

## ความปลอดภัยด้านยา

## Patient Medication Safety

วรพงศ์ เรืองสงค์ ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

Worapong Ruengsong B.Pharm

Department of Pharmacy, Maharaj Nakhon Si Thammarat

## บทนำ

ยาเป็นหนึ่งในปัจจัยสี่ที่สำคัญของคนเราที่ขาดไม่ได้เมื่อยามเจ็บป่วย การส่งมอบยาเป็นขั้นตอนสำคัญที่บุคลากรทางการแพทย์ต้องให้ความสำคัญ หากเกิดความผิดพลาดอาจส่งผลให้ผู้ป่วยต้องรักษาตัวนานขึ้นหรือคร่าชีวิตผู้ป่วยไปโดยไม่คาดฝัน ความสูญเสียที่เกิดขึ้นไม่ใช่เพียงเงินทอง หรือค่าใช้จ่ายในการรักษา แต่รวมถึงความสูญเสียทางจิตใจที่ประเมินค่ามิได้ บุคลากรทางการแพทย์จึงควรเล็งเห็นถึงความสำคัญ มีความรู้ความเข้าใจและตระหนักในความปลอดภัยจากการใช้ยาผู้ป่วย ไม่ว่าจะเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reaction), การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interaction) และการผสมรวมกันไม่ได้ของยา (Drug incompatibility)

### 1. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reaction)<sup>(1-6)</sup>

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reaction ; ADR) ตามนิยามองค์การอนามัยโลก เป็นปฏิกิริยาตอบสนองของร่างกายต่อยา โดยไม่ได้ตั้งใจให้เกิดขึ้น เกิดได้แม้ใช้ขนาดยาปกติ ซึ่งไม่รวมจากการใช้ขนาดยาสูงหรือใช้ในทางที่ผิด

#### ประเภทอาการไม่พึงประสงค์จากยา

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา แบ่งออกเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ **Type A** เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา อาการที่เกิดขึ้นจะรุนแรงหรือไม่ ขึ้นอยู่กับขนาด

ของยาและการตอบสนองของแต่ละบุคคล สามารถแก้ไขได้ด้วยการลดขนาดยาหรือเปลี่ยนไปใช้ยาอื่น อาการคาดการณ์ได้ล่วงหน้า มักเรียกอาการชนิดนี้ว่า ผลข้างเคียงจากการใช้ยา (side effect) ระยะเวลาในการเกิดอาการขึ้นกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา ตัวอย่าง **Type A** เช่น ยา propranolol ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ, ยา glimeclamide ทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำกว่าปกติ (hypoglycemia), ยา warfarin ทำให้เกิดจ้ำเลือดผิดปกติตามร่างกาย, ยามะเร็งหลายชนิด ทำให้ผมร่วงผิดปกติ, ยา amitriptyline ทำให้ปากแห้ง คอแห้ง ปัสสาวะไม่ออก เป็นต้น อีกประเภทคือ **Type B** โดยอาการที่เกิดขึ้นไม่สามารถคาดเดาได้ล่วงหน้าจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา เกิดได้แม้ให้ยาในขนาดปกติ หรือได้รับยาเพียงเล็กน้อย อาการส่วนใหญ่จะไม่เกิดขึ้นครั้งแรกหลังได้รับยา แต่จะเกิดในครั้งถัดไปเมื่อใช้ยาซ้ำ ใช้เวลาเกิดอาการอย่างน้อย 3-5 วัน เพื่อให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกัน อาจนานสุดมากกว่า 12 สัปดาห์ หรือเกิดเพียงสั้นๆ หลังหยุดยาไปแล้ว ตัวอย่าง **Type B** เช่น ยา penicillin G ทำให้เกิด anaphylactic shock, ยา carbamazepine ทำให้เกิด Stevens-Johnson syndrome, ยา ticlopidine ทำให้เกิด agranulocytosis เป็นต้น

#### ลักษณะอาการไม่พึงประสงค์จากยา

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์สามารถเกิดขึ้นได้ทุกระบบ ได้แก่ ผิวหนัง หัวใจหลอดเลือด ไต ทางเดินอาหาร ตับ ต่อมไร้ท่อ เมแทบอลิซึม

เลือด สมดุลกรดต่าง เป็นต้น ตัวอย่างอาการไม่พึงประสงค์จากยาตามระบบต่างๆ **ระบบผิวหนัง** เช่น ผื่น urticaria จากยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactam ( $\beta$ -lactam) **ระบบหัวใจหลอดเลือด** เช่น doxorubicin ทำลายเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial toxicity), ยากลุ่ม beta blocker และ digoxin ทำให้เกิดหัวใจเต้นช้าลงผิดปกติ (Bradycardia), amiodarone ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเสียจังหวะ, ยา adrenaline, dopamine, erythropoietin, NSIADs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) และยาฮอร์โมน estrogen ทำให้ความดันโลหิตสูง **ระบบไต** เช่น amphotericin B ทำให้ไตเสื่อมจากการหดตัวของหลอดเลือดไต, NSAIDs ทำให้ไตเสื่อมจากการลด renal blood flow, สารรังสี (contrast media) ทำให้เซลล์ท่อไตส่วนต้นบวมเกิดการอุดตันท่อไต, aminoglycoside ทำให้ไตเสื่อมจากการสะสมบริเวณไตส่วน cortex โดยเฉพาะหากใช้ขนาดยาสูงๆ เป็นเวลานาน หรือใช้ยานี้ร่วมกับยาเสริมพิษต่อไต, ยาindinavir, sulfonamide, acyclovir และ methotrexate ในขนาดยาสูงเกิดการตกตะกอนในท่อไตเป็นผลึก **ระบบทางเดินอาหาร** เช่น metronidazole, metformin ทำให้เกิดการรับรสผิดไป(metallic taste), phenytoin ทำให้เหงือกบวมหนาผิดปกติ, tetracycline ทำให้มีการเปลี่ยนสีของฟัน, ยากลุ่ม anticholinergic และยาจิตเวชกลุ่ม tricyclic antidepressant มักทำให้ปากแห้ง คอแห้ง, ยา leflunomide และ sulfasalazine ทำให้เยื่อบุปากอักเสบ/มีแผลในปาก, alendronate ทำให้เกิดแผลที่หลอดอาหาร, การใช้ยาปฏิชีวนะชนิดกว้างพร้าหรือ เช่น ยา amoxicillin, clindamycin ทำให้เกิดท้องร่วงจากการติดเชื้อ *Pseudomembranous colitis*, verapamil และยากลุ่ม opioids ทำให้เกิดท้องผูก **ระบบตับ** เช่น การใช้ paracetamol เกินขนาด

หรือใช้ขนาดปกติแต่ติดต่อกันเป็นเวลานาน ทำให้เกิดพิษต่อดับ เป็นต้น

### ลักษณะการเกิดแพ้ยา (Drug allergy /hypersensitivity)

การแพ้ยามี 2 ระบบ คือ เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันและ ไม่เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน อาการมักไม่สัมพันธ์กับผลทางเภสัชวิทยา ไม่สัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับปริมาณยา ต้องได้รับยामาระยะหนึ่งจนสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันจนเกิดอาการแพ้ได้ กลไกการแพ้แบ่งตาม Gells and Coomb's classification ได้เป็น 4 ประเภทหลัก ได้แก่ 1) **Type I IgE dependent reaction หรือ Immediate type** เป็นปฏิกิริยาตอบสนองของสารภูมิต้านทาน (antibody) ชนิด IgE ซึ่งสารภูมิต้านทานเป็นโปรตีนที่มีหน้าที่ในการตรวจจับและช่วยในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมในร่างกาย เช่น penicillin โมเลกุลขนาดเล็กจับกับโปรตีนในร่างกาย เกิดเป็นสิ่งแปลกปลอมในร่างกายแล้วกระตุ้นให้ mast cell ซึ่งเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวในระบบภูมิคุ้มกัน หลังสารก่อแพ้พวก histamine, leukotrienes ทำให้เกิดอาการต่างๆเช่น หลอดลมหดเล็ก หลอดเลือดขยายตัวทำให้ความดันเลือดต่ำ และเกิดการอักเสบววมแดง ร้อน เป็นผื่นลมพิษ เป็นต้น อาการมักเกิดรวดเร็วไม่เกิน 1 ชั่วโมง แต่ต้องเคยได้รับยาหรือสารที่มีโครงสร้างคล้ายกับยาที่ได้รับครั้งแรกมาก่อนจึงจะเกิดกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ อาการแพ้ประเภทนี้เช่น ลมพิษแบบ angioedema , anaphylaxis 2) **Type II Cytotoxic type** ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเป็นการทำลายอวัยวะต่าง ๆ เช่น ไต ตับ ระบบโลหิต เส้นประสาท กล้ามเนื้อ กลไกเกิดจากยาจับผิวเซลล์(ส่วนใหญ่เป็นเม็ดเลือดแดง) ต่อมา มีสารภูมิต้านทาน (ส่วนใหญ่เป็น IgG) มาจับกับยาที่อยู่บนผิวเซลล์ เกิดปฏิกิริยากับระบบคอมพลีเมนต์ (complement) ซึ่งเป็นกลุ่มโปรตีนในซีรัม มีหน้าที่ทำลายสิ่งแปลกปลอม เมื่อเกิดปฏิกิริยากับระบบคอมพลีเมนต์ จะกระตุ้น cytotoxic Tcell หรือ macrophage มาจับกิน ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกหรืออวัยวะที่ยาจับอยู่บนเมมเบรนของเซลล์ถูกทำลาย

