



# ข่าวสารด้านยา และผลิตภัณฑ์สุขภาพ

## MEDICINAL AND HEALTH PRODUCT BULLETIN

● ปีที่ 27 ฉบับที่ 1 เดือน มกราคม-มีนาคม 2567

3-9

- Signal: ยาฟ้าทะลายโจรกับความผิดปกติของการทำงานของตับ

10-11

- สรุปข้อมูลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์สุขภาพประจำเดือนตุลาคม-ธันวาคม 2566

12-15

- Phenytoin induced pancytopenia and hepatic injury

16-26

- งานวิจัย เรื่อง รายงานการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงที่ได้รับรายงานในฐานข้อมูล Thai Vigibase



## บทบรรณาธิการ

สวัสดีท่านผู้อ่านทุกท่าน วารสารเล่มนี้เป็นฉบับแรกของปี พ.ศ. 2567 ซึ่งเป็นปีมังกรทอง ปีนี้ นับเป็นปีที่ดีที่ท่านจะได้เริ่มต้นกับสิ่งใหม่ๆ ขอท่านมีชีวิตที่ราบรื่นตั้งแต่ต้นปีนะคะ สำหรับปีนี้ อย. เราได้มีงานที่เป็นภารกิจเชิงรุกที่เพิ่มมากขึ้น เรามุ่งหวังให้คนไทยปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ทั้งนี้ หวังว่าท่านผู้อ่านจะช่วยเราในการสอดส่อง และแจ้งเตือน เมื่อพบปัญหาจากการใช้ผลิตภัณฑ์ เพื่อที่เราจะได้จัดการต่อไป

สำหรับวารสารฉบับนี้ยังคงมีสาระที่น่าสนใจเช่นเดิม เริ่มด้วยผลการประเมินสัญญาณอันตรายยาฟ้าทะลายโจร กับความผิดปกติของการทำงานของตับ ต่อด้วยสรุปข่าวที่น่าสนใจเกี่ยวกับความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์สุขภาพ ในรอบ 3 เดือนที่ผ่านมา รายงานการเกิด pancytopenia และ hepatic injury จากการใช้ยา phenytoin และบทความวิจัยเกี่ยวกับรายงานการเกิดผื่นแพ้รุนแรง (severe cutaneous adverse reactions: SCARs) ในฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Thai Vigibase) ของ อย.

สุดท้ายนี้กองบรรณาธิการหวังเป็นอย่างยิ่งว่าท่านจะได้รับประโยชน์จากวารสารเล่มนี้ และจะติดตามวารสารของเราเล่มต่อไป

### กองบรรณาธิการ

### วัตถุประสงค์

เพื่อเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารและให้ความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยเฉพาะข้อมูลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์สุขภาพและข้อมูลใหม่ๆ ที่เกี่ยวข้องให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ และสาธารณสุขเพื่อใช้ประโยชน์ทั่วไป

### คณะที่ปรึกษา

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา  
รองเลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา (ทุกท่าน)  
ผู้เชี่ยวชาญด้านพัฒนาระบบงานคุ้มครองผู้บริโภคในส่วนภูมิภาคและท้องถิ่น  
ผู้อำนวยการกองยุทธศาสตร์และแผนงาน

### กองบรรณาธิการ

- ภญ.พัทธริยา โภคะกุล
- ภญ.ศรินยา หนูทิม
- ภก.วิทยา ประชาเฉลิม
- ดร.ภญ.วัชรีย์ รุ่งอรุณรัตน์
- ภญ.พิมพ์ภรณ์ สมกิตติธรรม
- ภญ.พรกนก จันทร์ขำ
- ภญ.รัชนิ มุงเมือง
- ภก.อานันท์ ตันจรรย์รัตน์
- ภญ.วิศลาญจน์ พรชัยวัฒนาการ

### 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](mailto: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.2527-2565



เข้าร่วมเครือข่าย  
HPVC





## Signal: ยาฟ้าทะลายโจร กับความผิดปกติของการทำงานของตับ

วัชร รุ่งอภิรมย์นันท์

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

### บทนำ

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ได้มีการเฝ้าระวังความปลอดภัยและบริหารจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยา เพื่อให้ประชาชนไทยปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าว โดย อย. ได้พัฒนากระบวนการตรวจจับและประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยา (signal) จากฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event: AE) จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทย (เรียก Thai Vigibase) ซึ่งเป็นรายงานที่ได้รับจากเครือข่ายงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์ทั่วประเทศอย่างสม่ำเสมอ ทั้งนี้ เพื่อให้สามารถจัดการสัญญาณความเสี่ยงใหม่ ๆ หรือความเสี่ยงเดิมที่มีการเปลี่ยนแปลงไปได้อย่างรวดเร็วทันต่อเหตุการณ์ ซึ่งในบทความนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอกระบวนการประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยาฟ้าทะลายโจรกับความผิดปกติของการทำงานของตับ ครอบคลุมข้อมูลที่ใช้ ขั้นตอนและกรอบแนวทางการประเมินฯ

ฟ้าทะลายโจรมีการใช้อย่างกว้างขวางในหลายข้อบ่งใช้ โดยการใช้แบบดั้งเดิมเป็นการใช้ในส่วนของใบเพื่อรักษาอาการไข้ และการติดเชื้อโดยเฉพาะอย่างยิ่งการติดเชื้อทางเดินหายใจ<sup>(1)</sup> ยาฟ้าทะลายโจรเดี่ยวในรูปแบบรับประทาน ถูกบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติครั้งแรกในปี พ.ศ. 2542<sup>(2)</sup> โดยปัจจุบันยาฟ้าทะลายโจรเดี่ยวในรูปแบบผงฟ้าทะลายโจร หรือสารสกัดใช้ในการบรรเทาอาการเจ็บคอ โรคหวัด อาการท้องเสียชนิดที่ไม่เกิดจากการติดเชื้อ โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่มีความรุนแรงน้อย ทั้งนี้มีข้อแนะนำให้หยุดยาและพบแพทย์หากใช้ติดต่อกันเกิน 3 วัน แล้วไม่ดีขึ้น หรืออาการรุนแรงขึ้นระหว่างการใช้ยา<sup>(3)</sup> สำหรับรายงานด้านความปลอดภัยนั้น ส่วนใหญ่พบว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับระบบผิวหนังและระบบทางเดินอาหาร เช่น ความไม่สบายของกระเพาะอาหาร (gastric discomfort) อาเจียน ลมพิษ

อย่างไรก็ตาม อาจพบอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง ทำให้เกิด hypersensitivity reactions ได้ แต่ไม่พบรายงานเกี่ยวกับตับ<sup>(2, 4)</sup>

ในช่วงการแพร่ระบาดของโรค COVID-19 ยาฟ้าทะลายโจรในรูปแบบสารสกัดถูกใช้ในวงกว้างมากขึ้น เนื่องจากกระทรวงสาธารณสุขได้แนะนำให้ใช้ยาดังกล่าวในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 ในวัยผู้ใหญ่ที่ไม่มีอาการหรือมีอาการน้อย ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อ COVID-19 ที่รุนแรง และไม่มีข้อห้ามของการใช้ยาดังกล่าว โดยให้รับประทานวันละ 180 มิลลิกรัม/คน/วัน เป็นระยะเวลา 5 วัน<sup>(5)</sup> อย่างไรก็ตาม สาธารณชนบางส่วนมีความกังวลต่อการเกิดผลข้างเคียงเกี่ยวกับการทำงานของตับที่เกิดจากการใช้ยานี้ ดังนั้น อย. โดยคณะทำงานประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยาสำหรับมนุษย์ด้านคลินิก ซึ่งประกอบด้วยเจ้าหน้าที่ อย. ผู้เชี่ยวชาญจากหน่วยงานภายนอก เช่น มหาวิทยาลัย โรงพยาบาล กรมควบคุมโรค และกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก จึงได้ประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยาฟ้าทะลายโจรกับอาการที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการทำงานของตับ

### แนวทางการจัดการสัญญาณ (guideline for signal management)

แนวทางการจัดการสัญญาณพัฒนาขึ้นโดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center: HPVC) โดยความเห็นชอบของคณะทำงานฯ มีขั้นตอนที่สำคัญ ดังนี้

1. การตรวจจับสัญญาณ (signal detection) เป็นขั้นตอนการตรวจจับคู่ยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event: AE) ว่าคู่ใดมีโอกาสเป็นสัญญาณความเสี่ยง ซึ่งสามารถดำเนินการได้ 2 วิธี (1) วิธีเชิงปริมาณ อาศัยการวัดค่าความไม่เป็นสัดส่วน (disproportionality) ของรายงานที่ได้รับเพื่อคัดกรองคู่ยา-AE ที่สนใจ ซึ่งแต่ละหน่วยงานอาจใช้ค่าวัดที่แตกต่างกัน เช่น ใช้ค่า information component (IC),

reporting odds ratio (ROR) โดยมี  $IC_{0.025}$  และ  $ROR_{0.025}$  เป็นค่า lower bound ของ 95% confidence interval (CI) ของค่า IC และ ROR ตามลำดับ โดยประเทศไทยใช้ ROR, 95% CI เป็นเกณฑ์ในการคัดกรอง (2) วิธีการเชิงคุณภาพ เป็นการพิจารณารายงาน AE ของผู้ป่วย-เหตุการณ์ที่สนใจที่ละเอียดและ/หรือตัวส่งสัญญาณ (trigger) จากภายนอก เช่น ข้อกังวลของสาธารณสุข ข้อมูลสัญญาณจากหน่วยงานอื่น

2. การประเมินสัญญาณ (signal assessment) เป็นการพิจารณาในเชิงลึกเพื่อประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุและความจำเป็นในการกำหนดมาตรการลด/ควบคุมความเสี่ยงที่รวมถึงการสื่อสารความเสี่ยง ซึ่งกรอบการพิจารณาประกอบด้วย (1) ขนาด/ความหนักแน่นของความสัมพันธ์ (strength of association) (2) ความสัมพันธ์ด้านเวลา (temporality relationship) (3) ความสม่ำเสมอของการรายงาน (consistency of reporting) (4) ความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยากับผลที่เกิดขึ้น (dose-response relationship) (5) ความน่าเชื่อถือทางชีวภาพ (biological plausibility) (6) ความสอดคล้อง (coherence) (7) ความจำเพาะ (specificity) (8) หลักฐานผลการทดลอง (experimental evidence) และ (9) การเปรียบเทียบ (analogy) อาการที่เกิดกับยาที่อยู่ในกลุ่มเดียวกันหรือใกล้เคียงกัน โดยข้อมูลที่ใช้ประกอบการพิจารณา ได้แก่

2.1 ข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูลประเทศไทย (Thai Vigibase) และต่างประเทศ เช่น ฐานข้อมูลองค์การอนามัยโลก (WHO-VigiBase™) หน่วยงานกำกับด้านยาอื่น เช่น Therapeutic Goods Administration (TGA) แห่งเครือรัฐออสเตรเลีย

2.2 ข้อมูลเกี่ยวกับคำเตือนของยาฟ้าทะลายโจรและเอกสารวิชาการที่เกี่ยวข้อง

3. ผลสรุปและข้อเสนอแนะในการจัดการสัญญาณฯ ขั้นตอนนี้เป็นการตัดสินใจว่าผู้ป่วย-เหตุการณ์ที่ประเมินเป็นสัญญาณที่ประเมินผ่าน (verified signal) สัญญาณที่ต้องติดตาม (monitor signal) หรือ สัญญาณที่ถูกปฏิเสธ (refuted signal) และมีความจำเป็นที่จะดำเนินการมาตรการจัดการความเสี่ยงหรือไม่ โดยคณะทำงานฯ จะพิจารณาจากข้อมูลข้างต้น (ข้อ 2) และข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้องประกอบการตัดสินใจ



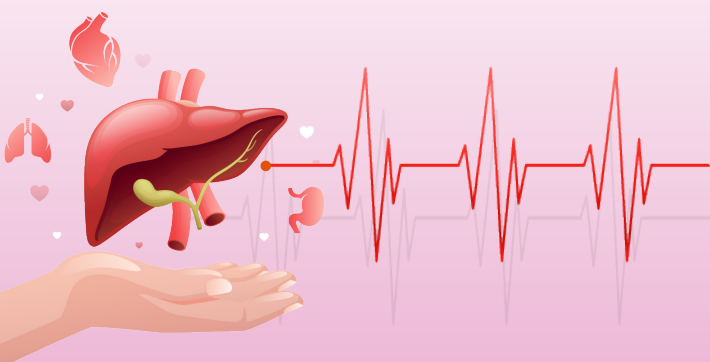
## ข้อมูลที่ใช้ประกอบการประเมิน

ในการประเมินผู้ป่วยฟ้าทะลายโจร-เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการทำงานของตับ คณะทำงานฯ ได้พิจารณาข้อมูลดังต่อไปนี้

### 1. ข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูลประเทศไทยและต่างประเทศ

#### 1.1 ฐานข้อมูลของประเทศไทย (Thai Vigibase)

ศูนย์ HPVC (ข้อมูล ณ วันที่ 15 ธันวาคม 2566)<sup>(6)</sup> ได้รับรายงานที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการทำงานของตับ (รายงานที่มีคำศัพท์ทางการแพทย์ในระดับ preferred term (PT) ของพจนานุกรม MedDRA ที่อยู่ในระดับ high level terms (HLT) คือ hepatocellular damage and hepatitis NEC, cholestasis and jaundice และ liver function analyses) จากการใช้ยาฟ้าทะลายโจรเดี่ยว ระหว่างปี พ.ศ. 2553 - 2566 จำนวนทั้งหมด 16 ฉบับ จากแหล่งรายงาน 14 แห่ง โดยเป็นรายงานที่มียาสงสัย (S) เพียงตัวเดียว 13 ฉบับ (ระดับความสัมพันธ์ probable 8 ฉบับ และ possible 5 ฉบับ) โดยผู้ป่วยเป็นเพศชาย 4 ราย หญิง 12 ราย อายุระหว่าง 7 - 74 ปี ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มใช้ยาฟ้าทะลายโจรถึงวันที่เกิดเหตุการณ์ 0 - 211 วัน (median (p25 - p75) = 10 (2.3-35.3) วัน) รายละเอียดของรายงานตามตารางที่ 1 และ 2 โดยมีค่า ROR (95% CI) ที่เป็นการคำนวณเทียบกับฐานข้อมูลทั้งหมดที่ตัดรายงานการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวจากการใช้ยารักษาโรคไวรัสโคโรนาก่อน เพราะเป็นกลุ่มที่ทำให้เกิดอาการเกี่ยวกับตับจำนวนมาก อาจส่งผลกระทบต่อค่าที่ได้ พบว่า ทั้งกรณีที่มีรวมรายงานที่ยาฟ้าทะลายโจรเป็น S หรือยาที่เกิดปฏิกิริยาต่อกัน (I) และกรณียาฟ้าทะลายโจรเป็น S, I หรือยาที่ใช้ร่วม (O) เป็นผู้ป่วยที่มีแนวโน้มเกิด AE ที่สนใจ มีค่าเท่ากับ 3.98 (2.50 - 6.33) และ 3.10 (1.95 - 4.96) ตามลำดับ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ



## ตารางที่ 1

ลักษณะทั่วไปของรายงานของผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการทำงานของตับจากยาฟ้าทะลายโจร (N = 16)

