ISSN : 1513-0207

HPVC

ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ

MEDICINAL AND HEALTH PRODUCT BULLETIN

ปีที่ 23 ฉบับที่ 2 เดือนเมษายน–มิถุนายน 2563

3 WHO signal: Tramadol กับ Hyponatraemia : new aspects of an old signal

4–5 สรุปข่าวข้อมูลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์สุขภาพ ประจำเดือนมกราคม – มีนาคม 2563

6–8 PTU induce ANCA-associated vasculitis with rapidly progressive glomerulonephritis

9–12 Signal: Dimenhydrinate and SJS/TEN

http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Journal/ e-mail : adr@fda.moph.go.th

บทบรรณาธิการ

สวัสดีผู้อ่านทุกท่านและขอสวัสดีวันปีใหม่ไทยหรือวันสงกรานต์ ประจำปีพุทธศักราช 2563 ที่เพิ่งผ่านพ้นไป แม้ว่าปีนี้อาจไม่ได้มีงานรื่นเริงดังเช่นทุกปี เนื่องด้วยการระบาดของไวรัสโควิด-19 ทำให้วิถีชีวิตของประชากรชาวไทยในช่วงนี้เปลี่ยนแปลงไป หลายท่านอาจจำเป็นต้องอยู่บ้านมากขึ้น และหลายท่านอาจต้องทำงานมากขึ้นเพื่อลดการแพร่ระบาดของไวรัสดังกล่าว ดังเช่นพี่น้องชาวบุคลากรทางการแพทย์ทุกท่าน กองบรรณาธิการจึงขอส่งกำลังใจให้บุคลากรทางการแพทย์รวมถึงเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องในการปฏิบัติงานทุกท่าน และขอให้ผู้อ่านทุกท่านปลอดภัยและมีสุขภาพที่แข็งแรงค่ะ

สำหรับวารสารฉบับนี้ยังคงมีเนื้อหาหลากหลายให้ท่านติดตามเช่นเดิม เริ่มด้วยรายงานสัญญาณอันตรายจากองค์การอนามัยโลกเกี่ยวกับยา Tramadol กับภาวะ Hyponatraemia ซึ่งในประเทศไทยยังไม่พบรายงานอาการดังกล่าว ต่อด้วยสรุปข่าวที่น่าสนใจเกี่ยวกับความปลอดภัย ในรอบ 3 เดือนที่ผ่านมา โดยได้คัดสรรเรื่องที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ในประเทศไทยมาให้ทุกท่านได้ทราบ สำหรับคอลัมน์กรณีศึกษาและสอบสวนโรคเป็นเรื่องเกี่ยวกับรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยา PTU ซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ ANCA-associated vasculitis with rapidly progressive glomerulonephritis และปิดท้ายด้วยบทความเกี่ยวกับการตรวจจับสัญญาณอันตรายจากการใช้ยา dimenhydrinate กับการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง SJS/TEN ที่พบในฐานข้อมูล Thai Vigibase

สุดท้ายนี้กองบรรณาธิการหวังว่าผู้อ่านทุกท่านจะได้ประโยชน์จากบทความในวารสารฉบับนี้ และขอให้ทุกท่านมีความสุขมีสุขภาพกายและใจที่แข็งแรง คิดหวังสิ่งใดขอให้สมดั่งความมุ่งมาดปรารถนาทุกประการ

กองบรรณาธิการ

วัตถุประสงค์

เพื่อเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารและให้ความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยเฉพาะข้อมูลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์สุขภาพและข้อมูลใหม่ๆ ที่เกี่ยวข้องให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ และสาธารณสุขเพื่อใช้ประโยชน์ทั่วไป

คณะที่ปรึกษา

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา
รองเลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา (ทุกท่าน)
ผู้ทรงคุณวุฒิ (ทุกท่าน)
ผู้เชี่ยวชาญ (ทุกท่าน)
ผู้อำนวยการกองยุทธศาสตร์และแผนงาน

กองบรรณาธิการ

- ดร.ภญ.พรทิพย์ เจียมสุชน
- ภญ.พัทรียา โภคะกุล
- ภญ.ศรินยา หนูทิม
- ภก.วิทยา ประชาเฉลิม
- ดร.ภญ.วัชรี รุ่งอภิรมย์นันท์
- ภญ.ชลธิชา สอนสุภาพ
- ภญ.พิมภรณ์ สมกิตติธรรม
- ภก.ธวัชชัย นาคราชนิยม
- ภญ.พรกนก จันทร์ขำ
- ภญ.รัชนี มุงเมือง

กองยุทธศาสตร์และแผนงาน
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

88/24 ถ.ติวานนท์ ต.ตลาดขวัญ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000
โทร 0-2590-7288, 0-2590-7253, 0-2590-7307
โทรสาร 0-2591-8457

ปล. ท่านสามารถขอรับการสนับสนุนวัสดุจำเป็นสำหรับงานเฝ้าระวังฯ เช่น บัตรแพ้ยา สติ๊กเกอร์แพ้ยา สมุดประจำตัว G-6-PD เป็นต้น ที่อีเมล adr@fda.moph.go.th ฟรี!! ไม่มีค่าใช้จ่ายค่ะ หรือดาวน์โหลดได้ที่ http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/Webpage/main.jsp

สรุปรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยา ระหว่างปี พ.ศ.2527-2560

แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ

เว็บไซต์ Safety Alert

ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ

WHO signal: Tramadol กับ Hyponatraemia : new aspects of an old signal

WHO Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) รายงานการตรวจพบสัญญาณความเสี่ยงในการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatraemia; HN) จากการใช้ยา tramadol ซึ่งจัดเป็นยาในกลุ่ม opioid analgesic ที่ใช้ในการรักษาอาการปวดระดับปานกลางถึงรุนแรง ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเป็นภาวะที่มีระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 135 mmol/L และอยู่ในระดับรุนแรงเมื่อระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 125 mmol/L พบได้ทั่วไปในผู้สูงอายุ ผู้ที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาลและมีโรคร่วม อีกทั้งยังได้รับยาหลายชนิด อาการได้แก่ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ การรับรู้ลดลง ชัก ไม่รู้สึกตัว สมองบวมและโคม่า ซึ่งในปี ค.ศ. 2016 คณะกรรมการ Pharmacovigilance Risk Assesment Committee (PRAC) แห่งสหภาพยุโรป ได้มีการทบทวนข้อมูลสัญญาณความเสี่ยงในการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำและการเกิดภาวะ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion หรือ SIADH จากการได้รับยา tramadol ไปแล้ว แต่ข้อมูลรายงานที่พบนั้นไม่สามารถบอกถึงความสัมพันธ์ดังกล่าวได้[1]

รายงานจากฐานข้อมูล WHO Vigibase[1]

