

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

ADR เกิดขึ้นมานานนับร้อยปีกับการใช้ยา อาการเหล่านี้อาจเกิดขึ้นเวลาใดก็ได้เมื่อมีการใช้ยาเพื่อการบำบัดรักษา รายงานขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกากล่าวว่าจำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตจาก ADR ในปี 1987 สูงถึง 12,000 ราย และผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจาก ADR สูงถึง 15,000 รายในปีเดียวกัน (Hepler & Strand, 1990)

ADR ที่เกิดขึ้นมีความรุนแรงมากน้อยต่างกัน โดยประมาณร้อยละ 60-70 (Davies, 1998) มีอาการไม่รุนแรง เช่น อาการระคายเคืองต่อกระเพาะอาหาร ผื่นคัน ง่วงนอน นอนไม่หลับ อ่อนเพลีย ฯลฯ แต่บางครั้งอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต หรือพิการ เช่น การเกิด aplastic anemia จากการใช้ยา chloramphenicol Anaphylactic shock จากการแพ้ยาากลุ่ม penicillins หรือทำให้ทารกพิการ เนื่องจากมารดาใช้ยา thalidomide ในระหว่างตั้งครรภ์

ผลกระทบที่สำคัญนอกเหนือจากอาการทางคลินิกที่ผู้ป่วยได้รับแล้ว ยังทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น บางครั้งผู้ป่วยอาจเสียชีวิตหรือพิการ ส่งผลกระทบต่อครอบครัว และผลต่อส่วนรวม คือ บุคลากรทางสาธารณสุขต่าง ๆ ต้องเสียเวลาในการแก้ไขปัญหา ADR ที่เกิดขึ้น จากความสำคัญของปัญหา ADR ดังกล่าว องค์การอนามัยโลกจึงแนะนำให้มีการติดตาม ADR ขึ้นทั่วโลก ในประเทศไทยกระทรวงสาธารณสุขได้จัดตั้งศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาขึ้น ในปี พ.ศ. 2526 เป็นต้นมา

ตอนที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reactions; ADR)

1.1 คำนิยาม (Definition)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นปัญหาจากการใช้ยา ซึ่งมีความสำคัญและมีอุบัติการณ์สูงอยู่ใน 3 อันดับแรกของปัญหาจากการใช้ยา ตามความหมายขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, 1966) ADR หมายถึง ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นโดยมิได้ตั้งใจ และเป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์ และเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ เพื่อการป้องกันวินิจฉัย บรรเทา หรือบำบัดรักษาโรค หรือเพื่อเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของอวัยวะในร่างกายมนุษย์ แต่ไม่รวม

ถึงการใช้ยาในขนาดสูงจากอุบัติเหตุ หรือโดยจงใจหรือจากการใช้ยาในทางที่ผิด (any reaction to a drug which is noxious and unintended, and which occurs at dose used in man for prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease, or for the modification of a physiological function. This would not include intentional or accidental poisoning, or drug abuse. This definition excludes accidental or deliberate excessive dosage or maladministration.)

1.2 การแบ่งประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

มีผู้จำแนกประเภทของ ADR ไว้หลายแบบ ซึ่งแต่ละแบบจะจำแนกตามเกณฑ์ต่างกันในที่นี้จะแสดงไว้เพียง 5 แบบ ได้แก่

1.2.1 การแบ่งแบบที่ 1 แบ่งตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (Pharmacological classification)

ตามตาราง 1

ตาราง 1 เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง ADR ชนิด A และ ชนิด B (Stephens, 1993)

ชนิด A (Augmented)	ชนิด B (Bizarre)
<ul style="list-style-type: none"> • ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา • ขึ้นกับขนาดที่ใช้ • คาดการณ์ได้ • พบบ่อย • มักจะไม่รุนแรง • ส่วนมากพบก่อนที่ยาจะออกจำหน่ายในท้องตลาด • อัตราการตายมักต่ำ 	<ul style="list-style-type: none"> • ไม่ใช่ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา • ไม่ขึ้นกับขนาดที่ใช้ • คาดการณ์ไม่ได้ • พบน้อย • มักจะรุนแรง • ส่วนมากพบภายหลังยาออกจำหน่ายในท้องตลาด • อัตราการตายมักสูง

1.2.2 การแบ่งแบบที่ 2 (ตาราง 2)

ตาราง 2 เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง ADR ชนิดที่ 1 และ ชนิดที่ 2 (Gharaibeh, *et al.*, 1998)

	ชนิดที่ 1	ชนิดที่ 2
Synonyms	Augmented, predictable, toxic, quantitative, dose related	Bizarre, unpredictable, allergic, idiosyncratic, or drug intolerance , quatitative, dose – independent
Mechanism	Predictable, understood	Usually poorly understood
Site	1. Same site of primary drug action 2. Another site for primary and secondary action	Unrelated to the site of action
Incidence	High (70 %)	Low (30 %)
Morbidity	Mild	Severe
Mortality	Low	High
Causes :		
1. Pharmaceutical causes	Increased availability at site of absorption : quantity and release of dosage form	Decomposition products, additives, excipients, etc.
2. Pharmacokinetic	Increase level at site of action due to abnormalities of A,D,M,E	Liberation of an abnormal metabolite
3. Pharmacodynamic	1. Enhanced organ or tissue responsiveness due to enhanced number or sensitivity of receptors 2. Homeostatic imbalance 3. Disease state	1. Genetic 2. Immunologic 3. Neoplastic 4. Teratogenic
Reproducibility	Reproducible	Not reproducible
Treatment	Adjust the dose	Stop treatment

* A = absorption , D = distribution , M = metabolism , E = excretion

1.2.3 การแบ่งแบบที่ 3 (ตาราง 3)

ตาราง 3 การแบ่งประเภท ADR ตาม ชนิด A,B,C และ D (Hess & Rieder, 1997)

ชนิด	ลักษณะการเกิดปฏิกิริยา	ตัวอย่าง
A	<ul style="list-style-type: none"> • คาดการณ์ได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา • ขึ้นกับขนาดการใช้ยา • ไม่ขึ้นกับผู้ป่วยที่ได้รับยา 	<ul style="list-style-type: none"> • zidovudine กับการเกิดการไปกดไขกระดูก
B	<ul style="list-style-type: none"> • ไม่สามารถคาดการณ์ได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา • ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้ • ขึ้นกับผู้ป่วยที่ได้รับยา 	<ul style="list-style-type: none"> • chloramphenicol กับการเกิด aplastic anemia
C	<ul style="list-style-type: none"> • เกี่ยวข้องกับการใช้ยาเป็นเวลานาน • ขึ้นกับการสะสมของยาโดยรวม 	<ul style="list-style-type: none"> • phenacetin กับการเกิด Chronic interstitial nephritis
D	<ul style="list-style-type: none"> • ผลในการเป็นสารก่อมะเร็ง และสารทำให้เกิดความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์ • ไม่ขึ้นกับขนาดการใช้ยา • ขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย 	<ul style="list-style-type: none"> • phenytoin กับการเกิด Fetal hydantoin syndrome

1.2.4 การแบ่งแบบที่ 4 (ตาราง 4)

ตาราง 4 การแบ่งประเภท ADR ตาม ชนิด A,B,C,D,E,F,G,H และ U (Wills & Brown, 1999)

Type	Characteristics
A (augmented)	Pharmacologically predictable Dose related Improves if medicine withdrawn Common
B (bugs)	Pharmacologically predictable Involves interaction with a micro – organisms Improves if medicine withdrawn
C (chemical)	An Irritant reaction Related to drug concentration
D (delivery)	Caused by method of administration or nature of formulation Improves if medicine withdrawn or method of delivery changed
E (exit)	Pharmacologically predictable Begins only when medicine stopped or dose reduced
F (familial)	Only occurs in those genetically predisposed Improves if medicine withdrawn
G (genetotoxicity)	Causes irreversible genetic damage
H (hypersensitivity)	Requires activation of immune system Improves if medicine withdrawn
U (unclassified)	Mechanism not understood

1.2.5 การแบ่งแบบที่ 5 เป็นการแบ่งอีกลักษณะหนึ่งที่น่าจะเหมาะสมสำหรับการค้นหาสาเหตุ และการวินิจฉัยทางคลินิกของผู้ป่วย โดยใช้เกณฑ์ว่า ADR นั้นเป็นชนิดคาดการณ์ได้หรือไม่ โดยสรุปได้ตามตาราง 5 (Hess & Rieder, 1997) โดยมีข้อสังเกตว่าได้มีการรวมปฏิกิริยาระหว่างยาไว้ด้วย

ตาราง 5 การแบ่งประเภท ADR ตามเกณฑ์การคาดการณ์ได้หรือไม่ (Hess & Rider, 1997)

Predictable (dose – dependent)	Unpredictable (dose – independent)
<ul style="list-style-type: none"> ● Over dose ● Adverse effect ● Interaction <ul style="list-style-type: none"> Drug – drug Drug – disease ● Secondary effect 	<ul style="list-style-type: none"> Intolerance Idiosyncrasy Allergy Pseudo – allergy

อย่างไรก็ตาม การแบ่งประเภท ADR ที่นิยมใช้กันมากในปัจจุบัน ได้แก่ แบบที่ 1 นั้นคือ แบ่งตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ซึ่งแบ่งเป็น ชนิด A และชนิด B เป็นวิธีที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ได้กำหนดให้ใช้โดยทั่วกัน

1.3 กลไกการเกิด ADR (Rawlins & Thomas, 1998)

1.3.1 **ชนิด A** ADR ที่เกิดจากปฏิกิริยาชนิด A นี้จะทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการแตกต่างกันไป เช่น

- อาจเกิดผลการรักษาที่มากเกินไป (excessive therapeutic effect) ในผู้ป่วยบางรายที่ได้รับขนาดเดียวกัน ซึ่งเป็นผลมาจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาปฐมภูมิ เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากการใช้ยารักษาภาวะเบาหวาน ความดันโลหิตต่ำจากการใช้ยาลดความดันโลหิตสูง

- อาจเกิดอาการเนื่องจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาทุติยภูมิ (secondary pharmacological action) ที่อวัยวะส่วนอื่น เช่น การเกิดแผลในกระเพาะอาหารและภาวะเลือดออกจากการใช้ยากลุ่ม NSAIDS, ภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoids อย่างไรก็ตาม ปฏิกิริยา ชนิด A หลายชนิดเกิดเนื่องจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ให้ผลในการบำบัดรักษา เช่น phenothiazines H₁ - antagonist antihistamine และ tricyclic antidepressants หลายชนิดจะ

มีฤทธิ์ anticholinergic ซึ่งอาจทำให้เกิด ADR แบบ "atropine - like" เช่น ปากแห้ง ปัสสาวะน้อย หรือคุณสมบัติ anti - androgen ของยา cimetidine เป็นต้น

ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดเกี่ยวกับการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยที่แตกต่างกันเมื่อได้รับยาขนาดเท่ากัน คือการได้รับยา salicylate ผู้ป่วยเกือบทุกรายจะมีอาการเลือดออกในกระเพาะหลังจากได้รับยา aspirin เพียงครั้งเดียว แต่ปริมาณเลือดที่ออกมีน้อยมาก (น้อยกว่า 5 มิลลิลิตรต่อวัน) และร่างกายผู้ป่วยสามารถปรับตัวได้เองโดยเพิ่มการผลิตเม็ดเลือดแดง แต่ผู้ป่วยบางรายจะมีเลือดออกมาก และเมื่อได้รับยา aspirin เป็นประจำอาจเกิดโรคโลหิตจางชนิดขาดธาตุเหล็ก (Iron deficiency anaemia) ได้ ในทางตรงกันข้ามอาการ tinnitus จะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยทุกรายเมื่อได้รับ aspirin ในขนาดสูง อย่างไรก็ตามขนาดเกิดพิษจะมีช่วงกว้างมากคือตั้งแต่ 3 - 29 กรัม

ปฏิกิริยา ชนิด A ยังอาจเกิดแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล ขึ้นกับสาเหตุต่าง ๆ 3 ประการ คือ

1.3.1.1. สาเหตุทางเภสัชตำรับ (Pharmaceutical causes) สูตรตำรับยาของผู้ผลิตแต่ละรายอาจจะแตกต่างกัน จึงเกิดพิษต่างกัน

1.3.1.2. สาเหตุจากเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic causes) ความแตกต่างของการสนองต่อยาของร่างกาย อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดความเป็นพิษต่างกัน

1.3.1.3 สาเหตุจากการออกฤทธิ์ของยา (Pharmacodynamic causes) ปัจจัยทางพันธุกรรมหรือโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่อาจไปเปลี่ยนแปลงการตอบสนองต่อยาที่อวัยวะเป้าหมาย บางครั้งสาเหตุทั้ง 3 ประการ อาจเกิดร่วมกันก็ได้

1.3.2 ชนิด B (Pathogenesis of Type B Adverse Drug Reactions)
สาเหตุของปฏิกิริยาชนิด B สามารถจำแนกโดยทางพยาธิวิทยาได้ 3 ประการ ดังนี้

1.3.2.1 สาเหตุจากเภสัชตำรับ (Pharmaceutical causes)

1.3.2.2 สาเหตุจากเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic causes)

1.3.2.3 สาเหตุจากการออกฤทธิ์ของยา (Pharmacodynamic causes)

รายละเอียดดังแสดงในตาราง 6

ตาราง 6 เปรียบเทียบกลไกการเกิด ADR ชนิด A และชนิด B

TYPE A	TYPE B
<p>1.3.1.1. สาเหตุจากเภสัชตำรับ (Pharmaceutical causes)</p> <p>ก. ปริมาณยา (Drug quantity) โดยทั่วไปแล้วปริมาณยาจะถูกกำหนดให้มีค่าระหว่าง $\pm 5 - 10 \%$ ของปริมาณที่ระบุไว้ (label amount) ดังนั้นผู้ผลิตอาจจะต้องสูตรตำรับของตนแตกต่างกัน เช่น บางรายจะใส่ตัวยาลให้อยู่ในเกณฑ์สูงสุด บางรายก็จะอยู่ในเกณฑ์ต่ำสุด ผู้ป่วยจึงอาจได้รับยาในปริมาณที่แตกต่างกัน</p> <p>ข. การปลดปล่อยตัวยา (Drug release) การปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากเภสัชผลิตภัณฑ์ อาจแตกต่างกันขึ้นอยู่กับขนาดของอนุภาคยา (particle size), ปริมาณและคุณสมบัติของส่วนประกอบอื่น ๆ ในตำรับ (excipients) หรือสารที่ใช้เคลือบเม็ดยา (coating materials) ที่ใช้ซึ่งมีผลต่อความเป็นพิษของยาดังตัวอย่างที่พบ เช่น ผลิตภัณฑ์ยา digoxin หรือ phenytoin ของผู้ผลิตต่าง ๆ จะปลดปล่อยตัวยาออกมาไม่เท่ากัน ทำให้เกิดพิษต่อผู้ป่วยได้</p> <ul style="list-style-type: none"> - potassium chloride tablet จะระคายเคืองต่อกระเพาะอาหารมาก แต่เมื่อผลิตอยู่ในรูป wax matrix ปัญหาการระคายเคืองนี้จะลดลงมาก - Osmosin^R (indomethacin ในรูปแบบ rate –controlled) ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อลำไส้ เนื่องจากมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญสูง 	<p>1.3.2.1 สาเหตุจากเภสัชตำรับ (Pharmaceutical causes)</p> <p>สาเหตุที่ทำให้เกิด ADR ชนิด B ซึ่งเกิดจากผลิตภัณฑ์ยา อาจแบ่งได้ ดังนี้</p> <p>ก. การเสื่อมสลายของสารออกฤทธิ์ ยาบางชนิดถ้าเกิดการเสื่อมสลายอาจก่อให้เกิดพิษได้ เช่น paraldehyde จะเสื่อมสลายเป็น acetaldehyde ซึ่งถูก oxidised ไปเป็น acetic acid จึงควรใช้ภายใน 6 เดือน หลังจากผลิต tetracycline เมื่อเก็บในอุณหภูมิสูงบางส่วนจะเสื่อมสลายกลายเป็น anhydrotetracycline ซึ่งมีสีน้ำตาล ถ้าหากรับประทานเข้าไปจะเกิด Fanconi - like syndrome</p> <p>ข. ผลจากส่วนประกอบอื่น ๆ ของผลิตภัณฑ์ยา เช่น propylene glycol ที่ใช้เป็นตัวทำละลายในยาฉีด เช่น phenytoin อาจทำให้เกิดภาวะความดันเลือดต่ำ additives หลายชนิด เช่น polyethylene glycol , carboxymethylcellulose เมื่อใส่ลงใน topical formulations อาจทำให้เกิดการแพ้ contact dermatitis สารแต่งสี เช่น tartrazine อาจทำให้เกิด anaphylaxis reaction ได้</p>

<p>1.3.1.2 สาเหตุจากเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic causes)</p> <p>ความแตกต่างของการดูดซึมยา การกระจายยาและการขจัดยา จะมีผลให้เกิดความแตกต่างในการออกฤทธิ์ของยา การเปลี่ยนแปลงของปริมาณยาอาจทำให้มีความเข้มข้นของยาสูงที่บริเวณที่ยาออกฤทธิ์ จึงเพิ่มผลทางชีววิทยา (biological effect) และผลตอบสนองทางเภสัชวิทยา (pharmacological responses) ในทางตรงข้าม ถ้ามีความเข้มข้นของยาดำจะเป็นผลให้การรักษาไม่ได้ผล</p> <p>ก. การดูดซึมยา (Drug absorption)</p> <p>ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยได้รับยาโดยวิธีการรับประทาน การดูดซึมจะเกิดขึ้น ณ ตำแหน่งใดก็ได้ตลอดทางเดินอาหาร แต่การดูดซึมจะเกิดมากที่สุดที่ลำไส้เล็ก ซึ่งเป็นบริเวณที่มีพื้นที่ผิวและเลือดไปเลี้ยงมาก ยาที่ละลายได้ในไขมันจะถูกดูดซึมได้ง่าย แต่ยาที่ไม่ละลายในไขมันจะถูกดูดซึมได้ไม่สมบูรณ์ และการดูดซึมนี้จะแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล</p> <p>ยาที่ถูกดูดซึมมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับสาเหตุต่าง ๆ เช่น</p> <ul style="list-style-type: none"> - การเพิ่มชีวสมมูลของการดูดซึม (Extent of absorption bioavailability) ของยา : นอกจากจะขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ได้รับแล้ว ยังขึ้นกับสูตรตำรับยา ความสามารถในการรวมตัวของสารอื่น ๆ ที่บริโภคพร้อมด้วย การเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร ความสามารถในการดูดซึมของเยื่อทางเดินอาหาร ความสามารถของผนัง 	<p>1.3.2.2 สาเหตุจากเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic causes)</p> <p>ความผิดปกติเกี่ยวกับการดูดซึมกระจาย และการขจัดยา อาจทำให้เกิด ADR ชนิด B ได้ การเกิด ADR ชนิด B ที่เกิดจากความผิดปกติของการขจัดยา อาจมีสาเหตุจากการเมตาบอลิซึมของยา ทำให้ได้สารเมตาบอไลต์ที่ผิดปกติ เช่น ผู้ป่วยบางคนได้รับ phenacetin ในขนาดต่ำ อาจเกิดภาวะ methemoglo – binaemia ที่รุนแรง เนื่องจากมีความบกพร่องของการ de – ethylation ของยา</p>
--	--

ทางเดินอาหาร และดับในการทำลายยาก่อนเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด

- ขนาดยา (Dose) : ขนาดยาที่ผู้ได้รับจะถูกต้องตรงตามที่แพทย์สั่งหรือไม่ ขึ้นอยู่กับวิธีใช้ยาของผู้ป่วย ปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยใช้ยาไม่ถูกต้อง เช่น ความถี่ของมียา การใช้ยาร่วมกันหลายขนาน การเกิด ADR ระหว่างใช้ยาและการที่ผู้ป่วยไม่ทราบสาเหตุของการใช้ยาเพื่อการรักษาโรคนั้น อาจทำให้ผู้ป่วยได้รับยาลดลง หรือเกิดการรักษาไม่ได้ผล

- ผลกระทบจากยาอื่นๆ : เช่น ปฏิกริยาระหว่างยา การบริโภคอาหารหรือสารต่างๆ อาจจะทำให้เกิดการรวมตัวกับยาที่ใช้ ทำให้เกิดสารใหม่ที่ไม่ถูกดูดซึม แต่ปฏิกริยาระหว่างกันนี้ จะเกิดขึ้นเมื่อได้รับสารทั้งสองพร้อม ๆ กันหรือภายใน 30-60 นาที ซึ่งสามารถหลีกเลี่ยงได้ โดยเว้นช่วงการให้สารทั้งสองให้ห่างกันในเวลาที่เหมาะสม

- การบีบตัวของทางเดินอาหาร (Gastrointestinal motility) : การดูดซึมยาจากกระเพาะอาหารจะช้ากว่าในลำไส้เล็ก การเปลี่ยนแปลงอัตราการทำให้กระเพาะว่าง (gastric emptying rate) จะมีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของอัตราเร็วของการดูดซึมมากกว่าปริมาณที่ยาดูดซึม ยาบางชนิดเช่น methyl digoxin , penicillin และ levodopa จะถูกเปลี่ยนแปลงในกระเพาะอาหาร ถ้า gastric emptying time ช้าลง ยาเหล่านี้ก็จะหมดฤทธิ์ไปก่อนถูกดูดซึม

<p>- การเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กจะมีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึม : เนื่องจากไปเปลี่ยนแปลงเวลาในการเกิดความสมดุล (equilibration) ของการซึมผ่านเยื่อผนังทางเดินอาหาร ถ้าหากลำไส้เล็กเคลื่อนไหวลดน้อยลง เพราะการใช้ยา propantheline จะทำให้ digoxin ถูกดูดซึมเพิ่มขึ้นเนื่องจากยาจะอยู่ที่ตำแหน่งถูกดูดซึมได้มาก (ที่ลำไส้เล็ก) ได้นานขึ้น</p> <p>- ผนังเยื่อของทางเดินอาหาร (Gastrointestinal mucosa) : ถ้าร่างกายของผู้ป่วยมีภาวะการดูดซึมยาไม่ดีก็จะทำให้ยาที่ไม่ละลายในไขมันถูกดูดซึมได้ไม่ดี เนื่องจากไม่สามารถผ่านผนังทางเดินอาหารได้ เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคของทางเดินอาหารจะมีการดูดซึมยา digoxin ลดลง</p> <p>- First – pass elimination of drugs : มียาหลายชนิดที่ถึงแม้จะมีการดูดซึมที่สมบูรณ์จากทางเดินอาหาร แต่ไม่สามารถเข้าสู่กระแสโลหิตในปริมาณที่มากพอได้ เช่น chlorpromazine nortriptyline และ propranolol เนื่องจากยาเหล่านี้จะถูกเปลี่ยนแปลงระหว่างที่ผ่านผนังทางเดินอาหารหรือผ่านตับก่อนเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด การเปลี่ยนแปลงยาโดยตับจะแปรผันมากในผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้น bioavailability ของยาจึงแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล</p> <p>- อัตราการดูดซึมยา (Rate of drug absorption) : ถ้ายาที่มีการดูดซึมช้าจะมีผลให้</p>	
--	--

<p>ระดับยาในเลือดขึ้นช้า ความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดลดลง และระยะเวลาของการขับถ่ายยานานขึ้น ดังนั้น จึงทำให้ฤทธิ์ของยาลดลงได้</p> <p>ข. การกระจายยา (Drug distribution)</p> <p>ยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดจะถูกกระจายไปยังเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ โดยขึ้นกับปริมาณที่เลือดไปเลี้ยงยังบริเวณนั้น ความสามารถของยาในการดูดซึมผ่านผนังเซลล์ขึ้นกับความสามารถในการละลายในไขมัน</p> <ul style="list-style-type: none"> - การไหลเวียนของเลือด (regional blood flow) : ผู้ป่วยที่มีการไหลเวียนเลือดไม่ดี เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ทำให้มีเลือดไปเลี้ยงตื้น้อยลง ซึ่งเป็นผลให้ยาบางชนิดที่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ เช่น lignocain ถูกขจัดออกจากร่างกายลดลง - การจับกับโปรตีนในกระแสเลือด (plasma protein) : มียาหลายชนิดที่จับโปรตีนแบบย้อนกลับได้ (reversible) ยาที่จับกับโปรตีนนี้จะไม่มฤทธิ์ แต่จะมีปริมาณที่สมดุลกับยาในรูปอิสระที่อยู่ในพลาสมา การจับกับโปรตีนในพลาสมาของยาที่เป็นกรดจะลดลงในผู้ป่วยที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ เช่น ผู้ป่วยโรคไต ขาดอาหาร โรคตับ ผู้สูงอายุ นอกจากนี้การจับโปรตีนของยาอาจลดลง เมื่อมีสารอื่นมาแย่งจับที่ตำแหน่งจับ (binding sites) ด้วย เช่น bilirubin free fatty acids หรือยาอื่น ๆ - การจับกับเนื้อเยื่อ (Tissue binding): ยาบางชนิด เช่น nortriptyline มีความสามารถ 	
---	--

<p>ในการจับกับเนื้อเยื่อได้สูง เป็นผลให้ปริมาณการกระจายตัวสูง (20 - 50 มิลลิตร/กิโลกรัม) จึงเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิด ADR tetracycline จะจับกับกระดูกที่ร่างกายสร้างขึ้นใหม่ เกิดเป็น tetracycline calcium orthophosphate complex ค่าครึ่งชีวิตของยาในกระดูกจะมีค่านานหลายเดือน แต่ในพลาสมาจะมีค่าเพียงไม่กี่ชั่วโมง ในผู้ใหญ่การจับกับกระดูกของยาไม่ค่อยมีความสำคัญนัก แต่ในเด็กแรกเกิดแล้วจะเป็นผลให้เกิดการเจริญเติบโตของกระดูกลดลงร้อยละ 40 และมีการเปลี่ยนสีและรูปร่างของฟันด้วย</p> <p>- Active transport ของยา : ยาบางชนิดผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ด้วยวิธี active transport เช่นยาในกลุ่ม adrenergic neurone blocking agents (guanethidine , bethanidine) มีฤทธิ์ต้านความดันโลหิตสูง เนื่องจากสามารถเข้าไปมีความเข้มข้นสูงภายใน sympathetic noradrenergic nerve terminals ได้โดยวิธี active transport</p> <p>ค. การกำจัดยา (Drug elimination)</p> <p>การเปลี่ยนแปลงอัตราเร็วในการขจัดยาอาจเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด ADR ชนิด A เมื่อการขจัดยาลดน้อยลงจะมียาสะสมในร่างกายมากขึ้นจนอาจเกิดพิษได้ ในทางตรงข้ามถ้าอัตราเร็วในการขจัดยาเพิ่มขึ้น ระดับยาในเลือดและเนื้อเยื่อก็จะลดลงจนอาจไม่ให้เกิดการรักษาเช่นกัน</p>	
--	--

<p>- การขับออกทางไต (Renal excretion) : อัตราการขับถ่ายยาออกทางไตจะลดลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง (รวมทั้งเด็กแรกเกิดและผู้สูงอายุ) จึงมีแนวโน้มที่จะเกิด ADR ได้ จึงต้องระมัดระวังเป็นพิเศษเมื่อให้ยาที่ถูกขับถ่ายออกทางไตเป็นส่วนใหญ่แก่ผู้ป่วยเหล่านี้ โดยเฉพาะยาที่เกิดพิษได้ง่าย เช่น digoxin captopril aminoglycosides เป็นต้น</p> <p>การเพิ่มอัตราการไหลออกของปัสสาวะ (urine flow rate) : เป็นผลให้ renal clearance ของยาบางชนิดเพิ่มขึ้น</p> <p>ยาที่เป็นกรดอ่อน เช่น Salicylate จะมีการกำจัดทางไต (renal clearance) เพิ่มขึ้นเมื่อปัสสาวะมีความเป็นด่างเพิ่มขึ้น ส่วนยาที่เป็นด่างอ่อน เช่น amphetamine จะมีการกำจัดทางไต (renal clearance) เพิ่มขึ้นเมื่อปัสสาวะมีความเป็นกรดเพิ่มขึ้น</p> <p>ง. การแปรสภาพยา (Drug metabolism)</p> <p>ความแตกต่างในแต่ละบุคคลเกี่ยวกับอัตราการแปรสภาพยา อัตราการแปรสภาพยาจะเป็นผลให้เกิดความผันแปรของอัตราเร็วในการขจัดยา ถ้าอัตราเร็วในการแปรสภาพยาลดลง จะทำให้ยาสะสมอยู่ในร่างกายมากขึ้น จึงเพิ่มโอกาสของการเกิด ADR ชนิด A ถ้าอัตราเร็วในการแปรสภาพยาเพิ่มขึ้นก็อาจทำให้การรักษาไม่ได้ผล</p> <p>- Microsomal oxidation : อัตราเร็วของ microsomal oxidation จะเปลี่ยนแปลงไปตามอายุ พันธุกรรม ปัจจัยทางชีววิทยาและสิ่ง</p>	
---	--

<p>แวดล้อม ค่าครึ่งชีวิตของ oxidized drug ในทารกแรกเกิดจะยาวนานกว่าในผู้ใหญ่ ปัจจัยเกี่ยวกับสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่ออัตราเร็วของ microsomal oxidation เช่น ส่วนประกอบของอาหาร มลพิษ อัลกอฮอล์ และยาอื่น ๆ</p> <p>- Mitochondrial oxidation : ยาบางชนิด เช่น phenelazine isoniazid จะไปยับยั้ง enzyme monoamine oxidase (MAO) ซึ่งเป็นเอนไซม์ของปฏิกิริยา mitochondrial oxidation ของยาบางชนิด เช่น tyramine pethidine</p> <p>- Acetylation : ยาหลายชนิด เช่น sulphonamides dapsone isoniazid จะถูกทำให้หมดฤทธิ์โดยวิธี acetylation ซึ่งจะถูกควบคุมโดยพันธุกรรมและเป็น polymorphism พบว่าประมาณครึ่งหนึ่งของประชากรอังกฤษจะเป็น rapid acetylators แต่ก็มี ความแตกต่างในเผ่าพันธุ์ด้วย อุบัติการณ์ที่พบว่าสูงสุดได้แก่ชาวญี่ปุ่นและเอสกิโม (80 – 90 %) และต่ำสุดในชาวอัฟริกัน (1 : 30)</p> <p>slow acetylators จะขจัดยาพวก acetylated drugs ได้ช้ากว่าคนธรรมดา ซึ่งมีโอกาสเสี่ยงต่อ ADR ชนิด A เช่น เกิด isoniazid peripheral neuropathy</p> <p>- โรค (Effects of disease) ผู้ป่วยโรคตับจะไม่สามารถทำลายพิษยาได้ จึงอาจทำให้เกิด ADR ชนิด A ผู้ป่วยโรคไตจะไม่สามารถขจัดยา metoclopramide ออกจากร่างกายได้ จึงเสี่ยงต่อการเกิด ADR</p>	
--	--

<p>- Toxicity metabolites : เมตาบอไลต์ของยาหลายชนิด อาจจะมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือมีความเป็นพิษ เช่น desmethyl metabolites ของ amitriptyline และ imipramine จะมีฤทธิ์เช่นเดียวกับ imipramine</p> <p>ผู้ป่วยโรคไต อาจมีการสะสมของเมตาบอไลต์ดังกล่าวข้างต้น จนอาจจะเป็นสาเหตุให้เกิด ADR ชนิด A ได้ ความเป็นพิษจากเมตาบอไลต์ที่สำคัญ คือ การสร้าง highly reactive intermediates ถ้าหากอัตราเร็วของการสร้างสารนี้เพิ่มขึ้นโดยการเพิ่มขนาดยาหรืออัตราเร็วของการขจัดยาลดลง ก็จะทำให้เกิด severe cellular damage เช่น การเกิด hepatotoxicity ของ paracetamol เมื่อได้รับยาเกินขนาด</p>	
<p>1.3.1.3 สาเหตุจากการออกฤทธิ์ของยา (Pharmacodynamic causes)</p> <p>ก. Drug receptors : ยาหลายชนิดมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาโดยจับกับ specific receptors ซึ่งอาจเป็นโปรตีนหรือเอนไซม์ target organs ของแต่ละบุคคลจะตอบสนองต่อยาต่างกันได้ 2 ประการ ประการแรก receptors อาจแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล จึงทำให้ยามีความแรงในแต่ละคนไม่เท่ากัน ประการที่สองแต่ละบุคคลอาจมีจำนวน receptors ในเนื้อเยื่อไม่เท่ากัน</p> <p>ข. Homeostatic mechanism : การออกฤทธิ์ของยาอาจจะขึ้นกับระบบควบคุมของสรีรวิทยา เช่น intravenous atropine จะเพิ่ม</p>	<p>1.3.2.3 สาเหตุจากการออกฤทธิ์ของยา (Pharmacodynamic causes)</p> <p>อาการเจ็บป่วยทางร่างกายหรือทางจิต หรือทั้งสองร่วมกัน อาจทำให้มีความปกติต่อการตอบสนองต่อยา เช่น ยา antidepressant จะออกฤทธิ์ลดอาการซึมเศร้าในผู้ป่วย แต่ยานี้ไม่มีผลต่อจิตใจของคนปกติ การตอบสนองต่อยานี้ จะแตกต่างกันตามพันธุกรรม ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โรค มะเร็งและเนื้องอกต่าง ๆ</p> <p>ก. สาเหตุจากทางพันธุกรรม (Genetic cause) : การสนองตอบต่อยาที่ผิดปกติ ชนิด B นั้นแต่เดิมไม่ทราบสาเหตุ แต่ในปัจจุบันพบว่าส่วนใหญ่เกิดจากสาเหตุทาง</p>

<p>อัตราการเต้นของหัวใจให้เร็วถึง 160 ครั้ง/นาที ในผู้ป่วยบางราย แต่ผู้ป่วยบางรายอาจไม่เกิดผลนี้เมื่อให้ยาในขนาดเท่ากัน</p> <p>ค. โรค : โรคที่เป็นร่วมด้วยในผู้ป่วยอาจทำให้ผลทางเภสัชวิทยาของยาผิดไปจากคนปกติ ตัวอย่างที่เห็นได้ชัด เช่น การมีเลือดออกหรือเป็นแผลในกระเพาะอาหาร เนื่องจากฤทธิ์ต้านการอักเสบของยา corticosteroids , การเกิดหลอดลมตีบในผู้ป่วยโรคทางเดินหายใจอุดตันที่ได้รับ Beta – blockers</p>	<p>พันธุกรรม ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erythrocyte glucose 6 – phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD) : เป็นความบกพร่องที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม พบมากในชาวอเมริกันผิวดำ (10 %) ความผิดปกตินี้จะเป็นผลให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตก เมื่อถูก oxidation ด้วยสารบางอย่าง เช่น primaquine sulphonamides aspirin chloramphenicol quinine ซึ่งเมื่อผู้ป่วยที่มีภาวะ G6PD ได้รับเข้าไปอาจทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกได้ - Porphyria : ผู้ป่วยที่เป็น hepatic porphyria อาจเกิดภาวะ porphyria รุนแรงขึ้นเนื่องจากตับของผู้ป่วยเหล่านี้สร้างเอนไซม์ s-aminolaevulinic acid (ALA) synthetase มากกว่าคนปกติ ยาหลายชนิดที่เป็น enzyme inducers เช่น barbiturates sulphonamides griseofulvin จึงกระตุ้นให้เอนไซม์ทำงานได้ดีขึ้น เกิดภาวะ porphyria ได้ง่าย - Osteogenesis imperfecta : ผู้ป่วย osteogenesis imperfecta ที่ได้รับยาระหว่างการทำสลบ เช่น halothane หรือยา suxamethonium ซึ่งเป็นยาคลายกล้ามเนื้อ อาจจะมีอุณหภูมิของร่างกายสูงขึ้น - chloramphenicol–induced aplastic anaemia : ผู้ใช้ยา chloramphenicol อาจเกิด thrombocytopenia aplastic anaemia granulocytopenia ซึ่งปฏิกิริยานี้
--	---

