



ข่าวสารด้านยา และผลิตภัณฑ์สุขภาพ

MEDICINAL AND HEALTH PRODUCT BULLETIN

● ปีที่ 26 ฉบับที่ 2 เดือน เมษายน-มิถุนายน 2566

23-25

- WHO signal: amiodarone และ rivaroxaban กับ gastrointestinal haemorrhage

26-27

- สรุปข้อมูลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์สุขภาพ ประจำเดือนมกราคม – มีนาคม 2566

28-31

- Delayed-angioedema ภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันโรค COVID-19: รายงานผู้ป่วยจากเภสัชกรร้านยา

32-38

- การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา 5 รายการที่ใช้รักษา โรค COVID-19



บทบรรณาธิการ

สวัสดีท่านผู้อ่านทุกท่าน วารสารเล่มนี้เป็นฉบับที่ 2 ของปี 2566 เมื่อต้นเดือนพฤษภาคมที่ผ่านมา องค์การอนามัยโลก ได้ประกาศยุติภาวะฉุกเฉินด้านสาธารณสุขโลกของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ส่งผลให้โรค COVID-19 ไม่ใช่ภาวะฉุกเฉินอีกต่อไป อย่างไรก็ตามประกาศนี้ไม่ได้มีผลต่อแนวทางปฏิบัติของไทย เนื่องจากประกาศประเทศไทยได้ลดระดับให้โรค COVID-19 เป็นโรคติดต่อเฝ้าระวัง ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2565 แล้ว อย่างไรก็ตามสถานการณ์การแพร่ระบาดของ COVID-19 ในประเทศไทย ในช่วงหลังสงกรานต์มีแนวโน้มสูงขึ้น ดังนั้นเรายังคงต้องดำเนินมาตรการป้องกันโรคต่อไป และฉีดวัคซีน COVID-19 เพื่อลดโอกาสป่วยหนักและเสียชีวิตจากโรคดังกล่าว

สำหรับวารสารฉบับนี้ยังคงมีสาระที่น่าสนใจเช่นเดิม เริ่มด้วยบทความสัญญาณความเสี่ยงจากองค์การอนามัยโลก เกี่ยวกับสัญญาณความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารที่เป็นผลจากอันตรกิริยาของยา amiodarone และ rivaroxaban ต่อด้วยสรุปข่าวที่น่าสนใจเกี่ยวกับความปลอดภัยในรอบ 3 เดือนที่ผ่านมา รายงานการเกิด delayed-angioedema ภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันโรค COVID-19 และบทความเรื่อง การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาที่ใช้รักษาโรค COVID-19 ซึ่งเป็นการเฝ้าระวังยาฟ้าทะลายโจร favipiravir, remdesivir, molnupiravir และ nirmatrelvir/ritonavir โดยโครงการนี้ได้รับความร่วมมือจากหน่วยงานต่างๆ ทั่วประเทศ

สุดท้ายนี้กองบรรณาธิการหวังเป็นอย่างยิ่งว่าท่านจะได้รับประโยชน์จากวารสารเล่มนี้ และจะติดตามวารสารของเราเล่มต่อไป

กองบรรณาธิการ

วัตถุประสงค์

เพื่อเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารและให้ความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยเฉพาะข้อมูลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์สุขภาพและข้อมูลใหม่ๆ ที่เกี่ยวข้องให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ และสาธารณสุขเพื่อใช้ประโยชน์ทั่วไป

คณะที่ปรึกษา

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา
รองเลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา (ทุกท่าน)
ผู้เชี่ยวชาญด้านพัฒนาระบบงานคุ้มครองผู้บริโภคในส่วนภูมิภาคและท้องถิ่น
ผู้อำนวยการกองยุทธศาสตร์และแผนงาน

กองบรรณาธิการ

- ภญ.พัทธยา โภคะกุล
- ภญ.ศรินยา หนูทิม
- ภก.วิทยา ประชาเฉลิม
- ดร.ภญ.วีชรี รุ่งอรุณรัตน์
- ภญ.ชลธิชา สอนสุภาพ
- ภญ.พิมพ์ภรณ์ สมกิตติธรรม
- ภญ.รัชณี มุงเมือง
- ภก.อานันท์ ตันจรรย์รัตน์
- ภญ.วีรศรา ทิพย์คุณอก

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

ท่านสามารถขอรับการสนับสนุนวัสดุจำเป็นสำหรับงานเฝ้าระวังฯ เช่น บัตรแพทย์ สติกเกอร์แพทย์ สมุดประจำตัว G-6-PD เป็นต้น



ที่อีเมล adr@fda.moph.go.th ฟรี!! ไม่มีค่าใช้จ่าย หรือดาวน์โหลดได้ที่

<https://hpvcth.fda.moph.go.th/category/doc-and-media-publish/media-support/>

สรุปรายงานเหตุการณ์
ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
ระหว่างปี พ.ศ.2527-2564

เข้าร่วมเครือข่าย
HPVC



WHO signal: amiodarone และ rivaroxaban กับ gastrointestinal haemorrhage

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ
กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

บทนำ

WHO Uppsala monitoring centre (WHO-UMC) รายงานการตรวจพบสัญญาณความเสี่ยงเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างยา amiodarone และ rivaroxaban กับการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal (GI) haemorrhage) ซึ่ง amiodarone เป็นยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ป้องกันการเกิด supraventricular arrhythmias หรือ atrial fibrillation (AF) ออกฤทธิ์ยับยั้ง potassium และ calcium channel โดย active metabolite ของยาดังกล่าวมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) และ P-glycoprotein ในระดับปานกลาง ดังนั้นจึงอาจมีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) กับยาต่างๆ ได้ สำหรับ rivaroxaban เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดรูปแบบรับประทาน ป้องกันการเกิด venous thromboembolism (VTE), deep vein thrombosis (DVT) และ pulmonary embolism (PE) ออกฤทธิ์ยับยั้งโดยตรงต่อ factor Xa ถูกเมตาบอลิซึมผ่านตับโดยเอนไซม์ CYP 3A4 และ 2J2 และกำจัดออกทางไตโดย P-glycoprotein ควรระวังการใช้ rivaroxaban ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อม หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ยับยั้งทั้ง CYP3A4 และ P-glycoprotein เนื่องจากอาจมีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออก (haemorrhage) ได้

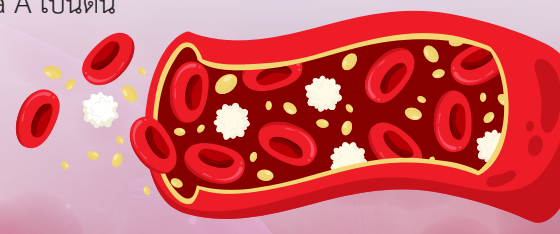
รายงานจากฐานข้อมูล WHO Vigibase™(1)

จากการวิเคราะห์รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยเฉพาะราย หรือ individual case safety report (ICSR) ในฐานข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (WHO Vigibase™) ข้อมูลจนถึงวันที่ 6 ธันวาคม 2020 พบว่ามีรายงานการเกิด GI haemorrhage ในผู้ป่วยที่ได้รับยา amiodarone และ rivaroxaban โดยผู้ส่งรายงานระบุว่ายาดังกล่าวเป็นยาที่สงสัย (suspected drugs (S)) และ/หรือ ยาที่เกิดอันตรกิริยา (interacting drug) จำนวน 24 ฉบับ ซึ่งเป็นรายงานประเภทร้ายแรงทั้งหมด โดยมีรายงานจำนวน 3 ฉบับ (12.5%) ที่ผู้ป่วยเสียชีวิต รายงานทั้งหมดนี้มาจาก 5 ประเทศ โดยส่วนใหญ่เป็นรายงานจากประเทศ

สหรัฐอเมริกา (18 ฉบับ, 75%) ผู้ป่วยได้รับยา rivaroxaban และ amiodarone เฉลี่ย 19 mg/day (15-20 mg/day) และ 233.3 mg/day (200-400 mg/day) ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในปริมาณที่แนะนำสำหรับการรักษา จากรายงานทั้งหมดนี้ แบ่งเป็น ผู้ป่วยเพศหญิง 12 ฉบับ เพศชาย 9 ฉบับ ไม่ทราบข้อมูลเพศและอายุ 3 ฉบับ อายุระหว่าง 34-91 ปี (ค่ามัธยฐาน 74 ปี) ทั้งนี้มีรายงานจำนวน 5 ฉบับ (20.8%) ที่ระบุว่ามีการเกิดอันตรกิริยาร่วมด้วย มีรายงานจำนวน 8 ฉบับ (33.3%) ที่ระบุว่าผู้ป่วยได้รับเฉพาะยา amiodarone และ rivaroxaban ร่วมกัน (โดยรายงาน 1 ฉบับ ผู้ป่วยมีภาวะตับและไตบกพร่อง และ 1 ฉบับ ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็น haemophilia) ทั้งนี้มีรายงาน จำนวน 5 ฉบับ (20.8%) ที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลง ซึ่งจะมีผลต่อระดับยา rivaroxaban ในเลือด

จากรายงานทั้งหมดระบุว่ามีความน่าสงสัยว่าจำนวนยา suspected drug/interacting drug 2-19 รายการ (ค่ามัธยฐาน 3 รายการ) โดยพบว่ามีรายงานจำนวน 14 ฉบับ ที่มีการใช้ยาในกลุ่ม anticoagulant หรือ antiplatelet ร่วมกับยา rivaroxaban ทั้ง 14 ฉบับนี้ มีการใช้ยา acetylsalicylic acid ร่วมด้วย โดยรายงาน 5 ฉบับ จาก 14 ฉบับนี้ ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม antiplatelet ชนิดอื่น (clopidogrel, ticagrelor) หรือยาในกลุ่ม anticoagulant (warfarin, enoxaparin, apixaban, dabigatran) เพิ่มอีกอย่างน้อย 1 รายการ

จากการวิเคราะห์รายงานทั้งหมดนี้พบว่าสาเหตุของการเกิด GI haemorrhage จาก rivaroxaban เกิดจากหลายปัจจัย เช่น การเพิ่มฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาผ่านกลไกทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) และ/หรือ เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) หรือโรคประจำตัวของผู้ป่วยที่ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสการเกิด GI haemorrhage ได้ง่ายขึ้น เช่น มีประวัติ GI haemorrhage หรือ haemophilia A เป็นต้น



ข้อมูลประเทศไทย

amiodarone ได้รับอนุมัติทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาในประเทศไทย จำนวน 10 ทะเบียน โดยมีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาและป้องกันการเกิดภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะร่วมกับหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติ ภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ Wolff- Parkinson-White syndrome หัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะและหัวใจไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ หรือในกรณีที่ต้องทำการกู้ชีวิต cardiopulmonary resuscitation (CPR) กรณีหัวใจหยุดเต้น อันเนื่องมาจากภาวะหัวใจห้องล่างสั่นพลิ้ว (ventricular fibrillation) ที่ไม่ตอบสนองต่อการช็อกด้วยไฟฟ้า (externalelectrical shock)⁽²⁾

rivaroxaban ได้รับอนุมัติทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาในประเทศไทย จำนวน 19 ทะเบียน โดยมีข้อบ่งใช้สำหรับป้องกันการเกิด stroke และลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในผู้ป่วย non-valvular atrial fibrillation รักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ DVT และ PE⁽²⁾

