

รายงานความปลอดภัยของการใช้ยาสมุนไพรเข้มข้นในฐานะข้อมูล รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของประเทศไทย (Thai Vigibase)

พรทิพย์ พามนตรี¹, วิมล สุวรรณเกษาวงษ์², พัทยา โกะกุล³, คชาเทพ สันประสิทธิ์กุล⁴,
ชวลีวรรณ พันพา⁴, ธีรภัทร เกษมสันตินาวิน⁴, บุญดิศย์ วงศ์ศักดิ์^{1,5}

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

²วิทยาลัยการคุ้มครองผู้บริโภคด้านยาและสุขภาพแห่งประเทศไทย

³ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

⁴นิสิตหลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

⁵หน่วยวิจัยนวัตกรรมทางเภสัชศาสตร์ของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ มหาวิทยาลัยบูรพา

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reactions: ADRs) ADRs ชนิดรุนแรง และ ADRs ที่ยังไม่เป็นที่รับรู้ (unknown ADRs) จากการใช้ยาสมุนไพรเข้มข้น วิธีการ: การศึกษาแบบภาคตัดขวางครั้งนี้รวบรวม รายงาน ADRs จากยาสมุนไพรเข้มข้นจากฐานข้อมูล Thai Vigibase ตั้งแต่เดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2544 จนถึงตุลาคม พ.ศ. 2563 การศึกษาเลือกรายงานที่มีผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุจากเกณฑ์ประเมิน Naranjo's Algorithm และ WHO Causality Assessment ในระดับใช่แน่นอน น่าจะใช่ และอาจจะใช่ **ผลการวิจัย:** รายงานที่ผ่านการคัดเลือกมีจำนวน 358 ฉบับ พบ ADRs 653 เหตุการณ์ โดยเป็น ADRs ในระบบทางเดินอาหารมากที่สุด (ร้อยละ 27.6) ทั้งนี้ผู้ป่วยจำนวน 20 ราย (ร้อยละ 14.8) มีประวัติเป็นโรคแพ้ในกระเพาะอาหาร สำหรับ ADRs ชนิดร้ายแรงทั้งหมดที่เกิดขึ้นในตัวอย่าง 20 รายงาน พบว่า 14 รายงานเป็นรายงานที่สงสัยว่าเข้มข้นอาจเป็นสาเหตุเพียงรายการเดียว โดยเป็นรายงานที่มีผลการประเมินในระดับใช่แน่นอน 2 ฉบับ ระดับน่าจะใช่ 10 ฉบับ และระดับอาจจะใช่ 2 ฉบับ ในจำนวนนี้เกิดเหตุการณ์ anaphylactic shock 1 ราย anaphylactic reaction 1 ราย และ Stevens-Johnson syndrome (SJS) 1 ราย สำหรับ ADRs ที่ยังไม่เป็นที่รับรู้ซึ่งพบมากที่สุด ได้แก่ เหนื่อย-อ่อนเพลีย 55 ราย เจ็บหน้าอก 49 ราย และอาการคัน-ผื่นผิวหนัง 39 ราย **สรุป:** รายงาน ADRs ของเข้มข้นพบ ADRs ในระบบทางเดินอาหารมากที่สุด และพบรายงานการเกิด ADRs ชนิดรุนแรงที่เสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่สงสัยจากการใช้สมุนไพรเข้มข้น ได้แก่ anaphylactic reaction, anaphylactic shock และ SJS อีกทั้งข้อมูล ADRs ที่ยังไม่เป็นที่รับรู้ยังมีจำนวนมากกว่า ADRs ที่เป็นที่รับรู้ทั่วไป ดังนั้นจึงควรเผยแพร่ให้กับบุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไปทราบ เพื่อเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาสมุนไพรเข้มข้นต่อไป

คำสำคัญ: ขมิ้นชัน สมุนไพร อาการไม่พึงประสงค์ การเฝ้าระวังความปลอดภัย ผื่นผิวหนัง ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ

รับต้นฉบับ: 15 มิ.ย. 2565, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 27 ก.ค. 2565, รับลงตีพิมพ์: 3 ส.ค. 2565

ผู้ประสานงานบทความ: บุญดิศย์ วงศ์ศักดิ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา อำเภอเมือง จังหวัดชลบุรี 20131

E-mail: boonyadist@go.buu.ac.th

Safety Reports of *Curcuma longa* L. in the Thai Vigilance Database (Thai Vigibase)

Porntip Parmontree¹, Wimon Suwankesawong², Pattreya Pokhagul³, Katathep Sinprasitkun⁴,
Chuleewan Phanpha⁴, Theeraphat Kasemsantinawin⁴, Boonyadist Vongsak^{1,5}

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University

²College of Pharmaceutical and Health Consumer Protection of Thailand

³Health Product Vigilance Center, Food and Drug Administration

⁴Undergraduate Student in Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University

⁵Pharmaceutical Innovations of Natural Products Unit (PhInNat), Burapha University

Abstract

Objective: To characterize adverse drug reactions (ADRs), severe ADRs, and unknown ADRs from the use of medicinal products containing *Curcuma longa* L. **Methods:** This cross-sectional study compiled ADR reports from the use of medicinal products containing *Curcuma longa* L. in the Thai Vigibase database from July 2001 to October 2020. The study selected reports having the results as certain, probable and possible on the assessment of causal relationship using the Naranjo's Algorithm and the WHO Causality Assessment **Results:** Of the 358 selected reports, 653 ADRs were found. The most common ADRs were found in gastrointestinal system (27.6%). Twenty patients (14.8%) had a history of peptic ulcer. Of all the 20 fatal ADRs reports, 14 were the reports with *Curcuma longa* L. as the only suspected causative drug. Two of these reports were judged as a definite level, while 10 at a probable level of 10, and 2 at a possible level. Of these, one was anaphylactic shock, one anaphylactic reaction, and one Stevens-Johnson syndrome (SJS). The most common unknown ADRs were fatigue-tiredness in 55 cases, chest pain in 49 cases, and pruritus-rash in 39 cases. **Conclusion:** ADRs reports of medicinal products containing *Curcuma longa* L. showed the most common ADR was gastrointestinal one. Severe ADRs with suspected death risk from the use of medicinal products containing *Curcuma longa* L. included anaphylactic reaction, anaphylactic shock, and SJS. Unknown ADRs outnumbered the known ones. Therefore, the information should be disseminated to medical personnel and public. In order to monitor safety of using products with *Curcuma longa* L.

Keywords: *Curcuma longa* L., medicinal plants, safety surveillance, skin rash, Health Product Vigilance Center

บทนำ

การติดตามเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพเป็นกิจกรรมที่มีความสำคัญในการดูแลสุขภาพของประชาชน ในประเทศไทยอยู่ภายใต้การดูแลของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center: HPVC) สังกัดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยในแต่ละปีจะมีการรวบรวมรายงานข้อมูลการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่เกิดขึ้นในประเทศไทยผ่านระบบฐานข้อมูลในระดับประเทศหรือที่เรียกว่า Thai Vigibase ยาสมุนไพรเป็นผลิตภัณฑ์หนึ่งที่อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงทางสุขภาพได้ จึงต้องมีกระบวนการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ด้วยเช่นเดียวกับยาแผนปัจจุบันอื่น ๆ (1)

ขมิ้นชัน (*Curcuma longa* L.) เป็นสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติมีข้อบ่งใช้บรรเทาอาการแน่นจุกเสียดท้องอืด และท้องเฟ้อ (2) โดยพบสารสำคัญกลุ่ม curcuminoids ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ในระบบทางเดินอาหารเป็นหลัก ได้แก่ เพิ่มการหลั่งเอนไซม์ เพิ่มการสร้างและหลั่งน้ำดี เพิ่มการบีบตัวของถุงน้ำดี นอกจากนั้นยังมีส่วนประกอบที่เป็นน้ำมันหอมระเหยที่ช่วยย่อยอาหาร ขับลม ลดการเกร็งในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กได้ (3, 4) นอกจากนี้ การทบทวนวรรณกรรมยังพบว่ามีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ต้านอนุมูลอิสระ สมานแผล ต้านจุลชีพ และต้านมะเร็ง (5) ตามคำแนะนำในงานสาธารณสุขมูลฐาน สามารถใช้ผงขมิ้นทาบริเวณที่เป็นแผล ทารักษาโรคผิวหนังผื่นคัน แก้อาการแพ้และอักเสบจากแมลงกัดต่อยได้ (6) สมุนไพรขมิ้นชันมีแนวโน้มใช้มากขึ้น เนื่องจากรัฐบาลมีนโยบายส่งเสริมการใช้ยาจากสมุนไพรเพื่อรักษาโรค และยาสมุนไพรขมิ้นชันเป็นหนึ่งในสมุนไพรที่ได้รับการส่งเสริมให้ใช้เป็นลำดับแรกทดแทนยาแผนปัจจุบัน (7, 8) นอกจากนั้นประชาชนทั่วไปสามารถเข้าถึงยาสมุนไพรขมิ้นชันได้ง่ายไม่ว่าจะเป็นทางร้านยาหรือโรงพยาบาล เนื่องจากกำหนดให้เป็นผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ขายได้ทั่วไป (9) อีกทั้งเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ (10) การสำรวจการสั่งใช้ยาสำหรับผู้ป่วยนอกระหว่าง พ.ศ.2557-2559 ในโรงพยาบาลรัฐ 15 แห่งของจังหวัดสุราษฎร์ธานี พบว่ามีใบสั่งยาที่มีรายการยาขมิ้นชันจำนวน 3,879, 4,399 และ 3,950 ใบสั่งยาตามลำดับ (11) โดยในปี พ.ศ.2563 ข้อมูลรายงานจากโรงพยาบาลเขตสุขภาพที่ 12 พบว่า ขมิ้นชันเป็นยาจากสมุนไพรที่มี

ปริมาณความต้องการสั่งซื้อจากโรงพยาบาลมากที่สุด มูลค่า 15,843,338 ล้านบาท (12)