ลักษณะของผู้ป่วย	จำนวนรายงาน (ร้อยละ)
<b>เพศ</b>	
หญิง	12 (75)
ชาย	4 (25)
<b>ช่วงอายุ</b>	
adolescent (มากกว่า 12 ปี – 18 ปี)	1 (6.3)
adult (19 ปี – 60 ปี)	8 (50)
elderly (61 ปีขึ้นไป)	4 (24.9)
ไม่ระบุ	3 (18.8)
range	7 – 74 ปี
<b>ประวัติการแพ้</b>	
ไม่มี/ไม่ระบุ	15 (93.8)
มี	1 (6.2)
amoxicillin/clavulanic acid ผื่นแดงทั่วตัว ปากลอก	1 (6.2)
<b>โรคประจำตัว/ภาวะอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง</b>	
ไม่มี/ไม่ระบุ	8 (50)
มี	8 (50)
hepatitis from alcoholism	1 (6.3)
chronic hepatitis	1 (6.3)
hepatitis B virus infection	1 (6.3)
viral infection	1 (6.3)
hypertension	1 (6.3)
hypertension, hyperlipidaemia	1 (6.3)
chronic coronary syndrome, psoriasis	1 (6.3)
chronic alcohol drinking	1 (6.3)
<b>ความร้ายแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์</b>	
ร้ายแรง	11 (68.8)
ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล/ทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น	11 (68.8)
ไม่ร้ายแรง	5 (31.3)
<b>ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์</b>	
หายโดยไม่มีร่องรอยเดิม	11 (68.8)
หายโดยมีร่องรอยเดิม	1 (6.3)
เหตุการณ์ดีขึ้นแต่ยังไม่หาย	2 (12.5)
ไม่สามารถติดตามผลได้	2 (12.5)

## ตารางที่ 1

ลักษณะทั่วไปของรายงานของผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการทำงานของตับจากยาฟ้าทะลายโจร (N = 16) (ต่อ)

ลักษณะของผู้ป่วย	จำนวนรายงาน (ร้อยละ)
<b>ระยะเวลาหลังการใช้ยาฟ้าทะลายโจร (time to onset) (n=14)</b>	
median (p25-p75)	10 (2.25-35.5) วัน
range	0 – 211 วัน
<b>ขนาดของยาฟ้าทะลายโจรที่ใช้</b>	
1,000 mg/day	1 (6.3)
1,500 mg/day	1 (6.3)
3,000 mg/day	1 (6.3)
1 dosage form วันละ 2 ครั้ง	1 (6.3)
2 dosage form วันละ 2 ครั้ง	1 (6.3)
3 dosage form วันละ 2 ครั้ง	1 (6.3)
4 dosage form วันละ 1 ครั้ง	1 (6.3)
2 dosage form วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 194 วัน จากนั้น 5 dosage form วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 15 วัน	1 (6.3)
ไม่ระบุจำนวน dosage form	4 (25)
ไม่ระบุจำนวน dosage form วันละ 2 ครั้ง	1 (6.3)
andrographolide 175 mg/day	1 (6.3)
andrographolide 180 mg/day	1 (6.3)
2 dosage form เมื่อมีอาการ	1 (6.3)

## 1.2 ฐานข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (WHO-VigiBase™) และหน่วยงานกำกับด้านยาอื่นๆ

องค์การอนามัยโลก (ข้อมูล ณ วันที่ 15 ธันวาคม 2566) <sup>(7)</sup> ได้รับรายงานที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการทำงานของตับจากการใช้ยาฟ้าทะลายโจรเดี่ยว (ยา S หรือ I) จำนวน 12 ฉบับ เป็นรายงานจากประเทศไทย 8 ฉบับ มาเลเซีย 3 ฉบับ และสิงคโปร์ 1 ฉบับ ทั้งนี้ค่า ROR (ROR<sub>025</sub>) กรณียาฟ้าทะลายโจรเป็น S หรือ I มีค่าเท่ากับ 2.2 (1.2) ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ และค่า IC (IC<sub>025</sub>) กรณียาฟ้าทะลายโจรเป็น S หรือ I มีค่าเท่ากับ 1.1 (0.1) ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ศูนย์ HPVC ได้ประสานงานกับหน่วยงานกำกับด้านยา TGA แห่งเครือรัฐออสเตรเลีย เกี่ยวกับคู่ยา-เหตุการณ์ดังกล่าว พบรายงานการเกิดความผิดปกติของการทำงานของตับจากการใช้ยาสูตรผสมที่มีฟ้าทะลายโจร จำนวน 3 ราย รายละเอียดตามตารางที่ 2



## ตารางที่ 2

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการทำงานของตับจากการใช้ยาเดี่ยวและยาสูตรผสมที่มีฟ้าทะลายโจรในฐานะข้อมูล Thai Vigibase, WHO Vigibase™ และ TGA

ชื่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ยาฟ้าทะลายโจรเดี่ยว (จำนวน)		ยาสูตรผสมที่มีฟ้าทะลายโจร (จำนวน)
	Thai Vigibase	WHO-Vigibase™	TGA
hepatitis	5	2	0
hepatitis acute	0	1	1
hepatitis cholestatic	1	1	0
drug-induced liver injury	2	0	0
liver injury	1	1	0
jaundice	2	3	1
hepatic enzyme increased	3	2	1
ALT increased	1	2	0
AST increased	2	2	0
liver function test abnormal	1	1	0
hepatitis function abnormal	0	0	1

จากการพิจารณารายงานยาฟ้าทะลายโจรกับเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการทำงานของตับ พบว่ามีความสัมพันธ์ด้านเวลา เนื่องด้วยเหตุการณ์ทั้งหมดเกิดภายหลังจากการใช้ยา นอกจากนี้รายงานที่ศูนย์ HPVC และองค์การอนามัยโลก ได้รับมาจากหลากหลายแหล่งรายงานและ/หรือประเทศ และหลายปี ซึ่งแสดงถึงความสม่ำเสมอของการรายงาน รวมทั้งขนาด/ความหนักแน่นของความสัมพันธ์ของคู่ยา-เหตุการณ์นี้ตั้งแสดงได้จากค่า ROR และ IC พบว่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## 2. ข้อมูลเกี่ยวกับคำเตือนของยาฟ้าทะลายโจร

จากการตรวจสอบหัวข้อ “อาการไม่พึงประสงค์ ผลข้างเคียง หรือคำเตือน” ไม่พบข้อความว่า ยาฟ้าทะลายโจรทำให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของตับ จากเอกสารดังต่อไปนี้ แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับปรับปรุงวันที่ 18 เมษายน 2566<sup>(5)</sup> ประกาศคณะกรรมการผลิตภัณฑ์สมุนไพร เรื่อง กำหนดให้แสดงคำเตือนและข้อความคำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับผลิตภัณฑ์สมุนไพร (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2563 ประกาศ ณ วันที่ 3 กรกฎาคม พ.ศ. 2563<sup>(8)</sup> ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพร พ.ศ. 2566 ประกาศ ณ วันที่ 10 พฤษภาคม 2566<sup>(3)</sup> (แต่ในหัวข้อข้อควรระวังระบุว่า “ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการของตับผิดปกติ”) และเอกสารกำกับยาที่มีส่วนประกอบของฟ้าทะลายโจรบนเว็บไซต์ของหน่วยงาน TGA อย่างไรก็ตาม แนวทางการใช้ยาสมุนไพรฟ้าทะลายโจรในการรักษาโรคโควิด-19 กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก (แก้ไขวันที่ 31 มกราคม 2565) มีข้อความในหัวข้อผลของตับ 2 ประเด็น ดังนี้<sup>(9)</sup>

“- ได้มีความเป็นกังวลถึงผลเสียต่อตับ จากการสื่อสารต่อๆ กันโดยวาทา

- จากการค้นคว้าข้อมูลพบว่าฟ้าทะลายโจรมีผลในการป้องกันและฟื้นฟูสภาพของตับ (hepatoprotection) ใช้ในการรักษาโรคตับหลายชนิด ทั้งตับอักเสบจากไวรัส ไขมันพอกตับ ฯลฯ การใช้ฟ้าทะลายโจรขนาดสูง หรือเป็นเวลานานเกินกว่าที่แนะนำ อาจทำให้มีการเพิ่มของเอนไซม์ของตับแต่อยู่ในระดับต่ำ ไม่มีรายงานการเกิดการทำลายตับตามที่มีการกล่าวอ้างกัน การใช้ยาอื่นร่วมด้วยหลายชนิดหรือโรคของผู้ป่วย อาจมีผลต่อตับ จำเป็นต้องวิเคราะห์ให้ดี”

## อภิปรายผลการประเมินสัญญาณ

คณะทำงานฯ เมื่อพิจารณาข้อมูลดังกล่าวข้างต้นแล้ว มีความเห็นว่า ข้อมูลเกี่ยวกับยาฟ้าทะลายโจรกับความผิดปกติของการทำงานของตับ มีทั้งที่สนับสนุนและโต้แย้งความสัมพันธ์ระหว่างคู่ยา-เหตุการณ์ดังกล่าว จึงมีมติสรุปว่ายาฟ้าทะลายโจรกับความผิดปกติของการทำงานของตับ เป็นสัญญาณที่ต้องติดตาม (monitor signal) ที่ควรติดตามรายงานและหลักฐานเพิ่มเติมภายในระยะเวลา 2 ปี โดยข้อมูลสนับสนุนและโต้แย้งสรุปได้ดังนี้

ข้อมูลที่สนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างคู่ยาฟ้าทะลายโจร-เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการทำงานของตับ คือ ค่า ROR และ IC ของรายงานความผิดปกติของการทำงานของตับจากการใช้ยาฟ้าทะลายโจรของประเทศไทยและทั่วโลก เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังมีผลการวิจัยในประเทศไทยที่สนับสนุนความสัมพันธ์ดังกล่าว คือ การศึกษาแบบ double-blinded randomized-controlled trial โดยธนะวัฒน์ และคณะ (2566)<sup>(10)</sup> ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบระหว่างสาร andrographolide ในยาฟ้าทะลายโจรและยาหลอก (placebo) ในกลุ่มผู้ป่วย COVID-19 ที่ไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อย พบว่าการได้รับสาร andrographolide ในขนาด 180 มก./วัน จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบและระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) มีค่ามากขึ้นกว่าเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการศึกษาในรูปแบบ cross-sectional study โดย Kaewdeh และคณะ (2022)<sup>(11)</sup> ซึ่งใช้แบบสอบถามเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่มีปัญหาทางระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal (GI) problem) อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป พบว่า กลุ่มที่ได้รับฟ้าทะลายโจรมีค่ามัธยฐานของค่า ALT เพิ่มขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม control โดยปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของค่า ALT ได้แก่ ปริมาณที่ได้รับฟ้าทะลายโจร และผู้ป่วยที่มีโรคไขมันพอกตับ (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) ที่น้ำหนักเพิ่มขึ้น (ซึ่งผู้ป่วยที่มีภาวะ NAFLD อาจจะมีภาวะเสี่ยงที่สูงขึ้นต่อการเกิด drug-induced liver injury) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่า 1 ใน 5 ของผู้ป่วยที่มีปัญหาทางด้านระบบทางเดินอาหาร ได้รับประทานฟ้าทะลายโจรเพื่อป้องกันการติดเชื้อ COVID-19 ซึ่งไม่ใช่ข้อบ่งใช้ของยาดังกล่าว

สำหรับข้อมูลโต้แย้งความสัมพันธ์ดังกล่าว คือ เมื่อพิจารณาในรายละเอียดของรายงานคู่ยา-เหตุการณ์ดังกล่าว แต่ละฉบับ ในฐานข้อมูล Thai Vigibase พบว่า ข้อมูลขนาดของยาฟ้าทะลายโจรที่ใช้ไม่ชัดเจนทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ได้ว่าผู้ป่วยได้รับยาฟ้าทะลายโจรในขนาดที่เหมาะสมหรือไม่ ผู้ป่วยบางรายมีการใช้ยาฟ้าทะลายโจรนานมากกว่าขนาดที่แนะนำในการรักษา COVID-19 หรือมีการใช้ยาฟ้าทะลายโจรเพื่อป้องกัน COVID-19 ซึ่งเป็นการใช้ยาฟ้าทะลายโจรที่ไม่ถูกต้องตามแนวทางการรักษา (โดย 8 ใน 16 ราย มีการใช้ยาฟ้าทะลายโจรนานกว่า 5 วัน เช่น

115 วัน ซึ่งเป็นการใช้ในทางที่ผิด (misuse) ที่อาจทำให้เกิด liver toxicity ได้) นอกจากนี้รายงานส่วนหนึ่งผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ทางตับ (4 ใน 16 ราย คือ ผู้ป่วยมีประวัติเป็น hepatitis B virus infection, chronic hepatitis, hepatitis from alcoholism และ chronic alcohol drinking) ทั้งนี้บทความปริทัศน์ (review article) 2 ฉบับ โดย Tewari และคณะ (2017)<sup>(12)</sup> และ Zeng และคณะ (2022)<sup>(13)</sup> และบทความ systematic reviews โดย Qin (2023)<sup>(14)</sup> พบว่า ฟ้าทะลายโจรมีผลทำให้ bilirubin ลดลง ค่า serum enzyme ที่บ่งบอกถึงพยาธิสรีระของตับอยู่ในระดับปกติ ทั้งยังเป็นสารกระตุ้นการทำงานของตับ (hepatic stimulant) ซึ่งมีคุณสมบัติในการป้องกันชะลอ รักษา หรือฟื้นฟู เซลล์ตับที่ถูกทำลายด้วยสาเหตุต่างๆ (hepatoprotective agent) และใช้ในการรักษาโรคตับอื่นๆ และ jaundice นอกจากนี้ยังช่วยลดระดับของค่า AST และ hepatic triglycerides ที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามผลของสาร andrographolide ในฟ้าทะลายโจรขึ้นกับขนาดและระยะเวลาที่ได้รับ (dose- และ time-dependent) ซึ่งรวมถึงขนาดของความเป็นพิษด้วย

## สรุป

ความสัมพันธ์ระหว่างยาฟ้าทะลายโจรกับความผิดปกติของการทำงานของตับเป็นสัญญาณที่ต้องติดตามเนื่องจากค่า ROR และ/หรือ IC ของคู่ยา-เหตุการณ์ดังกล่าวของประเทศไทยและทั่วโลกเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาในรายละเอียดของรายงานแต่ละฉบับพบว่า ข้อมูลขนาดของยาฟ้าทะลายโจรที่ใช้ไม่ชัดเจน รวมทั้งผู้ป่วยบางรายมีการใช้ยาฟ้าทะลายโจรนานมากกว่าขนาดที่แนะนำในการรักษาและมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการทางตับ นอกจากนี้เอกสารวิชาการมีทั้งฝ่ายที่สนับสนุนการเกิดผลดีและผลเสียต่อการทำงานของตับจากการใช้ยาฟ้าทะลายโจร อย่างไรก็ตามแม้ว่ายังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าการใช้ยาฟ้าทะลายโจรมีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของการทำงานของตับ แต่เนื่องด้วยประเทศไทยมีการใช้ยาฟ้าทะลายโจรจำนวนมาก ประชาชนสามารถเข้าถึงง่ายเนื่องจากทั้งสถานพยาบาล และร้านขายยาสามารถจ่ายยานี้ได้ ซึ่งต่างจากยาต้านไวรัส COVID-19 อื่นที่ต้องจ่ายโดยแพทย์ในสถานพยาบาล ในขณะที่ความผิดปกติของตับนั้นเป็นความเสี่ยงร้ายแรง จึงจำเป็นต้องมีการสื่อสารข้อมูลดังกล่าวให้ผู้ที่เกี่ยวข้องทราบ เพื่อให้ใช้ยาฟ้าทะลายโจรอย่างระมัดระวัง รวมทั้งให้บุคลากรทางการแพทย์ เฝ้าระวังและรายงานการเกิดความผิดปกติของการทำงานของตับจากการใช้ยาฟ้าทะลายโจรไปยัง ศูนย์ HPVIC เพื่อจะได้ดำเนินการเฝ้าระวังแนวโน้มของรายงานอย่างต่อเนื่อง และหากพบปัญหาจะได้กำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสมต่อไป



