

## LETTER TO EDITORS

### สถานการณ์ของ Cisapride

เรียน บรรณาธิการ

จากวารสารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ฉบับที่แล้ว Jan-Apr 2000, Vol. 22, No. 1 ในคอลัมน์เดียวกันนี้ซึ่งมีเรื่องเกี่ยวกับ cisapride (Prepulsid®) นั้นดิฉันใคร่ขอให้ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับเรื่องนี้

ขณะนี้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยได้จัดยาตัวนี้ไว้ในกลุ่มยาควบคุมพิเศษ ซึ่งกำลังจะดำเนินการออกประกาศ และโรงพยาบาลจุฬาฯ ได้ควบคุมการใช้ยานี้โดยให้แพทย์เฉพาะทางระบบทางเดินอาหารเท่านั้นที่สามารถสั่งจ่ายยานี้ได้ คนส่วนใหญ่เข้าใจผิดคิดว่ายานี้ถูกถอนออกจากตลาดแล้วไม่มีให้ใช้ แท้จริงแล้วไม่ใช่ เนื่องจากมีเหตุผลของความจำเป็นที่ยังต้องคงยารานี้ไว้ โดยให้ใช้ cisapride ในกรณี GI motility disorder ที่ไม่สามารถใช้ยาอื่นได้ผล ไม่เหมือนกับ terfenadine ซึ่งเกิดกรณีแบบนี้เหมือนกันแต่ FDA สหรัฐอเมริกาถอนยา terfenadine ออกจากตลาดเลย อาจเนื่องมาจากมียาอื่นในกลุ่มที่ใช้แทนกันได้และมีการผลิตยารานี้ใหม่ที่เป็น active metabolite ของ terfenadine คือยา fexofenadine ขึ้นมาแทนแล้ว

จากรายงานของสหรัฐอเมริกา นับแต่ปี 1993 พบผู้ป่วย 341 ราย ที่มีอาการ ventricular arrhythmia และ 80 รายเสียชีวิต

จากการใช้ cisapride ข้อห้ามใช้ ข้อควรระวัง และคำเตือนต่างๆของ cisapride จึงต้องออกมา สหรัฐอเมริกาได้จัดโปรแกรมเพื่อควบคุมการใช้ยานี้ การเกิด arrhythmia แบบ Torsades de pointes หรือ polymorphic ventricular tachycardia มักจะเกิดขึ้นได้จากยาที่ทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วน QT interval นานขึ้น ผู้ป่วยจะเกิดอาการหมดสติจากการที่โลหิตไปเลี้ยงสมองไม่พอ (syncope) ถ้ารุนแรงอาจเกิด ventricular fibrillation เป็นเหตุถึงตายได้ ซึ่งเกิดได้ทั้งจากยาที่ใช้รักษาโรคหัวใจ ได้แก่ ยา antiarrhythmic กลุ่ม IA quinidine กลุ่ม III sotalol และยากลุ่มอื่น (non-cardiac drugs) ได้แก่ erythromycin, terfenadine, astemizole, haloperidol รวมทั้ง cisapride มีงานวิจัยพบว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นนี้เกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของ K<sup>+</sup> channel genes ของเซลล์หัวใจ มีผลเพิ่ม susceptibility ต่อยาในการกดกระแสไฟฟ้าของหัวใจ

การใช้ยาที่มีผล prolong QT ร่วมกัน จะเสริมฤทธิ์กันได้ (pharmacodynamic interaction) หรือใช้ยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ที่ทำลายยาเหล่านี้ ทำให้ระดับยาสูงขึ้นและมีฤทธิ์ prolong QT มากขึ้น (pharmacokinetic interaction) ทั้งหมดนี้เป็นอันตรายถึงตายได้ สำหรับ cisapride ยาที่มีผลยับยั้ง

เอนไซม์ CYP 3A4 จะมีผลเพิ่มระดับ cisapride ในเลือด ยากลุ่มต่างๆที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ตัวนี้ได้กล่าวไว้แล้วในวารสารฉบับก่อน ซึ่งไม่ควรใช้ร่วมกับ cisapride นอกจากนี้ยังมี amiodarone, cimetidine, diltiazem, verapamil, grapefruit juice, isoniazid, metronidazole, quinine ที่ควรหลีกเลี่ยงในการใช้ร่วมกับ cisapride ข้อมูลเหล่านี้ควรเขียนไว้ในคำเตือน ของ cisapride อย่างละเอียดและควรติดตามผลการใช้ยานี้ อย่างสม่ำเสมอต่อไป

รศ.ภญ.สุพีชา วิทเลย์ปัญญา  
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

#### สถานการณ์ยา cisapride

##### เรียนบรรณาธิการ

สถานการณ์ล่าสุดของยา cisapride เป็นเรื่องที่น่าสนใจ การเปิดเผยข้อมูลข่าวสารที่เป็นอิสระ ครบถ้วน และถูกต้อง เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการตัดสินใจในหลายระดับ ไม่ว่าจะเป็นเรื่องนโยบาย หรือสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพที่เกี่ยวข้องกับการตัดสินใจสั่งจ่าย จ่ายยา และติดตามประเมินผลการใช้ยา ตลอดจนผู้ที่สนใจความรู้เรื่องยา ดิจนิจจึงขอเสนอข้อมูลการตัดสินใจขององค์กรควบคุมยาในประเทศต่าง ๆ ดังนี้

1. สหรัฐอเมริกา องค์การอาหารและยา (US-FDA) ได้ออก FDA Talk Paper ลงวันที่ 23/3/2543 เรื่องที่บริษัทแจนเซนหยุด

#### เอกสารอ้างอิง

1. Michalets EL, Williams CR. Drug interactions with cisapride : clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2000 Jul; 39(1):49-75.
2. Drici MD, Barhanin J. Cardiac K<sup>+</sup> channels and drug acquired long QT syndrome. *Therapie* 2000 ; 55 (1):185-93.
3. Richter JE. Cisapride : Limited access and alternatives. *Cleve Clin J Med* 2000 ; 67(7):471-2.

จำหน่ายยา cisapride ในสหรัฐอเมริกาตั้งแต่วันที่ 14 กรกฎาคม 2543 เนื่องจากพบปัญหาหัวใจเต้นผิดปกติจากการใช้ยาถึงขั้นเสียชีวิตในผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง โดยเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาต่อกันกับยาร่วม หรืออาการผิดปกติของผู้ป่วย และบริษัทได้ปรึกษากับ US-FDA แล้วว่าการที่ให้นานี้ในลักษณะ general US prescription นั้นก่อให้เกิดความเสี่ยงที่รับไม่ได้ ทั้งนี้บริษัทจะยังคงกระจายยาให้แก่ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นทางด้านคลินิกตรงตามกติกาที่ระบุไว้ใน limited-access protocol และต้องมีการตรวจวินิจฉัยและติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิด โดยบริษัทได้ออกจดหมาย (วันที่ 12/4/2543) ถึงผู้ให้บริการสุขภาพทุกคนอีกด้วย

2. บังคลาเทศ คณะกรรมการด้านเทคนิคขององค์การควบคุมยาได้ลงมติ ห้ามจำหน่าย

ยา cisapride ในช่วงต้นปี 2543 โดยเสนอให้ คณะกรรมการควบคุมยารับรองมตินี้ อย่างไรก็ตาม การตัดสินใจนี้มีผลกระทบเพียงกลุ่มยาสามัญ (generic drugs) เพราะไม่มียาของบริษัทต้นแบบขึ้นทะเบียนจำหน่ายในประเทศนี้

3. แคนาดา กระทรวงสาธารณสุขได้ออกประกาศเมื่อวันที่ 31/5/2543 ให้ถอนยา cisapride มีผลบังคับใช้ตั้งแต่วันที่ 7 สิงหาคม 2543 เนื่องจากเกิดปัญหาต่อหัวใจ (heart complications) ในผู้ที่ใช้นี้ ที่แม้จะพบไม่มากนักแต่ก็รุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต ผู้ป่วยสามารถใช้อื่นทดแทนได้ นอกจากบางรายที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น จึงให้ได้รับยา cisapride ผ่านโครงการ Special Access Programme ซึ่งในกรณีนี้แพทย์ผู้สั่งใช้ยามีความรับผิดชอบที่จะเสนอเหตุผลความจำเป็นในการขอใช้ยา กระทรวงสาธารณสุขจึงจะพิจารณาเพื่ออนุญาตให้บริษัทผู้ผลิตจัดหามาให้ ทั้งนี้ บริษัทได้ระบุว่าจะจำกัดการกระจายยาให้แก่ผู้ที่มีความจำเป็นจริงๆ ที่ไม่มีทางเลือกอื่น หรือมีทางเลือกน้อยมาก และการขาดยาจะมีปัญหารุนแรงถึงชีวิต นอกจากนี้กระทรวงสาธารณสุขได้ส่งจดหมาย (วันที่ 30/5/2543) ถึงผู้ประกอบการวิชาชีพบริการด้านสุขภาพ แจ้งเรื่องการถอนยา cisapride จากตลาด และจะมีการทบทวนข้อมูลยานี้อีก

4. อังกฤษ คณะกรรมการด้านความปลอดภัยของยา (the Committee on Safety of Medicines หรือ CSM ซึ่งมีหน้าที่ตามกฎหมายในการขึ้นทะเบียนตำรับยา ติดตามความปลอดภัย และการถอนยา) ได้ลงมติให้ถอนยา cisapride จากตลาด มีผลบังคับใช้ตั้งแต่ 28 กรกฎาคม 2543 กรณีนี้เป็นการแขวน

(suspend) ทะเบียนตำรับยาจนกว่าจะมีประกาศเปลี่ยนแปลง โดย CSM ได้เสนอว่าผู้ป่วยทุกคนต้องหยุดยานี้ เพราะสามารถใช้ยาที่เป็นทางเลือกอื่นแทนได้ นอกจากนี้พบว่า การใช้ในเด็กทั้งที่ยังไม่มีการรับรองหรืออนุญาตสรรพคุณในเด็กอังกฤษ ซึ่งต้องมีการหยุดใช้เช่นกัน อย่างไรก็ตามหน่วยงานของประชาคมยุโรปกำลังทบทวนถึงความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้ โดยเฉพาะเรื่องข้อบ่งใช้ คาดว่า จะแล้วเสร็จในปี 2544 ซึ่งจะนำไปสู่การประเมินซ้ำในอังกฤษอีกครั้ง

5. ฝรั่งเศส ได้มีการติดตามการใช้ยาอย่างเข้มงวด และแก้ไขข้อมูลยา ตลอดจนการส่งจดหมายถึงผู้ประกอบการวิชาชีพหลายครั้ง ในช่วงปี 2538-2540 จากการประเมินยาซ้ำทำให้มีการจัดยา cisapride เป็นยาในบัญชี 1 ของ poisonous substances และมีการจำกัดข้อบ่งใช้ในผู้ใหญ่เหลือเพียงการรักษา symptomatic gastroparesis เมื่อพิสูจน์ได้ว่าใช้วิธีการรักษาอื่นไม่ได้ผล โดยประเมินว่าความเสี่ยงไม่คุ้มประโยชน์ใน GERD (Gastro-esophageal reflux disease) และ esophagitis ส่วนเด็กแรกเกิดจนถึง 3 ขวบนั้น เนื่องจากยังไม่มียาทดแทนจึงยังอนุญาตให้ใช้ในโรค Complicated gastro-esophageal reflux เช่นทำให้เกิด respiratory pathology, ulcerated esophagitis หรือ growth disorders ทั้งนี้ได้มีการปรับปรุงข้อมูลยาในหัวข้อ ข้อห้ามใช้ คำเตือน ข้อควรระวัง ปฏิกริยาต่อกันของยา และอาการข้างเคียง พร้อมทั้งบริษัทต้องส่งเอกสารให้แพทย์และเภสัชกรอีกครั้ง

6. เยอรมัน องค์การอาหารและยา (BfArM) ได้ออกคำสั่งพักการใช้ยา cisapride ทันทีเป็นเวลา 1 ปี และในเวลาเดียวกันได้ขอให้หน่วย

งาน European Medicine Evaluation Agency (EMA) ทำการประเมินซ้ำให้เป็นแนวปฏิบัติเดียวกันทั้งยุโรป ดังนั้นในช่วงที่มีการพักการใช้ cisapride นี้จะไม่มีการอนุญาตให้ใช้ยา cisapride ไม่ว่ากรณีใด ๆ ทำให้ปลอดภัยจากยาดังกล่าว และบริษัทผู้ผลิตก็มีโอกาสทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัย และเสนอข้อมูลล่าสุดเกี่ยวกับปัญหาการเดินของหัวใจผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับยา cisapride

7. ประเทศไทย คณะกรรมการยาเสพติดเมื่อวันที่ 29/6/2543 ให้ยา cisapride เป็นยาควบคุมพิเศษ จ่ายได้ในโรงพยาบาลเท่านั้น และมอบให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) พิจารณากำหนดแนวทางปฏิบัติในการติดตาม กำกับการใช้ยาและควบคุมการจำหน่ายยา แล้วนำเสนอคณะกรรมการยาปราบปราม พร้อมแจ้งคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติพิจารณาข้อมูลดังกล่าว ซึ่งคณะอนุกรรมการฯ ได้พิจารณาตัดออกจากบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว เมื่อวันที่ 8 สิงหาคม 2543

8. ประเทศอื่นๆ หลายประเทศได้มีการดำเนินการแก้ไขเปลี่ยนแปลงสถานภาพของยา cisapride เช่นถอนยา พักการใช้ เข้มงวดการกระจาย หรือแก้ไขข้อมูลยา

#### เอกสารอ้างอิง

1. Anon. (2000) Update on cisapride. *E-Drug Conference*. (issued date: 20/7/00).
2. Breckenridge A. (2000) Suspension of cisapride (Prepulsid) licences: Product withdrawal, Health Professional Letter from chairman of CSM (issued date: 19/7/00). <http://www.open.gov.uk/mca/csm/urgent.htm> (retrieved date: 29/8/00).
3. FDA (2000a) Retyped text by US-FDA of a letter (dated 12/4/00) from Janssen Pharmaceutica to healthcare provider on Propulsid. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/propul1.htm> (retrieved date 31/8/00).
4. FDA (2000b) Janssen Pharmaceutical Stop Marketing Cisapride in the US-FDA Talk Paper T00-14 (dated 23/3/00). <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS01007.html> (retrieved date 31/8/00).
5. Health Canada (2000) Warning: Prepulsid® to be withdrawn as a result of cardiac complications (issued date: 31/5/00). [http://www.hc-sc.gc.ca/english/archives/warnings/2000/2000\\_56e.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/english/archives/warnings/2000/2000_56e.htm) (retrieved date 31/8/00).
6. Rahman S. (2000) Bangladesh: the pioneer regarding withdrawal of cisapride. *E-Drug Conference* (issued date: 26/4/00).

ผศ.ภญ.ดร. นียดา เกียรติยิ่งอังศุลี  
ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย