รายงานการพัฒนาการทบทวนทะเบียนตำรับยากรณีศึกษายาแอสไพริน

ภายใต้โครงการวิจัยเรื่อง การพัฒนาระบบทบทวนทะเบียนตำรับยา
ได้รับทุนสนับสนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

โดย

วรสุดา ยูงทอง
นิธิมา สุ่มประดิษฐ์
วรรณนิษา เถียรทวี
นิพัทธ์ สุขแสนสำราญ
กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

พ.ศ. 2553

คำนำ

แอสไพรินเป็นยามาตรฐานมีอายุมากกว่า 100 ปี เป็นยาที่มีการนำมาใช้อย่างกว้างขวาง และมีการวิจัยอย่างต่อเนื่องตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ยานี้ ในช่วงแรกนำมาใช้เป็นยาแก้ปวด ลดไข้ และต้านการอักเสบ ลดอาการปวดข้อและข้ออักเสบ ต่อมามีการวิจัยค้นพบว่ามีประสิทธิผลในการป้องกันโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือด และโรคหลอดเลือดในสมองแตก แต่ยาระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร จึงอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียง เช่น ปวดท้อง เลือดออกในทางเดินอาหาร โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานานหรือใช้ในขนาดสูง และมีรายงานอาการข้างเคียงที่พบน้อยแต่ร้ายแรงคือกลุ่มอาการรายย์ โดยเฉพาะในเด็กซึ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงที่สำคัญ

ในช่วงปี 2544-2547 มีรายงานการเสียชีวิตจากกลุ่มอาการรายย์ จากการกินยาแอสไพริน รวม 3 ราย กระทรวงสาธารณสุขจึงมอบหมายให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทบทวนทะเบียนตำรับยาแอสไพรินให้มีข้อบ่งใช้ที่เหมาะสมโดยเฉพาะยาสำหรับเด็กและประเด็นอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง รวมทั้ง ให้ขอความร่วมมือจากร้านขายยาไม่ให้จ่ายยาลดไข้ในเด็ก นอกจากนั้น ผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ผ่านมายังอยู่ในวงจำกัด และมุ่งเน้นเฉพาะการทบทวนความปลอดภัยและประสิทธิผลของตัวยาสำคัญ จึงไม่ครอบคลุมในทุกองค์ประกอบของทะเบียนตำรับยาที่จำเป็นต้องมีการปรับปรุงให้ครบถ้วน ได้แก่ ประสิทธิผลและความปลอดภัยของตัวยาสำคัญและตัวยาไม่สำคัญ การแสดงฉลากยาและเอกสารกำกับยา การควบคุมคุณภาพมาตรฐาน คำเตือน สถานะตามกฎหมายของยา สูตรตำรับและวิธีการผลิต เป็นต้น

จากเหตุผลข้างต้น จึงได้จัดทำเอกสารวิชาการเรื่องการพัฒนาการทบทวนทะเบียนตำรับยา: กรณีศึกษายาแอสไพริน เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของประชาชนให้ได้บริโภคยาแอสไพรินที่มีคุณภาพมาตรฐานได้อย่างมีประสิทธิผล ปลอดภัย และเป็นการทดลองรูปแบบการพัฒนางานทบทวนทะเบียนตำรับยาให้มีการประเมินครอบคลุมทุกด้านกล่าวคือ ประสิทธิผล ความปลอดภัย และคุณภาพมาตรฐาน เพื่อนำใช้เป็นแนวทางในการนำไปประยุกต์สู่กระบวนงานทบทวนทะเบียนตำรับยาในอนาคตต่อไป

ผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่าเอกสารวิชาการฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อการคุ้มครองประชาชนคนไทย การเผยแพร่ข้อมูลความรู้และพัฒนาพฤติกรรมผู้บริโภค และสามารถใช้เป็นกรณีศึกษาเพื่อประยุกต์สู่กระบวนงานทบทวนทะเบียนตำรับยาและการพิจารณาทะเบียนตำรับยาในอนาคตต่อไป

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

การพัฒนาการทบทวนทะเบียนตำรับยา: กรณีศึกษายาแอสไพริน มีวัตถุประสงค์เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของประชาชนให้ได้บริโภคยาแอสไพรินที่มีคุณภาพมาตรฐานอย่างมีประสิทธิผล ปลอดภัย และเป็นการทดลองรูปแบบการพัฒนางานทบทวนทะเบียนตำรับยาให้มีการประเมินครอบคลุมทุกด้านกล่าวคือ ประสิทธิผล ความปลอดภัย และคุณภาพมาตรฐาน เพื่อประยุกต์ใช้ในการทบทวนทะเบียนต่อไป การศึกษานี้ใช้วิธีการวิจัยเอกสาร ผลการศึกษาในด้านความปลอดภัยพบว่ามีหลักฐานแสดงว่ายาแอสไพรินมีความสัมพันธ์กับการเกิดกลุ่มอาการรายย์ในเด็กไทยที่ติดเชื้อไวรัส ทั้งในเด็กเล็กและวัยรุ่น โดยมีรายงานการเสียชีวิตหรือเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ดังนั้นการใช้ยาแอสไพรินในเด็กจึงมีความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ ในต่างประเทศพบว่ามาตรการที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมความเสี่ยง ได้แก่ การเพิ่มคำเตือน การแก้ไขฉลากและเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน หรือการไม่ให้ประชาชนซื้อยาแอสไพรินไปใช้ในเด็กเอง จึงเสนอมาตรการควบคุมความเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ การแก้ไขทะเบียนตำรับยาโดยไม่อนุญาตการใช้ยาแอสไพรินแก้ปวดลดไข้ ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี การเพิ่มคำเตือนบนฉลากและเอกสารกำกับยา การจัดให้มีเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน และการปรับปรุงการกระจายยาให้เหมาะสมโดยยกเลิกการเป็นยาสามัญประจำบ้าน สำหรับยาแอสไพรินที่ใช้สำหรับแก้ปวด ลดไข้ ในผู้ใหญ่ให้จัดเป็นยาอันตราย ซึ่งจำหน่ายยาได้ในร้านยาซึ่งมีเภสัชกรดูแลตลอดเวลาทำการ และไม่สามารถโฆษณายาเพื่อลดไข้โดยตรงต่อผู้บริโภคได้ สำหรับข้อบ่งใช้อื่นจัดเป็นยาควบคุมพิเศษ เพราะควรใช้โดยแพทย์เท่านั้น ในด้านประสิทธิผลพบว่า เมื่อทบทวนข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนไว้โดยใช้หลักการว่าต้องเป็นข้อบ่งใช้ที่เป็นข้อเท็จจริงและมีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอ ร่วมกับการพิจารณาว่าเป็นข้อบ่งใช้ที่เหมาะสมและการไม่อนุญาตข้อบ่งใช้ที่ไม่มีข้อมูลการกำหนดขนาดและวิธีการใช้ยา ผลการทบทวนพบว่าข้อบ่งใช้ในทะเบียนตำรับยาแอสไพรินมีความหลากหลาย ไม่เป็นมาตรฐาน บางข้อบ่งใช้มีหลักฐานสนับสนุนไม่เพียงพอหรือไม่เหมาะสม จึงสมควรกำหนดข้อบ่งใช้มาตรฐานไว้เพื่อการอนุญาตโดยรวมไว้กับเอกสารกำกับยามาตรฐาน สำหรับการแสดงฉลากและเอกสารกำกับยาพบว่า ส่วนใหญ่เอกสารกำกับยาของทะเบียนตำรับยาแอสไพรินมีข้อมูลไม่ครบถ้วน จึงได้จัดทำมาตรฐานและขั้นตอนการปฏิบัติในจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยา แล้วได้นำมาทดลองใช้จริงกับยาแอสไพรินโดยจัดทำเป็นเอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ฉบับย่อและฉบับเต็ม เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน และฉลากมาตรฐาน

ในด้านคุณภาพมาตรฐาน พบว่าผลการเฝ้าระวังคุณภาพยาแอสไพรินในโรงพยาบาลมีปัญหาผิดมาตรฐานสูงและผู้ผลิตที่ถูกสุ่มตัวอย่างมีปัญหาเกินร้อยละ 50 เนื่องจากยาไวต่อความชื้นและความร้อน ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ รูปแบบยาชนิดออกฤทธิ์ทันที ขนาดของเม็ดยา การผลิต วัตถุดิบ บรรจุภัณฑ์ และขนาดบรรจุ เมื่อทบทวนทะเบียนตำรับยาพบว่าส่วนใหญ่เป็นทะเบียนเก่า มีข้อมูลด้านการผลิตและคุณภาพมาตรฐานไม่สมบูรณ์เมื่อเทียบกับเกณฑ์ปัจจุบัน ทั้งในส่วนของมาตรฐานยาสำเร็จรูปและวัตถุดิบ การศึกษาความคงสภาพ จึงควรเพิ่มเติมไว้ นอกจากนั้น วัตถุดิบเป็นปัจจัยสำคัญหนึ่งในการกำหนดคุณภาพยาจึงควรให้เพิ่มเติมแหล่งวัตถุดิบตัวยาแอสไพรินไว้ในทะเบียนตำรับยาด้วย รวมทั้ง การให้เพิ่มเติม process validation เพื่อเป็นการประกันคุณภาพเพราะแอสไพรินมีความคงสภาพไม่ดี แม้ใช้แหล่งวัตถุดิบแหล่งเดียว ก็อาจมีความแตกต่างของกระบวนการผลิตได้ จึงควรแก้ไขเอกสารด้านเคมีและควบคุมคุณภาพของทะเบียนตำรับยาแอสไพรินทุกตำรับในประเด็นดังกล่าว

ผลการศึกษาดังกล่าวเป็นประโยชน์ต่อการกำหนดมาตรการควบคุมความเสี่ยงจากการใช้ยาแอสไพรินและสามารถนำไปประยุกต์สู่กระบวนงานทบทวนทะเบียนตำรับยาได้ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขเป็นอย่างสูงที่ได้ให้ทุนสนับสนุนการวิจัยนี้ รวมทั้งคณะกรรมการยา คณะอนุกรรมการทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ทุกท่าน ผศ.นพ.พิสนธิ์ จงตระกูล ภญ.ดร.นิธิมา สุ่มประดิษฐ์ ภญ.อัญชลี จิตรักนที ภญ.วรรณนิษา เถียรทวี และ ภก.นิพัทธ์ สุขแสนสำราญ ที่ได้ให้การสนับสนุน ข้อคิดเห็น และให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่สำนักยาทุกท่านที่ได้ให้ความร่วมมือและความอนุเคราะห์ข้อมูลในส่วนที่เกี่ยวข้องมาโดยตลอด

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	**i**
บทสรุปสำหรับผู้บริหาร	**ii**
กิตติกรรมประกาศ	**iii**
สารบัญ	**ก**
สารบัญรูปภาพ	**ง**
สารบัญตาราง	**จ**
บทที่ 1 บทนำ	**1**
1. ความเป็นมาและความสำคัญของการศึกษา	1
2. วัตถุประสงค์ของการศึกษา	2
3. ขอบเขตการศึกษาวิจัย	2
4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
5. นิยามศัพท์เฉพาะ	3
6. คำสำคัญ	3
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	**4**
1. ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับยาแอสไพริน	4
2. ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับกลุ่มอาการรายย์ (Reye's syndrome)	7
3. ข้อกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาแอสไพริน	8
4. แนวทางและเกณฑ์การแบ่งประเภทยา	9
5. ข้อกำหนดการแสดงฉลากและเอกสารกำกับยาตามกฎหมายและข้อตกลงของกลุ่มประเทศอาเซียน	11
6. สภาพปัญหาของการอ่านฉลากยาและแนวทางการพัฒนาฉลากยา	16
บทที่ 3 วิธีการศึกษา	**20**
บทที่ 4 ผลการศึกษา	**21**
ส่วนที่ 1 สถานการณ์การควบคุมและข้อมูลทะเบียนตำรับยาแอสไพริน	21
1. ข้อมูลทั่วไปของทะเบียนตำรับยาแอสไพริน	21
2. สถานะทะเบียนตำรับยาตามกฎหมาย	27

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ส่วนที่ 2 การประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาแอสไพริน	28
ก. ระบาดวิทยาของภาวะกลุ่มอาการรายย์ และประสบการณ์การควบคุมความเสี่ยงจากกลุ่มอาการรายย์ที่มีสาเหตุจากยาแอสไพริน	28
ข. การทบทวนการแบ่งประเภทของยาแอสไพริน	38
ค. มาตรการควบคุมความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการรายย์จากการใช้ยาแอสไพริน	42
ง. การทบทวนการแสดงข้อบ่งใช้ของยาแอสไพริน	45
จ. การทบทวนการแสดงฉลากและเอกสารกำกับยาของยาแอสไพริน	49
ส่วนที่ 3 การประเมินคุณภาพมาตรฐานของยาแอสไพริน	62
1. คุณสมบัติทั่วไปของยาแอสไพริน	62
2. รูปแบบของยาแอสไพรินชนิดรับประทานที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย	62
3. ข้อมูลปัญหาคุณภาพยาแอสไพรินและการวิเคราะห์สาเหตุของปัญหา	63
4. ผลการประเมินเอกสารการควบคุมคุณภาพของยาแอสไพรินที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้	68
ส่วนที่ 4 ข้อเสนอมาตรการควบคุมความเสี่ยงด้านความปลอดภัย ประสิทธิผล และคุณภาพมาตรฐาน	71
ก. ข้อสรุปผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาแอสไพริน	71
ข. มาตรการควบคุมความเสี่ยงด้านความปลอดภัย ประสิทธิผล และคุณภาพมาตรฐานยาแอสไพริน	73
บทที่ 5 สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ	**78**
ส่วนที่ 1 สถานการณ์การควบคุมและการขึ้นทะเบียนตำรับยาแอสไพรินในประเทศไทย	78
ส่วนที่ 2 การประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาแอสไพริน	78
2.1 ระบาดวิทยาของภาวะกลุ่มอาการรายย์และประสบการณ์การควบคุมความเสี่ยงจากกลุ่มอาการรายย์ที่มีสาเหตุจากยาแอสไพรินในต่างประเทศ	78
2.2 มาตรการควบคุมความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการรายย์จากการใช้ยาแอสไพริน	79
2.3 ข้อเสนอมาตรการควบคุมความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการรายย์จากการใช้ยาแอสไพริน	80
2.4 การทบทวนการแสดงข้อบ่งใช้ของยาแอสไพรินในฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้	81
2.5 มาตรฐานการแสดงฉลากและเอกสารกำกับยาของยาแอสไพริน	81
ส่วนที่ 3 การประเมินคุณภาพมาตรฐานของยาแอสไพริน	81

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ส่วนที่ 4 ข้อเสนอมาตรการควบคุมความเสี่ยงด้านความปลอดภัย ประสิทธิผล และคุณภาพมาตรฐาน	83
ก. ข้อสรุปผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาแอสไพริน	83
ข. มาตรการควบคุมความเสี่ยงด้านความปลอดภัย ประสิทธิผล และคุณภาพมาตรฐานยาแอสไพริน	85
ข้อเสนอแนะ	88
บรรณานุกรม	**90**
ภาคผนวก	**93**
ภาคผนวก 1 เอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ของยาแอสไพริน	94
ภาคผนวก 2 เอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับประชาชนของยาแอสไพริน	128
ภาคผนวก 3 ฉลากยามาตรฐานของยาแอสไพริน	136

สารบัญรูปภาพ

		หน้า
รูปที่ 1	โครงสร้างทางเคมีของยาแอสไพริน	4
รูปที่ 2	รายงานจำนวนผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตด้วยกลุ่มอาการรายย์ในประเทศไทยตั้งแต่ ปี พ.ศ.2529 - พ.ศ.2547	29
รูปที่ 3	รายงานอัตราผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตจากกลุ่มอาการรายย์ในประเทศไทยต่อประชากรหนึ่งแสนคนต่อปี ระหว่างปี ค.ศ.1994 - ค.ศ.2004	29
รูปที่ 4	รายงานจำนวนผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตจากกลุ่มอาการรายย์ในประเทศไทยระหว่าง ปี ค.ศ.1994 - ค.ศ.2004	30
รูปที่ 5	รายงานอัตราการป่วยจากกลุ่มอาการรายย์ในประเทศไทยต่อประชากรหนึ่งแสนคน ระหว่างปี ค.ศ.1994 – ค.ศ.2003 แยกตามกลุ่มอายุ	30
รูปที่ 6	จำนวนรายงานการเกิดกลุ่มอาการรายย์ที่สัมพันธ์กับแอสไพรินจากฐานข้อมูล WHO ADR database ปี ค.ศ.1985 – ค.ศ.2006 (ข้อมูล ณ วันที่ 9/08/06)	31
รูปที่ 7	กราฟแสดงจำนวนทะเบียนตำรับยาแอสไพรินแยกตามรูปแบบยา (ข้อมูล ปี 2549)	62
รูปที่ 8	กราฟแสดงปริมาณการผลิต/นำเข้ายาแอสไพรินชนิดเม็ด/แคปซูลในปี พ.ศ. 2544	63
รูปที่ 9	รายงานปัญหาคุณภาพยาของกระทรวงสาธารณสุขระหว่าง ตุลาคม 2540 – กันยายน 2545	63
รูปที่ 10	ผลการสุ่มตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์คุณภาพยา ปี พ.ศ. 2547	65
รูปที่ 11	รายงานปัญหาคุณภาพยาของกระทรวงสาธารณสุขระหว่าง ตุลาคม 2540 – กันยายน 2545	66

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	สรุปการเปลี่ยนแปลงลักษณะฉลากยาของสหรัฐอเมริกา	17
ตารางที่ 2	ข้อเสนอแนะการวิจัยฉลากยารูปแบบใหม่ของสหรัฐอเมริกาในด้านการวางรูปแบบ (layout)	18
ตารางที่ 3	แสดงจำนวนทะเบียนตำรับยาแอสไพรินเดี่ยว มูลค่าและปริมาณการใช้ยาแอสไพรินในประเทศไทย	22
ตารางที่ 4	แสดงจำนวนทะเบียนตำรับยาแอสไพรินสูตรผสม มูลค่าและปริมาณการใช้ยาแอสไพรินในประเทศไทย	23
ตารางที่ 5	แสดงความแรงของยาแอสไพรินเดี่ยวที่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย	24
ตารางที่ 6	รายงานกลุ่มอาการรายย์ แยกตามอายุ ปี 1985-2006 (WHO ADR database ข้อมูล ณ วันที่ 9/08/06)	31
ตารางที่ 7	อุบัติการณ์ของกลุ่มอาการรายย์ ในประเทศสหราชอาณาจักรตั้งแต่ปี ค.ศ.1981-2001	32
ตารางที่ 8	ข้อมูลรายงานการเกิดกลุ่มอาการรายย์จากโรงพยาบาลในออสเตรเลียโดยแยกประเภทของโรงพยาบาลรัฐ และโรงพยาบาลเอกชน ตั้งแต่ปี ค.ศ.1993-2001	33
ตารางที่ 9	รายงานอุบัติการณ์การเกิดกลุ่มอาการรายย์ที่สัมพันธ์กับยาแอสไพรินของสหรัฐอเมริการะหว่างปี ค.ศ.1977-1997	34
ตารางที่ 10	รายงานปัญหาคุณภาพยาที่ได้รับใน ต.ค. 2540 -ก.ย. 2545 จากหน่วยงานสังกัดกระทรวงสาธารณสุข	64
ตารางที่ 11	ผลตรวจวิเคราะห์ยาตามโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา (30 บาทรักษาทุกโรค) ปี 2547 ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	66

บทที่ 1
บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของการศึกษา

สืบเนื่องจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้รับรายงานการเสียชีวิตจากกลุ่มอาการรายย์ (Reye's syndrome) จากการกินยาแอสไพรินในปี พ.ศ.2544 พ.ศ.2547 และพ.ศ.2549 รวม 3 ราย กล่าวคือ ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้รับรายงานการเกิดกลุ่มอาการรายย์ ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาแอสไพรินดังนี้

รายแรก เป็นรายงานการเสียชีวิตของเด็กอายุ 5 ปีจากกลุ่มอาการรายย์จากการกินแอสไพรินจากโรงพยาบาลปทุมธานี (วันที่รายงาน 20 มีนาคม 2544) มีระดับความน่าเชื่อถือ "น่าจะใช่" ("probable")

รายที่สอง เป็นหนังสือแจ้งจากเครือข่ายโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ว่าพบอาการไม่พึงประสงค์ในเด็กที่ร้ายแรงจำนวน 2 ราย คือ กลุ่มอาการรายย์ในเด็กอายุ 1 ปี (วันที่รายงาน 15 พฤษภาคม 2547) มีระดับความน่าเชื่อถือ "น่าจะใช่" ("probable") และภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้แอสไพรินแบบซอง

รายที่สาม เป็นรายงานข่าวเมื่อสิงหาคม 2549 ระบุการเสียชีวิตของเด็ก 1 ราย (อายุ 9 ขวบ) ที่จังหวัดลพบุรี ซึ่งป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ และมีสาเหตุการเสียชีวิตจากกลุ่มอาการรายย์ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการใช้แอสไพรินแบบซอง

รายงานการเสียชีวิตดังกล่าวเป็นที่สนใจของสื่อมวลชนและประชาชนดังจะเห็นได้จากการเผยแพร่เป็นข่าวทางสื่อต่างๆ เช่น หนังสือพิมพ์ เป็นต้น กระทรวงสาธารณสุขจึงมอบหมายให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทบทวนทะเบียนตำรับยาแอสไพรินให้มีข้อบ่งใช้ที่เหมาะสมโดยเฉพาะยาสำหรับเด็กและประเด็นอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง รวมทั้ง ให้ขอความร่วมมือจากร้านขายยา ไม่ให้จ่ายยาลดไข้ในเด็ก กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงเห็นควรให้ทบทวนทะเบียนตำรับยาแอสไพริน โดยครอบคลุมประเด็นทั้งในด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และคุณภาพมาตรฐาน ตลอดจน หลักเกณฑ์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น การปรับปรุงหลักเกณฑ์ในการโฆษณายา เป็นต้น

นอกจากนั้น ผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ผ่านมายังอยู่ในวงจำกัด และมุ่งเน้นเฉพาะการทบทวนความปลอดภัยและประสิทธิผลของตัวยาสำคัญ จึงไม่ครอบคลุมในทุกองค์ประกอบของทะเบียนตำรับยาที่จำเป็นต้องมีการปรับปรุงให้ครบถ้วน ได้แก่ ประสิทธิผลและความปลอดภัยของตัวยาสำคัญและตัวยาไม่สำคัญ การแสดงฉลากยาและเอกสารกำกับยา การควบคุมคุณภาพมาตรฐาน คำเตือน สถานะตามกฎหมายของยา สูตรตำรับและวิธีการผลิต เป็นต้น

จากเหตุผลข้างต้น จึงจัดทำการศึกษาเรื่องการพัฒนาการทบทวนทะเบียนตำรับยา: กรณีศึกษายาแอสไพริน ในการศึกษานี้ได้ทบทวนทะเบียนตำรับยาแอสไพริน โดยการวิจัยเอกสาร (documentary research) ตามหลักวิชาการ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของประชาชนให้ได้บริโภคยาแอสไพรินที่มีคุณภาพมาตรฐานได้อย่างมีประสิทธิผล ปลอดภัย และเป็นการทดลองรูปแบบการพัฒนางานทบทวนทะเบียนตำรับ

ยาให้มีการประเมินครอบคลุมทุกด้านกล่าวคือ ประสิทธิผล ความปลอดภัย และคุณภาพมาตรฐาน เพื่อนำใช้เป็นแนวทางในการนำไปประยุกต์สู่กระบวนงานทบทวนทะเบียนตำรับยาในอนาคตต่อไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อทดลองรูปแบบการพัฒนางานทบทวนทะเบียนตำรับยาให้มีการประเมินครอบคลุมทุกด้านกล่าวคือ ประสิทธิผล ความปลอดภัย และคุณภาพมาตรฐาน โดยใช้ยาแอสไพรินเป็นกรณีศึกษา เพื่อใช้เป็นแนวทางในการนำไปประยุกต์สู่กระบวนงานทบทวนทะเบียนตำรับยาในอนาคตต่อไป

2. เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของข้อมูลประสิทธิผล คุณภาพมาตรฐานและความปลอดภัยของยาแอสไพรินในปัจจุบันเทียบกับข้อมูลในทะเบียนตำรับยาที่ได้อนุมัติไว้แล้ว และพัฒนารูปแบบการประเมินเพื่อทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ครอบคลุมทุกด้านโดยใช้แอสไพรินเป็นกรณีศึกษา

3. เพื่อศึกษาแนวทางในการกำหนดมาตรการควบคุมความเสี่ยงจากยาแอสไพรินตามสถานการณ์และข้อมูลในปัจจุบัน และพัฒนาข้อเสนอในการปรับปรุงทะเบียนตำรับยาแอสไพรินที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วให้สอดคล้องกับมาตรการควบคุมความเสี่ยง

ขอบเขตการศึกษาวิจัย

ขอบเขตการศึกษาครอบคลุมการวิจัยเอกสารเพื่อให้ทราบสภาพปัญหาการเกิดกลุ่มอาการรายย์ในประเทศไทยและต่างประเทศ มาตรการควบคุมความเสี่ยงจากกลุ่มอาการรายย์จากยาแอสไพรินในต่างประเทศ สภาพปัญหาคุณภาพมาตรฐานของยาแอสไพริน สถานการณ์การควบคุมและการขึ้นทะเบียนตำรับยาแอสไพรินในประเทศ แล้วนำข้อมูลที่ได้มาประกอบการประเมินซ้ำทะเบียนตำรับยา แล้วนำผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่ได้มาวิเคราะห์เพื่อเสนอมาตรการต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อควบคุมความเสี่ยงทั้งในด้านประสิทธิผล คุณภาพมาตรฐาน และความปลอดภัย โดยเฉพาะความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการรายย์จากการใช้ยาแอสไพริน

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของประชาชนให้ได้บริโภคยาแอสไพรินที่มีคุณภาพมาตรฐานได้อย่างมีประสิทธิผล ปลอดภัย

2. ผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาแอสไพรินได้นำไปสู่การออกเป็นกฎหมายเพื่อบังคับใช้อันจะมีผลก่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้บริโภคโดยตรง

3. มีการทดลองกำหนดแนวทางในการนำนโยบายฉลากและเอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ และสำหรับประชาชน ให้สามารถนำมาสู่การปฏิบัติงานจริงได้เป็นครั้งแรก รวมทั้ง เป็นการเตรียมความพร้อมทั้งของผู้ประกอบการและเจ้าหน้าที่ผู้พิจารณาทะเบียนตำรับยาในการนำมาฉลากและเอกสารกำกับยามาตรฐานใช้ในการปฏิบัติงานจริงกับทะเบียนตำรับยาในภาพรวมต่อไป

4. ได้รูปแบบการทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มีการประเมินครอบคลุมทุกด้านกล่าวคือ ประสิทธิผล ความปลอดภัย และคุณภาพมาตรฐาน เพื่อนำไปปรับใช้ในกระบวนงานทบทวนทะเบียนตำรับยาต่อไป

5. ฉลากและเอกสารกำกับยามาตรฐานยาแอสไพรินช่วยลดภาระงานของเจ้าหน้าที่ในการพิจารณาคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยา และใช้เป็นเกณฑ์ในการอนุญาตข้อความในฉลากและเอกสารกำกับยาแอสไพรินต่อไป

นิยามศัพท์เฉพาะ

กลุ่มอาการรายย์ (Reye's syndrome) ได้แก่ ภาวะ hepatic encephalopathy โดยมีอาการอาเจียนอย่างต่อเนื่อง ระดับความรู้สึกตัวลดลง ระดับเอนไซม์ตับในพลาสมาเพิ่มขึ้น ระดับโปรทรอมบินในเลือดลดลง และมีภาวะระดับแอมโมเนียในเลือดสูง ซึ่งกลุ่มอาการรายย์มักเกิดในเด็กและวัยรุ่นที่ใช้แอสไพริน ขณะมีโรคติดเชื้อไวรัส เช่นไข้หวัดใหญ่ อีสุกอีใส นอกจากนี้ยังมีรายงานในผู้ป่วยที่มีอายุมากถึง 61 ปีด้วย

อาการไข้ (fever)[1] หมายถึง ภาวะที่อุณหภูมิของร่างกายมีค่าสูงขึ้นกว่าปกติประมาณ 1 ถึง 4 องศาเซลเซียส เป็นหนึ่งในอาการที่พบได้บ่อยที่สุดอาการหนึ่ง สารที่ทำให้เกิดอาการไข้ คือ pyrogens ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ 1.exogenous pyrogens เช่น lipopolysaccharide ในแบคทีเรีย ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดขาวสร้าง endogenous pyrogens ได้แก่ interleukin-1 และ 2.tumor necrotic factor ซึ่งสามารถกระตุ้นเอนไซม์ cyclooxygenases ให้เปลี่ยนแปลง arachidonic acid เกิดเป็น prostaglandins ขึ้น โดยเฉพาะ prostaglandin E_2 ซึ่งจะไปกระตุ้น hypothalamus ให้ปรับอุณหภูมิของร่างกายให้สูงขึ้น

คำสำคัญ

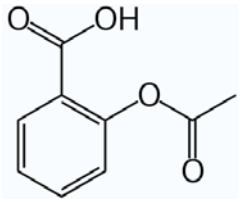
แอสไพริน (aspirin) กลุ่มอาการรายย์ (Reye's syndrome) ทบทวนทะเบียนตำรับยา (Re-evaluation)

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

1. ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับยาแอสไพริน[1-11]

แอสไพริน (aspirin) เป็นยามาตรฐานมีอายุมากกว่า 100 ปี จัดเป็นยาในกลุ่ม salicylates โดยเป็นต้นแบบของยาในกลุ่มนี้ เป็นยาที่มีการนำมาใช้อย่างกว้างขวาง และมีการวิจัยอย่างต่อเนื่องตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ยานี้ ในช่วงแรกนำมาใช้เป็นยาแก้ปวด ลดไข้ และต้านการอักเสบ ลดอาการปวดข้อและข้ออักเสบ ต่อมามีการวิจัยค้นพบว่ามีประสิทธิผลในการป้องกันโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือด (myocardial infarction) และโรคหลอดเลือดในสมองแตก (stroke) แต่ยามีอาการข้างเคียงที่สำคัญและพบบ่อย เช่น ปวดท้อง เลือดออกในทางเดินอาหาร อาหารไม่ย่อย เนื่องจาก ยาระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานานหรือใช้ในขนาดสูง และมีรายงานอาการข้างเคียงที่พบน้อยแต่ร้ายแรงคือกลุ่มอาการรายย์ โดยเฉพาะในเด็กซึ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงที่สำคัญ



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยาแอสไพริน

แอสไพริน เป็นเอสเทอร์ของกรด salicylic กับ acetic acid เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า ASA หรือ acetylsalicylic acid เป็นสารตัวหนึ่งในกลุ่ม salicylates และจัดเป็นยาในกลุ่ม NSAID ชนิดหนึ่ง มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน ละลายน้ำได้น้อย แตกตัวในกระเพาะอาหาร มีความคงตัวในอากาศแห้ง ถ้าอยู่ในภาวะอากาศชื้นตัวยาจะ hydrolyse ได้ salicylic acid และ acetic acid ทำให้เกิดกลิ่นฉุนคล้ายน้ำส้มสายชูออกมา อัตราการ hydrolysis ขึ้นกับอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้น และขึ้นกับ pH โดยคงตัวที่สุดที่ pH 2-3 เสื่อมสลายได้ง่ายใน pH ที่เป็นด่าง

กลไกการออกฤทธิ์ของแอสไพริน

1) ฤทธิ์ต้านการอักเสบ โดยเชื่อว่าออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน arachidonic acid ไปเป็น prostaglandin G_2 (PGG_2) ในขั้นตอนแรกของการสังเคราะห์ prostaglandins โดยแอสไพรินยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) อย่างถาวร (irreversible) ณ บริเวณอักเสบ โดยมีความแรงในการยับยั้ง COX-1 เป็น 170 เท่าของ COX-2 * แต่แอสไพรินอาจขัดขวางฤทธิ์หรือ

---

* เอนไซม์ COX มี 2 ชนิด (isozyme) คือ COX-1 มีผลต่อการอักเสบ ควบคุมการทำงานของไตให้เป็นปรกติ เสริมสร้างความทนทานของเยื่อบุกระเพาะอาหาร และการจับตัวเป็นลิ่มของเลือด ส่วน COX-2 สร้างขึ้นเมื่อเซลล์ถูกกระตุ้นด้วยสารสื่อกลาง

ขัดขวางการสังเคราะห์สารสื่อกลาง (mediators) อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบด้วย โดย COX-2 มีความสำคัญต่อการอักเสบมากกว่า COX-1 เนื่องจาก COX-2 ถูกชักนำให้เกิดขึ้นได้ในภาวะอักเสบที่กระตุ้นด้วย cytokines การขัดขวาง COX-2 ด้วยแอสไพริน ส่งผลให้การสร้าง prostaglandins E และ F ถูกยับยั้ง สาร prostaglandins เหล่านี้ชักนำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดและเพิ่มสภาพให้ซึมได้ของเนื้อเยื่อ (tissue permeability) ส่งผลให้ของเหลวและเม็ดเลือดขาวซึมเข้าสู่บริเวณที่มีการอักเสบ ท้ายที่สุดอาการตรงต้นแบบ (classic symptoms) ของการอักเสบได้แก่ ปวด บวม แดง ร้อน ก็จะปรากฏขึ้น นอกจากยับยั้งการซึมเข้าของของเหลว เม็ดเลือดขาวและสารสื่อกลาง (mediators) ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ อันช่วยลดอาการบวมแล้ว แอสไพรินยังช่วยลดการหลั่งเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ทำลายเนื้อเยื่อจาก lysozymes อีกด้วย สำหรับระดับ salicylates ในซีรัมที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบอยู่ระหว่าง 150-300 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งเป็นค่าที่สูงกว่าระดับยาที่มีฤทธิ์แก้ปวด ลดไข้และฤทธิ์ขัดขวางการเกิดลิ่มเลือด

2) **ฤทธิ์แก้ปวด** ยากลุ่ม salicylates ให้ผลแก้ปวดต่อเมื่อการปวดนั้นมีสาเหตุจากการอักเสบ ทั้งนี้เพราะ prostaglandins E และ F ทำให้หน่วยรับความรู้สึกเจ็บปวด (pain receptors) ไวต่อการกระตุ้น (sensitization) ทำให้เกิดภาวะเจ็บมากกว่าปกติ (hyperalgesia) ดังนั้นแอสไพรินจึงมีฤทธิ์แก้ปวดโดยทางอ้อมด้วยการขัดขวางการสร้างสารโพรสตาแกลนดินส์ โดยไม่มีผลโดยตรงต่อ pain threshold อย่างไรก็ตาม salicylates อาจออกฤทธิ์รบกวนการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด (pain perception) ในสมองส่วน hypothalamus อีกด้วย สำหรับระดับ salicylates ในซีรัมที่มีฤทธิ์แก้ปวดอยู่ระหว่าง 30-100 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งเป็นค่าเดียวกันกับระดับยาที่มีฤทธิ์ลดไข้และฤทธิ์ขัดขวางการเกิดลิ่มเลือด

3) **ฤทธิ์ลดไข้** ยากลุ่ม salicylates ลดไข้ด้วยการปรับ body temperature set point ให้กลับสู่ปกติ ด้วยการยับยั้งการสร้าง PGE_2 ใน circumventricular organ ซึ่งอยู่ในสมองบริเวณ hypothalamus จึงเป็นการยากที่ salicylates จะลดอุณหภูมิร่างกายของผู้ที่ไม่มีไข้ ในทางตรงข้าม salicylates ในขนาดที่เป็นพิษกลับทำให้ผู้ป่วยมีอุณหภูมิร่างกายสูงขึ้นโดยเพิ่มการใช้ออกซิเจนและเพิ่มอัตราการสร้างและสลาย (metabolic rate) ของร่างกาย สำหรับระดับ salicylates ในซีรัมที่มีฤทธิ์ลดไข้อยู่ระหว่าง 30-100 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งเป็นค่าเดียวกันกับระดับยาที่มีฤทธิ์แก้ปวดและฤทธิ์ขัดขวางการเกิดลิ่มเลือด

4) **ฤทธิ์ขัดขวางการเกิดลิ่มเลือด** (antithrombotic actions) แอสไพรินมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ thromboxane A_2 (TXA_2) ผ่านการยับยั้ง COX-1 และยับยั้งการทำงานของ prostacyclin (PGI_2) ผ่านการยับยั้ง COX-2 จึงมีผลที่ขัดแย้งกันต่อการจับตัวเป็นลิ่มของเลือด กล่าวคือ thromboxane A2 เป็นสารหดหลอดเลือดที่มีฤทธิ์แรง (potent vasoconstrictor) และเป็นสารกระตุ้นการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด ในขณะที่ PGI_2 ออกฤทธิ์ตรงกันข้ามคือขัดขวางการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดและเป็นสารขยายหลอดเลือด (vasodilator) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลแนะนำว่าแอสไพรินมีผลต่อ TXA_2 เป็นสำคัญ ทั้งนี้การยับยั้ง COX ในเกล็ดเลือดเป็นไปอย่างถาวร เนื่องจากในเซลล์เกล็ดเลือดมีความสามารถจำกัดในการสร้าง TXA_2 กลับคืนมาใหม่ทำให้การใช้แอสไพรินเพื่อ

(mediators) ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบหลายชนิด เช่น interleukin-1, tumor necrosis factor, lipopolysaccharide, mitogens เป็นต้น

ขัดขวางการเกิดลิ่มเลือดจึงใช้ยาในขนาดต่ำมาก ๆ ได้ (75 มิลลิกรัมต่อวันเป็นขนาดยาต่ำสุดที่ใช้ได้ผล ในการป้องกันหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจมีลิ่มเลือด) ผลในการต้านการเกิดลิ่มเลือดเป็นผลจากการขัดขวาง COX-1 เป็นสำคัญ ยาที่มีผลเด่นด้วย COX-2 จึงไม่มีฤทธิ์ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดและมีผลข้างเคียงที่สำคัญที่ต้องระมัดระวังเพิ่มขึ้นคือกล้ามเนื้อหัวใจตายและโรคหลอดเลือดสมอง การยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดโดยแอสไพรินส่งผลให้ bleeding time นานขึ้นโดยจะกลับสู่ปกติหลังหยุดยานาน 36 ชั่วโมง แอสไพรินยังอาจช่วยให้การดำเนินโรคของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ดำเนินไปช้าลง โดยปกป้องผนังหลอดเลือดจากการเปลี่ยนแปลงโดย LDL ในระยะหลังมีการเสนอว่าคุณประโยชน์ของแอสไพรินในการป้องกันการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายอาจเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการลดปริมาณของ C-reactive protein ในกระแสเลือด การใช้แอสไพรินในขนาดสูงซึ่งเป็นขนาดที่เป็นพิษจะมีฤทธิ์ขัดขวางการสังเคราะห์ vitamin K-dependent clotting factors ส่งผลให้เกิดภาวะ hypoprothrombinemia ได้ด้วย การรักษาพิษจากแอสไพรินจึงต้องใช้ vitamin K ในการรักษาร่วมด้วย

สำหรับกลไกการเกิดพิษของยาที่สำคัญสรุปได้ดังนี้

1) **ผลต่อกระเพาะอาหารและลำไส้** แอสไพรินยับยั้งการสร้าง PGE_2 ผ่านการยับยั้งการทำงานของ COX-1 โดย PGE_2 มีหน้าที่สำคัญในการป้องกันเนื้อเยื่อของกระเพาะอาหารจากการระคายเคืองโดยกรดในกระเพาะอาหาร จึงก่อให้เกิดแผลในกระเพาะอาหาร จนเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารหรือกระเพาะอาหารทะลุได้ นอกจากนี้แอสไพรินยังระคายเคืองต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารได้โดยตรง salicylates เพิ่มสภาพให้ซึมได้ (permeability) ของผนังกระเพาะอาหารต่อแคตไอออน ทำให้เพิ่มการสัมผัสของเยื่อบุกระเพาะอาหารต่อกรด นอกจากนี้ salicylates ยังสามารถกระตุ้น chemoreceptor trigger zone ในสมอง ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนได้

2) **ผลต่อไต** เกิดจากการขัดขวางการสร้างสารโพรสตาแกลนดินส์ในไต โดย salicylates อาจลดปริมาณเลือดที่ไหลผ่านไต (renal blood flow) และลดอัตราการกรองผ่านกระจุกท่อไต (glomerular filtration rate) ซึ่งอาจทำให้มีน้ำและโพแทสเซียมคั่งในร่างกายในผู้ป่วยที่ขาดน้ำหรือการทำงานของไตบกพร่อง

3) **ผลต่อการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ** (uricosuric effects) salicylates ในขนาดต่ำ (1-2 กรัมต่อวัน) ขัดขวางการหลั่งกรดยูริกสู่ปัสสาวะที่ท่อไตส่วนต้น ในขณะที่ยาในขนาดสูงมากกว่า 5 กรัมต่อวัน ขัดขวางการดูดซึมกลับของกรดยูริกที่ท่อไต ส่งผลให้กรดยูริกถูกขับออกเพิ่มขึ้นในปัสสาวะ ยาในขนาดปานกลางไม่มีผลต่อการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ จึงไม่แนะนำให้ใช้แอสไพรินในการบรรเทาอาการปวดข้อจากโรคเกาต์ ด้วยเหตุผลเดียวกับการไม่แนะนำให้ใช้สารช่วยขับกรดยูริกทางปัสสาวะ (uricosuric agents) ในขณะที่มี acute attack ของโรคเกาต์

4) **ผลต่อการหายใจ** salicylates กระตุ้นการหายใจได้โดยตรงด้วยการกระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจที่สมองส่วนเมดัลลา ส่งผลให้เกิด respiratory alkalosis ได้โดยทางอ้อม ซึ่งเป็นผลจากการขับคาร์บอนไดออกไซด์ออกมากเกินไป แต่ร่างกายอาจปรับสมดุลนี้ได้ด้วยการขับไบคาร์บอเนตออกทางไตเพิ่มขึ้น

ในด้านเภสัชจลนศาสตร์ แอสไพรินถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารด้วยวิธี passive diffusion โดยร้อยละ 70 เข้าสู่กระแสเลือดในรูปเดิม อีกร้อยละ 30 ถูก hydrolyze ไปเป็น salicylic acid หลังจากนั้นภายใน 1-2

ชั่วโมงแอสไพรินจะถูก hydrolyze ไปเป็น salicylic acid แทบทั้งหมดจนไม่สามารถวัดระดับ salicylate ได้ในเลือด อัตราการดูดซึมยานั้นขึ้นกับปัจจัยหลายประการ เช่น รูปแบบยา กล่าวคือ ยาในรูปเม็ดฟู่และ soluble tablet ดูดซึมได้เร็วที่สุด ตามมาด้วยยาในรูปอัดเม็ดแบบธรรมดาหรือแบบเคลือบด้วยฟิล์ม และดูดซึมได้ช้าที่สุดในรูป enteric coated tablet และแบบ extended-release ส่วนยาในรูป enteric coated มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ต่ำกว่ายาที่ไม่ได้เคลือบ อาหารสามารถลดอัตราการดูดซึม แต่ไม่ลดปริมาณการดูดซึมยา การดูดซึมยาจะเพิ่มขึ้นในสภาวะที่เป็นด่าง ระยะเวลาหลังกินยาจนได้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาเท่ากับ 15-240 นาที ขึ้นกับรูปแบบยา กล่าวคือ 30-60 นาทีสำหรับยาแบบเม็ดฟู่ 45-120 นาทีสำหรับยาแบบ film-coated tablets 4-12 ชั่วโมงสำหรับ extended-release tablets และ 8-14 ชั่วโมงสำหรับ enteric-coated tablets ดังนั้นยาในรูปแบบ enteric-coated tablets จึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้แก้ปวดในกรณีของ acute pain หรือ acute headache เช่น migraine ที่ต้องการการออกฤทธิ์ที่รวดเร็ว ในสถานะคงตัว (steady state) ระดับ salicylate ในเลือดจะไม่แตกต่างกันระหว่างยาแบบไม่เคลือบกับแบบ enteric coated นอกจากนี้ยาสามารถผ่านรกไปยังเด็กในครรภ์มารดา การให้ยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน อาจพบว่าระดับยาในทารกสูงกว่าระดับยาในมารดา แอสไพรินมีความสามารถในการจับกับโปรตีนได้น้อยเมื่อเทียบกับ salicylic acid แอสไพรินมีระยะครึ่งชีวิตระหว่าง 15-20 นาที โดยยาจะถูก hydrolyze อย่างรวดเร็วที่ตับได้เป็น salicylic acid ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไต

2. ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับกลุ่มอาการรายย์ (Reye's syndrome)

กลุ่มอาการรายย์ (Reye's syndrome) เป็นกลุ่มอาการของโรคที่มีลักษณะเฉพาะ คือ มีอาการแสดงของ acute encephalopathy พร้อมกับการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพที่สำคัญซึ่งมี fatty degeneration ของอวัยวะภายในโดยเฉพาะตับ สำหรับคำจำกัดความอาจแตกต่าง ที่เป็นที่ยอมรับในการนำไปใช้ มาจาก 2 องค์กร[12] ดังนี้

1. British Reye's Syndrome Surveillance system ให้คำจำกัดความไว้ดังนี้

"an unexplained, non-inflammatory encephalopathy in those less than 16 years of age, associated with serum aspartate or alanine aminotransferases, or plasma ammonia more than three times the normal limit, or hepatic fatty infiltration that is microvesicular in appearance and panlobular in distribution".

2. Centres for Disease Control ของสหรัฐอเมริกา ให้คำจำกัดความไว้ดังนี้

"a child under 18 years with (1) an acute non-inflammatory encephalopathy (without CSF pleocytosis), (2) characteristics liver histology or raised serum transaminases or ammonia values (>=3x normal) and (3) no other explanation for the illness".

จะเห็นได้ว่า คำจำกัดความของกลุ่มอาการรายย์ (Reye's syndrome) มีความไม่เฉพาะเจาะจง เพราะอาจเกี่ยวข้องกับภาวะต่างๆ เช่น ภาวะที่เป็นผลจากยา การติดเชื้อหรือความผิดปกติที่เกิดจากการติดเชื้อ เป็นต้น

โดยทั่วไปกลุ่มอาการรายย์ จะเกิดขึ้นหลังจากโรคที่มีการติดเชื้อไวรัส โดยเริ่มมีอาการอาเจียน จากนั้นจะเกิดภาวะ encephalopathy โดยมักไวเกินต่อสิ่งกระตุ้น (hyperexcitability) ร่วมด้วย ซึ่งอาจมีอาการถึงโคม่าและเสียชีวิตได้ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางรายอาจหายเป็นปกติ ผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะ encephalopathy รุนแรงอาจมีเซลล์ประสาทถูกทำลายอย่างถาวรได้

สาเหตุของกลุ่มอาการรายย์ (Reye' syndrome) อาจเกี่ยวข้องกับ (1) การติดเชื้อไวรัส เช่น varicella (2) สารพิษ เช่น อะฟลาทอกซิน บี (aflatoxin B) (3) ยาบางชนิด เช่น แอสไพริน (4) ความผิดปกติของ ammonia metabolism ใน urea cycle เป็นต้น สำหรับกลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัด พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงของไมโตคอนเดรีย (mitochondria) ของตับ เกิดความผิดปกติของเอนไซม์หลายชนิด ทำให้มีความผิดปกติในการสร้างยูเรียมีการคั่งของแอมโมเนีย กรดอะมิโนบางชนิดและกรดไขมัน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสมอง ตับวาย และไขมันสะสมตามอวัยวะต่างๆ [13]

สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างแอสไพรินกับกลุ่มอาการรายย์ และมาตรการของประเทศต่างๆ มีผลการศึกษาทางระบาดวิทยาหลายชิ้นสนับสนุนว่าการใช้ยาแอสไพรินในเด็กมีความสัมพันธ์กับการเกิดกลุ่มอาการรายย์อย่างชัดเจน แม้จะไม่สามารถพิสูจน์ยืนยันว่ายาแอสไพรินเป็นสาเหตุของการเกิดกลุ่มอาการรายย์ และการศึกษาบางชิ้นมีข้อจำกัด ทำให้มีข้อโต้แย้งได้ เนื่องจากเป็นโรคที่พบน้อย (rare disease) จึงต้องศึกษาแบบ retrospective observational studies เป็นหลัก อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาหลายฉบับที่มีความน่าเชื่อถือและเป็นที่ยอมรับ โดยได้ออกแบบเพื่อลดอคติต่างๆ ที่เป็นข้อกังวลไปได้

3. ข้อกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาแอสไพริน

พระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม[14] มีบทบัญญัติที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาแอสไพรินด้านประสิทธิผล ความปลอดภัย และคุณภาพมาตรฐานมีดังนี้

1. มาตรา 76(3) (4) (5) (9) เกี่ยวข้องกับการจัดแบ่งประเภทของยา ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

"มาตรา 76 ให้รัฐมนตรีมีอำนาจประกาศในราชกิจจานุเบกษาระบุ

(1) .....

(2) .....

(3) ยาที่เป็นยาอันตราย

(4) ยาที่เป็นยาควบคุมพิเศษ

(5) ยาที่เป็นยาสามัญประจำบ้าน

(6) .....

(7) .....

(8) .....

(9) ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา และข้อความของคำเตือน"

2. มาตรา 86 ทวิ ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

"มาตรา 86 ทวิ[....] เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของผู้ใช้ยาให้รัฐมนตรี โดยคำแนะนำของคณะกรรมการมีอำนาจสั่งแก้ไขทะเบียนตำรับยาที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้แล้วตามที่เห็นสมควร หรือตามความจำเป็น"

4. แนวทางและเกณฑ์การแบ่งประเภทยา

ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม มีการแบ่งประเภทยาตามลำดับความเข้มงวดจากมากไปน้อย และใช้มากในทางปฏิบัติแบ่งได้ดังนี้[14] [15]

(1) "ยาควบคุมพิเศษ" เป็นยาที่ต้องจ่ายตามใบสั่งแพทย์ ทันตแพทย์ หรือสัตวแพทย์ และจ่ายยาดังกล่าวโดยเภสัชกรชั้นหนึ่ง เท่านั้น (จำหน่ายได้ในร้านขายยาแผนปัจจุบันชั้นหนึ่ง และห้ามโฆษณา)

(2) "ยาอันตราย" เป็นยาที่สั่งจ่ายโดยเภสัชกรชั้นหนึ่งหรือเภสัชกรชั้นสอง (จำหน่ายได้ในร้านขายยาแผนปัจจุบันชั้นหนึ่ง (ขย.1) และห้ามโฆษณาสรรพคุณ)

(3) "ยาแผนปัจจุบันบรรจุเสร็จที่มิใช่ยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ" เป็นยาที่จ่ายโดยเภสัชกรชั้นหนึ่ง เภสัชกรชั้นสอง แพทย์ ทันตแพทย์ พยาบาลวิชาชีพ หรือผู้ที่ผ่านการอบรมจากกระทรวงสาธารณสุขให้เป็นผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการในสถานที่ขายยาบรรจุเสร็จที่มิใช่ยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ (จำหน่ายได้ในร้านขายยาแผนปัจจุบันชั้นสอง และร้านขายยาแผนโบราณ และโฆษณาโดยตรงต่อประชาชนได้)

(4) "ยาสามัญประจำบ้าน" เป็นยาที่ผู้ใดจำหน่ายได้โดยไม่ต้องมีใบอนุญาตขาย (จำหน่ายได้ทั่วไป และโฆษณาโดยตรงต่อประชาชนได้)

ในทางปฏิบัติการแบ่งประเภทยาข้างต้นมีจุดอ่อนและข้อจำกัดของการแบ่งประเภทยาที่สำคัญคือ ความเข้มงวดในการบังคับใช้ไม่จริง ทำให้ร้านขายยาแผนปัจจุบันมีการส่งมอบยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษโดยไม่มีเภสัชกรควบคุม ร้านขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะยาบรรจุเสร็จที่ไม่ใช่ยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษมีการขายยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ ซึ่งไม่ถูกต้องตามหลักกฎหมายและหลักวิชาการในการคุ้มครองผู้บริโภค ร้าน ขย.1 จ่ายยาโดยไม่มีใบสั่งแพทย์ และผู้ประกอบการเรียกร้องให้ยาของตนอยู่ในระดับที่มีการควบคุมน้อยที่สุด เพื่อส่งเสริมการขายให้มากที่สุด

ประเทศต่างๆ ออกกฎหมายจัดประเภทยา โดย 2 เหตุผลหลักคือ เพื่อคุ้มครองประชาชน และเพื่อประโยชน์ทางธุรกิจยา โดยทั่วไปแบ่งเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ[15] ดังนี้

1) Prescription Only Medicines มีหลักการพิจารณาเข้าในกลุ่มนี้ คือ

- ยาไม่มีความปลอดภัยหากใช้โดยปราศจากคำแนะนำของแพทย์
- มีวิธีการใช้ยาและขนาดยาที่จำเป็นต้องควบคุมการใช้
- เป็นยาใหม่
- อื่นๆ เช่น พบการใช้ยาในทางที่ผิด หรือเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงในการใช้ เป็นต้น

2) Non-prescription Medicines แบ่งเป็น

2.1) Over-the-Counnter (OTC) drugs หรือ General Sale List (GSL)

2.2) Pharmacy Medicines (P)

หลักเกณฑ์การพิจารณายาเข้าในกลุ่มนี้ คือ

- มีความปลอดภัยสูงในการดูแลสุขภาพตนเอง
- ประชาชนสามารถเข้าถึง โดยจำหน่ายได้ในร้านยาที่มีเภสัชกร ร้านขายยา และร้านค้าทั่วไป
- ผู้บริโภคสามารถตัดสินใจใช้ยาได้ด้วยตนเองหรือตามคำแนะนำของเภสัชกร

ในปี 2543 พรเพ็ญ เปรมโยธินและคณะ ได้ทำการศึกษาวิจัยเพื่อจัดทำเกณฑ์แบ่งประเภทยา[15] สรุปได้ดังนี้

1. แนวคิดในการแบ่งประเภทยา มีดังนี้

ยาควบคุมพิเศษ (ยาที่สั่งจ่ายตามใบสั่งแพทย์)	ยาอันตราย (ยาที่สั่งจ่ายโดยเภสัชกร)	ยาบรรจุเสร็จที่มิใช่ยาอันตรายฯ หรือยาสามัญประจำบ้าน
1. จำเป็นต้องใช้แพทย์ในการตัดสินใจใช้ยา	1.จำเป็นต้องใช้เภสัชกรในการให้คำแนะนำปรึกษาและดูแลการใช้ยา	1.ผู้บริโภค/ผู้ป่วยสามารถตัดสินใจใช้ยาในการดูแลสุขภาพตนเอง หรือได้รับคำแนะนำจากบุคลากรที่ไม่ใช่แพทย์/เภสัชกร
2. ยามีอันตรายสูง/มีความเสี่ยงในการใช้ยาสูง	2.ยาที่มีอันตราย/มีความเสี่ยงในการใช้ยาปานกลาง	2.ยาที่มีอันตรายค่อนข้างน้อย/ มีความเสี่ยงในการใช้ต่ำ
3. ยาที่ใช้ในโรคเรื้อรัง/ติดต่อร้ายแรง/โรคที่เป็นอันตรายถึงชีวิต	3.ไม่พบการใช้ยาในทางที่ผิด	3.ไม่พบการใช้ยาในทางที่ผิด
4. พบการใช้ยาในทางที่ผิด	4. โรคทั่วไปที่ไม่มีอันตรายถึงชีวิต	4. โรคหรืออาการที่เป็นระยะสั้นหรือชั่วคราว
5. ยาที่อยู่ในรูปแบบยาฉีด		
6. ยาใหม่		

2. **เกณฑ์การแบ่งประเภทยา** ควรมีหลักการพิจารณาใน 5 ประเด็นใหญ่ๆ ดังนี้

1) โรคและการวินิจฉัยโรค ได้แก่ ลักษณะโรค การวินิจฉัย

2) ความปลอดภัย ได้แก่ ความเป็นพิษ (โอกาสเกิดพิษแม้ใช้ยาถูกต้อง หรือ therapeutic index) อาการไม่พึงประสงค์ อันตรกริยา ความคงสภาพ การถอนยา การดื้อยา ความทนต่อยา (tolerance)

3) การบริหารยา ได้แก่ รูปแบบยา ขนาดบรรจุ วิธีการใช้ยา

4) การใช้ยาในทางที่ผิด ได้แก่ การเสพติด การใช้จนติดเป็นนิสัย การใช้ผิดวัตถุประสงค์

5) ยาใหม่

สำหรับการจัดแบ่งประเภทยาแอสไพรินในต่างประเทศแตกต่างกันตามบริบทของแต่ละประเทศ ตัวอย่างเช่น

- ประเทศสหรัฐอเมริกา จัดแบ่งประเภทยาแอสไพรินเป็น 2 ประเภท

1) Nonprescription (OTC)

2) Prescription drugs กรณีใช้เป็นยาต้านลิ่มเลือด (antiplatelet) หรือ rheumatologic diseases

เหตุผลที่ใช้ในการพิจารณาจัดแบ่งประเภทยาขององค์กรอาหารและยานั้น มาจากการทบทวนการศึกษาผลของแอสไพรินใน transient ischemic attack (TIA), myocardial infraction (MI) และ stroke prevention สรุปว่า[16]ไม่อนุญาตให้ข้อบ่งใช้ต่อไปนี้อยู่บนฉลากและเอกสารกำกับยา nonprescription (OTC) ของแอสไพริน กล่าวคือ ข้อบ่งใช้ที่เกี่ยวกับระบบหลอดเลือดหัวใจและสมอง ข้อบ่งใช้ในการบรรเทาอาการและอาการแสดงของ rheumatologic diseases เช่น rheumatoid arthritis, juvenile rheumatoid arthritis และ osteoarthritis ทั้งนี้ เพราะผู้บริโภคไม่สามารถตัดสินใจเองได้ว่าต้องใช้ยาแอสไพรินในการป้องกัน vascular events เช่น stroke, MI, cardiovascular death, thromboembolic conditions ..... และการใช้ยาต้องอยู่ในความดูแลของแพทย์" การใช้ยาในลักษณะดังกล่าวมิใช่การดูแลตนเอง การใช้ยาแอสไพรินตามข้อบ่งใช้ข้างต้นจึงจัดเป็น prescription drugs[17]

- ประเทศออสเตรเลีย[18] จัดแบ่งประเภทยาแอสไพรินเป็น 2 ประเภท

1) Prescription Only Medicine (Schedule 4, 5 or 6)

2) Pharmacy Medicine (Schedule 2) โดยกำหนดรูปแบบ ความแรง ขนาดบรรจุ และข้อบ่งใช้เป็นการเฉพาะ โดยต้องระบุข้อความบนฉลากและเอกสารกำกับยา ตามที่กำหนด

- ประเทศสหราชอาณาจักร[19] จัดแบ่งประเภทยาแอสไพริน เป็น 3 ประเภทใหญ่ คือ Prescription only medicines (POM), Pharmacist only (P), General Sale List (GSL) โดยกำหนดรูปแบบ ความแรง ขนาดบรรจุ และข้อบ่งใช้ เป็นการเฉพาะ โดยต้องระบุข้อความบนฉลากและเอกสารกำกับยา ตามที่กำหนด นอกจากนี้ ยังกำหนดจำนวนที่ซื้อได้ในแต่ละครั้งอีกด้วย

5. ข้อกำหนดการแสดงฉลากและเอกสารกำกับยาตามกฎหมายและข้อตกลงของกลุ่มประเทศอาเซียน

5.1 ข้อกำหนดตามกฎหมาย

<u>5.1.1 พระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม</u>[14]

มาตรา 4 บัญญัติความหมายของฉลากและเอกสารกำกับยาไว้ดังนี้

"ฉลาก" หมายความรวมถึง รูป รอยประดิษฐ์ เครื่องหมาย หรือ ข้อความใด ๆ ซึ่งแสดงไว้ที่ภาชนะหรือหีบห่อบรรจุยา

"เอกสารกำกับยา" หมายความรวมถึง กระดาษหรือวัตถุอื่นใดที่ทำให้ปรากฏความหมายด้วยรูป รอยประดิษฐ์ เครื่องหมายหรือข้อความใด ๆ เกี่ยวกับยาที่สอดแทรกหรือรวมไว้กับภาชนะหรือหีบห่อบรรจุยา

หน้าที่ของผู้รับอนุญาตยาแผนปัจจุบันเกี่ยวกับฉลากและเอกสารกำกับยากำหนดไว้ในมาตรา 25ดังนี้

มาตรา 25 (3) จัดให้มีฉลากตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาผนึกไว้ที่ภาชนะและหีบห่อบรรจุยาที่ผลิตขึ้น และในฉลากต้องแสดง

(ก) ชื่อยา

(ข) เลขที่หรือรหัสใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา

(ค) ปริมาณของยาที่บรรจุ

(ง) ชื่อและปริมาณหรือความแรงของสารออกฤทธิ์อันเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของยาซึ่งจะต้องตรงตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา

(จ) เลขที่หรืออักษรแสดงครั้งที่ผลิตหรือวิเคราะห์ยา

(ฉ) ชื่อผู้ผลิตยาและจังหวัดที่ตั้งสถานที่ผลิตยา

(ช) วัน เดือน ปี ที่ผลิตยา

(ซ) คำว่า “ยาอันตราย” “ยาควบคุมพิเศษ” “ยาใช้ภายนอก” หรือ “ยาใช้เฉพาะที่” แล้วแต่กรณี ด้วยอักษรสีแดงเห็นได้ชัดในกรณีเป็นยาอันตราย ยาควบคุมพิเศษ ยาใช้ภายนอก หรือยาใช้เฉพาะที่

(ฌ) คำว่า “ยาสามัญประจำบ้าน” ในกรณีที่เป็นยาสามัญประจำบ้าน

(ญ) คำว่า “ยาสำหรับสัตว์” ในกรณีที่เป็นยาสำหรับสัตว์

(ฎ) คำว่า “ยาสิ้นอายุ” และแสดงวัน เดือน ปี ที่ยาสิ้นอายุ ในกรณีเป็นยาที่รัฐมนตรีประกาศตามมาตรา 76(7) หรือ (8)

มาตรา 25 (4) ใช้ฉลากและเอกสารกำกับยาตามที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ และข้อความในฉลากและเอกสารกำกับยาต้องอ่านได้ชัดเจน เอกสารกำกับยาถ้าเป็นภาษาต่างประเทศต้องมีคำแปลเป็นภาษาไทยด้วย

มาตรา 25 (5) จัดให้มีคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา สำหรับยาที่รัฐมนตรีประกาศตามมาตรา ๗๖ (๙) ในกรณีฉลากมีเอกสารกำกับยาอยู่ด้วย คำเตือนการใช้ยาจะแสดงไว้ที่ส่วนใดส่วนหนึ่งของฉลากหรือเอกสารกำกับยาก็ได้

มาตรา 25 (7) ...ในกรณีภาชนะบรรจุยามีขนาดเล็กจนไม่อาจแสดงฉลากที่มีข้อความตาม (๓) ได้ทั้งหมดให้ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันได้รับยกเว้นไม่ต้องแสดงข้อความตาม (๓) (ค) (ง) (จ) (ฉ) (ช) (ฌ) หรือ (ญ) ข้อใดข้อหนึ่งหรือทั้งหมด เมื่อได้รับอนุญาตจากผู้อนุญาตแล้ว ...

