

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การประเมินการใช้ Thai Algorithm สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

วิมล สุวรรณเกษวงษ์ ภ.บ., ร.ม.(บริหารรัฐกิจ)*

ภควดี ศรีภิรมย์ ภ.บ., วท.ด.(เภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร)*

ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ ภ.บ., ประ.ด.(เภสัชกรรมคลินิก)**

ชญาธิษฐ์ เพ็ชรรัตน์ วท.บ.(เทคโนโลยีสารสนเทศ)***

วรสิทธิ์ ศรศรีวิชัย พ.บ., ประ.ด (ระบาดวิทยา)***

* ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

** คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

*** มลนิธิสุขภาพภาคใต้ จังหวัดสงขลา

บทคัดย่อ ด้วยเกณฑ์การประเมินขององค์การอนามัยโลก (WHO-UMC Causality Assessment) เครื่องมือมาตรฐานในงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของประเทศไทย ได้รับความนิยมน้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับ Naranjo's algorithm ที่มีรูปแบบใช้ง่ายและสะดวก แต่ Naranjo's algorithm ก็มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น คำถามบางข้อไม่สอดคล้องกับแนวปฏิบัติทางคลินิกของประเทศไทย บางข้อมีการตีความที่แตกต่างกันระหว่างผู้ประเมิน ดังนั้น จึงได้มีการพัฒนา Thai algorithm โดยการประยุกต์จากเกณฑ์องค์การอนามัยโลกในรูปแบบใหม่ขึ้น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความตรงความเที่ยงของ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm โดยมีเกณฑ์องค์การอนามัยโลกเป็นตัวเทียบมาตรฐานและประเมินการยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm มีวิธีการศึกษาเป็นแบบภาคตัดขวาง คัดเลือกรายงาน ADR 600 ฉบับ ที่ได้รับในปี พ.ศ. 2555 ด้วยวิธีสุ่มแบบอิสระจากโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข 30 แห่ง ซึ่งคัดเลือกมาด้วยวิธีการสุ่มแบบแบ่งชั้นภูมิ 3 ระดับตามขนาด ผู้ประเมินแต่ละคนประเมินรายงาน 200 ฉบับจากโรงพยาบาลในระดับเดียวกับที่สังกัด ด้วย 3 เครื่องมือ ตามที่กำหนดจากการสุ่มแบบอิสระ ผลการประเมินแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มผลบวก คือ certain และ probable สถิติที่ใช้คือ ค่าความไว ความจำเพาะ ความสอดคล้อง (kappa statistics) และความถี่ ผลการศึกษาพบว่า Thai และ Naranjo's algorithm มีค่าความตรงใกล้เคียงกัน คือ Thai algorithm ได้ผลการประเมินกลุ่มผลบวกตรงกับเกณฑ์องค์การอนามัยโลก 361 ฉบับ ค่าความไวร้อยละ 75.1 ความจำเพาะร้อยละ 66.4 ในขณะที่ Naranjo's algorithm ได้ผลตรงกับเกณฑ์องค์การอนามัยโลก 363 ฉบับ ความไวร้อยละ 75.5 ความจำเพาะร้อยละ 67.2 ความเที่ยงของเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด โดยผู้ประเมิน 3 คน (inter-observer reliability) อยู่ในระดับพอใช้ เกณฑ์องค์การอนามัยโลก Thai algorithm และ Naranjo's algorithm มีค่าความสอดคล้อง ที่ 0.33, 0.22 และ 0.21 ตามลำดับ ร้อยละ 80.3 ของผู้ตอบแบบสอบถามยอมรับการใช้ Thai algorithm โดยสรุป Thai algorithm และ Naranjo's algorithm มีค่าความไวและความจำเพาะในการประเมินรายงาน ADR จากงานประจำใกล้เคียงกัน เมื่อใช้เกณฑ์องค์การอนามัยโลกเป็นเครื่องมือเทียบมาตรฐาน และผู้ประเมินส่วนใหญ่ยอมรับที่จะใช้เครื่องมือ Thai algorithm โดยมีข้อเสนอแนะให้พัฒนาโปรแกรมสำเร็จรูปเพื่อความสะดวกในการใช้งาน

คำสำคัญ: การใช้ Thai algorithm, การใช้ Naranjo's algorithm, เกณฑ์องค์การอนามัยโลก, ความตรง, ความเที่ยง