มักเกิดอาการภายใน 1 – 72 ชั่วโมง หลังจากรับยา เช่น drug induced thrombocytopenia

### 3) Type III Immune complex-mediated type

เกิดจากยาจับกับโปรตีน กระตุ้นร่างกายสร้างสารภูมิคุ้มกันต้านทานชนิด IgM หรือ IgG เมื่อร่างกายได้ยานั้นอีก ยาจะจับกับสารภูมิคุ้มกันต้านทานแล้วเกิดเป็นตะกอนของ antigen-antibody complex (หรืออีกชื่อ immune complex) ตะกอนสะสมในเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น ไต ข้อต่อ เซลล์บุผนังหลอดเลือด เกิดการอักเสบของผนังหลอดเลือด มักใช้เวลาประมาณ 5-7 วัน หลังจากได้รับยา เช่น การเกิด serum sickness

### 4) Type IV Delayed type hypersensitivity

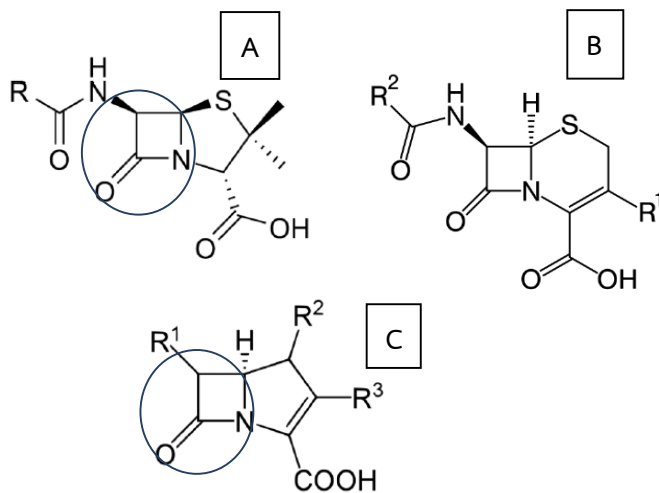
เกิดเมื่อยาจับกับโปรตีนแล้วถูกกิน โดย Langerhans cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่อยู่ในชั้นผิวหนัง เจริญมาจากไขกระดูก มีผิวเซลล์จับกินสิ่งแปลกปลอมเหมือน B cell, T cell lymphocytes และ monocytes เมื่อ Langerhans cell ที่จับกับยาเดินทางไปตามน้ำเหลือง แล้วแสดงสิ่งแปลกปลอม (antigen presenting) ให้แก่ T cells ทำให้ T cell ถูกกระตุ้น หากได้รับยาครั้งต่อมา T cell ที่ถูกกระตุ้นนี้จะหลั่งสาร cytokines และสารก่ออักเสบต่างๆ ออกมา เกิดอาการอักเสบตามที่ต่างๆ เช่น ผิวหนังเกิดผื่น allergic contact dermatitis, steven Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis โดยปฏิกิริยาเกิดหลังรับยานานประมาณ 14 วัน

ส่วนการแพ้ยาแบบไม่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (non-immunological mechanism) เป็นผลจากยาที่ไม่ได้กระตุ้นกลไกทางภูมิคุ้มกัน แต่เกิดจากตัวยาเองทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น การได้รับขนาดยาที่มากเกินไป, การตอบสนองของยาจากการจับกับตัวรับ (receptor) ในการออกฤทธิ์ของยาที่เป้าหมายมากขึ้น หรือเกิดจากการที่ยาจับผิดตัวรับ (receptor) จนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ การสะสมของยาที่เป็น metabolite ของยาที่มีความเป็นพิษ การใช้ยาหลายชนิดที่มีอันตรกิริยาระหว่างยา การที่ร่างกายขับยาลดลง สะสมจนเกิดพิษของยา โดยเฉพาะในผู้ป่วยตับ/ไตวายเฉียบพลัน เป็นต้น

## การแพ้ยาข้ามกัน (Cross Reactivity)

การแพ้ยาข้ามกัน เกิดจากการที่ผู้ป่วยแพ้ยาหนึ่งยาใด แล้วกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้มีการแพ้ยาอื่น ๆ ด้วย เช่น แพ้ยาที่มีโครงสร้างเพียงส่วนหนึ่งส่วนใด (side chain) คล้ายกับโมเลกุลยาที่เคยแพ้ หรือแพ้ยาในโครงสร้างหลักของยาที่คล้ายกับยาที่เคยแพ้ หรือแพ้ในลักษณะไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน ยาที่มีข้อมูลการแพ้ยาข้ามกันบ่อย เช่น ยากลุ่ม beta lactam, ยาที่มีหมู่ sulfonamide (ยาสulfa), ยากลุ่มแก้ปวด NSAIDs, กลุ่มยากันชัก เป็นต้น

1) ยากลุ่ม beta lactam ยาในกลุ่มที่มีโครงสร้างนี้ได้แก่ ยากลุ่ม penicillin เช่น penicillin V, dicloxacillin, tazocin<sup>®</sup> (piperacillin/tazobactam) เป็นต้น ยากลุ่ม cephalosporin เช่น cephalexin, cefdinir, sulperazone<sup>®</sup> (cefoperazone/sulbactam) เป็นต้น ยากลุ่ม carbapenem เช่น meropenem, tienem<sup>®</sup> (imipenem/cilastatin) เป็นต้น

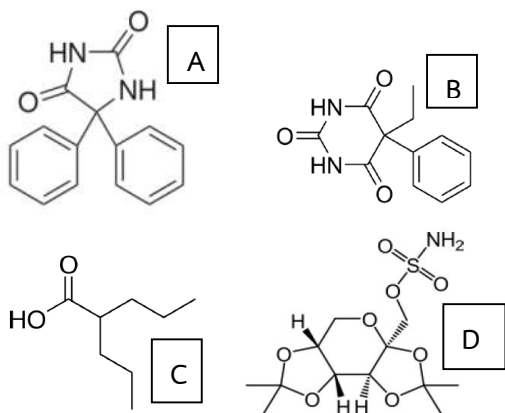


รูปที่ 1 โครงสร้างหลักยาในกลุ่ม Beta lactam ยา A คือยากลุ่ม Penicillin, ยา B คือยากลุ่ม Cephalosporin, ยา C คือยากลุ่ม carbapenem (side chain; R) / ส่วนวงกลม beta lactam ring)



กรณีมีประวัติแพ้ยาNSIADs ให้ระวังยาที่มีโครงสร้างคล้ายกัน หากเป็นไปได้ควรเลี่ยงใช้ทุกตัวในกลุ่ม NSIADs ยกเว้นบางกรณีที่แพ้ไม่รุนแรง (ไม่ใช่ anaphylaxis) และเคยแพ้บางตัวในกลุ่มยับยั้ง COX I อาจพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม ยับยั้ง COX II ได้ เช่น celecoxib เป็นต้น ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลพินิจของแพทย์และการวินิจฉัยการแพ้ของเภสัชกร

**4) ยากันชัก** แบ่งเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ ตามโครงสร้างของยา คือยาที่มีโครงสร้างเป็น aromatic ring เช่น phenytoin (dilantin<sup>®</sup>), lamotrigine, carbamazepine, phenobarbital กับยาที่ไม่มีโครงสร้างเป็น aromatic ring เช่น topiramate , gabapentin, valproic acid (depakine<sup>®</sup>), levetiracetam (keppra<sup>®</sup>)