จากฐานข้อมูลของ WHO Vigibase พบการรายงานการเกิด hyponatraemia/SIADH จากยา tramadol จำนวน 278 ฉบับ จาก 24 ประเทศ คัดเลือกมาพิจารณาทีละฉบับ จำนวน 118 ฉบับ พบว่ามีข้อมูลอายุผู้ป่วย จำนวน 111 ฉบับ อยู่ในช่วงระหว่าง 20 - 106 ปี (มัธยฐาน 77 ปี) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 65 ปี เพียง 35 ราย เป็นเพศหญิง 83 ราย เพศชาย 34 ราย และไม่ทราบอีก 1 ราย มีการรายงานข้อมูล time-to-onset ของการเกิดเหตุการณ์จำนวน 106 ฉบับ พบว่าเกิดเหตุการณ์ภายใน 1 วัน จำนวน 21 ราย เกิดภายใน 2 - 7 วัน จำนวน 56 ราย เกิดภายใน 8 - 14 วัน จำนวน 15 ราย เกิดภายใน 15 วัน - 1 เดือน จำนวน 8 ราย และเกิดในระยะเวลามากกว่า 1 เดือน จำนวน 6 ราย ภายหลังพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบว่า 79 ราย ที่หยุดใช้ยาแล้วอาการดีขึ้น เมื่อพิจารณารายการยาที่ผู้ป่วยได้รับพบว่าเป็นรายงานที่มียา tramadol เป็นยาที่สงสัยเพียงรายการเดียว จำนวน 63 ฉบับ และเป็นรายงานที่มียาอื่นที่สงสัยร่วม จำนวน 55 ฉบับ ยาที่สงสัยร่วม เช่น ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ยากลุ่ม proton pump inhibitors และยากลุ่ม angiotensin II antagonists

ข้อมูลประเทศไทย[2,3]

Tramadol ได้รับอนุมัติทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาในประเทศไทย (สถานะคงอยู่) จำนวน 17 ตำรับ ฐานข้อมูล Thai VigiBase ไม่พบรายงานการเกิดภาวะ hyponatraemia/SIADH จากการใช้ยา tramadol

การเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากการใช้ยา tramadol เป็นเพียงสัญญาณเตือนที่เกิดจากการวิเคราะห์ข้อมูลรายงานในฐานข้อมูล WHO Vigibase ถึงวันที่ 4 กุมภาพันธ์ 2561 ซึ่งข้อมูลดังกล่าวอาจเปลี่ยนแปลงได้เมื่อได้รับรายงานเพิ่ม ผู้ปฏิบัติงานควรระมัดระวังการนำข้อมูลดังกล่าวไปใช้ ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพเผยแพร่ข้อมูลนี้เพื่อให้เกิดความตระหนักในความเสี่ยงดังกล่าวจากยา tramadol เท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Sara Hult. Tramadol and hyponatraemia - new aspects of an old signal. Signal 2019: 1-11.
2. ระบบค้นหาข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา [ฐานข้อมูลออนไลน์].นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข [วันที่เข้าถึง 19 มีนาคม 2563]. ที่มา: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/FRM_SEARCH_DRUG.aspx
3. Thai Vigibase [Database on the internet] Nonthaburi: Health Product Vigilance Center, Food and Drug Administration, Thailand; c1994-2019, tramadol; [cite Dec. 17, 2019]. Available from: http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/index.jsf

สรุปข่าวข้อมูลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์สุขภาพ
ประจำเดือน มกราคม – มีนาคม 2563

ข่าวเกี่ยวกับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

1. Convex two-piece skin barriers (Natura /Surfit/Combihesive Wafers) for use with ostomy bags – recall due to risk of stoma injury, bleeding and leakage under the skin barrier (MDA/2020/002)

GOV.UK ของสหราชอาณาจักร แจ้งการเรียกคืนเครื่องมือแพทย์ Natura /Surfit /Combihesive Wafers ที่ใช้กับถุงหน้าท้อง (ostomy bag) ของบริษัทผู้ผลิต ConvaTec เนื่องจากเครื่องมือมีรูแป้นทวารเทียมนอกจุดศูนย์กลาง (off-centre starter hole) ทำให้เสี่ยงต่อการได้รับบาดเจ็บที่ช่องท้อง การเกิดเลือดออก และการรั่วไหล โดยมีรายละเอียดของเครื่องมือแพทย์ที่ได้รับผลกระทบดังนี้ SurFit™/Combihesive™ Wafers ผลิตในระหว่างเดือน February 2017 - September 2018

- System 92 Secure Moldable Convex Durahesive™ Wafer
- System 92 Secure Durahesive Wafer with Convex

ข้อมูลประเทศไทย : พบการขึ้นทะเบียนเครื่องมือแพทย์ดังกล่าวดังนี้

- บริษัท ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด แจ้งว่าไม่มีการนำเข้าผลิตภัณฑ์ที่ได้รับผลกระทบเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทย
- บริษัท คอนวาเทค (ประเทศไทย) จำกัด ได้มีการนำเข้าผลิตภัณฑ์ที่ได้รับผลกระทบเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทย ทั้งนี้ บริษัทฯ ได้มีการทำจดหมายแจ้งเตือนผู้ที่เกี่ยวข้องแล้ว

[Ref:https://sl.moph.go.th/ZmuS3QyN]

2. Regulator recalls medicine used to treat myomas

MHRA สหราชอาณาจักร ได้ประกาศเรียกคืนยา ulipristal acetate (ESMYA 5 MG TABLETS) จากผู้ป่วยสถานพยาบาล และผู้จัดจำหน่าย เนื่องจากอยู่ในระหว่างการทบทวนของคณะกรรมการพิจารณาความปลอดภัยด้านยาของสหภาพยุโรป (PRAC) เกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดภาวะตับพิการ (liver injury)

ข้อมูลประเทศไทย : รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai Vigibase พบรายงานทั้งหมด 6 ฉบับ โดยไม่พบรายงาน liver injury แต่พบรายงานดังต่อไปนี้ คือ SGOT increased 2 ฉบับ, SGPT increased 2 ฉบับ, hepatic enzymes increased, flatulence, myalgia, oedema nos, และ headache เหตุการณ์ละ 1 ฉบับ (รายงาน 1 ฉบับ อาจมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากกว่า 1 เหตุการณ์) พบการขึ้นทะเบียน 1 ตำรับ ซึ่งขณะนี้บริษัทได้มีหนังสือถึงบุคลากรทางการแพทย์เพื่อแจ้งการเรียกคืนผลิตภัณฑ์ดังกล่าวโดยสมัครใจ (voluntary recall) แล้ว

[Ref: 1. https://sl.moph.go.th/PqGW2JM
2. https://sl.moph.go.th/0eAalsVD
3. https://sl.moph.go.th/va_SrpcmO]

3. All Ranitidine Products (Zantac): Press Release -FDA Requests Removal

US.FDA แจ้งถอนผลิตภัณฑ์ยา ranitidine ทั้งหมดออกจากท้องตลาด เนื่องจากผลการตรวจสอบพบการปนเปื้อนของสาร N-Nitrosodimethylamine (NDMA; ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็ง) ในยา ranitidine เพิ่มสูงขึ้นภายใต้สภาวะการเก็บรักษาปกติ และจะเพิ่มสูงขึ้นเมื่อเก็บไว้ในที่อุณหภูมิสูง และยังพบอีกว่าผลิตภัณฑ์ยาที่มีการผลิตและมีอายุมากกว่าจะพบการปนเปื้อนมากกว่าที่ผลิตในภายหลัง

ข้อมูลประเทศไทย : ข้อมูล US.FDA สอดคล้องกับผลวิเคราะห์จากห้องปฏิบัติการของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงแนะนำให้บริษัทเรียกคืนยา Ranitidine รูปแบบยาเม็ด สำหรับรับประทานทุกทะเบียนตำรับยา และทุกรุ่นการผลิต รวมทั้งยาฉีดทั้งหมดยกเว้นบางทะเบียนตำรับยา โดยผู้รับอนุญาตทั้งผลิตและนำเข้าที่มีทะเบียนยา Ranitidine ได้สมัครใจเรียกเก็บคืนยาจากท้องตลาดแล้ว

