บทที่ 2

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

1. ความหมาย

DRUG

"Any substance administered to man for the prophylaxis, diagnosis or therapy of disease, or for the modifications of physiological function" (กระทรวงสาธารณสุข, ศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา, 2528)

ยา

"วัตถุที่มุ่งหมายสำหรับใช้ในการป้องกัน วินิจฉัย บรรเทา หรือบำบัดรักษาโรค หรือเพื่อเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของอวัยวะในร่างกายมนุษย์"(กระทรวงสาธารณสุข,ศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา, 2528)

ADVERSE REACTION TO DRUG

"A reaction which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease, or for the modification of physiological function" (กระทรวงสาธารณสุข, ศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา, 2528)

อาการไม่พึงประสงค์ของยา

"ปฏิกิริยาที่ไม่ได้ต้องการให้เกิดขึ้นและเป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์และเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อการป้องกัน วินิจฉัย บรรเทา หรือบำบัดรักษาโรค หรือเพื่อเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของอวัยวะในร่างกายมนุษย์ แต่ไม่รวมถึงการใช้ยาในขนาดสูงโดยอุบัติเหตุ หรือโดยจงใจหรือจากการใช้ยาในทางที่ผิด" (กระทรวงสาธารณสุข, ศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา, 2528)

2. ประวัติความเป็นมา

ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีประวัติความเป็นมายาวนานควบคู่กับการที่มนุษย์เราเริ่มรู้จักวิธีการรักษาโรคด้วยยา มีเอกสารหรือข้อความหลายชิ้นในสมัยโบราณที่กล่าวถึงหรือเตือนให้ระวังอันตรายที่อาจจะเกิดจากการใช้ยา และมีตัวยาสำคัญหลายตัวที่เคยใช้เป็นยารักษาโรคในอดีตที่ต้องถูกยกเลิก หรือห้ามนำมาใช้เป็นยารักษาโรคอีกต่อไป เนื่องจากตรวจสอบพบในภายหลังว่า สามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง และอาจทำให้ถึงเสียชีวิตได้ (Davies, 1986)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่รุนแรงและอาจทำให้ถึงเสียชีวิตนี้ เป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้รัฐบาลในหลายประเทศ ต้องมีการจัดตั้งหน่วยงานเฉพาะที่ทำหน้าที่ควบคุม กำกับ ดูแล การใช้สารเคมีต่างๆในการผลิตยา การใช้ยารักษาโรค การจัดตั้งโรงเรียนแพทย์หลวง และทำการจัดทำเภสัชตำรับแห่งชาติ เพื่อลดอันตรายของประชาชนที่อาจจะเกิดจากการใช้ยา การจัดตั้งหน่วยงานเหล่านี้ ช่วยให้มีการรวบรวมบันทึกข้อมูล ที่เกี่ยวข้องกับอาการไม่พึงประสงค์ของยามากยิ่งขึ้น (Davies, 1986)

อย่างไรก็ตามมีการพบอาการไม่พึงประสงค์ของยาเกิดขึ้นใหม่ อย่างสม่ำเสมอตลอดมา เนื่องจากมีการดื้อยาและค้นพบโรคใหม่ๆ ที่ไม่สามารถทำการรักษาด้วยยาที่มีอยู่เดิม ทำให้ต้องมีการค้นคว้ายาใหม่ๆที่มีประสิทธิภาพในการรักษามากยิ่งขึ้น แต่ก็อาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงด้วย นอกจากนั้นยาบางตัวอาจจะก่ออันตรายให้กับคนเฉพาะบางกลุ่มเท่านั้น อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานั้น บางครั้งกว่าจะทำการค้นพบและยืนยันได้ว่ายาบางตัวเป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์นั้นๆ ก็ต้องใช้เวลาหลายสิบปี (Davies, 1986) ในที่นี้ผู้วิจัยขอยกตัวอย่างที่สำคัญๆ พอเป็นสังเขปดังต่อไปนี้

