

**คู่มือการดำเนินการเฝ้าระวัง
การใช้ยาที่มีอันตรกิริยาต่อกัน
(Drug-Drug interaction)**



**กลุ่มงานเภสัชกรรม
โรงพยาบาลมหาชนะชัย จังหวัดยโสธร**

Drug-Drug interaction

อันตรกิริยาระหว่างยา(Drug-Drug interaction) เป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นเมื่อระดับยาหรือพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา หรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาตัวหนึ่งในร่างกายเปลี่ยนแปลงไปเมื่อได้รับยาตัวอื่นร่วมด้วย

ยาที่ได้รับผลกระทบจากอันตรกิริยาระหว่างยาเรียกว่า “object drug”

ยาที่เป็นสาเหตุของผลกระทบนั้นเรียกว่า “precipitant drug”

คำนิยามที่เกี่ยวข้อง

■ Onset :ระยะเวลาที่เริ่มปรากฏผลทางคลินิก

Rapid:ปฏิกิริยาเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง

Delayed:ปฏิกิริยาเกิดขึ้นใช้เวลานานเป็นหลายวันหรือหลายสัปดาห์

■ Severity :ระดับความรุนแรง

Major: ผลที่เกิดขึ้นก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตหรือเกิดความเสียหายอย่างถาวร

Moderate:ผลที่เกิดขึ้นทำให้ผู้ป่วยมีอาการเลวลง ต้องการการรักษาเพิ่มขึ้น อยู่ใน รพ. นานขึ้น

Minor:ผลที่เกิดขึ้นน้อย ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา

■ Documentation แบ่งเป็น 5 ระดับ ดังนี้

1. Established :มีข้อมูลการเกิด drug interaction จาก control study

2. Probable : เป็นไปได้สูง มีข้อมูลรายงาน แต่ยังไม่มีการพิสูจน์ทางคลินิก

3. Suspected :มีรายงานแต่ยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติม

4. Possible :limit data

5. Unlikely :doubtful ไม่มีข้อมูลยืนยันที่ดี

ซึ่ง Significant จัดแบ่งตาม severity และ documentation ดังนี้

- **Significant 1** มีระดับความรุนแรงเป็น major severity และมีหลักฐานระดับ suspect documentation
- **Significant 2** มีระดับความรุนแรงเป็น moderate severity และมีหลักฐานระดับ suspect documentation
- **Significant 3** มีระดับความรุนแรงเป็น minor severity/moderate severity และมีหลักฐานระดับ possible documentation
- **Significant 4** มีระดับความรุนแรงเป็น minor severity และมีหลักฐานระดับ suspect documentation
- **Significant 5** มีระดับความรุนแรงเป็น minor severity และมีหลักฐานระดับ possible document หรือมีความรุนแรงระดับใดก็ตามที่มีหลักฐานระดับ unlikely document

ตารางที่ 1 แสดง Significant Rating

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

(Drug Interaction Facts, 2009)

คู่ Drug –Drug interaction ที่สำคัญ

ยา 1	ยา 2	Significance	กลไกการเกิดและการแก้ไข	หมายเหตุ
Amikacin Sulphate	Furosemide	1	เกิดการเสริมฤทธิ์การเป็นพิษต่อหู เกิดการไม่ได้ยินในระดับต่าง ๆ ได้ และอาจเกิดการไม่ได้ยินอย่างถาวร	amikacin ไม่มีในบัญชียา
Cafergot- Ergotaminetartrate+Caffeine	Itraconazole cap.	1	ergot toxicity เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และ vasospastic ischemia	
Carbamazepine	Erythromycin	1	erythromycin ยับยั้ง carbamazepine hepatic metabolism เกิดการสะสมยาในร่างกาย เกิดความเป็นพิษจากยา carbamazepine	
Contraceptive Drug	Phenobarbital	1	มีผลทำให้ประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดลดลง - แนะนำให้ใช้วิธีคุมกำเนิดอื่นร่วมด้วย	
Contraceptive Drug	Griseofulvin	1	มีผลทำให้ประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดลดลง - แนะนำให้ใช้วิธีคุมกำเนิดอื่นร่วมด้วย	
Digoxin	Furosemide	1	เพิ่มการขับออกของโพแทสเซียมและแมกนีเซียมมีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ	