การใช้สมุนไพรเป็นจำนวนมากต้องตระหนักถึงความปลอดภัยในการใช้ โดยเฉพาะการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reactions: ADRs) เพราะการใช้ในวงกว้างมีโอกาสที่จะพบความชุกของเหตุการณ์มากขึ้นจากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา พบว่า ขมิ้นชันอยู่ในโครงการเฝ้าระวังติดตาม ADRs จากการใช้ยาสมุนไพรที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติปี พ.ศ. 2542 ซึ่งดำเนินงานโดย HPVC การเก็บข้อมูลในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2544 – 2546 ด้วยวิธีการสัมภาษณ์ผู้ป่วยจากโรงพยาบาลที่คัดเลือกเข้าโครงการและติดตามอาการจำนวนทั้งหมด 636 ราย พบว่าเกิด ADRs จากการใช้ขมิ้นชัน จำนวน 222 รายหรือร้อยละ 34.9 (รวม 481 อาการ) ส่วนใหญ่เป็นความผิดปกติระบบทางเดินอาหาร เช่น เรอ ปวดท้อง คลื่นไส้ เบื่ออาหาร นอกจากนี้ยังพบอาการผื่นคัน แดงหน้าอก หายใจไม่สะดวก (13) หลักฐานตามคำแนะนำในการใช้ยาระบุว่า การใช้ยาสมุนไพรขมิ้นชันมีความปลอดภัย ผู้ใช้ส่วนใหญ่สามารถทนต่อ ADRs ได้โดยไม่เกิดพิษในช่วงขนาดรับประทานที่มากถึง 8,000 มิลลิกรัมต่อวัน (14, 15) และมีรายงานการเกิด ADRs ชนิดรุนแรงเกิดขึ้นน้อย (16-18) เช่น ADRs ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา (severe cutaneous adverse drug reactions; SCARs) ข้อมูลรายงานจากการศึกษาที่ผ่านมายังไม่พบอาการ Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) แต่พบ exfoliative dermatitis จำนวน 1 ราย (19) นอกจากนั้นยังพบรายงาน ADRs รุนแรงจากสมุนไพรขมิ้นชันที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน ซึ่งมีรายงานกรณีศึกษาของประเทศอิตาลี พบภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจำนวน 7 ราย อาการที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่สัมพันธ์กับขนาดการใช้ยาที่สูงขึ้น พบเหตุการณ์จากการใช้ยาสมุนไพรในช่วงขนาด 250 – 1,812.5 มิลลิกรัม (20) เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นส่งผลให้ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล แต่ยังไม่พบรายงานภาวะตับอักเสบในประเทศไทย ซึ่งอาจเกิดจากการมีรายงานที่ต่ำกว่าความเป็นจริง ซึ่งเป็นข้อจำกัดหนึ่งของการรายงานตามความสมัครใจ (spontaneous reporting system: SRS) (1, 21)

การศึกษาทางคลินิกด้านความปลอดภัยของยาสมุนไพรขมิ้นชันพบว่า ตัวอย่างที่ได้รับยาสมุนไพรขมิ้นชัน

เกิด ADRs หลายเหตุการณ์ที่ยังไม่เป็นที่รับรู้ (unknown ADRs) ทั้งนี้การศึกษายังมีจำกัด ไม่ว่าจะเป็นงานวิจัยในรูปแบบสุ่มที่มีการควบคุม (randomized controlled trial) หรือ วิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) (22-24) ส่วนใหญ่มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อต้องการพิสูจน์ประสิทธิผลมากกว่า ทำให้มีข้อจำกัดเรื่องขนาดตัวอย่างที่ไม่เพียงพอที่จะทำให้เห็นอุบัติการณ์ของ ADRs หรือข้อจำกัดในการศึกษาที่มีการขยายผลได้น้อยเนื่องจากยังไม่ครอบคลุมกลุ่มประชากรบางกลุ่มและเป็นการศึกษาที่ทำในสถานที่เพียงแห่งเดียว (single center) การรายงานเหตุการณ์ยังมีข้อจำกัดที่ไม่สามารถศึกษาอุบัติการณ์ในผู้ใช้ทั้งหมดได้เนื่องจากเป็นการรายงานแบบ SRS ที่พบเพียงว่า หากมีการใช้ยาสมุนไพรจีนมากขึ้น โอกาสที่จะพบ ADRs ต่าง ๆ ก็จะเพิ่มมากขึ้นตามไปด้วย

อย่างไรก็ตามจากนโยบายของกระทรวงสาธารณสุขที่ขอความร่วมมือให้สถานพยาบาลทั่วประเทศส่งรายงาน ADRs ของยาสมุนไพรให้กับศูนย์ HPVC สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ทำให้เกิดการรวบรวม ADRs ของการใช้ยาและสมุนไพรเป็นฐานข้อมูลขนาดใหญ่ทั่วประเทศหรือ Thai Vigibase ซึ่งเป็นแหล่งข้อมูลสำคัญในการวิจัยเพื่อสร้างองค์ความรู้ใหม่ ๆ ด้านความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (1) การวิเคราะห์ข้อมูลเหล่านี้ทำให้เห็นภาพรวมที่เป็นประโยชน์ รวมถึงการติดตามเฝ้าระวังความปลอดภัยในการใช้ยาสมุนไพรจีน ในปัจจุบันได้มีการศึกษาความปลอดภัยในการใช้ยาและสมุนไพรจากฐานข้อมูล Thai Vigibase เช่น การศึกษาความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์สมุนไพรในประเทศไทยที่รายงานในช่วงปี พ.ศ. 2543 – พ.ศ.2551 (19) ลักษณะ ADRs ชนิดการเกิดภาวะหัวใจหรือแพ้ต่อยาจากสมุนไพรฟ้าทะลายโจร (25) การค้นหาสัญญาณความเสี่ยง (signal detection) จากยารักษาโรคเบาหวานและยาจากสมุนไพร 5 ชนิด ได้แก่ ยาจากสมุนไพรฟ้าทะลายโจร เถาวัลย์เปรียง ขมิ้นชัน เพชรสังฆาต และใบบัวบก (26) นอกจากนี้ยังพบว่า ยาจากสมุนไพรจีนพบ ADRs ชนิดรุนแรงร้อยละ 14.6 ADRs ชนิดรุนแรงทั้งหมด แต่ไม่ได้รับรายงานละเอียดของเหตุการณ์ (27)

จากรายงานที่ผ่านมาทำให้ทราบข้อมูล ADRs ของสมุนไพรจีนจาก HPVC ในภาพรวม แต่ยังไม่ทราบว่า อาการที่เกิดขึ้นมีความรุนแรงในลักษณะใด และอาการใดบ้างที่เป็น

ADRs ที่ยังไม่เป็นที่รับรู้ ดังนั้น การศึกษานี้จึงอาศัยฐานข้อมูล Thai Vigibase ในการวิเคราะห์ลักษณะของ ADRs, ADRs ชนิดรุนแรง และ ADRs ที่ยังไม่เป็นที่รับรู้ เพื่อให้ข้อมูลแก่บุคลากรทางการแพทย์และหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาจากสมุนไพรได้ทราบถึงเหตุการณ์ที่อาจเกิดจากการใช้สมุนไพรจีนทั้งที่คาดการณ์ได้และคาดการณ์ไม่ได้ เพื่อประกอบการตัดสินใจเลือกยาให้เกิดประโยชน์และความปลอดภัยของการใช้ยาจากสมุนไพรจีน

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาภาคตัดขวางโดยเก็บข้อมูลจาก Thai Vigibase ระหว่าง เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2544 จนถึงเดือนตุลาคม พ.ศ.2563 งานวิจัยนี้ได้รับการยกเว้นกระบวนการขอความยินยอม เนื่องจากเป็นการวิจัยที่ไม่มีความเสี่ยงต่อกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งผ่านความเห็นชอบจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาให้ใช้ข้อมูลเพื่อการวิจัยโดยไม่มีการเชื่อมโยงข้อมูลถึงตัวบุคคล

เกณฑ์คัดเลือก

ประชากร คือ รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสมุนไพรจีนในฐานข้อมูล Thai Vigibase เกณฑ์คัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง คือ 1) รายงานทุกฉบับที่บันทึกข้อมูลการเกิด ADRs ของยาสมุนไพรจีนซึ่งต้องถูกรายงานเป็นผลิตภัณฑ์ที่สงสัย (suspected product; S) ผลิตภัณฑ์ที่เกิดปฏิกิริยากันของผลิตภัณฑ์ (product interaction; I) ที่ได้จากการติดตามความปลอดภัยในรูปแบบ SRS หรือ intensive monitoring system 2) เป็นรายงานที่มีการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (causality assessment) ในระดับ อาจจะสูงขึ้นได้ (ได้แก่ อาจจะใช้น่าจะใช้ และ ใช้แน่นอน) โดยการประเมินใช้เครื่องมือ Naranjo's algorithm และ WHO causality assessment และ 3) เป็นรายงานที่มีข้อมูลตามเกณฑ์ครบถ้วนตามเกณฑ์ประเมินคุณภาพขั้นต่ำในระดับ 0 ตามที่ระบุในหัวข้อนิยามตัวแปรและเครื่องมือในการศึกษา

เกณฑ์การคัดออก คือ รายงาน ADRs จากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาสมุนไพรจีน หรือรายงานที่ไม่สามารถระบุความสัมพันธ์เชิงสาเหตุของเหตุการณ์และยาสมุนไพรที่สงสัยได้ (unclassified)

ฐานข้อมูล Thai Vigibase

ฐานข้อมูล Thai Vigibase รวบรวมรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากผลิตภัณฑ์สุขภาพในประเทศ

ไทย โดยผู้รายงานข้อมูลเป็นสหวิชาชีพสาธารณสุข ได้แก่ แพทย์ พยาบาล เภสัชกร และบุคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ จากสถานพยาบาลทั้งภาครัฐและเอกชนทั่วประเทศ รวมถึงผู้ประกอบการและร้านขายยา ผู้รายงานส่วนใหญ่เป็นเภสัชกร การประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง ADRs ที่รายงานและยาที่สงสัยใช้ Naranjo's algorithm เป็นหลัก เพราะเป็นเครื่องมือที่ใช้ง่าย จึงช่วยลดความแปรผันที่อาจเกิดในแต่ละบุคคลได้มาก ทำให้การประเมินกระทำได้อย่างเป็นระบบ โดยในประเทศไทย Naranjo's algorithm เป็นเครื่องมือที่นิยมใช้มากที่สุด (1) มีเพียงส่วนน้อยประเมินด้วยวิธี WHO causality assessment criteria

รายงานในฐานข้อมูล Thai Vigibase ประกอบด้วย เลขที่รายงาน ประเภทรายงาน วันที่รายงาน วันที่รับรายงาน ข้อมูลผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ได้รับ (ชื่อผลิตภัณฑ์ ขนาดที่ได้รับ วิธีการบริหารยา) วันที่เริ่มใช้และวันที่หยุดใช้ผลิตภัณฑ์ แหล่งที่รับยาสมุนไพร ข้อมูลลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ เพศ อายุ ประวัติแพ้ยา โรคประจำตัว ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ ความร้ายแรง (seriousness) ได้แก่ ไม่ร้ายแรง/ร้ายแรง ข้อมูลลักษณะ ADRs ที่ถูกจับคู่ (matched pair) กับระบบอวัยวะ