5.2 ข้อกำหนดตามข้อตกลง ASEAN Common Technical Document (ACTD) ของยาสามัญ[20]

กำหนดให้การยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาต้องยื่นเอกสารที่เกี่ยวข้องกับฉลากและเอกสารกำกับยาดังนี้

5.2.1 ฉลาก

ฉลากยาแบ่งเป็น 3 แบบ คือ กล่องบรรจุยา (unit carton) ฉลากยาด้านใน (inner label) และแผงบลิสเตอร์หรือสตริป (blister/strips) ฉลากยาแต่ละชนิดต้องมีข้อมูลครบถ้วนตามที่กำหนดไว้ โดยฉลากกล่องบรรจุยามีข้อมูลเพิ่มเติมจากแนวทางตามพระราชบัญญัติยาคือ รูปแบบยา และวิธีการให้ยา (route of Administration)

ข้อกำหนดฉลากกล่องบรรจุยา และฉลากยาด้านใน ตาม ACTD เป็นดังนี้

1. ชื่อยา (Product name)

2. รูปแบบยา* (Dosage form)

3. ชื่อของตัวยาสำคัญ (Name of Active Ingredient(s))

4. ความแรงของตัวยาสำคัญ (Strength of Active ingredient(s))

5. รุ่นการผลิต (Batch number)

6. วันผลิต* (Manufacturing date)

7. วันสิ้นอายุ (Expiration date)

8. วิธีการให้ยา (Route of Administration)

9. สภาวะการเก็บรักษา* (Storage condition)

10. เลขทะเบียนตำรับยา* (Country's Registration Number)

11. ชื่อและที่อยู่ของผู้รับอนุญาตผลิต หรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร*

12. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตในต่างประเทศ (ในกรณียานำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร)*

13. ข้อระบุพิเศษบนฉลาก* (special labeling) เช่น ยาใช้ภายนอก ยาใช้เฉพาะที่ ยาอันตราย ยาควบคุมพิเศษ , ปริมาณแอลกอฮอล์ เป็นต้น

14. ปริมาณยาที่แนะนำในแต่ละวันสำหรับยากลุ่มวิตามินและเกลือแร่ * (Recommended Daily Allowance-RDA) โดยกำหนดเป็น %RDA ตามมาตรฐานสากลหรือ Thai RDA

15. คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข* (Warning)

16. ขนาดบรรจุ (Pack sizes)

* ยกเว้นในกรณีเป็นฉลากยาด้านในที่มีขนาดเล็กซึ่งมีพื้นที่ไม่เกิน 3 ตารางนิ้ว ของภาชนะบรรจุทุกประเภท

สำหรับข้อกำหนดฉลากยาบนแผงบลิสเตอร์หรือสตริป มีน้อยกว่าเป็นดังนี้

1. ชื่อยา (Product name)

2. ชื่อของตัวยาสำคัญ (Name of Active Ingredient(s)) เว้นแต่ตัวยาสำคัญเกิน 3 ชนิดขึ้นไป

3. ความแรงของตัวยาสำคัญ (Strength of Active ingredient(s)) เว้นแต่ตัวยาสำคัญเกิน 3 ชนิดขึ้นไป

4. รุ่นการผลิต (Batch number)

5. วันสิ้นอายุ (Expiration date)

6. ชื่อ/สัญลักษณ์ของผู้ผลิต /เจ้าของผลิตภัณฑ์/ผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร (จะแสดงหรือไม่ก็ได้)

7. เลขทะเบียนตำรับยา (จะแสดงหรือไม่ก็ได้)

นอกจากข้อกำหนดข้างต้นแล้ว ก็ยังคงต้องปฏิบัติตามเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนเพิ่มเติมซึ่งปฏิบัติอยู่ในปัจจุบัน เช่น ยามะเร็ง ต้องระบุข้อความ "ใช้เฉพาะโรงพยาบาล" ในกรณีที่เป็นข้อความที่พระราชบัญญัติยากำหนด เช่น คำว่า ยาอันตราย ยาใช้ภายนอก เป็นต้น ยังต้องแสดง ยกเว้นฉลากขนาดเล็กซึ่งมีพื้นที่ไม่เกิน 3 ตารางนิ้ว และแผงยา ให้ใช้คำว่า "Expiry date" หรือ "Exp" แทนคำว่า "ยาสิ้นอายุ" ได้

5.2.2 ข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยา (Product information) หรือเอกสารกำกับยา

ต้องมีเอกสารกำกับยาภาษาไทย โดยมีข้อมูลตามหัวข้อต่างๆที่กำหนดไว้ซึ่งมี 3 แบบ ได้แก่ (1) Package insert (2) Summary of Product Characteristics หรือ Product Data Sheet (3) Patient Information Leaflet หรือ PIL โดยกำหนดให้

- ยาสามัญประจำบ้าน ใช้เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (Patient Information Leaflet)
- ยาที่ไม่ใช่ยาสามัญประจำบ้านอาจใช้เอกสารกำกับยาแบบ Package insert หรือ Summary of Product Characteristics หรือ Product Data Sheet อย่างใดอย่างหนึ่งก็ได้
- ในกรณียาที่มีการกำหนดให้มีการแสดงข้อความในเอกสารกำกับยาในประกาศกระทรวงสาธารณสุขหรือคำสั่งฉบับต่าง ๆ ที่ยังมีผลบังคับใช้อยู่ เช่น ยาที่ได้รับการยกเว้นไม่เป็นยาอันตราย ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องยาอันตราย ฉบับที่ 4 ฉบับที่ 10 และฉบับที่ 17 ให้ใช้เอกสารกำกับยาตามที่กำหนดไว้จนกว่าจะได้มีการยกเลิกหรือประกาศแก้ไข

แบบที่ (1) เอกสารกำกับยาแบบ Package insert กำหนดให้มีหัวข้อดังนี้

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ (Product name)
2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ (Name and strength of active ingredient (s))
3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์ (Product description)
4. เภสัชพลศาสตร์ /เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacodynamic/Pharmacokinetics)
5. ข้อบ่งใช้ (Indication)
6. ขนาดยาที่แนะนำ (Recommended Dose)
7. วิธีการใช้ยา (Mode of Administration)
8. ข้อห้ามใช้ (Contraindication)
9. คำเตือนและข้อควรระวัง (Warning and Precaution)
10. อันตรกิริยากับยาอื่นๆ (Interactions with Other Medicaments)
11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร (Pregnancy and Lactation)
12. อาการไม่พึงประสงค์ (Undesirable Effects)
13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา (Overdose and Treatment)
14. สภาวะการเก็บรักษา (Storage Condition)
15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย (Dosage Forms and Packaging Available)
16. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต หรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร
17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร (Date of revision of package insert)

แบบที่ (2) เอกสารกำกับยาแบบ Summary of Product Characteristics (Product Data Sheet) กำหนดให้มีหัวข้อดังนี้

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา Name of the Medicinal Product
    1.1 ชื่อยา (Product Name)
    1.2 ความแรง (Strength)
    1.3 รูปแบบของยา (Pharmaceutical Dosage Form)
2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ (Quality and Quantitative Composition)

2.1 คุณสมบัติตัวยาสำคัญ (Qualitative Declaration) ควรแจ้งรายละเอียดตัวยาสำคัญ เช่น ชื่อตามINN รวมทั้ง รูป เกลือ และ hydrate form ที่ เกี่ยวข้อง

2.2 ปริมาณตัวยาสำคัญ (Quantitative Declaration) แจ้งรายละเอียดปริมาณตัวยาที่สำคัญ ต่อ 1 หน่วยของรูปแบบยา (per dosage unit)

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Form) แจ้งตามลักษณะภายนอกที่เห็นด้วยตาเปล่า เช่น สี เครื่องหมายบนเม็ดยา เป็นต้น

4. คุณสมบัติทางคลินิก (Clinical Particulars)

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา (Therapeutic indication)

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา (Posology and method of administration)

4.3 ข้อห้ามใช้ (Contraindication)

4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา (Special warning and precautions for use)

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆหรืออันตรกิริยาอื่นๆ

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร (Pregnancy and lactation)

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

4.8 อาการไม่พึงประสงค์ (Undesirable effects)

4.9 การได้รับยาเกินขนาด (Overdose)

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (Pharmacological Properties)

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic Properties)

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic properites)

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิค (Preclinical Safety data)

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Particulars)

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ (List of excipients)

6.2 ความไม่เข้ากันของยา (Incompatibilities)

6.3 อายุของยา (Shelf life) ได้แก่ อายุยาเมื่อบรรจุในภาชนะเพื่อจำหน่าย อายุยาหลังจากที่ผสมเจือจางแล้วตามที่กำหนด อายุยาหลังจากที่เปิดใช้ยาครั้งแรก

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา (Special precautions for storage)

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ (Nature and contents of container)

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

8. เลขทะเบียนตำรับยา (Marketing Authorization Numbers)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา(Date of authorization)

10.วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร (Date of revision of the text)

แบบที่ (3) เอกสารกำกับยาแบบ Patient Information Leaflet (PIL) กำหนดให้มีหัวข้อดังนี้

1. ชื่อยา

2. ลักษณะยา
3. ส่วนประกอบของยา
4. ความแรงของยา
5. ยานี้ใช้เพื่ออะไร
6. คุณควรใช้ยา ปริมาณเท่าไร และบ่อยเพียงใด
7. เมื่อไรคุณไม่ควรใช้ยานี้
8. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
9. ขณะใช้ยานี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาหรือรับประทานอาหารประเภทใด
10. คุณควรทำอย่างไรถ้าคุณลืมใช้ยาตามเวลาที่กำหนด
11. คุณควรเก็บรักษายาอย่างไร
12. ลักษณะและอาการเมื่อได้รับยาเกินขนาด
13. คุณควรทำอย่างไรถ้าใช้ยาเกินขนาดที่แนะนำ
14. ชื่อ/สัญลักษณ์ของผู้ผลิต /เจ้าของผลิตภัณฑ์/ผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันฯ
15. ข้อควรปฏิบัติในระหว่างใช้ยา
16. เมื่อไรคุณควรปรึกษาแพทย์
17. วันที่แก้ไขปรับปรุงเอกสาร

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่าข้อกำหนดการแสดงฉลากตามกฎหมายและข้อตกลงของกลุ่มประเทศอาเซียน ไม่มีการกำหนดรูปแบบของการแสดงฉลากว่าต้องมีการเรียงลำดับ การกำหนดขนาดตัวอักษร อย่างไรก็ตาม ในขั้นตอนการขึ้นทะเบียนตำรับยามีการพิจารณาทั้งข้อความและลักษณะ รูปแบบการแสดงข้อความ ตามที่กฎหมายกำหนด แต่เนื่องจากเป็นการพิจารณาความเหมาะสมของฉลากตามที่ผู้รับอนุญาตแจ้งขอ จึงทำให้การแสดงฉลากยามีความหลากหลายในด้านรูปแบบและข้อความ

สำหรับการแสดงเอกสารกำกับยาตามพระราชบัญญัติยากำหนดไว้ว่าต้องมีเอกสารกำกับยาภาษาไทย โดยไม่มีข้อกำหนดชัดเจนว่าต้องมีข้อมูลในเรื่องใดบ้าง มีเนื้อหาและการประเมินอย่างไร ส่งผลให้เอกสารกำกับยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยามีความหลากหลาย ไม่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน ส่วนเอกสารกำกับยาตามข้อตกลงของกลุ่มประเทศอาเซียน มีการกำหนดหัวข้อในเอกสารกำกับยาไว้แต่ยังไม่ได้มีแนวทางการแสดงข้อมูลและแนวทางการประเมินไว้

6. สภาพปัญหาของการอ่านฉลากยาและแนวทางการพัฒนาฉลากยา

ในปัจจุบัน ประชาชนสามารถซื้อยามาใช้เองได้อย่างกว้างขวาง แม้เป็นยาที่กฎหมายกำหนดให้เภสัชกรเป็นผู้จำหน่ายโดยมีหรือไม่มีใบสั่งยาก็ตาม ดังนั้น ฉลากยาจึงความสำคัญในการใช้ยามากเนื่องจากเป็นข้อมูลที่อยู่บนผลิตภัณฑ์สำหรับผู้บริโภคได้ใช้อ่านเพื่อการตัดสินใจเลือกใช้ยา ข้อความที่ปรากฏจึงต้องเข้าใจได้ง่ายและเอื้อให้ผู้บริโภคทุกวัยสามารถใช้ประโยชน์ได้ทั้งนี้เพื่อคุ้มครองผู้บริโภคให้ได้รับยาอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

ผลการวิจัยประเมินผลโครงการรณรงค์ “อ่านฉลากก่อนซื้อ” ปี 2543 เพื่อให้ผู้บริโภคเห็นความสำคัญของการอ่านคำเตือน สรรพคุณ และวันหมดอายุบนฉลากผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยนิวัติ วงศ์พรหมปรีดา และคณะ[21] พบว่าหลังการรณรงค์ผ่านสื่อมวลชน ผู้บริโภคให้ความสำคัญข้อมูลฉลากยาด้านวันหมดอายุหรือวันที่ผลิต สรรพคุณและคำเตือน ในระดับให้ความสำคัญมากสามอันดับแรกตามลำดับ แต่เมื่อหยุดการรณรงค์ทางสื่อมวลชนไปแล้ว และได้ประเมินผลประสิทธิภาพของโครงการอ่านฉลากให้เข้าใจ ปลอดภัย ปกป้องสิทธิ ในปี 2546[22] พบว่าผู้บริโภคมากกว่าร้อยละ 90 อ่านฉลากผลิตภัณฑ์สุขภาพ แต่มีเพียงร้อยละ 17.1 ของผู้บริโภคผลิตภัณฑ์สุขภาพ (รวม อาหาร ยา เครื่องสำอาง ฯลฯ) อ่านวันผลิตหรือวันหมดอายุบนฉลากเป็นลำดับแรก ร้อยละ 1.9 อ่านคำเตือนเป็นลำดับแรก และร้อยละ 0.7 อ่านสรรพคุณเป็นลำดับแรก และผู้บริโภคให้คำตอบในส่วนของข้อมูลที่ให้ความสำคัญมากที่สุดเพียงหนึ่งคำตอบบนฉลากผลิตภัณฑ์สุขภาพดังนี้ ร้อยละ 29.0 เห็นว่าวันผลิตหรือวันหมดอายุสำคัญมากที่สุด ร้อยละ 8.2 เห็นว่าคำเตือนสำคัญมากที่สุด และร้อยละ 2.5 เห็นว่าสรรพคุณสำคัญมากที่สุด

ปัญหาการใช้ยานั้นบ่อยครั้งเกิดขึ้นจากการไม่อ่านฉลากยา เพราะยาทุกชนิดอาจทำให้เกิดอันตรายแก่ผู้ใช้ได้ อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการไม่อ่านฉลากให้ครบถ้วน เช่น การใช้ยาไม่ถูกโรค ไม่ถูกกับคน หรือไม่ถูกขนาด การได้รับการยาเกินขนาด เกิดอาการข้างเคียงจากยาเนื่องจากใช้ยาไม่ถูกวิธี เป็นต้น[23]

ในประเทศสหรัฐอเมริกาได้มีการวิจัยปัญหาของการไม่อ่านฉลากให้ครบถ้วนพบว่า ผู้บริโภคไม่ค่อยสนใจในการอ่านฉลากยาเท่าที่ควร โดย Marc Green[24] รายงานว่ามีผู้บริโภคร้อยละ 16-24 ที่ให้ความสนใจในการอ่านฉลากยา และปัจจัยที่สำคัญที่สุดในการอ่านฉลากคือ อ่านในการใช้ในครั้งแรกเท่านั้น และผู้บริโภคมักจะบริโภคยาเกินขนาดที่กำหนด ทั้งนี้ เนื่องจากคิดว่าขนาดยาที่สูงกว่าที่ระบุไว้ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า และมีเพียงร้อยละ 9 ที่อ่านคำเตือนบนขวดยาลดกรด

ต่อมาใน พ.ศ. 2546 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) ได้ออกกฎหมายให้ผู้ผลิตหรือผู้จำหน่ายยาที่ไม่ต้องใช้ใบสั่งยา (OTC) แสดงฉลากยาที่มีรูปแบบและมาตรฐานชนิดเดียวกันทั้งหมดทดแทนรูปแบบที่ใช้ในปัจจุบัน ทั้งนี้เพื่อให้ผู้บริโภคสามารถอ่านและทำความเข้าใจฉลากยา อันจะก่อให้เกิดประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยา โดยกฎข้อบังคับนี้จะทำให้ฉลากยาอ่านได้ง่าย มีเนื้อหาที่จำเป็นต่อการใช้ยา ก่อนการออกกฎหมายดังกล่าว USFDA ได้ทำการวิจัยเพื่อการพัฒนาฉลากใหม่[25] ใน 2 ด้านคือการประเมินรูปแบบของฉลากยาและการประเมินปัญหาโดยการเปรียบเทียบรูปแบบข้อมูล ผลการวิจัยเสนอให้มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะฉลากยา และข้อกำหนดในการวางรูปแบบดังตาราง 1 และ 2

ตารางที่ 1 สรุปการเปลี่ยนแปลงลักษณะฉลากยาของสหรัฐอเมริกา

การเปลี่ยนแปลง	ข้อกำหนดหรือข้อเสนอแนะจากการวิจัย
ภาพรวมของฉลาก	- ลำดับของตัวยาที่ออกฤทธิ์และส่วนผสมอื่นๆ ต้องเรียงลำดับก่อนหลัง และควรให้ความสำคัญกับตัวยาที่ออกฤทธิ์มากที่สุด - ฉลากยาบางประเภทไม่สามารถผนึกกับภาชนะที่บรรจุยาได้โดยตรงเช่น ยาที่มีขนาดบรรจุขนาดเล็ก
หัวเรื่อง (Title)	- เลือกระหว่างคำว่า “Drug Facts” กับ “Medication Fact” - เลือกระหว่างข้อความ “FDA Approved Uses” กับ “FDA Approved Information”
ตัวยาที่ออกฤทธิ์	- ต้องบอกปริมาณ และปริมาณต่อขนาดใช้

การเปลี่ยนแปลง	ข้อกำหนดหรือข้อเสนอแนะจากการวิจัย
	- ปัญหาจากการวิจัยคือ ผู้บริโภคจดจำได้เฉพาะชื่อยา ไม่สามารถระบุชื่อสามัญทางยาได้
วัตถุประสงค์	- กำหนดวัตถุประสงค์ (Purpose) ให้เป็นไปตามข้อกำหนดทางเภสัชวิทยา
การใช้ยา (Use)	- ต้องเป็นไปตามข้อบ่งใช้ตามผลิตภัณฑ์นั้นๆ
คำเตือน	- ต้องเป็นไปตามข้อมูลที่ระบุ - ยาที่ใช้สำหรับภายนอก ต้องมีข้อความ “ใช้เฉพาะภายนอก (For external use only)” ปรากฏในคำเตือนต่อจากหัวข้อคำเตือนทันที - ให้มีข้อความ “ห้ามใช้ถ้า (Do not use if)” ในฉลากยา และให้มีข้อความคำเตือนอาการแพ้ - ให้มีข้อความให้ปรึกษาแพทย์ก่อนใช้ยา หรือ ปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรก่อนใช้ยา และให้มีการศึกษาต่อไปถึงความเหมาะสมในการใช้ข้อความ “ปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร” หรือใช้ข้อความ “ปรึกษาบุคลากรด้านสาธารณสุข” แทน - ให้ระบุอาการข้างเคียงอื่นๆ จากการใช้ยานอกเหนือจากที่ระบุอยู่แล้ว เช่น การใช้ยาร่วมกับแอลกอฮอล์จะทำให้เกิดอาการอย่างไร - ให้มีข้อความแสดงการกำจัดพิษกรณีที่เกิดอันตราย หรือการใช้ยาเกินขนาด
วิธีการใช้ยา	- ต้องมีวิธีการใช้ยา (directions)
ข้อมูลอื่นๆ	- จำเป็นต้องมีเอกสารกำกับยา OTC หรือไม่
สารไม่ออกฤทธิ์	- การวิจัยพบว่า ในขณะนี้อาจไม่มีความจำเป็นในการระบุสารไม่ออกฤทธิ์ไว้มากนัก หากบรรจุภัณฑ์มีขนาดเล็กและไม่สามารถปิดฉลากได้ตามปกติ
คำถามหรือข้อเสนอแนะ	- ให้มีขนาดตัวอักษรไม่น้อยกว่า ตัวหนาขนาด 6 จุด (6-point bold type) - การวิจัยพบว่ามีการขอให้ระบุหมายเลขโทรศัพท์ติดต่อผู้ผลิตยาได้ฟรี

ตารางที่ 2 ข้อเสนอแนะการวิจัยฉลากยารูปแบบใหม่ของสหรัฐอเมริกาในด้านการวางรูปแบบ (layout)

หัวข้อ	ข้อเสนอแนะจากการวิจัย
การจัดข้อความและระยะห่างของหัวข้อ	การจัดข้อความและระยะห่างของหัวข้อ (alignment & punctuation of headings) - ให้ขึ้นต้นด้วยตัวอักษรพิมพ์ใหญ่ และพิมพ์ข้อความชิดซ้าย - หัวข้อหรือหัวข้อย่อยไม่ต้องทำ graphic design
ขนาดตัวอักษร	- มีขนาดไม่น้อยกว่า 8 จุด (8-point type) - ห้ามบีบอัดการเรียงตัวอักษรในแนวระนาบของชื่อการค้าเกินกว่า 33% และชื่อสามัญเกินกว่า 5% - กรณีบรรจุภัณฑ์ขนาดเล็ก ตัวอักษรมีขนาดไม่น้อยกว่า 4.5 จุด (4.5-point) อ้างอิงจากผลการวิจัยที่พบว่าประชาชนที่มีอายุเกิน 20 ปี ไม่สามารถอ่านอักษรขนาดต่ำว่านี้ได้
Font, Leading, Contrast และ highlighting	- ให้ใช้รูปแบบตัวอักษรชนิด Helvetica - พิมพ์ตัวอักษรสีเข้มบนพื้นสีขาว หรือสีธรรมชาติที่มีความสว่าง (neutral color) โดยให้สีตัดกัน - ไม่ต้อง highlight ตัวอักษร
สัญลักษณ์หัวข้อ (bullets)	- ใช้สี่เหลี่ยมทึบ (solid squares) หรือวงกลม (solid circles) ขนาด 5 จุด (5-point) แบบใดก็ได้แต่ต้องใช้มาตรฐานเดียวกันตลอด - ให้มีขนาดเท่ากับตัวอักษร M
รูปภาพอื่นๆ	- ห้ามใช้สัญลักษณ์ (graphical images/interruption)อื่นใดบนฉลากในส่วนที่กำหนด ถ้าจะมีก็ต้องอยู่ข้างนอกพื้นที่ที่กำหนด
วิธีการใช้ยา	- ต้องระบุขนาดยาที่ใช้สำหรับ 3 กลุ่มอายุหรือมากกว่า โดยพิมพ์เป็นรูปแบบตาราง
บรรจุภัณฑ์ขนาดเล็ก	- ให้มีกระดาษอื่นๆ แทรกได้ หรือลดขนาดแต่ไม่เกิน 4.5 จุด (4.5-point) แต่ต้องไม่ต่ำกว่า 80% ของพื้นที่

หัวข้อ	ข้อเสนอแนะจากการวิจัย
	ฉลากยา โดยให้ความสำคัญกับข้อความ “ข้อควรระวัง” - ไม่จำเป็นต้องย่อหน้า ไม่ต้องมีการเว้นช่องว่างระหว่างบรรทัด และการจัดตัวอักษรให้มีช่องไฟชิดกันได้

สำหรับประเทศไทยการวิจัยเกี่ยวกับฉลากยา ส่วนใหญ่เป็นการวิจัยความครบถ้วนของฉลากยาหรือความถี่ของการอ่านฉลากยา[26] [27] สำหรับการวิจัยปัญหาฉลากยาและแนวทางการพัฒนาได้มีการวิจัยโดย นิภาภรณ์ จัยวัฒน์ และชะอรสิน สุขศรีวงศ์ [28] มีผลการศึกษาและข้อเสนอแนะที่น่าสนใจสรุปดังนี้

- ผลการประเมินรูปแบบฉลากยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน โดยการจัดประชุมกลุ่มนักวิชาการ ผู้บริโภค ผู้เชี่ยวชาญภาษาไทย อาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ ผู้ประกอบการ ตัวแทนร้านยา และนักออกแบบโฆษณา เพื่อให้ความเห็นและให้คะแนนรูปแบบฉลากยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบันในประเด็นต่างๆ ได้แก่ ความน่าเชื่อถือของข้อมูล ความเชื่อมั่นในข้อมูล การเรียงลำดับข้อมูล ชอบรูปแบบหรือการออกแบบ ความเต็มใจในการอ่าน ความจำเป็นที่ต้องอ่านทั้งหมด ประโยชน์ในการตัดสินใจช่วยใช้ยา ความง่ายในการหาข้อมูล ความสับสนในการออกแบบ ความเอนเอียงของข้อมูล ความง่ายในการอ่านตัวอักษร พบว่า หัวข้อที่ได้คะแนนสูงสุด (ร้อยละ 60) คือ ความน่าเชื่อถือของข้อมูล ความเชื่อมั่นในข้อมูล และการเรียงลำดับข้อมูล หัวข้อที่ได้คะแนนน้อยกว่าร้อยละ 50 คือ ความสับสนในการออกแบบ ความเอนเอียงของข้อมูล และความง่ายในการอ่านตัวอักษร และที่ประชุมได้ให้ความเห็นมากในประเด็นภาษาที่ไม่ชัดเจนและตัวอักษร (อ่านยากและเล็กมาก) โดยสรุปปัญหาที่อาจเกิดจากฉลากยารูปแบบปัจจุบัน คือ ฉลากยามีข้อความไม่ชัดเจน มีวัตถุประสงค์ในการใช้ยามากกว่า 1 ประเด็น ใช้ตัวอักษรขนาดเล็ก มีสัญลักษณ์บนฉลากที่มีอิทธิพลต่อการตัดสินใจ ใช้สีในการสื่อฉลากยา และไม่มีการให้ที่อยู่ติดต่อเมื่อมีข้อสงสัย จึงเสนอให้ปรับปรุงฉลากเป็นมาตรฐานเดียวกัน

- นักวิจัยจึงได้พัฒนาแบบฉลากยารูปแบบใหม่อย่างเป็นระบบโดยปรับจากรูปแบบฉลากยาชนิดใหม่ของ USFDA และจากความเห็นในการประชุมกลุ่มย่อย แล้วนำไปสำรวจความสามารถการจดจำจากการอ่านและความสามารถในการอ่านฉลากยารูปแบบปัจจุบันเทียบกับรูปแบบใหม่ ในกลุ่มตัวอย่างผู้บริโภค 1,200 คน พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่อ่านฉลากยารูปแบบที่ใช้ในปัจจุบันมีความจำสูงกว่าในด้านชื่อยา ชื่อผู้ผลิต ราคา วันหมดอายุและสัญลักษณ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่มที่อ่านฉลากรูปแบบใหม่มีความจำสูงกว่าในด้านวิธีใช้ยา ข้อควรระวัง ส่วนประกอบของยา และการเก็บรักษายา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้บริโภคเห็นด้วยต่อการปรับเปลี่ยนฉลากยาเป็นรูปแบบใหม่

ผลของความแตกต่างในการออกแบบฉลากจะช่วยให้ผู้บริโภคสามารถอ่านฉลากยาได้ดีขึ้น การกำหนดลักษณะพื้นที่ในการบรรจุข้อความที่ต้องการให้ผู้บริโภคทราบ เป็นประเด็นที่จะช่วยให้ผู้บริโภคสามารถมองเห็นถึงข้อมูลที่ใช้ในการตัดสินบริโภคยา ซึ่งแตกต่างจากรูปแบบในปัจจุบันซึ่งมีข้อความกระจายไปทั้งบรรจุภัณฑ์

บทที่ 3
วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยการวิจัยเอกสาร ดำเนินการเก็บข้อมูลด้วยวิธีการต่างๆ คือ การวิเคราะห์เอกสารและการสืบค้นข้อมูลจากอินเตอร์เน็ท การรวบรวมข้อมูลทะเบียนตำรับยาและผลการวิเคราะห์คุณภาพยาทางห้องปฏิบัติการ แล้วนำมาวิเคราะห์เสนอมาตรการควบคุมความเสี่ยงด้านประสิทธิผล คุณภาพมาตรฐานและความปลอดภัยของยาแอสไพริน โดยเฉพาะความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการรายย์จากการใช้ยาแอสไพรินที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาไว้แล้ว ข้อเสนอครอบคลุมมาตรการทางการบริหารและมาตรการทางกฎหมายต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อพิจารณานำสู่การปฏิบัติต่อไป สำหรับมาตรการทางกฎหมายโดยการทบทวนทะเบียนตำรับยา แล้วนำผลการศึกษาที่ได้เสนอคณะอนุกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์และคณะกรรมการยาตามขั้นตอนเพื่อพิจารณาเพื่อนำสู่การปฏิบัติจริงต่อไป โดยขั้นตอนการศึกษามีดังนี้

1. การประเมินความปลอดภัยของยาแอสไพรินโดยการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลระบาดวิทยาของการเกิด Reye's syndrome ในประเทศไทยและองค์การอนามัยโลก มาตรการในต่างประเทศและบทเรียนความสำเร็จ/ล้มเหลวของมาตรการควบคุมความเสี่ยงในต่างประเทศ

2. การรวบรวมและตรวจสอบข้อมูลทะเบียนตำรับยาแอสไพริน เกี่ยวกับการแสดงชื่อยา ข้อบ่งใช้ ขนาดและวิธีใช้ยา รูปแบบยา การแสดงข้อความในฉลากและเอกสารกำกับยา สถานะตำรับยา/คำเตือนตามกฎหมายของยาแอสไพริน ตรวจสอบความถูกต้องในการแสดงรูปแบบยาในทะเบียนตำรับยาแอสไพรินโดยพิจารณาจากสูตรยาและมาตรฐานยาสำเร็จรูป (finished product specification)

3. ศึกษาและวิเคราะห์แนวทางการจัดแบ่งประเภทยาเพื่อนำมาใช้เป็นเกณฑ์การทบทวนสถานะทะเบียนตำรับยาแอสไพริน ให้สอดคล้องกับหลักการบริหารความเสี่ยง

4. ศึกษาเพื่อกำหนดมาตรฐานการปฏิบัติงานการจัดทำเอกสารกำกับยามาตรฐานแอสไพรินสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และสำหรับประชาชน รวมทั้ง การจัดทำฉลากมาตรฐาน

5. จัดทำฉลากและเอกสารกำกับยามาตรฐานของยาแอสไพรินให้เป็นไปตามแนวทางที่กำหนด

6. สืบค้น รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ด้านประสิทธิผลของยาแอสไพรินเพื่อประเมินการแสดงสรรพคุณที่ขึ้นทะเบียนไว้ และกำหนดข้อบ่งใช้ของยาแอสไพรินทั้งนี้ให้สอดคล้องกับรูปแบบของยา รวมทั้ง การพิจารณากำหนดความแรงมาตรฐานในการอนุมัติทะเบียนยาแอสไพรินตามระบบสากล

7. สืบค้นและรวบรวมข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่มีผลต่อการสลายตัวของแอสไพรินและการละลายของตัวยาแอสไพริน รวมทั้ง ศึกษามาตรฐานการควบคุมคุณภาพในทะเบียนตำรับยาแอสไพริน และความคงสภาพ แล้วนำมาวิเคราะห์เพื่อนำเสนอเป็นมาตรการควบคุมความเสี่ยงและการปรับปรุงเอกสารการควบคุมคุณภาพมาตรฐานในทะเบียนยาแอสไพริน

8. จัดทำข้อเสนอมาตรการควบคุมความเสี่ยงในด้านความปลอดภัย ประสิทธิผล และคุณภาพมาตรฐาน ได้แก่ การจัดประเภทของยา การแสดงฉลากและเอกสารกำกับยา การปรับปรุงขนาดบรรจุ ข้อบ่งใช้ที่อนุญาต ความแรงมาตรฐานที่อนุญาต และการแก้ไขเอกสารควบคุมคุณภาพมาตรฐานของยาแอสไพริน โดยมีการประชุมรับฟังความคิดเห็นจากผู้ประกอบการตามความเหมาะสมเพื่อเพื่อปรับปรุงให้เกิดความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ เช่น การกำหนดขนาดบรรจุของยา เป็นต้น

บทที่ 4
ผลการศึกษา

ส่วนที่ 1 สถานการณ์การควบคุมและข้อมูลทะเบียนตำรับยาแอสไพริน

1. ข้อมูลทั่วไปของทะเบียนตำรับยาแอสไพริน

ผลการสืบค้นทะเบียนตำรับยาแอสไพรินจากระบบสำนักงานอัตโนมัติของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา แล้วนำมาตรวจสอบความถูกต้องและรวบรวมข้อมูลเพิ่มเติมจากทะเบียนตำรับยา สรุปได้ดังนี้

1.1 จำนวนทะเบียนตำรับยา ผู้รับอนุญาตและปริมาณการใช้ยาแอสไพริน ในประเทศไทย (ข้อมูล ณ วันที่ 28 มิถุนายน 2549) พบว่ายาแอสไพริน ที่ขึ้นทะเบียนยาไว้มี 184 ตำรับ ของผู้รับอนุญาต 61 ราย มีรายละเอียดดังนี้

1.1.1 <u>ตำรับยาแอสไพรินเดี่ยว</u> จำนวน 177 ตำรับ แบ่งเป็น

(1) ตำรับที่มีข้อบ่งใช้สำหรับเด็กเท่านั้น เป็นยาเม็ด 20 ตำรับ ยาผง 9 ตำรับ

(2) ตำรับที่มีข้อบ่งใช้สำหรับเด็กและผู้ใหญ่ เป็นยาเม็ด/แคปซูล 55 ตำรับ ยาผง 1 ตำรับ

(3) ตำรับที่มีข้อบ่งใช้ในผู้ใหญ่เท่านั้น เป็นยาเม็ด/แคปซูล 87 ตำรับ ยาผง 8 ตำรับ

1.1.2 <u>ตำรับยาแอสไพรินสูตรผสม</u> จำนวน 7 ตำรับ (ไม่รวมยาสูตรผสม aspirin กับ dipyridamole รูปแบบแคปซูลชนิดออกฤทธิ์นาน 1 ตำรับ มีที่ใช้ในผู้ใหญ่เท่านั้น และมีข้อบ่งชี้ทางประสาทวิทยาซึ่งไม่เกี่ยวกับฤทธิ์แก้ปวดลดไข้)

(1) aspirin + paracetamol (650/100 mg, 225/250 mg) รูปแบบยาผงชนิดรับประทาน 3 ตำรับ ที่ใช้ในเด็กและผู้ใหญ่ 2 ตำรับ และใช้ในผู้ใหญ่เท่านั้น 1 ตำรับ

(2) aspirin + chlorpheniramine maleate (806/3 mg) รูปแบบยาผงชนิดรับประทาน 1 ตำรับ ที่ใช้ในเด็กและผู้ใหญ่

(3) aspirin + sodium bicarbonate + citric acid รูปแบบยาเม็ดผงฟู่ 2 ตำรับ ที่ใช้ในเด็กและผู้ใหญ่

(4) aspirin + sodium bicarbonate รูปแบบยาเม็ดผงฟู่ 1 ตำรับ ที่ใช้ในเด็กและผู้ใหญ่

รายละเอียดจำนวนทะเบียนตำรับยา มูลค่าและปริมาณการใช้ยาแอสไพรินในประเทศไทย มีรายละเอียดของสูตรยาเดี่ยวตามตารางที่ 3 และยาสูตรผสมแอสไพรินตามตารางที่ 4

1.2 ความแรงของยาแอสไพรินเดี่ยวที่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย (ข้อมูล ณ วันที่ 28 มิถุนายน 2549) ยาแอสไพรินสูตรยาเดี่ยวที่ขึ้นทะเบียนไว้ในประเทศไทยมี15 ความแรง ได้แก่ขนาดความแรง 60, 65, 75, 80, 81, 100, 162, 163, 165, 300, 325, 450, 500, 600, 650 มิลลิกรัม ในแต่ละความแรงมีจำนวนทะเบียนตำรับยาหลากหลาย ความแรงที่นิยมมาก ได้แก่ขนาดความแรง 300, 325, 500 และ 60 มิลลิกรัม เรียงจากอันดับแรกถึงอันดับสี่ตามลำดับ รายละเอียดความแรงของยาแอสไพรินเดี่ยวที่มีการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประทศไทย ตามตารางที่ 5

ตารางที่ 28 แสดงจำนวนทะเบียนตำรับยาแอสไพรินเดี่ยว มูลค่าและปริมาณการใช้ยาแอสไพรินในประเทศไทย

ประเภท	ชนิด*	จำนวนทะเบียน			มูลค่า (บาท)		ปริมาณ					หน่วย
		รวม	ผลิต	นำเข้า	2547	2548	2544	2545	2546	2547	2548	
1. ยาเดี่ยว		**176**	**171**	**6**								
1.1 สำหรับเด็กเท่านั้น	C	**29**	**29**	**0**								
1.1.1 tablet (compressed, film coated)	C	20	20	0	4,079,742	3,793,691	52,708,600	54,059,900	73,398,900	79,244,500	78,644,600	เม็ด
1.1.2 oral powder	C	9	9	0	29,214,247	32,671,183						
รวมยาเดี่ยวสำหรับเด็ก					**33,293,989**	**36,464,874**						
1.2 สำหรับผู้ใหญ่และเด็ก		**55**	**53**	**3**								
1.2.1 tablet (compressed, film coated, enteric coated)	AC	51	49	3	35,972,676	34,673,921	60,761,712	57,315,894	88,782,890	92,190,236	87,837,544	เม็ด
1.2.2 capsule	AC	3	3	0	985,750	1,057,500	4,546,000	3,959,000	5,602,000	3,943,000	4,230,000	แคปซูล
1.2.3 oral powder	AC	1	1	0	ไม่ระบุมูลค่า		181	181	0	36	36	ซอง
รวมยาเดี่ยวสำหรับผู้ใหญ่และเด็ก					**36,958,426**	**35,731,421**						
1.3 สำหรับผู้ใหญ่		**92**	89	3								
1.3.1 tablet (compressed, chewable, film coated, enteric coated)	A	82	76	3	29,893,094	34,262,078	129,430,950	115,580,900	143,068,100	180,575,400	197,317,486	เม็ด
1.3.2 capsule	A	5	5	0	959,500	1,105,000	3,719,000	5,836,000	5,286,000	5,164,000	5,928,000	แคปซูล
1.3.3 oral powder	A	8	8	0	196,420,262	196,126,578	392,828,264	431,022,944	261,790,844	293,067,744	290,505,893	ซอง
รวมยาเดี่ยวสำหรับผู้ใหญ่					**227,272,856**	**231,493,656**						
รวมยาเดี่ยวทุกประเภททั้งหมด					**297,525,271**	**303,689,951**						

หมายเหตุ: * การใช้ยา A= adult only C= children only AC = Adult & Chlidren

ที่มา: กองควบคุมยา ข้อมูล ณ วันที่ 28 มิถุนายน 2549

ตารางที่ 29 แสดงจำนวนทะเบียนตำรับยาแอสไพรินสูตรผสม มูลค่าและปริมาณการใช้ยาแอสไพรินในประเทศไทย

ประเภท	ชนิด	จำนวนทะเบียน			มูลค่า (บาท)		ปริมาณ					หน่วย
		รวม	ผลิต	นำเข้า	2547	2548	2544	2545	2546	2547	2548	
2. ยาผสม		**7**	**4**	**3**								
2.1 ASA+paracetamol*		3	3	0								
2.1.1 ASA+paracetamol (650/100 mg) oral powder *	A	1	1	0	-	-	500	500	500	500	500	กรัม
2.1.2 ASA+paracetamol (225/250 mg) oral powder *	AC	1	1	0	-	-	200	200	200	200	200	กรัม
2.1.3 ASA+paracetamol (225/150 mg) tablet *	AC	1	1	0	-	-	1000	1000	1000	1000	1000	เม็ด
2.2 ASA+Chlorphenriamine maleate (806/3 mg) oral powd	AC	1	1	0	8,940,925	8,169,525	12,240,000	15,885,000	9,370,000	13,445,000	12,285,000	ซอง
2.3 ASA+NaHCO3+ Citric acid (324/1737/1223 mg) effervescent tablet	AC	1	0	1	7,679,433	7,384,318	781,860	837,280	1,150,960	1,380,200	1,327,160	เม็ด
ASA+NaHCO3+ Citric acid (324mg/1.916 g/1 g) effervescent tablet**	AC	1	1	0	ได้ทะเบียนปี 48					0	0	เม็ด
2.4 ASA+ NaHCO3 (ไม่นำเข้าปี47-48)	AC	1	0	1	-	-				0	0	เม็ด
2.5 ASA+dipyridamole extended release capsule	A	1	0	1	-	-	-	-	-	-	-	
รวมยาผสมทั้งหมด					**16,620,358**	**15,553,843**						**-**

ที่มา กองควบคุมยา ข้อมูล ณ วันที่ 28 มิถุนายน 2549 การใช้ยา A= adult only C= children only AC = Adult & Chlidren

*ผลิตรักษาทะเบียนตั้งแต่ พ.ศ. 2541-2548 ได้แก่ สูตร ASA+paracetamol (650/100 mg) oral powder, ASA+paracetamol (225/250 mg) oral powder และ ASA+paracetamol (225/150 mg) tablet

**เป็น generic ที่เลียนแบบ alka seltzer มีข้อบ่งใช้เหมือนกัน แต่ได้เลขทะเบียนเป็นยาเดี่ยว

ตารางที่ 30 แสดงความแรงของยาแอสไพรินเดี่ยวที่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

ประเภท	ชนิด*	จำนวนทะเบียน			จำนวนผู้รับอนุญาต			ความแรง (mg)															รวม
		รวม	ผลิต	นำเข้า	รวม	ผลิต	นำเข้า	60	65	75	80	81	100	162	163	165	300	325	450	500	600	650	
ยาเดี่ยว		**176**	**171**	**6**	**60**	**57**	**3**																
1. สำหรับเด็กเท่านั้น	C	**29**	**29**	**0**	**21**	**21**	**0**																
1.1 tablet (compressed, film coated)	C	20	20	0	16	16	0	0	8	2		8	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	20
1.2 oral powder	C	9	9	0	7	7	0	0	0	0	0	1	0	7	0	0	1	0	0	0	0	0	9
รวมยาเดี่ยวสำหรับเด็ก								0	8	2	0	9	0	7	0	0	1	1	1	0	0	0	29
2. สำหรับผู้ใหญ่และเด็ก		**55**	**53**	**3**	**32**	**30**	**2**																
2.1 tablet (compressed, film coated, enteric coated)	AC	51	49	3	31	29	2	0	0	0	0	0	0	2	0	1	21	14	1	6	0	1	46
2.2 capsule	AC	3	3	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	3
2.3 oral powder	AC	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
รวมยาเดี่ยวสำหรับผู้ใหญ่และเด็ก								0	0	0	0	0	0	2	0	1	24	19	1	6	0	2	55
3. สำหรับผู้ใหญ่		**92**	89	3	44	42	2																
3.1 tablet (compressed, chewable, film coated, enteric coated)	A	82	76	3	43	41	2	16	0	1	1	1	5	0	1	0	19	19	1	11	1	1	77
3.2 capsule	A	5	5	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5
3.3 oral powder	A	8	8	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	7	8
รวมยาเดี่ยวสำหรับผู้ใหญ่								16	0	1	1	1	5	0	1	0	24	19	1	12	1	8	90
รวมยาเดี่ยวทุกประเภททั้งหมด								**16**	**8**	**3**	**1**	**10**	**5**	**9**	**1**	**1**	**49**	**39**	**3**	**18**	**1**	**10**	**174**

หมายเหตุ: * การใช้ยา A= adult only C= children only AC = Adult & Chlidren

ที่มา: กองควบคุมยา ข้อมูล ณ วันที่ 28 มิถุนายน 2549

1.3 สรุปสาระสำคัญในทะเบียนตำรับยา

1.3.1 ยาเดี่ยว

1.3.1.1 ใช้สำหรับเด็กเท่านั้นจำนวน 29 ตำรับ ชื่อการค้าของยาที่ขออนุญาตใช้สำหรับเด็กเท่านั้นแบ่งเป็น

1) ยาที่มีชื่อการค้าที่มีความหมายระบุโดยตรงว่ามุ่งหมายใช้สำหรับเด็ก จำนวน 21 ตำรับ

2) ยามีชื่อการค้าที่ไม่ได้สื่อโดยตรงว่าเป็นยาที่มุ่งหมายใช้สำหรับเด็ก จำนวน 8 ตำรับ

สำหรับสรรพคุณที่มีการอนุมัติสำหรับเด็ก มีหลากหลายแต่มักแจ้ง ไว้ดังนี้

- แก้เด็กตัวร้อน/ ลดไข้/ บรรเทาอาการไข้เนื่องจากหวัด /บรรเทาอาการไข้
- บรรเทาอาการปวด เช่น ปวดหัว ปวดฟัน ปวดกล้ามเนื้อ ปวดประจำเดือน
- รักษาอาการไขข้ออักเสบ บำบัดอาการปวดตามข้อเนื่องจากโรครูมาติซั่ม

1.3.1.2 ใช้สำหรับเด็กและผู้ใหญ่จำนวน 55 ตำรับ สรรพคุณที่อนุมัติมีหลากหลายแต่มักแจ้งไว้ ดังนี้

- บรรเทาอาการปวด ลดไข้ บรรเทาอาการปวดชนิดต่างๆ
- ลดไข้ แก้ตัวร้อน บรรเทาอาการไข้เนื่องจากหวัด
- ใช้บรรเทาอาการปวด เช่น ปวดศีรษะ ปวดฟัน ปวดกล้ามเนื้อ ปวดไมเกรน ปวดตามข้อ
- แก้ปวดเมื่อย
- ปวดเนื่องจากบาดแผลหรือภายหลังผ่าตัด ปวดประจำเดือน
- ใช้บรรเทาอาการข้ออักเสบ บรรเทาอาการโรครูมาติซั่มชนิดเรื้อรังและเฉียบพลัน ปวดข้อรูมาติค
- ใช้ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดจึงใช้ป้องกัน myocardial infraction และ transient ischemic attack ได้

1.3.1.3 ใช้สำหรับผู้ใหญ่ รวม 91 ตำรับ สรรพคุณที่มีการอนุมัติ แบ่งเป็น 2 กลุ่ม

<u>กลุ่มที่ 1</u> สรรพคุณทั่วไป ที่มีอาการปวด ลดไข้ ด้วย ดังนี้

- บรรเทาอาการปวด ลดไข้
- ลดไข้ แก้ตัวร้อน บรรเทาอาการไข้เนื่องจากหวัด
- บรรเทาอาการปวดชนิดต่างๆ
- ใช้บรรเทาอาการปวด เช่น ปวดศีรษะ ปวดฟัน ปวดกล้ามเนื้อ ปวดไมเกรน ปวดตามข้อ
- แก้ปวดเมื่อย
- ปวดเนื่องจากบาดแผลหรือภายหลังผ่าตัด
- ปวดประจำเดือน
- ใช้บรรเทาอาการข้ออักเสบ บรรเทาอาการโรครูมาติซั่มชนิดเรื้อรังและเฉียบพลัน ปวดข้อรูมาติค

- ใช้ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดจึงใช้ป้องกัน Myocardial infraction และ transient ischemic attack ได้

<u>กลุ่มที่ 2</u> ตำรับที่มีข้อบ่งใช้ antiplatelet สำหรับป้องกันเกี่ยวกับโรคหัวใจหรือหลอดเลือดสมองเท่านั้น จำนวน 24 ตำรับ เป็นยาเม็ดทั้งหมด โดยมีความแรง 300 มก. จำนวน 1 ตำรับ มีความแรง 100 มก. จำนวน 4 ตำรับ และความแรง 60 หรือ 75 หรือ 81 มก. จำนวน 20 ตำรับ

1.3.2 ยาผสม

1.3.2.1 ยาผสมสูตร aspirin + paracetamol

1) aspirin + paracetamol (650/100 มก.) ยาผงชนิดรับประทาน (บรรจุซองกระดาษหรืออลูมิเนียม) เป็นการผลิตรักษาทะเบียน 1 ตำรับ มีข้อบ่งใช้บรรเทาอาการปวดศีรษะ ปวดฟัน ปวดตามข้อ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดประจำเดือน ลดไข้ (แก้ตัวร้อน) ใช้เฉพาะผู้ใหญ่

2) aspirin + paracetamol (225/250 มก.) ยาผงชนิดรับประทาน (ผลิตรักษาทะเบียน)

3) aspirin + paracetamol (225/150 มก.) ชนิดเม็ด (ผลิตรักษาทะเบียน)

1.3.2.2 ยาผสมสูตร aspirin+ chlorphenriamine maleate (806/3 มก) ยาผงชนิดรับประทาน 1 ตำรับ

ข้อบ่งใช้	- บรรเทาอาการไข้หวัด (เฉพาะฉลากระบุเห็นเด่นชัดบนซอง) - บรรเทาอาการไข้หวัดที่มีอาการไข้ ปวดหัว ตัวร้อน คัดจมูก (ระบุในฉลากและเอกสารกำกับยา
ขนาดยา	ผู้ใหญ่ครั้งละ ½ ห่อ เด็กอายุประมาณ 10 ปี รับประทานลดลงตามส่วนกับน้ำสุกวันละ 2-3 ครั้ง
ข้อควรระวัง	มีคำเตือนตามประกาศฯ ของแต่ละตัวยา chlorphenriamine และ aspirin นำมารวมกัน

1.3.2.3 ยาผสมสูตร aspirin +Sodium bicarbonate+ citric acid (324/1737/1223 มก.) รูปแบบยาเม็ดผงฟู่ 1 ตำรับ

ข้อบ่งใช้ที่ฉลาก	- บรรเทาอาการปวดศีรษะที่มีอาการแน่นอึดกระเพาะอาหารร่วมด้วย เนื่องจากรับประทานอาหารหรือดื่มมากเกินไป - For relief of headache and headache with upset stomach due to too much eat or drink
ข้อบ่งใช้ที่เอกสารกำกับยา	- บรรเทาอาการปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดฟัน ปวดประจำเดือน ใช้ลดไข้ - ใช้เป็นครั้งคราวเพื่อบรรเทาอาการปวดศีรษะและที่มีอาการแน่นอึดกระเพาะอาหารร่วมด้วย เนื่องจากรับประทานอาหารหรือดื่มมากเกินไป
ขนาดยา	ผู้ใหญ่ 2 เม็ดทุก 6-8 ชั่วโมง ไม่เกิน 8 เม็ด/วัน เด็กอายุ 7 ปีขึ้นไป ละลายน้ำดื่ม ครั้งละ 1 เม็ด ทุก 6-8 ชั่วโมง
ข้อควรระวัง	ควรพิจารณาอย่างระมัดระวังในการใช้ในเด็กหรือผู้ใหญ่ที่มีโรคที่เกี่ยวข้องกับอาการไข้ เพราะอาจเกิดอาการของกลุ่มอาการรายย์ (Reye's syndrome)

1.3.2.4 ยาผสมสูตร aspirin+ Sodium bicarbonate+ citric acid (324 มิลลิกรัม/1.916 กรัม/1 กรัม) รูปแบบยาเม็ดผงฟู่ มี 1 ตำรับ แต่รับขึ้นทะเบียนเป็นยาเดี่ยว มีสรรพคุณที่ขึ้นทะเบียนดังนี้

- บรรเทาอาการปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ, ปวดฟัน, ปวดประจำเดือน ใช้ลดไข้
- ใช้เป็นครั้งคราวเพื่อบรรเทาอาการปวดศีรษะและที่มีอาการแน่นอึดของกระเพาะอาหารร่วมด้วย เนื่องจากรับประทานอาหารหรือดื่มมากเกินไป

1.3.2.5 ยาผสมสูตร aspirin+ Sodium bicarbonate พบว่าไม่มีรายงานการนำเข้ายาในปี 2547-2548

1.3.2.6 ยาสูตรผสม aspirin กับ dipyridamole รูปแบบแคปซูลชนิดออกฤทธิ์นาน เป็นยาที่มีข้อมูลสนับสนุนการผสมยาทั้งสองอย่างเพียงพอในเอกสารกำกับยา ไม่มีข้อบ่งใช้แก้ไข้ และไม่แนะนำให้ใช้ในเด็ก

1.3.3 รูปแบบของยาแอสไพรินชนิดรับประทานที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

ดูในผลการศึกษาส่วนที่ 3

2. สถานะทะเบียนตำรับยาตามกฎหมาย ยาแอสไพรินมีสถานะทะเบียนตำรับยา 2 ประเภทดังนี้

2.1 ยาบรรจุเสร็จที่ได้รับการยกเว้นไม่เป็นยาอันตรายและยาควบคุมพิเศษ

จำหน่ายได้ในร้านขายยาและและอนุญาตโฆษณายาโดยตรงต่อผู้บริโภคได้ เนื่องจากแอสไพรินที่ใช้สำหรับบรรเทาอาการปวด ลดไข้ ได้รับการยกเว้นเป็นยาอันตราย และไม่ได้เป็นยาที่รัฐมนตรีประกาศเป็นยาควบคุมพิเศษ

2.2 ยาสามัญประจำบ้าน

จำหน่ายได้ทั่วไป ไม่จำเป็นต้องจำหน่ายในร้านยา และอนุญาตโฆษณายาโดยตรงต่อผู้บริโภคได้ ได้แก่ ยาเม็ดแอสไพริน 325 มก. ที่ขึ้นทะเบียนไว้มี 7 ตำรับ อนุญาตให้ใช้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ยาแอสไพรินตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาสามัญประจำบ้านแผนปัจจุบัน ลงวันที่ 28 มีนาคม พ.ศ.2542 มีข้อกำหนดดังนี้

1) ขนาดบรรจุ จำกัดเป็นยาเม็ดแอสไพริน 325 มก. ที่บรรจุในแผงพลาสติกหรืออลูมิเนียมละ 4 และ 10 เม็ด

2) ต้องแสดงข้อความบนฉลากและเอกสารกำกับยาเป็นไปตามประกาศฯ คือ

ข้อบ่งใช้	ลดไข้ บรรเทาอาการปวด
ขนาดและวิธีใช้	- รับประทานหลังอาหารทันทีหรือขณะท้องไม่ว่าง แล้วดื่มน้ำตามมาก ๆ - รับประทานทุกๆ 4-6 ชั่วโมง เมื่อมีอาการ ไม่ควรรับประทานเกินวันละ 5 ครั้ง - ผู้ใหญ่ รับประทานครั้งละ 1-2 เม็ด - เด็ก 6-12 ปี รับประทานครั้งละ 1 เม็ด เด็ก 3-6 ปี รับประทานครั้งละ ½ เม็ด
คำเตือน	1. ห้ามใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี และหญิงมีครรภ์ระยะใกล้คลอด 2. ห้ามใช้สำหรับลดไข้ในผู้ป่วยเป็นโรคไข้หวัดใหญ่ อีสุกอีใส และไข้เลือดออก 3. ห้ามใช้ในผู้ที่เป็นโรคแผลในระบบทางเดินอาหารและโรคหอบหืด 4. ห้ามใช้สำหรับรักษาอาการปวดเมื่อยเนื่องจากทำงานหนัก
การเก็บรักษา	เก็บในอุณหภูมิที่ต่ำกว่า 40 องศาเซลเซียส

อย่างไรก็ตาม ยาแอสไพรินที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นยาสามัญประจำบ้าน มีจำนวน 7 ตำรับ ของผู้รับอนุญาตผลิตในประเทศ 5 ราย ได้แก่ เลขทะเบียนที่ 1A 868/32, 1A 896/43, 1A 936/42, 1A 70/48, 1A 71/48, 1A 72/48 และ 1A 55/39 ยาดังกล่าวไม่ได้เป็นที่นิยมใช้แพร่หลายเช่นกับยาผงบรรจุซอง

ส่วนที่ 2 การประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาแอสไพริน

ก. ระบาดวิทยาของภาวะกลุ่มอาการรายย์ และประสบการณ์การควบคุมความเสี่ยงจากกลุ่มอาการรายย์ที่มีสาเหตุจากยาแอสไพริน

1.อุบัติการณ์ของภาวะกลุ่มอาการรายย์ (Reye's syndrome)

1.1 อุบัติการณ์ของภาวะกลุ่มอาการรายย์ในประเทศไทย

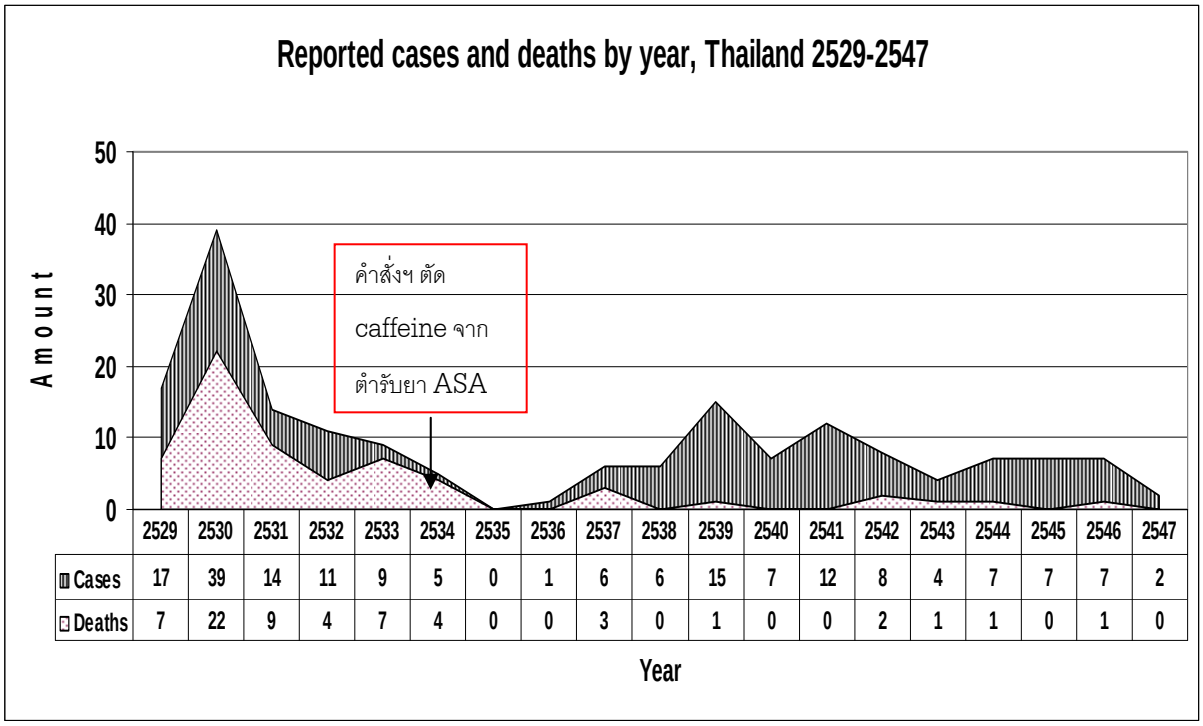
มีรายงานว่าในประเทศไทยเคยพบผู้ป่วยกลุ่มอาการรายย์ได้บ่อยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โดยผู้ป่วยที่พบมีอายุเฉลี่ยสูงถึง 10 ปี ได้ ส่วนโรงพยาบาลรามาธิบดี เป็นเด็กเล็กที่มีอายุระหว่าง 1-3 ปี ไม่พบในทารกที่อายุต่ำกว่า 5 เดือน หรือเด็กอายุสูงกว่า 5 ปี[29] ในปี 2522-2525 ผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาฯ มีอุบัติการณ์ 2-3/1,000 และปี 2532 มี 0.1/1000 ราย[30] สำหรับรายงานในปัจจุบันพบว่ามีรายงานจาก 2 แหล่งคือ

1.1.1 ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ได้รับรายงานการเกิดกลุ่มอาการรายย์ (Reye's syndrome) ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาแอสไพริน ตั้งแต่ปี 2527 ถึงปัจจุบัน (ข้อมูล ณ วันที่ 21 สิงหาคม 2549) รวม 3 ราย ดังนี้

1) รายงานการเสียชีวิตจากกลุ่มอาการรายย์ จากการกินแอสไพริน ในเด็กอายุ 5 ปี (ความน่าเชื่อถือ probable วันที่รายงาน 20/3/44) จาก รพ.ปทุมธานี
2) รายงานเด็กอายุ 1 ปี การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จากกลุ่มอาการรายย์ ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้แอสไพรินแบบซอง (ความน่าเชื่อถือ probable) วันที่รายงาน 15/05/47 จากเครือข่ายโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก
3) รายงานการเสียชีวิตของเด็ก 1 ราย (อายุ 9 ขวบ) ที่จังหวัดลพบุรีในเดือนสิงหาคม 2549 ซึ่งป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ และมีสาเหตุการเสียชีวิตจากกลุ่มอาการรายย์ ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้แอสไพรินแบบซอง

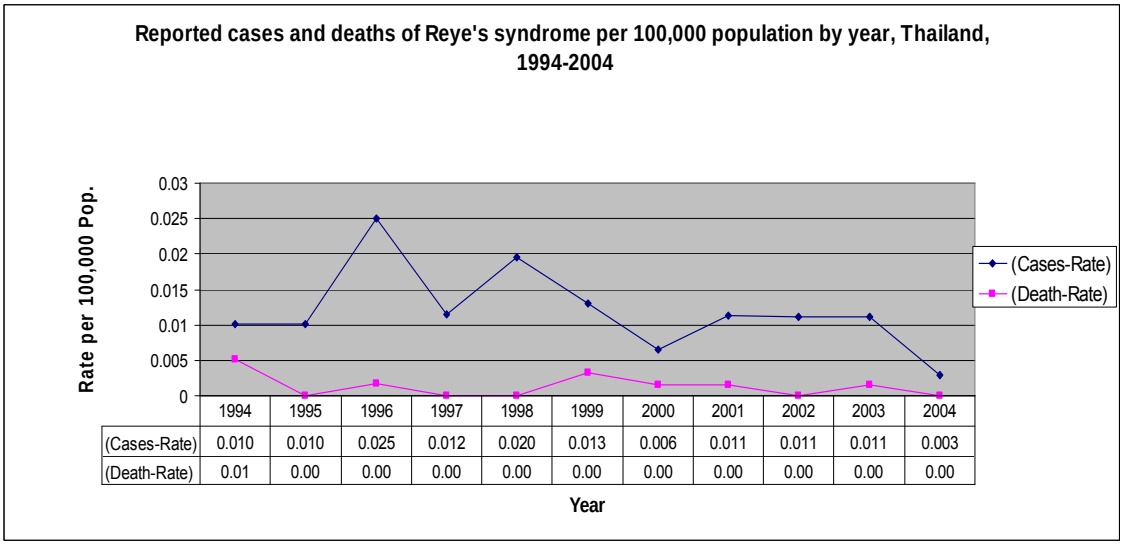
1.1.2 สรุปรายงานเฝ้าระวังโรคของสำนักระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุข มีระบบการรายงานผู้ป่วยกลุ่มอาการรายย์ (Reye's syndrome) มาอย่างต่อเนื่อง เมื่อนำข้อมูลมาสรุปในรายละเอียดเป็นดังนี้

รูปที่ 2 รายงานจำนวนผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตด้วยกลุ่มอาการรายย์ในประเทศไทยตั้งแต่ ปี พ.ศ.2529 - พ.ศ.2547



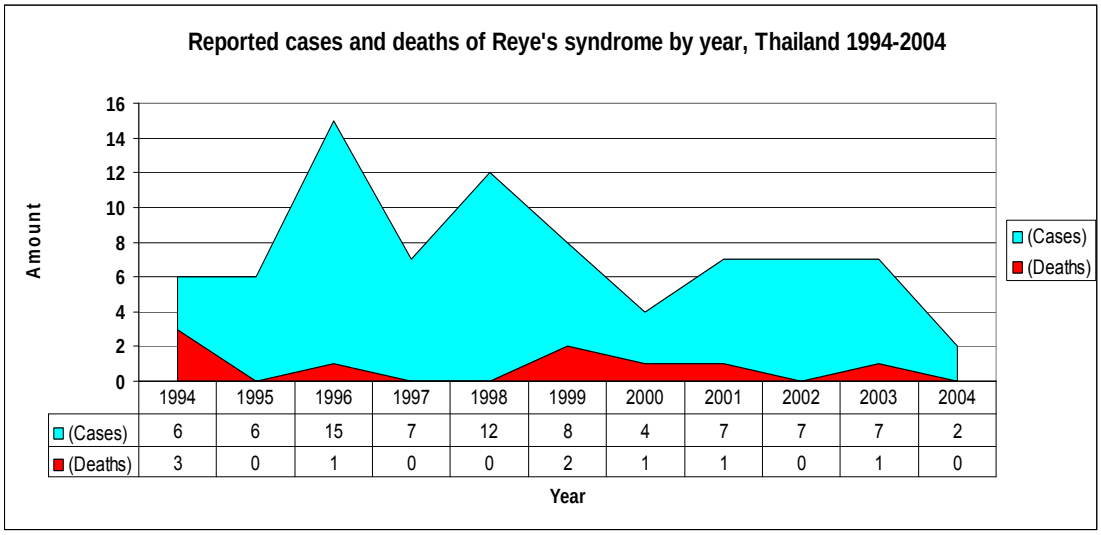
	2529	2530	2531	2532	2533	2534	2535	2536	2537	2538	2539	2540	2541	2542	2543	2544	2545	2546	2547
Cases	17	39	14	11	9	5	0	1	6	6	15	7	12	8	4	7	7	7	2
Deaths	7	22	9	4	7	4	0	0	3	0	1	0	0	2	1	1	0	1	0

รูปที่ 3 รายงานอัตราผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตจากกลุ่มอาการรายย์ในประเทศไทยต่อประชากรหนึ่งแสนคนต่อปี ระหว่างปี พ.ศ.2537 - พ.ศ.2547



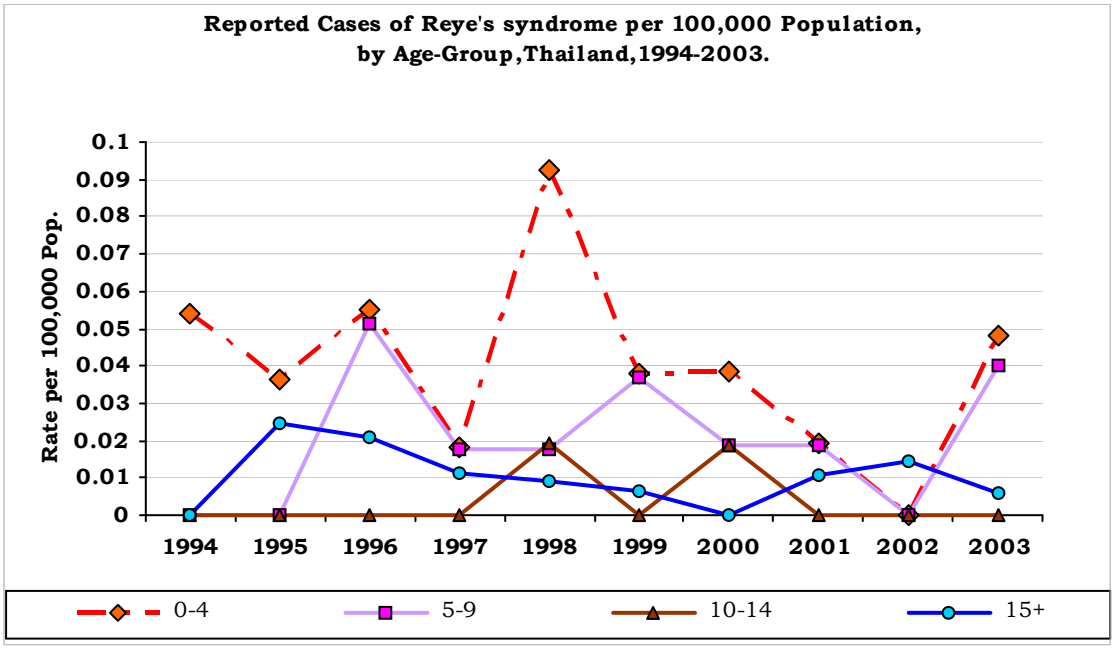
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
(Cases-Rate)	0.010	0.010	0.025	0.012	0.020	0.013	0.006	0.011	0.011	0.011	0.003
(Death-Rate)	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

รูปที่ 4 รายงานจำนวนผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตจากกลุ่มอาการรายย์ในประเทศไทยระหว่างปี ค.ศ.1994 - ค.ศ.2004



	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
(Cases)	6	6	15	7	12	8	4	7	7	7	2
(Deaths)	3	0	1	0	0	2	1	1	0	1	0

รูปที่ 5 รายงานอัตราการป่วยจากกลุ่มอาการรายย์ในประเทศไทยต่อประชากรหนึ่งแสนคน ระหว่างปี ค.ศ.1994 – ค.ศ.2003 แยกตามกลุ่มอายุ



จากรูปที่ 5 เป็นรายงานอัตราการป่วยจากกลุ่มอาการรายย์ในประเทศไทยต่อประชากรหนึ่งแสนคน ระหว่างปี ค.ศ.1994-2003 โดยแบ่งตามกลุ่มอายุเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ 0-4 ปี 5-9 ปี 10-14 ปี และมากกว่า 15 ปี พบว่าในภาพรวมกลุ่มอายุ 0-4 ปี มีอัตราการป่วยด้วยโรคนี้สูงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอายุอื่น ทั้งนี้ในปี 1998 มีอัตราการป่วยสูงถึง 0.09 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน รองลงมาเป็นกลุ่มอายุ 5-9 ปี และ 10-14 ปี (0.02 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน) และกลุ่มอายุมากกว่า 15 ปี มีอัตราการป่วยน้อยที่สุดคือ 0.01 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน

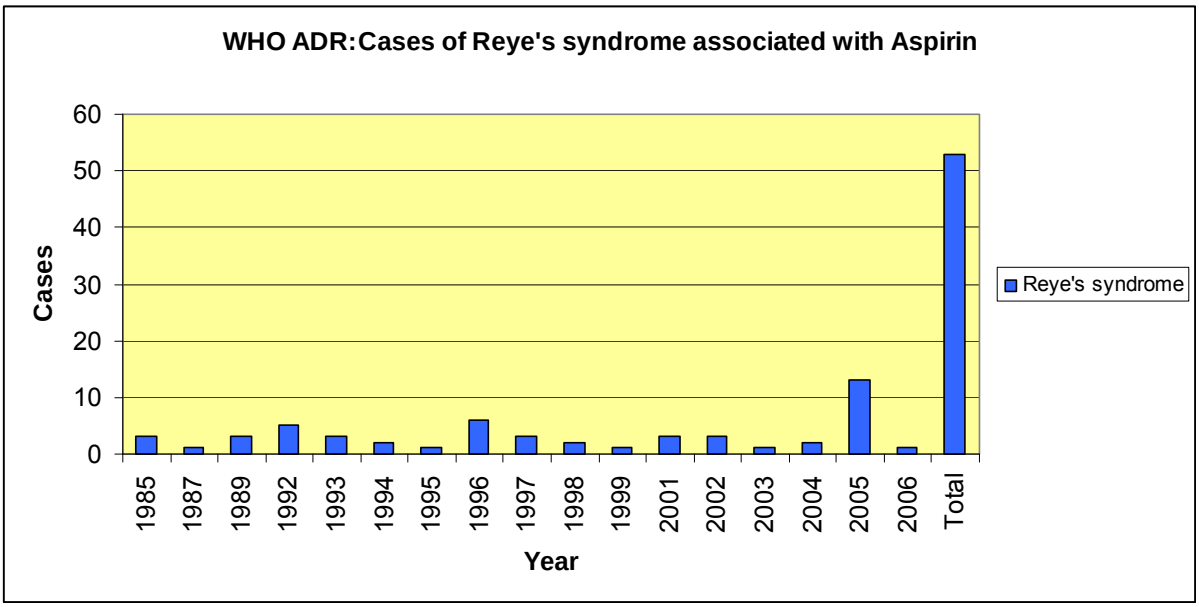
โดยสรุปผู้ป่วยกลุ่มอาการรายย์ส่วนใหญ่มักได้รับยาแอสไพริน เพื่อรักษาโรคติดเชื้อไวรัสต่างๆ เช่น ไข้หวัดใหญ่ อีสุกอีใส และโรคติดเชื้อไวรัสทางเดินหายใจอื่นๆ[31] อย่างไรก็ตามมีข้อมูลว่าสารอะฟลาทอกซิน หรือการรับประทานสารพิษอื่นๆ ก็เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะนี้ในคนไทย[32] ซึ่งจากข้อมูลข้างต้นพบว่ากลุ่มอาการรายย์นั้นแม้เป็นโรคที่มีอัตราป่วยต่ำ แต่หากผู้ป่วยไม่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้องจะมีโอกาสเสียชีวิตสูง ทั้งนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะเป็นเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 10 ปี อย่างไรก็ดี ในช่วงปี พ.ศ. 2538-2547 ก็มีรายงานว่าผู้ป่วยอายุ 15-24 ปี มีจำนวน 7 ราย ซึ่งไม่ต่างกับกลุ่มอายุอื่นมากนัก คาดว่ามีผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยหรือไม่ได้ถูกรายงานอยู่เป็นจำนวนไม่น้อยเนื่องจากข้อจำกัดด้านองค์ความรู้ของโรคนี้ในประเทศไทย[31]

1.2 อุบัติการณ์ของภาวะกลุ่มอาการรายย์ ในต่างประเทศ

มีรายงานว่าอัตราการตายจากกลุ่มอาการรายย์ (Reye's syndrome) อาจอยู่ในระหว่าง 20-40% [12]

1.2.1 Spontaneous report จากฐานข้อมูล WHO ADR database ปี 1985-2006 มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการรายย์ ที่สัมพันธ์กับแอสไพริน จำนวน 53 ราย เสียชีวิต/ไม่หาย (not recovered) จำนวน 13 ราย หายแต่มีผลทำให้เกิดความผิดปกติ (recovered with sequalae) จำนวน 6 ราย ไม่มีข้อมูลจำนวน 16 ราย

รูปที่ 6 จำนวนรายงานการเกิดกลุ่มอาการรายย์ที่สัมพันธ์กับแอสไพรินจากฐานข้อมูล WHO ADR database ปี ค.ศ.1985 – ค.ศ.2006 (ข้อมูล ณ วันที่ 9/08/06)



ตารางที่ 6 รายงานกลุ่มอาการรายย์ แยกตามอายุ ปี 1985-2006 (WHO ADR database ข้อมูล ณ วันที่ 9/08/06)

อายุ	# Reye's syndrome ที่สัมพันธ์กับแอสไพริน	number death/not recovered (%)
< 12 ปี	41	10 (24%)
12 -<16 ปี	9	3 (33%)
16 ปีขึ้นไป	3	1 (33%)

1.2.2 อุบัติการณ์ของกลุ่มอาการรายย์ ในประเทศสหราชอาณาจักร

การเก็บรวบรวมข้อมูลไว้โดยหน่วยเฝ้าระวังการใช้ยาในเด็กของสหราชอาณาจักร (British Paediatric Surveillance Unit หรือ BPSU) และสรุปไว้ในตารางที่ 7 [31] ดังต่อไปนี้

ตารางที่ 7 อุบัติการณ์ของกลุ่มอาการรายย์ ในประเทศสหราชอาณาจักรตั้งแต่ปี ค.ศ.1981-2001

ปี ค.ศ. (ส.ค.-ก.ค.)	จำนวนรายงานทั้งหมด	จำนวนผู้ป่วยที่วินิจฉัย (รายงาน)		อัตราการตาย (% Mortality)	หมายเหตุ
		ไม่ใช่กลุ่มอาการรายย์	ใช่กลุ่มอาการรายย์		
81/82	47	7	40	65	
82/83	69	10	59	58	
83/84	93	12	81	44	
84/85	64	8	56	57	
85/86	53	13	39	56	
86/87	47	21	26	50	**เพิ่มคำเตือนยาแอสไพริน**
87/88	44	12	32	59	
88/89	31	13	18	50	
89/90	24	8	15	47	**ไข้หวัดใหญ่ระบาด**
90/91	25	13	12	42	
91/92	23	6	15	40	
92/93	21	10	5	80	
93/94	20	13	3	100	
94/95	17	3	12	25	
95/96	18	2	15	47	
96/97	7	2	5	80	
97/98	11	4	7	71	
98/99	11	4	7	29	
99/00	4	1	3	67	
00/01	3	2	0	0	

จากตารางที่ 7 พบว่า ในช่วง คศ. 1981–1986 มีจำนวนผู้ป่วยกลุ่มอาการรายย์ตั้งแต่ 39-81 ราย หลังปี คศ. 1986 จำนวนผู้ป่วยกลุ่มอาการรายย์มีแนวโน้มลดลงอย่างชัดเจน กล่าวคือใน คศ. 1986–1987 มีผู้ป่วย 26 ราย และใน คศ.1988–2001 มีผู้ป่วยระหว่าง 0 ถึง 18 ราย แม้จะมีไข้หวัดใหญ่ระบาดใน คศ.1989–1990 ก็ตาม

การลดของกลุ่มอาการรายย์ดังกล่าวส่วนหนึ่งอาจอธิบายได้ว่าเป็นผลจากมาตรการเพิ่มคำเตือนของยาแอสไพรินดังกล่าว

หน่วยเฝ้าระวังการใช้ยาในเด็กของสหราชอาณาจักร ได้รายงานเพิ่มเติมว่า ปี 1986 ถึง 1999 กลุ่มอาการรายย์ที่สัมพันธ์กับแอสไพรินมี 17 ราย จากผู้ป่วยกลุ่มอาการรายย์ทั้งหมด 172 ราย ทั้งนี้ 7 รายเป็นเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 12 ปี และ อีก 10 รายนั้นอายุมากกว่า 12 ปี ดังนั้น ประมาณการว่าร้อยละ 10 ของการป่วยน่าจะสัมพันธ์กับการใช้ยาแอสไพริน อย่างไรก็ตามมีความเป็นไปได้ว่ายังมีกรณีการป่วยที่สัมพันธ์กับการใช้แอสไพริน ที่ไม่มีการบันทึกไว้อีกมาก