[Ref: https://sl.moph.go.th/02X5MFB]

ข่าวเกี่ยวกับการสื่อสารข้อมูลความปลอดภัย

1. Restrictions in use of cyproterone due to meningioma risk

คณะกรรมการทางด้านความปลอดภัย Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) ของหน่วยงาน European Medicines Agency (EMA) ของสหภาพยุโรปได้แนะนำว่าควรใช้ยา cyproterone ขนาดตั้งแต่ 10 mg/day เฉพาะกรณี androgen-dependent conditions เช่น ภาวะขนดก (hirsutism) ศีรษะล้านแบบพันธุกรรม (androgenic alopecia) สิวและผิวหนังมันมากเกินไป (seborrhoea) เมื่อใช้วิธีการรักษาอื่นหรือยาในขนาดที่ต่ำกว่าไม่ได้ผล รวมทั้งใช้ยานี้เฉพาะเพื่อลดการกระตุ้นแรงขับทางเพศ (sex drive) ในชายที่มีความผิดปกติทางเพศ เมื่อการรักษาด้วยวิธีอื่นไม่เหมาะสม คำแนะนำนี้เกิดขึ้นหลังจากการทบทวนความเสี่ยงเนื้องอกในสมอง (meningioma) กับการการใช้ยา cyproterone ทั้งนี้อาการดังกล่าวเกิดขึ้นได้น้อยมาก (rare) คือ 1-10 คน ต่อ 10,000 คน โดยจะขึ้นอยู่กับขนาดและระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา ความเสี่ยงดังกล่าวจะเพิ่มขึ้นตามปริมาณยาสะสมที่ผู้ป่วยได้รับ ข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันนี้ไม่ได้ระบุว่าความเสี่ยงดังกล่าว เกี่ยวข้องกับการใช้ยา cyproterone ขนาด 1 –2 mg ร่วมกับ ethinylestradiol หรือ estradiol valerate ซึ่งใช้ในการรักษาสิว hirsutism ใช้เป็นยาคุมหรือฮอร์โมนทดแทน อย่างไรก็ตาม PRAC ให้ระมัดระวังการใช้ยาดังกล่าวในผู้ที่มีหรือเคยมีประวัติเป็น meningioma

ข้อมูลประเทศไทย : รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai Vigibase ไม่พบอาการ meningioma จากการใช้ยาที่มีส่วนประกอบ cyproterone พบการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในประเทศไทยดังนี้

- ยา cyproterone acetate ขนาด 50 mg จำนวน 2 ตำรับ
- ยา cyproterone acetate 2 mg และ ethinylestradiol0.035 mg จำนวน 25 ตำรับ

[Ref: https://sl.moph.go.th/1mYntQPm]

2. Macrolide antibiotics early in pregnancy tied to birth defects

The New York Times ได้รายงานผลการศึกษาวิจัยที่ตีพิมพ์ใน British Medical Journal (BMJ) โดยใช้ข้อมูลเด็กจำนวนกว่า 180,000 คน พบว่าการใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม macrolides ได้แก่ erythromycin, clarithromycin หรือ azithromycin ในระยะไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์เกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดทารกวิรูป (birth defect) เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา penicillin โดยความเสี่ยงของ birth defect เกี่ยวข้องกับระบบประสาท (nervous) หัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular) ทางเดินอาหาร (gastrointestinal) อวัยวะสืบพันธุ์ (genital) หรือ ปัสสาวะ (urinary) โดยความเสี่ยงจะสูงสุดในระบบ cardiovascular การศึกษาดังกล่าวได้มีการควบคุมปัจจัยกวนที่เกี่ยวข้องกับ birth defect ได้แก่ การดื่มแอลกอฮอล์ การใช้ยาเสพติดที่ผิดกฎหมาย การสูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง และโรคเบาหวาน

ข้อมูลประเทศไทย : รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai Vigibase ไม่พบการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิด/ทารกวิรูป จากการใช้ยาที่มีส่วนประกอบ erythromycin, clarithromycin หรือ azithromycin และพบการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในประเทศไทยดังนี้

- ยา erythromycin จำนวน 112 ตำรับ
- ยา clarithromycin จำนวน 18 ตำรับ
- ยา azithromycin จำนวน 26 ตำรับ

[Ref: https://sl.moph.go.th/PqWlcRZH]

3. Singulair (montelukast) and All Montelukast Generics: Strengthened Boxed Warning - Due to Restricting Use for Allergic Rhinitis

US FDA กำลังพิจารณาเพิ่มข้อความคำเตือนลงในส่วน Boxed Warning เกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างร้ายแรงด้านจิตและประสาท เช่น ความคิดฆ่าตัวตาย ในเอกสารกำกับยา montelukast ของผู้ผลิตทุกบริษัท อย่างไรก็ตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวมีปรากฏในเอกสารกำกับยาของประเทศสหรัฐอเมริกาแล้ว ในส่วนของ Adverse Effects ในหัวข้อย่อย Psychiatric Effects

ข้อมูลประเทศไทย : รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai Vigibase พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับจิตและประสาทที่ร้ายแรง จำนวน 2 ฉบับ ได้แก่ suicide ideation 1 ฉบับ และ suicidal behaviour 1 ฉบับ และพบการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในประเทศไทยจำนวน 10 ตำรับ

[Ref: https://sl.moph.go.th/6D8GyJX]

PTU induce ANCA-associated vasculitis with rapidly progressive glomerulonephritis

ปริญญา คนยัง
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี

บทนำ[1]

Propylthiouracil (PTU) เป็นยาในกลุ่ม antithyroid drug โดยยาออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ thyroid peroxidase enzyme เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในกระบวน coupling มีผลลด triiodothyronine (T3) และ tetraiodothyronine/thyroxine (T4) อีกทั้งยังออกฤทธิ์ยับยั้ง กระบวนการ peripheral conversion มีผลยับยั้งการเปลี่ยน T4 ไปเป็น T3 ยาจึงออกฤทธิ์ในการยับยั้งทั้งการสร้างและหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์

เภสัชจลนศาสตร์ยานี้จะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี โดยจะมีความเข้มข้นในเลือดสูงสุดหลังจากรับประทาน 1-2 ชั่วโมง ยาถูกเปลี่ยนแปลงและขับออกทางไต และยาสามารถผ่านรกและขับออกทางน้ำนมได้ ยามีค่าครึ่งชีวิตในเลือดประมาณ 75 นาที

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ผื่นคัน (rash) การทำงานของตับและไตผิดปกติหรือ ตับอักเสบ (hepatitis) ไตอักเสบ (nephritis) หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis หรือ Antineutrophil Cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis) และ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (agranulocytosis)

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 61 ปี น้ำหนัก 80 กิโลกรัม

อาการสำคัญ

มีผื่นขึ้นบริเวณขาทั้ง 2 ข้าง ลักษณะเป็นจ้ำเลือดนูนใต้ผิวหนัง (palpable purpura) ไม่เจ็บ ไม่คัน ไม่มีอาการปวดตามข้อ

ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน

3 วันก่อนมาโรงพยาบาลเริ่มมีผื่นขึ้นบริเวณขาทั้ง 2 ข้าง ลักษณะเป็นจ้ำเลือดนูนใต้ผิวหนัง 1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ปัสสาวะสีแดงเป็นบางครั้ง

ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต

15 กันยายน 2559 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น thyrotoxicosis

ประวัติการใช้ยา

15 กันยายน 2559 ผู้ป่วยเริ่มได้รับยา PTU ขนาด 50 มิลลิกรัม โดยรับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร ร่วมกับ propranolol ขนาด 10 มิลลิกรัม โดยรับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหาร ไม่มีประวัติใช้ยา antithyroid ชนิดอื่น

ประวัติการแพ้

ปฏิเสธการแพ้ยา

ประวัติทางสังคม/ประวัติส่วนตัว

ปฏิเสธการดื่มแอลกอฮอล์/สูบบุหรี่

การตรวจร่างกาย

Vital sign: T 37.5 °C, PR 89 bpms, RR 18 bpms, BP 177/85 mmHg

HEENT: no pale, no jaundice

Thyroid: not enlarge

Lung: clear

Ext: palpable purpura, vascular rash, multiple erythematous rash not tender at both leg

Abd: soft, not tender

CVS: normal S1S2

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

LAB		NORMAL	3/4/2561
FreeT4 (ng/dl)		0.8-2.0	0.55
TSH (uIU/ml)		0.27-4.2	8.9413 ↑
FreeT3 (pg/dl)		1.88-3.18	2.34
GFR (ml/min)		>90	8.7 ↓
Creatinine (mg/dl)		0.7-1.5	5.01 ↑
Urine analysis	Blood	Negative	3+ ↑
	Protein	Negative	2+ ↑
ANCA	c-ANCA/PR3	Negative < 20 RU/ml	165.27 (positive) ↑
	p-ANCA/ MPO	Negative < 20 RU/ml	2.67 (negative) ↑

การวินิจฉัย

PTU induce ANCA-associated vasculitis with rapidly progressive glomerulonephritis

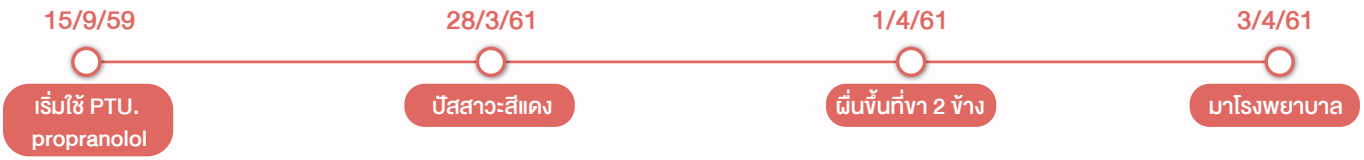
การรักษา

หยุดยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของ ANCA-associated vasculitis with rapidly progressive glomerulonephritis คือ PTU และ propranolol ไปก่อน เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะ hypothyroid และให้การรักษาโดย cyclophosphamide 600 มิลลิกรัม ให้ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ร่วมกับ metoclopramide 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ เดือนละครั้งเป็นระยะเวลา 6 เดือน และรับประทาน prednisolone ขนาด 5 มิลลิกรัม 2 เม็ดวันละ 3 ครั้งหลังอาหาร และ omeprazole ขนาด 20 มิลลิกรัม 1 เม็ดก่อนอาหารเช้า

การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์/อาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัย

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) เป็นโรคหลอดเลือดอักเสบ โดยมีลักษณะที่สำคัญของโรคคือ ตรวจพบ autoantibody คือ ANCA ร่วมกับอาการหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบ ภาวะไตอักเสบชนิด pauci-immune necrotizing glomerulonephritis และความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ซึ่งภาวะ ANCA เป็นภูมิคุ้มกันที่ร่างกายสร้างขึ้นและมีความจำเพาะต่อนิวโทรฟิล จะกระตุ้นการทำงานของระบบคอมพลีเมนท์ ทำให้เกิดการกระตุ้นสัญญาณภายในเซลล์นิวโทรฟิล และทำให้เกิดการยึดเกาะของนิวโทรฟิลที่เยื่อบุหลอดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติ และมีการหลั่งสารต่าง ๆ ใน granule ซึ่งอยู่ใน cytoplasm ของนิวโทรฟิลออกมาทำลายหลอดเลือดและทำให้เกิดหลอดเลือดอักเสบตามมา และนอกจากนิวโทรฟิลจะถูกกระตุ้นโดย ANCA แล้วนิวโทรฟิลยังถูกกระตุ้นด้วย cytokine ก่อการอักเสบหรือ tumor necrosis factor alpha หรือคอมพลีเม้นท์ C5a ซึ่งพบได้ในภาวะที่มีการติดเชื้อในร่างกาย โดยเฉพาะการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจที่พบได้บ่อย นอกจากนี้ยังมีปัจจัยทางด้านพันธุกรรมที่มีผลทำให้นิวโทรฟิลเหล่านี้มีการสร้าง myeloperoxidase (MPO) และ proteinase 3 (PR3) มากขึ้นและเกิดมีการเคลื่อนที่ของ MPO และ PR3 ไปชิดที่ผิวเซลล์มากผิดปกติทำให้ง่ายต่อการเกาะติดกับ ANCA และเกิดการกระตุ้นกระบวนการอักเสบ[2]

แผนภูมิที่ 1 ความสัมพันธ์การใช้ยาและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วย



PE: T 37.5 BP 177/85 mmHg

Ext: palpable purpura, vascular rash, multiple erythematous rash not tender at both leg

FreeT4	0.55 ng/dl
TSH	8.9413 uIU/ml
FreeT3	2.34 pg/dl
GFR	8.7 ml/min
Creatinine	5.01 mg/dl

UA	Blood	3+
	Protein	2+
ANCA	c-ANCA/PR3	positive
	p-ANCA/MPO	negative

จากอาการของผู้ป่วยมีลักษณะเป็นจ้ำเลือดนูนใต้ผิวหนัง (palpable purpura) ไม่เจ็บ ไม่คัน ไม่มีอาการปวด ตามข้อ ร่วมกับมีภาวะแทรกซ้อนที่อวัยวะส่วนอื่น ได้แก่ ไตอักเสบ (ชนิด rapidly progressive glomerulonephritis) ความดันโลหิตสูง พบปัสสาวะมีเลือดปน ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ และจากผลทางห้องปฏิบัติการพบ c-ANCA หรือ proteinase 3 antibody positive ซึ่งเข้ากับอาการของ AAV โดยจากประวัติผู้ป่วยได้รับยา PTU สำหรับรักษา thyrotoxicosis มาตั้งแต่ 15 กันยายน 2559 จนถึงปัจจุบัน (ตามแผนภูมิที่ 1) ซึ่งรายงานการเกิด AAV พบว่าโอกาสการเกิดภาวะ AAV จากยา ร้อยละ 80-90[3] และในผู้ป่วยที่ใช้ PTU พบอุบัติการณ์เกิด AAV ร้อยละ 27[4] ซึ่งกลไกของ PTU ที่ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดยังไม่แน่ชัด แต่มีการศึกษาพบว่ามากกว่าร้อยละ 40 ของโครงสร้าง PTU มีลักษณะคล้ายกับ MPO และ thyroid peroxidase (TPO) จึงทำให้ PTU สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้าง ANCA ได้เหมือนกับ MPO หรือเกิด cross reaction และทำให้เกิดหลอดเลือดอักเสบต่อไป[5] และระยะเวลาการเกิด AAV หลังจากได้รับ PTU ไม่แน่นอน โดยพบว่ามีรายงานการเกิด AAV ได้หลังจากได้รับยาอย่างน้อย 2 เดือน ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ทาน PTU มามากกว่า 2 ปี จึงสงสัยว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา PTU โดยประเมินตาม Naranjo's algorithm อยู่ในระดับความน่าจะเป็น (Probable +7 คะแนน) จึงออกบัตรแพ้ยาให้กับผู้ป่วย และลงประวัติ PTU induce ANCA-associated vasculitis ในเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลและรายงานไปยังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ

ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ

ANCA-associated vasculitis เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา PTU ซึ่งเป็นการแพ้ยา type III (Immune Complex) ถ้าหากได้ยาซ้ำอีกจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์อีกได้ อีกทั้งมีการรายงานการแพ้ข้ามกลุ่มกันระหว่าง PTU และ methimazole ซึ่งเป็นยา antithyroid เหมือนกัน ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

1. Tandon N., Reddy DHK. Thyroid and antithyroid drugs. In: Senth SD. Senth V, editor. Textbook Of Pharmacology. India: ELSEVIER; 4323.p.
2. สดุดี พีรพรรัตนา และ ศุภราภรณ์ วังแก้ว. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่ม 2555;2:53-72.
3. Gao Y, Zhao M-H. Review article: Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Nephrology. 2009;14(1):33–41.
4. Gunton JE, Stiel J, Clifton-Bligh P, Wilmshurst E, McElduff A. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. European journal of endocrinology. 2000;142(6):587.
5. Haapala AM, Soppi E, Hyoty H, Mustonen J, Pasternack A. Cross-reactivity between antibodies to thyroid microsomal antigens and myeloperoxidase. Lancet (London, England). 1991;337(8744):803.
6. Noh J, Yasuda S, Sato S, Matsumoto M, Kunii Y, Noguchi Y, et al. Clinical Characteristics of Myeloperoxidase Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Caused by Antithyroid Drugs. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94:2806-11.

Signal: Dimenhydrinate and SJS/TEN

ชลธิชา สอนสุภาพ พัทธียา โภคะกุล และพิมภรณ์ สมกิตติธรรม
กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

บทสรุป

Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่รุนแรงชนิดหนึ่งที่พบอัตราการเกิดน้อยแต่มีความรุนแรง สาเหตุของการเกิด SJS/TEN พบว่าเกิดจากยาเป็นส่วนใหญ่ dimenhydrinate เป็นยาที่ใช้รักษาอาการคลื่นไส้อาเจียน อาการเวียนศีรษะบ้านหมุนและใช้ป้องกันการเกิดคลื่นไส้อาเจียนและอาการเวียนศีรษะบ้านหมุนที่เกี่ยวข้องกับอาการเมารถเมาเรือ

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่ผลการประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยา dimenhydrinate กับ SJS/TEN และวิเคราะห์ลักษณะของรายงานดังกล่าวที่ได้รับในฐานข้อมูล Thai Vigibase โดยพบว่ามีรายงานการเกิด SJS/TEN จากยา dimenhydrinate จำนวน 110 ฉบับ จาก 49 จังหวัด ได้รับรายงานฉบับแรกในปี พ.ศ. 2542 (ข้อมูล ณ วันที่ 30 กันยายน 2562) ในจำนวนนี้เป็นรายงานที่ผ่านการประเมินในรายละเอียด โดยคณะทำงานประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยาสำหรับมนุษย์ด้านคลินิก พบว่าเป็นรายงานที่มีคุณภาพและขนาดของความสัมพันธ์ (strength of association) ในระดับปานกลางและสูง จำนวน 13 ฉบับ เป็นรายงานเพศหญิง 11 ราย และเพศชาย 2 ราย พบอายุอยู่ในช่วง 16 – 92 ปี รายงาน 12 ฉบับระบุ dimenhydrinate เป็นยาที่สงสัย (suspected drug) เพียงรายการเดียว และรายงาน 1 ฉบับ มีการระบุยาอื่นที่สงสัยร่วม อย่างไรก็ตามคู่ยา-อาการดังกล่าวเป็นสัญญาณที่ยังไม่ชัดเจน (weak signal) เนื่องจากหลักฐานสนับสนุนความสัมพันธ์ดังกล่าวยังไม่เพียงพอ จึงต้องมีการรวบรวมข้อมูลเพิ่มเติมและเฝ้าระวังความเสี่ยงต่อไป

บทนำ

Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่รุนแรงชนิดหนึ่งที่พบอัตราการเกิดน้อยแต่มีความรุนแรง อุบัติการณ์การเกิด SJS และ TEN เท่ากับ 1.2 - 6 และ 0.4 - 1.2 ต่อประชากร 1 ล้านคนต่อปีตามลำดับ เพศหญิงจะพบความถี่ของการเกิดมากกว่าเพศชาย (อัตราส่วน 1.5 : 1) และอุบัติการณ์ของการเกิด SJS/TEN จะเพิ่มขึ้นตามอายุ[1, 2] สำหรับในประเทศไทยมีการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดอาการแพ้ทางผิวหนังรุนแรงจากโรงพยาบาลทั่วประเทศ พบว่าได้รับรายงานการเกิด EM, SJS และ TEN รวม 429 ฉบับ คิดเป็นร้อยละ 3.7 ของจำนวนรายงานที่ได้รับทั้งหมด อุบัติการณ์ของการเกิด เท่ากับ 0.7, 1.5 และ 0.2 คน ต่อประชากรล้านคนต่อปีตามลำดับ[3]

SJS/TEN เป็นหนึ่งในภาวะผื่นผิวหนังรุนแรง (severe cutaneous skin reactions; SCARs) ผู้ป่วยมักจะมีอาการนำ (prodrome) พบได้ตั้งแต่ 1 – 14 วัน อาการคล้ายไข้หวัด คลื่นไส้ อาเจียน เจ็บคอ ปวดตามตัว หรือเจ็บตามผิวหนัง ต่อมาจะพบผื่นคล้าย maculopapular rash ผื่นจะกลายเป็นตุ่มหนองและหลุดลอก[4, 5] ความแตกต่างระหว่าง SJS และ TEN พิจารณาจากความรุนแรงของผิวหนังที่มีการหลุดลอก หากน้อยกว่า 10% จะจัดเป็น SJS ถ้าพื้นที่ผิวหนังที่เกิดการหลุดลอกมากกว่า 30% จะจัดเป็น TEN (หากอยู่ระหว่าง 10 – 30% จะจัดเป็น SJS-TEN overlap)[1, 6] สาเหตุของการเกิด SJS ประมาณร้อยละ 50 พบว่าเกิดจากยาและอาจเกิดได้จากสาเหตุอื่น ๆ เช่น การติดเชื้อ systemic lupus erythematosus (SLE) นอกจากนี้ผู้ป่วย 10 – 30% อาจเกิด SJS โดยไม่ทราบสาเหตุ สำหรับสาเหตุของการเกิด TEN พบว่า 80 – 95% เกิดจากยา โดยยาที่มักพบว่าเป็นสาเหตุของการเกิด SJS/TEN ได้แก่ ยากลุ่มซัลฟา ยากันชัก ยากลุ่ม NSAIDs โดยสามารถเกิดหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาที่เป็นสาเหตุครั้งแรกประมาณ 1-3 สัปดาห์[5, 6]