ทั้งนี้ การรายงานอาจมีความไม่ครบถ้วนของข้อมูล ดังนั้น รายงานจะได้รับประเมินคุณภาพความครบถ้วนออกเป็น 4 ระดับ (1) โดยระดับ 0 หมายถึง รายงานที่ประกอบด้วยข้อมูลขั้นต่ำของ 1) ข้อมูลที่บ่งชี้เฉพาะรายงาน ได้แก่ ชื่อสถานพยาบาล หรือ แหล่งที่ส่งรายงาน 2) ข้อมูลผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก ภาวะอื่น ๆ 3) ข้อมูลรายการยาที่สงสัยอย่างน้อย 1 รายการ และ 4) ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างน้อย 1 รายการ ส่วนระดับ 1 หมายถึง รายงานที่มีข้อมูลตามระดับ 0 และต้องมีข้อมูล 1) วันที่เริ่มรักษาด้วยยาที่สงสัย 2) วันที่พบ ADRs ส่วนระดับ 2 หมายถึง รายงานที่ประกอบด้วยข้อมูลตามระดับ 0 และ ระดับ 1 และต้องมีข้อมูล 1) วิธีใช้และขนาดยาที่ใช้ของยาที่สงสัย 2) อาการผิดปกติ หรือ เหตุผลที่ต้องใช้ยาดังกล่าว และ 3) ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นขณะรายงาน ส่วนระดับ 3 หมายถึง รายงานที่ประกอบด้วยข้อมูลตามระดับ 0 ระดับ 1 ระดับ 2 และต้องมีข้อมูล 1) ผลของการทำ rechallenge เป็นบวก (กรณีที่เกิดเป็นลบ จัดให้อยู่ในระดับ 2)

ในการศึกษานี้ ผู้วิจัยนำข้อมูลในทุกระดับมาวิเคราะห์ถึงแม้จะผ่านการประเมินคุณภาพข้อมูลในระดับ 0

เนื่องจาก ทุกข้อมูลจะมีมาจากสมุนไพรที่สงสัยและข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างน้อย 1 อาการ

วิธีการศึกษา

การวิเคราะห์ตัวแปร ADRs ใช้ preferred terms หรือศัพท์บัญญัติหลักที่ใช้อธิบาย ADRs ในงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา และแบ่งระบบอวัยวะ (system organ class: SOC) โดยอ้างอิงตาม Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) และ จัดกลุ่ม ADRs เป็นกลุ่มที่ทราบแล้วและกลุ่มที่ยังไม่เป็นที่รับรู้ โดยใช้วิธีสืบค้นจาก 1) คู่มือประกอบการใช้บัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพร 2) เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนของประเทศไทยและต่างประเทศ ได้แก่ สหราชอาณาจักร สหรัฐอเมริกา และออสเตรเลีย 3) ตำรายาสมุนไพรของประเทศไทยและต่างประเทศ โดยอ้างอิงตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขที่ใช้อ้างอิงประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติ เรื่อง “ระบุดำรายา พ.ศ. 2556-2562” 4) เว็บไซต์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 5 แหล่ง ได้แก่ สหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป สหราชอาณาจักร แคนาดา และออสเตรเลีย 5) ฐานข้อมูลยาสมุนไพรที่มีในประเทศไทย ได้แก่ ฐานข้อมูลเครื่องยาสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ฐานข้อมูล PHARM Database คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ฐานข้อมูลสมุนไพร สารานุกรมสมุนไพร และฐานข้อมูลความปลอดภัยของสมุนไพรที่มีการขึ้นทะเบียนยาแผนโบราณ และ 6) ฐานข้อมูลยาสมุนไพรจากต่างประเทศ ได้แก่ National Center for Complementary and Integrative Health

ในการศึกษานี้ ADRs ชนิดร้ายแรง หมายถึง เหตุการณ์ที่ทำให้เสียชีวิต อันตรายถึงชีวิต ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือเพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น เกิดความผิดปกติแต่กำเนิด/ทารกวิรูป หรืออื่น ๆ ที่มีความสำคัญทางการแพทย์ ซึ่งหมายถึง เหตุการณ์ที่อาจส่งผลให้ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น การผ่าตัดหรือโรคอื่นตามมา กรณีนี้รวมถึงผู้ป่วยซึ่งเกิดปัญหาการหายใจติดขัดอย่างรุนแรงและต้องรักษาในห้องฉุกเฉิน ผู้ป่วยเกิดอาการชัก หหมดสติ ระบบเลือดผิดปกติ (28, 29) ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นภายหลังเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม หายโดยมีร่องรอยเดิม ยังมีอาการอยู่ อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย เสียชีวิต และไม่สามารถติดตามผลได้

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่อสรุปข้อมูลที่พบ

ผลการวิจัย

รายงานการเกิด ADRs และผู้ใช้ยา

ฐานข้อมูล Thai Vigibase ได้รับรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของขมิ้นชันฉบับแรกในเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2544 ถึงเดือน ตุลาคม พ.ศ. 2563 มีรายงานทั้งหมด 387 ฉบับ จำนวนทั้งสิ้น 711 เหตุการณ์ รายงานถูกคัดออกเนื่องจากเป็นรายงานที่มีการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุในระดับไม่น่าใช่ (unlikely) จำนวน 28 ฉบับ และ unclassified 1 ฉบับ จำนวนตัวอย่างทั้งหมดที่นำมาวิเคราะห์ทั้งสิ้น 358 ฉบับ ในจำนวนนี้พบ ADRs ที่สงสัยว่าเกิดจากขมิ้นชัน 653 เหตุการณ์ (รายงาน 1 ฉบับ เกิด ADRs ได้มากกว่า 1 ระบบ/เหตุการณ์)

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะของผู้ใช้ยาที่มีรายงานการเกิด ADRs ผู้ใช้ยาส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 73.2) อายุเฉลี่ย 50.3 ± 15.4 ปี มีประวัติแพ้ยา/อาหารจำนวน 48 ราย (ร้อยละ 14.2) ตัวอย่างมีประวัติแพ้ยาเพนนิซิลลินมากที่สุด 14 ราย รองลงมาได้แก่ แพ้อาหารทะเล 5 ราย และยาเตตราไซคลีน 4 ราย และพบกลุ่มตัวอย่างจำนวน 1 ราย มี

ตารางที่ 1. ลักษณะกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับรายงานการเกิด ADRs

ลักษณะทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
เพศ (n = 358)		
ชาย	96	26.8
หญิง	262	73.2
ช่วงอายุ (ปี) (n=330)		
< 15	4	1.2
15-30	31	9.4
31-60	210	63.6
> 60	85	25.8
ชนิดรายงาน (n = 358)		
การรายงานตามความสมัครใจ	236	65.9
Intensive monitoring	122	34.1
ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ		
ใช่แน่นอน (certain)	7	2.0
น่าจะใช่ (probable)	108	30.1
อาจจะใช่ (possible)	243	67.9

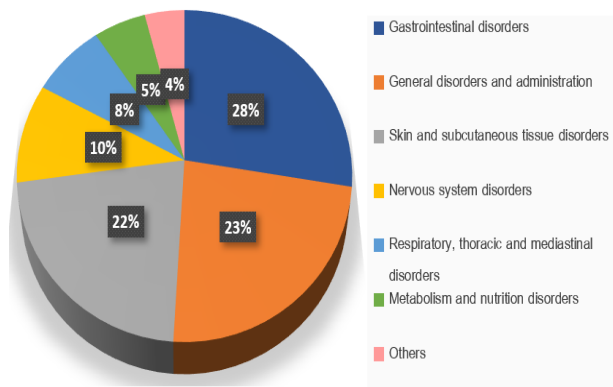
ตารางที่ 1. ลักษณะกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับรายงานการเกิด ADRs (ต่อ)

ลักษณะทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
โรคประจำตัว (n=342)		
ไม่มี	207	60.5
มี	135	39.5
แผลในกระเพาะอาหาร	44	12.9
โรคหัวใจและหลอดเลือด	30	8.8
โรคเบาหวาน	21	6.1
ความร้ายแรงของอาการ (n=350)		
ไม่ร้ายแรง	330	94.3
ร้ายแรง	20	5.7
ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล	15	4.3
ทำให้เวลาในการรักษานานขึ้น		
อันตรายถึงชีวิต	0	0
ทำให้เสียชีวิต	0	0
อื่น ๆ ที่สำคัญทางการแพทย์ ¹	4	1.1
ผลลัพธ์		
หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม	191	53.4
หายโดยยังมีร่องรอยเดิม	8	2.2
อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย	5	1.4
ยังมีอาการอยู่	53	14.8
เสียชีวิต	0	0
ไม่สามารถติดตามผลได้	101	28.2
ระดับคุณภาพรายงาน ADRs จากการให้ยา		
ระดับ 3	30	8.4
ระดับ 2	263	73.5
ระดับ 1	57	15.9
ระดับ 0	8	2.2
ระยะเวลาที่ได้รับยาสมุนไพร (วัน)	3	
ค่ามัธยฐาน (IQR)	(1-7)	
ระยะเวลาที่ได้รับยาสมุนไพร (วัน)		
น้อยสุด – มากสุด	1 - 43	
1: อื่น ๆ ที่มีความสำคัญทางการแพทย์ หมายถึง ความร้ายแรงของอาการในกรณีอื่นที่อาจส่งผลให้ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น การผ่าตัด หรือการเกิดโรคอื่นตามมา เป็นต้น กรณีนี้รวมถึงกรณีที่ผู้ป่วยซึ่งเกิดปัญหาการหายใจติดขัดอย่างรุนแรงและต้องเข้ารับการรักษาในห้องฉุกเฉิน ผู้ป่วยเกิดอาการชัก หมดสติ หรือเกิดความผิดปกติของระบบเลือด		

ประวัติแพ้มีนชั้น (ทาแล้วเกิดผื่น) โรคประจำตัวที่พบส่วนใหญ่ คือ ผลในกระเพาะอาหาร 44 ราย ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นหลังเกิด ADRs คือ ส่วนใหญ่หายเป็นปกติไม่มีร่องรอยเดิม (ร้อยละ 53.4) และไม่มีผู้เสียชีวิต แหล่งที่รับยาส่วนใหญ่เป็นโรงพยาบาลหรือคลินิกที่พบเหตุการณ์ (ร้อยละ 89.7) รองลงมา คือ ร้านยา (ร้อยละ 3.9) ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ พบว่า ประมาณร้อยละ 68 อยู่ในระดับอาจจะใช่ (ตารางที่ 1)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ

เมื่อจำแนก ADRs ที่พบตามระบบอวัยวะของร่างกาย ADRs ที่พบมากที่สุด 3 ลำดับแรก คือ ADRs ในระบบทางเดินอาหาร (180 เหตุการณ์หรือร้อยละ 27.6) โดยมีผู้ป่วยจำนวน 20 ราย (ร้อยละ 14.8) ที่มีประวัติเป็นโรคผลในกระเพาะอาหาร รองลงมา คือ ความผิดปกติโดยทั่วไปและที่พบในตำแหน่งที่ใช้ยา (general disorders and administration site conditions) โดยพบ 153 เหตุการณ์ (ร้อยละ 23.4) และความผิดปกติที่ผิวหนังและแขนขา (skin and appendage disorders) ซึ่งพบ 143 เหตุการณ์ (ร้อยละ 21.9) (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. จำนวน ADRs จำแนกตามระบบอวัยวะ

ลักษณะ ADRs จากการใช้ยาสมุนไพรมีนชั้นที่พบมากที่สุด 3 ลำดับแรก ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย จำนวน 55 เหตุการณ์ (ร้อยละ 8.4) อาการปวดหน้าอกจำนวน 49 เหตุการณ์ (ร้อยละ 7.5) และคลื่นไส้จำนวน 46 เหตุการณ์ (ร้อยละ 7.0)

ผู้ป่วย 20 รายเกิด ADRs ชนิดร้ายแรง ในจำนวนนี้เป็นรายงานที่สงสัยมีนชั้นเพียงรายการเดียวจำนวน 14 ฉบับ และเป็นรายงานที่มีการประเมินความสัมพันธ์เชิง

สาเหตุในระดับชี้แนะนอน 2 ฉบับ และอยู่ในระดับน่าจะใช่ 10 ฉบับ มีรายงานการเกิด anaphylactic reaction และ anaphylactic shock 1 ราย (มีรายงาน 1 ฉบับพบ anaphylactic reaction จากการได้รับยา dexamethasone และอีก 1 ฉบับพบ anaphylactic shock จากการได้รับยา diclofenac ร่วมด้วย) Stevens-Johnson syndrome (SJS) 1 ราย เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นทั้งหมดยังไม่มีรายงานผู้เสียชีวิต (ตารางที่ 2)

อาการที่รับรู้กันแล้วและที่ยังไม่รับรู้

ADRs ที่พบในการวิจัยและเป็นที่รับรู้มีทั้งสิ้น 8 preferred terms ได้แก่ ปวดท้อง (abdominal pain) ผื่นระคายสัมผัส (contact dermatitis) ท้องร่วง (diarrhea) ปากแห้ง (dry mouth) ท้องเฟ้อ (flatulence) ปวดหัว (headache) นอนไม่หลับ (insomnia) และคลื่นไส้ (nausea) โดยอ้างอิงจากแหล่งอ้างอิงที่ได้รับไว้ในระเบียบวิธีวิจัย ทั้งนี้ อาการผื่นระคายสัมผัส (contact dermatitis) เป็น ADRs ที่ถูกระบุไว้ในแหล่งอ้างอิงมากที่สุด

จาก ADRs ซึ่งเป็นที่รับรู้กันแล้วและพบในงานวิจัยนี้ 171 เหตุการณ์ (ร้อยละ 26.2) ส่วนใหญ่จัดเป็นอาการในระบบทางเดินอาหาร อาการในนี้ที่พบมากที่สุด คือ อาการคลื่นไส้ (จำนวน 46 ราย) โดยพบมากในอายุเฉลี่ย 46 ± 14.3 ปี อาการปวดท้องพบมากเป็นลำดับสอง จำนวน 42 ราย ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มที่มีประวัติโรคผลในกระเพาะอาหาร (10 รายหรือร้อยละ 23.8) โดยอาการพบมากในกลุ่มอายุเฉลี่ย 49 ± 17.0 ปี อาการท้องร่วงพบมากเป็นลำดับสาม (จำนวน 30 ราย) โดยพบมากในอายุเฉลี่ย 50 ± 14.9 ปี

ADRs ซึ่งเป็นที่รับรู้กันแล้วและพบมากเป็นลำดับสอง คือ อาการปวดหัว (45 ราย) อาการในกลุ่มนี้ที่พบน้อยที่สุด คือ นอนไม่หลับและผื่นระคายสัมผัส คือพบในผู้ป่วยจำนวน 1 ราย

ส่วน ADRs ซึ่งยังไม่เป็นที่รับรู้พบทั้งหมด 482 เหตุการณ์ (ร้อยละ 73.8) ซึ่งจัดอยู่ในระบบความผิดปกติโดยทั่วไปและที่พบในตำแหน่งที่ใช้ยา (general disorders and administration site conditions) มากที่สุด โดยมีอาการแพ้เกิดขึ้นมากที่สุด (จำนวน 55 ราย) พบมากในอายุเฉลี่ย 49 ± 14.6 ปี ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มที่มีประวัติโรคประจำตัว (จำนวน 31 ราย) อาการในระบบผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังพบมากเป็นลำดับสอง อาการที่พบมากที่สุด ได้แก่ อาการคันพบ 39 ราย (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2. ลักษณะผู้ช้ยาที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง

รหัส	เพศ	อายุ	ประวัติ แพ้ยา	เหตุการณ์	แหล่งที่มาสมุนไพรร	วิธีการ ช้ยา	ระยะเวลาที่เกิด อาการหลังการ ช้ยา (วัน)	ผลิตภัณฑ์อื่นที่ได้รับร่วม (S,I,C) ¹	ความร้ายแรง	ผลประเมินความ สัมพันธ์เชิงสาเหตุ	ผลลัพธ์
01	หญิง	57	ปฏิเสธ	anaphylactic shock, angioedema	โรงพยาบาล/คลินิก อื่น	900 mg capsule. วันละ 3 ครั้ง	ไม่ ระบุ	<i>Curcuma longa</i> L. (S) diclofenac (S)	ต้องเข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาล/ทำให้เวลา ในการรักษานานขึ้น	อาจจะใช่ อาจจะใช่	หายเป็น ปกติโดยไม่มี ร่องรอยเดิม
02	หญิง	39	ปฏิเสธ	anaphylactic shock, angioedema, ลมพิษ	ร้านยา	capsule ช้ครั้งเดียว	1	<i>Curcuma longa</i> L. (S)	ต้องเข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาล/ทำให้เวลา ในการรักษานานขึ้น	น่าจะใช่	หายเป็น ปกติโดยไม่มี ร่องรอยเดิม
03	ชาย	ไม่ ระบุ	ปฏิเสธ	anaphylactic reaction, หน้าบวม	โรงพยาบาล/คลินิกที่ พบเหตุการณ์	ไม่ระบุ	4	<i>Curcuma longa</i> L. (S) dexamethasone (S)	อื่น ๆ ที่มี ความสำคัญ ทางการแพทย์ ²	น่าจะใช่ น่าจะใช่	ยังมีอาการ อยู่
04	หญิง	60	ปฏิเสธ	anaphylactic reaction	ร้านยา	520 mg capsule. ช้ครั้งเดียว	1	<i>Curcuma longa</i> L. (S)	อื่น ๆ ที่มี ความสำคัญ ทางการแพทย์ ^{2, 3, 4}	ใช่แน่นอน	หายเป็น ปกติโดยไม่มี ร่องรอยเดิม
05	หญิง	76	ปฏิเสธ	Stevens-Johnson syndrome	โรงพยาบาล/คลินิกที่ พบเหตุการณ์	500 mg capsule. วันละ 4 ครั้ง	4	<i>Curcuma longa</i> L. (S)	ต้องเข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาล/ทำให้เวลา ในการรักษานานขึ้น	น่าจะใช่	หายเป็น ปกติโดยไม่มี ร่องรอยเดิม
06	ชาย	34	ปฏิเสธ	แผลพุพองเหมือนถูก ของร้อน	โรงพยาบาล/คลินิกที่ พบเหตุการณ์	2 capsules วันละ 3 ครั้ง	1	<i>Curcuma longa</i> L. (S)	ต้องเข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาล/ทำให้เวลา ในการรักษานานขึ้น	น่าจะใช่	ไม่สามารถ ติดตามผลได้
07	หญิง	39	ปฏิเสธ	เจ็บหน้าอก หายใจ ลำบาก ผื่น	โรงพยาบาล/คลินิก อื่น	2 capsules วันละ 1 ครั้ง	2	<i>Curcuma longa</i> L. (S)	ต้องเข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาล/ทำให้เวลา ในการรักษานานขึ้น	น่าจะใช่	ยังมีอาการ อยู่
08	หญิง	37	ปฏิเสธ	exfoliative dermatitis, ปวด คัน	อื่น ๆ	ทา วันละ 2 ครั้ง	1	<i>Curcuma longa</i> L. (S) amoxicillin (O) paracetamol (O) FBC (O)	ต้องเข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาล/ทำให้เวลา ในการรักษานานขึ้น	น่าจะใช่ น่าจะใช่ น่าจะใช่	หายเป็น ปกติโดยไม่มี ร่องรอย เดิม

ตารางที่ 2. ลักษณะผู้ช้ยาที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (ต่อ)

รหัส	เพศ	อายุ	ประวัติ แพ้ยา	เหตุการณ์	แหล่งที่มาสมุนไพร	วิธีการ ช้ยา	ระยะเวลาที่เกิดอาการ หลังการช้ยา (วัน)	ผลิตภัณฑ์อื่นที่ได้รับ รวม (S,I,C) ¹	ความ ร้ายแรง	ผลประเมินความ สัมพันธ์เชิงสาเหตุ	ผลลัพธ์
09	หญิง	56	ปฏิเสธ	วิงเวียน คลื่นไส้ อาเจียน	โรงพยาบาล/คลินิกที่ พบเหตุการณ์	500 mg 2 capsules. วันละ 3 ครั้ง	1	<i>Curcuma longa</i> L. (S) ranitidine(O) propylthiouracil (O) propranolol (O)	ต้องเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาล/ทำให้ เวลาในการรักษา นานขึ้น	น่าจะช้ น่าจะช้ น่าจะช้ น่าจะช้	ยังมีอาการ อยู่
10	หญิง	91	ปฏิเสธ	หายใจลำบาก ค้น	โรงพยาบาล/คลินิกที่ พบเหตุการณ์	800 mg capsule. วันละ 1 ครั้ง	1	<i>Curcuma longa</i> L. (S)	ต้องเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาล/ทำให้ เพิ่มระยะเวลาในการ รักษานานขึ้น	น่าจะช้	หายใจเป็น ปกติโดยไม่มี ร้อร่อยเดิม
11	หญิง	62	Penicillin	หายใจลำบาก	ร้านยา	capsule ช้ เมื่อต้องการ	1	<i>Curcuma longa</i> L. (S)	ต้องเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาล/ทำให้ เพิ่มระยะเวลาในการ รักษานานขึ้น	อาจจะช้	ยังมีอาการ อยู่
12	ชาย	65	ปฏิเสธ	หน้าและปากบวม ค้น	โรงพยาบาล/คลินิกที่ พบเหตุการณ์	capsule วันละ 3 ครั้ง	2	<i>Curcuma longa</i> L. (S)	อื่น ๆ ที่มี ความสำคัญทาง การแพทย์ ²	น่าจะช้	หายใจเป็นปกติ โดยไม่มี ร้อร่อยเดิม
13	หญิง	44	ปฏิเสธ	บวม	ร้านยา	capsule ช้เพียงครั้ง เดียว	1	<i>Curcuma longa</i> L. (S)	ต้องเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาล/ทำให้ เพิ่มระยะเวลาในการ รักษานานขึ้น	อาจจะช้	อาการดีขึ้น แต่ยังไม่ หาย
14	หญิง	52	sulfamethoxazole, mixture carminative	ผื่น	โรงพยาบาล/คลินิกที่ พบเหตุการณ์	2 capsules ช้เพียงครั้ง เดียว	1	<i>Curcuma longa</i> L. (S)	อื่น ๆ ที่มี ความสำคัญทาง การแพทย์ ⁵	ช้แน่นอน	อาการดีขึ้นแต่ ยังไม่หาย
15	ชาย	22	ปฏิเสธ	ผื่น	โรงพยาบาล/คลินิกที่ พบเหตุการณ์	ไม่ระบุ	1 4	<i>Curcuma longa</i> L. (S)	ต้องเข้ารับการ รักษาใน โรงพยาบาล/ทำให้ เพิ่มระยะเวลาใน การรักษานานขึ้น	น่าจะช้	หายใจเป็นปกติ โดยไม่มี ร้อร่อยเดิม

