

# การพัฒนามาตรการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยา ในประเทศไทย : กรณีศึกษายาพาราเซตามอล

The development of risk management of medicines in Thailand :  
A case study of Paracetamol

ประพนธ์ อางตระกูล<sup>1</sup> วรศดา ยุงทอง<sup>1</sup> โยมม วงศ์ภูวรักษ์<sup>2</sup> ณัฐศิริ ฐานะวุฒ<sup>2</sup>  
นันทวรรณ กิติกรณารณ<sup>3</sup> อนันต์ชัย อัสวเมธิน<sup>4</sup> วรชมน อ่อนดี<sup>1</sup>

<sup>1</sup>สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา <sup>2</sup>คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

<sup>3</sup>คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ <sup>4</sup>คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## บทคัดย่อ

เนื่องจากองค์ความรู้ด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาที่มีเพิ่มขึ้นตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ จึงอาจส่งผลให้สมดุลระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาเปลี่ยนแปลงไป ประเทศไทยจึงได้เริ่มนำแผนการจัดการความเสี่ยงมาเป็นเงื่อนไขในการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยาบางกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง แต่ในกรณีที่เป็นยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาจำนวนมากและใช้แพร่หลายมานาน อาจดำเนินการได้ยาก คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการวิจัยเชิงปฏิบัติการเพื่อพัฒนามาตรการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาในประเทศไทย โดยการศึกษาเฉพาะกรณียาพาราเซตามอล ตามหลักการและกระบวนการสำคัญในการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง

ผลการศึกษาพบว่า ยาพาราเซตามอลชนิดรับประทานและชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อมีคุณลักษณะความปลอดภัยแตกต่างกัน เนื่องจากชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อไม่มีหลักฐานทางคลินิกและเภสัชจลนศาสตร์ที่พิสูจน์ประสิทธิภาพในการบรรเทาปวด ลดไข้ จึงพัฒนามาตรการจัดการความเสี่ยงตามหลักการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยง ขณะที่ชนิดรับประทานมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง จึงจัดทำมาตรการโดยการวิเคราะห์ความเสี่ยงให้ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญเพื่อจัดทำข้อเสนอมาตรการจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสม

คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์กรณีศึกษาข้างต้นร่วมกับการทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติม พบว่า ควรพัฒนามาตรการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาในประเทศไทยทั้งช่วงก่อนและหลังการขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยในการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่หรือยาที่มีความเสี่ยงสูงควรมีเงื่อนไขให้ต้องจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง แทนระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่สำหรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว การจัดการความเสี่ยงอาศัยระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา โดยติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาเพื่อตรวจหาความเสี่ยง แล้วนำมาประเมินความเสี่ยง เพื่อกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงและการสื่อสารความเสี่ยงที่เหมาะสม ในกรณีที่ผลการประเมินพบว่าอาจมีความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ ก็จะไปสู่การทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อวิเคราะห์สมดุลระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยงของยา ให้ได้มาตรการที่เหมาะสม

**คำสำคัญ:** การจัดการความเสี่ยง พาราเซตามอล สมดุลระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยง

Abstract

Knowledge on drug safety and efficacy increases throughout product life cycle, thus benefit-risk balance of medicines may change overtime. Therefore Thailand has recently begun to introduce risk management plan as a condition for approval and re-evaluation of certain groups of high risk medicines. However it may be difficult to apply in the case of registered product with high number of registration and widely used. Therefore we conducted the action research on the development of risk management of medicines in Thailand by testing the concept and process of risk management plan using paracetamol as a case study. We found that oral and intramuscular dosage form of paracetamol have different safety specifications. Paracetamol intramuscular injection has no clinical and pharmacokinetic evidence to support claims for reducing pain and fever. Thus benefit-risk assessment was used as the basis for proposed risk management measures. While oral form has clear benefit over risk for pain and fever, we therefore identified risk factors of important identified risks in order to propose appropriate measures to reduce the risks.

We analyzed the case study and relevant literatures and proposed to develop risk management of medicines for both pre- and post- approval. Risk management plan should be used as a condition for registration of new drugs and high risk products instead of safety monitoring program. For registered products, pharmacovigilance system should be used for risk detection and assessment to identify appropriate measures for risk management and communication. In case risk tends to over benefit, re-evaluation should be introduced to assess the balance to benefit and risk of medicines and appropriate measures identified.

**Keywords :** Risk management, Paracetamol, Benefit-risk balance

บทนำ

การจัดการความเสี่ยงเป็นเครื่องมือในการจัดการ และตัดสินใจเพื่อควบคุมความเสี่ยงที่อาจส่งผลกระทบต่อความสำเร็จ ในการดำเนินงานหรือส่งผลกระทบต่อความเสียหาย โดยอาศัยข้อมูล และหลักการทางวิทยาศาสตร์เป็นพื้นฐานในการเลือกวิธีการดำเนินงานที่เหมาะสม ทั้งนี้ไม่จำเป็นต้องทำให้ความเสี่ยง หมดไป แต่เป็นเครื่องมือที่ช่วยให้การดำเนินงานอยู่บนเหตุผล ที่สามารถควบคุมหรือลดผลกระทบที่ไม่พึงประสงค์ให้ลดลง อยู่ในระดับที่ยอมรับได้<sup>(1)</sup> ในด้านการควบคุมยา รัฐควรจัด

ระบบในการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของยาตลอด วงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ยา ตามองค์ความรู้ที่เปลี่ยนแปลงไป โดยทั่วไปองค์ความรู้ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย ของยาก่อนออกสู่ตลาดยังอยู่ในวงจำกัด เนื่องจากศึกษา ในอาสาสมัครจำนวนน้อย และไม่สะท้อนผู้ป่วยส่วนใหญ่ ซึ่งมักมีโรคร่วม และมีการใช้ยาหลายชนิดร่วมด้วย เป็นต้น หลังจากที่ยาออกสู่ตลาดจะมีหลักฐานเพิ่มขึ้นในด้านคุณภาพยา ความปลอดภัย และประสิทธิภาพของยา เช่น ประสิทธิภาพ

และความปลอดภัยของผู้ป่วยกลุ่มเฉพาะ หลักฐานใหม่ว่ายาอาจไม่ปลอดภัยหรือไม่มีประสิทธิภาพ เป็นต้น เมื่อประเมินประโยชน์เทียบกับความเสี่ยงโดยใช้ข้อมูลใหม่ที่เกิดขึ้น อาจพบว่ามีความจำเป็นต้องดำเนินการเพื่อเพิ่มประโยชน์จากการใช้ยาโดยส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล หรือลดความเสี่ยงโดยการจำกัดการใช้ยา<sup>(2)</sup> ในปัจจุบันองค์การอนามัยโลกและประเทศที่มีระบบการควบคุมยาที่เข้มแข็งเริ่มเชื่อมโยงกิจกรรมกำกับดูแลก่อนและหลังออกสู่ตลาดเข้าไว้ด้วยกัน โดยนำแผนการจัดการความเสี่ยง (risk management plan) มาใช้เป็นเครื่องมือเพื่อลดความเสี่ยงให้น้อยที่สุดขณะที่เพิ่มประโยชน์จากการใช้ยาให้ได้มากที่สุด โดยเป็นข้อกำหนดในการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อให้ผู้ประกอบการต้องจัดการตามแผนให้มีการใช้ยาอย่างเหมาะสม ถูกคน ถูกโรค<sup>(3,4)</sup>

เมื่อเปรียบเทียบระบบการควบคุมยาด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาของประเทศไทยเทียบกับสากล พบว่าสหภาพยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกา และญี่ปุ่น มีการนำระบบการจัดทำและประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงเพิ่มเติมไว้ตลอดวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ให้เป็นส่วนหนึ่งของการขึ้นทะเบียนตำรับยาและเป็นความรับผิดชอบของผู้รับอนุญาตในการดำเนินการให้เป็นไปตามแผนการจัดการความเสี่ยง และรายงานต่อองค์กรควบคุมยาเป็นระยะตามความเหมาะสม โดยมีการจัดระบบในการตรวจสอบเพื่อควบคุมคุณภาพและตรวจสอบให้เป็นไปตามกฎหมาย สำหรับประเทศไทยอาศัยระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยสมัครใจ (spontaneous report) เป็นหลัก