ฐานข้อมูล Thai Vigibase พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จำนวนทั้งหมด 6 ฉบับ ที่มีการใช้ยา amiodarone และ rivaroxaban ร่วมกัน โดยผู้ส่งรายงานระบุว่าเป็นยาที่สงสัย (S) และ/หรือ เป็นยาที่ใช้ร่วม (concomitant drug (C)) (ข้อมูลตั้งแต่ 1 มกราคม 2563 – 28 เมษายน 2566) ทั้งนี้ไม่พบรายงานการเกิด GI haemorrhage แต่พบรายงานการเกิด haemorrhage จำนวน 1 ฉบับ ที่มี rivaroxaban และ edoxaban เป็นยาที่สงสัย (S) และ amiodarone เป็นยาที่ใช้ร่วม (C) โดย ผลการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และยาที่สงสัยอยู่ในระดับอาจจะใช่ (possible) ระยะเวลาการเกิดอาการ (time to onset) คือ 1 ปี 8 เดือน โดยรายงานฉบับนี้มียาที่ใช้ร่วมอื่น (C) ได้แก่ beta blocking agents, digoxin และ HMG-CoA reductase inhibitors⁽³⁾



เอกสารกำกับยาและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เอกสารกำกับยา Xarelto®(rivaroxaban) ระบุว่าจากข้อมูลทางคลินิกพบว่าระดับยา rivaroxaban ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างน้อยมีนัยสำคัญ (ประมาณ 44-64%) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (creatinine clearance 15-29 mL/min) ดังนั้นจึงทำให้เพิ่มผลทาง pharmacodynamics ของยาดังกล่าว⁽⁴⁾ ข้อมูลเอกสารกำกับยาของยานี้แนะนำให้มีการประเมินการทำงานของไตเป็นระยะๆ และปรับขนาดของยาให้เหมาะสม⁽⁵⁾ ทั้งนี้ห้ามใช้ rivaroxaban ในผู้ป่วยโรคตับเนื่องจากมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดเลือดออกได้ นอกจากนี้ไม่ควรใช้ rivaroxaban ร่วมกับยากกลุ่ม azole-antimycotics หรือ HIV protease inhibitors เนื่องจากยาดังกล่าวมีฤทธิ์ยับยั้งทั้ง CYP3A4 และ P-glycoprotein ที่รุนแรง (strong) จึงอาจเพิ่มระดับยาในเลือดของ rivaroxaban ซึ่งส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (bleeding) ได้ ทั้งนี้ ไม่ได้มีคำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ P-glycoprotein ในระดับอ่อนถึงปานกลาง (weak to moderate) เช่น amiodarone ร่วมกับ rivaroxaban ด้วยข้อมูลทางคลินิกที่มีจำนวนจำกัด เอกสารกำกับยาแนะนำว่าไม่ควรใช้ร่วมกับยา dronedarone ซึ่งเป็นยาทางเลือกของ amiodarone โดยยา dronedarone นี้มีคุณสมบัติเป็นยาที่ชอบไขมันน้อยกว่า (less lipophilic successor) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด chez ผู้ป่วยที่ได้รับ rivaroxaban คือการเกิดเลือดออกโดยเฉพาะการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal tract haemorrhages) พบได้บ่อยที่สุด 3.8%⁽⁶⁾ เนื่องจากคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยา rivaroxaban ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกหรือการเกิดเลือดแฝง (occult bleeding) จากเนื้อเยื่อหรืออวัยวะใดๆ ได้⁽⁴⁾

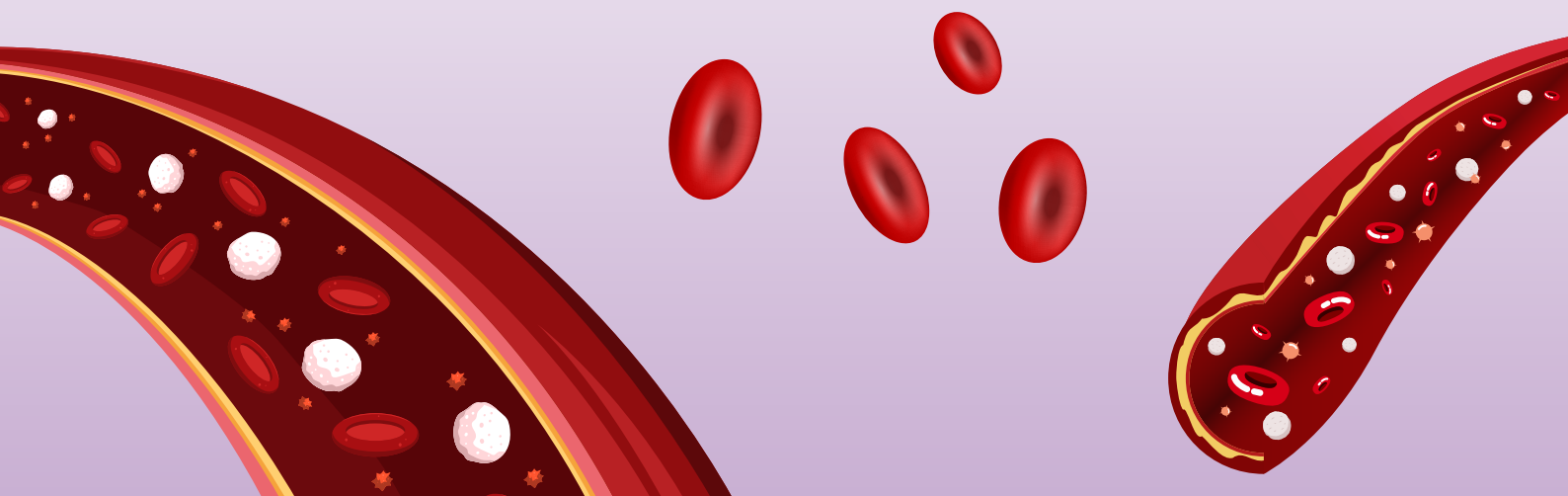
amiodarone และ desethylamiodarone (active metabolite) ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP ได้หลายชนิด รวมถึง P-glycoprotein ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับสารดังกล่าวมากขึ้น และค่าครึ่งชีวิตของ amiodarone ที่ยาวนานนี้ จึงอาจพบผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยานานหลายเดือนแม้ว่าจะหยุดใช้ยา amiodarone ไปแล้ว

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมาพบรายงานผู้ป่วย (case report) ที่พบผลอันตรกิริยา (drug interaction) จากการใช้ยา rivaroxaban ร่วมกับ amiodarone ⁽⁷⁻⁹⁾ โดยรายงานที่ 1 เกิดขึ้นในผู้ป่วยหญิงอายุ 88 ปี ที่มีภาวะไตบกพร่อง (eGFR= 50 mL/min) แม้ว่าผู้ป่วยได้หยุดการใช้ยา amiodarone เป็นเวลา 3 สัปดาห์ แต่พบว่าค่า INR และระดับยา rivaroxaban เพิ่มสูงขึ้น จากนั้นค่า INR และระดับยา rivaroxaban ในเลือดกลับสู่ภาวะปกติหลังจากที่มีการหยุดใช้ยา rivaroxaban 3 วัน ⁽⁷⁾ รายงานที่ 2 เกิดในผู้ป่วยชายอายุ 87 ปี ที่มีภาวะ nonvalvular atrial fibrillation และได้รับยา rivaroxaban โดยต่อมาแพทย์ได้เพิ่มยา amiodarone เพื่อรักษา pulseless ventricular tachycardia ให้กับผู้ป่วย แต่ภายหลังผู้ป่วยเกิด cardiac tamponade แพทย์จึงได้หยุดใช้ยาทั้ง 2 รายการนี้ แล้วพบว่าผู้ป่วยอาการดีขึ้น ⁽⁸⁾ และรายงานที่ 3 เป็นรายงานการเสียชีวิตเนื่องจากการเกิดเลือดออกในสมอง (fatal intracerebral bleeding) หลังจากเริ่มใช้ยา rivaroxaban เป็นระยะเวลา 4 เดือน สำหรับการเกิด bleeding ของผู้ป่วยรายนี้อาจเกิดจากภาวะความดันโลหิตสูงระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ การทำงานของไตบกพร่อง โรคตับ (hepatopathy) และอันตรกิริยาระหว่างยา rivaroxaban กับ amiodarone และ bisoprolol ร่วมกัน ⁽⁹⁾

การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร (GI haemorrhage) จากอันตรกิริยาระหว่างยา amiodarone และ rivaroxaban เป็นเพียงการพบสัญญาณเตือนที่เกิดจากการวิเคราะห์ข้อมูลรายงานในฐานข้อมูล WHO Vigibase™ โดย UMC เท่านั้น ซึ่งข้อมูลดังกล่าวอาจเปลี่ยนแปลงได้เมื่อได้รับรายงานเพิ่มขึ้น ผู้ปฏิบัติงานควรระมัดระวังการนำข้อมูลดังกล่าวไปใช้ ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพเผยแพร่ข้อมูลนี้เพื่อให้เกิดความตระหนักในความเสี่ยงดังกล่าวจากอันตรกิริยาระหว่าง amiodarone และ rivaroxaban เท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Annette Rudolph. Amiodarone and rivaroxaban and gastrointestinal haemorrhage. WHO Pharmaceuticals newsletter 2021; 4: 13-20.
2. กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ระบบค้นหาข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา. [อินเทอร์เน็ต] 2566 [เข้าถึงเมื่อ 28 เมษายน 2566]. เข้าถึงได้จาก: https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/FRM_SEARCH_DRUG.aspx.
3. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. AE Online Reporting [อินเทอร์เน็ต] 2566 [เข้าถึงเมื่อ 28 เมษายน 2566]. เข้าถึงได้จาก: <https://hpcvth.fda.moph.go.th>.
4. Electronic medicines compendium. Xarelto 10 mg film-coated tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). [Internet] 2020 [cited 2023 April 28]. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/product/6402/smpc#PHARMACOLOGICAL_PROPS
5. U.S. Food and Drug Administration. Xarelto label. [Internet] 2011 [cited 2023 April 28]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=202439>
6. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1998-2006.
7. Skov K, Falskov B, Jensen EA, Dorff MH. Supratherapeutic rivaroxaban levels: A persistent drug-drug interaction after discontinuation of amiodarone. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;127(4):351-3.
8. Oladiran O, Segal J, Nwosu I, Nazir S. A rare case of spontaneous cardiac tamponade induced by concomitant use of rivaroxaban and amiodarone. *Case Rep Cardiol*. 2018;2018:1-4.
9. Stöllberger C, Bastovansky A, Finsterer J. Fatal intracerebral bleeding under rivaroxaban. *Int J Cardiol*. 2015;201:110-2.