ตารางที่ 2. ลักษณะผู้ช้ยาที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (ต่อ)

รหัส	เพศ	อายุ	ประวัติ แพ้ยา	เหตุการณ์	แหล่งที่มาสมุนไพร	วิธีการ ช้ยา	ระยะเวลาที่เกิดอาการ หลังการช้ยา (วัน)	ผลิตภัณฑ์อื่นที่ได้รับ ร่วม (S,I,C) ¹	ความ ร้ายแรง	ผลประเมินความ สัมพันธ์เชิงสาเหตุ	ผลลัพธ์
16	หญิง	58	kanamycin	ผื่นแดง (erythematous rash)	อื่น ๆ	1 capsule ช้เพียงครั้ง เดียว	1	<i>Curcuma longa</i> L. (S)	ต้องเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาล/ทำให้ เพิ่มระยะเวลาในการ รักษานานขึ้น	น่าจะช้	หายเป็น ปกติโดยไม่ มีร่องรอย เดิม
17	ชาย	ไม่ระบุ	ปฏิเสธ	ผื่นแดง (erythematous rash) ผื่นลมพิษ	โรงพยาบาล/คลินิกที่ พบเหตุการณ์	2 เม็ด วันละ 3 ครั้ง	4	<i>Curcuma longa</i> L. (S) <i>senna</i> (S) <i>Derris scandens</i> (Roxb.) Benth, (S) ยาหอมนาโกฐ (S) tolperisone (S) omeprazole (I) calcium carbonate (I) antacids (I)	ต้องเข้ารับการรักษา รักษาใน โรงพยาบาล/ทำให้ เพิ่มระยะเวลาใน การรักษานานขึ้น	อาจจะช้ อาจจะช้ อาจจะช้ อาจจะช้ อาจจะช้ อาจจะช้ อาจจะช้	หายเป็น ปกติโดยไม่ มีร่องรอย เดิม
18	ชาย	51	ปฏิเสธ	ผื่นนูน (maculopapular rash) หายใจ ลำบาก	อื่น ๆ	7 เม็ด ช้เพียงครั้ง เดียว	1	<i>Curcuma longa</i> L. (S)	ต้องเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาล/ทำให้ เพิ่มระยะเวลาในการ รักษานานขึ้น	น่าจะช้	หายเป็น ปกติโดยไม่ มีร่องรอย เดิม
19	ชาย	55	ปฏิเสธ	ผื่นนูน (maculopapular rash)	โรงพยาบาล/คลินิกที่ พบเหตุการณ์	400 mg capsule. วันละ 3 ครั้ง	3	<i>Curcuma longa</i> L. (S) omeprazole (S) mixture carminative (S)	ต้องเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาล/ทำให้ เพิ่มระยะเวลาในการ รักษานานขึ้น	อาจจะช้ อาจจะช้ อาจจะช้	หายเป็น ปกติโดยไม่ มีร่องรอย เดิม
20	ชาย	ไม่ระบุ	ปฏิเสธ	ผื่นนูน (maculopapular rash)	โรงพยาบาล/คลินิกที่ พบเหตุการณ์	2 capsules วันละ 3 ครั้ง	1	<i>Curcuma longa</i> L. (S)	ไม่ระบุ	น่าจะช้	ไม่สามารถ ติดตาม ผลได้

1: S = suspected product หมายถึง ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย, C = concomitant หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ช้ร่วม, I = product interaction หมายถึง ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เกิดปฏิกิริยาต่อกัน; 2: ได้รับการรักษาด้วยยาฉีด epinephrine; 3: ได้รับการรักษาด้วยยาฉีด chlorpheniramine; 4: ได้รับการรักษาด้วยยาฉีด dexamethasone; 5: ได้รับยาฉีดแก้แพ้และเปลี่ยนยี่ห้อหมันชั้น

ตารางที่ 3. จำนวนและ ADRs ที่เป็นที่รับรู้และ ADRs ที่ยังไม่เป็นที่รับรู้ของยาสมุนไพรขึ้นชันจากฐานข้อมูล Thai Vigibase ในช่วงระหว่างปี พ.ศ.2544 ถึง พ.ศ.2563 (n=653)

ระบบอวัยวะของร่างกาย	จำนวนเหตุการณ์ (ร้อยละ)	ADRs ที่พบ (จำนวน)
ADRs ที่เป็นที่รับรู้	171(26.2)	
อาการทางระบบทางเดินอาหาร	124 (72.5)	คลื่นไส้ ¹ (46), ปวดท้อง ^{2,3} (42), ท้องเสีย ¹ (30), ท้องเฟ้อ ² (5), ปากแห้ง ² (1)
อาการทางระบบประสาท	45 (26.3)	ปวดหัว ¹ (45)
อาการทางจิตเวช	1 (0.6)	นอนไม่หลับ ¹ (1)
อาการทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	1 (0.6)	ผื่นระคายสัมผัส ^{3,4,5} (1)
ADRs ที่ยังไม่เป็นที่รับรู้	482(73.8)	
อาการผิดปกติโดยทั่วไปและที่พบในตำแหน่งที่หายาก	153 (31.5)	อ่อนเพลีย (55), เจ็บหน้าอก (49), ตอบสนองต่อการรักษาน้อยลง (30), อาการบวมส่วนปลาย (5), เป็นไข้ (5), หิวน้ำ (3), หน้าบวม (3), ผื่นที่กระจายไปทั่วตัว (1), บวมหน้า (1), อาการปวด (1)
อาการทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	142 (29.7)	อาการคัน (39), ผื่น (37), ผื่นนูนแบน (28), ผื่นลมพิษ (18), angioedema (6), ผื่นแดง (5), ผื่นหนังแห้ง (2), ผื่นชนิดคันที่ประจำ (2), ผื่นหนังอักเสบเป็นตุ่มน้ำ (1), ผื่นชนิด ผื่นหนังแดงลอกเป็นขุย (dermatitis exfoliative) (1), ผื่นชนิด erythema multiforme (1), ผื่นแบบผื่นผ้าอ้อม (1), Steven-Johnson syndrome (1)
อาการทางระบบทางเดินอาหาร	56 (11.5)	อาการเรอ (21), อาเจียน (23), ท้องผูก (3), เป็นแผลในปาก (2), ปากบวม (2), ปากชา (1), ริมฝีปากอักเสบ (1), อาหารไม่ย่อย (1), เหวือกโต (1), อาการผิดปกติที่ลิ้น (1)
อาการทางจิตเวช		
อาการในระบบทางเดินหายใจกล่องอกและอวัยวะที่คั่นระหว่างปอด(mediastinal)	50 (10.3)	หายใจลำบาก (34), ไอ (16)
อาการทางเมแทบอลิซึมและโภชนาการ	36 (7.4)	ความอยากอาหารลดลง (35), ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น (1)
อาการทางระบบประสาท	19 (4.1)	วิงเวียน (11), ง่วงนอน (3), ความรู้สึกสัมผัสที่ผิดปกติ (2), ความรู้สึกสัมผัสที่เพี้ยนไป (2), ความผิดปกติในการรับรส (1)
อาการทางหัวใจ	6 (1.2)	ใจสั่น (6)
อาการทางตา	5 (1.0)	อาการบวมรอบตา (5)
อาการทางระบบภูมิคุ้มกัน	4 (0.8)	anaphylactic reaction (2), anaphylactic shock (2)
อาการทางตับและถุงน้ำดี	3 (0.6)	ดีซ่าน (3)
อาการทางไตและกระเพาะปัสสาวะ	2 (0.4)	อาการถ่ายปัสสาวะบ่อย (2)
อาการทางหูและและหูชั้นใน	1 (0.2)	อาการหูตึง (1)
อาการทางโรคติดเชื้อ	1 (0.2)	ผื่นแบบเป็นหนอง (1)

ตารางที่ 3. จำนวนและ ADRs ที่เป็นที่รับรู้และ ADRs ที่ยังไม่เป็นที่รับรู้ของยาสมุนไพรมีนชันจากฐานข้อมูล Thai Vigibase ในช่วงระหว่างปี พ.ศ.2544 ถึง พ.ศ.2563 (n=653)

ระบบอวัยวะของร่างกาย	จำนวนเหตุการณ์ (ร้อยละ)	ADRs ที่พบ (จำนวน)
อาการบาดเจ็บ เป็นพิษ และทำให้ความยุ่งยากในการรักษา	1 (0.2)	แผลเหมือนแผลจากของร้อน (1)
การต้องสอบสวนโรคเพิ่มเติม	1 (0.2)	ผลการตรวจปัสสาวะผิดปกติ (1)
อาการของความเจ็บปวดและไม่สบายในระบบกระดูกและกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	1 (0.2)	ปวดหลัง (1)
อาการของระบบสืบพันธุ์และเต้านม	1 (0.2)	เต้านมโตในผู้ชาย (1)

1: ฐานข้อมูลเครื่องยาสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี (30); 2: องค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (31); 3: Physician's Desk Reference for Herbal Medicines (32); 4:เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนของประเทศไทย (33); 4: คู่มือประกอบการใช้บัญชียาแห่งชาติด้านสมุนไพร พ.ศ.2564 (34)