บทนำ

การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาที่สงสัยกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (causality assessment) ในผู้ป่วยเฉพาะราย เป็นหนึ่งในกิจกรรมที่สำคัญของงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance - PV) เนื่องจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction - ADR) ที่ได้ไม่เพียงใช้เพื่อการประเมินในภาพรวม (aggregated assessment) เพื่อตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง (signal detection) หากยังใช้ดูแลความปลอดภัยผู้ป่วย (patient safety)^(1,2) วิธีการประเมินที่ใช้มีด้วยกันหลายรูปแบบ ได้แก่ แบบดั้งเดิมที่ไม่มีโครงสร้างที่ชัดเจน อาศัยประสบการณ์และองค์ความรู้ทางคลินิกของผู้ประเมิน (global introspection) แบบกึ่งโครงสร้างที่กำหนดหลักเกณฑ์การพิจารณา เช่น เกณฑ์การประเมินขององค์การอนามัยโลก (WHO-UMC causality assessment) และรูปแบบโครงสร้างมาตรฐานในลักษณะแผนภูมิ หรือชุดคำถาม นอกจากนี้ ยังมีวิธีการสถิติตามหลักการของ Bayesian ทั้งนี้ รูปแบบโครงสร้างมาตรฐานเป็นวิธีที่ได้รับความนิยมใช้ในงานประจำของการรายงาน ADR (routine spontaneous reporting) อย่างไรก็ตาม เป็นที่ยอมรับกันว่าไม่มีวิธีการใดที่ดีที่สุดที่สามารถใช้ได้กับทุกกรณี แต่ละวิธีมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน⁽³⁻⁵⁾ ผลการประเมินจะแปรเปลี่ยนตามความครบถ้วนของข้อมูล ประสบการณ์ องค์ความรู้ของผู้ประเมิน และวิธีที่ใช้ ผลที่ได้ไม่สามารถพิสูจน์ ADR ที่แท้จริง (truly ADR) และไม่สามารถระบุระดับความสัมพันธ์เชิงปริมาณได้ แต่ก็มีประโยชน์ช่วยลดความแตกต่างของผู้ประเมิน จัดลำดับความสำคัญของ ADR ที่พบ และใช้ประกอบการตัดสินใจกำหนดมาตรการลดความเสี่ยง⁽⁶⁾

นับตั้งแต่ปี พ.ศ.2526 ที่มีระบบการติดตาม ADR ในประเทศไทยเป็นต้นมา สำนักงานคณะกรรมการและยา โดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (เดิมรู้จักในชื่อศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา) ได้ส่งเสริมให้ใช้เกณฑ์องค์การอนามัยโลกเป็นเครื่องมือมาตรฐานในการประเมิน ADR แต่ผลการสำรวจ

ระบบการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในโรงพยาบาลพบว่า ส่วนใหญ่ใช้ Naranjo's algorithm เนื่องจากใช้ง่าย สะดวก แต่ก็ยอมรับว่ามีข้อจำกัดหลายประการ เช่น บางคำถามไม่สามารถหาคำตอบได้ บางคำถามมีการตีความที่แตกต่างกันในระหว่างผู้ประเมิน ทำให้ผลที่ได้แตกต่างกันแม้จะเป็นกรณีเดียวกัน⁽⁷⁾ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ จึงได้ประชุมหารือร่วมกับเครือข่ายเภสัชกรที่ปฏิบัติงานด้านการติดตาม ADR จากโรงพยาบาลระดับต่างๆ ประยุกต์เกณฑ์องค์การอนามัยโลกให้เป็นรูปแบบโครงสร้างมาตรฐานขึ้น เพื่อเป็นเครื่องมือมาตรฐานสำหรับประเมิน ADR ในงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของประเทศไทย แต่ผลการประเมินเครื่องมือดังกล่าวพบว่ายังมีข้อจำกัด และยังไม่เป็นที่ยอมรับ จึงได้พัฒนาใหม่ให้มีความครอบคลุมมากขึ้น⁽⁸⁻¹⁰⁾ และมีการปรับปรุงคำถามให้ชัดเจนตามคำแนะนำของคณะทำงานประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยา เรียก Thai algorithm (ตารางที่ 1) แต่เนื่องจากเครื่องมือใหม่นี้ยังไม่ได้ประเมินความตรง (validity) ความเที่ยง (reliability) และการยอมรับของเครื่องมือ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความตรง ความเที่ยงของ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm โดยมีเกณฑ์องค์การอนามัยโลกเป็นตัวเทียบมาตรฐาน (gold standard) รวมถึงประเมินการยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (cross sectional study) โดยมีรายละเอียดวิธีการศึกษา ดังนี้

1. การคัดเลือกตัวอย่างและผู้ประเมิน

1.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ใช้ทดสอบ คือ รายงาน ADR ที่เกิดขึ้นในสถานการณ์จริงจากงานประจำของโรงพยาบาลสังกัด

สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขกลุ่มตัวอย่าง 600 ฉบับ คือ รายงาน ADR ปี พ.ศ. 2555 ของโรงพยาบาลที่ส่งรายงาน ADR เข้าไปยังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ไม่น้อยกว่า 120 ฉบับต่อปี คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างด้วยการสุ่มแบบอิสระจากโรงพยาบาลที่คัดเลือก ซึ่งได้จากการสุ่มเลือกมาแบบแบ่งชั้นภูมิ 3 ระดับ ได้แก่ โรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลชุมชน ระดับละ 10 แห่งๆ ละ 20 รายงาน (ระดับละ 200 ฉบับ) รายละเอียดตามแผนภูมิที่ 1