1.2.3 อุบัติการณ์ของกลุ่มอาการรายย์ ในประเทศออสเตรเลีย

Australian Institute of Health and Welfare ได้เก็บรวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลในออสเตรเลียโดยแยกประเภทของโรงพยาบาลรัฐ และโรงพยาบาลเอกชน ข้อมูลมีรายงานตั้งแต่ 1993 ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ข้อมูลรายงานการเกิดกลุ่มอาการรายย์จากโรงพยาบาลในออสเตรเลียโดยแยกประเภทของโรงพยาบาลรัฐ และโรงพยาบาลเอกชน ตั้งแต่ปี ค.ศ.1993-2001

ปี คศ.	จำนวนรายงาน (cases)	รายละเอียด
1993/94	2	เพศหญิงทั้งสองราย อายุ 5-9 ปี
1994/95	2	เพศหญิงทั้งสองราย อายุมากกว่า 40 ปี
1995/96	1	เพศชายอายุ 15-19 ปี
1996/97	0	
1997/98	1	เพศชายอายุน้อยกว่า 1 ปี
1998/99	1	เพศหญิง อายุ 1-4 ปี
1999/2000		
2000/01	1	เพศชายอายุ 20-24 ปี

จากข้อมูลในตาราง มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการรายย์ ทั้งหมด 8 รายที่ถูกส่งตัวเข้ารักษาในโรงพยาบาลในออสเตรเลียในรอบ 10 ปีที่ผ่านมานี้[33] ในจำนวนนั้น มี 1 รายที่อายุน้อยกว่า 1 ปี 3 ราย อายุ 1-9 ปี อีก 3 ราย อายุมากกว่า 20 ปี และมีเพียง 1 รายที่อายุอยู่ในช่วง 10-19 ปี อย่างไรก็ตามข้อมูลของออสเตรเลียนั้นไม่รวมถึงรายงานการเกิดกลุ่มอาการรายย์ ที่ไม่ได้ถูกส่งตัวเข้ารักษาในโรงพยาบาล นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลการตรวจติดตามผู้ป่วยอีกด้วย ดังนั้นจึงไม่สามารถทราบได้ว่ามีการเปลี่ยนแปลงผลการวินิจฉัยในเวลาต่อมาหรือไม่

1.2.4 อุบัติการณ์ของกลุ่มอาการรายย์ ในประเทศสหรัฐอเมริกา

ในประเทศสหรัฐอเมริกามีหน่วยงานที่ชื่อว่า The National Reye's Syndrome Surveillance System (NRSSS) ภายใต้ The Centres for Disease Control and Prevention (CDC) ทำหน้าที่ติดตามการเกิดกลุ่มอาการรายย์ โดยใช้ระบบการเฝ้าระวังอันตรายจากการใช้ยาโดยสมัครใจ (passive surveillance system) ซึ่งเชื่อตามรายงานอุบัติการณ์การเกิดโรคที่แพทย์รายงานเข้ามา ซึ่งต่างจากหน่วยงาน BPSU ของ

ประเทศสหราชอาณาจักรซึ่งทำงานเชิงรุกโดยสอบถามข้อมูลของโรคที่กำลังศึกษาไปยังกุมารแพทย์เป็นประจำทุกเดือน ผลการติดตามอุบัติการณ์การเกิดกลุ่มอาการรายย์ของ NRSSS สรุปได้ดังตารางที่ 9 จากตารางจะเห็นได้ว่าในช่วงปี คศ. 1977-1980 มีจำนวนผู้ป่วยกลุ่มอาการรายย์ประมาณ 215-555 ราย หลังวงการแพทย์เริ่มมีความรู้ว่าว่ายาแอสไพรินมีความสัมพันธ์กับกลุ่มอาการรายย์และมีการแต่งตั้งคณะกรรมการที่ปรึกษากลุ่มอาการรายย์ก็พบว่าจำนวนผู้ป่วยกลุ่มอาการรายย์มีแนวโน้มลดลง กล่าวคือ ในปี คศ. 1981-1986 มีจำนวนผู้ป่วยประมาณ 100-275 ราย การลดลงนี้ส่วนหนึ่งอธิบายได้ว่า อาจเป็นผลจากการมีองค์ความรู้เพิ่มเติมเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยง ส่งผลให้ผู้ใช้ยาเริ่มระมัดระวังการใช้ยาแอสไพรินมากขึ้น ต่อมาในปี คศ.1986 ได้มีมาตรการเพิ่มข้อกำหนดการแสดงฉลากยาแอสไพริน ส่งผลให้มีการสื่อสารความเสี่ยงและแนวทางการควบคุมความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการรายย์จากยาแอสไพรินผ่านทางฉลากยา ไปยังผู้ใช้ยาทั้งประชาชนและแพทย์ผู้ใช้ยาอย่างกว้างขวาง ส่งผลให้จำนวนผู้ป่วยลดลงอย่างชัดเจนในเวลาถัดมา

ตารางที่ 9 รายงานอุบัติการณ์การเกิดกลุ่มอาการรายย์ที่สัมพันธ์กับยาแอสไพรินของสหรัฐอเมริการะหว่างปี ค.ศ. 1977-1997

ปี ค.ศ. (ธค.-พย.)	**จำนวนผู้ป่วยกลุ่มอาการรายย์ที่ได้รับรายงาน**	**รายละเอียด**
1977	ประมาณ 450	
1978	ประมาณ 215	
1979	ไม่มีข้อมูล	
1980	555	มีผู้เสนอว่ายาแอสไพรินมีความสัมพันธ์กับกลุ่มอาการรายย์
1981	ประมาณ 275	
1982	ประมาณ 200	ตั้งคณะกรรมการที่ปรึกษากลุ่มอาการรายย์
1983	ประมาณ 190	
1984	ประมาณ 190	
1985	ประมาณ 100	
1986	ประมาณ 100	เพิ่มข้อกำหนดการแสดงฉลากยาแอสไพริน
1987	≤36	
1988	≤36	
1989	≤36	
1990	≤36	
1991	≤36	
1992	≤36	
1993	≤36	
1994	≤3	

ปี ค.ศ. (ธค.-พย.)	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มอาการรายย์ที่ได้รับรายงาน	รายละเอียด
1995	≤3	
1996	≤3	
1997	≤3	

2. ประสบการณ์การควบคุมความเสี่ยงจากกลุ่มอาการรายย์ที่มีสาเหตุจากยาแอสไพริน

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับประสบการณ์ในต่างประเทศในการกำหนดมาตรการควบคุมความเสี่ยงจากกลุ่มอาการรายย์ที่มีสาเหตุจากยาแอสไพริน พบว่าประเทศต่างๆ มีมาตรการและหลักที่ใช้ในการตัดสินใจในการกำหนดมาตรการควบคุมความเสี่ยง สรุปได้ดังตาราง

ประเทศ/ effective date	มาตรการและหลักที่ใช้ในการตัดสินใจ
สหราชอาณาจักร /1) 2529 (1986)	**1) ปี 2529 คำเตือน** <u>ไม่ควรใช้แอสไพรินในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี เว้นแต่อยู่ในความดูแลของแพทย์</u>”
2) ตุลาคม 2545 (2002)	**2) ตุลาคม 2545 จำกัดการใช้**ยาที่มีแอสไพรินเป็นส่วนประกอบในเด็กอายุต่ำกว่า 16 ปี เนื่องจากกลุ่มอายุนี้เสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการรายย์จากแอสไพริน และ**มีคำเตือน** <u>ไม่ให้ใช้ยาในเด็กอายุน้อยกว่า 16 ปี หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์</u> เพราะผลการประเมินพบว่าในปี 2529-2532 มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการรายย์ ในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี ลดลงเหลือ 7 ราย แต่เด็กอายุ 12-15 ปี พบ 10 ราย (ไม่ลดลง) **<u>ข้อกำหนดตามกฎหมาย</u>** มีรายละเอียดดังนี้ **ก. <u>ข้อความใน Summary of Product Characteristics (SPC)</u>** **1. Posology and method of administration** ไม่แนะนำให้ใช้แอสไพรินในเด็กที่อายุต่ำกว่า 16 ปี ยกเว้นการใช้ในข้อบ่งใช้เฉพาะ เช่น โรคคาวาซากิ (Kawasaki’s disease) **2. Special warnings & Precautions for use** เมื่อมีการให้ยาแอสไพรินในเด็ก พบความเกี่ยวข้องของยาแอสไพรินต่อการเกิด Reye’s syndrome โรค Reye’s syndrome เป็นโรคที่พบได้น้อยมาก โรคนี้จะผลส่งโดยตรงต่อสมองและตับของผู้ป่วยและอาจทำให้เสียชีวิตได้ ด้วยเหตุผลที่กล่าวมานี้ จึงไม่ควรให้ยาแอสไพริน ในเด็กที่อายุต่ำกว่า 16 ปี ยกเว้นการใช้ในข้อบ่งใช้เฉพาะ เช่น โรคคาวาซากิ (Kawasaki’s disease) **ข. ฉลากยา** ไม่ใช้ยานี้ในเด็กที่อายุต่ำกว่า 16 ปี ยกเว้นได้รับคำแนะนำจากแพทย์ **ค. กฎหมายข้อกำหนดฉลากยา(Statutory labeling requirements)**

ประเทศ/ effective date	มาตรการและหลักที่ใช้ในการตัดสินใจ
	<u>Aspirin:</u> ● **ข้อชี้แจงในกรอบ* ต้องระบุว่า** **ผลิตภัณฑ์นี้มีแอสไพริน** **ไม่มีความจำเป็นในกรณีเป็นผลิตภัณฑ์สำหรับใช้ภายนอกเท่านั้น หรือ กรณีที่ชื่อผลิตภัณฑ์มีคำว่า "Aspirin" อยู่แล้ว* ● ระบุคำว่า "ถ้าอาการยังไม่ดีขึ้น ควรปรึกษาแพทย์" ● ขนาดยาที่แนะนำ *(ไม่มีความจำเป็นในกรณีเป็นผลิตภัณฑ์สำหรับใช้ภายนอก)* **เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (Leaflet):** เมื่อมีการให้ยาแอสไพรินในเด็ก พบความเกี่ยวข้องของยาแอสไพรินต่อการกลุ่มอาการรายย์ กลุ่มอาการรายย์ เป็นโรคที่พบน้อยมาก แต่อาจทำให้เสียชีวิตได้ ด้วยเหตุผลนี้ จึงไม่ควรให้ยาแอสไพรินในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 16 ปี ยกเว้นได้รับคำแนะนำจากแพทย์
ออสเตรเลีย /2529-2548 (2529-2531 สมัครใจ และ 2531 บังคับใช้) /1 มกราคม 2549	**- ปี 2529-2548 เพิ่มคำเตือน**ในยา scheduled/unscheduled OTC ที่มีแอสไพรินเป็นส่วนประกอบ ดังนี้ <u>ปรึกษาแพทย์ก่อนใช้ยานี้ในเด็กหรือวัยรุ่นที่เป็นโรคอีสุกอีใส ไข้หวัดใหญ่ หรือมีไข้</u> - **ปี 2549 เพิ่มคำเตือน**ดังนี้ 1. ไม่ใช้ยานี้ถ้าคุณ ● มีแผลในกระเพาะอาหาร ● ตั้งครรภ์ในช่วง 3 เดือนสุดท้าย ● แพ้ยาแอสไพรินหรือยาต้านการอักเสบ 2. ถ้าไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์ ● ไม่ให้ใช้ยานี้ ติดต่อกันนานเกิน 2-3 วัน ● ไม่ใช้ยานี้ร่วมกับผลิตภัณฑ์อื่นที่มีส่วนประกอบของแอสไพริน หรือยาต้านการอักเสบชนิดอื่น ● ไม่ให้ใช้ยานี้ถ้าคุณเป็นโรคหืด (asthma) ● ไม่ให้ใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 12-16 ปี ที่มีไข้ หรือเป็นโรคอีสุกอีใส หรือ ไข้หวัดใหญ่ รวมทั้ง ถ้าเพิ่งหายจากอาการ/โรคดังกล่าว ● ไม่ให้ใช้ยานี้ในระหว่างตั้งครรภ์ 3. ควรปรึกษาแพทย์ก่อนใช้ยานี้ในการลดการแข็งตัวของเลือดหรือในโรคเกี่ยวกับหัวใจ
บราซิล[33] **/มิถุนายน2544 (2001)**	**เพิ่มคำเตือน**ของผลิตภัณฑ์ที่มีแอสไพริน เป็นส่วนประกอบดังนี้ <u>ไม่ให้มีการใช้ยาในเด็กที่เป็นโรคอีสุกอีใส หรือมีอาการหวัด โดยไม่ปรึกษาแพทย์เกี่ยวกับกลุ่มอาการรายย์</u>
สเปน[34]	**1. <u>ถอน</u>**ผลิตภัณฑ์ยา OTC สำหรับเด็ก ที่มีส่วนประกอบของแอสไพริน หรือ ซาลิไซ

ประเทศ/ effective date	มาตรการและหลักที่ใช้ในการตัดสินใจ
/20 มิถุนายน 2546 (2003)	เลต ออกจากท้องตลาด เพื่อป้องกันมิให้มีการใช้ยาที่มีแอสไพริน หรือ ซาลิไซเลต ในเด็กที่มีไข้เนื่องจากเชื้อไวรัส อันจะส่งผลให้ลดความเสี่ยงของเด็กจากกลุ่มอาการรายย์ **2.ปรับปรุงข้อความใน Summary of Product Characteristics (SPC)** กรณีผลิตภัณฑ์ยาสำหรับผู้ใหญ่ที่มีส่วนประกอบของแอสไพริน หรือ ซาลิไซเลต **ให้มีข้อความดังนี้** ก. ผลิตภัณฑ์ยา OTC สำหรับผู้ใหญ่ที่มีส่วนประกอบของแอสไพริน หรือ ซาลิไซเลต ให้มีข้อห้ามใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 16 ปี ข. ผลิตภัณฑ์ยาตามใบสั่งแพทย์ที่มีส่วนประกอบของแอสไพริน หรือ ซาลิไซเลต ให้มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการไข้ หรือเป็นโรคอีสุกอีใส และมีไข้เนื่องจากการติดเชื้อไวรัส ในผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 16 ปี
สหรัฐอเมริกา **/1) 2529 (1986)** **2) 2536 (1993) (สมัครใจ)** **3) 2546 (2003) (บังคับตามกฎหมาย)**	**1) ปี 2529 คำเตือน** ไม่ควรใช้ยานี้กับเด็กและวัยรุ่นที่เป็นหรือเพิ่งหายจากอีสุกอีใส หรือไข้หวัด ใช้บังคับกับผลิตภัณฑ์รูปแบบรับประทานและสอดทวารหนัก **2) ปี 2536 (Proposed rule) คำเตือน** ไม่ควรใช้ยานี้กับเด็กและวัยรุ่นที่เป็นหรือเพิ่งหายจากอีสุกอีใส หรือไข้หวัด ถ้ามีอาการคลื่นไส้ อาเจียน หรือมีไข้ ให้ปรึกษาแพทย์ เพราะอาการเหล่านี้อาจเป็นอาการแสดงเริ่มต้นของกลุ่มอาการรายย์ ซึ่งพบได้น้อยแต่เป็นอันตรายร้ายแรง ให้บังคับใช้กับผลิตภัณฑ์ที่มีแอสไพรินเป็นส่วนประกอบรูปแบบรับประทานและสอดทวารหนัก รวมทั้ง ยากลุ่ม Salicylates (ชนิดอื่นที่ไม่ใช่แอสไพริน) ด้วย เพราะในปี 1989-1993 มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการรายย์ ในเด็กอายุ <15 ปี ที่รับประทานยาที่มี bismuth-subsalicylate เป็นส่วนประกอบ **3) ปี 2546** บังคับใช้ตามกฎหมายในข้อเสนอ 2) หมายเหตุ จากฐานข้อมูล DrugDex Evaluation 2010 ระบุว่าคำเตือนการใช้ยาแอสไพรินในเด็กและวัยรุ่นของสหรัฐอเมริกา หมายถึงกลุ่มประชากรอายุต่ำกว่า 18 ปี

3. ผลของขนาดบรรจุต่อการกำกับดูแลความปลอดภัยจากการใช้ยา

ในต่างประเทศได้มีการกำหนดขนาดบรรจุของยาไว้อย่างชัดเจน โดยเหตุผลที่เกี่ยวกับความปลอดภัย คือ การป้องกันการรับประทานยาเกินขนาดโดยไม่ตั้งใจ โดยเฉพาะเด็ก หรือการนำมาใช้ฆ่าตัวตาย เช่น chewable aspirin tablet 81 mg กำหนดให้บรรจุในขนาดไม่เกิน 36 เม็ด[2] เป็นต้น ในประเทศอังกฤษ สหรัฐอเมริกา และออสเตรเลีย ต่างก็มีการกำหนดขนาดบรรจุยาไม่ให้มีปริมาณมากเกินไป ที่มากที่สุดมักไม่เกิน 200 เม็ด โดยเป็นยาที่มีระดับการควบคุมต่ำ เช่น ยาที่ประชาชนเลือกซื้อใช้ด้วยตนเองก็จะมีการจำกัดขนาดบรรจุของยาแอสไพรินให้มีจำนวนเม็ดน้อยลงกว่ายาที่มีการดูแลโดยเภสัชกร เป็นต้น

ข. การทบทวนการแบ่งประเภทของยาแอสไพริน

การศึกษาในส่วน ข. นี้ เป็นการทบทวนองค์ความรู้ในการแบ่งประเภทยา แล้วนำมาศึกษาและวิเคราะห์แนวทางการจัดแบ่งประเภทยาเพื่อใช้เป็นเกณฑ์การทบทวนสถานะทะเบียนตำรับยาแอสไพรินตามกฎหมาย ให้สอดคล้องกับหลักการบริหารความเสี่ยง โดยการศึกษานี้ได้ประยุกต์แนวคิดและเกณฑ์แบ่งประเภทยาที่ พรเพ็ญ เปรมโยธินและคณะ ได้ทำการศึกษาวิจัยไว้[15]สามารถกำหนดแนวคิดและเกณฑ์การแบ่งประเภทยาที่ใช้ประเมินประเภทของยาแอสไพรินได้ดังนี้

1. แนวคิดในการแบ่งประเภทยา มีดังนี้

ยาควบคุมพิเศษ (ยาที่สั่งจ่ายตามใบสั่งแพทย์)	**ยาอันตราย (ยาที่สั่งจ่ายโดยเภสัชกร)**	**ยาบรรจุเสร็จที่มิใช่ยาอันตรายฯ หรือยาสามัญประจำบ้าน**
1. จำเป็นต้องใช้แพทย์ในการตัดสินใจใช้ยา	1.จำเป็นต้องใช้เภสัชกรในการให้คำแนะนำปรึกษาและดูแลการใช้ยา	1.ผู้บริโภค/ผู้ป่วยสามารถตัดสินใจใช้ยาในการดูแลสุขภาพตนเอง หรือได้รับคำแนะนำจากบุคลากรที่ไม่ใช่แพทย์/เภสัชกร
2. ยามีอันตรายสูง/มีความเสี่ยงในการใช้ยาสูง	2.ยาที่มีอันตราย/มีความเสี่ยงในการใช้ยาปานกลาง	2.ยาที่มีอันตรายค่อนข้างน้อย/ มีความเสี่ยงในการใช้ต่ำ
3. ยาที่ใช้ในโรคเรื้อรัง/ติดต่อร้ายแรง/โรคที่เป็นอันตรายถึงชีวิต	3.ไม่พบการใช้ยาในทางที่ผิด	3.ไม่พบการใช้ยาในทางที่ผิด
4. พบการใช้ยาในทางที่ผิด	4. โรคทั่วไปที่ไม่มีอันตรายถึงชีวิต	4. โรคหรืออาการที่เป็นระยะสั้นหรือชั่วคราว
5. ยาที่อยู่ในรูปแบบยาฉีด		
6. ยาใหม่		

2. เกณฑ์การแบ่งประเภทยา ควรมีหลักการพิจารณาใน 5 ประเด็นใหญ่ๆ ดังนี้

1) โรคและการวินิจฉัยโรค ได้แก่ ลักษณะโรค การวินิจฉัย
2) ความปลอดภัย ได้แก่ ความเป็นพิษ (โอกาสเกิดพิษแม้ใช้ยาถูกต้อง หรือ therapeutic index) อาการไม่พึงประสงค์ ผลข้างเคียง อันตรกริยา ความคงสภาพ การถอนยา การดื้อยา ความทนต่อยา (tolerance)
3) การบริหารยา ได้แก่ รูปแบบยา ขนาดบรรจุ วิธีการใช้ยา
4) การใช้ยาในทางที่ผิด ได้แก่ การเสพติด การใช้จนติดเป็นนิสัย การใช้ผิดวัตถุประสงค์
5) ยาใหม่

3. ผลการประเมินยาแอสไพรินเพื่อพิจารณาการจัดแบ่งประเภทของยาตามเกณฑ์

เมื่อทบทวนข้อมูลทางวิชาการตามเกณฑ์ในข้อ 1 และ 2 สามารถสรุปผลการประเมินข้อมูลตามเกณฑ์ได้ดังนี้

1) โรคและการวินิจฉัยโรค ได้แก่ ลักษณะโรค การวินิจฉัย

ข้อบ่งใช้ของแอสไพริน	ผลการประเมิน
บรรเทาปวดในผู้ใหญ่ ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดฟัน ปวดประจำเดือน ปวดกล้ามเนื้อและข้อจากการบาดเจ็บ	<u>ลักษณะโรค</u> เป็นอาการหรือความเจ็บป่วยเล็กน้อย ซึ่งเกิดในช่วงสั้นๆ หรือชั่วคราว <u>การวินิจฉัย</u> ผู้ป่วยสามารถวินิจฉัยเบื้องต้นและสามารถตัดสินใจรักษาด้วยตนเอง หากมีข้อมูลเพียงพอในการใช้ยาอย่างถูกต้อง
ลดไข้ในผู้ใหญ่	<u>ลักษณะโรค</u> เป็นอาการหรือความเจ็บป่วยเล็กน้อย ซึ่งเกิดในช่วงสั้นๆ หรือชั่วคราว <u>การวินิจฉัย</u> ผู้ป่วยสามารถวินิจฉัยเบื้องต้นและสามารถตัดสินใจรักษาด้วยตนเอง เว้นแต่กรณีไข้จากโรคที่ระบาดในประเทศไทยเช่น ไข้เลือดออก ซึ่งต้องอาศัยการวินิจฉัยของแพทย์หรือรับคำแนะนำจากเภสัชกร
ลดไข้ในเด็ก	<u>ลักษณะโรค</u> เป็นอาการหรือความเจ็บป่วยเล็กน้อย ซึ่งเกิดในช่วงสั้นๆ หรือชั่วคราว <u>การวินิจฉัย</u> มีหลักฐานที่แสดงว่ายาแอสไพรินมีความสัมพันธ์กับการเกิดกลุ่มอาการรายย์ในเด็กไทยที่ติดเชื้อไวรัส ในทางปฏิบัติไม่สามารถประเมินเองว่าเมื่อใดเป็นไข้จากเชื้อไวรัส แม้แพทย์ก็ต้องวินิจฉัยอย่างรอบคอบและอาจต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการ
การใช้ในโรคข้ออักเสบ (inflammatory joint disease, rheumatologic diseases)	<u>ลักษณะโรค</u> เป็นโรค/อาการที่มิใช่โรคทั่วไป เป็นโรคเรื้อรัง อาจเป็นอันตรายรุนแรง ต้องใช้ยาในขนาดสูง ติดต่อกันนาน ต้องอยู่ในความดูแลของแพทย์ <u>การวินิจฉัย</u> ต้องใช้แพทย์เป็นผู้วินิจฉัยโรค ผู้ป่วยไม่สามารถวินิจฉัย/ตัดสินใจรักษาด้วยตนเอง
- โรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจและสมอง - rheumatic ferver - โรคคาวาซากิ	<u>ลักษณะโรค</u> เป็นโรค/อาการที่มิใช่โรคทั่วไป เป็นโรคเรื้อรัง อาจเป็นอันตรายรุนแรง ต้องอยู่ในความดูแลของแพทย์ <u>การวินิจฉัย</u> ต้องใช้แพทย์เป็นผู้วินิจฉัยโรค ผู้ป่วยไม่สามารถวินิจฉัย/ตัดสินใจรักษาด้วยตนเอง

2) ความปลอดภัย ได้แก่

2.1 ความเป็นพิษ (Toxicity) ไม่ใช่ยาที่มีโอกาสเกิดพิษได้ง่ายหากใช้ยาถูกต้อง ยามี therapeutic index สูง (Toxic doses ของแอสไพรินคือ 10-20 กรัม)[34] แต่มีข้อห้ามใช้ในกรณีต่างๆ ที่ต้องให้ข้อมูลแก่ผู้บริโภค

2.2 อาการไม่พึงประสงค์ โดยทั่วไป แอสไพรินไม่มีความเป็นพิษจากตัวยาเอง การใช้ในขนาดสำหรับบรรเทาปวด ซึ่งมีขนาดไม่สูงและใช้ระยะสั้น ค่อนข้างปลอดภัย ซึ่งส่วนใหญ่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่คาดเดาได้หากได้รับข้อมูลที่ถูกต้อง ครบถ้วน <u>เว้นแต่การใช้ยาในเด็กที่เสี่ยงต่อกลุ่มอาการรายย์</u> ซึ่งมีหลักฐานทางระบาดวิทยาที่สนับสนุนว่ายาแอสไพรินมีความสัมพันธ์กับการเกิดกลุ่มอาการรายย์ กล่าวคือ มีผลการศึกษาทางระบาดวิทยาหลายชิ้นสนับสนุนว่าการใช้ยาแอสไพรินในเด็กมีความสัมพันธ์กับการเกิดกลุ่มอาการรายย์อย่างชัดเจน แม้จะไม่สามารถพิสูจน์ยืนยันว่ายาแอสไพรินเป็นสาเหตุของการเกิดกลุ่มอาการรายย์ และการศึกษาบางชิ้นมีข้อจำกัด ทำให้มีข้อโต้แย้งได้ เนื่องจากเป็นโรคที่พบน้อย (rare disease) จึงต้องศึกษาแบบ retrospective observational studies เป็นหลัก อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาหลายฉบับที่มีความน่าเชื่อถือและเป็นที่ยอมรับโดยได้ออกแบบเพื่อลดอคติต่างๆ ที่เป็นข้อกังวลไปได้[12]

2.3 ยามีความคงสภาพดี หากมีบรรจุในวัสดุที่กันความชื้นได้ดี เช่น อลูมิเนียมฟอลย์ เป็นต้น

2.4 ยาไม่ทำให้เกิดการถอนยา (withdrawal effect) การดื้อยา (กรณีแก้ปวด) การทนต่อยา (drug tolerance)

3) การบริหารยา ได้แก่ ขนาดบรรจุ รูปแบบยา วิธีการใช้ยา

3.1 ขนาดบรรจุและภาชนะบรรจุ

3.1.1 ภาชนะบรรจุ ควรกำหนดให้แอสไพรินชนิดออกฤทธิ์ทันที (prompt release) บรรจุในแผงอลูมิเนียม หรือฟอยล์ เท่านั้น การบรรจุขวดไม่เหมาะสม เพราะนอกจากไม่เหมาะกับการเพิ่มความเสี่ยงต่อความชื้น เนื่องจากปัญหาคุณภาพยาแอสไพรินในท้องตลาดอยู่ในระดับสูงเป็นดังนี้ (ดูรายละเอียดในส่วนที่ 3 การประเมินคุณภาพมาตรฐานของยาแอสไพริน)

3.1.2 ขนาดบรรจุ ไม่ควรเกิน 20 unit dose โดยพิจารณาจาก

- ขนาดการใช้แอสไพรินที่แนะนำในผู้ใหญ่กำหนดให้ใช้ยา 300-650 mg ห่างกัน 4 ชั่วโมง หรือ 900-1000 mg ห่างกัน 6 ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 4 กรัมต่อวัน
- Toxic doses ของแอสไพรินคือ 10-20 g[34]
- ความเห็นของผู้ประกอบการเสนอไว้ว่าควร (1) บรรจุให้ใช้ได้ไม่เกิน 10 ครั้ง (2) บรรจุไม่เกิน 20-40 เม็ด/ซอง เนื่องจากจะเพียงพอสำหรับการใช้ยา 5-10 วัน ซึ่งเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาต่อเนื่องเป็นเวลาหลายวัน โดยเห็นว่าขนาดบรรจุยาผงกล่องละไม่เกิน 10 ซองนั้นน้อยเกินไป ทำให้ไม่สะดวกในการเดินทางมาหาซื้อยาโดยเฉพาะผู้ที่อยู่ชนบทที่ห่างไกล

3.2 รูปแบบยาที่ใช้สำหรับบรรเทาอาการปวด ควรกำหนดเฉพาะแอสไพรินชนิดออกฤทธิ์ทันที เช่น ยาตอกอัดเม็ดธรรมดา ชนิดเคลือบฟิล์มธรรมดา ชนิดเม็ดฟู่ เป็นต้น ยกเว้นชนิดละลายในลำไส้ เพราะไม่สามารถใช้ได้ในการบรรเทาปวด (acute pain) เนื่องจากดูดซึมช้า (2-4 ชั่วโมง) จึงไม่มีประสิทธิภาพใน pain ซึ่งต้องการการออกฤทธิ์ที่รวดเร็ว สำหรับขนาดยา เฉพาะที่ใช้แก้ปวดในผู้ใหญ่ คือ ตั้งแต่ 300 mg ขึ้นไป

4) การใช้ยาในทางที่ผิด ได้แก่ การเสพติด การใช้จนติดเป็นนิสัย การใช้ผิดวัตถุประสงค์ ไม่พบว่ามีข้อมูลว่ามีการเสพติด แต่มีเฉพาะการใช้ยาแอสไพรินผสมคาเฟอีน การใช้ผิดวัตถุประสงค์ที่ชัดเจนคือการใช้ลดไข้ในเด็ก

5) ยาใหม่ ในประเด็นนี้ยาแอสไพรินไม่ใช่ยาใหม่

4. ข้อเสนอการทบทวนการจัดประเภทของยาแอสไพรินตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510

จากเกณฑ์และผลการประเมินตามเกณฑ์ข้างต้น เห็นควรเสนอให้มีการทบทวนการจัดประเภทยาแอสไพรินเพื่อควบคุมความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการรายย์จากยาแอสไพริน ดังนี้

1) <u>ยาแอสไพริน ที่จัดเป็นยาสามัญประจำบ้าน</u> เห็นควรให้ตัดรายการยาแอสไพรินออกจากรายการในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาสามัญประจำบ้านแผนปัจจุบัน เพราะมีความเสี่ยงมากกว่าที่จะอนุญาตให้จำหน่ายได้ทั่วไป

2) <u>ยาแอสไพรินทุกรูปแบบยา ที่ใช้สำหรับแก้ปวด ลดไข้</u> เห็นควรให้ปรับสถานะยาแอสไพรินเป็นยาอันตราย ซึ่งทำให้สามารถจำหน่ายยาได้ในร้านยาซึ่งมีเภสัชกรดูแลตลอดเวลาทำการ และไม่สามารถโฆษณายาโดยตรงต่อผู้บริโภคได้ โดยให้มีข้อยกเว้นในกรณีที่ใช้แก้ปวดตามข้อเสนอในข้อ 4)

3) <u>ยาแอสไพริน ทุกรูปแบบยา ที่ใช้สำหรับข้อบ่งใช้อื่น (ไม่มีข้อบ่งชี้แก้ปวดลดไข้)</u> เช่น ข้อบ่งใช้เกี่ยวกับฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเกร็ดเลือด (antiplatelet) เป็นต้น สมควรให้ปรับสถานะโดยประกาศเป็นยาควบคุมพิเศษเพื่อจำกัดการใช้โดยแพทย์เท่านั้น

4) <u>ยาแอสไพรินทุกรูปแบบยา ที่ใช้สำหรับแก้ปวดที่ควรยกเว้นไม่เป็นยาอันตราย</u>

เมื่อพิจารณาข้อมูลของยาแอสไพรินตามแนวทาง/เกณฑ์จัดประเภทยาข้างต้น ยาแอสไพรินที่ควรได้รับการยกเว้นไม่เป็นยาอันตรายมีคุณสมบัติดังนี้

4.1 ข้อบ่งใช้บรรเทาปวด (acute pain) เท่านั้น ที่ควรเป็นยาบรรจุเสร็จที่ได้รับการยกเว้นไม่เป็นยาอันตราย เนื่องจากผู้บริโภคสามารถตัดสินใจใช้ยาในการดูแลสุขภาพตนเอง ทั้งนี้โดยต้องไม่รวมถึงอาการปวดเมื่อยจากการทำงานหนัก (ซึ่งเป็นที่ทราบดีว่าเป็นปัญหาการใช้ยาของประชาชน) เป็นต้น

4.2 รูปแบบยา กำหนดเป็นชนิดออกฤทธิ์ทันที (prompt release) ไม่ให้ใช้ชนิดละลายในลำไส้ เพราะไม่สามารถใช้ได้ใน acute pain เนื่องจากดูดซึมช้า (2-4 ชั่วโมง) จึงไม่มีประสิทธิผลในการบรรเทาอาการปวด ซึ่งต้องการการออกฤทธิ์ที่รวดเร็ว

4.3 ขนาดยา (strength) ต้องเป็นขนาดที่ใช้แก้ปวดสำหรับผู้ใหญ่ คือ 300 มิลลิกรัม ขึ้นไป

4.4 บรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับยาโดยตรง ต้องเป็นชนิดบรรจุแผงอลูมิเนียมหรือแผงบลิสเตอร์หรือซองที่กันความชื้น ซึ่งมีหลักฐานยืนยันความคงสภาพที่เหมาะกับสภาพอากาศของประเทศไทย ไม่ให้บรรจุยาในขวด เพราะยาแอสไพรินชนิดออกฤทธิ์ทันที มีปัญหาด้านคุณภาพยาสูงมาก

4.5 ขนาดบรรจุ ต้องไม่เกิน 20 เม็ดหรือแคปซูลหรือซอง

4.5.1 การใช้ยาแอสไพริน เพื่อแก้ปวดได้อย่างถูกต้อง ปลอดภัย ด้วยตนเอง/ไม่ได้อยู่ในความดูแลของผู้ประกอบวิชาชีพ ต้องมีข้อมูลการใช้ยาที่ถูกต้องครบถ้วน เข้าใจได้ง่าย จึงกำหนดให้มีเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน เพิ่มเติมจากเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งต้องมีข้อความตามกำหนด รวมทั้งฉลากต้องมีรูปแบบและข้อความบนฉลากตามที่กำหนด โดยให้เหมาะสมกับรูปแบบและความแรงของยาแต่ละตำรับ ในกรณีที่ฉลากไม่สามารถใช้รูปแบบหรือข้อความตามที่กำหนดให้ขออนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นกรณีๆ ไป สำหรับรายละเอียดของข้อความบนฉลากและเอกสารกำกับยาโปรดดูในภาคผนวกที่ 1 ถึง 3

4.6 ต้องมีการจำกัดขนาดบรรจุ และการให้มีการแสดงข้อความในฉลากและเอกสารกำกับยาตามที่กำหนด เป็นไปเพื่อลดความเสี่ยงจากการใช้ยาด้วยตนเอง ขณะที่ผู้ป่วยสามารถได้รับประโยชน์จากยาอย่างปลอดภัยและเข้าถึงยาได้ง่าย การไม่อนุญาตในอาการไข้ เป็นเพราะ การใช้ยาแอสไพรินเพื่อลดไข้ด้วยตนเอง อาจไม่ปลอดภัย เกิดอันตรายได้ เช่น อาการไข้อาจเกิดจากโรคไข้เลือดออกซึ่งเป็นปัญหาสาธารณสุขในปัจจุบัน แต่ผู้ป่วยไม่สามารถวินิจฉัยได้ด้วยตนเองว่าเป็นไข้จากสาเหตุใด

ค. มาตรการควบคุมความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการรายย์จากการใช้ยาแอสไพริน

1. การวิเคราะห์ความเสี่ยงและประโยชน์จากการใช้ยาแอสไพรินในเด็ก

เมื่อนำผลการทบทวนวรรณกรรม และผลการศึกษาในส่วนที่ 1 ถึงส่วนที่ 2 ข้อย่อย ก และ ค มาวิเคราะห์แล้ว สามารถสรุปประเด็นสำคัญของความเสี่ยงและประโยชน์จากการใช้ยา ได้ดังนี้

1.1 ความปลอดภัยของยาแอสไพริน ในเด็ก

มีหลักฐานที่แสดงว่า ยาแอสไพรินมีความสัมพันธ์กับการเกิดกลุ่มอาการรายย์ในเด็กไทยที่ติดเชื้อไวรัส เช่น ไข้หวัดใหญ่ ไข้เลือดออก เป็นต้น และมีรายงานอุบัติการณ์การเกิดทั้งในเด็กเล็กและวัยรุ่น ซึ่งได้ทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อชีวิตหรือต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

1.2 ประโยชน์ของยาแอสไพริน ที่ใช้สำหรับเด็ก ในการบรรเทาอาการไข้

ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่า ไม่ควรให้มีการใช้ยาแอสไพริน สำหรับแก้ไข้ในเด็ก เนื่องจากโดยทั่วไปการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยกรณีใดเป็นการติดเชื้อไวรัสทำได้ยาก จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการรายย์ และมียาอื่นที่มีประสิทธิภาพ ปลอดภัยใช้แทนได้ เช่น พาราเซตามอล เป็นต้น ในต่างประเทศที่ได้มีมาตรการในการจำกัดการใช้ยาแอสไพรินในเด็ก หรือเพิ่มข้อความคำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับยา เช่น สหราชอาณาจักร สหรัฐอเมริกา เป็นต้น ปรากฏว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดกลุ่มอาการรายย์ ได้อย่างชัดเจน

1.3 การกระจายยาแอสไพรินในท้องตลาดและการโฆษณายา พบว่ามีการจำหน่ายและใช้ยาเองโดยผู้บริโภคอย่างกว้างขวาง และมีการโฆษณาส่งเสริมการขายยาแอสไพรินได้โดยตรงต่อผู้บริโภค เนื่องจากตำรับยาแอสไพริน ส่วนมากจัดเป็นยาบรรจุเสร็จที่ไม่ใช่ยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ จึงจำหน่ายได้ในร้านขายยาและสามารถโฆษณายาโดยตรงต่อผู้บริโภคได้ นอกจากนั้นยาแอสไพรินบางส่วนจัดเป็นยาสามัญประจำบ้าน (ยาเม็ดแอสไพริน 325 มก.ที่มีรายละเอียดเป็นไปตามประกาศฯ มี 7 ตำรับ ซึ่งใช้ในเด็กและผู้ใหญ่) จำหน่ายได้ทั่วไป ไม่จำเป็นต้องขายในร้านยา และอนุญาตโฆษณายาโดยตรงต่อผู้บริโภคได้

1.4 ข้อมูลยาสำหรับประชาชนในการใช้ยา มีปัญหาว่ามีรายละเอียดในเอกสารกำกับยาหลากหลายและไม่ครบถ้วนที่จะใช้ยาได้อย่างปลอดภัย มีการกำหนดคำเตือนของยาแอสไพริน ในฉลากและเอกสารกำกับยา ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาสามัญประจำบ้านแผนปัจจุบัน ลงวันที่ 28 มีนาคม พ.ศ.2542 ไว้ดังนี้

คำเตือน 1. ห้ามใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี และหญิงมีครรภ์ระยะใกล้คลอด
2. ห้ามใช้สำหรับลดไข้ในผู้ป่วยเป็นโรคไข้หวัดใหญ่ อีสุกอีใส และไข้เลือดออก
3. ห้ามใช้สำหรับคนไข้ซึ่งเป็นโรคแผลในระบบทางเดินอาหารและโรคหอบหืด
4. ห้ามใช้สำหรับรักษาอาการปวดเมื่อยเนื่องจากทำงานหนัก

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยาและข้อความคำเตือน ลงวันที่ 16 กุมภาพันธ์ 2533 ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยาและข้อความคำเตือน ฉบับที่ 12 ลงวันที่ 31 พฤษภาคม 2536 ระบุดังนี้

คำเตือน 1. ห้ามใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี และหญิงมีครรภ์ระยะใกล้คลอด

2. ห้ามใช้สำหรับลดไข้ในผู้ป่วยเป็นโรคไข้หวัดใหญ่ อีสุกอีใส และไข้เลือดออก

3. ห้ามใช้สำหรับคนไข้ซึ่งเป็นโรคแผลในระบบทางเดินอาหารและโรคหอบหืด

1.5 ความเสี่ยงกับประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้แอสไพรินในเด็ก

ยาแอสไพรินทั้งที่เป็นสูตรยาเดี่ยวและผสม ในรูปแบบยาผงชนิดรับประทาน และยาเม็ดผงฟู่ ไม่ได้เป็นยาที่ใช้ในสถานพยาบาล แต่โดยทั่วไปเป็นยาที่ประชาชนเลือกซื้อหาจาก ร้านยา หรือจากร้านขายของชำ เพื่อใช้ในการลดไข้ บรรเทาปวด โดยเฉพาะยาในรูปแบบยาผงชนิดรับประทาน มักมีการนำไปใช้ลดไข้ในเด็ก จึงทำให้มีความเสี่ยงของการเกิดอันตรายของการใช้ยา เช่น กลุ่มอาการรายย์ เลือดออกในทางเดินอาหาร เป็นต้น เนื่องจากไม่สามารถประเมินได้ว่าเมื่อใดเด็กจะเป็นไข้จากเชื้อไวรัส แม้แพทย์ก็จำเป็นต้องมีการวินิจฉัยโรคอย่างรอบคอบและอาจต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังนั้น ความเสี่ยงที่ได้รับจึงมากกว่าประโยชน์

2 มาตรการควบคุมความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการรายย์จากการใช้ยาแอสไพริน

เมื่อนำความเสี่ยงและประโยชน์จากการใช้ยาแอสไพรินในข้อ 1 ข้างต้น มาวิเคราะห์ประกอบกับข้อกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ได้ข้อเสนอมาตรการควบคุมความเสี่ยงในการเกิดอันตรายจากกลุ่มอาการรายย์จากการใช้ยาแอสไพริน ดังนี้

2.1 กำหนดนโยบายไม่ให้มีการใช้ยาแอสไพริน สำหรับแก้ปวดลดไข้ ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจากมีความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ สำหรับช่วงอายุที่แนะนำการใช้ยาแอสไพรินนั้นพบว่า ในประเทศไทยแม้มีประชากรกลุ่มเสี่ยงเป็นเด็กอายุไม่เกิน 4 ปี แต่ก็พบรายงานในเด็กช่วงอายุอื่นด้วย สำหรับผู้ป่วยอายุ 15-24 ปี มีรายงานการเกิด 7 ราย ในช่วงปี พ.ศ. 2538-2547 ซึ่งไม่ต่างกับกลุ่มอายุอื่นมากนัก (ดูข้อ 1.1 ของข้อย่อย ก ในผลการศึกษาส่วนที่ 2) นอกจากนั้น สมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทยที่กำหนดนิยามของเด็กไว้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี จึงสมควรกำหนดช่วงอายุให้เหมาะสมกับข้อมูลทางระบาดวิทยาและให้เอื้อต่อการสื่อสารทำความเข้าใจในบริบทของประเทศ สำหรับในต่างประเทศมีการกำหนด 2 แบบคือช่วงอายุ 16 ปี (เช่น สหราชอาณาจักร) หรือ 18 ปี (สหรัฐอเมริกา) ตามคำจำกัดความของกลุ่มอาการายย์ของแต่ละประเทศซึ่งแตกต่างกัน (ดูบทที่ 2 ข้อ 2)

2.2 ปรับปรุงสถานะของทะเบียนตำรับยาแอสไพรินตามกฎหมาย

รายละเอียดข้อเสนอ โปรดดูส่วนที่ 2 ข้อย่อย 4 ของข้อ ข

2.3 คำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับยาที่บังคับตามกฎหมาย เสนอให้แก้ไขข้อความคำเตือนของแอสไพรินตามประกาศฯ เรื่องคำเตือนฯ เดิม เป็นดังนี้

2.3.1 <u>ยาแอสไพรินที่ใช้สำหรับแก้ปวด ลดไข้</u>

ก. ข้อความคำเตือน

1) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์

2) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่ ไข้เลือดออก และอีสุกอีใส

3) ห้ามใช้รักษาอาการปวดเมื่อยเนื่องจากทำงานหนัก

4) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้

5) สตรีมีครรภ์หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์

6) หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานานเพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหาร อาการหอบหืด ความผิดปกติของตับและไต ยกเว้นแพทย์สั่ง

ข. การแสดงคำเตือนข้อ 1) ถึง 3) ให้วางไว้ในกรอบสีแดง โดยใช้ตัวอักษรขนาดใหญ่ที่สามารถอ่านออกและเห็นได้ชัดเจน ทั้งนี้โดยมีการพิจารณาการกำหนดขนาดตัวอักษรและการแสดงฉลากของยาแอสไพรินเพิ่มเติมด้วย

2.3.2 <u>ยาแอสไพรินที่ใช้ในข้อบ่งใช้อื่น (ไม่มีข้อบ่งใช้แก้ปวดลดไข้)</u> เช่น ข้อบ่งใช้เกี่ยวกับฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเกร็ดเลือด เป็นต้น ให้มีข้อความคำเตือนเฉพาะที่ไม่เกี่ยวกับแก้ปวดลดไข้ ดังนี้

1) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้

2) สตรีมีครรภ์หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์

3) หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานานเพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหาร อาการหอบหืด ความผิดปกติของตับและไต ยกเว้นแพทย์สั่ง

การแจ้งคำเตือนในข้อ 2.3.2 แตกต่างจากกรณีทั่วไปในข้อ 2.3.1 เนื่องจากได้ปรับสถานะเป็นยาควบคุมพิเศษ จึงจำกัดการใช้ได้โดยแพทย์เท่านั้น

2.4 การแก้ไขทะเบียนตำรับยา เพื่อลดความเสี่ยงจากการใช้แอสไพรินในเด็ก ดังนี้

<u>2.4.1 กรณีทะเบียนตำรับยาแอสไพรินเดี่ยว</u> ควรให้แก้ไขทะเบียนตำรับยาแอสไพรินสูตรยาเดี่ยวทุกรูปแบบยา โดยไม่ให้ใช้สรรพคุณหรือข้อบ่งใช้แก้ปวด ลดไข้ในเด็กและวัยรุ่น รวมทั้ง แก้ไข ชื่อยา ฉลาก เอกสารกำกับยา ความแรงและอื่นๆ ให้สอดคล้องกับสรรพคุณที่แก้ไข

<u>2.4.2 กรณีทะเบียนตำรับยาแอสไพรินสูตรยาผสม</u> (ไม่รวมยาที่ไม่ใช้แก้ปวดลดไข้)

1) แก้ไขทะเบียนตำรับยา aspirin + paracetamol รูปแบบยาผงชนิดรับประทาน และชนิดเม็ด โดยปรับสูตรเป็นยาเดี่ยว กรณีแก้ไขเป็นสูตรยาแอสไพรินให้แก้ไขชื่อยา สูตรยา ฉลาก เอกสารกำกับยา ความแรงและอื่นๆ ให้สอดคล้องกับสรรพคุณที่แก้ไข เนื่องจากไม่มีหลักฐานสนับสนุนการใช้เป็นยาผสม และมีความเสี่ยงในการใช้ยา เนื่องจากอาจมีการนำไปใช้ในเด็ก

2) แก้ไขทะเบียนตำรับยา aspirin + chlorpheniramine รูปแบบยาผงชนิดรับประทาน โดยปรับสูตรเป็นยาเดี่ยว กรณีแก้ไขเป็นสูตรยาแอสไพรินให้แก้ไขชื่อยา สูตรยา ฉลาก เอกสารกำกับยา ความแรงและอื่นๆ ให้สอดคล้องกับสรรพคุณที่แก้ไข เนื่องจากมีที่ใช้สำหรับไข้หวัด ซึ่งโดยทั่วไปเกิดจากเชื้อไวรัส อีกทั้งมีรูปแบบยาเป็นยาผงที่สะดวกต่อการใช้ในเด็กจึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการรายย์ นอกจากนั้น ในปัจจุบันมีการระบาดของไข้เลือดออกที่เกิดขึ้นทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก รวมทั้ง ไข้หวัดนก ซึ่งห้ามใช้ยาแอสไพรินในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี จึงเพิ่มความเสี่ยงจากการใช้ยาแอสไพรินอาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้

3) แก้ไขทะเบียนตำรับยา aspirin + sodium bicarbonate ที่มีหรือไม่มี citric acid รูปแบบยาเม็ดผงฟู ไม่ให้ใช้สรรพคุณหรือข้อบ่งใช้แก้ปวด ลดไข้ในเด็กและวัยรุ่น รวมทั้ง แก้ไขฉลาก เอกสารกำกับยาและอื่นๆ ให้สอดคล้องกับสรรพคุณที่แก้ไข

2.5 การโฆษณายา ควรมีมาตรการควบคุมการโฆษณายาแอสไพริน โดยเพิ่มเติมคำเตือนไว้ในการโฆษณายาแอสไพริน และเน้นให้มีข้อความคำเตือนที่กำลังเป็นปัญหาในปัจจุบัน เช่น คำเตือนเกี่ยวกับการใช้ยาในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี การใช้ยาในผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่ ไข้เลือดออก และอีสุกอีใส เป็นต้น

ง. การทบทวนการแสดงข้อบ่งใช้ของยาแอสไพริน

1. หลักฐานที่ใช้พิจารณา

จากข้อมูลทะเบียนตำรับยาในส่วนที่ 1 ได้ทบทวนการแสดงข้อบ่งใช้ของแอสไพรินที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้จากเอกสารหลักฐานทางวิชาการจากฐานข้อมูลเชิงประจักษ์และตำรามาตรฐานต่างๆ หลัก ดังต่อไปนี้

1. Clinical Pharmacology 2006 CD-ROM Version 2.20, Gold Standard Multimedia

2. Aspirin caplet 300 mg. Boots Company PLC. SPC from the eMC. Last update August 2005.

3. Enteric coated aspirin. GlaxoSmithKline. Consumer. PDR from drugs.com

4. Aspirin drug information. Lexi-Comp, Inc. from uptodate.com

5. Aspirin in Matindale. The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press 2006.

6. British National Formulary. 51 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; March 2006.

7. British National Formulary for Children. 1 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; March 2006.

8. Aspirin in DrugPoints System. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 129, 2006.

9. Aspirin in Drugdex Drug Evaluation. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 129, 2006.

10. Aspirin safety. Bayer HealthCare LLC. 2005

11. Rheumatic Fever in The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 18th Edition. 2006.

12. Cilliers A. Treating acute rheumatic fever. BMJ. 2003 Sep 20;327(7416):631-2.

13. Cilliers AM, Manyemba J, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2).

14. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 2004 Oct 26;110(17):2747-71.

2. ข้อเสนอการทบทวนการแสดงข้อบ่งใช้ของยาแอสไพรินในฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้

การประเมินข้อบ่งใช้ในฉลากหรือเอกสารกำกับยา มีหลักการพิจารณาคือ ต้องเป็นข้อบ่งใช้ที่เป็นข้อเท็จจริงและมีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอ (fact และ well-established) ร่วมกับการพิจารณาว่าเป็นข้อบ่งใช้ที่เหมาะสม รวมทั้ง ไม่อนุญาตในข้อบ่งใช้ที่ไม่มีข้อมูลการกำหนดขนาดและวิธีการใช้ยา ผลการทบทวนพบว่าข้อบ่งใช้

ในทะเบียนตำรับยาแอสไพรินมีความหลากหลาย ไม่เป็นมาตรฐาน บางข้อบ่งใช้มีหลักฐานสนับสนุนไม่เพียงพอ หรือไม่เหมาะสม

จากหลักฐานทางวิชาการข้างต้นของยาแอสไพริน สามารถวิเคราะห์เป็นข้อเสนอดังนี้

1. ข้อบ่งใช้ลดไข้ บรรเทาปวดในผู้ใหญ่

1.1 อนุญาตให้ใช้ได้สำหรับแอสไพรินทุกรูปแบบที่ไม่ใช่ enteric coated form ซึ่งมีขนาดตั้งแต่ 300 มิลลิกรัมขึ้นไป เนื่องจาก ยาชนิดเคลือบสำหรับละลายในลำไส้ ไม่มีประสิทธิภาพในข้อบ่งใช้นี้ เพราะยาดูดซึมได้ช้า (2-4 ชั่วโมง) จึงไม่มีประสิทธิภาพในข้อบ่งใช้นี้

1.2 ควรยกเลิกข้อบ่งใช้ไมเกรน โดยให้ผู้ผลิตนำเสนอข้อมูลเพื่อขออนุมัติเป็นราย ๆ ไป เนื่องจากในปัจจุบันมีผู้ผลิตรายเดียวที่ได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้นี้ ขนาดยาที่แนะนำคือ 900 มิลลิกรัม ครั้งเดียว ร่วมกับ metoclopramide และต้องเป็นรูปแบบยาที่ละลายได้อย่างรวดเร็วเช่น dispersible หรือ effervescent หรือ lysine aspirin

1.3 ประโยคที่ไม่ควรอนุมัติได้แก่

- ใช้บรรเทาอาการข้ออักเสบ เนื่องจากอาจหมายถึง osteoarthritis ซึ่งจะต้องใช้ยาในระยะยาว แต่ข้อบ่งใช้นี้ต้องการให้ใช้ยาในระยะสั้น

- ปวดตามข้อ ปวดเมื่อยตามตัว ปวดแขนปวดขา เนื่องจากอาจหมายถึงอาการปวดจากการทำงานหนัก ซึ่งเป็นข้อห้ามใช้ตามกฎหมาย

- ปวดกล้ามเนื้อ เนื่องจากอาจหมายถึงอาการปวดจากการทำงานหนักซึ่งเป็นข้อห้ามใช้ตามกฎหมาย

- ปวดบาดแผล ปวดฝี เนื่องจากเป็นข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้เพียง 2 ตำรับ และไม่จำเป็นต้องระบุ)

- ใช้รักษาอาการไขข้ออักเสบ เป็นยาที่กระจายตัวในลำไส้ แต่ไม่กระจายตัวในกระเพาะอาหาร จึงลดการระคายเคืองที่เกิดจากยาต่อกระเพาะอาหารลง กรณีนี้เสนอให้ระบุข้อบ่งใช้ตามข้อ 2 ด้านล่าง และตัดคำอธิบายเรื่องการกระจายตัวออก

- ปวดเนื่องจากบาดแผลหรือภายหลังผ่าตัด เนื่องจากเป็นข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้เพียงตำรับเดียว และอาจเกิดปัญหาเลือดออกจากแผลผ่าตัดได้)

- รสหวาน รับประทานง่าย ไม่ใช่ข้อบ่งใช้ มุ่งหมายใช้โฆษณายา

- ใช้เป็นครั้งคราวเพื่อบรรเทาอาการปวดศีรษะและที่มีอาการแน่นอืดของกระเพาะอาหารร่วมด้วย เนื่องจากรับประทานอาหารหรือดื่มมากเกินไป ควรให้ผู้ประกอบการเสนอหลักฐานสนับสนุนข้อบ่งใช้ดังกล่าว หากไม่มีควรตัดข้อบ่งใช้ดังกล่าวออกไป

2. ข้อบ่งใช้ต้านการอักเสบ

2.1 บรรเทาอาการปวด บวมและการอักเสบในโรคข้ออักเสบ (inflammatory joint disease) ในผู้ใหญ่ - ใช้ได้สำหรับแอสไพรินทุกรูปแบบที่มีขนาดตั้งแต่ 300 มิลลิกรัม ขึ้นไป โดยเป็นยาควบคุมพิเศษ

2.2 ใช้ต้านการอักเสบในเด็กและผู้มีอายุน้อยกว่า 18 ปี ในโรค juvenile rheumatoid arthritis –JRA ใช้ได้สำหรับแอสไพรินทุกรูปแบบที่มีขนาดตั้งแต่ 75 มิลลิกรัมขึ้นไป โดยเป็นยาควบคุมพิเศษ อย่างไรก็ตาม ตาม

BNF for children 2006 ให้ใช้แอสไพรินในเด็กเฉพาะกรณี Kawasaki's และ antiplatelets เท่านั้น จึงอาจไม่จำเป็นต้องแสดงข้อบ่งใช้ JRA ก็ได้

2.3 ควรยกเลิกข้อบ่งใช้ osteoarthritis โดยให้ผู้ผลิตนำเสนอข้อมูลเพื่อขออนุมัติเป็นราย ๆ ไป เนื่องจากยาอื่นน่าจะมีความปลอดภัยและ patient tolerability ที่เหนือกว่าแอสไพริน

2.4 กรณี Kawasaki's disease ยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้นี้ แต่ควรเพิ่มไว้ เนื่องจาก aspirin เป็น drug of choice และเป็นมาตรฐานการรักษาโรคดังกล่าวในผู้ป่วยเด็ก แม้จะไม่ได้ผู้ใดขอขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แต่เป็นการใช้ที่มีหลักฐานและประสบการณ์ในระดับดี (well-established) เป็นองค์ความรู้ (body of knowledge) จึงมิใช่ข้อบ่งใช้ใหม่ สามารถระบุไว้ในเอกสารกำกับยามาตรฐานได้

<u>3. ข้อบ่งใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือด</u> โดยป้องกันการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดในโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจหรือสมอง

3.1 อนุญาตให้ใช้ได้สำหรับแอสไพรินทุกรูปแบบที่มีขนาด 75-325 มิลลิกรัม โดยเป็นยาควบคุมพิเศษ

3.2 ควรยกเลิกยาในขนาดต่ำกว่า 75 มิลลิกรัม เพื่อป้องกันความสับสนในการสั่งจ่ายยา ที่ผู้ป่วยบางรายอาจได้ยาต่ำกว่าขนาดยาที่เหมาะสม (ขนาดยาที่มีในปัจจุบันคือ 60, 75, 80, 81, 100, 160, 162, 162.5, 300, 324, 325, 450, 500, 600, 650 มิลลิกรัม) เพราะการใช้ยาโดยมากเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งต้องใช้ขนาดตั้งแต่ 75 มก. ขึ้นไป จึงมีประสิทธิภาพ และควรดังนั้นแก้ไขทะเบียนตำรับยาที่มีขนาดต่ำกว่า 75 มก. ทุกตำรับ ให้มีความแรงไม่ต่ำกว่า 75 มก.

<u>4. ข้อบ่งใช้ต้านการอักเสบในโรค rheumatic fever</u>

4.1) อนุญาตให้ใช้ได้สำหรับแอสไพรินทุกรูปแบบที่มีขนาดตั้งแต่ 75 มิลลิกรัม โดยเป็นยาควบคุมพิเศษ

4.2) ข้อบ่งใช้นี้ปรากฏในตำราทั่วไปและแพทย์ยังคงใช้แอสไพรินใน rheumatic fever แม้ข้อบ่งใช้นี้ไม่ปรากฏในข้อบ่งใช้ของสหรัฐอเมริกา แต่ควรให้มีหลักฐานเพิ่มเติมมากกว่านี้จึงจะพิจารณาว่าจะไม่อนุญาตการใช้ใน rheumatic fever หรือไม่

3. เหตุผลและหลักฐานที่สนับสนุนการเสนอยกเลิกยาแอสไพรินขนาดต่ำกว่า 75 มิลลิกรัม

ผลจากการทบทวนความเสี่ยงของยาแอสไพรินในเด็กทำให้ยาเม็ดที่มีขนาดต่ำต้องถูกยกเลิกการใช้ในเด็ก อย่างไรก็ตาม ในประเทศไทยมีการใช้ยาแอสไพรินในขนาด 60 มิลลิกรัมอย่างกว้างขวางเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือด โดยป้องกันการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดในโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจหรือสมอง ส่งผลให้เป็นการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของประเทศไทย แม้ผลการทบทวนขนาดยาและวิธีใช้ของยาแอสไพรินในตำราทั่วไปในต่างประเทศจะมีความชัดเจนว่าไม่ได้แนะนำการใช้ยาแอสไพรินในขนาด 60 มิลลิกรัมเพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจแล้วก็ตาม จึงเห็นว่ายังเป็นเรื่องใหม่ในวงการแพทย์และสาธารณสุขไทย จึงได้นำผลการทบทวนทางวิชาการในรายละเอียดซึ่งเป็นที่มาของการไม่แนะนำให้ใช้ยาขนาด 60 มิลลิกรัมอีกต่อไป ไว้ในรายงานฉบับนี้โดยสังเขปดังนี้

- จากการสืบค้นในฐานข้อมูล Micromedex 2007 พบข้อมูลของขนาดยาที่สัมพันธ์กับข้อบ่งใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดของยาแอสไพริน ดังนี้

- ขนาดยาที่ใช้ป้องกัน Myocardial infarction วันละ <u>75</u>-325 มิลลิกรัม
- ขนาดยาที่ใช้สำหรับ Stable angina ชนิดเรื้อรัง และ Unstable angina ชนิดเรื้อรังวันละ: <u>75</u>-325 มิลลิกรัม

- ขนาดยาที่ใช้ป้องกันและรักษา Transient ischemic attacks วันละ: 50-325 มิลลิกรัม

- จากการสืบค้นในฐานข้อมูล BNF 50th Edition (2005)

- แนะนำให้ใช้แอสไพรินขนาดต่ำในการป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดหัวใจหรือสมอง (thrombotic cerebrovascular or cardiovascular disease) คือให้ใช้แอสไพรินในขนาด 150-300 มิลลิกรัมครั้งเดียวในทันทีที่เกิดภาวะขาดเลือด จากนั้นให้ยาต่อเนื่องในขนาดวันละ 75 มิลลิกรัม
- แนะนำให้ใช้แอสไพรินขนาดวันละ 75 มิลลิกรัม หลัง coronary bypass surgery

- จากการสืบค้นในฐานข้อมูล Clinical Pharmacology 2006

- การรักษา acute myocardial infarction ตามคำแนะนำของ American College of Chest Physicians เป็นดังนี้ ให้ยาแอสไพรินที่ไม่ใช่ชนิดละลายในลำไส้ในขนาด 75—162.5 มิลลิกรัม ให้เคี้ยวแล้วกลืนทันทีที่วินิจฉัยว่าเป็น acute MI และให้วันละครั้งต่อเนื่องทุกวันไปตลอดชีวิต
- ACC/AHA guidelines แนะนำให้ใช้ยาแอสไพริน 160—325 มิลลิกรัมในวันแรก และให้วันละครั้งต่อเนื่องทุกวันไปตลอดชีวิต

- จากการสืบค้นข้อมูลหลักฐานที่เป็น Meta-analysis หรือ Review พบข้อมูลดังนี้

1. Meta-analysis ของ Antithrombotic Trialists' Collaboration[35]

เป็นการศึกษาเพื่อวัดผลของการรักษาด้วยยา antiplatelet ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด occlusive vascular events โดยวิธี Collaborative meta-analyses (systematic overviews) reviewed ซึ่งได้ทบทวนการศึกษาของยา antiplatelet ชนิด randomized trials ที่ได้รับการตีพิมพ์ จำนวน 194 รายงาน (ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในยาแอสไพริน) มีผู้ป่วยมากกว่า 212 000 ราย(มี 135,000 รายที่ใช้ยา antiplatelet หรือเป็นกลุ่มควบคุม และมี 77 000 รายที่ใช้ตำรับยา antiplatelet regimens แตกต่างกัน พบว่า ยาแอสไพรินในขนาด 75 ถึง 150 มิลลิกรัมต่อวันมีประสิทธิภาพในการรักษาต่อเนื่องในระยะยาว ขณะที่ผลการรักษาด้วยแอสไพรินในขนาดต่ำกว่า 75 มิลลิกรัมไม่แน่นอน

2. Review ของ Hennekens CH[36]

รายงานว่าระหว่างหลังการให้ยาแอสไพรินในขนาด 160 ถึง 325 มิลลิกรัม หลังการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute MI) พบว่า ยาแอสไพรินในขนาดต่อวัน 75 ถึง 150 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพไม่ต่างกับยาแอสไพรินในขนาดสูง ในการรักษาแบบต่อเนื่องระยะยาวพบว่าผลของยาแอสไพรินที่ต่ำกว่าวันละ 75 มิลลิกรัมนั้นไม่ดีแน่นอนเท่าการให้ในขนาด 75 ถึง 150 มิลลิกรัม

3. Meta- analysis ของ De Gaetano G[37]

การศึกษา meta-analysis ของ randomized controlled trials ที่ใช้แอสไพรินในระยะยาวสำหรับป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ (secondary prevention) ของ vascular disease พบว่าแอสไพรินในขนาดต่อวัน 300-1500 มิลลิกรัม ลด vascular event ทั้งชนิดที่ถึงและไม่ถึงแก่ชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ แอสไพรินในขนาด 160 มิลลิกรัมต่อวันลดการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็น acute myocardial infarction ที่โรงพยาบาลลงได้อย่างมีนัยสำคัญ

จ. การทบทวนการแสดงฉลากและเอกสารกำกับยาของยาแอสไพริน

มาตรการหนึ่งที่สำคัญในการควบคุมความเสี่ยงของกลุ่มอาการรายย์จากแอสไพรินคือการให้ข้อมูลข่าวสารที่ถูกต้องแก่ประชาชนผู้ใช้ยา และบุคลากรทางการแพทย์ จึงควรจัดให้มีเอกสารกำกับยาแอสไพรินสำหรับประชาชน รวมทั้ง ปรับปรุงข้อความในเอกสารกำกับยาเดิมที่อนุมัติไว้แล้วให้มีข้อมูลที่ถูกต้อง ครบถ้วนเพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ใช้ประโยชน์ในการสั่งใช้ยา อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักเกณฑ์ในการจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยาที่ชัดเจน มีเพียงแต่ข้อกำหนดหัวข้อของฉลากและเอกสารกำกับยาตามข้อตกลง ASEAN Common Technical Document (ACTD) เท่านั้น การศึกษานี้จึงได้มีการกำหนดเกณฑ์การแสดงฉลากและเอกสารกำกับยาเพื่อทดลองนำมาใช้ปฏิบัติจริงกับยาแอสไพริน ซึ่งจะเป็นแนวทางในการพัฒนานำไปใช้กับยาสามัญ (generic product) โดยรวมต่อไป

1. แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ สำหรับยาสามัญ (Generic drugs)

การจัดทำเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมควรมีมาตรฐานและขั้นตอนในการปฏิบัติเพื่อให้ได้เอกสารกำกับยาที่เป็นมาตรฐาน ลดความหลากหลายของเอกสารกำกับยา มีข้อมูลที่ถูกต้อง เชื่อถือได้และเป็นกลาง เพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจในการสั่งใช้ยาได้อย่างสมเหตุผลของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมตลอดจนใช้เป็นแหล่งข้อมูลอ้างอิงเพื่อการเรียนการสอนวิชาเภสัชวิทยาได้ จึงควรกำหนดแนวทางดังนี้

1.1 ข้อกำหนดทั่วไปในการจัดทำเอกสารกำกับยาภาษาไทยสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม

ข้อมูลทั้งหมดในเอกสารกำกับยาภาษาไทยสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมใช้ภาษาไทยเป็นหลัก ศัพท์เฉพาะทางการแพทย์ให้แปลโดยการเทียบเคียงกับพจนานุกรมของราชบัณฑิตยสถานฉบับปัจจุบัน ร่วมกับอภิธานคำศัพท์ตามประกาศของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา วงเล็บด้วยคำภาษาอังกฤษเท่าที่จำเป็น ทับศัพท์ภาษาอังกฤษกรณีที่ไม่มีศัพท์บัญญัติและหากเขียนเป็นภาษาไทยอาจทำให้เข้าใจคลาดเคลื่อนหรือเยิ่นเย้อเช่น ชื่อของจุลชีพ ชื่อยาที่ปรากฏในหัวข้ออันตรกิริยากับยาอื่น ชื่อหน่วยวัด ชื่อโรคหรืออาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งยังไม่มีศัพท์บัญญัติเป็นต้น การเขียนคำไทยจากคำอังกฤษให้ยึดตามหลักราชบัณฑิต

1.2 คุณลักษณะทั่วไปของเนื้อหา

เป็นเนื้อหาที่ถูกต้อง เป็นปัจจุบัน มีรายละเอียดเพียงพอ ไม่เป็นลักษณะการโฆษณาสรรพคุณเพื่อส่งเสริมการใช้ยา ห้ามใส่ข้อมูลที่ไม่ตรงกับข้อเท็จจริง หรือจงใจให้เกิดความเข้าใจผิด เป็นข้อมูลที่มีแหล่งอ้างอิงที่เชื่อถือได้ซึ่งต้องแนบเอกสารอ้างอิงที่สนับสนุนเนื้อหาในเอกสารมาด้วยเสมอ

เนื่องจากเป็นยาที่ใช้ในมนุษย์ ดังนั้นข้อมูลที่ใช้สนับสนุนประสิทธิภาพของยาจำเป็นต้องเป็นข้อมูลที่ศึกษาในมนุษย์ด้วยวิธีการและกระบวนการที่น่าเชื่อถือ เช่น เป็น randomized controlled trial ที่มีจำนวนผู้ป่วยมากเพียงพอ กระบวนการวิจัยถูกต้อง และการสรุปผลตรงตามผลลัพธ์ของงานวิจัย ไม่กล่าวอ้างเกินกว่าข้อมูลที่มีข้อมูลทั้งหมดเป็นไปเพื่อช่วยให้เกิดการสั่งใช้ยาได้อย่างสมเหตุผล และช่วยให้เกิดความปลอดภัยสูงสุดในการใช้ยาดังกล่าว และสามารถใช้เป็นแหล่งข้อมูลอ้างอิงทางวิชาการได้

1.3 เอกสารอ้างอิงหลัก

ยาแต่ละชนิดต้องมีเอกสารอ้างอิงหลักตามรายละเอียดต่อไปนี้ (ยกเว้นไม่สามารถค้นหาข้อมูลดังกล่าวได้)

Ref 01. เอกสารกำกับยาภาษาไทยของ original product ทั้งในรูปสิ่งพิมพ์และ electronic format

Ref 02. MIMS Monograph ของ original product

Ref 03. US FDA Label Information ของ original product

Ref 04. UK Electronic Medicine Compendium SPC ของ original product

Ref 05. Clinical Pharmacology Monograph CD-ROM

Ref 06. Micromedex DrugDex Drug Evaluation Monograph

Ref 07. BNF monograph

Ref 08. Mosby's Drug Consult

Ref 09. Lexi-Comp Drug Information

1.4 การจัดทำเอกสารกำกับยาภาษาไทยสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม

มี 17 หัวข้อ โดยให้เขียนชื่อหัวข้อและเรียงตามลำดับ ตามข้อกำหนด ACTD ของยาสามัญแบบ Package insert ตามแนวทางดังนี้

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ มี 2 หัวข้อย่อยคือ ชื่อสามัญทางยา และชื่อการค้า แสดงข้อมูลตามข้อกำหนดดังนี้

1. ชื่อสามัญทางยาใช้ตามมาตรฐาน INN หากไม่มีระบุไว้ ให้ใช้ชื่อตามมาตรฐานอื่น ๆ ที่มีการตีพิมพ์

2. ระบุชื่อให้ครบทั้งรูปแบบของเกลือหรือเอสเทอร์ของยานั้น เช่น อะมอกซิซิลลินไทรไฮเดรต หรือ แอมพิซิลลินโซเดียม

3. มีรูปแบบการเขียนเรียงตามลำดับดังนี้คือ <ชื่อสามัญทางยาภาษาอังกฤษ> <ชื่อสามัญทางยาเป็นภาษาไทย>

4. ชื่อสามัญทางยาภาษาไทยให้เขียนตามหลักเกณฑ์วิธีการเขียนของราชบัณฑิต ตรวจสอบวิธีการเขียนชื่อสามัญทางยาได้จาก website ของบัญชียาหลักแห่งชาติ

5. ชื่อการค้า มีรูปแบบการเขียนเรียงตามลำดับดังนี้คือ <ชื่อการค้าภาษาอังกฤษ> <ชื่อการค้าเป็นภาษาไทย> ข้อมูลส่วนนี้เว้นไว้สำหรับผู้ประกอบการเป็นผู้ระบุ และตรวจสอบวิธีการเขียนโดยเจ้าหน้าที่ของ อย.

6. แสดงเอกสารอ้างอิงขั้นต่ำ 3 แหล่งคือ Ref 01 OR YOR Approved Label, Ref 03 Label Information US FDA และ Ref 04 SPC from the eMC

2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ มี 3 หัวข้อย่อยคือ ตัวยาสำคัญ ความแรง และสารอื่นๆ แสดงข้อมูลตามข้อกำหนดดังนี้

1. หัวข้อตัวยาสำคัญ ให้ระบุชื่อตัวยาสำคัญทุกชื่อ อาจกำหนดชื่อย่อได้หากเป็นชื่อย่อที่ใช้กันโดยทั่วไป

2. หัวข้อความแรง ให้ขึ้นต้นประโยคด้วย ชนิดของยา เช่น ชนิดเม็ด ชนิดเม็ดฟู่ ชนิดน้ำเชื่อม ชนิดเหน็บช่องคลอดตามด้วยคำว่า มี หรือ ประกอบด้วย

3. ตามด้วยปริมาณยา ให้ระบุขนาดยามาตรฐานตามที่มีจำหน่ายในประเทศไทยทุกรูปแบบที่มีวิธีการบริหารยาแบบเดียวกัน เช่นไม่นำยาชนิดฉีดมาปนกับยาชนิดกิน เป็นต้น

4. ระบุชื่อหน่วยของปริมาณยาด้วยคำเต็ม ไม่ใช้อักษรย่อ ยกเว้น มก. มล. และ กก.

5. หัวข้อ สารอื่น ๆ ระบุส่วนประกอบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญ อ้างอิงจากเอกสารกำกับยาของยาต้นแบบ หมายเหตุ หัวข้อ ความแรง และ สารอื่น ๆ ผู้ประกอบการแก้ไขข้อมูลให้สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ของตน

6. แสดงเอกสารอ้างอิงขั้นต่ำ 3 แหล่งคือ Ref 01 OR YOR Approved Label, Ref 03 Label Information US FDA และ Ref 04 SPC from the eMC

3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์ แสดงข้อมูลตามข้อกำหนดดังนี้

1. ระบุวิธีใช้ยา เช่นยากิน ยาเหน็บทวาร ยาหยอดตา

2. ระบุลักษณะภายนอกที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า เช่น รูปร่าง สี การเคลือบเม็ดยา ขนาด อักษรและเครื่องหมายบนเม็ดยา เป็นต้น

3. ระบุลักษณะบรรจุภัณฑ์ เช่น บรรจุแผงฟอยล์สีเงิน แผงละ 10 เม็ด

4. ข้อมูลข้างต้นอ้างอิงจากลักษณะของผลิตภัณฑ์ต้นแบบ

5. แสดงเอกสารอ้างอิง (ถ้ามี)

หมายเหตุ ผู้ประกอบการแก้ไขให้สอดคล้องกับผลิตภัณฑ์ของตนเอง

4. เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ มี 4 หัวข้อย่อยคือ กลไกการออกฤทธิ์ของยา กลไกการเกิดพิษของยา ความไวของเชื้อในประเทศไทย (ไม่กล่าวในที่นี้เพราะใช้กรณียาต้านจุลชีพเท่านั้น) และเภสัชจลนศาสตร์ แสดงข้อมูลตามข้อกำหนดดังนี้

1. เภสัชพลศาสตร์ในที่นี้หมายถึง กลไกการออกฤทธิ์ของยาที่สอดคล้องกับข้อบ่งใช้ของยา เป็นการอธิบายโดยสังเขป แสดงรายละเอียดไว้ในหัวข้อย่อย กลไกการออกฤทธิ์ของยา

2. ในบางกรณีอาจระบุกลไกการเกิดพิษหรือกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ (ถ้ามี) โดยแสดงรายละเอียดไว้ในหัวข้อย่อย กลไกการเกิดพิษของยา

3. เภสัชจลนศาสตร์ หมายถึงรายละเอียดเกี่ยวกับการดูดซึมยา (absorption) ระดับยาสูงสุดในเลือด (time to peak serum concentration) อาจเป็นข้อมูล single dose และ/หรือ multiple dose administration การกระจายยาไปยังเนื้อเยื่อและอวัยวะต่าง ๆ (distribution) อาจระบุความเข้มข้นของยาใน body fluid ที่สำคัญเช่น น้ำดี น้ำไขสันหลัง เป็นต้น ระบุค่าปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) ระบุการกระจายยาผ่านรกและน้ำนมมารดา ปริมาณการจับกับโปรตีน (protein binding) กระบวนการเมแทบอลิซึมและการกำจัดยา (metabolism and excretion) ระยะครึ่งชีวิตของยาทั้งในภาวะตับและไตทำงานปรกติและผิดปรกติ

5. ข้อมูลทั้งหมดต้องมีเอกสารอ้างอิงแสดงไว้ตอนท้ายของเอกสาร โดยต้องมีข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงต่อไปนี้เป็นขั้นต่ำ 4 แหล่งคือ Ref 01 OR YOR Approved Label, Ref 03 Label Information US FDA, Ref 04 SPC from the eMC และ Ref 05 CP Monograph

5. ข้อบ่งใช้ เนื้อหาเป็นไปตามข้อกำหนดเรื่อง “คุณลักษณะทั่วไปของเนื้อหา” ในข้อ 1.2 ข้างต้น นอกจากนี้ยังต้องเป็นไปตามข้อกำหนดต่อไปนี้

1. ให้ระบุข้อบ่งใช้โดย ใช้ประโยคขึ้นต้นว่า “**ใช้**” เช่น ใช้บรรเทาอาการปวดศีรษะ ใช้แก้พิษ ใช้ถอนพิษ ใช้ลดความดันเลือด ใช้ขับปัสสาวะ ใช้ป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ ใช้รักษาโรคติดเชื้อ เป็นต้น

2. โรคที่ต้องรักษาต่อเนื่องเพราะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ควรหลีกเลี่ยงคำว่า “รักษา” เช่นไม่ควรระบุข้อบ่งใช้ของอินซูลินว่าใช้รักษาโรคเบาหวานหรือระบุข้อบ่งใช้ของยาขับปัสสาวะว่าใช้รักษาโรคความดันสูง กรณีเหล่านี้อาจใช้คำว่า**”ใช้บำบัด”** แทน เช่น ใช้บำบัดโรคเบาหวาน ใช้บำบัดโรคความดันสูง ใช้บำบัดโรคเอดส์ ใช้บำบัดโรคไมเกรน ใช้บำบัดโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศในผู้ชาย เป็นต้น

3. หากต้องการใช้คำว่า **“ใช้รักษา”** ควรมีความหมายในเชิงรักษาโรคให้หายขาดหรือรักษาขจัดโรค (curative treatment, curative therapy) โดยการที่ยาออกฤทธิ์ขจัดสาเหตุของการเกิดโรคให้หมดสิ้นไปจากร่างกาย หรือทำให้โรคสงบลงและสามารถหยุดการรักษาได้ เช่นใช้รักษาโรคติดเชื้อ ใช้รักษาแผลในกระเพาะอาหาร ใช้รักษาภาวะเลือดจางเหตุขาดธาตุเหล็ก เป็นต้น

4. เพื่อหลีกเลี่ยงคำว่า “บำบัด” หรือ “รักษา” อาจระบุเป็นข้อบ่งใช้สำหรับอาการ (symptoms) อาการแสดง (signs) หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (lab investigations) หรือระบุฤทธิ์ของยาแทนการระบุเป็นข้อบ่งใช้สำหรับโรค โดยใช้คำว่า **“ใช้ควบคุม”** หรือ **“ใช้บรรเทา”** เช่น ใช้ควบคุมปริมาณของเรทโทไวรัส ใช้บรรเทาอาการปวดศีรษะจากโรคไมเกรน ใช้บรรเทาอาการของโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศในผู้ชาย ใช้ควบคุมระดับกลูโคสในเลือด ใช้ควบคุมความดันเลือด **ใช้ขับปัสสาวะ ใช้แก้พิษ** เป็นต้น

5. กรณียาที่ไม่ใช่ยาหลักในการรักษา แต่อาจให้เพิ่มเติมเข้าไปในกระบวนการรักษาหากมีความจำเป็น โดยทั่วไปหมายถึงยาที่มีข้อบ่งใช้กับผู้ป่วยบางรายที่ใช้วิธีการรักษาหลักหรือยาหลักรักษาแล้วยังไม่ได้ผลตามที่ต้องการอาจระบุข้อบ่งใช้คือ **ใช้เป็นยาเสริม** (adjunct therapy) หมายถึง ยาเหล่าจำเป็นต้องมีกระบวนการรักษาอื่นร่วมด้วยเสมอ

6. ในบางกรณีอาจมีข้อยกเว้นเกี่ยวกับการระบุข้อบ่งใช้ด้วยคำว่า “รักษา” ตามความหมายในข้อ 5.3 เช่น ระบุข้อบ่งใช้ว่า **ใช้รักษาประคับประคอง** (supporting treatment) ซึ่งหมายถึง การรักษาเพื่อคงสภาพความสมดุลย์ของร่างกายในแง่ของชีวสัญญาณ (vital signs) และภาวะธำรงดุล (homeostasis) หรือในบางกรณีอาจระบุข้อบ่งใช้ว่า **ใช้ในกระบวนการรักษา** เช่น ใช้ในกระบวนการรักษา pancreatic fistula ซึ่งหมายถึง การรักษาทางยาที่เป็นส่วนหนึ่งของการรักษาที่ต้องใช้วิธีการรักษาหลายวิธีร่วมกัน

ข้อกำหนดเฉพาะด้านเนื้อหา

ก. ระบุเฉพาะข้อบ่งใช้ที่มีหลักฐานสนับสนุนที่น่าเชื่อถือ และเป็นปัจจุบัน หากเป็นยารักษาโรคติดเชื้อควรต้องมีผลการทดสอบความไวของยา ร่วมกับผลการรักษาในประเทศไทยมาเป็นองค์ประกอบในการเขียนข้อบ่งใช้

ข. ยาในกลุ่มเดียวกัน ต้องมีข้อบ่งใช้ที่สอดคล้องกัน การเพิ่มเติมข้อบ่งใช้ที่แตกต่างจากยาอื่น ต้องมีหลักฐานสนับสนุนที่ชัดเจน

ค. ข้อบ่งใช้ใดที่ตัดออก ให้แสดงเหตุผลและหลักฐานประกอบ

ง. ยาเลียนแบบ ไม่ควรมีข้อบ่งใช้เกินกว่ายาต้นแบบ ยกเว้นได้ขึ้นทะเบียนไว้และมีหลักฐานสนับสนุนชัดเจน

6. ขนาดยาที่แนะนำ แสดงข้อมูลตามข้อกำหนดดังนี้

ข้อกำหนดทั่วไป

1. ขนาดยาให้ระบุตามข้อบ่งใช้ที่ได้ระบุไว้ในหัวข้อ “5. ข้อบ่งใช้” โดยระบุขนาดยา ความถี่ในการให้ยา และระยะเวลาในการให้ยาที่เหมาะสม

2. หากได้รับอนุมัติให้ใช้ยาในเด็ก ต้องระบุขนาดยาในเด็กไว้เป็นลำดับแรก ในหัวข้อ **ขนาดยาในเด็ก** โดยระบุเป็นขนาดยาต่อหน่วยน้ำหนักตัว (กิโลกรัม) หรือ พื้นที่ผิวของร่างกาย (ตารางเมตร)

3. กรณีขาดข้อมูลที่จะระบุในลักษณะข้างต้น จึงระบุขนาดยาตามช่วงอายุของเด็ก โดยแบ่งช่วงอายุของเด็กออกเป็น 4 ช่วง ดังนี้ เด็กแรกเกิด เด็กทารก เด็กเล็ก และเด็กโต

4. ระบุระยะเวลาในการให้ยาภายใต้หัวข้อ **ระยะเวลาในการให้ยา**

5. ระบุขนาดยาในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ ควรระบุด้วยหน่วยน้ำหนัก (เช่นใช้ยาในขนาด 500 มก.) มากกว่าที่จะระบุเป็นจำนวนเม็ด (เช่นใช้ยาในขนาด 1-2 เม็ด) โดยระบุไว้ภายใต้หัวข้อ **ขนาดยาในผู้ใหญ่และวัยรุ่น** ตามด้วยหัวข้อ **ระยะเวลาในการให้ยา**

6. ระบุขนาดยาสูงสุดในผู้ป่วยกลุ่มอายุต่าง ๆ ได้แก่ ผู้ใหญ่ ผู้สูงอายุ วัยรุ่น และเด็ก ในหัวข้อ **ขนาดยาสูงสุด**สำหรับผู้ป่วยกลุ่มอายุต่าง ๆ

7. ระบุขนาดยาในผู้ป่วยพิเศษกลุ่มต่าง ๆ ในหัวข้อ ขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ โดยมีหัวข้อย่อย คือ ขนาดยาในผู้สูงอายุ ขนาดยาในผู้มีการทำงานของไตบกพร่อง และขนาดยาในผู้มีการทำงานของตับบกพร่อง และกลุ่มอื่น ๆ ที่ควรต้องปรับขนาดยา เช่น ขนาดยาในสตรีมีครรภ์ ขนาดยาในสตรีระหว่างให้นมบุตร ขนาดยาในผู้ทำการชำระเลือดผ่านไตเทียม เป็นต้น

8. ระบุว่าควรกินยาขณะท้องว่าง พร้อมอาหาร หรือเวลาใด ๆ ซึ่งไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหาร ไว้ในหัวข้อถัดไป (หัวข้อ 7. วิธีใช้ยา)

9. ระบุข้อมูลอื่น ๆ ที่ช่วยให้การใช้ยาเป็นไปอย่างถูกต้อง เหมาะสม และสะดวก เช่น “ตารางที่เป็นแนวทางในการเทียบขนาดยาตามพื้นที่ผิวร่างกายในเด็ก” หรือ “ตารางที่แสดงแนวทางในการเทียบขนาดยาสูงสุดตามน้ำหนักตัวผู้ป่วย” เป็นต้น

10. ข้อมูลต่าง ๆ อาจแสดงในรูปตารางเพื่อความสะดวกในการอ่านและทำความเข้าใจ

ข้อกำหนดด้านการอ้างอิงข้อมูล

1. ใช้ข้อมูลที่ระบุไว้ในเอกสารของยาต้นแบบเป็นเกณฑ์ ได้แก่ข้อมูลจากแหล่งต่อไปนี้ Ref 01 OR YOR Approved Label, Ref 02 MIMS Monograph, Ref 03 Label Information US FDA และRef 04 SPC from the eMC

2. ตรวจสอบข้อมูลกับเอกสารอ้างอิงหลักอื่น ๆ ได้แก่ Ref 05 CP Monograph, Ref 06 Micromedex Monograph, Ref 07 BNF Monograph, Ref 08 Mosby’s Drug Consult และ Ref 09 LexiComp Drug Information

3. หากข้อมูลจากแต่ละแหล่งข้างต้นยังมีความไม่สอดคล้องกัน หรือมีข้อมูลไม่เพียงพอ ให้แสดงเอกสารอ้างอิงเพิ่มเติมจาก online textbook จาก UpToDate website โดยใช้ข้อมูลจากรายชื่อหนังสือ 9 อันดับแรกที่ปรากฏจากการค้นข้อมูล (ดูตัวอย่างของการค้นหาข้อมูลเกี่ยวกับขนาดยาของ aspirin ในตอนท้ายของเอกสารนี้)

4. ในบางกรณีขนาดยาอาจต้องได้รับการยืนยันจาก guidelines ที่เหมาะสม หรือข้อมูลจากแหล่งอื่นนอกเหนือจากที่กล่าวมาข้างต้น

7. วิธีใช้ยา แสดงข้อมูลตามข้อกำหนดดังนี้

1. ให้ระบุว่าเป็นยากิน ยาฉีด ยาพ่นจมูก ยาเหน็บ ยาหยอดตา ฯลฯ ตามรูปแบบของการให้ยาที่เหมาะสม

2. หากเป็นยากิน ให้ระบุว่าควรกินยาขณะท้องว่าง พร้อมอาหาร หรือ ช่วงเวลาใด จึงจะเหมาะสม

3. หากเป็นยากิน ให้ระบุว่าควรหลีกเลี่ยงอาหารหรือยาใดที่มีผลต่อการดูดซึมยา

4. อธิบายวิธีการใช้ยาที่มีวิธีการใช้พิเศษไว้โดยละเอียดในหัวข้อนี้ เช่น วิธีใช้ยาพ่นขยายหลอดลม

5. อาจมีรูปประกอบได้ตามความเหมาะสม เช่นรูปแสดงวิธีพ่นยา

6. ควรระบุวิธีใช้ยาที่ควรใส่ใจเป็นพิเศษสำหรับยาบางกลุ่ม บางชนิด เช่น ยาปฏิชีวนะควรกินจนครบตามระยะเวลาในการรักษาโรค ยาบางชนิดไม่ควรกินขณะอยู่ในท่านอน ยาบางชนิดควรเคี้ยวก่อนกลืน ยาบางชนิดห้ามเคี้ยว ยาบางชนิดควรดื่มน้ำตามมาก ๆ เป็นต้น

7. ควรระบุว่าหากผู้ป่วยลืมใช้ยาในบางครั้ง จะมีข้อแนะนำอย่างไร

8. ข้อห้ามใช้ แสดงข้อมูลตามข้อกำหนดดังนี้

1. ระบุข้อห้ามใช้ ที่เป็น absolute contraindications ไว้ในหัวข้อนี้ ข้อห้ามใช้ในกรณีนี้ หมายถึงผู้ผลิตไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในกรณีต่าง ๆ ที่ระบุไว้เนื่องจากอันตรายจากการใช้ยามีมากกว่าประโยชน์ที่จะได้รับ (the risk clearly outweighs any possible therapeutic benefit – US FDA 201.57 (a) (9)) ส่วนข้อห้ามใช้ที่เป็น relative contraindications ให้เลือกที่จะใส่ไว้ในหัวข้อ warnings & precautions (ดูหัวข้อ 9.1) หรือในหัวข้อนี้ ได้ตามความเหมาะสม (ดูหัวข้อ 9.4)

2. ให้ขึ้นต้นประโยคด้วยคำว่า “ห้ามใช้” ไม่ควรขึ้นต้นประโยคด้วยคำว่า “ไม่ควรใช้” หากต้องการขึ้นต้นประโยคด้วยคำว่า “ไม่ควรใช้” ควรนำไปใส่ไว้ในหัวข้อ “9. คำเตือนและข้อควรระวัง”

3. เขียนข้อห้ามแยกเป็นประเด็นต่าง ๆ อย่างชัดเจน ขึ้นบรรทัดใหม่ทุก ๆ ประเด็น

4. หากเป็นข้อห้ามใช้ที่มีข้อยกเว้นในกรณีที่จำเป็นหลีกเลี่ยงไม่ได้ ให้ระบุไว้ให้ชัดเจนในหัวข้อนี้ว่ากรณีใดที่จัดเป็นข้อยกเว้น เช่น ห้ามใช้โคไทรมอกซาโซลในทารกอายุน้อยกว่า 6 สัปดาห์ ยกเว้นกรณีรักษาหรือป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis carinii* เป็นต้น

5. อันตรกิริยาระหว่างยาใดที่จัดเป็น contraindications ให้ระบุไว้ในหัวข้อนี้6ด้วย นอกเหนือจากการระบุไว้ในหัวข้อ 10. อันตรกิริยาระหว่างยา

6. ข้อห้ามใช้ใดที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยกลุ่มพิเศษเช่น สตรีมีครรภ์ สตรีระหว่างให้นมบุตร ทารกแรกเกิด ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคตับ ผู้ป่วยโรคไต ผู้ป่วย G6PD ให้ระบุไว้ในหัวข้อนี้ด้วย นอกเหนือจากการระบุไว้ในหัวข้อ 9. คำเตือนและข้อควรระวัง หรือ 11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

7. ควรอธิบายให้เข้าใจถึงเหตุผลในการห้ามใช้ยาเสมอ

8. ศัพท์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับผลข้างเคียง หากไม่มีคำไทยที่ใช้กันทั่วไปและเป็นที่เข้าใจตรงกันอย่างกว้างขวาง ให้ทับศัพท์ภาษาอังกฤษโดยไม่ต้องแปล เพื่อป้องกันความเข้าใจคลาดเคลื่อน

9. ระบุข้อห้ามใช้ทุกข้อของบริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์ ได้แก่ Ref01 ถึง Ref04 แล้วจึงเพิ่มเติมข้อห้ามใช้อื่น ๆ จากแหล่งข้อมูลอื่นที่มีหลักฐานอ้างอิงมากกว่า 1 แหล่ง

10. ข้อควรระวังใดที่ไม่สามารถระบุวิธีการในการระมัดระวัง หรือป้องกันอันตรายที่อาจเกิดขึ้น ซึ่งเป็นอันตรายที่รุนแรงหรือถึงแก่ชีวิต ให้จัดเป็น “ข้อห้ามใช้”

9. คำเตือนและข้อควรระวัง แสดงข้อมูลตามข้อกำหนดดังนี้

1. **คำเตือน** ควรปรากฏในอันดับแรก (ก่อนข้อควรระวัง) หรืออาจใส่ไว้ในกรอบเพื่อให้เห็นได้เด่นชัด คำเตือนอาจเป็นมาตรการที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยจากการใช้ยา หรือเป็นคำเตือนเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา

2. **ข้อควรระวัง** หมายถึง กรณีต่าง ๆ ที่การใช้ยาอาจก่อให้เกิดอันตรายที่ร้ายแรงต่อผู้ป่วย จึงต้องพิจารณาเป็นพิเศษว่าควรใช้ยาในกรณีนั้น ๆ หรือไม่ หากมีการใช้ยาดังกล่าวต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง โดยการมีมาตรการหรือข้อปฏิบัติต่าง ๆ ที่จะช่วยป้องกันหรือลดอันตรายจากการใช้ยานั้น เช่น มีการตรวจติดตามระดับยาในเลือดเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมร่วมกับการเฝ้าติดตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เป็นต้น ทั้งนี้หากมีการใช้ยาหมายถึงผู้ใช้ยาต้องประเมินแล้วว่าประโยชน์ที่ได้รับมีเหนือกว่าอันตรายที่อาจเกิดขึ้น หากประเมินแล้วพบว่าความคุ้มค่าไม่ชัดเจนหรือมีทางเลือกอื่นไม่ควรใช้ยาดังกล่าว

3. ให้ระบุมาตรการหรือข้อปฏิบัติที่ควรกระทำร่วมด้วยหากต้องการใช้ยาในแต่ละกรณีของข้อควรระวัง เพื่อให้ผู้ใช้ยาสามารถลดความเสี่ยงจากอันตรายที่อาจเกิดขึ้นได้

4. หากไม่สามารถระบุมาตรการหรือข้อปฏิบัติในการหลีกเลี่ยงอันตรายที่อาจเกิดขึ้น ให้พิจารณานำ “ข้อควรระวัง” นั้น ไปไว้ใน “ข้อห้ามใช้”

5. ข้อควรระวังควรขึ้นต้นประโยคต่าง ๆ ด้วยคำต่อไปนี้

คำว่า**“ไม่ควรใช้”** หรือ **“ไม่ควรให้”** เมื่อแปลจากคำว่า **should not**

คำว่า **“หลีกเลี่ยง”** เมื่อแปลจากคำว่า **avoid**

คำว่า“ระมัดระวังการใช้” หรือ **“ใช้ด้วยความระมัดระวัง”** เมื่อแปลจากคำว่า **use with caution**

6. เขียนคำเตือนและข้อควรระวังแยกเป็นประเด็นต่าง ๆ อย่างชัดเจน ขึ้นบรรทัดใหม่ทุก ๆ ประเด็น

7. ควรอธิบายให้เข้าใจถึงเหตุผลในการเตือน รวมทั้งเหตุผลในแต่ละข้อควรระวัง

8. ศัพท์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับผลข้างเคียง หากไม่มีคำไทยที่ใช้กันทั่วไปและเป็นที่เข้าใจตรงกันอย่างกว้างขวาง ให้ทับศัพท์ภาษาอังกฤษโดยไม่ต้องแปล เพื่อป้องกันความเข้าใจคลาดเคลื่อน

9. ระบุคำเตือนและข้อควรระวังทุกข้อจากเอกสารของเจ้าของผลิตภัณฑ์ (Ref 01-04) แล้วจึงเพิ่มเติมคำเตือนและข้อควรระวังอื่น ๆ ที่มีเอกสารอ้างอิงมากกว่า 1 ฉบับ

10. หากตัดคำเตือนและข้อควรระวังใดออกจากเอกสารของเจ้าของผลิตภัณฑ์ให้ระบุเหตุผลที่ชัดเจน

10. อันตรกิริยากับยาอื่น แสดงข้อมูลตามข้อกำหนดดังนี้

1. ระบุความเกี่ยวข้องของยากับระบบ cytochrome P450 (Ref 09)

2. ใช้ข้อมูลของ Ref 09 เป็นกรอบในการพิจารณา โดยตรวจสอบชื่อยาใน Ref 09 จากชื่อแรก เทียบกับ Ref อื่น ๆ โดยสนับสนุนด้วย Ref อื่น ๆ <u>ทั้ง 2 แหล่ง</u>ได้แก่

2.1 สนับสนุนด้วยเอกสารใดเอกสารหนึ่งต่อไปนี้ Ref 01 (อย.) Ref 02 (MIMS) Ref 03 (US FDA) หรือ Ref 04 (SPC)

2.2 สนับสนุนด้วย เอกสารใดเอกสารหนึ่งต่อไปนี้ Ref 05 (CP) Ref 06 (MM) หากมี ให้นำระดับความรุนแรงและระดับความน่าจะเป็นในวงเล็บหลังชื่อยามาใส่ในเอกสารกำกับยาด้วย หรือ Ref 07 (BNF)

3. เขียนชื่อยาที่มีอันตรกิริยาตามรูปแบบของ Ref 09 คือเรียงตามตัวอักษร A -> Z

4. อธิบายผลที่เกิดขึ้นจาก interaction และข้อปฏิบัติ

5. อธิบายกลไกการเกิดผลในข้อ 4

6. อาจข้ามยาบางชื่อไปหากเป็นยาที่ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย หรือเป็นยาที่ใช้น้อยมาก

7. เพิ่มเติมรายชื่อยาหากปรากฏในข้อ 2.1 และ 2.2 แต่ไม่ปรากฏใน Ref 09

11. สตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร แสดงข้อมูลตามข้อกำหนดดังนี้

1. ระบุ US Pregnancy Category

2. ขยายความคำจำกัดความในข้อ 1 ตามตัวอย่าง

3. อธิบายผลที่อาจเกิดขึ้นในสัตว์ทดลอง (ถ้ามีข้อมูล)

4. อธิบายผลที่อาจเกิดขึ้นในมนุษย์ (ถ้ามีข้อมูล)

5. ระบุแนวทางการปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์

6. ระบุว่ายาผ่านน้ำนมมารดาได้หรือไม่ ระบุปริมาณ (ถ้ามีข้อมูล)

7. ระบุความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับทารกที่ดื่มนมมารดา

8. ระบุแนวทางปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยานี้ในสตรีที่ให้นมบุตร

12. อาการไม่พึงประสงค์ แสดงข้อมูลตามข้อกำหนดดังนี้

1. ระบุอาการไม่พึงประสงค์โดยใช้ Ref 03 และ 04 เป็นเกณฑ์

2. ระบุความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แต่ละอาการเสมอ หากมีข้อมูล การระบุความถี่อาจระบุเป็น ร้อยละ เป็น incidence หรือ ความถี่ในการเกิดเช่น common, rare เป็นต้น โดยมีคำจำกัดความของความถี่ดังกล่าวกำกับไว้ด้วย

3. สรุปอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายถึงชีวิต (fatal) ไว้ในตอนต้นของ section นี้

4. สรุปอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายทำให้เกิดความพิการหรือต้องเข้ารักษาในโรงพยาบาลต่อจากข้อ 3 ข้างต้น

5. อาจใช้คำศัพท์อาการไม่พึงประสงค์ภาษาไทย (adverse drug reaction terminology) ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ซึ่งเป็นพจนานุกรมช่วยแปลศัพท์อาการไม่พึงประสงค์เป็นภาษาไทย

6. อาการที่ร้ายแรง (serious) และพบบ่อย (common) ตาม Ref 06 ต้องแสดงให้ครบ

7. เอกสารอื่นใช้เพื่อตรวจสอบและขยายความ

คำจำกัดความ	Very common บ่อยมาก 1:10	Common บ่อย 1:100	Uncommon ไม่บ่อย 1:1000
	Rare พบได้น้อย 1:10000	Very rare พบได้น้อยมาก >1:10000	

13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีรักษา แสดงข้อมูลตามข้อกำหนดดังนี้

1. ระบุขนาดยาสูงสุดต่อวันที่ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มอายุควรได้รับ
2. ระบุขนาดยาที่อาจเกิดพิษ
3. ระบุอาการและอาการแสดงของการได้รับยาเกินขนาดชนิดเฉียบพลัน
4. ระบุวิธีรักษากรณีเกิดพิษแบบเฉียบพลัน
5. ระบุอาการและอาการแสดงของการได้รับยาเกินขนาดชนิดเรื้อรัง
6. ระบุวิธีรักษากรณีเกิดพิษแบบเรื้อรัง

14. สภาวะการเก็บรักษา ให้ระบุสภาวะการเก็บรักษา

15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย ระบุโดยบริษัทผู้ผลิต ตามที่ขอขึ้นทะเบียนไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

16. ชื่อและที่อยู่ ระบุโดยบริษัทผู้ผลิต ตามที่ขอขึ้นทะเบียนไว้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร ระบุโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

2. แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับสำหรับประชาชน

2.1. หัวข้อของเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนตามแนวทางนี้เทียบกับ ACTD มีหัวข้อครบตาม ACTD แต่จัดเรียงลำดับและหมายเลขหัวข้อใหม่ ตามแนวทางการพัฒนาเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนของประเทศต่างๆ โดยลำดับตามความสำคัญและความเหมาะสมดังนี้

หัวข้อและลำดับของการศึกษานี้ที่จัดทำขึ้น	หัวข้อและลำดับตามหมายเลขของ ACTD
ชื่อยา ชื่อการค้า รูปแบบยา และความแรง	1. Name of product
1. ยานี้คืออะไร	3. What is in the medicine?
	4. Strength of the medicine
	2. Description of product
2. ยานี้ใช้เพื่ออะไร	5. What is this medicine used for?
3. ห้ามใช้ยานี้เมื่อไร	7. When should you not take this medicine?
4. หญิงมีครรภ์หรือให้นมบุตร ควรใช้ยานี้หรือไม่	ไม่ได้กำหนด
5. อาการข้างเคียงของยานี้มีอะไร	8. Undesirable effects
6. ข้อควรปฏิบัติ ขณะใช้ยานี้	15. Care that should be taken when taking this medicine
7. ยาหรือสิ่งใดที่ไม่ควรใช้ร่วมกับยานี้	9. What other medicines or food should be avoided whilst taking this medicine?
8. ขนาดและวิธีใช้	6. How much & how often should you use this medicine?
9. ถ้าใช้ยามากเกินขนาดที่แนะนำจะเป็นอย่างไร และควรทำอย่างไร	13. What to do when you have taken more than the recommended dosage?
10. ลืมกินยาทำอย่างไร	10. What should you do if you miss a dose?
11. เมื่อไรควรไปพบแพทย์	16. When should you consult your doctor?
12. เก็บยานี้อย่างไร	11. How should you keep this medicine?
ผู้ผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แทนจำหน่าย	14. Name/ logo of manufacturer, importer, or MAH
ปรับปรุงครั้งล่าสุด	17. Date of revision of PIL

2.2 ข้อกำหนดด้านเนื้อหา การแสดงเนื้อหาในเอกสารกำกับยามีหลักคือ มีความถูกต้องและเชื่อถือได้ มีการแสดงข้อมูลเกี่ยวกับประโยชน์และโทษของยา มีความเหมาะสมกับพฤติกรรมการอ่านและพื้นความรู้ของประชาชนไทยโดยทั่วไป นั่นคือ การถ่ายทอดข้อมูลทางวิชาการในปริมาณที่เหมาะสมเป็นภาษาไทยทั้งหมด มีการจัดวางให้สามารถค้นหาข้อมูลที่ต้องการได้ง่ายและรวดเร็ว และส่งเสริมการเรียนรู้เรื่องยาของประชาชน สรุปข้อกำหนดดังนี้

1. มีคำอธิบายเป็นภาษาไทยทั้งหมด อาจมีภาษาอังกฤษเพื่อเทียบศัพท์ไทยได้ตามความเหมาะสม
2. เรียบเรียงคำพูดให้กระชับ และใช้ประโยคเสมือนการ “พูด” กับคนไข้ที่ใช้ยานี้
3. จัดทำข้อมูลยาเฉพาะตัว ตามหัวข้อพร้อมหมายเลขตามลำดับที่กำหนด
4. มีคำเตือนร่วมของยาทุกตัว
5. มีคำเตือนร่วมระดับกลุ่มยา ตามคู่มือทักษะของสภาเภสัชกรรมด้านการจ่ายยา หรือ ประกาศกระทรวงสาธารณสุขฯ
6. จัดทำรายละเอียดที่มาของข้อมูล โดยระบุเอกสารอ้างอิงที่เชื่อถือได้
7. เนื้อหามีหัวข้อครบถ้วนตาม ACTD เพียงแต่มีการจัดเรียงลำดับต่างกัน
8. กรอกข้อมูลในแบบฟอร์ม โดยมีรูปแบบตามที่กำหนด

2.3 ข้อกำหนดด้านรูปแบบ (Format/Layout)

รูปแบบ เช่น ภาษา ตัวอักษร การจัดหน้ากระดาษ มีผลต่อความสามารถในการอ่านของประชาชน ควรใช้ภาษาที่ง่าย ใช้ตัวอักษรที่อ่านได้ชัดเจน ไม่ทำให้ผู้อ่านหลงบรรทัด หรือยากต่อการติดตามเนื้อหา สรุปข้อกำหนดดังนี้

1. ตัวอักษรไทย ใช้รูปแบบอักษรไทยมีหัว ขนาดไม่เล็กกว่า Cordia New ขนาด 13 โดยไม่ปรับลดขนาดช่องระหว่างตัวอักษร แต่สามารถให้ข้อความสำคัญเป็นตัวหนาได้
2. ตัวอักษรอังกฤษ ใช้รูปแบบอักษรที่อ่านได้ชัดเจน และขนาดใกล้เคียงกับอักษรไทย
3. ตัวเลข ใช้เลขอาราบิก
4. ความกว้างของคอลัมภ์ ต้องไม่กว้างเกินไป เพราะอาจทำให้ผู้อ่านหลงบรรทัดขณะอ่าน
5. ชนิดกระดาษ เป็นแบบผิวด้านหรือไม่สะท้อนแสง เพื่อให้อ่านได้ง่าย แนะนำให้พิมพ์หน้าเดียว หากต้องพิมพ์ทั้งหน้าและหลัง เนื้อกระดาษควรหนาขึ้น เพื่อหมึกที่พิมพ์ไม่มองทะลุไปรบกวนด้านหลัง
6. สีกระดาษ ควรเป็นสีขาวหรือสีพื้นที่อ่อนมาก ส่วนตัวอักษรควรเป็นสีดำหรือสีเข้ม โดยเฉพาะการให้พื้นกระดาษเป็นสีขาวตัวอักษรสีดำจะดีที่สุด เพราะช่วยผู้ที่ตาบอดสีให้อ่านได้ชัดที่สุด
7. รูปหรือภาพประกอบ ควรมีข้อความบรรยายร่วมด้วยเสมอ

2.4 คำเตือนร่วมของยาทุกตัว

เอกสารนี้เป็นข้อมูลเบื้องต้น ควรใช้ร่วมกับคำแนะนำจากแพทย์หรือเภสัชกร เพื่อความปลอดภัย โปรดอ่านเอกสารนี้ให้ละเอียดก่อนใช้ยา
อย่าลืมแจ้งแพทย์หรือเภสัชกรทราบว่า ● ท่านแพ้ยาอะไร ● มีโรคประจำตัวหรือไม่ ● กำลังใช้ยาใดอยู่ในขณะนี้ ● กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรหรือไม่ ● ดื่มสุราหรือสูบบุหรี่หรือไม่
ไม่ควรแบ่งปันหรือแนะนำยาที่ตนเองใช้ให้แก่ผู้อื่น แม้ว่าจะมีอาการเดียวกัน เพราะภาวะด้านสุขภาพและความรุนแรงของโรคในแต่ละบุคคลอาจไม่เหมือนกัน ซึ่งอาจจะทำให้เกิดอันตรายได้

2.5 เอกสารอ้างอิง ให้ใช้ข้อมูลอย่างน้อยจากแหล่งข้อมูลอ้างอิง 9 แหล่ง หากมีแหล่งข้อมูลอ้างอิงเพิ่มเติม ให้เพิ่มเติมได้โดยให้อ้างอิงเป็น Ref 10, Ref 11 ไปเรื่อยๆ

Ref 01. PIL ของ original product เป็นเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนของประเทศอังกฤษ

Ref 02. SPC ของ original product เป็นเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ของประเทศอังกฤษ

Ref 03. Clinical Pharmacology

Ref 04. Micromedex

Ref 05. Uptodate Patient Drug

Ref 06. Medscape Patient Education

Ref 07. MIMS Product Information

Ref 08. USPDI 2006 (Lay language)

Ref 09. Drug Information Handbook

Ref 10. TFDAPI เอกสารกำกับยาของไทย

ตัวอย่างการแสดงเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

ประเภทยาตามกฎหมาย

เอกสารนี้เป็นข้อมูลเบื้องต้น ควรใช้ร่วมกับคำแนะนำจากแพทย์หรือเภสัชกร เพื่อความปลอดภัย โปรดอ่านเอกสารนี้ให้ละเอียดก่อนใช้ยา

เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

ชื่อสามัญทางยา ความแรง และรูปแบบยา

[ชื่อการค้า]

“ คำเตือน ”

1. ยานี้คืออะไร
2. ยานี้ใช้เพื่ออะไร

เกี่ยวกับโรคที่ท่านเป็น (1) (2)

3. ห้ามใช้ยานี้เมื่อไร

อย่าลืมแจ้งแพทย์หรือเภสัชกรทราบว่า ● ท่านแพ้ยาอะไร ● มีโรคประจำตัวหรือไม่ ● กำลังใช้ยาใดอยู่ในขณะนี้ ● กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรหรือไม่ ● ดื่มสุราหรือสูบบุหรี่หรือไม่

4. หญิงมีครรภ์และหญิงให้นมบุตร ควรใช้ยานี้หรือไม่
   - หญิงมีครรภ์
   - หญิงให้นมบุตร
5. อาการข้างเคียงของยานี้มีอะไร
6. ข้อควรปฏิบัติ ขณะใช้ยานี้
7. ยาหรือสิ่งใดที่ไม่ควรใช้ร่วมกับยานี้
8. ขนาดและวิธีใช้

วิธีใช้ยาที่ถูกต้อง (1) (2)

9. ถ้าใช้ยามากเกินขนาดที่แนะนำจะเป็นอย่างไร และควรทำอย่างไร
10. ลืมกินยา ทำอย่างไร
11. เมื่อไรควรไปพบแพทย์
12. เก็บยานี้อย่างไร

ผู้ผลิต/ผู้นำเข้า/ผู้แทนจำหน่าย

วันที่ปรับปรุงเอกสารนี้ครั้งสุดท้าย

ไม่ควรแบ่งปันหรือแนะนำยาที่ตนเองใช้ให้แก่ผู้อื่น แม้ว่าจะมีอาการเดียวกัน เพราะภาวะด้านสุขภาพและความรุนแรงของโรคในแต่ละบุคคลอาจไม่เหมือนกัน ซึ่งอาจทำให้เกิดอันตรายได้

3. แนวทางการจัดทำฉลากมาตรฐาน

3.1 การจัดทำฉลากมาตรฐาน ใช้หัวข้อตามแนวทางของ ACTD สำหรับรูปแบบการจัดข้อความบนฉลาก พิจารณาใช้แนวทางขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (US FDA) และออสเตรเลีย ซึ่งได้มีการศึกษาวิจัยความเป็นไปได้ในกลุ่มประชาชนไทย รวมทั้ง ผู้ประกอบการโดยรวมเห็นด้วยกับการปรับเปลี่ยนตามรูปแบบ แต่ขอเวลาที่เหมาะสมในการเตรียมการให้ฉลากมีข้อความตามรูปแบบดังกล่าว

3.2 ฉลากมาตรฐานควรมีการแสดงชื่อสามัญทางยาเป็นภาษาไทยไว้ใกล้ชื่อการค้าเสมอ และมีขนาดอักษรที่อ่านออก ทั้งนี้ ฉลากมาตรฐานดังกล่าวให้ใช้เป็นแนวทาง หากไม่เป็นไปตามฉลากมาตรฐาน ให้พิจารณาอนุญาตเป็นรายๆ ไป

3.3 การปรับปรุงรูปแบบการนำเสนอข้อมูลยา ให้มีการแบ่งพื้นที่ในการแสดงข้อมูลยาบนฉลากให้ชัดเจน ทั้งนี้ มีหัวข้ออย่างน้อยไม่ต่ำกว่า ACTD

3.4 ควรมีการกำหนดขนาดอักษร (font size) ของข้อความคำเตือน และข้อความในภาพรวมของฉลากและเอกสารกำกับยา เนื่องจากที่ผ่านมาฉลากและเอกสารกำกับยาจำนวนมากในท้องตลาดไม่สามารถอ่านออกได้

4. ข้อเสนอการแสดงฉลากและเอกสารกำกับยามาตรฐานของยาแอสไพริน

เมื่อนำแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาและฉลากมาตรฐานมาประยุกต์ใช้กับยาแอสไพริน มีผลการศึกษาเป็นข้อเสนอในภาพรวมดังนี้

1) การจัดทำเอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับประชาชนและเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ โดยมีหัวข้อตามแนวทางของ ACTD (ASEAN Common Technical dossier)

2) การแสดงข้อบ่งใช้ในฉลากหรือเอกสารกำกับยามาตรฐาน ให้พิจารณาโดยมีหลักการว่าต้องเป็นข้อบ่งใช้ที่เป็น fact และ well-established ร่วมกับการพิจารณาว่าเป็นข้อบ่งใช้ที่เหมาะสม รวมทั้ง ไม่อนุญาตในข้อบ่งใช้ที่ไม่มีข้อมูลการกำหนดขนาดและวิธีการใช้ยา

3) เอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ สามารถแสดงเอกสารกำกับยาแบบเต็ม (Summary Product Characteristic) หรือเอกสารกำกับยาแบบย่อ (Product information) ได้ โดยผู้ประกอบการสามารถเลือกได้ โดยแสดงข้อความให้เหมาะสมกับรูปแบบ ความแรงของยาแต่ละตำรับ รวมทั้งสถานะของตำรับยาว่าประสงค์ให้จัดเป็นยาประเภทใด เช่น ยาอันตราย ยาควบคุมพิเศษ ยาบรรจุเสร็จที่ได้รับการยกเว้นไม่เป็นยาอันตราย เป็นต้น

4) ควรมีการกำหนดขนาดอักษร (font size) ของข้อความคำเตือน และข้อความในภาพรวมของฉลากและเอกสารกำกับยา เนื่องจากที่ผ่านมาฉลากและเอกสารกำกับยาจำนวนมากในท้องตลาดไม่สามารถอ่านออกได้

รายละเอียดข้อเสนอฉลากและเอกสารกำกับยามาตรฐานของแอสไพริน แสดงไว้ในภาคผนวก 1 2 และ 3

ส่วนที่ 3 การประเมินคุณภาพมาตรฐานของยาแอสไพริน

1. คุณสมบัติทั่วไปของยาแอสไพริน

แอสไพรินมีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน ละลายน้ำได้น้อย แตกตัวในกระเพาะ มีความคงตัวในอากาศแห้ง ถ้าอยู่ในภาวะอากาศชื้น ตัวยาจะแตกตัว (hydrolyse) ได้ salicylic acid และ acetic acid ทำให้เกิดกลิ่นฉุนคล้ายน้ำส้มสายชูออกมา อัตราการ hydrolysis ขึ้นกับอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้น และขึ้นกับ pH โดยคงตัวที่สุดที่ pH 2-3 เสื่อมสลายได้ง่ายใน pH ที่เป็นด่าง[2]

2. รูปแบบของยาแอสไพรินชนิดรับประทานที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

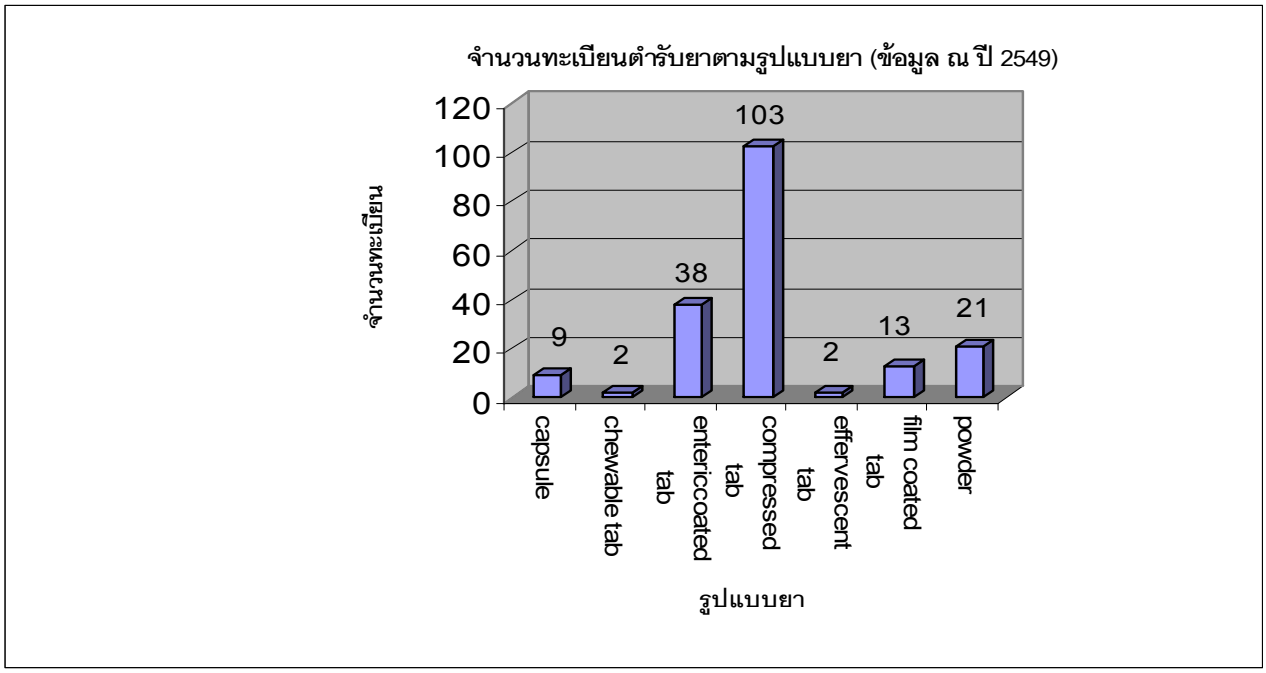
ยาแอสไพรินชนิดรับประทานที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย (ข้อมูล ณ ปี 2549) แบ่งเป็น 2 ชนิด ดังนี้

2.1 ชนิดออกฤทธิ์ทันที (immediate release form) ได้แก่ ยาเม็ดชนิดเคี้ยว (chewable tablet) ยาเม็ดชนิดตอกอัดธรรมดา (compressed tablet) ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film coated tablet) ยาผง และแคปซูล

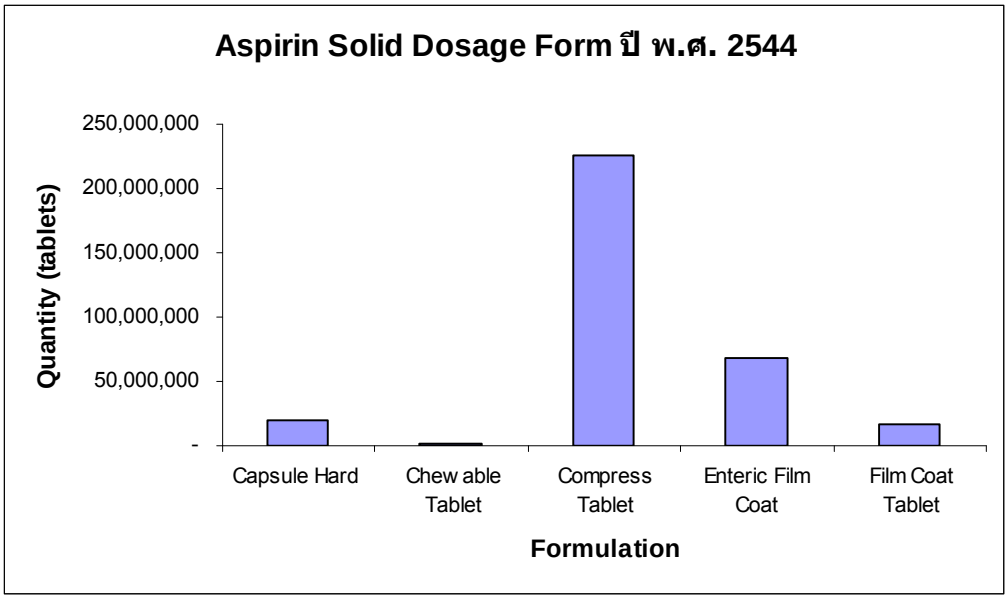
2.2 ชนิดออกฤทธิ์เมื่อละลายในลำไส้ ได้แก่ ยาเม็ดเคลือบสำหรับละลายในลำไส้ (enteric coated tablet)

จำนวนทะเบียนตำรับชนิดตอกอัดเม็ดธรรมดามีจำนวนสูงสุดคือ 103 ตำรับ รองลงมาคือยาเม็ดเคลือบฟิล์มสำหรับละลายในลำไส้ 38 ตำรับ ยาผง 21 ตำรับ ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม13 ตำรับ แคปซูลแข็ง 9 ตำรับ และยาเม็ดชนิดเคี้ยว 2 ตำรับ ตามลำดับ (ดูรูปที่ 7) ยาแอสไพรินชนิดเม็ดที่มีการใช้มากคือชนิดตอกอัดเม็ดธรรมดา รองลงมาคือ ยาเม็ดเคลือบสำหรับละลายในลำไส้ (ดูรูปที่ 8)

รูปที่ 7 กราฟแสดงจำนวนทะเบียนตำรับยาแอสไพรินแยกตามรูปแบบยา (ข้อมูล ปี 2549)



รูปที่ 8 กราฟแสดงปริมาณการผลิต/นำเข้ายาแอสไพรินชนิดเม็ด/แคปซูลในปี พ.ศ. 2544

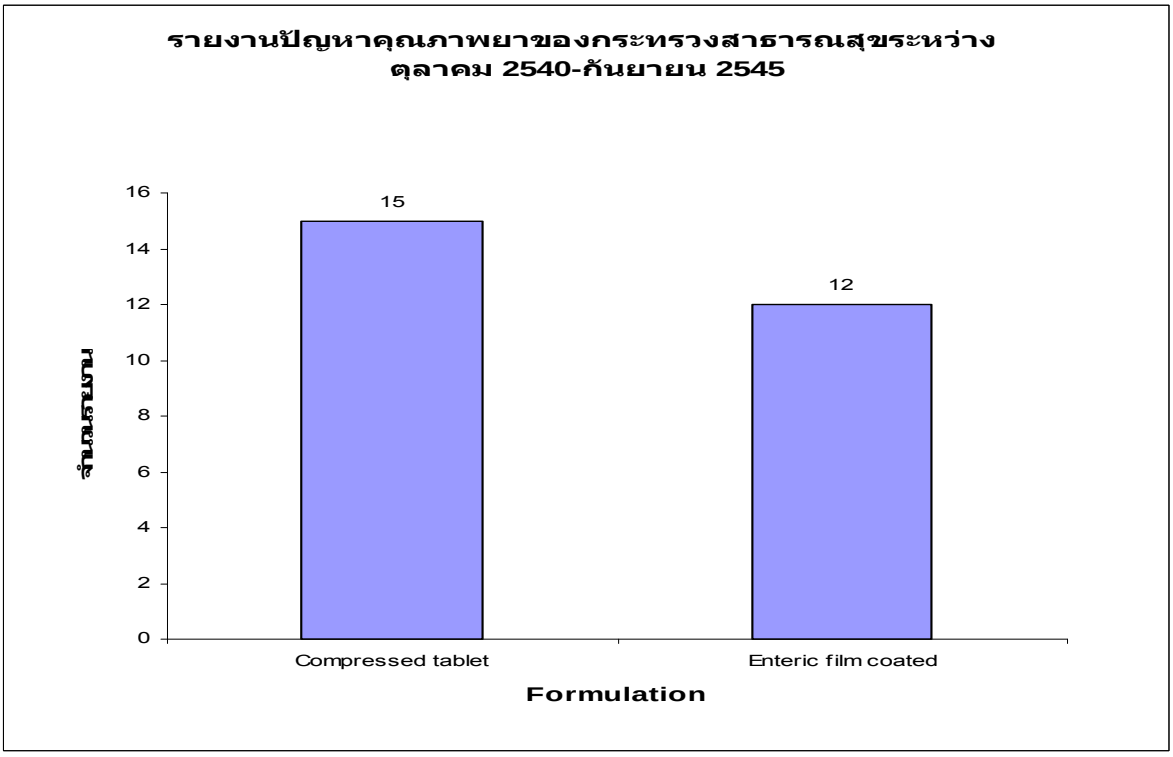


ที่มา รายงานผลิต/นำเข้ายาประจำปีที่ผู้รับอนุญาตรายงานมายังสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

3. ข้อมูลปัญหาคุณภาพยาแอสไพรินและการวิเคราะห์สาเหตุของปัญหา

3.1 ข้อมูลรายงานปัญหาคุณภาพยา

รูปที่ 9 รายงานปัญหาคุณภาพยาของกระทรวงสาธารณสุขระหว่าง ตุลาคม 2540 – กันยายน 2545



ตารางที่ 10 รายงานปัญหาคุณภาพยาที่ได้รับใน ต.ค. 2540 -ก.ย. 2545 จากหน่วยงานสังกัดกระทรวงสาธารณสุข*

รูปแบบยา	จำนวนรายงานทั้งหมด	ตำรับ (ไม่เหมาะสม)	ความคงตัว (กลิ่น, จุดกระ, ตกผลึก)	อื่นๆ
Enteric coated tablet	15	4	10	
Compressed tablet	12	8	6	1**

หมายเหตุ * รวบรวมรายงานโดยศูนย์รายงานปัญหาคุณภาพยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ** เศษแก้ว

จากรายงานการปัญหาคุณภาพยาของกระทรวงสาธารณสุขระหว่าง (ตุลาคม 2540-กันยายน 2545) พบว่าในภาพรวมปัญหาของยา enteric coated tablet และ compressed tablet ที่พบโดยส่วนใหญ่จะเป็นปัญหาเกี่ยวกับความคงสภาพของยา ได้แก่ กลิ่นเปรี้ยวฉุนเหมือนน้ำส้มสายชูเป็นหลัก ซึ่งเป็นกลิ่นของ acetic acid จากการสลายตัวของ แอสไพรินโดยถ้าเป็นแบบ Compressed tablet ก็จะมีปัญหาเกี่ยวกับเม็ดยา กร่อนแตกหัก, เกิดการตกผลึกร่วมด้วย ส่วนตำรับ Enteric film coated จะมีปัญหาเกี่ยวกับเม็ดยาเคลือบเกาะติดกัน

สาเหตุของปัญหาอาจเกิดจาก

1. ปัญหากลิ่นเปรี้ยวฉุนเหมือนน้ำส้มสายชู/การเกิดผลึก/จุดกระ ของแอสไพรินชนิด compressed tablet และ enteric coated tablet แสดงถึงปัญหาความคงสภาพของยา ซึ่งอาจเกิดจากความไม่เหมาะสมของบรรจุภัณฑ์ของยา หรือการขนส่ง/การเก็บรักษา เป็นหลัก สาเหตุอื่นๆ เช่น กระบวนการผลิต หรือสูตรตำรับที่ไม่เหมาะสม หรือใช้วัตถุดิบที่ไม่ได้มาตรฐาน

2. ปัญหาเม็ดยา enteric film coated เกาะติดกัน อาจเกิดจากการที่สูตรฟิล์มไม่ดี แห้งไม่พอในระหว่างกระบวนการผลิต ตัวทำละลายระเหยไม่หมด เมื่อทิ้งไว้นานๆ จะทำให้โพลิเมอร์ละลายออกมา เกิดการเชื่อมติดกันเองจากแรงกดในบรรจุภัณฑ์ แก้ไขโดยปรับปรุงสูตรตำรับและควบคุมกระบวนการผลิตให้เหมาะสมได้มาตรฐาน[38-39]

3. ปัญหาการกร่อนแตกหัก (friability) ของเม็ดยาชนิด compressed tablet อาจเกิดจากหลายสาเหตุ ดังนี้

(1) การเสียดสีและการกระทบกระเทือน ซึ่งโดยทั่วไปเป็นสาเหตุที่พบบ่อยในการทำให้ยาเม็ดเกิดการบิ่น ร้าว แยก หรือแตก

(2) สูตรตำรับไม่ดี

- มีสารยึดเกาะในตำรับยาน้อยเกินไป แรงยึดเกาะน้อย ก็จะมีความแข็งน้อย หรือถ้ามีมากเกินไป ความแข็งก็จะมากแต่อาจเปราะ เมื่อตอกเป็นเม็ดอาจทำให้มีความกร่อนสูงได้
- ปริมาณความชื้นในตำรับน้อยเกินไป เพราะความชื้นจะช่วยเพิ่มแรงยึดเกาะในเม็ดยาได้
- มีผงละเอียดจำนวนมาก ทำให้การไหลไม่สม่ำเสมอ น้ำหนักแปรปรวน ความแข็งและความหนาก็ไม่สม่ำเสมอด้วย
- แรงอัดเม็ดไม่พอเหมาะ เช่น แรงอัดน้อยเกินไป ทำให้ไม่มีแรงยึดเกาะระหว่างกันมากพอ หรือถ้าใช้แรงอัดมากเกินไปก็อาจเป็นการทำลายแรงยึดเกาะระหว่างกันได้ ทำให้เกิดความกร่อนมาก

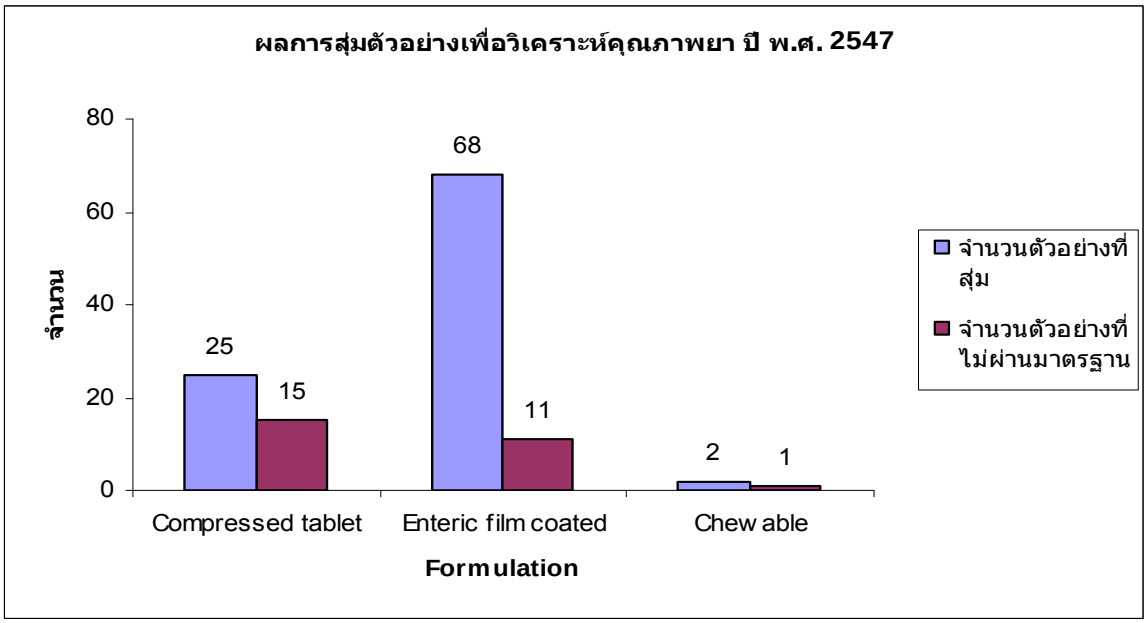
ซึ่งทั้งหมดนี้สามารถแก้ไขได้โดยการปรับเปลี่ยนสูตรตำรับ โดยจะต้องควบคุมไม่ให้ตำรับยาดูดซึมความชื้นมากเกินไปด้วย เนื่องจากความชื้นจะทำให้เกิดการสลายตัวของแอสไพรินเกิดกลิ่นฉุนคล้ายน้ำส้มสายชูได้ และจะต้องมีการควบคุมกระบวนการผลิตยา (In-process Control) ให้เป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนด จะได้ไม่ส่งผลต่อคุณภาพของยาหลังการผลิตด้วย

นอกจากนี้มีรายงานปัญหาคุณภาพยาที่หน่วยงานสังกัดกระทรวงสาธารณสุขแจ้งมายังศูนย์รวบรวมข้อมูลปัญหาคุณภาพยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ระหว่างเดือนมกราคม-ธันวาคม 2548 จำนวน 498 รายงาน พบว่าเป็นปัญหาจากตำรับยาแอสไพรินจำนวน 13 ตำรับ โดยปัญหาส่วนใหญ่ คือปัญหาเกี่ยวกับสีของเม็ดยาไม่สม่ำเสมอ เม็ดยาชื้นหรือเยิ้ม ทำให้ไม่มั่นใจในคุณภาพยา ซึ่งปัญหาที่ได้รับรายงานส่วนใหญ่มาจากตำรับ compressed tablet

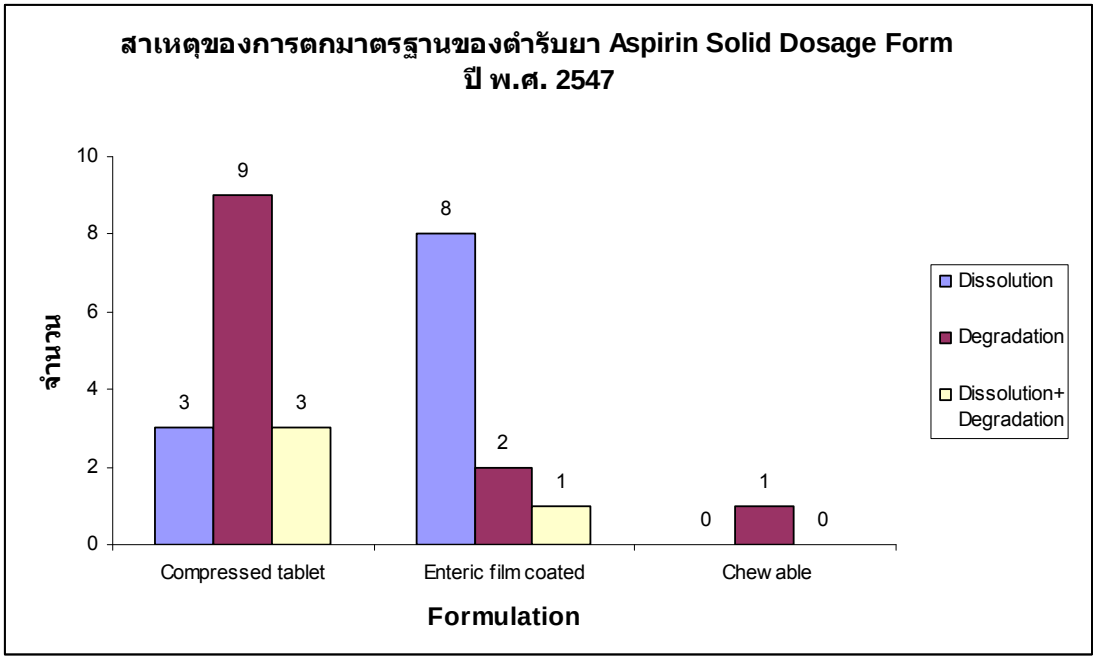
3.2 ข้อมูลรายงานผลการวิเคราะห์ยาแอสไพรินทางห้องปฏิบัติการ

ผลตรวจวิเคราะห์ยาตามโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยาปี 2547 ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งสุ่มตัวอย่างยาแอสไพรินจากโรงพยาบาลศูนย์/ทั่วไป/ชุมชน สังกัดกระทรวงสาธารณสุข และโรงพยาบาลในกรุงเทพบางแห่งในโครงการ 30 บาทรักษาทุกโรค ปี พ.ศ. 2547 จากหน่วยวิเคราะห์ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์นครราชสีมา จำนวน 95 ตัวอย่าง แบ่งเป็นตำรับ enteric film coated 68 ตัวอย่าง, compressed tablet 25 ตัวอย่าง และ chewable 2 ตัวอย่าง ปรากฏว่า ตำรับ enteric film coated พบยาตกมาตรฐาน 11 ตัวอย่าง (คิดเป็น 16.18%) และตำรับ compressed tablet พบยาตกมาตรฐาน 15 ตัวอย่าง (คิดเป็น 60%) ส่วนตำรับ chewable ตกมาตรฐาน 1 ตัวอย่าง (คิดเป็น 50%) **โดยอายุยาที่ตกมาตรฐานส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 2-3 ปี**

รูปที่ 10 ผลการสุ่มตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์คุณภาพยา ปี พ.ศ. 2547



รูปที่ 11 รายงานปัญหาปัญหาคุณภาพยาของกระทรวงสาธารณสุขระหว่าง ตุลาคม 2540 – กันยายน 2545



เนื่องจากพื้นที่ผิวของเม็ดยามีผลต่อการละลาย และรูปแบบยามีผลต่อความคงสภาพของยากล่าวคือชนิดเคลือบละลายในลำไส้จะป้องกันความชื้นได้ดีกว่าชนิดไม่เคลือบ จึงได้นำปัจจัยขนาดเม็ดยาและรูปแบบยามาพิจารณาประกอบด้วย เพื่อสะท้อนสภาพปัญหาที่แท้จริงและชัดเจนขึ้น ดังตาราง 11

ตารางที่ 11 ผลตรวจวิเคราะห์ยาตามโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยา (30 บาทรักษาทุกโรค) ปี 2547 ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

รูปแบบ/	รวม	รวม	ผิดมาตรฐาน DS/DR				ผิดมาตรฐาน FSA				รวมที่ผิดมาตรฐาน			
ความแรง (mg)	ตย.	บริษัท	ตย.	%	บริษัท	%	ตย.	%	บริษัท	%	ตย.	%	บริษัท	%
IR 300-325*	7	4	5	71.4	3	75.0	3	42.9	1	25.0	5	71.4	3	75.0
IR 60 ถึง162	20	8	1	5.0	1	12.5	10	50.0	3	37.5	11	55.0	4	50.0
EC 300-325**	29	9	9	31.0	6	66.7	3	10.3	2	22.2	11	37.9	6	66.7
EC 60***	39	6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

หมายเหตุ degradation product = free salicylic acid

EC = enteric coated tab IR = immediate release tab e.g. compressed tablet, chewable tablet

DS/DR = dissolution/drug release FSA = free salicylic acid (degradation product)

ตย.=ตัวอย่าง

*3 ตัวอย่างของ 1 บริษัทผิดมาตรฐานทั้งสองสาเหตุ **1 ตัวอย่างของ 1 บริษัทผิดมาตรฐานทั้งสองสาเหตุ

***EC 60 mg เก็บตัวอย่าง orginal brand 20 ตัวอย่าง generic 19 ตัวอย่าง (5 บริษัท)

หน่วยงานตรวจวิเคราะห์ : ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์นครราชสีมา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

แหล่งสุ่มตัวอย่าง โรงพยาบาล ศูนย์/ทั่วไป/ชุมชน สังกัดกระทรวงสาธารณสุข และโรงพยาบาลใน กทม. บางแห่ง

จากตารางที่ 11 สามารถสรุปได้ว่า

1. ขนาดเม็ดยามีผลต่อการละลาย การผิดมาตรฐานการละลายพบมากในยาเม็ดที่มีขนาดใหญ่และมีพื้นที่ผิวมาก คือ ชนิดที่มีความแรง 300-325 มก. ทั้งที่เป็น enteric coated form (31.0%) หรือ immediate release form (71.4%) แต่ในยาเม็ดที่มีความแรงต่ำ (60-162 มก) พบปัญหาน้อย (immediate release 5%) หรือไม่พบปัญหาเลย (enteric coated 0.0%)

2. รูปแบบยาแบบ immediate release มีปัญหาการผิดมาตรฐาน degradation product (free salicylic acid) สูง เนื่องจากไม่มีสารป้องกันเม็ดยาจากความชื้น การเคลือบเม็ดยาแบบ enteric coated จะพบปัญหาน้อยกว่า โดยยา enteric coated ที่มีขนาดเม็ดยาใหญ่ (300-325 มก.) จะเสี่ยงต่อการผิดมาตรฐาน (ผิดมาตรฐาน 10.3%) มากกว่ายาเม็ดเล็ก (60 มก) (ผิดมาตรฐาน 0%)

3. ยาแอสไพรินที่เสี่ยงในการตกมาตรฐานสูงสุดคือ ชนิด immediate release ที่มีขนาดใหญ่และมีพื้นที่ผิวมาก คือ ชนิดที่มีความแรง 300-325 มก. รองมาคือ immediate release ขนาด 60-162 มก. และ enteric coated tablet ที่มีขนาดใหญ่และมีพื้นที่ผิวมาก คือ ชนิดที่มีความแรง 300-325 มก.

แม้ว่ายาแบบ enteric coated tablet ขนาดต่ำ (60 มก) จะพบปัญหาคุณภาพมาตรฐานน้อย แต่หลักฐานทางวิชาการหลายแหล่งในปัจจุบันชี้ว่า ยาแบบ enteric coated มีปัญหาในการดูดซึม (erratic absorption) และ ชีวสมมูล(bioavailability) ของยาไม่แน่นอน นอกจากนั้น เริ่มมีรายงานการวิจัยในคนเกี่ยวกับการเกิด aspirin resistance ที่มีความสัมพันธ์กับรูปแบบยาแบบ enteric coated form

สาเหตุการผิดมาตรฐาน อาจเกิดจากหลายสาเหตุดังนี้

1. สภาวะของการเก็บยา

จากการศึกษาความคงตัวของแอสไพรินได้มีผู้ทำการทดลองพบว่า ความคงตัวของแอสไพรินขึ้นกับสภาวะของการเก็บยา และการสลายตัวของแอสไพรินจะเพิ่มขึ้นเมื่อความชื้นหรืออุณหภูมิเพิ่มขึ้น[40]

(1) ภาชนะบรรจุไม่เหมาะสม กล่าวคือ ต้องกันความชื้น และบรรจุภัณฑ์ที่ไม่ใช่ unit dose ไม่ควรมีขนาดบรรจุที่ใหญ่เกินไป เพราะจะเพิ่มความเสี่ยงในการสัมผัสความชื้น ซึ่งไม่เหมาะสมกับสภาพอากาศของประเทศไทย

(2) การเก็บรักษายาหรือการขนส่งยาไม่เหมาะสม

ปัญหาที่ทำให้ยาแอสไพรินไม่ผ่านมาตรฐานส่วนใหญ่เกิดจาก dissolution และ degradation product โดยในตำรับ compressed tablet จะเกิดจากปัญหา degradation product เป็นหลัก ซึ่งเป็นลักษณะอากาศของประเทศไทย ดังนั้น การตำรับยาแบบ compressed tablet จึงพบการตกมาตรฐานได้มากกว่าตำรับยาแบบ enteric film coated ที่สามารถปกป้องเม็ดยาจากสภาวะแวดล้อมได้ดีกว่า

การขนส่งและการเก็บรักษาก็น่าจะเป็นปัจจัยสำคัญที่จะทำให้ยาแอสไพรินตกมาตรฐาน เนื่องจาก ในปัจจุบันนี้การจ่ายยาแก่ผู้ป่วยทั้งในโรงพยาบาลและร้านขายยา เป็นการแบ่งบรรจุในภาชนะชนิดต่างๆ เช่น ถุงพลาสติก กระป๋องพลาสติกทึบ ขวดแก้วสีชา และกระป๋องพลาสติกใส เป็นต้น ซึ่งเป็นการจ่ายยาจำนวนน้อยใช้ในเวลาอันสั้น มักไม่ค่อยคำนึงถึงความคงตัวของยาที่อาจเนื่องมาจากการเลือกใช้ชนิดของภาชนะบรรจุ และการเก็บรักษายาของผู้บริโภคในสภาวะแวดล้อมต่างๆ ไม่เหมาะสม[41]

อย่างไรก็ตาม ได้มีการศึกษาของลินดา สิริเมฆวงค์ และสมศรี ฉันทสุวรรณกุล ซึ่งศึกษาความคงตัวของแอสไพรินในภาชนะบรรจุต่างๆ (กระป๋องพลาสติกใส, กระป๋องพลาสติกทึบ, ถุงพลาสติก, ขวดแก้วสีชา) ในสภาวะแวดล้อมต่างๆ (ในตู้เย็น, ห้องแอร์, อุณหภูมิห้อง, ตากแดด)โดยมีแอสไพรินที่เก็บใน desiccators เป็นตัวควบคุม ผลการทดลองสรุปได้ว่า ชนิดของภาชนะแบ่งบรรจุสภาวะแวดล้อมต่างๆ ไม่มีผลต่อความคงตัวของยาที่เก็บในระยะเวลาสั้นๆ ประมาณ 4 เดือน วิเคราะห์หาปริมาณ salicylic acid ที่เกิดจากการสลายตัวของแอสไพรินด้วยวิธี colorimetry โดยนำมาทำปฏิกิริยากับ ferric nitrate เกิดสารประกอบเชิงซ้อนสีม่วง แล้วนำไปวัดค่า Absorbance เพื่อคำนวณหาปริมาณ salicylic acid ต่อไป ดังนั้น การจ่ายยาในภาชนะแบ่งบรรจุควรจัดให้ยาใช้หมดในระยะเวลาสั้นๆ นอกจากนี้ยังได้ศึกษาความคงตัวของแอสไพรินในสภาวะเร่งเร้าที่อุณหภูมิ 45 °C ความชื้นสัมพัทธ์ 100% ต่อความคงตัวของแอสไพรินที่เก็บในภาชนะต่างๆ โดยดูจากปริมาณผลึก salicylic acid บนเม็ดยา พบว่ายาเม็ดแอสไพรินที่เก็บในขวดแก้วสีชาและกระป๋องพลาสติกทึบมีผลึกกรดซาลิไซลิกเกิดขึ้นน้อยที่สุด รองลงมาคือยาเม็ดที่เก็บในถุงพลาสติก ส่วนยาเม็ดที่เก็บในกระป๋องพลาสติกใสมีผลึกเกิดขึ้นมากที่สุด[42]

การขนส่ง: เนื่องจากยาแอสไพรินเป็นยาที่สามารถสลายตัวได้ ในสภาวะอากาศชื้นและความร้อน ดังนั้น ภาชนะที่ใช้บรรจุควรมีคุณสมบัติที่ป้องกันความชื้นและความร้อนได้ แม้ในยามที่ต้องขนยาไปส่งตามสถานที่ต่างๆ

การเก็บรักษา: เมื่อยาถูกส่งไปยังลูกค้า เช่น ร้านขายยาหรือคลังยาในโรงพยาบาล เภสัชกรก็ควรที่จะมีความรู้ที่จะสามารถดูแลยาให้อยู่ในสภาวะเหมาะสม อยู่ในมาตรฐานจนกว่าจะถึงมือคนไข้ให้ได้ เนื่องจากสภาวะอากาศในประเทศไทยมีลักษณะร้อนชื้น ซึ่งอาจทำให้ยาแอสไพรินเกิดการสลายตัวได้ ดังนั้น การเก็บรักษายาในทุกขั้นตอนจึงควรที่จะต้องควบคุมให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม

2. วัตถุดิบตัวยาสำคัญ มีผลต่อทั้งการละลายและความคงสภาพของยา

3. สูตรตำรับยา

(1) ตำรับ enteric film coated จะเกิดจากปัญหา dissolution เป็นหลัก โดยการผิดมาตรฐาน dissolution ใน acid state(สภาวะกรด) อาจเกิดจากการเลือกใช้ชนิดของฟิล์มในการตั้งตำรับยาไม่เหมาะสม หรือถ้าผิดมาตรฐานใน buffer state (สภาวะด่าง) แสดงว่าตำรับเม็ดแกนไม่เหมาะสม เช่น ปริมาณยึดเกาะ สารช่วยแตกตัว และอื่นๆ[39] [43] ดังนั้น ในการศึกษา dissolution ควรพิจารณาในแต่ละสภาวะว่าให้ผลการศึกษาอย่างไร โดย monograph ของ แอสไพรินใน USP ได้กำหนดวิธีและมาตรฐาน dissolution ทั้งสองสภาวะ (state) ไว้อย่างชัดเจน[44-45]

(2) สารช่วยในตำรับไม่เหมาะสม เช่น magnesium stearate มีผลในการเร่งปฏิกริยา hydrolysis ของยาแอสไพริน

4. กรรมวิธีการผลิต เช่น กระบวนการผลิตที่ไม่เหมาะสม เช่น การทำ wet granulation อาจทำให้มีปัญหาการสลายตัวของแอสไพรินตั้งแต่ผลิต การไม่ควบคุมความชื้น/ความร้อนที่เหมาะสม

4. ผลการประเมินเอกสารการควบคุมคุณภาพของยาแอสไพรินที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้

4.1 ชนิดของบรรจุภัณฑ์และขนาดบรรจุของยาแอสไพรินในทะเบียนตำรับยา โดยทั่วไปไม่มีรายละเอียดของวัตถุที่ใช้เป็นบรรจุภัณฑ์และข้อมูลความคงสภาพของผลิตภัณฑ์

ชนิดภาชนะบรรจุ	รายละเอียดขนาดบรรจุ	จำนวนตำรับ
1. ขวด	1. ตั้งแต่ 1-100 เม็ด	104
	2. ตั้งแต่ 101- 200 เม็ด	44
	3. ตั้งแต่ 201- 500 เม็ด	111
	4. 501-1000 เม็ด	113
	5. มากกว่า 1000 เม็ด ถึง ..... เม็ด เช่น 1000, 5000, 10000 เม็ด	19
2. กระป๋อง	1. ตั้งแต่ 1-100 เม็ด	13
	2. ตั้งแต่ 101- 200 เม็ด	2
	3. ตั้งแต่ 201- 500 เม็ด	15
	4. 501-1000 เม็ด	19
	5. มากกว่า 1000 -10000 เม็ดเช่น 1000, 5000, 10000 เม็ด	3
3. หลอด	1. 10, 20 เม็ด	2
4. ถุง	1. ตั้งแต่ 1-100 เม็ด	1
	2. ตั้งแต่ 101- 200 เม็ด	
	3. ตั้งแต่ 201- 500 เม็ด	1
	4. 501-1000 เม็ด	1

ชนิดภาชนะบรรจุ	รายละเอียด
1. ซอง	ซองอลูมิเนียม ซองพลาสติก ซองกระดาษ ซองกระดาษเคลือบพีอี
2. แผง	แผงอลูมิเนียม แผงอลูมิเนียมฟอยล์ แผงบลิสเตอร์ แผงพลาสติก แผงฟอยล์พลาสติก แผงกระดาษแก้ว แผงกระดาษเคลือบพีอี แผงกระดาษไข
3. ขวด	ขวดแก้ว ขวดแก้วสีชา ขวดพลาสติก ขวดพีวีซี สีขาว ขวดพลาสติกชนิด HDPE สีขาว
7. กระป๋อง,	กระป๋องพลาสติก กระป๋องอลูมิเนียม กระป๋องสังกะสี
8. หลอด	หลอดอลูมิเนียม หลอดพลาสติก หลอดแก้ว หลอดกระดาษ
9. ถุง	ถุงพลาสติก (กันแสง)

4.2 การประเมินเอกสารควบคุมคุณภาพของยาแอสไพริน

ผลการตรวจสอบและประเมินรายละเอียดทะเบียนยาด้านคุณภาพมาตรฐานสรุปสาระสำคัญได้ดังนี้

1) <u>มาตรฐานผลิตภัณฑ์ยาแอสไพรินสำเร็จรูป</u>

1.1) ส่วนใหญ่เป็นมาตรฐานที่กำหนดเอง (in-house) ไม่ได้เป็นไปตามเภสัชตำรับ

1.2) หัวข้อกำหนดมาตรฐานที่ควบคุมคุณภาพที่พบโดยทั่วไปได้แก่ identification, assay, free salicylic acid, disintegration/dissolution, weight variation/uniformity of weight, raw material specification

1.3) มาตรฐาน dissolution/drug release มี 24 ตำรับจาก 76 ตำรับ (วิธีที่ใช้เช่น USP19, 21, 22, 23, 24, 28, in house) ตำรับที่เหลือกำหนดมาตรฐาน disintegrationไว้เท่านั้น (วิธีที่ใช้เช่น USP 19, 24; BP 1973, 1980, 1988, 1993, 1999; Ph Eur 2002, in house)

1.4) มาตรฐาน free salicylic acid มีทุกตำรับแต่มีวิธีแตกต่างกัน เช่น NF 12, 13, 14; USP19, 20, 22, 23, 24, 26, 28; BP1980, 1988, 1993, 1999

1.5) ไม่กำหนดมาตรฐาน identification test จำนวน 16 จาก 76 ตำรับ

1.6) weight variation/uniformity of dosage unit ไม่ได้กำหนดมาตรฐานไว้ 3 ตำรับ จาก 76 ตำรับ

<u>2) มาตรฐานวัตถุดิบยาแอสไพริน</u> ไม่แจ้งแหล่งผลิตวัตถุดิบตัวยาแอสไพรินและพบควบคุมมาตรฐานโดยอ้างอิงมาตรฐานเภสัชตำรับฉบับที่เก่ากว่าตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ

<u>3) เอกสารการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาแอสไพริน (stability study)</u>

ส่วนใหญ่ไม่มีเอกสารความคงสภาพ ทะเบียนตำรับยาที่มีเอกสารความคงสภาพมี 9 จาก 76 ตำรับ และมักไม่ใช่ long term stability study แม้มีบางทะเบียนตำรับ (ตำรับที่ขึ้นทะเบียนปี 2548) ที่ส่งรายงานความคงสภาพ ระยะสั้น แต่ก็ยังไม่สมบูรณ์ (ไม่มี long term stabitliy) ทำให้ไม่สามารถประเมินวันสิ้นอายุของยาแอสไพรินที่เหมาะสมได้ อย่างไรก็ดี จากการสุ่มตัวอย่างยาจากสถานพยาบาลพบว่า ยาเริ่มมีปัญหาผิดมาตรฐานตั้งแต่ยามีอายุเพียง 2-3 ปี

4.3 สูตรตำรับยา

1) การแสดงรูปแบบยาไม่ถูกต้องกับสูตรการผลิตพบ 5 ตำรับ ที่เป็น enteric coated tablet แต่แจ้งเป็น film coated tablet

2) มี Magnesium stearate ในสูตรตำรับจำนวน 15 ตำรับจาก 76 ตำรับ

4.4 กรรมวิธีการผลิต ทะเบียนตำรับส่วนใหญ่ไม่แจ้งวิธีการผลิตมีเพียง 40 ตำรับจาก 76 ตำรับ

ส่วนที่ 4 ข้อเสนอมาตรการควบคุมความเสี่ยงด้านความปลอดภัย ประสิทธิผล และคุณภาพมาตรฐาน

ก. ข้อสรุปผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาแอสไพริน

ผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาด้านความปลอดภัย ประสิทธิผล และคุณภาพ สรุปได้ 5 ประเด็นดังนี้

1. การไม่อนุญาตการใช้ยาแอสไพรินในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี

1.1 ความปลอดภัยของยาแอสไพรินในเด็ก

มีหลักฐานที่แสดงว่า ยาแอสไพรินมีความสัมพันธ์กับการเกิด Reye's syndrome ในเด็กไทยที่ติดเชื้อไวรัส เช่น ไข้หวัดใหญ่ ไข้เลือดออก เป็นต้น และมีรายงานอุบัติการณ์การเกิดทั้งในเด็กเล็กและวัยรุ่น ซึ่งได้ทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อชีวิตหรือต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

1.2 ประโยชน์ของแอสไพรินที่ใช้สำหรับเด็ก ในการบรรเทาอาการไข้

ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่า ไม่ควรใช้แอสไพรินสำหรับแก้ไข้ในเด็ก เนื่องจาก โดยทั่วไปการวินิจฉัยว่าผู้ป่วย กรณีใดเป็นการติดเชื้อไวรัสทำได้ยาก จึงมีความเสี่ยงต่อ Reye's syndrome และมียาอื่นที่มีประสิทธิภาพปลอดภัยใช้แทนได้ เช่น paracetamol เป็นต้น ในต่างประเทศที่มีมาตรการจำกัดการใช้ในเด็กและวัยรุ่น หรือเพิ่มคำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับยา เช่น อังกฤษ สหรัฐอเมริกา ฯลฯ พบว่าลดอุบัติการณ์การเกิด Reye's syndrome ได้อย่างชัดเจน

1.3 การประเมินความเสี่ยงกับประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้แอสไพรินในเด็ก

แอสไพรินทั้งสูตรยาเดี่ยวและผสม ในรูปแบบยาผงและเม็ดฟู่ ไม่ได้เป็นยาที่ใช้ในสถานพยาบาล แต่โดยทั่วไปเป็นยาที่ประชาชนเลือกซื้อหาจากร้านยา หรือจากร้านขายของชำ เพื่อใช้ในการลดไข้ บรรเทาปวด โดยเฉพาะยาชนิดผง มักมีการนำไปใช้ลดไข้ในเด็ก จึงทำให้มีความเสี่ยงของการเกิดอันตรายของการใช้ยา เช่น Reye's syndrome เลือดออกในทางเดินอาหาร เป็นต้น เนื่องจากไม่สามารถประเมินได้ว่าเมื่อใดเด็กจะเป็นไข้จากเชื้อไวรัส แม้แพทย์ก็จำเป็นต้องมีการวินิจฉัยโรคอย่างรอบคอบและอาจต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เมื่อพิจารณาข้อมูลระบาดวิทยาของ Reye's syndrome ของคนไทยในกลุ่มช่วงอายุต่างๆ มาพิจารณาประกอบแล้วจึงสรุปได้ว่า ความเสี่ยงที่ได้รับจากยาแอสไพรินจึงมากกว่าประโยชน์จึงไม่อนุญาตให้ใช้แอสไพรินในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี รวมทั้งให้แก้ไขทะเบียนตำรับยา ข้อความคำเตือน และปรับการจัดสถานะของยาแอสไพรินให้เหมาะสมกับผลการประเมินดังกล่าว สอดคล้องกับข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาแอสไพรินในปัจจุบัน

2. การแก้ไขสูตรยาผสมให้เป็นตำรับยาเดี่ยว

2.1 แก้ไขทะเบียนตำรับยา Aspirin + paracetamol ชนิดผงและชนิดเม็ด เป็นสูตรยาเดี่ยว

ไม่มีหลักฐานสนับสนุนการใช้เป็นยาผสม และมีความเสี่ยงในการใช้ยา เนื่องจากอาจมีการนำไปใช้ในเด็ก

2.2 แก้ไขทะเบียนตำรับยา Aspirin + chlorpheniramine ชนิดผง เป็นสูตรยาเดี่ยว

ยาสูตรนี้ใช้ในไข้หวัด ซึ่งโดยทั่วไปเกิดจากเชื้อไวรัส อีกทั้งมีรูปแบบยาเป็นผงที่สะดวกต่อการใช้ในเด็กจึงเพิ่มความเสี่ยงต่อ Reye's syndrome นอกจากนั้น ในปัจจุบันมีการระบาดของไข้เลือดออกที่เกิดขึ้นทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก รวมทั้ง ไข้หวัดนก ซึ่งห้ามใช้ยาแอสไพรินในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี จึงเพิ่มความเสี่ยงจนอาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้

3. การแก้ไขความแรงของแอสไพรินที่อนุญาต

3.1 การไม่อนุญาตให้แอสไพรินมีความแรงต่ำกว่า 75 มิลลิกรัม

ไม่มีหลักฐานสนับสนุนประสิทธิภาพในป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจ เช่น การป้องกันโรคหัวใจขาดเลือด เป็นต้น ซึ่งเป็นข้อบ่งใช้หลักทางการแพทย์ที่สั่งจ่ายให้กับประชาชนไทยส่วนใหญ่ในปัจจุบัน

3.2 การกำหนดความแรงของแอสไพรินเป็น available strength ที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน

เพื่อให้การใช้ยาเป็นไปด้วยความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ไม่เกิดความสับสนในการใช้

4. การแก้ไขฉลาก เอกสารกำกับยา และข้อบ่งใช้ที่อนุญาต

4.1 ทะเบียนตำรับยาแอสไพรินหลายตำรับที่มีการอนุญาตข้อบ่งใช้ที่ไม่สอดคล้องกับข้อมูลทางวิชาการในปัจจุบัน ความแรงและรูปแบบยาที่อนุญาตไว้ในบางข้อบ่งใช้นั้น ไม่มีหลักฐานสนับสนุนประสิทธิภาพ/ความปลอดภัยในการใช้ยา หรือไม่เหมาะสม หรือไม่สนับสนุนให้เกิดการใช้ยาที่ถูกต้อง

4.2 การแสดงฉลากยาและข้อความในเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ มีความหลากหลาย มีข้อความไม่สมบูรณ์เพียงพอที่จะทำให้เกิดการใช้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

4.3 ไม่มีเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน ที่จะให้ข้อมูลที่เข้าใจง่าย เหมาะสมกับประชาชนทั่วไป ขณะที่ยาแอสไพรินเป็นยาจำเป็นพื้นฐานที่ใช้กันอย่างแพร่หลายด้วยตนเอง และบุคลากรทางการแพทย์ จึงต้องคุ้มครองความปลอดภัยของประชาชน ให้ได้รับข้อมูลที่ถูกต้องในการปฏิบัติตนและใช้ยาได้อย่างปลอดภัย มีประสิทธิภาพ

5. การแก้ไขเอกสารด้านเคมีและการควบคุมคุณภาพยาแอสไพริน

ผลการประเมินและการเฝ้าระวังคุณภาพแอสไพรินในท้องตลาดของกระทรวงสาธารณสุข พบปัญหาคุณภาพของยาแอสไพรินในระดับสูง แม้ยามีอายุเพียง 2-3 ปี และจากผลการทบทวนเอกสารควบคุมคุณภาพในทะเบียนยาแอสไพริน (เช่น กระบวนการผลิต มาตรฐานยาสำเร็จรูป/วัตถุดิบตัวยาสำคัญ หลักฐานแสดงความคงสภาพของยา คุณภาพของบรรจุภัณฑ์) พบว่ามีข้อมูลด้านคุณภาพมาตรฐานไม่เพียงพอที่ยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาแอสไพรินได้ รวมทั้ง ขนาดบรรจุแอสไพรินที่มีจำนวนสูงอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอันตรายจากการใช้ยาเกินขนาดโดยไม่ตั้งใจ โดยเฉพาะในเด็ก และการนำไปใช้ฆ่าตัวตาย

ข. มาตรการควบคุมความเสี่ยงด้านความปลอดภัย ประสิทธิผล และคุณภาพมาตรฐานยาแอสไพริน

จากข้อสรุปและเหตุผลข้างต้นเห็นควรเสนอมาตรการควบคุมความเสี่ยงของยาแอสไพรินดังนี้

1. สถานะของทะเบียนตำรับยาแอสไพรินตามกฎหมาย เปลี่ยนเป็นดังนี้

1.1 <u>ยาสามัญประจำบ้าน</u> ไม่จัดแอสไพรินเป็นรายการยาสามัญประจำบ้าน

1.2 <u>ยาอันตราย</u> ได้แก่ แอสไพรินทุกรูปแบบยาที่ใช้สำหรับ**แก้ปวด ลดไข้** โดยยกเว้นแอสไพรินบางรายการซึ่งยังมีความเหมาะสมให้ประชาชนดูแลตนเองในการบรรเทาอาการเจ็บป่วยเบื้องต้น

1.3 <u>ยาบรรจุเสร็จที่ได้รับการยกเว้นไม่เป็นยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ</u> ได้แก่ แอสไพรินที่มีคุณสมบัติครบถ้วนดังนี้

1) มีปริมาณแอสไพรินขนาดตั้งแต่ 300 มก.ต่อเม็ด (ซอง/แคปซูล) ขึ้นไป มีรูปแบบยาเป็นชนิดออกฤทธิ์ทันที (prompt release form)
2) มีข้อบ่งใช้สำหรับ**แก้ปวด**
3) บรรจุแผงหรือซองที่ป้องกันความชื้น ซึ่งมีความเหมาะสมกับสภาพอากาศของประเทศไทย
4) ขนาดบรรจุที่อนุญาต แผงละไม่เกิน 10 เม็ด หรือกล่องละไม่เกิน 10 ซอง
5) แสดงเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนและเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ที่มีข้อความตามที่กำหนด (ดูรายละเอียดในข้อ 3.4)
6) แสดงฉลากที่มีรูปแบบและข้อความตามที่กำหนด (ดูรายละเอียดในข้อ 3.4)

1.4 <u>ยาควบคุมพิเศษ</u> ให้ยา aspirin ทุกรูปแบบยาที่มีการแสดงข้อบ่งใช้อื่น ที่มิใช่แก้ปวด ลดไข้

2. คำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับยาตามกฎหมาย

2.1 <u>แอสไพรินที่ใช้สำหรับแก้ปวด ลดไข้</u> มีข้อความคำเตือน ดังนี้

1) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์
2) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่ ไข้เลือดออก และอีสุกอีใส
3) ห้ามใช้รักษาอาการปวดเมื่อยเนื่องจากทำงานหนัก
4) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้
5) สตรีมีครรภ์หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์
6) หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานานเพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหาร อาการหอบหืด ความผิดปกติของตับและไต ยกเว้นแพทย์สั่ง

คำเตือนข้อ 1) ถึง 3) วางไว้ในกรอบสีแดง โดยให้ใช้ตัวอักษรขนาดใหญ่ที่สามารถอ่านออกและเห็นได้ชัดเจน

<u>2.2 แอสไพรินที่ใช้สำหรับข้อบ่งใช้อื่น (ไม่มีข้อบ่งใช้แก้ปวด ลดไข้)</u> ให้แจ้งเฉพาะคำเตือนข้อ 4) ถึง 6)

3. การแก้ไขทะเบียนตำรับยา

3.1 ไม่อนุญาตให้ใช้ยาแอสไพรินสำหรับแก้ปวด ลดไข้ ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี

ให้แก้ไขทะเบียนตำรับยาให้สอดคล้องกับสรรพคุณหรือสูตรยาที่แก้ไข เช่น ชื่อยา ความแรง สูตรยา ฉลาก เอกสารกำกำกับยา เป็นต้น

3.2 ความแรงของแอสไพริน

แก้ไขทะเบียนตำรับยาที่มีแอสไพรินเป็นส่วนประกอบทุกตำรับ ให้มีความแรงของแอสไพริน เป็นไปตามความแรงที่อนุญาต (available strength) โดยแก้ไขรายละเอียดอื่นๆ ให้สอดคล้องกับความแรงที่แก้ไข

3.2.1 ความแรงที่อนุญาตมีดังนี้

(1) มาตรฐานระบบเกรน ได้แก่ 81 (1 gr), 162 (2 gr), 324 หรือ 325 (5 gr), 650 (10 gr) มิลลิกรัม (1 grain มี 64.79891 mg)

(2) มาตรฐานระบบเมตริก ได้แก่ 75, 300 มิลลิกรัม (ซึ่งเป็นตัวเลขอ้างอิงที่เป็น evidence-based)

(3) ความแรงอื่นๆ ที่มีหลักฐานการวิจัยสนับสนุน ได้แก่ ยาแอสไพรินขนาด 100 หรือ 500 มิลลิกรัม และยาสูตรผสมแอสไพรินกับ dipyridamole

3.2.2 จากข้อ 3.2.1 มีทะเบียนตำรับยาแอสไพรินที่ไม่เป็นไปตามข้อ 3.2.1 ซึ่งต้องแก้ไขความแรง ได้แก่ ยาที่มี แอสไพรินในความแรงต่อหน่วย ในขนาดต่ำกว่า 75 มิลลิกรัม และยาที่มีความแรงในขนาด 80, 162.5, 165, 225, 450. 600, 806 มิลลิกรัม เป็นต้น

3.3 การแสดงข้อบ่งใช้ของแอสไพรินในแต่ละรูปแบบยาและความแรงที่สอดคล้องกับหลักฐานทางวิชาการ ให้แก้ไขทะเบียนตำรับยาให้สอดคล้องกับหลักฐานและข้อมูลทางวิชาการ ดังนี้

3.3.1 ข้อบ่งใช้เกี่ยวกับการลดไข้ บรรเทาปวดในผู้ใหญ่

ใช้กับ aspirin ชนิดรับประทาน ทุกรูปแบบยาที่ออกฤทธิ์ทันที ในขนาดตั้งแต่ 300 มก. ขึ้นไป และไม่อนุญาตยาแอสไพรินชนิด enteric coated เพราะยาชนิดเคลือบสำหรับละลายในลำไส้ ไม่มีประสิทธิภาพใน acute pain เนื่องจากดูดซึมได้ช้าประมาณ 2-4 ชั่วโมง

3.3.2 ข้อบ่งใช้เกี่ยวกับการต้านการอักเสบ

- การบรรเทาอาการปวด บวม และการอักเสบในโรคข้ออักเสบ ในผู้ใหญ่ ใช้กับแอสไพรินชนิดรับประทานทุกรูปแบบยา ในขนาดตั้งแต่ 300 มิลลิกรัม ขึ้นไป
- โรค juvenile rheumatoid arthritis, rheumatic fever และ Kawaski's disease ใช้กับแอสไพรินชนิดรับประทานทุกรูปแบบยา ในขนาดตั้งแต่ 75 มิลลิกรัม ขึ้นไป

3.3.3 ข้อบ่งใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือด

ใช้กับแอสไพรินชนิดรับประทานทุกรูปแบบ ขนาดตั้งแต่ 75-325 มก.(ตาม available strength)

3.4 การแสดงฉลากและเอกสารกำกับยาแอสไพรินทุกตำรับ (ยกเว้นยาสูตรผสม aspirin + dipyridamole) โดยแก้ไขทะเบียนตำรับยาให้

3.4.1 แสดงเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนและเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ที่มีข้อความตามที่กำหนด

- การแสดงข้อความเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ให้ใช้ข้อความตามเอกสารกำกับยาแบบเต็ม หรือเอกสารกำกับยาแบบย่อ (รายละเอียดในภาคผนวก 1) โดยแสดงข้อความให้เหมาะสมกับรูปแบบ ความแรงของยาแต่ละตำรับ รวมทั้ง สถานะของตำรับยา
- การแสดงข้อความเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน ให้แสดงข้อความให้เหมาะสมกับรูปแบบ ข้อบ่งใช้ความแรงของยาแต่ละตำรับ รวมทั้ง สถานะของตำรับยา โดยใช้ Full template เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (ฉบับเต็ม) (รายละเอียดในภาคผนวก 2) เป็นกรอบในการจัดทำเอกสารของแต่ละผลิตภัณฑ์

3.4.2 การแสดงฉลาก ให้แสดงข้อความให้เหมาะสมกับรูปแบบ ข้อบ่งใช้ความแรงของยาแต่ละตำรับ รวมทั้ง สถานะของตำรับยา โดยใช้ Full template ฉลาก <u>(ฉบับเต็ม)</u> (รายละเอียดในภาคผนวก 3) เป็นกรอบในการจัดทำฉลากยา

ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ตามที่กำหนดให้ขออนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นกรณีไป

3.5 การแก้ไขเอกสารด้านเคมีและการควบคุมคุณภาพยาแอสไพรินชนิดรับประทาน

ควรให้แก้ไขเอกสารด้านเคมีและควบคุมคุณภาพของยาแอสไพรินของผู้ผลิตทุกราย เพราะผู้ผลิตที่ถูกสุ่มตัวอย่างมาทดสอบโดยรวมมีปัญหาเกินร้อยละ 50

3.5.1 ให้แก้ไขมาตรฐานยาสำเร็จรูป ให้เป็นไปตามมาตรฐานตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ หรือฉบับที่ใหม่กว่า กรณีมาตรฐานไม่เป็นไปตามกำหนดให้ขออนุญาตเป็นกรณีไปโดยมีข้อมูลสนับสนุนว่าเทียบเท่ากับมาตรฐานที่กำหนด พร้อมข้อมูลการศึกษาความคงสภาพของยาให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาด้านความคงสภาพที่กำหนดในปัจจุบัน

3.5.2 ให้แก้ไขมาตรฐานวัตถุดิบตัวยาสำคัญ ให้เป็นไปตามมาตรฐานตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศหรือฉบับที่ใหม่กว่า กรณีมาตรฐานไม่เป็นไปตามกำหนดให้ขออนุญาตเป็นกรณีไป ทั้งนี้ต้องไม่ต่ำกว่ามาตรฐานตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ

3.5.3 ให้แก้ไขเพิ่มเติม source of raw material ของตัวยาสำคัญ (แอสไพริน) ดังนี้

3.5.3.1 ให้แจ้ง source of raw material ของตัวยาสำคัญ (แอสไพริน)โดยต้องทำ process validation ทุก source (production batch 3 batch ติดต่อกัน ซึ่งทำได้เฉพาะทะเบียนตำรับเก่า กรณีคำขอทะเบียนตำรับยาใหม่ให้ส่ง process validation protocol แล้วส่งผลการทำ process validation ตามกำหนดระยะเวลาภายหลังได้รับใบสำคัญ) กรณียานำเข้าอาจส่งใบรับรองคุณภาพวัตถุดิบตามมาตรฐานยุโรป (Certification of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia) ประกอบการพิจารณารับรองแหล่งวัตถุดิบตัวยาสำคัญได้ <u>หมายเหตุ</u> ข้อกำหนดนี้จะมีการตรวจ GMP ในรอบการตรวจคราวต่อไป

3.5.3.2 ให้เพิ่ม certificate of analysis ของตัวยาสำคัญ (แอสไพริน) ทั้งนี้ให้เป็นไปตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์การพิจารณาใบรับรองของผู้ผลิตแสดงรายละเอียดการ

วิเคราะห์ยาที่เป็นเภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่นำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร ลงวันที่ 22 มีนาคม 2549

3.5.3.3 หากมีการแก้ไข source of raw material ของตัวยาสำคัญ (แอสไพริน)ในภายหลัง ต้องแสดงข้อมูลเปรียบเทียบการละลายของตัวยา กรณีที่เป็นยาที่มิใช่ยาที่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องทำ dissolution/drug release (เช่น ชนิดเคี้ยว เม็ดฟู่ ยาผง) และข้อมูลความคงสภาพ (stability data) ว่าคุณภาพของยาสำเร็จรูปยังคงเหมือนเดิม

3.5.3.4 เอกสารที่ใช้

- แบบแจ้งรายละเอียดแหล่งผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญ
- ใบรับรองผลวิเคราะห์วัตถุดิบทุกแหล่ง
- เอกสาร process validation protocol และ process validation data ทุกแหล่ง
- ในกรณีเปลี่ยนแหล่งผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญแนบเอกสารการเปรียบเทียบการละลายของตัวยา กรณีที่เป็นยาที่มิใช่ยาที่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องทำ dissolution/drug release (เช่น ชนิดเคี้ยว เม็ดฟู่ ยาผง) และข้อมูลด้านความคงตัว (stability data) ว่าคุณภาพยาสำเร็จรูปยังคงเหมือนเดิม

การกำหนดมาตรการให้แก้ไขเพิ่มเติม source of raw material ของตัวยาสำคัญข้างต้นนั้น สืบเนื่องมากจากในปัจจุบันยังไม่มีนโยบายในการจดทะเบียนตำรับวัตถุดิบยาตัวยาสำคัญ จึงไม่สามารถควบคุมคุณภาพวัตถุดิบผ่านทางผู้ผลิตและผู้นำเข้าวัตถุดิบ และวัตถุดิบยาแอสไพรินเป็นปัจจัยสำคัญหนึ่งในการกำหนดคุณภาพยา นอกจากนั้น การแจ้ง source of raw material และ Certificate of analysis เป็นหลักการสากลที่ปฏิบัติกันทั่วไปในการขึ้นทะเบียนตำรับยา ซึ่งมีการปฏิบัติจริงแล้วในการนำเข้ายา ณ ด่านอาหารและยา

สำหรับข้อกำหนดด้าน process validation เป็นมาตรฐานการผลิตตาม GMP แต่เนื่องจาก aspirin เป็นยาที่มีความคงสภาพไม่ดี มีความเสี่ยงสูงในระหว่างกระบวนการผลิต การทำ process validation เป็นการประกันคุณภาพเนื่องจากแม้จะใช้แหล่งวัตถุดิบ aspirin แหล่งเดียว แต่ก็อาจมี variation ในกระบวนการผลิตได้ เช่น การปรับแหล่งของตัวยาไม่สำคัญ เป็นต้น จึงสมควรต้องทำ process validation

3.5.4 ให้แก้ไขเปลี่ยนแปลงขนาดบรรจุดังนี้

(1) ยาแอสไพรินชนิดออกฤทธิ์ทันที ที่สัมผัสกับยาโดยตรง ให้เป็นแผง (หรือซองกรณีเป็นยาผง) ที่กันความชื้น เท่านั้น

(2) ยาแอสไพรินชนิดออกฤทธิ์ละลายในลำไส้ ให้บรรจุในภาชนะป้องกันความชื้น

(3) ขนาดบรรจุ/บรรจุภัณฑ์ ที่ไม่เป็นไปตามข้อ (1) และ (2) ให้แก้ไขตัดขนาดบรรจุออก

การแก้ไขขนาดบรรจุยาข้างต้นนั้น สืบเนื่องมายาแอสไพรินไวต่อความชื้นโดยเฉพาะในสภาพอากาศร้อนชื้นแบบประเทศไทย ขณะที่ทะเบียนตำรับยาส่วนใหญ่ไม่มีการศึกษาความคงสภาพหรือมีแต่ไม่สมบูรณ์ ไม่ได้แจ้งมาตรฐานและชนิดของบรรจุภัณฑ์และมีขนาดบรรจุหลากหลายตั้งแต่ 1-10,000 เม็ด และขนาดบรรจุที่ขึ้นทะเบียนไว้บางชนิดไม่น่าจะรักษายาแอสไพรินให้คงสภาพไว้ได้หรือมีปริมาณมากจนอาจไม่คงสภาพเมื่อเปิดยาใช้

สำหรับการจำกัดขนาดบรรจุให้ยาแอสไพรินชนิดออกฤทธิ์ทันทีบรรจุในแผงหรือซองที่กันความชื้นเท่านั้น เพราะยากลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงในการเสื่อมสภาพโดยเฉพาะเมื่อมีการเปิดใช้ยา นอกจากนั้น การจะกำหนดให้ยา

ชนิดออกฤทธิ์ทันทีบรรจุขวดได้นั้น จำเป็นต้องทราบถึง in-use stability แต่ในทางวิชาการยังไม่มีหลักเกณฑ์ในการศึกษา in-use stabitlity ที่ชัดเจนในปัจจุบัน สำหรับยาแอสไพรินชนิดออกฤทธิ์ละลายในลำไส้ (enteric coated form) สารเคลือบมีคุณสมบัติกันความชื้นได้ระดับหนึ่งจึงมีความเสี่ยงน้อยต่อการเสื่อมสภาพจากการสัมผัสความชื้นเมื่อเปิดใช้ยา จึงควรอนุญาตให้บรรจุขวดได้โดยไม่กำหนดขนาดบรรจุ

3.5.5 เพิ่มวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (In-process Control) ที่มีคุณภาพเป็นมาตรฐานตาม Monograph ของยา และเพิ่มเติมวิธีการผลิตยาในการขึ้นทะเบียนตำรับยา

บทที่ 5
สรุปและข้อเสนอแนะ

เนื่องจากมีรายงานการเสียชีวิตจากกลุ่มอาการรายย์จากยาแอสไพรินในปี พ.ศ.2544 พ.ศ.2547 และ พ.ศ. 2549 รวม 3 ราย ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการใช้แอสไพรินแบบซอง กระทรวงสาธารณสุขจึงมีนโยบายให้ทบทวนทะเบียนตำรับยาแอสไพรินโดยเฉพาะยาสำหรับเด็ก แต่ที่ผ่านมาการทบทวนทะเบียนตำรับยามุ่งเฉพาะประเด็นที่สนใจ ไม่ครอบคลุมองค์ประกอบสำคัญในทะเบียนตำรับยาที่จำเป็นต้องปรับปรุงอย่างครบถ้วน จึงได้ทำการศึกษาเรื่องการพัฒนาการทบทวนทะเบียนตำรับยา: กรณีศึกษายาแอสไพริน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อคุ้มครองความปลอดภัยของประชาชนให้ได้บริโภคยาแอสไพรินที่มีคุณภาพมาตรฐานได้อย่างมีประสิทธิผล ปลอดภัย และเป็นการทดลองรูปแบบการพัฒนางานทบทวนทะเบียนตำรับยาให้มีการประเมินทั้งด้านประสิทธิผล ความปลอดภัย และคุณภาพมาตรฐาน เพื่อนำใช้เป็นแนวทางในการนำไปประยุกต์ใช้ในอนาคตต่อไป ในการศึกษานี้ดำเนินการโดยการวิจัยเอกสาร

ส่วนที่ 1 สถานการณ์การควบคุมและการขึ้นทะเบียนตำรับยาแอสไพรินในประเทศไทย

ยาแอสไพรินที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมีจำนวน 184 ตำรับ มีการใช้ชื่อยาหรือข้อบ่งใช้สำหรับเด็ก 84 ตำรับ สรรพคุณที่ได้รับอนุมัติมีหลากหลายแต่โดยทั่วไปมีสรรพคุณแก้ปวด ลดไข้อยู่ด้วย มีเพียง 24 ตำรับที่ใช้ป้องกันโรคหัวใจหรือหลอดเลือดสมองเท่านั้น ส่วนใหญ่ยาแอสไพรินจัดเป็นยาบรรจุเสร็จที่ได้รับการยกเว้นไม่เป็นยาอันตรายและยาควบคุมพิเศษ จึงจำหน่ายได้ในร้านขายยาและอนุญาตโฆษณายาโดยตรงต่อผู้บริโภค บางตำรับจัดเป็นยาสามัญประจำบ้าน ซึ่งวางจำหน่ายได้ทั่วไป ไม่จำเป็นต้องจำหน่ายในร้านยา และอนุญาตโฆษณายาโดยตรงต่อผู้บริโภคได้

ส่วนที่ 2 การประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาแอสไพริน

2.1 ระบาดวิทยาของภาวะกลุ่มอาการรายย์และประสบการณ์การควบคุมความเสี่ยงจากกลุ่มอาการรายย์ที่มีสาเหตุจากยาแอสไพรินในต่างประเทศ

ในต่างประเทศ อัตราการตายจากกลุ่มอาการรายย์อาจอยู่ระหว่าง 20-40% โดยรายงานการเกิดกลุ่มอาการรายย์มีความสัมพันธ์กับยาแอสไพริน ผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุน้อยกว่า 12 ปี มีรายงานในบางประเทศที่ผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 20 ปี และมีความเป็นไปได้ที่การป่วยที่สัมพันธ์กับการใช้แอสไพรินไม่ได้บันทึกไว้บางส่วน สำหรับประเทศไทยพบว่าใน ค.ศ.1994-2003 ประชากรกลุ่มอายุ 0-4 ปี มีอัตราการป่วยจากกลุ่มอาการรายย์สูงสุดเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น โดยในปี 1998 มีอัตราการป่วยสูงถึง 0.09 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน รองลงมาเป็นกลุ่มอายุ 5-9 ปี และ 10-14 ปี (0.02 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน) และกลุ่มอายุมากกว่า 15 ปี มีอัตราการป่วยน้อยที่สุดคือ 0.01 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน ทั้งนี้คาดว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยหรือไม่ได้รายงานมีจำนวนไม่น้อยเนื่องจากข้อจำกัดด้านองค์ความรู้ของโรคนี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับยาแอสไพรินเพื่อรักษาโรคติดเชื้อไวรัสต่างๆ อย่างไรก็ตาม สารแอลฟาทอกซินหรือสารพิษอื่นๆ ก็เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะนี้ในคนไทย แม้กลุ่มอาการรายย์มีอัตรา

การเกิดต่ำ แต่หากผู้ป่วยไม่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้องจะมีโอกาสเสียชีวิตสูง ซึ่งส่วนใหญ่มักอายุต่ำกว่า 10 ปี

การควบคุมความเสี่ยงในต่างประเทศมักใช้มาตรการเพิ่มข้อความคำเตือนโดยระบุว่าห้ามใช้ในเด็กหรือวัยรุ่นที่เป็นอีสุกอีใส ไข้หวัด ไข้หวัดใหญ่ ควรใช้ยาแอสไพรินภายใต้ความดูแลของแพทย์ เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการรายย์ เป็นต้น มีการบังคับใช้ทางกฎหมายให้แก้ไขฉลากและเอกสารกำกับยาให้ความเหมาะสมทั้งคำเตือนและเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน ในบางประเทศได้ปรับยาแอสไพรินที่ใช้ลดไข้ในเด็กออกจากการเป็นยาที่ประชาชนซื้อบริโภคเอง หลังดำเนินมาตรการดังกล่าวพบว่าการยกเลิกการใช้ยาแอสไพรินในเด็กควบคู่ไปกับการให้ข้อมูลการใช้ยาแอสไพรินที่ครบถ้วนและเหมาะสมแก่ประชาชน ส่งผลให้อุบัติการณ์การเกิดกลุ่มอาการรายย์ลดลงอย่างชัดเจน

2.2 มาตรการควบคุมความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการรายย์จากการใช้ยาแอสไพริน

การศึกษานี้ได้ประยุกต์แนวคิดและเกณฑ์แบ่งประเภทยาที่เสนอโดยพรเพ็ญ เปรมโยธินและคณะ [15] มาใช้ในการทบทวนการแบ่งประเภทของยาแอสไพรินโดยมีแนวคิดดังนี้

ยาควบคุมพิเศษ (สั่งจ่ายตามใบสั่งแพทย์)	ยาอันตราย (สั่งจ่ายโดยเภสัชกร)	ยาบรรจุเสร็จที่มิใช่ยาอันตรายฯ/ยาสามัญประจำบ้าน
1. จำเป็นต้องใช้แพทย์ในการตัดสินใจใช้ยา	1.จำเป็นต้องใช้เภสัชกรในการให้คำแนะนำปรึกษาและดูแลการใช้ยา	1.ผู้บริโภค/ผู้ป่วยสามารถตัดสินใจใช้ยาในการดูแลสุขภาพตนเอง หรือได้รับคำแนะนำจากบุคลากรที่ไม่ใช่แพทย์/เภสัชกร
2. ยามีอันตรายสูง/มีความเสี่ยงในการใช้ยาสูง	2.ยาที่มีอันตราย/มีความเสี่ยงในการใช้ยาปานกลาง	2.ยาที่มีอันตรายค่อนข้างน้อย/ มีความเสี่ยงในการใช้ต่ำ
3. ยาที่ใช้ในโรคเรื้อรัง/ติดต่อร้ายแรง/โรคที่เป็นอันตรายถึงชีวิต	3.ไม่พบการใช้ยาในทางที่ผิด	3.ไม่พบการใช้ยาในทางที่ผิด
4. พบการใช้ยาในทางที่ผิด	4. โรคทั่วไปไม่มีอันตรายถึงชีวิต	4. โรคหรืออาการที่เป็นระยะสั้นหรือชั่วคราว
5. ยาที่อยู่ในรูปแบบยาฉีด		
6. ยาใหม่		

สำหรับเกณฑ์การแบ่งประเภทยา มีหลักการพิจารณาคือ 1) โรคและการวินิจฉัยโรค 2) ความปลอดภัย ได้แก่ ความเป็นพิษ (โอกาสเกิดพิษแม้ใช้ยาถูกต้อง หรือ therapeutic index) อาการไม่พึงประสงค์ ผลข้างเคียงอันตรกริยา ความคงสภาพ การถอนยา การดื้อยา ความทนต่อยา 3) การบริหารยา ได้แก่ รูปแบบยา ขนาดบรรจุ วิธีการใช้ยา 4) การใช้ยาในทางที่ผิด (การเสพติด การใช้จนติดเป็นนิสัย การใช้ผิดวัตถุประสงค์) 5) ยาใหม่

เมื่อนำผลการวิเคราะห์ตามเกณฑ์การจัดแบ่งประเภทยามาพิจารณาประกอบกับผลการศึกษาส่วนอื่นสามารถสรุปประเด็นสำคัญของความเสี่ยงและประโยชน์จากการใช้ยาได้ว่า การใช้ยาแอสไพรินแก้ปวดลดไข้ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี มีความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ เนื่องจากประชาชนซื้อยาแอสไพรินใช้เอง เพื่อลดไข้ บรรเทาปวด แต่ประเมินเองไม่ได้ว่าเมื่อใดเป็นไข้จากเชื้อไวรัส แม้แพทย์ก็ต้องวินิจฉัยโรคอย่างรอบคอบและ

อาจต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการ การใช้ยาเองโดยเฉพาะในเด็กจึงเสี่ยงต่อการเกิดอันตรายจากการใช้ยา เช่น กลุ่มอาการรายย์ เป็นต้น

นอกจากมีการจำหน่ายและใช้ยาเองโดยผู้บริโภคอย่างกว้างขวาง แล้วยังมีการโฆษณาส่งเสริมการขายยาแอสไพรินโดยตรงต่อผู้บริโภค เนื่องจากเป็นยาบรรจุเสร็จที่ไม่ใช่ยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ หรือเป็นยาสามัญประจำบ้าน

2.3 ข้อเสนอมาตรการควบคุมความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการรายย์จากการใช้ยาแอสไพริน มีดังนี้

1. กำหนดนโยบายไม่ให้ใช้ยาแอสไพริน สำหรับแก้ปวดลดไข้ ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจากมีความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ

2. มาตรการควบคุมความเสี่ยงของยาแอสไพริน แยกตามประเภทของยาตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510

ประเภทของยา	มาตรการ
ยาสามัญประจำบ้าน	ยกเลิกการจัดยาแอสไพรินเป็นยาสามัญประจำบ้าน
ยาบรรจุเสร็จฯ ที่ได้รับการยกเว้นไม่เป็นยาอันตราย	ให้ยาบรรจุเสร็จฯ ที่เป็นไปตามข้อกำหนดต่อไปนี้เท่านั้นที่ไม่จัดเป็นยาอันตราย 1. ยาแอสไพรินชนิดออกฤทธิ์ทันทีในขนาดตั้งแต่ 300 มิลลิกรัมขึ้นไป ซึ่งแสดงข้อบ่งใช้บรรเทาอาการปวดในผู้ใหญ่เท่านั้น ไม่ให้ใช้กับเด็กหรือวัยรุ่นอายุไม่เกิน 18 ปี โดยยาต้องบรรจุแผงอลูมิเนียมหรือแผงบลิสเตอร์หรือซองที่กันความชื้นในจำนวนไม่เกิน 20 เม็ดหรือแคปซูลหรือซอง และฉลาก เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนและเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ประกอบโรคศิลปะตามที่กำหนด ต้องมีรูปแบบ ข้อความคำเตือนและข้อความอื่นๆ ตามที่กำหนด 2. เพิ่มคำเตือนในโฆษณายาที่มีแอสไพรินเป็นส่วนประกอบ โดยเน้นให้มีข้อความคำเตือนที่กำลังเป็นปัญหาในปัจจุบัน เช่น คำเตือนเกี่ยวกับการใช้ยาในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี การใช้ยาในผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่ ไข้เลือดออก และอีสุกอีใส เป็นต้น
ยาอันตราย	ยาแอสไพรินชนิดออกฤทธิ์ทันทีในขนาดตั้งแต่ 300 มิลลิกรัม ขึ้นไป ที่ใช้แก้ปวด ลดไข้ ในผู้ใหญ่เท่านั้น ไม่ให้ใช้กับเด็กหรือวัยรุ่นอายุไม่เกิน 18 ปี และแสดงฉลาก เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนและเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ประกอบโรคศิลปะตามที่กำหนด
ยาควบคุมพิเศษ	ได้แก่ ยาแอสไพรินที่แสดงข้อบ่งใช้นอกเหนือจากแก้ปวด ลดไข้ 1. ยาแอสไพรินขนาด 300 มิลลิกรัมขึ้นไป ที่ใช้บรรเทาอาการปวด บวมและการอักเสบในโรคข้ออักเสบ ในผู้ใหญ่เท่านั้น 2. ยาแอสไพรินขนาด 75-325 มิลลิกรัม ที่ใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือด ในผู้ใหญ่เท่านั้น 3. อนุญาตการใช้ในเด็กเฉพาะยาแอสไพรินตั้งแต่ 75 มิลลิกรัมขึ้นไป ที่ใช้ใน juvenile rheumatoid arthritis, rheumatic fever และ Kawaski's disease เท่านั้น 4. ยาตามข้อ 1-3 ต้องแสดงฉลาก เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนและเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ประกอบโรคศิลปะตามที่กำหนด

2.4 การทบทวนการแสดงข้อบ่งใช้ของยาแอสไพรินในฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้

ข้อบ่งใช้ในฉลากหรือเอกสารกำกับยา มีหลักการพิจารณาคือ ต้องเป็นข้อบ่งใช้ที่เป็นข้อเท็จจริงและมีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอ ร่วมกับการพิจารณาว่าเป็นข้อบ่งใช้ที่เหมาะสม รวมทั้ง ไม่อนุญาตในข้อบ่งใช้ที่ไม่มีข้อมูลการกำหนดขนาดและวิธีการใช้ยา ผลการทบทวนพบว่าข้อบ่งใช้ในทะเบียนตำรับยาแอสไพรินมีความหลากหลาย ไม่เป็นมาตรฐาน บางข้อบ่งใช้มีหลักฐานสนับสนุนไม่เพียงพอหรือไม่เหมาะสม

2.5 มาตรฐานการแสดงฉลากและเอกสารกำกับยาของยาแอสไพริน

มาตรการหนึ่งที่สำคัญในการควบคุมความเสี่ยงของกลุ่มอาการรายย์จากแอสไพรินคือการให้ข้อมูลข่าวสารที่ถูกต้องแก่ประชาชนผู้ใช้ยาและบุคลากรทางการแพทย์ จึงควรเพิ่มเอกสารกำกับยาแอสไพรินสำหรับประชาชน รวมทั้ง ปรับปรุงเอกสารกำกับยาที่อนุมัติไว้แล้วให้มีข้อมูลที่ถูกต้อง ครบถ้วน การจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยาควรมีมาตรฐานและขั้นตอนการปฏิบัติ เพื่อลดความหลากหลายของเอกสารกำกับยา ให้มีข้อมูลถูกต้อง เชื่อถือได้ เป็นกลาง เพื่อใช้ในการตัดสินใจใช้ยาได้อย่างสมเหตุผลของทั้งผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมและประชาชน การศึกษานี้ได้กำหนดแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยาทั้งที่เป็นข้อกำหนดทั่วไป คุณลักษณะทั่วไปของเนื้อหา เอกสารอ้างอิงหลัก และแนวทางการจัดทำเนื้อหา แล้วนำมาทดลองปฏิบัติกับยาแอสไพริน ผลการศึกษามีข้อเสนอในภาพรวมดังนี้

1) หัวข้อของฉลากและเอกสารกำกับยาใช้แนวทางของ ACTD (ASEAN Common Technical dossier)

2) การแสดงข้อบ่งใช้มีหลักการ คือ ต้องเป็นข้อบ่งใช้ที่เป็น fact และ well-established ร่วมกับการพิจารณาว่าเป็นข้อบ่งใช้ที่เหมาะสม และไม่อนุญาตข้อบ่งใช้ที่ไม่มีข้อมูลการกำหนดขนาดและวิธีการใช้ยา

3) เอกสารกำกับยามาตรฐานสำหรับบุคลากรทางการแพทย์สามารถแสดงแบบเต็ม (Summary Product Characteristic) หรือแบบย่อ (Product information) โดยแสดงข้อความให้เหมาะสมกับรูปแบบ ความแรงของยาแต่ละตำรับ รวมทั้ง สถานะของตำรับยาว่าประสงค์ให้จัดเป็นยาประเภทใด เช่น ยาอันตราย ยาควบคุมพิเศษ เป็นต้น

4) ควรมีการกำหนดขนาดอักษรของข้อความคำเตือน และข้อความในภาพรวมของฉลากและเอกสารกำกับยา เนื่องจากที่ผ่านมาฉลากและเอกสารกำกับยาจำนวนมากในท้องตลาดไม่สามารถอ่านออกได้

รายละเอียดข้อเสนอฉลากและเอกสารกำกับยามาตรฐานของแอสไพริน แสดงไว้ในภาคผนวก 1 2 และ 3

ส่วนที่ 3 การประเมินคุณภาพมาตรฐานของยาแอสไพริน

รายงานปัญหาคุณภาพยาระหว่างตุลาคม 2540-กันยายน 2545 พบว่า ในภาพรวมเป็นปัญหาความคงสภาพของยาคือมีกลิ่นเปรี้ยวฉุนเหมือนน้ำส้มสายชู ชนิดตอกอัดเม็ดธรรมดามีปัญหาเม็ดกร่อนแตกหักหรือตกผลึกร่วมด้วย ชนิดเคลือบละลายในลำไส้มีปัญหาเม็ดยาเคลือบเกาะติดกันด้วย สำหรับผลตรวจวิเคราะห์ยาแอสไพรินตามโครงการสร้างหลักประกันคุณภาพและมาตรฐานบริการด้านยาปี 2547 ซึ่งสุ่มตัวอย่างจากโรงพยาบาลทุกระดับ รวม 95 ตัวอย่าง พบว่าตำรับเคลือบละลายในลำไส้ผิดมาตรฐาน 11 ตัวอย่าง (16.18%)

และตำรับตอกอัดเม็ดธรรมดาผิดมาตรฐาน 15 ตัวอย่าง (60%) ชนิดเคี้ยวผิดมาตรฐาน 1 ตัวอย่าง (50%) โดยอายุยาที่ตกมาตรฐานส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 2-3 ปี

ปัจจัยและสาเหตุของปัญหา สรุปได้ดังนี้

1. ความไม่คงสภาพของยา อาจเกิดจากความไม่เหมาะสมของบรรจุภัณฑ์ของยา หรือการขนส่ง/การเก็บรักษา เป็นหลัก สาเหตุอื่นๆ เช่น กระบวนการผลิต หรือสูตรตำรับที่ไม่เหมาะสม หรือใช้วัตถุดิบที่ไม่ได้มาตรฐาน

2. เม็ดยา enteric film coated เกาะติดกัน อาจเกิดจากการที่สูตรฟิล์มไม่ดี แห้งไม่พอในระหว่างกระบวนการผลิต ตัวทำละลายระเหยไม่หมด เมื่อทิ้งไว้นานๆ จะทำให้โพลิเมอร์ละลายออกมา เกิดการเชื่อมติดกันเองจากแรงกดในบรรจุภัณฑ์ แก้ไขโดยปรับปรุงสูตรตำรับและควบคุมกระบวนการผลิตให้เหมาะสมได้มาตรฐาน

3. การกร่อนแตกหัก (friability) ของเม็ดยาตอกอัดธรรมดาอาจเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น การเสียดสีและการกระทบกระเทือน ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบบ่อยหรือสูตรตำรับไม่ดี ซึ่งแก้ไขโดยปรับเปลี่ยนสูตรตำรับ โดยควบคุมไม่ให้ตำรับยาดูดซึมความชื้นมากเกินไปด้วย เนื่องจากความชื้นทำให้เกิดการสลายตัวของแอสไพริน และต้องควบคุมกระบวนการผลิตยา (In-process Control) ให้เป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนด

4. ขนาดเม็ดยามีผลต่อการละลาย การผิดมาตรฐานการละลายพบมากในยาเม็ดที่มีขนาดใหญ่ 300-325 มก. ทั้งที่เป็น enteric coated form (31.0%) หรือ immediate release form (71.4%) แต่ยาเม็ดที่มีความแรงต่ำ (60-162 มก) พบปัญหาน้อย (immediate release 5%) หรือไม่พบปัญหาเลย (enteric coated 0.0%)

5. รูปแบบยาแบบ immediate release ผิดมาตรฐาน degradation product (free salicylic acid) สูง เนื่องจากไม่มีสารป้องกันเม็ดยาจากความชื้น การเคลือบเม็ดยาแบบ enteric coated พบปัญหาน้อยกว่า โดยยา enteric coated ที่มีขนาดเม็ดยาใหญ่ (300-325 มก.) เสี่ยงต่อการผิดมาตรฐาน (ผิดมาตรฐาน 10.3%) มากกว่ายาเม็ดเล็ก (60 มก) (ผิดมาตรฐาน 0%)

6. ยาแอสไพรินที่เสี่ยงในการตกมาตรฐานสูงสุดคือ ชนิด immediate release ขนาดเม็ดยาใหญ่ (300-325 มก.) รองมาคือ immediate release ขนาด 60-162 มก. และ enteric coated tablet ที่มีเม็ดยาใหญ่ (300-325 มก.)

ผลการประเมินทะเบียนตำรับยาแอสไพรินด้านคุณภาพมาตรฐาน

ทะเบียนตำรับยาส่วนใหญ่เป็นทะเบียนเก่า มีข้อมูลไม่สมบูรณ์ แตกต่างจากหลักเกณฑ์ในปัจจุบันมากสรุปดังนี้

- ชนิดของบรรจุภัณฑ์และขนาดบรรจุของยาแอสไพรินในทะเบียนตำรับยา โดยทั่วไปไม่มีรายละเอียดของวัดสุที่ใช้เป็นบรรจุภัณฑ์และข้อมูลความคงสภาพของผลิตภัณฑ์
- มาตรฐานผลิตภัณฑ์ยาแอสไพรินสำเร็จรูป ส่วนใหญ่เป็นมาตรฐานที่กำหนดเองไม่เป็นไปตามเภสัชตำรับ ตำรับส่วนใหญ่ไม่มีมาตรฐานการละลาย สำหรับมาตรฐาน free salicylic acid มีทุกตำรับแต่มีวิธีแตกต่างกันด้วยวิธีตามเภสัชตำรับที่เก่ามาก เช่น NF 12-14; USP19- 23 BP 1980-1999 เป็นต้น

- ตำรับยาส่วนใหญ่ไม่มีเอกสารความคงสภาพ ไม่มีตำรับที่มี long term stability study และส่วนใหญ่ไม่แจ้งวิธีการผลิต

ตามหลักเกณฑ์ในปัจจุบันเอกสารด้านควบคุมคุณภาพของทะเบียนตำรับยาแอสไพรินจึงยังไม่เพียงพอในการคุ้มครองผู้บริโภคให้ได้รับยาที่มีประสิทธิภาพ ปลอดภัยและได้คุณภาพมาตรฐาน

ส่วนที่ 4 ข้อเสนอมาตรการควบคุมความเสี่ยงด้านความปลอดภัย ประสิทธิผล และคุณภาพมาตรฐาน

ก. ข้อสรุปผลการทบทวนทะเบียนตำรับยาแอสไพริน

1. การไม่อนุญาตการใช้ยาแอสไพรินในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี

1.1 ความปลอดภัยของยาแอสไพรินในเด็ก

มีหลักฐานที่แสดงว่า ยาแอสไพรินมีความสัมพันธ์กับการเกิด Reye's syndrome ในเด็กไทยที่ติดเชื้อไวรัส เช่น ไข้หวัดใหญ่ ไข้เลือดออก เป็นต้น และมีรายงานอุบัติการณ์การเกิดทั้งในเด็กเล็กและวัยรุ่น ซึ่งได้ทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อชีวิตหรือต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

1.2 ประโยชน์ของแอสไพรินที่ใช้สำหรับเด็ก ในการบรรเทาอาการไข้

ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่า ไม่ควรใช้แอสไพรินสำหรับแก้ไข้ในเด็ก เนื่องจาก โดยทั่วไปการวินิจฉัยว่าผู้ป่วย กรณีใดเป็นการติดเชื้อไวรัสทำได้ยาก จึงมีความเสี่ยงต่อ Reye's syndrome และมียาอื่นที่มีประสิทธิภาพปลอดภัยใช้แทนได้ เช่น paracetamol เป็นต้น ในต่างประเทศที่มีมาตรการจำกัดการใช้ในเด็กและวัยรุ่น หรือเพิ่มคำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับยา เช่น อังกฤษ สหรัฐอเมริกา ฯลฯ พบว่าลดอุบัติการณ์การเกิด Reye's syndrome ได้อย่างชัดเจน

1.3 การประเมินความเสี่ยงกับประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้แอสไพรินในเด็ก

แอสไพรินทั้งสูตรยาเดี่ยวและผสม ในรูปแบบยาผงและเม็ดฟู่ ไม่ได้เป็นยาที่ใช้ในสถานพยาบาล แต่โดยทั่วไปเป็นยาที่ประชาชนเลือกซื้อหาจากร้านยา หรือจากร้านขายของชำ เพื่อใช้ในการลดไข้ บรรเทาปวด โดยเฉพาะยาชนิดผง มักมีการนำไปใช้ลดไข้ในเด็ก จึงทำให้มีความเสี่ยงของการเกิดอันตรายของการใช้ยา เช่น Reye's syndrome เลือดออกในทางเดินอาหาร เป็นต้น เนื่องจากไม่สามารถประเมินได้ว่าเมื่อใดเด็กจะเป็นไข้จากเชื้อไวรัส แม้แพทย์ก็จำเป็นต้องมีการวินิจฉัยโรคอย่างรอบคอบและอาจต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เมื่อพิจารณาข้อมูลระบาดวิทยาของ Reye's syndrome ของคนไทยในกลุ่มช่วงอายุต่างๆ มาพิจารณาประกอบแล้วจึงสรุปได้ว่า ความเสี่ยงที่ได้รับจากจึงมากกว่าประโยชน์จึงไม่อนุญาตให้ใช้แอสไพรินในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี รวมทั้งให้แก้ไขทะเบียนตำรับยา ข้อความคำเตือน และปรับการจัดสถานะของยาแอสไพรินให้เหมาะสมกับผลการประเมินดังกล่าว สอดคล้องกับข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาแอสไพรินในปัจจุบัน

2. การแก้ไขสูตรยาผสมให้เป็นตำรับยาเดี่ยว

2.1 แก้ไขทะเบียนตำรับยา Aspirin + paracetamol ชนิดผงและชนิดเม็ด เป็นสูตรยาเดี่ยว

ไม่มีหลักฐานสนับสนุนการใช้เป็นยาผสม และมีความเสี่ยงในการใช้ยา เนื่องจากอาจมีการนำไปใช้ในเด็ก

2.2 แก้ไขทะเบียนตำรับยา Aspirin + chlorpheniramine ชนิดผง เป็นสูตรยาเดี่ยว

ยาสูตรนี้ใช้ในไข้หวัด ซึ่งโดยทั่วไปเกิดจากเชื้อไวรัส อีกทั้งมีรูปแบบยาเป็นผงที่สะดวกต่อการใช้ในเด็กจึงเพิ่มความเสี่ยงต่อ Reye's syndrome นอกจากนั้น ในปัจจุบันมีการระบาดของไข้เลือดออกที่เกิดขึ้นทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก รวมทั้ง ไข้หวัดนก ซึ่งห้ามใช้ยาแอสไพรินในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี จึงเพิ่มความเสี่ยงจนอาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้

3. การแก้ไขความแรงของแอสไพรินที่อนุญาต

3.1 การไม่อนุญาตให้แอสไพรินมีความแรงต่ำกว่า 75 มิลลิกรัม

ไม่มีหลักฐานสนับสนุนประสิทธิภาพในป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจ เช่น การป้องกันโรคหัวใจขาดเลือด เป็นต้น ซึ่งเป็นข้อบ่งใช้หลักทางการแพทย์ที่สั่งจ่ายให้กับประชาชนไทยส่วนใหญ่ในปัจจุบัน

3.2 การกำหนดความแรงของแอสไพรินเป็น available strength ที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน

เพื่อให้การใช้ยาเป็นไปด้วยความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ไม่เกิดความสับสนในการใช้

4. การแก้ไขฉลาก เอกสารกำกับยา และข้อบ่งใช้ที่อนุญาต

4.1 ทะเบียนตำรับยาแอสไพรินหลายตำรับที่มีการอนุญาตข้อบ่งใช้ที่ไม่สอดคล้องกับข้อมูลทางวิชาการในปัจจุบัน ความแรงและรูปแบบยาที่อนุญาตไว้ในบางข้อบ่งใช้นั้น ไม่มีหลักฐานสนับสนุนประสิทธิภาพ/ความปลอดภัยในการใช้ยา หรือไม่เหมาะสม หรือไม่สนับสนุนให้เกิดการใช้ยาที่ถูกต้อง

4.2 การแสดงฉลากยาและข้อความในเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ มีความหลากหลาย มีข้อความไม่สมบูรณ์เพียงพอที่จะทำให้เกิดการใช้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

4.3 ไม่มีเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน ที่จะให้ข้อมูลที่เข้าใจง่าย เหมาะสมกับประชาชนทั่วไป ขณะที่ยาแอสไพรินเป็นยาจำเป็นพื้นฐานที่ใช้กันอย่างแพร่หลายด้วยตนเอง และบุคลากรทางการแพทย์ จึงต้องคุ้มครองความปลอดภัยของประชาชน ให้ได้รับข้อมูลที่ถูกต้องในการปฏิบัติตนและใช้ยาได้อย่างปลอดภัย มีประสิทธิภาพ

5. การแก้ไขเอกสารด้านเคมีและการควบคุมคุณภาพยาแอสไพริน

ผลการประเมินและการเฝ้าระวังคุณภาพแอสไพรินในท้องตลาดของกระทรวงสาธารณสุข พบปัญหาคุณภาพของยาแอสไพรินในระดับสูง แม้ยามีอายุเพียง 2-3 ปี และจากผลการทบทวนเอกสารควบคุมคุณภาพในทะเบียนยาแอสไพริน (เช่น กระบวนการผลิต มาตรฐานยาสำเร็จรูป/วัตถุดิบตัวยาสำคัญ หลักฐานแสดงความคงสภาพของยา คุณภาพของบรรจุภัณฑ์) พบว่ามีข้อมูลด้านคุณภาพมาตรฐานไม่เพียงพอที่ยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาแอสไพรินได้

ข. มาตรการควบคุมความเสี่ยงด้านความปลอดภัย ประสิทธิผล และคุณภาพมาตรฐานยาแอสไพริน

1. สถานะของทะเบียนตำรับยาแอสไพรินตามกฎหมาย เปลี่ยนเป็นดังนี้

1.1 <u>ยาสามัญประจำบ้าน</u> ไม่จัดแอสไพรินเป็นรายการยาสามัญประจำบ้าน

1.2 <u>ยาอันตราย</u> ได้แก่ แอสไพรินทุกรูปแบบยาที่ใช้สำหรับแก้ปวด ลดไข้ โดยยกเว้นแอสไพรินบางรายการ ซึ่งยังมีความเหมาะสมให้ประชาชนดูแลตนเองในการบรรเทาอาการเจ็บป่วยเบื้องต้น

1.3 <u>ยาบรรจุเสร็จที่ได้รับการยกเว้นไม่เป็นยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ</u> โดยมีคุณสมบัติครบถ้วนดังนี้

1) ปริมาณแอสไพรินขนาดตั้งแต่ 300 มก.ต่อเม็ด (ซอง/แคปซูล) ขึ้นไป มีรูปแบบยาเป็นชนิดออกฤทธิ์ทันที
2) มีข้อบ่งใช้สำหรับ**แก้ปวด**
3) บรรจุแผงหรือซองที่ป้องกันความชื้น ซึ่งมีความเหมาะสมกับสภาพอากาศของประเทศไทย
4) ขนาดบรรจุที่อนุญาต แผงละไม่เกิน 10 เม็ด หรือกล่องละไม่เกิน 10 ซอง
5) แสดงเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนและเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ที่มีข้อความตามที่กำหนด (ดูรายละเอียดในข้อ 3.4)
6) แสดงฉลากที่มีรูปแบบและข้อความตามที่กำหนด (ดูรายละเอียดในข้อ 3.4)

1.4 <u>ยาควบคุมพิเศษ</u> ให้ยา aspirin ทุกรูปแบบยาที่มีการแสดงข้อบ่งใช้อื่น ที่มิใช่แก้ปวด ลดไข้

2. คำเตือนในฉลากและเอกสารกำกับยาตามกฎหมาย

2.1 <u>แอสไพรินที่ใช้สำหรับแก้ปวด ลดไข้</u> มีข้อความคำเตือน ดังนี้

1) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์
2) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่ ไข้เลือดออก และอีสุกอีใส
3) ห้ามใช้รักษาอาการปวดเมื่อยเนื่องจากทำงานหนัก
4) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้
5) สตรีมีครรภ์หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์
6) หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานานเพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหาร อาการหอบหืด ความผิดปกติของตับและไต ยกเว้นแพทย์สั่ง

คำเตือนข้อ 1) ถึง 3) วางไว้ในกรอบสีแดง โดยให้ใช้ตัวอักษรขนาดใหญ่ที่สามารถอ่านออกและเห็นได้ชัดเจน

<u>2.2 แอสไพรินที่ใช้สำหรับข้อบ่งใช้อื่น (ไม่มีข้อบ่งใช้แก้ปวด ลดไข้)</u> ให้แจ้งเฉพาะคำเตือนข้อ 4) ถึง 6)

3. การแก้ไขทะเบียนตำรับยา

3.1 ไม่อนุญาตให้ใช้ยาแอสไพรินสำหรับแก้ปวด ลดไข้ ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี

แก้ไขให้สอดคล้องกับสรรพคุณหรือสูตรยาที่แก้ไข เช่น ชื่อยา ความแรง สูตรยา ฉลาก เอกสารกำกำกับยา เป็นต้น

3.2 ความแรงของแอสไพริน

แก้ไขทะเบียนตำรับยาที่มีแอสไพรินเป็นส่วนประกอบทุกตำรับ ให้มีความแรงของแอสไพริน เป็นไปตามความแรงที่อนุญาต (available strength) โดยแก้ไขรายละเอียดอื่นๆ ให้สอดคล้องกับความแรงที่แก้ไข

3.2.1 ความแรงที่อนุญาตมีดังนี้

(1) มาตรฐานระบบเกรน ได้แก่ 81 (1 gr), 162 (2 gr), 324 หรือ 325 (5 gr), 650 (10 gr)มิลลิกรัม (1 grain มี 64.79891 mg)

(2) มาตรฐานระบบเมตริก ได้แก่ 75, 300 มิลลิกรัม (ซึ่งเป็นตัวเลขอ้างอิงที่เป็น evidence-based)

(3) ความแรงอื่นๆ ที่มีหลักฐานการวิจัยสนับสนุน ได้แก่ ยาแอสไพรินขนาด 100 หรือ 500 มิลลิกรัม และยาสูตรผสมแอสไพรินกับ dipyridamole

3.2.2 จากข้อ 3.2.1 มีทะเบียนตำรับยาแอสไพรินที่ไม่เป็นไปตามข้อ 3.2.1 ซึ่งต้องแก้ไขความแรง ได้แก่ ยาที่มี แอสไพรินในความแรงต่อหน่วย ในขนาดต่ำกว่า 75 มิลลิกรัม และยาที่มีความแรงในขนาด 80, 162.5, 165, 225, 450. 600, 806 มิลลิกรัม เป็นต้น

3.3 ข้อบ่งใช้ของแอสไพรินในแต่ละรูปแบบยาและความแรงแก้ไขตำรับยาให้สอดคล้องกับหลักฐานทางวิชาการ ดังนี้

3.3.1 ข้อบ่งใช้เกี่ยวกับการลดไข้ บรรเทาปวดในผู้ใหญ่ ใช้กับแอสไพรินชนิดรับประทาน ทุกรูปแบบที่ออกฤทธิ์ทันที ในขนาดตั้งแต่ 300 มก. ขึ้นไป และไม่อนุญาตยาแอสไพรินชนิด enteric coated เพราะยาชนิดเคลือบสำหรับละลายในลำไส้ ไม่มีประสิทธิภาพใน acute pain เนื่องจากดูดซึมได้ช้าประมาณ 2-4 ชั่วโมง

3.3.2 ข้อบ่งใช้เกี่ยวกับการต้านการอักเสบ

- การบรรเทาอาการปวด บวม และการอักเสบในโรคข้ออักเสบ ในผู้ใหญ่
  ใช้กับ aspirin ชนิดรับประทานทุกรูปแบบยา ในขนาดตั้งแต่ 300 มิลลิกรัม ขึ้นไป
- โรค juvenile rheumatoid arthritis, rheumatic fever และ Kawaski's disease
  ใช้กับ aspirin ชนิดรับประทานทุกรูปแบบยา ในขนาดตั้งแต่ 75 มิลลิกรัม ขึ้นไป

3.3.3 ข้อบ่งใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือด ใช้กับแอสไพรินชนิดรับประทานทุกรูปแบบ ขนาดตั้งแต่ 75-325 มก.(ตาม available strength)

3.4 การแสดงฉลากและเอกสารกำกับยาแอสไพรินทุกตำรับ ยกเว้นสูตร aspirin + dipyridamole โดยแก้ไขทะเบียนตำรับยาให้

3.4.1 แสดงเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนและเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ที่มีข้อความตามที่กำหนด

- การแสดงข้อความเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ให้ใช้ข้อความตามเอกสารกำกับยาแบบเต็ม หรือเอกสารกำกับยาแบบย่อ (รายละเอียดในภาคผนวก 1) โดยแสดงข้อความให้เหมาะสมกับรูปแบบ ความแรงของยาแต่ละตำรับ รวมทั้ง สถานะของตำรับยา
- การแสดงข้อความเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน ให้แสดงข้อความให้เหมาะสมกับรูปแบบ ข้อบ่งใช้ความแรงของยาแต่ละตำรับ รวมทั้ง สถานะของตำรับยา โดยใช้ Full

template เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (ฉบับเต็ม) (รายละเอียดในภาคผนวก 2) เป็นกรอบในการจัดทำเอกสาร

3.4.2 การแสดงฉลาก แสดงข้อความให้เหมาะสมกับรูปแบบ ข้อบ่งใช้ความแรงของยาแต่ละตำรับ รวมทั้ง สถานะของตำรับยา โดยใช้ Full template ฉลาก (ฉบับเต็ม) (รายละเอียดในภาคผนวก 3) เป็นกรอบในการจัดทำฉลาก

ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ตามที่กำหนดให้ขออนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นกรณีไป

3.5 การแก้ไขเอกสารด้านเคมีและการควบคุมคุณภาพยาแอสไพรินชนิดรับประทาน

3.5.1 แก้ไขมาตรฐานยาสำเร็จรูป ให้เป็นไปตามมาตรฐานตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ หรือฉบับที่ใหม่กว่า กรณีมาตรฐานไม่เป็นไปตามกำหนดให้ขออนุญาตเป็นกรณีไปโดยมีข้อมูลสนับสนุนว่าเทียบเท่ากับมาตรฐานที่กำหนด พร้อมข้อมูลการศึกษาความคงสภาพของยาให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาด้านความคงสภาพที่กำหนดในปัจจุบัน

3.5.2 แก้ไขมาตรฐานวัตถุดิบตัวยาสำคัญ ให้เป็นไปตามมาตรฐานตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ หรือฉบับที่ใหม่กว่า กรณีไม่เป็นไปตามกำหนดให้ขออนุญาตเป็นกรณีไป ทั้งนี้ต้องไม่ต่ำกว่ามาตรฐานตามตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ

3.5.3 ให้แก้ไขเพิ่มเติม source of raw material ของตัวยาสำคัญ (แอสไพริน) ดังนี้

3.5.3.1 ให้แจ้ง source of raw material ของตัวยาสำคัญ (แอสไพริน)โดยต้องทำ process validation ทุก source (production batch 3 batch ติดต่อกัน ซึ่งทำได้เฉพาะทะเบียนตำรับเก่า กรณีคำขอทะเบียนตำรับยาใหม่ให้ส่ง process validation protocol แล้วส่งผลการทำ process validation ตามกำหนดระยะเวลาภายหลังได้รับใบสำคัญ) กรณียานำเข้าอาจส่งใบรับรองคุณภาพวัตถุดิบตามมาตรฐานยุโรป ประกอบการพิจารณารับรองแหล่งวัตถุดิบตัวยาสำคัญได้ หมายเหตุ ข้อกำหนดนี้จะมีการตรวจ GMP ในรอบการตรวจคราวต่อไป

3.5.3.2 ให้เพิ่ม certificate of analysis ของตัวยาสำคัญ (แอสไพริน) ทั้งนี้ให้เป็นไปตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์การพิจารณาใบรับรองของผู้ผลิตแสดงรายละเอียดการวิเคราะห์ยาที่เป็นเภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่นำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร ลงวันที่ 22 มีนาคม 2549

3.5.3.3 หากมีการแก้ไข source of raw material ของตัวยาสำคัญ (แอสไพริน)ในภายหลัง ต้องแสดงข้อมูลเปรียบเทียบการละลายของตัวยา กรณีที่เป็นยาที่มิใช่ยาที่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องทำ dissolution/drug release (เช่น ชนิดเคี้ยว เม็ดฟู่ ยาผง) และข้อมูลความคงสภาพ (stability data) ว่าคุณภาพของยาสำเร็จรูปยังคงเหมือนเดิม

3.5.3.4 เอกสารที่ใช้ คือแบบแจ้งรายละเอียดแหล่งผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญ ใบรับรองผลวิเคราะห์วัตถุดิบทุกแหล่ง เอกสาร process validation protocol และ process validation data ทุกแหล่ง ในกรณีเปลี่ยนแหล่งผลิตวัตถุดิบตัวยาสำคัญแนบเอกสารการเปรียบเทียบการละลายของตัวยา กรณีที่เป็นยาที่มิใช่ยาที่

ได้รับการยกเว้นไม่ต้องทำ dissolution/drug release และข้อมูลความคงสภาพแสดงว่าคุณภาพยาสำเร็จรูปยังคงเหมือนเดิม

3.5.4 ให้แก้ไขเปลี่ยนแปลงขนาดบรรจุดังนี้

(1) ยาแอสไพรินชนิดออกฤทธิ์ทันที ที่สัมผัสกับยาโดยตรง ให้เป็นแผง (หรือซองกรณีเป็นยาผง) ที่กันความชื้น เท่านั้น

(2) ยาแอสไพรินชนิดออกฤทธิ์ละลายในลำไส้ ให้บรรจุในภาชนะป้องกันความชื้น

(3) ขนาดบรรจุ/บรรจุภัณฑ์ ที่ไม่เป็นไปตามข้อ (1) และ (2) ให้แก้ไขตัดขนาดบรรจุออก

3.5.5 เพิ่มวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (In-process Control) ที่มีคุณภาพเป็นมาตรฐานตาม Monograph ของยา และเพิ่มเติมวิธีการผลิตยาในการขึ้นทะเบียนตำรับยา

สำหรับประโยชน์จากเอกสารงานวิชาการฉบับนี้ ได้นำไปใช้ประกอบการพิจารณาของคณะอนุกรรมการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ซึ่งต่อมาได้มีการรับฟังความคิดเห็นของผู้มีส่วนได้ส่วนเสียและได้มีการเสนอคณะกรรมการยาอันนำไปสู่การจัดทำเป็นประกาศหรือคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขที่ออกตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม และได้นำมาบังคับใช้สู่การปฏิบัติ

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการประเมินผลหลังนำมาตรการตามการศึกษานี้ไปใช้ในทางปฏิบัติทั้งในเชิงกระบวนการและเชิงผลลัพธ์ต่อผู้บริโภค ผู้ประกอบการและผู้เกี่ยวข้อง สำหรับมาตรการในการออกคำสั่งกระทรวงสาธารณสุขเพื่อบังคับให้มีการแก้ไขทะเบียนตำรับยานั้น ควรมีการตรวจสอบการปฏิบัติตามของผู้รับอนุญาตเมื่อครบกำหนดเวลาเพื่อพิจารณาดำเนินการตามความเหมาะสมกับผู้ที่ไม่ปฏิบัติตามต่อไป ตลอดจน การพิจารณามาตรการที่เหมาะสมในการเรียกเก็บยาคืนโดยเฉพาะยาแอสไพรินสำหรับเด็กที่ยังคงจำหน่ายในท้องตลาด หลังเวลาในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงตำรับยาได้สิ้นสุดลง ตลอดจนการกำกับดูแลแหล่งจำหน่ายยาต่างๆ ให้ขายยาแอสไพรินอย่างถูกต้องตามกฎหมาย

2. มาตรการที่เสนอในการศึกษานี้ไม่ได้เสนอให้เพิกถอนทะเบียนตำรับยาแอสไพรินแบบซอง ซึ่งเป็นรูปแบบยาที่มีปัญหาการนำไปใช้ลดไข้ในเด็กและมีรายงานการเสียชีวิต โดยเห็นว่ามาตรการควบคุมความเสี่ยงที่เสนอจะช่วยควบคุมความเสี่ยงในการใช้ยาแอสไพรินในเด็กจากกลุ่มอาการรายย์ได้ หลังการดำเนินมาตรการดังกล่าว หากยังพบปัญหากลุ่มอาการรายย์จากการใช้ยาแอสไพรินชนิดซองในเด็ก ก็ควรมีการทบทวนมาตรการกำกับดูแลยาแอสไพรินชนิดซองเพิ่มเติม

3. ในการทบทวนทะเบียนตำรับยาและการพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ควรมีหลักเกณฑ์ในการประเมินที่ชัดเจน โดยเฉพาะในด้านการแสดงสรรพคุณหรือข้อบ่งใช้ของทะเบียนตำรับยา ให้เป็นไปตามข้อเท็จจริงและหลักฐานทางวิชาการ ทั้งนี้เพื่อให้การประเมินทะเบียนตำรับยามีประสิทธิภาพ

4. ควรมีการพัฒนาหลักเกณฑ์ในการจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยา ตามเกณฑ์ ACTD ซึ่งกำหนดไว้แต่หัวข้อ โดยนำแนวทางในการศึกษานี้ไปทดลองใช้ ตลอดจนพัฒนาคู่มือสำหรับผู้ประกอบการ ทั้งนี้ เพื่อให้การ

แสดงฉลากและเอกสารกำกับยา เป็นไปอย่างมีระบบ สอดคล้องกับหลักวิชาการ ลดความหลากหลายในการอนุญาตลง

5. ควรติดตามเฝ้าระวังคุณภาพยาแอสไพรินเพิ่มเติม เนื่องจากไม่ได้มีการเฝ้าระวังมาเป็นเวลานาน โดยเฉพาะยาชนิดซอง ซึ่งมิได้มีการสุ่มตัวอย่างตั้งแต่ปี 2537 (เคยพบปัญหาคุณภาพยาในระดับสูงจากสาเหตุความไม่คงสภาพของยาเมื่อถูกความชื้น) ทำให้ไม่ทราบสภาพปัญหาในปัจจุบัน

6. เนื่องจากทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยเป็นแบบตลอดชีพ ส่งผลให้ทะเบียนตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้นายแล้วมีมาตรฐานไม่สอดคล้องกับตำรายาในปัจจุบัน จึงควรมีการทบทวนตำรับยาที่อยู่ในเภสัชตำรับ ให้มีการปรับปรุงมาตรฐานยาสำเร็จรูปและมาตรฐานวัตถุดิบตัวยาสำคัญ โดยให้มีการแก้ไขมาตรฐานให้สอดคล้องกับตำรายาฉบับใหม่

บรรณานุกรม

1. อ.นพ.พีรยุทธ สิทธิไชยากุล. 2552. เอกสารประกอบการสอนรายวิชาหลักพยาธิวิทยาและนิติเวชศาสตร์ (499303) ปีการศึกษา 2552 เรื่อง Acute and Chronic Inflammation. ภาควิชาพยาธิวิทยาและนิติเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร.
2. AHFS 2005 page 1964.
3. Clinical Pharmacology 2006 CD-ROM Version 2.20, Gold Standard Multimedia
4. Aspirin caplet 300 mg. Boots Company PLC. SPC from the eMC. Last update August 2005.
5. Enteric coated aspirin. GlaxoSmithKline. Consumer. PDR from drugs.com
6. Aspirin drug information. Lexi-Comp, Inc. from uptodate.com
7. Aspirin in Matindale. The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press 2006.
8. British National Formulary. 51 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; March 2006.
9. British National Formulary for Children. 1 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; March 2006.
10. Aspirin in DrugPoints System. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 129, 2006.
11. Aspirin in Drugdex Drug Evaluation. MICRO-MEDEX(R) Healthcare Series Vol. 129, 2006.
12. Therapeutic Goods Administration. Review of Aspirin/Reye's syndrome warning statement. April 2004.
13. กมลเนตร จิระประภูศักดิ์. Case report: Reye's syndrome associated with aspirin. ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ. ปีที่ 9 ฉบับที่ 1 เดือนมกราคม-มีนาคม 2549.
14. พระราชบัญญัติยา พ.ศ.2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม. พิมพ์ครั้งที่ 2. 2537.
15. พรเพ็ญ เปรมโยธิน วรวิทย์ กิตติวงศ์สุนทร และวรรณา ศรีวิริยานุภาพ. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา การศึกษาวิจัยเพื่อจัดทำเกณฑ์แบ่งประเภทยา. พฤษภาคม 2543.
16. Federal Register, October 23, 1998.
17. Nonprescription Product Drug Therapeutics: 2nd ed. 2006. page 309.
18. Therapeutic Goods Administration. National Drugs and Poisons Schedule Committee. Record of Reasons. 43rd Meeting 22-23 February 2005.
19. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Aspirin legal status. [online]., 2010 [cited 2010 Jan 01]; Available from: URL: http://www.rpsgb.org/pdfs/medsasptable.pdf

20. กองควบคุมยา คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ (Generic Drugs) แบบ ASEAN HARMONIZATION เริ่มใช้ 1 มกราคม 2552.
21. นิวัติ วงศ์พรหมปรีดา. เกตดนัย ฤทธิพงศ์พิพัฒน์. นิภาภรณ์ จัยวัฒน์ และคณะ. การประเมินผลโครงการประชาสัมพันธ์ "อ่านฉลากก่อนซื้อ" ปี 2543. รายงานการวิจัย. กระทรวงสาธารณสุข, สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. 2543.
22. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. บทสรุปประเมินผลประสิทธิภาพ โครงการอ่านฉลากให้เข้าใจ ปลอดภัยปกป้องสิทธิ์ ประจำปีงบประมาณ 2546. รายงานการวิจัย. 2546.
23. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, กองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค. ความรู้เกี่ยวกับการใช้ยา. เอกสารเผยแพร่. กองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค. 2547.
24. Marc Green. Drugs, Adverse Effects & Warnings. [Online]. Available from http://www.visualexpert.com/Resources/drugwarnings.html
25. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Service. Guidance for Industry: Labeling OTC Human Drug Products-Submititing Requests for Exemptions and Deferrals [Online]. Available from: http://www.CDFDA/common/cderguid/3437DFT.DOC.
26. ภาณุ อุดมผล, พรศักดิ์ มธุรส, รุจิรา ไชยบัญดิษฐ์ และคณะ. การศึกษาปัญหาของการใช้ฉลากและการจำหน่ายยา อาหาร และเครื่องสำอาง กรณีศึกษา: ร้านชำในเขตจังหวัดพังงา. รายงานการวิจัย: สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดพังงา, กลุ่มงานคุ้มครองผู้บริโภคและเภสัชสาธารณสุข. 2542.
27. มนูญศักดิ์ ลิมป์รัชดาพร, มาระ วรรณกระจ่าง และ วันชัย จรัสเวศิน. โครงการสำรวจความถูกต้องของฉลากยากลุ่ม สเตียรอยด์: กรณีศึกษายาใช้ภายนอกและยาใช้เฉพาะที่. รายงานการวิจัย: มหาวิทยาลัยขอนแก่น, คณะเภสัชศาสตร์. 2536.
28. นิภาภรณ์ จัยวัฒน์ และ ชะอรสิน สุขศรีวงศ์. ความเข้าใจและปัญหาของฉลากยาแผนปัจจุบันบรรจุเสร็จในมุมมองของผู้บริโภคและนักวิชาการ. รายงานวิจัย: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, กองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค 2546.
29. พงษ์ศักดิ์ วิสุทธิพันธ์, วันดี วราวิทย์, ประพุทธ์ ศิริบุณย์, สุรางค์ เวียนจรรย, บรรณาธิการ. Reye's syndrome. ตำรากุมารเวชศาสตร์ (ฉบับเรียบเรียงใหม่ เล่ม 2). กรุงเทพมหานคร : โฮลิสติก พับลิชชิง; 2540. หน้า 323-6.
30. Poovorawan, Yong; Sowangool, Pongprera. Reye Syndrome. Chulalongkorn Medical Journal 1990 Oct; 34(10):811-7.
31. นพ.โสภณ เอี่ยมศิริถาวร (ผู้เรียบเรียง) สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค 2546 หน้า 377.
32. The Merck Manual, Sec. 19, Ch.265, Childhood Infections. Available from: http://www.merck.com/mrkshared/mmanual/ section19/chapter265/265c.jsp Search date 14/08/2006.
33. Halpin 2003, personal communication.

34. Remington 21st ed. 2005. page1535.
35. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients BMJ 2002;324:71-86 (12 January)
36. Hennekens CH. Update on aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease. Am J Manag Care. 2002 Dec;8(22 Suppl):S691-700. (Review)
37. De Gaetano G. Aspirin as an antithrombotic drug: from the aggregometer to clinical trials.. Verh K Acad Geneeskd Belg. 1990;52(6):459-71; discussion 471-3.
38. ทัดทรง ทั่วทิพย์. การประเมินผลยาเม็ดและชีวะประสิทธิผล. ยาเม็ด 2534, 221-49.
39. http://wwwapp1.fda.moph.go.th/drug/zone_gmp/gmp_book/book7.asp
40. Carstensen J.T. Theory of Pharmaceutical system. New York: Academic Press,Inc, 1973.
41. ภารุณี ถนอมเกียรติ. การบรรจุและเก็บรักษาเภสัชภัณฑ์. 2547.
42. ลินดา สิริเมฆวงค์, สมศรี ฉันทสุวรรณกุล. ความคงตัวของแอสไพรินในภาชนะแบ่งบรรจุ. โครงการพิเศษของหลักสูตรปริญญาตรีเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ปีการศึกษา 2531-2532.
43. ณรงค์ สาริสุต. ปฏิกิริยาระหว่างยากับสารปรุงแต่ง. ข่าวสารกลุ่มเภสัชกรการอุตสาหกรรม, 2529-2530; 6(1):17-8.
44. Aspirin Delayed-Release Tablets. USP29 NF24;2006:201-2.
45. Dissolution for Delayed-Release Tablets. USP29 NF24;2006:2681-2.

ภาคผนวก

เอกสารกำกับยาแอสไพริน สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมหรือผู้ประกอบโรคศิลปะ (ฉบับเต็ม)

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

ชื่อสามัญทางยา

aspirin **(AS pir in)** หรือ acetylsalicylic acid หรือ แอสไพริน

ชื่อการค้า

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

ตัวยาสำคัญ

aspirin (แอสไพริน)

แอสไพรินเป็น salicylic ester ของ acetic acid เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า ASA หรือ acetylsalicylic acid เป็นสารตัวหนึ่งในกลุ่ม salicylates และจัดเป็นยาในกลุ่ม NSAID ชนิดหนึ่ง • salicylate หมายถึง salicylic acid ในรูปของเกลือหรือ ester

ความแรง

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

สารอื่น ๆ

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

ระบุให้ชัดเจนว่าเป็น plain uncoated tablet, film coated tablet, enteric coated tablet, dispersible tablet, effervescent tablet, extended release tablet, powder, chewable tablet, capsule หรือรูปแบบอื่น

ระบุลักษณะอื่น ๆ ของยา เช่นรูปร่าง สี ขนาด ฯลฯ

4. เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์

เภสัชพลศาสตร์

ก. กลไกการออกฤทธิ์ของยา

แอสไพรินออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ cyclooxygenase (COX) เอนไซม์ ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน arachidonic acid ไปเป็น prostaglandin G_2 (PGG_2) อันเป็นขั้นตอนแรกของการสังเคราะห์ prostaglandins (เช่นชนิด E และ F) • เอนไซม์ cyclooxygenase (COX) มีอย่างน้อย 2 ชนิด (2 isozymes) ได้แก่ cyclooxygenase-1 (COX-1) และ cyclooxygenase-2 (COX-2) • COX-1 มีผลต่อการอักเสบ ควบคุมการทำงานของไตให้เป็นปรกติ เสริมสร้างความทนทานของเยื่อบุกระเพาะอาหาร ตลอดจนการจับตัวเป็นลิ่มของเลือด • COX-2 ถูกสร้างขึ้นเมื่อเซลล์ถูกกระตุ้นด้วยสารตัวกลาง (mediators) ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบหลายชนิด เช่น interleukin-1, tumor necrosis factor, lipopolysaccharide, mitogens, reactive oxygen intermediates เป็นต้น • แอสไพรินยับยั้ง COX เอนไซม์อย่างถาวร (irreversible) โดยมีความแรงในการยับยั้ง COX-1 เป็น 170 เท่าของ COX-2 • แอสไพรินมีฤทธิ์สำคัญที่นำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิกหลายประการดังนี้คือ

- **ฤทธิ์ต้านการอักเสบ** (anti-inflammatory actions) เชื่อว่าเกิดจากการออกฤทธิ์ยับยั้ง COX-1 และ COX-2 ณ บริเวณที่เกิดการอักเสบ (peripheral inhibition) แต่แอสไพรินอาจขัดขวางฤทธิ์หรือขัดขวางการสังเคราะห์สารตัวกลาง (mediators) อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบด้วย • เชื่อว่า COX-2 มีความสำคัญต่อการอักเสบมากกว่า COX-1 เนื่องจาก COX-2 ถูกชักนำให้เกิดขึ้นได้ในภาวะอักเสบที่กระตุ้นด้วย cytokines • การขัดขวาง COX-2 ด้วยแอสไพริน ส่งผลให้การสร้าง prostaglandins E และ F ถูกยับยั้ง • สารโพรสตาแกลนดินส์เหล่านี้ชักนำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดและเพิ่มสภาพให้ซึมได้ของเนื้อเยื่อ (tissue permeability) ส่งผลให้ของเหลวและเม็ดเลือดขาวซึมเข้าสู่บริเวณที่มีการอักเสบ ท้ายที่สุดอาการตรงต้นแบบ (classic symptoms) ของการอักเสบได้แก่ ปวด บวม แดง ร้อน ก็จะปรากฏขึ้น • นอกจากยับยั้งการซึมเข้าของของเหลว เม็ดเลือด

ขาวและสารตัวกลาง (mediators) ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ อันช่วยลดอาการบวมแล้ว แอสไพรินยังช่วยลดการหลั่งเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ทำลายเนื้อเยื่อจาก lysozymes อีกด้วย • ระดับ salicylates ในซีรัมที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบอยู่ระหว่าง 150-300 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งเป็นค่าที่สูงกว่าระดับยาที่มีฤทธิ์แก้ปวด ลดไข้ และฤทธิ์ขัดขวางการเกิดลิ่มเลือด

- **ฤทธิ์แก้ปวด** (analgesic actions) ยาในกลุ่ม salicylates ให้ผลแก้ปวดต่อเมื่อการปวดนั้นมีสาเหตุจากการอักเสบ ทั้งนี้เพราะ prostaglandins E และ F ทำให้หน่วยรับความรู้สึกเจ็บปวด (pain receptors) ไวต่อการกระตุ้น (sensitization) ทำให้เกิดภาวะเจ็บมากกว่าปรกติ (hyperalgesia) ดังนั้นแอสไพรินจึงมีฤทธิ์แก้ปวดโดยทางอ้อมด้วยการขัดขวางการสร้างสารโพรสตาแกลนดินส์ โดยไม่มีผลโดยตรงต่อ pain threshold • อย่างไรก็ตาม salicylates อาจออกฤทธิ์รบกวนการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด (pain perception) ในสมองส่วน hypothalamus อีกด้วย • ระดับ salicylates ในซีรัมที่มีฤทธิ์แก้ปวดอยู่ระหว่าง 30-100 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งเป็นค่าเดียวกันกับระดับยาที่มีฤทธิ์ลดไข้และฤทธิ์ขัดขวางการเกิดลิ่มเลือด
- **ฤทธิ์ลดไข้** (antipyretic actions) salicylates ลดไข้ด้วยการปรับ body temperature set point ให้กลับสู่ปรกติ ด้วยการยับยั้งการสร้าง PGE_2 ใน circumventricular organ ซึ่งอยู่ในสมองบริเวณ hypothalamus • หายากที่ salicylates จะลดอุณหภูมิร่างกายของผู้ที่ไม่มีไข้ • ในทางที่แย้งกัน (paradoxically) salicylates ในขนาดที่เป็นพิษกลับทำให้ผู้ป่วยมีอุณหภูมิร่างกายสูงขึ้นโดยเพิ่มการใช้ออกซิเจนและเพิ่มอัตราการสร้างและสลาย (metabolic rate) ของร่างกาย ● ระดับ salicylates ในซีรัมที่มีฤทธิ์ลดไข้อยู่ระหว่าง 30-100 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งเป็นค่าเดียวกันกับระดับยาที่มีฤทธิ์แก้ปวดและฤทธิ์ขัดขวางการเกิดลิ่มเลือด
- **ฤทธิ์ขัดขวางการเกิดลิ่มเลือด** (antithrombotic actions) แอสไพรินมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ thromboxane A2 (TXA_2) ผ่านการยับยั้ง COX-1 และยับยั้งการทำงานของ prostacyclin (PGI_2) ผ่านการยับยั้ง COX-2 จึงมีผลที่ขัดแย้งกันต่อการจับตัวเป็นลิ่มของเลือด กล่าวคือ thromboxane A2 เป็นสารหดหลอดเลือดที่มีฤทธิ์แรง (potent vasoconstrictor) และเป็นสารกระตุ้นการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด ในขณะที่ PGI_2 ออกฤทธิ์ตรงกันข้ามคือขัดขวางการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดและเป็นสารขยายหลอดเลือด (vasodilator) อย่างไรก็ตามข้อมูลแนะนำ (suggest) ว่าแอสไพรินมีผลต่อ TXA_2 เป็นสำคัญ ทั้งนี้การยับยั้ง COX ในเกล็ดเลือดเป็นไปอย่างถาวร เนื่องจากในเซลล์เกล็ดเลือดมีความสามารถจำกัดในการสร้าง TXA_2 กลับคืนมาใหม่ทำให้การใช้แอสไพรินเพื่อขัดขวางการเกิดลิ่มเลือดจึงใช้ยาในขนาดต่ำมาก ๆ ได้ (75 มิลลิกรัมต่อวันเป็นขนาดยาต่ำสุดที่ใช้ได้ผล ในการป้องกันหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจมีลิ่มเลือด) ผลในการต้านการเกิดลิ่มเลือดเป็นผลจากการขัดขวาง COX-1 เป็นสำคัญ ยาที่มีผลเด่นด้วย COX-2 จึงไม่มีฤทธิ์ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดและมีผลข้างเคียงที่สำคัญที่ต้องระมัดระวังเพิ่มขึ้นคือกล้ามเนื้อหัวใจตายและโรคหลอดเลือดสมอง • การยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดโดยแอสไพรินส่งผลให้ bleeding time นานขึ้นโดยจะกลับสู่ปรกติหลังหยุดยานาน 36 ชั่วโมง • แอสไพรินยังอาจช่วยให้การดำเนินโรคของโรคท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ดำเนินไปช้าลง โดยปกป้องผนังหลอดเลือดจากการเปลี่ยนแปลงโดย LDL • ในระยะหลังมีการเสนอว่าคุณประโยชน์ของแอสไพรินในการป้องกันการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายอาจเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการลดปริมาณของ C-reactive protein ในกระแสเลือด • แอสไพรินในขนาดสูงซึ่งเป็นขนาดที่เป็นพิษจะมีฤทธิ์ขัดขวางการสังเคราะห์ vitamin K-dependent clotting factors ส่งผลให้เกิดภาวะ

hypoprothrombinemia ได้ด้วย การรักษา aspirin toxicity จึงต้องใช้ vitamin K ในการรักษาร่วมด้วย

กลไกการเกิดพิษของยา

- **ผลต่อกระเพาะอาหารและลำไส้** (gastro-intestinal effects) แอสไพรินยับยั้งการสร้าง PGE_2 ผ่านการยับยั้งการทำงานของ COX-1 โดย PGE_2 มีหน้าที่สำคัญในการป้องกันเนื้อเยื่อของกระเพาะอาหารจากการระคายเคืองโดยกรดในกระเพาะอาหาร จึงก่อให้เกิดแผลในกระเพาะอาหาร จนเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารหรือกระเพาะอาหารทะลุได้ นอกจากนี้แอสไพรินยังระคายเคืองต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารได้โดยตรง • salicylates เพิ่มสภาพให้ซึมได้ (permeatibility) ของผนังกระเพาะอาหารต่อแคตไอออน ทำให้เพิ่มการสัมผัสของเยื่อบุกระเพาะอาหารต่อกรด • salicylates ยังสามารถกระตุ้น chemoreceptor trigger zone ในสมอง ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนได้
- **ผลต่อไต** (renal effects) เป็นผลจากการขัดขวางการสร้างสารโพรสตาแกลนดินส์ในไต โดย salicylates อาจลดปริมาณเลือดที่ไหลผ่านไต (renal blood flow) และลดอัตราการกรองผ่านกระจุกท่อไต (glomerular filtration rate) ซึ่งอาจทำให้มีน้ำและโพแทสเซียมคั่งในร่างกายในผู้ป่วยที่ขาดน้ำหรือการทำงานของไตบกพร่อง
- **ผลต่อการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ** (uricosuric effects) salicylates ในขนาดต่ำ (1-2 กรัมต่อวัน) ขัดขวางการหลั่งกรดยูริกสู่ปัสสาวะที่ท่อไตส่วนต้น ในขณะที่ยาในขนาดสูง > 5 กรัมต่อวัน ขัดขวางการดูดซึมกลับของกรดยูริกที่ท่อไต ส่งผลให้กรดยูริกถูกขับออกเพิ่มขึ้นในปัสสาวะ ยาในขนาดปานกลางไม่มีผลต่อการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ จึงไม่แนะนำให้ใช้แอสไพรินในการบรรเทาอาการปวดข้อจากโรคเกาต์ ด้วยเหตุผลเดียวกับการไม่แนะนำให้ใช้สารช่วยขับกรดยูริกทางปัสสาวะ (uricosuric agents) ในขณะที่มี acute attack ของโรคเกาต์
- **ผลต่อการหายใจ** (respiratory effects) salicylates กระตุ้นการหายใจได้โดยตรงด้วยการกระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจที่สมองส่วนเมดัลลา ส่งผลให้เกิด respiratory alkalosis ได้โดยทางอ้อม ซึ่งเป็นผลจากการขับคาร์บอนไดออกไซด์ออกมากเกินไป แต่ร่างกายอาจปรับสมดุลนี้ได้ด้วยการขับไบคาร์บอเนตออกทางไตเพิ่มขึ้น

เภสัชจลนศาสตร์

แอสไพรินดูดซึมจากทางเดินอาหารด้วยวิธี passive diffusion โดยร้อยละ 70 เข้าสู่กระแสเลือดในรูปเดิม อีกร้อยละ 30 ถูก hydrolyze ไปเป็น salicylic acid • หลังจากนั้นภายใน 1-2 ชั่วโมงแอสไพรินจะถูก hydrolyze ไปเป็น salicylic acid แทบทั้งหมดจนไม่สามารถวัดระดับ salicylate ได้ในเลือด • อัตราการดูดซึมยาขึ้นกับปัจจัยหลายประการ เช่น รูปแบบยา กล่าวคือ ยาในรูปเม็ดฟู่และ soluble tablet ดูดซึมได้เร็วที่สุด ตามมาด้วยยาในรูปอัดเม็ดแบบธรรมดาหรือแบบเคลือบด้วยฟิล์ม และดูดซึมได้ช้าที่สุดในรูป enteric coated tablet และแบบ extended-release • ยาในรูป enteric coated มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ต่ำกว่ายาที่ไม่ได้เคลือบ • อาหารลดอัตราการดูดซึม แต่ไม่ลดปริมาณการดูดซึมยา • การดูดซึมยาจะเพิ่มขึ้นในสภาวะที่เป็นด่าง • ระยะเวลาหลังกินยาจนได้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาเท่ากับ 15-240 นาที ขึ้นกับรูปแบบยา กล่าวคือ 30-60 นาทีสำหรับยาแบบเม็ดฟู่ 45-120 นาทีสำหรับยาแบบ film-coated tablets 4-12 ชั่วโมงสำหรับ extended-release tablets และ 8-14 ชั่วโมงสำหรับ enteric-coated tablets ดังนั้นยาในรูปแบบ enteric-coated tablets จึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้แก้ปวดในกรณีของ acute pain หรือ acute headache เช่น migraine ที่ต้องการการออกฤทธิ์ที่รวดเร็ว • ในสถานะคงตัว (steady state) ระดับ salicylate ในเลือดจะไม่แตกต่างกันระหว่างยาแบบไม่เคลือบกับแบบ enteric coated • ยาสามารถผ่านรกไปยังเด็กในครรภ์มารดา การให้ยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน อาจพบว่าระดับยาในทารกสูงกว่าระดับยาในมารดา • แอสไพรินจับกับ

โปรตีนได้น้อยเมื่อเทียบกับ salicylic acid แอสไพรินมีระยะครึ่งชีวิตระหว่าง 15-20 นาที โดยยาจะถูก hydrolyze อย่างรวดเร็วที่ตับได้เป็น salicylic acid ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไต

5. ข้อบ่งใช้

(1) **ใช้ลดไข้ บรรเทาปวดในผู้ใหญ่** ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดฟัน ปวดประจำเดือน ปวดกล้ามเนื้อและข้อจากการบาดเจ็บ ไม่ใช้ลดไข้ แก้ปวดในเด็กและผู้มีอายุน้อยกว่า 18 ปี เพื่อป้องกันการเกิด Reye's syndrome ในข้อบ่งใช้นี้ให้ใช้ยาระยะสั้น เพื่อป้องกันการเกิดแผลและเลือดออกในทางเดินอาหาร

(2) ใช้ต้านการอักเสบ

(2.1) เพื่อบรรเทาอาการปวด บวม และการอักเสบในโรคข้ออักเสบ (inflammatory joint disease) ได้แก่ ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus และ juvenile rheumatoid arthritis ไม่ใช้ใน acute gouty arthritis

(2.2) ในโรค rheumatic fever

(2.3) ในโรค Kawasaki's disease

(3) **ใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือด** (anti-thrombosis) โดยป้องกันการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด (anti-platelets aggregation) ในโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจหรือสมอง ได้แก่ acute ischemic attack, carotid endarterectomy, cerebrovascular accident, prophylaxis of cerebrovascular accident, coronary artery bypass graft, prophylaxis of coronary artery disease, myocardial infarction, prophylaxis of myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, prophylaxis of transient ischemic attacks และ unstable angina

6. ขนาดยาที่แนะนำ

ก. ใช้ยาขนาดปานกลางเพื่อลดไข้ บรรเทาปวด ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดฟัน ปวดประจำเดือน ปวดกล้ามเนื้อและข้อจากการบาดเจ็บ

- **ผู้ใหญ่** ครั้งละ 300-650 มิลลิกรัม ห่างกัน 4 ชั่วโมง หรือ 900-1000 มิลลิกรัม ห่างกัน 6 ชั่วโมง กินยาพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 4 กรัมต่อวัน ควรใช้ยาในข้อบ่งใช้นี้ในระยะสั้นเพื่อป้องกันการเกิดแผลและเลือดออกในกระเพาะอาหาร ยาในรูป enteric-coated ดูดซึมได้ช้าจึงมีการเริ่มต้นการออกฤทธิ์ช้า ไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ในข้อบ่งใช้นี้
- **เด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี** ไม่ใช้แอสไพรินในข้อบ่งใช้นี้เพื่อป้องกันการเกิด Reye's syndrome

ข. ใช้ยาขนาดสูงในการต้านการอักเสบเพื่อบรรเทาอาการปวด บวม และการอักเสบในโรคข้ออักเสบในผู้ใหญ่ ได้แก่ ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis และ systemic lupus erythematosus ไม่ใช้ใน acute gouty arthritis

ครั้งละ 300-1000 มิลลิกรัม ห่างกัน 4 ชั่วโมง หลังอาหาร ในภาวะอาการเฉียบพลันใช้ยาในขนาด 8 กรัมต่อวัน

ค. ใช้ยาขนาดสูงในการต้านการอักเสบในเด็กและผู้มีอายุน้อยกว่า 18 ปี ในโรค juvenile rheumatoid arthritis

- เด็กที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 กก. ใช้ยาในขนาด 60-90 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 4-6 ชั่วโมงหรือวันละ 5-6 ครั้ง หากจำเป็นอาจเพิ่มขนาดยาได้ถึง 130 มก./กก./วัน จนได้ระดับ salicylate ในพลาสมาระหว่าง 150-300 ไมโครกรัม/มล. ขนาดยา maintenance มักอยู่ระหว่าง 80-100 มก./กก./วัน
- เด็กที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 25 กก. ใช้ยาในขนาด 2.4-3.6 กรัมต่อวัน

ง. ใช้ยาขนาดสูงในการต้านการอักเสบในโรค rheumatic fever

- ผู้ใหญ่ 4-8 กรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 4-5 ครั้ง
- เด็ก ในผู้ป่วยที่มีอาการของ migratory polyarthritis เพียงอย่างเดียว หรือมีอาการของ carditis ร่วมด้วย เช่นมีหัวใจโต แต่ยังไม่มีอาการของหัวใจล้มเหลว • ให้ยาในขนาด 80-100 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง โดยมี

เป้าหมายให้ได้ระดับ salicylate ในซีรัมประมาณ 20-25 มก.% ให้ยาไปนาน 14 วัน แล้วลดขนาดยาลงเหลือ 60-70 มก./กก./วัน ไปนาน 4-6 สัปดาห์ • หากการวินิจฉัยถูกต้องอาการมักดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 1-2 วัน • หรืออาจให้ยาแบบขั้นบันไดภายใน 3 วันคือ เริ่มยาในขนาด 60 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง หากอาการไม่ดีขึ้นในวันรุ่งขึ้นให้ยาในขนาด 90 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง หากยังไม่ดีขึ้นเพิ่มขนาดยาเป็น 120 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 5-6 ครั้ง ในวันที่สาม

- ในผู้ป่วยที่มีอาการของ carditis ไม่มีหลักฐานว่าแอสไพรินช่วยป้องกันลิ้นหัวใจจากการถูกทำลาย

จ. ใช้ยาขนาดสูงในการต้านการอักเสบในโรค Kawasaki's disease โดยใช้ร่วมกับ intravenous gammaglobulin (IVIG)

- ใน acute phase ของโรคใช้ยาในขนาดสูงเนื่องจากการดูดซึมแอสไพรินลดลงและการขับถ่ายยาเพิ่มขึ้นในระยะแรกของโรคนี้ • โดยให้ยาในขนาด 80-100 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 4 ครั้งจนถึงวันที่ 14 นับจากเริ่มมีอาการหรือจนผู้ป่วยไม่มีไข้นานอย่างน้อย 48-72 ชั่วโมง • (ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยจะไม่มีไข้ภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากได้ IVIG ในขนาด 2 กรัม/กก. เพียงครั้งเดียว) • หลังจากนั้นให้ยาในขนาด 3-5 มก./กก./วัน นาน 6-8 สัปดาห์นับจากเริ่มมีอาการของโรค จนกระทั่งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่นค่า ESR กลับสู่ปรกติ เพื่อป้องกันการเกิด coronary aneurysm thrombosis • ในผู้ป่วยบางรายอาจต้องให้ยาอย่างต่อเนื่องตลอดไปหากพบว่ามีความผิดปรกติของหลอดเลือดหัวใจจากการตรวจด้วย echocardiography • ผู้เชี่ยวชาญชาวญี่ปุ่นบางรายแนะนำให้ใช้ยาในขนาด 3-5 มก./กก./วัน ตั้งแต่เริ่มการรักษาเพื่อป้องกันผลข้างเคียงจากการใช้แอสไพรินในขนาดสูงได้แก่ พิษต่อตับ แผลเลือดออกในทางเดินอาหาร และ Reye's syndrome ซึ่งอาจเป็นวิธีรักษาที่สมเหตุผลเนื่องจากอาการต่าง ๆ ในช่วงแรกจะถูกควบคุมได้อย่างรวดเร็วด้วย IVIG • ในขณะที่แพทย์ส่วนหนึ่งในประเทศญี่ปุ่นใช้ยาเริ่มต้นในขนาด 30-50 มก./กก./วัน • ณ ปัจจุบัน ยังไม่มีหลักฐานที่บริบูรณ์พอจะลงความเห็นได้แน่นอนว่าในระยะ acute phase ของโรคการให้ยาในขนาดใดให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด • การวินิจฉัยโรคให้ได้อย่างรวดเร็วและให้การรักษาด้วย IVIG ร่วมกับแอสไพรินภายใน 10 วันนับจากเริ่มมีอาการลดอัตราตายจาก 2% ลงเหลือต่ำกว่า 0.01% แต่ร้อยละ 2-5 ของผู้ป่วยจะยังคงเกิดความผิดปรกติของหลอดเลือดหัวใจ

ฉ. ใช้ยาขนาดต่ำเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือด โดยป้องกันการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด

แอสไพรินในขนาด 75 มิลลิกรัม เป็นขนาดยาต่ำสุดที่มีประสิทธิภาพทางคลินิกในการป้องกันการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด ปัจจุบันมีหลักฐานว่า enteric coated aspirin ในขนาด 75 มก. มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการทำงานของ thromboxane B2 ได้ต่ำกว่า plain aspirin ในขนาดยาที่เท่ากัน ดังนั้น enteric coated aspirin จึงไม่ใช่ยาตัวแรกที่ควรเลือกใช้โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาในขนาดต่ำหรือใช้ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมาก

- **acute myocardial infarction** ให้ยาในขนาด 150-325 มิลลิกรัม ทันทีที่มีอาการก่อนนำส่งโรงพยาบาลหรือทันทีที่วินิจฉัยได้ เคี้ยวยาให้ละเอียดก่อนกลืน เพื่อเพิ่มการดูดซึมผ่าน buccal mucosa และช่วยให้การดูดซึมในกระเพาะอาหารเป็นไปอย่างรวดเร็วขึ้น ห้ามใช้ยาชนิด enteric coated สำหรับกรณีนี้เนื่องจากการดูดซึมเกิดได้ช้า
- **acute ischemic stroke** ในรายที่ไม่เข้าข่ายให้ทำการละลายลิ่มเลือด (thrombolysis) ให้ยาในขนาด 150-325 มิลลิกรัม วันละครั้ง ภายใน 48 ชั่วโมงของการเริ่มต้นอาการ
- **myocardial infarction prophylaxis** ทั้งแบบ primary และ secondary prophylaxis ใช้ยาในขนาด 75-325 มิลลิกรัม วันละครั้ง ทุกวันตลอดไป
- **noncardioembolic stroke prophylaxis** ในผู้ป่วยที่มีประวัติ Transient Ischemic Attack (TIA) ใช้ยาในขนาด 75-325 มิลลิกรัม วันละครั้ง ทุกวันตลอดไป (ขนาดยาที่มี

รายงานไว้ในงานวิจัยทางคลินิกอยู่ระหว่าง 30 มิลลิกรัมต่อวันถึง1300 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง)

- cardioembolic stroke prophylaxis ในผู้ป่วยที่มีประวัติ atrial fibrillation ซึ่งมีความเสี่ยงปานกลางขึ้นไป (ได้แก่ อายุ 65-75 ปี หรือ เป็นเบาหวาน หรือ เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจที่ยังมีการทำงานของหัวใจห้องล่างซีกซ้ายเป็นปกติ) และไม่สามารถใช้ warfarin ใช้ยาในขนาด 325 มิลลิกรัม วันละครั้ง ทุกวันตลอดไป (ในข้อบ่งใช้นี้ aspirin มีประสิทธิภาพในการป้องกัน stroke ได้ต่ำกว่า warfarin)
- stable angina **และ** chronic coronary artery disease (CAD) ใช้ยาในขนาด 75-325 มิลลิกรัม วันละครั้ง ทุกวันตลอดไป ไม่ควรใช้ยาในขนาดต่ำกว่า 75 มิลลิกรัมต่อวัน
- unstable angina ใช้ยาในขนาด 75-325 มิลลิกรัม วันละครั้ง ทุกวันตลอดไป
- coronary artery bypass graft เริ่มให้ยา 6 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด ในขนาด 325 มิลลิกรัม วันละครั้ง นาน 1 ปี
- percutaneous coronary intervention เริ่มด้วยยาในขนาด 325 mg 2 ชั่วโมงก่อนดำเนินการ หลังจากนั้นให้ยาในขนาด 160-325 mg วันละครั้งตลอดไป

ช. ขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปรกติ

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อพิษของ salicylate เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีวิธีมาตรฐานในการปรับขนาดยา หลีกเลี่ยงการใช้ในโรคตับที่รุนแรง

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปรกติ

หลีกเลี่ยงการใช้ aspirin หากไตวายขั้นรุนแรง (CrCl < 10 ml/min)

7. วิธีใช้ยา

1) กินยาพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที และดื่มน้ำตามอย่างน้อย 1 แก้วเพื่อลดการระคายเคืองของกระเพาะอาหาร

2) ยาแอสไพรินชนิดผงอาจระคายเคืองช่องปากและหลอดอาหารได้ จึงควรละลายยาในน้ำ 1 แก้วแล้วดื่ม ไม่ควรเทผงยาใส่ปากโดยตรง

3) ภายใน 10 นาทีหลังกินแอสไพรินไม่ควรนอนลง เพราะยาอาจค้างในหลอดอาหารและทำให้หลอดอาหารเป็นแผลและตีบได้

8. ข้อห้ามใช้

1) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี ยกเว้นมีความจำเป็น เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

2) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่และอีสุกอีใส เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

3) ห้ามใช้รักษาอาการปวดเมื่อยเนื่องจากทำงานหนัก เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร

4) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้

5) ห้ามใช้กับผู้ป่วยที่แพ้แอสไพรินรวมทั้ง salicylates หรือ NSAIDs เนื่องจากอาจแพ้แอสไพรินได้เช่นเดียวกัน

6) ห้ามใช้กับผู้ป่วยหอบหืด vasomotor rhinitis ริดสีดวงจมูก (nasal polyps) ลมพิษ และ angioedema เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจแพ้แอสไพรินได้ง่าย

7) ห้ามใช้กับผู้มีปัญหาเลือดออกหยุดยากเช่นฮีโมฟิเลีย และไข้เลือดออก หรือใช้กับผู้ที่ใช้ยาที่ทำให้เลือดแข็งตัวช้า

8) ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคเกาต์

9) ห้ามใช้กับผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตเสียไปอย่างมาก

10) ห้ามใช้กับผู้ได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะ หรือมีปัญหาเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะ

11) ห้ามใช้กับสตรีมีครรภ์ในไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์

12) ห้ามใช้กับผู้กำลังเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ (peptic ulcer) แผลเลือดออกในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ หรือมีประวัติเคยเป็นโรคดังกล่าว

13) ห้ามกินยาที่หมดอายุหรือเสื่อมสภาพ ซึ่งมีกลิ่นน้ำส้มสายชูรุนแรง หรือมีเกล็ดสีขาวบนเม็ดยา

9. คำเตือนและข้อควรระวัง

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

(คำเตือนข้อ 1 ถึง 3 ให้แสดงในกรอบสีแดงและใช้ตัวอักษรขนาดใหญ่ที่อ่านออกและเห็นได้ชัดเจน)

1) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์ 2) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่ ไข้เลือดออก และอีสุกอีใส 3) ห้ามใช้รักษาอาการปวดเมื่อยเนื่องจากทำงานหนัก

4) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้

5) สตรีมีครรภ์หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์

6) หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหาร อาการหอบหืด ความผิดปกติของตับและไต ยกเว้นแพทย์สั่ง

คำเตือนและข้อควรระวังอื่น

1) การใช้ร่วมกับ NSAIDs อาจเพิ่มการคั่งของเกลือและของเหลวในร่างกายและอาจทำให้ไตวายได้

2) หลีกเลี่ยงการใช้แอสไพรินภายใน 6 สัปดาห์ ภายหลังการให้วัคซีนอีสุกอีใส (ซึ่งเป็นวัคซีนชนิดมีชีวิต) เพื่อป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

3) ในเด็กและวัยรุ่นที่ต้องใช้แอสไพรินอย่างต่อเนื่อง ควรหยุดแอสไพรินในทันทีที่ผู้ป่วยมีไข้ และเริ่มแอสไพรินใหม่หลังจากไข้ลดลงเป็นปรกติแล้ว

4) การใช้ร่วมกับ Cox-2 inhibitors ส่งผลให้ประโยชน์ของ Cox-2 inhibitors ในการลดอันตรายต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้สูญเสียไป การใช้ Cox-2 inhibitors ในผู้ที่ใช้ aspirin อย่างต่อเนื่องจึงไม่ใช่การใช้ยาที่สมเหตุผล

10. อันตรกิริยากับยาอื่น

ยาที่ใช้ร่วมด้วย	ผลที่เกิดขึ้น
Alcohol และ corticosteroid	เพิ่มผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร
Anticoagulants (heparin, warfarin)	เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก
Sulfonylureas	เพิ่มฤทธิ์การลดระดับกลูโคสในพลาสมา
Methotrexate	เพิ่มพิษต่อไขกระดูก
Uricosuric agent	ลดฤทธิ์การขับ uric acid
NSAIDs	เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก ลดการทำงานของไต เพิ่มพิษต่อทางเดินอาหาร และลดฤทธิ์ antiplatelets ของ aspirin

11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

แอสไพรินในขนาดปานกลาง (analgesic dose) มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดทั้งต่อมารดาและทารก จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์โดยเฉพาะระยะไตรมาสที่สามเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกผิดปกติ นอกจากนี้ aspirin ยังอาจส่งผลให้เกิดการคลอดเลยกำหนด (delayed birth) และการคลอดยืดเยื้อ (prolonged labour) ยาในขนาดสูงอาจทำให้ ductus arteriosus ปิดก่อนกำหนดส่งผลให้เกิด pulmonary hypertension ในทารกแรกเกิดได้ (ดูข้อห้ามใช้ คำเตือนและข้อควรระวัง)

แอสไพรินผ่านสู่น้ำนมมารดาได้จึงห้ามใช้ในสตรีขณะให้นมบุตรเพราะอาจทำให้เกิดผื่นและภาวะเลือดออกผิดปกติในเด็กได้ ตลอดจนเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด Reye's syndrome ในเด็ก (ดูข้อห้ามใช้)

12. อาการไม่พึงประสงค์

ระบบภูมิคุ้มกัน: เกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) โดยมีลมพิษ น้ำมูกไหล แน่นจมูก angioneurotic edema หรือหายใจลำบากจากหลอดลมตีบอย่างรุนแรง

ระบบทางเดินอาหาร: อาหารไม่ย่อย (dyspepsia) คลื่นไส้ อาเจียน ระคายเคืองเยื่อบุทางเดินอาหารทำให้เกิด erosion หรือแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเกิดรูทะลุได้ • การใช้ low dose aspirin เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดแผลและเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเกิดรูทะลุเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าของผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา โดยยาชนิด plain และ enteric coated มีความเสี่ยงไม่แตกต่างกัน • พิษต่อตับพบได้น้อย

ระบบไต: เกลือแร่และของเหลวสะสมในร่างกาย ตลอดจนทำให้การทำงานของไตลดลง

ระบบหู: มีเสียงในหู (tinnitus)

ระบบกล้ามเนื้อ: rhabdomyolysis

Reye's syndrome ได้แก่ภาวะ hepatic encephalopathy โดยมีอาการอาเจียนอย่างต่อเนื่อง ระดับความรู้สึกตัวลดลง ระดับเอนซัยม์ตับในพลาสมาเพิ่มขึ้น ระดับโปรทรอมบินในเลือดลดลง และมีภาวะระดับแอมโมเนียในเลือดสูง ซึ่ง Reye's syndrome มักเกิดในเด็กและวัยรุ่นที่ใช้ aspirin ขณะมีโรคติดเชื้อไวรัสเช่นไข้หวัดใหญ่ อีสุกอีใส นอกจากนี้ยังมีรายงานในผู้ป่วยที่มีอายุมากถึง 61 ปีด้วย

13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีรักษา

พิษจาก salicylates มักเกิดขึ้นเมื่อระดับยาในพลาสมาสูงเกินกว่า 350 มก./ลิตร (2.5 มิลลิโมล/ลิตร) ผู้ใหญ่ที่เสียชีวิตส่วนใหญ่มีระดับยาเกินกว่า 700 มก./ลิตร การกินยาครั้งเดียวในขนาดน้อยกว่า 100 มก./กก. มักไม่ทำให้เกิดพิษที่ร้ายแรง

อาการสำคัญของพิษจาก salicylatae ได้แก่ อาเจียน ภาวะขาดน้ำ มีเสียงในหู เวียนศีรษะ หูหนวก เหงื่อออก มือเท้าร้อน ชีพจรเต้นแรง และหายใจเร็วและแรง ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบภาวะ acid-base disturbance โดยพบร่วมกันระหว่าง respiratory alkalosis และ metabolic acidosis โดยอาจมี arterial pH ปกติหรือสูงกว่าปกติในผู้ใหญ่หรือเด็กโตกว่า 4 ขวบ เด็กอายุ 4 ปีหรือต่ำกว่ามักมีภาวะ metabolic acidosis เด่นกว่าและมี arterial pH ต่ำ ทั้งนี้ภาวะ acidosis อาจเพิ่มการนำ salicylates ผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมอง

อาการที่พบได้ไม่บ่อยประกอบด้วย การอาเจียนเป็นเลือด ไข้สูงเกิน ระดับกลูโคสในเลือดต่ำ ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ เพิ่มสัดส่วนของ INR/PTR ไตวาย intravascular coagulation ปอดบวมน้ำ อาการทางระบบประสาทได้แก่อาการสับสน disorientation โคมา และชักพบในผู้ใหญ่ได้น้อยกว่าเด็ก

การรักษาในผู้ใหญ่ ให้ activated charcoal ถ้ากินยามาไม่เกิน 1 ชั่วโมง และกินยามากกว่า 250 มก./กก. ควรวัดระดับ salicylate ในพลาสมาแม้ว่าความรุนแรงของการเป็นพิษไม่สามารถประเมินได้จากระดับยาเพียงอย่างเดียวหากแต่ต้องประเมินจากอาการทางคลินิกและ biochemical change ต่างๆ ร่วมด้วย การขับถ่าย salicylates เพิ่มขึ้นในภาวะปัสสาวะเป็นด่าง ด้วยการให้ 1.26% sodium bicarbonate และตรวจติดตามค่า pH ของปัสสาวะ การแก้ไขภาวะ metabolic acidosis ด้วยการให้ 8.4 % sodium bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ (ตรวจระดับโปแตสเซียมในซีรัมก่อน) ไม่ควรเร่งการขับปัสสาวะด้วยการให้ของเหลวเข้าทางหลอดเลือดดำในปริมาณมากเนื่องจากไม่ช่วยเพิ่มการขับ salicylate ออกจากร่างกายและอาจทำให้เกิด pulmonary edema ได้ หากอาการพิษรุนแรงการทำ hemodialysis เป็นการรักษาอันดับแรกที่ควรใช้และควรใช้กับผู้ป่วยที่มีระดับ salicylate ในพลาสมาเกินกว่า 700 มก./ลิตร หรือระดับต่ำกว่านี้หากมีอาการรุนแรง อายุน้อยกว่า 10 ปี หรืออายุมากกว่า 70 ปี

14. สภาวะการเก็บรักษา

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต (แสดงข้อมูลประกอบ)

15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

16. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

ระบุหมายเลขโทรศัพท์ และโทรสาร (ถ้ามี)

17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

พฤศจิกายน 2549

References:

1. Clinical Pharmacology 2006 CD-ROM Version 2.20, Gold Standard Multimedia

2. Aspirin caplet 300 mg. Boots Company PLC. SPC from the eMC. Last update August 2005.

3. Enteric coated aspirin. GlaxoSmithKline. Consumer. PDR from drugs.com

4. Aspirin drug information. Lexi-Comp, Inc. from uptodate.com

5. Aspirin in Matindale. The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press 2006.

6. British National Formulary. 51 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; March 2006.

7. British National Formulary for Children. 1 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; March 2006.

8. Aspirin in DrugPoints System. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 129, 2006.

9. Aspirin in Drugdex Drug Evaluation. MICRO-MEDEX(R) Healthcare Series Vol. 129, 2006.

10. Aspirin safety. Bayer HealthCare LLC. 2005

11. Rheumatic Fever in The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 18th Edition. 2006.

12. Cilliers A. Treating acute rheumatic fever. BMJ. 2003 Sep 20;327(7416):631-2.

13. Cilliers AM, Manyemba J, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2).

14. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 2004 Oct 26;110(17):2747-71. [236 references].

15. Cox D, Maree AO, Dooley M, Conroy R, Byrne MF, Fitzgerald DJ. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. Stroke. 2006 Aug;37(8):2153-8. Epub 2006 Jun 22.

16. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. Br J Clin Pharmacol. 2001 Nov;52(5):563-71.

17. de Abajo FJ, Garcia Rodriguez LA Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. BMC Clin Pharmacol. 2001;1:1. Epub 2001 Feb 13.

18. Zeitz HJ. Bronchial asthma, nasal polyps, and aspirin sensitivity: Samter's syndrome. Clin Chest Med. 1988 Dec;9(4):567-76.