	<p>อาจขึ้นกับขนาดยา แต่ chloramphenicol อาจทำให้เกิด aplastic anaemia แบบ idiosyncratic ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับพันธุกรรม เนื่องจากมีการสร้าง DNA ผิดปกติ</p> <p>ข.สาเหตุจากระบบภูมิคุ้มกัน : Human lymphocyte antigens (HLA) อาจจะเหนี่ยวนำให้เกิด ADR บางชนิด เช่น ผู้ป่วย rheumatoid arthritis จะเกิด ADR เมื่อใช้ gold therapy penicillamine และ levamisole หรือผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง จะเกิดปฏิกิริยาแพ้ยา hydralazine</p> <p>ค. สาเหตุจากเนื้อเยื่อที่มีแนวโน้มจะเป็นเนื้องอก หรือมะเร็ง : การใช้ยาบางชนิด เช่น estrogen หรือ androgen อาจจะไปทำให้ preneoplastic condition เปลี่ยนไปเป็น neoplastic state ได้</p>
--	---

ในเวชปฏิบัติสามารถแก้ไข ADR ชนิด A โดยการปรับขนาดยา ใช้ยาอื่นแทน หรือให้ยาอื่นเสริม แต่สำหรับผู้ป่วยที่เกิด ADR ชนิด B แล้วจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องให้ผู้ป่วยหยุดยาที่ทำให้เกิดอาการนั้น

1.4 อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ในระบบรายงานแบบ Spontaneous reporting system พบว่าอุบัติการณ์ของ ADR จะต่ำกว่าที่ควรจะเป็น (Lawson, *et al.*, 1998) การสำรวจของ Einarson (1993) พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาพยาบาลเนื่องจาก ADR ในช่วงปี 1986 ถึง 1989 คิดเป็นร้อยละ 5 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด และจากการศึกษาในผู้ป่วยนอกพบว่าร้อยละ 20 ของผู้ป่วยเกิด ADR (Wood & Oates, 1998) ร้อยละ 3.04 - 8.4 ของผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

เนื่องจาก ADR (Lazarou, *et al.*, 1998; Moore, *et al.*, 1998; Hallas, 1996) นอกจากนี้ในส่วนของผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลเองก็พบ ADR ในระหว่างอยู่ใน โรงพยาบาลได้ถึงร้อยละ 1.5 - 43.5 (Gholami & Shalviri, 1999) ร้อยละ 1.2 - 24.1 จากการศึกษาของ Lazarou และคณะ (1998) และร้อยละ 3.7 จากการรวบรวมข้อมูลจากทุกโรงพยาบาลในรัฐนิวยอร์กในปี 1984 (Brennan, 1991) และอื่นๆ ดังแสดงในตาราง 7

ผลการศึกษาคูบติการณ์ ADR ของโรงพยาบาลในประเทศไทยแบบพินิจพิเคราะห์ (Intensive Hospital Monitoring) มีดังนี้ พบ ADR ร้อยละ 7.77 ของผู้ป่วยแผนกอายุรกรรมในโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ (จรรยา พงศ์เวชรักษ์, 2534) ร้อยละ 27.63 จากการใช้ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลเสนาเกิด ADR (ปรมินทร์ วีระอนันต์วัฒน์, 2534) ร้อยละ 12.6 จากการศึกษาการเกิด ADR ของผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านจุลชีพในแผนกศัลยกรรมของโรงพยาบาลราชวิถี (เทียมจันทร์ ลีพิงธรรม, 2537) ร้อยละ 21.94 ของผู้ป่วยแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลรามธิบดีเกิด ADR (ปราโมทย์ ตระกูลเพ็ชรกิจ, 2539) และร้อยละ 3.7 ของผู้ป่วยในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีเกิด ADR (อารีย์ ปานรงค์, 2542)

คูบติการณ์ ADR จากการศึกษาต่างๆ มีความแตกต่างกันมากทั้งนี้ขึ้นกับค่านิยมของแต่ละการศึกษา เกณฑ์ในการตัดสิน วิธีการเก็บข้อมูล สถานที่ทำการศึกษา ประเภทของผู้ป่วยที่ศึกษา ระยะเวลาในการศึกษา และวิธีการประเมินระดับความสัมพันธ์ของ ADR กับยาที่สงสัย

ตาราง 7 การศึกษาอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ผู้วิจัย ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษา	ผู้ป่วยแผนก	อุบัติการณ์
Lakshmanan และคณะ 1986	843	อายุรกรรม	5.4
Bigby และคณะ 1987	686	อายุรกรรม	6.9
Colt และ Shapiro 1989	244	อายุรกรรม	9.4
Col และคณะ 1990	315	อายุรกรรม	16.8
Pearson และคณะ 1994	10,587	ไม่จำกัด	1.9
Bates และคณะ 1995	379	อายุรกรรม อภิบาลผู้ป่วยหนัก	5.3
Bates และคณะ 1997	4,031	อายุรกรรม ศัลยกรรม	4.6
จรรยา พงศ์เวชรักษ์ 2534	746	อายุรกรรม (ผู้ป่วยใน)	7.77
ปรามินทร์ วีระอนันต์วัฒน์ 2534	200	ผู้ช้ยาในโรคหัวใจและ หลอดเลือด (ผู้ป่วยนอก)	27.63
เทียมจันทร์ สี่พึงธรรม 2535	300	ศัลยกรรม (ผู้ป่วยใน)	12.67
ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ 2538	515	อายุรกรรม (ผู้ป่วยใน)	21.94
อารีย์ ปานรงค์ 2542	536	กุมารเวชกรรม (ผู้ป่วยใน)	3.7

Gholami และ Shalviri (1999) พบว่า ADR ที่เกิดขึ้นส่วนหนึ่งสามารถป้องกันได้ และมีความรุนแรงมากกว่า ADR ที่ป้องกันไม่ได้ และขณะเดียวกัน Bates และคณะ (1997) ยังพบว่า ADE ที่ป้องกันได้ทำให้เพิ่มระยะเวลานอนในโรงพยาบาล และเพิ่มต้นทุนมาก ADE ที่ป้องกันไม่ได้

1.5 ปัจจัยส่งเสริมให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Predisposing factors) (Lawson, 1998)

1.5.1 เชื้อชาติ (Race) บางรายงานพบว่า ADR จะเกิดกับชาวผิวขาวมากกว่าผิวดำ แต่บางรายงานไม่พบความแตกต่างนี้

ชาวเอสกิโมและญี่ปุ่น จะเป็น rapid acetylators แต่ชาวยิวเมดิเตอร์เรเนียน จะเป็น slow acetylators ซึ่งในกลุ่ม slow acetylators จะพบปัญหาการเกิด peripheral neuropathy เนื่องจาก isoniazid ได้มากกว่า rapid acetylators ในทางตรงกันข้าม พวก rapid acetylators มักเกิดพิษจาก isoniazid ได้มากกว่า

หญิงชาวสแกนดิเนเวีย และซีลีจะมีความเสี่ยงต่อการเกิด cholestatic jaundice จากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดมากกว่าหญิงชนชาติอื่น

1.5.2 Human lymphocyte antigens (HLA) มีรายงานมากมายเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง HLA กับการเกิด ADR เช่น ผู้ป่วยที่มี HLA จะเกิดภาวะอาการผิดปกติของเม็ดเลือดและไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) จากการใช้ยา levamisole เพื่อรักษา rheumatoid arthritis มากกว่าคนทั่วไป

1.5.3 อิทธิพลของพันธุกรรมด้านอื่น ๆ (Other genetic influence)

พบว่าภาวะบกพร่องที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมบางชนิด จะเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ๆ ได้ง่ายกว่าปกติ เช่น ผู้ป่วยบางรายมีภาวะบกพร่องทางพันธุกรรมหรือมีความผิดปกติของ plasma pseudocholinesterase ซึ่งทำให้เกิด prolonged muscular paralysis และ apnea เมื่อได้รับยา suxamethonium ซึ่งเป็นยาคลายกล้ามเนื้อระหว่างการผ่าตัด เป็นต้น

1.5.4 เพศ (Sex)

พบว่าผู้หญิงจะเกิด ADR มากกว่าผู้ชาย เช่น เมื่อเทียบกับผู้ชายผู้หญิงจะมีโอกาสมากกว่าในการเกิดพิษของ digoxin ภาวะเลือดออกเมื่อใช้ heparin ภาวะ agranulocytosis จากการใช้ phenylbutazone หรือ chloramphenicol ได้ง่ายกว่าผู้ชายถึง 3 เท่า และเกิดภาวะ aplastic anaemia จากการใช้ยา chloramphenicol ได้ง่ายกว่า 2 เท่า

1.5.5 อายุ (Age)

ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี จะเกิด ADR ได้ง่ายกว่าผู้ป่วยอื่น และยิ่งอายุสูงขึ้นยิ่งเกิด ADR ได้ง่ายขึ้น เช่นภาวะเลือดออกจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะเกิดในหญิงอายุมากกว่า 60 ปี ถึงร้อยละ 50 แต่เกิดในชายร้อยละ 19 และในอายุต่ำกว่า 60 ปี หญิงเกิดร้อยละ 14 แต่ในชายเกิดร้อยละ 10

ในทารกแรกเกิด (neonate) ที่คลอดก่อนกำหนดยังไม่มีเอนไซม์ที่ใช้ในการเมตาบอลิซึมและขจัดยา จึงมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด ADR มากกว่าทารกปกติ ยาที่มีความเสี่ยงสูง เช่น chloramphenicol barbiturates morphines และ vitamin K แต่พบว่า ototoxic antibiotics บางชนิด เช่น streptomycin จะถูกขจัดออกทางไตในเด็กได้เร็วกว่าผู้ใหญ่

1.5.6 ปัจจัยอื่น ๆ (Other factors)

- ภาวะภูมิแพ้ ผู้ป่วยที่มีประวัติภูมิแพ้จะเกิด ADR ได้ง่ายกว่าผู้ป่วยปกติ
- ประวัติการเกิด ADR ผู้ป่วยที่เคยเกิด ADR จากยาชนิดใดชนิดหนึ่ง จะมีโอกาสเกิด ADR จากยาชนิดอื่นได้ง่ายกว่าปกติ
- โรคตับหรือโรคไต ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ จะเกิด ADR จากยาที่ถูกขับออกทางปัสสาวะได้ง่าย ส่วนผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ จะเกิด ADR จากยาที่ถูกทำลายฤทธิ์ที่ตับ
- การจับกับโปรตีนในกระแสเลือด ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและพิษของยา จะสัมพันธ์กับการจับกับโปรตีนของยา การที่ยาจับกับโปรตีนน้อยลงเนื่องจากอายุ การขาดอาหารหรือโรค จะเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และการเมตาบอลิซึมของยาที่มีการจับกับโปรตีนสูง
- สูตรตำรับ ADR อาจเกิดจากส่วนประกอบที่เป็นพิษในผลิตภัณฑ์ยาหรือจากการเปลี่ยนแปลงสูตรตำรับยา เช่น การเกิด Fanconi - like syndrome จากการใช้ยา tetracyclines ที่เสื่อมคุณภาพหรือหมดอายุ

1.6 ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ในการแบ่ง ADR ตามความรุนแรง (Severity) ของอาการที่เกิดขึ้น ถือเป็น การแบ่งที่คำนึงถึงผลลัพธ์ ความรุนแรงของ ADR สามารถแบ่งได้เป็น 4 ระดับ ดังนี้ (Bennett & Lipman, 1977; Pearson, *et al.*, 1994)

1. รุนแรงน้อย (mild หรือ minor) คือ ADR ที่ไม่ต้องใช้ยาต้านฤทธิ์ หรือไม่ต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น
2. รุนแรงปานกลาง (moderate) คือ ADR ที่เกิดขึ้นแล้วทำให้ต้องมีการเปลี่ยนการใช้ยา มีการรักษาที่จำเพาะ หรือต้องทำให้อยู่โรงพยาบาลนานขึ้น
3. รุนแรงมาก (severe) เป็น ADR ที่มีผลต่อชีวิตอาจก่อให้เกิดทุพพลภาพ หรือต้องการการรักษาอย่างใกล้ชิด
4. รุนแรงจนเป็นอันตรายถึงชีวิต (Lethal) เป็น ADR ที่เกิดขึ้นแล้วทำให้ตาย