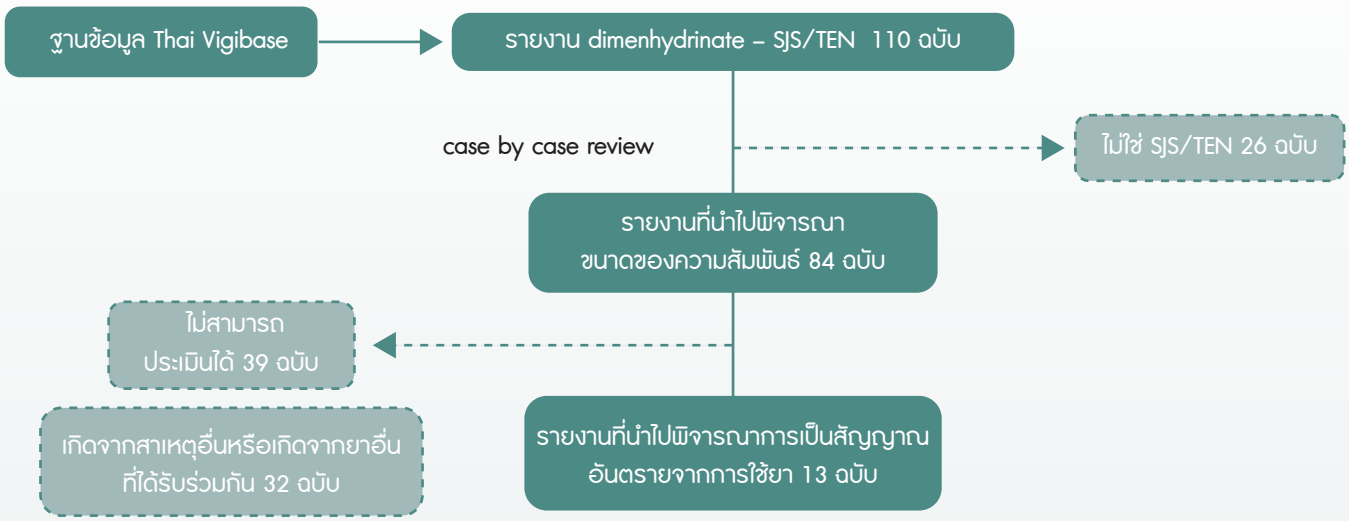
Dimenhydrinate ใช้รักษาอาการคลื่นไส้อาเจียน อาการเวียนศีรษะบ้านหมุน และใช้ป้องกันการเกิดคลื่นไส้อาเจียนและอาการเวียนศีรษะบ้านหมุนที่เกี่ยวข้องกับอาการเมารถเมาเรือ จัดอยู่ในกลุ่มทางเภสัชวิทยา (pharmacologic category) ได้แก่ histamine H1 antagonist (first generation) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากยา dimenhydrinate เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปากแห้ง และง่วงนอน[7, 8] และเป็นยาที่ต้องแจ้งข้อความคำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เช่น การเกิดอาการง่วงซึม ปากแห้ง คอแห้ง ปัสสาวะขัด และการหลีกเลี่ยงการรับประทานร่วมกับสุรา[9]

ในปี พ.ศ. 2557 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยคณะทำงานประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยาสำหรับมนุษย์ด้านคลินิก ได้มีการประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยา (signal) ของยา dimenhydrinate กับอาการ SJS/TEN สืบเนื่องจากตรวจพบรายงานการเสียชีวิตจาก SJS ภายหลังใช้ยา dimenhydrinate ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ที่ยังไม่เคยทราบมาก่อน (unknown ADR) จึงนำไปสู่การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุเชิงลึก โดยพิจารณาข้อมูลรายงานแต่ละฉบับ (case by case review) ในรายละเอียด รวมถึงสอบถามข้อมูลกลับไปยังแหล่งที่รายงานกรณีที่ขาดข้อมูลสำคัญสำหรับใช้ประเมิน จากนั้นประเมินรายงานโดยพิจารณาจากคุณภาพรายงาน ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุและหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุน ผลการประเมินพบว่าคู่ยา-อาการดังกล่าวเป็นสัญญาณที่ยังไม่ชัดเจน (weak signal) เนื่องจากมีหลักฐานสนับสนุนถึงความสัมพันธ์ที่ยังไม่เพียงพอ จึงต้องมีการรวบรวมข้อมูลเพิ่มเติมและเฝ้าระวังความเสี่ยงต่อไป สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้มีการสื่อสารความเสี่ยงในเบื้องต้นไปยังบุคลากรทางการแพทย์ ผ่านทางจดหมายข่าว HPVC safety news เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการเฝ้าระวังในการสั่งจ่ายยาดังกล่าว[10] ต่อมาในเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2562 มีการพิจารณารายงานที่ได้รับในฐานข้อมูล Thai Vigibase ของคู่ยา-อาการดังกล่าวอีกครั้ง แต่ไม่พบแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นของรายงานจึงมีการติดตามข้อมูลและเฝ้าระวังต่อไป

รายงานในฐานข้อมูล Thai Vigibase

ในปี พ.ศ. 2562 ฐานข้อมูล Thai Vigibase (ข้อมูล ณ วันที่ 30 กันยายน 2562) พบว่ามีรายงานที่ระบุ อาการ SJS หรือ TEN จากยา dimenhydrinate จำนวน 110 ฉบับ จาก 49 จังหวัด ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2542 เป็นต้นมา เมื่อพิจารณาข้อมูลรายงานแต่ละฉบับในรายละเอียด พบว่ามีรายงานที่ไม่ใช่ SJS หรือ TEN เช่น เป็นผื่นแพ้ยาชนิดอื่น หรือลักษณะทางคลินิกไม่เข้ากับ SJS/TEN จำนวน 26 ฉบับ เป็นรายงานที่ไม่สามารถประเมินได้เนื่องจากข้อมูลไม่เพียงพอ จำนวน 39 ฉบับ และเป็นรายงานที่ประเมินแล้วพบว่าน่าจะเกิดจากสาเหตุอื่นหรือเกิดจากยาอื่นที่ได้รับร่วมกัน จำนวน 32 ฉบับ ดังนั้นรายงานที่มีขนาดของความสัมพันธ์ (strength of association) ที่นำไปพิจารณาการเป็นสัญญาณ มีจำนวน 13 ฉบับ ได้แก่ รายงานที่ข้อมูลมีความสมบูรณ์ มีความสมเหตุสมผล โดยไม่มีสาเหตุอื่นหรือยาที่สงสัยอื่นร่วม หรือมียาที่สงสัยอื่นร่วมแต่เป็นอาการที่มีความสำคัญทางคลินิกหรือมีผลกระทบต่อสุขภาพ (แผนภาพที่ 1)

แผนภาพที่ 1 การคัดเลือกรายงานสำหรับประเมินสัญญาณอันตรายของ dimenhydrinate - SJS/TEN



