

การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยากันชักโดยผู้ป่วยรายงานโดยตรง

ปิยนิดา เสนาคำ¹, นฤมล เจริญศิริพรกุล², วีรวรรณ อุชายภิชาติ²

¹นักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา, ²สาขาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Adverse Drug Reaction Monitoring to Antiepileptic Drugs by Patient Self Reports

Piyanida Senacom¹, Narumol Jarernsripornkul², Verawan Uchaipichat²

¹Graduate student in Master degree program, ²Division of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University

หลักการและเหตุผล: ระบบ Spontaneous reporting system (SRS) เป็นระบบเฝ้าระวังติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse drug reactions: ADRs) โดยแพทย์ เภสัชกรรายงาน ADRs ด้วยความสมัครใจ ซึ่งพบว่าอัตราการรายงานต่ำเป็นปัญหาสำคัญของ SRS การรายงาน ADRs โดยผู้ป่วย (patient self-reporting) เป็นวิธีแบบใหม่ในการเฝ้าระวัง ADRs โดยสามารถเพิ่มอัตราการรายงานได้

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาหาความถี่ของการเกิด ADRs จากยากันชักและประเมินความถูกต้องในการรายงาน ADRs ของผู้ป่วย

วัสดุและวิธีการ: แบบสอบถามเพื่อการเก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างวันที่ 16 กรกฎาคม ถึง 16 กันยายน พ.ศ. 2550 และด้วยการส่งแบบสอบถามทางไปรษณีย์ถึงผู้ป่วย ในระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2550

รูปแบบการศึกษา: เชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง

สถานที่ศึกษา: โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ประชากรศึกษาและกลุ่มตัวอย่าง: ผู้ป่วยนอกที่ได้รับการสั่งจ่ายยา phenytoin, carbamazepine และ valproic acid ในระหว่างวันที่ 16 กรกฎาคม ปีพ.ศ. 2549 ถึง 16 กันยายน ปีพ.ศ. 2550

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยร้อยละ 44.3 ตอบกลับแบบสอบถาม (170/384) ผู้ป่วย 216 ราย มาจากการเก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ รวมมีผู้ป่วยทั้งสิ้น 386 ราย ผู้ป่วย 358 ราย (ร้อยละ 97.2) รายงานอาการผิดปกติที่เกิดจากยากันชักอย่างน้อย 1 อาการ ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 52.3) อายุเฉลี่ย 41.1±16.2 ปี ร้อยละ 36.6 (130/358) รายงาน

Background: Spontaneous reporting of suspected ADRs is depending on voluntary reporting by health professionals. Under-reporting is a major problem. Patient self-reporting of ADRs might be a new useful and feasible method of ADRs monitoring which would result in an increased reporting rate of ADRs.

Objective: To determine the frequency of the symptoms identified by patients as perceived ADRs and to evaluate the accuracy of patient attribution of reported symptoms to antiepileptic drugs.

Method: Questionnaires were distributed by researcher at the Srinagarind Hospital during July 16 to September 16, 2007 and by post to the outpatients during October 1 to December 30, 2007.

Population: Patients of Outpatient Department who were prescribed with phenytoin, carbamazepine and valproic acid during July 1, 2006 to September 30, 2007.

Design: Retrospective descriptive study

Setting: Srinagarind Hospital, Khon Kaen University

Results: Forty-four percents response rate was obtained (170/384) and 216 respondents were collected data at the Srinagarind Hospital with 358 (n=386) respondents (97.2%) reporting at least one symptom. The majority of patients were female (52.3%), with the mean age of 41.13±16.2 years. Thirty-six percent of respondents reported fewer than five symptoms. Number of underlying diseases, number of concomitant drugs and gender were significantly associated with frequency of reporting at least one symptom (p=0.041, p=0.032 and p=0.004, respectively).

อาการผิดปกติ 1 ถึง 5 อาการ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว ใช้ยา
ร่วมหลายชนิดและเพศมีความสัมพันธ์ต่อจำนวนการรายงาน
อาการไม่พึงประสงค์ที่เพิ่มขึ้น ($p=0.04$, $p=0.032$, $p=0.004$
ตามลำดับ) ผู้ป่วยใช้ยา phenytoin รายงานอาการมีนงง
เวียนศีรษะ (ร้อยละ 43.3) มากที่สุด ผู้ป่วยใช้ยา carbamazepine
และ valproic acid รายงานอาการหลงลืมมากที่สุด (ร้อยละ
32.7 และร้อยละ 39.6 ตามลำดับ) ผลการประเมิน ADRs
พบว่า อาการที่ผู้ป่วยรายงาน ส่วนใหญ่อยู่ในระดับอาจจะใช่
(possible) ร้อยละ 45.5 และอาการที่ผู้ป่วยรายงานว่าเป็น
ADRs จากยากันชักจริงร้อยละ 63.3 ซึ่งอายุของผู้ป่วย
การศึกษาและจำนวนอาการที่รายงานมีผลต่อความถูกต้อง
ในการรายงาน ADRs ($p=0.033$, $p=0.046$, $p<0.01$ ตามลำดับ)
สรุป: ผู้ป่วยสามารถเข้าใจและรับรู้ถึงการเกิด ADRs ซึ่ง
สามารถใช้วิธี patient self-reporting เป็นการรายงาน ADRs
ได้อีกระบบหนึ่ง

คำสำคัญ: อาการไม่พึงประสงค์จากยา ยากันชัก การรายงาน
โดยผู้ป่วยรายงานตรง

Dizziness was the most frequent symptoms reported in
phenytoin-treated patients (43.4%), loss of memory
was most frequent symptoms reported in carbamazepine
and valproic acid treated patients (32.7% and 39.6%,
respectively). The majority of symptoms were classified
as being possibly (45.5% of all symptoms reported) and
all reported symptoms were related to drug studied
63.3%. Age, level of education and number of symptoms
were significantly associated with symptoms potentially
caused by study drugs ($p=0.033$, $p=0.046$, and $p=0.000$
respectively).

Conclusion: This study indicated that patient perceptions
of potential ADRs are relevant and patient self-reporting
are an useful additional method for examining the
occurrence of ADRs.

