

# รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

เรื่อง

## การประเมินการใช้ Thai Algorithm

สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

The Evaluation of Thai Algorithm Usage for Adverse Drug Reaction Monitoring

### คณะผู้วิจัย

ผศ. วิมล สุวรรณเกษวงษ์  
รศ.ดร.ภก. ปราโมทย์ ตรีคุณพิพิธกิจ  
ดร.ภญ. ภควดี ศรีภิรมย์

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ได้รับสนับสนุนงบประมาณจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

โดยความเห็นชอบของสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ

พ.ศ. 2559

# คำนำ

รายงานการวิจัย เรื่อง การประเมินการใช้ Thai Algorithm สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (The Evaluation of Thai Algorithm Usage for Adverse Drug Reaction Monitoring) ฉบับสมบูรณ์นี้ จัดทำขึ้นเพื่อเป็นข้อมูลแสดงถึงความตรง (validity) และความเที่ยง (reliability) ของ Thai algorithm ที่พัฒนาขึ้นโดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ และ Naranjo's algorithm ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ได้รับความนิยมใช้โดยเครือข่ายงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (Pharmacovigilance) โดยมีเกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุขององค์การอนามัยโลกเป็นมาตรฐานเทียบ (gold standard) ด้วยการแบ่งการดำเนินการออกเป็น 2 ระยะ ระยะที่ 1 เป็นการประเมินรายงาน ADRs ที่คัดเลือกจากวารสารทางวิชาการที่มีการตีพิมพ์ในหรือต่างประเทศ ด้วยเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด โดยผู้เชี่ยวชาญ ในขณะที่ระยะที่ 2 เป็นการประเมิน ADRs ที่ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพได้รับจากเครือข่ายจากสถานการณ์จริง (real world) ด้วยเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด โดยเภสัชกรที่ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs นอกจากนี้ยังทำการประเมินการยอมรับ Thai algorithm เพื่อใช้ในงานประจำ

คณะผู้วิจัย หวังเป็นอย่างยิ่งว่ารายงานฉบับนี้จะเป็นประโยชน์กับผู้รับผิดชอบงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา ทั้งระดับสถานพยาบาลและระดับประเทศในการพัฒนาระบบการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างเหตุการณ์/อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดกับยาที่สงสัยได้อย่างมีประสิทธิภาพและเป็นมาตรฐานเดียวกัน สามารถใช้ประกอบการจัดลำดับความสำคัญในการกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงด้านยา อันจะส่งผลให้เกิดการใช้ยาอย่างถูกต้องเหมาะสม และปลอดภัยต่อผู้ป่วย

คณะผู้วิจัย

พ.ศ. 2559

# บทคัดย่อ

ด้วยเกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุขององค์การอนามัยโลก เครื่องมือมาตรฐานในงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของประเทศไทยได้รับความนิยมน้อยมาก เมื่อเปรียบเทียบกับ Naranjo's algorithm ที่มีรูปแบบใช้ง่ายและสะดวก แต่ Naranjo's algorithm ก็มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น คำถามบางข้อไม่สอดคล้องกับเวชปฏิบัติของประเทศไทย บางข้อมีการตีความที่แตกต่างกันระหว่างผู้ประเมิน ดังนั้น จึงได้มีการพัฒนา Thai algorithm โดยการประยุกต์จากเกณฑ์องค์การอนามัยโลกในรูปแบบใหม่ขึ้น การศึกษาวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินความตรง ความเที่ยงของ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm โดยมีเกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุขององค์การอนามัยโลกเป็นตัวเทียบมาตรฐาน (gold standard) และประเมินการยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm **วิธีการศึกษาวิจัย** เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง แบ่งเป็น 2 ระยะ **ระยะที่ 1** เป็นการประเมินรายงานผู้ป่วย จำนวน 161 รายงาน ซึ่งตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์/เภสัชศาสตร์ทั้งในและต่างประเทศ ภายในระยะเวลา 5 ปีย้อนหลัง โดยผู้เชี่ยวชาญ 9 คน (แพทย์ 4 คน เภสัชกร 5 คน) ด้วยเครื่องมือ Thai algorithm, Naranjo's algorithm หรือเกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุขององค์การอนามัยโลกตามที่กำหนด ด้วยวิธีการสุ่มแบบอิสระทั้งผู้ประเมินและรายงานผู้ป่วย ผู้ประเมินแต่ละคนประเมินรายงานคนละ 161 ฉบับ **ระยะที่ 2** เป็นการประเมินรายงานผู้ป่วยโดยเภสัชกรที่ปฏิบัติงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยคัดเลือกรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จำนวน 600 ฉบับที่ได้รับในปี พ.ศ. 2555 ด้วยวิธีการสุ่มแบบอิสระจากโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข 30 แห่ง ซึ่งคัดเลือกมาด้วยวิธีการสุ่มแบบแบ่งชั้นภูมิ 3 ระดับตามขนาด ผู้ประเมินแต่ละคนประเมินรายงาน 200 ฉบับ จากโรงพยาบาลในระดับเดียวกับที่สังกัดด้วย 3 เครื่องมือ ตามที่กำหนดจากการสุ่มแบบอิสระ เช่นเดียวกับ ระยะที่ 1 ผลการประเมินแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มผลบวก คือ certain และ probable สถิติที่ใช้ คือค่าความไว ความจำเพาะ ความสอดคล้อง (kappa statistic) และความถี่ **ผลการศึกษา** พบว่า Thai algorithm และ Naranjo's algorithm มีความตรงใกล้เคียงกันทั้ง 2 ระยะ โดยระยะที่ 1 Thai algorithm และ Naranjo's algorithm มีความไวที่ร้อยละ 79.0 และ 80.8 ความจำเพาะที่ร้อยละ 66.7 และ 61.1 ตามลำดับ ในขณะที่ระยะที่ 2 มีความไวร้อยละ 75.1 และ 75.5 ความจำเพาะที่ ร้อยละ 66.4 และ 67.2 ตามลำดับ ความเที่ยงของเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด โดยผู้ประเมิน 3 คนอยู่ในระดับพอใช้ ระยะที่ 1 เกณฑ์การประเมินขององค์การอนามัยโลก Thai algorithm และ Naranjo's algorithm มีค่าความสอดคล้อง ที่ 0.33, 0.12 และ 0.24 ระยะที่ 2 มีความสอดคล้องเท่ากับ 0.33, 0.22 และ 0.21 ตามลำดับ โดยร้อยละ 80.3 ของผู้ตอบแบบสอบถามยอมรับการใช้ Thai algorithm ในงานประจำ **โดยสรุป** Thai algorithm และ Naranjo's algorithm มีค่าความไวและความจำเพาะในการประเมินรายงาน ADRs ที่ได้จากรายการทางวิชาการและจากงานประจำใกล้เคียง ความเที่ยงของเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด อยู่ในระดับพอใช้ ผู้ประเมินส่วนใหญ่ยอมรับที่จะใช้เครื่องมือ Thai algorithm โดยมีข้อเสนอให้พัฒนาเป็นโปรแกรมสำเร็จรูปเพื่อความสะดวกในการทำงาน

**คำสำคัญ:** Thai algorithm, Naranjo's algorithm, เกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุขององค์การอนามัยโลก ความตรง ความเที่ยง

# Abstract

---

WHO-UMC causality assessment criteria; the standard method for routine pharmacovigilance (PV) in Thailand, was very seldom used in comparison with the Naranjo's algorithm. Since some parameters of Naranjo's algorithm could not comply with the current clinical practice and/or that it gave off a different interpretation among observers, Thai algorithm was developed. This study aims to evaluate the validity and reliability of Thai algorithm and Naranjo's algorithm for assessing a possible causal link between a drug and an adverse event using WHO-UMC causality assessment criteria as reference and the acceptability of Thai algorithm. The study was divided into 2 phases. For phase 1, 161 case reports published in an international and national medical or medicinal literature during the previous 5 years were retrieved and evaluated by 9 observers, 4 physicians and 5 senior pharmacists. Each report was randomly assessed by 3 independent observers and 3 methods. While phase 2, 600 individual case safety reports (ICSRs) during 2012 were randomly sampled from 30 hospitals of the Ministry of Public Health as stratified by 3 levels of hospital size. A hospital pharmacist with PV qualification was selected to evaluate 200 reports (drug-event pair) collected from each level. Every report was randomly assessed by 3 independent observers and 3 methods. Results expressed as certain/probable probability scores were defined as positive result and assessed for validity and reliability using sensitivity, specificity and kappa statistic. The frequency was used for acceptability. A total of 161 (phase 1) and 600 (phase 2) ratings for each method were assessed. Comparing with the WHO-UMC criteria, Thai algorithm showed similar validity to Naranjo's algorithm in both phases. Sensitivity of Thai algorithm and Naranjo's algorithm were 79% and 80.8% with a specificity of 66.7% and 61.1% in phase 1. 75.1% and 75.5 of sensitivity with 66.4% and 67.2% of specificity were found in phase 2 of both methods respectively. The inter-observer reliability of three observers was fair in all methods and both phases. Cohen's kappa value of the WHO-UMC criteria, Thai and Naranjo's algorithm was 0.33, 0.12 and 0.21 in phase 1 and 0.33, 0.22 and 0.21 in phase 2 respectively. For the acceptability, 80.3% of observers were accepted to use in routine practice. In conclusion, Thai algorithm and Naranjo's algorithm had similar sensitivity and specificity for assessing ICSRs in daily practice, using the WHO-UMC causality assessment criteria as reference. Thai algorithm program development is requested for acceptability.

**Keywords:** Thai algorithm, Naranjo's algorithm, WHO-UMC causality assessment, Validity, Reliability

# กิตติกรรมประกาศ

รายงานการวิจัยเรื่อง การประเมินการใช้ Thai Algorithm สำหรับการติดตามอาการ ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความอนุเคราะห์ด้านวิชาการจาก ผู้ที่เกี่ยวข้องหลายฝ่าย ทั้งจากหน่วยงานภายในและภายนอกสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และยังได้รับการสนับสนุนงบประมาณจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในการดำเนิน โครงการวิจัยในครั้งนี้

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ นพ. ปฐม สวรรค์ปัญญาเลิศ รองเลขาธิการคณะกรรมการอาหาร และยา นพ. วรสิทธิ์ ศรศรีวิชัย และนางสาวชฎานิชช์ เพชรรัตน์ จากมูลนิธิสุขภาพภาคใต้ จังหวัดสงขลา และรศ.ดร. ชื่นจิตร์ กองแก้ว จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ตลอดจนคณะทำงานตรวจจับ สัญญาณอันตรายจากการใช้ยาทุกท่าน ที่ให้คำปรึกษา ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะต่างๆ ในทุกขั้นตอน ของการวิจัย และขอขอบพระคุณคณะผู้เชี่ยวชาญและเภสัชกรเครือข่ายงานเฝ้าระวังความปลอดภัย ด้านยาที่ให้ความร่วมมือในการเป็นผู้ทดสอบประเมินเครื่องมือและตอบแบบสอบถามทำให้การวิจัย ในครั้งนี้สำเร็จลุล่วงได้ดี

ท้ายสุดนี้ คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผู้อำนวยการกองแผนงานและวิชาการ และผู้ร่วมงาน ในศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ที่ช่วยส่งเสริมสนับสนุน กระตุ้นเตือน และเป็น กำลังใจตลอด ทำให้คณะผู้วิจัยสามารถจัดทำรายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ในครั้งนี้

คณะผู้วิจัย

พ.ศ. 2559

# สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ก
บทคัดย่อภาษาไทย	ข
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ (Abstract)	ค
กิตติกรรมประกาศ	ง
<b>บทที่ 1 บทนำ</b>	<b>1</b>
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
ขอบเขตของการวิจัย	3
ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย	3
นิยามศัพท์เฉพาะ	4
ข้อจำกัดของการวิจัย	4
<b>บทที่ 2 วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง</b>	<b>5</b>
แนวคิดและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	5
วิธีการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ	6
ข้อควรคำนึงในการใช้ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ	10
บทบาทการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ	10
การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุในประเทศไทย	11
ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	12
<b>บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย</b>	<b>15</b>
ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย	15
ระเบียบวิธีการวิจัย	16
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	16
ผู้ประเมินรายงาน ADRs	18
วิธีการประเมินรายงาน ADRs	19
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	23
การเก็บรวบรวมข้อมูล	23
การวิเคราะห์ข้อมูล	24

# สารบัญ

	หน้า
<b>บทที่ 4 ผลการวิจัย</b>	<b>26</b>
การประเมินความตรงและความเที่ยงของเครื่องมือ	26
การยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm	31
<b>บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปและข้อเสนอแนะ</b>	<b>32</b>
<b>บรรณานุกรม</b>	<b>36</b>
<b>ภาคผนวก</b>	<b>38</b>
ภาคผนวกที่ 1 WHO-UMC causality assessment criteria	39
ภาคผนวกที่ 2 Naranjo's algorithm	43
ภาคผนวกที่ 3 หนังสืออนุมัติให้ดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน (ฉบับภาษาไทย)	44
หนังสืออนุมัติให้ดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน (ฉบับภาษาอังกฤษ)	45
ภาคผนวกที่ 4 เอกสารแนะนำสำหรับอาสาสมัคร	46
ภาคผนวกที่ 5 แบบตอบรับเข้าร่วมโครงการในฐานะผู้เชี่ยวชาญ	48
ภาคผนวกที่ 6 แบบตอบรับเข้าร่วมโครงการในฐานะเภสัชกรผู้ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs	49
ภาคผนวกที่ 7 แบบประเมิน และคำแนะนำในการใช้ Thai algorithm	50
ภาคผนวกที่ 8 แบบประเมินและคำแนะนำการใช้ Naranjo's algorithm	57
ภาคผนวกที่ 9 แบบประเมินและคำแนะนำการใช้ WHO-UMC causality assessment criteria	62
ภาคผนวกที่ 10 แบบบันทึกสรุปผลการประเมินของผู้เชี่ยวชาญ (ระยะที่ 1)	64
ภาคผนวกที่ 11 แบบบันทึกสรุปผลการประเมินของผู้ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs (ระยะที่ 2)	65
ภาคผนวกที่ 12 แบบประเมินการยอมรับการใช้ Thai algorithm	66

# สารบัญ ตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 เกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ ระบบ ABO ของสหภาพยุโรป	7
ตารางที่ 2 สิ่ง que การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุทำได้และทำไม่ได้	10
ตารางที่ 3 เกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุของประเทศไทย (อ้างอิงเกณฑ์องค์การอนามัยโลก)	11
ตารางที่ 4 Thai algorithm	20
ตารางที่ 5 Naranjo's algorithm	21
ตารางที่ 6 WHO-UMC causality assessment criteria	22
ตารางที่ 7 การคำนวณ ค่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) และค่าพยากรณ์ (predictive value)	25
ตารางที่ 8 การแปลผลค่า Cohen's kappa statistic ( $k$ )	25
ตารางที่ 9 จำนวนรายงานที่ประเมินด้วย Thai algorithm และ WHO-UMC criteria ของผู้ประเมินทั้ง 3 คนที่ได้ผลลัพธ์ตรงกัน (ระยะที่ 1)	27
ตารางที่ 10 จำนวนรายงานที่ประเมินด้วย Naranjo's algorithm และ WHO-UMC criteria ของผู้ประเมินทั้ง 3 คนที่ได้ผลลัพธ์ตรงกัน (ระยะที่ 1)	27
ตารางที่ 11 ความตรง (validity) ของ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm เมื่อเทียบกับ WHO-UMC criteria (ระยะที่ 1)	27
ตารางที่ 12 จำนวนรายงานที่ประเมินด้วย Thai algorithm และ WHO-UMC criteria ของผู้ประเมินทั้ง 3 คน ที่ได้ผลลัพธ์ตรงกัน (ระยะที่ 2)	28
ตารางที่ 13 จำนวนรายงานที่ประเมินด้วย Naranjo's algorithm และ WHO-UMC criteria ของผู้ประเมินทั้ง 3 คนที่ได้ผลลัพธ์ตรงกัน (ระยะที่ 2)	28
ตารางที่ 14 ความตรง (validity) ของ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm เมื่อเทียบกับ WHO-UMC criteria (ระยะที่ 2)	28
ตารางที่ 15 จำนวนรายงานที่ประเมินด้วย Thai algorithm และ Naranjo's algorithm ของผู้ประเมินทั้ง 3 คนที่ได้ผลลัพธ์ตรงกัน (ระยะที่ 1, 2)	29



# สารบัญ ตาราง

	หน้า
ตารางที่ 16 ความตรง (validity) ของ Thai algorithm เมื่อเทียบกับ Naranjo's algorithm (ระยะที่ 1, 2)	29
ตารางที่ 17 รูปแบบการแบ่งกลุ่มระดับผลการประเมิน ADRs	30
ตารางที่ 18 ความสอดคล้องระหว่างผลการประเมินด้วยเครื่องมือ 3 ชนิด โดยผู้ประเมิน 3 คน จำแนกตามรูปแบบการแบ่งกลุ่มระดับผลการประเมิน (ระยะที่ 1 และ 2)	30
ตารางที่ 19 ความสอดคล้องของผลการประเมินของผู้ประเมิน 3 คน จำแนกตามคำถาม ของ Thai algorithm และตามประเภทโรงพยาบาล (ระยะที่ 2)	31
ตารางที่ 20 ความสอดคล้องของผลการประเมินของผู้ประเมิน 3 คน จำแนกตามคำถาม ของ Naranjo's algorithm และตามประเภทโรงพยาบาล (ระยะที่ 2)	31
ตารางที่ 21 ความเห็นเกี่ยวกับการยอมรับเกี่ยวกับการใช้เครื่องมือ Thai algorithm ในงานประจำ	31

# บทที่ 1 บทนำ

## ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (Pharmacovigilance; PV) โดยการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions; ADRs) จำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องมีการประเมินระดับความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (causality assessment) ระหว่างยาที่สงสัย (suspected drug) กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events; AEs) ที่พบ เพื่อประโยชน์ในการนำข้อมูลดังกล่าวไปใช้ในการกำหนดมาตรการป้องกันความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ และใช้ประกอบในการดูแลผู้ป่วย ในการประเมินดังกล่าวสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การตัดสินใจทางคลินิกโดยผู้เชี่ยวชาญ ซึ่งอาศัยองค์ความรู้ ประสบการณ์ และความชำนาญของผู้ประเมิน การใช้เครื่องมือต่างๆ ที่เป็นชุดคำถามหรือแผนภูมิ หรือการใช้วิธีสถิติว่าด้วยเรื่องความน่าจะเป็น นับตั้งแต่ประเทศไทยได้พัฒนาระบบการติดตาม ADRs ขึ้นในปี พ.ศ. 2526 เป็นต้นมา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ได้ส่งเสริมให้มีการใช้เกณฑ์การประเมินขององค์การอนามัยโลกเป็นเครื่องมือในการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ แต่ผลการสำรวจระบบการติดตาม ADRs ในโรงพยาบาลเครือข่ายทั่วประเทศเมื่อปี พ.ศ. 2543 กลับพบว่าเครื่องมือที่นิยมใช้สำหรับการประเมิน ADRs มากที่สุดคือ Naranjo's algorithm เนื่องจากใช้ได้ง่าย สะดวก อย่างไรก็ตาม เกสซ์กรซึ่งเป็นผู้ที่มีบทบาทหลักในระบบการติดตาม ADRs ส่วนใหญ่มีความเห็นว่าเกณฑ์หรือข้อคำถามที่ใช้ในการประเมินของ Naranjo's algorithm ยังมีข้อจำกัดหลายประการ อาทิเช่น บางคำถามไม่สามารถตอบได้ เนื่องจากไม่สอดคล้องกับเวชปฏิบัติในงานประจำ (routine clinical practice) ของระบบบริการสาธารณสุขของประเทศไทย เช่น คำถามเกี่ยวกับผลของการให้ยาหลอก และยังขาดคำอธิบายถึงความหมายในรายละเอียดของคำถาม แต่ละข้อประกอบการใช้ Naranjo's algorithm ทำให้การตีความข้อคำถามมีความแตกต่างกันขึ้นกับประสบการณ์ของผู้ประเมิน ดังนั้น ผลการประเมินจึงอาจแตกต่างกันแม้จะเป็นการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กรณีเดียวกัน นอกจากนี้ ผลการสำรวจยังพบว่า เกสซ์กรส่วนใหญ่เห็นควรให้มีการจัดทำเครื่องมือที่ใช้ในการประเมิน ADRs สำหรับประเทศไทย เพื่อที่จะได้มีความเหมาะสมกับสภาพการทำงานที่แท้จริงของระบบบริการสาธารณสุขและใช้เป็นมาตรฐานในการประเมิน ADRs ของประเทศไทยต่อไป

ในปี พ.ศ. 2544 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (เดิมชื่อศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ) และเครือข่ายได้ร่วมกันพัฒนาเครื่องมือสำหรับการประเมิน ADRs ที่ประยุกต์จากเกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุขององค์การอนามัยโลก (WHO-UMC causality assessment criteria; WHO-UMC criteria) เพื่อเป็นเครื่องมือมาตรฐานสำหรับใช้ในประเทศไทยขึ้น และได้ทำการประเมินความตรง (validity) ความเที่ยง (reliability) ความพึงพอใจและการยอมรับของผู้ใช้เครื่องมือดังกล่าว โดยการเปรียบเทียบกับ Naranjo's algorithm ที่มีการปรับปรุง ซึ่งเรียกว่า “Modified Naranjo's algorithm” ภายใต้โครงการชื่อ “Evaluation of Adverse Drug Reaction Algorithm proposed by Thai FDA” ผลการศึกษาพบว่า เครื่องมือดังกล่าว Adverse Drug Reaction Algorithm proposed by Thai FDA แม้มีความตรงและความเที่ยงในระดับที่น่าพอใจ สามารถประเมิน Type B ADRs ได้เช่นเดียวกับ Modified Naranjo's algorithm และสามารถประเมิน Type A ADRs ได้ดีกว่า Modified Naranjo's algorithm อย่างไรก็ตาม ผลการประเมินในส่วนความพึงพอใจหรือการยอมรับในการใช้เครื่องมือชิ้นนี้ พบว่า ผู้ใช้ส่วนใหญ่มีความเห็นว่าเครื่องมือที่พัฒนา ใช้ยากเมื่อเปรียบเทียบกับ Modified Naranjo's algorithm ทั้งนี้อาจเกิดจากปัจจัยหลายประการ หนึ่งในปัจจัยดังกล่าวอาจเกิดจากความไม่คุ้นเคย เนื่องจากมีรูปแบบที่แตกต่างจาก Naranjo's algorithm และขาดคู่มือแนะนำการใช้งาน

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เล็งเห็นความสำคัญในการพัฒนามาตรฐานของเครื่องมือสำหรับการประเมิน ADRs จึงได้ปรับปรุงเครื่องมือดังกล่าวให้มีความชัดเจน และสะดวกในการใช้ปฏิบัติงานมากยิ่งขึ้น รวมทั้งจัดทำคู่มือประกอบการใช้เครื่องมือโดยอธิบายถึงรายละเอียด คำแนะนำการใช้ ความหมายของข้อความถามในแต่ละข้อ ตลอดจนมีตัวอย่างกรณีศึกษาสำหรับการประเมิน ADRs ที่ให้ผลการประเมินในระดับต่างๆ และเรียกเครื่องมือที่ได้ปรับปรุงดังกล่าวว่า “Thai algorithm” แต่เนื่องจากว่า Thai algorithm ยังไม่ได้มีการศึกษาเพื่อประเมินถึงความตรง ความเที่ยง การยอมรับ และปัญหาอุปสรรคในการใช้ปฏิบัติงานมาก่อน ดังนั้น คณะทำงานประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งประกอบด้วยเภสัชกร แพทย์ ผู้เชี่ยวชาญทางด้านการติดตาม ADRs จึงเห็นควรให้จัดทำการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- 1) เพื่อประเมินความตรง (validity) ประกอบด้วย ความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) และความเที่ยงของ Thai algorithm, Naranjo's algorithm เทียบกับเกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุขององค์การอนามัยโลกโดยผู้เชี่ยวชาญ
- 2) เพื่อประเมินความตรง (validity) ความเที่ยง (reliability) ของ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm เทียบกับเกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุขององค์การอนามัยโลกโดยเภสัชกรที่ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs
- 3) เพื่อประเมินการยอมรับ (acceptability) ในการใช้ Thai algorithm ของเภสัชกรที่ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs

การศึกษานี้มีขอบเขตของการวิจัยด้านเนื้อหา ด้านพื้นที่ และด้านเวลา ดังนี้

### 1) ขอบเขตด้านเนื้อหา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเกี่ยวกับความตรง (validity) ความเที่ยง (reliability) ของ Thai algorithm, และ Naranjo's algorithm เทียบกับ WHO-UMC causality assessment criteria โดยผู้เชี่ยวชาญ และเภสัชกร ที่ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs ตลอดจนประเมินการยอมรับ (acceptability) การใช้ Thai algorithm ของเภสัชกร ที่ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs

### 2) ขอบเขตด้านพื้นที่

สถานที่ที่ใช้ในการศึกษาประกอบด้วยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาและโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขที่เข้าร่วมโครงการ คือ โรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลชุมชน ที่ส่งรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามายังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในช่วง 1 ปี (เมษายน 2553-มีนาคม พ.ศ. 2554) ไม่น้อยกว่า 120 ฉบับ โดยผู้วิจัย จะคัดเลือกโรงพยาบาลแต่ละกลุ่มแบบ stratified random sampling มากลุ่มละ 10 แห่ง รวม 30 แห่ง

### 3) ขอบเขตด้านเวลา

การวิจัยนี้แบ่งระยะเวลาการศึกษาเป็น 2 ระยะ โดยระยะที่ 1 เป็นการเก็บข้อมูลในปี พ.ศ. 2555 โดยรายงานผู้ป่วย (case report) ที่ใช้ในการประเมินเครื่องมือเป็นรายงานที่ได้จากวารสารทางการแพทย์/เภสัชศาสตร์ ทั้งในและต่างประเทศที่ตีพิมพ์เผยแพร่ในช่วงเวลาปี พ.ศ. 2553 ระยะที่ 2 เป็นการเก็บข้อมูลในปี พ.ศ. 2555 โดยรายงานผู้ป่วยที่ใช้ในการประเมินเป็นข้อมูลรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการ

ผลการวิจัยในครั้งนี้จะเป็นประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ที่ปฏิบัติงานเฝ้าระวัง ติดตามและรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้งในระดับสถานพยาบาล ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตลอดจนหน่วยงานที่เกี่ยวข้องดังนี้

1) เภสัชกรที่ปฏิบัติงานด้านเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา โดยการติดตามและรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามีเครื่องมือในการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (causality assessment) ที่เป็นมาตรฐานเดียวกันและเป็นที่ยอมรับในระดับประเทศ

