

การติดตามอันตรายของยาในผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า



พันตรีหญิงนงลักษณ์ ไตรรักษา

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

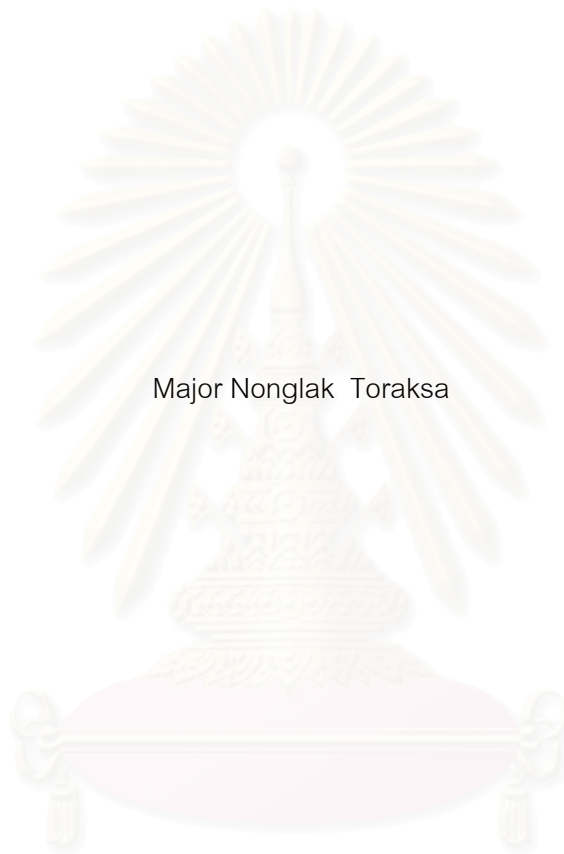
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2549

ISBN 974-14-2724-7

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

MONITORING OF DRUG-DRUG INTERACTIONS IN OUTPATIENTS
AT PHRAMONGKUTKLAO HOSPITAL



Major Nonglak Toraksa

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University


Academic Year 2006

ISBN 974-14-2724-7


Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การติดตามอันตรกิริยาของยาในผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
โดย พันตรีหญิงนงลักษณ์ ไตรรักษา
สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์นารัต เกษตรทัต

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

 คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

 ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์อัจฉรา อุทิศวรรณกุล)

 อาจารย์ที่ปรึกษา
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นารัต เกษตรทัต)

 กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ประภาพัทตร์ ศิลปโชติ)

 กรรมการ
(พันเอกหญิงสิริมา เรืองฤทธิพันธ์)

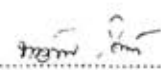
พันตรีหญิงนงลักษณ์ ไตรรักษา : การติดตามอันตรกิริยาของยาในผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า.
(MONITORING OF DRUG-DRUG INTERACTIONS IN OUTPATIENTS AT PHRAMONGKUTKLAO
HOSPITAL) อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์นารัต เกษตรทัต, 146 หน้า, ISBN 974-14-2724-7.

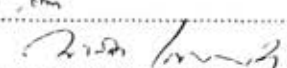
วัตถุประสงค์ เพื่อวิเคราะห์อัตราการใช้ยาที่มีแนวโน้มจะเกิดอันตรกิริยาที่มีความสำคัญทางคลินิกและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยาที่เกิดขึ้นจริงในผู้ป่วยนอก และศึกษาผลของการมีระบบการตรวจสอบอันตรกิริยาของยาในผู้ป่วยนอก

วิธีการวิจัย เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาโดยติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการส่งใช้ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาที่มีความสำคัญทางคลินิก ณ ห้องจ่ายยาผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างเดือนพฤศจิกายน 2548 ถึงเดือน เมษายน 2549 คัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับคูยาอันตรกิริยาของยาจากการตรวจสอบด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลขณะบันทึกข้อมูลการจ่ายยาร่วมกับการมีเภสัชกรคัดกรองผู้ป่วยเพื่อค้นหาและป้องกันหรือแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ผลการศึกษา พบการใช้ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาที่มีความสำคัญทางคลินิกจากระบบการตรวจสอบด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์พบร้อยละ 1.8 เภสัชกรทำการคัดกรองและติดตามผู้ป่วยต่อจากระบบคอมพิวเตอร์โดยการใช้ปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วย 299 ราย (ร้อยละ 36.2 ของผู้ป่วยที่คัดกรองด้วยคอมพิวเตอร์) เป็นเพศชาย:เพศหญิงเท่ากับ 1:0.9 อายุเฉลี่ย 61.3 ปี (อายุระหว่าง 18-88 ปี) รายการยาที่ได้รับเฉลี่ย 7.9 รายการต่อใบสั่งยา อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาเท่ากับร้อยละ 8.7 พบในผู้ป่วย 26 ราย ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของปัจจัยเสี่ยงที่ใช้คัดกรองผู้ป่วย ได้แก่ อายุ serum creatinine และจำนวนรายการยา ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา อันตรกิริยาของยาที่พบมากที่สุดคืออันตรกิริยาของยา digoxin (188 ครั้ง) รองลงมาคือ potassium sparing diuretics (105 ครั้ง) และ warfarin (65 ครั้ง) อันตรกิริยาของยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในอัตราสูงที่สุดคือจากยา warfarin (ร้อยละ 12.3 ของครั้งที่ใช้) รองลงมาคือ potassium-sparing diuretic (ร้อยละ 7.0) และ digoxin (ร้อยละ 6.7) มีการขอคำปรึกษาแพทย์จากเภสัชกรในอัตรา ร้อยละ 25.3 จากผู้ป่วย 77 ราย จากแบบสอบถามความคิดเห็นแพทย์เกี่ยวกับโครงการ พบว่าแพทย์ทุกคนเห็นด้วยกับการจัดทำโครงการ ร้อยละ 66.7 พอใจกับการปรึกษาแพทย์ของเภสัชกร

จากการศึกษาระบบตรวจสอบคัดกรองอันตรกิริยาในใบสั่งยาโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ร่วมกับการคัดกรองและติดตามผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงโดยเภสัชกร พบว่าสามารถช่วยลดและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในผู้ป่วยนอกได้

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา 2549

4776569133 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: DRUG INTERACTION/OUTPATIENTS / MONITORING /ADVERSE DRUG REACTION

NONGLAK TORAKSA : MONITORING OF DRUG-DRUG INTERACTION IN OUTPATIENTS AT PHRAMONGKUTKLAO HOSPITAL. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. NARAT KASETTRATAT , 146 pp. ISBN 974-14-2724-7.

The purpose of this study were to study rate of potential significant drug interactions and the rate of adverse drug reactions caused by these interactions. The outcome of the program implementation was studies as well.

The study was descriptive prospective study , performed at outpatients-pharmacy division Phramongkutklao Hospital, from November 2005 to April 2006. Patients were recruited from whose prescriptions were alerted by drug-drug interaction computerized program, these patients were then referred to pharmacist for monitoring and managing the potential drug interaction problem. The rate of potential significant drug interactions screened by computerized program was 1.8% . However 299 patients were screened and monitored by pharmacists using high risk factors. Of these patients, the ratio between male and female was 1:0.9, average age was 61.3 years(range form 18-88), average number of drug items were 7.9 per prescription. The rate of adverse drug reactions caused by these interactions was 8.7%, found in 26 patients. There was no statistically difference in the risks used for screening, including gender, age, serum creatinine as well as number of drug items, between actual and non-actual drug-drug interaction. The object drugs mostly found interaction were digoxin (188 episodes), potassium sparing diuretics (105 episodes) and warfarin (63 episodes). The drugs mostly caused adverse drug reaction were warfarin, potassium-sparing diuretics and digoxin with the rate at 12.3%, 7.0% and 6.7% respectively. There were 25.3% consultations from pharmacist to physicians in 77 patients. By questionnaire surveys, all physicians agreed with this program, 66.7% of them satisfied to the pharmacist's consultations.

The implementation of drug-drug interaction screening program with pharmacist monitoring and managing the drug interaction problems can helped preventing and reducing serious ADRs in outpatients.

Department..... Pharmacy..... Student's signature..... *Nonglak Toraksa*
Field of study.....Clinical pharmacy.....Advisor's signature..... *Narat Kasettrat*
Academic year2006.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณพลตรีสุรพล ชื่นรัตนกุล และพันเอกดุสิต สถาวร ที่ได้ให้คำแนะนำและสนับสนุนการทำวิจัย รวมทั้งแพทย์ทุกท่านที่ให้ความร่วมมือและช่วยเหลือในการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณพันเอกหญิงสิริมา เรืองฤทธินนท์ อดีตผู้อำนวยการกองเภสัชกรรม ที่ให้การสนับสนุนการทำวิจัย รวมทั้งแนะนำและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัย รวมทั้งเภสัชกรและเจ้าหน้าที่ห้องจ่ายยาทุกท่านที่ให้การสนับสนุนและช่วยเหลือในการดำเนินการวิจัย

ขอขอบคุณพยาบาลห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอกและเจ้าหน้าที่เวชระเบียน ทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลืออำนวยความสะดวกในการรวบรวมข้อมูลการวิจัย

ขอขอบคุณคณาจารย์โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิกคณะเภสัชศาสตร์ ที่ประสิทธิ์ประสาทให้วิชาความรู้นำมาใช้ในการวิจัยครั้งนี้ และขอบคุณเพื่อน ๆ นิสิตทุกท่านที่ได้ช่วยเหลือสนับสนุนกำลังใจให้แก่ผู้วิจัยตลอดมา

งานวิจัยนี้สำเร็จลงได้ด้วยความสามารถของผู้ช่วยศาสตราจารย์นารัต เกษตรทัต อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำแนะนำปรึกษา ช่วยเหลือ ตรวจทาน และแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ตลอดจนเป็นกำลังใจให้แก่ผู้วิจัยเสมอมา ผู้วิจัยขอกราบขอบคุณเป็นอย่างสูง

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา ที่ได้ให้กำลังใจและให้การสนับสนุนแก่ผู้วิจัยมาตลอด จนทำให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฏ
บทที่	
1 บทนำ.....	
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	5
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
วิธีดำเนินการวิจัย.....	6
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	
แนวคิดและทฤษฎี.....	7
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	10
3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	30
4 ผลการศึกษาและการอภิปรายผล.....	
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	39
ผลการคัดกรองปัจจัยเสี่ยง.....	42
อาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา.....	46
ผลการทำบันทึกปรึกษาแพทย์.....	54
ข้อมูลอันตรกิริยาของยาจำแนกตามยาเป้าหมาย.....	59
การประเมินระบบการติดตามอันตรกิริยาของยา.....	87
5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	
สรุปผลการวิจัย.....	90
ข้อเสนอแนะ.....	93

บทที่	หน้า
6 รายการอ้างอิง.....	99
ภาคผนวก.....	
ภาคผนวก ก ขั้นตอนปฏิบัติในการติดตามอันตรกิริยาของยาในผู้ป่วยนอก.....	108
ภาคผนวก ข บัญชีรายการอันตรกิริยาของยาโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า.....	112
ภาคผนวก ค แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย.....	126
ภาคผนวก ง แบบประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา.....	129
ภาคผนวก จ แบบบันทึกอันตรกิริยาและส่งต่อผู้ป่วย.....	130
ภาคผนวก ฉ แบบปรึกษาแพทย์เพื่อติดตามอันตรกิริยา.....	131
ภาคผนวก ช แบบสอบถามผู้ป่วย.....	132
ภาคผนวก ซ แบบสำรวจความคิดเห็นแพทย์.....	135
ภาคผนวก ฌ รายงานกรณีศึกษาของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์.....	136
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	146

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
2.1 ยาที่เกิดอันตรกิริยาในขั้นตอนการดูดซึมยา.....	11
2.2 ยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยกลุ่มเอนไซม์ P450.....	15
2.3 ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของกลุ่มเอนไซม์ P450.....	16
2.4 ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของกลุ่มเอนไซม์ P 450.....	16
2.5 รายการคู่อันตรกิริยาที่มีความสำคัญทางคลินิก.....	25
3.1 บัญชีอันตรกิริยาของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่กำหนดไว้เดิมและที่เพิ่มเติม.....	34
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	41
4.2 ปัจจัยเสี่ยงที่พบร่วมกันในผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	42
4.3 ปัจจัยเสี่ยงแต่ละชนิดของกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์.....	44
4.4 ระยะเวลาใช้ยาและติดตามผู้ป่วย.....	45
4.5 อันตรกิริยาของยาเป้าหมายและอันตรกิริยาที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์	48
4.6 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกาย.....	49
4.7 ข้อมูลของอันตรกิริยาของยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อผู้ป่วย.....	51
4.8 ข้อมูลการทำบันทึกปรึกษาแพทย์.....	56
4.9 คู่อันตรกิริยาของยาเป้าหมายต่างชนิดที่พบร่วมกัน.....	59
4.10 ข้อมูลคู่อันตรกิริยาของยา digoxin.....	62
4.11 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของยา digoxin.....	63
4.12 การติดตามอิเล็กโทรไลต์ในเลือดผู้ป่วยจำแนกตามการทำงานของไต.....	65
4.13 โปแทสเซียมในเลือดและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา digoxin.....	66
4.14 โปแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยและการใช้ยาที่อาจมีผลเพิ่มโปแทสเซียมในเลือด...	68
4.15 ข้อมูลการใช้ยาอาจมีผลทำให้ที่โปแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น.....	69
4.16 คู่อันตรกิริยาของยาขับปัสสาวะกลุ่ม Potassium-sparing diuretics.....	71
4.17 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยาคู่อันตรกิริยาของ Potassium-sparing diuretics	72
4.18 การใช้ potassium-depleting diuretics และค่า serum potassium ในผู้ป่วย.....	74
4.19 การใช้ potassium-depleting diuretics และการทำงานของไต.....	75
4.20 คู่อันตรกิริยาของยา warfarin.....	78
4.21 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยาคู่ที่มีอันตรกิริยาของยา warfarin.....	79
4.22 ข้อมูลผู้ป่วย และคู่อันตรกิริยาของยา theophylline.....	84

ตาราง	หน้า
4.23	ข้อมูลผู้ป่วย และคู่อันตรกิริยาของยา phenytoin..... 85
4.24	ข้อมูลคู่อันตรกิริยาของยา thioridazine..... 86
5.1	ข้อมูลจากแบบสำรวจความคิดเห็นแพทย์..... 88
5.2	ความคิดเห็นของผู้ป่วยต่อการให้บริการของเภสัชกร..... 89



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ภาพประกอบ	หน้า
2.1 ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ADEs) และ ความผิดพลาดจากการใช้ยา (MEs).....	8
3.1 ขั้นตอนปฏิบัติเมื่อพบอันตรายของยาในใบสั่งยาผู้ป่วยนอก (เดิม).....	35
3.2 แผนภูมิการดำเนินการวิจัย.....	37



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
ACEIs	Angiotensin converting enzyme inhibitors
ADDIs	Actual drug-drug interactions
ADEs	Adverse drug events
ADRs	Adverse drug reactions
HCTZ	Hydrochlorothiazide
INR	international normalized ratio
K-depleting diuretics	Potassium depleting diuretics
K-sparing diuretics	Potassium sparing diuretics
mg/dl	milligram per deciliter
mmol/L	millimole per litre
ng/ml	nanogram per milliliter
non-ADDIs	Non-actual drug-drug interaction
NSAIDs	Non steroid anti-inflammatory drugs
PDDIs	Potential drug-drug interactions
SeCr	Serum creatinine
SeK , Serum K	Serum potassium

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยาเป็น 1 ในปัจจัย 4 ที่จำเป็นในการดำรงชีวิตของมนุษย์ ความเจริญก้าวหน้าทางการแพทย์ในปัจจุบัน และวิวัฒนาการของเทคโนโลยีใหม่ๆ ของการรักษาโรคที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ทำให้การใช้ยาในปัจจุบันมีความแตกต่างจากในอดีตเป็นอย่างมาก มีการศึกษาค้นคว้าวิจัยตัวยาใหม่ ๆ เกิดขึ้นทุกปี รวมทั้งการศึกษาและพัฒนาแนวทางการรักษาโรคต่าง ๆ ที่มีการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน การใช้ยาหลายชนิดร่วมกันอาจได้ประโยชน์เพิ่มขึ้นในการเสริมฤทธิ์ซึ่งกันและกัน ซึ่งจะช่วยให้ประสิทธิภาพของการรักษา นอกจากนี้ผู้ป่วยหลายรายมีภาวะความเจ็บป่วยมากกว่า 1 โรค ซึ่งจำเป็นต้องได้รับยาสำหรับรักษาแต่ละโรคแตกต่างกันไป จากเหตุผลดังกล่าวข้างต้นจึงทำให้ผู้ป่วยแต่ละรายมีโอกาสจะได้รับการสั่งให้ยามากกว่า 1 ชนิดร่วมกัน การใช้ยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปในระยะเวลาดียวกันหรือใกล้เคียงกัน จึงอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์จากการเสริมฤทธิ์การรักษา หรืออาจทำให้เกิดอันตรายจากการเกิดอันตรกิริยาของยาที่ไม่พึงประสงค์ได้เช่นเดียวกัน การเกิดอันตรกิริยาของยาที่ไม่พึงประสงค์มีการรายงานเพิ่มขึ้นตามจำนวนการใช้ยาที่เพิ่มขึ้น ถึงแม้การค้นคว้าพัฒนายาใหม่นั้นต้องผ่านกระบวนการศึกษาในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ซึ่งได้มีการกำหนดให้ศึกษาโอกาสเกิดอันตรกิริยาของยาใหม่นั้นร่วมกับยาอื่นแล้วก่อนนำมาใช้ในทางคลินิก แต่เนื่องจากการศึกษาเหล่านั้นเป็นเพียงการศึกษาในกลุ่มประชากรซึ่งมีข้อจำกัดของการศึกษาทดลอง ซึ่งทำให้เมื่อมีการนำยามาใช้จริงในผู้ป่วยและมีการติดตามความปลอดภัยของการใช้ยาใหม่นั้นเป็นระยะเวลานานขึ้น จึงพบรายงานกรณีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเพิ่มขึ้น และเมื่อมีการรายงานมากขึ้นจึงมีการศึกษาทดลองพิสูจน์ความสัมพันธ์ของยาและอาการไม่พึงประสงค์เหล่านั้น ทั้งนี้อันตรกิริยาของยาที่มีผลทำให้เพิ่มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ทำให้ยาในอดีตทั้งใหม่และเก่าหลายตัวถูกถอนทะเบียนทั้งโดยความสมัครใจและโดยภาคบังคับ ตัวอย่างเช่น ยา astemizole และยา terfenadine ซึ่งพบรายงานเกิดความเป็นพิษต่อหัวใจ (Torsade de Points) ส่วนยา cerivastatin พบรายงานของการเกิด rhabdomyolysis เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาร่วมกับยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 ชนิด CYP3A4

การใช้ยาร่วมกัน 2 ชนิดอาจมีผลทำให้การออกฤทธิ์ของตัวยาเปลี่ยนแปลงต่างไปจากเดิมของการใช้ยาเพียงชนิดเดียวโดยที่ยาตัวหนึ่งอาจมีผลเสริมหรือต้านฤทธิ์ของยาอีกตัวหนึ่ง หรืออาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์จากยาทั้งชนิดที่ทำนายล่วงหน้าได้จาก

กลไกการออกฤทธิ์ของยาหรืออาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดที่ทำนายล่วงหน้าไม่ได้ ในผู้ป่วยบางราย ทั้งนี้อาจเกิดจากการออกฤทธิ์โดยตรงของยาตัวใดตัวหนึ่งหรือยาทั้งคู่ที่นำมาใช้ร่วมกันนั้น โดยทั่วไปเมื่อกล่าวถึงคู่อันตรกิริยาของยา จะต้องประกอบด้วยยา 2 ตัว ซึ่งตัวหนึ่งจะเป็น “ยาเป้าหมาย” หรือ object drug และมียาอีกตัวหนึ่งที่เป็น “ยาคู่กรณี” หรือ precipitant drug โดยกระบวนการของการเกิดอันตรกิริยาของยาอาจเกิดขึ้นจากกลไกหลายชนิด แต่กลไกที่สำคัญมักจะเกิดขึ้นจากกลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ซึ่งมีผลต่อปริมาณของยาในร่างกายที่ทำให้เกิดฤทธิ์หรือผลของยา ในขณะที่อันตรกิริยาที่เกิดจากกลไกทางเภสัชพลศาสตร์นั้นเกิดขึ้นโดยปริมาณยาในร่างกายอาจไม่เปลี่ยนแปลงแต่การออกฤทธิ์ของยาที่ตัวรับเพื่อเปลี่ยนแปลงการทำงานของร่างกายมีผลเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ทั้งการเสริมฤทธิ์หรือต้านฤทธิ์กัน ในขณะที่กลไกอีกชนิดหนึ่งนั้นเป็นกลไกที่เกิดขึ้นภายนอกร่างกายโดยเกิดจากคุณสมบัติเฉพาะของตัวยาสำคัญนั้นโดยทั่วไปไม่จัดว่าเป็นอันตรกิริยาของยาในมนุษย์ อันตรกิริยาชนิดนี้ได้แก่ ความไม่เข้ากันของเภสัชภัณฑ์ที่อาจมีผลทำให้เกิดการตกตะกอนหรือเสียคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ ยาที่อาจทำให้เกิดอันตรกิริยาของยาอื่นนั้นมีคุณสมบัติเฉพาะกลุ่มต่างกัน ยาในกลุ่มเดียวกันอาจทำให้เกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้เหมือน ๆ กัน แต่ยาในกลุ่มเดียวกันบางตัวยังอาจมีคุณสมบัติเฉพาะตัวต่างกันด้วย ซึ่งทำให้ความสามารถของการทำให้เกิดอันตรกิริยาของยาร่วมกับยาอื่นเกิดขึ้นได้มากน้อยแตกต่างกันไป ยาบางตัวอาจทำตัวเป็นได้ทั้ง “ยาเป้าหมาย” หรือ “ยาคู่กรณี” เมื่อมีการเปลี่ยนคู่ยาที่ใช้ร่วมกัน

อันตรกิริยาของยาที่ทำให้เกิดปัญหาจากการใช้ยาจัดเป็นความคลาดเคลื่อนทางยา ซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเพิ่มสูงขึ้น ทำให้ผู้ป่วยนอกต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือต้องเข้าห้องฉุกเฉินรวมทั้งอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดความพิการหรือเสียชีวิตได้ ซึ่งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีอันตรกิริยาของยาเหล่านี้ สามารถทำนายการเกิดและป้องกันได้

อันตรกิริยาของยาบางคู่อาจเกิดขึ้นได้โดยมีความสำคัญทางคลินิก แต่บางคู่อันตรกิริยาอาจไม่เกิดผลเสียทางคลินิกกับผู้ป่วยที่ใช้ยา ดังนั้นการติดตามเฝ้าระวังปัญหาจากอันตรกิริยาของยาจึงควรมีการจัดระดับของการเฝ้าระวังให้เหมาะสม อันตรกิริยาบางคู่มีข้อห้ามใช้ร่วมกันเด็ดขาดเนื่องจากทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเป็นอันตรายต่อชีวิต ในขณะที่อันตรกิริยาบางคู่มีหลักฐานข้อบ่งชี้ที่สามารถใช้ร่วมกันได้โดยต้องมีการเฝ้าติดตามผู้ป่วยอย่างระมัดระวัง เพื่อป้องกันหรือแก้ไขการเกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างทันท่วงที ในขณะที่อันตรกิริยาของยาบางคู่สามารถหลีกเลี่ยงได้โดยการปรับเวลาในการบริหารยาให้เหมาะสม ซึ่งในปัจจุบันด้วยความก้าวหน้าทางวิทยาการเทคโนโลยี ทำให้การพัฒนาวិธีการและรูปแบบในการตรวจสอบ

อันตรายของยาให้มีความสะดวกมากขึ้น จากในอดีตจะใช้บัตรเตือนอันตราย (alerting card) (1) ซึ่งต้องใช้การอบรมความรู้ของบุคลากรที่ทำหน้าที่ตรวจสอบ ทำให้มีความคลาดเคลื่อนได้สูง อันอาจเกิดจากประสบการณ์ความรู้ของผู้ปฏิบัติงานและความเหนื่อยล้าจากปริมาณงานในแต่ละวัน ดังนั้นหลายประเทศได้มีการสร้างระบบการติดตามโดยการสร้างโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ซึ่งจะแสดงข้อความเตือนอันตรายขณะทำการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยในกระบวนการสั่งใช้ยาของแพทย์และกระบวนการจ่ายยา ซึ่งช่วยให้เภสัชกรตรวจสอบแนวโน้มของการเกิดอันตรายของยาได้อย่างรวดเร็วและครอบคลุมขึ้น ซึ่งระบบการบันทึกข้อมูลการสั่งใช้ยาด้วยคอมพิวเตอร์โดยแพทย์เป็นผู้บันทึกด้วยตนเอง ทำให้แพทย์ได้มีการตรวจสอบและยืนยันการใช้ก่อนที่ข้อมูลจะถูกส่งมายังสถานบริการเภสัชกรรมเพื่อจ่ายยา การพัฒนาระบบตรวจสอบแนวโน้มของอันตรายของยาให้แสดงข้อความเตือนแพทย์ผู้สั่งใช้ยาตั้งแต่ขั้นตอนแรกของการใช้ยา ทำให้สามารถลดการสั่งใช้ยาที่ทำให้เกิดอันตรายลงได้จำนวนหนึ่ง แต่เนื่องจากการค้นพบอันตรายของยาที่เพิ่มมากขึ้น และแบบแผนการใช้ยาใหม่ ๆ ที่แสดงถึงประโยชน์ของการใช้ยาร่วมกันโดยปรับแบบแผนการใช้ยาให้เหมาะสม ซึ่งหากระบวนการตรวจสอบอันตรายระหว่างยาขาดการปรับปรุงข้อมูลให้ทันสมัย อาจทำให้มีการละเลยข้อความเตือนโดยเฉพาะในกรณีที่เป็นอันตรายที่ไม่รุนแรงหรือโอกาสเกิดน้อย หรือในบางครั้งเภสัชกรคิดว่าผู้ป่วยได้รับการติดตามและประเมินเป็นอย่างดีจากแพทย์แล้ว จึงทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยที่ใช้ยาคู่นั้นได้ ดังนั้นการจัดให้มีระบบการตรวจสอบร่วมกับการคัดกรองและติดตามอันตรายของยาในผู้ป่วยนอก โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับยาที่มีความเสี่ยงสูง โดยเภสัชกรประสานงานกับแพทย์ในการติดตามการใช้ยาและให้คำแนะนำความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับการใช้ยา จะช่วยลดอันตรายจากอาการไม่พึงประสงค์เนื่องจากอันตรายของยาและลดปัญหาที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาในผู้ป่วยนอกลงได้

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้ามีสถานะเป็นโรงเรียนแพทย์ ซึ่งมีการเรียนการสอนนักเรียนแพทย์ แพทย์ประจำบ้านสาขาต่าง ๆ รวมทั้งมีแพทย์ที่ให้การรักษาผู้ป่วยหลากหลายสาขา ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับยาที่มีความซับซ้อนหลากหลาย และพบแนวโน้มของการเกิดอันตรายของยาในอัตราสูง การที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าได้รับการรับรองโรงพยาบาลคุณภาพ ในมาตรฐานการให้บริการทางเภสัชกรรมโรงพยาบาล กำหนดให้โรงพยาบาลมีมาตรการเพื่อเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วยอย่างเหมาะสม ทั้งนี้สำหรับผู้ป่วยนอกซึ่งได้รับยาที่มีความซับซ้อนและผู้ป่วยจะต้องเป็นผู้ใช้ยาเองที่บ้าน จำเป็นจะต้องมีการให้ความรู้คำแนะนำการใช้ยาและการติดตามปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วย เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่มีมากและข้อจำกัดของการให้บริการทางเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก

จึงจำเป็นต้องมีการคัดเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ซึ่งอันตรายของยาเป็นปัญหาจากการใช้ยาที่โดยส่วนใหญ่สามารถป้องกันได้ โดยการคัดกรองและติดตามผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาและมีความเสี่ยงสูง รวมทั้งการให้คำแนะนำให้ผู้ป่วยมีความเข้าใจการใช้ยาอย่างถูกต้อง ทั้งนี้โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าได้มีการพัฒนาให้มีโปรแกรมแสดงข้อความเตือนเมื่อพบอันตรายของยา และสามารถเชื่อมโยงกับข้อมูลอื่น ๆ ของผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการนำโปรแกรมการเตือนนี้มาใช้ว่ามีปัญหามากน้อยเพียงใด และมีการติดตามแก้ไขหรือป้องกันปัญหาที่อาจเกิดขึ้นอย่างไรในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเหล่านั้น ประกอบกับการศึกษาวิจัยอันตรายของยาของผู้ป่วยนอกยังมีไม่มากนัก โดยเฉพาะการศึกษาผลของการมีระบบการติดตามอันตรายและอันตรายที่เกิดขึ้นจริงกับผู้ป่วยนอก ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาติดตามการเกิดอันตรายของยาเหล่านี้ในกลุ่มผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. วิเคราะห์อัตราของการได้รับยาที่มีแนวโน้มจะเกิดอันตรายที่มีความสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วยนอก
2. วิเคราะห์อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรายที่เกิดขึ้นจริงในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการสั่งใช้ยาที่มีแนวโน้มจะเกิดอันตรายที่มีความสำคัญทางคลินิก
3. ศึกษาผลของการมีระบบการตรวจสอบคัดกรองและติดตามอันตรายของยา

ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้จะดำเนินการคัดกรองและติดตามอันตรายของยาเฉพาะในผู้ป่วยนอกที่ได้รับการตรวจรักษาภายในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และได้รับบริการจ่ายยาจากห้องจ่ายยาผู้ป่วยนอกตึกตรวจโรคชั้น 1 โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เท่านั้น ไม่ครอบคลุมถึงผู้ป่วยนอกที่รับบริการจากห้องจ่ายยาอื่น ๆ ในโรงพยาบาล

ข้อตกลงเบื้องต้น

การคัดเลือกรายการคู่อันตรายของยาที่มีความสำคัญในทางคลินิกที่ดำเนินการติดตามของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าใช้ตามบัญชียาที่โรงพยาบาลกำหนดและเพิ่มเติมโดยผู้วิจัย

ข้อจำกัดของการวิจัย

การติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยาคู่อันตรกิริยาในผู้ป่วยนอก ในการศึกษานี้ ดำเนินการติดตามผู้ป่วยเมื่อผู้ป่วยมารับยา ณ ห้องจ่ายยาตึกตรวจโรคชั้น 1 เพียงห้องเดียว ภายในระยะเวลาที่ดำเนินการวิจัย และการสัมภาษณ์และติดตามผู้ป่วยเป็นไปตามความสมัครใจของผู้ป่วย

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. อันตรกิริยาของยาที่มีแนวโน้มจะเกิดขึ้นได้ (potential drug-drug interaction) หมายถึง อันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นได้เมื่อผู้ป่วยมีการใช้ยาร่วมกัน ตามรายงานจากหลักฐานอ้างอิงต่างๆ โดยอันตรกิริยานั้นพบในใบสั่งยาของผู้ป่วยที่ศึกษา
2. ผลของอันตรกิริยาของยาที่เกิดขึ้นจริงกับผู้ป่วย
 - 2.1 actual drug-drug interaction หมายถึงอันตรกิริยาของยาที่เกิดขึ้นมีผลต่อผู้ป่วยที่ศึกษา โดยมีการลดหรือเพิ่มระดับยาในเลือดหรือมีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา หรือทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
 - 2.2 non-actual drug-drug interaction หมายถึงอันตรกิริยาของยาที่ไม่เกิดผลต่อผู้ป่วยที่ศึกษา โดยไม่พบการเกิดอาการข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
3. ความรุนแรงของอันตรกิริยาของยา (severity) หมายถึง ผลเสียของอันตรกิริยาของยาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย กำหนดไว้เป็น 3 ระดับดังนี้
 - 3.1. ความรุนแรงสูง (Major) อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือเกิดผลเสียถาวร
 - 3.2. ความรุนแรงปานกลาง (Moderate) อาจทำให้มีผลต่ออาการทางคลินิกของผู้ป่วย เช่น ต้องเปลี่ยนแปลงการรักษา ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือทำให้ต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น
 - 3.3. ไม่รุนแรง (Minor) มีผลเพียงเล็กน้อย อาจเป็นการรบกวนหรือไม่มีผลชัดเจนต่อผลการรักษา และไม่จำเป็นต้องมีการเปลี่ยนแปลงแผนการรักษา
4. อันตรกิริยาของยาที่มีความสำคัญทางคลินิก (clinical significant drug-drug interaction) ในการศึกษานี้จะหมายถึงอันตรกิริยาของยาที่มีแนวโน้มจะเกิดขึ้นได้ตามเอกสารอ้างอิง โดยอันตรกิริยานั้นมีผลต่ออาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยหรืออาจทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตรายจากการใช้ยานั้น รายการอันตรกิริยาที่กำหนดในการศึกษานี้คัดเลือกจาก
 - 4.1. คู่อันตรกิริยาที่ระบุในบัญชีสำคัญของอันตรกิริยาระดับ 1 ใน Drug Interaction Facts 2004

- 4.2. คู่อันตรกิริยาที่ระบุนัยสำคัญของอันตรกิริยาระดับ 2 ใน Drug Interaction Facts สำหรับยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาเป็นยาในกลุ่มยาที่มีความเสี่ยงสูง (high alert drugs) ซึ่งมีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic drugs)
5. ยาในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high alert drugs) ได้แก่ยาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้ากำหนดให้จัดเป็นยาที่ต้องระมัดระวังเมื่อมีการสั่งใช้ โดยการศึกษาครั้งนี้คัดเลือกเฉพาะยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic drugs) ซึ่งเมื่อได้รับร่วมกับยาที่มีอันตรกิริยาของยาจะทำให้ระดับยาในเลือดหรือผลของยาเกิดการเปลี่ยนแปลงได้มาก ได้แก่ digoxin , warfarin , theophylline และ phenytoin
6. ผลของระบบการติดตามอันตรกิริยาของยา ได้แก่
- 6.1. ประสิทธิภาพของของระบบคัดกรอง หมายถึง จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามอันตรกิริยาของยาต่อผู้ป่วยทั้งหมดในช่วงเวลาที่ศึกษาโดยคิดเป็น
- 6.1.1. จำนวน(ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่ผ่านการคัดกรองโดยระบบคอมพิวเตอร์
- 6.1.2. จำนวน(ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่ผ่านการคัดกรองโดยเภสัชกร
- 6.1.3. จำนวน(ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่เภสัชกรป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยาได้ โดยคำนวณจากจำนวนผู้ป่วยที่เภสัชกรได้มีการทำบันทึกปรึกษาแพทย์และติดตามไม่พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- 6.2. ความคิดเห็นของแพทย์ และผู้ป่วย ต่อระบบการติดตามอันตรกิริยาของยาในผู้ป่วยนอก

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ข้อมูลลักษณะและอัตราการได้รับยาที่มีแนวโน้มการเกิดอันตรกิริยาที่มีความสำคัญทางคลินิก
2. ได้ข้อมูลลักษณะและอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาที่มีแนวโน้มการเกิดอันตรกิริยาที่มีความสำคัญทางคลินิก
3. ได้ระบบการติดตามเฝ้าระวังการเกิดอันตรกิริยาของยาในการให้บริการผู้ป่วยนอกซึ่งจะช่วยกระตุ้นเตือนให้มีการสั่งใช้ยาอย่างเหมาะสม รวมทั้งลดอันตรายจากอันตรายจากการใช้ยาได้

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาซึ่งดำเนินการศึกษาวิจัยไปข้างหน้า โดยติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยาที่มีแนวโน้มการเกิดอันตรกิริยาของยาในผู้ป่วยนอก

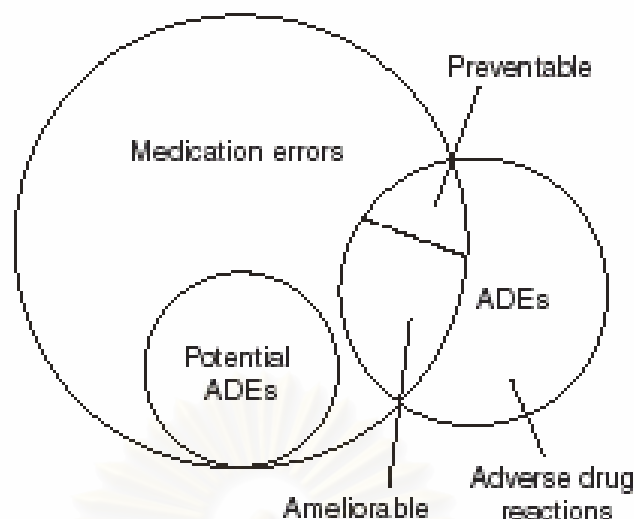
บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

การค้นหาและป้องกันปัญหาจากการใช้ยาในผู้ป่วยเป็นหน้าที่ที่พึงกระทำของเภสัชกร เพื่อป้องกันอันตรายจากการใช้ยาและเพิ่มคุณภาพของการรักษา การป้องกันปัญหาจากการใช้ยาหรือค้นหาและแก้ไขปัญหามาจากการใช้ยาก่อนที่จะเกิดปัญหาร้ายแรงขึ้น ปัญหาจากการใช้ยาต่างจากปัญหาของการรักษาพยาบาล (2) โดยปัญหาของการรักษาพยาบาลเป็นปัญหาที่เกิดจากสภาพความเจ็บป่วยจากพยาธิสภาพที่เปลี่ยนแปลงไป ส่วนปัญหาจากการใช้ยาเป็นปัญหาที่เกิดขึ้นติดตามมาหลังจากการใช้ยาของผู้ป่วยเพื่อแก้ไขสภาพความเจ็บป่วย และปัญหาจากการใช้ยานี้อาจส่งผลให้เกิดปัญหาของการรักษาพยาบาลทำให้การรักษาพยาบาลไม่บรรลุตามเป้าหมาย หรือทำให้เพิ่มปัญหาความเจ็บป่วยใหม่เกิดขึ้น การติดตามการใช้ยาจึงเป็นบทบาทหน้าที่ของเภสัชกรที่พึงปฏิบัติ ทั้งนี้เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพจากการใช้ยาสูงสุด และลดอันตรายหรือความเสี่ยงจากการใช้ยาให้น้อยที่สุด อย่างไรก็ตามการติดตามการใช้ยาที่เหมาะสม ควรมีการทำงานร่วมกันของบุคลากรทางการแพทย์ในลักษณะสหสาขาวิชาชีพ อีกทั้งความร่วมมือในการใช้ยาและความเข้าใจของผู้ป่วยเกี่ยวกับยาและการรักษา จะช่วยส่งเสริมให้การใช้ยามีความปลอดภัยและได้รับผลการรักษาสมตามเป้าหมายของการใช้ยา

อย่างไรก็ดีส่วนหนึ่งของปัญหาจากการใช้ยา ได้แก่การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug events) ซึ่งหมายถึงอันตรายที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา โดยจะครอบคลุมอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions) ทั้งที่เกิดจากการใช้ยาในขนาดปกติสำหรับการรักษา หรือ เกี่ยวเนื่องกับความผิดพลาดจากการใช้ยา (medication errors) ด้วย โดยความผิดพลาดจากการใช้ยาเกิดขึ้นได้ในทุกขั้นตอนของกระบวนการใช้ยา ตั้งแต่การเลือกใช้ยาของแพทย์ การจ่ายหอดคำสั่งใช้ยาของพยาบาล การจ่ายยาของเภสัชกร การบริหารยาของผู้ป่วย และรวมถึงขาดการติดตามพารามิเตอร์ของการใช้ยา หากความผิดพลาดนี้ได้รับการตรวจพบก่อนที่จะส่งผลที่ทำให้เกิดอันตรายกับผู้ป่วย จะจัดว่าเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีแนวโน้มอาจเกิดขึ้นได้ (potential ADEs) (4) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 2.1



Downloaded from qshc.bmj.com

ภาพประกอบที่ 2.1 ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (ADEs) และความผิดพลาดจากการใช้ยา (MEs)

มีการจัดแบ่งชนิดของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็น 2 ชนิด ได้แก่ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกันได้ (preventable ADEs) และ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ไม่สามารถป้องกันได้ (non-preventable ADEs) อาการที่เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันไวเกินและอาการที่ไม่สามารถอธิบายกลไกหรือสาเหตุของการเกิดปฏิกิริยาได้ชัดเจน จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถป้องกันได้ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกันได้ ได้มีการกำหนดเกณฑ์การประเมินไว้โดย Schumock และ Thornton ในปี 1992 ซึ่งได้สร้างเป็นชุดคำถามเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้น 7 ข้อ โดยคำตอบจะเป็น ใช่หรือไม่ใช่ หากคำตอบคำถามข้อใดข้อหนึ่งตอบว่า “ใช่” ก็ประเมินว่าอาการไม่พึงประสงค์นั้น เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ป้องกันได้ โดยชุดคำถามมีดังนี้ (3, 4)

1. ยาที่เกี่ยวข้องกับอาการไม่พึงประสงค์ ไม่เหมาะสมสำหรับภาวะของผู้ป่วยหรือไม่
2. ขนาดการใช้ยา วิธีให้ยา และความถี่สำหรับการให้ยาไม่เหมาะสมสำหรับ อายุ น้ำหนัก และภาวะโรคของผู้ป่วย
3. ต้องการการติดตามระดับยา หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นที่จำเป็นหรือไม่
4. มีประวัติการแพ้ยาหรือประวัติการเกิดปฏิกิริยาก่อนหน้านี้หรือไม่
5. เกี่ยวข้องกับอันตรกิริยาของยาหรือไม่
6. มีระดับยาในเลือดที่บ่งความเป็นพิษของยาระบุไว้หรือไม่
7. เกี่ยวข้องกับความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยหรือไม่

จะเห็นได้ว่า การเกิดอันตรกิริยาของยา จัดเป็นการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากยาที่สามารถป้องกันได้ตามคำจำกัดความนี้ และการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จาก อันตรกิริยาของยาสามารถกำหนดแนวทางการตรวจสอบตั้งแต่ความถูกต้องเหมาะสมของการสั่ง ใ้ช้ยา เฝ้าระวัง ติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยา ประเมินผลของการใช้ยา เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ไม่จำเป็น ร่วมกัน หรือในกรณีที่ไม่จำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ควรมีกระบวนการในการเฝ้าติดตามผู้ป่วยอย่าง เหมาะสม ตั้งแต่ก่อนเริ่มใช้ยาและติดตามผลของการใช้ร่วมกันอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาของ การใช้ยาเหล่านั้น อันตรกิริยาของยา (5-12) ที่เกิดขึ้นทำให้ผลของยาตัวหนึ่งเปลี่ยนแปลงไปจาก เดิมเมื่อมีการใช้ยาอื่น อาหาร เครื่องดื่ม หรือสารเคมีบางชนิดร่วมด้วย โดยที่อันตรกิริยาอาจทำให้ เกิดอันตรายร้ายแรงต่อผู้ป่วย หากผลของอันตรกิริยานั้นเพิ่มความเป็นพิษของยา เช่นการใช้ยา ต้านการแข็งตัวของเลือด warfarin ร่วมกับยา aspirin อาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกที่อวัยวะ สำคัญที่ทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ นอกจากนี้อันตรกิริยาของยาบางคู่อาจทำให้ประสิทธิภาพ ของยาลดลง ซึ่งเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้เช่นเดียวกัน เช่นผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินอยู่และมีค่าการ แข็งตัวของเลือดคงที่ หากต่อมาได้รับยา rifampicin ร่วมด้วย ต้องมีการติดตามผู้ป่วยและปรับเพิ่ม ขนาดยา warfarin เพื่อคงฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดให้เหมาะสม ส่วนผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา ปฏิชีวนะในกลุ่ม tetracyclines หรือ quinolones ควรที่จะหลีกเลี่ยงการรับประทานยาลดกรด และนมพร้อมกันยาปฏิชีวนะเหล่านี้ เนื่องจากอาจทำให้ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อของยาลดลง อันตรกิริยา ของยาเกิดขึ้นเมื่อมีการใช้ยาร่วมกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ในระยะเวลาเดียวกันหรือใกล้เคียงกัน แล้ว มีผลทำให้ฤทธิ์ของยาตัวใดตัวหนึ่งหรือทั้งคู่เปลี่ยนแปลงไปจากการใช้ยาเพียงตัวเดียว โดยอาจ เกิดการเสริมฤทธิ์กันหรือต้านฤทธิ์กัน นอกจากนี้อาจเกิดการเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ ยาหรือทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยารุนแรงขึ้น

อันตรกิริยาของยามีทั้งที่เกิดอันตรกิริยาแล้วเพิ่มประสิทธิภาพของยาหรือลด ประสิทธิภาพของยาหรือบางอันตรกิริยาอาจทำให้เกิดฤทธิ์ข้างเคียงเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นอันตรกิริยา ที่ไม่ต้องการจึงจัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ในขณะที่อันตรกิริยาของยาบางคู่ อาจมีการใช้ร่วมกันได้เนื่องจากมีข้อดีมากกว่าข้อเสีย เช่นการใช้ยาลดความดันโลหิตสูงร่วมกับยา ขับปัสสาวะจะช่วยเสริมฤทธิ์ลดความดันโลหิตได้ดีขึ้น ทั้งนี้โดยทั่วไปแล้วเมื่อก้าวถึงอันตรกิริยา ของยามักจะเป็นอันตรกิริยาที่เมื่อใช้ร่วมกันแล้วทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ ที่ควรเฝ้าระวัง ติดตามอย่างใกล้ชิดเมื่อมีการใช้ร่วมกัน

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การเกิดอันตรกิริยาของยาคู่หนึ่งอาจเกิดขึ้นได้จากกลไกต่าง ๆ หลายกลไก ทั้งนี้ มีการอธิบายกลไกของการเกิดอันตรกิริยาของยาอธิบายไว้ 3 ประเภท (5-12) ได้แก่ กลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ กลไกทางเภสัชพลศาสตร์ และ กลไกของตัวเภสัชภัณฑ์เอง ทั้งนี้ กลไกของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจากตัวเภสัชภัณฑ์เองนั้น ได้แก่ ความไม่เข้ากันของเภสัชภัณฑ์ เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นภายนอกร่างกายของมนุษย์ มักจะไม่นำมากล่าวถึงในการศึกษาการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในทางคลินิกของอันตรกิริยาของยา

1. กลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา (pharmacokinetic interactions)

เป็นกระบวนการต่าง ๆ ที่ร่างกายกระทำต่อยาในการนำยาจากภายนอกเข้าสู่อวัยวะเป้าหมายของยาเพื่อการออกฤทธิ์จนถึงการขจัดยาออกจากร่างกาย อันตรกิริยาที่เกิดโดยกลไกนี้ได้แก่

- 1.1. กระบวนการดูดซึมยา (drug absorption) ยาส่วนใหญ่ถูกบริหารเข้าสู่ร่างกายด้วยการรับประทานเพื่อให้เกิดการดูดซึมผ่านผนังของทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือด อันตรกิริยาของยาอาจเกิดขึ้นได้ภายในทางเดินอาหารซึ่งมีผลทำให้เกิดการลดระดับยาในเลือดมากกว่าการเพิ่มระดับยาในเลือด ซึ่งผลของอันตรกิริยาอาจเกิดขึ้นจากการลดอัตราการดูดซึมยาหรือผลต่อการลดปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ยาที่มีการใช้อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาาน เช่น ยาต้านการแข็งตัวของเลือด อัตราการดูดซึมยาที่เปลี่ยนแปลงไปมีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดอย่างไม่มีนัยสำคัญ ในขณะที่การให้ยาบางชนิดที่ให้เพียงครั้งเดียวและต้องการให้ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายอย่างรวดเร็ว เช่นยานอนหลับหรือยาแก้ปวด หากอัตราการดูดซึมยาลดลงจะทำให้ได้ผลการรักษาไม่ดี ตารางที่ 2.1 แสดงรายการยาที่มีอันตรกิริยาของยาในขั้นตอนการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย อันตรกิริยาของยาที่เกิดขึ้นในกระบวนการดูดซึมยา ได้แก่

- 1.1.1. ทำให้ความเป็นกรดต่างของทางเดินอาหารเปลี่ยนแปลงไป (Effects of changes in gastrointestinal pH) การดูดซึมของยาผ่านผนังทางเดินอาหาร จะต้องอยู่ในรูปแบบไม่แตกตัวและละลายได้ในไขมัน (non-ionised lipid soluble form) ซึ่งขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของตัวยานั้นเอง เช่นยา salicylic acid จะดูดซึมได้ดีในสภาวะที่กระเพาะอาหารเป็นกรด (pH ต่ำ) การให้ยาที่มีผลเพิ่มค่า pH ในทางเดินอาหารเช่น ยา H₂-blockers จึงอาจมีผลต่อการดูดซึมของยานี้ แต่เมื่อนำยามาใช้กับผู้ป่วยแล้วอาจมีผลของปัจจัยอื่นเข้ามาเกี่ยวข้องอีกมากมาย เช่น การสร้าง chelation , adsorption , หรือการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร เป็นต้น

ตารางที่ 2.1 ยาที่เกิดอันตรกิริยาในขั้นตอนการดูดซึมยา(6)

ยาเป้าหมาย	ยากู้กรณิ	ผลของอันตรกิริยา
Digoxin	Metocloplamide Propantheline	ลดการดูดซึมยา digoxin เพิ่มการดูดซึมยา digoxin (เนื่องจากมีผลต่อการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร)
Digoxin Levothyroxine Warfarin	Colestyramine	ลดการดูดซึมของยาโดยการรวมตัวกันเป็นสารประกอบเชิงซ้อน
Ketoconazole	Antacids H2-blockers	ลดการดูดซึมของยา ketoconazole โดยทำให้ยามีการละลายลดลง
Penicillamine	Antacids containing Al^{3+} , Mg^{2+} , iron preparations, food	จับตัวกันเป็น chelates ที่ละลายน้ำได้น้อยลง ทำให้ penicillamine ถูกดูดซึมได้ลดลง
Penicillin	Neomycin	Neomycin อาจทำให้เกิดความผิดปกติในการดูดซึม (malabsorption state)
Quinolone antibiotics	Antacids containing Al^{3+} , Mg^{2+} , milk, Zn^{2+} (?), Fe^{2+}	จับตัวกันเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ถูกดูดซึมได้น้อยลง
Tetracyclines	Antacids containing Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Bi^{2+} , milk, Zn^{2+} , Fe^{2+}	จับตัวกันเป็น chelates ที่ละลายน้ำได้น้อยลง ทำให้ยาปฏิชีวนะถูกดูดซึมได้ลดลง

1.1.2. การดูดซับ และการรวมตัวกันเป็นสารประกอบเชิงซ้อนอื่น ๆ (Adsorption, chelation and other complexing mechanism) เช่น ผงถ่าน (activated charcoal) มีฤทธิ์เป็นตัวดูดซับ ซึ่งมักใช้ในการรักษาพิษจากการใช้ยาเกินขนาด ในขณะเดียวกัน ผงถ่านอาจมีการดูดซับยาอื่นที่ใช้ในการรักษาพร้อมด้วยได้ ส่วนยาลดกรดก็สามารถดูดซับตัวยาก็ได้มากมายหลายชนิด ร่วมกับอาจมีกลไกอื่นร่วมด้วย เช่น การที่ยา tetracycline จับตัวกับธาตุแคลเซียม อะลูมิเนียม บิสมัท และธาตุเหล็ก ทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่ดูดซึมได้น้อย และทำให้ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของยาปฏิชีวนะลดน้อยลง ในกรณีที่จำเป็นต้องใช้ยาเหล่านี้ร่วมกัน ควรแยกระยะเวลาในการบริหารยาห่างกัน 2-3 ชั่วโมงเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดอันตรกิริยานี้ ยาอื่น เช่น Cholestyramine ซึ่งใช้ในการจับน้ำดีและคอเลสเตอรอลในทางเดิน

อาหาร สามารถที่จะจับรวมตัวกับยาอื่นอีกได้หลายชนิด เช่นยา digoxin, warfarin และ levothyroxine ที่มักจะใช้ร่วมกัน

1.1.3. การเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร (*changes in gastrointestinal motility*) ยาส่วนใหญ่จะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายบริเวณลำไส้เล็ก ส่วนต้น ดังนั้นยาที่มีผลเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารเพื่อบีบยาสู่ลำไส้เล็กจึงอาจมีผลเปลี่ยนแปลงอัตราการดูดซึมของยาอื่นได้ แต่มักไม่มีผลต่อปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึม เช่น ยา metoclopramide จะเพิ่มอัตราการบีบตัวของทางเดินอาหารทำให้การดูดซึมยา paracetamol เร็วขึ้น อย่างไรก็ตาม การเคลื่อนไหวของลำไส้ที่ถูกเปลี่ยนแปลงไปอาจถูกรบกวนด้วยกระบวนการอื่นที่มีผลต่อการดูดซึมยาร่วมด้วยเช่น การที่ลำไส้เคลื่อนไหวช้าลง อาจทำให้ยามีการละลายได้ดีขึ้น และสัมผัสผนังลำไส้ได้นานขึ้น ซึ่งอาจทำให้มีการดูดซึมได้มากขึ้น ในขณะที่ยาบางชนิดที่อาจถูกทำลายได้ในทางเดินอาหารเช่นยา levodopa การที่ยามีระยะเวลาอยู่ในลำไส้ได้นานขึ้นอาจทำให้ยาถูกดูดซึมได้น้อยลง

1.1.4. ความผิดปกติของการดูดซึมจากทางเดินอาหารที่เกิดจากยาอื่น (*malabsorption caused by drugs*) ยา neomycin มีผลทำให้เกิดความผิดปกติในการดูดซึมจะทำให้ร่างกายดูดซึมยา digoxin และ penicillin V ได้ลดลง

1.2. กระบวนการกระจายยาในร่างกาย (*distribution*) ยาเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกนำพาไปยังอวัยวะต่าง ๆ ได้โดยการละลายในพลาสมา ยาบางชนิดจะถูกนำพาไปได้ต้องรวมตัวกับโปรตีนในร่างกายก่อน โปรตีนที่สำคัญในการนำพาเข้าไปในร่างกายได้แก่ อัลบูมิน โดยที่ความสามารถในการที่ยาจะจับรวมตัวกับอัลบูมินนั้นมีความแตกต่างกันตามคุณสมบัติเฉพาะตัวของยา การจับรวมตัวกันนี้มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลาเพื่อให้สัดส่วนของยาที่รวมตัวกับอัลบูมินและยาอิสระในเลือดเกิดภาวะสมดุล ยาที่อยู่ในรูปอิสระ จะเป็นยาที่ออกฤทธิ์ ส่วนยาที่จับอยู่กับอัลบูมินจะเป็นยาที่เก็บสำรองไว้ และป้องกันไม่ให้ยาถูกร่างกายทำลายให้หมดฤทธิ์และถูกขับออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว การที่ยาแต่ละชนิดมีความสามารถในการจับรวมตัวกับอัลบูมินต่างกัน ยาที่จับรวมตัวได้ดีกว่า จึงอาจแทนที่ยาที่มีความสามารถในการจับรวมตัวกับอัลบูมินได้น้อยกว่า และทำให้มียาอิสระในกระแสเลือดมากขึ้น โดยที่ยาที่มีความสามารถในการจับกับอัลบูมินได้ตั้งแต่ร้อยละ 99 ถึงร้อยละ 95 เมื่อมีการถูกแทนที่ จะทำให้มียาอิสระในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น จาก ร้อยละ 1 เป็นร้อยละ 4 ซึ่งเป็น 4 เท่า การแทนที่นี้จะเพิ่มปริมาณยาอิสระในกระแสเลือด ดังนั้นจึงมีผลต่อยาที่มีการกระจายตัวต่ำ เช่นยากลุ่ม sulfonyleureas เช่น tolbutamide ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้แก่ warfarin และยากันชัก phenytoin แต่ถึงแม้ยา วาร์ฟารินอาจ

ถูกแทนที่การจับกับโปรตีนแต่เมื่อยาอิสระมีปริมาณมากในกระแสเลือด ยาอิสระจะถูกทำลายและขจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว และเกิดภาวะสมดุลใหม่ โดยที่อาจไม่ต้องมีการปรับขนาดยา ยาที่เกิดอันตรายกิริยาด้วยกลไกชนิดนี้เพียงกลไกเดียวมักไม่ค่อยมีความสำคัญในทางคลินิกเมื่อใช้กับมนุษย์เนื่องจากร่างกายมักจะปรับสภาพสมดุลได้นอกจากนี้ตัวอย่างจากยา phenytoin ซึ่งในผู้ป่วยรายหนึ่งอาจมีระดับยาในเลือดเท่ากับ 50 ไมโครโมลต่อลิตร ซึ่งจะประกอบด้วยยาที่จับกับอัลบูมิน 45 ไมโครโมล และ ยาอิสระ 5 ไมโครโมลต่อลิตร (ร้อยละ 10) หากยาถูกแทนที่ด้วยยาอื่นที่จับกับโปรตีนได้สูงกว่า ทำให้มียาอิสระในเลือดร้อยละ 20 ยาอิสระจะถูกเปลี่ยนแปลงทำลายและขจัดออก จนทำให้ระดับยาในเลือดเหลือเพียงครึ่งหนึ่งเท่ากับ 25 ไมโครโมลต่อลิตร ซึ่งจะมียาอิสระเท่ากับ 5 ไมโครโมลต่อลิตรเช่นเดิม โดยไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาซึ่งหากปรับเพิ่มขึ้นอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้

- 1.3. กระบวนการสร้างและสลายยาในร่างกาย (drug metabolism) ยาบางชนิดถูกขจัดออกจากร่างกายในรูปที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นยาที่ละลายได้น้อยในไขมัน แต่หากเป็นยาที่มีคุณสมบัติตรงกันข้ามจะทำให้ยามีฤทธิ์คงอยู่ในร่างกายได้นาน ยาเหล่านี้จะถูกเปลี่ยนแปลงด้วยกระบวนการต่าง ๆ ที่เรียกว่า metabolism biotransformation biochemical-degradation หรือ detoxification โดยการเปลี่ยนแปลงทำลายยานี้ อาจเกิดขึ้นได้ในเลือด ที่ไต ที่ผิวหนัง หรือลำไส้ แต่โดยส่วนใหญ่แล้วกระบวนการนี้จะเกิดขึ้นที่ผนังของ endoplasmic reticulum ของตับ โดยกลุ่มเอนไซม์ที่เรียกว่า microsomal liver enzyme ซึ่งประกอบด้วย 2 ขั้นตอน ในขั้นตอนแรก (phase I) จะเป็นกระบวนการ oxidation reduction หรือ hydrolysis เพื่อทำให้ยามีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดีขึ้น จากนั้น ขั้นตอนที่ 2 (phase II) จะเป็นกระบวนการ coupling กับสาร glucuronic acid ซึ่งทำให้ยาหมดฤทธิ์

- 1.3.1. การกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ (enzyme induction) ซึ่งประกอบด้วย NADPH และ cytochrome P450 โดยกระบวนการนี้จะกระตุ้นให้มีเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลงทำลายยามีปริมาณสูงขึ้น แต่อาจต้องใช้เวลาหลายวันจนถึง 2-3 สัปดาห์ จึงจะมีเอนไซม์เพิ่มขึ้นในปริมาณสูงสุด และเอนไซม์นี้จะคงอยู่ได้นานถึงแม้ตัวกระตุ้นจะหมดไปแล้วก็ตาม กระบวนการนี้จะทำให้เกิดการลดลงของปริมาณและการออกฤทธิ์ของยาเป้าหมาย การแก้ไขคือการปรับเพิ่มขนาดของยาเป้าหมาย แต่ควรระวังเฝ้าติดตามผู้ป่วยเมื่อมีการหยุดใช้ยาชั่วคราวเพื่อลดขนาดของยาเป้าหมายป้องกันการใช้ยาเกินขนาด

- 1.3.2. การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ (enzyme inhibition) กระบวนการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลงทำลายยาจากยาตัวกระตุ้น ทำให้ยาเป้าหมายมีปริมาณยาในร่างกายสะสมเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับการเพิ่มขนาดยาที่ใช้ กระบวนการนี้ใช้ระยะเวลาที่จะเห็นผลของปฏิกิริยาสั้นกว่ากระบวนการกระตุ้นเอนไซม์ โดยจะเกิดผลสูงสุดได้ภายใน 2-3 วันหลังการใช้ยาร่วมกันซึ่งจะทำให้เกิดพิษจากยาได้อย่างรวดเร็ว ความสำคัญในทางคลินิกของกระบวนการนี้ขึ้นอยู่กับว่าปริมาณยาเป้าหมายที่ถูกทำให้เพิ่มสูงขึ้นนั้นอยู่ในช่วงของการรักษาหรือทำให้เกิดพิษ
- 1.3.3. cytochrome P450 isoenzymes และ การทำนายอันตรกิริยาของยา กลุ่มของเอนไซม์ P450 ที่พบในเนื้อเยื่อตับมนุษย์ที่พบแล้วในปัจจุบันมีมากกว่า 30 ชนิด โดยกลุ่มที่ทำหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงยาที่พบบ่อยได้แก่ CYP1A2 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP 3A3 และ CYP 3A4 ซึ่ง เอนไซม์ชนิด CYP 2D6 เป็นกลุ่มที่มีความแตกต่างทางพันธุกรรม นั่นคือประชากรส่วนใหญ่มีเอนไซม์ชนิดนี้เป็นปกติ แต่มีกลุ่มประชากรกลุ่มหนึ่งที่มีเอนไซม์ชนิดนี้อยู่ น้อยหรือไม่มีเลย ได้แก่ ร้อยละ 5 ถึงร้อยละ 10 ประชากร Caucasians ผิวดำ และร้อยละ 0 ถึง 2 ของประชากรชาวเอเชียและชนผิวดำ ประชากรเหล่านี้จะมีการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกายได้ช้ากว่าคนปกติ จึงทำให้พบว่าในผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่มหนึ่งจะเกิดพิษจากระดับยาเกินขนาดได้ในขณะที่ประชากรส่วนใหญ่ไม่มีความผิดปกติจากการใช้ยา ส่วน CYP 3A4 ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันทางพันธุกรรม ตารางที่ 2.2,2.3 และ 2.4 จะแสดงตัวอย่างของยาที่มีการเปลี่ยนแปลงทำลายยาผ่านระบบเอนไซม์ CYP P450 และยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งหรือกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้
- 1.3.4. การเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนของเลือดผ่านตับ (changes in blood flow through the liver) เมื่อยาถูกดูดซึมผ่านผนังทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือด ยาจะถูกนำไปผ่านตับก่อนที่จะกระจายไปทั่วร่างกาย ยาที่มีการละลายในไขมันได้ดี จะถูกเปลี่ยนแปลงด้วยกระบวนการ first pass metabolism ในขั้นตอนนี้ หากมียาที่มีผลเปลี่ยนแปลงปริมาณของเลือดที่ไหลเวียนผ่านตับจะทำให้การเปลี่ยนแปลงยาด้วยกระบวนการนี้เพิ่มขึ้นหรือลดลงได้ เช่น cimetidine ลดการไหลเวียนของเลือดที่ผ่านตับ จึงทำให้มีปริมาณยา propranolol ที่ออกฤทธิ์ได้มากขึ้น ในทางตรงกันข้าม หากมียาใดที่เพิ่มการไหลเวียนของเลือดผ่านตับ จะทำให้ยาถูกทำลายมากขึ้น และทำให้ระดับยาในเลือดลดลง

ตารางที่ 2.2 ยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยกลุ่มเอนไซม์ Cytochrome P450(6)

Cytochrome P450 isoenzyme	ยาที่ถูกเปลี่ยนแปลง
CYP1A2	Caffeine , Clozapine , Imipramine, Maprotiline, Propranolol, R-warfarin, Theophylline
CYP2D6	Amitriptyline, Captopril, Clomipramine, Codeine, Desipramine, Dextromethorphan, Diphenhydramine, Flecainide, Fluoxetine, Haloperidol, Imipramine, Meprotiline, Metoprolol, Mexiletine, Nortriptyline, Ondansetron, Papaverine, Paroxetine, Perphenazine, Propafenone, Propranolol, Thioridazine, Timolol, Venlafaxine
CYP2C9	Diclofenac, Fluvastatin, Ibuprofen, Mefenamic acid, Naproxen, Phenytoin, Piroxicam, S-warfarin
CYP2C19	Clomipramine, Diazepam, Imipramine, Omeprazole, Phenytoin, Propranolol
CYP3A4	Amiodarone, Amitriptyline, Alprazolam, Astemizole, Carbamazepine, Ciclosporin, Cisapride, Clindamycin, Clomipramine, Clonazepam, Dapsone, Dexamethasone, Dextromethorphan, Diazepam, Diltiazem, Erythromycin, Ethyl estradiol, Felodipine, Hydrocortisone, Imipramine, Indinavir, Lidocaine, Lovastatin, Midazolam, Nefazodone, Nelfinavir, Nevirapine, Nifedipine, Nimodipine, Nisoldipine, Propafenone, Quinidine, R-warfarin, Ritonavir, Saquinavir, Sertraline, Simvastatin, Tamoxifen, Testosterone, Triazolam, Venlafaxine, Verapamil, Zolpidem

ตารางที่ 2.3 ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของกลุ่มเอนไซม์ Cytochrom P450(6)

Cytochrome P450 isoenzyme	ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์
CYP1A2	Barbiturate, Omeprazole, Phenytoin, Tobacco smoke
CYP2D6	-
CYP2C9	Barbiturates, Rifampicin
CYP2C19	-
CYP3A4	Barbiturates, Carbamazepine, Dexamethasone, Phenytoin, Rifampicin

ตารางที่ 2.4 ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของกลุ่มเอนไซม์ Cytochrom P 450(6)

Cytochrome P450 isoenzyme	ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์
CYP1A2	Cimetidine, Ciprofloxacin, Fluvoxamine, Furafylline, Grapefruit juice
CYP2D6	Fluoxetine, Haloperidol, Paroxetine, Quinidine, Ritonavir, Sertraline, Thioridazine
CYP2C9	Fluconazole, Fluoxetine, Fluvoxamine, Ritonavir
CYP2C19	Fluoxetine, Fluvoxamine, Omeprazole
CYP3A4	Cimetidine, Clarithromycin, Erythromycin, Fluvoxamine, Grapefruit juice, Itraconazole, Ketoconazole, Miconazole, Nefazodone, Nelfinavir, Ritonavir

1.4. กระบวนการขับถ่ายยา (excretion) ยาจะถูกขจัดออกจากร่างกายทางน้ำดีหรือปัสสาวะ ยาที่มีขนาดโมเลกุลเล็กที่สามารถผ่านผนัง glomerular membrane ได้ จะถูกขจัดออกทางปัสสาวะ ยาบางชนิดอาจถูกขับถ่ายออกด้วยกระบวนการ active transport ที่บริเวณท่อไต ยาที่มีผลเปลี่ยนแปลงความเป็นกรดต่างของน้ำปัสสาวะ หรือมีผลต่อกระบวนการ active transport หรือมีผลต่อการไหลเวียนของเลือดที่ไต จะมีผลต่อการขจัดยาออกจากร่างกาย

1.4.1. ยาที่มีผลต่อความเป็นกรดต่างของปัสสาวะ ยาจะซึมผ่านผนังเซลล์ได้ดีขึ้น จะต้องไม่แตกตัวและละลายได้ดีในไขมัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับค่าการแตกตัว pKa และความเป็นกรดต่าง (pH) ของน้ำปัสสาวะ ความสำคัญในทางคลินิกของอันตรกิริยา

ที่เกิดขึ้นจากกระบวนการนี้มีน้อย แต่เป็นกระบวนการที่มีประโยชน์ในกรณีที่ต้องรักษาผู้ป่วยที่ใช้ยา phenobarbital หรือ salicylate เกินขนาด

- 1.4.2. ยาที่มีผลเปลี่ยนแปลงกระบวนการ *active transport* ยาที่มีผลแย่งกันขจัดออกด้วยกระบวนการนี้ เช่น probenecid จะลดการขจัดออกของยา penicillin
- 1.4.3. ยาที่มีผลเปลี่ยนแปลงปริมาณการไหลเวียนของเลือดผ่านไต ยาที่ยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandins เช่น indomethacin จะมีผลลดการขจัดยา lithium จึงทำให้ระดับยา lithium ในเลือดสูงขึ้น
- 1.4.4. ยาที่มีผลต่อกระบวนการขจัดยาออกทางน้ำดี และ *entero-hepatic shunt* ยาที่ถูกขจัดออกทางน้ำดีอาจอยู่ในรูปเดิมหรือถูก conjugated กับ glucuronide ซึ่งจะทำให้มีการละลายน้ำดีขึ้น แต่ยาที่ถูกขจัดออกแล้วนี้อาจถูกเปลี่ยนแปลงโดยแบคทีเรียในลำไส้และถูกดูดซึมกลับเข้ากระแสเลือดใหม่อีกครั้ง ทำให้มียาคงอยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้น หากแบคทีเรียในลำไส้ถูกทำลายจะทำให้ไม่มีการดูดซึมยากลับเข้ากระแสเลือด ยาจะถูกขจัดออกจากร่างกายเร็วขึ้น ตัวอย่างของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นโดยกระบวนการนี้เช่นผู้ป่วยที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดร่วมกับยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillins หรือ tetracyclines ทำให้การคุมกำเนิดไม่ได้ผล
- 1.4.5. อันตรกิริยาของ *p-glycoprotein* มีหลักฐานมากขึ้นเกี่ยวกับยาที่เกิดอันตรกิริยาต่อ *p-glycoprotein* ซึ่งเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นที่ผนังเซลล์บางชนิด โดยยาจะถูกขับออกจากเซลล์จึงมีผลต่อการดูดซึมยาเข้าร่างกาย เซลล์ที่พบได้แก่เซลล์เยื่อผนังลำไส้เล็ก และไต นั่นคือหากพบ *p-glycoprotein* ที่ผนังลำไส้เล็ก ยาบางชนิดที่ถูกดูดซึมแล้วอาจถูกผลักกลับเข้าไปในทางเดินอาหารอีกครั้ง ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายจะลดลง *p-glycoprotein* จึงเป็นกำแพงยับยั้งการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย นอกจากนี้ *p-glycoprotein* ที่พบที่เซลล์เยื่อ *blood-brain barrier* จะป้องกันยาบางชนิดไม่ให้ผ่านเข้าสู่สมอง ทั้งนี้ การทำงานของ *p-glycoprotein* อาจถูกกระตุ้นหรือยับยั้งได้ด้วยยาบางชนิด เช่น rifampicin จะกระตุ้นการทำงานของ *p-glycoprotein* ที่ผนังลำไส้ มีผลทำให้ยา digoxin ที่ถูกดูดซึมแล้วถูกผลักดันกลับไปยังทางเดินอาหาร การใช้ร่วมกันจึงมีผลลดระดับยา digoxin ในเลือด ส่วนยา cyclosporin จะยับยั้งการทำงานของ *p-glycoprotein* ที่ท่อไตทำให้การผลักดันยา digoxin กลับเข้าไปในปัสสาวะลดลง มีผลทำให้ระดับยา digoxin ในเลือดสูงขึ้น

2. กลไกทางเภสัชพลศาสตร์ของยา (pharmacodynamic interactions)

อันตรกิริยาที่เกิดโดยกลไกทางเภสัชพลศาสตร์ทำให้ผลการออกฤทธิ์ของยาถูกเปลี่ยนแปลงไปเมื่อมีการใช้ร่วมกัน โดยกลไกนี้จะเกิดขึ้นที่ตำแหน่งที่ตัวยาออกฤทธิ์ ตัวอย่างเช่น การใช้ยากระตุ้นตัวรับเบต้า เช่น ยาขยายหลอดลม salbutamol ร่วมกับยายับยั้งตัวรับเบต้าเช่น propranolol ผลของปฏิกิริยานี้เกิดขึ้นทางอ้อม เกี่ยวข้องกับกลไกทางสรีรวิทยาของร่างกาย

2.1. การเพิ่มฤทธิ์หรือเสริมฤทธิ์ของยาและเพิ่มความเป็นพิษของยา เมื่อใช้ยาที่มีการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเช่นเดียวกันร่วมกันจะทำให้ฤทธิ์ของยาเพิ่มสูงขึ้น เช่น แอลกอฮอล์ จะเพิ่มฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางเมื่อให้ร่วมกับยานอนหลับหรือยาคลายกังวล ทำให้เกิดอาการง่วงนอนมากขึ้น กลไกนี้อาจเพิ่มการออกฤทธิ์หรืออาจเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์จากยา ซึ่งยาบางชนิดเมื่อนำมาใช้ร่วมกันแล้วทำให้เกิดโทษมากกว่าประโยชน์ เช่น ทำให้เกิดพิษต่อไต พิษต่อหู ทำให้เกิดการกดไขกระดูกมากขึ้น หรือทำให้เกิดภาวะ QT prolongation แต่ทั้งนี้ผลของการเกิดอันตรกิริยาไม่สามารถทำนายได้ว่าจะเกิดขึ้นมากหรือน้อยเพียงใด

2.1.1. ภาวะ serotonin syndrome เป็นภาวะที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นตัวรับ 5-HT ที่มากเกินไป อาการแสดงที่สำคัญที่เกิดขึ้นแบ่งได้ 3 ลักษณะ ดังนี้ ลักษณะแรกคือผลต่อ mental status ได้แก่อาการสั่น (agitation) สับสน (confusion), ภาวะวุ่นวาย (mania) ลักษณะที่ 2 คือผลต่อการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic dysfunction) ได้แก่ เหงื่อออกมาก ท้องเสีย มีไข้ หนาวสั่น และลักษณะที่ 3 เกิดความผิดปกติต่อระบบประสาทที่ควบคุมกล้ามเนื้อลาย (neuromuscular abnormality) ได้แก่ ภาวะไวต่อสิ่งกระตุ้น (hyperreflexia) ควบคุมไม่ได้ (incoordination) กล้ามเนื้อเกร็ง (myoclonus) และ tremor ภาวะ serotonin syndrome เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วเมื่อมีการเพิ่มยาที่มีผลกระตุ้น serotonin ร่วมกับยาเดิม หรือแทนที่ยาเดิมโดยไม่มีกรเว้นระยะเวลาให้ยาหมดไปจากกระแสเลือด ยาที่มีรายงานทำให้เกิดภาวะนี้ได้แก่ การใช้ L-tryptophan ร่วมกับ MAOIs การใช้ tricyclic antidepressants ร่วมกับ MAOIs หรือ SSRIs แต่ทั้งนี้ภาวะนี้ไม่ได้เกิดขึ้นกับผู้ป่วยทุกราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถให้ยาร่วมกันได้โดยไม่เกิดอันตรกิริยา แต่มีการรายงานผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่เกิดผลข้างเคียงอย่างรุนแรงจากภาวะนี้

2.2. การต้านฤทธิ์หรือมีการออกฤทธิ์ตรงกันข้าม (antagonistic or opposing interaction) เช่น ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดจากยา warfarin จะถูกยับยั้งเมื่อมีการบริโภคอาหารที่อุดมไปด้วย vitamin K

2.3. อันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจากการเกิดความผิดปกติของสมดุลสารน้ำและอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย เช่นยา digoxin จะมีฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มสูงขึ้นเมื่อมีระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือดต่ำจากการใช้ยาขับปัสสาวะ หรือระดับยา lithium ในเลือดจะเพิ่มสูงขึ้นเมื่อมีการใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazides เนื่องจากทำให้การขับยา lithium ออกทางปัสสาวะลดลง

ซึ่งจากกลไกที่กล่าวมาข้างต้น กลไกที่มีความสำคัญและมีการกล่าวถึงมากที่สุดได้แก่กลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาซึ่งมีผลต่อปริมาณยาในร่างกาย โดยเฉพาะการเปลี่ยนแปลงโดยใช้เอนไซม์ Cytochrome P450

ความสำคัญของอันตรกิริยาของยาในทางคลินิก

การศึกษาถึงอันตรกิริยาของยาต่าง ๆ ได้มีการกำหนดให้ต้องทำการศึกษาทดลองในยาใหม่ทุกตัวเพื่อทำนายโอกาสที่ยาจะเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นในหลอดทดลอง ก่อนที่จะนำมาใช้กับสิ่งมีชีวิต ทั้งนี้เพื่อเป็นการประหยัดค่าใช้จ่ายในการทำการศึกษาทางคลินิก แต่อย่างไรก็ดี การศึกษาในสิ่งมีชีวิตต่อมาอาจพบว่าผลของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจริงนั้นมีความแตกต่างจากผลการศึกษาในหลอดทดลอง ทั้งนี้เนื่องจากมีปัจจัยร่วมอื่นอีกหลายประการที่เกิดขึ้นในร่างกายและอาจเปลี่ยนแปลงผลของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นได้ แต่ต่อมาเมื่อมีจำนวนผู้ป่วยที่มีการใช้ยามากขึ้น มักจะพบอัตราของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเพิ่มมากขึ้น ทำให้มีการค้นพบว่าการใช้ยาบางคู่ร่วมกันมีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ การศึกษาปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วยหลายการศึกษาพบว่าปัญหาของอันตรกิริยาของยาเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้เกิดปัญหาจากการใช้ยา(13-21)

อันตรกิริยาของยานั้นเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ซึ่งส่วนใหญ่ของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ป้องกันได้ การศึกษาของ McDonnell และคณะ (15) ซึ่งศึกษาจากแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา 437 ครั้ง พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากยาจำนวน 158 ครั้ง โดยที่ ลักษณะของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์พบว่า ร้อยละ 80 มีระดับยาในเลือดสูงจนทำให้เกิดพิษจากยาหรือตรวจพบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่เป็นผลมาจากการใช้ยา ร้อยละ 67 ของผู้ป่วยไม่ได้รับการติดตามพารามิเตอร์ของการใช้ยาอย่างเหมาะสม ร้อยละ 51 ได้รับยาในขนาดที่ไม่เหมาะสม ร้อยละ 33 มีปัญหาการใช้ยาไม่ถูกต้อง ร้อยละ 26 ได้รับยาที่มีอันตรกิริยา ร้อยละ 3 ได้รับยาที่มีข้อห้ามใช้ และร้อยละ 1 เกิดจากอาการแพ้ยา

Lazarou (16) และคณะ ได้รวบรวมรายงานการศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาระหว่างปี 1966 ถึง 1996 พบว่า ผู้ป่วยนอกต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงร้อยละ 4.7 (3.1-6.2, 95% CI) และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ยังเกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลถึงร้อยละ 10.9 (7.9-13.9, 95% CI) โดยเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงร้อยละ 2.1 (1.9-2.3, 95% CI) นอกจากนี้ยังพบว่าอาการไม่พึงประสงค์จากยาส่วนใหญ่เป็นเหตุการณ์ที่ป้องกันได้ โดยการเฝ้าติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยาและปรับขนาดยาให้เหมาะสม

Prince และคณะ (17) ศึกษาอัตราและสาเหตุของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือการมารับการรักษาฉุกเฉินจากปัญหาในการใช้ยา โดยทำการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยในเป็นเวลา 4 เดือน โดยมีผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 10,184 ราย พบว่าผู้ป่วย 293 รายหรือร้อยละ 2.9 ของผู้ป่วยที่ศึกษามีปัญหาจากการใช้ยา และ ร้อยละ 1 ของปัญหาจากการใช้ยาเหล่านี้เกิดจากอันตรกิริยาของยา ส่วน Doucet และคณะ (18) ได้ทำการศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ทำให้ผู้สูงอายุเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลโดยแบ่งปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยเป็นชนิดที่ป้องกันได้และป้องกันไม่ได้ ซึ่งอันตรกิริยาของยาจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงชนิดที่ป้องกันได้ของการศึกษานี้ ผลการศึกษาพบว่าจาก 653 ครั้งที่พบปัจจัยเสี่ยงอย่างใดอย่างหนึ่งในผู้ป่วยที่เข้าโรงพยาบาลเนื่องจากการใช้ยา ร้อยละ 41.3 ของปัจจัยเสี่ยงเหล่านั้นสามารถป้องกันได้ซึ่งได้แก่การได้รับอันตรกิริยาของยาที่ป้องกันได้ การใช้ยาในขนาดสูง และการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมกับภาวะความเจ็บป่วย นอกจากนี้ยังพบว่ามีอันตรกิริยาของยาบางคู่ที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดที่ไม่สามารถป้องกันได้ด้วย

การศึกษาของ Hohl และคณะ ในปี 1998 (13) ทำการสุ่มตัวอย่างจากเพิ่มผู้ป่วยที่มารับการรักษาในห้องฉุกเฉิน จำนวน 282 ราย พบว่าร้อยละ 10.6 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 31 ของผู้ป่วยที่ศึกษาได้รับยาที่มีแนวโน้มทำให้เกิดอันตรกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ โดยพบการได้รับคู่ยาที่มีอันตรกิริยาร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ซึ่งคู่อันตรกิริยาที่พบมากที่สุด 5 อันดับ ซึ่งคู่ที่พบมากที่สุดได้แก่การใช้ furosemide ร่วมกับ digoxin รองลงมาคือการใช้ aspirin ร่วมกับ beta-blockers การใช้ aspirin ร่วมกับ insulin การใช้ enalapril ร่วมกับ potassium supplements และ การใช้ acetaminophen ร่วมกับ warfarin ตามลำดับ

Jurlink และคณะ (19) ศึกษาผู้ป่วยสูงอายุ ตั้งแต่ 66 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยสาเหตุจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยศึกษาจากฐานข้อมูลผู้ป่วยปี

1994 ถึง 2000 เป็นเวลา 7 ปี โดยศึกษาประวัติการได้รับยาในช่วงสัปดาห์ก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยศึกษาการได้รับอันตรายจากรายการยาจำนวน 3 คู่ ได้แก่ cotrimoxazole-glyburide clarithromycin-digoxin และ potassium-sparing diuretics - ACE inhibitors พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยามีการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสูงกว่ากลุ่มควบคุม โดย odd ratio ของผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของ cotrimoxazole-glyburide มีค่าเท่ากับ 6.6 (95%CI = 4.5-9.7) ผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของ clarithromycin-digoxin มีค่าเท่ากับ 11.7 (95% CI = 7.5-18.2) และผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของ potassium-sparing diuretics - ACE inhibitors มีค่าเท่ากับ 20.3 (95% CI = 13.4-30.7)

รัตนาศาสตร์(20) วิจัยติดตามปัญหาการใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุที่โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า พบปัญหาจากการสั่งใช้ยาที่มีอันตรกิริยาอยู่ในลำดับ 3 ของปัญหาจากการใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ โดยพบร้อยละ 9.7 ของปัญหาจากการใช้ยาทั้งหมด

การศึกษานหาอุบัติการณ์ของอันตรกิริยาของยาในกลุ่มผู้ป่วยต่าง ๆ มีทั้งที่เป็นเพียงการศึกษาอันตรกิริยาที่มีแนวโน้มจะเกิดขึ้นได้ (potential drug interaction) ที่ทำการศึกษาจากการสั่งใช้ยาของแพทย์หรือประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย(22-28) และบางการศึกษามีการรายงานติดตามอุบัติการณ์ของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจริงกับผู้ป่วย (actual drug interaction) ด้วย (29-32) ซึ่งการรายงานอุบัติการณ์ของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจริงมักจะเป็นอันตรกิริยาจากการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยในที่มีการติดตามผู้ป่วยได้อย่างใกล้ชิดตลอดการศึกษา ทำให้สามารถศึกษาได้ทั้งการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาที่มีแนวโน้มจะเกิดขึ้นได้และอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจริง ในขณะที่การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยนอกจะเป็นการศึกษาย้อนหลังจากข้อมูลการจ่ายยาซึ่งส่วนใหญ่ศึกษาเฉพาะอันตรกิริยาที่มีแนวโน้มจะเกิดขึ้นได้ ซึ่งพบรายงานการศึกษาอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจริงกับผู้ป่วยนอกไม่มากนัก โดยมีรายงานอุบัติการณ์ของการได้รับยาที่มีแนวโน้มของการเกิดอันตรกิริยา (33) มีตั้งแต่ร้อยละ 9.2 ถึงร้อยละ 70.3 ในผู้ป่วยนอก ขึ้นอยู่กับการกำหนดขอบเขตของคู่อันตรกิริยาที่ทำการศึกษาและวิธีการศึกษา ส่วนการรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจริงกับผู้ป่วยโดยมีสาเหตุมาจากอันตรกิริยาของยาพบในอัตราร้อยละ 0 ถึง ร้อยละ 1.3

การศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์ของการได้รับยาที่มีแนวโน้มอาจเกิดอันตรกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ ของ Solberg และคณะ (23) คัดเลือกรายการยาที่มีแนวโน้มอันตรกิริยาของยาในผู้ป่วยนอกจำนวน 44 คู่ นำมาศึกษาย้อนหลังกับข้อมูลการจ่ายยาผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 19 ปีขึ้นไป ในปี 1998 ถึง 2001 พบว่าผู้ป่วยได้รับยาที่มีแนวโน้มจะเกิดอันตรกิริยาของยาระหว่างร้อยละ 2.0

ถึง 2.3 ต่อปี ซึ่งเมื่อศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้ยาเป้าหมายที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่น พบอัตราของผู้ที่ได้รับยาที่มีแนวโน้มจะเกิดอันตรกิริยาของยาในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ร้อยละ 6.2 ถึง 6.7 โดยกลุ่มของยาที่ศึกษาคัดเลือกจากเอกสารอ้างอิง 3 ฉบับคือ 1) Hansten and Horn's Drug Interactions, Analysis and Management 2) DrugReax System of Micromedex 3) Evaluation of Drug Interactions ได้แก่ยาใน กลุ่มยากันชัก เช่น phenytoin , carbamazepine, valproic acid กลุ่มยาลดไขมันในเลือด HMG CoA reductase inhibitors กลุ่มยาโรคหัวใจ ได้แก่ verapamil , clonidine, nitrates , ACE inhibitors ,spironolactone, triamterene, digoxin, furosemide, propranolol และ metoprolol กลุ่มยาระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ cimetidine และ sucralfate ยาต้านการแข็งตัวของเลือด warfarin ยาเม็ดคุมกำเนิด ยาฉีด insulin ยาจิตเวช ได้แก่ lithium, tricyclic-antidepressants, alprazolam และ SSRIs และยาที่ใช้ในโรคทางเดินหายใจ ได้แก่ theophylline

Guedon-Moreau และคณะ (34) ได้ทำการศึกษาใบสั่งยาในประเทศฝรั่งเศสจากฐานข้อมูลการจ่ายยาเพื่อค้นหาการสั่งใช้ยาที่มีข้อห้ามใช้ร่วมกัน โดยศึกษาข้อมูลในปี 1998 พบว่าจากข้อมูลใบสั่งยาจำนวน 5,358,374 ใบสั่งยา พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีข้อห้ามใช้ร่วมกันตามที่กำหนดในประเทศฝรั่งเศส จำนวน 14,390 ใบสั่ง คิดเป็นร้อยละ 0.28โดยเมื่อจำแนกข้อมูลใบสั่งยาในกลุ่มที่พบว่ามีข้อห้ามใช้ร่วมกันนั้นพบว่า ร้อยละ 26 เป็นยาที่มีข้อห้ามใช้ร่วมกันอย่างเด็ดขาด (absolute contraindication) และ ร้อยละ 74 เป็นยาที่มีข้อห้ามใช้ร่วมกันในผู้ป่วยบางกลุ่ม สำหรับกลุ่มยาที่จัดเป็นข้อห้ามใช้ในการศึกษานี้มี 9 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม dopaminergic antiparkinson agents , neuroleptic agents, migraine drugs (ergot alkaloid and sumatriptan), prokinetic drugs (cisapride) , antibacterial drugs (macrolides) , antifungals (imidazoles) , antiarrhythmias, betablockers และ opioid analgesics การศึกษานี้เป็นการศึกษาข้อมูลจากใบสั่งยาเท่านั้นโดยไม่ได้ติดตามดูผลของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย

Heininger-Rothbucher และคณะ(35) ทำการศึกษาอัตราการใช้ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาของยาและปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่มารับการตรวจรักษาในห้องฉุกเฉิน โดยทำการสุ่มเฉพาะผู้ป่วยมาศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้สูงอายุ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสได้รับยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาของยาร้อยละ 5.4 โดยผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี ได้รับยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาในอัตราร้อยละ 11.3 สูงกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี ซึ่งพบแนวโน้มของการได้รับยาที่มีอันตรกิริยาของยาเพียงร้อยละ 2.2

Zhan และคณะ (22) ทำการศึกษาย้อนหลังเพื่อหาอุบัติการณ์การสั่งใช้ยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาของยาและอันตรกิริยาของยากับโรค ในผู้ป่วยนอกที่เป็นผู้สูงอายุซึ่งอายุมากกว่า 65 ปี ในปี 1995 ถึง 2000 พบว่าร้อยละ 0.74 ของจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมาตรวจรักษา ผู้ป่วยจะได้รับยาที่ไม่เหมาะสมที่จะใช้ร่วมกัน โดยการศึกษาที่กำหนดคู่อันตรกิริยาที่ไม่เหมาะสมในการใช้กับผู้ป่วยสูงอายุ 6 คู่ยา ได้แก่ อันตรกิริยาระหว่าง warfarin-aspirin, warfarin-NSAIDs, warfarin-dipyridamole, warfarin-ticlopidine, warfarin-cimetidine และ monoamine oxidase inhibitor-selective serotonin reuptake inhibitors พบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ร้อยละ 6.60 ได้รับยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาที่ไม่เหมาะสม

การศึกษาศึกษาอุบัติการณ์ของการสั่งใช้ยาที่มีอันตรกิริยาของยาที่ศึกษาเฉพาะกลุ่มยา มีการศึกษาในยาหลายกลุ่ม เช่น กลุ่มยาโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ การศึกษาของ Morera และคณะ(36) ได้ทำการศึกษานานตรกิริยาของยาลดไขมันกลุ่ม statins กับยาต้านเชื้อรากลุ่ม azoles ในปี 2001 ในประเทศสเปน โดยทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยนอกโดยใช้การคัดกรองจากฐานข้อมูลแต่ละเดือนในระยะเวลา 3 phase ที่ศึกษา โดยผู้วิจัยติดตามคู่อัตราของการสั่งใช้คู่อันตรกิริยาหลังมีการออกจดหมายเตือนระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเหล่านี้ โดยพบว่า การสั่งใช้ยาไม่ได้ลดลงหลังการออกจดหมายเตือน แต่กลับลดลงหลังจากยา cerivastatin ถอนทะเบียนยาออกจากท้องตลาด