สำหรับยาใหม่และยาชีววัตถุใหม่จะมีระบบเพิ่มเติมที่กำหนดให้เป็นหน้าที่ของผู้รับอนุญาตในการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ (Safety Monitoring Program; SMP) โดยรวบรวมรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจากผู้ใช้ในโครงการประมาณ 2 ปี ก่อนขออนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบไม่มีเงื่อนไข สำหรับข้อกำหนด

การจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงเริ่มมีเป็นครั้งแรกในปี 2556 โดยออกประกาศให้การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องยื่นแผนการจัดการความเสี่ยง<sup>(5,6)</sup> ซึ่งจะใช้กับผลิตภัณฑ์ยาที่มาขอขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่เท่านั้น โดยเป็นหน้าที่ของผู้รับอนุญาตต้องจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พิจารณานุมัติแต่ในกรณีของยาที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้วได้เริ่มมีการนำหลักการเรื่องนี้มาใช้กับยาโอทีอินโดยออกเป็นกฎหมายให้ผู้ประกอบการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงของยาโอทีอิน แอลฟาและเบต้า ทั้งการขึ้นทะเบียนและทบทวนทะเบียนตำรับยา โดยผู้ประกอบการรับผิดชอบจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยา<sup>(7)</sup> แต่ในกรณีที่เป็นยาที่มีการขึ้นทะเบียนตำรับยาจำนวนมากและมีการใช้มานานอย่างแพร่หลาย และเกิดปัญหาความปลอดภัยหรือปัญหาในการใช้ยา การให้ผู้รับอนุญาตต้องประเมินความเสี่ยงและจัดทำแผนจัดการความเสี่ยง อาจดำเนินการได้ยาก และไม่สามารถจัดการกับความเสี่ยงได้อย่างทันการณ์ ควรใช้มาตรการประเมินความเสี่ยงโดยภาครัฐเพื่อให้ได้มาตรการในการจัดการอย่างรวดเร็ว ตรงประเด็น และทันการณ์แทนผู้ประกอบการ คณะผู้วิจัยจึงคัดเลือกยาพาราเซตามอลเป็นกรณีศึกษา เนื่องจากยาพาราเซตามอลเป็นยาลดไข้บรรเทาปวด ที่ควรใช้เป็นอันดับแรก และมีการใช้มากทั้งที่ซื้อใช้เองและที่ได้รับจากสถานพยาบาล ขณะที่มียารายงานพิษต่อตับจากการใช้ยาพาราเซตามอลโดยไม่ได้ตั้งใจทั้งในและต่างประเทศ<sup>(8-11)</sup> ดังนั้นจึงควรศึกษาแนวทางในการพัฒนามาตรการจัดการความเสี่ยงของยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วในประเทศไทย

## วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนามาตรการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาในประเทศไทย โดยใช้ยาพาราเซตามอลเป็นกรณีศึกษา

## วิธีการดำเนินงานวิจัย

ศึกษาเชิงคุณภาพด้วยวิธีวิจัยเชิงปฏิบัติการ ในการพัฒนามาตรการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยา ในประเทศไทย โดยการศึกษาเฉพาะกรณียาพาราเซตามอล ตามหลักการและกระบวนการสำคัญในการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง<sup>(1,12)</sup> มีขั้นตอนดังนี้

1. รวบรวมข้อมูลทั่วไปของผลิตภัณฑ์จากทะเบียนตำรับยาและปริมาณการผลิต/นำเข้ายาพาราเซตามอลทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย จากฐานข้อมูลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

2. วิเคราะห์คุณลักษณะด้านความปลอดภัยของยาพาราเซตามอลเพื่อให้ได้ความเสี่ยงที่สำคัญและข้อมูลสำคัญที่ยังไม่ทราบหรือขาดไป รวมทั้งประชากรกลุ่มเสี่ยง โดยทบทวนวรรณกรรมจากแหล่งต่อไปนี้ ตำรายา บทความหรืองานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการในประเทศไทยและต่างประเทศ รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาพาราเซตามอลจากฐานข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ระหว่างปี พ.ศ. 2527- พ.ศ. 2558 และ ความเสี่ยงจากการใช้ยาพาราเซตามอลในเด็กจากรายงานของศูนย์พิษวิทยาโรงพยาบาลรามาธิบดีระหว่างปี พ.ศ. 2557-พ.ศ. 2559

3. นำความเสี่ยงสำคัญที่ได้จากข้อ 2 มาศึกษาปัจจัยเสี่ยง โดยการทบทวนวรรณกรรมจากบทความหรืองานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการในประเทศไทยและต่างประเทศ

4. วิเคราะห์สมดุระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยงตามหลักการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยง และจัดทำข้อเสนอมาตรการจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสมของยาพาราเซตามอลโดยการประชุมคณะอนุกรรมการพัฒนาฉลาก

และเอกสารกำกับยา แล้วนำข้อมูลและความเห็นที่ได้จากการรับฟังความคิดเห็นจากผู้มีส่วนได้เสียทุกภาคส่วนทางหนังสือเวียน เว็บไซต์ และการประชุม มาปรับปรุงข้อเสนอมาตรการ จากนั้นจึงเสนอคณะอนุกรรมการฯ พิจารณาให้ข้อเสนอแนะก่อนเสนอคณะกรรมการยาเพื่อดำเนินมาตรการและออกกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

5. วิเคราะห์มาตรการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาในประเทศไทย โดยวิเคราะห์ข้อมูลจากกรณีศึกษา ยาพาราเซตามอลข้างต้น และการทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติมเกี่ยวกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาแอสไพริน และยาไอโพรดิโน ตลอดจนการทบทวนวรรณกรรมจากงานวิจัยและวารสารวิชาการ

## ผลการวิจัย

### 1. ข้อมูลทะเบียนตำรับยาและปริมาณการผลิต/นำเข้ายาพาราเซตามอลในประเทศไทย

ยาพาราเซตามอลเป็นยาลดไข้ บรรเทาปวด ที่ควรใช้เป็นอันดับแรก มีทะเบียนตำรับยาทั้งชนิดรับประทาน เหน็บทวารหนักและฉีดเข้ากล้ามเนื้อ รวมทั้ง การใช้เป็นยาสูตรผสม เช่น ยาลดหวัด ยาลดปวดคลายกล้ามเนื้อ เป็นต้น ยาพาราเซตามอลสูตรยาเดี่ยวชนิดรับประทาน จัดเป็นยาไม่อันตรายตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 ซึ่งจำหน่ายได้ในร้านยาทั่วไป ส่วนยาที่มีความแรง รูปแบบ และขนาดบรรจุบางประเภท จัดเป็นยาสามัญประจำบ้านแผนปัจจุบัน ซึ่งจำหน่ายได้ในร้านค้าทั่วไป สำหรับทะเบียนตำรับยาชนิดรับประทานสูตรยาเดี่ยวและการคาดการณ์ปริมาณการใช้ยาสรุปดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ทะเบียนตำรับยาพาราเซตามอลสูตรยาเดี่ยวชนิดรับประทานและการคาดการณ์ปริมาณการใช้ยาในปี 2558\*

รูปแบบยาและความแรง	จำนวนทะเบียน	จำนวนวันที่มีการบริโภคต่อคน (patient-day)
1. ยาเม็ด		
- ความแรง 80, 120, 300, 325 mg ชนิดออกฤทธิ์ทันที	77	10,018,115
- ความแรง 500 mg ชนิดออกฤทธิ์ทันที	571	616,467,459
- ความแรง 650 mg ชนิดออกฤทธิ์ทันทีและออกฤทธิ์นาน	9	6,078,752
2. ชนิดน้ำ		
- ความแรง 120, 150, 160 mg/5ml	281	14,422,795
- ความแรง 240, 250 mg/5ml	43	6,039,747
3. ชนิดหยด 100 mg/ml	35	1,034,425