2) ฐานข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (Thai Vigibase) มีข้อมูลผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน สามารถจัดลำดับความสำคัญของคู่ยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีโอกาสเป็นสัญญาณ (potential signal) เพื่อการประเมิน และจัดการความเสี่ยงนั้นต่อไป

3) เพิ่มองค์ความรู้เกี่ยวกับการพัฒนาและประเมินผลเครื่องมือ Thai algorithm ให้บุคลากรทางการแพทย์ และหน่วยงานที่เกี่ยวข้องได้ทราบและใช้ประโยชน์ในงานผ่านการเผยแพร่ในวารสารทางการแพทย์/เภสัชศาสตร์

4) ทราบข้อจำกัดและข้อดีของ Thai algorithm ซึ่งจะนำไปสู่การปรับปรุง พัฒนาให้เป็นที่ยอมรับ และเป็นมาตรฐานในการปฏิบัติงานต่อไป

**การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (Pharmacovigilance)** หมายถึง ศาสตร์หรือกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการตรวจจับ/หา (detection) การประเมิน (assessment) การทำความเข้าใจและป้องกันอาการไม่พึงประสงค์หรือปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา

**เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse Events; AEs)** หมายถึง อาการหรือผลที่เกิดเป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์ โดยเกิดขึ้นระหว่างการใช้ผลิตภัณฑ์ ซึ่งไม่จำเป็นต้องมีความสัมพันธ์กับการใช้ผลิตภัณฑ์

**อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse Drug Reactions: ADRs)** หมายถึง ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ได้ตั้งใจ และเป็นอันตรายต่อร่างกายของมนุษย์อันเกิดจากการใช้ยา และเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ เพื่อการป้องกัน วินิจฉัย บรรเทา บำบัดรักษาโรค หรือเปลี่ยนแปลงการทำงานของร่างกาย โดยไม่รวมปฏิกริยาที่เกิดจากการใช้ยาเกินขนาดโดยอุบัติเหตุหรือตั้งใจ ตลอดจนการใช้ยาในทางที่ผิด อุบัติเหตุ หรือการจงใจใช้ยาเกินขนาดและผิดวิธี

**สัญญาณ (Signal)** หมายถึง รายงานความสัมพันธ์ที่อาจจะเป็นไปได้ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับยา ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ที่ไม่เคยทราบหรือเป็นรายงานที่ยังไม่สมบูรณ์มาก่อน โดยปกติต้องการรายงานมากกว่า 1 ฉบับ ทั้งนี้ขึ้นกับความร้ายแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และคุณภาพของข้อมูล

**แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ** หมายถึง อาจารย์แพทย์ที่มีความรู้ ความเชี่ยวชาญและประสบการณ์ในการเรียนการสอน/วิจัยทางด้านเภสัชวิทยาคลินิก และ/หรือเภสัชกรรมคลินิกไม่ต่ำกว่า 2 ปี จากมหาวิทยาลัยในประเทศไทยหรือเป็นแพทย์ผู้มีความชำนาญในงานการติดตาม ADRs ในโรงพยาบาลไม่ต่ำกว่า 5 ปี เช่น กรรมการ/อนุกรรมการ/ทำงานด้าน ADRs ของโรงพยาบาล

**เภสัชกรผู้เชี่ยวชาญ** หมายถึง อาจารย์เภสัชกรที่สำเร็จการศึกษาทางด้านเภสัชวิทยาคลินิก และ/หรือเภสัชกรรมคลินิก และมีประสบการณ์ในการสอน/วิจัยในเรื่องเภสัชวิทยาคลินิก/เภสัชกรรมคลินิกไม่ต่ำกว่า 2 ปี จากมหาวิทยาลัยในประเทศไทย หรือเป็นเภสัชกรผู้มีความชำนาญในงานการติดตาม ADRs ในโรงพยาบาลไม่ต่ำกว่า 5 ปี และเข้าใจในกระบวนการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (causality assessment)

## ข้อจำกัดของการวิจัย

การศึกษาในครั้งนี้เป็นการทดสอบความตรงและความเที่ยงของเครื่องมือ ซึ่งมีหลายปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการวิจัย เช่น องค์ความรู้และประสบการณ์ด้านคลินิก ประสบการณ์การใช้เครื่องมือของผู้ประเมิน ความครบถ้วนและซับซ้อนของกลุ่มตัวอย่าง (รายงาน ADRs) ในครั้งนี้ ผู้วิจัยได้พยายามลดข้อจำกัดดังกล่าวโดยการกำหนดคุณสมบัติของผู้ประเมิน และคัดเลือกวิธีและรายงานที่ต้องประเมินโดยการสุ่ม อย่างไรก็ตาม การประเมินการยอมรับการใช้ Thai algorithm ในระยะที่ 2 ที่ใช้จำนวนตัวอย่างเพียง 30 ตัวอย่าง อาจไม่สามารถสรุปเป็นตัวแทนของเภสัชกรที่ปฏิบัติงานด้านการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาได้ แต่ผลที่ได้จะเป็นข้อมูลนำเข้าในการศึกษาวิจัยในขั้นต่อไป

# บทที่ 2

## วรรณกรรม และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

### แนวคิดและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (causality) เป็นความสัมพันธ์ของ 2 เหตุการณ์ (event) ที่เป็นสาเหตุ (cause) และผล (effect) ซึ่งกัน โดยเหตุการณ์ที่ 2 จะเป็นผลอันเกิดจากเหตุการณ์แรก ทั้งนี้ สาเหตุการเกิดเหตุการณ์ที่ 2 อาจมีเพียงปัจจัยเดียวที่เป็นสาเหตุโดยตรง (direct cause) หรือในบางครั้งอาจเกิดได้จากหลายปัจจัยหรืออาจเกิดจากปัจจัยมากกว่า 1 ร่วมกัน (co-factor) ด้วยเหตุนี้ การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (causality assessment) เพื่อระบุว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการใช้ยา มีความสัมพันธ์กับยาที่รักษาหรือไม่อย่างไร หรือกล่าวอีกนัยว่า เหตุการณ์ดังกล่าวเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse Drug Reactions; ADRs) หรือไม่ในระดับความสัมพันธ์ใดนั้น จึงเป็นความท้าทายอย่างมากในงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (Pharmacovigilance) ทั้งนี้ เนื่องจากผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ ไม่เพียงเป็นหนึ่งในปัจจัยที่ใช้ประกอบการจัดลำดับความสำคัญของ ADRs ที่พบ แต่ยังมีความสำคัญต่อการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของยานั้นๆ อีกด้วย ทั้งในระดับปัจเจกบุคคลและระดับประชากร กล่าวคือ ในระดับปัจเจกบุคคล ผลการประเมินมีประโยชน์ใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกแนวทางการรักษาที่เหมาะสม ปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย ลดโอกาสและความรุนแรงของการเกิดอาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวซ้ำ ด้วยการหลีกเลี่ยงหรือระมัดระวังการใช้ยาครั้งต่อไปของบุคลากรทางการแพทย์ในงานประจำทางเวชปฏิบัติ (routine clinical practice) ขณะที่ในระดับประชากร ข้อมูลดังกล่าวเป็นหนึ่งในองค์ประกอบที่หน่วยงานควบคุมกำกับดูแลด้านยาและผู้ประกอบการธุรกิจด้านยาใช้ในการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง/อันตรายของยา ตลอดจนประกอบการตัดสินใจเชิงนโยบายเกี่ยวกับการกำหนดมาตรการเพื่อลด/ควบคุม หรือป้องกันอันตรายหรือความเสี่ยงของยา

สืบเนื่องจาก ADRs สามารถเกิดขึ้นได้จากหลากหลายสาเหตุ ทั้งจากปัจจัยด้านผลิตภัณฑ์ยา วิธีการบริหารยา อุดมกิริยาหว่างยากับยา (drug-drug interaction) หรือระหว่างอาหารกับยา (food-drug interaction) รวมถึงสภาวะโรคที่ผู้ป่วยเป็น เช่น โรคประจำตัว ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ดังนั้น ในการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุนี้ จึงจำเป็นต้องพิจารณาทุกปัจจัยที่อาจเป็นสาเหตุอย่างครบถ้วน และครอบคลุมในทุกประเด็น นอกจากนี้ เพื่อให้ผลการประเมินเป็นมาตรฐานเดียวกัน เครื่องมือที่ใช้ควรสามารถประเมินซ้ำแล้วให้ผลที่เหมือนเดิม สามารถใช้ได้สะดวกในงานประจำทางเวชปฏิบัติ จึงได้มีการพัฒนาวิธีการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุขึ้นอย่างมากมายหลากหลายวิธี อย่างไรก็ตาม ยังคงไม่มีวิธีใดวิธีหนึ่งที่เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วกันว่าเป็นวิธีที่ดีที่สุด (no single universally accepted as gold standard) เนื่องจากแต่ละวิธีมีจุดเด่นและจุดด้อยที่แตกต่างกัน

## 1. วิธีการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (Causality Assessment Method)

วิธีการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ สามารถแบ่งตามรูปแบบได้เป็น 3 วิธีหลัก คือ การตัดสินใจทางคลินิกของผู้เชี่ยวชาญ (Expert judgments/Global introspection) การใช้ชุดคำถามมาตรฐาน (Algorithm) และวิธีทางสถิติความน่าจะเป็น (Probabilistic or Bayesian approaches)

**1.1 การตัดสินใจทางคลินิกของผู้เชี่ยวชาญ (Expert judgments/Global introspection)** เป็นวิธีการดั้งเดิม ที่มีการใช้มานาน ผู้ประเมินมักจะเป็นแพทย์ หรือผู้เชี่ยวชาญด้านเภสัชวิทยาคลินิก (clinical pharmacologist) เพราะส่วนใหญ่ ADRs จะตรวจพบโดยบุคคลดังกล่าว ผู้ประเมินอาจจะเป็นผู้เชี่ยวชาญคนเดียวหรือคณะ ข้อสรุปผลการตัดสินใจว่ายาที่สงสัยมีโอกาสเป็นสาเหตุของการเกิด ADRs ในระดับใดนั้น เกิดจากการพิจารณาข้อมูลหลักฐานที่บ่งชี้สาเหตุของการเกิด ADRs ที่มีอยู่ทั้งหมด ในประเด็นความสำคัญและน้ำหนักของข้อมูลดังกล่าว วิธีนี้แม้จะทำได้รวดเร็ว แต่ไม่เหมาะที่จะใช้เป็นเครื่องมือมาตรฐาน เนื่องจากเป็นการประเมินด้วยการอ้างอิงประสบการณ์ทางคลินิก ความสนใจ และองค์ความรู้ของผู้ประเมินแต่ละคน ทำให้ผลการประเมินซ้ำในแต่ละครั้งไม่คงที่ มีโอกาสได้ผลการประเมินเหมือนเดิมต่ำ (poor reproductively) ทั้งระหว่างผู้ประเมินหรือโดยผู้ประเมินรายเดิม (inter-intra reliability) นอกจากนี้ ยังขาดความโปร่งใส (lack of transparency) เพราะบางกรณี ไม่มีการอภิปรายถึงรายละเอียดของผลการตัดสินใจ หรืออาจไม่สามารถอธิบายเหตุผลและการได้มาของข้อสรุปผลการประเมินได้ วิธีการนี้สามารถจำแนกออกได้เป็น 2 รูปแบบ คือ รูปแบบไม่มีโครงสร้าง (unstructured) และรูปแบบแบบกึ่งโครงสร้าง (semi-structured)

**1) แบบไม่มีโครงสร้าง (unstructured)** เป็นการประเมินที่ไม่มีการกำหนดกรอบแนวคิด หลักเกณฑ์ หรือตัวชี้วัดประกอบการตัดสินใจ ผลการประเมินขึ้นความเห็นส่วนตัวของผู้ประเมินทั้งหมด (a completely subjective opinion of an evaluator)

**2) แบบกึ่งโครงสร้าง (semi-structured)** เป็นการประเมินที่มีกรอบแนวคิด หลักเกณฑ์ หรือตัวชี้วัดที่ใช้สำหรับเป็นแนวทางการประเมินที่ชัดเจน กล่าวคือ มีข้อกำหนดเกี่ยวกับประเด็นและข้อมูลที่ต้องใช้ประกอบการพิจารณาว่ามีอะไรบ้าง รวมถึงแนวทางการสรุปผลประเมิน ด้วยการกำหนดว่าในแต่ละระดับต้องประกอบด้วยข้อมูลใดหรือไม่บ้างอย่างไร ตัวอย่างวิธีการประเมินรูปแบบนี้ เช่น *เกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุขององค์การอนามัยโลก* (WHO-UMC causality assessment criteria) ได้กำหนดองค์ประกอบของข้อมูลสำคัญที่ใช้ในการประเมิน ได้แก่ ความสอดคล้องระหว่างเวลาที่เกิดเหตุการณ์ (event) กับเวลาที่ได้รับยา การอธิบายด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาที่สงสัยหรือปรากฏการณ์ทางคลินิกที่เกิดขึ้น ปัจจัยเสี่ยงอื่นที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิดเหตุการณ์ เช่น ภาวะด้านสุขภาพ

ของผู้ป่วย ยาอื่นหรือสารอื่นที่ใช้ร่วม ผลการตอบสนองเมื่อมีการหยุดยาที่สงสัย (dechallenge) หรือได้รับยาที่สงสัยซ้ำ (rechallenge) ความแตกต่างของข้อมูลจะส่งผลให้ได้ข้อสรุประดับความน่าจะเป็น (probability) ของความสัมพันธ์เชิงสาเหตุที่แตกต่างกัน โดยวิธีการนี้แบ่งผลการประเมินเป็น 6 ระดับ คือ certain, probable, possible, unlikely, conditional/unclassified และ unassessable/unclassifiable (ภาคผนวกที่ 1) **วิธีการประเมินของสวีเดน** (Swedish Method) เป็นวิธีการที่มีการใช้โดยหน่วยกำกับดูแลด้านยาของประเทศสวีเดน ข้อมูลที่ใช้ประกอบการพิจารณา มี 7 ประเด็น ได้แก่ (1) ความสัมพันธ์เชิงเวลา (2) ข้อมูลในอดีตของยาที่สงสัย (3) ความสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ใช้ (dose relationship) (4) รูปแบบการตอบสนองต่อยา (response pattern to drug) (5) ผลการให้ยาซ้ำ (rechallenge) (6) สาเหตุอื่นๆ โดยเฉพาะโรคที่เป็นอยู่ (7) ยาที่ใช้ร่วม ผลสรุปการประเมิน แบ่งออกเป็น probable หรือ possible และ non-assessable หรือ unlikely **วิธีการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระบบ ABO ของสหภาพยุโรป** (European Union ABO system causality assessment) เป็นวิธีที่พัฒนาขึ้นโดยคณะทำงานด้านงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา สหภาพยุโรป (The European Union Pharmacovigilance Working Party) เพื่อใช้ร่วมกันในกลุ่มประเทศยุโรป โดยแบ่งผลการประเมินออกเป็น 3 กลุ่ม คือ A, B และ O ระบบนี้ได้ผนวกคุณภาพของรายงานเป็นส่วนหนึ่งของการพิจารณา มีรายละเอียดเกณฑ์การประเมินดังแสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1 เกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ ระบบ ABO ของสหภาพยุโรป**

กลุ่ม (categories)	นิยาม (definition)
A	รายงานที่มีเหตุผลดี (good reasons) และมีข้อมูลเพียงพอที่จะยอมรับว่ามีความสัมพันธ์เชิงสาเหตุในระดับน่าเชื่อถือ (plausible) หรือน่าจะใช่ (likely) โดยไม่จำเป็นต้องอยู่ในระดับน่าจะใช่อย่างยิ่ง (highly probable)
B	รายงานที่มีข้อมูลเพียงพอที่จะยอมรับว่าอาจจะมีความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ ในระดับอาจจะใช่ (possibility) กล่าวคือ ไม่ใช่จะเป็นไปไม่ได้ (not impossible) และไม่ใช่ไม่น่าจะใช่ (not unlikely) ความเชื่อมโยงยังไม่แน่นอนหรืออาจยังมีข้อสงสัย เช่น ขาดข้อมูลบางอย่าง หรือไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะอธิบายหรืออาจจะเป็นไปได้ว่าเกิดจากสาเหตุอื่น
O	รายงานที่มีเหตุผลใดเหตุผลหนึ่งทำให้ไม่สามารถประเมินได้ เช่น ขาดข้อมูลหรือข้อมูลมีความขัดแย้งกัน

**1.2 แบบชุดคำถามมาตรฐาน** (algorithm) เป็นวิธีการประเมินที่ประกอบด้วยชุดคำถามทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ ประเมินโดยการตอบคำถามแต่ละข้อเป็นขั้นเป็นตอน (step-by-step) มีด้วยกันหลากหลายรูปแบบ ทั้งที่เป็นแผนภาพ (flow chart) ตารางการตัดสินใจ (decision table) มีข้อดี คือ ลดความคลุมเครือ หรือผลการประเมินที่ไม่สอดคล้องกันระหว่างผู้ประเมิน ในปี ค.ศ. 1981 การประชุมนานาชาติที่จัด ณ ประเทศสวิสเซอร์แลนด์ ผู้เข้าประชุมประกอบด้วยนักวิชาการ ผู้เชี่ยวชาญงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา ได้ร่วมกันสรุปประเด็นคำถามที่ควรต้องพิจารณาได้ 9 ข้อ ดังนี้

- (1) ได้รับยาก่อนเกิดเหตุการณ์ หรือไม่
- (2) เกิดอาการ ณ บริเวณที่ใช้ยา (site of application) หรือไม่
- (3) เกิดเหตุการณ์ภายหลังได้รับยาในช่วงเวลาที่สอดคล้องกับระยะเวลาการเกิด ADRs ของยานั้น (Drug/adverse reaction interval) หรือไม่



- (4) เหตุการณ์เกิดขึ้นรวดเร็วทันที (acute onset) ภายหลังจากได้รับยา หรือไม่
- (5) การให้ยาที่สงสัยซ้ำทำให้เกิดเหตุการณ์ ในลักษณะเดิม (positive rechallenge) หรือไม่
- (6) การหยุดยาที่สงสัยทำให้เหตุการณ์หายเป็นปกติ หรือดีขึ้น (positive dechallenge) หรือไม่
- (7) หยุดยาที่ใช้ร่วมในเวลาเดียวกัน หรือไม่
- (8) เคยมีรายงานการเกิดเหตุการณ์ลักษณะเดียวกันนี้จากยาที่สงสัยมาก่อน หรือไม่
- (9) เหตุการณ์ที่เกิดเป็น ADRs ที่ทราบกันโดยทั่วกันว่าเกิดจากยาที่สงสัย (known ADRs) หรือไม่

ภายหลังจากประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุของรายงานความปลอดภัยผู้ป่วยเฉพาะราย (Individual Case Safety Report; ICSR) ถูกผนวกเป็นงานประจำของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาระดับชาติ (National Pharmacovigilance Center) ได้มีการพัฒนาและเผยแพร่วิธีการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ แบบ algorithm ออกมาอย่างต่อเนื่อง เป้าหมายเพื่อให้การประเมินมีลักษณะเป็นระบบ ลอดคติของผู้ประเมิน ให้ได้ผลการประเมินที่มีความเที่ยง สามารถประเมินซ้ำแล้วได้ผลที่เหมือนเดิม ซึ่งการจะให้ผลการประเมินที่เหมือนกันทุกครั้ง คำตอบของแต่ละข้อย่อยต้องตรงกัน ทั้งนี้ แต่วิธีที่พัฒนาขึ้นมีความแตกต่างกันในประเด็นข้อมูลที่น่ามาใช้ประกอบการตั้งคำถาม และการให้น้ำหนักความสำคัญของแต่ละคำถาม นอกจากนี้ รูปแบบการแสดงข้อคำถาม มีทั้งชนิดที่เป็นแผนภาพหรือตารางการตัดสินใจที่ประกอบด้วยชุดคำถามที่เชื่อมต่อกัน ใช้คำตอบว่า “ใช่” หรือ “ไม่ใช่” เป็นการกำหนดทิศทางการประเมิน เช่น Karch and Lasagna algorithm, John’s algorithm, Ruskin’s algorithm หรือเป็นลักษณะชุดคำถามที่มีการกำหนดค่าของคำตอบของแต่ละข้อเป็นคะแนน สรุปผลการประเมิน โดยนำผลรวมของค่าคำตอบที่ได้ไปเปรียบเทียบกับค่าที่กำหนดในแต่ละระดับ ตัวอย่างวิธีการประเมินลักษณะนี้ เช่น Kammer’s algorithm, Naranjo’s algorithm (**ภาคผนวกที่ 2**) Rousel Ulf Causality Assessment Method (RUCAM) อย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะมีวิธีการประเมินที่หลากหลายดังกล่าวข้างต้น แต่ข้อมูลสำคัญที่ใช้เป็นเกณฑ์การประเมินก็ไม่แตกต่างกันมากนัก

Stephens และ Agbabiaka และคณะ ได้ทบทวนการใช้เครื่องมือแบบ algorithm ในการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุของ ADRs พบว่า มีจำนวนไม่ต่ำกว่า 30 วิธี แต่ละชนิดมีความแตกต่างกันมีข้อดีและข้อด้อยต่างกัน มีทั้งวิธีใช้สำหรับประเมิน ADRs ทั่วไปทุกชนิด เช่น Naranjo’s algorithm และวิธีที่พัฒนาขึ้นเพื่อประเมิน ADRs บางชนิดโดยจำเพาะเจาะจง เช่น RUCAM ที่พัฒนาโดย The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) ใช้สำหรับประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุภาวะพิษต่อตับจากยา (drug induced liver injury) แต่ไม่พบวิธีใดที่เป็นมาตรฐานที่เป็นที่ยอมรับว่าเป็นวิธีที่ดีที่สุด นอกจากนี้ พบว่า ผลการประเมินด้วย algorithm มีความแตกต่างจากผลการประเมินด้วยวิธีการตัดสินใจทางคลินิก

**ข้อมูลสำคัญที่ใช้เป็นเกณฑ์การประเมิน** แม้วิธีการประเมินแบบ algorithm จะมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องมากมายหลากหลายวิธี แต่ข้อมูลสำคัญที่ใช้เป็นเกณฑ์การประเมินก็คล้ายคลึงกันซึ่งสรุปได้ดังนี้

- 1) ความสอดคล้องระหว่างเวลาที่เกิด ADRs กับเวลาที่ได้รับยา (time to onset of ADRs) ที่บ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ด้านเวลา (temporal relationship) เช่น เกิดภาวะแพ้ชนิด anaphylactic reaction ภายหลังจากได้รับยาที่สงสัยในเวลารวดเร็ว การเกิดตะแคงภายหลังรับยาที่สงสัยต่อเนื่องเป็นเวลานาน
- 2) การอธิบายด้วยข้อมูลยาที่สงสัย เช่น ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือพิษวิทยาของยา ข้อมูลรายงานการเกิด ADRs ในอดีตของยาที่สงสัย อาการแสดงทางคลินิกที่บ่งชี้ว่าเป็น ADRs ของยาที่สงสัย หรือเคยมีรายงานการเกิด ADRs ลักษณะดังกล่าวนี้กับยาในกลุ่มเดียวกัน
- 3) ปัจจัยเสี่ยงอื่นที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิด ADRs เช่น ภาวะของผู้ป่วย ไม่ว่าจะป่วยกำลังเป็นหรือโรคร่วมอื่นๆ ประวัติการใช้ยาในอดีต ยาหรือผลิตภัณฑ์อื่นที่ใช้ร่วม (concomitant drug/product) การบริหารยาที่อาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาต่อกัน (interaction) หรือการได้รับยาเกินขนาด

4) ผลของการหยุดหรือลดขนาดยาที่สงสัย (dechallenge) หรือการใช้ยาที่สงสัยซ้ำ (rechallenge) ไม่ว่าจะเป็นการให้ซ้ำโดยตั้งใจ หรือโดยไม่ได้ตั้งใจ (accidental rechallenge)

5) การทดสอบจำเพาะ (specific test) ที่ยืนยันได้ว่าอาการดังกล่าวเกิดจากยาที่สงสัย

**ข้อดีและข้อจำกัด** วิธีการประเมินแบบชุดคำถามมาตรฐานนี้มี**ข้อดี** คือ ช่วยทำให้ประเมินได้รวดเร็ว เพิ่มคุณภาพของข้อมูลที่ใช้ประกอบการประเมิน ทำให้รายงานผลการประเมินได้มาตรฐานมากขึ้น และผู้ประเมินมีการประเมินอย่างเป็นระบบ แต่มี**ข้อจำกัด** คือ ไม่สามารถประเมินซ้ำแล้วให้ผลคงที่ทุกครั้ง มีความเบี่ยงเบนสูงระหว่างชุดคำถาม (algorithm) เนื่องจากมีความแตกต่างในเกณฑ์ที่ใช้ประเมิน ทั้งจำนวนคำถามและการแปลผล ไม่สามารถตรวจสอบความถูกต้องของแต่ละวิธีได้ ไม่สามารถป้องกันการตีความผิด หรือลดความอคติ (bias) ของผู้ประเมินได้ นอกจากนี้ การกำหนดน้ำหนักมาตรฐานหรือการให้ความสำคัญคำถามแต่ละข้อก็ยังไม่เป็นรูปธรรมที่ชัดเจน แม้แต่ละวิธีจะใช้คำถามหรือเรียกผลการประเมินที่เหมือนกัน แต่กลับมีความหมายแตกต่างกัน

**1.3 วิธีทางสถิติความน่าจะเป็น (Probabilistic or Bayesian Approaches)** เป็นการประเมินความน่าจะเป็นของความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ที่เกิดกับยาที่สงสัยด้วยการคำนวณอ้างอิงทฤษฎีของ Bayes ค่าความน่าจะเป็น posterior odds ได้จากการเปรียบเทียบความน่าจะเป็นที่คำนวณจากข้อมูลทางคลินิกหรือข้อมูลทางระบาดวิทยาที่มีอยู่เดิม (prior odds) กับค่าที่คำนวณได้จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันของผู้ป่วยรายนั้นๆ (likelihood ratios of case information) อันประกอบด้วยประวัติของผู้ป่วยก่อนเกิดเหตุการณ์ ความสัมพันธ์ด้านเวลา ลักษณะของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลการหยุดยาที่สงสัยและการให้ยาซ้ำ

วิธีนี้ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อลดข้อจำกัดต่างๆ ของวิธีการประเมินแบบการตัดสินใจทางคลินิกและแบบชุดคำถามมาตรฐาน มี**ข้อดี** คือ เป็นวิธีที่มีความละเอียด ยึดหยุ่นตามลักษณะของการเกิด ADRs แต่ละชนิด การประเมินซ้ำสามารถให้ผลเหมือนเดิม (reproducible) แต่มี**ข้อจำกัด** คือ การคำนวณมีความยุ่งยาก ซับซ้อน ใช้เวลานาน ในการประเมินแต่ละครั้ง และค่าความน่าจะเป็นของ prior odd มักไม่คงที่ จะแตกต่างระหว่างประชากรแต่ละกลุ่ม นอกจากนี้ ข้อมูลที่ใช้คำนวณ likelihood ratios มักไม่ครบถ้วนสมบูรณ์หรือถูกต้อง ส่งผลให้การคำนวณมีความผิดพลาด วิธีนี้จึงไม่เหมาะกับการใช้ในการปฏิบัติงานประจำเพื่อประเมินรายงานผู้ป่วยเฉพาะราย เพราะมีความยุ่งยากซับซ้อน ต้องการเวลา และประสบการณ์สูง อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันมีการประยุกต์ใช้วิธีดังกล่าวนี้ในการตรวจจับสัญญาณเพื่อค้นหา ความเสี่ยงของยาจากฐานข้อมูลขนาดใหญ่ เช่น การใช้ The Bayesian Propagation Neural Network Analysis (BCPNN) ในการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงของยาจากฐานข้อมูล WHO VigiBase™ ของ Uppsala Monitoring Centre (ศูนย์ประสานงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาขององค์การอนามัยโลก)

## 2. ข้อควรคำนึงในการใช้ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ

แม้ผลการการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ ระหว่างเหตุการณ์ที่เกิดกับยาที่สงสัยจะมีความสำคัญในงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาดังกล่าวข้างต้น แต่การตีความและนำผลการประเมินไปใช้มีข้อควรคำนึงว่าผลการประเมินสามารถนำไปใช้ได้และไม่ได้ ตามตารางที่ 2

### ตารางที่ 2 สิ่งที่สามารถประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุทำได้และทำไม่ได้

สิ่งที่ทำได้ (can do)	สิ่งที่ทำไม่ได้ (can not do)
ลดความเห็นที่ไม่ตรงกันระหว่างผู้ประเมิน	วัดความเป็นไปได้ของความสัมพันธ์ในเชิงปริมาณได้อย่างถูกต้อง
แบ่งระดับของความเป็นไปได้ของความสัมพันธ์	จำแนกความแตกต่างระหว่างกรณีที่ใช้ (valid case) จากกรณีที่ไม่ใช่ (invalid case)
ระบุระดับความสำคัญรายงานผู้ป่วยเฉพาะราย	พิสูจน์ความเชื่อมโยงระหว่างเหตุการณ์กับยา
ช่วยเพิ่มองค์ความรู้และศาสตร์ด้านการประเมิน	แสดงถึงผลของยาที่ก่อให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในเชิงปริมาณ
	เปลี่ยนสิ่งที่ไม่แน่นอนเป็นสิ่งที่แน่นอน

## 3. บทบาทการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ

นับตั้งแต่ทศวรรษ 1980 ที่การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุได้ถูกผนวกให้เป็นส่วนหนึ่งของการปฏิบัติงานประจำในงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของศูนย์ระดับชาติทั่วโลก โดยวิธีการประเมินที่ใช้มีความแตกต่างกัน ในแต่ละประเทศ เช่น ประเทศในกลุ่มสหภาพยุโรป มีทั้งที่ประเมินด้วยคำถามเพียงไม่กี่คำถาม จนถึงแบบที่มีโครงสร้างชัดเจน และผลการประเมินที่ได้ก็มีการจัดกลุ่มระดับความน่าจะเป็นที่ต่างกัน เช่น ประเทศเยอรมนี แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กำหนดให้ผลการประเมินระดับ “อาจจะใช่ (possible)” เป็นกลุ่มผลการประเมินบวก (positive category) ผลการประเมินระดับ “ไม่น่าใช่ (unlikely)” เป็นกลุ่มผลการประเมินลบ กลุ่มที่เหลือ คือ กลุ่มที่ “ไม่สามารถจัดกลุ่ม (not classified) หรือ ไม่ได้ประเมิน (not evaluated)” โดยไม่มีชุดคำถามเฉพาะ แต่ในประเทศฝรั่งเศสกลับมีรูปแบบการประเมินที่มีความก้าวหน้ากว่าประเทศอื่น คือ ประเมินโดยการพิจารณาจากข้อมูลหลักฐานใน 3 ประเด็น ได้แก่ ความสัมพันธ์ด้านเวลา (time relationship) การวินิจฉัยแยกโรค (differential diagnosis) และองค์ความรู้จากวรรณกรรม (literature knowledge) สำหรับประเทศเนเธอร์แลนด์ประเมินโดยผนวกการประเมินด้านความเป็นสาเหตุและผลเข้ากับคุณภาพของรายงานเข้าด้วย ในขณะที่สหราชอาณาจักรกลับไม่กำหนดให้การประเมินเป็นส่วนหนึ่งของงานประจำ

#### 4. การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุของประเทศไทย

นับตั้งแต่กระทรวงสาธารณสุข โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้จัดตั้งศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center; ศูนย์ HPVC) ขึ้น เป็นศูนย์ระดับชาติ (เดิมเรียกศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา) ทำหน้าที่รับผิดชอบพัฒนาระบบงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา พบว่าในช่วงแรกการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ ดำเนินการโดยคณะกรรมการที่ปรึกษา และเจ้าหน้าที่ศูนย์ HPVC วิธีการประเมินอ้างอิงตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก แต่ประยุกต์แบ่งระดับความน่าจะเป็นเพียง 4 ระดับ ได้แก่ ใ้แน่ (certain) น่าจะใช้ (probable) อาจจะใช้ (possible) และไม่น่าใช้ (unlikely) ซึ่งเกณฑ์ที่ใช้ประเมินประกอบด้วยข้อมูล 1) ความสอดคล้องระหว่างระยะเวลาการบริหารยาและการเกิดอาการ 2) ความเกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นอยู่หรือยาหรือสารเคมีอื่นๆ ที่ใช้ร่วมด้วย 3) ข้อมูลของการใช้ยาซ้ำใหม่ (rechallenge) 4) อาการที่เกิดสามารถอธิบายด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือเป็นปรากฏการณ์ทางคลินิกที่เหมาะสม 5) ผลจากการหยุดยาทำให้อาการดีขึ้นหรืออาการหายไป (dechallenge) โดยได้สรุปในรูปแบบตารางประกอบการประเมินตามตารางที่ 3 ซึ่งต่อมาได้ผนวกให้การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุเป็นส่วนหนึ่งของการรายงาน ADRs ดังกล่าว อย่างไรก็ตาม แม้วิธีที่ศูนย์ HPVC ส่งเสริมสนับสนุนให้ใช้ในการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ คือ วิธีการประเมินขององค์การอนามัยโลกเป็นวิธีการหลัก แต่ผลการสำรวจการดำเนินงานที่ผ่านมา กลับพบว่า Naranjo’s algorithm เป็นวิธีที่นิยมใช้ในทางปฏิบัติ เนื่องจากมีความสะดวกและง่าย แม้ว่าจะยังมีข้อจำกัดในบางประเด็นที่ไม่สอดคล้องกับบริบทของระบบบริการสาธารณสุขของประเทศไทยก็ตาม

ตารางที่ 3 เกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุของประเทศไทย (อ้างอิงเกณฑ์องค์การอนามัยโลก)

Causality	ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการบริหารยาและการเกิดอาการ			ความเกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นอยู่หรือยาหรือสารเคมีอื่นๆ ที่ใช้ร่วมด้วย			ข้อมูลของการใช้ยาซ้ำใหม่		อาการที่เกิดสามารถอธิบายด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือเป็นปรากฏการณ์ทางคลินิกที่เหมาะสม			ผลจากการหยุดยาทำให้อาการดีขึ้นหรืออาการหายไป	
	สอดคล้อง	ปานกลาง	ไม่สอดคล้อง	ไม่เกี่ยวข้อง	อาจไม่เกี่ยวข้อง	เกี่ยวข้อง	มี	ไม่มี	ได้	อาจได้	ไม่ได้	มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Certain	✓			✓			✓		✓			✓	
Probable		✓			✓			✓	✓			✓	
Possible		✓				✓		✓	✓				✓
Unlikely			✓			✓		✓		✓			✓

**Naranjo CA และคณะ (1981)** ประเมินความเที่ยงระหว่างผู้ประเมิน (inter-reliability) ของการใช้เครื่องมือ Naranjo's algorithm ที่พัฒนาขึ้น ซึ่งเป็นรูปแบบชุดคำถาม 10 ข้อ แบ่งผลการประเมินระดับความสัมพันธ์เป็น 4 ระดับ (definite, likely, possible, doubtful) ตัวอย่างรายงานที่นำมาประเมิน ได้แก่ รายงานผู้ป่วย (case report) ที่คัดเลือกจากวารสารทางวิชาการ จำนวน 63 ฉบับ เปรียบเทียบกับผลการประเมินแบบดั้งเดิมที่เป็นการตัดสินใจของผู้เชี่ยวชาญ ซึ่งแบ่งระดับการประเมินเป็น 3 ระดับได้แก่ (definite, likely, possible) โดยมีนิยามในแต่ละระดับคล้ายคลึงกับวิธีการประเมินขององค์การอนามัยโลก ผู้ประเมินประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญ 6 คน (แพทย์ 2 คน เภสัชกร 4 คน) ผลการศึกษาพบว่า Naranjo's algorithm มีความเที่ยงในการประเมินซ้ำระหว่างผู้ประเมินดีกว่าวิธีการประเมินแบบดั้งเดิม คือ Naranjo's algorithm มีค่าความสอดคล้อง (kappa statistic;  $k$ ) ของผู้ประเมิน 6 คน อยู่ระหว่าง 0.69-0.86 ในขณะที่แบบดั้งเดิมมีค่า  $k$  อยู่ระหว่าง 0.21-0.40 นอกจากนี้ยังพบว่า คำถามข้อที่ 5 ของ Naranjo's algorithm ที่ถามว่า "มีสาเหตุอื่นหรือไม่" ได้ผลการประเมินที่แตกต่างกัน พบว่าเภสัชกรส่วนใหญ่จะตอบว่าไม่ทราบ

**Macedo AF และคณะ (2005,2006)** ได้ทำศึกษาผลการประเมินรายงาน ADRs จำนวน 200 ฉบับ ที่ได้รับรายงานจากแพทย์ทั่วไป (general practitioners) จำนวน 131 ฉบับ และเภสัชกรชุมชน (community pharmacist) จำนวน 69 ฉบับ ในเดือนมกราคม ค.ศ. 2001 โดยใช้เครื่องมือรูปแบบมาตรฐานที่มีการเผยแพร่จำนวน 15 ชนิด (รวม Naranjo's algorithm) เปรียบเทียบผลการประเมินที่ได้กับความเห็นของกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ (expert panel) ที่ใช้เกณฑ์การประเมินขององค์การอนามัยโลกเป็นกรอบในการประเมิน แบ่งผลการประเมินเป็น 4-6 ระดับ ตามชนิดของเครื่องมือ ผลการศึกษาพบว่า มีความสอดคล้องระหว่างเครื่องมือแต่ละชนิดกับเกณฑ์การประเมินขององค์การอนามัยโลก เฉลี่ยอยู่ในช่วง ที่  $k$  เท่ากับ 0.26 โดย Naranjo's algorithm มี  $k$  เท่ากับ 0.23

นอกจากนี้พบว่า การประเมินค่าความไว (sensitivity) ค่าความจำเพาะ (specificity) ค่าพยากรณ์บวก (positive predictive value; PPV) และ ค่าพยากรณ์ลบ (negative predictive value; NPV) ของเครื่องมือดังกล่าว ด้วยการประเมินรายงานจำนวน 500 ฉบับ แบ่งผลการประเมินเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่เกี่ยวข้องกับยา (ระดับ possible ขึ้นไป) และไม่เกี่ยวข้องกับยา (ต่ำกว่า possible) พบว่า

- ผลการประเมินรายงาน 500 ฉบับ ได้ค่าความไวเฉลี่ยของเครื่องมือทั้ง 15 ชนิด เท่ากับร้อยละ 93 (Naranjo's algorithm = 100) ค่าความจำเพาะเฉลี่ย เท่ากับร้อยละ 7 (Naranjo's algorithm = 0) PPV และ NPV เฉลี่ยเท่ากับ ร้อยละ 89 และ 31 ตามลำดับ
- ผลการประเมินเฉพาะรายงานชนิดร้ายแรง (serious ADRs) ซึ่งมีจำนวน 137 ฉบับ ได้ค่าความไวเฉลี่ยของเครื่องมือทั้ง 15 ชนิด เท่ากับร้อยละ 92 (Naranjo's algorithm = 100) ค่าความจำเพาะเฉลี่ย เท่ากับ ร้อยละ 8 (Naranjo's algorithm = 0) ค่าพยากรณ์บวก (PPV) และ ค่าพยากรณ์ลบ (NPV) เฉลี่ยเท่ากับ ร้อยละ 94 และ 4 ตามลำดับ
- ผลการประเมินรายงานที่เป็นชนิด unexpected ADRs ซึ่งมีอยู่จำนวน 80 ฉบับ ได้ค่าความไวเฉลี่ยของเครื่องมือทั้ง 15 ชนิด เท่ากับร้อยละ 82 (Naranjo's algorithm =100) ค่าความจำเพาะเฉลี่ย เท่ากับ ร้อยละ 21 (Naranjo's algorithm =0) ค่าพยากรณ์บวก (PPV) และ ค่าพยากรณ์ลบ (NPV) เฉลี่ย เท่ากับ ร้อยละ 83 และ 36 ตามลำดับ

**Rehan HS และคณะ (2007)** ได้ศึกษาเปรียบเทียบผลการประเมินรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse Drug Event) จำนวน 100 ฉบับ ที่สุ่มจาก spontaneous reports โดยทำการประเมินครั้งแรกด้วย WHO-UMC criteria และครั้งที่ 2 ด้วย Naranjo's algorithm ผลการประเมินพบว่า ค่าความสอดคล้องระหว่างเครื่องมือทั้ง 2 อยู่ในระดับพอใช้ ( $k = 0.21$ ) เวลาที่ใช้ในการประเมินแตกต่างกัน โดยวิธี WHO-UMC criteria ใช้เวลาเฉลี่ยที่  $5.3 \pm 0.37$  นาที ขณะที่ Naranjo's algorithm เฉลี่ยที่  $13.26 \pm 1.33$

**García-Cortés M และคณะ (2008)** ทำการประเมินค่าความสอดคล้องของการใช้ Naranjo's algorithm และ Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) ในการประเมินรายงานภาวะพิษต่อตับจากยา (drug induced liver injury) ที่ได้จากโครงการลงทะเบียนระดับชาติ (National Registry) จำนวน 249 ฉบับ ระหว่างผู้ประเมิน 2 คน ที่เป็นอิสระต่อกัน ผลการประเมินแบ่งเป็น 4 ระดับ ได้แก่ definite, probable, possible และ unlikely พบว่า

- ความเที่ยงระหว่างผู้ประเมิน 2 คน ที่ใช้ Naranjo's algorithm เป็นเครื่องมือ มีค่าความสอดคล้องระดับต่ำ  $k$  เท่ากับ 0.17 ในขณะที่ RUCAM มีค่าความสอดคล้องที่สูงกว่า  $k$  เท่ากับ 0.71 และเมื่อเปรียบเทียบผลการประเมินของเครื่องมือทั้ง 2 วิธี พบว่าได้ค่าความสอดคล้องที่ระดับต่ำเช่นกันที่  $k$  เท่ากับ 0.15
- ความตรงของ Naranjo's algorithm เทียบกับ RUCAM เมื่อกำหนดให้คะแนน Naranjo's algorithm ตั้งแต่ 5 ขึ้น และ RUCAM ตั้งแต่ 6 ขึ้นไป (definite/ probable) เป็นกลุ่มผลบวก (เกี่ยวข้องกับยา) ผลการวิจัยพบว่า Naranjo's algorithm มีค่าความไว ร้อยละ 54 ค่าความจำเพาะที่ร้อยละ 88 มีค่าพยากรณ์บวก (PPV) และ ค่าพยากรณ์ลบ (NPV) เท่ากับร้อยละ 95 และ 29 ตามลำดับ

**Miljkovic MM และคณะ (2011,2012)** ได้ทำการศึกษาผลการประเมินความถูกต้อง และความเที่ยงของเครื่องมือ 2 ชนิด คือ RUCAM และ Naranjo's algorithm โดยให้ผู้ประเมินคนเดียวกันทำการประเมินรายงานภาวะพิษต่อตับจากยา ที่ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาในระดับชาติได้รับในช่วงปี ค.ศ. 1995-2009 จำนวน 80 ฉบับ เปรียบเทียบกับผลการประเมินเบื้องต้นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของอาการที่พบ โดยแบ่งผลการประเมินเบื้องต้นของผู้เชี่ยวชาญเป็น definite, probable, possible และ unlikely พบว่าจากรายงานทั้งหมด (80 ฉบับ) มีจำนวน 69 ฉบับ ที่ได้รับในช่วงก่อนการศึกษา (ปี ค.ศ. 1995-2008) อีก 11 ฉบับ ได้รับในปี ค.ศ.2009 ซึ่งเป็นปีที่กำลังศึกษา ทำให้รายงานที่ได้รับในช่วงนี้มีข้อมูลที่ครบถ้วนมากขึ้น และอีก 19 ฉบับ (ปี ค.ศ. 2004-2009) เป็นรายงานภาวะพิษต่อตับชนิดที่เคยคาดหมายมาก่อน (unexpected hepatotoxicity) ซึ่งรายงานมากกว่าครึ่งหนึ่งมีผลิตภัณฑ์ที่สงสัยเป็นผลิตภัณฑ์จากสมุนไพร ผลการศึกษาสรุปได้ดังนี้

- **ด้านความถูกต้อง** ผลการประเมินรายงาน 80 ฉบับ ด้วยเครื่องมือทั้ง 2 ชนิด โดยมีผลการประเมินเบื้องต้นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเป็นมาตรฐานเทียบ (gold standard) แบ่งผลการประเมินเป็น 2 กลุ่ม คือ definite/probable และ possible/unlikely พบว่า RUCAM มีค่าความไว และค่าความจำเพาะ เท่ากับ 0.62 (ร้อยละ 62) และ 0.98 (ร้อยละ 98) โดยมีค่าพยากรณ์บวก (PPV) และค่าพยากรณ์ลบ (NPV) เท่ากับ 0.95 และ 0.78 (ร้อยละ 95, 78) ตามลำดับ ในขณะที่ Naranjo's algorithm มีค่าความไว และค่าความจำเพาะ เท่ากับ 0.85 (ร้อยละ 85) เท่ากันทั้ง 2 ค่า โดยมีค่าพยากรณ์บวก (PPV) และค่าพยากรณ์ลบ (NPV) เท่ากับ 0.81 และ 0.89 (ร้อยละ 81, 89) ตามลำดับ
- **ด้านความความเที่ยง** เมื่อจำแนกผลการประเมินเป็น 4 ระดับ (definite, probable, possible, unlikely) พบว่า ผลการประเมินรายงาน จำนวน 80 ฉบับ ด้วย RUCAMs และ Naranjo's algorithm เปรียบเทียบกับผลการประเมินเบื้องต้นทางคลินิกของผู้เชี่ยวชาญ ได้ค่าความสอดคล้อง เท่ากับ 0.50 และ 0.62 ใน

ขณะที่ ค่าความสอดคล้องของการเปรียบเทียบผลการประเมินรายงานจำนวน 69 ฉบับ มีค่า  $k$  เท่ากับ 0.58 และ 0.67 สำหรับรายงาน 11 ฉบับ ที่ข้อมูลมีความครบถ้วนสมบูรณ์มากกว่า พบว่า ได้ค่าความสอดคล้องที่สูงกว่าคือ  $k$  เท่ากับ 0.80 และ 0.70 ตามลำดับ แต่เมื่อเปรียบเทียบผลการประเมินระหว่างเครื่องมือทั้ง 2 ชนิด RUCAMs และ Naranjo's algorithm พบว่า เมื่อประเมินด้วยรายงาน 80, 69 และ 11 ฉบับ มีค่าความสอดคล้องที่  $k$  เท่ากับ 0.58, 0.51 และ 1.0 ตามลำดับ

- สำหรับผลการประเมินรายงาน ชนิด unexpected hepatotoxicity จำนวน 19 ฉบับ ที่ได้รับระหว่างปี ค.ศ 2004-2009 เมื่อเปรียบเทียบผลการประเมินของเครื่องมือทั้ง 2 ชนิด ระหว่างผู้ประเมินอิสระ 2 คน พบว่า RUCAM และ Naranjo's algorithm มีความสอดคล้องในระดับที่  $k$  เท่ากับ 0.84 และ 0.67 ตามลำดับ

**Théophile H และคณะ (2013)** ได้ศึกษาเปรียบเทียบความตรงของเครื่องมือ Logistic Probabilistic method, Naranjo's algorithm และ Liverpool algorithms ในการประเมินคู่มือและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จำนวน 59 คู่ ที่สุ่มจาก spontaneous reports ที่ได้จากระบบงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (Pharmacovigilance; PV) ของประเทศฝรั่งเศส โดยกำหนดให้ผลการตัดสินร่วมกันของผู้เชี่ยวชาญ (consensual expert judgement) ที่มีประสบการณ์ทั้งด้านคลินิกและด้าน PV เป็นมาตรฐานเทียบ มีเจ้าหน้าที่ประจำ PV Center ซึ่งประกอบด้วย เกสัชวิทยาคลินิกระดับอาวุโส 2 คน เกสัชกร 1 คน และแพทย์ด้านอายุรกรรม 1 คน ทำหน้าที่ประเมินรายงานด้วยการใช้เครื่องมือทั้ง 3 ชนิดข้างต้น โดยในครั้งแรกให้ประเมินด้วยการใช้ Logistic probabilistic method ตามด้วย Naranjo's algorithm และ Liverpool algorithm ในอีก 1 เดือนต่อมาตามลำดับ แบ่งผลการประเมิน Naranjo's algorithm และ Liverpool algorithms ออกเป็น 2 กรณี คือ กรณีที่ 1 กำหนดให้ผลการประเมินระดับ certain/probable/possible เป็นกลุ่มผลบวก (เกี่ยวข้องกับยา) กรณีที่ 2 กำหนดให้เฉพาะ certain/probable เป็นผลบวก (เกี่ยวข้องกับยา) ผลการศึกษาสรุปได้ว่า

- Naranjo's algorithm และ Liverpool algorithm ได้ผลการประเมินที่เหมือนกัน แต่ผลของกรณีที่ 1 และ 2 มีความแตกต่างกัน คือ กรณีที่ 1 ที่รวมระดับ possible อยู่ในกลุ่มผลบวกได้ค่าความไวที่ 1 (ร้อยละ 100) ความจำเพาะที่ 0.11 (ร้อยละ 11) โดยมีค่าพยากรณ์บวก (PPV) และค่าพยากรณ์ลบ (NPV) เท่ากับ 0.86 และ 1.00 (ร้อยละ 86, 100) ตามลำดับ สำหรับกรณีที่ 2 ที่กำหนดให้ระดับ possible อยู่ในกลุ่มผลลบมีค่าความไวที่ 0.42 (ร้อยละ 42) ความจำเพาะที่ 0.89 (ร้อยละ 89) ในขณะที่ ค่าพยากรณ์บวก (PPV) และค่าพยากรณ์ลบ (NPV) เท่ากับ 0.95 และ 0.22 (ร้อยละ 95, 22) ตามลำดับ
- Logistic Probabilistic method มีค่าความไวที่ 0.96 (ร้อยละ 96 ) ความจำเพาะที่ 0.56 (ร้อยละ 56) ค่าพยากรณ์บวก (PPV) และค่าพยากรณ์ลบ (NPV) เท่ากับ 0.92 และ 0.71 (ร้อยละ 92, 71) ตามลำดับ

**Mahesh N. Belhekar และคณะ (2014)** ศึกษาเปรียบเทียบความสอดคล้องของผลการประเมินรายงาน ADRs จำนวน 913 ฉบับ ที่เก็บข้อมูลระหว่างเดือนมกราคม ค.ศ. 2010 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2012 จากโรงพยาบาลระดับตติยภูมิในประเทศอินเดีย ด้วยวิธี Naranjo algorithm และ WHO-UMC causality assessment criteria ผลการศึกษาปรากฏว่า เครื่องมือ ทั้ง 2 ชนิด ได้ผลการประเมินส่วนใหญ่ในระดับ “possible” ความสอดคล้องระหว่างเครื่องมือทั้ง 2 มีค่า kappa statistic ( $k$ ) เท่ากับ 0.14

# บทที่ 3

## วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การประเมินการใช้ Thai Algorithm สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข (ภาคผนวกที่ 3) เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (cross sectional study) แบ่งการวิจัยออกเป็น 2 ระยะ

**ระยะที่ 1** เป็นการศึกษาวิจัยเพื่อประเมินความตรง (validity) ประกอบด้วย ความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) และค่าพยากรณ์ (predictive value) ของ Thai algorithm, Naranjo's algorithm เทียบกับเกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุขององค์การอนามัยโลก (WHO-UMC causality assessment criteria; WHO-UMC criteria) โดยมีผู้เชี่ยวชาญเป็นผู้ประเมินรายงาน

**ระยะที่ 2** เป็นการศึกษาวิจัยเพื่อประเมินความตรง (validity) ความเที่ยง (reliability) ของ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm เทียบกับ WHO-UMC criteria และประเมินการยอมรับ (acceptability) การใช้ Thai algorithm โดยมีเภสัชกรที่ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs เป็นผู้ประเมินรายงาน มีรายละเอียดขั้นตอนการดำเนินงานและวิธีการวิจัยดังนี้

### ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

- 1) ทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
- 2) จัดทำโครงสร้างการวิจัย เสนอคณะกรรมการตรวจจบบัญชีอนุญาตอันตรายจากการใช้ยาพิจารณาให้ข้อเสนอแนะ และเสนอสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอนุมัติหลักการเพื่อเสนอสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ให้ความเห็นชอบตามลำดับ
- 3) เสนอคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข ให้ความเห็นชอบ
- 4) เสนอโครงการที่ผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่ออนุมัติงบประมาณดำเนินการ



- 5) ดำเนินการวิจัย ระยะที่ 1
  - (1) คัดเลือกผู้เชี่ยวชาญจำนวน 9 คน ตามคุณสมบัติที่กำหนด
  - (2) คัดเลือกรายงานผู้ป่วย (case report) จากวารสารทางวิชาการทั้งจากในและต่างประเทศตามเกณฑ์ที่กำหนด เพื่อใช้เป็นตัวอย่างเป็นตัวอย่างสำหรับทดสอบเครื่องมือ
  - (3) เก็บรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ ความตรงและความเที่ยงของเครื่องมือ
- 6) นำเสนอผลการวิจัยระยะที่ 1 ต่อคณะกรรมการตรวจจับสัญญาณอันตรายจากการใช้ยา และคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข เพื่อทราบ
- 7) ดำเนินการวิจัยระยะที่ 2
  - (1) คัดเลือกโรงพยาบาลที่จะเข้าร่วมโครงการในระยะที่ 2 ตามเกณฑ์การคัดเลือกที่กำหนด พร้อมส่งหนังสือถึงผู้อำนวยการโรงพยาบาล เรียนเชิญเข้าร่วมโครงการ
  - (2) ประชุมเภสัชกรผู้ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs จากโรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการ เพื่อชี้แจงวิธีการเก็บข้อมูลและการประเมินรายงานด้วยเครื่องมือที่กำหนด
  - (3) เก็บข้อมูล และวิเคราะห์ข้อมูล ความตรงและความเที่ยงของเครื่องมือ
  - (4) สำนวจความคิดเห็นการยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm ของเภสัชกรผู้ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs จากโรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการ
- 8) อภิปรายผลและจัดทำรายงาน

## ระเบียบวิธีการวิจัย

### 1. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

#### 1.1 ระยะที่ 1

**1.1.1 ประชากร** คือ รายงานผู้ป่วยเกิด ADRs (case report) ที่มีการตีพิมพ์ในช่วงตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2553 ย้อนหลังไม่เกิน 5 ปี จากวารสารทางการแพทย์/เภสัชศาสตร์ระดับนานาชาติ หรือระดับประเทศย้อนหลังไม่เกิน 1 ปี โดยการทบทวนแบบเป็นระบบ (systematic review) คำค้นหาที่ใช้ (search term) คือ case report ร่วมกับ adverse drug reaction, adverse event หรือ Medical Subject Heading (MeSH) term ที่สื่อถึง ADRs สุ่มตัวอย่างรายงานที่มียาที่สงสัยเป็นยาขึ้นทะเบียนในประเทศไทยตามเงื่อนไขการสุ่มตัวอย่างและมีข้อมูลครบถ้วนตามเกณฑ์ในการเขียนรายงานของ ISO<sup>1</sup> ISPE<sup>2</sup> โดยมีวิธีการคำนวณตัวอย่างและวิธีการสุ่มตัวอย่าง ดังนี้

#### (1) วิธีการคำนวณตัวอย่าง

การคำนวณตัวอย่างรายงานผู้ป่วยเพื่อใช้ทดสอบเครื่องมือ โดยอ้างอิงผลการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งตีพิมพ์ในวารสารการแพทย์/เภสัชศาสตร์ระดับนานาชาติ<sup>3</sup> ของเครื่องมือใหม่ที่มี sensitivity 84% และ specificity 71% สำหรับ sensitivity 84% จำนวนขนาดตัวอย่าง จากสูตร

$$N1 = \frac{1.96 p (1-p)}{d2}$$

เมื่อ  $p = 0.84$ ;  $(1-p) = 0.16$ ;  $d2 = 0.007056$     **N1 = 37.3**

<sup>1</sup> Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. Drug Saf 2007; 30: 367-73.

<sup>2</sup> Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. Pharmacoepidemiolo Drug Saf 2007; 16: 581-7.

<sup>3</sup> Koh Y, et al. Int J Med Inf 2008; 77: 421-30.

สำหรับ specificity 71% คำนวณขนาดตัวอย่าง จากสูตร

$$\frac{N2 = 1.96 p(1-p)}{d2}$$

เมื่อ  $p = 0.71$ ;  $1-p = 0.29$ ;  $d2 = 0.005041$       **N2 = 80.06**

ผลการคำนวณตัวอย่างความไว (sensitivity sample size) เท่ากับ 37 เมื่อคาดประมาณว่าอัตราการพบ “ADRs ที่เกี่ยวข้องกับยา” จากรายงานทั้งหมดเท่ากับร้อยละ 50 ต้องใช้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดอย่างน้อย 75 ฉบับ

ผลการคำนวณตัวอย่างความจำเพาะ (specific sample size) เท่ากับ 80 หากคาดประมาณพบว่าอัตราการไม่พบ “ADRs ที่เกี่ยวข้องกับยา” จากรายงานทั้งหมดเท่ากับร้อยละ 50 ต้องใช้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดอย่างน้อย 160 ฉบับ

## (2) วิธีการสุ่มตัวอย่าง

คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจำนวน 161 ฉบับ ด้วยการสุ่มแบบมีจุดมุ่งหมาย (purposive sampling) โดยมีสัดส่วนของ ADRs และกลุ่มยาที่สงสัย (suspected drug) ที่สอดคล้องกับฐานข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (Thai Vigibase) ดังนี้

ก. ADRs ต้องเป็นความผิดปกติของอวัยวะกลุ่มต่อไปนี้รวมกันไม่น้อยกว่าร้อยละ 60 อ้างอิงการแบ่งกลุ่มระบบอวัยวะ (system organ class) ตาม WHO-Adverse Drug Reaction Terminology (WHO-ART)

- ความผิดปกติระบบผิวหนังและแขนขา (Skin and appendages disorder)
- ความผิดปกติโดยทั่วไปของร่างกายทั้งหมด (Body as a whole-general disorder)
- ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (Gastro-intestinal system disorder)

ข. ยาที่สงสัย ต้องเป็นยาในกลุ่มต่อไปนี้รวมกันไม่น้อยกว่าร้อยละ 60 อ้างอิงการจำแนกกลุ่มยาตาม Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System

- Systematic general anti-infectives
- Musculo-skeletal system
- Central nervous system

## 1.2 ระยะที่ 2

1.2.1 ประชากร คือ รายงาน ADRs ของโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข (รพ. สังกัด สป.) ที่ได้จากการปฏิบัติงานประจำในงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (routine PV) ในปี พ.ศ. 2555 โดยมีวิธีการคำนวณตัวอย่างและการสุ่มตัวอย่างดังนี้

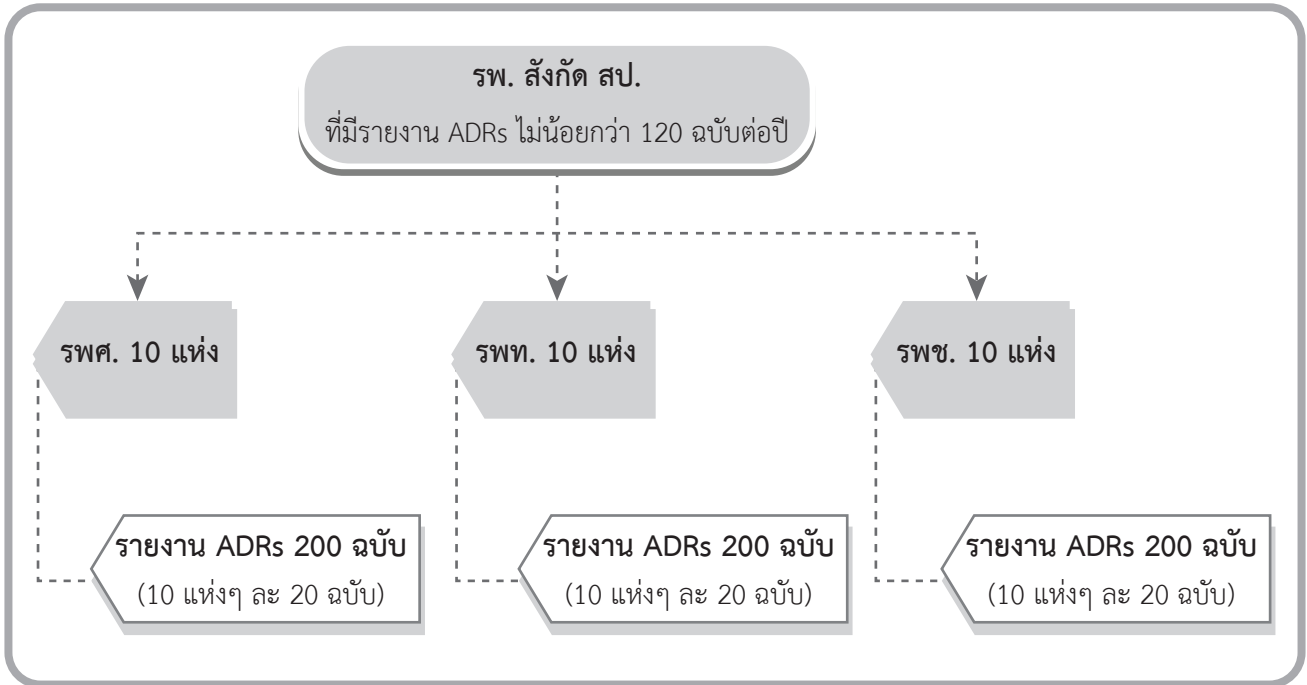
### (1) วิธีการคำนวณตัวอย่าง

รายงานการศึกษาความเที่ยง (reliability) และการเปรียบเทียบเครื่องมือในการประเมินแต่ละวิธีที่ผ่านมา พบว่า มีการใช้รายงานสำหรับการประเมิน 468 ฉบับ และเมื่อคิดปริมาณการคัดออก (drop out) ร้อยละ 20 ควรต้องมีขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 560 ฉบับ ซึ่งจำนวนนี้เพียงพอต่อการใช้ทดสอบความไวและความจำเพาะตามที่คำนวณในระยะเวลาที่ 1

### (2) วิธีการสุ่มตัวอย่าง

คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างรายงานผู้ป่วย จำนวน 600 ฉบับ ด้วยการสุ่มแบบอิสระ (random sampling) จากโรงพยาบาลสังกัดปลัดกระทรวงสาธารณสุข ที่สุ่มคัดเลือกแบบแบ่งชั้นภูมิ 3 ระดับ ตามขนาดของโรงพยาบาล (stratified random sampling) โดยโรงพยาบาลดังกล่าวต้องมีการส่งรายงาน ADRs เข้ามายัง

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ไม่น้อยกว่า 120 ฉบับต่อปี (เมษายน 2553-มีนาคม 2554) ได้แก่ โรงพยาบาลศูนย์ (รพศ.), โรงพยาบาลทั่วไป (รพท.) และโรงพยาบาลชุมชน (รพช.) ระดับละ 10 แห่งๆ ละ 20 ฉบับ รวมระดับละ 200 ฉบับ รายละเอียดตาม**แผนภูมิที่ 1** กรณีต้องเก็บข้อมูลเพิ่มเติม ต้องแนะนำโครงการกับผู้ป่วยที่เกิด ADRs ตามเอกสารแนะนำสำหรับอาสาสมัคร (ภาคผนวกที่ 4)



**แผนภูมิที่ 1** แสดงการคัดเลือกรายงาน ADRs ที่ใช้ในการทดสอบ

## 2. ผู้ประเมินรายงาน ADRs

**2.1 ระยะเวลาที่ 1** ผู้ประเมิน คือ ผู้เชี่ยวชาญที่ยินดีเข้าร่วมโครงการจำนวน 9 คน โดยได้ลงนามในแบบตอบรับเข้าร่วมโครงการในฐานะผู้เชี่ยวชาญ (ภาคผนวก 5) ประกอบด้วยแพทย์ 4 คน เกษัชกร 5 คน ที่มีคุณสมบัติดังนี้

(1) **แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ** คือ อาจารย์แพทย์ที่มีความรู้ ความเชี่ยวชาญและประสบการณ์ในการเรียนการสอน/วิจัยทางด้านเภสัชวิทยาคลินิก และเภสัชกรรมคลินิกไม่ต่ำกว่า 2 ปี จากมหาวิทยาลัยในประเทศไทยหรือเป็นแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์ในงานการติดตาม ADRs ในโรงพยาบาลไม่ต่ำกว่า 5 ปี เช่น กรรมการ/อนุกรรมการ/ทำงานด้าน ADRs ของโรงพยาบาล

(2) **เภสัชกรผู้เชี่ยวชาญ** คือ อาจารย์เภสัชกรที่สำเร็จการศึกษาทางด้านเภสัชวิทยาคลินิก และ/หรือเภสัชกรรมคลินิก และมีประสบการณ์ในการสอน/วิจัยในเรื่องเภสัชวิทยาคลินิก/เภสัชกรรมคลินิกไม่ต่ำกว่า 2 ปี จากมหาวิทยาลัยในประเทศไทย หรือ เป็นเภสัชกรผู้ที่มีประสบการณ์ในงานการติดตาม ADRs ในโรงพยาบาลไม่น้อยกว่า 5 ปี และเข้าใจกระบวนการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (causality assessment) ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่สงสัย

**2.2 ระยะเวลาที่ 2** ผู้ประเมิน คือ เภสัชกรที่ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs จากโรงพยาบาลที่คัดเลือกที่ยินดีเข้าร่วมโครงการ โดยได้ลงนามในแบบตอบรับเข้าร่วมโครงการในฐานะบุคลากรผู้ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs (ภาคผนวก 6) และมีประสบการณ์การติดตาม/รายงาน ADRs ไม่น้อยกว่า 6 เดือน หรือเคยเข้ารับการอบรมหลักสูตรเกี่ยวกับการประเมินรายงาน ADRs โรงพยาบาลละ 1 คน รวมทั้งหมด 30 คน

### 3. วิธีการประเมินรายงาน ADRs

**3.1 ระยะเวลาที่ 1** ผู้ประเมิน ซึ่งเป็นผู้เชี่ยวชาญที่คัดเลือกจำนวน 9 คน แต่ละคนประเมินรายงานที่คัดเลือกจากวารสารทางวิชาการทั้งจากในและต่างประเทศ จำนวน 161 ฉบับ ด้วยเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด คือ Thai algorithm (ตารางที่ 4) Naranjo's algorithm (ตารางที่ 5) และ WHO-UMC causality assessment criteria (ตารางที่ 6) ตามที่กำหนดจากการสุ่มแบบอิสระ ข้อมูลผลการประเมินของแต่ละเครื่องมือของผู้ประเมินทั้งหมด 9 คน รวม 1,449 ฉบับ

**3.2 ระยะเวลาที่ 2** ผู้ประเมินที่เป็นเภสัชกรที่ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs จากโรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการ ทั้งหมด 30 คน ผู้ประเมินแต่ละคนจะประเมินรายงาน ADRs คน ละ 200 ฉบับ จากโรงพยาบาลในระดับเดียวกับที่สังกัดด้วยเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด เช่นเดียวกับระยะเวลาที่ 1 ตามที่กำหนดจากการสุ่มแบบอิสระ ข้อมูลผลการประเมินของแต่ละเครื่องมือของผู้ประเมินทั้งหมด 30 คน รวม 6,000 ฉบับ

ตารางที่ 4 Thai algorithm

ข้อความ	คำตอบ	เกณฑ์การประเมิน											
		ใช่แน่			น่าจะใช่		อาจจะใช่			ไม่น่าจะใช่			
1. มีอาการหรือผลการตรวจอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้ที่ยืนยันว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 1.1 มีประวัติของอาการ (medical history)* 1.2 อาการแสดงทางคลินิก (clinical sign) 1.3 มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (laboratory investigation)		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
2. ได้รับยาที่สงสัยก่อนเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U
3. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดีขึ้น เมื่อ 3.1 หยุดยาที่สงสัย หรือ 3.2 ลดขนาดของยาที่สงสัย หรือ 3.3 ให้ยารักษาที่เฉพาะเจาะจง (specific antagonist)		Y	U	Y	Y	U	Y	U	U	U	U	U	Y/U
4. ไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ นอกจากยาที่สงสัย		Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	U	U	U	U	Y/U
5. เคยมีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สงสัยมาก่อน (previous report)		Y	Y	U	Y/U	Y	Y/U	U	Y	U	U	U	Y/U
6. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เกิดขึ้นในลักษณะกรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้ 6.1 เกิดจากยาที่สงสัย โดย (1) เจตนาให้ยาซ้ำ (rechallenge) หรือ (2) ไม่เจตนาให้ยาซ้ำ (accidental rechallenge) 6.2 เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (ภายในเวลา.....นาที่) หลังจากการได้รับยาที่สงสัยเพียงชนิดเดียว 6.3 เกิดขึ้น ณ ตำแหน่งที่รับยา		Y	Y	Y	U	U	U	U	U	U	U	U	Y/U
7. มีประวัติอาการที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อนเมื่อได้รับยากลุ่มเดียวกับยาที่สงสัย		Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y	U	U	Y/U

\* **หมายเหตุ:** ประวัติของอาการ หมายถึง อาการแสดงทางคลินิกที่เกิดขึ้นก่อนมาพบแพทย์ จากคำบอกเล่าของผู้ป่วย  
Y= “ใช่” U= “ไม่ใช่ หรือไม่ทราบ” ผลการประเมิน แบ่งเป็น “ใช่แน่” “น่าจะใช่” “อาจจะใช่” “ไม่น่าใช่”  
Unclassified หมายถึง ไม่สามารถจัดระดับความน่าจะเป็นเนื่องจากข้อมูลไม่เพียงพอหรือขัดแย้งกัน

ตารางที่ 5 Naranjo's algorithm

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1. เคยมีสรุปหรือรายงานการปฏิกริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	
2. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นหลังจากได้รับยา ที่คิดว่าเป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	
3. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาด้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0	
4. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้น เมื่อเริ่มให้ ยาใหม่หรือไม่	+2	-1	0	
5. ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือ จากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	
6. ปฏิกริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	
8. ปฏิกริยารุนแรงเกิดขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรง ลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	1	0	0	
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกริยาเหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน ในการ ได้รับยาครั้งก่อนๆ หรือไม่	+1	0	0	
10. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้ ได้รับการยืนยัน โดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่	+1	0	0	
<b>รวม</b>				

ระดับคะแนน

คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9	Definite/Certain	ใช่แน่
คะแนนเท่ากับ 5-8	Probable	น่าจะใช่
คะแนนเท่ากับ 1-4	Possible	อาจจะใช่
คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0	Doubtful/Unlikely	น่าสงสัย/ไม่น่าใช่

ตารางที่ 6 WHO-UMC causality assessment criteria

Causality term	Assessment criteria*	Comment
Certain	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li> <li>• Cannot be explained by disease or other drugs</li> <li>• Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</li> <li>• Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognized pharmacological phenomenon)</li> <li>• Rechallenge satisfactory, if necessary</li> </ul>	
Probable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time</li> <li>• Relationship to drug intake</li> <li>• Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li> <li>• Response to withdrawal clinically reasonable</li> <li>• Rechallenge not required</li> </ul>	
Possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time</li> <li>• Relationship to drug intake</li> <li>• Could also be explained by disease or other drugs</li> <li>• Information on drug withdrawal may be lacking or Unclear</li> </ul>	
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</li> <li>• Disease or other drugs provide plausible explanations</li> </ul>	

#### 4. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

##### 4.1 ระยะเวลาที่ 1 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยประกอบด้วย

- (1) แบบประเมิน และคำแนะนำการใช้ Thai algorithm (ภาคผนวกที่ 7)
- (2) แบบประเมิน และคำแนะนำการใช้ Naranjo's algorithm (ภาคผนวกที่ 8)
- (3) แบบประเมิน และคำแนะนำการใช้ WHO-UMC causality assessment criteria (ภาคผนวกที่ 9)
- (4) แบบบันทึกสรุปผลการประเมินของผู้เชี่ยวชาญ (ภาคผนวกที่ 10)

4.2 ระยะเวลาที่ 2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยประกอบด้วยเครื่องมือที่ใช้ในวิจัยระยะที่ 1 ตั้งแต่ข้อ (1)-(3) เพิ่มเติมด้วย

- (4) แบบบันทึกสรุปผลการประเมินของเภสัชกรผู้ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs (ภาคผนวกที่ 11)
- (5) แบบประเมินการยอมรับการใช้ Thai algorithm (ภาคผนวกที่ 12)
- (6) โปรแกรมการประเมินด้วย Thai algorithm และ Naranjo's algorithm

#### 5. การเก็บรวบรวมข้อมูล

5.1 ระยะเวลาที่ 1 เป็นการประเมินความตรงและความเที่ยงของเครื่องมือ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm เทียบกับ WHO-UMC criteria โดยผู้เชี่ยวชาญ มีขั้นตอนการดำเนินการดังนี้

##### 5.1.1 การเตรียมข้อมูลรายงาน ADRs

(1) คัดเลือกรายงานผู้ป่วยจากวารสารทางการแพทย์/เภสัชศาสตร์ จำนวน 161 ฉบับ พร้อมสรุปสาระสำคัญของรายงานที่ต้นฉบับเป็นภาษาอังกฤษเป็นภาษาไทยแล้วแนบกับต้นฉบับเดิม

(2) สำเนารายงานแต่ละฉบับเป็น 9 ชุด และกำหนดลำดับเลขที่รายงานผู้ป่วย (case No.) สำหรับทดสอบความตรงและความเที่ยงของเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด คือ Thai algorithm, Naranjo's algorithm และ WHO-UMC criteria

##### 5.1.2 การคัดเลือกผู้ประเมิน เครื่องมือ และรายงาน ADRs

สุ่มเลือกผู้เชี่ยวชาญ 3 คน จากจำนวน 9 คน เพื่อประเมินรายงาน ADRs แต่ละฉบับด้วยเครื่องมือที่กำหนด 1 ชนิด โดยการสุ่มคัดเลือกผู้เชี่ยวชาญ รายงาน ADRs และเครื่องมือที่ใช้ประเมินรายงานแต่ละฉบับ ใช้วิธีการสุ่มแบบอิสระ (random sampling)

(1) ผลการประเมินรายงาน ADRs แบ่งเป็น 4 ระดับ คือ ใ้แน่ (certain/definite) น่าจะใช่ (probable) อาจจะใช้ (possible) และไม่น่าใช่ (unlikely/doubtful) โดยบันทึกข้อมูลผลการประเมินในรูปแบบบันทึกสรุปผลการประเมินของผู้เชี่ยวชาญ (ภาคผนวกที่ 10)

(2) รายงาน ADRs แต่ละฉบับจะถูกประเมินโดยผู้เชี่ยวชาญ 3 คน ด้วยเครื่องมือ 3 ชนิด รวมข้อมูลผลการประเมินทั้งสิ้น 1,449 ฉบับ

##### 5.1.3 การจัดการข้อมูล

(1) บันทึกข้อมูลผลการประเมินจากผู้เชี่ยวชาญด้วยเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด แบบ วิธี double data entry

(2) ตรวจสอบความครบถ้วนและความถูกต้องของการบันทึกข้อมูล (data validation)

(3) ในกรณีที่รายงานใดมีผู้เชี่ยวชาญประเมินมากกว่า 3 คนต่อหนึ่งเครื่องมือ จะสุ่มเลือกผลการประเมินมาเพียง 3 ผลประเมิน และในกรณีที่รายงานใดถูกประเมินไม่ครบ 3 ผลประเมิน จะสุ่มเลือกผู้เชี่ยวชาญให้ประเมินเพิ่มเติมจนครบ



(4) เชื่อมโยงข้อมูลผลการประเมินทั้งหมดของแต่ละเครื่องมือจากแต่ละผู้ประเมินเข้าด้วยกัน เป็นฐานข้อมูล และส่งออกข้อมูลผลการประเมิน เพื่อวิเคราะห์ข้อมูล

**5.2 ระยะที่ 2** แบ่งเป็น 2 ส่วน ได้แก่ การประเมินความตรงและความเที่ยงของ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm เทียบกับ WHO-UMC criteria และการประเมินการยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm โดยเภสัชกรผู้ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs

### **ส่วนที่ 1 การประเมินความตรงและความเที่ยงของเครื่องมือ**

#### **5.2.1 การเตรียมข้อมูลรายงาน ADRs**

(1) คัดเลือกรายงาน ADRs จากโรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการทั้ง 3 ระดับคือ โรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลชุมชน ระดับละ 10 แห่งๆ ละ 20 ฉบับ รวม 600 ฉบับ

(2) สำนักรายงานแต่ละฉบับเป็น 3 ชุด และกำหนดลำดับรายงานผู้ป่วย โดยแบ่งรายงานออกเป็น 3 กลุ่ม ตามระดับโรงพยาบาลสำหรับทดสอบความตรงและความเที่ยงของเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด คือ Thai algorithm Naranjo's algorithm และ WHO-UMC criteria

#### **5.2.2 การคัดเลือกผู้ประเมิน เครื่องมือ และรายงาน ADRs**

(1) คัดเลือกเภสัชกรที่ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs จากโรงพยาบาลทั้ง 3 ระดับๆ ละ 10 คน รวม 30 คน ประเมินรายงาน ADRs คนละ 200 ฉบับ ที่คัดเลือกจากโรงพยาบาลในระดับเดียวกับที่สังกัด

(2) สุ่มเลือกเภสัชกร 3 คน จาก 10 คน ที่เป็นเภสัชกรในโรงพยาบาลระดับเดียวกัน ประเมินรายงาน ADRs แต่ละฉบับด้วยเครื่องมือที่กำหนด 1 ชนิด การคัดเลือกเภสัชกร และเครื่องมือใช้วิธีการสุ่มแบบอิสระ

(3) ผลการประเมินรายงาน ADRs แต่ละฉบับ จะแบ่งเป็น 4 ระดับ คือ ใช้น่า (certain/definite) น่าจะใช่ (probable) อาจจะใช้ (possible) และไม่น่าใช่ (unlikely/doubtful) โดยบันทึกผลการประเมินในแบบบันทึกสรุปผลการประเมินของผู้ปฏิบัติงานติดตามรายงาน ADRs (ภาคผนวกที่ 11)

(4) รายงาน ADRs แต่ละฉบับจะถูกประเมินโดยเภสัชกร 3 คน ด้วยเครื่องมือ 3 ชนิด ข้อมูลผลการประเมินของเครื่องมือจากผู้ประเมินทั้งหมด 30 คน รวม 6,000 ฉบับ

#### **5.2.3 การจัดการข้อมูล ดำเนินการในลักษณะเดียวกับระยะที่ 1**

### **ส่วนที่ 2 การประเมินการยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm**

ประเมินการยอมรับและปัญหาอุปสรรคของการใช้ Thai algorithm โดยส่งแบบสำรวจความคิดเห็น ซึ่งประกอบด้วยคำถามเกี่ยวกับ ประสิทธิภาพการใช้เครื่องมือทั้ง 3 ชนิด การยอมรับที่จะนำเครื่องมือไปใช้ในงานประจำ และข้อเสนอแนะ (ภาคผนวกที่ 12) ไปให้เภสัชกร ทั้ง 30 คน ทำการประเมินภายหลังสิ้นสุดการเก็บข้อมูลผลการประเมิน ความตรงและความเที่ยงของเครื่องมือ (ส่วนที่ 1)