เมื่อพิจารณารายงาน 13 ฉบับ พบว่าเป็นเพศหญิง 11 ราย และเพศชาย 2 ราย มีอายุอยู่ในช่วง 16 – 92 ปี (median = 68) มีค่าเฉลี่ยของ time to onset เท่ากับ 4.92 วัน (พบได้ตั้งแต่ 1 – 17 วัน) รายงาน 12 ฉบับ ผู้รายงานระบุ dimenhydrinate เป็นยาที่สงสัยเพียงรายการเดียว และมีรายงาน 1 ฉบับ ที่ระบุยา flunarizine และ flupentixol เป็นยาที่สงสัยร่วม ผลลัพธ์หลังจากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ พบว่าส่วนใหญ่หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม และรายงานทุกฉบับไม่มีข้อมูลการให้ยาซ้ำ รายละเอียดคุณลักษณะผู้ป่วยและการเกิดภาวะ SJS/TEN ตามตารางที่ 1 และเมื่อคำนวณค่าทางสถิติเพื่อวัดค่าความไม่เป็นสัดส่วนของรายงาน (disproportionate reporting) โดยใช้ reporting odd ratio (ROR) พบว่ามีค่าเท่ากับ 1.26 (95%CI 0.96, 1.65) ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อนำข้อมูลต่างๆ มาพิจารณาการเป็นสัญญาณอันตราย ได้แก่ ขนาดของความสัมพันธ์ของรายงาน ความครบถ้วนของข้อมูล และหลักฐานอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง พบว่าการเกิด SJS/TEN จากยา dimenhydrinate เป็นสัญญาณที่ยังไม่ชัดเจน เนื่องจากมีหลักฐานที่สนับสนุนความสัมพันธ์ยังไม่มากพอ ซึ่งต้องมีการติดตามข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป

ตารางที่ 1 รายละเอียดคุณลักษณะผู้ป่วยและการเกิดภาวะ SJS/TEN

รายที่	อายุ/เพศ	ประวัติแพ้ยา/โรคประจำตัว	ขนาดยา รูปแบบยาและวิธีบริหารยา dimenhydrinate	รายการยาที่สงสัยร่วมหรือยาที่ได้รับร่วม (ชนิด*)	อาการ	time to onset	dechallenge	ผลลัพธ์	ระดับความสัมพันธ์
1	16 ปี/หญิง	ไม่ระบุ	50 mg รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง	ไม่มี	SJS	1 วัน	ไม่ระบุ	ยังมีอาการอยู่	certain
2	69 ปี/ชาย	ไม่ระบุ	รูปแบบรับประทาน ไม่ระบุวิธีบริหารยา	ไม่มี	SJS	13 วัน	อาการดีขึ้นอย่างชัดเจน	หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม	probable
3	ไม่ทราบ/หญิง	ไม่ระบุ	50 mg รับประทาน เมื่อมีอาการ	piroxicam (c)	TEN	6 วัน	อาการดีขึ้นอย่างชัดเจน	หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม	probable
4	61 ปี/หญิง	ไม่ระบุ	ยาฉีดปราศจากเชื้อ ฉีด 1 ครั้ง	ไม่มี	SJS	1 วัน	อาการดีขึ้นอย่างชัดเจน	อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย	probable
5	62/ หญิง	เบาหวานและไขมันในเลือดสูง	50 mg ไม่ทราบวิธีบริหารยา	ไม่มี	SJS	1 วัน	อาการดีขึ้นอย่างชัดเจน	หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม	probable
6	76 ปี/หญิง	dimenhydrinate	50 mg รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง	cinnarizine (c) flunarizine (c) และ domperidone (c)	TEN	9 วัน	ไม่ระบุ	เสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์	probable
7	66 ปี/หญิง	dimenhydrinate, gentamicin, penicillin G sodium/ เบาหวานและ psychosis	ยาฉีดปราศจากเชื้อ ฉีด 1 ครั้ง	ไม่มี	TEN	7 วัน	อาการดีขึ้นอย่างชัดเจน	หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม	certain
8	81 ปี/หญิง	ไม่ระบุ	ยาฉีดปราศจากเชื้อ 50 mg ฉีดเข้ากล้าม 1 ครั้ง	omeprazole (c)	SJS	4 วัน	อาการดีขึ้นอย่างชัดเจน	หายโดยยังมีร่องรอยเดิม	probable
9	80 ปี/หญิง	ไม่ระบุ	50 mg รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง	ไม่มี	SJS	1 วัน	ไม่ระบุ	ยังมีอาการอยู่	certain
10	ไม่ทราบ/หญิง	ไม่ระบุ	ไม่ทราบ	ไม่มี	SJS	2 วัน	อาการไม่ดีขึ้น	ยังมีอาการอยู่	possible
11	48 ปี/ชาย	ไม่ระบุ	50 mg รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง	flunarizine (s), flupentixol (s)	SJS	17 วัน	อาการดีขึ้นอย่างชัดเจน	หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม	possible
12	68 ปี/หญิง	dimenhydrinate	ยาฉีดปราศจากเชื้อ 50 mg ฉีดเข้ากล้าม 1 ครั้ง	metoclopramide (c)	TEN	1 วัน	อาการไม่ดีขึ้น	ยังมีอาการอยู่	Probable
13	92 ปี/หญิง	ไม่ระบุ	50 mg รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง	ไม่มี	TEN	1 วัน	ไม่ระบุ	ยังมีอาการอยู่	Probable

*s = suspected drugs, c = concomitant drugs

การทบทวนวรรณกรรม

รายงาน case report

Mohammadzadeh และคณะ เผยแพร่รายงาน case report เกี่ยวกับการเกิด SJS จากการใช้ยา dimenhydrinate ได้แก่ ผู้ป่วยชายอิหร่าน อายุ 17 ปี มาโรงพยาบาลด้วยอาการคันรุนแรง และมีแผลที่ปากและอวัยวะเพศ เกิดขึ้นภายในเวลาไม่กี่วัน ตรวจร่างกาย พบ Nikolsky's sign เป็นบวก ซึ่งอาการเข้าได้กับ SJS ผู้ป่วยแจ้งว่าเมื่อ 2 ปีก่อน ขณะที่ผู้ป่วยเดินทางข้ามเมือง มีอาการคันรุนแรงและผิวหนังแดง เกิดขึ้นภายในไม่กี่ชั่วโมง และอาการดีขึ้นภายใน 2 วัน และพบอาการแบบนี้ อีก 3 ครั้งเมื่อมีการเดินทางข้ามเมือง และสามารถหายได้เอง จากการสอบถามประวัติการใช้ยาพบว่า มีการใช้ยา dimenhydrinate ทุกครั้งที่เดินทางข้ามเมือง ดังนั้น อาการ SJS จึงน่าจะมีสาเหตุมาจากการใช้ยา dimenhydrinate[11]