Keywords: Adverse drug reaction, antiepileptic drugs,
patient self-reporting

ศรีนครินทร์เวชสาร 2551; 23(4): 373-82 • Srinagarind Med J 2008; 23(4): 373-82

บทนำ

ระบบการเฝ้าระวังการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์
(adverse drug reactions monitoring: ADRs) เป็นกิจกรรมที่มี
ความสำคัญในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา
หลังยาออกสู่ตลาด (post-marketing surveillance) เพราะช่วย
สืบค้นและประเมินอันตรายจากการใช้ยาในประชากรหมู่มาก
ทำให้ทราบ ADRs ที่รุนแรงแต่พบน้อย รวมถึง ADRs ที่เกิด
จากการใช้ยาเป็นเวลานานติดต่อกัน¹ ในปัจจุบันการเฝ้าระวัง
ติดตาม ADRs ของประเทศไทย สามารถจำแนกออกเป็น
2 ระบบหลัก ได้แก่ voluntary spontaneous reporting system
(SRS) และ safety monitoring programme (SMP) ระบบ SRS
คือ ระบบการเฝ้าระวังติดตาม ADRs ที่อาศัยความสมัครใจ
ของบุคลากรทางการแพทย์ในการรายงาน โดยติดตามยา
ทุกชนิดที่จำหน่ายในประเทศไทย เป็นระบบที่มีประสิทธิภาพ
มากที่สุดแต่มีข้อจำกัด เช่น อัตราการรายงาน ADRs ต่ำ
ไม่สามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของการเกิด ADRs²

การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยผู้ป่วยเป็น
ผู้รายงานโดยตรง (patient self-reporting) มีการศึกษา พบว่า
ผู้ป่วยสามารถตรวจพบ ADRs โดยเฉพาะ ADRs ที่เกิดขึ้น
จากยาใหม่ได้ในเวลาอันสั้น³ หรือ ADRs นั้นยังไม่มีรายงาน
มาก่อน⁴ และสามารถเพิ่มปริมาณรายงาน ADRs นอกเหนือ
จากระบบรายงาน SRS⁵ ผู้ป่วยสามารถรายงาน ADRs

ในเกณฑ์ที่น่าเชื่อถือได้ อย่างไรก็ตาม ADRs นั้นอาจเกี่ยวข้องกับ
ภาวะโรคของผู้ป่วย ยาอื่นที่ให้ร่วมด้วยและการรายงาน
อาจมากเกินจริง⁶ คุณภาพของข้อมูลที่ผู้ป่วยรายงานอาจ
ด้อยกว่าบุคลากรทางการแพทย์รายงาน⁷ ดังนั้นเภสัชกร
ควรประเมินรายงาน ADRs ของผู้ป่วย เพื่อความถูกต้อง
ของข้อมูลและเพิ่มปริมาณการรายงาน ADRs ให้มากขึ้น
เพื่อสอดคล้องและใกล้เคียงกับอุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นจริง⁸

ยากันชักเป็นยาที่ใช้ในการรักษาอาการชัก ความผิดปกติ
ทางด้านอารมณ์หรือรักษาอาการปวดของโรคระบบประสาท
ผู้ป่วยต้องใช้ยากันชักเป็นระยะเวลานาน ยากันชักบางชนิด
เช่น phenytoin, carbamazepine, valproic acid มีช่วงการรักษา
แคบ (narrow therapeutic range) ยากันชักบางชนิดกระตุ้น
เอนไซม์ (enzyme inducer) เช่น phenytoin, phenobarbital,
carbamazepine หรือ ยับยั้งเอนไซม์ (enzyme inhibitor) เช่น
carbamazepine, valproic acid และยากันชักบางชนิดมี protein
binding สูง เช่น phenytoin, valproic acid คุณสมบัติเหล่านี้
ทำให้ยากี้ออกฤทธิ์ต่อกันระหว่างยาได้ง่าย ซึ่ง
ปัจจัยที่กล่าวมาข้างต้นเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการ
ไม่พึงประสงค์จากยาได้⁹

จากการรวบรวมข้อมูลจากรายงาน ADRs โดยระบบ
SRS ย้อนหลังตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540-2547 พบว่า ยาในกลุ่ม central
nervous system (CNS) มีการรายงาน ADRs เป็นอันดับสาม

รองลงมาจากกลุ่มยา anti-infective และ musculo-skeletal system ในกลุ่ม CNS drugs ยากันชักมีการรายงาน ADRs เป็นอันดับสองรองจาก analgesics² ดังนั้นผู้ศึกษาจึงทำการศึกษาเพื่อหาความเป็นไปได้ของการนำวิธีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากันชักโดยวิธีการรายงานจากผู้ป่วยโดยตรง (patient self-reporting) ของผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ที่ได้รับยากันชัก โดยศึกษาถึงอัตราการรายงาน ADRs และความถูกต้องของข้อมูลจากการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วย

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อศึกษาความถี่ ความรุนแรงและลักษณะของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยากันชักโดยวิธีการรายงานจากผู้ป่วยโดยตรง
2. เพื่อประเมินความถูกต้องในการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากันชัก โดยวิธีการรายงานจากผู้ป่วยโดยตรง
3. เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยวิธีการรายงานจากผู้ป่วยโดยตรง และปัจจัยที่มีผลต่อความถูกต้องของการรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยวิธีการรายงานจากผู้ป่วยโดยตรง

นิยามศัพท์

ยากันชัก (antiepileptic drugs: AEDs) หมายถึง phenytoin, carbamazepine และ valproic acid

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions: ADRs) หมายถึง การตอบสนองใดๆ ต่อยาที่เป็นอันตรายและไม่ได้ตั้งใจให้เกิดขึ้น ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อใช้ตามขนาดปกติในมนุษย์ เพื่อการป้องกัน วินิจฉัยหรือรักษาโรคหรือเปลี่ยนแปลงผลทางสรีรวิทยาของร่างกาย¹⁰

การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจากผู้ป่วยโดยตรง (patient self-reporting) หมายถึง การรายงานอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ ที่ได้จากผู้ป่วยโดยตรงจากการเก็บข้อมูลโดยวิธีตอบแบบสอบถาม

การประเมินความถูกต้องของการรายงานอาการผิดปกติของผู้ป่วย หมายถึง การใช้เกณฑ์ประเมินของ Jarernsiripornkul และคณะ¹¹ ประเมินอาการที่ผู้ป่วยรายงานโดยแบ่งเกณฑ์เป็น 1-8 ข้อ และกำหนดเกณฑ์ในการประเมิน ADRs ตามความน่าจะเป็นในการเกิด ADRs เป็น 4 ระดับ คือ

- 1) Probable ADR (เกณฑ์ตามข้อ 1) หมายถึง มีความเป็นไปได้ว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น เกิดจากยาที่ศึกษาเท่านั้น
- 2) Possible ADR (เกณฑ์ตามข้อ 2-4) หมายถึง มีความเป็นไปได้ว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น เกิดจากยาที่ศึกษา

และ/หรือ เกิดจากยาอื่นที่ให้ร่วมด้วย และ/หรือ เกิดจากภาวะโรคที่ผู้ป่วยเป็น

3) Unlikely ADR (เกณฑ์ตามข้อ 5-7) หมายถึง มีความเป็นไปได้ว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น เกิดจากยาอื่นที่ให้ร่วมด้วย และ/หรือ เกิดจากภาวะโรคที่ผู้ป่วยเป็น

4) Unattributable ADR (เกณฑ์ตามข้อ 8) หมายถึง ไม่สามารถประเมินได้ว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเกิดจากยาที่ศึกษา ยาอื่นที่ให้ร่วมด้วย หรือเกิดจากภาวะโรคที่ผู้ป่วยเป็น ซึ่งอาจรวมถึง ADRs จาก AEDs ที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อน