หมายเหตุ \*ปริมาณการใช้หมายถึงจำนวนวันที่มีการบริโภคต่อคน ซึ่งคาดการณ์จากการนำจำนวนมิลลิกรัมของตัวยาพาราเซตามอลในยาสำเร็จรูปที่ผลิต/นำเข้า (รายงานประจำปีตามกฎหมายของผู้รับอนุญาต) หารด้วย WHO Defined Daily Dose ของยาพาราเซตามอล (3 กรัม)

จากตารางที่ 1 ยาเม็ดพาราเซตามอล 500 mg มีการใช้มากกว่ายาชนิดอื่น สำหรับสูตรยาผสมชนิดรับประทานที่ผสมยาพาราเซตามอลมีหลายสูตรและจัดเป็นยาอันตราย เช่น ยาสูตรผสมลดไข้แก้หวัด (13 ตำรับ) ยาแก้ปวดผสมยาคลายกล้ามเนื้อ orphenadrine (85 ตำรับ) ยาแก้ปวดผสมยาต้านการอักเสบ ibuprofen (29 ตำรับ) ยาแก้ปวดผสม tramadol (3 ตำรับ) เป็นต้น สำหรับชนิดเหน็บทวารหนักได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ 5 ตำรับ ได้แก่ ความแรง 120 mg (2 ตำรับ), 125 mg (1 ตำรับ), 250 mg (1 ตำรับ) และ 325 mg (1 ตำรับ) ส่วนชนิดฉีดมีเฉพาะชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ โดยไม่มีทะเบียนตำรับยาชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำสรุปดังตารางที่ 5

จากข้อมูลข้างต้น จะเห็นได้ว่า ยาพาราเซตามอลมีการใช้มาก อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันมีรายงานพิษต่อดับจากการใช้ยาพาราเซตามอลโดยไม่ได้ตั้งใจที่มีผลกระทบสูง

ส่งผลให้หลายประเทศได้ดำเนินมาตรการควบคุมความเสี่ยง เช่น การปรับลดขนาดการใช้ยา สำหรับประเทศไทยมีรายงานว่ากรณียาพาราเซตามอลเกินขนาดพบได้บ่อยที่สุดเมื่อเทียบกับยาอื่น<sup>(10,13)</sup> นอกจากนั้น คณะอนุกรรมการพัฒนาฉลากและเอกสารกำกับยาไม่สามารถจัดทำเอกสารกำกับยามาตรฐานของยาพาราเซตามอลชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้ เนื่องจากไม่มีหลักฐานสนับสนุนประสิทธิภาพและเภสัชจลนศาสตร์ของยา สอดคล้องกับคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติที่ไม่คัดเลือกยาชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เนื่องจากไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัย คณะผู้วิจัยจึงศึกษาวิเคราะห์ความเสี่ยงจากการใช้ยาพาราเซตามอลชนิดรับประทานและชนิดฉีดโดยวิเคราะห์แยกกัน เนื่องจากประสิทธิผลและความปลอดภัยมีความแตกต่างกัน

1 สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

**2. คุณลักษณะด้านความปลอดภัยและมาตรการจัดการความเสี่ยงของยาพาราเซตามอลชนิดรับประทาน**

**2.1 คุณลักษณะด้านความปลอดภัยของยาพาราเซตามอลชนิดรับประทาน**

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2503 จนถึงปัจจุบันยาพาราเซตามอลยังคงเป็นสาเหตุของการเกิดโรคตับที่เกิดจากยาที่พบบ่อยและสำคัญในหลายประเทศ และเป็นสาเหตุสำคัญของตับวายเฉียบพลันจากการได้รับยาขนาดสูงโดยตั้งใจและรับยาเกินขนาดติดต่อกันโดยไม่ตั้งใจ ความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับดังกล่าวมีความสำคัญมากเพราะอาการเริ่มแรกของการเกิดพิษที่ตับจากยาไม่มีอาการที่ชัดเจน ไม่รุนแรง เช่น คลื่นไส้ มีไข้ ง่วงซึม ปวดท้องด้านขวาบน ผู้ป่วยและแพทย์จึงไม่สงสัยว่าเกิดพิษต่อตับ ขณะที่การวินิจฉัยโรคต้องอาศัยความตระหนักรู้ของแพทย์ ดังนั้นการป้องกันจึงมีความสำคัญมากเพราะความล้มเหลวในการหยุดยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับเป็นปัจจัยสำคัญที่สุดที่นำไปสู่อาการที่เลวลง เช่น ตับล้มเหลวเฉียบพลัน โรคตับเรื้อรัง เป็นต้น นอกจากการหยุดยาแล้ว การรักษาอื่นๆ จะเป็นการรักษาตามอาการ ในกรณีที่มีตับวายเฉียบพลันต้องปลูกถ่ายตับ<sup>(11)</sup>

ความเป็นพิษของพาราเซตามอลเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา เมื่อใช้ในขนาดรักษาพาราเซตามอลจะเมแทบอลิซึมผ่านการจับคู่กับซัลเฟตและกลูคูโรไนต์ (conjugation) เป็นสำคัญ โดยพาราเซตามอล

ส่วนน้อย (ร้อยละ 5-15) จะเมแทบอลิซึม (oxidation) ผ่านทาง CYP450 โดยเฉพาะ CYP2E1 และ CYP3A4 ได้ เมแทบอลิต์ที่เป็นพิษ คือ N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) ซึ่งจับกับกลูตาไธโอน แล้วได้ซิสทีอิน และกรดเมอร์แคปโทพิวริก ซึ่งกำจัดออกทางปัสสาวะหรือน้ำดีได้ หากจับกันไม่หมด สาร NAPQI จะจับกับเซลล์ตับและทำให้เซลล์ตับถูกทำลาย โดยทั่วไปการเมแทบอลิซึมจะได้ NAPQI เล็กน้อยขณะที่ร่างกายมีกลูตาไธโอนอย่างเพียงพอ ดังนั้นโดยทั่วไปการใช้ยาพาราเซตามอลจึงมีความปลอดภัย อย่างไรก็ตามหากใช้ยาพาราเซตามอลเกินขนาด หรือบางครั้งใช้ในขนาดปกติ แต่ร่างกายไม่สามารถกำจัดพิษได้อย่างเพียงพอ เช่น ภาวะทุพโภชนาการทำให้ปริมาณกลูตาไธโอนลดลง หรือเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา หรือการดื่มสุราอย่างเรื้อรัง การสะสม NAPQI ก็อาจมากขึ้นจนทำลายเซลล์ตับได้<sup>(14-16)</sup>

นอกจากการเกิดพิษที่ตับ ในหลายประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา มาเลเซีย ได้แจ้งเตือนให้ระมัดระวังการใช้ยาพาราเซตามอล เนื่องจากแม้มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังเกิดได้น้อยแต่ร้ายแรง อาจถึงแก่ชีวิตได้ คณะผู้วิจัยจึงได้รวบรวมขนาดของปัญหาจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพวิเคราะห์และรายงานเฉพาะที่อาจสัมพันธ์กับการใช้ยาดังกล่าวไว้ตามตารางที่ 2

**ตารางที่ 2 รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาพาราเซตามอลในประเทศไทยของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ**

