



ข่าวสารด้านยา และผลิตภัณฑ์สุขภาพ

MEDICINAL AND HEALTH PRODUCT BULLETIN

● ปีที่ 26 ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม-กันยายน 2566

41-42

● WHO signal: sarilumab, tocilizumab and pneumothorax

43-44

● สรุปข้อมูลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์สุขภาพ
ประจำเดือนเมษายน - มิถุนายน 2566

45-48

● Biphasic anaphylaxis: a case study

49-58

● งานวิจัยเรื่อง รายงานการเกิด rhabdomyolysis
จากการใช้ยากลุ่ม statins ในฐาน Thai Vigibase



บทบรรณาธิการ

สวัสดีผู้อ่านทุกท่าน ช่วงนี้เป็นช่วงวันแม่แห่งชาติ สมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ พระบรมราชินีนาถ พระบรมราชชนนีพันปีหลวง ทรงพระกรุณาโปรดเกล้าฯ พระราชทาน คำขวัญวันแม่แห่งชาติ ประจำปี 2566 ความว่า "รักของแม่หนักแน่นกว่าหินผา และอ่อนนุ่มเกินกว่าผืนผ้าไหม อ่อนโยนกว่าสิ่งใด ลูกทำดีด้วยใจประกาศรัก" คำขวัญนี้สื่อถึงความรักอันยิ่งใหญ่และไม่มีขอบเขตของแม่ที่มีต่อลูกตั้งนั้นลูก ๆ ควรตอบแทนพระคุณของแม่ด้วยการประพฤติตนเป็นคนดี กตัญญู และรักแม่

วารสารข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ ในฉบับกลางปีนี้ ขอเริ่มด้วยรายงานสัญญาณความเสี่ยงจากองค์การอนามัยโลก เรื่อง WHO signal: sarilumab, tocilizumab and pneumothorax ซึ่งเป็นข้อมูลให้ ผู้ปฏิบัติงาน เฝ้าระวังและเกิดความตระหนักถึงความเสี่ยงจากยา sarilumab และ tocilizumab ที่ต้องขอความร่วมมือทุกท่านเมื่อเจอเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ให้รายงานไปยังฐานข้อมูล Thai Vigibase ต่อไป พร้อมทั้ง ยังมีสรุปการติดตามข่าวจากต่างประเทศในรอบ 3 เดือน เกี่ยวกับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์สุขภาพ และแจ้งเตือนเรื่องความปลอดภัยมาให้ทุกท่านทราบ ต่อด้วยกรณีศึกษาเกี่ยวกับ biphasic anaphylaxis ตบท้ายด้วยบทความวิจัยจากฐานข้อมูล Thai Vigibase เกี่ยวกับรายงานการเกิด rhabdomyolysis จากการใช้ยากลุ่ม statins ท้ายสุดนี้ขออาราธนาคุณพระศรีรัตนตรัยและสิ่งศักดิ์สิทธิ์ทั้งหลาย ได้อำนวยพรให้ทุกท่านและครอบครัวมีความสุขแข็งแรง ร่ำรวยความสุขและเงินทอง ด้วยเทอญ

กองบรรณาธิการ

วัตถุประสงค์

เพื่อเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารและให้ความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยเฉพาะข้อมูลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์สุขภาพและข้อมูลใหม่ๆ ที่เกี่ยวข้องให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ และสาธารณสุขเพื่อใช้ประโยชน์ทั่วไป

คณะที่ปรึกษา

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา
รองเลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา (ทุกท่าน)
ผู้เชี่ยวชาญด้านพัฒนาระบบงานคุ้มครองผู้บริโภคในส่วนภูมิภาคและท้องถิ่น
ผู้อำนวยการกองยุทธศาสตร์และแผนงาน

กองบรรณาธิการ

- ภญ.พัทริยา โภคะกุล
- ภญ.ศรินยา หนูทิม
- ภก.วิทยา ประชาเฉลิม
- ดร.ภญ.วีชรี รุ่งอภิรมย์นันท์
- ภญ.ชลธิชา สอนสุภาพ
- ภญ.พิมพ์ภรณ์ สมกิตติธรรม
- ภญ.รัชนิ มุงเมือง
- ภก.อานันท์ ตันจรรย์รัตน์

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: sarilumab, tocilizumab and pneumothorax

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ
กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

บทนำ

WHO Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) รายงานการตรวจพบสัญญาณความเสี่ยงของการเกิด pneumothorax จากการใช้ยา sarilumab และ tocilizumab

Sarilumab และ tocilizumab เป็นยาในกลุ่ม human monoclonal antibodies ที่ยับยั้งการทำงานของ cytokine interleukin-6 (IL-6) receptor ที่ใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ยาทั้งสองถูกใช้เพื่อบรรเทาอาการรุนแรงจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา (COVID-19)

Pneumothorax เป็นภาวะที่มีลมรั่วออกจากถุงลมเข้าไปซึ่งอยู่ในช่องเยื่อหุ้มปอด ลมจะเข้าไปดันทำให้ปอดแฟบ หายใจลำบาก หอบเหนื่อย หากมีลมรั่วปริมาณมากจะเป็นผลให้ขาดออกซิเจนและเสียชีวิตในที่สุด pneumothorax เป็นอาการที่ถูกรายงานในคนไข้ที่ป่วยเป็นโรค COVID-19 โดยเกิดเป็นอาการหนึ่งในหลาย ๆ ระยะของอาการปอดบวม (pneumonia)

รายงานจากฐานข้อมูล WHO VigiBase™^[1]

จากฐานข้อมูล WHO VigiBase™ ตั้งแต่วันที่ 13 พฤศจิกายน 2563 เป็นต้นมา พบจำนวนรายงานที่เกิด pneumothorax จากการใช้ยา sarilumab และ tocilizumab ทั้งหมด 72 ฉบับ โดยมาจากยา sarilumab 5 ฉบับ และ tocilizumab 67 ฉบับ ในจำนวนผู้ป่วย 72 รายนี้ ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 39 ราย (54.16%) ผู้ป่วยมีช่วงอายุตั้งแต่ 9 ปี ถึง 86 ปี เป็นรายงานที่มาจาก 8 ประเทศ โดยพบมากที่สุดคือ ประเทศสหรัฐอเมริกา 21 ฉบับ รายงานส่วนใหญ่ 68 ฉบับ (94.44%) เป็นเหตุการณ์ที่ร้ายแรง ซึ่งพบว่าทำให้เสียชีวิต จำนวน 18 ราย นอกจากนี้ยังพบรายงานที่มีเหตุการณ์อื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น lung inflammation or injury including pneumonia (16 ฉบับ) interstitial lung disease (8 ฉบับ) rib fracture (7 ฉบับ) lower respiratory tract infection (5 ฉบับ) pleural effusion (5 ฉบับ) เป็นต้น มียาอื่น ๆ ที่ใช้ร่วมด้วย เช่น methotrexate (17 ฉบับ) prednisolone (13 ฉบับ) folic acid and hydroxychloroquine

(ตัวยาละ 11 ฉบับ) และ paracetamol and prednisone (ตัวยาละ 9 ฉบับ) เป็นต้น สำหรับข้อมูล the time to onset (TTO) จากรายงานที่มีข้อมูลครบถ้วน จำนวน 20 ฉบับ พบช่วง TTO อยู่ที่ 0 ถึง 2,608 วัน โดยมีค่าเฉลี่ย the median time to onset อยู่ที่ 586 วัน

ข้อมูลประเทศไทย^[2,3]

Sarilumab ได้รับอนุมัติทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาในประเทศไทย จำนวน 4 ทะเบียน ได้แก่ Kevzara® เลขทะเบียน 1C 15050/62 (NBC), 1C 15051/62 (NBC), 1C 15052/62 (NBC) และ 1C 15053/62 (NBC) ของบริษัท บริษัท ซาโนฟี-อเวนต์ิส (ประเทศไทย) จำกัด

Tocilizumab ได้รับอนุมัติทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาในประเทศไทยจำนวน 2 ทะเบียน ได้แก่ Actemra® เลขทะเบียน 1C 15/52 (NB) และ 1C 18/60 (NBC) ของบริษัท โรชไทยแลนด์ จำกัด

ฐานข้อมูล Thai Vigibase ไม่พบรายงานการเกิด pneumothorax จากการใช้ยา sarilumab และ tocilizumab



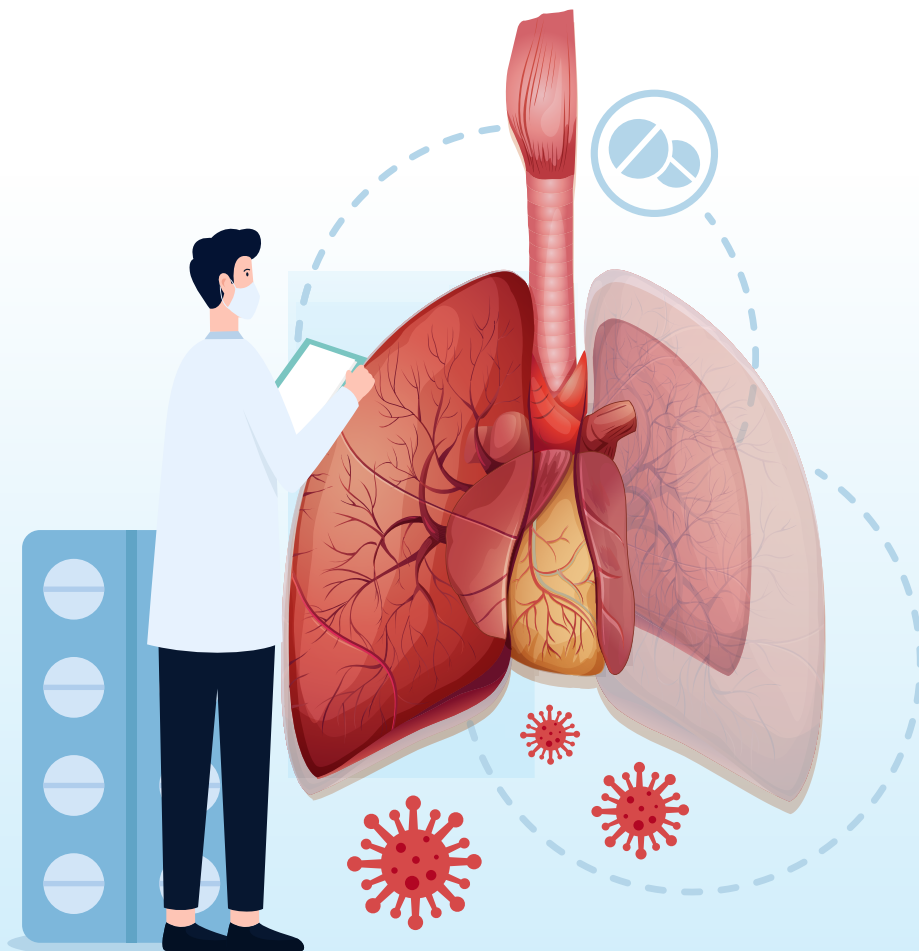
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีระบุไว้ในเอกสารกำกับยา^[4,5]

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีระบุไว้ในเอกสารกำกับยาต่างประเทศ ของ sarilumab และ tocilizumab เช่น fever, headache, hypertension, increased ALT, injection site reactions, low white blood cell counts, nasopharyngitis, perforation in stomach or intestines, sweats, upper respiratory tract infections เป็นต้น ทั้งนี้ ในเอกสารกำกับยาต่างประเทศ [The summary of product characteristics (SmPC)] ของยาทั้งสอง แจ้งเตือนเกี่ยวกับการเกิดเหตุการณ์ tuberculosis และ pneumonia แต่ไม่พบข้อความเกี่ยวกับ pneumothorax

