

บทนำ

ยาเป็นหนึ่งในปัจจัยสี่ ความหมายของยาตามพระราชบัญญัติยาปี พ.ศ. 2510 จะหมายถึงวัตถุที่ใช้เพื่อวินิจฉัย บำบัด บรรเทา รักษา หรือป้องกันโรค หรือความเจ็บป่วยของมนุษย์หรือสัตว์ ไม่ว่าจะเป็นยาสำหรับการวินิจฉัยหรือยาสำหรับการรักษาโรค สิ่งสำคัญที่ต้องพิจารณาคือประสิทธิภาพและความปลอดภัยด้านยา ในขั้นตอนการวิจัยและพัฒนาใหม่ การวิจัยในมนุษย์ขั้นแรกจะต้องถูกทดสอบความปลอดภัยในมนุษย์และหาขนาดสูงสุดที่มนุษย์ทนยาได้โดยไม่เกิดอาการข้างเคียง¹ ตรงตามหลักการตามคำปฏิญาณของ Hippocrates “First do no harm” เนื่องจากความปลอดภัยด้านยามีความสำคัญและมีประวัติศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาความปลอดภัยอย่างมาก ในบทที่ 1 ของหนังสือเล่มนี้จะอธิบายให้ผู้อ่านเข้าใจความหมายของคำที่พบได้ในบทความวิจัยที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยด้านยา หลังจากผู้อ่านเข้าใจความหมายของคำที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยด้านยาแล้วจะทราบว่า การศึกษาความปลอดภัยด้านยาคือการศึกษากาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction) บทที่ 2 ของหนังสือเล่มนี้จะอธิบายถึงวิธีวิจัยที่ใช้เพื่อศึกษาความปลอดภัยด้านยา และอธิบายข้อดี-ข้อจำกัดของการใช้การทบทวนอย่างเป็นระบบและอภिवิเคราะห์เพื่อการศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยา จากนั้นบทที่ 3 จะอธิบายขั้นตอนการทบทวนอย่างเป็นระบบอย่างละเอียด บทที่ 4 จะอธิบายวิธีการประเมินคุณภาพงานวิจัย และบทที่ 5 จะอธิบายขั้นตอนการทำอภिवิเคราะห์อย่างละเอียด หากผู้อ่านอ่านและทดลองลงมือปฏิบัติตามรูปภาพและคำบรรยายของหนังสือจะเข้าใจกระบวนการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภिवิเคราะห์อย่างถ่องแท้ (รูปภาพที่ใช้ในหนังสือผู้เขียนใช้วิธีการจับภาพหน้าจอจากโปรแกรมถูลิสต์เช่น Microsoft Excel หรือ Endnote หรือเป็นเว็บไซต์และโปรแกรมสาธารณะ เช่น PubMed, ScienceDirect, CINAHL, RevMan และ Open Meta-Analyst หรือเป็นรูปจากเอกสารที่เปิดให้ใช้สาธารณะซึ่งผู้เขียนให้เว็บไซต์ที่สามารถเข้าถึงพร้อมแหล่งที่มาในรูปแบบเอกสารอ้างอิง) ผู้อ่านสามารถใช้หนังสือเป็นคู่มือการทำวิจัยแบบทบทวนอย่างเป็นระบบและอภिवิเคราะห์ได้ และเมื่อผู้อ่านต้องการรวบรวมผลการวิจัยเพื่อนำเสนอผลงานวิชาการ บทที่ 6 จะอธิบายว่าข้อมูลใดที่จำเป็นต่อการนำเสนอ และในบทที่ 7 ยังยกตัวอย่างงานวิจัยแบบการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภिवิเคราะห์ซึ่งเป็นผลงานของผู้วิจัยเอง โดยทุกผลงานของผู้วิจัยผ่านการขออนุญาตสำนักพิมพ์เพื่อผลิตซ้ำในรูปแบบหนังสือแล้ว เพื่อให้เป็นตัวอย่างแก่ผู้อ่านที่ต้องการใช้หนังสือเล่มนี้เป็นคู่มือเบื้องต้นสำหรับการทำวิจัยแบบการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภिवิเคราะห์ต่อไป สำหรับผู้อ่านที่ไม่ได้ลงมือทบทวนอย่างเป็นระบบและอภिवิเคราะห์ อาจเริ่มต้นอ่านบทที่ 8 เพื่อให้สามารถประเมินคุณค่าของวรรณกรรมประเภทนี้ได้