ความเสี่ยง	จำนวนรายงาน
1. รายงานอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับตับและถุงน้ำดี <sup>1</sup> เช่น ตับอักเสบ ตับถูกทำลาย การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ การทำงานของตับผิดปกติ เซลล์ตับถูกทำลาย hepatotoxic effect, hyperbilirubinemia, ดีซ่าน	383 ฉบับ (สูตรยาเดี่ยว 320 ฉบับ และสูตรยาผสม 63 ฉบับ)
2. รายงานการเกิดปฏิกิริยาต่อผิวหนังชนิดรุนแรง (serious cutaneous adverse reactions, SCAR) <sup>2</sup> เช่น กลุ่มอาการสตีเวนส์-จอห์นสัน การตายแยกสลายของหนังกำพร้า (toxic epidermal necrolysis) และตุ่มหนองทั่วร่างกาย (acute generalized exanthematous pustolosis)	67 ฉบับ

หมายเหตุ <sup>1</sup>ข้อมูลปี 2527 – 12 พฤษภาคม 2557 <sup>2</sup>ข้อมูลปี 2527 – 13 สิงหาคม 2558

สำหรับความเสี่ยงจากการใช้ยาพาราเซตามอลในเด็ก คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์รายงานของศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามธิบดี ระหว่างปี พ.ศ. 2557 ถึงมิถุนายน พ.ศ. 2559 พบว่า มีรายงานการขอคำปรึกษาในการดูแลเด็กอายุไม่เกิน 15 ปี ที่มาพบแพทย์เนื่องจากได้รับยาพาราเซตามอลไม่ถูกต้องตามขนาดที่แนะนำ จำนวน 373 ราย สรุปดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ระดับความรุนแรงของผลที่ไม่พึงประสงค์ในเด็กอายุไม่เกิน 15 ปี หลังได้รับยาพาราเซตามอลชนิดรับประทานไม่ถูกต้องตามขนาดที่แนะนำ

รูปแบบและความแรงของยาพาราเซตามอล	จำนวน (ราย)	ระดับความรุนแรงของผลที่ไม่พึงประสงค์หลังได้รับยา (ราย)		
		ไม่มีผล	ผลน้อย	ผลปานกลางถึงรุนแรง
1. ชนิดหยด ขนาด 100 mg/ml	48	20	28	0
2. ชนิดน้ำ				
2.1 ขนาด 120 mg/5 ml	64	25	39	0
2.2 ขนาด 125 mg/5 ml	14	4	10	0
2.3 ขนาด 160 mg/5 ml	7	2	5	0
2.4 ขนาด 250 mg/5 ml	23	3	19	1 (ปานกลาง)
3. ชนิดเม็ด				
3.1 ขนาด 325 mg	5	2	3	0
3.2 ขนาด 500 mg	211	25	159	23 (ปานกลาง 21, มาก 1, เสียชีวิต 1)
4. ยาเม็ดสูตรผสม	1	0	1	0

หมายเหตุ ไม่มีผล หมายถึง ไม่มีอาการแสดงที่เกิดจากยา, ผลน้อย หมายถึง มีอาการแสดงที่เกิดจากยาแต่ไม่รุนแรง โดยทั่วไปหายได้เอง, ปานกลางหมายถึง มีอาการแสดงที่เกิดจากยาซึ่งโดยทั่วไปต้องได้รับการรักษา, รุนแรงหมายถึง มีอาการแสดงที่เกิดจากยาที่อาจมีผลต่อชีวิต ทูพพลภาพ มีผลมากต่อร่างกาย เช่น ชัก หัวใจหยุดเต้น หยุดหายใจ ต้องใส่ท่อช่วยหายใจ เป็นต้น

จากตารางที่ 3 เด็กได้รับยาที่มีรูปแบบยาและความแรงหลากหลายทั้งชนิดเม็ด น้ำ และหยด รวมถึงยาสูตรผสม รายที่มีผลที่ไม่พึงประสงค์ระดับปานกลางถึงรุนแรงมักได้รับยาเม็ด 500 mg ข้อมูลข้างต้นชี้ให้เห็นถึงความเสี่ยงของการใช้ยาที่ผิดพลาดโดยเฉพาะชนิดที่มีความแรงมากและเป็นที่ยอมรับ เมื่อนำรายงานมาวิเคราะห์พบว่า ความเสี่ยงเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น การใช้ยาผิดพลาดจากฉลากยาค่คล้ายกัน การเก็บยาโดยไม่ได้ป้องกันให้เด็กหยิบใช้ยาเอง เป็นต้น

ความเสี่ยงต่อการทำลายตับนั้นสัมพันธ์กับขนาดยาพาราเซตามอล ขนาดยาที่เป็นพิษแตกต่างกันในผู้ป่วย

แต่ละราย ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นในผู้ที่ดื่มสุรา ผู้ที่รับประทานยาที่มียาพาราเซตามอลเป็นส่วนประกอบตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปร่วมกัน เนื่องจากไม่ทราบว่ายารับประทานอยู่มีพาราเซตามอลอยู่แล้ว โดยมีรายงานการวิจัยแบบ randomized controlled trial ในอาสาสมัครสุขภาพดีได้รับยาพาราเซตามอลวันละ 4 กรัม นาน 14 วัน พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 30 มีระดับเอนไซม์ในตับเพิ่มเป็น 3 เท่าของค่าปกติ<sup>(17)</sup> อีกทั้งมีรายงานการเกิดตับวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำที่ได้รับยาพาราเซตามอลขนาดรักษา (4 กรัมต่อวัน)<sup>(18)</sup>

สำหรับคนไทยพบว่ามีความเสี่ยงสูงที่จะได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาดสูงสุดต่อวัน โดยไม่ตั้งใจทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ เนื่องจากขนาดยาสูงสุดต่อครั้งในผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี คือ 1,000 มิลลิกรัม ซึ่งเหมาะสมกับผู้ที่มิน้ำหนักตัวอย่างน้อย 66.7 กิโลกรัม ขึ้นไป ขณะที่คนไทยมีน้ำหนักตัวเฉลี่ยในเพศหญิง 57.40 กิโลกรัม และเพศชาย 68.83 กิโลกรัม<sup>2</sup> ซึ่งน้อยกว่าชาวตะวันตกมาก ดังนั้นการแนะนำให้ใช้ยาเม็ด 500 มิลลิกรัม ครั้งละ 2 เม็ด ทุก 4-6 ชั่วโมง ตามฉลากยาของโรงพยาบาลและร้านยา จึงไม่เหมาะสมเพราะเพิ่มความเสี่ยงในการได้รับยาเกินขนาด โดยเฉพาะผู้ที่มิน้ำหนักน้อย หากใช้ในลักษณะดังกล่าวอย่างต่อเนื่องระยะหนึ่งย่อมเกิดพิษต่อตับได้โดยง่าย นอกจากนี้ผู้ที่มีปัญหาการทำงานของตับที่ไม่สมบูรณ์เช่นผู้ที่ดื่มสุรามากจนตับเริ่มเสื่อม หรือมีการทำงานของตับที่เสื่อมลงจากการได้รับอะพลาที่ออกซินในอาหาร เคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบ หรือใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อตับร่วมกับยาพาราเซตามอล โอกาสเกิดพิษย่อมมีมากขึ้น

นอกจากนี้ มีรายงานแบบ systematic review ของการศึกษาทางระบาดวิทยา (observational studies) ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (เสียชีวิต อาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือด ไต หรือระบบทางเดินอาหาร) ในผู้ใหญ่ที่ได้รับยาพาราเซตามอลในขนาดรักษาเพื่อบรรเทาอาการปวด จำนวน 8 เรื่อง<sup>3</sup> พบว่า การใช้ยาพาราเซตามอลในขนาดรักษา อาจไม่ปลอดภัยและพบความเสี่ยงอันตรายจากการใช้ยาที่สำคัญ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ เช่น การเสียชีวิตจากการได้รับยา อาการไม่พึงประสงค์ในระบบหลอดเลือดหัวใจ ระบบทางเดินอาหาร และลำไส้ และไต โดยความเสี่ยงที่เกิดขึ้นดังกล่าวสัมพันธ์กับขนาดยาและระยะเวลาในการได้รับ<sup>(19)</sup>