สำหรับการศึกษาที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยาของยาที่พบในประเทศไทยมีผู้รายงานทั้งในผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก โดยส่วนหนึ่งเป็นการศึกษาถึงแนวโน้มของการพบอันตรกิริยาของยาในใบสั่งยาของผู้ป่วยนอก (37-39) ในขณะที่การติดตามอันตรกิริยาของยาที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ขึ้นจริงมักติดตามในกลุ่มผู้ป่วยใน(31, 32, 40) โดยมีการติดตามในผู้ป่วยนอกเพียงเล็กน้อยเท่านั้น (30)

สำหรับการศึกษานานตรกิริยาของยาในกลุ่มผู้ป่วยนอก ได้แก่การศึกษาของ อรุณี หาญทวีพันธ์ (37) ศึกษาการเกิดอันตรกิริยาของยาเฉพาะกลุ่มยาบางกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มยาหัวใจและหลอดเลือด กลุ่มยาลดระดับน้ำตาลในเลือด และกลุ่มยาลดระดับไขมันในเลือด โดยทำการศึกษาจากใบสั่งยาผู้ป่วยนอก ของโรงพยาบาลกลาง กรุงเทพมหานคร พบว่ามีใบสั่งยาที่มีการสั่งใช้ยาที่มีแนวโน้มของการเกิดอันตรกิริยาของยาในกลุ่มที่ศึกษา ในอัตราร้อยละ 12.02 ของใบสั่งยาผู้ป่วยนอกทั้งหมดที่ทำการศึกษา และเป็นการศึกษาแนวโน้มของการเกิดอันตรกิริยาของยาที่ตรวจพบในใบสั่งยา โดยไม่ได้ศึกษาถึงผลของการใช้ยาที่มีอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจริงกับผู้ป่วยนอก

Janchawee และคณะ(38) ทำการศึกษาย้อนหลังโดยตรวจสอบอันตรกิริยาของยาในผู้ป่วยนอกทั้งหมดของโรงพยาบาลระดับมหาวิทยาลัยโดยใช้ข้อมูลใบสั่งยาจากฐานข้อมูลการจ่ายยาผู้ป่วยนอกด้วยระบบคอมพิวเตอร์ที่ได้พัฒนาขึ้นเอง พบว่าอัตราของการสั่งใช้ยาที่มีแนวโน้มจะเกิดอันตรกิริยาของยาพบได้ร้อยละ 27.9 และเป็นอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกพบได้ร้อยละ 2.6 การศึกษานี้ใช้การอ้างอิงคู่อันตรกิริยาจาก Drug Interaction Facts

เสริมสุข จันทรีไต้ (30)ติดตามอันตรกิริยาของยากันชักในผู้ป่วยนอก สถาบันประสาท พบว่าความชุกในการสั่งใช้ยาที่มีอันตรกิริยาทั้งหมดร้อยละ 27.88 และ พบอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจริงกับผู้ป่วยร้อยละ 1.6 การศึกษานี้ใช้ Drug Interaction Facts ตรวจสอบคู่ยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาเมื่อใช้ร่วมกับยากันชักในทุกระดับความรุนแรง

นงลักษณ์ ไตรรักษา(39) ศึกษาแนวโน้มการเกิดอันตรกิริยาของยาจากใบสั่งยาผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าเป็นเวลา 1 เดือนโดยใช้ ข้อมูลอันตรกิริยา จาก Micromedex DRUGREAX ในการตรวจสอบคู่ยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยา พบว่าจากใบสั่งยาที่มีรายการยาตั้งแต่ 2 รายการขึ้นไป มีการสั่งใช้ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาของยาในอัตราร้อยละ 38.03 และอัตราการพบแนวโน้มการเกิดอันตรกิริยาของยาจะเพิ่มสูงขึ้นตามจำนวนรายการยา โดยเมื่อมีรายการยาตั้งแต่ 5 รายการยาขึ้นไปจะพบอันตรกิริยามากกว่าร้อยละ 50 ซึ่งร้อยละ 9.56 ของอันตรกิริยาที่พบทั้งหมด จัดเป็นอันตรกิริยาที่มีความรุนแรงสูง (major severity)

จะเห็นได้ว่า อัตราของการพบอันตรกิริยาของยา มีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับรูปแบบการศึกษาและคำจำกัดความของการศึกษา นอกจากนี้ การใช้เอกสารอ้างอิงสำหรับการตรวจสอบแนวโน้มของอันตรกิริยาของยา ก็มีผลต่ออัตราของการพบอันตรกิริยาของยาด้วยเช่นกัน เนื่องจากการกำหนดความร้ายแรงของอันตรกิริยาของยามีความแตกต่างกันในแต่ละเอกสารอ้างอิง นอกจากนี้รายการคู่อันตรกิริยาที่เฝ้าติดตามในแต่ละการศึกษาก็ยังมีความแตกต่างกันด้วย ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการนำมาเปรียบเทียบกัน รวมทั้งมีการค้นพบอันตรกิริยาใหม่ๆ เกิดมากขึ้นด้วยเช่นกัน

Malone และคณะ(41) ทำการศึกษาเพื่อรวบรวมรายการของคู่อันตรกิริยาที่มีความสำคัญทางคลินิก (clinically important drug-drug interactions –DDIs) สำหรับบันทึกในระบบคอมพิวเตอร์เพื่อการเฝ้าระวังในการจ่ายยาผู้ป่วยนอก โดยสืบค้นข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงอันตรกิริยา 4 ฉบับ ของปี 2001 ได้แก่ Evaluation of Drug Interactions, Drug Interaction Facts, Drug Interactions: Analysis and Management และ MICROMEDEX (DRUG-REAX) ซึ่งพบว่ามีคู่อันตรกิริยาที่อันตรกิริยาที่ระบุว่ามี ความรุนแรงสูงตรงกัน ในเอกสารอ้างอิงทั้งหมด 62

คู่ และเมื่อใช้วิธี Delphi คัดกรองโดยแพทย์ เกสัชกรคลินิก และผู้เชี่ยวชาญ เพื่อคัดเลือกอันตราย ภัยอย่างมีนัยสำคัญในทางคลินิกในการจ่ายยาผู้ป่วยนอกร่วมกับการเพิ่มเติมคู่อันตรายที่ แพทย์เห็นว่าสมควรอยู่ในรายการเฝ้าระวังเพิ่มเติม พบว่าได้คู่อันตรายทั้งหมด 25 คู่ที่ต้อง ติดตามเฝ้าระวังการใช้ในผู้ป่วยนอก ดังมีรายละเอียดตามตารางที่ 2.5

ตารางที่ 2.5 รายการคู่อันตรายที่มีความสำคัญทางคลินิก (41)

Object drug or Drug class	Precipitant drug or Drug class
Anticoagulants (warfarin)	Thyroid hormones (levothyroxine, liothyronine)
Benzodiazepines (alprazolam, triazolam)	Azole antifungal agents (fluconazole, itraconazole, ketoconazole)
Cyclosporine	Rifamycins (rifampin)
Dextromethorphan	MAO inhibitors (selegiline)
Digoxin	Clarithromycin
Ergot alkaloids (dihydroergotamine, ergotamine)	Macrolide antibiotics (clarithromycin, erythromycin)
Estrogen-progestin products (oral contraceptives)	Rifampin
Ganciclovir	Zidovudine
MAO inhibitors (selegiline)	Anorexiant (diethylpropion, mazindol, phentermine, phenylpropanolamine, sibutramine)
MAO inhibitors (selegiline)	Sympathomimetics (dopamine, ephedrine, metaraminol, phenylephrine, pseudoephedrine)
Meperidine	MAO inhibitors (selegiline)
Methotrexate	Trimethoprim (trimethoprim-sulfamethoxazole, trimethoprim)
Nitrates (nitroglycerine, isosorbide dinitrate/mononitrate)	Sildenafil
Pimozide	Macrolide antibiotics (clarithromycin, erythromycin)
Pimozide	Azole antifungal agents (fluconazole, itraconazole, ketoconazole)
SSRIs (citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, nefazodone, paroxetine, sertraline, venlafaxine)	MAO inhibitors (selegiline)

ตารางที่ 2.5 รายการคู่อันตรกิริยาที่มีความสำคัญทางคลินิก (ต่อ) (41)

Object drug or Drug class	Precipitant drug or Drug class
Theophylline	Quinolones (ciprofloxacin)
Theophylline	Fluvoxamine
Thiopurines (azathioprine, mercaptopurine)	Allopurinol
Warfarin	Nonsteroid anti-inflammatory drugs (celecoxib, diclofenac, flurbiprofen, fenoprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, mefenamic acid, nabumetone, naproxen, piroxicam, sulindac)
Warfarin	Cimetidine
Warfarin	Fibric acid derivatives (fenofibrate, gemfibrosil)
Warfarin	Barbiturates (amobarbital, phenobarbital, secobarbital)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มีการพยายามหาวิธีการในการป้องกันการเกิดอันตรกิริยาของยาในผู้ป่วยนอก ด้วยการคัดกรองและการให้ข้อมูลกลับไปยังแพทย์ผู้สั่งใช้ยา โดยมีการจัดทำเป็นระบบตรวจสอบอันตรกิริยาด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์(36, 42-45) และการใช้บัตรเตือนคู่อันตรกิริยา(1) ซึ่งพบว่าเมื่อตรวจสอบพบการสั่งใช้ยากู้ันตรกิริยาและเภสัชกรมีการให้ข้อมูลส่งกลับไปยังแพทย์ช่วยลดอัตราการสั่งใช้ยากู้ันตรกิริยาในบางคู่ได้ Halkin และคณะ (43) ได้ทำการศึกษาการป้องกันอันตรกิริยาของยาโดยใช้การตรวจสอบคัดกรองรายการยาที่แพทย์สั่งให้กับผู้ป่วยนอกตามสถานบริการเภสัชชุมชนและคลินิกแพทย์ในประเทศอิสราเอล โดยทำการศึกษา 3 ช่วงเวลาซึ่งนานช่วงละ 6 เดือน เพื่อดูอัตราการสั่งใช้ยาที่มีอันตรกิริยาระหว่างกัน และอัตราของผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ โดยทำการศึกษารวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 775,186 ราย สั่งใช้ยาโดยแพทย์จำนวน 5,504 ท่าน ได้รับยาจากสถานบริการเภสัชชุมชนจำนวน 572 แห่ง พบว่าการสั่งใช้ยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันลดลงในช่วงระยะเวลาที่ 2 และ 3 ของการศึกษาในอัตราร้อยละ 21.1 และ 67.5 ตามลำดับ

นอกจากนี้ Malone และคณะ (46) ยังได้นำคู่อันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกที่ศึกษาไว้ในปี 2000 จำนวน 25 คู่มาทำการศึกษาย้อนหลังจากฐานข้อมูลการจ่ายยาโดยศึกษาจากข้อมูลเดือนเมษายน ปี 2000 ถึง มิถุนายน ปี 2002 พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin มีความชุกของการสั่งใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม NSAIDs สูงที่สุดคือ 242.7 ครั้งต่อ 1000 ราย ซึ่งจากผลของการนำคู่อันตรกิริยาเหล่านี้บันทึกไว้ในระบบการจ่ายยา ของงานเภสัชกรรมทำให้เกิดระบบการเตือนเมื่อตรวจสอบพบคู่อันตรกิริยาที่สั่งใช้ร่วมกัน โดยคู่อันตรกิริยาเหล่านี้ถูกยกเลิกร้อยละ 20 ถึง ร้อยละ 46

การศึกษาของระบบตรวจสอบอันตรกิริยาที่กล่าวมาแล้วเป็นการศึกษาหลังจากแพทย์สั่งใช้ยาให้แก่ผู้ป่วยแล้วและข้อมูลการจ่ายยามีการรวบรวมและตรวจสอบภายหลังการจ่ายยา ซึ่งการเสนอแนะข้อมูลกลับไปยังแพทย์ผู้สั่งใช้ยาไม่ได้เกิดขึ้นในทันทีก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยา แต่เป็นการให้ข้อมูลย้อนหลังและติดตามการสั่งใช้ยาของแพทย์ต่อไป อย่างไรก็ตามอันตรกิริยาของยาบางคู่อันตรกิริยาที่สั่งใช้ร่วมกันทั้งนี้เนื่องจากมีข้อบ่งใช้ร่วมกัน ซึ่งในการศึกษาต่อมาจึงได้มีการสร้างระบบเตือน และการคัดกรองปัญหาของผู้ป่วยก่อนที่จะส่งข้อมูลกลับไปยังแพทย์ โดย Peng และคณะ(33) ทำการการศึกษาที่เกี่ยวกับอันตรกิริยาที่มีแนวโน้มจะเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยนอกและบทบาทของเภสัชกรในการคัดกรองผู้ป่วย โดยศึกษาข้อมูลจากฐานข้อมูลการจ่ายยาผู้ป่วยนอกเป็นเวลา 12 เดือน ในปี 2002 โดยตรวจสอบอันตรกิริยาจำนวน 69 คู่ ที่เป็นอันตรกิริยาที่มีความร้ายแรง โดยใช้ระบบคอมพิวเตอร์ในการตรวจสอบคัดกรองอันตรกิริยาที่มีความสำคัญทางคลินิก

ร่วมกับการมีเภสัชกรคลินิกศึกษาเวชระเบียนผู้ป่วยที่ผ่านการคัดกรองด้วยคอมพิวเตอร์ย้อนหลัง ภายใน 1 วัน และส่งจดหมายเตือนไปยังแพทย์ผู้สั่งใช้ยา การศึกษานี้พบว่า การใช้คอมพิวเตอร์ ตรวจสอบขั้นต้นจะพบอันตรายของยาในผู้ป่วยที่ศึกษาร้อยละ 12.1 และในผู้ป่วยที่พบอันตรายของยาเหล่านี้เมื่อผ่านการคัดกรองโดยเภสัชกรเพื่อค้นหาผู้ป่วยที่อาจเกิดอันตรายของยาที่ร้ายแรงและจำเป็นต้องมีการเตือนแพทย์ผู้สั่งใช้ยาในอัตราร้อยละ 6 ซึ่งเป็นเพียงร้อยละ 0.04 ของผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด ซึ่งช่วยลดการส่งข้อมูลกลับไปยังแพทย์ด้วยการเตือนอันตรายที่ไม่น่าเป็นห่วงได้

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถคาดเดาได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยานั้น การคัดกรองด้วยเกณฑ์ที่เหมาะสมสามารถตรวจพบความผิดปกติหรือความคลาดเคลื่อนทางยาจากการสั่งใช้ยาที่ไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยซึ่งอาจนำมาซึ่งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยงจำเพาะอื่น ๆ ที่พบในผู้ที่ใช้ยาดัง (47) เช่น

1. ปัจจัยจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา ได้แก่ ขนาดยาที่ได้รับ วิธีการบริหารยา จำนวนรายการยาที่ได้รับ
2. ปัจจัยจากความคลาดเคลื่อนในการใช้ยา เช่น การสั่งใช้ยาที่ไม่เหมาะสม และความร่วมมือในการบริหารยาของผู้ป่วย
3. ปัจจัยเสี่ยงที่ขึ้นอยู่กัตัวผู้ป่วยเอง เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก การทำงานของตับและไต โรคอื่นที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วย

โดยปัจจัยเสี่ยงบางชนิดมีความสัมพันธ์กับยาในทุกกลุ่ม แต่ปัจจัยเสี่ยงบางชนิดอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับผู้ป่วยเมื่อมีการใช้ยาบางกลุ่มเท่านั้น อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มเสี่ยงต่าง ๆ ควรมีการติดตามอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยง เช่น ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีตับหรือไตทำงานบกพร่อง สำหรับจำนวนรายการยาที่ได้รับนั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงจากภายนอกร่างกายที่มีผลต่อการพบแนวโน้มของการเกิดอันตรายของยา อันจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดอาการ ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้มากขึ้น

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเกิดขึ้นได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา แต่ในบางครั้งอาจเกิดจากความคลาดเคลื่อนทางยา โดยพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่อาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดปัญหาจากการใช้ยา (34, 47, 48) ได้แก่ เพศ ซึ่งเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย อายุของผู้ป่วยโดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ ความบกพร่องในการทำงานของอวัยวะที่ทำหน้าที่ขจัดยา ได้แก่ ตับและไตบกพร่อง และจำนวนยาที่ผู้ป่วยได้รับซึ่งพบรายงานตั้งแต่ 5 รายการ

ยาขึ้นไป นอกจากนี้รายการยาที่พบว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์กับผู้ป่วย ได้แก่(14, 17, 47, 49-51)

1. ยาในกลุ่ม analgesics เช่นยาในกลุ่มฝิ่น และ อัลคาลอยด์ของฝิ่น
2. ยาในกลุ่ม antibiotics
3. ยาในกลุ่ม cardiovascular drugs เช่น digitalis glycosides
4. ยาในกลุ่ม anticoagulant เช่น warfarin
5. ยาในกลุ่ม psychotherapeutic เช่น sedatives
6. ยาในกลุ่ม chemotherapeutic agents
7. ยาในกลุ่ม bronchodilators เช่น theophylline
8. ยาในกลุ่ม anticonvulsants เช่น phenytoin
9. ยาในกลุ่ม diuretics เช่น furosemide
10. electrolyte supplements

จะเห็นได้ว่ารายการยาข้างต้นเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงและมีความสำคัญในทางคลินิก ซึ่งยาหลายตัวมีอันตรกิริยาเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นทำให้ผู้ป่วยที่ใช้ยาได้รับอันตรายจากการใช้ยานั้นร่วมกันได้ ซึ่งผลของอันตรกิริยานั้นมีความรุนแรงทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือต้องรีบทำการแก้ไขอันตรกิริยานั้นเพื่อป้องกันอันตรายร้ายแรงที่อาจเกิดขึ้นในทันที

การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีทั้งที่สามารถป้องกันได้และไม่สามารถป้องกันได้ อันตรกิริยาของยาทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถหลีกเลี่ยงหรือป้องกันได้ โดยการบริหารจัดการอย่างเป็นระบบ โดยมีการทำงานร่วมกันของทีมสหสาขาวิชาชีพ ทำให้ได้มุมมองที่แตกต่างกัน ทั้งนี้เพื่อเป้าหมายร่วมกันในการดูแลรักษาผู้ป่วย การจัดทำระบบที่เหมาะสมสำหรับการปฏิบัติงานร่วมกัน โดยมีการแบ่งหน้าที่กันอย่างชัดเจน จะช่วยกันทำงานให้บรรลุเป้าหมาย ทั้งนี้ เพื่อให้เกิดคุณภาพของการบริการทางการแพทย์ และเพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วย ความรับผิดชอบของเภสัชกรโรงพยาบาลที่มีต่อกระบวนการใช้ยา ทำให้เภสัชกรต้องเข้าไปมีส่วนร่วมในกระบวนการดูแลรักษาผู้ป่วย ลดความเสี่ยงของผู้ป่วยที่จะได้รับอันตรายจากการใช้ยา ช่วยส่งเสริมให้มีการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ความตระหนักในกระบวนการคุณภาพนี้ ทำให้ต้องมีการจัดสร้างระบบที่เหมาะสมขึ้นเพื่อควบคุมดูแลการใช้ยา และให้คำแนะนำที่เหมาะสม ทั้งแก่ผู้ป่วย และแก่แพทย์ผู้สั่งใช้ยา

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาโดยดำเนินการศึกษาวิจัยไปข้างหน้า (Descriptive prospective study) การดำเนินการวิจัยแบ่งเป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

1. การเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย
2. การดำเนินการวิจัย
3. การรวบรวมข้อมูลวิเคราะห์และอภิปรายผล
4. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง
2. คัดเลือกและจัดทำแนวทางในการติดตามการใช้ยาที่มีโอกาสการเกิดอันตรกิริยาของยาที่มีความสำคัญทางคลินิก (clinical significant drug-drug interaction) (ภาคผนวก ก) โดยคัดเลือกจากเอกสารอ้างอิง ได้แก่ Drug Interaction Facts 2004 เป็นเอกสารหลัก

2.1. การคัดเลือกขั้นตอนที่ 1

- 2.1.1. คัดเลือกจากคู่อันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญของอันตรกิริยาระดับ 1 ซึ่งทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระดับรุนแรงสูง (major)
- 2.1.2. คัดเลือกจากรายการยาที่มีช่วงการรักษาแคบหรือจัดเป็นยาความเสี่ยงสูงที่ได้กำหนดไว้ตามบัญชีของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยคัดเลือกคู่อันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญของอันตรกิริยาระดับ 2 หรือทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระดับปานกลาง (moderate)

พบว่าได้คู่อันตรกิริยาที่ควรเฝ้าระวังในการจ่ายยาผู้ป่วยนอกทั้งหมด 119 คู่

2.2. การคัดเลือกขั้นตอนที่ 2

- 2.2.1. จากคู่อันตรกิริยาทั้งหมด 119 คู่ กองเภสัชกรรมได้นำมาพิจารณาใหม่เนื่องจากมีคู่ยาที่กำหนดให้ติดตามมากกว่าจะสามารถติดตามได้ทั้งหมด จึงพิจารณาให้คัดเลือกเฉพาะรายการยาที่จัดอยู่ในกลุ่มที่เป็นยาความเสี่ยงสูง และยาที่มีหลักฐานรายงานการเกิดอันตรกิริยาอย่างชัดเจนในระดับ probable ถึง established
- 2.2.2. ได้คู่อันตรกิริยาของยาที่นำมาจัดทำบัญชียาเฝ้าระวังใน 3 ระดับ โดยจัดทำเป็นบัญชียาดังนี้

บัญชี 1 ยาที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน ได้แก่

- | | |
|--|-------------|
| ก. อันตรกิริยาของยาที่ทำให้เกิดภาวะ QT prolongation | จำนวน 2 คู่ |
| ข. อันตรกิริยาของยา sildenafil | จำนวน 1 คู่ |
| ค. อันตรกิริยาของยาที่ทำให้เกิดภาวะ serotonin syndrome | จำนวน 6 คู่ |

บัญชี 2 ยาที่สามารถใช้ร่วมกันเมื่อมีข้อบ่งชี้ โดยต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างเหมาะสม ได้แก่

- | | |
|--|--------------|
| ก. อันตรกิริยาของยา digoxin | จำนวน 12 คู่ |
| ข. อันตรกิริยาของยา theophylline | จำนวน 8 คู่ |
| ค. อันตรกิริยาของยา potassium sparing diuretic | จำนวน 21 คู่ |
| ง. อันตรกิริยาของยา carbamazepine | จำนวน 2 คู่ |
| จ. อันตรกิริยาของยา phenytoin | จำนวน 6 คู่ |
| ฉ. อันตรกิริยาของยา warfarin | จำนวน 30 คู่ |

บัญชี 3 คู่อันตรกิริยาของยาที่ให้ร่วมกันได้โดยต้องให้คำแนะนำการบริหารยา เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดอันตรกิริยา ได้แก่

- | |
|---|
| ก. อันตรกิริยาของยา aluminum , ferrous, calcium , magnesium |
| ข. อันตรกิริยาของยาลดกรด และยาต้านเชื้อรา |
| ค. อันตรกิริยาของยาต้านเชื้อรา และยา rifampicin |
| ง. อันตรกิริยาของยาที่มีฤทธิ์ดูดซับ ได้แก่ kaolinpectin , cholestyramine, dioctahedral smectite, carbon , fiber laxatives |

โดยคู่ยาในบัญชีที่ 1 และ 2 ทั้งหมด (87 คู่ยา) จะบรรจุไว้ในโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำหรับตรวจสอบอันตรกิริยาของยา ซึ่งเมื่อมีการสั่งจ่ายร่วมกัน ก็จะมีการแสดงข้อความเตือนบนหน้าจอ สำหรับบัญชีที่ 3 จะไม่มีการเตือนบนหน้าจอ แต่จะมีข้อความไว้ในฉลากยา เมื่อเภสัชกรส่งมอบยา จะให้คำแนะนำตามข้อมูลที่ได้ระบุไว้ รายละเอียดตาม ภาคผนวก ข

3. จัดทำเครื่องมือที่ใช้ในการติดตามผู้ป่วย ได้แก่
 - 3.1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
 - 3.2. แบบประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
 - 3.3. แบบปรึกษาแพทย์
 - 3.4. แบบสอบถามความคิดเห็นต่อระบบการติดตามอันตรกิริยาของยาจากแพทย์ และผู้ป่วย
4. ทดสอบเครื่องมือที่ใช้และปรับปรุงตามความเหมาะสม

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยาตามรายการยาที่เฝ้าระวังติดตามอันตรายของยา
2. ผู้ป่วยที่รับการตรวจรักษาแบบผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และสามารถติดตามข้อมูลประวัติการตรวจรักษาได้
3. ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามประวัติการตรวจรักษาได้ภายในระยะเวลาที่ดำเนินการวิจัย
2. ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาที่มีอันตรายของยาตามรายการที่กำหนดให้มีการติดตามโดยผู้ป่วยได้รับยาจากห้องจ่ายยาผู้ป่วยนอกตึกตรวจโรคชั้น 1 ในช่วงระยะเวลาที่ดำเนินการวิจัยคือตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 2548 ถึงเดือน เมษายน 2549

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

1. คัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยาที่มีแนวโน้มการเกิดอันตรกิริยาของยาโดยใช้ระบบการตรวจสอบอันตรกิริยาจากคอมพิวเตอร์บริการผู้ป่วยนอก
2. ผู้วิจัยคัดกรองผู้ป่วยที่ได้รับยาในบัญชีที่ 1 และ 2 ที่ต้องติดตามผลของการใช้ยา
 - 2.1. สัมภาษณ์ผู้ป่วยตามแบบฟอร์มที่กำหนด สำหรับผู้ป่วยที่มีแนวโน้มการเกิดอันตรกิริยาของยา ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป ความร่วมมือในการบริหารยา อาการไม่พึงประสงค์ รวมทั้งการใช้ยาหรือผลิตภัณฑ์อื่นที่ผู้ป่วยใช้ภายในช่วงระยะเวลา 1 เดือน
 - 2.2. ตรวจสอบข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องจากฐานข้อมูลผู้ป่วยนอก
 - 2.3. ตรวจสอบข้อมูลอื่น ๆ จากแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วยนอก (ในกรณีไม่สามารถติดตามแฟ้มผู้ป่วยได้ ขณะทำการสัมภาษณ์ผู้ป่วย ผู้วิจัยจะสืบค้นข้อมูลย้อนหลังภายใน 48 ชั่วโมง)
3. ปรึกษาแพทย์ผู้รักษาในกรณีสงสัยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา หรือผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม
4. ให้คำแนะนำผู้ป่วยและติดตามผู้ป่วยโดยติดตามตามใบนัดของแพทย์อย่างน้อย 1 ครั้ง และ/หรือร่วมกับการโทรศัพท์ติดตามผู้ป่วยที่บ้านภายใน 1-2 สัปดาห์หลังได้รับยา โดยการติดตามผู้ป่วยดังนี้
 - 4.1. ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาเป็นครั้งแรก
 - 4.2. ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ มีความบกพร่องหรือมีการทำงานของตับและไตเปลี่ยนแปลงไป , ได้รับยามากกว่า 5 รายการในใบสั่งยา , หรือมีความเจ็บป่วยที่ต้องรับการตรวจรักษาจากแพทย์มากกว่า 1 ท่าน
 - 4.3. ผู้ป่วยเก่าที่สงสัยว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาของยา
 ผู้ป่วยที่ได้คัดกรองและติดตามผลของการใช้ยาจะได้รับการสัมภาษณ์ข้อมูลเพิ่มเติม ร่วมกับการสืบค้นเวชระเบียนประวัติที่จำเป็น ส่วนผู้ป่วยที่ไม่พบปัญหาจากการใช้ยาจะได้รับคำแนะนำจากเภสัชกรที่ทำหน้าที่จ่ายยาตามปกติ
5. ประเมินความคิดเห็นต่อระบบการติดตามการเกิดอันตรกิริยาของยา โดยใช้แบบสอบถาม
 - 5.1. แพทย์ โดยคัดเลือกจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและแพทย์ที่ได้ทำการรักษาอันตรกิริยาของยา
 - 5.2. ผู้ป่วยโดยคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ผ่านการคัดกรองและติดตามอันตรกิริยาของยา

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าได้จัดทำบัญชียาอันตรายของยาเดิมไว้โดยจัดทำเป็นโปรแกรมตรวจสอบข้อมูลขณะบันทึกข้อมูลการจ่ายยา ซึ่งผู้วิจัยได้เพิ่มเติมคู่ยาตามที่ได้คัดเลือกเพิ่มเติมดังแสดงในตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 บัญชีอันตรายของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่กำหนดไว้เดิมและที่เพิ่มเติม

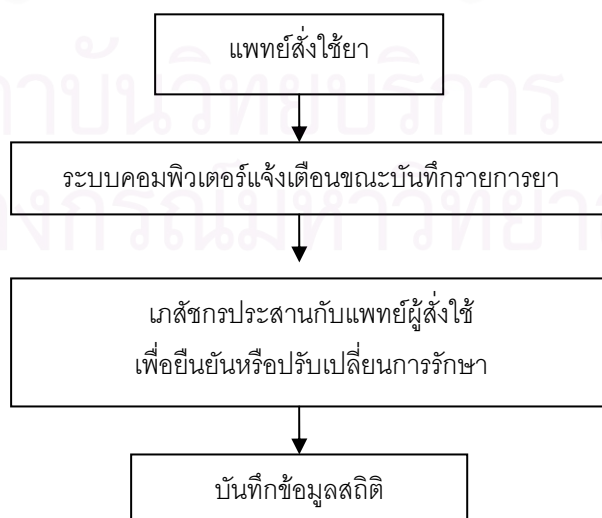
ยาเป้าหมาย	ยาคู่กรณี	หมายเหตุ
Cisapride*	-amiodarone* -azole antifungal* (ketoconazole, itraconazole, fluconazole) -acetazolamide* ,methazolamide* -loop diuretics* (furosemide, torsemide) -erythromycin* , clarithromycin*	*บัญชีเดิม เลิกใช้ cisapride เนื่องจาก ทะเบียนยา ถูกยกเลิก
Thioridazine	-fluoxetine* -propranolol	* บัญชีเดิม
Sildenafil	-nitrate*	* บัญชีเดิม
Serotonin reuptake inhibitors	-monoamine oxidase inhibitors (selegiline)	
Digoxin	-amiodarone, propafenone , quinine , verapamil -clarithromycin , erythromycin -potassium depleting diuretics (furosemide, HCTZ, indapamide) -methimazole, propylthiouracil -metoclopramide	
Potassium sparing diuretic	-potassium supplement* -angiotensin converting enzyme inhibitors	* บัญชีเดิม
Carbamazepine	-clarithromycin , erythromycin	
Theophylline	-quinolones (ciprofloxacin , norfloxacin) -macrolides (erythromycin, clarithromycin, azithromycin) -propranolol -phenytoin, rifampicin	
Phenytoin	-amiodarone -disulfiram -fluconazole -isoniazid -ticlopidine -trimethoprim	

ตารางที่ 3.1 บัญชีอันตรายกิริยาของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่กำหนดไว้เดิมและที่เพิ่มเติม (ต่อ)

ยาเป้าหมาย	ยาคู่กรณี	หมายเหตุ
Warfarin	-amiodarone* -azole antifungal (fluconazole, ketoconazole, itraconazole) -aspirin (high dose), NSAIDs -erythromycin, clarithromycin, azithromycin -cholestyramine -danazole, oxymetholone -disulfiram -fenofibrate , gemfibrosil -thyroxine -metronidazole -phenobarbital, rifampicin -sulfasalazine, cotrimoxazole -vitamin k	* บัญชีเดิม

ในขั้นตอนการปฏิบัติงานสำหรับผู้ป่วยนอกตามบัญชียาเดิมที่กำหนดไว้ 5 รายการนั้น ขั้นตอนการปฏิบัติเดิมได้กำหนดไว้ให้มีเพียงการสอบถามกลับไปยังแพทย์เพื่อยืนยันการสั่งใช้โดยได้มีการคัดกรองหรือไม่มีการติดตามพารามิเตอร์ของยาก่อนการสอบถาม ซึ่งขั้นตอนการปฏิบัติสำหรับการจ่ายยาผู้ป่วยนอก(เดิม) แสดงไว้ในแผนภูมิที่ 3.1

ภาพประกอบที่ 3.1 ขั้นตอนการปฏิบัติเมื่อพบอันตรายยาในใบสั่งยาผู้ป่วยนอก (เดิม)

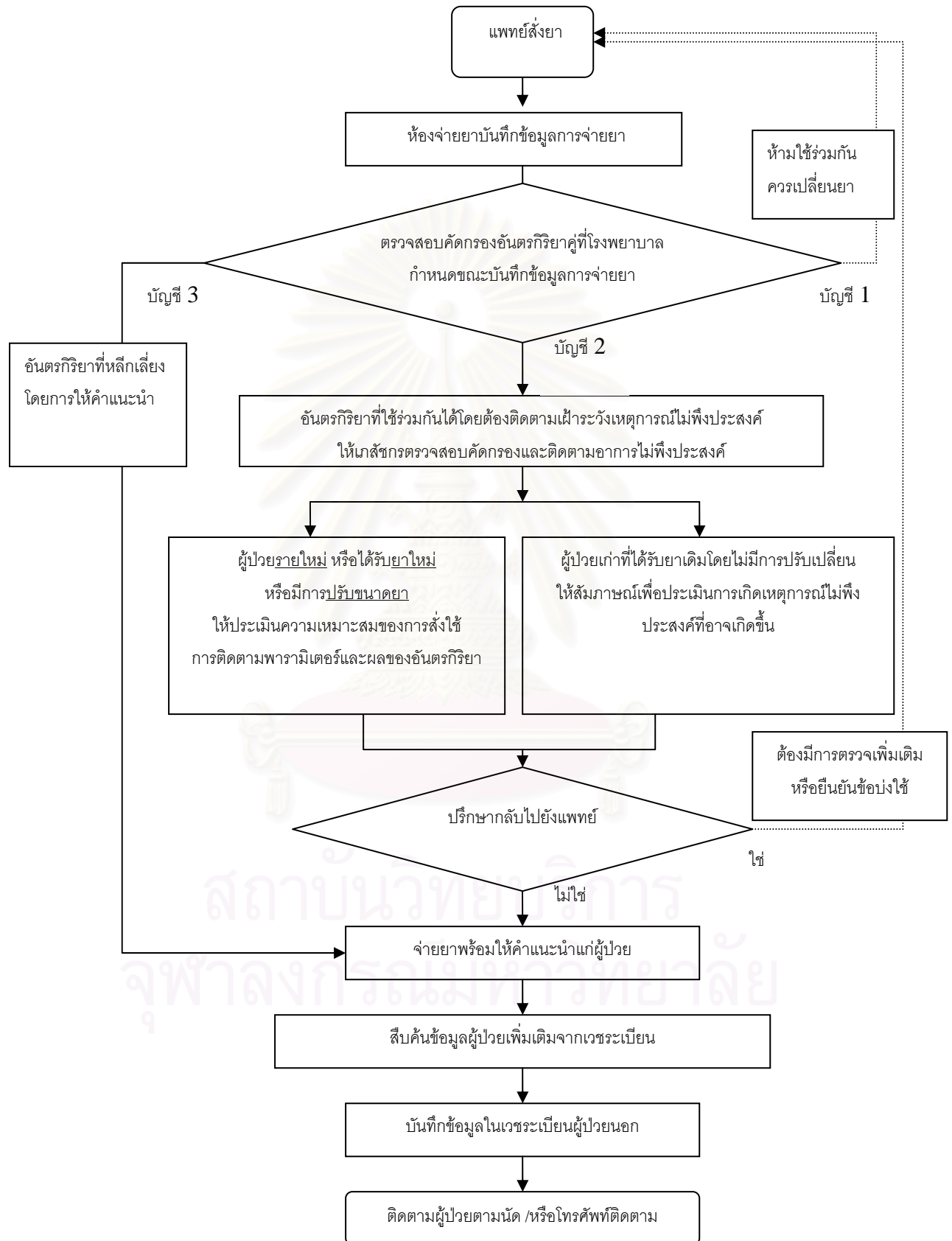


ในขั้นตอนการปฏิบัติงานใหม่ จะมีการคัดกรองผู้ป่วยที่ใช้ยาโดยที่ให้เภสัชกรคัดกรองและตรวจสอบพารามิเตอร์ของการใช้ยาโดยมีการจัดแบ่งบัญชีอันตรายของยาเป็น 3 บัญชี เพื่อกำหนดระดับของการเฝ้าระวังการใช้ สำหรับคู่อันตรายตามที่ระบุในบัญชีที่ 1 และ 2 ให้เภสัชกรทำการคัดกรองและตรวจสอบพารามิเตอร์ของผู้ป่วย ก่อนที่จะปรึกษาแพทย์เพื่อยืนยันหรือปรับเปลี่ยนการใช้ยา ส่วนบัญชีที่ 3 เภสัชกรที่จ่ายยาจะเป็นผู้ให้คำแนะนำการบริหารยาแก่ผู้ป่วย โดยมีรายละเอียดแสดงตามภาพประกอบที่ 3.2



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพประกอบที่ 3.2 ขั้นตอนปฏิบัติในการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของยา(ใหม่)



ขั้นตอนที่ 3 การรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์อภิปรายผล

1. การรวบรวมข้อมูล

- 1.1. ข้อมูลของผู้ป่วยที่ศึกษาวิจัย จากแบบเก็บข้อมูลการติดตามผู้ป่วยร่วมกับการสืบค้นผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาของยาจากฐานข้อมูลการจ่ายยาโดย
 - 1.1.1. จำนวนผู้ป่วยที่เข้ายาตามบัญชีอันตรกิริยาของยาของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ณ จุดคัดกรองห้องคิดราคายา ห้องจ่ายยาตึกตรวจโรคชั้น 1
 - 1.1.2. จำนวนผู้ป่วยที่ผ่านการคัดกรองโดยเภสัชกร รวบรวมจากแบบเก็บข้อมูลและติดตามผู้ป่วย
 - 1.1.3. จำนวนผู้ป่วยที่เภสัชกรได้มีการปรึกษาแพทย์ รวบรวมจากแบบบันทึกปรึกษาแพทย์
 - 1.1.4. จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีอันตรกิริยาของยารวบรวมข้อมูลจากแบบเก็บข้อมูลและติดตามผู้ป่วย
- 1.2. ข้อมูลความคิดเห็น รวบรวมจากแบบสอบถาม

2. การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรมสถิติ SPSS version 11.0 ในการวิเคราะห์ข้อมูลได้แก่ สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistic) ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย สำหรับข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาของยา และข้อมูลความคิดเห็นต่อระบบการติดตามการเกิดอันตรกิริยาของยา

ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัยจากข้อมูลที่ได้ รวมทั้งข้อเสนอแนะ เพื่อเป็นแนวทางสำหรับการศึกษาวิจัยต่อไป

บทที่ 4

ผลการศึกษาและการอภิปรายผล

ผลการศึกษา ประกอบด้วยข้อมูล 6 ส่วน ดังต่อไปนี้

- ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
- ส่วนที่ 2 ผลการคัดกรองปัจจัยเสี่ยง
- ส่วนที่ 3 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรายของยา
- ส่วนที่ 4 การทำบันทึกปรึกษาแพทย์
- ส่วนที่ 5 ข้อมูลอันตรายของยาจำแนกตามยาเป้าหมาย
- ส่วนที่ 6 การประเมินผลระบบการติดตามอันตราย

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากฐานข้อมูลการจ่ายยา ณ ห้องจ่ายยาผู้ป่วยนอกที่ศึกษา พบว่ามีผู้ป่วยนอกมารับบริการในช่วงระยะเวลาที่ศึกษาทั้งสิ้น รวม 46, 554 ราย และมีผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยาที่มีโอกาสเกิดอันตรายตามบัญชีที่ติดตามจำนวน 825 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.77 ของผู้ป่วยที่มาใช้บริการ พบใบสั่งยาของผู้ป่วยที่มีการแสดงข้อความเตือนแนวโน้มอันตราย ณ จุดคัดกรองด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ขณะบันทึกรายการยา ซึ่งได้ส่งต่อมายังผู้วิจัยจำนวน 330 ราย ผู้วิจัยได้คัดกรองและติดตามผู้ป่วยจนสิ้นสุดการศึกษาได้จำนวน 299 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.24 ของผู้ป่วยนอกที่มีการใช้ยาตามบัญชีอันตรายของยาที่กำหนดให้เฝ้าระวังและติดตามของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ผู้ป่วยที่ศึกษาเป็นเพศชายจำนวน 159 ราย (ร้อยละ 53.2) และเพศหญิงจำนวน 140 ราย (ร้อยละ 46.8) โดยมีอายุระหว่าง 18 ถึง 88 ปี (อายุเฉลี่ย 61.30 ± 13.85 ปี) ผู้ป่วยเป็นโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดมีจำนวนมากที่สุดถึง 273 ราย (ร้อยละ 91.3) จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ระหว่าง 2 ถึง 19 รายการยา (เฉลี่ย 7.91 ± 2.76 รายการ) มีผู้ป่วยจำนวน 266 ราย (ร้อยละ 89.0) ได้รับยาตั้งแต่ 5 รายการขึ้นไป เป็นผู้ป่วยเก่า ซึ่งเคยใช้ยามาก่อนอย่างน้อย 1

ครั้ง 256 ราย (ร้อยละ 85.6) และเป็นผู้ป่วยใหม่ได้รับยาเป็นครั้งแรก 43 ราย (ร้อยละ 14.4) ผู้ป่วยเก่า 252 รายใช้ยาคุ่อันตรกิริยาอย่างต่อเนื่อง และมีผู้ป่วยเก่าจำนวน 4 รายที่มีประวัติการใช้ยาคุ่อันตรกิริยาในช่วงระยะเวลาหนึ่งในอดีตซึ่งเป็นการใช้ยาในระยะสั้นเพื่อรักษาภาวะโรคเฉียบพลันของผู้ป่วย ได้แก่ ภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ ภาวะติดเชื้อทางเดินหายใจ และอาการปวดกล้ามเนื้อจากการทำงานหนัก พบว่ามีผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 1.3) ที่ได้รับการตรวจรักษาและสั่งใช้ยาจากแพทย์มากกว่า 1 ท่าน ในกลุ่มผู้ป่วยเก่าผู้วิจัยได้ติดตามต่อหลังการคัดกรองในครั้งแรกอย่างน้อย 1 ครั้งขึ้นไป จำนวน 230 ราย มีผู้ป่วยเก่าจำนวน 22 รายที่ไม่มีการติดตามต่อหลังการสัมภาษณ์ในครั้งแรกแล้วไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา ผู้ป่วยเก่ามีระยะเวลาการใช้ยามาแล้วตั้งแต่ 1 ถึง 45 เดือน โดยมีผู้ป่วยที่มีการติดตามพารามิเตอร์ของการใช้ยาเหมาะสมแล้วจำนวน 20 ราย และ ผู้ป่วยที่เภสัชกรได้ทำแบบปรึกษาเนื่องจากไม่มีข้อมูลการติดตามพารามิเตอร์ของยา จำนวน 2 ราย ทั้งนี้ระยะเวลาในการใช้ยาของผู้ป่วยจนถึงสิ้นสุดการศึกษามีระยะเวลาการใช้ยาตั้งแต่ 1 ถึง 60 เดือน (เฉลี่ย 16.80 ± 15.462) ซึ่งข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้งหมด แสดงไว้ในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป	Potential DDI	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	159	53.2
หญิง	140	46.8
อายุ		
ต่ำกว่า 65 ปี	157	52.5
65 ปี ขึ้นไป	142	47.5
อายุเฉลี่ย±SD	61.30 ± 13.851	
อายุดำสุด - สูงสุด	18 – 88	
Serum creatinine		
ไม่มีข้อมูล	31	10.4
ต่ำกว่า 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	185	61.9
1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป	83	27.8
เฉลี่ย±SD , n = 268	1.06±0.530	
ค่าต่ำสุด- สูงสุด	0.4 – 7.2	
จำนวนรายการยาที่ได้รับ		
ต่ำกว่า 5 รายการ	33	11.1
5 รายการขึ้นไป	266	89.0
รายการยาเฉลี่ย±SD	7.91 ± 2.76	
ค่าต่ำสุด - สูงสุด	2 – 19	
ที่มาของคู่อันตรกิริยา		
ใบสั่งยาเดียวกัน	292	97.7
ต่างใบสั่งยา	7	2.3
กลุ่มโรคหรือความเจ็บป่วย		
โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด	273	91.3
โรคระบบหัวใจและหลอดเลือดสมอง	14	4.7
โรคหลอดเลือดสมอง	3	1.0
โรคทางจิต	2	0.7
โรคอื่น ๆ	7	2.3
ประเภทผู้ป่วย		
ผู้ป่วยเก่า	256	85.6
ผู้ป่วยใหม่	43	14.4
ระยะเวลาการเข้ายารวม (เดือน)		
เฉลี่ย±SD (เดือน)	16.80±15.462	
ต่ำสุด- สูงสุด(เดือน)	1 – 60	