สรุปข้อมูลความปลอดภัย ของผลิตภัณฑ์สุขภาพ

ประจำเดือนมกราคม – มีนาคม 2566

ข่าวเกี่ยวกับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

1. Health Canada: health product recall

1.1 หน่วยงาน Health Canada แจ้งการเรียกคืนเครื่องมือแพทย์ magnetom systems ของบริษัท Siemens healthcare GmbH (รายละเอียดการปฏิบัติตามลิงก์ของแหล่งข่าว) เนื่องจากผลการวัดระยะที่ปรากฏบน MRI image อาจผิดพลาดได้

ข้อมูลประเทศไทย: พบการขึ้นทะเบียนของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในประเทศไทย โดยบริษัท ซีเมนส์ เฮลท์แคร์ จำกัด จำนวน 20 ทะเบียน ทั้งนี้บริษัทได้ดำเนินการอพยพซอฟต์แวร์เพื่อปรับปรุงประสิทธิภาพการทำงานของเครื่องมือแพทย์ให้กับลูกค้า และได้ส่งรายงานการดำเนินการแก้ไขเพื่อความปลอดภัยในการใช้เครื่องมือแพทย์ทั้งในและนอกประเทศ (field safety corrective action report from both domestic and foreign cases; FSCA) ไปยังสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) แล้ว

Ref: <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/magnetom-systems>

1.2 หน่วยงาน Health Canada แจ้งการเรียกคืนเครื่องมือแพทย์ Affinity Fusion Oxygenators ของบริษัท MEDTRONIC INC. (รายละเอียดการปฏิบัติตามลิงก์ของแหล่งข่าว) เนื่องจากอุปกรณ์ temperature monitoring adapter (TMA) ที่ติดตั้งเป็นส่วนประกอบนั้น ถูกติดตั้งอย่างไม่สนิท (loose)

ข้อมูลประเทศไทย: พบการขึ้นทะเบียนของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว โดยบริษัท เมดโทรนิค (ประเทศไทย) จำกัด จำนวน 16 ทะเบียน ทั้งนี้บริษัทได้แนะนำเกี่ยวกับการแก้ปัญหาดังกล่าว และส่งแบบรายงาน FSCA ให้ อย. เรียบร้อยแล้ว

Ref: <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/affinity-fusion-oxygenators>

1.3 หน่วยงาน Health Canada แจ้งการเรียกคืนเครื่องมือแพทย์ cardiosave system - hybrid & rescue intra-aortic balloon pump ของบริษัท Datascope corp. (รายละเอียดการปฏิบัติตามลิงก์ของแหล่งข่าว) เนื่องจากพบความผิดปกติขณะใช้งาน โดยเครื่องหยุดทำงานเองโดยอัตโนมัติซึ่งไม่ได้คาดการณ์หรือตั้งโปรแกรมมาก่อน

ข้อมูลประเทศไทย: พบการขึ้นทะเบียนของผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์ cardiosave system โดยบริษัท เกทท์ทิงเก (ไทยแลนด์) จำกัด จำนวน 13 ทะเบียน ทั้งนี้บริษัทได้อยู่ระหว่างการดำเนินการให้คำแนะนำการแก้ไขปัญหาแก่ลูกค้าและกำลังพัฒนาซอฟต์แวร์เพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว และบริษัทได้ส่งแบบรายงาน FSCA ให้ อย. เรียบร้อยแล้ว

Ref: <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/cardiosave-system-hybrid-rescue-intra-aortic-balloon-pump-0>

1.4 หน่วยงาน Health Canada แจ้งการเรียกคืนเครื่องมือแพทย์ Covera™ vascular covered stent ของบริษัท Angiomed GmbH & co. medizintechnik Kg. (รายละเอียดการปฏิบัติตามลิงก์ของแหล่งข่าว) เนื่องจากอุปกรณ์ภายในเครื่องมือแพทย์ดังกล่าวถูกติดตั้งอย่างไม่สมบูรณ์ (slide block bond failures in the device handle) ทำให้เครื่องไม่สามารถใช้งานได้ตามปกติและอาจเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ข้อมูลประเทศไทย: พบการขึ้นทะเบียนของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว โดยบริษัท ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด จำนวน 1 ทะเบียน ได้แก่ เลขทะเบียน DEU6106932 ทั้งนี้บริษัทได้แนะนำให้ลูกค้าหยุดใช้และทิ้งเครื่องมือแพทย์ดังกล่าว และได้ส่งแบบรายงาน FSCA ให้ อย. เรียบร้อยแล้ว

Ref: <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/coveratm-vascular-covered-stent>



2. Field safety notices: Medtronic: Mahurkar™* acute dual lumen high flow (13.5 French) hemodialysis catheters (Mahurkar QPlus)

หน่วยงาน Medicines and healthcare products regulatory agency (MHRA) สหราชอาณาจักร ได้เรียกคืนเครื่องมือแพทย์ Mahurkar™* acute dual lumen high flow (13.5 French) hemodialysis catheters (Mahurkar QPlus) ของบริษัท Medtronic (รายละเอียดรุ่นการผลิตตามลิงก์ของแหล่งข่าว) เนื่องจากเกิดการรั่วซึมภายในอุปกรณ์ของเครื่องมือแพทย์ ซึ่งสามารถทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับคนไข้ได้ เช่น เกิดภาวะ thrombosis เป็นต้น

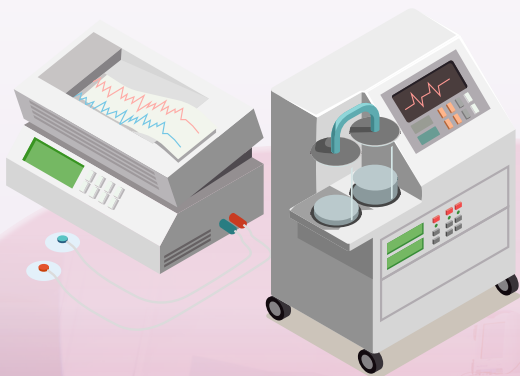
ข้อมูลประเทศไทย: พบการขึ้นทะเบียนของผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์ MAHURKAR acute dual lumen catheter kit High flow straight extensions 13.5 Fr/Ch โดยบริษัท เมดโทรนิค (ประเทศไทย) จำกัด จำนวน 1 ทะเบียน ได้แก่ เลขทะเบียน USA 6401491 ทั้งนี้บริษัทได้สื่อสารข้อมูลนี้และเรียกคืนเครื่องมือแพทย์ดังกล่าว รวมทั้งส่งแบบรายงาน FSCA ให้ ออย. เรียบร้อยแล้ว

Ref: <https://mhra.gov.filecamp.com/s/7OdwRO8ELEHS7hL5/d>

ข่าวเกี่ยวกับการสื่อสารข้อมูลความปลอดภัย

1. Epilim® (valproate) - risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders in children after paternal exposure

หน่วยงาน Health Sciences Authority ประเทศสิงคโปร์ แจ้งว่า บริษัท Sanofi-Aventis Singapore pte. ltd. ได้แจ้งเตือนบุคลากรทางการแพทย์ถึงการเพิ่มความเสี่ยงเกี่ยวกับโรคทางระบบประสาท (neurodevelopmental disorders: NDDs) รวมถึงออทิสติก (autism spectrum disorder) ในเด็กที่บิดาได้รับยา valproate เมื่อเปรียบเทียบกับยา lamotrigine หรือ levetiracetam

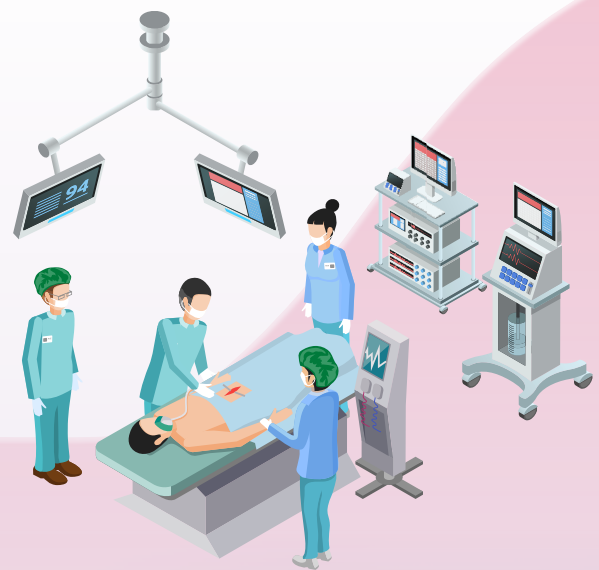


จากข้อมูลการศึกษา retrospective observational ในเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของ 3 ประเทศในแถบยุโรปเหนือ พบการเกิด NDDs ในเด็ก (อายุ 0 ถึง 11 ปี) ที่บิดามีประวัติการใช้ยา valproate ระหว่างปฏิสนธิ มีความเสี่ยงสูงกว่ากลุ่มที่ใช้ยา lamotrigine หรือ levetiracetam

สำหรับเอกสารกำกับยา Epilim® (valproate) ของสิงคโปร์ อยู่ระหว่างการแก้ไข และสื่อสารข้อมูลให้กับบุคลากรทางการแพทย์ ทั้งนี้บุคลากรทางการแพทย์ควรแจ้งผู้ป่วยเพศชายเกี่ยวกับความเสี่ยงนี้และการพิจารณาอื่นในการรักษาร่วมกับผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยที่จะเริ่มหรือกำลังใช้ยา valproate บุคลากรทางการแพทย์ควรให้คำแนะนำผู้ป่วยอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ถึงความจำเป็นในการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ และเพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยชายรับทราบถึงความเสี่ยงนี้และข้อควรระวังในการใช้ยา valproate

ข้อมูลประเทศไทย: พบการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยา valproate จำนวน 19 ทะเบียน และข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากฐานข้อมูล Thai Vigibase (ข้อมูล ณ วันที่ 13 พฤษภาคม 2566) ไม่พบเหตุการณ์ neurodevelopmental disorder, autism spectrum disorder จากการใช้ยา sodium valproate หรือ valproic acid

Ref: [https://www.hsa.gov.sg/announcements/dear-healthcare-professional-letter/epilim-\(valproate\)-risk-of-neurodevelopmental-disorders-including-autism-spectrum-disorders-in-children-after-paternal-exposure](https://www.hsa.gov.sg/announcements/dear-healthcare-professional-letter/epilim-(valproate)-risk-of-neurodevelopmental-disorders-including-autism-spectrum-disorders-in-children-after-paternal-exposure)





Delayed-angioedema ภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันโรค COVID-19: รายงานผู้ป่วยจากเภสัชกรร้านยา

ปิยวัฒน์ ดิลกสรรสกุล^{1,2,3}, จตุพร สุวรรณกิจ^{1,3,4}, ปฐวี เดชชิต¹, ศุภกานต์ ทวีกรวิทย์^{1,3}, สิริมาล เอ่งฉ้วน^{1,3}, นันทวรรณ กิติกรรณารณ^{3,4}

¹ศูนย์ยาสีแยกช่วงสิงห์ จังหวัดเชียงใหม่

²โรงพยาบาลลอมก๋อย จังหวัดเชียงใหม่

³คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่

⁴คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพายัพ จังหวัดเชียงใหม่

บทนำ

ช่วงปลายปี พ.ศ.2562 เริ่มพบการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา (COVID-19) รายงานความรุนแรงโรคนี้นับตั้งแต่อาการเล็กน้อยไปจนถึงเสียชีวิต อาการอาจปรากฏขึ้นใน 2 ถึง 14 วัน หลังจากสัมผัสกับเชื้อไวรัส ทั้งอาการไข้หนาวสั่น ไอ หายใจถี่เหนื่อยล้า ปวดกล้ามเนื้อ ปวดหัว การสูญเสียรสชาติหรือกลิ่นเจ็บคอ คัดจมูก น้ำมูกไหล คลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสีย⁽¹⁾

วัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอ-1273 (mRNA-1273) หรือเป็นที่รู้จักกันในชื่อวัคซีนโมเดอร์นา (Moderna COVID-19 vaccine) ถูกพัฒนาขึ้นจากบริษัท ModernaTX, inc. วัคซีนนี้ได้รับการขึ้นทะเบียนเพื่อใช้เป็นกรณีฉุกเฉินโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา เมื่อ 18 ธันวาคม พ.ศ. 2563 และได้รับการรับรองให้ใช้ในยุโรปเมื่อ 6 มกราคม พ.ศ. 2564 และวัคซีนโมเดอร์นาได้รับการรับรองเป็นลำดับที่ห้าจากองค์การอนามัยโลก (WHO) เมื่อ 30 เมษายน พ.ศ. 2564 เพื่อใช้ป้องกันและลดความรุนแรงจากการติดเชื้อโรค COVID-19 ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูง⁽²⁾ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทยขึ้นทะเบียนรับรองการใช้วัคซีนนี้เมื่อ 13 พฤษภาคม พ.ศ. 2564 ในชื่อผลิตภัณฑ์ยา COVID-19 Vaccine Moderna เลขทะเบียนตำรับยา 1C 6/64 (NBC) ในขวดยาสำหรับใช้หลายครั้ง (multi-dose vial) 1 ขวด บรรจุปริมาณยาสำหรับฉีดจำนวน 10 โดส โดสละ 0.5 มิลลิลิตร ภายใต้การอนุญาตผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์แบบมีเงื่อนไขในสถานการณ์ฉุกเฉินที่มีการระบาดใหญ่ของโรค⁽³⁾ อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าจะได้รับการตรวจสอบข้อมูลด้านความปลอดภัยมาแล้ว แต่ยังคงต้องมีกระบวนการสังเกตเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังได้รับวัคซีน (Adverse Event Following Immunization: AEFI) ไปแล้วอย่างน้อย 30 นาที ซึ่งเป็นระบบเฝ้าระวังที่ใช้ติดตามหลังการฉีดวัคซีนทุกชนิด โดยเฉพาะวัคซีน COVID-19 เป็นวัคซีนที่ใหม่มากและมีข้อมูลด้านความปลอดภัยอย่างจำกัด