แต่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยได้เคยกำหนดระดับความรุนแรงไว้ในแบบรายงาน ADR แบบเก่าไว้เพียง 3 ระดับดังนี้ (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, 2537)

1. ระดับรุนแรง หมายถึง ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือพิการ
2. ระดับปานกลาง หมายถึง ผู้ป่วยต้องการการรักษาเป็นพิเศษสามารถหายเป็นปกติได้
3. ระดับน้อย หมายถึง ผู้ป่วยไม่ต้องการการรักษาเป็นพิเศษสามารถหายเป็นปกติได้

เนื่องจากการแบ่งความรุนแรงแบบหลังนี้ อาจให้ผลการประเมินที่ไม่เที่ยงตรง ประกอบกับทางสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ประสานงานกับองค์การอาหารและยาของต่างประเทศมากขึ้น และเพื่อให้สอดคล้องกับแนวทางองค์การอนามัยโลก กระทรวงสาธารณสุขจึงได้ปรับปรุงแนวทางปฏิบัติในการติดตาม ADR ในปี 2543 และได้กำหนดความรุนแรงของ ADR ตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก ซึ่งแบ่งความรุนแรงเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ดังนี้ (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, 2543)

1. รุนแรง หมายถึง กรณี ADR ที่เกิดขึ้นมีลักษณะ ดังต่อไปนี้

1.1 เสียชีวิต (Death) เมื่อสงสัยว่าการเสียชีวิตเป็นผลมาจาก ADR ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยานั้น และให้ระบุวัน เดือน ปี ที่ผู้ป่วย เสียชีวิต (ถ้าทราบ) โดยการเสียชีวิตไม่รวมถึงกรณีทำให้เกิดทารกเสียชีวิตขณะตั้งครรภ์ (การแท้งบุตร) อันเนื่องมาจากความผิดปกติมาแต่กำเนิด หรือการตั้งครรภ์ล้มเหลว

1.2 อันตรายถึงชีวิต (Life - threatening) เมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิต ในขณะที่เกิด ADR หรือ ถ้าใช้ยาอย่างต่อเนื่อง อาจมีผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

- 1.3 การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลระยะแรก หรือเพิ่มระยะเวลาในการรักษา

นานขึ้น (Hospitalization - initial/prolonged) เมื่อสงสัยว่า ADR ที่เกิดขึ้นนั้น เป็นเหตุให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือใช้เวลาในการรักษายาวนานขึ้น

1.4 ความพิการ (Disability) เมื่อสงสัยว่า ADR ที่เกิดขึ้นเป็นผลให้บุคคล ดังกล่าว ไม่สามารถดำรงชีวิตตามปกติ เพราะส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงแบบชั่วคราว หรือถาวร หรือทำให้เกิดความเสียหาย หรือการทำลายต่อโครงสร้างหน้าที่ของร่างกายผู้ป่วย หรือความสามารถ และหรือคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เช่น ตาบอด ไตวาย เป็นต้น

1.5 ความผิดปกติแต่กำเนิด (Congenital anomaly) เมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยได้ รับยาก่อนการตั้งครรภ์ หรือในระหว่างตั้งครรภ์ แล้วส่งผลให้เกิดความผิดปกติแต่กำเนิดของทารก ซึ่งเป็นผลของ ADR

1.6 ต้องการวิธีการในการป้องกันความเสียหาย หรือการเสียหายอย่างถาวร (Required intervention to prevent permanent impairment or damage) เมื่อสงสัยว่า ผู้ป่วยได้รับยา แล้วเกิด ADR มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาหรือขจัดความเสียหายที่เกิดขึ้น เช่น อาการหลอดลมตีบจากการแพ้ (Allergic bronchospasm) เป็นภาวะที่ต้องได้รับการรักษา อย่างรีบด่วนในห้องฉุกเฉิน ภาวะผิดปกติของระบบเลือด (Blood dyscrasia) ภาวะชัก (Convulsion) เป็นต้น

ไม่รุนแรง หมายถึง กรณี ADR ที่เกิดขึ้นนอกเหนือจากหัวข้อที่อยู่ในรุนแรง

1.7 การประเมินระดับความสัมพันธ์ของอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัย

ในการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเกิด ADR เป็นเรื่องที่ไม่ได้ง่ายนัก โดยเฉพาะ ADR ชนิดที่ คาดการณ์ไม่ได้ แต่หากเป็นปฏิกิริยาที่คาดการณ์ได้ โดยเฉพาะฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาที่ไม่ เจาะจงต่อ receptor หรือเป็น ADR ชนิดที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) รวมถึงการที่มีประสบการณ์ในการติดตามผู้ป่วย ADR นั้น ก็อาจพอที่จะอธิบายสาเหตุของปฏิกิริยา ดังกล่าว รวมทั้งการดูแลแก้ไขปัญหาที่เกิดกับผู้ป่วยได้ไม่ยากนัก แต่หากว่า ADR ดังกล่าวนี เป็น ชนิดที่คาดการณ์ไม่ได้ ก็จะมีคามยุ่งยากในการตัดสินใจว่าผลไม่พึงประสงค์นั้นเกิดจากยา หรือ เกิดจากปัจจัยอื่นซึ่งจะกล่าวต่อไป

ปัจจัยที่ทำให้การประเมิน ADR กระทำได้ยุ่งยากขึ้น คือ (สำนักงานคณะกรรมการ อาหารและยา, 2537)

1. การใช้ยาใหม่ ซึ่งมีข้อมูลเกี่ยวกับยาชนิดนั้นน้อย
2. การใช้ยาร่วมกันหลายชนิด
3. การใช้ยาไม่ต่อเนื่อง ไม่สม่ำเสมอ
4. ปฏิกริยาระหว่างกันของยา
5. ADR ที่เกิดจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ยา
6. ADR ที่เกิดจากวิธีการทดสอบเพื่อวินิจฉัยโรค
7. โรคที่เป็นอยู่หรือโรคที่กำลังเริ่มเป็น
8. ช่วงระยะเวลาระหว่างการใช้อยากับการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เนิ่นช้า
9. อาการแสดงอื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวข้อง กับโรคหรือจากการใช้ยา
10. อาการที่เป็นแล้วไม่หายกลับปกติ
11. การต้านยาหรือความไวต่อยา
12. วิธีการรักษา ADR ที่บดบังผลจากการหยุดยา
13. วิธีการรักษาเพื่อป้องกัน บดบังผลจากการให้ยาซ้ำใหม่

ในการประเมิน ADR จะต้องวิเคราะห์หาระดับความสัมพันธ์ของยากับอาการที่เกิดโดยมีหลักการดังนี้ (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, 2537)

ก. ปัจจัยภายใน (Intrinsic factors)

1. Chronology - evolution ศึกษาความสัมพันธ์ของเวลากับอาการที่เกิด แบ่งออกเป็น
 - หลักเกณฑ์ที่ 1 : ระยะเวลาที่เกิดอาการหลังจากได้รับยา
 - หลักเกณฑ์ที่ 2 : การตอบสนองหลังจากหยุดยา
 - หลักเกณฑ์ที่ 3 : การตอบสนองหลังจากหยุดยาแล้วให้ยาซ้ำใหม่
2. Clinical and paraclinical
 - หลักเกณฑ์ที่ 4 : อาการแสดงของโรค
 - หลักเกณฑ์ที่ 5 : คำอธิบายอื่น ๆ เช่น อายุผู้ป่วย โรคพื้นฐานของผู้ป่วย
 - หลักเกณฑ์ที่ 6 : ประวัติของผู้ป่วย และภูมิประเทศ
 - หลักเกณฑ์ที่ 7 : การตรวจทดสอบอื่น ๆ

จากกฎเกณฑ์ ทั้ง 7 ข้อนี้ จะนำมาจัดกลุ่ม เพื่อเรียงความเป็นไปได้ของความสัมพันธ์

ได้เป็น :

ระดับที่ 1 = doubtful (น่าสงสัย)

ระดับที่ 2 = plausible (เป็นไปได้)

ระดับที่ 3 = very likely (น่าจะเป็น)

ข. ปัจจัยภายนอก (Extrinsic factors) คือ ข้อมูลที่มีผู้รายงานไว้เกี่ยวกับตัวยานั้น และนำมาจัดอันดับได้เป็น

ระดับที่ 1 = ไม่เคยมีข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ ฯ นั้น

ระดับที่ 2 = มีการรายงานน้อยมาก และไม่ค่อยแน่ใจนัก

ระดับที่ 3 = มีการรายงานเกี่ยวกับความเป็นไปได้ของอาการนั้น ซึ่งจะต้องประกอบ

ด้วย - มีการรายงานอาการเช่นเดียวกันนี้ไว้มากมาย

- มีการศึกษาทางระบาดวิทยาเกี่ยวกับการเกิดอาการหรือมีการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเกิด ADR ทางเภสัชวิทยา

- อาการนี้เป็นที่ทราบกันมานาน แต่ยังไม่มีการศึกษาวิจัย

เมื่อรวมปัจจัยภายในกับปัจจัยภายนอกเข้าด้วยกัน จะได้ความเป็นไปได้ 9 แบบ คือ

1 - 1 , 1 - 2 , 1 - 3 , 2 - 1 , 2 - 2 , 2 - 3 , 3 - 1 , 3 - 2 , 3 - 3 ซึ่งถ้านำคะแนนมารวมกัน จะมีลำดับคะแนน 5 ชั้น ตั้งแต่ 2 - 6 ถ้าความสัมพันธ์ใดได้คะแนนสูงแสดงว่า ADR นี้มีความสัมพันธ์มาก ถ้าคะแนนต่ำแสดงว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน นอกจากเกณฑ์ที่กล่าวมาแล้ว ยังมีเกณฑ์มาตรฐานหรือเครื่องมือในการประเมินระดับความสัมพันธ์ของยาที่สงสัยกับ ADR มากมายหลายวิธี ซึ่งแบ่งวิธีการในการวินิจฉัยได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ ดังนี้ (Lanctot & Naranjo, 1995)

1.7.1 การตัดสินใจทางคลินิก (global introspection หรือ clinical judgement)

1.7.2 แบบคำถามมาตรฐานหรือเรียกว่า 'algorithm'

1.7.3 การใช้วิธีเบเยเซียน (Bayesian approach)

1.7.1 การตัดสินใจทางคลินิก

วิธีนี้เป็นการตัดสินใจของผู้ทำการรักษาผู้ป่วยในขณะนั้น หรือเป็นการประเมินความเกี่ยวข้องของยาที่สงสัยกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยไม่มีการกำหนดหลักเกณฑ์ใด ๆ ขึ้นเป็นมาตรฐาน วิธีนี้มีข้อจำกัด คือ (Naranjo, 1986)

1. ความสามารถของสมองมนุษย์ในกรณีที่ปัญหาซับซ้อน
2. ขึ้นกับการตัดสินใจส่วนบุคคล และประสบการณ์
3. มักจะเกิดความเห็นที่ไม่ตรงกันระหว่างผู้ประเมิน

4. ไม่มีการสอบเทียบ (Calibrate) วิธีการประเมินและการตัดสินใจ

1.7.2 แบบคำถามมาตรฐาน

วิธีนี้เป็นการใช้แผนภูมิ หรือตารางหรือคำถามต่างๆ ที่กำหนดขึ้นเป็นข้อๆ แล้วให้คะแนนตามที่กำหนดไว้ algorithm ที่มีรายงาน และมีการนำไปใช้นั้นมีด้วยกันมากมาย คือ

1.7.2.1 กลุ่มของแผนภูมิ หรือตาราง หรือคำถามที่ไม่ได้กำหนดคะแนน ได้แก่ Karch & Lasagna algorithm (1977) Jone's algorithm (Jones, 1979)