1.2 ผู้ประเมิน

คัดเลือกเภสัชกรที่มีประสบการณ์งานติดตาม ADR ไม่น้อยกว่า 6 เดือน หรือเคยเข้ารับการอบรมหลักสูตรเกี่ยวกับการประเมินรายงาน ADR จากโรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลชุมชน ที่คัดเลือกเข้าร่วมโครงการ 30 แห่งๆ ละ 1 คน รวม 30 คน

2. วิธีการประเมินรายงาน ADR

ผู้ประเมินทั้งหมด 30 คน ประเมินรายงาน ADR คนละ 200 ฉบับ จากโรงพยาบาลในระดับเดียวกับที่สังกัดด้วยเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด คือ Thai algorithm (ตารางที่ 1) Naranjo's algorithm (ตารางที่ 2) และเกณฑ์องค์การอนามัยโลก (ตารางที่ 3) ตามที่กำหนดจากการสุ่มแบบอิสระ ผลการประเมินแบ่งเป็น 4 ระดับ ได้แก่

ใช้แน่ (certain/definite) น่าจะใช้ (probable/likely) อาจจะใช้ (possible) และไม่น่าใช้ (unlikely/doubtful) ข้อมูลผลการประเมินของแต่ละเครื่องมือของผู้ประเมินทั้งหมด 30 คน รวม 6,000 ฉบับ

3. การวิเคราะห์ข้อมูล

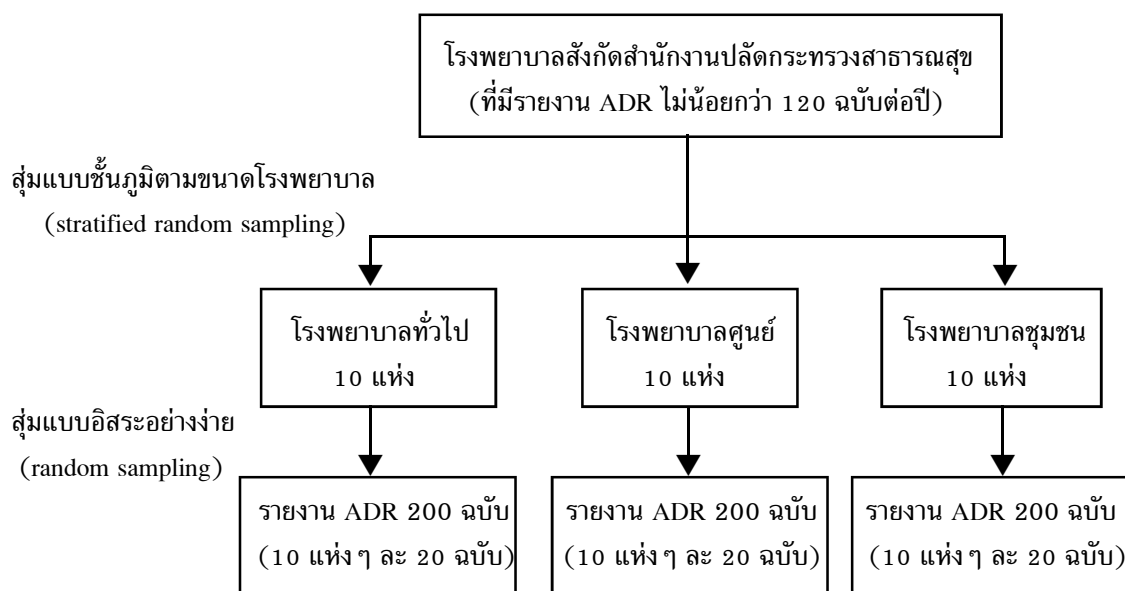
3.1 ความตรงและความเที่ยงของเครื่องมือ วิเคราะห์จากผลการประเมินรายงาน ADR ที่แบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยกำหนดให้ผลการประเมินระดับ certain และ probable เป็นกลุ่มผลบวก (positive result) สถิติที่ใช้ได้แก่ ค่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) และความสอดคล้อง (kappastatistics) โดยมีขั้นตอนดังนี้

1) เตรียมข้อมูลรายงาน ADR โดยแบ่งรายงานที่สุ่มคัดเลือกมาออกเป็น 3 กลุ่มตามระดับโรงพยาบาล กลุ่มละ 200 ฉบับ กำหนดเลขที่รายงานและสำเนารายงานแต่ละฉบับเป็น 3 ชุด เพื่อนำไปประเมิน ADR ด้วยเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด โดยในแต่ละกลุ่มมีรายงานที่ถูกประเมินรวมทั้งสิ้น 2,000 ฉบับ