## เอกสารอ้างอิง

- Coon JT, Ernst E: *Andrographis paniculata* in the treatment of upper respiratory tract infections: a systematic review of safety and efficacy. *Planta Med* 2004; 70: 293–298
- Suwankesawong W, Saokaew S, Permsuwan U, et al. Characterization of hypersensitivity reactions reported among *Andrographis paniculata* users in Thailand using Health Product Vigilance Center (HPVC) database. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 515.
- ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ ด้านสมุนไพร พ.ศ. 2566. [อินเทอร์เน็ต] 2566 [เข้าถึงเมื่อ 1 มีนาคม 2567]. เข้าถึงได้จาก: <https://herbal.fda.moph.go.th/media.php?id=511902077832798208&name=001-66.pdf>
- Worakunphanich W, Thavorncharoensap M, Youngkong S, Thadanipon K, Thakkinstian A. Safety of *Andrographis paniculata*: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacopidemiol Drug Saf* 2021; 30: 727-739.
- คณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ร่วมกับ คณาจารย์ผู้เชี่ยวชาญ จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยต่างๆ. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับปรับปรุงวันที่ 18 เมษายน 2566. [อินเทอร์เน็ต] 2566 [เข้าถึงเมื่อ 1 มีนาคม 2567]. เข้าถึงได้จาก: [https://covid19.dms.go.th/backend///Content//Content\\_File/Covid\\_Health/Attach/25660418150721PM\\_CPG\\_COVID-19\\_v.27\\_n\\_18042023.pdf](https://covid19.dms.go.th/backend///Content//Content_File/Covid_Health/Attach/25660418150721PM_CPG_COVID-19_v.27_n_18042023.pdf)
- ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. AE online reporting. [อินเทอร์เน็ต] [เข้าถึงเมื่อ 31 มีนาคม 2564]. เข้าถึงได้จาก: [https://privus.fda.moph.go.th/Frm\\_Group.aspx](https://privus.fda.moph.go.th/Frm_Group.aspx).
- Uppsala Monitoring Centre. Vigilyze. [internet] [cited 2023 December, 15]. Available from: <https://vigilyze.who-umc.org/>
- กองผลิตภัณฑ์สมุนไพร. ประกาศคณะกรรมการผลิตภัณฑ์สมุนไพร เรื่อง กำหนดให้แสดงคำเตือนและข้อความคำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับผลิตภัณฑ์สมุนไพร (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2563. [อินเทอร์เน็ต] 2563 [เข้าถึงเมื่อ 19 ธันวาคม 2566]. เข้าถึงได้จาก: [https://herbal.fda.moph.go.th/media.php?id=486799299234111488&name=law\\_herbal6-01.PDF](https://herbal.fda.moph.go.th/media.php?id=486799299234111488&name=law_herbal6-01.PDF).
- กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก. แนวทางการใช้ยาสมุนไพร พืชทะเลย์ใจในการรักษาโรคโควิด-19 กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก (แก้ไขวันที่ 31 มกราคม 2565). [อินเทอร์เน็ต] 2565 [เข้าถึงเมื่อ 1 มีนาคม 2567]. เข้าถึงได้จาก: <https://thaicam.go.th/wp-content/uploads/2022/03/%E0%B8%AA%E0%B8%98-0502.%E0%B8%A71061-%E0%B8%AA%E0%B9%88%E0%B8%87%E0%B8%A2%E0%B8%B2%E0%B8%9F%E0%B9%89%E0%B8%B2%E0%B8%97%E0%B8%B0%E0%B8%A5%E0%B8%B2%E0%B8%A2%E0%B9%82%E0%B8%88%E0%B8%A3-1.pdf>
- ธนวัฒน์ วงศ์ผัน, สิริภัทร ตูลาธรรมกิจ, มยุรี ตั้งเกียรติกำจาย และคณะ. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพืชทะเลย์ใจ เทียบกับการรักษามาตรฐานในการป้องกันการเกิดปอดอักเสบ ในผู้ติดเชื้อโควิด-19 ที่ไม่มีอาการหรือมีอาการน้อย: การทดลองแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและหลายสถานที่วิจัย. คลังข้อมูลและความรู้ระบบสุขภาพ สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) [อินเทอร์เน็ต] 2566. [เข้าถึงเมื่อ 19 ธันวาคม 2566]. เข้าถึงได้จาก: <https://kb.hsri.or.th/dspacehandle/11228/5978?locale-attribute=th>
- Kaewdech A, Nawalerspanya S, Assawasuwannakit S, et al. The use of *Andrographis paniculata* and its effects on liver biochemistry of patients with gastrointestinal problems in Thailand during the COVID-19 pandemic: a cross sectional study. *Sci Rep [Internet]* 2022 [cited 2023 December 19]; 18:213. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23189-7>
- Tewari D, Mocan A, Parvanov ED, Sah AN, Nabavi SM, Huminiecki L, Ma ZF, Lee YY, Horbańczuk JO, Atanasov AG. Ethnopharmacological approaches for therapy of jaundice: Part II. highly used plant species from Acanthaceae, Euphorbiaceae, Asteraceae, Combretaceae, and Fabaceae families. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 519.
- Zeng B, Wei A, Zhou Q, Yuan M, Lei K, Liu Y, Song J, Guo L, Ye Q. Andrographolide: A review of its pharmacology, pharmacokinetics, toxicity and clinical trials and pharmaceutical researches. *Phytother Res* 2022; 36(1): 336-364.
- Qin X, Wang X, Tian M, Dong Z, Wang J, Wang C, Huang Q. The role of Andrographolide in the prevention and treatment of liver diseases. *Phytomedicine*. [Internet] 2023 [cited 2023 December 19]: Jan;109:154537. Available from doi: 10.1016/j.phymed.2022.154537.





# สรุปข้อมูลความปลอดภัย ของผลิตภัณฑ์สุขภาพ

ประจำเดือนตุลาคม-ธันวาคม 2566

## ข่าวเกี่ยวกับการเรียกคืนผลิตภัณฑ์

### 1. Getinge: Aperlan Poka-Yoke Agent A & Aperlan Poka-Yoke Agent B

หน่วยงาน MHRA แห่งสหราชอาณาจักร ได้แจ้งว่าบริษัท Getinge ได้เรียกคืนผลิตภัณฑ์ Aperlan Poka-Yoke Agent A ใน lot 1596531, 1597269, 1597674 และ Aperlan Poka-Yoke Agent B ใน lot 1596068, 1597809, 1598089 เนื่องจากอาจพบการรั่วซึมของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว

**ข้อมูลในประเทศไทย:** ผลการสืบค้นข้อมูลทะเบียนของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) พบข้อมูลการขึ้นทะเบียนของผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์ Aperlan Poka-Yoke Agent A และ Aperlan Poka-Yoke Agent B โดย บริษัท เกทิงเงอ (ไทยแลนด์) จำกัด และบริษัทได้ส่งรายงานการดำเนินการแก้ไขเพื่อความปลอดภัยในการใช้เครื่องมือแพทย์ (FSCA) แล้ว แจ้งว่ามีเครื่องมือที่ได้รับผลกระทบ 24 ชิ้น โดยให้ข้อแนะนำในการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ และไม่มีผู้ได้รับอันตรายจากการใช้ผลิตภัณฑ์ ดังกล่าว

Ref: <https://mhra-gov.filecamp.com/s/d/WEBSt6wyUTKy04H>

## ข่าวเกี่ยวกับการสื่อสารข้อมูลความปลอดภัย

### 1. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25-28 September 2023

คณะกรรมการด้านความปลอดภัยด้านยาของ EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee: PRAC) แห่งสหภาพยุโรป เห็นชอบต่อการเพิ่มภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) เป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย (common side effect) ในข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (product information) ที่มีส่วนประกอบ omega-3-acid ethyl esters ซึ่งมีข้อบ่งชี้ในการรักษาภาวะ hypertriglyceridemia ซึ่งเป็นภาวะที่มีไขมัน triglyceride สูง

คณะกรรมการ PRAC ได้พิจารณาข้อมูล systematic review และ meta-analysis ของการศึกษาแบบ randomized

controlled clinical trial พบว่า ความเสี่ยงของการเกิด atrial fibrillation เพิ่มขึ้นตามขนาดของยา omega-3-acid ethyl esters เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) หรือปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular risk factor) โดยพบว่าผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงสูงสุดเมื่อได้รับยาดังกล่าว 4 กรัมต่อวัน ทั้งนี้ หากผู้ป่วยเกิด atrial fibrillation ควรหยุดใช้ยาดังกล่าว

#### ข้อมูลในประเทศไทย:

1) ผลการสืบค้นข้อมูลทะเบียนของ อย. พบข้อมูลการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบ omega-3-acid ethyl esters ในชื่อการค้าต่างๆ เช่น Omacor

2) ข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai Vigibase (ข้อมูล ณ วันที่ 2 ตุลาคม 2566) พบรายงานจากการใช้ omega-3-triglycerides (incl. other esters and acids) จำนวน 6 ฉบับ แต่ไม่พบรายงานการเกิด atrial fibrillation

Ref: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-september-2023>

### 2. Revision of precautions: apixaban, edoxaban tosilate hydrate, dabigatran etexilate methanesulfonate, rivaroxaban

หน่วยงาน PMDA ประเทศญี่ปุ่น แจ้งปรับปรุงข้อความคำเตือนยา apixaban, edoxaban tosilate hydrate, dabigatran etexilate methanesulfonate และ rivaroxaban ในหัวข้อ adverse reaction หัวข้อย่อย clinically significant adverse reactions โดยเพิ่มข้อความ “acute kidney injury” ซึ่งภาวะไตวายเฉียบพลันอาจเกิดภายหลังผู้ป่วยรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) โดยสังเกตจากการเกิด hematuria หรือพบรายงาน renal biopsy แสดงเม็ดเลือดแดงในท่อไตจำนวนมาก

#### ข้อมูลในประเทศไทย:

1) ผลการสืบค้นข้อมูลทะเบียนของ อย. พบข้อมูลการขึ้นทะเบียนยา apixaban 12 ทะเบียนตำรับ edoxaban tosilate

hydrate 11 ทะเบียนตำรับ ยา dabigatran etexilate methanesulfonate 3 ทะเบียนตำรับ และยา rivaroxaban 20 ทะเบียนตำรับ

2) ข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai Vigibase (ข้อมูล ณ วันที่ 23 พฤศจิกายน 2566) พบรายงานจากการใช้ยา apixaban โดยเป็นรายงานเหตุการณ์ haematuria จำนวน 2 ฉบับ ยา edoxaban tosilate hydrate โดยเป็นรายงานเหตุการณ์ haematuria จำนวน 8 ฉบับ ยา dabigatran etexilate methanesulfonate โดยเป็นรายงานเหตุการณ์ acute kidney injury จำนวน 9 ฉบับ และ haematuria จำนวน 13 ฉบับ ยา rivaroxaban โดยเป็นรายงานเหตุการณ์ acute kidney injury จำนวน 1 ฉบับ และ haematuria จำนวน 8 ฉบับ

Ref: <https://www.pmda.go.jp/files/000265500.pdf>

### 3. Antiseizure Medicines Keppra, Keppra XR, Elepsia XR, Spritam (levetiracetam) and Onfi, Sympazan (clobazam): Drug safety communication - FDA warns of rare but serious drug reaction

หน่วยงาน U.S.FDA ประเทศสหรัฐอเมริกา แจ้งเตือนว่า ยากันชัก Keppra<sup>®</sup>, Keppra XR<sup>®</sup>, Elepsia XR<sup>®</sup>, Spritam<sup>®</sup> (levetiracetam) และ Onfi<sup>®</sup>, Sympazan<sup>®</sup> (clobazam) อาจทำให้เกิดอาการผื่นแพ้ชนิดรุนแรง Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) ซึ่งเป็นอาการที่พบน้อยมาก (rare) แต่มีอันตรายถึงชีวิตหากไม่ได้รับการวินิจฉัยและได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว

#### ข้อมูลในประเทศไทย:

1) ผลการสืบค้นข้อมูลทะเบียนของ ออย. พบข้อมูลการขึ้นทะเบียนยา levetiracetam จำนวน 41 ทะเบียนตำรับ และ clobazam จำนวน 1 ทะเบียนตำรับ

2) ข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai Vigibase (ข้อมูล ณ วันที่ 29 พฤศจิกายน 2566) พบรายงานจากการเกิด DRESS จากการใช้ยา levetiracetam จำนวน 33 ฉบับ และจากยา clobazam จำนวน 1 ฉบับ

Ref: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/antiseizure-medicines-keppra-keppra-xr-elepsia-xr-spritam-levetiracetam-and-onfi-sympazan-clobazam>

### 4. PRAC recommends measures to minimize the risk of serious side effects with medicines containing pseudoephedrine

คณะกรรมการ PRAC แห่งสหภาพยุโรป แจ้งข้อมูลด้านความปลอดภัยของวัตถุออกฤทธิ์ pseudoephedrine (ซึ่งมักใช้ลดอาการคัดจมูกในผู้ที่เป็นหวัดหรือมีอาการแพ้) เกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการผิดปกติทางระบบประสาทซึ่งผันกลับได้ (posterior reversible encephalopathy syndrome: PRES) และภาวะหลอดเลือดแดงหดตัวชั่วคราว (reversible cerebral vasoconstriction syndrome: RCVS) ซึ่งเป็นภาวะที่พบน้อยมาก (rare) โดยภาวะทั้ง 2 นี้ อาจเกี่ยวข้องกับการลดการหล่อเลี้ยงของเลือดที่สมอง ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่ร้ายแรงและมีอันตรายถึงชีวิต ทั้งนี้ หากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและรักษาทันที อาการของ PRES และ RCVS มักจะหายได้ สำหรับข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (product information) ที่มีส่วนประกอบ pseudoephedrine จะถูกปรับให้มีข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิด PRES และ RCVS เมื่อคณะกรรมการ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) แห่งสหภาพยุโรปเห็นชอบกับคำแนะนำของคณะกรรมการ PRAC

บุคลากรทางการแพทย์ควรแนะนำผู้ป่วยให้หยุดใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวทันทีและรีบพบแพทย์เพื่อเข้ารับการรักษา หากเกิดอาการของภาวะ PRES และ RCVS เช่น ปวดศีรษะทันที รู้สึกไม่สบาย อาเจียน อาการสับสน ชัก และการมองเห็นผิดปกติ

#### ข้อมูลในประเทศไทย:

1) ผลการสืบค้นข้อมูลทะเบียนของ ออย. พบข้อมูลการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ pseudoephedrine จำนวน 3 ทะเบียนตำรับ

2) ข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai Vigibase (ข้อมูล ณ วันที่ 6 ธันวาคม 2566) พบรายงานจากผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของ pseudoephedrine 619 ฉบับ ไม่พบรายงานการเกิด PRES และ RCVS แต่พบเหตุการณ์ปวดศีรษะ 6 ฉบับ อาเจียน 12 ฉบับ

Ref: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-27-30-november-2023>



# Phenytoin induced pancytopenia and hepatic injury

วรัญชัย วงษ์วรศรีโรจน์<sup>1</sup>, รุ่งนภา ทรงศิริพันธ์<sup>2</sup> และ สิริวรรณ หวังโรดม<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยพะเยา จังหวัดพะเยา  
<sup>2</sup>กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา

## บทนำ

ฟีนิลโตอิน (phenytoin) เป็นยาในกลุ่ม aromatic anticonvulsant ซึ่งถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในการควบคุมและรักษาอาการชัก โดยยาออกฤทธิ์ยับยั้ง voltage-activated sodium channels ทำให้เกิดการยับยั้งแอกชั่นโพเทนเชียล (action potential) จึงทำให้การกระจายของกระแสประสาทหยุดลง (refractory period) สามารถควบคุมอาการชักได้ทั้ง tonic-clonic และ complex partial seizures<sup>(1)</sup> ยา phenytoin เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) จึงสามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ง่ายจากระดับยาที่สูงจนทำให้เกิดพิษจากยา นอกเหนือจากนี้ยังมีอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ เช่น เหนื่อย อ่อนเพลีย ผื่น ตับอักเสบ และความผิดปกติของเม็ดเลือด เป็นต้น<sup>(2)</sup> ในกรณีศึกษานี้ได้รายงานถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับระบบเลือด

ความผิดปกติของความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count: CBC) อาจเกิดขึ้นได้ในกระบวนการต่างๆ ของการสร้างเม็ดเลือด ซึ่งอาจพบความผิดปกติได้ทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวหรือเกล็ดเลือด ในกรณีที่พบความผิดปกติของเม็ดเลือด 2 ชนิด เรียกว่า ภาวะ bicytopenia และในกรณีที่พบความผิดปกติของเม็ดเลือดทั้ง 3 ชนิดจะเรียกว่า pancytopenia แม้ว่าอุบัติการณ์ของความผิดปกติทางระบบเลือดอาจพบได้น้อย แต่สามารถส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยได้ เช่น เป็นสาเหตุทำให้ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ส่งผลให้เกิดค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นโดยไม่จำเป็น หรือบางกรณีเป็นอันตรายที่นำไปสู่การเสียชีวิตได้ จึงนับว่ามีความสำคัญมาก ซึ่งหากสามารถตรวจพบอาการเหล่านี้ได้ตั้งแต่เนิ่นๆ จะสามารถช่วยลดระดับความรุนแรงและภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดกับผู้ป่วยได้ ความผิดปกติของระบบเลือดสามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ อาทิ ยา สารเคมี ภาวะการถูกทำลายโดยภูมิคุ้มกันของร่างกายหลังการติดเชื้อไวรัส โรคความผิดปกติของภูมิคุ้มกันของตนเอง กลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของไขกระดูก เป็นต้น ยาสามารถทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือดได้โดยผ่านกลไกการทำลายเม็ดเลือดโดยตรงจากความเป็นพิษของยา หรือการกดการทำงานของไขกระดูกซึ่งส่งผลต่อการสร้างเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ตัวอย่างยาหรือสารเคมีที่เป็นสาเหตุ เช่น chemotherapeutic agents, non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antiepileptic drugs, steroids, chloramphenicol และการใช้รังสีรักษา (radiation therapy) เป็นต้น<sup>(3-4)</sup>

## รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 53 ปี น้ำหนัก 53 กิโลกรัม ส่วนสูง 168 เซนติเมตร อาชีพรับจ้าง มีโรคประจำตัวเป็น ischemic stroke เข้ารับการรักษาด้วยอาการไข้ ตอบสนองเช้า ผื่นคันตามลำตัว แขนและขาทั้ง 2 ข้าง โดยให้ประวัติว่า เมื่อ 5 วันก่อน มีไข้และรู้สึกเบื่ออาหาร ปัสสาวะสีแสดคล้ายผิดปกติ อีก 2 วันต่อมา เริ่มมีผื่นคันขึ้นตามลำตัว ยังคงมีไข้ วิงเวียนศีรษะและอึดแน่นท้อง ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา ibuprofen ด้วยอาการผื่นคันและตาบวม ปฏิเสธแพ้อาหารและสารเคมี จากการตรวจสอบประวัติ 7 เดือนที่ผ่านมา มีประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลโดยวินิจฉัยเป็น ischemic stroke และ 14 วันก่อนหน้า ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากประสบอุบัติเหตุที่ศีรษะโดยได้รับยาฉีด phenytoin loading dose ขนาด 1,000 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 250 มิลลิกรัมทุก 8 ชั่วโมง เป็นระยะเวลา 1 วัน แล้วเปลี่ยนเป็นรูปแบบรับประทาน 300 มิลลิกรัมต่อวัน (รวมได้รับ phenytoin ไปทั้งหมด 14 วันจนถึงมาอนโรงพยาบาลครั้งนี้) ระหว่างนอนโรงพยาบาล ได้ใช้ยาเดิมเพื่อรักษาโรคประจำตัวอย่างต่อเนื่อง ได้แก่ aspirin, losartan และ atorvastatin ผู้ป่วยจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลเมื่อวันที่ 18 เมษายน 2566

ผลตรวจร่างกายที่สำคัญในวันที่ 25 เมษายน 2566 ค่าสัญญาณชีพพบ อุณหภูมิร่างกาย 38.8 °C ความดันโลหิตเท่ากับ 85/53 mmHg อัตราการเต้นของหัวใจ 82 bpm อัตราการหายใจ 24 ครั้ง/นาที พบภาวะหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) พบผื่นลักษณะ generalized maculopapular rash (MP rash) โดยไม่พบการปวดบริเวณข้อ หรือการบวมร่วมด้วย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

พบว่า ค่าเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติทั้ง 3 ค่า โดยมีค่า hemoglobin เท่ากับ 11 g/dL ค่าเม็ดเลือดขาว  $2,490 \text{ cell/mm}^3$  และค่าเกล็ดเลือดเพียง  $60 \times 10^3 \text{ cell/mm}^3$  ค่าการทำงานของตับสูงกว่าค่าปกติ aspartate transaminase (AST) เท่ากับ 292 U/L และ alanine transaminase (ALT) มีค่าเท่ากับ 189 U/L แพทย์พิจารณาให้ผู้ป่วยเข้านอนรักษาตัวในโรงพยาบาล และติดตามผลทางห้องปฏิบัติการอย่างต่อเนื่องดังแสดงในตาราง

### ตารางที่ 1

แสดงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ: ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ค่าการทำงานของตับ ไต ระหว่างวันที่ 25/4/66 - 9/5/66

Lab	ค่าปกติ	7/9/65	11/4/66	25/4/66	26/4/66	27/4/66	28/4/66	29/4/66	9/5/66
RBC ( $\text{cell/mm}^3$ )	4.5-10	4.6	4.04	3.52	3.72	3.5	3.3	3.3	3.9
Hb (g/dL)	12-16	13.3	12.4	11	9.7	10.7	10	10.3	12.6
Hct (%)	37-47	39.6	36.3	31.1	27.9	30.2	29.4	29.5	37.1
WBC ( $\times 1,000 \text{ cell/mm}^3$ )	4.2-10	12.04	8.21	2.49	2.64	3.27	2.28	3.12	6.24
N (%)	40-70	67	70	83	49	55	32	27	61
L (%)	20-50	30	21	11	42	33	61	55	32
E (%)	1-6	2	2	2	1	3	0	5	1
Plt. ( $\times 10^3 \text{ cell/mm}^3$ )	150-450	308	292	60	60	63	75	97	299
BUN (mg/dL)	9.8-20.1	9	NA	16	20	11	8	NA	10.5
SCr (mg/dL)	0.55-1.02	0.76	NA	0.92	0.91	0.93	0.92	NA	0.80
AST (U/L)	5-34	22	NA	292	296	318	179	NA	33
ALT (U/L)	0-55	9	NA	189	186	222	180	NA	52
ALP (U/L)	40-150	59	NA	137	135	194	200	NA	140
TB (mg/dL)	0.2-1.2	0.4	NA	0.4	0.4	0.5	0.6	NA	0.4

\*ค่าที่ขีดเส้นใต้แสดงถึงค่าผิดปกติการวินิจฉัยและการรักษา

อาการทางคลินิกของผู้ป่วย ผลการตรวจร่างกาย และผลทางห้องปฏิบัติการข้างต้น แพทย์วินิจฉัยแรกรับด้วยอาการติดเชื้อและแพ้ยา phenytoin จึงพิจารณาหยุดยา phenytoin ให้การรักษาด้วย chlorpheniramine injection 10 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันที หลังจากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาดังเป็นระยะเวลา 1 วัน ติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ พบเม็ดเลือดขาวยังคงต่ำกว่าปกติ มีค่า  $2,640 \text{ cell/mm}^3$  ค่าเกล็ดเลือดเท่ากับวันแรกรับ ร่วมกับมีค่า hemoglobin ลดลงเป็น 9.7 g/dL แพทย์ให้การวินิจฉัย phenytoin induced pancytopenia with maculopapular rash and hepatic injury ให้การรักษาโดยใช้ยาปฏิชีวนะ piperacillin/tazobactam 4.5 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมงและ azithromycin 250 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 1 ครั้งก่อนอาหารเช้า ร่วมกับสังเกตอาการเป็นระยะเวลา 5 วัน พร้อมติดตามค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดและค่าการทำงานของตับอย่างต่อเนื่อง

ผลทางห้องปฏิบัติการมีแนวโน้มดีขึ้น (ดังตารางที่ 1) โดยจำนวนเม็ดเลือดขาวมีแนวโน้มไม่ลดลง จำนวนเกล็ดเลือดมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามลำดับ ส่วนค่า hemoglobin มีค่าอยู่ในช่วง 10.0-10.7 g/dL ค่าการทำงานของตับ AST, ALT ก่อนจำหน่ายลดลง ส่วนค่า alkaline phosphatase (ALP) เท่ากับ 200 U/L ผลการตรวจทางอิมมูโนวิทยาไม่พบภาวะติดเชื้อเอชไอวี ไวรัสตับอักเสบบี ซี และอี และจากการตรวจไขกระดูก ไม่พบความผิดปกติ แพทย์ให้ผู้ป่วยกลับบ้านในวันที่ 29 เมษายน 2566

หลังจากนั้น 10 วัน พบว่า ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด และค่าการทำงานของตับกลับเข้าสู่ค่าปกติ ยกเว้นจำนวนเม็ดเลือดแดงที่ยังมีปริมาณต่ำกว่าค่าปกติเล็กน้อย จากการติดตามผู้ป่วยพบว่า อาการแสดงและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการกลับเข้าสู่ค่าปกติหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล 45 วัน

## การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัย

จากประวัติของผู้ป่วยพบว่า มีอาการทางคลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการที่เข้ากันได้กับภาวะ pancytopenia และ hepatic injury ไม่สัมพันธ์กับปัจจัยอื่นๆ ที่เป็นสาเหตุ เช่น ความผิดปกติของไขกระดูก การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และซี ผู้ป่วยไม่ดื่มแอลกอฮอล์ หรือใช้สมุนไพร อาหารใดๆ ไม่สัมพันธ์กับยาที่ใช้รักษา ischemic stroke เนื่องจากผู้ป่วยยังคงใช้ยาเหล่านี้อย่างต่อเนื่อง สาเหตุการเกิด pancytopenia และ hepatic injury ในครั้งนี้ อาจสัมพันธ์กับยา phenytoin

ยา phenytoin มีความเกี่ยวเนื่องที่อาจทำให้เกิดภาวะ pancytopenia และ hepatic injury โดยระยะเวลาในการได้รับยาของผู้ป่วยรายนี้ คือประมาณ 10 วันซึ่งสอดคล้องกับกลไก type II hypersensitivity reaction ที่ใช้เวลาประมาณ 7-14 วัน<sup>(4-5)</sup> ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันผ่าน arene oxide ซึ่งเป็นเมแทโบลิตของ phenytoin ซึ่งทำหน้าที่เป็น hapten ในการก่อให้เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน (drug dependent antibody) ไปทำลายเม็ดเลือดโดยตรงทั้งในระยะกำลังพัฒนา (immature cell) และระยะโตเต็มที่ (mature cell)<sup>(6)</sup> อีกทั้งยังแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์โดยการเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบของเซลล์ตับ (hepatitis)<sup>(7)</sup> ในผู้ป่วยรายนี้แสดงความผิดปกติของค่าการทำงานของตับในรูปแบบ mixed type โดยแสดงค่า R-ratio ระหว่าง 2-5 และกลับมาสู่ค่าปกติหลังจากหยุดยาไปประมาณ 15 วัน ซึ่งสอดคล้องกับกรณีศึกษาที่ก่อนหน้านี้รายงานการเกิดภาวะ agranulocytosis อย่างรุนแรงร่วมกับตับอักเสบหลังจากเริ่มรับประทาน phenytoin เป็นระยะเวลา 7 วันและอาการดีขึ้นหลังจากหยุดยาได้ 5 วัน<sup>(8)</sup>

นอกจากนี้ จากฐานข้อมูลรายงานสรุปอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2565<sup>(9)</sup> ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พบรายงานภาวะ pancytopenia จำนวน 5 ฉบับ มีความสัมพันธ์ในระดับน่าจะใช่ (probable) จำนวน 3 ฉบับและระดับอาจจะใช่ (possible) จำนวน

2 ฉบับ จากฐานข้อมูล FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard<sup>(10)</sup> ซึ่งเป็นฐานข้อมูลรวบรวมเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของประเทศสหรัฐอเมริกา พบสรุปรายงานภาวะ pancytopenia จำนวน 137 รายงาน โดยรายงานที่มีการใช้ยา phenytoin เพียงตัวเดียวที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ pancytopenia จำนวน 13 ฉบับ และในเอกสารกำกับยาของ phenytoin ได้ระบุการเกิดความผิดปกติของระบบการสร้างเม็ดเลือด และการเกิดความผิดปกติกับระบบตับ โดยแสดงในหัวข้อ “คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา”<sup>(11)</sup>

เมื่อประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (causality assessment) ระหว่าง phenytoin กับอาการ pancytopenia ด้วย Naranjo's algorithm พบความสัมพันธ์อยู่ในระดับน่าจะใช่ (probable) เมื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบตับด้วย RUCAM score พบว่า hepatic injury ที่เกิดขึ้นอยู่ในระดับอาจจะใช่ (possible) ทั้งนี้ได้ลงบันทึกประวัติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยไว้ในฐานข้อมูลระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล รายงานข้อมูลเข้าสู่ระบบของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center) และมอบบัตรแพทย์พร้อมอธิบายให้ผู้ป่วยรับทราบว่า ยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดตับอักเสบ ภาวะเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดต่ำในครั้งนี้ คือ ยากันชักชื่อ phenytoin โดยห้ามใช้ยานี้อีก เพราะจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงซ้ำได้ และได้เน้นย้ำให้ผู้ป่วยแสดงบัตรแพทย์นี้แก่บุคลากรทางการแพทย์ทุกครั้งไปรับการรักษา

## สรุปและข้อเสนอแนะ

การเกิดภาวะ pancytopenia และ ความผิดปกติของระบบตับของผู้ป่วยรายนี้ น่าจะมีสาเหตุมาจากยา phenytoin เมื่อพิจารณาแล้วไม่พบสาเหตุอื่นใดที่เกี่ยวข้อง สำหรับการเลือกยาด้านการชักชนิดอื่นมาทดแทนยา phenytoin ในกรณีที่มีความจำเป็นต้องใช้ยา ควรพิจารณาเลือกยาจากกลุ่มที่ไม่มี aromatic ring อยู่ในสูตรโครงสร้าง เช่น valproic acid, levetiracetam เพื่อเป็นการป้องกันการแพ้ยาข้ามกันในกลุ่ม

ดังนั้น หากมีผู้ป่วยรายใหม่ que เริ่มใช้ยา phenytoin หรือยาในกลุ่ม aromatic anticonvulsant ควรจะติดตามเฝ้าระวังการใช้ยาของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในช่วง 2 - 4 สัปดาห์แรก รวมทั้งให้คำแนะนำในการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น หากผู้ป่วยเกิดอาการดังกล่าว ให้รีบกลับมาพบแพทย์เพื่อการรักษาตั้งแต่เนิ่นๆ จะส่งผลให้สามารถลดความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้นได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG, ed. Pharmacology Examination & Board Review. 25th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
2. สุณี เลิศสินอุดม, อภรณ์ ไชยาคำ, สุภิญญา ตันตาศกุล และคณะ. การจัดการปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาโดยเภสัชกรในคลินิกโรคลมชัก โรงพยาบาลศรีนครินทร์. วารสารประสาทวิทยาสาส์นภาคตะวันออกเฉียงเหนือ. 2552; 4: 39-50.
3. Berliner N, Newburger P, Rosmarin AG. Approach to the adult with pancytopenia [Internet]. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2024 [cited 2024 January 26]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/search>
4. ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขและโครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. คู่มือการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา: ระบบหัวใจและหลอดเลือด ไต ระบบทางเดินอาหาร ตับ ระบบต่อมไร้ท่อ เมแทบอลิซึม ระบบเลือด ตูกรต-ต่าง. กรุงเทพฯ. โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก. มปป.
5. James ET, Douglas AM. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management, 3rd ed. Maryland: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
6. Schweiger FJ, Kelton JG, Messner H, Klein M, Berger S, McLroy WJ, Falk J, Keating A. Anticonvulsant-induced marrow suppression and immune thrombocytopenia. Acta Haematol. 1988; 80(1): 54-8.
7. Spielberg SP, Gordon GB, Blake DA, Goldstein DA, Herlong HF. Predisposition to phenytoin hepatotoxicity assessed in vitro. N Engl J Med. 1981 Sep 24; 305(13): 722-7.
8. Kakar A, Byotra SP. Phenytoin induced severe agranulocytosis and hepatitis. J Assoc Physicians India. 1999 Jun; 47(6): 644.
9. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาปี 2565 [อินเทอร์เน็ต]; 2566. [เข้าถึงเมื่อ 26 มกราคม 2567]. เข้าถึงได้จาก : <https://hpcvth.fda.moph.go.th/spontaneous-2022/>.
10. Food and Drug Administration. FDA adverse event reporting system (FAERS) public dashboard. [internet] [cited 2024 January 26]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>.
11. Pfizer Pharmaceuticals, Dilantin® [เอกสารกำกับยา], 2565.