จึงต้องมีระบบคณะกรรมการและผู้เชี่ยวชาญพิจารณาการจัดการที่เข้มงวดเพื่อติดตามและพิจารณาวินิจฉัยอาการเมื่อเกิดเหตุการณ์รุนแรงกับความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับการฉีดวัคซีน รวมทั้งวางแผนดำเนินการติดตามในระยะยาวหลังได้รับวัคซีนด้วย⁽¹⁾

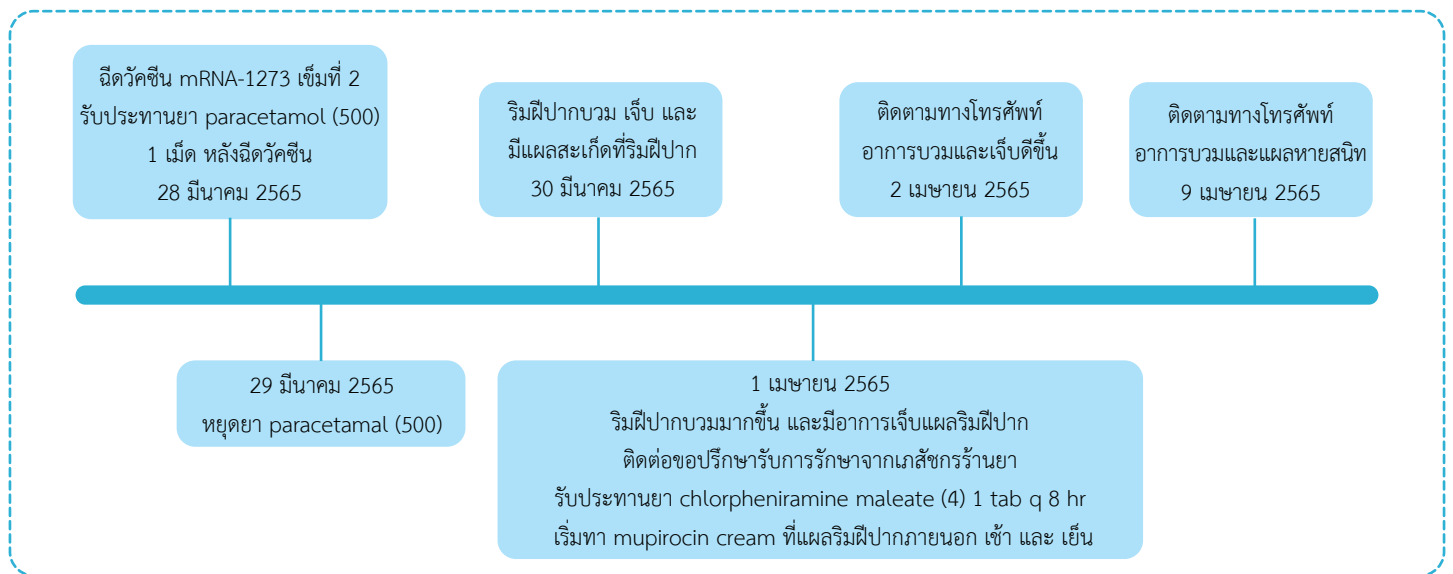
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากภูมิคุ้มกันของร่างกายภายหลังได้รับวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอ-1273 มีทั้งอาการที่เกิดขึ้นบริเวณที่ได้รับการฉีดวัคซีน เช่น อาการปวดและบวมบริเวณที่ฉีด และอาการที่เกิดขึ้นทั่วร่างกาย เช่น มีไข้ ปวดศีรษะอ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดข้อ หนาวสั่น บวมแดงบริเวณรักแร้ อาการเหล่านี้ส่วนมากมีความรุนแรงต่ำถึงปานกลางและสามารถหายเป็นปกติในเวลาเฉลี่ย 2.9 วันหลังฉีดวัคซีนเข็มแรก และ 3.1 วันหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2⁽⁴⁾ ความชุกของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากวัคซีนจะลดลงในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป และพบการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากการได้รับวัคซีนเข็มที่สองมากกว่าในเข็มแรก^(1,4) หนึ่งในเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีการรายงานคืออาการแพ้ทางผิวหนัง (cutaneous reaction) ที่เกิดปฏิกิริยาอย่างช้า ๆ (delayed hypersensitivity reaction) ของวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอ-1273 โดยพบได้หลังจากฉีดวัคซีนเข็มแรก 7 วัน และเกิดเร็วขึ้นภายใน 2 วันหลังจากได้รับวัคซีนเข็มสอง

ผู้ที่ได้รับวัคซีนเข็มแรกแล้วมีอาการแพ้ทางผิวหนังจำนวนน้อยกว่าร้อยละ 50 จะเกิดอาการแพ้ซ้ำเมื่อได้รับวัคซีนเข็มสอง⁽⁵⁾ แต่ในกรณีของผู้ที่มีอาการแพ้รุนแรงทันทีหลังรับวัคซีนเข็มแรกไม่ควรรับวัคซีนเข็มต่อไป⁽¹⁾



รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 21 ปี เป็นนักศึกษาอยู่ในระดับอุดมศึกษา มีประวัติเป็นโรคภูมิแพ้แต่ไม่ได้ทานยาใดประจำทุกวัน ปฏิเสธการแพ้ยา แต่เคยเกิดอาการปากบวมหลังจากรับประทานขนมกรุบกรอบที่มีส่วนผสมของผงชูรส มารับการรักษาที่ร้านยาด้วยอาการริมฝีปากบวม เจ็บ และมีแผลสะเก็ด (crust) ที่ริมฝีปาก ผู้ป่วยให้ประวัติว่าได้รับวัคซีน mRNA-1273 เข็มที่ 2 ที่โรงพยาบาลศูนย์ประจำจังหวัด ซึ่งวัคซีนเข็มแรกเป็นชนิดเดียวกันกับเข็มที่สองและได้รับจากสถานพยาบาลเดียวกัน หลังฉีดวัคซีนเข็มแรกไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใด ๆ หลังจากฉีดวัคซีนเข็มสองที่ต้นแขนซ้ายข้างเดียวกับเข็มแรกนาน 30 นาที ไม่เกิดอาการใด ๆ ที่สังเกตได้ ณ สถานพยาบาล แต่มีอาการมีไข้ และปวดเนื้อปวดตัวในช่วงเย็นวันเดียวกันกับที่ได้รับวัคซีน จึงรับประทานยาพาราเซตามอล 500 มิลลิกรัม 1 เม็ด วันต่อมาอาการดีขึ้นจึงหยุดยาพาราเซตามอล แต่หลังจากฉีดวัคซีนแล้ว 2 วัน เริ่มมีอาการปากบวม เจ็บ แต่ไม่พบผื่นคันตามตัว จึงขอปรึกษาการรักษาจากเภสัชกรร้านยา ซึ่งระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการฉีดวัคซีน เริ่มมีอาการ ตลอดจนได้รับการรักษาและอาการดีขึ้น ได้แสดงในแผนภาพที่ 1



แผนภาพที่ 1 ความสัมพันธ์เวลาการใช้ยาและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยการวินิจฉัยและการจัดการ

การวินิจฉัยและการจัดการ

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการแองจิโออีดีมา (angioedema) ซึ่งอาการทางคลินิกที่เข้าได้คืออาการบวมขึ้นใต้ผิวหนังบริเวณริมฝีปาก พบแผลสะเก็ดบริเวณริมฝีปาก และเจ็บบริเวณที่บวม ซึ่งอาจจะเกิดจากการแพ้วัคซีนแบบที่ 1 (drug hypersensitivity type I) ผู้ป่วยเคยได้รับวัคซีนนี้มาก่อนแล้ว จึงอาจจะเกิดการสร้างแอนติบอดีชนิด Immunoglobulin E (IgE) ที่จำเพาะต่อวัคซีนไว้ เมื่อ IgE ถูกกระตุ้นจากการได้รับวัคซีนเป็นครั้งที่สองจะเกิดการทำลายเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดมาสต์เซลล์ (mast cell) แล้วมีการหลั่งสารตัวกลาง (mediator) เช่น ฮีสตามีน (histamine) และอื่น ๆ แล้วทำให้เกิดอาการแพ้แองจิโออีดีมาได้⁽⁶⁾

เภสัชกรได้ซักประวัติข้อมูลอื่นเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยแยก ตัดสาเหตุอื่นที่อาจจะเป็นสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้ เช่น ไม่ได้รับประทานอาหารที่อาจแพ้ การใช้หรือการปรับเปลี่ยนเครื่องสำอาง เมื่อเภสัชกรประเมินแล้วว่าผู้ป่วยไม่มีแนวโน้มที่จะมีอาการรุนแรงมากขึ้น รวมทั้งไม่มีความเสี่ยงในการเกิดอาการแพ้รุนแรงแบบแอนาฟิแล็กซิส (anaphylaxis) เนื่องจากไม่มีอาการหายใจลำบาก และไม่เกิดผื่นแพ้หรือแผลอักเสบบริเวณเยื่ออวัยวะอื่น ๆ ของร่างกาย เช่น เยื่อบุตา กระพุ้งแก้ม เยื่อช่องคลอด เป็นต้น การรักษาในครั้งนี้ จึงให้ผู้ป่วยรับประทานยา chlorpheniramine maleate ขนาด 4 มิลลิกรัม ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง (ทุก 8 ชั่วโมง) และทายา mupirocin cream บริเวณริมฝีปากที่เป็นสะเก็ดแผล วันละ 2 ครั้ง (เช้า-เย็น) มีการติดตามอาการทางโทรศัพท์ พบว่าผู้ป่วยอาการดีขึ้น หลังจากได้รับยา และอาการหายสนิทหลังจากใช้ยาแล้ว 9 วัน เภสัชกรจึงแนะนำทางโทรศัพท์ให้ผู้ป่วยบันทึกรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในแอปพลิเคชันหมอพร้อม และแนะนำให้แจ้งกลับไปยังสถานพยาบาลที่รับวัคซีน



การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัย

ผู้ป่วยรายนี้เกิดอาการแองจิโออีดีมาหลังจากได้รับวัคซีน 2 วัน คือ ริมฝีปากบวม มีแผลสะเก็ด และเจ็บ ซึ่งเป็นอาการบวมของชั้นหนังแท้และชั้นไขมันใต้ผิวหนังเพราะมีการขยายตัวของหลอดเลือดและของเหลวออกมาอยู่นอกหลอดเลือด ซึ่งสาเหตุอาจจะเกิดจากการเหนียวตัวของวัคซีนเข็มสองที่ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีปฏิกิริยาตอบสนองมากเกินไป และไม่มีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ทั้งอาหาร เครื่องสำอาง และยาอื่น ๆ