จากนั้นผู้ป่วยถูกจำแนกเป็น 2 กลุ่ม

- กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยเกิด ADRs จริง (ผู้ป่วยรายงานถูกต้อง) เมื่อเภสัชกรประเมินแล้วว่าอาการที่ผู้ป่วยรายงานมีความน่าจะเป็นของ ADRs เป็น probable และ possible
- กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยไม่ได้เกิด ADRs จริง (ผู้ป่วยรายงานไม่ถูกต้อง) เมื่อเภสัชกรประเมินแล้วว่าอาการที่ผู้ป่วยรายงานมีความน่าจะเป็นของ ADRs เป็น unlikely และ unattributable

วัสดุและวิธีการศึกษา

1. **รูปแบบการศึกษา** เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง

2. **ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง** ประชากรที่ทำการศึกษา คือ ผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ที่ได้รับยา phenytoin, carbamazepine หรือ valproic acid กลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยนอกที่ได้รับการส่งจ่ายยาที่ศึกษาระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2549 ถึง วันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2550 คำนวณขนาดตัวอย่างได้ผู้ป่วยจำนวน 600 คน และทำการสุ่มตัวอย่างอย่างมีระบบ โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากกรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

3. **เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา** คือ

3.1 แบบสอบถามการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยา เป็นแบบสอบถามที่ใช้ง่ายและสะดวกแก่ผู้ป่วย เนื่องจากมีตัวเลือกตอบ (check list) มีการแบ่ง ADRs อย่างเป็นระบบ (systematic symptom list) ซึ่งใช้ได้กับการเกิด ADRs ทุกระบบและทุกกลุ่มยา Jarernsiripornkul และคณะ¹¹ เป็นผู้สร้างเครื่องมือ และในปี พ.ศ. 2545 สุदारัตน์¹³ ได้ปรับปรุงแบบสอบถาม ซึ่งผู้ศึกษาได้นำแบบสอบถามแบบยาว (long form questionnaire) ที่ปรับปรุงโดยสุदारัตน์มาใช้ในการศึกษาคั้งนี้

3.2 แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยเพื่อติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา

3.3 หนังสือตำราและแหล่งข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการรักษา ข้อมูลยาทั่วไปและข้อมูลการรายงานอาการไม่พึง

ประสงค์จากยา

4. วิธีการดำเนินการศึกษา

4.1 ทดสอบคุณสมบัติของเครื่องมือในด้านความตรงด้านเนื้อหา (content validity) โดยการพิจารณาจากผู้เชี่ยวชาญ 5 ท่าน จากนั้นปรับปรุงแบบสอบถามก่อนใช้ในการเก็บข้อมูล

4.2 ทดสอบแบบสอบถาม pre-test ในผู้ป่วย 20 คน แก้ไขปรับปรุงแบบสอบถาม จากนั้นทำ post-test ในผู้ป่วย 10 คน ปรับปรุงแบบสอบถามก่อนใช้ในการเก็บข้อมูลจริง

4.3 ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

4.3.1 เก็บข้อมูลโดยแจกแบบสอบถามแก่ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างที่มาทำการรักษาที่คลินิกโรคลมชัก ห้องตรวจจิตเวชและห้องตรวจอายุรศาสตร์ เป็นเวลา 2 เดือน ในระหว่างวันที่ 16 กรกฎาคม ถึง 16 กันยายน พ.ศ. 2550

4.3.2 ส่งแบบสอบถามทางไปรษณีย์ครั้งที่ 1 ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม ถึง 1 ธันวาคม พ.ศ. 2550 รอกการตอบกลับจากผู้ป่วยเป็นเวลา 1 เดือน หากผู้ป่วยไม่ตอบแบบสอบถามกลับ ผู้ศึกษาส่งไปรษณีย์บัตรเตือนเพื่อให้ส่งแบบสอบถาม กรณีที่ไม่มีกรตอบแบบสอบถามกลับภายใน 1 เดือน ถือว่าสิ้นสุดการศึกษา

4.4 ตรวจสอบและประเมินความถูกต้องของข้อมูลที่ได้รับจากผู้ป่วยร่วมกับข้อมูลที่รวบรวมไว้ 2 ส่วน คือ

4.4.1 ข้อมูลจาก OPD card อาทิเช่น ข้อมูลทั่วไป ประวัติการรักษา การเจ็บป่วย ข้อมูลการใช้ยา ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น

4.4.2 ข้อมูลการรายงานอาการผิดปกติแก่แพทย์ ผู้รักษาและการบันทึกของแพทย์ใน OPD card เกี่ยวกับอาการผิดปกติที่ผู้ป่วยรายงานว่าเป็น ADRs หรืออาการของโรค

4.5 การประเมินความถูกต้องของการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากผู้ป่วย

4.5.1 โดยทำการเปรียบเทียบข้อมูลของผู้ป่วยรายงานกับข้อมูลที่ระบุแน่ชัดในแหล่งข้อมูลวิชาการ

4.5.2 ประเมินความถูกต้องของการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วย (data validation) จากการประเมิน ADRs ตามความน่าจะเป็นในการเกิด ADRs (causality assessment) จากยากันชักที่ศึกษา ตามเกณฑ์ของ Jarernsiripornkul และคณะ¹¹ ซึ่งพิจารณาความเป็นไปได้ของอาการผิดปกติที่ผู้ป่วยรายงานว่าเกิดจากยาที่ศึกษา หรือโรคประจำตัวผู้ป่วยหรือจากยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยากันชัก ดังรายละเอียดข้างต้น

5. การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

วิเคราะห์ผลโดยใช้โปรแกรม SPSS for window version 11.5 ที่คณะวิทยาศาสตร์ ภาควิชาสถิติ มหาวิทยาลัยขอนแก่น สถิติที่ใช้ในการศึกษานี้คือ สถิติเชิงพรรณนา รายงานผลเป็นร้อยละหรือค่าเฉลี่ย สถิติ chi-square เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรเชิงกลุ่ม รายงานผลเป็นค่า chi-square, df และ p-value

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

จากการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วย 600 ราย ได้ทำการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยนอกที่คลินิกโรคลมชัก ห้องตรวจจิตเวชและห้องตรวจอายุรศาสตร์ ในระหว่างวันที่ 16 กรกฎาคม ถึง 16 กันยายน พ.ศ. 2550 พบว่ามีผู้ป่วยตอบแบบสอบถามจำนวน 216 ราย (ร้อยละ 36.0) เป็นผู้ป่วยรับยา valproic acid 115 ราย (ร้อยละ 53.2) phenytoin 75 ราย (ร้อยละ 34.7) และ carbamazepine 26 ราย (ร้อยละ 12.1)