Digoxin	Verapamil	1	ระดับยา digoxin ใน serum เพิ่มขึ้น กดการทำงานของ cardiac conduction ได้	
Digoxin	Amiodarone (Cordarone)	1	amiodarone มีผลทำให้ระดับยา digoxin ในเลือดเพิ่มมากขึ้น จนเกิดอาการพิษจาก digoxin ได้	amiodarone ไม่มีในบัญชียา
Digoxin	HCTZ	1	เพิ่มระดับ K,Mg. ในเลือด	
Digoxin	Doxycycline	1	อนุพันธ์ของ tetracycline อาจเพิ่มการดูดซึมของ digoxin	
Digoxin	Erythromycin	1	erythromycin เพิ่มการดูดซึม Digoxin ทำให้ระดับยา digoxin ในเลือดเพิ่มขึ้น - สังเกตอาการพิษจาก digoxin - ลดขนาดยา digoxin	
Methotrexate	NSAIDs	1	เมื่อจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ต้องมีการตรวจภาวะเป็นพิษจาก Methotrexate เสมอ ได้แก่ leukopenia , thrombocytopenia, anemia , nephrotoxicity , mucosal ulcerations	

คู่ Drug –Drug interaction ที่สำคัญ

ยา 1	ยา 2	Significance	กลไกการเกิดและการแก้ไข	หมายเหตุ
Methotrexate	Penicillin G Sodium	1	penicillin ลดการขับออกของ methotrexate ให้ติดตามดูอาการพิษของ methotrexate 2 ครั้งต่อสัปดาห์ อย่างน้อยสัปดาห์แรก	
Simvastatin	Gemfibrozil	1	เกิดผลข้างเคียงจากยา simvastatin โดยเกิด skeletal muscle toxicity เกิด myopathy และ rhabdomyolysis ซึ่งเป็นสาเหตุก่อให้เกิด muscular necrosis ซึ่งถัดมาทำให้เกิด myoglobulinuria และ oliguric renal failure ในที่สุด แนวทางแก้ไข ห้ามใช้ร่วมกัน	
Simvastatin	Protease Inhibitor (Ritronavir,Lopinavir, Indinavir)	1	กลุ่ม PIs ยับยั้งการ metabolism ของยา atorvastatin,simvastatin ทำให้ระดับยา statin เพิ่มขึ้น - ไม่ควรใช้ยาร่วมกัน ให้เปลี่ยน ไปใช้ Rosuvastatin หรือยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ	

คู่มือ Drug –Drug interaction ที่สำคัญ

ยา 1	ยา 2	Significance	กลไกการเกิดและการแก้ไข	หมายเหตุ
Tramadol HCL	Fluoxetine	1	ทำให้เกิดภาวะ serotonin syndrome (agitation, hyperthermia, hypertension, mental status changes, myoclonus, sweating, tachycardia) แนวทางแก้ไข ห้ามใช้ร่วมกัน	
Warfarin	Clopidogrel	1	clopidogrel อาจจะไปเพิ่มฤทธิ์ anticoagulant ของ warfarin	
Warfarin	Aspirin	1	aspirin มีผลยับยั้ง platelet aggregation ผลของ warfarin เพิ่มขึ้น	
Warfarin	Phenobarbital	1	barbiturates ลดผลของ anticoagulants ในทางกลับกัน ถ้าหยุด barbiturates จะทำให้การออกฤทธิ์ของ anticoagulant มากเกินไปปกติ และทำให้เลือดออกได้	
Warfarin	Metronidazole	1	metronidazole ไปยับยั้ง hepatic metabolism ของ warfarin ผลของ warfarin อาจเพิ่มขึ้น เกิด bleeding ได้	
Warfarin	CO-trimoxazole	1	clotrimazole ไปยับยั้ง hepatic metabolism ของ warfarin ผลของ warfarin เพิ่มขึ้น อาจเกิด bleeding ได้	warfarin ไม่มีในบัญชียา