การอภิปรายผล

รายงาน ADRs จากการใช้ยาสมุนไพรมีนชันในฐานข้อมูล Thai Vigibase มีจำนวน 358 ฉบับ รวมทั้งสิ้น 653 เหตุการณ์ จำนวนเหตุการณ์ที่พบมีความเป็นไปได้ว่าอาจน้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจากรายงานส่วนใหญ่ (ร้อยละ 66) เป็นรายงานแบบสมัครใจภายหลังเกิดเหตุการณ์โดยบุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งที่เป็นที่ทราบกันดีว่ามักจะพบจำนวนรายงานที่ต่ำกว่าความเป็นจริง (1) ในประเทศสหราชอาณาจักรพบรายงานจำนวนทั้งหมด 101 เหตุการณ์ในช่วงระหว่าง พ.ศ. 2548 ถึง พ.ศ.2565 (35) ผลจากการศึกษานี้กับรายงานจากต่างประเทศมีข้อมูลที่เป็นไปในทางเดียวกัน คือ ส่วนใหญ่อาการที่เกิดขึ้นมักพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย อาจเป็นเพราะเพศหญิงมีคุณลักษณะทางด้านเภสัชจลนศาสตร์บางอย่างที่แตกต่างจากเพศชาย คือ ปริมาตรการกระจายของยา (volume of distribution) น้อยกว่า โอกาสที่ยาจะสะสมบริเวณไขมันในร่างกายมีมากกว่าเพศชาย ซึ่งทำให้เกิดปัญหาจากการได้รับยาเกินขนาดได้ง่ายกว่าเพศชาย อีกทั้งยังมีระยะเวลาที่ใช้ในการบีบตัวของกระเพาะอาหาร (gastric emptying time) เพื่อดันอาหารลงสู่ลำไส้เล็กนานกว่าจึงเพิ่มโอกาสดูดซึมยาได้มากกว่าเพศชาย (36) นอกจากนั้นบางการศึกษา รายงานว่า เพศหญิงมีกระบวนการกำจัดยาจากสมุนไพรมีนชันโดยผ่านกระบวนการทำงานของ efflux transporter ที่บริเวณตับเพื่อนำส่งยาออกจากเซลล์ไปสู่ นอกเซลล์น้อยกว่าเพศชาย (37) ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์นี้เป็นสาเหตุหนึ่งที่น่าจะอธิบายได้ว่า หากร่างกายดูดซึมมีนชันได้มากจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด ADRs ได้ แต่

ทั้งนี้ก็มีบางปัจจัยที่ทำให้การดูดซึมยาจากสมุนไพรมีนชันในเพศชายและหญิงแตกต่างกัน ได้แก่ รูปแบบผลิตภัณฑ์มีนชัน โดยการใช้ยาในรูปแบบผงมีนชัน (native powder) ในเพศชายจะมีปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายและอัตราเร็วในการดูดซึมยาที่พิจารณาจากค่าพื้นที่ใต้กราฟ (area under curve; AUC) มากกว่าเพศหญิง ส่วนยาในรูปแบบการลดขนาดอนุภาคให้อยู่ในระดับไมครอน (micronized powder) และรูปแบบไมเซลล์ (micelles) จะพบค่า AUC ในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (38) อีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้การดูดซึมมีนชันเพิ่มขึ้น คือ การเกิดอันตรกิริยา ดังที่พบได้จากรายงานกรณีศึกษาของ Luber และคณะ ที่พบผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจากการได้รับผลิตภัณฑ์สมุนไพรมีนชันแคปซูลขนาด 325 มิลลิกรัมต่อวันที่มีส่วนผสมของพริกไทยดำ 4 มิลลิกรัม ซึ่งผงยานี้จะเพิ่มการดูดซึมมีนชันมากขึ้นจากเดิมถึง 20 เท่า อันเป็นผลจากยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึม (39)

การศึกษานี้พบว่า ปัญหาการเกิด ADRs จากการใช้สมุนไพรมีนชันมักพบในผู้สูงอายุที่มีอายุ 31-60 ปี (อายุเฉลี่ยประมาณ 50 ปี) ข้อมูลนี้แตกต่างจากการศึกษาจากประเทศสหราชอาณาจักรที่พบ ADRs จากการใช้มีนชันในช่วงอายุ 60-69 ปีมากที่สุด ส่วนข้อมูลจากระบบรายงาน ADRs จากยาสมุนไพรจากประเทศไต้หวัน (The Taiwan Adverse Drug Reaction Reporting System for Herbal Medicine) พบว่า ช่วงอายุที่เกิด ADRs มากที่สุด คือ 35-65 ปี (ร้อยละ 56.4) (40) ถึงแม้ช่วงอายุที่เกิดเหตุการณ์จะใกล้เคียงกันกับในการศึกษานี้ แต่มีข้อแตกต่างตรงที่

การศึกษาจากประเทศไต้หวันศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของสมุนไพรทุกชนิดที่ผ่านการรายงานด้วยวิธี SRS (40)

การศึกษานี้พบว่า ADRs เกิดขึ้นในระบบทางเดินอาหารมากที่สุด ข้อมูลที่ได้สอดคล้องกับหลายการศึกษา (41, 42) โดยส่วนใหญ่เป็นอาการประเภทที่ทราบกันแล้ว ADRs ประเภทนี้ที่พบมากที่สุดสามลำดับแรก ได้แก่ คลื่นไส้ ปวดท้อง และท้องร่วง เอกสารกำกับยาขององค์การยาแห่งสหภาพยุโรประบุว่า ยามีผลทำให้เกิดการระคายเคืองกระเพาะอาหารได้ สาเหตุที่ยาสมุนไพรมีน้้นพบ ADRs ในลักษณะนี้ได้ อาจเนื่องมาจากสาร curcumin ซึ่งเป็นสารสำคัญของขมิ้นชันมีกลไกยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase 1 และ 2 (COX-1 และ COX-2) ส่งผลให้ลดการสร้าง prostaglandin E₂ (PGE₂) ที่มีคุณสมบัติช่วยการรักษาสมดุลของเยื่อผนังกระเพาะอาหาร จึงอาจมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาสมุนไพรขมิ้นชันได้ ทั้งนี้โอกาสเกิดจะขึ้นอยู่กับการใช้ยาสมุนไพรขมิ้นชันในขนาดที่สูงขึ้นอีกด้วย (43) อย่างไรก็ตามผลที่ได้จากการศึกษานี้พบว่าอาการปวดท้องที่เกิดขึ้นในผู้ใช้ยา 42 ราย มักเกิดขึ้นในกลุ่มตัวอย่างที่มีประวัติเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร (ร้อยละ 23.8) ดังนั้นอาการที่เกิดขึ้นอาจมีความสัมพันธ์กับประวัติโรคประจำตัวของกลุ่มตัวอย่าง สอดคล้องกับการผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Chainai-Wu และคณะ ที่รายงานว่า ADRs ที่เกิดขึ้นจากการระคายเคืองกระเพาะอาหาร มักเกิดในกลุ่มที่มีประวัติเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร (44)

ADRs ประเภทที่ทราบกันแล้วที่พบในการศึกษานี้ สอดคล้องกับหลายการศึกษาในอดีต เช่น รายงานขององค์การอาหารและยาสหราชอาณาจักรรวบรวมข้อมูล ADRs ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2005 ถึง ค.ศ. 2022 ด้วยวิธีการ SRS พบว่า ADRs ประเภทที่ทราบกันแล้วที่พบ ได้แก่ ท้องร่วง ท้องเฟ้อ และคลื่นไส้ (35) โดยหลายการศึกษารายงานอาการท้องร่วง (45-47) อาการที่เกิดขึ้นมักพบในกลุ่มที่ใช้ยาสมุนไพรขมิ้นชันในขนาด 2-4 กรัมต่อวัน (45) ส่วนอาการคลื่นไส้มีรายงานในหลายการศึกษา (46-48) โดยมีรายงานว่า พบอาการเกิดขึ้นในผู้ที่รับประทานยาสมุนไพรขมิ้นชันในขนาด 1 กรัม (48)

นอกจากนั้นรายงานจากต่างประเทศยังพบอาการอื่น ๆ ทางระบบทางเดินอาหารที่เป็น ADRs ประเภทที่ยังไม่ทราบกัน ได้แก่ แน่นท้อง (35, 45), อาหารไม่ย่อย (35), ท้องอืด (35, 45, 48), อาการและอาการแสดงที่ลิ้น (35),

กระเพาะอักเสบและเป็นแผล (35), ท้องผูก และการไหลย้อนของกรด (47) สำหรับการศึกษาที่พบการรื้อเป็น ADRs ประเภทที่ยังไม่ทราบกัน ที่พบมากที่สุด การศึกษาที่ค้นหาสัญญาณความเสี่ยงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบว่า อาการรื้อเป็นสัญญาณความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาสมุนไพรขมิ้นชัน (reporting odds ratio; ROR=70.58, 95%CI 9.53-522.61) (26) โดยอาการเกิดขึ้นจากกลไกการขับลม ซึ่งอาจเป็นผลจากน้ำมันหอมระเหยในสมุนไพรเมื่อรับประทานเข้าไปแล้วจะทำให้ผู้ป่วยรู้สึกร้อนหรืออู้อี้ในทางเดินอาหารตั้งแต่หลอดอาหารจนถึงกระเพาะอาหาร ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารและกระตุ้นให้หลอดทางเดินอาหารเปิดจากนั้นจะขับแก๊สออกมาทางปากด้วยการรื้อ (49) ส่วนอาเจียนและท้องผูกพบมากเป็นลำดับสองและสาม โดยทั้งสองอาการเป็นเหตุการณ์ที่เคยมีรายงานในการศึกษาของต่างประเทศ แต่เหตุการณ์ที่เป็นอาการรื้อ ปากบวม ปากชา ริมฝีปากอักเสบ และเหงือกโต ยังไม่พบรายงาน

ADRs ที่เป็นอาการผิดปกติโดยทั่วไปและที่พบในตำแหน่งที่ใช้ยานั้น พบมากเป็นลำดับสองอาการทั้งหมดที่พบเป็น ADRs ประเภทที่ยังไม่ทราบกันโดยอ้อมเพลียเป็นอาการที่พบมากที่สุด แต่ทั้งนี้อาการที่เกิดขึ้นอาจมีสาเหตุส่วนหนึ่งมาจากภาวะโรคประจำตัวของผู้ป่วย เพราะมากกว่าร้อยละ 50 เป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวร่วมด้วย ส่วนอาการอื่น ๆ ที่พบ คือ เจ็บหน้าอก การตอบสนองต่อการรักษาน้อยลง อาการบวมส่วนปลาย เป็นไข้ ผื่นที่กระจายไปทั่วตัว บวมหน้า และอาการปวด โดยอาการเจ็บหน้าอก การตอบสนองต่อการรักษาน้อยลง เป็นไข้ และอาการปวด พบในรายงานจากองค์การอาหารและยาสหราชอาณาจักร (35)