## **6. การวิเคราะห์ข้อมูล**

**6.1 ความตรงและความเที่ยงของเครื่องมือ** วิเคราะห์จากผลการประเมินรายงาน ADRs ที่แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กำหนดให้ผลการประเมินระดับ certain และ probable เป็นกลุ่มผลบวก (positive result) ที่มีความสัมพันธ์กับยา เพื่อให้สอดคล้องกับแนวทางการปฏิบัติงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่กำหนดให้ออกบัตรแพทย์ให้กับผู้ป่วยเมื่อผลการประเมินอยู่ในระดับ probable ขึ้นไป นอกจากนี้หลายประเทศในสหภาพยุโรปได้กำหนดให้ผลการประเมินระดับ certain และ probable เป็นผลการประเมินระดับ A ซึ่งหมายความว่ามีความเสี่ยงและข้อมูลเพียงพอที่บ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ สถิติที่ใช้ในการประเมินความตรงของเครื่องมือ ได้แก่

ค่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) และค่าพยากรณ์ (predictive value) โดยคำนวณตามตารางที่ 7 และประเมินความเที่ยง (reliability) ของเครื่องมือระหว่างผู้ประเมิน (inter-rater reliability) ด้วยสถิติค่าความสอดคล้อง Cohen's kappa statistic;  $k$  และแปลผลตามตารางที่ 8

**6.2 การยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm** วิเคราะห์จากผลการสำรวจความคิดเห็นผู้ประเมินทั้ง 30 คน โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่และร้อยละ

**ตารางที่ 7 การคำนวณ ค่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) และค่าพยากรณ์ (predictive value)**

Naranjo's/Thai algorithm (test)	WHO-UMC method (truth)		Total
	certain/probable	possible/unlikely	
certain/probable	a (true positive)	b (false positive)	a+b
possible/unlikely	c (false negative)	d (true negative)	c+d
<b>Total</b>	<b>a+c</b>	<b>b+d</b>	
<b>สูตรการคำนวณความตรง</b>			
• ความไว (Sensitivity)	=	a/a+c	
• ความจำเพาะ (Specificity)	=	d/b+d	
• ค่าพยากรณ์บวก (Positive predictive value; PPV)	=	a/a+b	
• ค่าพยากรณ์ลบ (Negative predictive value; NPV)	=	d/c+d	

**สูตรการคำนวณ Cohen's kappa ( $k$ )**

$$K = \frac{\text{Pr}(a) - \text{Pr}(e)}{1 - \text{Pr}(e)}$$

- Pr (a) = actual proportional observed agreement
- Pr (e) = expected proportional chance agreement

**ตารางที่ 8 การแปลผลค่า Cohen's kappa ( $k$ )**

ค่า Cohen's kappa ( $k$ )	ความหมาย
< 0	ไม่มีความสอดคล้องกัน (no agreement)
0.01-0.20	ไม่ค่อยสอดคล้องถึงสอดคล้องในระดับต่ำ (none to slight)
0.21-0.40	สอดคล้องในระดับพอใช้ (fair)
0.41-0.60	สอดคล้องในระดับปานกลาง (moderate)
0.61-0.80	สอดคล้องในระดับมาก (substantial)
0.81-1.00	สอดคล้องในระดับเกือบสมบูรณ์ (almost complete)

# บทที่ 4

## ผลการวิจัย

ผลการวิจัย เรื่อง การประเมินการใช้ Thai algorithm สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา นำเสนอโดยจำแนกออกเป็น 2 ส่วน คือ (1) การประเมินความตรง (validity) และความเที่ยง (reliability) ของเครื่องมือ Thai algorithm, Naranjo's algorithm โดยมีเกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุขององค์การอนามัยโลก (WHO-UMC causality assessment criteria; WHO-UMC criteria) เป็นมาตรฐานเทียบ (gold standard) และ (2) การประเมินการยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm ไปใช้ในงานประจำ มีรายละเอียดดังนี้

### 1. การประเมินความตรงและความเที่ยงของเครื่องมือ

การประเมินความตรงและความเที่ยงของเครื่องมือ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm แบ่งเป็น 2 ระยะ (phase) ซึ่งมีความแตกต่างของผู้ทดสอบประเมินเครื่องมือ ในประเด็นองค์ความรู้และประสบการณ์ (ผู้เชี่ยวชาญและเภสัชกร ผู้ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs) ขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนไม่เท่ากัน รวมถึงลักษณะกลุ่มตัวอย่างที่นำมาทำการทดสอบ ที่มีความครบถ้วนสมบูรณ์และความซับซ้อนของข้อมูลไม่เหมือนกัน ซึ่งได้ผลการศึกษาวิจัย ดังนี้

#### 1.1 ค่าความตรง

**ระยะที่ 1** เป็นการประเมินรายงาน ADRs ที่คัดเลือกจากวารสารทางการแพทย์/เภสัชศาสตร์ ระดับนานาชาติ และระดับประเทศที่มีข้อมูลครบถ้วนสมบูรณ์ จำนวนรายงาน 161 ฉบับ ผู้ประเมินประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญซึ่งเป็น แพทย์ 4 คน และเภสัชกร 5 คน โดยรายงานแต่ละฉบับจะถูกคัดเลือกและประเมินโดยผู้เชี่ยวชาญ 3 คน และเครื่องมือ 3 ชนิด ได้แก่ Thai algorithm, Naranjo's algorithm หรือ WHO-UMC criteria ตามแต่ที่กำหนดด้วยการสุ่มแบบอิสระ

เมื่อประเมินความตรงของ Thai algorithm โดยมี WHO-UMC criteria เป็นมาตรฐานเทียบ พบว่า รายงานที่ให้ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (causality assessment) ที่ตรงกับ WHO-UMC criteria ในกลุ่มผลบวก (certain, probable) มีจำนวน 98 ฉบับ มีค่าความไวและความจำเพาะเท่ากับ ร้อยละ 79.0 และ 66.7 ค่าพยากรณ์บวก (PPV) และพยากรณ์ลบ (NPV) เท่ากับ 89.1 และ 48.0 ในขณะที่ Naranjo's algorithm ได้ผลการประเมินในกลุ่มผลบวก จำนวน 101 ฉบับ มีค่าความไวและความจำเพาะ เท่ากับ ร้อยละ 80.8 และ 61.1 ค่าพยากรณ์บวก และพยากรณ์ลบ เท่ากับ 87.8 และ 47.8 ตามลำดับ (ตารางที่ 9, 10 และ 11)

ตารางที่ 9 จำนวนรายงานที่ประเมินด้วย Thai algorithm และ WHO-UMC criteria ของผู้ประเมิน ทั้ง 3 คน ที่ได้ผลลัพธ์ตรงกัน (ระยะที่ 1)

Thai algorithm*	WHO-UMC criteria	
	Certain, Probable (+)	Possible, Unlikely (-)
Certain, Probable (+)	98 (a)	12 (b)
Possible, Unlikely (-)	26 (c)	24 (d)

\*หมายเหตุ: Unclassified 1 ฉบับ

ตารางที่ 10 จำนวนรายงานที่ประเมินด้วย Naranjo's algorithm และ WHO-UMC criteria ของผู้ประเมิน ทั้ง 3 คนที่ได้ผลลัพธ์ตรงกัน (ระยะที่ 1)

Naranjo's algorithm	WHO-UMC criteria	
	Certain, Probable (+)	Possible, Unlikely (-)
Certain, Probable (+)	101 (a)	14 (b)
Possible, Unlikely (-)	24 (c)	22 (d)

ตารางที่ 11 ความตรง (validity) ของ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm เมื่อเทียบกับ WHO-UMC criteria (ระยะที่ 1)

ความตรง (validity)	Thai algorithm (%)	Naranjo's algorithm (%)
ความไว (sensitivity) = $a/a+c$	79.0	80.8
ความจำเพาะ (specificity) = $d/b+d$	66.7	61.1
ค่าพยากรณ์บวก (PPV) = $a/a+b$	89.1	87.8
ค่าพยากรณ์ลบ (NPV) = $d/c+d$	48.0	47.8

**ระยะที่ 2** เป็นการประเมินรายงาน ADRs ที่คัดเลือกจากสถานการณ์จริงในงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของโรงพยาบาลในระดับเดียวกับที่ผู้ประเมินสังกัด จำนวน 600 ฉบับ โดยเภสัชกรที่ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs ด้วยเครื่องมือ Thai algorithm มี WHO-UMC criteria เป็นมาตรฐานเทียบ พบว่า มีรายงานที่ให้ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุที่ตรงกับ WHO-UMC criteria ในกลุ่มผลบวก (certain, probable) จำนวน 361 ฉบับ มีค่าความไวและความจำเพาะเท่ากับ ร้อยละ 75.1 และ 66.4 ค่าพยากรณ์บวก (PPV) และค่าพยากรณ์ลบ (NPV) เท่ากับ 90.0 และ 39.7 ตามลำดับ ในขณะที่ Naranjo's algorithm ให้ผลการประเมินในกลุ่มผลบวก จำนวน 363 ฉบับ มีค่าความไวและความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 75.5 และ 67.2 ค่าพยากรณ์บวก (PPV) และค่าพยากรณ์ลบ (NPV) เท่ากับ ร้อยละ 90.3 และ 40.4 ตามลำดับ (ตารางที่ 12, 13 และ 14)

ตารางที่ 12 จำนวนรายงานที่ประเมินด้วย Thai algorithm และ WHO-UMC criteria ของผู้ประเมินทั้ง 3 คน ที่ได้ผลลัพธ์ตรงกัน (ระยะที่ 2)

Thai algorithm	WHO-UMC criteria	
	Certain/Probable (+)	Possible/Unlikely (-)
Certain, Probable (+)	361 (a)	40 (b)
Possible, Unlikely (-)	120 (c)	79 (d)

ตารางที่ 13 จำนวนรายงานที่ประเมินด้วย Naranjo's algorithm และ WHO-UMC criteria ของผู้ประเมินทั้ง 3 คนที่ได้ผลลัพธ์ตรงกัน (ระยะที่ 2)

Naranjo's algorithm	WHO-UMC criteria	
	Certain, Probable (+)	Possible, Unlikely (-)
Certain, Probable (+)	363 (a)	39 (b)
Possible, Unlikely (-)	118 (c)	80 (d)

ตารางที่ 14 ความตรง (validity) ของ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm เมื่อเทียบกับ WHO-UMC criteria (ระยะที่ 2)

ความตรง (validity)	Thai algorithm (%)	Naranjo's algorithm (%)
ความไว (sensitivity) = $a/a+c$	75.1	75.5
ความจำเพาะ (specificity) = $d/b+d$	66.4	67.2
ค่าพยากรณ์บวก (PPV) = $a/a+b$	90.0	90.3
ค่าพยากรณ์ลบ (NPV) = $d/c+d$	39.7	40.4

แต่เมื่อประเมินความตรงของ Thai algorithm โดยมี Naranjo's algorithm เป็นมาตรฐานเทียบพบว่า ในระยะที่ 1 และ 2 มีรายงานที่ให้ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุที่ตรงกัน ในกลุ่มผลบวก (certain, probable) จำนวน 89 ฉบับ (จากข้อมูล 160 ฉบับ) และ 308 ฉบับ (จากข้อมูล 600 ฉบับ) โดยระยะที่ 1 มีค่าความไวและความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 78.1 และ 54.4 ค่าพยากรณ์บวก (PPV) และพยากรณ์ลบ (NPV) เท่ากับ 80.9 และ 50.0 ตามลำดับ ในขณะที่ระยะที่ 2 มีค่าความไวและความจำเพาะเท่ากับ ร้อยละ 76.6 และ 53.0 ค่าพยากรณ์บวก (PPV) และค่าพยากรณ์ลบ (NPV) เท่ากับ 76.8 และ 52.8 ตามลำดับ (ตารางที่ 15 และ 16)

ตารางที่ 15 จำนวนรายงานที่ประเมินด้วย Thai algorithm และ Naranjo's algorithm ของผู้ประเมินทั้ง 3 คน ที่ได้ผลลัพธ์ตรงกัน (ระยะที่ 1, 2)

Thai algorithm	Naranjo's algorithm	
	Certain, Probable (+)	Possible, Unlikely (-)
<b>ระยะที่ 1*</b>		
Certain, Probable (+)	89 (a)	21 (b)
Possible, Unlikely (-)	25 (c)	25 (d)
<b>ระยะที่ 2</b>		
Certain, Probable (+)	308 (a)	93 (b)
Possible, Unlikely (-)	94 (c)	105 (d)

\*หมายเหตุ: Thai algorithm มี unclassified 1 ฉบับ

ตารางที่ 16 ความตรง (validity) ของ Thai algorithm เมื่อเทียบกับ Naranjo's algorithm (ระยะที่ 1, 2)

ความตรง (validity)	Thai algorithm	
	ระยะ 1	ระยะที่ 2
ความไว (sensitivity) = $a/a+c$	78.1	76.6
ความจำเพาะ (specificity) = $d/b+d$	54.4	53.0
ค่าพยากรณ์บวก (PPV) = $a/a+b$	80.9	76.8
ค่าพยากรณ์ลบ (NPV) = $d/c+d$	50.0	52.8

## 1.2 ความเที่ยง

เมื่อแบ่งผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ ออกเป็น 5 รูปแบบตามตารางที่ 17 ผลการประเมินความเที่ยงระหว่างผลการประเมินด้วยเครื่องมือ 3 ชนิด ได้แก่ Thai algorithm, Naranjo's algorithm และ WHO-UMC criteria โดยผู้ประเมิน 3 คน (inter-observer reliability) ในระยะที่ 1 และระยะที่ 2 มีค่าแตกต่างกันตามรูปแบบการจำแนกผลการประเมิน พบว่าความเที่ยงระหว่างผู้ประเมิน 3 คน ของเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด 5 รูปแบบได้มีค่าความสอดคล้อง (Cohen's kappa; k) อยู่ในระดับต่ำถึงระดับปานกลาง ในทั้ง 2 ระยะ ดังนี้

**ในภาพรวม** พบว่า ระยะที่ 1 Thai algorithm มีค่าความสอดคล้องอยู่ในช่วง 0.12-0.48 ในขณะที่ WHO-UMC criteria และ Naranjo's algorithm มีค่าความสอดคล้องในช่วง 0.29-0.39 และ 0.21- 0.41 ตามลำดับ ในระยะที่ 2 พบว่า ทั้ง 3 เครื่องมือ มีค่าความสอดคล้องที่ใกล้เคียงหรือต่ำกว่าระยะที่ 1 เล็กน้อยในทุกรูปแบบ ยกเว้นกรณี Thai algorithm ที่รูปแบบที่ 1 (certain, probable และ possible, unlikely) และรูปแบบที่ 2 (certain, probable และ possible) มีค่าความสอดคล้องที่ 0.12 และ 0.13 ซึ่งน้อยกว่าระยะ 2 ที่มีค่าความสอดคล้องเท่ากับ 0.22 และ 0.20 ตามลำดับ แต่เมื่อเปรียบเทียบความสอดคล้องของทั้ง 5 รูปแบบ พบว่ารูปแบบที่ 3 ที่แบ่งผลการประเมินออกเป็น 2 กลุ่ม คือ certain และ probable, possible มีค่าความสอดคล้องสูงสุดในทั้ง 3 เครื่องมือและทั้ง 2 ระยะ ยกเว้น Thai algorithm ที่ผลการประเมินระยะที่ 2 รูปแบบที่ 1 มีค่าความสอดคล้องสูงสุด โดยสูงกว่าเพียงเล็กน้อย (0.22 เทียบกับ 0.20) เมื่อเปรียบเทียบทั้ง 3 เครื่องมือ พบว่า WHO-UMC criteria มีค่าความสอดคล้องเฉลี่ยที่สูงกว่าอีก 2 เครื่องมือทั้ง 2 ระยะ (ตารางที่ 18)

ตารางที่ 17 รูปแบบการแบ่งกลุ่มระดับผลการประเมิน ADRs

รูปแบบที่	จำนวนกลุ่ม	ระดับผลการประเมิน
1	2	Certain, Probable และ Possible, Unlikely
2	2	Certain, Probable และ Possible
3	2	Certain และ Probable, Possible
4	3	Certain และ Probable และ Possible, Unlikely
5	4	Certain และ Probable และ Possible และ Unlikely

ตารางที่ 18 ความสอดคล้องระหว่างผลการประเมินด้วยเครื่องมือ 3 ชนิด โดยผู้ประเมิน 3 คน จำแนกตามรูปแบบการแบ่งกลุ่มระดับผลการประเมิน (ระยะที่ 1 และ 2)

รูปแบบการแบ่งกลุ่มผลการประเมิน	ค่าความสอดคล้อง (Cohen's kappa)					
	Thai algorithm		WHO-UMC criteria		Naranjo's algorithm	
	ระยะที่ 1	ระยะที่ 2	ระยะที่ 1	ระยะที่ 2	ระยะที่ 1	ระยะที่ 2
รูปแบบที่ 1	0.12	0.22	0.33	0.33	0.24	0.21
รูปแบบที่ 2	0.13	0.20	0.32	0.31	0.23	0.21
รูปแบบที่ 3	0.48	0.20	0.39	0.34	0.41	0.24
รูปแบบที่ 4	0.23	0.19	0.31	0.32	0.21	0.20
รูปแบบที่ 5	0.21	0.17	0.29	0.30	0.20	0.19
เฉลี่ย	0.23	0.20	0.33	0.32	0.26	0.21

เมื่อประเมินความเที่ยงจำแนกตามคำถามแต่ละข้อของ Thai algorithm ทั้งหมด 7 ข้อ (ตารางที่ 4) พบว่า คำตอบในแต่ละข้อระหว่างผู้ประเมิน 3 คน มีค่าความสอดคล้องอยู่ในระดับต่ำถึงปานกลาง (0.17-0.51) คำถามที่มีค่าความสอดคล้องในระดับต่ำ (ค่า  $k$  อยู่ในช่วง 0.01 - 0.20) มี 2 ข้อ ได้แก่ ข้อ 4 “ไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ นอกจากยาที่สงสัย” และ ข้อ 5 “เคยมีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สงสัยมาก่อน” คำถามที่มีความสอดคล้องสูงในระดับปานกลาง (ค่า  $k$  อยู่ในช่วง 0.41 - 0.60) ได้แก่ ข้อ 3 “เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดีขึ้น เมื่อหยุดยาที่สงสัย หรือลดขนาดของยาที่สงสัย หรือให้ยารักษาที่เฉพาะเจาะจง” (ตารางที่ 19) ในขณะที่ความเที่ยงของคำถามแต่ละข้อของ Naranjo's algorithm ที่มีทั้งหมด 10 ข้อ (ตารางที่ 5) พบว่า คำตอบในแต่ละข้อระหว่างผู้ประเมิน 3 คน มีความสอดคล้องที่แตกต่างมาก ตั้งแต่ไม่มีความสอดคล้อง ( $k$  มีค่า  $< 0$ ) จนถึงสอดคล้องในระดับปานกลาง โดยข้อคำถามที่พบว่าคำตอบไม่มีความสอดคล้องกันมี 2 ข้อ ได้แก่ ข้อ 6 “ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่” และ ข้อ 8 “ปฏิกิริยารุนแรงเกิดขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่” ส่วนคำตอบที่มีความสอดคล้องสูงในระดับปานกลางมี 3 ข้อ ได้แก่ ข้อ 3 “อาการไม่พึงประสงค์นี้ ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่” ( $k = 0.50$ ) และ ข้อ 7 “สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่” ( $k = 0.52$ ) และ ข้อ 9 “ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาเหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน ในการได้รับยาครั้งก่อนๆ หรือไม่” ( $k = 0.44$ )

ตารางที่ 19 ความสอดคล้องของผลการประเมินของผู้ประเมิน 3 คน จำแนกตามคำถามของ Thai algorithm และตามประเภทโรงพยาบาล (ระยะที่ 2)

โรงพยาบาล	ค่าความสอดคล้อง (Cohen's kappa) คำถามแต่ละข้อของ Thai algorithm						
	1	2	3	4	5	6	7
ภาพรวม	NA	0.23	<b>0.51</b>	0.18	<b>0.17</b>	0.32	0.39
รพศ.	1	0.45	0.68	0.22	0.03	0.44	0.45
รพท.	1	0.05	0.15	0.17	0.02	0.17	0.22
รพช.	NA	-0.06	0.59	0.08	0.26	0.34	0.47

ตารางที่ 20 ความสอดคล้องของผลการประเมินของผู้ประเมิน 3 คน จำแนกตามคำถามของ Naranjo's algorithm และตามประเภทโรงพยาบาล (ระยะที่ 2)

โรงพยาบาล	ค่าความสอดคล้อง (Cohen's kappa) คำถามแต่ละข้อของ Naranjo's algorithm									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ภาพรวม	0.19	0.01	<b>0.50</b>	0.23	0.1	-0.01	<b>0.52</b>	-0.01	<b>0.44</b>	0.14
รพศ.	-0.07	0.02	0.55	0.45	0.11	-0.07	1	-0.04	0.58	0.02
รพท.	0.03	-0.02	0.1	0.02	0.01	-0.07	0.04	0.003	0.21	-0.03
รพช.	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05

## 2. การยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm

เภสัชกรที่ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs ผู้ทำหน้าที่ประเมินเครื่องมือ 22 จาก 30 คน (ร้อยละ 73.3) ตอบแบบสอบถามเกี่ยวกับการยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm ในจำนวนนี้ทุกคนมีประสบการณ์เคยใช้ Naranjo's algorithm และเคยใช้ WHO-UMC criteria 4 คน มีเพียง 1 คน ที่เคยใช้ Thai algorithm โดย 20 จาก 22 คน (ร้อยละ 83.0) ยอมรับที่จะใช้ Thai algorithm ในงานประจำ เพราะคำถามเข้าใจได้ง่าย ง่ายกว่า Naranjo's algorithm มี 12 คน เสนอแนะว่า ควรมีโปรแกรมสำเร็จรูปสำหรับช่วยสรุปผลการประเมิน และควรกำหนดนิยาม หรือความหมายของคำถามแต่ละข้อให้ชัดเจน สำหรับ 2 คน ที่ไม่ยอมรับมีความเห็นว่าการสรุปผลมีความซับซ้อน เข้าใจยากกว่า Naranjo's algorithm ซึ่งมีการใช้อย่างแพร่หลายและมีการเรียนการสอนในทุกมหาวิทยาลัยอยู่แล้ว (ตารางที่ 21)

ตารางที่ 21 ความเห็นเกี่ยวกับการยอมรับเกี่ยวกับการใช้เครื่องมือ Thai algorithm ในงานประจำ

ประเภทโรงพยาบาล	การยอมรับ			รวม
	ใช้	ใช้หากปรับปรุง	ไม่ใช้	
โรงพยาบาลศูนย์	2	5	1	8
โรงพยาบาลทั่วไป	2	6	0	8
โรงพยาบาลชุมชน	4	1	1	6
<b>รวม</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>22</b>



# บทที่ 5

## อภิปรายผล สรุปและข้อเสนอแนะ

### อภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการประเมินความตรงและความเที่ยงของ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm เทียบกับเกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุขององค์การอนามัยโลก (WHO-UMC causality assessment criteria; WHO-UMC criteria) แบ่งเป็น 2 ระยะ มีกลุ่มตัวอย่าง (รายงานผู้ป่วย) และผู้ประเมินเครื่องมือที่แตกต่างกัน ระยะที่ 1 กลุ่มตัวอย่าง คือ รายงานที่ตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์/เภสัชศาสตร์ระดับนานาชาติ หรือในระดับประเทศที่มีข้อมูลครบถ้วน โดยผู้เชี่ยวชาญ ซึ่งเป็นแพทย์และเภสัชกรที่มีความรู้ด้านเภสัชวิทยาคลินิก เภสัชกรรมคลินิก และ/หรือ มีประสบการณ์ด้านการติดตาม/รายงาน ADRs ทำหน้าที่เป็นผู้ประเมิน เป็นสถานการณ์ที่ค่อนข้างสมบูรณ์แบบ กล่าวคือ รายงานมีข้อมูลที่ครบถ้วนเพียงพอในระดับที่สามารถตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการ ผู้ประเมินเป็นผู้มีองค์ความรู้และประสบการณ์อย่างดี ในขณะที่ระยะที่ 2 เป็นการประเมินรายงานที่ได้จากงานประจำจากการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (routine pharmacovigilance) มีเภสัชกรผู้ปฏิบัติงานด้านการติดตาม/รายงาน ADRs ในโรงพยาบาลทำหน้าที่เป็นผู้ประเมินทดสอบเครื่องมือ เป็นสถานการณ์ที่มีความสอดคล้องกับความเป็นจริง (real world) ในเวชปฏิบัติที่ความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูลรายงาน ADRs มีความแตกต่างกัน ขึ้นกับระบบงานเฝ้าระวังฯ ของแต่ละโรงพยาบาลและวิธีการได้มาของรายงานว่าเป็นการเฝ้าระวังแบบเชิงรับหรือเชิงรุก ความซับซ้อนของข้อมูลซึ่งขึ้นกับขนาดของโรงพยาบาล รวมถึงผู้ทำหน้าที่ประเมินรายงาน เภสัชกรผู้ทำหน้าที่ประเมินก็อาจมีองค์ความรู้และประสบการณ์ที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ เพื่อเปรียบเทียบความตรงและความเที่ยงในสถานการณ์ที่มีความแตกต่างกัน นอกจากนี้ ยังได้ประเมินผลความคิดเห็นของเภสัชกรที่มีหน้าที่ติดตาม/รายงาน ADRs ซึ่งเป็นผู้ทดสอบเครื่องมือในระยะที่ 2 ถึงการยอมรับนำ Thai algorithm ไปใช้ในงานประจำ และข้อเสนอแนะต่างๆ

## 1. ความตรงของเครื่องมือ Thai algorithm และ Nanranjo's algorithm

ผลการศึกษานี้พบว่า ความตรงของ Thai algorithm และ Nanranjo's algorithm ในการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุของรายงาน ADRs เมื่อเทียบกับ WHO-UMC criteria มีค่าความไวและความจำเพาะใกล้เคียงกัน ไม่ว่าจะเป็นกรณีประเมินรายงานที่ตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการโดยผู้เชี่ยวชาญ (ระยะที่ 1) หรือกรณีประเมินรายงานที่ได้จากงานประจำ โดยเภสัชกรผู้ปฏิบัติงานด้านการติดตาม/รายงาน ADRs (ระยะที่ 2) คือ มีค่าความไวในช่วงร้อยละ 75-80 ความจำเพาะที่ร้อยละ 61-67 ซึ่งนับว่าค่าความตรงของทั้ง 2 เครื่องมืออยู่ในระดับดี เพราะแม้ว่าจะมีค่าความคงที่ต่ำกว่าการศึกษาของ Miljkovic MM และคณะ ซึ่งพบว่าได้ค่าความไวและความจำเพาะที่ร้อยละ 85 จากการศึกษาความถูกต้องของเครื่องมือ 2 ชนิด คือ RUCAM และ Naranjo's algorithm โดยการประเมินรายงานภาวะพิษต่อตับจากยา (drug induced liver injury) ที่ได้จากงานประจำ จำนวน 80 ฉบับ มีผลการประเมินเบื้องต้นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางที่สงสัยว่ายาเป็นสาเหตุของอาการที่พบเป็นมาตรฐานเทียบ แบ่งผลการประเมินเป็น 2 กลุ่ม definitive/probable และ possible/unlikely