1.7.2.2 กลุ่มที่เป็นคำถามไว้สำหรับการรวบรวมคะแนน ได้แก่ Kramer's algorithm (Kramer, *et al.*, 1979) , Naranjo's algorithm (Naranjo, *et al.*, 1981) Roussel Ullaf Causality assessment method (RUCAM) (Benichou, 1992)

- Karch & Lasagna algorithm (1977)

Algorithms นี้เป็นตารางแบบ Yes - No แต่คำถามแต่ละข้อถามค่อนข้างกว้างเกินไป ทำให้ได้ข้อสรุปยาก เหมาะสำหรับวงการแพทย์ที่ทำการศึกษาเฉพาะยาชนิดใดชนิดหนึ่ง algorithm นี้ประกอบด้วยตาราง 3 ตาราง(ตาราง8-10) โดยมีลักษณะข้อความที่กำหนดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ กำหนด Y เป็นกรณีที่สอดคล้องกับเหตุการณ์ N เป็นกรณีที่ไม่สอดคล้องกับเหตุการณ์ สัญลักษณ์ - (ขีด) คือ ไม่มีข้อมูล ส่วนสัญลักษณ์ X คือ ข้อสรุปของการประมวลผล

ตาราง 8 การระบุการเกิดเหตุการณ์สัมพันธ์กับยา

1.เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	N	Y	Y	Y	Y	Y
2.เหตุการณ์เกิดจาก	-	ความเป็นพิษจากอุบัติเหตุ	การพยายามฆ่าตัวตาย	อื่นๆ		ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา
3.ได้รับยาก่อนหน้านี้หรือไม่	-	-	-	N	Y	-
ไม่มี ADR	X			X		
ความเป็นพิษจากอุบัติเหตุ		X				
การพยายามฆ่าตัวตาย			X			
ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา						X
ไปคูตาราง 9					X	

ตาราง 9 การประเมินระดับความสัมพันธ์ระหว่างยากับเหตุการณ์

ระยะเวลาความเหมาะสมของยา และเหตุการณ์	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
ทราบว่าปฏิกิริยาเกิดจากยา	-	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
เหตุการณ์สามารถอธิบายจากสาเหตุอื่น ที่ไม่ใช่ยา	-	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	N
การหยุดยา	-	-	-	-	-	N	Y	Y	Y	Y
การหยุดยาแล้วดีขึ้น	-	-	-	-	-	-	N	Y	Y	Y
การใช้ยาซ้ำเดิม	-	-	-	-	-	-	-	N	Y	Y
การเกิดอาการกลับซ้ำ	-	-	-	Y	N	-	-	-	N	Y
ใช่แน่นอน (Definite)										X
น่าจะใช่ (Probable)				X		X		X		
อาจจะใช่ (Possible)					X				X	
เป็นไปได้ (Conditional)			X							
ไม่เกี่ยวข้องกับยา (Unrelated)	X	X					X			
ไปดูตารางที่ 10			X	X	X	X		X	X	X

- Jone's algorithm (Jones, 1979)

เป็นคำถามมาตรฐานดังรูปที่ 1 จะเหมาะสำหรับการบันทึกลงในเครื่องคอมพิวเตอร์ ประกอบด้วยคำถาม 6 ข้อ algorithms แบบนี้ค่อนข้างง่าย แต่บางครั้งอาจไม่เพียงพอสำหรับการประเมิน ADR ที่ซับซ้อน algorithm นี้ใช้โดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจจับ ADR ทุกชนิดให้มากที่สุด โดยเฉพาะ ADR ของยาใหม่ซึ่งต้องเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาภายหลังจำหน่ายในท้องตลาด ADR ที่พบน้อยมากๆ และ ADR ที่รุนแรง ดังนั้น หากจำนวนคำถามมีมากและซับซ้อน อาจทำให้ไม่สามารถตรวจจับได้

รูปที่ 1 Jones's algorithm (Used by FDA's Division of drug Experience)

- Kramer's algorithm (Kramer, *et al.*, 1979)

ประกอบด้วยคำถามมาตรฐาน 56 ข้อจัดรูปที่ 2 - 9 และตาราง 11 ในรูปแบบของ branched format ซึ่งแบ่งเป็น 6 กลุ่ม สามารถบันทึกลงในเครื่องคอมพิวเตอร์ได้ algorithm นี้ค่อนข้างละเอียดและยุ่งยาก เหมาะสำหรับเมื่อมีข้อมูลที่มากพอ โดยหลังจากตอบคำถามแล้ว ผลรวมของคะแนนจะบ่งชี้ความน่าจะเป็นของ ADR ดังนี้

+ 7, + 6	จัดเป็น	ใช้แน่นอน
+ 5, + 4	เป็น	น่าจะใช่
+ 3, + 2, + 1, 0	เป็น	อาจจะใช่
< 0	เป็น	สงสัย

รูปที่ 3

รูปที่ 4

รูปที่ 5

รูปที่ 6

รูปที่ 7

รูปที่ 8

รูปที่ 9

ตาราง 11

- Naranjo's algorithm (Naranjo, *et al.*, 1981)

ประกอบด้วยคำถามมาตรฐาน 10 ข้อ ดังแสดงในตาราง 12 โดยมีคะแนนในแต่ละคำถาม ตั้งแต่ + 2 ถึง - 1 หลังจากตอบคำถามทั้ง 10 ข้อจบ ก็จะมีคะแนน algorithm นี้ค่อนข้างง่าย "ไม่ต้องเสียเวลามาก เหมาะในการคัดกรอง ADR แต่อาจจะไม่พอเพียงสำหรับการประเมิน เนื่องจากในทางปฏิบัติในประเทศไทยมีคำถามบางข้อ "ไม่สามารถหาคำตอบได้และต้องตอบว่า "ไม่ทราบ" เช่นข้อ 6 คำถามเกี่ยวกับการได้รับยาหลอก ซึ่งน่าจะใช้ได้เฉพาะกรณีศึกษาทางคลินิกที่แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้รับยาหลอกกับกลุ่มที่ได้รับยาที่ศึกษา หรือข้อ 7 คำถามเกี่ยวกับการตรวจวัดระดับความเป็นพิษของยาในเลือด ซึ่งไม่สามารถใช้ได้กับยาทุกชนิด เป็นต้น

ถ้าได้คะแนนรวม	> 9	=	definite	(ใช่แน่)
	5 - 8	=	probable	(น่าจะใช่)
	1 - 4	=	possible	(อาจจะใช่)
	< 0	=	doubtful	(น่าสงสัย)

ตาราง 12 Naranjo's algorithm

To assess the adverse drug reaction , please answer the following questionnaire and give the pertinent score.

	Yes	No	Do not know	Score
1. Are there previous conclusive reports on the reaction ?	+ 1	0	0	
2. Did the adverse event appear afther 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 in creased , 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	
Total score				

- Roussel Ullaf Causality Assessment Method (RUCAM) (Benichou, 1994)

algorithm นี้มีการให้ค่าน้ำหนักของการเกิด ADR ที่แตกต่างกัน และมีความยืดหยุ่นมากขึ้นดังแสดงในตาราง 13 และในส่วนท้าย คะแนนที่ได้จากการตอบคำถามบ่งบอกระดับความน่าจะเป็นดังนี้

คะแนน	มากกว่า 8	หมายถึง	น่าจะใช่มากที่สุด	(highly probable)
คะแนน	6 - 8	หมายถึง	น่าจะใช่	(probable)
คะแนน	3 - 5	หมายถึง	อาจจะใช่	(possible)
คะแนน	1 - 2	หมายถึง	ไม่น่าใช่	(unlikely)
คะแนน	น้อยกว่า 1	หมายถึง	ไม่ใช่	(excluded)

ตาราง 13 RUCAM'S algorithm

- **WHO algorithm** (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, 2537)

ประเมินระดับความสัมพันธ์ของ ADR กับยาที่สงสัย โดยแบ่งความเป็นไปได้ออกเป็น 4 กลุ่มดังนี้

Certain = ใ้แน่นอน หมายถึง กรณีที่ ADR (อาการทางคลินิก รวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ) มีลักษณะดังนี้

- [1] เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ยา และ
- [2] ไม่สามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือยา หรือสารเคมี อื่น ๆ ที่ใช้ร่วม และ
- [3] เมื่อหยุดใช้ยาแล้วอาการไม่พึงประสงค์ดีขึ้น หรือหายจากอาการนั้นอย่างเห็นได้ชัด และ
- [4] หากมีการใช้ยาซ้ำใหม่ จะต้องเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ที่สามารถอธิบายด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา หรือเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ปรากฏเห็นได้ชัด

Probable = น่าจะใช่ หมายถึง กรณีที่ ADR (อาการทางคลินิก รวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ) มีลักษณะดังนี้

- [1] เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ยา และ
- [2] ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นอยู่ หรือยา หรือสารเคมีอื่น ๆ ที่ใช้ร่วม และ
- [3] เมื่อหยุดใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์ดีขึ้น หรือหายจากอาการนั้น แต่
- [4] อาจไม่มีข้อมูลของการใช้ซ้ำ

Possible = อาจจะใช้ หมายถึง กรณีที่ ADR (อาการทางคลินิก รวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ) มีลักษณะดังนี้

- [1] เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ยา แต่
- [2] อาจสามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือยา หรือสารเคมี อื่น ๆ ที่ใช้ร่วม และ
- [3] ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการหยุดใช้ยา หรือมีแต่ข้อมูลไม่สมบูรณ์

Unlikely = สงสัย หมายถึง กรณีที่ ADR (อาการทางคลินิก รวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ) มีลักษณะดังนี้

- [1] เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่ไม่สอดคล้องกับระยะเวลาการใช้ยา และ
- [2] สามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือยา หรือสารเคมีอื่น ๆ ที่ใช้ร่วมได้อย่างชัดเจน

1.7.3 การใช้วิธีเบเอเชียน (Bayesian approach) (Hutchison & Lane, 1989)

เป็นวิธีการกำหนดความน่าจะเป็น โดยอาศัยที่ใช้ความรู้หรือข้อมูลที่มีอยู่เดิม รวมกับข้อมูลที่เพิ่มขึ้นแล้วคำนวณตามหลักทฤษฎีความน่าจะเป็น ข้อมูลที่จะนำมาคำนวณหาความน่าจะเป็น มาจาก 2 ส่วน คือ ข้อมูลของผู้ป่วย (clinical data) และข้อมูลของยาในแง่เภสัชวิทยาคลินิกและระบาดวิทยา ซึ่งเป็นวิธีที่มีความละเอียด ยึดหยุ่นตามสาเหตุของการเกิด ADR แต่ละชนิด ใช้กับยาหลายชนิดและใช้ซ้ำได้ แต่ข้อเสียคือ มีความซับซ้อนและยุ่งยากมากต้องสืบค้นข้อมูลเพื่อประกอบการประเมินมาก สิ้นเปลืองเวลา นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้ อาจมีความไม่สมบูรณ์ ไม่ครบถ้วนหรือไม่ถูกต้อง อาจส่งผลให้ระดับความน่าจะเป็นที่คำนวณได้มีความผิดพลาดได้มากขึ้น จึงมักใช้วิธีนี้ในการประเมินผู้เชี่ยวชาญจริง ๆ ต้องใช้เวลาประเมินนาน

เราเรียกความน่าจะเป็นที่ยาเป็นสาเหตุของการเกิด ADR เทียบกับความน่าจะเป็นที่ปัจจัยอื่นที่ไม่ใช่ยาเป็นตัวก่อให้เกิด ADR นั้นว่า “posterior odds” (PsO) ซึ่งคำนวณต่อไปเป็น posterior probability ของยาที่เป็นสาเหตุ (PsP) และมีค่าตั้งแต่ 0 (หมายความว่า มั่นใจ 100 % ว่ายาไม่ใช่สาเหตุของการเกิด ADR) ถึง 1 (หมายความว่า มั่นใจ 100 % ว่ายาเป็นสาเหตุของการเกิด ADR) โดยในการคำนวณ posterior odds ต้องคำนึงถึงทั้ง 2 สิ่งต่อไปนี้