บทที่ 1: อธิบายศัพท์และแนวคิดที่เกี่ยวข้อง

ตามที่กล่าวในบทนำว่า การศึกษาความปลอดภัยด้านยา มีประวัติศาสตร์ยาวนานเริ่มต้นจากประเทศสหรัฐอเมริกา และมีศัพท์เฉพาะที่เกี่ยวข้องหลายคำ ผู้เขียนจึงใช้บทแรกเพื่อเกริ่นนำที่มา ความหมาย และกระบวนการของศัพท์ที่เกี่ยวข้องได้แก่ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยา ความคลาดเคลื่อนระหว่างการใช้ยา การติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยา และ การทบทวนอย่างระบบและอภिवิเคราะห์

1) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (The U.S. Food and Drug Administration: USFDA) ให้คำจำกัดความเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยา (adverse drug event: ADE) คือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใด ๆ ที่เกิดขึ้นระหว่างการใช้ยาในมนุษย์โดยเหตุการณ์ดังกล่าวไม่จำเป็นต้องสัมพันธ์กับยา ซึ่งคำจำกัดความดังกล่าวสอดคล้องกับ International Conference on Harmonization (ICH) guideline ICH E2A ซึ่งนิยามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยา คือเหตุการณ์ที่ไม่ต้องการที่เกิดในผู้ป่วยซึ่งได้รับเภสัชภัณฑ์ โดยเหตุการณ์ดังกล่าวอาจมีหรือไม่มีความสัมพันธ์เชิงเหตุ-ผล (causal relationship) ต่อกัน² จะเห็นได้ว่านิยามของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาใกล้เคียงกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction: ADR) ซึ่งหมายถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาเพื่อการรักษา³ ทั้ง 2 คำแตกต่างกันที่ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ คุณสมบัติหลักของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยามี 3 ประการ³

1) ความรุนแรง (seriousness)

โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาที่รุนแรงคือ ตาย เป็นอันตรายต่อชีวิต (คือเหตุการณ์ที่ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงเสียชีวิต) ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแบบผู้ป่วยในหรือทำให้ผู้ป่วยในต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น (require or prolong inpatient hospitalization) ทำให้พิการหรือทุพพลภาพ (disability or incapacity) หรือทำให้เกิดความผิดปกติแต่กำเนิด (congenital anomaly) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาที่สำคัญอาจถูกพิจารณาว่าเป็นเหตุการณ์ที่รุนแรงได้หากผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วยยาหรือการผ่าตัดเพื่อป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาที่รุนแรง

2) ความคาดหมาย (expectedness)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาที่ไม่พบระหว่างการศึกษาก่อนยาออกสู่ท้องตลาด (กล่าวคือไม่มีข้อมูลรายงานในเอกสารกำกับยา) ถือเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาที่ไม่คาดหมาย

3) ความสัมพันธ์ (relatedness)

บทที่ 2: แหล่งข้อมูลเพื่อการศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยา

ตามที่อธิบายในบทที่ 1 แล้วว่าการรายงานข้อมูลความปลอดภัยด้านยาเป็นไปได้หลายกลไก โดยข้อมูลอาจเผยแพร่ในฐานะข้อมูลรายงานอาการข้างเคียงจากการใช้ยาหรือบทความวิชาการ หรืออาจเป็นข้อมูลในระบบรวบรวมข้อมูลการฟ้องเรียกค่าเสียหายจากการรักษาด้วยยา ชั่ว หรือข้อมูลที่บริษัทยารวบรวมไว้ ในบทนี้จะกล่าวถึงฐานข้อมูลรายงานความปลอดภัยของประเทศต่าง ๆ เนื่องจากสามารถใช้เป็นแหล่งข้อมูลรวบรวมความปลอดภัยด้านยาเพื่อใช้ตีพิมพ์ได้ งานวิจัยรูปแบบที่รายงานข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยา และอธิบายถึงข้อดีและข้อด้อยของการวิเคราะห์ความปลอดภัยระหว่างการใช้ยา

1) ฐานข้อมูลสำหรับรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยา

ข้อมูลความปลอดภัยด้านยาอาจรวบรวมจากการค้นหาข้อมูลในฐานข้อมูลสำหรับรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาที่รายงานในฐานข้อมูลต่าง ๆ ข้อมูลเหล่านี้อาจใช้ประกอบการตัดสินใจด้านยา ขณะดูแลรักษาผู้ป่วย หรือใช้ประกอบการเผยแพร่ผลงานวิชาการได้ (ดูตัวอย่างเอกสารประกอบ 2) เนื่องจากหนังสือเล่มนี้มีวัตถุประสงค์เป็นคู่มือการวิจัย จะขอให้รายละเอียดเฉพาะ ฐานข้อมูลขององค์การอนามัยโลก ฐานข้อมูลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา และฐานข้อมูลของสหภาพยุโรป¹⁹ (ตารางที่ 2) เนื่องจากเป็นฐานข้อมูลของหน่วยงานขนาดใหญ่ เข้าถึงข้อมูลได้โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย เหมาะแก่การใช้เริ่มต้นการวิจัย และผู้เขียนมีประสบการณ์การใช้งาน สำหรับข้อมูลเพิ่มเติมสำหรับฐานข้อมูลอื่น ๆ ผู้อ่านสามารถอ่านเพิ่มเติมได้จากเอกสารอ้างอิง 19 และเข้าทดลองใช้งานตาม URL ที่ระบุไว้ในหนังสือเล่มนี้