แต่เมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษาของ Théophile H และคณะ หรือ García-Cortés M และคณะ พบว่ามีค่าความไวที่สูงกว่าและค่าความจำเพาะที่ต่ำกว่าไม่มากนัก กล่าวคือ Théophile H และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบความตรงของเครื่องมือ Logistic Probabilistic method, Naranjo's algorithm และ Liverpool algorithms ในการประเมินคู่ยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จำนวน 59 คู่ ที่ได้รับจากงานประจำ และกำหนดให้ผลการประเมินระดับ certain/probable เป็นผลบวก (เกี่ยวข้องกับยา) พบว่า Naranjo's algorithm มีค่าความไวที่ร้อยละ 42 ค่าความจำเพาะที่ร้อยละ 89 ในขณะที่ García-Cortés M และคณะ ศึกษารายงานเกี่ยวกับภาวะพิษต่อตับจากยา จำนวน 249 ฉบับ เปรียบเทียบกับผลการประเมินของ RUCAM ซึ่งเป็นเครื่องมือที่มีความจำเพาะในการประเมินรายงานเกี่ยวกับภาวะพิษต่อตับจากยา พบว่าได้ค่าความไวและความจำเพาะร้อยละ 54 และ 88 ตามลำดับ

ในกรณีเปรียบเทียบกับผลการศึกษาของ Macedo AF และคณะ ที่ประเมินรายงาน ADRs จากงานประจำ 500 ฉบับ ด้วยเครื่องมือรูปแบบโครงสร้างมาตรฐาน 15 ชนิด เทียบกับผลการประเมินของกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ (expert panel) ที่ใช้ WHO-UMC criteria เป็นกรอบการประเมิน ได้ค่าความไวเฉลี่ยของเครื่องมือทั้ง 15 ชนิด สูงถึงร้อยละ 93 แต่มีค่าความจำเพาะเฉลี่ยเพียงร้อยละ 7 และเมื่อจำแนกตามประเภทรายงานพบว่า รายงานชนิดร้ายแรง (serious ADRs) จำนวน 137 ฉบับ ได้ค่าความไวและความจำเพาะเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 92 และ 8 สำหรับกรณีการประเมินรายงาน unexpected ADRs จำนวน 80 ฉบับ พบว่ามีค่าความไวและความจำเพาะเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 82 และ 21 ตามลำดับ ในกรณีนี้ จะเห็นว่า Thai algorithm และ Naranjo's algorithm แม้มีค่าความไวที่ต่ำกว่าแต่ไม่มากนักในขณะที่ค่าความจำเพาะสูงอย่างมาก จึงอาจกล่าวได้ว่า Thai algorithm และ Naranjo's algorithm มีค่าความตรงอยู่ในระดับดี เพราะมีค่าความไวและค่าความจำเพาะเมื่อเทียบกับ WHO-UMC criteria ในระดับดีที่ใกล้เคียงกันทั้ง 2 ค่า และมีค่าสูงกว่าหรือใกล้เคียงกับเครื่องมือชนิดอื่น

## 2. ความเที่ยงของเครื่องมือระหว่างผู้ประเมิน 3 คน (inter-observer reliability)

ความเที่ยงของเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ WHO-UMC criteria, Thai algorithm และ Naranjo's algorithm ในการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างผู้ประเมิน 3 คน (inter-observer reliability) โดยวิเคราะห์ใน 5 รูปแบบ (ตารางที่ 15) พบว่า มีค่าความสอดคล้อง (kappa statistic;  $k$ ) เฉลี่ยอยู่ในระดับพอใช้ ( $k = 0.20-0.33$ ) ทั้งจากการประเมินรายงานที่ได้จากวารสารทางวิชาการ (ระยะที่ 1) และรายงานที่ได้จากงานประจำ (ระยะที่ 2) ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาของ García-Cortés M และคณะ (2008) ที่ประเมินรายงานภาวะพิษต่อตับจากยาจากงานประจำ (249 ฉบับ) ระหว่างผู้ประเมิน 2 คน ที่แบ่งผลการประเมินเป็น 4 ระดับ ได้แก่ definite, probable, possible และ

unlikely (รูปแบบที่ 5) พบว่า Naranjo's algorithm มีค่าความสอดคล้องในระดับต่ำ ( $k = 0.17$ ) เช่นเดียวกับผลการประเมินในครั้งนี้ที่ผลการวิเคราะห์ในรูปแบบเดียวกัน Naranjo's algorithm ที่มีค่าความสอดคล้อง  $k$  เท่ากับ 0.20 ในระยะที่ 1 และ  $k$  เท่ากับ 0.19 ในระยะที่ 2 แต่พบว่า มีค่าความสอดคล้องที่แตกต่างจากการศึกษาของ Miljkovic MM และคณะ ที่พบว่า Naranjo's algorithm มีค่าความสอดคล้องระหว่างผู้ประเมิน 2 คนในการประเมินรายงาน unexpected hepatotoxicity จำนวน 19 ฉบับ ในระดับความสอดคล้องที่มาก (substantial) คือ  $k$  เท่ากับ 0.67 ซึ่งเป็นผลการประเมินที่ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Naranjo CA และคณะ ที่ได้ค่าความสอดคล้องระหว่าง 0.69-0.86

เมื่อเปรียบเทียบความเที่ยงของคำถามแต่ละข้อของ Thai algorithm ทั้ง 7 ข้อ (ตารางที่ 4) และของ Naranjo's algorithm ทั้ง 10 ข้อ (ตารางที่ 5) ระหว่างผู้ประเมิน 3 คนพบว่า ค่าความสอดคล้องของแต่ละข้อแตกต่างกันมาก โดย Thai algorithm มีค่าความสอดคล้องตั้งแต่ในระดับต่ำถึงปานกลาง ( $k = 0.17-0.51$ ) ในขณะที่ Naranjo's algorithm พบว่ามีค่าตั้งแต่ไม่มีความสอดคล้องถึงสอดคล้องในระดับปานกลาง ( $k = -0.01-0.52$ ) โดยคำถามที่ถามว่า "มีสาเหตุอื่นหรือไม่" มีความสอดคล้องในระดับต่ำ ทั้งใน Thai algorithm (ข้อ 4,  $k = 0.18$ ) และ Naranjo's algorithm (ข้อ 5,  $k = 0.1$ ) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Naranjo CA และคณะ ที่พบว่าคำถามดังกล่าว (ข้อที่ 5 ของ Naranjo's algorithm) ได้ผลการประเมินที่แตกต่างกัน เกสซ์กรส่วนใหญ่จะตอบว่าไม่ทราบ

### 3. การยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm

กรณีประเด็นการยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm นั้น มีเพียงสองในสามส่วนที่ยอมรับที่จะนำเครื่องมือไปใช้ โดยส่วนใหญ่มีเงื่อนไขว่าควรต้องพัฒนาเป็นรูปแบบโปรแกรมเพื่อสะดวกในการใช้รวมถึงควรกำหนดนิยามหรือความหมายของคำถามแต่ละข้อให้ชัดเจน ทั้งนี้ อาจเนื่องด้วย Thai algorithm เป็นเครื่องมือใหม่ที่ผู้ประเมินยังไม่มีประสบการณ์และคุ้นเคย ดังนั้นหากจะส่งเสริมให้ Thai algorithm เป็นเครื่องมือมาตรฐานของประเทศจำเป็นต้องพัฒนาให้สะดวกใช้งาน และเพื่อให้เกิดการตีความที่ตรงกันควรมีคู่มือแนวทางการใช้งานประจำ รวมถึงคำอธิบายคำถามแต่ละข้อให้ชัดเจน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง คำถามข้อ 4 และข้อ 5 ที่มีค่าความสอดคล้องค่อนข้างต่ำ

## สรุปและข้อเสนอนะ

เครื่องมือ Thai algorithm มีค่าความตรงที่ใกล้เคียงกับ Naranjo's algorithm เมื่อเทียบกับเกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุขององค์การอนามัยโลก โดยมีค่าความไวและความจำเพาะในระดับดี ในขณะที่ความเที่ยงระหว่างผู้ประเมิน 3 คน ของเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด พบว่าอยู่ในระดับพอใช้ โดยเกณฑ์การประเมินขององค์การอนามัยโลกมีค่าความสอดคล้องที่สูงกว่า Thai algorithm และ Naranjo's algorithm ผู้ประเมินส่วนใหญ่ยอมรับที่จะใช้ Thai algorithm โดยมีข้อเสนอให้มีการพัฒนาโปรแกรมสำเร็จรูป เพื่อความสะดวกในการใช้งาน รวมถึงให้มีคำอธิบายคำถามแต่ละข้อให้ชัดเจน หากมีการดำเนินการตามข้อเสนอแนะดังกล่าว Thai algorithm ก็จะช่วยแก้ไขปัญหาการตีความคำถามที่แตกต่างในระหว่างผู้ประเมินและคำถามที่ไม่สามารถหาคำตอบได้ ตามที่พบจากการใช้ Naranjo's algorithm ได้

อนึ่ง ด้วยผลการศึกษาค่าความตรงและความเที่ยงของเครื่องมือแต่ละชนิดจะแตกต่างกันแปรตาม วิธีการศึกษาจำนวนและประเภทของรายงานที่นำมาประเมิน ทั้งในด้านขนาด คุณภาพและลักษณะของตัวอย่างที่ใช้ กล่าวคือ รายงานจากวารสารทางวิชาการย่อมมีความสมบูรณ์ของข้อมูล (completeness) และมักมีความซับซ้อนมากกว่ารายงานที่ได้จากงานประจำ ยกเว้นบางกรณี เช่น รายงานความเป็นภาวะพิษต่อตับจากยาที่ได้รับจากหน่วยแพทย์เฉพาะทาง อย่างไรก็ตาม เนื่องจากไม่มีวิธีใดที่สามารถใช้ประเมินได้ผลดีกับทุกกรณี แต่ละวิธีมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน ดังนั้น การคัดเลือก

เครื่องมือแต่ละชนิดมาใช้ต้องคำนึงถึงวัตถุประสงค์ของการใช้ เช่น การประเมินผู้ป่วยเฉพาะ เพื่อกำหนดมาตรการลดหรือป้องกันจากการเกิด ADRs อาจต้องการเครื่องมือที่มีความจำเพาะสูง เพื่อไม่เป็นการลดโอกาสการเข้าถึงยาของผู้ป่วย ในขณะที่เดียวกันการประเมินข้อมูลภาพรวม เพื่อค้นหาสัญญาณความเสี่ยงของการเกิด ADRs ใหม่ๆ (expected ADRs) อาจต้องการเครื่องมือที่มีความไว และค่าความสอดคล้องที่สูงในระดับหนึ่ง ทั้งนี้ เพื่อให้ได้ตัวอย่างที่มากเพียงพอต่อการประเมิน รวมถึงสามารถจัดระดับความสำคัญของความเสี่ยงที่พบได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

ในกรณีที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาต้องการพัฒนาให้ Thai algorithm เป็นเครื่องมือมาตรฐานของประเทศ ไม่เพียงต้องพัฒนาโปรแกรมสำเร็จรูปและจัดทำแนวทางการใช้ Thai algorithm ที่ประกอบด้วยคำอธิบายความหมายของคำถามแต่ละข้อให้ชัดเจนแล้ว ยังควรต้องจัดอบรมให้ทุกฝ่ายได้เข้าใจวิธีการใช้ควบคู่ไปด้วย นอกจากนี้ควรต้องประสานหน่วยงานที่รับผิดชอบการเรียนการสอนให้บรรจุเครื่องมือดังกล่าวนี้ในหลักสูตรด้วย สำหรับ Naranjo's algorithm หากยังคงต้องการให้ใช้ต่อไปควรต้องจัดทำคำอธิบายคำถามแต่ละข้อให้ชัดเจนเช่นเดียวกัน เพราะแม้ว่าเครื่องมือดังกล่าวจะเป็นที่นิยมใช้ แต่กลับพบว่าความเที่ยงระหว่างผู้ประเมินของคำถามหลายข้อมีความสอดคล้องที่ต่ำมาก บางข้อไม่มีความสอดคล้องกัน ซึ่งจะส่งผลต่อเวชปฏิบัติในงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะอย่างการออกบัตรแพทย์/เตือนเรื่องยา เพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวซ้ำ

# บรรณานุกรม

1. ปราโมทย์ ตรีภูมิตินใจ. การวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา. ใน : สุวัฒน์ จุฬาวัดนทล, เนติ สุขสมบูรณ์, ปรีชา มณฑานติกุล. บรรณาธิการ. มิติใหม่ของงานเภสัชกรรมปฏิบัติ. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ประชาชน จำกัด, 2550: 64-71.
2. วิมล สุวรรณเกษาวงษ์, จันทิมา โยธาพิทักษ์, รุ่งนภา ทรงศิริพันธุ์, ปราโมทย์ ตรีภูมิตินใจ. คู่มือการใช้ Thai Algorithm สำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ฉบับสำหรับผู้วิจัย). พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: อักษรกราฟฟิกแอนดดีไซน์; 2550.
3. วิมล สุวรรณเกษาวงษ์, จันทิมา โยธาพิทักษ์, รุ่งนภา ทรงศิริพันธุ์, ปราโมทย์ ตรีภูมิตินใจ. คู่มือการใช้ Thai Algorithm สำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา. กรุงเทพมหานคร. สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิกแอนดดีไซน์: 2550
4. วิมล สุวรรณเกษาวงษ์. การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดกับยาที่สงสัย. นนทบุรี. กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2545.
5. วิมล สุวรรณเกษาวงษ์. การศึกษาระบบเฝ้าระวังการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในประเทศไทย. นนทบุรี. กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2545.
6. ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. แนวทางปฏิบัติงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา. พิมพ์ครั้งที่ 2 กรุงเทพมหานคร: ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2544.
7. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions. Drug Saf 2008; 31(1): 21-37.
8. Arimone Y, Bequard B, Miremont-Salame G, et al. Agreement of expert judgment in causality assessment of adverse drug reactions. Eur J Clin Pharmacol 2006; 61: 169-73.
9. Belhekar MN, Taur SR, Munshi RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. Indian J Pharmacol 2014; 46(1): 117-120.
10. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs-II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. J ClinEpidemiol 1993; 46: 1331-6.
11. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemiol 1993; 46: 1323-30.
12. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000; 356: 1255-9.
13. García-Cortés M, Lucena M, Pachkoria K, Borraz Y, Hidalgo R, Andrade RJ. Evaluation of Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale in causality assessment of drug-induced liver injury. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27(9): 780-9.
14. Hire RC, Kinage PJ, Gaikwad Nilesh N. Causality Assessment in Pharmacovigilance: A Step Towards Quality Care. Sch. J. App. Med. Sci., 2013; 1(5): 386-392.
15. Koh Y, Yap CW, Li SC. A quantitative approach of using genetic algorithm in designing a probability scoring system of an adverse drug reaction assessment system. Int J Med Inf 2008; 421-30.

16. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, et al. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14:885-90.
17. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, et al. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel, according to different levels of imputability. *J Clin Pharm Ther* 2003; 28: 137-43.
18. Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997 Dec; 17(6): 374-89.
19. Meyboom RH, Royer RR. Causality assessment in the European Community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1992; 1: 87-97.
20. Meyboom RH. Causality assessment revisited. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1998, 7 (Suppl1): S63-5
21. Miljkovic MM, Dobric S, Dragojevic-Simic V. Accuracy and reproducibility of two scales in causality assessment of unexpected hepatotoxicity. *J Clin Pharm Ther.* 2012; 37(2): 196-203.
22. Miljkovic MM, Dobric S, Dragojevic-Simic V. Consistency between causality assessments obtained with two scales and their agreement with clinical judgments in hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20(3): 272-85.
23. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sedor P, Ruis I, Roborls EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
24. Rehan HS, Chopra D, Kakkar AK. Causality assessment of spontaneously reported adverse drug events: Comparison of WHO-UMC criteria and Naranjo probability scale. *Int J Risk Saf Med.* 2007; 19: 223-7.
25. Stephens MDB. The diagnosis of adverse medical events associated with drug treatment. *Adv Drug React Ac Pois Rev.*1987; 1: 1-35.
26. Suwankesawong W, Tragulpiankit P, Yothapitak, J, Songsiriphun R. Development of a new causality assessment method for Thai adverse drug reaction monitoring and reporting. *Drug Safety* 2007; 30(10): 989 (abstract).
27. Théophile H, André M, Miremont-Salamé G, Arimone Y, Bégaud B. Comparison of three methods (an updated logistic probabilistic method, the Naranjo and Liverpool algorithms) for the evaluation of routine pharmacovigilance case reports using consensual expert judgement as reference. *Drug Saf.* 2013; 36(10): 1033-44.
28. Venulet J, Ciucci A, Berneker GC. Standardized assessment of adverse drug reaction associations-rational and experience. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 18 (9), 381-388.
29. Venulet J. Aspects of standardization as applied to the assessment of drug-event associations. *Drug Inf J.* 1984; 18(3-4): 199-210
30. Venulet J. Role and place of causality assessment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1992: 1: 225-234
31. World Health Organisation (WHO), Uppsala Monitoring Centre. The Use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. WHO[online] Available from URL: [who-umc.org/Graphics/24734.pdf](http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf). [Accessed 2014 Jan 25.]

ກາດພນວກ

## WHO-UMC causality assessment criteria

Causality term	Assessment criteria*
<b>Certain</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li> <li>• Cannot be explained by disease or other drugs</li> <li>• Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</li> <li>• Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognized pharmacological phenomenon)</li> <li>• Rechallenge satisfactory, if necessary</li> </ul>
<b>Probable/ Likely</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>• Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li> <li>• Response to withdrawal clinically reasonable</li> <li>• Rechallenge not required</li> </ul>
<b>Possible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>• Could also be explained by disease or other drugs</li> <li>• Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</li> </ul>
<b>Unlikely</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</li> <li>• Disease or other drugs provide plausible explanations</li> </ul>
<b>Conditional/ Unclassified</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality</li> <li>• More data for proper assessment needed, or</li> <li>• Additional data under examination</li> </ul>
<b>Unassessable/ Unclassifiable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Report suggesting an adverse reaction</li> <li>• Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</li> <li>• Data cannot be supplemented or verified</li> </ul>

\* All points should be reasonably complied with



For **‘Certain’** the occurrence of the event cannot be explained by any disease the patient is known to have or any other drug taken.

For **‘Probable’** on the other hand, the event is **‘unlikely’** to be attributable to another cause. Also the dechallenge situations (i.e. what happened after stopping) are different. In a **‘Certain’** case report, the course of events constitutes a positive argument in favour of holding the suspected drug responsible, in pharmacological or pathological respects, whereas in a **‘Probable’** case it is sufficient if it is **‘clinically reasonable’** (i.e. not unreasonable).

The essential distinctions between **‘Probable’** and **‘Possible’** are that in the latter case there may be another equally likely explanation for the event and/or there is no information or uncertainty with regard to what has happened after stopping.

The criteria that may render the connection **‘Unlikely’** are firstly the time relationship is improbable (with the knowledge at the time), and/or another explanation is more likely. The term **‘Unclassified/Conditional’** is of a preliminary nature and is appropriate when, for a proper assessment, there is more data needed and such data are being sought, or are already under examination. Finally when the information in a report is incomplete or contradictory and cannot be complemented or verified, the verdict is **‘Unclassifiable’**.

Since by far the most frequent categories in case reports are **‘Possible’** and **‘Probable’**, the usual approach to using the system is to choose one of these categories (depending on the impression of the assessor) and to test if the various criteria fit with the content of the case report. If the report seems stronger one can go one step **‘higher’** (e.g. from **‘Possible’** to **‘Probable’**), if the evidence seems weaker one should try a **‘lower’** category. To see if that category is the right one or if it does again not seem to fit, the next adjacent term is tried.

## Summary description of Causality Assessment

Term	Description	Comment
<b>Certain</b>	A clinical event, including laboratory test abnormality, occurring in a plausible time relationship to drug administration, and which cannot be explained by concurrent disease or other drugs or chemicals. The response to withdrawal of the drug (dechallenge) should be clinically plausible. The event must be definitive pharmacologically or phenomenologically, using a satisfactory rechallenge procedure if necessary.	It is recognized that this stringent definition will lead to very few reports meeting the criteria, but this is useful because of the special value of such reports. It is considered that time relationships between drug administration and the onset and course of the adverse event are important in causality analysis. So, it also is the consideration of confounding features, but due weight must place on the known pharmacological and other characteristics of the drug product being considered. Sometimes the clinical phenomena described will also be sufficiently specific to allow a confident causality assessment in the absence of confounding features and with appropriate time relationships, e.g. penicillin anaphylaxis.
<b>Probable/Likely</b>	A clinical event, including laboratory test abnormality, with a reasonable time sequence to administration of the drug, unlikely to be attributed to concurrent disease or other drugs or chemicals, and which follows a clinically reasonable response on withdrawal (dechallenge). Rechallenge information is not required to fulfil this definition.	This definition has less stringent wording than for “certain” and does not necessitate prior knowledge of drug characteristics or clinical adverse reaction phenomena. As stated no rechallenge information is needed, but confounding drug administration underlying disease must be absent.
<b>Possible</b>	A clinical event, including laboratory test abnormality, with a reasonable time sequence to administration of the drug, but which could also be explained by concurrent disease or other drugs or chemicals. Information on drug withdrawal may be lacking or unclear.	This is the definition to be used when drug causality is one of other possible causes for the described clinical event.

Term	Description	Comment
<b>Unlikely</b>	A clinical event, including laboratory test abnormality, with a temporal relationship to drug administration which makes a causal relationship improbable, and in which other drugs, chemicals or underlying disease provide plausible explanations.	This definition is intended to be used when the exclusion of drug causality of a clinical event seems most plausible.
<b>Conditional/ Unclassified</b>	A clinical event, including laboratory test abnormality, reported as an adverse reaction, about which more data is essential for a proper assessment or the additional data are under examination.	
<b>Unassessible/ Unclassifiable</b>	A report suggesting an adverse reaction which cannot be judged because information is insufficient or contradictory, and which cannot be supplemented or verified.	

## Naranjo's algorithm

Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale				
Question	Yes	No	Do Not Know	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a <i>specific</i> antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse event reappear when the drug was re-administered?	+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 blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	
<b>TOTAL SCORE:</b>				

Modified from: Naranjo CA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239245.

The ADRs is assigned to a probability category from the total score as follows:

- **Definite** if the overall score is 9 or greater,
- **Probable** for a score of 5-8,
- **Possible** for 1-4 and
- **Doubtful** if the score is 0.



เอกสารเลขที่ ๘๘/2553

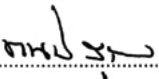
คณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน  
กระทรวงสาธารณสุข


โครงการวิจัย : การประเมินการใช้ Thai Algorithm สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา  
รหัสโครงการ : Ref. no. 31/2553  
ผู้ดำเนินการวิจัย : นางวิมล สุวรรณเกษางษ์  
สถานที่ดำเนินการวิจัย : กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
โรงพยาบาลที่คัดเลือกเข้าร่วมโครงการ 34 แห่ง

เอกสารที่อนุมัติ :

1. โครงร่างการวิจัยภาษาไทย ฉบับวันที่ 18 พฤศจิกายน 2553
2. แบบตอบรับเข้าร่วมโครงการในฐานะผู้เชี่ยวชาญ ฉบับวันที่ 18 พฤศจิกายน 2553
3. ใบยินยอมด้วยความสมัครใจ ฉบับวันที่ 18 พฤศจิกายน 2553
4. แบบตอบรับเข้าร่วมโครงการในฐานะบุคลากรผู้ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADR ฉบับวันที่ 18 พฤศจิกายน 2553
5. แบบบันทึกสรุปผลการประเมินของผู้เชี่ยวชาญ (ระยะที่ 1) ฉบับวันที่ 18 พฤศจิกายน 2553
6. เอกสารแนะนำสำหรับอาสาสมัคร ฉบับวันที่ 18 พฤศจิกายน 2553
7. แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ฉบับวันที่ 18 พฤศจิกายน 2553
8. แบบบันทึกสรุปผลการประเมินของผู้ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADR (ระยะที่ 2) ฉบับวันที่ 18 พฤศจิกายน 2553
9. แบบสอบถามประเมินผลการยอมรับ Thai algorithm (ระยะที่ 2) ฉบับวันที่ 18 พฤศจิกายน 2553
10. ประวัติผู้วิจัยหลัก

คณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข ได้พิจารณาโครงการแล้ว คณะกรรมการพิจารณาอนุมัติในแจ้งจริยธรรมให้ดำเนินการศึกษาวิจัยเรื่องข้างต้นได้ ทั้งนี้โดยยึดตามเอกสารฉบับภาษาไทยเป็นหลัก อนึ่ง ท่านต้องรายงานสถานะของโครงการให้คณะกรรมการฯ ทราบทุกปี เพื่อขออนุมัติดำเนินการต่อจนกว่าจะหมดอายุโครงการ

  
..... ประธานกรรมการ  
(นายทองสรรค์ สุธารธรรม)

  
..... กรรมการและเลขานุการ  
(นายปกรณ์ ศิริยง)

รับรองตั้งแต่วันที่ 8 ธันวาคม 2553 ถึงวันที่ 7 ธันวาคม 2554



Document No. .... 88 /2010

The Ethical Review Committee for Research in Human Subjects  
Ministry of Public Health, Thailand

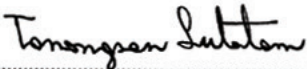
Title of Project : The Evaluation of Thai Algorithm usage for adverse drug reaction monitoring.  
Protocol Number : Ref. no. 31/2553  
Principle Investigator : Ms.Wimon Suwankesawong  
Place of proposed study : Technical and Planning Division, Food and Drug Administration  
Faculty of Pharmaceutical Science, Mahidol University  
The 34 selected hospitals

Document Approved :

1. Thai Protocol version date 18 November 2010
2. Inform to participate in the project as a specialist form version date 18 November 2010
3. Informed consent form version date 18 November 2010
4. Inform to participate in the project as a ADR monitor personnel form version date 18 November 2010
5. Evaluation record form for specialists ( phase 1) version date 18 November 2010
6. Information sheet version date 18 November 2010
7. Adverse Event Report Form version date 18 November 2010
8. Evaluation record form for ADR monitor personnel (phase 2) version date 18 November 2010
9. Questionnaire for the evaluation of acceptability on Thai Algorithm (phase 2) version date 18 November 2010
10. Principle investigator Curriculum Vitae

We also confirm that we are an ethics committee constituted in agreement and in accordance with the ICH-GCP.