จากการส่งแบบสอบถามทางไปรษณีย์จำนวน 384 ราย มีผู้ป่วยตอบกลับแบบสอบถาม 200 ราย คิดเป็นร้อยละ 52.1 เป็นผู้ป่วยที่ใช้ยา valproic acid ร้อยละ 54.1 (46/88) เป็นผู้ป่วยที่ใช้ยา phenytoin ร้อยละ 52.8 (66/125) และร้อยละ 50.6 (88/174) ใช้ยา carbamazepine มีผู้ป่วย 170 ราย ตอบแบบสอบถามสมบูรณ์สามารถนำข้อมูลมาใช้ในการศึกษาได้ คิดเป็นร้อยละ 44.3 (170/384) ผู้ป่วย 30 ราย (ร้อยละ 7.8) ไม่สามารถนำข้อมูลมาใช้ได้ เนื่องจากผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 33.3) ให้ข้อมูลว่าไม่ได้ใช้ยาที่ศึกษาจึงไม่กรอกข้อมูล ผู้ป่วยเสียชีวิต 3 ราย (ร้อยละ 10.0) ผู้ป่วยไม่กรอกข้อมูลใดๆ ในแบบสอบถาม 9 ราย (ร้อยละ 30.0) และค้นเวชระเบียนไม่พบ 8 ราย (ร้อยละ 26.7) ดังนั้นมีผู้ป่วยในการศึกษานี้ทั้งสิ้น 386 ราย

ผู้ป่วย 202 ราย เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 52.3) และ 184 ราย เป็นเพศชาย (ร้อยละ 47.7) อายุเฉลี่ย 41.1±16.2 ปี ส่วนใหญ่จบการศึกษาในระดับมัธยมศึกษาหรือต่ำกว่า (ร้อยละ 57.6) ยากันชักที่ศึกษามีข้อบ่งชี้ยาในการรักษาโรคลมชักมากเป็นอันดับหนึ่ง (ร้อยละ 52.8) รองลงมาเป็นการรักษาโรคความผิดปกติด้านอารมณ์ (ร้อยละ 15.8) ผู้ป่วยมากกว่าครึ่งมีโรคประจำตัว 1-2 โรค (ร้อยละ 72.0) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาอื่นร่วมกับยากันชัก 1-2 รายการ (ร้อยละ 41.5) และผู้ป่วยร้อยละ 66.6 ใช้ยากันชักติดต่อกันนานมากกว่า 1 ปี (ตารางที่ 1)

ตารางแสดงผลการศึกษา

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ศึกษา

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)			รวม n=386
	Phenytoin n=134	Carbamazepine n=98	Valproic acid n=154	
เพศ				
ชาย	67 (50.0)	41 (41.8)	76 (49.4)	184 (47.7)
หญิง	67 (50.0)	57 (58.2)	78 (50.7)	202 (52.3)
อายุ				
15-20	12 (9.0)	11 (11.2)	13 (8.4)	36 (9.3)
20-40	58 (43.3)	36 (36.7)	65 (42.2)	159 (41.2)
41-60	51 (38.1)	34 (34.7)	56 (36.4)	141 (36.5)
> 60	13 (9.7)	17 (17.3)	20 (13.0)	50 (13.0)
Mean±SD	40.1±14.9	43.2±17.8	40.6±16.1	41.13±16.2
การศึกษา				
มัธยมศึกษาหรือต่ำกว่า	80 (60.2)	68 (70.1)	72 (47.4)	220 (57.6)
ปริญญาตรี	49 (36.8)	26 (26.8)	74 (48.7)	149 (39.0)
ปริญญาโท-เอก	4 (3.0)	3 (3.1)	6 (3.9)	13 (3.4)
โรคประจำตัว				
ไม่มี	25 (18.7)	32 (32.7)	15 (9.7)	72 (18.7)
มี 1-2 โรค	96 (71.6)	56 (57.1)	126 (81.8)	278 (72.0)
มี ≥ 3 โรค	13 (9.7)	10 (10.2)	13 (8.4)	36 (9.3)
Median (IQR)	1 (1-2)	1 (0-1)	1 (1-2)	1 (1-2)
จำนวนยาที่ได้รับรวม				
ไม่มี	23 (17.2)	9 (9.2)	16 (10.4)	48 (12.4)
มี 1-2 รายการ	63 (47.0)	36 (36.7)	61 (39.6)	160 (41.5)
มี 3-4 รายการ	25 (18.7)	31 (31.6)	41 (26.6)	97 (25.1)
มี ≥ 5 รายการ	23 (17.2)	22 (22.5)	36 (23.4)	81 (21.0)
Median (IQR)	2 (1-4)	3 (2-4)	2.5 (1-4)	2 (1-4)
ระยะเวลาการใช้ยา				
≤ 360 วัน	44 (33.8)	34 (34.7)	51 (33.1)	129 (33.4)
≥ 361 วัน	90 (67.2)	64 (65.3)	103 (66.9)	257 (66.6)
Median (IQR)	714 (229-1580)	715 (177-1762)	688.5 (268-1282)	703 (238-1437)

ข้อมูลการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยา

จากผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 386 ราย มีผู้ป่วย 28 ราย (ร้อยละ 7.3) ไม่รายงานอาการผิดปกติใดๆ จากการใช้ยากันชัก และผู้ป่วย 358 ราย (ร้อยละ 92.7) รายงานอาการผิดปกติจากยากันชักอย่างน้อย 1 อาการ ผู้ป่วยรายงานอาการผิดปกติทั้งสิ้น 3,725 อาการ โดยผู้ป่วยที่ใช้ยา valproic acid รายงาน

อาการผิดปกติมากที่สุด (1,586 อาการ) จากตารางที่ 2 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่รายงานอาการผิดปกติ 1-5 อาการ (ร้อยละ 36.3) ปัจจัยที่มีผลให้ผู้ป่วยรายงานอาการผิดปกติจำนวนมากมีดังนี้ ผู้ป่วยเพศหญิง (ร้อยละ 44.3) รายงานจำนวนอาการผิดปกติมากกว่าเพศชาย (ร้อยละ 29.5) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2=11.015$, $df=2$, $p=0.004$) ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว

ร่วมมากกว่า 1 โรค (ร้อยละ 57.1) รายงานจำนวนอาการผิดปกติมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัว (ร้อยละ 26.2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2=9.949$, $df=4$, $p=0.041$) ผู้ป่วยที่ใช้ยาอื่นร่วมมากกว่า 1 รายการ (ร้อยละ 52.7) รายงานจำนวนอาการผิดปกติมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาอื่นร่วม (ร้อยละ 30.2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2=13.817$, $df=6$, $p=0.032$) และพบว่าเมื่อผู้ป่วยกังวลใจกับอาการผิดปกติในระดับที่รุนแรง (severe) ผู้ป่วยจะรายงานอาการผิดปกติเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2= 12.086$, $df=4$, $p=0.017$)

จากตารางที่ 3 พบว่า อาการผิดปกติที่ผู้ป่วยรายงานมาก 3 อันดับแรกในยาแต่ละชนิดมีดังนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin รายงานอาการมีนงง เวียนศีรษะมากที่สุด 58 ราย (ร้อยละ 43.3) รองลงมาคืออาการหงุดหงิดโมโหง่าย 50 ราย (ร้อยละ 37.3) และอาการหลงลืม 48 ราย (ร้อยละ 35.8) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้รับยา carbamazepine รายงานอาการ