ADRs ที่เป็นอาการทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังพบมากเป็นลำดับสาม โดยพบ ADRs ประเภทที่ทราบกันแล้ว คือ ผื่นระคายสัมผัส 1 เหตุการณ์ กรณีศึกษาในต่างประเทศพบ ADRs ชนิดนี้เกิดขึ้นบ่อยจากการใช้ในรูปแบบทา (50, 51) โดยพบว่า สารที่ทำให้เกิดอาการนี้มาจากสารสำคัญของขมิ้นชันที่เรียกว่า tetrahydrocurcuminoid หรือ tetrahydracurcumin ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของกลุ่ม curcuminoids ที่สกัดได้จากลำต้นใต้ดินของขมิ้นชัน (52, 53) กลไกการเกิดสามารถเกิดได้ทั้งรูปแบบที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (immunoglobulin-E mediated) และไม่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน การเกิดผื่นระคายสัมผัสแบบ IgE mediated มักจะเกิดอาการขึ้นทั้งระบบ (systemic

symptoms) และเกิดบริเวณเฉพาะที่สัมผัส (54) สามารถพบผู้ป่วยที่มาด้วยอาการคัน มีผื่นแดงลักษณะแบบ erythematous papules หรือ patches และ vesicle (51) รายงานกรณีศึกษาในผู้ป่วยบางรายพบผื่นลมพิษร่วมกับอาการ laryngeal itching โดยเป็นผู้ป่วยที่มีอาการในลักษณะนี้มาก่อนจากการรับประทานขิงและอาหารที่มีรสเผ็ดร้อน การรักษาตอบสนองกับยากกลุ่ม anti-histamine จากตัวอย่างรายงานกรณีศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยควรระวังการใช้สมุนไพรที่อยู่ในวงศ์ Zingiberaceae เช่น ขิงและ ขมิ้นชัน (54) สำหรับกลไกการเกิดอาการแบบไม่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน เกิดจากการกระตุ้นผ่าน mast cell หรือ basophil โดยตรงไม่ต้องอาศัยปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน ทำให้หลังสารเคมี (mediators) ที่สำคัญ ได้แก่ histamine, prostaglandins, leukotrienes, และ substance P อาการที่พบได้มีลักษณะผื่นชนิดราบ (erythematous scaling patches) หรือหนูนหนา (lichenified plaques) มักจำกัดอยู่เฉพาะบริเวณที่สัมผัสสาร หากได้รับปัจจัยกระตุ้นบ่อยครั้งสามารถเกิดเป็น อาการผิวหนังอักเสบเรื้อรังได้ (5) ส่วน ADRs ประเภทที่ยังไม่ทราบกันที่เป็นอาการทางผิวหนังและเนื้อเยื่อได้ผิวหนัง ซึ่ง พบมากสามลำดับแรก ได้แก่ อาการคัน ผื่นแพ้ (rash) ผื่นแพ้ชนิด maculopapular และ ผื่นลมพิษ โดยผื่นลมพิษพบสัดส่วนมากขึ้น (ร้อยละ 2.7) เมื่อเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา (ร้อยละ 0.1) (26) ทั้งนี้ยาสมุนไพรขมิ้นชันเคยมีรายงานการเกิดผื่นลมพิษมาก่อนจากกรณีศึกษา กลไกการเกิดพบได้ทั้งที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (immunoglobulin-IgE mediated) และไม่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (54) นอกจากนั้นยังพบปฏิกิริยาแพ้ชนิดรุนแรงได้แก่ SJS ในผู้ป่วยหญิงที่รับประทานยาสมุนไพรขมิ้นชันในรูปแบบแคปซูล 500 มิลลิกรัม 4 ครั้งต่อวัน ผู้ใช้ยาปฏิเสธการมีโรคประจำตัว ปฏิเสธการแพ้ยา ใช้ยาสมุนไพรขมิ้นชันชนิดเดียว และไม่มีการใช้ยาอื่น ๆ อาการเกิดหลังจากได้รับประทานยาสมุนไพรขมิ้นชัน 4 วัน ซึ่งเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นนี้คล้ายคลึงกับรายงานกรณีศึกษาของ Irani และคณะในปี ค.ศ. 2009 ที่ผู้ป่วยหญิงอายุ 50 ปี รับประทานผงยาสมุนไพรขมิ้นชัน 5 กรัมต่อวัน หลังจากนั้นเกิดผื่นคันแดงทั่วตัวชนิด maculopapular และถูกนำตัวส่งโรงพยาบาลด้วยอาการเยื่อในช่องปากอักเสบและตาอักเสบรุนแรง โดยมีระยะเวลาการเกิดผื่นหลังจากเริ่มรับประทานยา 1 สัปดาห์ แพทย์ได้วินิจฉัยว่า ผู้ป่วยแพ้ยาแบบ SJS กลไกการเกิดสันนิษฐานได้ไม่แน่ชัด (55) แต่มีรายงานว่าเกิดจากคุณสมบัติ pro-apoptotic และ anti-

proliferative ของขมิ้นชันมีผลกระตุ้นให้ Fas ligand (FasL) จับกับ Fas receptor บนผิวเซลล์ keratinocyte จากนั้นกระตุ้นการทำงานของ cytotoxic cell และ Natural Killer (NK) cells มารวมตัวที่ผิวเซลล์เกิดกระบวนการทำลาย ทำให้ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าเกิดตุ่มน้ำใส (epidermal blister) และเซลล์ตายได้ (55, 56)

ADRs ที่เป็นปฏิกิริยาแพ้ชนิดรุนแรงที่น่าสนใจอีกเหตุการณ์ในการศึกษานี้ คือ การเกิด anaphylactic reaction และ anaphylactic shock ผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีประวัติแพ้ยามาก่อน และมี 1 รายที่ได้รับการประเมินในระดับไข้แน่นอนบ่งชี้ว่าโอกาสการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวมาจากยาสมุนไพรขมิ้นชันอยู่ในระดับค่อนข้างสูง จากข้อมูลนี้ทำให้ต้องตระหนักการใช้ขมิ้นชันมากขึ้น เพราะที่ผ่านพบรายงานปฏิกิริยาแพ้ชนิดรุนแรงน้อยมากจากยาสมุนไพรขมิ้นชัน แต่ทั้งนี้ จากผลการรวบรวมรายงานทั้งหมด ยังไม่พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก ADRs ข้อมูลนี้แตกต่างจากสมุนไพรฟ้าทะลายโจร ซึ่งพบอาการทางผิวหนังที่รุนแรงบ่อยกว่าและพบรายงานผู้ป่วยเสียชีวิต (57)

การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่ต้องคำนึงถึง ได้แก่ จำนวน ADRs ที่รายงานอาจน้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจากรายงานส่วนใหญ่ที่ได้รับมาเป็นรายงานแบบสมัครใจทำให้พบจำนวนเหตุการณ์ที่ต่ำกว่าความเป็นจริงได้ ซึ่งอาจมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ยังไม่เป็นที่รับรู้แต่ยังไม่ถูกรายงาน อีกทั้งการส่งข้อมูลมายังศูนย์ HPVC ต้องผ่านการกรอกในระบบ การกรอกข้อมูลคลาดเคลื่อนจากทางที่ระบบได้กำหนดไว้ จะทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วน นอกจากนี้ ไม่สามารถระบุได้ว่า ผู้ป่วยใช้ยาสมุนไพรขมิ้นชันที่มีชื่อการค้าใดหรือยาสมุนไพรขมิ้นชันที่ผู้ป่วยใช้ มีสารช่วยใดประกอบในตำรับหรือไม่ เนื่องจากการที่ผู้ป่วยเกิด ADRs จากการใช้ยาสมุนไพรขมิ้นชันอาจมีสาเหตุมาจากสารช่วยอื่น ๆ ในตำรับยาได้ ซึ่งมีความแตกต่างกันไปในแต่ละชื่อการค้า นอกจากนี้ บางเหตุการณ์มียาที่สงสัยซึ่งไม่ใช่ขมิ้นชันเพียงอย่างเดียว ยังมียาอื่น ๆ ที่กลุ่มตัวอย่างได้รับร่วมด้วย ดังนั้น อาจไม่สามารถตัดสินได้ว่า เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นทั้งหมดมีสาเหตุมาจากสมุนไพรขมิ้นชันซึ่งเป็นข้อจำกัดที่พบได้จากการรายงาน ADRs ของยาจากสมุนไพร แต่จากการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุซึ่งเกณฑ์การประเมินประกอบด้วย 1) ความสัมพันธ์ด้านเวลา (เหตุการณ์เกิดภายหลังการใช้ยาที่สงสัย) 2) การอธิบายด้วยกลไกทางเภสัชวิทยาหรือพยาธิสภาพของ

เหตุการณ์ 3) โอกาสที่จะเกิดจากสาเหตุอื่น (รวมยาที่ใช้ร่วม) 4) ผลการหยุดใช้ยาที่สงสัย (dechallenge) และ 5) ผลการทดลองใช้ยาที่สงสัยซ้ำ (rechallenge) ไม่ว่าโดยตั้งใจหรือไม่ (58, 59) โดยสรุปผลเป็นระดับของความน่าจะเป็นของความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ที่เกิดกับยาที่สงสัยด้วยระดับที่แตกต่างกัน ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้ แม้ไม่สามารถยืนยันได้ชัดเจนว่าเหตุการณ์ทั้งหมดเกิดจากยาสมุนไพรจีนได้ แต่ผลการศึกษาทำให้เห็นภาพรวมของ ADRs ที่เกิดขึ้นทั้งหมดในระดับประเทศเพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นให้ผู้เกี่ยวข้องทราบว่ามีอีกหลาย ADRs จากการใช้ยาสมุนไพรจีนซึ่งยังไม่เป็นที่รับรู้แต่มีการรายงานการพบ

สรุป

ADRs ชนิดที่รับรู้กันแล้วพบในระบบทางเดินอาหารมากที่สุด โดยส่วนใหญ่พบอาการคลื่นไส้ ปวดท้อง และท้องร่วง โดยอาการปวดท้องที่เกิดขึ้นยังไม่แน่ชัดว่ามาจากการใช้สมุนไพรจีนหรือไม่ เพราะมักพบการใช้ในผู้ที่มีปัญหาของโรคแผลในกระเพาะอาหารอยู่แล้ว ประเด็นนี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม ส่วน ADRs ชนิดที่ยังไม่รับรู้กันที่เป็นอาการผื่นคันโดยทั่วไปและที่พบในตำแหน่งที่ใช้ยามากที่สุด ซึ่งอาการอ่อนเพลียเป็นเหตุการณ์ที่พบมากที่สุด โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวร่วมด้วย และยังพบอาการทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังซึ่งพบมากเป็นลำดับที่สอง โดยผื่นเป็นเหตุการณ์ที่พบได้บ่อย เช่น อาการคัน ผื่น ผื่นนูนแบน ผื่นลมพิษ และ angioedema นอกจากนี้ยังมีข้อมูลรายงานการเกิด ADRs ชนิดรุนแรง แม้ว่าจะเกิดน้อยมากแต่มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ได้แก่ anaphylactic reaction, anaphylactic shock และ SJS ซึ่งมีความจำเป็นอย่างยิ่งต่อการเฝ้าระวังติดตามอันตรายจากการใช้ยาสมุนไพรจีน เนื่องจากเป็นสมุนไพรที่สามารถหาซื้อได้ทั่วไป และยังไม่มียาต้านพิษที่เฉพาะเจาะจง เอกสารกำกับยา ส่วนอาการทางระบบทางเดินอาหารพบมากเป็นลำดับที่สาม โดยอาการเรอเป็นเหตุการณ์ที่พบมากที่สุด สำหรับการศึกษาในครั้งต่อไปอาจพิจารณาเพิ่มการวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง รวมถึงการเปรียบเทียบจำนวน ADRs ที่ได้รับรายงานจาก HPVC กับจำนวน ADRs ที่มีรายงานจริงในแต่ละโรงพยาบาล