การได้รับยาซ้ำซ้อนเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญ ซึ่งพบรายงานทั้งการใช้ยาในสถานพยาบาลและชุมชน เนื่องจากการได้รับยาที่มีชื่อ acetaminophen และ paracetamol โดยไม่รู้ว่า เป็นยาเดียวกัน การที่ชื่อยาเป็นภาษาอังกฤษทำให้คนไทยจำนวนมากอ่านไม่ออก และการได้รับยาสูตรผสม คีโนซีน สีนาร์กซ์ ได้รายงานการศึกษาความเสี่ยงต่อการได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาดจากการใช้ยาของแพทย์ในโรงพยาบาลห้วยยอดในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2556 - พฤษภาคม พ.ศ. 2557 พบว่า มีใบสั่งยาร้อยละ 25.5 ที่สั่งใช้ยาพาราเซตามอล พร้อมกันกับยาสูตรผสม orphenadrine + paracetamol 450 mg สอดคล้องกับผลการวิเคราะห์การสั่งใช้ยาในโรงพยาบาลภูมิภาค 8 จังหวัด ระหว่างเดือนมกราคมถึงกรกฎาคม พ.ศ. 2553 พบว่า มีการจ่ายยาสูตรผสมในกลุ่มยาคลายกล้ามเนื้อ orphenadrine + paracetamol 450 mg ซ้ำซ้อนกับยา paracetamol ประมาณ 5-20%<sup>(20)</sup>

## 2.2 มาตรการจัดการความเสี่ยงของยาพาราเซตามอลชนิดรับประทาน

จากข้อมูลข้างต้น สรุปได้ว่า พิษต่อตับจากการรับประทานยาพาราเซตามอลเกินขนาดติดต่อกันโดยไม่ได้ตั้งใจ เป็นความเสี่ยงสำคัญ โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ การได้รับยาซ้ำซ้อน และการได้รับยาในขนาดสูงต่อเนื่องเป็นเวลานาน คณะผู้วิจัยจึงได้วิเคราะห์สมดุระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยงตามหลักการประเมินประโยชน์กับความเสียหายพบว่า ยามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง ดังนั้นจึงได้วิเคราะห์ความเสี่ยงและมาตรการจัดการความเสี่ยงสรุปดังตารางที่ 4

<sup>2</sup> โครงการ SizeThailand. ศูนย์เทคโนโลยีอิเล็กทรอนิกส์และคอมพิวเตอร์แห่งชาติ (เนคเทค)

<sup>3</sup> การศึกษาที่ขนาดยามีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต 2 เรื่อง , การศึกษาที่รายงานอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจ 4 เรื่อง การศึกษาที่รายงานอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับทางเดินอาหารและลำไส้ 1 เรื่อง และการศึกษาที่รายงานอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับไต 4 เรื่อง



**ตารางที่ 4** มาตรการจัดการความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากการกินยาพาราเซตามอลเกินขนาดติดต่อกันโดยไม่ได้ตั้งใจ

ปัจจัยเสี่ยง	ข้อเสนอมาตรการจัดการความเสี่ยง
<p><b>1. การได้รับยาซ้ำซ้อน</b></p> <p>1.1 ยาสูตรผสม</p> <p>1.2 ชื่อยาภาษาอังกฤษ</p> <p>1.3 ไม่ทราบว่า acetaminophen คือ paracetamol</p> <p>1.4 ฉลากยาดคล้ายกัน</p> <p><b>2. การได้รับยาในขนาดสูงต่อเนื่องเป็นเวลานาน</b></p> <p>2.1 ขนาดยาที่แนะนำไม่เหมาะสม โดยเฉพาะ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ผู้ที่น้ำหนักตัวน้อย</li> <li>• ผู้ที่มีโรคหรือภาวะที่เสี่ยงต่อการเกิดพิษที่ตับ เช่น โรคตับ ต้มแอลกอฮอล์เป็นประจำ ดิซสุรา ใช้น้ำยาล้างแผล</li> </ul> <p>• ผู้ที่ใช้น้ำยาพาราเซตามอลต่อเนื่องเป็นเวลานาน</p> <p>2.2 การใช้น้ำยาผิดพลาด</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ความแรงหลากหลาย</li> <li>• อุปกรณ์ตวงยาไม่ได้มาตรฐาน</li> </ul>	<p><b>1. มาตรการทางกฎหมาย ได้แก่</b></p> <p>1.1 แก้ไขฉลากยา ให้มีข้อความ "ยานี้มีพาราเซตามอล" ได้ชื่อการค้า และความแรง ให้เห็นเด่นชัด และใช้ชื่อสามัญทางยาชื่อเดียว คือ paracetamol</p> <p>1.2 แก้ไขคำเตือนบนฉลากให้สอดคล้องกับบริบทปัจจุบัน</p> <p>1.3 แก้ไขขนาดยาให้ระบุตามน้ำหนักตัว</p> <p>1.4 ใช้เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนมาตรฐานแทนเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์แนบไปกับผลิตภัณฑ์ยา</p> <p>1.5 ทบทวนทะเบียนตำรับยา เช่น ความแรงมาตรฐาน อุปกรณ์ตวงยา</p> <p><b>2. มาตรการสื่อสารความเสี่ยง ได้แก่</b> การสื่อสารสาธารณะ และการให้ความรู้แก่ผู้ใช้ยา</p> <p><b>3. มาตรการบริหาร</b></p> <p>3.1 กำหนดนโยบายให้โรงพยาบาลจัดทำฉลากช่วยและส่งเสริมการใช้น้ำยาพาราเซตามอลชนิด 325 mg</p> <p>3.2 ส่งเสริมให้ใช้น้ำยาเม็ด 325 mg แทน 500 mg โดยการปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติ การจัดช่องทางพิเศษในการขึ้นทะเบียนตำรับยา 325 mg</p>

นอกจากนั้น คณะผู้วิจัยได้ทบทวนวรรณกรรม<sup>(10)</sup> และวิเคราะห์รายงานของศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามธิบดีเพิ่มเติม พบว่าความเสี่ยงในการกินยาพาราเซตามอลเกินขนาดโดยตั้งใจ มักเกิดปัญหากับยาเม็ด สำหรับการจัดการปัญหาควรพิจารณาปรับการบรรจุยาเป็นแผงแทนชนิดขวด เนื่องจากชนิดขวดรับประทานจำนวนมากได้ง่าย ซึ่งมาตรการนี้มีรายงานว่าใช้ได้ผลในต่างประเทศ<sup>(21,22)</sup> ส่วนความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาต่อผิวหนังชนิดรุนแรงนั้นไม่สามารถป้องกันได้ จึงควรลดความเสี่ยงโดยแก้ไขคำเตือนของยาบนฉลาก โดยแนะนำให้หยุดยาและรีบพบแพทย์ทันทีเมื่อมีอาการ เช่น บวมที่ใบหน้า เปลือกตา ริมฝีปาก ลมพิษ หน้ามืด ผื่นแดง ตุ่มพอง ผิวหนังหลุดลอก

คณะผู้วิจัยได้เสนอมาตรการจัดการความเสี่ยงข้างต้นต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา คณะอนุกรรมการพัฒนาฉลากและเอกสารกำกับยาและหน่วยงานที่เกี่ยวข้องเพื่อให้ความเห็นชอบและนำไปสู่การปฏิบัติ โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้สื่อสารประชาสัมพันธ์ให้ความรู้แก่ผู้ใช้ยา ควบคู่ไปกับการพัฒนากฎหมาย โดยนำข้อเสนอมาตรการทางกฎหมายข้อ 1.1-1.4 ในตารางที่ 4 ไปผ่านการรับฟังความคิดเห็น และเสนอคณะกรรมการยา ซึ่งได้ให้ความเห็นชอบ ขณะนี้อยู่ระหว่างออกกฎหมายเพื่อแก้ไขฉลากและเอกสารกำกับยาให้เหมาะสมต่อไป

### 3. คุณลักษณะด้านความปลอดภัยและมาตรการจัดการความเสี่ยงของยาพาราเซตามอลชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

#### 3.1 คุณลักษณะด้านความปลอดภัยของยาพาราเซตามอลชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

เนื่องจากมีข้อกังวลว่า ยาพาราเซตามอลชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular: IM) อาจไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสนับสนุนการใช้ยาในการบรรเทาปวดลดไข้ คณะผู้วิจัยจึงได้ทบทวนทะเบียนตำรับยาและทบทวนวรรณกรรมแล้วนำมาวิเคราะห์สมดุลระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยง (benefit-risk balance) ตามแนวทางของสหภาพยุโรป<sup>(23)</sup> ตามหลักการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงของยาโดย Filip Mussen และคณะ<sup>(24)</sup>

ผลการทบทวนวรรณกรรมด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยสรุปว่า ไม่พบข้อมูลสนับสนุนทางวิชาการทางด้านประสิทธิภาพของยาพาราเซตามอลในรูปแบบการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ในการลดไข้ หรือ บรรเทาอาการปวดทั้งในเด็กทารก เด็ก และผู้ใหญ่ และมีรายงานวิจัยพบว่า ความเข้มข้นของพาราเซตามอลในเลือดไม่ถึงระดับรักษา ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับปริมาณยาจากการฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อมากถึง 600 mg<sup>(25,26)</sup> อีกทั้งไม่มีรายงานการวิจัยในคนและการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อในทะเบียนตำรับยา ซึ่งข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์มีความสำคัญ เพราะปริมาณยาที่ดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (Bioavailability) ของการบริหารยาทางกล้ามเนื้อขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงบริเวณที่ฉีด ปริมาณกล้ามเนื้อ อัตราการเคลื่อนตัวของยาผ่านหลอดเลือดฝอย ซึ่งเป็นปัจจัยหลักที่มีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยา รวมถึง ขนาดของโมเลกุลของยา และปริมาตรของยาที่ฉีด นอกจากนี้การดูดซึมยาอาจช้าลง และเกิดการระคายเคืองจากยาที่เป็นเกลือที่ไม่ละลายน้ำ หรือยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรด หรือในผู้ที่มีเลือดมาเลี้ยงบริเวณนั้นน้อย<sup>(27-29)</sup> นอกจากนี้ การฉีดเข้ากล้ามเนื้อไม่สามารถคาดการณ์ได้ในทารกและเด็กเล็กเพราะกล้ามเนื้อและหลอดเลือดยังเจริญไม่เต็มที่

สำหรับอาการแทรกซ้อนที่เกิดจากการบริหารยาผ่านทางกล้ามเนื้อ เช่น เลือดออก การเกิดฝีบริเวณที่ฉีดปวดไม่หาย (persistent pain) มีเลือดคั่ง (hematoma bleeding) เลือดออกในกล้ามเนื้อ เซลล์อักเสบ เนื้อเยื่อตาย การทำลายเซลล์กล้ามเนื้อบางส่วน<sup>(27,28)</sup> นอกจากนี้การฉีดเข้ากล้ามเนื้อต้องระวังการโดนหลอดเลือดและเส้นประสาท

นอกจากนั้น ขนาดบรรจุของยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อบางสูตรตำรับมีขนาดบรรจุหลากหลาย ไม่สอดคล้องกับขนาดยาที่ใช้ครั้งเดียวเช่น 10, 20, 50, 100 มิลลิลิตร ประกอบกับในฉลากและเอกสารกำกับยาไม่แจ้งส่วนประกอบอื่นในสูตรตำรับ ส่งผลให้โรงพยาบาลหลายแห่งอาจมีความเสี่ยงที่จะเข้าใจผิดและนำไปใช้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในปริมาณสูง จึงอาจไม่ปลอดภัยจากส่วนประกอบในสูตรตำรับยา โดยเฉพาะอันตรายจากการได้รับ lidocaine และตัวทำละลายในสูตรการใช้ตัวทำละลายบางชนิดที่เป็นส่วนประกอบในสูตรตำรับของยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อคือ propylene glycol และ polyethylene glycol ซึ่งสารทั้งสองนี้มีข้อจำกัดในการใช้สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดคือจะต้องมีความเข้มข้นไม่มากเกินไป ฉะนั้น อาจทำอันตรายต่อเม็ดเลือดแดงหรือร่างกายได้ จึงแนะนำให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเท่านั้น โดยพบว่ามีการเกิด acidosis และพิษต่อไตจาก propylene glycol<sup>(30-33)</sup>

#### 3.2 มาตรการจัดการความเสี่ยงของยาพาราเซตามอลชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

จากข้อมูลข้างต้นสรุปได้ว่ายาพาราเซตามอลชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อมีความเสี่ยงสำคัญคือประสิทธิภาพในการรักษาของยา การได้รับยาเกินขนาดหรือต่ำกว่าขนาดรักษา การได้รับอันตรายจากตัวยาสำคัญและไม่สำคัญในสูตรตำรับ หากนำมาใช้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ คณะผู้วิจัยจึงวิเคราะห์โดยใช้หลักการประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงจากการใช้ยาดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การวิเคราะห์ประโยชน์กับความเสี่ยงและแผนการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาพาราเซตามอล ความแรง 150 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (mg/mL) ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (IM)

ทะเบียนตำรับยา	การวิเคราะห์ประโยชน์กับความเสี่ยง	มาตรการ
<p><b>1. ขนาดบรรจุเดี่ยว (2 ml)</b></p> <p>1.1 Paracetamol 300 mg IM - (ขนาดบรรจุ 2 ml) รวม 13 ทะเบียน</p> <p>1.2 Paracetamol 300 mg + lidocaine HCl 10 mg IM - (ขนาดบรรจุ 2 ml) รวม 5 ทะเบียน</p> <p><b>2. หลายขนาดบรรจุ (1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100 ml)</b></p> <p>2.1 Paracetamol IM หลอดละ 150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg, 750 mg, 1500 mg, 3000 mg, 7.5 g, 15 g รวม 5 ทะเบียน*</p> <p>2.2 ยาผสม Paracetamol 150 mg/ml + lidocaine HCl 10-15 mg/ml (มี Paracetamol หลอดละ 150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg, 750 mg, 1500 mg, 3000 mg, 7.5 g, 15 g และ lidocaine 10 mg ถึง 1500 mg) รวม 4 ทะเบียน*</p>	<p><b>ประโยชน์</b></p> <p>ในแต่ละทะเบียนตำรับยาไม่มีหลักฐานทางคลินิกและเภสัชจลนศาสตร์ของแต่ละสูตรยาที่ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อที่พิสูจน์ประสิทธิภาพในการบรรเทาปวด ลดไข้ แม้มีรายงานการวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการแต่พบว่า มีจำนวนน้อยและไม่สามารถระบุว่าเป็นสูตรใด</p> <p><b>ความเสี่ยงในภาพรวม</b></p> <p>อันตรายจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ทั้งจากตัวยาพาราเซตามอล ตัวยา lidocaine ตัวยาไม่สำคัญในสูตร และการบริหารยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เช่น ระคายเคืองและปวดบริเวณที่ฉีด ขณะที่มีการรักษาทางการแพทย์และยาอื่นที่มีหลักฐานยืนยัน ประสิทธิภาพและความปลอดภัย</p> <p><b>ความเสี่ยงเพิ่มเติมของชนิดที่มีหลายขนาดบรรจุ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ความเสี่ยงจากการใช้ยาที่เหลือเนื่องจากยาบรรจุหลอดใช้ได้ครั้งเดียวและไม่ได้แสดงข้อมูลความคงสภาพและ preservative effectiveness</li> <li>ความเสี่ยงจากสารไม่สำคัญในสูตร เช่น การเกิดพิษต่อไต acidosis และอันตรายต่อเม็ดเลือดแดงจากการได้รับ propylene glycol หรือ polyethylene glycol ทาง IV รวมทั้ง การเกิด methemoglobinemia จาก lidocaine โดยเฉพาะชนิดที่มีขนาดบรรจุ 10, 20, 50, 100 มิลลิลิตร ซึ่งไม่แจ้งตัวยาไม่สำคัญในสูตรไว้ในฉลากและเอกสารกำกับยา และอาจเข้าใจผิดในการนำไปใช้ทาง IV</li> </ol>	<p><b>มาตรการทางกฎหมาย</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>เพิกถอนทะเบียนตำรับยา</li> <li>แก้ไขสูตรตำรับยาเป็นชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ</li> <li>ตัดขนาดบรรจุที่เกินกว่า 2 ml เพื่อคุมความเสี่ยงในการนำไปใช้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ</li> <li>แก้ไขฉลากและเอกสารกำกับยา โดยเพิ่มรายละเอียดตัวยาไม่สำคัญในสูตรตำรับและเพิ่มข้อความห้ามใช้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous: IV)</li> </ol> <p><b>มาตรการสื่อสารความเสี่ยง</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>สนับสนุนให้ใช้ยาพาราเซตามอล ชนิดเหน็บ หรือชนิดรับประทานแทน เนื่องจากมีประสิทธิภาพและปลอดภัย</li> <li>สื่อสารข้อมูลประโยชน์กับความเสี่ยงของยาพาราเซตามอลชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อไปยังโรงพยาบาลและผู้ใช้ยา</li> </ol> <p><b>มาตรการบริหาร</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>การกำหนดนโยบายให้โรงพยาบาล นำออกจากบัญชียาโรงพยาบาล เช่น โครงการ RDU hospital</li> <li>ขอความร่วมมือผู้ประกอบการ ในการยกเลิกและแก้ไขทะเบียนตำรับยา โดยสมัครใจ</li> </ol>

\*แต่ละทะเบียนตำรับยา มีหลายขนาดบรรจุ จึงมีปริมาณยาต่อหลอดแตกต่างกันในทะเบียนตำรับยาเดียวกัน

จากตารางที่ 5 คณะผู้วิจัยได้นำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบประโยชน์กับความเสี่ยงในการใช้ยาพาราเซตามอล ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อสรุปว่า ยามีความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ เนื่องจากไม่มีหลักฐานทางคลินิกและเภสัชจลนศาสตร์ของแต่ละสูตรยาที่ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ที่พิสูจน์ประสิทธิภาพในการบรรเทาปวด ลดไข้ ขณะที่ผู้ป่วยอาจไม่ปลอดภัยจากการใช้ยา ทั้งจากอาการไม่พึงประสงค์ของยาพาราเซตามอล ความเสี่ยงจากการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ รวมทั้งความเสี่ยงจาก lidocaine และตัวทำละลายในสูตรเมื่อมีการนำมาใช้ฉีดโดยการฉีดทางหลอดเลือด ขณะที่ในปัจจุบันมีทางเลือกในการบริหารยาพาราเซตามอลในรูปแบบยาเหน็บทวารในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยาได้ สำหรับมาตรการในการจัดการความเสี่ยงได้เสนอทางเลือกของมาตรการทางกฎหมายไว้หลายทางเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจ ทั้งนี้ควรดำเนินการมาตรการทางบริหารและการสื่อสารความเสี่ยงควบคู่ไปด้วยในระหว่างการออกมาตรการทางกฎหมาย

#### 4. มาตรการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาในประเทศไทย

จากกรณีศึกษาพยาธาเซตามอลและการทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติมเกี่ยวกับการทบทวนทะเบียนตำรับยาแอสไพรินและยออีโพอิดิน ซึ่งเป็นตัวแทนของยาที่มีการขึ้นทะเบียนตำรับยาจำนวนมากและมีการใช้อย่างแพร่หลาย รวมทั้งทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับระบบการเฝ้าระวังและกำกับดูแลความปลอดภัยในการใช้ยา จึงควรพัฒนามาตรการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาในประเทศไทยทั้งช่วงก่อนและหลังการขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยในการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่หรือยาที่มีความเสี่ยงสูงควรมีเงื่อนไขให้ต้องจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง เพื่อกำหนดมาตรการในการควบคุม ลด หรือกำจัดความเสี่ยงที่เกิดจากการใช้ยาดังกล่าว ให้มีความเหมาะสมแทนระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ (SMP) ซึ่งจะผูกพันให้ผู้ประกอบการต้องปฏิบัติ ทั้งนี้เป็นไปตามกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2555 ดังนั้น หลังการอนุมัติทะเบียนตำรับยา ผู้รับอนุญาตจะต้องปฏิบัติตามเงื่อนไขและรายงานประสิทธิภาพในการดำเนินมาตรการจัดการความเสี่ยง เพื่อให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงจากการใช้ยาเพื่อทบทวนเงื่อนไขในการขึ้นทะเบียนตำรับยาให้เหมาะสม

สำหรับการพัฒนามาตรการจัดการความเสี่ยงของยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว ดำเนินการโดยพิจารณาข้อมูลในระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา ติดตามข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาเพื่อตรวจสอบสัญญาณความเสี่ยงในการใช้ยา (Signal generation) โดยผู้ใช้ยา สถานพยาบาล ผู้มีส่วนได้เสีย ผู้ประกอบการ และหน่วยงานที่เกี่ยวข้องมีบทบาทสำคัญในการรายงานโดยสมัครใจ จากนั้นนำมาวิเคราะห์ประเมินความเสี่ยง เพื่อกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงและการสื่อสารความเสี่ยงที่เหมาะสม ในกรณีที่ผลการประเมินพบว่ายาอาจมีความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ ก็จะนำไปสู่การทบทวนทะเบียนตำรับยาเพื่อวิเคราะห์สมดุลระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยงของยา ซึ่งอาจนำไปสู่มาตรการทางกฎหมาย เช่น เพิกถอนทะเบียนตำรับยา การแก้ไขทะเบียนตำรับยา เพิ่มคำเตือน ตลอดจนการแก้ไข

ทะเบียนตำรับยาให้ผู้ประกอบการรับผิดชอบจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาเพิ่มเติม เป็นต้น

ในภาพรวม การพัฒนามาตรการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาของประเทศ ต้องอาศัยการทำงานเป็นเครือข่ายของหน่วยงานที่เกี่ยวข้องและผู้มีส่วนได้เสีย โดยพัฒนาระบบข้อมูลให้เชื่อมโยงกันและนำมาใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เช่น ข้อมูลการขึ้นทะเบียนตำรับยา ปริมาณ มูลค่า รายงานอาการไม่พึงประสงค์ สถิติด้านสุขภาพและโรค ฉลากเอกสารกำกับยา ระบบรายงานการเกิดอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (AEFI) ฐานข้อมูลศูนย์พิษวิทยาระบบรายงานและเฝ้าระวังโรค เป็นต้น

#### การอภิปรายและสรุปผล

ระบบการพัฒนามาตรการจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาของประเทศไทยที่เสนอมุ่งองค์ประกอบหลักคือการจัดทำและประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง ซึ่งสามารถนำมาใช้ได้ทั้งก่อนและหลังการขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยกำหนดให้การจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงเป็นเงื่อนไขในการอนุญาตทะเบียนตำรับยา โดยเฉพาะยาใหม่และยาที่มีความเสี่ยงสูง ซึ่งผู้ประกอบการจะมีความรับผิดชอบตามกฎหมายในการดำเนินการตามแผนและรายงานประสิทธิภาพของมาตรการจัดการความเสี่ยง สำหรับยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้ว ดำเนินการโดยพิจารณาข้อมูลในระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาโดยสมัครใจเพื่อค้นหาความเสี่ยง ระบบดังกล่าวต้องอาศัยการทำงานเป็นเครือข่ายและข้อมูลที่เชื่อมโยงกันอย่างเป็นระบบ

ระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาจึงมีความสำคัญในการพัฒนามาตรการจัดการความเสี่ยงของประเทศไทย ระบบดังกล่าวมีองค์ประกอบสำคัญ 2 ส่วน คือ การจัดการความเสี่ยงและการบริหารความเสี่ยง องค์ประกอบด้านการจัดการความเสี่ยงได้แก่ การตรวจพบสัญญาณความเสี่ยงและการจัดการข้อมูล การประเมินความเสี่ยง การจัดการความเสี่ยง และการสื่อสารความเสี่ยง องค์ประกอบด้านการบริหาร ได้แก่ นโยบาย กฎหมาย การบริหารจัดการภาครัฐ ระบบ โครงสร้างและการประสานงานกับผู้มีส่วนได้เสีย อย่างไรก็ตาม ผลการประเมินระบบ

การเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาของประเทศไทยพบว่า ผู้มีส่วนได้เสียและหน่วยงานที่เกี่ยวข้องยังมีศักยภาพจำกัดในมิติการจัดการความเสี่ยง<sup>[34]</sup> ดังนั้น จึงควรเร่งพัฒนาศักยภาพและเพิ่มประสิทธิภาพการประสานงานกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้องให้สามารถทำงานเป็นเครือข่ายและมีการเชื่อมโยงฐานข้อมูล เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการจัดการความเสี่ยงในการใช้ยาของประเทศต่อไป

### กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และได้รับการสนับสนุนข้อมูลจากศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามาราชดิ

### บรรณานุกรม

1. นันทิกา สุนทรไชยกุล และคณะ. *การวิเคราะห์ความเสี่ยงทางสุขภาพสำหรับเจ้าหน้าที่สาธารณสุข* [ออนไลน์]. เข้าถึงข้อมูลวันที่ 24 ธันวาคม 2559. จาก <http://hsmi.psu.ac.th/paper/363>
2. Arlett P. (2001). *Risk benefit assessment*. *Pharmaceutical Physician*, 12, p.12–17.
3. Marwick C. (1999). *Drug safety takes cooperation*. *Journal of the American Medical Association*, 282, p.315–16.
4. Perfetto, E.M., Ellison, R., Ackermann, S., et al. (2003). *Evidence-based risk management: how can we succeed? Deliberations from a risk management advisory council*. *Drug Information Journal*, 37, p.127–34.
5. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 24 ธันวาคม 2559]. เข้าถึงได้จาก [http://www.rapat.or.th/images/column\\_1344932177/ya-20131219-02.pdf](http://www.rapat.or.th/images/column_1344932177/ya-20131219-02.pdf)
6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. *คู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars)*. [ออนไลน์]. เข้าถึงข้อมูลวันที่ 24 ธันวาคม 2559. จาก [http://www.rapat.or.th/images/column\\_1344932177/ya-20131219-02.pdf](http://www.rapat.or.th/images/column_1344932177/ya-20131219-02.pdf)
7. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. *คำสั่งกระทรวงสาธารณสุขที่ 942/2556 เรื่อง แก้ไขทะเบียนตำรับยา epoetin ชนิด alfa และ beta*. [ออนไลน์]. เข้าถึงข้อมูลวันที่ 24 ธันวาคม 2559. จาก [http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/sites/default/files/rachakitcha\\_epo.pdf](http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/sites/default/files/rachakitcha_epo.pdf)
8. Uptodate. (2014). *Paracetamol: drug information* [Online]. Retrived October 27, 2014. Web site: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
9. FDA Consumer Health Information. (2011). U.S. Food and Drug Administration. Retrived December 24, 2016. Web site: [www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates](http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates)
10. Saoraya J., & Inboriboon PC. (2013). *Acute Poisoning Surveillance in Thailand: The Current State of Affairs and a Vision for the Future*. *ISRN Emergency Medicine*, 2013, p.1-9.
11. Mark, F. Lawrence, F. Lawrence, B. (2006). *Sliesenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 8th edition.
12. วินิต อัครกวีจิรี, วรสุดา ยุงทอง, อนันต์ชัย อัครเมธิน, วิทวัส วิริยะบัญชา. (2557, พฤษภาคม - สิงหาคม). การพัฒนาแนวทางการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงในการทบทวนทะเบียนตำรับยา: กรณีศึกษา epoetin. *วารสารอาหารและยา*, 21 (2), 65-76.
13. Limjindaporn, C. *Acute poison exposure in the emergency department: a 2-year study in a university hospital*. *Medical Association of Thailand*, 93 (7), S41-S49.
14. *Drug information handbook* (20th ed.). (2012). Hudson: Lexi-Comp, Inc. [On-line]. Retrieved October 27, 2014.
15. *Drug facts and comparisons*. (2013). St. Louis, MO: Wolters Kluwer Health. [On-line]. Retrieved October 27, 2014.

16. Remington, JP., Allen, LV. (2015). *Remington: the science and practice of pharmacy (22nd ed.)*. London: Pharmaceutical Press.
17. Uptodate. (2008). *Paracetamol: drug information* [On-line]. Retrieved Aug 31, 2008. Web site: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
18. Stephen, K. Yolanda, B. et al. (2007). *Acute Liver Failure in Two Patients with Regular Alcohol Consumption Ingesting Paracetamol at Therapeutic Dosage*. *Digestion*; 75: 232-237.
19. Roberts, E et al, (2015). *Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(3), 552-559.
20. ศันสนีย์ สีนารักษ์. (2560). ความเสี่ยงต่อการได้รับยา paracetamol เกินขนาด จากคำสั่งการใช้ยาของแพทย์. (เอกสารราชการ).
21. Hawton, K., Bergen, H., Simkin, S., et al. (2013). *Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses*. *BMJ*, p.346.
22. Hawton, K., Simkin, S., & Deeks, J., et al. (2004). *UK legislation on analgesic packs: before and after study of long term effect on poisonings*. *BMJ*. p.1159.
23. Council of the European Union. (2003). *Amended proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use*. Retrieved June 12, 2003.
24. Filip M., Sam S., Stuart W. (2009). *Benefit-Risk Appraisal of Medicines*. John Wiley & Sons, Ltd.
25. Macheras P, Parissi-Poulos M, Poulos L. (1989). *Pharmacokinetics of acetaminophen after intramuscular administration*. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. p.101-5.
26. Gibb IA, Anderson BJ. (2008). *Paracetamol (acetaminophen) pharmacodynamics: interpreting the plasma concentration*. *Archives of Disease in Childhood*. p.241-7.
27. Prettyman J. (2005). *Subcutaneous or intramuscular? Confronting a parenteral administration dilemma*. *MEDSURG Nursing*. p.93-98.
28. Koren G. (1997). *Therapeutic drug monitoring principles in the neonate*. *Clinical Chemistry*. p.222-227.
29. Nara E, Masegi M, Hatono T, Hashida M. (1992). *Pharmacokinetic analysis of drug absorption from muscle based on a physiological diffusion model: effect of molecular size on absorption*. *Pharm Res*. p.161-8.
30. Duggan ST, Scott LJ. (2009). *Intravenous Paracetamol (Acetaminophen)*. *Drugs*. p.101-13.
31. Hahn TW, Henneberg SW, Holm-Knudsen RJ, Eriksen K, Rasmussen SN, Rasmussen M. (2000). *Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children*. *British Journal of Anaesthesia*. p.512-9.
32. Hahn TW, Mogensen T, Lund C, Schouenborg L, Rasmussen M. (2000). *High-dose rectal and oral acetaminophen in postoperative patients – serum and saliva concentrations* *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. p.302–6.
33. Scolnik D, Kozer E, Jacobson S, Diamond S, Young NL. (2002). *Comparison of Oral Versus Normal and High-Dose Rectal Acetaminophen in the treatment of febrile children*. *Pediatrics*. p.553-6.
34. Systems for Improved Access to Pharmaceuticals and Services (SIAPS) Program. (2013). *Comparative Analysis of Pharmacovigilance Systems in Five Asian Countries*. Submitted to the US Agency for International Development by the Systems for Improved Access to Pharmaceuticals and Services (SIAPS) Program. Retrieved Dec 24, 2016. Web site: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21335en/s21335en.pdf>