ในปี พศ. 2402 ได้มีการนำเอายาสูตรอะมิโดไพรินหรืออะมิโนไพริน (Amidopyrin หรือ Aminopyrin) ซึ่งเป็นต้นตระกูลของยาสูตรไดไพโรน (Dipyrone หรือ Metamizol) มาใช้สำหรับแก้อาการปวดลดไข้ จนกระทั่งปี พศ. 2476 ซึ่งเป็นเวลากว่า 40 ปี จึงได้มีแพทย์รายงานให้ทราบว่า ยาสูตรอะมิโดไพรินนี้ อาจทำให้เกิดสภาวะเม็ดเลือดขาวตกต่ำถึงตายได้ (Fatal Agranulocytosis) (บุตร ประดิษฐวณิช, 2532)

ในปี พศ. 2466 กรุงลอนดอน ประเทศอังกฤษ แพทย์ได้พบว่ามีคนไข้โรคเกาต์จำนวนมาก ที่ได้รับการรักษาด้วยยาซินโคเฟน (Cincophen) ซึ่งเป็นยาที่ได้รับความนิยมสำหรับใช้แก้อาการปวดจากโรคเกาต์และข้ออักเสบได้ดี และนิยมใช้กันมาตั้งแต่ พศ. 2451 นั้น อาจทำให้

คนไข้ที่ใช้ยานี้เกิดภาวะดีซ่านอย่างรุนแรงและถึงแก่ความตายได้ (บุตร ประดิษฐวณิช, 2532)

ในปี พศ. 2478 กรณียาซัลโฟนาไมด์ (Sulphonamide) นักวิทยาศาสตร์ชื่อโดมักก์ (Domagk) ได้ผลิตยาพรอนโทซิลรูบรัมจากสีย้อมผ้า ซึ่งยาตัวนี้รักษาโรคติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส ได้ผลดี สามารถลดอัตราการตายจากการติดเชื้อนี้ ซึ่งเดิมมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 23 เหลือเพียงร้อยละ 4.7 แต่ยาตัวนี้มีพิษร้ายแรงทำให้ไตพิการ เม็ดเลือดแตกสลาย ท้องร่วง และเกิดอาการแพ้อย่างรุนแรง (บุตร ประดิษฐวณิช, 2532)

ในปี พศ. 2480 ได้มีบริษัทผลิตยาซัลฟานิลาไมด์อิลิกเซอร์ซึ่งเป็นยาใช้ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อโรค โดยใช้ได-เอทิลีนไกลคอล (di-Ethylene Glycol) เป็นตัวทำละลาย ปรากฏว่ามีผู้เสียชีวิตไป 107 คนในปีนั้น(บางรายงานกล่าวว่ายานี้ทำให้มีผู้เสียชีวิตถึง 700 คน) เนื่องจากไตพิการ สาเหตุเป็นเพราะว่าสารได-เอทิลีนไกลคอล เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะเปลี่ยนเป็นกรดออกซาลิก(Oxalic acid) เป็นสารที่ทำให้เนื้อไตบุบสลายเป็นสาเหตุการตายอย่างช้าๆ (ในปัจจุบันยาซัลฟานิลาไมด์ถือว่าเป็นยาที่มีพิษร้ายแรง) (บุตร ประดิษฐวณิช, 2532)