# งานวิจัย เรื่อง รายงานการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง ที่ได้รับรายงานในฐานข้อมูล Thai Vigibase

วศกาญจน์ พรชัยวัฒนาการ  
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

## บทคัดย่อ

ผื่นแพ้ยารุนแรง (severe cutaneous adverse drug reactions: SCARs) จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงที่พบอัตราการเกิดน้อยแต่มีความรุนแรงมีโอกาเสียชีวิต โดยประกอบด้วย Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) และ drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ซึ่งแต่ละชนิดมีลักษณะผื่นและระยะเวลาในการเกิดที่แตกต่างกัน วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อศึกษาลักษณะทั่วไปของการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง (SCARs) จากรายงานที่ได้รับในฐานข้อมูล Thai Vigibase ในรูปแบบการศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวาง (descriptive cross-sectional study) ประชากร คือ รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ผื่นแพ้ยารุนแรง ได้แก่ SJS, TEN, DRESS และ AGEP ทุกฉบับที่ได้รับการบันทึกในฐานข้อมูล Thai Vigibase ระหว่างปี พ.ศ. 2527-2566 ผลการศึกษาพบว่า รายงานผู้ป่วยเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง จำนวนทั้งสิ้น 23,570 ฉบับ ในช่วงเวลาที่ศึกษา จำแนกเป็นการเกิด SJS 16,765 ฉบับ (ร้อยละ 71.1) TEN 2,161 ฉบับ (ร้อยละ 9.2) รายงานที่ระบุทั้ง SJS และ TEN (SJS-TEN) 160 ฉบับ (ร้อยละ 0.7) DRESS 3,339 ฉบับ (ร้อยละ 14.2) และ AGEP 1,145 ฉบับ (ร้อยละ 4.9) ผู้ป่วยเป็นเพศหญิง 12,194 ฉบับ (ร้อยละ 51.7) มีค่ามัธยฐานอายุที่ 43 ปี ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุมากกว่า 60 ปี ร้อยละ 76.6 เป็นผู้ป่วยใน ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดเหตุการณ์มีความแตกต่างกันตามชนิดของ SCARs โดย AGEP จะมีระยเวลาน้อยที่สุดเฉลี่ยที่ 2 วัน ในขณะที่ SJS, TEN, SJS-TEN และ DRESS เฉลี่ยที่ 18, 16, 20 และ 22 วัน ตามลำดับ ร้อยละ 72.2 ของรายงานจัดเป็นชนิดร้ายแรง ในจำนวนนี้เป็นเหตุทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้นมากที่สุด หลังเกิดเหตุการณ์ส่วนใหญ่ผู้ป่วยหายเป็นปกติ มีเพียงร้อยละ 3 ที่ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิต เมื่อประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างยาที่สงสัยกับการเกิดเหตุการณ์ พบว่า อยู่ในระดับน่าจะใช่ (probable) มากที่สุด จากรายงานจำนวน 23,570 ฉบับ มีรายการยาที่สงสัยว่าสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ทั้งหมด รวม 28,790 รายการ sulfamethoxazole + trimethoprim เป็นยาที่มีการรายงานมากที่สุด รองลงมาคือ allopurinol และ phenytoin ตามลำดับ ทั้งนี้พบว่า sulfamethoxazole + trimethoprim ทำให้เกิด SJS และ TEN มากที่สุด ในขณะที่ phenytoin และ ceftriaxone ทำให้เกิด DRESS และ AGEP มากที่สุด ตามลำดับ โดยสรุประยะเวลาการเกิดอาการส่วนใหญ่สอดคล้องกับหลักฐานวิชาการ ยกเว้นพิสัยของระยะเวลาการเกิดอาการ SJS, TEN และ DRESS พบที่ 3-60 วัน และ AGEP ที่ 1-10 วัน ซึ่งมีทั้งเป็นไปตามหลักฐานวิชาการและกว้างกว่าที่ระบุไว้ การเฝ้าระวังการเกิด SCARs รวมถึงยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด SCARs ยังควรต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิด แม้ว่าจะได้รับยานานกว่าระยะเวลาที่ระบุไว้ตามหลักฐานวิชาการ นอกจากนี้แม้แนวโน้มการเกิด SJS และ TEN จะลดลง แต่ DRESS และ AGEP มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น

## บทนำ

ผื่นแพ้ยารุนแรง (severe cutaneous adverse drug reactions: SCARs) คือ ลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจัดอยู่ในกลุ่มอาการไม่พึงประสงค์ประเภท type B ซึ่งไม่สามารถอธิบายได้ด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา มีอัตราการเกิดทั่วโลกต่ำมาก คือ 0.4-1.2 คน/1,000,000 คน/ปี โดยที่มีอัตราการเสียชีวิตที่ร้อยละ 14-70<sup>(1)</sup> สำหรับ SCARs ประกอบด้วยอาการ Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) และ drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)<sup>(2)</sup>

SJS และ TEN ส่วนใหญ่มีสาเหตุเกิดจากการแพ้ยา นอกจากนี้ยังมีสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้มีโอกาสเกิดอาการดังกล่าวได้บ้าง เช่น การติดเชื้อไวรัสเริม อีสุกอีใส โรคประจำตัวเกี่ยวกับภูมิคุ้มกัน ข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคกระดูกบางชนิด หรือการได้รับสารเคมีบางชนิด ทั้งนี้ SJS และ TEN ที่เกิดจากการแพ้ยา ผู้ป่วยจะมีอาการหลังจากได้รับยาที่เป็นสาเหตุ ประมาณ 4 วัน-4 สัปดาห์ ทั้งนี้อัตราส่วนการเกิด SJS จากยามากกว่าสาเหตุอื่น 2.5 เท่า โดยผื่นที่เกิดจะมีลักษณะเป็นผื่นสีแดงเข้ม ตรงกลางอาจเป็นสีเทาหรือสีดำ หรืออาจเป็นตุ่มน้ำ (bullae) ตรวจ Nikolsky's sign เป็นผลบวก มีผิวหนังกำพร้าตายและหลุดลอก มีการอักเสบที่เยื่อเมือกโดยเฉพาะที่ตา ช่องปาก และ



อวัยวะเพศ ความแตกต่างระหว่าง SJS และ TEN จะพิจารณาจากความรุนแรงของผิวหนังที่มีการหลุดลอกของพื้นที่ผิวร่างกายทั้งหมด หากหลุดลอกน้อยกว่าร้อยละ 10 จะจัดเป็น SJS มากกว่าร้อยละ 30 จะจัดเป็น TEN สำหรับ SJS/TEN overlap จะเป็นการหลุดลอกระหว่างร้อยละ 10-30 มักมีอาการแสดงนำก่อนมีผื่นปรากฏ เช่น ปวดเมื่อยตามตัว มีไข้สูง ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน เจ็บคอ ปวดข้อ ผื่นที่ขึ้นระยะแรก อาจเป็นผื่นแดงบริเวณกว้าง ต่อมาเริ่มมีตุ่มน้ำ และผิวหนังหลุดลอกบริเวณเย็บผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจมีอาการแทรกซ้อนเกิดกับอวัยวะภายใน และส่งผลให้เกิดการเสียชีวิตได้<sup>(3-5)</sup>

DRESS เป็นกลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีอาการรุนแรงที่อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ทั้งนี้ยังไม่ทราบถึงพยาธิวิทยาของ DRESS ที่แน่ชัด โดย DRESS สามารถเกิดขึ้นได้หลังจากได้รับยาที่เป็นสาเหตุ ประมาณ 2-6 สัปดาห์ แต่ในบางครั้งอาจพบได้หลังจากได้รับยานานถึง 8 สัปดาห์<sup>(6)</sup> ผื่นที่พบใน DRESS จะมีลักษณะไม่เฉพาะเจาะจง ส่วนใหญ่เป็นผื่นแดงราบหรือนูน เช่น maculopapular rash หรือ exfoliative dermatitis เช่นเดียวกับ SJS จะมีอาการแสดงนำและมีอาการแสดงของทางระบบอื่นร่วมด้วย เช่น มีไข้สูง ต่อมน้ำเหลืองโต ตับอักเสบ เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil เพิ่มสูงขึ้น<sup>(2, 7)</sup>

AGEP เป็นอาการทางผิวหนังที่มีความรุนแรงเช่นเดียวกับ DRESS ส่วนใหญ่เกิดจากยา สามารถเกิดขึ้นได้หลังจากได้รับยาที่เป็นสาเหตุ ประมาณ 1-2 วัน ผื่นที่พบใน AGEP จะมีลักษณะเป็นผื่นแดงนูนด้านบนเป็นตุ่มหนอง คัน เกิดขึ้นทั่วร่างกายจำนวนมาก มักเกิดบริเวณลำตัวและข้อพับ เช่น รักแร้ ขาหนีบ หากนำตุ่มหนองไปย้อมสีแกรมจะไม่พบเชื้อแบคทีเรีย ตุ่มหนองที่อยู่ติดกันมากอาจมีการรวมเข้าด้วยกัน เมื่อแตกออกและมีผิวหนังหลุดลอก ทำให้คล้าย SJS และ TEN แต่ข้อแตกต่างคือผิวหนังที่หลุดลอกจาก AGEP จะเป็นเนื้อเยื่อผิวหนังด้านบนบางส่วน SJS และ TEN ผิวที่ลอกจะหนากว่า และระยะเวลาการเกิดผื่นมีความแตกต่างกัน กับผื่นแพ้ยารุนแรงอื่นข้างต้น AGEP มักมีอาการแสดงนำและมีอาการแสดงทางระบบอื่นๆ เช่น มีไข้สูง เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil เพิ่มสูงขึ้น<sup>(2, 8)</sup>

ปัจจุบันมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางด้านพันธุกรรมและการเกิดแพ้ยาแบบรุนแรงเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง เช่น การศึกษาที่บ่งชี้ว่าลักษณะทางพันธุกรรมยีนแบบ HLA-B\*1502 มีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนในประชากรกลุ่มเอเชีย เช่น ไทย มาเลเซีย อินเดีย และจีนอื่น<sup>(9-11)</sup> กับการเกิดผื่นแพ้ยาแบบ SJS และ TEN จากการรักษาด้วยยา carbamazepine นอกจากนี้ยังพบว่ามียาอื่นๆ ที่มีรายงานว่า ปัจจัยทางด้านพันธุกรรมมีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาแบบรุนแรง เช่น ยา allopurinol กับยีน HLA-B\*58:01 phenytoin และ

phenobarbital กับยีน HLA-B\*1502 เป็นต้น ในการนี้ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข จึงได้เปิดให้บริการตรวจยีนเพื่อป้องกันภาวะแพ้ยารุนแรงทางผิวหนังให้ผู้ป่วยชาวไทย

จากข้อมูลการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการตรวจยีนก่อนได้รับยากลุ่มเสี่ยง พบว่า การให้บริการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 ก่อนให้ยา carbamazepine มีประสิทธิผลทำให้จำนวนผู้ป่วยที่เกิด SJS ลดลงร้อยละ 88 สามารถลดโอกาสความพิการและเสียชีวิต และมีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การไม่คัดกรองที่ต้องเสียค่าใช้จ่ายจากการรักษาผู้ป่วยแพ้ยาหรือส่งจ่ายยากันชักอื่นแทน<sup>(12)</sup> ในปี พ.ศ. 2561 และปี พ.ศ. 2564 คณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงได้เพิ่มสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ในการตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 ก่อนเริ่มส่งจ่ายยา carbamazepine ให้ผู้ป่วยโรคลมชักและ HLA-B\*5801 ก่อนส่งจ่ายยา allopurinol สำหรับผู้ป่วยโรคเกาต์รายใหม่ ตามลำดับ ทั้งนี้เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยได้รับยาอย่างปลอดภัย ลดโอกาสความพิการและเสียชีวิตจากการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง<sup>(13, 14)</sup>

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2526 กระทรวงสาธารณสุข โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ได้พัฒนาระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (ต่อมาขยายเป็น ผลิตภัณฑ์สุขภาพ) ขึ้นเพื่อนำข้อมูลมาใช้ประกอบการจัดการความเสี่ยงด้านยา โดยส่งเสริมให้สถานพยาบาลและหน่วยงานที่เกี่ยวข้องทั่วประเทศ ติดตามและรายงานอาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ไปยัง อย. โดยรายงานฯ ที่ได้รับจะถูกจัดเก็บในฐานข้อมูลที่เรียกว่า Thai Vigibase ซึ่งดำเนินงานโดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center: HPVC) ภายใต้สังกัด อย. เนื่องจากการเกิด SCARs เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงและอาจส่งผลต่อชีวิตของผู้ป่วย ผู้วิจัยในฐานะผู้มีหน้าที่รับผิดชอบงานด้านเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา จึงเห็นควรวิเคราะห์ข้อมูลรายงานดังกล่าวในรายละเอียดอย่างเป็นระบบ เพื่อให้ทราบถึงสถานการณ์และข้อมูลที่เป็นปัจจุบันสำหรับใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานประกอบการตัดสินใจ ในการกำหนดแนวทางเฝ้าระวังและจัดการความเสี่ยง รวมถึงการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติมต่อไป

## วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาลักษณะทั่วไปของการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง ครอบคลุม SJS, TEN, DRESS และ AGEP จากรายงานที่ได้รับในฐานข้อมูล Thai Vigibase

## วิธีการศึกษา

รูปแบบงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวาง (descriptive cross-sectional study) โดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูล Thai Vigibase ซึ่งเป็นฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพระดับประเทศที่ได้รับรายงานจากเครือข่ายเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพภาครัฐและเอกชน เช่น โรงพยาบาล สถานบริการสาธารณสุขระดับต่างๆ ทั่วประเทศ รวมถึงผู้ประกอบการร้านยา ผู้ผลิตและผู้นำเข้าผลิตภัณฑ์สุขภาพ

## ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ศึกษา คือ รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ผื่นแพ้ยารุนแรง (SCARs) ได้แก่ SJS, TEN, DRESS และ AGEP ทุกฉบับที่ได้รับการบันทึกในฐานข้อมูล Thai Vigibase ระหว่างปี พ.ศ. 2527-2566

## การเก็บรวบรวมข้อมูลและเครื่องมือที่ใช้

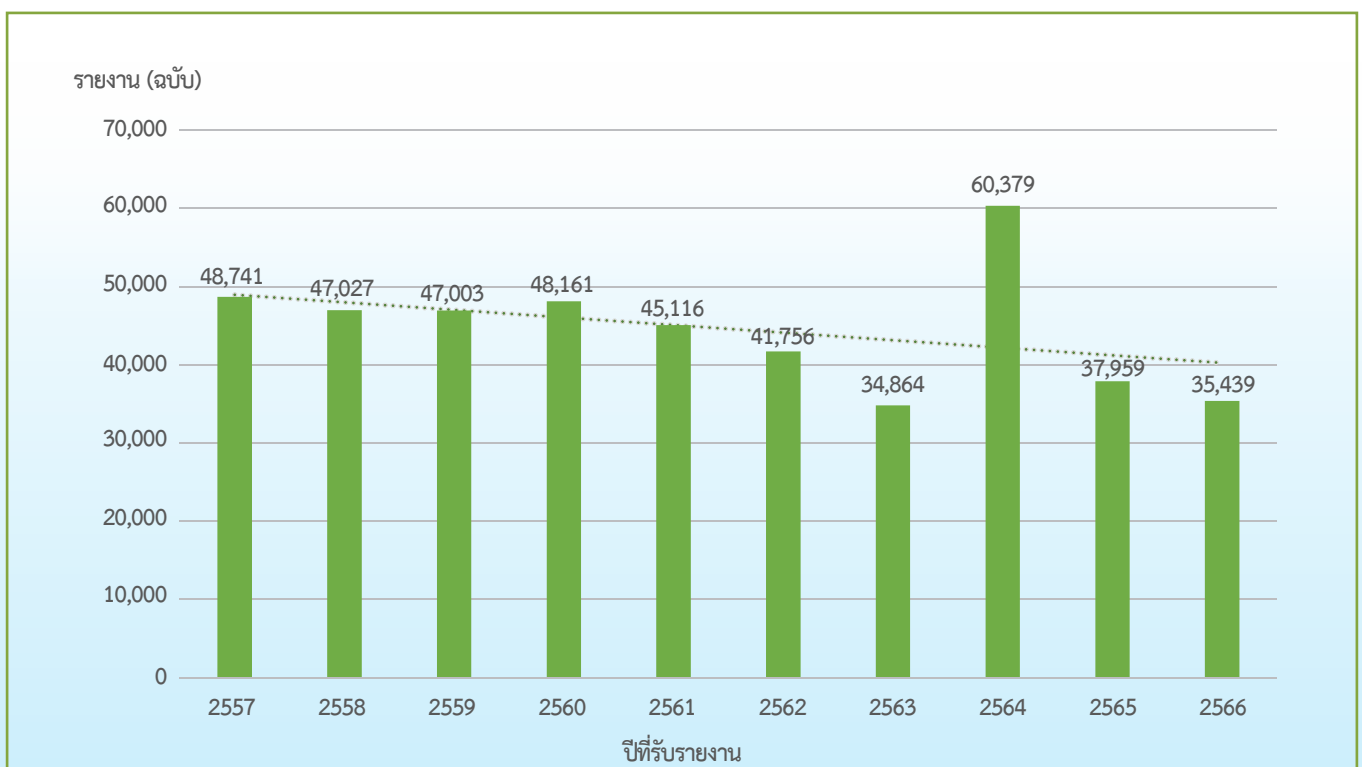
เก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูล Thai Vigibase โดยดึงข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ระบุเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับผื่นแพ้ยารุนแรง ประกอบด้วย SJS, TEN, DRESS และ AGEP ในช่วงเวลาระหว่างปี พ.ศ. 2527-2566 แล้วบันทึกข้อมูลที่ได้ด้วยโปรแกรม excel 2021 version 2402 Build 17328.20184

## การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย พิสัย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สัดส่วน ในการวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ รายการยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของการเกิดผื่นแพ้ยา รุนแรงระดับความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ ระยะเวลาการเกิดอาการ ระดับความร้ายแรง และผลลัพธ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

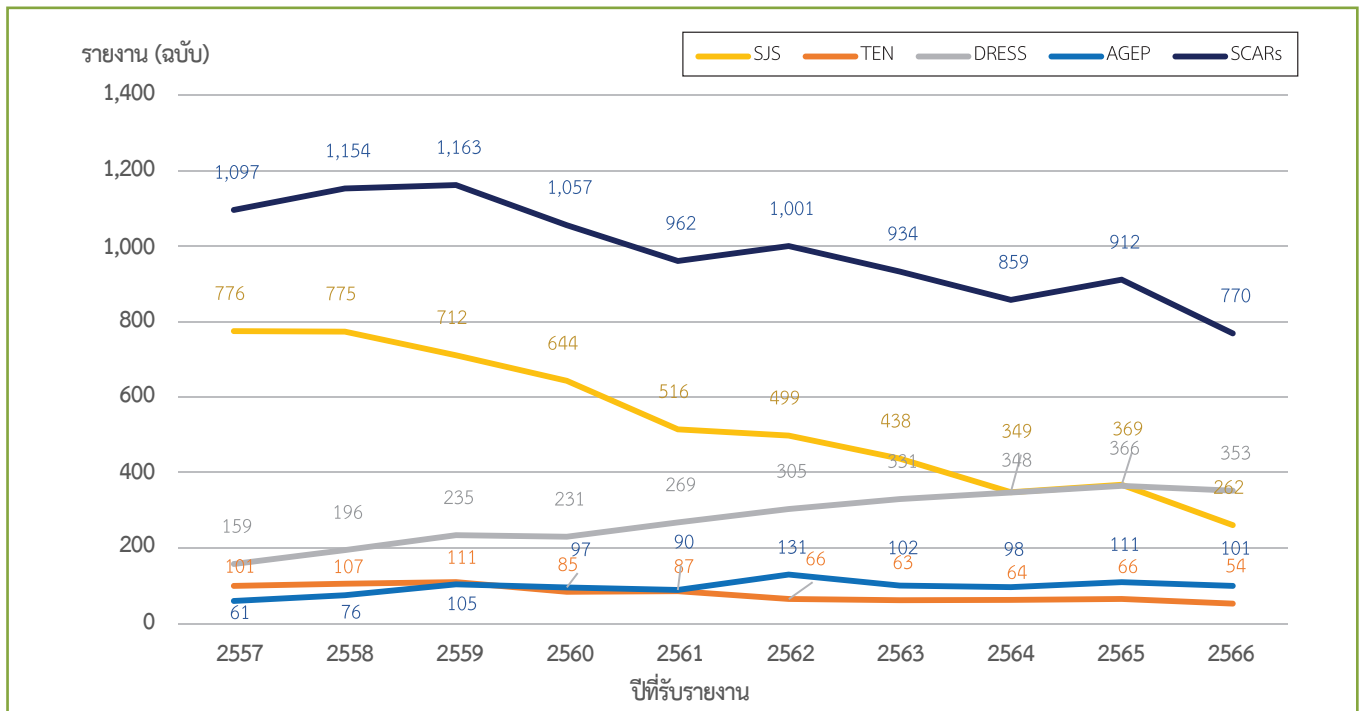
## ผลการศึกษา

ในช่วงเวลาที่ศึกษา (พ.ศ. 2527-2566) มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพสะสมในฐานข้อมูล Thai Vigibase และสามารถนำมาวิเคราะห์ได้รวม 1,018,364 ฉบับ เป็นรายงานการเกิด SCARs จำนวนทั้งสิ้น 23,570 ฉบับ (ร้อยละ 2.3) ในจำนวนนี้เป็น SJS 16,765 ฉบับ (ร้อยละ 71.1), TEN 2,161 ฉบับ (ร้อยละ 9.2) รายงานที่ระบุทั้ง SJS และ TEN (SJS-TEN) 160 ฉบับ (ร้อยละ 0.7) DRESS 3,339 ฉบับ (ร้อยละ 14.2) และ AGEP 1,145 ฉบับ (ร้อยละ 4.9) เมื่อพิจารณาแนวโน้มรายงานที่ได้รับย้อนหลัง 10 ปี (ระหว่างปี พ.ศ. 2557-2566) โดยจำแนกรายงานที่ได้รับในแต่ละปี พบว่ามีแนวโน้มลดลงทั้งจำนวนรายงานทั้งหมด และรายงานที่เกิด SCARs แต่เมื่อพิจารณาจำแนกตามชนิดของ SCARs พบว่า SJS และ TEN เท่านั้นที่มีแนวโน้มลดลง ในขณะที่ DRESS และ AGEP มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น (รูปที่ 1-2)



### รูปที่ 1

จำนวนรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดในฐานข้อมูล Thai Vigibase จำแนกรายปี ระหว่างปี พ.ศ. 2557-2566



## รูปที่ 2

จำนวนรายงานการเกิด SCARs ตามชนิดของผื่นแพ้ยาในฐานข้อมูล Thai Vigibase จำแนกรายปี ระหว่างปี พ.ศ. 2557-2566

ลักษณะทั่วไปผู้ป่วยที่เกิด SCARs พบว่าเป็นผู้ป่วยเพศหญิงและชายในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน ค่ามัธยฐานอายุที่ 43 ปี โดยช่วงอายุมากกว่า 60 ปี มีรายงานการเกิดมากที่สุด ยกเว้น AGEP ที่อยู่ในช่วงอายุ 41-50 ปี เมื่อจำแนกประเภทผู้ป่วยตามการเข้ารับการรักษา พบว่า ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยใน ยกเว้น AGEP ที่ผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกมีสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 37.9 (435 คน) และ ร้อยละ 39.2 (450 คน) ตามลำดับ โดยจากรายงานทั้งหมด ร้อยละ 92.5 เป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติการแพ้ยามาก่อน รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 1

ในส่วนของคุณลักษณะของการเกิด SCARs พบว่า ระยะเวลาที่แสดงอาการหลังได้รับยาจะแตกต่างกันตามชนิดของผื่นแพ้ยา โดย AGEP จะมีระยะเวลาน้อยที่สุดเฉลี่ยที่ 2 วัน ในขณะที่ผื่น SJS, TEN, SJS-TEN และ DRESS จะมีระยะเวลาที่แสดงอาการยาวนานกว่า เฉลี่ยที่ 18, 16, 20 และ 22 วัน ตามลำดับ โดยมีพิสัยของระยะเวลาการเกิด กล่าวคือ SJS 3-58 วัน TEN 4-54 วัน SJS-TEN 7-45 วัน DRESS 1-60 วัน และ AGEP 1-10 วัน สำหรับลักษณะความร้ายแรงของการเกิด SCARs พบว่า ร้อยละ 72.2 จัดเป็นชนิดร้ายแรง โดยรายงาน SJS, TEN, SJS-TEN ชนิดร้ายแรงคิดเป็น ร้อยละ 75.1, 79.6 และ 80.6 ตามลำดับ ซึ่งมากกว่ารายงาน DRESS (ร้อยละ 56.6) และ AGEP (ร้อยละ 59.2) ในจำนวนรายงานชนิดร้ายแรงเป็นประเภททำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้นมากที่สุด ทั้งนี้ร้อยละ 65 พบว่า มีข้อมูลผลลัพธ์ภายหลังที่ผู้ป่วยเกิดอาการ โดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 32.2) จะหายเป็นปกติทั้งมีและไม่มีรอยรอยเดิม มีเพียงร้อยละ 3 ที่ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ซึ่งพบว่า SJS, TEN, SJS-TEN ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตมากกว่า DRESS และ AGEP เมื่อประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างยาที่ผู้ป่วยใช้กับการเกิดของ SCARs พบว่าอยู่ในระดับน่าจะใช่ (probable) มากที่สุด รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 1** ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยจากรายงานการเกิด SCARs

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนรายงาน (ร้อยละ) N=23,570					
	SJS 16,765 (71.1)	TEN 2,161 (9.2)	SJS-TEN 160 (0.7)	DRESS 3,339 (14.2)	AGEP 1,145 (4.9)	รวม (SCARs) 23,570 (100.0)
<b>เพศ [n]</b>						
หญิง	8,749 (52.2)	1,125 (52.1)	84 (52.5)	1,655 (49.6)	581 (50.7)	12,194 (51.7)
ชาย	7,950 (47.4)	1,023 (47.3)	75 (46.9)	1,664 (49.8)	558 (48.7)	11,270 (47.8)
ไม่ระบุ	66 (0.4)	13 (0.6)	1 (0.6)	20 (0.6)	6 (0.5)	106 (0.6)
<b>อายุ</b>						
median ± IQR (range)	56±30 (8วัน-98ปี)	51±28 (1วัน-100ปี)	45±32 (1วัน-100ปี)	40±26 (1วัน-99ปี)	37±22 (1วัน-99ปี)	43±40 (1วัน-100ปี)
<b>ช่วงอายุ</b>						
<10 ปี	319 (1.9)	81 (3.8)	3 (1.9)	72 (2.2)	91 (8.0)	566 (2.4)
11 – 20 ปี	335 (2.0)	113 (5.2)	3 (1.9)	95 (2.9)	91 (8.0)	637 (2.7)
21 – 30 ปี	682 (4.1)	241 (11.6)	9 (5.6)	134 (4.0)	129 (11.3)	1,195 (5.1)
31 – 40 ปี	2,252 (13.4)	302 (14.0)	14 (8.8)	161 (4.8)	193 (16.9)	2,922 (12.4)
41 – 50 ปี	3,344 (20.0)	364 (16.8)	27 (16.9)	736 (22.0)	197 (17.2)	4,668 (19.8)
51 – 60 ปี	3,665 (21.9)	371 (17.2)	42 (26.3)	870 (26.1)	183 (16.0)	5,131 (21.8)
> 60 ปี	4,378 (26.1)	479 (22.2)	45 (28.1)	903 (27.0)	128 (11.2)	5,933 (25.2)
ไม่ระบุ	1,790 (10.7)	210 (9.7)	17 (10.6)	368 (11.0)	135 (11.8)	2,520 (10.7)
<b>ประเภทผู้ป่วย</b>						
ผู้ป่วยใน	13,505 (80.6)	1,969 (91.1)	135 (84.4)	2,010 (60.2)	435 (37.9)	18,054 (76.6)
ผู้ป่วยนอก	1,983 (11.8)	90 (4.2)	11 (6.9)	890 (26.7)	450 (39.2)	3,424 (14.5)
ไม่ระบุ	1,277 (7.6)	102 (4.7)	14 (8.8)	439 (13.2)	262 (22.8)	2,094 (8.9)
<b>ประวัติแพ้ยา</b>						
ไม่มีประวัติแพ้ยา	15,964 (95.2)	2,041 (94.6)	134 (83.8)	2,656 (79.5)	1,002 (87.5)	21,797 (92.5)
มีประวัติแพ้ยา	445 (2.7)	75 (3.5)	14 (8.8)	256 (7.7)	87 (7.6)	877 (3.7)
ไม่ระบุ	356 (2.1)	45 (2.1)	12 (7.6)	427 (12.8)	56 (4.9)	896 (3.8)