1) ฐานข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (WHO: VigiAccessTM)

องค์การอนามัยโลกร่วมกับ Upsala Monitoring Center มีฐานข้อมูลความปลอดภัยด้านยาชื่อ VigiBase ซึ่งเป็นฐานข้อมูลภาษาอังกฤษที่เสียค่าใช้จ่าย โดยข้อมูลบางส่วนสามารถเข้าถึงได้โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายผ่านทาง VigiAccessTM ได้ที่ <http://www.vigiaccess.org/> โดยฐานนี้รายงานจำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในภาพรวมและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระบบต่าง ๆ

2) ฐานข้อมูลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard)

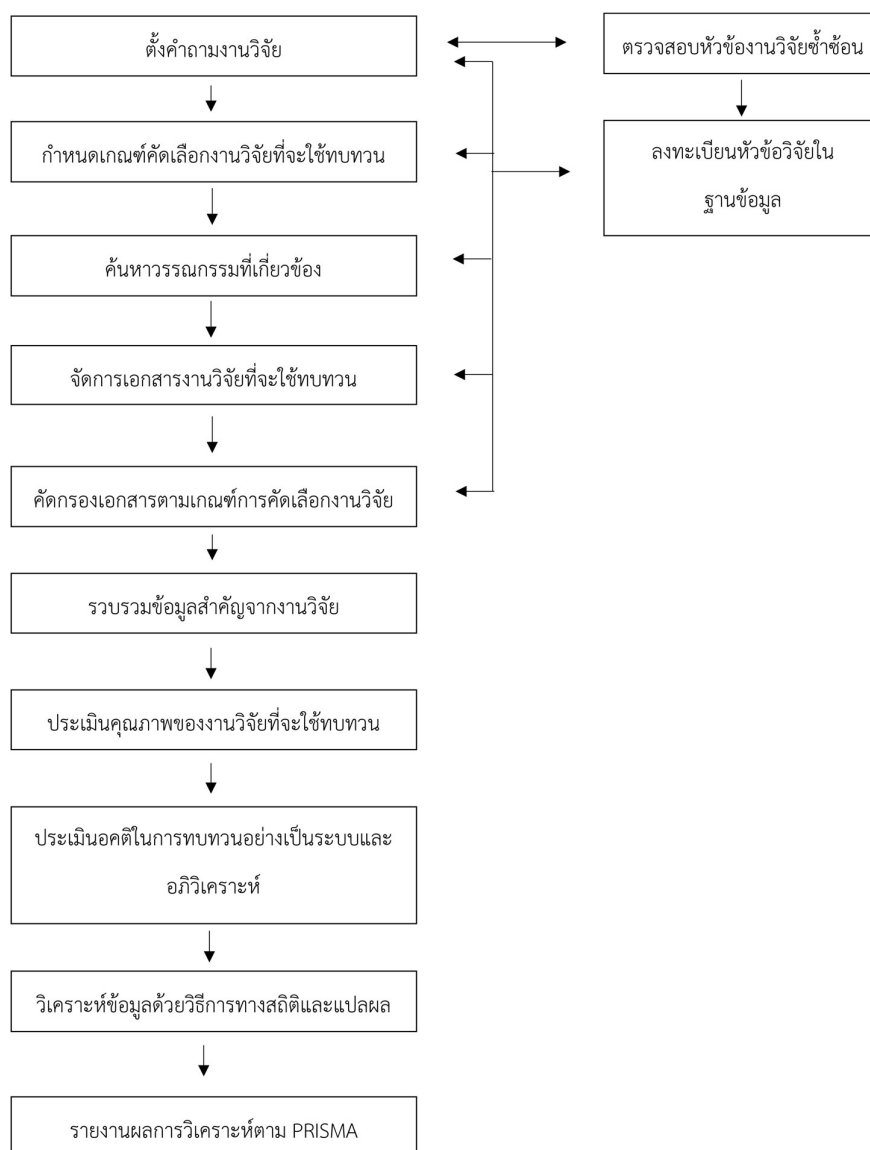
เป็นฐานข้อมูลภาษาอังกฤษ สามารถเข้าถึงได้ที่ <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> โดยมีตัวช่วยค้นหาที่ใช้งานได้ง่าย สามารถค้นหาข้อมูลได้จากประเภทผลิตภัณฑ์หรือ