หลงลืมมากที่สุด 32 ราย (ร้อยละ 32.7) รองลงมาเป็นอาการมีนงงเวียนศีรษะ 26 ราย (ร้อยละ 26.5) และอาการง่วงนอนหรือนอนมากขึ้น 24 ราย (ร้อยละ 24.5) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้รับยา valproic acid รายงานอาการหลงลืมมากที่สุด 61 ราย (ร้อยละ 39.6) รองลงมา คือ มีน้ำหนักเพิ่ม 52 ราย (ร้อยละ 33.8) และอาการมือหรือนิ้วมือสั่น 47 ราย (ร้อยละ 30.5) ตามลำดับ

เมื่อเกิดอาการผิดปกติจากการใช้ยากันชัก พบว่าผู้ป่วย 158 ราย (ร้อยละ 41.0) ไม่กังวลใจกับอาการผิดปกติจากยา และผู้ป่วย 102 ราย (ร้อยละ 26.4) กังวลใจกับอาการผิดปกติจากยากันชัก ผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin 4 ราย (ร้อยละ 3.0) กังวลใจกับอาการเหวี่ยงหรือชักเกร็ง และอาการหงุดหงิดโมโหง่ายมากที่สุด สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา carbamazepine 5 ราย (ร้อยละ 5.1) และ valproic acid 13 ราย (ร้อยละ 8.4) กังวลใจกับน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นมากที่สุด ผู้ป่วยที่ได้รับยากันชัก

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยที่รายงานอาการผิดปกติแบ่งกลุ่มตามจำนวนอาการผิดปกติที่รายงาน

ชื่อยา/จำนวนอาการที่รายงาน	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)				รวม
	1 ถึง 5	6 ถึง 10	11 ถึง 15	มากกว่า 15	
Phenytoin	48 (26.2)	32 (25.4)	19 (15.1)	27 (21.4)	126 (100)
Carbamazepine	34 (38.6)	24 (27.3)	14 (15.9)	16 (18.2)	88 (100)
Valproic acid	48 (33.3)	38 (26.4)	27 (18.8)	31 (21.5)	144 (100)
รวม	130 (36.3)	94 (26.3)	60 (16.8)	74 (20.7)	358 (100)

ตารางที่ 3 อาการผิดปกติที่ผู้ป่วยรายงานมากที่สุด 10 อันดับแรก

Phenytoin		Carbamazepine		Valproic acid	
อาการผิดปกติที่ผู้ป่วยรายงาน	จำนวน (ร้อยละ) n=134	อาการผิดปกติที่ผู้ป่วยรายงาน	จำนวน (ร้อยละ) n=98	อาการผิดปกติที่ผู้ป่วยรายงาน	จำนวน (ร้อยละ) n=154
มีนงงหรือเวียนศีรษะ ^a	58 (43.3)	หลงลืม ^a	32 (32.7)	หลงลืม ^a	61 (39.6)
หงุดหงิด โมโหง่าย	50 (37.3)	มีนงงหรือเวียนศีรษะ ^a	26 (26.5)	น้ำหนักเพิ่ม ^a	52 (33.8)
หลงลืม ^a	48 (35.8)	ง่วงนอนหรือนอนมากขึ้น ^a	24 (24.5)	มือหรือนิ้วมือสั่น ^a	47 (30.5)
ง่วงนอนหรือนอนมากขึ้น ^a	38 (28.4)	ท้องอืด ^a	23 (23.5)	หงุดหงิด โมโหง่าย ^a	46 (29.9)
ตามัว ^a	37 (27.6)	หงุดหงิด โมโหง่าย	21 (21.4)	ตามัว ^a	43 (27.9)
เหวี่ยงหรือชักเกร็ง ^a	34 (25.4)	น้ำหนักเพิ่ม ^a	20 (20.4)	ท้องผูก ^a	43 (27.9)
ปวดศีรษะ ^a	33 (24.6)	เดินเซ ^a	20 (20.4)	อารมณ์เปลี่ยนแปลงง่าย ^a	43 (27.9)
เดินเซ ^a	30 (22.4)	กล้ามเนื้ออ่อนแรง ^a	20 (20.4)	ง่วงนอนหรือนอนมากขึ้น ^a	40 (26.0)
อารมณ์เปลี่ยนแปลงง่าย ^a	28 (20.9)	บัสสาวะบ่อยผิดปกติ ^a	20 (20.4)	อยากอาหารเพิ่มขึ้น ^a	37 (24.0)
เหนื่อยล้า ^a	28 (20.9)	ตามัว ^a	20 (20.4)	เหนื่อยล้า ^a	37 (24.0)

^a เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานมาก่อน (known ADRs)

86 ราย รายงานอาการผิดปกติที่ทำให้กังวลใจในระดับปานกลาง (moderate) มากที่สุดคิด เป็นร้อยละ 58.1 (50 ราย) รองลงมาเป็นระดับมาก (severe) 22 ราย (ร้อยละ 25.6) และระดับน้อย (mild) 14 ราย (ร้อยละ 16.3) ตามลำดับ

เมื่อผู้ป่วยเกิดอาการผิดปกติจากยา ผู้ป่วย 131 ราย (ร้อยละ 34.1) รายงานอาการผิดปกติให้แพทย์ทราบเพียงบางอาการ ผู้ป่วย 116 ราย (ร้อยละ 30.2) รายงานอาการผิดปกติทุกอาการที่เกิดขึ้นให้แพทย์ทราบและมีผู้ป่วยที่ไม่แจ้งอาการผิดปกติแก่แพทย์ทราบ 49 ราย (ร้อยละ 12.8) ผู้ป่วย 68 ราย (ร้อยละ 17.6) หยุดยาในช่วงเวลาที่ศึกษา ผู้ป่วย 318 ราย (ร้อยละ 82.4) ไข้ยาต่อเนื่อง จากการศึกษา พบว่า แพทย์พิจารณาให้ผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin 6 ราย (ร้อยละ 9.2) หยุดใช้ยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยที่ผู้ป่วย 1 ราย เกิดอาการ ataxia, headache และ dizziness (ร้อยละ 0.7) ผู้ป่วย 4 รายเกิด generalized maculopapular rash (ร้อยละ 3.0) และผู้ป่วย 1 รายเกิด hepatitis (ร้อยละ 0.7) นอกจากนี้พบว่า เมื่อผู้ป่วยเกิดความกังวลใจกับอาการผิดปกติในระดับรุนแรง ผู้ป่วยไม่ได้รายงานอาการผิดปกติให้แพทย์ทราบเพิ่มขึ้นและระดับความรุนแรงของอาการผิดปกติไม่มีผลต่อการหยุดใช้ยาของผู้ป่วย ($p > 0.005$)