ส่วนที่ 2 ผลการคัดกรองปัจจัยเสี่ยง

ในการใช้ยาหรือการบำบัดรักษาผู้ป่วย อาจมีปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ของตัวผู้ป่วยที่เป็นสาเหตุเสริมให้อันตรกิริยาของยาที่ผู้ป่วยได้รับนั้นมีความรุนแรงจนเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้ ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญได้แก่ ผู้ป่วยที่เป็นผู้สูงอายุ ภาวะไตทำงานบกพร่อง การได้รับยาตั้งแต่ 5 ชนิดขึ้นไป ซึ่งหากมีจำนวนปัจจัยเสี่ยงมาก ก็ยังมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามากขึ้น

ผลการคัดกรองปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยที่ติดตามทุกรายพบว่า ผู้ป่วย 31 ราย (ร้อยละ 10.4) ไม่มีข้อมูลของการติดตามการทำงานของไต ผู้ป่วย 18 ราย (ร้อยละ 6.0) ไม่พบปัจจัยเสี่ยงที่ใช้คัดกรองทั้ง 4 ชนิด พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 276 ราย (ร้อยละ 92.3) ที่มีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ชนิดขึ้นไป และผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 1.7) ที่ไม่มีข้อมูลการติดตามการทำงานของไตแต่ไม่พบปัจจัยเสี่ยงชนิดอื่น ๆ รายละเอียดชนิดปัจจัยเสี่ยงที่พบร่วมกันในผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 ปัจจัยเสี่ยงที่พบร่วมกันในผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ปัจจัยเสี่ยง	nonADDI N = 273 (%)	ADDI N =26 (%)
ไม่พบปัจจัยเสี่ยงทั้ง 4 ชนิด	18 (6.0)	0
ผู้ป่วยไม่มีข้อมูลการทำงานของไต , 31 ราย		
ไม่พบปัจจัยเสี่ยงอื่น	5(1.7)	0
จำนวนรายการยา 5 รายการขึ้นไป	12 (4.0)	1 (0.3)
ผู้สูงอายุและได้รับยา 5 รายการขึ้นไป	13 (4.3)	0
พบปัจจัยเสี่ยง 1 ชนิด , 95 ราย		
ผู้สูงอายุ	2 (0.7)	1 (0.3)
ไตทำงานบกพร่อง	5 (1.7)	0
จำนวนรายการยา 5 รายการขึ้นไป	79 (26.4)	7 (2.3)
ต่างใบสั่งยา	0	1 (0.3)
พบปัจจัยเสี่ยง 2 ชนิด , 78 ราย		
ผู้สูงอายุมีไตทำงานบกพร่อง	1 (0.3)	0
ผู้สูงอายุและได้รับยา 5 รายการขึ้นไป	67 (22.4)	5 (1.7)
จำนวนยา 5 รายการขึ้นไปและต่างใบสั่งยา	4 (1.3)	1 (0.3)
พบปัจจัยเสี่ยง 3 ชนิด ,76 ราย		
ผู้สูงอายุ ไตทำงานบกพร่องและได้รับยา 5 รายการขึ้นไป	47 (15.7)	5 (1.7)
ไตทำงานบกพร่องและได้รับยา 5 รายการขึ้นไป	19 (6.4)	5 (1.7)
มีปัจจัยเสี่ยงทั้ง 4 ชนิด	1 (0.3)	0

พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตราย
กิริยาของยาคือการได้รับจำนวนรายการยาตั้งแต่ 5 รายการยาขึ้นไป นั่นคือพบในผู้ป่วยจำนวน 24
ราย จาก 26 ราย ซึ่งการพบอันตรายกิริยาของยาในใบสั่งยาของผู้ป่วยเป็นผลจากจำนวนรายการยาที่
ผู้ป่วยได้รับนี้ด้วย

เมื่อทำการศึกษาความสัมพันธ์ของการมีปัจจัยเสี่ยงแต่ละชนิดระหว่างผู้ป่วยที่
เกิดอาการไม่พึงประสงค์และไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับคูยาที่มีแนวโน้มอันตรายกิริยา
พบว่า ไม่มีความแตกต่างในทางสถิติระหว่างการมีหรือไม่มีปัจจัยเสี่ยงระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด
อาการไม่พึงประสงค์และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับคูยาที่มีอันตรายกิริยา
(p-value > 0.05) โดยพบว่าอาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรายกิริยาของยาไม่มีความ
แตกต่างระหว่างเพศชายและเพศหญิง (p-value = 0.245) ไม่พบความแตกต่างในผู้ป่วยสูงอายุที่
มีอายุ 65 ปีขึ้นไป และผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 65 ปี (p-value = 0.580) ไม่พบความแตกต่าง
ระหว่างผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติหรือภาวะไตทำงานบกพร่อง (p-value = 0.305) และไม่พบความ
แตกต่างของจำนวนรายการยาที่เป็นปัจจัยเสี่ยง (p-value = 0.751) และไม่พบความแตกต่าง
ระหว่างผู้ป่วยเก่าและผู้ป่วยใหม่ (p-value = 0.075) ดังแสดงในตารางที่ 4.3

ตาราง 4.3 ปัจจัยเสี่ยงแต่ละชนิดของกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลทั่วไป	nonADDI N = 273	ADDI N =26	P value
เพศ			
ชาย	148 (49.5)	11 (3.7)	$\chi^2 = 0.245$
หญิง	125 (41.8)	15 (5.0)	
อายุ			
ต่ำกว่า 65 ปี	142 (47.5)	15 (5.0)	$\chi^2 = 0.580$
65 ปีขึ้นไป	131 (43.8)	11 (3.7)	
อายุเฉลี่ย \pm SD , n = 299	61.45 \pm 13.514	59.73 \pm 17.236	t-test = 0.545
อายุดำสุด - สูงสุด	18-87	26 - 88	
Serum creatinine			
ต่ำกว่า 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	170 (63.4)	15 (5.6)	$\chi^2 = 0.305$
1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป	73 (27.2)	10 (3.7)	
เฉลี่ย \pm SD , n = 268	1.06 \pm 0.544	1.07 \pm 0.389	t-test =0.880
ค่าต่ำสุด- สูงสุด	0.4 - 7.2	0.7 - 2.4	
ไม่มีข้อมูล	30	1	
จำนวนรายการยาที่ได้รับ			
ต่ำกว่า 5 รายการ	31 (10.4)	2 (0.7)	Exact = 0.751
5 รายการขึ้นไป	242 (80.9)	24 (8.0)	
รายการยาเฉลี่ย \pm SD,n =299	7.84 \pm 2.732	8.73 \pm 3.001	t-test = 0.114
ค่าต่ำสุด - สูงสุด	2 - 19	4 - 14	
ที่มาของคู่อันตรกิริยา			
โบสซิงยาเดียวกัน	268 (89.6)	24 (8.0)	Exact = 0.116
ต่างโบสซิงยา	5 (1.7)	2 (0.7)	
ประเภทผู้ป่วย			
ผู้ป่วยเก่า	237 (79.3)	19 (6.4)	Exact = 0.075
ผู้ป่วยใหม่	36 (12.0)	7 (2.3)	

อย่างไรก็ตามพบว่าเมื่อศึกษาระยะเวลาเฉลี่ยในการใช้ยาของผู้ป่วยทั้งหมด พบว่ามีความแตกต่างของระยะเวลาในการใช้ยาเฉลี่ยระหว่างผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ และไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยา โดยพบว่าระยะเวลาในการใช้ยาของผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์มีระยะเวลาน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.001)

ตาราง 4.4 ระยะเวลาใช้ยาและติดตามผู้ป่วย

ข้อมูลผู้ป่วย	nonADDI	ADDI	P value
ระยะเวลาใช้ยาในผู้ป่วยเก่าก่อนศึกษา (เดือน)	N = 234	N = 18	
เฉลี่ย+SD (เดือน)	17.62±15.489	9.78±8.762	t test = 0.035
ต่ำสุด- สูงสุด(เดือน)	1 – 58	1 – 29	
ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย (เดือน)	N = 273	N= 26	
เฉลี่ย+SD (เดือน)	2.19±1.118	2.54±1.303	t test = 0.136
ต่ำสุด- สูงสุด(เดือน)	0 – 5	1 – 6	
ระยะเวลาการใช้ยารวม (เดือน)	N = 270	N = 25	
ผู้ป่วยทั้งหมด เฉลี่ย+SD (เดือน)	17.46±15.769	9.64±9.119	t test = 0.001
ต่ำสุด- สูงสุด(เดือน)	1 – 60	1 – 32	

ส่วนที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยาไม่ได้เกิดขึ้นในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาาร่วมกัน ทั้งนี้เนื่องจากปัจจัยอื่นๆ อีกหลายประการที่เกี่ยวข้องเช่น ขนาดยาที่ได้รับ สภาพร่างกายของผู้ป่วย ความเจ็บป่วยเรื้อรังและการดำเนินไปของโรค การติดตามผู้ป่วยอย่างเหมาะสมเพื่อเฝ้าระวังอาการหรืออาการแสดงเริ่มแรกของอาการไม่พึงประสงค์จะช่วยป้องกันหรือแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดรุนแรงได้ จากการคัดกรองผู้ป่วยที่ได้รับคูยาตามรายการที่กำหนดให้มีการเฝ้าระวังจำนวน 299 ราย พบอันตรกิริยาที่มีการสั่งใช้ร่วมกันจำนวน 364 ครั้ง จากคูยาที่เฝ้าติดตามจำนวน 40 คู่ พบคูยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์กับผู้ป่วยจำนวน 26 ราย (ร้อยละ 8.7 ของผู้ป่วย) รวม 28 ครั้ง (ร้อยละ 7.7 ของการสั่งใช้ยาาร่วมกัน) ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เป็นเพศหญิงจำนวน 15 ราย และเพศชายจำนวน 11 ราย มีอายุระหว่าง 26 – 88 ปี (อายุเฉลี่ย 59.73 ± 17.24 ปี) จำนวนยาที่ได้รับตั้งแต่ 4-14 รายการ (รายการยาเฉลี่ย 8.73 ± 3.00 รายการ) พบอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาในผู้ป่วยเก่าจำนวน 20 ราย ผู้ป่วยใหม่ 6 ราย เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์พบว่า เป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี จำนวน 13 ราย ผู้ป่วยที่มีรายการยาตั้งแต่ 5 รายการขึ้นไปจำนวน 24 ราย ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจำนวน 83 ราย เมื่อทดสอบนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบว่ามีความแตกต่างของ เพศ อายุ การทำงานของไตบกพร่อง จำนวนรายการยาที่ได้รับ กลุ่มโรคหรือความเจ็บป่วย มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วย ดังรายละเอียดในตารางที่ 4.2

สำหรับเกณฑ์การตัดสินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาเป้าหมายแต่ละชนิด ซึ่งพบในผู้ป่วยที่ติดตาม มีดังนี้

1. อาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา digoxin ได้แก่ อาการหรืออาการแสดงของผู้ป่วยที่อาจเกิดจากความเป็นพิษของยา เช่นอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เบื่ออาหาร ปวดศีรษะ มึนงง เวียนศีรษะ วูบ ตาพร่าหรือการมองเห็นแสงเป็นรัศมีเขียวเหลือง โดยอาจพบร่วมกับความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ และ/หรือ การตรวจร่างกายอื่น ๆ เช่น การติดตามสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ในเลือด เช่น ภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ ภาวะเลือดมีแมกนีเซียมต่ำ หรือผลการตรวจวัดระดับยา digoxin ในเลือดที่เป็นพิษ (มากกว่า 2 ng/ml) การตรวจวัดสัญญาณชีพพบภาวะหัวใจเต้นช้า การตรวจพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ
2. อาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา warfarin ได้แก่ อาการหรืออาการแสดงของผู้ป่วย เช่นการเกิดเลือดออกผิดปกติตามอวัยวะต่าง ๆ หรืออาการที่แสดงว่าอาจเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด หรือ การตรวจพบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่า PT และ INR ที่อยู่นอกช่วงของการรักษา (INR 1.5 – 3.5)

3. อาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยากลุ่ม potassium-sparing diuretics ได้แก่ อาการหรืออาการแสดงของผู้ป่วยที่เกิดจากภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูง เช่นอ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ หรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยอาจพบร่วมกับความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการได้แก่ ภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูงกว่า 5 mg/dl หรือผลการตรวจร่างกาย เช่น การตรวจวัดสัญญาณชีพ การตรวจพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ
4. อาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา phenytoin ได้แก่ อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่เกิดจากความเป็นพิษของยา เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ชัก เกร็ง กระตุก ซึม โดยอาจพบร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการซึ่งได้แก่ระดับยาในเลือดที่สูงเกินกว่า 20 mg/l
5. อาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา theophylline ได้แก่ อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่เกิดจากความเป็นพิษของยา เช่นคลื่นไส้ อาเจียน ใจสั่น เป็นลม ชัก เกร็ง โดยอาจพบร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการซึ่งได้แก่ระดับยาในเลือดสูงกว่า 20mg/l และการตรวจวัดสัญญาณชีพหรือการตรวจพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ
6. อาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา thioridazine ได้แก่ อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย เช่น วิงเวียน เป็นลม ใจสั่น โดยอาจตรวจพบร่วมกับความผิดปกติของการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา warfarin ซึ่งวินิจฉัยได้จากผลการตรวจพบความผิดปกติของค่า INR ซึ่งมีการตรวจอย่างสม่ำเสมอในผู้ป่วยทุกรายที่ใช้ยา warfarin โดยผู้ป่วยอาจไม่เกิดภาวะเลือดออกที่ผิดปกติหรือมีการอุดตันของลิ้มเลือด ซึ่งมีผลทำให้พบอัตราของการเกิดอันตรกิริยาของยาของยา warfarin ในอัตราสูง ในขณะที่อาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา digoxin , phenytoin และ theophylline และ thioridazine จะตัดสินจากอาการของผู้ป่วยที่ได้จากการสัมภาษณ์ร่วมกับความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่สัมพันธ์กับยาที่มี ทั้งนี้ผู้ป่วยอาจไม่มีผลการตรวจวัดระดับยาในเลือดหรือการตรวจอื่นที่จำเพาะต่อตัวยานั้น ๆ

จากการศึกษา ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาในระดับความรุนแรงสูงจนเป็นอันตรายต่อชีวิตหรือทำให้ผู้ป่วยเกิดความพิการถาวร พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยจำนวน 24 รายมีระดับความรุนแรงปานกลางทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับการแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น และมีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระดับไม่รุนแรงและไม่มีผลทำให้ต้องมีการเปลี่ยนแปลงการรักษาจำนวน 2 ราย มีผู้ป่วยนอกที่ต้องเข้ารับการตรวจรักษาฉุกเฉิน หรือต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลโดยมีสาเหตุที่อาจเกิดจากอันตรกิริยาของยาจำนวน 4 ราย โดยเกิดจากยา warfarin 2 ราย และยา digoxin 2 ราย

ตารางที่ 4.5 อันตรกิริยาของยาเป้าหมายและอันตรกิริยาที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์

อันตรกิริยาของยา	จำนวน PDDI		จำนวน ADDI	
	ครั้งคู่ยา (%) ¹	ผู้ป่วย (%) ¹	ครั้งคู่ยา (%) ²	ผู้ป่วย (%) ²
Digoxin	188 (51.6)	179(59.9)	13 (6.9)	12 (6.7)
Potassium sparing drugs	105 (28.8)	100(33.4)	7 (6.7)	7 (7.0)
Warfarin	65 (17.9)	59(19.7)	8 (12.3)	7 (11.9)
Phenytoin	1 (0.3)	1(0.3)	-	-
Theophylline	3 (0.8)	3(1.0)	-	-
Thioridazine	2(0.5)	2(0.7)	-	-
รวม	364(100)	299(100)	28 (7.7)	26 (8.7)

หมายเหตุ 1 หมายถึงร้อยละของการใช้ทั้งหมดที่พบ , 2 หมายถึงร้อยละของการใช้ยาเป้าหมายแต่ละชนิด

คู่อันตรกิริยาของยาที่พบการใช้ร่วมกันมากที่สุดคืออันตรกิริยาของยา digoxin พบการใช้ในผู้ป่วย 179 ราย (ร้อยละ 59.9 ของผู้ป่วยที่ติดตามทั้งหมด) โดยพบจำนวน 188 ครั้ง และพบว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อผู้ป่วยจำนวน 13 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 6.9 ของการได้รับยา digoxin ที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยา

คู่อันตรกิริยาที่พบการใช้ร่วมกันมากอันดับที่ 2 ได้แก่คู่อันตรกิริยาของยา potassium-sparing diuretics โดยพบการใช้จำนวน 105 ครั้ง ในผู้ป่วย 100 ราย และพบภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูงจากยาจำนวน 7 ครั้งคิดเป็นร้อยละ 6.7 ของการใช้ยาที่มีแนวโน้มทำให้เกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูงที่มีการใช้ร่วมกัน

อันตรกิริยาที่พบการใช้ร่วมกันมากเป็นลำดับที่ 3 คืออันตรกิริยาของยา warfarin พบจำนวน 65 ครั้ง โดยพบอันตรกิริยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 8 ครั้งคิดเป็นร้อยละ 12.3 ของการใช้คู่ยา warfarin ที่มีแนวโน้มทำให้เกิดอันตรกิริยา

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากอันตรกิริยาของยาพบในผู้ป่วย 26 ราย โดยผู้ป่วยมีการใช้ยาที่มีอันตรกิริยาทั้งหมด 37 ครั้ง พบว่าคู่อันตรกิริยา 28 ครั้งที่ได้รับทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์กับผู้ป่วย โดยอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยาที่เกิดขึ้นจำแนกเป็นอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 4.6

ตารางที่ 4.6 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกาย

ชื่อระบบอวัยวะของร่างกาย	ยาเป้าหมาย	จำนวนครั้ง	ร้อยละ
1. Gastro-intestinal disorder			
- nausea /vomiting	Digoxin	5	17.86
- diarrhea	Digoxin	1	3.57
2. Heart rate and rhythm disorder			
- 1 st degree AV block	Digoxin	2	7.14
3. Vision disorder			
- blurred or yellow vision	Digoxin	6	21.43
4. Metabolic and nutritional disorder			
- hyperkalemia (serum K > 5mmol/L)	Amiloride+HCTZ	2	7.14
	Spironolactone	5	17.86
5. Platelet, bleeding and clotting disorder			
- INR increase or bleeding	Warfarin	6	21.43
- INR decrease or risk of occlusion	Warfarin	1	3.57
รวม		28	100

อาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา digoxin

พบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา digoxin จำนวน 12 ราย จาก 179 ราย (ร้อยละ 6.7) เกิดจากอันตรกิริยาร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม K-depleting diuretics ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำและเกิดอาการพิษจากยา digoxin โดยผู้ป่วย 1 รายได้รับร่วมกับยา amiodarone ซึ่งมีผลเพิ่มระดับยา digoxin ในเลือดร่วมด้วย และผู้ป่วยรายนี้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา amiodarone คือเกิดภาวะ hyperthyroidism จึงหยุดการใช้ amiodarone สำหรับข้อบ่งชี้ของยา digoxin พบว่าผู้ป่วย 8 ราย ใช้รักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ผู้ป่วย 2 รายมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะร่วมกับภาวะหัวใจล้มเหลว และมีผู้ป่วย 2 รายที่ใช้ยา digoxin เพื่อช่วยเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว ในกลุ่มผู้ป่วยที่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา digoxin พบว่าผู้ป่วยมีภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำกว่า 3.5 mmol/L จำนวน 9 ราย และโพแทสเซียมในเลือด อยู่ระหว่าง 3.5 ถึง 3.6 mmol/L จำนวน 2 ราย ผู้ป่วยจำนวน 1 รายที่ไม่มีการติดตามโพแทสเซียมในเลือดนานกว่า 1 ปี แต่จากการสัมภาษณ์พบว่าผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากยา digoxin ได้แก่อาการผิดปกติของระบบสายตาโดยมองเห็นแสงสีเขียวเหลืองแต่เป็นอาการที่ไม่รุนแรง ทั้งนี้มีการเจาะวัดระดับยาในเลือดในผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์ เพียง 4 ราย และพบว่าผู้ป่วย 3 รายมีระดับยาใน

เลือดอยู่ในช่วงของการรักษา ผู้ป่วย 1 รายมีระดับยาในเลือดสูงในระดับที่ทำให้เกิดพิษของยาคือ 3.98 ng/ml โดยผู้ป่วยรายนี้มีปัจจัยเสี่ยงคือภาวะไตทำงานบกพร่องร่วมด้วย

อาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา potassium-sparing diuretics

พบว่าผู้ป่วย 7 รายจาก 100 ราย (ร้อยละ 7.0) ที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของยา potassium-sparing diuretics เกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูง ทั้งนี้ภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยเป็นอาการที่ไม่ร้ายแรง (โดยโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาอยู่ระหว่าง 5.04 mmol/l ถึง 6.06 mmol/L) ไม่มีการตรวจพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ผู้ป่วยทุกรายที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์มีการใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors โดยผู้ป่วย 6 รายมี serum creatinine มากกว่า 1.2 mg/dl และผู้ป่วย 1 ราย ที่มีค่า serum creatinine อยู่ในค่าปกติ ทั้งนี้ผู้ป่วย 1 รายที่พบว่าโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้นไม่มีการเปลี่ยนแปลงการให้ยา โดยพบว่าผู้ป่วยมีภาวะไตบกพร่องเรื้อรังโดยมีค่า serum creatinine เท่ากับ 1.4 mg/dl ผู้ป่วยมีประวัติของการติดตามโพแทสเซียมในเลือดพบว่ามีความสูงมากกว่า 5 mmol/L มาตลอดและไม่มีอาการผิดปกติจากการมีโพแทสเซียมในเลือดที่สูงขึ้น

อาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา warfarin

พบว่าผู้ป่วย 7 รายจาก 59 รายที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของยา warfarin และพบความผิดปกติของค่า INR โดยผู้ป่วยจำนวน 6 ราย มีค่า INR เพิ่มขึ้นสูงกว่าเป้าหมายของการรักษา (สูงกว่า 3.5) และผู้ป่วยจำนวน 1 รายมีค่า INR ลดลงต่ำกว่าเป้าหมาย (ต่ำกว่า 1.5) หลังได้รับคู่อันตรกิริยา ทั้งนี้ผู้ป่วยที่พบอาการไม่พึงประสงค์มีการตรวจวัดพารามิเตอร์ติดตามการใช้ยาโดยติดตามค่า INR ตามนัดทุกครั้งอย่างเหมาะสม และมีการปรับขนาดยา warfarin เมื่อพบความผิดปกติของค่า INR ทั้งนี้ผู้ป่วยที่พบอันตรกิริยาของยา warfarin จำนวน 2 รายเป็นผู้ป่วยที่สามารถหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์จากยาด้วยการเปลี่ยนไปใช้ยาอื่นแทน นั่นคืออันตรกิริยาของยา diclofenac และอันตรกิริยาของยา menatetrenone (vitaminK2) ส่วนคู่อันตรกิริยาที่ให้ร่วมกันได้โดยการติดตามปรับขนาดยา warfarin ให้เหมาะสมมีจำนวน 5 ราย คืออันตรกิริยาของยา cotrimoxazole-fluconazole อันตรกิริยาของยา fenofibrate อันตรกิริยาของยา aspirin และอันตรกิริยาของยา L-thyroxine

ตาราง 4.7 ข้อมูลคู่อันตรกิริยาของยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อผู้ป่วย

ผู้ป่วย	คู่อันตรกิริยาเป้าหมาย	ยาที่มีผลต่อคู่อันตรกิริยา	Sign/Symptom	ผล LAB และอื่น ๆ	เพศ / อายุ	SeCr	ltmes	Severity	Naranjo's
1	Digoxin-hydrochlorothiazide	-	Yellow-green vision	Serum K 3.44 mmol/l	F / 26	0.7	6	Moderate	Probable/5
2	Digoxin-hydrochlorothiazide	K supplement – HCTZ+amiloride	Blurred-vision, syncope	Serum K 3.3 mmol/l	M / 37	0.8	7	Moderate	Probable/5
3	Digoxin-furosemide	Enalapril	Blurred-vision, dizziness	Serum K 3.37 mmol/l Digoxin level* = 0.7 ng/ml	M / 42	0.9	5	Moderate	Probable/5
4	Digoxin-furosemide	Enalapril-spironolactone	Nausea vomiting	Serum K 3.22 mmol/l	F / 42	0.9	14	Moderate	Possible/4
5	Digoxin-hydrochlorothiazide	Enalapril- HCTZ+Amiloride	Nausea vomiting	Serum K 3.17 mmol/l	F / 58	0.7	8	Moderate	Probable/5
6	Digoxin-furosemide	Enalapril-spironolactone	Blurred-vision	Serum K 3.54 mmol/l digoxin level* = 0.3ng/ml	M / 66	0.7	5	Moderate	Probable/5
7	Digoxin-furosemide	Enalapril	Nausea vomiting Diarrhea	Serum K 3.56 mmol/l Digoxin level* 3.98 ng/ml EKG: paroxysmal AF	F / 66	1.2	10	Moderate	Probable/5
8	Digoxin-furosemide	Enalapril	Dizziness , syncope	Serum K 3.19 mmol/l digoxin level* = 0.9ng/ml EKG : 1st degree AV block	M / 71	1.0	9	Moderate	Probable/6
9	Digoxin-furosemide	Enalapril	Blurred or yellow vision	-	M / 73	0.7	6	Moderate	Possible/4

หมายเหตุ F = Female , M = Male ค่าปกติของ serum K = 3.5-5 mmol/l , digoxin level = 0.8-2 ng/ml (* สังเกตเฉพาะราย) , serum creatinin = 0.7 -1.2 mg/dl , INR = 1.5 - 3.5

ตารางที่ 4.7 ข้อมูลคู่อันตรกิริยาของยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์และข้อมูลของผู้ป่วย (ต่อ)

ผู้ป่วย	คู่อันตรกิริยาเป้าหมาย	ยาที่มีผลต่อคู่อันตรกิริยา	Sign/Symptom	ผล LAB และอื่น ๆ	เพศ/อายุ	SeCr	Itmes	Severity	Naranjo's
10	1. Digoxin-furosemide 2. Digoxin-amiodarone	Enalapril-spirolactone	Nausea , syncope	Serum K 3.58 mmol/l EKG : 1 st degree AV block Abnormal TFTs (high T4)	F / 78	1.4	12	Moderate	Probable/6
11	Digoxin-furosemide	Enalapril	Blurred-vision , Headache ,syncope	Serum K 3.45 mmol/l digoxin level 1.33 ng/ml	F / 80	0.7	14	Moderate	Probable/ 5
12	Digoxin-furosemide	Metoclopramide	Nausea vomiting	Serum K 3.31	F / 84	1.2	8	Moderate	Probable/5
13	Enalapril-spirolactone	-	Fatigue, muscle pain	Serum K 5.04 (ก่อนใช้ยา 4.17)	M / 46	1.0	7	Moderate	Possible/4
14	Enalapril-spirolactone	Furosemide	Fatigue	Serum K 5.09 (ก่อนใช้ยา 3.75)	M / 53	1.3	7	Moderate	Possible/4
15	Enalapril-spirolactone	Digoxin-furosemide	Fatigue	Serum K 5.98	F / 55	1.5	12	Moderate	Possible/4
16	Enalapril-amiloride+HCTZ	-	Fatigue	Serum K 6.06	M / 60	1.4	9	Moderate	Probable/5
17	Enalapril-spirolactone	Torsemide	-	Serum K 5.81	M / 64	1.5	9	Moderate	Probable/5
18	Enalapril-amiloride+HCTZ	-	Fatigue	Serum K 5.53	F / 79	1.3	6	Moderate	Possible/4
19	Lisinopril-spirolactone	Torsemide	-	Serum K 5.86	F / 88	2.4	10	Moderate	Probable/5
20	1. Warfarin-cotrimoxazole 2. Warfarin -fluconazole	-	-	INR จาก 1.77 เพิ่มเป็น 5.54	M / 28	0.8	5	Moderate	Probable/5

หมายเหตุ F = Female , M = Male ค่าปกติของ serum K = 3.5-5 mmol/l , digoxin level = 0.8-2 ng/ml (* สังเกตเฉพาะราย) , serum creatinin = 0.7 -1.2 mg/dl , INR = 1.5 - 3.5

ตารางที่ 4.7 ข้อมูลคู่อันตรกิริยาของยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์และข้อมูลของผู้ป่วย (ต่อ)

ผู้ป่วย	คู่อันตรกิริยาเป้าหมาย	ยาที่มีผลต่อคู่อันตรกิริยา	Sign/Symptom	ผล LAB และอื่น ๆ	เพศ/อายุ	SeCr	Itmes	Severity	Naranjo's
21	Warfarin-diclofenac	-	Bleeding urine Hypermenorrhea	INR 5.01	F / 40	nd	5	Moderate	Probable/5
22	Warfarin-fenofibrate	-	Bleeding urine	INR เพิ่มขึ้นจาก 1.65 เป็น 9.68	F / 47	1.4	12	Moderate	Probable/5
23	Warfarin-vitaminK	Amiodarone	-	INR ลดลงจาก 2.5 เป็น 1.27	M / 59	0.9	13	Mild	Probable/7
24	Warfarin-ASA 300 mg	Simvastatin	Bleeding gum	INR = 5.61 (warfarin 4.5 mg) และ = 11.1 (warfarin 3 mg)	F / 64	0.8	8	Moderate	Possible/4
25	Warfarin-fenofibrate	-	-	INR หลังได้รับยา fenofibrate เพิ่ม เป็น 4.4	F / 70	0.8	11	Mild	Probable/5
26	Warfarin-levothyroxine	-	-	INR เพิ่มสูงขึ้นจาก 1.22 เป็น 5.87	F / 77	0.9	11	Moderate	Possible/4

หมายเหตุ F = Female , M = Male ค่าปกติของ serum K = 3.5-5 mmol/l , digoxin level = 0.8-2 ng/ml (* สังเกตเฉพาะราย) , serum creatinin = 0.7 -1.2 mg/dl , INR = 1.5 - 3.5

ส่วนที่ 4 ผลการทำบันทึกปรึกษาแพทย์

จากการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของยา พบว่าผู้ป่วยที่ติดตามจำนวน 222 ราย (ร้อยละ 74.25) ที่ผู้วิจัยไม่ได้ทำบันทึกปรึกษาแพทย์เนื่องจากไม่พบอาการไม่พึงประสงค์หรืออาการไม่พึงประสงค์ได้รับการแก้ไขจากแพทย์แล้ว โดยมีผู้ป่วยผู้ป่วยจำนวน 77 ราย (ร้อยละ 25.25) ที่ผู้วิจัยมีการขอคำปรึกษาแพทย์ในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา โดยเป็นผู้ป่วยที่เกิดอันตรกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ขึ้นแล้วจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 4.68) และการเสนอแนะการติดตามพารามิเตอร์ของการใช้ยาในผู้ป่วยที่ขาดการติดตามจำนวน 62 ราย (ร้อยละ 20.74) ทั้งนี้มีผู้ป่วย 1 รายที่ทำการศึกษาความเหมาะสมของการใช้ยาร่วมกันเนื่องจากผู้ป่วยให้สัมภาษณ์พบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์แต่ไม่สามารถยืนยันด้วยค่าพารามิเตอร์ที่ผิดปกติ โดยรายละเอียดของการทำการปรึกษาแพทย์แสดงไว้ในตารางที่ 4.8

ผู้ป่วยที่ได้ทำแบบปรึกษาแพทย์อันเนื่องมาจากอันตรกิริยาของยา 14 ราย ผู้วิจัยได้ทำการปรึกษาแพทย์ด้วยวาจาในทันทีจำนวน 2 ราย จากการคัดกรองพบอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับคู่อันตรกิริยาของยาและผู้ป่วยยังไม่ได้รับการแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์นั้น ส่วนผู้ป่วยอีก 12 รายได้ทำการปรึกษาแพทย์ด้วยการเขียนแบบปรึกษาแพทย์ในแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและติดตามผลเมื่อผู้ป่วยมาตามนัด

อันตรกิริยาของยา digoxin

ผู้ป่วยที่พบการใช้ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาร่วมกับยา digoxin ผู้วิจัยได้ทำบันทึกปรึกษาแพทย์จำนวน 52 ราย (ร้อยละ 29.05 ของผู้ป่วยที่รับคู่อันตรกิริยา) โดยเป็นผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา digoxin จำนวน 6 ราย และการปรึกษาเพื่อติดตามพารามิเตอร์ของยา 45 ราย ซึ่งผลการติดตามผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วย 2 รายที่มีภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ ส่วนผู้ป่วยอีก 1 รายเป็นผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของยา potassium-sparing diuretics ซึ่งพบว่าโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยสูงกว่าค่าปกติ

อันตรกิริยาของยากลุ่ม potassium-sparing diuretics

ผู้ป่วยที่พบการใช้ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาของยา potassium-sparing diuretics ได้ทำแบบปรึกษาแพทย์จำนวน 23 ราย (ร้อยละ 23.00 ของผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยา) โดยรายละเอียดของการปรึกษาแพทย์เนื่องจาก ผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยาที่ทำให้มีการสะสมของโพแทสเซียม 18 รายไม่มีการตรวจติดตามโพแทสเซียมในเลือด และผู้ป่วย 5 รายทำการปรึกษา

เนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูง ทั้งนี้ผู้ป่วยที่พบภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูง แพทย์ได้แก้ไขโดยการเปลี่ยนยา 4 ราย และ 1 รายมีการปรับลดขนาดยาและรอดติดตาม ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีการติดตามโพแทสเซียมในเลือด หลังจากทำแบบปรึกษาและติดตามต่อพบว่า ผู้ป่วย 2 รายมีโพแทสเซียมในเลือดอยู่ในค่าปกติ ผู้ป่วย 4 รายแพทย์เปลี่ยนยาโดยไม่มีผลการติดตามโพแทสเซียมในเลือด และผู้ป่วย 12 รายที่ยังไม่มีข้อมูลการติดตามโพแทสเซียมในเลือดหลังสิ้นสุดการศึกษา

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำแบบปรึกษาจำนวน 76 รายพบว่าเป็นผู้ป่วยที่มีการติดตามโพแทสเซียมในเลือดอย่างสม่ำเสมอโดยพบว่ามีโพแทสเซียมในเลือดอยู่ในค่าปกติ 74 ราย และภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูง 2 ราย ซึ่งแพทย์ได้แก้ไขแล้วโดยการเปลี่ยนยา 1 ราย และลดขนาดยาลง 1 ราย

อันตรายภิกษยาของยา warfarin

การทำบันทึกปรึกษาแพทย์ในผู้ป่วยที่พบอันตรายภิกษยาของยา warfarin มีการให้ข้อมูลแก่แพทย์จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 6.78) โดยเป็นการให้ข้อมูลของอันตรายภิกษยาของยา warfarin ที่พบในผู้ป่วย ซึ่งเป็นอันตรายภิกษยาของยา warfarin ที่พบการเพิ่มสูงขึ้นของค่า INR จำนวน 2 ราย พบอาการแสดงของภาวะเลือดออกง่ายแต่ค่า INR อยู่ในค่าปกติ จำนวน 1 ราย และ พบการต้านฤทธิ์ของ warfarin ซึ่งทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยลดต่ำกว่าเป้าหมายของการใช้ยาจำนวน 1 ราย ซึ่งหลังการให้ข้อมูลแพทย์มีการปรับเปลี่ยนยา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.8 ข้อมูลการทำบันทึกปรึกษาแพทย์

ลำดับ	รายละเอียดการปฏิบัติงาน	ความถี่, ราย(%)	ยาเป้าหมาย	ผลของการได้รับคู่ DI	ความถี่(ครั้ง)	เหตุผล / การติดตาม
1	ไม่มี intervention	222 (74.25)	Digoxin	Potential DDI	121	มีการติดตามผู้ป่วยอย่างเหมาะสม
				S/Sx of digoxin toxicity	6	แพทย์แก้ไขอันตรกิริยาแล้วด้วยการ - ให้ K – supplement - ให้ยา K –sparing diuretic - ลดขนาด หรือ หยุดยา digoxin
			Potassium- sparing diuretics - spironolactone - amiloride+HCTZ	Potential DDI	75	- เป็นการใช้ร่วมกับยา digoxin จำนวน 28 ราย โดยผู้ป่วยมีภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ 10 ราย - ไม่ได้ใช้ร่วมกับ digoxin 47 ราย โดยผู้ป่วยมีภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ 17 ราย
				Elevated serum K	2	แพทย์แก้ไขอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นแล้ว
			Warfarin	Potential DDI	48	มีการติดตามผู้ป่วยอย่างเหมาะสม
				Elevated INR	4	แพทย์แก้ไขแล้วด้วยการปรับขนาดยา warfarin
			Phenytoin	Potential DDI	1	ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากยา
			Theophylline	Potential DDI	3	ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากยา
Thioridazine	Potential DDI	2	ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากยา			

ตารางที่ 4.8 ข้อมูลการทำบันทึกปรึกษาแพทย์ (ต่อ)

ลำดับ	รายละเอียดการปฏิบัติงาน	ความถี่, ราย(%)	ยาเป้าหมาย	ผลของการได้รับคู่ DI	ความถี่(ครั้ง)	เหตุผล / การติดตาม
2	มี intervention					
2.1	ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกริยาและเสนอแนวทางแก้ไข	14 (4.68)	Digoxin	S/Sx of digoxin toxicity with hypokalemia	5	- แก้ไขด้วยการให้ยาเพิ่มโพแทสเซียม 3 ราย - แก้ไขด้วยการลดขนาดยา digoxin 1 ราย - ยังไม่ได้รับการแก้ไข 1 ราย
				S/Sx of digoxin toxicity without electrolyte monitoring	1	รอผลการติดตามพารามิเตอร์ยืนยัน
				Potential DDI	1	ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา potassium-sparing diuretics
			Potassium-sparing diuretics	Hyperkalemia	5	- ค่าโพแทสเซียมในเลือดลดลงเป็นปกติหลังการเปลี่ยนยา 4 ราย - ยังใช้ยาตามเดิม 1 ราย (ผู้ป่วยอาการปกติ)
			Warfarin	Elevated INR	2	ปรับลดขนาดยา warfarin ลง โดยผู้ป่วย 1 ราย ใช้ NSAIDs จึงให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยร่วมด้วย
				Decreased INR	1	หยุดการให้ยาคูกรณี (vitaminK2)

ตารางที่ 4.8 ข้อมูลการทำบันทึกปรึกษาแพทย์ (ต่อ)

ลำดับ	รายละเอียดการปฏิบัติงาน	ความถี่, ราย(%)	ยาเป้าหมาย	ผลของการได้รับคู่ DI	ความถี่ (ครั้ง)	เหตุผล / การติดตาม
2.2	ปรึกษาความเหมาะสมของการใช้ยา โดยไม่สามารถประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเนื่องจากผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ	1 (0.33)	Warfarin	Gum bleeding with normal INR	1	แพทย์ยังคงใช้ยาเดิม เกสซกรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย
2.3	ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แต่ขาดการติดตามพารามิเตอร์ของการใช้ยา	62 (20.74)	Digoxin	Potential DDI	45	-ติดตามพบภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ 2 ราย - โพแทสเซียมในเลือดอยู่ในค่าปกติ 8 ราย - ยังไม่มีการติดตามพารามิเตอร์ 35 ราย
			K sparing drugs	Potential DDI	18	- โพแทสเซียมในเลือดอยู่ในค่าปกติ 2 ราย - เปลี่ยนยา 4 ราย - ยังไม่มีการติดตามพารามิเตอร์ 12 ราย
			Warfarin	Potential DDI	2	-ติดตามพารามิเตอร์ของ warfarin เหมาะสม แต่ผู้ป่วยได้รับคู่อันตรกิริยาของ digoxin ซึ่งไม่ได้ติดตาม electrolyte

ส่วนที่ 5 ข้อมูลอันตรกิริยาของยาจำแนกตามยาเป้าหมาย (object drugs)

จากบัญชีคู่ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาของยา 2 บัญชี คือบัญชียาที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน และ บัญชียาที่อาจใช้ร่วมกันได้โดยต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด โดยมีคู่อันตรกิริยาของยาที่เฝ้าติดตามจำนวน 84 คู่ยา คู่อันตรกิริยาที่ไม่พบการใช้ร่วมกันในการศึกษานี้ได้แก่ คู่อันตรกิริยาของยา sildenafil คู่อันตรกิริยาที่ทำให้เกิดภาวะ serotonin syndrome และคู่อันตรกิริยาของยา carbamazepine

ในการศึกษานี้พบคู่อันตรกิริยาของยาจำนวน 40 คู่ยา เป็นอันตรกิริยาของยาในบัญชีที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันจำนวน 1 คู่ยา ได้แก่อันตรกิริยาของยา thioridazine ที่อาจทำให้เกิดภาวะ QT prolongation และเป็นอันตรกิริยาของยาในบัญชีที่ 2 จำนวน 39 คู่ยา ซึ่งการใช้ร่วมกันเมื่อมีข้อบ่งชี้โดยผู้ป่วยต้องได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วย 299 ราย ได้รับคู่ยาที่มีแนวโน้มอันตรกิริยาจำนวน 364 ครั้ง โดยเป็นอันตรกิริยาของยา thioridazine จำนวน 2 ครั้ง อันตรกิริยาของยา digoxin จำนวน 188 ครั้ง อันตรกิริยาของยา potassium-sparing diuretics จำนวน 105 ครั้ง อันตรกิริยาของยา warfarin จำนวน 65 ครั้ง อันตรกิริยาของยา theophylline จำนวน 3 ครั้ง และอันตรกิริยาของยา phenytoin จำนวน 1 ครั้ง

พบว่า ผู้ป่วย จำนวน 58 ราย มีการใช้คู่ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาของยามากกว่า 1 คู่ โดยมีผู้ป่วย 45 รายที่พบยาเป้าหมายของคู่อันตรกิริยาต่างชนิดร่วมกัน รายละเอียดแสดงไว้ในตารางที่ 4.9

ตารางที่ 4.9 คู่อันตรกิริยาของยาเป้าหมายต่างชนิดที่พบร่วมกัน

ยาเป้าหมาย	Digoxin		K sparing drugs		Warfarin	
	nADDI	ADDI	nADDI	ADDI	nADDI	ADDI
Digoxin	-	-	29	1	9	1
K sparing drugs	25	5	-	-	4	-
Warfarin	10	-	4	-	-	-
Phenytoin					1	-
รวมผู้ป่วย(ราย)	45					

การที่ผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของยาเป้าหมายต่างชนิดร่วมกันนั้น เนื่องจากโรคหรือภาวะความเจ็บป่วยนั้นจำเป็นต้องได้รับการใช้ยาาร่วมกัน หรือผู้ป่วยได้รับคู่อันตรกิริยาของยาชนิดหนึ่งเพื่อแก้ไขหรือป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอีกชนิดหนึ่ง เช่นการใช้คู่

อันตรกิริยาของ potassium-sparing diuretic เพื่อแก้ไขภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำซึ่งอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก digoxin ได้ง่ายขึ้น

เนื่องจากอันตรกิริยาของยาแต่ละคู่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีลักษณะที่แตกต่างกันตามคุณสมบัติของตัวยาเป้าหมาย การติดตามผลของการใช้ยาด้วยพารามิเตอร์ต่าง ๆ จึงมีความแตกต่างกันด้วย เช่น อันตรกิริยาของยา digoxin อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะพิษจากยา digoxin ได้ โดยอาการไม่พึงประสงค์นั้นอาจเกิดขึ้นเนื่องจากระดับยา digoxin ในเลือดสูงกว่าค่าปกติ หรืออาจมีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงของการรักษาแต่ผู้ป่วยมีภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ ส่วนอันตรกิริยาของยา potassium-sparing drugs ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์กับผู้ป่วยโดยทำให้โพแทสเซียมในเลือดเพิ่มสูงขึ้นโดยอาจพบหรือไม่พบอาการผิดปกติของภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูง เช่นอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อลายหรือกล้ามเนื้อหัวใจ และอันตรกิริยาของยา warfarin ทำให้เกิดความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดได้แก่ภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือ ภาวะเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด ซึ่งติดตามได้จากค่า INR ดังนั้น จึงขอกล่าวรายละเอียดของคู่อันตรกิริยาที่พบในการศึกษานี้และการติดตามพารามิเตอร์ของการใช้ยาเป้าหมายแต่ละชนิด โดยจัดแบ่งตามยาเป้าหมายดังต่อไปนี้



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5.1 อันตรกิริยาของยา digoxin (digoxin drug interaction)

Digoxin เป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ และมีโอกาสได้รับยาร่วมกับยาอื่นที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาได้บ่อย ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ง่าย หากไม่มีการติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยอย่างเหมาะสม ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา digoxin ที่นอกเหนือจากการได้รับยาที่มีอันตรกิริยา ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ ภาวะไตทำงานบกพร่อง ขนาดยาที่ได้รับ ภาวะเลือดมีโพแทสเซียม หรือ แมกนีเซียมต่ำ โรคบางชนิด เช่น congestive heart failure ภาวะ hypothyroidism

จากการศึกษานี้พบการสั่งใช้ยา digoxin ร่วมกับยาที่มีแนวโน้มทำให้เกิดอันตรกิริยา จำนวน 9 คู่ยา โดยพบจำนวนทั้งหมด 188 ครั้งในผู้ป่วย 179 ราย โดยมีผู้ป่วย 9 รายที่พบอันตรกิริยาของยา digoxin มากกว่า 1 คู่ยา คู่อันตรกิริยาของยา digoxin ที่พบการใช้ร่วมกัน ได้แก่