1.7.3.1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป (background information) คือ ข้อมูลอะไรก็ได้ซึ่งผู้ประเมินเห็นควรนำมาพิจารณา แต่ข้อมูลนั้นต้องไม่เฉพาะเจาะจงต่อผู้ป่วยรายนั้น ๆ ยกตัวอย่างเช่น ข้อมูลเกี่ยวกับยา ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิด ADR รวมทั้งข้อมูลในเชิงระบาดวิทยาและข้อมูลที่ได้จากการทดลองทางคลินิก

1.7.3.2 ข้อมูลที่จำเพาะเจาะจงต่อผู้ป่วยรายนั้น ๆ และ ADR ที่เกิด (case specific information) เช่น ประวัติของผู้ป่วยก่อนที่จะเกิด ADR (history) และเวลา (timing) ลักษณะทางคลินิก หรือผลการตรวจที่เด่นชัด (characteristics of Adverse Event) , ผลการหยุดใช้ยา (dechallenge) และผลการทดลองให้ยาซ้ำ (rechallenge)

ในทางปฏิบัติการคำนวณหา posterior odds จะได้จากผลคูณของ prior odds กับผลคูณความน่าจะเป็นที่ยาเป็นสาเหตุของการเกิด ADR เมื่อคำนึงข้อมูลจำเพาะทุกข้อในข้อ

1.7.3.2 ดังแสดงในรูปที่ 10

รูปที่ 10 การประเมินความสัมพันธ์ของ ADR กับยาที่สงสัยโดยวิธีไบเอเซียน

$$P(D \rightarrow E/B, C) = P(D \rightarrow E/B) \times P(C/D \rightarrow E, B)$$

$$P(D \rightarrow E/B, C) = P(D \rightarrow E/B) \times P(C/D \rightarrow E, B)$$

Posterior odds (PsO) = Prior odds (PrO) \times Likelihood ratios (LR) of case information

P mean : probability

Vertical lines mean conditional upon

$D \rightarrow E$ means the drug D cause the event

C is case data that distinguishes between causes

$D \rightarrow E$ means the drug did not cause the event

B is background information

(Hi = history , Ti = time of onset with respect to drug administration Ch = characteristics ,

De = dechallenge , Re = rechallenge.)

การเปรียบเทียบเครื่องมือที่ใช้ประเมินระดับความสัมพันธ์ของ ADR กับยาที่สงสัย

มีการศึกษาเปรียบเทียบ algorithm ต่างๆ ที่ใช้ประเมินระดับความสัมพันธ์ของยา กับ ADR เช่น Busto และคณะ (1981) ได้เปรียบเทียบ Kramer's algorithm กับ Naranjo's algorithm โดยสรุปว่า Kramer's algorithm เป็นวิธีที่มีความซับซ้อนกว่าใช้เวลาในการประเมิน นานกว่า (pair t test, $t = 1.70$) แต่ให้ผลที่คล้ายคลึงกับ Naranjo's algorithm โดยมี Correlation coefficient ของ 2 วิธี เป็น 0.82 ($p < 0.001$)

ต่อมา Michel และคณะ(1986)ได้เปรียบเทียบ Kramer's algorithm Naranjo's algorithm และ Jone's algorithm คะแนนดิบจากการประเมินกรณีศึกษาด้วย Kramer's algorithm และ Naranjo's algorithm มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ 0.87 ($p < 0.05$) โดยรวมสรุปว่า Naranjo's algorithm ง่ายและใช้น้อยกว่า Kramer's algorithm 2 วิธีมีความสอดคล้องกันสูงพอสมควร โดยที่ Naranjo's algorithm เป็นวิธีที่ใช้ในระบบการรายงาน ADR ของการศึกษาวิจัยหลายฉบับ (จันทริจิวา ขอบประดิษฐ์, 2543)

ส่วน Jone's algorithm เป็นวิธีที่ใช้ข้อมูลรายละเอียดไม่มาก ประเมินง่าย เหมาะในการใช้ตรวจจับ ADR ที่พบได้ค่อนข้างน้อย

ในปี 1995 Lanctot และคณะได้ศึกษาเปรียบเทียบวิธี Bayesian กับ Naranjo's algorithm ได้ข้อสรุปว่า Naranjo's algorithm ง่ายในการเรียนรู้ และใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพในการคัดกรองผู้ที่เกิด ADR ส่วนวิธี Bayesian แสดงถึงการเป็นเครื่องมือที่แยกผลจากยาและผลจากโรคให้มีความชัดเจนยิ่งขึ้น เหมาะสำหรับ ADR ที่รุนแรงและเหมาะสำหรับการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาภายหลังจำหน่ายในท้องตลาด และในปี 1997 Frick และคณะได้ศึกษาเปรียบเทียบ Karch & Lasagna algorithm และ Kramer's algorithm โดยใช้กรณีศึกษาจำนวน 200 กรณีจากวารสาร Pharmacotherapy และ Annual of Pharmacotherapy การศึกษาใช้ผู้ประเมินคนเดียวกันในการประเมินโดย 2 algorithm ระดับความน่าจะเป็นของ 2 วิธีสอดคล้องกันเพียงร้อยละ 41 โดย Karch & Lasagna algorithm ให้ความสำคัญต่อการมีข้อมูลการรายงาน ADR ในอดีต โดยจัดเป็นประเภท conditional หากไม่มีข้อมูลส่วนนี้ แม้ว่าจะมีเหตุผลอื่นสนับสนุนก็ตาม นอกจากนี้ข้อมูลของผลหลังหยุดยาที่สงสัยทำให้เกิดปัญหาในการประเมิน คือถ้าหากผู้ป่วยเสียชีวิตทำให้ไม่สามารถประเมินผลการหยุดยา และวิธีนี้ไม่นับรวม ADR ที่ขึ้นกับปริมาณยา

สำหรับ Kramer's algorithm นั้น ไม่ได้ให้น้ำหนักเฉพาะเรื่องข้อมูลการรายงาน ADR ในอดีต แต่มีการพิจารณาผลหลังหยุดยาที่สงสัย โดยแยกเป็นประเด็นย่อยในการพิจารณา (รูปที่ 6-8) algorithm นี้ยังพิจารณาถึง ADR ที่ขึ้นกับปริมาณยา นอกจากนี้ วิธีนี้ยังมีภาคผนวกที่ทำให้ผู้ประเมินได้เข้าใจเกณฑ์และวิธีที่ชัดเจนยิ่งขึ้น จากความแตกต่างดังกล่าว ทำให้ Kramer's algorithm ได้ระดับความน่าจะเป็นที่เป็นบวกมากกว่า

การศึกษาเปรียบเทียบเครื่องมือที่ใช้ประเมินระดับความสัมพันธ์ระหว่างยาที่สงสัยกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของปารามิทยา ตระกูลเพียรกิจ (2544) เป็นการศึกษา 6 algorithm ได้แก่ Kramer's algorithm Naranjo's algorithm RUCAM WHO algorithm Karch & Lasagna algorithm และ Jone's algorithm โดยพบว่า ผลการประเมินจากทั้ง 6 algorithm มีความสัมพันธ์ โดยมีค่า Spearman's rho ตั้งแต่ 0.539 (Jone's algorithm และ WHO algorithm) ถึง 0.795 (RUCAM และ WHO algorithm) สรุปได้ว่า ทั้ง 6 วิธีนี้มีลักษณะรายละเอียดที่แตกต่างกัน ให้น้ำหนักและความสำคัญที่ไม่เท่ากัน ระบบการให้คะแนนและการใช้แผนภูมิที่ไม่เหมือนกัน แต่มีสิ่งคล้ายคลึงกันคือ การพิจารณาถึงรายงานในอดีตของยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ สาเหตุอื่นๆ นอกเหนือจากยาที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิด ADR ระยะเวลาที่สัมพันธ์ของการได้รับยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ การมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยยืนยัน การมีผลหลังหยุดใช้ยาที่สงสัยและการมีผลหลังทดลองใช้ซ้ำ

1.8 ความสามารถในการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ADR หลายชนิดไม่สามารถป้องกันได้ โดยเฉพาะกลุ่มอาการซึ่งมีกลไกการเกิดเป็นแบบภาวะภูมิไวเกินและแบบไม่ทราบกลไกแน่ชัดซึ่งไม่เคยเกิดในผู้ให้ยารายนั้นมาก่อน แต่อย่างไรก็ตาม Melmon (1971) และ Schumock กับ Thornton(1992) พบว่า ADR ที่เกิดขึ้น ส่วนหนึ่งเป็นอาการที่ป้องกันได้ และถึงแม้จำนวนอาการที่ป้องกันได้จะมีน้อยกว่าอาการที่ป้องกันไม่ได้ แต่มักเป็นอาการที่รุนแรง (Pearson, *et al.*, 1994 ; Bates, *et al.*,1995) ADR ที่ป้องกันได้สามารถประเมินได้จากเกณฑ์ของ Schumock กับ Thornton (1992) โดยตอบคำถาม 7 ข้อ ถ้าตอบว่า "ใช่" ในข้อใดข้อหนึ่งแม้เพียงข้อเดียว ถือว่า ADR นั้นสามารถป้องกันได้ มิฉะนั้นแล้วจะต้องถือว่า ADR นั้นไม่สามารถป้องกันได้

- ข้อที่ 1 ยาที่สงสัยว่า ทำให้เกิด ADR ไม่เหมาะสมต่อสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย
- ข้อที่ 2 ขนาด ทางที่ให้ยา (รวมถึงวิธีการให้ยา) หรือความถี่ของการบริหารยาที่สงสัยว่าทำให้เกิด ADR ไม่เหมาะสมกับอายุ น้ำหนัก หรือสภาวะของผู้ป่วย
- ข้อที่ 3 ไม่มีการติดตามระดับยาในเลือด หรือการทดสอบทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น
- ข้อที่ 4 มีประวัติแพ้ยาหรือปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานี้มาก่อน
- ข้อที่ 5 ADR เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างยา - ยา
- ข้อที่ 6 มีการบันทึกความเข้มข้นของยาในเลือดในระดับที่เป็นพิษ
(หรือมีการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ)
- ข้อที่ 7 ADR เกิดจากความไม่ร่วมมือในการใช้ยา

การศึกษาว่า ADR นั้นป้องกันได้หรือไม่ มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์และหาแนวทางป้องกันไม่ให้ ADR ที่ควรจะป้องกันได้เกิดขึ้น หรืออย่างน้อยที่สุดสามารถลดอุบัติการณ์ของ ADR ที่ป้องกันได้ ตลอดจนลดความรุนแรงของ ADR เพราะนั่นคือการคุ้มครองให้ผู้ป่วยได้รับผลประโยชน์สูงสุดในการใช้ยา

ตอนที่ 2 การกำหนดต้นทุนและการวิเคราะห์

2.1 คำจำกัดความของคำว่า "ต้นทุน" (Cost)

ต้นทุน (Cost) (Larson, 1991) หมายถึง ทรัพยากรที่สูญเสียไป อาจเป็นมูลค่าของผลประโยชน์หรือมูลค่าตัวเงิน เพื่อให้บรรลุสิ่งที่ต้องการ (มูลค่าของทรัพยากรที่ถูกใช้ไปในการผลิต) หากเป็นต้นทุนของการเจ็บป่วย (Cost of illness) จะหมายถึง ภาระทางเศรษฐกิจของโรคหรือการเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นแก่สังคม โดยทั่วไปสามารถแบ่งต้นทุนการเจ็บป่วย ออกเป็น 3 ส่วน ได้แก่ ต้นทุนทางตรง (Direct cost) ต้นทุนทางอ้อม (Indirect cost) และต้นทุนที่สัมผัสไม่ได้ (Intangible cost) (สุวรรณา เรืองกาญจนเศรษฐ์, 2538)

2.1.1 ต้นทุนทางตรง (Direct cost) จะแบ่งเป็น ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาพยาบาล (Direct medical cost) และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับการรักษาพยาบาลโดยตรง (Direct non medical cost)

2.1.1.1 ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาพยาบาล (Direct medical cost) เช่น ต้นทุนของยาที่ใช้รักษา ADR ต้นทุนการรักษาพยาบาล การวินิจฉัยโรค และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ต้นทุนของจำนวนวันที่ผู้ป่วยต้องนอนในโรงพยาบาล ต้นทุนต่อการใช้บริการผู้ป่วยนอก ต้นทุนในการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล ต้นทุนดำเนินการในการจ่ายยา เป็นต้น

2.1.1.2 ต้นทุนที่ไม่เกี่ยวข้องกับการรักษาพยาบาล (Direct non medical cost) เช่น ต้นทุนการเดินทางมาโรงพยาบาล ต้นทุนที่ญาติต้องมาเฝ้าผู้ป่วยและเช่าโรงแรมพัก เป็นต้น

2.1.2 ต้นทุนทางอ้อม (Indirect cost) แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

2.1.2.1 morbidity cost เป็นต้นทุนเนื่องจากการสูญเสียความสามารถในการทำงาน เมื่อมีภาวะเจ็บป่วยเกิดขึ้น

2.1.2.2 mortality cost เป็นต้นทุนเนื่องจากการเสียชีวิต โดยเป็นการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร

2.1.3 ต้นทุนที่สัมผัสไม่ได้ (Intangible cost) เป็นต้นทุนที่ไม่ได้จ่ายไปจริง ไม่มีราคาปรากฏอยู่โดยทั่วไป ต้องรวบรวมจากการประเมินค่าของกลุ่มตัวอย่าง เช่น ต้นทุนความเจ็บปวด ต้นทุนความไม่สะดวกสบาย ต้นทุนการเสียโอกาสทางสังคม เป็นต้น

การศึกษาเรื่องต้นทุนในทางการแพทย์มีหลายแง่มุม เช่น ต้นทุนในการรักษาพยาบาล ต้นทุนของการบริการทางการแพทย์ ต้นทุนของการเจ็บป่วย ต้นทุนของ ADR ต้นทุนของโครงการดูแลสุขภาพ เป็นต้น ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ของผู้ศึกษา

ขั้นตอนและหลักเกณฑ์โดยทั่วไปของการคำนวณต้นทุน จะต้องกำหนดกรอบหรือ มุมมอง (Scope or perspective) เป็นอันดับแรกเพื่อมิให้เกิดความสับสน เนื่องจากทรัพยากรที่ใช้รายการเดียวกัน อาจเป็นต้นทุนของบุคคลหนึ่ง แต่ไม่ใช่ต้นทุนของอีกบุคคลหนึ่ง ตัวอย่างเช่น ในการรักษาผู้ป่วยด้วยแบบแผนการรักษาที่เพิ่มวันนอนในโรงพยาบาลสำหรับผู้ป่วยที่มีประกันสุขภาพ ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นไม่ได้เป็นภาระแก่ผู้ป่วย แต่เป็นต้นทุนของบริษัทประกัน โดยทั่วไปแบ่งมุมมองออกเป็น 4 มุมมอง

- มุมมองของผู้จัดบริการหรือให้บริการ (Provider) เช่น โรงพยาบาล เกสซักร
- มุมมองของผู้ป่วย (Patient) ได้แก่ ผู้ป่วย และครอบครัว
- มุมมองของผู้จ่ายเงิน (Payer) ได้แก่ หน่วยงานประกันสังคมหรือประกันสุขภาพ รัฐบาล
- มุมมองของสังคม (Society) ถือเป็นมุมมองที่กว้างที่สุด เป็นการพิจารณาครอบคลุมทั้งหมดในระดับประเทศว่าต้องสูญเสียอะไรบ้าง

หลังจากกำหนดมุมมองแล้ว ต้องกำหนดส่วนประกอบของทรัพยากรที่ใช้ การแบ่งประเภทต้นทุนโดยทั่วไป แบ่งได้หลายประเภทตามลักษณะงานที่จะต้องคำนวณต้นทุน เช่น

- แบ่งตามความสัมพันธ์กับการรักษาพยาบาล แบ่งเป็น
 - 1) ต้นทุนที่เกี่ยวข้องกับการรักษาพยาบาล (medical cost) เช่น ค่าเอ็กซเรย์ ค่ายา ค่าแรงของบุคลากรทางการแพทย์ เป็นต้น
 - 2) ต้นทุนที่ไม่เกี่ยวข้องกับการรักษาพยาบาล (non medical cost) เช่น ค่าสาธารณูปโภค ค่าเสื่อมราคาของอาคาร เป็นต้น
- แบ่งตามทรัพยากรที่ใช้ (inputs) แบ่งเป็น
 - 1) ต้นทุนลงทุน (capital cost) เช่น ครุภัณฑ์ สิ่งก่อสร้าง โดยคำนวณจากค่าเสื่อมราคาซึ่งเป็นต้นทุนที่ค่อนข้างคงที่ ค่าเสียโอกาส
 - 2) ต้นทุนดำเนินการ (operating cost) ต้นทุนส่วนนี้เพิ่มขึ้นตามปริมาณผลผลิต แบ่งเป็นต้นทุนค่าแรงงาน (labour cost) เช่น เงินเดือน สวัสดิการ ค่าเบี้ยเลี้ยง และต้นทุนค่าวัสดุ (material cost) ซึ่งรวมถึงการบำรุงรักษาด้วย
- แบ่งตามภาระหน้าที่หรือกิจกรรม (function or activity)

- แบ่งตามความสัมพันธ์กับวัตถุประสงค์ของสิ่งที่ต้องการทราบต้นทุน (cost object or cost product) แบ่งเป็น
 - 1) ต้นทุนทางตรง (direct cost)
 - 2) ต้นทุนทางอ้อม (indirect cost)
- แบ่งตามลักษณะการจ่าย แบ่งเป็น
 - 1) ต้นทุนที่สัมผัสได้ (tangible cost) คือ ต้นทุนที่จ่ายจริง รวมทั้งต้นทุนค่าเสียโอกาส
 - 2) ต้นทุนที่สัมผัสไม่ได้ (intangible cost) คือ ต้นทุนที่ไม่ได้จ่ายไปจริง ไม่มีราคาปรากฏอยู่ทั่วไป ต้องรวบรวมจากการประเมินค่าของกลุ่มตัวอย่างเช่น ต้นทุนความเจ็บปวด
- แบ่งตามความสัมพันธ์กับการผลิต แบ่งเป็น
 - 1) ต้นทุนคงที่ (fixed cost) คือ ต้นทุนที่ไม่เปลี่ยนแปลงไปตามปริมาณผลการผลิต เช่น ที่ดิน อาคาร เครื่องจักรขนาดใหญ่
 - 2) ต้นทุนกึ่งคงที่ (semi fixed cost)
 - 3) ต้นทุนเปลี่ยนแปลง (variable cost) คือ ต้นทุนที่ผันแปรเปลี่ยนแปลงไปตามปริมาณผลการผลิต ได้แก่ ค่าแรงงาน ค่าวัสดุ

ในการศึกษาเรื่องต้นทุน การศึกษาหลาย ๆ ฉบับมีข้อจำกัดทางด้านข้อมูล ตัวอย่างเช่น การนำค่าใช้จ่ายที่ถูกเรียกเก็บ (patient charges) มาแทนค่าของต้นทุน ทั้งนี้ขึ้นกับจุดประสงค์และมุมมองของการศึกษานั้น ๆ (Basskin, 1998) อย่างไรก็ตามค่าใช้จ่ายสามารถแปลงกลับเป็นต้นทุนได้โดยใช้ cost - to - charge ratios ซึ่งมีความแตกต่างในระหว่างโรงพยาบาล (Drummond, *et al.*, 1997) ในสหรัฐอเมริกาสามารถประมาณต้นทุนได้โดยคูณด้วยค่าคงที่ซึ่งกำหนดไว้ คือ ระหว่าง 0.6 - 0.9 (Basskin, 1998)

2.2 ต้นทุนของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (cost of adverse drug reactions)

ต้นทุนของ ADR คือ ต้นทุนรวมของกิจกรรมการบริการทางการแพทย์ที่เกิดขึ้นอันเป็นผลสืบเนื่องมาจากการเกิด ADR ทั้งในกรณีที่พบและป้องกันไม่ได้ หรือพบแต่ป้องกันได้ระดับหนึ่ง ผลที่ตามมาแบ่งออกเป็น 2 ลักษณะหลัก คือ การเจ็บป่วย (morbidity) และการเสียชีวิต (mortality)

กรณีที่มี ADR ทำให้ต้องทำการตรวจรักษาต่อ เช่น การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ต้องทำเพิ่มเติม การตรวจวินิจฉัยต่างๆ รวมทั้งการผ่าตัดหรือการทำ dialysis ค่ายา ค่าออกซิเจน เป็นต้น ค่าใช้จ่ายเหล่านี้ถือเป็นต้นทุนของ ADR วิธีการที่เป็นไปได้ในการคำนวณต้นทุนของ ADR คือ คิดจากผลรวมของต้นทุนทางตรง (direct cost) และต้นทุนทางอ้อม (indirect cost) (P.F.D Arcy & Griffin, 1979) นั่นคือ ต้นทุนทางตรง ประกอบด้วยต้นทุนในการรักษาพยาบาล การพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายในการป้องกันและการตรวจพบ ADR ต้นทุนทางอ้อม ประกอบด้วยมูลค่าการเสียโอกาสของการทำงานเพื่อเพิ่มผลผลิต และในการศึกษาครั้งนี้ต้นทุนทางตรงจะแทนค่าด้วยค่าใช้จ่ายต่างๆ ที่เกิดขึ้นเนื่องจาก ADR ซึ่งทางโรงพยาบาลเรียกเก็บ

จากการศึกษาของ Suh และคณะ (2000) ได้ข้อมูลซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Bates (1997) ในเรื่องต้นทุนของการเกิด ADE โดยพบว่าผู้ป่วยที่เกิด ADE จะนอนโรงพยาบาลนานขึ้น 2.2 วัน และมีต้นทุนเพิ่มขึ้นต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 3,244 ยูเอส ดอลลาร์ (ตาราง 14)

Basskin (1998) เสนอให้คิดต้นทุนของ ADR จากค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นเมื่อเกิด ADR โดยเขาให้ความสำคัญทั้งต้นทุนทางตรงและต้นทุนทางอ้อม ตัวอย่างเช่น มูลค่ายาที่ต้องใช้เพิ่มเติมเพื่อรักษา ADR ต้นทุนทางตรงของค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เพิ่มขึ้นเนื่องมาจาก ADR จำนวนวันที่ต้องนอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่เกิด ADR จำนวนครั้งที่ต้องมารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉิน เป็นต้น

ในมุมมองโรงพยาบาล หาก ADR ใดก่อให้เกิดต้นทุนสูงและมีผลกระทบต่อระบบการเงินของโรงพยาบาลมาก ย่อมถือเป็น ADR ที่สำคัญและควรให้ความสนใจ หากมองในฐานะผู้ป่วย ต้นทุนสัมผัสไม่ได้ (intangibile cost) เช่น ความเจ็บปวดทรมาน ความไม่สะดวกสบาย และไม่สามารถดำรงกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ ย่อมถือเป็นต้นทุนที่มีค่ามาก ดังนั้นการหลีกเลี่ยงหรือป้องกันไม่ให้เกิด ADR ย่อมทำให้ลดการสูญเสียทรัพยากรทางการแพทย์ สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และลดต้นทุนทางสังคมได้แน่นอน

ตาราง 14 แสดงการศึกษาต่าง ๆ เกี่ยวกับต้นทุนของอาการและปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ผู้วิจัย ปีที่ตีพิมพ์	คำจำกัดความของ ต้นทุนที่ศึกษา	ขนาดกลุ่ม ที่ศึกษา	ต้นทุนที่ คาดประมาณ
Lapeyre – Mertrem, <i>et al.</i> , 1997	Claim data in hospital To treat ADR	ไม่มีข้อมูล	FF 3,435,867 / ปี
Bates, <i>et al.</i> , 1997	Provider perspective hospital specific ratio of Costs to charges	4,108	US \$ 5,600,000 / ปี
Moore, <i>et al.</i> , 1998	Reference daily hospital cost	ไม่มีข้อมูล	FF 1,084,310 / ปี
Panrong, 1998	Hospital perspective direct cost	536	33,949 บาท/5 เดือน
Suh, <i>et al.</i> , 2000	Provider perspective hospital specific cost - charge ratio	1,469	US \$ 22,775 / 5 เดือน

หมายเหตุ 1 US = 43.14 บาท (มีค. 2546)

1 FF = 6.89 บาท (พย. 2544)