**รูปที่ 4** ตัวอย่างยากันชัก (A) คือ ยา phenytoin และ (B) คือ phenobarbital เป็นยาที่มีโครงสร้าง aromatic ring ส่วนยา (C) คือ valproic acid และ (D) คือ topiramate เป็นยาที่ไม่ใช่ aromatic ring

การแพ้ยากันชักชนิดรุนแรง ที่เรียกว่า Antiepileptic hypersensitivity syndrome (AHS) เกิดบ่อยในยาในกลุ่มที่มีโครงสร้างเป็น aromatic ring โดยเมื่อยาในกลุ่มนี้ผ่านกระบวนการ metabolism แล้วจะได้สาร arene-oxide มาด้วย หากผู้ป่วยรายนั้นมีภาวะพร่องเอนไซม์ epoxide hydrolase ด้วย

ยังมีความรุนแรงมากขึ้น การพิจารณาใช้ยากันชักในกรณีผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ยาตัวหนึ่งตัวใดในกลุ่ม aromatic ring ก็ควรเลี่ยงยาทุกตัวในกลุ่ม aromatic ring ไปใช้ยาในกลุ่มที่ไม่เป็น aromatic ring แทน แต่ก็มีโอกาสที่ผู้ป่วยจะแพ้ยากันชักได้หมดทุกตัว ดังนั้นการพิจารณาเลือกใช้ยาจึงควรอยู่ในความดูแลของแพทย์และเภสัชกร

#### อาการไม่พึงประสงค์จากอัตราเร็วการฉีดยา/ ความเข้มข้นยาที่ไม่เหมาะสม

การบริหารยาทางหลอดเลือดดำมีข้อกำหนดเรื่องอัตราเร็วในการฉีดยา ซึ่งอัตราเร็วการให้ยา โดยแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ 1) แบบ Injection (IV) bolus หรือ IV push เป็นการฉีดยาภายใน 1-5 นาที 2) แบบ IV infusion เป็นการหยดเข้าเส้นเลือดดำช้าๆ ส่วนใหญ่ต้องเจือจางยาด้วยสารน้ำที่เหมาะสมก่อนให้ ปริมาตรประมาณ 250-1,000 มิลลิลิตร แบ่งเป็นอีก 2 ประเภทย่อย คือ IV intermittent infusion ใช้เวลาในการหยดยาประมาณ 30-60 นาที และ IV continuous infusion (หยดยาแบบต่อเนื่อง) ใช้เวลานาน 6-24 ชั่วโมง (ทั้งนี้ระยะเวลาที่ใช้ในการหยดยาขึ้นกับชนิดยา โดยไม่หยดนานเกินความคงตัวของยาหลังผสม)

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ส่วนใหญ่เกิดจากการผสมยาที่มีความเข้มข้นสูงเกินไป และ/หรือ หยดยาในอัตราเร็วที่เร็วเกินไป มีข้อกำหนดยาเรื่องอัตราเร็วการหยดยาอยู่หลายชนิด ยกตัวอย่างยาที่ห้ามฉีด iv bolus/push ได้แก่ acyclovir, aminophylline , amphotericin B, ciprofloxacin, cotrimoxazole, cyclosporine, clindamycin, dobutamine, dopamine, levofloxacin, ertapenem, penicillin G, imipenem

/clastatin, metronidazole, vancomycin potassium chloride inj, sodium valproate เป็นต้น

ตัวอย่างอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาที่ไม่เหมาะสม **1) Red Man Syndrome** ของยา vancomycin เกิดจากการให้ยาเร็วเกินไป ทำให้เกิด flushing ของลำตัวส่วนบน (Red-Neck) เกิด ผื่นแดง หน้าคอ แขน ความดันต่ำ หายใจลำบาก อาจเกิดชัก หัวใจหยุดเต้นได้ แก้ด้วยการหยุดช้าๆ อย่างน้อย 60 นาที หรือยัดออกไป 1.5-2 ชั่วโมง โดยเฉพาะการให้ยาที่มากกว่า 1 กรัม **2) Extravasation** เกิดการรั่วของยาในขณะที่ให้ยาทางหลอดเลือดดำและยาไปทำลายเนื้อเยื่อบริเวณที่ได้รับยา หรือเนื้อเยื่อข้างเคียง เกิดกับยาที่มีความเข้มข้นสูงหรือมี Osmolarity สูง (> 290 mOsm/L) เช่น potassium chloride inj, calcium chloride inj, sodium bicarbonate inj เป็นต้น หรือเกิดกับยาที่เป็น vasopressor เช่น norepinephrine, dopamine, epinephrine เป็นต้น **3) Phlebitis** เป็นภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ มีอาการ แดง คัน ไหม้ บริเวณหลอดเลือดดำที่ฉีดยา หากได้ยาหรือสารน้ำที่เข้มข้นหรือมีความเป็นกรด/ด่างสูง ยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรดหรือด่างเช่น ยาเป็นกรด ได้แก่ ceftriaxone, ciprofloxacin, gentamicin ,morphine ,vancomycin เป็นต้น ส่วนยาที่เป็นด่าง เช่น ampicilin, cloxacillin, gancyclovir, phenytoin เป็นต้น สารน้ำ ที่มีความเข้มข้นสูง เช่น 3% NaCl (3% sodium chloride solution) นอกจากนี้ยังมียาเฉพาะที่มีรายงานอุบัติการณ์เกิดหลอดเลือดดำอักเสบสูงได้ เช่น จากยามะเร็ง doxorubicin, daunorubicin เป็นต้น **4) cardiac arrest** จากผลกดหัวใจเช่นจากยา phenytoin เนื่องจากยามีตัวทำละลายเป็น propylene glycol หากให้เร็ว

เกินไป โดยทั่วไปให้ไม่เกิน 50 มิลลิกรัม/นาที ในผู้ป่วยทั่วไป หรือ ในกรณีผู้สูงอายุ, ผู้ป่วยหัวใจผิดปกติห้องล่างที่มี ejection fraction (EF) <30%, ใช้ยาลดความดันร่วมด้วย ควรให้ไม่เกิน 25 มิลลิกรัม/นาที หรือ cardiac arrest จากยาฉีด potassium chloride (KCl inj) ที่ให้ทางหลอดเลือดอย่างรวดเร็ว ทำให้สมดุลโพแทสเซียมในและนอกเซลล์หัวใจเปลี่ยนแปลง **5) ความดันโลหิตลดต่ำลง** เช่น การให้ etoposide เพื่อรักษา leukemia หากให้อัตราที่เร็วไป (น้อยกว่า 45 นาที) เสมือนให้ยาในขนาดสูงเพราะร่างกายรับยาเร็วไปทำให้ความดันโลหิตลดต่ำลงได้ **6) การเกิดพิษต่อไต** เช่น การให้ amphotericin B เร็วเกินไป ป้องกันได้ด้วยการหยุดยาอัตราช้าๆนาน 4-6 ชั่วโมง และให้สารน้ำ normal saline solution ก่อนให้ยา

### การประเมินความเป็นไปได้ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ตามรูปแบบของ ศูนย์อาการไม่พึงประสงค์ กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย แบ่งผลการประเมินเป็น 4 ระดับ ได้แก่ Certain (definite) ใช้นั่นอน, Probable (likely) น่าจะใช้, Possible เป็นไปได้, Unlikely (doubtful) ไม่น่าจะใช้ เกณฑ์การประเมินที่ใช้กันแพร่หลายของเภสัชกร เป็นแบบประเมิน Naranjo's Algorithm อาศัยข้อมูลประเมินได้แก่ 1) ข้อมูลรายงานการแพ้ของยาที่สงสัยที่เคยมีรายงาน 2) อาการที่เกิดขึ้นสัมพันธ์หลังรับยา 3) อาการดีขึ้นเมื่อหยุดยา/ให้ยาด้านที่จำเพาะเจาะจง และ แย่ลงหรือเกิดอาการขึ้นอีกเมื่อเริ่มให้ยาใหม่ 4) สาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่อาจให้เกิดอาการนี้ได้ เช่น จากภาวะโรคที่ผู้ป่วยเป็น 5) ระดับยาในเลือด หรือของเหลวอื่นที่