2) รายงานแต่ละฉบับจะถูกประเมินด้วยผู้ประเมิน 3 คน และเครื่องมือ 3 ชนิดตามที่กำหนด การคัดเลือกผู้ประเมินและเครื่องมือในการประเมินรายงานแต่ละฉบับใช้วิธีการสุ่มแบบอิสระ

3) บันทึกตรวจสอบ และเชื่อมโยงข้อมูลผลการ

แผนภูมิ 1 แสดงการคัดเลือกรายงาน ADR ที่ใช้ในการทดสอบ



ประเมินของแต่ละเครื่องมือ จากแต่ละผู้ประเมินในทุก
ระดับ รวม 6,000 ฉบับเข้าด้วยกันเป็นฐานข้อมูล จำแนก
ผลการประเมินเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผลบวก (certain/
probable) และกลุ่มผลลบ (possible/unlikely) ก่อนนำ
ไปวิเคราะห์ค่าทางสถิติข้างต้น

3.2 การยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm วิเคราะห์
จากผลการสำรวจความคิดเห็นผู้ประเมินทั้ง 30 คน ใน
ประเด็นประสิทธิภาพการใช้เครื่องมือทั้ง 3 ชนิด การ
ยอมรับที่จะนำเครื่องมือไปใช้ในงานประจำ และข้อเสนอ-
แนะโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่และร้อยละ

ผลการศึกษา

1. ค่าความตรงและความเที่ยง

การประเมินรายงาน ADR ด้วย Thai algorithm ให้
กลุ่มผลบวกที่ตรงกับเกณฑ์องค์การอนามัยโลกจำนวน
361 ฉบับ มีค่าความไวและความจำเพาะร้อยละ 75.1
และ 66.4 ในขณะที่ Naranjo's algorithm ให้กลุ่มผล-
บวกจำนวน 363 ฉบับ มีค่าความไวและความจำเพาะ
ร้อยละ 75.5 และ 67.2 ตามลำดับ (ตารางที่ 4, 5 และ
6)

ค่าความเที่ยงโดยผู้ประเมิน 3 คน (inter-observer

ตารางที่ 1 รายละเอียดของ Thai algorithm

ข้อคำถาม	คำตอบ	เกณฑ์การประเมิน									
		ใช่แน่			น่าจะใช่		อาจจะใช่			ไม่น่าจะใช้	
1. มีอาการหรือผลการตรวจอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้ ที่ยืนยันว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
1.1 มีประวัติของอาการ*											
1.2 อาการแสดงทางคลินิก											
1.3 มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ											
2. ได้รับยาที่สงสัยก่อนเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U
3. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดีขึ้น เมื่อ		Y	U	Y	Y	U	U	U	U	U	Y/U
3.1 หยุดยาที่สงสัย หรือ											
3.2 ลดขนาดของยาที่สงสัย หรือ											
3.3 ให้ยารักษาที่เฉพาะเจาะจง (specific antagonist)											
4. ไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ นอกจากยาที่สงสัย		Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	U	Y/U
5. เคยมีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากยาที่สงสัยมาก่อน		Y	Y	U	Y/U	Y	U	Y	U	U	Y/U
6. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เกิดขึ้นในลักษณะ กรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้		Y	Y	Y	U	U	U	U	U	U	Y/U
6.1 เกิดจากยาที่สงสัย โดย											
(1) เจตนา ให้ยาซ้ำ หรือ											
(2) ไม่เจตนาให้ยาซ้ำ											
6.2 เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (ภายในเวลา ... นาที) หลังจากการได้รับยาที่สงสัยเพียงชนิดเดียว											
6.3 เกิดขึ้น ณ ตำแหน่งที่รับยา											
7. มีประวัติอาการที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนั้นมาก่อน เมื่อได้รับยากลับมาด้วยยาที่สงสัย		Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y/U	Y	U	Y/U

หมายเหตุ: ประวัติของอาการ หมายถึง อาการแสดงทางคลินิกที่เกิดขึ้นก่อนมาพบแพทย์ จากคำบอกเล่าของผู้ป่วย

reliability) ของเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด มีค่าความสอดคล้อง (kappa statistics) อยู่ในระดับพอใช้ (0.21 – 0.33) โดยเกณฑ์องค์การอนามัยโลกมีค่าความสอดคล้องสูงสุดที่ 0.33 ขณะที่ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm มีค่าใกล้เคียงกันมากที่สุดที่ 0.22 และ 0.21 ตามลำดับ เมื่อประเมินความเที่ยงจำแนกตามคำถามแต่ละข้อของ Thai algorithm พบว่ามีค่าความสอดคล้องแตกต่างกัน (0.17–0.51) คำถามที่มีค่าความสอดคล้องค่อนข้างต่ำ คือ ข้อ 4 “ไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นอกจากยาที่สงสัย” และข้อ 5 “เคยมีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สงสัยมาก่อน” และมีความแตกต่างกันในแต่ละระดับโรงพยาบาล (ตารางที่ 7)

2. การยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm
ผู้ประเมิน 30 คน ตอบแบบสอบถาม 22 คน (ร้อยละ 73.3) ในจำนวนนี้ทุกคนเคยใช้ Naranjo's algorithm มี 4 คนเคยใช้เกณฑ์องค์การอนามัยโลก และเคยใช้ Thai algorithm เพียง 1 คน พบว่า 20 จาก 22 คน (ร้อยละ 83.0) ยอมรับที่จะใช้ Thai algorithm ในงานประจำ เพราะคำถามเข้าใจได้ง่าย อย่างไรก็ตาม มี 12 คนเสนอแนะว่าควรมีโปรแกรมสำเร็จรูปสำหรับช่วยสรุปผลการประเมิน และควรกำหนดนิยามหรือความหมายของคำถามแต่ละข้อให้ชัดเจนโดย 2 คนที่ไม่ยอมรับ เนื่องจากการสรุปผลมีความซับซ้อน เข้าใจยากกว่า Naranjo's algorithm ที่มีการใช้อย่างแพร่หลายและมีการเรียนการสอนในทุกมหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 Naranjo's Algorithm

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1. เคยมีสรุปหรือรายงานการปฏิกริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	
2. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	
3. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0	
4. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นเมื่อเริ่มให้ยาใหม่หรือไม่	+2	-1	0	
5. ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	
6. ปฏิกริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	
8. ปฏิกริยารุนแรงเกิดขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลง เมื่อลดขนาดยาหรือไม่	1	0	0	
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกริยาเหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน ในการได้รับยารั้งก่อน ๆ หรือไม่	+1	0	0	
10. อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้ ได้รับการยืนยัน โดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่	+1	0	0	
รวม				

ระดับคะแนน	คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9	Definite (certain)	ใช่แน่
	คะแนนเท่ากับ 5-8	Probable	น่าจะใช่
	คะแนนเท่ากับ 1-4	Possible	อาจจะใช่
	คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0	Doubtful (unlikely)	น่าสงสัย (ไม่น่าใช่)

ตารางที่ 3 เกณฑ์องค์การอนามัยโลก (WHO-UMC causality assessment categories)

Causality term	Assessment criteria*	Comment
Certain	• Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake • Cannot be explained by disease or other drugs • Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) • Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognized pharmacological phenomenon) • Rechallenge satisfactory, if necessary	
Probable/Likely	• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Unlikely to be attributed to disease or other drugs • Response to withdrawal clinically reasonable • Rechallenge not required	
Possible	• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Could also be explained by disease or other drugs • Information on drug withdrawal may be lacking or unclear	
Unlikely	• Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) • Disease or other drugs provide plausible explanations	

หมายเหตุ: All points should be reasonably complied with.

ตารางที่ 4 จำนวนรายงานที่ประเมินด้วย Thai algorithm และเกณฑ์องค์การอนามัยโลกของผู้ประเมิน ทั้ง 3 คน ที่ได้ผลลัพธ์ตรงกัน

Thai algorithm	เกณฑ์องค์การอนามัยโลก	
	Certain/Probable (+)	Possible/Unlikely (-)
Certain/Probable (+)	361	40
Possible/Unlikely (-)	120	79

ตารางที่ 5 จำนวนรายงานที่ประเมินด้วย Naranjo's algorithm และ เกณฑ์องค์การอนามัยโลก ของผู้ประเมิน ทั้ง 3 คน ที่ได้ผลลัพธ์ตรงกัน

Naranjo's algorithm	เกณฑ์องค์การอนามัยโลก	
	Certain/Probable (+)	Possible/Unlikely (-)
Certain/Probable(+)	363	39
Possible/Unlikely (-)	118	80

ตารางที่ 6 ความไวและความจำเพาะของ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm เทียบกับเกณฑ์องค์การอนามัยโลก

Thai (ร้อยละ)		Naranjo (ร้อยละ)	
ความไว	ความจำเพาะ	ความไว	ความจำเพาะ
75.1	66.4	75.5	67.2

ตารางที่ 7 ความสอดคล้องของผลการประเมินของผู้ประเมิน 3 คน ด้วยข้อคำถามของ Thai algorithm

ข้อคำถาม	1	2	3	4	5	6	7
Kappa (ภาพรวม)	NA	0.23	0.51	0.18	0.17	0.32	0.39
Kappa (รพศ.)	1	0.45	0.68	0.22	0.03	0.44	0.45
Kappa (รพท.)	1	0.05	0.15	0.17	0.02	0.17	0.22
Kappa (รพช.)	NA	-0.06	0.59	0.08	0.26	0.34	0.47

