

# ข่าวสารด้านยา

MEDICAL AND HEALTH PRODUCT BULLETIN และผลิตภัณฑ์สุขภาพ



## เรื่องในฉบับ

- ▶ รายงานการเสียชีวิตจากการใช้ยา leflunomide (Arava®) ในประเทศญี่ปุ่น 1
- ▶ Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) 3
- ▶ ผลิตภัณฑ์ฟอกสีฟัน 5
- ▶ Signal Generation 11
- ▶ สรุปข่าวความปลอดภัยด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ ประจำเดือนธันวาคม 2546-กุมภาพันธ์ 2547 15
- ▶ Case Report :
  - Ampicillin – induced aplastic anemia (Aplastic anemia จากการใช้ ampicillin) 21
  - Ceftriaxone-induced neutropenia 27
- ▶ สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (1 มกราคม-31 ธันวาคม 2546) 31

ใบสมัครรับ  
ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ  
(โปรดกรอกรายละเอียดด้วยตัวบรรจง)

ชื่อ.....นามสกุล.....

สถานที่ทำงาน/ศึกษา.....

ตำแหน่ง.....หมายเลขโทรศัพท์.....

โทรสาร.....E-mail.....

มีความประสงค์จะขอรับวารสารข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยให้ส่งไปที่

ชื่อสถานที่.....

เลขที่.....ถนน.....ตรอก/ซอย.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต.....

จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....

จัดทำโดย



Adverse Product Reaction Monitoring Center  
ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ  
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

ในที่สุวารสารข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพฉบับปฐมฤกษ์ของปีนี้ได้โอกาสตลอดออกมาท่ามกลางความเหน็ดเหนื่อยของคณะผู้จัดทำ แต่ก็มิได้ทำให้เนื้อหาในฉบับลดองศาของความเข้มข้นลงแต่ประการใด สำหรับฉบับนี้เนื้อหาสาระที่น่าสนใจยังคงความหลากหลายเช่นเคย อาทิเช่น สรุปข่าวข้อมูลความปลอดภัยของยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ ตั้งแต่เดือนธันวาคม 2546 จนถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2547 ซึ่งประกอบไปด้วยข่าวความปลอดภัยของยา วัตถุเสพติด อาหาร และเครื่องมือแพทย์ นอกจากนี้ยังมีประเด็นร้อนของชาว ADR ในช่วงที่ผ่านมา คือเรื่องรายงานการเสียชีวิตจากการใช้ยา Leflunomide (Arava®) ในประเทศญี่ปุ่น ซึ่งท่านผู้อ่านที่ติดตามจดหมายข่าว (APR-ALERT) ก็คงจะได้อ่านกันมาบ้างแล้ว

สำหรับท่านผู้อ่านท่านใดที่ต้องการอ่านวารสาร ฯ แบบ On-line ขณะนี้ท่านสามารถติดตามได้ทาง <http://www.fda.moph.go.th/apr> สำหรับท่านที่ต้องการรับวารสาร ฯ โดยผ่านทาง e-mail ขอเชิญสมัครเข้ามาได้โดย download ใบสมัครจาก website เลขนะคะ

## กองบรรณาธิการ

## วัตถุประสงค์

เพื่อเผยแพร่ข้อมูลข่าวสารเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยเฉพาะข้อมูลทางด้านอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพและข้อมูลใหม่ ๆ เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สุขภาพให้แก่บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขรวมทั้งผู้เกี่ยวข้องเพื่อนำไปใช้ประโยชน์ต่อไป

จำนวนพิมพ์ 4,000 เล่ม กำหนดออกทุก 3 เดือน  
พิมพ์ที่ โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก

## คณะผู้จัดทำ

### ที่ปรึกษาด้านวิชาการ

1. นักวิชาการอาหารและยา 10 ชช. ด้านมาตรฐานผลิตภัณฑ์สาธารณสุข
2. เกษักร 9 วช. ด้านความปลอดภัย และประสิทธิภาพของยาและการใช้ยา
3. เกษักร 9 วช. ด้านมาตรฐานยา
4. เกษักร 9 วช. ด้านความปลอดภัยของเครื่องมือแพทย์
5. เกษักร 9 วช. ด้านความปลอดภัยของเครื่องสำอาง
6. เกษักร 9 วช. ด้านระบาดวิทยาของวัตถุเสพติด
7. เกษักร 9 วช. ด้านความปลอดภัยของวัตถุอันตราย
8. นักวิชาการอาหารและยา 9 ชช. ด้านความปลอดภัยของอาหารและการบริโภคอาหาร
9. นักวิชาการอาหารและยา 9 ชช. ด้านมาตรฐานอาหาร

### บรรณาธิการบริหาร

1. ภญ.ระวีวรรณ ปรีดีสินี บรรณาธิการบริหาร
2. ภก.วิเศษ ประวิณวงศ์ บรรณาธิการผู้ช่วย
3. ภก.ชาญชัย เอื้อชัยกุล บรรณาธิการผู้ช่วย

### กองบรรณาธิการ

- |                   |                |
|-------------------|----------------|
| 1. ภก.วินิต       | อัสวกิจวิริ    |
| 2. ภญ.ดารณี       | เพ็ญเจริญ      |
| 3. ภญ.ศิริลักษณ์  | กุลวิทิต       |
| 4. ภญ.จันทนา      | ธรรมวีระพงษ์   |
| 5. ภญ.ธีรธร       | มนิธรรม        |
| 6. ภญ.สุสว่าง     | ฐิติศักดิ์ยากร |
| 7. ภญ.นุชนาฏ      | กิติวรรณท      |
| 8. ภญ.พรพรรณ      | สุนทรธรรม      |
| 9. ภญ.อารตรา      | ปัญญาปฏิภาณ    |
| 10. ภญ.สุदारณ     | อวมอง          |
| 11. น.ส.นงลักษณ์  | สิทธิเจริญชัย  |
| 12. ภญ.ทิพิชา     | โปษยณานนท์     |
| 13. ภญ.ออร์ศ      | คงพานิช        |
| 14. ศศ.ภญ.นารัต   | เกษครทัต       |
| 15. ศศ.ภญ.สุวัฒนา | จุฬาวพัฒนา     |
| 16. ศศ.ภก.ปรีชา   | มนทกานติกุล    |
| 17. อ.ภก.ปราโมทย์ | ตระกูลเพียรกิจ |

### ผู้จัดทำวารสาร

- |             |               |
|-------------|---------------|
| 1. ภญ.วิมล  | สุวรรณเกษายษ์ |
| 2. ภญ.วนิดา | แก้วผณีกรังมี |
| 3. ภญ.ภลวดี | ศรีภิรมย์     |

## รายงานการเสียชีวิตจากการใช้ยา leflunomide (Arava®) ในประเทศไทย

กนกภควดี ศรีภริกรมย์\*

ราวปลายเดือนมกราคม 2547 ศูนย์ติดตามอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพได้รับทราบรายงานข่าวการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ใช้ยา leflunomide (Arava®) ในประเทศไทย ซึ่งรายละเอียดสรุปได้จากการติดตามการใช้ยา leflunomide เพื่อรักษาอาการ pain, inflammation จากภาวะ rheumatism ในผู้ป่วย 3,412 รายตั้งแต่วางจำหน่ายในญี่ปุ่น เมื่อเดือนกันยายน 2546 พบการเกิดภาวะ interstitial pneumonitis (IP) 18 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยเสียชีวิต 7 ราย แพทย์มีความเห็นว่าการเสียชีวิตนี้อาจมีสาเหตุมาจากยา leflunomide (Arava®) ในขณะที่บริษัท Aventis Pharma Ltd. เจ้าของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในประเทศไทยได้เรียกร้องขอให้ทำการฉายรังสี ตรวจสอบปอดของผู้ป่วยที่มีภาวะปอดผิดปกติหลังจากได้รับยาโดยยังไม่ยืนยันความสัมพันธ์ของการเกิดโรคปอดกับยาดังกล่าว

ในประเทศไทยยา leflunomide (Arava®) จัดเป็นยาใหม่ซึ่งได้รับทะเบียนแบบไม่มีเงื่อนไขโดยขึ้นทะเบียนตั้งแต่ปี 2542 ใน 3 ความแรง คือ 10 mg, 20 mg และ 100 mg มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ใหญ่ จากฐานข้อมูลของประเทศไทย (จนถึงปี 2004) มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาดังกล่าว 37 อาการ (จากรายงานจำนวน 21 ฉบับ) พบอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินหายใจ 1 ฉบับ ได้แก่ dyspnea สำหรับฐานข้อมูลองค์การอนามัยโลกตั้งแต่ปี 2000-2004 มีรายงานการเกิด respiratory disorders 98 ราย ได้แก่ pneumonia 78 ราย, pneumonia lobar 2 ราย และ pneumonitis 18 ราย

นอกจากอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินหายใจแล้ว ยา leflunomide ยังอาจสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงอื่น ๆ ที่สำคัญได้แก่ ความผิดปกติของระบบผิวหนัง ระบบเลือด และตับ ดังนั้นแพทย์จึงควรสั่งจ่ายยาด้วยความระมัดระวัง โดยมีคำแนะนำเบื้องต้นเกี่ยวกับการใช้ยา leflunomide ดังนี้

1. หลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็น Intestinal Pneumonitis หรือ Pulmonary fibrosis โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เคยมีประวัติ IP จากการใช้ยา methotrexate

2. หากใช้ยาแล้ว มีอาการไข้ ไอ หายใจลำบาก ควรหยุดยาและรีบพบแพทย์ทันที

3. ควรมีการฉายภาพรังสีปอดก่อนเริ่มต้นใช้ยานี้ในผู้ป่วยสูงอายุหรือเคยมีประวัติเป็นโรคปอดมาก่อน และมีการฉายภาพรังสีเป็นระยะในระหว่างที่ใช้ยาปีละ 1-2 ครั้ง

4. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ควรเป็นผู้แนะนำในการเริ่มใช้ยา

5. ห้ามใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์และสตรีที่ให้นมบุตร รวมทั้งผู้ที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง หรือผู้ที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง

6. ระมัดระวังการใช้ยาในผู้ที่เคยใช้ยากลุ่ม DMARDs ที่เป็นพิษต่อดับหรือต่อเลือดมาก่อน

7. การใช้ยานี้ร่วมกับยา methotrexate ต้องเพิ่มความระมัดระวังอย่างมาก

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้จัดประชุมปรึกษาหารือกับผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางที่เกี่ยวข้องเมื่อวันที่ 12 กุมภาพันธ์ 2547 และได้นำเสนอเรื่องดังกล่าวเพื่อพิจารณาในการประชุมคณะกรรมการศึกษาและเฝ้าระวังอันตรายจากการใช้ยาเมื่อวันที่ 19 กุมภาพันธ์ 2547 รวมทั้งได้ขอความอนุเคราะห์ขอความคิดเห็นจากสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยซึ่งมีความเห็นโดยสรุปสอดคล้องกันว่ารายงานการเสียชีวิตจากภาวะ interstitial pneumonitis (IP) มีความสัมพันธ์กับการใช้ยา leflunomide และเห็นควรกำหนดมาตรการควบคุมความเสี่ยงของยานี้เพิ่มเติมจากที่มีอยู่ ดังนี้

\* กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

1. เห็นควรจัดสถานภาพยานี้เป็นยาควบคุมพิเศษ
  2. ให้จัดทำจดหมายข่าวเผยแพร่ข้อมูลเกี่ยวกับเรื่องดังกล่าวแก่บุคลากรทางการแพทย์ เพื่อระมัดระวังการสั่งใช้ยาให้มากยิ่งขึ้น
  3. ขอความร่วมมือบริษัทฯ ในการให้ข้อมูลที่ถูกต้องแก่แพทย์ที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งจัดทำโครงการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยานี้อย่างใกล้ชิดโดยมีการประเมินเป็นระยะ
  4. ควรให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประสานกับกลุ่มแพทย์เพื่อให้อข้อมูลหรือความเห็นเกี่ยวกับยานี้ในการประชุมวิชาการต่าง ๆ
  5. ควรพิจารณาบททวนข้อมูลที่จำเป็นในฉลากและเอกสารกำกับยาตามข้อคิดเห็นหรือข้อเสนอของสมาคมรูมาตัสซึมแห่งประเทศไทย และที่ประชุมคณะอนุกรรมการฯ ดังกล่าวข้างต้น
-

# Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

กนก.ดวงมณี ส่งแสงทอง\*

สืบเนื่องจากศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ พบรายงานการเกิดอาการ Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) ที่อาจสัมพันธ์กับการใช้ยา haloperidol จึงขอเสนอรายละเอียดเกี่ยวกับ NMS เพื่อให้เภสัชกรที่ปฏิบัติงานอยู่ได้ทราบ และระมัดระวังการใช้ยาที่เป็นสาเหตุให้เกิด NMS ได้ เพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยต่อไป

อาการ NMS เริ่มพบครั้งแรกเมื่อ 40 ปีมาแล้ว โดยเป็นอาการที่พบได้น้อยแต่มีความร้ายแรง รายงานฉบับแรกพบอาการดังกล่าวจากการใช้ยา haloperidol โดย Delay et al หลังจากนั้นก็มีการศึกษาเกี่ยวกับ NMS มากมายทั้งในประเทศญี่ปุ่นและฝรั่งเศส มีการรายงานเรื่อยมาจนถึงปี 1980 จำนวนการรายงานได้เพิ่มมากขึ้นเป็นร้อยละ

รวมทั้งยา antipsychotics (typical, atypical), antiemetics (prochlorperazine), pro-peristaltic agents (metoclopramide), anesthetics (droperidol) และ sedative (promethazine)

ส่วนใหญ่พบว่าระดับยาที่ผู้ป่วยที่เกิดอาการ NMS ได้รับอยู่ในช่วงของการรักษา การเกิด NMS ไม่ได้เกิดจากการได้รับยาเกินขนาด อย่างไรก็ตามมีหลายการศึกษาพบว่าอาจมีภาวะอื่น ๆ ร่วมด้วยดังนี้ ได้รับยาในขนาดสูงหลายชนิดร่วมกัน มีการลดขนาดยาลงอย่างรวดเร็ว การได้รับยาดังกล่าวหลายชนิดร่วมกัน รวมถึงการได้รับยาอื่นร่วมด้วย ได้แก่ ยา antiparkinson, lithium ซึ่งจะมีผลในการเพิ่มหรือลดความเสี่ยงในการเกิด NMS ได้

## ลักษณะอาการทางคลินิก

การเกิด NMS ส่วนมากพบได้ในเวลาประมาณ 1 สัปดาห์ หากหยุดยาอาการสามารถหายได้ภายใน 7-10 วัน ส่วนใหญ่อาการจะหายภายใน 1 สัปดาห์ถึง 30 วัน ทั้งนี้ขึ้นกับรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ได้รับด้วย

ระยะเวลาในการเกิดอาการ NMS มีความแตกต่างกันอาจเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 24-72 ชั่วโมงหรือเกิดขึ้นหลังจากหยุดยาแล้วก็ได้ อาการที่พบในระยะแรก ได้แก่ rigidity, altered mental status แล้วมีอาการ autonomic change ตามมา ร่วมกับอาการ hyperthermia อาการเฉพะเบื้องต้นที่อาจพบได้ ได้แก่ obtundation, catatonia, tachycardia, tachypnea, labile blood pressure, dysarthria, dysphagia, diaphoresis, sialorrhea, incontinence, rigidity, myoclonus, tremors, low grade fevers, serum creatine kinase elevation, increase AST, ALT, LDH และ myoglobinuria

หากพบผู้ป่วยเกิดอาการดังกล่าว เภสัชกรควรรายงานให้แพทย์รับทราบแต่ต้น เพื่อให้แพทย์พิจารณาว่าจะให้ยาต่อไปหรือหยุดยาอย่างไรก็ตามหากพบอาการดังกล่าว ไม่จำเป็นจะต้องหยุดยาทันทีเพราะ

## ระบาดวิทยา

NMS เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ทั่วโลก จากการใช้ยารักษา neuroleptic จำนวนรายงานการเกิดที่แท้จริงนั้นยังไม่แน่นอน การประเมินอุบัติการณ์ขึ้นกับปัจจัยอื่น ๆ มากมาย ได้แก่ กลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยง จำนวนการส่งยาและวิธีในการประเมินอาการอุบัติการณ์โดยเฉลี่ยพบได้ประมาณ 0.2 % (เป็นอุบัติการณ์จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยารักษา neuroleptic หลายชนิดรวมกัน) อาการนี้พบได้ทั่วไปทั้งในเพศชายและหญิง และอาจเกิดขึ้นได้กับคนทุกอายุ

ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่มีผลต่อการเกิด NMS ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางจิต ผู้ที่มีอาการ catatonia ผู้ที่มีโครงสร้างของสมองส่วนในผิดปกติ (deep brain) รวมทั้งผู้ที่มีอาการดังนี้เช่น exhaustion, agitation และ dehydration

ยาที่มีผลทำให้เกิดอาการ NMS ได้แก่ ยาในกลุ่มที่มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้ง dopamine-2 receptor

\* กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เมื่อมีอาการดังกล่าวแล้วอาจไม่เกิด NMS เสมอไป การวินิจฉัยการเกิด NMS สามารถสรุปได้ตามข้อสรุปที่ 1 และ 2

**การรักษา**

สิ่งที่ทราบกันแล้วว่าอาการ NMS สามารถหายได้เอง จึงแนะนำให้รักษาด้วยวิธีที่เฉพาะเจาะจงขึ้นกับสภาพของผู้ป่วย ระยะเวลา ความรุนแรง และอาการของผู้ป่วย การรักษา NMS ได้แก่ การลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่ทำให้เกิดอาการ การวินิจฉัยอาการตั้งแต่แรกเริ่ม การให้การรักษาพยาบาลแก่ผู้ป่วย ส่วนการรักษาด้วยยา และ Electroconvulsive (ECT) ยังมีหลักฐานในการรักษาน้อย

วิธีการรักษา ได้แก่ การหยุดใช้ยา neuroleptic การให้ยาในกลุ่ม benzodiazepines จะช่วยบรรเทาอาการ catatonia แนะนำให้ใช้ในครั้งแรกที่เกิดอาการ การรักษาขึ้นไปแนะนำให้ใช้ยา bromocriptine, amantadine หรือ dopamine agonist อื่น ๆ ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการ rigidity และ hyperthermia ให้ใช้ยา dantrolene การรักษาด้วย ECT จะใช้เป็นลำดับสุดท้ายหรือจะใช้ในกรณีที่รักษาด้วยวิธีอื่นแล้วไม่ผลและเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการ catatonia รวมด้วย การรักษาสามารถสรุปได้ตามข้อสรุปที่ 3

**การเกิดโรค**

NMS เกิดจากการลดระดับของ dopamine ในสมองอย่างรวดเร็ว การได้รับยา neuroleptic ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้ง dopamine-2 receptor ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด NMS ขึ้นกับ dose, potency, rate และ route of administration ของยาในกลุ่ม dopamine antagonist ที่ผู้ป่วยได้รับ ส่วนยาในกลุ่ม dopamine agonist จะให้ผลดีในการรักษาผู้ป่วยโรค Parkinson หรือมีอาการนอนยา dopamine agonist อาจทำให้เกิดอาการ NMS-like Syndrome ได้

**สรุป**

ยาในกลุ่ม neuroleptic มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการทางจิต มีการใช้ยาอย่างแพร่หลายและปลอดภัย แต่ก็มีความสัมพันธ์กับการเกิด NMS ได้ 0.2% ดังนั้นบุคลากรสาธารณสุขควรระมัดระวังในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการ

ดังกล่าวและแจ้งให้แพทย์ทราบร่วมกับการบริหารผู้ป่วยให้ได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา

**ข้อสรุปที่ 1 Diagnostic criteria for definite NMS**

- Administration of neuroleptics
- Hyperthermia (>38°C)
- Muscle rigidity
- พบอาการ 5 อย่างจากอาการดังต่อไปนี้ : mental status change, tremor, tachycardia, incontinence, labile blood pressure, metabolic acidosis, tachypnea, hypoxia, CPK elevation, diaphoresis/ sialorrhoea leukocytosis
- Exclusion of other central and systemic causes of hyperthermia

**ข้อสรุปที่ 2 Differential diagnosis of NMS**

- Primary brain disorders ; infections, trauma, tumors, status epilepticus, strokes, idiopathic lethal catatonia
- Systemic disorders ; infections, heat stroke, dehydration, toxins, endocrinopathies, drugs, autoimmune disorders

**ข้อสรุปที่ 3 Specific treatment for NMS**

- หยุดยา neuroleptic
- ให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ
- Lorazepam 1-2 mg q 8 hr IM/IV (1-8 mg/d)
- Amantadine 100 mg q 8 hr PO/NG (200-400mg/d)
- Bromocriptine 2.5-5 mg q 8 hr PO/NG (<30 mg/d)
- Dantrolene 1-2.5 mg/kg IV (1 mg/kg q 6 hr)
- Electroconvulsive therapy : 6-10 bilateral treatment

**เอกสารอ้างอิง**

1. Adverse Drug Reaction Bulletin USA, August 2001
2. M. Lynn Crismon and Peter G. Dorson. Schizophrenia in Pharmacotherapy 5<sup>th</sup> ed.2002.p 1234

# ผลิตภัณฑ์ฟอกสีฟัน

■ กญ.อารทรา ปญญาปฏิภาณ\*

ปัจจุบันนี้มีผลิตภัณฑ์เพื่อสุขภาพชนิดใหม่ ๆ ออกวางจำหน่ายให้ผู้บริโภคทดลองซื้อไปใช้เองมากมาย หนึ่งในนั้น ได้แก่ผลิตภัณฑ์ฟอกสีฟัน ซึ่งคนไทยเรายังไม่ค่อยทราบกันดีนักว่าผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพียงใด เหมาะกับคนกลุ่มไหน มีข้อควรระวังในการใช้อย่างไรบ้าง จึงเป็นเรื่องที่ควรสืบค้นข้อมูลให้ถี่ถ้วนพอสมควรก่อนที่จะตัดสินใจเลือกซื้อมาใช้ หรือให้คำแนะนำแก่บุคคลอื่น

คนทั่วไปย่อมต้องการให้ฟันขาวสะอาด เพื่อสื่อถึงสุขภาพฟันที่ดี ทั้งที่ความจริงแล้วคนเราไม่จำเป็นต้องมีฟันขาวราวไข่มุก เพราะธรรมชาติของคนแต่ละคนจะมีสีของฟันในเฉดที่แตกต่างกันในการทำเองเดียวกับสีผิว สีของฟันจะมีได้ตั้งแต่สีเทาอ่อนไปจนถึงสีขาวแกมเหลือง (light greyish to yellow shade) ขึ้นอยู่กับกรรมพันธุ์ (hereditary) การที่ฟันมีสีเช่นนั้น เนื่องมาจากผิวชั้นนอกสุดของฟันประกอบด้วย translucent layer of highly ordered hydroxyapatite เรียกว่า enamel ซึ่งเป็นส่วนที่แข็งแรงที่สุด ส่วนชั้นถัดลงไปคือ dentin ซึ่งเป็น off-white matrix of amorphous calcium phosphate and collagen that surrounds the blood vessels and nerves that nourish teeth สีของฟันที่เรารับรู้มันเกิดจากแสงผ่านทะลุ enamel และสะท้อนโดย dentin ทำให้ฟันแลดูมีสีขาวเป็นมันแวววาว

เมื่อเวลาผ่านไปสีของฟันย่อมเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมบ้าง ซึ่งเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ เช่น

1. Extrinsic stains (external stains) เป็นคราบที่เกาะอยู่ที่ผิวนอกของฟัน เช่น คราบของชา กาแฟ หรือคราบบุหรี่ เป็นต้น การแปรงฟันหรือการทำความสะอาดฟัน โดยทันตแพทย์ (professional prophylaxis) ก็จะสามารถขจัดคราบเหล่านี้ได้

2. Intrinsic stains (internal stains) เป็นคราบที่ติดอยู่ในเนื้อฟัน เช่น กรณีฟันตกกระ (เคลือบฟันเป็นสีขาวขุ่นถึงสีน้ำตาล) เนื่องจากในวัยเด็กได้รับฟลูออไรด์มากเกินไป (excessive fluoride) หรือฟันที่มีสีคล้ำเนื่องจากในวัยเด็กได้รับยาปฏิชีวนะ tetracycline คราบเหล่านี้ไม่สามารถกำจัดออกไปได้ด้วยการแปรงฟันหรือขจัดฟันโดยทันตแพทย์

นอกจากนั้น เมื่ออายุมากขึ้น ชั้น enamel ของฟัน จะบางลง ทำให้มองเห็นสีของชั้น dentin ที่อยู่ถัดลงไปได้ชัดเจนขึ้น ฟันจึงแลดูเป็นสีน้ำตาลอมเหลืองหรือในบางกรณีฟันที่ถูกกระแทก เนื่องจากอุบัติเหตุ เส้นประสาทที่มาเลี้ยงฟันชั้นนั้นตายไป เนื้อฟันชั้นใน (dentin) จะเปลี่ยนสี จึงมองเห็นว่าฟันมีสีคล้ำ กรณีนี้ต้องแก้ไขโดยทันตแพทย์จะรักษารากฟัน และปรับแต่งสีของฟันให้แลดูเป็นปกติ

ผลิตภัณฑ์ที่ช่วยให้ฟันแลดูขาวขึ้นนั้นสามารถแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

1. Surface whiteners เป็นผลิตภัณฑ์ที่ขจัดคราบบนผิวฟันเท่านั้น ไม่สามารถไปมีผลต่อคราบที่ฝังลึกอยู่ในเนื้อฟัน การแปรงฟันด้วยยาสีฟันทั่วไปก็สามารถขจัดคราบบนผิวฟัน (remove surface stains) ได้บ้าง ส่วนยาสีฟันที่เน้นว่าเป็น whitening toothpaste มักจะมีส่วนผสมของผงขัดที่ละเอียดเป็นพิเศษ (super-fine abrasives) เพิ่มประสิทธิภาพในการขัด ขจัดคราบที่ผิวฟัน เมื่อใช้แล้วฟันจะสะอาดเป็นเงางาม และสะท้อนแสงได้มากกว่าปกติ จึงแลดูเหมือนฟันขาวขึ้น ทั้งที่ความจริงสีของฟันยังคงเดิม

2. Bleaches เป็นผลิตภัณฑ์ที่ฟอกสีของเนื้อฟัน โดยมีสารออกฤทธิ์ คือ Hydrogen peroxide หรือ Carbamide peroxide ซึ่งจะแตกตัวออกเป็น โมเลกุลของ oxygen free radicals และน้ำ oxygen free radicals เหล่านี้จะแทรกซึมเข้าไปในส่วน enamel และ dentin ของฟัน

\* กลุ่มควบคุมเครื่องสำอาง สำนักควบคุมเครื่องสำอางและวัตถุอันตราย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

แล้วไปเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของคราบ (stains molecules) โดยเปลี่ยนสีของคราบจากสี yellow brown ไปเป็น clear color เมื่อคราบเหล่านี้ถูกเปลี่ยนแปลงให้สีขึ้นฟันจึงแลดูสว่างขึ้น (lighter and brighter) โดยที่คราบยังมีได้ถูกกำจัดออกไป และโครงสร้างของฟันก็มิได้เกิดความเสียหายแต่อย่างใด ส่วนอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เช่น อาการเสียวฟัน (sensitivity) และระคายเคืองเนื้อเยื่อในช่องปาก (soft tissue irritation) อาจเกิดขึ้นบ้างขณะใช้น้ำยาฟอกสีฟัน แต่จะมีอาการเพียงชั่วคราวเท่านั้น ส่วนใหญ่เมื่อเสร็จสิ้นกระบวนการฟอกสีฟันแล้วอาการเหล่านี้จะหายไปได้อย่าง

การฟอกสีฟันด้วยสาร Hydrogen peroxide นี้ยังสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ลักษณะ คือ

1. การฟอกสีฟันภายใต้การดูแลของทันตแพทย์ ซึ่งจะแบ่งย่อยออกได้เป็น 2 แบบ ได้แก่

**1.1 Chair-side bleaching** เป็นการฟอกสีฟันที่คลินิก โดยทันตแพทย์จะตรวจวินิจฉัยและใช้ bleaching agent ที่มีความเข้มข้นสูง เช่น 35 % Hydrogen peroxide บรรจุในถาดครอบฟัน (custom-fitted mouthguard) ซึ่งทันตแพทย์สั่งทำเฉพาะสำหรับลูกค้ำแต่ละราย เพื่อให้ครอบฟันได้พอดี (fit the teeth precisely) บางครั้งอาจใช้ special light ร่วมด้วยเพื่อช่วยเร่งปฏิกิริยาการฟอกสีฟัน พร้อมทั้งมีวิธีการปกป้องเนื้อเยื่อในช่องปากด้วย protective gel หรือ rubber shield เพื่อมิให้สารเคมีสัมผัสกับเหงือกหรือเยื่อในช่องปาก การฟอกสีฟันด้วยวิธีนี้จะใช้เวลาไม่นาน และผลที่ได้จะคงอยู่ราว 1-3 ปี

**1.2 Home Bleaching (dentist prescribed)** ทันตแพทย์จะตรวจวินิจฉัยว่าลูกค้ำมีสุขภาพในช่องปากเหมาะสมหรือไม่ และสมควรใช้ bleaching agent ที่มีความเข้มข้นเท่าใดจึงจะเหมาะสม จากนั้นจะสั่งทำถาดครอบฟันเฉพาะสำหรับลูกค้ำแต่ละราย พร้อมทั้งแนะนำวิธีใช้ที่ถูกต้องเพื่อให้ลูกค้ำนำไปใช้เองที่บ้าน และนัดมารับการตรวจติดตามเป็นระยะ ๆ

การฟอกสีฟันภายใต้คำแนะนำของทันตแพทย์จะได้ผลดี และมีอาการข้างเคียงน้อยเนื่องจากแพทย์จะตรวจวินิจฉัยเบื้องต้นตั้งแต่ความพร้อมของสภาวะใน

ช่องปาก สาเหตุของการที่ฟันเปลี่ยนสีไป วิธีที่เหมาะสมและความเป็นไปได้ที่จะฟอกสีฟันได้สำเร็จ มีการติดตามความเปลี่ยนแปลงของสีฟัน อาการข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นกับลูกค้ำบางราย รวมทั้งตรวจติดตามปัญหาอื่น ๆ ในช่องปากพร้อมกันไปด้วย อีกทั้งการใช้ถาดครอบฟันที่สั่งทำขึ้นเฉพาะราย จะสวมได้พอดีกับฟันของแต่ละคน สามารถลดปัญหาการที่ถาดครอบฟันเสียดสีกับเหงือก หรือปัญหาที่ bleaching agent หลุดจากถาดออกมาระคายเคืองเหงือกและเยื่อในช่องปาก

2. การฟอกสีฟันด้วยตนเอง โดยไม่ผ่านการตรวจวินิจฉัยจากทันตแพทย์ หรือที่เรียกกันง่าย ๆ ว่า ใช้ Over-the-counter bleaching kits ซึ่งวางขายทั่วไปให้ผู้บริโภคเลือกซื้อไปใช้เอง หลักการฟอกสีฟันจะเป็นไปในทำนองเดียวกันกับผลิตภัณฑ์ฟอกสีฟันที่ทันตแพทย์แนะนำให้นำไปใช้ที่บ้าน คือ ให้ผิวฟันสัมผัสกับ Hydrogen peroxide แต่ความเข้มข้นของสารออกฤทธิ์จะต่ำกว่าที่ทันตแพทย์แนะนำให้ใช้ ผู้บริโภคหลายรายนิยมฟอกสีฟันด้วยวิธีนี้ เพราะค่าใช้จ่ายต่ำกว่าการไปพบทันตแพทย์มาก

ปัจจุบันผลิตภัณฑ์ Over-the-counter bleaching kits พัฒนาการไปอย่างรวดเร็ว มีหลากหลายรูปแบบให้ผู้บริโภคเลือกใช้ โดยเน้นที่ความสะดวกสบายและใช้ได้ง่ายขึ้น อาทิเช่น

2.1 Over-the-counter tray-based bleaching system ผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้จะคล้ายกับการใช้ผลิตภัณฑ์ฟอกสีฟันที่แนะนำโดยทันตแพทย์ แต่ในส่วนของถาดครอบฟันจะเป็นชนิดสำเร็จรูป ซึ่งอาจสวมได้ไม่พอดีกับฟันของผู้ใช้แต่ละคน จึงมักเกิดปัญหาถาดครอบฟันเสียดสีกับเหงือก หรือน้ำยาหลุดออกมาระคายเคืองเหงือกและเยื่อในช่องปาก

2.2 Over-the-counter whitening strips จะเป็นแถบบาง ๆ เคลือบด้วย peroxide -based whitening gel ใช้แปะติดกับผิวฟัน วันละ 2 ครั้ง ครั้งละ 30 นาทีเป็นเวลาติดต่อกัน 14 วัน