ตรวจวัดได้ 6) ประวัติการรับยาครั้งก่อนๆที่อาจมีอาการคล้ายครั้งนี้ 7) หลักฐานยืนยันที่เป็นรูปธรรมสนับสนุนการแพ้ยา โดยการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ จำเป็นต้องรวบรวมข้อมูลให้ครบถ้วนก่อน ซึ่งต้องอาศัยข้อมูลตั้งแต่ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต เช่น โรค autoimmune หรือภูมิแพ้อากาศที่มีสารก่อภูมิแพ้ในร่างกายอยู่แล้ว ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ผลตรวจนับเม็ดเลือด ผลตรวจการทำงานของตับ/ไต ผลตรวจวัดระดับยาในเลือดของบางชนิดที่บ่งบอกอาการไม่พึงประสงค์ได้หากมีระดับยาในเลือดสูง เช่น ยา phenytoin, digoxin ประสบการณ์การใช้ยาที่เคยใช้ยาที่สงสัยมาก่อนหรือไม่ ใช้จำนวนเท่าไร นานแค่ไหน, อาการนั้นเกี่ยวข้องกับอาชีพการทำงานของผู้ป่วยหรือไม่ เช่นหากทำงานในโรงงานสารเคมีก็อาจเป็นผื่นลมพิษจากสารเคมีในโรงงานได้ การใช้ผลิตภัณฑ์ต่างๆก็อาจมีผลต่อการแพ้ เช่น แพ้เครื่องสำอาง อาหารเสริม สมุนไพร แพ้ถุงมือยาง เป็นต้น

เมื่อมีการประเมินแล้วว่าแพ้ยาจริง เกสซ์ กรจะออกบัตรแพ้ยา ในบัตรจะมีรายละเอียดของชื่อยา ทั้งชื่อภาษาอังกฤษและชื่อไทย (ให้ผู้ป่วยจดจำ) อาการแสดงที่เกิดขึ้น ระดับการประเมิน ชื่อ วันที่ ผู้ประเมิน คำแนะนำอื่นๆ เช่น การเลี่ยงยาในกลุ่มที่แพ้ (อาจเกิดแพ้ข้ามกลุ่มได้) สิ่งสำคัญคือต้องแจ้งให้ผู้ป่วยท่องชื่อยาที่แพ้ให้ได้ และพกบัตรติดตัวเสมอ กรณีหายต้องรีบแจ้งเพื่อทำใหม่ และเมื่อไปรักษาตัวที่แห่งใด ต้องให้ผู้ป่วยแจ้งข้อมูลแพ้ยาในทะเบียนการรักษาทุกสถานพยาบาล

ยาแพ้	สาเหตุ	วันที่แพ้	สถานที่แพ้
Ibuprofen ยาแก้ปวด	Angioedema เปลือกตาบวม ท้องอืด มี อาการคันร่วม	2	ภค.ชานนท์ 12/3/52

แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ในกลุ่ม NSAIDs เช่น Aspirin (แอสไพริน), Diclofenac (ไดโคลฟีแนค), Indomethacin (อินโดเมทาซิน) และ Piroxicam (ไพโรซิคาม)

รูปที่ 5 ตัวอย่างข้อมูลในบัตรแพ้ยา (ที่มา :

<https://www.slideshare.net/elixir/ss-10369362>)

## 2. อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interaction)<sup>(7-8)</sup>

อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interaction; DI) หมายถึง ปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นเมื่อระดับยาหรือพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา หรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาตัวหนึ่งในร่างกายเปลี่ยนแปลงไป เมื่อได้รับยาตัวอื่นร่วมด้วย ยาที่ได้รับผลกระทบจากปฏิกิริยาระหว่างยา เรียกว่า object drug ส่วนยาที่เป็นสาเหตุของผลกระทบ เรียกว่า precipitant drug ผลลัพธ์ของปฏิกิริยาระหว่างยามีได้ทั้งด้านลบและด้านบวก ด้านลบเกิดอาการไม่พึงประสงค์/พิษจากยาหรือการรักษา มีประสิทธิภาพลดลง ด้านบวก เกิดการเสริมฤทธิ์การรักษาให้ดีขึ้น

### กลไกการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา อธิบายกลไที่ได้ 2 แบบ คือ กลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ และทางเภสัชพลศาสตร์

กลไกทางจลนศาสตร์ (pharmacokinetic interaction) ได้แก่ 1) การดูดซึม (absorption) เช่น ยาไปมีผลต่อความเป็นกรด ต่างของระบบทางเดินอาหาร ยาอาจอยู่ในรูปแตกตัวเป็นไอออนมาก ขึ้นทำให้การดูดซึมลดลง ยามีผลลดการดูดซึมหรือทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน เช่น charcoal ดูดซับยาอื่นที่ให้ร่วมกัน ไอออนโลหะ เช่น calcium เกิด chelate เป็นสารประกอบดูดซึมได้ไม่ดี ยามีผลต่อ

ความเคลื่อนไหวระบบทางเดินอาหารทำให้ยาอื่นดูดซึมได้เพิ่มขึ้นหรือลดลง เช่น anticholinergic ลดการเคลื่อนไหวทางเดินอาหาร เพิ่มการดูดซึมยา ยาไปขัดขวางการดูดซึมยาอื่นเช่น neomycin ขัดขวางการดูดซึมยา digoxin 2) การกระจายตัว (distribution) เช่น ยาแย่งการจับกับโปรตีนในพลาสมาทำให้ยาที่ถูกแย่งอยู่ในรูปอิสระมากขึ้นกระจายเข้าไปในเนื้อเยื่อมากขึ้นจนเกิดผลข้างเคียงสูง หรือ ยาที่มีผลต่อสารน้ำในร่างกายให้ลดลง เช่น ยาในกลุ่มขับปัสสาวะ ลดปริมาณ total body water ทำให้ความเข้มข้นในพลาสมา ยาในกลุ่ม aminoglycoside และ lithium เพิ่มขึ้น เกิดผลข้างเคียงสูง 3) การเปลี่ยนแปลง (metabolism) เช่น ยาไปมีผลเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ในตับให้เพิ่มขึ้น enzyme inducers เช่น rifampicin, phenytoin ทำให้ยาที่ใช้ร่วมกันมีระดับยาในเลือดลดลง ส่วนยาที่ไปมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในตับ enzyme inhibitor เช่น allopurinol, erythromycin, metronidazole, ketoconazole ทำให้ยาอื่นที่ใช้ร่วมกันมีระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นเกิดการสะสมยามากขึ้นจนมีระดับที่เป็นพิษได้ ยาที่มีผลเปลี่ยนการไหลเวียนเลือดที่ตับ เช่น cimetidine ลดการไหลเวียนเลือดผ่านตับ มีผลให้ยาอื่นเปลี่ยนที่ตับลดลงทำให้ยาที่ให้ร่วมกับ cimetidine มีระดับสูงขึ้น 4) การขับออก (excretion) เช่น ยาที่เปลี่ยนความเป็นกรดต่างของปัสสาวะ จะรบกวนการแตกตัวของยาที่เป็นกรดอ่อนหรือด่างอ่อนทำให้ยาถูกสะสม, ยาไปเปลี่ยนการขับออกท่อไตแบบ active (active tubular secretion) ซึ่งเป็นวิธีขนส่งในท่อไต ทำให้การขับออกของยาอีกชนิดที่เข้าร่วมในกระบวนการเดียวกันมีการเปลี่ยนแปลง เช่น penicillin กับ probenecid, ยาที่มีผลต่อการไหลเวียนเลือดไปยังไตซึ่งได้มี prostaglandins อยู่ ถ้าไปยับยั้งส่วนนี้อาจ

ลดการขับออกของยาบางชนิดลง ทำให้ปริมาณยาในร่างกายเพิ่มขึ้น, ยาที่ลดการไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงไต เช่น ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs หรือยาลดความดันโลหิตกลุ่ม Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors (ACEI) ทำให้ยากลุ่มที่ขับออกทางไต ขับออกได้น้อยลง, ยาที่ดูดซึมกลับทางเดินอาหาร มักขับออกทางน้ำดีในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง ซึ่งบางครั้งถูกเปลี่ยนแปลงโดยจุลชีพ ทำให้ยากลับได้มากขึ้น

**กลไกทางเภสัชศาสตร์ (pharmacodynamic interaction)** ได้แก่ 1) ลักษณะเพิ่มฤทธิ์ หรือเสริม เกิดจากยามีฤทธิ์เภสัชวิทยาเหมือนกัน เช่น ให้ amitriptyline กับ phenobarbital ทำให้เกิดการหายใจ และประสาทส่วนกลาง หรือ การใส่ clavulanic acid เพื่อป้องกันการทำลายยา amoxicillin 2) ฤทธิ์ต้านกัน เกิดจากยามีฤทธิ์เภสัชวิทยาตรงกันข้ามกัน เช่น warfarin กับ vitamin K ในกระบวนการต้านการแข็งตัวของเลือด หรือ ยาหักล้างฤทธิ์กัน เช่น การใช้ propranolol ซึ่งเป็น non selective beta receptor antagonist ร่วมกับ salbutamol ซึ่งเป็น selective beta2 receptor agonist 3) การเปลี่ยนกลไกขนส่งยา ยาบางชนิดขวางการส่งยาอีกชนิด ทำให้ยาไม่สามารถเข้าถึงอวัยวะเป้าหมายได้ 4) การรบกวนสมดุลน้ำและอิเล็กโทรไลต์ เช่น การใช้ยาขับปัสสาวะ furosemide กับ digoxin ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจไวต่อ digoxin จนเกิดพิษได้

### Cytochrome P450 กับอันตรกิริยาระหว่างยา

**Cytochrome P450 หรือ CYP 450** เป็นเอนไซม์ในร่างกาย พบได้ตาม ตับ ไต ผิวหนัง ทางเดินอาหาร ปอด สมอง เป็นต้น มีหน้าที่เปลี่ยนสภาพยา (metabolism) ให้อยู่ในสภาพไม่มีฤทธิ์ทางเภสัช

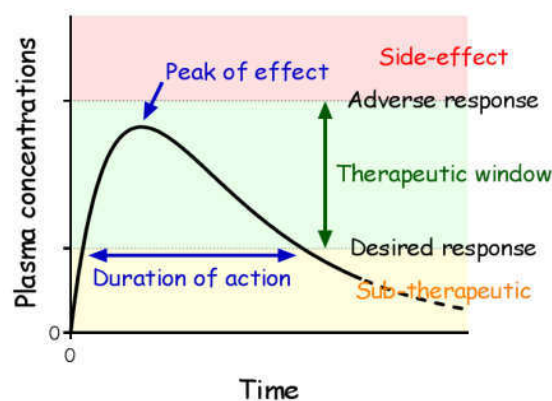


วิทยาและพร้อมขับออกจากร่างกาย ซึ่งการแปรสภาพยาของแต่ละคนไม่เท่ากัน บางคนถูกเหนี่ยวนำให้ทำงานมากกว่าปกติ บางคนถูกยับยั้งการทำงานให้น้อยลงโดยมีปัจจัยเช่น อายุ เชื้อชาติ ภาวะโรค ยาหรืออาหารที่รับประทาน โดยในร่างกายมีกลุ่มของเอนไซม์ 55 ชนิด ชนิดที่สำคัญเช่น CYP3A4 (family ที่ 3 ,subfamily A, เป็นเอนไซม์ตัวที่ 4) ยาชนิดต่างๆ อาจถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP ได้หลายชนิด ซึ่งอันตรกิริยาที่เกี่ยวข้องกับ CYP มี 2 แบบคือ 1. อันตรกิริยาผ่าน enzyme induction โดย CYP ถูกเหนี่ยวนำให้ทำงานมากขึ้นกว่าปกติ ยาที่ต่างๆที่แปรสภาพผ่าน CYP นี้ จะถูกแปรสภาพมากขึ้น แล้วถูกขจัดออกจากร่างกายมากขึ้น ทำให้ปริมาณยาในร่างกายน้อยลง ตัวอย่างยาที่มีผลเหนี่ยวนำ CYP แบบนี้ เช่น rifampicin , phenytoin , carbamazepine เป็นต้น 2. อันตรกิริยาผ่าน Enzyme inhibition โดย CYP ถูกยับยั้งให้ทำงานน้อยลง ยาต่างๆที่ถูกแปรสภาพผ่าน CYP นี้ จะถูกแปรสภาพน้อยลง ถูกขจัดออกจากร่างกายน้อยลง ทำให้มีปริมาณยาอยู่ในร่างกายนาน หากเป็นยาที่มีความเป็นพิษสูง ก็อาจเกิดการสะสมได้ ตัวอย่างยาที่มีผลต่อ CYP แบบนี้เช่น fluoxetine, sertraline, amiodarone, clarithromycin, erythromycin, ketoconazole, ritonavir เป็นต้น

#### ยาที่ต้องเฝ้าระวังการเกิดอันตรกิริยากับยากลุ่มอื่น

ยากลุ่มที่มีดัชนีการรักษาแคบ ( Narrow Therapeutic window) เป็นยากลุ่มที่ต้องเฝ้าระวังการเกิดอันตรกิริยากับยากลุ่มอื่น เนื่องจากยากลุ่มนี้มีช่วงการรักษาที่สั้น ยาบางชนิดที่สามารถตรวจวัดระดับยาในเลือดเพื่อทำนายการรักษา อธิบายจากรูปที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือด กับเวลาของยาในการออกฤทธิ์ ตั้งแต่ยาเข้าสู่ร่างกายที่เวลาเป็นศูนย์ (t=0) จนขับออกจาก

ร่างกาย เมื่อยาเข้าสู่ร่างกายที่ระดับยาหนึ่งที่เราเรียกว่าช่วง ดัชนีการรักษา (Therapeutic window) หากระดับยาในเลือดตกอยู่ในช่วงนี้ ให้ผลการรักษาที่ดี (อยู่ในช่วงduration of action ) หากระดับยาน้อยกว่านี้ในระดับ sub-therapeutic จะทำให้ไม่เกิดผลในการรักษา หรือเกิดเชื้อดื้อยาได้ แต่หากเกินระดับยานี้ จะเกิดอันตรายจากยา (side effect/toxic) กรณียากลุ่มที่มีดัชนีการรักษาแคบ หากใช้กับยากลุ่มอื่นจนเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ทำให้มีโอกาสมีระดับยาน้อยหรือมากเกินไปจนเกินช่วงการรักษา อาจทำให้เกิดผลการรักษาที่ไม่ดีเท่าที่ควร หรือทำให้ระดับยาสูงเกินไปจนเกิดอันตรายได้ ยกตัวอย่างเช่น warfarin, digoxin, theophylline, phenytoin, carbamazepine, cyclosporine, tacrolimus เป็นต้น



รูปที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือด กับเวลาของยาในการออกฤทธิ์ (ที่มาภาพ :<https://medimoon.com/2014/12/therapeutic-window-and-therapeutic-index/> )

### การพิจารณาความรุนแรงของอันตรกิริยา

สามารถพิจารณาความรุนแรงได้จาก 3 ประการ คือ **1. Onset** หรือ ความรวดเร็วของการแสดงผลของอันตรกิริยา ปฏิกริยานั้นออกฤทธิ์เร็ว rapid หรือช้า delayed ถ้าเร็วเกิดภายใน 24 ชั่วโมงหลังให้ยาาร่วมกัน จำเป็นเร่งด่วนต้องแก้ไขทันที หรือ ออกฤทธิ์ช้าผลรอหลายวันหรือหลายสัปดาห์ ไม่จำเป็นต้องแก้ไขทันที แต่ต้องมีการติดตามเฝ้าระวัง **2. Severity** หรือ ความรุนแรงของอันตรกิริยา แบ่งออกเป็น 3 ระดับคือ major รุนแรงมากถึงชีวิตหรือเสียหายถาวร moderate ผลปานกลางทำให้มีอาการผู้ป่วยเลวลง ต้องนอนรักษาตัวนานขึ้น หรือ minor ผลเกิดน้อย ไม่จำเป็นต้องรักษา เพียงมีการติดตามเฝ้าระวัง **3.Documentation** หรือ หลักฐานเอกสารทางวิชาการที่แน่ชัด แบ่งออกเป็น 5 ระดับ ตาม Drug interaction fact คือ establish ผลคลินิกยืนยันชัดเจน การศึกษาอย่างดีมีกลุ่มควบคุม, Probable มีความเป็นไปได้สูงแต่ไม่ได้รับการยืนยันผลที่ชัดเจน, suspected โอกาสเกิดผลทางคลินิกมีแต่ ต้องการข้อมูลเพิ่มเติม, possible เกิดการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกแต่หลักฐานจำกัด, unlikely ปราศจากผลที่น่าเชื่อถือทางคลินิกที่ชัดเจน

การตัดสินใจในการใช้ยาที่มีอันตรกิริยาระหว่างยา จะพิจารณาจากระดับนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งอาศัยข้อมูลระดับความรุนแรงของปฏิกริยาที่เกิดขึ้นและหลักฐานข้อมูลสนับสนุน มีการแบ่งระดับนัยสำคัญไว้หลายแหล่ง เช่น Drug interaction facts , Drug interaction analysis and management , Micromedex DRUGREAX เป็นต้น ซึ่งการแบ่งระดับ ส่วนใหญ่แบ่งเป็น 5 ระดับ โดยระดับที่1 มีความรุนแรงมาก(major) และหลักฐานสนับสนุนชัดเจน ( ตั้งแต่ suspected ขึ้นไป) ไป

จนระดับ 5 มีความรุนแรงน้อย (Minor) และหลักฐานสนับสนุนมีจำกัด (Possible or unlikely) บางแหล่งไม่ได้จัดระดับนัยสำคัญ แต่แบ่งโดยแยกข้อมูลพิจารณา2ประเด็นคือ ความรุนแรงของปฏิกริยา และ หลักฐานสนับสนุนของข้อมูล ซึ่งความรุนแรงของปฏิกริยามี 5 ระดับ เรียงจากรุนแรงมากไปน้อย ได้แก่ contraindicate, major,moderate, minor และ unknown และ หลักฐานการสนับสนุนมี 4 ระดับ ได้แก่ excellent, good,Fair และ unknow จากหลักฐานข้อมูลการศึกษาดีมากแบบ excellent จนถึงไม่พบข้อมูลหรือมีข้อมูลน้อยแบบ unknown ยกตัวอย่างกรณีปฏิกริยาระหว่างยาของยา phenytoin และ ยavoriconazole ซึ่ง voriconazole ยับยั้งการแปรสภาพยา phenytoin ผ่าน CYP2C9 ทำให้ระดับยา phenytoin ในเลือดสูงขึ้นจนเกิดพิษ ในขณะที่เดียวกัน phenytoin อาจเร่งการแปรสภาพ voriconazole ให้ลดต่ำลงได้ ผ่าน CYP2C9, CYP2C19 ,CYP3A4 เมื่อค้นจากหนังสือ Drug interaction facts 2010 พบว่าคู่ปฏิกริยาระหว่างยาดังกล่าวอยู่ในระดับนัยสำคัญทางคลินิกที่1 หมายถึงห้ามใช้ร่วมกัน เป็นไปได้ที่จะเสี่ยงถึงขั้นเสียชีวิตได้ ในขณะที่หากค้นด้วยหนังสือ Drug interaction analysis and management 2007 พบว่าอยู่ในระดับ 3 หมายถึง หากใช้ร่วมกันอาจเกิดปฏิกริยาร่วมกันได้ แต่ไม่รุนแรง แต่ทั้งนี้ทั้งนั้นในคำแนะนำการดูแลของหนังสือทั้ง2 สอดคล้องกันว่าหากใช้ร่วมกัน ควรติดตาม ระดับยา phenytoin อย่างใกล้ชิดและปรับขนาดยาตามเหมาะสมในช่วงเริ่มต้นการใช้ยาทั้ง2ร่วมกัน หรือปรับขนาดยา voriconazole เพิ่มหากจำเป็น จะเห็นได้ว่าในแต่ละแหล่งมีการนิยาม และให้ความสำคัญคู่ยาแตกต่างกัน การพิจารณาเพื่อ

นำมาใช้ต้องพิจารณาหลายๆแหล่งร่วมกัน ที่สำคัญต้องพิจารณาถึงความพร้อมของโรงพยาบาล ในการดูแลติดตามคนไข้ ดังกรณีการใช้ยา phenytoin ที่ต้องมีการตรวจวัดระดับยาในเลือด ซึ่งบางโรงพยาบาลไม่สามารถทำได้ เพื่อความปลอดภัยอาจใช้ยาทางเลือกอื่นที่มีอยู่ในโรงพยาบาลแทน หากพบคู่ปฏิกิริยาที่มีความรุนแรงสูง

### 3. การเข้ากันไม่ได้ของยา (drug incompatibility)<sup>(9-12)</sup>

**ความเข้ากันไม่ได้ (incompatibility)** เกิดขึ้นเมื่อนำสารมาผสมกัน ตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป แล้วทำให้คุณสมบัติเปลี่ยนไปไม่อยู่ในสภาพที่ควร จะนำไปใช้ได้ ประเภทความเข้ากันไม่ได้ มี 3 ประเภท คือ 1) ความเข้ากันไม่ได้ทางกายภาพ (physical incompatibility) ได้แก่มีตะกอน ผลึก สีฟอง แก๊ส เช่นการเติมยาฉีดที่เป็นเกลือ พวก sodium chloride (NaCl), potassium chloride (KCl), calcium chloride (CaCl<sub>2</sub>) ผสมกับยาฉีด diazepam ซึ่งเป็นยาที่ไม่มีประจุ ยาฉีดที่เป็นเกลือ เกิดการแย่งน้ำที่เคยละลาย diazepam (Salting out) มาเจือจางตัวเกลือเองจึงทำให้ diazepam ตกตะกอนออกมา 2) ความเข้ากันไม่ได้ทางเคมี (chemical incompatibility) เกิดเมื่อผสมสารกันจนเกิดปฏิกิริยาทางเคมีทำให้มีการเปลี่ยนสภาพหรือสลายตัวยาสสำคัญ ทำให้การรักษาไม่ได้ผลหรือได้ผลน้อยลง ทดสอบด้วยการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสสำคัญ ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจากการไม่เข้ากันทางเคมีเช่นการสลายตัวด้วยน้ำ (hydrolysis), การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (complexation), การเกิดปฏิกิริยารีดอกซ์ (reduction/oxidation) ซึ่งผลอาจเห็นได้เช่นเกิดตะกอน ตัวอย่างการเกิดปฏิกิริยาเคมีเช่น

สารละลายยา penicillin มีความคงตัว 24 ชั่วโมงที่ pH 6.5 แต่จะมี pH สูงหรือต่ำกว่านี้ หากผสมยาฉีด ปริมาณมาก ๆ ของ glucose, dextran, bicarbonate ลงในยา กลุ่มนี้ ทำให้ความคงตัวมีระยะเวลาสั้นลง (เกิด hydrolysis) หรือ การเกิดสารเชิงซ้อนของแคลเซียม กับยา tetracycline ให้ฤทธิ์ยาลดลง 3) ความเข้ากันไม่ได้ทางการรักษา (therapeutic incompatibility) เกิดเมื่อผสมสารกันแล้วทำให้เกิดฤทธิ์ต้านหรือเสริมกันเช่น การให้ ยา calcium ร่วมกับ digoxin เกิดการเสริมฤทธิ์ ผลต่อหัวใจของ digoxin ร่วมกับ calcium ในทางเภสัชวิทยา มักให้นิยามความเข้ากันไม่ได้ทางการรักษา คือการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interaction) นั้นเอง

เมื่อก้าวถึงความเข้ากันไม่ได้ มักจะกล่าวถึง **ความคงตัว (Stability)** ควบคู่ไปด้วยกัน ซึ่งความคงตัวแบ่งออกตามประเภทได้แก่ 1) ความคงตัวตามคุณสมบัติเดิมทางกายภาพของยา (physical stability) เช่น การไม่เปลี่ยนสี การไม่เกิดตะกอนหรือจากสารละลายยาที่เคยใสไม่เปลี่ยนเป็นสีขุ่น ข้อควรระวังการเปลี่ยนทางกายภาพของยาที่เป็นการตกตะกอนบางครั้งอาจมองเห็นได้หรือไม่เห็นด้วยตาเปล่า 2) ความคงตัวทางเคมี (chemical stability) เป็นการพิจารณาตัวยาสสำคัญว่ามีสมบัติทางเคมี และความแรง (potency) ตามที่ระบุในฉลากยาหรือไม่ ยาจะมีความคงตัวทางเคมีก็ต่อเมื่อมีตัวยาสสำคัญหรือมีความแรง อย่างน้อยร้อยละ 90 หรือ เสื่อมสลายของตัวยาสสำคัญลดลงน้อยกว่าร้อยละ 10 3) ความคงตัวทางจุลชีววิทยา (microbiological stability) คือการคงความปลอดภัย (sterility) หรือมีจำนวนแบคทีเรียไม่เกินระดับที่กำหนด โดยที่ antimicrobial agent ยังคงมีประสิทธิภาพอยู่

4) ความคงตัวของประสิทธิภาพการรักษา (therapeutic stability) เป็นการผสมยาเข้าด้วยกันแล้วทำให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาไม่เปลี่ยนแปลง (ไม่ต้านกันหรือเสริมกัน) โดยที่ผลการรักษายังคงเดิม ไม่เปลี่ยนแปลง 5) ความคงตัวทางพิษวิทยา (toxicology stability) คือ ไม่มีการเพิ่มขึ้นของพิษจากยา หรือ ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น เกิดไข้ หนาวสั่น chill, เกิด phlebitis เป็นต้น

### ปัจจัยมีผลต่อความคงตัวและความเข้ากันได้ของยา

ความคงตัวและความเข้ากันได้ของยา มีปัจจัยต่างๆเสริมร่วมกัน ได้แก่

1) ชนิดของสารน้ำที่ใช้ เช่น กรณียา amphotericin B เป็นยาฆ่าเชื้อรา จะตกตะกอนในสารน้ำที่เป็น normal saline solution (NSS) แต่ผสมใน dextrose 5% in water (D5W) ได้ , ห้ามใช้สารละลาย dextrose เจือจางยา ertapenem, ถ้าผสม ampicillin ในสารละลาย dextrose จะเร่งปฏิกิริยาสลายตัว(hydrolysis) เป็นต้น ในการพิจารณาสารน้ำที่ต้องผสมยา ควรศึกษาข้อมูลให้ถี่ถ้วนว่ายาอะไรนิยมผสมในสารน้ำชนิดใด ยกตัวอย่างกรณียา augmentin<sup>®</sup>, phenytoin, ertapenem, hydralazine, sandostatin นิยมผสมใน NSS ส่วนยา amiodarone, bactrim<sup>®</sup>, amphotericin B, levophed<sup>®</sup>, morphine, sodium nitroprusside นิยมผสมใน D5W เป็นต้น มีคำแนะนำสารน้ำที่ไม่แนะนำให้ใช้ผสมยา ได้แก่ blood plasma(product), Protein hydrolysate, amino acid solution, sodium bicarbonate, Fat emulsion

2) สภาพความเป็นกรดต่าง (pH) โดยความคงตัวของสารละลายยาหลังผสมเปลี่ยนแปลงตามความเป็นกรดต่างของสารน้ำ เช่น D5W (pH

3.5-6.5), NSS(pH 4.5-7.0), 0.45% NSS(pH 4.5-7.0), D5N, D5N/2, D5N/3 (pH 3.6-6.5), Lactated Ringer's (pH 6.5-7.5), Sodium bicarbonate (pH8) Sterile water for injection;SWI (pH 5.5) (ค่า pH อาจแตกต่างกันไปตามบริษัทยาที่ผลิต) หากให้สารน้ำต่างกันทำให้เกิดความคงตัวสารละลายเปลี่ยนไป เช่น Augmentin<sup>®</sup> ซึ่งมีเป็นยาผสมระหว่าง amoxicillin กับ calvulanate ควรเจือจางยาด้วย NSS เนื่องจากความคงตัว(ที่อุณหภูมิห้อง) ของ calvulanate และ amoxicillin เท่ากับ 4-4.2 ชั่วโมง และ 2 ชั่วโมง เมื่อใช้ D5W 100มิลลิลิตร เท่ากับ 4.1-4.7 ชั่วโมง และ 6.5 ชั่วโมง เมื่อใช้ NSS 100มิลลิลิตร จะเห็นว่า amoxicillin คงตัวนานกว่าเมื่อใช้ NSS เจือจางยา, ยาที่ประกอบด้วยเกลือแคลเซียม จะตกตะกอนในสารละลายต่าง, สารละลาย ciprofloxacin มีความเป็นกรด หากเจอกับสารละลายที่เป็นด่างเช่น sodium bicarbonate ซึ่งจะตกตะกอนขึ้นทันที ,ยา phenytoin ปกติเจือจางด้วย NSS หากใช้ D5W, D5S pH สารละลายหลังเจือจางจะลดลง และตกตะกอนได้

3) ความเข้มข้นของยาหลังผสม ความเข้มข้นต่างกัน ให้ความคงตัวที่ต่างกัน ส่วนใหญ่ยาที่มีความเข้มข้นสูงมักมีความคงตัวต่ำกว่ายาที่มีความเข้มข้นต่ำกว่า ยาที่มีความสามารถละลายต่ำ เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของยาจะเริ่มตกตะกอน เช่น digoxin เกิดตะกอน ถ้าใช้ปริมาณสารน้ำเจือจางน้อยกว่า 4 เท่า หรือ etoposide ถ้าผสมในความเข้มข้นมากกว่า 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตรจะเริ่มตกตะกอนเมื่อตั้งทิ้งไว้นาน 30 นาที, ampicillin เมื่อผสมในความเข้มข้นมากกว่า 30 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร จะเร่งการสลายยา ceftriaxone กรณีฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เมื่อละลายด้วย SWI ที่ความ

เข้มข้นต่าง ๆ กันเก็บที่สภาวะเดียวกัน จะให้ความคงตัวที่แตกต่างกัน โดยความเข้มข้น 100 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร หากเก็บที่อุณหภูมิห้องเก็บได้ 2 วัน หากเก็บในตู้เย็น เก็บได้ 10 วัน แต่หากเปลี่ยนความเข้มข้นเป็น 250 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร เก็บที่อุณหภูมิห้องเก็บได้ 24 ชั่วโมง และหากเก็บในตู้เย็น เก็บได้ 3 วัน (ข้อมูลความคงตัวการเก็บแล้วแต่บริษัทที่ผลิตกำหนด ไม่เหมือนกันทุกบริษัท)

**4) สภาวะในการเก็บยา** อุณหภูมิในการเก็บยามีผลต่อการละลายยา บางบริษัทกำหนดยาคงตัวที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งหมายถึง 25 องศาเซลเซียส แต่หอผู้ป่วย (บางแห่งไม่ติดเครื่องปรับอากาศ) อุณหภูมิสูงกว่า 30 องศาเซลเซียส โดยเฉพาะช่วงฤดูร้อน อาจส่งผลต่ออายุยาให้สั้นลงได้ กรณีการเก็บยาในตู้เย็นนั้น ไม่ได้ยึดอายุยาเสมอไป เนื่องจากยาบางตัวสลายตัวเร็วขึ้นเมื่ออุณหภูมิต่ำ เช่น acyclovir หากละลายด้วย SWI เก็บในตู้เย็นจะตกตะกอน แต่ถ้าเก็บในอุณหภูมิห้องปกติไม่เกิดตะกอน หรือ ampicillin ละลายด้วย D5W หากเก็บที่ 5 และ 27 องศาเซลเซียส จะมีอัตราการทำลายยา 10.1 % และ 21.3 % ตามลำดับ

**5) แสง** เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาทางเคมี ทำให้ยาสลายตัวได้เร็วขึ้น ยาแต่ละชนิดมีความไวต่อแสงไม่เท่ากัน ยาบางชนิดถูกทำลายด้วยแสง (light sensitive drug) ถ้าจำเป็นต้องบริหารยาด้วยการหยดเป็นเวลานาน ต้องป้องกันแสงโดยหุ้มภาชนะบรรจุยาด้วยวัสดุทึบแสง (ผ้าดำ หรืออะลูมิเนียมฟอยล์) เช่น ยา amphotericin B, dopamine, metronidazole, leucovorin, vitamin K, vitamin B complex การวางยาที่เจือจางแล้ว หรือแวนยาให้ผู้ป่วยต้องพิจารณาแสงแดดที่อาจส่องถึง เช่น บริเวณเตียงริมหน้าต่าง แดดส่องช่วงกลางวัน

**6) คุณสมบัติของยา** มีผลต่อความคงตัว เช่น สมบัติในการดูดซับบนภาชนะ ตัวอย่างยาฉีด nitroglycerin ให้ผสมยาในภาชนะที่เป็นแก้วเท่านั้น ห้ามผสมในภาชนะที่เป็นส่วนประกอบ PVC (polyvinyl chloride) เนื่องจาก PVC จะดูดซับยาทำให้ได้ขนาดยาลดลง สมบัติการเกิดปฏิกิริยาของยากับ สาร anti-oxidant (เช่น sulfite) ที่มีในส่วนประกอบยาฉีดบางชนิด เพื่อป้องกันการเกิดการสลายยาจากปฏิกิริยา oxidation หากมีการผสมยากับยาอื่นที่มี sulfite เป็นส่วนประกอบทำให้ยาบางตัวอยู่ในรูปไม่ออกฤทธิ์ได้ (inactive) เช่น ยา fluorouracil, thiamine เป็นต้น คุณสมบัติของยาอีกลักษณะหนึ่งเกี่ยวกับขั้นตอนการผสมและเจือจางยาด้วยสารน้ำ โดยปกติยาที่มาจากบริษัทผู้ผลิตซึ่งอยู่ในภาชนะทึบห่อ ความคงตัวจะเท่ากับอายุที่บริษัทกำหนด และจะลดลงเมื่อนำยามาเจือจางด้วยสารละลาย ระยะเวลาที่ยาคงตัวต่างกันตามยาแต่ละตัว อาจสั้นเป็นชั่วโมง หรือยาวนานเป็นวัน ดังนั้นก่อนนำไปหยดให้ผู้ป่วยต้องคำนึงเวลาที่ยายังคงตัวหลังเจือจางและระยะเวลาที่หยดยาเข้าหลอดเลือดดำหมด เช่น ยาบางชนิดหลังเจือจางคงตัว 1 ชั่วโมง หากหยดนาน 2 ชั่วโมง (รวมเวลาขณะเตรียม) อาจทำให้ยาหมดสภาพก่อนรักษาครบได้

**7) วิธีการให้ยา** มี 2 วิธีหลักคือให้ยาสองชนิด (หรือมากกว่า) ที่เจือจางแยกกันแต่ให้ผ่านชุดให้น้ำเกลือเดียวกัน (แบบ Y-site) หรือ ให้ยาสองชนิดแล้วผสมกันในถุงน้ำเกลือเดียวกัน (แบบ Additive) หากให้แบบ Y-site แล้วไม่เข้ากัน เรียกว่า Y-site incompatibility หรือให้แบบ Additive แล้วไม่เข้ากัน เรียกว่า Additive incompatibility ซึ่งข้อมูลความไม่เข้ากันแบบนี้แล้วแต่คุณสมบัติและข้อมูลยานั้นๆ เช่น การผสม ciprofloxacin inj กับ

ceftazidime inj ในถุงเดียวกันแบบ Additive เกิดตะกอน แต่ถ้านำ ciprofloxacin inj ไปหยดผ่านชุดให้น้ำเกลือเดียวกันกับ ceftazidime inj แบบ Y-site อาจไม่เกิดตะกอน ดังนั้นการให้แบบไหนกับยาใดๆ ต้องศึกษาความเข้ากันได้ของยา

นอกจากประเด็นที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ยังมีปัจจัยอื่นที่ทำให้ยาที่มีความคงตัวเปลี่ยนไป เช่น ในกระบวนการเตรียมยา ตามมาตรฐานตำรับยา USP (The United States Pharmacopoeia) กล่าวถึงอายุของยากับกระบวนการเตรียมยา โดยจัดระดับความเสี่ยงไว้ 3 ระดับ คือ ระดับ Low risk, medium risk และ high risk โดยปกติมาตรฐานการเตรียมยา ต้องเตรียมในสถานที่เฉพาะ ควบคุมระบบปิด มีการกำหนดมาตรฐานป้องกันการสัมผัสสิ่งแวดล้อมที่เป็นอันตรายต่อเชื้อโรคและฝุ่นละออง ซึ่งการเตรียมในสถานที่เตรียมเฉพาะจัดอยู่ในระดับ Low risk และความเสี่ยงจะมากขึ้นหากเตรียมใน

หอผู้ป่วย จัดเป็น High risk ซึ่งอายุของยาที่เก็บหลังเตรียมจะสั้นลง ดังนั้นในการปฏิบัติงานเตรียมผสมยาในหอผู้ป่วย ควรคำนึงถึงระยะเวลาการเก็บยาลงผสมให้เหมาะสม ซึ่งอาจไม่ตรงตามข้อมูลที่อ้างถึง ตามข้อมูลตำรายา

### บทสรุป

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา อันตรกิริยาระหว่างยา และการผสมรวมกันไม่ได้ของยา เป็นประเด็นสำคัญในความปลอดภัยด้านยาที่ต้องพิจารณาในการปฏิบัติงานของบุคลากรการแพทย์ ความปลอดภัยด้านยา ไม่ใช่หน้าที่ของคนหนึ่งคนใด แต่เป็นหน้าที่ของทุกคนที่ต้องร่วมกันดูแล ซึ่งอาศัยความรู้ทางวิชาการมาประยุกต์ใช้อย่างเหมาะสม เพื่อประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยได้รับผลการรักษาที่ดีและปลอดภัยจากการใช้ยา

### เอกสารอ้างอิง

1. ธิดา นิงสานนท์, จันทิมา โยธาพิทักษ์, บรรณาธิการ. ตรงประเด็นเรื่อง Adverse Drug Reaction. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล; 2549.
2. ธิดา นิงสานนท์, ปรีชา มนทกานติกุล, สุวัฒนา จุฬาวัดนทล, บรรณาธิการ. คู่มือการใช้ยาสำหรับบุคลากรสาธารณสุข. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: บริษัทประชาชนจำกัด; 2549.
3. สุวัฒนา จุฬาวัดนทล. Significance of Administration Rate. ใน: บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์, สุวัฒนา จุฬาวัดนทล, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, ลักษณา สุวรรณน้อย, บรรณาธิการ. Intravenous Admixture Incompatibility. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ประชาชน; 2554. หน้า 68-74.
4. สุวัฒนา จุฬาวัดนทล. ผลของอัตราเร็วของการฉีดยา/หยดยาต่อผู้ป่วย. ใน: ธิดา นิงสานนท์, สุวัฒนา จุฬาวัดนทล, ปรีชา มนทกานติกุล, บรรณาธิการ. การบริหารยาเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: พิษณิ; 2552. หน้า 82-96.

5. ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ. คู่มือแนวทางการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก; 2547.
6. Sánchez-Borges M. Clinical Management of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity. *World Allergy Organ J* 2008;1(2):29-33.
7. บุขบา จินดาวิจักษณ์. Cytochrome P450. ใน: บุขบา จินดาวิจักษณ์, สุวัฒนา จุฬาวัฒนทล, ธนรัตน์ สรวลเสนห์, ลักขณา สุวรรณน้อย, วิรยา วิจิตรเนาวรัตน์, พิษญา ดิลกพัฒน์มงคล, ศยามล สุขชา, บรรณาธิการ. Review and update on drug interactions. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ประชาชน; 2554. หน้า 9-17.
8. ศุภพัทธ์ ชุมมนุวัฒน์. Rating on Clinical Significance of Drug Interactions: A Review. ใน: บุขบา จินดาวิจักษณ์, สุวัฒนา จุฬาวัฒนทล, ธนรัตน์ สรวลเสนห์, ลักขณา สุวรรณน้อย, วิรยา วิจิตรเนาวรัตน์, พิษญา ดิลกพัฒน์มงคล, ศยามล สุขชา, บรรณาธิการ. Review and update on drug interactions. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ประชาชน; 2554. หน้า 36-44.
9. จันทิมา โยธาพิทักษ์. ความคงตัวของยาหลังผสม (Drug Stability) [อินเทอร์เน็ต]. 2551[เข้าถึงเมื่อ 11 ส.ค. 2561]. เข้าถึงได้จาก:  
<http://www.med.cmu.ac.th/hospital/ha/quality/%A4%C7%D2%C1%A4%A7%B5%D1%C7%A2%CD%A7%C2%D2%CB%C5%D1%A7%BC%CA%C1.pdf>
10. ปรีชา มณฑกานติกุล, วิชชุณี พิตรากุล. ความเข้ากันไม่ได้และความคงตัวของยาหลังผสม/เจือจางยาฉีด. ใน: ธิดา นิงสานนท์, สุวัฒนา จุฬาวัฒนทล, ปรีชา มณฑกานติกุล, บรรณาธิการ. การบริหารยาเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: พิษณิ; 2552. หน้า 50-66.
11. บุขบา จินดาวิจักษณ์. Theoretical Basis of IV Admixture Incompatibility. ใน: บุขบา จินดาวิจักษณ์, สุวัฒนา จุฬาวัฒนทล, ธนรัตน์ สรวลเสนห์, ลักขณา สุวรรณน้อย, บรรณาธิการ. Intravenous Admixture Incompatibility. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ประชาชน; 2554. หน้า 1-12.
12. กฤตติกา ตัญญาแสนสุข. Guide to Select Solvents: Focusing on Stability and Solubility Problems. ใน: บุขบา จินดาวิจักษณ์, สุวัฒนา จุฬาวัฒนทล, ธนรัตน์ สรวลเสนห์, ลักขณา สุวรรณน้อย, บรรณาธิการ. Intravenous Admixture Incompatibility. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ประชาชน; 2554. หน้า 22-8.