บทที่ 3: หลักการและวิธีการทบทวนอย่างเป็นระบบ

ตามที่อธิบายในบทที่แล้วถึงที่มาของการใช้การทบทวนอย่างเป็นระบบและอภिवิเคราะห์เพื่อศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยา ในบทนี้จะกล่าวถึงหลักการและวิธีการทบทวนอย่างเป็นระบบ บทที่ 4 จะกล่าวถึงการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่พบจากการทบทวนอย่างเป็นระบบ และบทที่ 5 จะกล่าวถึงหลักการและวิธีการอภिवิเคราะห์ โดยผู้เขียนจะอธิบายหลักการและวิธีทำที่สามารถนำไปปฏิบัติตามเพื่อให้ผู้อ่านที่ไม่เคยทำวิจัยด้านนี้มาก่อนสามารถทำตามได้

ขั้นตอนของการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภिवิเคราะห์

การทบทวนอย่างเป็นระบบและอภिवิเคราะห์มีขั้นตอนดังแสดงในรูปที่ 2⁹



รูปที่ 2: ขั้นตอนการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภिवิเคราะห์

บทที่ 4: การประเมินคุณภาพงานวิจัย

ในบทที่ 3 ผู้เขียนอธิบายหลักการและวิธีการทบทวนอย่างเป็นระบบ ซึ่งหลังจากผู้วิจัยรวบรวมการศึกษาจากการทบทวนอย่างเป็นระบบแล้ว ผู้วิจัยต้องสกัดข้อมูลเพื่อนำมาวิเคราะห์และสังเคราะห์ โดยหนึ่งในกระบวนการวิเคราะห์ข้อมูลคือ การประเมินคุณภาพงานวิจัยของการศึกษาที่รวบรวมมา โดยในบทนี้จะอธิบายถึงการประเมินคุณภาพงานวิจัยในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อการทบทวนอย่างเป็นระบบ เนื้อหาในบางส่วนอาจเชื่อมโยงกับในบทที่ 8 ซึ่งอธิบายเรื่องการประเมินคุณค่าทางวรรณกรรม โดยในบทนี้มีเป้าหมายหลักอธิบายขั้นตอนหนึ่งของการทบทวนอย่างเป็นระบบเพื่อให้ผู้ลงมือวิจัยปฏิบัติตามได้ แต่ในบทที่ 8 จะมีเป้าหมายหลักเพื่อให้ผู้อ่านงานวิจัยประเมินคุณค่าของงานวิจัยประเภทการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวิเคราะห์ได้

1) การประเมินคุณภาพงานวิจัยเพื่อการทบทวนอย่างเป็นระบบ

การประเมินคุณภาพของงานวิจัยในมนุษย์ (รวมถึงการทบทวนอย่างเป็นระบบ) สามารถประเมินได้ 2 รูปแบบหลักคือ การประเมินคุณภาพ (quality assessment) คือการประเมินวิธีหรือกระบวนการทางการวิจัยที่ใช้ในงานวิจัยชิ้นหนึ่ง ๆ ก็นความตั้งแต่การออกแบบการวิจัย ดำเนินการวิจัย วิเคราะห์ผล แปลผล และรายงานผล ทั้งนี้เพื่อหลีกเลี่ยงความผิดพลาดในงานวิจัยและทำให้มั่นใจได้ว่างานวิจัยมีคุณภาพ อาจแปลความอีกแบบว่าการประเมินคุณภาพงานวิจัยคือการประเมินความเที่ยงตรงภายในงานวิจัย (internal validity) และอีกรูปแบบคือการประเมินความเสี่ยงต่ออคติ (risk of bias) คือการประเมินความเหมาะสมของวิธีหรือกระบวนการทางการวิจัยว่ามีข้อผิดพลาดในขั้นตอนใด และส่งผลกระทบต่อผลของงานวิจัยหรือไม่ อย่างไรก็ตามสำหรับการทบทวนอย่างเป็นระบบสามารถเลือกประเมินคุณภาพงานวิจัยด้วยรูปแบบใดก็ได้⁵⁴ ทั้งนี้ควรพิจารณาข้อกำหนดของวารสารร่วมด้วย

1.1 แบบประเมินคุณภาพหรือความเสี่ยงต่ออคติของงานวิจัยแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม

งานวิจัยแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมมีแบบประเมินคุณภาพงานวิจัยที่เป็นที่ยอมรับหลายแบบ เช่น 5-point Oxford Quality Rating Scale (Jadad score), Arrive, Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), Delphi List, Maastricht, Maastricht-Amsterdam List (MAL), Oxford Pain Validity Scale (OPVS), Physiotherapy Evidence Database rating scale (PEDro) และ The Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool (ROB)⁵⁵ อย่างไรก็ตามเกณฑ์ที่ Cochrane library ใช้คือ ROB และเกณฑ์อื่นที่นิยมเช่น Jadad score หนังสือเล่มนี้ขอกล่าวถึง ROB เป็นตัวอย่างเดียวเนื่องจากเป็นเกณฑ์ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายและมีหลักฐานรับรอง^{56, 57}

บทที่ 5: หลักการและวิธีการอภิวเคราะห์

โดยทั่วไปแล้วอภิวเคราะห์มักเกิดหลังจากการทบทวนอย่างเป็นระบบ ในกรณีที่ทบทวนอย่างเป็นระบบแล้วพบว่ามียานวิจัยหลายชิ้นที่รายงานผลวิจัยโดยใช้สถิติเดียวกันหรือใกล้เคียงกัน ผู้วิจัยสามารถ “รวม” ผลงานวิจัยแต่ละงานเข้าด้วยกันด้วยอภิวเคราะห์เพื่อสร้างสถิติสรุปให้ผู้อ่านเข้าใจผลของการแทรกแซงต่อผลลัพธ์การศึกษาเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมได้อย่างเป็นรูปธรรม อภิวเคราะห์จะช่วยเพิ่มความแม่นยำของผลการศึกษาเนื่องจากการรวบรวมการศึกษาหลาย ๆ การศึกษาจะเพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่างได้ นอกจากนี้หากการทบทวนอย่างเป็นระบบพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องเป็นจำนวนมาก ผู้วิจัยสามารถอภิวเคราะห์ข้อมูลตามปัจจัยหรือตัวแปร เช่น เพศ อายุ ประเทศ เพื่อศึกษาผลของปัจจัยนั้น ๆ ต่อผลลัพธ์การศึกษาได้ อย่างไรก็ตามเนื่องจากงานวิจัยต่าง ๆ ที่รวบรวมมามีความแปรปรวนหรือแตกต่างกันไปทั้งเหตุผลทางด้านคลินิก วิธีวิจัย และวิธีการทางสถิติ ขั้นตอนอภิวเคราะห์จึงต้องคำนวณความไม่เป็นเอกพันธ์ (heterogeneity) เสมอ อย่างไรก็ตามอภิวเคราะห์มีข้อด้อยที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ประการหนึ่งคือ คุณภาพของผลการอภิวเคราะห์ขึ้นโดยตรงกับคุณภาพของการศึกษาตั้งต้นที่รวบรวมมา⁴³

ขั้นตอนของอภิวเคราะห์ประกอบไปด้วย 2 ขั้นตอนหลักคือ 1) การคำนวณสถิติสรุปของแต่ละการศึกษาที่รวบรวมมาให้อยู่ในรูปแบบเดียวกัน ยกตัวอย่างเช่น ข้อมูล odds ratio (OR) ของแต่ละงานวิจัยอาจถูกรายงานในรูปแบบจำนวนผู้ป่วยในตาราง 2 คูณ 2 หรือในรูปแบบ OR และ 95% confidence interval หรือ OR และ standard error ผู้วิจัยจะต้องคำนวณค่า OR และ standard error (ดูตัวอย่างจากรูปที่ 64) เพื่อให้นำไปอภิวเคราะห์ต่อได้ดังจะอธิบายต่อไปในบทนี้ และ 2) ขั้นตอนการคำนวณหาค่าประมาณผลการศึกษาจากการอภิวเคราะห์สถิติด้วยอภิวเคราะห์ ซึ่งคำนวณโดยเฉลี่ยผลลัพธ์การศึกษาของแต่ละการศึกษาที่รวบรวมมาตามน้ำหนักของแต่ละการศึกษาจากสมการ⁴³

$$\text{Weight average} = \frac{\text{Sum of (estimate} \times \text{weight)}}{\text{Sum of weight}} = \frac{\sum Y_i W_i}{\sum W_i}$$

โดย Y_i = ค่าประมาณผลการศึกษาของแต่ละการศึกษา

W_i = น้ำหนักของแต่ละการศึกษา โดยการศึกษาที่น้ำหนักมาก (ขนาดใหญ่ จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยมาก) จะมีผลต่อผลของอภิวเคราะห์มาก