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการประเมินความตรง และความเที่ยงของ Thai algorithm ที่ใช้ผู้ปฏิบัติงานด้านการติดตาม ADR เป็นผู้ประเมินรายงานที่ได้จากงานประจำ ทั้งนี้เพื่อให้สอดคล้องกับสถานการณ์จริงเมื่อมีการนำไปใช้ และเพื่อลดปัญหาความแตกต่างด้านองค์ความรู้และประสบการณ์ของผู้ประเมิน ผู้วิจัยได้คัดเลือกผู้ประเมินเครื่องมือที่ใช้และรายงาน ADR โดยการสุ่มแบบอิสระ รวมถึงให้แต่ละคนประเมิน ADR ที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลระดับเดียวกับที่สังกัด เนื่องจาก ADR ที่เกิดในโรงพยาบาลขนาดใหญ่อาจซับซ้อนกว่าโรงพยาบาลขนาดเล็ก กรณีแบ่งผลการประเมินผลเป็น 2 กลุ่มโดยกำหนดให้ระดับ certain และ probable เป็นกลุ่มผลบวกที่มีความสัมพันธ์กับยา เพื่อให้สอดคล้องกับแนวทางการปฏิบัติงานติดตาม ADR ที่กำหนดให้ออกบัตรแพ้ยาให้กับผู้ป่วยเมื่อผลการประเมินอยู่ในระดับ probable ขึ้นไป⁽¹¹⁾ นอกจากนี้หลายประเทศในสหภาพยุโรปได้กำหนดให้ผลการประเมินระดับ certain และ probable เป็นผลการประเมินระดับ A ซึ่งหมายความว่ามีความเสี่ยงและข้อมูลเพียงพอที่บ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างยากับอาการที่พบ⁽¹²⁾ รวมถึงยังสอดคล้องกับการวิธีการศึกษาวิจัยของ Macedo AF

และคณะ⁽¹³⁾ ที่ประเมินเครื่องมือรูปแบบโครงสร้างมาตรฐานหลายชนิด

ผลการศึกษาพบว่า ความตรงของ Thai algorithm และ Naranjo's algorithm ในการประเมินรายงาน ADR มีค่าความไวและความจำเพาะอยู่ในระดับดีใกล้เคียงกัน คือ ความไวที่ร้อยละ 75.1 และ 75.5 ความจำเพาะที่ร้อยละ 66.4 และ 67.2 ตามลำดับ ซึ่งเมื่อเทียบกับผลการศึกษาของ Macedo AF และคณะ⁽¹⁴⁾ ที่ประเมินรายงาน ADR จากงานประจำ 500 ฉบับ ด้วยเครื่องมือรูปแบบโครงสร้างมาตรฐาน 15 ชนิด เทียบกับกลุ่มผู้เชี่ยวชาญที่ใช้เกณฑ์องค์การอนามัยโลกเป็นกรอบการประเมิน แบ่งผลการประเมินเป็น 2 กลุ่มลักษณะเดียวกับศึกษานี้ ได้ความไวและความจำเพาะค่าเฉลี่ยที่ร้อยละ 93.0 และ 7.0 ดังนั้นจึงกล่าวโดยสรุปได้ว่า Thai algorithm มีค่าความตรงอยู่ในระดับดี เพราะมีค่าความไวต่ำกว่าไม่มาก แต่มีค่าความจำเพาะที่สูงกว่ามาก

เมื่อพิจารณาผลการประเมิน Naranjo's algorithm พบว่า มีความไวและความจำเพาะที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษาไม่ว่าจะเป็นการศึกษาของ Macedo AF และคณะ⁽¹⁴⁾ ที่มีรูปแบบใกล้เคียงกัน พบมีความไวร้อยละ 100.0 ความจำเพาะเท่ากับ 0 การศึกษาของ Theophile

H และ คณะ⁽¹⁵⁾ ที่มีจำนวนตัวอย่างน้อยเพียง 59 ตัวอย่าง มีความไวร้อยละ 42.0 ความจำเพาะร้อยละ 89.0 หรือในกรณี García-Cortés M และคณะ⁽¹⁶⁾ ที่มีรูปแบบที่แตกต่าง คือ ศึกษารายงานเกี่ยวกับพิษต่อตับจากยา (drug induce liver injury) 249 ตัวอย่าง เทียบกับ Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) ได้ความไวและความจำเพาะร้อยละ 54.0 และ 88.0

ความเที่ยงของเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด ระหว่างผู้ประเมิน 3 คน (inter-observer reliability) มีค่าความสอดคล้อง (kappa statistics) ในระดับพอใช้ (0.21 – 0.33) โดยค่าความสอดคล้องของ Naranjo's algorithm 0.21) ใกล้เคียงกับของ García-Cortés M และคณะ⁽¹⁶⁾ ที่ประเมินระหว่างผู้ประเมิน 2 คนได้ความสอดคล้อง 0.17 แต่แตกต่างจาก Miljkovic MM และคณะ⁽¹⁷⁾ ที่ได้ 0.67 จากการประเมินรายงานความเป็นพิษต่อตับจากหน่วยแพทย์เฉพาะทาง 19 ตัวอย่าง ซึ่งเป็นผลที่ใกล้เคียงกับของ Naranjo CA และคณะ⁽¹⁸⁾ ที่ประเมินรายงานจากวารสารทางการแพทย์ 63 ตัวอย่าง โดยแพทย์และเภสัชกร และแบ่งผลการประเมินเป็น 4 ระดับ ได้ค่าความสอดคล้องในช่วง 0.69–0.89