การฉีดวัคซีนเข็มแรกผู้ป่วยอาจจะไม่แสดงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ แต่ร่างกายจะมีกลไกกระตุ้นการสร้าง IgE ให้จดจำสิ่งแปลกปลอมไว้ เมื่อได้รับวัคซีนชนิดนั้นเป็นเข็มที่สองจึงเกิดการหลั่งสารฮีสตามีนและสารเคมีอื่น ๆ ออกมาเพื่อปกป้องร่างกายและทำลายสิ่งแปลกปลอมนั้น ซึ่งสารฮีสตามีนนี้ทำให้กระตุ้นกระบวนการอักเสบ เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด เพิ่มการซึมผ่านผนังหลอดเลือด (vascular permeability) ทำให้เกิดการบวมของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ⁽⁷⁾

การสืบค้นข้อมูลพบว่าโดยพื้นฐานแล้ววัคซีน mRNA-1273 ประกอบด้วย RNA ที่ไม่สามารถแพร่เชื้อและไม่สามารถแบ่งตัวได้แต่มีศักยภาพในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ดี ⁽⁸⁾ วัคซีนถูกออกแบบให้นำส่งผ่านอนุภาคไขมันและปกคลุมภายนอกอนุภาคด้วย polyethylene glycol (PEG) เพื่อเพิ่มความคงตัวและระยะเวลาในการใช้งาน และป้องกันการถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ในร่างกาย แต่มีรายงานว่า PEG มีโอกาสกระตุ้นการแพ้รุนแรงแบบแอนาฟิแล็กซิสได้ ^(9, 10) โดยมีระยะการเกิดอาการ

ที่รวดเร็ว อาการที่พบได้คือ อาการคัน ผื่นแพ้ และแองจิโออีดีมา ⁽⁸⁾ พบรายงานผู้ป่วย 3 คน ช่วงอายุ 21-33 ปี ที่เกิดอาการแองจิโออีดีมาหลังจากได้รับวัคซีน mRNA COVID-19 ไปแล้ว 26-60 ชั่วโมงหนึ่งในสามรายเป็นการฉีดวัคซีนเข็มที่สอง ทุกคนมีประวัติเป็นโรคภูมิแพ้ แต่ไม่เคยมีอาการแองจิโออีดีมา และการตรวจร่างกายไม่พบปัจจัยอื่นที่พบว่าสามารถทำให้เกิดอาการดังกล่าว และผู้ป่วยทุกคนสามารถรักษาให้หายได้หลังจากได้รับยาที่แตกต่างกันตามอาการแต่ละราย ได้แก่ ยา epinephrine 0.3 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ยา methylprednisolone 125 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ยา diphenhydramine 50 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และยา cetirizine 10 มิลลิกรัม แบบรับประทาน ยา famotidine 20 มิลลิกรัม ซึ่งผู้ป่วยทุกรายไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำอีก ⁽¹¹⁾

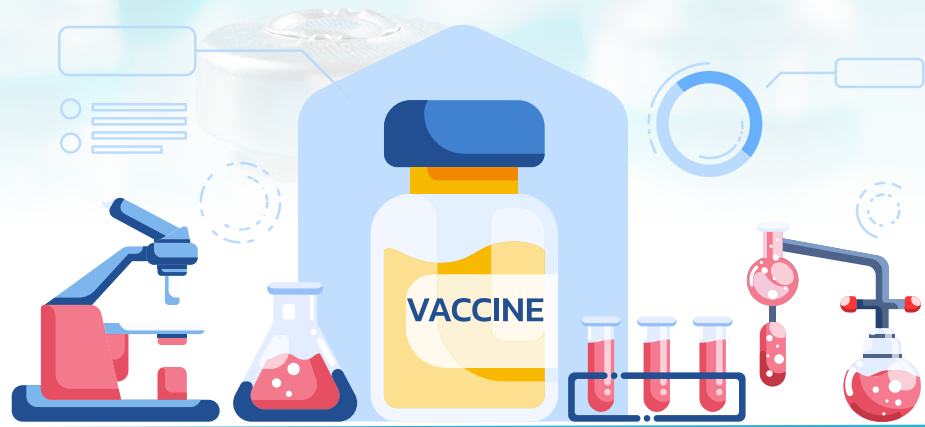
การประเมิน Naranjo's algorithm ของความสัมพันธ์อาการที่เกิดขึ้นกับการได้รับวัคซีน mRNA-1273 ของผู้ป่วยรายนี้พบว่าได้ 7 คะแนน อยู่ในระดับความเชื่อมั่น น่าจะใช่ (probable) จึงน่าจะมีความสัมพันธ์ระหว่างอาการแองจิโออีดีมาที่สงสัยเข้าได้กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังรับวัคซีนวัคซีน mRNA COVID-19 Vaccine อย่างไรก็ตาม การประเมินความสัมพันธ์นี้เภสัชกรร้านยาไม่สามารถติดตามการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดกับผู้อื่นที่ได้รับวัคซีนชนิดหรือรุ่นการผลิตเดียวกันได้



รูปที่ 1 อาการบวมและแผลที่ริมฝีปากหลังจากได้รับวัคซีน 2 วัน



รูปที่ 2 อาการบวมและแผลที่ริมฝีปากหายเป็นปกติหลังจากรักษาด้วยยา 9 วัน



สรุป/ข้อเสนอแนะ

การเกิดอาการแองจิโออีดีมาของผู้ป่วยรายนี้ น่าจะมีสาเหตุจากการได้รับฉีดวัคซีน mRNA-1273 ซึ่งเป็นอาการคล้ายคลึงกับอาการหน้าบวมที่แสดงข้อมูลในเอกสารกำกับยาภาษาไทย จำนวน 2 ราย⁽³⁾ เมื่อพิจารณาแล้ว เนื่องจากไม่พบสาเหตุอื่นที่สามารถทำให้เกิดอาการได้ เมื่อเภสัชกรประเมินแล้วจึงแนะนำให้ใช้ยาเพื่อบรรเทาอาการต่อเนื่องจนอาการหายสนิท โดยแนะนำให้เพิ่มเติมให้หลีกเลี่ยงการสัมผัสและลดการใช้งานบริเวณที่มีอาการ สำหรับการพิจารณาการรับวัคซีนเข็มต่อไป ควรปรึกษาแพทย์ถึงประโยชน์ที่จะได้รับและความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยรายนี้ เนื่องจากในช่วงเวลาที่ทำการประเมินผู้ป่วยและวัคซีนของโรคนี้เป็นเรื่องใหม่ การขึ้นทะเบียนวัคซีนเป็นการใช้แบบฉุกเฉินในขณะที่ข้อมูลทางวิชาการยังมีจำกัด จากรายงานผู้ป่วยนี้อาจเป็นข้อมูลให้ผู้ใช้ยาและบุคลากรทางการแพทย์พึงใส่ใจเฝ้าระวังและติดตามสังเกตการเกิดอาการแพ้จากการได้รับวัคซีน mRNA-1273 เข็มที่สอง และให้คำแนะนำผู้ป่วยในการสังเกตอาการของตนเองหลังจากได้รับวัคซีนใน 1-3 วัน โดยส่วนมากแล้วอาการแองจิโออีดีมา มักจะคงอยู่นาน 1-7 วัน ส่วนใหญ่สามารถรักษาให้หายได้ และยังไม่มียารายงานการเสียชีวิตจากอาการดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

1. วิภารักษ์ รัตนวิภาณนท์, จีรพงศ์ สุขสิริวรพงศ์. เรื่องน่ารู้เกี่ยวกับ mRNA COVID-19 vaccine. [อินเทอร์เน็ต] 2564 [เข้าถึงเมื่อ 10 เมษายน 2565]. เข้าถึงได้จาก: <https://pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/575/mRNACOVID-19vaccine/>.
2. World Health Organization. WHO lists Moderna vaccine for emergency use Update date May 13th, 2021 [Internet] 2022 [cited 2022 April 10]; Available form: <https://www.who.int/news/item/30-04-2021-who-lists-moderna-vaccine-for-emergency-use>.
3. Zuellig Pharma LTD. COVID-19 Vaccine Moderna. [Internet] [cited 2023 May 3]; Available form: [https://www.fda.moph.go.th/Pages/Document/covid19_vaccine/Moderna/SmPC%20-%20COVID-19%20Vaccine%20Moderna%20\(Thai\).pdf](https://www.fda.moph.go.th/Pages/Document/covid19_vaccine/Moderna/SmPC%20-%20COVID-19%20Vaccine%20Moderna%20(Thai).pdf)
4. Baden LR, El Sasley HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med 2021; 384:403-416.
5. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Blumenthal KG, Fox LP, Freeman EE. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. J Am Acad Dermatol. 2021 Jul;85(1):46-55.
6. Abbas M, Moussa M, Akel H. Type I Hypersensitivity Reaction. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
7. Kaplan AP. Angioedema. World Allergy Organ J. 2008;1(6):103-13.
8. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. เอกสารกำกับยาภาษาไทย COVID-19 Vaccine Moderna. [อินเทอร์เน็ต] [เข้าถึงเมื่อ 10 เมษายน 2565]. เข้าถึงได้จาก: [https://www.fda.moph.go.th/Pages/Document/COVID19_vaccine/Moderna/SmPC%20-%20COVID-19%20Vaccine%20Moderna%20\(Thai\).pdf](https://www.fda.moph.go.th/Pages/Document/COVID19_vaccine/Moderna/SmPC%20-%20COVID-19%20Vaccine%20Moderna%20(Thai).pdf)
9. Erdeljic Turk V. Anaphylaxis associated with the mRNA COVID-19 vaccines: Approach to allergy investigation. Clin Immunol. 2021;227:108748.
10. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone Jr CA, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020; 9: 1423-137.
11. Watts MM, Maurer LE, Grammer LC, Saltoun CA, Stevens WW. Delayed angioedema after administration of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 messenger RNA vaccine. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022;128(2):215-6.



การเฝ้าระวังความปลอดภัย จากการใช้ยา 5 รายการที่ใช้รักษาโรค COVID-19

วัชรี รุ่งอภิรมย์นันท์
ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ
กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

บทนำ

ทั่วโลกได้เผชิญสถานการณ์แพร่ระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ตั้งแต่ปลายปี พ.ศ. 2562 จึงได้มีความพยายามคิดค้นยาเพื่อป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อดังกล่าว แต่ด้วยข้อจำกัดของสถานการณ์การแพร่ระบาดอย่างรวดเร็ว ทำให้มีการอนุมัติทะเบียนตำรับยาเพื่อวัตถุประสงค์ดังกล่าวในขณะที่ข้อมูลทางด้านความปลอดภัยยังคงมีค่อนข้างจำกัด โดยหน่วยงานกำกับด้ำนยาอนุมัติทะเบียนตำรับยาจากหลักฐานทางวิทยาศาสตร์เชิงประจักษ์ที่สนับสนุนว่ายาอาจมีประสิทธิภาพตามวัตถุประสงค์การใช้ทั้งที่หลักฐานที่ใช้ในการพิจารณาอนุญาตอยู่ในระดับที่ยังไม่สมบูรณ์หรือจำกัดเมื่อเทียบกับสถานการณ์ปกติ นอกจากนี้ด้วยความรุนแรงของการระบาด กระทรวงสาธารณสุขยังได้มีการนำเข้ายาเข้ามาเพื่อบำบัดรักษาโรค โดยได้รับการยกเว้นตามกฎหมาย⁽¹⁾ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ตระหนักถึงข้อจำกัดนี้ จึงได้จัดทำโครงการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยารักษาโรค COVID-19 ในเชิงรุกขึ้นเป็นมาตรการเสริมจากการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในระบบปกติ

รายการยารักษาโรค COVID-19 ภายใต้โครงการดังกล่าว อ้างอิงตามคำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุข มีจำนวน 5 รายการ ได้แก่ (1) ยาฟ้าทะลายโจร เป็นยาพัฒนาจากสมุนไพร แนะนำให้รับประทานชนิดสารสกัด (extract) หรือ ผงสด (crude drug) ที่มี andrographolide เป็นส่วนประกอบวันละ 180 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 5 วัน ในผู้ใหญ่ (2) ยา favipiravir เป็นยาสามัญใหม่ (NG) และยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข (NC) (3) ยา remdesivir เป็นยาสามัญใหม่ (NG) (4) ยา molnupiravir เป็นยาสามัญใหม่ (NG) และยาใหม่แบบมีเงื่อนไข (NC) และ (5) ยา nirmatrelvir/ritonavir เป็นยาใหม่แบบมีเงื่อนไข (NC)^(2, 3)

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่ข้อมูลการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาฟ้าทะลายโจร favipiravir, remdesivir, molnupiravir และ nirmatrelvir/ritonavir ในเดือนเมษายน-ธันวาคม 2565 ครอบคลุมรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event: AE) ที่ได้รับจากโครงการเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบเชิงรุกและระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบปกติ

ขอบเขตของยาและวิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาที่ใช้รักษาโรค COVID-19

การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาที่ใช้รักษาโรค COVID-19 มีขอบเขตในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาฟ้าทะลายโจร favipiravir, remdesivir, molnupiravir และ nirmatrelvir/ritonavir โดยการเก็บข้อมูลความปลอดภัย ได้มาจาก 2 วิธีดังต่อไปนี้

1. การเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบเชิงรุก เป็นวิธีการเฝ้าระวังแบบ targeted spontaneous reporting (TSR) โดยการขอความร่วมมือจากหน่วยงานที่เกี่ยวข้องทั้งในและนอกสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ครอบคลุมสถานพยาบาล พร้อมส่งคู่มือการดำเนินการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-2019) เชิงรุก⁽⁴⁾ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาดังกล่าวในเชิงรุก อันได้แก่ ยาฟ้าทะลายโจร favipiravir, remdesivir, molnupiravir และ nirmatrelvir/ritonavir ทั้งนี้ขอให้หน่วยงานส่งข้อมูลจำนวนผู้ใช้ยาและผู้ที่เกิด AE ทุกชนิด ทั้งชนิดร้ายแรงและไม่ร้ายแรง ในระหว่างเดือนเมษายน-ธันวาคม 2565 ให้กับศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center: HPVC) อย. เพื่อใช้ในการคำนวณหาอุบัติการณ์การเกิด AE

2. การเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบปกติ โดยวิธีการรายงานแบบ spontaneous reporting system (SRS) ซึ่งศูนย์ HPVC ได้รับรายงาน AE ตามความสมัครใจ หรือภาคบังคับจากผู้รับอนุญาต กล่าวคือ ผู้รับอนุญาตผลิตภัณฑ์มีหน้าที่ส่งรายงาน AE ที่ทราบให้กับ ออย. ตามเงื่อนไขการขึ้นทะเบียน (ภาคบังคับ) และบุคลากรทางการแพทย์จากสถานพยาบาล รายงาน AE ที่พบ ตามความสมัครใจ ไปยัง ออย. โดยวิธี SRS ซึ่งเป็นวิธีหลักของระบบการเฝ้าระวังฯ ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย⁽⁵⁾ รายงานที่ได้รับจากทุกฝ่ายจะถูกบันทึกในฐานข้อมูล AE ของประเทศไทย (Thai Vigibase) โดยรายงานส่วนใหญ่ได้รับจากบุคลากรทางการแพทย์ ข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์เป็นรายงาน AE ทั้งหมดที่บันทึกในฐานข้อมูล Thai Vigibase ระหว่างเดือนเมษายน-ธันวาคม 2565

อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ในระหว่างเดือนเมษายน-ธันวาคม 2565 ศูนย์ HPVC ออย. ได้รับข้อมูลความปลอดภัยในรูปแบบเชิงรุกจากหน่วยงาน จำนวนทั้งสิ้น 40 แห่ง แบ่งเป็น โรงพยาบาล (รพ.) ศูนย์ 4 แห่ง รพ.ทั่วไป 9 แห่ง รพ. ชุมชน 23 แห่ง รพ. นอกสังกัดสำนักปลัดกระทรวงสาธารณสุข 1 แห่ง และรพ. เอกชน 3 แห่ง ซึ่งได้ให้ข้อมูลจำนวนผู้ที่ใช้ยาและจำนวนผู้เกิด AE จากการใช้ยาฟ้าทะลายโจร favipiravir, remdesivir, molnupiravir และ/หรือ nirmatrelvir/ritonavir ทั้งนี้เมื่อคำนวณหาอุบัติการณ์การเกิด AE จากการใช้ยาดังกล่าว พบว่า อุบัติการณ์สะสมของการเกิด AE จากการใช้ยา nirmatrelvir/ritonavir มากที่สุด 3.019% และยาฟ้าทะลายโจร น้อยที่สุด เท่ากับ 0.041% รายละเอียดตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์การเกิด AE จากการใช้ยาฟ้าทะลายโจร favipiravir, remdesivir, molnupiravir และ nirmatrelvir/ritonavir ในฐานข้อมูล Thai Vigibase ระหว่างเดือนเมษายน-ธันวาคม 2565

รายการยา	จำนวนผู้ป่วยที่เกิด AE	จำนวนผู้ใช้ยา	อุบัติการณ์สะสมของการเกิด AE (%)
ฟ้าทะลายโจร	16	38,661	0.041
favipiravir	93	95,754	0.097
remdesivir	1	2,878	0.035
molnupiravir	70	31,148	0.225
nirmatrelvir/ritonavir	25	828	3.019

รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในฐานข้อมูล Thai Vigibase

ศูนย์ HPVC ได้รับรายงาน AE จากการใช้ยาที่ใช้รักษาโรค COVID-19 จากหน่วยงานทั้งหมด 40 แห่ง ตามโครงการการเฝ้าระวังฯ แบบเชิงรุก โดยวิธี TSR จำนวน 220 ฉบับ และได้รับรายงาน AE จากการเฝ้าระวังฯ แบบปกติ โดยวิธี SRS จากหน่วยงานทั้งหมด 177 แห่ง ครอบคลุมรายงานจาก รพ. และร้านยา ทั้งหมด 172 แห่ง และผู้ประกอบการ 5 แห่ง จำนวน 885 ฉบับ ในจำนวนนี้ เป็นรายงานที่ได้รับจาก ผู้บริโภค 1 ฉบับ เป็นรายงาน AE จากการใช้ยา molnupiravir

ในช่วงเวลาดังกล่าว พบรายงานที่ระบุยาฟ้าทะลายโจร favipiravir, remdesivir, molnupiravir และ/หรือ nirmatrelvir/ritonavir เป็นยาที่สงสัย (suspected) หรือปฏิกิริยาต่อกัน (interaction) ทั้งหมด 133, 538, 17, 326 และ 91 ฉบับ ตามลำดับ รายละเอียดของคุณลักษณะทั่วไปของรายงาน AE ดังตารางที่ 2

ผู้ป่วยที่เกิด AE จากใช้ยาดังกล่าวส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ยกเว้นรายงาน AE จากการใช้ยา remdesivir ทั้งนี้รายงาน AE จากการใช้ยาฟ้าทะลายโจร favipiravir และ nirmatrelvir/ritonavir ส่วนใหญ่เกิดในกลุ่มผู้ใหญ่ ส่วนรายงาน AE จากการใช้ยา remdesivir และ molnupiravir เกิดในกลุ่มผู้สูงอายุเป็นส่วนใหญ่ ในขณะที่รายงาน AE ในกลุ่มเด็ก ผู้ที่ใช้ยา favipiravir มีสัดส่วนมากกว่าการใช้ยา remdesivir และยาฟ้าทะลายโจร เนื่องจากกระทรวงสาธารณสุขแนะนำให้รับประทานยา favipiravir และฉีดยา remdesivir เข้าทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็ก แต่ให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหากต้องการใช้ยาฟ้าทะลายโจร เนื่องจากไม่มีข้อมูลที่เพียงพอที่จะแนะนำการใช้ยานี้

รายงาน AE จากการใช้ยาฟ้าทะลายโจร มีสัดส่วนของผู้ที่มีประวัติแพ้ยา/อาหาร (17.3%) มากกว่ารายงาน AE จากการใช้ยาอื่นๆ สำหรับรายงาน AE จากการใช้ยา remdesivir มีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวมากที่สุด (47.1%)

ตารางที่ 2 คุณลักษณะทั่วไปของรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟ้าทะลายโจร favipiravir, remdesivir, molnupiravir และ nirmatrelvir/ritonavir ในฐานข้อมูล Thai Vigibase ระหว่างเดือนเมษายน-ธันวาคม 2565

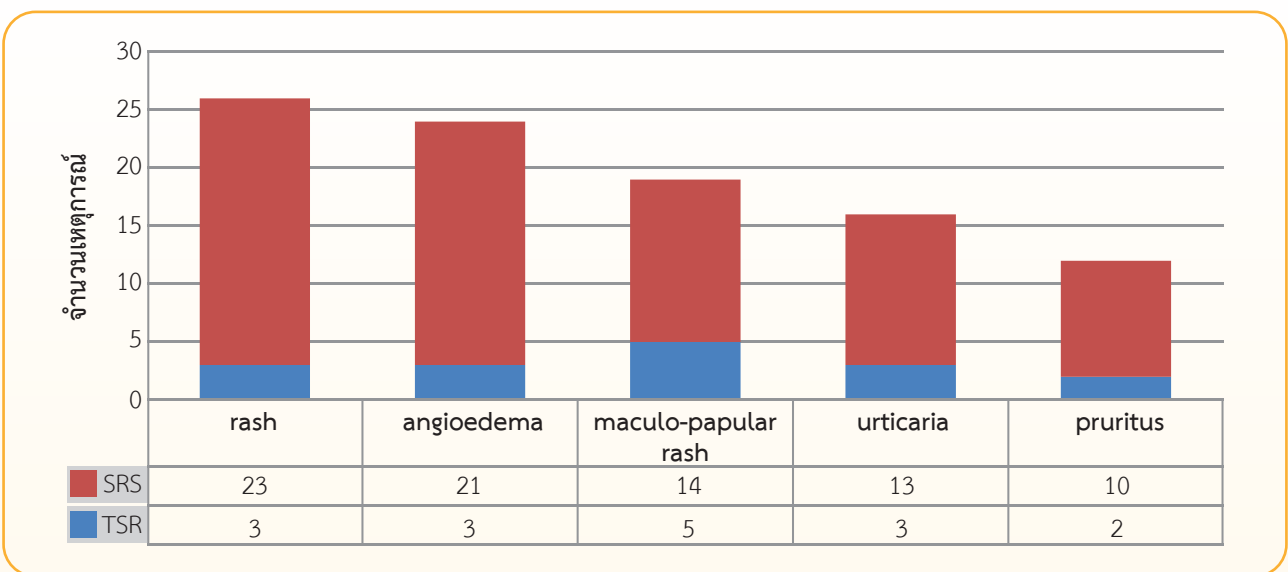
คุณลักษณะ	ยาฟ้าทะลายโจร (n=133) (%)	favipiravir (n=538) (%)	remdesivir (n=17) (%)	molnupiravir (n=326) (%)	nirmatrelvir/ ritonavir (n=91) (%)
เพศ					
หญิง	89 (66.9)	328 (61)	7 (41.2)	212 (65)	60 (65.9)
ชาย	43 (32.3)	207 (38.5)	9 (52.9)	110 (33.7)	28 (30.8)
ไม่ระบุ	1 (0.8)	3 (0.6)	1 (5.9)	4 (1.2)	3 (3.3)
ช่วงอายุ (ปี)					
เด็ก (≤ 12)	4 (3)	187 (34.8)	1 (5.9)	-	-
วัยรุ่น (13 - 18)	13 (9.8)	22 (4.1)	-	1 (0.3)	1 (1.1)
ผู้ใหญ่ (19 - 60)	68 (51.1)	212 (39.4)	3 (17.6)	136 (41.7)	49 (53.8)
สูงอายุ (≥ 61)	20 (15)	43 (8)	7 (41.2)	144 (44.2)	28 (30.8)
ไม่ระบุ	28 (21.1)	74 (13.8)	6 (35.3)	45 (13.8)	13 (14.3)
Median age (p25-p75) (ปี)	39 (23 - 57)	25 (5-43)	69 (46-79.5)	61 (44-69)	56 (36-69)
ประวัติการแพ้ยา/อาหาร					
มี	23 (17.3)	37 (6.9)	2 (11.8)	54 (16.6)	6 (7.7)
ไม่มี	85 (63.9)	434 (80.7)	12 (70.6)	250 (76.7)	78 (85.7)
ไม่ระบุ	25 (18.8)	67 (12.5)	3 (17.6)	22 (6.7)	7 (7.7)
โรคประจำตัว					
มี	29 (21.8)	76 (14.1)	8 (47.1)	151 (46.3)	37 (40.7)
ไม่มี	85 (63.9)	402 (74.7)	4 (23.5)	145 (44.5)	24 (26.4)
ไม่ระบุ	19 (14.3)	60 (11.2)	5 (29.4)	30 (9.2)	30 (33)
ความร้ายแรงของ AE					
ไม่ร้ายแรง	90 (67.7)	449 (83.5)	14 (82.4)	314 (96.3)	88 (96.7)
ร้ายแรง	41 (30.8)	57 (10.6)	1 (5.9)	12 (3.7)	3 (3.3)