Pneumothorax จากการใช้ยา sarilumab และ tocilizumab เป็นเพียงสัญญาณเตือนที่เกิดจากการวิเคราะห์ข้อมูลรายงานในฐานข้อมูล WHO VigibaseTM ซึ่งข้อมูลดังกล่าวอาจเปลี่ยนแปลงได้เมื่อได้รับรายงานเพิ่มขึ้น ผู้ปฏิบัติงานควรระมัดระวังการนำเข้าข้อมูลดังกล่าวไปใช้ ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพเผยแพร่ข้อมูลนี้ เพื่อให้เกิดความตระหนักในความเสี่ยงดังกล่าวจากยา sarilumab และ tocilizumab เท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Rebecca E Chandler, MD., Uppsala Monitoring Centre. Sarilumab, tocilizumab and Pneumothorax. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2021; 2: 14-19. [cited 2023 July 11]. Available from <https://www.who.int/publications/i/item/who-pharmaceuticalsnewsletter-n-2-2021>
2. กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ค้นหาผลิตภัณฑ์ยาและสถานที่ด้านยา [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 11 กรกฎาคม 2566]. เข้าถึงได้จาก <https://drug.fda.moph.go.th/home/>
3. Health Product Vigilance Center, Food and Drug Administration, Thailand. Thai Vigibase[®] Tocilizumab, Sarilumab [internet]. [cited 2023 July 11]. Available from: <https://hpcvth.fda.moph.go.th/>
4. The electronic medicines compendium. Prescribing Information of Kevzara[®] (Sarilumab) [internet]. [cited 2023 July 11]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.8144.pdf>
5. U.S. Food & Drug Administration. Prescribing Information of ACTEMRA[®] (tocilizumab) [internet]. 2023 [cited 2023 July 11]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125276s107_125472s018lbl.pdf





สรุปข้อมูลความปลอดภัย ของผลิตภัณฑ์สุขภาพ

ประจำเดือนเมษายน - มิถุนายน 2566

ข่าวเกี่ยวกับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

1. Philips Respironics trilogy EV300 and Evo ventilator recall health product recall

หน่วยงาน Health Canada ประเทศแคนาดา เรียกคืนผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์ trilogy EV300 และ evo ventilator โดยสมัครใจ ซึ่งเป็นอุปกรณ์ช่วยหายใจของบริษัท Philips Rs North America LLC เนื่องจากตรวจพบการปนเปื้อนของอนุภาคฝุ่นในทางเดินอากาศ ทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ใช้งานได้

ข้อมูลประเทศไทย: ผลการสืบค้นข้อมูลทะเบียนผลิตภัณฑ์สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเบื้องต้น พบการขึ้นทะเบียนของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในประเทศไทย โดยบริษัท ฟิลิปส์ (ประเทศไทย) จำกัด และพบว่า บริษัทได้จัดส่งรายงานการดำเนินการแก้ไขเพื่อความปลอดภัยในการใช้เครื่องมือแพทย์ (FSCA) โดยแจ้งเตือนผู้บริโภค และติดตามเครื่องมือแพทย์ที่ได้รับผลกระทบทุกชิ้น รวมถึงระบุในเอกสารคู่มือการใช้งานว่าให้ใช้ air-inlet filter เพิ่มเติม
Ref: <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/philips-respironics-trilogy-ev300-and-evo-ventilator>

2. Draeger Medical recalls seattle PAP plus and breathing circuit/anesthesia kits for risk of loose or detached components that can restrict breathing support

หน่วยงาน U.S.FDA สหรัฐอเมริกา แจ้งข้อมูลการเรียกคืนผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์ในกลุ่ม seattle PAP plus และ breathing circuit/anesthesia kits ของบริษัท Draeger Medical เนื่องจากข้อผิดพลาดในการผลิตที่สอดคล้องอาจหลุดออกก่อนหรือระหว่างการช่วยหายใจ ทำให้รบกวนการหายใจและเกิดการบาดเจ็บรุนแรง รวมถึงขาดออกซิเจนหรือเสียชีวิตได้โดยเฉพาะผู้ป่วยในภาวะวิกฤตหรือในทารกแรกเกิด

ข้อมูลประเทศไทย: ผลการสืบค้นข้อมูลทะเบียนผลิตภัณฑ์สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเบื้องต้น พบการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในประเทศไทย โดยบริษัท เดเรเกอร์ เมดิคัล (ประเทศไทย) จำกัด และพบว่าบริษัทได้จัดส่งรายงานการดำเนินการแก้ไขเพื่อความปลอดภัยในการใช้เครื่องมือแพทย์ (FSCA) โดยพบผลิตภัณฑ์ที่ได้รับผลกระทบ และจำหน่ายในประเทศไทยจำนวน

50 ชิ้น และได้สื่อสารไปยังผู้ใช้งานเรียบร้อยแล้ว อยู่ระหว่างเปลี่ยนเครื่องมือแพทย์เพื่อทดแทนผลิตภัณฑ์ที่ได้รับผลกระทบ

Ref: <https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-recalls/draeger-medical-recalls-seattle-pap-plus-and-breathing-circuitanesthesia-kits-risk-loose-or-detached>

3. Health product recall: megadyne mega soft patient return electrode

Health Canada แจ้งว่า บริษัท Megadyne Medical Products, inc. ได้เริ่มการเรียกคืนผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์ megadyne mega soft patient return electrode ในทุกรุ่นการผลิต เนื่องจากได้รับรายงานการเกิดรอยไหม้บนผิวหนังของผู้ใช้งานเครื่องมือแพทย์ดังกล่าว

ข้อมูลประเทศไทย: ผลการสืบค้นข้อมูลทะเบียนผลิตภัณฑ์สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเบื้องต้น พบการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในประเทศไทย โดยบริษัท จอห์นสัน แอนด์ จอห์นสัน (ไทย) จำกัด และพบว่าบริษัทได้จัดส่งรายงานการดำเนินการแก้ไขเพื่อความปลอดภัยในการใช้เครื่องมือแพทย์ (FSCA) โดยแจ้งว่าไม่มีผลิตภัณฑ์ที่ได้รับผลกระทบในประเทศไทย

Ref: <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/megadyne-mega-soft-patient-return-electrode>

ข่าวเกี่ยวกับการสื่อสารข้อมูลความปลอดภัย

1. Glypressin® (terlipressin): serious or fatal respiratory failure and sepsis/septic shock in patients with type 1 hepatorenal syndrome

หน่วยงาน HSA ประเทศสิงคโปร์ แจ้งเตือนบุคลากรทางการแพทย์เกี่ยวกับความเสี่ยงของยา Glypressin® (terlipressin) ที่ใช้รักษา hepatorenal syndrome ชนิดที่ 1 เนื่องจากพบการศึกษาที่แสดงให้เห็นความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดระบบทางเดินหายใจล้มเหลวเฉียบพลันจนเสียชีวิต และภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด โดยแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานผิดปกติเรื้อรัง เว้นแต่การได้รับยาจะมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง โดยผู้ป่วยควรมีการติดตามระบบ

ทางเดินหายใจให้อยู่ในภาวะปกติก่อนได้รับยา และติดตามการทำงานของระบบทางเดินหายใจอย่างใกล้ชิด ร่วมกับติดตามความเสี่ยงของการติดเชื้อระหว่างได้รับยา เอกสารกำกับยาของสิงคโปร์ ได้เพิ่มข้อความคำเตือนเกี่ยวกับข้อแนะนำของการบริหารยาแบบการฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (continuous intravenous infusion) เนื่องจากคาดว่าจะลดอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากกว่าฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรง (intravenous bolus injection)

ข้อมูลประเทศไทย :

- 1) ผลการสืบค้นข้อมูลทะเบียนผลิตภัณฑ์สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเบื้องต้น พบการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในประเทศไทย โดยบริษัท เพอร์ริง ฟาร์มาซูติคัลส์ จำกัด ในรูปแบบ solution for injection 1 ทะเบียนตำรับ
- 2) จากการสุ่มตรวจเอกสารกำกับยาพบข้อความคำเตือนเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเรียบร้อยแล้ว
- 3) รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai vigibase ไม่พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาดังกล่าว

Ref: [https://www.hsa.gov.sg/announcements/dear-healthcare-professional-letter-glypressin-\(terlipressin\)-serious-or-fatal-respiratory-failure-and-sepsis-septic-shock-in-patients-with-type-1-hepatorenal-syndrome](https://www.hsa.gov.sg/announcements/dear-healthcare-professional-letter-glypressin-(terlipressin)-serious-or-fatal-respiratory-failure-and-sepsis-septic-shock-in-patients-with-type-1-hepatorenal-syndrome)

2. New safety warning for medicines used in arthritis and other inflammatory conditions

หน่วยงาน TGA ประเทศออสเตรเลีย แจ้งข้อมูลการเพิ่มคำเตือนด้านความปลอดภัยในกลุ่มยาที่เรียกว่า janus kinase inhibitors ซึ่งใช้สำหรับภาวะการอักเสบเรื้อรัง ข้อมูลนี้อ้างอิงจากการศึกษาทางคลินิกเพื่อรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) โดยเปรียบเทียบกับยา tofacitinib ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม janus kinase (JAK) inhibitor กับยาอื่นที่เป็น tumour necrosis factor (TNF) inhibitors พบผลข้างเคียงที่รุนแรงของยา tofacitinib ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือด (เช่น หัวใจวายหรือโรคหลอดเลือดสมอง) มะเร็ง เกิดลิ้มเลือดในปอด และหลอดเลือดดำส่วนลึก การติดเชื้อร้ายแรงและการเสียชีวิตในคนที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่แล้ว

ข้อมูลประเทศไทย :

- 1) ผลการสืบค้นข้อมูลทะเบียนผลิตภัณฑ์สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเบื้องต้น พบการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในประเทศไทย โดยบริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด เลขทะเบียนที่ 1C 35/58 (N) และ 1C 35/58 (NC)
- 2) จากการสุ่มเอกสารกำกับยาแบบ summary of product characteristics (SmPC) เบื้องต้น พบข้อความคำเตือนเกี่ยวกับอาการดังกล่าวแล้วในหัวข้อ 4.4 special warnings and precautions for use

- 3) ผลการตรวจสอบจากฐานข้อมูล Thai Vigibase พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาดังกล่าวทั้งสิ้น 54 ฉบับ โดยมีภาวะ pulmonary carcinoma 2 ฉบับ chest pain 1 ฉบับ sudden death 1 ฉบับ infection 3 ฉบับ

Ref: <https://www.tga.gov.au/news/safety-alerts/new-safety-warning-medicines-used-arthritis-and-other-inflammatory-conditions>

3. Fluoroquinolone antibiotics: reminder of measures to reduce the risk of long-lasting, disabling and potentially irreversible side effects

หน่วยงาน EMA สหภาพยุโรป โดยคณะกรรมการประเมินความเสี่ยงจากการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (PRAC) ได้ย้ำเตือนบุคลากรทางการแพทย์เกี่ยวกับการจำกัดการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม fluoroquinolones ทั้งในรูปแบบกิน ฉีด หรือสูดดม เนื่องจากความเสี่ยงทำให้พิการ ผลข้างเคียงจากการใช้ยาเป็นเวลานาน และผลข้างเคียงที่ไม่หายเป็นปกติ (irreversible side effects) ที่มีการแจ้งเตือนตั้งแต่ปี ค.ศ. 2019 หลังจากรมีการศึกษา 6 ประเทศในยุโรป (เบลเยียม ฝรั่งเศส เยอรมนี เนเธอร์แลนด์ สเปน และสหราชอาณาจักร) ระหว่างปี ค.ศ. 2016 ถึง ค.ศ.2021 พบว่า แม้จะมีการใช้ยาดังกล่าวลดลง แต่ยังคงจ่ายนอกเหนือจากที่จำกัดการใช้ ซึ่งชี้ให้เห็นว่ามาตรการเหล่านี้มีผลกระทบเล็กน้อย ขณะนี้มีการสื่อสารโดยตรงกับบุคลากรทางการแพทย์เพื่อเน้นย้ำถึงความจำเป็นในการจำกัดการใช้ยาเหล่านี้ในผู้ป่วยที่ไม่มีทางเลือกอื่นในการรักษา และหลังจากประเมินประโยชน์และความเสี่ยงสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายอย่างรอบคอบแล้วเท่านั้น

ข้อมูลประเทศไทย :

- 1) ผลการสืบค้นข้อมูลทะเบียนผลิตภัณฑ์สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเบื้องต้น พบการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ในกลุ่ม fluoroquinolones ในประเทศไทย
- 2) อย. มีข้อความคำเตือนเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง ตามประกาศยาที่ต้องแจ้งคำเตือนตามกฎหมายการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยาและข้อความของคำเตือน ฉบับที่ 39 ลงวันที่ 8 กรกฎาคม 2551 โดยกำหนดให้เป็นยาที่ต้องแจ้งคำเตือน ดังนี้ “หากใช้ยานี้แล้วมีผื่นขึ้น ปวดเมื่อย ปวดกล้ามเนื้อ ปวดเอ็นข้อมือหรือข้อเท้า ให้รีบหยุดยาและปรึกษาแพทย์ทันที” และ “ไม่ควรใช้ยานี้ หรือหากจำเป็นให้ใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางซึ่งง่ายต่อการชัก โดยสัมพันธ์กับขนาดยาที่ให้”
- 3) มีจดหมายข่าว HPVC Safety News ฉบับที่ 22 ปี พ.ศ.2561 วันที่ 4 พฤษภาคม 2561 เกี่ยวกับยากกลุ่ม fluoroquinolones กับอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงเรียบร้อยแล้ว

Ref: <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-antibiotics-reminder-measures-reduce-risk-long-lasting-disabling-potentially>

Biphasic anaphylaxis: a case study

ปวีชวดี โม่เพ็

ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านยาและพิษวิทยา กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

บทนำ (Introduction)

การแพ้ชนิดรุนแรง (anaphylaxis) เป็นปฏิกิริยาทางภูมิแพ้ที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วทั่วร่างกายและอาจมีความรุนแรงจนเป็นอันตรายถึงชีวิต ผู้ป่วยมักจะมีปฏิกิริยาภูมิไวเกินของร่างกายแบบ IgE ที่จำเพาะต่อสารกระตุ้น ทำให้มีการหลั่ง mediators จาก mast cells และ basophils เกณฑ์การวินิจฉัย anaphylaxis ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยที่มีการแพ้ชนิดรุนแรง พ.ศ. 2560 คือ มีอาการ 1 ใน 3 ข้อ ดังต่อไปนี้ 1) มีอาการเกิดขึ้นเฉียบพลันของระบบผิวหนังหรือเยื่อปอดหรือทั้งสองอย่าง ร่วมกับมีอาการอย่างน้อยหนึ่งอาการ ได้แก่ อาการทางระบบทางเดินหายใจ ความดันโลหิตลดลงหรือมีการทำงานของระบบต่าง ๆ ล้มเหลว 2) มีอาการมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ข้อต่อไปนี้ ได้แก่ อาการทางระบบผิวหนังหรือเยื่อปอด อาการของระบบทางเดินหายใจ ความดันโลหิตลดลงหรือมีการทำงานของระบบต่าง ๆ ล้มเหลว อาการของระบบทางเดินอาหาร 3) ความดันโลหิตลดลงหลังจากสัมผัสกับสารที่ผู้ป่วยทราบว่าแพ้มาก่อน (ในผู้ใหญ่เกณฑ์ความดัน systolic น้อยกว่า 90 mmHg หรือความดัน systolic ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ของความดัน systolic เดิม)¹

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ anaphylaxis อาจเกิดอาการซ้ำได้โดยที่ไม่ได้รับตัวกระตุ้นซ้ำหลังจากอาการครั้งแรกดีขึ้นแล้ว เรียกว่า “biphasic anaphylaxis” ซึ่งมักเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา epinephrine ซ้ำ ผู้ป่วยที่ต้องใช้ epinephrine ขนาดสูงในช่วงที่มีอาการเริ่มแรก หรือระยะเวลาในการเกิดอาการเกิน 30 นาทีหลังได้รับสารก่อภูมิแพ้ ระยะเวลาในการเกิด biphasic anaphylaxis เกิดขึ้นได้ตั้งแต่ 1 ถึง 72 ชั่วโมง แต่ส่วนใหญ่มักเกิดอาการภายใน 8 ชั่วโมงหลังเกิดอาการครั้งแรก โดยความรุนแรงอาจมากขึ้น เท่าเดิมหรือน้อยลง¹

ยาที่ใช้ในการรักษา anaphylaxis ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยที่มีการแพ้ชนิดรุนแรง พ.ศ. 2560 มีด้วยกันหลายชนิด ใช้ตามภาวะของผู้ป่วย ได้แก่ epinephrine เป็นยาที่มีความสำคัญที่สุด จำเป็นต้องให้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ anaphylaxis ผลของ epinephrine ทำให้หลอดเลือดหดตัว ลดการรั่วของสารน้ำจากหลอดเลือด ระดับความดันโลหิตดีขึ้น ลดการบวมของทางเดินหายใจ เพิ่มการบีบตัวของหัวใจและทำให้หลอดเลือดขยายตัว ลำดับถัดมา คือ ยา antihistamine ได้แก่ H1-antihistamine เช่น chlorpheniramine ช่วยบรรเทาอาการผื่นคัน ส่วน H2-antihistamine เช่น ranitidine ลดการขยายตัวของหลอดเลือดและลดการเกิดความดันโลหิตต่ำได้ corticosteroid อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ anaphylaxis รุนแรง มีประวัติโรคหืด หรือเคยได้รับ systemic glucocorticoid ในเวลาหลายเดือนมาก่อน beta-2 adrenergic agonists ชนิดพ่น ได้แก่ salbutamol มีฤทธิ์ขยายหลอดลม ช่วยลดการอุดกั้นของทางเดินหายใจ สำหรับการรักษาระดับประคับประคองอื่น ๆ ได้แก่ การให้ออกซิเจน การจัดทำผู้ป่วย ทั้งนี้ ไม่ควรเปลี่ยนท่าทางเร็ว การให้สารน้ำ หรือ vasopressor agents กรณี มีภาวะ anaphylaxis ร่วมกับความดันโลหิตต่ำไม่ตอบสนองด้วย epinephrine และสารน้ำ พิจารณาให้ dopamine¹

จากการศึกษาปัจจัยที่เป็นตัวทำนายการเกิด biphasic anaphylaxis ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่แผนกอุบัติเหตุ - ฉุกเฉิน โรงพยาบาลมาโยคลินิก วิทยาเขต Saint Marys สหรัฐอเมริกา ใช้ NIAID/FAAN criteria ในการวินิจฉัย anaphylaxis และเกณฑ์ของ biphasic anaphylaxis คือ เกิดอาการหลังจากอาการครั้งแรกหายเป็นปกติโดยที่ไม่ได้รับสารก่อการแพ้ซ้ำที่เกิดขึ้นภายใน 72 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบการเกิด anaphylaxis 872 ครั้ง เกิด biphasic anaphylaxis 36 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 4.1 ปัจจัยที่เป็นตัวทำนายการเกิด biphasic anaphylaxis ได้แก่ มีประวัติเกิด anaphylaxis มาก่อน ไม่ทราบตัวกระตุ้นการแพ้ และได้รับ epinephrine ซ้ำมากกว่า 60 นาทีหลังเกิดอาการ²

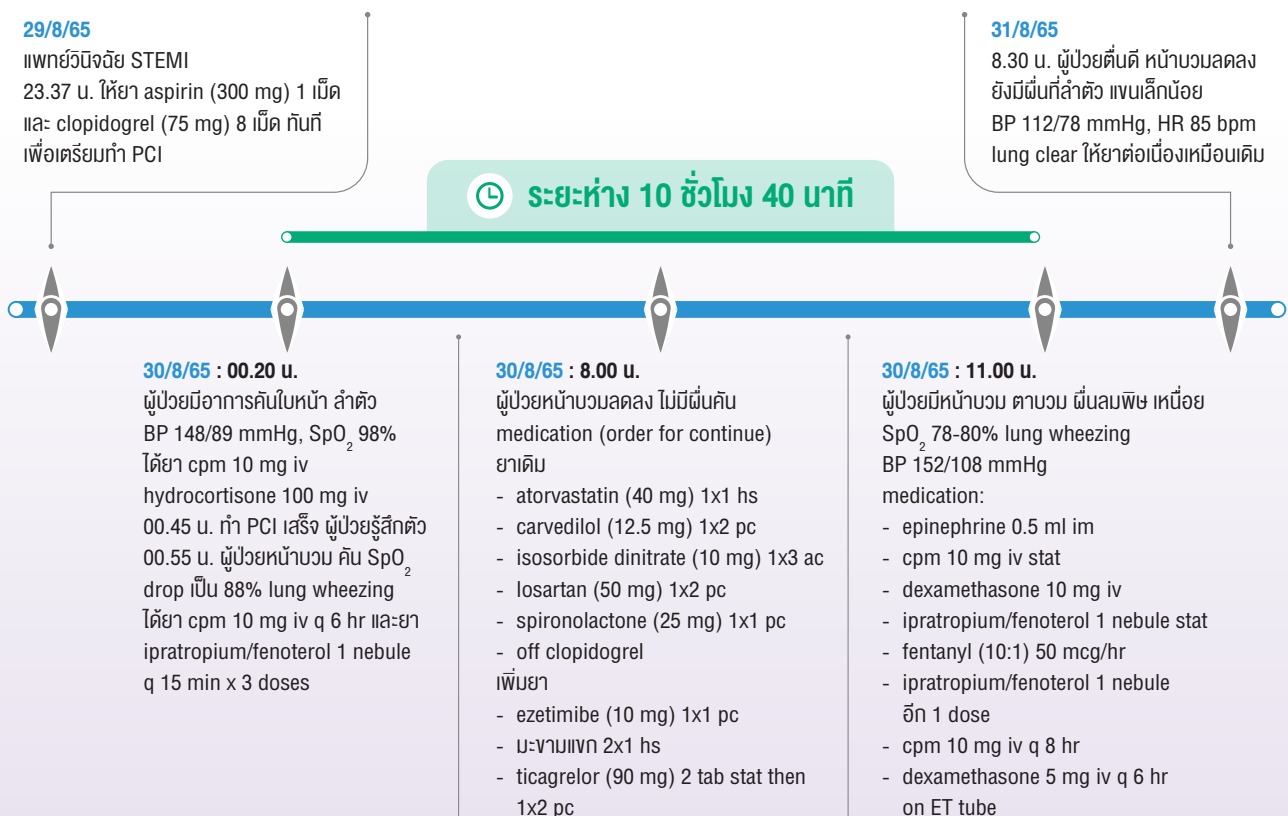


รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 57 ปี มีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ความดันโลหิตสูงและโรคหลอดเลือดสมอง ยาที่ได้รับก่อนเข้าโรงพยาบาล ได้แก่ atorvastatin 40 mg 1 เม็ด ก่อนนอน carvedilol 12.5 mg 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหาร clopidogrel 75 mg 1 เม็ด วันละครั้ง หลังอาหาร isosorbide dinitrate 10 mg 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหาร losartan 50 mg 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารและ spironolactone 25 mg 1 เม็ด วันละครั้ง หลังอาหาร มีประวัติการแพ้ยา aspirin ทำให้เกิดอาการผื่นลมพิษ หน้าบวม ตาบวม lung wheezing อาการเข้าได้กับ anaphylaxis แพ้ยา Tiffy® ที่ประกอบด้วยยา paracetamol chlorpheniramine (cpm) และ phenylephrine อาการผื่นคัน แต่ใช้ยา paracetamol ยาแก้แพ้เม็ดสีเหลืองได้ และมีประวัติแพ้กุ้งอาการผื่นคัน

2 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการแน่นหน้าอก เหงื่อออก ระดับความเจ็บปวด 8 เต็ม 10 คะแนน ใช้ยาอมใต้ลิ้น isosorbide dinitrate อาการไม่ดีขึ้น แกร็บที่ห้องอุบัติเหตุ - อุกฉิน ผลการตรวจร่างกายพบว่าทุกอย่างปกติ แต่การตรวจ EKG 12 lead พบ ST elevated V1-V5 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบค่า Troponin T สูงผิดปกติ แพทย์วินิจฉัยว่า เป็นภาวะ ST-elevation myocardial infarction (STEMI) จึงให้ยา aspirin 300 mg 1 เม็ด และ clopidogrel 75 mg 8 เม็ด ทันที (เวลา 23.37 น.) เพื่อเตรียมทำการขยายหลอดเลือดหัวใจ (percutaneous coronary intervention; PCI) ระหว่างรอ ทำหัตถการ (เวลา 00.20 น.) ผู้ป่วยมีอาการคันใบหน้า ลำตัว ความดันโลหิตลดลง (BP 184/112 เป็น 148/89 mmHg) จึงได้รับยา chlorpheniramine 10 mg iv, hydrocortisone 100 mg iv เพื่อรักษาอาการดังกล่าว ภายหลังทำ PCI เสร็จ (เวลา 00.55 น.) ผู้ป่วยยังคงมีอาการหน้าบวม คัน BP 151/101 mmHg ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดลดลง (SpO₂ 88%) เกิดภาวะ lung wheezing แพทย์สั่งให้ยา cpm 10 mg iv ทุก 6 ชั่วโมง และยา ipratropium/fenoterol พ่น 1 nebulizer ทุก 15 นาที 3 ครั้ง

ช่วงเช้าวันถัดมา เวลา 8.00 น. ผู้ป่วยอาการหน้าบวมลดลง ไม่มีผื่นคัน แพทย์สั่งยาโรคประจำตัวเดิม หยุดยา clopidogrel เปลี่ยนเป็น ticagrelor ตามแนวทางการรักษาด้วย PCI เนื่องจากเป็น potent P2Y₁₂ inhibitor สามารถลดอุบัติการณ์ของการเสียชีวิตหรือเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำดีกว่า clopidogrel เพิ่มยา ezetimibe เนื่องจากระดับไขมัน LDL ของผู้ป่วยปัจจุบัน 133 mg/dl ซึ่งยังไม่ได้ตามเป้าหมาย (<70 mg/dl)³ และให้ยามะขามแขกเพื่อไม่ให้ท้องผูก หลังจากนั้นประมาณ 11.00 น. ผู้ป่วยเกิดอาการหน้าบวม ตาบวม มีผื่นลมพิษบริเวณลำตัว แขน ขา หายใจเหนื่อย BP 152/108 mmHg, SpO₂ 78-80% เกิดภาวะ lung wheezing ขึ้นอีกครั้ง แพทย์วินิจฉัย delay reaction of anaphylaxis รายละเอียดการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และการได้รับยา ดังแสดงตามรูป



การวินิจฉัยและการจัดการ

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการคันใบหน้า ลำตัว หน้าบวม ตาบวม ผื่นลมพิษ เหนื่อย lung wheezing และระดับออกซิเจนในเลือดลดลงจาก 98% เป็น 88% ซึ่งเข้าได้ตามเกณฑ์การวินิจฉัย anaphylaxis ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยที่มีการแพ้ชนิดรุนแรง พ.ศ. 2560 คือมีอาการเกิดขึ้นเฉียบพลันของระบบผิวหนังและเยื่อบุร่วมกับมีอาการของระบบทางเดินหายใจ ความดันโลหิตลดลง สำหรับการเกิด anaphylaxis ครั้งที่สองระยะเวลาห่างจากการเกิดอาการครั้งแรก 10 ชั่วโมง 40 นาที ผู้ป่วยเกิด anaphylaxis ครั้งแรกเวลา 00.20 น. ช่วงเช้าเวลา 8.00 น. อาการหน้าบวมลดลง ไม่มีผื่นคัน และผู้ป่วยเกิด anaphylaxis ครั้งที่สองเวลา 11.00 น. เข้าได้กับเกณฑ์การเกิด biphasic anaphylaxis คือ เกิดหลังจากอาการครั้งแรกดีขึ้นแล้วโดยที่ไม่ได้รับตัวกระตุ้นซ้ำ ระยะเวลาในการเกิด biphasic anaphylaxis เกิดขึ้นได้ตั้งแต่ 1 ถึง 72 ชั่วโมง¹

การรักษา anaphylaxis ของผู้ป่วยในครั้งแรกแพทย์ให้ยา cpm, hydrocortisone และ ipratropium/fenoterol การรักษา anaphylaxis ในครั้งที่สองแพทย์ให้ยา epinephrine 0.5 ml im, cpm 10 mg iv, dexamethasone 10 mg iv, ipratropium/fenoterol ฟัน 1 nebulate ทันที และใส่ท่อช่วยหายใจ ให้ยา fentanyl (10:1) 50 mcg/hr, ipratropium/fenoterol 1 nebulate อีก 1 dose, cpm 10 mg iv q 8 hr, dexamethasone 5 mg iv q 6 hr สำหรับการรักษาอาการครั้งแรกผู้ป่วยไม่ได้รับยา epinephrine ซึ่งเป็นยาที่มีความสำคัญที่สุด จำเป็นต้องให้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย anaphylaxis เพราะยาจะมีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว ลดการรั่วของสารน้ำจากหลอดเลือด ระดับความดันโลหิตดีขึ้น ลดการบวมของทางเดินหายใจ เพิ่มการบีบตัวของหัวใจ และทำให้หลอดเลือดขยายตัว¹ หลังจากให้การรักษาวินิจฉัยแล้วภายหลังการเกิด anaphylaxis ในครั้งที่สอง ผู้ป่วยตื่นดี ไม่มีอาการเข้าได้กับภาวะ anaphylaxis หน้าบวมลดลง ยังมีผื่นที่ลำตัวและแขนเล็กน้อย ไม่เกิดภาวะ lung wheezing

การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับยา

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการที่เข้าได้กับ anaphylaxis เกิดอาการหลังจากได้ยา aspirin และ clopidogrel สำหรับยา clopidogrel เป็นยาโรคประจำตัวเดิมของผู้ป่วย หลังเกิด biphasic anaphylaxis แพทย์ให้การรักษาอาการดีขึ้น รายการยาที่เพิ่มใหม่ ได้แก่ ticagrelor, ezetimibe มะขามแขก และ ยังคงได้รับต่อเนื่อง ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ยา aspirin มาก่อนโดยมีอาการผื่นลมพิษ หน้าบวม ตาบวม lung wheezing ดังนั้นยาที่สงสัยในการแพ้ครั้งนี้ คือ aspirin ปัจจัยที่ทำให้เกิด biphasic anaphylaxis ของผู้ป่วยรายนี้ คือ การได้รับยา epinephrine ซ้ำร่วมกับผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา aspirin โดยมีอาการเข้าได้กับ anaphylaxis มาก่อน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Sangil Lee และคณะ ในปี ค.ศ. 2017² ที่กล่าวถึงปัจจัยที่เป็นตัวทำนายการเกิด biphasic anaphylaxis ได้แก่ มีประวัติเกิด anaphylaxis มาก่อนและได้รับ epinephrine ซ้ำมากกว่า 60 นาทีหลังเกิดอาการ

ประเมินความสัมพันธ์ของการเกิด anaphylaxis จากยา aspirin โดยใช้ WHO's criteria⁴ อยู่ในระดับ certain คือ เกิดในช่วงเวลาที่สอดคล้องกับการบริหารยา ไม่เกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นอยู่และไม่ได้เกิดเนื่องจากยาหรือสารเคมีอื่น ๆ เมื่อหยุดยาอาการดีขึ้นและมีการใช้ยาซ้ำใหม่เกิดการแพ้ซ้ำ ผลการประเมินด้วย Naranjo's algorithm⁵ ได้ 10 คะแนน อยู่ในระดับ definite ประกอบด้วย เคยมีรายงานการเกิด anaphylaxis จากยา aspirin มาก่อน มีข้อมูลระบุในเอกสารกำกับยา aspirin (B-aspirin 81®) ที่ผู้ป่วยได้รับ ในส่วนของอาการไม่พึงประสงค์ ระบบภูมิคุ้มกัน อาจทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) โดยมีลมพิษ น้ำมูกไหล แน่นจมูก angioneurotic edema หรือหายใจลำบากจากหลอดลมตีบอย่างรุนแรงได้⁶ (1 คะแนน) อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นหลังจากได้รับยา aspirin (2 คะแนน) อาการไม่พึงประสงค์ดีขึ้นเมื่อหยุดยาและให้ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง (1 คะแนน) อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นเมื่อให้ยาใหม่ เนื่องจากผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ยา aspirin มาก่อน (2 คะแนน) ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่นนอกจากยา aspirin (2 คะแนน) สำหรับยาอื่นๆ เป็นยาโรคประจำตัวเดิมและยาที่เพิ่มใหม่ผู้ป่วยยังคงได้รับต่อเนื่องหลังจากเกิด biphasic anaphylaxis ซึ่งไม่ได้ทำให้อาการแพ้ของผู้ป่วยมากขึ้น การให้ยาหลอก การตรวจวัดระดับยาในเลือด การเพิ่มหรือลดขนาดยา ไม่ได้มีการทดสอบจึงได้ข้อละ 0 คะแนน ผู้ป่วยเคยมีปฏิกริยาที่เหมือนกันนี้จากการได้รับยาในครั้งก่อน (1 คะแนน) และอาการไม่พึงประสงค์ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (1 คะแนน) คือ ผู้ป่วยมีผื่นลมพิษ หน้าบวม ตาบวมชัดเจนร่วมกับมีผลตรวจร่างกายที่เข้าตามเกณฑ์ anaphylaxis สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้บันทึกข้อมูลในระบบโรงพยาบาล ออกบัตรแพ้ยา ให้ผู้ป่วยและรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาเพื่อหาแนวทางป้องกันต่อไป

สรุปและข้อเสนอแนะ

จากกรณีศึกษาผู้ป่วยมีอาการแพ้ยาแบบ anaphylaxis ซึ่งมีความรุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิต ในการรักษา anaphylaxis ของผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้รับยา epinephrine ตั้งแต่เกิดอาการ ครั้งแรก ผู้ป่วยได้รับยา epinephrine ในการรักษาเมื่อเกิด anaphylaxis รอบที่สองแล้ว ดังนั้นการได้รับยา epinephrine ซ้ำร่วมกับผู้ป่วยมีประวัติการแพ้ยา aspirin มาก่อนโดยมีอาการเข้าได้กับ anaphylaxis เมื่อได้รับยาที่แพ้ซ้ำทำให้เกิดอาการอย่างรวดเร็ว รุนแรงและเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด biphasic anaphylaxis

การแพ้ยาแบบ anaphylaxis แม้ว่าอาการแพ้ยาของผู้ป่วยดีขึ้นแล้วสามารถเกิดอาการซ้ำได้โดยที่ไม่ได้รับสารก่อการแพ้ซ้ำ ดังนั้นการรักษาที่เหมาะสม โดยเฉพาะการได้ยา epinephrine นอกจากนี้ การติดตามอาการอย่างใกล้ชิดและการค้นหาปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย เช่น ประวัติการแพ้ยา การเกิด anaphylaxis มาก่อนจะช่วยลดความรุนแรงของอาการและเพิ่มความปลอดภัยให้กับผู้ป่วยได้

เอกสารอ้างอิง

1. คณะทำงานเพื่อการรักษาและป้องกันการแพ้ชนิดรุนแรงแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยที่มีการแพ้ชนิดรุนแรง พ.ศ.2560 [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [เข้าถึงเมื่อ 22 ตุลาคม2565]. เข้าถึงได้จาก: https://allergy.or.th/2016/pdf/Thai_CPG_Anaphylaxis_2017_Full_version.pdf
2. Lee, Sangil, et al. "Further evaluation of factors that may predict biphasic reactions in emergency department anaphylaxis patients." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 5.5 (2017): 1295-1301.
3. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์, สมาคมแพทยมัณฑนากรหัวใจและหลอดเลือดแห่งประเทศไทย, สมาคมโรคหลอดเลือดแดงแห่งประเทศไทย. แนวเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน พ.ศ.2563 [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [เข้าถึงเมื่อ 10 มิถุนายน 2566]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.thaiheart.org/Thai-ACS-Guidelines-2020>
4. WHO the Uppsala monitoring centre. WHO-UMC causality assessment system[internet]. Available from: [https:// who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf](https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf)
5. Naranjo CA, Busto U, Sellars EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45
6. โอสถ อินเตอร์ แลบบอราทอรีส์. B-aspirin 81 [เอกสารกำกับยา]. 2563.



งานวิจัยเรื่อง

รายงานการเกิด rhabdomyolysis จากการใช้ยากลุ่ม statins ในฐาน Thai Vigibase

อานันท์ ตันจนรัตน์

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ

กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

บทคัดย่อ

ยากลุ่ม statins เป็นยาที่รู้จักกันดีที่ใช้ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด และรักษาภาวะไขมันผิดปกติ และมีการใช้อย่างแพร่หลายทั่วโลก เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่เป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะ rhabdomyolysis (ภาวะกล้ามเนื้อสลาย) เป็นภาวะที่มีความรุนแรง ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะทั่วไปของการเกิด rhabdomyolysis ที่มีการใช้ยากลุ่ม statins ครอบคลุมขนาดยาที่ใช้ และยาที่เกิดอันตรกิริยากับยากลุ่ม statins เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวาง ประชากรที่ศึกษาคือรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่ม statins ทุกฉบับที่เกิด rhabdomyolysis และได้รับการบันทึกในฐานข้อมูล Thai Vigibase ตั้งแต่ปีที่ได้รับรายงานฉบับแรก จนถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2566 โดยใช้โปรแกรม Microsoft excel[®] บันทึกข้อมูลที่ได้จาก Thai Vigibase วิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณด้วยสถิติเชิงพรรณนา ผลการศึกษาพบรายงาน rhabdomyolysis จากการใช้ยากลุ่ม statins ทั้งหมด 740 ฉบับ เป็นเพศชาย ร้อยละ 57.3 อายุต่ำสุด 23 ปี และสูงสุด 92 ปี ค่ามัธยฐานของอายุคือ 63 ปี (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ของอายุ คือ 18) รายงานส่วนใหญ่เป็นชนิดร้ายแรง (ร้อยละ 64.6) ผลลัพธ์หายเป็นปกติทั้งที่มีและไม่มีร่องรอยเดิม (ร้อยละ 64.2) ความสัมพันธ์เชิงสาเหตุอยู่ในระดับ น่าจะใช่ (ร้อยละ 73.4) ร้อยละ 20.5 เป็นรายงานที่มีการใช้ยาอื่นร่วมกับยากลุ่ม statins รายงานเดี่ยว ยาที่ได้รับรายงานส่วนใหญ่เป็น simvastatin 616 ฉบับ มี 5 ฉบับที่ได้รับขนาดยาเกินขนาดยาสูงสุดต่อวันที่ระบุในเอกสารกำกับยา สำหรับประเด็นด้านอันตรกิริยากับยากลุ่ม statins พบว่ายาที่เกิดอันตรกิริยามากที่สุด คือ gemfibrozil ทั้งหมด 102 ฉบับ สรุปลและข้อเสนอแนะ การใช้ยากลุ่ม statins ในคนไทยยังคงพบรายงานการเกิดภาวะ rhabdomyolysis และพบการใช้ในขนาดสูงกว่าคำแนะนำ รวมถึงใช้ร่วมกับรายการยาที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยากันที่ส่งผลให้เกิดภาวะ rhabdomyolysis ซึ่งบางรายนำไปสู่การเสียชีวิต ดังนั้นเพื่อป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าว ควรมีมาตรการควบคุมความเสี่ยง รวมถึงควรสั่งใช้ยาตามคำแนะนำอย่างระมัดระวัง และเฝ้าระวังติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดอยู่เสมอ

บทนำ

ยากลุ่ม 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors หรือยากลุ่ม statins เป็นยาที่ใช้ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด และรักษาภาวะไขมันผิดปกติ โดยกลไกของยากลุ่ม statins คือยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ที่มีหน้าที่ในกระบวนการสร้าง cholesterol ซึ่งมีผลต่อการสะสมของไขมันในระดับเลือดอย่างผิดปกติ^{1,2} และทำให้เกิดภาวะโรคต่าง ๆ เช่น ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง เป็นต้น³ นอกจากนี้ยังมีผลของ pleiotropic effects ทำให้การทำงานของเยื่อผนังหลอดเลือดดีขึ้น ด้านการอักเสบและด้านอนุมูลอิสระ ยับยั้งการอักเสบของหลอดเลือด ลดการสร้างไฟบริโนเจน ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ซึ่งช่วยในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดได้^{4,5} ดังนั้นยากลุ่ม statins นี้จึงเป็นยาที่ลดระดับไขมันที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย และเป็น 1 ในยาที่มีการใช้มากที่สุดในโลก⁶ อย่างไรก็ตาม ยากลุ่ม statins นี้ยังสามารถทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ได้

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม statins ส่วนใหญ่จะเป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบกล้ามเนื้อ (statin-associated muscle symptoms; SAMS) ซึ่งสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดใช้ยา⁷ และหากผู้ป่วยยังคงใช้ยากลุ่ม statins ต่อไปอาจทำให้เกิด rhabdomyolysis หรือภาวะกล้ามเนื้อสลาย⁸ ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการทำลายหรือสลายตัวของกล้ามเนื้อ มีอาการทางคลินิกคือ ปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง ปัสสาวะสีเข้ม ปัสสาวะพบไมโอโกลบิน อาจพบภาวะไตเสื่อมร่วมด้วย หากรุนแรงมากสามารถทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้^{9,10} โดยอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อจะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงเมื่อมีการใช้ยาในขนาดสูงมากกว่าการใช้ยาในขนาดต่ำ¹¹ นอกจากนี้การเกิดอันตรกิริยา (drug interaction) ที่มีต่อ metabolism ของยากลุ่ม statins ยังทำให้มีโอกาสเกิดความผิดปกติได้มากขึ้น เช่น การใช้ร่วมกับยา gemfibrozil กลุ่มยาฆ่าเชื้อรา azole และกลุ่มยาฆ่าเชื้อ macrolides เป็นต้น^{12,13}

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาลักษณะทั่วไปของการเกิด rhabdomyolysis ที่มีการใช้ยาในกลุ่ม statins ครอบคลุมขนาดยาที่ใช้ และยาที่เกิดอันตรกริยากับยาในกลุ่ม statins

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา แบบตัดขวาง (descriptive cross-sectional study) โดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูล Thai Vigibase สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งเป็นฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพระดับประเทศ โดยผู้รายงานประกอบด้วยเครือข่ายเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพทั้งภาครัฐและภาคเอกชน เช่น โรงพยาบาล สถานบริการสาธารณสุขระดับต่าง ๆ ทั่วประเทศ รวมถึงผู้ประกอบการ ที่เป็นร้านยา ผู้ผลิต และผู้นำเข้าผลิตภัณฑ์สุขภาพ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527 เป็นต้นมา รายงานส่วนใหญ่ได้รับจากบุคลากรทางด้านสาธารณสุข โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เภสัชกร

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ศึกษา คือ รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม statins ทุกฉบับที่เกิดภาวะ rhabdomyolysis (preferred term โดยอ้างอิงตาม medical dictionary for regulatory activities terminology; MedDRA) และได้รับการบันทึกในฐานข้อมูล Thai Vigibase นับตั้งแต่ปีที่ได้รับรายงานฉบับแรก จนถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2566¹⁴

การเก็บรวบรวมข้อมูลและเครื่องมือที่ใช้

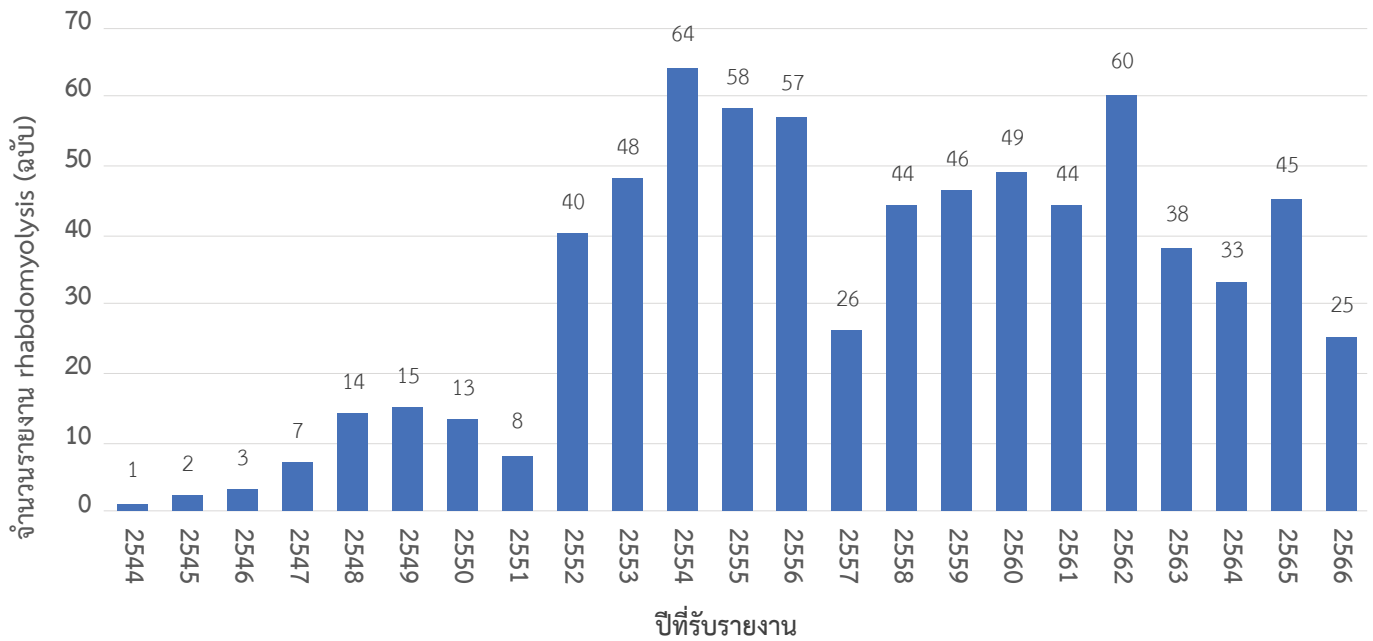
เก็บรวบรวมข้อมูล โดยดึงข้อมูลรายงานที่ระบุผลิตภัณฑ์ที่สงสัย คือกลุ่มยา statins ที่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยทั้งชนิดยาเดี่ยวและยาผสม และมีรายงานการเกิด rhabdomyolysis จากฐานข้อมูล Thai Vigibase คัดเลือกรายงานที่มีระดับคุณภาพ 0, 1, 2 และ 3¹⁵ ข้อมูลที่เก็บรวบรวมประกอบไปด้วย เพศ อายุ ข้อมูลรายการยา ความร้ายแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (seriousness of adverse event) ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ระดับความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (causality assessment) ตามที่ปรากฏในรายงาน ซึ่งเครื่องมือที่ใช้ประเมิน ประกอบด้วย Naranjo's algorithm¹⁶, WHO causality assessment criteria¹⁷, Thai algorithm¹⁸ และมีบางส่วนระบุเป็นอื่น ๆ หรือไม่ได้ระบุเครื่องมือที่ใช้ประเมิน แล้วบันทึกข้อมูลที่ได้ด้วยโปรแกรม Microsoft excel[®]

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานด้วย Microsoft excel[®] เพื่อจำแนกข้อมูล
2. วิเคราะห์ขนาดยาในกลุ่ม statins จากรายงานที่มีข้อมูลทั้งขนาดยาและความถี่ในการใช้ยา โดยการประเมินค่าเฉลี่ยต่อวัน (mean \pm SD) และขนาดยาสูงสุดต่อวัน (maximum daily dose) เปรียบเทียบกับขนาดตามที่ระบุในเอกสารกำกับยาของสหรัฐอเมริกา¹⁹ ซึ่งมีความสอดคล้องกับเอกสารกำกับยาของประเทศไทย และขนาดยาสูงสุดที่มีการแนะนำให้ใช้ในคนไทยตามแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด พ.ศ. 2559²⁰
3. วิเคราะห์อันตรกริยาระหว่างยาในกลุ่ม statins และยาที่ใช้ร่วมกัน โดยอ้างอิงจากเว็บไซต์ drug interactions checker - Medscape reference²¹ ในการค้นหาคู่อันตรกริยาที่ระบุว่ามีความเสี่ยงที่ทำให้เกิด rhabdomyolysis เท่านั้น โดยจำแนกตามระดับความรุนแรง (severity) ในกรณีที่ยาที่ใช้ร่วมเป็นสมุนไพรจะตรวจสอบกับคู่มือประกอบการใช้บัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพร พ.ศ. 2564²²

ผลการศึกษา

ในฐานข้อมูล Thai Vigibase มีการบันทึกข้อมูลรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม statins ทั้งหมด 16,545 ฉบับ ได้แก่ ยา atorvastatin, atorvastatin + amlodipine, atorvastatin + ezetimibe, cerivastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin และ simvastatin + ezetimibe เมื่อคัดเลือกเฉพาะรายงานที่เกิด rhabdomyolysis พบว่ามีจำนวน 740 ฉบับ (ร้อยละ 4.5) โดยพบรายงานฉบับแรกในปี พ.ศ. 2544 และมีจำนวนรายงานมากที่สุดในปี พ.ศ. 2554 จำนวน 64 ฉบับ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 จำนวนรายงาน rhabdomyolysis จากการใช้ยาในกลุ่ม statins จำแนกตามปีที่รับรายงาน

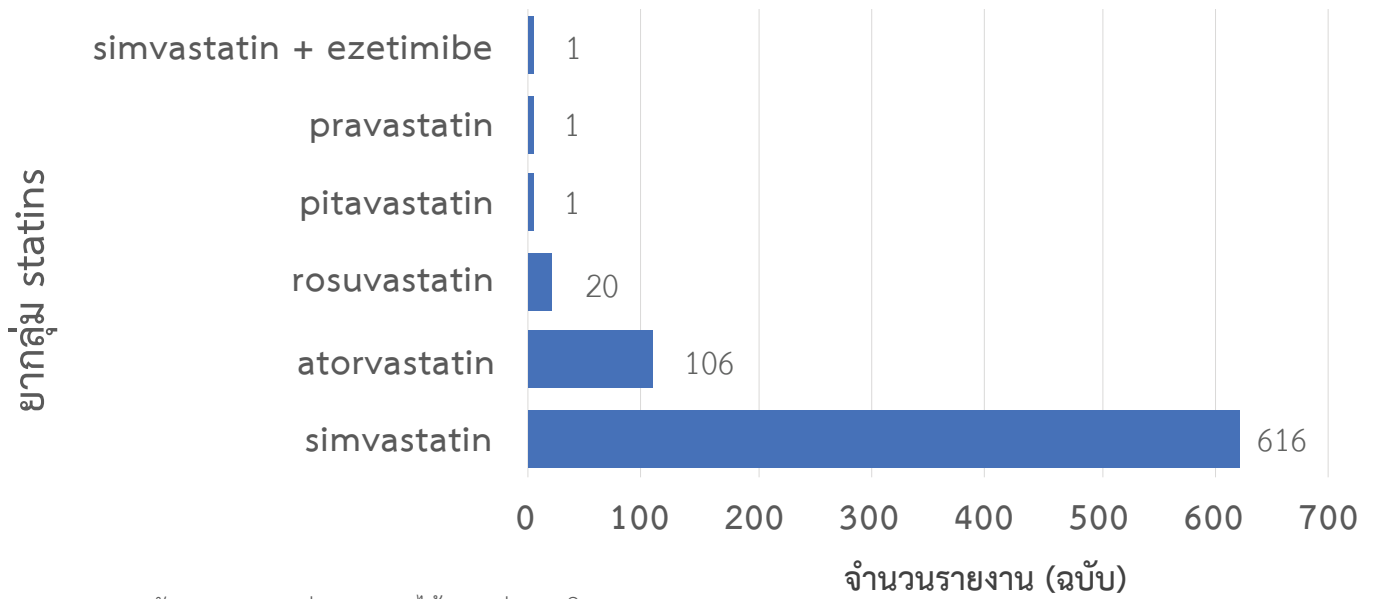
รายงานการเกิด rhabdomyolysis ที่มีการใช้ยาในกลุ่ม statins เป็นเพศชาย ร้อยละ 57.3 อายุต่ำสุด 23 ปี และสูงสุด 92 ปี ค่ามัธยฐานของอายุ คือ 63 ปี (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ของอายุ คือ 18) อยู่ในช่วง 40-80 ปี มากที่สุด รายงานส่วนใหญ่เป็นชนิด ร้ายแรง (ร้อยละ 64.6) ผลลัพธ์หายเป็นปกติทั้งที่มีและไม่มีร่องรอยเดิม (ร้อยละ 64.2) ความสัมพันธ์เชิงสาเหตุอยู่ในระดับ น่าจะใช่ (probable) ร้อยละ 73.4 และมีรายงานที่มีการใช้ยารายการเดียว ร่วมกับยาในกลุ่ม statins ร้อยละ 20.5 (ตารางที่ 1) พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตจำนวน 19 ราย เป็นการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ rhabdomyolysis 4 ราย พบผู้เสียชีวิต 1 ราย มีค่า creatinine phosphokinase (CPK) สูงถึง 92,297 U/L

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของรายงานการเกิด rhabdomyolysis ที่มีการใช้ยาในกลุ่ม statins

ลักษณะทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ) [n=740]
เพศ	
ชาย	424 (57.3)
หญิง	314 (42.4)
ไม่ระบุ	2 (0.3)
อายุ (ช่วงอายุ)	
range 23 – 92 ปี	
21 – 40	32 (4.3)
41 – 60 ปี	253 (34.2)
61 – 80	312 (42.2)
ตั้งแต่ 81 ปีขึ้นไป	47 (6.3)
ไม่ระบุ	96 (13.0)
ความร้ายแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	
ไม่ร้ายแรง	231 (31.2)
ร้ายแรง	478 (64.6)
- ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล/ ทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น	411 (55.5)

ลักษณะทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ) [n=740]
- อันตรายถึงชีวิต	20 (2.7)
- ทำให้เสียชีวิต	19 (2.6)
- มีความสำคัญทางการแพทย์	19 (2.6)
- ความพิการถาวร/ไร้ความสามารถ	2 (0.3)
- ไม่ระบุ	7 (0.9)
ไม่ระบุความร้ายแรง	31 (4.2)
ผลลัพธ์ (outcome)	
หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม	431 (58.2)
หายโดยมีร่องรอยเดิม	44 (6.0)
อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย	84 (11.3)
ยังมีอาการอยู่	124 (16.8)
เสียชีวิต	19 (2.6)
ไม่สามารถติดตามผลได้	38 (5.1)
ระดับความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ	
ใช่แน่นอน (certain)	45 (6.1)
น่าจะใช่ (probable)	543 (73.4)
อาจจะใช่ (possible)	135 (18.2)
ไม่น่าใช่ (unlikely)	1 (0.1)
ไม่สามารถระบุระดับ (unclassified) หรือไม่ระบุ	16 (2.2)
จำนวนยาที่ใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins	
1 รายการ	152 (20.5)
2 รายการ	37 (5.0)
3 รายการ	24 (3.2)
4 รายการ	19 (2.6)
5 รายการ	19 (2.6)
ตั้งแต่ 6 รายการขึ้นไป	21 (2.8)

ในจำนวนรายงาน 740 ฉบับ (รายงาน 1 ฉบับ อาจพบการใช้ยากลุ่ม statins ได้มากกว่า 1 ชนิด) พบรายงานการเกิด rhabdomyolysis ที่มีการใช้ยา simvastatin มากที่สุด 616 ฉบับ (ร้อยละ 83.2) ตามด้วย atorvastatin 106 (ร้อยละ 14.3) ฉบับ และ rosuvastatin 20 ฉบับ (ร้อยละ 2.7) ตามลำดับ (รูปที่ 2) รายงานที่มีการระบุขนาดยาต่อวันอย่างชัดเจน จำนวน 574 ฉบับ พบว่า ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน (average daily doses) ของ simvastatin, atorvastatin และ rosuvastatin คือ 28.3 ± 20.0 , 32.1 ± 12.4 และ 14.7 ± 8.3 มิลลิกรัมต่อวัน (mg/day) ตามลำดับ (ตารางที่ 2) เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดยาสูงสุดต่อวัน (maximum daily dose) ตามที่ระบุในเอกสารกำกับยา พบว่ามีการใช้ยาเกินขนาดสูงสุดจำนวน 5 ฉบับ คือได้รับ simvastatin 100 mg/day 2 ฉบับ และ 160 mg/day 3 ฉบับ ซึ่งเกิน 80 mg/day ตามที่กำหนดไว้ในเอกสารกำกับยา และเมื่อพิจารณาขนาดยาสูงสุดที่มีการแนะนำให้ใช้ในคนไทยตามแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด พ.ศ. 2559 พบว่า นอกเหนือจาก simvastatin แล้วยังพบว่ามีกรได้รับ rosuvastatin 40 mg/day เกินขนาดที่แนะนำ ที่ 20 mg/day (ขนาดที่ต่ำกว่า ที่ระบุในเอกสารกำกับยา) จำนวน 1 ฉบับ ซึ่งเป็นรายงานที่ผู้ป่วยเสียชีวิต จาก rhabdomyolysis



*รายงาน 1 ฉบับ อาจพบยากลุ่ม statins ได้มากกว่า 1 ชนิด

รูปที่ 2 จำนวนรายงาน rhabdomyolysis จากยากลุ่ม statins

ตารางที่ 2 ขนาดการใช้ยากลุ่ม statins ที่เกิดภาวะ rhabdomyolysis กับขนาดยาสูงสุดที่ระบุในเอกสารกำกับยา และขนาดยาสูงสุดที่มีการแนะนำให้ใช้ในคนไทย

ยา	จำนวน (ฉบับ)	ขนาดการใช้ยากลุ่ม statin		ขนาดยาสูงสุดที่ระบุในเอกสารกำกับยา	ขนาดยาสูงสุดที่มีการแนะนำให้ใช้ในคนไทย
		ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน (mean ± SD)	ช่วง (ต่ำสุด-สูงสุด)		
simvastatin	479	28.3 ± 20.0 mg/day	5 -160 mg	40 – 80 mg*	40
atorvastatin	78	32.1 ± 12.4 mg/day	5 – 60 mg	80	80
rosuvastatin	15	14.7 ± 8.3 mg/day	10 – 40 mg	40	20
pitavastatin	1	2 mg/day	-	4	4
pravastatin	1	40 mg/day	-	80	40

* 80 mg จะใช้ได้ในกรณีผู้ป่วยที่ทานยา simvastatin 80 mg มาเป็นระยะเวลา นานกว่า 12 เดือนแล้วไม่เกิด muscle toxicity

ยาใช้ร่วมที่เกิดอันตรกิริยากับยากลุ่ม statins อ้างอิงจาก drug interactions checker - Medscape reference พบว่ามีจำนวน 266 คู่ จากรายงาน 217 ฉบับ (รายงาน 1 ฉบับ อาจเกิดอันตรกิริยาได้มากกว่า 1 ชนิด) เมื่อจำแนกตามระดับความรุนแรงของผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นได้ พบว่าเป็นระดับห้ามใช้ (contraindicated) 135 ฉบับ ร้ายแรง (serious) 113 ฉบับ ติดตามอย่างใกล้ชิด (monitor closely) 15 ฉบับ ไม่รุนแรง (minor) 1 ฉบับ และไม่สามารถระบุระดับได้ (not applicable) 2 ฉบับ เมื่อจำแนกจำนวนรายงานตามช่วงเวลา พบว่าเกิดอันตรกิริยาเพิ่มขึ้นสูงสุดในปี พ.ศ. 2554 และลดลงตามลำดับในเวลาต่อมา เช่นเดียวกับจำนวนรายงาน rhabdomyolysis (รูปที่ 1 และ 3) รายงานที่เกิดอันตรกิริยา มีเพียง 40 ฉบับที่เกิดอันตรกิริยากับยากลุ่ม statins มากกว่า 1 คู่ (ร้อยละ 18.4) ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยากลุ่ม statins มากที่สุด คือ gemfibrozil (ร้อยละ 38.4) ตามด้วย amlodipine (ร้อยละ 16.9) และ fenofibrate (ร้อยละ 11.7) ตามลำดับ (ตารางที่ 3) ในจำนวนนี้ มีผลลัพธ์ให้ผู้ป่วยเสียชีวิต 12 ราย และพบว่าการเกิดอันตรกิริยาระหว่างการใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับ gemfibrozil ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการเกิด rhabdomyolysis 7 ราย

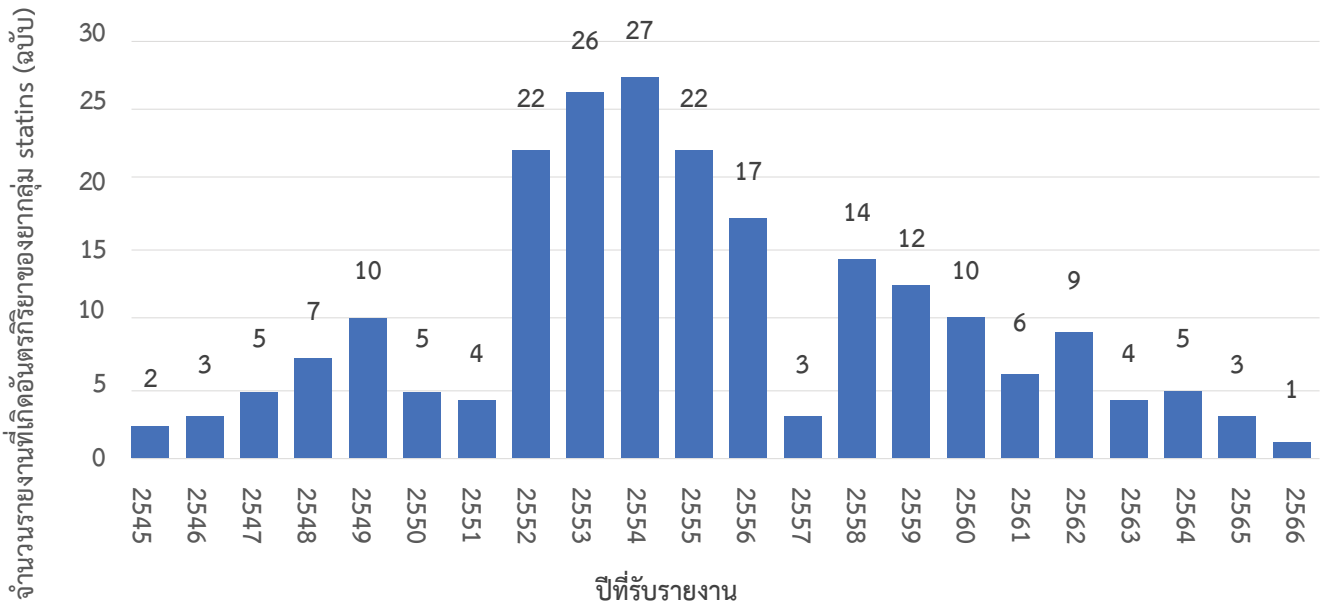
นอกจากนี้ ยังพบการใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับ niacin ที่มีโอกาสก่อให้เกิด rhabdomyolysis ในระดับร้ายแรง จากรายงานพบว่า มีการใช้ร่วมกับวิตามินรวมที่มีส่วนประกอบของ niacin จำนวน 8 ฉบับ โดยมี 5 ฉบับ ที่เกิดอันตรกิริยากับยาอื่นร่วมด้วย และพบ มีการใช้ร่วมกับยาสมุนไพร จำนวน 3 ฉบับ คือ senna glycosides (มะขามแขก), *Talinum paniculata* (Jacq.) Gaertn. (โสมไทย) และ *Vernonia cinerea* (L.) Less. (หญ้าดอกขาว) อย่างละ 1 ฉบับ แต่ไม่พบหลักฐานที่บ่งชี้ว่าเกิดอันตรกิริยากับยาในกลุ่ม statins

ตารางที่ 3 กลุ่ม/ รายการยาที่เกิดอันตรกิริยากับยากลุ่ม statin จำนวนคู่ และระดับความรุนแรงของผลกระทบ จากการเกิดอันตรกิริยา

กลุ่ม/ รายการยาที่เกิดอันตรกิริยา	จำนวนคู่ที่เกิดอันตรกิริยา (ระดับความรุนแรง)				
	simvastatin	atorvastatin	rosuvastatin	pravastatin	รวม (ร้อยละ)
fibrates					
gemfibrozil	95 (A)	5 (A)	2 (A)		102 (38.4)
fenofibrate	14 (B)	12 (B)	5 (B)	5 (B)	31 (11.7)
bezafibrate	2 (NA)				2 (0.7)
antihypertensive drugs					
amlodipine	45 (B)				45 (16.9)
diltiazem	4 (B)				4 (1.5)
verapamil	1 (B)				1 (0.4)
nifedipine	1 (A)				1 (0.4)
valsartan	1 (D)				1 (0.4)
colchicine	14 (B)	8 (B)	1 (B)	1 (B)	24 (9.0)
hiv protease inhibitors					
atazanavir	1 (A)	2 (C)			3 (1.1)
indinavir	6 (A)	1 (B)			7 (2.7)
ritonavir	7 (A)	3 (B)			10 (3.8)
lopinavir/ritonavir	3 (A)				3 (1.1)
antidiabetic drugs					
glibenclamide	5 (C)				5 (1.9)
pioglitazone	3 (C)	1 (C)			4 (1.5)
rosiglitazone	2 (C)				2 (0.7)
clarithromycin	8 (A)	1 (B)			9 (3.4)
azole antifungals					
fluconazole	2 (A)				2 (0.7)
itraconazole	2 (A)				1 (0.4)
ketoconazole	1 (A)				2 (0.7)
calcineurin inhibitors					
cyclosporin	2 (A)				2 (0.7)
tacrolimus	1 (C)				1 (0.4)
amiodarone	2 (B)				
isoniazid		1 (C)			1 (0.4)
eltrombopag	1 (B)				1 (0.4)
รวม	223	34	8	1	266

*หมายเหตุ 1. รายงาน 1 ฉบับ อาจเกิดอันตรกิริยาได้มากกว่า 1 ชนิด

2. ระดับ severity Medscape reference; A – contraindicated, B – serious, C – monitor closely, D – minor, NA – not applicable



รูปที่ 3 จำนวนรายงานที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากลุ่ม statins กับยาที่ใช้ร่วมกันจำแนกตามปีที่รับรายงาน

อภิปรายผล

รายงานการเกิด rhabdomyolysis ที่มีการใช้ยาในกลุ่ม statins ทั้งหมด 740 ฉบับที่ได้รับในฐานข้อมูล Thai Vigibase ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 83.2) เป็นรายงานที่เกิดจากยา simvastatin ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม lipophilic statins (simvastatin, atorvastatin, pitavastatin, lovastatin และ fluvastatin) ที่มีโอกาสเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับระบบกล้ามเนื้อได้มากกว่า กลุ่ม hydrophilic statins (rosuvastatin และ pravastatin)²³ สอดคล้องกับการศึกษาของ Nisa Safitri และคณะที่พบว่า simvastatin เกิด rhabdomyolysis ได้มากกว่ายาในกลุ่ม statins ชนิดอื่น ๆ²⁴ และสอดคล้องกับรายงานที่ระบุว่ายา simvastatin เป็นยากลุ่ม statins ที่มีการสั่งใช้มากที่สุดในประเทศไทย²⁵ ดังนั้น โอกาสการเกิดย่อมมากเช่นเดียวกัน

สำหรับปัจจัยเสี่ยงด้านขนาดยาที่ใช้ พบว่าการใช้ยากลุ่ม statins ในขนาดที่สูงมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับกล้ามเนื้อ หรือ rhabdomyolysis ที่มากขึ้น²⁶⁻²⁹ จากผลการศึกษารายงานจำนวน 574 ฉบับ ที่ทราบขนาดยาต่อวัน พบการใช้ยากลุ่ม statins ส่วนใหญ่ไม่เกินขนาดยาสูงสุดต่อวัน แต่ก็ยังเกิด rhabdomyolysis ได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Lianne Parkin และคณะที่พบว่า rhabdomyolysis สามารถเกิดขึ้นได้ตั้งแต่การใช้ low intensity statin³⁰ บางรายยังส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิต เช่น กรณีการใช้ rosuvastatin ขนาด 40 mg/day ที่แม้ว่าจะมีการใช้ไม่เกินขนาดยาสูงสุดที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา แต่เกินขนาดยาสูงสุดที่มีการแนะนำให้ใช้ในคนไทย ทั้งนี้อาจเป็นปัจจัยด้านพันธุกรรม เพราะมีหลักฐานทางวิชาการที่บ่งชี้ว่า เชื้อชาติชาวเอเชียเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับกล้ามเนื้อได้มากขึ้น³¹⁻³³

ในประเด็นอันตรกิริยาระหว่างยากลุ่ม statins กับยาที่ใช้ร่วมซึ่งเป็นอีกปัจจัยที่ทำให้เกิด rhabdomyolysis โดยความเสี่ยงจะเพิ่มมากขึ้นหากใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) เช่น ยากลุ่ม macrolides ยากลุ่ม azole antifungals ยา verapamil หรือยา diltiazem เป็นต้น³⁴⁻³⁶ เนื่องจากจะทำให้ระดับยากลุ่ม statins ในเลือดสูงขึ้น จึงเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากขึ้น³⁷ จากผลการศึกษา พบรายงานที่เกิดอันตรกิริยาที่มีผู้เสียชีวิตแม้จะใช้ยา simvastatin เพียงแค่ 5 mg/day ก็ตาม และพบว่า statins เกิดอันตรกิริยากับยากลุ่ม fibrates มากที่สุดซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Polyana Mendes³⁸ โดยพบการใช้ simvastatin กับ gemfibrozil มากที่สุดในการศึกษานี้ ทั้งที่เป็นคู่ยาที่ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน เพราะสามารถเกิด rhabdomyolysis ได้³⁹

นอกจากการเกิดอันตรกิริยาของคู่ยาที่มีเอกสารยืนยันชัดเจนว่าจะเกิดเมื่อมีการใช้ยากลุ่ม statins แล้ว ยังพบว่ามีการใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับยา niacin ซึ่งเป็นยาที่สามารถใช้ในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติและมีประสิทธิภาพในการลด coronary events ได้⁴⁰ แต่ก็มีหลักฐานวิชาการบ่งชี้ว่าการใช้กลุ่ม statins ร่วมกับ niacin จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด rhabdomyolysis แม้จะไม่พบบ่อยเท่าการใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับยากลุ่ม fibrates⁴¹ ซึ่งจะพบได้หากมีการใช้ยาในขนาดสูง กล่าวคือ เอกสารกำกับยา

Niaspan® (niacin) ระบุว่าพบการใช้ niacin ในขนาดสูง (≥ 1 กรัมต่อวัน) ร่วมกับกลุ่มยา statins ทำให้เกิด rhabdomyolysis¹⁹ จากการศึกษามากกว่า 10 ปี พบว่ามี 5 ฉบับ ที่มีปริมาณยา niacin ไม่เกิน 1 g/day และอีก 3 ฉบับ ไม่ทราบขนาดยาที่แน่ชัด ดังนั้นการเกิด rhabdomyolysis ไม่น่าจะเกิดจากอันตรกิริยาของคู่ยาดังกล่าว แต่อาจเกิดจากรายการยา gemfibrozil 4 ฉบับ amlodipine 1 ฉบับ และ gemfibrozil พร้อม ketoconazole 1 ฉบับ ที่ใช้ร่วมกับยา statins

เมื่อพิจารณาแนวโน้มของรายงานการเกิด rhabdomyolysis จำแนกตามรายปี พบว่า แม้ในปี พ.ศ. 2546 ที่กระทรวงสาธารณสุข ได้การออกประกาศกระทรวงสาธารณสุข กำหนดให้ยา statins เป็น ยาที่ต้องแจ้งค่าเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา และข้อความของคำเตือนที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของยาที่อาจเกิดอันตรกิริยา⁴² กล่าวคือผู้ประกอบการผลิตหรือนำเข้ายา statins ต้องแสดงข้อความคำเตือนที่ไม่ควรใช้ร่วมกับยาในกลุ่มต่าง ๆ เช่น azole antifungals ยาในกลุ่ม macrolides หรือยาในกลุ่ม fibric acid เป็นต้น เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ rhabdomyolysis และในปี พ.ศ. 2548 ได้มีการเพิ่มคำเตือน ไม่ควรใช้ร่วมกับกลุ่มยา HIV protease inhibitors หรือ amiodarone เป็นต้น รวมถึงความเสี่ยงของการเกิด rhabdomyolysis จะเพิ่มขึ้นในภาวะเหล่านี้ เช่น การใช้ยาขนาดสูง ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีการทำงานของตับ/ไตบกพร่อง เป็นต้น แต่แนวโน้มการเกิด rhabdomyolysis ยังคงเพิ่มขึ้น แต่เมื่อมีการปรับปรุงข้อมูลคำเตือนของยา statins ครั้งล่าสุด โดยปรับให้มีข้อมูลที่ครบถ้วนมากขึ้น เพิ่มคำเตือนระมัดระวังการใช้ยานี้ร่วมกับ colchicine โดยเฉพาะผู้สูงอายุ ซึ่งสอดคล้องกับปัญหาการใช้ยา ในปี พ.ศ. 2555 ซึ่งมีผลบังคับใช้ในปี พ.ศ. 2556 พบแนวโน้มรายงาน rhabdomyolysis จากยา statins ที่ลดลง เช่นเดียวกับรายงานอันตรกิริยาระหว่างยา statins กับยาที่ใช้ร่วมกัน ทั้งนี้อาจเป็นผลจากมาตรการดังกล่าว ประกอบกับความร่วมมือของหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง และบุคลากรทางการแพทย์ ที่ตระหนักถึงความเสี่ยงของการใช้ยา statin และเฝ้าระวังการใช้ยาให้มากขึ้นเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

ข้อจำกัด

แหล่งข้อมูลของการศึกษาในครั้งนี้ คือ ฐานข้อมูล Thai Vigibase ซึ่งเป็นฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ที่ได้จากการรายงานโดยสมัครใจของเครือข่ายเฝ้าระวังความปลอดภัยฯ ด้วยวิธี spontaneous reporting เป็นหลัก ซึ่งมีข้อจำกัดหลายประการ เช่น จำนวนรายงานที่ได้รับต่ำกว่าความเป็นจริง (underreporting)^{43,44} อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้ สอดคล้องกับหลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง สามารถ นำข้อมูลต่าง ๆ เช่น ปัจจัยเสี่ยง ชนิดและขนาดยา รวมถึง การเกิดอันตรกิริยา ไปใช้ในการกำหนดมาตรการในการเข้าถึง ยา statins เพื่อป้องกันการเกิด rhabdomyolysis

สรุปและข้อเสนอแนะ

การใช้ยา statins ในคนไทยยังคงพบรายงานการเกิด ภาวะ rhabdomyolysis และพบการใช้ในขนาดสูงกว่าคำแนะนำ รวมถึงใช้ร่วมกับรายการยาที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยากันที่ส่งผลให้ เกิดภาวะ rhabdomyolysis นำไปสู่การเสียชีวิต แม้มีกฎหมาย กำหนดให้ยา statins ดังกล่าวนี้นี้ต้องระบุคำเตือนถึงปัจจัยเสี่ยง และยาที่เพิ่มความเสี่ยงการเกิด myopathy หรือ rhabdomyolysis ของยา CYP3A4 inhibitors เช่น gemfibrozil หรือ ยา colchicine เป็นต้น ก็ตาม ดังนั้นเพื่อป้องกันการเกิด ภาวะดังกล่าว หน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรมีการออกมาตรการ ควบคุมความเสี่ยงที่เกิดขึ้น รวมถึงโรงพยาบาลควรสั่งใช้ยา statins อย่างระมัดระวัง ตรวจสอบการใช้ยาอื่น ๆ ของผู้ป่วย ร่วมด้วยอย่างสม่ำเสมอ โดยเฉพาะยาที่ทำให้เกิดอันตรกิริยา และหากรายงานข้อมูลมีรายละเอียดที่ครบถ้วนจะทำให้ การวิเคราะห์ข้อมูล ความสัมพันธ์ ปัจจัยต่าง ๆ รวมถึงความเสี่ยง ได้สมบูรณ์มากขึ้น



เอกสารอ้างอิง

- G Koch, Colleen. "Statin therapy." *Current pharmaceutical design* 18.38 (2012): 6284-6290.
- Ridker, Paul M., and Nancy R. Cook. "Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease." *The Lancet* 382.9907 (2013): 1762-1765.
- คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์. แนวทางการดูแลรักษาความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดในบริการปฐมภูมิ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ [อินเทอร์เน็ต] [เข้าถึงเมื่อ 25 มิถุนายน 2566]. เข้าถึงได้จาก: <http://medinfo2.psu.ac.th/commed/web/pdf/5/dyslipidemia.pdf>
- Liao, James K., and Ulrich Laufs. "Pleiotropic effects of statins." *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 45 (2005): 89-118.
- ปัทมวรรณ โกสุมา และคณะ. การศึกษาประสิทธิภาพในการลดการเสื่อมสภาพของไตของยาในกลุ่ม high intensity statin เปรียบเทียบกับ moderate intensity statin ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดร่วมกับโรคไตเรื้อรัง. *วารสารเภสัชกรรมไทย* 2563; 3: 846 – 854.
- Jukema, J. Wouter, et al. "The controversies of statin therapy: weighing the evidence." *Journal of the American College of Cardiology* 60.10 (2012): 875-881.
- Ward, Natalie C., et al. "Nutraceuticals in the management of patients with statin-associated muscle symptoms, with a note on real-world experience." *Clinical cardiology* 41.1 (2018): 159-165.
- สิรินุช พละภิญโญ. อาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อที่เกิดเนื่องจากยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin (statin-associated muscle symptoms: SAM) [อินเทอร์เน็ต] [เข้าถึงเมื่อ 25 มิถุนายน 2566]. เข้าถึงได้จาก: <https://ccpe.pharmacycouncil.org/showfile.php?file=248>
- ศิริกาญจน์ ฉันทเฉลิมพงศ์. การพยาบาลผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อสลาย. *วารสารสมาคมพยาบาลแห่งประเทศไทยฯ สาขาภาคเหนือ* 2564; 2: 94 - 104.
- ชนัญฉิดา เมืองคำ. Statin-associated Myopathy: Mechanism and Management. *วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล* 2560; 2: 101 – 114.
- McKenney, James M., et al. "Final conclusions and recommendations of the national lipid association statin safety assessment task force." *The American journal of cardiology* 97.8 (2006): S89-S94.
- Neuvonen, Pertti J., Mikko Niemi, and Janne T. Backman. "Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 80.6 (2006): 565-581.
- Tatro DS, Wickersham RM, editors. *Drug interaction facts: the authority on drug interactions*, 2009. Missouri: Wolters Kluwer Health; 2009.
- กลุ่มเฝ้าระวังและบริหารความเสี่ยงด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. ระบบค้นหาข้อมูลรายงานการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ [อินเทอร์เน็ต]. 2566 [เข้าถึงเมื่อ 1 กรกฎาคม 2566]. เข้าถึงได้จาก: <https://faire.fda.moph.go.th/AESRCH/ICSR01SearchIndex.aspx>
- กลุ่มเฝ้าระวังและบริหารความเสี่ยงด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. เกณฑ์การประเมินคุณภาพรายงานเหตุการณ์/อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ปรับปรุงปีงบประมาณ 2558) [อินเทอร์เน็ต]. 2558 [เข้าถึงเมื่อ 30 มิถุนายน 2566]. เข้าถึงได้จาก: https://hvpcth.fda.moph.go.th/wp-content/uploads/file_atth_2020/hpvc_5_18_0_100468.pdf
- Naranjo, Cláudio A., et al. "A method for estimating the probability of adverse drug reactions." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 30.2 (1981): 239-245.
- WHO the Uppsala monitoring centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment[Internet]. [cited 2023 June 30]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf>
- วิมล สุวรรณเกษาวงษ์ และคณะ. การประเมินการใช้ Thai Algorithm สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2559; 4: 673 – 682.
- U.S. Food & Drug Administration. *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs*[Internet]. 2023 [cited 2023 June 30]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
- สมาคมโรคหลอดเลือดแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด พ.ศ. 2559. ปทุมธานี. เอ-พลัส พริน; 2560.
- Medscape. *Drug Interaction Checker* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 5]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- กองผลิตภัณฑ์สมุนไพร สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. คู่มือประกอบการใช้บัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพร พ.ศ. 2564 [อินเทอร์เน็ต]. 2566 [เข้าถึงเมื่อ 30 มิถุนายน 2566]. เข้าถึงได้จาก: <https://herbal.fda.moph.go.th/media.php?id=511903873003298816&name=nloehd3-01-2206.pdf>
- Climent, Elisenda, David Benaiges, and Juan Pedro-Botet. "Hydrophilic or lipophilic statins?." *Frontiers in cardiovascular medicine* 8 (2021): 687585.
- Safitri, Nisa, et al. "A narrative review of statin-induced rhabdomyolysis: molecular mechanism, risk factors, and management." *Drug, healthcare and patient safety* (2021): 211-219.
- เมธีรา ศิริอังกาฐ, วีรวรรณ อุทัยภักดี และพัฒนา ต้นสกุล. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อในการใช้ยา simvastatin ที่สัมพันธ์กับอันตรกิริยาระหว่างยาและการตอบสนองของแพทย์ที่มีต่อการรักษาของเภสัชกร. *วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน* 2559; 11(ฉบับพิเศษ): 190 - 201.
- Holbrook, Anne, et al. "Statin-associated rhabdomyolysis: is there a dose-response relationship?." *Canadian Journal of Cardiology* 27.2 (2011): 146-151.

27. Di Stasi, Stephanie L., et al. "Effects of statins on skeletal muscle: a perspective for physical therapists." *Physical therapy* 90.10 (2010): 1530-1542.
28. Schachter, Michael. "Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update." *Fundamental & clinical pharmacology* 19.1 (2005): 117-125.
29. Newman, Connie B., et al. "Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 39.2 (2019): e38-e81.
30. Parkin, Lianne, Charlotte Paul, and G. Peter Herbison. "Simvastatin dose and risk of rhabdomyolysis: Nested case-control study based on national health and drug dispensing data." *International journal of cardiology* 174.1 (2014): 83-89.
31. Stroes, Erik S., et al. "Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management." *European heart journal* 36.17 (2015): 1012-1022.
32. Tomlinson, Brian, Paul Chan, and Zhong-Min Liu. "Statin intolerance-an Asian perspective." *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 27.5 (2020): 485-488.
33. Naito, Ryo, Katsumi Miyauchi, and Hiroyuki Daida. "Racial differences in the cholesterol-lowering effect of statin." *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 24.1 (2017): 19-25.
34. Paoletti, Rodolfo, Alberto Corsini, and Stefano Bellosa. "Pharmacological interactions of statins." *Atherosclerosis Supplements* 3.1 (2002): 35-40.
35. Ezad, Saad, Hooria Cheema, and Nicholas Collins. "Statin-induced rhabdomyolysis: a complication of a commonly overlooked drug interaction." *Oxford Medical Case Reports* 2018.3 (2018): omx104.
36. Rowan, Christopher G., et al. "Clinical importance of the drug interaction between statins and CYP3A4 inhibitors: a retrospective cohort study in The Health Improvement Network." *Pharmacoepidemiology and drug safety* 21.5 (2012): 494-506.
37. Chauvin, Benoit, et al. "Drug-drug interactions between HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and antiviral protease inhibitors." *Clinical pharmacokinetics* 52.10 (2013): 815-831.
38. Mendes, Polyana, Priscila Games Robles, and Sunita Mathur. "Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports." *Physiotherapy Canada* 66.2 (2014): 124-132.
39. Tal, Alexander, Mahalingam Rajeshawari, and William Isley. "Rhabdomyolysis associated with simvastatin-gemfibrozil therapy." *Southern medical journal* 90.5 (1997): 546-547.
40. McKenney, James. "Niacin for dyslipidemia: considerations in product selection." *American journal of health-system pharmacy* 60.10 (2003): 995-1005.
41. Maji, Debasish, et al. "Safety of statins." *Indian journal of endocrinology and metabolism* 17.4 (2013): 636.
42. กระทรวงสาธารณสุข. ข่าวประชาสัมพันธ์ [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 30 มิถุนายน 2566]. เข้าถึงได้จาก: <https://dmsic.moph.go.th/index/newslist/4/0>
43. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. ระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพประเทศไทย Health Product Vigilance System in Thailand. พิมพ์ครั้งที่ 1. นครปฐม: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ; 2559.
44. Matsuda, Shinichi et al. "Bias in spontaneous reporting of adverse drug reactions in Japan." *PloS one* vol. 10,5 e0126413. 1 May. 2015,

