

## การประเมินอันตรกิริยาระหว่างยาที่ใช้ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์

เบญจมา ทวีชุมพล ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์

e-mail: benjawankos@hotmail.com

### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องล้างไตทางช่องท้องส่วนใหญ่ต้องเผชิญกับปัญหาโรค-  
เรื้อรังร่วมและการใช้ยาาร่วมกันหลายขนานซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับคูยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและระดับนัยสำคัญ  
ทางคลินิกของแต่ละคูยาซึ่งมีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาต่อกันในผู้ป่วยแต่ละราย

**วิธีการวิจัย:** เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจากประวัติการสั่งใช้ยาแก่ผู้ป่วยนอกที่ล้างไตทางช่องท้องจำนวน  
40 รายในโรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์ระหว่างเดือน มกราคม-มีนาคม พ.ศ. 2562

**ผลการวิจัย:** พบความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับคูยาซึ่งอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาร้อยละ 42.5 ผู้ป่วยจำนวน  
17 รายที่ได้รับยาจำนวน 10 คูที่อาจเกิดอันตรกิริยา ได้แก่ insulin กับ aspirin, diazepam กับ omeprazole, diltia-  
zem กับ insulin, warfarin กับ aspirin, furosemide กับ warfarin, nifedipine กับ metoprolol, metoprolol  
กับ hydralazine, furosemide กับ enalapril, atenolol กับ aspirin และ metoprolol กับ paracetamol แต่ละ  
คูมีระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาแตกต่างกันระดับ 1 ถึง 5

**สรุปผล:** พบการสั่งใช้คูยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องซึ่งต้องให้ความสำคัญและ  
หลีกเลี่ยงการสั่งใช้คูยาที่อาจเกิดผลร้ายแรงและมีนัยสำคัญทางคลินิก เภสัชกรจะต้องเป็นผู้ตรวจพบคูยาได้เร็วและให้  
การบริหารทางเภสัชกรรมเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถพยากรณ์ได้จากอันตรกิริยาระหว่างยา

**คำสำคัญ:** อันตรกิริยาระหว่างยา การล้างไตทางช่องท้อง การศึกษาแบบย้อนหลัง ความชุก

## Assessment of Potential Drug-Drug Interaction among Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients in Chumphon Khet Udomsakdi Hospital

Benchaya Thaweetchumpol B.Sc. in Pharm

Pharmacy Department, Chumphon Khet Udomsakdhi Hospital

Email: benjawankos@hotmail.com

### Abstract

**Background:** Most chronic kidney disease patients who are on peritoneal dialysis face problems from comorbidities and polypharmacy that may cause potential drug-drug interactions.

**Objectives:** To determine the prevalence of patients who were prescribed the potential drug-drug interactions and pattern of the clinical significance of these interactions individually.

**Methods:** A retrospective study of prescriptions among 40 peritoneal dialysis patients in Chumphon Khet Udomsakdi Hospital was conducted from January to March 2019.

**Results:** The prevalence of patients who were prescribed the potential drug-drug interactions was 42.5 percent. Seventeen patients were prescribed 10 drug pairs namely; insulin/aspirin, diazepam/omeprazole, diltiazem/insulin, warfarin/aspirin, furosemide/warfarin, nifedipine/metoprolol, metoprolol/hydralazine, furosemide/enalapril, atenolol/aspirin, and metoprolol/paracetamol, were potentially interacted in various clinical significance ratings from 1 to 5.

**Conclusions:** The potential drug interactions found among prescribed drugs in peritoneal dialysis patients. It should be a concern and avoid prescribing especially severe and highly clinical significance drug pairs. The pharmacists have a major role in early detecting and providing pharmaceutical care for preventing the predictable adverse drug events from potential drug interaction.

**Keywords:** drug-drug interaction; continuous ambulatory peritoneal dialysis; retrospective study; prevalence

## บทนำ

โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) เป็นโรคที่พบบ่อยและรักษาไม่หายขาด ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องและเมื่อการดำเนินของโรคเข้าสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด ล้างไตทางช่องท้องหรือปลูกถ่ายไต<sup>1</sup> ซึ่งการล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่อง (continuous ambulatory peritoneal dialysis; CAPD) เป็นวิธีการรักษาที่ได้รับความนิยมในปัจจุบัน เพราะผู้ป่วยสามารถเปลี่ยนน้ำยาล้างไตได้เองที่บ้านโดยไม่จำเป็นต้องใช้อุปกรณ์หรือเครื่องมือพิเศษที่มีราคาแพง<sup>2</sup> ปัจจุบันประเทศไทยมีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องที่บ้านจำนวนเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วเนื่องจากคณะกรรมการรัฐมนตรีได้มีมติอนุมัติให้ขยายชุดสิทธิประโยชน์ความคุ้มครองแก่ผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายโดยใช้นโยบาย peritoneal dialysis first ทำให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเข้าถึงบริการได้มากขึ้น<sup>3</sup>