ในปี พศ. 2501 บริษัทของเยอรมนีตะวันตก ได้นำยาทาลิโดไมด์ (Thalidomide) เข้าสู่ตลาดในฐานะเป็นยาสงบประสาทได้อย่างดี ทำให้ผู้บริโภคนอนหลับสนิท ตื่นขึ้นมาด้วยความสดชื่น สามารถแก้อาการเมาค้างจากพิษสุรา ในระยะแรกก็ไม่พบอาการข้างเคียง บางรายนำไปใช้ฆ่าตัวตายได้ จนในปี พศ. 2504 ในประเทศเยอรมนี ได้มีสูติ-นรีแพทย์หลายคนรายงานว่ามีเด็กจำนวนมากเกิดมาโดยมีอวัยวะไม่ครบ เช่น แขนกุดขากุด ซึ่งอาการผิดปกติแบบนี้ไม่ค่อยพบเห็นมาก่อน อาจมีสาเหตุมาจากปัจจัยภายนอกร่างกายแม่ไม่ได้เกิดจากความไม่สมบูรณ์ในระหว่างการพัฒนาของตัวอ่อนในครรภ์มารดา โดยตั้งสมมติฐานว่าอาจเกิดจากยาใหม่ๆตัวใดตัวหนึ่ง ต่อมาจึงได้มีการสงสัยว่าอาจมีสาเหตุมาจากยาคอนเทอร์แกน(Contergan) ซึ่งเป็นยาสูตรทาลิโดไมด์ (Thalidomide) ในช่วระยะเวลา 6-7 ปีที่มีการใช้ยานี้ ทำให้มีเด็กพิการแบบแขนกุดขากุดในประเทศเยอรมนีประมาณ 6000 ราย และในประเทศอังกฤษอย่างน้อย 500 ราย โดยแม่ของเด็กเหล่านี้ ล้วนมีประวัติว่าได้ทานยาทาลิโดไมด์ ในระหว่าง 3-4 เดือนแรกที่ตั้งครรภ์ (บุตร ประดิษฐวณิช, 2532)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานี้ บางทีก็เป็นการยากมากที่จะทำให้แพทย์เกิดความคิดเชื่อมโยงว่าอาการที่เกิดขึ้นใหม่นั้นเป็นอาการที่เกิดจากยาที่เขาให้กับคนไข้ เนื่องจากผู้ป่วยและแพทย์อาจเข้าใจผิดคิดว่าเป็นโรคที่เกิดใหม่ ไม่ใช่เป็นอาการที่เกิดขึ้นเนื่องจากยาที่กำลังใช้รักษาอยู่ บางทีก็เป็นการเหลือวิสัยที่จะเข้าใจได้โดยง่ายว่าทำไมยาที่สั่งใช้มานานหมาเกี่ยวข้องกับโรคที่เกิดใหม่ได้อย่างไร เช่น คนไข้ที่ให้ยารักษาโรคมาเลเรียหรือยากล่อมประสาทฟีโนไทอาซีน

(Phenothiazine) ต่อมาอีกหลายเดือนจึงเกิดอาการตาบอด หรือในกรณียา 2 ตัวที่เคยใช้กันอย่างปลอดภัยเมื่อแยกกันใช้ แต่เมื่อนำมาใช้ร่วมกันอาจเกิดปฏิกิริยาต่อกัน จนผู้ป่วยถึงแก่ความตายได้ หรือผู้ป่วยบางคนขาดเอนไซม์บางอย่างทำให้ร่างกายไม่สามารถรับยานี้ได้อย่างปลอดภัย (บุศร ประดิษฐวณิช, 2532)

3. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา

3.1 เชื้อชาติ

ในแต่ละเชื้อชาติจะมีลักษณะทางกรรมพันธุ์แตกต่างกันบ้าง ทำให้ปฏิกิริยาทางเคมี หรือขบวนการสร้างและ/หรือทำลายโปรตีนหรือสารเคมีต่างๆ ในร่างกายมีความแตกต่างกันบ้างเล็กน้อย ซึ่งจะมีผลให้โอกาสและ/หรือความไวต่อยา ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยามีความแตกต่างกันได้บ้าง (Davies, 1986)

3.2 เพศ

จากการศึกษาพบว่า ผู้หญิงมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาบางอย่างสูงกว่าผู้ชาย เช่น การเกิดเป็นพิษเนื่องจากดิจอกซิน (Digoxin) การเกิดสภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Agranulocytosis) จากยาฟีนิลบิวทาโซนหรือคลอแรมฟีนิคอล (Phenylbutazone หรือ Chloramphenicol) ผู้หญิงมีโอกาสเกิดโรคโลหิตจางแบบอะพลาสติก (Aplastic Anaemia) จากคลอแรมฟีนิคอล (Chloramphenicol) มากกว่าปกติ 2 เท่า เป็นต้น (Davies, 1986)