1. การใช้ยา digoxin ร่วมกับ potassium-depleting diuretics พบจำนวน 178 ครั้ง ในผู้ป่วย 176 รายโดยผู้ป่วย 2 ราย ได้รับ potassium-depleting diuretics 2 ชนิดร่วมกัน
2. การใช้ digoxin ร่วมกับยาที่ทำให้ระดับยา digoxin ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้แก่ amiodarone, quinine, propafenon และ verapamil พบจำนวน 8 ครั้ง โดยใช้ร่วมกับ potassium-depleting diuretics จำนวน 5 ราย
3. การใช้ยา digoxin ร่วมกับยาปฏิชีวนะได้แก่ clarithromycin ซึ่งอาจทำให้การดูดซึมยาเพิ่มสูงขึ้น 1 ครั้ง โดยมีการใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ furosemide
4. การใช้ยา digoxin ร่วมกับยาแก้อาเจียน metoclopramide ซึ่งอาจทำให้การดูดซึมยา digoxin ลดลง 1 ครั้ง โดยผู้ป่วยใช้ potassium-depleting diuretics ร่วมด้วย

ทั้งนี้รายละเอียดของคู่อันตรกิริยาของยา digoxin ที่พบ แสดงในตารางที่ 4.10

ตาราง 4.10 ข้อมูลคู่อันตรกิริยาของยา digoxin

คู่อันตรกิริยา	จำนวนผู้ป่วยที่ใช่ยา (ราย)	จำนวนผู้ป่วยที่พบ ADDI (ราย)
Potassium-depleting diuretics		
¹ Furosemide	112	8
¹ Hydrochlorothiazide	51	3
¹ Indapamide	4	
¹ Furosemide + ¹ hydrochlorothiazide	2	
¹ Amiodarone	2	
¹ Propafenone	1	
¹ Amiodarone + ¹ furosemide	3	1
² Quinine + ¹ hydrochlorothiazide	1	
¹ Verapamil + ¹ hydrochlorothiazide	1	
¹ Clarithromycin + ¹ furosemide	1	
² Metoclopramide + ¹ furosemide	1	
รวม	179	12

¹ Significant level 1 (severity= major, documentation = probable-established,

² significant level 2 (severity = modurate, documentation = probable-established)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.11 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของยา digoxin

	PDDI N = 179 (%)	nonADDI N = 167	ADDI N = 12	P value
เพศ				
ชาย	100 (55.9)	95 (53.1)	5 (2.8)	$\chi^2 = 0.307$
หญิง	79 (44.1)	72 (40.2)	7 (3.9)	
อายุ				
ต่ำกว่า 65 ปี	97 (54.2)	92 (51.4)	5 (2.8)	$\chi^2 = 0.367$
65 ปี ขึ้นไป	82 (45.8)	75 (41.9)	7 (3.9)	
เฉลี่ย \pm SD (ปี)	60.01 \pm 14.50	59.99 \pm 14.190	60.25 \pm 065	t-test = 0.953
ค่าต่ำสุด- สูงสุด(ปี)	18 – 84	18 – 84	26 - 84	
Serum creatinine				
ไม่มีข้อมูล	15 (8.4)	15		Exact =1.000
ต่ำกว่า 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	115 (64.2)	106 (64.6)	9 (5.5)	
1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป	49 (27.4)	46 (28.0)	3 (1.8)	t-test = 0.316
เฉลี่ย \pm SD , n =164	1.08 \pm 0.629	1.09 \pm 0.648	0.91 \pm 0.243	
ค่าต่ำสุด- สูงสุด	0.50 – 7.20	0.50 – 7.20	0.7 – 1.4	
จำนวนรายการยาที่ได้รับ				
ต่ำกว่า 5 รายการ	19 (10.6)	18 (10.1)	1 (0.6)	Exact =1.000
5 รายการขึ้นไป	160 (89.4)	149 (83.2)	11 (6.1)	
เฉลี่ย \pm SD (รายการ)	7.98 \pm 2.855	7.94 \pm 2.824	8.58 \pm 3.343	t-test = 0.453
ค่าต่ำสุด- สูงสุด (รายการ)	3 – 19	3 – 19	4 - 14	
ประเภทผู้ป่วย				
ผู้ป่วยเก่า	158 (88.3)	148 (82.7)	10 (5.6)	Exact =0.636
ผู้ป่วยใหม่	21 (11.7)	19 (10.6)	2 (1.1)	
ระยะเวลาใช้ยาเฉลี่ย \pm SD (เดือน)	18.14 \pm 15.769	18.52 \pm 16.022	13.00 \pm 10.921	t-test = 0.125
เวลาการใช้ยา ต่ำสุด - สูงสุด(เดือน)	1 – 60	1 – 60	1 – 32	
ข้อบ่งใช้				
ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	123 (68.7)	117 (65.4)	6 (3.4)	Exact =0.033
ภาวะหัวใจล้มเหลว	38 (21.2)	36 (20.1)	2 (1.1)	
ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและหัวใจล้มเหลว	18 (10.1)	14 (7.8)	4 (2.2)	
ขนาดยาต่อวัน				
62.5 mcg	53(29.6)	52 (29.1)	1 (0.6)	Exact = 0.168
125 mcg	80 (44.7)	74 (41.3)	6 (3.4)	
250 mcg	46 (25.7)	41 (22.9)	5 (2.8)	

ผลการคัดกรองปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยที่ใช้ยา digoxin

ยา digoxin เป็นยาที่มีช่วงของการรักษาแคบ การใช้ยานี้มีข้อบ่งชี้ที่ได้การรับรองคือ การใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยมีอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่างมากกว่า 100 ครั้งต่อนาที และมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ทั้งนี้ ช่วงของระดับยาในเลือดที่ต้องการอยู่ระหว่าง 0.8 ถึง 1.2 ng/ml โดยผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะอาจต้องการระดับยาในเลือดสูงได้ถึง 2 ng/ml การใช้ยา digoxin มีข้อควรระวังคือควรใช้ยาเมื่อมีข้อบ่งชี้ของยาอย่างชัดเจน และควรเฝ้าระมัดระวังปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเนื่องจากยานี้ถูกขจัดออกทางไต ยา digoxin ยังเกิดอันตรกิริยาร่วมกับยาอื่นได้หลายชนิด ซึ่งเป็นยาที่ผู้ป่วยอาจได้รับร่วมกัน นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดมีโพแทสเซียม หรือแมกนีเซียมต่ำ จะทำให้ผู้ป่วยไวต่อการเกิดพิษจากยา digoxin ได้ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มักจะได้รับ digoxin ร่วมกับ potassium-depleting diuretics แต่บางครั้งผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วยอาจได้รับยาที่มีฤทธิ์ทำให้โพแทสเซียมในเลือดสูงได้ เช่น ยา spironolactone หรือยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors

จากผลการคัดกรองปัจจัยเสี่ยงที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของยา digoxin มีดังนี้

1. **อายุ** ผู้ป่วย 82 ราย (ร้อยละ 45.8) เป็นผู้ป่วยสูงอายุ ซึ่งการทดสอบทางสถิติ ไม่พบความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยและผู้ป่วยสูงอายุ
2. **การทำงานของไต** มีผู้ป่วยที่ไม่มีการติดตามการทำงานของไต 15 ราย (ร้อยละ 8.4 ผู้ป่วยที่มีการติดตามการทำงานของไตจำนวน 164 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 49 ราย (ร้อยละ 27.4 ของผู้ป่วยที่มีการติดตาม) มีการทำงานของไตบกพร่อง การทดสอบทางสถิติไม่พบความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติและไตทำงานบกพร่อง
3. **จำนวนรายการยา** ผู้ป่วยจำนวน 160 รายได้รับรายการยาตั้งแต่ 5 รายการขึ้นไป ซึ่งจำนวนรายการยานี้เป็นปัจจัยที่อาจทำให้พบอันตรกิริยาของยาได้ การทดสอบทางสถิติไม่พบความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่คัดกรองด้วยจำนวนรายการยาที่ได้รับ

อย่างไรก็ตาม จากการทดสอบความแตกต่างของข้อบ่งชี้กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบผู้ป่วยที่ใช้ยา digoxin เพื่อรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ เกิดอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.033) ดังนั้นจึงอาจนำข้อบ่งชี้

หรือภาวะโรคของผู้ป่วยมาเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งในการติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยที่ใช้ยา digoxin ด้วย

นอกจากการติดตามการทำงานของไต (serum creatinine) ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ของยา digoxin แล้วผู้ป่วยยังต้องติดตามสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ (electrolyte) ในร่างกายอย่างสม่ำเสมอเพื่อป้องกันหรือแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์จากยา ซึ่งจากผลการติดตามผู้ป่วยพบว่า

1. การติดตาม serum creatinine และการติดตามอิเล็กโทรไลต์

1.1. ผู้ป่วยที่ไม่มีการติดตาม serum creatinine มีจำนวน 15 ราย (ร้อยละ 8.4) ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.7) มีผลการติดตามสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ซึ่งพบว่าอยู่ในค่าปกติ (3.6-5 mmol/L)

1.2. ผู้ป่วยที่มีการติดตาม serum creatinine สม่ำเสมอ มีจำนวน 164 ราย (ร้อยละ 91.6) โดยผลของการติดตามพบว่า

1.2.1. ผู้ป่วยที่มี serum creatinine อยู่ในค่าปกติ (ต่ำกว่า 1.2 mg/dl) จำนวน 115 ราย มีผู้ป่วยที่ไม่มีการติดตามสมดุลของอิเล็กโทรไลต์จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 7.3) และผู้ป่วยที่มีการติดตามสมดุลอิเล็กโทรไลต์จำนวน 102 ราย พบภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำจำนวน 15 ราย (ร้อยละ 8.4)

1.2.2. ผู้ป่วยที่มี serum creatinine สูงกว่าค่าปกติ (ตั้งแต่ 1.2 mg/dl ขึ้นไป) จำนวน 49 ราย พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ 7 ราย (ร้อยละ 3.9) ไม่มีการติดตามสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ และผู้ป่วยจำนวน 42 รายที่มีการติดตามอิเล็กโทรไลต์ พบภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ 3 ราย (ร้อยละ 1.7)

ตารางที่ 4.12 การติดตามอิเล็กโทรไลต์ในเลือดผู้ป่วยจำแนกตามการทำงานของไต

การติดตามอิเล็กโทรไลต์	การทำงานของไต, ราย(ร้อยละ)			รวม
	ไม่มีข้อมูล	SeCr \geq 1.2 mg/dl	SeCr < 1.2 mg/dl	
ไม่มีข้อมูล	12 (6.7)	7 (3.9)	13 (7.3)	32 (17.9)
SeK < 3.5 mmol/L	-	3 (1.7)	15 (8.4)	18 (10.1)
SeK 3.5-3.6 mmol/L	-	4 (2.2)	6 (3.4)	10 (5.6)
SeK > 3.6 mmol/L	3 (1.7)	35 (19.6)	81 (45.3)	119 (66.5)
รวม	15 (8.4)	49 (27.4)	115 (64.2)	179 (100)

ผลการศึกษานี้พบว่าภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ พบได้ทั้งในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการทำงานของไตปกติและกลุ่มที่มีไตทำงานบกพร่อง

อย่างไรก็ดีการจำแนกผู้ป่วยที่อาจมีการทำงานของไตบกพร่องด้วย serum creatinine ซึ่งการศึกษานี้ใช้เป็นตัวแทนการทำงานของไต มีผู้ศึกษา(52)พบว่ามีความคลาดเคลื่อนได้สูง เมื่อนำมาคำนวณ creatinine clearance โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 40 ถึง 59 ปีซึ่งการศึกษาว่ามีความคลาดเคลื่อนได้ร้อยละ 1.2 และผู้ป่วยที่มีอายุเกินกว่า 70 ปีขึ้นไปอาจเกิดความคลาดเคลื่อนได้ถึงร้อยละ 47.3 นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับอันตรายของยา digoxin ซึ่งใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะที่มีผลทำให้เกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ ซึ่งเมื่อคัดกรองการทำงานของไตด้วยระดับ serum creatinine ในผู้ป่วยในกลุ่มที่มีความบกพร่องในการทำงานของไตอาจไม่พบความผิดปกติของโพแทสเซียมในเลือด อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ serum creatinine สูง จำนวน 3 ราย พบภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำจากการใช้ยา potassium-depleting diuretics ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา digoxin ซึ่งการเกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำทำให้ผู้ป่วยไวต่อยา digoxin เป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดภาวะพิษจากยา digoxin ที่สำคัญและเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยนอกต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล (53) ซึ่งพบได้ในการศึกษานี้จำนวน 2 ราย ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องต้องมีการปรับลดขนาดยาให้เหมาะสมกับการทำงานของไตเนื่องจากยา digoxin ถูกขับออกทางไต นอกจากนี้ผู้ป่วย 1 ราย ที่ได้รับยา salbutamol ซึ่งเป็น beta-2 agonists ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีผลต่อผู้ป่วยคือทำให้ผู้ป่วยมีหัวใจเต้นเร็วและยานี้ยังมีผลทำให้โพแทสเซียมในเลือดต่ำได้ด้วย (54)

2. การติดตามสมมูลของอิเล็กโทรไลต์ในเลือดและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบว่า ผู้ป่วย 32 ราย (ร้อยละ 17.9) ไม่มีข้อมูลการติดตามสมมูลของอิเล็กโทรไลต์ในเลือด ส่วนผู้ป่วยจำนวน 147 ราย (ร้อยละ 82.1) มีการติดตามสมมูลของอิเล็กโทรไลต์ในเลือด โดยมีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 4.13

ตารางที่ 4.13 โพแทสเซียมในเลือดและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา digoxin

โพแทสเซียมในเลือด	การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก digoxin , ราย (ร้อยละ)		รวม
	nonADDI	ADDI	
ไม่มีข้อมูล	31 (17.3)	1 (0.6)	32 (17.9)
SeK < 3.5 mmol/L	10 (5.6)	8 (4.5)	18 (10.1)
SeK 3.5-3.6 mmol/L	7 (3.9)	3 (1.7)	10 (5.6)
SeK > 3.6 mmol/L	119 (66.5)	-	119 (66.5)
รวม	167 (93.3)	12 (6.7)	179 (100.0)

- 2.1. โพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.5 mmol/L จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 10.1) โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวน 8 ราย มีอาการไม่พึงประสงค์จากยา digoxin โดยมีการตรวจวัดระดับยาในเลือดของผู้ป่วย 3 ราย พบว่าระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงของการรักษา
- 2.2. โพแทสเซียมในเลือดอยู่ในค่าปกติ (3.5-5 mmol/L) จำนวน 129 ราย (ร้อยละ 72.1) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา digoxin จำนวน 3 ราย จึงขอจำแนกค่าโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มย่อย ดังนี้
- 2.2.1. ผู้ป่วยที่โพแทสเซียมในเลือดอยู่ในค่าระหว่าง 3.5 - 3.6 mmol/L พบจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 5.6 ของผู้ป่วยที่มีการติดตามอิเล็กโทรไลต์) พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้จำนวน 3 รายมีอาการไม่พึงประสงค์จากยา digoxin มีการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับยาในเลือดในผู้ป่วย 2 ราย พบว่าผู้ป่วย 1 รายมีระดับยาในเลือดสูงถึง 3.98 ng/ml ผู้ป่วยรายนี้มีอาการคลื่นไส้อาเจียนและท้องเสียร่วมด้วย ซึ่งอาจมีผลทำให้โพแทสเซียมในเลือดค่อนข้างต่ำได้ ส่วนผู้ป่วยรายที่ 2 มีระดับยาในเลือดเท่ากับ 0.3 ng/ml และมีโพแทสเซียมในเลือดเท่ากับ 3.54 mmol/L ซึ่งอยู่ในค่าปกติ ผู้ป่วยรายนี้แพทย์ได้เพิ่มยา spironolactone ให้ ซึ่งจากการติดตามต่อมา พบว่าผู้ป่วยมีโพแทสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นอยู่ในค่าปกติ และผู้ป่วยรายสุดท้ายไม่มีการเจาะวัดระดับยาในเลือด โดยผู้ป่วยได้รับยา amiodarone ขนาดสูงถึงวันละ 800 mg ซึ่งการใช้ร่วมกับ digoxin อาจทำให้ระดับยา digoxin ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น อย่างไรก็ตาม มีผลการตรวจวัดระดับยาในเลือด แต่ผู้ป่วยรายนี้มีอาการคลื่นไส้และตรวจพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจได้แก่ 1st degree AV block ผู้ป่วยรายนี้ได้รับยา enalapril และ spironolactone ร่วมด้วย ซึ่งต่อมาแพทย์มีการลดขนาดยา digoxin ลงจากขนาด 62.5 mcg เป็น 31.25 mcg ร่วมกับ amiodarone และต่อมาได้หยุดการใช้ยา amiodarone เนื่องจากตรวจพบภาวะ hyperthyroidism ซึ่งแพทย์วินิจฉัยว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา amiodarone
- 2.2.2. ผู้ป่วยที่มีโพแทสเซียมในเลือดอยู่ในค่าปกติตั้งแต่ 3.6 mmol/L ขึ้นไป มีจำนวน 119 ราย (ร้อยละ 66.5 ของผู้ป่วยที่มีการติดตามอิเล็กโทรไลต์) ผู้ป่วยเหล่านี้ไม่พบอาการแสดงที่บ่งบอกถึงภาวะพิษของยา digoxin

ผู้ป่วยที่ใช้ยา digoxin อาจมีการใช้ร่วมกับยาที่มีผลทำให้โพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้นในกลุ่ม potassium sparing diuretics หรือ angiotensin converting enzyme inhibitors หรือ potassium supplements กลุ่มใดกลุ่มหนึ่งหรืออาจเป็นการใช้ร่วมกันก็ตาม ทั้งนี้อาจเป็นการใช้โดยมีข้อบ่งชี้ร่วมกันเช่น ภาวะหัวใจวาย หรือ ภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ โดยต้องมีการ

ติดตามสมดุคของอิเล็คโทรไลต์ในเลือดของผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอเมื่อมีการใช้ร่วมกัน ข้อมูล
โพแทสเซียมในเลือดและการใช้ยาที่มีผลต่อโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 4.14
ตารางที่ 4.14 โพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยและการใช้ยาที่อาจมีผลเพิ่มโพแทสเซียมในเลือด

โพแทสเซียมในเลือด	การใช้ยาที่อาจมีผลเพิ่มโพแทสเซียมในเลือด , ราย(ร้อยละ)		รวม
	ไม่ใช่	ใช่	
ไม่มีข้อมูล	10 (5.6)	22 (12.3)	32 (17.9)
SeK < 3.5 mmol/L	6 (3.4)	12 (6.7)	18 (10.1)
SeK 3.5-3.6 mmol/L	3 (1.7)	7 (3.9)	10 (5.6)
SeK > 3.6 mmol/L	49 (27.4)	70 (39.1)	119 (66.5)
รวม	68 (38.0)	111 (62.0)	179 (100.0)

1. ผู้ป่วยที่ไม่มีการติดตามสมดุคของอิเล็คโทรไลต์ในเลือด 32 ราย มีผู้ป่วย 22 รายได้รับยาที่อาจทำให้เพิ่มโพแทสเซียมในเลือดกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors หรือ potassium-sparing diuretics ร่วมด้วย มีผู้ป่วยจำนวน 10 รายไม่มีการใช้ยาที่อาจทำให้โพแทสเซียมในเลือดเพิ่มสูงขึ้น อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรมีการติดตามอิเล็คโทรไลต์ในเลือดรวมทั้งการทำงานของไตเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
2. ผู้ป่วยที่มีการติดตามสมดุคของอิเล็คโทรไลต์ในเลือด มีจำนวน 147 ราย พบว่า
 - 2.1. ไม่มีการใช้ร่วมกับยาที่มีผลทำให้โพแทสเซียมในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ผู้ป่วยที่มีการติดตามสมดุคของอิเล็คโทรไลต์ในเลือดจำนวน 58 ราย (ร้อยละ 31.5)ไม่ได้รับยาที่อาจทำให้โพแทสเซียมในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ทั้งนี้ ผู้ป่วย จำนวน 6 ราย ที่มีโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่าค่าปกติคือต่ำกว่า 3.5 mmol/L ระหว่างได้รับยา ผู้ป่วย 3 ราย ที่มีโพแทสเซียมในเลือดอยู่ในค่าปกติค่อนข้างต่ำ (ระหว่าง 3.5 – 3.6 mmol/L) และผู้ป่วย 49 รายมีโพแทสเซียมในเลือดอยู่ในค่าปกติสูงกว่า 3.6 mmol/L
 - 2.2. การใช้ร่วมกับยาที่มีผลทำให้โพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น ผู้ป่วยที่มีการติดตามอิเล็คโทรไลต์ในเลือดจำนวน 89 ราย (ร้อยละ 49.7) มีการใช้ร่วมกับยาที่มีผลทำให้โพแทสเซียมในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้ เช่น การใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors และ/หรือ potassium-sparing diuretics และ/หรือ ธาตุโพแทสเซียมเสริมร่วมด้วย

พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีอันตรกิริยากับยา digoxin จำนวน 111 รายได้รับยาที่อาจทำให้โพแทสเซียมในเลือดเพิ่มสูงขึ้นโดยมีทั้งการใช้เพียง 1 ตัวยา หรือการใช้มากกว่า 1 ตัวยา

ซึ่งพบว่าทำให้มีโอกาสเกิดอันตรกริยาทำให้โพแทสเซียมในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้ ข้อมูลการใช้จ่ายที่อาจมีผลทำให้โพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น แสดงในตารางที่ 4.15

ตารางที่ 4.15 ข้อมูลการใช้จ่ายอาจมีผลทำให้โพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น

	PDDI ราย (%)	nonADDI ราย (%)	ADDI ราย(%)
ไม่มีการใช้ร่วมกับยาที่เพิ่มโพแทสเซียมในเลือด	68 (38.0)	66 (36.9)	2 (1.1)
ใช้ร่วมกับ ACEIs	58 (32.4)	53 (29.6)	5 (2.8)
ใช้ร่วมกับ K-sparing diuretics	23 (12.8)	23 (12.8)	-
ใช้ร่วมกับ K-sparing diuretics + ACEIs	26 (14.5)	23 (12.8)	3 (1.7)
ใช้ร่วมกับ K-sparing diuretics + potassium supplement	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.1)
ใช้ร่วมกับ ACEIs + potassium supplement	1 (0.6)	1 (0.6)	-
รวม	179 (100)	167 (93.3)	12 (6.7)

ผู้ป่วยที่พบอันตรกริยาของ digoxin จำนวน 81 รายได้รับยาในกลุ่ม ACEIs หรือ potassium-sparing diuretics อย่างใดอย่างหนึ่งร่วมด้วย นอกจากนี้ยังพบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 29 ราย ได้รับยาที่มีอันตรกริยากับยา potassium-sparing diuretics ร่วมด้วย โดยเป็นการใช้ potassium-sparing diuretics ร่วมกับ ACEIs จำนวน 26 ราย และใช้ร่วมกับ potassium supplement จำนวน 3 ราย นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยจำนวน 1 รายที่ได้รับร่วมกับ ACEIs และ potassium supplement ซึ่งยาทั้งคู่มีผลทำให้โพแทสเซียมในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้เช่นกัน

พบว่ามีผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับคู่อันตรกริยาที่อาจทำให้เกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูงถึง 2 คู่อายุในระหว่างการติดตาม โดยผู้ป่วย 1 รายได้รับทั้งยาขับปัสสาวะ spironolactone ร่วมกับยาสูตรผสมของ amiloride-hydrochlorothiazide และ enalapril ในเวลาเดียวกัน โดยผู้ป่วยรายนี้มีประวัติของภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำในอดีต หลังจากการติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องพบว่าโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยอยู่ในค่าปกติ แต่อย่างไรก็ตามต่อมาแพทย์ได้หยุดยา spironolactone และ amiloride จึงทำให้ผู้ป่วยได้รับยาที่มีแนวโน้มของอันตรกริยาของยา digoxin และ furosemide โดยมีการใช้ร่วมกับยา enalapril เท่านั้น ส่วนผู้ป่วยอีก 1 ราย แพทย์สั่งให้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium-sparing diuretics ร่วมกับยา enalapril โดยให้ยาสูตรผสมของ amiloride 1 ครั้งก่อนเปลี่ยนเป็น spironolactone ซึ่งผลของการติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยรายนี้พบว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทำให้โพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้นเกินกว่าค่าปกติหลังได้รับ spironolactone

5.1.2. อันตรายของยาในกลุ่ม potassium-sparing diuretics

ภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูง อาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง หรืออาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยได้รับยาซึ่งมีผลทำให้โพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น โดยอาจเป็นการใช้ยาเพียงตัวเดียว หรือ ใช้เป็นคู่ยาที่มีอันตรายของยาร่วมกัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงคือ ไตทำงานบกพร่อง ทั้งนี้การเกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูงอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยโดยทำให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อ ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการอ่อนเพลีย ไม่มีแรง ซึม อันตรายของภาวะเลือดมีโพแทสเซียมในเลือดสูงที่เกิดขึ้นต่อกล้ามเนื้อหัวใจอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและอาจเป็นอันตรายร้ายแรงซึ่งทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

ดังนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรายของยาในกลุ่ม potassium-sparing diuretics เมื่อจำเป็นต้องใช้ร่วมกันตามข้อบ่งใช้ เช่น ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำหรือผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการทำงานของไตปกติ โดยมีการติดตามการใช้ยาและผลของยาอย่างเหมาะสม ซึ่งตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวพบว่า มีหลักฐานการศึกษาที่ยืนยันถึงผลดีของการใช้ยา spironolactone และยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ซึ่งช่วยลดอัตราการตายและการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยได้

จากการติดตามผู้ป่วยในการศึกษานี้ พบผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium-sparing diuretics ร่วมกับยากู้อันตรายที่เพิ่มโอกาสเกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูงจำนวน 105 ครั้งจากคู่อันตรายที่เพิ่มโอกาสเกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูงจำนวน 13 คู่ ในผู้ป่วย 100 ราย เป็น เพศชายและเพศหญิงจำนวนเท่ากันคือ 50 ราย ดังแสดงในตารางที่ 4.17 พบอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย 7 ราย ทั้งนี้ผู้ป่วย 6 ใน 7 รายมีภาวะไตทำงานบกพร่องโดยมีค่า serum creatinine มากกว่า 1.2 mg/dl ซึ่งจากการทดสอบทางสถิติพบว่าผู้ป่วยที่มีไตทำงานบกพร่องมีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรายของยาต่างจากผู้ป่วยที่มีไตทำงานปกติอย่างมีนัยสำคัญ (p value < 0.05)

ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรายของยา potassium-sparing diuretics ได้รับการแก้ไขอันตรายด้วยการเปลี่ยนยาในผู้ป่วย 3 ราย ซึ่งจากการติดตามผู้ป่วยพบว่าทำให้โพแทสเซียมในเลือดลดลงสู่ค่าปกติภายใน 1-2 เดือน ผู้ป่วย 1 รายแพทย์ลดขนาดยา spironolactone ลง และติดตามพบว่าทำให้โพแทสเซียมในเลือดลดลงใน 1 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยอีก 2 ราย มีภาวะไตวายเรื้อรัง และมีการใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ furosemide จากการติดตามผู้ป่วยยังมีค่าโพแทสเซียมในเลือดสูงเกินค่าปกติแม้หยุดยาที่มีอันตรายแล้ว

ตารางที่ 4.16 คู่อันตรกิริยาของยาขับปัสสาวะกลุ่ม Potassium-sparing diuretics

คู่อันตรกิริยา	จำนวนผู้ป่วยที่เข้ายา(ราย)	จำนวนผู้ป่วยที่พบ ADDI (ราย)
Amiloride + HCTZ		
¹ Enalapril	23	1
¹ Lisinopril	1	-
¹ Perindopril	3	-
¹ Ramipril	1	-
¹ Potassium salts	2	-
¹ Enalapril + ¹ potassium salts	1	-
Triamterene + HCTZ		
¹ Potassium salt	1	-
Spirolactone		
¹ Captopril	3	-
¹ Enalapril	44	4
¹ Lisinopril	1	-
¹ Perindopril	4	1
¹ Quinapril	3	-
¹ Ramipril	3	-
¹ Potassium salt	6	-
¹ Enalapril + ¹ potassium salts	2	-
Amiloride + HCTZ – Spirolactone		
¹ Enalapril	2	1
รวม	100	7

¹ Significant level 1 (severity= major, documentation = probable-established,

ตารางที่ 4.17 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านทริกิริยาของ Potassium-sparing diuretics

	PDDI N = 100 (%)	nonADDI N = 93	ADDI N = 7	P value
เพศ				
ชาย	50 (50.0)	46 (46.0)	4 (4.0)	$\chi^2 = 1.000$
หญิง	50 (50.0)	47 (47.0)	3 (3.0)	
อายุ				
ต่ำกว่า 65 ปี	43 (43.0)	38 (38.0)	5(5.0)	Exact =0.136
65 ปี ขึ้นไป	57 (57.0)	55 (55.0)	2 (2.0)	
เฉลี่ย±SD (ปี)	64.81±12.409	64.90±12.288	63.57±14.954	t-test=0.786
ค่าต่ำสุด- สูงสุด(ปี)	36 – 88	36 - 86	46 - 58	
Serum creatinine				
ไม่มีข้อมูล	7 (7)	7	-	
ต่ำกว่า 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	58 (58.0)	57 (61.3)	1 (1.1)	Exact =0.011
1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป	35 (35.0)	29 (31.2)	6 (6.5)	
เฉลี่ย±SD , n = 93	1.04±0.311	1.01±0.273	1.47±0.439	t-test= 0.000
ค่าต่ำสุด- สูงสุด	0.4 – 2.4	0.4 – 1.7	1.0 – 2.4	
จำนวนรายการยาที่ได้รับ				
ต่ำกว่า 5 รายการ	6 (6.0)	6 (6.0)	-	Exact =1.000
5 รายการขึ้นไป	94 (94.0)	87 (87.0)	7 (7.0)	
เฉลี่ย±SD (รายการ)	8.43±2.548	8.42±2.589	8.57±2.070	t-test=0.880
ค่าต่ำสุด- สูงสุด(รายการ)	3 - 14	3 – 14	6 – 12	
ประเภทผู้ป่วย				
ผู้ป่วยเก่า	80 (80.0)	75 (75.0)	5 (5.0)	Exact = 0.627
ผู้ป่วยใหม่	20 (20.0)	18(18.0)	2 (2.0)	
ระยะเวลาใช้ยาเฉลี่ย±SD(เดือน),n=99	14.22±14.561	14.65±14.898	8.571±7.534	t-test=0.289
เวลาการใช้ยา ต่ำสุด - สูงสุด(เดือน)	1 – 56	1 – 56	1 – 19	
ข้อบ่งใช้				
ความดันโลหิตสูง	24 (24.0)	22 (22.0)	2 (2.0)	Exact = 0.839
ภาวะหัวใจล้มเหลว	45 (45.0)	40 (40.0)	5 (5.0)	
ภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ	6 (6.0)	6 (6.0)	-	
โรคตับแข็ง	3 (3.0)	3 (3.0)	-	
ความดันโลหิตสูงและโพแทสเซียมต่ำ	14 (14.0)	14 (14.0)	-	
ภาวะหัวใจล้มเหลวและโพแทสเซียมต่ำ	8 (8.0)	8 (8.0)	-	

ผลการคัดกรองผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม Potassium-sparing diuretics

ผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium-sparing diuretics ร่วมกับยาคุมอันตรกิริยาที่ทำให้เกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูง ได้แก่ การใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือการใช้ร่วมกับ potassium supplements เมื่อคัดกรองผู้ป่วยตามปัจจัยเสี่ยงแต่ละชนิด มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. **อายุ** พบผู้ป่วย 43 ราย (ร้อยละ 43.0) มีอายุต่ำกว่า 65 ปี ผู้ป่วย 57 ราย (ร้อยละ 57.0) มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่างกลุ่มอายุของผู้ป่วย
2. **การทำงานของไต** พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยามีการติดตามการทำงานของไต โดยการติดตามระดับ serum creatinine จำนวน 93 ราย (ร้อยละ 93.0 ของผู้ป่วยที่ได้รับคุ่มอันตรกิริยาของยาที่มีการสะสมของโพแทสเซียม) ซึ่งผลการติดตามการทำงานของไตพบว่า
 - 2.1. **ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง** พบจำนวน 35 ราย (ร้อยละ 37.0 ของผู้ป่วยที่มีการติดตามการทำงานของไต) มีระดับ serum creatinine สูงกว่า 1.2 mg/dl
 - 2.2. **ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ** พบจำนวน 58 ราย (ร้อยละ 63.0 ของผู้ป่วยที่มีการติดตามการทำงานของไต) มีค่า serum creatinine ต่ำกว่า 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

พบผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 7.1 ของผู้ป่วยที่ได้รับคุ่มอันตรกิริยาของยาที่มีการสะสมของโพแทสเซียม) ไม่มีการติดตามวัดระดับ serum creatinine และ สมดุลของอิเล็กโทรไลต์ในเลือด จากการทดสอบทางสถิติของปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่ได้รับคุ่มอันตรกิริยาของยา potassium-sparing diuretics พบว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเกิดอาการไม่พึงประสงค์เมื่อได้รับคุ่มยาที่มีอันตรกิริยาสูงกว่าผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติ อย่างมีนัยสำคัญ (p value = 0.011)
3. **จำนวนรายการยา** พบว่าผู้ป่วย 6 ราย (ร้อยละ 6.0) ได้รับยา ต่ำกว่า 5 รายการ และผู้ป่วย 94 ราย พบว่าได้รับยาตั้งแต่ 5 รายการขึ้นไป จากการทดสอบทางสถิติ ไม่พบความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เมื่อจำแนกผู้ป่วยด้วยจำนวนรายการยาที่ได้รับ

การได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium-depleting diuretics

เนื่องจากยา potassium-sparing diuretics อาจมีข้อบ่งใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงหรือภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium-depleting diuretics ร่วมด้วย เช่น loop diuretics หรือ thiazide diuretics ถึงแม้ว่ายาจะมีการใช้ร่วมกันได้ แต่ผู้ป่วยเหล่านี้ควรมีการติดตามการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต และสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ในเลือดอย่างใกล้ชิด เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูง โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลงตามอายุ

ตารางที่ 4.18 การใช้ potassium-depleting diuretics และค่า serum potassium ในผู้ป่วย

ค่า serum potassium	การใช้ร่วมกับ K-depleting diuretics ,ราย(%)		รวม
	ใช้	ไม่ใช้	
ไม่มีข้อมูลการติดตาม	10 (10.0)	4 (4.0)	<u>14 (14.0)</u>
Serum K < 3.5 mmol/L	7 (7.0)	3 (3.0)	<u>10 (10.0)</u>
Serum K = 3.5- 5 mmol/L	55 (55.0)	14 (14.0)	<u>69 (69.0)</u>
Serum K > 5.0 mmol/L	4 (4.0)	3 (3.0)	<u>7 (7.0)</u>
รวม	<u>76 (76.0)</u>	<u>24 (24.0)</u>	<u>100 (100.0)</u>

ผู้ป่วยจำนวน 24 รายที่ศึกษา พบว่าไม่มีการใช้ potassium-depleting diuretics ซึ่งจากการตรวจสอบประวัติในอดีตของผู้ป่วยทั้งหมด พบว่ามีผู้ป่วย 28 รายที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของยา potassium-sparing diuretics มีประวัติของภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำในอดีต จึงมีผู้ป่วยจำนวน 6 รายในกลุ่มที่มีประวัติของภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำได้รับคู่อันตรกิริยาของยา potassium-sparing diuretics โดยไม่ใช้ร่วมกับยากกลุ่ม potassium-depleting diuretics อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยจำนวน 76 รายได้รับยา potassium-depleting diuretics ซึ่งจากการติดตามผู้ป่วยกลุ่มหลังนี้ พบว่าการได้รับอันตรกิริยาของ potassium-sparing diuretics ทำให้ผู้ป่วยจำนวน 4 รายเกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูงจากการใช้ยาพร้อมกัน ทั้งที่มีการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium-depleting diuretics ร่วมด้วย โดยพบว่าผู้ป่วยทุกรายที่เกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูงมีภาวะไตทำงานบกพร่อง

สำหรับอันตรกิริยาของยากกลุ่ม potassium-sparing diuretics ซึ่งการคัดกรองผู้ป่วยด้วย serum creatinine พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องสูงกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาหลายการศึกษา(55-58) ที่พบว่าผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องควรระมัดระวังการได้รับยาที่ทำให้มีการสะสมของ

โพแทสเซียมซึ่งได้แก่ยาที่มีผลยับยั้ง rennin – angiotensin และ aldosterone โดยควรมีการติดตามพารามิเตอร์ของการใช้ยาอย่างเหมาะสมได้แก่ การติดตามการทำงานของไต และการติดตามสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ นอกจากนี้ยังควรระมัดระวังการใช้ร่วมกับ NSAIDs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยเนื่องจากพบว่าทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูงได้ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยกลุ่ม aldosterone antagonists และ angiotensin converting enzyme inhibitors มีข้อบ่งใช้ร่วมกันได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว แต่อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูงได้

ตารางที่ 4.19 การใช้ potassium-depleting diuretics และการทำงานของไต

การทำงานของไต	การเกิดอาการไม่พึงประสงค์, ราย(%)		รวม
	ADDI	Non ADDI	
ไม่มีข้อมูล Serum creatinine			
ไม่ใช้ potassium-depleting diuretics	-	3 (3.0)	3 (3.0)
ใช้ potassium-depleting diuretics	-	4 (4.0)	4 (4.0)
Serum creatinine < 1.2 mg/dl			
ไม่ใช้ potassium-depleting diuretics	1 (1.0)	13 (13.0)	14 (14.0)
ใช้ potassium-depleting diuretics	-	44 (44.0)	44 (44.0)
Serum creatinine ≥ 1.2 mg/dl			
ไม่ใช้ potassium-depleting diuretics	2 (2.0)	5 (5.0)	7 (7.0)
ใช้ potassium-depleting diuretics	4 (4.0)	24 (24.0)	28 (28.0)
รวม	7 (7.0)	93 (93.0)	100 (100.0)

จากตารางที่ 4.19 ผู้ป่วย 35 รายที่มีการทำงานของไตบกพร่องและใช้คู่อันตรกิริยาของยา potassium-sparing diuretics เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น 6 ราย โดยผู้ป่วย 2 รายไม่ได้ใช้ potassium-depleting diuretics อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วย 4 รายเกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูงจากอันตรกิริยาของยา potassium-sparing diuretics กับ angiotensin converting enzyme inhibitors ทั้งที่มีการใช้ potassium-depleting diuretics ร่วมด้วย โดยผู้ป่วย 2 รายได้รับยา furosemide ร่วมกับ spironolactone และผู้ป่วยอีก 2 ราย ใช้ยา hydrochlorothiazide ร่วมกับ amiloride ทั้งนี้ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของยา potassium-sparing diuretics ซึ่งมีภาวะไตทำงานบกพร่อง พบว่าผู้ป่วยยังคงเกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้น ถึงแม้ว่าจะได้รับยาขับปัสสาวะในกลุ่ม potassium-depleting diuretics ร่วมด้วยแล้วก็ตาม ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Saito และคณะ ที่พบว่าการใช้ spironolactone ร่วมกับ ACEIs หรือแม้แต่ว่า ARBs ในผู้ป่วยที่ได้รับยา furosemide ขนาด 40 mg ต่อ วันอาจทำให้

ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูงได้ แม้ว่าจะใช้ยา spironolactone ในขนาด 25 mg ต่อวัน เท่านั้นก็ตาม(55)

ผู้ป่วย 29 ราย ที่มีการทำงานของไตบกพร่องโดยไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากอันตรกิริยาของยา พบว่า ผู้ป่วย 1 รายไม่พบผลการติดตามโพแทสเซียมในเลือด ทั้งนี้ผู้ป่วยใช้ ยาขับปัสสาวะ furosemide ร่วมด้วย ส่วนผู้ป่วย 28 รายมีการติดตามโพแทสเซียมในเลือด สม่ำเสมอ โดยผู้ป่วยจำนวน 5 รายไม่มีการใช้ potassium-depleting diuretics และผู้ป่วยอีก 23 รายมีการใช้ร่วมกับ potassium-depleting diuretics

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติจำนวน 58 ราย พบว่า 14 รายไม่มีการใช้ยาที่ขับ ปัสสาวะกลุ่ม potassium-depleting diuretics มีผู้ป่วย 1 ราย เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตร กิริยาของยา ส่วนผู้ป่วยอีก 44 ราย ได้รับ potassium-depleting diuretics ร่วมด้วย และไม่พบ อาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา อย่างไรก็ตามพบผู้ป่วย 7 ราย ที่ไม่มีการติดตามสมดุล ของอิเล็กโทรไลต์ในเลือด

5.1.3. อันตรกิริยาของยา warfarin

ยา warfarin เป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ และอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ในระดับร้ายแรงถึงแก่ชีวิต จึงจัดเป็นยาในกลุ่มยาความเสี่ยงสูง การใช้ยานี้ต้องมีการติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยาอย่างใกล้ชิดเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสม โดยเฉพาะเมื่อเริ่มใช้ยา หรือมีการใช้ยาอื่นบางชนิดร่วมด้วย โดยขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ หลายประการ (59, 60) เช่น ข้อบ่งใช้ของยาและเป้าหมายของ INR นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละรายด้วย เช่น สภาวะการทำงานของตับ โรคอื่นที่เป็นร่วมด้วย สภาวะทางโภชนาการของผู้ป่วย การใช้ยาด้วยตนเองและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารบางชนิดที่มีอันตรกิริยาต่อยา warfarin และความร่วมมือในการบริหารยาตามแพทย์สั่ง เป็นต้น

การศึกษานี้พบอันตรกิริยาของยา warfarin จำนวน 65 ครั้ง จากคู่อันตรกิริยาจำนวน 14 คู่ ในผู้ป่วย 59 รายโดยพบการใช้ร่วมกับยาที่เพิ่มการออกฤทธิ์ของยา warfarin 64 ครั้งและใช้ร่วมกับยาที่มีผลต้านฤทธิ์ของยา warfarin 1 ครั้ง รายละเอียดของคู่อันตรกิริยาแสดงไว้ตามตารางที่ 4.20

พบอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา warfarin ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย 7 ราย จาก 8 คู่อันตรกิริยาของยา โดยพบผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ร่วมกับยาที่มีอันตรกิริยาทำให้ฤทธิ์ของยา warfarin เพิ่มสูงขึ้นจำนวน 6 ราย และใช้ร่วมกับยาที่ต้านฤทธิ์ของยา warfarin จำนวน 1 รายโดยผู้ป่วยที่พบอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจริงนี้พบได้ทั้งการสั่งใช้ยาโดยแพทย์ท่านเดียวกันจำนวน 5 ราย ผู้ป่วยจำนวน 2 ราย ได้รับยาที่มีอันตรกิริยาโดยแพทย์ท่านอื่นที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาาร่วมด้วย และพบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 รายเกิดอันตรกิริยาของยาจนทำให้ต้องมีการปรับขนาดยาและหยุดการใช้ยาร่วมกันในที่สุด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.20 คู่อันตรกิริยาของยา warfarin

คู่อันตรกิริยา	จำนวนผู้ป่วยที่เข้ายา (ราย)	จำนวนผู้ป่วยที่พบ ADDI (ราย)
¹ Aspirin 300 mg ↑	12	1
¹ Amiodarone 200 mg ↑	9	
¹ Levo-thyroxine ↑	7	1
Azole antifungals		
¹ Ketoconazole ↑	1	
Non-steroid antiinflammatory agents		
² Diclofenac ↑	1	1
² Mefenamic acid ↑	1	
² Naproxen ↑	1	
Sulfonamides		
¹ Co-trimoxazole ↑	1	
¹ Sulfasalazine ↑	1	
-Fibric acid derivatives		
¹ Fenofibrate ↑	10	2
¹ Gemfibrosil ↑	8	
Macrolides		
¹ Azithromycin ↑	1	
Combinations		
¹ Fluconazole ↑ + ¹ co-trimoxazole ↑	3	1
¹ Amiodarone ↑ +		
² Vitamin K2 (menatretinone) ↓	1	1
¹ Amiorarone ↑ + ¹ levothyroxine ↑	1	
¹ Fenofibrate ↑ + ¹ levothyroxine ↑	1	
รวม	59	7

หมายเหตุ ↑ เสริมฤทธิ์, ↓ ต้านฤทธิ์ ของ warfarin

¹ significant level 1 (severity= major, documentation = probable-established,

² significant level 2 (severity = modurate, documentation = probable-established

ตารางที่ 4.21 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีอันตรกิริยาของยา warfarin

	PDDI N = 59	nonADDI N = 52	ADDI N = 7	P value
เพศ				
ชาย	32 (54.2)	30 (50.8)	2 (3.4)	Exact = 0.229
หญิง	27 (45.8)	22 (37.3)	5 (8.5)	
อายุ				
ต่ำกว่า 65 ปี	35 (59.3)	30 (50.8)	5 (8.5)	Exact =0.689
65 ปี ขึ้นไป	24 (40.7)	22 (37.3)	2 (3.4)	
เฉลี่ย±SD (ปี)	60.44±13.529	61.17±12.953	55.0±17.436	t-test=0.261
ค่าต่ำสุด- สูงสุด(ปี)	27 – 87	27 – 87	28 – 77	
Serum creatinine				
ไม่มีข้อมูล	11(18.6)	10	1	Exact = 0.648
ต่ำกว่า 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	32 (54.2)	27 (56.3)	5 (10.4)	
1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป	16 (27.1)	15 (31.3)	1 (2.1)	
เฉลี่ย±SD , n = 48	1.05±0.418	1.07±0.438	0.93±0.234	t-test=0.427
ค่าต่ำสุด- สูงสุด	0.5- 2.3	0.5 – 2.3	0.8 – 1.4	
จำนวนรายการยาที่ได้รับ				
ต่ำกว่า 5 รายการ	8 (13.6)	7 (11.9)	1 (1.7)	Exact = 1.000
5 รายการขึ้นไป	51 (86.4)	45 (76.3)	6 (10.2)	
เฉลี่ย±SD (รายการ)	7.93±3.034	7.77±2.061	9.14±3.532	t-test=0.264
ค่าต่ำสุด- สูงสุด(รายการ)	2 – 15	2 - 15	4 - 13	
ที่มาของคู่อันตรกิริยา				
ใบสั่งยาเดียวกัน	52 (88.1)	47 (79.7)	5 (8.5)	Exact = 0.190
ต่างใบสั่งยา	7 (11.9)	5 (8.5)	2 (3.4)	
ประเภทผู้ป่วย				
ผู้ป่วยเก่า	51 (86.4)	47 (79.7)	4 (6.8)	Exact =0.046
ผู้ป่วยใหม่	8 (13.6)	5 (8.5)	3 (5.1)	
ระยะเวลาใช้ยาเฉลี่ย±SD(เดือน) n = 57	16.14±14.409	17.55±14.591	4.17±2.041	t-test =0.000
เวลาการใช้ยา ต่ำสุด - สูงสุด(เดือน)	1 – 54	1 - 54	1-7	
ข้อบ่งชี้				
โรคลิ้นหัวใจ	16 (27.1)	14 (23.7)	2 (3.4)	Exact = 0.855
หัวใจเต้นผิดจังหวะเรื้อรัง	23 (39.0)	21 (35.6)	2 (3.4)	
มีการอุดตันของหลอดเลือด	10 (16.9)	9 (15.3)	1 (3.4)	
โรคอื่น ๆ	10 (16.9)	8 (13.6)	2 (3.4)	

ผลการคัดกรองผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin

จากการคัดกรองผู้ป่วยที่ได้รับอันตรายของยา warfarin พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับอันตรายของยา warfarin จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 15.5) เป็นผู้ป่วยใหม่ และจำแนกปัจจัยเสี่ยงได้ดังนี้

1. **อายุ** พบว่าผู้ป่วย 24 ราย (ร้อยละ 40.7) เป็นผู้สูงอายุ โดยมีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป
2. **การทำงานของไต** พบว่าผู้ป่วย 32 ราย (ร้อยละ 66.7) ที่ใช้ยา มีการทำงานของไตปกติโดยมีค่า serum creatinine ต่ำกว่า 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และผู้ป่วยจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 33.3) ที่ไตทำงานบกพร่อง
3. **จำนวนรายการยาที่ได้รับ** ผู้ป่วยที่พบอันตรายของยา warfarin จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 13.6) ได้รับยาต่ำกว่า 5 รายการ ส่วนผู้ป่วยจำนวน 51 ราย (ร้อยละ 86.4) ได้รับยา 5 รายการขึ้นไป
4. **การได้รับการตรวจจากแพทย์** มากกว่า 1 ท่าน พบผู้ป่วยที่ได้รับอันตรายของยา warfarin 7 ราย (ร้อยละ 11.9) ที่ได้รับคู่อันตรายจากแพทย์ที่รักษามากกว่า 1 ท่าน

จากผลการศึกษาพบว่า การคัดกรองผู้ป่วยด้วยปัจจัยเสี่ยงแต่ละชนิดไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์และไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรายของยา warfarin อย่างไรก็ตามพบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรายของยาพบในผู้ป่วยใหม่มากกว่าในผู้ป่วยเก่าอย่างมีนัยสำคัญ (p value = 0.046) โดยพบระยะเวลาเฉลี่ยของการได้รับยาร่วมกับคู่อันตรายมีความแตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับอันตรายของยาอย่างมีนัยสำคัญ (p value < 0.05)

ข้อบ่งชี้ของยา warfarin

เนื่องจากข้อบ่งชี้ยาของยา warfarin มีผลต่อการติดตามเป้าหมายของค่า INR ซึ่งการกำหนดช่วงของ INR เป้าหมายที่สูง เช่นในผู้ป่วยโรคลิ่มหัวใจ อาจพบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยาได้สูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่มอื่น ๆ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่างข้อบ่งชี้และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา warfarin ที่พบในผู้ป่วยที่ศึกษามีดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยผ่าตัดลิ่มหัวใจหรือมีความผิดปกติของลิ่มหัวใจ จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 27.1)
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเรื้อรัง จำนวน 23 ราย (ร้อยละ 39.0)
3. ผู้ป่วยที่มีประวัติการอุดตันของหลอดเลือด ได้แก่ หลอดเลือดสมอง หลอดเลือดดำส่วนปลาย หรือหลอดเลือดที่ปอด จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 16.9)
4. โรคอื่น ๆ จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 16.9) ได้แก่ ภาวะ antiphospholipid syndrome จำนวน 2 ราย ผู้ป่วยเส้นเลือดหัวใจโคโรนารีตีบหลังผ่าตัด 2 ราย และ เพื่อป้องกันหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง 6 ราย

พบว่าผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยาเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin โดยมีข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดลิ่มหัวใจ 2 ราย มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเรื้อรังจำนวน 2 ราย ผู้ป่วยที่มีประวัติการอุดตันของหลอดเลือดสมอง 1 ราย ผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะ antiphospholipid syndrome 1 ราย และผู้ป่วยหลังการผ่าตัดกระดูก 1 ราย

การออกฤทธิ์ของยา warfarin ในผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีผลจากปัจจัยอื่น ๆ เนื่องจากเป็นยาที่มีการจับกับโปรตีนในเลือดได้สูง และยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยใช้ระบบเอนไซม์ cytochrome P450 โดยเฉพาะยาในรูปแบบ S-isomer ซึ่งมีความแรงในการออกฤทธิ์มากกว่า R-isomer ถึง 5 เท่า จะถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ CYP2C9 ซึ่งพบว่าเอนไซม์นี้มีความแตกต่างทางพันธุกรรมในผู้ป่วยบางราย นอกจากนี้ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยายังมีอีกหลายปัจจัย เช่น โรคหรือภาวะความเจ็บป่วยที่เป็นร่วมด้วย อาหารที่รับประทาน ความรู้ความเข้าใจในการบริหารยาให้ถูกต้องตามแพทย์สั่ง การที่ผู้ป่วยได้รับยาอื่นที่มีอันตรกิริยาต่อยา warfarin รวมด้วยอาจมีความจำเป็นทั้งนี้เนื่องจากอาจมีข้อบ่งชี้โดยผู้ป่วยต้องได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดระหว่างการเริ่มใช้ยาหรือหยุดยาคุณกรณีเหล่านั้นเพื่อทำการปรับขนาดยา warfarin ให้เหมาะสม เช่นการใช้ร่วมกับยา amiodarone, levothyroxine, phenobarbital, rifampicin ซึ่งผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ร่วมกันในระยะเวลานาน ยาบางชนิดอาจมีการใช้ร่วมกันในระยะเวลานั้น ๆ เช่น ยาปฏิชีวนะ(59, 61) ได้แก่กลุ่มยา macrolides เช่น clarithromycin , azithromycin ส่วนยา

aspirin หรือ NSAIDs มีผลยับยั้งการรวมกลุ่มของเกร็ดเลือดและยังอาจมีผลระคายเคืองทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารได้ ในผู้ป่วยที่ต้องการเป้าหมายของ INR สูงระหว่าง 3.0-4.5 อาจมีผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้สูงขึ้น ดังนั้น ACC/AHA guideline(60) จึงแนะนำการใช้ยา aspirin ในขนาดต่ำๆ 75-100 mg ร่วมกับการใช้ยา warfarin โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด stroke เนื่องจากเคยมีประวัติในอดีต หรือ เคยเกิด transient ischemic attack(TIA) (62) โดยรักษาค่า INR ให้อยู่ในช่วงต่ำ ๆ จะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกที่ไม่พึงประสงค์ได้ดีกว่า ในขณะที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา NSAIDs โดยเฉพาะในกลุ่ม conventional NSAIDs แต่การใช้กลุ่ม Cox2-NSAIDs ก็ยังพบรายงานของอาการไม่พึงประสงค์ของ warfarin ได้เช่นกัน อย่างไรก็ตามอย่างไรก็ตามอันตรกิริยาของยา warfarin เมื่อมีการใช้ร่วมกับยาต้านทรอกิริยานั้นทำให้ต้องปรับขนาดของยา warfarin แต่ความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงกับผู้ป่วยขึ้นอยู่กับการติดตามเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด แต่ในบางครั้งการที่ผู้ป่วยได้รับการสั่งใช้ยาร่วมกันโดยได้รับการรักษาจากแพทย์ท่านอื่นอาจทำให้การตรวจสอบอันตรกิริยาและการปรับขนาดยาไม่เหมาะสมได้

สำหรับคู่อันตรกิริยาของยาที่ผู้ป่วยได้รับพบว่าเป็นคู่อันตรกิริยาที่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันได้จำนวน 2 ราย ได้แก่ผู้ป่วยที่มีการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจพบว่ามีการใช้ร่วมกับยา diclofenac ซึ่งเป็นยาที่ผู้ป่วยเคยได้รับจากโรงพยาบาล ทั้งนี้การใช้ยากกลุ่ม NSAIDs ควรหลีกเลี่ยงไปใช้ยาแก้ปวดในกลุ่ม acetaminophen จะปลอดภัยกว่า นอกจากนี้ผู้ป่วยอีก 1 รายได้รับการตรวจรักษาโรคกระดูกจากแพทย์อีกท่านซึ่งได้สั่งให้ยา vitaminK2 ให้กับผู้ป่วย โดยแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยทางด้านโรคลิ้นหัวใจไม่ทราบ และได้มีการปรับขนาดยา warfarin เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามการเกิดอันตรกิริยาของยา warfarin และ vitaminK2 ทำให้ INR ของผู้ป่วยลดต่ำกว่าช่วงของการรักษา ซึ่งภายหลังการหยุดยา vitaminK2 พบว่าผู้ป่วยสามารถปรับลดขนาดยา warfarin ให้ INR อยู่ในช่วงของการรักษาได้

คู่อันตรกิริยาที่พบในผู้ป่วยอีก 5 รายเป็นการสั่งใช้ยาร่วมกันเนื่องจากมีข้อบ่งใช้ร่วมกัน ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin คู่กับยา levothyroxine เพื่อเสริมทดแทนเนื่องจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ พบอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นหลังจากการที่แพทย์มีการปรับเพิ่มขนาดยา levothyroxine ให้กับผู้ป่วย การเพิ่มยาต้านทรอกิริยาทำให้ต้องลดขนาดของยา warfarin ที่ให้กับผู้ป่วยลงมา อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเพียง 1 รายเท่านั้นที่ค่า INR ของผู้ป่วยเกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนหลังการได้รับคู่อันตรกิริยา ในขณะที่ ผู้ป่วยรายอื่น ๆ มีประวัติของค่า INR ที่ควบคุมได้ไม่ดีมาก่อนหน้าได้รับคู่อันตรกิริยาของยาด้วย

อันตรกิริยาของยา warfarin กับ อาหาร

จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่กำหนดให้มีการติดตามอันตรกิริยา ซึ่งพบว่า มีผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาของยา warfarin กับอาหารจำนวน 3 ราย โดยมีผู้ป่วย จำนวน 2 รายที่มีการบริโภคผักใบเขียวปริมาณมาก ทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR ต่ำกว่าเป้าหมาย ซึ่งอาจมีผลทำให้การออกฤทธิ์ของยา warfarin ไม่ถึงเป้าหมายของการรักษา นอกจากนี้ผู้ป่วย 1 รายที่มีการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเป็นเครื่องดื่มโสมเกาหลี ซึ่งอาจมีผลทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยมีค่าสูงขึ้นซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้รับคู่อันตรกิริยาร่วมกับยา aspirin ด้วย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.4 อันตรกิริยาของยา theophylline (theophylline drug interaction)

พบอันตรกิริยาของยา theophylline จำนวน 3 คู่ในผู้ป่วยจำนวน 3 รายที่มีการสั่งใช้ยา theophylline ร่วมกับยาที่ทำให้เกิดอันตรกิริยา ได้แก่ การใช้ร่วมกับยา ciprofloxacin จำนวน 1 ราย ใช้ร่วมกับยา clarithromycin จำนวน 1 ราย ซึ่งเป็นการใช้ร่วมกันในระยะเวลาสั้น ๆ ไม่เกิน 15 วันโดยผู้ป่วยทั้ง 2 รายนี้เคยมีประวัติการใช้ร่วมกันแล้วโดยไม่มีอาการแสดงของอาการไม่พึงประสงค์ ในขณะที่ผู้ป่วยรายที่สาม ใช้ร่วมกับยา phenytoin ซึ่งเป็นผู้ป่วยเก่า ได้รับการใช้ร่วมกันมาเป็นระยะเวลา 1 เดือน การใช้ยา theophylline เสริมเป็นการให้ยาเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ได้ใช้ยา phenytoin เพื่อควบคุมอาการชักมานานกว่า 1 ปีแล้ว จากการสัมภาษณ์ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา อาการหอบควบคุมได้ดีโดยผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่มอื่นเพื่อควบคุมอาการหอบอยู่แล้ว ได้แก่ beta-2 agonists และ corticosteroids ทั้งนี้พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่มีปัจจัยเสี่ยงเพียงชนิดเดียวคือจำนวนรายการยาที่ได้รับตั้งแต่ 5 รายการขึ้นไป

ตาราง 4.22 ข้อมูลผู้ป่วย และคู่อันตรกิริยาของยา theophylline

ผู้ป่วย	อายุ (ปี)	SeCr (Mg/dl)	จำนวนยาที่ได้รับ	ขนาดยา theophylline	คู่อันตรกิริยา และขนาดใช้	ระยะเวลา
ชาย	54	0.7	8	200 มก. วันละ 2 ครั้ง	² Ciprofloxacin 250 มก. วันละ 2 ครั้ง	15 วัน
หญิง	54	0.8	4	200 มก. วันละ 1 ครั้ง	² Clarithromycin 500 มก. วันละ 1 ครั้ง	14 วัน
ชาย	52	1.0	11	200 มก. วันละ 1 ครั้ง	² Phenytoin 300 มก. วันละ 1 ครั้ง	1 เดือน

² significant level 2 (severity = modurate, documentation = probable-established

2.5 อันตรกิริยาของยา phenytoin (phenytoin drug interaction)

การศึกษานี้พบการสั่งใช้ phenytoin ร่วมกับยา amiodarone ในผู้ป่วย 1 รายซึ่งผู้ป่วยมีการใช้ยามาเป็นระยะเวลานานกว่า 1 ปี การใช้ยา phenytoin และ amiodarone ร่วมกันอาจทำให้ระดับยา phenytoin ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นและเกิดอาการพิษ จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและการติดตามไม่พบอาการทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์จากยา phenytoin ผู้ป่วยรายนี้มีปัจจัยเสี่ยงเพียงชนิดเดียวคือจำนวนรายการยาที่ได้รับมากกว่า 5 รายการ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยรายนี้มีการใช้ amiodarone ร่วมกับยา warfarin ด้วยซึ่งไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ร่วมกัน โดยผู้ป่วยได้รับการปรับขนาดยา phenytoin และ warfarin มาแล้วอย่างเหมาะสม

ตาราง 4.23 ข้อมูลผู้ป่วย และคู่อันตรกิริยาของยา phenytoin

ผู้ป่วย	อายุ (ปี)	SeCr (Mg/dl)	จำนวนยาที่ได้รับ	ขนาดยา phenytoin	คู่อันตรกิริยา และขนาดใช้	ระยะเวลา
ชาย	62	0.9	6	100 มก. เช้า – เย็น และ 50 มก. ก่อนนอน	¹ Amiodarone 100 มก. วันละ 1 ครั้ง	36 เดือน

¹ Significant level 1 (severity= major, documentation = probable-established,

2.6 อันตรกิริยาของยาที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน

ในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีอันตรกิริยาของยาที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันพบเพียง 1 คู่ยาคือ thioridazine-propranolol โดยพบในผู้ป่วยจำนวน 2 รายผู้ป่วยรายแรกใช้ยา thioridazine 100 มิลลิกรัม ต่อวัน ผู้ป่วยรายที่ 2 ใช้ยา thioridazine 75 มิลลิกรัมต่อวัน โดยผู้ป่วยทั้ง 2 รายมีการใช้ร่วมกับ propranolol ในขนาด 40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ข้อมูลจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยใช้ยามามากกว่า 1 ปีโดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ ทั้งนี้ผู้ป่วยทั้ง 2 รายได้รับยาโดยมีปัจจัยเสี่ยงคือจำนวนรายการยา อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทั้ง 2 รายนี้ไม่มีข้อมูลผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจแต่อย่างใด

ตาราง 4.24 ข้อมูลคู่อันตรกิริยาของยา thioridazine

ผู้ป่วย	อายุ (ปี)	SeCr (Mg/dl)	จำนวนยาที่ได้รับ	ขนาดยา thioridazine	คู่อันตรกิริยา และขนาดใช้	ระยะเวลา
หญิง	56	0.8	6	25 มก. วันละ 3 ครั้ง	¹ Propranolol 40 มก. วันละ 2 ครั้ง	4 ปี
หญิง	39	0.8	6	100 มก. ก่อนนอน	¹ Propranolol 40 มก. วันละ 2 ครั้ง	1 ปี

¹ Significant level 1 (severity= major, documentation = probable-established,

อันตรกิริยาของยาที่มีข้อห้ามใช้ มีการพบการใช้ร่วมกันในผู้ป่วยนอกในการศึกษานี้จำนวน 2 ราย ซึ่งถึงแม้จะมีข้อห้ามในการใช้ร่วมกัน แต่ก็มีผู้ทำการศึกษพบว่าในใบสั่งยาผู้ป่วยนอกร้อยละ 9.4 มีการได้รับยาในกลุ่มที่ทำให้เกิด QT prolongation ซึ่งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดนี้พบได้น้อยมากและมักเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีการใช้ยาในขนาดสูงมาก (25) สำหรับการศึกษานี้ พบว่าขนาดของยา thioridazine ที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในขนาด 1 ใน 4 ของขนาดแนะนำสูงสุดต่อวัน(63)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ส่วนที่ 6 การประเมินระบบการติดตามอันตรกิริยาของยา

6.1 ความคิดเห็นจากแพทย์

จำนวนแพทย์ที่ทำแบบสำรวจความคิดเห็นทั้งหมด	16 ราย	ซึ่งเป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางสาขาต่าง ๆ ได้แก่
1. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญศัลยกรรมทรวงอก	จำนวน 2 ท่าน	
2. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางอายุรกรรมหัวใจและหลอดเลือด	จำนวน 2 ท่าน	
3. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางจิตเวช	จำนวน 1 ท่าน	
4. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรกรรมโรคติดเชื้อ	จำนวน 2 ท่าน	
5. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรกรรมโรคทางเดินอาหาร	จำนวน 1 ท่าน	
6. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรกรรมต่อมไทรอยด์	จำนวน 2 ท่าน	
7. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรกรรมประสาทวิทยา	จำนวน 1 ท่าน	
8. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรกรรมโรคไต	จำนวน 1 ท่าน	
9. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรกรรมผู้สูงอายุ	จำนวน 1 ท่าน	
10. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาโลหิตวิทยา	จำนวน 1 ท่าน	
11. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรกรรมภูมิแพ้	จำนวน 1 ท่าน	
12. แพทย์ประจำกองอุบัติเหตุและฉุกเฉิน	จำนวน 1 ท่าน	

จากแบบสำรวจพบว่า แพทย์เห็นด้วยกับการมีระบบการติดตามอันตรกิริยาของยาในผู้ป่วยนอกและช่วยป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ โดยความเห็นต่อการจัดทำบัญชีอันตรกิริยาของยาเป็น 3 บัญชี และแนวทางการจัดการของยาแต่ละคู่ และการมีระบบการติดตามอันตรกิริยาของยาในผู้ป่วยนอกพบว่าแพทย์ทุกรายเห็นด้วย ส่วนความเห็นต่อคู่อันตรกิริยาที่ห้ามใช้ร่วมกันมีแพทย์ 1 รายที่เห็นว่าอาจใช้ร่วมกันได้ด้วยความปลอดภัย ในขณะที่ความเห็นต่อการติดตามพารามิเตอร์ของยาแต่ละคู่ พบแพทย์ 8 รายไม่เห็นด้วยต่อการติดตามพารามิเตอร์ในทุกครั้งที่มาโรงพยาบาล โดยให้ข้อเสนอแนะว่าการติดตามวัดระดับยาในเลือดของยา digoxin phenytoin และ theophylline ควรติดตามเมื่อพบว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยง หรือมีอาการทางคลินิกที่แสดงว่าอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากระดับยาในเลือด ส่วนการติดตามพารามิเตอร์ของยา warfarin ควรทำทุกครั้งที่มาตรวจ ส่วนการติดตามสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ในร่างกายอาจไม่จำเป็นต้องทำทุกครั้งแต่ควรมีการตรวจวัดเป็นระยะ โดยเภสัชกรควรรายงานแจ้งแพทย์เป็นผู้สั่งตรวจ

ตารางที่ 5.1 ข้อมูลจากแบบสำรวจความคิดเห็นแพทย์

รายละเอียด	จำนวนที่เห็นด้วย	ร้อยละ
1. ท่านเห็นด้วยหรือไม่ต่อการกำหนด "บัญชีรายการคู่อันตรายยา" เป็น 3 บัญชี เพื่อจัดระดับของการเฝ้าระวัง	16	100.0
2. ท่านเห็นด้วยหรือไม่ต่อ "คู่อันตรายของยาที่ห้ามใช้ร่วมกัน (contraindicated)"	15	93.8
3. ท่านเห็นด้วยหรือไม่ต่อ "แนวทางการจัดการอันตรายของยา" ที่กำหนดไว้แต่ละคู่	16	100.0
4. ท่านเห็นด้วยหรือไม่ต่อ "สังตรวจพารามิเตอร์ของยาตามแนวทางการจัดการ อันตรายทุกครั้งที่คุณป่วยมารับยา"	8	50.0
5. คุณระบุคู่อันตรายของยาที่ท่านไม่เห็นด้วยที่จะต้องติดตามเฝ้าระวังการใช้ร่วมกัน หรือคู่ที่ต้องการเพิ่มเติม	-	-
6. ท่านเห็นด้วยหรือไม่กับการมีระบบการติดตามอันตรายของยาในผู้ป่วยนอก	16	100.0
7. ท่านเห็นด้วยหรือไม่กับขั้นตอนการติดตามอันตรายของยาแก่ผู้ป่วยนอกในกระบวนการจ่ายยา	15	93.8
8. ท่านเคยได้รับการปรึกษาจากเภสัชกรในการติดตามอันตรายของยาในผู้ป่วยนอกหรือไม่	(เคย) 6	37.5
9. ท่านพึงพอใจต่อข้อมูลที่ท่านได้รับเมื่อได้รับคำปรึกษาในข้อ 8 หรือไม่	(พอใจ) 4	66.7
10. ท่านเห็นว่าการติดตามอันตรายของยาในผู้ป่วยนอกจะช่วยป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยนอกได้หรือไม่	15	93.8

สำหรับความคิดเห็นในข้อ 5 พบว่าคู่อันตรายที่แพทย์ไม่เห็นด้วยที่จะต้องติดตามเฝ้าระวัง พบว่าแพทย์ไม่มีการเสนอขอตัดคู่ใดคู่หนึ่งออก แต่มีการเพิ่มเติมคู่ที่ควรจัดเข้าบัญชีเพิ่มคือ ยาในกลุ่มที่อาจทำให้มีผลทำให้ QT prolongation

จากแบบสำรวจความคิดเห็นพบว่าแพทย์ 6 รายที่เคยได้รับคำปรึกษาจากเภสัชกรในผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยาคู่อันตราย พบว่า 4 รายที่พึงพอใจกับข้อมูลที่ได้รับ ส่วนแพทย์อีก 2 รายไม่พึงพอใจ โดยแพทย์ 1 รายมีความเห็นว่าเภสัชกรให้ข้อมูลไม่ถูกต้อง และ แพทย์อีก 1 รายมีความเห็นว่าข้อมูลที่ให้ยังขาดรายละเอียดบางประการเนื่องจากเวลาน้อย

6.2 แบบสอบถามผู้ป่วย

จากการสำรวจความคิดเห็นผู้ป่วยด้วยแบบสอบถามต่อการให้บริการของเภสัชกร ในการติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยาพบว่า มีผู้ป่วยที่ได้ตอบแบบสอบถาม 11 ราย โดยผู้ป่วยค่อนข้างพอใจต่อการให้คำแนะนำของเภสัชกร หัวข้อที่มีผู้ป่วยไม่พอใจคือระยะเวลาในการรอคอย และคำแนะนำเกี่ยวกับอาการข้างเคียง ดังมีรายละเอียดตามตารางที่ 5.2

ตารางที่ 5.2 ความคิดเห็นของผู้ป่วยต่อการให้บริการของเภสัชกร

หัวข้อ	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)				
	พอใจมากที่สุด	พอใจมาก	เฉย ๆ	ไม่พอใจ	แย่มาก
1. ระยะเวลาในการรอคอย		1 (9.09)	7 (63.64)	3 (27.27)	
2. การให้คำแนะนำเกี่ยวกับสรรพคุณยา และวิธีใช้ยา	2 (18.18)	4 (36.36)	5 (45.45)		
3. การให้คำแนะนำเกี่ยวกับการเก็บรักษา	2 (18.18)	4 (36.36)	5 (45.45)		
4. การให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาการข้างเคียง	1 (9.09)	6 (54.55)	3 (27.27)	1 (9.09)	
5. การให้ความรู้เกี่ยวกับโรค	2 (18.18)	5 (45.45)	4 (36.36)		
6. การพูดจา การดูแลเอาใจใส่ การรับฟังและตอบคำถาม	3 (27.27)	4 (36.36)	4 (36.36)		
7. การใช้คำอธิบายชัดเจน และง่ายต่อการเข้าใจ	3 (27.27)	4 (36.36)	4 (36.36)		
8. สถานที่และสิ่งแวดล้อม	1 (9.09)	4 (36.36)	5 (45.45)	1 (9.09)	
9. ความพึงพอใจ โดยรวม		7 (63.64)	4 (36.36)		

พบว่าผู้ป่วย 1 ราย ที่ต้องการคำแนะนำเพิ่มเติม เกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาเพิ่มเติม และระยะเวลาที่ต้องใช้ยา

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาดำเนินการศึกษาแบบไปข้างหน้า โดยดำเนินการวิจัยในผู้ป่วยที่พบว่าได้รับยาที่มีอันตรกิริยาของยาตามรายการที่กำหนด ทำการศึกษา ณ ห้องจ่ายยาผู้ป่วยนอก ตึกตรวจโรคชั้น 1 โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างเดือน พฤศจิกายน 2548 ถึงเดือน เมษายน 2549

จากการคัดกรองและติดตามผู้ป่วย จนสิ้นสุดการศึกษา จำนวน 299 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 53.2 อายุเฉลี่ย 61.30 ± 13.851 ปี ผู้ป่วยเป็นโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดมากที่สุด (ร้อยละ 91.3) จำนวนรายการยาที่ได้รับเฉลี่ย 7.91 ± 2.76 รายการ ผู้ป่วยร้อยละ 89.0 ได้รับยาตั้งแต่ 5 รายการขึ้นไป คู่อันตรกิริยาของยาที่พบการใช้ร่วมกันมากที่สุดคือ อันตรกิริยาของยา digoxin พบ 188 ครั้ง ในผู้ป่วย 179 ราย (ร้อยละ 51.6) ลำดับที่ 2 ได้แก่ คู่อันตรกิริยาของยา potassium sparing diuretics พบ 105 ครั้ง ในผู้ป่วย 100 ราย (ร้อยละ 28.8) ลำดับที่ 3 คือ อันตรกิริยาของยา warfarin พบ 65 ครั้ง ในผู้ป่วย 59 ราย (ร้อยละ 17.9)

ผลการศึกษาพบว่า อัตราการได้รับการสั่งใช้คุ้ย่าที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาตามบัญชีที่ติดตามพบในอัตราร้อยละ 1.77 ของผู้ป่วยนอกที่มาใช้บริการของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาคุ้ย่าที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาของยาที่มีความสำคัญในทางคลินิก พบได้ร้อยละ 8.7 ของผู้ป่วยนอกกลุ่มที่ศึกษา เมื่อจำแนกอัตราการพบอาการไม่พึงประสงค์จากยาตามกลุ่มของตัวยาเป้าหมายที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin พบอัตราของอาการไม่พึงประสงค์เมื่อได้รับคุ้ย่าที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาในอัตราสูงที่สุดคือร้อยละ 11.9 ของผู้ป่วยที่ใช้คู่อันตรกิริยาของยา warfarin อัตราของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากเป็นอันดับ 2 ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium-sparing diuretics พบได้ร้อยละ 7.0 ของผู้ป่วยที่ใช้คู่อันตรกิริยาของยาในกลุ่มนี้ อันดับสุดท้ายได้แก่อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของยา digoxin คือร้อยละ 6.7 ของผู้ป่วยที่ใช้คู่อันตรกิริยาของยา digoxin

ผลการคัดกรองปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยที่ได้รับคู่อันตรกิริยาของยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ของอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยาระหว่างผู้ป่วยเพศชายและหญิง ไม่พบความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างผู้ป่วย

สูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปหรือต่ำกว่า ไม่พบความแตกต่างเมื่อใช้ค่า serum creatinine ที่สูงกว่า 1.2 mg/dl เป็นปัจจัยเสี่ยงใช้คัดกรอง ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับจำนวนรายการยาตั้งแต่ 5 รายการขึ้นไปและกลุ่มที่ได้รับยาจำนวนต่ำกว่า แต่เมื่อจำแนกผู้ป่วยที่ได้รับอันตรายตามชนิดของยาเป้าหมาย พบความแตกต่างทางสถิติในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรายของยากลุ่ม potassium-sparing diuretics เมื่อคัดกรองด้วยค่า serum creatinine (p value = 0.01) แต่ไม่พบความแตกต่างของปัจจัยเสี่ยงชนิดอื่น ๆ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้านทรียาของยาในกลุ่ม potassium-sparing diuretics ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านทรียาของยา digoxin และ warfarin ไม่พบความแตกต่างทางสถิติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรายของยาที่ได้รับระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีปัจจัยเสี่ยงไม่ว่าชนิดใดก็ตาม

พบว่าการใช้เกณฑ์คัดกรองปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านทรียาของยาในทุกกลุ่มที่ติดตามไม่มีความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเมื่อใช้เกณฑ์การคัดกรองปัจจัยเสี่ยงตามที่กำหนดไว้ แต่พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยในการใช้ยาของผู้ป่วยกลุ่มที่พบอาการไม่พึงประสงค์ต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อย่างไรก็ดี พบว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งพบในการศึกษานี้ ได้รับยาที่มีอันตรายยามากกว่า 1 ชนิด ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ของยาโดยผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะร่วมกับภาวะหัวใจล้มเหลว อาจได้รับยาต้านทรียาของยา digoxin, warfarin หรือ Potassium-sparing diuretics ร่วมด้วย ซึ่งยาเหล่านี้อยู่ในแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยการใช้ยา(60, 64-66) การใช้ยาในผู้ป่วยที่ศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยโรคหัวใจที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวซึ่งมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งจากการได้รับยาจำนวนมากซึ่งมีอันตรายต่อกัน ซึ่งหากผู้ป่วยได้รับการบริหารทางเภสัชกรรมจะช่วยให้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีผลการรักษาที่ดีขึ้นได้ (67)

เนื่องจากอันตรายของยาอาจจัดเป็นความคลาดเคลื่อนทางยาซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่ป้องกันได้ ดังนั้นจึงมีการสร้างระบบการป้องกันความคลาดเคลื่อนทางยาชนิดนี้ในโรงพยาบาล โดยการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์เป็นเครื่องมือตรวจสอบและเตือนการแนวโน้มของการเกิดอันตรายของยาที่ผู้ป่วยได้รับ เพื่อให้มีระบบความปลอดภัยของการใช้ยาภายในโรงพยาบาล การมีระบบคอมพิวเตอร์นั้นสามารถตรวจพบการได้รับยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรายของยาได้ในผู้ป่วยทุกราย ขึ้นอยู่กับการกำหนดค่าที่ต้องการเฝ้าระวังหรือแสดงข้อความเตือนเมื่อพบการใช้ร่วมกัน แต่การมีระบบคอมพิวเตอร์เพื่อช่วยเหลือการปฏิบัติงานจะไม่เกิดประโยชน์หากไม่ได้นำไปใช้หรือมีการละเลยการเตือนที่เกิดขึ้น การพัฒนาให้ระบบของการคัดกรองผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรายโดยเภสัชกร

หลังจากโปรแกรมคอมพิวเตอร์แสดงข้อความเตือนพบการสั่งใช้ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรายที่มีความสำคัญที่ได้กำหนดไว้ พบว่าสามารถให้บริการคัดกรองและติดตามผู้ป่วยได้ร้อยละ 36.24 ของผู้ป่วยที่ใช้ยาที่มีแนวโน้มของอันตรายที่สำคัญในทางคลินิก ผลของการมีระบบคัดกรองทำให้เภสัชกรสามารถแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยโดยการให้ข้อมูลที่เหมาะสมแก่แพทย์ผู้สั่งยาได้ 14 ราย (ร้อยละ 4.7 ของผู้ป่วยที่ติดตาม) และให้ข้อมูลเกี่ยวกับการติดตามพารามิเตอร์ของการใช้ยาที่เหมาะสมแก่แพทย์จำนวน 62 ราย (ร้อยละ 20.74) ซึ่งช่วยลดความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะได้รับอันตรายจากการใช้ยาลงได้ อย่างไรก็ตาม การวิจัยนี้ ไม่ได้ทำการประเมินผลของระบบการติดตามอันตรายของยาในการป้องกันอันตรายจากอันตรายของยาในผู้ป่วยนอก ก่อนและหลังที่จะมีระบบการติดตามนี้

จากการสำรวจความคิดเห็นแพทย์ พบว่า แพทย์ส่วนใหญ่ที่เคยได้รับการปรึกษาจากเภสัชกรเกี่ยวกับการสั่งใช้ยาคู่อันตรายให้แก่ผู้ป่วย พึงพอใจกับข้อมูลที่ได้รับ และเห็นด้วยกับการมีระบบติดตามอันตรายในผู้ป่วยนอก ซึ่งจะช่วยป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้

จากการสำรวจความคิดเห็นของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยพึงพอใจต่อการได้รับคำแนะนำจากเภสัชกร

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อเสนอแนะ

เนื่องด้วยการศึกษานี้มีข้อจำกัดในการติดตามผู้ป่วยซึ่งเป็นผู้ป่วยนอก โดยผู้ป่วยมีระยะเวลาของการนัดรับยาครั้งละ 1-3 เดือน ทำให้ไม่สามารถติดตามได้อาการไม่พึงประสงค์ได้อย่างใกล้ชิดและผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่มีการติดตามพารามิเตอร์ของการใช้ยาได้ครบถ้วนภายในระยะเวลาการศึกษาเพียง 6 เดือน อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยนอกที่ศึกษานี้ อาจไม่สามารถนำไปใช้ทำนายโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับคู่มือที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาของยาได้ ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยหลายรายขาดข้อมูลการติดตามพารามิเตอร์ซึ่งใช้วินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยา ซึ่งผู้วิจัยได้ใช้ข้อมูลเท่าที่มีการส่งตรวจโดยแพทย์เท่านั้น ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลการติดตามพารามิเตอร์และยังไม่แสดงอาการที่บ่งชี้ความผิดปกติในระยะเริ่มแรก อาจพบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการติดตามในครั้งต่อ ๆ ไปได้ ทั้งนี้ผู้ป่วยที่ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการคัดกรองครั้งแรกจำนวน 62 รายไม่มีการติดตามพารามิเตอร์ของยา หลังการให้ข้อมูลแพทย์พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้จากการติดตามพบความผิดปกติของพารามิเตอร์ (ผู้ป่วยที่ใช้ยา digoxin จำนวน 2 รายพบภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ)

การสัมภาษณ์ผู้ป่วยในระยะเวลาสั้น ๆ อาจทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วน หรือผู้ป่วยที่ยังไม่เกิดอาการทางคลินิกเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เริ่มเกิดขึ้นไม่รุนแรงหรือไม่รบกวนชีวิตประจำวันของผู้ป่วย นอกจากนี้การวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์จากยามีความซับซ้อนเนื่องจากโรคของผู้ป่วยที่อาจเป็นร่วมด้วยหลายโรค นอกจากนี้ข้อมูลผู้ป่วยในแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วยนอกบางรายขาดการบันทึกหรือบันทึกไม่ชัดเจน การติดต่อกับแพทย์เพื่อทำการปรึกษาขณะพบผู้ป่วยในทันทีไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยทุกราย ด้วยข้อจำกัดของระยะเวลาในการให้บริการและปริมาณงาน นอกจากนี้การตรวจสอบอันตรกิริยาของยาด้วยโปรแกรมฐานข้อมูลของการจ่ายยาผู้ป่วยนอกเป็นการตรวจสอบเมื่อพบรายการยาในใบสั่งยาเดียวกัน ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ของยาที่จำเป็นต้องใช้ร่วมกัน การตรวจพบการสั่งใช้คู่อันตรกิริยาจากแพทย์ที่ตรวจรักษาต่างท่านกันนั้นเป็นการตรวจสอบพบในภายหลังจากการตรวจสอบทบทวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับทั้งหมด จึงทำให้พบการได้รับยาจากแพทย์ต่างท่านกันในอัตราที่อาจต่ำกว่าความเป็นจริง อันตรกิริยาของยาที่พบ ณ ห้องยาที่ศึกษาเป็นเพียงส่วนหนึ่งของอันตรกิริยาที่พบในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาล ทั้งนี้ห้องจ่ายยาตึกตรวจโรคชั้น 1 เป็นห้องยาที่ให้บริการแก่ผู้ป่วยนอกส่วนใหญ่ของโรงพยาบาล นอกจากนี้โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้ายังมีห้องจ่ายยาผู้ป่วยนอกอื่น ๆ ที่ให้บริการอีกจำนวน 5 ห้องยาซึ่งเป็นห้องจ่ายยาที่ผู้ป่วยอาจไปใช้บริการและได้รับคู่อันตรกิริยาของยาต่างวันและเวลากันได้ อันตรกิริยาของยาบางคู่ที่พบได้น้อย ณ ห้องยานี้ อาจพบได้มากกว่า ณ ห้องยาอื่น ทั้งนี้จาก

การตรวจสอบยาที่ผู้ป่วยได้รับทั้งหมดในผู้ป่วยทุกรายในฐานข้อมูล พบผู้ป่วยที่ได้รับยาคุมกำเนิด
กิริยาต้องเฝ้าระวังมากขึ้น โดยเฉพาะการใช้ยาคุมกำเนิดซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะ ซึ่งพบการสั่งใช้ได้เป็น
ระยะเวลาสั้น ๆ นอกจากนี้ใบสั่งยาที่ต้องใช้ต่อเนื่อง การเฝ้าระวังอันตรายกิริยาในลักษณะนี้ อาจต้อง
ใช้วิธีการเฝ้าติดตามด้วยวิธีอื่นร่วมด้วย อันจะต้องมีการพัฒนาระบบการเฝ้าระวังอันตรายกิริยาของ
ยาในผู้ป่วยนอก โดยมีการกำหนดหน้าที่และแนวทางปฏิบัติของผู้ที่เกี่ยวข้องอย่างชัดเจน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อเสนอแนะแนวทางการพัฒนาระบบการติดตามอันตรายสำหรับโรงพยาบาล

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าได้มีการสร้างเครื่องมือในการตรวจสอบอันตรายของยาด้วยการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ตรวจสอบจากใบสั่งยา ซึ่งโปรแกรมนี้ตรวจสอบใบสั่งยาของผู้ป่วยทั้งในผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน โดยจะแสดงข้อความเตือนถึงผลของอันตรายและข้อแนะนำสั้น ๆ เมื่อพบคู่อันตรายของยาในใบสั่งยาของผู้ป่วยที่ทำการบันทึก การมีโปรแกรมนี้เป็นเพียงเครื่องมือสำหรับใช้ในการคัดกรองผู้ป่วยในกระบวนการสั่งใช้ยาเบื้องต้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ซึ่งหากไม่มีการนำเครื่องมือนี้ไปใช้ในกระบวนการดูแลผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องก็อาจพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ ถึงแม้ระบบจะมีการกำหนดคู่อันตรายให้มีความครอบคลุมตามที่มียารายงานจากเอกสารอ้างอิงต่าง ๆ ครบถ้วนแล้วก็ตาม อย่างไรก็ตาม องค์กรที่ดีการสร้างระบบการป้องกันอันตรายจากการใช้ยาเช่นนี้อาจถูกละเลยไม่เห็นความสำคัญได้หากมีการเตือนที่พริ้วเฟือ หรือ ข้อความที่เตือนมีข้อมูลที่ไม่เพียงพอสำหรับประกอบการตัดสินใจของแพทย์ (36, 68) ดังนั้นการพัฒนาระบบการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรายจึงควรมีองค์ประกอบดังต่อไปนี้

1. การพัฒนาจัดทำแนวทางของการใช้ยาในโรงพยาบาล โดยการกำหนดแนวทางปฏิบัติของแพทย์ผู้สั่งใช้ยา เภสัชกร พยาบาล และผู้ป่วย โดยเฉพาะในการติดตามพารามิเตอร์ที่สำคัญของการใช้คู่อันตรายที่สำคัญทางคลินิกแต่ละชนิด และเกณฑ์การคัดกรองปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้คู่อันตรายของยาแต่ละคู่ และกระตุ้นติดตามให้มีการนำไปใช้ปฏิบัติอย่างเป็นรูปธรรม
2. การพัฒนาระบบสารสนเทศที่สามารถเชื่อมโยงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยใช้ในระยะเวลาเดียวกัน และผลการตรวจร่างกายหรือทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งสามารถส่งข้อมูลมายังงานบริหารเภสัชกรรมและประมวลผลร่วมกันได้ เพื่อใช้ในการตรวจสอบความผิดปกติของค่าพารามิเตอร์ของการติดตามการใช้ยา การเชื่อมโยงข้อมูลเหล่านี้จะช่วยให้มีการตรวจพบความผิดปกติจากการใช้ยาได้ในระยะเริ่มแรกและช่วยป้องกันไม่ให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงได้
3. การนำเครื่องมือชนิดอื่นสำหรับการตรวจสอบการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามาใช้ร่วมกัน เช่น การกำหนดให้มีการแสดงข้อความเตือนเมื่อพบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ หรือ การสั่งใช้ยาแก้พิษ (antidote) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาที่อยู่ในกลุ่มยาความเสี่ยงสูง

ข้อเสนอแนะแนวทางการพัฒนาระบบการติดตามอันตรกิริยาสำหรับแพทย์ผู้สั่งใช้ยา

การสร้างระบบป้องกันความปลอดภัยของการใช้ยาจะไม่สามารถเกิดขึ้นได้หากไม่ได้รับการสนับสนุนและยอมรับจากแพทย์ผู้สั่งใช้ยา ซึ่งหลังจากโรงพยาบาลได้มีการดำเนินการจัดทำแนวทางการติดตามอันตรกิริยาของยาแล้ว การกระตุ้นเตือนโดยองค์กรแพทย์เพื่อให้มีการสั่งใช้ยาอย่างเหมาะสม และให้แพทย์บันทึกข้อมูลการใช้ยาด้วยตนเอง ซึ่งจะทำให้แพทย์เห็นข้อความเตือนหรือข้อมูลความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย มาประกอบการตัดสินใจสั่งใช้ยา ซึ่งหากมีการสร้างให้ระบบตรวจสอบเชื่อมโยงความผิดปกติของค่าต่าง ๆ ที่มีความสัมพันธ์กับยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนที่จะแสดงข้อความเตือนนั้นไปยังผู้สั่งใช้ยา จะช่วยป้องกันผู้ป่วยจากการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมร่วมกัน หรือในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาร่วมกันจะช่วยให้มีการติดตามผู้ป่วยอย่างเหมาะสมเพื่อช่วยลดอันตรายที่รุนแรงจากการใช้ยาลง ซึ่งมีการศึกษาพบว่า การเชื่อมโยงข้อมูลต่าง ๆ เหล่านี้ช่วยทำให้แพทย์มีการสั่งใช้ยาอย่างเหมาะสม ลดการเตือนที่ไม่สมเหตุผล และช่วยให้มีการสั่งติดตามพารามิเตอร์ของยาต่าง ๆ มากขึ้นโดยเฉพาะเมื่อแพทย์เป็นผู้บันทึกการใช้ยาด้วยตนเอง (69-73)