19. Ole Daniel Enersen. Samter's Syndrome. Who Named It? website. http://www.whonamedit.com/synd.cfm/2240.html

เอกสารกำกับยาแอสไพริน สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมหรือผู้ประกอบโรคศิลปะฉบับย่อ ข้อบ่งใช้ ลดไข้ บรรเทาปวด (ยาอันตราย)

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

aspirin (AS pir in) หรือ acetylsalicylic acid หรือ แอสไพริน

ชื่อการค้า

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

ตัวยาสำคัญ

aspirin (แอสไพริน)

ความแรง

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต แต่ต้องมีขนาดตั้งแต่ 300 mg ขึ้นไป

สารอื่น ๆ

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

ระบุให้ชัดเจนว่าเป็น prompt release form แบบใด เช่น plain uncoated tablet, film coated tablet, dispersible tablet, effervescent tablet, powder, chewable tablet, capsule หรือรูปแบบอื่น

ระบุลักษณะอื่น ๆ ของยา เช่นรูปร่าง สี ขนาด ฯลฯ

4. เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์

เภสัชพลศาสตร์

ก. กลไกการออกฤทธิ์ของยา

- แอสไพรินออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ cyclooxygenase (COX) เอนไซม์ มีผลต่อการอักเสบ ควบคุมการทำงานของไตให้เป็นปรกติ เสริมสร้างความทนทานของเยื่อบุกระเพาะอาหาร ตลอดจนการจับตัวเป็นลิ่มของเลือด

ข. กลไกการเกิดพิษของยา

- **ผลต่อกระเพาะอาหารและลำไส้**(gastro-intestinal effects) แอสไพรินยับยั้งการสร้าง PGE_2 ซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการป้องกันเนื้อเยื่อของกระเพาะอาหารจากการระคายเคืองโดยกรดในกระเพาะอาหาร
- **ผลต่อไต** (renal effects) เป็นผลจากการขัดขวางการสร้าง prostaglandins ในไต โดยอาจลดปริมาณเลือดที่ไหลผ่านไต (renal blood flow) และลดอัตราการกรองผ่านกระจุกท่อไต (glomerular filtration rate)
- **ผลต่อการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ** (uricosuric effects) ยาในขนาดสูง > 5 กรัมต่อวัน ขัดขวางการดูดซึมกลับของกรดยูริกที่ท่อไต ส่งผลให้กรดยูริกถูกขับออกเพิ่มขึ้นในปัสสาวะ จึงไม่แนะนำให้ใช้แอสไพรินในการบรรเทาอาการปวดข้อจากโรคเกาต์

เภสัชจลนศาสตร์

แอสไพรินดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร อัตราการดูดซึมยาขึ้นกับปัจจัยหลายประการ เช่น รูปแบบยา กล่าวคือ ระยะเวลาหลังกินยาจนได้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาเท่ากับ 15-240 นาที ขึ้นกับรูปแบบยา กล่าวคือ 30-60 นาทีสำหรับยาแบบเม็ดฟู่ 45-120 นาทีสำหรับยาแบบ film-coated tablets 4-12 ชั่วโมงสำหรับ extended-release tablets และ 8-14 ชั่วโมงสำหรับ enteric-coated tablets ดังนั้นยาในรูปแบบ enteric-coated tablets จึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้แก้ปวดในกรณีของ acute pain หรือ acute headache เช่น migraine ที่ต้องการการออกฤทธิ์ที่รวดเร็ว • ยาสามารถผ่านรกไปยังเด็กในครรภ์มารดา • แอสไพรินมีระยะครึ่งชีวิตระหว่าง 15-20 นาที โดยยาจะถูก hydrolyze อย่างรวดเร็วที่ตับได้เป็น salicylic acid ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไต

5. ข้อบ่งใช้

ใช้ลดไข้ บรรเทาปวดในผู้ใหญ่ ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดฟัน ปวดประจำเดือน ปวดกล้ามเนื้อและข้อจากการบาดเจ็บ ไม่ใช้ลดไข้ แก้ปวดในเด็กและผู้มีอายุน้อยกว่า 18 ปี เพื่อป้องกันการเกิด Reye's syndrome ในข้อบ่งใช้นี้ให้ใช้ยาระยะสั้น เพื่อป้องกันการเกิดแผลและเลือดออกในกระเพาะอาหาร

6. ขนาดยาที่แนะนำ

ก. ใช้ยาในขนาดปานกลางเพื่อลดไข้ บรรเทาปวด ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดฟัน ปวดประจำเดือน ปวดกล้ามเนื้อและข้อจากการบาดเจ็บ

- **ผู้ใหญ่** ครั้งละ 300-650 มิลลิกรัม ห่างกัน 4 ชั่วโมง หรือ 900-1000 มิลลิกรัม ห่างกัน 6 ชั่วโมง กินยาพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 4 กรัมต่อวัน ควรใช้ยาในข้อบ่งใช้นี้ในระยะสั้นเพื่อป้องกันการเกิดแผลและเลือดออกในกระเพาะอาหาร ยาในรูป enteric-coated ดูดซึมได้ช้าจึงมีการเริ่มต้นการออกฤทธิ์ช้า ไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ในข้อบ่งใช้นี้
- **เด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี** ไม่ใช้แอสไพรินในข้อบ่งใช้นี้เพื่อป้องกันการเกิด Reye's syndrome

ข. ขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปรกติ

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อพิษของ salicylate เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีวิธีมาตรฐานในการปรับขนาดยา หลีกเลี่ยงการใช้ในโรคตับที่รุนแรง

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปรกติ

หลีกเลี่ยงการใช้ aspirin หากไตวายขั้นรุนแรง (CrCl < 10 ml/min)

7. วิธีใช้ยา

1) กินยาพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที และดื่มน้ำตามอย่างน้อย 1 แก้วเพื่อลดการระคายเคืองของกระเพาะอาหาร

2) ยาแอสไพรินผงชนิดซองอาจระคายเคืองช่องปากและหลอดอาหารได้ จึงควรละลายยาในน้ำ 1 แก้วแล้วดื่ม ไม่ควรเทผงยาใส่ปากโดยตรง

3) ภายใน 10 นาทีหลังกินแอสไพรินไม่ควรนอนลง เพราะยาอาจค้างในหลอดอาหารและทำให้หลอดอาหารเป็นแผลและตีบได้

8. ข้อห้ามใช้

1) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี ยกเว้นมีความจำเป็น เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

2) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่และอีสุกอีใส เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

3) ห้ามใช้รักษาอาการปวดเมื่อยเนื่องจากทำงานหนัก เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร

4) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้

5) ห้ามใช้กับผู้ป่วยที่แพ้แอสไพรินรวมทั้ง salicylates หรือ NSAIDs เนื่องจากอาจแพ้แอสไพรินได้เช่นเดียวกัน

6) ห้ามใช้กับผู้ป่วยหอบหืด vasomotor rhinitis ริดสีดวงจมูก (nasal polyps) ลมพิษ และ angioedema เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจแพ้แอสไพรินได้ง่าย

7) ห้ามใช้กับผู้มีปัญหาเลือดออกหยุดยากเช่นฮีโมฟิเลีย และไข้เลือดออก หรือใช้กับผู้ที่ใช้ยาที่ทำให้เลือดแข็งตัวช้า

8) ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคเกาต์

9) ห้ามใช้กับผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตเสียไปอย่างมาก

10) ห้ามใช้กับผู้ได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะ หรือมีปัญหาเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะ

11) ห้ามใช้กับสตรีมีครรภ์ในไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์

12) ห้ามใช้กับผู้กำลังเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ (peptic ulcer) แผลเลือดออกในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ หรือมีประวัติเคยเป็นโรคดังกล่าว

13) ห้ามกินยาที่หมดอายุหรือเสื่อมสภาพ ซึ่งมีกลิ่นน้ำส้มสายชูรุนแรง หรือมีเกล็ดสีขาวบนเม็ดยา

9. คำเตือนและข้อควรระวัง

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

(คำเตือนข้อ 1 ถึง 3 ให้แสดงในกรอบสีแดงและใช้ตัวอักษรขนาดใหญ่ที่อ่านออกและเห็นได้ชัดเจน)

1) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์ 2) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่ ไข้เลือดออก และอีสุกอีใส 3) ห้ามใช้รักษาอาการปวดเมื่อยเนื่องจากทำงานหนัก

4) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้

5) สตรีมีครรภ์หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์

6) หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหาร อาการหอบหืด ความผิดปกติของตับและไต ยกเว้นแพทย์สั่ง

คำเตือนและข้อควรระวังอื่น

1) การใช้ร่วมกับ NSAIDs อาจเพิ่มการคั่งของเกลือและของเหลวในร่างกายและอาจทำให้ไตวายได้

2) หลีกเลี่ยงการใช้แอสไพรินภายใน 6 สัปดาห์ ภายหลังการให้วัคซีนอีสุกอีใส (ซึ่งเป็นวัคซีนชนิดมีชีวิต) เพื่อป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

3) ในเด็กและวัยรุ่นที่ต้องใช้แอสไพรินอย่างต่อเนื่อง ควรหยุดแอสไพรินในทันทีที่ผู้ป่วยมีไข้ และเริ่มแอสไพรินใหม่หลังจากไข้ลดลงเป็นปรกติแล้ว

4) การใช้ร่วมกับ Cox-2 inhibitors ส่งผลให้ประโยชน์ของ Cox-2 inhibitors ในการลดอันตรายต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้สูญเสียไป การใช้ Cox-2 inhibitors ในผู้ที่ใช้ aspirin อย่างต่อเนื่องจึงไม่ใช่การใช้ยาที่สมเหตุผล

10. อันตรกิริยากับยาอื่น

ยาที่ใช้ร่วมด้วย	ผลที่เกิดขึ้น
Alcohol และ corticosteroid	เพิ่มผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร
Anticoagulants (heparin, warfarin)	เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก
Sulfonylureas	เพิ่มฤทธิ์การลดระดับกลูโคสในพลาสมา
Methotrexate	เพิ่มพิษต่อไขกระดูก
Uricosuric agent	ลดฤทธิ์การขับ uric acid
NSAIDs	เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก ลดการทำงานของไต เพิ่มพิษต่อทางเดินอาหาร และลดฤทธิ์ antiplatelets ของ aspirin

11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

แอสไพรินในขนาดปานกลาง (analgesic dose) มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดทั้งต่อมารดาและทารก จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์โดยเฉพาะระยะไตรมาสที่สามเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกผิดปรกติ นอกจากนี้ aspirin ยังอาจส่งผลให้เกิดการคลอดเลยกำหนด (delayed birth) และการคลอดยืดเยื้อ (prolonged labour) ยาในขนาดสูงอาจทำให้ ductus arteriosus ปิดก่อนกำหนดส่งผลให้เกิด pulmonary hypertension ในทารกแรกเกิดได้ (ดูข้อห้ามใช้ คำเตือนและข้อควรระวัง)

แอสไพรินผ่านสู่น้ำนมมารดาได้จึงห้ามใช้ในสตรีขณะให้นมบุตรเพราะอาจทำให้เกิดผื่นและภาวะเลือดออกผิดปรกติในเด็กได้ ตลอดจนเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด Reye's syndrome ในเด็ก (ดูข้อห้ามใช้)

12. อาการไม่พึงประสงค์

ระบบภูมิคุ้มกัน: เกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) โดยมีลมพิษ น้ำมูกไหล แน่นจมูก angioneurotic edema หรือหายใจลำบากจากหลอดลมตีบอย่างรุนแรง

ระบบทางเดินอาหาร: อาหารไม่ย่อย (dyspepsia) คลื่นไส้ อาเจียน ระคายเคืองเยื่อบุทางเดินอาหารทำให้เกิด erosion หรือแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเกิดรูทะลุได้ • การใช้ low dose aspirin เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดแผลและเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเกิดรูทะลุเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าของผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา โดยยาชนิด plain และ enteric coated มีความเสี่ยงไม่แตกต่างกัน • พิษต่อตับพบได้น้อย

ระบบไต: เกลือแร่และของเหลวสะสมในร่างกาย ตลอดจนทำให้การทำงานของไตลดลง

ระบบหู: มีเสียงในหู (tinnitus)

ระบบกล้ามเนื้อ: rhabdomyolysis

Reye's syndrome ได้แก่ภาวะ hepatic encephalopathy โดยมีอาการอาเจียนอย่างต่อเนื่อง ระดับความรู้สึกตัวลดลง ระดับเอนซัยม์ตับในพลาสมาเพิ่มขึ้น ระดับโปรทรอมบินในเลือดลดลง และมีภาวะระดับแอมโมเนียในเลือดสูง ซึ่ง Reye's syndrome มักเกิดในเด็กและวัยรุ่นที่ใช้ aspirin ขณะมีโรคติดเชื้อไวรัสเช่นไข้หวัดใหญ่ อีสุกอีใส นอกจากนี้ยังมีรายงานในผู้ป่วยที่มีอายุมากถึง 61 ปีด้วย

13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีรักษา

พิษจาก salicylates มักเกิดขึ้นเมื่อระดับยาในพลาสมาสูงเกินกว่า 350 มก./ลิตร (2.5 มิลลิโมล/ลิตร) ผู้ใหญ่ที่เสียชีวิตส่วนใหญ่มีระดับยาเกินกว่า 700 มก./ลิตร การกินยาครั้งเดียวในขนาดน้อยกว่า 100 มก./กก. มักไม่ทำให้เกิดพิษที่ร้ายแรง

อาการสำคัญของพิษจาก salicylatae ได้แก่ อาเจียน ภาวะขาดน้ำ มีเสียงในหู เวียนศีรษะ หูหนวก เหงื่อออก มือเท้าร้อน ชีพจรเต้นแรง และหายใจเร็วและแรง ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบภาวะ acid-base disturbance โดยพบร่วมกันระหว่าง respiratory alkalosis และ metabolic acidosis โดยอาจมี arterial pH ปกติหรือสูงกว่าปกติในผู้ใหญ่ หรือเด็กโตกว่า 4 ขวบ เด็กอายุ 4 ปีหรือต่ำกว่ามักมีภาวะ metabolic acidosis เด่นกว่า และมี arterial pH ต่ำ ทั้งนี้ภาวะ acidosis อาจเพิ่มการนำ salicylates ผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมอง

อาการที่พบได้ไม่บ่อยประกอบด้วย การอาเจียนเป็นเลือด ไข้สูงเกิน ระดับกลูโคสในเลือดต่ำ ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ เพิ่มสัดส่วนของ INR/PTR ไตวาย intravascular coagulation ปอดบวมน้ำ อาการทางระบบประสาท ได้แก่ อาการสับสน disorientation โคมา และชัก พบในผู้ใหญ่ได้น้อยกว่าเด็ก

การรักษาในผู้ใหญ่ ให้ activated charcoal ถ้ากินยามาไม่เกิน 1 ชั่วโมง และกินยามากกว่า 250 มก./กก. ควรวัดระดับ salicylate ในพลาสมาแม้ว่าความรุนแรงของการเป็นพิษไม่สามารถประเมินได้จากระดับยาเพียงอย่างเดียวหากแต่ต้องประเมินจากอาการทางคลินิกและ biochemical change ต่างๆ ร่วมด้วย การขับถ่าย salicylates เพิ่มขึ้นในภาวะปัสสาวะเป็นด่าง ด้วยการให้ 1.26% sodium bicarbonate และตรวจติดตามค่า pH ของปัสสาวะ การแก้ไขภาวะ metabolic acidosis ด้วยการให้ 8.4% sodium bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ (ตรวจระดับโปแตสเซียมในซีรัมก่อน) ไม่ควรเร่งการขับปัสสาวะด้วยการให้ของเหลวเข้าทางหลอดเลือดดำในปริมาณมากเนื่องจากไม่ช่วยเพิ่มการขับ salicylate ออกจากร่างกายและอาจทำให้เกิด pulmonary edema ได้ หากอาการพิษรุนแรงการทำ hemodialysis เป็นการรักษาอันดับแรกที่ควรใช้ และควรใช้กับผู้ป่วยที่มีระดับ salicylate ในพลาสมาเกินกว่า 700 มก./ลิตร หรือระดับต่ำกว่านี้หากมีอาการรุนแรง อายุน้อยกว่า 10 ปี หรืออายุมากกว่า 70 ปี

14. สภาวะการเก็บรักษา

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต (แสดงข้อมูลประกอบ)

15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

16. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

ระบุหมายเลขโทรศัพท์ และโทรสาร (ถ้ามี)

17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

พฤศจิกายน 2549

เอกสารกำกับยาแอสไพริน สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมหรือผู้ประกอบโรคศิลปะฉบับย่อ ข้อบ่งใช้ ป้องกันการเกิดลิ่มเลือด (ยาควบคุมพิเศษ)

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

aspirin (AS pir in) หรือ acetylsalicylic acid หรือ แอสไพริน

ชื่อการค้า

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

ตัวยาสำคัญ

aspirin (แอสไพริน)

ความแรง

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต แต่ต้องมีขนาด 75 – 325 mg สอดคล้องกับ available strength

สารอื่น ๆ

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

ระบุให้ชัดเจนว่าเป็น plain uncoated tablet, film coated tablet, enteric coated tablet, dispersible tablet, effervescent tablet, extended release tablet, powder, chewable tablet, capsule หรือรูปแบบอื่น

ระบุลักษณะอื่น ๆ ของยา เช่นรูปร่าง สี ขนาด ฯลฯ

4. เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์

เภสัชพลศาสตร์

ก. กลไกการออกฤทธิ์ของยา

- แอสไพรินออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ cyclooxygenase (COX) เอนไซม์ มีผลต่อการอักเสบ ควบคุมการทำงานของไตให้เป็นปรกติ เสริมสร้างความทนทานของเยื่อบุกระเพาะอาหาร ตลอดจนการจับตัวเป็นลิ่มของเลือด

ข. กลไกการเกิดพิษของยา

- **ผลต่อกระเพาะอาหารและลำไส้**(gastro-intestinal effects) แอสไพรินยับยั้งการสร้าง PGE_2 ซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการป้องกันเนื้อเยื่อของกระเพาะอาหารจากการระคายเคืองโดยกรดในกระเพาะอาหาร
- **ผลต่อไต** (renal effects) เป็นผลจากการขัดขวางการสร้าง prostaglandins ในไต โดยอาจลดปริมาณเลือดที่ไหลผ่านไต (renal blood flow) และลดอัตราการกรองผ่านกระจุกท่อไต (glomerular filtration rate)
- **ผลต่อการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ** (uricosuric effects) ยาในขนาดสูง > 5 กรัมต่อวัน ขัดขวางการดูดซึมกลับของกรดยูริกที่ท่อไต ส่งผลให้กรดยูริกถูกขับออกเพิ่มขึ้นในปัสสาวะ จึงไม่แนะนำให้ใช้แอสไพรินในการบรรเทาอาการปวดข้อจากโรคเกาต์

เภสัชจลนศาสตร์

แอสไพรินดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร อัตราการดูดซึมยาขึ้นกับปัจจัยหลายประการ เช่น รูปแบบยา กล่าวคือ ระยะเวลาหลังกินยาจนได้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาเท่ากับ 15-240 นาที ขึ้นกับรูปแบบยา กล่าวคือ 30-60 นาทีสำหรับยาแบบเม็ดฟู่ 45-120 นาทีสำหรับยาแบบ film-coated tablets 4-12 ชั่วโมงสำหรับ extended-release tablets และ 8-14 ชั่วโมงสำหรับ enteric-coated tablets ดังนั้นยาในรูปแบบ enteric-coated tablets จึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้แก้ปวดในกรณีของ acute pain หรือ acute headache เช่น migraine ที่ต้องการการออกฤทธิ์ที่รวดเร็ว • ยาสามารถผ่านรกไปยังเด็กในครรภ์มารดา • แอสไพรินมีระยะครึ่งชีวิตระหว่าง 15-20 นาที โดยยาจะถูก hydrolyze อย่างรวดเร็วที่ตับได้เป็น salicylic acid ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไต

5. **ข้อบ่งใช้**

ใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือด (anti-thrombosis) โดยป้องกันการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด (anti-platelets aggregation) ในโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจหรือสมอง ได้แก่ acute ischemic attack, carotid endarterectomy, cerebrovascular accident, prophylaxis of cerebrovascular accident, coronary artery bypass graft, prophylaxis of coronary artery disease, myocardial infarction, prophylaxis of myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, prophylaxis of transient ischemic attacks และ unstable angina

6. **ขนาดยาที่แนะนำ**

ก. ใช้ยาขนาดต่ำเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือด โดยป้องกันการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด

แอสไพรินในขนาด 75 มิลลิกรัม เป็นขนาดยาต่ำสุดที่มีประสิทธิภาพทางคลินิกในการป้องกันการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด ปัจจุบันมีหลักฐานว่า enteric coated aspirin ในขนาด 75 มก. มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการทำงานของ thromboxane B2 ได้ต่ำกว่า plain aspirin ในขนาดยาที่เท่ากัน ดังนั้น enteric coated aspirin จึงไม่ใช่ยาตัวแรกที่ควรเลือกใช้โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาในขนาดต่ำหรือใช้ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมาก

- acute myocardial infarction ให้ยาในขนาด 150-325 มิลลิกรัม ทันทีที่มีอาการก่อนนำส่งโรงพยาบาลหรือทันทีที่วินิจฉัยได้ เคี้ยวยาให้ละเอียดก่อนกลืน เพื่อเพิ่มการดูดซึมผ่าน buccal mucosa และช่วยให้การดูดซึมในกระเพาะอาหารเป็นไปอย่างรวดเร็วขึ้น ห้ามใช้ยาชนิด enteric coated สำหรับกรณีนี้เนื่องจากการดูดซึมเกิดได้ช้า
- acute ischemic stroke ในรายที่ไม่เข้าข่ายให้ทำการละลายลิ่มเลือด (thrombolysis) ให้ยาในขนาด 150-325 มิลลิกรัม วันละครั้ง ภายใน 48 ชั่วโมงของการเริ่มต้นอาการ
- myocardial infarction prophylaxis ทั้งแบบ primary และ secondary prophylaxis ใช้ยาในขนาด 75-325 มิลลิกรัม วันละครั้ง ทุกวันตลอดไป
- noncardioembolic stroke prophylaxis ในผู้ป่วยที่มีประวัติ Transient Ischemic Attack (TIA) ใช้ยาในขนาด 75-325 มิลลิกรัม วันละครั้ง ทุกวันตลอดไป (ขนาดยาที่มีรายงานไว้ในงานวิจัยทางคลินิกอยู่ระหว่าง 30 มิลลิกรัมต่อวันถึง1300 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง)
- cardioembolic stroke prophylaxis ในผู้ป่วยที่มีประวัติ atrial fibrillation ซึ่งมีความเสี่ยงปานกลางขึ้นไป (ได้แก่ อายุ 65-75 ปี หรือ เป็นเบาหวาน หรือ เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจที่ยังมีการทำงานของหัวใจห้องล่างซีกซ้ายเป็นปกติ) และไม่สามารถใช้ warfarin ใช้ยาในขนาด 325 มิลลิกรัม วันละครั้ง ทุกวันตลอดไป (ในข้อบ่งใช้นี้ aspirin มีประสิทธิภาพในการป้องกัน stroke ได้ต่ำกว่า warfarin)
- stable angina **และ** chronic coronary artery disease (CAD) ใช้ยาในขนาด 75-325 มิลลิกรัม วันละครั้ง ทุกวันตลอดไป ไม่ควรใช้ยาในขนาดต่ำกว่า 75 มิลลิกรัมต่อวัน
- unstable angina ใช้ยาในขนาด 75-325 มิลลิกรัม วันละครั้ง ทุกวันตลอดไป
- coronary artery bypass graft เริ่มให้ยา 6 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด ในขนาด 325 มิลลิกรัม วันละครั้ง นาน 1 ปี
- percutaneous coronary intervention เริ่มด้วยยาในขนาด 325 mg 2 ชั่วโมงก่อนดำเนินการ หลังจากนั้นให้ยาในขนาด 160-325 mg วันละครั้งตลอดไป

ข. ขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปรกติ

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อพิษของ salicylate เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีวิธีมาตรฐานในการปรับขนาดยา หลีกเลี่ยงการใช้ในโรคตับที่รุนแรง

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปรกติ

หลีกเลี่ยงการใช้ aspirin หากไตวายขั้นรุนแรง (CrCl < 10 ml/min)

7. วิธีใช้ยา

1) กินยาพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที และดื่มน้ำตามอย่างน้อย 1 แก้วเพื่อลดการระคายเคืองของกระเพาะอาหาร

2) ยาแอสไพรินผงชนิดซองอาจระคายเคืองช่องปากและหลอดอาหารได้ จึงควรละลายยาในน้ำ 1 แก้วแล้วดื่ม ไม่ควรเทผงยาใส่ปากโดยตรง

3) ภายใน 10 นาทีหลังกินแอสไพรินไม่ควรนอนลง เพราะยาอาจค้างในหลอดอาหารและทำให้หลอดอาหารเป็นแผลและตีบได้

8. ข้อห้ามใช้

1) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี ยกเว้นมีความจำเป็น เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

2) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่และอีสุกอีใส เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

3) ห้ามใช้รักษาอาการปวดเมื่อยเนื่องจากทำงานหนัก เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร

4) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้

5) ห้ามใช้กับผู้ป่วยที่แพ้แอสไพรินรวมทั้ง salicylates หรือ NSAIDs เนื่องจากอาจแพ้แอสไพรินได้เช่นเดียวกัน

6) ห้ามใช้กับผู้ป่วยหอบหืด vasomotor rhinitis ริดสีดวงจมูก (nasal polyps) ลมพิษ และ angioedema เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจแพ้แอสไพรินได้ง่าย

7) ห้ามใช้กับผู้มีปัญหาเลือดออกหยุดยากเช่นฮีโมฟีเลีย และไข้เลือดออก หรือใช้กับผู้ที่ใช้ยาที่ทำให้เลือดแข็งตัวช้า

8) ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคเกาต์

9) ห้ามใช้กับผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตเสียไปอย่างมาก

10) ห้ามใช้กับผู้ได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะ หรือมีปัญหาเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะ

11) ห้ามใช้กับสตรีมีครรภ์ในไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์

12) ห้ามใช้กับผู้กำลังเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ (peptic ulcer) แผลเลือดออกในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ หรือมีประวัติเคยเป็นโรคดังกล่าว

13) ห้ามกินยาที่หมดอายุหรือเสื่อมสภาพ ซึ่งมีกลิ่นน้ำส้มสายชูรุนแรง หรือมีเกล็ดสีขาวบนเม็ดยา

9. คำเตือนและข้อควรระวัง

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

1) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้

2) สตรีมีครรภ์หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์

3) หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหาร อาการหอบหืด ความผิดปกติของตับและไต ยกเว้นแพทย์สั่ง

คำเตือนและข้อควรระวังอื่น

1) การใช้ร่วมกับ NSAIDs อาจเพิ่มการคั่งของเกลือและของเหลวในร่างกายและอาจทำให้ไตวายได้

2) หลีกเลี่ยงการใช้แอสไพรินภายใน 6 สัปดาห์ ภายหลังการให้วัคซีนอีสุกอีใส (ซึ่งเป็นวัคซีนชนิดมีชีวิต) เพื่อป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

3) ในเด็กและวัยรุ่นที่ต้องใช้แอสไพรินอย่างต่อเนื่อง ควรหยุดแอสไพรินในทันทีที่ผู้ป่วยมีไข้ และเริ่มแอสไพรินใหม่หลังจากไข้ลดลงเป็นปรกติแล้ว

4) การใช้ร่วมกับ Cox-2 inhibitors ส่งผลให้ประโยชน์ของ Cox-2 inhibitors ในการลดอันตรายต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้สูญเสียไป การใช้ Cox-2 inhibitors ในผู้ที่ใช้ aspirin อย่างต่อเนื่องจึงไม่ใช่การใช้ยาที่สมเหตุผล

10. อันตรกิริยากับยาอื่น

ยาที่ใช้ร่วมด้วย	ผลที่เกิดขึ้น
Alcohol และ corticosteroid	เพิ่มผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร
Anticoagulants (heparin, warfarin)	เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก
Sulfonylureas	เพิ่มฤทธิ์การลดระดับกลูโคสในพลาสมา
Methotrexate	เพิ่มพิษต่อไขกระดูก
Uricosuric agent	ลดฤทธิ์การขับ uric acid
NSAIDs	เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก ลดการทำงานของไต เพิ่มพิษต่อทางเดินอาหาร และลดฤทธิ์ antiplatelets ของ aspirin

11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

แอสไพรินในขนาดปานกลาง (analgesic dose) มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดทั้งต่อมารดาและทารก จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์โดยเฉพาะระยะไตรมาสที่สามเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกผิดปรกติ นอกจากนี้ aspirin ยังอาจส่งผลให้เกิดการคลอดเลยกำหนด (delayed birth) และการคลอดยืดเยื้อ (prolonged labour) ยาในขนาดสูงอาจทำให้ ductus arteriosus ปิดก่อนกำหนดส่งผลให้เกิด pulmonary hypertension ในทารกแรกเกิดได้ (ดูข้อห้ามใช้ คำเตือนและข้อควรระวัง)

แอสไพรินผ่านสู่น้ำนมมารดาได้จึงห้ามใช้ในสตรีขณะให้นมบุตรเพราะอาจทำให้เกิดผื่นและภาวะเลือดออกผิดปรกติในเด็กได้ ตลอดจนเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด Reye's syndrome ในเด็ก (ดูข้อห้ามใช้)

12. อาการไม่พึงประสงค์

ระบบภูมิคุ้มกัน: เกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) โดยมีลมพิษ น้ำมูกไหล แน่นจมูก angioneurotic edema หรือหายใจลำบากจากหลอดลมตีบอย่างรุนแรง

ระบบทางเดินอาหาร: อาหารไม่ย่อย (dyspepsia) คลื่นไส้ อาเจียน ระคายเคืองเยื่อบุทางเดินอาหารทำให้เกิด erosion หรือแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเกิดรูทะลุได้ • การใช้ low dose aspirin เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดแผลและเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเกิดรูทะลุเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าของผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา โดยยาชนิด plain และ enteric coated มีความเสี่ยงไม่แตกต่างกัน • พิษต่อตับพบได้น้อย

ระบบไต: เกลือแร่และของเหลวสะสมในร่างกาย ตลอดจนทำให้การทำงานของไตลดลง

ระบบหู: มีเสียงในหู (tinnitus)

ระบบกล้ามเนื้อ: rhabdomyolysis

Reye's syndrome ได้แก่ภาวะ hepatic encephalopathy โดยมีอาการอาเจียนอย่างต่อเนื่อง ระดับความรู้สึกตัวลดลง ระดับเอนซัยม์ตับในพลาสมาเพิ่มขึ้น ระดับโปรทรอมบินในเลือดลดลง และมีภาวะระดับแอมโมเนียในเลือดสูง ซึ่ง Reye's syndrome มักเกิดในเด็กและวัยรุ่นที่ใช้ aspirin ขณะมีโรคติดเชื้อไวรัสเช่นไข้หวัดใหญ่ อีสุกอีใส นอกจากนี้ยังมีรายงานในผู้ป่วยที่มีอายุมากถึง 61 ปีด้วย

13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีรักษา

พิษจาก salicylates มักเกิดขึ้นเมื่อระดับยาในพลาสมาสูงเกินกว่า 350 มก./ลิตร (2.5 มิลลิโมล/ลิตร) ผู้ใหญ่ที่เสียชีวิตส่วนใหญ่มีระดับยาเกินกว่า 700 มก./ลิตร การกินยาครั้งเดียวในขนาดน้อยกว่า 100 มก./กก. มักไม่ทำให้เกิดพิษที่ร้ายแรง

อาการสำคัญของพิษจาก salicylatae ได้แก่ อาเจียน ภาวะขาดน้ำ มีเสียงในหู เวียนศีรษะ หูหนวก เหงื่อออก มือเท้าร้อน ชีพจรเต้นแรง และหายใจเร็วและแรง ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบภาวะ acid-base disturbance โดยพบร่วมกันระหว่าง respiratory alkalosis และ metabolic acidosis โดยอาจมี arterial pH ปกติหรือสูงกว่าปกติในผู้ใหญ่ หรือเด็กโตกว่า 4 ขวบ เด็กอายุ 4 ปีหรือต่ำกว่ามักมีภาวะ metabolic acidosis เด่นกว่า และมี arterial pH ต่ำ ทั้งนี้ภาวะ acidosis อาจเพิ่มการนำ salicylates ผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมอง

อาการที่พบได้ไม่บ่อยประกอบด้วย การอาเจียนเป็นเลือด ไข้สูงเกิน ระดับกลูโคสในเลือดต่ำ ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ เพิ่มสัดส่วนของ INR/PTR ไตวาย intravascular coagulation ปอดบวมน้ำ อาการทางระบบประสาท ได้แก่ อาการสับสน disorientation โคมา และชัก พบในผู้ใหญ่ได้น้อยกว่าเด็ก

การรักษาในผู้ใหญ่ ให้ activated charcoal ถ้ากินยามาไม่เกิน 1 ชั่วโมง และกินยามากกว่า 250 มก./กก. ควรวัดระดับ salicylate ในพลาสมาแม้ว่าความรุนแรงของการเป็นพิษไม่สามารถประเมินได้จากระดับยาเพียงอย่างเดียวหากแต่ต้องประเมินจากอาการทางคลินิกและ biochemical change ต่าง ๆ ร่วมด้วย การขับถ่าย salicylates เพิ่มขึ้นในภาวะปัสสาวะเป็นด่าง ด้วยการให้ 1.26% sodium bicarbonate

และตรวจติดตามค่า pH ของปัสสาวะ การแก้ไขภาวะ metabolic acidosis ด้วยการให้ 8.4% sodium bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ (ตรวจระดับโปแตสเซียมในซีรัมก่อน) ไม่ควรเร่งการขับปัสสาวะด้วยการให้ของเหลวเข้าทางหลอดเลือดดำในปริมาณมากเนื่องจากไม่ช่วยเพิ่มการขับ salicylate ออกจากร่างกายและอาจทำให้เกิด pulmonary edema ได้ หากอาการพิษรุนแรงการทำ hemodialysis เป็นการรักษาอันดับแรกที่ควรใช้ และควรใช้กับผู้ป่วยที่มีระดับ salicylate ในพลาสมาเกินกว่า 700 มก./ลิตร หรือระดับต่ำกว่านี้หากมีอาการรุนแรง อายุน้อยกว่า 10 ปี หรืออายุมากกว่า 70 ปี

14. สภาวะการเก็บรักษา

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต (แสดงข้อมูลประกอบ)

15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

16. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

ระบุหมายเลขโทรศัพท์ และโทรสาร (ถ้ามี)

17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

พฤศจิกายน 2549

เอกสารกำกับยาแอสไพริน สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมหรือผู้ประกอบโรคศิลปะฉบับย่อ ข้อบ่งใช้ ต้านการอักเสบ (ยาควบคุมพิเศษ)

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

aspirin (AS pir in) หรือ acetylsalicylic acid หรือ แอสไพริน

ชื่อการค้า

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

ตัวยาสำคัญ

aspirin (แอสไพริน)

ความแรง

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

สารอื่น ๆ

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

ระบุให้ชัดเจนว่าเป็น plain uncoated tablet, film coated tablet, enteric coated tablet, dispersible tablet, effervescent tablet, extended release tablet, powder, chewable tablet, capsule หรือรูปแบบอื่น

ระบุลักษณะอื่น ๆ ของยา เช่นรูปร่าง สี ขนาด ฯลฯ

4. เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์

เภสัชพลศาสตร์

ก. กลไกการออกฤทธิ์ของยา

- แอสไพรินออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ cyclooxygenase (COX) เอนไซม์ มีผลต่อการอักเสบ ควบคุมการทำงานของไตให้เป็นปรกติ เสริมสร้างความทนทานของเยื่อบุกระเพาะอาหาร ตลอดจนการจับตัวเป็นลิ่มของเลือด

ข. กลไกการเกิดพิษของยา

- **ผลต่อกระเพาะอาหารและลำไส้**(gastro-intestinal effects) แอสไพรินยับยั้งการสร้าง PGE_2 ซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการป้องกันเนื้อเยื่อของกระเพาะอาหารจากการระคายเคืองโดยกรดในกระเพาะอาหาร
- **ผลต่อไต** (renal effects) เป็นผลจากการขัดขวางการสร้าง prostaglandins ในไต โดยอาจลดปริมาณเลือดที่ไหลผ่านไต (renal blood flow) และลดอัตราการกรองผ่านกระจุกท่อไต (glomerular filtration rate)
- **ผลต่อการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ** (uricosuric effects) ยาในขนาดสูง > 5 กรัมต่อวัน ขัดขวางการดูดซึมกลับของกรดยูริกที่ท่อไต ส่งผลให้กรดยูริกถูกขับออกเพิ่มขึ้นในปัสสาวะ จึงไม่แนะนำให้ใช้แอสไพรินในการบรรเทาอาการปวดข้อจากโรคเกาต์

เภสัชจลนศาสตร์

แอสไพรินดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร อัตราการดูดซึมยาขึ้นกับปัจจัยหลายประการ เช่น รูปแบบยา กล่าวคือ ระยะเวลาหลังกินยาจนได้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาเท่ากับ 15-240 นาที ขึ้นกับรูปแบบยา กล่าวคือ 30-60 นาทีสำหรับยาแบบเม็ดฟู่ 45-120 นาทีสำหรับยาแบบ film-coated tablets 4-12 ชั่วโมงสำหรับ extended-release tablets และ 8-14 ชั่วโมงสำหรับ enteric-coated tablets ดังนั้นยาในรูปแบบ enteric-coated tablets จึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้แก้ปวดในกรณีของ acute pain หรือ acute headache เช่น migraine ที่ต้องการการออกฤทธิ์ที่รวดเร็ว • ยาสามารถผ่านรกไปยังเด็กในครรภ์มารดา • แอสไพรินมีระยะครึ่งชีวิตระหว่าง 15-20 นาที โดยยาจะถูก hydrolyze อย่างรวดเร็วที่ตับได้เป็น salicylic acid ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไต

5. ข้อบ่งใช้

ใช้ต้านการอักเสบ

(5.1) เพื่อบรรเทาอาการปวด บวม และการอักเสบในโรคข้ออักเสบ (inflammatory joint disease) ได้แก่ ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, systemic lupus

erythematosus และ juvenile rheumatoid arthritis ไม่ใช้ใน acute gouty arthritis

(5.2) ในโรค rheumatic fever

(5.3) ในโรค Kawasaki's disease

6. ขนาดยาที่แนะนำ

ก. ใช้ยาขนาดสูงในการต้านการอักเสบเพื่อบรรเทาอาการปวด บวม และการอักเสบในโรคข้ออักเสบในผู้ใหญ่ ได้แก่ ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis **และ** systemic lupus erythematosus **ไม่ใช้ใน** acute gouty arthritis

ครั้งละ 300-1000 มิลลิกรัม ห่างกัน 4 ชั่วโมง หลังอาหาร ในภาวะอาการเฉียบพลันใช้ยาในขนาด 8 กรัมต่อวัน

ข. ใช้ยาขนาดสูงในการต้านการอักเสบในเด็กและผู้มีอายุน้อยกว่า 18 ปี ในโรค juvenile rheumatoid arthritis

- เด็กที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 กก. ใช้ยาในขนาด 60-90 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 4-6 ชั่วโมงหรือวันละ 5-6 ครั้ง หากจำเป็นอาจเพิ่มขนาดยาได้ถึง 130 มก./กก./วัน จนได้ระดับ salicylate ในพลาสมาระหว่าง 150-300 ไมโครกรัม/มล. ขนาดยา maintenance มักอยู่ระหว่าง 80-100 มก./กก./วัน
- เด็กที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 25 กก. ใช้ยาในขนาด 2.4-3.6 กรัมต่อวัน

ค. ใช้ยาขนาดสูงในการต้านการอักเสบในโรค rheumatic fever

- ผู้ใหญ่ 4-8 กรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 4-5 ครั้ง
- เด็ก ในผู้ป่วยที่มีอาการของ migratory polyarthritis เพียงอย่างเดียว หรือมีอาการของ carditis ร่วมด้วย เช่นมีหัวใจโต แต่ยังไม่มีอาการของหัวใจล้มเหลว • ให้ยาในขนาด 80-100 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง โดยมีเป้าหมายให้ได้ระดับ salicylate ในซีรัมประมาณ 20-25 มก.% ให้ยาไปนาน 14 วัน แล้วลดขนาดยาลงเหลือ 60-70 มก./กก./วัน ไปนาน 4-6 สัปดาห์ • หากการวินิจฉัยถูกต้องอาการมักดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน1-2 วัน • หรืออาจให้ยาแบบขั้นบันไดภายใน 3 วันคือ เริ่มยาในขนาด 60 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง หากอาการไม่ดีขึ้นในวันรุ่งขึ้นให้ยาในขนาด 90 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง หากยังไม่ดีขึ้นเพิ่มขนาดยาเป็น 120 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 5-6 ครั้ง ในวันที่สาม
- ในผู้ป่วยที่มีอาการของ carditis ไม่มีหลักฐานว่าแอสไพรินช่วยป้องกันลิ้นหัวใจจากการถูกทำลาย

ง. ใช้ยาขนาดสูงในการต้านการอักเสบในโรค Kawasaki's disease **โดยใช้ร่วมกับ** intravenous gammaglobulin (IVIG)

ใน acute phase ของโรคใช้ยาในขนาดสูงเนื่องจากการดูดซึมแอสไพรินลดลงและการขับถ่ายยาเพิ่มขึ้นในระยะแรกของโรคนี้ • โดยให้ยาในขนาด 80-100 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 4 ครั้งจนถึงวันที่ 14 นับจากเริ่มมีอาการ หรือจนผู้ป่วยไม่มีไข้นานอย่างน้อย 48-72 ชั่วโมง • (ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยจะไม่มีไข้ภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากได้ IVIG ในขนาด 2 กรัม/กก. เพียงครั้งเดียว) • หลังจากนั้นให้ยาในขนาด 3-5 มก./กก./วัน นาน 6-8 สัปดาห์นับจากเริ่มมีอาการของโรค จนกระทั่งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่นค่า ESR กลับสู่ปรกติ เพื่อป้องกันการเกิด coronary aneurysm thrombosis • ในผู้ป่วยบางรายอาจต้องให้ยาอย่างต่อเนื่องตลอดไปหากพบว่ามีความผิดปรกติของหลอดเลือดหัวใจจากการตรวจด้วย echocardiography • ผู้เชี่ยวชาญชาวญี่ปุ่นบางรายแนะนำให้ใช้ยาในขนาด 3-5 มก./กก./วัน ตั้งแต่เริ่มการรักษาเพื่อป้องกันผลข้างเคียงจากการใช้แอสไพรินในขนาดสูงได้แก่ พิษต่อตับ แผลเลือดออกในทางเดินอาหาร และ Reye's syndrome ซึ่งอาจเป็นวิธีรักษาที่สมเหตุผลเนื่องจากอาการต่าง ๆ ในช่วงแรกจะถูกควบคุมได้อย่างรวดเร็วด้วย IVIG • ในขณะที่แพทย์ส่วนหนึ่งในประเทศญี่ปุ่นใช้ยาเริ่มต้นในขนาด 30-50 มก./กก./วัน • ณ ปัจจุบัน ยังไม่มีหลักฐานที่บริบูรณ์พอจะลงความเห็นได้แน่นอนว่าในระยะ acute phase ของโรคการให้ยาในขนาดใดให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด • การวินิจฉัยโรคให้ได้อย่างรวดเร็วและให้การรักษาด้วย IVIG ร่วมกับแอสไพรินภายใน 10 วันนับจากเริ่มมีอาการลดอัตราตายจาก 2% ลงเหลือต่ำกว่า 0.01% แต่ร้อยละ 2-5 ของผู้ป่วยจะยังคงเกิดความผิดปรกติของหลอดเลือดหัวใจ

จ. ขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปรกติ

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อพิษของ salicylate เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีวิธีมาตรฐานในการปรับขนาดยา หลีกเลี่ยงการใช้ในโรคตับที่รุนแรง

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปรกติ

หลีกเลี่ยงการใช้ aspirin หากไตวายขั้นรุนแรง (CrCl < 10 ml/min)

7. วิธีใช้ยา

1) กินยาพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที และดื่มน้ำตามอย่างน้อย 1 แก้วเพื่อลดการระคายเคืองของกระเพาะอาหาร

2) ยาแอสไพรินผงชนิดซองอาจระคายเคืองช่องปากและหลอดอาหารได้ จึงควรละลายยาในน้ำ 1 แก้วแล้วดื่ม ไม่ควรเทผงยาใส่ปากโดยตรง

3) ภายใน 10 นาทีหลังกินแอสไพรินไม่ควรนอนลง เพราะยาอาจค้างในหลอดอาหารและทำให้หลอดอาหารเป็นแผลและตีบได้

8. ข้อห้ามใช้

1) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี ยกเว้นมีความจำเป็น เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

2) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่และอีสุกอีใส เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

3) ห้ามใช้รักษาอาการปวดเมื่อยเนื่องจากทำงานหนัก เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร

4) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้

5) ห้ามใช้กับผู้ป่วยที่แพ้แอสไพรินรวมทั้ง salicylates หรือ NSAIDs เนื่องจากอาจแพ้แอสไพรินได้เช่นเดียวกัน

6) ห้ามใช้กับผู้ป่วยหอบหืด vasomotor rhinitis ริดสีดวงจมูก (nasal polyps) ลมพิษ และ angioedema เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจแพ้แอสไพรินได้ง่าย

7) ห้ามใช้กับผู้มีปัญหาเลือดออกหยุดยากเช่นฮีโมฟีเลีย และไข้เลือดออก หรือใช้กับผู้ที่ใช้ยาที่ทำให้เลือดแข็งตัวช้า

8) ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคเกาต์

9) ห้ามใช้กับผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตเสียไปอย่างมาก

10) ห้ามใช้กับผู้ได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะ หรือมีปัญหาเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะ

11) ห้ามใช้กับสตรีมีครรภ์ในไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์

12) ห้ามใช้กับผู้กำลังเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ (peptic ulcer) แผลเลือดออกในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ หรือมีประวัติเคยเป็นโรคดังกล่าว

13) ห้ามกินยาที่หมดอายุหรือเสื่อมสภาพ ซึ่งมีกลิ่นน้ำส้มสายชูรุนแรง หรือมีเกล็ดสีขาวบนเม็ดยา

9. คำเตือนและข้อควรระวัง

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

1) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้

2) สตรีมีครรภ์หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์

3) หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหาร อาการหอบหืด ความผิดปกติของตับและไต ยกเว้นแพทย์สั่ง

คำเตือนและข้อควรระวังอื่น

1) การใช้ร่วมกับ NSAIDs อาจเพิ่มการคั่งของเกลือและของเหลวในร่างกายและอาจทำให้ไตวายได้

2) หลีกเลี่ยงการใช้แอสไพรินภายใน 6 สัปดาห์ ภายหลังการให้วัคซีนอีสุกอีใส (ซึ่งเป็นวัคซีนชนิดมีชีวิต) เพื่อป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

3) ในเด็กและวัยรุ่นที่ต้องใช้แอสไพรินอย่างต่อเนื่อง ควรหยุดแอสไพรินในทันทีที่ผู้ป่วยมีไข้ และเริ่มแอสไพรินใหม่หลังจากไข้ลดลงเป็นปรกติแล้ว

4) การใช้ร่วมกับ Cox-2 inhibitors ส่งผลให้ประโยชน์ของ Cox-2 inhibitors ในการลดอันตรายต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้สูญเสียไป การใช้ Cox-2 inhibitors ในผู้ที่ใช้ aspirin อย่างต่อเนื่องจึงไม่ใช่การใช้ยาที่สมเหตุผล

10. อันตรกิริยากับยาอื่น

ยาที่ใช้ร่วมด้วย	ผลที่เกิดขึ้น
Alcohol และ corticosteroid	เพิ่มผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร
Anticoagulants (heparin, warfarin)	เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก
Sulfonylureas	เพิ่มฤทธิ์การลดระดับกลูโคส

	ในพลาสมา
Methotrexate	เพิ่มพิษต่อไขกระดูก
Uricosuric agent	ลดฤทธิ์การขับ uric acid
NSAIDs	เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก ลดการทำงานของไต เพิ่มพิษต่อทางเดินอาหาร และลดฤทธิ์ antiplatelets ของ aspirin

11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

แอสไพรินในขนาดปานกลาง (analgesic dose) มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดทั้งต่อมารดาและทารก จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์โดยเฉพาะระยะไตรมาสที่สามเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกผิดปรกติ นอกจากนี้ aspirin ยังอาจส่งผลให้เกิดการคลอดเลยกำหนด (delayed birth) และการคลอดยืดเยื้อ (prolonged labour) ยาในขนาดสูงอาจทำให้ ductus arteriosus ปิดก่อนกำหนดส่งผลให้เกิด pulmonary hypertension ในทารกแรกเกิดได้ (ดูข้อห้ามใช้ คำเตือนและข้อควรระวัง)

แอสไพรินผ่านสู่น้ำนมมารดาได้จึงห้ามใช้ในสตรีขณะให้นมบุตรเพราะอาจทำให้เกิดผื่นและภาวะเลือดออกผิดปรกติในเด็กได้ ตลอดจนเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด Reye's syndrome ในเด็ก (ดูข้อห้ามใช้)

12. อาการไม่พึงประสงค์

ระบบภูมิคุ้มกัน: เกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) โดยมีลมพิษ น้ำมูกไหล แน่นจมูก angioneurotic edema หรือหายใจลำบากจากหลอดลมตีบอย่างรุนแรง

ระบบทางเดินอาหาร: อาหารไม่ย่อย (dyspepsia) คลื่นไส้ อาเจียน ระคายเคืองเยื่อบุทางเดินอาหารทำให้เกิด erosion หรือแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเกิดรูทะลุได้ • การใช้ low dose aspirin เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดแผลและเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเกิดรูทะลุเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าของผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา โดยยาชนิด plain และ enteric coated มีความเสี่ยงไม่แตกต่างกัน • พิษต่อตับพบได้น้อย

ระบบไต: เกลือแร่และของเหลวสะสมในร่างกาย ตลอดจนทำให้การทำงานของไตลดลง

ระบบหู: มีเสียงในหู (tinnitus)

ระบบกล้ามเนื้อ: rhabdomyolysis

Reye's syndrome ได้แก่ภาวะ hepatic encephalopathy โดยมีอาการอาเจียนอย่างต่อเนื่อง ระดับความรู้สึกตัวลดลง ระดับเอนซัยม์ตับในพลาสมาเพิ่มขึ้น ระดับโปรทรอมบินในเลือดลดลง และมีภาวะระดับแอมโมเนียในเลือดสูง ซึ่ง Reye's syndrome มักเกิดในเด็กและวัยรุ่นที่ใช้ aspirin ขณะมีโรคติดเชื้อไวรัสเช่นไข้หวัดใหญ่ อีสุกอีใส นอกจากนี้ยังมีรายงานในผู้ป่วยที่มีอายุมากถึง 61 ปีด้วย

13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีรักษา

พิษจาก salicylates มักเกิดขึ้นเมื่อระดับยาในพลาสมาสูงเกินกว่า 350 มก./ลิตร (2.5 มิลลิโมล/ลิตร) ผู้ใหญ่ที่เสียชีวิตส่วนใหญ่มีระดับยาเกินกว่า 700 มก./ลิตร การกินยาครั้งเดียวในขนาดน้อยกว่า 100 มก./กก. มักไม่ทำให้เกิดพิษที่ร้ายแรง

อาการสำคัญของพิษจาก salicylatae ได้แก่ อาเจียน ภาวะขาดน้ำ มีเสียงในหู เวียนศีรษะ หูหนวก เหงื่อออก มือเท้าร้อน ชีพจรเต้นแรง และหายใจเร็วและแรง ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบภาวะ acid-base disturbance โดยพบร่วมกันระหว่าง respiratory alkalosis และ metabolic acidosis โดยอาจมี arterial pH ปกติหรือสูงกว่าปกติในผู้ใหญ่ หรือเด็กโตกว่า 4 ขวบ เด็กอายุ 4 ปีหรือต่ำกว่ามักมีภาวะ metabolic acidosis เด่นกว่า และมี arterial pH ต่ำ ทั้งนี้ภาวะ acidosis อาจเพิ่มการนำ salicylates ผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมอง

อาการที่พบได้ไม่บ่อยประกอบด้วย การอาเจียนเป็นเลือด ไข้สูงเกิน ระดับกลูโคสในเลือดต่ำ ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ เพิ่มสัดส่วนของ INR/PTR ไตวาย intravascular coagulation ปอดบวมน้ำ อาการทางระบบประสาท ได้แก่ อาการสับสน disorientation โคมา และชัก พบในผู้ใหญ่ได้น้อยกว่าเด็ก

การรักษาในผู้ใหญ่ ให้ activated charcoal ถ้ากินยามาไม่เกิน 1 ชั่วโมง และกินยามากกว่า 250 มก./กก. ควรวัดระดับ salicylate ในพลาสมาแม้ว่าความรุนแรงของการเป็น

พิษไม่สามารถประเมินได้จากระดับยาเพียงอย่างเดียวหากแต่ต้องประเมินจากอาการทางคลินิกและ biochemical change ต่าง ๆ ร่วมด้วย การขับถ่าย salicylates เพิ่มขึ้นในภาวะปัสสาวะเป็นด่าง ด้วยการให้ 1.26% sodium bicarbonate และตรวจติดตามค่า pH ของปัสสาวะ การแก้ไขภาวะ metabolic acidosis ด้วยการให้ 8.4% sodium bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ (ตรวจระดับโปแตสเซียมในซีรัมก่อน) ไม่ควรเร่งการขับปัสสาวะด้วยการให้ของเหลวเข้าทางหลอดเลือดดำในปริมาณมากเนื่องจากไม่ช่วยเพิ่มการขับ salicylate ออกจากร่างกายและอาจทำให้เกิด pulmonary edema ได้ หากอาการพิษรุนแรงการทำ hemodialysis เป็นการรักษาอันดับแรกที่ควรใช้ และควรใช้กับผู้ป่วยที่มีระดับ salicylate ในพลาสมาเกินกว่า 700 มก./ลิตร หรือระดับต่ำกว่านี้หากมีอาการรุนแรง อายุน้อยกว่า 10 ปี หรืออายุมากกว่า 70 ปี

14. สภาวะการเก็บรักษา

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต (แสดงข้อมูลประกอบ)

15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

16. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

ระบุหมายเลขโทรศัพท์ และโทรสาร (ถ้ามี)

17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

พฤศจิกายน 2549

***หมายเหตุ**

กรณีใช้ในผู้ใหญ่ เพื่อบรรเทาอาการปวด บวม และการอักเสบในโรคข้ออักเสบ (inflammatory joint disease) ให้ใช้เฉพาะยาที่มีความแรง 300 mg ขึ้นไป

กรณี juvenile rheumatoid arthritis, โรค rheumatic fever และ Kawasaki's disease ให้ใช้เฉพาะยาที่มีความแรง 75 mg ขึ้นไป

เอกสารกำกับยาสำหรับยาแอสไพรินที่ได้รับการยกเว้นไม่เป็นยาอันตราย สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมหรือผู้ประกอบโรคศิลปะ (ฉบับเต็ม)

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

ชื่อสามัญทางยา

aspirin **(AS pir in)** หรือ acetylsalicylic acid หรือ แอสไพริน

ชื่อการค้า

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

ตัวยาสำคัญ

aspirin (แอสไพริน)

แอสไพรินเป็น salicylic ester ของ acetic acid เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า ASA หรือ acetylsalicylic acid เป็นสารตัวหนึ่งในกลุ่ม salicylates และจัดเป็นยาในกลุ่ม NSAID ชนิดหนึ่ง • salicylate หมายถึง salicylic acid ในรูปของเกลือหรือ ester

ความแรง

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

สารอื่น ๆ

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

ระบุให้ชัดเจนว่าเป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ทันที (prompt release) แบบใด เช่น compressed tablet (plain uncoated tablet), film coated tablet (ที่ไม่ใช่ enteric coated tablet) , dispersible tablet, powder, chewable tablet, capsule เป็นต้น

ระบุลักษณะอื่น ๆ ของยา เช่นรูปร่าง สี ขนาด ฯลฯ

4. เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์

เภสัชพลศาสตร์

ก. กลไกการออกฤทธิ์ของยา

แอสไพรินออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ cyclooxygenase (COX) เอนไซม์ ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน arachidonic acid ไปเป็น prostaglandin G_2 (PGG_2) อันเป็นขั้นตอนแรกของการสังเคราะห์ prostaglandins (เช่นชนิด E และ F) • เอนไซม์ cyclooxygenase (COX) มีอย่างน้อย 2 ชนิด (2 isozymes) ได้แก่ cyclooxygenase-1 (COX-1) และ cyclooxygenase-2 (COX-2) • COX-1 มีผลต่อการอักเสบ ควบคุมการทำงานของไตให้เป็นปรกติ เสริมสร้างความทนทานของเยื่อบุกระเพาะอาหาร ตลอดจนการจับตัวเป็นลิ่มของเลือด • COX-2 ถูกสร้างขึ้นเมื่อเซลล์ถูกกระตุ้นด้วยสารตัวกลาง (mediators) ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบหลายชนิด เช่น interleukin-1, tumor necrosis factor, lipopolysaccharide, mitogens, reactive oxygen intermediates เป็นต้น • แอสไพรินยับยั้ง COX เอนไซม์อย่างถาวร (irreversible) โดยมีความแรงในการยับยั้ง COX-1 เป็น 170 เท่าของ COX-2 • แอสไพรินมีฤทธิ์สำคัญที่นำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิกหลายประการดังนี้คือ

- **ฤทธิ์ต้านการอักเสบ** (anti-inflammatory actions) เชื่อว่าเกิดจากการออกฤทธิ์ยับยั้ง COX-1 และ COX-2 ณ บริเวณที่เกิดการอักเสบ (peripheral inhibition) แต่แอสไพรินอาจขัดขวางฤทธิ์หรือขัดขวางการสังเคราะห์สารตัวกลาง (mediators) อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบด้วย • เชื่อว่า COX-2 มีความสำคัญต่อการอักเสบมากกว่า COX-1 เนื่องจาก COX-2 ถูกชักนำให้เกิดขึ้นได้ในภาวะอักเสบที่กระตุ้นด้วย cytokines • การขัดขวาง COX-2 ด้วยแอสไพรินส่งผลให้การสร้าง prostaglandins E และ F ถูกยับยั้ง • สารโพรสตาแกลนดินส์เหล่านี้ชักนำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดและเพิ่มสภาพให้ซึมได้ของเนื้อเยื่อ (tissue permeability) ส่งผลให้ของเหลวและเม็ด

เลือดขาวซึมเข้าสู่บริเวณที่มีการอักเสบ ท้ายที่สุดอาการตรงต้นแบบ (classic symptoms) ของการอักเสบได้แก่ ปวด บวม แดง ร้อน ก็จะปรากฏขึ้น • นอกจากยับยั้งการซึมเข้าของของเหลว เม็ดเลือดขาวและสารตัวกลาง (mediators) ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ อันช่วยลดอาการบวมแล้ว แอสไพรินยังช่วยลดการหลั่งเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ทำลายเนื้อเยื่อจาก lysozymes อีกด้วย • ระดับ salicylates ในซีรัมที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบอยู่ระหว่าง 150-300 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งเป็นค่าที่สูงกว่าระดับยาที่มีฤทธิ์แก้ปวด ลดไข้ และฤทธิ์ขัดขวางการเกิดลิ่มเลือด

- **ฤทธิ์แก้ปวด** (analgesic actions) ยาในกลุ่ม salicylates ให้ผลแก้ปวดต่อเมื่อการปวดนั้นมีสาเหตุจากการอักเสบ ทั้งนี้เพราะ prostaglandins E และ F ทำให้หน่วยรับความรู้สึกเจ็บปวด (pain receptors) ไวต่อการกระตุ้น (sensitization) ทำให้เกิดภาวะเจ็บมากกว่าปรกติ (hyperalgesia) ดังนั้นแอสไพรินจึงมีฤทธิ์แก้ปวดโดยทางอ้อมด้วยการขัดขวางการสร้างสารโพรสตาแกลนดินส์ โดยไม่มีผลโดยตรงต่อ pain threshold • อย่างไรก็ตาม salicylates อาจออกฤทธิ์รบกวนการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด (pain perception) ในสมองส่วน hypothalamus อีกด้วย • ระดับ salicylates ในซีรัมที่มีฤทธิ์แก้ปวดอยู่ระหว่าง 30-100 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งเป็นค่าเดียวกันกับระดับยาที่มีฤทธิ์ลดไข้ และฤทธิ์ขัดขวางการเกิดลิ่มเลือด
- **ฤทธิ์ลดไข้** (antipyretic actions) salicylates ลดไข้ด้วยการปรับ body temperature set point ให้กลับสู่ปรกติ ด้วยการยับยั้งการสร้าง PGE_2 ใน circumventricular organ ซึ่งอยู่ในสมองบริเวณ hypothalamus • หายากที่ salicylates จะลดอุณหภูมิร่างกายของผู้ที่ไม่มีไข้ • ในทางที่แย้งกัน (paradoxically) salicylates ในขนาดที่เป็นพิษกลับทำให้ผู้ป่วยมีอุณหภูมิร่างกายสูงขึ้นโดยเพิ่มการใช้ออกซิเจนและเพิ่มอัตราการสร้างและสลาย (metabolic rate) ของร่างกาย • ระดับ salicylates ในซีรัมที่มีฤทธิ์ลดไข้อยู่ระหว่าง 30-100 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งเป็นค่าเดียวกันกับระดับยาที่มีฤทธิ์แก้ปวด และฤทธิ์ขัดขวางการเกิดลิ่มเลือด
- **ฤทธิ์ขัดขวางการเกิดลิ่มเลือด** (antithrombotic actions) แอสไพรินมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ thromboxane A2 (TXA_2) ผ่านการยับยั้ง COX-1 และยับยั้งการทำงานของ prostacyclin (PGI_2) ผ่านการยับยั้ง COX-2 จึงมีผลที่ขัดแย้งกันต่อการจับตัวเป็นลิ่มของเลือด กล่าวคือ thromboxane A2 เป็นสารหดหลอดเลือดที่มีฤทธิ์แรง (potent vasoconstrictor) และเป็นสารกระตุ้นการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด ในขณะที่ PGI_2 ออกฤทธิ์ตรงกันข้าม คือขัดขวางการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดและเป็นสารขยายหลอดเลือด (vasodilator) อย่างไรก็ตามข้อมูลแนะนำ (suggest) ว่าแอสไพรินมีผลต่อ TXA_2 เป็นสำคัญ ทั้งนี้การยับยั้ง COX ในเกล็ดเลือดเป็นไปอย่างถาวร เนื่องจากในเซลล์เกล็ดเลือดมีความสามารถจำกัดในการสร้าง TXA_2 กลับคืนมาใหม่ทำให้การใช้แอสไพรินเพื่อขัดขวางการเกิดลิ่มเลือดจึงใช้ยาในขนาดต่ำมาก ๆ ได้ (75 มิลลิกรัมต่อวันเป็นขนาดยาต่ำสุดที่ใช้ได้ผล ในการป้องกันหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจมีลิ่มเลือด) ผลในการต้านการเกิดลิ่มเลือดเป็นผลจากการขัดขวาง COX-1 เป็นสำคัญ ยาที่มีผลเด่นด้วย COX-2 จึงไม่มีฤทธิ์ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือด และมีผลข้างเคียงที่สำคัญที่ต้องระมัดระวังเพิ่มขึ้น คือกล้ามเนื้อหัวใจตาย และโรคหลอดเลือดสมอง • การยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดโดยแอสไพรินส่งผลให้ bleeding time นานขึ้นโดยจะกลับสู่ปรกติหลังหยุดยานาน 36 ชั่วโมง • แอสไพรินยังอาจช่วยให้การดำเนินโรคของโรคท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ดำเนินไปช้าลง โดยปกป้องผนังหลอดเลือดจากการเปลี่ยนแปลงโดย LDL • ในระยะหลังมีการเสนอว่าคุณประโยชน์ของแอสไพรินในการป้องกันการเกิด

กล้ามเนื้อหัวใจตายอาจเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการลดปริมาณของ C-reactive protein ในกระแสเลือด • แอสไพรินในขนาดสูงซึ่งเป็นขนาดที่เป็นพิษจะมีฤทธิ์ขัดขวางการสังเคราะห์ vitamin K-dependent clotting factors ส่งผลให้เกิดภาวะ hypoprothrombinemia ได้ด้วย การรักษา aspirin toxicity จึงต้องใช้ vitamin K ในการรักษาร่วมด้วย

กลไกการเกิดพิษของยา

- **ผลต่อกระเพาะอาหารและลำไส้** (gastro-intestinal effects) แอสไพรินยับยั้งการสร้าง PGE_2 ผ่านการยับยั้งการทำงานของ COX-1 โดย PGE_2 มีหน้าที่สำคัญในการป้องกันเนื้อเยื่อของกระเพาะอาหารจากการระคายเคืองโดยกรดในกระเพาะอาหาร จึงก่อให้เกิดแผลในกระเพาะอาหาร จนเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารหรือกระเพาะอาหารทะลุได้ นอกจากนี้แอสไพรินยังระคายเคืองต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารได้โดยตรง • salicylates เพิ่มสภาพให้ซึมได้ (permeatibility) ของผนังกระเพาะอาหารต่อแคตไอออน ทำให้เพิ่มการสัมผัสของเยื่อบุกระเพาะอาหารต่อกรด • salicylates ยังสามารถกระตุ้น chemoreceptor trigger zone ในสมอง ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนได้
- **ผลต่อไต** (renal effects) เป็นผลจากการขัดขวางการสร้างสารโพรสตาแกลนดินส์ในไต โดย salicylates อาจลดปริมาณเลือดที่ไหลผ่านไต (renal blood flow) และลดอัตราการกรองผ่านกระจุกท่อไต (glomerular filtration rate) ซึ่งอาจทำให้มีน้ำและโพแทสเซียมคั่งในร่างกายในผู้ป่วยที่ขาดน้ำหรือการทำงานของไตบกพร่อง
- **ผลต่อการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ** (uricosuric effects) salicylates ในขนาดต่ำ (1-2 กรัมต่อวัน) ขัดขวางการหลั่งกรดยูริกสู่ปัสสาวะที่ท่อไตส่วนต้น ในขณะที่ยาในขนาดสูง > 5 กรัมต่อวัน ขัดขวางการดูดซึมกลับของกรดยูริกที่ท่อไต ส่งผลให้กรดยูริกถูกขับออกเพิ่มขึ้นในปัสสาวะ ยาในขนาดปานกลางไม่มีผลต่อการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ จึงไม่แนะนำให้ใช้แอสไพรินในการบรรเทาอาการปวดข้อจากโรคเกาต์ ด้วยเหตุผลเดียวกับการไม่แนะนำให้ใช้สารช่วยขับกรดยูริกทางปัสสาวะ (uricosuric agents) ในขณะที่มี acute attack ของโรคเกาต์
- **ผลต่อการหายใจ** (respiratory effects) salicylates กระตุ้นการหายใจได้โดยตรงด้วยการกระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจที่สมองส่วนเมดัลลา ส่งผลให้เกิด respiratory alkalosis ได้โดยทางอ้อม ซึ่งเป็นผลจากการขับคาร์บอนไดออกไซด์ออกมากเกินไป แต่ร่างกายอาจปรับสมดุลนี้ได้ด้วยการขับไบคาร์บอเนตออกทางไตเพิ่มขึ้น

เภสัชจลนศาสตร์

แอสไพรินดูดซึมจากทางเดินอาหารด้วยวิธี passive diffusion โดยร้อยละ 70 เข้าสู่กระแสเลือดในรูปเดิม อีกร้อยละ 30 ถูก hydrolyze ไปเป็น salicylic acid • หลังจากนั้นภายใน 1-2 ชั่วโมงแอสไพรินจะถูก hydrolyze ไปเป็น salicylic acid แทบทั้งหมดจนไม่สามารถวัดระดับ salicylate ได้ในเลือด • อัตราการดูดซึมยาขึ้นกับปัจจัยหลายประการ เช่น รูปแบบยา กล่าวคือ ยาในรูปเม็ดฟู่ และ soluble tablet ดูดซึมได้เร็วที่สุด ตามมาด้วยยาในรูปอัดเม็ดแบบธรรมดาหรือแบบเคลือบด้วยฟิล์ม และดูดซึมได้ช้าที่สุดในรูป enteric coated tablet และแบบ extended-release • ยาในรูป enteric coated มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ต่ำกว่ายาที่ไม่ได้เคลือบ • อาหารลดอัตราการดูดซึม แต่ไม่ลดปริมาณการดูดซึมยา • การดูดซึมยาจะเพิ่มขึ้นในสภาวะที่เป็นด่าง • ระยะเวลาหลังกินยาจนได้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาเท่ากับ 15-240 นาที ขึ้นกับรูปแบบยา กล่าวคือ 30-60 นาทีสำหรับยาแบบเม็ดฟู่ 45-120 นาทีสำหรับยาแบบ film-coated tablets 4-12 ชั่วโมงสำหรับ extended-release tablets และ 8-14 ชั่วโมงสำหรับ enteric-coated tablets ดังนั้นยาในรูปแบบ enteric-coated tablets จึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้แก้ปวดในกรณีของ acute pain หรือ acute headache เช่น migraine ที่ต้องการการออกฤทธิ์ที่รวดเร็ว • ในสถานะคงตัว (steady state) ระดับ

salicylate ในเลือดจะไม่แตกต่างกันระหว่างยาแบบไม่เคลือบกับแบบ enteric coated • ยาสามารถผ่านรกไปยังเด็กในครรภ์มารดา การให้ยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน อาจพบว่าระดับยาในทารกสูงกว่าระดับยาในมารดา • แอสไพรินจับกับโปรตีนได้น้อยเมื่อเทียบกับ salicylic acid แอสไพรินมีระยะครึ่งชีวิตระหว่าง 15-20 นาที โดยยาจะถูก hydrolyze อย่างรวดเร็วที่ตับได้เป็น salicylic acid ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไต

5. ข้อบ่งใช้

ใช้บรรเทาปวดในผู้ใหญ่ ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดฟัน ปวดประจำเดือน ปวดกล้ามเนื้อและข้อจากการบาดเจ็บ ไม่ใช้ลดไข้ แก้ปวดในเด็กและผู้มีอายุน้อยกว่า 18 ปี เพื่อป้องกันการเกิด Reye's syndrome ในข้อบ่งใช้นี้ให้ใช้ยาระยะสั้น เพื่อป้องกันการเกิดแผลและเลือดออกในทางเดินอาหาร

6. ขนาดยาที่แนะนำ

ก. ใช้ยาขนาดปานกลางเพื่อบรรเทาปวด ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดฟัน ปวดประจำเดือน ปวดกล้ามเนื้อและข้อจากการบาดเจ็บ

- **ผู้ใหญ่** ครั้งละ 300-650 มิลลิกรัม ห่างกัน 4 ชั่วโมง หรือ 900-1000 มิลลิกรัม ห่างกัน 6 ชั่วโมง กินยาพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 4 กรัมต่อวัน ควรใช้ยาในข้อบ่งใช้นี้ในระยะสั้นเพื่อป้องกันการเกิดแผลและเลือดออกในกระเพาะอาหาร ยาในรูป enteric-coated ดูดซึมได้ช้าจึงมีการเริ่มต้นการออกฤทธิ์ช้า ไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ในข้อบ่งใช้นี้
- **เด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี** ไม่ใช้แอสไพรินในข้อบ่งใช้นี้เพื่อป้องกันการเกิด Reye's syndrome

ข. ขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปรกติ

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อพิษของ salicylate เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีวิธีมาตรฐานในการปรับขนาดยา หลีกเลี่ยงการใช้ในโรคตับที่รุนแรง

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปรกติ

หลีกเลี่ยงการใช้ aspirin หากไตวายขั้นรุนแรง (CrCl < 10 ml/min)

7. วิธีใช้ยา

1) กินยาพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที และดื่มน้ำตามอย่างน้อย 1 แก้วเพื่อลดการระคายเคืองของกระเพาะอาหาร

2) ยาแอสไพรินชนิดผงอาจระคายเคืองช่องปากและหลอดอาหารได้ จึงควรละลายยาในน้ำ 1 แก้วแล้วดื่ม ไม่ควรเทผงยาใส่ปากโดยตรง

3) ภายใน 10 นาทีหลังกินแอสไพรินไม่ควรนอนลง เพราะยาอาจค้างในหลอดอาหารและทำให้หลอดอาหารเป็นแผลและตีบได้

8. ข้อห้ามใช้

1) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี ยกเว้นมีความจำเป็น เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

2) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่และอีสุกอีใส เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

3) ห้ามใช้รักษาอาการปวดเมื่อยเนื่องจากทำงานหนัก เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร

4) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้

5) ห้ามใช้กับผู้ป่วยที่แพ้แอสไพรินรวมทั้ง salicylates หรือ NSAIDs เนื่องจากอาจแพ้แอสไพรินได้เช่นเดียวกัน

6) ห้ามใช้กับผู้ป่วยหอบหืด vasomotor rhinitis ริดสีดวงจมูก (nasal polyps) ลมพิษ และ angioedema เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจแพ้แอสไพรินได้ง่าย

7) ห้ามใช้กับผู้มีปัญหาเลือดออกหยุดยาก เช่น ฮีโมฟิเลีย และไข้เลือดออก หรือ ใช้กับผู้ที่ใช้ยาที่ทำให้เลือดแข็งตัวช้า

8) ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคเกาต์

9) ห้ามใช้กับผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตเสียไปอย่างมาก

10) ห้ามใช้กับผู้ได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะ หรือมีปัญหาเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะ

11) ห้ามใช้กับสตรีมีครรภ์ในไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์

12) ห้ามใช้กับผู้กำลังเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ (peptic ulcer) แผลเลือดออกในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ หรือมีประวัติเคยเป็นโรคดังกล่าว

13) ห้ามกินยาที่หมดอายุหรือเสื่อมสภาพ ซึ่งมีกลิ่นน้ำส้มสายชูรุนแรง หรือมีเกล็ดสีขาวบนเม็ดยา

9. คำเตือนและข้อควรระวัง

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

(คำเตือนข้อ 1 ถึง 3 ให้แสดงในกรอบสีแดงและใช้ตัวอักษรขนาดใหญ่ที่อ่านออกและเห็นได้ชัดเจน)

1) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์

2) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่ ไข้เลือดออก และอีสุกอีใส

3) ห้ามใช้รักษาอาการปวดเมื่อยเนื่องจากทำงานหนัก

4) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้

5) สตรีมีครรภ์หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์

6) หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหาร อาการหอบหืด ความผิดปกติของตับและไต ยกเว้นแพทย์สั่ง

คำเตือนและข้อควรระวังอื่น

1) การใช้ร่วมกับ NSAIDs อาจเพิ่มการคั่งของเกลือและของเหลวในร่างกายและอาจทำให้ไตวายได้

2) หลีกเลี่ยงการใช้แอสไพรินภายใน 6 สัปดาห์ ภายหลังการให้วัคซีนอีสุกอีใส (ซึ่งเป็นวัคซีนชนิดมีชีวิต) เพื่อป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

3) ในเด็กและวัยรุ่นที่ต้องใช้แอสไพรินอย่างต่อเนื่อง ควรหยุดแอสไพรินในทันทีที่ผู้ป่วยมีไข้ และเริ่มแอสไพรินใหม่หลังจากไข้ลดลงเป็นปรกติแล้ว

4) การใช้ร่วมกับ Cox-2 inhibitors ส่งผลให้ประโยชน์ของ Cox-2 inhibitors ในการลดอันตรายต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้สูญเสียไป การใช้ Cox-2 inhibitors ในผู้ที่ใช้ aspirin อย่างต่อเนื่องจึงไม่ใช่การใช้ยาที่สมเหตุผล

10. อันตรกิริยากับยาอื่น

ยาที่ใช้ร่วมด้วย	ผลที่เกิดขึ้น
Alcohol และ corticosteroid	เพิ่มผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร
Anticoagulants (heparin, warfarin)	เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก
Sulfonylureas	เพิ่มฤทธิ์การลดระดับกลูโคสในพลาสมา
Methotrexate	เพิ่มพิษต่อไขกระดูก
Uricosuric agent	ลดฤทธิ์การขับ uric acid
NSAIDs	เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก ลดการทำงานของไต เพิ่มพิษต่อทางเดินอาหาร และลดฤทธิ์ antiplatelets ของ aspirin

11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

แอสไพรินในขนาดปานกลาง (analgesic dose) มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดทั้งต่อมารดาและทารก จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์โดยเฉพาะระยะไตรมาสที่สามเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกผิดปรกติ นอกจากนี้ aspirin ยังอาจส่งผลให้เกิดการคลอดเลยกำหนด (delayed birth) และการคลอดยืดเยื้อ (prolonged labour) ยาในขนาดสูงอาจทำให้ ductus arteriosus ปิดก่อนกำหนดส่งผลให้เกิด pulmonary hypertension ในทารกแรกเกิดได้ (ดูข้อห้ามใช้ คำเตือนและข้อควรระวัง)

แอสไพรินผ่านสู่น้ำนมมารดาได้จึงห้ามใช้ในสตรีขณะให้นมบุตรเพราะอาจทำให้เกิดผื่นและภาวะเลือดออกผิดปรกติในเด็กได้ ตลอดจนเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด Reye's syndrome ในเด็ก (ดูข้อห้ามใช้)

12. อาการไม่พึงประสงค์

ระบบภูมิคุ้มกัน: เกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) โดยมีลมพิษ น้ำมูกไหล แน่นจมูก angioneurotic edema หรือหายใจลำบากจากหลอดลมตีบอย่างรุนแรง

ระบบทางเดินอาหาร: อาหารไม่ย่อย (dyspepsia) คลื่นไส้ อาเจียน ระคายเคืองเยื่อบุทางเดินอาหารทำให้เกิด erosion หรือแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเกิดรูทะลุได้ • การใช้ low dose aspirin เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดแผลและเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเกิดรูทะลุเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าของผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา โดยยาชนิด plain และ enteric coated มีความเสี่ยงไม่แตกต่างกัน • พิษต่อตับพบได้น้อย

ระบบไต: เกลือแร่และของเหลวสะสมในร่างกาย ตลอดจนทำให้การทำงานของไตลดลง

ระบบหู: มีเสียงในหู (tinnitus)

ระบบกล้ามเนื้อ: rhabdomyolysis

Reye's syndrome ได้แก่ภาวะ hepatic encephalopathy โดยมีอาการอาเจียนอย่างต่อเนื่อง ระดับความรู้สึกตัวลดลง ระดับเอนซัยม์ตับในพลาสมาเพิ่มขึ้น ระดับโปรทรอมบินในเลือดลดลง และมีภาวะระดับแอมโมเนียในเลือดสูง ซึ่ง Reye's syndrome มักเกิดในเด็กและวัยรุ่นที่ใช้ aspirin ขณะมีโรคติดเชื้อไวรัสเช่นไข้หวัดใหญ่ อีสุกอีใส นอกจากนี้ยังมีรายงานในผู้ป่วยที่มีอายุมากถึง 61 ปีด้วย

13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีรักษา

พิษจาก salicylates มักเกิดขึ้นเมื่อระดับยาในพลาสมาสูงเกินกว่า 350 มก./ลิตร (2.5 มิลลิโมล/ลิตร) ผู้ใหญ่ที่เสียชีวิตส่วนใหญ่มีระดับยาเกินกว่า 700 มก./ลิตร การกินยาครั้งเดียวในขนาดน้อยกว่า 100 มก./กก. มักไม่ทำให้เกิดพิษที่ร้ายแรง

อาการสำคัญของพิษจาก salicylatae ได้แก่ อาเจียน ภาวะขาดน้ำ มีเสียงในหู เวียนศีรษะ หูหนวก เหงื่อออก มือเท้าร้อน ชีพจรเต้นแรง และหายใจเร็วและแรง ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบภาวะ acid-base disturbance โดยพบร่วมกันระหว่าง respiratory alkalosis และ metabolic acidosis โดยอาจมี arterial pH ปกติหรือสูงกว่าปกติในผู้ใหญ่หรือเด็กโตกว่า 4 ขวบ เด็กอายุ 4 ปีหรือต่ำกว่ามักมีภาวะ metabolic acidosis เด่นกว่าและมี arterial pH ต่ำ ทั้งนี้ภาวะ acidosis อาจเพิ่มการนำ salicylates ผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมอง

อาการที่พบได้ไม่บ่อยประกอบด้วย การอาเจียนเป็นเลือด ไข้สูงเกิน ระดับกลูโคสในเลือดต่ำ ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ เพิ่มสัดส่วนของ INR/PTR ไตวาย intravascular coagulation ปอดบวมน้ำ อาการทางระบบประสาทได้แก่อาการสับสน disorientation โคมา และชักพบในผู้ใหญ่ได้น้อยกว่าเด็ก

การรักษาในผู้ใหญ่ ให้ activated charcoal ถ้ากินยามาไม่เกิน 1 ชั่วโมง และกินยามากกว่า 250 มก./กก. ควรวัดระดับ salicylate ในพลาสมาแม้ว่าความรุนแรงของการเป็นพิษไม่สามารถประเมินได้จากระดับยาเพียงอย่างเดียวหากแต่ต้องประเมินจากอาการทางคลินิกและ biochemical change ต่าง ๆ ร่วมด้วย การขับถ่าย salicylates เพิ่มขึ้นในภาวะปัสสาวะเป็นด่าง ด้วยการให้ 1.26% sodium bicarbonate และตรวจติดตามค่า pH ของปัสสาวะ การแก้ไขภาวะ metabolic acidosis ด้วยการให้ 8.4% sodium bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ (ตรวจระดับโปแตสเซียมในซีรัมก่อน) ไม่ควรเร่งการขับปัสสาวะด้วยการให้ของเหลวเข้าทางหลอดเลือดดำในปริมาณมากเนื่องจากไม่ช่วยเพิ่มการขับ salicylate ออกจากร่างกายและอาจทำให้เกิด pulmonary edema ได้ หากอาการพิษรุนแรงการทำ hemodialysis เป็นการรักษาอันดับแรกที่ควรใช้และควรใช้กับผู้ป่วยที่มีระดับ salicylate ในพลาสมาเกินกว่า 700 มก./ลิตร หรือระดับต่ำกว่านี้หากมีอาการรุนแรง อายุน้อยกว่า 10 ปี หรืออายุมากกว่า 70 ปี

14. สภาวะการเก็บรักษา

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต (แสดงข้อมูลประกอบ)

15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

16. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

ระบุหมายเลขโทรศัพท์ และโทรสาร (ถ้ามี)

17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

พฤศจิกายน 2549

References:

1. Clinical Pharmacology 2006 CD-ROM Version 2.20, Gold Standard Multimedia

2. Aspirin caplet 300 mg. Boots Company PLC. SPC from the eMC. Last update August 2005.

3. Enteric coated aspirin. GlaxoSmithKline. Consumer. PDR from drugs.com

4. Aspirin drug information. Lexi-Comp, Inc. from uptodate.com

5. Aspirin in Matindale. The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press 2006.

6. British National Formulary. 51 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; March 2006.

7. British National Formulary for Children. 1 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; March 2006.

8. Aspirin in DrugPoints System. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 129, 2006.

9. Aspirin in Drugdex Drug Evaluation. MICRO-MEDEX(R) Healthcare Series Vol. 129, 2006.

10. Aspirin safety. Bayer HealthCare LLC. 2005

11. Rheumatic Fever in The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 18th Edition. 2006.

12. Cilliers A. Treating acute rheumatic fever. BMJ. 2003 Sep 20;327(7416):631-2.

13. Cilliers AM, Manyemba J, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2).

14. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 2004 Oct 26;110(17):2747-71. [236 references].