The Ethical Review Committee for Research in Human Subjects Ministry of Public Health, Thailand had reviewed protocol. In ethical concern, the committee has reviewed and approved for implementation of the research study as above mention, therefore the Thai protocol will be mainly conduct. The protocol must be approved by continuation review for the duration of one year until expired.

  
..... Chairman  
(Mr. Tanongsan Sutatam)

  
..... Secretary  
(Mr. Pakorn Siriyong)

Date of Approval 8 December 2010 Date of Expired 7 December 2011

## เอกสารแนะนำสำหรับอาสาสมัคร

1. ชื่อโครงการวิจัย การประเมินการใช้ Thai Algorithm สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

2. ชื่อผู้วิจัย ระบุให้สอดคล้องกับเอกสารคำแนะนำของแต่ละแห่ง

ตำแหน่ง.....

3. สถานที่ปฏิบัติงาน.....ที่ติดต่อได้สะดวก 24 ชั่วโมง

โทรศัพท์ ที่ทำงาน.....ที่ติดต่อได้สะดวก 24 ชั่วโมง.....

ที่บ้าน.....ที่ติดต่อได้สะดวก 24 ชั่วโมง.....

เคลื่อนที่.....ที่ติดต่อได้สะดวก 24 ชั่วโมง.....

4. เนื้อหาสาระของโครงการวิจัยและความเกี่ยวข้องกับอาสาสมัคร

### 4.1 เหตุผลและความจำเป็นที่ต้องการทำการศึกษาวิจัย

เนื่องด้วย การรายงานผลการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จำเป็นต้องมีเครื่องมือมาตรฐานในการประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง ยาที่สงสัยว่าเป็นมาตรฐานเดียวกัน ผู้วิจัยในฐานะที่รับผิดชอบงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์ฯ จึงได้พัฒนาเครื่องมือ Thai algorithm ขึ้น เพื่อใช้เป็นเครื่องมือมาตรฐานของประเทศ แต่เนื่องจากเครื่องมือนี้ ยังไม่ได้มีการศึกษาเพื่อประเมินถึงความเที่ยงตรง ความแม่นยำ การยอมรับ และปัญหาอุปสรรคในการใช้ปฏิบัติงานมาก่อน ดังนั้นจึงได้จัดทำโครงการศึกษาวิจัยนี้ขึ้น

### 4.2 วัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัย

เพื่อประเมินความเที่ยงตรง ความเชื่อถือได้ของเครื่องมือ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm ซึ่งมีการใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เทียบกับเครื่องมือมาตรฐานขององค์การอนามัยโลก (WHO causality assessment criteria) และประเมินการยอมรับการใช้ Thai algorithm ของบุคลากรทางการแพทย์ที่ปฏิบัติงานติดตามรายงานอาการไม่พึงประสงค์

### 4.3 วิธีการศึกษาวิจัย

ศึกษาโดยการนำเครื่องมือที่พัฒนาขึ้นมาทดสอบ ในการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาที่สงสัยกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นกับท่าน โดยในการทดสอบท่านจะถูกสัมภาษณ์ประวัติและอาการที่เกิดเพื่อเก็บข้อมูลเพิ่มเติมบางส่วนที่จำเป็น

### 4.4 ระยะเวลาที่ท่านต้องเกี่ยวข้องในการศึกษาวิจัย

ระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือน

### 4.5 ประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย

บุคลากรสาธารณสุขที่ปฏิบัติงานติดตาม/รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีเครื่องมือที่เป็นมาตรฐานในการดำเนินงาน ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อท่านรวมถึงผู้ป่วยรายอื่นๆ ในการป้องกันความเสี่ยงจากการใช้ยา

### 4.6 ความเสี่ยงหรือความไม่สบายทุกประการที่คาดว่าจะเกิดขึ้น

การเข้าร่วมโครงการในครั้งนี้ อาจทำให้ท่านเสียเวลาในการให้คำสัมภาษณ์ ซึ่งจะใช้เวลาไม่เกิน 20 นาที แต่ท่านจะได้รับคำแนะนำคำปรึกษาเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดและการใช้ยา รวมถึงแนวทางการป้องกันความเสี่ยงของการเกิดอาการดังกล่าวขึ้นอีก

## เอกสารแนะนำสำหรับอาสาสมัคร

### 4.7 การป้องกันความเสี่ยง

ผู้วิจัยรับรองว่าไม่ว่าท่านจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ จะยังคงได้รับการรักษาที่ดี รวมถึงคำแนะนำการใช้ยา และการป้องกันความเสี่ยงจากการใช้ยาเช่นเดียวกับผู้ป่วยคนอื่น

### 4.8 ขอบเขตการดูแลรักษาความลับของข้อมูลต่างๆของอาสาสมัคร

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับตัวท่านเป็นความลับ จะเปิดเผยได้เฉพาะสรุปผลการวิจัย หรือการเปิดเผยข้อมูลต่อผู้มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสนับสนุนและกำกับดูแลการวิจัยเท่านั้น ท่านหรือผู้แทนโดยชอบธรรมจะได้รับแจ้งให้ทราบข้อมูลใหม่ในทันทีที่มีข้อมูลใหม่เกิดขึ้น

### 4.9 การถอนตัวจากโครงการวิจัย

ท่านจะถอนตัวออกจากการศึกษานี้เมื่อใดก็ได้โดยอิสระ โดยมีต้องแจ้งให้ทราบล่วงหน้า และการบอกถอนตัวจากการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อกระทบต่อการได้รับบริการหรือการรักษาที่ได้รับแต่ประการใดต่อไป

### 4.10 ที่อยู่ เบอร์โทรศัพท์ ของผู้ที่ท่านสามารถติดต่อได้สะดวก กรณีที่จำเป็น (ของแต่ละแห่ง)

ชื่อ.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....



## แบบตอบรับเข้าร่วมโครงการในฐานะผู้เชี่ยวชาญ

ข้าพเจ้า.....

สังกัด.....

วุฒิการศึกษา.....

คุณสมบัติ

- เป็นอาจารย์แพทย์ที่มีความรู้ ความเชี่ยวชาญและมีประสบการณ์ในการเรียนการสอนวิจัยทางด้านเภสัชวิทยาคลินิก ไม่น้อยกว่า 2 ปี จากมหาวิทยาลัยในประเทศไทยหรือ
- เป็นแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์ในงานการติดตาม ADRs ในโรงพยาบาลมาไม่น้อยกว่า 5 ปี เช่น กรรมการ/อนุกรรมการ/ทำงานด้าน ADRs ของโรงพยาบาล เป็นต้น หรือ
- อาจารย์เภสัชกรที่มีวุฒิการศึกษาที่สำเร็จทางด้านเภสัชวิทยาคลินิก และ/หรือเภสัชกรรมคลินิก และมีประสบการณ์ในการสอน/วิจัยในเรื่องเภสัชวิทยาคลินิก/เภสัชกรรมคลินิกไม่น้อยกว่า 2 ปี จากมหาวิทยาลัยในประเทศไทย
- เป็นเภสัชกรผู้ที่มีประสบการณ์ในงานการติดตาม ADRs ในโรงพยาบาลมาไม่น้อยกว่า 5 ปี และเข้าในกระบวนการ causality assessment
- อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการประเมิน ADRs.....

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจโครงการวิจัยฯ อย่างละเอียดชัดเจนแล้วยินดีเข้าร่วมโครงการฯ

ลงชื่อ.....

วันที่.....

### แบบตอบรับเข้าร่วมโครงการในฐานะเภสัชกรผู้ปฏิบัติงานติดตาม/รายงาน ADRs

ข้าพเจ้า.....

สังกัด.....

วุฒิการศึกษา.....

วิชาชีพ

- แพทย์    เภสัชกร    พยาบาล

ความรู้ ความเข้าใจ และประสบการณ์การดำเนินงานด้าน ติดตามและรายงาน ADRs (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)

- เป็นผู้ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลที่คัดเลือกเข้าร่วมโครงการ
- ยินดีเข้าร่วมโครงการ โดยลงนามในแบบตอบรับเข้าร่วมโครงการในฐานะบุคลากรทางการแพทย์ผู้ปฏิบัติหน้าที่งานติดตาม/รายงาน ADRs
- มีประสบการณ์การติดตาม/รายงาน ADRs ไม่น้อยกว่า 6 เดือน หรือเคยเข้ารับการอบรมหลักสูตรเกี่ยวกับการประเมินรายงาน ADRs

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจโครงการวิจัยฯ อย่างละเอียดชัดเจนแล้วยินดีเข้าร่วมโครงการฯ

ลงชื่อ.....

วันที่.....

## แบบประเมิน Thai algorithm

ยาที่สงสัย.....  
 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์.....  
 สรุปผลการประเมิน..... ชื่อผู้ประเมิน.....  
 ชื่อสถานพยาบาล.....อำเภอ.....จังหวัด.....

คำถาม	คำตอบ	เกณฑ์สรุปผลการประเมิน											
		ใช่แน่			น่าจะใช่		อาจจะใช่				ไม่น่าใช่		
1. มีอาการหรือผลการตรวจอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้ ที่ยืนยันว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 1.1 มีประวัติของอาการ (medical history)* 1.2 อาการแสดงทางคลินิก (clinical sign) 1.3 มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (laboratory investigation)		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
2. ได้รับยาที่สงสัยก่อนเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U
3. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดีขึ้น เมื่อ 3.1 หยุดยาที่สงสัย <b>หรือ</b> 3.2 ลดขนาดของยาที่สงสัย <b>หรือ</b> 3.3 ให้ยารักษาที่เฉพาะเจาะจง (specific antagonist)		Y	U	Y	Y	U	Y	U	U	U	U	U	Y/U
4. ไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์ นอกจากยาที่สงสัย		Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	U	U	U	U	Y/U
5. เคยมีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากยาที่สงสัยมาก่อน (previous report)		Y	Y	U	Y/U	Y	Y/U	U	Y	U	U	U	Y/U
6. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เกิดขึ้นในลักษณะ <b>กรณีใดกรณีหนึ่ง</b> ดังต่อไปนี้ 6.1 เกิดจากยาที่สงสัย โดย (1) เจตนา ให้ยาซ้ำ (rechallenge) <b>หรือ</b> (2) ไม่เจตนาให้ยาซ้ำ (accidental rechallenge) 6.2 เกิดขึ้นอย่าง <b>รวดเร็ว</b> (ภายในเวลา.....นาที่) หลังจากการได้รับยาที่สงสัยเพียงชนิดเดียว 6.3 เกิดขึ้น ณ ตำแหน่งที่รับยา		Y	Y	Y	U	U	U	U	U	U	U	U	Y/U
7. มีประวัติอาการที่เหมือนหรือคล้ายคลึง กันนี้มาก่อนเมื่อได้รับยา <b>กลุ่ม</b> เดียวกับยา ที่สงสัย		Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y	U	U	Y/U

\* **หมายเหตุ:** ประวัติของอาการ หมายถึง อาการแสดงทางคลินิกที่เกิดขึ้นก่อนมาพบแพทย์ จากคำบอกเล่าของผู้ป่วย  
 Y= “ใช่” U= “ไม่ใช่ หรือไม่ทราบ” ผลการประเมิน แบ่งเป็น “ใช่แน่” “น่าจะใช่” “อาจจะใช่” “ไม่น่าใช่”  
 Unclassified หมายถึง ไม่สามารถจัดระดับความน่าจะเป็นเนื่องจากข้อมูลไม่เพียงพอหรือขัดแย้งกัน

## คำแนะนำในการใช้ Thai algorithm

### คำแนะนำทั่วไป

1. แบบ Thai algorithm 1 ฉบับ ใช้ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 1 เหตุการณ์ และยาที่สงสัย 1 ชนิด
2. Thai algorithm ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับการประเมิน และคำถาม 7 ข้อ โดยมีรายละเอียดความหมายของคำถามแต่ละข้อตามหัวข้อถัดไป
3. ตอบคำถามในแต่ละข้อ โดยให้ใส่คำตอบในช่องคำตอบ ด้วยสัญลักษณ์ดังต่อไปนี้
  - 1) ในกรณีตอบคำถามว่า “ใช่” ให้แทนด้วยสัญลักษณ์ “Y”
  - 2) ในกรณีตอบคำถามว่า “ไม่ใช่” หรือ “ไม่ทราบ” หรือ “ไม่มีข้อมูล” ให้แทนด้วยสัญลักษณ์ “U”
4. เมื่อตอบคำถามครบทั้งหมดครบ 7 ข้อ ให้นำคำตอบที่ได้ทั้ง 7 ข้อ เทียบกับเกณฑ์สรุปผลการประเมินในระบบประเมินว่าตรงกับระดับความน่าจะเป็น (probability) ไດใน 4 ระดับ ดังต่อไปนี้
  - 1) ใช่แน่ (certain)
  - 2) น่าจะใช่ (probable)
  - 3) อาจจะใช้ (possible)
  - 4) ไม่น่าจะใช้ (unlikely)
5. กรณีที่คำตอบที่ได้ไม่ตรงกับระดับใดในเกณฑ์สรุปผลการประเมิน ให้สรุปผลการประเมินว่า “ไม่สามารถประเมินได้ (unclassified)”

### ความหมายของคำถามแต่ละข้อ

**ข้อ 1 มีอาการหรือผลการตรวจอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้ที่ยืนยันว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 1.1 มีประวัติของอาการ (medical history) 1.2 อาการแสดงทางคลินิก (clinical sign) 1.3 มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (laboratory investigation)**

**วัตถุประสงค์ของคำถามที่ 1** เพื่อต้องการยืนยันว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นจริง โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อาจยืนยันด้วยข้อมูล ดังต่อไปนี้

**1.1 มีประวัติของอาการ (medical history)** หมายถึง มีข้อมูลจากผู้ป่วยเล่าอาการแสดงทางคลินิกก่อนมาพบแพทย์

**1.2 อาการแสดงทางคลินิก** ได้แก่ อาการ (symptom) ที่เป็นคำบอกเล่าของผู้ป่วย เช่น ปวดศีรษะ ฝืนคัน คลื่นไส้ ปวดท้อง ใจสั่น เป็นต้น หรืออาการแสดง (sign) ที่ตรวจพบจากการตรวจร่างกายโดยแพทย์ เช่น อัตราการเต้นหัวใจ 120 ครั้ง/นาที กล้ามเนื้ออ่อนแรง ฝืนแดง หรือ target-like lesion เป็นต้น

**1.3 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ** หมายถึง ผลการตรวจที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคร่วมกับการซักประวัติ และตรวจร่างกาย เช่น การตรวจทางเคมีคลินิก การตรวจโลหิตวิทยา การตรวจทางจุลทรรศน์ศาสตร์ การตรวจทางจุลชีววิทยาคลินิก การตรวจทางภูมิคุ้มกันและไวรัสวิทยา การตรวจทางพยาธิวิทยากายวิภาค และการตรวจวินิจฉัยทางภาพรังสี (Diagnostic imaging) เป็นต้น ซึ่งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวยืนยันว่ามีความผิดปกติเกิดขึ้น

## ข้อ 2 ได้รับยาที่สงสัยก่อนเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

วัตถุประสงค์ของคำถามข้อที่ 2 เพื่อพิจารณาความสัมพันธ์ด้านเวลา ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับยาที่สงสัย

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จะต้องเกิดภายหลังจากผู้ป่วยได้รับยาที่สงสัยในเวลาที่สุดคล้อยหลักฐานทางวิชาการ ซึ่งขึ้นกับลักษณะของเหตุการณ์/อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแต่ละประเภท เช่น การเกิดผื่นลมพิษจาก penicillins ชนิด Type I (IgE-mediated reaction) จะเป็นลักษณะ immediate reaction จะเกิดภายหลังจากได้รับยาภายในระยะเวลาเป็นนาทีหรือชั่วโมง ในขณะที่ถ้าเป็นการเกิดผื่นแพ้ยาแบบ maculopapular rash ที่เกิดจาก drug specific T-cell mediated reaction จะเป็นลักษณะ delay reaction จะเกิดภายหลังจากได้รับยาเป็นวันหรือสัปดาห์ เป็นต้น

**ข้อ 3 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวดีขึ้นเมื่อ (3.1) หยุดยาที่สงสัย หรือ (3.2) ลดขนาดของยาที่สงสัย หรือ (3.3) ให้ยารักษาที่เฉพาะเจาะจง (specific antagonist)**

วัตถุประสงค์ของคำถามข้อที่ 3 เพื่อเป็นข้อมูลส่วนหนึ่งในการยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ซึ่งมีความจำเพาะกับยาที่สงสัย หรือแปรผันกับขนาดยา

**3.1 หยุดยาที่สงสัย** โดยหลักการทั่วไปถ้าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาที่สงสัย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวควรจะดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่สงสัย เช่น เกิดอาการผื่นคันหลังจากการได้รับยา amoxicillin และเมื่อหยุดใช้ยา amoxicillin แล้วอาการผื่นคันหายไป เป็นต้น ให้ตอบว่า “ใช่” แทนด้วยสัญลักษณ์ “Y”

อย่างไรก็ตาม ในบางกรณี การหยุดยาที่สงสัยก็ไม่ได้ทำให้ดีขึ้น หากอาการดังกล่าวได้พัฒนาไปสู่ระดับที่รุนแรงมาก หรือมีผลทำให้เกิดการพิการถาวร เช่น อาการหูหนวกถาวรที่เกิดจากการได้รับ aminoglycosides แม้จะหยุดยาที่สงสัยอาการหูหนวกก็ยังคงอยู่ เป็นต้น ในกรณีเช่นนี้ ต้องพิจารณาจากหลักฐานอื่นร่วมด้วย ให้ตอบ “U”

**3.2 ลดขนาดของยาที่สงสัย** เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์บางชนิดความรุนแรงขึ้นกับขนาดยา (dose-related) เมื่อลดขนาดยาที่สงสัยลงผู้ป่วยก็จะมีอาการดีขึ้น เช่น ผู้ป่วยเกิดอาการใจสั่นหลังจากการได้รับยา theophylline 200 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เมื่อแพทย์ปรับลดขนาดยาลงโดยรับประทานยาเหลือครั้งละครึ่งเม็ด วันละ 2 ครั้ง ปรากฏว่าอาการใจสั่นบรรเทาหรือหายไป เป็นต้น ให้ตอบว่า “ใช่” แทนสัญลักษณ์ด้วยสัญลักษณ์ “Y”

**3.3 ให้ยารักษาที่เฉพาะเจาะจง (specific antagonist)** เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์บางชนิดมียาต้านที่เฉพาะเจาะจง เมื่อผู้ป่วยได้ยาดังกล่าวอาการก็จะดีขึ้น เช่น ผู้ป่วยเกิด anaphylaxis จากการใช้ยาฉีด penicillin G sodium ทางหลอดเลือด penicillin มีผลกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทำให้มีการหลั่งสารก่อการแพ้ (mediators) ซึ่งสารสำคัญคือ histamine การให้ antihistamine จึงเป็นยาที่เฉพาะเจาะจงที่จะทำให้อาการที่เกิดจากการหลั่ง histamine มีอาการดีขึ้น เป็นต้น ให้ตอบว่า “ใช่” แทนสัญลักษณ์ด้วยสัญลักษณ์ “Y” ทั้งนี้ ไม่รวมถึงกรณี อาการที่ดีขึ้นจากการได้รับยาสเตอรอยด์ (steroid) เนื่องจากไม่มีความจำเพาะเจาะจงกับยาที่สงสัย

## ข้อ 4 ไม่มีสาเหตุอื่นที่อาจทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ นอกจากยาที่สงสัย

วัตถุประสงค์ของคำถามที่ 4 เพื่อค้นหาว่ามีสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่สงสัยที่สามารถทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้บ้างหรือไม่

สาเหตุอื่นในที่นี้ หมายถึงรวมถึง โรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ ยาอื่นที่ใช้ร่วม (รวมถึงยาสงสัยชนิดอื่น) รวมทั้งผลิตภัณฑ์อื่นๆที่ไม่ใช่ยาด้วย เช่น อาหาร สมุนไพร เป็นต้น กรณีตัวอย่างเช่น

- ผู้ป่วยได้รับยา co-trimoxazole และ fluconazole พร้อมกัน ภายหลังจากได้รับยาไปแล้ว 2 สัปดาห์ แล้วเกิด Stevens-Johnson syndrome (SJS) ถ้าพิจารณาระยะเวลาการเกิด SJS ภายหลังจากได้รับยา พบว่ายาทั้งสองมีระยะเวลาสัมพันธ์กับการเกิดอาการดังกล่าวได้ นอกจากนี้ยาทั้งสองก็เคยมีรายงานที่ทำให้เกิด SJS ได้เช่นเดียวกัน

ในกรณีนี้ ต้องประเมินทีละคู่ยาที่สงสัยกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (drug-AE pair) หากกำหนดให้ co-trimoxazole คือ ยาที่สงสัย fluconazole ก็จะเป็นสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ดังนั้น คำตอบ คือ “ไม่ใช่” แทนด้วยสัญลักษณ์ “U”

- ผู้ป่วยได้รับยา isoniazid, rifampicin แล้วเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ คือ ตับอักเสบเฉียบพลัน โดยที่ผู้ป่วยมีโรคตับอักเสบจากไวรัสร่วมอยู่ด้วย ในกรณีนี้ให้ตอบคำถามว่า “ไม่ใช่” หรือ “U”

ในกรณีที่ไม่มีมั่นใจว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดจากสาเหตุอื่น เนื่องจากไม่สามารถระบุรายละเอียด สาเหตุหรือไม่ทราบข้อมูลเกี่ยวกับโรคที่อาจทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หรือแพทย์ยังไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคได้ ให้ตอบว่า “ไม่ทราบ” หรือ “ไม่มีข้อมูล” แทนด้วยสัญลักษณ์ “U” เช่นกัน

### ข้อ 5 เคยมีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ กับยาที่สงสัยมาก่อน (previous report)

วัตถุประสงค์ของคำถามข้อที่ 5 เพื่อให้ตรวจสอบข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงต่างๆ เกี่ยวกับยาที่สงสัยว่าเคยมีระบุถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหรือไม่

มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ของยาที่สงสัยมาก่อน หมายถึง มีระบุในเอกสารวิชาการ (ในรูปแบบต่างๆ) เอกสารข้อมูลยาของผู้ประกอบการ (Company Core data sheet) เอกสารกำกับยา หรือฐานข้อมูลยาที่เกี่ยวข้อง ตัวอย่างเช่น

- ผู้ป่วยเกิด toxic epidermal necrolysis (TEN) แล้วสงสัยว่าเกิดจากยา valproic acid ถ้าผลการสืบค้นข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงที่เกี่ยวข้อง แล้ว

- พบว่าเคยมีรายงานสรุปหรือมีรายงานผู้ป่วย (case reports) มาก่อน ให้ตอบว่า “ใช่” แทนด้วยสัญลักษณ์ “Y”

- หากสืบค้นแล้วไม่พบว่ามีการรายงาน หรือไม่ทราบว่ามีการหรือไม่ ให้ตอบว่า “ไม่ใช่” หรือ “ไม่ทราบ” แทนด้วยสัญลักษณ์ “U”

การตอบคำถามข้อนี้เป็นกระบวนการสืบค้นข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา ถ้าหากเป็น Type A ADRs ซึ่งสามารถอธิบายกลไกการเกิดได้จากการฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา การตอบคำถามอาจไม่ยุ่งยากมากนัก แต่หากเป็น Type B ADRs การสืบค้นจะต้องคำนึงแหล่งที่มาและลักษณะของเอกสารอ้างอิงด้วย โดยแหล่งข้อมูลอาจมาจากแหล่งข้อมูลปฐมภูมิ ทุติยภูมิ หรือตติยภูมิ และแหล่งที่มาของข้อมูลที่แตกต่างกันย่อมส่งผลกระทบต่อระดับความน่าเชื่อถือในการจะสรุปข้อมูลความปลอดภัยของยา รวมทั้งสรุปว่ายาที่สงสัยเคยมีสรุปหรือรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มาก่อนหรือไม่ด้วย นอกจากนี้กรณีที่เป็นยาใหม่อาจจะต้องมีการติดตามสืบค้นข้อมูลจากบริษัทผู้ผลิตยาด้วย

### ข้อ 6 มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เกิดขึ้นในลักษณะกรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้ (6.1-6.4)

วัตถุประสงค์ของคำถามข้อที่ 6 เพื่อเป็นข้อมูลช่วยยืนยันว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัยมีความสัมพันธ์ในระดับความน่าจะเป็นที่ “ใช่แน่ (certain)” หากมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นจากกรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้เกิดขึ้น

## 6.1 เกิดจากยาที่สงสัย โดย

1) **เจตนาให้ยาซ้ำ (rechallenge)** หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเป็นผลจากการได้รับยาที่สงสัยซ้ำโดยเจตนาภายหลังที่หายเป็นปกติ ทั้งนี้ เพื่อดูว่าจะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบบเดิมหรือไม่ ในกรณีที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบบเดิม (positive rechallenge) ก็ให้ตอบว่า “ใช่” แทนด้วยสัญลักษณ์ “Y” • ในกรณีที่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือเกิดในลักษณะอื่น (negative rechallenge) ให้ตอบว่า “ไม่ใช่” แทนด้วยสัญลักษณ์ “U” ตัวอย่างเช่น

• ผู้ป่วยแพ้ยา meropenem เกิดผื่นคัน เมื่อหยุดยา อาการผื่นหายไป แต่แพทย์พิจารณาว่าผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อที่ผลตรวจระบุว่า เชื้อดื้อยา ใช้ได้เฉพาะ meropenem ดังนั้น แพทย์จึงพิจารณาให้ยา meropenem ซ้ำ และผู้ป่วยเกิดผื่นเช่นเดิมอีก กรณีนี้ให้ตอบว่า “ใช่” แทนด้วยสัญลักษณ์ “Y”

○ ผู้ป่วยได้รับยา Isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol ต่อมาเกิดตับอักเสบเฉียบพลัน สงสัยว่าเกิดจาก isoniazid, rifampicin หรือ pyrazinamide และเมื่อหยุดยาทั้ง 3 ชนิด ปรากฏว่าระดับเอนไซม์ transaminase ลดลงสู่ปกติ แต่ด้วยเหตุที่ผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยาดังกล่าว เนื่องจากเป็น first line drug สำหรับรักษาวัณโรค จึงต้องพิจารณาให้ยา isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ซ้ำครั้งละ 1 ชนิด แก่ผู้ป่วย และติดตามระดับเอนไซม์ transaminase หากไม่มีความผิดปกติ จึงพิจารณาให้ยาอีกชนิดหนึ่งต่อไป จนเสร็จสิ้นกระบวนการให้ยาซ้ำ (ภายใต้การดูแลอย่างใกล้ชิด) เพื่อค้นหาว่ายาใดทำให้เกิดเหตุการณ์ดังกล่าว