2.3 Over-the-counter whitening gels จะเป็น clear, peroxide-based whitening gels ใช้แปรง



เล็กๆ ทาเจนนึ่งบนผิวฟัน วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 14 วัน

เนื่องจากผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้มี Hydrogen peroxide ในปริมาณที่ต่ำกว่าที่ทันตแพทย์ใช้มาก ถึงแม้ว่าจะช่วยให้สีของฟันแลดูสว่างขึ้นบ้าง แต่มักจะเห็นผลไม่ชัดเจนเหมือนกับการที่ทันตแพทย์ตรวจวินิจฉัยสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงสีของฟัน และวางแผนการฟอกสีฟันให้ รวมทั้งไม่มีทันตแพทย์ตรวจติดตามผลการเปลี่ยนแปลงสีของฟัน และอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เพื่อประกอบการตัดสินใจว่าสมควรใช้ผลิตภัณฑ์นั้นต่อไปหรือไม่อย่างไร

นักวิชาการและองค์กรเพื่อสุขภาพส่วนใหญ่มีความเห็นสอดคล้องกันว่า สมควรให้ทันตแพทย์ตรวจวินิจฉัยก่อนใช้ผลิตภัณฑ์ฟอกสีฟัน จึงจะปลอดภัยและได้ผลดี เนื่องจาก

1. การตรวจสภาวะทั่วไปในช่องปาก จะช่วยให้แน่ใจได้ว่า มีความผิดปกติภายในช่องปากหรือไม่ มีฟันผุหรือไม่ วัสดุอุดมีการชำรุดแตกร้าวหรือไม่ ถ้าตรวจพบโรคในช่องปาก ฟันผุ หรือวัสดุอุดแตกร้าว ต้องรักษาให้เรียบร้อยก่อนทำการฟอกสีฟัน

2. การขูดหินปูน ขัดฟันให้สะอาด จะช่วยให้เห็นสีที่แท้จริงของฟันในขณะนั้น

3. การวินิจฉัยเพื่อหาสาเหตุที่ฟันเปลี่ยนสีจะนำไปสู่วิธีการแก้ปัญหาที่เหมาะสมในแต่ละกรณี เช่น

3.1 การฟอกสีฟัน (Bleaching)

3.2 การเคลือบฟัน (Veneer) ด้วยการกรอผิวเคลือบฟันออกเล็กน้อย แล้วปิดทับด้วยวัสดุอุดสีขาว จะทำให้ฟันมีสีขาวขาวกว่าการฟอกสีฟัน แต่ค่าใช้จ่ายจะสูงกว่า

3.3 การครอบฟัน (Crown) วิธีนี้ต้องกรอผิวเคลือบฟันออกทั้งซี่ แล้วทำฟันปลอมครอบทับลงไป เหมาะสำหรับฟันที่แตกบิ่น และเปลี่ยนสี วิธีนี้จะช่วยปรับแต่งให้ฟันชิ้นนั้นแลดูเป็นปกติทั้งรูปร่าง ขนาด และสีของฟัน

4. ถ้าสมควรใช้ผลิตภัณฑ์ฟอกสีฟัน ทันตแพทย์จะอธิบายขั้นตอนวิธีการฟอกสีฟัน วางแผนการฟอกสีฟัน เลือกผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสม เทียบสีของฟันเพื่อเปรียบเทียบสีก่อนและหลังการฟอกสี

และแนะนำวิธีการใช้ รวมทั้งข้อควรระวังเมื่อนำผลิตภัณฑ์ฟอกสีฟันกลับไปใช้เองที่บ้าน

5. การพิมพ์ปากเพื่อทำถาดใส่สารฟอกสีฟัน ที่สวมได้พอดี เฉพาะสำหรับแต่ละบุคคล จะช่วยลดปัญหากรดเสียดสีกับเหงือกและน้ำยาหกเลื้อนออกมาระคายเคืองเหงือก หรือเยื่อในช่องปาก

6. เมื่อฟอกสีฟันสำเร็จตามต้องการแล้ว ผลที่ได้รับจะไม่คงอยู่ถาวรตลอดไป เพราะเมื่อใดที่มีปัจจัยที่ทำให้ฟันเปลี่ยนสีเข้ามาเกี่ยวข้อง ฟันก็จะค่อย ๆ เปลี่ยนสีไปอีก และอาจต้องฟอกสีฟันซ้ำ ดังนั้น การดูแลสุขภาพในช่องปากจึงเป็นสิ่งจำเป็น การรักษาความสะอาดในช่องปากอย่างสม่ำเสมอ ทั้งการแปรงฟันและใช้ไหมขัดฟัน ไปพบทันตแพทย์เพื่อตรวจสุขภาพในช่องปากอย่างสม่ำเสมอ ให้ทันตแพทย์ทำความสะอาดและขัดฟันเป็นประจำ จะช่วยถนอมฟันที่ฟอกสีไว้ให้แลดูดีต่อไปอีกนาน และหากมีปัญหาใด ๆ เกิดขึ้นให้ปรึกษาทันตแพทย์ทันที

เนื่องจากกลไกการฟอกสีฟัน ใช้หลักการที่ oxygen free radicals ไปเปลี่ยนสีของคราบในเนื้อฟัน ทำให้ฟันแลดูขาวขึ้น สารออกฤทธิ์ที่นิยมใช้ จึงได้แก่สารที่แตกตัวให้ peroxide เช่น Hydrogen peroxide, Carbamide peroxide, Zinc peroxide หรือ Urea peroxide ซึ่งการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของสารกลุ่มนี้ในแต่ละประเทศ ก่อนข้างแตกต่างกัน ส่วนใหญ่มีการกำหนดรายละเอียดไว้ชัดเจนเฉพาะในผลิตภัณฑ์ประเภทยา แต่ยังไม่มีการกำหนดรูปแบบหรือเงื่อนไขในการใช้อย่างชัดเจนสำหรับผลิตภัณฑ์ฟอกสีฟันชนิดที่ผู้บริโภคเลือกซื้อใช้เอง โดยไม่ต้องผ่านการตรวจวินิจฉัย หรือภายใต้คำแนะนำของทันตแพทย์ ข้อมูลที่สืบค้นพบในขณะนี้ ได้แก่

### 1. สหภาพยุโรป

Hydrogen peroxide ที่ผลิตขึ้นส่วนใหญ่ นำไปใช้ในกระบวนการผลิตสารเคมีและฟอกสี cellulose pulp and textiles มีเพียงปริมาณเล็กน้อยเท่านั้น ที่นำมาใช้ในผลิตภัณฑ์เพื่อสุขภาพ เช่น disinfection of eye contact lenses, disinfection of wounds and mouth washing นอกจากนั้นมีการใช้ Hydrogen

peroxide และ Carbamide peroxide ใน hair bleaching, oral antiseptics, dentifrices, oxidation of permanent waves, hair relaxer, ear drops, crank sores and tooth bleaching

ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของ Hydrogen peroxide และมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นเครื่องสำอาง จะต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดใน DIRECTIVE 76/768/EEC ANNEX III PART I ลำดับที่ 12 ดังนี้

**List of substances which cosmetic products must not contain except subject to restrictions and conditions laid down**

		Field of application and/or use	Maximum concentration in the finished cosmetic products
12	Hydrogen peroxide, and other compounds or mixtures that release hydrogen peroxide, including carbamide peroxide and zinc peroxide	(a) Hair-care preparations	12% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (40 volumes ) present or released
		(b) Skin-care preparations	4% of H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> present or released
		(c) Nail hardening preparations	2% of H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> present or released
		(d) Oral hygiene products	0.1% of H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> present or released

**Condition of use and warnings which must be printed on the label**

(a) -contains hydrogen peroxide / avoid contact with eyes/rinse eyes immediately if product comes into contact with them/wear suitable gloves

(b) (c) - contains hydrogen peroxide / avoid contact with eyes/rinse eyes immediately if product comes into contact with them

ในช่วง 3-4 ปีที่ผ่านมา มีการนำเสนอข้อคิดเห็นต่าง ๆ เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ฟอกสีฟันเข้าสู่ Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers (SCCNFP) ซึ่งเป็น scientific advisory body to the European Commission in matters of consumer protection มีประเด็นหลัก ๆ คือขอให้ปรับปรุงข้อกำหนดเกี่ยวกับความเข้มข้นของ Hydrogen peroxide ที่ใช้ในเครื่องสำอางที่ใช้ในช่องปากและเสนอให้มีข้อกำหนดเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ฟอกสีฟัน (tooth whitening products) ที่มีส่วนผสมของ Hydrogen peroxide อย่างชัดเจน เมื่อ SCCNFP ได้พิจารณาเรื่องนี้ในการประชุมเมื่อวันที่ 17 กุมภาพันธ์ 2542, วันที่ 23 มิถุนายน 2542 และครั้งล่าสุดคือวันที่ 17 กันยายน 2545 ที่ประชุมมีความเห็นว่าข้อกำหนดเกี่ยวกับ Hydrogen peroxide ที่มีอยู่เดิมยังคงมีความเหมาะสม คือ ปริมาณสูงสุดของ Hydrogen peroxide ที่ใช้เป็นส่วนผสมของเครื่องสำอางในช่องปาก (Oral

Hygiene Products) ต้องไม่เกิน 0.1 % ส่วนผลิตภัณฑ์ฟอกสีฟันที่มี Hydrogen peroxide ตั้งแต่ 0.1 - 6.0% จะมีความปลอดภัย เมื่อใช้ภายใต้คำแนะนำของทันตแพทย์เท่านั้น

**2. สหรัฐอเมริกา**

US FDA อนุญาตให้ใช้ Hydrogen peroxide และ Carbamide peroxide เป็น oral antiseptic agents ตั้งแต่ปี ค.ศ.1988 โดยผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วย Hydrogen peroxide 1.5 - 3% และ Carbamide peroxide 10-15% จัดอยู่ใน Category I ซึ่งเป็นสารกลุ่มที่ยอมรับกันทั่วไปว่าปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ โดยจัดให้สารทั้ง 2 ชนิดนี้มีวัตถุประสงค์ในการใช้เพื่อ debriding/ oral wound cleansing และ antiseptic โดยมีได้มีข้อกำหนดเกี่ยวกับการใช้ในลักษณะเป็น tooth whitening products โดยเฉพาะ

**3. ประเทศแคนาดา**

Health Canada ได้กำหนดรายชื่อสารที่อาจ

ใช้เป็นส่วนผสมในเครื่องสำอางได้โดยมีเงื่อนไขพิเศษ ใน Cosmetic Notification System Hot List เช่น สารที่แตกตัวให้ peroxide ได้แก่ Hydrogen peroxide และ Urea peroxide โดยระบุรายละเอียดไว้ ดังนี้

### 3.1 Hydrogen peroxide

ไม่อนุญาตให้ใช้ Hydrogen peroxide ในยาสีฟัน น้ำยาบ้วนปาก หรือวัตถุประสงค์อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ในช่องปากต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน (long term use in the oral cavity) แต่อาจใช้เป็น tooth bleaching agent ได้ถ้ามีข้อมูลด้านความปลอดภัย (safety data) สนับสนุนเพียงพอ และให้ใช้ได้ที่มีความเข้มข้นไม่เกิน 3% (concentration limited to 3%) พร้อมทั้งมีคำเตือนที่ฉลาดกว่า ห้ามใช้ติดต่อกันนานเกิน 14 วัน ยกเว้นทันตแพทย์สั่ง (unless under the supervision of a dentist)

### 3.2 Urea peroxide

ไม่อนุญาตให้ใช้ Urea peroxide ในยาสีฟัน น้ำยาบ้วนปาก หรือวัตถุประสงค์อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ในช่องปากต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน (long term use in the oral cavity) แต่อาจใช้เป็น tooth bleaching agent ได้ ถ้ามีข้อมูลด้านความปลอดภัย (safety data) สนับสนุนเพียงพอ และให้ใช้ได้ที่มีความเข้มข้นไม่เกิน

10% (concentration limited to 10%) พร้อมทั้งมีคำเตือนที่ฉลาดกว่า ห้ามใช้ติดต่อกันนานเกิน 14 วัน ยกเว้นทันตแพทย์สั่ง (unless under the supervision of a dentist)

### 4. ประเทศไทย

เครื่องสำอางในประเทศไทยอยู่ภายใต้การกำกับดูแลตามพระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2535 ขณะนี้ตามบัญชีท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 3 (พ.ศ. 2535) ออกตามความในพระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2535 กำหนดให้ไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์เป็นสารควบคุมพิเศษสามารถใช้เป็นส่วนผสมในเครื่องสำอางได้ตามเงื่อนไขที่กำหนด และต้องขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ก่อนการผลิตหรือนำเข้า ขณะนี้ไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์มีข้อกำหนดการใช้ในเครื่องสำอางได้เพียง 4 ประเภท คือ

1. ผลิตภัณฑ์ประเภทน้ำยาบ้วนปาก
2. ผลิตภัณฑ์สำหรับเล็บ
3. ผลิตภัณฑ์ประเภทใช้กับผิวหนัง
4. ผลิตภัณฑ์ที่ใช้กับเส้นผม

ทั้งนี้จะต้องแสดงคำเตือนที่ฉลาดตามประกาศคณะกรรมการเครื่องสำอาง (ฉบับที่ 5) พ.ศ.2536 เรื่อง การแสดงคำเตือนในฉลากของเครื่องสำอางควบคุมพิเศษ

	ชื่อสารควบคุมพิเศษ	ประเภทเครื่องสำอาง	อัตราส่วนสูงสุดที่ให้อใช้	เงื่อนไข
12	ไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์ รวมทั้งเพอร์ออกไซด์ชนิดอื่น ๆ ยกเว้นโซเดียมเพอร์ออกไซด์ หรือชื่อที่เรียกเป็นอย่างอื่นแต่มีสูตรโครงสร้างเดียวกันกับโซเดียมเพอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide and other peroxide except sodium peroxide or other name which have the same structural formula as sodium peroxide)	1. ผลิตภัณฑ์ประเภทน้ำยาบ้วนปาก	0.5 % จำนวนในรูปไฮโดรเจน เพอร์ออกไซด์	-
		2. ผลิตภัณฑ์สำหรับเล็บ	2.0 % จำนวนในรูปไฮโดรเจน เพอร์ออกไซด์	-
		3. ผลิตภัณฑ์ประเภทใช้กับผิวหนัง	4.0 % จำนวนในรูปไฮโดรเจน เพอร์ออกไซด์	-
		4. ผลิตภัณฑ์ประเภทใช้กับเส้นผม	12.0 % จำนวนในรูปไฮโดรเจน เพอร์ออกไซด์	-

เนื่องจากขณะนี้ได้มีการขอนำเข้าผลิตภัณฑ์ฟอกสีฟัน ที่มีส่วนผสมของ Hydrogen peroxide ในปริมาณที่ต่ำกว่าที่ทันตแพทย์ใช้ โดยมีวัตถุประสงค์ให้ผู้บริโภคซื้อไปใช้ฟอกสีฟันด้วยตนเองในลักษณะเป็นเครื่องสำอาง สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงได้รวบรวมข้อมูล และระดมความคิดเห็นจากนักวิชาการและหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องทั้งภาครัฐและเอกชน รวมทั้งองค์กรผู้บริโภค ร่วมกันพิจารณาว่าผลิตภัณฑ์ฟอกสีฟันนี้สมควรมีการกำกับดูแลอย่างไร จึงจะเหมาะสม เพื่อให้ผู้บริโภคได้รับความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ และขณะเดียวกันก็ไม่เป็นการปิดกั้นภาคธุรกิจซึ่งมีพัฒนาการไปอย่างรวดเร็ว ซึ่งเมื่อได้ข้อสรุปทางวิชาการแล้ว จะต้องผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการมาตรฐานและทะเบียนเครื่องสำอาง คณะกรรมการเครื่องสำอาง และนำเสนอรัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขเพื่อลงนามในประกาศกระทรวงสาธารณสุขกำหนดให้ผู้เกี่ยวข้องได้ถือปฏิบัติให้ถูกต้องตาม กฎหมายต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. Cosmetic Directive 76/768/EEC, European Communities [http://pharmacos.eudra.org/F3/cosmetic/pdf/vol\\_1en.pdf](http://pharmacos.eudra.org/F3/cosmetic/pdf/vol_1en.pdf)
2. Opinion of concerning Hydrogen [Carbamide] Peroxide in Tooth Whitening Products adopted by the plenary session of the SCCNFP of 17 February 1999 [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out61\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out61_en.html)
3. Clarification of the Opinion concerning Hydrogen [Carbamide] Peroxide in Tooth Whitening Products -adopted by the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers during the plenary session of 23 June 1999 [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out89\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out89_en.html)
4. Opinion concerning hydrogen peroxide and hydrogen peroxide releasing substances used in oral care products-adopted by the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers during the plenary session of 23 June 1999 [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out83\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out83_en.html)
5. Opinion of The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers concerning HYDROGEN[CARBAMIDE,ZINC] PEROXIDE IN TOOTH BLEACHING/WHITENING PRODUCTS adopted by the SCCNFP during the 21st plenary meeting of 17 September 2002 [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out180\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out180_en.pdf)
6. The Harvard Medical School : Tooth-bleaching : Better left up to a dentist, July 2003 Update <http://www.health.harvard.edu/fhg/updates/update0703d.shtml>
7. The University of Iowa College of Dentistry, Cosmetic Dentistry <http://www.dentistry.uiowa.edu/public/oral/cosmetic%20dentistry.html>
8. American Dental Association : ADA Statement on the Safety and Effectiveness of Tooth Whitening Products <http://www.ada.org/prof/prac/issues/statements/whiten2.html>
9. Health Canada : Cosmetic Notification System Hot List <http://www.hc-sc.gc.ca/ehp/ehd/psb/cosmetics/hotlist.htm>
10. Canadian Dental Association : Cosmetic Dentistry [http://www.cda-adc.ca/english/your\\_oral\\_health\\_dental\\_procedures/cosmetic/default.asp](http://www.cda-adc.ca/english/your_oral_health_dental_procedures/cosmetic/default.asp)
11. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 3 (พ.ศ.2535) ออกตามความในพระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2535