## ตารางที่ 2 คุณลักษณะของ SCARs และผลลัพธ์ของรายงานการเกิด SCARs

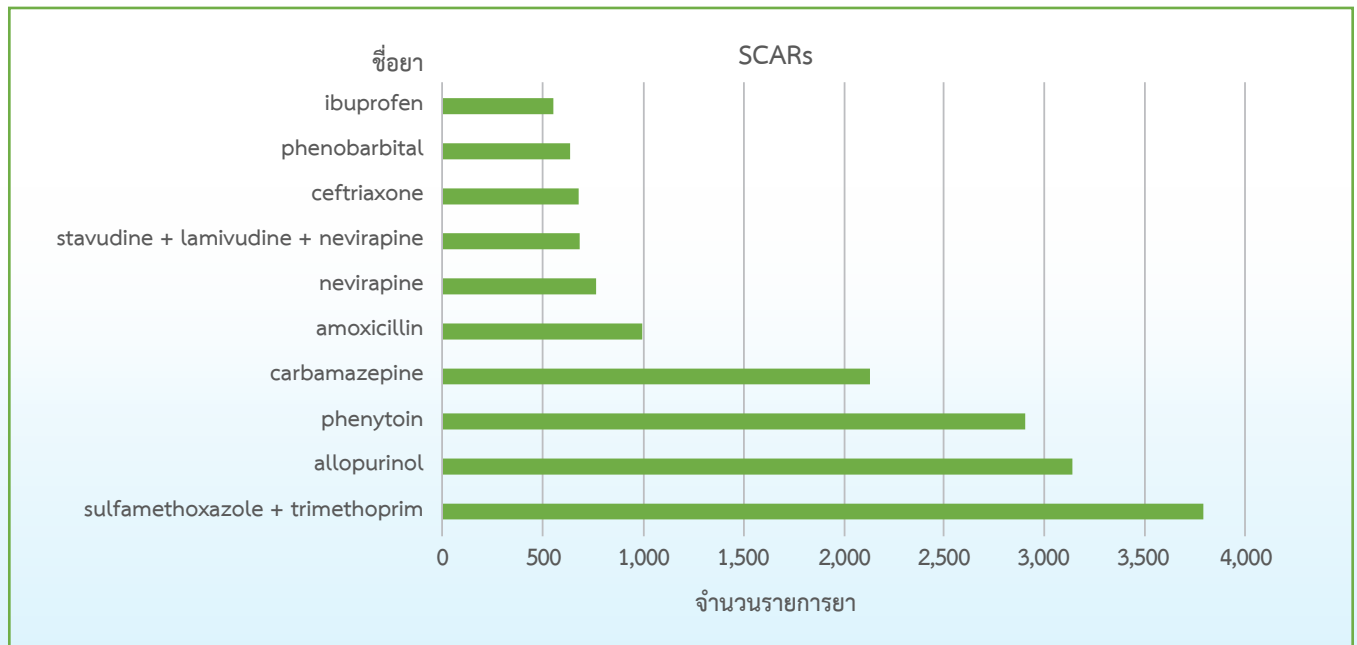
ข้อมูลทั่วไป	จำนวนรายงาน (ร้อยละ) N=23,570					
	SJS 16,765 (71.1)	TEN 2,161 (9.2)	SJS-TEN 160 (0.7)	DRESS 3,339 (14.2)	AGEP 1,145 (4.9)	รวม (SCARs) 23,570 (100.0)
<b>ระยะเวลา</b>						
<b>การเกิดเหตุการณ์</b>						
ค่าเฉลี่ย (วัน) $\pm$ SD (max-min)	18 $\pm$ 5.5 (3-58)	16 $\pm$ 9.2 (4-54)	20 $\pm$ 5.2 (7-45)	22 $\pm$ 9.2 (1-60)	2 $\pm$ 1.2 (1-10)	19 $\pm$ 8.3 (1-60)
$\leq$ 7 วัน	29 (0.2)	12 (0.6)	-	16 (0.5)	1,131 (98.8)	-
8 – 14 วัน	2,203 (13.1)	658 (30.4)	32 (20.0)	251 (7.5)	14 (1.2)	-
15 – 21 วัน	12,258 (73.1)	1,105 (51.1)	65 (40.6)	1,854 (55.5)	-	-
22 – 28 วัน	2,130 (12.7)	365 (16.9)	48 (30.0)	1,111 (33.3)	-	-
29 – 35 วัน	109 (0.7)	9 (0.4)	10 (6.3)	47 (1.4)	-	-
36 – 42 วัน	22 (0.1)	7 (0.3)	3 (1.9)	32 (1.0)	-	-
> 42 วัน	14 (0.1)	5 (0.2)	2 (1.3)	28 (0.8)	-	-
<b>ความร้ายแรง</b>						
ร้ายแรง	12,590 (75.1)	1,720 (79.6)	129 (80.6)	1,890 (56.6)	679 (59.2)	17,008 (72.2)
- ทำให้เสียชีวิต	365 (2.9)	260 (15.1)	19 (14.7)	48 (2.5)	6 (0.9)	698 (4.1)
- อันตรายเป็นถึงชีวิต	1,363 (10.8)	187 (10.9)	17 (13.2)	55 (2.9)	22 (3.2)	1,644 (9.7)
- ต้องเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาล/ ทำให้เพิ่มระยะเวลา ในการรักษานานขึ้น	9,920 (78.8)	1,190 (69.2)	78 (60.5)	1,743 (92.2)	582 (85.7)	13,513 (79.5)
- ความพิการถาวร/ไร้ ความสามารถ	22 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.8)	1 (0.1)	1 (0.1)	27 (0.2)
- อื่นๆ ที่มีความสำคัญ ทางการแพทย์	483 (3.8)	53 (3.1)	11 (8.5)	35 (1.9)	38 (5.6)	620 (3.6)
- ไม่ระบุ	437 (3.5)	28 (1.6)	3 (2.3)	8 (0.4)	30 (4.4)	506 (3.0)
ไม่ร้ายแรง	3,285 (19.6)	320 (14.8)	27 (16.9)	1,250 (37.4)	357 (31.1)	5,239 (22.2)
ไม่ระบุความร้ายแรง	890 (5.3)	121 (5.6)	4 (2.5)	199 (6.0)	109 (9.5)	1,323 (5.6)
<b>ผลลัพธ์</b>						
หายเป็นปกติโดยไม่มี ร่องรอยเดิม	4,197 (25.0)	577 (26.7)	45 (28.0)	454 (13.6)	168 (14.7)	5,441 (23.1)
หายโดยมีร่องรอยเดิม	1,251 (7.5)	188 (8.7)	13 (8.2)	482 (14.4)	203 (17.7)	2,137 (9.1)
อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย	1,446 (8.6)	202 (9.3)	16 (10.0)	176 (5.3)	61 (5.3)	1,901 (8.1)
ยังมีอาการอยู่ขณะ รายงาน	4,113 (24.5)	509 (23.6)	35 (21.8)	527 (15.8)	165 (14.4)	5,349 (22.7)
เสียชีวิต	365 (2.2)	260 (12.0)	19 (11.8)	48 (1.4)	6 (0.5)	698 (3.0)
ไม่สามารถติดตามผลได้	5,393 (32.2)	425 (19.7)	32 (20.3)	1,652 (49.5)	542 (47.3)	8,044 (34.1)

## ตารางที่ 2

คุณลักษณะของ SCARs และผลลัพธ์ของรายงานการเกิด SCARs (ต่อ)

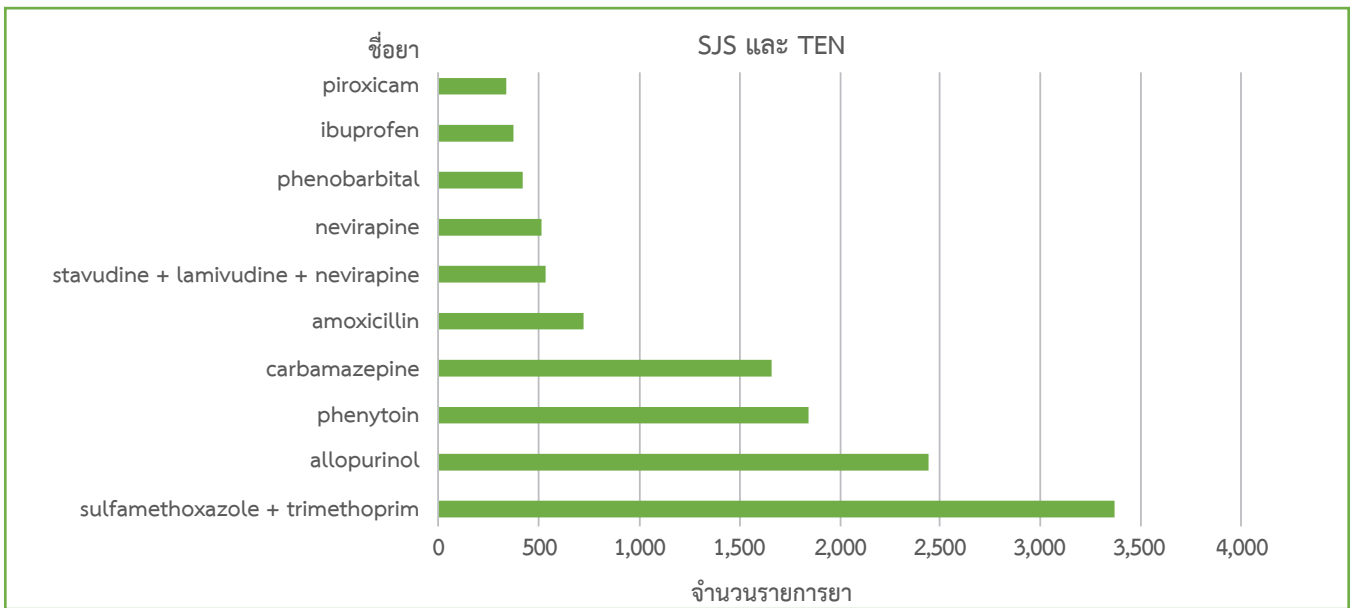
ข้อมูลทั่วไป	จำนวนรายงาน (ร้อยละ) N=23,570					
	SJS 16,765 (71.1)	TEN 2,161 (9.2)	SJS-TEN 160 (0.7)	DRESS 3,339 (14.2)	AGEP 1,145 (4.9)	รวม (SCARs) 23,570 (100.0)
<b>ผลการประเมิน</b>						
<b>ความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ</b>						
ใช่แน่นอน (certain)	467 (2.8)	67 (3.1)	7 (4.4)	245 (7.3)	42 (3.7)	828 (3.5)
น่าจะใช่ (probable)	13,786 (82.2)	1,708 (79.0)	133 (83.1)	2,607 (78.1)	698 (60.9)	18,932 (80.3)
อาจจะใช่ (possible)	2,263 (13.5)	338 (15.6)	14 (8.8)	432 (12.9)	367 (32.1)	3,414 (14.5)
ไม่น่าใช่ (unlikely)	56 (0.3)	9 (0.4)	2 (1.3)	32 (1.0)	12 (1.1)	111 (0.5)
ไม่สามารถประเมินได้ (unclassified) หรือไม่ระบุ	193 (1.2)	39 (1.8)	4 (2.5)	23 (0.7)	26 (2.3)	208 (0.9)

จากรายงานการเกิด SCARs จำนวน 23,570 ฉบับ พบว่า มีรายการยาที่สงสัยว่าสัมพันธ์กับ SCARs รวม 28,790 รายการ (รายงานแต่ละฉบับอาจมีรายการยาที่สงสัยมากกว่า 1 รายการ) โดยรายการยา 10 อันดับแรกที่มีการรายงานมากที่สุด ในภาพรวมและจำแนกตามชนิดของ SCARs แสดงได้ตามรูปที่ 3-6 ซึ่งพบว่า sulfamethoxazole + trimethoprim เป็นรายการยาที่สงสัยว่าสัมพันธ์กับ SCARs, SJS และ TEN มากที่สุด รองลงมาคือ allopurinol และ phenytoin ตามลำดับ ในขณะที่รายการยาที่สัมพันธ์กับ DRESS และ AGEP มากที่สุด คือ phenytoin และ ceftriaxone ตามลำดับ



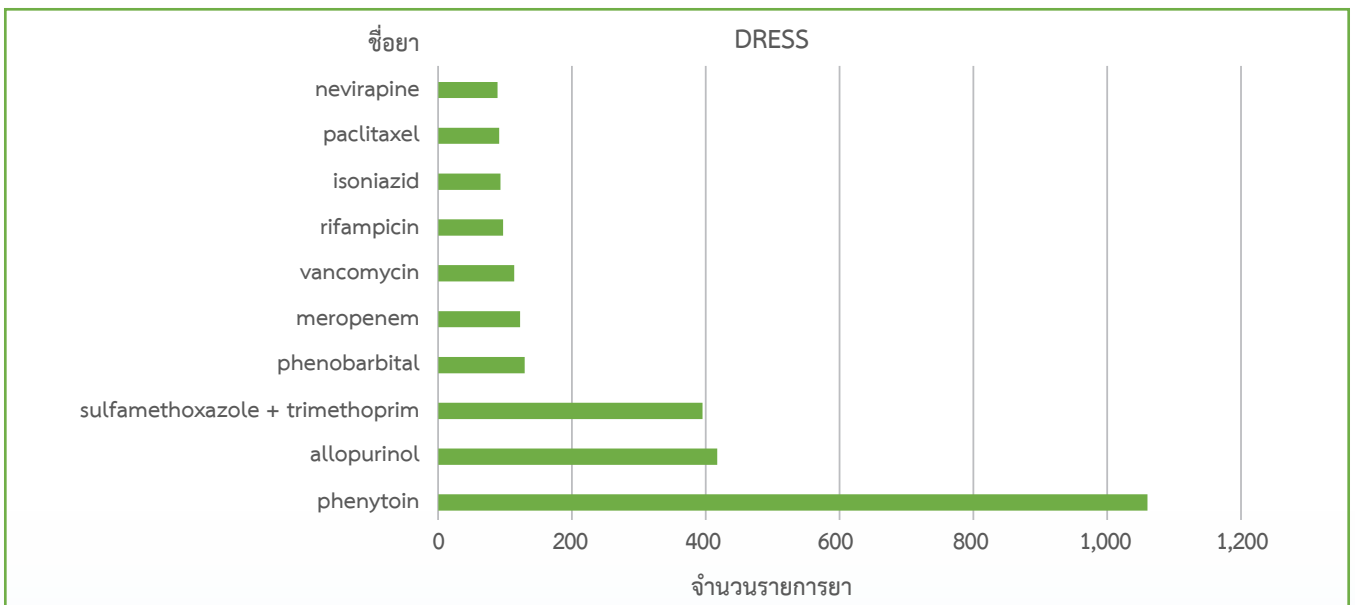
## รูปที่ 3

จำนวนรายการยาที่ทำให้เกิด SCARs มากที่สุด 10 อันดับแรก



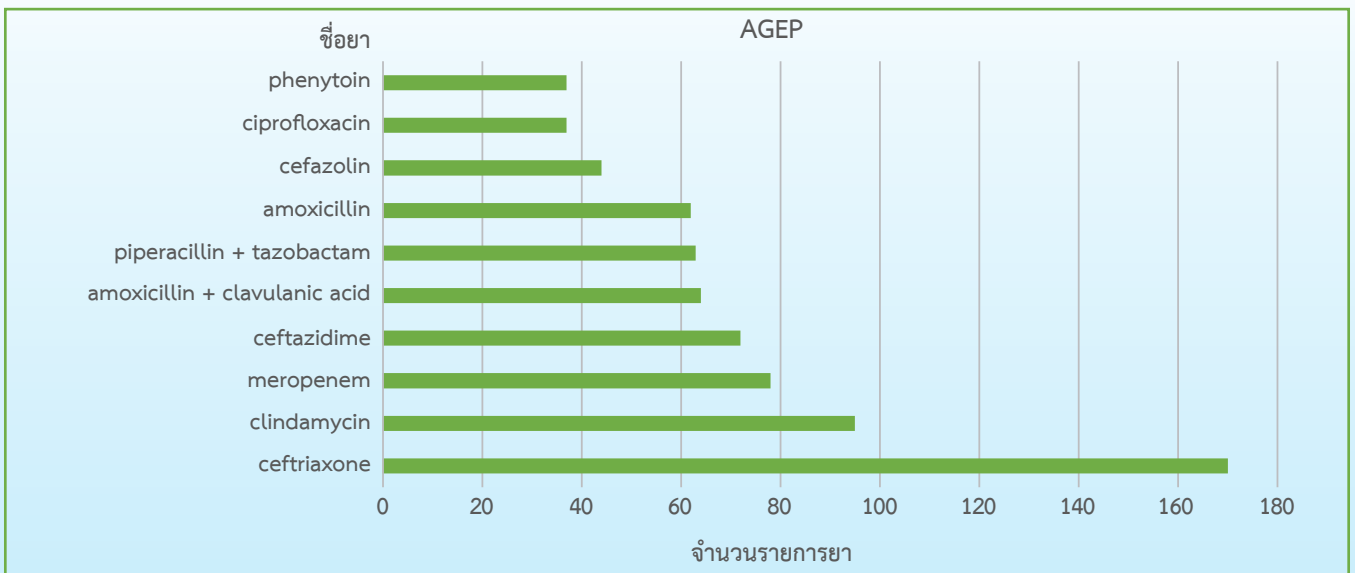
## รูปที่ 4

จำนวนรายการยาที่ทำให้เกิด SJS และ TEN มากที่สุด 10 อันดับแรก



## รูปที่ 5

จำนวนรายการยาที่ทำให้เกิด DRESS มากที่สุด 10 อันดับแรก



## รูปที่ 6

จำนวนรายการยาที่ทำให้เกิด AGEP มากที่สุด 10 อันดับแรก

## อภิปรายผลการศึกษา

ในช่วงเวลาที่ศึกษา พบรายงานการเกิด SCARs ทั้งหมด 23,570 ฉบับ ในจำนวนนี้ส่วนใหญ่เป็นรายงาน SJS, TEN และ SJS-TEN รวม 19,086 ฉบับ (ร้อยละ 81) สอดคล้องกับการศึกษาของ Lekshmi priya และคณะ ที่ทำการศึกษาเชิงสังเกตในประเทศอินเดีย และการศึกษาของ Li และคณะ ที่ใช้ฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาขององค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA Adverse Event Reporting System: FAERS)<sup>(15-16)</sup>

เมื่อพิจารณาลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษานี้ พบว่าเป็นเพศหญิงและชายอยู่ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของ Deng และคณะ ในประเทศจีน<sup>(17)</sup> และการศึกษาของ Doaa และคณะ ที่ทำการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังในโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในประเทศอียิปต์<sup>(18)</sup> อย่างไรก็ตามบทความปริทัศน์ (review article) ของ Verma ระบุว่า เพศหญิง เกิดอาการ SJS และ TEN มากกว่าเพศชาย<sup>(1)</sup> ทั้งนี้อาจเกิดจากประชากรที่ศึกษามีความแตกต่างด้านพันธุกรรมที่เป็นหนึ่งในปัจจัยของการเกิด SCARs<sup>(19-21)</sup>

สำหรับค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการเกิด SCARs ภายหลังจากได้รับยา จำแนกตามชนิดของผื่นของผลการศึกษานี้ ค่าเฉลี่ยจำนวนระยะเวลาการเกิด SCARs สอดคล้องตามหลักฐานทางวิชาการ กล่าวคือ SJS และ TEN อยู่ในช่วงหลังได้รับยา 4 วัน - 4 สัปดาห์ DRESS 2-6 สัปดาห์ AGEP 1-2 วัน<sup>(5)</sup> อย่างไรก็ตามหากพิจารณาพิสัยของข้อมูล จะเห็นว่ารายงานการศึกษานี้มีพิสัยที่กว้าง SJS 3-58 วัน TEN 4-54 วัน SJS-TEN 7-45 วัน DRESS 1-60 วัน และ AGEP 1-10 วัน โดยมีรายงานจำนวนหนึ่งที่ระยะเวลาการเกิดอาการนอกช่วงของหลักฐานทางวิชาการคือ มี 42 ฉบับ ที่ SJS และ TEN เกิดน้อยกว่า 4 วัน มี 16 ฉบับ ที่ DRESS เกิดก่อน 2 สัปดาห์ โดยมี 181 ฉบับ ที่ SJS และ TEN เกิดหลังได้รับยามากกว่า 4 สัปดาห์ และ 28 ฉบับ ที่ DRESS เกิดหลังได้รับยามากกว่า 6 สัปดาห์ ในขณะที่พบว่ามี 200 ฉบับ ที่เกิด AGEP มากกว่า 2 วัน (โดย 186 ฉบับเกิด AGEP หลังได้รับยา 3-7 วัน และ 14 ฉบับที่เกิด AGEP หลังได้รับยา 8-14 วัน) ซึ่งข้อมูลนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาอุบัติการณ์การเกิด AGEP ในโรงพยาบาลอุดรธานี ที่พบ AGEP หลังได้รับยานานสูงสุดถึง 15 วัน<sup>(22)</sup>

เมื่อพิจารณาแนวโน้มจำนวนรายงานจำแนกรายปี ย้อนหลัง 10 ปี ปี พ.ศ. 2557-2566 จะเห็นว่าแนวโน้มการเกิด SCARs ลดลง โดยหากพิจารณารายละเอียดชนิดผื่นพบว่า SJS และ TEN มีแนวโน้มลดลง ในขณะที่ DRESS และ AGEP มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น

การที่ SJS และ TEN มีแนวโน้มลดลงนั้นสอดคล้องกับจำนวนรายงานทั้งหมดที่ได้รับในช่วงดังกล่าวที่ลดลงเช่นกัน ทั้งนี้อาจเกิดจากระบบรายงานที่เป็นภาคสมัครใจ ผนวกกับนโยบายป้องกันความเสี่ยงการแพ้ยา สร้างความตระหนักรู้ให้ผู้ป่วยผ่านนโยบายระดับผู้ปฏิบัติงาน เช่น การให้คำปรึกษาแนะนำด้านยา การจัดทำบัตรเฝ้าระวังผื่นแพ้ยาที่รุนแรงโดยศูนย์ HPVC และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติเพิ่มสิทธิประโยชน์ให้การตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*1502 สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งก่อนเริ่มให้ยา carbamazepine ในปี พ.ศ. 2561 และตรวจคัดกรองยีน HLA-B\*5801 สำหรับผู้ป่วยโรคเกาต์รายใหม่ก่อนให้ยา allopurinol ในปี 2564

เมื่อพิจารณารายการยาที่สงสัยที่สัมพันธ์กับการเกิด SCARs มากใน 10 อันดับแรก พบว่า ส่วนใหญ่เกิดจากยาปฏิชีวนะในกลุ่มยาซัลฟา ยาแก้นชัก ยาลดกรดยूरิด และยาปฏิชีวนะอื่นๆ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kang และคณะ ในประเทศเกาหลีใต้ ที่พบว่ากลุ่มยาที่ทำให้เกิดผื่นแพ้ยารุนแรงดังกล่าว ได้แก่ allopurinol, carbamazepine, vancomycin<sup>(23)</sup> แต่แตกต่างจากข้อมูลในฐานข้อมูล FAERS ขององค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา คือ lamotrigine ทำให้เกิด SCARs ชนิด SJS มากที่สุด<sup>(16)</sup> อาจสืบเนื่องจากแนวทางการเลือกใช้ยาที่แตกต่างกันในประเทศไทย ยา lamotrigine เป็นยาที่ใช้ในการควบคุมอาการชักที่จัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติประเภท ง. ต้องสั่งใช้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านระบบประสาทกับผู้ป่วยที่ใช้ยาอื่นไม่ได้หรือไม่ได้ผล ในขณะที่ phenytoin และ carbamazepine จัดอยู่ในประเภท ก. เป็นทางเลือกแรกในการรักษา<sup>(24)</sup> ปริมาณการใช้และการเกิดเหตุการณ์จึงมากกว่า ในส่วนของ AGEP และ DRESS รายการยามีความสอดคล้องกัน โดยส่วนใหญ่เป็นกลุ่มยาปฏิชีวนะ

เมื่อพิจารณารายการยาดังนี้ sulfamethoxazole + trimethoprim, allopurinol, phenytoin และ ceftriaxone ซึ่งเป็นรายการยาที่มีรายงานการเกิด SCARs แต่ละชนิดมากที่สุด และรายการยาที่ทำให้เกิด SCARs ส่วนใหญ่ สอดคล้องตามที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนดให้มีการแจ้งคำเตือนเกี่ยวกับการแพ้ยารุนแรงไว้ในฉลากและเอกสารกำกับยาแล้ว<sup>(25-27)</sup>

ข้อจำกัดการศึกษาในครั้งนี้ คือ การใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูล Thai Vigibase ซึ่งเป็นฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ได้รับจากการรายงานโดยสมัครใจของเครือข่าย ด้วยวิธี spontaneous reporting จำนวนรายงานที่ได้รับจึงอาจต่ำกว่าความเป็นจริง (underreporting)<sup>(28, 29)</sup> และหากรายงานกรอกข้อมูลไม่สมบูรณ์อาจทำให้ผลการศึกษาไม่สมบูรณ์ได้ โดยจำนวนรายงานที่นำเสนอในครั้งนี้ไม่ใช่อุบัติการณ์ของการเกิดผื่นแพ้ยา



รุนแรง เนื่องจากไม่ทราบจำนวนการใช้ยาในผู้ป่วยทั้งหมด อย่างไรก็ตามจากการวิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูลนี้สามารถบอกถึงแนวโน้มของรายงานการเกิด SCARs ภาพรวมของประเทศไทยในปัจจุบัน ความเหมือนและความแตกต่างของการเกิด SCARs ในคนไทยกับหลักฐานทางวิชาการที่มีอยู่ ทั้งนี้เพื่อนำไปสู่การต่อยอดในการศึกษาวิเคราะห์เชิงลึกที่มีการควบคุมติดตามอย่างเป็นระบบต่อไปได้

## สรุปและข้อเสนอแนะ

การเกิด SCARs ในคนไทยส่วนใหญ่มีลักษณะที่สอดคล้องกับหลักฐานวิชาการ ส่วนที่แตกต่างมีเพียงระยะเวลาการเกิดอาการ ซึ่งมีทั้งที่เร็วกว่าและยาวนานกว่าระยะเวลาที่ระบุไว้ตามหลักฐานวิชาการ แม้ว่าจะมีนโยบายป้องกันความเสี่ยงการแพ้ยา ทั้งการดำเนินการตรวจคัดกรองยืนยันก่อนเริ่มใช้ยาที่มีหลักฐานความสัมพันธ์กับปัจจัยทางพันธุศาสตร์ชัดเจน และแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและเอกสารกำกับยาส่วนใหญ่แล้ว แต่ยังคงพบว่ามีกรณีเสียชีวิตจาก SCARs ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ยังคงต้องเฝ้าระวังยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด SCARs อย่างใกล้ชิด เนื่องจากมีโอกาสดังกล่าวการได้รวดเร็วและยาวนานกว่าปกติ นอกจากนี้สถานพยาบาลควรมีแนวทางเพื่อเฝ้าระวังและค้นหาการเกิด SCARs เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว ป้องกันความรุนแรงของเหตุการณ์ และควรส่งเสริมให้มีการรายงานเหตุการณ์ที่พบไปยัง อย. บันทึกในฐานข้อมูล Thai Vigibase โดยการรายงานควรมีความสมบูรณ์ของข้อมูลมากที่สุด เพื่อให้สามารถนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

## เอกสารอ้างอิง

1. Verma, R., Vasudevan, B., Pragasaam, V. Severe cutaneous adverse drug reactions. Med. J. Armed Forces India 2013; 69(4): 375–383.
2. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med. 1994; 331(19): 1272-85.
3. ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ. คู่มือการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ความผิดปกติทางระบบผิวหนัง (ฉบับปรับปรุง). กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ. 2548
4. ธิดา นิงสานนท์, จันทิมา โยธาพิทักษ์. ตรงประเด็นเรื่อง Adverse drug reaction. กรุงเทพฯ: ปรมัตถ์การพิมพ์: 2549.
5. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014 ; 69(4): 420-37.
6. De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update and review of recent literature. Indian J Dermatol. 2018 Jan-Feb; 63(1): 30-40.
7. จันทิมา โยธาพิทักษ์, ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ, บรรณาธิการ. ตรงประเด็นเรื่อง Adverse Drug Reaction เล่ม 2 การประเมินผื่นแพ้ยา. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ปรมัตถ์ การพิมพ์: พฤษภาคม 2551.
8. Foley P, Duong TA, Fotiou D, et al. A systematic review of the clinical features and epidemiology of acute generalized exanthematous pustulosis. Br J Dermatol. 2015; 173(1): 11-20.
9. Locharerkul C, Loplumert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobpetch S, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B\*1502 allele in Thai population. 2008; 2087-91.
10. Chang CC, Too CL, Murad S, Hussein SH. Association of HLA-B\*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. Int J Dermatol. 2011; 50(2): 221-4.
11. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee W-R, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. Pharmacogenet and genomics. 2006; 16(4): 297-306.
12. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. การตรวจยืนยัน HLA-B\*1502 เพื่อป้องกันการแพ้ยา carbamazepine. [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [เข้าถึงเมื่อ 20 กุมภาพันธ์ 2567] เข้าถึงได้จาก <https://www3.dmsc.moph.go.th/post-view/465>.
13. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. บัตรทอง เพิ่มสิทธิประโยชน์ใหม่ 6 รายการ. [อินเทอร์เน็ต]. 9 ธันวาคม 2563. [เข้าถึงเมื่อ 20 กุมภาพันธ์ 2567] เข้าถึงได้จาก <https://www.nhso.go.th/news/2960>.
14. ประกาศคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เรื่อง ประเภทและขอบเขตของบริการสาธารณสุข (ฉบับที่ 17) พ.ศ. 2562. [อินเทอร์เน็ต] [เข้าถึงเมื่อ 20 มีนาคม 256] เข้าถึงได้จาก: <https://hdl.handle.net/20.500.14156/546319>
15. Lekshmi priya K, Pradeesh A, Vasudevan B, Dash M, Sood A, Gera V. An observational study of severe cutaneous adverse reactions at a tertiary care teaching hospital. Med J Armed Forces India. 2023; 79 (Suppl1): S209-S216.

16. Li D, Gou J, Zhu J, Zhang T, Liu F, Zhang D, Dai L, Li W, Liu Q, Qin C, Du Q, Liu S. Severe cutaneous adverse reactions to drugs: A real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System database. *Front Pharmacol.* 2023 Apr 4; 14: 1117391.
17. Deng Q, Fang X, Zeng Q, Lu J, Jing C, Huang J. Severe cutaneous adverse drug reactions of Chinese inpatients: A meta-analysis. *An Bras Dermatol.* 2017; 92(3): 345-9.
18. Doaa AE, Ahmed M, Ghabesha AA, Hassan SB. Severe cutaneous adverse drug reactions: Incidence, clinical patterns, causative drugs and modalities of treatment in Assiut University Hospital, Upper Egypt. *Dermatol Ther.* 2020; 33(6): e14176.
19. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet.* 2017; 390(10106): 1996-2011.
20. Yip VL, Alfrevic A, Pirmohamed M. Genetics of immune-mediated adverse drug reactions: A comprehensive and clinical review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015; 48(2-3): 165-175.
21. Chang CC, Too CL, Murad S, Hussein SH. Association of HLA-B\*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. *Int J Dermatol.* 2011; 50(2): 221-4.
22. ปริญา คยัง, วิจิตร ทศนียกุล. อุบัติการณ์ของการแพ้ยาชนิดมีผื่นและตุ่มหนองในโรงพยาบาลอุดรธานี. *ศรีนครินทร์เวชสาร* 2557; 29(3).
23. Kang DY, Yun J, Lee SY, Koh Yi, Sim DW, Kim S, Nam YH, et al. A nationwide study of severe cutaneous adverse reactions based on the multicenter registry in Korea. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(2): 929-936.e7.
24. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ ด้านสมุนไพร พ.ศ. 2565. [อินเทอร์เน็ต] [เข้าถึงเมื่อ 20 มีนาคม 256] เข้าถึงได้จาก: [https://ndi.fda.moph.go.th/uploads/file\\_news/20220808893215585.PDF](https://ndi.fda.moph.go.th/uploads/file_news/20220808893215585.PDF).
25. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยาและข้อความของคำเตือน ฉบับที่ 47 [อินเทอร์เน็ต] [เข้าถึงเมื่อ 20 มีนาคม 256] เข้าถึงได้จาก: <https://drug.fda.moph.go.th/media.php?id=528244859048435712&name=47%20%E0%B8%A2%E0%B8%B2%E0%B9%81%E0%B8%88%E0%B9%89%E0%B8%87%E0%B8%84%E0%B8%B3%E0%B9%80%E0%B8%95%E0%B8%B7%E0%B8%AD%E0%B8%99.pdf>.
26. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยาและข้อความของคำเตือน ฉบับที่ 51 [อินเทอร์เน็ต] [เข้าถึงเมื่อ 20 มีนาคม 256] เข้าถึงได้จาก: <https://drug.fda.moph.go.th/media.php?id=528244859941822464&name=51%20%E0%B8%A2%E0%B8%B2%E0%B9%81%E0%B8%88%E0%B9%89%E0%B8%87%E0%B8%84%E0%B8%B3%E0%B9%80%E0%B8%95%E0%B8%B7%E0%B8%AD%E0%B8%99.pdf>.
27. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยาและข้อความของคำเตือน ฉบับที่ 61 [อินเทอร์เน็ต] [เข้าถึงเมื่อ 20 มีนาคม 256] เข้าถึงได้จาก: <https://drug.fda.moph.go.th/media.php?id=528244862944944128&name=61%20%E0%B8%A2%E0%B8%B2%E0%B9%81%E0%B8%88%E0%B9%89%E0%B8%87%E0%B8%84%E0%B8%B3%E0%B9%80%E0%B8%95%E0%B8%B7%E0%B8%AD%E0%B8%99.PDF>.
28. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ระบบเฝ้าระวังความปลอดภัย ด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ: 2559.
29. Matsuda S, Aoki K, Kawamata T, Kimotsuki T, Kobayashi T, Kuriki H, et al. Bias in spontaneous reporting of adverse drug reactions in Japan. *PLoS ONE.* 2015; 10(5): e0126413.