3.3 อายุ

ผู้สูงอายุโดยเฉพาะที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป มีโอกาสหรือความไวในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาสูงกว่าปกติ เนื่องจากปริมาณโปรตีนในเลือดที่จะรวมกับยาและความสามารถของตับหรือไตในการขับถ่ายยาหรือสารพิษออกจากร่างกายลดลง สำหรับทารกในระหว่างที่ยังมีการพัฒนาระบบการขับถ่ายยาหรือสารพิษออกจากร่างกายยังไม่สมบูรณ์ มีโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้มากกว่าผู้ใหญ่เช่นกัน (Davies, 1986)

3.4 ปัจจัยอื่นๆ

ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้มากกว่าปกติแม้ว่า

จะไม่ใช่ยาที่ตนแพ้ก็ตาม ผู้ป่วยที่เคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์มาก่อน จะมีความไวในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ มากกว่าปกติ ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับหรือโรคไตจะมีโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามากกว่าปกติ ผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในเลือดโดยเฉพาะอัลบูมินต่ำอาจเนื่องจากอายุมาก ขาดสารอาหาร หรือเป็นโรคบางอย่างจะมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามากกว่าปกติ (Davies, 1986)

4. ประเภทของอาการไม่พึงประสงค์ของยา

4.1 อาการไม่พึงประสงค์ ประเภท A (Type A Adverse drug reactions)

อาการไม่พึงประสงค์ ประเภท A นี้ สามารถทำนายผลหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่จะเกิดขึ้นได้โดยอาศัยความรู้ทางด้านเภสัชวิทยาของยานั้นๆ ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ โอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ประเภทนี้จะมีสูงและพบได้บ่อย แต่ที่จะมีความรุนแรงถึงเสียชีวิตนั้นพบได้น้อย การรักษาที่สำคัญคือต้องปรับขนาดของยาให้ถูกต้อง ยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ประเภทนี้ได้ง่าย มักเป็นยาที่ระดับปริมาณยาในเลือดเพื่อให้ผลในการรักษาใกล้เคียงกับระดับปริมาณยาในเลือดที่สามารถก่อให้เกิดพิษ (Davies, 1986)

4.2 อาการไม่พึงประสงค์ ประเภท B (Type B Adverse drug reactions)

อาการไม่พึงประสงค์ ประเภท B นี้ อาการที่เกิดขึ้นมักจะไม่เกี่ยวข้องกับฤทธิทางเภสัชวิทยาของยา จึงไม่สามารถทำนายผลหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นโดยอาศัยความรู้ทางด้านเภสัชวิทยาได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจะเป็นผลมาจากกลไกของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประเภทนี้มีน้อย แต่เมื่อเกิดขึ้นแล้วโอกาสที่จะรุนแรงถึงผู้ป่วยเสียชีวิตจะมีมาก ความรุนแรงของอาการไม่ขึ้นกับขนาดของยาที่จะได้รับ การรักษาจะต้องหยุดให้ยาทันทีและรักษาตามอาการ (Davies, 1986)

5. ปฏิกิริยาต่อกันของยา

เป็นเรื่องปกติธรรมดาที่ผู้ป่วยที่ทำการรักษาด้วยยา จะได้รับยาพร้อมกันมากกว่า 1 ชนิด การใช้ยาร่วมกันยิ่งมากชนิดขึ้นก็ยิ่งมีโอกาสที่ยาจะเกิดปฏิกิริยาต่อกันได้มาก การเกิดปฏิกิริยาต่อกันของยาอาจทำให้ฤทธิ์ของยาชนิดหนึ่งหรือทั้งสองชนิดเพิ่มมากขึ้นหรือลดลง หรือเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมได้ ซึ่งฤทธิ์ที่เปลี่ยนแปลงไปนี้อาจส่งผลให้การรักษาไม่ได้ผล หรือการรักษาได้ผลเพิ่มขึ้นหรือเกิดอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ (มหาวิทยาลัยมหิดล, คณะเภสัชศาสตร์, 2528)