ตารางที่ 2 คุณลักษณะทั่วไปของรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟ้าทะลายโจร favipiravir, remdesivir, molnupiravir และ nirmatrelvir/ritonavir ในฐานข้อมูล Thai Vigibase ระหว่างเดือนเมษายน-ธันวาคม 2565 (ต่อ)

คุณลักษณะ	ยาฟ้าทะลายโจร (n=133) (%)	favipiravir (n=538) (%)	remdesivir (n=17) (%)	molnupiravir (n=326) (%)	nirmatrelvir/ritonavir (n=91) (%)
- อันตรายถึงชีวิต	1 (0.8)	2 (0.4)	-	-	-
- ต้องเข้ารับการรักษาในรพ./ทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น	37 (27.8)	49 (9.1)	1 (5.9)	11 (3.4)	2 (2.2)
- อื่นๆ ที่มีความสำคัญทางการแพทย์	3 (2.3)	5 (0.9)	-	-	1 (1.2)
- ไม่ระบุ	-	1 (0.2)	-	-	-
ไม่ระบุความร้ายแรง	2 (1.5)	32 (5.9)	2 (11.8)	1 (0.3)	-

รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟ้าทะลายโจร

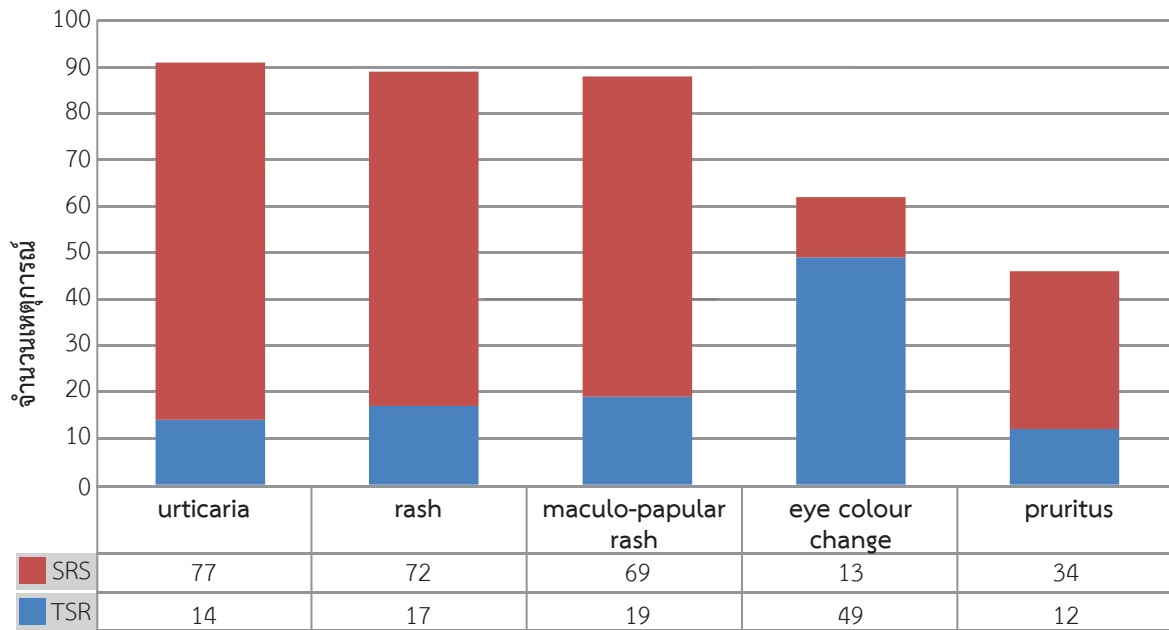
รายงาน AE จากการใช้ยาฟ้าทะลายโจร ทั้งหมด 133 ฉบับ (178 เหตุการณ์) เป็นรายงานที่ได้รับจากการเฝ้าระวังฯ แบบเชิงรุก จำนวน 25 ฉบับ (35 เหตุการณ์) จาก 10 หน่วยงาน และแบบปกติ จำนวน 108 ฉบับ (143 เหตุการณ์) จาก 67 หน่วยงาน รายงาน AE ที่มีการรายงานสูงสุด 5 อันดับแรก จำแนกตามวิธีการรายงาน ดังแสดงตามแผนภาพที่ 1 โดยทั้งหมดใน 5 อันดับแรกนี้เป็น known adverse drug reaction (ADR) คือ มีการระบุในเอกสารวิชาการ ได้แก่ คู่มือประกอบการใช้บัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพร พ.ศ. 2564 หรือระบุในเอกสารกำกับยา ยกเว้น pruritus ที่เป็น unknown ADR โดย rash ซึ่งเป็น AE ที่ได้รับสูงสุด จัดเป็น known ADR^(6,7) รายละเอียดดังแผนภาพที่ 1 นอกจากนี้ยังพบ AE ที่มีความสำคัญทางคลินิก คือ Stevens-Johnson syndrome (SJS) ซึ่งเป็น unknown ADR จำนวน 2 เหตุการณ์ ได้รับรายงานโดยวิธี SRS



แผนภาพที่ 1 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาฟ้าทะลายโจรในฐานข้อมูล Thai Vigibase สูงสุด 5 อันดับแรก จำแนกตามวิธีการรายงาน

รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา favipiravir

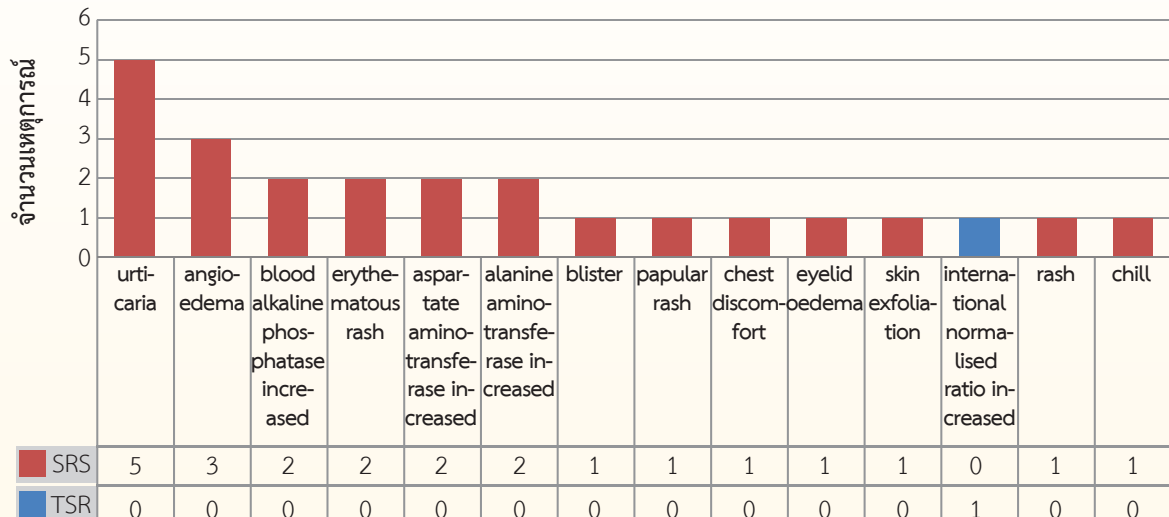
รายงาน AE จากการใช้ยา favipiravir ทั้งหมด 538 ฉบับ (667 เหตุการณ์) เป็นรายงานจากการเฝ้าระวังฯ แบบเชิงรุก 140 ฉบับ (183 เหตุการณ์) จาก 24 แห่ง และแบบปกติ 398 ฉบับ (484 เหตุการณ์) จาก 136 แห่ง รายงาน AE ที่มีการรายงานสูงสุด 5 อันดับแรก ดังแสดงตามแผนภาพที่ 2 โดยทั้งหมดใน 5 อันดับแรกนี้เป็น known ADR ยกเว้น urticaria และ maculo-papular rash มีการระบุในเอกสารวิชาการ ได้แก่ MIMS หรือระบุในเอกสารกำกับยา นอกจากนี้พบ AE ที่มีความสำคัญทางคลินิก คือ SJS ซึ่งเป็น unknown ADR^(8, 9) จำนวน 6 เหตุการณ์ ได้รับรายงานโดยวิธี TSR และ SRS จำนวน 1 และ 5 เหตุการณ์ ตามลำดับ



แผนภาพที่ 2 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา favipiravir ในฐานข้อมูล Thai Vigibase สูงสุด 5 อันดับแรก จำแนกตามวิธีการรายงาน

รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา remdesivir

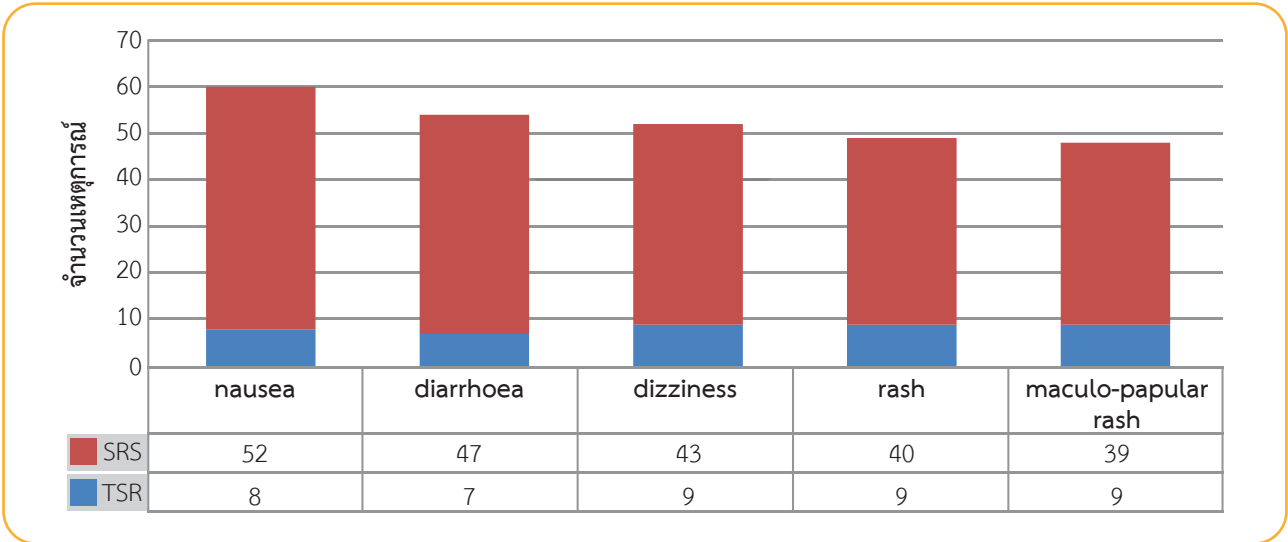
รายงาน AE จากการใช้ยา remdesivir ทั้งหมด 17 ฉบับ (24 เหตุการณ์) แบ่งเป็น รายงานจากการเฝ้าระวังฯ แบบเชิงรุก จำนวน 1 ฉบับ (1 เหตุการณ์) จาก 1 แห่ง และแบบปกติ จำนวน 16 ฉบับ (23 เหตุการณ์) จาก 13 แห่ง รายงาน AE ที่มีการรายงานทั้งหมด ดังแสดงตามแผนภาพที่ 3 เป็น known ADR มีการระบุในเอกสารกำกับยา ยกเว้น urticaria, erythematous rash, blister, papular rash, skin exfoliation อย่างไรก็ตาม rash เป็น known ADR⁽¹⁰⁾ โดย urticaria เป็น AE ที่ได้รับสูงสุด จำนวน 5 เหตุการณ์



แผนภาพที่ 3 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา remdesivir ในฐานข้อมูล Thai Vigibase จำแนกตามวิธีการรายงาน

รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา molnupiravir

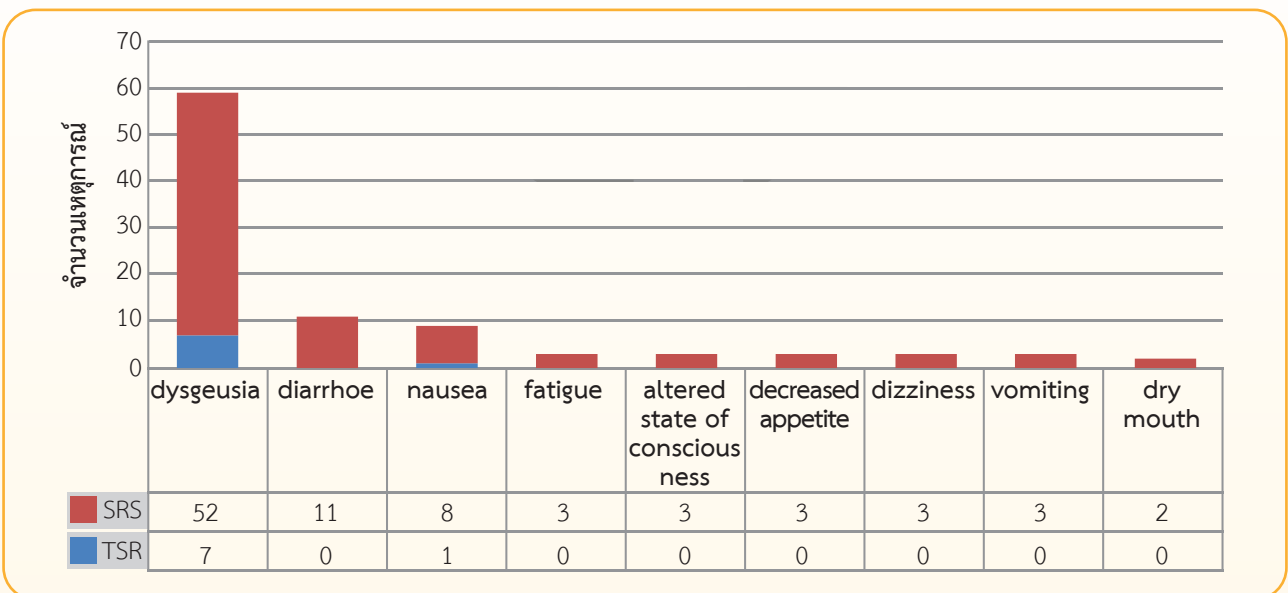
รายงาน AE จากการใช้ยา molnupiravir ทั้งหมด 326 ฉบับ (449 เหตุการณ์) เป็นรายงานจากการเฝ้าระวังฯ แบบเชิงรุก จำนวน 47 ฉบับ (59 เหตุการณ์) จาก 13 แห่ง และแบบปกติ จำนวน 279 ฉบับ (390 เหตุการณ์) จาก 67 แห่ง รายงาน AE ที่มีการรายงานสูงสุด 5 อันดับแรก จำแนกตามวิธีการรายงาน ดังแสดงตามแผนภาพที่ 4 โดยทั้งหมดใน 5 อันดับแรกนี้ เป็น known ADR มีการระบุในเอกสารวิชาการ ได้แก่ Micromedex หรือระบุในเอกสารกำกับยา ยกเว้น maculo-papular rash โดยที่ rash เป็น known ADR⁽¹¹⁻¹³⁾ ทั้งนี้ nausea เป็น AE ที่ได้รับสูงที่สุด



แผนภาพที่ 4 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา molnupiravir ในฐานข้อมูล Thai Vigibase สูงสุด 5 อันดับแรก จำแนกตามวิธีการรายงาน

รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา nirmatrelvir/ritonavir

รายงาน AE จากการใช้ยา nirmatrelvir/ritonavir ทั้งหมด 91 ฉบับ (112 เหตุการณ์) เป็นรายงานจากการเฝ้าระวังฯ แบบเชิงรุก จำนวน 7 ฉบับ (11 เหตุการณ์) จาก 2 แห่ง และแบบปกติ จำนวน 84 ฉบับ (101 เหตุการณ์) จาก 8 แห่ง รายงาน AE ที่มีการรายงานสูงสุด 5 อันดับแรก แต่มี 8 AE โดยทั้งหมดใน 5 อันดับแรกนี้เป็น known ADR มีการระบุในเอกสารวิชาการ ได้แก่ Micromedex หรือ ระบุในเอกสารกำกับยา ยกเว้น decreased appetite แต่ dysgeusia ซึ่งเป็น AE ที่ได้รับสูงที่สุด เป็น known ADR⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ รายละเอียดดังแผนภาพที่ 5 นอกจากนี้พบ AE มีความสำคัญทางคลินิก คือ rhabdomyolysis ซึ่งเป็น unknown ADR⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ จำนวน 1 เหตุการณ์ ได้รับรายงานโดยวิธี SRS



แผนภาพที่ 5 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา nirmatrelvir/ritonavir ในฐานข้อมูล Thai Vigibase สูงสุด 5 อันดับแรก จำแนกตามวิธีการรายงาน

สรุปและข้อเสนอแนะ

การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาฟ้าทะลายโจร favipiravir, remdesivir, molnupiravir และ nirmatrelvir/ritonavir จากโครงการเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบเชิงรุก ซึ่งใช้วิธีการเฝ้าระวังแบบ TSR พบว่า อุบัติการณ์การเกิด AE จากการใช้นี้อยู่ในระดับค่อนข้างต่ำ และรายงาน AE จากการใช้ยาดังกล่าว โดยการเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบเชิงรุกและแบบปกติ ซึ่งใช้วิธีการรายงานแบบ SRS พบว่า ส่วนใหญ่เป็นอาการที่ทราบดีอยู่แล้ว (known ADR) และเป็นรายงานประเภทไม่ร้ายแรง โดยได้รับมาจากระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยแบบปกติ อย่างไรก็ตาม พบ AE ที่มีความสำคัญทางคลินิก คือ SJS ซึ่งเป็น unknown ADR จากการใช้ยาฟ้าทะลายโจรและยา favipiravir ซึ่งได้รับรายงานโดยวิธี SRS ดังนั้นเพื่อให้การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้น ซึ่งข้อมูลรายงาน AE นี้เป็นส่วนหนึ่งในการพิจารณา กำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงของประเทศไทย จึงควรมีการส่งเสริม และขยายเครือข่ายให้มีการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาดังกล่าวอย่างต่อเนื่องและเพิ่มขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณหน่วยงานและผู้ที่ได้ส่งข้อมูลการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาที่ใช้รักษาโรค COVID-19 (ยาฟ้าทะลายโจร favipiravir, remdesivir, molnupiravir และ nirmatrelvir/ritonavir) มาที่ศูนย์ HPVC ออย. ซึ่งข้อมูลดังกล่าว มีความจำเป็นต่อการเฝ้าระวังความปลอดภัยและการจัดการความเสี่ยงของประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. พระราชบัญญัติที่อยู่ในความรับผิดชอบของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ. บริษัท หกหนึ่งเจ็ด จำกัด: 2562
2. คณะทำงานด้านการรักษาพยาบาลและการป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ร่วมกับ คณาจารย์ผู้เชี่ยวชาญ จากคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยต่างๆ. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับปรับปรุง วันที่ 22 มีนาคม 2565. [อินเทอร์เน็ต] 2566; [เข้าถึงเมื่อ 12 เมษายน 2565] เข้าถึงได้จาก: https://covid19.dms.go.th/Content/Select_Landing_page?contentId=164.
3. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ตรวจสอบการอนุญาต. [อินเทอร์เน็ต] 2566 [เข้าถึงเมื่อ 28 เมษายน 2566]. เข้าถึงได้จาก: https://porta.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_ALL/MAIN/SEARCH_CENTER_MAIN.aspx.
4. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือการดำเนินงานการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-2019) เชิงรุก. [อินเทอร์เน็ต] 2565. [เข้าถึงเมื่อ 9 พฤษภาคม 2566]. เข้าถึงได้จาก: <https://hpcvct.fda.moph.go.th/guideline-covid-19-drugs>.
5. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. นนทบุรี. โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ: 2559.
6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือประกอบการใช้บัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพร พ.ศ. 2564 พิมพ์ครั้งที่ 1. พระนครศรีอยุธยา. บริษัท เกรทเทส จำกัด. 2565.
7. Therapeutic Goods Administration. Faulding Immune Combat (385872) [Internet] 2023 [cited 2023 June 7]; Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/artg/385872>.
8. MIMS. Fabiflu. [Internet] 2023 [cited 2023 June 7]; Available from: <https://www.mims.com/thailand/drug/info/fabiflu/adverse-reactions>.
9. State Institute for Drug Control. AVIGAN tablet 200 mg label. [Internet] 2023 [cited 2023 June 7]; Available from: https://www.sukl.cz/file/92989_1_1/.
10. Electronic medicines compendium. Veklury 100 mg powder for concentrate for solution for infusion. [Internet] 2023 [cited 2023 June 7]; Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11597>
11. Electronic medicines compendium. Lagevrio 200 mg hard capsules. [Internet] 2023 [cited 2023 June 7]; Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/13044>.
12. Therapeutic Goods Administration. AusPAR: Molnupiravir. [Internet] 2023 [cited 2023 June 7]; Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/auspar/auspar-molnupiravir>.
13. Molnupiravir: Adverse effects. (2023). In Micromedex (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics.[cited 2023 June 7]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>.
14. Electronic medicines compendium. Paxlovid 150 mg/100 mg film-coated tablets. [Internet] 2023 [cited 2023 June 7]; Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/13145>.
15. Therapeutic Goods Administration. AusPAR: nirmatrelvir/ritonavir. [Internet] 2023 [cited 2023 June 7]; Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/auspar/auspar-nirmatrelvirritonavir>.
16. Nirmatrelvir/Ritonavir: Adverse effects. (2023). In Micromedex (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics.[cited 2023 June 7]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout#>.
17. Ritonavir: Adverse effects. (2023). In Micromedex (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics.[cited 2023 June 7]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout#>.