- ในกรณีที่ปรากฏว่าเมื่อให้ ยา isoniazid ผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminase อีกครั้ง ก็ให้ตอบว่า “ใช่” แทนด้วยสัญลักษณ์ “Y” สำหรับการประเมินคู่ยา isoniazid กับภาวะตับอักเสบ
- ในขณะที่ เมื่อให้ยาอีก 2 ชนิดที่เหลือ ปรากฏว่าไม่มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminase ไม่จำเป็นต้องประเมินระดับความสัมพันธ์ของยาอีก 2 ชนิดนั้น กับภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน
- กรณีที่ให้ยา isoniazid แล้วระดับเอนไซม์ transaminase ไม่เพิ่มขึ้น ต่อมาพิจารณาให้ยา rifampicin เป็นยาลำดับถัดไป และระดับเอนไซม์ transaminase ไม่เพิ่มขึ้น หากแพทย์พิจารณาไม่ให้ยา pyrazinamide ให้ประเมินคู่ยา pyrazinamide กับภาวะตับอักเสบ และตอบว่า “ไม่ทราบ (U)”

2) **ไม่เจตนาให้ยาซ้ำ (accidental rechallenge)** หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเป็นผลจากการได้รับยาที่สงสัยซ้ำโดยไม่เจตนาเนื่องจากไม่ทราบมาก่อน แล้วปรากฏว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบบเดิมซ้ำ ตามที่มิระบุไว้ในประวัติของผู้ป่วยว่าเคยเกิดขึ้นภายหลังใช้ยาที่สงสัย (positive accidental rechallenge) ตัวอย่างเช่น

- ผู้ป่วยได้รับยา amoxicillin ในครั้งนี้แล้วเกิดอาการผื่นคัน โดยผู้ป่วยมีประวัติเคยเกิดอาการผื่นคันในลักษณะที่เหมือนกับครั้งนี้ภายหลังได้รับยา amoxicillin
  - ถ้ามีการบันทึกประวัติการแพ้ยาไว้อย่างชัดเจน นำเชื่อถือ ก็ให้ตอบข้อคำถามนี้ว่า “ใช่” แทนด้วยสัญลักษณ์ “Y”
  - ถ้าผู้ป่วยไม่เคยมีประวัติว่าเกิดอาการผื่นคันภายหลังได้รับยา amoxicillin หรือมีประวัติว่าเคยเกิดอาการผื่นคันภายหลังได้รับยา amoxicillin แต่การบันทึกประวัติการแพ้ยา amoxicillin ไม่ชัดเจน หรือไม่นำเชื่อถือ หรือไม่ทราบ หรือไม่มีข้อมูลว่าผู้ป่วยมีประวัติเคยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในลักษณะที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกับอาการที่เกิดในครั้งนี้อีกก่อนภายหลังจากการได้รับยา amoxicillin ก็ให้ตอบว่า “ไม่ใช่” แทนด้วยสัญลักษณ์ “U”

## 6.2 เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (ภายในเวลา \_\_\_\_\_ นาที) หลังจากการได้รับยาที่สงสัยเพียงชนิดเดียว

ในกรณีนี้ หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายในเวลาไม่เกิน 1 ชั่วโมง ภายหลังจากได้รับยาที่สงสัยเพียงชนิดเดียว (ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการได้รับยาด้วยวิธีการฉีด) โดยผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติใดที่แสดงถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวก่อนได้รับยาที่สงสัย ก็ให้ตอบว่า “ใช่” แทนด้วยสัญลักษณ์ “Y” ตัวอย่างเช่น

- ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อผ่าตัดนิ้วในอุ้งน้ำดีโดยไม่มีอาการผิดปกติอื่นใดร่วมด้วย ก่อนการผ่าตัดแพทย์ได้สั่งยา cefuroxime ฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพื่อป้องกันการติดเชื้อ ขณะที่พยาบาลกำลังฉีดยา ปรากฏว่าผู้ป่วยมีอาการผื่นลมพิษขึ้นทั่วตัว แขนงหน้าอก หายใจไม่ออก ความดันโลหิตลดต่ำลง ซีด

## 6.3 เกิดขึ้น ณ ตำแหน่งที่รับยา

ในกรณีนี้ หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาที่สงสัยเพียงชนิดเดียว ณ ตำแหน่งนั้นๆ ไม่ว่าจะโดยการฉีด ทาหรือสัมผัส โดยผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติใดที่แสดงถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวก่อนได้รับยาที่สงสัย ก็ให้ตอบว่า “ใช่” แทนด้วยสัญลักษณ์ “Y” ตัวอย่างเช่น

- ผู้ป่วยใช้ยาทา methsalyicylate cream แล้วเกิดผื่นขึ้นใหม่เฉพาะบริเวณที่สัมผัสยา หรือการฉีดวัคซีน tetanus toxoid แล้วผู้ป่วยเกิดอาการปวดบวมบริเวณที่ฉีด เป็นต้น

## 6.4 ได้รับการยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ในกรณีนี้ หมายถึง มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เฉพาะเจาะจงที่สามารถยืนยันได้ชัดเจนว่าเป็นสาเหตุของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สงสัยว่าเกิดจากยาที่สงสัย เช่น ผลการตรวจติดตามระดับยาในเลือดในกรณีที่เป็น ADRs เป็นลักษณะที่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาในเลือด การตรวจพบ specific drug antibody สำหรับยาบางชนิด เป็นต้น ก็ให้ตอบว่า “ใช่” แทนด้วยสัญลักษณ์ “Y” ตัวอย่างเช่น

- ผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายภายหลังจากได้รับยา amikacin และเมื่อตรวจวัดระดับยาในเลือดพบว่าระดับยาในเลือดมีความเข้มข้นสูงกว่าระดับที่ใช้รักษา (therapeutic level) ในกรณีนี้ระดับยาในเลือดที่สูงดังกล่าวเป็นการยืนยันว่าผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายจากยา amikacin ได้

- ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) ภายหลังจากได้รับยา theophylline และเมื่อทำการตรวจวัดระดับยาในเลือดพบว่า ระดับยาในเลือดมีความเข้มข้นสูงเกินระดับที่ใช้รักษา ซึ่งทำให้เกิดพิษได้

## ข้อ 7 มีประวัติอาการที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อนเมื่อได้รับยากลับเดียวกับยาที่สงสัย

วัตถุประสงค์ของคำถามข้อที่ 7 เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการประเมินโอกาสของการเกิดการแพ้ยาข้ามกัน (cross reaction) กรณีที่ผู้ป่วยเคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่มเดียวกันมาก่อน ก็อาจจะมีโอกาสเกิดการแพ้ยาข้ามกันได้ ผู้ประเมินต้องมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการแพ้ยาข้ามกัน ตัวอย่างเช่น

- ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา penicillin V แบบลมพิษมาก่อน ถ้าได้รับยา amoxicillin แล้วเกิดอาการแพ้ยาแบบลมพิษเช่นเดียวกัน ก็จะตอบว่า “ใช่” แทนด้วยสัญลักษณ์ “Y” เนื่องจากยา penicillin V และยา amoxicillin มีโอกาสเกิดการแพ้ยาข้ามกันได้



## ข้อควรระวังในการใช้ Thai algorithm

Thai algorithm เป็นเครื่องมือชนิดหนึ่งที่ใช้สำหรับประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ย่อมมีข้อจำกัด เนื่องจากเป็นชุดคำถามเช่นเดียวกับ algorithm ชนิดอื่นๆ ด้วย การนำไปใช้จึงมีข้อควรระวัง ดังนี้

1. Thai algorithm เป็นชุดคำถามสำหรับการประเมินเหตุการณ์/อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ไม่เฉพาะเจาะจงสำหรับอาการไม่พึงประสงค์ชนิดหนึ่งชนิดใด
2. การนำข้อมูลของผู้ป่วยเพื่อนำมาประกอบการตอบคำถามของ Thai algorithm จะต้องคำนึงถึงความน่าเชื่อถือ ความถูกต้องของข้อมูลที่จะนำมาใช้
3. การอ้างอิงเอกสารใดประกอบการพิจารณาว่าเหตุการณ์ดังกล่าวเคยมีสรุปหรือรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นั้น ต้องมีการประเมินแหล่งที่มาของเอกสารดังกล่าว ลักษณะเนื้อหาของข้อมูลว่ามีความน่าเชื่อถือ ถูกต้อง และเหมาะสมด้วย
4. การตอบคำถามในแต่ละข้อเป็นอิสระต่อกัน การตัดสินใจตอบคำถามแต่ละข้อนั้นตั้งอยู่บนพื้นฐานของหลักวิชาการทางวิทยาศาสตร์เสมอ

## แบบประเมิน Naranjo' algorithm

ยาที่สงสัย.....

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์.....

สรุปผลการประเมิน..... ชื่อผู้ประเมิน.....

ชื่อสถานพยาบาล.....อำเภอ.....จังหวัด.....

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1. เคยมีสรุปหรือรายงานการปฏิกริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	
2. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยา ที่คิดว่าเป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	
3. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาด้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0	
4. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้น เมื่อเริ่มให้ ยาใหม่หรือไม่	+2	-1	0	
5. ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือ จากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	
6. ปฏิกริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	
8. ปฏิกริยารุนแรงเกิดขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรง ลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	1	0	0	
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกริยาเหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน ในการ ได้รับยาครั้งก่อนๆ หรือไม่	+1	0	0	
10. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้ ได้รับการยืนยัน โดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่	+1	0	0	
<b>รวม</b>				

ระดับคะแนน	คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9	Definite/Certain	ใช่แน่
	คะแนนเท่ากับ 5-3	Probable	ใช่
	คะแนนเท่ากับ 1-4	Possible	อาจจะใช่
	คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0	Doubtful/Unlikely	น่าสงสัย

ลงชื่อ.....ผู้ประเมิน

วันที่.....

โทร.....

## คำแนะนำการใช้ Naranjo's algorithm

### คำแนะนำทั่วไป

1. แบบ Naranjo's algorithm 1 ฉบับ ใช้ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ 1 ชนิด กับยา 1 ชนิด
2. Naranjo's algorithm ประกอบด้วย คำถาม 10 ข้อ โดยมีคะแนนกำกับในกรณีที่ตอบ “ใช่” “ไม่ใช่” หรือ “ไม่ทราบ” นำคะแนนที่ตอบได้มารวมกันแล้วจัดลำดับคะแนน  
คะแนนร้อยละหรือเท่ากับ 0 เป็นระดับ “Doubtful/ Unlikely” (น่าสงสัย)  
คะแนนเท่ากับ 1-4 เป็นระดับ “Possible” (อาจจะใช่)  
คะแนนเท่ากับ 5-8 เป็นระดับ “Probable” (น่าจะใช่)  
คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9 เป็นระดับ “Definite” (ใช่แน่)
3. บันทึกชื่อยาที่สงสัย และความผิดปกติที่พบ ชื่อ โรงพยาบาล พร้อมเลขที่รายงาน (ศูนย์แม่ข่าย) ในแบบ Naranjo's algorithm

### ข้อที่ 1 เคยมีสรุปหรือรายงานการเกิดปฏิกิริยานี้มาแล้วหรือไม่

หมายถึง: อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น เคยมีสรุปหรือรายงานมาก่อนว่า มีความสัมพันธ์กับยาที่สงสัยใช่หรือไม่

วิธีบันทึก:

- (1) กรณีที่เคยมีสรุปหรือรายงานมาก่อน เช่น ยา Penicillin ทำให้เกิดผื่นคันให้ บันทึกคะแนน = +1
- (2) กรณีที่ไม่เคยมีสรุปหรือรายงานมาก่อนให้บันทึกคะแนน = 0
- (3) กรณีไม่เคยทราบว่ามีการสรุปหรือรายงานมาก่อนหรือไม่ให้บันทึกคะแนน = 0

### ข้อที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้น พบว่าเกิดในช่วงเวลาภายหลังที่ได้รับยาที่สงสัยใช่หรือไม่

วิธีบันทึก:

- (1) กรณีที่อาการไม่พึงประสงค์นั้นเกิดภายหลังจากที่ได้รับยาที่สงสัย เช่น รับประทานยา penicillin วันที่ 10 มกราคม 2543 ตอนบ่ายหรือเกิดหลังจากวันที่ 10 มกราคม 2543 ตอนเช้าเกิดอาการผื่นคัน ให้บันทึกคะแนน = +2
- (2) กรณีที่อาการไม่พึงประสงค์นั้นเกิดขึ้นก่อนวันที่ได้รับยาที่สงสัยเช่น penicillin วันที่ 10 มกราคม 2544 แต่เกิดอาการผื่นคันวันที่ 9 มกราคม 2544 หรือก่อนหน้านั้น ให้บันทึกคะแนน = -1
- (3) กรณีไม่ทราบข้อมูลวันที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์และวันที่ได้รับยาให้บันทึกคะแนน = 0

ข้อที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าวหรือเมื่อให้ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง (Specific antagonist) หรือไม่

หมายถึง: อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น มีอาการดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่สงสัย หรือเมื่อได้รับยาต้านอาการที่จำเพาะเจาะจงใช่หรือไม่

วิธีบันทึก:

(1) กรณีอาการไม่พึงประสงค์มีอาการดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่สงสัย เช่น เกิด อาการผื่น คัน หลังจากได้รับ ยา penicillin และเมื่อหยุดยา penicillin หรือเมื่อให้ยาต้านที่เฉพาะเจาะจงปรากฏว่าอาการผื่นคันบรรเทาหรือ หายไป บันทึกคะแนน = +1

(2) กรณีที่อาการไม่พึงประสงค์ไม่ดีขึ้น แม้ว่าจะมีการหยุดยาที่สงสัย หรือเมื่อมีการให้ยาต้าน เฉพาะเจาะจง เช่น เกิดอาการผื่นคัน หลังจากได้รับยา penicillin แต่เมื่อหยุดยา penicillin หรือให้ยาต้านเฉพาะเจาะจง แล้วปรากฏว่าผื่นคันยังคงอยู่ไม่ทุเลา ให้บันทึกคะแนน = 0

(3) กรณีไม่มีหรือไม่ทราบข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังหยุดใช้ยาหรือภายหลังได้ยาต้าน เฉพาะเจาะจงให้บันทึกคะแนน = 0

#### **ข้อที่ 4** อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อเริ่มให้ยาใหม่ซ้ำหรือไม่

หมายถึง: อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว เกิดขึ้นซ้ำอีกหรือไม่เมื่อมีการให้ยาที่สงสัยซ้ำอีกครั้ง

วิธีบันทึก:

(1) กรณีที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์แล้วอาการดังกล่าวหายไป ต่อมาได้รับยาที่สงสัยเดิมเข้าไปใหม่อีก ปรากฏอาการไม่พึงประสงค์เดิมเกิดขึ้นอีก เช่น เกิดอาการผื่นคันภายหลังได้รับ penicillin เมื่อหยุดยา penicillin ปรากฏว่าอาการผื่นคันทุเลาและหายไป ต่อไม่ได้รับยา penicillin เข้าใหม่อีก (ไม่ว่าจงใจทดลองใช้หรือได้รับเข้าไป โดยไม่ได้ตั้งใจ) ปรากฏว่าอาการผื่นคันเกิดขึ้นอีก เช่น เดียวกับครั้งก่อนหน้านี้ ให้บันทึกคะแนน = +2

(2) กรณีที่ดำเนินการเช่นเดียวกับกรณีที่ 1 แต่อาการไม่พึงประสงค์ไม่เกิดขึ้นอีกให้บันทึกคะแนน = +1

(3) กรณีที่ไม่ทราบหรือไม่มีข้อมูลว่ามีการให้ยาที่สงสัยใหม่อีกครั้งหรือไม่ หรือไม่ทราบ หรือไม่มีข้อมูล ผลการให้ยาที่สงสัยใหม่อีกว่าเป็นอย่างไร ให้บันทึกคะแนน = +2

#### **ข้อที่ 5** ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่

หมายถึง: อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น สามารถเกิดขึ้นจากสาเหตุอื่น (เช่น โรคประจำตัว เป็นต้น นอกเหนือจากยาที่สงสัย) ของผู้ป่วยได้หรือไม่

วิธีบันทึก:

(1) กรณีที่อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นสามารถเกิดขึ้นจากสาเหตุอื่นของผู้ป่วยได้ เช่น ผู้ป่วยได้รับ ยา Cisapride แล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับการเต้นของหัวใจผิดปกติโดยที่ผู้ป่วยเป็นโรคหัวใจอยู่ก่อนแล้ว ให้บันทึกคะแนน = -1

(2) กรณีที่อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น ไม่สามารถระบุได้ว่าเกิดจากสาเหตุอื่นของผู้ป่วยให้บันทึกคะแนน = +2

(3) กรณีที่ไม่ทราบหรือไม่มีข้อมูลว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นสามารถเกิดขึ้นจากสาเหตุอื่น ของผู้ป่วยได้หรือไม่ ให้บันทึกคะแนน = -0

#### **ข้อที่ 6** ปฏิกริยาที่กล่าวถึงเกิดขึ้นอีก เพื่อให้ยาหลอก (placebo) หรือไม่

หมายถึง: เมื่อมีการให้ยาหลอก ภายหลังจากอาการไม่พึงประสงค์ได้หายแล้วอาการไม่พึงประสงค์ ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกใช่หรือไม่

วิธีบันทึก:

- (1) กรณีที่ให้ยาหลอกแล้ว อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกให้บันทึกคะแนน = -1
- (2) กรณีที่ให้ยาหลอกแล้ว อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวไม่เกิดขึ้นให้บันทึกคะแนน = +1
- (3) กรณีที่ไม่ทราบหรือไม่มีข้อมูลว่าภายหลังการให้ยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเป็นอย่างไร

ให้บันทึกคะแนน = 0

**ข้อที่ 7** สามารถตรวจวัดปริมาณยาในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ที่ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษ หรือไม่

หมายถึง: เมื่อตรวจวัดปริมาณยาในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ภายหลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์ แล้วพบปริมาณความเข้มข้นของยาในเลือดที่บ่งบอกว่าเป็นพิษหรือไม่

วิธีบันทึก:

- (1) กรณีเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์แล้ว ตรวจวัดปริมาณยาในเลือดพบความเข้มข้นของยาอยู่ในช่วงที่เป็นพิษ เช่น เกิดอาการหัวใจเต้นผิดปกติ หายใจขัด ภายหลังได้รับ digoxin และเมื่อตรวจวัดปริมาณยา digoxin ในเซรัม พบความเข้มข้นมากกว่า 2 ng/ml ซึ่งปริมาณความเข้มข้นในช่วงที่ทำให้เกิดพิษ ให้บันทึกคะแนน = +1
- (2) กรณีเช่นเดียวกับกรณีที่ 1 แต่ปริมาณความเข้มข้นของยาที่สงสัยให้บันทึกคะแนน = 0

**ข้อที่ 8** ปฏิกริยารุนแรงขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่

หมายถึง: ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นหรือลดลงตามขนาดยาที่ได้รับ

วิธีบันทึก:

- (1) กรณีที่อาการไม่พึงประสงค์มีความรุนแรงเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยา เช่น ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติจากการได้รับยา digoxin มีอาการรุนแรงมากขึ้น เมื่อขนาดยาเพิ่มขึ้น ให้บันทึกคะแนน = +1
- (2) กรณีเช่นเดียวกับกรณีที่ 1 ถ้าภาวะหัวใจเต้นผิดปกติมีความรุนแรงลดลงเมื่อลดขนาดยา digoxin ให้บันทึกคะแนน = 0
- (3) กรณีที่ไม่มีข้อมูลว่า อาการไม่พึงประสงค์จะมีความรุนแรงเพิ่มขึ้นหรือลดลงตามขนาดยาที่ได้เพิ่มขึ้นหรือลดลง ให้บันทึกคะแนน = 0

**ข้อที่ 9** ผู้ป่วยเคยมีปฏิกริยาที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน เมื่อได้รับยานี้ในครั้งก่อนๆ หรือไม่

หมายถึง: ผู้ป่วยเคยมีประวัติเกิดอาการไม่พึงประสงค์ลักษณะที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกับอาการในครั้งนี้จากการได้รับยาที่สงสัยนี้มาก่อนหรือไม่

วิธีการบันทึก:

- (1) กรณีที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติเกิดอาการไม่พึงประสงค์ลักษณะที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกับอาการไม่พึงประสงค์ในครั้งนี้ ภายหลังจากการได้รับยาที่สงสัย เช่น ผู้ป่วยได้รับยา penicillin แล้วเกิดอาการผื่นคัน และผู้ป่วยเคยมีประวัติ เกิดอาการผื่นคัน ภายหลังจากการได้รับยา penicillin มาก่อนในลักษณะกับเหมือนหรือคล้ายคลึงกับที่เกิดในครั้งนี้ ให้บันทึกคะแนน = 0
- (2) กรณีเช่นเดียวกับกรณีที่ 1 ถ้าผู้ป่วยไม่เคยมีประวัติว่าเกิดอาการผื่นคันหลังได้รับ penicillin ให้บันทึกคะแนน = 0
- (3) กรณีที่ไม่ทราบหรือไม่มีข้อมูลว่าผู้ป่วยเคยมีประวัติเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ในลักษณะเหมือนหรือคล้ายคลึงกับอาการที่เกิดในครั้งนี้มาก่อนให้บันทึกคะแนน = 0

**ข้อที่ 10** อาการไม่พึงประสงค์นี้ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่  
หมายถึง: อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในครั้งนี้ มีหลักฐานที่เป็นรูปธรรม เช่น ผลการตรวจทาง  
ห้องปฏิบัติการ ผลตรวจ EKG ผลการตรวจวัดความดัน เป็นต้น ที่ยืนยันว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์นั้นหรือไม่

วิธีการบันทึก:

- (1) กรณีที่อาการไม่พึงประสงค์นั้น มีหลักฐานที่เป็นรูปธรรมว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว เช่น เกิดภาวะตับอักเสบ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบระดับ AST, ALT สูงกว่าค่าปกติ ให้บันทึกคะแนน = +1
- (2) กรณีเช่นเดียวกับข้อ 1 แต่ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ AST, ALT อยู่ในระดับค่าปกติ ให้บันทึกคะแนน = 0
- (3) กรณีที่ไม่มีหลักฐานเป็นรูปธรรมที่สามารถยืนยันอาการไม่พึงประสงค์นั้น ให้บันทึกคะแนน = 0

Case No.....

## แบบประเมิน WHO-UMC causality assessment criteria

ยาที่สงสัย.....

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์.....

สรุปผลการประเมิน.....

Causality term	Assessment criteria*	Comment
Certain	<ul style="list-style-type: none"> <li>Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li> <li>Cannot be explained by disease or other drugs</li> <li>Response to withdrawal plausible (Pharmacologically, pathologically)</li> <li>Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognized pharmacological phenomenon)</li> <li>Rechallenge satisfactory, if necessary</li> </ul>	
Probable	<ul style="list-style-type: none"> <li>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time</li> <li>Relationship to drug intake</li> <li>Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li> <li>Response to withdrawal clinically reasonable</li> <li>Rechallenge not required</li> </ul>	
Possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time</li> <li>Relationship to drug intake</li> <li>Could also be explained by disease or other drugs</li> <li>Information on drug withdrawal may be lacking or Unclear</li> </ul>	
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> <li>Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</li> <li>Disease or other drugs provide plausible explanations</li> </ul>	

ลงชื่อ..... ผู้ประเมิน

วันที่.....

โทร.....

## คำแนะนำการใช้ WHO-UMC causality assessment criteria

- 1. ใช้นั้นอน (Certain)** หมายถึง กรณีที่อาการทางคลินิก รวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ มีลักษณะดังนี้
  - 1) เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ยา และ
  - 2) ไม่สามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือยาหรือสารเคมีอื่น และ
  - 3) เมื่อหยุดใช้ยาที่สงสัยแล้วอาการดีขึ้นหรือหายจากอาการนั้นอย่างเห็นได้ชัด และ
  - 4) หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาซ้ำใหม่ จะต้องเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สามารถอธิบายด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา หรือเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ปรากฏชัด
- 2. น่าจะใช้ (Probable)** หมายถึง กรณีที่อาการทางคลินิก รวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ มีลักษณะดังนี้
  - 1) เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ยา และ
  - 2) ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นอยู่ หรือยาหรือสารเคมีอื่นๆ ที่ใช้ร่วม และ
  - 3) เมื่อหยุดใช้อาการดีขึ้น หรือหายจากอาการนั้น แต่
  - 4) ไม่มีข้อมูลของการให้ซ้ำ
- 3. อาจจะใช้ (Possible)** หมายถึง กรณีที่อาการทางคลินิก รวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ มีลักษณะดังนี้
  - 1) เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ยา แต่
  - 2) สามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือยาหรือสารเคมีอื่นๆ ที่ใช้ร่วม และ
  - 3) ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการหยุดใช้ หรือมีแต่ข้อมูลไม่สมบูรณ์
- 4. ไม่น่าใช้ (Unlikely)** หมายถึง กรณีที่อาการทางคลินิก รวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ มีลักษณะดังนี้
  - 1) ระยะเวลาที่เกิดอาการไม่สอดคล้องกับระยะเวลาการใช้ยา และ
  - 2) สามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือยาหรือสารเคมีอื่นๆ ที่ใช้ร่วมได้อย่างชัดเจน







## แบบประเมินการยอมรับการใช้ Thai algorithm

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ตอบแบบสอบถาม

- ตำแหน่ง.....
- โรงพยาบาล.....
- อายุราชการ.....
- งานในความรับผิดชอบในปัจจุบัน.....
- ระยะเวลาที่รับผิดชอบงานติดตาม/รายงาน ADRs.....

2. ความคิดเห็นเกี่ยวกับ Thai algorithm

2.1 ท่านใช้/เคยใช้ (กรณีปัจจุบันรับผิดชอบงานอื่น) เครื่องมือใดในการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาที่สงสัยกับอาการไม่พึงประสงค์ในการปฏิบัติงาน

.....

.....

2.2 ท่านคิดว่าจะใช้ Thai algorithm ในการปฏิบัติงานหรือไม่

ไม่ใช่ เพราะ

.....

.....

.....

ใช่ เพราะ

.....

.....

.....

ใช่หากมีการปรับปรุงในประเด็นต่อไปนี้

.....

.....

.....