คู่ Drug –Drug interaction ที่สำคัญ

ยา 1	ยา 2	Significance	กลไกการเกิดและการแก้ไข	หมายเหตุ
Atenolol	NSAIDs	2	ยับยั้งการสร้าง PGs ทำให้ Beta-blocker ออกฤทธิ์ในการลด BP ได้น้อยลง - เลี่ยงการใช้ร่วมกัน - ปรับขนาด Beta-blocker	
Cafergot- Ergotamine tartrate+Caffeine	Ketoconazole	2	ทำให้เกิด ergot toxicity (ergotism) เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และ vasospastic ischemia	
Cafergot- Ergotamine tartrate+caffeine	Fluoxetine	2	ergot toxicity เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน แนวทางแก้ไข ห้ามใช้ร่วมกัน	
Carbamazepine	Isoniazid	2	เกิดความเป็นพิษ CBZ หรือพิษต่อตับของ INH - ปรับขนาด CBZ หากเกิดพิษ - หยุด INH เมื่อเกิด Hepatotoxicity (จาก Liver function test)	

คู่ Drug –Drug interaction ที่สำคัญ

ยา 1	ยา 2	Significance	กลไกการเกิดและการแก้ไข	หมายเหตุ
Ciprofloxacin	Calcium carbonate	2	calcium ทำให้การดูดซึม quinolone ลดลง - หลีกเลี่ยงการใช้ยาทั้งสองร่วมกัน	
Ciprofloxacin	ferrous sulfate	2	เกลือ sulfate อาจจะไปลดการดูดซึม Quinolone - หลีกเลี่ยงการใช้ยาทั้งสองร่วมกัน	
Doxycycline	Phenobarbital	2	เพิ่ม hepatic metabolism ของ Doxycycline ทำให้ระดับของ doxy cycline ลดลง - เพิ่มขนาดยา doxycycline	
Doxycycline	Carbamazepine	2	เพิ่ม hepatic metabolism ของ Doxycycline ทำให้ระดับของ doxy cycline ลดลง - เพิ่มขนาดยา doxycycline	
Doxycycline	Phenytoin	2	เพิ่ม hepatic metabolism ของ Doxycycline ทำให้ระดับของ doxy cycline ลดลง - เพิ่มขนาดยา doxycycline	

คู่มือ Drug –Drug interaction ที่สำคัญ

ยา 1	ยา 2	Significance	กลไกการเกิดและการแก้ไข	หมายเหตุ
Enalapril	Indomethacin	2	ยับยั้งการสร้าง PGs ทำให้ Enalapril ออกฤทธิ์ลด BP ได้น้อยลง - monitor BP - เปลี่ยนยาตัวใดตัวหนึ่ง	
Ethinylestradiol+levonorgestrel(ยาเม็ดคุมกำเนิด)	Rifampicin	2	มีผลทำให้ประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดลดลง - แนะนำให้ใช้วิธีคุมกำเนิดอื่นร่วมด้วย	
Ketoconazole	Alum-Milk	2	ketoconazole ต้องอาศัยภาวะความเป็นกรดในการดูดซึม ถ้าให้ร่วมกันจะลดประสิทธิภาพการดูดซึมและประสิทธิภาพการรักษา	
Ofloxacin	Calcium carbonate	2	calcium ทำให้การดูดซึม Quinolone ลดลง - หลีกเลี่ยงการใช้ยาทั้งสองร่วมกัน	
Ofloxacin	Ferrous sulfate	2	เกลือ sulfate อาจจะไปลดการดูดซึม Quinolone - หลีกเลี่ยงการใช้ยาทั้งสองร่วมกัน	

คู่มือ Drug –Drug interaction ที่สำคัญ

ยา 1	ยา 2	Significance	กลไกการเกิดและการแก้ไข	หมายเหตุ
Propranolol	NSAIDs	2	ยับยั้งการสร้าง PGs ทำให้ Beta-blocker ออกฤทธิ์ในการลด BP ได้น้อยลง - เลี่ยงการใช้ร่วมกัน - ปรับขนาด Beta-blocker	NSAIDs
Rifampicin	Nevirapine	2	ทำให้ระดับ nevirapine ลดลง ร้อยละ 28-58 และเพิ่มความเป็นพิษต่อดับ ให้เปลี่ยนเป็น efavirenz แทน	
Rifampicin	Ritonavir/Indinavir, Lopinavir	2	ทำให้ระดับ ritonavir , indinavir, lopinavir ลดลงร้อยละ 82,87,75 ตามลำดับ - ในกรณีต้องใช้ rifampicin ร่วมกับ RTV/IDV, LPV/RTV ให้ทำการรักษา วัณโรคให้หายก่อน	