จากรายงานประจำปี พ.ศ. 2559 - 2562 ของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยพบความชุกของผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการบำบัดด้วยการทดแทนไตด้วยวิธีการล้างไตทางช่องท้องในปีพ.ศ. 2560 - 2562 คิดเป็น 1,726 1,942 และ 2,274 คนต่อ 1 ล้านประชากรตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยรายใหม่ที่ต้องทำการล้างไตทางช่องท้องคิดเป็น 253.5, 227.2 และ 338.4 คนต่อ 1 ล้านประชากรตามลำดับ กล่าวได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี<sup>4</sup> ส่วนใหญ่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักมีโรคร่วมอื่น ๆ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคเกาต์ หรืออาจมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นได้แก่ ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ภาวะเลือดเป็นกรด ภาวะน้ำคั่งในร่างกาย ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำและภาวะโลหิตจาง แพทย์จำเป็นต้องสั่งใช้ยาอื่นเพื่อรักษาโรคร่วมและภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว โดยรวมผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องใช้ยาหลายขนาน โดยเฉลี่ยผู้ป่วยจะต้องรับประทานยาทั้งสิ้นไม่ต่ำกว่า 10 รายการต่อวัน<sup>4-8</sup>

กลุ่มผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องจึงเป็นผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งเภสัชกรควรให้ความสนใจเป็นพิเศษเพราะ

สภาวะโรคของผู้ป่วยทำให้การทำงานของไตบกพร่อง ดังนั้นการกำจัดยาทางไตจึงลดลงทำให้เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาเปลี่ยนแปลงไป ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาลดลงหรืออาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่รุนแรงขึ้นได้<sup>9</sup> ในการบริหารเภสัชกรรมในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง เภสัชกรมีบทบาทในการค้นหาปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา (drug related problems: DRP) ที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยซึ่งได้รับยาหลายขนานและพัฒนารูปแบบการบริหารยาทางเภสัชกรรมโดยใช้สิ่งแทรกแซงต่าง ๆ เพื่อให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้รับประโยชน์สูงสุดและมีความปลอดภัยจากการใช้ยา<sup>10-16</sup>

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug-drug interaction: DDI) เป็นหนึ่งใน DRP ที่สำคัญซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในประเทศสเปน<sup>17</sup> บราซิล<sup>18</sup> ไนจีเรีย<sup>19-21</sup> อินเดีย<sup>22-23</sup> ปาเลสไตน์<sup>24</sup> อิหร่าน<sup>25</sup> และปากีสถาน<sup>26</sup> ซึ่งทุกการศึกษาต่างสรุปผลการศึกษาในทิศทางเดียวกันคือ พบความชุกของคู่ยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาในระดับสูงและพบคู่ยาหลายคู่ที่อาจเกิดอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิก<sup>17-26</sup> ส่วนในประเทศไทยพบเพียงการศึกษาของกานต์ธีราชัยเรียบ<sup>15</sup> และมนิสิตา อารีกุล<sup>16</sup> ซึ่งรายงานว่าระหว่างให้การบริหารยาทางเภสัชกรรมพบปัญหาอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสูงเป็นลำดับที่ 2 ของ DRP ที่ค้นพบทั้งหมด<sup>15-16</sup> แต่ไม่พบรายงานการศึกษาเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างยาซึ่งศึกษาจำเพาะต่อกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องในประชากรชาวไทยมาก่อน จากหลักการและเหตุผลดังกล่าวข้างต้นประเทศไทยยังขาดข้อมูลพื้นฐานที่จำเป็นต่อการพัฒนางานบริหารยาทางเภสัชกรรมจึงทำให้ผู้วิจัยสนใจทำการศึกษาในครั้งนี้

## วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความชุกของอันตรกิริยาระหว่างยาจากการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยนอกโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่อง

ห้องอย่างต่อเนื่องที่บ้านและศึกษาผู้ป่วยซึ่งมีแนวโน้มเกิดอันตรายระหว่างยาในผู้ป่วยแต่ละราย

### วิธีการวิจัย

การวิจัยแบบย้อนหลังในผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการตรวจรักษาในแผนกอายุรกรรมโรคไต โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์ โดยทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลใบสั่งยาของผู้ป่วยระหว่างเดือนมกราคมถึงมีนาคม พ.ศ. 2562 รวมระยะเวลา 3 เดือนจากโปรแกรมบริหารจัดการโรงพยาบาลสำเร็จรูป

เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษาได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นผู้ป่วยนอกที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ทราบระดับครีเอตินินในซีรัม (serum creatinine) ผู้ป่วยต้องทำการล้างไตต่อเนื่องทางช่องท้องที่บ้านเป็นเวลาติดต่อกันตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไปและเข้ารับการตรวจรักษาในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา เกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาได้แก่ ผู้ป่วยตั้งครรรภ์ ผู้ป่วยที่ขาดการรักษาต่อเนื่องเป็นเวลา 3 เดือนขึ้นไปในแผนกผู้ป่วยนอกอายุรกรรมโรคไต โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์ ผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาไม่ครบถ้วนและผู้ป่วยที่มีการดำเนินของโรครุนแรงซึ่งแพทย์พิจารณาเปลี่ยนแนวทางการบำบัดทดแทนไตเป็นวิธีการอื่น

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยได้แก่ เพศ อายุ รายการจำนวนยาที่ได้รับ จำนวนโรคเรื้อรังร่วมของผู้ป่วย แสดงเป็นจำนวนและร้อยละ จากนั้นจึงนำประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งเป็นประวัติครั้งล่าสุดที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ประจำคลินิกอายุรกรรมโรคไตไปวิเคราะห์โอกาสการเกิดอันตรายระหว่างยาแต่ละคู่ โดยรายงานผลเป็นความถี่และร้อยละของความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับคู่อายที่มีโอกาสเกิดอันตราย จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับคู่อายที่เกิดอันตรายจำแนกตามระดับนัยสำคัญทางคลินิก ความรุนแรงของอันตรายระหว่างยา ระยะเวลาที่เริ่มปรากฏผลทางคลินิกและหลักฐานสนับสนุนการเกิดอันตรายโดยอ้างอิงจากตำรา Drug interaction facts 2015<sup>27</sup>

โดยนิยามอันตรายระหว่างยา คือ ปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นเมื่อระดับยาหรือพารามิเตอร์ทางเภสัช-จลนศาสตร์ของยาหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาชนิดหนึ่งในร่างกายเปลี่ยนแปลงไปเมื่อได้รับยาอื่นร่วมด้วยความรุนแรงของอันตรายระหว่างยาขึ้นกับระดับนัยสำคัญของหลักฐานทางวิชาการ ผลของการเกิดอันตรายต่อกันของยาเป็นผลทั้งคาดการณ์ได้หรือไม่ได้ทางเภสัชวิทยาและทางคลินิกที่เกิดจากอันตรายที่ว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา พิษจากยาหรือสูญเสียประสิทธิภาพในการรักษาของยาชนิดใดชนิดหนึ่งหรือทั้งสองชนิด<sup>27-29</sup> มีการกำหนดนิยามที่เกี่ยวข้องกับอันตรายดังกล่าวต่อไปนี้<sup>27</sup>

**ระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรายระหว่างยา** แสดงเป็นตัวเลขเรียงลำดับตั้งแต่ 1 ถึง 5 โดยระดับ 1 จะหมายถึงอันตรายที่มีผลรุนแรงและมีหลักฐานหรือข้อพิสูจน์ยืนยันแน่นอนจนถึงระดับ 5 ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นไม่แน่ชัดหรือไม่รุนแรงประกอบกับไม่แน่ใจว่าจะมีหลักฐานหรือข้อพิสูจน์ยืนยันหรือไม่ กำหนดระดับนัยสำคัญได้ดังแสดงในตารางที่ 1

**ระดับความรุนแรง (Severity)** หมายถึง การประเมินระดับความรุนแรงของอันตรายที่เกิดขึ้น มีประโยชน์ในการประเมินคุณประโยชน์และความเสี่ยงสามารถแบ่งผลของการเกิดอันตรายความรุนแรงได้เป็น 3 ระดับ ดังนี้

- Major หมายถึง ผลที่เกิดขึ้นจะก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต หรือเป็นสาเหตุของความเสียหายถาวร
- Moderate หมายถึง ผลที่เกิดขึ้นทำให้ผู้ป่วยมีอาการแย่ง ต้องการการรักษาเพิ่มขึ้นหรือต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น
- Minor หมายถึง ผลที่เกิดขึ้นน้อย เป็นเพียงก่อให้เกิดความรำคาญ หรือบางครั้งแทบสังเกตไม่ได้ แต่ทั้งนี้ต้องไม่รบกวนผลการรักษาที่ต้องการ ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา

**หลักฐานสนับสนุนการเกิดอันตราย (Documentation)** หมายถึงมีหลักฐานหรือเอกสารยืนยันประกอบที่ทำให้มั่นใจยิ่งขึ้นว่ามีอันตรายต่อกัน

ตารางที่ 1 ระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรายกิริยาระหว่างยา

| ระดับนัยสำคัญ | Severity       | Documentation               |
|---------------|----------------|-----------------------------|
| 1             | Major          | ระดับ suspected หรือสูงกว่า |
| 2             | Moderate       | ระดับ suspected หรือสูงกว่า |
| 3             | Minor          | ระดับ suspected หรือสูงกว่า |
| 4             | Major/Moderate | ระดับ possible              |
| 5             | Minor          | ระดับ possible              |
|               | Any            | ระดับ unlikely              |

ระหว่างยาเกิดขึ้นจริง อย่างไรก็ตามหลักฐานประกอบนี้ไม่ได้บอกถึงอุบัติการณ์หรือความถี่ของอันตรายกิริยาที่เกิดขึ้นหรือความรุนแรงของอันตรายกิริยา ระดับของ Documentation มีดังนี้

- เป็นที่แน่ชัด (established) หมายถึงอันตรายกิริยาที่มีหลักฐานสามารถพิสูจน์ได้ว่าเกิดอันตรายกิริยาจริง โดยมีการศึกษาแบบควบคุม (controlled studies) แสดงให้เห็นว่ามีผลทำให้เภสัชพลศาสตร์เปลี่ยนไป ยืนยันได้โดยการศึกษาในคน เป็นผลจากปฏิกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์แล้วทำให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเปลี่ยนแปลง

- น่าจะใช่ (probable) หมายถึงอันตรายกิริยาที่เกิดขึ้นยังพิสูจน์ไม่ได้ทางคลินิก เป็นอันตรายกิริยาทางเภสัช-จลนศาสตร์ซึ่งพิสูจน์ได้ และมีผลมากพอทำให้ระดับยาในพลาสมาเปลี่ยนแปลง และอาจทำให้ฤทธิ์ทางเภสัช-วิทยาของยาเปลี่ยนแปลงไป มีการทดลองยืนยันได้ในสัตว์ทดลอง

- น่าสงสัย (suspected) หมายถึงมีข้อมูลบ้างแต่ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมอีก เป็นปฏิกิริยาทางเภสัช-จลนศาสตร์ที่เกิดขึ้นจากการศึกษาที่มีการควบคุมอย่างดี (well controlled studies) แม้คาดว่าจะทำให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเปลี่ยนแปลง แต่ไม่มีการสรุปแน่ชัด เนื่องจากไม่มีผลของการเปลี่ยนแปลงระดับยาในพลาสมา หรือมีรายงานการเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาหลายรายหรือจากการศึกษาที่ไม่มีการควบคุม (uncontrolled studies) ที่ทำซ้ำหลายครั้ง

- อาจจะใช้ (possible) หมายถึงมีข้อมูลจำกัดหรือน้อยมาก แม้มีอันตรายกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์แต่การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่อาจทำนายได้ว่าจะเป็นผลจากการตอบสนองของยา หรือปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นอาจจะใช้หรือไม่ใช้ก็ได้ หรือข้อมูลที่แสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเปลี่ยนแปลงไปมีจำกัด

- ไม่น่าเป็นไปได้ (unlikely) หมายถึงอาการทางคลินิกเปลี่ยนแปลงไปแต่ไม่ชัดเจน มีอันตรายกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์แต่ผลทางเภสัชพลศาสตร์ที่เปลี่ยนไปไม่น่าจะใช่ หรือเอกสารยืนยันที่ได้ไม่มีคุณภาพ หรือไม่อาจใช้พิสูจน์ได้ หรือแม้จะมีรายงานและมีการศึกษาอย่างดีก็ตามแต่ไม่พบความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก

**ระยะเวลาที่เริ่มปรากฏผลทางคลินิก (onset)** หมายถึง ระยะเวลาในการเริ่มปรากฏผลทางคลินิก แบ่งเป็น 2 ระดับ คือ

- Rapid หมายถึง ปฏิกิริยาเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง เมื่อให้ยาที่เกิดอันตรายกิริยาต่อกันเข้าไป กรณีนี้จำเป็นต้องรีบแก้ไขผลที่เกิดขึ้นทันที

- Delayed หมายถึง ปฏิกิริยาไม่ได้เกิดขึ้นทันที แต่จะใช้เวลานานเป็นวันหรือสัปดาห์ กรณีนี้ยังไม่จำเป็นต้องรีบแก้ไข

### ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่สามารถคัดเข้าสู่การศึกษาได้ 40 ราย ทุกรายเป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 5 เป็น

ผู้ป่วยเพศชายร้อยละ 57.5 อายุเฉลี่ย  $51.3 \pm 16.3$  ปี จำนวนผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังร่วม 2 โรคมีจำนวนมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 42.5 โดยโรคเรื้อรังร่วมที่พบ 3 อันดับแรกคือ ความดันโลหิตสูง เบาหวานและไขมันในเลือดสูง ผู้ป่วยได้รับรายการยา จำนวนเฉลี่ย  $9.87 \pm 2.41$  รายการ ลักษณะการกระจายของประชากรแสดงดังตารางที่ 2

จากการศึกษาพบความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับยาที่อาจเกิดอันตรายกิริยาระหว่างยาคิดเป็นร้อยละ 42.5 และพบคู่ยาที่เกิดอันตรายกิริยาจำนวน 10 คู่ สามารถจำแนกคู่ยาที่มีโอกาสเกิดอันตรายกิริยาในผู้ป่วยนอกที่ล้างไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่องจำนวน 17 รายแสดงดังตารางที่ 3

พบคู่ยาที่มีความชุกสูงสุด 3 อันดับแรก คือ furosemide กับ enalapril, metoprolol กับ hydralazine, insulin กับ aspirin คิดเป็นร้อยละ 12.5, 7.5 และ 5.0 ตามลำดับ เมื่อจำแนกความชุกของการเกิดอันตรายกิริยาระหว่างยาตามระดับนัยสำคัญทางคลินิกพบคู่ยาที่เกิดอันตรายกิริยาที่มีระดับนัยสำคัญ 1 ถึง 5 คิดเป็นร้อยละ 2.5, 12.5, 15, 10 และ 2.5 ตามลำดับ

พบคู่ยาที่เกิดอันตรายกิริยาระดับนัยสำคัญระดับที่ 3 จำนวนสูงสุด คือ 6 ราย ได้แก่ คู่ยา furosemide กับ enalapril จำนวน 5 รายและคู่ยา diazepam กับ omeprazole จำนวน 1 ราย รองลงมา คือ ระดับนัยสำคัญ

ตารางที่ 2 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

| ลักษณะข้อมูล                      | จำนวน           | ร้อยละ |
|-----------------------------------|-----------------|--------|
| <b>เพศ</b>                        |                 |        |
| ชาย                               | 23              | 57.5   |
| หญิง                              | 17              | 42.5   |
| รวม                               | 40              | 100    |
| <b>อายุ</b>                       |                 |        |
| น้อยกว่า 40 ปี                    | 8               | 20     |
| 40-60 ปี                          | 17              | 42.5   |
| มากกว่าหรือเท่ากับ 61 ปี          | 15              | 37.5   |
| เฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน | $51.3 \pm 16.3$ |        |
| <b>จำนวนโรคเรื้อรังร่วม</b>       |                 |        |
| 1                                 | 13              | 32.5   |
| 2                                 | 17              | 42.5   |
| 3                                 | 7               | 17.5   |
| 4                                 | 2               | 5      |
| มากกว่าหรือเท่ากับ 5 โรค          | 1               | 2.5    |
| <b>จำนวนรายการยาที่ได้รับ</b>     |                 |        |
| น้อยกว่า 10                       | 18              | 45     |
| มากกว่าหรือเท่ากับ 10             | 22              | 55     |
| เฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน | $9.87 \pm 2.41$ |        |

ตารางที่ 3 การสั่งใช้ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาในผู้ป่วย

| ชื่อยา     | ยาคู่ที่เกิด<br>อันตรกิริยา | ระดับ<br>นัยสำคัญ | Onset/severity/<br>documentation | จำนวนผู้<br>ป่วย (ราย) | ความชุก<br>(ร้อยละ) |
|------------|-----------------------------|-------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| Furosemide | Enalapril                   | 3                 | Delayed/minor/suspected          | 5                      | 12.5                |
| Metoprolol | Hydralazine                 | 2                 | Rapid/moderate/probable          | 3                      | 7.5                 |
| Insulin    | Aspirin                     | 2                 | Delayed/moderate/probable        | 2                      | 5.0                 |
| Warfarin   | Aspirin                     | 1                 | Delayed/major/established        | 1                      | 2.5                 |
| Diazepam   | Omeprazole                  | 3                 | Delayed/minor/suspected          | 1                      | 2.5                 |
| Atenolol   | Aspirin                     | 4                 | Rapid/moderate/possible          | 1                      | 2.5                 |
| Diltiazem  | Insulin                     | 4                 | Rapid/moderate/possible          | 1                      | 2.5                 |
| Furosemide | Warfarin                    | 4                 | Delayed/moderate/possible        | 1                      | 2.5                 |
| Nifedipine | Metoprolol                  | 4                 | Rapid/moderate/possible          | 1                      | 2.5                 |
| Metoprolol | Paracetamol                 | 5                 | Delayed/minor/possible           | 1                      | 2.5                 |
| รวม        |                             |                   |                                  | 17                     | 42.5                |

ที่ 2 มีทั้งหมด 5 ราย คู่ที่พบมากที่สุดคือ metoprolol กับ hydralazine จำนวน 3 รายและ คู่ยา insulin กับ aspirin จำนวน 2 ราย เมื่อจำแนกการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาตามระยะเวลาที่เริ่มปรากฏผลทางคลินิก (onset) พบว่าคู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาที่เป็นระยะ rapid และ delayed ร้อยละ 40 และร้อยละ 60 ตามลำดับ เมื่อจำแนกการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาตามหลักฐานสนับสนุนการเกิดอันตรกิริยา (documentation) พบว่าในจำนวนคู่ยาที่เกิดอันตรกิริยา 10 คู่ นั้นมีหลักฐานสนับสนุนการเกิดอันตรกิริยาระดับ established, probable, suspected และ possible คิดเป็นร้อยละ 10, 20, 20 และ 50 ตามลำดับ

### วิจารณ์ผล

จากการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยเก็บข้อมูลเป็นเวลา 3 เดือน คือ เดือนมกราคม – มีนาคม พ.ศ. 2562 ในช่วงเวลาดังกล่าวกลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์ จังหวัดชุมพร จะเริ่มงานบริหารเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจึงต้องทำการศึกษาเพื่อหาข้อมูลพื้น

ฐานของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องที่บ้าน เพื่อใช้ในการวางแผนจัดทำโครงการต่อไป พบว่าผู้ป่วยจำนวน 40 รายเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 จำนวนผู้ป่วยมากกว่าครึ่งเป็นผู้ป่วยเพศชาย ส่วนใหญ่มีอายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไปและมีโรคเรื้อรังร่วมมากกว่า 1 โรคทำให้ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับยาเฉลี่ย 10 รายการเพื่อใช้รักษาโรคไตเรื้อรังและโรคเรื้อรังร่วมอื่น ๆ ซึ่งตรงกับผลการศึกษาคความชุกของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องที่ใช้ยาหลายขนานในจังหวัดนครนายก<sup>4</sup> เมื่อนำรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับมาวิเคราะห์พบผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งยาคู่ที่เกิดอันตรกิริยาจำนวน 17 ราย หรือมีความชุกร้อยละ 42.5 ซึ่งผู้วิจัยเห็นว่ามีมีความสำคัญเพราะผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องมีแนวโน้มเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาได้ง่ายเนื่องจากสภาวะโรคและตัวผู้ป่วยเอง<sup>9,25</sup> ซึ่งคล้ายคลึงกับรายงานผลการศึกษา 2 การศึกษาที่พบปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาที่สำคัญระดับต้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่พอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมคือ ได้รับคู่ยาที่เกิดอันตรกิริยา<sup>15-16</sup>

ในจำนวนคู่ยาที่พบอันตรกิริยาทั้งหมด 10 คู่ คู่ที่

พบการสั่งใช้ในผู้ป่วยสูงสุด คือ furosemide กับ enalapril อันดับสอง คือ metoprolol กับ hydralazine และอันดับสาม คือ insulin กับ aspirin ซึ่งผลของการเกิดอันตรายระหว่างยาอาจส่งผลกระทบต่อผลการรักษา เช่น ยา enalapril ไปยับยั้งฤทธิ์ยา furosemide โดยยับยั้งการสร้าง angiotensin II ยา hydralazine ไปเพิ่มระดับยา metoprolol ทำให้ออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตได้มากขึ้น โดยเพิ่มการไหลเวียนของเลือดในระบบทางเดินอาหาร และลดการชำระยาอันดับแรกที่ตับ และยา aspirin ไปเพิ่มฤทธิ์ของ insulin โดย aspirin สามารถเพิ่ม insulin ระดับฐานและเพิ่มการตอบสนองของ insulin ต่อระดับกลูโคส จากตัวอย่างทั้ง 3 อันตรกิริยาระหว่างยาแต่ละคู่อาจเกิดด้วยกลไกที่แตกต่างกันและอาจส่งผลกระทบต่อระดับนัยสำคัญทางคลินิกที่แตกต่างกันตามหลักฐานสนับสนุนการเกิดอันตราย<sup>27</sup>

พบคู่ยาที่มีอันตรายระดับนัยสำคัญทางคลินิก ระดับที่ 1 ที่มีการสั่งใช้ในผู้ป่วย 1 รายคือ คู่ยา warfarin กับ aspirin ผลของอันตรกิริยารุนแรงระดับ major และมีหลักฐานสนับสนุนการเกิดอันตรายระดับ established โดยยา aspirin สามารถยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดทำให้ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของยา warfarin เพิ่มขึ้นผู้ป่วยจึงเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกไม่หยุด ซึ่งจัดเป็นคู่ยาที่ควรหลีกเลี่ยงการสั่งใช้ แต่ในทางตรงกันข้ามพบว่าการสั่งใช้คู่ยาที่มีอันตรายระดับนัยสำคัญ ระดับที่ 5 ในผู้ป่วย 1 รายคือคู่ยา metoprolol กับ paracetamol ผลของอันตรกิริยารุนแรงระดับ minor และมีหลักฐานสนับสนุนการเกิดอันตรายระดับ possible หรือ unlikely โดยยา metoprolol สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนแปลงรูปยา paracetamol ทำให้ฤทธิ์ของ paracetamol เพิ่มขึ้น สามารถใช้ร่วมกันได้และไม่จำเป็นต้องให้การรักษาใด ๆ จากระดับนัยสำคัญทางคลินิกจากตัวอย่างจะช่วยให้เภสัชกรสามารถเลือกใช้สิ่งแทรกแซงต่าง ๆ ในการให้บริบาลเภสัชกรรมเพื่อจัดการคู่ยาที่มีแนวโน้มเกิดปัญหาในผู้ป่วยเฉพาะราย<sup>15</sup> โดยเฉพาะอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญระดับที่ 1 เภสัชกรจะต้องสามารถตรวจพบได้อย่างรวดเร็วเพื่อป้องกัน

และเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาได้<sup>27</sup>

จากผลการศึกษาอื่น ๆ ก่อนหน้านี้ที่เน้นบทบาทเภสัชกรในการเป็นผู้ค้นหา แก้ไขและป้องกัน DRP โดยเลือกใช้สิ่งแทรกแซงต่าง ๆ ในการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง<sup>2</sup> เช่น การให้คำปรึกษาด้านยา<sup>1,14</sup> การประสานงานระหว่างสหสาขาวิชาชีพเพื่อการจัดการ DRP<sup>15,16</sup> การศึกษาครั้งนี้จึงนับเป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างยาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องที่ทำในกลุ่มประชากรชาวไทย ผลการศึกษานำไปใช้พัฒนางานบริบาลเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องที่บ้าน โดยเภสัชกรจะต้องตระหนักและบรรจุนานการป้องกัน DRP ที่อาจเกิดจากอันตรกิริยาระหว่างยาที่เภสัชกรประเมินแล้วว่ามีความสำคัญทางคลินิกระดับ 1 หรืองานติดตามผลการรักษาด้วยคู่ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาที่มีความชุกในการสั่งใช้สูงในระยะยาวให้เด่นชัด จากผลการศึกษาสามารถอนุมานได้ว่าบทบาทของเภสัชกรคลินิกในการจัดการปัญหาอันตรกิริยาระหว่างยา คือเภสัชกรจะต้องสามารถตรวจสอบคู่ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาให้ได้อย่างรวดเร็วและสามารถแจ้งเตือนแพทย์ บุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วยเมื่อพบคู่ยาที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิก รวมถึงติดตามผลการรักษาด้วยคู่ยาที่มีการสั่งใช้มากในระยะยาว

ข้อจำกัดของการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้คือทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องทั้งหมดที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลในช่วงเวลาที่เก็บข้อมูลอาจมีจำนวนผู้ป่วยไม่มากนักและเก็บข้อมูลเป็นระยะเวลาเพียง 3 เดือน เนื่องจากเป็นช่วงเริ่มต้นโครงการจัดตั้งงานบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องที่บ้าน จึงทำให้มีผู้ป่วยที่สามารถคัดเข้าสู่การวิจัยจำนวนน้อยและผู้วิจัยต้องการตอบปัญหาการวิจัยในเวลารวดเร็วเพื่อการพัฒนาจึงต้องใช้เวลาในการเก็บข้อมูลระยะสั้น สิ่งที่ผู้วิจัยต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมคือ การศึกษาความชุกในการสั่งใช้คู่ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นและในระยะเวลา



นานขึ้น รวมถึงการศึกษาติดตามผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่อาจก่อให้เกิดอันตรายในระยะเวลา

### สรุปผลการวิจัย

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ต้องล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องที่บ้านส่วนใหญ่มีโรคเรื้อรังร่วมหลายโรคจึงต้องใช้ยาหลายขนานในการรักษา พบการสั่งใช้ยาที่อาจเกิดอันตรายระหว่างยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้หลายคู่ อันตรายระหว่างยาเป็น DRP ที่ต้องให้ความสำคัญและควรหลีกเลี่ยงการสั่งใช้ยาที่อาจเกิดผลร้ายแรงและมีนัยสำคัญ

### เอกสารอ้างอิง

1. วรณคล เข้มมงคล, ปิยวดี สุขอยู่ และณลินี เครือทิวา. ผลการให้คำปรึกษาด้านยาแก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องต่อความร่วมมือในการใช้ยาที่คลินิกบำบัดทดแทนไต โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี กรุงเทพมหานคร. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2557; 10(3):339-53.
2. ชาญวิทย์ วัฒนพันธุ์, ปณิธาน พิทักษ์, ธัญยพรรณ เมธาชัยวิวัฒน์. ประเมินผลการบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องโรงพยาบาลน่าน. เภสัชกรรมคลินิก 2560;23(1):21-7.
3. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. คู่มือบริหารกองทุนหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2562. พิมพ์ครั้งที่ 1. นนทบุรี: บริษัท สหมิตรพรินติ้ง แอนด์พับลิชชิ่ง จำกัด, 2561:113-20.
4. Makruasi S and Makruasi N. Prevalence and patterns of polypharmacy in peritoneal dialysis patients: an experience from a general hospital in Thailand. Journal of public health and development 2021;19(1):176-85.
5. The nephrology society of Thailand. Thailand renal replacement therapy year 2016-

ทางคลินิก เภสัชกรจะต้องเป็นผู้ตรวจสอบคุ้ยหาให้ได้รวดเร็วและให้การบริหารทางเภสัชกรรมที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถพยากรณ์ได้จากอันตรายระหว่างยา

### กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ รศ. นพ. สมชาติ ไตรรักษา และคณะกรรมการวิจัย โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์ที่ได้ให้คำปรึกษา ข้อเสนอแนะและแก้ไขปัญหาที่พบระหว่างการดำเนินงานจนงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี และการวิจัยในครั้งนี้ผู้วิจัยไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนใด ๆ

2019. Available at: <https://www.nephrothai.org/wp-content/uploads/2021/01/1.TRT-Annual-report-2016-2019.pdf> August 2020. Accessed August 15, 2020.
6. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2552. กรุงเทพฯ: สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย, 2552:1-46.
7. Fasipe OJ, Akhidene PE, Owhin SO, Ilukho FA, and Ibyemi-Fasipe OB. The comorbidity profile among chronic kidney disease patients in clinical practice: a prospective study. Int Arch Health Sci 2019;6(1):46-51.
8. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G. et al. Drug adherence in chronic kidney disease and dialysis. Nephrol Dial Transplant 2015;30:39-44.
9. Keller E, Reetze P, Schollmeyer. Drug therapy in patients undergoing peritoneal dialysis. Clinical pharmacokinetics considerations. Clin Pharmacokinet 1990;18(2):104-17.
10. Salgado TM, Correr CJ, Moles R, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Assessing the imple-

- mentability of clinical pharmacist interventions in patients with chronic kidney disease: and analysis of systematic reviews. *Ann Pharmacother* 2013;47(11):1498-506.
11. Raiisi FA, Stewart D, Fernandez-Llimos F, Salgado TM, Mohamed MF, Cunningham S. Clinical pharmacy practice in the care of chronic kidney disease patients: a systematic review. *Int J Clin Pharm* 2019;41:630-66.
  12. Graveley EA, Oseasohn CS. Multiple drug regimens: medication compliance among veterans 65 years and older. *Res Nurs Health* 1991;98:51-8.
  13. อภิรดี หย่างไพบุลย์, มยุรี ตั้งเกียรติกำจาย, สมฤทัย วัชรวิวัฒน์. การตอบรับของแพทย์ พยาบาลและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมต่อการให้บริการเภสัชกรรม. *Thai Pharm Health Sci J* 2009;4(2):217-26.
  14. พนาวัลย์ ศรีสุวรรณภพ, อินทิรา กาญจนพิบูลย์. ผลการให้คำแนะนำของเภสัชกรแก่แพทย์ พยาบาลและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเรื่องการช้ยาและติดตามผลของยาที่ให้. *วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล* 2556; 23(1):21-34.
  15. กานต์ธีรา ชัยเรียบ, ภัทรินทร์ กิตติบุญญาคุณ, วนรัตน์ อนุสรณ์เสียม. การพัฒนารูปแบบการบริหารเภสัชกรรมร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพในการดูแลผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมทั้งในโรงพยาบาลและการดูแลที่บ้าน. *Thai Journal of Pharmacy Practice* 2016;10(2):324-36.
  16. Areekul M. Pharmacist counseling in hemodialysis patients at Phramongkutklo and Rajvithi hospital. [master thesis] Bangkok: Chulalongkorn University; 1999.
  17. Santos-Díaz G, Pérez-Pico AM, Suárez-Santisteban MÁ, García-Bernalt V, Mayordomo R, Dorado P. Prevalence of potential drug-drug interaction risk among chronic kidney disease patients in a Spanish hospital. *Pharmaceutics* 2020;12(8):713.
  18. Marquito AB, Fernandes NM, Colugnati FA, de Paula RB. Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol* 2014;36(1):26-34.
  19. Adanne OE, Maxwell OA, Kosisochi CA. Evaluation of drug-drug interactions among chronic kidney disease patients of nephrology unit in the University of Nigeria Teaching Hospital, Ituku-Ozalla, Enugu State. *J Basic Clin Pharma* 2017;8:S049-53.
  20. Busari AA, Oreagba IA, Oshikoya KA, Kayode MO, Olayemi SO. High risk of drug-drug interactions among hospitalized patients with kidney diseases at a Nigerian Teaching Hospital: A call for action. *Niger Med J* 2019;60:317-25.
  21. Olumuyiwa JF, Akinwumi AA, Ademola OA, Oluwole BA, Ibiene EO. Prevalence and pattern of potential drug-drug interactions among chronic kidney disease patients in south-western Nigeria. *Niger Postgrad Med J*. 2017;24(2):88-92.
  22. Hegde S, Udaykumar P, Manjuprasad MS. Potential drug interactions in chronic kidney disease patients - A cross sectional study. *Recent Trends in Science and Technology* 2015;16(1):56-60.
  23. Rama M, Viswanathan G, Acharya LD, Attur RP, Reddy PN, Raghavan SV. Assessment of drug-drug interactions among renal failure patients of nephrology ward in a South Indian Tertiary Care Hospital. *Indian J Pharm Sci*

- 2012;74(1):63-8.
24. Al-Ramahi R, Raddad AR, Rashed AO, Bsharat A, Abu-Ghazaleh D, Yasin E, Shehab O. Evaluation of potential drug-drug interactions among Palestinian hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2016;17:96.
25. Shahraki TG, Yari F, Seirafian S, Badri S. Potential of drug interactions as a cause of adverse drug reactions in patients with kidney diseases. *J Res Pharm Pract* 2020;9(2):121-4.
26. Saleem A, Masood I, Khan TM. Clinical relevancy and determinants of potential drug-drug interactions in chronic kidney disease patients: results from a retrospective analysis. *Integr Pharm Res Pract* 2017;6:71-7.
27. Tatro DS. *Drug interaction facts 2015*. 1 ed. St. Louis, Missouri: Wolters Kluwer Health; 2015.
28. Pirmohamed M. *Drug-drug interactions and adverse drug reactions: Separating the wheat from the chaff*. Wien Klin Wochenschr 2010; 122:62-4.
29. ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ. Overlapping paradigms between drug interaction and adverse drug reactions ใน: บุชบา จินดาวิจักษณ์, สุวัฒนา จุฬาววัฒนทล, ธนรัตน์ สรวลเสนห์, ลักษณ์ สุวรรณน้อย, วิทยา วิจิตรเนาวรัตน์, พิชญ่า ดิลกพัฒน์มงคล และศยามล สุขขา, บรรณาธิการ. Review and update on drug interaction. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2554:1-7.