โดยการรวมผลลัพธ์ของการศึกษาเข้าด้วยกันอาจอยู่บนสมมติฐานหลัก 2 ประเภทคือ การศึกษาแต่ละการศึกษาประมาณผลของสิ่งแทรกแซงซึ่งมีค่ากลางที่แท้จริงอยู่ค่าหนึ่ง (fixed effect) หรือการศึกษาแต่ละการศึกษาประมาณผลของสิ่งแทรกแซงซึ่งมีค่ากระจายตัวในรูปแบบหนึ่ง (random effect) ซึ่งมีรายละเอียดเพิ่มเติมในหัวข้อนี้ ผู้วิจัยควรเลือกสมมติฐานตามลักษณะของข้อมูล (อ่านเพิ่มเติมหัวข้อ “ความแปรปรวนระหว่างการศึกษา” ในบทนี้) เมื่ออภิวเคราะห์ผลลัพธ์แล้วผลของอภิวเคราะห์มักแสดงในรูปของกราฟต้นไม้

บทที่ 6: การรายงานและเผยแพร่ผลการวิจัย

เมื่อผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลและอภิวิเคราะห์เสร็จสิ้น การรายงานผลให้สาธารณะรับทราบถือเป็นเรื่องสำคัญ ผู้วิจัยควรรายงานผลตามที่แนวทางการรายงานกำหนดเพื่อให้ข้อมูลครบถ้วน สามารถทำตามหรือทำซ้ำได้ โปร่งใส ปราศจากอคติ เพื่อให้ผู้อ่านประเมินคุณภาพงานวิจัยได้ สำหรับการรายงานผลการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวิเคราะห์โดยทั่วไปยึดตาม PRISMA statement³³ สามารถเข้าถึงได้จาก <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/> (เข้าถึงฉบับแปลภาษาไทยได้จากเอกสารอ้างอิงที่ 101) ซึ่งวารสารหลายฉบับกำหนดให้การทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวิเคราะห์ต้องรายงานตามรูปแบบที่กำหนดโดย PRISMA statement เท่านั้น ในกรณีที่ต้องการตีพิมพ์ใน Cochrane Library สามารถรับการอบรมและลงทะเบียนออนไลน์ได้ (เนื่องจากผู้วิจัยจะต้องลงทะเบียนหัวข้อวิจัยกับ Cochrane Library ก่อนที่เว็บไซต์ <https://www.cochrane.org/join-cochrane/become-author>) สำหรับหนังสือเล่มนี้ผู้เขียนจะอธิบายถึงเฉพาะการรายงานการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวิเคราะห์ตาม PRISMA statement

1) PRISMA checklist

รายการหัวข้อที่ต้องรายงานตาม PRISMA checklist กำหนดไว้ โดยระบุว่าข้อมูลเหล่านี้อยู่ที่หน้าใด หรือรูปภาพหรือตารางใด

1) ชื่อเรื่อง (รายการที่ 1) ระบุว่างานวิจัยเป็นการทบทวนอย่างเป็นระบบ อภิวิเคราะห์ หรือการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวิเคราะห์

2) บทคัดย่อ (รายการที่ 2) เป็นบทคัดย่อแบบมีโครงสร้าง ประกอบด้วยส่วนการทบทวนวรรณกรรม (background); วัตถุประสงค์ (objectives); แหล่งที่มาของข้อมูล (data sources); เกณฑ์คัดเลือกรับการศึกษา (study eligibility criteria) ผู้เข้าร่วมการศึกษา (participants) และการแทรกแซง (interventions); การประเมินวรรณกรรมและการสังเคราะห์ข้อมูล (study appraisal and synthesis methods); ผลการวิจัย (results); ข้อจำกัด (limitations); ข้อสรุปและการนำไปประยุกต์ใช้ (conclusions and implications of key findings); และเลขทะเบียนการทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review registration number) ทั้งนี้ขึ้นกันที่วารสารกำหนดด้วย

3) บทนำ

3.1 เหตุผลและความสำคัญ (รายการที่ 3) โดยให้บรรยายรวมถึงทบทวนวรรณกรรมด้วย

3.2 วัตถุประสงค์การวิจัย (รายการที่ 4) ให้บรรยายคำถามงานวิจัยอย่างชัดเจน โดยรวม PICO's และรูปแบบของการศึกษาดัชนีที่ต้องการ

บทที่ 7: ตัวอย่างการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวเคราะห์สำหรับการศึกษาความปลอดภัยด้านยา

ในบทที่ 1-6 ผู้เขียนอธิบายถึงหลักการที่เกี่ยวข้องและวิธีการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวเคราะห์เพื่อศึกษาความปลอดภัยด้านยา ในบทนี้ผู้เขียนยกตัวอย่างงานวิจัยส่วนหนึ่งของตนเองที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาความปลอดภัยด้านยา โดยผู้เขียนมีประสบการณ์เฉพาะการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวเคราะห์การศึกษาแบบสังเกต จึงขอยกตัวอย่างการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวเคราะห์การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจากงานวิจัยอื่น

1) ตัวอย่างงานวิจัยของผู้เขียน

การทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวเคราะห์สามารถประยุกต์เพื่อศึกษาความปลอดภัยด้านยาได้หลายรูปแบบ เช่น อาจใช้เพื่อศึกษาปัจจัยที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา ยกตัวอย่างงานวิจัยของผู้เขียนเองทั้งหมดซึ่งทุกฉบับผู้เขียนได้ขออนุญาตสำนักพิมพ์ให้ผู้เขียนนำผลงานของตนเองแปลหรือเผยแพร่ต่อได้เฉพาะในรูปแบบหนังสือแล้ว ผู้เขียนยกงานวิจัยของตนเองที่ศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้ยาหลายขนานกับผลลัพธ์ต่อสุขภาพ พบว่าการใช้ยาหลายขนาดสัมพันธ์กับภาวะสมองเสื่อม¹⁰⁵ ภาวะซึมเศร้า¹⁰⁶ และอัตราการตาย¹⁷ ที่เพิ่มมากขึ้น งานวิจัยดังกล่าวสนับสนุนการใช้จำนวนยาที่ผู้ป่วยใช้เพื่อทำนายภาวะทางสุขภาพของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังอาจใช้รูปแบบงานวิจัยนี้เพื่อรวบรวมและแสดงรายงานอาการข้างเคียงจากการใช้ยา เช่น หากมีรายงานอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่มากเพียงพอ อาจใช้อภิวเคราะห์เพื่อสรุปผลของความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยาและอาการข้างเคียง ยกตัวอย่างงานวิจัยเรื่องภาวะหัวใจหยุดเต้นกะทันหันจากการใช้ยา domperidone²⁶ ซึ่งพบความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยา domperidone และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและหัวใจหยุดเต้นกะทันหัน (เอกสารตัวอย่างที่ 2) จากตัวอย่างนี้ผู้อ่านสามารถดูวิธีการประเมิน Newcastle-Ottawa สำหรับการศึกษาแบบ case-control และในงานวิจัยนี้เป็นตัวอย่างของการอภิวเคราะห์อัตราส่วนด้วยโปรแกรม Review Manager งานวิจัยนี้มีข้อสังเกตว่ายา domperidone ไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกา ดังนั้นจึงไม่มีข้อมูลเอกสารกำกับยาและการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาให้ร่วมพิจารณา

อีกตัวอย่างหนึ่งเป็นการศึกษาอาการข้างเคียงจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน โดยงานวิจัยชิ้นนี้เพื่อสำรวจและรวบรวมรายงานความชุกของอาการในฐานข้อมูลการใช้ยา FARE dashboard ของประเทศสหรัฐอเมริกา รายงานกรณีศึกษา และงานวิจัยด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยด้านยาในทางคลินิก²⁴ (เอกสารตัวอย่างที่ 1) จากตัวอย่างนี้ผู้อ่านสามารถดูวิธีการประเมิน ROB1 สำหรับการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม และการประเมิน Newcastle-Ottawa สำหรับการศึกษาแบบ case-control, cohort และ

บทที่ 8: การประเมินคุณค่าวรรณกรรม

ในบทที่ 3-6 เป็นบทที่ผู้เขียนมุ่งหวังใช้เป็นคู่มือการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวเคราะห์ สำหรับบทนี้ผู้อ่านหนังสือเล่มนี้ที่ต้องการเริ่มการทบทวนอย่างเป็นระบบสามารถใช้เกณฑ์การประเมินคุณค่าวรรณกรรมเป็นองค์ประกอบหนึ่งที่ช่วยเรื่องหัวข้อหรือองค์ประกอบของบทความวิจัย และในผู้อ่านหนังสือเล่มนี้ที่ไม่ใช่ผู้วิจัยแต่อ่านงานวิจัยประเภทการทบทวนอย่างเป็นระบบ สามารถใช้เนื้อหาและรายละเอียดในบทนี้เป็นแนวทางการประเมินคุณค่าทางวรรณกรรมได้

1) การประเมินคุณค่าการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวเคราะห์ด้วย CASP checklist