ค่าความตรงและความเที่ยงของเครื่องมือที่ต่างกันนี้แปรผลตามวิธีการศึกษา ขนาด คุณภาพ และลักษณะของตัวอย่างที่ใช้ กล่าวคือ รายงานจากวารสารทางการแพทย์ย่อมมีความสมบูรณ์ของข้อมูล (completeness) มากกว่ารายงานที่ได้จากงานประจำ แต่รายงาน ADR จากงานประจำก็มีความซับซ้อนน้อยกว่ารายงานความเป็นพิษต่อตับที่ได้รับจากหน่วยแพทย์เฉพาะทาง อย่างไรก็ตามเนื่องจากไม่มีวิธีใดที่สามารถใช้ประเมินได้ผลดีกับทุกกรณี แต่ละวิธีมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน ดังนั้น การนำมาใช้ต้องคำนึงถึงวัตถุประสงค์ของการใช้ เช่น การประเมินผู้ป่วยเฉพาะเพื่อกำหนดมาตรการลดหรือป้องกันจากการเกิด ADR อาจต้องการเครื่องมือที่มีความจำเพาะสูง เพื่อไม่เป็นการลดโอกาสเข้าถึงยาของผู้ป่วย

ในขณะเดียวกัน การประเมินข้อมูลภาพรวม เพื่อค้นหาสัญญาณความเสี่ยงของการเกิด ADR ใหม่ ๆ อาจต้องการเครื่องมือที่มีความไว และค่าความสอดคล้องที่สูงในระดับหนึ่ง ทั้งนี้ เพื่อให้ได้ตัวอย่างที่มากเพียงพอต่อการประเมิน รวมถึงสามารถจัดระดับความสำคัญของการจัดการความเสี่ยงที่พบได้อย่างถูกต้อง

กรณีประเด็นการยอมรับเครื่องมือ Thai algorithm นั้น มีเพียงสองในสามส่วนที่ยอมรับที่จะนำเครื่องมือไปใช้ โดยส่วนใหญ่มีเงื่อนไขว่าควรต้องพัฒนา เป็นรูปแบบโปรแกรมเพื่อสะดวกในการใช้ รวมถึงควรกำหนดนิยามหรือความหมายของคำถามแต่ละข้อให้ชัดเจน นอกจากนี้เนื่องด้วย Thai algorithm เป็นเครื่องมือใหม่ที่ยังไม่มีประสบการณ์และคุ้นเคย ดังนั้น หากจะส่งเสริมให้ Thai algorithm เป็นเครื่องมือมาตรฐานของประเทศ จำเป็นต้องพัฒนาให้สะดวก ใช้งานง่าย และควรมีคู่มือแนวทางการใช้ในงานประจำ รวมถึงคำอธิบายคำถามแต่ละข้อให้ชัดเจน เพื่อให้เกิดการตีความที่ตรงกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง คำถามข้อ 4 และข้อ 5 ที่มีค่าความสอดคล้องค่อนข้างต่ำ