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (HPVC) ที่ให้การสนับสนุนข้อมูลในการทำวิจัย และหน่วยวิจัยนวัตกรรมทางเภสัชศาสตร์ของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากงบประมาณกองทุนวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยบูรพา ประจำปี พ.ศ. 2564

เอกสารอ้างอิง

1. Food and Drug Administration. Health product vigilance system in Thailand: for improving the safety of medicines and other health products in Thailand. Nonthaburi: FDA Technical and Planning Division; 2016.
2. National Drug Committee. The national list of essential medicines [online] 2013. [cited Apr 10, 2022]. Available from: www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2556/E/009/30.PDF.
3. Coon TJ, Ernst E. Systematic review: herbal medicinal products for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1689-99.
4. Fuloria S, Mehta J, Chandel A, Sekar M, Rani N, Begum MY, et al. A comprehensive review on the therapeutic potential of *Curcuma longa* Linn. in relation to its major active constituent curcumin. *Front Pharmacol* 2022; 13: 820806.
5. Sharifi-Rad J, Rayess YE, Rizk AA, Sadaka C, Zgheib R, Zam W, et al. Turmeric and Its major compound curcumin on health: Bioactive effects and safety profiles for food, pharmaceutical, biotechnological and medicinal applications. *Front Pharmacol* 2020; 11: 01021.
6. Prajuabjinda O, Thongdeeying P, Panthong S. Traditional Thai medicinal herbs used in primary health care to treat skin allergies and inflammation caused by insect bites. *Journal of Thai Traditional and Alternative Medicines* 2020; 18: 605-15.
7. Srisuantang S, Srijantr T. Situation, potential and guidelines of community health management for boosting local economy: A case study of Thai herb

- in Nakhon Chai Si River Basin, Nakhon Pathom, Province. *Journal of Thai Traditional and Alternative Medicines* 2020;18: 407-19.
8. Drug and Medical Supply Information Center, Ministry of Public Health. National master plan for Thai herbs development No.1 (2017-2021) [online] 2018. [cited Apr 1, 2022]. Available from: dmsic.moph.go.th/index/detail/6938.
 9. Notification of Ministry of Public Health on Rules, procedures and conditions on general sale herbal products. Royal Gazette No.138, part 93D special (Apr 30, 2021).
 10. Siriwan P. The use of herbal medicine based on knowledge, attitude and perception of service providers and users in Mae Tha hospital, Mae Tha district, Lamphun province [independent study]. Patumtani: Thammasat University; 2016.
 11. Sampradit S, Klongsiriwet C, Saengow U, Sukswangrote S, Pongpirul K. Prescribing patterns for dyspepsia at outpatient department of public hospitals in Surat Thani. *Journal of Thai Traditional and Alternative Medicines* 2020; 18: 111-21.
 12. Anon. Supporting the use of traditional Thai medicines manufactured by the hospital in the 12th health region [online]. 2020 [cited Apr 10, 2022]. Available from: www.moph.go.th/wp-content/uploads/2020/03/5_2-การใช้ยาสมุนไพร.pdf.
 13. Suwankesawong W, Kaewpanukrungsi W, Oppamayun Y, Sriphiromy P. Active surveillance for safety monitoring of herbal medicine use in National list of essential drugs A.D.1999 (List of herbal medicine products). Nonthaburi: Health Product Vigilance Center, Food and Drug Administration, Ministry of Public Health; 2002.
 14. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6847-54.
 15. Basnet P, Skalko-Basnet N. Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. *Molecules* 2011; 16: 4567-98.
 16. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). Turmeric [online]. 2020 [cited Apr 20, 2022]. Available from: www.nccih.nih.gov/health/turmeric.
 17. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J* 2013; 15: 195-218.
 18. Cheifetz AS, Gianotti R, Lubner R, Gibson PR. Complementary and alternative medicines used by patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017; 152: 415-29.
 19. Saokaew S, Suwankesawong W, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N. Safety of herbal products in Thailand: an analysis of reports in the Thai health product vigilance center database from 2000 to 2008. *Drug Saf* 2011; 34: 339-50.
 20. Lombardi N, Crescioli G, Maggini V, Ippoliti I, Menniti-Ippolito F, Gallo E, et al. Acute liver injury following turmeric use in Tuscany: An analysis of the Italian Phytovigilance database and systematic review of case reports. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 741-53.
 21. Janusorn P, Kongkaew C. Adverse events reporting for herbal medicines: A systematic review. *Thai journal of Pharmacy Practice* 2019; 11: 709-30.
 22. Bureau of Drug and Narcotic, Department of Medicines Sciences, Ministry of Public Health. Thai Herbal Pharmacopoeia [online]. 2019 [cited 10 Apr, 2022]. Available from: bdn.go.th/thp/home.
 23. Qin S, Huang L, Gong J, Shen S, Huang J, Ren H, et al. Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J* 2017;16: 68.
 24. Haroyan A, Mukuchyan V, Mkrtchyan N, Minasyan N, Gasparyan S, Sargsyan A, et al. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative,

- randomized, double-blind, placebo-controlled study. BMC Complement Altern Med 2018;18: 7.
25. Suwankesawong W, Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N. Characterization of hypersensitivity reactions reported among Andrographis paniculata users in Thailand using Health Product Vigilance Center (HPVC) database. BMC Complement Altern Med 2014;14: 515.
26. Pokhagu P, Kulsomboon V. Signal detection of blood glucose lowering drugs and herbal medicines in the Thai Databases on Adverse Drug Events (Thai Vigibase). Thai journal of Pharmacy Practice 2019; 11: 334-41.
27. Wechwithan S, Suwankesawong W, Sornsrivichai V, McNeil EB, Jiraphongsa C, Chongsuvivatwong V. Signal detection for Thai traditional medicine: examination of national pharmacovigilance data using reporting odds ratio and reported population attributable risk. Regul Toxicol Pharmacol 2014; 70: 407-12.
28. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Post-approval safety data management: Definitions and standards for expedited reporting [online] 2003. [cited Jun 12, 2022]. Available from: database.ich.org/sites/default/files/E2D_Guideline.pdf.
29. World Health Organization. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions: why health professionals need to take action. Geneva: World Health Organization; 2002.
30. Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University. Thai crude drug [online]. 2010. [cited Apr 19, 2022]. Available from: www.thaicrude drug.com/main.php?action=viewpage&pid=34.
31. European Medicines Agency. Turmeric Curcuma longa L. (C. domestica Valetton), rhizoma [online] 2019. [cited Apr 20, 2022]. Available from: www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/curcuma-longae-rhizoma.
32. Medical Economics Company. Physician's desk reference for herbal medicines. 3rd ed. Montvale, NJ: Thomson Healthcare; 2004.
33. Anon. Curcumin capsules [Patient information leaflet, PIL]., Phra Nakhon Si Ayutthaya: Thai Herbal Products; no date.
34. Food and Drug Administration. Manual for the use of the National List of Herbal Medicine products A.D.2021 [online]. 2021 [cited May 16, 2022]. Available from: www.fda.moph.go.th/Herbal/SitePages/Document/herbal_nloehd/nloehd3/nloehd3-01.pdf.
35. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. UK spontaneous suspected adverse drug reactions (ADRs) reported: Curcuma [online] 2022. [cited Apr 19, 2022]. Available from: info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=.%2FUK_EXT%2FERNAL%2FNONCOMBINED%2FUK_NON_000881274477.zip&agency=MHRA.
36. Mezzalana S, Toffoli G. The effects of sex on pharmacogenetically guided drug treatment. Pharmacogenomics 2021; 22: 959-62.
37. Dei Cas M, Ghidoni R. Dietary curcumin: Correlation between bioavailability and health potential. Nutrients 2019; 11: 2147. doi: 10.3390/nu11092147.
38. Schiborr C, Kocher A, Behnam D, Jandasek J, Toelstede S, Frank J. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. Mol Nutr Food Res 2014; 58: 516-27.
39. Luber RP, Rentsch C, Lontos S, Pope JD, Aung AK, Schneider HG, et al. Turmeric Induced Liver Injury: A report of two cases. Hepatol 2019; 2019: 6741213.
40. Chang HH, Chiang SY, Chen PC, Tsai CH, Yang RC, Tsai CL, et al. A system for reporting and evaluating adverse drug reactions of herbal medicine in Taiwan from 1998 to 2016. Sci Rep 2021; 11: 21476.

41. Amin F, Islam N, Anila N, Gilani AH. Clinical efficacy of the co-administration of turmeric and black seeds (Kalongi) in metabolic syndrome-a double blind randomized controlled trial - TAK-MetS trial. *Complement Ther Med* 2015; 23: 165-74.
42. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Phonrat B, Tungtrongchitr R, Jirawatnotai S. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial. *J Nutr Biochem* 2014;25: 144-50.
43. Carroll RE, Benya RV, Turgeon DK, Vareed S, Neuman M, Rodriguez L, et al. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4: 354-64.
44. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med* 2003; 9: 161-8.
45. Fadus MC, Lau C, Bikhchandani J, Lynch HT. Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. *J Tradit Complement Med* 2017; 7: 339-46.
46. Shep D, Khanwelkar C, Gade P, Karad S. Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: a randomized open-label parallel-arm study. *Trials* 2019; 20: 214.
47. Lopresti AL, Smith SJ, Rea A, Michel S. Efficacy of a curcumin extract (Curcugen™) on gastrointestinal symptoms and intestinal microbiota in adults with self-reported digestive complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complement Med Ther* 2021; 21: 40.
48. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1502-6.
49. Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson EM. *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy*. 2nd ed. Edinburgh: Elsevier; 2012.
50. Chaudhari SP, Tam AY, Barr JA. Curcumin: A Contact Allergen. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015; 8: 43-8.
51. Lopez-Villafuerte L, Clores KH. Contact dermatitis caused by turmeric in a massage oil. *Contact Dermatitis* 2016; 75: 52-3.
52. Thompson DA, Tan BB. Tetrahydracurcumin related allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 254-5.
53. Lamb SR, Wilkinson SM. Contact allergy to tetrahydrocurcumin. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 227.
54. Liddle M, Hull C, Liu C, Powell D. Contact urticaria from curcumin. *Dermatitis* 2006; 17: 196-7.
55. Irani C, Haddad F, Maalouly G, Nemnoun R. Curcumin in Stevens-Johnsons Syndrome: culprit or bystander? *World Allergy Organ J* 2009; 2: 59-60.
56. Yang SC, Hu S, Zhang SZ, Huang JW, Zhang J, Ji C, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in China. *J Immunol Res* 2018; 2018: 4320195.
57. Shang YX, Shen C, Stub T, Zhu SJ, Qiao SY, Li YQ, et al. Adverse effects of Andrographolide derivative medications compared to the safe use of herbal preparations of *Andrographis paniculata*: Results of a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Front Pharmacol* 2022; 13: 773282.
58. World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment [online] 2022. [cited Jun 12, 2022]. Available from: www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment.
59. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.