# Signal Generation

■ กญ.วิมล สุวรรณเกษวงษ์\*

การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา (pharmacovigilance) ภายหลังจากออกสู่ท้องตลาด มีเป้าหมายสำคัญประการหนึ่งเพื่อสามารถบ่งชี้ความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาให้ได้เร็วที่สุด โดยเฉพาะอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน (unexpected ADR) หรือที่ร้ายแรงแต่เกิดขึ้นในอัตราต่ำ ๆ (rare ADR) ซึ่งไม่สามารถตรวจจับได้จากการศึกษาทางคลินิกก่อนนำยาออกจำหน่ายในท้องตลาด ทั้งนี้เพื่อที่จะได้พิจารณาคำเนิกรควบคุมหรือจำกัดความเสี่ยงนั้นได้รวดเร็วทันต่อเหตุการณ์ ปัจจุบันวิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาที่ใช้กันแพร่หลายในหลายประเทศ และเป็นที่ยอมรับกันทั่วไป คือวิธี Spontaneous Reporting จากข้อมูลที่รวบรวมได้นี้มีการนำไปวิเคราะห์สัญญาณ (Signal) เพื่อบ่งชี้ถึงอาการไม่พึงประสงค์ชนิดใหม่ ๆ ในการนี้ องค์การอนามัยโลกได้ให้คำจำกัดความ “Signal” ไว้ว่าคือ “ข้อมูลที่ไ้จากการรายงานความสัมพันธ์ที่เป็นไปได้ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยาซึ่งไม่เคยปรากฏหรือมีข้อมูลไม่สมบูรณ์มาก่อน” โดยปกติแล้วสัญญาณควรมาจากรายงานมากกว่า 1 ฉบับ ทั้งนี้ขึ้นกับความร้ายแรง (seriousness) ของเหตุการณ์และคุณภาพของข้อมูลที่ไ้รับ

วิธีการตรวจจับสัญญาณ (Signal Detection) สามารถดำเนินการได้หลายวิธี เช่น การพิจารณาจากรายงานที่ละฉบับ สัญญาณที่เกิดขึ้นมักจะเกิดจากรายงานที่มีข้อมูลครบถ้วนสมบูรณ์ที่สามารถบ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ที่เป็นไปได้ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยา เรียกว่า “Index case” รายงานฉบับนี้เมื่อจัดระดับคุณภาพของรายงานมักจะอยู่ในระดับ 2 หรือ 3 ของเกณฑ์มาตรฐานการแบ่งระดับคุณภาพของ the Uppsala Monitoring Center (the UMC) ซึ่งเป็นศูนย์ประสานงานด้านกาเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาขององค์การอนามัยโลก (ตารางที่ 1) สัญญาณที่เกิดขึ้นนี้จะ

ไ้รับการสนับสนุนความเชื่อมั่นในความสัมพันธ์ โดยข้อมูลรายงานอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น รายงานที่มีคุณภาพรายงานที่ต่ำกว่า (feasible cases) ตลอดจนความเห็นของผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้อง เป็นต้น ตัวอย่างสัญญาณซึ่งตรวจจับโดยวิธีนี้ เช่น กรณีปัญหาตับอักเสบจากการใช้ cassia siamea tablet (leaf) ในประเทศไทย และตับอักเสบจากการใช้ยาลดความอ้วน Slim 10 ของประเทศสิงคโปร์ เป็นต้น

ด้วยข้อจำกัดของวิธีแรกซึ่งไม่เหมาะสมกับจำนวนรายงานที่เพิ่มขึ้นตามลำดับ ทำให้นักวิชาการหลายกลุ่มพยายามที่จะพัฒนาวิธีการสร้างสัญญาณอัตโนมัติขึ้น (automated signal generation) โดยอาศัยความก้าวหน้าทางด้านเทคโนโลยีสารสนเทศ ประกอบกับการประยุกต์ใช้ความรู้ทางด้านสถิติโดย Bayesian Analysis ขึ้น ตัวอย่างหน่วยงานที่พัฒนาการสร้างสัญญาณอัตโนมัติ เช่น องค์การอนามัยโลก โดย the Uppsala Monitoring Center และ Medwatch ขององค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกาโดยอาศัย Bayesian Analysis ประเทศออสเตรเลีย เนเธอร์แลนด์ พัฒนาโดยอาศัยการประยุกต์เทคนิคทางสถิติอื่นในการสร้างสัญญาณ (สำหรับประเทศไทยอยู่ในระหว่างศึกษาและพัฒนาเครื่องมือ เมื่อประสบความสำเร็จจะนำมาเสนอในโอกาสต่อไป)

เนื่องจากข้อจำกัดของข้อมูลที่ไ้มาโดยวิธี Spontaneous Reporting ซึ่งมักจะต่ำกว่าความเป็นจริงขาดความสมบูรณ์ สัญญาณที่ไ้รับจึงมีความจำเป็นต้องมีการยืนยัน ทดสอบ และติดตามผลเพื่อนำไปสู่การตัดสินใจในเชิงมาตรการทางกฎหมาย ซึ่งการจะยืนยันผลได้นอกจากนำไปทดสอบด้วยวิธีการศึกษาวิจัยต่าง ๆ แล้ว จำนวนรายงานที่เพิ่มขึ้นก็เป็นส่วนหนึ่งของการยืนยันผลสัญญาณเช่นกัน ดังนั้นความร่วมมือจากบุคลากรทางการแพทย์ในการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบจึงมีความสำคัญ โดยเฉพาะรายงานที่มีคุณภาพดี

\* กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

องค์การอนามัยโลกโดย the UMC ได้วิเคราะห์สัญญาณที่ตรวจพบและได้ตีพิมพ์ในวารสาร Signal เผยแพร่แก่ประเทศสมาชิกเป็นประจำทุก 3 เดือน เพื่อช่วยกันเฝ้าระวังติดตามในส่วนนี้ รายงานจากประเทศไทยได้มีส่วนร่วมในการสร้างสัญญาณ โดยเฉพาะอาการทางผิวหนังที่รุนแรงจากการใช้ยา Colchicine และยาในกลุ่ม Nitrate กัับการเกิด Stevens Johnson Syndrome, ในปี 2003 รายการที่องค์การอนามัยโลกตรวจจับพบและตี

พิมพ์ในวารสาร Signal ได้แก่รายการตามตารางที่ 2 ซึ่งรายละเอียดจะนำเสนอในโอกาสต่อไป ผู้ที่มีประสบการณ์เกี่ยวข้องกับอาการในตารางที่ 2 สามารถรายงานผลโดยใช้แบบรายงานในวารสารฉบับนี้และส่งไปยังศูนย์ติดตามอาการ ไม่เพียงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา รายงานที่ได้จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการคุ้มครองความปลอดภัยด้านยาต่อไป

ตารางที่ 1 แสดงเกณฑ์มาตรฐานการประเมินคุณภาพรายงาน ADR ขององค์การอนามัยโลกโดย the Uppsala Monitoring Center

<p><b>1. เกณฑ์มาตรฐานขั้นต่ำ (Minimum Criteria)</b></p>	<p><b>รายงานต้องประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ข้อมูลที่บ่งชี้เฉพาะรายงาน (unique identification) ได้แก่ ชื่อประเทศหรือแหล่งที่ส่งรายงาน</li> <li>2. ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วย (patient) เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก เป็นต้น</li> <li>3. ข้อมูลรายการยาที่สงสัย (suspected drug) อย่างน้อย 1 รายการ</li> <li>4. ข้อมูลอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction) อย่างน้อย 1 อาการ</li> </ol>
<p><b>2. เกณฑ์คุณภาพ (Quality Grading)</b></p>	<p><b>แบ่งเป็นระดับดังนี้</b></p> <p>Grade 0 : รายงานมีเพียงข้อมูลตามเกณฑ์มาตรฐานขั้นต่ำที่กำหนด</p> <p>Grade 1 : รายงานมีข้อมูลเพิ่มเติมจาก grade 0 ในส่วนของวันที่เริ่มให้การรักษาด้วยยาที่สงสัยและยาที่ใช้รวม (date of treatment) และวันที่เริ่มปรากฏอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (date of onset of reaction)</p> <p>Grade 2 : รายงานมีข้อมูลเพิ่มเติมจาก grade 1 ในส่วนของอาการผิดปกติหรือเหตุผลที่ต้องใช้ยาดังกล่าว (disorder/reason of treatment) โดยระบุในรูปแบบของ ICD code (international classification of disease) ที่ถูกต้อง และมีผลลัพธ์ของอาการอื่นไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น (outcome) โดยระบุในรูปแบบของ outcome code</p> <p>Grade 3 : รายงานมีข้อมูลเพิ่มเติมจาก grade 2 ในส่วนของการทำงาน rechallenge โดยผลของการทำ rechallenge เป็นบวก (positive) ในกรณีที่ผลการทำ rechallenge เป็นลบ (negative) จะจัดให้อยู่ใน grade 2</p>

ตารางที่ 2 แสดงรายการอาการไม่พึงประสงค์จากวารสาร Signal ขององค์การอนามัยโลก ประจำปี 2003

รายการยา	อาการไม่พึงประสงค์
Alendronic acid	Synovitis
Bisoprolol	Epidermal necrolysis
Buflomedil	Agranulocytosis
Clomipramine	Neonatal side effect, foetal death, abortions
Candesartan	Agranulocytosis
Etanercept	Grangree
Extraneal	Exfoliative dermatitis
Gatifloxacin	Rhabdomyolysis
Glatiramer acetate	Hypertension
Glatiramer	Laryngisms
Leflunomide	Lupus, pancreatitis pericarditis
Linezolid	Renal adverse reactions
Midecamycin	Severe skin reactions
Moxifloxacin	Respiratory insufficiency
Nelfinavir	Hepatotoxicity
Nilutamide	Agranulocytosis
Paroxetine	Agranulocytosis
Rosiglitazone	Amylase increased and pancreatitis
Sirolimus	GI haemorrhage
SSRI	Gum hyperplasia
Venlafaxine	Agranulocytosis
Thiazolidinediones	Cardiac effect
Torasemide	Agranulocytosis
Tretinoin	Granulocytopenia
Quinupristin and dalfopristin	Gastrointestinal haemorrhage
Infliximab, other immunosuppressant monoclonal antibodies and etanercept	DIC, TTP, HUS
Zidovudine with lamivudine	Hepatotoxicity

## เอกสารอ้างอิง

1. Ana Szarfman, Stella G. Machado and Robert T. O'Neill. Use of Screening Algorithms and Computer Systems to Efficiently Signal Higher-Than-Expected Combinations of Drugs and Events in the US FDA's Spontaneous Reports Database. *Drug Safety*. 2002; 25(6) : 381-392
  2. Andrew Bate, Marie Lindquist, I. Ralph. Edwards and Roland Owe A Data Mining Approach for Signal Detection and Analysis. *Drug Safety*. 2002 : 25(6) : 393-397
  3. Antonie C.G. Egberts, Ronald H.B. Meyboom and Eugene P. van Puijenbroek. Use of Measures of Disproportionality in Pharmacovigilance. *Drug Safety*.2002 : 25(6) : 453-458
  4. Ronald H.B. Meyboom, Marie Lindquist, Antonie C.G. Egberts and I. Ralph Edwards. Signal Selection and follow-up in pharmacovigilance. *Drug Safety*. 2002 : 25(6) : 459-465
  5. The Uppsala Monitoring Center. *Safety Monitoring of Medical Product*. 2002
  6. [www.has.gov.sg](http://www.has.gov.sg) (access date 27/02/47)
-



## สรุปข่าวความปลอดภัยด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ ประจำเดือนธันวาคม 2546-กุมภาพันธ์ 2547

■ กก.วิทยา ประชาเฉลิม\*

### สรุปข่าวประจำเดือนธันวาคม 2546

ยา

#### 1. Magno-Humphries, Inc. voluntarily recalls on lot of Dixon's<sup>®</sup>, Acetaminophen 325 mg analgesic, 100 tablet bottles (4 ธันวาคม 2546)

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) แจ้งว่าบริษัท Magno-Humphries Inc., Tigard, Oregon ได้เรียกคืนยา Dixon's<sup>®</sup> (paracetamol 325 mg.) lot no. 319687 ซึ่งเป็นยา over the counter ในขนาดบรรจุ 100 เม็ด จำนวน 504 ขวด เนื่องจากยา paracetamol ในแต่ละเม็ดนั้นมีปริมาณ 500 mg ซึ่งสูงเกินกว่าขนาด 325 mg ที่ระบุไว้ในฉลากและอาจทำให้ผู้บริโภคมีอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับตับได้

Ref : [http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/magno12\\_03.html](http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/magno12_03.html)

#### 2. Hepatic injury associated with beta-interferon treatment for multiple sclerosis (4 ธันวาคม 2546)

สาธารณสุขแห่งประเทศไทยร่วมกับ 3 บริษัทได้แก่ Biogen Idec Canada, Berlex Canada และ Serono Canada แจ้งเวียนบุคลากรทางการแพทย์ถึงข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา beta-interferon ในการรักษาโรค multiple sclerosis (MS) ภายหลังจากออกสู่ท้องตลาด (post-marketing) พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดที่พบน้อย (rare case) แต่ร้ายแรงเกี่ยวกับตับได้แก่ serious hepatic injury, autoimmune hepatitis และ hepatic failure ดังนั้นจึงควรเพิ่มความระมัดระวังในการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคตับ ต้มแอลกอฮอล์และควรลดขนาดยาหรือหยุดยาเมื่อค่า alanine aminotransferase (ALT) เพิ่มขึ้นกว่าระดับปกติ 5 เท่า

Ref : [http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/beta-interferon\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/beta-interferon_hpc_e.html)

#### 3. Beaufour Ipsen recall Dysport<sup>®</sup> (Clostridium botulinum type A toxin haemagglutinin complex) (4 ธันวาคม 2546)

บริษัท Beaufour Ipsen International-Kuala Lumpur ประเทศมาเลเซียมีหนังสือแจ้งมายังสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ Dysport<sup>®</sup> (Clostridium botulinum type A toxin haemagglutinin complex) batch no.524 สรุปได้ว่าผลิตภัณฑ์ดังกล่าวมีค่าความคงตัวที่ต่ำกว่ามาตรฐานคือ มีค่า potency specification limit at 6 month stability time point เป็น 372 LD<sub>50</sub> units per vial และค่าที่ 7 month เป็น 397 LD<sub>50</sub> units per vial โดยค่ามาตรฐานที่ควรจะเป็นคือ 400-600 LD<sub>50</sub> units per vial อายุการเก็บรักษา (shelf life) 12 เดือน บริษัทได้แจ้งขอมูลนี้แก่ผู้จัดจำหน่ายทั้งหมดเพื่อหยุดการจำหน่ายและเรียกคืนยาใน batch no.524 ดังกล่าวแล้ว

ในส่วนของประเทศไทยนั้น บริษัทได้เรียกเก็บคืน batch no.524 จำนวน 180 หลอดตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2546 และคาดว่าจะเสร็จภายในเดือนธันวาคมนี้

ในประเทศไทยยา Dysport<sup>®</sup> (Clostridium bolulinum type A toxin haemagglutinin complex 500 units per vial) ได้รับอนุมัติทะเบียนเมื่อวันที่ 25 ตุลาคม 2543 ในสถานะยาใหม่ที่มีเงื่อนไข (NC) อยู่ระหว่างการติดตาม SMP อนึ่งจากฐานข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทยพบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์ 2 อาการ คือ การเห็นภาพซ้อน (diplopia) จำนวน 1 รายและอาการหนังตาตก (Ptosis) จำนวน 6 ราย

Ref : Information letter from Beaufour Ipsen International, Kuala Lumpur, Malaysia, customer. helpline@mal.b2i.net

\* กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

#### 4. Recall of Ventolin Inhaler CFC-free salbutamol 100 microgram (as sulfate) pressurised inhaler metered dose aerosol can (11 ธันวาคม 2546)

TGA ประกาศว่าบริษัท GlaxoSmithKline (GSK) ได้เรียกคืนผลิตภัณฑ์ Ventolin Inhaler CFC-free salbutamol 100 microgram pressurised inhaler metered dose aerosol can เลขทะเบียน (ARTG No) AUST R62695 batch no. KN 6261 เนื่องจากผลิตภัณฑ์ดังกล่าวมีกลไกการทำงานของอุปกรณ์บังคับการไหลของก๊าซ (valve) ที่ผิดปกติทำให้การทำงานของผลิตภัณฑ์นี้โดยประสิทธิภาพซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้

Ref : 1. <http://www.health.gov.au/tga/recalls/ventolin.htm>

2. <http://www.health.gov.au/tga/docs/html/mediarel/mrventolin.htm>

#### 5. Permax<sup>®</sup> (pergolide mesylate) new prescribing information (15 ธันวาคม 2546)

บริษัท Eli Lilly ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แจ้งเวียนบุคลากรทางการแพทย์ถึงการเปลี่ยนแปลงข้อมูลบนเอกสารกำกับยาในส่วนข้อควรระวัง (precautions) ของยา Permax<sup>®</sup> (pergolide mesylate) ซึ่งเป็นยาที่ใช้ร่วมกับยา levodopa และ carbidopa ในการรักษาโรคพาร์กินสันว่าการใช้ยา Permax<sup>®</sup> ซึ่งปกติมีรายงานว่าทำให้เกิดอาการง่วงนอน (somnia) นั้นอาจทำให้หลับได้ (falling sleep) ในระหว่างการทำกิจกรรมที่สำคัญ เช่น การควบคุมเครื่องจักรกล การขับรถ และผู้ป่วยอาจได้รับอันตรายได้

Ref : [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/permax\\_deardoc.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/permax_deardoc.pdf)

#### 6. Counterfeit drug alert : Anadrol-50<sup>®</sup> (oxymetholone) 50 mg tablets (18 ธันวาคม 2546)

บริษัท Solvay Pharmaceutical, Inc. แจ้งเวียนบุคลากรสาธารณสุขว่าพบยา Anadrol-50<sup>®</sup> (oxymetholone 50 mg) tablets ปลอมใน lot no.08786B expiration date 04/05 ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวถูกตรวจพบว่าไม่มีสารสำคัญคือ oxymetholone แต่กลับพบสาร Androstenedione แทน

Ref : [http://www.anadrol.com/Solvay\\_letter\\_E3.pdf](http://www.anadrol.com/Solvay_letter_E3.pdf)

#### 7. Recall of Immune Globulin Intravenous (Human) Gammar-P I.V. 10gm Aventis Behring, LLC (19 ธันวาคม 2546)

บริษัท Aventis Behring, LLC เรียกคืนผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ Immune Globulin Intravenous (Human) Gammar-P I.V.<sup>®</sup> ขนาด 10 กรัม lot no.A631805 เนื่องจากความถี่ของรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับอาการแพ้ (allergic reaction) เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งลมพิษ (hives) และคัน (itching)

Ref : <http://www.fda.gov/cber/recalls/igivave121903.htm>

#### 8. Important drug warning of Topamax<sup>®</sup> (topiramate) about metabolic acidosis (30 ธันวาคม 2546)

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ร่วมกับบริษัท Ortho-McNeil แจ้งเวียนบุคลากรสาธารณสุขถึงการเปลี่ยนแปลงข้อมูลบนฉลากยา Topamax<sup>®</sup> (topiramate) ของบริษัท Janssen-cilag ในส่วนคำเตือนข้อควรระวังและการใช้ยาเกินขนาด เนื่องจากได้รับรายงานว่าเกิดอาการ metabolic acidosis (decrease in serum bicarbonate) ในคนไข้ที่ได้รับยานี้

หนึ่งในเรื่องดังกล่าว สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้รับแจ้งจากบริษัท Janssen-cilag ประเทศไทย ว่าทางบริษัทเคยแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อความบนฉลากยา Topamax<sup>®</sup> เกี่ยวกับอาการ metabolic acidosis เมื่อวันที่ 24 มกราคม 2546 และได้รับอนุมัติแล้วเมื่อวันที่ 23 พฤษภาคม 2546 โดยข้อมูลที่แก้ไขแล้วนั้นมีความคล้ายคลึงกับข้อมูลที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา และบริษัท Ortho-McNeil ประกาศแจ้งเวียนมาอย่างไรก็ตามบริษัท Janssen-cilag ได้แจ้งว่าจะเปลี่ยนแปลงเอกสารกำกับยาให้สอดคล้องกับของประเทศสหรัฐอเมริกาต่อไป

Ref : [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/topamax\\_dhcp.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/topamax_dhcp.pdf)

#### 9. New preclinical safety data about the use of Tamiflu<sup>®</sup> (oseltamivir phosphate) in very young children (31 ธันวาคม 2546)

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) และบริษัท Roche Laboratories แจ้งเวียนบุคลากรทางสาธารณสุขถึงข้อมูลความปลอดภัยใหม่จากการทดลองในสัตว์ทดลอง (new preclinical safety data) ของยา Tamiflu® (oseltamivir phosphate) ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาและป้องกันอาการที่เกิดจากการติดเชื้อ Influenza virus ว่าไม่ควรใช้รักษาหรือป้องกันโรคดังกล่าวนี้ในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 1 ปี ทั้งนี้เนื่องจากผลการทดลองพบอุบัติการณ์การเสียชีวิตของหนูทดลองที่อายุน้อย (7 วัน) เพิ่มขึ้น

- Ref: 1. [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/tamiflu\\_deardoc.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/tamiflu_deardoc.pdf)  
2. [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/tamiflu\\_pi.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/tamiflu_pi.pdf)

## อาหาร

### 1. Health hazard alert CON GAU Ngon Soya Sauce may contain harmful chemical contaminants : 1,3-DCP and 3-MCPD (23 ธันวาคม 2546)

The Canadian Food Inspection Agency (CFIA) และบริษัท Transhing Investment Inc., St-Laurent, Quebec ประกาศเรียกคืนและเตือนประชาชนไม่ให้บริโภคผลิตภัณฑ์อาหาร CON GAU Ngon Soya Sauce ของประเทศเวียดนามที่บรรจุในขวดแก้วขนาด 75cc Code UPC 8 934793 751462 เนื่องจากพบสาร 1,3-dichloropropanediol (1,3-DCP) และ 3-monochloropropane-1, 2-diol (3-MCPD) ที่อาจก่อให้เกิดมะเร็งและเป็นอันตรายต่อคนได้

- Ref: 1. <http://www.inspection.gc.ca/english/corpaffir/recarapp/2003/20031223e.shtml>  
2. <http://www.inspection.gc.ca/english/corpaffir/foodfacts/oystere.shtml>

### 2. FDA plans regulation prohibiting sale of ephedra-containing dietary supplements and advises consumers to stop using these products (30 ธันวาคม 2546)

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ประกาศเตือนผู้บริโภคไม่ให้บริโภคผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีส่วนผสมของ ephedra (Ma huang) ซึ่งมีสารสำคัญคือ ephedrine พร้อมทั้งเตรียมดำเนินมาตรการห้ามขายผลิต-

ภัณฑ์ดังกล่าวภายใน 60 วันหลังประกาศ ทั้งนี้เนื่องจากอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญทางระบบไหลเวียนโลหิตเช่น strokes ได้

- Ref: 1. <http://www.fda.gov/oc/initiatives/ephedra/december2003/advisory.html>  
2. <http://www.hhs.gov/news/press/2003pres/20031230.html>

## เครื่องมือแพทย์

### 1. Respironics issues voluntary recall of Comfort Gel® Mask (3, 10 ธันวาคม 2546)

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ประกาศว่าบริษัท Respironic, Inc. ได้เรียกคืนผลิตภัณฑ์เครื่องมือแพทย์ Comfort Gel® Mask ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของเครื่องมือที่ใช้บรรเทาอาการหยุดหายใจขณะนอนหลับ (obstructive sleep apnea) และภาวะการหายใจล้มเหลว (respiratory failure) จำนวน 5,293 ชิ้น ที่ออกจำหน่ายตั้งแต่วันที่ 5 กันยายน 2546 ถึงวันที่ 15 กันยายน 2546 เนื่องจากพบว่าผลิตภัณฑ์ดังกล่าวมีส่วนของหน้ากาก (mask) ที่ไม่มีช่องสำหรับหายใจออก (exhalation port) ของดังกล่าวมีความจำเป็นสำหรับนำอากาศที่หายใจออกให้ระบายออกไปอย่างเหมาะสม หากไม่มีช่องดังกล่าวอาจทำให้คนไข้หายใจเอาก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ (CO<sub>2</sub>) กลับเข้าสู่ร่างกาย (rebreathing CO<sub>2</sub>) จนทำให้เลือดมี CO<sub>2</sub> เพิ่มขึ้น และมี O<sub>2</sub> ลดลง ซึ่งอาจทำให้คนไข้บางรายเกิดอาการหายใจไม่ออกได้ (suffocation)

- Ref: 1. [http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/comfortgel12\\_03.html](http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/comfortgel12_03.html)  
2. <http://www.fda.gov/cdrh/recalls/recall-092903.html>

### 2. Updated data on mortality associated with Medtronic AVE AneuRx (R)® Stent Graft System (17 ธันวาคม 2546)

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) แจ้งเวียนข้อมูลเพิ่มเติมจากผลการศึกษาว่าเครื่องมือแพทย์ Medtronic AVE AneuRx (R)® Stent Graft System ที่ใช้

ฝั่งในคนไข้เพื่อป้องกันอาการเส้นเลือดแดงโป่งพอง (abdominal aortic aneurysm : AAA) นั้นมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นได้

Ref : <http://www.fda.gov/cdrh/safety/aneurx.html>

### 3. Safety tips for preventing hospital bed fires

(18 ธันวาคม 2546)

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) ให้คำแนะนำแก่บุคลากรทางสาธารณสุขถึงการป้องกันการเกิดไฟไหม้อันเนื่องมาจากเตียงนอนอิเล็กทรอนิกส์ในโรงพยาบาลภายหลังที่เคยได้รับรายงานว่าเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวขึ้นจำนวน 95 ฉบับ ตั้งแต่ปี 1993

Ref : <http://www.fda.gov/cdrh/safety/bedfires.html>

### 4. FDA issue alert on counterfeit Polypropylene Mesh used in Hernia repair (19 ธันวาคม 2546)

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) และบริษัท Ethicon, Inc ซึ่งเป็นเจ้าของผลิตภัณฑ์ PROLENE® แจ้งเตือนบุคลากรสาธารณสุขเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ polypropylene mesh ปลอมที่ระบุชื่อบนฉลากว่า PROLENE® ทั้งนี้เนื่องจากผลการตรวจสอบพบผลิตภัณฑ์ PROLENE® mesh ปลอม code PMII, lot no. RBE609 (expire date JAN 07) และ RJJ 130 (expire date JUL 07) จำนวนหนึ่งที่ไม่ปราศจากเชื้อ

Ref : 1. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01274.html>

2. <http://www.fda.gov/cdrh/safety/121903.html>

3. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/prolene.htm>

## ยา, อาหาร, เครื่องสำอาง

### 1. Health Canada advised consumers not to use the herb Comfrey or health products that contain Comfrey (12 ธันวาคม 2546)

สาธารณสุขประเทศแคนาดา แจ้งเตือนผู้บริโภคไม่ให้ใช้สมุนไพร Comfrey หรือผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ส่วนผสมของ Comfrey รวมถึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงผลิตภัณฑ์ดังกล่าวทาบริเวณผิวหนังที่แตก เนื่องจากอาจประกอบด้วยสาร echimidine ที่ทำให้เกิดอันตรายต่อตับได้ สมุนไพร Comfrey มักพบเป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์ประเภท homeopathic preparation ซึ่งบรรเทาอาการของระบบทางเดินอาหาร โรคปวด

ไขข้ออักเสบ (arthritis), ulcer, bruises, wound, ข้อเคล็ด (sprains), กระดูกหัก (fracture) โดยผลิตภัณฑ์นี้มีหลายรูปแบบเช่น ขี้ผึ้งทาปาก (lip balms), ขี้ผึ้งทาแผลไฟไหม้ (burn salves) และผลิตภัณฑ์ดูแลผิวอื่น ๆ สมุนไพร Comfrey มีหลายสายพันธุ์ บางสายพันธุ์เท่านั้นที่พบสาร echimidine และที่ถูกห้ามใช้ในประเทศแคนาดาคือ prickly comfrey และ Russian comfrey

Ref : [http://www.hc-sc.gc.ca/english/media/releases/2003/2003\\_101.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/english/media/releases/2003/2003_101.htm)

## สรุปข่าวประจำเดือนมกราคม 2547

### ยา

### 1. Eprex® (epoetin alfa) sterile solution prescribing information for patients with Chronic Renal Failure (13,15 มกราคม 2547)

บริษัท Janssen-ortho Inc. และ Health Canada แจ้งเวียนบุคลากรสาธารณสุขถึงข้อมูลความปลอดภัยของยา Eporex® (epoetin alfa) ซึ่งใช้รักษาภาวะโลหิตจาง (anemia) ในคนไข้ที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง (Chronic Renal Failure) วาการไซยานีนในรูปแบบที่มี polysorbate-80 เป็น stabilizer (HSA-free Pre-filled syringes) โดยฉีดทาง subcutaneous นั้น พบว่ามีรายงานของการเกิด Pure Red Cell Aplasia (PRCA) มากกว่ารูปแบบที่มี Human Serum Albumin เป็น stabilizer (HSA-containing multi Use Vial) ดังนั้นควรใช้ยาในรูปแบบที่มี polysorbate-80 เป็น stabilizer ด้วยการฉีดทาง intravenous เท่านั้น อนึ่งในประเทศไทย Eporex® ได้ขึ้นทะเบียนเป็นยาตั้งแต่ปี 2540 จำนวน 3 ตำรับ และเป็นชีวิตอยู่ตั้งแต่ปี 2544 จำนวน 1 ตำรับ จากฐานข้อมูลของศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ พบว่ายา Eporex® ทำให้เกิดอาการ PRCA จำนวน 14 ราย โดยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง และมีอาการโลหิตจาง นอกจากนี้พบว่ามีผู้ป่วย 14 รายนี้ใช้ยาด้วยการฉีดเข้าทางผิวหนัง (subcutaneous) จำนวน 11 ราย ฉีดทางเส้นเลือดดำ (intravenous) จำนวน 1 ราย และไม่ระบุวิธีการใช้จำนวน 2 ราย

Ref : 1. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/eprex3\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/eprex3_hpc_e.html)

2. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/eprex3\\_pa\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/eprex3_pa_e.html)

**2. Drug interaction between fluticasone propionate (Flonase<sup>®</sup>, Flovent<sup>®</sup>, Advair<sup>®</sup>) and ritonavir (Norvir<sup>®</sup>, kaletra<sup>®</sup>) (22,27 มกราคม 2547)**

บริษัท GlaxoSmithKline Inc. (GSK) ให้ข้อมูลแก่บุคลากรสาธารณสุขและประชาชนเกี่ยวกับ drug interaction ระหว่าง fluticasone propionate (Flonase<sup>®</sup>, Flovent<sup>®</sup>, Advair<sup>®</sup>) ซึ่งเป็นยา corticosteroid ที่ใช้บรรเทา allergies และยา ritonavir (Norvir<sup>®</sup>, kaletra<sup>®</sup>) ของบริษัท Abbott Laboratories ซึ่งเป็น highly potent cytochrome P450 3A4 inhibitor เนื่องจากในการศึกษาทางคลินิกเมื่อเร็วๆ นี้ พบว่าการใช้ยาทั้งสองรวมกันอาจเพิ่มความเข้มข้นของยา fluticasone propionate ในเลือดและพบว่าทำให้เกิด Cushing's syndrome และ adrenal suppression ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยาทั้งสองรวมกันรวมทั้งยาอื่น ๆ ที่มีผลต่อ metabolism ของยา fluticasone propionate เช่น azole antifungals ด้วย