ข้อมูลสัญญาณความเสี่ยงขององค์การอนามัยโลก

องค์การอนามัยโลกเผยแพร่ข้อมูลสัญญาณอันตรายของยา dimenhydrinate กับอาการ erythema multiforme (EM)/ Stevens-Johnson Syndrome (SJS) โดยพบว่าได้รับรายงานในฐานข้อมูล Vigibase จำนวน 73 ฉบับ เป็นรายงาน SJS 49 ฉบับ และ EM 24 ฉบับ (ข้อมูลถึง ปี ค.ศ. 2015) มีค่า IC Value 2.52 และ 1.90 ตามลำดับ ลักษณะรายงาน SJS พบว่าเป็นรายงานจากประเทศกลุ่มเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ 33 ฉบับ และรายงานจากประเทศอื่นๆ 16 ฉบับ รายงานจากประเทศกลุ่มเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง จำนวน 26 ราย มีค่าเฉลี่ยอายุ 56.1 ปี (median = 64.0) time to onset ประมาณ 2.5 วัน (median = 1) พบได้ตั้งแต่ 0 – 29 วัน มีการระบุ dimenhydrinate เป็นยาที่สงสัยเพียงรายการเดียว จำนวน 25 ฉบับ หลังเกิดเหตุการณ์มี 18 ราย ที่ผู้ป่วยหยุดใช้ยา dimenhydrinate โดย 13 ราย มีอาการดีขึ้น อีก 5 ราย ไม่ระบุข้อมูลดังกล่าว ผลลัพธ์หายเป็นปกติ/หายโดยยังมีร่องรอย 9 ราย ยังมีอาการอยู่ 2 ราย และไม่ระบุ 2 ราย รายงานจากประเทศอื่นๆ 16 ฉบับ พบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 10 ราย ค่าเฉลี่ยอายุ 56.8 ปี (median = 70) time to onset ประมาณ 6.4 วัน (median = 5.5) พบได้ตั้งแต่ 0 – 18 วัน มี 2 รายที่พบ TEN เป็นอาการร่วม มีการระบุ dimenhydrinate เป็นยาที่สงสัยเพียงรายการเดียว จำนวน 2 ฉบับ หลังเกิดเหตุการณ์มี 3 ราย ที่หยุดใช้ยาและมีอาการดีขึ้น และมี 1 ราย ที่เสียชีวิตถึงแม้จะมีการหยุดใช้ยา ผลลัพธ์พบว่าหายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม/หายโดยมีร่องรอยเดิม 8 ราย เสียชีวิต 2 ราย และ ยังมีอาการอยู่ 3 ราย[12]

ฐานข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (ข้อมูล ณ วันที่ 17 พฤษภาคม 2563) พบว่ามีรายงานการเกิด SJS หรือ TEN จากยา dimenhydrinate จำนวน 81 ฉบับ เป็นรายงานจาก 8 ประเทศ ได้แก่ ไทย เยอรมัน มาเลเซีย เบลเยี่ยม แคนาดา สิงคโปร์ ซูรินาม และสหรัฐอเมริกา ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง จำนวน 61 ราย มีอายุระหว่าง 4 ถึง 88 ปี โดยพบมากที่สุดในช่วงอายุ มากกว่า 75 ปี รายงานบางฉบับมีการระบุยาที่สงสัยร่วมกับ dimenhydrinate โดยยาที่มีการรายงานมากที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ paracetamol, metamizole และ furosemide เมื่อวิเคราะห์ค่าความไม่เป็นสัดส่วนของรายงาน พบว่าค่า ROR มีนัยสำคัญทางสถิติ (ROR = 5.65; 95%CI 4.54, 7.04)[13]

อภิปรายผล

เมื่อพิจารณาค่าความไม่เป็นสัดส่วนของรายงานการเกิด SJS/TEN จากยา dimenhydrinate ของรายงานประเทศไทย ด้วยสถิติ ROR พบว่าไม่เข้าเกณฑ์การเป็นสัญญาณอันตราย แต่ไม่สอดคล้องกับผลการประเมินขององค์การอนามัยโลกที่พบว่าค่าดังกล่าวเป็นสัญญาณอันตราย ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากประเทศไทยมีรายงานการเกิด SJS/TEN เป็นจำนวนมาก ทำให้ค่าที่คำนวณได้ต่ำกว่าความเป็นจริง และเมื่อพิจารณารายงานแต่ละฉบับพบว่าช่วงเวลาของการเกิดอาการหลังจากได้รับยาพบได้ตั้งแต่ 1 – 17 วัน โดยรายงานส่วนใหญ่มีระยะเวลาการเกิดอาการสอดคล้องกับระยะเวลาของการเกิด SJS/TEN ที่เคยทราบกันดีอยู่แล้ว คือ 1 – 3 สัปดาห์ แต่มีรายงานส่วนหนึ่งที่พบว่ามีการเกิดอาการอย่างรวดเร็ว ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการระบุระยะเวลาของการเกิด SJS/TEN ของผู้รายงาน เป็นการระบุระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยพบอาการ prodrome ที่พบได้ตั้งแต่ 1 – 14 วัน[4, 5] เมื่อพิจารณาในเรื่องของความสม่ำเสมอของการรายงานพบว่า รายงานที่ได้รับมาจากประชากรที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมที่แตกต่างกัน โดยเป็นรายงานที่มาจากหลายจังหวัด รวมถึงเมื่อมีการหยุดยาที่เป็นสาเหตุพบว่าส่วนใหญ่มีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามข้อมูลที่สนับสนุนของรายงานดังกล่าวยังมีน้อย โดยพบรายงาน case report ที่มีการตีพิมพ์เผยแพร่เพียง 1 ฉบับ ทั้งนี้ยังพบข้อมูลค่า ROR ที่มีความขัดแย้งกัน จึงควรมีการติดตามและเฝ้าระวังต่อไป เพื่อยืนยันข้อมูลดังกล่าว และถึงแม้ว่าการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจากยา dimenhydrinate เป็นเพียง weak signal แต่อาการดังกล่าวเป็นอาการที่มีความรุนแรงและอาจส่งผลทำให้เสียชีวิต บุคลากรทางการแพทย์ควรใช้ยาดังกล่าวด้วยความระมัดระวัง และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาควรมีการเฝ้าระวังแนวโน้มของรายงานอย่างต่อเนื่องและหากพบแนวโน้มของปัญหาที่เพิ่มขึ้นควรเพิ่มมาตรการลดความเสี่ยงที่เหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology. 2006;55(1):9-16.
2. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Journal of the American Academy of Dermatology. 1990;23(6 Pt 1):1039-58.
3. การศึกษาวิจัย. ใน: ปฐม สวรรค์ปัญญาเลิศ และวิมล สุวรรณเกษาวงษ์, บรรณาธิการ. ระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพประเทศไทย. นนทบุรี: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ; 2559.
4. ชำนาญ ชอบธรรมสกุล. คู่มือการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ความผิดปกติทางผิวหนัง (Skin Disorders). 4th ed. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2552.
5. ความรู้เกี่ยวกับ ADR รุนแรงที่พบบ่อย. ใน: ธิดา นิงสานนท์ และจันทิมา โยธาพิทักษ์, บรรณาธิการ. ตรงประเด็นเรื่อง Adverse drug reaction. กรุงเทพฯ: ปรมัตถ์การพิมพ์; 2550.
6. Su S-C, Chung W-H. Update on pathobiology in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Dermatologica Sinica. 2013;31(4):175-80.
7. Micromedex® [Internet]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare); c2020. [cited March 13, 2020]. Available from: http://www.micromedexsolutions.com
8. American Pharmacists Association. Drug information handbook with international trade names index. 26th ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp; 2017.
9. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยาและข้อความของคำเตือน. กระทรวงสาธารณสุข; 2533.
10. จดหมายข่าว HPVC Safety News เรื่อง การเกิด Fixed-drug eruption ภายหลังใช้ยา Dimenhydrinate. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2558.
11. Mohammadzadeh I KM, Rezaei N. Stevens-Johnson Syndrome: Report on a Case with a Strange Complaint of Allergy to Bus. Acta clinica Croatica. 2013;52(3).
12. World Health Organization. Dimenhydrinate and erythema multiforme/Stevens Johnson Syndrome. WHO Pharmaceuticals NEWSLETTER. 2016.
13. VigiLyze overview: dimenhydrinate-SJS/TEN [Internet]. Uppsala Monitoring Centre. [cited May 17, 2020]. Available from: https://www.who-umc.org