สรุป

เครื่องมือ Thai algorithm มีค่าความไวและความจำเพาะที่ใกล้เคียงกับ Naranjo's algorithm มากเมื่อเทียบกับเกณฑ์องค์การอนามัยโลก เครื่องมือทั้ง 3 ชนิดมีความเที่ยงระหว่างผู้ประเมิน 3 คน อยู่ในระดับพอใช้ ผู้ประเมินส่วนใหญ่ยอมรับที่จะใช้เครื่องมือ Thai algorithm โดยมีข้อเสนอให้มีการพัฒนาโปรแกรมสำเร็จรูปเพื่อความสะดวกในการใช้งานเครื่องมือนี้ รวมถึงมีคำอธิบายคำถามแต่ละข้อให้ชัดเจน ดังนั้น หากมีการดำเนินการตามข้อเสนอแนะดังกล่าว Thai algorithm ก็จะช่วยแก้ไขปัญหาคำถามที่แตกต่างในระหว่างผู้ประเมิน และคำถามที่ไม่สามารถหาคำตอบได้ ตามที่พบจากการใช้ Naranjo's algorithm ได้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาที่สนับสนุนงบประมาณการศึกษาวิจัยครั้งนี้ รวมถึงรองเลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา (นายแพทย์ปฐม สวรรค์ปัญญาเลิศ) คณะทำงานตรวจจับสัญญาณอันตรายจากการใช้ยา และเภสัชกรเครือข่ายงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา ที่ให้คำปรึกษา ชี้แนะ และช่วยเหลือให้การดำเนินการการศึกษาครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997; 17:374-89.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356: 1255-9.
3. World Health Organization, Uppsala Monitoring Centre. The Use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment [Internet]. [cited 2014 Jan 25]. Available from: who-umc.org/Graphics/24734.pdf
4. Venulet J. Role and place of causality assessment. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1992;1:225-34.
5. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Drug Safety* 2008; 31:21-37.
6. Meyboom RH. Causality assessment revisited. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1998;7 Suppl1:S63-5.
7. วิมล สุวรรณเกษาวงษ์. การศึกษาระบบเฝ้าระวังการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในประเทศไทย. นนทบุรี: กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2545.
8. วิมล สุวรรณเกษาวงษ์, จันทิมา โยธาทิพัทธ์, รุ่งนภา ทรงศิริพันธุ์, ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ. คู่มือการใช้ Thai algorithm สำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ฉบับสำหรับผู้วิจัย). พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: อักษรกราฟฟิคแอนดี้ดีไซน์; 2550.
9. วิมล สุวรรณเกษาวงษ์, จันทิมา โยธาทิพัทธ์, รุ่งนภา ทรงศิริพันธุ์, ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ. คู่มือการใช้ Thai Algorithm สำหรับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: อักษรกราฟฟิคแอนดี้ดีไซน์; 2550.
10. 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;30:989.
11. ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. แนวทางปฏิบัติ งานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา. พิมพ์ครั้งที่ 2 กรุงเทพมหานคร: ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2544.
12. Meyboom RH, Royer RR. Causality assessment in the European Community. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1992;1:87-97.
13. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005;14: 885-90.
14. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF. Can decisional algorithms replace global introspection in the individual causality assessment of spontaneously reported ADRs? *Drug Safety* 2006;29:697-702.
15. 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 Safety* 2013;36:1033-44.
16. García-Cortés M, Lucena MI, Pachkoria K, Borraz Y, Hidalgo R, Andrade RJ. Evaluation of Naranjo adverse drug reactions probability scale in causality assessment of drug-induced liver injury. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008;27:780-9.

17. Miljkovic MM, Dobric S, Dragojevic-Simic V. Accuracy and reproducibility of two scales in causality assessment of unexpected hepatotoxicity. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2012;37:196-203.
18. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Robert EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1981;20:239-45.

Abstract: Evaluation of Thai Algorithm Usage for Adverse Drug Reaction Monitoring

Wimon Suwankesawong, B.Sc. (Pharm), M.P.A.*; Pakawadee Sriphiromya, B.Sc. (Pharm), Ph.D. (Social and Administrative Pharmacy)*; Pramote Tragulpiankit, B.Sc. (Pharm), Ph.D. (Clinical Pharmacy); Chayanit Phetcharat, B.Sc. (IT)***; Vorasith Sornsrivichai, M.D., Ph.D. (Epidemiology)*****

** Health Product Vigilance Center, Technical and Plan Division, Food and Drug Administration, Ministry of Public Health, Thailand; ** Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok; *** Southern Health Foundation, Songkhla*

Journal of Health Science 2016;25:673-82.

The WHO-UMC causality assessment criteria, the standard method for routine pharmacovigilance (PV) was rarely used in Thailand in comparison with the Naranjo's algorithm. There were some questions that Naranjo's algorithm is unable to comply with the current clinical practice and/or were interpreted differently among observers. To address this problem, Thai algorithm was developed. This study aimed to evaluate the validity and reliability of both the Thai algorithm and Naranjo's algorithm for assessing a possible causal link between a drug and an adverse event in routine PV practice using WHO-UMC causality assessment criteria as the reference; as well as assessing the acceptability of the Thai algorithm. Six hundred individual case safety reports (ICSRs) during 2012 were randomly sampling from 30 hospitals of Ministry of Public Health, 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 statistics. The frequency was used for acceptability. A total of 600 ratings for each method were assessed. It was found that, comparing with the WHO-UMC methods, the Thai algorithm's agreements of positive result was achieved with 361 agreements, with a sensitivity of 75.1% and a specificity of 66.4%. The assessment using Naranjo's algorithm was similar to Thai algorithm, with 363 agreements of positive result, with a sensitivity of 75.5% and a specificity of 67.2%. The inter-observer reliability of three observers was fair. Cohen's kappa value of the WHO-UMC method, Thai algorithm and Naranjo's algorithm was 0.33, 0.22 and 0.21 respectively. In conclusion, the Thai and Naranjo's algorithms had similar sensitivity and specificity for assessing ICSRs in daily practice when using the WHO-UMC causality assessment criteria as a reference. Majority of the respondents agreed to use the Thai algorithm; and recommended to develop a software so as to make it more convenient to use.

Key words: Thai algorithm, Naranjo's algorithm, WHO-UMC causality assessment, validity, reliability