ข้อมูลความถูกต้องของการประเมินอาการผิดปกติจากการรายงานโดยผู้ป่วย

ผลการประเมินอาการผิดปกติ จำนวน 3,725 อาการพบว่า อาการผิดปกติ 662 อาการ (ร้อยละ 17.8) เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยากันชักในระดับน่าจะใช่ (probable) อาการผิดปกติ 1,695 อาการ (ร้อยละ 45.5) เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยากันชักในระดับอาจจะใช่ (possible) อาการผิดปกติ 708 อาการ (ร้อยละ 19.0) เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยากันชักในระดับไม่น่าใช่ (unlikely) และอาการผิดปกติ 660 อาการ (ร้อยละ 17.7) เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยากันชักที่ไม่สามารถระบุระดับได้ (unattributable) ดังแสดงในตารางที่ 4

จากตารางที่ 5 พบว่าผลการประเมินตามเกณฑ์อาการผิดปกติที่ผู้ป่วยรายงานเป็น ADRs ที่เกี่ยวข้องกับยากันชักจริงหรือผู้ป่วยรายงาน ADRs ได้ถูกต้อง (possible/probable) 2,357 อาการ (ร้อยละ 63.3) และมีอาการผิดปกติ 1,368 อาการ (ร้อยละ 36.7) ที่เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น โรคหรือยาร่วมอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับยาที่ศึกษา (unlikely/unattributable) ผู้ป่วยที่ใช้ยา phenytoin รายงานอาการผิดปกติ 610 อาการ (ร้อยละ 46.3) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา phenytoin และ 708 อาการ (ร้อยละ 53.7) เป็นอาการที่เกิดจากโรคหรือยาร่วมอื่นที่ได้รับ ผู้ป่วยที่ใช้ยา carbamazepine

ตารางที่ 4 ผลการประเมินอาการผิดปกติจากยาตามเกณฑ์การประเมินของ Jarernsiripornkul

ผลการประเมิน	จำนวนอาการผิดปกติ (ร้อยละ)			
	Phenytoin	Carbamazepine	Valproic acid	รวม
Probable	214 (16.2)	177 (21.6)	271 (17.1)	662 (17.8)
Possible	396 (30.1)	379 (46.2)	920 (58.0)	1,695 (45.5)
Unlikely	391 (29.7)	109 (13.3)	208 (13.1)	708 (19.0)
Unattributable	317 (24.0)	156 (19.0)	187 (11.8)	660 (17.7)
รวม	1,318 (100)	821 (100)	1,586 (100)	3,725 (100)

ตารางที่ 5 ผลการประเมินความถูกต้องของการรายงานอาการผิดปกติจากยากันชักของผู้ป่วย

ยา	อาการผิดปกติเป็น ADRs ^a จากยากันชักจริง (ร้อยละ)	อาการผิดปกติมีสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ ^b ADRs จากยากันชัก (ร้อยละ)	รวม
Phenytoin	610 (46.3)	708 (53.7)	1,318 (100)
Carbamazepine	556 (67.7)	265 (32.3)	821 (100)
Valproic acid	1,191 (75.1)	395 (24.9)	1,586 (100)
รวม	2,357 (63.3)	1,368 (36.7)	3,725 (100)

^a probable and possible, ^b unlikely and unattributable

รายงานอาการผิดปกติ 556 อาการ (ร้อยละ 67.7) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา carbamazepine และ 265 อาการ (ร้อยละ 32.3) เป็นอาการที่เกิดจากโรคหรือยาอื่นที่ผู้ป่วยที่เข้ายา valproic acid รายงานอาการผิดปกติ 1,191 อาการ (ร้อยละ 75.1) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา valproic acid และ 395 อาการ (ร้อยละ 24.9) เป็นอาการที่เกิดจากโรคหรือยาอื่นที่ผู้ป่วย

ปัจจัยที่มีผลต่อความถูกต้องในการรายงาน ADRs ได้แก่ อายุของผู้ป่วย ระดับการศึกษาและจำนวนการรายงานอาการผิดปกติ ดังนั้น ผู้ป่วยสูงอายุสามารถรายงานผิดปกติที่เกิดว่าเป็น ADRs จากยากันชักได้ถูกต้องมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2=8.770$, $df=3$, $p=0.033$) ผู้ป่วยที่มีระดับการศึกษาสูงสามารถรายงานผิดปกติที่เกิดว่าเป็น ADRs จากยากันชักได้ถูกต้องมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับการศึกษาน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2=6.173$, $df=2$, $p=0.046$) และผู้ป่วยที่รายงานอาการผิดปกติเล็กน้อยสามารถรายงานผิดปกติที่เกิดว่าเป็น ADRs จากยากันชักได้ถูกต้องมากกว่าผู้ป่วยที่รายงานอาการผิดปกติจำนวนมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2=22.518$, $df=2$, $p<0.001$)

วิจารณ์

การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยา phenytoin, carbamazepine และ valproic acid ในผู้ป่วยนอกโรงพยาบาล ศรีนครินทร์ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 97.2 รายงานอาการผิดปกติอย่างน้อย 1 อาการ และส่วนใหญ่รายงานอาการผิดปกติ 1-5 อาการ (ร้อยละ 36.3) ทั้งนี้จำนวนโรคของผู้ป่วยและยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมมีผลต่อการรายงานอาการผิดปกติอย่างน้อย 1 อาการ ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาของ สุदारตัน³ ที่แสดงให้เห็นว่าการได้รับยาพร้อมหลายรายการ ทำให้ผู้ป่วยรายงานอาการผิดปกติที่คาดว่าเกิดจากยามากขึ้น ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด ADRs ได้ และการสอบถามอาการผิดปกติโดยใช้แบบสอบถามแบบเลือกตอบ (check list) สามารถเพิ่มจำนวนการรายงานอาการผิดปกติได้เพิ่มขึ้น¹⁴

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเข้ายา phenytoin รายงานอาการผิดปกติดังนี้ อาการมึนงงหรือเวียนศีรษะ อาการหงุดหงิด โมโหง่าย หลงลืม ง่วงนอนหรือนอนมากขึ้น ตามืด และเหงื่อออกหรือหน้าร้อน (ตารางที่ 3) การรายงานอาการผิดปกติโดยผู้ป่วยรายงานตรงนี้มีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับการรายงาน ADRs ที่มีรายงานมาก่อน^{12, 22, 23} เช่น อาการมึนงงเวียนศีรษะ ง่วงนอนหรือนอนมากขึ้นมีรายงานร้อยละ 7-30 อาการเหงื่อออกหรือหน้าร้อนมีรายงานร้อยละ 20-50 แสดงว่า ผู้ป่วยมีความเข้าใจ มีประสบการณ์การเฝ้าสังเกต การประเมินอาการอันไม่พึงประสงค์หลังจากเข้ายาได้และผู้ป่วยสามารถรายงาน

อาการไม่พึงประสงค์ได้เช่นเดียวกับบุคลากรทางการแพทย์ อย่างไรก็ตามอาการผิดปกติที่ผู้ป่วยรายงาน เช่น อาการหงุดหงิดโมโหง่าย ยังไม่มีรายงานมาก่อน อาการนี้อาจเป็นอาการไม่พึงประสงค์ใหม่ที่เกิดจากยาควรมีการติดตามและประเมินในผู้ป่วยเฉพาะรายต่อไป³

ผู้ป่วยเข้ายา carbamazepine รายงานอาการผิดปกติ 5 อันดับแรก ได้แก่ อาการหลงลืม อาการมึนงงหรือเวียนศีรษะ ง่วงนอนหรือนอนมากขึ้น อาการท้องอืด และอาการหงุดหงิด โมโหง่าย ADRs ที่พบบ่อยและมีรายงานมาก่อนจากยา carbamazepine^{18,19,24} เช่น อาการมือหรือนิ้วมีกลิ่น ผื่น เดินเซ คลื่นไส้ การรายงานอาการผิดปกติโดยผู้ป่วยบางอาการต่างจากการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากยา carbamazepine ที่มีมาก่อนอาจเนื่องมาจากผู้ป่วยบางรายมักไม่รายงาน ADRs เพราะไม่ทราบว่าเป็น ADRs จากยาจึงไม่รายงาน⁷ สำหรับอาการมึนงงเวียนศีรษะ ง่วงนอนหรือนอนมากขึ้น การรายงานโดยผู้ป่วยรายงานตรงพบอุบัติการณ์ได้มากกว่าการศึกษาที่ผ่านมาอาจเนื่องมาจากผู้ป่วยมักรายงานอาการเล็กๆ น้อยๆ ที่รบกวนคุณภาพชีวิตและการดำเนินชีวิตประจำวัน (ตารางที่ 3)

ผู้ป่วยเข้ายา valproic acid รายงานอาการผิดปกติ 5 อันดับแรก ได้แก่ อาการหลงลืม น้ำหนักเพิ่ม มือหรือนิ้วมีกลิ่น อาการหงุดหงิดโมโหง่าย และตามืด (ตารางที่ 3) ซึ่งอาการผิดปกติที่ผู้ป่วยรายงานบางอาการเป็น ADRs ที่พบบ่อย และมีรายงานมาก่อน^{15-17, 25} เช่น คลื่นไส้ ปวดศีรษะ มือหรือนิ้วมีกลิ่น มึนงงเวียนศีรษะ และน้ำหนักเพิ่ม ซึ่งผู้ป่วยรายงานอาการผิดปกติเช่นน้ำหนักเพิ่มมากกว่าการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่ผ่านมา อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยมักรายงานอาการผิดปกติที่มีผลกระทบต่อคุณภาพและความสวยงาม อีกทั้งยังสังเกตอาการผิดปกติได้ง่ายจึงอาจทำให้รายงานอาการนี้มาก

จากการรายงานอาการผิดปกติโดยผู้ป่วย ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยสามารถรายงาน ADRs ของยากันชักได้ ซึ่ง ADRs ที่ผู้ป่วยรายงานเป็น ADRs ที่พบบ่อยและเคยมีรายงานมาก่อน อีกทั้งยังพบว่าอาการผิดปกติบางอาการผู้ป่วยรายงานมากกว่าที่พบอุบัติการณ์มาก่อน อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยเป็นผู้รายงานอาการผิดปกติด้วยตนเอง เมื่อเกิดอาการผิดปกติที่สงสัยจึงรายงานในแบบสอบถามได้ทันที ซึ่งอาจต่างจากการรายงานของแพทย์หรือเภสัชกร ที่จะประเมินอาการผิดปกตินั้นว่าเป็น ADRs จากยาหรือไม่หรือมีสาเหตุอื่นก่อนมีการรายงาน ADRs จึงอาจทำให้อุบัติการณ์ต่ำกว่าการรายงานจากผู้ป่วย²⁶

ผู้ป่วยประมาณหนึ่งในสี่ (ร้อยละ 26.4) ที่เข้ายากันชัก มีความกังวลใจเกี่ยวกับอาการผิดปกติที่เกิดขึ้น เช่น ผู้ป่วย

ที่ใช้ยา phenytoin มีความกังวลใจกับอาการเหงื่อออกม หนาขึ้น ผู้ป่วยที่ได้รับยา carbamazepine และ valproic acid มีความกังวลใจในน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น ซึ่งอาการที่ผู้ป่วยกังวลใจ เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยากันชักที่มีรายงานมาก่อนและ พบได้เมื่อใช้ยากันชักเป็นเวลานาน²¹ อย่างไรก็ตาม อาการ ที่ผู้ป่วยกังวลใจอาจไม่รุนแรง แต่ ADRs ที่เกิดขึ้นนี้มีผลต่อ การดำรงชีวิตหรือความสวยงามของผู้ป่วย อาการผิดปกติที่ ผู้ป่วยกังวลใจส่วนใหญ่อยู่ในระดับปานกลาง ทำให้ผู้ป่วย ไม่ได้แจ้งความผิดปกติแก่แพทย์และไม่ได้หยุดใช้ยา ซึ่ง แตกต่างจากการศึกษาของสุวรัตน์¹³ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก ผู้ป่วยได้รับข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ของยากันชักจากแพทย์ และเภสัชกรในคลินิกโรคลมชัก และยาต้องใช้ระยะเวลานาน ในการรักษาโรคหากผู้ป่วยหยุดยาอาจมีผลต่อโรคลมชัก อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยที่กังวลใจในอาการผิดปกติในระดับ รุนแรง ซึ่งเภสัชกรหรือบุคลากรทางการแพทย์สามารถให้ ความรู้เกี่ยวกับผลข้างเคียงจากยาเพื่อลดความกังวลใจและ ป้องกันการเกิดความไม่ร่วมมือในการใช้ยาต่อไป

ผลการประเมินความถูกต้องในการรายงานอาการผิดปกติ พบว่า ผู้ป่วยประมาณ 2 ใน 3 (ร้อยละ 63.3) รายงานอาการ ผิดปกติเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีสาเหตุจากยากันชัก ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับกับการศึกษาที่ผ่านมา^{6,11,13,20} ซึ่งแสดงว่าข้อมูลการรายงานอาการผิดปกติที่ได้จากผู้ป่วยมี ความน่าเชื่อถือและผู้ป่วยสามารถรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ได้เช่นเดียวกับบุคลากรทางการแพทย์ จากการศึกษาพบว่า อายุของผู้ป่วย ระดับการศึกษา มีผลต่อความถูกต้องในการ รายงาน ผู้ป่วยที่รายงานอาการผิดปกติจำนวนมากมีแนวโน้ม ที่จะรายงานอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับยาที่ศึกษาอย่างมีนัย สำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ซึ่งผลการศึกษาสัมพันธ์กับการศึกษา ของ Jarernsiripornkul และคณะ¹¹ ที่พบว่าผู้ป่วยรายงานอาการ ผิดปกติจำนวนมากนั้นไม่เกี่ยวข้องกับยาที่ศึกษาเป็นอาการผิดปกติ ที่เกิดจากโรคหรือยาอื่นที่ได้รับร่วม แสดงให้เห็นว่า การใช้ แบบสอบถามแบบเลือกตอบ (check list) เพื่อการรายงาน อาการไม่พึงประสงค์จากยา อาจทำให้ผู้ป่วยตอบอาการ ผิดปกติมากเกินไปจริงหรือผู้ป่วยไม่สามารถแยกอาการผิดปกติ ได้ว่าเกิดจากยาที่ศึกษาหรือยาที่ได้รับร่วมหรือเกิดจากโรค จึงรายงานอาการผิดปกติจำนวนมากซึ่งไม่ได้เป็น ADRs จาก ยาทั้งหมด ทั้งนี้แพทย์ เภสัชกรสามารถให้ความรู้เกี่ยวกับ อาการอื่นไม่พึงประสงค์จากยาแก่ผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยทราบ ADRs ที่เกิดจากยาและเฝ้าระวัง ADRs นอกจากนี้เภสัชกร ควรประเมินอาการผิดปกติจากการรายงานของผู้ป่วย เพื่อได้ ข้อมูลที่ถูกต้องมากขึ้นและส่งผลให้เพิ่มจำนวนการรายงาน ADRs มากขึ้นด้วย

สรุป

การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยากันชักโดยผู้ป่วย รายงานโดยตรง สามารถนำมาใช้ในระบบการรายงาน ADRs ได้ เนื่องจากผู้ป่วยมีความเข้าใจและรายงานอาการ ผิดปกติที่เกิดขึ้นว่า อาการผิปกตินั้นเกิดจากยากันชักจริง นอกจากนี้ยังสามารถนำ patient self-reporting ไปใช้ในการ รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยากันชักอื่นต่อไปได้ อย่างไรก็ตามการมีส่วนร่วมของเภสัชกรในการประเมินและ ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยการรายงาน จากผู้ป่วยโดยตรง จะสามารถช่วยค้นหาปัญหาจากยาและ เพิ่มการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้มากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ศึกษาขอขอบคุณผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่าง อาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์ประจำภาควิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาจิตเวช เจ้าหน้าที่ คลินิกโรคลมชัก ห้องตรวจจิตเวช เจ้าหน้าที่เวชระเบียน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ในการเอื้อเพื่อ สถานที่ในเก็บข้อมูล ขอขอบคุณทุนอุดหนุนและส่งเสริมการทำ วิทยานิพนธ์ จากบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น ปี 2550

เอกสารอ้างอิง

1. ธาวิณี อัครวิเชียร. การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา. ใน: วิวรรณ์ อัครวิเชียร, บรรณธิการ. เภสัชกรรมคลินิก. ขอนแก่น: ขอนแก่นการพิมพ์; 2541: 152-79.
2. ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (APRMC) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวง สาธารณสุข. Spontaneous Report of Adverse Drug Reaction 2004. นนทบุรี: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ; 2549.
3. Egberts TCG, Smulders M, de Koning FHP, Meyboom RHB, Leufkens HGM. Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *BMJ* 1996; 313:530-1.
4. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1597-601.
5. Fisher S, Bryant SG. Postmarketing Surveillance: Accuracy of patient drug attribution judgments. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:102-7.
6. Jarernsiripornkul N, Krska J, Richards RME, Capps PAG. Patient reporting of adverse drug reactions: useful information for pain management?. *Eur J Pain* 2003; 7:219-24.

7. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *BJCP* 2007; 63:148-56.
8. Van Grootheest K, van Puijenbroek EP, de Jong-van den Berg LT. Do pharmacists' reports of adverse drug reactions reflect patients' concern? *Pharm World Sci* 2004; 26:155-9.
9. Routledge PA. Adverse Drug Reactions and Interactions: Mechanisms, Risk Factors, Detection, Management and Avoidance. In: Stephens MDB, Talbot JCC and Routledge PA, editor. *Detection of New Adverse Drug Reactions*. 4th ed. United Kingdom: Macmillan Reference Ltd; 1998: 59-86.
10. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centers. *Tech Rep Ser WHO* 1972, no 498
11. Jarernsripornkul N, Krska J, Capps PAG, Richards RME, Lee A. Patient reporting of potential adverse drug reactions: a methodological study. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:318-25.
12. Battino D, Dukes G, Perucca E. Anticonvulsants. In: Duckes MNG, Aronson JK, editors. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 14th ed. New York: Elsevier Science; 2000:164-97.
13. สุदारัตน์ ชัยศรีสวัสดิ์สุข. การประเมินติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยใช้วิธีการรายงานจากผู้ป่วยโดยตรง วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น. 2545
14. Fisher S, Bryant SG. Postmarketing surveillance of adverse drug reaction: Patient self-monitoring. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:102-7.
15. Steinhoff BJ, Ueberall MA, Siemes H, Kurlmann G, Schmitz B, Bergmann L. The LAM-SAFE study: Lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid newly diagnosed focal and generalized epilepsies in adolescents and adults. *Seizure* 2005; 14:597-605.
16. Fakhoury TA, Hammer AE, Vuong A, Messenheimer JA. Efficacy and tolerability of conversion to monotherapy with lamotrigine compared with valproate and carbamazepine in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5:532-8.
17. Levisohn PM and Holland KD. Topiramate or valproic in patients with juvenile myoclonic epilepsy: A randomized open-label comparison. *Epilepsy & Behavior* 2007; 10:547-552.
18. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369:1000-15.
19. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Mulicentre, double-blind, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 37:81-7.
20. วราพร กาแก้ว. การศึกษาการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาใหม่โดยใช้วิธีการรายงานจากแพทย์และการรายงานจากผู้ป่วยโดยตรง. วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น. 2550.
21. Gidal BE, Garnett WR. Epilepsy. In: DiPrio JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Well BG, Posey, editors. *Pharmacotherapy*. 6th ed. The United States of America: Medical Publishing Division; 2005:1023-48.
22. Gidal BE, Garnett WR. Epilepsy. In: DiPrio JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Well BG, Posey, editors. *Pharmacotherapy*. 6th ed. The United States of America: Medical Publishing Division; 2005:1023-48.
23. Privitera M. Phenytoin. In: Privitera MD, Welty TE, Ficker DM, et al., editors. *Clinician's guide to antiepileptic drug use*. United States: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:99-106.
24. Welty T. Carbamazepine. In: Privitera MD, Welty TE, Ficker DM, et al., editors. *Clinician's guide to antiepileptic drug use*. United States: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:5-23.
25. Ficker D. Valproic acid. In: Privitera MD, Welty TE, Ficker DM, et al., editors. *Clinician's guide to antiepileptic drug use*. United States: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:135-42.
26. Van den Bemt PMLA, Egberts ACG, Lenderink AW, Verzijl IM, Simons KA, van der Pol WSCJM, Leufkens HGM. Adverse drug events in hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:155-8.