Fatal Drug Interaction

Fatal Drug Interaction หมายถึง คู่ยาที่เกิดปฏิกิริยาต่อกันอย่างมีนัยสำคัญ (Significance 1,2) คือ เกิดผลรุนแรงจนเสี่ยงต่อการเสียชีวิตหรือเป็นอันตรายถาวรดังนั้นจึงต้องระมัดระวังและหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน เพราะอาจมีผลร้ายแรงถึงชีวิตผู้ป่วยได้ หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ต้องมีการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

คู่ยาที่อาจเกิดปัญหา Fatal drug interaction

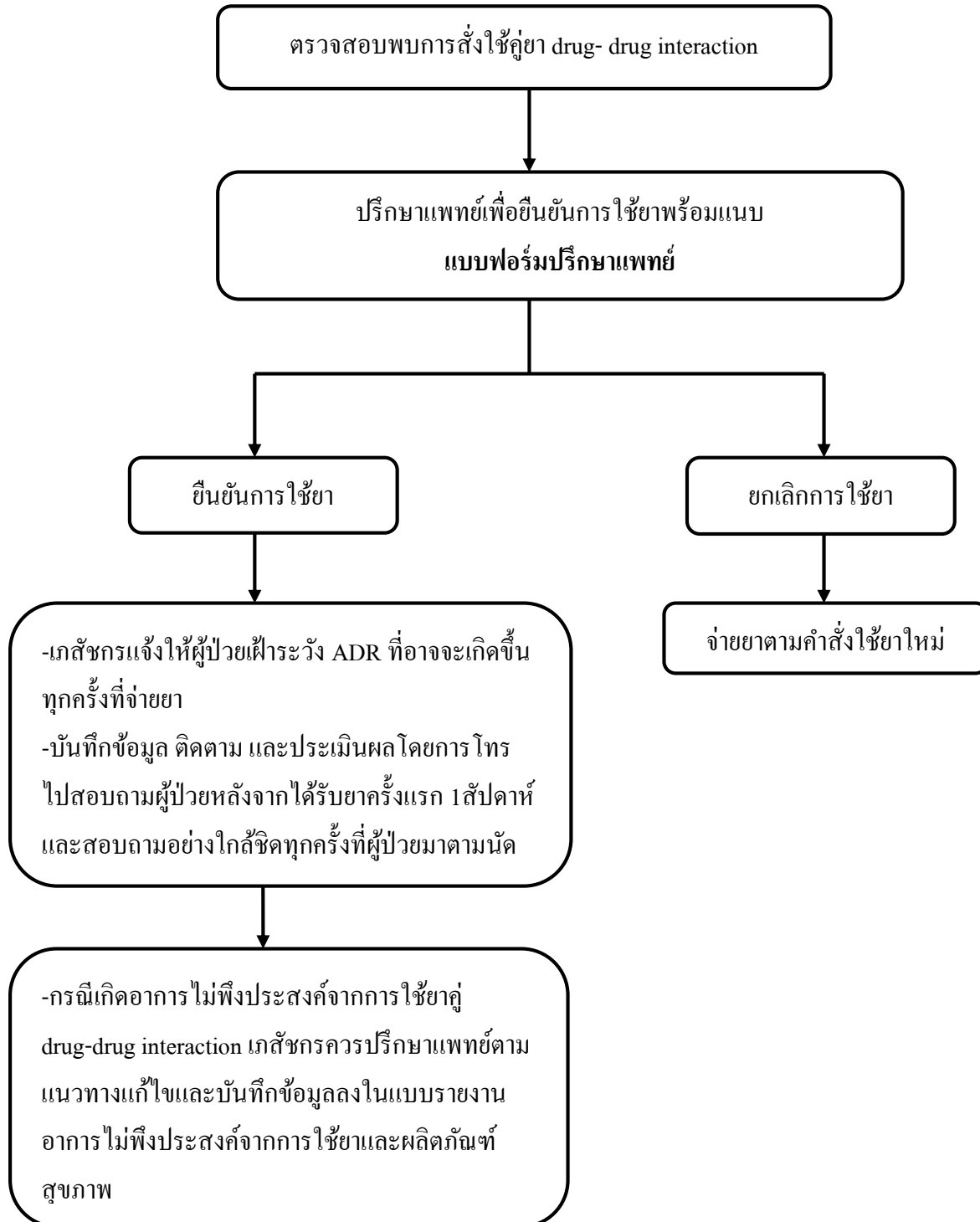
Drug 1	Drug 2	Effect	Management
Simvastatin	ยากุ่ม Protease Inhibitor (PIs; Ritonavir,Nelfinavir,Indinavir, Lopinavir)	ยากุ่ม Protease Inhibitor ยับยั้งการ metabolism ของยา Simvastatin (CYP3A4) ทำให้ระดับยา Simvastatin เพิ่มขึ้น	ไม่ควรใช้ร่วมกัน ให้เปลี่ยนเป็นยาลดไขมันตัวอื่น เช่น Rosuvastatin หรือใช้ยาลดไขมันกลุ่มอื่น
Methotrexate	NSAIDs	NSAIDs อาจทำให้ renal clearance ลดลง	เมื่อจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ต้องมีการตรวจภาวะเป็นพิษจาก Methotrexate เสมอ เช่น Leukopenia,Thrombocytopenia,anemia,nephrotoxicity mucosal ulcerations
Rifampicin	Nevirapine(NVP)	Rifampicinทำให้ระดับ NVP ลดลง ร้อยละ 20-58 และเพิ่มความเป็นพิษต่อดับ	ไม่ควรใช้ร่วมกัน ในกรณีใช้ NVP ให้เปลี่ยนเป็น Efavirenz(EFV) แทน
Rifampicin	Nelfinavir(NFV),Ritonavir(RTV)/IDV,Lopinavir(LPV)/RTV	Rifampicin ทำให้ระดับ NFV,RTV,IDV,LPV/RTV ลดลง ร้อยละ 82,87,75 ตามลำดับ	ในกรณีต้องใช้ Rifampicin ร่วมกับ NFV,RTV,IDV,LPV/RTV ให้ทำการรักษาวัน โรคให้หายก่อน
Thioridazine	Fluoxetine	Fluoxetine ยับยั้งmetabolism ของ Thioridazine	ห้ามใช้ร่วมกัน เพราะจะทำให้เกิด prolongation of the

			QT interval และเพิ่มความ เสี่ยงในการเสียชีวิตจากการ เกิด torsade de pointes-type arrhythmias
--	--	--	---

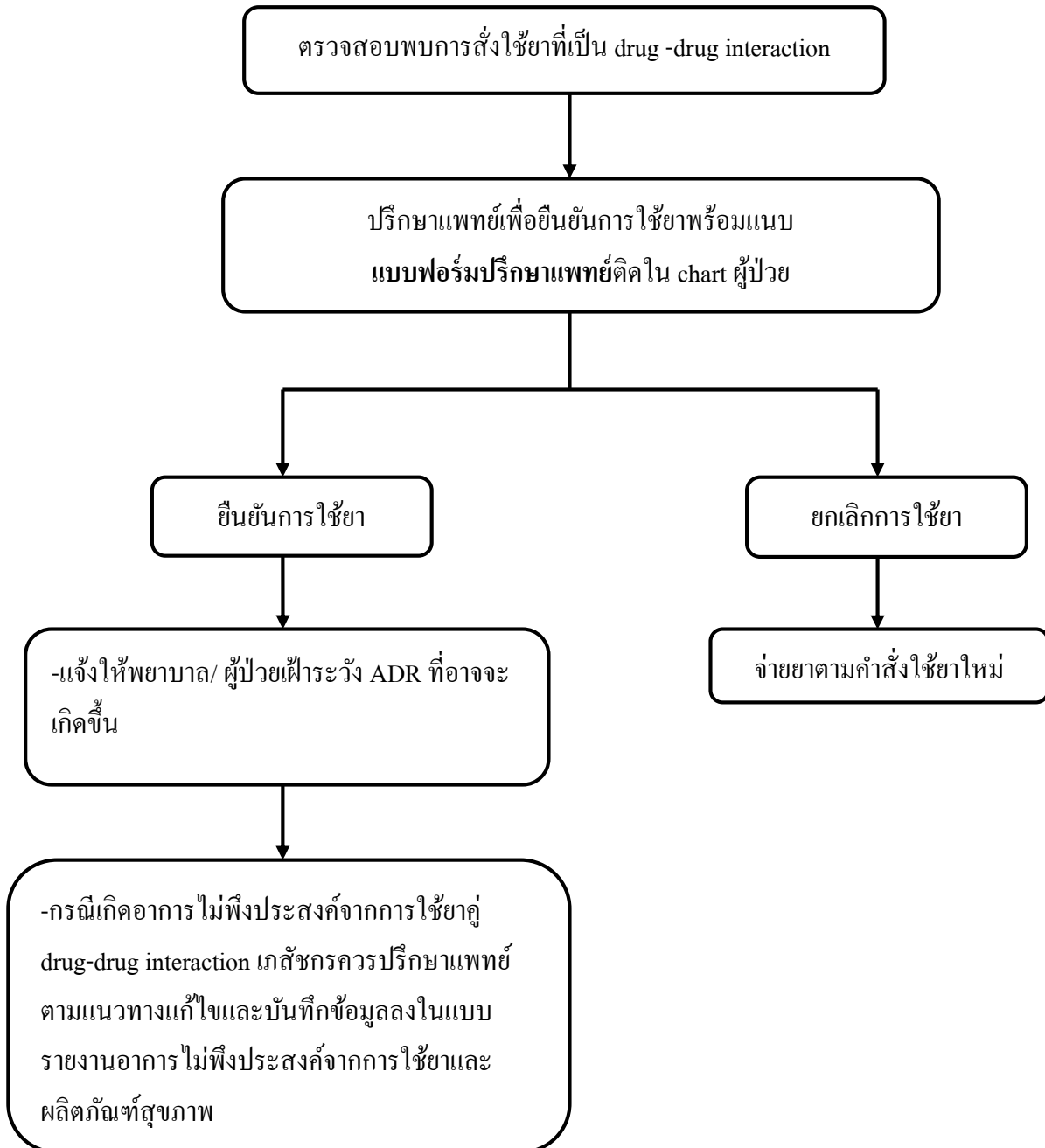
Drug 1	Drug 2	Effect	Management
Lithium	Indomethacin,Diclofenac, Ibuprofen	NSAID จะรบกวนการสร้าง prostaglandin ที่ไต ทำให้ลดการขับ ออกของ Lithium ทำให้ระดับยา Lithium ในเลือดสูงขึ้นจนอาจเกิด Toxic ได้	ไม่ควรใช้ร่วมกัน
Lithium	Hydrochlorothiazide	ยาขับปัสสาวะกลุ่ม Thiazide จะลด การขับออกทางไตของ Lithium ทำให้ระดับยา Lithium สูงขึ้น อาจ เสี่ยงต่อการเกิด lithium toxicity	ไม่ควรใช้ร่วมกัน
Lithium	Enalapril	กลไกไม่ชัดเจน แต่น่าจะเกิดจาก ภาวะ dehydrate ทำให้เพิ่มระดับ Lithium ในกระแสเลือด อาจเสี่ยง ต่อการเกิด lithium toxicity	ไม่ควรใช้ร่วมกัน

แนวทางการเฝ้าระวังการใช้ยา Drug- Drug interaction

1.กรณีผู้ป่วยนอก



2.กรณีผู้ป่วยใน



แบบปรึกษาแพทย์กรณีมีการสั่งใช้ Fatal Drug Interaction
เรียนแพทย์ ทราบ เนื่องจากยาที่ท่านสั่งจ่าย มีคู่ยาที่เป็น ♦Fatal Drug Interaction ♦

<p><u>Interaction Drugs (Evidence อยู่ด้านหลัง)</u></p> <p><input type="checkbox"/> Simvastatin กับ Protease Inhibitors; Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir, Lopinavir</p> <p><input type="checkbox"/> Methotrexate กับ NSAIDs</p> <p><input type="checkbox"/> Rifampicin กับ Nevirapine(NVP)</p> <p><input type="checkbox"/> Rifampicin กับ Nelfinavir(NFV), Ritonavir(RTV)/IDV, Lopinavir(LPV)/RTV</p> <p><input type="checkbox"/> Thioridazine กับ Fluoxetine</p> <p><input type="checkbox"/> Lithium กับ Indomethacin, Diclofenac, Ibuprofen</p> <p><input type="checkbox"/> Lithium กับ Hydrochlorothiazide</p> <p><input type="checkbox"/> Lithium กับ Enalapril</p>	<p><u>Doctor's Management</u></p> <p><input type="checkbox"/> งดยา</p> <p><input type="checkbox"/> เปลี่ยนยา.....</p> <p><input type="checkbox"/> ปรับลดขนาดยา</p> <p><input type="checkbox"/> ยืนยันการใช้ยาตามเดิม</p> <p style="padding-left: 40px;">เหตุผล (โปรดระบุ).....</p> <p>.....</p> <p>ลายเซ็นแพทย์</p> <p style="text-align: center;"><u>กรุณาเลือกข้อใดข้อหนึ่งเพื่อประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย</u></p>
---	---