ข้อเสนอแนะแนวทางการพัฒนาระบบการติดตามอันตรกิริยาของยาสำหรับหน่วยงานเภสัชกรรม

เภสัชกรรมมีบทบาทหน้าที่สำคัญในการติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยได้แก่ การติดตามผลของยาเมื่อมีข้อบ่งชี้ที่เหมาะสม การค้นหาอาการแสดงเริ่มแรกของอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นและการให้คำแนะนำแก่แพทย์ เพื่อแก้ไขก่อนที่จะเกิดอาการที่รุนแรงขึ้นกับผู้ป่วย กระบวนการนี้จะเกิดขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพย่อมต้องอาศัยความร่วมมือกันระหว่างวิชาชีพและความร่วมมือของผู้ป่วย การให้การสนับสนุนขององค์กรต่าง ๆ ในโรงพยาบาล และการพัฒนาระบบเทคโนโลยีสารสนเทศเพื่อการติดตามข้อมูลทั่วไปและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย ในปัจจุบันได้มีการนำโปรแกรมคอมพิวเตอร์มาใช้ในขั้นตอนการจ่ายยา นอกจากนี้จะช่วยอำนวยความสะดวกในการปฏิบัติงาน ยังจะช่วยลดความคลาดเคลื่อนของการจ่ายยาได้ โดยการสร้างระบบของการตรวจสอบความถูกต้องของการสั่งใช้ยา เช่นการบันทึกประวัติแพ้ยาของผู้ป่วย การตรวจสอบความถูกต้องของการสั่งใช้ยา หรือความไม่เหมาะสมของการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ ทั้งนี้การสร้างระบบที่มีการแสดงข้อความเตือนให้ระมัดระวังความถูกต้องเหมาะสมของการใช้ยาก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยา อาจต้องมีการเชื่อมโยงข้อมูลต่าง ๆ ของผู้ป่วยมายังหน่วยงานเภสัชกรรม หรือไปยังแพทย์ในกรณีแพทย์เป็นผู้บันทึกข้อมูลยาด้วยตนเอง ข้อมูลที่จำเป็นได้แก่ผลการตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การวินิจฉัยโรค

จากผลของการใช้เกณฑ์การคัดกรองปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยในการศึกษานี้ พบว่าไม่สามารถนำไปใช้คัดกรองผู้ป่วยที่ชั้ยยาในทุกกลุ่มยาเป้าหมาย ดังนั้นจึงควรปรับปรุงให้เหมาะสมตามชนิดของยาเป้าหมาย การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาก่อนตรรกิริยาของยาในทุกกลุ่มที่ติดตามไม่มีความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเมื่อใช้เกณฑ์การคัดกรองปัจจัยเสี่ยงตามที่กำหนดไว้ แต่พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยในการชั้ยยาของผู้ป่วยกลุ่มที่พบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยบางกลุ่มโรคมีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น เช่น ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวพบการเกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมสูง และภาวะพิษจากยา digoxin มากกว่า ซึ่งอาจนำมาใช้ในการคัดกรองผู้ป่วย ซึ่งกระบวนการคัดกรองผู้ป่วยนอกจึงควรมีการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่ได้เริ่มได้รับยา ซึ่งแนวทางในการพัฒนาสำหรับหน่วยงานเภสัชกรรมมีดังนี้

1. การพัฒนาองค์ความรู้ของบุคลากร ได้แก่ เภสัชกรในการให้การบริบาลทางเภสัชกรรม เพื่อนำมาใช้ในการคัดกรองและติดตามผู้ป่วย
2. การสนับสนุนให้มีการจัดตั้งหน่วยงานบริการทางเภสัชสนเทศเพื่อจัดทำข้อมูลสนับสนุนอย่างเพียงพอ เช่น ผลของการเกิดอันตรรกิริยา การติดตามพารามิเตอร์ และแนวทางการจัดการแก้ไขอันตรรกิริยาเหล่านั้น ทั้งนี้อาจนำไปบรรจุไว้ในโปรแกรมที่ตรวจสอบขณะบันทึกข้อมูลหรือเชื่อมโยงกับแหล่งข้อมูลเทคโนโลยีสารสนเทศของโรงพยาบาล เพื่อให้แพทย์ผู้สั่งชั้ยยามีข้อมูลเพียงพอประกอบการตัดสินใจในการชั้ยยา ทั้งในกรณีที่เภสัชกรเป็นผู้คัดกรองผู้ป่วยและให้คำปรึกษาแพทย์ หรือ กรณีแพทย์เป็นผู้บันทึกการสั่งชั้ยยาด้วยตนเองก็ตาม
3. การสร้างระบบการติดตามผู้ป่วยที่มีโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยกำหนดเป้าหมายเฉพาะกลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่ชั้ยยาในกลุ่มเสี่ยงหรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เช่น กลุ่มผู้ป่วยที่ชั้ยยา warfarin หรือกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว โดยดำเนินการจัดตั้งเป็นหน่วยให้การบริบาลทางเภสัชกรรมเฉพาะโรค ซึ่งสามารถดูแลผู้ป่วยที่ชั้ยยาได้อย่างต่อเนื่องเป็นสหสาขาวิชาชีพ
4. การพัฒนาโปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่ออำนวยความสะดวกในการปฏิบัติงาน เช่น โปรแกรมสำหรับคำนวณขนาดยาที่เหมาะสม และโปรแกรมการคำนวณ creatinine clearance จาก serum creatinine เนื่องจากการใช้ serum creatinine คัดกรองการทำงานของไตอย่างเดียวโดยไม่ได้นำมาคำนวณ creatinine clearance อาจพบความคลาดเคลื่อนในการทำนายการทำงานของไตได้ในผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วยที่มีรูปร่างสูงใหญ่ อย่างไรก็ตามการใช้ค่า serum creatinine จะช่วยให้มีความสะดวกและรวดเร็วของการคัดกรองในขั้นแรก

5. การสร้างเครื่องมือสำหรับผู้ป่วยได้แก่ เอกสารคำแนะนำการใช้ยากลุ่มเสี่ยง และคู่มือการใช้ยาของผู้ป่วย เพื่อบันทึกข้อมูลยาที่ผู้ป่วยใช้ประจำทั้งที่ได้รับจากโรงพยาบาลและนอกโรงพยาบาล ซึ่งเอกสารเหล่านี้จะช่วยให้ผู้ป่วยมีความรู้และความเข้าใจในการใช้ยาอย่างถูกต้องมากขึ้นและสามารถติดตามการใช้ยาได้ด้วยตนเองอย่างเหมาะสม

ข้อเสนอแนะสำหรับการศึกษาวิจัยต่อไป

เนื่องจากกระบวนการเฝ้าระวังติดตามผู้ป่วยที่ได้รับคู่มืออันตรกิริยาของยาในผู้ป่วยนอกในการวิจัยนี้ยังไม่ได้จัดทำเป็นแนวทางปฏิบัติที่เป็นรูปธรรมของโรงพยาบาล ซึ่งหากจัดทำแนวทางปฏิบัติของโรงพยาบาลแล้วควรต้องมีการประเมินผลได้แก่

1. ประเมินผลลัพธ์ของการนำไปใช้ ได้แก่ผลของการมีระบบในการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ใช้ยาในระยะก่อนและหลัง ทั้งในด้านเศรษฐศาสตร์ ความพึงพอใจ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย
2. การขยายผลการศึกษาเพิ่มเติมโดยขยายกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาทำการศึกษาในระยะยาวเพื่อค้นหาความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยนอก และวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงชนิดอื่นของผู้ป่วยที่อาจส่งผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น ความซับซ้อนของโรค ขนาดยา และรูปแบบวิธีบริหารยา ความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยในการบริหารยาให้ถูกต้องตามแพทย์สั่ง
3. การขยายผลการศึกษาของระบบการติดตามอันตรกิริยาของยาในการให้บริการผู้ป่วยใน ซึ่งข้อมูลของผู้ป่วยในสามารถที่จะติดตามได้ครบถ้วน ซึ่งจะแสดงให้เห็นผลของการดำเนินงานของเภสัชกรเพื่อป้องกันหรือแก้ไขอันตรกิริยาของยาร่วมกับแพทย์หรือพยาบาลอย่างชัดเจน

รายการอ้างอิง

1. Garabedian-Ruffalo, S. M., Syrja-Farber, M., Lanius, F. M., and Plucinski A. Monitoring of drug-drug and drug-food interaction. Am. J. Hosp. Pharm. 45(7) (1988) :1530-1534.
2. Rovers, J.P. Identifying Drug Therapy Problems. In: Rovers, J. P., Currie, J. D., Hagel, H.P., McDonough, R. P., and Sobotka, J. L. (eds). A practical guide to pharmaceutical care. 2nd ed. pp.15-25. Washington, D.C.: American Pharmaceutical Association, 2003.
3. กรรณิกา เทียมธนิกุล. Preventable adverse drug reaction อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ป้องกันได้ ถึงเวลาที่สหวิชาชีพต้องช่วยกัน. ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ. 8(2) (เมษายน-มิถุนายน 2548): 15-18.
4. Morimoto, T., Gandhi, T. K., Seger, A. C., Hsieh, T. C, and Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification method. Qual.Saf. Health. Care.13 (2004): 306-314.
5. Tatro, D,S., ed. Drug interaction facts 2004. Missouri: Facts and Comparisons; 2004.
6. Stockley, I. H., ed. Stockley's drug interactions:a source book of adverse interacts, their mechanism, clinical importance and management. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2002.
7. McCabe, B. J., Frankel, E. H., and Wolfe, J. J., eds. Handbook of food-drug interactions. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 2003.
8. Manzi, S. F., and Shannon, M. Drug interactions—a review. Clin Ped Emerg Med. 6 (2005): 93-102.
9. Li, A. P., ed. Drug-drug interactions: scientific and regulatory perspectives. San Diego (CA): Academic Press, 1997.
10. Kedderis, G. L. Pharmacokinetics of drug interactions. In: Li, A.P.,(ed). Drug-drug interaction:scientific and regulatory perspectives. pp. 189-253. San Diego (CA): Academic Press; 1997.
11. Hansten, P. D. Clinical and Pharmacoeconomic significance of Metabolic Drug Interactions. In: Levy, R. H, editor. Metabolic drug interactions. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000

12. Griffin, J.P, and D'Arcy, P.F. A manual of adverse drug interactions. 4th ed.
Amsterdam.: Elsevier.; 1998.
13. Hohl, C. M., Dankoff, J., Colacone, A., and Afilalo, M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. Annals of emergency medicine 38(6) (2001): 666-671.
14. Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K. , Wall, T.J, et al.
Adverse drug reactions as a cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ. 329 (3 July 2004):15-19.
15. McDonnell, P. J., and Jacobs, M. R. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reaction. Ann Pharmacother.36(9) (2002):1331-1316.
16. Lazarou, J., Pomeranza, B. H. and Corey, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. JAMA. 279(15) (1998):1200-1205.
17. Prince, B. S., Goetz, C. M., Rihn, T. L., and Olsky, M. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. Am J Hosp Phar.49(7) (1992): 1696-700.
18. Doucet, J., Jago, A., Noel, D., Geffroy, C. E., Capet, C., Coquard, A., et al.
Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admission in the elderly. Clin Drug Invest. 22(6) 2002: 385-392.
19. Jurrlink, D. N., Mamdani, M., Kopp, A., Laupacid, A., and Redelmeier, D. A. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA. 289(13) (April 2,2003):1652-1658.
20. รัตนา แสนอารี. การติดตามปัญหาการใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุที่โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2539.
21. จริญญา เจริญยิ่ง. การติดตามดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาแวนไพรีนหลังการผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียมที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2546.

22. Zhan, C. Correa-de-Araujo, R., Bierman, A. S., Sangl, J., Miller, M.R., Wickizer, S. W., et al. Suboptimal prescribing in elderly outpatients: potentially harmful drug-drug and drug-disease combination. JAGS. 53 (2005):262-267.
23. Solberg, L. I., Hurley, J. S., Roberts, M. H., Nelson, W. W., Frost, F. J., Crain, L., et al. Measuring patient safety in ambulatory care: potential for identifying medical group drug-drug interaction rates using claims data. Am J Manag Care. 10 (2004):753-759.
24. Ratz Bravo, A. E., Tchambaz, L., Krahenbuhl-Melcher, A., Hess, L., Schlienge, R. G., and Krahenbuhl, S. Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy. Drug Safety. 28(3) (2005): 263.
25. Curtis, L. H., Ostbye, T., Sendersky, V., Hutchison, S., LaPointe, N. M., AL-Khatib, S. M., et al. Prescription of QT-prolongation drugs in a cohort of about 5 million outpatients. Am J Med. 114 (2003):135-141.
26. Carter, B. L., Lund, B. C., Hayase, N., and Chrischilles, E. The Extent of potential antihypertensive drug interactions in a medicaid population. American Journal of Hypertension. 15 (2002): 953-957.
27. Bjorkman, I. K., Fastbom, J., Schmidt, I. K., Bernsten, C. B., and The Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research(PEER) Group. Drug-drug interactions in the Elderly. Ann Pharmacother. 36 (2002):1675-1681.
28. Yeom, J. H., Park, J. S., Oh, O. H., Shin, H. T., and Oh, J. M. Identification of Inappropriate drug prescribing by computerized, retrospective DUR screening in Korea. Ann Pharmacother. 39 (2005):1918-1923.
29. Mitchell, G. W., Stanaszek, W. F., and Nichols, N. B. Documenting drug-drug interactions in ambulatory patients. Am J Hosp Pharm. 36 (1979): 653-657.
30. เสริมสุข จันทร์ใต้. การติดตามการเกิดอันตรกิริยาต่อกันระหว่างยาในคลินิกโรคลมชัก สถาบันประสาทวิทยา. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2546.

31. Kowit Jongarearnprasert . Drug interaction monitoring in medical wards at Lerdsin Hospital. Master thesis, Faculty of graduated school, Mahidol university, 1998.
32. Suwimon Jatupoomdecha. Monitoring of drug interactions at the medical wards of phramongkutklao hospital. Master thesis, Faculty of graduated school, Mahidol University, 1999.
33. Peng, C. C., Glassman, P., Marks, I. R., Fowler, C., Castiglione, B., and Good, C. B. Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interaction in a large ambulatory population. J Managed Care Pharm. 9(6) (2003):513-522.
34. Guedon-Moreau, L., Ducrocq, D., Duc, M., Quieureux, Y., L'Hote, C., Deligne, J., et al. Absolute contraindications in relation to potential drug interactions in outpatient prescriptions: analysis of the first five million prescriptions in 1999. Eur J Clin Pharmacol. 59 (2003): 689-695.
35. Heininger-Rothbucher, D., Bischinger, S., Ulmer, H., Pechlaner, C., Speer, G., and Wiedermann, C. J. Incidence and risk of potential adverse drug interactions in the emergency room. Resuscitation. 49 (2001): 283-288.
36. Morera, T., Gervasini, G., Carrillo, J. A., and Benitez, J. Using a computerized drug prescription screening system to trace drug interactions in an outpatient setting Ann Pharmacother. 38 (2004):1301-1306.
37. อรุณี หาญทวีพันธ์. การเกิดปฏิกิริยาของกลุ่มยาหัวใจและหลอดเลือดกลุ่มยาลดระดับน้ำตาลในเลือดและกลุ่มยาลดระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลกลาง. นิตยสารโรงพยาบาลกลาง. 35(2) (2541): 77-100.
38. Janchawee, B., Wongpoowarak, W., Owatranporn, T., and Chongsuvivatwong, V. Pharmacoepidermiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. J clin pharm ther. 30(1) (2005): 13-20.
39. นางลักษณะ ไตรรักษา. แนวโน้มการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาจากใบสั่งยาผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า. กรุงเทพมหานคร: คณะเภสัชศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2548. (เอกสารไม่ตีพิมพ์)

40. Ayurapa Prigsuwan. Drug interaction monitoring service in inpatient pharmacy department at Bamrungrad Hospital. Master thesis, Faculty of graduated students, Mahidol University, 2004.
41. Malone, D. C., Abarca, J., Hansten, P. D., Grizzle, A. J., Armstrong, E. P., Van Bergen, R. C., et al. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interaction. J Am Pharm Assoc. 44(2) (2004):142-151.
42. Greenlaw, G. M. Evaluation of a computerized drug interaction screening system. Am J Hosp Pharm. 38 (1981): 517-521.
43. Halkin, H., Katzir, I., Kurman, I., Jan, J., Malkin, B. B. Pharmacoepidemiology and drug utilization. Clin Pharmacol Ther. 69 (2001): 260-265.
44. Zarowitz, B. J., Stebelsky, L. A., Muma, B. K., Romain, T. M., and Peterson, E. L. Reduction of high-risk polypharmacy drug combinations in patients in a managed care setting. Pharmacotherapy. 25(11) (2005):1636-1645.
45. Spina, J. R., Glassman, P. A., Belperio, P., Cader, R., and Asch, S. Clinical relevance of automated drug alerts from the perspective of medical providers. Am J Med Qual. 20 (1) (2005): 7-14.
46. Malone, D. C., Hutchins D. S., Hauptert, H., Hansten, P., Duncan, B., Van Bergen, R. C., et al. Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database. Am J Health-Syst Pharm. 62(19) (2005):1983-1991.
47. Evans, R. S., Lloyd, J. F., Stoddard, G. J., Nebeker, J. R., and Samore, M. H. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. The Annals of Pharmacotherapy. 39(7-8) (2005):1161-1168.
48. Putnam, W., Lawson, B., Frail, D., Bower, K., Archbald, G., Conter, H., et al. Potential for drug interactions in seniors with osteoarthritis. Can Fam Physician. 52 (2006):340-341.
49. Weingart, S. N., Wilson, R. M., Gibberd, R. W., and Harrison, B. Epidemiology of medical error. BMJ. 320 (18 march 2000):774-777.
50. Wu, W. K., and Pantaleo, N. Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization. Am J Health-Syst Pharm. 60(3) (2003): 253-259.

51. Yee, J. L., Hasson, N. K., and Schreiber, D. H. Drug-related emergency department visits in an elderly veteran population. Ann Pharmacother. 39 (2005): 1990-1995.
52. Duncan, L., Heathcote, J., Djurdjev, O., and Levin, A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? Nephrol Dial Transplant. 16 (2001): 1042-1046.
53. Green, C. F., Mottram, D. R., and Pirmohamed, M. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assesment unit: a pilot study. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 25 (2000): 355-361.
54. Braden, G. L., Germain, M. J., Mulhern, J. G., Hafer, J. G., Bria, J. R., and Bria, W. F. Hemodynamic, cardia, and electrolyte effects of low-dose aerosolized terbutaline sulfate in asthmatic patients. Chest. 115 (1998): 380-387.
55. Saito, M., Takada, M., Hirooka, K., Isobe, F., and Yasumura, Y. Serum concentration of potassium in chronic heart failure patients administered spironolactone plus furosemide and either enalapril maleate, losartan potassium or candesartan cilexetil. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 30(6) (2005): 603-660.
56. Svensson, M., Gustafsson, F., Galatius, S., Hildebrandt PR, Atar D. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure. Journal of Cardiac Failure. 10(4) (August 2004): 297-303.
57. Jurlink, D. N., Mamdani, M. M., Lee, D. S., Kopp, A., Austin, P. C., Laupacis, A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. The New England Journal of Medicine. 351 (2004): 543- 551.
58. Bozkurt, B., Agoston, I., and Knowlton, A. A. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. Journal of American College of Cardiology. 41 (2003): 211-214.

59. Holbrook, A. M., Pereira, J. A., Labiris, R., McDonald, H., Douketis, J. D., Crowther, M., et al. Systemic overviews of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med. 165 (2005):1095-1106.
60. Hirsh, J., Fuster, V., Ansel, J., and Halperin, J. L. American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. J Am Coll Cardiol. 41 (2003): 1633-1652.
61. Glasheen, J. J., Fugit, R. V., Prochazka, A. V. The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients on stable warfarin regimens. J Gen Intern Med. 20 (2005): 653-656.
62. Gage, B. F., Walraven, C., Pearce, L., Hart, R. G., Koudstaal, P. J., Boode, B. S. P., et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation:stroke risk stratification in patients taking aspirin. Circulation. 110 (2004): 2287-2292.
63. Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P., and Lance, L. L. Drug information handbook. 12th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2004.
64. Howard, P. A., Cheng, J. M., Crouch, M. A., Colucci, V. J., Kalus, J. S., Spindle, S. A., et al. Drug therapy recommendations from the 2005 ACC/AHA guidelines for treatment of chronic heart failure. Ann Pharmacother. 40 (2006):1607-1617.
65. Hunt, S. A., Abraham, W. T., Feldman, A. M., Francis, G. S., Ganiats, T. G., Jessup, M., et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guideline; 2005.
66. Fuster, V., Ryden, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B., Ellenbogen, K. A., et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: American college of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; 2006.
67. Murray, M. D., Young, J. M., Morrow, D. G., Weiner, M., T, W., Hoke, S. C., et al. Methodology of ongoing, randomized, controlled trial to improve drug

- use for elderly patients with chronic heart failure. Am J Geriatr Pharmacother. 2(1) (2004): 53-65.
68. Nebeker, J. R., Hoffman, J. M., Weir, C. R., Bennett, C. L., and Hurdle, J. F. High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital. Arch Intern Med. 165 (2005):1111-1116.
69. Galanter, W., Didomenico, R., and Polikaitis, A. A trial of automated decision support alerts for contraindicated medications using computerized physician order entry. J Am Med Inform Assoc. 12(3) (May-Jun 2005): 269-274.
70. Galanter, W., Polikaitis, A., and Didomenico, R. A trial of automated safety alerts for inpatient digoxin use with computerized physician order entry. J Am Med Inform Assoc. 11(4) (2004): 270-277.
71. Feldstein, A., Smith, D., Perrin, N., Yang, X., Rix, M., Raebel, M., et al. Improved therapeutic monitoring with several interventions: a randomized trial. Arch Intern Med. 25(166) (2006):1848-1854
72. Judge, J., Field, T. S., DeFlorio, M., Laprino, J., Auger, D., Rochon, P., et al. Prescribers' responses to alerts during medications ordering in the long term care setting. J Am Med Inform Assoc. 13 (2006):385-390.
73. Forsstrom, J., Gronroos, P., Ijala, K., Heiskanen, J., and Tornainen, K. Linking patient medication data with laboratory information system. International journal of Bio-Medical computing. 42 (1996):111-116.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ขั้นตอนปฏิบัติในการติดตามอันตรายของยาในผู้ป่วยนอก รพ.พระมงกุฎเกล้า

1. เมื่อระบบแสดงข้อความเตือนอันตรายให้เจ้าหน้าที่ บันทึกคู่อันตรายลงในแบบบันทึกข้อมูลที่กำหนด และส่งต่อผู้ป่วยให้เภสัชกรประเมินความเสี่ยงของการเกิดอันตราย
 2. เภสัชกรตรวจสอบประวัติการใช้ยาจากฐานข้อมูลหรือการสัมภาษณ์และตรวจสุขภาพวามิเตอร์ติดตามผลของการใช้ยา เพื่อประเมินแนวโน้มของอันตรายที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย
 - 2.1. อันตรายในบัญชีที่ 1 ให้ยืนยันกับแพทย์ผู้สั่งใช้ยาก่อนจ่ายยาในครั้งแรก
 - 2.2. อันตรายในบัญชีที่ 2 ให้ประเมินปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยได้แก่
 - 2.2.1. ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่า 65 ปี)
 - 2.2.2. มีความบกพร่องของการทำงานของตับ,ไต
 - 2.2.2.1. มีระดับการทำงานของไตลดลงต่ำกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาที หรือมีค่าซีรัมครีอะตินินสูงกว่า 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
 - 2.2.2.2. มีค่าเอนไซม์ตับสูงกว่า 3 เท่าของค่าปกติ
 - 2.2.3. ได้รับการสั่งใช้ยามากกว่า 5 รายการร่วมกัน
 - 2.2.4. มีการตรวจรักษาจากแพทย์มากกว่า 1 ท่าน
 - 2.3. อันตรายในบัญชีที่ 2 มีข้อบ่งชี้ร่วมกันและมีการติดตามพารามิเตอร์ของการใช้ยาตามที่กำหนดไว้ของยาแต่ละคู่อันตรายรวมทั้งการนัดติดตามผลการรักษาอย่างเหมาะสมหรือไม่
3. ในกรณีที่พบว่าผู้ป่วยมีโอกาสเกิดอันตรายของยา
 - 3.1. ให้เภสัชกรสอบถามยืนยันกับแพทย์ผู้สั่งใช้ยาเพื่อป้องกันหรือแก้ไขตามแนวทางของแต่ละคู่อันตรายที่กำหนดไว้
 - 3.2. ให้เภสัชกรให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับการปฏิบัติตนเพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์และการสังเกตอาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรายของยาตามแนวทางของแต่ละคู่อันตรายที่กำหนดไว้
 - 3.3. เภสัชกรจ่ายยาให้แก่ผู้ป่วยพร้อมทั้งให้คำแนะนำอื่น ๆ ตามความเหมาะสม
4. สำหรับคู่อันตรายในบัญชีที่ 3 ให้เภสัชกรที่ทำหน้าที่จ่ายยาให้คำแนะนำเพื่อแยกระยะห่างของเวลาในการบริหารยาที่เหมาะสมเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาของอันตรายของยาที่อาจเกิดขึ้นได้

บัญชี	แนวทางการจัดการ	ผู้รับผิดชอบ
บัญชีที่ 1 เป็นอันตรายที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกัน (เนื่องจากมีข้อห้ามใช้ร่วมกันอย่างชัดเจน)	ควรเปลี่ยนไปใช้ยาอื่นที่ไม่เกิดอันตราย กิริยาระหว่างกัน หรือในกรณีจำเป็นควรมีการระบุข้อบ่งชี้ให้ชัดเจน	เภสัชกรสอบถาม แพทย์ผู้สั่งใช้ก่อนการจ่ายยา
บัญชีที่ 2 เป็นอันตรายที่ ใช้ร่วมกันได้	ต้องมีการติดตามค่าพารามิเตอร์ที่เป็น ผลของการใช้ยา หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น และปรับขนาดหรือแก้ไขผลเสียให้เหมาะสม	เภสัชกรติดตาม ตรวจสอบ ค่าพารามิเตอร์ของการใช้ยาและปรึกษาแพทย์
บัญชีที่ 3 เป็นอันตรายที่ไม่ร้ายแรง สามารถหลีกเลี่ยงโดยการปรับเวลา ในการบริหารยาให้เหมาะสม	ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยหรือพยาบาลในการปรับเวลาของการบริหารยาเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาอันตรายที่อาจเกิดขึ้นได้	เภสัชกร

โดยบัญชีอันตรายของยานี้ จะบันทึกอยู่ในโปรแกรมตรวจสอบอันตรายในคอมพิวเตอร์เครือข่าย และจะแสดงข้อความเตือนขณะบันทึกข้อมูลการจ่ายยาของผู้ป่วย เมื่อได้รับการสั่งใช้คู้ยาในบัญชีที่ 1 และ บัญชีที่ 2 (รายละเอียดตามภาคผนวก ข)

สถาบันวิทยบริการ
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความหมายของนัยสำคัญทางคลินิกจากเอกสารอ้างอิงมีดังนี้

Significance rating	Severity	documentation
1	Major	ตั้งแต่ระดับ suspected ขึ้นไป
2	Moderate	ตั้งแต่ระดับ suspected ขึ้นไป

คุยาแต่ละคู่ที่อาจเกิดอันตรกิริยามีการระบุตัวเลขที่แสดงถึง แนวโน้มของผลที่อาจเกิดขึ้น ซึ่งมีผลต่อความจำเป็นในการติดตามผู้ป่วยหรือปรับการรักษาเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

Onset

Rapid อันตรกิริยาเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง จำเป็นต้องมีการแก้ไขอันตรกิริยาในทันที

Delayed อันตรกิริยาจะเห็นการเปลี่ยนแปลงชัดเจนเมื่อใช้ยาไประยะเวลาหนึ่งอาจใช้เวลาเป็นวันหรือสัปดาห์ ซึ่งไม่จำเป็นต้องแก้ไขอันตรกิริยาในทันที

Severity

Major อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือเกิดผลเสียถาวร

Moderate อาจทำให้มีผลต่ออาการทางคลินิกของผู้ป่วย เช่นต้องเปลี่ยนแปลงการรักษา ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือทำให้ต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น

Minor มีผลเพียงเล็กน้อย อาจเป็นการรบกวนหรือไม่มีผลชัดเจนต่อผลการรักษา และไม่จำเป็นต้องมีการเปลี่ยนแปลงแผนการให้ยา

Documentation

Established มีหลักฐานยืนยันผลทางเภสัชวิทยาในการทดลองที่มีการควบคุมอย่างดีในมนุษย์หรือมีการศึกษาจุลศาสตร์ของยาร่วมกับผลทางเภสัชวิทยาที่มีการติดตามอาการทางคลินิกที่เกิดขึ้นอย่างชัดเจน

Probable มีความเป็นไปได้สูงที่จะเกิดแต่ยังไม่สามารถยืนยันในทางคลินิกจากการทดลองที่ควบคุมเป็นอย่างดีในมนุษย์ โดยพบความสัมพันธ์ของเภสัชจุลศาสตร์หรือระดับยาในเลือดกับอาการแสดงทางคลินิกที่น่าจะเกิดขึ้นได้ หรือ อาจมีการศึกษาในสัตว์ทดลองร่วมกับมีการรายงานผู้ป่วยหลายรายหรือการทดลองที่ไม่มีการควบคุม

Suspected อาจเกิดอันตรกิริยา :มีหลักฐานดีพอควรแต่ต้องการการศึกษาเพิ่มเติม เช่นมีเพียงการศึกษาจุลศาสตร์ของยาในการทดลองที่ควบคุมอย่างดี (การออกฤทธิ์ของยาคาดว่าจะเกิดจากจุลศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไป แต่ยังไม่ยืนยัน) หรือมีการรายงานผู้ป่วยหลายรายร่วมกับมีการทดลองซ้ำที่ไม่มีการควบคุม

พารามิเตอร์ที่สำคัญในการติดตามการใช้ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตราย

Object drug	laboratory monitoring	clinical monitoring
Warfarin	SeCr <1.2 mg/dl PT/ INR -lower intensity (1.5 – 2) -conventional intensity (2-3) -high intensity (2.5-3.5) LFTs < 3 x upper limit level CBC	ภาวะเลือดออกผิดปกติ ได้แก่ จ้ำเลือดหรือผื่นแดงตามผิวหนัง เลือดออกตามไรฟัน ปัสสาวะสีน้ำตาลเข้ม ปวดท้อง ถ่ายเหลวสีดำ อาเจียนเป็นเลือด การมองเห็นผิดปกติ ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ได้แก่ อาการที่ปวด หลอดเลือดสมอง และ อาการบวมแดงหรือร้อนที่แขน ขา
Digoxin	SeCr <1.2 mg/dl Serum K (3.5-5 mmol/l) Serum Mg (0.7-1 mmol/l) Digoxin level (0.8-2 mcg/l)	อาการทางเดินอาหาร : คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย อาการทางระบบประสาท: การมองเห็นสีแสงที่ผิดปกติ (เขียว , เหลือง) ,ตาพร่า,นอนไม่หลับ ,อ่อนเพลีย,สับสน, มึนงงเวียนศีรษะ,เป็นลม EKG : AV block , sinus bradycardia , AF with ventricular response(<50/min), bigeminy
Potassium salts ACEIs Potassium-sparing diuretics	SeCr <1.2 mg/dl Serum K (3.5-5 mmol/l) Serum Mg (0.7-1 mmol/l)	อ่อนเพลีย ไม่มีแรง ชีพ อาการทางระบบประสาท EKG : Peaked T wave , depressed ST segment, disappearance of P wave, widened QRS complex
Carbamazepine	SeCr <1.2 mg/dl CBC Serum Na (134-145mmol/l) Drug level (4-12 mg/l)	Diplopia , คลื่นไส้ ,อาเจียน ,ปวดศีรษะ ,วิงเวียน ,ataxia ,ซึมเศร้า , ภาวะวุ่นวาย ,อาการผิดปกติทางจิต ,ชัก
Phenytoin	SeCr <1.2 mg/dl Phenytoin level (10-20 mg/l)	กระดูก ชัก เกร็ง ชีพ
Theophylline	SeCr <1.2 mg/dl Serum K (3.5-5 mmol/l) Theophylline level (10-20mg/l)	คลื่นไส้ อาเจียน ใจสั่น เป็นลม ชักเกร็ง

ภาคผนวก ข

บัญชีรายการอันตรกิริยาของยาโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บัญชีที่ 1 ยาที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน ควรพิจารณาอื่นหรือกลุ่มอื่นแทน

	Object drugs	Precipitant drugs	Sig	Onset	severity	document	ผลที่เกิด	การจัดการ
1	Thioridazine*	Propranolol*	1	delayed	major	probable	↑↑ risk of life-threatening cardiac arrhythmias with thioridazine.	↓↓ decrease the dosage during coadministration; Thioridazine-propranolol is contraindicated.
2	Nitrate (Isosorbide Dinitrate , Isosorbide Monoitrate* , Nitroglycerin*)	Sildenafil*	1	Rapid	major	probable	Severe hypotension may occur	Carefully screen patients for nitrate use before prescribing or dispensing sildenafil. In emergency situations, if patients with chest pain have taken sildenafil during the previous 24 hours before administering a nitrate.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

	Object drugs	Precipitant drugs	Sig	Onset	severity	document	ผลที่เกิด	การจัดการ
3	Citalopram* , Fluoxetine* , Fluvoxamine , Paroxetine , Sertraline* , Venlafaxine*	Selegiline*	1	Rapid	major	probable	A "serotonin syndrome" (eg, CNS irritability, shivering, myoclonus, altered consciousness)	Before giving and MAOI; Allow ≥ 1 week nefazodone, venlafaxine ≥ 2 weeks citalopram, fluvoxamine, paroxetine sertraline ≥ 5 weeks fluoxetine. After stopping an MAOI, allow ≥ 2 weeks before giving any serotonin reuptake inhibitor.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บัญชีที่ 2 ยาที่มีอันตรกิริยาของยาแต่สามารถใช้ร่วมกันเมื่อมีข้อบ่งชี้เหมาะสม โดยต้องมีการเฝ้าติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ร้ายแรง

	Object drugs	Precipitant drugs	sig	onset	severity	documentation	ผลที่เกิด	การจัดการ
1.	Amiloride* , Spironolactone* , Triamterene	Captopril* , Enalapril* , Lisinopril* , Perindopril* , Quinapril , Ramipril	1	delayed	Major	probable	↑↑ serum potassium conc. in certain high-risk (eg, renally impaired) patients	regular monitoring of renal function and serum potassium levels
2.	Amiloride* , Spironolactone* , Triamterene	Potassium salt (Potassium Chloride* , Potassium Citrate , Potassium Iodide , Potassium Phosphate)	1	delayed	Major	established	potassium retentions , severe hyperkalemia	Advise patient to monitor sign and symptom
3.	Theophylline*	Azithromycin* , Clarithromycin* , Erythromycin*	2	delayed	moderate	established	↑↑ theophylline levels with toxicity, ↓↓erythromycin levels	Monitor thophylline plasma level. Or use alternative antibiotics
4.	Theophylline*	Ciprofloxacin* , Norfloxacin*	2	delayed	moderate	established	↑↑ theophylline levels with toxicity	Monitor theophylline levels and observe for toxicity

	Object drugs	Precipitant drugs	sig	onset	severity	documentation	ผลที่เกิด	การจัดการ
5.	Theophylline*	Phenytoin*	2	delayed	moderate	probable	↓ pharmacologic effects of theophylline or hydantoins.	Monitor plasma levels of each. Tailor dosages as needed.
6.	Theophylline*	Propranolol*	2	rapid	moderate	probable	↓ elimination of theophylline (certain beta blockers) Pharmacologic antagonism.	Monitor patients for clinical changes, plasma theophylline Beta-selective agents may be preferred.
7.	Theophylline*	Rifampin*	2	delayed	moderate	established	↓ theophylline level	Monitoring of theophylline levels and the patient's response.
8.	Carbamazepine*	Clarithromycin* , Erythromycin*	1	rapid	Major	established	↑ carbamazepine levels (pharmacologic and toxic effects)	Avoid combination or if necessary closely monitor patients ,decrease carbamazepine dose or use azithromycin or other antibiotics

	Object drugs	Precipitant drugs	sig	onset	severity	documentation	ผลที่เกิด	การจัดการ
9.	Digoxin*	Amiodarone*	1	delayed	Major	probable	↑ digoxin levels (pharmacologic and toxic effects)	Monitor signs and symptoms of digoxin toxicity (adjust the dose). Empiric reduction of the digoxin dose during amiodarone therapy. Serum digoxin levels may aid in dose adjustment.
10.	Digoxin*	Clarithromycin* , Erythromycin*	1	delayed	Major	probable	↑ serum digoxin (in ~ 10% of patients); toxicity may occur. May occur for several weeks following erythromycin administration)	↓ digoxin dose may be necessary.
11.	Digoxin*	Furosemide*	1	delayed	major	probable	↑ electrolyte disturbances (digitalis-induced arrhythmias)	Monitor K and Mg; (supplement if necessary) Prevent further losses with dietary sodium restriction or potassium-sparing diuretics.

	Object drugs	Precipitant drugs	sig	onset	severity	documentation	ผลที่เกิด	การจัดการ
12.	Digoxin*	Hydrochlorothiazide* , Indapamide ,	1	delayed	major	probable	↑↑ electrolyte disturbances (digitalis-induced arrhythmias)	Monitor K and Mg; (supplement if necessary) Prevent further losses with dietary sodium restriction or potassium-sparing diuretics.
13.	Digoxin*	Methimazole , Propylthiouracil*	2	delayed	moderate	established	↑↑ digoxin level in hypothyroidism or euthyroid . ↑↑ therapeutic effect of digitalis glycosides ; toxicity may occur.	Euthyroid state > no special management when start digitalis glycoside. Hyperthyroid patients > ↓↓ dose of digitalis glycosides if they become euthyroid.
14.	Digoxin*	Metoclopramide*	2	delayed	moderate	probable	↓↓ digoxin (therapeutic effects)	Monitor the patients ↑↑ digoxin dose or consider switching to a formulation with high bioavailability (eg, elixir)

	Object drugs	Precipitant drugs	sig	onset	severity	documentation	ผลที่เกิด	การจัดการ
15.	Digoxin*	Propafenone*	1	delayed	major	established	↑ digoxin levels (pharmacologic and toxic effects)	↓ digoxin dose may be necessary.
16.	Digoxin*	Quinine*	2	delayed	moderate	probable	↑ digoxin levels with possible toxicity.	Monitor signs of digoxin toxicity / increased digoxin serum levels. ↓ digoxin may be necessary.
17.	Digoxin*	Verapamil*	1	delayed	major	established	↑ digoxin levels (pharmacologic and toxic effects)	↓ digoxin dose may be necessary.
18.	Phenytoin*	Amiodarone*	2	delayed	moderate	probable	↑ hydantoin concentrations (toxicity) may ↓ amiodarone serum levels.	Adjust the dose of either agent. (may be delayed for several weeks, long-term monitoring is necessary)
19.	Phenytoin*	Disulfiram*	2	rapid	moderate	established	↑ hydantoin	Monitor hydantoin levels and observe the patient for hydantoin toxicity

	Object drugs	Precipitant drugs	sig	onset	severity	documentation	ผลที่เกิด	การจัดการ
20.	Phenytoin*	Fluconazole*	2	delayed	moderate	probable	↑ hydantoin (pharmacologic and toxic effects)	Monitor hydantoin concentrations and observe the patient for hydantoin toxicity
21.	Phenytoin*	Isoniazid*	2	delayed	moderate	established	↑ hydantoin (pharmacologic and toxic effects) in slow- metabolizers	Monitor hydantoin levels and observe the patient for hydantoin toxicity
22.	Phenytoin*	Ticlopidine*	2	delayed	moderate	probable	↑ hydantoin concentrations (adverse effects); slowly over a 1- month period.	Monitor levels and observe the patient's clinical response
23.	Phenytoin*	Trimethoprim*	2	delayed	moderate	probable	↑ hydantoin concentrations may be increased (pharmacologic and toxic effects)	Monitor hydantoin concentrations and observe the patient for hydantoin toxicity

	Object drugs	Precipitant drugs	sig	onset	severity	documentation	ผลที่เกิด	การจัดการ
24.	Warfarin*	Amiodarone*	1	delayed	major	established	↑ anticoagulant effects	Closely monitor INR for 6-8 wks: <u>Amiodarone</u> <u>warfarin</u> 100 mg ↓ 25%, 200 mg ↓ 30%, 300 mg ↓ 35%, 400 mg ↓ 40% (↓ warfarin ~ 30-50%) (last 1.5 - 4 months after discont. of amiodarone)
25.	Warfarin*	Aspirin*	1	delayed	major	established	↑ anticoagulant effects GI irritation, risk for abnormal bleeding	Monitor INR, and adjust the dose as indicated. Advise patient.
26.	Warfarin*	Azithromycin*, Clarithromycin* , Erythromycin*	1	delayed	major	probable	↑ anticoagulant effects , bleeding may occur	Monitor INR when start/stop macrolides (3-4 days after stop these drugs)

	Object drugs	Precipitant drugs	sig	onset	severity	documentation	ผลที่เกิด	การจัดการ
27.	warfarin*	cholestyramine*	2	delayed	moderate	probable	↓anticoagulants effect	Separate administration of these agents by > 3 hours. Monitor anticoagulant activity and tailor oral anticoagulant doses as needed.
28.	Warfarin*	Danazol* , Oxymetholone*	1	delayed	major	probable	↑ anticoagulant effects	↓ warfarin , monitor INR
29.	warfarin*	Diclofenac , Ibuprofen * , Indomethacin * , Mefenamic acid, Naproxen , Piroxicam , Sulindac	2	delayed	moderate	probable	↑ anticoagulant activity, increasing risk of bleeding.	Monitor patients closely and instruct them to report signs and symptoms of bleeding to health care provider.
30.	warfarin*	Disulfiram*	2	delayed	moderate	probable	↑ anticoagulant effects	Monitor anticoagulation parameters, and tailor the dosage of warfarin as needed.
31.	Warfarin*	Fenofibrate* , Gemfibrosil*	1	delayed	major	established	↑ anticoagulant effects (Severe bleeding or death ↔ warfarin level	Monitor INR when start/stop fibrin acid Advise patient.

	Object drugs	Precipitant drugs	sig	onset	severity	documentation	ผลที่เกิด	การจัดการ
)	
32.	Warfarin*	Fluconazole* Itraconazole* Ketoconazole* Miconazole*	1	delayed	major	established	↑↑ anticoagulant effects	monitor PT/INR (every 2 days) when start or stop azole - antifungals
33.	Warfarin*	Levothyroxine*	1	delayed	major	probable	↑↑ anticoagulant effect when patient use thyroid hormone	Monitor abnormal bleeding and INR, ↓↓ warfarin dose when use thyroid hormone (↑↑ dose when stop thyroid hormone)
34.	Warfarin*	Metronidazole*	1	delayed	major	established	↑↑ anticoagulant effects , bleeding may occur	Monitor INR (may ↓↓ warfarin dose) Advise patient

	Object drugs	Precipitant drugs	sig	onset	severity	documentation	ผลที่เกิด	การจัดการ
35.	Warfarin*	Phenobarbital*	1	delayed	major	established	↓ anticoagulant effects	↑↑ dose with barbiturates ↓ dose when stop barbiturates monitor q 2-3 weeks (benzodiazepines = alternatives)
36.	warfarin*	Rifampin*	2	delayed	moderate	established	↓ anticoagulation action	↑ warfarin dose if necessary , monitor INR
37.	Warfarin*	Sulfasalazine*, Sulfamethoxazole*	1	delayed	major	established	↑ anticoagulant effects , bleeding may occur	Monitor INR, and adjust the dose as indicated.
38.	warfarin*	vitamin K* (menatetrenone:Glakay [®])	2	delayed	moderate	established	↓ anticoagulant (possible thrombus formation.) Decreased vitamin K intake may increase the effect of anticoagulants	Monitor INR, sign of thrombus formation

บัญชีที่ 3 อันตรกิริยาที่ไม่รุนแรง ป้องกันหรือหลีกเลี่ยงได้โดยการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย

Object drugs	Precipitant drugs	Clinical outcome & Recommendation
<p>Antibacterials:</p> <p>1. Fluoroquinolones: ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin</p> <p>2. Tetracycline: tetracycline, doxycycline, minicycline</p>	<p>✓ Antacids, aluminium , magnesium containing : Antacil, voragas, MOM, ulcefate</p> <p>✓ Multivitamin&minerals with Zinc/ Iron : Z-BEC, Ferrous sulfate, Ferrocyte, Ferli-6, FBC, Obimin AZ, ZincPose</p> <p>✓ Calcium preparation :Chalktab, Primacal, Calcetate, CDR, Calcium Forte , Calcium lactate, Calcium gluconate , dairy product (นม)</p>	<p>✓ เกิดการจับตัวกันระหว่างยากับยา การดูดซึมลดลง มีผลให้ลดประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะ</p> <p>✓ แนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงอันตรกิริยาโดยการรับประทานยาห่างกันอย่างน้อย 2 ชั่วโมง</p>
<p>Antifungals:</p> <p>1. Itraconazole</p> <p>2. Ketoconazole</p> <p>3. Griseofulvin</p>	<p>✓ Antacids</p> <p>✓ H2-blockers: cimetidine, ranitidine, famotidine</p> <p>✓ Proton pump inhibitors: omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole, pantoprazole</p>	<p>✓ การละลายของยาด้านเชื้อราลดลงเนื่องจากทางเดินอาหารมีความเป็นกรดลดลง ทำให้การดูดซึมยาลดลงอาจมีผลลดประสิทธิภาพของยาด้านเชื้อรา</p> <p>✓ Griseofulvin ดูดซึมได้ดีพร้อมอาหารที่มีไขมันสูง</p> <p>✓ แนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงอันตรกิริยาโดยการรับประทานยาห่างกันอย่างน้อย 2 ชั่วโมง</p>
<p>Anti-tuberculosis: rifampicin</p>	<p>✓ itraconazole, ketoconazole</p>	<p>✓ ลดการดูดซึมยา rifampicin อาจทำให้ประสิทธิภาพลดลง</p>

Object drugs	Precipitant drugs	Clinical outcome & Recommendation
Dopa derivatives: levodopa/carbidopar, methyl dopa	✓ Iron preparation :	✓ ให้ยาที่มีส่วนประกอบของธาตุเหล็กหลังจากยา dopa 2 ชั่วโมง
Minerals : Iron, fluoride	✓ Calcium preparations:	✓ การดูดซึมลดลงเนื่องจากการจับตัวกันตกตะกอน ✓ ให้รับประทาน calcium ห่างจากยาอื่น 2 ชั่วโมง
Bisphosphanate : alendronate , risedronate	✓ calcium preparation:	✓ การดูดซึมลดลงเนื่องจากการจับตัวกันตกตะกอน ✓ ให้รับประทาน calcium ห่างจากยาอื่น 2 ชั่วโมง
Many drugs	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Kaopectal ✓ Smecta powder ✓ Carbon ;activated charcoal, ultracarbon ✓ Fiber laxatives: Metamucil, fybogel, mucillin ✓ cholestyramin 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ เกิดการดูดซับกับตัวยาอื่น ๆ ทำให้ลดการดูดซึมและลดประสิทธิภาพ ✓ ควรรับประทานห่างกันอย่างน้อย 2 ชั่วโมง

HN	ชื่อ	เพศ	อายุ	wt	ht
----	------	-----	------	----	----

Vital sig	BP	HR	RR						
///.									
///.									
///.									
///.									

LAB CrCl = _____

	SeCr	BUN	AST	ALT	Alb	CPK	AP	Chlol.	TG
ค่าปกติ	62-106	2.14-7.14	0-37	0-41				120-200	50-160
///.									
///.									
///.									
///.									
	K	Mg	Na	Cl	HCO3	Ca	PO4	Gab	Uric
ค่าปกติ	3.5-5	0.7-1	135-145	98-110	21-31	2.02-2.6	0.87-1.45		
///.									
///.									
///.									
///.									
	D.level*	PT	INR	FBS	HbA1C				
ค่าปกติ				68-110	4.2-5.8				
///.									
///.									
///.									
///.									

* ระดับยาในเลือด

บันทึกเพิ่มเติม

HN	ชื่อ	เพศ	อายุ	wt	ht
----	------	-----	------	----	----

พบอันตรกิริยาของยาดังนี้

1. _____ ผล _____ potential actual (.../.../...)
2. _____ ทำให้ _____ potential actual (.../.../...)
3. _____ ทำให้ _____ potential actual (.../.../...)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ

_____ สัมพันธ์กับยา _____ naranjo's _____

_____ สัมพันธ์กับยา _____ naranjo's _____

_____ สัมพันธ์กับยา _____ naranjo's _____

ผลการติดตาม

	ครั้งที่ 1/...../.....	ครั้งที่ 2/...../.....	ครั้งที่ 3/...../.....
ผู้ป่วยได้รับยาที่มี PDDI			
มีการปรึกษาแพทย์เพื่อ			
มีการเปลี่ยนแปลงการใช้ยา			
เกิด actual DDI			

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ง

แบบประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's algorithm)

ชื่อ-สกุล _____ .HN _____ อายุ _____ ปี

ชื่อยาที่สงสัย _____

ประวัติการแพ้ยาในอดีต _____ NKDA

วันที่เริ่มใช้ยา _____ วันที่เกิดอาการ _____

วันที่หยุดใช้ยา _____ เหตุผล _____

วันที่ประเมิน _____

รายการประเมิน	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1. เคยมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับยาที่สงสัยมาก่อน	+1	0	0	
2. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาที่สงสัย	+2	-1	0	
3. อาการไม่พึงประสงค์จะดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่สงสัยหรือได้รับยาต้านที่เฉพาะเจาะจง	+1	0	0	
4. อาการไม่พึงประสงค์จะเกิดขึ้นอีกครั้งเมื่อได้รับยาที่สงสัยเข้าไปใหม่	+2	-1	0	
5. อาการไม่พึงประสงค์อาจเกิดขึ้นจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่สงสัย	-1	+2	0	
6. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นใหม่จากการได้รับยาหลอก	-1	+1	0	
7. สามารถตรวจวัดระดับยาในเลือดหรือของเหลวในร่างกายว่าอยู่ในระดับความเข้มข้นที่ทำให้เกิดพิษ	+1	0	0	
8. อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดลงเมื่อลดขนาดยา	+1	0	0	
9. ผู้ป่วยเคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในลักษณะนี้มาก่อนเมื่อได้รับยาในครั้งก่อน	+1	0	0	
10. อาการไม่พึงประสงค์นั้นมีหลักฐานที่ได้รับการยืนยันโดยวิธีที่เหมาะสม	+1	0	0	
คะแนนรวม				

- ผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ไม่น่าจะใช้ (Doubtful) ≤ 0 คะแนน
- เป็นไปได้ (Possible) 1-4 คะแนน
- น่าจะใช้ (Probable) 5-8 คะแนน
- ใ้แน่นอน (Definite) ≥ 9 คะแนน

- อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเกี่ยวข้องกับยา ใช่
- ไม่ใช่

ภาคผนวก จ

แบบบันทึกอันตรกิริยาและส่งต่อผู้ป่วย

ส่วนที่ 1 เจ้าหน้าที่คิดราคา

วันที่ _____ VN _____ เวลา _____

HN _____ ชื่อ-สกุล _____

พบอันตรกิริยาระหว่าง

_____ กับ _____

_____ กับ _____

_____ กับ _____

ส่วนที่ 2 เกสัชกร พบ ภญ. นงลักษณ์ ไตรรักษา

 โรคตับ AST_ ALT _____ Alb _____ โรคไต SeCr _____ Cl _____ โรคที่พบแพทย์วันนี้ _____ โรคที่เป็นร่วมด้วย _____ ได้รับยาครั้งแรก ยาเดิม

เกสัชกร _____ เวลา _____

การประเมิน มีอาการไม่พึงประสงค์ _____ ปรีกษาแพทย์แล้วยืนยันการใช้ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ มีการติดตามพารามิเตอร์เหมาะสม ติดตามต่อ _____

เกสัชกร _____ เวลา _____

การจ่ายยา แนะนำเวลาในการบริหารยา แนะนำการอาการไม่พึงประสงค์ อื่น ๆ _____

เกสัชกร _____ เวลา _____

ภาคผนวก จ

แบบปรึกษาแพทย์เพื่อติดตามอันตรายกิริยา

เรียนแพทย์ _____

ผู้ป่วยชื่อ _____

ได้รับยาที่มีแนวโน้มของการเกิดอันตรายกิริยาในระบบการเฝ้าระวังของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บัญชี 1 ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน คือ _____ และ _____
เนื่องจากทำให้ _____

บัญชี 2 การใช้ร่วมกันควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์
_____ และ _____ ทำให้ _____
_____ และ _____ ทำให้ _____

ข้อเสนอแนะ

1.1 ปรับขนาดยา _____

1.2. ควรติดตามพารามิเตอร์ได้แก่ _____

1.3 อื่น ๆ _____

เภสัชกร _____ โทร. _____

ความเห็นแพทย์

 เปลี่ยนยา/ขนาดใช้ _____ ยืนยันตามเดิม(เหตุผล) _____ ความเห็นเพิ่มเติม _____

(เอกสารนี้เป็นเพียงข้อเสนอแนะซึ่งแล้วแต่ดุลยพินิจของแพทย์ในการตัดสินใจ

ในกรณีมีข้อสงสัยกรุณาติดต่อ ภาฏ.นงลักษณ์ 93112 , 016427871)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข
แบบสอบถามผู้ป่วย

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

ชื่อ-นามสกุล _____ เพศ ชาย หญิง อายุ _____ ปี น้ำหนัก _____ kg สูง _____ cm

สิทธิการเบิกค่ารักษาพยาบาล ข้าราชการ รัฐวิสาหกิจ ประกันสังคม
บัตรประกันสุขภาพ (30 บาท) ไม่มีสิทธิเบิก
อื่น ๆ ระบุ _____

โรคหรือความเจ็บป่วยปัจจุบัน (ระบุ) _____

สูบหรี่มวน/วัน ดื่มเหล้า/วัน ชา /กาแฟ ยาเสพติด.....

สมุนไพร/ยาพื้นบ้าน/ยาแผนโบราณ ที่ใช้ _____

ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร/ วิตามินบำรุงที่ซื้อเอง _____

สถานที่ติดต่อ _____ โทร _____

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ส่วนที่ 2 ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยาและอาการไม่พึงประสงค์

1. ท่านทราบว่ายาทที่ท่านได้รับใช้รักษาอะไร ใช่ ไม่ใช่ ไม่แน่ใจ
2. จากข้อ 1 ท่านได้ข้อมูลจาก แพทย์ เภสัชกร พยาบาล อื่น ๆ
.....
3. ท่านรับประทานยาสมาเสมอตามที่แพทย์สั่ง ใช่ ไม่ใช่ ไม่แน่ใจ
4. ท่านเคยลืมรับประทานยา บ่อย ๆ นาน ๆ ครั้ง ไม่เคยลืม
5. ยามื้อที่ท่านมักจะลืมรับประทาน ก่อนอาหาร : เช้า กลางวัน เย็น
 หลังอาหาร : เช้า กลางวัน เย็น
 ก่อนนอน
6. ท่านทราบหรือไม่ว่าต้องใช้ยาเป็นระยะเวลานานเท่าใด
 ต่อเนื่องตลอดชีวิต เฉพาะเวลามีอาการ ไม่ทราบ
7. ในช่วง 1-2 เดือนที่ผ่านมาท่านมีอาการในข้อใดต่อไปนี้บ้างหรือไม่
 รู้สึกคลื่นไส้ ฝะอืดฝะอม อาเจียน ท้องอืด ท้องเสีย
 เวียนศีรษะ หน้ามืด ใจสั่น เป็นลม
 มีเลือดกำเดา มีเลือดออกตามไรฟัน ผื่นแดงหรือจ้ำเลือดรอยช้ำตามผิวหนัง
 มีเสียงดังในหู กล้ามเนื้อกระตุก ปวดศีรษะ มีไข้
 อ่อนเพลีย ไม่มีแรง ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ สีปัสสาวะผิดปกติ เป็นสี.....
 การมองเห็นแสงสีเขียวยเหลืองผิดปกติ มองเห็นภาพซ้อน มองเห็นภาพไม่ชัด
 อื่น ๆ ไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ
8. อาการในข้อ 7 เป็นบ่อยเพียงใด
 ตลอดเวลา เป็น ๆ หาย ๆ
 เคยเป็นช่วงเวลาหนึ่งแต่ปัจจุบันหายแล้ว ไม่เคยมีอาการดังกล่าวเลย

ส่วนที่ 3 ความคิดเห็นต่อการให้บริการของเภสัชกร
--

โปรดระบุ $\sqrt{\quad}$ ช่องที่ตรงกับความคิดเห็นของท่านมากที่สุด

หัวข้อ	พอใจมากที่สุด	พอใจมาก	เฉย ๆ	ไม่พอใจ	แย่มาก
1. ระยะเวลาในการรอคอย					
2. การให้คำแนะนำเกี่ยวกับสรรพคุณยา และวิธีใช้ยา					
3. การให้คำแนะนำเกี่ยวกับการเก็บรักษา					
4. การให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาการข้างเคียง					
5. การให้ความรู้เกี่ยวกับโรค					
6. การพูดจา การดูแลเอาใจใส่ การรับฟังและตอบคำถาม					
7. การใช้คำอธิบายชัดเจน และง่ายต่อการเข้าใจ					
8. สถานที่และสิ่งแวดล้อม					
9. ความพึงพอใจ โดยรวม					

ท่านต้องการให้เภสัชกรให้คำแนะนำแก่ท่านในหัวข้อใด เพิ่มเติม (กรุณาระบุ)

.....

.....

.....

.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข
แบบสำรวจความคิดเห็นแพทย์

ข้อที่	รายละเอียด	เห็นด้วย	ไม่เห็นด้วย	ความเห็นเพิ่มเติม (ถ้ามี)
1	ท่านเห็นด้วยหรือไม่ต่อการกำหนด "บัญชีรายการคู่อันตรายกิริยา" เป็น 3 บัญชี เพื่อจัดระดับของการเฝ้าระวัง	เห็นด้วย	ไม่เห็นด้วย	
2	ท่านเห็นด้วยหรือไม่ต่อ "คู่อันตรายกิริยาของยาที่ห้ามใช้ร่วมกัน (contraindicated)"	เห็นด้วย	ไม่เห็นด้วย	
3	ท่านเห็นด้วยหรือไม่ต่อ "แนวทางการจัดการอันตรายกิริยาของยา" ที่กำหนดไว้แต่ละคู่	เห็นด้วย	ไม่เห็นด้วย	
4	ท่านเห็นด้วยหรือไม่ต่อ " สังตรวจพารามิเตอร์ของยาตามแนวทางการจัดการ อันตรายกิริยาทุกครั้งที่ผู้ป่วยมารับยา"	เห็นด้วย	ไม่เห็นด้วย	
5	คุณลักษณะคู่อันตรายกิริยาของยาที่ท่านไม่เห็นด้วยที่จะต้องติดตามเฝ้าระวังการใช้ร่วมกัน หรือคู่ที่ต้องการเพิ่มเติม	เห็นด้วย	ไม่เห็นด้วย	
6	ท่านเห็นด้วยหรือไม่กับการมีระบบการติดตามอันตรายกิริยาของยาในผู้ป่วยนอก	เห็นด้วย	ไม่เห็นด้วย	
7	ท่านเห็นด้วยหรือไม่กับขั้นตอนการติดตามอันตรายกิริยาของยาแก่ผู้ป่วยนอกในกระบวนการจ่ายยา	เห็นด้วย	ไม่เห็นด้วย	
8	ท่านเคยได้รับการปรึกษาจากเภสัชกรในการติดตามอันตรายกิริยาของยาในผู้ป่วยนอกหรือไม่	เคย	ไม่เคย	
9	ท่านพึงพอใจต่อข้อมูลที่ท่านได้รับเมื่อได้รับคำปรึกษาในข้อ 8หรือไม่	พอใจ	ไม่เห็นด้วย	
10	ท่านเห็นว่าการติดตามอันตรายกิริยาในผู้ป่วยนอกจะช่วยป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยนอกได้หรือไม่	เห็นด้วย	ไม่เห็นด้วย	
	หมายเหตุ : ท่านสามารถแสดงความคิดเห็นต่อคู่อันตรายกิริยาของยาแต่ละคู่ในเอกสารที่แนบมา			

ภาคผนวก ณ

รายงานกรณีศึกษาของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์อันตรกิริยาของยา

อันตรกิริยาของยาของยา digoxin จำนวน 12 ราย

ผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 26 ปี มีประวัติลิ้นหัวใจตีบ ได้รับการผ่าตัดแก้ไขแล้ว มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ได้รับยา digoxin 0.25 มิลลิกรัมร่วมกับ hydrochlorothiazide 25 มิลลิกรัมต่อวัน สัมภาษณ์พบว่าผู้ป่วยมีอาการสายตามองเห็นภาพผิดปกติเป็นแสงสีเขียวสีเหลืองเป็นบางครั้ง แต่ไม่มีอาการคลื่นไส้หรืออาเจียน ติดตามระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือดพบว่ามีค่าเท่ากับ 3.44 จึงให้คำแนะนำเรื่องอาหารที่เสริมธาตุโพแทสเซียม และติดตามผู้ป่วยอีกครั้งพบว่าผู้ป่วยมีระดับธาตุโพแทสเซียมเพิ่มขึ้นเป็น 3.99 ทั้งนี้อาจเนื่องจากไม่ได้ทานยาขับปัสสาวะ บางครั้งเนื่องจากต้องทำงานส่งเอกสารนอกสถานที่ นอกจากนี้ผู้ป่วยรายนี้ยังเคยได้รับ ยา aspirin ขนาด 300 มิลลิกรัมร่วมกับยา warfarin ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อเลือดออก ต่อมาแพทย์ได้ลดขนาดยา aspirin เหลือเพียง 60 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งไม่พบความผิดปกติจากอันตรกิริยาของยานี้ ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา digoxin ในผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช่ (5)

ผู้ป่วยรายที่ 2

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 37 ปี มีประวัติผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ 10 ปี และ หลอดเลือดสมองอุดตัน ยาที่ได้รับ ได้แก่ digoxin 0.125 มิลลิกรัมร่วมกับ hydrochlorothiazide พบว่าค่าโพแทสเซียมในเลือด มีค่าเท่ากับ 3.3 ผู้ป่วยมีอาการมึนงงเวียนศีรษะ เห็นภาพซ้อน เดินเซ วูบ แต่ไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียน แพทย์แก้ไขให้ยา hydrochlorothiazide+amiloride ขนาด 50+5 มิลลิกรัมและติดตามโพแทสเซียมในเลือดอีกครั้งพบว่ายังมีค่าต่ำ 3.27 จึงเสริมยาเม็ดโพแทสเซียมรับประทานระยะสั้น ร่วมกับ hydrochlorothiazide+amiloride ซึ่งยังพบว่าระดับ โพแทสเซียมในเลือดยังต่ำเท่ากับ 3.17 จึงงดยา hydrochlorothiazide+amiloride และให้ โพแทสเซียมเสริมในรูปยาเม็ดรับประทานต่อไป ซึ่งโพแทสเซียมในเลือดล่าสุดเท่ากับ 4.14 โดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช่ (5)

ผู้ป่วยรายที่ 3

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 42 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลิ้นหัวใจรูห์มาติก ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และหัวใจล้มเหลว ได้รับยา digoxin 0.25 มิลลิกรัมร่วมกับยา furosemide 20 มิลลิกรัม และ enalapril 5 มิลลิกรัมต่อวัน จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยมีอาการปวดหัวร่วมกับตาหลายหลายครั้ง

โพแทสเซียมในเลือดเท่ากับ 3.47 เคยวัดระดับยาในเลือดมีค่าเท่ากับ 0.7 ng/ml ผู้ป่วยรายนี้ แพทย์ได้มีการติดตามโพแทสเซียมในเลือดสม่ำเสมอ โดยมีประวัติภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ หลายครั้ง หลังให้คำแนะนำการควบคุมอาหารและติดตามโพแทสเซียมในเลือดต่อมา มีค่าเท่ากับ 3.92 ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช่ (5)

ผู้ป่วยรายที่ 4

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 42 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเอสแอลอี ไตอักเสบ ความดันโลหิตสูง และโรคคลื่นหัวใจรั่ว ได้รับยา spironolactone 25 มิลลิกรัมร่วมกับ enalapril 5 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง และยา digoxin 0.125 มิลลิกรัมต่อวัน เว้นเสาร์และอาทิตย์ ร่วมกับ furosemide 20 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการตรวจโพแทสเซียมในเลือดพบว่ามีค่าต่ำกว่าเท่ากับ 3.22 ผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากความเป็นพิษของยา digoxin ได้แก่อาการคลื่นไส้ อาเจียน เนื่องจากผู้ป่วย ได้รับยาที่มีผลเพิ่มโพแทสเซียมในเลือดร่วมด้วยอยู่แล้ว จึงให้คำแนะนำเรื่องอาหาร จำกัดเกลือ และเสริมผลไม้ที่มีธาตุโพแทสเซียมสูง จากการติดตามพบว่าโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วย เพิ่มขึ้น เป็น 3.87 อาการคลื่นไส้ อาเจียนดีขึ้น และในเดือนต่อมาระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือด ต่ำกว่า 3.5 อีก แพทย์จึงพิจารณาลดขนาดยา digoxin เป็น 0.0625 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยรายนี้ ไม่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือดเพื่อยืนยัน ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช่ (5)

ผู้ป่วยรายที่ 5

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 58 ปี ได้รับยา digoxin 0.25 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับยา hydrochlorothiazide ขนาด 50 มิลลิกรัมและ enalapril 5 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการตรวจวัดระดับเกลือแร่ในเลือดของผู้ป่วยมีระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือดมีค่าเท่ากับ 3.17 ร่วมกับมีอาการคลื่นไส้ และอาเจียน 2 ครั้งในตอนกลางคืน แพทย์จึงลดขนาดยา digoxin เป็น 0.125 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยาขับปัสสาวะ hydrochlorothiazide+amiloride และเสริมโพแทสเซียมขนาด 10 mEq เป็นเวลา 10 วัน ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติการเปลี่ยนคลื่นหัวใจมา 1 เดือน และมีภาวะหัวใจวายร่วมด้วย แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้ไม่มีผลการตรวจวัดระดับยาในเลือดเพื่อยืนยันพิษจากขนาดยา digoxin ที่สูงเกินไป (ประมาณค่าระดับยาในเลือดจากการคำนวณ เท่ากับ 1.24 ng/ml) แต่อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการแสดงของการเกิดพิษจากยา digoxin ได้ง่ายเมื่อมีโพแทสเซียมในเลือดต่ำร่วมด้วย ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้ อยู่ในระดับ น่าจะใช่ (5)

ผู้ป่วยรายที่ 6

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 66 ปี ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมกับหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation รับประทาน digoxin 0.125 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยาขับปัสสาวะ furosemide 20 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่มีประวัติการเจาะเลือดเพื่อติดตามคุณสมบัติของเกลือแร่ในร่างกาย ผู้ป่วยมีอาการตาพร่า หน้ามืด เจาะวัดระดับ digoxin ในกระแสเลือด มีค่าเท่ากับ 0.3 ng/ml ระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือดเท่ากับ 3.31 mmol/L มีอาการข้างเคียงเนื่องจากยาต่อมาแพทย์ได้เพิ่มยา spironolactone 25 มิลลิกรัมให้แก่ผู้ป่วย ทำให้ระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นเป็น 4.19 mmol/L ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (5)

ผู้ป่วยรายที่ 7

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 66 ปี มีประวัติความเจ็บป่วยด้วยโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง หอบหืด โรคเส้นเลือดสมอง เส้นเลือดหัวใจโคโรนารีตีบ และมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ผู้ป่วยมีประวัติการใช้ยา digoxin ขนาด 0.25 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยา furosemide 20 มิลลิกรัมต่อวัน โดยได้รับร่วมกับยา enalapril 20 มิลลิกรัมต่อวัน จากการติดตามระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือดระหว่างได้รับยาพบว่า ผู้ป่วยมีระดับธาตุโพแทสเซียมค่อนข้างต่ำ อยู่ระหว่าง 3.4 ถึง 3.7 ระดับซีรัมครีอะตินีนของผู้ป่วยเท่ากับ 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ผู้ป่วยมีประวัติเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ตรวจวัดระดับยาในเลือดมีค่าเท่ากับ 3.98 ng/ml แพทย์จึงลดขนาดยา digoxin ลงเหลือ 0.0625 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับติดตามระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือดสม่ำเสมอ นอกจากนี้ผู้ป่วยรายนี้อาจเกิดปัญหาอาการไม่พึงประสงค์เนื่องจากการใช้ยา digoxin ขนาดสูงเกินไปร่วมกับภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ และแพทย์สงสัยหัวใจเต้นผิดจังหวะเนื่องจากใช้ยาขยายหลอดเลือดด้วย ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (5)

ผู้ป่วยรายที่ 8

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 71 ปี รับประทาน digoxin ร่วมกับยา furosemide โดยเคยได้รับร่วมกับ enalapril ขณะใช้ร่วมกันมีค่า K ในเลือดเท่ากับ 4.27 ต่อมาแพทย์งดยา enalapril ผู้ป่วยมีอาการแสดงของพิษจากยา digoxin คือมี ภาวะเลือดมีโพแทสเซียมต่ำ เท่ากับ 3.19 ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบความผิดปกติ 1st degree AV block long QT interval อัตราการเต้นของหัวใจเท่ากับ 65 แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นภาวะพิษจากยา digoxin จึงได้หยุดยาไป ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีผลการตรวจวัดระดับยาในเลือด ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (naranjo's scale = 6)

ผู้ป่วยรายที่ 9

ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 73 ปี รับประทาน furosemide 20 มิลลิกรัมร่วมกับ digoxin 0.25 มิลลิกรัมต่อวันเพื่อรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะหลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ผู้ป่วยไม่มีประวัติการเจาะเลือดติดตามระดับเกลือแร่ในร่างกาย นอกจากการเจาะวัดค่า INR จากการสัมภาษณ์พบว่า ผู้ป่วยมีอาการสายตามองเห็นภาพเป็นสีเหลือง โดยเฉพาะเวลาอากาศร้อน และมีอาการมึนงง อัตราการเต้นของหัวใจเท่ากับ 64 ครั้ง เมื่อคำนวณระดับยาในเลือดโดยประมาณจากซีรัมครีเอตินินในเลือดครั้งล่าสุด คาดว่าผู้ป่วยจะมีระดับยาในเลือดประมาณ 1.43 ng/ml ซึ่งหากมีระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือดต่ำจะทำให้เกิดอาการพิษจากยา digoxin ได้ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้มีการติดตามทั้งการวัดระดับยาในเลือดและโพแทสเซียมในเลือด ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของยา digoxin ในผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (4)

ผู้ป่วยรายที่ 10

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 78 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม ความดันโลหิตสูง มีภาวะหัวใจขาดเลือด โลหิตจาง และ ไทรอยด์สูงจากการใช้ยา amiodarone โดยผู้ป่วย รับประทาน amiodarone 400 มิลลิกรัมร่วมกับยา digoxin ขนาด 0.0625 มิลลิกรัมและยา furosemide ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน ทั้งนี้ผู้ป่วยได้รับยาที่มีผลเพิ่มโพแทสเซียมในเลือดร่วมด้วยคือ enalapril ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน และ spironolactone 25 มิลลิกรัม ต่อวัน เนื่องจากผู้ป่วยเกิดภาวะของ ไทรอยด์สูงและยา amiodarone ที่ผู้ป่วยได้รับอาจมีผลทำให้เกิดพิษของยา digoxin ได้ ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ และเป็นลมหลายครั้ง การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบความผิดปกติ 1st degree AV block ไม่มีการเจาะวัดระดับยา digoxin ในเลือด (คำนวณระดับยาในเลือดจาก ค่า serum creatinine ภาวะไทรอยด์และยา amiodarone ได้ค่าระดับยาในเลือดประมาณ 0.73 ng/ml) ร่วมกับผู้ป่วยมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดค่อนข้างต่ำ (3.58) ซึ่งมีผลทำให้เพิ่มความเป็นพิษของยา digoxin ได้ ต่อมาแพทย์จึงหยุดยา amiodarone และลดขนาดยา digoxin ลงอีกโดยให้ทานขนาด 0.0625 มิลลิกรัมวันละครั้งเม็ด ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหลังหยุดยา amiodarone และ digoxin ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (6)

ผู้ป่วยรายที่ 11

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 80 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะร่วมกับมีภาวะหัวใจล้มเหลว โลหิตจาง และนิ่วในถุงน้ำดี ผู้ป่วยได้รับยาที่มีอันตรกิริยาได้แก่ digoxin 0.125 มิลลิกรัมร่วมกับ furosemide 20 มิลลิกรัมต่อวัน โดยได้รับร่วมกับยา enalapril 5 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยมีประวัติการเจาะเลือดติดตามระดับเกลือแร่ในร่างกายล่าสุด 7 เดือนก่อนหน้า โดยโพแทสเซียมในเลือดเท่ากับ 3.45 จากการสัมภาษณ์พบว่าผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิด

จากยา digoxin ได้แก่อาการปวดหัว วูบ ตาพร่า เป็นบางครั้ง มีผลการเจาะวัดระดับยา digoxin ในเลือดเท่ากับ 1.33 ng/ml แพทย์ให้ยาต่อไปในขนาดเดิม โดยให้คำแนะนำเรื่องการควบคุมอาหาร ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช่ (5)

ผู้ป่วยรายที่ 12

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 84 ปี มีประวัติโรคประจำตัวได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง ได้รับยา digoxin ขนาด 0.125 มิลลิกรัมร่วมกับ furosemide 20 mg ต่อวัน ผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยรายใหม่ได้รับยาล้างออกจากโรงพยาบาล จากการติดตามผู้ป่วยเมื่อมาพบแพทย์ตามนัดพบว่าผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และมีระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือดเท่ากับ 3.32 ซึ่งแพทย์ได้แก้ไขอาการคลื่นไส้ อาเจียนด้วยการให้ยา metoclopramide และติดตามอีก 1 เดือน พบว่าผู้ป่วยไม่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน แต่ยังไม่มีการติดตามเจาะวัดโพแทสเซียมในเลือด ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช่ (5)

อันตรายของยาของยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium-sparing diuretics

ผู้ป่วยรายที่ 13

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 46 ปี มีประวัติติดเชื้อเอชไอวี ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง ได้รับการเปลี่ยนยาลดความดันโลหิตจาก losartan 50 มิลลิกรัมต่อวันเป็น enalapril 5 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยได้รับยา spironolactone 25 มิลลิกรัมร่วมด้วย เมื่อมีการติดตามผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย และปวดเมื่อย ผลการตรวจธาตุโพแทสเซียมในเลือดมีค่าเท่ากับ 5.04 โดยค่าของโพแทสเซียมในเลือดก่อนเปลี่ยนยามีค่าเท่ากับ 4.15 ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรายของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (4)

ผู้ป่วยรายที่ 14

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 53 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคคลื่นหัวใจรั่ว ความดันโลหิตสูง และหัวใจล้มเหลว ได้รับยา enalapril 40 มิลลิกรัมต่อวัน(แบ่งให้ 2 ครั้ง) ร่วมกับยาขับปัสสาวะ furosemide 40 mgต่อวัน ผลการติดตามระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือดผู้ป่วยมีค่าเท่ากับ 3.75 ต่อมาแพทย์สั่งยา spironolactone 100 มิลลิกรัมต่อวัน ติดตามวัดระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้นเป็น 5.09 mmol/L แพทย์จึงปรับลดขนาดยา enalapril เหลือ 5 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ spironolactone 25 mgต่อวัน และ furosemide ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรายของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (4)

ผู้ป่วยรายที่ 15

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 55 ปี มีประวัติเปลี่ยนแปลงลิ้นหัวใจ เบาหวานและหัวใจเต้นผิดจังหวะ ได้รับยา enalapril ร่วมกับยา spironolactone พบว่าจากการติดตามโพแทสเซียมในเลือดผู้ป่วยหลังได้รับยา 2 เดือนมีค่าเท่ากับ 5.98 แพทย์จึงเพิ่มยา furosemide ร่วมด้วย ติดตาม 1 เดือนต่อมาพบว่า โพแทสเซียมในเลือดเท่ากับ 5.36 ผู้ป่วยมีอาการปวดเมื่อยตามตัวร่วมด้วย ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรายของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (4)

ผู้ป่วยรายที่ 16

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 60 ปี มีประวัติโรคเส้นเลือดโคโรนารีตีบ ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง เดิมผู้ป่วยได้รับยา hydrochlorothiazide ขนาด 12.5 mgต่อวันร่วมกับยา enalapril 20 mgวันละ 2 ครั้ง ผลการตรวจติดตามธาตุโพแทสเซียมในเลือดมีค่าเท่ากับ 4.49 ต่อมาแพทย์เปลี่ยนยาขับปัสสาวะเป็น hydrochlorothiazide+amiloride ให้ร่วมกับยา enalapril ในขนาดเดิม จากการติดตามวัดระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือดพบว่าค่าเพิ่มสูงขึ้นเป็น 6.06 แพทย์จึงให้การรักษาด้วย polystyrene sulfonate และ เปลี่ยนยากลับไปเป็น hydrochlorothiazide ตามเดิม

ผู้ป่วยรายนี้มีค่า serum creatinine ในเลือด เท่ากับ 1.1 ขณะได้รับยา hydrochlorothiazide และหลังจากเปลี่ยนเป็นยา hydrochlorothiazide+amiloride และมีค่าเท่ากับ 1.6 ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (5)

ผู้ป่วยรายที่ 17

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 64 ปี มีประวัติภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และหัวใจขาดเลือด ผู้ป่วยได้รับยา spironolactone ขนาด 12.5 mg วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ enalapril 20 mg วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยมีไตบกพร่องเรื้อรัง มีค่า serum creatinine ล่าสุดเท่ากับ 1.5 mg/dl ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจในเลือดมีระดับโพแทสเซียมในเลือดเท่ากับ 5.81 ผู้ป่วยให้สัมภาษณ์ว่าสบายดีไม่มีอาการผิดปกติ แพทย์ลดขนาดยา spironolactone โดยให้ใช้ขนาด 12.5 mg วันละ 1 ครั้ง จากการติดตามผู้ป่วยอีก 2 ครั้งตามนัด ยังไม่มีผลของการเจาะวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจในเลือดซ้ำ ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (5)

ผู้ป่วยรายที่ 18

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 79 ปี ได้รับยา enalapril 20 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งร่วมกับ losartan 50 มิลลิกรัมและ hydrochlorothiazide+amiloride 25+2.5 มิลลิกรัมจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย รู้สึกอ่อนเพลีย ไม่มีแรง ผลการเจาะวัดระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือดเท่ากับ 5.53 ผู้ป่วยมีค่า serum creatinin เท่ากับ 1.3 แพทย์ให้การรักษาระดับโพแทสเซียมสูงด้วย polystyrene sulfonate โดยไม่ได้เปลี่ยนยา เมื่อทำแบบปรึกษาแพทย์ขอเปลี่ยนเป็นยา hydrochlorothiazide 25 มิลลิกรัมต่อวัน โดยยังคง enalapril และ losartan ขนาดเดิม เมื่อติดตามผู้ป่วยในเดือนต่อมาพบว่าค่าโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยมีค่าเท่ากับ 5.1 ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ เป็นไปได้ (4)

ผู้ป่วยรายที่ 19

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 88 ปี มีความบกพร่องในการทำงานของไตเรื้อรัง มีระดับ Creatinine ในเลือดเท่ากับ 2.4 มีประวัติได้รับการสั่งใช้ยา perindopril 2 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ spironolactone 25 มิลลิกรัมต่อวัน และยา torsemide ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีผลการตรวจวัดระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือดเท่ากับ 5.86 เกสซ์กรจึงได้ทำการปรึกษาแพทย์ เพื่อพิจารณาความเหมาะสมของการใช้ยา หลังแพทย์สั่งงดยาและตรวจติดตามระดับเกลือแร่ในเลือดพบว่าระดับธาตุโพแทสเซียมในเลือดลดลงเหลือ 4.63 ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (5)

อันตรายกิริยาของยา warfarin

ผู้ป่วยรายที่ 20

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 28 ปี ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก ได้รับยา prednisolone tacrolimus cotrimoxazole และ fluconazole ร่วมกับยา warfarin ขนาด 1.5 มิลลิกรัมต่อวัน ขณะนอนอยู่ในโรงพยาบาล เดิมค่า INR เท่ากับ 1.77 จากการใช้ยา warfarin ขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน จากการใช้ร่วมกันกับยาที่ได้รับทั้งหมดผู้ป่วยมีค่า INR เพิ่มขึ้นเป็น 5.44 ในเดือนแรก ต่อมาค่า INR ลดลงเหลือ 4.4 ในเดือนที่ 2 และเท่ากับ 2.4 ในเดือนที่ 3 ผู้ป่วยหยุดยา warfarin หลังผ่าตัดกระดูกในเดือนที่ 5 จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงของภาวะเลือดออกตามอวัยวะต่าง ๆ การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรายกิริยาของยา warfarin ร่วมกับ cotrimoxazole และ fluconazole อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (5 คะแนน)

ผู้ป่วยรายที่ 21

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 40 ปี ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ได้รับยา warfarin ขนาด 6 มิลลิกรัมต่อวัน มาพบแพทย์ตามนัดพบว่าค่า INR = 5.01 ร่วมกับมีปัสสาวะเป็นสีส้ม จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยบอกรู้สึกมีอาการปวดกล้ามเนื้อ จึงใช้ยา diclofenac ซึ่งเป็นยาที่แพทย์เคยให้ไว้รับประทานมา 2 ถึง 3 วัน มาครั้งนี้ แพทย์ลดขนาดยา warfarin ลงเหลือ 4.5 มิลลิกรัมต่อวัน และยังคงสั่งยา diclofenac ให้ผู้ป่วย ด้วย จึงให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์และให้สังเกตอาการเพื่อมาพบแพทย์ เดือนต่อมาผู้ป่วยมีปัญหาประจำเดือนมาไม่หยุด เจาะค่า INR ได้เท่ากับ 2.87 แพทย์ลดขนาดยาลงอีกครั้งโดยให้ในขนาด 4.5 มิลลิกรัมสลับ 3 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งค่า INR ที่เพิ่มขึ้นและอาการปัสสาวะเป็นสีส้ม และประจำเดือนมามาก อาจเกิดจากอันตรายกิริยาของยา diclofenac กับยา warfarin จึงทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้น ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรายกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (5)

ผู้ป่วยรายที่ 22

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 47 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น เอสแอลอี ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี และมีประวัติเป็นวัณโรคที่ปอด เดิมผู้ป่วยได้รับยา warfarin 5 มิลลิกรัมวันจันทร์ถึงศุกร์ และ 6 มิลลิกรัม ในวันเสาร์และอาทิตย์ โดยมีค่า INR คงที่ อยู่ประมาณ 2 ต่อมาผู้ป่วยได้รับการสั่งให้ยา fenofibrate 160 มิลลิกรัม เมื่อติดตามผู้ป่วย 2 เดือนต่อมาพบว่าค่า INR ของผู้ป่วยสูงขึ้นเป็น 9.68 แพทย์จึงให้หยุดยา warfarin 5 วันแล้วทาน ต่อในขนาด 5 มิลลิกรัมและนัดเจาะเลือด 1 เดือน ต่อมาพบว่า INR เท่ากับ 9.77 โดยที่ผู้ป่วยยังใช้ยาในขนาดเดิม โดยไม่ได้ปรับยาตามแพทย์สั่ง นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีอาการปัสสาวะเป็นเลือดมา 5 วัน แพทย์จึงให้รับเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อทำการปรับขนาดยาใหม่ โดยผู้ป่วยได้รับยา warfarin ขณะออกจากโรงพยาบาล ในขนาด 1.5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีค่า INR เท่ากับ 1.52

ยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับและอาจทำให้มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน ได้แก่ simvastatin , omeprazole ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (5)

ผู้ป่วยรายที่ 23

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 59 ปี มีประวัติลิ้นหัวใจตีบ รักษาด้วยการผ่าตัดแล้ว ได้รับยา warfarin 1.5 มิลลิกรัมวันจันทร์ถึงศุกร์ และ 3 มิลลิกรัมในวันเสาร์และอาทิตย์โดยใช้ร่วมกับ amiodarone 200 มิลลิกรัม โดยมีค่า INR เท่ากับ 2.5 ต่อมาผู้ป่วยได้รับการสั่งให้ยา vitamin K2 ชนิดรับประทาน ชื่อการค้า Glakay เพื่อรักษาภาวะกระดูกบาง จากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคกระดูก อีก 1 ท่าน จากการติดตามผู้ป่วยตามนัดพบว่า ค่า INR ของผู้ป่วยลดลงเหลือประมาณ 1 ภายใน 1 เดือนที่ใช้ร่วมกัน แพทย์จึงได้ปรับขนาดยา warfarin เพิ่มขึ้นเป็น 3 มิลลิกรัมต่อวันในเดือนต่อมา ค่า INR ของผู้ป่วยยังคงอยู่ที่ประมาณ 1 แพทย์จึงปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นเป็น 5 มิลลิกรัม และ 8 มิลลิกรัมซึ่งยังคงทำให้ค่า INR เท่ากับ 1.27 ในเดือนที่ 3 หลังจากผู้วิจัยได้ตรวจสอบติดตามยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยจากประวัติการใช้ยาพบว่าผู้ป่วยได้รับยาที่มีฤทธิ์ต้านการออกฤทธิ์ของยา warfarin จึงได้ทำแบบปรึกษาแพทย์เพื่อพิจารณาหยุดยา vitamin K ซึ่งภายหลังการติดตามพบว่า หลังหยุดยา vitamin K และใช้ยา warfarin 5 มิลลิกรัมต่อวัน ค่า INR ของผู้ป่วยเพิ่มสูงขึ้นเป็น 5.71 แพทย์จึงปรับลดขนาดยาลงอีกเหลือวันละ 2.5 มิลลิกรัมทำให้ค่า INR เท่ากับ ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (7)

ผู้ป่วยรายที่ 24

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 64 ปี มีประวัติโรคหลอดเลือดสมอง ความดันโลหิตสูง เบาหวาน เดิมได้รับยา aspirin ขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวัน ต่อมาวินิจฉัยพบภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ได้รับ warfarin 1.5 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ aspirin ติดตามค่า INR เท่ากับ 1.3 แพทย์ปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 4.5 มิลลิกรัมต่อวันทำให้ค่า INR เพิ่มสูงขึ้นเป็น 5.61 ผู้ป่วยมีเลือดออกตามไรฟันร่วมด้วย แพทย์จึงลดขนาดยาลงอีกครั้งเหลือ 3 มิลลิกรัมต่อวัน 1 เดือนต่อมา ผู้ป่วยมาตรวจตามนัดด้วยค่า INR 11.1 และได้รับการแก้ไขลดขนาดยาลงเหลือ 1.5 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากติดตามผู้ป่วย 1 เดือนต่อมา INR เท่ากับ 1.46 ผู้ป่วยยังคงควบคุมค่า INR ไม่ได้ตามเป้าหมาย แพทย์ได้ปรับขนาดยา วาร์ฟารินโดยให้ 1.5 มิลลิกรัมสลับ 3 มิลลิกรัมซึ่งติดตามค่า INR อีก 1 เดือนพบว่า เท่ากับ 6.4 จึงปรับลดขนาดยาวาร์ฟารินเหลือ 1.5 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งทำให้ค่า INR เท่ากับ 3.76 ผู้ป่วยรายนี้อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาวาร์ฟารินได้ทั้งจากขนาดยาที่สูงเกินไป และอาจ

เกิดจากอันตรกิริยาของยาวาร์ฟารินและแอสไพรินร่วมด้วยความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (4)

ผู้ป่วยรายที่ 25

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 70 ปี มีประวัติความเจ็บป่วยด้วยโรคไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง ลิ้นหัวใจรั่ว และหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation เดิมได้รับยา warfarin ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อวัน ต่อมาได้รับยา fenofibrate 160 mg ร่วมด้วยเพื่อลดไขมันในเลือด ติดตามพบว่าผู้ป่วยมีค่า INR หลังการใช้อย่างร่วมกันเท่ากับ 4.4 แพทย์จึงเปลี่ยนขนาดไขมันในเลือดจาก fenofibrate เป็น simvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน และลดขนาดยา warfarin เหลือ 1.5 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่า ค่า INR ลดลงเหลือ 3.2 และเมื่อให้ยา warfarin 1.5 มิลลิกรัมวันเว้นวัน ทำให้ ค่า INR เท่ากับ 2.33 ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ยังอาจเกิดอันตรกิริยาของยา warfarin และ simvastatin ร่วมด้วย ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (5)

ผู้ป่วยรายที่ 26

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 77 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation มีความผิดปกติเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด มีประวัติเส้นเลือดสมองตีบจากการอุดตันของลิ่มเลือด ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ มีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมกับเบาหวาน ได้รับยา warfarin 1.5 มิลลิกรัมร่วมกับ eltroxin ขนาด 50 mcg ต่อวัน ต่อมาตรวจพบว่า thyroid stimulating hormone ยังสูง และฮอร์โมน T3 และ T4 ต่ำ แพทย์มีการปรับขนาดยา eltroxin เพิ่มขึ้นเป็น 100 mcg ต่อวัน ทำให้ค่า INR จากเดิม 1.06 เพิ่มขึ้นเป็น 5.87 โดยไม่พบอาการแสดงของเลือดออกตามอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย แพทย์จึงปรับลดขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดลง ความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ของอันตรกิริยาของยาของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (4)

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

พันตรีหญิงนงลักษณ์ ไตรรักษา เกิดเมื่อวันที่ 26 เมษายน 2514 ที่ กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต จากคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเมื่อปี พ.ศ. 2536 เข้ารับราชการครั้งแรก ในปี พ.ศ. 2537 เป็นเภสัชกร แผนกเภสัชกรรม โรงพยาบาลค่ายเทพสตรีศรีสุนทร อำเภอทุ่งสง จังหวัดนครศรีธรรมราช ได้ปรับ ย้ายเข้ามายังโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพมหานคร ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2539 และได้ลาศึกษา ต่อในระดับเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ที่คณะเภสัชศาสตร์จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย จบการศึกษาในปี พ.ศ. 2549 ปัจจุบันรับราชการในตำแหน่ง เภสัชกรชุดคล้ายกรรม อุบัติเหตุและฉุกเฉิน กองตรวจโรคผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย