

รายงานผลการวิจัย

ฉบับสมบูรณ์

โครงการ

การพัฒนาระบบฐานข้อมูลเพื่อการตรวจหาและป้องกัน การกระทำระหว่างกันของยาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

The Development of the database system for detecting and
preventing drug-drug interactions in Songklanagarind Hospital

โดย

ผศ.ดร.เบญจมาศ จันทน์ฉวี (หัวหน้าโครงการ) (1)

ผศ.วิบูล วงศ์ภูวรักษ์ (2)

นายธวัช โอวาทพารพร (3)

นายชัยเจริญ อำนวยพานิชย์(4)

นายมาหามัดดาโอะ วาแม (4)

ผศ.นพ. วีรวัฒน์ มหัทธนตระกูล (1)

รศ.นพ. วีระศักดิ์ จงสู่วิวัฒน์วงศ์ (ที่ปรึกษา) (5)

(1) ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จ.สงขลา

(2) ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จ.สงขลา

(3) ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จ.สงขลา

(4) ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์ จ.นราธิวาส

(5) หน่วยระบาดวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จ.สงขลา

โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

มีถุณายน 2546

รายงานผลการวิจัย

โครงการ

การพัฒนาระบบฐานข้อมูลเพื่อการตรวจหาและป้องกัน

การกระทำระหว่างกันของยาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

(ระยะที่ 1 และ 2)

The Development of the database system for detecting and preventing
drug-drug interactions in Songklanagarind Hospital

(Phase I & II)

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยเรื่อง การพัฒนาระบบฐานข้อมูลเพื่อการตรวจหาและป้องกันการกระทำระหว่างกันของยาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ สำเร็จลงได้ด้วยความสนับสนุนและช่วยเหลือจากบุคคลและหน่วยงานหลายฝ่าย

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) ที่ได้สนับสนุนทุนวิจัย นายแพทย์วิพุธ พูลเจริญ ผู้อำนวยการสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข และ คุณเพ็ญศรี สงวนสิงห์ ที่ได้ให้ความสนับสนุนและประสานงานให้โครงการดำเนินไปได้จนสำเร็จ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณบุคคลต่อไปนี้คือ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วีระศักดิ์ จงสู่วิวัฒนวงศ์ ที่ปรึกษาโครงการ ศาสตราจารย์นายแพทย์ธาดา ยิบอินซอย ซึ่งได้ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่อโครงการวิจัย เกสัชกรเนวินต์ ฤทธิคุณ หัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ที่ได้ให้ความสนับสนุนอย่างยิ่งในระหว่างการพัฒนาฐานข้อมูล ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ สรยุทธ วาสิกนันทน์ รองคณบดีฝ่ายเวชสารสนเทศ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ได้ให้คำแนะนำและข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาฐานข้อมูล เกสัชกรชิตพงษ์ กวีวรวิมล ผู้จัดการทั่วไปบริษัทเอ็มไอเอสซอฟต์แวร์ จำกัด ที่ได้สนับสนุนข้อมูลบางส่วนสำหรับการพัฒนาฐานข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยา

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.ปิติ ฤทธิคุณ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สมสมร ชิตตระการ อดีตผู้อำนวยการและรองผู้อำนวยการสถาบันเครือข่ายพัฒนาการส่งเสริมการวิจัยระดับพื้นที่ (สวรส. ภาคใต้) รวมทั้งรักษาการผู้อำนวยการ (ผู้ช่วยศาสตราจารย์พงศ์เทพ สุธีรวิมล) และเจ้าหน้าที่ สวรส. ภาคใต้ทุกท่านที่ได้ช่วยเหลือในการติดต่อประสานงานในระหว่างดำเนินการวิจัย

ทำนุนี้คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. กิจจา สว่างเจริญ อดีตหัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา และ รองศาสตราจารย์ ดร.ธวัช ชิตตระการ คณบดีคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ได้ให้ความสนับสนุนผู้วิจัยรวมทั้งอนุญาตให้ใช้สถานที่และวัสดุครุภัณฑ์ที่จำเป็นในการทำวิจัย

เบญจมาศ จันทร์ฉวี และคณะ

บทคัดย่อ

การพัฒนาระบบฐานข้อมูลเพื่อการตรวจหาและป้องกันการกระทำระหว่างกันของยาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (ระยะที่ 1)

เป็นที่ยอมรับกันว่าระบบฐานข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยาที่ทำงานด้วยคอมพิวเตอร์มีความจำเป็นสำหรับการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาในโรงพยาบาล เนื่องจากยังขาดระบบฐานข้อมูลดังกล่าวที่เหมาะสมกับการใช้ในโรงพยาบาลในประเทศไทย ในระยะที่ 1 ของโครงการวิจัยนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาระบบฐานข้อมูล และการคิดคำนวณสำหรับการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยา โดยเริ่มต้นจากโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

เพิ่มข้อมูลสี่แฟ้มได้ถูกพัฒนาขึ้นโดยใช้โปรแกรม Access 2000 Thai edition (Microsoft®) นั่นคือ เพิ่มข้อมูลชื่อมาตรฐาน เพิ่มข้อมูลชื่อการค้า เพิ่มข้อมูลกลุ่มยา และเพิ่มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยา เพิ่มข้อมูลชื่อมาตรฐานเป็นตาราง 2 field ที่ประกอบด้วยชื่อยาที่มีใช้ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์และชื่อมาตรฐานที่เทียบเท่ากัน

เพิ่มข้อมูลชื่อการค้าเป็นตาราง 2 field ที่มีชื่อมาตรฐานที่ปรากฏเป็นชื่อการค้าในแฟ้มข้อมูลชื่อมาตรฐาน กับชื่อทั่วไปที่สอดคล้องกัน ชื่อทั่วไปถูกนิยามโดยอาศัย MIMS Thailand TMS และเภสัชตำรับโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

ชื่อทั่วไปของยาที่ปรากฏในแฟ้มข้อมูลชื่อมาตรฐานและแฟ้มข้อมูลชื่อการค้าถูกนิยามกลุ่มยาโดยอาศัยตำราเภสัชวิทยาและเก็บไว้ในแฟ้มข้อมูลนิยามกลุ่มยา ชื่อทั่วไปของยาบางชนิดถูกจัดอยู่ในกลุ่มมากกว่าหนึ่งกลุ่ม กลุ่มเล็กถูกจัดอยู่ภายใต้กลุ่มใหญ่ ชื่อกลุ่มที่นิยามในแฟ้มข้อมูลนี้มีความสอดคล้องกับชื่อที่ถูกระบุในหนังสืออ้างอิงการกระทำระหว่างกันของยา

เพิ่มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยาเป็นตาราง 11 field ที่มีข้อมูลคู่ยาที่มีการกระทำต่อกัน ที่สำคัญ ผล กลไก การจัดการ ชื่อหนังสืออ้างอิงและหน้าที่อ้างอิง องค์ความรู้อ้างอิงจากหนังสือ *Drug Interaction Facts, Evaluation of Drug Interactions, and Management Clinically Important Drug Interactions* ข้อมูลเกี่ยวกับ ผล กลไก และการจัดการถูกแปลและเรียบเรียงเป็นภาษาไทย ข้อมูลอื่นถูกอ้างอิงโดยตรงจากหนังสืออ้างอิง

ขั้นตอนวิธีเขียนโดยใช้ภาษา structured query language (SQL) สำหรับโปรแกรม Access ประกอบด้วย 2 ขั้นตอนหลัก คือ การขยายข้อมูลและการสกัดข้อมูล การขยายข้อมูลเป็นการหาคำพ้องกับชื่อยาในใบสั่งยาโดยใช้แฟ้มข้อมูลชื่อมาตรฐาน แฟ้มข้อมูลชื่อการค้าและแฟ้มข้อมูลนิยามกลุ่มยา การสกัดข้อมูลทำโดยเชื่อมแฟ้มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยาระหว่างสำเนาใบสั่งยาสองชนิดที่ผ่านการขยายข้อมูลแล้ว

เพิ่มข้อมูลต่างๆและขั้นตอนวิธีถูกนำไปทดสอบที่โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์เพื่อประเมินว่าระบบฐานข้อมูลสามารถใช้ได้จริงที่โรงพยาบาลอื่นด้วย ขั้นตอนวิธีใช้แนวคิดเดียวกับที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ คำสั่งของขั้นตอนวิธีใช้ภาษา SQL สำหรับ FoxPro ผลการทดสอบพบว่าระบบฐานข้อมูลสามารถใช้งานได้ที่โรงพยาบาลแห่งนี้

โดยสรุป ระบบฐานข้อมูลที่พัฒนาจากโรงพยาบาลสงขลานครินทร์สามารถใช้เป็นเครื่องมือในการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาในโรงพยาบาลได้ เป็นไปได้ว่าระบบฐานข้อมูลนี้สามารถใช้ได้กับที่โรงพยาบาลอื่นในประเทศไทยด้วย

คำสำคัญ :- การกระทำระหว่างกันของยา ฐานข้อมูล ระบบข้อมูลโรงพยาบาล
การเตือนการป้อนข้อมูล

Abstract

(Phase I)

It has been accepted that the computerized drug interaction database system is an essential measure for detection of drug interactions in a hospital setting. Since a drug interaction database system suitable for Thai hospitals is still lacking, during phase I of this project, it is aimed to develop the database system and algorithm for detecting drug-drug interactions by starting from Songklanagarind Hospital.

Four databases for drug interaction detection were developed using Access 2000 Thai edition (Microsoft®) operated on Windows 98, i.e. standard drug name database, trade name database, drug group database, and drug interaction database. Standard drug name database was a two-field table including the names of drugs available in Songklanagarind Hospital and their equivalent standard drug names.

Trade name database was also a two-field table consisting of a list of standard drug names, appeared as trade names in the standard drug name database, and their equivalent generic names. The generic names were defined based on TIMS and Songklanagarind Hospital Formulary.

All generic names existing in the standard drug name database and trade name database were set in to their corresponding pharmacological groups and collected in the drug group database. Certain generic drugs were arranged in to more than one group. Any drug group was also put in the supergroup if possible. The groups were defined based on a pharmacological textbook. The name of the groups must be similar to those called by the drug interaction references using in database development.

The drug interaction database was an eleven-field table involved pairs of interacting drugs, significance (significance level, onset, severity, and documentation), effect, mechanism, management, title and page of reference referred. Knowledge of drug interactions were based on three widely known reference books, i.e. *Drug Interaction Facts*, *Evaluation of Drug Interactions*, and *Management Clinically Important Drug Interactions*. Only the details of effect, mechanism, and management of drug interactions were translated into Thai language. The rest were quoted directly from the references.

Algorithm for detection of drug interactions, which was written using structured query language (SQL) for Access, were comprised of two major steps, i.e. i) an expansion of prescription, and ii) an extraction of information. An expansion of prescription involved with relating any drug name in a prescription to the corresponding standard name, generic name, and group name based on the databases. After the expansion, drug interactions were extracted directly by inner-joining the drug interaction table with two copies of expanded list. Then a list of pairs of interacting drugs and related details was shown when an interaction was present.

The developed databases and algorithm were tested at Naratiwatrachanagarind Hospital in Naratiwat in order to evaluate that this database system is applicable at the other hospitals. The concept of detection algorithm was similar to the one used at Songklanagarind Hospital. The steps of detection was written using SQL for FoxPro operated on DOS. The testing result showed that the database system was applicable in this hospital.

In conclusion, the database system developed originally at Songklanagarind Hospital can be used as a tool to detect drug-drug interactions in hospital. It is possible that the system is applicable for being use among the other hospitals in Thailand.

Keywords :- drug interaction, database, hospital information system, data entry alert

บทคัดย่อ

การพัฒนาระบบฐานข้อมูลเพื่อการตรวจหาและป้องกันการกระทำระหว่างกันของยาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (ระยะที่ 2)

การกระทำระหว่างยากับยาเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เมื่อมีการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน การศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของการกระทำระหว่างยาในประเทศไทยยังไม่มีมากนักซึ่งอาจเนื่องจากขาดวิธีการตรวจหาที่มีประสิทธิภาพ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาอุบัติการณ์ของการกระทำที่เป็นไปได้และศึกษานัยสำคัญเชิงคลินิกของการกระทำระหว่างยาที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

ทำการศึกษาย้อนหลังโดยใช้ข้อมูลใบสั่งยาของผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ในช่วง 1 ปี ตรวจหาการกระทำระหว่างยาที่เป็นไปได้ที่อาจเกิดขึ้นทั้งในใบสั่งยาเดียวกันและข้ามใบสั่งยาย้อนหลังเป็นเวลา 1, 3, และ 7 วัน โดยใช้ระบบฐานข้อมูลที่ได้พัฒนาขึ้นในการศึกษาก่อนหน้านี้ สุ่มตัวอย่างเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับคู่ยาที่มีความเป็นไปได้ที่จะเกิดการกระทำต่อกันแบบมีนัยสำคัญสูงสุดจำนวน 130 คน ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม หาความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยการคำนวณค่า odd ratio ประเมินความเป็นไปได้ที่เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จะเป็นผลจากการกระทำระหว่างยา

อุบัติการณ์โดยรวมของการเกิดการกระทำระหว่างยาที่เป็นไปได้เท่ากับ 27.9% โดยมีค่าสูงสุดที่ภาคจิตเวช (57.8%) อุตการณ์ของการกระทำที่เป็นไปได้ที่มึระดับนัยสำคัญสูงสุดมีค่าเท่ากับ 2.6% โดยคู่ยา isoniazid และ rifampin เป็นคู่ที่พบบ่อยที่สุด ค่าอุบัติการณ์โดยรวมของการตรวจหาข้ามใบสั่งยามีค่าสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับภายในใบสั่งยาเดียวกัน ค่าอุบัติการณ์มีความสัมพันธ์โดยตรงกับอายุผู้ป่วย ($r=0.861$, $p<0.001$) และจำนวนรายการยาในใบสั่ง ($r=0.637$, $p<0.001$) ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีความเป็นไปได้ที่จะเกิดการกระทำต่อกันมีความเสี่ยงสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว 1.5 เท่า ค่าความเชื่อมั่นที่ 95 % อยู่ระหว่าง 0.917 และ 2.438. ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงพบว่ามี 9 รายที่เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจะเกิดจากการกระทำระหว่างยา โดย 6 รายเกิดจากคู่ยา isoniazid และ rifampin และอีก 3 รายเกิดจากคู่ยา methotrexate และ NSAIDs หรือ sulfonamides.

โดยสรุป อุตการณ์โดยรวมของการเกิดการกระทำระหว่างยาที่เป็นไปได้อาจมีค่าสูงมากแต่อุบัติการณ์ของการเกิดการกระทำที่มีนัยสำคัญสูงสุดมีค่าน้อยกว่ามาก การมีคู่ยาที่อาจเกิดการกระทำต่อกันทำให้มีความเสี่ยงสูงขึ้นเล็กน้อยในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ การใช้ยาที่ใช้บ่อยบางคู่ควรใช้อย่างระมัดระวัง ระบบฐานข้อมูลการกระทำระหว่างยาสามารถใช้เป็นประโยชน์ในการศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดการกระทำของยาในใบสั่งยา

คำสำคัญ การกระทำระหว่างกันของยา อุตการณ์ โรงพยาบาล ผู้ป่วยนอก

Abstract

(Phase II)

Drug interaction is one cause of adverse drug reactions occurred during multiple drug therapy. In Thailand, study of incidence of drug interaction is not widely performed probably due to limitation in method of detection. This study was aimed to investigate incidence of potential drug interactions including identify clinical drug interactions in outpatients of Songklanagarind Hospital.

A retrospective study was carried out by using one-year outpatients prescription data of Songklanagarind Hospital retrieved from the hospital computer system. Potential drug-drug interactions were detected, both within and 1-, 3-, and 7- day across prescriptions, by using the drug interaction database system developed during the previous study. One hundred and thirty medication charts of patients having the most potentially significant interactions were reviewed for any adverse events compared to the controls. Risk to develop any adverse events in the cases compared to the control was expressed as the odd ratio. The likelihood that the adverse events would be drug interaction-related was also assessed.

Overall incidence of potential drug interaction was of 27.9% and was the highest in the Department of Psychiatry (57.8%). Incidence of the most potentially significant interactions was of 2.6% with isoniazid vs. rifampin interaction being the most common. Incidence was increased gradually when interactions were detected across prescriptions and was the highest at 7-day period. Incidence was linearly dependent on the patients' age ($r=0.861$, $p<0.001$) and the number of prescribing drugs ($r=0.637$, $p<0.001$). The odd ratio of case and control groups for having any adverse events was 1.50 with 95% confidence interval between 0.917 and 2.438. The adverse events found in 9 cases were assessed that probably caused by drug interactions; 6 cases of isoniazid and rifampin; and 3 cases of methotrexate and NSAIDs or sulfonamides.

In conclusion, overall incidence of potential drug-drug interactions was apparently high, but incidence of the most potentially significant ones was much lower. Receiving of potential interacting drug pairs caused slightly higher in risk to experience adverse events. Certain commonly used interacting drug pairs should be aware during drug therapy. The database system was useful as a tool in studying of potential interactions in prescriptions.

Key words: Drug interactions, Incidence, Hospital, Outpatients

สารบัญ

	หน้า
ตอนที่ 1 โครงการวิจัยระยะที่ 1	
บทที่ 1 หลักการและเหตุผล	1
บทที่ 2 บทบาททวนวรรณกรรม	4
บทที่ 3 วัตถุประสงค์	9
บทที่ 4 ระเบียบวิธีวิจัย	10
บทที่ 5 ผลการศึกษา	15
บทที่ 6 สรุป	34
บรรณานุกรม	39
ภาคผนวกที่ 1.1 ฐานข้อมูล (diskette :- DIdatabase.zip)	42
ภาคผนวกที่ 1.2 หนังสืออ้างอิงการกระทำระหว่างกันของยา	43
 ตอนที่ 2 โครงการวิจัยระยะที่ 2	
บทที่ 7 หลักการและเหตุผล	51
บทที่ 8 บทบาททวนวรรณกรรม	53
บทที่ 9 วัตถุประสงค์	57
บทที่ 10 ระเบียบวิธีวิจัย	58
บทที่ 11 ผลการศึกษา	61
บทที่ 12 สรุป	74
บรรณานุกรม	78
ภาคผนวกที่ 2.1 ขนาดตัวอย่างในแต่ละกลุ่มคู่ยาที่มีการกระทำระหว่างกัน ในระดับนัยสำคัญ 1	80
ภาคผนวกที่ 2.2 การกระจายของตัวอย่างกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงและกลุ่มควบคุมในแต่ละขนาด ของไบสังยา	82
ภาคผนวกที่ 2.3 คำแนะนำการเก็บข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	83
ภาคผนวกที่ 2.4 แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลเชิงคลินิก	85

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2-1 วิธีการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาที่ใช้ในรายงานการศึกษาวิจัย	5
ตารางที่ 4-1 ขั้นตอนการขยายข้อมูล	13
ตารางที่ 5-1 ตัวอย่างฐานข้อมูลชื่อยามาตรฐาน	16
ตารางที่ 5-2 ตัวอย่างฐานข้อมูลชื่อการค้า	17
ตารางที่ 5-3 ตัวอย่างฐานข้อมูลนิยามกลุ่มยา	19
ตารางที่ 5-4 ตัวอย่างฐานข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยา	20
ตารางที่ 5-5 ผลการทดสอบความถูกต้องในการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาโดย ระบบฐานข้อมูล	28
ตารางที่ 6-1 การเปรียบเทียบวิธีที่ใช้ที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์กับที่โรงพยาบาล นราธิวาสราชนครินทร์	37
ตารางที่ 11-1 จำนวนและสัดส่วนใบสั่งยาที่มียาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปในแต่ละภาควิชา	62
ตารางที่ 11-2 จำนวนของการกระทำระหว่างยาและอุบัติการณ์ในแต่ละระดับนัยสำคัญ	63
ตารางที่ 11-3 คู่ยาที่มีการกระทำต่อกันในระดับนัยสำคัญ 1 ที่ตรวจพบบ่อยที่สุด 10 อันดับแรก	64
ตารางที่ 11-4 จำนวนการกระทำระหว่างยาและอุบัติการณ์ที่ตรวจพบภายในใบสั่งยาเดียวกัน และต่างใบสั่งยาในแต่ละภาควิชา	65
ตารางที่ 11-5 จำนวนใบสั่งยาที่พบการกระทำระหว่างยาที่แต่ละระดับนัยสำคัญในแต่ละภาควิชา	66
ตารางที่ 11-6 ข้อมูลผู้ป่วย	70
ตารางที่ 11-7 ความถี่ของการมาตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอก	70
ตารางที่ 11-8 ความถี่ของโรคทางระบบที่แพทย์วินิจฉัย	71
ตารางที่ 11-9 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบบเฉพาะเจาะจงและแบบทั่วไป	72
ตารางที่ 11-10 ความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับการได้รับคู่ยาที่มีความ เป็นไปได้ที่จะเกิดการกระทำต่อกัน	72
ตารางที่ 11-11 จำนวนผู้ป่วยที่ตรวจพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจาก การกระทำระหว่างยา	73

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 4-1 แผนภาพแสดงการเชื่อมฐานข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยากับใบสั่งยา ในกระบวนการคิดคำนวณเพื่อตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยา	14
รูปที่ 5-1 ตัวอย่างใบสั่งยาสมมุติ	22
รูปที่ 5-2 คำสั่งและผลที่ได้จากการคิดคำนวณขั้นที่ 1	22
รูปที่ 5-3 คำสั่งและผลที่ได้จากการคิดคำนวณขั้นที่ 2	23
รูปที่ 5-4 คำสั่งและผลที่ได้จากการคิดคำนวณขั้นที่ 3	23
รูปที่ 5-5 คำสั่งและผลที่ได้จากการคิดคำนวณขั้นที่ 4	24
รูปที่ 5-6 คำสั่งและผลที่ได้จากการคิดคำนวณขั้นที่ 5	25
รูปที่ 5-7 คำสั่งและผลที่ได้จากการคิดคำนวณขั้นที่ 6	27
รูปที่ 5-8 คำสั่งภาษา SQL ของโปรแกรม Fox Pro สำหรับการตรวจหาการกระทำ ระหว่างกันของยาของโรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์	32
รูปที่ 5-9 ตัวอย่างรายการยาในใบสั่งยาสมมุติสำหรับทดสอบเวลาการตรวจหาการ กระทำระหว่างกันของยา	33
รูปที่ ๓2-1 ตัวอย่าง monograph จาก Drug Interaction Facts	44
รูปที่ ๓2-2 ตัวอย่าง monograph จาก Evaluation of Drug Interactions	47
รูปที่ ๓2-3 ตัวอย่าง monograph จาก Hansten and Horn's Managing Clinically Important Drug Interactions	50
รูปที่ 11-1 เปอร์เซ็นต์ใบสั่งยาที่ขนาดต่างๆในแต่ละช่วงอายุของคนไข้	61
รูปที่ 11-2 จำนวนใบสั่งยาที่มีการกระทำระหว่างยาและอุบัติการณ์ในแต่ละกลุ่มอายุของผู้ป่วย	67
รูปที่ 11-3 จำนวนใบสั่งยาที่มีการกระทำระหว่างยาและอุบัติการณ์ในแต่ละขนาดของใบสั่งยา	67
รูปที่ 11-4 ความสัมพันธ์ระหว่างอุบัติการณ์ อายุ และขนาดใบสั่งยา	69

บทที่ 1

หลักการและเหตุผล

ในการรักษาด้วยยาผู้ป่วยมักได้รับยามากกว่าหนึ่งชนิดในเวลาเดียวกันซึ่งทำให้มีความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยอาจได้รับยาที่มีการกระทำระหว่างกัน และทำให้กระทบต่อประสิทธิผลของการรักษาด้วยยา การกระทำระหว่างกันของยา (drug-drug interaction) จึงเป็นประเด็นปัญหาที่ได้รับความสนใจศึกษาอย่างมากประเด็นหนึ่ง แม้ว่าการศึกษได้กระทำในหลายแง่มุม ทั้งในแง่ของกลไกการเกิดการกระทำในเชิงเภสัชวิทยา และผลเชิงเภสัชวิทยาหรือพิษวิทยาที่เกิดขึ้น และได้ทราบถึงชนิดของยาต่างๆที่เกิดการกระทำระหว่างกัน แต่การศึกษาในเชิงเภสัชระบาดวิทยายังชี้ให้เห็นว่าอุบัติการณ์ของการเกิดการกระทำระหว่างกันของยายังพบได้ทั่วไปในสถานพยาบาล สาเหตุหนึ่งอาจเป็นเพราะยังขาดวิธีการที่มีประสิทธิภาพในการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาซึ่งถ้าหากได้มีการพัฒนาในส่วนนี้ น่าจะทำให้สามารถป้องกันและลดอุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยาได้

1. ความหมายและความสำคัญของการกระทำระหว่างกันของยา

การกระทำระหว่างกันของยา หมายถึงการกระทำที่เกิดขึ้นเมื่อฤทธิ์ของยาชนิดหนึ่งถูกเปลี่ยนแปลงโดยยาอีกชนิดหนึ่งที่ทำให้เข้าไปก่อนหรือพร้อมกับยาชนิดนั้น (Zuccherro *et al.*, 1998) การกระทำระหว่างกันของยาจึงมีโอกาสเกิดขึ้นได้เมื่อผู้ป่วยได้รับยาตั้งแต่สองชนิดขึ้นไปเข้าสู่ร่างกาย การกระทำอาจมีกลไกเป็นเชิงพลศาสตร์ (pharmacodynamic interaction) หรือเชิงจลนศาสตร์ (pharmacokinetic interaction) ก็ได้ การกระทำเชิงพลศาสตร์เกิดจากการที่ยาทั้งสองออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งออกฤทธิ์เดียวกัน โดยอาจเป็นการออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งรีเซพเตอร์ (receptor site) เดียวกันหรือต่างกันได้ มักเป็นผลจากการให้ยาสองชนิดที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เหมือนกันหรือตรงข้ามกัน ทำให้เกิดการเสริมหรือหักล้างฤทธิ์กัน ในขณะที่การกระทำเชิงจลนศาสตร์เกิดจากการที่ยาชนิดหนึ่งเปลี่ยนแปลงจลนศาสตร์ของยาอีกชนิดหนึ่งเป็นผลให้ระดับยาในเลือดและที่ตำแหน่งออกฤทธิ์เปลี่ยนแปลง ซึ่งทำให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาชนิดนั้นเปลี่ยนแปลงไป

ผลจากการกระทำระหว่างกันของยาสองชนิดใดๆที่มีนัยสำคัญเชิงคลินิกอาจเป็นที่ต้องการหรือไม่เป็นที่ต้องการก็ได้ นั่นคือ อาจเป็นผลในเชิงให้ประโยชน์ เช่นทำให้เพิ่มฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ต้องการ หรืออาจให้โทษ เช่นทำให้ลดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ต้องการ หรือเกิดความเป็นพิษซึ่งถ้ารุนแรงอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ ผลจากการกระทำระหว่างกันของยานอกจากจะทำให้เกิดผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาแล้ว ยังมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย รวมถึงเศรษฐกิจของประเทศด้วย

2. สถานการณ์ของการตรวจหาและป้องกันการกระทำระหว่างกันของยาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

โรงพยาบาลสงขลานครินทร์เป็นโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยขนาดใหญ่ที่ในแต่ละวันมีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาคือเป็นจำนวนมาก เฉพาะแผนกผู้ป่วยนอกจะมีใบสั่งยาจำนวนประมาณ 1,300 ใบต่อวัน ฝ่ายเภสัชกรรมของโรงพยาบาลได้ตระหนักถึงความสำคัญของการกระทำระหว่างกันของยาจึงได้มีการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาจากใบสั่งยาอยู่เสมอ แต่เนื่องจากใบสั่งยามีจำนวนมากในทางปฏิบัติจึงเป็นการสุ่มตรวจเฉพาะกับยาบางชนิดที่ผลการกระทำอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อคนไข้หรือเกิดผลเสียต่อการรักษาอย่างรุนแรง วิธีการตรวจหาทำโดยคนโดยใช้ความรู้ของเภสัชกรหรืออ้างอิงกับเอกสารอ้างอิงเกี่ยวกับการกระทำระหว่างกันของยา ซึ่งถ้าหากตรวจพบจะรายงานกลับไปยังแพทย์ผู้สั่งยาให้ทราบ

3. ความจำเป็นของการพัฒนาวิธีการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

เป็นที่ทราบกันดีว่าการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาดด้วยมือคนนั้นต้องใช้เวลามาก ไม่เหมาะที่จะปฏิบัติในโรงพยาบาลซึ่งมีใบสั่งยาจำนวนมากในแต่ละวัน และเนื่องจากปัจจุบันมียาชนิดใหม่ได้ถูกพัฒนามากขึ้นเรื่อยๆ รวมทั้งข้อมูลเกี่ยวกับชนิดของยาต่างๆที่มีการกระทำระหว่างกันมีจำนวนมาก เภสัชกรและแพทย์ไม่สามารถจดจำได้ทั้งหมด การตรวจหาโดยใช้คนจึงอาจทำให้มีความผิดพลาดได้ง่าย การตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาจากใบสั่งยา ด้วยระบบคอมพิวเตอร์จึงได้ถูกพัฒนาขึ้นโดยเริ่มจากในต่างประเทศ วิธีนี้มีข้อดีคือ สะดวก รวดเร็ว แต่มีข้อเสียคือมีราคาแพง และที่สำคัญคือการทำงานจำเป็นต้องอาศัยความสอดคล้องกันระหว่างระบบฐานข้อมูลของโรงพยาบาลกับระบบคอมพิวเตอร์ดังกล่าว

ปัจจุบันโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ยังไม่มีระบบโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำหรับตรวจหาและเตือนโดยอัตโนมัติเมื่อพบการกระทำระหว่างกันของยาดังเช่นในต่างประเทศ โปรแกรมการจัดการห้องยาซึ่งในประเทศไทยถึงแม้จะมีใช้อยู่หลายโปรแกรมแต่ไม่มีโปรแกรมใดที่สามารถตรวจหาเพื่อป้องกันการสั่งจ่ายยาที่มีการกระทำต่อกันได้ โปรแกรมดังกล่าวมีวัตถุประสงค์เน้นใช้เพื่อการจัดการเกี่ยวกับรายการยาในห้องยา (stock) ซึ่งแม้จะเริ่มมีโปรแกรมทางการค้าที่เป็นภาษาไทยจำหน่ายภายหลังที่มีการลงทุนวิจัยนี้ แต่ไม่ได้ออกแบบให้เชื่อมต่อเข้ากับระบบที่มีอยู่ก่อน มุ่งจะใช้เป็นระบบที่ต้องตอบโต้กับผู้ใช้เป็นหลัก และทราบภายหลังว่าในระบบโปรแกรมจ่ายยาที่กระทรวงสาธารณสุขใช้อยู่ มีผู้ใช้วิธีเขียนโปรแกรมให้เข้าไปวิเคราะห์ฐานใบสั่งโดยไม่เข้าไปแก้ไขในโปรแกรมตั้งต้นโดยตรง ซึ่งใช้วิธีการตรวจหาที่มีความซับซ้อนมากกว่าวิธีที่นำเสนอ

โรงพยาบาลส่วนใหญ่สามารถตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาจากใบสั่งยาและเตือนโดยอัตโนมัติด้วยระบบคอมพิวเตอร์ ได้เพราะโรงพยาบาลในปัจจุบันมักมีระบบคอมพิวเตอร์ออนไลน์ซึ่งมีส่วนช่วยให้การตรวจหาประสิทธิภาพสูง โดยถ้าแพทย์สั่งยาให้ผู้ป่วยด้วยการพิมพ์ลงในเครื่องคอมพิวเตอร์ในห้องตรวจซึ่งต่อโดยตรงกับห้องยาของโรงพยาบาล เมื่อระบบคอมพิวเตอร์ของแพทย์หรือของห้องยาตรวจพบการกระทำใดๆ แพทย์จะถูกเตือนให้รับทราบเพื่อแก้ไขตามความเหมาะสม หากโรงพยาบาลมีระบบคอมพิวเตอร์ออนไลน์ที่เต็มรูปแบบ จะทำให้การสั่งยาและจ่ายยาเป็นไปอย่างคล่องตัวและถูกต้องรวมทั้งการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาและเตือนอัตโนมัติก่อนที่จะมีการจ่ายยาให้ผู้ป่วยมีความเป็นไปได้มากขึ้นและเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยอย่างแท้จริง

เนื่องจากการลงทุนพัฒนาโปรแกรมทั้งส่วนที่เป็นซอฟต์แวร์ของระบบคอมพิวเตอร์ หรือส่วนที่เป็นฐานข้อมูลองค์ความรู้ที่มีอยู่ในภาษาไทยในปัจจุบันยังไม่สามารถตอบสนองต่อปัญหาที่มีอยู่ในปัจจุบันได้ทั้งหมด การศึกษาวิจัยถึงขนาดของปัญหาเพื่อป้องกันการกระทำระหว่างกันของยาที่จะเกิดขึ้น โดยสามารถเกิดเป็นข้อกำหนดขั้นต้นสำหรับการเขียนโปรแกรม และเกิดเป็นฐานองค์ความรู้ขั้นต้นที่จะใช้เป็นแกนในกระบวนการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยา จึงเป็นความจำเป็น

การพัฒนาระบบฐานข้อมูลในงานวิจัยนี้ มุ่งที่จะเริ่มต้นที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์เพราะมีระบบการจ่ายยาและฐานข้อมูลผู้ป่วยที่เชื่อมถึงกันอยู่แล้ว และยังไม่มีการใช้โปรแกรมจ่ายยาเพื่อตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยามาก่อน

ผู้ร่วมวิจัยในโครงการนี้ (ผลงานวิจัยร่วม ผศ.วิบูล วงศ์ภูรักษ์ และ ผศ.ไพยม วงศ์ภูรักษ์) ได้พัฒนาขั้นตอนวิธี (algorithm) เพื่อการตรวจหาปัญหาการเข้ากันไม่ได้ที่เกี่ยวข้องกับยาในรูปแบบต่าง ๆ เช่น หากการกระทำกันระหว่างยา การแพ้ยา ฯลฯ โดยวิธีดังกล่าวเหมาะสมกับการใช้ภาษา SQL (Structured Query Language) ซึ่งถือเป็นภาษาสากลในการจัดการฐานข้อมูลยุคปัจจุบันนี้ การที่โรงพยาบาลส่วนใหญ่ในประเทศไทยใช้โปรแกรมจัดการฐานข้อมูลที่เข้ากันได้กับภาษา SQL จึงควรจะสามารถปรับให้เข้ากับระบบซอฟต์แวร์ต่าง ๆ ที่มีอยู่ก่อนได้โดยไม่ยากนัก โดยเฉพาะหากมีฐานข้อมูลองค์ความรู้ที่เป็นมาตรฐานอยู่ก่อน การพัฒนาฐานองค์ความรู้ที่มีความยืดหยุ่นสูง สามารถถอดประกอบใหม่ได้ง่าย จะเป็นขั้นตอนที่มีส่วนเสริมให้ระบบการจ่ายยาในแหล่งต่าง ๆ เป็นไปอย่างถูกต้องและรวดเร็วยิ่งขึ้น

นอกจากนี้เนื่องจากยังไม่เคยมีการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาอย่างต่อเนื่องในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ในปัจจุบันจึงยังไม่มีตัวเลขที่แท้จริงของอุบัติการณ์เกิดการกระทำระหว่างกันของยาในโรงพยาบาลแห่งนี้ การวิจัยดังกล่าวจะมีส่วนช่วยในการตอบคำถามนี้อีกส่วนหนึ่ง

บทที่ 2

บทบทวนวรรณกรรม

วิธีการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยา

ในรายงานการวิจัยเกี่ยวกับการกระทำระหว่างกันของยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะแรกๆ วิธีการตรวจหาทำโดยการตรวจสอบโดยคนและอาศัยข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงเกี่ยวกับการกระทำระหว่างกันของยา (ตารางที่ 2-1) เอกสารอ้างอิงเกี่ยวกับการกระทำระหว่างกันของยาที่ใช้ที่รู้จักกันดีได้แก่ Drug Interactions ซึ่งแต่งโดย Philip D. Hansten หรือ Evaluation of Drug Interactions ของ Arthur F. Shin & Robert P. Shrewsbury นอกจากนี้ยังมีหนังสือคู่มือแพทย์ต่างๆ เช่น British National Formulary (British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Bath) ซึ่งมีข้อมูลเกี่ยวกับยาที่มีการกระทำระหว่างกันและสามารถใช้อ้างอิงได้

ในขณะเดียวกันคอมพิวเตอร์ได้เริ่มมีบทบาทมากขึ้นในการเป็นเครื่องมือตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาเพื่อความสะดวกรวดเร็ว โดยในปี ค.ศ.1975 Tatro และคณะได้รายงานผลการกระทำระหว่างกันของยาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยในโดยใช้ระบบที่เรียกว่า MEDIPHOR (Monitoring and Evaluation of Drug Interactions by a PHarmacy Oriented Reporting system) ซึ่งเป็นระบบคอมพิวเตอร์ที่พัฒนาขึ้นเพื่อใช้ที่ Stanford University Medical Center ในแคลิฟอร์เนีย สหรัฐอเมริกา ระบบนี้ใช้ในการทำฉลากยา บันทึกข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วย (patient drug profile) และจุดมุ่งหมายสำคัญคือใช้ตรวจหาและเตือนเมื่อพบว่ามีอาการกระทำระหว่างกันของยาฐานข้อมูลของระบบนี้ซึ่งมีการปรับให้ทันสมัยอยู่เสมอประกอบด้วยข้อมูลเกี่ยวกับยาที่มีการกระทำระหว่างกัน กลไก ผลทางเภสัชวิทยา ความรุนแรง อาการทางคลินิก และการจัดการที่เหมาะสม ฐานข้อมูลนี้ต่อมาได้มีการรวบรวมพิมพ์เป็นหนังสือชื่อ 'Drug Interaction Facts' (Facts and Comparisons, St. Louis, MO 63146) (ซึ่งเป็นหนังสือที่นิยมใช้อย่างกว้างขวางมาจนถึงปัจจุบัน) คณะผู้วิจัยได้ให้ความเห็นว่าระบบ MEDIPHOR นี้สามารถนำไปใช้กับโรงพยาบาลและร้านยาเภสัชชุมชนได้

Kurfees และ Dotson (1987) ได้ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูปชื่อ The Drug Master ในการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาในผู้ป่วยสูงอายุ โปรแกรมนี้ถูกติดตั้งกับเครื่องไมโครคอมพิวเตอร์ขนาดความจุฮาร์ดดิสก์ 20 เมกกะไบต์ ในการวิเคราะห์ผู้วิจัยต้องป้อนข้อมูลยาที่ผู้ป่วยได้รับเข้าเครื่องคอมพิวเตอร์ด้วยมือ สำหรับกลุ่มวิจัยนี้หลังจากตรวจหาโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์แล้ว ผู้วิจัยได้ทำการตรวจสอบซ้ำโดยใช้เอกสารอ้างอิงด้วย

ตารางที่ 2-1 วิธีการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาที่ใช้ในรายงานการศึกษาวิจัย

ผู้วิจัย	ปีที่พิมพ์	เอกสารอ้างอิง/โปรแกรมคอมพิวเตอร์
Tatro และคณะ	1975	MEDIPHOR
Mitchell และคณะ	1979	Drug Interactions (Hansten, 1975)
Gosney & Tallis	1984	British National Formulary
Kurfees & Dotson	1987	Drug Master Computer Program (Shreve, 1984)
Fenech และคณะ	1990	Computer program
Costa	1991	Hansten Drug Interaction Knowledge Base Program
Chan และคณะ	1996	British National Formulary (British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1996)
Grönross และคณะ	1997	FASS '95 Interaction between drugs-systematic review (Sjöqvist, 1995)
อุษณีย์ กิตติวงศ์สุนทร	2537	- The Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions (Rizack & Hillman, 1989) - Evaluation of Drug Interactions (Shin & Shrewsbury, 1985)
มุกดา ศุภกาญจน์ และคณะ	2538	Evaluation of Drug Interactions (Shin & Shrewsbury, 1985)
วัฒนาพรรณ และสุทธิณี	2539	Evaluation of Drug Interactions (Shin & Shrewsbury, 1985)
สายัณห์ เลิศวิชา และคณะ	2539	Drug Interactions with Quinolones (Janknegt, 1990)
Wisuthi & Chansirikarnjana	1997	Drug Interactions (Hansten & Horn, 1989)

นอกจากนี้ในปี ค.ศ.1990 Fenech และคณะได้พัฒนาโปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่อช่วยเภสัชกรในการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาโดยโปรแกรมนี้ใช้ได้กับเครื่องคอมพิวเตอร์ IBM หรือ IBM compatible และใช้ได้กับยาที่ปรากฏเป็นชื่อทั่วไป (generic name) หรือชื่อการค้า (trade name) ใช้งานง่ายและแก้ไขเพิ่มเติมข้อมูลให้ทันสมัยได้ คณะผู้วิจัยได้ทดลองใช้โดยการสุ่มใบสั่งยาจำนวน 200 ใบ (ที่มียาตั้งแต่สองชนิดขึ้นไป) ของคนไข้นอกที่ St. Luke Hospital, Malta ในช่วงระยะเวลา 4 เดือน ผลพบการกระทำระหว่างกันของยาจำนวน 10 คู่ โดยส่วนใหญ่เกี่ยวกับ digoxin

ปัจจุบันนี้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูปสำหรับตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาได้ถูกพัฒนาและผลิตออกมาจำหน่ายมากมาย แต่ละโปรแกรมมีความแตกต่างกันในแง่ของฐานข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยา รูปแบบ การแสดงกราฟิกและราคา โปรแกรมที่ดีควรเป็นโปรแกรมที่ใช้งานง่าย มีประสิทธิภาพและที่สำคัญคือฐานข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยามีเนื้อหาที่ครอบคลุมการกระทำทั้งหมดที่เคยมีรายงานไว้ในเอกสารอ้างอิงที่เชื่อถือได้ เกี่ยวกับเรื่องนี้ Jankel และ Martin (1992) ได้รายงานผลการประเมินโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูปสำหรับตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยา ผู้วิจัยได้ให้กลุ่มเภสัชกร 6 คน (เภสัชกรโรงพยาบาล เภสัชกรชุมชน และเภสัชกรที่ทำงานในมหาวิทยาลัย) ทดลองใช้โปรแกรมสำเร็จรูป 6 โปรแกรม คือ 1) Medicom Micro Plus 2) Medical Letter 3) S-O-A-P 4) Drug Interactions by Hansten 5) Drug Therapy Screening Systems (DTSS) และ 6) RxTriage เกณฑ์การประเมินได้แก่โปรแกรมต้องใช้งานง่าย มีประสิทธิภาพ มีคำแนะนำ นำไปใช้กับสถานที่ปฏิบัติงานจริงได้ ตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาได้อย่างรวดเร็ว เตือนเมื่อตรวจพบการกระทำระหว่างกันของยา บอกระดับความรุนแรงของการกระทำ มีคำแนะนำสิ่งที่ควรทำ สามารถตรวจหาเฉพาะยาที่ผู้ป่วยกำลังได้รับอยู่ได้จากในแฟ้มข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วย และต้องพิมพ์ผลการตรวจหาออกมาได้ ผู้วิจัยได้กำหนดว่าโปรแกรมต้องตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยา 9 คู่ ต่อไปนี้ 1) pargyline + Entex LA 2) warfarin + Darvon 3) ciprofloxacin + theophylline 4) verapamil + theophylline 5) digoxin + quinidine 6) enalapril + potassium 7) lithium + chlorthalidone 8) cimetidine + phenytoin และ 9) cimetidine + lidocaine โดยผู้วิจัยให้เหตุผลการเลือกยาทั้ง 9 คู่นี้ว่าเป็นการกระทำที่พบได้น้อย มีความสำคัญเชิงคลินิก และได้ถูกรายงานไว้อย่างแพร่หลายในเอกสารอ้างอิงที่เป็นที่ยอมรับ จากผลการศึกษาคณะผู้วิจัยพบว่าไม่มีโปรแกรมใดที่มีความสมบูรณ์ครบตามเกณฑ์ที่กำหนด จากการกระทำระหว่างกันของยาทั้งหมด 9 คู่ มีเพียงสองโปรแกรมที่สามารถตรวจหาได้ทั้งหมด คือ Medicom Micro Plus และ DTSS ส่วน RxTriage และ Drug Interactions ตรวจหาได้เพียง 8 คู่ แต่ถูกประเมินว่าเป็นโปรแกรมที่ใช้งานง่ายและมีประสิทธิภาพมากที่สุด RxTriage ไม่สามารถตรวจหาคู่ verapamil + theophylline ได้ ส่วน Drug Interactions ไม่สามารถตรวจหาคู่ pargyline + Entex LA ยกเว้นถ้าใส่กลุ่มคือ monoamine oxidase inhibitor แทน pargyline และสารสำคัญคือ phenylpropanolamine แทน Entex LA Drug Interactions เป็นโปรแกรมเดียวที่ตรวจหาได้เฉพาะการกระทำระหว่างกันของยาโดยไม่สามารถตรวจหาการใช้ยาซ้ำซ้อน (therapeutic duplication) การแพ้ยา (drug allergy/sensitivity) หรือการกระทำระหว่างยากับอาหาร (food-drug interaction) ได้ ในขณะที่โปรแกรมอื่นสามารถตรวจหาได้ 1 หรือ 2 ใน 3 อย่างนี้ RxTriage มีความสัมพันธ์กับสถานที่ทำงานมากที่สุดสำหรับเภสัชกรโรงพยาบาลและเภสัชกรชุมชน ส่วน Drug Interactions เภสัชกรที่ทำงานในมหาวิทยาลัยบอกว่ามีความสัมพันธ์กับสถานที่ทำงานมากที่สุด ดังนั้นจะเห็นได้ว่าคงจะเป็นการยากในการที่จะเลือกใช้โปรแกรมที่ดีที่สุดเพราะแต่ละโปรแกรมมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกันไป

งานวิจัยของ Grönroos และคณะ (1997) ได้มีการใช้วิธีที่ต่างออกไปในการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยา นั่นคือมีการใช้ระบบ ATC หรือ Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (World Health Organization, 1995) ระบบ ATC เป็นระบบที่ถูกพัฒนาขึ้นโดย Norwegian Medicinal Depot (NMD) และถูกแนะนำโดยองค์การอนามัยโลกให้ใช้ในการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา (Drug Utilization Study) ด้วยระบบนี้ยาทั้งหมดจะถูกแบ่งออกตามการออกฤทธิ์ต่อระบบของร่างกายเป็นกลุ่มใหญ่และกลุ่มย่อย ยาแต่ละชนิดมีรหัส ATC ซึ่งจะบอกให้รู้ว่าเป็นยาชนิดใดและกลุ่มใด เช่น Amiodarone มีรหัส ATC คือ C01B D01 และเนื่องจากยาบางชนิดออกฤทธิ์ต่อหลายระบบ ยาชนิดหนึ่งๆ จึงอาจมีรหัสมากกว่าหนึ่งชุด

คณะผู้วิจัยได้บันทึกรหัส ATC นี้ลงไปในฐานข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วย (medication database) ที่ Turku University Central Hospital, Finland การตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาอ้างอิงจากฐานข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยาที่อยู่ใน FASS 1995 (Sjöqvist, 1995) ซึ่งเป็นเอกสารอ้างอิงด้านยาสำหรับแพทย์ของประเทศสวีเดน (Swedish physician's desk reference) ฐานข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยาประกอบด้วยรายการกระทำระหว่างกันของยา (ซึ่งมีรหัส ATC) ทั้งหมด 671 คู่ และแสดงระดับของความสำคัญเชิงคลินิกไว้ด้วย คณะผู้วิจัยใช้ฐานข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยาร่วมกับฐานข้อมูลยาของผู้ป่วยในการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาและได้ให้ความเห็นว่าการใช้ระบบ ATC ในการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยามีข้อดีคือ สามารถตรวจหาการกระทำระหว่างกลุ่มยากับชนิดยาได้ (เนื่องจากรหัส ATC บอกกลุ่มของยาด้วย) แต่ข้อเสียคือ ระบบ ATC ไม่สามารถบอกความแตกต่างระหว่างยาที่ให้โดยการฉีดกับการกินได้ เพราะไม่มีความจำเป็นที่จะต้องเตือนว่ามีการรบกวนการดูดซึมหากยาทั้งสองชนิดให้ด้วยกัน

ไม่ว่าจะใช้ระบบคอมพิวเตอร์หรือหนังสืออ้างอิงในการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยา สิ่งที่สำคัญที่สุดคือข้อมูลต้องมีความถูกต้องและทันสมัย ไม่เช่นนั้นอาจทำให้ผลการตรวจหาผิดพลาดและอาจส่งผลเสียอย่างรุนแรงได้ ดังกรณีที่ได้รายงานไว้โดย Kraft และ Dore (1996) ว่าผู้ป่วยหญิงอายุ 40 ปีรายหนึ่งที่กำลังได้รับ Nardil[®] (phenelzine sulfate) สำหรับอาการซึมเศร้าเรื้อรัง ในขณะเดียวกันผู้ป่วยได้รับ Midrin[®] (isometheptene mucate+ dichloralphenazone+acetaminophen) สำหรับอาการปวดศีรษะ 40 นาทีต่อมาผู้ป่วยถูกนำส่งโรงพยาบาลด้วยอาการปวดต้นคอ ชีพจรเต้นเร็ว ปวดศีรษะ และอาการทางหัวใจ แพทย์รักษาอาการและวินิจฉัยว่าเป็นอาการที่เกิดจากการกระทำระหว่างกันของยากลุ่ม monoamine oxidase inhibitors (MAOI) และ sympathomimetic drugs ซึ่งในกรณีนี้คือ phenelzine sulfate และ isometheptene mucate ตามลำดับ เมื่อทำการตรวจสอบพบว่าก่อนที่จะมีการจ่ายยาให้แก่ผู้ป่วยรายนี้เภสัชกรได้ทำการตรวจสอบการกระทำระหว่างกันของยาจากหนังสือจำนวนสองเล่มและจากระบบคอมพิวเตอร์สำหรับจ่ายยาแล้วแต่ทั้งสองวิธีไม่สามารถตรวจพบการกระทำดังกล่าว กรณีนี้จึงน่าจะเกิดจากแหล่งข้อมูลไม่ทันสมัย

โดยสรุปจะเห็นได้ว่าการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาสามารถทำได้หลายวิธี การใช้ระบบคอมพิวเตอร์มีข้อดีเหนือกว่าการตรวจหาด้วยมือจากหนังสือตรงที่มีความเหมาะสมกับการใช้จริงในโรงพยาบาล อย่างไรก็ตามไม่ว่าจะใช้วิธีใดสิ่งที่สำคัญที่สุดคือข้อมูลต้องมีความถูกต้องและทันสมัย หนังสือหรือระบบคอมพิวเตอร์จึงควรมีข้อมูลที่ทันสมัยและครอบคลุมมากที่สุดที่จะเป็นไปได้

บทที่ 3

วัตถุประสงค์

โครงการวิจัยระยะที่ 1

การวิจัยและพัฒนาระบบฐานข้อมูลและขั้นตอนวิธีสำหรับตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์และการทดสอบกับโรงพยาบาลหนึ่งแห่งในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข

วัตถุประสงค์ :-

1. เพื่อพัฒนาฐานความรู้สำหรับระบบฐานข้อมูลเพื่อการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยา
2. เพื่อพัฒนาขั้นตอนวิธีสำหรับจัดการกับระบบฐานข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยาในประเทศไทย

บทที่ 4

ระเบียบวิธีวิจัย

1. การพัฒนาระบบฐานข้อมูล

การพัฒนาฐานข้อมูลทำโดยใช้โปรแกรม Access 2000 (Microsoft®) บนระบบปฏิบัติการ Windows 98 ระบบฐานข้อมูลประกอบด้วยแฟ้มข้อมูลย่อย โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

(1) แฟ้มข้อมูลชื่อมาตรฐาน

(1.1) สร้างแฟ้มข้อมูลชื่อมาตรฐานซึ่งเป็นแฟ้มที่มีรายชื่อยาทั้งหมดที่มีใช้อยู่ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (ณ ขณะที่ทำการศึกษาวิจัย) รายชื่อดังกล่าวเป็นรายชื่อยาที่ใช้เรียกเฉพาะในฝ่ายเภสัชกรรมของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

(1.2) แปลงชื่อยา ดังกล่าวให้เป็นชื่อมาตรฐานแฟ้ม ซึ่งมักเป็นชื่อการค้า (trade name) หรือชื่อทั่วไป (generic name) และชื่อมาตรฐานนี้ต้องสอดคล้องกับชื่อในแฟ้มข้อมูลย่อยอื่นด้วย ชื่อยาที่ใช้ในโรงพยาบาล 1 ชื่อ มีชื่อมาตรฐาน 1 ชื่อเท่านั้น

ตัวอย่าง แฟ้มข้อมูลชื่อมาตรฐาน :-

<u>ชื่อยาที่ใช้ในโรงพยาบาล</u>	<u>ชื่อมาตรฐาน</u>
Ampicillin 250 mg cap	Ampicillin
Ampicillin 500 mg inj	Ampicillin
Aspent 300 mg	Aspent

(2) แฟ้มข้อมูลชื่อการค้า

(2.1) สร้างแฟ้มข้อมูลชื่อการค้าซึ่งประกอบด้วยรายชื่อยาที่อยู่ในชื่อการค้าในแฟ้มข้อมูลชื่อมาตรฐาน

(2.2) แปลงชื่อการค้า ดังกล่าวให้เป็นชื่อทั่วไป โดยทั่วไปยาที่อยู่ในชื่อการค้า 1 ชื่อ จะมีชื่อทั่วไป 1 ชื่อ ยกเว้นยาที่เป็นยารวม (combined drug) ที่จะใส่ชื่อยาที่เป็นองค์ประกอบย่อยในตำรับนั้น การแปลงชื่อใช้อ้างอิงจาก TIMS (Hor, 1995,1999) และ เกสซ์ตำรับโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (กัญญา และ จุริรัตน์, 2538) โดยการแปลงจะยึดหลักให้แต่ละบรรทัดของข้อมูล (database record) มีข้อมูลชื่อทั่วไปได้เพียงหนึ่งชื่อเท่านั้น เช่น ยา Augmentin เป็นชื่อการค้าเป็นยาที่ผสมระหว่าง Clavulanic acid และ amoxicillin ซึ่งสูตรผสมนี้มีชื่อเรียกทั่วไปคือ co-amoxiclav ก็จะทำให้แฟ้มข้อมูลชื่อการค้าในบรรทัดที่เกี่ยวข้องแสดงผลเป็นดังนี้

<u>ชื่อการค้า</u>	<u>ชื่อทั่วไป</u>
Aspent	Aspirin
Augmentin	Co-amoxiclav
Augmentin	Clavulanic acid
Augmentin	Amoxicillin

(3) เพิ่มข้อมูลนิยามกลุ่มยา

(3.1) สร้างเพิ่มข้อมูลนิยามกลุ่มยาที่ประกอบด้วยรายชื่อยาที่อยู่ในชื่อทั่วไปในเพิ่มชื่อการค้าและเพิ่มชื่อมาตรฐาน

(3.2) นิยามกลุ่มทางเภสัชวิทยาของยาแต่ละชนิดที่อยู่ในรูปชื่อทั่วไป

(3.3) นิยามกลุ่มย่อยในข้อ (3.2) ให้เป็นกลุ่มใหญ่ การนิยามกลุ่มอ้างอิงจากตำราทางเภสัชวิทยา (Hardman *et al.*, 1996) กลุ่มยาในแฟ้มนี้จะต้องสอดคล้องกับกลุ่มยาในเพิ่มนิยามการกระทำระหว่างกันของยา

ตัวอย่างเช่น

<i>กลุ่มย่อย</i>	<i>กลุ่มใหญ่</i>
Aspirin	Salicylates
Salicylates	NSAIDs
Aspirin	Antiplatelet drugs

(4) เพิ่มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยา

สร้างเพิ่มข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยาที่ประกอบด้วยข้อมูลดังนี้คือ ชื่อยาหรือกลุ่มยาที่มีการกระทำระหว่างกัน ระดับนัยสำคัญ และรายละเอียดของการกระทำระหว่างกันของยาคู่นั้นๆ เช่น ผล (effect) กลไก (mechanism) และการจัดการ (management) ข้อมูลสำหรับแฟ้มนี้อ้างอิงจากหนังสือเกี่ยวกับการกระทำระหว่างกันของยาโดยเฉพาะ 3 เล่ม คือ Drug Interaction Facts (Tatro, 2000), Evaluation of Drug Interactions (Zuccherro *et al.*, 1999) และ Management Clinically Important Drug Interactions (Hansten & Horn, 1998)

(5) เพิ่มข้อมูลใบสั่งยา

เพิ่มข้อมูลใบสั่งยาเป็นแฟ้มที่มีข้อมูลรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ข้อมูลใบสั่งยาถูกเก็บอยู่แล้วในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล แฟ้มนี้จะถูกนำมาใช้ร่วมกับแฟ้มข้อมูลในข้อ (1) ถึง (4)

2. ขั้นตอนวิธี (algorithm)

ขั้นตอนวิธีสำหรับการทำงานร่วมกับแฟ้มข้อมูลต่างๆ ในข้อ 4.1 ประกอบด้วย 2 ขั้นตอนหลัก ดังนี้

(1) การขยายข้อมูล (expansion of prescription)

ข้อมูลรายชื่อยาที่ปรากฏในใบสั่งยาแต่ละใบถูกขยายไปสู่ข้อมูลอื่นในระดับเดียวกัน เช่น ชื่อยาชนิดหนึ่งที่ปรากฏเป็นชื่อการค้า ถูกขยายเป็นชื่อทั่วไป หรือ ชื่อยาของยารวม ถูกขยายเป็นชื่อทั่วไป ตั้งแต่ 2 ชื่อขึ้นไป

ข้อมูลรายชื่อยาอาจถูกขยายไปยังระดับที่สูงกว่า เช่น ชื่อยาทั่วไป ถูกขยายเป็นชื่อกลุ่มยา ซึ่งอาจมีมากกว่า 1 กลุ่ม

ดังนั้น รายชื่อยา (ชื่อทั่วไปหรือชื่อการค้า) 1 รายชื่อ หรือ 1 บรรทัด ในใบสั่งยา สามารถถูกขยายได้หลายรายชื่อหรือหลายบรรทัด

ข้อมูลที่ได้ภายหลังการขยายข้อมูลรายชื่อยาในใบสั่งยา ในที่นี้เรียกว่า *รายชื่อชั่วคราว* (temporary list)

ขั้นตอนการสั่งที่สามารถใช้ภาษา SQL ได้อย่างสะดวก ควรเป็นดังนี้

- 1) คัดลอกใบสั่งไปเก็บไว้ในสำเนาอีกชุดหนึ่ง แล้วใช้เฉพาะสำเนาใบสั่งในขั้นตอนการตรวจหา เพื่อให้มีหลักฐานเก็บไว้
- 2) ขั้นตอนการขยายข้อมูล ให้ใช้ชื่อในใบสั่ง ค้นหาชื่อที่เกี่ยวข้องจากแฟ้มข้อมูลอื่นที่จะเพิ่ม ถ้าหาพบ ให้นำรายการที่พบมาสมทบเพิ่มเติมในใบสั่งนั้น โดยในท้ายที่สุดจะเกิดเป็นใบสั่งชนิดที่มีคำพ้องทุกรูปแบบปนกันอยู่ในใบสั่งเดียว กลายเป็นรายชื่อชั่วคราว โดยเพิ่มข้อมูลที่ดึงมาใช้ ควรเรียงลำดับดังนี้
 - a. เพิ่มชื่อมาตรฐาน ใช้ 1 ครั้ง
 - b. เพิ่มชื่อการค้า ใช้ 1 ครั้ง
 - c. เพิ่มข้อมูลนิยามกลุ่มยา ใช้หลายครั้ง เพราะกลุ่มย่อยสามารถสังกัดในกลุ่มที่ใหญ่กว่าได้หลายชั้น

การขยายข้อมูลแสดงเป็นตัวอย่างดังตารางที่ 4-1

ตารางที่ 4-1 ขั้นตอนการขยายข้อมูล

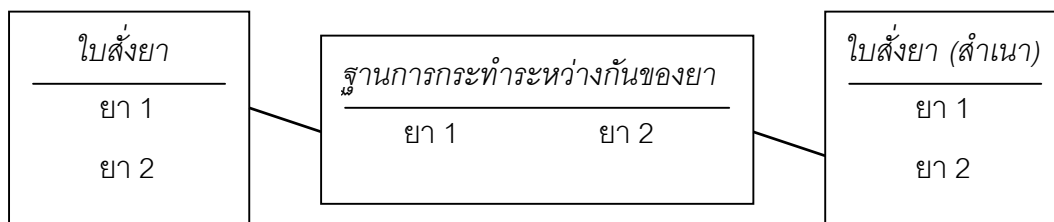
ขั้นตอน	ผลลัพธ์
1. ไปสั่งยา	Bactrim Forte Metoprolol 100 mg tab 10 เม็ด
2. ขยายข้อมูลไปยังระดับเดียวกัน (อาศัยเพิ่มชื่อมาตรฐาน และเพิ่มชื่อการค้า)	Bactrim Forte Bactrim Co-trimoxazole Trimethoprim Sulfamethoxazole Metoprolol 100 mg tab 10 เม็ด Metoprolol
3. ขยายข้อมูลไปยังระดับสูงกว่า (อาศัยเพิ่มนิยามกลุ่มยา)	Bactrim Forte Bactrim Co-trimoxazole Trimethoprim Sulfamethoxazole Sulfonamides Metoprolol 100 mg tab 10 เม็ด Metoprolol Beta blockers (cardioselective) Beta blockers

(2) การสกัดข้อมูล (Extraction of information)

จากข้อมูลรายชื่อชั่วคราวที่ได้ในขั้นตอนที่ (1) และอาศัยเพิ่มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยา (จากข้อ 4.1) ทำการสกัดข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยา การสกัดทำโดยเชื่อมเพิ่มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยาระหว่างรายชื่อชั่วคราวที่ถูกสำเนาเหมือนกัน 2 ชุด เนื่องจากเพิ่มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยาประกอบด้วยอย่างน้อยที่สุด 3 field คือ ชื่อยา 1 ชื่อยา 2 และรายละเอียดการกระทำระหว่างกันของยากู่นั้นๆ การเชื่อมเป็นการเชื่อมระหว่างชื่อยา 1 ของเพิ่มการกระทำระหว่างกันของยากับรายชื่อชั่วคราว และ ชื่อยา 2 กับรายชื่อชั่วคราว ถ้ามีการกระทำระหว่างกันของยาเกิดขึ้นตามที่นิยามไว้ในเพิ่มการกระทำระหว่างกันของยา จะสามารถตรวจพบได้ โดยให้แสดงผลในเพิ่มการกระทำระหว่างกันของยา เมื่อ

ยา 1 จากเพิ่มรายชื่อชั่วคราว = ยา 1 จากเพิ่มการกระทำระหว่างกันของยา
และ

ยา 2 จากเพิ่มรายชื่อชั่วคราว = ยา 2 จากเพิ่มการกระทำระหว่างกันของยา
ซึ่งแสดงเป็นแผนภาพที่เทียบเท่ากับการออกแบบ Query ใน Microsoft Access ดังรูปที่ 4-1



รูปที่ 4-1 แผนภาพแสดงการเชื่อมเพิ่มข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยากับใบสั่งยาในขั้นตอนวิธีเพื่อตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยา

3. การทดสอบระบบฐานข้อมูลกับโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข

นำเพิ่มข้อมูลที่พัฒนาดังนั้นคือ เพิ่มข้อมูลชื่อมาตรฐาน เพิ่มข้อมูลชื่อการค้า เพิ่มข้อมูลนิยามกลุ่มยา และเพิ่มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยา และขั้นตอนวิธีไปทดสอบการใช้ที่โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์ จ.นราธิวาส เพื่อทดสอบว่าระบบฐานข้อมูลสามารถใช้งานได้จริง

บทที่ 5

ผลการศึกษา

1. การพัฒนาแฟ้มข้อมูล

(1) แฟ้มข้อมูลชื่อมาตรฐาน

ข้อมูลรายการยาทั้งหมดที่มีใช้อยู่ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ณ เวลาที่คณะผู้วิจัยทำการพัฒนา ได้ถูกเรียกจากระบบคอมพิวเตอร์ของห้องจ่ายยา ฝ่ายเภสัชกรรม โดยมีจำนวนทั้งสิ้น 1,477 รายการ รายชื่อยาปรากฏเป็นชื่อการค้า ชื่อทั่วไป หรือชื่อที่ห้องจ่ายยาเป็นผู้กำหนดเพื่อใช้เรียกเฉพาะ ตามด้วยความแรงของตัวยา และรูปแบบของยา ชื่อยาแต่ละรายการได้ถูกเปลี่ยนให้เป็นชื่อมาตรฐาน หลักการเรียกชื่อมาตรฐานของยาอาศัยข้อมูลจาก TIMS (Hor, 1995, 1999) เภสัชตำรับโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (กัญญา และ จุริรัตน์, 2538) ตำราเภสัชวิทยา Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Hardman *et al.*, 1996) และ Martindale The Extra Pharmacopoeia (Reynolds *et al.*, 1993)

แฟ้มชื่อมาตรฐานประกอบด้วย 2 field โดย field หนึ่งคือ รายชื่อยาที่ใช้เรียกในโรงพยาบาล (HospDrugName) ส่วนอีก field หนึ่งคือ รายชื่อยามาตรฐาน (StdDrugName) และมี 1,477 record ส่วนหนึ่งของแฟ้มชื่อมาตรฐานแสดงเป็นตัวอย่างดังตารางที่ 5-1 รายละเอียดของแฟ้มชื่อมาตรฐานทั้งหมดแสดงใน ภาคผนวกที่ 1.1 (Diskette:- DIdatabase.zip [HospNme])

(2) แฟ้มข้อมูลชื่อการค้า

ชื่อยามาตรฐานใดในแฟ้มชื่อมาตรฐานที่ปรากฏเป็นชื่อการค้าได้ถูกนำมาใส่ไว้ในแฟ้มข้อมูลชื่อการค้าและถูกเปลี่ยนให้เป็นชื่อทั่วไปโดยอาศัยข้อมูลจาก TIMS (Hor, 1999; 1995) และเภสัชตำรับโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (กัญญา และ จุริรัตน์, 2538) ยาในรูปชื่อการค้าที่มีตัวยาสำคัญ 1 ชนิด จะเทียบเท่ากับยาในรูปชื่อทั่วไป 1 ชื่อ โดยปรากฏเป็น 1 record ในแฟ้มข้อมูล ในทำนองเดียวกัน ยาในรูปชื่อการค้าที่มีตัวยาสำคัญ 2 ชนิด เทียบเท่ากับยาในรูปชื่อทั่วไป 2 ชื่อ และปรากฏเป็น 2 record ในแฟ้มข้อมูล

แฟ้มข้อมูลชื่อการค้าประกอบด้วย 2 field โดย field หนึ่งคือ ชื่อการค้า (TradName) อีก field หนึ่งคือ ชื่อทั่วไป (GenericName) และมี 1,260 record ส่วนหนึ่งของแฟ้มชื่อการค้าแสดงเป็นตัวอย่างดังตารางที่ 5-2 รายละเอียดของแฟ้มชื่อการค้าทั้งหมดแสดงใน ภาคผนวกที่ 1.1 (Diskette:- DIdatabase.zip [TradeNme])

ตารางที่ 5-1 ตัวอย่างเพิ่มข้อมูลชื่อยามาตรฐาน

HospDrugName	StdDrugName
5FU 500 MG INJ	Fluorouracil
5FU 250 MG INJ	Fluorouracil
5FU 200 MG CAP	Fluorouracil
A (VIT A) 25,000U CAP	Vitamin A
A ACID 0.025% CR 5 GM	Vitamin A Acid
A ACID 0.05% CR 5 GM	Vitamin A Acid
PILOCARPINE JELLY	Pilocarpine jelly
ACACIA POWDER	Acacia
ACETAR 1000 ML	Acetar
ACETAR 5 1000 ML	Acetar-5
ACETAZOLAMIDE 250 MG	Acetazolamide
ACETIC ACID 1% 450 ML	Acetic acid
ACRIFLAVIN 30 ML	Acriflavin
ACTIFED SYR 60 ML	Actifed
ACTIFED TAB	Actifed
ACTIVATED CHARCOAL GPO	Activated charcoal
ACYCLOVIR 200 MG TAB	Acyclovir
ACYCLOVIR 400 MG TAB	Acyclovir
ACYCLOVIR 800 MG TAB	Acyclovir
ACYCLOVIR 3% EYE OINT	Acyclovir
ACYCLOVIR 5% CREAM 1 GM	Acyclovir
ADALAT 10 MG CAP	Adalat
ADENOCOR 6 MG/2 ML INJ	Adenocor

ตารางที่ 5-2 ตัวอย่างเพิ่มข้อมูลชื่อการค้า

TradName	GenericName
2-PAM	Pralidoxime
Acetar	Sodium chloride
Acetar	Potassium chloride
Acetar	Calcium chloride
Acetar	Sodium acetate
Acetar-5	Sodium chloride
Acetar-5	Potassium chloride
Acetar-5	Calcium chloride
Acetar-5	Sodium acetate
Acetar-5	Glucose
Actifed	Tripolidine
Actifed	Pseudoephedrine
Adalat	Nifedipine
Adenocor	Adenosine
Adifax	Dexfenfluramine
Adriblastina	Doxorubicin
Aethoxysklerol	Polidocanol
Agiolax	Plantago seeds
Agiolax	Ispaghula husks
Agiolax	Senna pods
Air-X	Silicon dioxide
Air-X	Simethicone
Alaxan	Carisoprodol

(3) เพิ่มข้อมูลนิยามกลุ่มยา

ชื่อทั่วไปของยาในเพิ่มข้อมูลชื่อการค้าและเพิ่มข้อมูลชื่อมาตรฐานถูกนำมาจัดกลุ่มโดยอ้างอิงจากตำราทางเภสัชวิทยา Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics

(Hardman *et al.*, 1996) และหนังสืออ้างอิงเกี่ยวกับการกระทำระหว่างกันของยาโดยเฉพาะอย่างยิ่ง Drug Interaction Facts (Tatro, 2000) ซึ่งมีการแสดงรายละเอียดการกระทำระหว่างกันของยาในแง่ของ กลุ่มยาดัวย นั่นคือระหว่างยากับยา ยากับกลุ่มยา หรือกลุ่มยากับกลุ่มยา

เนื่องจากกลุ่มยาโดยทั่วไปมักถูกจำแนกเป็นกลุ่มใหญ่และกลุ่มย่อยๆ การจัดกลุ่มยานอกจากจัด ยาแต่ละชนิดซึ่งปรากฏในรูปชื่อทั่วไปให้เข้าอยู่ในกลุ่มย่อยแล้ว ยังได้จัดกลุ่มย่อยให้เข้าอยู่ในกลุ่มใหญ่ที่ สอดคล้องกันด้วย แต่ละชื่อยากับกลุ่มย่อย หรือกลุ่มย่อยกับกลุ่มใหญ่ที่สอดคล้องกันปรากฏเป็น 1 record ในแฟ้มข้อมูล

แฟ้มนิยามกลุ่มยาประกอบด้วย 2 field field หนึ่งคือ ชื่อการค้า (GenericName) อีก field หนึ่ง คือ กลุ่มยา (GroupName) และมีจำนวน record ทั้งหมด 946 record ส่วนหนึ่งของแฟ้มข้อมูลแสดงเป็น ตัวอย่างดังตารางที่ 5-3 รายละเอียดของแฟ้มนิยามกลุ่มยาทั้งหมดแสดงใน ภาคผนวกที่ 1.1 (Diskette:- DIdatabase.zip [GroupNme])

(4) แฟ้มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยา

แฟ้มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยาเป็นแฟ้มที่รวบรวมองค์ความรู้เกี่ยวกับการกระทำ ระหว่างกันของยาในแง่ของยาที่เกิดการกระทำระหว่างกัน นัยสำคัญ ผล กลไก และการจัดการ ความรู้ดังกล่าวอ้างอิงจากหนังสือการกระทำระหว่างกันของยาที่รวบรวมข้อมูลที่ทันสมัย มีการเสนอข้อมูลที่มีรูปแบบที่แน่นอน ชัดเจน แสดงประเด็นสำคัญอย่างกะทัดรัดและได้ใจความ หนังสือเป็นที่ยอมรับ รู้จักและ ใช้อย่างกว้างขวาง หนังสืออ้างอิงที่เลือกให้มี 3 เล่ม ดังนี้

- Drug Interaction Facts (Tatro, 2000)
- Evaluation of Drug Interactions (Zuccherro *et al.*, 1999)
- Management Clinically Important Drug Interactions (Hansten & Horn, 1998)

รายละเอียดของหนังสือและตัวอย่างของข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยาแต่ละคู่ซึ่งแสดงเป็น monograph แสดงไว้ใน ภาคผนวกที่ 1.2

แฟ้มข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยาซึ่งแสดงเป็นตัวอย่างดังตารางที่ 5-4 โดยมีรายละเอียด แสดงในภาคผนวกที่ 1.1 (Diskette:- DIdatabase.zip [DrugInteract]) ประกอบด้วย 11 field 1,714 record ข้อมูลในแต่ละ field เป็นดังนี้

field ที่ 1 และ 2 (Drug 1 และ Drug 2)

คือ คู่ของยากับยา ยากับกลุ่มยา หรือกลุ่มยากับกลุ่มยาที่มีการกระทำต่อกัน กลุ่มยาที่ กล่าวถึงในแฟ้มนี้มีความสอดคล้องกับกลุ่มยาที่ถูกนิยามไว้ในแฟ้มนิยามกลุ่มยา

ตารางที่ 5-3 ตัวอย่างเพิ่มข้อมูลนิยามกลุ่มยา

GenericName	GroupName
Acebutolol	Beta blockers (cardioselective)
Acetaminophen	Charcoal interactants
Acetazolamide	Carbonic anhydrase inhibitors
Alcuronium	Nondepolarizing muscle relaxants
Alfacalcidol	Vitamin D
Alprazolam	Benzodiazepines (Ox.)
Aluminium hydroxide	Aluminum Salts
Aluminium hydroxide	Antacids
Amikacin	Aminoglycosides
Amiloride	Potassium-Sparing Diuretics
Aminophylline	Theophyllines
Amiodarone	Antiarrhythmic agents, class III
Amitriptyline	Tricyclic antidepressants
Ammonium chloride	Urinary acidifiers
Amoxicillin	Penicillins
Ampicillin	Penicillins
Ascorbic acid	Urinary acidifiers
Aspirin	Salicylates
Aspirin	Antiplatelet drugs

ตารางที่ 5-4 ตัวอย่างเพิ่มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยา

Drug1	Drug2	Significance	Onset	Severity	Document	Effects	Mechanism	Management	Ref	Page
Acetaminophen	Anticholinergics	5	Rapid	Minor	Possible	ยา Anticholinergics อาจทำให้ระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์ของยา Acetaminophen ช้าลง แต่ไม่มีผลต่อฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา Acetaminophen	การดูดซึมยา Acetaminophen จากทางเดินอาหารช้าลง เนื่องจากยา Anticholinergics ลดการบีบตัวของทางเดินอาหาร	ยา Acetaminophen และยา Anticholinergics สามารถให้ร่วมกันได้ โดยมีผลกระทบบางอย่างเพียงเล็กน้อยหรือไม่มีเลย	DIF	page1
Acetaminophen	Barbiturates	4	Delayed	Moderate	Possible	ความเป็นพิษต่อดับของยา Acetaminophen อาจเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยานี้ร่วมกับยากลุ่ม Barbiturates ในขนาดสูงหรือขนาดต่อเนื่อง ฤทธิ์ในการรักษาของยา Acetaminophen อาจลดลงเมื่อใช้ยานี้ร่วมกับยากลุ่ม Barbiturates	ยากลุ่ม Barbiturates อาจเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ในตับซึ่งเร่งเมแทบอลิซึมของยา Acetaminophen ทำให้ระดับของสารที่เป็นพิษต่อดับสูงขึ้น	ความเสี่ยงต่อการเกิดพิษมีมากเมื่อใช้ยา Acetaminophen เกินขนาดร่วมกับยากลุ่ม Barbiturates การใช้ยาในขนาดปกติไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาหรือเฝ้าสังเกตผู้ป่วย	DIF	2
Acetaminophen	Beta Blockers	5	Delayed	Minor	Possible	ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา Acetaminophen อาจเพิ่มขึ้น	Propranolol ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในปฏิกิริยาออกซิเดชันและออกซิเดชันของยา Acetaminophen	จากหลักฐานในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อควรระวังเป็นพิเศษ	DIF	3

field ที่ 3 (Significance rating)

คือ ระดับนัยสำคัญของการกระทำ

field ที่ 4, 5, และ 6 (Onset, Severity และ Documentation)

คือ ความเร็ว ความรุนแรง และความเป็นไปได้ของการเกิดการกระทำระหว่างกันของยา ตามลำดับ ข้อมูลเหล่านี้ปรากฏเฉพาะกรณีที่เป็นการอ้างอิงจาก Drug Interaction Facts (Tatro, 2000)

field ที่ 7 (Effects)

คือ ผลของการกระทำ

field ที่ 8 (Mechanism)

คือ กลไกของการเกิดการกระทำ ข้อมูลใน field นี้ไม่ปรากฏ กรณีอ้างอิงจากหนังสือ Management Clinically Important Drug Interactions (Hansten & Horn, 1998)

field ที่ 9 (Management)

คือ วิธีการจัดการที่เหมาะสม

field ที่ 10 และ 11 (Reference และ Page)

คือ ชื่อหนังสือ และหน้าของหนังสือที่อ้างอิง

ข้อมูลใน field ที่ 1 ถึง 6 ของแฟ้มข้อมูลเป็นภาษาอังกฤษโดยคัดลอกโดยตรงจากหนังสืออ้างอิงดังกล่าวข้างต้น ส่วนข้อมูลใน field ที่ 7 ถึง 9 เป็นข้อมูลที่ถูกแปลและเรียบเรียงให้เป็นภาษาไทย

2. ขั้นตอนวิธีและการทดสอบ

(1) ขั้นตอนวิธี

ขั้นตอนวิธีทำงานร่วมกับแฟ้มข้อมูลที่พัฒนาขึ้นโดยอาศัยหลักการสำคัญ 2 ประการ นั่นคือ การขยายข้อมูลและการสกัดข้อมูล คำสั่งที่ใช้เขียนด้วยภาษา SQL สำหรับ Microsoft Access 2000

เพื่อให้เข้าใจขั้นตอนการคิดคำนวณเพื่อการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยา จึงขออธิบายประกอบตัวอย่างใบสั่งยา โดยสมมติให้ใบสั่งยาใบหนึ่งมีรายการยา 4 รายการ ดังแสดงในรูปที่ 5-1

RxNo	Drug
1	LANOXIN 0.25 MG TAB
1	IMIPRAMINE 50 MG
1	CARBAMAZEPINE 200 MG
1	ATIVAN 1 MG #

รูปที่ 5-1 ตัวอย่างใบสั่งยาสมมุติ

ขั้นตอนวิธีเป็นดังนี้

ขั้นที่ 1 คัดสำเนาใบสั่ง

ทำสำเนาใบสั่งยา โดยใบสั่งตั้งต้นจะเก็บไว้เป็นหลักฐานเท่านั้น ใช้แต่ฉบับสำเนา ซึ่งให้ชื่อฉบับสำเนาว่า ~ ดังรูปที่ 5-2

```
SELECT Rx.RxNo, Rx.Drug, Rx.Drug AS Status INTO [~]
```

```
FROM Rx;
```

RxNo	Drug	Status
1	ATIVAN 1 MG #	ATIVAN 1 MG #
1	CARBAMAZEPINE 200 MG	CARBAMAZEPINE 200 MG
1	IMIPRAMINE 50 MG	IMIPRAMINE 50 MG
1	LANOXIN 0.25 MG TAB	LANOXIN 0.25 MG TAB

รูปที่ 5-2 คำสั่งและผลที่ได้ขั้นตอนวิธีขั้นที่ 1

ขั้นที่ 2 ปรับชื่อยาให้มาตรฐาน

ปรับชื่อยาในใบสั่งยา ~ ซึ่งเป็นชื่อยาในโรงพยาบาลให้เป็นชื่อมาตรฐาน โดยอาศัยเพิ่มข้อมูลชื่อมาตรฐานมาเชื่อมต่อเพื่อค้นหาชื่อพ้องใหม่ ได้ชื่อพ้องใหม่เพิ่มมาต่อท้ายใบสั่งเดิม จะแสดงไว้เฉพาะชื่อใหม่ที่ต่อท้ายเพิ่มมา ในรูปที่ 5-3

INSERT INTO [~] (RxNo, Drug, Status)

SELECT [~].RxNo, Hospital.StdDrugName, [~]![Status] AS Status

FROM [~] INNER JOIN Hospital ON [~].Drug = Hospital.HospDrugName;

RxNo	Drug	Status
1	Ativan	ATIVAN 1 MG #
1	Carbamazepine	CARBAMAZEPINE 200 MG
1	Imipramine	IMIPRAMINE 50 MG
1	Lanoxin	LANOXIN 0.25 MG TAB

รูปที่ 5-3 คำสั่งและผลที่ได้จากขั้นตอนวิธีขั้นที่ 2

ขั้นที่ 3 ปรับชื่อการค้าเป็นชื่อสามัญ

ยาที่เป็นชื่อการค้าที่มีอยู่ในแฟ้ม ~ ถูกปรับให้เป็นชื่อสามัญหรือชื่อทั่วไป โดยอาศัยแฟ้มข้อมูลชื่อการค้า เมื่อค้นได้ชื่อพ้องใด ให้ใช้ชื่อพ้องนั้นมาต่อท้ายเพิ่มเข้าไปในแฟ้มใบสั่ง ดังแสดงเฉพาะส่วนที่เพิ่มใน **รูปที่ 5-4**

INSERT INTO [~] (RxNo, Drug, Status)

SELECT Trade.GenericName, [~].RxNo, [~].Status

FROM [~] INNER JOIN Trade ON [~].Drug = Trade.TradName;

RxNo	Drug	Status
1	Lorazepam	ATIVAN 1 MG #
1	Digoxin	LANOXIN 0.25 MG TAB

รูปที่ 5-4 คำสั่งและผลที่ได้จากการขั้นตอนวิธีขั้นที่ 3

ขั้นที่ 4 ค้นหาชื่อกลุ่ม

หาชื่อพ้องของรายการในแฟ้มใบสั่ง ~ โดยอาศัยแฟ้มข้อมูลนิยามกลุ่มยา ขั้นตอนนี้ทำซ้ำหลายๆครั้ง เพราะยาอาจอยู่ภายใต้กลุ่มหลายกลุ่ม ดังแสดงผลเฉพาะส่วนที่ค้นเพิ่มเติมได้ใน **รูปที่ 5-5**

```

INSERT INTO [~] ( RxNo, Drug, Status )
SELECT Group.GroupName, [~].RxNo, [~].Status
FROM [~] INNER JOIN [Group] ON [~].Drug = Group.GenericName
WHERE (((Group.GroupName)>"");

```

RxNo	Drug	Status
1	Charcoal interactants	CARBAMAZEPINE 200 MG
1	Antiepileptics	CARBAMAZEPINE 200 MG
1	Tricyclic antidepressants	IMIPRAMINE 50 MG
1	Benzodiazepines (Gluc.)	ATIVAN 1 MG #
1	Digitalis glycosides	LANOXIN 0.25 MG TAB
1	Charcoal interactants	LANOXIN 0.25 MG TAB
1	Antiarrhythmic agents	LANOXIN 0.25 MG TAB
1	Benzodiazepines	ATIVAN 1 MG #
1	Benzodiazepines	ATIVAN 1 MG #
1	Anxiolytics	ATIVAN 1 MG #
1	Sedative-hypnotic drugs	ATIVAN 1 MG #
1	Benzodiazepines	ATIVAN 1 MG #
1	Anxiolytics	ATIVAN 1 MG #
1	Sedative-hypnotic drugs	ATIVAN 1 MG #
1	Anxiolytics	ATIVAN 1 MG #
1	Sedative-hypnotic drugs	ATIVAN 1 MG #

รูปที่ 5-5 คำสั่งและผลที่ได้จากขั้นตอนวิธีขั้นที่ 4

ขั้นที่ 5 ลดความซ้ำซ้อนของรายการในใบสั่งที่ผ่านการขยายแล้ว โดยคัดลอกแบบห้ามซ้ำซ้อนจากแฟ้ม ~ ไปยังแฟ้มใบสั่งฉบับสุดท้ายชื่อ ~~

SELECT [~,].RxNo, [~,].Drug, [~,].Status INTO [~~]

FROM [~]

GROUP BY [~,].RxNo, [~,].Drug, [~,].Status;

RxNo	Drug	Status
1	Antiarrhythmic agents	LANOXIN 0.25 MG TAB
1	Antiepileptics	CARBAMAZEPINE 200 MG
1	Anxiolytics	ATIVAN 1 MG #
1	Ativan	ATIVAN 1 MG #
1	ATIVAN 1 MG #	ATIVAN 1 MG #
1	Benzodiazepines	ATIVAN 1 MG #
1	Benzodiazepines (Gluc.)	ATIVAN 1 MG #
1	Carbamazepine	CARBAMAZEPINE 200 MG
1	CARBAMAZEPINE 200 MG	CARBAMAZEPINE 200 MG
1	Charcoal interactants	CARBAMAZEPINE 200 MG
1	Charcoal interactants	LANOXIN 0.25 MG TAB
1	Digitalis glycosides	LANOXIN 0.25 MG TAB
1	Digoxin	LANOXIN 0.25 MG TAB
1	Imipramine	IMIPRAMINE 50 MG
1	IMIPRAMINE 50 MG	IMIPRAMINE 50 MG
1	Lanoxin	LANOXIN 0.25 MG TAB
1	LANOXIN 0.25 MG TAB	LANOXIN 0.25 MG TAB
1	Lorazepam	ATIVAN 1 MG #
1	Sedative-hypnotic drugs	ATIVAN 1 MG #
1	Tricyclic antidepressants	IMIPRAMINE 50 MG

รูปที่ 5-6 คำสั่งและผลที่ได้จากขั้นตอนวิธีขั้นที่ 5

ขั้นที่ 6 ตรวจสอบการกระทำระหว่างกันของยา

ใบสั่งฉบับสุดท้ายที่ชื่อ ~~ ให้ทำสำเนาเหมือนกันไว้อีกชุด ชื่อ ~~_1

จากใบสั่งยาที่ได้ถูกสำเนาไว้ส่งใบภายหลังที่ได้ทำการขยายข้อมูลในเชิงของชื่อมาตรฐาน ชื่อทั่วไปและชื่อกลุ่มแล้ว ร่วมกับเพิ่มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยา ทำการตรวจหาการการกระทำระหว่างกันของยาในใบสั่งยา ดังรูปที่ 5-7

(2) การทดสอบระบบฐานข้อมูล

ความถูกต้อง

ได้ทดสอบความถูกต้องของการตรวจสอบการกระทำระหว่างกันของยาโดยใช้ระบบฐานข้อมูลจากใบสั่งยาสมมติ 15 ใบ ที่มีรายการยาใบสั่งละ 4 รายการ พบว่าการตรวจสอบมีความถูกต้อง ยกเว้นการรายงานกรณี self-interaction ซึ่งสามารถซ่อนปิดไว้ได้ในภายหลัง รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 5-5

ความเร็ว

ระบบที่ใช้ใน Microsoft Access จะทำงานช้ากว่าระบบที่ใช้ใน DOS มาก ซึ่งมักใช้เวลาหลายวินาที อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลหลายใบสั่งย้อนหลังพร้อม ๆ กันในระบบที่มีหน่วยความจำมากพอ (ประมาณ 200 MB) เช่น วิเคราะห์ใบสั่งของโรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์ ในปี พ.ศ.2542 ทั้งปีย้อนหลัง ซึ่งมีข้อมูลยาทั้งสิ้นประมาณ 3 แสนรายการ ใช้เวลาทั้งสิ้นเพียงครึ่งชั่วโมง

SELECT [~~].RxNo, [DI].[Drug1] & " (" & [~~].[Status] & ")" AS drug1, [DI].[Drug2] & " (" & [~~_1].[Status] & ")" AS drug2, DI.significance, DI.onset, DI.severity, DI.documentation, DI.effects, DI.mechanism, DI.management, DI.reference, DI.Page
FROM ([~~] INNER JOIN DI ON [~~].Drug = DI.Drug1) INNER JOIN [~~] AS [~~_1] ON (DI.Drug2 = [~~_1].Drug) AND ([~~].RxNo = [~~_1].RxNo);

RxNo	Drug1	Drug2	Sig	Onset	Severity	Document	Effects	Mechanism	Management	Ref	Page
1	Tricyclic Antidepressants (IMIPRAMINE 50	Benzodiazepines (ATIVAN 1 MG #)	5	Delayed	Minor	Possible	ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ Desipramine อาจลดลง	ยังไม่ทราบ	เฝ้าสังเกตอาการผู้ป่วย และเฝ้าสังเกตระดับยา Desipramine ในพลาสมา	DIF	1196
1	Digoxin (LANOXIN 0.25 MG TAB)	Benzodiazepines (ATIVAN 1 MG #)	4	Delayed	Moderate	Possible	ความเข้มข้นของยา Digoxin และความเป็นพิษจากยาอาจเพิ่มขึ้น	ยังไม่ทราบ	เฝ้าสังเกตความเข้มข้นของยา Digoxin และอาการทางคลินิกของผู้	DIF	443
1	Benzodiazepines (ATIVAN 1 MG #)	Carbamazepine (CARBAMAZEPINE 200 MG)	4	Delayed	Moderate	Possible	ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา Alprazolam หรือ Midazolam อาจลดลง	คาดว่าเกิดจากการเหนี่ยวนำ เมแทบอลิซึมของยากลุ่ม Benzodiazepines	ไม่มีข้อควรระวังเป็นพิเศษ ถ้าสงสัยว่ามีการกระทำระหว่างกันให้พิจารณา	DIF	175
1	Carbamazepine (CARBAMAZEPINE 200 MG)	Tricyclic Antidepressants (IMIPRAMINE 50	2	Delayed	Moderate	Suspected	ระดับยา Carbamazepine ในซีรัมอาจเพิ่มขึ้น ทำให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและความเป็นพิษ	ยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตาม ตาม TCAs อาจแข่งขันกับยา Carbamazepine ใน	เฝ้าสังเกตระดับยา Carbamazepine และ TCAs สังเกตอาการพิษ	DIF	281

รูปที่ 5-7 คำสั่งและผลที่ได้จากขั้นตอนวิธีขั้นที่ 6

ตารางที่ 5-5 ผลการทดสอบความถูกต้องในการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาโดยระบบฐานข้อมูล

ใบสั่งยา		ผล	
ที่	รายการยา	คู่ยา	รายละเอียด
1	AL(OH)-3 CUPRIMINE 250 MG BACTRIM OR SEPTIN INJ DICLOFENAC 25 MG TAB	Penicillamine (CUPRIMINE 250 MG) * Aluminum Salts (AL(OH)-3)	DIF 878
2	Sinemet 25/100 ALPRAZOLAM 1 MG # WARFARIN 5 MG DIPHENHYDRAMINE COUGH SYR	Levodopa (Sinemet 25/100) * Benzodiazepines (ALPRAZOLAM 1 MG #) Warfarin (WARFARIN 5 MG) * Diphenhydramine (DIPHENHYDRAMINE COUGH SYR)	DIF 704 EDI 4/39.00
3	BERODUAL FORTE SOL BROMHEXINE 8 MG TAB PIZOTIFEN 0.5 MG TAB SINEMET 25/100 ®	ไม่มี	-
4	CHLOROQUIN 250 MG BROMPHENIRAMINE 4 MG NAPROXEN 250 MG ADRIBLASTINA 10 MG	ไม่มี	-
5	CORDARONE 200 MG TAB ERYTHROMYCIN 250 MG TAB RIFINAH(RIMACTAZID) 150MG CIMETIDINE 200 MG TAB	Rifampin (RIFINAH(RIMACTAZID) 150MG) * Amiodarone (CORDARONE 200 MG TAB) Amiodarone (CORDARONE 200 MG TAB) * Cimetidine (CIMETIDINE 200 MG TAB) Isoniazid (RIFINAH(RIMACTAZID) 150MG) * Rifampin (RIFINAH(RIMACTAZID) 150MG) Macrolide Antibiotics (ERYTHROMYCIN 250 MG TAB) * Rifamycins (RIFINAH(RIMACTAZID) 150MG)	EDI 8/75.10 DIF 37 DIF 683 DIF 768
6	ZIDOVUDINE 100 MG BETALOC 100 MG PROBENECID 500 MG RANITIDINE 150 MG	Zidovudine (ZIDOVUDINE 100 MG) * Probenecid (PROBENECID 500 MG) Beta Blockers (BETALOC 100 MG) * Ranitidine (RANITIDINE 150 MG)	DIF 1260 DIF 237

ใบสั่งยา		ผล	
ที่	รายการยา	คู่ยา	รายละเอียด
7	ZIDOVUDINE 100 MG RIFAMPICIN 450 MG KETOTIFEN 1 MG TAB 5FU 500 MG INJ	Zidovudine (ZIDOVUDINE 100 MG) * Rifamycins (RIFAMPICIN 450 MG)	DIF 1261
8	HCTZ 10 MG METOCLOPRAMIDE 10 MG ASPENT 300 MG CEFACIDAL 1 GM ®	Thiazide Diuretics (HCTZ 10 MG) * NSAIDs (ASPENT 300 MG) NSAIDs (ASPENT 300 MG) * Salicylates (ASPENT 300 MG)	DIF 1172 DIF 874
9	CISAPRIDE 5 MG WARFARIN 5 MG FARMORUBICIN 10 MG CIMETIDINE 200 MG TAB	Anticoagulants (WARFARIN 5 MG) * Cisapride (CISAPRIDE 5 MG) Cisapride (CISAPRIDE 5 MG) * Histamine H2 Antagonists (CIMETIDINE 200 MG TAB) Anticoagulants (WARFARIN 5 MG) * Histamine H2 Antagonists (CIMETIDINE 200 MG TAB)	DIF 77 DIF 279 DIF 98
10	PROPRANOLOL 10 MG CISAPRIDE 5 MG ERYTHROMYCIN 250 MG TAB LANOXIN 0.25 MG TAB	Digoxin (LANOXIN 0.25 MG TAB) * Beta Blockers (PROPRANOLOL 10 MG) Beta Blockers (PROPRANOLOL 10 MG) * Erythromycin (ERYTHROMYCIN 250 MG TAB) Digoxin (LANOXIN 0.25 MG TAB) * Macrolide Antibiotics (ERYTHROMYCIN 250 MG TAB) Cisapride (CISAPRIDE 5 MG) * Macrolide Antibiotics (ERYTHROMYCIN 250 MG TAB)	DIF 445 DIF 219 DIF 459 DIF 299
11	Tylenol with codeine QUESTRAN POWDER 4 GM/SAC NORDETTE 21 Pro-Banthine	Acetaminophen (Tylenol with codeine) * Anticholinergics (Pro-Banthine) Acetaminophen (Tylenol with codeine) * Cholestyramine (QUESTRAN POWDER 4 GM/SAC) Acetaminophen (Tylenol with codeine) * Contraceptives, Oral (NORDETTE 21)	DIF 1 MCID 1 DIF 5
12	SELEGILINE 5 MG LITHIUM 300 MG HALOPERIDOL 5 MG TAB # CINNARIZINE 25 MG	Haloperidol (HALOPERIDOL 5 MG TAB #) * Lithium (LITHIUM 300 MG)	DIF 584

ใบสั่งยา		ผล	
ที่	รายการยา	คู่ยา	รายละเอียด
13	DEPAKINE 200 MG TAB CHLORPROPAMIDE 250 MG KETOCONAZOLE 200 MG TAB CIPROBAY 250 MG TAB	Sulfonylureas (CHLORPROPAMIDE 250 MG) * Ketoconazole (KETOCONAZOLE 200 MG TAB)	DIF 1062
14	BACTRIM 30 ML CHLORPROPAMIDE 250 MG MEBENDAZOLE SUSP 30 ML Methotrexate	Methotrexate (Methotrexate) * Sulfonamides (BACTRIM 30 ML) Sulfonylureas (CHLORPROPAMIDE 250 MG) * Sulfonamides (BACTRIM 30 ML)	DIF 804 DIF 1073
15	CAPOTEN 25 MG GENTAMYCIN 80 MG INJ CISPLATIN 100MG/200ML INJ HYDROXYZINE 10 MG	Cisplatin (CISPLATIN 100MG/200ML INJ) * Gentamicin (GENTAMYCIN 80 MG INJ)	MCID 141

หมายเหตุ ระบายแถบสีเมื่อเกิด self-interaction

3. การทดสอบกับโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข

ขั้นตอนวิธีและฐานข้อมูลถูกนำไปทดลองการใช้ที่โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์ จ. นราธิวาส โดยทำการทดสอบนอกระบบการทำงาน เพื่อไม่ให้เกิดการรบกวนการทำงานตามปกติของระบบของโรงพยาบาล ที่โรงพยาบาลแห่งนี้ขั้นตอนวิธีเขียนโดยใช้คำสั่ง SQL เช่นกันแต่ใช้โปรแกรม Fox Pro และทำงานบนระบบ DOS 6 เนื่องจากโปรแกรมเมอร์ผู้ดูแลระบบต้องการให้การรายงานผลเร็วทันกับการป้อนข้อมูลใบสั่งของเจ้าหน้าที่ตามปกติ เพราะผู้ที่ป้อนข้อมูลประจำจะสามารถป้อนใบสั่งต่อเนื่องได้โดยเว้นระยะห่างแต่ละใบเพียงราว 1-2 วินาที การทำงานจึงต้องทำให้เสร็จภายใน 1-2 วินาทีด้วย จึงได้มีการดัดแปลงขั้นตอนให้ทำงานเร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ โดยใช้ลำดับดังนี้

- 1) ยูนแพ้มชื่อมาตรฐาน ชื่อทั่วไป หรือชื่อกลุ่มที่เทียบเท่า ให้กลายเป็นแฟ้มข้อมูลเดี่ยว โดยอิงจากชื่อยาที่ใช้ในโรงพยาบาล แฟ้มข้อมูลใหม่นี้เป็นแฟ้มชื่อพ้อง ซึ่งทำเพียง

ครั้งเดียวเตรียมไว้ใช้ได้ตลอดไป (ต้องสร้างแฟ้มนี้ใหม่หากรายการยาของโรงพยาบาลมีการเปลี่ยนแปลง หรือมีการจัดซื้อกลุ่มยาทางเภสัชวิทยาใหม่)

- 2) จากใบสั่งยาเริ่มต้น สำเนาใบสั่งยาเป็นสองใบ ใบแรกเก็บเป็นหลักฐาน อีกใบนำไปใช้งาน
- 3) นำใบสั่งยาฉบับที่ใช้งาน ไปตรวจหาชื่อพ้องทั้งหมดเพียงขั้นตอนเดียว พบชื่อพ้องใดก็ให้ใช้ชื่อพ้องนั้นทดแทนเพิ่มเข้าไปในใบสั่งยาฉบับนั้น กลายเป็นใบสั่งยาขั้นสุดท้ายแล้ว ทำสำเนาเก็บไว้อีกชุด
- 4) ตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยา โดยใช้แฟ้มการกระทำระหว่างกันของยา ควบกับใบสั่งยาขั้นสุดท้ายทั้งสองชุด โดยใช้การเชื่อมต่อแฟ้มและแสดงผลดังที่กล่าวไปแล้วในหัวข้อก่อน

คำสั่งมีรายละเอียดดังรูปที่ 5-8

การทดสอบได้ทดลองจับเวลาที่ใช้ในการทดสอบโดยสมมุติให้ใบสั่งยาใบหนึ่งมีรายการยา 30 รายการ ผลการจับเวลาพบว่าใช้เวลาในการตรวจหา 2 วินาที ดังรูปที่ 5-9

```

Function ChkDi
**Drug Interaction
**แปลงใบสั่งยาเป็นชื่อยามาตรฐาน
IF !USED("EXPAND")
    SELE 0
    USE F:\CHAI\FORMULAR\EXPAND.DBF share
ENDIF
IF !USED("DI2")
    SELE 0
    USE F:\CHAI\FORMULAR\DI2 share
    **เลือกชื่อยา stdname
ENDIF
_tally=0
SELE DRUGLIST.STDNAME As Dname ;
    FROM MEDICINE,TRADNAME,DRUGLIST ;
    WHERE LINKDBF=LINKSAVE AND ;
    TRADNAME.TRADCODE=MEDICINE.TRADCODE ;
    AND DRUGLIST.WCODE=TRADNAME.WCODE;
    Union SELE Expand.Group As Dname ;
    FROM MEDICINE,TRADNAME,DRUGLIST,expand ;
    WHERE LINKDBF=LINKSAVE AND ;
    TRADNAME.TRADCODE=MEDICINE.TRADCODE ;
    AND DRUGLIST.WCODE=TRADNAME.WCODE and;
    expand.stdname=druglist.stdname into cursor DrugIn1
**สำเนาใบสั่งยาเป็นใบที่สอง
SELE DRUGIN1.diname AS DINAME FROM DRUGIN1 INTO CURSOR DRUGIN2
**ตรวจหาการชนกันของยาและระดับ
SELE DRUGIN1.DINAME AS DRUG_A,DRUGIN2.DINAME AS
DRUG_B,DI2.SIG,DI2.ONSET,DI2.DOCUMENT;
    FROM DRUGIN1,DRUGIN2,DI2;
    WHERE DRUGIN1.Dname=DI2.DRUG1 AND DRUGIN2.DINAME=DI2.DRUG2 into cursor
DrugIn3
If _tally>0
    **ถาม
    DO MESSAGE WITH "ใบสั่งยานี้เกิด DI ? ","ดู","ไม่"
    IF ASKACT=1
        **show di
        brow field DI=trim(drug_a)+" <=> "+Trim(Drug_b),SIG,ONSET,DOCUMENT WIND Werro
        TITLE "DRUG INTERACTION WARNING"
    Endif
Endif
RETURN(_tally)

```

รูปที่ 5-8 คำสั่งภาษา SQL ของโปรแกรม Fox Pro สำหรับการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาของโรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์

1. PARA (PARACETAMOL500MG) 20xTAB. Sig. 2.00TAxE6 ทุก 6 ชม. เวลาที่มีไข้หรือปวด
2. CLOX*250(CLOXACILLIN SOD250MG) 20xCAP.Sig. 1.00TAx4AC เข้า-เที่ยง-เย็น-ก่อนนอน
3. ROXITHROMYCIN (ROXITHROMYCIN10) 20xTAB Sig. 1.00TAx2AC เข้า-เย็น
4. LORATADINE (LORATADINE10MG) 10xTAB Sig. 1.00TAx1PC เข้า
5. ALC*70%(ALCOHOL70%60ml) 1xBOT. Sig. 0.00##x2PC เข้า-เย็น เช็ดสะดือเด็ก
6. CIMET**400(CIMETIDINE400MG) 30xTAB. Sig. 1.00TAx2PC เข้า-เย็น
7. NORF*100(NORFLOXACIN100MG) 20xTAB. Sig. 2.00TAx2AC เข้า-เย็น
8. D2(DIAZEPAM2MG) 20xTAB. Sig. 1.00TAx2PC เข้า-เย็น
9. ANTACID(ALUM MILK) 1xBOT.*240MLSig. 1.00SPx4PC เข้า-เที่ยง-เย็น-ก่อนนอน
10. TETRACYCLINE*HCL(TETRACYCLINE H)20xTAB. Sig. 1.00TAx2PC เข้า-เย็น
11. LANOXIN(DIGOXIN0.25MG) 30xTAB. Sig. 1.00TAx1PC เข้า
12. WARFARIN*SOD.(WARFARIN SOD.5M)10xTAB. Sig. 1.00TAx2PC เข้า-เย็น
13. ASPENT(ASPIRIN300MG) 30xTAB. Sig. 1.00TAx1PC เข้า
14. COLCHICINE(COLCHICINE0.6MG) 30xTAB. Sig. 1.00TAx1PC เข้า
15. HCTZ(HYDROCHLOROTHIA50MG) 30xTAB. Sig. 1.00TAx1PC เข้า
16. RIFAMPICIN(RIFAMPICIN300MG.) 30xCAP Sig. 1.00TAx1HS ก่อนนอน
17. INH(ISONIAZID100MG) 90xTAB. Sig. 3.00TAx1HS ก่อนนอน
18. BCO(VITAMIN B COMPL) 90xTAB Sig. 1.00TAx3PC เข้า-เที่ยง-เย็น
19. ETB(ETHAMBUTOL HCL400MG) 75xTAB. Sig. 2.50TAx1HS ก่อนนอน
20. VIT*A(RETINOL25000IU) 20xTAB Sig. 1.00TAx1PC เข้า
21. VIT*C(ASCORBIC ACID100MG) 20xTAB Sig. 1.00TAx3PC เข้า-เที่ยง-เย็น
22. ACTI*<ACTIFED>(ACTIFEDetc.) 20xTAB Sig. 1.00TAx3PC เข้า-เที่ยง-เย็น
23. PFF(PARAFON FORTE) 20xTAB Sig. 1.00TAx3PC เข้า-เที่ยง-เย็น
24. CALTRATE(CALCIUM*CARBONA600mg)30xtab Sig. 1.00TAx1PC เข้า
25. ISOCAL*RTU(ISOCAL RTU) 1xกระป๋อง Sig. 1.00GLx3PC เข้า-เที่ยง-เย็น
26. TEGRETOL(CARBAMAZEPINE200mg) 30xTAB Sig. 1.00TAx2PC เข้า-เย็น
27. TETRACYCLINE*HCL(TETRACYCLINE H)20xTAB. Sig. 1.00TAx2PC เข้า-เย็น
28. DOXYCYCLINE(DOXYCYCLINE100MG) 20xCAP Sig. 1.00TAx2PC เข้า-เย็น
29. M.AMMON*<PED>(M.AMMON CARB(PE)1xBOT. Sig. 1.00TSx3PC เข้า-เที่ยง-เย็น
30. MODURETIC(MODURETIC(HCTZ+) 60xTAB Sig. 1.00TAx1PC เข้า

ใช้เวลาในการประมวลผล ตั้งแต่เวลา 10.25.05 ถึง 10.25.07

รูปที่ 5-9 ตัวอย่างรายการยาในใบสั่งยาสำหรับทดสอบเวลาการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยา

บทที่ 6

สรุป

ระบบฐานข้อมูลเพื่อการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาที่พัฒนาขึ้นในโครงการวิจัยนี้ ประกอบด้วย 2 องค์ประกอบหลัก นั่นคือ แฟ้มข้อมูล และ ขั้นตอนวิธี ในส่วนของแฟ้มข้อมูล ประกอบด้วย 5 แฟ้มข้อมูลย่อยที่มีความเชื่อมโยงกัน นั่นคือ แฟ้มข้อมูลชื่อมาตรฐาน แฟ้มข้อมูลชื่อการค้า แฟ้มข้อมูลกลุ่มยา แฟ้มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยา และแฟ้มข้อมูลใบสั่งยา โดยสี่แฟ้มแรกเป็นส่วนที่พัฒนาขึ้นใหม่ สำหรับแฟ้มสุดท้ายเป็นส่วนที่มีอยู่แล้วในระบบของโรงพยาบาล

ขั้นตอนวิธีมีคำสั่งที่เขียนด้วยภาษา SQL ซึ่งเป็นภาษาที่นิยมใช้ในการจัดการกับแฟ้มข้อมูล การคิดคำนวณจัดการกับแฟ้มข้อมูลใบสั่งยาโดยการขยายข้อมูลโดยอาศัยแฟ้มข้อมูลชื่อมาตรฐาน แฟ้มข้อมูลชื่อการค้า และแฟ้มข้อมูลกลุ่มยา แล้วตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาโดยอาศัยข้อมูลจากแฟ้มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยา

ความถูกต้องของการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาดัวยระบบฐานข้อมูลขึ้นกับความเชื่อมโยงที่ถูกต้องของข้อมูลในแฟ้มข้อมูลแต่ละแฟ้ม ความเชื่อมโยงที่ไม่ถูกต้องจะทำให้ไม่สามารถตรวจหาคู่ยาใดๆที่มีรายงานว่ามีการกระทำต่อกัน ตัวอย่างเช่น กรณี aluminium hydroxide ซึ่งเป็นองค์ประกอบในยาลดกรด จากแฟ้มนิยามกลุ่มยา ยานี้ถูกจัดไว้ในกลุ่ม aluminum salts แฟ้มนิยามการกระทำระหว่างกันของยาระบุว่ามีการกระทำระหว่างยากลุ่ม aluminum salts กับยา penicillamine ถ้าเป็นดังนี้ จะสามารถตรวจพบการกระทำได้ ในขณะที่ถ้าจัด aluminium hydroxide ไว้ในกลุ่ม aluminium salts ซึ่งถึงแม้จะถูกตั้งในความหมายเพราะคือสิ่งเดียวกัน แต่เนื่องจากเขียนไม่เหมือนกัน จึงทำให้ดูเหมือนเป็นกลุ่มอีกกลุ่มหนึ่ง และจะไม่สามารถตรวจพบการกระทำได้ แม้ว่าในความเป็นจริงจะมีก็ตาม ดังนั้นหากข้อมูลในแฟ้มข้อมูลมีความถูกต้อง ระบบฐานข้อมูลจะช่วยลดโอกาสการเกิดความผิดพลาดในการตรวจหาได้มากเมื่อเทียบกับการตรวจหาดด้วยมือ

ระบบฐานข้อมูลสามารถตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาจากใบสั่งยาได้อย่างรวดเร็วโดยอยู่ในระดับของวินาที จากการทดสอบที่โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์เมื่อทำงานในระบบ Dos พบว่าใช้เวลา 2 วินาที สำหรับการตรวจหาจากใบสั่งยาที่มีรายการยา 30 รายการ ความเร็วที่ใช้ในระบบ Microsoft Access จะช้ากว่านี้ อย่างไรก็ตาม จากการทดลองตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาจากใบสั่งยาของโรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์ในช่วงเวลา 1 ปี ซึ่งมีข้อมูลยาทั้งสิ้นประมาณ 3 แสนรายการ ในระบบที่มีหน่วยความจำมากพอ (ประมาณ 200

MB) พบว่าใช้เวลาประมาณ 30 นาที นอกจากความเร็วจะขึ้นกับระบบที่ใช้ในการทำงานแล้วยังขึ้นกับความยาวของคำสั่งด้วย ซึ่งที่โรงพยาบาลนราธิวาส ก็ได้ทำการดัดแปลงขั้นตอนการทำงานของโปรแกรมเล็กน้อย แต่ยังคงอยู่ในแนวคิดเดิมของการคิดคำนวณ ทั้งนี้เพื่อให้การตรวจหาความเร็วยิ่งขึ้น

มีข้อสังเกตเกี่ยวกับการตรวจพบการกระทำระหว่างยาชนิดเดียวกันเอง (self-interaction) ดังเช่นกรณีของ Aspirin (Aspent ; ตารางที่ 5-5) ในระบบฐานข้อมูลนี้ Aspirin จัดอยู่ในกลุ่มย่อย Salicylates ซึ่งกลุ่มย่อยนี้อยู่ในกลุ่ม NSAIDs จากข้อมูลอ้างอิงว่ามีการกระทำระหว่างกลุ่ม NSAIDs (เช่น diclofenac, etodolac, etc.) และ Salicylates ยา Aspirin ซึ่งอยู่ในทั้งสองกลุ่มจึงถูกรายงานว่าเกิด self-interaction นอกจากนี้อาจพบการกระทำระหว่างยาสองชนิดที่เป็นองค์ประกอบในยารวมชนิดเดียวกัน เช่น Rifinah ซึ่งประกอบด้วย Isoniazid และ Rifampin (ตารางที่ 5-5) ดังนั้น เพื่อเลี่ยงการรายงานผลเช่นนี้ ควรมีขั้นตอนตรวจสอบเพิ่มเติมเพื่อปิดการรายงานผลที่ไม่เกี่ยวข้องนี้ ซึ่งเป็นขั้นตอนที่ผู้เขียนโปรแกรมทั่วไปสามารถจัดการได้โดยง่าย ซึ่งจะไม่ขอขยายความในส่วนนี้

ข้อสังเกตอีกประการหนึ่งคือ การตรวจพบการกระทำระหว่างกันของยาที่ไม่ถูกอ้างอิงในเชิงของตัวยาในหนังสืออ้างอิง เนื่องจากข้อมูลในแฟ้มข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยาส่วนหนึ่งอ้างอิงจากหนังสือซึ่งแสดงข้อมูลการกระทำในเชิงของกลุ่มยา (เช่นระหว่างยากับกลุ่มยา หรือกลุ่มยากับกลุ่มยา) โดยมีการระบุชนิดของยาในกลุ่มที่ถูกรายงานว่าเกิดการกระทำระหว่างกันไว้ด้วย ในขณะที่การจัดกลุ่มยาในระบบฐานข้อมูลอ้างอิงจากตำราทางเภสัชวิทยา ทำให้อาจมียาบางชนิดที่แม้จะไม่ได้ถูกรายงานไว้ในหนังสืออ้างอิงว่ามีการกระทำ แต่อาจถูกตรวจพบโดยระบบฐานข้อมูลนี้ได้ว่ามีการกระทำเกิดขึ้น ตัวอย่างเช่น Thiazide diuretics (Hydrochlorothiazide) กับ NSAIDs (Aspent ; หนังสือระบุ Indomethacin, Sulindac) หรือ Beta blockers (Propranolol; หนังสือระบุ Nadolol) กับ Erythromycin (ตารางที่ 5-5) เป็นต้น อย่างไรก็ตามลักษณะเช่นนี้ไม่สามารถถือว่าผิดได้ แต่อาจพิจารณาว่าอยู่ในข่ายที่เป็นไปได้ว่าจะเกิดการกระทำเนื่องจากเป็นยาในกลุ่มเดียวกัน แม้จะยังไม่มีรายงาน

ปัญหาที่พบประการหนึ่งในการทำงานของระบบฐานข้อมูลด้วย โปรแกรม Microsoft Access 2000 Thai edition คือโปรแกรมจัดการแก้ไขข้อมูลดิบโดยพลการในบางกรณี เช่น เมื่อข้อมูลมีคำว่า (R) บางครั้งจะถูกแปลงเป็น ® ซึ่งจะทำให้การทำงานของโปรแกรมรวนไปจากที่ควรเป็น ยกตัวอย่างเช่น Lasix 40 MG TAB (R) ซึ่งเป็นชื่อยาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ถูกเปลี่ยนเป็น Lasix 40 MG TAB ® ทำให้ผลจากการตรวจหาไม่พบการกระทำระหว่างยานิดนี้กับยาอื่นตามข้อมูลอ้างอิง การแปลงดังกล่าวนี้พบที่เกิดขึ้นในบางครั้งเท่านั้น และไม่สามารถตรวจสอบได้ว่าจะเกิดหรือไม่เกิดเป็นการล่วงหน้า จึงเชื่อว่าเป็นความผิดพลาดของ

โปรแกรมเอง ดังนั้น หากใช้โปรแกรม Microsoft Access 2000 Thai edition ในการพัฒนาระบบการตรวจหาดังกล่าว จะต้องมีการปรับแก้ข้อมูลทั้งหมดโดยตัด (R) ออก หรือเปลี่ยนไปเป็นข้อความหรืออักขระอื่นแทนที่ไม่สร้างปัญหา

ระบบฐานข้อมูลที่พัฒนาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์เมื่อนำไปทดสอบที่โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์ ได้มีการดัดแปลงวิธีคิดเล็กน้อย แต่ยังมีแนวคิดในการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาที่เหมือนกัน เปรียบเทียบดังตารางที่ 6-1 ซึ่งมีข้อดี-ข้อเสียแตกต่างกันดังนี้

แนวคิดปกติ

ข้อดี

1. ความเป็นฐานข้อมูลแบบหน่วยย่อยถอดประกอบง่าย ทำให้โปรแกรมเมอร์สามารถติดตั้งโปรแกรมได้ง่าย ผู้วิจัยได้ทดลองติดตั้งระบบฐานข้อมูลอย่างง่ายสำหรับใช้ตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาสำหรับให้ใช้ในร้านขายยาโดยใช้โปรแกรม Microsoft Access สามารถติดตั้งเสร็จภายในเวลาไม่ถึงครึ่งชั่วโมง
2. ความเป็นฐานข้อมูลแบบหน่วยย่อยถอดประกอบง่าย ทำให้ผู้ดูแลเรื่องการปรับปรุงหรือเพิ่มเติมองค์ความรู้ใหม่เข้าไปในฐาน สามารถกระทำได้ง่าย เพราะเป็นหมวดหมู่ทางวิชาการที่ชัดเจน สามารถลบเพิ่มข้อมูลหน่วยย่อยของเก่าออก แล้วใส่ของใหม่เข้าไปได้ทุกเมื่อ โดยสามารถอ้างอิงจากตำราได้โดยตรง

ข้อเสีย

1. โปรแกรมทำงานช้ากว่ามาก เพราะในขั้นตอนขยายใบสั่ง ต้องขยายหลายขั้นตอน โดยเฉพาะขั้นที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มยา อาจต้องทำวนเวียนหลายรอบ และหลังจากนั้น จะต้องลดความซ้ำซ้อนของใบสั่งหลังการขยายด้วย แต่ถ้าใช้แนวคิดแบบโรงพยาบาลนราธิวาสฯ ขั้นตอนนี้ทำครั้งเดียว

แนวคิดแบบโรงพยาบาลนราธิวาสฯ

ข้อดี

1. โปรแกรมทำงานได้เร็วมาก จากการทดสอบ พบว่าสามารถวิเคราะห์ใบสั่งจำลองขนาดใหญ่ถึง 30 records ในเวลาไม่ถึง 2 วินาที

ข้อเสีย

ไม่มี ถ้าการติดตั้งทำตามขั้นตอนที่เสนอไว้ แต่หากไม่ทำตามขั้นตอนที่เสนอไว้ จะไม่สามารถใช้ประโยชน์จากองค์ความรู้ที่มีอยู่ก่อนใน เพิ่มข้อมูลชื่อยามาตรฐาน เพิ่มข้อมูลชื่อการค้า และ เพิ่มข้อมูลนิยามกลุ่มยา จะทำให้ต้องเสียเวลาค้นคว้าเองใหม่หมด และต้องตรวจสอบใหม่หมดด้วย ซึ่งจะทำให้เสียเวลาอย่างมาก และไม่ได้ใช้ประโยชน์อย่างเต็มที่จากฐานความรู้ที่ทำไว้

ตารางที่ 6-1 การเปรียบเทียบวิธีที่ใช้ที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์กับที่โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์

แนวคิดแบบปกติ	แนวคิดที่ปรับใช้ที่ รพ.นราธิวาสฯ
1. การเตรียมการพิเศษ	
ไม่มี ↓	เพิ่มข้อมูลรายชื่อยาทั้งหมดใน รพ. เพิ่มข้อมูลชื่อยามาตรฐาน เพิ่มข้อมูลชื่อการค้า เพิ่มข้อมูลนิยามกลุ่มยา เพิ่มข้อมูลรายชื่อยาทั้งหมดใน รพ. แบบขยาย
2. การตรวจหาการกระทำระหว่างยา	
↓ เพิ่มข้อมูลใบสั่ง ↓ เพิ่มข้อมูลชื่อยามาตรฐาน ↓ เพิ่มข้อมูลชื่อการค้า เพิ่มข้อมูลนิยามกลุ่มยา เพิ่มข้อมูลใบสั่งแบบขยาย เพิ่มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยา ดึงข้อมูลเป็นรายงาน	เพิ่มข้อมูลใบสั่ง เพิ่มข้อมูลรายชื่อยาทั้งหมดใน รพ. แบบขยาย เพิ่มข้อมูลใบสั่งแบบขยาย เพิ่มข้อมูลนิยามการกระทำระหว่างกันของยา ดึงข้อมูลเป็นรายงาน

โดยสรุป ระบบฐานข้อมูลซึ่งประกอบด้วยองค์ความรู้เกี่ยวกับยาและการกระทำระหว่างกันของยาและการคิดคำนวณที่ง่ายสามารถตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาจากใบสั่งยาได้อย่างถูกต้องและรวดเร็ว มีความเป็นไปได้ว่าระบบฐานข้อมูลที่เริ่มต้นพัฒนาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ สามารถนำไปใช้ได้กับโรงพยาบาลอื่น

ข้อเสนอแนะ

1. การนำระบบฐานข้อมูลไปใช้จริงในโรงพยาบาล ความถูกต้องและความทันสมัยของฐานข้อมูลเป็นสิ่งสำคัญ เพิ่มข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยาควรมีการปรับปรุงโดยเพิ่มเติมข้อมูลใหม่เกี่ยวกับคู่ยาที่ถูกรายงานล่าสุดว่ามีการกระทำระหว่างกัน หรือรายละเอียดที่เกี่ยวข้องให้ทันสมัยเป็นระยะๆ ในทำนองเดียวกัน เมื่อโรงพยาบาลมียาชนิดใหม่เข้ามาซึ่งยังไม่มีเคยมีอยู่ในเพิ่มข้อมูลมาก่อน ก็ควรมีการปรับเพิ่มชื่อมาตรฐาน เพิ่มกลุ่มยา และ/หรือเพิ่มชื่อทั่วไป การปรับเพิ่มข้อมูลจะช่วยให้ผลการตรวจหาที่มีความถูกต้องอยู่เสมอ

2. กรณีที่โรงพยาบาลอื่นๆต้องการพัฒนาระบบฐานข้อมูลเช่นเดียวกันนี้ สามารถทำได้โดยพัฒนาเพิ่มชื่อมาตรฐานของตนเอง ส่วนเพิ่มชื่อการค้า และเพิ่มนิยามกลุ่มยาสามารถอ้างอิงจากเพิ่มที่พัฒนาจากโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ได้ และเพิ่มเติมเฉพาะชื่อยาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ไม่มี ส่วนเพิ่มนิยามการกระทำระหว่างกันของยา เป็นเพิ่มที่สามารถนำไปใช้ได้เลย รายละเอียดวิธีการพัฒนาเพิ่มข้อมูลและการคิดคำนวณได้แสดงไว้ใน คู่มือระบบฐานข้อมูล (เบญจมาศ และวิบูล, 2543) ซึ่งได้ให้ไว้เป็นแนวทางแก่ผู้ใช้ทั่วไป และโปรแกรมเมอร์ผู้รับผิดชอบระบบของโรงพยาบาล

บรรณานุกรม

- กัญญา ตั้งเกียรติกำจาย และ จุรีรัตน์ พฤกษ์ปิติกุล (2538). เกสซ์ตำรับโรงพยาบาล สงขลานครินทร์.
- มุกดา ศุภกาญจน์, ปราณอม จิตตศาสตร์, สุพรรณ สีดากุล, วัลลภ สุวรรณมาลี, และสมพร จันทร จรัสจิตร (2538). การศึกษาปัจจัยการเกิดปฏิกิริยาที่มึความสำคัญของยาต่อผู้ป่วย นอกของโรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไปในเขต พบส. 5. วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ 10: 145-171.
- วัฒนาพรรณ ผลอุดม และสุทธีร์ คมคาย (2539). ปฏิกิริยาของยาในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิราวุธ. เวชสารโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิราวุธ 20: 165-172.
- สายัณห์ เลิศวิชา, ศรีสุดา ไชยมงคล, และวิรัช วรพงศ์ไพศาล (2539). การศึกษาโอกาสการเกิด อันตรกิริยาของยากลุ่มฟลูโอโรควิโนโลน. วารสารวิชาการแพทย์เขต 8 4: 157-168.
- อุษณีย์ กิตติวงศ์สุนทร (2537). ปฏิกิริยาของยาลดกรดในใบสั่งยาผู้ป่วยนอก โรงพยาบาล สุรินทร์. วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์ 9: 268-278
- British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (1996) *British National Formulary*, The Bath Press, Bath.
- Chan,T.Y.K., Lam,B.S.Y., Ng,N.K.L., & Critchley,J.A.J.H. (1996) Drug interactions in general medical patients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 5, S108.
- Cocabo,S.C., Kin,P.T., & Oo-Koh,J. (1995) *TIMs*, A MIMS Publication, Singapore.
- Costa,A.J. (1991) Potential drug interactions in an ambulatory geriatric population. *Family Practice*, 8, 234-236.
- Fenech,A., Adami,M.Z., & Inglott,A.S. (1990) Screening of drug interactions: computer-assisted approach. *International Pharmacy Journal*, 4, 252-255.
- Gosney,M. & Tallis,R. (1984) Prescription of contraindicated and interacting drugs in elderly patients admitted to hospital. *The Lancet*, 2, 564-567.
- Grönroos,P.E., Irljala,K.M., Huupponen,R.K., Scheinin,H., Forsström,J., & Forsström,J.J. (1997) A medication database-a tool for detecting drug interactions in hospital. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 53, 13-17.
- Hansten,P.D. (1975) *Drug Interactions*, 3rd edn, Lea & Febiger, Philadelphia.
- Hansten,P.D. & Horn,J.R. (1989) *Drug Interactions. Clinical significance of drug-drug interactions*, 6th edn, Lea & Febiger, Philadelphia.

- Hansten,P.D. & Horn,J.R. (1998) *Hansten and Horn's Managing Clinically Important Drug Interactions*, Applied Therapeutics, Vancouver.
- Hardman,J.G., Limbird,L.E., Molinoff,P.B., Ruddon,R.W., & Gilman,A.G. (1996) *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th edn, McGraw-Hill, New York.
- Hor,H. (1999) *TIMs*, A MIMS Publication, Singapore.
- Jankel,C.A. & Martin,B.C. (1992) Evaluation of six computerized drug interaction screening programs. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 49, 1430-1435.
- Janknegt,R. (1990) Drug interaction with quinolones. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 26(Suppl. D), 7-29.
- Kraft,K.E. & Dore,F.H. (1996) Computerized drug interaction programs: how reliable? *The Journal of the American Medical Association*, 275, 1087.
- Kurfees,J.F. & Dotson,R.L. (1987) Drug interactions in elderly. *The Journal of Family Practice*, 25, 477-488.
- Mitchell,G.W., Stanaszek,W.F., & Nichols,N.B. (1979) Documenting drug-drug interactions in ambulatory patients. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 36, 653-657.
- Reynolds,J.E.F., Parfitt,K., Parsons,A.V., & Sweetnam,S.C. (1993) *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 30th edn, The Pharmaceutical Press, London.
- Rizack,M.A. & Hilman,C.M. (1989) *The Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions*, The Medical Letter Inc., New York.
- Shin,A.F. & Shrewsbury,R.P. (1985) *Evaluation of Drug Interactions*, 3rd edn, The C.V. Mosby Company, Toronto.
- Shreve,T. The Drug Master. 1984. Cincinnati, Medical Software Consortium.
Ref Type: Computer Program
- Sjöqvist,F. (1995) *FASS'95 Interaction Between Drugs-Systemic Review*, LINFO Drug Information, Stockholm.
- Tatro,D.S., Briggs,R.L., Chavez-Pardo,R., Feinberg,L.S., Hannigan,J.F., Moore,T.N., & Cohen,S.N. (1975) Detection and prevention of drug interactions utilizing an online computer system. *Drug Information Journal*, 9, 10-17.
- Tatro,D.S. (2000) *Drug Interaction Facts 2000*, Facts and Comparisons, St. Louis.

- Wisuthi,S. & Chansirikarnjana,S. (1997) Cardiovascular drug interactions in elderly patients. (Abstract).*Mahidol University Annual Research Abstracts*, 24, 112.
- World Health Organization (1995) *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index*, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo.
- Zuccherro,F.J., Hogan,M.J., Schultz,C.D., Curran,J.P., & Bremerkamp,J.P. (1999) *Evaluations of Drug Interactions*, First DataBank, St. Louis.

ภาคผนวกที่ 1.1

แฟ้มข้อมูล

รายละเอียดของภาคผนวกที่ 1 แสดงไว้ใน diskette ชื่อไฟล์ DIdatabase.zip

ภาคผนวกที่ 1.2

หนังสืออ้างอิงการกระทำระหว่างกันของยา

1. Drug Interaction Facts (DIF)

ผู้แต่ง David S. Tatro

สำนักพิมพ์ Fact and Comparison

ปีที่พิมพ์ 2000

Drug Interaction Facts รวบรวมข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยากับยา ยากับอาหาร รวมทั้งยากับสมุนไพรที่มีรายงานว่าเกิดขึ้นในคน หนังสือแสดงข้อมูลคู่ยาที่เกิดการกระทำระหว่างกันในลักษณะเป็น monograph โดยจัดให้อยู่ในเนื้อที่หนึ่งหน้ากระดาษ ตัวอย่างของ monograph แสดงดังรูปที่ ภ2-1

ข้อมูลในแต่ละ monograph มีดังนี้

Interacting drugs

คู่ยาที่เกิดการกระทำระหว่างกันแสดงในรูปชื่อทั่วไปหรือกลุ่มยา กรณีที่มีการแสดงเป็นกลุ่มยา จะมีรายชื่อยาในรูปชื่อทั่วไปที่เป็นสมาชิกในกลุ่มยานั้นๆที่มีรายงานว่าเกิดหรือมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดการกระทำปรากฏอยู่ด้านล่างด้วย

Significance

นัยสำคัญของการกระทำระหว่างกันของยาแต่ละคู่เกี่ยวข้องกับข้อมูลต่อไปนี้

Significance rating

แบ่งออกเป็น 5 ระดับโดยอาศัย severity และ documentation ดังนี้

Significance rating	Severity	Documentation
1	Major	Suspected or >
2	Moderate	Suspected or >
3	Minor	Suspected or >
4	Major/Moderate	Possible
5	Minor	Possible
	Any	Unlikely

Acetaminophen

Acetaminophen*
(eg. Tylenol)

Anticholinergics

Anisotropine	Methscopolamine (Pamine)
Atropine*	Oxybutynin (eg. Ditropan)
Belladonna	Orphenadrine (eg. Norflex)
Benzotropine (eg. Cogentin)	Procyclidine (Kemadrin)
Biperiden (Akineton)	Propantheline* (eg. Pro-Banthine)
Clidinium (Quarzan)	Scopolamine (Transderm Scop)
Dicyclomine (eg. Bentyl)	Tridihexethyl (eg. Pathulon)
Glycopyrrolate* (eg. Robinul)	Trihexyphenidyl (eg. Artane)
Hyoscyamine (eg. Anaspaz)	
Mepenzolate (Cantil)	
Methantheline (Banthine)	

Significance

5

Onset

☒ **Rapid**
☐ Delayed

Severity

☐ Major
☐ Moderate
☒ **Minor**

Documentation

☐ Established
☐ Probable
☐ Suspected
☒ **Possible**
☐ Unlikely

Effects

The onset of ACETAMINOPHEN effect may be delayed or decreased slightly, but the ultimate pharmacological effect is not significantly affected by ANTICHOLINERGICS.

Mechanism

A slight delay in the absorption of ACETAMINOPHEN from the GI tract is apparently due to decreased GI motility induced by ANTICHOLINERGICS.

Management

ACETAMINOPHEN and ANTICHOLINERGICS may be coadministered with little or no significant clinical risk.

Discussion

In a study involving six subjects, the time to peak acetaminophen concentration in plasma was more than doubled to 160 minutes and the maximum plasma concentration was reduced by one-third when IV propantheline 30 mg was administered 15 minutes before a 1.5 g oral dose of acetaminophen.¹ The 24-hour urinary excretion of acetaminophen was not affected. Rate, but not ultimate extent, of absorption was influenced by IV propantheline. Another study involving oral and IV butropium bromide (anticholinergic) suggested a variable effect on gastric emptying time and the potential rate of acetaminophen absorption in patients with gastric ulcer.²

A study involving 60 women, 30 pregnant in their first trimester, suggested that ≤ 0.3 mg IV glycopyrrolate decreased gastric emptying and delayed the absorption of acetaminophen. Atropine IV (maximum dose, 0.6 mg) did not produce a similar effect.³

¹ Nimmo J, et al. *BMJ* 1973;1:587.

³ Clark JM, et al. *Br J Anaesth* 1983;55:1195.

² Harasawa S, et al. *Tokai J Exp Clin Med* 1982;7:551.

* Asterisk indicates drugs cited in interaction reports. Based on pharmacologic and pharmacokinetic considerations, similar interactions may occur with other drugs that are listed.

Significant rating 1 หมายถึง การกระทำที่รุนแรงที่สุดและมีหลักฐานยืนยันอย่างชัดเจนที่สุด

Significant rating 5 หมายถึง การกระทำที่มีความรุนแรงน้อยที่สุดหรือยังไม่มีหลักฐานยืนยันอย่างชัดเจนหรือมีความเป็นไปได้น้อยในการเกิดการกระทำ

Onset

แสดงถึงความเร็วในการเกิดผลทางคลินิกของการกระทำใดๆ ซึ่งบ่งบอกถึงความรีบเร่งในการให้การป้องกันการเกิดผลแทรกซ้อนจากการกระทำ

Onset แบ่งออกเป็น 2 ระดับ :-

Rapid :- ผลจากการกระทำเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา การแก้ไขอย่างเหมาะสมควรรีบกระทำทันที

Delayed :- ผลจากการกระทำเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาแล้วหลายวันหรือหลายสัปดาห์ การแก้ไขไม่จำเป็นต้องกระทำทันที

Severity

บอกถึงความรุนแรงของการกระทำและบ่งชี้ความเสี่ยงและผลดีจากการใช้ยาร่วมกัน ความรุนแรงแบ่งออกเป็น 3 ระดับ ดังนี้

Major :- ผลจากการกระทำอาจรุนแรงถึงแก่ชีวิตหรือมีผลทำลายอย่างถาวร

Moderate :- ผลจากการกระทำอาจกระทบต่อสถานภาพทางคลินิกของผู้ป่วย โดยอาจจำเป็นต้องให้การรักษาเพิ่มเติม ให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล หรือต้องยืดเวลาการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วย

Minor :- ผลจากการกระทำมีความรุนแรงน้อย ไม่กระทบต่อผลในการรักษาและไม่จำเป็นต้องให้การรักษาเพิ่มเติม

Documentation

บอกระดับความน่าเชื่อถือว่าการกระทำนั้นๆสามารถทำให้เกิดผลได้ โดยขึ้นกับหลักฐานทางการแพทย์และการพิจารณาโดยกลุ่มบรรณาธิการของหนังสือ documentation แบ่งออกเป็น 5 ระดับ ดังนี้

Established :- ผล (การเปลี่ยนแปลงของฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือการกระทำต่อกันในเชิงเภสัชจลนศาสตร์) ได้ถูกพิสูจน์ว่าเกิดขึ้นจริงในการศึกษาที่มีการควบคุมอย่างดีในคน

Probable :- มีความเป็นไปได้มากกว่าผลอาจเกิดขึ้น แต่ยังไม่ได้ถูกพิสูจน์ในทางคลินิก

Suspected :-	ผลอาจเกิดขึ้น มีข้อมูลสนับสนุน แต่จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม
Possible :-	ผลสามารถเกิดขึ้นได้ แต่มีข้อมูลสนับสนุนจำกัด
Unlikely :-	ยังไม่แน่ชัด ไม่มีข้อมูลสนับสนุน

Effects

ข้อมูลเกี่ยวกับผลทางเภสัชวิทยาและผลทางคลินิกที่เปลี่ยนแปลงที่เป็นผลจากการกระทำระหว่างกันของยา

Mechanism

กลไกโดยย่อในเชิงเภสัชพลศาสตร์หรือเภสัชจลนศาสตร์ของการเกิดการกระทำ

Management

การจัดการในเชิงคลินิกที่เหมาะสม (เช่นการปรับขนาดยา การเฝ้าสังเกตผู้ป่วย)

Discussion

ข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษาการกระทำระหว่างกันของยาโดยสรุปเพื่อให้เข้าใจได้ดียิ่งขึ้น

References

เอกสารอ้างอิงหลักที่เกี่ยวข้อง

2. Evaluation of Drug Interactions (EDI)

ผู้แต่ง Zuccherro, F.J. *et al.*

สำนักพิมพ์ First DataBank, Inc.

ปีที่พิมพ์ 1999

Evaluation of Drug Interactions รวบรวมข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยากับยา ยากับอาหาร ยากับสมุนไพร ยากับการสูบบุหรี่ และยากับแอลกอฮอล์ถูกรายงานว่าเกิดขึ้นในคน ข้อมูลแสดงในลักษณะเป็น monograph เช่นเดียวกับ Drug Interaction Facts แต่มีรายละเอียดในแต่ละหัวข้อมากกว่า ตัวอย่างของ monograph แสดงดังรูปที่ ภ2-2

Allopurinol-Aluminum Hydroxide

Summary: In three case reports, patients on chronic hemodialysis received concurrent allopurinol (300mg/day) and aluminum hydroxide (5.7G/day) for high uric acid and phosphate concentrations.¹ In each patient, the uric acid level did not decrease for one to two months during concurrent therapy. However, when the three patients were advised to separate the administration times of the two drugs by three hours, the uric acid levels decreased within one month by 40.6%, 65.4%, and 65.8%. In one patient, a rechallenge giving the two drugs simultaneously showed a 50.6% rise in uric acid concentration.

Related Drugs: Although documentation is lacking, all antacids (e.g., aluminum carbonate, magnesium carbonate, magnesium hydroxide [see Appendix]) may change the rate or extent of absorption of concomitantly administered allopurinol,¹ therefore a similar interaction may be expected to occur. There are no drugs related to allopurinol.

Mechanism: It is possible that aluminum hydroxide decreased the gastrointestinal absorption of allopurinol by changing either gastrointestinal transit time or pH, or by binding or chelating allopurinol.¹

Recommendations: Patients should be advised to take aluminum hydroxide at least three hours after taking allopurinol because this was shown to circumvent the interaction.¹

Reference

1. Weissman, I., and Krivoy, N.: Interaction of aluminum hydroxide and allopurinol in patients on chronic hemodialysis (letter), *Ann. Intern. Med.* **107**:787, 1987.

Allopurinol-Aluminum Hydroxide

3-Minimally Clinically Significant

Potential Effects

Aluminum hydroxide may decrease the absorption of allopurinol. This may lead to a decrease in allopurinol action, resulting in increased uric acid levels.

Recommendations

Patients should be advised to take aluminum hydroxide at least three hours after taking allopurinol because this was shown to circumvent the interaction.

EDI (C) April, 1988, The Hearst Corporation

1/0.70

รูปที่ ๓2-2 ตัวอย่าง monograph จาก Evaluation of Drug Interactions

ข้อมูลในแต่ละ monograph มีดังนี้

Interacting drugs

ยาที่มีการกระทำต่อกันถูกแสดงในรูปชื่อทั่วไป ประเภทของยาอาจเป็นยาเดี่ยวหรือกลุ่มยา

Significance code

นัยสำคัญแบ่งออกเป็น 4 ระดับ ดังนี้

- 1 มีนัยสำคัญเชิงคลินิกสูง ผลที่เกิดอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยอย่างมาก
มีความเป็นไปได้สูงที่จะเกิดขึ้น หรือพบบ่อย และมีหลักฐานยืนยันชัดเจน
- 2 มีนัยสำคัญเชิงคลินิกปานกลาง ผลที่เกิดเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยปานกลาง มี
ความเป็นไปได้น้อยที่จะเกิดขึ้นหรือพบน้อย หรือขาดหลักฐานยืนยัน
- 3 มีนัยสำคัญเชิงคลินิกน้อย ผลที่เกิดเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยน้อย มีความ
เป็นไปได้ได้น้อยที่จะเกิดขึ้นหรือพบไม่บ่อย หรือขาดหลักฐานยืนยัน
- 4 ไม่มีนัยสำคัญเชิงคลินิก ผลอาจเกิดขึ้นได้แต่ไม่มีนัยสำคัญเชิงคลินิก

Summary

ผลของการกระทำระหว่างกันของยา

Related drugs

ยาหรือสารอื่นที่มีความสัมพันธ์กับยาที่มีการกระทำต่อกันในเชิงโครงสร้างทางเคมีฤทธิ์ทางเภสัช

วิทยา หรือเภสัชจลนศาสตร์

Mechanism

กลไกการเกิดการกระทำระหว่างกันของยา

Recommendations

ข้อแนะนำการจัดการที่เหมาะสม

References

เอกสารอ้างอิงที่เกี่ยวข้อง

Tables

บทสรุปข้อมูลการกระทำระหว่างกันของยา ได้แก่ ยาที่มีการกระทำต่อกัน ผล และข้อแนะนำ เพื่อ
ความรวดเร็วในการดูข้อมูล

3. Hansten and Horn's Managing Clinically Important Drug Interactions (MCID)

ผู้แต่ง Hansten, P.D. & Horn, J.R.

สำนักพิมพ์ Applied Therapeutics, Inc.

ปีที่พิมพ์ 1998

Hansten and Horn's Managing Clinically Important Drug Interactions รวบรวมข้อมูลการ
กระทำระหว่างกันของยากับยาในรูปแบบที่ซื้อทั่วไปและแสดงเป็น monograph ซึ่งแสดงตัวอย่างดังรูปที่ ๓5-3
แต่ละ monograph ประกอบด้วยข้อมูลดังนี้

Summary

ข้อมูลโดยย่อของผลการกระทำระหว่างกันของยา

Risk factors

ปัจจัยเสี่ยงเฉพาะที่มีผลต่อความรุนแรงของการกระทำระหว่างกันของยา (เช่น อายุ โรค)

Related drugs

ยาหรือสารอื่นที่มีความสัมพันธ์กับยาที่มีการกระทำต่อกันในเชิงโครงสร้างทางเคมี ฤทธิ์ทางเภสัช
วิทยา หรือเภสัชจลนศาสตร์ ที่อาจเกิดการกระทำต่อกัน

Management options

ข้อแนะนำการจัดการที่เหมาะสม โดยได้สรุปไว้ในระดับนัยสำคัญด้วย ดังนี้

ระดับ 1 หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกัน

ระดับ 2 ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกัน ยกเว้นถ้ามีผลดีมากกว่าผลเสีย และควรเฝ้า
สังเกตผู้ป่วย

ระดับ 3 ใช้ยาร่วมกันได้โดยควรปฏิบัติตามข้อแนะนำ

References

เอกสารอ้างอิงหลักที่เกี่ยวข้อง

Acetaminophen (Tylenol)**3****Cholestyramine (Questran)**

Summary: Cholestyramine markedly reduces plasma acetaminophen concentrations and probably reduces acetaminophen therapeutic response.

Risk Factors: No specific risk factors known.

Related Drugs: **Colestipol (Colestid)** probably would reduce plasma acetaminophen concentrations also, but clinical studies are lacking.

Management Options:

- **Circumvent/Minimize.** Give acetaminophen 2 hr before or 6 hr after cholestyramine.
- **Monitor** for reduced acetaminophen effects if combination is given.

References:

1. Dordoni B et al. Reduction of absorption of paracetamol by activated charcoal and cholestyramine: a possible therapeutic measure. Br Med J. 1973;3:86.

Acetaminophen (Tylenol)**3****Ethanol (Ethyl Alcohol)**

Summary: Substantial evidence indicates that chronic, excessive alcohol ingestion increases the toxicity of high therapeutic doses or overdoses of acetaminophen, while preliminary evidence indicates that acute alcohol intoxication protects against acetaminophen overdose toxicity.

Risk Factors:

- **Dosage Regimen.** The increased risk of acetaminophen hepatotoxicity occurs primarily with excessive doses of acetaminophen in the presence of chronic, excessive alcohol ingestion.

Related Drugs: No information available.

Management Options:

- **Circumvent/Minimize.** Patients who chronically ingest large amounts of alcohol (e.g., several drinks a day or more) should be warned to avoid taking large and/or prolonged doses of acetaminophen.
- **Monitor.** When monitoring serum acetaminophen following acute acetaminophen overdose in alcohol abusers, be aware that acetylcysteine may be indicated even if the serum acetaminophen concentration is below the "action line" on the standard nomogram. This is probably due to the ability of alcohol to enhance acetaminophen

Significance Classification

- ① - **Avoid Combination.** Risk always outweighs benefit.
- ② - **Usually Avoid Combination.** Use combination only under special circumstances.
- ③ - **Minimize Risk.** Take action as necessary to reduce risk.

รูปที่ ๓2-3 ตัวอย่าง monograph จาก Hansten and Horn's Managing Clinically Important Drug Interactions

บทที่ 7

หลักการและเหตุผล

การกระทำระหว่างกันของยา (drug interaction) มีโอกาสเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาตั้งแต่สองชนิดขึ้นไปรวมกัน ผลจากการกระทำอาจเป็นผลที่พึงประสงค์เช่นทำให้เสริมฤทธิ์ในการรักษา หรืออาจเป็นผลที่ไม่พึงประสงค์เช่นทำให้ฤทธิ์ในการรักษาลดลง เกิดอาการข้างเคียง หรือเกิดความเป็นพิษจากยา ซึ่งผลที่ตามมาคือทำให้ขาดประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยา เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา รวมทั้งลดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

ในต่างประเทศมีการศึกษาเกี่ยวกับการกระทำระหว่างกันของยาอย่างกว้างขวางมาเป็นเวลานาน โดยจะเห็นได้จากงานการวิจัยที่นอกจากจะเน้นถึงกลไกและผลทางเภสัชวิทยาคลินิกแล้วยังมุ่งเน้นเกี่ยวกับอุบัติการณ์ การพัฒนาวิธีตรวจหา การเฝ้าระวังทั้งในระดับร้านยาเภสัชชุมชนและโรงพยาบาล สำหรับในประเทศไทยการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสามประเด็นสุดท้ายมีค่อนข้างจำกัด ส่วนใหญ่มุ่งเน้นการศึกษาหาคู่ยาที่อาจเกิดการกระทำระหว่างกัน กลไกที่ใช้อธิบายและผลทางคลินิกที่เกิดขึ้น การศึกษาในเชิงอุบัติการณ์ยังเกี่ยวข้องกับจำนวนผู้ป่วยและใบสั่งยาที่ค่อนข้างน้อย และจำกัดอยู่เฉพาะกลุ่มยาบางกลุ่ม ซึ่งอาจเป็นเพราะวิธีการตรวจหาที่ยังคงทำด้วยมือโดยอาศัยเอกสารอ้างอิงซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ยังไม่มีมีการพัฒนาระบบการเฝ้าระวังการเกิดการกระทำระหว่างกันของยาในโรงพยาบาล

สำหรับโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ซึ่งเป็นโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยขนาดใหญ่ในภาคใต้ที่ในแต่ละวันมีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาเป็นจำนวนมาก ฝ่ายเภสัชกรรมของโรงพยาบาลได้ตระหนักถึงความสำคัญของการกระทำระหว่างกันของยาโดยมีการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาจากใบสั่งยา อย่างไรก็ตามเนื่องจากใบสั่งยามีจำนวนมากในทางปฏิบัติจึงเป็นการสุ่มทำกับยาบางชนิดที่ผลการกระทำอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อคนไข้หรือเกิดผลเสียต่อการรักษา วิธีการตรวจหาทำด้วยมือโดยใช้ความรู้ของเภสัชกรหรืออ้างอิงกับเอกสารอ้างอิงเกี่ยวกับการกระทำระหว่างกันของยา ถ้าหากตรวจพบจะรายงานกลับไปยังแพทย์ผู้สั่งยาให้ทราบ ดังนั้นเนื่องจากยังไม่เคยมีการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาอย่างต่อเนื่องจึงยังไม่มีตัวเลขที่แท้จริงของอุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยาในโรงพยาบาลแห่งนี้

จากโครงการวิจัยในระยะที่ 1 คณะผู้วิจัยได้พัฒนาระบบความรู้และขั้นตอนวิธี (algorithm) สำหรับระบบฐานข้อมูลเพื่อใช้ตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาในโรงพยาบาลในประเทศไทย ซึ่งผลการพัฒนาและทดสอบพบว่าระบบสามารถทำงานได้อย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ และสามารถรองรับฐานข้อมูลใบสั่งยาขนาดใหญ่ได้ เพื่อให้ทราบอุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จึงควรศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดการกระทำระหว่างกันของยาโดยนำระบบฐานข้อมูลที่ได้พัฒนาขึ้นในระยะที่ 1 เป็นเครื่องมือในการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาที่เป็นไปได้ (potential

drug interaction) รวมทั้งศึกษาอุบัติการณ์และคู่ยาที่ให้ผลในเชิงคลินิกหรือคู่ยาที่มีนัยสำคัญเชิงคลินิก (clinical drug interaction) ด้วย ข้อมูลที่ได้สามารถนำไปเผยแพร่ให้เป็นประโยชน์ต่อทั้งโรงพยาบาล สงขลานครินทร์และโรงพยาบาลอื่นในประเทศไทยได้

บทที่ 8

บทบทวนวรรณกรรม

รายงานวิจัยการศึกษาการกระทำระหว่างกันของยา

รายงานผลการวิจัยในต่างประเทศหลายฉบับแสดงให้เห็นว่าการกระทำระหว่างกันของยาพบได้ค่อนข้างบ่อย อุบัติการณ์มีค่าแตกต่างกันไปขึ้นกับรูปแบบและวิธีการศึกษา การศึกษาการกระทำระหว่างกันของยาซึ่งรายงานโดยนายแพทย์ Robert B. Tally (Anonymous, 1972) ที่ทำโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังเกี่ยวกับการได้รับยาของคนไข้จำนวน 41,996 คน จากระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลในแคลิฟอร์เนีย พบว่าอุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยามีค่าเท่ากับ 7.57% ของจำนวนคนไข้ทั้งหมด การกระทำระหว่างกันของยาที่พบบ่อยคือ digitalis (72.3%), coumarins (53.4%), antidiabetics (30.6%), uricosurics (28.61%), guanethidine (7.6%), และ antacids (5.3%) ผู้วิจัยให้ความเห็นว่าอุบัติการณ์นี้ถึงแม้จะไม่ใช่อุบัติการณ์ของการเกิดผลที่มีนัยสำคัญเชิงคลินิกแต่ก็เป็นสิ่งที่ผู้เกี่ยวข้องควรให้ความสนใจและควรมีการศึกษาต่อไป

ในปี ค.ศ.1979 Mitchell และคณะได้ศึกษาการเกิดการกระทำระหว่างกันของยาในผู้ป่วยนอกจำนวน 662 คน ของแผนกอายุรกรรมของโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในช่วงระยะเวลา 2 เดือน จากการตรวจสอบบันทึกการใช้ยาของคนไข้พบว่าการกระทำระหว่างกันของยาที่จัดอยู่ในชั้นรุนแรงอย่างน้อยหนึ่งคู่ในคนไข้จำนวน 160 คน (24.2%) หรือมีคู่ยาที่เกิดการกระทำทั้งหมด 223 คู่ ในคนไข้จำนวนนี้มีเพียง 36 คนที่ถูกคัดเลือกเพื่อติดตามผลขั้นคลินิกโดยใช้เกณฑ์คือคนไข้มีอาการจากผลการกระทำของยาและมีผลตรวจจากห้องปฏิบัติการสนับสนุนซึ่งจากการติดตามผลพบว่ามีคนไข้จำนวน 2 คนได้รับผลในเชิงคลินิก

Kurfees และ Dotson (1987) ได้ศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยาโดยแบ่งเป็นการกระทำระหว่างยากับยา ยากับอาหาร และยากับอัลกอฮอล์ การศึกษาทำโดยการสุ่มผู้ป่วยจำนวน 400 คนจากประชากรที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไปที่มาที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง ผลการศึกษาพบว่าการกระทำระหว่างกันของยาจำนวนทั้งหมด 1,052 คู่ โดยในจำนวนนี้เป็นการกระทำระหว่างยากับยาอยู่ 426 คู่ (40%) และมี 115 คู่ (27%) ที่มีนัยสำคัญเชิงคลินิก

ในปี ค.ศ.1991 Costa ได้รายงานผลการศึกษาการกระทำระหว่างกันของยาที่เป็นไปได้ในผู้ป่วยสูงอายุ จากการเรียกข้อมูลประวัติการรักษาที่อยู่ในระบบคอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปที่มาที่ Family Practice Center, Barberton Citizens Hospital, Ohio ในปี 1989 แล้วสุ่มตัวอย่างจำนวน 100 คน เพื่อตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยา คณะผู้วิจัยพบว่าคนไข้จำนวน 27 คนได้รับยาที่มีการกระทำระหว่างกันอย่างน้อย 1 คู่ โดยมีการกระทำระหว่างกันทั้งหมด 37 คู่ และยาที่พบว่าเกิดการกระทำระหว่างกันบ่อยที่สุดคือ digoxin, beta-blockers, oestrogen, oral hypoglycaemic agents และ diuretics

Dwiprahasto และคณะ (1995) ได้ศึกษาการกระทำระหว่างกันของยาที่เป็นไปได้ในคนไข้เด็กที่มีอายุต่ำกว่า 10 ปี ในสถานพยาบาลเอกชนทุกแห่งใน Yogyakarta, Indonesia การศึกษาเป็นแบบ cross-sectional โดยเก็บข้อมูลการใช้ยาจากใบสั่งยาในช่วงเวลา 1 สัปดาห์ จากใบสั่งยาทั้งหมดจำนวน 1,087 ใบ มี 180 ใบ (16.56%) ที่พบการกระทำระหว่างกันของยา โดยคู่ยาที่พบบ่อยคือ phenobarbital และ prednisolone (17.2%)

ในปี ค.ศ.1996 Chan และคณะได้ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยา นัยสำคัญเชิงคลินิกและปัจจัยเสี่ยง โดยเก็บข้อมูลจากคนไข้ใน จำนวน 357 คน จากแผนกอายุรกรรมของ Prince of Wales Hospital, Hong Kong จากการตรวจสอบแฟ้มประวัติการรักษาพบว่ามีคนไข้จำนวน 177 คน (49.3%) ได้รับยาที่มีการกระทำระหว่างกัน หรือคิดเป็น 560 คู่ยาซึ่งมี 65 คู่ที่มีนัยสำคัญเชิงคลินิก (26 คน; 7.3%) นอกจากนี้จากการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการกระทำระหว่างกันของยา คือ จำนวนชนิดยาที่ได้รับพร้อมกัน คนสูงอายุ เพศหญิงและความบกพร่องของการทำงานของไต

ต่อมา Grönroos และคณะ (1997) ได้รายงานการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยาที่พบในผู้ป่วยในจำนวน 2,547 คน ที่ Turku University Central Hospital, Finland ผลการศึกษาพบว่าการกระทำระหว่างกันของยาในระดับรุนแรงจำนวนทั้งสิ้น 326 คู่ เกิดขึ้นกับคนไข้จำนวน 173 คน (6.8%) โดยคู่ยาที่พบบ่อยที่สุดคือ calcium salts และ fluoroquinolones

ในขณะที่การเกิดการกระทำระหว่างกันของยาได้มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางในต่างประเทศ การศึกษาวิจัยเรื่องนี้ในประเทศไทยยังมีค่อนข้างน้อย เท่าที่สืบค้นได้ (จาก Thai Index Medicus) พบว่ามีรายงานการวิจัยสามฉบับที่เป็นการศึกษาการกระทำระหว่างกันของยาทุกกลุ่ม รายงานฉบับหนึ่งศึกษาโดยพวงเพ็ญ วิรุฒเสน (2537) ซึ่งได้ศึกษาอัตราการเกิดการกระทำระหว่างกันของยาในใบสั่งยาผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร ในช่วงเวลา 2 สัปดาห์ จากใบสั่งยาที่มีโอกาสเกิดการกระทำระหว่างยา 2,643 ใบจากทั้งหมด 3,119 ใบ พบว่า 13.09% เป็นใบสั่งยาที่มีการกระทำระหว่างกันของยา 1 คู่ และ 6.92 % เป็นใบสั่งยาที่มีการกระทำระหว่างกันของยามากกว่า 1 คู่

รายงานฉบับต่อมาโดยมุกดา ศุภกาญจน์ และคณะ (2538) ข้อมูลการใช้ยาถูกเก็บจากใบสั่งยาผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลพส.5 (โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา, โรงพยาบาลสุรินทร์, โรงพยาบาลบุรีรัมย์, โรงพยาบาลชัยภูมิและโรงพยาบาลศรีสะเกษ) ในช่วงเวลา 3 เดือน คู่ยาที่พิจารณา คือ ยาที่การกระทำระหว่างกันมีนัยสำคัญเชิงคลินิกสูงซึ่งมีจำนวน 40 คู่ (รายละเอียดแสดงไว้ในภาคผนวกของรายงาน) จากใบสั่งยาทั้งหมดจำนวน 188,543 ใบ พบว่ามี 532 ใบ (0.28%) ที่มีการกระทำระหว่างกันของยาที่มีนัยสำคัญเชิงคลินิกสูง คู่ยาที่พบการกระทำระหว่างกันบ่อยที่สุดคือ norfloxacin และ antacid (30.45%)

สำหรับรายงานอีกฉบับหนึ่งเขียนโดย วัฒนาพรพน และสุทธิณี (2539) ซึ่งได้รายงานผลการศึกษการกระทำระหว่างกันของยาที่เป็นไปได้โดยเก็บข้อมูลจากใบสั่งยาผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลมหาราช

นครราชสีมาในช่วงเวลา 3 เดือน ใบสั่งยาที่ศึกษาเป็นใบสั่งยาที่มียาที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกายตั้งแต่สองชนิดขึ้นไปและพิจารณาผู้ป่วยจำนวน 40 คู่ (เช่นเดียวกับ มุกดาและคณะ; 2538) ผลการศึกษาพบว่า จากใบสั่งยาทั้งหมด 60,137 ใบมี 125 ใบ (0.21%) ที่มีการกระทำระหว่างกันของยา และคู่ยาที่พบบ่อยที่สุดคือ theophylline และ erythromycin (16%)

นอกจากนี้ยังมีรายงานการวิจัยอีกสี่ฉบับที่ศึกษาในประเทศไทยแต่เป็นการศึกษาการกระทำระหว่างกันของยาเฉพาะกลุ่ม ฉบับแรกรายงานโดยอุษณีย์ กิตติวงศ์สุนทร (2537) ซึ่งศึกษาการกระทำระหว่างกันของยาลดกรดในใบสั่งยาผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลสุรินทร์ การศึกษาเป็นแบบ cross-sectional ข้อมูลได้จากใบสั่งยาที่มียาดังแต่สองชนิดขึ้นไปและมียาลดกรดอยู่ด้วย ระยะเวลาการเก็บข้อมูล 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่า จากใบสั่งยาจำนวนทั้งสิ้น 33,638 ใบ โดยมีใบสั่งยาที่มียาลดกรดอยู่ด้วย 3,531 ใบ มีการกระทำระหว่างกันของยาลดกรด 1,355 ใบ (38.4%) การกระทำระหว่างกันเมื่อคิดเป็นจำนวนคู่ยาพบว่าจากจำนวนคู่ยาทั้งหมดที่มียาลดกรดอยู่ด้วย 8,671 คู่ มีคู่ยาที่มีการกระทำระหว่างกันอยู่ 1,666 คู่ (19.2%) ส่วนใหญ่การกระทำระหว่างกันมีนัยสำคัญเชิงคลินิกน้อย (1,389 คู่; 83.4%) ยาที่พบว่ามี การกระทำระหว่างกันกับยาลดกรดบ่อยที่สุดคือ cimetidine

รายงานฉบับที่สองเป็นของสายัณห์ เลิศวิชา และคณะ (2539) ซึ่งเป็นกลุ่มเภสัชกร โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ได้ศึกษาการเกิดการกระทำระหว่างกันของยากลุ่ม fluoroquinolone โดยทำการเก็บใบสั่งยาผู้ป่วยนอกที่ได้รับยากลุ่มนี้เพื่อหาโอกาสการเกิดการกระทำระหว่างกันกับยากลุ่ม antacid (aluminium/magnesium hydroxide), iron salt, และsucralfate การศึกษาเป็นแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ในช่วงเวลา 1 เดือน จากใบสั่งยาทั้งหมดจำนวน 13,595 ใบ พบว่า 25.76% (42/163 ใบสั่งยาที่มี fluoroquinolone) มีการกระทำระหว่างกันของยากลุ่มนี้ และเมื่อพิจารณายาแต่ละชนิดในกลุ่มนี้พบว่า norfloxacin มีโอกาสเกิดการกระทำระหว่างกันมากที่สุด คือ 28.55% (36/126)

รายงานฉบับที่สาม อูมาพร ผจกรักษ์ (2539) ซึ่งได้ศึกษาการเกิดการกระทำระหว่างกันของยาลดกรดกับยาอื่นในใบสั่งยาผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลบ้านโป่งในช่วงเวลา 3 เดือน พบว่าจากจำนวนใบสั่งยา 2,044 ใบซึ่งมีการสั่งจ่ายยาลดกรดร่วมกับยาอื่นที่เป็นยาขับประทาน มีใบสั่งยาที่มีการกระทำระหว่างกันของยา 1,075 ใบ (52.59%)

รายงานฉบับที่สี่ Wisuthi และ Chansirikarnjana (1997) ได้เสนอเป็นบทคัดย่อไว้ในหนังสือรวมบทคัดย่อของมหาวิทยาลัยมหิดลเกี่ยวกับการเกิดการกระทำระหว่างกันของยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ต่อหัวใจและหลอดเลือดโดยทำการศึกษาจากใบสั่งยาของผู้ป่วยสูงอายุจำนวน 233 คน จากแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลรามาริบัติ (รายละเอียดเกี่ยวกับผู้ป่วยไม่ได้แสดงไว้) โดยเฉลี่ยผู้ป่วยได้รับยาจำนวน 4.05 ± 2.12 (ตั้งแต่ 1 ถึง 13) ชนิด/วัน มีการกระทำระหว่างกันของยาเกิดขึ้น 125 คู่ กับผู้ป่วยทั้งสิ้น 83 คน (35.62%) สัดส่วนการกระทำระหว่างกันของยาที่มีนัยสำคัญเชิงคลินิกในระดับรุนแรงมาก ปานกลาง และน้อย เท่ากับ 34.40%, 62.40%, และ 3.20% ตามลำดับ

จากรายงานผลการวิจัยดังกล่าวข้างต้นจะเห็นว่าการกระทำระหว่างกันของยานั้นเป็นสถานการณ์ที่เกิดขึ้นได้ทั่วไปในโรงพยาบาลทั้งในและต่างประเทศด้วยอุบัติการณ์ที่แตกต่างกันไป และส่วนหนึ่งของการกระทำที่เป็นไปได้มีนัยสำคัญเชิงคลินิก ในส่วนของวิธีการศึกษาเป็นที่น่าสังเกตว่าจำนวนใบสั่งยาหรือจำนวนผู้ป่วยยังคงค่อนข้างน้อยและระยะเวลาที่ศึกษาค่อนข้างสั้น สำหรับรายงานการวิจัยของต่างประเทศ ในปี ค.ศ.1972 โดย R.B. Tally เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยจำนวนมากที่สุด (เกือบ 42,000 คน) และใช้เวลาในการเก็บข้อมูลนานที่สุด (1 ปี) สำหรับรายงานการวิจัยของในประเทศไทย มุกดา ศุภกาญจน์ และคณะ (2538) แม้จะได้รวบรวมใบสั่งยาจำนวนมาก (เกือบ 200,000 ใบ) แต่เป็นใบสั่งยาจากโรงพยาบาล 5 แห่งรวมกัน ส่วนจำนวนผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องไม่ปรากฏในรายงาน และระยะเวลาการเก็บข้อมูลนานที่สุดคือ 3 เดือน ส่วนวิธีการตรวจหา นั้นผู้วิจัยบางคนจะทำได้ด้วยมือโดยอาศัยการอ้างอิงจากเอกสารตำราที่เป็นที่ยอมรับซึ่งเป็นวิธีที่ใช้เวลามากซึ่งถ้ามีข้อมูลจำนวนมากอาจทำให้การตรวจหาผิดพลาดได้ง่าย ผู้วิจัยบางคนจะนำระบบคอมพิวเตอร์เข้ามาช่วยตรวจหา ทำให้สะดวกและรวดเร็วแต่วัตถุประสงค์เน้นเพื่อหาอุบัติการณ์ของการกระทำระหว่างกันของยาหรือเพื่อทดสอบการใช้งานของโปรแกรมที่พัฒนาขึ้นเท่านั้น

บทที่ 9

วัตถุประสงค์

โครงการวิจัยระยะที่ 2

การศึกษาวิจัยเชิงเภสัชระบาดวิทยาเกี่ยวกับการกระทำระหว่างกันของยาในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

วัตถุประสงค์ :-

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการกระทำระหว่างกันของยาที่เป็นไปได้
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์ของการกระทำระหว่างกันของยาที่เป็นไปได้
3. เพื่อศึกษาผู้ป่วยที่ให้ผลการกระทำระหว่างกันเชิงคลินิก และผลทางคลินิกที่เกิดขึ้น

บทที่ 10

ระเบียบวิธีวิจัย

1. การศึกษาอุบัติการณ์ของผลกระทบระหว่างกันของยาที่เป็นไปได้ (potential drug interactions)

1) ข้อมูลใบสั่งยา

วิธีวิจัยเป็นแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังโดยเรียกข้อมูลใบสั่งยาผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลสงขลา นครินทร์ ในช่วงเวลาระหว่างวันที่ 1 มกราคม ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2543 (1 ปี) จากระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล ข้อมูลประกอบด้วยรายการยาที่สั่งจ่าย วันที่ที่สั่งจ่าย ภาควิชาหรือหน่วยที่แพทย์สั่งจ่าย เลขที่โรงพยาบาล (hospital number; HN) วันเดือนปีเกิด และ เพศของผู้ป่วย เพื่อเป็นการรักษาความลับของผู้ป่วย โปรแกรมเมอร์ผู้ดูแลข้อมูลของโรงพยาบาลได้แปลงเลขที่โรงพยาบาลของผู้ป่วยจากเดิมให้เป็นเลขที่ใหม่ก่อนนำส่งข้อมูลให้แก่ผู้วิจัย ข้อมูลเลขที่โรงพยาบาลชุดเดิมยังคงอยู่ที่โปรแกรมเมอร์เพื่อใช้สำหรับการเก็บข้อมูลเชิงคลินิก

2) วิธีการตรวจหา

ข้อมูลใบสั่งยาทั้งหมดถูกนำมาตรวจหาการกระทบระหว่างกันของยาที่เป็นไปได้ โดยใช้ระบบฐานข้อมูลการกระทบระหว่างกันของยาที่พัฒนาได้จากโครงการวิจัยระยะที่ 1

การตรวจหามี 2 แบบคือ

- การตรวจหาการกระทบระหว่างกันของยาที่เกิดขึ้นในใบสั่งยาเดียวกัน

ในที่นี้ใบสั่งยาหมายถึง ใบสั่งยาที่ถูกสั่งให้แก่ผู้ป่วยคนหนึ่งๆ โดยแพทย์คนหนึ่งๆ ภายใน 1 วัน

- การตรวจหาการกระทบระหว่างกันของยาที่เกิดขึ้นข้ามใบสั่งยา ในระยะเวลา 1, 3, และ 7 วัน

ในที่นี้ใบสั่งยาหมายถึง ใบสั่งยาที่ถูกสั่งให้แก่ผู้ป่วยคนหนึ่งๆ ภายใน 1, 3, และ 7 วันตามลำดับ

3) การวิเคราะห์และแสดงผลข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทำโดยอาศัยโปรแกรม Microsoft Access 2000 Thai edition ข้อมูลการกระทบระหว่างกันของยาที่เป็นไปได้ถูกแสดงในรูปของจำนวนคู่ยา ใบสั่งยาที่เกิดการกระทำ และอุบัติการณ์ซึ่งคำนวณโดยอาศัยสูตรดังนี้

$$\text{อุบัติการณ์} = \frac{\text{จำนวนใบสั่งยาที่พบการกระทบระหว่างกันของยา} \times 100}{\text{จำนวนใบสั่งยาที่มียาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป}}$$

แสดงผลการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาจำแนกตามระดับนัยสำคัญของการกระทำ
ภาควิชาที่แพทย์สังกัด อายุ เพศของผู้ป่วย จำนวนรายการยาต่อใบสั่งยาที่ผู้ป่วยได้รับ

2. การศึกษานัยสำคัญเชิงคลินิกของการกระทำระหว่างกันของยา (clinical drug interactions)

1) ตัวอย่างใบสั่งยา

ในการศึกษานี้มีสมมติฐานว่าการมีคู่ยาที่เป็นไปได้ที่จะเกิดการกระทำต่อกันเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่าง
หนึ่งต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์ ดังนั้นจากข้อมูลใบสั่งยาที่ตรวจพบการกระทำระหว่างกันของยาที่เป็น
ไปได้ที่มีระดับนัยสำคัญสูงสุด (ระดับ 1) ทำการสุ่มตัวอย่างใบสั่งยาแบบอิสระ ขนาดตัวอย่าง (n)
คำนวณโดยคาดคะเนว่าโอกาสพบผลเชิงคลินิกเท่ากับ 10% โดยอาศัยสูตรดังนี้

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

โดยที่ $Z = 1.96$ ที่ 95% confidence interval

$p =$ ในที่นี้กำหนดให้เท่ากับ 0.1

$q = 1-p$

$d =$ ค่าความคลาดเคลื่อน ในที่นี้กำหนดให้เท่ากับ 0.05

จากสูตรดังกล่าวทำการสุ่มตัวอย่างใบสั่งยาที่ตรวจพบคู่ยาที่มีการกระทำต่อกันที่เป็นไปได้ที่มี
ระดับนัยสำคัญสูงสุด (เท่ากับ 1) จำนวน 130 ใบ (กลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง) กลุ่มตัวอย่างกระจายเป็นกลุ่ม
ย่อยอย่างเป็นสัดส่วนในแต่ละคู่ยาที่ตรวจพบ (ภาคผนวกที่ 2.1)

สุ่มตัวอย่างใบสั่งยาที่ตรวจพบว่าไม่มีคู่ยาที่มีการกระทำต่อกัน (กลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง) กำหนดให้
เป็นกลุ่มควบคุม โดยมีการกระจายของจำนวนรายการยาต่อใบเหมือนกับกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง (ภาค
ผนวกที่ 2.2)

2) ผู้เก็บข้อมูล

ผู้เก็บข้อมูลประกอบด้วยกลุ่มเภสัชกรประจำโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จำนวน 6 คน และ
เภสัชกรหัวหน้ากลุ่ม 1 คน ทุกคนเป็นผู้ที่มีประสบการณ์ในการอ่านเวชระเบียนและเก็บข้อมูลผลไม่พึง
ประสงค์จากการใช้ยามาเป็นเวลานานไม่น้อยกว่า 5 ปี หัวหน้ากลุ่มเป็นผู้ชี้แจงวิธีการเก็บและกรอกข้อมูลลง
ในแบบฟอร์มการเก็บข้อมูล (ภาคผนวกที่ 2.3)

3) วิธีการเก็บข้อมูล

เก็บข้อมูลเชิงคลินิกเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events) ใดๆ จากเวชระเบียนผู้
ป่วยในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงและกลุ่มควบคุม โดยอาศัยแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลที่พัฒนาขึ้นเอง (ภาคผนวก
ที่ 2.4)

การเก็บข้อมูลแบ่งเป็น 2 ส่วนใหญ่ๆ

- ส่วนที่ 1 เป็นการเก็บข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับตัวผู้ป่วย (ได้แก่ เลขที่โรงพยาบาล อายุ เพศ ประวัติ การมาโรงพยาบาล การวินิจฉัยโรค) การเก็บข้อมูลเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามรายการ (check list) ที่กำหนดไว้ในแบบฟอร์ม

- ส่วนที่ 2 เป็นการประเมินความเป็นไปได้ที่เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จะเป็นผลมาจากการกระทำระหว่างกันของยา การประเมินเป็นไปตามเงื่อนไขที่กำหนดในแบบฟอร์ม โดยผลการประเมินแบ่งเป็น 5 ระดับ คือ ใช้นั่นนอน (definite) น่าจะใช้ (probable) อาจจะใช้ (possible) ไม่น่าจะใช้ (unlikely) และ ยังสรุปไม่ได้

ในการเก็บข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในที่มีปัจจัยเสี่ยงและกลุ่มควบคุม ผู้เก็บข้อมูลไม่ทราบว่าจะระบุเป็นชุดใดเป็นของกลุ่มใด

3) การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ความเสี่ยงของการมีคู่ยาที่มีความเป็นไปได้ที่จะเกิดการกระทำต่อกันต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยหาค่า odd ratio โดยอาศัยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ SPSS 10. 0 for windows ความสอดคล้องกันระหว่างผู้เก็บข้อมูล (interrater agreement; $\hat{k}$) วิเคราะห์โดยใช้สถิติ kappa และคำนวณค่า standard error (s.e.) โดยกำหนดสมมติฐานศูนย์ (null hypothesis) ว่า $\hat{k} = 0$ (Fleiss, 1981)

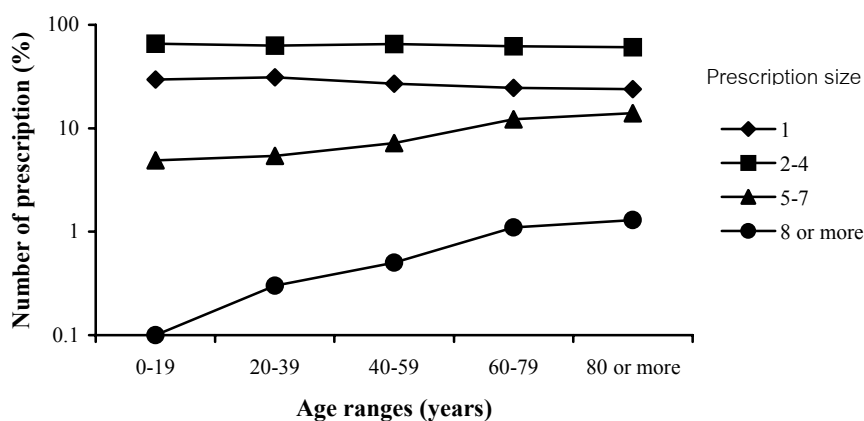
บทที่ 11

1. การกระทำระหว่างกันของยาที่เป็นไปได้

ในช่วงปี พ.ศ. 2543 มีผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์โดยได้รับใบสั่งยาทั้งสิ้นจำนวน 124,910 คน ผู้ป่วยมีอายุอยู่ระหว่าง 0 ถึง 100 ปี หรือมีอายุเฉลี่ย 39.0 ปี ส่วนใหญ่ผู้ป่วยอยู่ในวัยผู้ใหญ่ (อายุระหว่าง 30-39.9 ปี) ซึ่งคิดเป็น 30.8% และวัยกลางคน (อายุระหว่าง 40-59.9 ปี) ซึ่งคิดเป็น 27.4% อัตราส่วนของผู้ป่วยเพศชายต่อเพศหญิงคิดเป็น 40.5:59.5

ผู้ป่วยจำนวน 45% หรือ 56,104 คน มารับการรักษาที่โรงพยาบาลเพียง 1 ครั้งในช่วง 1 ปี นั่นคือผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นผู้ที่มีใบสั่งยาจำนวน 1 ใบ/คน/ปี ผู้ป่วยส่วนที่เหลืออีก 55% หรือ 68,806 คน มาโรงพยาบาลมากกว่า 1 ครั้ง และมีใบสั่งยาอยู่ระหว่าง 2 ถึง 53 ใบ/คน/ปี

ช่วงเวลา 1 ปี มีใบสั่งยาทั้งหมด 360,418 ใบ โดย 71.8% หรือ 258,951 ใบเป็นกลุ่มใบสั่งที่มียาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ซึ่งจัดเป็นกลุ่มที่เสี่ยงต่อการเกิดการกระทำระหว่างกันของยา ขนาดของใบสั่งยา (จำนวนรายการยา/ ใบ) อยู่ระหว่าง 1 ถึง 15 หรือเฉลี่ย 2.5 สัดส่วนใบสั่งยาคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ที่ขนาดใบสั่งต่างๆ มีความแตกต่างกันขึ้นกับช่วงอายุของผู้ป่วย (รูปที่ 11-1) จำนวนใบสั่งยาที่มียา 1 ถึง 4 รายการ/ใบ มีแนวโน้มลดลงในกลุ่มผู้สูงอายุ ในขณะที่จำนวนใบสั่งที่มีรายการยาดั้งแต่ 5 รายการขึ้นไป มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย



รูปที่ 11-1 เปอร์เซนต์ใบสั่งยาที่ขนาดต่างๆในแต่ละช่วงอายุของคนไข้

ในการศึกษานี้มีใบสั่งยาที่ส่งจ่ายโดยแพทย์จากภาควิชาต่างๆ 12 ภาควิชา (อายุรศาสตร์ ศัลยศาสตร์ออร์โธปิดิกส์ เวชศาสตร์ชุมชน โสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา จิตเวช วิสัญญี กุมารเวชศาสตร์ รังสีวิทยา ศัลยกรรม สูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา จักษุวิทยา และทันตกรรม) ภาควิชาอายุรศาสตร์เป็นภาควิชาที่ออกใบสั่งยามากที่สุด (101,739 ใบ ; ตารางที่ 11-1) สัดส่วนของใบสั่งยากลุ่มเสี่ยง (มียาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป) ต่อใบสั่งยาทั้งหมดคิดเป็น 78.5% อย่างไรก็ตามภาควิชาเวชศาสตร์ชุมชนมีสัดส่วนใบสั่งยา กลุ่มเสี่ยงต่อใบสั่งยาทั้งหมดสูงสุด (85.7%) เมื่อคิดสัดส่วนของใบสั่งยากลุ่มเสี่ยงต่อจำนวนใบสั่งยา กลุ่มเสี่ยงรวมทุกภาควิชาพบว่า ภาควิชาอายุรศาสตร์มีค่าดังกล่าวสูงสุดคือ 30.8%

ตารางที่ 11-1 จำนวนและสัดส่วนใบสั่งยาที่มียาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปในแต่ละภาควิชา

Department	Proportion (%) of prescriptions	
	Per total prescriptions ¹	Per total prescriptions with ≥ 2 drugs
Community Medicine	85.7 [11,280/13,168]	4.4
Orthopedic Surgery	82.3 [18,914/22,974]	7.3
Otolaryngology	79.6 [33,732/42,391]	13.0
Psychiatry	78.5 [10,482/13,353]	4.0
Medicine ²	78.5 [79,837/101,739]	30.8
Anesthesiology	73.7 [4,088/5,546]	1.6
Pediatrics	71.7 [34,666/48,357]	13.4
Radiology	70.8 [11,836/16,711]	4.6
Surgery	67.9 [25,036/36,854]	9.7
Obstetrics & Gynecology	54.7 [18,449/33,706]	7.1
Ophthalmology	43.0 [9,854/22,898]	3.8
Dentistry	28.6 [777/2,721]	0.3
Total prescriptions	71.8 [258,951/360,418]	-

¹ Data expressed as % prescriptions [number of prescriptions with 2 or more drugs / total number of prescriptions in the department].

² Data expressed in the department of Medicine also included those in the department of Biomedical Sciences and Pathology.

เมื่อตรวจหาการกระทำระหว่างยากันของยาที่อาจเป็นไปได้ที่เกิดขึ้นภายในใบสั่งยาแต่ละใบได้ ข้อมูลดังตารางที่ 11-2 นัยสำคัญของการกระทำถูกจำแนกเป็น 5 ระดับตามเอกสารอ้างอิง โดยนัยสำคัญระดับ 1 จัดเป็นระดับที่มีความสำคัญสูงสุด จากการตรวจหาพบการกระทำระหว่างยากันของยาที่อาจเป็นไปได้จำนวนทั้งสิ้น 612 คู่ยา ในจำนวนนี้มี 48 คู่ยาที่มีนัยสำคัญระดับ 1 เมื่อคิดจำนวนใบสั่งยาที่ตรวจพบการกระทำระหว่างกันของยาที่ระดับนัยสำคัญใดๆ พบว่ามีจำนวน 72,296 ใบ อุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยาโดยรวมเท่ากับ 27.9% อุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยาที่มีนัยสำคัญระดับ 1 เท่ากับ 2.6% คู่ยาที่มีนัยสำคัญระดับ 1 ที่พบบ่อยที่สุด 3 ลำดับแรก ได้แก่ isoniazid กับ rifampin (2,507 ใบ) digitalis glycosides กับ loop diuretics (1,330 ใบ) และ methotrexate กับ NSAIDs (728 ใบ) (ตารางที่ 11-3)

ตารางที่ 11-2 จำนวนของการกระทำระหว่างยาและอุบัติการณ์ในแต่ละระดับนัยสำคัญ

Significance	Number of interacting drug pairs	Number of interacting prescriptions	Incidence (%)
1	48	6,859	2.6
2	167	23,793	9.2
3	88	12,538	4.8
4	183	23,848	9.2
5	126	44,476	17.2
Total	612	111,514	27.9
Total (any significance)		72,296	

Note : Definition of significance rating depended on particular drug interaction information sources. However significance rate 1 was defined similarly by all information sources used in this study as the most important in aspects of severity and documentation. The higher number of the rate is, the less in severity and documentation of the interaction is.

ตารางที่ 11-3 คู่ยาที่มีการกระทำต่อกันในระดับนัยสำคัญ 1 ที่ตรวจพบบ่อยที่สุด 10 อันดับแรก

Drug1 ^a	Drug2 ^b	Number of prescriptions
Isoniazid	Rifampin	2,507
Digitalis Glycosides	Loop Diuretics	1,330
Methotrexate	NSAIDs	728
Digitalis Glycosides	Thiazide Diuretics	627
Methotrexate	Sulfonamides	405
Methotrexate	Salicylates	398
Potassium-Sparing Diuretics	ACE Inhibitors	333
Potassium Preparations	Potassium-Sparing Diuretics	314
Anticoagulants	Salicylates	197
Tricyclic Antidepressants	Quinolones	185

^a , ^b

Interacting drug pairs

จำนวนใบสั่งยาที่มีการกระทำระหว่างกันของยาและอุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยาที่ตรวจพบภายในใบสั่งยาเดียวกันหรือข้ามใบสั่งยาของแต่ละภาควิชาแสดงในตารางที่ 11-4 ผลการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาที่อาจเกิดขึ้นในใบสั่งยาแต่ละใบที่ระดับนัยสำคัญใดๆพบว่า ภาควิชาอายุรศาสตร์มีจำนวนใบสั่งยาที่มีการกระทำระหว่างกันของยามากที่สุด นั่นคือ 33,823 ใบ หรือมีอุบัติการณ์เท่ากับ 42.4% ภาควิชาจิตเวชมีอุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยามากที่สุด คือ 57.8% เมื่อตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาที่อาจเกิดขึ้นข้ามใบสั่งยาของผู้ป่วยแต่ละรายภายในระยะเวลา 1, 3, และ 7 วัน พบว่าอุบัติการณ์มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับค่าอุบัติการณ์ภายในใบสั่งเดียวกันและเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่เพิ่มขึ้นทั้งในแต่ละภาควิชาและโดยรวม จากการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์มีค่าสูงสุดเมื่อตรวจหาข้ามใบสั่งไปเป็นระยะเวลา 7 วัน

จำนวนใบสั่งยาที่มีการกระทำระหว่างกันของยาที่ระดับนัยสำคัญต่างๆในแต่ละภาควิชาแสดงดังตารางที่ 11-5 ใบสั่งยาที่มีการกระทำระหว่างกันที่ระดับนัยสำคัญ 1 ส่วนใหญ่มาจากภาควิชาอายุรศาสตร์ (4,787 ใบ) อุบัติการณ์เท่ากับ 6.0% โดยคู่ยาที่เกิดการกระทำต่อกันที่พบบ่อยคือ isoniazid กับ rifampin 1,807 ใบ (INH 100 mg กับ rifampicin 300 mg ; 775 ใบ) รองลงมาคือ digitalis glycosides กับ loop diuretics 976 ใบ (lanoxin 0.25 mg tab กับ furosemide 40 mg tab ; 961 ใบ)

ตารางที่ 11-4 จำนวนการกระทำระหว่างยาและอุบัติการณ์ที่ตรวจพบภายในใบสั่งยาเดียวกันและต่างใบสั่งยาในแต่ละภาควิชา

Department	Within-prescription	Across-prescription		
		1-Day	3-Day	7-Day
Psychiatry	6,049/10,482 (57.8)	6,748/11,267 (59.9)	6,892/11,492 (60.0)	7,139/11,842 (60.3)
Medicine	33,823/79,837 (42.4)	37,267/85,326 (43.7)	38,398/87,088 (44.1)	40,328/89,835 (44.9)
Community Medicine	3,762/11,280 (33.4)	4,069/11,851 (34.3)	4,182/12,105 (34.5)	4,410/12,485 (35.3)
Orthopedic Surgery	6,012/18,914 (31.8)	7,043/20,781 (33.9)	7,334/21,373 (34.3)	7,831/22,245 (35.2)
Surgery	5,822/25,036 (23.3)	6,701/27,640 (24.2)	7,127/28,630 (24.9)	7,870/30,227 (26.0)
Anesthesiology	924/4,088 (22.6)	1,094/4,519 (24.2)	1,178/4,728 (24.9)	1,309/5,090 (25.7)
Ophthalmology	2,074/9,854 (21.0)	2,750/13,622 (20.2)	3,038/14,357 (21.2)	3,386/15,373 (22.0)
Radiology	2,393/11,836 (20.2)	2,715/12,989 (20.9)	2,986/13,698 (21.8)	3,482/14,890 (23.4)
Obstetrics & Gynecology	2,770/18,449 (15.0)	3,275/20,942 (15.6)	3,479/21,730 (16.0)	3,827/22,925 (16.7)
Pediatrics	4,556/34,666 (13.1)	4,938/35,986 (13.7)	5,218/36,844 (14.2)	5,721/38,209 (15.0)
Otolaryngology	4,072/33,732 (12.1)	4,974/36,845 (13.5)	5,268/37,652 (14.0)	5,845/38,985 (15.0)
Dentistry	39/777 (5.0)	86/1,262 (6.8)	91/1,377 (6.6)	114/1,539 (7.4)
Total	72,296/258,951 (27.9)	81,660/283,030 (28.8)	85,191/291,074 (29.3)	91,262/303,645 (30.1)

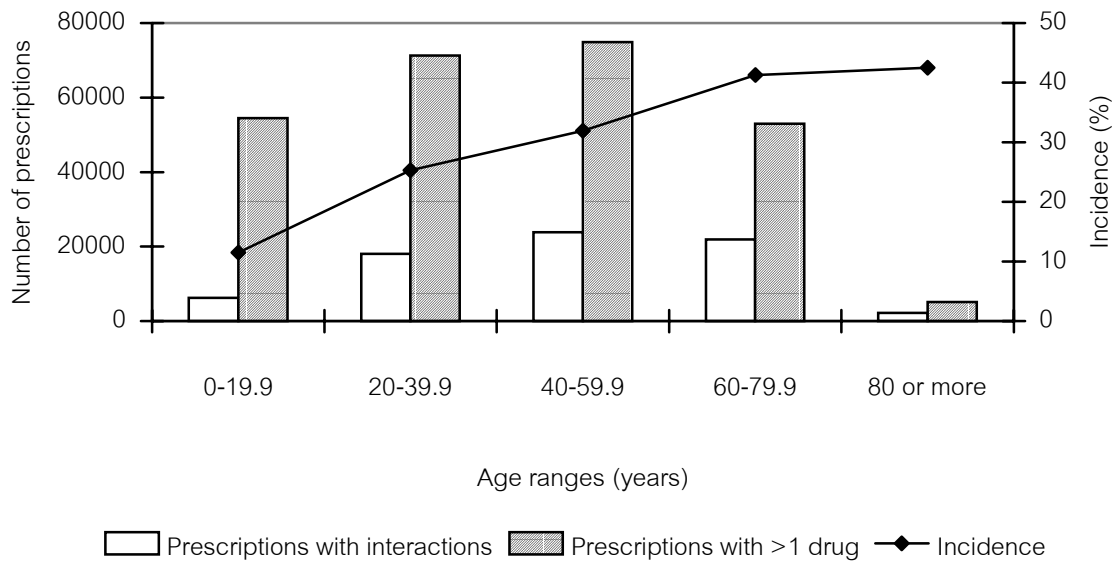
Note: data are expressed as number of interacting prescriptions/number of prescriptions with two or more drugs (incidence)

ตารางที่ 11-5 จำนวนใบสั่งยาที่พบการกระทำระหว่างยาที่แต่ละระดับนัยสำคัญในแต่ละภาควิชา

Significance Department	1	2	3	4	5
Medicine	4,787	14,333	6,102	16,084	19,379
Pediatrics	677	1,429	947	1,663	1,755
Surgery	307	1,647	624	1,656	3,848
Otolaryngology	298	1,630	776	629	2,185
Radiology	181	649	458	495	1,568
Community Medicine	177	998	484	833	2,815
Psychiatry	154	884	365	1,486	4,756
Obstetrics&Gynecology	115	521	951	255	1,353
Orthopedic Surgery	99	496	1,476	180	4,567
Anesthesiology	36	278	154	187	578
Ophthalmology	23	918	188	373	1,645
Dentistry	5	10	13	7	27
Total	6,859	23,793	12,538	23,848	44,476

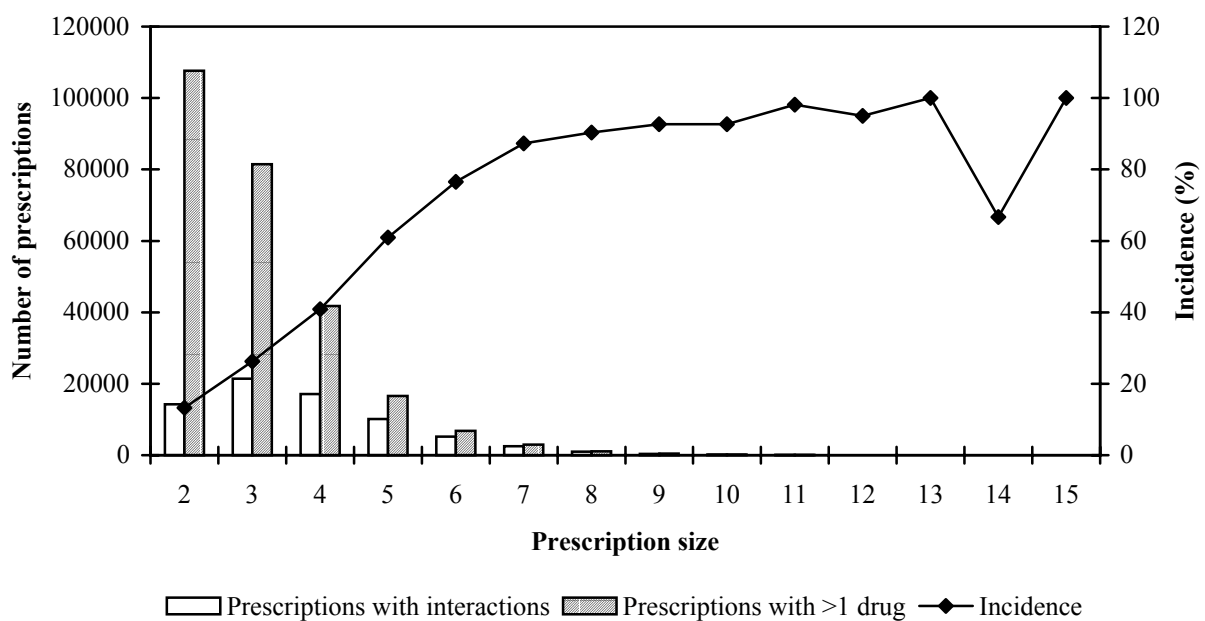
จำนวนใบสั่งยาที่มีการกระทำระหว่างกันของยาและอุบัติการณ์ของการกระทำระหว่างกันของยาในช่วงอายุต่างๆของผู้ป่วยแสดงดังรูปที่ 11-2 ใบสั่งยาที่มีรายการยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปมีจำนวนสูงสุดในช่วงอายุ 40-59.9 ปี (74,900 ใบ) ใบสั่งยาที่มีการกระทำระหว่างกันของยาก็มีจำนวนสูงสุดในช่วงอายุนี้อีกเช่นกัน (23,862 ใบ) อุบัติการณ์ของการกระทำระหว่างกันของยามีค่าเพิ่มขึ้นตามช่วงอายุที่เพิ่มขึ้นโดยมีค่าต่ำสุด (11.5%) ในช่วงอายุ 0-19.9 ปี และสูงสุดที่ช่วงอายุมากกว่า 80 ปี (42.5%)

อุบัติการณ์ของการกระทำระหว่างกันของยาไม่มีความแตกต่างกันระหว่างเพศชายและหญิง นั่นคือมีค่า 28.0% และ 27.9% ตามลำดับ อย่างไรก็ตามจำนวนใบสั่งยาที่มีการกระทำระหว่างกันของยามีค่าสูงกว่าในเพศหญิงเมื่อเทียบกับเพศชาย นั่นคือ 42,586 และ 29,685 ใบตามลำดับ



รูปที่ 11-2 จำนวนใบสั่งยาที่มีการกระทำระหว่างยาและอุบัติการณ์ในแต่ละกลุ่มอายุของผู้ป่วย

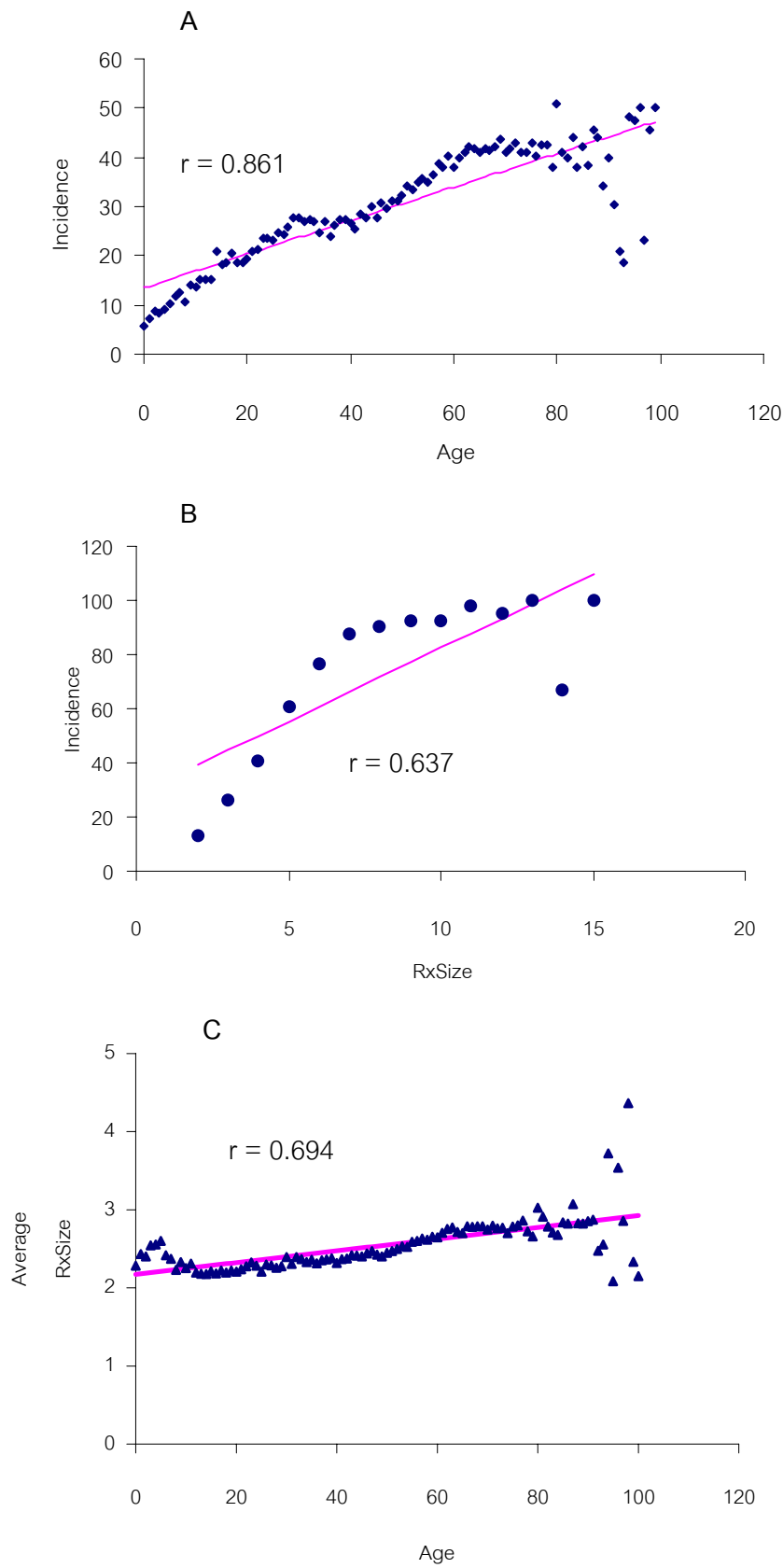
จำนวนใบสั่งยาที่เกิดการกระทำระหว่างกันของยากับอุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยาที่ขนาดใบสั่งยาต่างๆแสดงดังรูปที่ 11-3 ใบสั่งยาส่วนใหญ่เป็นใบสั่งยาที่มีจำนวนยา 2 รายการ/ใบ แต่อุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยามีค่าต่ำสุด (13.3%) อุบัติการณ์มีค่าเพิ่มขึ้นตามขนาดใบสั่ง และมีค่าสูงกว่า 90% เมื่อขนาดใบสั่งมีค่าตั้งแต่ 8 รายการ/ใบ ที่ขนาดใบสั่ง 15 รายการ/ใบ อุบัติการณ์มีค่าเท่ากับ 100%



รูปที่ 11-3 จำนวนใบสั่งยาที่มีการกระทำระหว่างยาและอุบัติการณ์ในแต่ละขนาดของใบสั่งยา

อุบัติการณ์มีความสัมพันธ์โดยตรงกับอายุโดยเป็นแบบเชิงเส้น (รูปที่ 11-4, A) เมื่อทดสอบโดยวิธี regression analysis พบว่าค่า correlation coefficient (r) เท่ากับ 0.8607 ($p < 0.001$) ความสัมพันธ์มีความแปรปรวนค่อนข้างมากเมื่ออายุมีค่ามาก (90 ปี ขึ้นไป) อุตการณ์มีความสัมพันธ์โดยตรงแบบเชิงเส้นกับจำนวนรายการยาในใบสั่งยาด้วย (รูปที่ 11-4, B; $r = 0.6370$; $p < 0.001$) โดยเฉพาะเมื่อจำนวนรายการไม่เกิน 7 รายการ ค่าอุบัติการณ์แปรผันตามจำนวนรายการยาที่เพิ่มขึ้น เมื่อมีรายการยาดั้งแต่ 8 รายการขึ้นไป ค่าอุบัติการณ์มีค่าเข้าใกล้ 100% มีความแปรปรวนของความสัมพันธ์เมื่อจำนวนรายการยามีค่าสูงมากๆ นอกจากนี้พบว่าขนาดของใบสั่งยาสัมพันธ์โดยตรงกับอายุ (รูปที่ 11-4, C; $r = 0.6939$; $p < 0.001$) เมื่ออายุเพิ่มขึ้นจำนวนรายการยาเฉลี่ยที่ได้รับเพิ่มขึ้นด้วย ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยาหลายชนิดจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นที่จะได้รับยาที่มีการกระทำต่อกัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุเนื่องจากมีโอกาสที่จะได้รับยาจำนวนมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า

รูปที่ 11-4 ความสัมพันธ์ระหว่างอุบัติการณ์ อายุ และขนาดใบสั่งยา



2. การกระทำระหว่างกันของยาเชิงคลินิก

ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยซึ่งเป็นกลุ่มตัวอย่างของการเก็บข้อมูลเชิงคลินิกแสดงดังตารางที่ 11-6 ใบสั่งยามีทั้งหมด 260 ใบสั่ง หรือคิดเป็นจำนวนผู้ป่วย 260 คน อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับ 40.0 ปี (กลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง 46.6 ปีและกลุ่มควบคุม 33.5 ปี) อัตราส่วนชาย:หญิงของผู้ป่วยทั้งหมด 0.95:1 (กลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง 0.94:1 และกลุ่มควบคุม 0.97:1) ผู้ป่วย 239 คน (กลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง 119 คน; กลุ่มควบคุม 120 คน) เป็นคนไทย และ 4 คน (กลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง 2 คน; กลุ่มควบคุม 2 คน) เป็นคนเชื้อสายจีน

ตารางที่ 11-6 ข้อมูลผู้ป่วย

Patient data	Without potential drug interactions (n=130)	With potential drug interactions (n=130)	Total (n=260)
Mean age (years)	33.5	46.6	40.0
Males (%)	49.2	48.5	55.2
Thai ethnic (%)	98.4	98.3	98.4

จำนวนครั้งของการที่ผู้ป่วยมารับการตรวจรักษาจากแผนกผู้ป่วยนอกแผนกต่างๆแสดงดังตารางที่ 11-7 ในช่วงระยะเวลาการเก็บข้อมูล (6 สัปดาห์) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทั้งกลุ่มที่มีและไม่มีปัจจัยเสี่ยงมารับการรักษที่แผนกอายุรกรรม ผู้ป่วยบางรายมาได้รับการรักษามากกว่าหนึ่งแผนกในช่วงเวลาดังกล่าว

ตารางที่ 11-7 ความถี่ของการมาตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอก

Outpatient department	Total	Without potential drug interactions	With potential drug interactions
Medicine	133	40	93
Paediatrics	46	39	7
Otolaryngology	31	22	9
Surgery	23	12	11
Orthopaedic Surgery	21	17	4
Community Medicine	20	12	8
Ophthalmology	16	5	11
Obstetrics & Gynaecology	10	4	6
Psychiatry	4	1	3
Radiology	3	3	0
Anaesthesiology	0	0	0
Dentistry	0	0	0

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหรือมีความเจ็บป่วยเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ หรือมีการติดเชื้อ (ตารางที่ 11-8) ผู้ป่วยบางคนมีความเจ็บป่วยมากกว่าหนึ่งระบบ ผู้ป่วยกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงส่วนใหญ่มีความเจ็บป่วยเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด แต่ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่มีความเจ็บป่วยทางระบบทางเดินหายใจ

ตารางที่ 11-8 ความถี่ของโรคทางระบบที่แพทย์วินิจฉัย

Diagnosis	Total	Without potential drug interactions	With potential drug interactions
Respiratory	69	46	23
Infectious	68	32	36
Cardiovascular	48	7	41
Bone/joint	31	15	16
Gastroenterological	19	14	5
Endocrine	16	8	8
Haematological	12	6	6
Neurological	8	5	3
Renal	8	6	2
Psychiatric	5	2	3
Others	51	28	23

ความสอดคล้องกันระหว่างผู้เก็บข้อมูลในการหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และการประเมินความเป็นไปได้ที่เหตุการณ์นั้นอาจเกิดจากการกระทำระหว่างยาเมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ kappa พบว่าค่า overall interrater agreement ; $\hat{k} = 0.94$ (s.e.₀, 0.07) และ 0.40 (s.e.₀, 0.09) ตามลำดับ

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่คืออาการไอ (ตารางที่ 11-9) และพบมากที่สุดทั้งในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงและกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 11-9 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบบเฉพาะเจาะจง¹ และแบบทั่วไป

Adverse event	Total	Control	Case
Cough	36	17	19
Fever	28	15	13
Infection	19	12	7
Serum enzyme abnormality	13	1	12
Electrolyte abnormality	12	4	8
Myalgia	6	3	3
Headache	5	4	1
Nausea	5	3	2
Renal impairment	5	1	4
Urticaria	5	3	2
Unplanned revisit to OPD or ER	25	14	11
Unplanned transfer to IPD	8	5	3

¹ 10 อันดับแรกที่พบมากที่สุด

จากผลการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงเทียบกับกลุ่มควบคุมแสดงดัง
 ตารางที่ 11-10 odd ratio ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับคู่ยาที่อาจเกิดการกระทำต่อกันเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับคู่
 ยาดังกล่าวในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เท่ากับ 1.495 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.917 –
 2.438

ตารางที่ 11-10 ความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับการได้รับคู่ยาที่มีความเป็นไปได้
 ที่จะเกิดการกระทำต่อกัน

		Adverse event		Total
		Yes	No	
Potential interacting drug pairs	Yes	69	61	130
	No	56	74	130
	Total	125	135	260

เมื่อพิจารณาความเป็นไปได้ที่เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จะเกิดจากการกระทำระหว่างยาในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง พบว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นพบว่ามีจำนวน 24 รายโดยเมื่อประเมินสาเหตุแล้วน่าจะเกิด (probable; 9 ราย) หรืออาจจะเกิด (possible; 15 ราย) จากการกระทำระหว่างยา (ตารางที่ 11-11) ในขณะที่กลุ่มควบคุม มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นและอาจเกิดจากการกระทำระหว่างยา 8 ราย

ตารางที่ 11-11 จำนวนผู้ป่วยที่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากการกระทำระหว่างยา

	Likelihood	Frequency
Without potential drug interactions	Definite	0
	Probable	0
	Possible	8
	Unlikely	45
With potential drug interactions	Definite	0
	Probable	9
	Possible	15
	Unlikely	34

เมื่อพิจารณาข้อมูลในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงที่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่น่าจะเกิดจากการกระทำระหว่างยา (9 ราย) พบว่าเป็นคู่ยาดังนี้

- isoniazid vs rifampin (INH vs rifampicin) จำนวน 6 ราย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่น่าจะเกิดจากการกระทำระหว่างยาทั้งสองที่พบ คือการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีในเลือด ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของ bilirubin, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase การลดลงของ albumin และภาวะดีซ่าน (jaundice) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เหล่านี้บ่งชี้การเกิดพยาธิสภาพที่ตับ ในเชิงทฤษฎียาทั้งสองเป็นพิษต่อดับจึงสามารถทำให้เกิดพยาธิสภาพขึ้นได้เมื่อใช้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งตามลำพัง เมื่อใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันจะเสริมความเป็นพิษซึ่งกันและกัน

- methotrexate vs NSAIDs และ methotrexate vs sulfonamides (MTX vs naproxen, MTX vs ibuprofen, MTX vs salazopyrin) จำนวน 3 ราย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบคือ ระดับ alkaline phosphatase ในเลือดเพิ่มขึ้น การทำงานของไตลดลง ซึ่งอาจเป็นผลจากการกระทำระหว่างยาทั้งสองแล้วทำให้ระดับยา methotrexate เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดพิษต่อดับและไต

บทที่ 12

สรุป

จากการตรวจหาอุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยาที่เป็นไปได้ในใบสั่งยาผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ในช่วงเวลา 1 ปี พบว่าอุบัติการณ์โดยรวม (อุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยาที่ระดับนัยสำคัญใดๆ) มีค่าเท่ากับ 27.9% อุตบัตการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยาที่มีนัยสำคัญเท่ากับ 1 ซึ่งมีความสำคัญที่สุดเพราะการกระทำให้ผลทางคลินิกที่รุนแรงและมีหลักฐานทางการแพทย์ยืนยันชัดเจน มีค่าเท่ากับ 2.6% โดยคู่ยาที่มีการกระทำต่อกันที่พบบ่อยที่สุด 3 อันดับ ได้แก่ isoniazid กับ rifampin loop diuretics กับ digitalis glycosides และ methotrexate กับ NSAIDs อุตบัตการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยาที่มีนัยสำคัญเท่ากับ 1 ที่พบในการศึกษานี้มีค่าสูงกว่าที่เคยรายงานไว้ในการศึกษาก่อนหน้านี้ (Supakan *et al*, 1995; Pol-udom, 1996) ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการศึกษาดังกล่าวได้ทำการเก็บข้อมูลจากใบสั่งยาผู้ป่วยนอกในช่วงเวลา 3 เดือนและทำการศึกษาคู่ยาเพียง 40 คู่เท่านั้น โดยได้รายงานอุบัติการณ์ไว้เท่ากับ 0.39% และ 0.21% ตามลำดับ

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าอุบัติการณ์ของการเกิดการกระทำระหว่างกันของยามีความแตกต่างกันในแต่ละสาขาทางการแพทย์ โดยอุบัติการณ์รวมมีค่าสูงสุดในภาควิชาจิตเวช (57.8%) โดยทั่วไปอาจคาดว่าค่าอุบัติการณ์น่าจะมีความสูงสุดในภาควิชาอายุรศาสตร์เนื่องจากมีจำนวนใบสั่งยาที่มีจำนวนยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปมากที่สุดซึ่งเป็นกลุ่มใบสั่งที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดการกระทำระหว่างกันของยา การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าอาจไม่จริงเสมอไป เพราะพบว่าอุบัติการณ์รวมที่พบในภาควิชานี้มีค่าต่ำกว่าภาควิชาจิตเวช (42.4%) อุตบัตการณ์รวมการเกิดการกระทำระหว่างกันของยาจึงไม่สัมพันธ์กับจำนวนใบสั่งที่เป็นกลุ่มเสี่ยง แต่อาจขึ้นกับชนิดของยาที่สั่งในใบสั่งยา

ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าอุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยามีความสัมพันธ์โดยตรงกับอายุของผู้ป่วย โดยอุบัติการณ์มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่ออายุเพิ่มขึ้น การศึกษาก่อนหน้านี้โดย Nolan & O'Malley (1989) แสดงให้เห็นว่าอุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยาอาจสัมพันธ์กับการได้รับยาหลายชนิดร่วมกันเนื่องจากได้พบว่าเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับคู่ยาที่อาจเกิดการกระทำต่อกันมีเพิ่มขึ้นตามจำนวนยาที่ได้รับ ต่อมา McKenzie และคณะ (1994) ได้รายงานว่ถ้าจำนวนยาที่ผู้ป่วยได้รับต่อคนเพิ่มขึ้น 1 จะทำให้ความน่าจะเป็นที่จะเกิดการกระทำระหว่างกันของยา 22.4% การใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน (polypharmacy) นั้นพบบ่อยในผู้ป่วยสูงอายุดังที่ Stewart และ Cooper (1994) ได้รายงานว่ผู้ป่วยสูงอายุใช้ยามากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยและมีแนวโน้มในการใช้ยามากขึ้นตามอายุจนถึงอายุ 80 ปี ผลการศึกษานี้ชี้ว่าอุบัติการณ์การเกิดการกระทำระหว่างกันของยามีความสัมพันธ์โดยตรงกับจำนวนยาใน 1 ใบสั่ง (ขนาดของใบสั่ง) นอกจากนี้เปอร์เซ็นต์ใบสั่งยาที่มียามากกว่า 1 รายการมีค่าสูงในผู้ป่วยสูงอายุเมื่อเทียบ

กับผู้ป่วยอายุน้อย ดังนั้นมีความเป็นไปได้ว่าอุบัติการณ์การเกิดอาการระหว่างกันของยาซึ่งมีค่าสูงในผู้สูงอายุ น่าจะเป็นผลมาจากการได้รับยาหลายชนิด

การศึกษาในครั้งนี้ได้นอกจากได้ทำการตรวจหาการกระทำระหว่างกันของยาที่เป็นไปได้ภายในใบสั่งยาใบเดียวกันแล้วยังตรวจหาข้ามใบสั่งยาด้วย ซึ่งถือได้ว่าเป็นการศึกษาแรกเพราะจากการสืบค้นข้อมูลพบว่าการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์ทุกการศึกษาที่ผ่านมาได้ทำการตรวจหาเฉพาะการกระทำระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นในใบสั่งยาใบเดียวกันของผู้ป่วยแต่ละคนเท่านั้น ในสถานการณ์จริงผู้ป่วยรายหนึ่งๆอาจได้รับใบสั่งยามากกว่าหนึ่งใบในการมารับการตรวจที่โรงพยาบาลแต่ละครั้งในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเจ็บป่วยหลายอย่างที่จะต้องได้รับการตรวจรักษาจากแพทย์หลายแขนง นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจกำลังได้รับยาที่แพทย์สั่งจากการมาโรงพยาบาลในครั้งก่อนๆ จึงเป็นไปได้ที่อาจเกิดการกระทำข้ามใบสั่งยาระหว่างยาที่แพทย์จากต่างคลินิกเป็นผู้สั่ง หรือระหว่างยาที่แพทย์สั่งในครั้งปัจจุบันกับยาที่แพทย์สั่งในครั้งก่อนในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง ซึ่งอุบัติการณ์การกระทำระหว่างยาข้ามใบสั่งยาน่าจะมีค่าสูงกว่าเมื่อเทียบกับภายในใบสั่งยาเดียวกัน จากข้อมูลใบสั่งยาที่ได้รับจากโรงพยาบาลในใบสั่งยาหนึ่งๆมีข้อมูลชื่อยา ขนาดของยา จำนวนเม็ดยา วิธีการใช้ยา (เช่น รับประทานครั้งละ 1 เม็ด เข้า-กลางวัน-เย็น) แต่ไม่มีข้อมูลโดยตรงเกี่ยวกับระยะเวลาการให้ยา การนำข้อมูลจำนวนเม็ดยาและวิธีการใช้ยามาคำนวณเป็นระยะเวลาการให้ยาต้องอาศัยกระบวนการทางคอมพิวเตอร์เพื่อแปลข้อมูล ในการศึกษานี้ได้สมมติว่าผู้ป่วยได้รับยาอย่างต่อเนื่องมาก่อนที่จะได้รับยาในปัจจุบันในช่วงเวลาที่กำหนดซึ่งในที่นี้คือ 1, 3, และ 7 วัน ผลการตรวจหาเป็นตามที่ได้คาดไว้คืออุบัติการณ์การกระทำระหว่างยาข้ามใบสั่งยามีค่าสูงกว่าอุบัติการณ์ภายในใบสั่งยาเดียวกัน โดยมีค่าสูงขึ้นตามระยะเวลาที่เพิ่มขึ้น

การศึกษานี้สำคัญเชิงคลินิกโดยการหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใดๆในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นผู้ป่วย นอกนั้นยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน จากการศึกษาที่ผ่านมาเป็นการศึกษากับผู้ป่วยใน รายการที่กำหนดในแบบฟอร์มสำหรับการเก็บข้อมูลผู้ป่วยนอกยังไม่เคยมีการพัฒนามาก่อน จึงต้องมีการพัฒนาขึ้นเองสำหรับการศึกษา โดยศึกษาแนวทางจากรายงานวิจัยของต่างประเทศเกี่ยวกับการศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Wilson *et al.*, 1995; Vincent *et al.*, 2001) รายการที่เป็น check list เกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบบเฉพาะเจาะจง (specific adverse events) และแบบทั่วไป (general adverse events) แบบเฉพาะเจาะจงนั้นกำหนดขึ้นโดยอาศัยรายงานผลทางคลินิก (เช่น อาการแสดง การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของเลือด เป็นต้น) ที่แสดงไว้ในเอกสารอ้างอิงเกี่ยวกับการกระทำระหว่างยาที่ใช้ในระหว่างการพัฒนาฐานข้อมูล (Hansten & Horn, 1998; Zuccherro *et al.*, 1999; Tatro, 2000) สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบบทั่วไปกำหนดโดยอ้างอิงจากการศึกษาอื่นที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ในระหว่างการพัฒนาได้มีการศึกษานำร่องโดยทดลองใช้แบบฟอร์มดังกล่าวเก็บข้อมูลกับกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก (n=10) ก่อน และได้มีการปรับปรุงรูปแบบของแบบฟอร์มหลายครั้ง ปรับความเข้าใจให้

ตรงกันเกี่ยวกับวิธีการเก็บและกรอกข้อมูลของกลุ่มผู้เก็บข้อมูล เพื่อให้การเก็บข้อมูลทำได้ง่ายและได้ข้อมูลครบถ้วนมากที่สุด ข้อดีของแบบฟอร์มนี้คือ ใช้ง่าย เก็บข้อมูลได้รวดเร็ว ประมวลผลโดยใช้ระบบคอมพิวเตอร์ได้ง่าย แต่แบบฟอร์มยังมีส่วนที่เป็นคำถามปลายเปิด ซึ่งต้องการให้ผู้กรอกข้อมูลให้ข้อมูลให้มากที่สุด ทางแก้ไขอาจทำโดยลดลักษณะเช่นนั้นลง และปรับเปลี่ยนให้เป็นรายการย่อยให้ผู้เก็บข้อมูลกรอกได้ง่ายขึ้น อย่างไรก็ตามแบบฟอร์มนี้หากมีการพัฒนาต่อไป อาจใช้เป็นประโยชน์ในการเก็บข้อมูลเชิงคลินิกอื่นๆ เช่นการเก็บข้อมูลผลไม่พึงประสงค์หรือผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้

การศึกษาในครั้งนี้มีข้อจำกัดเกี่ยวกับจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานัยสำคัญเชิงคลินิก จากผลการตรวจหาการกระทำที่เป็นไปได้ที่มีนัยสำคัญสูงสุด (ระดับ 1) นั้น พบว่ามีทั้งหมด 48 คู่ยา (ภาคผนวกที่ 2.1) มีจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 3,731 คน ความถี่ในการพบแตกต่างกันไปในแต่ละคู่ยา เนื่องจากมีข้อจำกัดของเวลาและบุคลากรผู้เก็บข้อมูล และเนื่องจากมีโอกาสน้อยที่จะพบการกระทำระหว่างคู่ยาบางคู่ เนื่องจากมีการใช้น้อย เพื่อให้เกิดความเป็นไปได้ในการวิจัย จึงเลือกศึกษาเฉพาะคู่ยาที่มีความถี่ในการตรวจพบได้บ่อยกว่า ขนาดตัวอย่างที่กำหนดไว้จึงถูกกระจายเป็นกลุ่มย่อยในแต่ละคู่ยา ขนาดตัวอย่างจึงค่อนข้างเล็กเมื่อพิจารณาในแต่ละคู่ยา ซึ่งอาจเป็นผลให้พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่น่าจะเกี่ยวข้องกับการกระทำระหว่างยาค่อนข้างน้อย

จากการศึกษานี้ผู้วิจัยพบว่ากรอกข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากประวัติการรักษาในเวชระเบียนผู้ป่วยนอกทำให้พลาดข้อมูลที่สำคัญในผู้ป่วยบางรายเนื่องจากไม่ได้มีการบันทึกไว้ในเวชระเบียน แม้ว่าช่วงการเก็บข้อมูลจะได้กำหนดไว้นาน 6 สัปดาห์หลังจากได้รับยา แต่มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่ได้กลับมาที่โรงพยาบาลอีกในช่วงเวลาดังกล่าวทำให้ประเมินได้ยากว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นหรือไม่ จากผลการศึกษาที่ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่นอนว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบเกิดขึ้นจากการกระทำระหว่างคู่ยา ความเป็นไปได้สูงสุดที่ประเมินได้คือน่าจะใช่เท่านั้น ผู้วิจัยเห็นว่าการศึกษาในลักษณะนี้สำหรับกลุ่มผู้ป่วยนอกน่าจะเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าและมีการนัดให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามเวลาที่กำหนด ส่วนการศึกษาแบบย้อนหลังหากศึกษากับผู้ป่วยในน่าจะทำได้ข้อมูลครบถ้วนมากขึ้น

ในการศึกษานี้พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่น่าจะเกิดจากการกระทำระหว่างยา isoniazid และ rifampin มีรายงานผลการวิจัยพบว่าอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อดับเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยาทั้งสองร่วมกัน โดยอาจเกิดจากการที่ยา rifampin เพิ่มเมแทบอลิซึมของยา isoniazid ทำให้ได้ hydrazine ซึ่งเป็นพิษต่อดับ อย่างไรก็ตามยาทั้งสองชนิดนี้มักใช้ร่วมกันในการรักษาวัณโรคเนื่องจากให้ผลดี และการรักษาต้องใช้ระยะเวลานาน ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยานี้จึงควรมีการเฝ้าสังเกตความเป็นพิษต่อดับเป็นระยะๆ ส่วนการใช้ methotrexate ร่วมกับ sulfonamides หรือ NSAIDs นั้น อาจทำให้ระดับยา methotrexate เพิ่มขึ้น เนื่องจาก sulfonamides ไปแทนที่ยา methotrexate ที่จับไว้กับโปรตีนในเลือด และ NSAIDs อาจลดการขับ

ยา methotrexate ออกทางไต ซึ่งควรมีการเฝ้าสังเกตผู้ป่วยเช่นกันโดยเฉพาะเมื่อมีการใช้ยาในขนาดสูงเป็นเวลานาน หรือเมื่อผู้ป่วยมีภาวะการทำงานของไตลดลง

โดยสรุปการศึกษาอุบัติการณ์ของการกระทำระหว่างกันของยาที่เป็นไปได้ในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังการศึกษาแรกในประเทศไทยที่เกี่ยวข้องกับจำนวนใบสั่งยาและผู้ป่วยจำนวนมากที่สุด ระยะเวลาย้อนหลังนานที่สุด และเกี่ยวข้องกับยาทุกกลุ่มที่มีการใช้ในโรงพยาบาล เป็นการศึกษาที่มีการนำระบบคอมพิวเตอร์ในรูปแบบฐานข้อมูลมาใช้ในการตรวจหา ผลที่ได้ชี้ให้เห็นคู่ยาที่ใช้บ่อย ที่มีความเป็นไปได้ที่จะเกิดการกระทำโดยมีนัยสำคัญสูงสุด และแสดงให้เห็นว่าผลทางคลินิกที่เกิดขึ้นอาจมีสาเหตุมาจากการกระทำระหว่างยา การใช้ยาเหล่านี้ในเชิงคลินิกแม้ว่าจะเป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ร่วมกันในการรักษา ก็ยังมีความจำเป็นที่ต้องเฝ้าสังเกตผู้ป่วยด้วยวิธีการที่เหมาะสม

บรรณานุกรม

- Anonymous 1972. Risk of drug interaction may exist in 1 of 13 prescriptions. JAMA 220:1287-1288.
- Chan, T. Y. K., Lam, B. S. Y., Ng, N. K. L., and Critchley, J. A. J. H. 1996. Drug interactions in general medical patients. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 5:S108.
- Costa, A. J. 1991. Potential drug interactions in an ambulatory geriatric population. Family Practice 8:234-236.
- Dwiprahasto, I. and Kristin, E. 1995. Drug interaction due to inappropriate prescribing for children under 10 years-an evaluation of prescribing pattern among private practices in indonesia. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 4:S28-S28.
- Fleiss, J. 1981. Statistical methods for rates and proportions. New York: Wiley.
- Grönroos, P. E., Irljala, K. M., Huupponen, R. K., Scheinin, H., Forsström, J., and Forsström, J. J. 1997. A medication database-a tool for detecting drug interactions in hospital. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 53:13-17.
- Hansten, P.D. and Horn, J.R. 1998. Hansten and Horn's Managing Clinically Important Drug Interactions. Vancouver: Applied Therapeutics.
- Kittiwongsuntorn, A. 1994. Antacid adverse drug interaction of out-patient prescription at Surin Hospital. Medical Journal of Srisaket Surin Buriram Hospitals 9:268-278.
- Kurfees, J. F. and Dotson, R. L. 1987. Drug interactions in elderly. The Journal of Family Practice 25:477-488.
- Lertwicha, S., Chaimongkol, S., and Wanapongpisan, W. 1996. The study of possible drug interaction of fluoroquinolone in outpatient:Sawanpracharak Hospital. Region 8 Medical Journal 4:157-168.
- McKenzie, L. C., Kinberlin, C. L., Pendergast, J. F., and Berardo, D. H. 1994. Potential drug interactions in a highrisk ambulatory elderly population. Journal of Geriatric Drug Therapy 28:49-63.
- Mitchell, G. W., Stanaszek, W. F., and Nichols, N. B. 1979. Documenting drug-drug interactions in ambulatory patients. American Journal of Hospital Pharmacy 36:653-657.
- Nolan, L. and O'Malley, K. 1989. The need for a more rational approach to drug prescribing for elderly people in nursing homes. Age and Ageing 18:52-56.

- Pajongrak, U. 1996. Anacid interaction in out-patient at Banpong Hospital. *Region 7 Medical Journal* 15:479-488.
- Pol-udom, W. and Komkai, S. 1996. Potentially important drug interaction in out-patients of Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. *Maharat Nakhon Ratchasima Hospital Medical Bulletin* 20:165-172.
- Stewart, R. B. and Cooper, J. W. 1994. Polypharmacy in the Aged Practical Solutions. *Drugs & Aging* 4:449-461.
- Supakan, M., Jittasarttra, P., Sridakul, S., Suwanmalee, W., and Janjaratjit, S. 1995. A study of potentially important drug, drug interaction on out patients in regional and general hospitals in the V zones. *Medical Journal of Srisaket Surin Buriram Hospitals* 10:145-171.
- Tatro, D.S. 2000. *Drug Interaction Facts 2000*. St. Louis: Facts and Comparisons.
- Vincent, C., Neale, G., and Woloshynowych, M. 2001. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospectives record review. *British Medical Journal* 322:517-519.
- Weerutamasaeen, P. 1994. Incidence rate of couple drugs that might cause drug interactions in outpatients of Chaoprayayommaraj Hospital, Suphanburi by number of drug items. *Bulletin of the Department of Medical Services* 19:460-464.
- Wilson, R. M., Runciman, W. B., Gibberd, R. W., Harrison, B. T., Newby, L., and Hamilton, J. D. 1995. The quality in Australian Health Care Study. *The Medical Journal of Australia* 163:458-471.
- Wisuthi, S. and Chansirikarnjana, S. Cardiovascular drug interactions in elderly patients. *Mahidol University Annual Research Abstracts* 24, 112-112. 1997. Bangkok, Mahidol University.
- Zuccherro, F.J., Hogan, M.J., Schultz, C.D., Curran, J.P., and Bremerkamp, J.P. 1999. *Evaluations of Drug Interactions*. St. Louis: First DataBank.

ภาคผนวกที่ 2.1

ขนาดตัวอย่างในแต่ละกลุ่มคู่ยาที่มีการกระทำระหว่างกันในระดับนัยสำคัญ 1

Drug1	Drug2	จำนวนใบ	จำนวนผู้ป่วย	ขนาดตัวอย่าง
Isoniazid	Rifampin	2,507	1,100	38
Digitalis Glycosides	Loop Diuretics	1,330	423	15
Methotrexate	NSAIDs	728	244	9
Digitalis Glycosides	Thiazide Diuretics	627	199	7
Tricyclic Antidepressants	Quinolones	185	162	6
Methotrexate	Sulfonamides	405	140	5
Methotrexate	Salicylates	398	139	5
Potassium Preparations	Potassium-Sparing Diuretics	314	130	5
Potassium-Sparing Diuretics	ACE Inhibitors	333	121	4
Corticosteroids	Rifamycins	180	119	4
Antihistamines, Nonsedating	Beta Blockers	117	84	3
Anticoagulants	Salicylates	197	82	3
Penicillins	Tetracyclines	92	80	3
Antiarrhythmic Agents	Quinolones	91	77	3
Antihistamines, Nonsedating	Macrolide Antibiotics	75	71	2
Antihistamines, Nonsedating	Azole Antifungal Agents	65	62	2
Sympathomimetics	Hydantoins	92	53	2
Antihistamines, Nonsedating	Quinolones	55	52	2
Methotrexate	Penicillins	56	50	2
Sympathomimetics	Serotonin Reuptake Inhibitors	79	50	2
Macrolide Antibiotics	Quinolones	101	39	1
Haloperidol	Lithium	77	34	1
Anticholinesterases	Corticosteroids	105	30	1
Beta Blockers	Verapamil	65	26	1
Anticoagulants	Histamine H2 Antagonists	34	18	1
Anticoagulants	Vitamin E	25	16	1
Quinolones	Cisapride	20	15	1
Thiopurines	Allopurinol	16	13	1
Dapsone	Didanosine	43	12	-
Warfarin	Phytonadione	21	12	-

Drug1	Drug2	จำนวนใบ	จำนวนผู้ป่วย	ขนาดตัวอย่าง
Anticoagulants	Azole Antifungal Agents	13	12	-
Cisapride	Azole Antifungal Agents	10	10	-
Anticoagulants	Thioamides	33	10	-
Anticoagulants	Amiodarone	25	8	-
Aminoglycosides	Loop Diuretics	9	7	-
Anticoagulants	Sulfonamides	8	6	-
HMG-CoA Reductase Inhibitors	Gemfibrozil	16	5	-
Anticoagulants	Barbiturates	12	3	-
Phenothiazines	Quinolones	3	3	-
Cisapride	Macrolide Antibiotics	2	2	-
Digoxin	Amiodarone	2	2	-
Anticoagulants	Metronidazole	3	2	-
Digoxin	Verapamil	7	2	-
Cyclosporine	Sulfonamides	5	2	-
Anticoagulants	Thyroid Hormones	1	1	-
Digoxin	Macrolide Antibiotics	1	1	-
Digoxin	Tetracyclines	1	1	-
Ethanol	Barbiturates	1	1	-
Total		8,585	3,731	130

ภาคผนวกที่ 2.2
การกระจายของตัวอย่างกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง¹ และกลุ่มควบคุม²
ในแต่ละขนาดของใบสั่งยา

ขนาดใบสั่งยา (จำนวนรายการยา/ใบ)	กลุ่มเสี่ยง (จำนวนใบ)	กลุ่มควบคุม (จำนวนใบ)
2	12	12
3	24	24
4	27	27
5	28	28
6	28	28
7	8	8
8	2	2
9	1	1
รวม	130	130

¹ มีคู่ยาที่มีความเป็นไปได้ที่จะเกิดการกระทำระหว่างยา

² ไม่มีมีคู่ยาที่มีความเป็นไปได้ที่จะเกิดการกระทำระหว่างยา

ภาคผนวกที่ 2.3

คำแนะนำการเก็บข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

เกี่ยวกับผู้เก็บข้อมูล

1. รหัสผู้เก็บข้อมูล ใส่รหัส หรือชื่อผู้เก็บข้อมูล
2. วันที่เก็บข้อมูล ใส่วันที่ เดือน ปี พ.ศ. เช่น 100945

เกี่ยวกับผู้ป่วย

3. HN ใส่เลขที่โรงพยาบาลของผู้ป่วยที่อยู่ในรูปที่แปลงจากเลขที่จริง (encrypt HN)
4. วันเกิด ใส่ใส่วันที่ เดือน ปี พ.ศ. เช่น 021003
5. อายุ ปีที่ได้รับใบสั่งยาโดยผู้ป่วย นั่นคือ = 2543 – ปีเกิด
6. เพศ ตามที่ระบุไว้ในเวชระเบียน
7. เชื้อชาติ ตามที่ระบุไว้ในเวชระเบียน

ช่วงเวลาการเก็บข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

8. เริ่มจาก...วันที่ เดือน ปี พ.ศ. วันที่ได้รับใบสั่งยาซึ่งเป็นกลุ่มตัวอย่าง
ถึง.....วันที่ เดือน ปี พ.ศ. วันที่สิ้นสุดการตามข้อมูล กำหนดเวลาทั้งสองผู้วิจัยจะระบุมาให้

แผนกที่มาตรวจ

9. ถึง 20. ผู้ป่วยไปตรวจที่แผนกใดบ้างเริ่มจากวันที่เก็บข้อมูล (ข้อ 8) ให้ระบุทุกแผนกที่ผู้ป่วยไป
ถ้าไปแผนกเดียวกันซ้ำ ให้ระบุครั้งเดียว

ผลวินิจฉัยโรค

21. ถึง 31. ระบุเป็นกลุ่มโรคทางระบบ ใส่ชื่อโรคตามที่แพทย์ผู้ตรวจระบุ หรือใส่กลุ่มอาการ

ตอนที่ 2 การค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบบเจาะจง

32. ถึง 83. ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามรายการอาการแสดงต่างๆที่กำหนด ระบุรายละเอียดของ
ความผิดปกติ เช่นความผิดปกติของผลตรวจเลือด ในแต่ละครั้งของการมาโรงพยาบาลของผู้ป่วย

ตอนที่ 3 การค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบบทั่วไป

84. อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนอกจากที่ระบุในตอนที่ 2
85. การมาตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอก หรือแผนกฉุกเฉิน โดยแพทย์ไม่ได้นัดไว้ ให้ใช้วันที่นัดของแพทย์ หรือ
จำนวนเม็ดยาที่แพทย์สั่งให้เป็นสิ่งที่ใช้ตัดสิน
86. การรับเข้ารักษาตัวเป็นผู้ป่วยใน โดยไม่ได้วางแผนไว้

87. ผู้ป่วยมีการสูญเสียความสามารถ หรือมีการพิการ
88. มีการเสียชีวิตที่มีได้เป็นผลมาจากโรค

ตอนที่ 4 สรุปและประเมินผล

สรุปการมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

89. มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นหรือไม่ ถ้ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบบเจาะจงหรือแบบทั่วไปใดๆ เกิดขึ้น ให้ถือว่ามีการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ประเมินว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดจากการกระทำระหว่างยา

90. ในกรณีนี้ มีหลักฐานว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาร่วมกัน

91. ผู้เก็บข้อมูลได้เคยทราบมาก่อน หรือเคยอ่านรายงานว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาร่วมกัน

92. ในกรณีนี้ มีหลักฐานว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หายไปภายหลังหยุดใช้ยาทั้งสอง หรือหยุดใช้ยาชนิดใดชนิดหนึ่ง หรือลดขนาดยา

93. ในกรณีนี้ มีหลักฐานว่าไม่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งตามลำพัง

94. ผู้เก็บข้อมูลทราบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวไม่ได้เป็นผลมาจากโรคที่ผู้ป่วยเป็น

92. ประเมินความเป็นไปได้ที่เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดจากการกระทำระหว่างยา โดยอาศัยเงื่อนไขตามตาราง

93. สรุปคู่ยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ภาคผนวกที่ 2.4
แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลเชิงคลินิก

Adverse Event Review Form

Part I General information

ID_Review

Reviewer

1. Reviewer ID

--	--

2. Date of review

D	D	M	M	Y	Y

Patient

--	--	--	--	--	--	--	--

3. HN

--	--	--	--	--	--

4. Birth date

D D M M Y Y

--	--

5. Age

6. Gender

☐

1 = Male

☐

2 = Female

7. Ethnic

☐

1 = Thai

☐

2 = Chinese

☐

3 = Malaysian

☐

4 = Burmese

☐

5 = Laos

☐

6 = Others

Period of AE review

--	--	--	--	--	--

8. From

To

D D M M Y Y

--	--	--	--	--	--

D D M M Y Y

OPD

9. Anaesthesiology

☐

1=Yes

☐

2=No

10. Community Medicine

☐

1=Yes

☐

2=No

11. Dentistry

☐

1=Yes

☐

2=No

12. Medicine

☐

1=Yes

☐

2=No

13. Obstetrics & Gynaecology

☐

1=Yes

☐

2=No

14. Ophthalmology

☐

1=Yes

☐

2=No

15. Orthopaedic Surgery

☐

1=Yes

☐

2=No

16. Otolaryngology

☐

1=Yes

☐

2=No

17. Paediatrics

☐

1=Yes

☐

2=No

18. Psychiatry

☐

1=Yes

☐

2=No

19. Radiology

☐

1=Yes

☐

2=No

20. Surgery

☐

1=Yes

☐

2=No

Diagnosis

21. Bone/Joint	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....					
22. Cardiovascular	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....					
23. Endocrine	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....					
24. Gastroenterological	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....					
25. Haematological	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....					
26. Infectious	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....					
27. Neurological	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....					
28. Psychiatric	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....					
29. Renal	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....					
30. Respiratory	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....					
31. Others	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....					

Part II Screening for specific AE

32. Alopecia	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
33. Anaemia	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
34. Anxiety	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
35. Arrhythmia	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
36. Bleeding	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
37. Bradycardia	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
38. Bronchospasm	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
39. Bruising	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
40. Confusion	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
41. Constipation	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
42. Cough	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
43. Cyanosis	☐	1=Yes	☐	2=No	☐

78.	Thrombocytopenia	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
79.	Torsade de pointes	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
80.	Tremor	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
81.	Urticaria	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
82.	Vomiting	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
83.	Weakness	☐	1=Yes	☐	2=No	☐

Part III Screening for general AE

84.	Any undesired outcome(s) (not listed in Part II)	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....						
85.	Unplanned re-visit to OPD or ER.	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....						
86.	Unplanned transfer to IPD.	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....						
87.	Any impairment or disability.	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....						
88.	Unexpected death (i.e., not an expected outcome of disease).	☐	1=Yes	☐	2=No	☐
.....						

Part IV Summary for AE reviewed

89. Are any adverse events present?

☐ 1=Yes (continue to item 90)

ID_Review

☐ 2=No (then STOP)

90. In this case, there is some evidence that AE occurred after concurrent drug administration.

☐ 1=Yes

☐ 2=No

91. You know or have ever read a report that there will be an AE occurred after concurrent drug administration.

☐ 1=Yes

☐ 2=No

92. In this case, there is some evidence that AE disappears after discontinuation of both drugs, or either, or reducing drug dose.

☐ 1=Yes

☐ 2=No

93. In this case, there is some evidence that there is no AE when either drug is used alone.

☐ 1=Yes

☐ 2=No

94. You exactly know that AE is not resulted from patient's disease or illness.

☐ 1=Yes

☐ 2=No

95. What do you think that AE caused by a drug-drug interaction?

Criteria of item	90	91	92	93	94
☐ 1=Definite	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
☐ 2=Probable	Yes	Yes	No	No	Yes
			No	Yes	
			Yes	No	
☐ 3=Possible	Yes	Yes / No	No	No	No
			No	Yes	
			Yes	No	
☐ 4=Unlikely	No	No	No	No	No
☐ 5=Unanswerable	None of the above				

96. Suspected DI pair and details of adverse event

.....

.....

.....

☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