Ref : 1. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/fluticasone-ritonavir\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/fluticasone-ritonavir_hpc_e.html)

2. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/fluticasone-ritonavir\\_pa\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/fluticasone-ritonavir_pa_e.html)

**3. FDA launches consumer campaign on safe use of OTC pain products (22 มกราคม 2547)**

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ประกาศรณรงค์ให้ประชาชนรู้จักใช้ยาบรรเทาปวดและลดไข้ (OTC pain and fever reducer) ได้แก่ acetaminophen และยาในกลุ่ม NSAIDs เช่น aspirin, ibuprofen, naproxen sodium และ ketoprofen เป็นต้น อย่างถูกต้องและเหมาะสมตามคำแนะนำบนฉลากยาทั้งขนาดและวิธีใช้ นอกจากนี้ USFDA ยังได้ประกาศแจ้งให้เภสัชกรเพิ่มความเอาใจใส่ในการจ่ายยาเหล่านี้ทั้งที่เป็น OTC drug และ Prescription drug แก่คนไข้ โดยแนะนำความรู้ในการใช้ยาดังกล่าวด้วยเพื่อเป็นการป้องกันภาวะ hepatotoxicity จากการรับประทานยา acetaminophen อาการ GI-bleeding และ renal toxicity จากการรับประทานยา NSAIDs

Ref : 1. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01008.html>

2. <http://www.fda.gov/cder/drug/analgesics/letter.htm>

3. <http://www.fda.gov/cder/drug/analgesics/SciencePaper.htm>

**อาหาร**

**1. FDA warns consumers not to feed infants “Better than formula ultra infant immune Booster 117” (23 มกราคม 2547)**

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) เตือนไม่ให้ใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ขายบนอินเทอร์เน็ตชื่อ Better than formula ultra infant immune Booster 117 ของ NSP Research Nutrition of Mt.Clemens, Michigan ในเด็กทารก (infants) แม้ว่าจะมีข้อความบนฉลากที่แสดงว่าผลิตภัณฑ์ดังกล่าวเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร และจากการกล่าวอ้าง (claim) เกี่ยวกับวิธีใช้ของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว USFDA มีความเห็นว่าอาจเป็นอาหารสำหรับทารก (infant formula) ซึ่งยังไม่ผ่านการประเมิน

Ref : <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01009.html>

**ยาเสพติด**

**1. Methadone-risk of QT-prolongation (15 มกราคม 2547)**

The Swiss regulatory agency (Swissmedic) ประกาศเตือนบุคลากรสาธารณสุขว่าการใช้ methadone ซึ่งเป็นสารทดแทนที่จำหน่ายในคนที่ติดเฮโรอีนนั้น หากใช้ในปริมาณที่มากอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด QT-Prolongation รวมทั้ง Torsade de pointes ได้ นอกจากนี้ยังเคยมีรายงานจำนวนกว่า 42 ฉบับ เกี่ยวกับการข้างเคียงของระบบไหลเวียนโลหิตได้แก่ ความผิดปกติในการเต้นของหัวใจจากการใช้ methadone อีกด้วย

อนึ่งจากฐานข้อมูลของศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ไม่พบอาการ QT-Prolongation หรือ Torsade de pointes จากการใช้ methadone แต่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับระบบไหลเวียนโลหิตคือ hypotension 1 ราย

Ref : <http://www.swissmedic.ch/fr/median/overall.asp?lang=3&theml=0.00090.00001&th>

**สรุปข่าวประจำเดือนกุมภาพันธ์ 2547**

**ยา**

**1. Important new safety information : Clarification of risk factors for severe, life-threatening and fatal hepato toxicity with Viramune<sup>®</sup> (nevirapine) (2 กุมภาพันธ์ 2547)**

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) และบริษัทเบอริงเกอร์อินเกลไฮม์ ประเทศสหรัฐอเมริกา

กา ได้นำเสนอข้อมูลความปลอดภัยในการใช้ยา Viramune® tablet และ Viramune® oral suspension (nevirapine) ซึ่งสรุปได้ดังนี้

1. การใช้ยา Viramune® (nevirapine) ในช่วง 18 สัปดาห์แรกนั้นเป็นช่วงเวลาสำคัญที่ต้องเฝ้าระวังและควบคุมอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่อาจเกิดขึ้นได้ ได้แก่ severe and life threatening skin reactions และ severe hepatitis/hepatic failure โดยความเสี่ยงของอาการดังกล่าว (รวมถึงการเสียชีวิต) ที่อาจเกิดขึ้นมากที่สุด จะอยู่ในช่วง 6 สัปดาห์แรกของการรักษาด้วยยาดังกล่าว

2. ผู้ป่วยและผู้หญิงที่มีค่า CD<sub>4</sub> สูง อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับตับเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้หญิงที่มีค่า CD<sub>4</sub> ก่อนการรักษาสูงกว่า 250 cells/mm<sup>3</sup>

3. หากพบคนไข้ที่ได้รับยา Viramune® แล้วเกิดอาการ skin reactions หรือมีค่า liver functions test ผิดปกติ (AST หรือ ALT > 5 x ULN) ควรหยุดใช้ยานี้

อนึ่งจากฐานข้อมูลของศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Viramune® ที่เป็นอาการทาง skin reactions ทั้งหมด 23 ราย และอาการ hepatitis 1 ราย

Ref : [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/viramune\\_deardoc\\_Feb04.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/viramune_deardoc_Feb04.pdf)

**2. FDA and Johnson & Johnson warn public about counterfeit contraceptive patches sold through foreign internet site (4, 12 กุมภาพันธ์ 2547)**

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) และบริษัท Johnson & Johnson Co., of Raritan, NJ ประกาศเตือนประชาชนมิให้ใช้ผลิตภัณฑ์ปะผิวหนึ่งเพื่อการคุมกำเนิดปลอม (counterfeit contraceptive patches) ที่ขายบนอินเทอร์เน็ตที่เว็บไซต์ [www.rxpharmacy.ws](http://www.rxpharmacy.ws) ของ American Style Products of New Delhi, India เนื่องจากผลิตภัณฑ์ดังกล่าวไม่มีสารสำคัญที่ใช้คุมกำเนิดและภายหลังการประกาศนี้เพียง 1 สัปดาห์ US FDA ก็ได้ประกาศเตือนประชาชนในเรื่องผลิตภัณฑ์ดังกล่าวที่ขายบนอินเทอร์เน็ตเพิ่มเติมที่เว็บไซต์ [www.usarxstore.com](http://www.usarxstore.com), [www.europeanrxpharmacy.com](http://www.europeanrxpharmacy.com) และ [www.generic.com](http://www.generic.com)

Ref : 1. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01017.html>

2. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01023.html>

**ยาเสพติด**

**1. Urgent drug recall : Durogesic® (fentanyl transdermal system) (17 กุมภาพันธ์ 2547)**

บริษัท Janssen Pharmaceutica Products, L.P. เรียกคืนผลิตภัณฑ์ Durogesic® (fentanyl transdermal system) 75mcg/h, NDC#50458-035-05, Control number 0327192 (expiration October 2005) เนื่องจากเกิดการรั่วของยาจากผลิตภัณฑ์ซึ่งอาจทำให้คนไข้ได้รับยาเพิ่มขึ้นจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ เช่น คลื่นไส้ ง่วงซึม หรือภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายถึงชีวิต เป็นต้น หรืออาจทำให้ตัวยาในผลิตภัณฑ์ลดลงจนไม่เพียงพอสำหรับรักษาอาการปวดจนนำไปสู่การเกิดอาการถอนยา (withdrawal symptoms) เช่น เหงื่อออก นอนไม่หลับและ abdominal discomfort ได้

Ref : 1. [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/duragesic\\_recall.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/duragesic_recall.pdf)

2. [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/duragesic\\_FAQ.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/duragesic_FAQ.htm)

**ยา, อาหาร**

**1. FDA warns consumers not to purchase Green Hornet®, promoted as herbal version of “Ecstasy” (25 กุมภาพันธ์ 2547)**

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ได้ประกาศเตือนผู้บริโภคไม่ให้ซื้อหรือบริโภคผลิตภัณฑ์สมุนไพร Green Hornet® ที่โฆษณาทางอินเทอร์เน็ตและที่ขายตามร้านค้า ว่าเป็นยาสมุนไพรทางเลือกแทนยา Ecstasy เนื่องจากตรวจพบการปลอมปนของสาร diphenhydramine และ dextromethorphan อนึ่งก่อนหน้านี้มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในวัยรุ่น 4 คน ซึ่งต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากอาการชัก อัตราการเต้นของหัวใจสูงผิดปกติ ผื่นทั่วร่างกาย และความดันโลหิตสูง ภายหลังรับประทานผลิตภัณฑ์สมุนไพรดังกล่าว

Ref : <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01026.html>



CASE REPORT

Ampicillin-induced aplastic anemia  
(Aplastic anemia จากการใช้ ampicillin)

█ ผศ.วิวัฒน์ สิลาสำราญ\*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของรายงานผู้ป่วยนี้เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ได้ตระหนักถึงภาวะ aplastic anemia ที่เกิดจาก ampicillin ซึ่งมีอุบัติการณ์ต่ำแต่มีความรุนแรงทราบลักษณะการดำเนินโรค และสามารถป้องกันภาวะดังกล่าวจากการใช้ ampicillin รวมถึงยาในกลุ่ม penicillins ตัวอื่น ๆ ผู้ป่วยชายไทย อายุ 88 ปี ภูมิลำเนาอยู่จังหวัดสงขลา เขาโรงพยาบาลควยภาวะไข หนาวสั่น ปวดเมื่อยตามตัว ไม่มีอาการไอ ไม่มีเสมหะ ไม่เจ็บคอ ไม่หอบเหนื่อย ปวดท้องบริเวณชายโครงด้านซ้ายโดยเฉพาะเวลาขยับตัว ปัสสาวะแสบขัด ไม่ขุ่น อุจจาระปกติ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น acute pyelonephritis ผู้ป่วยจึงได้รับ ampicillin หลังจากได้รับยานี้ประมาณ 3 สัปดาห์ ผู้ป่วยเกิดภาวะ aplastic anemia ชนิด bicytopenia โดยมีเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวต่ำ ในขณะที่เกล็ดเลือดก็ลดลงเช่นกันแต่ยังคงอยู่ในเกณฑ์ปกติ หลังจากแพทย์พิจารณาหยุดยาและรักษาแบบประคับประคอง อาการหรือภาวะต่าง ๆ ดังกล่าวหายไปภายใน 1 สัปดาห์ แพทย์จึงวินิจฉัยว่า aplastic anemia ในผู้ป่วยรายนี้เกิดจาก ampicillin เมื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ ampicillin กับ aplastic anemia ด้วย Naranjo's algorithm พบว่าอยู่ในระดับน่าจะใช่ (probable)

Aplastic anemia เป็นภาวะที่มีเม็ดเลือดแดง (red blood cells : RBCs) เม็ดเลือดขาว (white blood cells : WBCs) และเกล็ดเลือด (platelets) ต่ำทั้งหมด (peripheral blood pancytopenia) หรือต่ำอย่างน้อย 2 ชนิด (bicytopenia) เช่นเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวต่ำ หรือเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ หรือเม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือดต่ำ เมื่อนำไขกระดูก (bone marrow) ไปตรวจสอบทาง

พยาธิวิทยาจะพบว่า มีจำนวนเซลล์ลดลง (histologic evidence of decreased cellularity or hypocellular marrow) ในขณะที่เซลล์ส่วนที่เหลืออยู่ในไขกระดูกและโครงสร้างของไขกระดูกยังปกติ และไม่พบภาวะ infiltration และ fibrosis ในไขกระดูก<sup>1-4</sup>

Aplastic anemia เป็นภาวะที่พบได้น้อย อธิบายกลไกได้ยาก แต่มีความรุนแรงที่สุดในบรรดาความผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือดที่เกิดจากยา<sup>1</sup> เคยมีรายงานพบว่า ร้อยละ 25 ของภาวะ aplasia ทั้งหมดเป็น aplastic anemia<sup>2</sup>

มียาหลายชนิดที่เป็นสาเหตุของ aplastic anemia เช่น chloramphenicol, phenylbutazone, penicillins cephalosporins, sulfonamides

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายคู่ เชื้อสายจีน อายุ 88 ปี น้ำหนัก 55.5 กิโลกรัม นับถือศาสนาพุทธ ไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิลำเนาอยู่จังหวัดสงขลา

อาการสำคัญ (Chief Complaint : CC) :

มีไข้ 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน (Present illness : PI) :

3 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ หนาวสั่น ปวดเมื่อยตามตัว ไม่ไอ ไม่มีน้ำมูก ไม่เจ็บคอ ไม่หอบเหนื่อย แต่มีอาการปวดท้องบริเวณหน้าท้องช่วงบนด้านซ้าย (left upper quadrant) ซึ่งจะปวดเมื่อขยับตัว ขณะปัสสาวะจะรู้สึกแสบ ปัสสาวะไม่ขุ่น อุจจาระปกติ ญาติจึงนำส่งโรงพยาบาล ได้รับการตรวจปัสสาวะ (Urinalysis : U/A) พบ white blood cell (WBC) 2-3 /high power field ผู้ป่วยได้รับ Ceftriaxone 2 gm IV OD แพทย์อนุญาตให้กลับบ้านได้ จากนั้นประมาณ 3 วัน ญาติพามาโรงพยาบาลอีกครั้งเนื่องจากสังเกตเห็นว่าอาการไม่ดีขึ้น

\* ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา

**ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต (Past History : PH) :**

ผู้ป่วยมีประวัติเป็น ischemic heart disease (IHD) และ mitral regurgitation (MR) ยาที่รับประทานเป็นประจำมีดังนี้ Isosorbide dinitrate (10) 5x3 pc, Isosorbide dinitrate (5) 1 tab sublingual prn for chest pain, Amiloride (5) + Hydrochlorothiazide (50) 1x1 pc, Apresoline® (25) 2x3 pc

ผู้ป่วยเคยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลครั้งล่าสุดด้วยภาวะปอดบวม (pneumonia) บริเวณปอดกลีบขวาตอนล่าง (right lower lobe) เมื่อวันที่ 3-5 ตุลาคม 2545 และได้รับ Ceftriaxone 2 gm IV OD 3 วัน จากนั้นไข้ลดลง แพทย์อนุญาตให้กลับบ้าน และได้รับ Roxithromycin รับประทานต่อที่บ้าน

**ประวัติการใช้ยา (Medication history : MH) :**

Isosorbide dinitrate (10) 5x3 pc,

Isosorbide dinitrate (5) 1 tab sublingual prn for chest pain,

Apresoline® (25) 2x3 pc,

Amiloride (5) + Hydrochlorothiazide (50) 1x1 pc

**ประวัติการแพ้ยา (Drug allergy) :**

เคยใช้ metoprolol, propranolol และ morphine แล้วมีอาการหดรัดตัวของหลอดลม (bronchospasm)

**ประวัติครอบครัว (Family history: FH) :**

ไม่เคยทราบ

**ประวัติทางสังคม (Social history: SH) :**

ไม่ดื่มเหล้า ไม่สูบบุหรี่

**การตรวจร่างกาย (Physical examination : PE) :**

**Vital sign**-BT 38.9° C, BP 140/80 mmHg, PR 84/min, RR 18/min, BW 55.5 kg.

**HEENT**- not pale, no jaundice

**Heart**-systolic murmur

**Lung**-clear both sides

**Abdomen**-mild tender, no guarding

**Extremities**- no pitting edema

**GA** : an old Thai man, good conscious

**ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory data) ที่สำคัญ :****Blood chemistry**

Glucose 128 mg%	BUN 58.3 mg%
SCr 2.65 mg%	Na 125 mEq/L
K 4.27 mEq/L	Cl 93 mEq/L
HCO <sub>3</sub> 23 mEq/L	Total protein 6.4 g%
Albumin 2.8 g%	Globulin 3.2 g%
Total bilirubin 0.54 g%	Direct bilirubin 0.28 g%
ALP 57 U/L	SGOT 15 U/L
SGPT 5 U/L	

**Hematology**

Hb 11.2 g%	Hct 32 %
WBC 6.6x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	PMN 91%
Band 2%	L 4 %
Atypical L 1%	M 2%
Platelet 203x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	

**Urinalysis**

Color-yellow	Transparency-clear
pH 5	Sp.gr.1.01
Alb 1+	Sugar 2+
RBC 3-5	WBC 10-20



การวินิจฉัย (Diagnosis) : Acute pyelonephritis  
 ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ

วันที่พักรักษาตัว	ผลทางห้องปฏิบัติการ																											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
ISDN (10) 5x3 pc	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2
Amiloride (5) + HCTZ (50) 1/2 x 1 pc	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Apresoline® (25) 2x3 pc	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	-	-	-	-	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2
Apresoline® (25) 1x3 pc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Concor® (5) 2x2 pc	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Concor® (5) 1x3 pc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2
Plavix® (75) 1x1 (09.00 น.)	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Proscar® (5) 1x1 (21.00 น.)	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Omeprazole (20) 1x1 (09.00 น.)	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ampicillin 2 gm IV q 6 hr.	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	-	-	-	-	-	-
Gentamicin 100 mg IV drip in 1 hr then 50 mg IV drip OD	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gentamicin 30 mg IV drip in 1 hr OD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	1	-	-
Gentamicin 70 mg IV drip in 1 hr q 48 hr วันคี่	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Simvastatin (20) 1/2 x 1 pc (21.00 น.)	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
NaHCO <sub>3</sub> (300) 1x3 pc	-	-	-	-	2	3	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vancomycin 1 gm IV drip in 1 hr q 48 hr วันคู่	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-

หมายเหตุ : ตัวเลขในตารางหมายถึง จำนวนมื้อที่ผู้ป่วยได้รับยาในแต่ละวัน

การวิเคราะห์และประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการ  
 ไม่พึงประสงค์กับยาที่ผู้ป่วยรายนี้ได้รับ  
 ผู้ป่วยรายนี้มีอาการไม่พึงประสงค์เด่นที่เกิด  
 จากยา 2 อาการคือ

1. gentamicin-induced nephrotoxicity
2. ampicillin-induced aplastic anemia

**Gentamicin-induced nephrotoxicity<sup>2</sup>**

Gentamicin เป็นยาที่มีพิษต่อไต (nephrotoxicity) ทำให้เกิด non-oliguric renal failure โดย serum creatinine เพิ่มขึ้น แต่ creatinine clearance ลดลง อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจาก gentamicin มีประมาณ 10-15% ของผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ ส่วนใหญ่จะเกิดหลังจากการ

ใช้ยาประมาณ 5-7 วัน เมื่อหยุดยาแล้วจะกลับสู่ปกติ ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตจากยานี้คือ อายุที่มากขึ้น ขนาดยาและระยะเวลาในการใช้ยา ได้รับยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย (เช่น furosemide, methoxyflurane, cisplatin, amphotericin B, clindamycin, cephaloridine, cephalothin, protamine, diltiazem, hydrocortisone, captopril) ภาวะ potassium depletion, dehydration, volume depletion และโรคตับ

กลไกการเกิดพิษต่อไตคือ gentamicin จะจับกับ renal proximal tubular membrane แล้วถูกนำพาเข้า proximal tubular cells จากนั้นจะทำลาย lysosomes และในที่สุดเซลล์จะตาย<sup>2</sup>

ตารางที่ 2 แสดงรายละเอียดของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง

ผลทางห้องปฏิบัติการ	วันที่พักรักษาตัว																											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
BUN (5-23 mg%)	58.3	-	-	81.5	80.2	79.2	-	72.8	-	56.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum creatinine (0.8-1.4 mg%)	2.65	-	3.3	3.6	3.6	3.7	-	3.76	3.2	3.08	-	-	2.91	-	-	2.54	-	-	-	-	2.6	-	-	-	2.39	-	-	2.3
Creatinine clearance (ml/min)	15.1	-	-	11.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16.9
Hemoglobin (13-18g%)	11.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10.3	-	-	-	-	-	-	-	9.7	8.6	-	-	8.2	-	-	9.3
Hematocrit (40-54 g%)	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31	-	-	-	-	-	-	-	28	25	-	-	25	-	-	28
WBC (4.5-10.0 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	6.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.5	4.1	-	-	3.4	-	-	4.7
-PMN (%)	91	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	63	67	-	-	62	-	-	56
-band (%)	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-Eosinophil (%)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	2	-	-	2
-lymphocyte (%)	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31	28	-	-	29	-	-	38
-Monocyte (%)	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	4	-	-	7	-	-	4
Platelet (150-450 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	203	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	174	-	-	-	195	-	-	267
Absolute neutrophil count (ANC) (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	6.14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.84	2.75	-	-	2.11	-	-	2.63

ผู้ป่วยเข้าโรงพยาบาลด้วยอาการมีไข้สูง หนาวสั่น ปวดเมื่อยตามตัว 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล โดยไม่มีอาการไอ ไม่มีน้ำมูก ไม่เจ็บคอ ไม่หอบเหนื่อย แต่มีอาการปวดท้องบริเวณหน้าท้องช่วงบนด้านซ้าย (left upper quadrant) ซึ่งจะปวดเมื่อยขยับตัว รู้สึกแสบขณะปัสสาวะ แต่ปัสสาวะไม่ขุ่น อุจจาระปกติ ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น acute pyelonephritis ผู้ป่วยมีประวัติเป็น ischemic heart disease (IHD) และ mitral regurgitation (MR) ยาที่ได้รับเป็นประจำได้แก่ Isosorbide dinitrate (10) 5x3 pc, Isosorbide dinitrate (5) 1 tab sublingual prn for chest pain, Amiloride (5) + Hydrochlorothiazide (50) 1x1 pc, Apresoline® (25) 2x3 pc

เนื่องจากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น acute pyelonephritis จึงได้รับ gentamicin 100 mg IV drip in 1 hr then 50 mg IV drip OD และ ampicillin 2 gm IV q 6 hr หลังจากได้รับ gentamicin ประมาณ 4 วัน ค่า BUN และ serum creatinine เพิ่มขึ้นจาก 58.3 mg% และ 2.65 mg% ในวันแรกของการรักษาเป็น 81.5 mg% และ 3.6 mg% ในวันที่สี่ของการรักษาตามลำดับและมี

creatinine clearance (CrCl) ลดลงจาก 15.1 ml/min เป็น 11.1 ml/min แพทย์จึงหยุดใช้ gentamicin หลังจากหยุดใช้ยา 12 วันพบว่า BUN และ serum creatinine มีแนวโน้มลดลง โดยมี serum creatinine 2.54 mg% ส่วน creatinine clearance มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น

**Ampicillin-induced aplastic anemia<sup>1-4</sup>**

Aplastic anemia หมายถึง ภาวะที่มีเซลล์เม็ดเลือดในไขกระดูกต่ำลง ทำให้มีเซลล์เม็ดเลือดในกระแสเลือดต่ำลงเช่นกัน ซึ่งอาจจะต่ำลงทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด (peripheral blood pancytopenia) หรือต่ำลงอย่างน้อย 2 ชนิด (bicytopenia)

Aplastic anemia เกิดจากหลายสาเหตุ ส่วนใหญ่หรือประมาณ 70% ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะนี้ไม่ทราบสาเหตุ อย่างไรก็ตาม หากมีสาเหตุจากยาแล้วส่วนใหญ่จะขึ้นกับขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยา โดยยามีพิษต่อเซลล์ไขกระดูกโดยตรงหรือกระตุ้นผ่านระบบภูมิคุ้มกันแล้วมีผลทำลายเซลล์ไขกระดูก

Aplastic anemia เป็นภาวะที่พบได้น้อย อธิบายกลไกได้ยาก แต่มีความรุนแรงที่สุดในบรรดาความผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือดที่เกิดจากยา เคยมีรายงานพบว่า

ร้อยละ 25 ของภาวะ aplasia ทั้งหมดเป็น aplastic anemia และอุบัติการณ์ aplastic anemia ที่เกิดจากทุกสาเหตุในสหรัฐอเมริกา มีประมาณ 2 ถึง 5 คนต่อประชากร 100,000 คน อัตราการตายจากภาวะ aplastic anemia สูง แม้ว่าจะมีการดูแลรักษาที่ดี ดังนั้น การรักษาที่ทันทั่วทั้งที่จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่างรวมทั้งอายุและระดับความรุนแรงของการกดการทำงานของไขกระดูก

การวินิจฉัยที่แน่นอนคือ เมื่อตรวจไขกระดูกทางพยาธิวิทยาพบว่า มีเซลล์เม็ดเลือดน้อยกว่า 25 % ของไขกระดูก (marrow space) ในรายที่รุนแรงอาจเหลือไม่ถึง 5% ในขณะที่เซลล์ส่วนที่เหลืออยู่ในไขกระดูกและโครงสร้างของไขกระดูกยังปกติ และไม่พบภาวะ infiltration และ fibrosis ในไขกระดูก อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติอาจไม่จำเป็นต้องตรวจไขกระดูก หากทราบสาเหตุและหยุดยาที่เป็นสาเหตุได้ทันที การพยากรณ์โรคจะขึ้นกับปริมาณของเม็ดเลือดที่เหลืออยู่ พยากรณ์โรคจะไม่ดีหากไขกระดูกมีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก และเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 2 ใน 3 ประการดังนี้คือมี (1) neutrophils < 500/mm<sup>3</sup>, (2) corrected reticulocytes < 1% และ (3) platelets < 20,000/mm<sup>3</sup>

การรักษาภาวะ aplastic anemia คือ หลีกเลี่ยงสารหรือยาที่เป็นสาเหตุ การดูแลรักษาตามอาการหรือแบบประคับประคอง หากมีอาการรุนแรงอาจจำเป็นต้องรักษาด้วยยาหรือการปลูกถ่ายไขกระดูก

ยาหรือสารเคมีหลายชนิดที่เป็นสาเหตุของ aplastic anemia<sup>1-6</sup> ได้แก่

acetazolamide	amodiaquine
arsenic	aspirin
benoxaprofen	benzene
bismuth	carbamazepine
carbimazole	carbon tetrachloride
cephalosporins	chloramphenicol
chlorophenols	chloroquine
chlorpheniramine	chlorpromazine

chlorpropamide	cimetidine
cotrimoxazole	cytotoxic drugs
dothiepin	ecstasy
ethanol	fenbufen
gold salts	ibuprofen
indomethacin	insecticides
lisinopril	mepacrine
mercury	methazolamide
methimazole	methylthiouracil
oxyphenbutazone	penicillamine
penicillins	phenacetamide
phenylbutazone	phenytoin
piroxicam	primidone
propylthiouracil	pyrimethamine
quinacrine	sulfonamides
sulindac	tetracyclines
thiouracils	ticlopidine
tolbutamide	

หลังจากผู้ป่วยได้รับ ampicillin ประมาณ 3 สัปดาห์ ผู้ป่วยเกิดภาวะ aplastic anemia โดยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้าน hematology ต่าง ๆ ลดลง ได้แก่ hemoglobin จาก 11.2 เป็น 8.2 g%, hematocrit จาก 32% เป็น 25%, white blood cell (WBC) จาก 6.6 เป็น 3.4 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, absolute neutrophil count (ANC) จาก 6.14 เป็น 2.11 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, platelet จาก 203 เป็น 195 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> ซึ่งภาวะเหล่านี้เข้าได้กับภาวะ bicytopenia คือมี hemoglobin, hematocrit และ white blood cell ต่ำกว่าปกติ ในขณะที่ platelet ลดต่ำลงเช่นกัน แต่ยังคงอยู่ในเกณฑ์ปกติ แพทย์สงสัยว่าอาจเกิดจาก ampicillin จึงหยุดให้ยา เนื่องจากผู้ป่วยบางรายที่เกิด bicytopenia จะมีการดำเนินของโรคไปเป็น pancytopenia<sup>4</sup> หลังจากหยุดให้ยาประมาณ 1 สัปดาห์พบว่า hemoglobin, hematocrit, WBC, ANC และ platelet มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเป็น 9.3 g%, 28%, 4.7 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, 2.63 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> และ 267 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> ตามลำดับ (ดูตารางที่ 1 และตารางที่ 2 ประกอบ)

## สรุป

Gentamicin มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต และ Ampicillin มีความสัมพันธ์กับการเกิด aplastic anemia โดยผลการประเมินความสัมพันธ์ด้วย Naranjo's algorithm พบว่าอยู่ในระดับน่าจะใช่ (probable)

---

## เอกสารอ้างอิง

1. Sasich LD, and Sukkari SR. Drug-induced blood disorders. In : Koda-Kimble MA, and Young LY, eds. Applied therapeutics : The clinical use of drugs. Seventh edition. Maryland U.S.A. : Lippincott Williams & Wilkins, 2001 : 85.1-85.21
2. Davies DM, Ferner RE, and Glanville H. Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions. Fifth edition. Bury St Edmunds, Suffolk : St Edmundsbury Press, 1998.
3. Stumpf JL, and Townsend KA. Other anemias. In : Herfindal ET and Gourley DR. eds. Textbook of therapeutics : Drug and disease management. Sixth edition. Baltimore : Williams & Wilkins, 1996 : 223-243.
4. Nathan DG. Hematologic diseases. In : Bennett JC and Plum F. eds. Cecil Textbook of Medicine. Twentieth edition. Philadelphia : W.B. Saunders, 1996 : 831-837.
5. Lacy CF, Armstrong LL, Ingrim NB, et al. Drug Information Handbook. Sixth edition. Hudson, Ohio : Lexi-Comp, 1998-99.
6. McEvoy GK. AHFS Drug Information. Bethesda, MD : American Society of Health-System Pharmacists, 2002.



## CASE REPORT

### Ceftriaxone-induced neutropenia

กนก.ยาวภา ชัยเจริญวรรณ\*

Neutropenia คือภาวะที่เลือดมีเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil cell ที่โตเต็มที่แล่นน้อยกว่า 1500 neutrophils ใน 1 ไมโครลิตร และมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ต่อการติดเชื้อ โดยมีอาการแสดงทางคลินิกได้แก่เจ็บคอ มีไข้ ปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง และหนาวสั่น พบอาการได้บ่อยในสตรีมากกว่าบุรุษ และมีอัตราการเสียชีวิตโดยรวมร้อยละ 16 อัตราการเสียชีวิตนี้จะเพิ่มขึ้นถ้าผู้ป่วยเกิดภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดหรือไตวาย

Neutrophil cell เป็นเม็ดเลือดขาวชนิดมีแกรนูลมีหน้าที่สำคัญในการต่อสู้และทำลายเชื้อโรค โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรีย ปกติการติดเชื้อจะไม่เป็นปัญหามากนักถ้า neutrophil count อยู่ระหว่าง 1000-1500 ต่อไมโครลิตร แต่จะเริ่มเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตเมื่อจำนวนต่ำกว่า 200 ต่อไมโครลิตร

ยาเป็นสาเหตุสำคัญหนึ่งที่ทำให้เกิด neutropenia โดยมีอุบัติการณ์มากในผู้ป่วยสูงอายุ ยาที่เคยมีรายงานว่าทำให้เกิด neutrophil ต่ำได้แก่ กลุ่ม cephalosporins กลุ่ม penicillins กิ่งสังเคราะห์ กลุ่มยาต้านชัก ยาเบาหวานชนิดรับประทาน เป็นต้น อาการแสดงของภาวะ neutrophil ต่ำที่มีสาเหตุจากยา (drug-induced neutropenia) มักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 7-14 วันภายหลังจากได้รับยา โดยมีกลไกการเกิดจากการทำลาย neutrophil เมื่อร่างกายได้รับยาครั้งแรก ยาหรือเมตาบอไลต์จะกระตุ้นให้มีการสร้าง antibody เมื่อยังคงได้รับยานั้นต่อไปเป็นเวลาหลายวันหรือได้รับยาครั้งใหม่ จะมีการจับกันของยากับ antibody ที่จำเพาะต่อยาเป็น antigen-antibody complex และจับที่ผิวของ neutrophil ต่อมาเกิดการทำลาย neutrophil และทำให้เกิดการติดเชื้อบริเวณต่าง ๆ เมื่อหยุดยาอาการจะดีขึ้นภายใน 2-3 สัปดาห์ ถ้าให้ยาที่แพ้ก็จะทำให้มีการทำลาย neu-

trophil ได้เร็วมาก ตามปกติ neutropenia ที่เกิดจากปฏิกิริยาแพยามักพบร่วมกับอาการไข้ ผื่น ต่อมม้ามเหลืองโต ตับอักเสบ กรวยไตอักเสบ หรือภาวะโลหิตจาง แต่บางครั้งอาจไม่แสดงอาการอื่นใดนอกจาก neutropenia โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับการ monitor blood cell counts ตลอดการได้รับยา อย่างไรก็ตาม การศึกษาถึงกลไกและสาเหตุที่แท้จริงของ drug-induced neutropenia เป็นไปได้ยาก เนื่องจากเป็นสิ่งที่คาดเดาไม่ได้ และมีสารเคมีหลายชนิดที่ส่งผลให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้ การวินิจฉัยจึงต้องแยกจากสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด neutropenia ได้เช่นกัน

#### รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 39 ปี มีภูมิลำเนาที่อำเภอคอยเต่า จังหวัดเชียงใหม่

#### อาการสำคัญ (Chief complaint)

มีไข้มา 8 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล เวลา มีไข้จะปวดน่องมาก

#### ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน (Present illness)

8 วันก่อนมาโรงพยาบาลมีไข้ เวลา มีไข้จะปวดน่องมาก มีประวัติเดินลุยน้ำตลอด

3-4 วันก่อนมาโรงพยาบาล ถ่ายอุจจาระเป็นน้ำ ไม่มีมูกเลือด รู้สึกตัวแดงร้อน ต่อมามีแผลที่เหนือริมฝีปากและขอบตาชาย มีเลือดออกตามไรฟัน

#### ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต (Past history)

ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น moderate AR และมีแผนเข้ารับการรักษาตัดเนื่องจาก prosthetic valve endocarditis อีก 2 สัปดาห์ข้างหน้า

#### ประวัติการใช้ยา (Medical history)

Anapril® (5 mg) 1 tab p.o BID pc

Moduretic® 1/2 tab p.o OD pc

#### ประวัติการแพ้ยา (Drug allergy)

ปฏิเสธการแพ้ยา อาหาร และสารเคมี

\* ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่



ลำดับเหตุการณ์ของยาที่ได้รับและอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยอาการไขมา 8 วัน เวลา มีไข้จะปวดน่องมาก ถ่ายอุจจาระเป็นน้ำ ไม่มีมูก เลือดมาประมาณ 3-4 วัน มีประวัติเดินลุยน้ำตลอด ผู้ป่วยได้รับการสั่งให้ยา ceftriaxone 2 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำวันละ 1 ครั้ง เพื่อครอบคลุมเชื้อ Salmonella typhi, Leptospira interrogans, มาลาเรีย และป้องกันการติดเชื้อของเยื่อหุ้มหัวใจ โดยได้รับร่วมกับ gentamicin 50 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง และ doxycycline 100 mg รับประทานวันละ 2 เวลา อีก 2 วันต่อมา หูดการให้ยา gentamicin และอีก 5 วันต่อมา หูดการให้ยา doxycycline

วันที่ 8 ภายหลังเริ่มให้ยา ceftriaxone ผู้ป่วยมี serum white blood cell (WBC) 10,500 cells เป็น Neutrophil 55.9% (neutrophil count = 6394; if band = 5%)

ต่อมาที่ 16 วัน ภายหลังเริ่มให้ยา ceftriaxone ผู้ป่วยมี WBC ต่ำลงเหลือ 1,860 cells เป็น Neutrophil 11% (neutrophil count = 204) Hematocrit 31% โดยในระหว่างนี้ผู้ป่วยมียาที่ได้รับคือ ceftriaxone 1 gm ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง ampicillin 2 gm ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 4 ชั่วโมง และ bactroban ointment ทาที่แผลวันละ 2 เวลา เช้า-เย็น แพทย์จึงสั่งหยุดให้ยา ceftriaxone และสั่งตรวจ complete blood count (CBC) ทุกวัน

ผลปรากฏว่า 2 วันภายหลังหยุดให้ยา ceftriaxone ค่า WBC สูงขึ้นเท่ากับ 2,050 cells Hematocrit 11% โดยค่า CBC ยังเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ จนเข้าสู่ระดับปกติ ในอีก 10 วันภายหลังหยุดยา ceftriaxone เมื่อประเมินความสัมพันธ์ของผลิตภัณฑ์กับอาการอื่นไม่พึงประสงค์ ผลคืออยู่ในระดับน่าจะใช่ (probable)

### วิจารณ์

Neutropenia เป็นภาวะที่เลือดมีเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil cell ที่โตเต็มที่แลวน้อยกว่า 1500 neutrophil ใน 1 ไมโครลิตร และผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการติดเชื้อ โดยปัญหาเรื่องการติดเชื้อภายหลังการมีเม็ดเลือดขาวต่ำจะเริ่มเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตเมื่อ neutrophil count ต่ำกว่า 200 ต่อไมโครลิตร

Neutropenia เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น การติดเชื้อ การขาดสารอาหารบางชนิดเช่น วิตามิน B1-6-12 หรือ Folate การมีภาวะการทำลายเม็ดเลือดแดงให้แตกตัวเพิ่มขึ้นมากของตับ (hypersplenism) การได้รับเคมีบำบัด และการได้รับยาบางชนิด รวมถึงการรับรังสีรักษา

ยาที่เคยมีรายงานว่าทำให้เกิด neutropenia ได้แก่ กลุ่ม cephalosporins กลุ่ม penicillins กิ่งสังเคราะห์ กลุ่มยาต้านชัก hydantoin ยาเบาหวาน chlorpropamide และยาฆ่าเชื้อ metronidazole

ยา ceftriaxone เป็นยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ที่เคยมีรายงานการทำให้ neutrophil ต่ำ ไม่เกินร้อยละ 1 และการหยุดยาที่เป็นสาเหตุจะทำให้ภาวะ neutropenia กลับสู่ปกติภายใน 7-14 วัน

การวิเคราะห์และประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง ceftriaxone กับภาวะ neutropenia ในผู้ป่วยรายนี้

ผู้ป่วยรายนี้มีการตรวจ complete blood count ครั้งแรกภายหลังจากได้รับยา ceftriaxone 4 วัน ผู้ป่วยมี serum WBC 17,000 เป็น Neutrophil 70% (ประมาณค่า neutrophil count = 12,750) ยาที่ใดร่วมกันในขณะนั้นประกอบด้วย enalapril, doxycycline และ ampicillin เมื่อทำการวัด CBC อีกครั้งที่ 5 วัน หลังการวัดครั้งแรกพบว่ามี serum WBC 10,500 เป็น Neutrophil 55.9% (ประมาณค่า neutrophil count = 6,394) ในการวัดครั้งนี้ neutrophil ลดลงจากเดิมถึงร้อยละ 50 และมียาที่ยังได้รับต่อเนื่องมาจากครั้งแรกคือ ceftriaxone, enalapril และ ampicillin โดยผู้ป่วยหยุดยา doxycycline เป็นเวลา 3 วันก่อนการเจาะเลือดวัด CBC ครั้งนี้ อีก 8 วันต่อมา (15 วันหลังเริ่มให้ ceftriaxone พบว่า CBC ของผู้ป่วยลดลงเหลือ 1,690 เป็น Neutrophil 11% มีค่า absolute neutrophil count = 204.6 โดยยาที่ผู้ป่วยยังคงได้รับต่อเนื่องมาตั้งแต่ครั้งแรกคือ ceftriaxone และ ampicillin จากข้อมูลผล CBC พบว่าผู้ป่วยมี neutrophil ต่ำ แต่มีเกล็ดเลือดปกติ ผู้ป่วยรายนี้จึงมีภาวะ neutropenia คือเม็ดเลือดขาวมี neutrophil ต่ำกว่า 1,500 ต่อไมโครลิตร และได้รับยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะนี้ เมื่อพิจารณาว่าผู้ป่วยได้รับในช่วงเวลา

เดียวกัน พบว่ายา ceftriaxone มีความสัมพันธ์กับภาวะ neutropenia ทีมผู้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยจึงพิจารณาหยุดยานี้ แต่ยังคงให้ยาฉีด ampicillin และยาฉีด gentamicin ต่อไป

ภายหลังการหยุดยา ceftriaxone 2 วัน ผลการตรวจเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยมีค่า serum WBC สูงขึ้น neutrophil เพิ่มขึ้น และเพิ่มขึ้นสูงจนเข้าสู่ภาวะปกติในอีก 10 วันหลังหยุดยา

### สรุป

จากข้อมูลที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าอาการและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแสดงให้เห็นถึงภาวะ neutropenia ที่เกิดขึ้นภายหลังการใช้ ceftriaxone ประมาณ 2 สัปดาห์ และเมื่อหยุดยาที่สงสัยนี้ประมาณ 10 วัน ค่า neutrophil ที่ต่ำลง กลับสูงขึ้นจนเข้าสู่ภาวะปกติดังเดิม ดังนั้น ceftriaxone น่าจะเป็นสาเหตุของ neutropenia ในผู้ป่วยรายนี้มากที่สุด เมื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง ceftriaxone กับภาวะ neutropenia ด้วย Naranjo's Algorithm พบว่าอยู่ในระดับน่าจะใช่ (probable)

---

### เอกสารอ้างอิง

1. งานวิชาการกลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี





## สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (1 มกราคม – 31 ธันวาคม 2546)

■ กญ.สรียา เวชวิฐาน\*

ในระหว่างเดือนมกราคม-ธันวาคม พ.ศ.2546 ศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ได้รับรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจากโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุขต่าง ๆ ทั่วประเทศ โดยระบบ Spontaneous Reporting ซึ่งเป็นรายงานที่สามารถนำมาวิเคราะห์ประเมินผลได้จำนวนทั้งสิ้น 11,910 ฉบับ จำแนกเป็นผู้ป่วยเพศชาย 4,868 คน (40.87%) เพศหญิง 7,008 คน (58.84%) และไม่ระบุเพศ 34 คน (0.29%) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุอยู่ในช่วง 31-45 ปี จำนวน 3,181 คน (26.71%) รองลงมาเป็นช่วงอายุ 15-30 ปี จำนวน 2,287 คน (19.20%)

จากจำนวนรายงานทั้งหมด 11,910 ฉบับพบอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 22,785 รายการ จากยาที่สงสัย 13,211 ตัวยา (1 รายงานอาจมียาที่สงสัยและอาการอันไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า 1 รายการ) อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยแบ่งตามระดับความรุนแรงพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 78.26 มีอาการไม่ร้ายแรง โดยผลที่เกิดขึ้นจากอาการอันไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ร้อยละ 59.92 จะหายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม

ในจำนวนนี้มีกลุ่มยาหลักที่พบอาการอันไม่พึงประสงค์มากที่สุดคือกลุ่ม general antiinfectives for systemic use จำนวน 7,253 รายการ (54.90%) รองลงมาคือกลุ่ม musculo-skeletal system จำนวน 1,930 รายการ (14.61%) อันดับสามได้แก่ยาในกลุ่ม central nervous system จำนวน 1,646 รายการ (12.46%) มีรายละเอียดของกลุ่มยาที่สงสัย ดังนี้

1. กลุ่มยา general antiinfectives for systemic use ได้รับรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จำนวน 7,253 รายการ โดยเป็นกลุ่มยา systemic antibiotics จำนวนมากที่สุดคือ 4,841 รายการ (66.74%) รองลงมาคือกลุ่มยา systemic chemotherapeutics จำนวน 1,407 รายการ (19.40%)

2. กลุ่มยา musculo-skeletal system ได้รับรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จำนวน 1,930 รายการ โดยเป็นกลุ่มยา antiinflammatory and antirheumatic products จำนวนมากที่สุดเท่ากับ 1,650 รายการ (85.49%)

3. กลุ่มยา central nervous system ได้รับรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จำนวน 1,646 รายการ โดยเป็นกลุ่มยา analgesics จำนวนมากที่สุดเท่ากับ 763 รายการ (46.35%) และรองลงมาคือยาในกลุ่ม antiepileptics เท่ากับ 416 รายการ (25.27%)

รายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกายมีรายงานทั้งสิ้น 22,785 รายการ พบว่าอาการทางผิวหนัง (skin and appendages disorders) เป็นอาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดเท่ากับ 11,239 รายการ (49.33%) รองลงมาคืออาการอันไม่พึงประสงค์ทางระบบทั่วไปของร่างกาย (body as a whole general disorders) จำนวน 2,862 รายการ (12.56%) และอันดับสามคือ gastro-intestinal system disorders จำนวน 1,452 รายการ (6.37%) มีรายละเอียดดังนี้

1. ระบบผิวหนัง (skin and appendages disorders) ได้รับรายงานรวม 11,239 รายการ ในจำนวนนี้ อาการที่พบบ่อยที่สุดคือ rash 3,078 รายการ, pruritus 2,142 รายการ และ urticaria 1,499 รายการ ตามลำดับ

\* กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

2. ระบบทั่วไปของร่างกาย (body as a whole general disorders) ได้รับความรายงานรวม 2,862 รายการ ในจำนวนนี้อาการที่พบมากที่สุดคือ face oedema 441 รายการ, periobital oedema 432 รายการและ mouth oedema 308 รายการ ตามลำดับ

3. ระบบทางเดินอาหาร (gastro-intestinal system disorders) ได้รับความรายงานรวม 1,452 รายการ ในจำนวนนี้อาการที่พบมากที่สุดคือ nausea 450 รายการ, vomiting 381 รายการ และ stomatitis 118 รายการ ตามลำดับ

นอกจากนี้มีอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่รุนแรงซึ่งผู้ขายควรระมัดระวังและติดตามการใช้อย่างใกล้ชิดคือ

1. Anaphylactic shock จากการใช้ยา ceftriaxone, diclofenac, ampicillin, metamizole sodium

2. Erythema multiforme จากการใช้ยา doxycycline, sulfamethoxazole + trimethoprim, carbamazepine, allopurinol

3. Hepatitis จากการใช้ยา isoniazid, ethambutol, pyrazinamide, stavudine-lamivudine-nevirapine

4. Stevens johnson syndrome จากการใช้ยา nevirapine, ibuprofen, cloxacillin

5. Toxic epidermal necrolysis จากการใช้ยา carbamazepine, isoniazid, sulfamethoxazole-trimethoprim

(ข้อมูล ณ วันที่ 26 กุมภาพันธ์ 2547)



ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา  
ตามระบบอวัยวะของร่างกาย ( มกราคม - ธันวาคม 2546)

ระบบอวัยวะของร่างกาย	จำนวน	ร้อยละ
SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	11239	49.33
BODY AS A WHOLE-GENERAL DISORDERS	2862	12.56
GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	1452	6.37
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1112	4.88
RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	1025	4.50
CENTRAL & PERIPHERAL NERVOUS SYST. DISORDERS	958	4.20
CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL	924	4.06
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	920	4.04
URINARY SYSTEM DISORDERS	633	2.78
HEART RATE AND RYTHM DISORDERS	394	1.73
LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS	203	0.89
VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS	194	0.85
PLATELET, BLEEDING AND CLOTTING DISORDERS	182	0.80
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS	132	0.58
PSYCHIATRIC DISORDERS	117	0.51
APPLICATION SITE DISORDERS	104	0.46
VISION DISORDERS	98	0.43
RED BLOOD CELL DISORDERS	53	0.23
RESISTANCE MECHANISM DISORDERS	41	0.18
HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS	31	0.14
WHITE BLOOD CELL DISORDERS	30	0.13
ENDOCRINE DISORDERS	21	0.09
REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	20	0.09
SPECIAL SENSE OTHER, DISORDERS	18	0.08
REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE	10	0.04
COLLAGEN DISORDERS	5	0.02
MYO-, ENDO-, PERICARDIAL & VALVE DISORDERS	3	0.01
NEOPLASMS	3	0.01
FOETAL DISORDERS	1	0.004
<b>Total</b>	<b>22785</b>	<b>100.00</b>

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา  
ตามกลุ่มผลิตภัณฑ์หลัก ( มกราคม - ธันวาคม 2546)

กลุ่มผลิตภัณฑ์หลัก	จำนวน	ร้อยละ
GENERAL ANTIINFECTIVES, SYSTEMIC	7253	54.90
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	1930	14.61
CENTRAL NERVOUS SYSTEM	1646	12.46
ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	652	4.94
CARDIOVASCULAR SYSTEM	557	4.22
RESPIRATORY SYSTEM	432	3.27
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	214	1.62
VARIOUS	153	1.16
GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	106	0.80
SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS, EXCL. SEX HORMONES	97	0.73
DERMATOLOGICALS	68	0.51
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS	48	0.36
SENSORY ORGANS	31	0.23
ANTIPAPASITIC PRODUCTS	21	0.16
HERBAL MEDICINES	3	0.02
<b>Total</b>	<b>13211</b>	<b>100.00</b>