Evidence

<p>1. Simvastatin กับ Protease Inhibitors; Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir, Lopinavir</p> <p>ยากกลุ่ม Protease Inhibitor ยับยั้งการ metabolism ของยา Simvastatin (CYP3A4) ทำให้ระดับยา Simvastatin เพิ่มขึ้น</p> <p>⚠️ไม่ควรใช้ร่วมกันให้เปลี่ยนเป็นยาลดไขมันตัวอื่นเช่น Rosuvastatin หรือใช้ยาลดไขมันกลุ่มอื่น</p> <p>2. Methotrexate กับ NSAIDs</p> <p>NSAIDs อาจทำให้ renal clearance ลดลง</p> <p>⚠️เมื่อจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ต้องมีการตรวจภาวะเป็นพิษจาก Methotrexate เสมอ เช่น Leukopenia, Thrombocytopenia, anemia, nephrotoxicity mucosal ulcerations</p> <p>3. Rifampicin กับ Nevirapine(NVP)</p> <p>Rifampicinทำให้ระดับ NVP ลดลง ร้อยละ 20-58 และเพิ่มความเป็นพิษต่อตับ</p> <p>⚠️ไม่ควรใช้ร่วมกัน ในกรณีใช้ NVP ให้เปลี่ยนเป็น Efavirenz(EFV) แทน</p>	<p>4. Rifampicin กับ Nelfinavir(NFV), Ritonavir(RTV)/IDV, Lopinavir(LPV)/RTV</p> <p>Rifampicinทำให้ระดับ NFV, RTV/IDV, LPV/RTV ลดลง ร้อยละ 82, 87, 75 ตามลำดับ</p> <p>⚠️ในกรณีต้องใช้ Rifampicin ร่วมกับNFV, RTV/IDV, LPV/RTV ให้ทำการรักษาวินโรคให้หายก่อน</p> <p>5. Thioridazine กับ Fluoxetine</p> <p>Fluoxetine ยับยั้ง metabolism ของ thioridazine</p> <p>⚠️ห้ามใช้ร่วมกัน เพราะจะทำให้เกิด prolongation of the QT interval และเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากการเกิด torsade de pointes-type arrhythmias</p>
---	---

แบบเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการจ่ายยาที่มีอันตรกิริยาต่อกัน

ชื่อยาที่เกิดอันตรกิริยาต่อกัน	อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น ควรหยุดยาและมาพบแพทย์ทันที
Simvastatin กับ Protease Inhibitors; Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir,Lopinavir	ปวดเมื่อยหรือปวดตึงกล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย ปวดท้อง อาเจียน
Methotrexate กับ NSAIDs	ผื่นแดง/ตุ่มน้ำที่ผิวหนัง ไอ มีไข้ เจ็บหน้าอก ริมฝีปากหรือนิ้วมือมีสีคล้ำ ตาหรือผิวหนังเปลี่ยนเป็นสีเหลือง ปัสสาวะมีสีเข้มหรืออุจจาระมีสีซีด คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง เบื่ออาหาร ปวดท้อง เจ็บปากและลำคอ มีเลือดออกผิดปกติ แผลฟกช้ำ อ่อนแรง ผม่วง ปวดศีรษะ มึนงง
Rifampicin กับ Nevirapine(NVP)	ติดตามการตอบสนองต่อยาด้าน เอช ไอ วี
Rifampicin กับ Nelfinavir(NFV), Ritonavir(RTV)/IDV,Lopinavir(LPV)/RTV	ติดตามการตอบสนองต่อยาด้าน เอช ไอ วี
Thioridazine กับ Fluoxetine	ความดันต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง น้ำลายไหล ลิ้นคับปาก มือสั่นขณะพัก วิงเวียนศีรษะ ผิวไวต่อแสงแดด ท้องผูก เหงื่อออกน้อย ง่วงนอน ปากแห้ง

