. เวลาในการสืบค้นข้อมูล จากเอกสารตำราต่าง ๆ และประสานงานกับแพทย์	3.2 ± 0.82 นาที

จากผลการศึกษาดูรายการ 30 จะเห็นได้ว่าในการดูแลผู้ป่วยและติดตามการเกิด ADR อย่างใกล้ชิดในผู้ป่วย สามารถประมาณเวลาได้ดังแสดง ซึ่งพบว่า ต้องใช้เวลาโดยเฉลี่ย ประมาณ 30 นาทีต่อรายต่อวัน และส่วนใหญ่ใช้เวลาในกิจกรรมของการเตรียมข้อมูล และจัดทำข้อมูลพื้นฐานสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ร่วมกับเวลาในการซักประวัติ และสัมภาษณ์แนะนำผู้ป่วยและญาติ

ในการศึกษานี้ ได้บันทึกเวลาที่เภสัชกรต้องใช้ในด้านการติดตาม ADR อย่างใกล้ชิด (ตาราง 30) พบว่าเวลาส่วนใหญ่ใช้ในการเตรียมข้อมูลตั้งแต่การจัดทำฐานข้อมูลสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย การรวบรวมประวัติความเจ็บป่วยและประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย การทบทวนประวัติจากบัตรตรวจโรคผู้ป่วยนอกและแฟ้มตรวจรักษาผู้ป่วยใน เวลาที่ใช้ในการค้นหาปัญหา ADR โดยการซักประวัติ และสัมภาษณ์ผู้ป่วยและญาติ รวมทั้งเวลาที่ใช้ไปในการให้คำแนะนำเรื่องต่าง ๆ เกี่ยวกับยารวมทั้งเรื่อง ADR ด้วย กิจกรรมต่าง ๆ เหล่านี้ใช้เวลาประมาณร้อยละ 90 ของเวลาที่ใช้ในการดูแลผู้ป่วยทั้งหมด เวลาที่เหลือใช้ในการค้นคว้าข้อมูลจากเอกสารอ้างอิง และการประสานงานกับแพทย์ ทั้งนี้ เนื่องจากข้อมูลบางส่วนมีการค้นคว้าไว้ตอนดูแลผู้ป่วยรายก่อนดำเนินการวิจัยแล้ว จึงไม่ต้องใช้เวลามากนัก และในการประสานงานกับแพทย์สามารถดำเนินการได้หลายวิธี เช่น พุดคุย หรือบันทึกลงแฟ้มตรวจรักษาผู้ป่วยใน จึงลดเวลาในการประสานงานได้ และนอกจากนั้นในการปฏิบัติงานตามปกติจะมีทีมดูแลผู้ป่วยที่เป็นสหสาขาวิชาชีพ (Multidisciplinary Patient Care Team) ซึ่งต้องประสานงานกันเป็นประจำ จึงช่วยให้การดูแลผู้ป่วยซึ่งยึดผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง (Patient Center) สามารถดำเนินการได้ง่ายขึ้น

โดยภาพรวมเภสัชกรต้องใช้เวลาในการติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเพื่อเฝ้าระวังการเกิด ADR โดยเฉลี่ย 30 นาทีต่อผู้ป่วย 1 รายต่อวัน ดังนั้นใน 1 หอผู้ป่วยเภสัชกรใช้เวลาเฉพาะช่วงป่วย จะให้การดูแลผู้ป่วยได้ประมาณ 6 คนต่อวัน

ข้อจำกัดในการศึกษา

1. การศึกษานี้ทำในหอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี ดังนั้นข้อมูลอาจไม่สามารถเป็นตัวแทนประชากรทั้งหมดของโรงพยาบาล เพราะกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอายุมากกว่า 60 ปี อาจมีความรุนแรงและความหลากหลายของโรครวมทั้งรูปแบบการใช้ยาแตกต่างกันไป

2. ช่วงเวลาที่ศึกษา พบว่ามีไข้เลือดออกระบาด ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะไม่มียาพื้นฐานใด ๆ และไม่ได้ใช้ยาใด ๆ อยู่เป็นประจำ จำนวนรายการยาที่ใช้ในการรักษาในโรงพยาบาลมีไม่มากจึงอาจส่งผลให้อุบัติการณ์ของ ADR น้อยกว่าความเป็นจริง

3. วิธีการศึกษาที่ใช้ในงานวิจัยนี้ มีบางขั้นตอนที่สามารถป้องกัน ADR ได้ ดังนั้น จำนวนครั้งของ ADR ที่เกิดในโรงพยาบาลของการศึกษานี้จะน้อยกว่าที่คาดการณ์ ซึ่งถือเป็นข้อเสียอย่างหนึ่งของการศึกษาแบบไปข้างหน้า แต่จะเป็นผลดีกับตัวผู้ป่วย

4. การศึกษานี้ทำในผู้ป่วย 222 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 937 รายที่พักรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรมชายในช่วงเวลาที่ศึกษา เกณฑ์การคัดเลือกไม่ได้ใช้วิธี randomized อาจทำให้ข้อมูลที่ได้ไม่สามารถเป็นตัวแทนของผู้ป่วยทั้ง 937 ราย

5. วิธีการศึกษาที่ใช้ในงานศึกษาวิจัยนี้ เป็นการติดตาม ADR อย่างใกล้ชิด (Intensive ADR Monitoring) ซึ่งต้องใช้เวลา และความตั้งใจสูงมาก ดังนั้น หากจะขยายผลบริหารบาลเภสัชกรรมในการปฏิบัติงานจริงให้กับผู้ป่วยทุก ๆ ราย ที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาลในทางปฏิบัติทำได้ยาก ดังนั้น จึงต้องมีกลวิธีในการคัดเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น มีภาวะไตหรือตับบกพร่อง หรืออาจใช้กลุ่มยาที่ผู้ป่วยใช้เป็นเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย เป็นต้น ทั้งนี้เพื่อให้การบริหารบาลเภสัชกรรมของเภสัชกรทำได้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

6. การศึกษานี้เป็นการคิดค่าใช้จ่ายทางตรงเท่านั้น ไม่รวมค่าใช้จ่ายทางอ้อม และค่าใช้จ่ายที่จับต้องสัมผัสไม่ได้ ซึ่งอาจทำให้มูลค่าที่ได้ต่ำกว่าความเป็นจริง และไม่ได้แปลงค่าใช้จ่ายให้เป็นต้นทุน เนื่องจากฐานข้อมูลในประเทศไทยยังไม่มีการประมาณ ค่า cost - to - charge ratio อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยได้คำนวณโดยใช้ค่าประมาณคือ 0.6 – 0.9

7. การประเมินผลการเกิด ADR ความรุนแรง ฯลฯ ต้องการทำให้เหมือนกับสภาวะการทำงานจริง ประกอบกับเป็นงานวิทยานิพนธ์ จึงมีการประเมินผลโดยผู้วิจัยคนเดียว ไม่ได้เป็นทีมการประเมิน อาจทำให้ค่าที่ได้คลาดเคลื่อนจากความเป็นจริง

8. การประเมินระดับความสัมพันธ์ของ ADR กับยาที่สงสัย ในงานวิจัยเลือกใช้ WHO algorithm ซึ่งมีลำดับขั้นการประเมินเป็น 4 ขั้น โดยระดับ “possible” จะมีช่วงค่อนข้างกว้าง อาจทำให้ผลคลาดเคลื่อนได้

ในการดำเนิน ADR อย่างใกล้ชิดในอนาคตนั้น คงจะต้องคัดเลือกกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิด ADR มาเป็นกลุ่มที่ทำการติดตามอย่างใกล้ชิดและต่อเนื่อง กลยุทธ์หนึ่งในการช่วยป้องกันไม่ให้เกิด ADR ประเภทที่ป้องกันได้ คือ การตั้งเป้าหมายไปที่กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง จะทำให้เภสัชกรสามารถติดตาม ADR ในเชิงลึกควบคู่ไปกับการปฏิบัติงานในภารกิจอื่น ๆ โดยไม่กระทบต่องานประจำอื่น ๆ