ผู้วิจัยควรใช้แบบประเมินคุณค่าวรรณกรรม (critical appraisal) ประเมินคุณค่าของงานตนเอง เพื่อให้การนำเสนองานวิจัยโปร่งใสและเป็นระบบมากยิ่งขึ้น ผู้อ่านงานวิจัยในประเทศไทยนิยมใช้แบบประเมิน CASP เพื่อประเมินคุณค่าการศึกษาทางคลินิกดังนั้นหนังสือเล่มนี้จะขออธิบายเฉพาะเกณฑ์ประเมิน CASP สำหรับการประเมินการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและอภิวเคราะห์ CASP แบ่งออกเป็น 3 ตอน โดยในแต่ละข้อของรายการประเมินมีตัวเลือกคำตอบ 3 ตัวเลือกคือ ใช่ ตอบไม่ได้ และ ไม่ใช่

ตอน A: ประเมินความสมเหตุสมผล (validity) ของผลการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวเคราะห์

1) คำถามการทบทวนอย่างเป็นระบบระบุไว้ชัดเจนหรือไม่

ให้ประเมิน PICO ของการทบทวนว่าระบุไว้ชัดเจนหรือไม่

2) ผู้วิจัยเลือกการศึกษาเพื่อใช้ทบทวนอย่างเป็นระบบเหมาะสมหรือไม่

ผู้วิจัยควรเลือกประเภทของการศึกษาเหมาะสมกับคำถามการทบทวน เป็นรูปแบบการศึกษาที่น่าเชื่อถือที่สุดภายใต้คำถามและเงื่อนไขการศึกษา เช่น คำถามวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาควรเลือกการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม ส่วนคำถามวิจัยเกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากการใช้ยาควรเลือกการศึกษาแบบสังเกต

3) การศึกษาสำคัญที่เกี่ยวข้องถูกรวบรวมมาครบหรือไม่

ให้ประเมินประเภทของฐานข้อมูลว่าเหมาะสมกับคำถามการทบทวนหรือไม่ ผู้วิจัยได้ติดตามรายการเอกสารอ้างอิงจากการศึกษาที่อาจจะเกี่ยวข้องหรือไม่ ผู้วิจัยติดต่อผู้เขียนการศึกษาเพื่อขอข้อมูลเพิ่มเติมหรือไม่ ได้ทบทวนเอกสารที่ตีพิมพ์ในภาษาอื่นและเอกสารข้อมูลเทา ๆ หรือไม่

4) ผู้วิจัยประเมินคุณภาพของการศึกษาที่รวบรวมมาอย่างเหมาะสมหรือไม่

ให้พิจารณาแบบประเมินการศึกษาที่เชื่อว่าเหมาะสมกับรูปแบบการศึกษาหรือไม่ (เช่น ใช้ ROB สำหรับประเมินงานวิจัยแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม และผู้วิจัยใช้เกณฑ์ได้ถูกต้องหรือไม่

ดัชนี

- CASP checklist, 151
- Fixed-effect model, 104
- Forest plot, 127
- Funnel plot, 128
- heterogeneity, 25, 29, 100, 103, 104, 106, 107, 110, 131
- I^2 , 107
- Meta-regression, 141
- Newcastle-Ottawa Quality Assessment scale, 82, 86, 88
- PICO, 31
- PRISMA, 60, 69, 71, 72, 73, 75, 146, 149, 150
- Random-effect model, 105
- ROBINS-I, 82, 91, 95, 149, 151
- sensitivity, 141
- specificity, 141
- β -coefficient, 140
- trim-and-fill method, 111
- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยา (adverse drug event, 9
- โปรแกรมจัดการบรรณานุกรม, 57
- กรณีศึกษา (case report), 23
- การเฝ้าระวังการใช้ยา (pharmacovigilance), 12
- การทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review), 16
- การประเมินคุณภาพงานวิจัย, 78
- การประเมินอคติ, 95, 97
- การศึกษาแบบ cross-sectional, 33
- การศึกษานิต case-control, 33
- การศึกษานิต cohort, 33
- ความแตกต่างของค่ากลาง, 35, 101
- ความไม่เป็นเอกพันธ์, 25, 29, 100, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 131
- คำสั่งสำหรับการค้นหา (Booleans operator), 38
- ฐานข้อมูล CINAHL, 52
- ฐานข้อมูล EMBASE, 38, 50
- ฐานข้อมูล MEDLINE, 38, 41
- ฐานข้อมูล ScienceDirect, 50
- ฐานข้อมูล Scopus, 45
- อคติจากการเลือกกลุ่มตัวอย่าง (selection bias), 79
- อคติที่เกิดขึ้นระหว่างการทบทวนอย่างเป็นระบบ และอภिवิเคราะห์, 96
- อภिवิเคราะห์ (meta-analysis), 17
- อัตราส่วนของกลุ่ม (ratio), 101
- อาการข้างเคียงจากการใช้ยา (adverse drug reaction, 9