15. Cox D, Maree AO, Dooley M, Conroy R, Byrne MF, Fitzgerald DJ. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. Stroke. 2006 Aug;37(8):2153-8. Epub 2006 Jun 22.

16. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. Br J Clin Pharmacol. 2001 Nov;52(5):563-71.

17. de Abajo FJ, Garcia Rodriguez LA Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. BMC Clin Pharmacol. 2001;1:1. Epub 2001 Feb 13.

18. Zeitz HJ. Bronchial asthma, nasal polyps, and aspirin sensitivity: Samter's syndrome. Clin Chest Med. 1988 Dec;9(4):567-76.

19. Ole Daniel Enersen. Samter's Syndrome. Who Named It? website. http://www.whonamedit.com/synd.cfm/2240.html

เอกสารกำกับยาสำหรับยาแอสไพรินที่ได้รับการยกเว้นไม่เป็นยาอันตราย สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมหรือผู้ประกอบโรคศิลปะ (ฉบับย่อ)

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

aspirin (AS pir in) หรือ acetylsalicylic acid หรือ แอสไพริน

ชื่อการค้า

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

ตัวยาสำคัญ

aspirin (แอสไพริน)

ความแรง

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต แต่ต้องมีขนาดตั้งแต่ 300 mg ขึ้นไป

สารอื่น ๆ

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

ระบุให้ชัดเจนว่าเป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ทันที (prompt release) แบบใด เช่น compressed tablet (plain uncoated tablet), film coated tablet (ที่ไม่ใช่ enteric coated tablet) , dispersible tablet, powder, chewable tablet, capsule เป็นต้น

ระบุลักษณะอื่น ๆ ของยา เช่นรูปร่าง สี ขนาด ฯลฯ

4. เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์

เภสัชพลศาสตร์

ก. กลไกการออกฤทธิ์ของยา

- แอสไพรินออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ cyclooxygenase (COX) เอนไซม์ มีผลต่อการอักเสบ ควบคุมการทำงานของไตให้เป็นปรกติ เสริมสร้างความทนทานของเยื่อบุกระเพาะอาหาร ตลอดจนการจับตัวเป็นลิ่มของเลือด

ข. กลไกการเกิดพิษของยา

- **ผลต่อกระเพาะอาหารและลำไส้**(gastro-intestinal effects) แอสไพรินยับยั้งการสร้าง PGE_2 ซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการป้องกันเนื้อเยื่อของกระเพาะอาหารจากการระคายเคืองโดยกรดในกระเพาะอาหาร
- **ผลต่อไต** (renal effects) เป็นผลจากการขัดขวางการสร้าง prostaglandins ในไต โดยอาจลดปริมาณเลือดที่ไหลผ่านไต (renal blood flow) และลดอัตราการกรองผ่านกระจุกท่อไต (glomerular filtration rate)
- **ผลต่อการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ** (uricosuric effects) ยาในขนาดสูง > 5 กรัมต่อวัน ขัดขวางการดูดซึมกลับของกรดยูริกที่ท่อไต ส่งผลให้กรดยูริกถูกขับออกเพิ่มขึ้นในปัสสาวะ จึงไม่แนะนำให้ใช้แอสไพรินในการบรรเทาอาการปวดข้อจากโรคเกาต์

เภสัชจลนศาสตร์

แอสไพรินดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร อัตราการดูดซึมยาขึ้นกับปัจจัยหลายประการ เช่น รูปแบบยา กล่าวคือ ระยะเวลาหลังกินยาจนได้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาเท่ากับ 15-240 นาที ขึ้นกับรูปแบบยา กล่าวคือ 30-60 นาทีสำหรับยาแบบเม็ดฟู่ 45-120 นาทีสำหรับยาแบบ film-coated tablets 4-12 ชั่วโมงสำหรับ extended-release tablets และ 8-14 ชั่วโมงสำหรับ enteric-coated tablets ดังนั้นยาในรูปแบบ enteric-coated tablets จึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้แก้ปวดในกรณีของ acute pain หรือ acute headache เช่น migraine ที่ต้องการการออกฤทธิ์ที่รวดเร็ว • ยาสามารถผ่านรกไปยังเด็กในครรภ์มารดา • แอสไพรินมีระยะครึ่งชีวิตระหว่าง 15-20 นาที โดยยาจะถูก hydrolyze อย่างรวดเร็วที่ตับได้เป็น salicylic acid ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไต

5. **ข้อบ่งใช้**

ใช้บรรเทาปวดในผู้ใหญ่ ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดฟัน ปวดประจำเดือน ปวดกล้ามเนื้อและข้อจากการบาดเจ็บ ไม่ใช้ลดไข้ แก้ปวดในเด็กและผู้มีอายุน้อยกว่า 18 ปี เพื่อป้องกันการเกิด Reye's syndrome ในข้อบ่งใช้นี้ให้ใช้ยาระยะสั้น เพื่อป้องกันการเกิดแผลและเลือดออกในกระเพาะอาหาร

6. **ขนาดยาที่แนะนำ**

ก. ใช้ยาในขนาดปานกลางเพื่อบรรเทาปวด ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดฟัน ปวดประจำเดือน ปวดกล้ามเนื้อและข้อจากการบาดเจ็บ

- **ผู้ใหญ่** ครั้งละ 300-650 มิลลิกรัม ห่างกัน 4 ชั่วโมง หรือ 900-1000 มิลลิกรัม ห่างกัน 6 ชั่วโมง กินยาพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 4 กรัมต่อวัน ควรใช้ยาในข้อบ่งใช้นี้ในระยะสั้นเพื่อป้องกันการเกิดแผลและเลือดออกในกระเพาะอาหาร ยาในรูป enteric-coated ดูดซึมได้ช้าจึงมีการเริ่มต้นการออกฤทธิ์ช้า ไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ในข้อบ่งใช้นี้
- **เด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี** ไม่ใช้แอสไพรินในข้อบ่งใช้นี้เพื่อป้องกันการเกิด Reye's syndrome

ข. ขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปรกติ

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อพิษของ salicylate เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีวิธีมาตรฐานในการปรับขนาดยา หลีกเลี่ยงการใช้ในโรคตับที่รุนแรง

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปรกติ

หลีกเลี่ยงการใช้ aspirin หากไตวายขั้นรุนแรง (CrCl < 10 ml/min)

7. **วิธีใช้ยา**

1) กินยาพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที และดื่มน้ำตามอย่างน้อย 1 แก้วเพื่อลดการระคายเคืองของกระเพาะอาหาร

2) ยาแอสไพรินผงชนิดซองอาจระคายเคืองช่องปากและหลอดอาหารได้ จึงควรละลายยาในน้ำ 1 แก้วแล้วดื่ม ไม่ควรเทผงยาใส่ปากโดยตรง

3) ภายใน 10 นาทีหลังกินแอสไพรินไม่ควรนอนลง เพราะยาอาจค้างในหลอดอาหารและทำให้หลอดอาหารเป็นแผลและตีบได้

8. **ข้อห้ามใช้**

1) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี ยกเว้นมีความจำเป็น เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

2) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่และอีสุกอีใส เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

3) ห้ามใช้รักษาอาการปวดเมื่อยเนื่องจากทำงานหนัก เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร

4) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้

5) ห้ามใช้กับผู้ป่วยที่แพ้แอสไพรินรวมทั้ง salicylates หรือ NSAIDs เนื่องจากอาจแพ้แอสไพรินได้เช่นเดียวกัน

6) ห้ามใช้กับผู้ป่วยหอบหืด vasomotor rhinitis ริดสีดวงจมูก (nasal polyps) ลมพิษ และ angioedema เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจแพ้แอสไพรินได้ง่าย

7) ห้ามใช้กับผู้มีปัญหาเลือดออกหยุดยากเช่นฮีโมฟิเลีย และไข้เลือดออก หรือใช้กับผู้ที่ใช้ยาที่ทำให้เลือดแข็งตัวช้า

8) ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคเกาต์

9) ห้ามใช้กับผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตเสียไปอย่างมาก

10) ห้ามใช้กับผู้ได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะ หรือมีปัญหาเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะ

11) ห้ามใช้กับสตรีมีครรภ์ในไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์

12) ห้ามใช้กับผู้กำลังเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ (peptic ulcer) แผลเลือดออกในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ หรือมีประวัติเคยเป็นโรคดังกล่าว

13) ห้ามกินยาที่หมดอายุหรือเสื่อมสภาพ ซึ่งมีกลิ่นน้ำส้มสายชูรุนแรง หรือมีเกล็ดสีขาวบนเม็ดยา

9. **คำเตือนและข้อควรระวัง**

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

(คำเตือนข้อ 1 ถึง 3 ให้แสดงในกรอบสีแดงและใช้ตัวอักษรขนาดใหญ่ที่อ่านออกและเห็นได้ชัดเจน)

1) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์ 2) ห้ามใช้แก้ปวด ลดไข้ในผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่ ไข้เลือดออก และอีสุกอีใส 3) ห้ามใช้รักษาอาการปวดเมื่อยเนื่องจากทำงานหนัก

4) สตรีให้นมบุตรห้ามใช้ยานี้

5) สตรีมีครรภ์หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ หากไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์

6) หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหาร อาการหอบหืด ความผิดปกติของตับและไต ยกเว้นแพทย์สั่ง

คำเตือนและข้อควรระวังอื่น

1) การใช้ร่วมกับ NSAIDs อาจเพิ่มการคั่งของเกลือและของเหลวในร่างกายและอาจทำให้ไตวายได้

2) หลีกเลี่ยงการใช้แอสไพรินภายใน 6 สัปดาห์ ภายหลังการให้วัคซีนอีสุกอีใส (ซึ่งเป็นวัคซีนชนิดมีชีวิต) เพื่อป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิด Reye's Syndrome

3) ในเด็กและวัยรุ่นที่ต้องใช้แอสไพรินอย่างต่อเนื่อง ควรหยุดแอสไพรินในทันทีที่ผู้ป่วยมีไข้ และเริ่มแอสไพรินใหม่หลังจากไข้ลดลงเป็นปรกติแล้ว

4) การใช้ร่วมกับ Cox-2 inhibitors ส่งผลให้ประโยชน์ของ Cox-2 inhibitors ในการลดอันตรายต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้สูญเสียไป การใช้ Cox-2 inhibitors ในผู้ที่ใช้ aspirin อย่างต่อเนื่องจึงไม่ใช่การใช้ยาที่สมเหตุผล

10. อันตรกิริยากับยาอื่น

ยาที่ใช้ร่วมด้วย	ผลที่เกิดขึ้น
Alcohol และ corticosteroid	เพิ่มผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร
Anticoagulants (heparin, warfarin)	เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก
Sulfonylureas	เพิ่มฤทธิ์การลดระดับกลูโคสในพลาสมา
Methotrexate	เพิ่มพิษต่อไขกระดูก
Uricosuric agent	ลดฤทธิ์การขับ uric acid
NSAIDs	เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก ลดการทำงานของไต เพิ่มพิษต่อทางเดินอาหาร และลดฤทธิ์ antiplatelets ของ aspirin

11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

แอสไพรินในขนาดปานกลาง (analgesic dose) มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดทั้งต่อมารดาและทารก จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์โดยเฉพาะระยะไตรมาสที่สามเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกผิดปรกติ นอกจากนี้ aspirin ยังอาจส่งผลให้เกิดการคลอดเลยกำหนด (delayed birth) และการคลอดยืดเยื้อ (prolonged labour) ยาในขนาดสูงอาจทำให้ ductus arteriosus ปิดก่อนกำหนดส่งผลให้เกิด pulmonary hypertension ในทารกแรกเกิดได้ (ดูข้อห้ามใช้ คำเตือนและข้อควรระวัง)

แอสไพรินผ่านสู่น้ำนมมารดาได้จึงห้ามใช้ในสตรีขณะให้นมบุตรเพราะอาจทำให้เกิดผื่นและภาวะเลือดออกผิดปรกติในเด็กได้ ตลอดจนเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด Reye's syndrome ในเด็ก (ดูข้อห้ามใช้)

12. อาการไม่พึงประสงค์

ระบบภูมิคุ้มกัน: เกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) โดยมีลมพิษ น้ำมูกไหล แน่นจมูก angioneurotic edema หรือหายใจลำบากจากหลอดลมตีบอย่างรุนแรง

ระบบทางเดินอาหาร: อาหารไม่ย่อย (dyspepsia) คลื่นไส้ อาเจียน ระคายเคืองเยื่อบุทางเดินอาหารทำให้เกิด erosion หรือแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเกิดรูทะลุได้ • การใช้ low dose aspirin เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดแผลและเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเกิดรูทะลุเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าของผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา โดยยาชนิด plain และ enteric coated มีความเสี่ยงไม่แตกต่างกัน • พิษต่อตับพบได้น้อย

ระบบไต: เกลือแร่และของเหลวสะสมในร่างกาย ตลอดจนทำให้การทำงานของไตลดลง

ระบบหู: มีเสียงในหู (tinnitus)

ระบบกล้ามเนื้อ: rhabdomyolysis

Reye's syndrome ได้แก่ภาวะ hepatic encephalopathy โดยมีอาการอาเจียนอย่างต่อเนื่อง ระดับความรู้สึกตัวลดลง ระดับเอนซัยม์ตับในพลาสมาเพิ่มขึ้น ระดับโปรทรอมบินในเลือดลดลง และมีภาวะระดับแอมโมเนียในเลือดสูง ซึ่ง Reye's syndrome มักเกิดในเด็กและวัยรุ่นที่ใช้ aspirin ขณะมีโรคติดเชื้อไวรัสเช่นไข้หวัดใหญ่ อีสุกอีใส นอกจากนี้ยังมีรายงานในผู้ป่วยที่มีอายุมากถึง 61 ปีด้วย

13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีรักษา

พิษจาก salicylates มักเกิดขึ้นเมื่อระดับยาในพลาสมาสูงเกินกว่า 350 มก./ลิตร (2.5 มิลลิโมล/ลิตร) ผู้ใหญ่ที่เสียชีวิตส่วนใหญ่มีระดับยาเกินกว่า 700 มก./ลิตร การกินยาครั้งเดียวในขนาดน้อยกว่า 100 มก./กก. มักไม่ทำให้เกิดพิษที่ร้ายแรง

อาการสำคัญของพิษจาก salicylatae ได้แก่ อาเจียน ภาวะขาดน้ำ มีเสียงในหู เวียนศีรษะ หูหนวก เหงื่อออก มือเท้าร้อน ชีพจรเต้นแรง และหายใจเร็วและแรง ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบภาวะ acid-base disturbance โดยพบร่วมกันระหว่าง respiratory alkalosis และ metabolic acidosis โดยอาจมี arterial pH ปกติหรือสูงกว่าปกติในผู้ใหญ่หรือเด็กโตกว่า 4 ขวบ เด็กอายุ 4 ปีหรือต่ำกว่ามักมีภาวะ metabolic acidosis เด่นกว่าและมี arterial pH ต่ำ ทั้งนี้ภาวะ acidosis อาจเพิ่มการนำ salicylates ผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมอง

อาการที่พบได้ไม่บ่อยประกอบด้วย การอาเจียนเป็นเลือด ไข้สูงเกิน ระดับกลูโคสในเลือดต่ำ ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ เพิ่มสัดส่วนของ INR/PTR ไตวาย intravascular coagulation ปอดบวมน้ำ อาการทางระบบประสาท ได้แก่ อาการสับสน disorientation โคมา และ ชัก พบในผู้ใหญ่ได้น้อยกว่าเด็ก

การรักษาในผู้ใหญ่ ให้ activated charcoal ถ้ากินยามาไม่เกิน 1 ชั่วโมง และกินยามากกว่า 250 มก./กก. ควรวัดระดับ salicylate ในพลาสมาแม้ว่าความรุนแรงของการเป็นพิษไม่สามารถประเมินได้จากระดับยาเพียงอย่างเดียวหากแต่ต้องประเมินจากอาการทางคลินิกและ biochemical change ต่าง ๆ ร่วมด้วย การขับถ่าย salicylates เพิ่มขึ้นในภาวะปัสสาวะเป็นด่าง ด้วยการให้ 1.26% sodium bicarbonate และตรวจติดตามค่า pH ของปัสสาวะ การแก้ไขภาวะ metabolic acidosis ด้วยการให้ 8.4% sodium bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ (ตรวจระดับโปแตสเซียมในซีรัมก่อน) ไม่ควรเร่งการขับปัสสาวะด้วยการให้ของเหลวเข้าทางหลอดเลือดดำในปริมาณมากเนื่องจากไม่ช่วยเพิ่มการขับ salicylate ออกจากร่างกายและอาจทำให้เกิด pulmonary edema ได้ หากอาการพิษรุนแรงการทำ hemodialysis เป็นการรักษาอันดับแรกที่ควรใช้และควรใช้กับผู้ป่วยที่มีระดับ salicylate ในพลาสมาเกินกว่า 700 มก./ลิตร หรือระดับต่ำกว่านี้หากมีอาการรุนแรง อายุน้อยกว่า 10 ปี หรืออายุมากกว่า 70 ปี

14. สภาวะการเก็บรักษา

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต (แสดงข้อมูลประกอบ)

15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

16. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

✍ ระบุโดยผู้รับอนุญาต

ระบุหมายเลขโทรศัพท์ และโทรสาร (ถ้ามี)

17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

พฤศจิกายน 2549

เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนสำหรับยาแอสไพรินชนิดเม็ด/แคปซูล/ผงที่เป็นยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ

เพื่อความปลอดภัย โปรดอ่านเอกสารนี้ให้ละเอียดก่อนใช้ยา

เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

แอสไพริน.....มิลลิกรัม ชนิดเม็ด/แคปซูล/ผง

ปรับตามทะเบียนยา

[ชื่อการค้า]

คำเตือน ยานี้ใช้ตามคำสั่งของแพทย์เท่านั้น

1. ยานี้คือยาอะไร

- [ชื่อการค้า] 1 เม็ด/แคปซูล/ซอง มีตัวยาแอสไพริน ..... มิลลิกรัม
- แอสไพริน จัดเป็นยาในกลุ่ม "ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์"

ปรับตามทะเบียนยา

2. แอสไพรินใช้เพื่ออะไร

ปรับตามทะเบียนยา

(1) ใช้บรรเทาปวดในผู้ใหญ่ ในกรณี ปวดหัว ปวดฟัน ปวดกล้ามเนื้อและข้อจากการบาดเจ็บ

(2) ใช้ลดไข้ในผู้ใหญ่

(3) ต้านการอักเสบปวด บวม แดง ร้อนจากโรครูมาตอยด์ หรือโรคอื่น ๆ

(4) ป้องกันการอุดตันของเส้นเลือดหัวใจหรือเส้นเลือดสมอง

3. ห้ามใช้แอสไพริน เมื่อไร

(1) ห้ามใช้ลดไข้ แก้ปวด ในเด็กและผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี ตลอดจนผู้ที่เป็นไข้หวัดใหญ่ อีสุกอีใส และโรคติดเชื้อไวรัสอื่น เพราะอาจเกิด "กลุ่มอาการรายย์"

> กลุ่มอาการรายย์ เป็นความเจ็บป่วยที่รุนแรงเนื่องจากตับถูกทำลาย ทำให้สมองบวม ชัก หมดสติ และอาจเสียชีวิตได้ อาการนี้สัมพันธ์กับการใช้แอสไพรินซึ่งมักพบในเด็กและผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี

(2) ห้ามใช้ยานี้แก้ปวดเมื่อยจากการทำงานหนักหรือใช้ติดต่อกันนานกว่า 10 วัน ด้วยตนเอง เพราะเสี่ยงต่อการเกิดแผลเลือดออกในกระเพาะอาหาร และกระเพาะอาหารทะลุ

(3) ห้ามใช้ยานี้หากแพ้ยาแอสไพริน ซาลิไซเลท หรือยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ (เช่นไอบูโพรเฟน และไดโคลฟีแนค) หรือเคยใช้ยาเหล่านี้แล้วมีผื่นหรือลมพิษ คันตามผิวหนัง หายใจลำบาก หน้าบวม ตาบวม เป็นต้น

(4) ห้ามใช้ยานี้ถ้ามีปัญหาเลือดออกหยุดยาก เช่น เป็นโรคไข้เลือดออก เป็นโรคฮีโมฟิเลีย หรือกำลังใช้ยาบางชนิดซึ่งทำให้เลือดแข็งตัวช้า เช่น วอร์ฟาริน เพราะแอสไพรินทำให้เลือดแข็งตัวช้าลงแม้ใช้ยาในขนาดต่ำ

(5) อย่าใช้ยานี้ก่อนปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร หากกำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร เป็นโรคกระเพาะอาหาร ตับ ไต เบาหวาน โลหิตจาง หอบหืด ริดสีดวงจมูก หรือเป็นผู้สูงอายุ เพราะมีความเสี่ยงสูงจากอันตรายของแอสไพริน

> ในแต่ละข้อห้ามข้างต้น แพทย์อาจสั่งใช้แอสไพรินกับผู้ป่วยบางรายหากพิจารณาแล้วเห็นว่ามีความจำเป็น

อย่าลืมแจ้งให้แพทย์หรือเภสัชกรทราบว่า ● ท่านแพ้ยาอะไร ● มีโรคประจำตัวหรือไม่ ● กำลังใช้ยาใดอยู่ในขณะนี้ ● กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรหรือไม่ ● ดื่มสุราหรือสูบบุหรี่หรือไม่

4. หญิงมีครรภ์หรือให้นมบุตร ควรใช้แอสไพรินหรือไม่

● <u>หญิงมีครรภ์</u> ควรหลีกเลี่ยงยานี้ เพราะอาจเป็นอันตรายต่อปอดและหัวใจของทารก

● <u>หญิงให้นมบุตร</u> ห้ามใช้ยานี้ เพราะเด็กจะได้รับยาผ่านน้ำนมแม่ ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการรายย์ (ดูคำอธิบายเรื่อง "กลุ่มอาการรายย์" ในข้อ 3 (1))

5. อาการข้างเคียงของแอสไพรินมีอะไร

การใช้แอสไพรินอาจมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยาดังนี้

(1) อาการข้างเคียงชนิดรุนแรง หากเกิดขึ้น<u>ต้องหยุดยาและรีบไปพบแพทย์ทันที</u> เช่น

● ถ่ายดำ ปวดท้องมาก อาเจียนเป็นเลือดหรือสีกาแฟ มึนงง สับสน (อาการเหล่านี้คือ การมีเลือดออกในกระเพาะอาหาร)

● หายใจลำบาก มีผื่นตุ่มพอง ผิวหนังหลุดลอก เป็นแผลในปากหรือจมูก เสียงดังในหู ลมพิษ หน้าบวม ตาบวม คันตามร่างกาย (อาการเหล่านี้คือ การแพ้ยา)

● จ้ำตามผิวหนัง ประจำเดือนมากผิดปรกติ (อาการเหล่านี้ คือ การมีเลือดออกผิดปรกติ)

(2) อาการข้างเคียงชนิดไม่รุนแรง หากเกิดขึ้นไม่จำเป็นต้องหยุดยา แต่ควรแจ้งแพทย์หรือเภสัชกร เช่น

● ท้องเสีย ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด แสบร้อนในอก

แต่ถ้าอาการรุนแรงหรือไม่ยอมหายไปให้ไปพบแพทย์ทันที

6. ข้อควรปฏิบัติ ขณะใช้แอสไพริน

(1) ไม่ควรดื่มเหล้าหรือสูบบุหรี่ เพราะเพิ่มความเสี่ยงทำให้เลือดออกในกระเพาะอาหารได้ง่าย

(2) ถ้าต้องผ่าตัดหรือถอนฟัน ต้องแจ้งให้แพทย์หรือทันตแพทย์ทราบว่ากำลังกินแอสไพรินอยู่

(3) เด็กหรือวัยรุ่นที่ต้องใช้แอสไพรินอย่างต่อเนื่องเพื่อรักษาโรคบางชนิดตามแพทย์สั่ง หากมีไข้ให้หยุดกินแอสไพริน และรีบไปพบแพทย์

(4) ผู้ที่ใช้แอสไพรินติดต่อกันเป็นเวลานาน มีโอกาสเกิดแผลในกระเพาะอาหารได้ง่าย (แม้จะกินยาพร้อมอาหารหรือยาลดกรด หรือดื่มน้ำตาม เพื่อป้องกันกระเพาะอาหารแล้วก็ตาม) ดังนั้น จึงต้องอยู่ในความดูแลของแพทย์

7. ยาหรือสิ่งใดที่ไม่ควรใช้ร่วมกับแอสไพริน

(1) ยาสเตียรอยด์และยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ เพราะทำให้เกิดแผลเลือดออกในกระเพาะอาหารได้ง่ายขึ้น

(2) ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด เช่น วอร์ฟาริน เพราะทำให้เลือดไหลไม่หยุดได้

ยังมียาอีกหลายชนิดที่ต้องระวังการใช้ร่วมกับแอสไพริน เช่น ยาบางชนิดที่ใช้ในโรคเบาหวาน เกาต์ ลมชัก มะเร็ง หรือความดันโลหิตสูง จึงต้องแจ้งให้แพทย์หรือเภสัชกรทราบเสมอว่าท่านกำลังใช้ยาอะไรอยู่

8. ขนาดและวิธีใช้

ปรับขนาดและวิธีใช้ตามรูปแบบและความแรงของยา

(1) ใช้ลดไข้ บรรเทาปวด

<u>ผู้ใหญ่:</u> กินเฉพาะเมื่อมีอาการปวดหรือมีไข้ ครั้งละ ..... เม็ด/แคปซูล/ซอง (..... มิลลิกรัม) วันละ 1-4 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกันไม่น้อยกว่า 4 ชั่วโมง กินพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที อย่ากินเกินวันละ ..... เม็ด/แคปซูล/ซอง (หรือใช้ตามขนาดที่แพทย์สั่ง)

การใส่ข้อมูลขนาดยาให้ดูตาม "แนวทางปฏิบัติ" ท้ายเอกสาร

<u>เด็กและผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี:</u> ห้ามใช้

(2) ใช้ต้านการอักเสบปวด บวม แดง ร้อน จากโรครูมาตอยด์

<u>ผู้ใหญ่และเด็ก:</u> กินยาตามขนาดที่แพทย์สั่ง

(3) ใช้ป้องกันการอุดตันของเส้นเลือดหัวใจหรือเส้นเลือดสมอง

<u>ผู้ใหญ่และเด็ก:</u> กินยาตามขนาดที่แพทย์สั่ง

วิธีใช้ยาที่ถูกต้อง

(1) กินพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันทีและดื่มน้ำตามอย่างน้อย 1 แก้ว (250 ซีซี) เพื่อลดการระคายเคืองกระเพาะอาหารเช่นอาการแสบท้อง

(2) ภายใน 10 นาทีหลังกินแอสไพรินไม่ควรเอนตัวลงนอนเพราะยาอาจค้างในหลอดอาหาร ทำให้ระคายเคืองเกิดเป็นแผลได้

(3) แอสไพรินชนิดผง ควรผสมน้ำ 1 แก้วแล้วดื่ม ไม่ควรเทผงยาใส่ปากโดยตรง เพราะผงยาอาจติดค้างในช่องปากและหลอดอาหาร ทำให้ระคายเคืองเกิดเป็นแผลได้

(4) อย่ากินยาที่หมดอายุหรือเสื่อมสภาพ เช่นยามีกลิ่นน้ำส้มสายชูรุนแรง ให้ทิ้งไป

(5) อย่ากินแอสไพรินแก้ปวดหัวเป็นประจำหรือจนติดเป็นนิสัย เพราะอาจทำให้อาการกำเริบมากขึ้น (เช่น ปวดหัวทุกวันตอนเช้า) ซึ่งรักษายาก-

9. ถ้าใช้ยามากเกินขนาดที่แนะนำจะเป็นอย่างไร และควรทำอย่างไร

- อาการที่มักพบถ้าใช้ยาเกินขนาด เช่น ปวดแสบร้อนในท้อง สับสน เป็นลม อ่อนเพลีย มีเสียงดังในหู หูอื้อ มีไข้ ปวดหัว หายใจเร็ว ปัสสาวะลดลง ชัก ไม่รู้สึกตัว
- ถ้าได้รับยาเกินขนาดให้รีบไปโรงพยาบาลโดยเร็วที่สุดภายใน 1 ชั่วโมง

10. ลืมกินยาทำอย่างไร

- หากลืมกินยาตามเวลาที่กำหนด ให้กินยาตามขนาดและวิธีใช้ที่ระบุไว้ในข้อ 8
- ห้ามกินยาเพิ่มเป็น 2 เท่า

11. เมื่อไรควรไปพบแพทย์

(1) หากเกิดอาการข้างเคียงชนิดรุนแรงในข้อ 5 (1) ให้หยุดยาและรีบไปพบแพทย์ทันที (นำยาและเอกสารนี้ไปด้วย)

(2) หากเกิดอาการข้างเคียงอื่นๆ หรือตามข้อ 5 (2) ที่รุนแรงหรือรบกวนท่าน

มาก ควรไปปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร (นำยาและเอกสารนี้ไปด้วย)

(3) ผู้ป่วยที่แพทย์สั่งใช้แอสไพรินอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน ควรไปพบแพทย์ตามนัดทุกครั้งและไม่หยุดยาเองเพราะอาจเกิดอันตรายร้ายแรงได้

12. เก็บยานี้อย่างไร

(1) เก็บยาในภาชนะปิดสนิท อย่าให้โดนแสงโดยตรง

(2) เก็บยาที่อุณหภูมิไม่เกิน ..... องศาเซลเซียส อย่าเก็บในที่ร้อน → ปรับตามทะเบียนยา

(3) เก็บยาในที่แห้ง อย่าเก็บในที่ชื้น เช่น ห้องน้ำ ห้องครัว

(4) เก็บยาทุกชนิดให้พ้นสายตาและมือเด็ก

ห้ามแบ่งปันหรือแนะนำยานี้ให้แก่ผู้อื่น แม้ว่าจะมีอาการเดียวกัน เพราะอาจเกิดอันตรายได้

ผู้ผลิต/ ผู้นำเข้า / ผู้แทนจำหน่าย ..... → ปรับตามทะเบียนยา

เอกสารนี้ปรับปรุงครั้งสุดท้ายเมื่อ ตุลาคม 2550

<u>แนวทางปฏิบัติ</u>

1. **การระบุขนาดยาที่ใช้ต้องสอดคล้องกับความแรงของตำรับยาแอสไพรินของแต่ละบริษัท กล่าวคือ**

   ก. **หากเป็นตำรับยาในความแรง 300-325 มิลลิกรัม ต่อเม็ด, แคปซูล หรือซอง ให้ระบุว่า**

   <u>ผู้ใหญ่:</u> กินเฉพาะเมื่อมีอาการปวดหรือมีไข้ ครั้งละ 1-2 เม็ด/แคปซูล/ซอง *(ในวงเล็บนี้ให้ระบุขนาดยาเป็นมิลลิกรัม เช่น 300-600 มิลลิกรัม หรือ 325-650 มิลลิกรัม ที่สอดคล้องกับความแรงของตำรับยาแอสไพรินของแต่ละบริษัท)* วันละ 1-4 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกันไม่น้อยกว่า 4 ชั่วโมง กินพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที อย่ากินเกินวันละ 8 เม็ด/แคปซูล/ซอง (หรือใช้ตามขนาดที่แพทย์สั่ง)

   <u>เด็กและผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี:</u> ห้ามใช้

   ข. **หากเป็นตำรับยาในความแรง 450-500 มิลลิกรัม ต่อเม็ด, แคปซูล หรือซอง ให้ระบุว่า**

   <u>ผู้ใหญ่:</u> กินเฉพาะเมื่อมีอาการปวดหรือมีไข้ ครั้งละ 1-2 เม็ด/แคปซูล/ซอง *(ในวงเล็บนี้ให้ระบุขนาดยาเป็นมิลลิกรัม เช่น 450- 900 มิลลิกรัม หรือ 500-1000 มิลลิกรัม ที่สอดคล้องกับความแรงของตำรับยาแอสไพรินของแต่ละบริษัท)* วันละ 1-4 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกันไม่น้อยกว่า 4 ชั่วโมง กินพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที อย่ากินเกินวันละ 6 เม็ด/แคปซูล/ซอง (หรือใช้ตามขนาดที่แพทย์สั่ง)

   <u>เด็กและผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี:</u> ห้ามใช้

   ค. **หากเป็นตำรับยาในความแรง 600-650 มิลลิกรัม ต่อเม็ด, แคปซูล หรือซอง ให้ระบุว่า**

   <u>ผู้ใหญ่:</u> กินเฉพาะเมื่อมีอาการปวดหรือมีไข้ ครั้งละ 1 เม็ด/แคปซูล/ซอง *(ในวงเล็บนี้ให้ระบุขนาดยาเป็นมิลลิกรัม เช่น 600 มิลลิกรัม หรือ 650 มิลลิกรัม ที่สอดคล้องกับความแรงของตำรับยาแอสไพรินของแต่ละบริษัท)* วันละ 1-4 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกันไม่น้อยกว่า 4 ชั่วโมง กินพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที อย่ากินเกินวันละ 4 เม็ด/แคปซูล/ซอง (หรือใช้ตามขนาดที่แพทย์สั่ง)

   <u>เด็กและผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี:</u> ห้ามใช้

2. **การแสดงเนื้อหา**

   2.1 ตัวอักษรควรใช้ตัวอักษรชนิดมีหัว และมีขนาดอักษรที่อ่านได้ชัดเจน

   2.2 เนื้อหาควรเป็นภาษาไทยทั้งหมด ส่วนตัวเลขเป็นอาราบิก

   2.3 ความกว้างของคอลัมน์ไม่ควรกว้างเกินไป เพราะจะทำให้ผู้อ่านเกิดการหลงบรรทัดขณะอ่าน

เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนของ<u>ยาแอสไพรินชนิดเม็ด/แคปซูล/ผง</u>ที่เป็นยาบรรจุเสร็จที่ได้รับยกเว้นไม่เป็นยาอันตราย

เพื่อความปลอดภัย โปรดอ่านเอกสารนี้ให้ละเอียดก่อนใช้ยา

เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

แอสไพริน.....มิลลิกรัม ชนิดเม็ด/แคปซูล/ผง

ปรับตามทะเบียนยา

[ชื่อการค้า]

คำเตือน ยานี้ใช้ตามคำสั่งของแพทย์เท่านั้น

1. ยานี้คือยาอะไร

- [ชื่อการค้า] 1 เม็ด/แคปซูล/ซอง มีตัวยาแอสไพริน ..... มิลลิกรัม
- แอสไพริน จัดเป็นยาในกลุ่ม "ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์"

ปรับตามทะเบียนยา

2. แอสไพรินใช้เพื่ออะไร

ใช้บรรเทาปวดในผู้ใหญ่ ในกรณี ปวดหัว ปวดฟัน ปวดกล้ามเนื้อและข้อจากการบาดเจ็บ

3. ห้ามใช้แอสไพริน เมื่อไร

(1) ห้ามใช้ลดไข้ แก้ปวด ในเด็กและผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี ตลอดจนผู้ที่เป็นไข้หวัดใหญ่ อีสุกอีใส และโรคติดเชื้อไวรัสอื่น เพราะอาจเกิด "กลุ่มอาการรายย์"

กลุ่มอาการรายย์ เป็นความเจ็บป่วยที่รุนแรงเนื่องจากตับถูกทำลาย ทำให้สมองบวม ชัก หมดสติ และอาจเสียชีวิตได้ อาการนี้สัมพันธ์กับการใช้แอสไพรินซึ่งมักพบในเด็กและผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี

(2) ห้ามใช้ยานี้แก้ปวดเมื่อยจากการทำงานหนักหรือใช้ติดต่อกันนานกว่า 10 วัน ด้วยตนเอง เพราะเสี่ยงต่อการเกิดแผลเลือดออกในกระเพาะอาหาร และกระเพาะอาหารทะลุ

(3) ห้ามใช้ยานี้หากแพ้ยาแอสไพริน ซาลิไซเลท หรือยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ (เช่นไอบูโพรเฟน และไดโคลฟีแนค) หรือเคยใช้ยาเหล่านี้แล้วมีผื่นหรือลมพิษ คันตามผิวหนัง หายใจลำบาก หน้าบวม ตาบวม เป็นต้น

(4) ห้ามใช้ยานี้ถ้ามีปัญหาเลือดออกหยุดยาก เช่น เป็นโรคไข้เลือดออก เป็นโรคฮีโมฟีเลีย หรือกำลังใช้ยาบางชนิดซึ่งทำให้เลือดแข็งตัวช้า เช่น วอร์ฟาริน เพราะแอสไพรินทำให้เลือดแข็งตัวช้าลงแม้ใช้ยาในขนาดต่ำ

(5) อย่าใช้ยานี้ก่อนปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร หากกำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร เป็นโรคกระเพาะอาหาร ตับ ไต เบาหวาน โลหิตจาง หอบหืด ริดสีดวงจมูก หรือเป็นผู้สูงอายุ เพราะมีความเสี่ยงสูงจากอันตรายของแอสไพริน

ในแต่ละข้อห้ามข้างต้น แพทย์อาจสั่งใช้แอสไพรินกับผู้ป่วยบางราย หากพิจารณาแล้วเห็นว่ามีความจำเป็น

อย่าลืมแจ้งให้แพทย์หรือเภสัชกรทราบว่า ● ท่านแพ้ยาอะไร ● มีโรคประจำตัวหรือไม่ ● กำลังใช้ยาใดอยู่ในขณะนี้ ● กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรหรือไม่ ● ดื่มสุราหรือสูบบุหรี่หรือไม่

4. หญิงมีครรภ์หรือให้นมบุตร ควรใช้แอสไพรินหรือไม่

● <u>หญิงมีครรภ์</u> ควรหลีกเลี่ยงยานี้ เพราะอาจเป็นอันตรายต่อปอดและหัวใจของทารก

● <u>หญิงให้นมบุตร</u> ห้ามใช้ยานี้ เพราะเด็กจะได้รับยาผ่านน้ำนมแม่ ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการรายย์ (ดูคำอธิบายเรื่อง "กลุ่มอาการรายย์" ในข้อ 3 (1))

5. อาการข้างเคียงของแอสไพรินมีอะไร

การใช้แอสไพรินอาจมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยาดังนี้

(1) อาการข้างเคียงชนิดรุนแรง หากเกิดขึ้น<u>ต้องหยุดยาและรีบไปพบแพทย์ทันที</u> เช่น

● ถ่ายดำ ปวดท้องมาก อาเจียนเป็นเลือดหรือสีกาแฟ มึนงง สับสน (อาการเหล่านี้คือ การมีเลือดออกในกระเพาะอาหาร)

● หายใจลำบาก มีผื่นตุ่มพอง ผิวหนังหลุดลอก เป็นแผลในปากหรือจมูก เสียงดังในหู ลมพิษ หน้าบวม ตาบวม คันตามร่างกาย (อาการเหล่านี้คือ การแพ้ยา)

● จ้ำตามผิวหนัง ประจำเดือนมากผิดปรกติ (อาการเหล่านี้ คือ การมีเลือดออกผิดปรกติ)

(2) อาการข้างเคียงชนิดไม่รุนแรง หากเกิดขึ้นไม่จำเป็นต้องหยุดยา แต่ควรแจ้งแพทย์หรือเภสัชกร เช่น

● ท้องเสีย ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด แสบร้อนในอก

แต่ถ้าอาการรุนแรงหรือไม่ยอมหายไปให้ไปพบแพทย์ทันที

6. ข้อควรปฏิบัติ ขณะใช้แอสไพริน

(1) ไม่ควรดื่มเหล้าหรือสูบบุหรี่ เพราะเพิ่มความเสี่ยงทำให้เลือดออกในกระเพาะอาหารได้ง่าย

(2) ถ้าต้องผ่าตัดหรือถอนฟัน ต้องแจ้งให้แพทย์หรือทันตแพทย์ทราบว่ากำลังกินแอสไพรินอยู่

(3) เด็กหรือวัยรุ่นที่ต้องใช้แอสไพรินอย่างต่อเนื่องเพื่อรักษาโรคบางชนิดตามแพทย์สั่ง หากมีไข้ให้หยุดกินแอสไพริน และรีบไปพบแพทย์

(4) ผู้ที่ใช้แอสไพรินติดต่อกันเป็นเวลานาน มีโอกาสเกิดแผลในกระเพาะอาหารได้ง่าย (แม้จะกินยาพร้อมอาหารหรือยาลดกรด หรือดื่มน้ำตาม เพื่อป้องกันกระเพาะอาหารแล้วก็ตาม) ดังนั้น จึงต้องอยู่ในความดูแลของแพทย์

7. ยาหรือสิ่งใดที่ไม่ควรใช้ร่วมกับแอสไพริน

(1) ยาสเตียรอยด์และยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ เพราะทำให้เกิดแผลเลือดออกในกระเพาะอาหารได้ง่ายขึ้น

(2) ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด เช่น วอร์ฟาริน เพราะทำให้เลือดไหลไม่หยุดได้

ยังมียาอีกหลายชนิดที่ต้องระวังการใช้ร่วมกับแอสไพริน เช่น ยาบางชนิดที่ใช้ในโรคเบาหวาน เกาต์ ลมชัก มะเร็ง หรือความดันโลหิตสูง จึงต้องแจ้งให้แพทย์หรือเภสัชกรทราบเสมอว่าท่านกำลังใช้ยาอะไรอยู่

8. ขนาดและวิธีใช้

<u>ผู้ใหญ่:</u> กินเฉพาะเมื่อมีอาการปวด ครั้งละ …… เม็ด/แคปซูล/ซอง (……. มิลลิกรัม) วันละ 1-4 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกันไม่น้อยกว่า 4 ชั่วโมง กินพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที อย่ากินเกินวันละ …… เม็ด/แคปซูล/ซอง (หรือใช้ตามขนาดที่แพทย์สั่ง)

<u>เด็กและผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี:</u> ห้ามใช้

การใส่ข้อมูลขนาดยาให้ดูตาม "แนวทางปฏิบัติ" ท้ายเอกสาร

วิธีใช้ยาที่ถูกต้อง

(1) กินพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันทีและดื่มน้ำตามอย่างน้อย 1 แก้ว (250 ซีซี) เพื่อลดการระคายเคืองกระเพาะอาหาร เช่นอาการแสบท้อง

(2) ภายใน 10 นาทีหลังกินแอสไพรินไม่ควรเอนตัวลงนอนเพราะยาอาจค้างในหลอดอาหาร ทำให้ระคายเคืองเกิดเป็นแผลได้

(3) อย่ากินยาที่หมดอายุหรือเสื่อมสภาพ เช่นยามีกลิ่นน้ำส้มสายชูรุนแรงให้ทิ้งไป

(4) อย่ากินแอสไพรินแก้ปวดหัวเป็นประจำหรือจนติดเป็นนิสัย เพราะอาจทำให้อาการกำเริบมากขึ้น (เช่น ปวดหัวทุกวันตอนเช้า) ซึ่งรักษายาก-

9. ถ้าใช้ยามากเกินขนาดที่แนะนำจะเป็นอย่างไร และควรทำอย่างไร

● อาการที่มักพบถ้าใช้ยาเกินขนาด เช่น ปวดแสบร้อนในท้อง สับสน เป็นลม อ่อนเพลีย มีเสียงดังในหู หูอื้อ มีไข้ ปวดหัว หายใจเร็ว ปัสสาวะลดลง ชัก ไม่รู้สึกตัว

● ถ้าได้รับยาเกินขนาดให้รีบไปโรงพยาบาลโดยเร็วที่สุดภายใน 1 ชั่วโมง

10. ลืมกินยาทำอย่างไร

● หากลืมกินยาและอาการปวดยังไม่หายไป ให้กินยาตามขนาดและวิธีใช้ที่ระบุไว้ในข้อ 8

● ห้ามกินยาเพิ่มเป็น 2 เท่า

11. เมื่อไรควรไปพบแพทย์

(1) หากเกิดอาการข้างเคียงชนิดรุนแรงในข้อ 5 (1) ให้หยุดยาและรีบไปพบแพทย์ทันที (นำยาและเอกสารนี้ไปด้วย)

(2) หากเกิดอาการข้างเคียงอื่นๆ หรือตามข้อ 5 (2) ที่รุนแรงหรือรบกวนท่านมาก ควรไปปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร (นำยาและเอกสารนี้ไปด้วย)

(3) ผู้ป่วยที่แพทย์สั่งใช้แอสไพรินอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน ควรไปพบแพทย์ตามนัดทุกครั้งและไม่หยุดยาเองเพราะอาจเกิดอันตรายร้ายแรงได้

12. เก็บยานี้อย่างไร

(1) เก็บยาในภาชนะปิดสนิท อย่าให้โดนแสงโดยตรง

(2) เก็บยาที่อุณหภูมิไม่เกิน ..... องศาเซลเซียส อย่าเก็บในที่ร้อน

(3) เก็บยาในที่แห้ง อย่าเก็บในที่ชื้น เช่น ห้องน้ำ ห้องครัว

(4) เก็บยาทุกชนิดให้พ้นสายตาและมือเด็ก

ปรับตามทะเบียนยา

ผู้ผลิต/ ผู้นำเข้า / ผู้แทนจำหน่าย .....

เอกสารนี้ปรับปรุงครั้งสุดท้ายเมื่อ กรกฎาคม 2550

ปรับตามทะเบียนยา

<u>แนวทางปฏิบัติ</u>

1. **การระบุขนาดยาที่ใช้ต้องสอดคล้องกับความแรงของตำรับยาแอสไพรินของแต่ละบริษัท กล่าวคือ**

   ก. **หากเป็นตำรับยาในความแรง 300-325 มิลลิกรัม ต่อเม็ด, แคปซูล หรือซอง ให้ระบุว่า**

   <u>ผู้ใหญ่:</u> กินเฉพาะเมื่อมีอาการปวด ครั้งละ 1-2 เม็ด/แคปซูล/ซอง *(ในวงเล็บนี้ให้ระบุขนาดยาเป็นมิลลิกรัม เช่น 300-600 มิลลิกรัม หรือ 325-650 มิลลิกรัม ที่สอดคล้องกับความแรงของตำรับยาแอสไพรินของแต่ละบริษัท)* วันละ 1-4 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกันไม่น้อยกว่า 4 ชั่วโมง กินพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที อย่ากินเกินวันละ 8 เม็ด/แคปซูล/ซอง (หรือใช้ตามขนาดที่แพทย์สั่ง)

   <u>เด็กและผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี:</u> ห้ามใช้

   ข. **หากเป็นตำรับยาในความแรง 450-500 มิลลิกรัม ต่อเม็ด, แคปซูล หรือซอง ให้ระบุว่า**

   <u>ผู้ใหญ่:</u> กินเฉพาะเมื่อมีอาการปวด ครั้งละ 1-2 เม็ด/แคปซูล/ซอง *(ในวงเล็บนี้ให้ระบุขนาดยาเป็นมิลลิกรัม เช่น 450- 900 มิลลิกรัม หรือ 500-1000 มิลลิกรัม ที่สอดคล้องกับความแรงของตำรับยาแอสไพรินของแต่ละบริษัท)* วันละ 1-4 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกันไม่น้อยกว่า 4 ชั่วโมง กินพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที อย่ากินเกินวันละ 6 เม็ด/แคปซูล/ซอง (หรือใช้ตามขนาดที่แพทย์สั่ง)

   <u>เด็กและผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี:</u> ห้ามใช้

   ค. **หากเป็นตำรับยาในความแรง 600-650 มิลลิกรัม ต่อเม็ด, แคปซูล หรือซอง ให้ระบุว่า**

   <u>ผู้ใหญ่:</u> กินเฉพาะเมื่อมีอาการปวด ครั้งละ 1 เม็ด/แคปซูล/ซอง *(ในวงเล็บนี้ให้ระบุขนาดยาเป็นมิลลิกรัม เช่น 600มิลลิกรัม หรือ 650 มิลลิกรัม ที่สอดคล้องกับความแรงของตำรับยาแอสไพรินของแต่ละบริษัท)* วันละ 1-4 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกันไม่น้อยกว่า 4 ชั่วโมง กินพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที อย่ากินเกินวันละ 4 เม็ด/แคปซูล/ซอง (หรือใช้ตามขนาดที่แพทย์สั่ง)

   <u>เด็กและผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี:</u> ห้ามใช้

2. **การแสดงเนื้อหา**

   2.1 ตัวอักษรควรใช้ตัวอักษรชนิดมีหัว และมีขนาดอักษรที่อ่านได้ชัดเจน

   2.2 เนื้อหาควรเป็นภาษาไทยทั้งหมด ส่วนตัวเลขเป็นอาราบิก

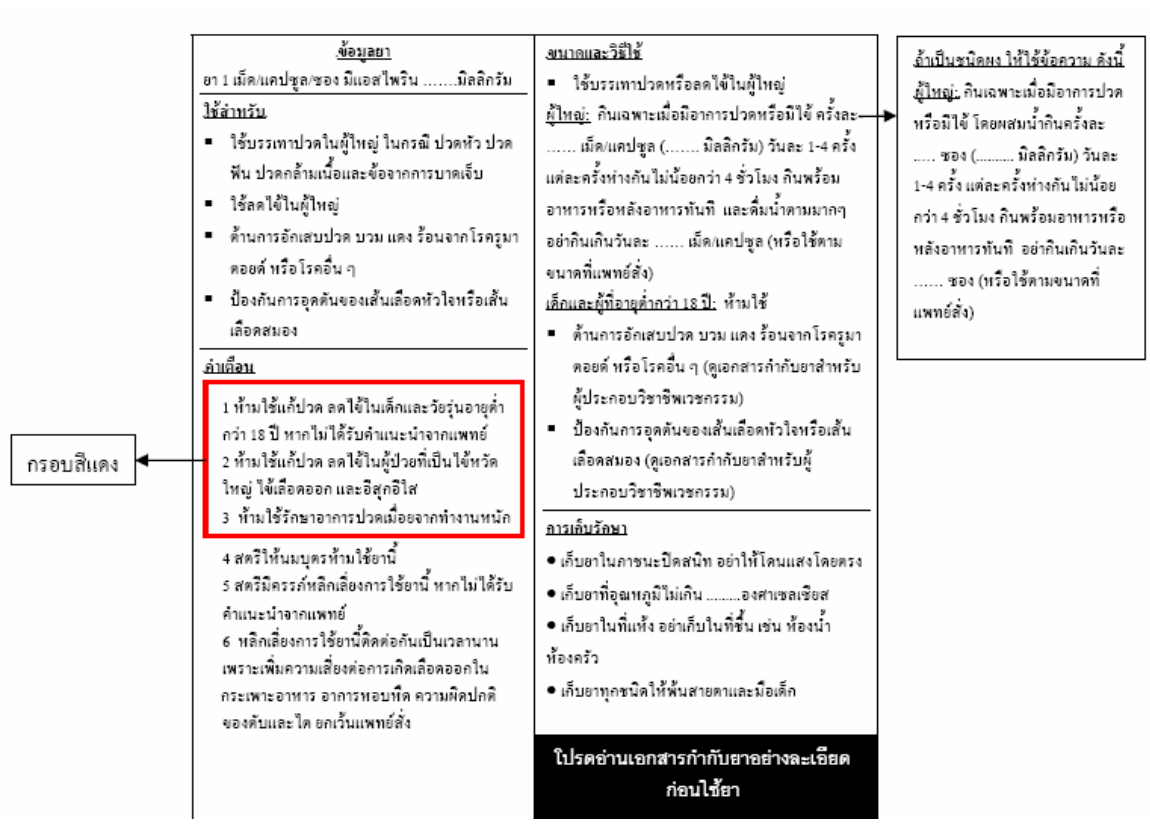
   2.3 ความกว้างของคอลัมน์ไม่ควรกว้างเกินไป เพราะจะทำให้ผู้อ่านเกิดการหลงบรรทัดขณะอ่าน

ฉลากของยาแอสไพรินที่เป็นยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ

ฉลากของยาแอสไพรินต้องมีหัวข้อ/ข้อความครบตามกฎหมายยา โดยมีการแบ่งพื้นที่ของฉลากยาเพื่อแสดง “กรอบข้อมูลยา” ดังนี้

1. **กรอบข้อมูลยาในฉลากทั่วไปของแอสไพริน** มีข้อมูลอย่างน้อย 5 หัวข้อ คือ ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ ข้อบ่งใช้ คำเตือน ขนาดและวิธีใช้ และการเก็บรักษา ตัวอย่างของกรอบข้อมูลยาในฉลากทั่วไปแสดงตามรูปที่ 1 ซึ่งมีการปรับข้อมูลให้สอดคล้องกับทะเบียนตำรับยา

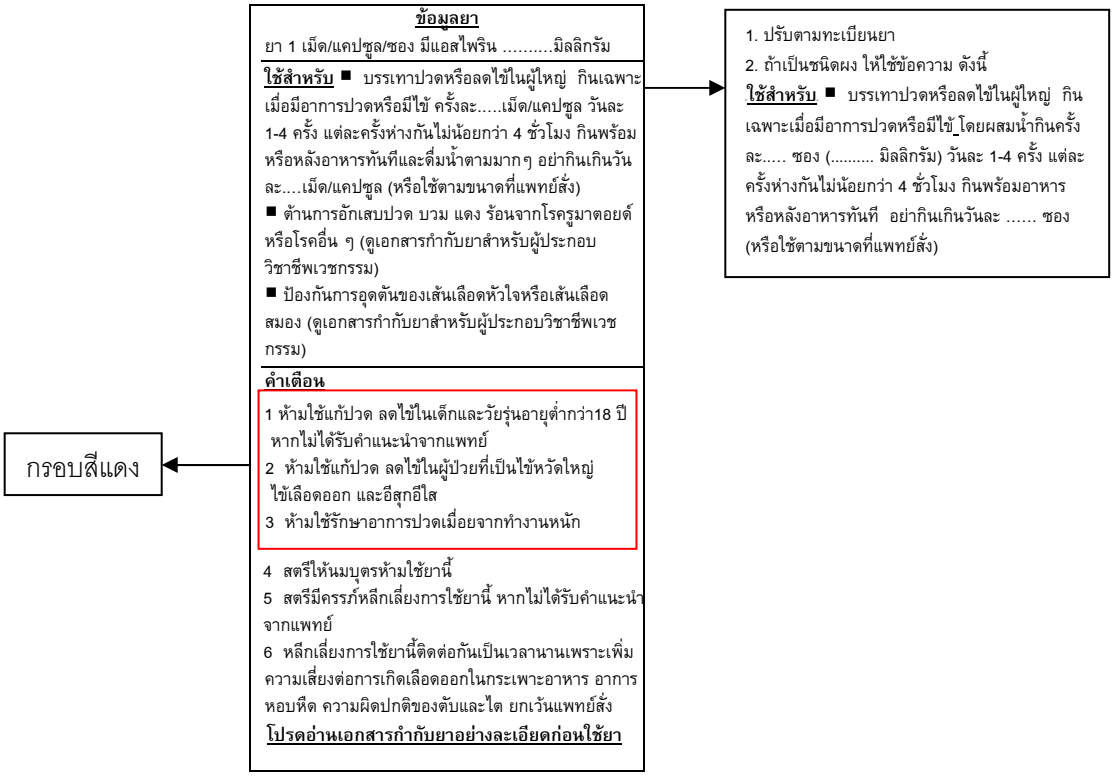
รูปที่ 1 กรอบข้อมูลยาในฉลากทั่วไปของแอสไพรินชนิดเม็ด/แคปซูล/ผง



หมายเหตุ หัวข้อ “ใช้สำหรับ” และ “ขนาดและวิธีใช้” ไม่จำเป็นต้องแสดงครบทุกข้อ แต่ต้องสัมพันธ์กัน

2. **กรอบข้อมูลยาในฉลากที่มีพื้นที่จำกัด** มีข้อมูล คือ ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ ข้อบ่งใช้ (รวมข้อมูล "ขนาดและวิธีใช้" ไว้ในหัวข้อนี้) และคำเตือน ตัวอย่างของกรอบข้อมูลยาในฉลากที่มีพื้นที่จำกัดแสดงตามรูปที่ 2

รูปที่ 2 กรอบข้อมูลยาในฉลากที่มีพื้นที่จำกัดของแอสไพรินชนิดเม็ด/แคปซูล/ผง (เช่น ขนาด 5x7 ซ.ม.)



หมายเหตุ หัวข้อ "ใช้สำหรับ" ไม่จำเป็นต้องแสดงครบทุกตัว แต่ต้องสัมพันธ์กัน

3. **การแสดงเนื้อหาในกรอบข้อมูล** ใช้ตัวอักษรชนิดมีหัว และมีขนาดอักษรที่อ่านได้ชัดเจน

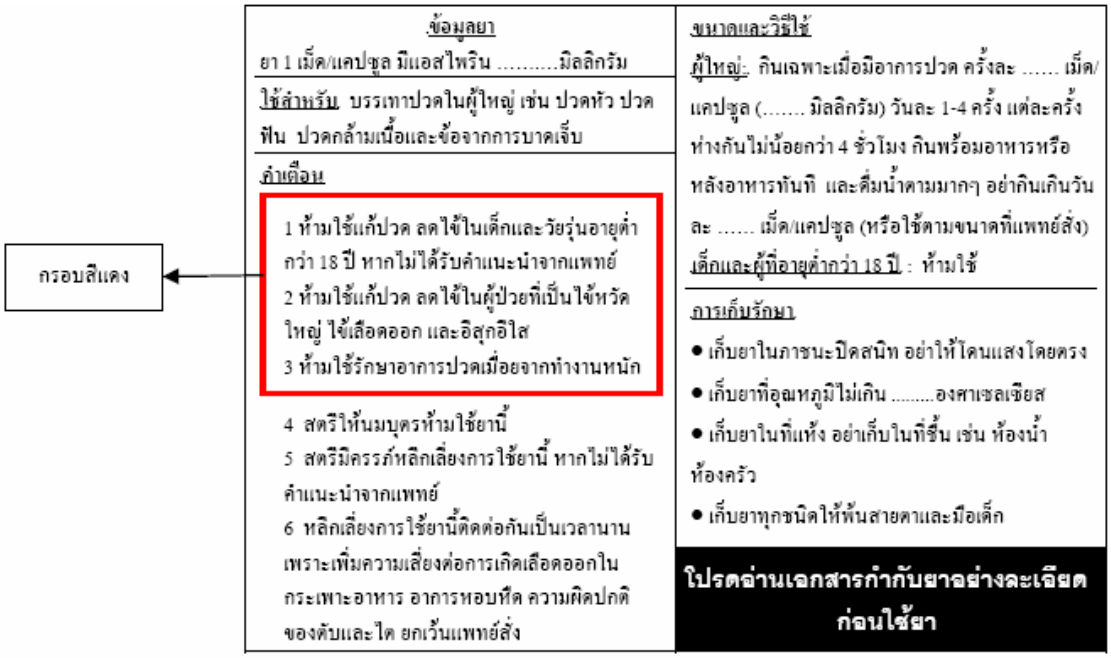
ฉลากสำหรับยาแอสไพรินที่ได้รับการยกเว้นไม่เป็นยาอันตราย

ฉลากของยาแอสไพรินต้องมีหัวข้อ/ข้อความครบตามกฎหมายยา โดยมีการแบ่งพื้นที่ของฉลากยาเพื่อแสดง “กรอบข้อมูลยา” ดังนี้

1. **<u>แอสไพรินชนิดเม็ด/แคปซูล</u>**

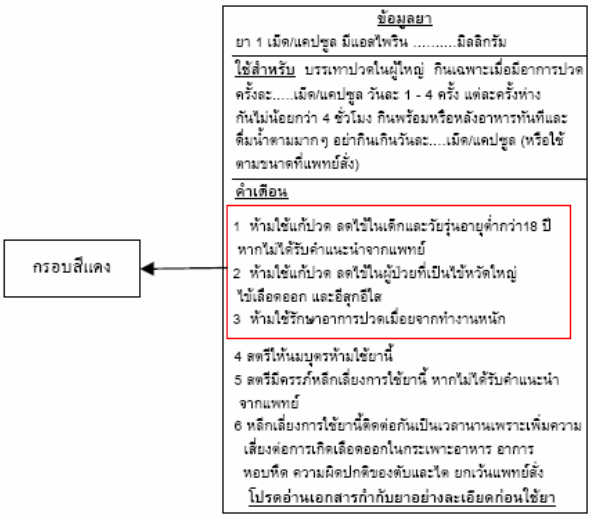
1.1 **กรอบข้อมูลยาในฉลากทั่วไป** <u>ข้อมูลอย่างน้อย 5 หัวข้อ</u> คือ ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ ข้อบ่งใช้ คำเตือน ขนาดและวิธีใช้ และการเก็บรักษา ตัวอย่างของกรอบข้อมูลยาในฉลากทั่วไปแสดงตามรูปที่ 1

<u>รูปที่ 1</u> กรอบข้อมูลยาในฉลากทั่วไปของแอสไพรินชนิดเม็ด/แคปซูล



1.2 **กรอบข้อมูลยาในฉลากที่มีพื้นที่จำกัด** <u>มีข้อมูลอย่างน้อย 4 หัวข้อ</u> คือ ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ ข้อบ่งใช้ (รวมข้อมูล ”ขนาดและวิธีใช้” ไว้ในหัวข้อนี้) และคำเตือน ตัวอย่างของกรอบข้อมูลยาในฉลากที่มีพื้นที่จำกัดแสดงตามรูปที่ 2

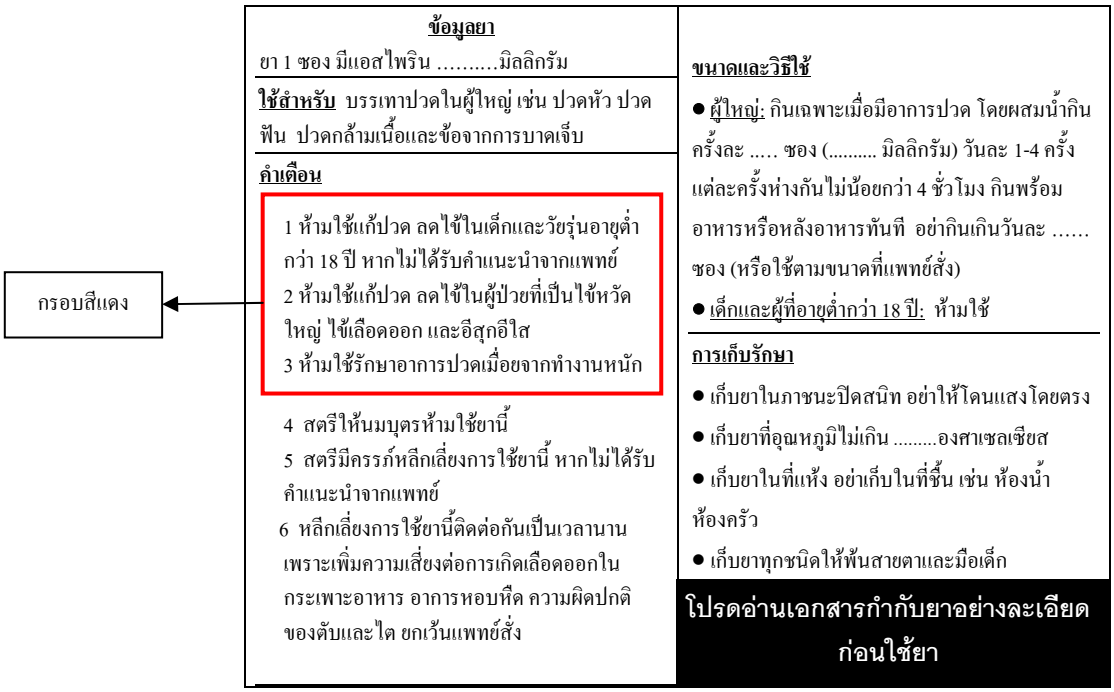
<u>รูปที่ 2</u> กรอบข้อมูลยาในฉลากที่มีพื้นที่จำกัดของแอสไพรินชนิดเม็ด/แคปซูล (เช่น ขนาด 5x7 ซ.ม.)



2. **<u>แอสไพรินชนิดผง</u>**

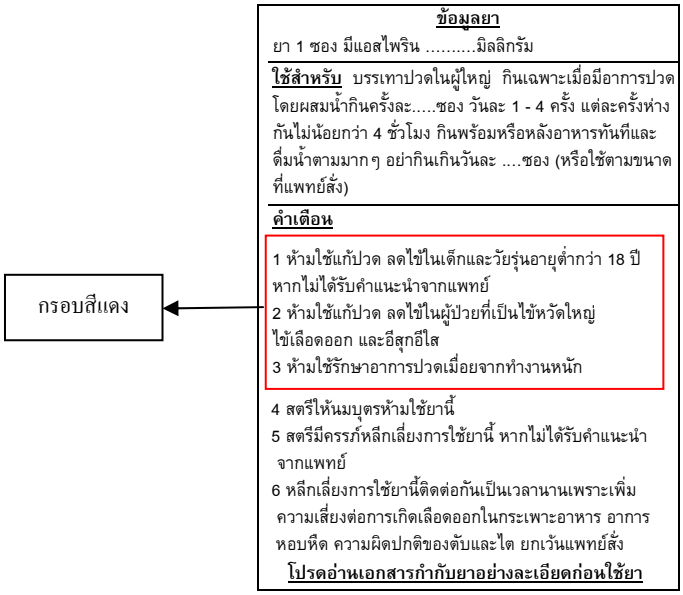
2.1 **กรอบข้อมูลยาในฉลากทั่วไป** <u>มีข้อมูลอย่างน้อย 5 หัวข้อ</u> คือ ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ ข้อบ่งใช้ คำเตือน ขนาดและวิธีใช้ และการเก็บรักษา ตัวอย่างของกรอบข้อมูลยาในฉลากทั่วไปแสดงตามรูปที่ 3

<u>รูปที่ 3</u> กรอบข้อมูลยาในฉลากทั่วไปของแอสไพรินชนิดผง



2.2 **กรอบข้อมูลยาในฉลากที่มีพื้นที่จำกัด** <u>มีข้อมูลอย่างน้อย 4 หัวข้อ</u> คือ ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ ข้อบ่งใช้ (รวมข้อมูล "ขนาดและวิธีใช้" ไว้ในหัวข้อนี้) และคำเตือน ตัวอย่างของกรอบข้อมูลยาในฉลากที่มีพื้นที่จำกัดแสดงตามรูปที่ 4

<u>รูปที่ 4</u> กรอบข้อมูลยาในฉลากที่มีพื้นที่จำกัดของแอสไพรินชนิดผง (เช่น ขนาด 5x7 ซ.ม.)



3. **การแสดงเนื้อหาในกรอบข้อมูล** ใช้ตัวอักษรชนิดมีหัว และมีขนาดอักษรที่อ่านได้ชัดเจน